



**INPI**  
Assinado  
Digitalmente

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

## CARTA PATENTE Nº PI 0212436-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 0212436-0

**(22) Data do Depósito:** 09/09/2002

**(43) Data da Publicação do Pedido:** 20/03/2003

**(51) Classificação Internacional:** A61L 27/52; A61L 27/26; A61L 27/36; A61L 31/04; A61F 2/14; G02C 7/04

**(30) Prioridade Unionista:** US 10/236,538 de 06/09/2002; US 60/318,536 de 10/09/2001

**(54) Título:** HIDROGEL DE SILICONE E DISPOSITIVO OFTÁLMICO

**(73) Titular:** JOHNSON & JOHNSON, Sociedade Norte-Americana. Endereço: One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US), 08933-7001

**(72) Inventor:** KEVIN P. MCCABE; FRANK F. MOLOCK; GREGORY A. HILL; AZAAM ALLI; ROBERT B. STEFFEN; DOUGLAS G. VANDERLAAN; KENT A. YOUNG

**Prazo de Validade:** 10 (dez) anos contados a partir de 07/08/2018, observadas as condições legais

**Expedida em:** 07/08/2018

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"HIDROGEL DE SILICONE E DISPOSITIVO OFTÁLMICO"**.

**PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS**

5 Este pedido de patente reivindica prioridade de um pedido provisório, U.S. nº de série 60/318.536 o qual foi depositado em 10 de setembro de 2001.

**CAMPO DA INVENÇÃO**

10 Esta invenção refere-se a hidrogéis de silicone que contêm agentes umectantes internos, bem como métodos para sua produção e aplicação.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

15 Têm sido usadas lentes de contatos comercialmente para melhorar a visão desde no mínimo os anos 50. As primeiras lentes de contato foram feitas de materiais duros e portanto eram um tanto desconfortáveis para os usuários. Foram desenvolvidas lentes modernas que são feitas de materiais mais macios, tipicamente hidrogéis e particularmente hidrogéis de silicone. Os hidrogéis de silicone são redes de polímeros intumescidos com água que têm alta permeabilidade ao oxigênio e tensoativos que são mais hidrofóbicos do que hidrofílicos. Estas lentes proporcionam um bom nível de conforto a muitos usuários de lentes, mas há alguns usuários que sofrem desconforto e depósitos oculares excessivos levando à redução da acuidade visual ao usarem esta lentes. Este desconforto e estes depósitos foram atribuídos ao caráter hidrofóbico das superfícies das lentes e à interação destas superfícies com as proteínas, lipídeos e mucina e a superfície hidrofílica dos olhos.

25 Outros tentaram aliviar este problema revestindo a superfície das lentes de contato de hidrogéis de silicone com revestimentos hidrofílicos, tais como revestimentos de plasma. Não são descritas lentes não-revestidas tendo baixas incidências de depósitos superficiais.

30 Foram descritos agentes hidrofílicos internos de incorporação (ou agentes umectantes) em uma mistura de reação contendo macrômeros. No entanto, nem todos os macrômeros contendo silicone apresentam com-

patibilidade com polímeros hidrofílicos. Também foi descrita a modificação da superfície de um artigo polimérico por meio do acréscimo de tensoativos polimerizáveis a uma mistura de monômeros usada para formar o artigo. No entanto, não são prováveis aprimoramentos na umectabilidade e reduções nos depósitos superficiais duráveis *in vivo*.

Polivinilpirrolidona (PVP) ou poli-2-etil-oxazolina foram adicionadas a uma composição de hidrogel para formar uma rede interpenetrante a qual apresenta um baixo grau de fricção superficial, um baixo índice de desidratação e um alto grau de resistência a biodeposição. No entanto, as formulações de hidrogéis apresentadas são hidrogéis convencionais e não há descrição sobre como incorporar componentes hidrofóbicos, tais como monômeros de siloxano, sem perder a compatibilidade monomérica.

Apesar de ser possível incorporar polímeros de alto peso molecular como agentes umectantes internos em lentes de hidrogéis de silicone, os polímeros referidos são difíceis de solubilizar em misturas de reações as quais contenham silicones. De modo a solubilizar estes agentes umectantes, Podem ser usados macrômeros de silicone ou outros pré-prolimeros. Estes macrômeros de silicone ou pré-prolimeros podem ser preparados em uma etapa separada e em seguida misturados subsequente com os ingredientes restantes da formulação de hidrogéis de silicone. Esta etapa (ou etapas) adicional aumenta o custo e o tempo que leva para produzir estas lentes. Além disso, estas abordagens não conseguiram produzir um dispositivo oftálmico o qual seja suficientemente umectável para permitir seu uso como uma lente de contato sem um revestimento.

Portanto, seria vantajoso descobrir uma formulação de lente que não necessite do uso de macrômeros de silicone ou outros pré-prolimeros e que seja adequada para uso prolongado sem tratamento de uma superfície.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a hidrogéis de silicone umectáveis formados a partir de uma mistura de reação compreendendo, consistindo essencialmente em, ou consistindo em no mínimo um polímero hidrofílico de alto peso molecular e no mínimo um monômero contendo silicone funcional-

zando com hidroxila.

A presente invenção refere-se ainda a dispositivos biomédicos formados a partir de uma mistura de reação compreendendo, consistindo essencialmente em, ou consistindo em um polímero hidrofílico de alto peso molecular e uma quantidade eficaz de um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila.

A presente invenção refere-se ainda a um método para preparar dispositivos biomédicos formados a partir de uma mistura de reação compreendendo, consistindo essencialmente em, ou consistindo em misturar um polímero hidrofílico de alto peso molecular e uma quantidade eficaz de um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila para formar uma solução transparente, e curar a solução referida.

A presente invenção adicionalmente refere-se ainda a um método compreendendo, consistindo essencialmente em, ou consistindo nas etapas de (a) misturar um polímero hidrofílico de alto peso molecular e uma quantidade eficaz de um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila e (b) curar o produto da etapa (a) para formar um dispositivo biomédico.

A presente invenção adicionalmente refere-se ainda a um método compreendendo, consistindo essencialmente em, ou consistindo nas etapas de (a) misturar um polímero hidrofílico de alto peso molecular e uma quantidade eficaz de um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila e (b) curar o produto da etapa (a) em ou acima de um tempo de gel mínimo, para formar um dispositivo biomédico umectável.

A presente invenção adicionalmente refere-se ainda a um método para melhorar a umectabilidade de um dispositivo oftálmico formado a partir de uma mistura de reação compreendendo, consistindo essencialmente em, e consistindo em adicionar no mínimo um polímero hidrofílico de alto peso molecular e uma quantidade eficaz de no mínimo um monômero compatibilizante à referida mistura de reação.

A presente invenção adicionalmente refere-se ainda a um método para melhorar a umectabilidade de um dispositivo oftálmico formado a

partir de uma mistura de reação compreendendo, consistindo essencialmente em, e consistindo em adicionar no mínimo um polímero hidrofílico de alto peso molecular e uma quantidade eficaz de no mínimo um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila à referida mistura de reação.

5           A presente invenção adicionalmente se refere ainda a um dispositivo biomédico formado a partir de uma mistura de reação compreendendo, consistindo essencialmente em, e consistindo em no mínimo um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila e uma quantidade de um polímero hidrofílico de alto peso molecular suficiente para proporcionar o dispositivo referido, sem tratamento de uma superfície, com um ângulo de  
10           contato aprimorado de menos de cerca de 80°, menos de cerca de 70° ou menos de cerca de 60°.

          A presente invenção adicionalmente se refere ainda a um dispositivo oftálmico formado a partir de uma mistura de reação compreendendo,  
15           consistindo essencialmente em, ou consistindo em no mínimo um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila e uma quantidade de um polímero hidrofílico de alto peso molecular suficiente para proporcionar o dispositivo referido, sem tratamento de uma superfície, com um tempo para  
20           dissolver a película da lágrima depois de cerca de um dia de uso de no mínimo cerca de 7 segundos ou igual ou maior do que o tempo para dissolver a película da lágrima para uma lente de contato ACUVUE®.

          Um dispositivo compreendendo uma lente de contato de hidrogel de silicone a qual é substancialmente livre de deposição na superfície sem modificação na superfície.

## 25           DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

          Foi descoberto inesperadamente que podem ser preparados dispositivos biomédicos, e em particular dispositivos oftálmicos que têm excepcional umectabilidade *in vivo* ou clínica, sem modificação da superfície, incluindo uma quantidade eficaz de um polímero hidrofílico de alto peso molecular e uma quantidade eficaz de um monômero contendo silicone funcio-  
30           nalizado com hidroxila em uma formulação de hidrogéis de silicone. Por umectabilidade excepcional quer-se dizer uma redução no ângulo de contato

dinâmico aprimorado de no mínimo cerca de 10% e preferencialmente no mínimo cerca de 20% em algumas modalidades no mínimo cerca de 50% comparada com uma formulação semelhante sem qualquer polímero hidrofílico. Antes da presente invenção os dispositivos oftálmicos formados a partir de hidrogéis de silicone ou tinham que ser modificados na superfície para proporcionar umectabilidade clínica ou ser formados a partir de no mínimo um macrômero contendo silicone tendo funcionalidade hidroxila.

Conforme usado neste relatório, um "dispositivo biomédico" é qualquer artigo que é projetado para ser usado ou em ou sobre tecidos ou fluidos de mamíferos, e preferencialmente em ou sobre tecidos ou fluidos humanos. Exemplos destes dispositivos incluem mas não estão limitados a cateteres, implantes, stents, e dispositivos oftálmicos tais como lentes intra-oculares e lentes de contato. Os dispositivos biomédicos preferenciais são dispositivos oftálmicos, particularmente lentes de contato, mais particularmente lentes de contato preparadas a partir de hidrogéis de silicone.

Conforme usado neste relatório, os termos "lentes" e "dispositivo oftálmico" referem-se a dispositivos que residem em ou sobre o olho. Estes dispositivos podem proporcionar correção ótica, tratamento de feridas, liberação de droga, funcionalidade diagnóstica, realce ou efeito cosmético ou uma combinação destas propriedades. O termo lentes inclui mas não está limitado a lentes de contato macias, lentes de contato duras, lentes intra-oculares, lentes de camadas, inserções oculares, e inserções óticas.

Conforme usado neste relatório, o termo "monômero" é um composto contendo no mínimo um grupo polimerizável e um peso molecular médio de cerca de menos de 2000 Dáltons, conforme medido por meio da detecção do índice refrativo por cromatografia por permeação de gel. Deste modo, monômeros incluem dímeros e em alguns casos oligômeros, inclusive oligômeros preparados a partir de mais de uma unidade monomérica.

Conforme usado neste relatório, a expressão "sem tratamento de uma superfície" significa que as superfícies exteriores dos dispositivos da presente invenção não são tratadas separadamente para melhorar a umectabilidade do dispositivo. Tratamentos os quais podem ser previamente de-

terminados devido à presente invenção incluem, tratamentos com plasma, enxerto, revestimento e semelhantes. No entanto, revestimentos os quais proporcionam propriedades diferentes de aprimorada umectabilidade, tais como, mas sem limitação, revestimentos antimicrobianos, podem ser aplicados aos dispositivos da presente invenção.

São descritas neste relatório várias faixas de pesos moleculares. Para compostos que têm estruturas moleculares discretas, os pesos moleculares reportados neste relatório são calculados com base na fórmula molecular e reportados em gm/mol. Para polímeros, os pesos moleculares (número médio) são medidos através da detecção do índice refrativo por cromatografia por permeação de gel e reportados em Dáltons ou são medidos através de medições da viscosidade cinemática, conforme descrito na *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, N-Vinyl Amide Polymers, Second edition, Vol. 17, pgs. 198-257, John Wiley & Sons Inc.* e reportados em valores de K.

#### Polímero Hidrofílico de Alto Peso Molecular

Conforme usado neste relatório, "polímero hidrofílico de alto peso molecular" refere-se a substâncias que têm um peso molecular médio em peso de não menos de cerca de 100.000 Dáltons, em que as substâncias referidas na incorporação a formulações de hidrogéis de silicone, aumentam a umectabilidade dos hidrogéis de silicone curados. O peso molecular médio em peso preferencial destes polímeros hidrofílicos de alto peso molecular é maior do que cerca de 150.000; mais preferencialmente entre cerca de 150.000 a cerca de 2.000.000 Dáltons, mais preferencialmente ainda entre cerca de 300.000 a cerca de 1.800.000 Dáltons, o mais preferencialmente entre cerca de 500.000 a cerca de 1.500.000 Dáltons.

Alternativamente, o peso molecular de polímeros hidrofílicos da invenção também pode ser expresso pelo valor de K, com base nas medições da viscosidade cinemática, conforme descrito na *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, N-Vinyl Amide Polymers, Segunda edição, Vol. 17, p. 198-257, John Wiley & Sons Inc.* Quando expressos deste modo, os monômeros hidrofílicos tendo valores de K de mais de cerca de 46 e

preferencialmente entre cerca de 46 e cerca de 150. Os polímeros hidrofílicos de alto peso molecular estão presentes nas formulações destes dispositivos em uma quantidade suficiente para proporcionar lentes de contato, as quais sem modificação da superfície permanecem essencialmente livres de deposições na superfície durante o uso. Os períodos de uso típicos incluem no mínimo cerca de 8 horas, e preferencialmente usados vários dias em uma série, e mais preferencialmente por 24 horas ou mais sem remoção. Essencialmente livres de deposição na superfície significa que, quando visualizadas com uma lâmpada de fenda, no mínimo cerca de 70% e preferencialmente no mínimo cerca de 80%, e mais preferencialmente cerca de 90% das lentes usadas na população de pacientes apresentam deposições classificadas como nenhuma ou ligeira, durante o período de uso.

Quantidades adequadas de polímero hidrofílico de alto peso molecular incluem a partir de cerca de 1 até cerca de 15 por cento em peso, mais preferencialmente cerca de 3 até cerca de 15 por cento, ainda mais preferencialmente cerca de 5 até cerca de 12 por cento, todas com base no total de todos os componentes reativos.

Exemplos de polímeros hidrofílicos de alto peso molecular incluem mas não estão limitados a poliamidas, polilactonas, poliimidas, polilactamas e poliamidas, polilactonas, poliimidas, polilactamas funcionalizadas, tais como DMA funcionalizadas por copolimerização de DMA com uma quantidade molar menor de um monômero funcional hidroxila tal como HEMA, e em seguida reagindo os grupos hidroxila do copolímero resultante com materiais contendo grupos polimerizáveis de radical, tais como metacrilato de isocianatoetila ou cloreto de metacrilato. Também podem ser usados pré-polímeros hidrofílicos preparados a partir de DMA ou n-vinil pirrolidona com metacrilato de glicidila. O anel de metacrilato de glicidila pode ser aberto para dar um diol o qual pode ser usado em conjunto com outro pré-polímero hidrofílico em um sistema misto para aumentar a compatibilidade do polímero hidrofílico de alto peso molecular, monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila e qualquer outros grupos os quais confirmam compatibilidade. Os polímeros hidrofílicos de alto peso molecular preferenciais são

aqueles que contêm uma porção cíclica em sua cadeia principal, mais preferencialmente, uma amida cíclica ou imida cíclica. Polímeros hidrofílicos de alto peso molecular incluem mas não estão limitados a poli-N-vinil pirrolidona, poli-N-vinil- 2-piperidona, poli-N-vinil-2-caprolactama, poli-N-vinil-3-  
 5 metil-2- caprolactama, poli-N-vinil-3-metil-2-piperidona, poli-N-vinil-4-metil-2-piperidona, poli-N-vinil-4-metil-2-caprolactama, poli-N-vinil-3-etil-2- pirrolidona, e poli-N-vinil-4,5-dimetil-2-pirrolidona, polivinilimidazol, poli-N-N-dimetilacrilamida, álcool polivinílico, ácido poliacrílico, óxido de polietileno, poli 2 etil oxazolina, polissacarídeos de heparina, polissacarídeos, misturas e  
 10 copolímeros (inclusive em bloco ou aleatórios, ramificados, de cadeias múltiplas, em forma de pente ou em forma de estrela) dos mesmos onde poli-N-vinilpirrolidona (PVP) é particularmente preferencial. Também podem ser usados copolímeros tais como copolímeros de enxerto de PVP.

Os polímeros hidrofílicos de alto peso molecular proporcionam  
 15 aperfeiçoada umectabilidade, e em particular aperfeiçoada umectabilidade *in vivo* aos dispositivos médicos da presente invenção. Sem ser vinculado a qualquer teoria, acredita-se que os polímeros hidrofílicos de alto peso molecular são receptores de ligações de hidrogênio as quais em ambientes aquosos, ligam hidrogênio a água, deste modo se tornando eficaz emte mais  
 20 hidrofílicos. A ausência de água facilita a incorporação do polímero hidrofílico na mistura de reação. Com exceção dos polímeros hidrofílicos de alto peso molecular especificamente citados, espera-se que qualquer polímero de alto peso molecular venha a ser útil nesta invenção contanto que quando o referido polímero seja adicionado a uma formulação de hidrogênio de sili-  
 25 cone, o polímero hidrofílico (a) não se separe substancialmente em fases da mistura de reação e (b) confira umectabilidade ao polímero curado resultante. Em algumas modalidades é preferencial que o polímero hidrofílico de alto peso molecular seja solúvel no diluente em temperaturas de processamento. Podem ser preferenciais processos de fabricação os quais usam água ou  
 30 diluentes solúveis em água devido a sua simplicidade e ao custo reduzido. Nestas modalidades são preferenciais polímeros hidrofílicos de alto peso molecular os quais são solúveis em água em temperaturas de processa-

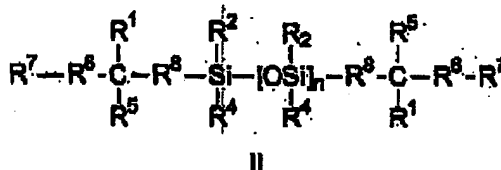
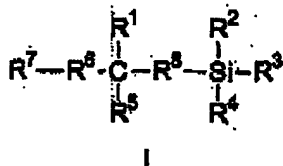
mento.

Monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila

Conforme usado neste relatório um "monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila" é um composto contendo no mínimo um grupo polimerizável que tem um peso molecular médio de cerca de menos de 5000 Dáltons medido através de cromatografia por permeação de gel, detecção de índice refrativo, e preferencialmente menos de cerca de 3000 Dáltons, o qual é capaz de compatibilizar os macrômeros contendo silicone incluídos na formulação de hidrogel com o polímero hidrofílico. A funcionalidade hidroxila é muito eficiente no aprimoramento da compatibilidade hidrofílica. Deste modo, em uma modalidade preferencial, os monômero contendo silicone funcionalizados hidroxila da presente invenção compreendem no mínimo um grupo hidroxila e no mínimo um grupo "-Si-O-Si-". É preferencial que silicone e seu oxigênio agregado sejam responsáveis por mais de cerca de 10 por cento em peso do referido monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila, mais preferencialmente mais de cerca de 20 por cento em peso.

A proporção de Si para OH no monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila também é importante para proporcionar um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila o qual proporcionará o grau desejado de compatibilização. Se a proporção de porção hidrofóbica para OH for muito elevada, o monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila pode ser fraco na compatibilização do polímero hidrofílico, resultando em misturas de reação incompatíveis. Por conseguinte, em algumas modalidades, a proporção de Si para OH é menor do que cerca de 15:1, e preferencialmente entre cerca de 1: 1 a cerca de 10: 1. Em algumas modalidades, álcoois primários têm proporcionado aperfeiçoada compatibilidade comparados com álcoois secundários. As pessoas versadas na técnica reconhecerão que a quantidade e a seleção do monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila dependerão de quanto polímero hidrofílico é necessário para atingir a umectabilidade desejada e o grau no qual o monômero contendo silicone é incompatível com o polímero hidrofílico.

Exemplos de monômero contendo silicone funcionalizados hidroxila incluem monômeros das Fórmulas I e II



em que:

5            n é um número inteiro entre 3 e 35, e preferencialmente entre 4 e 25;

          R<sup>1</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila,

          R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e R<sup>4</sup>, são de modo independente, C<sub>1-6</sub> alquila, tri-C<sub>1-6</sub> alquilsilóxi, fenila, naftila, C<sub>1-6</sub> alquila substituída, fenila substituída, ou naftila substituído

10

          onde os substituintes alquil são selecionados entre um ou mais membros do grupo consistindo em C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonila, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, amida, halogênio, hidroxila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonil e formila, e

          onde os substituintes aromáticos são selecionados entre um ou mais membros do grupo consistindo em C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonila, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, amida, halogênio, hidroxila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila e formila;

15

          R<sup>5</sup> é uma hidroxila, um grupo alquila contendo um ou mais grupos hidroxila; ou (CH<sub>2</sub>(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>y</sub>O)<sub>x</sub>-R<sup>11</sup> em que y é 1 a 5, preferencialmente 1 a 3, x é um número inteiro de 1 a 100, preferencialmente 2 a 90 e mais preferencialmente 10 a 25; R<sup>9</sup> – R<sup>11</sup> são selecionados de modo independente entre H, alquila tendo até 10 átomos de carbono e alquilas tendo até 10 átomos de carbono substituídos com no mínimo um grupo funcional polar,

20

          R<sup>6</sup> é um grupo divalente compreendendo até 20 átomos de carbono;

25            R<sup>7</sup> é um grupo monovalente que pode sofrer polimerização ca-

tiônica ou de radical livre, compreendendo até 20 átomos de carbono;

$R^8$  é um grupo divalente ou trivalente compreendendo até 20 átomos de carbono.

As misturas de reação da presente invenção podem incluir mais  
5 de um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila.

Para monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila monofuncional, o  $R^1$  preferencial é hidrogênio, e os  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$  preferenciais são  $C_{1-6}$  alquila e tri- $C_{1-6}$  alquilsilóxi, mais preferencialmente metil e trimetilsilóxi. Para  $R^1 - R^4$  multifuncional (difuncional ou superior) de modo indepen-  
10 dente compreendem grupos polimerizáveis etilenicamente insaturados e mais preferencialmente compreendem um acrilato, uma estirila, um aculato de  $C_{1-6}$  alquila, acrilamida,  $C_{1-6}$  alquilacrilamida, N-vinil lactama, N-vinilamida,  $C_{2-12}$  alquenila,  $C_{2-12}$  alquenilfenila,  $C_{2-12}$  alquenilnaftila, ou  $C_{2-6}$  alquenilfenila  $C_{1-6}$  alquila.

15 O  $R^5$  preferencial é hidroxila,  $-CH_2OH$  ou  $CH_2CHOHCH_2OH$ , com hidroxila sendo o mais preferencial.

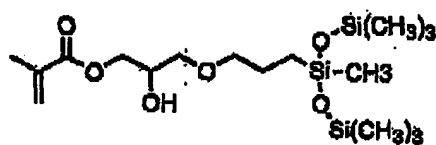
O  $R^6$  preferencial é um grupo divalente  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alquilaóxi,  $C_{1-6}$  alquilaóxi  $C_{1-6}$  alquila, fenilaeno, naftaleno,  $C_{1-12}$  cicloalquila,  $C_{1-6}$  alcóxicarbonila, amida, carbóxi,  $C_{1-6}$  alquilacarbonila, carbonila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  
20  $C_{1-6}$  alquila substituída,  $C_{1-6}$  alquilaóxi substituído,  $C_{1-6}$  alquilaóxi  $C_{1-6}$  alquila substituída, fenilaeno substituído, naftaleno substituído,  $C_{1-12}$  cicloalquila substituída, onde os substituintes são selecionados entre um ou mais membros do grupo consistindo em  $C_{1-6}$  alcóxicarbonila,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alcóxi, amida, halogênio, hidroxila, carboxila,  $C_{1-6}$  alquilacarbonila e formila. O  $R^6$   
25 particularmente preferencial é uma metila divalente (metilaeno).

O  $R^7$  preferencial compreende um grupo reativo de radical livre, tal como um grupo de acrilato, uma estirila, vinila, éter vinílico, itaconato, um acrilato de  $C_{1-6}$  alquila, acrilamida,  $C_{1-6}$  alquilacrilamida, N-vinil lactama, N-vinilamida,  $C_{2-12}$  alquenila,  $C_{2-12}$  alquenilfenila,  $C_{2-12}$  alquenilnaftila, ou  $C_2 - 6$   
30 alquenilfenila  $C_{1-6}$  alquila ou um grupo reativo catiônico tal como éter vinílico ou grupos epóxido. O  $R^7$  particularmente preferencial é metacrilato.

O  $R^8$  preferencial é um grupo divalente  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alquilaóxi-

xi, C<sub>1-6</sub> alquilaóxi C<sub>1-6</sub> alquila, fenilaeno, naftaleno, C<sub>1-12</sub> cicloalquila, C<sub>1-6</sub> alco-  
 xicarbonila, amida, carbóxi, C<sub>1-6</sub> alquilacarbonila, carbonila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub>  
 alquila substituída, C<sub>1-6</sub> alquilaóxi substituído, C<sub>1-6</sub> alquilaóxi C<sub>1-6</sub> alquila subs-  
 tituída, fenilaeno substituído, naftaleno substituído, C<sub>1-12</sub> cicloalquila substi-  
 5 tuída, onde os substituintes são selecionados entre um ou mais membros do  
 grupo consistindo em C<sub>1-6</sub> alcoxicarbonila, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, amida,  
 halogênio, hidroxila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilacarbonila e formila. O R<sup>8</sup> particu-  
 larmente preferencial é C<sub>1-6</sub> alquilaóxi C<sub>1-6</sub> alquila.

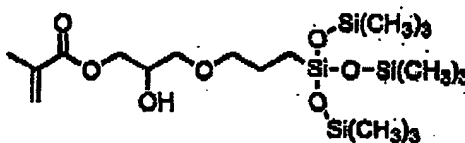
Exemplos de monômero contendo silicone funcionalizados hi-  
 10 droxila de Fórmula I que são particularmente preferenciais são ácido 2-  
 propenóico, éster 2-metil-2-hidróxi-3-[3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[trimetilsilil]óxi]  
 dissiloxanil]propóxi]propílico (o qual também pode ser denominado (3-  
 metacrilóxi-2-hidroxipropilóxi)propilbis(trimetilsilóxi)metilsilano)

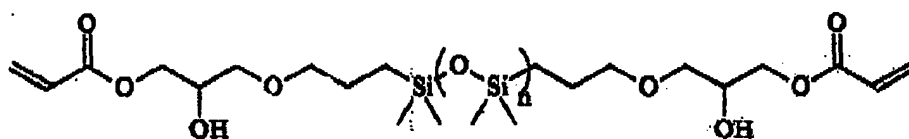


O composto acima, (3-metacrilóxi-2-hidroxipropilóxi)propilbis (tri-  
 15 metilsilóxi)metilsilano é formado de um epóxido, o qual produz uma mistura a  
 80: 20 do composto apresentado acima e (2-metacrilóxi-3-hidroxipropi-  
 lóxi)propilbis(trimetilsilóxi)metilsilano.

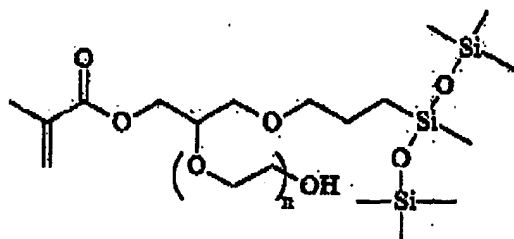
Em algumas modalidades da presente invenção é preferencial  
 ter alguma quantidade da hidroxila primária presente, preferencialmente  
 20 mais de cerca de 10% em peso e mais preferencialmente no mínimo cerca  
 de 20% em peso.

Outros monômero contendo silicone funcionalizados hidroxila  
 adequados incluem (3-metacrilóxi-2-hidroxipropilóxi)propiltris(trimetilsilóxi)  
 silano





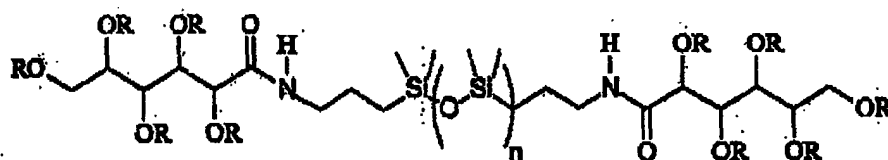
3-metacrilóxi-2-(2-hidroxietóxi)propilóxi)propilbis(trimetilsilóxi)  
metilsilano



N,N,N',N'-tetraquis(3-metacrilóxi-2-hidroxipropil)-α,ω-bis-3-  
aminopropil-polidimetilsiloxano

- 5 Os produtos da reação de metacrilato de glicidila com polidimetilsiloxanos amino-funcionais também podem ser usados como um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila. Outros monômero contendo silicone funcionalizados hidroxila adequados incluem os descritos nas colunas 6,7 e 8 da Patente U.S. nº 5.994.488, e os monômeros descritos nas
- 10 Patentes U.S. Nº 4.259.467; 4.260.725; 4.261.875; 4.649.184; 4.129.513, 4.139.692, US 2002/0016383, 4.139.513 e 4.139.692. Estas e outras patentes ou pedidos citados neste relatório são incorporados por meio de referência.

- Ainda estruturas adicionais as quais podem ser monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila adequados incluem as semelhantes aos compostos descritos em Pro. ACS Div. Polym. Mat. Sci. Eng.,
- 15 April 13-17, 1997, p. 42, e que tem a seguinte estrutura:



onde  $n = 1-50$  e R de modo independente compreendem H ou um grupo insaturado polimerizável, com no mínimo um R compreendendo

um grupo polimerizável, e no mínimo um R, e preferencialmente 3 a 8 R, compreendendo H.

Monômeros contendo silicone funcionalizados hidroxila adequados adicionais são descritos na Patente U.S. nº4.235.985.

5 Estes componentes podem ser removidos do monômero funcionalizado com hidroxila por meio de métodos conhecidos tais como cromatografia de fase líquida, destilação, recristalização ou extração, ou sua formação pode ser evitada por meio de cuidadosa seleção das condições de reação e das proporções de reagentes.

10 Monômeros contendo silicone funcionalizados hidroxila monofuncionais adequados estão disponíveis comercialmente na Gelest, Inc. Morrisville, PA. Monômeros contendo silicone funcionalizados hidroxila multifuncionais adequados estão disponíveis comercialmente na Gelest, Inc, Morrisville, PA ou podem ser preparados usando os procedimentos descritos nas  
15 Patentes U.S. nº5.994.488 e No. 5.962.548. Monômeros contendo silicone funcionalizados hidroxila tipo PEG adequados podem ser preparados usando os procedimentos descritos no PCT/JP02/02231.

Apesar de monômeros contendo silicone funcionalizados hidroxila terem sido considerados particularmente adequados para proporcionar  
20 polímeros compatíveis para dispositivos biomédicos, e particularmente dispositivos oftálmicos, pode ser usado qualquer monômero contendo silicone funcionalizado o qual, quando polimerizado e/ou modelado em um artigo final seja compatível com os componentes hidrofílicos selecionados. Monômeros contendo silicone funcionalizados adequados podem ser seleciona-  
25 dos usando o seguinte teste de compatibilidade do monômero. Neste teste um grama de cada um de polidimetilsiloxano terminado com mono-3-metacriloxipropila, terminado com monobutila (mPDMS de peso molecular de 800-1000) e um monômero a ser testado são misturados juntos em um grama de 3,7-dimetil-3-octanol a cerca de 20°C. Uma mistura de 12 partes  
30 em peso de PVP K-90 e 60 partes em peso de DMA é adicionada gota a gota à solução de componentes hidrofóbicos, com agitação, até a solução permanecer turva depois de três minutos de agitação. A massa da mistura

de PVP e DMA adicionada é determinada em gramas e registrada como o índice de compatibilidade do monômero. Qualquer monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila que tenha um índice de compatibilidade de mais de 0,2 grama, mais preferencialmente mais de cerca de 0,7 grama e  
5 ainda mais preferencialmente mais de cerca de 1,5 grama será adequado para aplicação nesta invenção.

Uma "quantidade eficaz" ou uma "quantidade eficaz compatibilizante" dos monômeros contendo silicone funcionalizado com hidroxila da invenção é a quantidade necessária para compatibilizar ou dissolver o polí-  
10 mero hidrofílico de alto peso molecular e os outros componentes da formulação polimérica. Portanto, a quantidade de monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila dependerá em parte da quantidade de polímero hidrofílico que é usada, com mais monômero contendo silicone funcionaliza-  
do com hidroxila sendo necessário para compatibilizar maiores concentra-  
15 ções de polímero hidrofílico, quantidades eficazes de monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila na formulação polimérica incluem cerca de 5% (por cento em peso, com base na percentagem em peso dos componentes reativos) a cerca de 90%, preferencialmente cerca de 10% a cerca de 80%, ainda mais preferencialmente, cerca de 20% a cerca de 50%.

20 Além dos polímeros hidrofílicos de alto peso molecular e dos monômeros contendo silicone funcionalizado com hidroxila da invenção, outros monômeros hidrofílicos e hidrofóbicos, reticuladores, aditivos, diluentes, iniciadores de polimerização podem ser usados para preparar os dispositivos biomédicos da invenção. Além do polímero hidrofílico de alto peso molecular  
25 e do monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila, as formulações de hidrogel podem incluir monômeros contendo silicone adicionais, monômeros hidrofílicos, e reticuladores para dar os dispositivos biomédicos da invenção.

#### Monômeros Contendo Silicone Adicionais

30 Com respeito aos monômeros contendo silicone adicionais, são úteis análogos de amida de TRIS descritos na Patente U.S. nº 4.711.943, carbamato de vinila ou análogos de carbonato descritos na Patente U.S. nº

5.070.215, e monômeros contendo siloxano contidos na Patente U.S. nº6.020.445 e estas patentes mencionadas anteriormente bem como quaisquer outras patentes mencionadas neste relatório descritivo são incorporadas a este pedido por meio de referência. Mais especificamente, 3-  
5 metacriloxipropiltris(trimetilsilóxi)silano (TRIS), polidimetilsiloxanos terminados com monometacriloxipropil, polidimetilsiloxanos, 3-metacriloxipropilbis(trimetilsilóxi)metilsilano, metacriloxipropilpentametil dissiloxano e combinações dos mesmos são particularmente úteis como monômeros contendo silicone adicionais da invenção. Monômeros contendo silicone adicionais  
10 podem estar presentes em quantidades de cerca de 0 a cerca de 75% em peso, mais preferencialmente de cerca de 5 e cerca de 60 e ainda mais preferencialmente de cerca de 10 e 40% em peso.

#### Monômeros Hidrofílicos

Adicionalmente, os componentes da reação da presente invenção também podem incluir quaisquer monômeros hidrofílicos usados para  
15 preparar hidrogéis convencionais. Por exemplo, podem ser usados monômeros contendo grupos acrílicos ( $\text{CH}_2=\text{CRCOX}$ , em que R é hidrogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila e X é O ou N) ou grupos vinila ( $-\text{C}=\text{CH}_2$ ). Exemplos de monômeros hidrofílicos adicionais são N,N-dimetilacrilamida, metacrilato de 2-hidroxietila,  
20 glicerol monometacrilato, 2-hidroxietil metacrilamida, monometacrilato de polietileno glicol, ácido metacrílico, ácido acrílico, N-vinil pirrolidona, N-vinil-N-metil acetamida, N-vinil-N-etil acetamida, N-vinil-N-etil formamida, N-vinil formamida e combinações dos mesmos.

Com exceção dos monômeros hidrofílicos adicionais mencionados acima, podem ser usados polioxietileno polióis tendo um ou mais dos  
25 grupos hidroxila terminais substituídos por um grupo funcional contendo uma ligação dupla polimerizável. Exemplos incluem polietileno glicol, conforme descrito na Patente U.S. nº5.484.863, alquil glicosídeo etoxilado, conforme descrito na Patentes U.S. nº5.690.953, na Patente U.S. nº5.304.584, e bis-  
30 fenol A etoxilado, conforme descrito na Patente U.S. nº5.565.539, reagido com um ou mais equivalentes molares de um grupo de capeamento final tal como metacrilato de isocianatoetila, anidrido metacrílico, cloreto de metacri-

loíla, cloreto de vinilbenzoíla, e semelhantes, produzem um poliol de polietileno tendo um ou mais grupos olefínicos polimerizáveis terminais ligados ao poliol de polietileno através de porções de ligação tais como grupos carbamato, uréia ou éster.

5 Exemplos ainda adicionais incluem os monômeros de carbonato de vinila ou carbamato de vinila hidrofílicos descritos na Patente U.S. nº 5.070.215, os monômeros de oxazolona hidrofílicos descritos na Patente U.S. nº4.910.277, cujas descrições são incorporadas a este pedido por meio de referência e polidextrano.

10 Os monômeros hidrofílicos adicionais preferenciais são N,N-dimetilacrilamida (DMA), metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA), glicerol metacrilato, 2-hidroxietil metacrilamida, N-vinilpirrolidona (NVP), monometacrilato de polietileno glicol, ácido metacrílico, ácido acrílico e combinações dos mesmos, com monômeros hidrofílicos compreendendo DMA sendo particu-  
15 larmente preferencial. Monômeros hidrofílicos adicionais podem estar presentes em quantidades de cerca de 0 a cerca de 70% em peso, mais preferencialmente de cerca de 5 e cerca de 60 e ainda mais preferencialmente de cerca de 10 e 50% em peso.

#### Reticuladores

20 Reticuladores adequados são compostos com dois ou mais grupos funcionais polimerizáveis. O reticulador pode ser hidrofílico ou hidrofóbico e em algumas modalidades da presente invenção foi visto que misturas de reticuladores hidrofílicos e hidrofóbicos proporcionam hidrogéis de silicone com aperfeiçoada claridade ótica (reduzida turbidez comparada com uma  
25 lente CSI Thin Lens). Exemplos de reticuladores hidrofílicos adequados incluem compostos tendo dois ou mais grupos funcionais polimerizáveis, bem como grupos funcionais hidrofílicos tais como grupos poliéter, amida ou hidroxila. Exemplos específicos incluem TEGDMA (dimetacrilato de tetraetileno glicol), TrEGDMA (dimetacrilato de trietileno glicol), dimetacrilato de etileno glicol (EGDMA), etilenodiamina dimetilacrilamida, dimetacrilato de glicerol  
30 e combinações dos mesmos. Exemplos de reticuladores hidrofóbicos adequados incluem monômeros contendo silicone funcionalizados hidroxila mul-

tifuncionais, copolímeros em bloco de poliéter - polidimetilsiloxano multifuncionais, combinações dos mesmos e semelhantes. Reticuladores hidrofóbicos específicos incluem polidimetilsiloxano terminado com acriloxipropila ( $n = 10$  ou  $20$ ) (acPDMS), macrômero de siloxano funcionalizado hidroxilacrilato, PDMS terminado com metacriloxipropila, dimetacrilato de butanodiol, divinil benzeno, 1,3-bis(3-metacriloxipropil)tetraquis(trimetilsilóxi) dissiloxano e misturas dos mesmos. Reticuladores preferenciais incluem TEGDMA, EGDMA, acPDMS e combinações dos mesmos. A quantidade de reticulador hidrofílico usado é geralmente cerca de 0 a cerca de 2% em peso e preferencialmente a partir de cerca de 0,5 a cerca de 2% em peso e a quantidade de reticulador hidrofóbico é cerca de 0 a cerca de 5% em peso, a qual pode ser alternativamente referida % em mol de cerca de 0,01 a cerca de 0,2 mmol/gm de componentes reativos, preferencialmente cerca de 0,02 a cerca de 0,1 e mais preferencialmente 0,03 a cerca de 0,6 mmol/gm.

Foi visto que aumentando o nível de reticulador no polímero final reduz a quantidade de turbidez. No entanto, à medida que a concentração de reticulador aumenta acima de cerca de 0,15 mmol/gm de componentes reativos o módulo aumenta acima de níveis geralmente desejados (mais de cerca de 618,75 kpa (90 psi). Deste modo, na presente invenção a composição e a quantidade de reticulador são selecionadas para proporcionar uma concentração de reticulador na mistura de reação dentre cerca de 0,01 e cerca de 0,1 mmol/gm de reticulador.

Também podem ser incluídos componentes ou aditivos adicionais, os quais são conhecidos de modo geral na técnica. Aditivos incluem mas não estão limitados a monômeros e compostos absorvedores de ultravioleta, tintas reativas, compostos antimicrobianos, pigmentos, fotocrômicos, agentes de liberação, combinações dos mesmos e semelhantes.

Componentes adicionais incluem outros componentes permeáveis ao oxigênio tais como monômeros contendo ligação tripla carbono-carbono e monômeros contendo flúor os quais são de conhecimento na técnica e incluem (met)acrilatos contendo flúor, e mais especificamente incluem, por exemplo, ésteres  $C_2$ - $C_{12}$  alquílicos de ácido (met)acrílico contendo

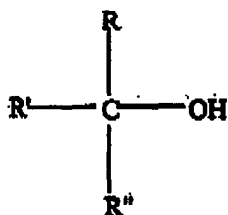
flúor tais como (met)acrilato de 2,2,2-trifluoraetil, (met)acrilato de 2,2,2,2',2',2'-hexafluoroisopropila, 2,2,3, (met)acrilato de 3,4,4,4-heptafluorobutil, (met)acrilato de 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluorooctila, (met)acrilato de 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,9,8,9,9-hexadecafluorononil e semelhantes

#### Diluentes

Os componentes da reação (monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila, polímero hidrofílico, reticulador(es) e outros componentes) são geralmente misturados e reagidos na ausência de água e opcionalmente, na presença de no mínimo um diluente para formar uma mistura de reação. O tipo e a quantidade de diluente usado também afeta as propriedades do polímero e do artigo resultantes. A turbidez e a umectabilidade do artigo final podem ser aperfeiçoadas escolhendo diluentes relativamente hidrofóbicos e/ou reduzindo a concentração do diluente usado. Conforme discutido acima, aumentando a hidrofobicidade do diluente também pode ajudar que componentes fracamente compatíveis (conforme medido pelo teste de compatibilidade) sejam processados para formarem um polímero e um artigo compatíveis. No entanto, à medida que o diluente se torna mais hidrofóbico, as etapas do processamento necessárias para substituir o diluente com água exigirão o uso de solventes diferentes de água. Isto pode aumentar indesejavelmente a complexidade e o custo do processo de fabricação. Portanto, é importante selecionar um diluente o qual proporcione a compatibilidade desejada aos componentes com o nível necessário de conveniência para o processamento. Diluentes úteis na preparação dos dispositivos desta invenção incluem éteres, ésteres, alcanos, haletos de alquila, silanos, amidas, álcoois e combinações dos mesmos. Amidas e álcoois são diluentes preferenciais, e álcoois secundários e terciários são os diluentes alcoólicos mais preferenciais. Exemplos de éteres úteis como diluentes para esta invenção incluem tetraidrofurano, éter metílico de tripropileno glicol, éter metílico de dipropileno glicol, éter n-butílico de etileno glicol, éter n-butílico de dietileno glicol, éter metílico de dietileno glicol, éter fenílico de etileno glicol, éter metílico de propileno glicol, acetato de éter metílico de propileno

glicol, acetato de éter metílico de dipropileno glicol, éter n-propílico de propileno glicol, éter n-propílico de dipropileno glicol, éter n-butílico de tripropileno glicol, éter n-butílico de propileno glicol, éter n-butílico de dipropileno glicol, éter n-butílico de tripropileno glicol, éter fenílico de propileno glicol, éter di-  
 5 metílico de dipropileno glicol, polietileno glicóis, polipropileno glicóis e misturas dos mesmos. Exemplos de ésteres úteis para esta invenção incluem acetato de etila, acetato de butila, acetato de amila, lactato de metila, lactato de etila, lactato de i-propila. Exemplos de haletos de alquila úteis como dilu-  
 10 úteis como diluentes para esta invenção incluem octametilciclotetrassiloxa-  
 no.

Exemplos de álcoois úteis como diluentes para esta invenção incluem os que têm a fórmula



em que R, R' e R'' são selecionados de modo independente entre H, uma alquila monovalente linear, ramificada ou cíclica tendo 1 a 10 car-  
 15 bonos o qual pode ser opcionalmente substituída com um ou mais grupos inclusive halogênios, éteres, ésteres, arilas, aminas, amidas, alquenos, alquinos, ácidos carboxílicos, álcoois, aldeídos, cetonas ou semelhantes, ou quaisquer dois ou todos os três de R, R' e R'' podem ligar juntos para forma-  
 20 rem uma ou mais estruturas cíclicas, tais como alquila tendo 1 a 10 carbonos os quais também podem ser substituídos conforme descrito, com a condição de que não mais de um entre R, R' ou R'' seja H.

É preferencial que R, R' e R'' sejam selecionados de modo independente entre H ou grupos alquila não-substituído linear, ramificado ou cí-  
 25 clico tendo 1 a 7 carbonos. É mais preferencial que R, R', e R'' sejam selecionados de modo independente entre grupos alquila não-substituído linear, ramificado ou cíclico tendo 1 a 7 carbonos. Em algumas modalidades, o diluente preferencial tem 4 ou mais, mais preferencialmente 5 ou mais carbo-

nos totais, porque os diluentes de maior peso molecular têm menor volatilidade, e menor inflamabilidade. Quando um dos R, R' e R" é H, a estrutura forma um álcool secundário. Quando nenhum dos R, R' e R" é H, a estrutura forma um álcool terciário. Álcoois terciários são mais preferenciais do que  
 5 álcoois secundários. Os diluentes são preferencialmente inertes e facilmente deslocáveis por água quando o número total de carbonos é cinco ou menos.

Exemplos de álcoois secundários úteis incluem 2-butanol, 2-propanol, mentol, ciclohexanol, ciclopentanol e exonorborneol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 3-metil-2-butanol, 2-heptanol, 2-octanol, 2-  
 10 nonanol, 2-decanol, 3-octanol, norborneol, e semelhantes.

Exemplos de álcoois terciários úteis incluem terc-butanol, álcool terc-amílico, 2-metil-2-pentanol, 2,3-dimetil-2-butanol, 3-metil-3-pentanol, 3-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-  
 15 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, 3-hidróxi-3-metil-1-butenol, 4-hidróxi-4-  
 20 metil-1-ciclopentanol, 2-fenil-2-propanol, 2-metóxi-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 e 3-etil-3-pentanol, e semelhantes.

Um único álcool ou misturas de dois ou mais dos álcoois listados acima ou dois ou mais dos álcoois de acordo com a estrutura acima podem  
 25 ser usados como o diluente para preparar o polímero desta invenção.

Em algumas modalidades, os diluentes alcoólicos preferenciais são álcoois secundários e terciários tendo no mínimo 4 carbonos. Os diluentes alcoólicos mais preferenciais incluem terc-butanol, álcool terc-amílico, 2-butanol, 2-metil-2-pentanol, 2,3-dimetil-2-butanol, 3-metil-3-pentanol, 3-etil-  
 30 3-pentanol, 3,7-dimetil-3-octanol.

Atualmente, os diluentes mais preferenciais são hexanol, heptanol, octanol, nonanol, decanol, álcool terc-butilico, 3-metil-3-pentanol, 3-etil-

3-pentanol, isopropanol, álcool t-amílico, lactato de etila, lactato de metila, i-lactato de propil, 3,7-dimetil-3-octanol, dimetil formamida, dimetil acetamida, dimetil propionamida, N metil pirrolidinona e misturas dos mesmos. Diluentes adicionais úteis para esta invenção são descritos na Patente U.S. nº6.020.445, a qual é incorporada a este relatório por meio de referência.

Em uma modalidade da presente invenção o diluente é solúvel em água nas condições do processamento e prontamente lavado das lentes com água em um curto período de tempo. Diluentes solúveis em água adequados incluem 1-etóxi-2-propanol, 1-metil-2-propanol, álcool t-amílico, éter metílico de tripropileno glicol, isopropanol, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilpropionamida, lactato de etila, éter metílico de dipropileno glicol, misturas dos mesmos e semelhantes. O uso de um diluente hidrossolúvel permite que o processo de pós-moldagem seja conduzido usando água somente ou soluções aquosas as quais compreendem água como um componente essencial.

Em uma modalidade, a quantidade de diluente é geralmente menor do que cerca de 50% em peso da mistura de reação e preferencialmente menor do que cerca de 40% e mais preferencialmente entre cerca de 10 e cerca de 30% .

O diluente também pode compreender componentes adicionais tais como agentes de liberação. Agentes de liberação adequados são solúveis em água e auxiliam na desmoldagem das lentes.

Os iniciadores de polimerização incluem compostos tais como lauril peróxido, benzoil peróxido, percarbato de isopropila, azobisisobutironitrilo, e semelhantes, que produzem radicais livres em temperaturas moderadamente elevadas, e sistemas fotoiniciadores tais como alfa-hidróxi cetonas aromáticas, alcóxioibenzoínas, acetofenonas, óxidos de acil fosfina, e uma amina terciária mais uma dicetona, misturas dos mesmos e semelhantes. Exemplos típicos de fotoiniciadores são 1-hidroxíciclohexil fenil cetona, 2-hidróxi-2-metil-1-fenil-propan-1-ona, óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)-2,4,4-trimetilpentil fosfina (DMBAPO), óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenil fosfina (Irgacure 819), óxido de 2,4,6-trimetilbenzildifenil fosfina e óxido de

2,4,6-trimetilbenzoil difenilfosfina, éster metílico de benzoína e uma combinação de canforquinona e 4-(N,N-dimetilamino)benzoato de etila. Sistemas iniciadores de luz visível disponíveis comercialmente incluem Irgacure 819, Irgacure 1700, Irgacure 1800, Irgacure 819, Irgacure 1850 (todos da Ciba Specialty Chemicals) e iniciador Lucirin TPO (disponível na BASF). Fotoiniciadores de UV disponíveis comercialmente incluem Darocur 1173 e Darocur 2959 (Ciba Specialty Chemicals). O iniciador é usado na mistura de reação em quantidades eficazes para iniciar a fotopolimerização da mistura de reação, por exemplo, a partir de cerca de 0,1 até cerca de 2 partes em peso por 100 partes de monômero reativo. A polimerização da mistura da reação pode ser iniciada usando a seleção adequada de calor ou luz visível ou luz ultravioleta ou outros meios dependendo do iniciador de polimerização usado. Alternativamente, a iniciação pode ser conduzida sem um fotoiniciador usando, por exemplo, feixe de elétrons. No entanto, quando se usa um fotoiniciador, o iniciador preferencial é uma combinação de 1-hidrox ciclohexil fenil cetona e óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)-2,4,4-trimetilpentil fosfina (DMBAPO), e o método de iniciação da polimerização preferencial é luz visível. O mais preferencial é óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenilfosfina (Irgacure 819®).

20 A invenção adicionalmente compreende, consiste e consiste essencialmente em um hidrogel de silicone, dispositivo biomédico, dispositivo oftálmico e lentes de contato das fórmulas apresentadas abaixo;

| % em peso dos Componentes |                    |                     |                     |
|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| HFSCM                     | HMWHP              | SCM                 | HM                  |
| 5-90                      | 1-15, 3-15 ou 5-12 | 0                   | 0                   |
| 10-80                     | 1-15, 3-15 ou 5-12 | 0                   | 0                   |
| 20-50                     | 1-15, 3-15 ou 5-12 | 0                   | 0                   |
| 5-90                      | 1-15, 3-15 ou 5-12 | 0-80, 5-60 ou 10-40 | 0-70, 5-60 ou 10-50 |
| 10-80                     | 1-15, 3-15 ou 5-12 | 0-80, 5-60 ou 10-40 | 0-70, 5-60 ou 10-50 |
| 20-50                     | 1-15, 3-15 ou 5-12 | 0-80, 5-60 ou 10-40 | 0-70, 5-60 ou 10-50 |

HFSCM é monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila

HMWHP é polímero hidrofílico de alto peso molecular

SCM é monômero contendo silicone

5 HM é monômero hidrofílico

As percentagens em peso acima são à base de todos os componentes reativos. Portanto, a presente invenção inclui hidrogel de silicone, dispositivo biomédico, dispositivo oftálmico e lentes de contato tendo cada uma das composições listadas na tabela, a qual descreve noventa séries de  
10 composições possíveis. Cada uma das séries listadas acima é pré-faceada pela expressão "cerca de". As combinações de faixas precedentes são apresentadas com a condição de que os componentes listados, e quaisquer componentes adicionais adicionem até 100% em peso.

Uma faixa preferencial dos monômeros contendo silicone combinados (monômeros contendo silicone funcionalizado com hidroxila e monômeros contendo silicone adicionais) é a partir de cerca de 5 até 99 por cento em peso, mais preferencialmente cerca de 15 até 90 por cento em peso, e ainda mais preferencialmente cerca de 25 até cerca de 80 por cento em peso dos componentes da reação. Uma faixa preferencial de monômero  
15 contendo silicone funcionalizado com hidroxila é cerca de 5 até cerca de 90 por cento em peso, preferencialmente cerca de 10 até cerca de 80, e ainda mais preferencialmente cerca de 20 até cerca de 50 por cento em peso. Uma faixa preferencial de monômero hidrofílico é a partir de cerca de 0 até cerca de 70 por cento em peso, mais preferencialmente cerca de 5 até cerca  
20 de 60 por cento em peso, e ainda mais preferencialmente cerca de 10 até cerca de 50 por cento em peso dos componentes reativos. Uma faixa preferencial de polímero hidrofílico de alto peso molecular é cerca de 1 até cerca de 15 por cento em peso, mais preferencialmente cerca de 3 até cerca de 15 por cento em peso, e ainda mais preferencialmente cerca de 5 até cerca de  
25 12 por cento em peso. Todas as percentagens em peso a respeito são com base no total de todos os componentes reativos. Uma faixa preferencial de diluente é a partir de cerca de 0 até cerca de 70 por cento em peso, mais  
30

preferencialmente cerca de 0 até cerca de 50 por cento em peso, e ainda mais preferencialmente cerca de 0 até cerca de 40 por cento em peso e em algumas modalidades, ainda mais preferencialmente entre cerca de 10 e cerca de 30 por cento em peso, com base no peso de todos os componentes na mistura reativa. A quantidade de diluente necessário varia dependendo da natureza e das quantidades relativas dos componentes reativos.

Em uma modalidade preferencial, os componentes reativos compreendem ácido 2-propenóico, éster 2-metil-2-hidróxi-3-[3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)óxi]dissiloxanil]propóxi]propílico "SiGMA" (^28% em peso dos componentes da reação); (polidimetilsiloxano terminado com mono-n-butila terminado com monometacriloxipropila de peso molecular de 800 – 1000, "mPDMS" (~31% em peso); N,N-dimetilacrilamida, "DMA" (~24% em peso); metacrilato de 2-hidroxietil, "HEMA" (~6% em peso); di-metacrilato de tetraetilen glicol, "TEGDMA" (~1,5% em peso), polivinilpirrolidona, "K-90 PVP" (~7% em peso); com o restante compreendendo quantidades menores de aditivos e fotoiniciadores. A polimerização é conduzida o mais preferencialmente na presença de cerca de 23% (% em peso dos monômeros combinados e mistura de diluentes) de diluente 3,7-dimetil-3-octanol.

Em outras modalidades preferenciais, os componentes reativos compreendem os apresentados na tabela abaixo. Todas as quantidades são antecedidas pela expressão "cerca de".

| Componente | % em peso |     |
|------------|-----------|-----|
| SiGMA      | 30        | 30  |
| mPDMS      | 23        | 18  |
| DMA        | 31        | 31  |
| HEMA       | 7,5       | 9   |
| EGDMA      | 0,75      | 0,8 |
| PVP        | 6         | 6   |

As polimerizações para as formulações acima são preferencialmente conduzidas na presença de álcool terc-amílico como um diluente

compreendendo cerca de 29 por cento em peso da mistura da reação não curada.

### Processamento

Os dispositivos biomédicos da invenção são preparados mistu-  
5 rando o polímero hidrofílico de alto peso molecular, o monômero contendo  
silicone funcionalizado com hidroxila, mais um ou mais dos seguintes: os  
monômeros contendo silicone adicionais, os monômeros hidrofílicos, os adi-  
tivos ("componentes reativos"), e os diluentes ("mistura da reação"), com um  
iniciador de polimerização e cura por meio de condições adequadas para  
10 formar um produto que possa ser subsequentelemente modelado na forma  
apropriada por armação, corte e semelhantes. Alternativamente, a mistura  
de reação pode ser colocada dentro de um molde e em seguida curada no  
artigo adequado.

São conhecidos vários processos para processar a mistura de  
15 reação na produção de lentes de contato, inclusive fundição por rotação e  
fundição estática. Os métodos de fundição por rotação são descritos na Pa-  
tente dos Estados Unidos Nos. 3.408.429 e 3.660.545, e os métodos de fun-  
dição estática são descritos na Patente dos Estados Unidos Nos. 4.113.224  
e 4.197.266. O método preferencial para a produção de lentes de contato  
20 compreendendo o polímero desta invenção é por meio da modelagem dos  
hidrogéis de silicone, que é econômica, e possibilita preciso controle sobre a  
forma final da lente hidratada. Para este método, a mistura de reação é colo-  
cada dentro de um molde tendo a forma do hidrogel de silicone desejado  
final, isto é, polímero intumescido com água, e a mistura de reação é sub-  
25 metida a condições por meio das quais os monômeros polimerizam, para  
deste modo produzir uma mistura de polímeros e diluente na forma do pro-  
duto final desejado. Em seguida, esta mistura de polímeros e diluente é tra-  
tada com um solvente para remover o diluente e finalmente substituir o  
mesmo com água, produzindo um hidrogel de silicone tendo uma forma e  
30 tamanho finais os quais são bastante semelhantes à forma e ao tamanho do  
artigo de polímeros e diluente moldado original. Este método pode ser usado  
para formar lentes de contato e é adicionalmente descrito nas Patentes U.S

Nº 4.495.313; 4.680.336; 4.889.664; e 5.039.459, incorporadas a este relatório por meio de referência.

### Cura

Ainda outra característica da presente invenção é um processo para curar formulações de hidrogel de silicone para proporcionar aperfeiçoada umectabilidade. Foi visto que o tempo de gel para um hidrogel de silicone pode ser usado para selecionar as condições de cura que proporcionam um dispositivo oftálmico umectável, e especificamente uma lente de contato. O tempo de gel é o tempo no qual uma rede de polímeros reticulada se forma, resultando na viscosidade de cura da mistura de reação próxima do infinito e a mistura de reação tornando-se não-fluida. O ponto de gel ocorre em um grau de conversão específico, independente das condições da reação, e portanto pode ser usado como um indicador do índice da reação. Foi visto que, para uma dada mistura de reação, o tempo de gel pode ser usado para determinar as condições de cura as quais conferem a umectabilidade desejável. Deste modo, em um processo da presente invenção, a mistura de reação é curada em ou acima de um tempo de gel que proporciona umectabilidade aperfeiçoada, ou mais preferencialmente suficiente umectabilidade para o dispositivo a ser usado resultante sem um revestimento hidrofílico ou tratamento da superfície ("tempo de gel mínimo"). Preferencialmente umectabilidade aperfeiçoada é uma redução no ângulo de contato dinâmico de avanço de no mínimo 10% comparada com formulação sem polímero de alto peso molecular. Tempos de gel mais longos são preferenciais uma vez que proporcionam aperfeiçoada umectabilidade e aumentam a flexibilidade do processamento.

Os tempos de gel variam para diferentes formulações de hidrogel de silicone. As condições de cura também afetam o tempo de gel. Por exemplo, a concentração de reticulador afetará o tempo de gel, o aumento das concentrações de reticulador diminui o tempo de gel. O aumento da intensidade da radiação (para fotopolimerização) ou da temperatura (para polimerização térmica), a eficiência de iniciação (ou por meio da seleção de um iniciador ou fonte de irradiação mais eficiente, ou um iniciador o qual absorva

mais fortemente na faixa de irradiação selecionada) também reduzirá o tempo de gel. A temperatura e o tipo de diluente e a concentração também afetam o tempo de gel em modos entendidos por aqueles versados na técnica.

O tempo de gel mínimo pode ser determinado selecionando uma dada formulação, variando um dos fatores acima e medindo o tempo de gel e os ângulos de contato. O tempo de gel mínimo é o ponto acima do qual a lente resultante é geralmente umectável. Abaixo do tempo de gel mínimo a lente é geralmente não-umectável. Para uma lente de contato "geralmente umectável" é uma lente a qual apresenta um ângulo de contato dinâmico de avanço de menos de cerca de 80°, preferencialmente menos de 70° e mais preferencialmente menos de cerca de 60° ou uma lente de contato a qual apresenta um tempo para dissolver a película da lágrima igual a ou melhor do que uma lente ACUVUE®. Portanto, os versados na técnica reconhecerão que o ponto de gel mínimo conforme definido neste relatório pode ser uma faixa, levando em conta a variabilidade experimental estatística.

Em algumas modalidades usando irradiação de luz visível, tempos de gel mínimo de no mínimo cerca de 30 segundos, preferencialmente no mínimo cerca de 35 segundos, e mais preferencialmente maiores do que cerca de 40 segundos foram considerados benéficos.

O molde contendo a mistura de reação é exposto à radiação ionizante ou actínica, por exemplo, feixe de elétrons, raios X, luz UV ou luz visível, isto é, radiação eletromagnética ou radiação de partículas tendo um comprimento de onda dentro do alcance de a partir de cerca de 150 até cerca de 800 nm. Preferencialmente a fonte de radiação é luz UV ou luz visível tendo um comprimento de onda de cerca de 250 até cerca de 700 nm. Fontes de radiação adequadas incluem lâmpadas UV, lâmpadas fluorescentes, lâmpadas incandescentes, lâmpadas de vapor de mercúrio, e luz do sol. Em modalidades onde um composto absorvedor de UV é incluído na composição (por exemplo, como um bloqueio a UV) a cura é conduzida por meios diferentes de irradiação UV (tais como por luz visível ou calor). Em uma modalidade preferencial a fonte de radiação é selecionada entre UVA (cerca de 315 – cerca de 400 nm), UVB (cerca de 280-cerca de 315) ou luz visível

(cerca de 400-cerca de 450 nm), em baixa intensidade. Em outra modalidade preferencial, a mistura de reação inclui um composto absorvedor de UV, é curada usando luz visível e baixa intensidade. Conforme usado neste relatório o termo "baixa intensidade" significa intensidades entre cerca de 0,1 mW/cm<sup>2</sup> até cerca de 6 mW/cm<sup>2</sup> e preferencialmente entre cerca de 0,2 mW/cm<sup>2</sup> e 3 mW/cm<sup>2</sup>. O tempo de cura é longo, geralmente mais de cerca de 1 minuto e preferencialmente entre cerca de 1 e cerca de 60 minutos e ainda mais preferencialmente entre cerca de 1 e cerca de 30 minutos. Esta cura lenta e de baixa intensidade é crucial para proporcionar dispositivos oftálmicos compatíveis os quais apresentam resistência durável a deposição de proteínas *in vivo*.

A temperatura na qual a mistura de reação é curada também é importante. À medida que a temperatura é aumentada acima da temperatura ambiente diminui a turbidez do polímero resultante. Temperaturas eficazes para reduzir a turbidez incluem temperaturas nas quais a turbidez para a lente resultante é reduzida por no mínimo cerca de 20% comparada com uma lente das mesma composição preparada a 25° C. Portanto, temperaturas de cura adequadas incluem temperaturas maiores do que cerca de 25 °C, preferencialmente temperaturas entre cerca de 25 °C e 70 °C e mais preferencialmente temperaturas entre cerca de 40 °C e 70 °C. A série precisa de condições de cura (temperatura, intensidade e tempo) dependerá dos componentes do material da lente selecionados e, com referência ao ensinamento deste relatório, estão dentro do conhecimento de uma pessoa versada na técnica para determinar. A cura pode ser conduzida em uma ou em uma multiplicidade de zonas de cura.

As condições de cura devem ser suficientes para formar uma rede de polímeros a partir da mistura de reação. A rede de polímeros resultante é intumescida com o diluente e tem a forma da cavidade do molde.

#### Desmoldagem

Depois das lentes terem sido curadas elas são preferencialmente removidas do molde. Infelizmente, os componentes de silicone usados na formulação de lente tornam as lentes acabadas "pegajosas" e difíceis

de liberar dos moldes das lentes. As lentes podem ser desmoldadas (removidas da metade do molde ou ferramenta que suporta as lentes) usando um solvente, tal como um solvente orgânico. No entanto, em uma modalidade da presente invenção no mínimo um polímero hidrofílico de baixo peso molecular é adicionado à mistura de reação, a mistura de reação é modelada no artigo desejado, curada e desmoldada em água ou em uma solução aquosa compreendendo, consistindo essencialmente em e consistindo em uma pequena quantidade de tensoativo. O polímero hidrofílico de baixo peso molecular pode ser qualquer polímero tendo uma estrutura conforme definido para um polímero de alto peso molecular, mas com um peso molecular de tal modo que o polímero hidrofílico de baixo peso molecular extraia ou lixivie da lente sob condições de desmoldagem para ajudar na liberação da lente do molde. Pesos moleculares adequados incluem pesos menores do que cerca de 40.000 Dáltons, preferencialmente entre menos de cerca de 20.000 Dáltons. Os versados na técnica reconhecerão que os pesos moleculares precedentes são médias, e que alguma quantidade de material tendo um peso molecular maior do que as médias dadas pode ser adequada, na medida que o peso molecular médio esteja dentro do alcance especificado. Preferencialmente o polímero de baixo peso molecular é selecionado entre poliamidas, lactamas e polietileno glicóis solúveis em água, e misturas dos mesmos e mais preferencialmente polivinilpirrolidona, polietileno glicóis, poli 2 etil-2-oxazolina (disponível na Polymer Chemistry Innovations, Tuscon, AZ), poli(ácido metacrílico), poli ácido (1-láctico), policaprolactama, policaprolactona, policaprolactona diol, álcool polivinílico, poli(metacrilato de 2-hidroxietil), poli(ácido acrílico), poli(1-glicerol metacrilato), poli(2-etil-2-oxazolina), poli(metacrilato de 2-hidroxipropil), poli(N-óxido de (2-vinilpiridina), poliacrilamida, polimetacrilamida, misturas dos mesmos e semelhantes.

O polímero hidrofílico de baixo peso molecular pode ser usado em quantidades até cerca de 20% em peso, mais preferencialmente em quantidades entre cerca de 5 e cerca de 20% em peso com base no peso total dos componentes reativos.

Tensoativos adequados incluem tensoativos não-iônicos inclusive betainas, óxidos de amina, combinações dos mesmos e semelhantes. Exemplos de tensoativos adequados incluem TWEEN® (ICI), DOE 120 (Amerchol/Union Carbide) e semelhantes. Os tensoativos podem ser usados em quantidades até cerca de 10.000, preferencialmente entre cerca de 25 e cerca de 1500 ppm e mais preferencialmente entre cerca de 100 ppm e cerca de 1200 ppm.

Agentes de liberação adequados são de baixo peso molecular, e incluem 1-metil-4-piperidona, 3-morfolino-1,2-propanodiol, tetraidro-2H-pirano-4-ol, glicerol formal, etil-4-oxo-1-piperidina carboxilato, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidinona e 1-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona.

Lentes preparadas a partir de misturas de reação sem polímero hidrofílico de baixo peso molecular podem ser desmoldadas em uma solução aquosa compreendendo no mínimo um solvente orgânico. Solventes orgânicos adequados são hidrofóbicos, mas miscíveis com água. São adequados álcoois, éteres e semelhantes, mais especificamente álcoois primários e mais especificamente álcool isopropílico, DPMA, TPM, DPM, metanol, etanol, propanona e misturas dos mesmos sendo exemplos adequados.

As temperaturas de desmoldagem adequadas variam a partir de cerca de temperatura ambiente até cerca de 100°C, preferencialmente entre cerca de 70°C e 95°C, com temperaturas maiores proporcionando tempos de desmoldagem mais rápidos. Também pode ser usada agitação, tal como por meio de sonicação, para reduzir os tempos de desmoldagem. Também podem ser usados outros meios conhecidos na técnica, tais como bocais a vácuo para remover as lentes dos moldes.

#### Substituição do diluente/hidratação

Tipicamente depois de curar a mistura de reação, o polímero resultante é tratado com um solvente para remover o diluente (caso usado), componentes não-reagidos, subprodutos, e semelhantes e hidratar o polímero para formar o hidrogel. Alternativamente, dependendo das características de solubilidade dos componentes do hidrogel, o solvente inicialmente usado pode ser um líquido orgânico tal como etanol, metanol, isopropanol, TPM,

DPM, PEGs, PPGs, glicerol, misturas dos mesmos, ou uma mistura de um ou mais de tais líquidos orgânicos com água, seguido por extração com água pura (ou solução salina fisiológica). O líquido orgânico também pode ser usado como um "pré-molho". Depois da desmoldagem (removendo a  
5 curva posterior da lente), as lentes podem ser rapidamente molhadas (duração de até cerca de 30 minutos, preferencialmente entre cerca de 5 minutos e cerca de 30 minutos) no líquido orgânico ou uma mistura de líquido orgânico e água. Depois do pré-molho, a lente pode ser adicionalmente hidratada usando solventes aquosos de extração.

10 Em algumas modalidades, o processo preferencial usa um solvente de extração que é predominantemente água, preferencialmente mais de 90% de água, mais preferencialmente mais de 97% de água. Outros componentes podem incluir sais tais como cloreto de sódio, borato de sódio, ácido bórico, DPM, TPM, etanol ou isopropanol. As lentes são geralmente  
15 liberadas dos moldes em seu solvente de extração, opcionalmente com agitação ou com um fluxo contínuo do solvente de extração sobre as lentes. Este processo pode ser conduzido em temperaturas a partir de cerca de 2 até cerca de 121 °C, preferencialmente a partir de cerca de 20 até cerca de 98 °C. O processo pode ser conduzido em pressões elevadas, particularmente ao usar temperaturas em excesso de cerca de 100 °C, mas é mais  
20 tipicamente conduzido em pressões ambientes. É possível desmoldar as lentes em um solução (por exemplo contendo algum auxiliar de liberação) e em seguida transferir as mesmas para outra (por exemplo a solução do material de acondicionamento final), embora também possa ser possível desmoldar as lentes na mesma solução na qual elas são acondicionadas. O  
25 tratamento das lentes com este solvente de extração pode ser conduzido por um período de a partir de cerca de 30 segundos até cerca de 3 dias, preferencialmente entre cerca de 5 e cerca de 30 minutos. A solução de hidratação selecionada pode adicionalmente compreender pequenas quantidades  
30 de aditivos tais como tensoativos. Tensoativos adequados incluem tensoativos não-iônicos, tais como betainas e óxidos de amina. Tensoativos específicos incluem TWEEN 80 (disponível na Amerchol), DOE 120 (disponível na

Union Carbide), Pluronic, metil celulose, misturas dos mesmos e semelhantes e podem ser adicionados em quantidades entre cerca de 0,01% em peso e cerca de 5% em peso com base no peso total da solução de hidratação usada.

5                   Em uma modalidade as lentes podem ser hidratadas usando um método "reductor", onde o solvente é substituído em etapas durante o processo de hidratação. Processos de reductor adequados têm no mínimo duas etapas, onde uma percentagem do solvente é substituída por água.

10                   Os hidrogéis de silicone depois da hidratação dos polímeros preferencialmente compreendem cerca de 10 até cerca de 60 por cento em peso de água, mais preferencialmente cerca de 20 até cerca de 55 por cento em peso de água, e ainda mais preferencialmente cerca de 25 até cerca de 50 por cento em peso de água do peso total do hidrogel de silicone. Detalhes adicionais sobre os métodos para produção de lentes de contato de hidrogel de silicone são descritos nas Patentes U.S Nº 4.495.313; 4.680.336; 15 4.889.664; e 5.039.459, as quais são por meio deste incorporadas a este relatório por meio de referência.

20                   O dispositivo oftálmico curado da presente invenção apresenta excelente resistência à acumulação de resíduos *in vivo*, sem um revestimento. Quando o dispositivo biomédico é um dispositivo oftálmico, a resistência à acumulação de biorresíduos pode ser medida medindo a quantidade de depósitos sobre a superfície da lente durante o período de uso, frequentemente referidos como "depósitos de lipídeos".

25                   Os depósitos sobre a superfície da lente são medidos como se segue: As lentes são postas sobre olhos humanos e avaliadas depois de 30 minutos e uma semana de uso usado uma lâmpada de fenda. Durante a avaliação pede-se ao paciente que pisque várias vezes e as lentes são "empurradas" manualmente de modo a diferenciar entre depósitos e fragmentos capturados na superfície posterior. Os depósitos nas superfícies anterior e 30 posterior são graduados como sendo descontínuos (isto é, ressaltos gelatinosos) ou peliculosos. Os depósitos na superfície anterior dão uma reflexão brilhante ao passo que os depósitos na superfície posterior não. Os depósi-

tos são diferenciados dos fragmentos capturados na superfície posterior durante uma piscadela ou um teste de empurrar para cima. Os depósitos se moverão ao passo que os fragmentos capturados na superfície posterior permanecerão no lugar. Os depósitos são graduados em cinco categorias com base na percentagem da superfície da lente que é afetada: nenhum (< 5  
cerca de 1%), ligeiro (cerca de 1 até cerca de 5%), discreto (cerca de 6% até cerca de 15%), moderado (cerca de 16% até cerca de 25%) e severo (mais de cerca de 25%). Uma diferença de 10% entre as categorias é considerada clinicamente importante.

10 Os dispositivos oftálmicos da presente invenção também apresentam baixa turbidez, boa umectabilidade e módulo.

A turbidez é medida colocando as lentes de teste em solução salina em uma célula clara acima de um fundo preto, iluminando de trás com uma lâmpada de fibra ótica em um ângulo de 66° normal à célula da lente, e  
15 capturando uma imagem da lente de cima com uma câmera de vídeo. A imagem da luz dispersa subtraída do fundo é quantitativamente analisada, integrando sobre os 10 mm centrais da lente, e em seguida comparada com uma lente -1,00 de dioptria CSI Thin Lens®, a qual é arbitrariamente ajustada em um valor de turbidez de 100, sem lente ajustada como um valor de  
20 turbidez de 0.

A umectabilidade é medida medindo o ângulo de contato dinâmico ou DCA, tipicamente a 23°C, com solução salina tamponada com borato, usando uma balança Wilhelmy. A força de umedecimento entre a superfície da lente e a solução salina tamponada com borato é medida usando  
25 uma microbalança Wilhelmy enquanto a amostra está sendo mergulhada em ou retirada da solução salina. É usada a seguinte equação

$$F = 2\gamma p \cos\theta \quad \text{ou} \quad \theta = \cos^{-1}(F/2\gamma p)$$

onde F é a força de umedecimento,  $\gamma$  é a tensão superficial do líquido da sonda, p é o perímetro da amostra no menisco e  $\theta$  é o ângulo de  
30 contato. Tipicamente, os ângulos de contato são obtidos a partir de um experimento de umedecimento dinâmico – ângulo de contato de avanço e ângulo de contato de recuo. O ângulo de contato de avanço é obtido da porção do

experimento de umedecimento onde a amostra está sendo mergulhada no líquido da sonda, e estes são os valores reportados neste relatório. São medidos no mínimo quatro lentes de cada composição e é reportada a média.

No entanto, DCA não é sempre um bom prognosticador da umectabilidade no olho. Os tempos para dissolver a película da lágrima pré-lente não-invasivos (PLTF-NIBUT) são uma medida da umectabilidade da lente *in vivo* ou "clínica". O PLTF-NIBUT é medido usando a lâmpada de fenda e um *tearscope* fluorescente circular para visualização não-invasiva da película da lágrima (Keeler Tearscope Plus). O tempo decorrido entre a abertura do olho depois de uma piscadela e o aparecimento da primeira mancha escura dentro da película da lágrima sobre a superfície da frente de uma lente de contato é registrado como PLTF-NIBUT. O PLTF-NIBUT é medido 30 minutos depois das lentes terem sido colocadas sobre o olho e depois de uma semana. Foram feitas três medições em cada intervalo de tempo e foi feita a média em uma leitura. O PLTF-NIBUT é medido em ambos os olhos, começando com o olho direito e em seguida com o olho esquerdo.

O movimento é medido usando o teste de "empurrar para cima". Os olhos do paciente estão na posição de olhar fixo primário. O teste de empurrar para cima é uma suave pressão digital da lente para cima usando a pálpebra inferior. A resistência da lente para o movimento para cima é apreciada e graduada de acordo com a seguinte escala: 1 (excessiva, movimento inaceitável), 2 (moderada, mas movimento aceitável), 3 (ótimo movimento), 4 (mínima, mas movimento aceitável), 5 (insuficiente, movimento inaceitável).

As lentes da presente invenção apresentam módulos de no mínimo cerca de 206,8 KPa (30 psi), preferencialmente entre cerca de 206,8 e cerca de 620,4 KPa (30 e cerca de 90 psi), e mais preferencialmente entre cerca de 275,79 e cerca de 482,1 KPa (40 e cerca de 70 psi). O módulo é medido usando a cruzeta de um índice constante de máquina de teste de tração tipo movimento equipada com uma célula de carga que é reduzida para a altura da medida padrão inicial. Uma máquina de teste adequada inclui um Instron modelo 1122. Uma amostra em forma de osso de cachorro tendo uma extensão de 1,33 cm (0,522 polegada), largura da "orelha" de

0,70 cm (0,276 polegada) e largura do "pescoço" de 0,54 cm (0,213 polegada) é carregada para as garras e esticada em um índice de tensão constante de 5,08 cm (2 polegadas)/minuto até se romper. A extensão da medida padrão inicial da amostra ( $L_0$ ) e a extensão da amostra na ruptura ( $L_f$ ) são medidas. São medidas doze amostras de cada composição e a média é reportada. O módulo de tração é medido na porção linear inicial da curva de esforço/tensão.

As lentes de contato preparadas por esta invenção têm valores de  $O_2$  Dk entre cerca de 40 e cerca de 300 *barrer* ( $\text{cm}^2/\text{seg. mmHg}$ ), determinado pelo método polarográfico. As lentes são posicionadas no sensor e em seguida cobertas no lado superior com um suporte de malha. A lente é exposta a uma atmosfera de 2,1% de  $O_2$  umidificado. O oxigênio que se difunde através da lente é medido usando um sensor de oxigênio polarográfico consistindo em um catodo de ouro de 4 mm de diâmetro e um anodo de anel de prata. Os valores de referência são os valores medidos em lentes de contato disponíveis comercialmente usando este método. Lentes Balafilcon A disponíveis na Bausch & Lomb dão uma medida de cerca de 79 *barrer*, lentes Etafilcon dão uma medida de 20 a 25 *barrer*, ( $1 \text{ barrer} = 10^{-10} (\text{cm}^3 \text{ de gás} \times \text{cm}^2)/(\text{cm}^3 \text{ de polímero} \times \text{s} \times \text{cm de Hg})$ ).

O tempo de gel é medido usando o seguinte método. A reação de fotopolimerização é monitorada com um reômetro ATS Stress Tech equipado com um acessório de fotocura, o qual consiste em uma célula de temperatura controlada com uma placa de quartzo inferior e uma placa de alumínio superior, e um sistema de liberação de radiação equipado com um filtro de passa-baixa. A radiação, que se origina em uma lâmpada de arco elétrico de mercúrio Novacure equipada com uma íris e obturador controlado por computador, é liberada para a placa de quartzo no reômetro através de um guia de luz líquido. O filtro é um filtro de 420 nm (20 nm FWHM) de faixa de passagem, o qual simula a luz emitida a partir de uma lâmpada TL03. A intensidade da radiação, medida na superfície da janela de quartzo com um radiômetro IL1400A, usado um sensor XRL140A, é controlada para  $\pm 0,02 \text{ mW/cm}^2$  com uma íris. A temperatura é controlada a  $45 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ . Depois de

cerca de 1 mL da mistura reativa desgaseificada ser colocada sobre a placa inferior do reômetro, a placa superior de 25 mm de diâmetro é descida para  $0,500 \pm 0,001$  mm acima da placa inferior, onde é mantida até depois da reação atingir o ponto de gel. A amostra é deixada para atingir o equilíbrio térmico (~4 minutos, determinado pela uniformização da viscosidade de cisalhamento constante) antes do obturador da lâmpada ser aberto e a reação iniciar. Durante este tempo enquanto a amostra está atingindo o equilíbrio térmico, a câmara da amostra é purgada com gás nitrogênio em um índice de 400 sccm. Durante a reação o reômetro monitora continuamente a tensão resultante de uma força dinâmica aplicada (modo de rápida oscilação), onde são usados segmentos de tempo de menos do que um ciclo completo para calcular a tensão no esforço programável aplicado. O computador calcula o módulo do cisalhamento dinâmico ( $G'$ ), o módulo da perda ( $G''$ ), e a viscosidade ( $\eta^*$ ), como uma função do tempo de exposição. À medida que a reação prossegue o módulo do cisalhamento aumenta a partir de  $<1$  Pa até  $>0,1$  MPa, e a  $\tan \delta (=G''/G')$  desce de quase infinito para menos de 1. Para medições feitas neste relatório o tempo de gel é o tempo no qual a  $\tan \delta$  é igual a 1 (o ponto de intersecção quando  $G' = G''$ ). No momento em que  $G'$  atinge 100 Pa (logo depois do ponto de gel), a restrição sobre a placa superior é removida de modo que a abertura entre as placas superior e inferior pode se alterar à medida que a mistura de monômeros reativos se contrai durante a cura.

Será reconhecido que todos os testes especificados acima têm uma certa quantidade de erro de teste inerente. Por conseguinte, os resultados relatados neste relatório não devem ser considerados como números absolutos, mas alcances numéricos com base na precisão do teste em particular.

De modo a ilustrar a invenção são incluídos os seguintes exemplos. Estes exemplos não limitam a invenção. Eles pretendem somente sugerir um método para praticar a invenção. Pessoas com conhecimento sobre lentes de contato bem como outras especialidades podem descobrir outros métodos para praticar a invenção. No entanto, aqueles métodos são consi-

derados dentro do escopo desta invenção.

### EXEMPLOS

São usadas as seguintes abreviações nos exemplos abaixo:

|                             |                                                                                                                                  |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SIGMA                       | éster 2-metil-,2-hidróxi-3-[3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)óxi] dissiloxanil]propóxi]- propílico de ácido 2-propenóico  |
| DMA                         | N,N-dimetil acrilamida                                                                                                           |
| HEMA                        | metacrilato de 2-hidroxietila                                                                                                    |
| mPDMS                       | polidimetilsiloxano terminado com mono-n-butila terminado com monometacriloxipropila Peso molecular 800 – 1000 (M <sub>n</sub> ) |
| Norbloc                     | 2-(2'-hidróxi-5-metacrililoxietilfenil)-2H-benzotriazol                                                                          |
| CGI 1850                    | mistura a 1: 1 (em peso) de 1-hidroxicicloexil fenil cetona e óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)-2,4,4-trimetilpentil fosfina     |
| PVP                         | poli(N-vinil pirrolidona) (valor K 90)                                                                                           |
| Blue HEMA                   | o produto da reação de Azul Reativo 4 e HEMA, cmo descrito no Exemplo 4 da Patente U.S. nº5.944.853                              |
| IPA                         | álcool isopropílico                                                                                                              |
| D3O                         | 3,7-dimetil-3-octanol                                                                                                            |
| mPDMS-OH                    | polidimetilsiloxano terminado com mono-butila terminado com mono-(3-metacrilóxi-2-hidroxipropilóxi)propila (Peso molecular 1100) |
| TEGDMA                      | dimetacrilato de tetraetileno glicol                                                                                             |
| TrEGDMA                     | dimetacrilato de trietileno glicol                                                                                               |
| TRIS                        | 3-metacriloxipropiltris(trimetilsilóxi)silano                                                                                    |
| MPD                         | 3-metacriloxipropil(pentametildissiloxano)                                                                                       |
| MBM                         | 3-metacriloxipropilbis(trimetilsilóxi)metilsilano                                                                                |
| AcPDMS                      | bis-3-metacrilóxi-2-hidroxipropiloxipropil polidimetilsiloxano                                                                   |
| Triglide                    | éter metílico de tripropileno glicol                                                                                             |
| CGI 819                     | óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenilfosfina                                                                                 |
| PVP de baixo peso molecular | poli(N-vinilpirrolidona) (valor K 12)                                                                                            |

Em todos os Exemplos a intensidade é medida usando um radiômetro IL 1400A, usando um sensor XRL 140A.

#### Exemplos 1-10

Os componentes das reações e diluente (D30) listados na Ta-

[illegible]

| Propriedades                          |               |               |                |               |               |               |               |               |               |               |
|---------------------------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| % de EWC <sup>1</sup>                 | 36            | 33            | 39             | 40            | 36            | 37            | 39            | 25            | 48            | 29            |
| Módulo KPa<br>(psi)                   | 468,8<br>(68) | 537,8<br>(78) | 772,2<br>(112) | 420,6<br>(61) | 462,0<br>(67) | 344,2<br>(50) | 455,0<br>(66) | 634,3<br>(92) | 296,5<br>(43) | 1192<br>(173) |
| % de Alonga-<br>mento                 | 301           | 250           | 147            | 294           | 281           | 308           | 245           | 258           | 364           | 283           |
| DCA <sup>2</sup><br>(aprimorado)      | 62            | 55            | 58             | 64            | 72            | 65            | 61            | 55            | 92            | 72            |
| Dk <sup>3</sup> (margem<br>corrigida) | 103           | 111           | 101            | 131           | 110           | 132           | 106           | 140           | 64            | 76            |

1. Teor de água de equilíbrio

2. Ângulo de contato dinâmico, medido com solução salina tamponada com borato fisiológico usando uma balança Wilhelmy.

3. Permeabilidade ao oxigênio, margem corrigida, em Barrers.

5 Os resultados dos Exemplos 1 – 10 mostram que os componentes das misturas de reação e suas quantidades podem ser variados substancialmente, enquanto ainda proporcionando lentes não-revestidas tendo um excelente balanço de propriedades mecânicas e umectabilidade. O ângulo corrigido (DCA) do Exemplo 9 pode ser elevado demais para formar  
10 uma lente que seria clinicamente umectável, e o módulo pode ser menor do que o desejado para proporcionar uma lente mecanicamente forte. O Exemplo 9 continha a menos concentração de SigMA (20%). Como o SiGMA teve de ser reduzido, pode ser adicionada menos PVP à formulação e ainda proporcionar uma mistura de reação compatível. Deste modo, estes exemplos  
15 mostram que SiGMA é eficaz em PVP compatibilizante e que quando estão presentes suficientes SiGMA e PVP podem ser preparadas lentes com desejável umectabilidade e outras propriedades mecânicas sem qualquer forma de modificação da superfície.

#### Exemplo 11

20 Lentes tendo a formulação do Exemplo 1 foram refeitas, sem controlar a intensidade de cura. As propriedades mecânicas são reportadas na Tabela 2, abaixo. Estas lentes foram avaliadas clinicamente usando lentes ACUVUE® 2 como controles. As lentes foram usadas por 6 pacientes em um modo de uso diário (remoção noturna) por um período de uma semana.

Em uma semana o PLTF-NIBUT foi de 3,6 ( $\pm$  3,0) segundos comparado com 5,8 ( $\pm$  2,5) segundos para as lentes ACUVUE® 2. A deposição da superfície da frente foi graduada nenhuma a ligeira para 50% das lentes de teste e 100% para as lentes de controle. O movimento foi aceitável tanto para as lentes de teste quanto para as lentes de controle.

#### Exemplo 12

Foi repetido o Exemplo 11, exceto que a intensidade de cura foi reduzida para 1,0 mW/cm<sup>2</sup>. As propriedades mecânicas são reportadas na Tabela 2, abaixo. Estas lentes foram usadas por 15 pacientes em um modo de uso diário (remoção noturna), em um olho por um período de uma semana e uma lente ACUVUE® 2 foi usada no olho contralateral. Em uma semana o PLTF-NIBUT foi de 8,2 ( $\pm$  1,7) segundos comparado com 6,9 ( $\pm$  1,5) segundos para as lentes ACUVUE® 2. A deposição da superfície da frente foi graduada nenhuma a ligeira para todos os pacientes tanto para as lentes de teste quanto para as lentes de controle. O movimento foi aceitável tanto para as lentes de teste quanto para as lentes de controle.

**Tabela 2**

| Ex. Nº           | 1          | 11          | 12          |
|------------------|------------|-------------|-------------|
| % de EWC         | 36         | 36          | 36          |
| Módulo KPa (psi) | 467,5 (68) | 508,75 (74) | 598,13 (87) |
| Alongamento      | 301        | 315         | 223         |
| DCA              | 62         | 77          | 56          |
| Dk               | 103        | 127         | 102         |

De modo geral as propriedades mecânicas para os Exemplos 1, 11 e 12 são resultados consistentes para múltiplas rodadas do mesmo material. No entanto, os resultados clínicos para os Exemplos 11 (intensidade de cura não-controlada) e 12 (intensidade de cura controlada, baixa) são essencialmente diferentes. A umectabilidade no olho depois de uma semana de uso para o Exemplo 11 (medida por PLTF-NIBUT) foi pior do que as lentes ACUVUE® 2 (3,6 versus 5,8) e metade das lentes tiveram deposições na superfície mais do que ligeiras. As lentes do Exemplo 12 (intensidade de cura controlada, baixa) apresentaram umectabilidade no olho significativa-

mente aperfeiçoada, a qual foi mensuravelmente melhor do que as lentes ACUVUE® 2 (8,2 versus 6,9) e não apresentaram deposições na superfície. Deste modo, o uso de uma cura baixa, controlada proporciona uma lente não-revestida tendo umectabilidade no olho a qual é tão boa quanto, e em alguns casos melhor do que lentes de hidrogéis convencionais.

#### Exemplos 13-17

Misturas de reação descritas na Tabela 3 e contendo pouco ou nenhum monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila (nestes Exemplos SiGMA) foram misturadas com agitação constante à temperatura ambiente por 16 horas. Mesmo depois de 16 horas cada uma das misturas de reação permaneciam turvas e algumas continham precipitados. Por conseguinte, estas misturas de reação não puderam ser usadas para produzir lentes.

**Tabela 3**

| Ex. Nº       | 13  | 14  | 15   | 16  | 17  |
|--------------|-----|-----|------|-----|-----|
| Composição   |     |     |      |     |     |
| SiGMA        | 0   | 0   | 0    | 10  | 20  |
| PVP (K90)    | 12  | 12  | 10   | 8,0 | 8,0 |
| DMA          | 10  | 10  | 8,3  | 19  | 19  |
| MPDMS        | 37  | 37  | 30,8 | 35  | 28  |
| TRIS         | 14  | 14  | 11,7 | 17  | 14  |
| HEMA         | 25  | 25  | 37,5 | 8,0 | 8,0 |
| TEGDMA       | 1,0 | 1,0 | 0,83 | 2,0 | 2,0 |
| Darocur 1173 | 1,0 | 1,0 | 0,83 | 1,0 | 1,0 |
|              |     |     |      |     |     |
| D30%         | 23  | 31  | 31   | 27  | 27  |

Os Exemplos 13 a 15 mostram que misturas de reação sem qualquer monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila (SiGMA ou mPDMS-OH) são incompatíveis, e não são adequadas para preparar lentes de contato. Os Exemplos 16 e 17 mostram que concentrações de monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila menores do que cerca de 20% em peso são insuficientes para compatibilizar quantidades importantes de PVP de alto peso molecular. No entanto, comparando o Exem-

plo 17 com o Exemplo 9, podem ser incluídas quantidades menores de PVP de alto peso molecular (3% em peso) e ainda formar uma mistura de reação compatível.

#### Exemplos 18-25

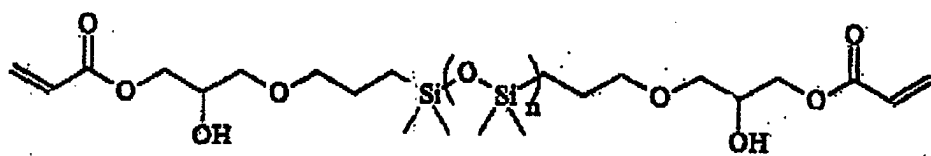
- 5 Uma solução de 1,00 grama de D30, 1,00 grama de mPDMS e 1,00 grama de TRIS foi colocada dentro de um frasco de vidro (Ex. 19). À medida que a mistura foi agitada rapidamente a cerca de 20 a 23°C com uma barra de agitação magnética, uma solução de 12 partes (em peso) de PVP (K90) e 60 partes de DMA foi adicionada gota a gota até a solução
- 10 permanecer turva depois de 3 minutos de agitação. A massa da mistura de DMA e PVP adicionada foi determinada em gramas e reportada como o "índice de compatibilidade do monômero". Este teste foi repetido usando SiGMA (Ex. 18), MBM (Ex. 20), MPD (Ex. 21), acPDMS, onde n = 10 (Ex. 22), acPDMS onde n = 20 (Ex. 23), iSiGMA-3Me (Ex. 24 e TRIS2-HOEOP2 (Ex.
- 15 25) como monômeros de silicone de teste ao invés de TRIS.

**Tabela 4**

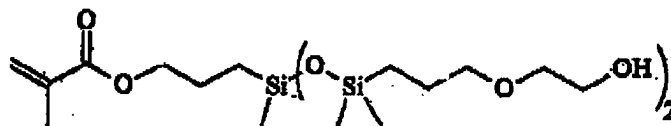
| Ex. Nº | Monômero contendo silicone de teste | Índice de compatibilidade do monômero | Si: OH |
|--------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| 18     | SiGMA                               | 1,8                                   | 3: 1   |
| 19     | TRIS                                | 0,07                                  | 4: 0   |
| 20     | MBM                                 | 0,09                                  | 3: 0   |
| 21     | MPD                                 | 0,05                                  | 2: 0   |
| 22     | acPDMS (n = 10)*                    | 1,9                                   | 11: 2  |
| 23     | acPDMS (n = 20)*                    | 1                                     | 21: 2  |
| 24     | iSiMAA-3Me                          | 0,15                                  | 4: 0   |
| 25     | TRIS2-HOEOP2                        | 0,11                                  | 3: 2   |
| 26     | MPDMS-OH                            | 0,64                                  | ~11: 1 |

As estruturas para acPDMS, iSiGMA3-Me e TRIS2-HOEOP2 são apresentadas abaixo.

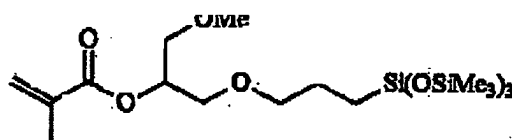
acPDMS (n é em média 10 ou 20):



TRIS2-HOEOP2



ISiMAA3-Me



Os resultados, apresentados na Tabela 4, mostram que SiGMA, acPDMS (onde  $n = 10$  e  $20$ ) e mPDMS-OH incorporam mais prontamente em uma mistura de um diluente, outro monômero contendo silicone, um monômero hidrofílico, e um polímero de alto peso molecular (PVP) do que monômeros contendo silicone alternativos. Deste modo, monômeros contendo silicone compatibilizantes que têm um índice de compatibilidade de mais de cerca de 0,5 são úteis para compatibilizar polímeros hidrofílicos de alto peso molecular como PVP.

#### Exemplo 27-35

Foram preparadas lentes usando a formulação da mistura de reação do Exemplo 1. Os moldes das lentes de contato plásticas (preparadas a partir de copolímeros de etileno e norborneno Topas® obtidos da Ticona Polymers) foram armazenados de um dia para o outro em nitrogênio ( $<0,5\%$  de  $O_2$ ) antes do uso. Cada molde foi dosado com  $75 \mu\text{l}$  da mistura de reação. Os moldes foram fechados e as lentes fotocuradas usando os tempos e intensidades de cura indicados na tabela 5. As lentes foram formadas por meio de irradiação da mistura de monômeros usando lâmpadas fluorescentes de luz visível, curando a  $45^\circ\text{C}$ . A intensidade foi variada usando um lastro variável ou filtros de luz, em duas etapas de intensidade e tempo de cura variados. O tempo da etapa 2 foi selecionado para proporcionar a mesma

energia de irradiação total (cerca de 830 mJ/cm<sup>2</sup>) para cada amostra.

As lentes acabadas foram desmoldadas usando uma mistura a 60: 40 de IP / água. As lentes foram transferidas para um vaso contendo 300 g de álcool isopropílico a 100% (IPA). O álcool isopropílico foi substituído a cada 2 horas durante 10 horas. Ao final de cerca de 10 horas, 50% do álcool isopropílico foi removido e substituído com água DI e o vaso foi rolado por 20 minutos. Depois de 20 minutos, 50% do álcool isopropílico foi removido e substituído com água DI e o vaso foi rolado por outros 20 minutos. As lentes foram transferidas para solução do material de acondicionamento, roladas por 20 minutos e em seguida testadas.

**Tabela 5**

| Exemplo N° | Etapa 1 intensidade (mW/cm <sup>2</sup> ) | Etapa 1 tempo (min:s) | Etapa 2 intensidade (mW/cm <sup>2</sup> ) | Etapa 2 tempo (min:s) | Ângulo de Contato Aprimorado |
|------------|-------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 27         | 1,1                                       | 6: 55                 | 5,5                                       | 1: 28                 | 51 ± 1                       |
| 28         | 1,1                                       | 2: 46                 | 5,5                                       | 2: 21                 | 55 ± 2                       |
| 29         | 1,1                                       | 11: 03                | 5,5                                       | 0: 35                 | 55 ± 1                       |
| 30         | 1,7                                       | 6: 30                 | 5,5                                       | 0: 35                 | 50 ± 1                       |
| 31         | 1,7                                       | 1: 37                 | 5,5                                       | 2: 21                 | 51 ± 1                       |
| 32         | 1,7                                       | 4: 04                 | 5,5                                       | 1: 28                 | 54 ± 2                       |
| 33         | 2,4                                       | 2: 52                 | 5,5                                       | 1: 28                 | 62 ± 6                       |
| 34         | 2,4                                       | 4: 36                 | 5,5                                       | 0: 35                 | 76 ± 9                       |
| 35         | 2,4                                       | 1: 09                 | 5,5                                       | 0: 35                 | 78 ± 6                       |

As lentes de contato para os Exemplos 27 a 32 não são significativamente diferentes, indicando que as intensidades de cura da etapa 1 de menos de cerca de 2 mW/cm<sup>2</sup> proporcionam aperfeiçoada umectabilidade para esta formulação de lentes independente do tempo de cura da etapa 1. No entanto, as pessoas versadas na técnica reconhecerão que tempos de cura mais curtos na etapa 1 (tais como os usados nos Exemplos 28 e 31) permitem ciclos de cura total mais curtos. Além disso, deve ser observado que mesmo que os ângulos de contato para os Exemplos 33 a 35 sejam mensuravelmente maiores do que os dos Exemplos 27 a 32, as lentes dos Exemplos 33 a 35 ainda podem proporcionar umectabilidade desejável nos

olhos.

#### Exemplos 36-41

Os componentes da reação do Exemplo 1 foram misturados com ou 25% ou 40% de D3O como diluente de acordo com o procedimento do Exemplo 1. As misturas das reações resultantes foram carregadas dentro de moldes de lentes de contato de plástico (preparadas a partir de copolímeros TOPAS® de etileno e norboneno obtidos da Ticona Polymers) e curados dentro de uma caixa de luvas sob uma atmosfera de nitrogênio, a cerca de 2,5 mW/cm<sup>2</sup> de intensidade, cerca de 30 minutos e a temperatura apresentada na Tabela 6 abaixo. As lentes foram removidas dos moldes, hidratadas e autoclavadas conforme descrito no Exemplo 1. Depois da hidratação foram determinados os valores de turbidez das lentes. Os resultados apresentados na Tabela 6 mostram que foi reduzido o grau de turbidez nas maiores temperaturas. Os resultados também mostram que à medida que diminui a concentração de diluente diminui também a turbidez.

**Tabela 6**

| Exemplo Nº | % de D3O | Temp. (°C) | % de turbidez | DCA (°) |
|------------|----------|------------|---------------|---------|
| 36         | 25       | 25         | 30 (6)        | 99      |
| 37         | 25       | 50-55      | 12 2)         | 100     |
| 38         | 25       | 60-65      | 14 (0,2)      | 59      |
| 39         | 40       | 25         | 50 (10)       | 68      |
| 40         | 40       | 50 – 55    | 40 (9)        | 72      |
| 41         | 40       | 60-65      | 32 (1)        | 66      |

#### **Turbidez (desvio padrão)**

Os resultados na Tabela 6 mostram que a turbidez pode ser reduzida por cerca de 20% (Exemplo 41 versus com o Exemplo 39) e até tanto quanto 65% (Exemplo 37 versus 36) aumentando a temperatura de cura. A redução da concentração de diluente de 40 para 25% reduz a turbidez por entre cerca de 40 e 75%.

#### Exemplo 42-47

Foram preparadas lentes a partir das formulações apresentadas na Tabela 7 usando o procedimento do Exemplo 1, com um tempo de cura

de 30 minutos a 25°C e uma intensidade de cerca de 2,5 mW/cm<sup>2</sup>. A percentagem de turbidez foi medida e é relatada na Tabela 8.

**Tabela 7**

| Exemplo N°          | 42            | 43            | 44              | 45             | 46            | 47   |
|---------------------|---------------|---------------|-----------------|----------------|---------------|------|
| SiGMA               | 28,0          | 28,0          | 28,0            | 28,0           | 28,0          | 28,0 |
| mPDMS               | 31,0          | 31,0          | 28,0            | 28,0           | 28,0          | 28,0 |
| acPDMS (n = 10)     | 0,0           | 0,0           | 4,0             | 4,0            | 4,0           | 4,0  |
| DMA                 | 23,5          | 23,5          | 23,5            | 23,5           | 24,0          | 24,0 |
| HEMA                | 6,0           | 6,0           | 5,0             | 5,0            | 6,0           | 6,0  |
| TEGDMA              | 1,5           | 1,5           | 1,5             | 1,5            | 0,0           | 0,0  |
| Norbloc             | 2,0           | 2,0           | 2,0             | 2,0            | 2,0           | 2,0  |
| PVP (K-90)          | 7,0           | 7,0           | 7,0             | 7,0            | 7,0           | 7,0  |
| CGI 1850            | 1,0           | 1,0           | 1,0             | 1,0            | 1,0           | 1,0  |
|                     |               |               |                 |                |               |      |
| D30                 | 25,0          | 40,0          | 25,0            | 40,0           | 25,0          | 40,0 |
| <b>Propriedades</b> |               |               |                 |                |               |      |
| Turbidez            | 30            | 50            | 7,3             | 14             | 26            | 25   |
| Módulo KPa<br>(psi) | 510,2<br>(74) | 386,1<br>(56) | 1020,4<br>(148) | 717,0<br>(104) | 510,2<br>(74) | NT   |
| Alongamento<br>(%)  | 326           | 395           | 188             | 251            | 312           | NT   |
| EWC (%)             | 38            | 41            | 33              | 35             | 38            | 39   |

- Uma comparação dos resultados para as formulações tendo a
- 5 mesma quantidade de diluente e quer TEGDMA quer acPDMS (Exemplos 42 e 46 e Exemplos 43 e 47) mostra que acPDMS é um reticulador eficaz e proporciona lentes com propriedades as quais são comparáveis às qualida-
- des onde é usado TEGDMA como um reticulador. Os Exemplos 44 e 45
- contêm ambos os reticuladores. A turbidez para estes Exemplos foi signifi-
- 10 cativamente reduzida comparada com as lentes preparadas a partir de qual-
- quer um dos reticuladores sozinho. No entanto, o módulo e o alongamento
- foram influenciados de modo negativo (provavelmente porque a quantidade
- de reticulador foi grande demais).

Exemplos 48-54

Foram preparadas misturas de reação usando as formulações apresentadas na Tabela 8 com os diluentes indicados. As misturas de reação foram colocadas dentro de moldes de lentes de contato termoplásticos, e irradiadas usando lâmpadas fluorescentes TL 20W/03T da Philips a 45°C, 0,8 mW/cm<sup>2</sup> por cerca de 32 minutos. Os moldes foram abertos e as lentes foram liberadas em água desionizada a 95°C durante um período de 20 minutos. Em seguida as lentes foram colocadas em solução salina tamponada com borato por 60 minutos e autoclavadas a 122°C e 30 minutos. As propriedades das lentes resultantes são apresentadas na Tabela 9.

**Tabela 8**

| Exemplo N°      | 48   | 49   | 50   | 51   | 52   | 53   | 54   |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Componentes     |      |      |      |      |      |      |      |
| SIGMA           | 30   | 30   | 30   | 33   | 34   | 25   | 20   |
| PVP             | 6    | 6    | 6    | 6    | 7    | 6    | 6    |
| DMA             | 31   | 31   | 31   | 30   | 30   | 31   | 31   |
| MPDMS           | 19   | 22   | 23,5 | 16,5 | 19   | 25   | 28   |
| AcPDMS (n = 10) | 2    | 0    | 0    | 3    | 0    | 0    | 0    |
| HEMA            | 9,85 | 8,5  | 6,95 | 9    | 6    | 10,5 | 12,5 |
| Norbloc         | 1,5  | 1,5  | 1,5  | 2    | 1,5  | 1,5  | 1,5  |
| CGI 819         | 0,23 | 0,23 | 0,25 | 0,48 | 0    | 0,23 | 0,23 |
| CGI 1850        | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    | 0    |
| EGDMA           | 0,4  | 0,75 | 0,8  | 0    | 0    | 0,75 | 0,75 |
| TEGDMA          | 0    | 0    | 0    | 0    | 1,5  | 0    | 0    |
| HEMA Blue       | 0,02 | 0,02 | 0    | 0    | 0    | 0,02 | 0,02 |
|                 |      |      |      |      |      |      |      |
| % de Diluente   | 40   | 40   | 27,3 | 39,4 | 25,9 | 40   | 40   |
| Comp. diluente  | A    | A    | B    | C    | D    | A    | A    |

continuação

| Exemplo N°       | 48     | 49     | 50      | 51  | 52     | 53     | 54      |
|------------------|--------|--------|---------|-----|--------|--------|---------|
| Propriedades     |        |        |         |     |        |        |         |
| EWC (%)          | 45     | 45     | 47      | 49  | 47     | 49     | 50      |
| DCA (aprimorado) | 52 (2) | 51 (7) | 74 (10) | 108 | 75 (6) | 47 (2) | 56 (11) |
| Módulo (psi)     | 91     | 77     | 69      | 55  | 49     | 63     | 67      |
| Alongamento (%)  | NT     | 232    | 167     | 275 | 254    | 110    | 124     |
| Dk (barrers)     | 54     | 60     | 78      | 44  | 87     | 59     | 60      |

Diluentes (partes em peso):

A = 72,5% de álcool t-amílico e 27,5 de PVP (PM) = 2500)

B = álcool t-amílico

5 C = 15/38/38% de TMP/2M2M/PVP (PM = 2500)

D = 57/43 2M2P/TMP

NT-não-testada

Deste modo, os Exemplos 48 e 51 mostram que formulações compreendendo tanto reticuladores hidrofílicos (EGDMA ou TEGDMA) e hidrofóbicos proporcionam composições de hidrogéis de silicone as quais apresentam um excelente equilíbrio de propriedades inclusive bom teor de água, moderado Dk, umectabilidade, módulo e alongamento.

#### Exemplo 55

15 As lentes do Exemplo 48 foram avaliadas clinicamente. As lentes foram usadas por 18 pacientes em um modo de uso diário (remoção noturna) por um período de uma semana. Em uma semana o PLTF-NIBUT foi de 8,4 ( $\pm$  2,9) segundos comparado com 7,0 ( $\pm$  1,3) segundos para as lentes ACUVUE® 2. A discreta deposição da superfície da frente foi graduada nenhuma a ligeira para 97% dos pacientes com as lentes de teste, comparado com 89% nas lentes de controle. O movimento foi aceitável tanto para as lentes de teste quanto para as lentes de controle.

#### Exemplo 56

25 As lentes do Exemplo 49 foram avaliadas clinicamente. As lentes foram usadas por 18 pacientes em um modo de uso diário (remoção noturna) por um período de uma semana. Em uma semana o PLTF-NIBUT foi de

8,4 ( $\pm$  2,9) segundos comparado com 7,0 ( $\pm$  1,3) segundos para as lentes ACUVUE® 2. A discreta deposição da superfície da frente foi graduada nenhuma a ligeira para 95% dos pacientes com as lentes de teste, comparado com 89% nas lentes de controle. O movimento foi aceitável tanto para as lentes de teste quanto para as lentes de controle.

#### Exemplo 57

As lentes do Exemplo 51 foram avaliadas clinicamente. As lentes foram usadas por 13 pacientes em um modo de uso diário (remoção noturna) por um período de uma semana. Em uma semana o PLTF-NIBUT foi de 4,4 ( $\pm$  1,9) segundos comparado com 9,6 ( $\pm$  2,1) segundos para lentes ACUVUE®. A discreta deposição da superfície da frente foi graduada nenhuma a ligeira para 70% dos pacientes com as lentes de teste, comparado com 92% nas lentes de controle. O movimento foi aceitável tanto para as lentes de teste quanto para as lentes de controle. Deste modo, há alguma correlação entre as medições de ângulo de contato (108° para o Exemplo 51 versus 52° para o Exemplo 48) e a umectabilidade clínica como conforme medida pelo PLTF-NIBUT (4,3 segundos para o Exemplo 51 versus 8,4 segundos para o Exemplo 48).

#### Exemplos 58-60

Foram preparadas lentes de hidrogéis de silicone usando os componentes (expressos em partes em peso) listados na Tabela 9 e o seguinte procedimento:

Os componentes foram misturados juntos dentro de um vaso para uma mistura da reação. O vaso contendo a mistura da reação foi colocado sobre um vaso de moinho a cilindro e rolado de um dia para o outro.

A mistura da reação foi colocada dentro de um dessecador a vácuo e o oxigênio foi removido aplicando vácuo por 40 minutos. O dessecador foi enchido de novo com nitrogênio. Foram formadas lentes de contato adicionando cerca de 0,10 g do material de lentes desgaseificado ao lado curvo da frente côncava de cavidades de moldes TOPAS® (copolímeros de etileno e norborneno obtidos da Ticona Polymers) dentro de uma caixa de luvas com purgação de nitrogênio. Os moldes foram fechados com metades de

moldes de curva de base convexa de polipropileno. Foi realizada polimerização sob uma purgação de nitrogênio e foi fotoiniciada com 5 mW/ cm<sup>2</sup> de luz visível gerada usando lâmpadas fluorescentes de 20 W com uma substância fosforescente TL-03. Depois de curar por 25 minutos a 45°C, os moldes foram abertos. A porção curva da frente côncava do molde das lentes foi colocada dentro de um banho de sonicação (Aquasonic modelo 75D) contendo água desionizada sob as condições (temperatura e quantidade de Tween) apresentadas na Tabela 10. O tempo de desmoldagem das lentes é apresentado na Tabela 10. As lentes eram transparentes e da forma adequada para serem lentes de contato.

Tabela 9

|                             | Ex. 58 | Ex. 59 | Ex. 60 | Ex. 61 |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|
| SiGMA                       | 3,05   | 3,2    | 3,2    | 3,0    |
| mPDMS                       | 1,7    | 1,7    | 1,7    | 1,7    |
| DMA                         | 3,2    | 3,0    | 3,1    | 3,2    |
| PVP                         | 0,6    | 0,6    | 0,6    | 0,6    |
| HEMA                        | 1,0    | 0,8    | 0,8    | 1,0    |
| TEGDMA                      | 0,2    | 0,4    | 0,3    | 0,2    |
| Norbloc                     | 0,15   | 0,2    | 0,2    | 0,2    |
| CGI 1850                    | 0,1    | 0,1    | 0,3    | 0,3    |
| Triglide                    | 1,5    | 1,5    |        | 1,5    |
| 2M2P                        | 2,5    | 2,5    | 2,5    | 2,5    |
| PVP de baixo peso molecular | 0,5    | 1,5    | 1,5    | 0,5    |

**Tabela 10**

| No. do Exemplo | No. do Ex. de Form. | [Tween] [ppm] | Temp (°C) | Tempo de desmoldagem (min) |
|----------------|---------------------|---------------|-----------|----------------------------|
| 62             | 58                  | 850           | 75        | 10                         |
| 63             | 58                  | 10.000        | 70        | 10 – 15                    |
| 64             | 58                  | 0             | 75        | 20 – 22                    |
| 65             | 58                  | 850           | 22        | 10 – 15                    |
| 66             | 59                  | 850           | 85        | 3                          |
| 67             | 60                  | 850           | 85        | 6                          |
| 68             | 61                  | 850           | 75        | 18                         |

Exemplo 69

As lentes do Exemplo 59 as quais foram desmoldadas no Exemplo 66, foram adicionalmente hidratadas em água deionizada a 65°C por 20 minutos. Sem seguida as lentes foram transferidas para solução salina tamponada com borato e deixadas para equilibrar por no mínimo cerca de 24 horas. As lentes eram transparentes e da forma adequada para serem lentes de contato. As lentes tinham um teor de água de 43%, um módulo de 598,1 KPa 598,1 KPa (87 psi), um alongamento de 175%, e um Dk de 61 *barrers*.

Foi visto que as lentes tinham um ângulo de contato aprimorado de 57 graus. Isto indica que as superfícies das lentes eram essencialmente livres de material hidrofóbico lixiviável.

Exemplo 70

A porção curva da frente côncava do molde de lentes do Exemplo 61 foi colocada dentro de um banho de sonicação (Aquasonic modelo 75D) contendo cerca de 5% de DOE-120 em água deionizada a cerca de 75°C. As lentes soltaram do molde da estrutura em 18 minutos.

Exemplo 71 (aplicação de um solvente orgânico)

A porção curva da frente côncava do molde de lentes do Exemplo 61 foi colocada dentro de um banho de sonicação (Aquasonic modelo 75D) contendo cerca de 10% de 2-propanol em água deionizada a 75°C. As lentes soltaram do molde da estrutura em 15 minutos. Quando foi usado Tween como o aditivo (Exemplo 68) o tempo para soltar do molde foi de 18 minutos. Deste modo, o presente exemplo mostra que também podem ser

usados solventes orgânicos para desmoldagem de lentes compreendendo polímeros hidrofílicos de baixo peso molecular.

Exemplo 72 (não contém PVP de baixo peso molecular)

Foram preparadas lentes de hidrogéis de silicone usando a formulação e o procedimento do Exemplo 58, mas sem qualquer PVP de baixo peso molecular. Foi usado o seguinte procedimento para desmoldagem das lentes.

A porção curva da frente côncava do molde de lentes do Exemplo 61 foi colocada dentro de um banho de sonicação (Aquasonic modelo 75D) contendo cerca de 850 ppm de Tween em água deionizada a cerca de 65°C. As lentes não soltaram do molde. O tempo de desmoldagem para a formulação que continha polímero hidrofílico de baixo peso molecular (formulação do Exemplo 58) sob condições semelhantes para desmoldagem (Exemplo 62 – 850 ppm de Tween e 75°C) foi de 10 minutos. Deste modo, o Exemplo presente mostra que não pode ser feita a desmoldagem em água somente, nesta formulação sem incluir polímero hidrofílico de baixo peso molecular na formulação.

Exemplo 73

A porção curva da frente côncava do molde das lentes do exemplo 72 foi colocada em um banho de sonicação (Aquasonic 75D) contendo cerca de 10% de 2-propanol um solvente orgânico em água deionizada a 75°C. As lentes desmoldaram da armação em 20 a 25 minutos. Deste modo, as lentes da presente invenção as quais não contêm polímero hidrofílico de baixo peso molecular podem ser desmoldadas usando uma solução aquosa compreendendo um solvente orgânico.

Exemplo 74-76

Foram preparadas formulações de lentes de acordo com o Exemplo 49, mas com quantidades variáveis de fotoiniciador (0,23, 0,38 ou 0,5% em peso), curando a 45°C com lâmpadas fluorescentes TL 20W/03T da Philips (as quais combinam intimamente com a potência espectral da luz visível usada para medir o tempo de gel) irradiando os moldes a 2,0 mW/cm<sup>2</sup>. Os ângulos de contato aprimorado das lentes resultantes são

apresentados na Tabela 11.

**Tabela 11**

| Ex. Nº | % em peso | DCA aprimorado | Tempo de gel (s) |
|--------|-----------|----------------|------------------|
| 74     | 0,23      | 59 (4)         | 65               |
| 75     | 0,38      | 62 (6)         | 57               |
| 76     | 0,5       | 80 (7)         | 51               |

Exemplos 77-79

Os tempos de gel foram medidos para a formulação do Exemplo 1 a 45°C a 1,0, 2,5 e 5,0 mW/cm<sup>2</sup>. Os resultados são apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12**

| Ex. Nº | Intensidade (mW/cm <sup>2</sup> ) | tempo de gel (seg) |
|--------|-----------------------------------|--------------------|
| 77     | 1                                 | 52                 |
| 78     | 2,5                               | 38                 |
| 79     | 5                                 | 34                 |

Os resultados dos Exemplos 74 a 76 e 77 e 79 comparados com os Exemplos 27-35, mostram que à medida que aumenta o tempo de gel, melhora a umectabilidade. Deste modo, podem ser usados pontos de gel, em coordenação com medições do ângulo de contato, para determinar as condições de cura adequadas para um dado sistema de fotoiniciador e formulação de polímero.

Exemplos 79-83

Foram preparadas misturas de reação usando componentes reativos apresentados na Tabela 14 e 29% (com base em todos os componentes reativos e diluente) de álcool t-amílico como um diluente e 11% de PVP 2.500 (com base em todos os componentes reativos). As quantidades indicadas são baseadas em 100% de componentes reativos. As misturas de reação foram colocadas dentro de moldes de lentes de contato termoplásticas, e irradiadas usando lâmpada fluorescente TL 20W/03T da Philips a 60°C, 0,8 mW/cm<sup>2</sup> por cerca de 30 minutos sob nitrogênio. Os moldes foram abertos e as lentes foram liberadas em água deionizada a 95°C durante um período de 15 minutos. As lentes foram em seguida colocadas em solução

salina tamponada com borato por 60 minutos e autoclavadas a 122°C por 30 min. As propriedades das lentes resultantes são apresentadas na Tabela 13.

**Tabela 13**

| Exemplo N°          | 79      | 80      | 81      | 82     | 83     |
|---------------------|---------|---------|---------|--------|--------|
| Componentes         |         |         |         |        |        |
| SiGMA               | 30      | 30      | 30      | 30     | 30     |
| PVP                 | 0       | 1       | 3       | 6      | 8      |
| DMA                 | 37      | 36      | 34      | 31     | 29     |
| MPDMS               | 22      | 22      | 22      | 22     | 22     |
| HEMA                | 8,5     | 8,5     | 8,5     | 8,5    | 8,5    |
| Norbloc             | 1,5     | 1,5     | 1,5     | 1,5    | 1,5    |
| CGI 819             | 0,25    | 0,25    | 0,25    | 0,25   | 0,25   |
| EGDMA               | 0,75    | 0,75    | 0,75    | 0,75   | 0,75   |
| <u>Propriedades</u> |         |         |         |        |        |
| DCA (aprimorado)    | 122 (8) | 112 (6) | 66 (13) | 58 (8) | 54 (3) |
| Turbidez            | 18 (4)  | 11 (1)  | 13 (1)  | 14 (2) | 12 (1) |

- 5 A tabela 12 mostra que a adição de PVP reduz dramaticamente o ângulo de contato. Tão pouco quanto 1% reduz o ângulo de contato dinâmico em cerca de 10% e tão pouco quanto 3% reduz o ângulo de contato dinâmico em cerca de 50%.

#### Exemplos 84-86

- 10 Foram preparadas lentes de hidrogel de silicone usando os componentes listados na Tabela 14 e o seguinte procedimento:

Os componentes reativos e o diluente foram misturados juntos à temperatura ambiente dentro de um vaso. O vaso contendo a mistura da reação foi colocado sobre um vaso de moinho a cilindro e rolado de um dia para o outro.

- 15 A mistura da reação foi colocada dentro de um dessecador a vácuo e o oxigênio foi removido aplicando vácuo por 40 minutos. O dessecador foi enchido de novo com nitrogênio. Foram formadas lentes de contato adicionando cerca de 0,10 g do material de lentes degaseificadas para o lado da

curva da frente côncava de cavidades de moldes TOPAS® dentro de uma caixa de luvas com purgação de nitrogênio. Os moldes foram fechados com metades de moldes de curva de base convexa de polipropileno. Foi realizada a polimerização sob uma purgação de nitrogênio e foi fotoiniciado com 1,0 mW cm<sup>2</sup> de luz visível gerada usando lâmpadas fluorescentes de 20 W com uma substância fosforescente TL-03. Depois de curar por 15 minutos a 45°C, os moldes foram abertos. A porção curva da frente côncava do molde das lentes foi colocada dentro de água deionizada a 95 – 100°C. O tempo de desmoldagem é apresentado na Tabela 14. As lentes eram transparentes e da forma adequada para serem lentes de contato.

**Tabela 14**

| Ex. Nº          | 84   | 85   | 86   |
|-----------------|------|------|------|
| Componentes     |      |      |      |
| SiGMA           | 30   | 30   | 30   |
| PVP             | 6    | 6    | 6    |
| DMA             | 31   | 31   | 31   |
| MPDMS           | 21   | 21   | 21   |
| AcPDMS (n = 10) | 0    | 0    | 0    |
| HEMA            | 9,25 | 9,25 | 9,25 |
| Norbloc         | 1,5  | 1,5  | 1,5  |
| CGI 819         | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| CGI 1850        | 0    | 0    | 0    |
| EGDMA           | 1,0  | 1,0  | 1,0  |
| TEGDMA          | 0    | 0    | 0    |
| Blue HEMA       | 0    | 0    | 0    |
|                 |      |      |      |
| % de diluente   | 40,0 | 40,0 | 40,0 |
| Comp. diluente  | E    | F    | G    |

|                            |        |        |        |
|----------------------------|--------|--------|--------|
| DCA (aprimorado)           | 53 (3) | 55 (3) | 56 (9) |
| Turbidez                   | 15 (3) | 22 (2) | 16 (2) |
| Tempo de desmoldagem (min) | 3      | 5      | 8      |

Diluentes (partes em peso de diluente):

E = 62,5% de álcool t-amílico e 37,5% de PVP (Pm = 2500)

F = 62,5% de álcool t-amílico e 37,5% de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidinona

5 G = 62,5% de álcool t-amílico e 37,5% de etil-4-oxo-1-piperidinacarboxilato.

Deste modo, os Exemplos 84 a 86 mostram que uma variedade de agentes de liberação são úteis para melhorar a desmoldagem.

#### Exemplo 87

10 Uma mistura da reação foi feita usando componentes apresentados na tabela 15 e 42% (com base em todos os componentes reativos e diluente) de álcool t-amílico como um diluente. As misturas da reação foram colocadas dentro de moldes de lentes de contato termoplásticos, e irradiadas usando lâmpada fluorescente TL 20W/03T da Philips a 50°C, 0,8

15 mW/cm<sup>2</sup> por cerca de 30 minutos sob nitrogênio. Os moldes foram abertos e as lentes foram liberadas em água deionizada à temperatura ambiente durante um período de 15 minutos. Em seguida as lentes foram colocadas dentro de solução salina tamponada com borato por 60 minutos e autoclavadas a 122°C por 30 minutos. As propriedades das lentes resultantes são

20 apresentadas na Tabela 12.

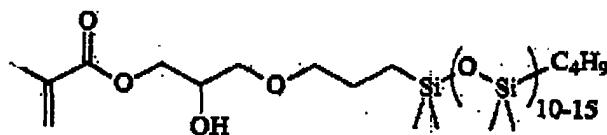
**Tabela 12**

|             |       |
|-------------|-------|
| Ex. Nº      | 87    |
| Componentes |       |
| SiGMA       | 0     |
| PVP         | 7     |
| DMA         | 25    |
| MPDMS       | 48,6  |
| AcPDMS      | 5     |
| HEMA        | 12,25 |
| Norbloc     | 1,5   |
| CGI 819     | 0,25  |
| TEGDMA      | 0,4   |

Exemplo 88

Preparação de mPDMS-OH (usado nos Exemplos 3)

96 g de Gelest MCR-E11 (polidimetilsiloxano terminado com éter  
 (mono-(2,3-epoxipropil)-propílico (Pm de 1000), 11,6 g de ácido metacrílico,  
 5 0,10 g de trietilamina e 0,02 g de éter monometílico de hidroquinona foram  
 combinados e aquecidos até 140°C com um borbulhador de ar e com agita-  
 ção por 2,5 horas. O produto foi extraído com solução aquosa saturada de  
 NaHCO<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada  
 para dar 94 g de produto. HPLC/MS foi consistente com a estrutura deseja-  
 10 da:



## REIVINDICAÇÕES

1. Hidrogel de silicone, caracterizado pelo fato de que compreende o produto da reação de 28% a 30% em peso de ácido 2-propenóico, éster 2-metila-,2-hidróxi-3-[3-[1,3,3,3-tetrametila-1-  
5 [(trimetilsilila)óxi]dissiloxanila] propóxi]propílico, de 18% a 31% em peso de polidimetilsiloxano terminado com mono-n-butila terminada com monometacriloxipropila 24% a 31% em peso de N,N-dimetilacrilamida, 6% a 9% em peso de metacrilato de 2-hidroxietila, 0,75% a 1,5% em peso de dimetacrilato de tetraetileno glicol, 6% a 7% em peso de polivinilpirrolidona e  
10 até 1% em peso de fotoiniciador todos com base no peso de todos os componentes reativos.

2. Hidrogel de silicone de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende o produto da reação de 30% em peso de ácido 2-propenóico, éster 2-metila-,2-hidróxi-3-[3-[1,3,3,3-tetrametila-1-[(trimetilsilila) óxi]dissiloxanila] propóxi] propílico, 23% em peso  
15 de polidimetilsiloxano terminado com mono-n-butila terminada com monometacriloxipropila 31% em peso de N,N-dimetilacrilamida, 7,5% em peso de metacrilato 2-hidroxietila, 0,75% em peso de dimetacrilato de etileno glicol, 6% em peso de polivinilpirrolidona e até 1% em peso de fotoiniciador  
20 todos com base no peso de todos os componentes reativos.

3. Hidrogel de silicone de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende o produto da reação de 30% em peso de ácido 2-propenóico, éster 2-metila-,2-hidróxi-3-[3-[1,3,3,3-tetrametila-1-[(trimetilsilila) óxi]dissiloxanila] propóxi] propílico, 18% em peso  
25 de polidimetilsiloxano terminada com mono-n-butila terminada com monometacriloxipropila 31% em peso de N,N-dimetilacrilamida, 9% em peso de 2- metacrilato de hidroxietila, 0,8% em peso de dimetacrilato de etileno glicol, 6% em peso de polivinilpirrolidona e menos de 1% em peso de fotoiniciador todos com base no peso de todos os componentes reativos.

30 4. Hidrogel de silicone de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a referida polivinilpirrolidona tem um peso molecular médio em peso de pelo menos

100.000 Dáltons.

5. Dispositivo oftálmico, caracterizado pelo fato de que compreende o hidrogel de silicone como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

5                   6. Dispositivo oftálmico de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um ângulo de contato dinâmico aprimorado de menos de 70°.

7. Dispositivo oftálmico de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um ângulo de contato dinâmico aprimorado de menos de 60°.

8. Dispositivo oftálmico de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente, após um dia de uso, um tempo para dissolver a película da lágrima de no mínimo 7 segundos e uma permeabilidade ao oxigênio de no mínimo 50 *barrers*.

15                   9. Dispositivo oftálmico de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um módulo de menos de 620,5 Kpa (90 psi).

10. Dispositivo oftálmico de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um teor de água entre 10 e 60%.

11. Dispositivo oftálmico de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um teor de água entre 20 e 55%.

12. Dispositivo oftálmico de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um teor de água entre 25 e 40%.

13. Dispositivo oftálmico de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que compreende o referido tempo para dissolver a película da lágrima é no mínimo 7 segundos após 7 dias de uso.

## **RESUMO**

Patente de Invenção: **"HIDROGEL DE SILICONE E DISPOSITIVO OFTÁLMICO"**.

5        Esta invenção refere-se a um dispositivo biomédico umectável contendo um polímero hidrofílico de alto Pm e um monômero contendo silicone funcionalizado com hidroxila.