



(51) МПК
A61L 12/00 (2006.01)
A61L 12/08 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61L 12/00 (2018.08); *A61L 12/08* (2018.08); *G02B 1/04* (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2018103054, 26.01.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.07.2011

Дата регистрации:
 17.12.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 30.07.2010 US 61/369,102;
 02.03.2011 US 61/448,478

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
 из которой данная заявка выделена:
 2016107199 30.07.2010

(45) Опубликовано: 17.12.2018 Бюл. № 35

Адрес для переписки:
 105082, Москва, пер. Спартаковский, 2, стр. 1,
 секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(72) Автор(ы):

ЦЮ Юнсин (US),
 САМБЮЭЛ Ньютон Т. (US),
 ПРУИТТ Джон Даллас (US),
 КОЛЛУРУ Чандана (US),
 МЕДИНА Артуро Н. (US),
 ВИНТЕРТОН Лин Кук (US),
 ВУ Дацин (US),
 ЦЯНЬ Синьмин (US),
 НЕЛСОН Джаред (US)

(73) Патентообладатель(и):
 НОВАРТИС АГ (CH)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: WO 9935520 A1, 15.07.1999. WO
 2009032132 A1, 12.03.2009. US 20080226922
 A1, 18.09.2008.

(54) СИЛИКОНОВЫЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ ЛИНЗЫ СО СШИТЫМ ГИДРОФИЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к легким в использовании силиконовым гидрогелевым контактными линзам, а именно к упаковочному раствору для контактных линз, который представляет собой водный раствор, содержащий по меньшей мере один буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH, равного от 6,0 до 8,5 и от 0,01 % до 2 мас.% растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала; где растворимый в воде и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал содержит (i) от 20% до 95 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализованного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина, (ii) от 5% до 80 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность

агента, содержащего по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию, и (iii) положительно заряженные азетидиниевые группы, которые являются частями первых полимерных цепей или боковых или концевых групп, ковалентно связанных с первыми полимерными цепями, где гидрофильные фрагменты или вторые полимерные цепи ковалентно связаны с первыми полимерными цепями с помощью одной или большего количества ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой функционализованного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и одной аминогруппой, карбоксигруппой или тиогруппой увеличивающего гидрофильность агента.

Изобретение обеспечивает получение офтальмологически безопасного упаковочного раствора, причем упаковочный раствор обладает тоничностью, составляющей от 200 до 450

миллиосмол (мОсм), и вязкостью, равной от 1 сП до примерно 20 сП, при 25°C. 39 з.п. ф-лы, 10 табл., 24 пр.

R U 2 6 7 5 1 0 9 C 1

R U 2 6 7 5 1 0 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61L 12/00 (2006.01)
A61L 12/08 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61L 12/00 (2018.08); A61L 12/08 (2018.08); G02B 1/04 (2018.08)(21)(22) Application: **2018103054, 26.01.2018**(24) Effective date for property rights:
29.07.2011Registration date:
17.12.2018

Priority:

(30) Convention priority:
30.07.2010 US 61/369,102;
02.03.2011 US 61/448,478Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:
2016107199 30.07.2010(45) Date of publication: **17.12.2018 Bull. № 35**Mail address:
105082, Moskva, per. Spartakovskij, 2, str. 1,
sektiya 1, etazh 3, EVROMARKPAT

(72) Inventor(s):

TSYU Yunsin (US),
SAMYUEL Nyuton T. (US),
PRUITT Dzhon Dallas (US),
KOLLURU Chandana (US),
MEDINA Arturo N. (US),
VINTERTON Lin Kuk (US),
VU Datsin (US),
TSYAN Sinmin (US),
NELSON Dzhared (US)

(73) Proprietor(s):

Novartis AG (CH)(54) **SILICONE HYDROPHILOUS LENS WITH CROSS-LINKED HYDROPHILIC COATING**

(57) Abstract:

FIELD: satisfaction of human vital requirements.

SUBSTANCE: invention relates to easy-to-use silicone hydrogel contact lenses, namely, a packaging solution for contact lenses, which is an aqueous solution containing at least one buffering agent in an amount sufficient to maintain a pH value equal to from 6.0 to 8.5 and from 0.01 % to 2 wt.% soluble in water and thermally crosslinking hydrophilic polymer material; where water-soluble and thermally crosslinking hydrophilic polymeric material contains (i) from 20 % to 95 % by weight of the first polymer chains formed from polyamine or polyamidoamine functionalized with epichlorohydrin, (ii) from 5 % to 80 % by weight of hydrophilic moieties or second polymer chains formed from at least one hydrophilicity-enhancing agent, containing at least one reactive functional group selected from the group consisting of an amino group,

a carboxy group, a thiogroup, and a combination thereof, and (iii) positively charged azetidine groups, which are parts of the first polymer chains or side or end groups covalently linked to the first polymer chains, where the hydrophilic fragments or the second polymer chains are covalently linked to the first polymer chains with one or more covalent bonds, each of which is formed between one azetidine group of a functionalized by epichlorohydrin polyamine or polyamidoamine and one amino group, a carboxy group or a thiogroup of an agent that increases the hydrophilicity.

EFFECT: invention provides an ophthalmologically safe packaging solution, with the packaging solution having a tonicity of 200 to 450 mOsm and a viscosity of 1 cP to about 20 cP at 25 °C.

40 cl, 10 tbl, 24 ex

Настоящее изобретение в целом относится к экономичному и требующему меньших затрат времени способу нанесения сшитого гидрофильного покрытия на силиконовую гидрогелевую контактную линзу для улучшения ее гидрофильности и гладкости поверхности. Кроме того, настоящее изобретение относится к офтальмологической линзе-продукту.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Мягкие силиконовые гидрогелевые контактные линзы становятся все более и более популярными, поскольку они обладают высокой проницаемостью для кислорода и обеспечивают комфорт. Однако силиконовый гидрогелевый материал обладает поверхностью или по меньшей мере некоторыми участками своей поверхности, которые являются гидрофобными (несмачиваемыми) способными адсорбировать липиды или белки из окружения глаза и может прилипнуть к глазу. Таким образом, для силиконовой гидрогелевой контактной линзы обычно необходима модификация поверхности.

Известной методикой модификации гидрофильности относительно гидрофобного материала контактной линзы является использование плазменной обработки, например, эта методика используется при изготовлении имеющихся в продаже линз, таких как Focus NIGHT & DAY™ и O2OPTIX™ (CIBA VISION) и PUREVISION™ (Bausch & Lomb). Преимуществами плазменного покрытия, такого как, например, которое может находиться на линзах Focus NIGHT & DAY™, является его долговечность, относительно высокая гидрофильность/смачиваемость и низкая восприимчивость к осаждению и адсорбции липидов и белков. Однако плазменная обработка силиконовых гидрогелевых контактных линз может не быть экономичной, поскольку предварительно сформированные контактные линзы обычно необходимо сушить до плазменной обработки и вследствие относительно больших капиталовложений, связанных с оборудованием для плазменной обработки.

Другой методикой модификации гидрофильности поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы является включение смачивающих агентов (гидрофильных полимеров) в композицию для линзы, предназначенную для изготовления силиконовой гидрогелевой контактной линзы, как это предложено в патентах U.S. №№ 6367929, 6822016, 7052131 и 7249848. В этом способе могут не требоваться дополнительные последующие обработки для модификации гидрофильности поверхности линзы после литьевого формования силиконовых гидрогелевых контактных линз. Однако смачивающие агенты могут не быть совместимыми с силиконовыми компонентами композиции для линзы и несовместимость может привести к мутности полученной линзы. Кроме того, поверхность, подвергнутая такой обработке, может быть восприимчива к осаждению и адсорбции липидов. Кроме того, такая обработка поверхности может не создать долговечную поверхность, длительно противостоящую износу.

Другой методикой модификации гидрофильности относительно гидрофобного материала контактной линзы является методика послойного (ПСЛ) осаждения полиионного материала (см., например, патенты U.S. №№ US 6451871, US 6717929, US 6793973, US 6884457, US 6896926, US 6926965, US 6940580 и US 7297725 и публикации заявок на патенты U.S. №№ US 2007/0229758A1, US 2008/0174035A1 и US 2008/0152800A1). Хотя методика послойного нанесения покрытия ("ПСЛ-покрытие") осаждением может привести к экономичному способу обеспечения смачиваемости силиконового гидрогелевого материала, ПСЛ покрытия могут не быть столь долговечными, как плазменные покрытия, и могут обладать относительно высокими плотностями

поверхностных зарядов; что может мешать действию очищающих и дезинфицирующих растворов на контактную линзу. Для улучшения долговечности в находящихся в совместной собственности и на рассмотрении публикациях заявок на патенты US №№ 2008/0226922 A1 и 2009/0186229 A1 (которые во всей своей полноте включены в
5 настоящее изобретение в качестве ссылки) предложена сшивка ПСЛ покрытий на контактных линзах. Однако сшитые ПСЛ покрытия могут обладать гидрофильностью и/или смачиваемостью, худшей, чем исходные ПСЛ покрытия (до сшивки) и все же обладать относительно высокими плотностями поверхностных зарядов.

Еще одной методикой модификации гидрофильности относительно гидрофобного материала контактной линзы является присоединение гидрофильных полимеров к
10 контактным линзам по разным механизмам (см., например, патенты US №№ 6099122, 6436481, 6440571, 6447920, 6465056, 6521352, 6586038, 6623747, 6730366, 6734321, 6835410, 6878399, 6923978, 6440571 и 6500481, публикации заявок на патенты US №№ 2009/0145086 A1, 2009/0145091A1, 2008/0142038A1 и 2007/0122540A1, которые все во всей своей полноте
15 включены в настоящее изобретение в качестве ссылки). Хотя эти методики можно использовать для обеспечения смачиваемости силиконового гидрогелевого материала, они могут не быть экономичными и/или для получения гидрофильного покрытия требующими меньших затрат времени для использования в массовом производстве, поскольку обычно требуют относительно длительного времени и/или включают
20 трудоемкие многочисленные стадии.

Поэтому необходим способ изготовления силиконовых гидрогелевых контактных линз со смачивающимся и долговечным покрытием (поверхностью) экономичным и требующим меньших затрат времени способом.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Одним объектом настоящего изобретения является способ изготовления силиконовых гидрогелевых контактных линз, на каждой из которых находится сшитое гидрофильное
25 покрытие, способ, предлагаемый в настоящем изобретении, включает стадии: (а) изготовление силиконовой гидрогелевой контактной линзы и растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, где контактная
30 линза содержит аминогруппы и/или карбоксигруппы на поверхности контактной линзы и/или вблизи от нее, где гидрофильный полимерный материал содержит (i) от примерно 20% до примерно 95 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидамина, (ii) от
35 примерно 5% до примерно 80 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность агента, содержащего по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию, где гидрофильные фрагменты или вторые полимерные цепи ковалентно связаны с первыми полимерными цепями с помощью одной или большего
40 количества ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидамина и одной аминогруппой, карбоксигруппой или тиогруппой увеличивающего гидрофильность агента, и (iii) азетидиниевые группы, которые являются частями первых полимерных цепей или боковых или концевых групп, ковалентно
45 связанных с первыми полимерными цепями; и (b) нагревание контактной линзы в водном растворе в присутствии гидрофильного полимерного материала и при температуре от примерно 40°C до примерно 140°C в течение периода времени, достаточного для ковалентного связывания гидрофильного полимерного материала

с поверхностью контактной линзы с помощью вторых ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой гидрофильного полимерного материала и одной из аминогрупп и/или карбоксигрупп, находящихся на поверхности контактной линзы и/или вблизи от нее, и таким образом образование гидрофильного

5 покрытия на контактной линзе.

Другим объектом настоящего изобретения является силиконовая гидрогелевая контактная линза, изготовленная способом, предлагаемым в настоящем изобретении, где силиконовая гидрогелевая контактная линза обладает проницаемостью для кислорода, равной не менее примерно 40 барреров, смачиваемостью поверхности,

10 характеризующейся краевым углом смачивания водой, равным примерно 100° или менее, и хорошей долговечностью покрытия, которая успешно проходит испытание на протирание пальцами.

Другим объектом настоящего изобретения является офтальмологический продукт, который включает стерилизованную и герметизированную упаковку для линзы, где

15 упаковка для линзы включает: обработанный в автоклаве упаковочный раствор для линзы и погруженную в него легко используемую силиконовую гидрогелевую контактную линзу, где легко используемая силиконовая гидрогелевая контактная линза содержит шитое гидрофильное покрытие, полученное обработкой в автоклаве исходной силиконовой гидрогелевой контактной линзы, содержащей аминогруппы и/

20 или карбоксигруппы на и/или вблизи от поверхности исходной силиконовой гидрогелевой контактной линзы, в предварительно обработанном в автоклаве упаковочном растворе, содержащем растворимый в воде и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал, где гидрофильный полимерный материал содержит (i) от примерно 20% до примерно 95 мас.% первых полимерных цепей,

25 образованных из функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина, (ii) от примерно 5% до примерно 80 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность агента, содержащего по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу, выбранную из группы, включающей

30 аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию, где гидрофильные фрагменты или вторые полимерные цепи ковалентно связаны с первыми полимерными цепями с помощью одной или большего количества ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и одной аминогруппой,

35 карбоксигруппой или тиогруппой увеличивающего гидрофильность агента, и (iii) азетидиниевые группы, которые являются частями первых полимерных цепей или боковых или концевых групп, ковалентно связанных с первыми полимерными цепями, где гидрофильный полимерный материал ковалентно связан с силиконовой гидрогелевой контактной линзой с помощью вторых ковалентных связей, каждая из которых

40 образована между одной аминогруппой или карбоксигруппой, находящейся на и/или вблизи от поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы, и одной азетидиниевой группой гидрофильного полимерного материала, где обработанный в автоклаве упаковочный раствор содержит по меньшей мере один буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH, равного от примерно 6,0 до

45 примерно 8,5, и продукт гидролиза гидрофильного полимерного материала и обладает тоничностью, составляющей от примерно 200 до примерно 450 миллиосмол (мОсм), и вязкостью, равной от примерно 1 сП до примерно 20 сП.

Еще одним объектом настоящего изобретения является растворимый в воде и

термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал, который включает:
(а) от примерно 20% до примерно 95 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализованного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина; (b)
от примерно 5% до примерно 80 мас.% вторых полимерных цепей, образованных по
5 меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность полимерного агента,
содержащего по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу,
выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их
комбинацию, где вторые полимерные цепи ковалентно связаны с первыми полимерными
цепями с помощью одной или большего количества ковалентных связей, каждая из
10 которых образована между одной азетидиниевой группой функционализованного
эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и одной аминогруппой,
карбоксигруппой или тиогруппой увеличивающего гидрофильность полимерного
агента; и (с) азетидиниевые группы, которые являются частями первых полимерных
цепей или боковых или концевых групп, ковалентно связанных с первыми полимерными
15 цепями.

Эти и другие объекты настоящего изобретения станут понятными из приведенного
ниже описания предпочтительных вариантов осуществления. Подробное описание
является просто иллюстрацией настоящего изобретения и не ограничивает объем
настоящего изобретения, который определяется прилагаемой формулой изобретения
20 и ее эквивалентами. Как должно быть очевидно специалисту в данной области техники,
без отклонения от сущности и объема новых концепций описания могут быть проведены
многочисленные изменения и модификации настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ниже подробно описаны варианты осуществления настоящего изобретения. Для
25 специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что без отклонения от
объема и сущности настоящего изобретения в него могут быть внесены различные
изменения и модификации. Например, особенности, проиллюстрированные или
описанные в качестве части одного варианта осуществления, можно использовать в
другом варианте осуществления и получить еще один вариант осуществления. Таким
30 образом, подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие изменения
и модификации, входящие в объем прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов.
Другие объекты, особенности и аспекты настоящего изобретения раскрыты в
приведенном ниже подробном описании или очевидно следуют из него. Специалист с
общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что представленное
35 обсуждение является описанием только типичных вариантов осуществления и не
налагает ограничений на более широкие объекты настоящего изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в
настоящем изобретении, обладают теми же значениями, которые обычно известны
специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее
40 изобретение. Обычно номенклатура, используемая в настоящем изобретении, и
лабораторные процедуры хорошо известны и обычно используются в данной области
техники. Для этих процедур используются обычные методики, такие как описанные в
данной области техники и в различной общей литературе. Если термин используется в
единственном числе, то авторы настоящего изобретения также предполагают и
45 множественное число этого термина. Номенклатура, используемая в настоящем
изобретении, и лабораторные процедуры, описанные ниже, хорошо известны и обычно
используются в данной области техники.

"Силиконовая гидрогелевая контактная линза" означает контактную линзу,

включающую силиконовый гидрогелевый материал. "Силиконовый гидрогель" означает полимерный материал, который может поглощать не менее 10 мас.% воды, когда он полностью гидратирован, и который получают сополимеризацией полимеризующейся композиции, содержащей по меньшей мере один кремнийсодержащий виниловый мономер или по меньшей мере один кремнийсодержащий виниловый макромер или по меньшей мере один кремнийсодержащий преполимер, содержащий этиленовоненасыщенные группы.

"Виниловый мономер" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое содержит одну единственную этиленовоненасыщенную группу и может быть полимеризован актинично или термически.

Термин "олефиновоненасыщенная группа" или "этиленовоненасыщенная группа" используется в настоящем изобретении в широком смысле и включает любые группы, содержащие по меньшей мере одну группу >C=C<. Типичные этиленовоненасыщенные

группы включают без наложения ограничений (мет)акрилоил (т. е. $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ \parallel \quad | \\ -\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$ и/

или $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$), аллил, винил ($\begin{array}{c} | \\ -\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$), стиролил или другие содержащие C=C группы.

Термин "(мет)акриламид" означает метакриламид и/или акриламид.

Термин "(мет)акрилат" означает метакрилат и/или акрилат.

"Гидрофильный виниловый мономер" при использовании в настоящем изобретении означает виниловый мономер, который в виде гомополимера обычно образует полимер, который растворим в воде или может поглощать не менее 10 мас.% воды, когда он полностью гидратирован.

"Гидрофобный виниловый мономер" при использовании в настоящем изобретении означает виниловый мономер, который в виде гомополимера обычно образует полимер, который нерастворим в воде и может поглощать менее 10 мас.% воды.

"Макромер" или "преполимер" означает обладающее средней и большой молекулярной массой соединение или полимер, который содержит две или большее количество этиленовоненасыщенных групп. Средняя и большая молекулярная масса обычно означает среднюю молекулярную массу, превышающую 700 Да.

"Сшиватель" означает соединение, содержащее не менее двух этиленовоненасыщенных групп. "Сшивающий реагент" означает сшиватель, обладающий молекулярной массой, равной примерно 700 Да или менее.

"Полимер" означает материал, образовавшийся путем полимеризации одного или большего количества мономеров или макромеров, или преполимеров.

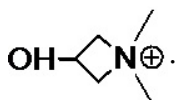
"Молекулярная масса" полимерного материала (включая мономерные или макромерные материалы) при использовании в настоящем изобретении означает среднемассовую молекулярную массу, если специально не указано иное или если режимы проведения исследования не указывают иное.

Термин "аминогруппа" означает первичную или вторичную аминогруппу формулы -NHR', в которой R' обозначает водород или C₁-C₂₀ незамещенную или замещенную, линейную или разветвленную алкильную группу, если специально не указано иное.

"Функционализированный эпихлоргидрином полиамин" или "функционализированный эпихлоргидрином полиамидамин" означает полимер, полученный по реакции полиамина или полиамидамина с эпихлоргидрином с превращением всех или значительной части аминогрупп полиамина или полиамидамина

в азетидиниевые группы.

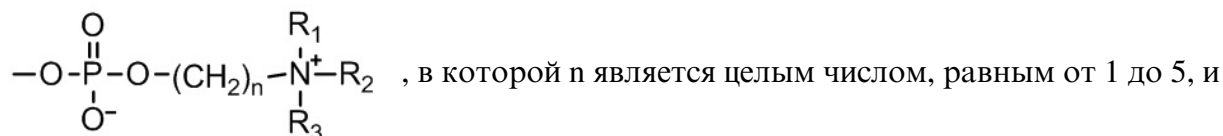
"Азетидиниевая группа" означает положительно заряженную группу формулы



Термин "термически сшивающийся" применительно к полимерному материалу или функциональной группе означает, что полимерный материал или функциональная группа может вступить в реакцию сшивки (или сочетания) с другим материалом или функциональной группой при относительно повышенной температуре (от примерно 40°C до примерно 140°C), причем полимерный материал или функциональная группа не может вступить в такую же реакцию сшивки (или реакцию сочетания) с другим материалом или функциональной группой при комнатной температуре (т. е. от примерно 22°C до примерно 28°C, предпочтительно от примерно 24°C до примерно 26°C, более предпочтительно примерно при 25°C) в обнаруживаемой степени за период, равный

примерно 1 ч.

Термин "фосфорилхолин" означает цвиттерионную группу формулы



в которой n является целым числом, равным от 1 до 5, и R₁, R₂ и R₃ независимо друг от друга обозначают C₁-C₈-алкил или C₁-C₈-гидроксиалкил.

Термин "реакционно-способный виниловый мономер" означает виниловый мономер, содержащий карбоксигруппу или аминогруппу (т. е. первичную или вторичную аминогруппу).

Термин "нереакционно-способный гидрофильный виниловый мономер" означает гидрофильный виниловый мономер, который не содержит какую-либо карбоксигруппу или аминогруппу (т. е. первичную или вторичную аминогруппу). Нереакционно-способный виниловый мономер может содержать третичную или четвертичную аминогруппу.

Термин "растворимый в воде" применительно к полимеру, означает, что полимер можно растворить в воде в количестве, достаточном для образования водного раствора полимера, обладающего концентрацией, равной примерно до 30 мас.% при комнатной температуре (определена выше).

"Краевой угол смачивания водой" означает средний краевой угол смачивания водой (т. е. краевые углы смачивания, измеренные по методике неподвижной капли), который получают путем усреднения измеренных значений краевых углов смачивания по меньшей мере для 3 отдельных контактных линз.

Термин "целостность" применительно к покрытию на силиконовой гидрогелевой контактной линзе означает степень того, насколько контактная линза может быть окрашена красителем судан черный при исследовании окрашивания красителем судан черный, описанным в примере 1. Хорошая целостность покрытия на силиконовой гидрогелевой контактной линзе означает, что судан черный практически не окрашивает контактную линзу.

Термин "долговечность" применительно к покрытию на силиконовой гидрогелевой контактной линзе означает, что покрытие на силиконовой гидрогелевой контактной линзе может успешно пройти испытание на протирание пальцами.

При использовании в настоящем изобретении "успешное прохождение испытания на протирание пальцами" или "успешное прохождение испытания на долговечность"

применительно к покрытию на контактной линзе означает, что после протирания линзы пальцами по методике, описанной в примере 1, краевой угол смачивания водой истираемой пальцами линзы все еще равен примерно 100° или менее, предпочтительно примерно 90° или менее, более предпочтительно примерно 80° или менее, наиболее предпочтительно примерно 70° или менее.

Собственная "проницаемость для кислорода", Dk , материала означает скорость, с которой кислород будет проходить через материал. В контексте настоящего изобретения термин "проницаемость для кислорода (Dk)" применительно к гидрогелю (силиконовому или несиликоновому) или контактной линзе означает проницаемость для кислорода (Dk), которая скорректирована на поверхностное сопротивление потоку кислорода, обусловленное влиянием пограничного слоя, по методикам, приведенным в представленных ниже примерах. Проницаемость для кислорода выражают в единицах барреров, где "баррер" определяется, как $[(\text{см}^3 \text{ кислорода})(\text{мм})/(\text{см}^2)(\text{с})(\text{мм рт. ст.})] \times 10^{-10}$.

"Способность пропускать кислород", Dk/t , линзы или материала означает скорость, с которой кислород будет проходить через конкретную линзу или материал, обладающий средней толщиной t [в единицах мм], через исследуемую площадь. Способность пропускать кислород обычно выражают в единицах баррер/мм, где "баррер/мм" определяется, как $[(\text{см}^3 \text{ кислорода})/(\text{см}^2)(\text{с})(\text{мм рт. ст.})] \times 10^{-9}$.

"Проницаемость для ионов" линзы коррелирует с коэффициентом диффузии Ionoflux. Коэффициент диффузии Ionoflux, D (в единицах $[\text{мм}^2/\text{мин}]$), определяют путем применения закона Фика следующим образом:

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

где n' = скорость переноса ионов [моль/мин]; A = площадь участка линзы, на который оказывается воздействие $[\text{мм}^2]$; D = коэффициент диффузии Ionoflux $[\text{мм}^2/\text{мин}]$; dc = разность концентраций [моль/л]; dx = толщина линзы [мм].

"Офтальмологически совместимый" при использовании в настоящем изобретении означает материал или поверхность материала, которая может находиться в непосредственном соприкосновении с глазной средой в течение длительного периода времени без значительного повреждения глазной среды и без значительного дискомфорта для пользователя.

Термин "офтальмологически безопасный" применительно к упаковочному раствору, предназначенному для стерилизации и хранения контактных линз, означает, что контактная линза, хранящаяся в растворе, безопасна для непосредственного помещения в глаз без промывки после обработки в автоклаве и что раствор безопасен и достаточно комфортабелен для постоянного соприкосновения с глазом при посредстве контактной линзы. Офтальмологически безопасный упаковочный раствор после обработки в автоклаве обладает тоничностью и значением рН, которые совместимы с глазом и в основном не содержат раздражающие глаза или цитотоксичные для глаз вещества в соответствии с международными стандартами ISO и нормативами U.S. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов).

Настоящее изобретение в целом относится к экономичному и требующему меньших затрат времени способу изготовления силиконовых гидрогелевых контактных линз, обладающих долговечными гидрофильными покрытиями, путем использования растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы.

Настоящее изобретение частично основано на неожиданном установлении того, что

растворимый в воде, содержащий азетидиниевые группы и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал, который является продуктом частичной реакции полиамина–эпихлоргидрина или полиамидамина–эпихлоргидрина по меньшей мере с одним увеличивающим гидрофильность агентом, содержащим по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию, можно использовать для формирования сшитого покрытия, обладающего хорошей гидрофильностью поверхности и/или смачиваемостью, хорошей гидрофильностью и хорошей целостностью, на силиконовой гидрогелевой контактной линзе, содержащий на своей поверхности или вблизи от нее карбоксигруппы и/или аминогруппы. При относительно повышенной температуре (определена выше) положительно заряженные азетидиниевые группы взаимодействуют с функциональными группами, такими как аминогруппы, тиогруппы и карбоксилат-ион $-\text{COO}^-$ (т. е. депротонированная форма карбоксигруппы) с образованием нейтральных содержащих гидроксигруппу ковалентных связей, представленных на схеме I

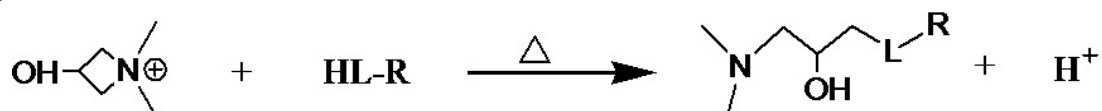


Схема I

где R обозначает остальную часть соединения, L обозначает $-\text{NR}'-$ где R' обозначает водород, C_1 - C_{20} незамещенную или замещенную, линейную или разветвленную алкильную группу или полимерную цепь, $-\text{S}-$ или $-\text{OC}(=\text{O})-$. Вследствие термической контролируемости реакционной способности азетидиниевых групп, полиамин–эпихлоргидрин или полиамидамин–эпихлоргидрин (ПАЭ) широко использовались в качестве реагентов, придающих прочность во влажном состоянии. Однако использование ПАЭ не оказалось успешным для формирования сшитых покрытий на контактных линзах, вероятно, поскольку сшитые ПАЭ покрытия могут не быть пригодны для придания необходимых гидрофильности, смачиваемости и гладкости поверхности контактных линз. Согласно изобретению неожиданно было установлено, что ПАЭ можно химически модифицировать увеличивающим гидрофильность агентом (предпочтительно гидрофильным полимером), содержащим одну или большее количество функциональных групп, каждая из которых способна к реакции с одной азетидиниевой группой, в технологии "предварительной термической обработки" или "термической обработки" и получить растворимый в воде содержащий азетидиниевые группы полимерный материал. Такой полимерный материал, который все еще является термически сшивающимся (реакционно-способным) вследствие наличия азетидиниевых групп, можно использовать для формирования сшитого покрытия на силиконовой гидрогелевой контактной линзе, содержащей реакционно-способные функциональные группы (например, аминогруппы, карбоксигруппы, тиогруппы или их комбинации) на ее поверхности и/или вблизи от нее. И согласно изобретению неожиданно было установлено, что полученные сшитые покрытия на контактной линзе, образованные из растворимого в воде содержащего азетидиниевые группы полимерного материала, обладают улучшенной гидрофильностью поверхности, смачиваемостью и/или гладкостью поверхности по сравнению с контрольным покрытием, полученным или с помощью только немодифицированного (оригинального или исходного) ПАЭ, или с помощью смеси ПАЭ и увеличивающего гидрофильность агента (без проведения предварительной термической обработки для получения растворимого в воде содержащего азетидиниевые группы полимерного материала).

Предполагается, что увеличивающий гидрофильность агент может играть по меньшей мере две роли в улучшении характеристик полученных сшитых покрытий: введение гидрофильных полимерных цепей с образованием сильно разветвленного гидрофильного полимерного материала с висячими полимерными цепями и/или сегментами цепей; и
5 уменьшение плотности сшивок в сшитых покрытиях путем значительного уменьшения количества азетидиниевых групп в сшивающемся полимерном материале (материале покрытия). Предполагается, что покрытие с рыхлой структурой и висячими полимерными цепями и/или сегментами цепей обеспечивает хорошую гидрофильность поверхности, смачиваемость и/или гладкость поверхности.

10 Настоящее изобретение также частично основано на установлении того, что сшитое покрытие, предлагаемое в настоящем изобретении, можно успешно сформировать на силиконовой гидрогелевой контактной линзе непосредственно в упаковке для линзы, содержащей контактную линзу, погруженную в упаковочный раствор для линзы, в присутствии растворимого в воде содержащего азетидиниевые группы полимерного
15 материала. Наличие содержащего азетидиниевые группы полимерного материала можно обеспечить или путем добавления содержащего азетидиниевые группы полимерного материала в упаковочный раствор для линзы, или путем проводимого до упаковки физического осаждения слоя содержащего азетидиниевые группы полимерного материала на поверхность контактной линзы при комнатной температуре.

20 Обычно контактные линзы, которые гидратированы и упакованы в упаковочный раствор, необходимо стерилизовать. Стерилизацию гидратированных линз при изготовлении и упаковке обычно проводят путем обработки в автоклаве. Обработка в автоклаве включает нагревание упаковки контактной линзы до температуры, равной от примерно 118°C до примерно 125°C в течение примерно 20-40 мин под давлением.

25 Установлено, что во время обработки в автоклаве растворимый в воде содержащий азетидиниевые группы полимерный материал может быть эффективно сшит функциональными группами (например, аминогруппами, тиогруппами и/или карбоксигруппами) на поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы и/или вблизи от нее для формирования сшитого покрытия, которое является
30 смачивающимся и офтальмологически совместимым. Предполагается, что во время обработки в автоклаве эти азетидиниевые группы, которые не участвуют в реакции сшивки, могут гидролизироваться с образованием 2,3-дигидроксипропильных (HO-CH₂-CH (OH)-CH₂-) групп и что содержащий азетидиниевые группы полимерный материал, содержащийся в упаковочном растворе для линзы, если это является подходящим,
35 можно превратить в нереакционно-способный полимерный смачивающийся материал, способный улучшить комфорт при вставке линзы.

При использовании способа, предлагаемого в настоящем изобретении, при изготовлении силиконовых гидрогелевых контактных линз нанесение покрытия можно объединить со стадией стерилизации (обработки в автоклаве). Изготовленные
40 контактные линзы могут не только обладать высокой гидрофильностью поверхности/смачиваемостью, отсутствием изменений поверхности или минимальными ее изменениями, хорошей целостностью и хорошей долговечностью, но и их также можно использовать прямо после извлечения пациентом из упаковки для линзы без промывки и/или ополаскивания вследствие офтальмологической совместимости упаковочного
45 раствора.

Одним объектом настоящего изобретения является способ изготовления силиконовых гидрогелевых контактных линз, на каждой из которых находится сшитое гидрофильное покрытие, способ, предлагаемый в настоящем изобретении, включает стадии: (а)

изготовление силиконовой гидрогелевой контактной линзы и растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, где контактная линза содержит аминогруппы и/или карбоксигруппы на поверхности контактной линзы и/или вблизи от нее, где гидрофильный полимерный материал содержит (i) от примерно 20% до примерно 95 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина, (ii) от примерно 5% до примерно 80 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность агента, содержащего по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию, где гидрофильные фрагменты или вторые полимерные цепи ковалентно связаны с первыми полимерными цепями с помощью одной или большего количества ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и одной аминогруппой, карбоксигруппой или тиогруппой увеличивающего гидрофильность агента, и (iii) азетидиниевые группы, которые являются частями первых полимерных цепей или боковых или концевых групп, ковалентно связанных с первыми полимерными цепями; и (b) нагревание контактной линзы в водном растворе в присутствии гидрофильного полимерного материала и при температуре от примерно 40°C до примерно 140°C в течение периода времени, достаточного для ковалентного связывания гидрофильного полимерного материала с поверхностью контактной линзы с помощью вторых ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой гидрофильного полимерного материала и одной из аминогрупп и/или карбоксигрупп, находящихся на поверхности контактной линзы и/или вблизи от нее, и таким образом образование гидрофильного покрытия на контактной линзе.

Специалист в данной области техники очень хорошо знает, как изготовить контактные линзы. Например, контактные линзы можно изготовить в обычной вращающейся форме для отливки, описанной, например, в патенте U.S. № 3408429, или способом отливки по моделям в статической форме, описанным в патентах U.S. №№ 4347198; 5508317; 5583463; 5789464 и 5849810. При отливке композицию для линзы обычно помещают в формы и отверждают (т. е. полимеризуют и/или сшивают) в формах для изготовления контактных линз. Для изготовления силиконовых гидрогелевых контактных линз композиция для линзы, предназначенная для литьевого формования, обычно включает по меньшей мере один компонент, выбранный из группы, включающей кремнийсодержащий виниловый мономер, кремнийсодержащий виниловый макромер, кремнийсодержащий преполимер, гидрофильный виниловый мономер, гидрофильный виниловый макромер, гидрофобный виниловый мономер и их комбинацию, как это хорошо известно специалисту в данной области техники. Композиция для силиконовой гидрогелевой контактной линзы также может включать другие необходимые компоненты, известные специалисту в данной области техники, такие как, например, сшивающий реагент, поглощающий УФ-излучение реагент, агент для видимого подкрашивания (например, красители, пигменты или их смеси), противомикробные агенты (например, предпочтительно наночастицы серебра), биологически активный агент, выщелачиваемые смазывающие вещества, выщелачиваемые стабилизирующие слезную жидкость агенты и их смеси, как это известно специалисту в данной области техники. Затем отлитые силиконовые гидрогелевые контактные линзы можно подвергнуть экстракции экстрагирующим растворителем для удаления

незаполимеризовавшихся компонентов из отлитых линз и для гидратации, как это известно специалисту в данной области техники. Многочисленные композиции силиконовых гидрогелевых линз описаны в многочисленных патентах и заявках на патенты, опубликованных до даты подачи настоящей заявки.

5 В контексте настоящего изобретения силиконовая гидрогелевая контактная линза может сама по себе содержать на своей поверхности аминогруппы и/или карбоксигруппы или модифицирована для их введения.

Если силиконовая гидрогелевая контактная линза сама по себе содержит на своей поверхности или вблизи от нее аминогруппы и/или карбоксигруппы, ее изготавливают
10 путем полимеризации композиции силиконовой гидрогелевой линзы, содержащей реакционно-способный виниловый мономер.

Примеры предпочтительных реакционно-способных виниловых мономеров включают без наложения ограничений амино-С₂-С₆-алкил(мет)акрилат,
С₁-С₆-алкиламино-С₂-С₆-алкил(мет)акрилат, аллиламин, виниламин, амино-С₂-С₆-алкил
15 (мет)акриламид, С₁-С₆-алкиламино-С₂-С₆-алкил(мет)акриламид, акриловую кислоту, С₁-С₁₂-алкилакриловую кислоту (например, метакриловую, этилакриловую кислоту, пропилакриловую кислоту, бутилакриловую кислоту и т. п.), N,N-2-акриламидогликолевую кислоту, бета-метилакриловую кислоту (кротоновую кислоту),
20 альфа-фенилакриловую кислоту, бета-акрилоксипропионовую кислоту, сорбиновую кислоту, ангеликовую кислоту, коричную кислоту, 1-карбокси-4-фенилбутadiен-1,3, итаконовую кислоту, цитраконовую кислоту, мезаконовую кислоту, глутаконовую кислоту, аконитовую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, трикарбоксиэтилен и их комбинации. Предпочтительно, если силиконовая гидрогелевая
25 контактная линза изготовлена из композиции для линзы, содержащей по меньшей мере один реакционно-способный виниловый мономер, выбранный из группы, включающей амино-С₂-С₆-алкил(мет)акрилат, С₁-С₆-алкиламино-С₂-С₆-алкил(мет)акрилат, аллиламин, виниламин, амино-С₂-С₆-алкил(мет)акриламид, С₁-С₆-алкиламино-С₂-С₆-алкил(мет)
30 акриламид, акриловую кислоту, С₁-С₁₂-алкилакриловую кислоту, N,N-2-акриламидогликолевую кислоту и их комбинации. Композиция для линзы предпочтительно содержит от примерно 0,1% до примерно 10%, более предпочтительно от примерно 0,25% до примерно 7%, еще более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 5%, наиболее предпочтительно от примерно 0,75% до примерно 3%
35 реакционно-способного винилового мономера.

Силиконовую гидрогелевую контактную линзу также можно подвергнуть обработке поверхности с образованием реакционно-способного базового покрытия, содержащего аминогруппы и/или карбоксигруппы на поверхности контактной линзы. Примеры методик обработки поверхности включают без наложения ограничений обработку
40 поверхности с помощью источника энергии (например, плазмой, статическим электрическим зарядом, излучением или другим источником энергии), химическую обработку, химическое осаждение из паровой фазы, прививку гидрофильных виниловых мономеров или макромеров к поверхности изделия, послойное нанесение покрытия ("ПСЛ покрытие"), проводимое по методикам, описанным в патентах U.S. №№ 6451871, 6719929, 6793973, 6811805 и 6896926 и в публикациях заявок на патенты U.S. №№ 2007/
45 0229758A1, 2008/0152800A1, и 2008/0226922A1, (которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки). "ПСЛ покрытие" при использовании в настоящем изобретении означает покрытие, которое не связано ковалентно с полимерной матрицей контактной линзы и которое получают проводимым послойно

("ПСЛ) осаждением заряженных или заряжаемых (путем протонирования или депротонирования) и/или незаряженных материалов на линзу. ПСЛ покрытие может состоять из одного или большего количества слоев.

Предпочтительно, если обработкой поверхности является образование ПСЛ
5 покрытия. В этом предпочтительном варианте осуществления (т. е. в варианте осуществления реакционно-способного ПСЛ базового покрытия) полученная силиконовая гидрогелевая контактная линза содержит реакционно-способное ПСЛ базовое покрытие, включающее по меньшей мере один слой реакционно-способного
10 полимера (т. е. полимер, содержащий боковые аминогруппы и/или карбоксигруппы), где реакционно-способное ПСЛ базовое покрытие получают путем взаимодействия контактной линзы с раствором реакционно-способного полимера. Взаимодействие контактной линзы с раствором образующего покрытие реакционно-способного полимера может происходить путем ее погружения в образующий покрытие раствор или путем ее опрыскивания образующим покрытие раствором. Одна методика
15 взаимодействия включает только погружение контактной линзы в ванну с образующим покрытие раствором на некоторое время или, альтернативно, погружение контактной линзы последовательно в несколько ванн с образующими покрытие растворами на определенный более короткий период времени для каждой ванны. Другая методика взаимодействия включает только опрыскивание образующим покрытие раствором.
20 Однако целый ряд альтернатив включает различные комбинации стадий опрыскивания и погружения, которые может разработать специалист с общей подготовкой в данной области техники. Длительность взаимодействия контактной линзы с раствором образующего покрытие реакционно-способного полимера может составлять примерно до 10 мин, предпочтительно от примерно 5 до примерно 360 с, более предпочтительно от примерно 5 до примерно 250 с, еще более предпочтительно от примерно 5 до
25 примерно 200 с.

В этом варианте осуществления реакционно-способного ПСЛ базового покрытия реакционно-способный полимер может представлять собой линейный или разветвленный полимер, содержащий боковые аминогруппы и/или карбоксигруппы. Любые полимеры,
30 содержащие боковые аминогруппы и/или карбоксигруппы, можно использовать в качестве реакционно-способного полимера, предназначенного для образования базовых покрытий на силиконовых гидрогелевых контактных линзах. Примеры таких реакционно-способных полимеров включают без наложения ограничений: гомополимер реакционно-способного винилового мономера; сополимер двух или большего количества
35 реакционно-способных виниловых мономеров; сополимер реакционно-способного винилового мономера с одним или большим количеством нереакционно-способных гидрофильных виниловых мономеров (т. е. гидрофильных виниловых мономеров, которые не содержат какую-либо карбоксигруппу или (первичную или вторичную) аминогруппу); полиэтиленимин (ПЭИ); поливиниловый спирт, содержащий боковые
40 аминогруппы; содержащую карбоксигруппы целлюлозу (например, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиэтилцеллюлозу, карбоксипропилцеллюлозу); гиалуронат; хондроитинсульфат; поли(глутаминовую кислоту); поли(аспарагиновую кислоту); и их комбинации.

Примерами предпочтительных реакционно-способных виниловых мономеров
45 являются описанные выше и содержащие карбоксигруппы виниловые мономеры являются наиболее предпочтительными реакционно-способными виниловыми мономерами для получения реакционно-способных полимеров, предназначенных для образования реакционно-способного ПСЛ базового покрытия.

Предпочтительные примеры нереакционно-способных гидрофильных виниловых мономеров, не содержащих карбоксигруппу или аминогруппу, включают без наложения ограничений акриламид (ААМ), метакриламид N,N-диметилакриламид (ДМА), N,N-диметилметакриламид (ДММА), N-винилпирролидон (NVP), N,N,-
 5 диметиламиноэтилметакрилат (ДМАЭМ), N,N-диметиламиноэтилакрилат (ДМАЭА), N,N-диметиламинопропилметакриламид (ДМАПМАА), N,N-диметиламинопропилакриламид (ДМАПАА), глицеринметакрилат, 3-акрилоиламино-1-пропанол, N-гидроксиэтилакриламид, N-[трис(гидроксиметил)метил]-акриламид, N-метил-3-метилен-2-пирролидон, 1-этил-3-метилен-2-пирролидон, 1-метил-5-метилен-2-
 10 пирролидон, 1-этил-5-метилен-2-пирролидон, 5-метил-3-метилен-2-пирролидон, 5-этил-3-метилен-2-пирролидон, 2-гидроксиэтил(мет)акрилат, гидроксипропил(мет)акрилат, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий среднемассовой молекулярной массой, равной до 1500 Да, N-винилформаид, N-винилацетамид, N-винилизопропиламид, N-винил-N-метилацетамид, аллиловый спирт, виниловый спирт
 15 (гидролизованная форма винилацетата в сополимере), фосфорилхолинсодержащий виниловый мономер (включая (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и описанные в патенте US № 5461433, который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки) и их комбинации.

Предпочтительно, если реакционно-способные полимеры, предназначенные для
 20 образования реакционно-способного ПСЛ базового покрытия, включают полиакриловую кислоту, полиметакриловую кислоту, поли(C₂-C₁₂-алкилакриловую кислоту), сополимер акриловой кислоты с метакриловой кислотой, поли(N,N-2-акриламидогликолевую кислоту), сополимер акриловой кислоты с акриламидом,
 25 сополимер акриловой кислоты с винилпирролидоном, сополимер C₂-C₁₂-алкилакриловой кислоты с акриламидом, сополимер C₂-C₁₂-алкилакриловой кислоты с винилпирролидоном, гидролизованный сополимер (мет)акриловой кислоты с винилацетатом, гидролизованный сополимер C₂-C₁₂-алкилакриловой кислоты с винилацетатом, полиэтиленимин (ПЭИ), гомо- или сополимер
 30 полиаллиламингидрохлорида (ПАГ), гомо- или сополимер поливиниламина или их комбинации.

Среднемассовая молекулярная масса M_w реакционно-способного полимера, предназначенного для образования реакционно-способного ПСЛ базового покрытия,
 35 равна не менее примерно 10000 Да, предпочтительно не менее примерно 50000 Да, более предпочтительно от примерно 100000 Да до примерно 5000000 Да.

Раствор реакционно-способного полимера, предназначенного для образования реакционно-способного ПСЛ базового покрытия на контактных линзах, можно
 40 получить путем растворения одного или большего количества реакционно-способных полимеров в воде, смеси воды и одного или большего количества органических растворителей, смешивающихся с водой, органического растворителя или смеси одного или большего количества органических растворителей. Предпочтительно, если реакционно-способный полимер растворяют в смеси воды и одного или большего количества органических растворителей, в органическом растворителе или в смеси
 45 одного или большего количества органических растворителей. Предполагается, что система растворителей, содержащая по меньшей мере один органический растворитель, может обеспечить набухание силиконовой гидрогелевой контактной линзы, так что часть реакционно-способного полимера может проникать в силиконовую гидрогелевую контактную линзу и увеличивать долговечность реакционно-способного базового

покрытия.

Для получения раствора реакционно-способного полимера можно использовать любые органические растворители. Примеры предпочтительных органических растворителей включают без наложения ограничений тетрагидрофуран, метиловый эфир трипропиленгликоля, метиловый эфир дипропиленгликоля, н-бутиловый эфир этиленгликоля, кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон и т. п.), н-бутиловый эфир диэтиленгликоля, метиловый эфир диэтиленгликоля, феноловый эфир этиленгликоля, метиловый эфир пропиленгликоля, ацетат метилового эфира пропиленгликоля, ацетат метилового эфира дипропиленгликоля, н-пропиловый эфир пропиленгликоля, н-пропиловый эфир дипропиленгликоля, н-бутиловый эфир трипропиленгликоля, н-бутиловый эфир пропиленгликоля, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, н-бутиловый эфир трипропиленгликоля, феноловый эфир пропиленгликоля, диметиловый эфир дипропиленгликоля, полиэтиленгликоли, полипропиленгликоли, этилацетат, бутилацетат, амилацетат, метиллактат, этиллактат, изопропиллактат, метиленхлорид, метанол, этанол, 1- или 2-пропанол, 1- или 2-бутанол, трет-бутанол, трет-амиловый спирт, ментол, циклогексанол, циклопентанол и экзонорборнеол, 2-пентанол, 3-пентанол, 2-гексанол, 3-гексанол, 3-метил-2-бутанол, 2-гептанол, 2-октанол, 2-нонанол, 2-деканол, 3-октанол, норборнеол, 2-метил-2-пентанол, 2,3-диметил-2-бутанол, 3-метил-3-пентанол, 1-метилциклогексанол, 2-метил-2-гексанол, 3,7-диметил-3-октанол, 1-хлор-2-метил-2-пропанол, 2-метил-2-гептанол, 2-метил-2-октанол, 2-2-метил-2-нонанол, 2-метил-2-деканол, 3-метил-3-гексанол, 3-метил-3-гептанол, 4-метил-4-гептанол, 3-метил-3-октанол, 4-метил-4-октанол, 3-метил-3-нонанол, 4-метил-4-нонанол, 3-метил-3-октанол, 3-этил-3-гексанол, 3-метил-3-гептанол, 4-этил-4-гептанол, 4-пропил-4-гептанол, 4-изопропил-4-гептанол, 2,4-диметил-2-пентанол, 1-метилциклопентанол, 1-этилциклопентанол, 1-этилциклопентанол, 3-гидрокси-3-метил-1-бутен, 4-гидрокси-4-метил-1-циклопентанол, 2-фенил-2-пропанол, 2-метокси-2-метил-2-пропанол, 2,3,4-триметил-3-пентанол, 3,7-диметил-3-октанол, 2-фенил-2-бутанол, 2-метил-1-фенил-2-пропанол и 3-этил-3-пентанол, 1-этокси-2-пропанол, 1-метил-2-пирролидон, N,N-диметилпропионамид, диметилформаид, диметилацетаид, диметилпропионамид, N-метилпирролидинон и их смеси.

В другом предпочтительном варианте осуществления силиконовый гидрогель сам по себе содержит аминогруппы и/или карбоксигруппы на своей поверхности или вблизи от нее и его поверхность дополнительно подвергают обработке с образованием реакционно-способного ПСЛ базового покрытия, содержащего аминогруппы и/или карбоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления (реакционно-способного плазменного базового покрытия) силиконовую гидрогелевую контактную линзу подвергают плазменной обработке с образованием ковалентно связанного реакционно-способного плазменного базового покрытия на контактной линзе, т. е. полимеризуют один или большее количество реакционно-способных виниловых мономеров (любых из описанных выше) под воздействием плазмы, образованной электрическим разрядом (так называемая индуцируемая плазмой полимеризация). Термин "плазма" означает ионизированный газ, например, образованный тлеющим разрядом, который может состоять из электронов, ионов любого заряда, атомов и молекул в основном или любом высшем состоянии любой формы возбуждения, а также из фотонов. Ее часто называют "низкотемпературной плазмой". Обзор полимеризации с помощью плазмы и ее применение приведен в публикациях R. Hartmann "Plasma polymerisation: Grundlagen, Technik und Anwendung, Jahrb. Oberflächentechnik (1993) 49, pp. 283-296, Battelle-Inst. e.V.

Frankfurt/Main Germany; H. Yasuda, "Glow Discharge Polymerization", Journal of Polymer Science: Macromolecular Reviews, vol. 16 (1981), pp. 199-293; H. Yasuda, "Plasma Polymerization", Academic Press, Inc. (1985); Frank Jansen, "Plasma Deposition Processes", in "Plasma Deposited Thin Films", ed. by T. Mort and F. Jansen, CRC Press Boca Raton (19); O. Auciello et al. (ed.) "Plasma-Surface Interactions and Processing of Materials" publ. by Kluwer Academic Publishers in NATO ASI Series; Series E: Applied Sciences, vol. 176 (1990), pp. 377-399; и N. Dilsiz and G. Akovali "Plasma Polymerization of Selected Organic Compounds", Polymer, vol. 37 (1996) pp. 333-341. Предпочтительно, если индуцируемая плазмой полимеризация представляет собой индуцируемую плазмой полимеризацию "послесвечения", описанную в WO98028026 (которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). Для индуцируемой плазмой полимеризации "послесвечения" поверхность контактной линзы сначала обрабатывают неполимеризующимся образующим плазму газом (например, H₂, He или Ar) и затем, на следующей стадии, активированную таким образом поверхность обрабатывают виниловым мономером, содержащим аминогруппу или карбоксигруппу (любым реакционно-способным виниловым мономером, описанным выше), с прекращением воздействия плазмой. Активация приводит к индуцируемому плазмой образованию на поверхности радикалов, которые на следующей стадии инициируют на ней полимеризацию винилового мономера.

В контексте настоящего изобретения растворимый в воде и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал, содержащий азетидиниевые группы, включает (т. е. обладает составом, включающим) от примерно 20% до примерно 95%, предпочтительно от примерно 35% до примерно 90%, более предпочтительно от примерно 50% до примерно 85 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализованного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и от примерно 5% до примерно 80%, предпочтительно от примерно 10% до примерно 65%, еще более предпочтительно от примерно 15% до примерно 50 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность агента, содержащего по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию. Состав гидрофильного полимерного материала определяется составом (в пересчете на полную массу реагентов) смеси реагентов, используемой для получения термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала по реакциям сшивки, представленным выше на схеме I. Например, если смесь реагентов содержит примерно 75 мас.% функционализованного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и примерно 25 мас.% по меньшей мере одного увеличивающего гидрофильность агента в пересчете на полную массу реагентов, то полученный гидрофильный полимерный материал содержит примерно 75 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализованного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина, и примерно 25 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных из указанного по меньшей мере одного увеличивающего гидрофильность агента. Азетидиниевые группы термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала являются такими азетидиниевыми группами (функционализованного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина), которые не участвуют в реакциях сшивки при получении термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала.

Функционализированный эпихлоргидрином полиамин или полиамидоамин можно

получить по реакции эпихлоргидрина с полиамином или полимером, содержащим первичные или вторичные аминогруппы. Например, поли(алкиленимины) или поли(амидоамин), который является продуктом конденсации, образованным из полиамина и дикарбоновой кислоты (например, сополимеры адипиновая кислота-диэтилентриамин), могут взаимодействовать с эпихлоргидрином с образованием функционализированного эпихлоргидрином полимера. Аналогичным образом, гомополимер или сополимер аминокрил(мет)акрилата, моноалкиламиноалкил(мет)акрилата, аминокрил(мет)акриламида или моноалкиламиноалкил(мет)акриламида также может взаимодействовать с эпихлоргидрином с образованием функционализированного эпихлоргидрином полиамина. Условия проведения реакции функционализации эпихлоргидрином полиамина или полиамидамина приведены в EP1465931 (который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки). Предпочтительным функционализированным эпихлоргидрином полимером является полиаминоамид-эпихлоргидрин (ПАЭ) (или полиамид-полиамин-эпихлоргидрин или полиамид-эпихлоргидрин), такие как, например, смолы Kymene[®] или Polycup[®] (функционализированные эпихлоргидрином сополимеры адипиновая кислота-диэтилентриамин), выпускающиеся фирмой Hercules или Polycup[®] или смолы Servamine[®], выпускающиеся фирмой Servo/Delden.

В настоящем изобретении можно использовать любые подходящие увеличивающие гидрофильность агенты, если они содержат по меньшей мере одну аминогруппу, по меньшей мере одну карбоксигруппу и/или по меньшей мере одну тиогруппу.

Предпочтительный класс увеличивающих гидрофильность агентов включает без наложения ограничений: содержащие amino-, карбокси- или тиогруппы моносахариды (например, 3-амино-1,2-пропандиол, 1-тиоглицерин, 5-кето-D-глюконовую кислоту, галактозамин, глюкозамин, галактуроновою кислоту, глюконовую кислоту, глюкозаминую кислоту, маннозамин, 1,4-лактон сахарной кислоты, сахаридную кислоту, кетодезоксинозулоновую кислоту, N-метил-D-глюкамин, 1-амино-1-дезоксид-β-D-галактозу, 1-амино-1-дезоксисорбит, 1-метиламино-1-дезоксисорбит, N-аминоэтилглюконамид); содержащие amino-, карбокси- или тиогруппы дисахариды (например, натриевая соль хондроитиндисахарид, ди(β-D-ксилопиранозил)амин, дигалактуроновою кислоту, гепариндисахарид, дисахарид гиалуриновой кислоты, лактобионовую кислоту); и содержащие amino-, карбокси- или тиогруппы олигосахариды (например, натриевую соль карбоксиметил-β-циклодекстрина, тригалактуроновою кислоту); и их комбинации.

Другой предпочтительный класс увеличивающих гидрофильность агентов включает гидрофильные полимеры, содержащие одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп и/или тиогрупп. Более предпочтительно, если содержание мономерных звеньев, содержащих аминогруппу (-NHR', где R' является таким, как определено выше), карбоксигруппу (-COOH) и/или тиогруппу (-SH) в гидрофильном полимере в качестве увеличивающего гидрофильность агента составляет менее примерно 40%, предпочтительно менее примерно 30%, более предпочтительно менее примерно 20%, еще более предпочтительно менее примерно 10 мас.% в пересчете на полную массу гидрофильного полимера.

Другой предпочтительный класс гидрофильных полимеров, используемых в качестве увеличивающих гидрофильность агентов, включает содержащие amino- или карбоксигруппы полисахариды, например, такие как, карбоксиметилцеллюлоза (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 40% или менее, которое

установлено на основе состава повторяющихся звеньев, $—[C_6H_{10-m}O_5(CH_2CO_2H)_m]—$, где m равно от 1 до 3), карбоксиэтилцеллюлоза (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 36% или менее, которое установлено на основе состава

повторяющихся звеньев, $—[C_6H_{10-m}O_5(C_2H_4CO_2H)_m]—$, где m равно от 1 до 3)
 5 карбоксипропилцеллюлоза (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 32% или менее, которое установлено на основе состава повторяющихся звеньев, $—[C_6H_{10-m}O_5(C_3H_6CO_2H)_m]—$, где m равно от 1 до 3), гиалуроновую кислоту (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 11%, которое установлено на основе состава повторяющихся звеньев, $—(C_{13}H_{20}O_9NCO_2H)—$), хондроитинсульфат (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 9,8%, которое установлено на основе состава повторяющихся звеньев, $—(C_{12}H_{18}O_{13}NS CO_2H)—$) или их комбинации.

Другой предпочтительный класс гидрофильных полимеров, используемых в качестве увеличивающих гидрофильность агентов, включает без наложения ограничений:
 15 поли(этиленгликоль) (ПЭГ), содержащий одну аминогруппу, карбоксигруппу или тиогруппу (например, ПЭГ-NH₂, ПЭГ-SH, ПЭГ-COOH); H₂N-ПЭГ-NH₂; HOOC-ПЭГ-COOH; HS-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-COOH; HOOC-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-SH; многолучевой ПЭГ, содержащий одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп и/или тиогрупп; ПЭГ дендримеры, содержащие одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп и/или тиогрупп; содержащий 2 концевые аминогруппы или 2 концевые карбоксигруппы гомо- или сополимера нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера; содержащий концевую аминогруппу или концевую карбоксигруппу гомо- или сополимера нереакционно-способного гидрофильного
 20 винилового мономера; сополимер, который является продуктом полимеризации композиции, содержащей (1) примерно 50 мас.% или менее, предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 30%, более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, еще более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% одного или
 25 большего количества реакционно-способных виниловых мономеров и (2) по меньшей мере один нереакционно-способный гидрофильный виниловый мономер и/или по
 30 меньшей мере один содержащий фосфорилхолин виниловый мономер; и их комбинации. Реакционно-способный виниловый мономер(ы) и нереакционно-способный гидрофильный виниловый мономер(ы) представляет собой описанные выше.

Более предпочтительно, если гидрофильным полимером, используемым в качестве увеличивающего гидрофильность агента, является ПЭГ-NH₂; ПЭГ-SH; ПЭГ-COOH;
 35 H₂N-ПЭГ-NH₂; HOOC-ПЭГ-COOH; HS-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-COOH; HOOC-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-SH; многолучевой ПЭГ, содержащий одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп или тиогрупп; ПЭГ дендримеры, содержащие одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп или тиогрупп; моноамино-, монокарбокси-,
 40 диамино- или дикарбоксизамещенный на концах гомо- или сополимер нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера, выбранного из группы, включающей акриламид (ААМ), N,N-диметилакриламид (ДМА), N-винилпирролидон (NVP), N-винил-N-метилацетамид, глицерин(мет)акрилат, гидроксиэтил(мет)акрилат, N-гидроксиэтил(мет)акриламид, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий
 45 среднемолекулярной массой, равной до 400 Да, виниловый спирт, N-метил-3-метил-2-пирролидон, 1-метил-5-метил-2-пирролидон, 5-метил-3-метил-2-пирролидон, N,N-диметиламиноэтил(мет)акрилат, N,N-диметиламинопропил(мет)акриламид, (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и их комбинации; сополимер,

который является продуктом полимеризации композиции, содержащей (1) от примерно 0,1% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% (мет)акриловой кислоты, C₂-C₁₂-алкилакриловую кислоту, виниламин, аллиламин и/или amino-C₂-C₄-алкил(мет) акрилат, и (2) (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и/или по меньшей мере один нереакционно-способный гидрофильный виниловый мономер, выбранный из группы, включающей акриламид, N,N-диметилакриламид, N-винилпирролидон, N-винил-N-метилацетамид, глицерин(мет)акрилат, гидроксиэтил(мет)акрилат, N-гидроксиэтил(мет) акриламид, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий среднемассовой молекулярной массой, равной до 400 Да, виниловый спирт и их комбинацию.

Наиболее предпочтительно, если увеличивающим гидрофильность агентом в качестве увеличивающего гидрофильность агента является ПЭГ-NH₂; ПЭГ-SH; ПЭГ-COON; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах поливинилпирролидон; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах полиакриламид; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах поли(ДМА); моноамино- или монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах сополимер ДМА с NVP; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах сополимер NVP с N,N-диметиламиноэтил(мет)акрилатом; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах поли(виниловый спирт); моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах гомополимер или сополимер поли[(мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолина]; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах сополимер NVP с виниловым спиртом; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах сополимер ДМА с виниловым спиртом; сополимер акриловой кислоты с акриламидом, содержащий от примерно 0,1% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% (мет)акриловой кислоты; сополимер (мет)акриловой кислоты с NVP, содержащий от примерно 0,1% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% (мет)акриловой кислоты; сополимер, который является продуктом полимеризации композиции, содержащей (1) (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и (2) от примерно 0,1% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% карбоновой кислоты, содержащий виниловый мономер и/или содержащий аминогруппу виниловый мономер; и их комбинация.

ПЭГ, содержащие функциональные группы, и многоручевые ПЭГ, содержащие функциональные группы, можно получить от разных коммерческих поставщиков, например, Polyscience и Shearwater Polymers, inc. и т.п.

Моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенные на концах гомо- или сополимеры одного или большего количества нереакционно-способных гидрофильных виниловых мономеров или фосфорилхолинсодержащего винилового мономера можно получить по методикам, описанным в патенте U.S. № 6218508, который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки. Например, для получения содержащего 2 концевые аминогруппы или 2 концевые карбоксигруппы гомо- или сополимера нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера, нереакционно-способного винилового мономера, реагент-переносчик цепи, содержащий аминогруппу или карбоксигруппу (например, 2-аминоэтантол, 2-меркаптопропионовая

кислота, тиогликолевая кислота, тиомолочная кислота или другие гидроксимеркаптаны, аминамеркаптаны или содержащие карбоксигруппы меркаптаны) и необязательно другой виниловый мономер сополимеризуют (термически или актинично) с реакционно-способным виниловым мономером (содержащим аминогруппу или карбоксигруппу) в присутствии свободно-радикального инициатора. Обычно отношение количества молей реагента-переносчика цепи к количеству молей всех виниловых мономеров, не являющихся реакционно-способным виниловым мономером, составляет от примерно 1:5 до примерно 1:100, а отношение количества молей реагента-переносчика цепи к количеству молей реакционно-способного винилового мономера составляет 1:1. При таком получении реагент-переносчик цепи, содержащий аминогруппу или карбоксигруппу используют для регулирования молекулярной массы полученного гидрофильного полимера и образования конца полученного гидрофильного полимера для получения гидрофильного полимера, содержащего одну концевую аминогруппу или карбоксигруппу, а реакционно-способный виниловый мономер образует другую концевую карбоксигруппу или аминогруппу в полученном гидрофильном полимере. Аналогичным образом, для получения содержащего концевую аминогруппу или концевую карбоксигруппу гомо- или сополимера нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера, нереакционно-способного винилового мономера, реагент-переносчик цепи, содержащий аминогруппу или карбоксигруппу (например, 2-аминоэтантол, 2-меркаптопропиновая кислота, тиогликолевая кислота, тиомолочная кислота или другие гидроксимеркаптаны, аминамеркаптаны или содержащие карбоксигруппы меркаптаны) и необязательно другие виниловые мономеры, сополимеризуют (термически или актинично) при отсутствии любого реакционно-способного винилового мономера.

При использовании в настоящем изобретении сополимер нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера означает продукт полимеризации нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера с одним или большим количеством дополнительных виниловых мономеров. Сополимеры, содержащие нереакционно-способный гидрофильный виниловый мономер и реакционно-способный виниловый мономер (например, содержащие карбоксигруппы виниловый мономер), можно получить по любым хорошо известным методикам радикальной полимеризации или получить от коммерческих поставщиков. Сополимеры, содержащие метакрилоилоксиэтилфосфорилхолин и содержащий карбоксигруппы виниловый мономер, можно получить от фирмы NOP Corporation (например, LIPIDURE® -A и -AF).

Среднемассовая молекулярная масса M_w гидрофильного полимера, содержащего по меньшей мере одну аминогруппу, карбоксигруппу или тиогруппу (в качестве увеличивающего гидрофильность агента) предпочтительно равна от примерно 500 до примерно 1000000, более предпочтительно от примерно 1000 до примерно 500000.

В контексте настоящего изобретения реакцию между увеличивающим гидрофильность агентом и функционализированным эпихлоргидрином полиамином или полиамидамином проводят при температуре, равной от примерно 40°C до примерно 100°C в течение периода времени, достаточного (от примерно 0,3 ч до примерно 24 ч, предпочтительно от примерно 1 ч до примерно 12 ч, еще более предпочтительно от примерно 2 ч до примерно 8 ч) для образования растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы.

В контексте настоящего изобретения концентрацию увеличивающего гидрофильность агента по сравнению с концентрацией функционализированного эпихлоргидрином

полиамина или полиамидоамина необходимо выбрать так, чтобы не сделать полученный гидрофильный полимерный материал нерастворимым в воде (т. е. обладающим растворимостью, равной менее 0,005 г на 100 мл воды при комнатной температуре), и не израсходовать более примерно 99%, предпочтительно примерно 98%, более
 5 предпочтительно примерно 97%, еще более предпочтительно примерно 96% азетидиниевых групп функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина.

В контексте настоящего изобретения стадию нагревания предпочтительно проводят путем обработки в автоклаве силиконовой гидрогелевой контактной линзы,
 10 погруженной в упаковочный раствор (т. е. забуференный водный раствор) в герметичной упаковке для линзы при температуре, равной от примерно 118°C до примерно 125°C, в течение примерно 20-90 мин. В этом варианте осуществления настоящего изобретения, упаковочный раствор представляет собой забуференный водный раствор, который офтальмологически безопасен после обработки в автоклаве.

Упаковки для линз (или контейнеры), как хорошо известно специалисту в данной области техники, пригодны для обработки в автоклаве и хранения мягкой контактной линзы. В контексте настоящего изобретения можно использовать любую упаковку для линз. Предпочтительно, если упаковка для линз представляет собой блистерную
 15 упаковку, которая содержит основание и покрытие, которое присоединено к основанию с возможностью отсоединения, и основание содержит полость для размещения стерильного упаковочного раствора и контактной линзы.

Линзы упаковывают в индивидуальные упаковки, герметизируют и стерилизуют (например, в автоклаве при температуре, равной примерно 120°C или выше, в течение не менее 30 мин)) до отправки потребителям. Специалист в данной области техники
 25 должен понимать, как герметизировать и стерилизовать упаковки для линз.

В контексте настоящего изобретения упаковочный раствор содержит по меньшей мере один буферный агент и один или большее количество других ингредиентов, известных специалисту в данной области техники. Примеры других ингредиентов включают без наложения ограничений, агенты, регулирующие тоничность,
 30 поверхностно-активные вещества, антибактериальные средства, консерванты и смазывающие вещества (или растворимые в воде загустители) (например, производные целлюлозы, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон).

Упаковочный раствор содержит буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH упаковочного раствора в необходимом диапазоне, например,
 35 предпочтительно в физиологически приемлемом диапазоне, составляющем примерно 6 до примерно 8,5. Можно использовать любые известные физиологически совместимые буферные агенты. Буферные агент, подходящий для использования в качестве компонентов композиции для хранения контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, известны специалисту в данной области техники. Примерами являются
 40 борная кислота, бораты, например, борат натрия, лимонная кислота, цитраты, например, цитрат калия, бикарбонаты, например, бикарбонат натрия, TRIS (2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол), Bis-Tris (Бис-(2-гидроксиэтил)-имино-трис-(гидроксиметил)-метан), бис-аминополиолы, триэтаноламин, ACES (N-(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота), BES (N,N-Бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота), HEPPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), MES (2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота), MOPS (3-[N-морфолино]-пропансульфоновая кислота), PIPES (пиперазин-N,N'-бис(2-этансульфоновая кислота), TES (N-[трис(гидроксиметил)метил]-2-аминоэтансульфоновая

кислота), их соли, фосфатные буферы, например, Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 и KH_2PO_4 или их смеси. Предпочтительным бис-аминополиолом является 1,3-бис(трис[гидроксиметил]-метиламино)пропан (бис-TRIS-пропан). Количество каждого буферного агента в упаковочном растворе предпочтительно составляет от 0,001% до 2%, предпочтительно от 0,01% до 1%; наиболее предпочтительно от примерно 0,05% до примерно 0,30 мас.%.
5

Упаковочный раствор обладает тоничностью, составляющей от примерно 200 до примерно 450 миллиосмол (мОсм), предпочтительно от примерно 250 до примерно 350 мОсм. Тоничность упаковочного раствора можно регулировать путем добавления органических или неорганических веществ, которые влияют на тоничность. Подходящие офтальмологически приемлемые агенты, регулирующие тоничность, включают, но не ограничиваются только ими хлорид натрия, хлорид калия, глицерин, пропиленгликоль, полиолы, манниты, сорбит, ксилит и их смеси.
10

Упаковочный раствор, предлагаемый в настоящем изобретении, обладает вязкостью, равной от примерно 1 сП до примерно 20 сП, предпочтительно от примерно 1,2 сП до примерно 10 сП, более предпочтительно от примерно 1,5 сП до примерно 5 сП, при 25°C.
15

В предпочтительном варианте осуществления упаковочный раствор содержит предпочтительно от примерно 0,01% до примерно 2%, более предпочтительно от примерно 0,05% до примерно 1,5%, еще более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 1%, наиболее предпочтительно от примерно 0,2% до примерно 0,5 мас.% растворимого в воде термически сшивающегося гидрофобного полимерного материала, предлагаемого в настоящем изобретении.
20

Упаковочный раствор, предлагаемый в настоящем изобретении, включает содержащий гидроксигруппы увеличивающий вязкость полимер. Увеличивающий вязкость полимер предпочтительно является неионогенным. Увеличение вязкости раствора приводит к образованию на линзе пленки, которая может облегчить комфортабельное ношение контактной линзы. Компонент, увеличивающий вязкость, также может уменьшить нагрузку на поверхность глаза при надевании линзы, а также уменьшить раздражение глаза.
25

Предпочтительные увеличивающие вязкость полимеры включают, но не ограничиваются только ими, растворимые в воде полимеры на основе простых эфиров целлюлозы (например, метилцеллюлоза (МЦ), этилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) или их смесь), растворимые в воде поливиниловые спирты (ПВС), обладающий высокой молекулярной массой поли(этиленоксид), обладающий молекулярной массой, превышающей примерно 2000 (до 10000000 Да), поливинилпирролидон, обладающий молекулярной массой, равной от примерно 30000 Да до примерно 1000000 Да, сополимер N-винилпирролидона и по меньшей мере одного диалкиламиноалкил(мет)акрилата, содержащего 7-20 атомов углерода, и их комбинации. Растворимые в воде простые эфиры целлюлозы и сополимеры N-винилпирролидона и диметиламиноэтилметакрилата являются наиболее предпочтительными увеличивающими вязкость полимерами. Сополимеры N-винилпирролидона и диметиламиноэтилметакрилата имеются в продаже, например, Сополимер 845 и Сополимер 937, выпускающиеся фирмой ISP.
30
35
40

Увеличивающий вязкость полимер содержится в упаковочном растворе в количестве, составляющем от примерно 0,01% до примерно 5 мас.%, предпочтительно от примерно 0,05% до примерно 3 мас.%, еще более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 1 мас.% в пересчете на полное количество упаковочного раствора.
45

Упаковочный раствор может дополнительно содержать полиэтиленгликоль, обладающий молекулярной массой, равной примерно 1200 или менее, более предпочтительно 600 или менее, наиболее предпочтительно от примерно 100 до примерно 500 Да.

5 Если шитое покрытие и/или упаковочный раствор содержит полимерный материал, содержащий полиэтиленгликолевые сегменты, упаковочный раствор предпочтительно содержит α -оксо-многоосновную кислоту или ее соль в количестве, достаточном для обеспечения уменьшенной подверженности сегментов полиэтиленгликоля окислительному разложению. В находящейся в совместной собственности и на
10 рассмотрении заявке на патент (публикация заявки на патент U.S. № 2004/0116564 A1, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки) раскрыто, что оксо-многоосновная кислота или ее соль может уменьшить подверженность окислительному разложению содержащего ПЭГ полимерного материала.

15 Типичные α -оксо-многоосновные кислоты или их биологически совместимые соли включают, но не ограничиваются только ими, лимонную кислоту, 2-кетоглутаровую кислоту или яблочную кислоту или их биологически совместимые (предпочтительно офтальмологически совместимые) соли. Более предпочтительно, если α -оксо-многоосновная кислота представляет собой лимонную или яблочную кислоту или их
20 биологически совместимые (предпочтительно офтальмологически совместимые) соли (например, натриевые, калиевые и т.п.).

В контексте настоящего изобретения раствор может дополнительно содержать муциноподобные вещества, офтальмологически благоприятные вещества и/или поверхностно-активные вещества.

25 Типичные муциноподобные вещества включают, но не ограничиваются только ими, полигликолевую кислоту, полилактоиды и т. п. Муциноподобное вещество можно использовать в качестве включенного вещества, которое может в течение длительного времени непрерывно и медленно выделяться на поверхность глаза, с целью лечения сухого кератита. Предпочтительно, если муциноподобное вещество содержится в
30 эффективных количествах.

Типичные офтальмологически благоприятные вещества включают, но не ограничиваются только ими, 2-пирролидон-5-карбоновую кислоту (ПКК), аминокислоты (например, таурин, глицин и т. п.), альфа-гидроксикислоты (например, гликолевая, молочная, яблочная, винная, миндальная и лимонная кислота и их соли и т. п.),
35 линоленовую и гамма-линоленовую кислоты и витамины (например, B5, A, B6 и т. п.).

Поверхностно-активные вещества могут представлять собой практически любые приемлемые для глаз поверхностно-активные вещества, включая неионогенные, анионогенные и амфотерные поверхностно-активные вещества. Примеры поверхностно-активных веществ включают без наложения ограничений полуксамеры (например,
40 Pluronic® F108, F88, F68, F68LF, F127, F87, F77, P85, P75, P104 и P84), полуксамины (например, Tetronic® 707, 1107 и 1307, полиэтиленгликолевые эфиры жирных кислот (например, Tween® 20, Tween® 80), полиоксиэтиленовые или полиоксипропиленовые эфиры C₁₂-C₁₈-алканов (например, Brij® 35), полиоксиэтиленстеарат (Mugj® 52), полиоксиэтиленпропиленгликольстеарат (Atlas® G 2612) и амфотерные поверхностно-активные вещества, выпускающиеся под торговыми названиями Mirataine® и Miranol®.
45

Силиконовая гидрогелевая контактная линза, изготовленная способом, предлагаемым в настоящем изобретении, обладает гидрофильностью поверхности/смачиваемостью, характеризующейся средним краевым углом смачивания водой, предпочтительно

равным примерно 90° или менее, более предпочтительно примерно 80° или менее, еще более предпочтительно примерно 70° или менее, наиболее предпочтительно примерно 60° или менее.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ, предлагаемый в
5 настоящем изобретении, перед стадией нагревания может дополнительно включать
стадии: взаимодействия при комнатной температуре силиконовой гидрогелевой
контактной линзы с водным раствором термически сшивающегося гидрофильного
полимерного материала с образованием верхнего слоя (т. е. ПСЛ покрытия) термически
10 сшивающегося гидрофильного полимерного материала на поверхности силиконовой
гидрогелевой контактной линзы, погружение силиконовой гидрогелевой контактной
линзы, содержащей верхний слой термически сшивающегося гидрофильного
полимерного материала в упаковочном растворе в упаковке для линзы; герметизация
упаковки для линзы; и обработка в автоклаве упаковки для линзы с содержащейся в
15 ней силиконовой гидрогелевой контактной линзой с образованием сшитого
гидрофильного покрытия на силиконовой гидрогелевой контактной линзе. Вследствие
наличия положительного заряда предполагается, что термически сшивающийся
гидрофильный полимерный материал способен образовать на силиконовой гидрогелевой
контактной линзе ПСЛ покрытие, которое не связано ковалентно с поверхностью
20 силиконовой гидрогелевой контактной линзы (т. е. связано с помощью физических
взаимодействий), предпочтительно контактной линзы, на поверхности которой
находятся отрицательно заряженные карбоксигруппы.

Следует понимать, что, хотя различные варианты осуществления, включая
предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, могли быть
описаны выше по отдельности, их можно объединить и/или использовать совместно
25 любым желательным образом в способе, предлагаемый в настоящем изобретении, для
изготовления силиконовых гидрогелевых контактных линз, на каждой из которых
находится сшитое гидрофильное покрытие.

Другим объектом настоящего изобретения является силиконовая гидрогелевая
контактная линза, полученная способом, предлагаемым в настоящем изобретении,
30 описанным выше.

Другим объектом настоящего изобретения является офтальмологический продукт,
который включает стерилизованную и герметизированную упаковку для линзы, где
упаковка для линзы включает обработанный в автоклаве упаковочный раствор для
линзы и погруженную в него легко использующуюся силиконовую гидрогелевую
35 контактную линзу, где легко использующаяся силиконовая гидрогелевая контактная
линза содержит сшитое гидрофильное покрытие, полученное обработкой в автоклаве
исходной силиконовой гидрогелевой контактной линзы, содержащей аминогруппы и/
или карбоксигруппы на и/или вблизи от поверхности исходной силиконовой
гидрогелевой контактной линзы, в предварительно обработанном в автоклаве
40 упаковочном растворе, содержащем растворимый в воде и термически сшивающийся
гидрофильный полимерный материал, где гидрофильный полимерный материал
содержит (i) от примерно 20% до примерно 95%, предпочтительно от примерно 35%
до примерно 90%, более предпочтительно от примерно 50% до примерно 85 мас.%
первых полимерных цепей, образованных из функционализированного эпихлоргидрином
45 полиамина или полиамидамина, (ii) от примерно 5% до примерно 80%, предпочтительно
от примерно 10% до примерно 65%, еще более предпочтительно от примерно 15% до
примерно 50 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей,
образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность агента,

содержащего по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию, где гидрофильные фрагменты или вторые полимерные цепи ковалентно связаны с первыми полимерными цепями с помощью одной или большего количества ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и одной аминогруппой, карбоксигруппой или тиогруппой увеличивающего гидрофильность агента, и (iii) азетидиниевые группы, которые являются частями первых полимерных цепей или боковых или концевых групп, ковалентно связанных с первыми полимерными цепями, где гидрофильный полимерный материал ковалентно связан с силиконовой гидрогелевой контактной линзой с помощью первых ковалентных связей, каждая из которых образована между одной аминогруппой или карбоксигруппой на поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы и/или вблизи от нее, и одной азетидиниевой группой термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, где обработанный в автоклаве упаковочный раствор содержит по меньшей мере один буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH, равного от примерно 6,0 до примерно 8,5 и обладает тоничностью, составляющей от примерно 200 до примерно 450 миллиосмол (мОсм), предпочтительно от примерно 250 до примерно 350 мОсм, и вязкостью, равной от примерно 1 сП до примерно 20 сП, предпочтительно от примерно 1,2 сП до примерно 10 сП, более предпочтительно от примерно 1,5 сП до примерно 5 сП, при 25°C, где обработанный в автоклаве упаковочный раствор содержит полимерный смачивающийся материал, который является продуктом гидролиза термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала после обработки в автоклаве, где легко используемая силиконовая гидрогелевая контактная линза обладает гидрофильностью поверхности/смачиваемостью, характеризующейся средним краевым углом смачивания водой, равным примерно 90° или менее, предпочтительно примерно 80° или менее, более предпочтительно примерно 70° или менее, еще более предпочтительно примерно 60° или менее, наиболее предпочтительно примерно 50° или менее.

"Легко используемая силиконовая гидрогелевая контактная линза" означает силиконовую гидрогелевую контактную линзу, которая офтальмологически совместима и стерилизована путем обработки в автоклаве. "исходная силиконовая гидрогелевая контактная линза" означает силиконовую гидрогелевую контактную линзу, на которой отсутствует сшитое гидрофильное покрытие и которая не стерилизована путем обработки в автоклаве.

Различные варианты осуществления, включая предпочтительные варианты осуществления силиконовых гидрогелевых контактных линз, заведомо содержащих аминогруппы и/или карбоксигруппы, силиконовых гидрогелевых контактных линз, содержащих реакционно-способное базовое покрытие, реакционно-способных виниловых мономеров, нерекционно-способных виниловых мономеров, реакционно-способных полимеров, предназначенных для образования реакционно-способного ПСЛ базового покрытия, плазменных покрытий, функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина, увеличивающих гидрофильность агентов, растворимых в воде гидрофильных полимерных материалов, содержащих азетидиниевые группы, стадии нагревания, упаковок для линзы, упаковочных растворов и смачиваемости поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы, содержащей сшитое гидрофильное покрытие, предлагаемое в настоящем изобретении, описаны выше и их можно объединить и/или использовать совместно в этих двух объектах

настоящего изобретения.

Легко используемая силиконовая гидрогелевая контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает проницаемостью для кислорода, равной не менее примерно 40 барреров, предпочтительно не менее примерно 50 барреров, более предпочтительно не менее примерно 60 барреров, еще более предпочтительно не менее примерно 70 барреров; толщиной в центре, равной примерно 30 до примерно 200 мкм, более предпочтительно примерно 40 до примерно 150 мкм, еще более предпочтительно примерно 50 до примерно 120 мкм и наиболее предпочтительно от примерно 60 до примерно 110 мкм; модулем упругости, равным примерно 1,5 МПа или менее, предпочтительно примерно 1,2 МПа или менее, более предпочтительно примерно 1,0 или менее, еще более предпочтительно от примерно 0,3 МПа до примерно 1,0 МПа; коэффициентом диффузии Ionoflux, D, предпочтительно равным не менее примерно $1,5 \times 10^{-6}$ мм²/мин, более предпочтительно не менее примерно $2,6 \times 10^{-6}$ мм²/мин, еще более предпочтительно не менее примерно $6,4 \times 10^{-6}$ мм²/мин; содержанием воды, предпочтительно составляющим от примерно 18% до примерно 70%, более предпочтительно от примерно 20% до примерно 60 мас.%, когда она полностью гидратирована; или их комбинациями.

Содержание воды в силиконовой гидрогелевой контактной линзе можно измерить с помощью объемной методики, раскрытой в US 5849811.

Еще одним объектом настоящего изобретения является растворимый в воде и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал, который включает: (а) от примерно 20% до примерно 95%, предпочтительно от примерно 35% до примерно 90%, более предпочтительно от примерно 50% до примерно 85 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидамина; (b) от примерно 5% до примерно 80%, предпочтительно от примерно 10% до примерно 65%, еще более предпочтительно от примерно 15% до примерно 50 мас.% вторых полимерных цепей, образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность полимерного агента, содержащего по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию, где вторые полимерные цепи ковалентно связаны с первыми полимерными цепями с помощью одной или большего количества ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидамина и одной аминогруппой, карбоксигруппой или тиогруппой увеличивающего гидрофильность полимерного агента; и (с) азетидиниевые группы, которые являются частями первых полимерных цепей или боковых групп, ковалентно связанных с первыми полимерными цепями.

Различные варианты осуществления, включая предпочтительные варианты осуществления реакционно-способных виниловых мономеров, неакционно-способных виниловых мономеров, функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидамина и гидрофильных полимеров в качестве увеличивающих гидрофильность агентов описаны выше и их можно объединить любым образом и/или использовать совместно в этом объекте настоящего изобретения.

Приведенное выше раскрытие позволяет специалисту с общей подготовкой в данной области техники осуществить настоящее изобретение. В различные варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, можно внести разные модификации, изменения и использовать их комбинации. Для того чтобы читатель лучше понял предпочтительные варианты осуществления и их преимущества,

представлены приведенные ниже примеры. Подразумевается, что описание и примеры являются иллюстративными.

Хотя различные варианты осуществления настоящего изобретения описаны с использованием специальных терминов, устройств и методик, такое описание приведено только в иллюстративных целях. Используемые термины являются описательными, а не ограничивающими. Следует понимать, что специалистами в данной области техники в настоящее изобретение могут быть внесены изменения и модификации без отклонения от его сущности или объема, который определяется приведенной ниже формулой изобретения. Кроме того, следует понимать, что характеристики различных вариантов осуществления могут быть полностью или частично перенесены из одних в другие или могут быть объединены любым образом и/или использованы совместно. Поэтому сущность и объем прилагаемой формулы изобретения не ограничиваются описанием приведенных предпочтительных вариантов осуществления, приведенных в настоящем изобретении.

15 Пример 1

Измерения проницаемости для кислорода

Кажущуюся проницаемость линзы для кислорода и способность материала линзы пропускать кислород определяют по методике, аналогичной описанной в патенте U.S. № 5760100 и в публикации Winterton et al. (The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea 111, H.D. Cavanagh Ed., Raven Press: New York 1988, pp273-280), которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Потоки кислорода (J) измеряют при 34°C во влажной ячейке (т. е. относительную влажность потоков газа поддерживают равной примерно 100%) с помощью прибора Dk1000 (выпускается фирмой Applied Design and Development Co., Norcross, GA) или аналогичного аналитического прибора. Поток воздуха, обладающий известным содержанием кислорода (например, 21%), пропускают с одной стороны линзы со скоростью, равной примерно от 10 до 20 см³/мин, а с противоположной стороны линзы пропускают поток азота со скоростью, равной примерно от 10 до 20 см³/мин. Перед проведением измерения образец приводят в равновесие с использующимися при исследовании средами (т. е. физиологическим раствором или дистиллированной водой) при установленной для исследования температуре в течение не менее 30 мин, но не более 45 мин. Перед проведением измерения любые использующиеся при исследовании среды, применяющиеся в качестве верхнего слоя, приводят в равновесие при установленной для исследования температуре в течение не менее 30 мин, но не более 45 мин. Скорость перемешивающего электродвигателя устанавливают равной 1200±50 об/мин, что соответствует установке 400±15 шагового регулятора частоты вращения электродвигателя. Измеряют барометрическое давление вокруг системы, P_{измеренное}. Толщину (t) линзы на участке, использующемся для исследований, определяют путем измерения примерно в 10 положениях микрометром Mitotoya VL-50 или аналогичным прибором и усреднения результатов измерений. Концентрацию кислорода в потоке азота (т. е. кислорода, который диффундирует через линзу) измеряют с помощью прибора DK1000. Кажущуюся проницаемость для кислорода материала линзы, Dk_{app} (в баррерах), определяют по следующей формуле:

$$45 \quad Dk_{app} = Jt/(P_{\text{кислорода}})$$

в которой J = поток кислорода [мкл O₂/см²-мин]

P_{кислорода} = (P_{измеренное} - P_{паров воды}) = (%O₂ в потоке воздуха) [мм рт. ст.] =

парциальное давление кислорода в потоке воздуха

$P_{\text{измеренное}} = \text{барометрическое давление (мм рт. ст.)}$

$P_{\text{паров воды}} = 0 \text{ мм рт. ст. при } 34^{\circ}\text{C (в сухой ячейке) (мм рт. ст.)}$

5 $P_{\text{паров воды}} = 40 \text{ мм рт. ст. при } 34^{\circ}\text{C (во влажной ячейке) (мм рт. ст.)}$

$t = \text{средняя толщина линзы на участке, используемом для исследований (мм)}$

Dk_{app} выражается в баррерах.

Кажущуюся способность материала пропускать кислород (Dk/t) можно рассчитать путем деления проницаемости для кислорода (Dk_{app}) на среднюю толщину линзы (t).

10 Результаты описанных выше измерений не скорректированы на так называемый эффект граничного слоя, который приписывается использованию водной или солевой ванны на верхней части контактной линзы во время измерения потока кислорода. Эффект граничного слоя приводит к тому, что приведенное значение кажущейся Dk силиконового гидрогелевого материала меньше реального значения собственной Dk .

15 Кроме того, относительное влияние эффект граничного слоя в случае более тонких линз больше, чем в случае более толстых линз. В результате приведенное значение Dk изменяется в зависимости от толщины линзы, когда оно должно быть постоянным.

Значение собственной Dk линзы можно определить на основании значения Dk , скорректированного на поверхностное сопротивление потоку кислорода, обусловленное влиянием пограничного слоя, следующим образом.

20 С использованием одинакового оборудования измеряют значения кажущейся проницаемости для кислорода (одно значение) для эталонных линз lotrafilcon A (Focus® N&D®, выпускающаяся фирмой CIBA VISION CORPORATION) или lotrafilcon B (AirOptix™, выпускающаяся фирмой CIBA VISION CORPORATION). Эталонные линзы
25 обладают такой же оптической силой, как исследуемые линзы и измерения проводят одновременно с измерениями для исследуемых линз.

30 С использованием одинакового оборудования поток кислорода через набор обладающих разной толщиной линз lotrafilcon A или lotrafilcon B (эталонных) измеряют по методике определения кажущейся Dk , описанной выше, и получают значение собственной Dk (Dk_j) для эталонной линзы. Набор толщин должен охватывать диапазон, составляющий примерно 100 мкм или более. Предпочтительно, если диапазон толщин эталонных линз включает толщины исследуемых линз. Значение Dk_{app} для этих
35 эталонных линз следует измерять на том же оборудовании, что и в случае исследуемых линз, и в идеальном случае измерения проводят одновременно с измерениями для исследуемых линз. В течение эксперимента настройки оборудования и параметры измерения должны быть постоянными. При желании для каждого образца измерения можно провести несколько раз.

40 Определяют значение остаточного сопротивления для кислорода, R_r , по данным для эталонной линзы с использованием для расчетов уравнения 1.

$$R_r = \frac{\sum \left(\frac{t}{Dk_{\text{app}}} - \frac{t}{Dk_j} \right)}{n} \quad (1)$$

45 где t означает толщину исследуемой линзы (т. е. и эталонной линзы) и n означает количество исследуемых эталонных линз. Строят зависимость значения остаточного сопротивления для кислорода, R_r от значений t и аппроксимируют зависимостью вида $Y = a + bX$, где для линзы j , $Y_j = (\Delta P/J)_j$ и $X = t_j$. Остаточное сопротивление для кислорода,

R_r равно а.

Определенное выше значение остаточного сопротивления для кислорода используют для расчета скорректированной проницаемости для кислорода Dk_c (оцененная собственная Dk) для исследуемых линз с помощью уравнения 2.

$$Dk_c = t / [(t/Dk_a) - R_r] \quad (2)$$

Оцененную собственную Dk исследуемой линзы можно использовать для расчета того, какой будет кажущаяся Dk (Dk_{a_std}) при стандартной толщине линзы в той же исследуемой среде с помощью уравнения 3. Стандартная толщина (t_{std}) lotrafilcon A = 85 мкм. Стандартная толщина lotrafilcon B = 60 мкм.

$$Dk_{a_std} = t_{std} / [(t_{std}/Dk_c) + R_{r_std}] \quad (3)$$

Измерения проницаемости для ионов

Проницаемость линзы для ионов определяют по методикам, описанным в патенте U.S. № 5760100 (который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки. Значения проницаемости для ионов, приведенные в последующих примерах, представляют собой относительные коэффициенты диффузии Ionoflux (D/D_{ref}) по сравнению с эталонным материалом линзы, в качестве которого используется материал Alsacon. Alsacon обладает коэффициентом диффузии Ionoflux, равным $0,314 \times 10^{-3}$ мм²/мин.

Определение гладкости поверхности

Показатель гладкости поверхности определяют по количественной схеме ранжирования, в которой используют шкалу от 0 до 5, в которой 0 или меньшее число указывает на лучшую гладкость поверхности, 1 приписывают имеющимся в продаже линзам OasysTM/TruEyeTM линз и 5 приписывают имеющимся в продаже линзам Air OptixTM. Образцы промывают избытком дистиллированной не менее 3 раз и затем перед исследованием переносят в ЗФФ. Перед исследованием руки моют раствором мыла, тщательно промывают дистиллированной водой и затем сушат салфетками KimWipe®. Образцы удерживают между пальцами и числовое значение определяют для каждого образца путем сравнения с указанными выше стандартными линзами, описанными выше. Например, если установлено, что линзы лишь немного лучше, чем линзы Air OptixTM, то им присваивают число 4. Для обеспечения согласованности все определения независимо одни и те же два оператора, чтобы исключить систематическую погрешность и чтобы полученные ранее данные демонстрировали очень хорошее качественное согласие и согласованность при оценках.

Исследования гидрофильности/смачиваемости поверхности. Краевой угол смачивания водой на контактной линзе является общей мерой гидрофильности поверхности (или смачиваемости) контактной линзы. В частности, меньший краевой угол смачивания водой соответствует более гидрофильной поверхности. Средние краевые углы смачивания (по методике неподвижной капли) контактных линз с использованием устройства VCA 2500 XE для определения краевого угла смачивания, выпускающегося фирмой AST, Inc., находящейся по адресу Boston, Massachusetts. С помощью этой аппаратуры можно измерять наступающие или отступающие краевые углы смачивания или не изменяющиеся (статические) краевые углы смачивания. Измерения для полностью гидратированных контактных линз и сразу после высушивания капель проводят следующим образом. Контактную линзу извлекают из сосуда и 3 раза промывают с помощью ~200 мл свежей дистиллированной воды для удаления с поверхности линзы

слабо связанных упаковочных добавок. Затем линзы помещают сверху на чистую безворсовую ткань (Alpha Wipe TX1009), тщательно промокают для удаления находящейся на поверхности воды, закрепляют на подставке устройства для измерения краевого угла смачивания, обдувают струей сухого воздуха до высушивания и в заключение по методике неподвижной капли автоматически определяют краевой угол смачивания с использованием программного обеспечения, предоставленного изготовителем. Дистиллированная вода, используемая для измерения краевого угла смачивания, обладает удельным электрическим сопротивлением > 18 МОм.см и объем используемой капли равен 2 мкл. Обычно силиконовые гидрогелевые линзы без покрытия (после обработки в автоклаве) обладают измеренным по методике неподвижной капли краевым углом смачивания, равным примерно 120° . Перед соприкосновением с контактными линзами пинцет и подставку тщательно промывают изопропанолом и промывают дистиллированной водой.

Исследования времени разрушения водяной пленки (ВРВП). Смачиваемость линз (после обработки в автоклаве) также оценивают путем определения времени, необходимого до начала разрушения водяной пленки на поверхности линзы. Вкратце, методика заключается в следующем: линзы извлекают из сосуда и 3 раза промывают с помощью ~ 200 мл свежей дистиллированной воды для удаления с поверхности линзы слабо связанных упаковочных добавок. Линзу извлекают из раствора и держат перед ярким источником света. Визуально оценивают время, необходимое для разрушения водяной пленки (нарушения смачивания), когда открывается находящийся под ней материал линзы. На линзах без покрытия пленка обычно разрушается сразу после извлечения из дистиллированной воды и для нее устанавливают, что ВРВП равно 0 с. Линзы, у которых $\text{ВРВП} \geq 5$ с считаются смачиваемыми и также предполагается, что они обладают достаточной смачиваемостью (способностью сохранять пленку слезной жидкости) в глазе.

Исследования долговечности покрытия. Линзы 30 раз протирают пальцами с использованием универсального раствора для ухода за линзами Solo-care® и затем промывают солевым раствором. Эту процедуру повторяют заданное количество раз, например, от 1 до 30 раз (т. е. последовательно повторяют некоторое количество исследований протирания пальцами, что имитирует циклы очистки и намачивания жидкостью). Затем для линз проводят исследование с помощью красителя судан черный (т. е. исследование целостности покрытия, описанное выше) для определения того, является ли покрытие по-прежнему целостным. Для успешного прохождения исследования протиранием пальцами не должно значительно увеличиваться количество окрашенных участков (например, окрашенные участки не должны занимать более примерно 5% всей поверхности линзы). Для определения долговечности покрытия измеряют краевые углы смачивания водой.

Исследование прилипания грязи. К контактными линзам, обладающим сильно заряженной поверхностью, при их использовании пациентом может сильно прилипать грязь. Бумажную салфетку растирают между руками в перчатках и затем обе стороны линзы протирают пальцами для переноса грязи на поверхность линзы. Затем линзу кратковременно промывают и затем осматривают через микроскоп. Для оценки каждой линзы используют качественную шкалу от 0 (грязь не прилипает) до 4 (прилипание грязи эквивалентно прилипанию к контрольной линзе с покрытием из ПАК). Линзы с показателями "0" или "1" считаются приемлемыми.

Исследование растрескивания поверхности. Чрезмерная шивка слоя покрытия может после протирания линзы привести к появлению на поверхности трещин, которые

видны в темнопольном микроскопе. Линзы переворачивают и протирают и исследуют на наличие линий растрескивания. Для оценки линз используют качественную шкалу от 0 (нет растрескивания) до 2 (сильное растрескивание). Сильное растрескивание линз считают неприемлемым.

5 Определение содержания азетидиниевых групп. Содержание азетидиниевых групп в ПАЭ можно определить по одной из описанных ниже методик.

Исследования с помощью ВНСК. Зарядовую плотность для ПАЭ (т.е. содержание азетидиниевых групп) можно определить путем исследования с помощью ВНСК, колориметрического титрования, в котором титрующим реагентом является
10 винилсульфат калия (ВНСК) и индикатором является толуидин синий. См. публикацию, S-K Kam and J. Gregory, "Charge determination of synthetic cationic polyelectrolytes by colloid titration," in Colloid & Surface A: PhysicoChem. Eng. Aspect, 159: 165-179 (1999). ВНСК связывает положительно заряженные частицы, например, толуидин синий и азетидиниевые группы ПАЭ. Уменьшение интенсивности поглощения толуидина синего
15 пропорционально зарядовой плотности ПАЭ (содержанию азетидиниевых групп).

Исследование с помощью ПЭС-На. Исследование с помощью ПЭС-На является другой методикой колориметрического титрования для определения зарядовой плотности ПАЭ (содержания азетидиниевых групп). В этом исследовании титрующим реагентом является полиэтиленсульфонат натрия (ПЭС-На) вместо ВНСК. Исследование
20 аналогично исследованию с помощью ВНСК, описанному выше.

Исследования с помощью РСД. Исследование с помощью РСД является потенциометрическим титрованием для определения зарядовой плотности ПАЭ (содержания азетидиниевых групп). Титрующим реагентом является полиэтиленсульфонат натрия (ПЭС-На), ВНСК или другой титрующий реагент. ПАЭ
25 определяют с помощью электрода, например, с использованием детектора заряда частиц Mütek РСД-04, выпускающегося фирмой ВТГ. Принципы определения с помощью этого детектора приведены на сайте в интернете фирмы ВТГ <http://www.btg.com/products.asp?langage=1&appli=5&numProd=357&cat=prod>.

Методика ЯМР. Активные положительно заряженные фрагменты в ПАЭ
30 представляют собой азетидиниевые группы (АЗГ). В методика определения отношения с помощью ЯМР определяют отношение количества протонов АЗГ к количеству протоном, не относящихся к АЗГ. Это отношение является показателем плотности заряда или АЗГ в ПАЭ.

Пример 2

35 Получение макромера SE-PDMS

На первой стадии α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксан ($M_n = 2000$, Shin-Etsu, KF-6001a) кэпируют изофорондиизоцианатом (ИФДИ) по реакции 49,85 г α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксана с 11,1 г ИФДИ в 150 г сухого метилэтилкетона (МЭК) в присутствии 0,063 г дибутилоловодилаурата
40 (ДБОДЛ). Реакционную смесь выдерживают в течение 4,5 ч при 40°C и получают ИФДИ-PDMS-ИФДИ. На второй стадии смесь 164,8 г α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксана ($M_n = 3000$, Shin-Etsu, KF-6002) и 50 г сухого МЭК по каплям добавляют к раствору ИФДИ-PDMS-ИФДИ, в которому добавлено еще 0,063 г ДБОДЛ. Реактор выдерживают в течение 4,5 ч примерно при 40°C и получают HO-PDMS-ИФДИ-
45 PDMS-ИФДИ-PDMS-ОН. Затем МЭК удаляют при пониженном давлении. На третьей стадии концевые гидроксигруппы кэпируют метакрилоилоксиэтильными группами путем добавления 7,77 г изоцианатоэтилметакрилата (ИЭМ) и еще 0,063 г ДБОДЛ и получают ИЭМ-PDMS-ИФДИ-PDMS-ИФДИ-PDMS-ИЭМ (макромер SE-PDMS).

Альтернативное получение макромера SE-PDMS

240,43 г KF-6001 добавляют в реактор объемом 1 л, снабженный перемешивающим устройством, термометром, криостатом, капельной воронкой и переходником для подачи азота/вакуумной линии, и затем сушат в высоком вакууме (2×10^{-2} мбар). Затем в атмосфере сухого азота в реактор добавляют 320 г перегнанного МЭК и смесь тщательно перемешивают. В реактор добавляют 0,235 г ДБОДЛ. Затем реактор нагревают до 45°C, при умеренном перемешивании через капельную воронку в течение 10 мин в реактор добавляют 45,86 г ИФДИ. Реакционную смесь выдерживают в течение 2 ч при 60°C. Затем добавляют 630 г KF-6002, растворенного в 452 г перегнанного МЭК, и перемешивают до образования гомогенного раствора. Добавляют 0,235 г ДБОДЛ и реактор выдерживают примерно при 55°C в течение ночи в атмосфере сухого азота. На следующий день МЭК удаляют путем быстрой отгонки. Реактор охлаждают и в реактор добавляют 22,7 г ИЭМ, затем примерно 0,235 г ДБОДЛ. Примерно через 3 ч добавляют еще 3,3 г ИЭМ и реакции дают протекать в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждают примерно до 18°C и получают макромер SE-PDMS, содержащий концевые метакрилатные группы.

Пример 3

Получение композиций для линзы

Композицию для линзы получают путем растворения в 1-пропаноле композиции следующего состава: 33 мас.% макромера SE-PDMS, полученного в примере 2, 17 мас.% N-[трис(триметилсилокси)-силилпропил]акриламида (TRIS-Am), 24 мас.% N,N-диметилакриламида (ДМА), 0,5 мас.% натриевой соли N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (L-ПЭГ), 1,0 мас.% Darocur 1173 (DC1173), 0,1 мас.% красителя для видимого подкрашивания, (5% дисперсии синего пигмента, фталоцианина меди в трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилате, TRIS) и 24,5 мас.% 1-пропанола.

Изготовление линз

Линзы изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы, полученной выше, в форме многоразового применения, аналогичной форме, представленной на фиг. 1-6 в патентах U.S. №№ 7384590 и 7387759 (фиг. 1-6). Форма включает вогнутую половину формы, изготовленную из кварца (или CaF_2), и выпуклую половину формы, изготовленную из стекла (или ПММА). Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания WG335 +TM297 с интенсивностью, равной примерно 4 мВт/см². Находящуюся в форме композицию для линзы облучают УФ-излучением в течение примерно 25 с. Изготовленные литьевым формованием линзы экстрагируют изопропанолом (или метилэтилкетон, МЭК), промывают в воде, на них наносят покрытие из полиакриловой кислоты путем погружения линз в раствор ПАК в пропанол (0,1 мас.%, подкисляют муравьиной кислотой примерно до pH 2,5) и гидратируют в воде. Установлено, что изготовленные линзы, содержащие реакционно-способное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, обладают следующими характеристиками: проницаемость для ионов равна от примерно 8,0 до примерно 9,0 относительно материала для линз Alsacon; кажущаяся Dk (одно значение) равна примерно от 90 до 100; содержание воды равно от примерно 30 до примерно 33%; и объемный модуль упругости равен от примерно 0,60 МПа до примерно 0,65 МПа.

Пример 4

Солевой раствор для нанесения покрытия в упаковке (НПУ) готовят путем

добавления 0,2% полиамидамин-эпихлоргидрина (ПАЭ, Кумене) в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ЗФФ) и затем значение рН доводят до 7,2-7,4.

Линзы, изготовленные в примере 3, помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора НПУ добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C с образованием сшитых покрытий (покрытие ПАК-х-ПАЭ) на линзах.

Затем для линз определяют прилипание грязи, растрескивание поверхности, гладкость поверхности, краевой угол смачивания и время разрушения водяной пленки (ВРВП). Исследуемые линзы (упакованные/обработанные в автоклаве в солевом растворе НПУ, т. е. линзы, содержащие ПАК-ПСЛ покрытие) не содержат грязи, тогда как контрольные линзы (упакованные/обработанные в автоклаве в ЗФФ, т. е. линзы, содержащие реакционно-способное ПАК-ПСЛ базовое покрытие) содержат много прилипшей грязи. Краевой угол смачивания водой (КСВ) исследуемых линз является небольшим (~20°), но ВРВП равно менее 2 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после использования линз видимы линии сильного растрескивания (переворачивание линз и протирание пальцами). Исследуемые линзы являются намного менее гладкими, чем контрольные линзы, о чем свидетельствует качественное исследование путем протирания пальцами (показатель гладкости поверхности равен 4).

Пример 5

Частичную натриевую соль сополимера акриламида с акриловой кислотой (содержание твердых веществ ~80%, сополимер ААМ с АА)(80/20), Mw. 520000, Mn 150000) приобретают у фирмы Aldrich и используют в полученном виде.

Солевой раствор НПУ получают путем растворения 0,02% сополимера ААМ с АА (80/20) и 0,2% ПАЭ (Кумене) в ЗФФ. Значение рН доводят до 7,2~7,4. ЗФФ получают путем растворения 0,76% NaCl, 0,044% $\text{NaN}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 0,388% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в воде.

Линзы, содержащие реакционно-способное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученное в примере 3, помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C. Предполагается, что сшитое покрытие, состоящее из трех слоев ПАК-х-ПАЭ-х-сополимер ААМ с АА, образуется на линзах во время обработки в автоклаве.

Исследуемые линзы (упакованные/обработанные в автоклаве в солевом растворе НПУ, т. е. линзы, содержащие покрытие ПАК-х-ПАЭ-х-сополимер ААМ с АА) не содержат прилипшей грязи и обладают ВРВП, превышающим 10 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания исследуемых линз видимы линии растрескивания. Исследуемые линзы являются намного более гладкими, чем исследуемые линзы, изготовленные в примере 4, но не столь гладкими, как контрольные линзы, упакованные в ЗФФ (показатель гладкости поверхности равен 1-2).

Пример 6

Солевой раствор НПУ получают путем растворения 0,02% сополимера ААМ с АА (80/20) и 0,2% ПАЭ (Кумене) в ЗФФ и установления значения рН, равного 7,2~7,4. Затем солевой раствор обрабатывают путем его нагревания примерно при 70°C в течение 4 ч (предварительная термическая обработка) с получением растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы в солевом растворе НПУ. После предварительной термической

обработки солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранного фильтра и охлаждают до комнатной температуры.

5 Линзы, содержащие реакционно-способное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученное в примере 3, помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C с образованием сшитого покрытия (ПАК-х-гидрофильного полимерного материала) на линзах.

10 Исследуемые линзы (упакованные в подвергнутый предварительной термической обработке солевой раствор НПУ, т. е. линзы, обладающие покрытием из ПАК-х-гидрофильный полимерный материал), после протирания бумажной салфеткой не содержат прилипшей грязи, тогда как контрольные линзы (упакованные в ЗФФ, т. е. линзы, содержащие нековалентно связанный слой ПАК) содержат много прилипшей
15 грязи. Исследуемые линзы обладают ВРВП, превышающим 10 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз линии растрескивания не обнаруживаются. Исследуемые линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими и эквивалентны контрольным линзам (показатель гладкости поверхности равен 0).

20 Проводят серию экспериментов для изучения влияния условий (длительности и/или температуры) предварительной термической обработки солевого раствора НПУ на характеристики поверхности изготовленных линз, содержащих покрытие из солевого раствора НПУ. В зависимости от содержания азетидиниевых групп в ПАЭ и
25 использующейся концентрации ПАЭ термическая обработка в течение примерно 6 ч или более примерно при 70°C дает линзы, которые подвержены прилипанию грязи в степени, сходной со степенью для контрольных линз. Термическая обработка в течение лишь 4 ч при 50°C дает линзы, на поверхности которых с помощью темнопольного микроскопа после протирания пальцами обнаруживаются линии растрескивания, сходные с наблюдающимися для исследуемых линз в примере 5, когда солевой раствор
30 НПУ не подвергался предварительной термической обработке.

Пример 7

Частичную натриевую соль сополимера акриламида с акриловой кислотой (содержание твердых веществ ~90%, сополимер ААМ с АА 90/10, Mw 200000) приобретают у фирмы Polysciences, Inc. и используют в полученном виде.

35 Солевой раствор НПУ получают путем растворения 0,07% РААм-ПАК (90/10) и 0,2% ПАЭ (Kumene) в ЗФФ и установления значения рН, равного 7,2~7,4. Затем солевой раствор подвергают предварительной термической обработке в течение примерно 4 ч примерно при 70°C с получением растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы. После
40 предварительной термической обработки солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра и охлаждают до комнатной температуры.

45 Линзы, содержащие реакционно-способное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученное в примере 3, и не содержащие покрытия линзы Lotrafilcon В (выпускающиеся фирмой CIBA VISION CORPORATION), которые погружают в кислый пропанольный раствор ПАК (примерно 0,1%, рН ~ 2,5) помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл подвергнутого предварительной термической обработке солевого

раствора НПУ (половину солевого раствора НПУ добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C с образованием сшитого покрытия (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал) на линзах.

5 Исследуемые линзы (Lotrafilcon В и изготовленные в примере 3 линзы, на которых находится ПАК-х-гидрофильный полимер) не содержат прилипшей грязи. Исследуемые линзы обладают ВРВП, превышающим 10 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз пальцами линии растрескивания не обнаруживаются. По данным качественного исследования путем протирания
10 пальцами линзы являются очень гладкими (показатель гладкости поверхности равен 0).

Пример 8

Для проведения экспериментов готовят солевые растворы НПУ, содержащие от примерно 0,05% до примерно 0,09% РААм-ПАК и от примерно 0,075% до примерно
15 0,19% ПАЭ (Кумене) в ЗФФ. Солевые растворы НПУ подвергают термической обработке в течение 8 ч при 60°C и линзы, изготовленные в примере 3, упаковывают в подвергнутые предварительной термической обработке солевые растворы НПУ. Не наблюдаются различия характеристик поверхности готовых линз и все линзы обладают превосходной гладкостью поверхности, стойкостью к прилипанию грязи, превосходной
20 смачиваемостью и отсутствием признаков растрескивания поверхности.

Пример 9

Для проведения экспериментов готовят солевые растворы НПУ, содержащие примерно 0,07% РААм-ПАК и достаточное количество ПАЭ, с обеспечением начального содержания азетидиниевых групп, равного примерно 9 ммольэкв./л (~0,15% ПАЭ).
25 Условия предварительной термической обработки в основной схеме эксперимента являются такими, что температура меняется в диапазоне от 50°C до 70°C и длительность предварительной реакции меняется в диапазоне от примерно 4 до примерно 12 ч. Также исследована предварительная обработка в течение 24 ч при 60°C. Затем к солевым
30 растворам добавляют 10 част./млн пероксида водорода для предупреждения роста микрофлоры и солевые растворы НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра.

Линзы, изготовленные в примере 3, упаковывают в подвергнутые предварительной термической обработке солевые растворы НПУ и затем блистеры обрабатывают в
35 автоклаве в течение 45 мин при 121°C. Все линзы обладают превосходной гладкостью поверхности, смачиваемостью и стойкостью к растрескиванию поверхности. На некоторых линзах обнаруживается прилипание грязи от бумажных салфеток, как это показано в таблице 1.

Таблица 1

40

Время (ч)	Температура (°C)				
	50	55	60	65	70
4			проходит тест		
6		проходит тест		проходит тест	
8	проходит тест		проходит тест		не проходит тест
10		проходит тест		не проходит тест	
12			проходит тест		
24					не проходит тест

45

Пример 10

Сополимеры метакрилоилоксиэтилфосфорилхолина (МФХ) с одним содержащим карбоксигруппы виниловым мономером ($\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}$ (MS), метакриловая кислота (МК)) при отсутствии или в присутствии бутилметакрилата (БМА) исследуют в системах для нанесения покрытия в упаковке в комбинации с ПАЭ.

5 Готовят 3ФФ, содержащий NaCl (0,75 мас.%), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,0536 мас.%), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,3576 мас.%) и дистиллированную воду (97,59 мас.%), и добавляют 0,2% ПАЭ (polyscup 3160). Значение pH доводят примерно до 7,3.

10 Затем для получения солевого раствора НПУ добавляют 0,25% одного из нескольких сополимеров МФХ и солевой раствор НПУ подвергают предварительной термической обработке при 70°C в течение 4 ч с образованием растворимого в воде термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы. Через 4 ч подвергнутый предварительной термической обработке солевой раствор НПУ фильтруют через обладающие отверстиями размером 0,22 мкм

15 изготовленные из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранные фильтры (Fisher Scientific catalog#09-741-04, Thermo Scientific nalgene #568-0020 (250 мл).

Линзы, содержащие реакционно-способное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученное в примере 3, упаковывают в подвергнутый предварительной термической обработке солевой раствор НПУ и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при

20 121°C. Таблица 2 показывает, что все линзы обладают превосходными характеристиками поверхности.

Таблица 2

Сополимер МФХ *	ПГ	Растрескивание	Гладкость поверхности	Смачиваемость, ВРВП ¹
Поли(МФХ/МК) 90/10	проходит тест	проходит тест	превосходная	превосходная
Поли(МФХ/БМА/МК) 40/40/20	проходит тест	проходит тест	превосходная	превосходная
Поли(МФХ/БМА/МК) 70/20/10	проходит тест	проходит тест	превосходная	превосходная
Поли(МФХ/БМА/MS) 70/20/10	проходит тест	проходит тест	превосходная	превосходная

30 * Числа указывают выраженное в мол.% содержание мономерных звеньев в сополимере. ПГ = прилипание грязи

1. "Превосходная" означает, что ВРВП равно 10 с или более.

Пример 11

35 Линзы с покрытием из ПАК. Линзы, изготовленные литьевым формованием из композиции для линзы, полученной в примере 3, по методике литьевого формования, описанной в примере 3, экстрагируют и на них наносят покрытие путем погружения в следующую серию ванн: 3 ванны МЭК (22, 78 и 224 с); ванна с дистиллированной водой (56 с); 2 ванны с раствором для нанесения покрытий ПАК (получен путем растворения 3,6 г ПАК (молекулярная масса: 450 кДа, выпускается фирмой Lubrizol) в 975 мл 1-

40 пропанола и 25 мл муравьиной кислоты) в течение 44 и 56 с по отдельности; и 3 ванны с дистиллированной водой, каждая в течение 56 с.

Линзы с покрытием из ПАЭ/ПАК. Изготовленные выше линзы, содержащие базовое покрытие ПАК, последовательно погружают в следующие ванны: 2 ванны с раствором для нанесения покрытий ПАК, который получают путем растворения 0,25 мас.% ПАЭ (Polyscup 172, выпускается фирмой Hercules) в дистиллированной воде и доведения значения pH примерно до 5,0 с помощью гидроксида натрия и заключительное

45 фильтрование полученного раствора с использованием фильтра с отверстиями размером 5 мкм в течение 44 и 56 с соответственно; и 3 ванны с дистиллированной водой, каждая

в течение 56 с. После этой обработки линзы содержат один слой ПАК и один слой ПАЭ.

Линзы с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-СМС. Одну партию линз, которые содержат один слой ПАК и один слой ПАЭ, упаковывают в 0,2% раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС, Product# 7Н 3SF PH, Ashland Aqualon) в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ЗФФ) и затем значение рН доводят до 7,2 – 7,4. Затем блистеры герметизируют и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C с образованием сшитых покрытий (ПАК-х-ПАЭ-х-СМС) на линзах.

Линзы с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-ГК. Другую партию линз, которые содержат один слой ПАК и один слой ПАЭ, упаковывают в 0,2% раствор гиалуроновой кислоты (ГК, Product# 6915004, Novozymes) в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ЗФФ) и затем значение рН доводят до 7,2 – 7,4. Затем блистеры герметизируют и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C с образованием сшитых покрытий (ПАК-х-ПАЭ-х-ГК) на линзах.

Изготовленные линзы с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-СМС или с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-ГК не окрашиваются красителем судановый черный, не содержат прилипшей грязи и по данным исследования под микроскопом не содержат трещин. Линзы с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-СМС характеризуются средним краевым углом смачивания, равным $30 \pm 3^\circ$, а линзы с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-ГК характеризуются средним краевым углом смачивания, равным $20 \pm 3^\circ$.

20 Пример 12

Получение раствора НПУ. Реакционную смесь получают путем растворения 2,86 мас.% метокси-поли(этиленгликоль)-тиола, средняя Mw 2000 (Product #MPEG-SH-2000, Laysan Bio Inc.), вместе с 2 мас.% ПАЭ (Кумене) в ЗФФ и конечное значение рН устанавливают равным 7,5. Раствор подвергают термической обработке в течение примерно 4 ч при 45 °C с образованием термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего группы MPEG-SH-2000, химически привитые к полимеру по реакции с азетидиниевыми группами, содержащимися в ПАЭ. После термической обработки раствор разбавляют в 10 раз с помощью ЗФФ, содержащего 0,25% цитрата натрия, значение рН устанавливают равным 7,2~7,4 и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранного фильтра. Готовый солевой раствор НПУ содержит 0,286 мас.% гидрофильного полимерного материала (содержащего примерно 59 мас.% цепей MPEG-SH-2000 и примерно 41 мас.% цепей ПАЭ) и 0,25% цитрата натрия. ЗФФ получают путем растворения 0,74% NaCl, 0,053% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 0,353% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в воде.

Линзы, на которых находятся сшитые покрытия. Линзы с покрытием из ПАК, изготовленные в примере 11, упаковывают в полученный выше солевой раствор НПУ в полипропиленовые упаковки для линз и затем обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C с образованием сшитого покрытия на линзах.

40 Готовые линзы не содержат прилипшей грязи, не содержат трещин после протирания линз. Линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими в отличие от контрольных линз с покрытием из ПАК.

Проводят серию экспериментов для изучения влияния условий (длительности проведения реакции и концентрации раствора mPEG-SH2000 (при постоянной концентрации ПАЭ, равной 2%) на характеристики поверхности полученных линз, содержащих покрытие из солевого раствора НПУ. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

[mPEG-SH2000] ¹ (мас.%)	Длительность проведения реакции при 45°C (ч)	ПГ	Растрескивание	Гладкость поверхности		КСВ
				Тест 1	Тест 2	
2,86	0	0,2	0,2; 2, NA	3	3	17
2,86	0,5	0,0	0,2; 0,2	2-3	2	21
2,86	2	0,0	0,0; 0,0	2	2	20
2,86	4	0,0	0,0; 0,0	1-2	1	37
0,5	4	0	0,2; NA	4	3-4	15
1,5	4	0	0,0; NA	3	3	20
6	4	0	0,0; NA	0-1	0	51

ПГ = прилипание грязи; КСВ = краевой угол смачивания водой.

1. Концентрация ПАЭ: 2 мас.%.
10

При увеличении концентрации раствора mPEG-SH 2000 улучшается гладкость поверхности линзы. Предполагается, что увеличение краевого угла смачивания поверхности может быть обусловлено увеличением плотности концевых метильных групп на поверхности вследствие увеличения плотности сшивок. При высокой плотности сшивок, соответствующей раствору концентрации 0,6%, краевой угол смачивания приближается к значению, полученному на плоских подложках, к которым привит монослой полиэтиленгликоля (ПЭГ) (Литература: Langmuir 2008, 24, 10646-10653).
15

Пример 13

Проводят серию экспериментов для изучения влияния молекулярной массы mPEG-SH. Солевой раствор НПУ получают по методике, описанной в примере 12, но с использованием одного из следующих mPEGSH: mPEG-SH 1000, mPEG-SH 2000, mPEG-SH 5000 и mPEG-SH 20000. Все солевые растворы подвергают термической обработке при 45°C в течение 4 ч и разбавляют в 10 раз. Результаты и условия проведения реакции приведены в таблице 4.
20

Таблица 4
25

mPEG-SH		ПГ	Растрескивание	Гладкость поверхности		КСВ
Молекулярная масса (Да)	Концентрация (%)*			Тест 1	Тест 2	
1000	1,5	отсутствует	отсутствует	2	1	21
1000	2,86	отсутствует	отсутствует	1	1	27
2000	1,5	отсутствует	отсутствует	2	2	28
2000	2,86	отсутствует	отсутствует	0-1	0	21
5000	1,5	отсутствует	отсутствует	2	2	18
5000	2,86	отсутствует	отсутствует	0-1	0-1	26
20000	1,5	отсутствует	отсутствует	3	2	21
20000	2,86	отсутствует	отсутствует	2	1	21

ПГ = прилипание грязи; КСВ = краевой угол смачивания водой. * Начальная концентрация MPEG-SH в солевом растворе НПУ, содержащем 2% ПАЭ до предварительной термической обработки и 10-кратного разбавления.
30

Пример 14
40

Реакционную смесь получают путем растворения 2,5% метокси-поли(этиленгликоль)-тиола, средняя MW 2000 (Product #MPEG-SH-2000, Laysan Bio Inc.), 10% ПАЭ (Cumene) в ЗФФ и 0,25% дигидрата цитрата натрия. Затем значение pH этого конечного раствора устанавливают равным 7,5 и также его дегазируют для сведения к минимуму окисления тиола путем пропускания азота в течение 2 ч. Затем этот раствор подвергают термической обработке в течение примерно 6 ч при 45 °C с образованием термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего группы MPEG-SH-2000, химически привитые к полимеру по реакции с азетидиниевыми группами,
45

содержащимися в ПАЭ. После термической обработки раствор разбавляют в 50 раз с помощью ЗФФ, содержащего 0,25% цитрата натрия, значение рН устанавливают равным 7,2~7,4 и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранного фильтра.

5 Готовый солевой раствор НПУ содержит примерно 0,30 мас.% полимерного материала (содержащего примерно 17 мас.% MPEG-SH-2000 и примерно 83 мас.% ПАЭ) и 0,25% дигидрата цитрата натрия.

Линзы с покрытием из ПАК, изготовленные в примере 11, упаковывают в полученный выше солевой раствор НПУ в полипропиленовые упаковки для линз и затем
10 обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C с образованием сшитого покрытия на линзах.

Готовые линзы не содержат прилипшей грязи, не содержат трещин после протирания линз. Исследуемые линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими в отличие от контрольных линз с покрытием из ПАК.

15 Пример 15

Реакционную смесь получают путем растворения 3,62% метокси-поли(этиленгликоль)-амина, средняя MW 550 (Product #MPEG-NH2-550, Laysan Bio Inc.) вместе с 2% ПАЭ (Кумене) в ЗФФ и конечное значение рН устанавливают равным 10. Раствор подвергают термической обработке в течение примерно 4 ч при 45 °C с образованием термически
20 сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего группы MPEG-NH2-550, химически привитые к полимеру по реакции с азетидиниевыми группами, содержащимися в ПАЭ. После термической обработки раствор разбавляют в 10 раз с помощью ЗФФ, содержащего 0,25% цитрата натрия, значение рН устанавливают равным 7,2~7,4, и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22
25 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранного фильтра. Готовый солевой раствор НПУ содержит примерно 0,562 мас.% полимерного материала (содержащего 64 мас.% MPEG-SH-2000 и примерно 36 мас.% ПАЭ) и 0,25% дигидрата цитрата натрия. ЗФФ получают путем растворения 0,74% хлорида натрия, 0,053% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 0,353% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в воде.

30 Линзы с покрытием из ПАК, изготовленные в примере 11, упаковывают в полученный выше солевой раствор НПУ в полипропиленовые упаковки для линз и затем обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C с образованием сшитого покрытия на линзах.

Готовые линзы не содержат прилипшей грязи и не содержат трещин после протирания
35 линз.

Пример 16

Полоксамер 108 (образец) и nelfilcon A (CIBA VISION) используют в полученном виде. Nelfilcon A представляет собой полимеризующийся поливиниловый спирт, полученный модификацией поливинилового спирта (например, Gohsenol KL-03,
40 выпускающийся фирмой Nippon Gohsei и т. п.) с помощью N-(2,2-диметоксиэтил)акриламида при условиях образования циклического ацеталя (Bühler et al., CHIMIA, 53 (1999), 269-274, во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). Примерно 2,5% звеньев винилового спирта в nelfilcon A модифицированы N-(2,2-диметоксиэтил)акриламидом.

45 Солевой раствор НПУ получают путем растворения 0,004% полоксамера 108, 0,8% nelfilcon A, 0,2% ПАЭ (Кумене, Polysup 3160), 0,45% NaCl и 1,1% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в дистиллированной воде. Солевой раствор подвергают предварительной термической обработке путем перемешивания в течение 2 ч примерно при 65 - 70°C. После

предварительной термической обработки солевому раствору дают охладиться до комнатной температуры и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,2 мкм фильтра ПЭС.

Линзы, изготовленные в примере 3, помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C.

Исследуемые линзы после протирания бумажной салфеткой не содержат прилипшей грязи. Линзы обладают ВРВП, равным более 10 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз пальцами линии растрескивания не обнаруживаются. Линзы являются намного более гладкими, чем линзы, изготовленные в примере 4, но все же не столь гладкими, как контрольные линзы, упакованные в ЗФФ.

Пример 17

А. Синтез на 80% функционализированного этиленом полисилоксана, обладающего удлиненной цепью

KF-6001A (α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксан, $M_n = 2000$, выпускающийся фирмой Shin-Etsu) и KF-6002A (α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксан, $M_n = 3400$, выпускающийся фирмой Shin-Etsu) по отдельности сушат примерно при 60°C в течение 12 ч (или в течение ночи) в высоком вакууме в односторонней колбе. Молярную эквивалентную массу ОН для KF-6001A и KF-6002A определяют путем титрования гидроксигрупп и применяют для расчета миллимолярного эквивалента для использования при синтезе.

Сосуд для проведения реакции объемом 1 л откачивают в течение ночи для удаления влаги и заполняют сухим азотом. 75,00 г (75 мэкв.) Высушенного KF6001A помещают в реактор и затем в реактор добавляют 16,68 г (150 мэкв.) свежеперегнанного ИФДИ. Реактор продувают азотом и нагревают до 45°C при перемешивании и затем 0,30 г ДБОДЛ добавляют. Реактор герметизируют и поддерживают поток водорода при избыточном давлении. Происходит выделение тепла, после чего реакционной смеси дают охладиться и перемешивают при 55°C в течение 2 ч. Затем в реактор при 55°C добавляют 248,00 г (150 мэкв.) высушенного KF6002A и затем добавляют 100 мкл ДБОДЛ. Содержимое реактора перемешивают в течение 4 ч. Нагревание прекращают и реактору дают охладиться в течение ночи. Продувку азотом прекращают и реактор при умеренном перемешивании соединяют с атмосферой на 30 мин. Образуется содержащий концевые гидроксигруппы обладающий удлиненной цепью полисилоксан, содержащий 3 полисилоксановых сегмента, HO-PDMS-ИФДИ-PDMS-ИФДИ-PDMS-ОН (или HO-CE-PDMS-ОН).

Для получения на 80% функционализированного этиленом полисилоксана в реактор добавляют 18,64 г (120 мэкв.) ИЭМ вместе с 100 мкл ДБОДЛ. Содержимое реактора перемешивают в течение 24 ч и затем продукт (80% ИЭМ-кэпированный CE-PDMS) сливают и хранят в холодильнике.

В: Синтез не поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного полисилоксанового преполимера

Реактор объемом 1 л снабжают капельной воронкой объемом 500 мл, верхним перемешивающим устройством, обратным холодильником с переходником для подачи азота/вакуумной линии, термометром и переходником для отбора проб. В реактор помещают 45,6 г 80% ИЭМ-кэпированного CE-PDMS, полученного выше, и герметизируют. Раствор 0,65 г гидроксиэтилметакрилата (ГЭМА), 25,80 г ДМА, 27,80

г (трис(триметилсилил))-силоксипропил)метакрилата (TRIS) в 279 г этилацетата помещают в капельную воронку. Реактор дегазируют при <1 мбар в течение 30 мин при КТ с помощью высоковакуумного насоса. Раствор мономера дегазируют при 100 мбар и КТ в течение 10 мин с помощью 3 циклов, заполняя реактор азотом между
5 циклами дегазирования. Затем в реактор помещают раствор мономера и затем реакцию смесь перемешивают и нагревают до 67°C. При нагревании раствор 1,50 г меркаптоэтанола (реагент-переносчик цепи, РПЦ) и 0,26 г азоизобутиронитрила в 39 г этилацетата помещают в капельную воронку и трижды деоксигенируют при 100 мбар, КТ в течение 10 мин. Когда температура реактора становится равной 67°C, к раствору
10 PDMS/мономер в реакторе добавляют раствор инициатор/РПЦ. Реакции дают протекать в течение 8 ч и затем нагревание прекращают и температуру реактора за 15 мин доводят до комнатной температуры.

Затем полученную реакцию смесь сифоном переносят в сухую одnogорлую колбу с герметичной крышкой и добавляют 4,452 г ИЭМ с 0,21 г ДБОДЛ. Смесь
15 перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре с получением не поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного полисилоксанового преполимера. К раствору этой смеси добавляют 100 мкл раствора пиперонилоксигидрокситетраметилена в этилацетате (2 г/20 мл). Затем раствор концентрируют до 200 г (~50%) с использованием роторного испарителя при 30°C и
20 фильтруют через фильтровальную бумагу с порами размером 1 мкм. После замены растворителя на 1-пропанол раствор дополнительно концентрируют до необходимой концентрации.

С. Синтез поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного полисилоксанового преполимера

25 Реактор объемом 1 л снабжают капельной воронкой объемом 500 мл, верхним перемешивающим устройством, обратным холодильником с переходником для подачи азота/вакуумной линии, термометром и переходником для отбора проб. Затем в реактор помещают 45,98 г 80% ИЭМ-кэпированного SE-PDMS, полученного выше, и реактор герметизируют. Раствор 0,512 г ГЭМА, 25,354 г ДМА, 1,38 г Norbloc метакрилата, 26,034
30 г TRIS, в 263 г этилацетата помещают в капельную воронку. Реактор дегазируют при <1 мбар в течение 30 мин при КТ с помощью высоковакуумного насоса. Раствор мономера дегазируют при 100 мбар и КТ в течение 10 мин с помощью 3 циклов, заполняя реактор азотом между циклами дегазирования. Затем в реактор помещают раствор мономера и затем реакцию смесь перемешивают и нагревают до 67°C. При
35 нагревании раствор 1,480 г меркаптоэтанола (реагент-переносчик цепи, РПЦ) и 0,260 г азоизобутиронитрила растворяют в 38 г этилацетата помещают в капельную воронку и трижды деоксигенируют при 100 мбар и комнатной температуре в течение 10 мин. Когда температура реактора становится равной 67°C, к раствору PDMS/мономер в реакторе добавляют раствор инициатор/РПЦ. Реакции дают протекать в течение 8 ч и
40 затем нагревание прекращают и температуру реактора за 15 мин доводят до комнатной температуры.

Затем полученную реакцию смесь сифоном переносят в сухую одnogорлую колбу с герметичной крышкой и добавляют 3,841 г изоцианатоэтилакрилата с 0,15 г ДБОДЛ. Смесь перемешивают в течение примерно 24 ч при комнатной температуре с
45 получением поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного полисилоксанового преполимера. К раствору этой смеси добавляют 100 мкл раствора пиперонилоксигидрокситетраметилена в этилацетате (2 г/20 мл). Затем раствор концентрируют до 200 г (~50%) с использованием роторного испарителя при 30°C и

фильтруют через фильтровальную бумагу с порами размером 1 мкм.

D-1: Композиция для линзы, содержащая не поглощающий УФ-излучение полисилоксановый преполимер

В колбу из желтого стекла объемом 100 мл добавляют 4,31 г синтезированного раствора макромера, полученного в примере С-2 (82,39% в 1-пропаноле). В колбе объемом 20 мл 0,081 г ТРО и 0,045 г ДМФХ растворяют в 10 г 1-пропанола и затем переносят в раствор макромера. Затем смесь концентрируют до 5,64 г с использованием роторного испарителя при 30°C, добавляют 0,36 г ДМА и композицию гомогенизируют при комнатной температуре. Получают 6 г прозрачной композиции для линзы D-1.

D-2: Композиция для линзы, содержащая поглощающий УФ-излучение полисилоксановый преполимер (4% ДМА)

В колбу из желтого стекла объемом 100 мл 24,250 г раствора макромера, полученного в примере D-2 (43,92% в этилацетате) добавляют. В колбе объемом 50 мл 0,15 г ТРО и 0,75 г ДМФХ растворяют в 20 г 1-пропанола и затем переносят в раствор макромера. 20 г Растворителя удаляют с использованием роторного испарителя при 30°C, затем добавляют 20 г 1-пропанола. После двух циклов смесь концентрируют до 14,40 г. К этой смеси добавляют 0,6 г ДМА и композицию гомогенизируют при комнатной температуре. Получают 15 г прозрачной композиции для линзы D-2.

D-3: Композиция для линзы, содержащая поглощающий УФ-излучение полисилоксановый преполимер (2% ДМА/2% ГЭА)

В колбу из желтого стекла объемом 100 мл добавляют 24,250 г раствора макромера, полученного в примере D-2 (43,92% в этилацетате). В колбе объемом 50 мл 0,15 г ТРО и 0,75 г ДМФХ растворяют в 20 г 1-пропанола и затем переносят в раствор макромера. 20 г Растворителя удаляют с использованием роторного испарителя при 30°C, затем добавляют 20 г 1-пропанола. После двух циклов смесь концентрируют до 14,40 г. К этой смеси добавляют 0,3 г ДМА и 0,3 г ГЭА и композицию гомогенизируют при комнатной температуре. Получают 15 г прозрачной композиции для линзы D-3.

Пример 18

E: Ковалентное связывание образующих покрытие модифицированных полимеров ПАЭ

Мономеры, содержащие аминоксиппы, N-(3-аминопропил)метакриламидгидрохлорид (АПММА-НСI) или N-(2-аминоэтил)метакриламидгидрохлорид (АЭММА-НСI) приобретают у фирмы Polysciences и используют в полученном виде. Поли (амидоаминэпихлоргидрин) (ПАЭ) получают у фирмы Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде. Сополимер акриламида с акриловой кислотой (90/10), выпускающийся фирмой Polysciences, mPEG-SH, выпускающийся фирмой Laysan Bio, и сополимер МФХ с АЭМА (т. е. сополимер метакрилоилоксиэтилфосфорилхолина (МФХ) с аминоэтилметакрилатом (АЭМА), выпускающийся фирмой NOF, используют в полученном виде.

Мономер АПММА-НСI растворяют в метаноле и добавляют к композициям для линзы D-1, D-2 и D-3 (полученным в примере 17) до концентрации, равной 1 мас. %.

Реакционно-способный упаковочный солевой раствор получают путем растворения компонентов, перечисленных в таблице 5, вместе с подходящими буферными солями в дистиллированной воде. После предварительной термической обработки солевому раствору дают охладиться до комнатной температуры и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,2 мкм фильтра ПЭС.

Таблица 5

Образец упаковочного солевого раствора	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---

	pH	7,4	7,4	7,4	8	8
	ПАЭ	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
	Сополимер ААМ с АА (90/10)	0,07%	0,2%	--	--	--
	mPEG-SH, Mw=2000	--	--	0,3%	--	--
	mPEG-SH, Mw=10000	--	--	--	0,2%	--
5	Сополимер МФХ с АЭМА (90/10)	--	--	--	--	0,2%
	Условия проведения предварительной реакции	70°C, 4 ч	70°C, 4 ч	45°C, 4 ч	45°C, 4 ч	65°C, 2 ч

Композицию для линзы D-1, D-2 и D3, полученную в примере 17 модифицируют путем добавления мономера АПММА-НСI (исходный раствор АРММА-НСI в метаноле).

10 DSM линзу отверждают при 16 мВт/см² с использованием фильтра 330 нм, а LS линзу отверждают при 4,6 мВт/см² с использованием фильтра 380 нм.

DSM линзы. Вогнутые части полипропиленовых форм для линз заполняют с помощью примерно 75 мкл композиции для линзы, полученной, как указано выше, и формы закрывают выпуклыми частями полипропиленовых форм для линз (формы базовой кривизны). Контактные линзы получают путем отверждения в закрытых формах в течение примерно 5 мин источником УФ-излучения (лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания до 330 нм с интенсивностью, равной примерно 16 мВт/см²).

20 LS линзы. LS линзы изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы, полученной, как указано выше, в форме многоразового применения, аналогичной форме, представленной на фиг. 1-6 в патентах U.S. №№ 7384590 и 7387759 (фиг. 1-6). Форма включает вогнутую половину формы, изготовленную из кварца (или СаF₂), и выпуклую половину формы, изготовленную из стекла (или ПММА). Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания до 380 нм с интенсивностью, равной примерно 4,6 мВт/см². Находящуюся в форме композицию для линзы облучают УФ-излучением в течение примерно 30 с.

Композицию для линзы D-1, модифицированную с помощью АПММА-НСI, отверждают по методикам, описанным выше для DSM и LS, а композицию для линзы D-2 или D-3 отверждают по методике, описанной выше для LS.

35 Сформованные линзы экстрагируют метилэтилкетонем, гидратируют и упаковывают в один из солевых растворов, описанных в таблице 5. Линзы помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение 30 мин при 121°C.

Исследование поверхностей линз показывает, что все исследуемые линзы не содержат прилипшей грязи. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз пальцами линии растрескивания не обнаруживаются.

40 Определяют смачиваемость поверхности линзы (ВРВП), гладкость поверхности и краевой угол смачивания и результаты приведены в таблице 6. Линзы изготавливают по методике DSM, если не указано иное. Гладкость поверхности оценивают по качественной шкале от 0 до 4, где меньшие значения указывают на более значительную гладкость поверхности. Обычно после нанесения покрытия в упаковке характеристики поверхности линзы немного улучшаются.

45 Таблица 6

Состав композиции для изготовления линзы	Солевой раствор ¹	ВРВП (с)	Гладкость поверхности	Краевой угол смачивания [°]
D1 в качестве контроля (без АПММА)	1	0	4-5	114

		3	0	4	119
	D1 с 1% АПММАА	1	10	0-1	104
		3	2	0-1	99
5	D2 в качестве контроля (без АПММАА)	1	0	4-5	115
		3	0	3	107
		4	0 ²	3-4 ²	116 ²
	D2 с 1% АПММАА	1	5	2-3	90
		3	6	1	95
		4	5-10 ²	3 ²	106 ²
10	D3 в качестве контроля (без АПММАА)	1	1 ²	3-4 ²	105 ²
		2	5 ²	3-4 ²	94 ²
		3	0 ²	3 ²	112 ²
		4	12 ²	3 ²	36 ²
		5	4 ²	3 ²	102 ²
15	D3 с 1% АПММАА	1	0 ²	4 ²	103 ²
		2	9 ²	3-4 ²	97 ²
		3	14 ²	2-3 ²	91 ²
		4	15 ²	3 ²	54 ²
		5	13 ²	2 ²	69 ²

20 Число означает номер упаковочного солевого раствора, указанный в таблице 5. LS линзы.

Пример 19

Линзы изготавливают с использованием композиции для линзы D-2 (пример 17), к которой добавлен мономер АПММАА в концентрации, равной 1%. LS линзы
25 изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы, полученной, как указано выше, в форме многогранного применения, аналогичной форме, представленной на фиг. 1-6 в патентах U.S. №№ 7384590 и 7387759 (фиг. 1-6). Форма включает вогнутую половину формы, изготовленную из стекла, и выпуклую половину формы, изготовленную из кварца. Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu
30 с фильтром с ограниченной полосой пропускания до 380 нм с интенсивностью, равной примерно 4,6 мВт/см². Находящуюся в форме композицию для линзы облучают УФ-излучением в течение примерно 30 с.

Изготовленные литьевым формованием линзы экстрагируют метилэтилкетонам (МЭК), промывают в воде, на них наносят покрытие из полиакриловой кислоты путем
35 погружения линз в раствор ПАК в пропаноле (0,0044 мас.%, подкисляют муравьиной кислотой примерно до pH 2,5) и гидратируют в воде.

Получают солевой раствор НПУ состава, описанного в примере 9, при проведении предварительной реакции в течение 8 ч примерно при 60°C. Линзы помещают в
40 полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение 30 мин при 121°C.

Исследование поверхностей линз показывает, что все исследуемые линзы не содержат прилипшей грязи. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после
45 протирания линз пальцами линии растрескивания не обнаруживаются. Смачиваемость поверхности линзы (ВРВП) превышает 10 с, гладкость поверхности оценена, как "1" и краевой угол смачивания равен примерно 20°.

Пример 20

Получение композиций для линзы

Композицию для линзы получают путем растворения в 1-пропаноле композиции следующего состава: примерно 32 мас.% макромера SE-PDMS, полученного в примере 2, примерно 21 мас.% TRIS-Am, примерно 23 мас.% ДМА, примерно 0,6 мас.% L-ПЭГ, примерно 1 мас.% DC1173, примерно 0,1 мас.% красителя для видимого подкрашивания (5% дисперсии синего пигмента, фталоцианина меди в TRIS), примерно 0,8 мас.% ДМФХ, примерно 200 част./млн H-tempo и примерно 22 мас.% 1-пропанола.

Изготовление линз. Линзы изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы, полученной выше, в форме многогранного применения (кварцевая вогнутая половина формы и стеклянная выпуклая половина формы), аналогичной форме, представленной на фиг. 1-6 в патентах U.S. №№ 7384590 и 7387759 (фиг. 1-6). Композицию для линзы в формах облучают УФ-излучением ($13,0 \text{ мВт/см}^2$) в течение примерно 24 с.

Раствор ПАК для получения покрытия. Раствор ПАК для получения покрытия получают путем растворения количества ПАК (молекулярная масса: 450 кДа, выпускающийся фирмой Lubrizol) в данном объеме 1-пропанола, достаточном для получения концентрации, равной примерно 0,36-0,44 мас.%, и значение pH муравьиной кислотой доводят примерно до 1,7-2,3.

Линзы с покрытием из ПАК. Изготовленные литьевым формованием контактные линзы, такие как выше, экстрагируют и на них наносят покрытие путем погружения в следующую серию ванн: ванна с дистиллированной водой (примерно 56 с); 6 МЭК ванн (примерно 44, 56, 56, 56, 56 и 56 с соответственно); ванна с дистиллированной водой (примерно 56 с); одна ванна с раствором ПАК для образования покрытия (примерно 0,36-0,44 мас.%, подкисляют муравьиной кислотой примерно до pH 1,7-2,3) в 100% 1-пропаноле (примерно 44 с); одна ванна со смесью вода/1-пропанол 50%/50% (примерно 56 с); 4 ванны с дистиллированной водой, каждая в течение примерно 56 с; одна ванна с ЗФФ в течение примерно 56 с; и одна ванна с дистиллированной водой в течение примерно 56 с.

Солевой раствор НПУ. Частичную натриевую соль сополимера ААМ с АА (содержание твердых веществ ~90%, Mw 200000) приобретают у фирмы Polysciences, Inc. и используют в полученном виде. ПАЭ (Cumene, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) приобретают у фирмы Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде. Солевой раствор НПУ получают путем растворения примерно 0,07% мас./мас. сополимера ААМ с АА (90/10) и примерно 0,15% ПАЭ (начальное содержание азетидиниевых групп равно примерно 8,8 ммоль) в ЗФФ (примерно 0,044 мас./мас.% $\text{NaN}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, примерно 0,388 мас./мас.% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, примерно 0,79 мас./мас.% NaCl) и установления значения pH, равного 7,2~7,4. Затем солевой раствор НПУ подвергают предварительной термической обработке в течение примерно 4 ч примерно при 70°C (предварительная термическая обработка). Во время этой предварительной термической обработки сополимер ААМ с АА и ПАЭ частично сшиваются друг с другом (т. е. не расходуются все азетидиниевые группы, содержащиеся в ПАЭ) с образованием растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы в разветвленной полимерной сетке в солевом растворе НПУ. После предварительной термической обработки солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра и охлаждают до комнатной температуры. Затем к готовому солевому раствору НПУ добавляют 10 ч./млн пероксида водорода для предупреждения роста микрофлоры и солевой раствор НПУ фильтруют

с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм ПЭС мембранного фильтра.

Нанесение сшитого покрытия. Линзы, содержащие реакционно-способное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученные выше, помещают в полипропиленовые упаковки для линз (одна линза в одной секции), содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистеры герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C и получают SiNu контактных линз, на которых находятся сшитые покрытия (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал).

Исследование характеристик SiNu линз. Изготовленные SiNu контактные линзы, на которых находятся сшитые покрытия (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал), после протирания бумажной салфеткой не содержат прилипшей грязи, тогда как контрольные линзы (упакованные в ЗФФ, т. е. линзы, содержащие нековалентно связанный слой ПАК) содержат много прилипшей грязи. Линзы обладают проницаемостью для кислорода (Dk_c или оцененной собственной Dk), равной примерно 146 барреров, объемным модулем упругости, равным примерно 0,76 МПа, содержанием воды, равным примерно 32 мас.%, относительной проницаемостью для ионов, равной примерно 6 (по сравнению с линзой Alsacon), краевым углом смачивания, равным примерно от 34 до 47°, значением ВРВП, более длительным, чем 10 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз линии растрескивания не обнаруживаются. Линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими и эквивалентны контрольным линзам.

Пример 21

SiNu линзы и солевые растворы НПУ в упаковках для линзы после обработки в автоклаве, которые получены в примерах 6, 14 и 20, изучены с помощью описанных ниже биологической совместимости.

Исследование цитотоксичности *in vitro*. SiNu линзы исследованы по методике USP Direct Contact Material Assay (исследование материалов, непосредственно соприкасающихся с тканями) (USP - Фармакопея США). Экстракты линз исследованы по методикам USP MEM Elution (элюирование минимальной поддерживающей средой) и ISOCEN Cell Growth Inhibition Assay (исследование подавления роста клеток) и солевой раствор НПУ в упаковках после обработки в автоклаве исследован по модифицированной методике элюирования. Все исследованные линзы и экстракты линз удовлетворяли критериям приемлемости для каждого исследования и неприемлемая цитотоксичность не наблюдалась.

Исследование *in vivo*. Исследование системной токсичности по ISO для мышей показывает, что у мышей нет проявлений системной токсичности при использовании экстрактов линз. Исследование раздражения глаз по ISO у кроликов показывает, что экстракты линз не считаются раздражителями для ткани глаз кроликов. Исследование раздражения глаз по ISO у кроликов показывает, что солевой раствор НПУ в упаковках после обработки в автоклаве не считается раздражителями для ткани глаз кроликов. Линзы, которые ежедневно носят и снимают в течение 22 последовательных дней не являются раздражителями в модели с использованием кроликов и глаза, на которые воздействуют исследуемые линзы, аналогичны глазам, на которые воздействуют контрольные линзы. Исследование сенсibilизации по ISO (Guinea Pig Maximization Testing of Packaging Solutions - максимизирующее исследование упаковочных растворов на морских свинках) показывает, что солевой раствор НПУ после обработки в автоклаве не вызывает какой-либо отложенной сенсibilизации кожи у морских свинок.

Исследование сенсibilизации по ISO (Guinea Pig Maximization Testing of Lens Extracts - максимизирующее исследование экстрактов линз на морских свинках) показывает, что экстракты линз хлоридом натрия и кунжутным маслом не вызывают отложенной сенсibilизации кожи у морских свинок.

5 Исследование генотоксичности. Солевые растворы НПУ из упаковок для линзы и экстракты SiHy линз изучены с помощью исследования обратных мутаций у бактерий (тест Эймса) и установлено, что экстракты линз и солевые растворы НПУ считаются немутагенными по отношению к исследованным штаммам *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 и TA1537 и *Escherichia coli* WPuvrA. Экстракты SiHy линз изучены с
10 помощью исследования микроядер эритроцитов млекопитающих и установлено, что они не обладают кластогенной активностью и дают отрицательный результат при исследовании микроядер костного мозга мышей. Солевые растворы НПУ из упаковок для линзы изучены с помощью исследования аберрации хромосом с использованием яичников китайского хомячка и установлено, что они не вызывают структурной и
15 числовой аберрации хромосом клеток яичников китайского хомячка в неактивированной и активированной посредством S9 исследовательских системах. Экстракты SiHy линз изучены с помощью исследования мутации генов (исследование мутагенеза лимфомы мышей) и установлено, что экстракты линз дают отрицательный результат при исследовании мутагенеза лимфомы мышей.

20 Пример 22

Состав поверхности предварительно сформованных SiHy контактных линз (т. е. SiHy контактной линзы без какого-либо покрытия и до нанесения ПАК базового покрытия), SiHy контактных линз с покрытием ПАК (т. е. линз до герметизации и обработки в автоклаве в упаковках для линзы соевым раствором НПУ) и SiHy
25 контактных линз, на которых находится шитое покрытие, которые все изготовлены по методикам, описанным в примере 20, определен путем изучения высушенных в вакууме контактных линз с помощью рентгеноэлектронной спектроскопии (РЭС). РЭС является методикой изучения состава поверхности линз с глубиной исследования, равной примерно 10 нм. Составы поверхности трех типов линз приведены в таблице 7.

30 Таблица 7

SiHy линзы	Атомный состав поверхности (%)				
	C	N	O	F*	Si
Предварительно сформованные (без покрытия)	58,0	6,2	23,0	0,8	12,1
С покрытием ПАК	48,9	1,6	42,1	2,9	4,5
Со шитым покрытием	59,1	10,8	25,4	3,2	1,4

*: Фтор обнаруживается, вероятнее всего, вследствие загрязнения поверхности во время сушки в вакууме при исследовании посредством РЭС.

Таблица 7 показывает, что, когда покрытие ПАК нанесено на SiHy линзу (предварительно сформованную, без покрытия), содержание атомов углерода и
40 кислорода близко к содержанию в ПАК (60% C и 40% O) и содержание атомов кремния значительно уменьшено (от 12,1% до 4,5%). Если на покрытие ПАК дополнительно наносят шитое покрытие, то на поверхности преимущественно находятся углерод, азот и кислород (исключая водород, поскольку РЭС не регистрирует водород на
45 поверхности). Такие результаты показывают, что самый верхний слой SiHy контактной линзы, на которой находится шитое покрытие, вероятно, в основном состоит из гидрофильного полимерного материала который является продуктом реакции сополимера ААМ с АА(90/10) (60% C, 22% O и 18% N) и ПАЭ.

Также проведено исследование с помощью РЭС указанных ниже имеющихся в продаже

SiHy линз, которые высушены в вакууме. Составы поверхности этих имеющихся в продаже SiHy контактных линз приведены в таблице 8.

Таблица 8

	Атомный состав поверхности (%)				
	C	N	O	F*	Si
N&D® Aqua™	68,4	9,1	18,6	1,5	2,4
Air Optix® Aqua™	67,7	9,9	18,2	1,9	2,4
PureVision®	58,2	6,9	26,0	1,1	7,9
Premio™	61,1	6,9	23,6	1,8	6,6
Acuvue® Advance®	61,1	4,9	24,9	0,7	8,4
Acuvue® Oasys®	61,5	5,0	24,4	0,6	8,5
TruEye™	63,2	4,9	24,2	0,8	7,0
Biofinity®	46,5	1,4	28,9	5,3	17,9
Avaira™	52,4	2,5	27,8	4,2	13,1

*: Фтор также обнаруживается в линзах Advance, Oasys и Trueeye, вероятнее всего, вследствие загрязнения поверхности во время сушки в вакууме при исследовании посредством РЭС.

Установлено, что SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает номинальным содержанием кремния в поверхностном слое, равным примерно 1,4%, что намного меньше, чем для имеющихся в продаже SiHy линз без плазменных покрытий (Acuvue® Advance®, Acuvue® Oasys®, TruEye™, Biofinity®, Avaira™) и PureVision® (подвергнутых плазменному окислению) и Premio™ (подвергнутых неизвестной плазменной обработке), и даже меньше, чем для SiHy линз, обладающих осажденным плазмой покрытием толщиной примерно 25 нм (N&D® Aqua™ и Air Optix® Aqua™). Это очень низкое содержание Si сравнимо с содержанием атомов кремния в контрольном образце, полиэтилене, выпускающемся фирмой Goodfellow (ПЭНП (полиэтилен низкой плотности), d=0,015 мм; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910). Эти результаты показывают, что полученное при исследовании с помощью РЭС очень низкое значение для высушенной в вакууме SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, может быть обусловлено загрязнениями, внесенными во время изготовления, включая сушку в вакууме и исследование с помощью РЭС, как и содержание фтора в линзах, которые не содержат фтор. Кремний эффективно экранирован от взаимодействия в SiHy контактных линзах, предлагаемых в настоящем изобретении.

Также проведено исследование с помощью РЭС SiHy контактных линз, предлагаемых в настоящем изобретении (изготовлены по методикам, описанным в примере 20), имеющихся в продаже SiHy контактных линз (CLARITI™ 1 Day, ACUVUE® TruEye™ (parafilcon A и parafilcon B)), листового полиэтилена, выпускающегося фирмой Goodfellow (ПЭНП, d=0,015 мм; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910), DAILIES® (гидрогелевые линзы из поливинилового спирта, т. е. несиликоновые гидрогелевые линзы), ACUVUE® Moist (гидрогелевые линзы из полигидроксиэтилметакрилата, т. е. несиликоновые гидрогелевые линзы). Все линзы высушены в вакууме. Листовой полиэтилен, DAILIES® и ACUVUE® Moist использовали в качестве контроля, поскольку они не содержат кремний. Содержания атомов кремния в поверхностных слоях исследуемых образцов являются следующими: 1,3±0,2 (листовой полиэтилен); 1,7±0,9 (DAILIES®); 2,8±0,9 (ACUVUE® Moist); 3,7±1,2 (три SiHy линзы изготовлены по методикам, описанным в

примере 20); $5,8 \pm 1,5$ (CLARITI™ 1 Day); $7,8 \pm 0,1$ (ACUVUE® TruEye™ (narafilecon A)); и $6,5 \pm 0,1$ (ACUVUE® TruEye™ (narafilecon B)). Результаты для SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, ближе к результатам для традиционных гидрогелей, чем для силиконовых гидрогелей.

Пример 23

Синтез поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного сополимера

Реактор объемом 1 л снабжают капельной воронкой объемом 500 мл, верхним перемешивающим устройством, обратным холодильником с переходником для подачи азота/вакуумной линии, термометром и переходником для отбора проб. 89,95 г на 80% частично функционализированного этиленом полисилоксана, полученного в примере 17, А, помещают в реактор и затем дегазируют в вакууме ниже 1 мбар при комнатной температуре в течение примерно 30 мин. Раствор мономера, полученного смешиванием 1,03 г ГЭМА, 50,73 г ДМА, 2,76 г Norbloc метакрилата, 52,07 г TRIS и 526,05 г этилацетата помещают в капельную воронку объемом 500 мл и затем дегазируют в вакууме 100 мбар при комнатной температуре в течение 10 мин и затем ее заполняют азотом. Раствор мономера дегазируют при таких же условиях с помощью еще двух циклов. Затем раствор мономера переносят в реактор. Реакционную смесь нагревают до 67°C при достаточном перемешивании. При нагревании раствор, содержащий 2,96 г меркаптоэтанола (реагент-переносчик цепи, РПЦ) и 0,72 г диметил-2,2'-азобис(2-метилпропионата) (V-601 - инициатор) и 76,90 г этилацетата помещают в капельную воронку, затем дегазируют по такой же методике, как раствор мономера. Когда температура реактора становится равной 67°C , в реактор также добавляют раствор инициатор/РПЦ. Реакцию проводят при 67°C в течение 8 ч. После завершения сополимеризации температуру реактора снижают до комнатной температуры.

Синтез поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного преполимера

Раствор сополимера, полученный выше, функционализируют этиленом с получением амфифильного разветвленного преполимера путем добавления 8,44 г ИЭМ (или 2-изоцианатоэтилметакрилата при необходимом отношении молярных эквивалентов) в присутствии 0,50 г ДБОДЛ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в закрытой емкости в течение 24 ч. Затем полученный преполимер стабилизируют с помощью 100 ч./млн пиперонилоксигидрокситетраметилена, затем раствор концентрируют до 200 г (~50%) и фильтруют через фильтровальную бумагу с порами размером 1 мкм. После завершения реакции растворитель заменяют на 1-пропанол с помощью повторяющихся циклов выпаривания и разбавления, раствор готов для использования в композиции. Содержание твердых веществ определяют путем удаления растворителя в вакуумном сушильном шкафу при 80°C .

Получение композиции для линзы

Получают композицию для линзы, обладающую следующим составом: 71 мас.% преполимера, полученного выше; 4 мас.% ДМА; 1 мас.% ТРО; 1 мас.% ДМФХ; 1 мас.% Brij 52 (выпускающегося фирмой Sigma-Aldrich), и 22 мас.% 1-PrOH.

Изготовление линзы

Линзы изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы, полученной выше, в форме многоцветного применения, аналогичной форме, представленной на фиг. 1-6 в патентах U.S. №№ 7384590 и 7387759 (фиг. 1-6) с помощью пространственно ограниченного УФ-излучения. Форма включает вогнутую половину формы, изготовленную из стекла, и выпуклую половину формы, изготовленную из кварца. Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания до 380 нм с интенсивностью, равной примерно 4,6

мВт/см². Находящуюся в форме композиции для линзы облучают УФ-излучением в течение примерно 30 с.

Изготовленные литьевым формованием линзы экстрагируют метилэтилкетон (МЭК), промывают в воде, на них наносят покрытие из полиакриловой кислоты путем погружения линз в раствор ПАК в пропанол (0,004 мас.%, подкисляют муравьиной кислотой примерно до pH 2,0) и гидратируют в воде.

Солевой раствор НПУ получают из композиции, содержащей примерно 0,07% РААм-ПАК и достаточное количество ПАЭ, с обеспечением начального содержания азетидиниевых групп, равного примерно 8,8 ммольэкв./л (~0,15% ПАЭ), при проведении предварительной реакции в течение 6 ч примерно при 60°C. Затем к солевым растворам НПУ добавляют 5 ч./млн пероксида водорода для предупреждения роста микрофлоры и солевые растворы НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра. Линзы помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение 30 мин при 121°C.

Исследование характеристик линз

Изготовленные линзы обладают следующими характеристиками: E' ~0,82 МПа; DK_c ~159,4 (с использованием lotrafilcon B в качестве эталонных линз, средняя толщина в центре равна 80 мкм и собственная Dk равна 110); IP ~2,3; содержание воды, % ~26,9; и UVA/UVB (ультрафиолетовое излучение спектра A/ультрафиолетовое излучение спектра B) %T ~4,6/0,1. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз линии растрескивания не обнаруживаются. Линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими и эквивалентны контрольным линзам.

Пример 24

Получение композиций для линзы

Композицию I получают путем растворения в 1-пропаноле композиции следующего состава: 33 мас.% макромера SE-PDMS, полученного в примере 2, 17 мас.% N-[трис (триметилсилокси)-сिलилпропил]акриламида (TRIS-Am), 24 мас.% N,N-диметилакриламида (DMA), 0,5 мас.% натриевой соли N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (L-ПЭГ), 1,0 мас.% Darocur 1173 (DC1173), 0,1 мас.% красителя для видимого подкрашивания, (5% дисперсии синего пигмента, фталоцианина меди в трис (триметилсилокси)сिलилпропилметакрилате, TRIS) и 24,5 мас.% 1-пропанола.

Композицию II получают путем растворения в 1-пропаноле композиции следующего состава: примерно 32 мас.% макромера SE-PDMS, полученного в примере 2, примерно 21 мас.% TRIS-Am, примерно 23 мас.% DMA, примерно 0,6 мас.% L-ПЭГ, примерно 1 мас.% DC1173, примерно 0,1 мас.% красителя для видимого подкрашивания (5% дисперсии синего пигмента, фталоцианина меди в TRIS), примерно 0,8 мас.% ДМФХ, примерно 200 част./млн H-tempo и примерно 22 мас.% 1-пропанола.

Изготовление линз

Линзы изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы, полученные выше, в форме многогранного применения (кварцевая вогнутая половина формы и стеклянная выпуклая половина формы), аналогичной форме, представленной на фиг. 1-6 в патентах U.S. №№ 7384590 и 7387759 (фиг. 1-6). Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания WG335

+TM297 с интенсивностью, равной примерно 4 мВт/см^2 . Композицию для линзы в форме облучают УФ-излучением в течение примерно 25 с. Изготовленные литьевым формованием линзы экстрагируют метилэтилкетон (МЭК) (или пропанолом или изопропанолом).

5 Нанесение грунтовочного покрытия ПАК на SiHy контактные линзы

Раствор полиакриловой кислоты для образования покрытия (ПАК-1) получают путем растворения количества ПАК (молекулярная масса: 450 кДа, выпускающийся фирмой Lubrizol) в данном объеме 1-пропанола, достаточном для получения концентрации, равной примерно 0,39 мас.%, и значение рН муравьиной кислотой доводят примерно до 2,0.

10 Другой раствор ПАК для образования покрытия (ПАК-2) получают путем растворения количества ПАК (молекулярная масса: 450 кДа, выпускающийся фирмой Lubrizol) в заданном объеме растворителя на органической основе (50/50 1-пропанол/ H_2O) с образованием концентрации, равной примерно 0,39 мас.%, и значение рН муравьиной кислотой доводят примерно до 2,0.

15 Изготовленные выше SiHy контактные линзы обрабатывают с помощью одной из методик погружения, представленных в таблицах 9 и 10.

Таблица 9

20

Ванны	Длительность	Методика погружения					
		20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5
1	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
2	44 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
3	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
4	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
5	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
6	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
7	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
8	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
9	44 с	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-2	ПАК-2	ПАК-1
10	56 с	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-2	ПАК-2	ПАК-1
11	56 с	H ₂ O	PrOH	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
12	44 с	H ₂ O	PrOH	PrOH	PrOH	50/50	50/50
13	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
14	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
15	56 с	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ
16	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O

35 PrOH означает 100% 1-пропанол; ЗФФ означает забуференный фосфатом солевой раствор; МЭК означает метилэтилкетон; 50/50 означает смесь растворителей 50/50 1-PrOH/ H_2O .

Таблица 10

40

Ванны	Длительность	Методика погружения						
		80-0	80-1	80-2	80-3	80-4	80-5	80-6
1	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
2	44 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
3	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
4	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
5	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
6	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
7	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
8	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O

45

9	44 с	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1
10	56 с	ПАК-1	50/50	PrOH	50/50	PrOH	PrOH	H ₂ O
11	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	50/50	PrOH	50/50	50/50
12	44 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
13	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
14	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
15	56 с	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ
16	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O

PrOH означает 100% 1-пропанол; ЗФФ означает забуференный фосфатом солевой раствор; МЭК означает метилэтилкетон; 50/50 означает смесь растворителей 50/50 1-PrOH/H₂O.

Нанесение сшитого гидрофильного покрытия

Частичную натриевую соль сополимера акриламида с акриловой кислотой (90/10) (содержание твердых веществ ~90%, сополимер ААМ с АА 90/10, Mw 200000) приобретают у фирмы Polysciences, Inc. и используют в полученном виде. ПАЭ (Kumene, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) приобретают у фирмы Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде. Солевой раствор для сшивки в упаковке получают путем растворения примерно 0,07% мас./мас. сополимера ААМ с АА (90/10) и примерно 0,15% ПАЭ (начальное содержание азетидиниевых групп равно примерно 8,8 ммоль) в забуференном фосфатом солевом растворе (ЗФФ) (примерно 0,044 мас./мас.% NaH₂PO₄·H₂O, примерно 0,388 мас./мас.% Na₂HPO₄·2H₂O, примерно 0,79 мас./мас.% NaCl) и установления значения рН, равного 7,2~7,4. Затем солевой раствор НПУ подвергают предварительной термической обработке в течение примерно 4 ч примерно при 70°C (предварительная термическая обработка). Во время этой предварительной термической обработки сополимер ААМ с АА и ПАЭ частично сшиваются друг с другом (т.е. не расходуются все азетидиниевые группы, содержащиеся в ПАЭ) с образованием растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы в разветвленной полимерной сетке в солевом растворе НПУ. После предварительной термической обработки солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра и охлаждают до комнатной температуры. Затем к готовому солевому раствору НПУ добавляют 10 част./млн пероксида водорода для предупреждения роста микрофлоры и солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра.

Линзы, содержащие грунтовочное покрытие ПАК, полученные выше, помещают в полипропиленовые упаковки для линз (одна линза в одной секции), содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистеры герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C и получают SiHy контактных линз, на которых находятся сшитые гидрофильные покрытия.

Исследование характеристик SiHy линз.

Изготовленные SiHy контактные линзы, на которых находятся сшитые гидрофильные покрытия и толщиной в центре, равной примерно 0,95 мкм, обладают проницаемостью для кислорода (Dk_c или оцененной собственной Dk), равной примерно 142 до примерно 150 барреров, объемным модулем упругости, равным примерно 0,72 до примерно 0,79 МПа, содержанием воды, равным примерно 30% до примерно 33 мас.%, относительной

проницаемостью для ионов, равной примерно 6 (по сравнению с линзой Alsacon), и краевым углом смачивания, равным от примерно 34 до примерно 47°.

Исследование характеристик нанотекстурированных поверхностей контактной линзы

5 Методика пропускания с дифференциальным интерференционным контрастом (ПДИК). Контактные линзы помещают на стеклянное предметное стекло и сплющивают путем зажима линзы между предметным стеклом и стеклянным покровным стеклом. Поверхности контактной линзы локализуют и изучают путем фокусировки через линзу с использованием микроскопа Nikon ME600 с оптикой для пропускания с
10 дифференциальным интерференционным контрастом с использованием объектива 40×. Затем полученные изображения ПДИК исследуют на наличие неровностей поверхности (например, расположенных случайным и/или упорядоченным образом червеобразных неровностей и т.п.).

Методика отражения с дифференциальным интерференционным контрастом (ОДИК).
15 Линзы помещают на стеклянное предметное стекло и сплющивают с помощью 4 радиальных надрезов, расположенных под углами в ~90°. Избыток солевого раствора сдувают с поверхности сжатым воздухом. Поверхность линзы изучают с помощью Nikon Optiphot-2 с оптикой для отражения с дифференциальным интерференционным контрастом на наличие неровностей поверхности на поверхностях контактной линзы
20 с использованием объективов 10×, 20× и 50×. Типичное изображение каждой стороны снимают с использованием объектива 50×. Затем контактную линзу переворачивают, удаляют избыток солевого раствора и таким же образом исследуют вторую сторону контактной линзы. Затем полученные изображения ОДИК исследуют на наличие неровностей поверхности (например, расположенных случайным и/или упорядоченным
25 образом червеобразных неровностей и т.п.).

Темнопольная оптическая микроскопия (ТПОМ). ТПОМ обычно основана на освещении по методике темного поля, которая является методикой увеличения контраста для исследуемых образцов. В этой методике источник света, расположенный снаружи или закрытый от поля зрения наблюдателя, используют для освещения образца под
30 некоторым углом по отношению к перпендикулярному проходящему свету. Поскольку нерассеянный свет источника не собирается объективом, он не является частью изображения и фон изображения выглядит темным. Поскольку источник света освещает образец под некоторым углом, свет, наблюдающийся в изображении образца, является светом, рассеянным образцом по направлению к наблюдателю, поэтому создается
35 контраст между этим светом, рассеянным образцом, и темным фоном изображения. Этот механизм образования контраста делает освещение по методике темного поля особенно полезным для наблюдения явлений рассеяния, таких как помутнение.

ТПОМ используют для оценки помутнения контактных линз следующим образом. Предполагается, что, поскольку система темного поля включает рассеянный свет,
40 темнопольные данные могут дать оценку мутности в наихудшем случае. В 8-битовой шкале серых тонов каждому пикселю цифрового изображения приписывается значение интенсивности по шкале серых тонов (ИСТ), находящееся в диапазоне от 0-255. Нуль характеризует пиксель, который является полностью черным, и 255 характеризует пиксель, который является полностью белым. Увеличение интенсивности рассеянного
45 света в изображении приводит к образованию пикселей, обладающих более значительными ИСТ. Затем это значение ИСТ можно использовать для количественного описания количества рассеянного света, наблюдающегося в темнопольном изображении. Мутность характеризуют путем усреднения значений ИСТ всех пикселей на исследуемом

участке (ИСУ) (например, всей линзы или чечевицеобразной зоны или оптической зоны линзы). Экспериментальная установка включает микроскоп или эквивалентное оптическое устройство, присоединенную цифровую камеру и темнопольную стойку с кольцевым светильником и источник света переменной интенсивности. Оптическое устройство устроено/расположено так, что вся исследуемая контактная линза заполняет поле зрения (обычно поле зрения ~15 мм×20 мм). Интенсивность освещения устанавливается такой, чтобы можно было наблюдать искомые изменения в соответствующих образцах. Интенсивность освещения устанавливается/калибруется на одинаковом уровне для каждого набора образцов с помощью стандарта интенсивности/рассеяния света, известного специалисту в данной области техники. Например, стандарт состоит из двух перекрывающихся пластмассовых покровных стекол (одинаковых и немного или умеренно матированных). Такие стандарты состоят из участков с тремя разными усредненными ИСТ, которые включают два участка с промежуточными значениями по шкале серых тонов и насыщенные белые области (края). Темные участки представляют собой пустое темное поле. Черные и насыщенные белые участки можно использовать для проверки установок усиления и смещения (контраст и яркость) камеры. Промежуточные уровни серого тона могут образовать три значения для проверки линейных характеристик камеры. Интенсивность освещения устанавливается такой, чтобы среднее значение ИСТ для пустого темного поля приближалось к 0 и чтобы определенный ИСУ на цифровом изображении в каждый момент времени был одинаковым с точностью ±5 единиц ИСТ. После калибровки интенсивности освещения контактную линзу погружают в профильтрованный через сито с отверстиями размером 0,2 мкм забуференный фосфатом солевой раствор в кварцевую чашку Петри или в чашку аналогичной прозрачности, которую помещают на стойку ТПОМ. Затем с использованием калиброванного освещения снимают цифровое изображение линзы в 8-битовой шкале серых тонов, такое, как оно видно, и определяют среднее значение ИСТ для определенного ИСУ в части изображения, содержащего линзу. Эти операции повторяют для набора образцов контактных линз. Для обеспечения согласованности в течение эксперимента повторно проводят калибровку интенсивности освещения. Значение помутнения при исследовании с помощью ТПОМ означает помутнение ТПОМ, составляющее $\frac{\text{ИСТ}}{255} \times 100\%$.

Установлено, что SiNu контактные линзы, на которых грунтовочное покрытие ПАК получают с помощью одной из методик погружения 20-0 и 80-0, обладают усредненными значениями помутнения ТПОМ, составляющими примерно 73%, и обладают неровностями поверхности (расположенные случайным червеобразные неровности), которые можно визуальнo наблюдать путем осмотра контактной линзы в гидратированном состоянии по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше. Однако неровности поверхности практически не оказывают неблагоприятного влияния на светопропускание контактных линз.

Установлено, что SiNu контактные линзы, на которых грунтовочное покрытие ПАК получают с помощью одной из методик погружения 20-1 - 20-4, обладают небольшими усредненными значениями помутнения ТПОМ, составляющими примерно 26% (вероятно, вследствие наличия частиц пигмента для видимого подкрашивания) и не обладают значительными неровностями поверхности (расположенные случайным червеобразные неровности) при исследовании по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше.

Установлено, что значительная доля SiNu контактных линз, на которых грунтовочное

покрытие ПАК получают с помощью методики погружения 20-5, обладает средними усредненными значениями помутнения ТПОМ, составляющими примерно 45% и обладают слабо заметными неровностями поверхности при исследовании по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше. Однако неровности поверхности практически не оказывают неблагоприятного влияния на светопропускание контактных линз.

SiHy контактные линзы, на которых грунтовочное покрытие ПАК получают с помощью одной из методик погружения 80-1, 80-2, 80-3, 80-5 и 80-6, не содержат заметных неровностей поверхности при исследовании по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше. Однако SiHy контактные линзы, на которых грунтовочное покрытие ПАК получают с помощью одной из методик погружения 80-0 и 80-4, обладают заметными неровностями поверхности при исследовании по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше. Однако неровности поверхности практически не оказывают неблагоприятного влияния на светопропускание контактных линз.

(57) Формула изобретения

1. Упаковочный раствор для контактных линз, который представляет собой водный раствор, содержащий по меньшей мере один буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH, равного от 6,0 до 8,5 и от 0,01 % до 2 мас.% растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, где растворимый в воде и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал содержит:

- (i) от 20% до 95 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализованного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина,
- (ii) от 5% до 80 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность агента, содержащего по меньшей мере одну реакционно-способную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию, и
- (iii) положительно заряженные азетидиниевые группы, которые являются частями первых полимерных цепей или боковых или концевых групп, ковалентно связанных с первыми полимерными цепями, где гидрофильные фрагменты или вторые полимерные цепи ковалентно связаны с первыми полимерными цепями с помощью одной или большего количества ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой функционализованного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и одной аминогруппой, карбоксигруппой или тиогруппой увеличивающего гидрофильность агента,

в котором упаковочный раствор обладает тоничностью, составляющей от 200 до 450 миллиосмол (мОсм), и вязкостью, равной от 1 сП до примерно 20 сП, при 25°C.

2. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 1, в котором увеличивающий гидрофильность агент представляет собой

содержащий аминогруппы моносахарид, содержащий карбоксигруппы моносахарид, содержащий тиогруппы моносахарид, содержащий аминогруппы дисахарид, содержащий карбоксигруппы дисахарид, содержащий тиогруппы дисахарид, содержащий аминогруппы олигосахарид, содержащий карбоксигруппы олигосахарид, содержащий тиогруппы олигосахарид, или их комбинации.

3. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 2, в котором увеличивающий гидрофильность агент представляет собой 3-амино-1,2-пропандиол, 1-тиоглицерин, 5-кето-D-глюконовую кислоту, галактозамин, глюкозамин, галактуроновую кислоту,

глюконовую кислоту, глюкозаминовую кислоту, маннозамин, 1,4-лактон сахарной кислоты, сахаридную кислоту, кетодезоксинозулоновую кислоту, N-метил-D-глюкамин, 1-амино-1-дезоксид-β-D-галактозу, 1-амино-1-дезоксидсорбит, 1-метиламино-1-дезоксидсорбит, N-аминоэтилглюконамид, или их комбинации.

5 4. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 2, в котором увеличивающий гидрофильность агент представляет собой натриевую соль хондроитиндисахарида, ди(β-D-ксилопиранозил)амин, дигалактуроновою кислоту, гепариндисахарид, дисахарид гиалуриновой кислоты, лактобионовую кислоту, или их комбинации.

10 5. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 2, в котором увеличивающий гидрофильность агент представляет собой натриевую соль карбоксиметил-β-циклодекстрина, тригалактуроновою кислоту, или их комбинации.

6. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 1, в котором увеличивающий гидрофильность агент представляет собой гидрофильный полимер, представляющий собой:

15 (i) полиэтиленгликоль, содержащий одну единственную аминогруппу, карбоксигруппу или тиогруппу,

(ii) полиэтиленгликоль, содержащий две концевые аминогруппы, карбоксигруппы и/или тиогруппы,

20 (iii) многолучевой полиэтиленгликоль, содержащий одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп и/или тиогрупп,

(iv) дендримеры полиэтиленгликоля, содержащие одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп и/или тиогрупп,

25 (v) сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) 50 мас.% или менее по меньшей мере одного реакционно-способного винилового мономера, имеющего карбоксильную группу или аминогруппу, и (2) по меньшей мере один первый нереакционно-способный гидрофильный виниловый мономер и/или по меньшей мере один содержащий фосфорилхолин виниловый мономер,

30 (vi) моноамино-, монокарбокси-, диамино- или дикарбоксизамещенный на концах гомо- или сополимер второго нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера, выбранного из группы, включающей акриламид, N,N-диметилакриламид, N-винилпирролидон, N-винил-N-метилацетамид, глицерин(мет)акрилат, гидроксиэтил(мет)акрилат, N-гидроксиэтил(мет)акриламид, (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий среднемассовой молекулярной массой, равной до 400 Да, виниловый спирт, N-метил-3-метил-2-пирролидон, 1-метил-5-метил-2-пирролидон, 5-метил-3-метил-2-пирролидон, N,N-диметиламиноэтил(мет)акрилат, N,N-диметиламинопропил(мет)акриламид и их комбинацию, и

35 (vii) содержащий амино- или карбоксигруппы полисахарид, гиалуриновую кислоту, хондроитинсульфат или их комбинации,

40 где реакционно-способный виниловый мономер выбран из группы, включающей амино-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат, аллиламин, виниламин, амино-C₁-C₆-алкил(мет)акриламид, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил(мет)акриламид, акриловую кислоту, C₁-C₁₂-алкилакриловую кислоту, N,N-2-

45 акриламидогликолевую кислоту, бета-метилакриловую кислоту, альфа-фенилакриловую кислоту, бета-акрилоксипропионовую кислоту, сорбиновую кислоту, ангеликовую кислоту, коричную кислоту, 1-карбокси-4-фенилбутадие-1,3, итаконовую кислоту, цитраконовую кислоту, мезаконовую кислоту, глутаконовую кислоту, аконитовую

кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, трикарбоксиэтилен и их комбинации, где первый нереакционно-способный виниловый мономер выбран из группы, включающей акриламид, метакриламид, N,N-диметилакриламид, N,N-диметилметакриламид, N-винилпирролидон, N,N,-диметиламиноэтилметакрилат, N,N-диметиламиноэтилакрилат, N,N-диметиламинопропилметакриламид, N,N-диметиламинопропилакриламид, глицеринметакрилат, 3-акрилоиламино-1-пропанол, N-гидроксиэтилакриламид, N-[трис(гидроксиметил)метил]-акриламид, N-метил-3-метил-2-пирролидон, 1-этил-3-метил-2-пирролидон, 1-метил-5-метил-2-пирролидон, 1-этил-5-метил-2-пирролидон, 5-метил-3-метил-2-пирролидон, 5-этил-3-метил-2-пирролидон, 2-гидроксиэтил(мет)акрилат, гидроксипропил(мет)акрилат, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий среднемолекулярной массой, равной до 1500 Да, N-винилформаид, N-винилацетаид, N-винилизопропилаид, N-винил-N-метилацетаид, аллиловый спирт, виниловый спирт и их комбинации.

7. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильный полимер представляет собой сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) 50 мас.% или менее указанного по меньшей мере одного реакционно-способного винилового мономера и (2) указанного по меньшей мере одного первого нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера.

8. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильный полимер представляет собой сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) от 0,1 до 30 мас.% или менее указанного по меньшей мере одного реакционно-способного винилового мономера и (2) указанного по меньшей мере одного первого нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера.

9. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильный полимер представляет собой сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) от 0,5 до 20 мас.% или менее указанного по меньшей мере одного реакционно-способного винилового мономера и (2) указанного по меньшей мере одного первого нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера.

10. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильный полимер представляет собой сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) от 1 до 15 мас.% или менее указанного по меньшей мере одного реакционно-способного винилового мономера и (2) указанного по меньшей мере одного первого нереакционно-способного гидрофильного винилового мономера.

11. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильный полимер представляет собой сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) 50 мас.% или менее указанного по меньшей мере одного реакционно-способного винилового мономера и (2) указанного по меньшей мере одного содержащего фосфорилхолин винилового мономера.

12. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильный полимер представляет собой сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) от 0,1 до 30 мас.% или менее указанного по меньшей мере одного реакционно-способного винилового мономера и (2) указанного по меньшей мере одного содержащего фосфорилхолин винилового мономера.

13. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильный полимер представляет собой сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) от 0,5 до 20 мас.% или менее указанного по меньшей мере одного реакционно-способного винилового мономера и (2) указанного по меньшей

мере одного содержащего фосфорилхолин винилового мономера.

14. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильный полимер представляет собой сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) от 1 до 15 мас.% или менее указанного по меньшей мере
5 одного реакционно-способного винилового мономера и (2) указанного по меньшей мере одного содержащего фосфорилхолин винилового мономера.

15. Упаковочный раствор для контактных линз по любому из пп. 6-14, в котором указанным по меньшей мере одним реакционно-способным виниловым мономером является виниловый мономер, содержащий карбоксигруппу.

16. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 15, в котором указанный по
10 меньшей мере один реакционно-способный виниловый мономер выбран из группы, включающей акриловую кислоту, C₁-C₁₂-алкилакриловую кислоту, N,N-2-акриламидогликолевую кислоту, бета-метилакриловую кислоту, альфа-фенилакриловую кислоту, бета-акрилоксипропионовую кислоту, сорбиновую кислоту, ангеликовую
15 кислоту, коричную кислоту, 1-карбокси-4-фенилбутадие-1,3, итаконовую кислоту, цитраконовую кислоту, мезаконовую кислоту, глутаконовую кислоту, аконитовую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, трикарбоксиэтилен и их комбинации.

17. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 15, в котором указанный по
20 меньшей мере один реакционно-способный виниловый мономер выбран из группы, включающей акриловую кислоту, C₁-C₁₂-алкилакриловую кислоту и их комбинации.

18. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 15, в котором указанный по
25 меньшей мере один реакционно-способный виниловый мономер выбран из группы, включающей акриловую кислоту, метакриловую кислоту, этилакриловую кислоту, пропилакриловую кислоту и их комбинации.

19. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 18, в котором среднемассовая
молекулярная масса M_w гидрофильного полимера равна от 500 до 1000000 Да.

20. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 15, в котором среднемассовая
молекулярная масса M_w гидрофильного полимера равна от 500 до 1000000 Да.

21. Упаковочный раствор для контактных линз по любому из пп. 6-14, в котором
30 указанным по меньшей мере одним реакционно-способным виниловым мономером является виниловый мономер, содержащий аминогруппу.

22. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 21, в котором реакционно-
35 способный виниловый мономер выбран из группы, включающей amino-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат, аллиламин, виниламин, amino-C₁-C₆-алкил(мет)акриламид, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил(мет)акриламид, и их комбинации.

23. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 21, в котором среднемассовая
40 молекулярная масса M_w гидрофильного полимера равна от 500 до 1000000 Да.

24. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 22, в котором указанным по
меньшей мере одним реакционно-способным виниловым мономером является
амино-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат или их
комбинации.

25. Упаковочный раствор для контактных линз по любому из пп. 11-14, в котором
45 указанным по меньшей мере одним содержащим фосфорилхолин виниловым мономером является (мет)акрилоилоксиэтил фосфорилхолин.

26. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 25, в котором указанным по

меньшей мере одним реакционно-способным виниловым мономером является виниловый мономер, содержащий карбоксигруппу.

27. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 26, в котором указанный по меньшей мере один реакционно-способный виниловый мономер выбран из группы, включающей акриловую кислоту, C₁-C₁₂-алкилакриловую кислоту, N,N-2-акриламидогликолевую кислоту, бета-метилакриловую кислоту, альфа-фенилакриловую кислоту, бета-акрилоксипропионовую кислоту, сорбиновую кислоту, ангеликовую кислоту, коричную кислоту, 1-карбокситетрафенилбутадие-1,3, итаконовую кислоту, цитраконовую кислоту, мезаконовую кислоту, глутаконовую кислоту, аконитовую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, трикарбокситилен и их комбинации.

28. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 26, в котором указанный по меньшей мере один реакционно-способный виниловый мономер выбран из группы, включающей акриловую кислоту, C₁-C₁₂-алкилакриловую кислоту и их комбинации.

29. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 26, в котором указанный по меньшей мере один реакционно-способный виниловый мономер выбран из группы, включающей акриловую кислоту, метакриловую кислоту, этилакриловую кислоту, пропилакриловую кислоту и их комбинации.

30. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 29, в котором среднечисловая молекулярная масса M_w гидрофильного полимера равна от 500 до 1000000 Да.

31. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 26, в котором среднечисловая молекулярная масса M_w гидрофильного полимера равна от 500 до 1000000 Да.

32. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 25, в котором указанным по меньшей мере одним реакционно-способным виниловым мономером является виниловый мономер, содержащий аминогруппу.

33. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 32, в котором реакционно-способный виниловый мономер выбран из группы, включающей амино-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат, аллиламин, виниламин, амино-C₁-C₆-алкил(мет)акриламид, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил(мет)акриламид, и их комбинации.

34. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 32, в котором указанным по меньшей мере одним реакционно-способным виниловым мономером является амино-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил(мет)акрилат или их комбинации.

35. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильным полимером является ПЭГ-NH₂; ПЭГ-SH; ПЭГ-COOH; H₂N-ПЭГ-NH₂; HOOC-ПЭГ-COOH; HS-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-COOH; HOOC-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-SH; многолучевой ПЭГ, содержащий одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп или тиогрупп, ПЭГ дендример, содержащий одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп или тиогрупп; или их комбинации.

36. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильным полимером является моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах гомо- или сополимер одного или более неакционно-способного гидрофильного винилового мономера, выбранного из группы, включающей акриламид, N,N-диметилакриламид, N-винилпирролидон, N-винил-N-метилацетамид, глицерин(мет)акрилат, гидроксипропил(мет)акрилат, N-гидроксипропил(мет)акриламид, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий среднечисловой

молекулярной массой, равной до 400 Да, виниловый спирт, N-метил-3-метилен-2-пирролидон, 1-метил-5-метилен-2-пирролидон, 5-метил-3-метилен-2-пирролидон, N,N-диметиламиноэтил(мет)акрилат, N,N-диметиламинопропил(мет)акриламид, (мет) акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и их комбинацию.

5 37. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильным полимером является сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей (1) от 1 до 15 мас.% (мет)акриловой кислоты, C₂-C₁₂-алкилакриловой кислоты, виниламина, аллиламина и/или amino-C₂-C₄-алкил
10 (мет)акрилата, и (2) (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и/или по меньшей мере один нереакционно-способный гидрофильный виниловый мономер, выбранный из группы, включающей акриламид, N,N-диметилакриламид, N-винилпирролидон, N-винил-N-метилацетамид, глицерин(мет)акрилат, гидроксиэтил(мет)акрилат, N-гидроксиэтил(мет)акриламид, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий среднемолекулярной массой, равной до 400 Да, виниловый спирт
15 и их комбинацию.

38. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильным полимером является сополимер, представляющий собой продукт полимеризации, композиции, содержащей акриламид и от 1% до 15 мас.% акриловой кислоты.

20 39. Упаковочный раствор для контактных линз по п. 6, в котором гидрофильным полимером, в качестве увеличивающего гидрофильность агента, является содержащий amino- или карбоксигруппы полисахарид, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат и их комбинации.

40. Упаковочный раствор для контактных линз по любому из пп. 6-14 и 35-39, в
25 котором среднемолекулярная масса M_w гидрофильного полимера равна от 500 до 1000000 Да.

30

35

40

45