

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 009**

51 Int. Cl.:

B29D 11/00 (2006.01)

B65B 25/00 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

G02C 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2020** **PCT/IB2020/061962**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2021** **WO21124099**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2020** **E 20828326 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024** **EP 4076916**

54 Título: **Lentes de contacto de hidrogel de silicona humectables**

30 Prioridad:

16.12.2019 US 201962948490 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2024

73 Titular/es:

ALCON INC. (100.0%)
Rue Louis-d'Affry 6
1701 Fribourg, CH

72 Inventor/es:

ZHENG, YING;
CHIOU, JANG-SHING;
DOU, JINBO;
CHANG, YUAN;
GE, JUNHAO;
ZHANG, STEVE YUN;
YAO, LI;
SENTELL, KAREN BELINDA y
HONG, YE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 993 009 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Lentes de contacto de hidrogel de silicona humectables

- 5 La presente invención se refiere generalmente a lentes de contacto de hidrogel de silicona que tienen humectabilidades mejoradas y duraderas y a un método para producir las mismas.

ANTECEDENTES

- 10 Las lentes de contacto de hidrogel de silicona (SiHy), que están hechas de un material polimérico hidratado reticulado que contiene silicona y una cierta cantidad de agua dentro de la matriz polimérica de la lente en equilibrio, están adquiriendo una popularidad creciente ya que tienen efectos adversos mínimos sobre la salud de la córnea debido a su alta permeabilidad al oxígeno. Sin embargo, la incorporación de silicona en una lente de contacto puede tener efectos indeseables en la hidrofilia y la humectabilidad de lentes de contacto de SiHy, ya que la silicona es hidrófoba y tiene una gran tendencia a migrar a la superficie de la lente al estar expuesta al aire. Los fabricantes de lentes de contacto han hecho un gran esfuerzo en el desarrollo de lentes de contacto de SiHy con superficie hidrófila y humectable.

- 20 Una clase de enfoques para modificar la hidrofilia y la humectabilidad de una lente de contacto de SiHy es someter una lente de contacto de SiHy a un tratamiento superficial posterior al moldeo. Ejemplos de tratamientos superficiales posteriores al moldeo incluyen: tratamiento con plasma (véase, por ejemplo, lentes comerciales, Alcon's AIR OPTIX®, Menicon's PremiO™, y Bausch & Lomb's PUREVISION™); unión covalente de polímeros hidrófilos a la lente de contacto de SiHy según diversos mecanismos (véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente de EE.UU. N° 6099122, 6436481, 6440571, 6447920, 6465056, 6521352, 6586038, 6623747, 6730366, 6734321, 6835410, 6878399, 6923978, 6440571 y 6500481, las patentes de EE.UU. Pub. Sol. N° 2009/0145086 A1, 2009/0145091 A1, 2008/0142038 A1 y 25 2007/0122540 A1); a layer-by-layer (LbL) polyionic material deposition technique (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 6451871, 6719929, 6793973, 6884457, 6896926, 6926965, 6940580, 7297725, 8044112, 7858000, y 8158192); crosslinking of LbL coatings on SiHy contact lenses (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 8147897 y 8142835); aplicación de un recubrimiento de hidrogel sin silicona sobre una lente de contacto de SiHy (véanse, por ejemplo las patentes de EE.UU. N° 8480227, 8529057, 8939577, 8944592, 9239409, 9244200, 9411171, 30 9505184, 9507173, 9738813, 9816009, 10131815, 1022509 y 10308835; y las patentes de EE.UU. Pub. Sol. N° 2019-0055427, 2019-0179055 y 2019-0309188).

- 35 Un enfoque diferente es la incorporación de agentes humectantes monoméricos (por ejemplo N-vinilpirrolidona, N-vinil-N-metilacetamida o similares) o polímero(s) hidrófilo(s) de peso molecular elevado (por ejemplo polivinilpirrolidona con $M_w \geq 100.000$ Daltons para formar redes interpenetrantes) en una formulación de lente para hacer lentes de contacto de SiHy humectables naturalmente (es decir, lentes de SiHy humectables sin tratamiento superficial posterior al moldeo) como se propone en las patentes de EE.UU. N° 6867245, 7268198, 7540609, 7572841, 7750079, 7934830, 8231218, 8367746, 8445614, 8481662, 8487058, 8513325, 8703891, 8820928, 8865789, 8937110, 8937111, 40 9057821, 9057822, 9121998, 9,125,808, 9140825, 9140908, 9156934, 9164298, 9170349, 9188702, 9217813, 9296159, 9322959, 9322960, 9360594, 9529119, 6,367,929, 6,822,016, 7,052,131 y 7,249,848 y en las patentes de EE.UU. Pub. Sol. N° (véanse, por ejemplo, 2018-0355112 y 2018-0356562). Las lentes de contacto comerciales de SiHy como Biofinity® (CooperVision, Dk=128 Barrers, 48 % de H₂O), Avaira® (CooperVision, Dk=100 Barrers, 46 % de H₂O), Clariti® (CooperVision, Dk=60 Barrers, 56 % de H₂O), MyDay® (CooperVision, Dk=80 Barrers, 54 % de H₂O), 45 ULTRA™ (Bausch & Lomb, Dk=114 Barrers, 46 % de H₂O), Acuvue® Oasys® (Johnson & Johnson, Dk~105 Barrers, 38% H₂O); Acuvue® Advance® (Johnson & Johnson, Dk-65 Barrers, 47 % de H₂O); Acuvue® TruEye™ (Johnson & Johnson, Dk~100 Barrers, 46 % de H₂O); pueden utilizar este enfoque en sus procesos de producción. Aunque este enfoque se podría utilizar en la producción comercial de lentes de SiHy para proporcionar lentes de SiHy frescas (sin utilizar) con superficies adecuadamente hidrófilas, existen algunas limitaciones: como, por ejemplo, una opacidad ligeramente elevada debido a la incompatibilidad de los componentes de silicona polimerizables con agentes humectantes monoméricos y otros componentes hidrófilos: mayor contenido de silicona en la superficie: susceptibilidad de formar manchas secas y/o superficies hidrófobas creadas debido a la exposición al aire, ciclos de deshidratación-rehidratación, fuerzas de cizallamiento de los párpados, migración de silicona a la superficie y/o fallo parcial para evitar la exposición de la silicona; y lubricidad inadecuada.

- 55 La patente de EE.UU. N° 9829723 divulga productos mejorados para lentes de contacto, cada uno de los cuales comprende una lente de contacto de silicona recubierta de plasma sumergida y esterilizada en autoclave en una solución de envasado que incluye un copolímero en bloques de polioxietileno-polioxibutileno y un copolímero de peso molecular elevado de N-vinilpirrolidona y al menos un monómero vinílico que contiene amino. Según esta patente, 60 durante el tratamiento en autoclave de una lente de contacto de hidrogel de silicona recubierta de plasma sumergida en una solución salina tamponada que contiene un copolímero de N-vinilpirrolidona y un monómero vinílico que contiene amino y un copolímero en bloques de polioxietileno-polioxibutileno a una concentración relativamente elevada (por ejemplo 400 ppm, utilizada en los ejemplos de trabajo), se puede formar una película relativamente estable en la lente de contacto de hidrogel de silicona recubierta de plasma para proporcionar una humectabilidad mejorada y 65 sostenible de la lente de contacto de hidrogel de silicona recubierta de plasma resultante.

El documento AU 2013/200591 A1 divulga composiciones oftálmicas que contienen uno o más copolímeros en bloques de (polioxietileno)-(polioxibutileno) que contienen segmentos hidrófilos e hidrófobos y su uso en tales composiciones para el tratamiento de lentes de contacto como lentes de hidrogel de silicona. Los polímeros tienen un peso molecular en el rango de 500 (o 1.000) a 100.000 Daltons y no están restringidos en cuanto al valor HLB. Los polímeros preferentes tienen la fórmula general $(EO)_m(BO)_n$, en donde m es un número entero que tiene un valor promedio de 10 a 1000 y n es un número entero que tiene un valor promedio de 5 a 1000. Las composiciones tienen normalmente un pH en el rango de 6,0 a 9,0 y se pueden utilizar como soluciones de envasado para lentes de contacto.

Por lo tanto, existe una necesidad de lentes de contacto de hidrogel de silicona exentas de recubrimiento con humectabilidades superficiales mejoradas y duraderas y con una idoneidad para ser usadas continuamente durante 7 días y un método para fabricar dichas lentes de contacto de hidrogel de silicona de manera eficiente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un producto oftálmico como se define en la reivindicación 1.

Sin formar parte de la presente invención, en otro aspecto se divulga un método para producir un producto oftálmico. El método comprende los pasos de: a) colocación y sellado una lente de contacto de hidrogel de silicona en un recipiente que contiene una solución de envasado previa al autoclave para formar un envase sellado, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada está exenta de cualquier recubrimiento y tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos 50 Barrers, un módulo elástico de alrededor de 0,2 MPa a alrededor de 1,5 MPa y un contenido en agua de equilibrio de alrededor de 38 % a alrededor de 80 % en peso, en donde la solución de envasado previa al autoclave es una solución salina tamponada que tiene un pH de alrededor de 6,0 a alrededor de 8,0 e incluye un tensioactivo polimérico que comprende al menos un segmento de poli(oxietileno) hidrófilo y al menos un segmento de poli(oxibutileno) hidrófobo y tiene un valor HLB de alrededor de 11 a alrededor de 16 y un peso molecular promedio en número de alrededor de 800 a alrededor de 20.000 Daltons; y b) tratamiento en autoclave del envase sellado que contiene la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada durante al menos alrededor de 30 minutos para obtener el producto oftálmico, en donde el producto oftálmico comprende una lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable en el envase sellado y esterilizado en autoclave, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable comprende el tensioactivo polimérico distribuido físicamente en la matriz polimérica de la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable, lo que se evidencia al tener una capacidad de liberación del tensioactivo polimérico en una cantidad de al menos 0,2 µg/lente/24 horas medida en un proceso de extracción acuosa formado por 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso, un primer ángulo estático de contacto con agua, WCA_{00P} , de alrededor de 75° o menos, medido directamente fuera del envase sellado mediante el método de gota sésil, y un segundo ángulo estático de contacto con agua, WCA_{7_SIDW} , de alrededor de 85° o menos, medido mediante el método de gota sésil inmediatamente después de someterse a los 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso, en donde la capacidad de liberación de tensioactivo polimérico es la cantidad de tensioactivo polimérico liberado por lente durante 24 horas en un medio de extracción que se ha utilizado en el último ciclo de los 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso.

Estos y otros aspectos de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones actualmente preferentes. La descripción detallada es simplemente ilustrativa de la invención y no limita el alcance de la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra esquemáticamente como medir el tiempo de ruptura de agua de una lente de contacto.

La FIG: 2 ilustra las dimensiones generales de una lente de contacto.

La FIG. 3A muestra la imagen fluorescente de una sección transversal de una lente de SiHy fácilmente utilizable envasada y esterilizada en autoclave en una solución de envasado que contiene un tensioactivo polimérico según una realización preferente de la invención.

La FIG. 3B muestra los resultados de los escaneos lineales de microscopio confocal de la sección transversal a lo largo de la línea que se muestra en la FIG. 3A.

La FIG. 4A muestra la imagen fluorescente de una sección transversal de una lente de SiHy que está envasada en la misma solución de envasado que se utiliza en la FIG. 3A pero no se ha esterilizado en autoclave.

La FIG. 4B muestra los resultados de los escaneos lineales de microscopio confocal de la sección transversal a lo largo de la línea que se muestra en la FIG. 4A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE LA INVENCIÓN

- A menos que se defina de otro modo, todos las expresiones y los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura utilizada en esta memoria y los procedimientos de laboratorio son bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. Se utilizan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los proporcionados en la técnica y diversas referencias generales. En los casos en los que se proporciona un término o una expresión en singular, los autores de la invención también contemplan el plural de ese término o esa expresión. La nomenclatura utilizada en esta memoria y los procedimientos de laboratorio que figuran más adelante son bien conocidos y se emplean comúnmente en la técnica.
- En esta solicitud, la abreviatura "SiHy" significa hidrogel de silicona; la abreviatura "EO" significa oxietileno -C₂H₄O-; la abreviatura "BO" significa oxibutileno -C₄H₈O-; las abreviaturas "PEO", "PBO" y "PEO" significan poli(oxietileno), poli(oxibutileno) y poli(oxietileno) respectivamente; la abreviatura "PEG" significa polietilenglicol.
- "Alrededor de" tal como se utiliza en el presente documento significa que un número, al que se hace referencia como "alrededor de", comprende el número indicado más o menos 1-10 % de ese número indicado.
- "Lente de contacto" se refiere a una estructura que se puede colocar sobre o dentro del ojo de un portador. Una lente de contacto puede corregir, mejorar o alterar la vista de un usuario, pero ese no tiene por qué ser el caso. Una lente de contacto puede ser de cualquier material apropiado conocido en la técnica o desarrollado posteriormente, y puede ser una lente dura, una lente rígida permeable a gas, una lente blanda o una lente híbrida.
- Una "lente de contacto blanda" se refiere a una lente de contacto que tiene un módulo elástico (es decir, módulo de Young) de menos de 2,5 MPa.
- Un "hidrogel" o "material de hidrogel" se refiere a un material polimérico reticulado que tiene redes poliméricas tridimensionales (es decir, matriz polimérica), es insoluble en agua pero puede mantener al menos 10 por ciento en peso de agua en su matriz polimérica cuando está completamente hidratado.
- Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "hidrogel de silicona" o "SiHy" se refiere indistintamente a un hidrogel que contiene silicona. Un hidrogel de silicona (SiHy) se obtiene normalmente mediante copolimerización de una composición copolimerizable que comprende al menos un monómero vinílico que contiene silicona o al menos un macrómero vinílico que contiene silicona o al menos un prepolímero que contiene silicona que tiene grupos etilénicamente insaturados.
- Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "hidrogel sin silicona" o "sin-SiHy" se refiere indistintamente a un hidrogel que está teóricamente exento de silicona.
- Un siloxano, que también se suele describir como una silicona, se refiere a una fracción de -Si-O-Si- o a una molécula que tiene al menos una fracción de -Si-O-Si-, donde cada átomo de Si porta dos grupos orgánicos como sustituyentes.
- Tal como se utiliza en esta solicitud, una "lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable" se refiere a una lente de SiHy completamente hidratada y esterilizada en autoclave que se puede utilizar directamente por un paciente.
- "Hidrófilo", tal como se utiliza en el presente documento, describe un material o una porción del mismo que se asociará al agua más fácilmente que los lípidos.
- Un "monómero vinílico" se refiere a un compuesto que tiene un único grupo etilénicamente insaturado, es soluble en un disolvente y se puede polimerizar actínica o térmicamente.
- Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "grupo etilénicamente insaturado" se emplea en el presente documento en un sentido amplio y pretende abarcar cualquier grupo que contenga al menos un grupo >C=C<. Grupos etilénicamente insaturados a modo de ejemplo incluyen sin limitación (met)acrilóilo
- $$\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \end{array} \right) \text{ y/o } \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \right),$$
- alilo, vinilo, estirenilo u otros grupos que contengan C=C.
- El término "grupo (met)acrilóilo terminal" se refiere a un grupo (met)acrilóilo en uno o dos extremos de la cadena (o esqueleto) principal de un compuesto orgánico conocido por un experto en la materia.
- El término "(met)acrilamida" se refiere a metacrilamida y/o acrilamida.
- El término "(met)acrilato" se refiere a metacrilato y/o acrilato.

Tal como se utiliza en el presente documento, "actínicamente" en referencia al curado, reticulación o polimerización de una composición, un prepolímero o un material polimerizable se refiere a que el curado (por ejemplo reticulado y/o polimerizado) se realiza mediante radiación actínica como, por ejemplo, radiación UV/visible, radiación ionizante (por ejemplo radiación de rayos gamma o rayos X), radiación de microondas y similares. Los métodos de curado térmico o curado actínico son bien conocidos por una persona experta en la materia.

Un "monómero vinílico hidrófilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un monómero vinílico que normalmente produce como homopolímero un polímero que es hidrosoluble o puede absorber al menos 10 por ciento en peso de agua.

Un "monómero vinílico hidrófilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un monómero vinílico que normalmente produce como homopolímero un polímero que es insoluble en agua o puede absorber menos de 10 por ciento en peso de agua.

Un "monómero vinílico de mezcla" se refiere a un monómero vinílico capaz de disolver componentes tanto hidrófilos como hidrófobos de una composición polimerizable para formar una solución.

Un "monómero acrílico" se refiere a un monómero vinílico que tiene un único grupo (met)acrililo.

Un "monómero de N-vinilamida" se refiere a un compuesto de amida que tiene un grupo vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) que está unido directamente al átomo de nitrógeno del grupo amida.

Un "macrómero" o "prepolímero" se refiere a un compuesto o polímero que contiene grupos etilénicamente insaturados y tiene un peso molecular promedio en número superior a 700 Daltons.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "reticulante vinílico" se refiere a un compuesto orgánico que tiene al menos dos grupos etilénicamente insaturados. Un "agente reticulante vinílico" se refiere a un reticulante vinílico que tiene un peso molecular de 700 Daltons o menos.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "polímero" se refiere a un material formado por polimerización/reticulación de uno o más monómeros o macrómeros o prepolímeros o combinaciones de los mismos.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "peso molecular" de un material polimérico (incluyendo materiales monoméricos o macroméricos) se refiere al peso molecular promedio en número a menos que se indique específicamente lo contrario o a menos que las condiciones de prueba indiquen lo contrario. Una persona experta sabe cómo determinar el peso molecular de un polímero según métodos conocidos, por ejemplo GPC (cromatografía de permeación en gel) con uno o más detectores de índice de refracción, un detector de dispersión de luz láser de ángulo bajo, un detector de dispersión de luz láser multiángulo, un detector de viscosimetría diferencial, un detector UV y un detector infrarrojo (IR); MALDI-TOF MS (espectroscopía de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización asistida por matriz); espectroscopía de ^1H RMN (resonancia magnética nuclear de protón), etc.

Un "segmento de polisiloxano" se refiere a una cadena polimérica formada por al menos tres unidades siloxano enlazadas de manera consecutiva y directa (radical divalente) respectivamente de manera independiente entre sí, con una fórmula de



en la que R_1' y R_2' son dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo formado por alquilo C_1 - C_{10} , fenilo sustituido con alquilo C_1 - C_4 o alcoxi C_1 - C_4 , fluoroalquilo C_1 - C_{10} , fluoroéter C_1 - C_{10} , radical alquilo C_6 - C_{18} , $-\text{alk}-(\text{OC}_2\text{H}_4)_{\gamma 1}-\text{OR}^\circ$ (en el que alk es dirradical alquilo C_1 - C_6 , R° es H o alquilo C_1 - C_4 y $\gamma 1$ es un número entero de 1 a 10) un radical orgánico C_2 - C_{40} que tiene al menos un grupo funcional seleccionado a partir del grupo formado por grupo hidroxilo ($-\text{OH}$), grupo carboxilo ($-\text{COOH}$), $-\text{NR}_3'\text{R}_4'$, enlaces amino de $-\text{NR}_3'$, enlaces amida de $-\text{CONR}_3'$, amida de $-\text{CONR}_3'\text{R}_4'$, enlaces uretano de $-\text{OCONH}-$ y grupo alcoxi C_1 - C_4 , o una cadena polimérica hidrófila lineal, en la que R_3' y R_4' independientemente entre sí son hidrógeno o un alquilo C_1 - C_{15} .

Un "reticulante vinílico de polisiloxano" se refiere a un compuesto que comprende al menos un segmento de polisiloxano y al menos dos grupos etilénicamente insaturados.

Un "reticulante vinílico de polisiloxano lineal" se refiere a un compuesto que comprende una cadena principal que incluye al menos un segmento de polisiloxano y está terminada con un grupo etilénicamente insaturado en cada uno de los dos extremos de la cadena principal.

Un "reticulante vínfico de polisiloxano extendido en cadena" se refiere a un compuesto que comprende al menos dos grupos etilénicamente insaturados y al menos dos segmentos de polisiloxano, estando unido cada par de estos por un radical divalente.

- 5 El término "alquilo" se refiere a un radical monovalente obtenido al eliminar un átomo de hidrógeno de un compuesto de alcano lineal o ramificado. Un grupo (radical) alquilo forma un enlace con otro grupo en un compuesto orgánico.

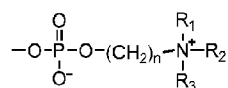
La expresión "grupo divalente alquileo" o "dirradical alquileo" o "dirradical alquilo" se refiere indistintamente a un radical divalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un alquilo. Un grupo alquileo divalente forma dos
10 enlaces con otros grupos en un compuesto orgánico.

El término "alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a un radical monovalente obtenido al eliminar el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo de un alcohol lineal o ramificado. Un grupo (radical) alcoxi forma un enlace con otro grupo en un compuesto orgánico.

15 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "grupo amino" se refiere a un grupo amino primario o secundario de la fórmula -NHR', donde R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₂₀ no sustituido o sustituido, lineal o ramificado, a menos que se indique específicamente lo contrario.

20 En esta solicitud, el término "sustituido" en referencia a un dirradical alquilo o un radical alquilo significa que el dirradical alquilo o el radical alquilo comprende al menos un sustituyente que reemplaza un átomo de hidrógeno del dirradical alquilo o del radical alquilo y que se selecciona a partir del grupo formado por hidroxilo (-OH), carboxilo (-COOH), -NH₂, sulfhidrido (-SH), alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (sulfuro de alquilo), acilamino C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄ amino y combinaciones de los mismos.

25 Como se usa en la presente solicitud, el término "fosforilcolina" se refiere a un grupo de ion bipolar de



30 en el que n es un número entero de 1 a 5 y R₁, R₂ y R₃ son independientemente entre sí alquilo C₁-C₈ o hidroxialquilo C₁-C₈.

Un iniciador de radicales libres puede ser un fotoiniciador o un iniciador térmico. Un "fotoiniciador" se refiere a un producto químico que inicia la reacción de reticulación/polimerización mediante el uso de luz. Un "iniciador térmico" se
35 refiere a un producto químico que inicia la reacción de reticulación/polimerización mediante el uso de energía térmica.

La "permeabilidad al oxígeno", Dk_i, de un material es la tasa a la que el oxígeno pasará a través del material. Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "permeabilidad al oxígeno (Dk)" en referencia con un hidrogel (de silicona o sin silicona) o una lente de contacto significa una permeabilidad al oxígeno corregida (Dk_c) que se mide a alrededor de
40 34-35°C y corregida para la resistencia superficial al flujo de oxígeno provocado por la capa límite según los procedimientos descritos en la norma ISO 18369-4. La permeabilidad al oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de Barrers, donde "Barrer" se define como [(cm³ oxígeno)(cm) / (cm²)(sec)(mm Hg)] × 10⁻⁹.

La "transmisibilidad de oxígeno", Dk/t, de una lente o un material es la velocidad a la que el oxígeno pasará a través de una lente o un material específico con un grosor promedio de t [en unidades de mm] sobre el área que se mide. La
45 transmisibilidad de oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de Barrers/, donde "Barrer" se define como [(cm³ oxígeno)(cm) / (cm²)(sec)(mm Hg)] × 10⁻⁹.

"Oftálmicamente compatible", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material que puede estar
50 en contacto íntimo con el entorno ocular durante un período prolongado de tiempo sin dañar significativamente el entorno ocular y sin molestias significativas para el usuario.

El término "módulo" o "módulo elástico" en referencia a una lente de contacto o a un material significa el módulo de tracción o módulo de Young, que es una medida de la rigidez de una lente de contacto o un material en tensión. Una
55 persona experta en la materia sabe bien cómo determinar el módulo elástico de un material SiHy o una lente de contacto, preferentemente según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

HLB representa el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de una molécula anfífila y su valor se obtiene mediante división entre cinco del porcentaje en peso de la parte hidrófila.

60 En esta solicitud, "7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso" o "7 ciclos de extracción S1DW" se refiere indistintamente a un proceso de extracción acuosa formado por: (a) 1^{er} ciclo de extracción simulada de 1 día de uso que consiste en extraer y secar de una a tres lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables de envases sellados, remojo de las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables de manera conjunta en 1,0 mL de solución salina

tamponada con fosfato fresco (PBS) (que tiene un pH de $7,2 \pm 0,2$ a 25°C y contiene alrededor de 0,076 % en peso de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, alrededor de 0,31 % en peso de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, y alrededor de 0,77 % en peso de NaCl) como medio de extracción en un vial durante 24 horas a 35°C con agitación, pipeteado de toda la PBS que se utiliza en el 1^{er} ciclo de extracción S1DW; y (b) 2° a 7° ciclo de extracción S1DW, cada uno de los cuales consiste en la adición de 1,0 mL de PBS fresca como medio de extracción en el vial que contiene las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables que se han sometido a un ciclo continuo de extracción S1DW, remojo de las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables en 1 mL añadido de PBS fresca como medio de extracción durante 24 horas a 35°C con agitación, pipeteado de toda la PBS utilizada en el ciclo actual de extracción S1DW del vial y análisis de la PBS pipeteada que se utiliza en el ciclo actual de extracción S1DW. Cada medio de extracción utilizado en cada uno de los 7 ciclos de extracción S1DW se puede analizar mediante cualquier método conocido por una persona experta en la materia, preferentemente mediante el método de UPLC.

Según la invención, el paso de remojo de una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable en 1,0 ml de PBS fresca a 35°C durante 24 horas presente simular el uso de la lente de SiHy fácilmente utilizable en un ojo de un paciente durante un día (8 a 24 horas). Se debe tener en cuenta que el volumen de PBS fresca en cada ciclo se selecciona para que sea comparable a las lágrimas promedio normales producidas por los ojos al día. Schirmer en su estudio clásico de secreción de lágrimas en 1903 estimó que la cantidad de lágrimas producidas en 16 horas de vigilia en circunstancias basales era 0,5 a 0,75 gramos (Schirmer, O. Graefes Archiv für Ophthalmologie 1903, 56: 197- 291).

Se entiende que el número de lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables a utilizar en los 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso depende del límite de detección de un método analítico (por ejemplo UPLC) y de la cantidad de filtración de tensioactivo polimérico por lente cada 24 horas. Se puede utilizar un mayor número de lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables en los 7 ciclos de estudios de extracción simulados de 1 día de uso para aumentar la precisión y la fiabilidad de las pruebas conocidas por una persona experta en la materia.

"UVA" se refiere a la radiación que se produce en longitudes de onda entre 315 y 380 nanómetros; "UVB" se refiere a la radiación que se produce entre 280 y 315 nanómetros; "violeta" se refiere a la radiación que se produce a longitudes de onda entre 380 y 440 nanómetros.

"Transmitancia UVA" (o "%T UVA"), "transmitancia UVB" o "%T UVB» y "transmitancia violeta" o "%T Violeta" se calculan mediante la siguiente fórmula:

$\% \text{ T UVA} = \% \text{ Promedio de Transmisión entre } 315 \text{ nm y } 380 \text{ nm} \times 100$

$\% \text{ T UVB} = \% \text{ Promedio de Transmisión entre } 280 \text{ nm y } 315 \text{ nm} \times 100$

$\% \text{ T Violeta} = \% \text{ Promedio de Transmisión entre } 380 \text{ nm y } 440 \text{ nm} \times 100$

El término "inherentemente humectable" o "naturalmente humectable" en referencia a una lente de contacto de SiHy significa indistintamente que el SiHy tiene un tiempo de ruptura de agua (WBUT) de alrededor de 5 segundos o más y un ángulo de contacto con agua (WCA_s) por el método de gota sésil estática de aproximadamente 90 grados o menos sin ser sometida a ningún tratamiento superficial después de que la lente de contacto de SiHy se forme por polimerización térmica o actínica (es decir, curado) de una formulación de lente de SiHy. Según la invención, WBUT y WCA_s se miden de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

Un "recubrimiento" en referencia a una lente de contacto significa que la lente de contacto tiene, en sus superficies, una capa delgada de un material que es diferente al material a granel de la lente de contacto y que se obtiene sometiendo la lente de contacto a un tratamiento superficial.

"Modificación superficial" o "tratamiento superficial", tal como se utiliza en el presente documento, significa que un artículo ha sido tratado en un proceso de tratamiento superficial, en el que (1) se aplica un recubrimiento a la superficie del artículo, (2) las especies químicas se adsorben en la superficie del artículo, (3) se altera la naturaleza química (por ejemplo la carga electrostática) de grupos químicos en la superficie del artículo, o (4) se modifican de otro modo las propiedades superficiales del artículo. Los procesos de tratamiento superficial ejemplares incluyen, entre otros, un tratamiento de superficie por energía (por ejemplo un plasma, una carga eléctrica estática, irradiación u otra fuente de energía), tratamientos químicos, el injerto de monómeros vinílicos hidrófilos o macrómeros en la superficie de un artículo, el proceso de recubrimiento por transferencia de molde divulgado en la patente de EE.UU. N° 6719929, la incorporación de agentes humectantes en una formulación de lente para elaborar lentes de contacto propuesta en las patentes de EE.UU. N° 6367929 y 6822016, recubrimiento reforzado de transferencia de molde divulgado en la patente de EE.UU. N° 7858000, y un recubrimiento hidrófilo compuesto por la fijación covalente o la deposición física de una o más capas de uno o más polímeros hidrófilos sobre la superficie de una lente de contacto divulgada en las patentes de EE. UU. N° 8147897 y 8409599 y la patente de EE.UU. Pub. Sol. N° 2011/0134387, 2012/0026457 y 2013/0118127.

"Tratamiento superficial de poscurado" en referencia a una lente de contacto de SiHy significa un proceso de tratamiento superficie que se realiza después de que la lente de contacto de SiHy se haya formado mediante curado (es decir, polimerización térmica o actínica) de una formulación de lente de SiHy. Una "formulación de lente de SiHy"

se refiere a una composición polimerizable que comprende todos los componentes polimerizables necesarios para producir una lente de contacto de SiHy o un material a granel de lente de SiHy, bien conocida por una persona experta en la materia.

La invención se refiere generalmente a un producto oftálmico que comprende un envase de lente sellado y esterilizado en autoclave que incluye una solución de envasado y una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable sumergida en la solución de envasado. La solución de envasado comprende un tensioactivo polimérico que tiene un valor HLB de alrededor de 11 a alrededor de 16 y un peso molecular promedio en número de alrededor de 800 a alrededor de 20.000 Daltons. La lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable comprende tal tensioactivo polimérico a este respecto (es decir, un tensioactivo polimérico unido a la superficie o adsorbido en la superficie), lo que proporciona una excelente humectabilidad de la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable directamente del envase de lentes. Se cree que al menos una porción significativa de tensioactivo polimérico adsorbido en la superficie de la lente se podría liberar en la lágrima de un ojo poco después de ser insertada en el ojo. Teniendo en cuenta que el volumen promedio normal de lágrima es $6,2 \pm 2,0 \mu\text{L}$ (S. Mishima et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1966, 5: 264-276), la concentración de tensioactivo polimérico en la lágrima podría ser muy alta poco después de la inserción de la lente en el ojo, proporcionando una buena humectabilidad al ojo. La lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable también comprende el tensioactivo polimérico filtrable, que es absorbido (adsorbido) físicamente por la lente de contacto de SiHy durante el tratamiento en autoclave y se distribuye físicamente en la matriz polimérica de la lente de contacto de SiHy. El tensioactivo polimérico adsorbido físicamente y distribuido en la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable se puede liberar en el ojo de un paciente durante al menos 7 días de uso diario para reponer el tensioactivo polimérico de la superficie de la lente, proporcionando así una humectabilidad sostenible para la lente de contacto y el ojo. La lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable con estas dos características puede proporcionar comodidad de uso al paciente durante al menos una semana de uso. Como tales, las lentes de contacto de SiHy de la invención son adecuadas para ser utilizadas como lentes de contacto desechables semanalmente.

Esta invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que las lentes de contacto de SiHy, que tienen un contenido en agua de equilibrio relativamente elevado (al menos 38 %, preferentemente al menos 40 %), un módulo elástico relativamente bajo (por ejemplo inferior a 1,5 Mpa) y una permeabilidad al oxígeno relativamente elevada (por ejemplo al menos 50 Barrers) y están exentas de cualquier recubrimiento sobre ellas, pueden convertirse en las dos características deseables antes descritas simplemente mediante envasado y autoclavración de la lente de contacto de SiHy en un envase de lentes que contiene un tensioactivo polimérico que se compone de al menos un segmento de poli(oxietileno) hidrófilo y al menos un segmento de poli(oxibutileno) hidrófobo y tiene un valor HLB de alrededor de 11 a alrededor de 16 y un peso molecular promedio en número de alrededor de 800 a alrededor de 20.000 Daltons y que está presente en la solución de envasado de lentes en una cantidad suficientemente baja para no aumentar significativamente los diámetros de la lente pero suficiente para proporcionar las dos características deseadas a las lentes de contacto de SiHy.

Se cree que cuando una lente de contacto de SiHy tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos 50 Barrers, puede tener regiones hidrófobas (es decir, de silicona) entremezcladas con regiones hidrófilas a escala microscópica. El número de tales regiones hidrófobas microscópicas podría ser suficientemente elevado para solubilizar una cantidad significativa de un tensioactivo polimérico con un valor HLB de aproximadamente 11 a aproximadamente 16.

También se cree que cuando una lente de contacto de SiHy tiene un módulo elástico de alrededor de 0,2 MPa a alrededor de 1,5 MPa y un contenido en agua de equilibrio de alrededor de 38 % a alrededor de 80 % en peso, puede tener poros con un tamaño suficientemente grande para que una cantidad de un tensioactivo polimérico con un peso molecular promedio de alrededor de 800 a alrededor de 20.000 Daltons penetre dentro de la lente de contacto de SiHy durante el tratamiento en autoclave y el almacenamiento y posteriormente se filtre de la lente de contacto de SiHy cuando se lleva en el ojo.

Se cree además que la naturaleza anfífila única de un tensioactivo polimérico de la invención permite que se una físicamente a la superficie de la lente de contacto de SiHy descrita anteriormente y se distribuya físicamente dentro de la matriz polimérica de la lente de contacto de SiHy descrita anteriormente. El (los) segmento(s) de poli(oxibutileno) hidrófobo del tensioactivo polimérico puede tener interacciones hidrofóbicas con los parches de silicona en la superficie de la lente y las siliconas justo debajo de la superficie y con las regiones hidrófobas microscópicas dentro de la lente de contacto de SiHy. Tales interacciones hidrofóbicas proporcionan las fuerzas impulsoras para que el tensioactivo polimérico se adhiera físicamente a la superficie de la lente (formando una capa superficial) y penetre en la lente. Además, se cree que el tensioactivo polimérico se ubicaría en la interfase entre la región hidrófoba e hidrófila microscópica para minimizar la resistencia de la superficie debido a su naturaleza anfífila, reduciendo de este modo la tasa de migración del tensioactivo polimérico desde el interior de la lente de contacto de SiHy al entorno ocular durante el uso.

Normalmente, las lentes de contacto que están hidratadas y envasadas en una solución de envasado se deben esterilizar antes de ser proporcionadas a los pacientes. La esterilización de las lentes hidratadas durante la fabricación y el envasado se realiza normalmente mediante tratamiento en autoclave. El proceso de tratamiento en autoclave implica calentar el envase de una lente de contacto a una temperatura de alrededor de 118°C a alrededor de 125°C durante aproximadamente 20-50 minutos bajo presión. Se ha descubierto que, durante el tratamiento en autoclave, tal

tensioactivo polimérico presente en una solución de envasado no solo puede estar unido físicamente a la superficie de la lente de contacto de SiHy, sino que también puede penetrar profundamente en la lente de contacto de SiHy para distribuirse dentro de la matriz polimérica de la lente de contacto de SiHy. La eficiencia de la penetración de tensioactivo polimérico en la lente de contacto de SiHy descrita anteriormente durante el tratamiento en autoclave puede ser suficientemente elevada para reducir la concentración de tensioactivo polimérico en la solución de envasado mientras se incorpora una cantidad suficiente de tensioactivo polimérico filtrable, que se puede liberar al ojo de un paciente durante al menos 7 días de uso diario para proporcionar humectabilidades sostenibles a la lente de contacto.

Se sabe que las interacciones (fuerzas) hidrofóbicas son dependientes de la temperatura en gran medida, cuanto más elevada es la temperatura, más fuertes son las interacciones hidrofóbica-hidrofóbica y más fuerte es la fuerza impulsora para que el tensioactivo polimérico penetre (se difunda) en la lente de contacto de SiHy. Se cree que durante el tratamiento en autoclave, la penetración del tensioactivo polimérico presente en la solución de envasado en la lente de contacto de SiHy se aceleraría significativamente para que se pueda incorporar una cantidad significativa de tensioactivo polimérico en la lente de contacto de SiHy.

Cabe señalar que, aunque el proceso de tratamiento en autoclave puede acelerar el proceso de penetración del tensioactivo polimérico, es posible que aún no sea suficiente para que el tensioactivo polimérico obtenga su equilibrio de distribución entre la solución de envasado y la lente de contacto de hidrogel de silicona. Durante el almacenamiento a temperatura ambiente de los envases de lente sellados y tratados en autoclave con las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables en los mismos, es probable que la cantidad de tensioactivo polimérico absorbido por las lentes de contacto de hidrogel de silicona aumente con el tiempo hasta alcanzar el equilibrio. Tal proceso posterior al tratamiento en autoclave de absorción lenta del tensioactivo polimérico por una lente de contacto de hidrogel de silicona sumergida en una solución de envasado en un paquete de lentes de sellado garantizaría la absorción de una mayor cantidad de tensioactivo polimérico por la lente de contacto de hidrogel de silicona y, posteriormente, la liberación de una mayor cantidad de tensioactivo polimérico al llevar esta en el ojo.

También cabe señalar que una lente de contacto de SiHy utilizada en la invención no se puede preparar a partir de una formulación de lente de SiHy que incluya un tensioactivo polimérico con un peso molecular promedio en número de alrededor de 800 a alrededor de 20.000 Daltons, dado que es probable que el tensioactivo polimérico se elimine de la lente de contacto de SiHy resultante durante los procesos de extracción e hidratación de la lente requeridos para producir lentes de contacto de SiHy.

Mediante el uso del método divulgado en el presente documento, la adsorción de un tensioactivo polimérico en la superficie de la lente y la incorporación del tensioactivo polimérico en la lente se pueden combinar con el paso de esterilización (autoclave) en fabricación de la lente de contacto de SiHy. La lente de contacto resultante no solo puede tener una combinación de las propiedades de lente de contacto deseadas, incluyendo permeabilidad al oxígeno relativamente elevada, contenido en agua relativamente elevado, módulo relativamente elevado y una buena humectabilidad superficial, sino también las dos características descritas anteriormente.

La presente invención proporciona un producto oftálmico como se define en la reivindicación 1.

Sin formar parte de la presente invención, en otro aspecto se divulga un método para producir un producto oftálmico. El método comprende los pasos de: a) colocación y sellado una lente de contacto de hidrogel de silicona en un recipiente que contiene una solución de envasado previa al autoclave para formar un envase sellado, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada está exenta de cualquier recubrimiento y tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos 50 Barrers, un módulo elástico de alrededor de 0,2 MPa a alrededor de 1,5 MPa y un contenido en agua de equilibrio de alrededor de 38 % a alrededor de 80 % en peso, en donde la solución de envasado previa al autoclave es una solución salina tamponada que tiene un pH de alrededor de 6,0 a alrededor de 8,0 (preferentemente de alrededor de 6,5 a alrededor de 7,5) e incluye un tensioactivo polimérico que comprende al menos un segmento de poli(oxietileno) hidrófilo y al menos un segmento de poli(oxibutileno) hidrófobo y tiene un valor HLB de alrededor de 11 a alrededor de 16 y un peso molecular promedio en número de alrededor de 800 a alrededor de 20.000 Daltons (preferentemente de alrededor de 800 a alrededor de 10.000 Daltons, más preferentemente de alrededor de 1.000 a alrededor de 8.000 Daltons); y b) tratamiento en autoclave del envase sellado que contiene la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada durante al menos alrededor de 30 minutos para obtener el producto oftálmico, en donde el producto oftálmico comprende una lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable en el envase sellado y esterilizado en autoclave, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable comprende el tensioactivo polimérico distribuido físicamente en la matriz polimérica de la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable, lo que se evidencia al tener una capacidad de liberación del tensioactivo polimérico en una cantidad de al menos 0,2 µg/lente/24 horas (preferentemente al menos 0,4 µg/lente/24 horas, más preferentemente 0,6 µg/lente/24 horas, aún más preferentemente 0,8 µg/lente/24 hora, del modo más preferente 1,0 µg/lente/24 hora) medida en un proceso de extracción acuosa formado por 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso, un primer ángulo estático de contacto con agua, WCA_{OOP} , de alrededor de 75° o menos (preferentemente alrededor de 70° o menos, más preferentemente alrededor de 65° o menos, incluso más preferentemente alrededor de 60° o menos) medido directamente fuera del envase sellado mediante el método de gota sésil, y un segundo ángulo estático de contacto con agua, $WCA_{7, SIDW}$, de alrededor de 85° o menos (preferentemente alrededor de 80° o menos, más preferentemente alrededor de 75° o menos, incluso más preferentemente alrededor de 70° o menos), medido

mediante el método de gota sésil inmediatamente después de someterse a los 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso, en donde la capacidad de liberación de tensioactivo polimérico es la cantidad de tensioactivo polimérico liberado por lente durante 24 horas en un medio de extracción que se ha utilizado en el último ciclo de los 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso.

Según la invención, el primer ángulo estático de contacto con agua, WCA_{OOP} , de una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable se deriva del tensioactivo polimérico que se ha absorbido en la superficie de la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable y se ha absorbido en una región justo por debajo de la superficie durante el tratamiento en autoclave, mientras que el segundo ángulo estático de contacto con agua, WCA_{7_SIDW} , de la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable se deriva del tensioactivo polimérico que se ha absorbido físicamente y se ha distribuido en la matriz polimérica de la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable durante el tratamiento en autoclave y que ha migrado de una región profunda dentro de la lente a la región superficial justo por debajo de la superficie de la lente y a la superficie de la lente durante el último ciclo de los 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso.

Los envases (o recipientes) de lentes son bien conocidos por una persona experta en la materia de tratamiento en autoclave y almacenamiento de una lente de contacto. En la invención se puede usar cualquier envase para lentes. Preferiblemente, un envase para lentes es un envase alveolado que comprende una base y una tapa, en donde la tapa se sella herméticamente con la base de forma desprendible, en donde la base incluye una cavidad para recibir una disolución de envasado estéril y la lente de contacto.

Las lentes se empaquetan en envases individuales, se sellan y se esterilizan en autoclave (por ejemplo se esterilizan en autoclave a alrededor de 120°C o más durante alrededor de 30 minutos a alrededor de 45 minutos bajo presión) antes de dispersarlas a los usuarios. Una persona experta en la materia entenderá bien cómo sellar y esterilizar en autoclave los envases de lentes.

Según la invención, una solución de envasado previa o posterior al tratamiento en autoclave es oftálmicamente compatible y es cualquier solución a base de agua que se utiliza para el almacenamiento de lentes de contacto conocida por una persona experta en la materia.

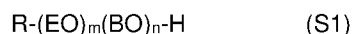
Una solución de envasado previa o posterior al tratamiento en autoclave de la invención es una solución salina tamponada.

En esta solicitud, el término "una solución salina" se refiere a una solución acuosa que contiene de alrededor de 0,15 % a alrededor de 0,95 % en peso de una o más sales (por ejemplo cloruro sódico, cloruro potásico o cualquier otra sal oftálmicamente compatible conocida por una persona experta en la materia) y uno o más agentes tampón para el mantenimiento del pH de la solución salina.

La solución de envasado previa o posterior al tratamiento en autoclave contiene uno o más agentes tampón para el mantenimiento del pH de la solución de envasado en un rango fisiológicamente aceptable de alrededor de 6 a alrededor de 8 (preferentemente de alrededor de 6,5 a alrededor de 7,5). Se puede usar cualquier agente tampón fisiológicamente compatible conocido. Agentes tampón adecuados como un constituyente de la composición para el cuidado de lentes de contacto según la invención son conocidos por el experto en la técnica. Son ejemplos ácido bórico, boratos, por ejemplo borato sódico, ácido cítrico, citratos, por ejemplo citrato potásico, bicarbonatos, por ejemplo bicarbonato sódico, TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), bis-tris (bis-(2-hidroxietil)-imino-tris-(hidroximetil)-metano), bis-aminopolioles, trietanolamina, ACES (ácido N-(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico), MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), MOPS (ácido 3-[N-morfolino]-propanosulfónico), PIPES (ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico), TES (ácido N-[tris(hidroximetil)metil]-2-aminoetanosulfónico), sales de los mismos, tampones fosfato (por ejemplo Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 y KH_2PO_4) o mezclas de los mismos. Los agentes tampón preferentes son tampones borato y tampones fosfato. La cantidad de cada agente tampón es la cantidad necesaria para ser efectivo en la obtención de un pH de la composición de alrededor de 6,5 a alrededor de 7,5. Normalmente, está presente en una cantidad de 0,001 % a 2 %, preferentemente de 0,01 % a 1 %; del modo más preferente de alrededor de 0,05 % a alrededor de 0,30 % en peso.

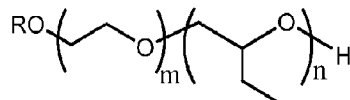
Según la invención, las soluciones de envasado previas y posteriores al tratamiento en autoclave comprenden un tensioactivo polimérico, que debe incluir al menos un segmento de poli(oxietileno) como componente hidrófilo y un segmento de poli(oxibutileno) como componente hidrófobo. Puede ser un copolímero de dos bloques, denominado PEO-PBO, un copolímero de tres bloques, denominado PEO-PBO-PEO o PBO-PEO-PBO u otras configuraciones de tipo bloque. A menos que se indique expresamente lo contrario, todas las referencias a "copolímeros en bloques de PEO-PBO" en el presente documento incluyen todas las anteriores formas. Estos copolímeros también se pueden describir en términos del valor aproximado o promedio asignado al respectivo grupo reiterativo. Por ejemplo, R-(EO)₂₀(BO)₅-H, donde el valor promedio del grupo oxietileno (EO) es 20 y el valor promedio de oxibutileno (BO) es 5.

Los tensioactivos poliméricos preferentes utilizados en la presente invención con copolímeros de dos bloques de la siguiente fórmula general:



en donde R se selecciona a partir del grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, propilo y butilo; m es un número entero que tiene un valor promedio de 10 a 250; y n es un número entero que tiene un valor promedio de 5 a 125, siempre que el valor de m/n sea de alrededor de 2:1 a alrededor de 10:1, preferentemente de alrededor de 3:1 a alrededor de 6:1.

Particularmente son preferentes los copolímeros de dos bloques PEO-PBO de la siguiente Fórmula general:



(S2)

en donde R se selecciona a partir del grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, propilo y butilo; m es un número entero que tiene un valor promedio de 10 a 250; y n es un número entero que tiene un valor promedio de 5 a 125, siempre que el valor de m/n sea de alrededor de 2:1 a alrededor de 10:1, preferentemente de alrededor de 3:1 a alrededor de 6:1.

El más preferente es un copolímero de la Fórmula (S2), en donde R es metilo; m tiene un valor promedio de 45; y n tiene un valor promedio de 10.

Los copolímeros en bloques PEO-PBO utilizados en la presente invención tienen un peso molecular en el rango de 800 a alrededor de 10.000 Daltons; y más preferentemente en el rango de 1.000 a alrededor de 8.000 Daltons.

Según la invención, el peso molecular promedio en número de un tensioactivo polimérico se determina según espectroscopía de ^1H RMN. El uso de espectroscopía de ^1H NMR en la determinación del peso molecular se ha presentado en publicaciones, por ejemplo J.U. Izunobi & C.L. Higginbotham, J. Chem. Edu. 2011, 88: 1098-1104; S.C. Shit and S. Maiti, Eur. Polym. J. 1986, 22: 1001-1008; K.J. Liu, Makromol. Chem. 1968, 116: 146-151; F.W. Yeager & J.W. Becker, Anal. Chem. 1977, 49: 722-724; E.G. Brame, R.C. Ferguson, G.J. Thomas, Anal. Chem. 1967, 39: 517-521; T.F. Page & W.E. Bresler, Anal. Chem. 1964, 36: 1981-1985; T. Cosgrove et al., Langmuir 2015, 31: 8469-8477; G.B. Shah, exPRESS Polm. Lett. 2008, 2: 829-834; K.J. Liu, Macromolecules, 1968, 1: 213-217; K. Paulsen & D. Frasco, ThermoFisher Application Note Pub. N° AN52907_E_11/16M (2016).

Los copolímeros en bloques PEO-PBO descritos anteriormente se pueden sintetizar según procedimientos descritos en la patente de EE.UU. N° 8318144.

Se ha descubierto que cuando la concentración de tensioactivo polimérico es demasiado elevada en la solución de envasado previa al tratamiento en autoclave, la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable puede tener un diámetro de lente significativamente alterado debido a la penetración de una cantidad significativa de tensioactivo polimérico en la lente. Según la invención, la cantidad de tensioactivo polimérico en la solución de envasado previa al tratamiento en autoclave se selecciona para asegurar que la diferencia en el diámetro de la lente entre la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable esterilizada en autoclave en una solución de envasado que contiene un tensioactivo polimérico según la presente invención y la lente de control que es la lente de contacto de SiHy preformada esterilizada en autoclave en solución salina tamponada de fosfato exenta de tensioactivo polimérico es menos de 0,20 mm (preferentemente alrededor de 0,17 mm, más preferentemente alrededor de 0,14 mm, aún más preferentemente alrededor de 0,11 mm) y que la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable comprenda al menos alrededor de 25 μg /lente (preferentemente al menos alrededor de 30 μg /lente, más preferentemente alrededor de 35 μg /lente, aún más preferentemente al menos alrededor de 40 μg /lente, del modo más preferente alrededor de 50 o 60 o 70 u 80 o 90 μg /lente) de tensioactivo polimérico.

En una realización preferente, la cantidad de tensioactivo polimérico en la solución de envasado previa al tratamiento en autoclave es de alrededor de 0,005 % a alrededor de 0,038 % en peso (preferentemente de alrededor de 0,007 % a alrededor de 0,036 % en peso, más preferentemente de alrededor de 0,008 % a 0,034 % en peso, aún más preferentemente de alrededor de 0,009 % a 0,032 % en peso, del modo más preferente de alrededor de 0,010 % a 0,030 % en peso).

Según la invención, la cantidad de tensioactivo polimérico en la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable es un valor promedio obtenido mediante promedio de las cantidades de tensioactivo polimérico en 5 lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables. La cantidad de tensioactivo polimérico en cada lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable se determina mediante extracción completa de tensioactivo polimérico de la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable con un medio de extracción (por ejemplo una mezcla de acetona/hexano 1:1) y posterior determinación de la cantidad de tensioactivo polimérico en el medio de extracción.

Se entiende también que la duración de la esterilización en autoclave puede afectar asimismo a la cantidad de tensioactivo polimérico absorbido por una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable. Cuanto más largo es el

tiempo de esterilización en autoclave más elevada es la cantidad de tensioactivo polimérico absorbido por una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable.

5 Las soluciones de envasado previas al tratamiento en autoclave utilizadas en la invención se formulan preferentemente de tal manera que son isotónicas con el fluido lagrimal. Generalmente, se entiende que una solución que es isotónica con el fluido lagrimal es una solución cuya concentración corresponde a la concentración de una solución de cloruro sódico al 0,9 % (308 mOsm/kg). En todo momento son posibles desviaciones de esta concentración.

10 La isotonicidad con el fluido lagrimal, o incluso con otra tonicidad deseada, se puede ajustar mediante adición de sustancias orgánicas o inorgánicas que afecten a la tonicidad. Los agentes de tonicidad ocularmente aceptables adecuados incluyen, entre otros, cloruro sódico, cloruro potásico, glicerol, propilenglicol, polioles, manitoles, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos. Preferentemente, la mayor parte de la tonicidad de la solución se proporciona por uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo formado por electrolitos que contienen no haluros (por ejemplo bicarbonato sódico) y compuestos no electrolíticos. La tonicidad de la solución se ajusta normalmente para estar en el rango de alrededor de 200 a alrededor de 450 miliosmoles (mOsm), preferentemente de alrededor de 250 a 350 mOsm.

20 En una realización preferente, la solución de envasado previa al tratamiento en autoclave comprende de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2 % en peso de un polímero hidrófilo de peso molecular elevado (es decir, que tiene un peso molecular promedio en número de al menos 100.000 Daltons, preferentemente al menos 200.000 Daltons). Preferentemente, el polímero hidrófilo de peso molecular elevado es una polivinilpirrolidona o un copolímero de N-vinilpirrolidona y al menos un monómero vinílico que contiene amino, en donde el monómero vinílico que contiene amino, en donde el monómero vinílico que contiene amino se selecciona a partir del grupo formado por metacrilato de alquilaminoalquilo que tiene 8-15 átomos de carbono, acrilato de alquilaminoalquilo que tiene 7-15 átomos de carbono, metacrilato de dialquilaminoalquilo que tiene 8-20 átomos de carbono, acrilato de dialquilaminoalquilo que tiene 7-20 átomos de carbono y N-vinilalquilamida que tiene 3-10 átomos de carbono.

Según la invención, el peso molecular promedio en número de un polímero hidrófilo de peso molecular elevado se determina mediante método GPC/RI (índice de refracción)/LS (dispersión de luz) bajo las siguientes condiciones:

30	Columnas:	juego de columnas 2X Waters Ultra-Hydrogel Linear 300X7,8 mm
	Fase móvil:	nitrato sódico 0,2 M y azida sódica al 0,02 % (p/p) (acuosa) para dispersión de luz láser multiángulo (MALLS)
	Temperatura:	25°C MALLS
	Detector MALLS:	Waters Alliance e-2695 con RI/LS (Wyatt DAWN)
	Tasa de flujo:	0,5 mL/min (nominal)
	Volumen de inyección:	0,100 mL
	Patrones:	polietilenglicol), óxido de polietileno), poli(acrilamida) de American Polymer Standard Corporation; poli(sacáridos) de Polymer Laboratories
	Preparación de muestras:	90°C durante 30 min en fase móvil acuosa prefiltrada a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm (membrana HT Tuffryn, PALL, PN 4497T) en viales de muestreador automático.

35 Ejemplos de monómeros vinílicos que contienen amino incluyen, entre otros, metacrilato de alquilaminoalquilo que tiene 8-15 átomos de carbono, acrilato de alquilaminoalquilo que tiene 7-15 átomos de carbono, metacrilato de dialquilaminoalquilo que tiene 8-20 átomos de carbono, acrilato de dialquilaminoalquilo que tiene 7-20 átomos de carbono, N-vinilalquilamida que tiene 3-10 átomos de carbono. Ejemplos de N-vinilalquilamidas preferentes incluyen, entre otras, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, N-vinilisopropilamida y N-vinil-N-metilacetamida.

40 Ejemplos de copolímeros preferentes incluyen, entre otros, copolímeros de N-vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetilo. Tales copolímeros preferentes están disponibles comercialmente, por ejemplo Copolímero 845 y Copolímero 937 de ISP.

45 Se cree que en la solución de envasado previa al tratamiento en autoclave para envasado y tratamiento en autoclave de una lente de contacto de SiHy preformada exenta de cualquier recubrimiento, un polímero hidrófilo de peso molecular elevado puede tener sinergia con un tensioactivo polimérico en la reducción del ángulo estático de contacto con agua de una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable (es decir, en la mejora de la humectabilidad de la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable). También se cree que un polímero hidrófilo de peso molecular elevado, en particular una polivinilpirrolidona o más preferente un copolímero de N-vinilpirrolidona y al menos un monómero vinílico

que contiene amino, puede formar un complejo con un tensioactivo polimérico sobre o cerca de la superficie del hidrogel de silicona para funcionar como portador para el tensioactivo polimérico y potenciar de este modo la absorción de tensioactivo polimérico por la matriz polimérica de la lente de contacto de hidrogel de silicona.

5 Una solución de contacto previa al tratamiento en autoclave utilizada en la invención puede incluir opcionalmente un polímero potenciador de la viscosidad, que puede ser un polímero derivado de celulosa hidrosoluble, un alcohol polivinílico (PVA) hidrosoluble o una combinación de los mismos. Ejemplos de polímeros derivados de celulosa incluyen, entre otros, éteres de celulosa. Son ejemplos de éteres de celulosa preferentes metilcelulosa (MC), etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una mezcla de las mismas. Más preferentemente, un éter de celulosa es hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y mezclas de las mismas. El éter de celulosa está presente en la composición en una cantidad preferentemente de alrededor de 0,1 % a alrededor de 1 % en peso, en base a la cantidad total de solución de envasado.

15 Según la invención, la solución de envasado previa al tratamiento en autoclave puede comprender además materiales similares a mucina, materiales oftálmicamente beneficiosos y/o tensioactivos adicionales.

Materiales similares a mucina ejemplares incluyen, entre otros, ácido poliglicólico y polilactidas.

20 Materiales oftálmicamente beneficiosos ejemplares incluyen, entre otros, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA), aminoácidos (por ejemplo taurina, glicina, etc.), ácidos alfa-hidroxicólicos (por ejemplo ácido glicólico, láctico, málico, tartárico, mandélico y cítrico y sales de los mismos, etc.), ácidos linoleico y gamma-linoleico y vitaminas (por ejemplo B5, A, B6, etc.).

25 Ejemplos de tensioactivos preferentes incluyen, entre otros, poloxámeros (por ejemplo Pluronic® F108, F88, F68, F68LF, F127, F87, F77, P85, P75, P104 y P84), poloaminas (por ejemplo Tetronic® 707, 1107 y 1307, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos (por ejemplo Tween® 20, Tween® 80), éteres de polioxietileno o polioxipropileno de alcanos C₁₂-C₁₈ (por ejemplo Brij® 35), estearato de polioxietileno (Myrj® 52), estearato de polioxietileno propilenglicol (Atlas® G 2612) y tensioactivos anfóteros bajo los nombres comerciales Mirataine® y Miranol®.

30 Según los diversos aspectos de la invención, una lente de contacto de SiHy preformada de la invención puede ser cualquier lente de contacto de SiHy que no se haya sometido a ningún tratamiento superficial para formar un revestimiento sobre la misma después de ser producida según cualquier proceso de fabricación de lentes. Una persona experta en la materia sabe muy bien como elaborar lentes de contacto de SiHy. Por ejemplo, las lentes de contacto de SiHy se pueden producir en un "molde de colada por rotación", como se describe, por ejemplo, en el documento US3408429, o mediante el proceso completo de moldeo por colada en forma estática, como se describe en las patentes de EE.UU. N° 4347198; 5508317; 5583163; 5789464; y 5849810, o mediante corte en torno de botones de material polimérico como se utiliza en la elaboración de lentes de contacto personalizadas. En el moldeo por colada, una composición polimerizable (es decir, una formulación de lente de SiHy) se dispensa normalmente en moldes y se cura (es decir, se polimeriza y/o se reticula) en moldes para fabricar lentes de contacto de SiHy.

45 Los moldes de lentes para fabricar lentes de contacto que incluyen lentes de contacto de SiHy son bien conocidos por una persona experta en la materia y, por ejemplo, se emplean en el moldeo por colada o la colada por rotación. Por ejemplo, un molde (para moldeo por colada) comprende generalmente al menos dos secciones (o porciones) de molde o mitades de molde, es decir primera y segunda mitades de molde. La primera mitad de molde define una primera superficie de moldeo (u óptica) y la segunda mitad de molde define una segunda superficie de moldeo (u óptica). La primera y segunda mitades de molde están configuradas para ser recibidas mutuamente de modo que se forme una cavidad formadora de lentes entre la primera superficie de moldeo y la segunda superficie de moldeo. La superficie de moldeo de una mitad de molde es la superficie formadora de cavidades del molde y está en contacto directo con la composición polimerizable.

50 Los métodos de fabricación de secciones de molde para moldear por colada una lente de contacto son generalmente muy conocidos por los expertos normales en la técnica. El proceso de la presente invención no se limita a ningún método particular de formación de un molde. De hecho, en la presente invención se puede usar cualquier método de formación de un molde. La primera y segunda mitades de molde se pueden formar a través de diversas técnicas, tales como moldeo por inyección o torneado. Se divulgan ejemplos de procesos adecuados para la formación de mitades de molde en la patente de EE.UU. N° 4444711; 4460534; 5843346; y 5894002.

60 Para fabricar moldes para la fabricación de lentes de contacto se pueden usar prácticamente todos los materiales conocidos en la técnica para la fabricación de moldes. Por ejemplo, se pueden utilizar materiales poliméricos como polietileno, polipropileno, poliestireno, PMMA, Topas® COC grado 8007-S10 (copolímero amorfo transparente de etileno y norborneno de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania, y Summit, Nueva Jersey) o similares. Se podrían usar otros materiales que permitan la transmisión de luz UV, tales como vidrio de cuarzo y zafiro.

65 En una realización preferente se utilizan moldes reutilizables y la composición formadora de lentes se cura actínicamente bajo una limitación espacial de radiación actínica para formar una lente de contacto. Son ejemplos de

moldes reutilizables preferentes los divulgados en la patente de EE.UU. N° 6627124, 6800225, 7384590 y 7387759. Los moldes reutilizables pueden estar hechos de cuarzo, vidrio, zafiro, CaF_2 , un copolímero de olefina cíclico (por ejemplo Topas® COC grado 8007-S10 (copolímero amorfo transparente de etileno y norborneno) de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania, y Summit, Nueva Jersey, Zeonex® y Zeonor® de Zeon Chemicals LP, Louisville, KY), metacrilato de polimetilo (PMMA), polioximetileno de DuPont (Delrin), Ultem® (polieterimida) de G.E. Plastics, PrimoSpire®, etc.

Según la invención, la composición polimerizable se puede introducir (dispensar) en una cavidad formada por un molde según cualquier método conocido.

Después de que la composición polimerizable se dispense en el molde, se polimeriza para producir una lente de contacto de SiHy. La reticulación se puede iniciar térmica o actínicamente, de modo preferente mediante exposición de la composición polimerizable en el molde en una limitación espacial de radiación actínica para reticular los componentes polimerizables en la composición polimerizable.

La apertura del molde para que la lente de contacto de SiHy se pueda retirar del molde puede tener lugar de una manera conocida *per se*.

Las lentes de contacto de SiHy se someten a extracción de la lente para eliminar componentes polimerizables no polimerizados y después a la hidratación de la lente. El disolvente de extracción puede ser cualquier disolvente conocido por una persona experta en la materia. Son ejemplos de disolventes de extracción adecuados los descritos a continuación.

Las lentes de contacto de SiHy preformadas pueden ser cualquier lente de contacto de SiHy disponible comercialmente o se pueden producir según cualquier método conocido. Por ejemplo, para la producción de lentes de contacto de SiHy preformadas, una formulación de lente de SiHy para moldeo por colada o colada por rotación o para la fabricación de varillas de SiHy utilizadas en el corte de lentes de contacto comprende generalmente al menos un componente seleccionado a partir del grupo formado por un monómero vinílico que contiene silicona, un reticulante vinílico de polisiloxano, un prepolímero que contiene silicona, un monómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico hidrófobo, un reticulante vinílico sin silicona, un iniciador de radicales libres (fotoiniciador o iniciador térmico), un prepolímero que contiene silicona y una combinación de los mismos, como sabe bien una persona experta en la materia. A continuación, las lentes de contacto de SiHy resultantes se someten a extracción con un disolvente de extracción para eliminar componentes no polimerizados de la lentes resultantes y a un proceso de hidratación, como sabe una persona experta en la materia. Además, una lente de contacto de SiHy preformada puede ser una lente de contacto coloreada (es decir, una lente de contacto de SiHy que tiene al menos un patrón coloreado impreso en ella como sabe bien una persona experta en la materia).

Según la invención, un monómero vinílico que contiene silicona puede ser cualquier monómero vinílico que contiene silicona conocido por una persona experta en la materia. Ejemplos de monómeros vinílicos que contienen silicona preferentes incluyen, entre otros, monómeros vinílicos que tienen en cada caso un grupo bis(trialquilsililoxi)alquilsililo o un grupo tris(trialquilsililoxi)sililo, monómeros vinílicos de polisiloxano, 3-metacriloxipropilpentametildisiloxano, carbonato de t-butildimetil-siloxietilvinilo, carbonato de trimetilsililetilvinilo y carbonato de trimetilsililmetilvinilo y combinaciones de los mismos.

Los monómeros vinílicos de polisiloxanos preferentes que incluyen aquellos de la Fórmula (M1) se describen más adelante en esta solicitud y se pueden obtener de proveedores comerciales (por ejemplo Shin-Etsu, Gelest, etc.); preparados según procedimientos descritos en las patentes de EE.UU. N° 5070215, 6166236, 6867245, 8415405, 8475529, 8614261 y 9217813; preparados mediante reacción de un (met)acrilato de hidroxialquilo o (met)acrilamida o un (met)acriloxipolietilenglicol con un polidimetilsiloxano terminado en mono-epoxipropiloxipropilo; preparados mediante reacción de (met)acrilato de glicidilo con un polidimetilsiloxano terminado en mono-carbinol, un polidimetilsiloxano terminado en mono-aminopropilo o un polidimetilsiloxano terminado en mono-etilaminopropilo; o preparados mediante reacción de (met)acrilato de isocianato etilo con un polidimetilsiloxano terminado en mono-carbinol según reacciones de acoplamiento bien conocidas por una persona experta en la materia.

Los monómeros vinílicos que contienen silicona preferentes, que tienen en cada caso un grupo bis(trialquilsililoxi)alquilsililo o un grupo tris(trialquilsililoxi)sililo, incluyendo aquellos de la Fórmula (M2), se describen más adelante en esta solicitud y se pueden obtener a partir de proveedores comerciales (por ejemplo Shin-Etsu, Gelest, etc.) o se pueden preparar según procedimientos descritos en la patente de EE.UU. N° 5070215, 6166236, 7214809, 8475529, 8658748, 9097840, 9103965 y 9475827.

En la invención se puede utilizar cualquier reticulante vinílico de polisiloxano adecuado. Son ejemplos de reticulantes vinílicos de polisiloxano preferentes polidimetilsiloxanos terminados en di(met)acrililo; polidimetilsiloxanos terminados en carbonato de divinilo; polidimetilsiloxano terminado en carbamato de divinilo; N,N,N',N'-tetraquis(3-metacriloxi-2-hidroxipropil)-alfa,omega-bis-3-aminopropil-polidimetilsiloxano; macrómero que contiene polisiloxano seleccionado a partir del grupo formado por macrómero A, macrómero B, macrómero C y macrómero D descritos en el documento US 5,760,100; macrómeros que contienen polisiloxano divulgados en la patente de EE.UU. N° 4136250, 4153641, 4182822, 4189546, 4343927, 4254248, 4355147, 4276402, 4327203, 4341889, 4486577, 4543398, 4605712,

4661575, 4684538, 4703097, 4833218, 4837289, 4954586, 4954587, 5010141, 5034461, 5070170, 5079319, 5039761, 5346946, 5358995, 5387632, 5416132, 5451617, 5486579, 5962548, 5981675, 6039913 y 6762264; macrómeros que contienen polisiloxano divulgados en las patentes de EE.UU. N° 4259467, 4260725 y 4261875.

Una clase de reticulantes vinílicos de polisiloxano preferentes son reticulantes vinílicos de polisiloxano terminados en di(met)acriloloxi, que tienen en cada caso unidades dimetilsiloxano y unidades siloxano hidrofílicas, que tienen en cada caso un sustituyente metilo y un sustituyente radical orgánico C₄-C₄₀ monovalente con 2 a 6 grupos hidroxilo, más preferentemente un reticulante vinílico de polisiloxano de la Fórmula (I), se describen más adelante en esta solicitud y se pueden preparar según los procedimientos divulgados en la patente de EE.UU. N° 10081697.

Otra clase de reticulantes vinílicos de polisiloxano preferentes son reticulantes vinílicos de la Fórmula (1), que se describen más adelante en esta solicitud y se pueden obtener de proveedores comerciales; preparados mediante reacción de (met)acrilato de glicidilo cloruro de (met)acrilolilo con un polidimetilsiloxano terminado en diamino o un polidimetilsiloxano terminado en dihidroxilo; preparados mediante reacción de (met)acrilato de isocianatoetil con polidimetilsiloxanos terminados en dihidroxilo preparados mediante reacción de un monómero acrílico que contiene amino con un polidimetilsiloxano terminado en dicarboxilo en presencia de un agente de acoplamiento (una carbodiimida); preparados mediante reacción de un monómero acrílico que contiene carboxilo con polidimetilsiloxano terminado en diamino en presencia de un agente de acoplamiento (una carbodiimida); o preparados mediante reacción de un monómero acrílico que contiene hidroxilo con un polidisiloxano terminado en dihidroxilo en presencia de un diisocianato o un agente de acoplamiento diepoxi.

Otras clases de reticulantes vinílicos de polisiloxano preferentes son polisiloxanos extendidos en cadena de cualquiera de las Fórmulas (2) a (7), que se describen más adelante en esta solicitud y se pueden preparar según los procedimientos descritos en las patentes de EE.UU. N° 5034461, 5416132, 5449729, 5760100, 7423074, 8529057, 8835525, 8993651 y 10301451 y en la patente de EE.UU. Pub. Sol. N° 2018-0100038 A1.

En la invención se puede utilizar cualquier monómero vinílico hidrófilo. Ejemplos de monómeros vinílicos hidrófilos preferentes son alquil(met)acrilamidas (como se describen más adelante en esta solicitud), monómeros acrílicos que contienen hidroxilo (como se describen a continuación), monómeros acrílicos que contienen amino (como se describen más adelante en esta solicitud), monómeros acrílicos que contienen carboxilo (como se describen más adelante en esta solicitud), monómeros de N-vinilamida (como se describen más adelante en esta solicitud), monómeros de pirrolidona que contienen metileno (por ejemplo derivados de pirrolidona que tienen en cada caso un grupo metileno conectado al anillo de pirrolidona en posición 3 o 5) (como se describen más adelante en esta solicitud), monómeros acrílicos que tienen un grupo alcoxiatoxi C₁-C₄ (como se describen más adelante en esta solicitud), monómeros de viniléter (como se describen más adelante en esta solicitud), monómeros de aliléter (como se describen más adelante en esta solicitud), monómeros vinílicos que contienen fosforilcolina (como se describen más adelante en esta solicitud), carbamato de N-2-hidroxietilvinilo, N-carboxivinil-β-alanina (VINAL), N-carboxivinil-α-alanina y combinaciones de los mismos.

Según la invención, en esta invención puede estar cualquier monómero vinílico hidrófobo. Ejemplos de monómeros vinílicos hidrófobos preferentes incluyen (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de propilo, (met)acrilato de isopropilo, (met)acrilato de ciclohexilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, valerato de vinilo, estireno, cloropreno, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, (met)acrilonitrilo, 1-buteno, butadieno, viniltolueno, viniletiléter, metacrilato de perfluorohexil-etil-tio-carbonil-aminoetil, (met)acrilato de isobornilo, (met)acrilato de trifluoroetil, (met)acrilato de hexafluoro-isopropilo, (met)acrilato de hexafluorobutilo y combinaciones de los mismos.

Según la invención, en esta invención puede estar cualquier reticulante vinílico sin silicona. Más adelante en esta solicitud se describen ejemplos de agentes reticulantes vinílicos sin silicona preferentes.

En la invención se puede utilizar cualquier iniciador de polimerización térmico. Iniciadores de polimerización térmico adecuados son conocidos por el artesano experto y comprenden, por ejemplo, peróxidos, hidroperóxidos, azobis(alquil- o cicloalquilnitrilos), persulfatos, percarbonatos o mezclas de los mismos. Ejemplos de iniciadores de polimerización térmico preferentes incluyen, entre otros, peróxido de benzoilo, peróxido de t-butilo, peroxibenzoato de t-amilo, 2,2-bis(terc-butilperoxi)butano, 1,1-bis(terc-butilperoxi)ciclohexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetilhexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetil-3-hexino, bis(1-(terc-butilperoxi)-1-metiletil)benceno, 1,1-bis(terc-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano, diperoxifitalato de di-t-butilo, hidroperóxido de t-butilo, peracetato de t-butilo, peroxibenzoato de t-butilo, carbonato de t-butilperoxiisopropilo, peróxido de acetilo, peróxido de lauroilo, peróxido de decanoilo, peroxidicarbonato de dicetilo, peroxidicarbonato de di(4-t-butilciclohexilo) (Perkadox 16S), peroxidicarbonato de di(2-etilhexilo), peroxipivalato de t-butilo (Lupersol 11); peroxi-2-etilhexanoato de t-butilo (Trigonox 21-C50), peróxido de 2,4-pentanodiona, peróxido de dicumilo, ácido peracético, persulfato potásico, persulfato sódico, persulfato amónico, 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) (VAZO 33), 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano]dihidrocloreto (VAZO 44), 2,2'-azobis(2-amidinopropano)dihidrocloreto (VAZO 50), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (VAZO 52), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (VAZO 64 o AIBN), 2,2'-azobis-2-metilbutironitrilo (VAZO 67), 1,1-azobis(1-ciclohexanocarbonitrilo) (VAZO 88); 2,2'-azobis(2-ciclopropilpropionitrilo), 2,2'-

azobis(metilisobutirato), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléico) y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el iniciador térmico es 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN o VAZO 64).

Los fotoiniciadores adecuados son éter metílico de benzoína, dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxyciclohexilfenilcetona y tipos de Darocur e Irgacur, preferentemente Darocur 1173® y Darocur 2959®, tipo I de Norrish a base de germanio (por ejemplo los descritos en el documento US 7,605,190). Ejemplos de iniciadores de benzoilfosfina incluyen óxido de 2,4,6-trimetilbenzoidifenilfosfina; óxido de bis-(2,6-diclorobenzil)-4-N-propilfenilfosfina; y óxido de bis-(2,6-diclorobenzil)-4-N-butilfenilfosfina. También son adecuados fotoiniciadores reactivos, que se pueden incorporar, por ejemplo, en un macrómero o se pueden usar como un monómero especial. Son ejemplos de fotoiniciadores reactivos los divulgados en el documento EP 632 329.

Una formulación de lente de contacto de SiHy puede comprender también otros componentes necesarios conocidos por una persona experta en la materia, como, por ejemplo, un monómero vinílico absorbente de UV, un monómero vinílico absorbentes de luz violeta de energía elevada ("HEVL"), un agente tintóreo de visibilidad (por ejemplo tintes reactivos, tintes polimerizables, pigmentos o mezclas de los mismos, como conoce bien una persona experta en la materia), agentes antimicrobianos (por ejemplo nanopartículas de plata), un agente bioactivo, agentes humectantes poliméricos filtrables (por ejemplo polímeros hidrófilos no polimerizables, etc.), agentes estabilizantes de lágrimas filtrables (por ejemplo fosfolípidos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, glicolípidos, gliceroglicolípidos, esfingolípidos, esfingo-glicolípidos, etc.) y mezclas de los mismos, conocidos por una persona experta en la materia.

Una composición polimerizable (formulación de lente de SiHy) puede ser un líquido transparente sin disolvente preparado mediante mezclado de todos los componentes polimerizables y otros componentes necesarios o una solución preparada mediante disolución de todos los componentes deseables en cualquier disolvente adecuado, como una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles con agua, un disolvente orgánico, o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos, conocidos por una persona experta en la materia. El término "disolvente" se refiere a un producto químico que no puede participar en la reacción de polimerización por radicales libres.

Una formulación de lentes de SiHy sin disolvente comprende normalmente al menos un monómero vinílico de mezcla como disolvente reactivo para disolver todos los demás componentes polimerizables de la formulación de lentes de SiHy sin disolvente. Más adelante en esta solicitud se describen ejemplos de monómeros vinílicos de mezcla preferentes. Preferentemente, el metacrilato de metilo se utiliza como un monómero vinílico de mezcla en la preparación de una formulación de lentes de SiHy sin disolvente.

En la invención se puede utilizar cualquier disolvente. Ejemplos de disolventes orgánicos preferentes incluyen, entre otros, tetrahidrofurano, éter metílico de tripropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de etilenglicol, cetonas, (por ejemplo acetona, metiletilcetona, etc.), éter n-butílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, éter fenílico de etilenglicol, éter metílico de propilenglicol, acetato de éter metílico de propilenglicol, acetato de éter metílico de dipropilenglicol, éter n-propílico de propilenglicol, éter n-propílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de tripropilenglicol, éter n-butílico de propilenglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de tripropilenglicol, éter fenílico de propilenglicol, éter dimetílico de dipropilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de amilo, lactato de metilo, lactato de etilo, lactato de i-propilo, cloruro de metileno, 2-butanol, 1-propanol, 2-propanol, mentol, ciclohexanol, ciclopentanol y exonorborneol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 3-metil-2-butanol, 2-heptanol, 2-octanol, 2-nonanol, 2-decanol, 3-octanol, norborneol, terc-butanol, alcohol terc-amílico, 2-metil-2-pentanol, 2,3-dimetil-2-butanol, 3-metil-3-pentanol, 1-metilciclohexanol, 2-metil-2-hexanol, 3,7-dimetil-3-octanol, 1-cloro-2-metil-2-propanol, 2-metil-2-heptanol, 2-metil-2-octanol, 2-2-metil-2-nonanol, 2-metil-2-decanol, 3-metil-3-hexanol, 3-metil-3-heptanol, 4-metil-4-heptanol, 3-metil-3-octanol, 4-metil-4-octanol, 3-metil-3-nonanol, 4-metil-4-nonanol, 3-metil-3-octanol, 3-etil-3-hexanol, 3-metil-3-heptanol, 4-etil-4-heptanol, 4-propil-4-heptanol, 4-isopropil-4-heptanol, 2,4-dimetil-2-pentanol, 1-metilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 3-hidroxi-3-metil-1-butenol, 4-hidroxi-4-metil-1-ciclopentanol, 2-fenil-2-propanol, 2-metoxi-2-metil-2-propanol 2,3,4-trimetil-3-pentanol, 3,7-dimetil-3-octanol, 2-fenil-2-butanol, 2-metil-1-fenil-2-propanol y 3-etil-3-pentanol, 1-etoxi-2-propanol, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilpropionamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilpropionamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos.

Numerosas formulaciones de lentes de SiHy se han descrito en numerosas patentes y solicitudes de patente publicadas hasta la fecha de presentación de esta solicitud y se han utilizado en la producción de lentes de contacto de SiHy comerciales. Ejemplos de lentes de contacto de SiHy comerciales incluyen, entre otros, asmocon A, balacon A, comifcon A, delectcon A, eprocon A, enfilcon A, fanfilcon A, galyfilcon A, lotrafilcon A, lotrafilcon B, naracon A, naracon B, senofilcon A, senofilcon B, senofilcon C, smaifcon A, somofilcon A y stenfilcon A.

Una formulación de lente de SiHy (es decir, una composición polimerizable) se puede curar (polimerizar) térmica o actínicamente como sabe una persona experta en la materia, preferentemente en moldes para moldeo por colada de lentes de contacto.

La polimerización térmica se lleva a cabo convenientemente, por ejemplo, a una temperatura de 25 a 120°C y preferentemente 40 a 100°C. El tiempo de reacción puede variar dentro de amplios límites, pero es convenientemente, por ejemplo, de 1 a 24 horas o preferentemente de 2 a 12 horas. Es ventajoso desgasificar previamente los

componentes y disolventes utilizados en la reacción de polimerización y llevar a cabo dicha reacción de copolimerización bajo una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de nitrógeno o argón.

La polimerización actínica se puede desencadenar entonces mediante radiación actínica, por ejemplo luz, en particular luz UV o luz visible de una longitud de onda adecuada. Los requisitos espectrales se pueden controlar en consecuencia, si es apropiado, mediante la adición de fotosensibilizadores adecuados.

Aunque se han descrito varias realizaciones de la invención utilizando términos, dispositivos y métodos específicos, tal descripción es solo con fines ilustrativos. Las palabras usadas son palabras de descripción en vez de limitación.

La divulgación anterior permitirá a un experto ordinario en la técnica poner en práctica la invención. Diversas modificaciones, variaciones y combinaciones se pueden realizar en las diversas realizaciones descritas en el presente documento. A fin de permitir al lector comprender mejor realizaciones específicas y las ventajas de las mismas, se sugiere una referencia a los siguientes ejemplos. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren a modo de ejemplo.

Ejemplo 1

Mediciones de permeabilidad al oxígeno

A menos que se especifique lo contrario, la transmisibilidad de oxígeno (Dk/t), la permeabilidad intrínseca al oxígeno (o corregida por los bordes) (Dk_f o Dk_c) de una lente y el material de una lente se determinan según los procedimientos descritos en la norma ISO 18369-4.

Pruebas de humectabilidad superficial

El ángulo de contacto con agua (WCA) en una lente de contacto es una medida general de la humectabilidad superficial de una lente de contacto. En particular, un bajo ángulo de contacto con agua corresponde a una superficie más humectable. Los ángulos de contacto promedio (gota sésil) de lentes de contacto se miden usando un dispositivo de medida del ángulo de contacto VCA 2500 XE de AST, Inc., situado en Boston, Massachusetts. Este equipo es capaz de medir ángulos de contacto en avance (θ_a) o ángulos de contacto en retroceso (θ_r) o ángulos de contacto sésiles (estáticos). A menos que se especifique, el ángulo de contacto con agua es un ángulo de contacto sésil (estático) en la superficie anterior de una lente de contacto. Las mediciones se realizan en lentes de contacto completamente hidratadas e inmediatamente después del secado. La lente seca se monta entonces en el pedestal de medición de ángulo de contacto con la superficie anterior hacia arriba y el ángulo de contacto de la gota sésil se mide automáticamente utilizando el software proporcionado por el fabricante. El agua desionizada (ultrapura) utilizada para la medición del ángulo de contacto con agua tiene una resistividad $> 18 \text{ M}\Omega\text{cm}$ y el volumen de gota utilizado es $2 \mu\text{l}$. Las pinzas y el pedestal se lavan bien con isopropanol y se enjuagan con agua DI antes de entrar en contacto con las lentes de contacto. Cada ángulo de contacto estático con el agua es el promedio de ángulos de contacto con agua izquierdo y derecho. El ángulo de contacto estático con el agua en referencia con una lente de contacto es un ángulo de contacto con agua medio obtenido mediante promedio de los ángulos de contacto estáticos con agua medidos con al menos 5 lentes de contacto.

Pruebas de tiempo de ruptura de agua (WBUT)

La hidrofilia superficial de lentes (tras el tratamiento en autoclave) se evalúa mediante determinación del tiempo requerido para que la película de agua comience a romperse en la superficie de la lente. Se considera que las lentes que exhiben $\text{WBUT} \geq 5$ segundos tienen una superficie hidrófila y se espera que exhiban una humectabilidad (capacidad de soportar la película lagrimal) adecuada en el ojo.

Las lentes se preparan para la medición de la ruptura de agua retirando la lente de su envase alveolado (o recipiente) con pinzas de plástico blando (Menicon) y colocando la lente en un vaso de precipitados que contiene solución salina tamponada con fosfato. El vaso de precipitados contiene al menos 20 mL de solución salina tamponada con fosfato por lente, con hasta 3 lentes por vaso de precipitados. Las lentes se remojan durante un mínimo de 30 minutos hasta 24 horas antes de transferirse con pinzas de plástico blando a una bandeja de plástico de 96 pocillos con solución salina fresca tamponada con fosfato.

El tiempo de ruptura de agua se mide a temperatura ambiente de la siguiente manera: las lentes se recogen con pinzas de plástico blando lo más cerca posible del borde de la lente, la base se curva hacia el medidor teniendo cuidado de que la lente no toque los lados del pocillo después de retirarse de la solución salina. Como se ilustra esquemáticamente en la FIG. 1, la lente (101) se agita una vez para eliminar el exceso de solución salina y se pone en marcha un temporizador. Idealmente, la película de agua (120) en la superficie de la curva base de la lente retrocederá desde el punto de contacto con las puntas de las pinzas (111) en un patrón circular uniforme (125). Cuando ha retrocedido aproximadamente 30 % del área hidratada (125) se detiene el temporizador y se registra este tiempo como el tiempo de ruptura de agua (WBUT). Las lentes que no muestran el patrón de retroceso ideal se pueden colocar de nuevo en la bandeja y medir nuevamente después de la rehidratación durante al menos 30 segundos.

Contenido de Agua en Equilibrio

El contenido de agua de equilibrio (EWC) de lentes de contacto se determina de la siguiente manera.

La cantidad de agua (expresada como porcentaje en peso) presente en una lente de contacto de hidrogel hidratada, que está completamente equilibrada en solución salina, se determina a temperatura ambiente. Las lentes se apilan rápidamente, y la pila de lentes se transfiere a la bandeja de aluminio en la balanza analítica después de secar las lentes en un paño. El número de lentes para cada bandeja de muestra es normalmente cinco (5). Se registra la bandeja más el peso hidratado de las lentes. Se cubre la bandeja con papel de aluminio. Se colocan las bandejas en un horno de laboratorio a 100 ± 2 °C para secar durante 16-18 horas. Se retira del horno la bandeja más las lentes y se enfrían en un desecador durante al menos 30 minutos. Se retira una sola bandeja del desecador y se desecha el papel de aluminio. Se pesa la bandeja más la muestra de lentes secas en una balanza analítica. Se repite para todas las bandejas. El peso húmedo y seco de las muestras de lentes se puede calcular mediante resta del peso de la bandeja de pesada vacía.

Módulo elástico

El módulo elástico de una lente de contacto se determina utilizando un instrumento MTS insight. En primer lugar se corta la lente de contacto en una tira de 3,12 mm de anchura utilizando un cortador de dos etapas Precision Concept. Se miden cinco valores de espesor dentro de una longitud de calibre 6,5 mm. La tira se monta en las empuñaduras del instrumento y se sumerge en PBS (solución salina tamponada con fosfato) con la temperatura controlada a 21 ± 2 °C. Normalmente se utiliza una celda de carga 5N para la prueba. Se aplica una fuerza y velocidad constantes a la muestra hasta que la muestra se rompe. Se recogen datos de fuerza y desplazamiento por el software TestWorks. Se calcula el valor de módulo elástico mediante el software TestWorks, que es la pendiente o tangente de la curva de tensión frente a esfuerzo cerca de elongación cero en la región de deformación elástica.

Transmitancia

Las lentes de contacto se colocan manualmente en un soporte de muestras o similar fabricado especialmente que puede mantener la forma de la lente como lo haría cuando se coloca en el ojo. Este soporte se sumerge entonces en una celda de cuarzo de 1 cm de longitud que contiene solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH ~ 7,0 - 7,4) como referencia. En esta medición se puede utilizar un espectrofotómetro UV/visible como el espectrofotómetro UV-visible Varian Cary 3E con un divisor de haz LabSphere DRA-CA-302 o similar. Los espectros de transmisión porcentual se recogen en un rango de longitud de onda de 250-800 nm con valores de % T recogidos a intervalos de 0,5 nm. Estos datos se transponen a una hoja de cálculo de Excel y se utilizan para determinar si las lentes cumplen la absorbancia UV de clase 1. La transmitancia se calcula utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\% T_{UVA} = \% \text{ Promedio de Transmisión entre } 315 \text{ nm y } 380 \text{ nm} \times 100$$

$$\% T_{UVB} = \% \text{ Promedio de Transmisión entre } 280 \text{ nm y } 315 \text{ nm} \times 100$$

$$\% T_{Violeta} = \% \text{ Promedio de Transmisión entre } 380 \text{ nm y } 440 \text{ nm} \times 100$$

Determinación del diámetro de lentes de contacto hidratadas

La FIG.2 muestra esquemáticamente las dimensiones generales de lentes que se suelen determinar por un fabricante de lentes de contacto. Las dimensiones generales incluyen grosor del centro (CT) (210), altura sagital anterior (ASag) (220), altura sagital posterior (PSag) (240), equivalente de curva base (BCE) (250), grosor de borde (ET) (260), y diámetro (280). Las mediciones de las dimensiones generales de la lente se pueden llevar a cabo en lentes de contacto completamente hidratadas en una celda húmeda mediante el uso de un interferómetro de baja coherencia similar al descrito por Heidemana y Greivenkampin en su artículo (Optical Engineering 55(3), 034106 (marzo de 2016)).

Para las mediciones se coloca una lente de contacto en la superficie inferior plana de la celda húmeda que se llena con una solución salina tamponada con fosfato y se coloca un interferómetro de baja coherencia en el centro geométrico de la lente utilizando un controlador de movimiento. El interferómetro mide grosores de material en base a los reflejos entre diferentes superficies de material. El centro de la lente se determina mediante la medición de la cámara.

El diámetro se define como el borde más externo de la lente visto desde arriba de la lente. Los puntos de borde se ajustan a una elipse y el diámetro se calcula como el promedio de los diámetros mayor y menor de la elipse. Normalmente, las lentes de contacto tienen diámetros altamente circulares y un ajuste circular o elíptico dará como resultado valores similares. Sin embargo, si una lente está ligeramente desviada, una elipse describe la forma del diámetro de la lente de contacto con mayor precisión que un círculo. Los diámetros de lente de 3 a 10 lentes de

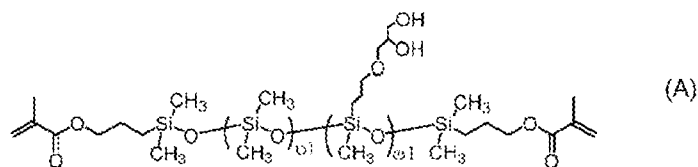
contacto de un solo lote de lentes de contacto se miden y se promedian para obtener el diámetro de lente promedio para ese lote de lentes de contacto.

7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso

Se llevan a cabo siete ciclos de extracción simulada de 1 día de uso (extracción S1DW) de la siguiente manera. En el 1^{er} ciclo de extracción S1DW, se sacan una a tres lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables de los envases sellados y se secan; todas las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables se remojan conjuntamente en 1,0 mL de solución salina fresca tamponada con fosfato (PBS) como medio de extracción en un vial que se mantiene mientras se agita en un baño de agua a 35°C durante 24 horas; y después toda la PBS utilizada en el 1^{er} ciclo de extracción S1DW se pipetea fuera del vial y se guarda para un análisis posterior por UPLC (cromatografía líquida de ultra resolución). En el 2° a 7° ciclo de extracción S1DW se añade 1,0 mL de PBS libre como medio de extracción al vial que contiene las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables que se han sometido al siguiente ciclo de extracción de S1DW; las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables se remojan conjuntamente en 1,0 mL añadido de PBS fresca en el vial que se mantiene mientras se agita en el baño de agua a 35°C durante 24 horas; y después toda la PBS utilizada en el ciclo actual de extracción S1DW se pipetea fuera del vial y se guarda para un análisis posterior por UPLC.

Productos químicos

En los siguientes ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas: TFA representa ácido trifluoroacético; UPW representa agua ultrapura que tiene una resistividad > 18 MΩcm; UPLC representa cromatografía líquida de ultra resolución; NVP representa N-vinilpirrolidona; MMA representa metacrilato de metilo; TEGDMA representa trietilenglicol; VAZO 64 representa 2,2'-dimetil-2,2'-azodipropiononitrilo; Nobloc es metacrilato de 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]etilo de Aldrich; UV28 representa 2-[2'-hidroxi-3'-*tert*-butil-5'-[3'-metacrililoiloxipropoxi]fenil]-5-cloro-2H-benzotriazol; RB247 es Reactive Blue 247; TAA representa alcohol *tert*-amílico; PrOH representa 1-propanol; IPA representa isopropanol; PBS representa una solución salina tamponada con fosfato que tiene un pH de 7,2±0,2 a 25°C y contiene alrededor de 0,077 % en peso de NaH₂PO₄·H₂O, alrededor de 0,31 % en peso de Na₂HPO₄·2H₂O y alrededor de 0,77 % en peso de NaCl; y % en peso representa porcentaje en peso; D9 representa polidimetilsiloxano terminado en monometacriloxipropilo terminado en monobutilo (Mw ~ 984 g/mol de Shin-Etsu); macrómero "G4" representa un polisiloxano terminado en di-metacrililoiloxipropilo (Mn ~ 13,5 K g/mol, contenido en OH ~ 1,8 meq/g) de la Fórmula (A).



Ejemplo 2

Preparación de composiciones polimerizables

Las formulaciones de lente (composiciones polimerizables) I a IV se preparan para tener composiciones (en partes unitarias) como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV
D9	33	33	33	33
G4	10	10	10	10
NVP	46	46	46	46
MMA	10	10	10	10
TEGDMA	0,2	0,2	0,2	0,65
Norbloc	1,5	1,5	1,8	1,5
UV28	0,26	0,26	0	0,4
VAZO 64	0,5	0,5	0,5	0,5
RB247	0,01	0,01	0,01	0,01

	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV
TAA	10	10	10	10
Perfil de curado	55/80/100 °C 30min/2h/30min	55/80/100 °C 40min/40min/40min	55/80/100 °C 30min/120min/30min	55/80/100 °C 30min/120min/30min

Las formulaciones se preparan mediante adición de los componentes enumerados en sus cantidades objetivo a una botella limpia con una barra de agitación para mezclar a 600 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de que todo el sólido se haya disuelto se lleva a cabo una filtración de la formulación utilizando un filtro de microfibras de vidrio de 2,7 µm.

Lentes de contacto de SiHy moldeadas por colada

Se purga con nitrógeno una formulación de lente a temperatura ambiente durante 30 a 35 minutos. La formulación de lente purgada con N₂ se introduce en moldes de polipropileno y se cura térmicamente en un horno bajo las siguientes condiciones de curado: rampa de temperatura ambiente a una primera temperatura y después mantenimiento a la primera temperatura durante un primer periodo de tiempo de curado; rampa de la primera temperatura a una segunda temperatura y mantenimiento de la segunda temperatura para un segundo periodo de tiempo de curado; opcionalmente rampa de la segunda temperatura a una tercera temperatura y mantenimiento a la tercera temperatura para un tercer periodo de tiempo de curado; y opcionalmente rampa de la tercera temperatura a una cuarta temperatura y mantenimiento a la cuarta temperatura para un cuarto periodo de tiempo de curado.

Los moldes de lente se abren mediante el uso de una máquina de desmoldeo con un pasador de empuje. Las lentes se presionan sobre los moldes de curva base con un pasador de empuje y después los moldes se separan en mitades de molde de curva base y mitades de molde de curva frontal. Las mitades de molde de curva base con una lente en los mismos se colocan en un dispositivo ultrasónico (por ejemplo el dispositivo ultrasónico de un solo sensor de Dukane). Con cierta fuerza energética se libera del molde una lente en estado seco. La lente en estado seco se carga en una bandeja de extracción diseñada. Alternativamente, las lentes se pueden retirar de las mitades de molde de curva base por flotación (es decir, remojo en un disolvente orgánico, por ejemplo IPA, sin ultrasonidos).

Después del desmoldeo, las lentes de contacto de SiHy moldeadas por colada se extraen con PrOH durante 180 minutos para la extracción de la lente, se enjuagan con agua (55/45) durante alrededor de 25 minutos, se enjuagan con PB (tampón fosfato que contiene alrededor de 0,077 % de NaH₂PO₄·H₂O y alrededor de 0,31 % en peso de Na₂HPO₄·2H₂O) durante alrededor de 50-60 minutos, y después se envasan/sellan en carcassas de envasado de lentes de polipropileno (PP) (envases alveolados) con 0,65 mL de una solución de envasado como se describe en los siguientes ejemplos. Los envases de lentes sellados se tratan en autoclave a alrededor de 121°C durante alrededor de 45 minutos. Las lentes de contacto de SiHy resultantes se caracterizan según los procedimientos para tener las siguientes propiedades: Dkc ~ 105 Barrers - 118 Barrers; EWC ~ 54% - 57%; módulo elástico ~ 0,45 MPa - 0,62 MPa; WBUT ~ 23 segundos a 40 segundos; ángulo de contacto con el agua por burbuja cautiva ~ 47° - 52°, una calificación de fricción de alrededor de 2,0.

En los siguientes ejemplos se utilizan lentes de contacto de SiHy preparadas a partir de la formulación IV a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 3

Preparaciones de soluciones de envasado

El Copolímero 845 es un copolímero de N-vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetilo (M_w ~ 700.000 - 1.200.000 g/mol por GPC respecto a patrones de óxido de polietileno, M_w/M_n ~ 5,7 - 8,5) y se obtiene a partir de ISP.

Se prepara un copolímero en bloques de PEO-PBO ("EO₄₅BO₁₀") de la Fórmula (S2) en la que R es metilo, m tiene un valor promedio de 45; y n tiene un valor promedio de 10, según los procedimientos descritos en el documento US8318144. Este tensioactivo polimérico tiene un HLB de alrededor de 14,7, calculado en base a la fórmula de

$$HLB = 100 \times \frac{W_{EO}}{W_{EO_{45}BO_{10}}} \times \frac{1}{5}$$

en la que W_{EO} es el peso total de la porción de poli(oxietileno) hidrófilo en el copolímero EO₄₅BO₁₀ y W_{EO₄₅BO₁₀} es el peso molecular del copolímero EO₄₅BO₁₀.

Se preparan cuatro soluciones de envasado mediante disolución de varios componentes en 1 L de agua como se muestra en la Tabla 2. Las concentraciones son porcentajes en peso.

Tabla 2

	Solución de envasado N ^o			
	I	II	III	IV
NaCl (% en peso)	0,77	0,77	0,77	0,77
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O (% en peso)	0,076	0,076	0,076	0,076
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O (% en peso)	0,47	0,47	0,47	0,47
Copolímero 845 (% en peso)	0	1,0	0	1,0
CH ₃ O(EO) ₄₅ (BO) ₁₀	0	0	0,015	0,015

5

Envasado de lentes

Las lentes de contacto de SiHy preparadas en el Ejemplo 2 se envasan individualmente y se sellan en envases alveolados de PP, cada uno de los cuales contiene 0,65 ml de una solución de envasado (una de las soluciones de envasado I a IV preparadas anteriormente). Los envases de lentes sellados se tratan en autoclave a alrededor de 121°C durante 45 minutos.

10

Humectabilidades de lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables

Los ángulos estáticos de contacto con agua (WCA_{00P}) de lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables directamente fuera de los envases después de haber sido almacenadas a temperatura ambiente durante alrededor de 12 meses se determinan según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

20

	Solución de envasado N ^o			
	I	II	III	IV
WCA _{00P} (grados)	75 ± 5	67 ± 3	42 ± 5	36 ± 3

25

30

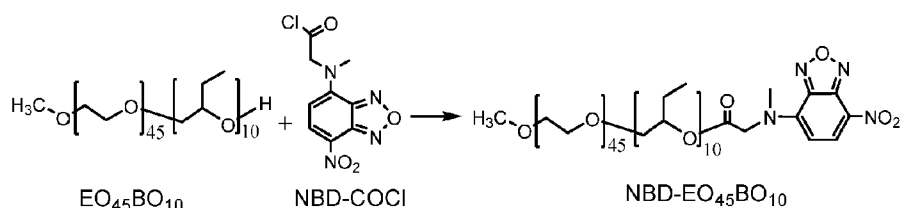
La Tabla 3 muestra que la humectabilidad de lentes de SiHy fácilmente utilizables, que se han envasado y tratado en autoclave en una solución de envasado que contiene un tensioactivo polimérico (EO₄₅BO₁₀) y se han almacenado a temperatura ambiente durante alrededor de 12 meses, se mejora significativamente respecto a la de lentes de SiHy fácilmente utilizables envasadas en una solución de envasado exenta de EO₄₅BO₁₀ (solución de envasado I como control) (es decir, correspondiente a la lente de contacto de SiHy preformada original), y que la combinación de EO₄₅BO₁₀ con un polímero hidrófilo de peso molecular elevado (Copolímero-845) puede tener cierta sinergia para reducir los ángulos de contacto con el agua (es decir, mejorar la humectabilidad) de lentes de SiHy fácilmente utilizables envasadas en una solución de envasado que contiene una mezcla de EO₄₅BO₁₀ y Copolímero-845, aunque el Copolímero-845 por separado puede mejorar ligeramente la humectabilidad de lentes de SiHy fácilmente utilizables envasadas en una solución de envasado que contiene Copolímero-845.

Ejemplo 4

La duración de la disponibilidad de tensioactivo polimérico en la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable se estima mediante el uso de tensioactivo polimérico con marcaje fluorescente EO₄₅BO₁₀ etiquetado con NBD, en el que NBD es nitrobenzoxadiazol y EO₄₅BO₁₀ es un copolímero en bloques de PEO-PBO de la Fórmula (S2) en la que R es metilo, m tiene un valor promedio de 45; y n tiene un valor promedio de 10 (designado como EO₄₅BO₁₀). La etiqueta fluorescente (NBD) permite la visualización confocal del tensioactivo polimérico dentro de la lente de contacto y demuestra que el tensioactivo polimérico todavía está presente después de 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso y limpieza (es decir, imitando 7 días de rutina diaria de uso y limpieza).

Síntesis de NBD-EO₄₅BO₁₀

Se prepara NBD-EO₄₅BO₁₀ según el siguiente esquema.



Se disuelven 100 mg de NBD-COCl (4-(*N*-cloroformilmetil-*N*-metilamino)-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol) en 0,5 mL de hexano y 2,5 mL de cloruro de metileno. Después se añaden ~1 g de EO₄₅BO₁₀ (Mn ~3000 g/mol) y 0,7 g de K₂CO₃ seco. La reacción se realiza bajo N₂ durante más de 48 h a temperatura ambiente. Se centrifuga K₂CO₃ y se evapora el disolvente. La purificación de NBD-EO₄₅BO₁₀ se realiza mediante diálisis o columna SEC. Se realiza una purificación adicional mediante recogida de fracciones de columna de HPLC para obtener NBD-EO₄₅BO₁₀ de pureza elevada (99,5 % en peso)

Este tensioactivo polimérico etiquetado con NBD tiene un HLB de alrededor de 13,4, calculado en base a la fórmula de

$$\text{HLB} = 100 \times \frac{W_{\text{EO}}}{W_{\text{NBD-EO}_{45}\text{BO}_{10}}} \times \frac{1}{5}$$

en la que W_{EO} es el peso total de poli(oxietileno) hidrófilo en el copolímero EO₄₅BO₁₀ y $W_{\text{NBD-EO}_{45}\text{BO}_{10}}$ es el peso molecular del copolímero NBD-EO₄₅BO₁₀ etiquetado con NBD.

Preparación de solución de envasado

Se prepara una solución de envasado mediante disolución de NBD-EO₄₅BO₁₀ purificado preparado anteriormente, Copolímero 845 y otros componentes necesarios en agua para tener la siguiente composición: 150 ppm de NBD-EO₄₅BO₁₀, 1 % en peso de Copolímero 845, 0,77 % en peso de NaCl, 0,076 % en peso de NaH₂PO₄·H₂O y 0,47 % en peso de Na₂HPO₄·7H₂O.

Envasado de lentes

Las lentes de contacto de SiHy preparadas según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 se envasan individualmente y se sellan en envases alveolados de PP, cada uno de los cuales contiene 0,65 mL de la solución de envasado preparada. Los envases de lentes sellados se tratan en autoclave a alrededor de 121°C durante 45 minutos.

Absorción de NBD-EO₄₅BO₁₀

Las concentraciones de NBD-EO₄₅BO₁₀ en la solución de envasado antes y después del tratamiento en autoclave se miden mediante método de HPLC.

El análisis de NBD-EO₄₅BO₁₀ en la solución de envasado se lleva a cabo utilizando un sistema de UPLC de Waters de fase inversa acoplado a un detector de fluorescencia y con columnas de UPLC de 150X2,1 mm de diámetro, 1,9 µm de tamaño de partícula (por ejemplo ThermoScientific Hypersil GOLD o similar). La fase móvil se prepara como una mezcla de fase móvil: A-metanol/acetonitrilo/agua/ácido fórmico 50:30:19,8:0,2 (v/v) y fase móvil: B-metanol/acetona/ácido fórmico 59,8:40:0,2 (v/v). La fase móvil se filtra en filtro de nylon de 0,45 µm. La tasa de flujo es 0,3 mL por minuto. La temperatura de columna se ajusta a 60°C con tiempo de funcionamiento de 30 minutos. NBD-EO₄₅BO₁₀ fluorescente (λ de excitación=460nm; λ de emisión=510nm) se detecta en el rango de tiempo de retención (RT) 4 minutos a RT 12 min.

La cantidad de NBD-EO₄₅BO₁₀ absorbido en la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable se calcula mediante $(C_{\text{antes de autoclave}} - C_{\text{después de autoclave}}) \times 0,65 \text{ mL}$. Se utilizan cinco lentes fácilmente utilizables para obtener una cantidad promedio de NBD-EO₄₅BO₁₀ absorbido por una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable. Se determina que la cantidad de absorción de NBD-EO₄₅BO₁₀ es de alrededor de 100 µg/lente.

También se determina la cantidad de NBD-EO₄₅BO₁₀ absorbido por una lente de SiHy fácilmente utilizable mediante extracción de la misma completamente con una mezcla de acetona/hexano 1:1 como medio de extracción y determinación de la cantidad de NBD-EO₄₅BO₁₀ en el medio de extracción. De manera similar, se utilizan cinco lentes fácilmente utilizables para obtener una cantidad promedio de NBD-EO₄₅BO₁₀ absorbido por una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable.

Visualización de absorción de NBD-EO₄₅BO₁₀

El NBD-EO₄₅BO₁₀ absorbido en la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable se visualiza mediante un microscopio confocal. Como control, las lentes de contacto de SiHy sumergidas en la solución de envasado sin someterse al paso de tratamiento en autoclave se estudian también mediante un microscopio confocal. Se observa que cuando se examinan las lentes de contacto de SiHy tratadas en autoclave en una PBS (exenta de NBD-EO₄₅BO₁₀) no hay fluorescencia, lo que sirve como fluorescencia basal.

Las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables y las lentes de control se cortan ortogonalmente en secciones transversales y se obtienen imágenes con un microscopio de fluorescencia Nikon. Se escoge un láser de 488nm para excitar el NBD-EO₄₅BO₁₀. Para este experimento se utiliza un aumento de 63x y la barra de escala es 50 µm. Las imágenes fluorescentes de secciones transversales de lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables muestran que NBD-EO₄₅BO₁₀ se absorbe en la superficie de la lente y penetra profundamente en el material a granel de las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables (FIG. 3A). Por el contrario, las imágenes de fluorescencia de secciones transversales de lentes de contacto de control NBD-EO₄₅BO₁₀ muestran que NBD-EO₄₅BO₁₀ se absorbe en su mayor parte en la superficie de las lentes y penetra en el material a granel en la región superficial de lentes de contacto (FIG. 4A). Las exploraciones lineales de microscopio confocal (FIGs. 3B y 4B) confirman las observaciones visuales.

Estos experimentos muestran que una cantidad significativa de NBD-EO₄₅BO₁₀ se ubica en la superficie y en la región cerca de la superficie y también el paso de tratamiento en autoclave es importante para incorporar un tensioactivo polimérico profundamente en la lente de contacto de SiHy.

7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso y limpieza

Se llevan a cabo 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso y limpieza (extracción S1DWC) de la siguiente manera. En el primer ciclo, cada lente se saca del envase sellado, se seca y a continuación se remoja en 1 mL de PBS fresca en un vial que se mantiene con agitación en el baño de agua a 35°C durante 8 horas; y después de 8 horas de remojo, la lente se seca suavemente y se remoja en 2 mL de solución fresca de reposición Opti-free (OFR) en un vial durante 16 horas a temperatura ambiente. En el segundo ciclo, la lente se saca de la solución de OFR utilizada en el 1^{er} ciclo, se vuelve a secar suavemente y se remoja en 1 mL de PBS fresca en un vial que se mantiene con agitación en el baño de agua a 35°C durante 8 horas; y después de 8 horas de remojo, la lente se seca suavemente y se remoja en 2 mL de solución fresca OFR en un vial durante 16 horas a temperatura ambiente. En el 3^o-6^o ciclo, la extracción se lleva a cabo como en el 2^o ciclo. En el 7^o ciclo, la lente se saca de la solución OFR utilizada en el 6^o ciclo, se vuelve a secar suavemente y se remoja en 1 mL de PBS fresca en un vial que se mantiene con agitación en el baño de agua a 35°C durante 8 horas. No hay remojo en solución OFR para el 7^o ciclo.

Todas las soluciones de PBS y OFR tras el remojo se mantienen en congelador hasta inyección de HPLC.

Cabe señalar que el paso de remojo de una lente de contacto de SiHy en 1 mL de PBS fresca a 35°C durante 8 horas tiene como objetivo simular el uso diario normal de una lente de contacto en un ojo por un paciente (alrededor de 8 horas), mientras que el paso de remojo de una lente de contacto de SiHy en 2 mL de OFR tiene como objetivo simular la práctica rutinaria de un paciente según los regímenes normales de cuidado de lentes.

Las lentes con NBD-EO₄₅BO₁₀ tras tratamiento en autoclave se cortan en mariposa y se obtienen imágenes utilizando un microscopio convencional Nikon en el momento 0 y después de 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso y limpieza. La cantidad de fluorescencia se estima mediante la integración utilizando el software de análisis de imágenes y los resultados indican que después de 7 días todavía quedan al menos alrededor de 70 % de fluorescencia en la lente de contacto.

La Tabla 4 muestra los resultados de liberación de NBD-EO₄₅BO₁₀ en cada medio de extracción, determinados mediante el método de HPLC descrito anteriormente.

Tabla 4

	Cantidad de NBD-EO ₄₅ BO ₁₀ liberado por lente (µg)					
	Lente 1		Lente 2		Lente 3	
	en PBS	en OFR	en PBS	en OFR	en PBS	en OFR
1 ^{er} Ciclo	5,3	1,9	3,4	2,0	4,9	2,0
2 ^o Ciclo	4,6	1,2	4,7	1,3	5,2	1,2
3 ^{er} Ciclo	4,5	1,4	3,8	1,4	4,5	1,4
4 ^o Ciclo	3,6	1,7	4,3	1,3	3,2	0,9
5 ^o Ciclo	4,1	1,1	3,8	1,2	4,5	1,1

	Cantidad de NBD-EO ₄₅ BO ₁₀ liberado por lente (µg)					
	Lente 1		Lente 2		Lente 3	
	en PBS	en OFR	en PBS	en OFR	en PBS	en OFR
6º Ciclo	3,9	1,0	4,0	0,9	3,9	0,8
7º Ciclo	3,1		3,1		3,9	
	29,1	8,2	27,1	8,0	30,1	7,4
Liberación total		37,3		35,1	37,5	

Los resultados en la Tabla 4 muestran que una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable de este ejemplo puede liberar al menos 3,1 µg/lente/8 horas de NBD-EO₄₅BO₁₀, es decir, 0,00646 µg/lente/minuto. Con un volumen promedio normal de lágrima de 6,2±2,0 µL (S. Mishima et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1966, 5: 264-276), la anterior tasa de liberación de tensioactivo polimérico produciría una concentración de tensioactivo polimérico de 0,00646 µg · minuto⁻¹/6,2 µL = 1,04 µg/mL en lágrima en el ojo.

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso.

Preparación de solución de envasado

Se prepara una solución de envasado mediante disolución de EO₄₅BO₁₀ purificado, que se prepara anteriormente en el Ejemplo 3 y tiene un copolímero en bloques de PEO-PBO de la Fórmula (S2) en la que R es metilo, m tiene un valor promedio de 45; y n tiene un valor promedio de 10, Copolímero 845 (M_w ~ 700.000 - 1.200.000 g/mol por GPC respecto a patrones de óxido de polietileno, M_w/M_n ~ 5,7 - 8,5) de ISP y otros componentes necesarios para tener la siguiente composición: 150 ppm de EO₄₅BO₁₀, 1 % en peso de Copolímero 845, 0,77 % en peso de NaCl, 0,076 % en peso de NaH₂PO₄ · H₂O y 0,47 % en peso de Na₂HPO₄ · 7H₂O.

Envasado de lentes

Las lentes de contacto de SiHy preparadas en el Ejemplo 2 se envasan individualmente y se sellan en envases alveolados de PP, cada uno de los cuales contiene 0,65 ml de la solución de envasado preparada anteriormente. Los envases de lentes sellados se tratan en autoclave a alrededor de 121°C durante alrededor de 45 minutos.

La cantidad de EO₄₅BO₁₀ absorbido en la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable se calcula mediante ($C_{\text{antes de autoclave}} - C_{\text{después de autoclave}}$) * 0,65 mL. $C_{\text{antes de autoclave}}$ es la concentración de EO₄₅BO₁₀ en la solución de envasado antes de tratamiento en autoclave y se determina en 150 ppm; $C_{\text{después de autoclave}}$ es la concentración de EO₄₅BO₁₀ en la solución de envasado posterior al tratamiento en autoclave y se determina en 84-91 ppm; y la cantidad de EO₄₅BO₁₀ absorbido por la lente de SiHy fácilmente utilizable se calcula en 38-43 µg/lente.

Método de UPLC

El análisis por UPLC se lleva a cabo en el sistema de clase H de Waters equipado con ELSD (detector de dispersión de luz evaporativa) y PDA (detector de matriz de fotodiodos) con calentador de columna o equivalente. La columna es de 5 µm C-4 300 Å; 50 mm × 4,6 mm (por ejemplo Phenomenex Jupiter o equivalente) y el software es Empower 3. El detector ELSD es para la detección de EO₄₅BO₁₀ en los siguientes ajustes: Gas 345kPa (50 psi) psi; Nebulizador (Modo - Calefacción). El detector PDA es para la detección de Copolímero 845 a longitudes de onda UV de 227 nm. El volumen de inyección es de 250,0 µL. La temperatura del compartimento de muestra se ajusta a 25°C. Las condiciones de la columna son: Temperatura de columna: 60°C; Presión: aproximadamente 14 MPa (2000 psi) PSI. La fase móvil A es formiato amónico 0,5 M; la fase móvil B es TFA (ácido trifluoroacético) al 0,04 % / metanol. El tiempo de funcionamiento es 30 minutos.

La idoneidad del sistema se confirma mediante cálculo del área de pico % RSD (desviación estándar relativa) de las primeras 5 concentraciones objetivo de 1,0 % de Co-845 e inyecciones de 150 ppm de EO₄₅BO₁₀. Todos los % RSD de cada analito son inferiores a 1,0 %, lo que está por debajo de la especificación de validación máxima de 10 %. La posición de picos también está dentro de la especificación de 1 minuto de variación de tiempo de retención.

Las muestras para análisis por UPLC se preparan de la siguiente manera. Para el análisis de cada medio de extracción utilizado en cada uno de los 7 ciclos, se evapora el disolvente (agua) y las sustancias, incluyendo el tensioactivo polimérico (EO₄₅BO₁₀) se redisuelven en 500µL de UPW para análisis por UPLC.

Una persona experta en la materia entenderá que al utilizar un volumen más pequeño (por ejemplo 0,25 mL) de UPW en la preparación de la muestra de UPLC se puede aumentar la concentración de tensioactivo polimérico y, por lo tanto, la precisión del análisis.

- 5 Para el análisis de cada medio de extracción utilizado en cada uno de los 7 ciclos, el disolvente (PBS o OFR) se inyecta directamente para análisis por UPLC.

7 ciclos de extracción acuosa de 24 horas

- 10 Se llevan a cabo siete ciclos de extracción acuosa de 24 horas de lentes de contacto de SiHy después de que los envases de lentes sellados y tratados en autoclave se hayan almacenado a temperatura ambiente durante alrededor de 12 meses de la siguiente manera. En el 1^{er} ciclo, cada una de las 10 lentes se saca del envase sellado y se seca; y las 10 lentes secas se remojan conjuntamente en 2 mL de PBS fresca (o agua solo como comparación en este ejemplo) en un vial que se mantiene con agitación en el baño de agua a 35°C durante 24 h. En el 2^o ciclo, toda la PBS
15 (o agua) utilizada en el 1^{er} ciclo se pipetea fuera del vial y se guarda para el posterior análisis por UPLC; se añaden 2 mL de PBS fresca (o agua) al vial, que se mantiene a su vez bajo agitación en el baño de agua para remojar las 10 lentes a 35°C durante 24 h. En el 3^{er}-7^o ciclo, la extracción se lleva a cabo como en el 2^o ciclo. Todos los medios de extracción (PBS o agua) tras el remojo se mantienen en congelador hasta inyección de UPLC.

- 20 La cantidad (W_{liberado}) de EO₄₅BO₁₀ liberado por lente de SiHy fácilmente utilizable se calcula mediante la siguiente ecuación

$$W_{\text{liberado}} (\mu\text{g/lente}/24 \text{ horas}) = C_{\text{UPLC}} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) \cdot V_{\text{UPLC}} (\text{mL}) / N_{\text{lente}}$$

- 25 en la que C_{UPLC} es la concentración de EO₄₅BO₁₀ en la muestra de UPLC inyectada preparada a partir de cada medio de extracción utilizado en cada uno de los 7 ciclos, V_{UPLC} es el volumen de UPW o PBS (0,5 mL para UPW y 1,0 mL para PBS) utilizado en la preparación de la muestra de UPLC y N_{lente} es el número (10) de lentes utilizadas en los 7 ciclos de extracción acuosa de 24 horas. Las cantidades de EO₄₅BO₁₀ y Copolímero-845 (Co-845) liberados por lente durante 24 horas se presentan en la Tabla 5.

30

Tabla 5

Nº de ciclo	Liberación en H ₂ O (µg/Lente)		Liberación en PBS (µg/lente)	
	EO ₄₅ BO ₁₀	Co-845	EO ₄₅ BO ₁₀	Co-845
1	1,3	0	1,6	0
2	1,0	0	1,1	0
3	0,7	0	1,0	0
4	0,8	0	1,0	0
5	0,6	0	0,8	0
6	0,6	0	0,8	0
7	NM	NM	0,8	0
Liberación total	5,0	0	7,2	0
* NM = no medido				

- 35 Para 10 lentes liberadas en 2 mL de PBS, después de 7 ciclos de extracción acuosa de 24 horas, quedan alrededor de 35,8 - 38 µg de EO₄₅BO₁₀ en cada lente.

- Se ha observado que no se puede liberar una cantidad detectable de Copolímero 845 por las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables, lo que indica que el Copolímero-845 no puede penetrar en las lentes de SiHy durante el
40 tratamiento en autoclave y probablemente no se podría unir a la superficie en una cantidad suficiente para ser liberado en el medio de extracción en el 1^{er} ciclo.

- También se ha observado que las lentes de SiHy fácilmente utilizables pueden liberar EO₄₅BO₁₀ en PBS más que en
45 agua a 35°C. Se elige PBS como medio de extracción que se utilizará en 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso (S1DW) posteriormente.

Además se ha observado que la cantidad de EO₄₅BO₁₀ liberado en el medio de extracción del 1^{er} ciclo es significativamente más elevada que en los medios de extracción de otros ciclos, lo que indica la liberación de tensioactivo polimérico ubicado en la superficie y en la región justo debajo de la superficie en el medio de extracción del 1^{er} ciclo.

7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso

En este ejemplo se llevan a cabo siete ciclos de extracción S1DW de lentes de contacto de SiHy después de que los envases de lentes sellados y tratados en autoclave se hayan almacenado a temperatura ambiente durante alrededor de 12 meses según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto que se utiliza una lente y todas las PBS como medios de extracción después de cada ciclo de extracción S1DW se mantienen en el congelador hasta el análisis por UPLC. Los envases de lentes sellados son

La cantidad ($W_{liberado}$) de EO₄₅BO₁₀ liberado por lente de SiHy fácilmente utilizable se calcula mediante la siguiente ecuación

$$W_{liberado} (\mu\text{g/lente}/24 \text{ horas}) = \frac{C_{UPLC} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) \cdot V_{UPLC} (\text{mL})}{N_{lente}}$$

en la que C_{UPLC} es la concentración de EO₄₅BO₁₀ en la muestra de UPLC inyectada preparada a partir de cada medio de extracción utilizado en cada uno de los 7 ciclos, V_{UPLC} es el volumen (1,0 mL) de PBS utilizado en la preparación de la muestra de UPLC y N_{lente} es el número (1) de lentes utilizadas en los 7 ciclos de extracción S1DW en este ejemplo. Las cantidades de EO₄₅BO₁₀ y Copolímero-845 (Co-845) liberados por lente durante 24 horas se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6

Nº de ciclo	Liberación en PBS (µg/lente/24 horas)	
	EO ₄₅ BO ₁₀	Co-845
1	3,9	0
2	2,4	0
3	2,7	0
4	2,3	0
5	1,4	0
6	1,3	0
7	1,2	0
Liberación total	15,2	0

La Tabla 7 muestra que después de 7 ciclos de extracción S1DW quedan alrededor de 27,8 µg de EO₄₅BO₁₀ en cada lente, que no se puede liberar una cantidad detectable de Copolímero-845 con las lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables, lo que indica que el Copolímero-845 no puede penetrar en las lentes de SiHy durante el tratamiento en autoclave y probablemente no podría unirse a la superficie en una cantidad suficiente para ser liberado en el medio de extracción en el 1^{er} ciclo, y que la cantidad de EO₄₅BO₁₀ liberado en el medio de extracción del 1^{er} ciclo es significativamente más elevada que en los medios de extracción de otros ciclos, lo que indica la liberación de tensioactivo polimérico ubicado en la superficie y en la región justo debajo de la superficie en el medio de extracción del 1^{er} ciclo.

Ejemplo 6

Preparación de soluciones de envasado

Se preparan cinco soluciones de envasado mediante disolución del EO₄₅BO₁₀ purificado que se prepara anteriormente en el Ejemplo 3 y tiene un copolímero en bloques de PEO-PBO de la Fórmula (S2) en la que R es metilo, m tiene un valor promedio de 45; y n tiene un valor promedio de 10, Copolímero 845 ($M_w \sim 700.000 - 1.200.000$ g/mol por GPC respecto a patrones de óxido de polietileno, $M_w/M_n \sim 5,7 - 8,5$) de ISP y otros componentes necesarios en agua para tener la siguiente composición: una de las cinco diferentes concentraciones (50 ppm, 100 ppm, 150 ppm, 250 ppm y 400 ppm) de EO₄₅BO₁₀, 1 % en peso de Copolímero 845, 0,77 % en peso de NaCl, 0,076 % en peso de NaH₂PO₄·H₂O y 0,47 % en peso de Na₂HPO₄·7H₂O.

Envasado de lentes

Dos tipos de lentes de SiHy: las lentes de contacto de SiHy preparadas según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 y lentes de contacto de SiHy tratadas con plasma, que tienen un contenido en agua de equilibrio (EWC) de alrededor de 33 % en peso y se producen según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 del documento US9829723 se envasan individualmente y se sellan en envases alveolados de PP, cada uno de los cuales contiene 0,65 mL de una de las cinco disoluciones de envasado preparadas anteriormente. Los envases de lentes sellados se tratan en autoclave a alrededor de 121°C durante alrededor de 45 minutos. Las lentes resultantes tratadas en autoclave en los envases de lentes sellados se someten a los siguientes estudios y caracterización. Los envases de lentes sellados y tratados en autoclave se almacenan a temperatura ambiente menos de 3 semanas antes de las pruebas descritas a continuación.

7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso

Se llevan a cabo siete ciclos de extracción S1DW de las lentes de contacto de SiHy recién preparadas (el tiempo de almacenamiento a temperatura ambiente es inferior a 3 semanas) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 5. Como en el Ejemplo 5, se utiliza una lente en los 7 ciclos de extracción S1DW en este ejemplo.

Cambios en el diámetro de lente después de 7 ciclos de extracción S1DW

Los diámetros de lente se determinan según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. Se determina que las lentes de control, que son lentes de contacto de SiHy preparadas según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 y se sellan individualmente y se tratan en autoclave en PBS en envases alveolados de PP, cada uno de los cuales contiene 0,65 mL de PBS, tienen un diámetro de lente promedio ($DIA_{control}$) de $14,04 \pm 0,02$ mm. Se determina que las lentes de contacto de SiHy de prueba, que se preparan según los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 y se sellan y se tratan en autoclave en una de las cinco soluciones de envasado preparadas anteriormente en envases de lentes, tienen valores (presentados en la Tabla 7) de diámetro de lente directamente fuera de los envases (DIA_{OOP}) y diámetros de lente después de 7 ciclos de extracción S1 DW ($DIA_{7 \text{ extracción S1DW}}$).

Tabla 7

	[EO ₄₅ BO ₁₀] (ppm) en solución de envasado				
	50	100	150	250	400
DIA_{OOP} (mm)	$14,14 \pm 0,02$	$14,14 \pm 0,03$	$14,15 \pm 0,02$	$14,18 \pm 0,01$	$14,23 \pm 0,02$
$\Delta DIA_{absorción}$ (mm)*	0,10	0,10	0,11	0,14	0,19
$DIA_{7 \text{ extracción S1DW}}$ (mm)	$14,05 \pm 0,01$	$14,06 \pm 0,01$	$14,07 \pm 0,01$	$14,09 \pm 0,02$	$14,12 \pm 0,01$
$\Delta DIA_{liberación}$ (mm)*	0,09	0,08	0,08	0,09	0,11

* $\Delta DIA_{absorción} = DIA_{OOP} - DIA_{control}$; $\Delta DIA_{liberación} = DIA_{7 \text{ extracción S1DW}} - DIA_{OOP}$

Los resultados muestran que los diámetros de lente de las lentes de contacto de SiHy, que tienen un EWC de alrededor de 54 % en peso están exentas de cualquier recubrimiento antes de ser tratadas en autoclave en una solución de envasado que incluye EO₄₅BO₁₀, pueden aumentar después del tratamiento en autoclave, lo que indica que EO₄₅BO₁₀ puede penetrar en las lentes de contacto de SiHy y distribuirse en su matriz polimérica durante el tratamiento en autoclave en una solución de envasado que incluye EO₄₅BO₁₀.

Los resultados también muestran que el diámetro de lente de una lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable de la invención puede disminuir después de 7 ciclos de extracción S1DW (es decir, lo que corresponde aproximadamente a 7 días de uso continuo), lo que indica que el EO₄₅BO₁₀ no se absorbe significativamente y se distribuye en la matriz polimérica de la lente de contacto de SiHy fácilmente utilizable de la invención y se puede liberar en las lágrimas cuando se lleva la lente en el ojo.

Ejemplo 7

Preparaciones de soluciones de envasado

El Copolímero 845 ($M_w \sim 700.000 - 1.200.000$ g/mol por GPC respecto a patrones de óxido de polietileno, $M_w/M_n \sim 5,7 - 8,5$) y se obtiene a partir de ISP. Se prepara un polímero tensioactivo, copolímero $EO_{45}BO_{10}$ que tiene un copolímero en bloques de PEO-PBO de la Fórmula (S2) en la que R es metilo, m tiene un valor promedio de 45; y n tiene un valor promedio de 10, según los procedimientos descritos en el documento US8318144.

Se preparan cuatro soluciones de envasado (soluciones de envasado I a IV) mediante disolución de varios componentes en agua como se muestra en la Tabla 2 según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3.

Envasado de lentes

Las lentes de contacto de SiHy preparadas en el Ejemplo 2 se envasan individualmente y se sellan en envases alveolados de PP, cada uno de los cuales contiene 0,65 ml de solución de envasado III o IV (preparada anteriormente) o en viales, cada uno de los cuales contiene alrededor de 2 mL de solución de envasado I o II (preparada anteriormente). Los envases de lentes sellados se tratan en autoclave a alrededor de 121°C durante alrededor de 45 minutos. Los envases de lentes sellados y tratados en autoclave se almacenan a temperatura ambiente durante menos de 3 semanas antes de las pruebas descritas a continuación.

7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso

Se llevan a cabo siete ciclos de extracción S1DW de las lentes de contacto de SiHy recién preparadas (a tiempo de almacenamiento a temperatura ambiente es inferior a 3 semanas) según los procedimientos descritos en el Ejemplo 5. Como en el Ejemplo 5, se utiliza una lente en los 7 ciclos de extracción S1DW en este ejemplo.

Humectabilidades de lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables

Los ángulos estáticos de contacto con agua (WCA_{OOP}) de lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables directamente fuera de los envases y los ángulos estático de contacto con agua (WCA_{7_S1DW}) de lentes de contacto de SiHy fácilmente utilizables después de 7 ciclos de extracción S1DW se determinan según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

	Solución de envasado N°			
	I (Control)	II	III	IV
WCA_{OOP} (grados)	82 ± 3	70 ± 2	66 ± 4	51 ± 2
$WCA_{7_extracción\ S1DW}$ (grados)	87 ± 1	86 ± 1	81 ± 2	72 ± 1

REIVINDICACIONES

1. Un producto oftálmico que comprende un envase sellado y esterilizado en autoclave que incluye una solución de envasado posterior al autoclave y una lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable (101) sumergida en la misma,

en donde la solución de envasado posterior al autoclave es una solución salina tamponada que tiene un pH de alrededor de 6,0 a alrededor de 8,0 e incluye un tensioactivo polimérico que comprende al menos un segmento de poli(oxietileno) hidrófilo y al menos un segmento de poli(oxibutileno) hidrófobo y tiene un valor HLB de alrededor de 11 a alrededor de 16 y un peso molecular promedio en número de alrededor de 800 a alrededor de 20.000 Daltons;

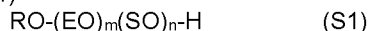
en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable (101) se obtiene mediante colocación, sellado y tratamiento en autoclave de una lente de contacto de hidrogel de silicona preformada en una solución de envasado previa al autoclave que incluye el tensioactivo polimérico en un envase, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada está exenta de cualquier recubrimiento sobre la misma, tiene un contenido en agua de equilibrio de 38 a 80 % en peso, un módulo elástico de 0,2 a 1,5 MPa y una permeabilidad al oxígeno de al menos 50 Barrers, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable (101) comprende el tensioactivo polimérico distribuido físicamente en la matriz polimérica de la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable (101), lo que se evidencia al tener una capacidad de liberación del tensioactivo polimérico en una cantidad de al menos 0,2 µg/lente/24 horas medida en un proceso de extracción acuosa formado por 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso, en donde la capacidad de liberación de tensioactivo polimérico es la cantidad de tensioactivo polimérico liberado por lente durante 24 horas en un medio de extracción que se ha utilizado en el último ciclo de los 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso, y comprende al menos 25 µg de tensioactivo polimérico,

en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable (101) tiene además un primer ángulo estático de contacto con agua, WCA_{OOP} , de 75° o menos, medido directamente fuera del envase sellado mediante el método de gota sésil, y un segundo ángulo estático de contacto con agua, WCA_{7_S1DW} , de 85° o menos, medido mediante el método de gota sésil inmediatamente después de someterse a los 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso.

2. El producto oftálmico de la reivindicación 1, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable (101) tiene una capacidad de liberación de tensioactivo polimérico en una cantidad de al menos 0,4 µg/lente/24 horas medida en el proceso de extracción acuoso formado por los 7 ciclos de extracción simulada de 1 día de uso.

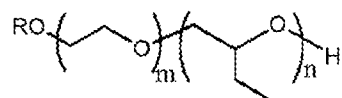
3. El producto oftálmico de la reivindicación 1 o 2, en donde el tensioactivo polimérico es un copolímero de dos bloques denominado PEO-PBO o un copolímero de tres bloques denominado PEO-PBO-PEO o PBO-PEO-PBO, en el que PEO representa un segmento de poli(oxietileno) y PBO representa un segmento de poli(oxibutileno).

4. El producto oftálmico de la reivindicación 1 a 3, en donde el tensioactivo polimérico es un copolímero de dos bloques de la Fórmula (S1)



en donde: R se selecciona a partir del grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, propilo y butilo; EO es óxido de etileno -C₂H₄O-; BO es óxido de butileno -C₄H₈O-; m es un número entero que tiene un valor promedio de 10 a 250; y n es un número entero que tiene un valor promedio de 5 a 125, siempre que el valor de m/n sea de 2:1 a 10:1.

5. El producto oftálmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tensioactivo polimérico es un copolímero de dos bloques de la Fórmula (S2)



(S2)

en donde R se selecciona a partir del grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, propilo y butilo; m es un número entero que tiene un valor promedio de 10 a 250; y n es un número entero que tiene un valor promedio de 5 a 125, siempre que el valor de m/n sea de 2:1 a 10:1.

6. El producto oftálmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable comprende al menos 40 µg/lente de tensioactivo polimérico.

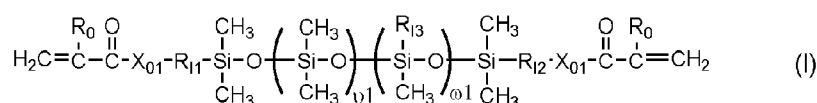
7. El producto oftálmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la solución de envasado previa al autoclave comprende además de 0,1 % a 2 % en peso de un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular promedio en número de al menos 100.000 Daltons.

8. El producto oftálmico de la reivindicación 7, en donde el polímero hidrófilo es una polivinilpirrolidona o un copolímero de N-vinilpirrolidona y al menos un monómero vinílico que contiene amino, en donde el monómero vinílico que contiene amino se selecciona a partir del grupo formado por metacrilato de alquilaminoalquilo que tiene 8-15 átomos de carbono, acrilato de alquilaminoalquilo que tiene 7-15 átomos de carbono, metacrilato de dialquilaminoalquilo que tiene 8-20 átomos de carbono, acrilato de dialquilaminoalquilo que tiene 7-20 átomos de carbono y N-vinilalquilamida que tiene 3-10 átomos de carbono.

9. El producto oftálmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada es una lente de contacto de hidrogel de silicona humectable de manera inherente.

5 10. El producto oftálmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada se compone de un material de hidrogel de silicona que comprende (1) unidades reiterativas de al menos un monómero vinílico que contiene silicona y/o unidades reiterativas de al menos un reticulante vinílico de polisiloxano, y (2) unidades reiterativas de al menos un monómero vinílico hidrófilo, en donde dicho al menos un monómero vinílico que contiene silicona se selecciona a partir del grupo formado por un monómero vinílico que tiene un grupo bis(trialcoxisililoxi)alquilo, un monómero vinílico que tiene un grupo tris(trialquilsililoxi)sililo, un monómero vinílico de polisiloxano, 3-metacriloxipropilpentametildisiloxano, carbonato de t-butildimetil-siloxietilvinilo, carbonato de trimetilsililetilvinilo y carbonato de trimetilsililmetilvinilo y combinaciones de los mismos.

15 11. El producto oftálmico de la reivindicación 10, en donde el material de hidrogel de silicona comprende unidades reiterativas de al menos un reticulante vinílico de polisiloxano, en donde dicho al menos un reticulante vinílico de polisiloxano comprende un reticulante vinílico de la Fórmula (I)



20 en la que:

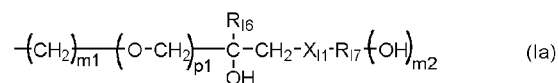
$\omega 1$ es un número entero de 30 a 500 y $\omega 1$ es un número entero de 1 a 75, siempre que $\omega 1/\omega 1$ es de 0,035 a 0,15;

X_{01} es O o NR_N en el que R_N es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;

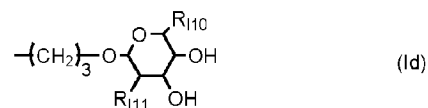
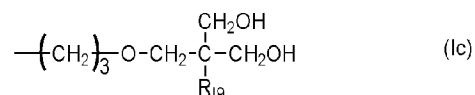
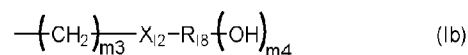
R_0 es hidrógeno o metilo;

25 R_{11} y R_{12} independientemente entre sí son un radical alquileo divalente $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido o un radical divalente de $-\text{R}_{14}\text{-O-R}_{15}-$ en el que R_{14} y R_{15} independientemente entre sí son un radical alquileo divalente $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ sustituido o no sustituido;

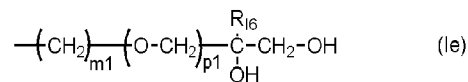
R_{13} es un radical monovalente de cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (Ie)



30



35



40 $p1$ es cero o 1; $m1$ es un número entero de 2 a 4; $m2$ es un número entero de 1 a 5; $m3$ es un número entero de 3 a 6; $m4$ es un número entero de 2 a 5;

R_{16} es hidrógeno o metilo;

R_{17} es un radical hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_6$ que tiene $(m2+1)$ valencias;

R_{18} es un radical hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_6$ que tiene $(m4+1)$ valencias;

R_{19} es etilo o hidroximetilo;

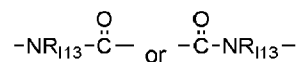
45 R_{110} es metilo o hidrometilo;

R_{111} es hidroxilo o metoxi;

X_{11} es un -S- o un enlace amino terciario de $-\text{NR}_{112}-$ en el que R_{112} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_1$, hidroxietilo, hidroxipropilo o 2,3-dihidroxipropilo; y

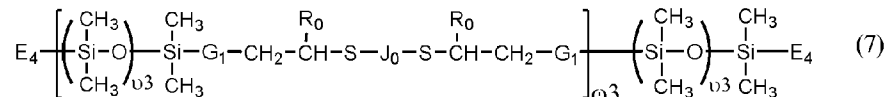
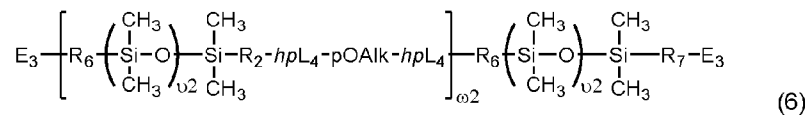
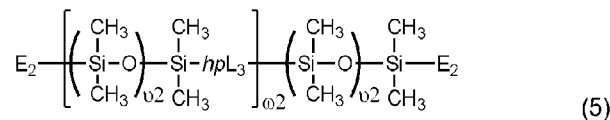
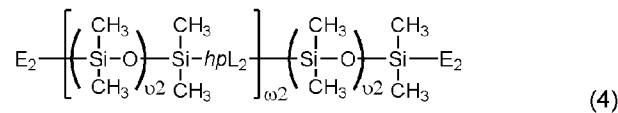
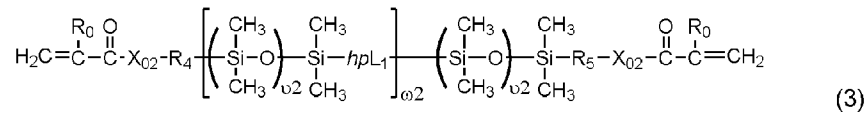
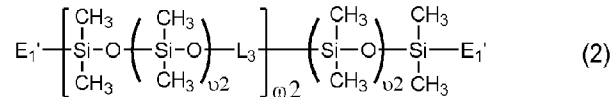
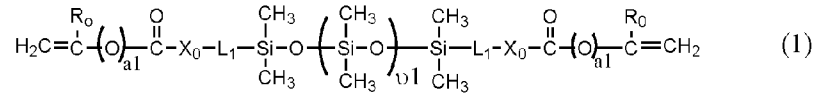
X_{12} es un enlace amida de

50



en el que R_{113} es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} .

12. El producto oftálmico de la reivindicación 10, en donde el material de hidrogel de silicona comprende unidades reiterativas de al menos un reticulante vinílico de polisiloxano, en donde dicho al menos un reticulante vinílico de polisiloxano comprende un reticulante vinílico de cualquiera de las Fórmulas (1) a (7)



en las que:

u_1 es un número entero de 30 a 500;

u_2 es un número entero de 5 a 50;

u_3 es un número entero de 5 a 100;

ω_2 y ω_3 independientemente entre sí son un número entero de 1 a 15;

a_1 y g_1 independientemente entre sí son cero o 1;

h_1 es un número entero de 1 a 20 y h_2 es un número entero de 0 a 20;

m_1 y m_3 independientemente entre sí es 0 o 1, m_2 es un número entero de 1 a 6, m_4 es un número entero de 1 a 5, m_5 es 2 o 3;

q_1 es un número entero de 1 a 20, q_2 es un número entero de 0 a 20, q_3 es un número entero de 0 a 2, q_4 es un número entero de 2 a 50, q_5 y q_6 independientemente entre sí son un número de 0 a 35, siempre que $(q_4+q_5+q_6)$ es un número entero de 2 a 50;

$x+y$ es un número entero de 10 a 30;

e_1 es un número entero de 5 a 100, p_1 y b_1 independientemente entre sí son un número entero de 0 a 50, siempre que $(e_1+p_1+b_1) \geq 10$ y

$$\frac{e_1}{(p_1+b_1)} \geq 2$$

si $(p_1+b_1) \geq 1$;

R_0 es H o metilo;

R_{1n} , R_{2n} , R_{3n} y R_{4n} independientemente entre sí son H o un alquilo C_1-C_4 que tiene 0 a 2 grupos hidroxilo;

R_{n5} es H o alquilo C_1-C_{10} ;

R_2 es un radical hidrocarburo divalente C_4-C_{14} ;

R_3 es un radical alquilenos divalente C_2-C_6 ;

R₄ y R₅ independientemente entre sí son un radical alquileo divalente C₁-C₆ o un radical alquileo divalente C₁-C₆ alquilen-oxi-C₁-C₆;

R₆ y R₇ independientemente entre sí son un radical alquileo divalente C₁-C₆ o un radical alquileo divalente C₁-C₆ alcoxi-C₁-C₆;

5 R₈ y R₉ independientemente entre sí son un radical alquileo divalente C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido;

X₀, X₁', X₀₁, X₀₂ y X₀₃ independientemente entre sí son O or NR₁;

X₁ es O, NR₁, NHCOO, OCONH, CONR₁ o NR₁CO;

X₀₄ es -COO- o -CONR_{n5}-;

X₀₅ y X₀₇ independientemente entre sí son un enlace directo, -COO- or -CONR_{n5}-;

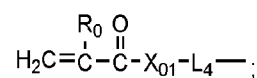
10 X₀₆ es un enlace directo, un radical alquileo divalente C₁-C₆, un radical alquilenoxi divalente C₁-C₆, -COO- o -CONR_{n5}-;

X₀₈ es un enlace directo o -COO-;

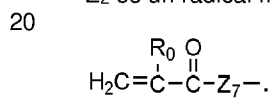
X₀₉ es O o NR_{n5};

X₁₀ es un enlace directo, un radical alquileo divalente C₁-C₆, -COO- o -CONR_{n5}-;

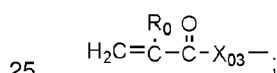
15 E₁' es un radical monovalente de



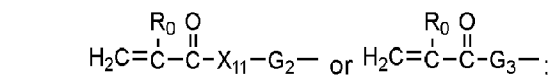
E₂ es un radical monovalente de



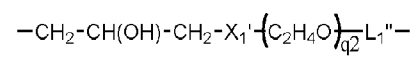
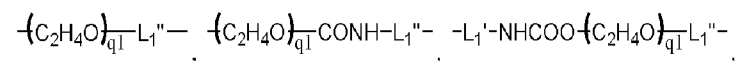
E₃ es un radical monovalente de



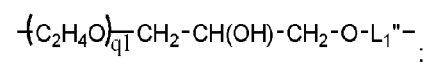
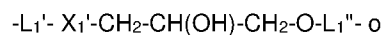
E₄ es un radical monovalente de



L₁ es un radical alquileo divalente C₂-C₈ o un radical divalente de -L₁'-X₁-L₁'-',



35

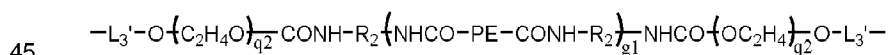


40

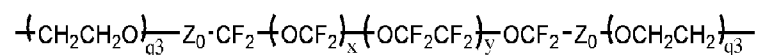
L₁' es un radical alquileo divalente C₂-C₈ que no tiene ningún o tiene un grupo hidroxilo;

L₁' es un radical alquileo divalente C₃-C₈ que no tiene ningún o tiene un grupo hidroxilo;

L₃ es un radical divalente de

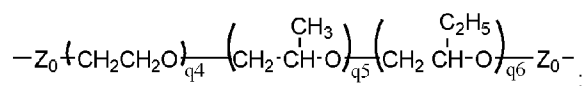


en el que PE es un radical divalente de



50

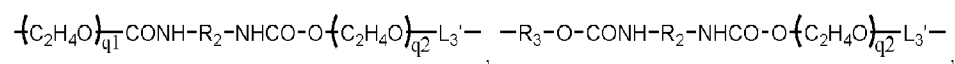
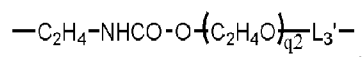
o



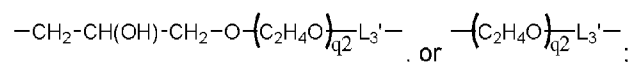
L₃' es un radical alquileo divalente C₃-C₈;

L₄ es un radical divalente de

5

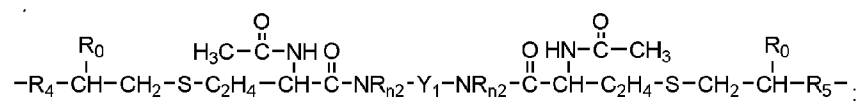


10



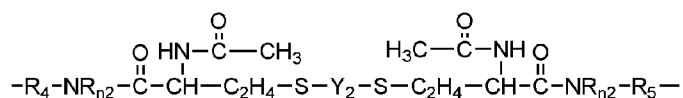
hpL₁ es un radical divalente de

15



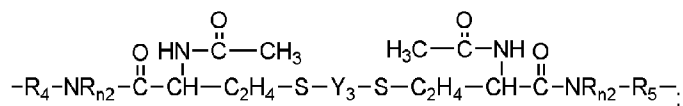
hpL₂ es un radical divalente de

20

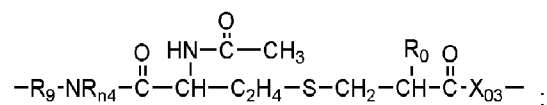
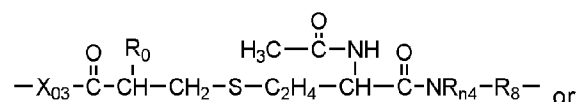


hpL₃ es un radical divalente de

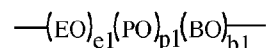
25



hpL₄ es un radical divalente de



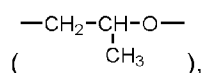
pOAlk es un radical divalente de



35

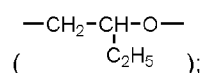
en el que EO es una unidad oxietileno

(-CH₂CH₂O-), PO es una unidad oxipropileno



40

y BO es una unidad oxibutileno



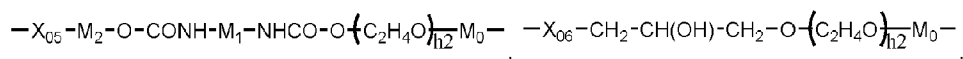
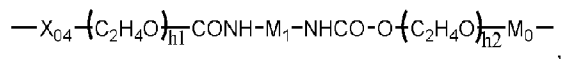
M₀ es un radical alquileo divalente C₃-C₈;

M es un radical hidrocarburo divalente C₄-C₁₄;

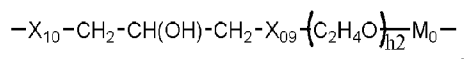
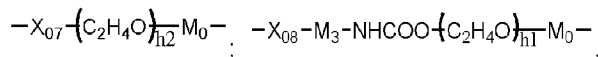
M₂ y M₃ independientemente entre sí son un radical alquileo divalente C₁-C₆;

J₀ es un radical hidrocarburo C₁-C₁₂ que tiene 0 a 2 grupos hidroxilo o carboxilo;

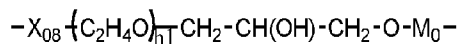
5 G₁ es un enlace directo, un radical alquileo divalente C₁-C₄, o un radical bivalente de



10



15

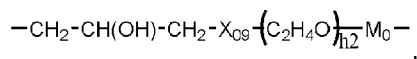
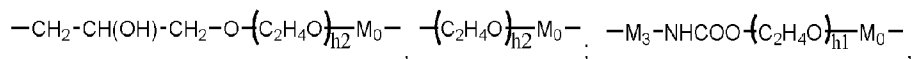
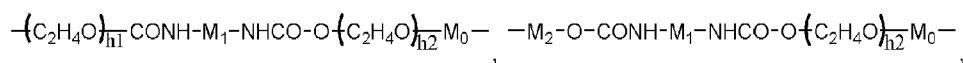


20

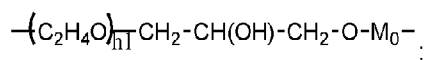
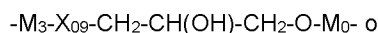
en el que M₀ está enlazado a un átomo de Si mientras que X₀₄ a X₁₀ están enlazados al grupo de -CH₂- en la Fórmula (7) y al menos uno de J₀ y G₁ en la Fórmula (7) comprende al menos una fracción seleccionada a partir del grupo formado por grupos hidroxilo, enlace uretano de -OCONH-, grupos amino de -NHR^o, enlaces amino de -NH-, enlaces amida de -CONH-, grupos carboxilo y combinaciones de los mismos;

G₂ es un radical alquileo divalente C₁-C₄ o un radical bivalente de

25

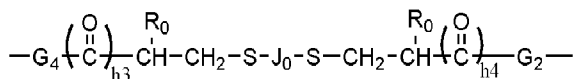


30



35

G₃ es un radical divalente de

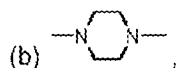


40

en el que

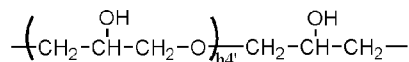
h₃ y h₄ independientemente entre sí son 1 o 0;

G₄ es un radical divalente de cualquier (a) -NR₃'- en el que R₃' es hidrógeno o alquilo C₁-C₃,



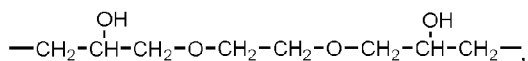
45

(c) -NR₀-G₅-NR₀- en el que G₅ es un radical alquileo divalente C₁-C₆, un radical 2-hidroxilpropileno divalente, un radical 2-(fosfonilo)propileno divalente, un radical 1,2-dihidroxietileno divalente, un radical 2,3-dihidroxibutileno divalente y (d) -O-G₆-O- en el que G₆ es un radical alquileo divalente C₁-C₆, un radical divalente de



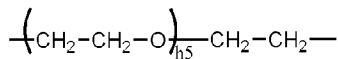
50

en el que h₄' es 1 o 2, un radical divalente de

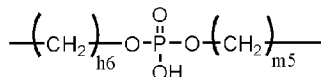


un radical divalente de

5

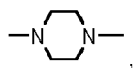


en el que h_5 es un número entero de 1 a 5, un radical divalente de



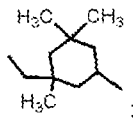
en el que h6 es 2 o 3 o un radical alquilenno divalente C₃-C₈ sustituido que tiene un grupo hidroxilo o un grupo fosfonilo; Y₁ es un radical alquilenno divalente C₁-C₆, un radical 2-hidroxilpropileno divalente, un radical 2-(fosfonilo)propileno divalente, un radical 1,2-dihidroxietileno divalente, un radical divalente de

15

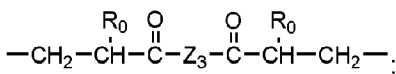


o un radical divalente de

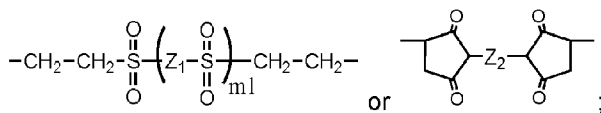
20



Y₂ es un radical divalente de



Y₃ es un radical divalente de

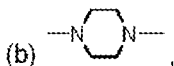


Z₀ es un enlace directo o un radical alquileo divalente C₁-C₁₂;

Z₁ es un radical alquileo divalente C₁-C₆, un radical alquileo divalente C₁-C₆ sustituido con hidroxilo o metoxi o un radical fenileno divalente sustituido o no sustituido.

Z₂ es un radical alquileno divalente C₁-C₆, un radical alquileno divalente C₁-C₆ sustituido con hidroxilo o metoxi, un radical alquileno divalente C₂-C₆ sustituido con dihidroxilo o dimetoxi, un radical divalente de -C₂H₄-(O-C₂H₄)_{m2}-, un radical divalente de -Z₄-S-S-Z₄-, un radical alquileno divalente C₁-C₆ sustituido con hidroxilo o metoxi o un radical fenileno divalente sustituido o no sustituido.

Z₃ es un radical divalente de cualquiera de (a) -NR_{n3}-,

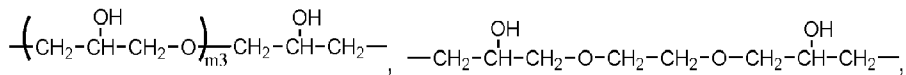


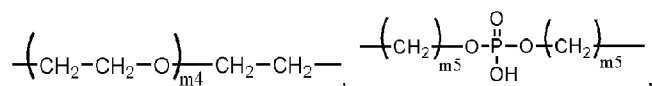
(c) $-NR_0-Z_5-NR_0-$ y (d) $-O-Z_8-O-$.

Z₄ es un radical alquileo divalente C₁-C₆.

Z5 es un radical alquileno divalente C₁-C₆, un radical 2-hidroxilpropileno divalente, un radical 2-(fosfoniloxi)propileno divalente, un radical 1,2-dihidroxietileno divalente, un radical 2,3-dihidroxibutileno divalente.

Z₆ es (a) un radical alquileo divalente C₁-C₆, (b) un radical bivalente de





o (c) un radical alquilenodivalente C₃-C₈ sustituido que tiene un grupo hidroxilo o un grupo fosfonilo, Z₇ es un radical divalente de

$$-Z_3-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\overset{\overset{\text{R}_0}{\mid}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4-\overset{\overset{\text{H}_3\text{C}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{NH}}{\mid}}{\text{CH}}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{NR}_{n2}-\text{R}_4-$$

13. El producto oftálmico de la reivindicación 10, en donde el material de hidrogel de sílica comprende unidades reiterativas de al menos un reticulante vinílico de polisiloxano, en donde dicho al menos un reticulante vinílico de polisiloxano es polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acrilamidopropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acriloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acriloxi-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acriloxietoxi-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acriloxipropiloxi-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acriloxiisopropiloxi-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acriloxibutiloxi-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acrilamidoetoxi-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acrilamidopropiloxi-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acrilamidoisopropiloxi-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acrilamidobutiloxi-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acriloxietilamino-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acriloxipropilamino-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acriloxibutilamino-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[(met)acrilamidopropilamino-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[3-(met)acrilamida-butilamino-2-hidroxipropiloxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[(met)acriloxi-2-hidroxipropiloxi-etoxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[(met)acriloxi-2-hidroxipropil-N-etilaminopropilo], α,ω -bis[(met)acriloxi-2-hidroxipropil-aminopropil]-polidimetilsiloxano, polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[(met)acriloxi-2-hidroxipropiloxi-(polietilenoxi)propilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[(met)acriloxietilamino-carboniloxi-etoxipropilo], polidimetilsiloxano terminado en α,ω -bis[(met)acriloxietilamino-carboniloxi-(polietilenoxi)propilo] o combinaciones de los mismos.

14. El producto oftálmico de cualquier de las reivindicaciones 10 a 13, en donde dicho al menos un monómero vinílico hidrófilo comprende: (1) una alquil(met)acrilamida seleccionada a partir del grupo formado por (met)acrilamida, N,N-dimetil(met)acrilamida, N-etil(met)acrilamida, N,N-dietil(met)acrilamida, N-propil(met)acrilamida, N-isopropil(met)acrilamida, N-3-metoxipropil(met)acrilamida y combinaciones de las mismas; (2) un monómero acrílico que contiene hidroxilo seleccionado a partir del grupo formado por N-2-hidroxiethyl(met)acrilamida, N,N-bis(hidroxiethyl)(met)acrilamida, N-3-hidroxiopropil(met)acrilamida, N-2-hidroxiopropil(met)acrilamida, N-2,3-dihidroxiopropil(met)acrilamida, N-tris(hidroxiethyl)metil(met)acrilamida, (met)acrilato de 2-hidroxiethyl, (met)acrilato de 3-hidroxiopropilo, (met)acrilato de 2-hidroxiopropilo, metacrilato de glicerol (GMA), (met)acrilato de di(etilenglicol), (met)acrilato de tri(etilenglicol), (met)acrilato de tetra(etilenglicol), (met)acrilato de polietilenglicol, que tiene un peso molecular promedio en número de hasta 1500, poli(etilenglicol)etil(met)acrilamida que tiene un peso molecular promedio en número de hasta 1500 y combinaciones de los mismos; (3) un monómero acrílico que contiene carboxilo seleccionado a partir del grupo formado por ácido 2-(met)acrilamidoglicólico, ácido (met)acrílico, ácido etilacrílico, ácido 3-(met)acrilamidopropiónico, ácido 5-(met)acrilamidopentanoico, ácido 4-(met)acrilamidobutanoico, ácido 3-(met)acrilamido-2-metilbutanoico, ácido 3-(met)acrilamido-3-metilbutanoico, ácido 2-(met)acrilamido-2-metil-3,3-dimetilbutanoico, ácido 3-(met)acrilamidohexanoico, ácido 4-(met)acrilamido-3,3-dimetilhexanoico y combinaciones de los mismos; (4) un monómero acrílico que contiene amino seleccionado a partir del grupo formado por N-2-aminoetil(met)acrilamida, N-2-metilaminoetil(met)acrilamida, N-2-etilaminoetil(met)acrilamida, N-2-dimetilaminoetil(met)acrilamida, N-3-aminopropil(met)acrilamida, N-3-metilaminopropil(met)acrilamida, N-3-dimetilaminopropil(met)acrilamida, (met)acrilato de 2-aminoethyl, (met)acrilato de 2-metilaminoethyl, (met)acrilato de 2-etilaminoethyl, (met)acrilato de 3-aminopropilo, (met)acrilato de 3-metilaminopropilo, (met)acrilato de 3-etilaminopropilo, (met)acrilato de 3-amino-2-hidroxiopropilo, 2-hidroxiopropil(met)acrilato de trimetilamonio hidrocloreto, (met)acrilato de dimetilaminoethyl y combinaciones de los mismos; (5) un monómero de N-vinilamida seleccionada a partir del grupo formado por N-vinilpirrolidona (*aka*, N-vinil-2-pirrolidona), N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, N-vinil-4-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-2-pirrolidona, N-vinil-6-metil-2-pirrolidona, N-vinil-3-etil-2-pirrolidona, N-vinil-4,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-5,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-3,3,5-trimetil-2-pirrolidona, N-vinilpiperidona (*aka*, N-vinil-2-piperidona), N-vinil-3-metil-2-piperidona, N-vinil-4-metil-2-piperidona, N-vinil-5-metil-2-piperidona, N-vinil-6-metil-2-piperidona, N-vinil-6-etil-2-piperidona, N-vinil-3,5-dimetil-2-piperidona, N-vinil-4,4-dimetil-2-piperidona, N-vinilcaprolactama (*aka*, N-vinil-2-caprolactama), N-vinil-3-metil-2-caprolactama, N-vinil-4-metil-2-caprolactama, N-vinil-7-metil-2-caprolactama, N-vinil-7-etil-2-caprolactama, N-vinil-3,5-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-4,6-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-3,5,7-trimetil-2-caprolactama, N-vinil-N-metilacetamida, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, N-vinilisopropilamida, N-vinil-N-etilacetamida, N-vinil-N-etilformamida y mezclas de las mismas; (6) un monómero de

5 pirrolidona que contiene metileno seleccionado a partir del grupo formado por 1-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-n-propil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-n-propil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-isopropil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-isopropil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-n-butil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-terc-butil-3-metilen-2-pirrolidona y combinaciones de las mismas; (7) un monómero acrílico que tiene un grupo alcoxi C₁-C₄ y seleccionado a partir del grupo formado por (met)acrilato de etilenglicolmetiléter, (met)acrilato de di(etilenglicol)metiléter, (met)acrilato de tri(etilenglicol)metiléter, (met)acrilato de tetra(etilenglicol)metiléter, metacrilato de alcoxi C₁-C₄ polietilenglicol) que tiene un peso molecular promedio en número de hasta 1500, metoxi-poli(etilenglicol)etil(met)acrilamida que tiene un peso molecular de hasta 1500 y combinaciones de los mismos; (8) un monómero de viniléter seleccionado a partir del grupo
 10 formado por éter monovinílico de etilenglicol, éter monovinílico de di(etilenglicol), éter monovinílico de tri(etilenglicol), éter monovinílico de tetra(etilenglicol), éter monovinílico de polietilenglicol, éter metilvinílico de etilenglicol, éter metilvinílico de di(etilenglicol), éter metilvinílico de tri(etilenglicol), éter metilvinílico de tetra(etilenglicol), éter metilvinílico de polietilenglicol y combinaciones de los mismos; (9) un monómero de éter alílico seleccionado a partir del grupo formado por éter monoalílico de etilenglicol, éter monoalílico de monodietilenglicol), éter monoalílico de tri(etilenglicol), éter monoalílico de tetraetilenglicol, éter monoalílico de polietilenglicol, éter metilalílico de etilenglicol, éter metilalílico de dietilenglicol, éter metilalílico de tri(etilenglicol), éter metilalílico de tetra(etilenglicol), éter metilalílico de polietilenglicol y combinaciones de los mismos; (10) un monómero vinílico que contiene fosforilcolina seleccionado a partir del grupo formado por (met)acrilato de etilfosforilcolina, (met)acrilato de propilfosforilcolina, 4-((met)acrilato)butil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 2-[(met)acrilato]etil-2'-(trimetilamonio)-etilfosfato, 3-[(met)acrilato]propil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 4-[(met)acrilato]butil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 5-[(met)acrilato]pentil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 6-[(met)acrilato]hexil-2'-(trimetilamonio)-etilfosfato, 2-((met)acrilato)etil-2'-(tripropilamonio)etilfosfato, 2-((met)acrilato)etil-2'-(tributilamonio)etilfosfato, 2-((met)acrilato)propil-2'-(trimetilamonio)-etilfosfato, 2-((met)acrilato)butil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 2-((met)acrilato)pentil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 2-((met)acrilato)hexil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 2-(viniloxi)etil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 2-(aliloxi)etil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 2-(viniloxycarbonil)etil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 2-(aliloxycarbonil)etil-2'-(trimetilamonio)-etilfosfato, 2-(vinilcarbonilamino)etil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 2-(aliloxycarbonilamino)etil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato, 2-(butenoiloxi)etil-2'-(trimetilamonio)etilfosfato y combinaciones de los mismos; (11) alcohol alílico; (12) carbamato de N-2-hidroxiethylvinilo; (13) N-carboxivinil-β-alanina (VINAL); (14) N-carboxivinil-α-alanina; (15) o combinaciones de los
 30 mismos.

35 15. El producto oftálmico de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el material de hidrogel de silicona comprende (a) unidades reiterativas de al menos un agente reticulante vinílico sin silicona, (b) unidades reiterativas de al menos un monómero vinílico de mezcla y/o (c) unidades reiterativas de al menos un monómero vinílico absorbente de UV y/o al menos un monómero vinílico absorbente de UV-HEVL.

40 16. El producto oftálmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el ángulo estático de contacto con agua de la lente de contacto de hidrogel de silicona fácilmente utilizable (101) directamente fuera del envase sellado y esterilizado en autoclave es al menos 10 grados inferior al ángulo estático de contacto con agua de la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada.

17. El producto oftálmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la solución de envasado previa al autoclave comprende de 0,005 % a 0,038 % en peso de tensioactivo polimérico.

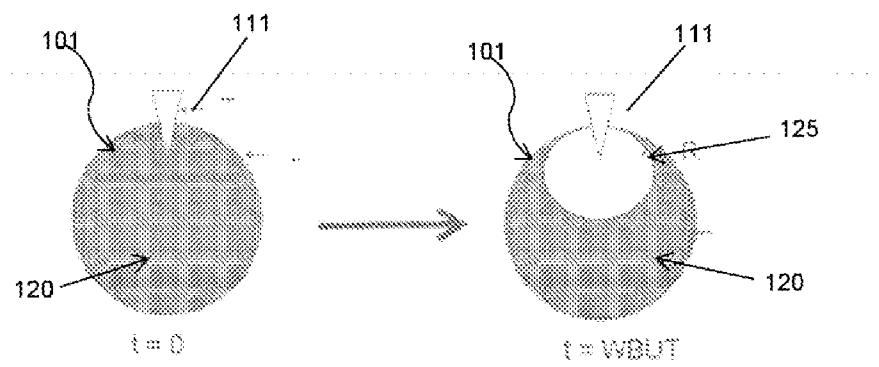


FIG.1

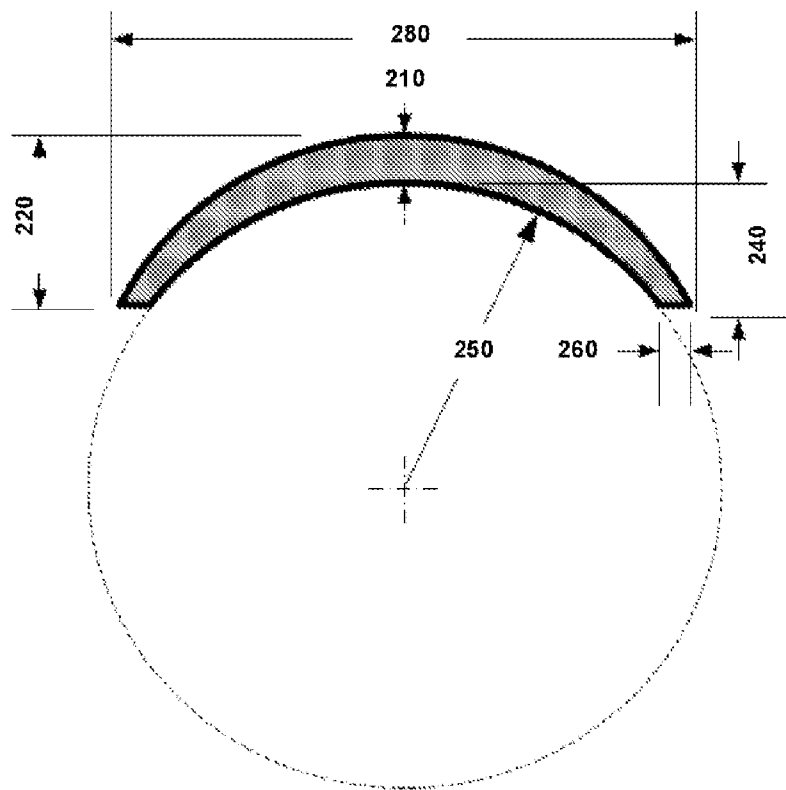


FIG. 2

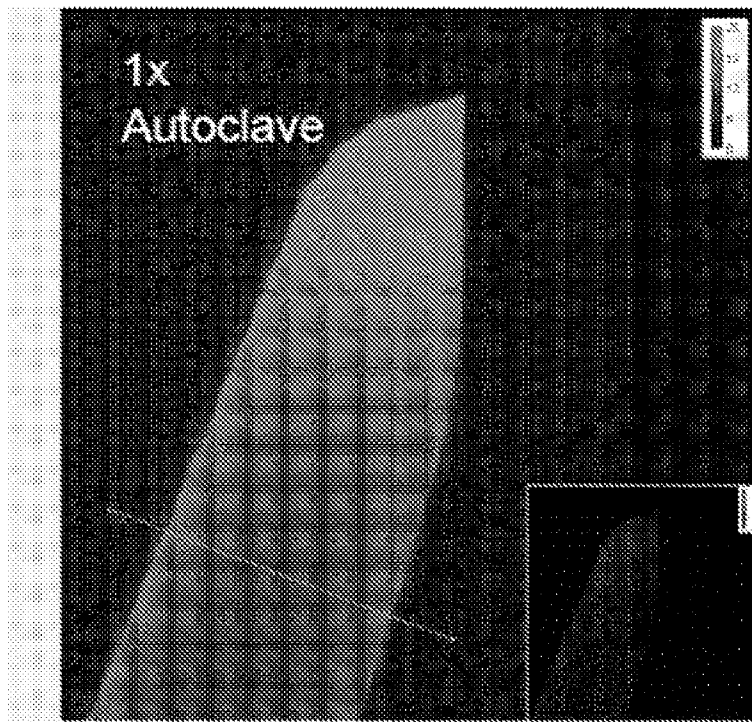


FIG. 3A

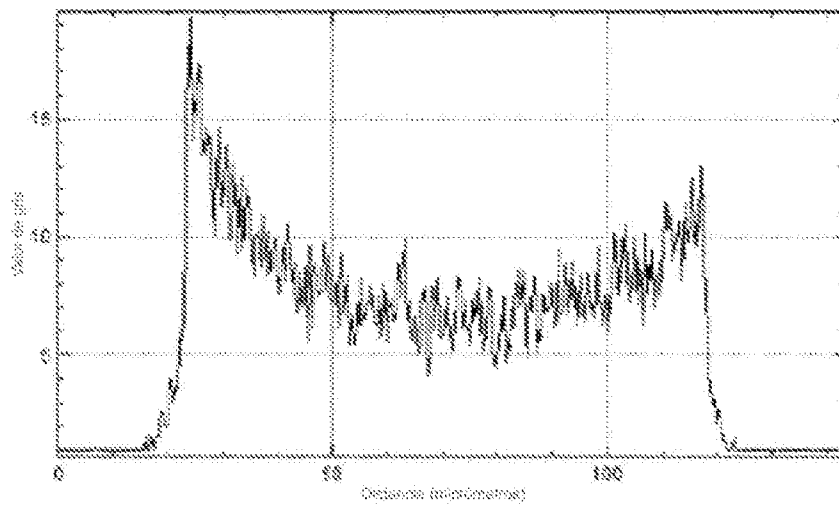


FIG. 3B

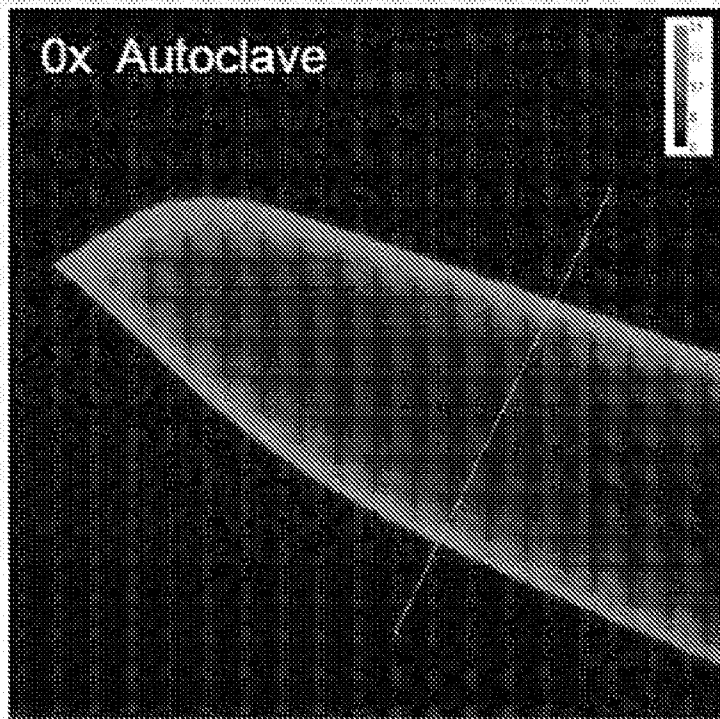


FIG. 4A

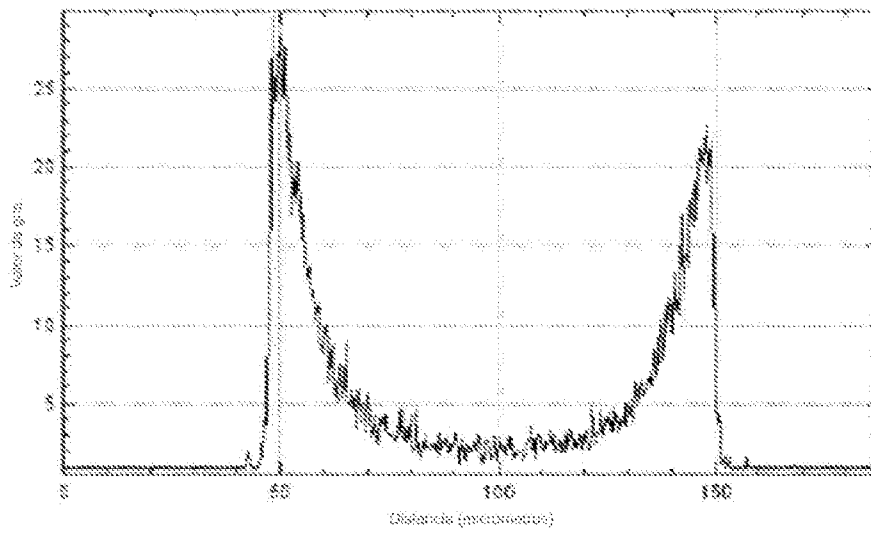


FIG. 4B