

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 213**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/14** (2006.01)

**G02B 1/04** (2006.01)

**G02C 7/04** (2006.01)

**B29D 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011** **E 13160647 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024** **EP 2705808**

54 Título: **Lentes de hidrogel de silicona con superficies ricas en agua**

30 Prioridad:

**30.07.2010 US 369102 P**

**02.03.2011 US 201161448478 P**

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

**30.09.2024**

73 Titular/es:

**ALCON INC. (100.0%)**

**Rue Louis-d'Affry 6**

**1701 Fribourg, CH**

72 Inventor/es:

**QIU, YONGXING;**

**PRUITT, JOHN DALLAS;**

**TUCKER, ROBERT CAREY;**

**THEKVELI, SIBICHEN J. y**

**NELSON, JARED**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 980 213 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Lentes de hidrogel de silicona con superficies ricas en agua

La presente invención se refiere generalmente a un dispositivo oftálmico, especialmente a una lente de contacto de hidrogel de silicona que tiene una configuración estructural de la lente que crea un gradiente de contenido de agua y comprende: un material de núcleo de hidrogel de silicona que tiene un contenido de agua (designado  $WC_{SiHy}$ ) de desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 70 % en peso y una capa superficial externa que tiene un espesor de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20  $\mu m$  y cubre completamente el material de núcleo de hidrogel de silicona y está hecho de un material de hidrogel totalmente o sustancialmente libre de silicona y que tiene un mayor contenido de agua, caracterizado por una relación de hinchamiento con agua de al menos aproximadamente el 100 % si  $WC_{SiHy} \leq 45 \%$  o por una relación de hinchamiento con agua de al menos aproximadamente  $[120 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})] \%$  si  $WC_{SiHy} > 45 \%$ , como se mide por AFM con una sección transversal de la lente de contacto de hidrogel de silicona en un estado completamente hidratado.

## ANTECEDENTES

Las lentes de contacto de hidrogel de silicona (SiHy) son ampliamente usadas para corregir muchos tipos diferentes de deficiencias de la visión. Están hechas de un material polimérico reticulado hidratado que contiene silicona y una cierta cantidad de agua dentro de la matriz polimérica de la lente en equilibrio. Según la clasificación de las lentes de contacto de la FDA, las lentes de contacto de hidrogel se clasifican generalmente en dos categorías principales: lentes de contacto con bajo contenido de agua (que contienen menos del 50 % de agua) y lentes de contacto con alto contenido de agua (que contienen más del 50 % de agua). Para lentes de contacto de SiHy, una alta permeabilidad al oxígeno, que se requiere para que una lente de contacto tenga efectos adversos mínimos sobre la salud corneal, se consigue al incorporar silicona, no al incrementar el contenido de agua, en el material polimérico reticulado. Como resultado, a diferencia de las lentes de contacto de hidrogel convencionales, las lentes de contacto de SiHy pueden tener un bajo contenido de agua mientras que todavía tienen una permeabilidad al oxígeno (Dk) relativamente alta, por ejemplo, Focus® Night & Day® de CIBA Vision Corporation (aproximadamente 23,5 % de  $H_2O$  y Dk~140 barrers; Air Optix® de CIBA Vision Corporation (aproximadamente 33 % de  $H_2O$  y Dk~110 barrers); PureVision® de Bausch & Lomb (aproximadamente 36 % de  $H_2O$  y Dk~100 barrers); Acuvue® Oasys® de Johnson & Johnson (aproximadamente 38 % de  $H_2O$ , Dk~105 barrers); Acuvue® Advance® de Johnson & Johnson (aproximadamente 47 % de  $H_2O$ , Dk~65 barrers); Acuvue® TruEye™ de Johnson & Johnson (aproximadamente 46 % de  $H_2O$ , Dk~100 barrers); Biofinity® de CooperVision (aproximadamente 48 % de  $H_2O$ , Dk~128 barrers); Avaira™ de CooperVision (aproximadamente 46 % de  $H_2O$ , Dk~100 barrers); y PremiO™ de Menicon (aproximadamente 40 % de  $H_2O$ , Dk~129 barrers).

El agua en una lente de contacto de SiHy puede proporcionar la blandura deseable que permite que una lente de SiHy se use durante periodos de tiempo suficientemente prolongados y proporciona a los pacientes beneficios que incluyen comodidad inicial adecuada (es decir, inmediatamente después de la inserción de la lente), un periodo relativamente corto de tiempo de adaptación requerido para que un paciente se acostumbre a ellas y/o un ajuste apropiado. Un contenido de agua superior sería deseable para proporcionar biocompatibilidad y comodidad a las lentes de contacto de SiHy. Pero existe un límite para la cantidad de agua (que se cree que es del 80 %) que puede contener una lente de contacto de SiHy mientras posea todavía suficientes resistencia mecánica y rigidez requeridas para una lente de contacto, como las lentes de contacto de hidrogel convencionales. Además, un alto contenido de agua también podría tener consecuencias no deseables. A modo de ejemplo, la permeabilidad al oxígeno de una lente de contacto de SiHy podría estar comprometida por el contenido de agua creciente. Además, un alto contenido de agua en una lente de SiHy podría dar como resultado más deshidratación intraocular y por consiguiente incomodidad en el uso inducida por deshidratación, debido a que una lente de contacto de SiHy con un alto contenido de agua podría agotar el suministro limitado de lágrimas (agua) del ojo. Se cree que la deshidratación intraocular puede derivar de evaporación (es decir, pérdida de agua) en la superficie anterior de la lente de contacto y esta pérdida de agua está controlada principalmente por difusión de agua a través de una lente desde la superficie posterior hasta la superficie anterior, y que la velocidad de difusión es estrechamente proporcional al contenido de agua del material de núcleo de la lente en equilibrio (L. Jones et al., Contact Lens & Anterior Eye 25 (2002) 147-156, incorporado en el presente documento mediante referencia en su totalidad).

La incorporación de silicona en un material para lentes de contacto también tiene efectos no deseables sobre la biocompatibilidad de las lentes de contacto, debido a que la silicona es hidrófoba y tiene una gran tendencia a migrar sobre la superficie de la lente que está expuesta al aire. Como resultado, una lente de contacto de SiHy generalmente requerirá un proceso de modificación superficial para eliminar o minimizar la exposición de silicona de la lente de contacto y para mantener una superficie hidrófila, incluyendo, por ejemplo, diversos tratamientos plasmáticos (por ejemplo, Focus® Night & Day® y Air Optix® de CIBA Vision Corporation; PureVision® de Bausch & Lomb; y PremiO™ de Menicon); agentes humectantes internos incorporados física y/o químicamente en la matriz polimérica de SiHy (por ejemplo, Acuvue® Oasys®, Acuvue® Advance® y Acuvue® TruEye™ de Johnson & Johnson; Biofinity® y Avaira™ de CooperVision). Aunque las técnicas de modificación superficial usadas en la producción comercial de lentes de SiHy pueden proporcionar lentes de SiHy nuevas (no usadas) con superficies adecuadamente hidrófilas, una lente de SiHy usada en el ojo puede tener puntos secos y/o zonas superficiales hidrófobas creados debido a la exposición al aire, las fuerzas de cizalladura de los párpados, la migración de silicona y/o el fallo parcial para evitar la exposición de la

silicona. Esos puntos secos y/o zonas superficiales hidrófobas no son humectables y son propensos a adsorber lípidos o proteínas del ambiente ocular y se pueden adherir al ojo, provocando incomodidad en el paciente.

[2a] Todavía existe una necesidad de lentes de contacto de SiHy con superficies hidrófilas que tengan una hidrofilia, una humectabilidad y una lubricidad persistentes que se puedan mantener en el ojo a lo largo de todo el día.

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención puede satisfacer las necesidades de lentes de contacto de SiHy con superficies hidrófilas que tengan una hidrofilia superficial, una humectabilidad superficial y una lubricidad superficial persistentes en el ojo a lo largo de todo el día.

El documento de patente WO 2012/170603 A1 está relacionada con un método de fabricación de una lente de contacto de hidrogel de silicona que tiene una superficie nano-texturizada que imita la superficie textura de la córnea del ojo humano. El Ejemplo 3 del documento de patente WO 2012/170603 A1 se refiere a lentes de hidrogel de silicona hidratadas.

El documento de patente WO 2012/170603 A1 tiene una fecha de prioridad de 9 de junio de 2011 basada en la solicitud provisional de EE. UU. número US 61/494,914; tiene una fecha de presentación de 7 de junio de 2012; y se publicó el 13 de diciembre de 2012. El documento de patente WO 2012/170603 A1 es estado de la técnica en virtud del Artículo 54(3) CPE hasta el punto que puede reivindicar de forma válida la prioridad anterior y en tanto que la presente patente no puede reivindicar de forma válida al menos una de las prioridades indicadas.

El documento de patente US 6 582 754 B1 describe un proceso para la fabricación de recubrimientos ramificados y opcionalmente reticulados en materiales poliméricos de núcleo con alta humectabilidad por medios biológicos acuosos y adsorción irreversible mínima de proteínas.

El documento de patente US 2007/229758 A1 se refiere a un método rentable de fabricación de una lente de contacto de hidrogel de silicona que tienen un recubrimiento LbL encima que no se une covalentemente a la lente y tiene buena hidrofilia, integridad y durabilidad. El método comprende el recubrimiento LbL a alta temperatura.

El documento de patente US 2009/200692 A1 se refiere a un método para la fabricación de una lente de contacto de silicona que tienen una superficie hidrófila, por la cual un material biomédico hidrófilo se combina con una superficie de un gel de silicona blando o un material de hidrogel de silicona para formar una estructura de tipo sándwich de un cuerpo de una lente de contacto.

En una realización, la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada desvelada en el presente documento comprende: una superficie anterior (convexa) y una superficie posterior opuesta (cóncava); y una configuración estructural estratificada desde la superficie anterior hasta la superficie posterior, en donde la configuración estructural estratificada incluye una capa de hidrogel externa anterior, una capa interna de un material de hidrogel de silicona y una capa de hidrogel externa posterior, en donde el material de hidrogel de silicona tiene una permeabilidad al oxígeno (Dk) de al menos aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 90 barrers, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers, y un primer contenido de agua (designado  $WC_{SiHy}$ ) de desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 70 %, preferiblemente desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 65 %, más preferiblemente desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 60 %, aún más preferiblemente desde aproximadamente 15 % hasta aproximadamente 55 %, lo más preferiblemente desde aproximadamente 15 % hasta aproximadamente 50 % en peso, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior son sustancialmente uniformes en grosor y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para encerrar completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen independientemente una de otra un segundo contenido de agua mayor que  $WC_{SiHy}$ , según se caracteriza bien por tener una relación de hinchamiento con agua (designada WSR) de al menos aproximadamente el 100 % (preferiblemente al menos aproximadamente el 150 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 200 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente el 250 %, lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 300 %) si  $WC_{SiHy} \leq 45 \%$ , o bien por tener una relación de hinchamiento con agua de al menos aproximadamente  $120 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy}) \%$  (preferiblemente  $130 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy}) \%$ , más preferiblemente  $140 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy}) \%$ , aún más preferiblemente  $150 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy}) \%$ ) si  $WC > 45 \%$ , en donde el grosor de cada una de las capas de hidrogel externas anterior y posterior es de aproximadamente 0,1  $\mu m$  a aproximadamente 20  $\mu m$ , preferiblemente de aproximadamente 0,25  $\mu m$  a aproximadamente 15  $\mu m$ , más preferiblemente de aproximadamente 0,5  $\mu m$  a aproximadamente 12,5  $\mu m$ , aún más preferiblemente de aproximadamente 1  $\mu m$  a aproximadamente 10  $\mu m$  (según se mide con microscopio de fuerza atómica a través de una sección transversal desde la superficie posterior hasta la superficie anterior de la lente de contacto de hidrogel de silicona en estado totalmente hidratado).

La presente invención proporciona una lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada. Una lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de la invención comprende: un material de hidrogel de silicona como material de núcleo, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde la lente de contacto tiene una transmisibilidad de

oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers/mm, y un perfil del módulo superficial transversal que comprende, a lo largo de la línea más corta ente las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal de la lente de contacto, una zona externa anterior que incluye y cerca de la superficie anterior, una zona interna que incluye y alrededor del centro de la línea más corta, y una zona externa posterior que incluye y cerca de la superficie posterior, en donde la zona externa anterior tiene un módulo promedio de la superficie anterior (designado  $SM_{Ant}$ ) mientras que la zona externa posterior tiene un módulo promedio de la superficie posterior (designado  $SM_{Post}$ ), en donde la zona interna tiene un módulo promedio de la superficie interna (designado  $SM_{Interna}$ ), en donde al menos uno de

$$\frac{SM_{Interna} - SM_{Post}}{SM_{Interna}} \times 100 \%$$

y

$$\frac{SM_{Interna} - SM_{Ant}}{SM_{Interna}} \times 100 \%$$

es al menos aproximadamente el 20 %, preferiblemente al menos aproximadamente el 25 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 30 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente el 35 %, lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 40 %.

En una realización, la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada comprende un material de hidrogel de silicona como material de núcleo, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde la lente de contacto tiene (1) una transmisibilidad de oxígeno de al menos 40, preferiblemente al menos 60, más preferiblemente al menos 80, aún más preferiblemente al menos 110 barrers/mm, y (2) una lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (designada CCOF) de aproximadamente 0,046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0,043 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,040 o menos, en donde las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente incluyendo grupos ácido carboxílico según se caracteriza por atraer como mucho aproximadamente 200, preferiblemente como mucho aproximadamente 160, más preferiblemente como mucho aproximadamente 120, aún más preferiblemente como mucho aproximadamente 90, lo más preferiblemente como mucho aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente.

Estos y otros aspectos de la invención que incluyen diversas realizaciones preferidas en cualquier combinación se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones actualmente preferidas. La descripción detallada es simplemente ilustrativa de la invención y no limita el alcance de la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas. Como sería obvio para un experto en la técnica, muchas variaciones y modificaciones de la invención se pueden efectuar sin apartarse del espíritu y alcance de los novedosos conceptos de la divulgación.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 representa esquemáticamente una vista en sección de la configuración estructural de una lente de contacto de SiHy según una realización preferida de la invención.

La Figura 2 representa esquemáticamente una vista en sección de la configuración estructural de una lente de contacto de SiHy según otra realización preferida de la invención.

La Figura 3 muestra los perfiles de intensidad de fluorescencia a través de las secciones transversales de una lente de contacto de SiHy en una microscopía de fluorescencia láser confocal.

La Figura 4 muestra las imágenes de SEM (microscopía electrónica de barrido) de una lente de contacto de SiHy de la invención en un estado liofilizado.

La Figura 5 ilustra esquemáticamente la disposición del método de la placa inclinada según una realización preferida.

La Figura 6 muestra imágenes microscópicas ópticas de las lentes de contacto que tienen diferentes revestimientos sobre las mismas después de ser sumergidas en una dispersión de partículas cargadas positivamente (resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4).

La Figura 7 ilustra esquemáticamente cómo montar verticalmente en una pinza metálica un fragmento de sección transversal de una lente de contacto de SiHy de la invención para la prueba de AFM.

La Figura 8 muestra la imagen de AFM (microscopía de fuerza atómica) de una porción de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado (en solución salina tamponada con fosfato, pH ~7,3) según una realización preferida de la invención.

La Figura 9 muestra un perfil del módulo superficial transversal de una lente de contacto de SiHy de la invención en estado totalmente hidratado (en solución salina tamponada con fosfato, pH ~7,3), a lo largo de las dos líneas más cortas entre las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy, según una realización preferida de la invención que se representa aproximadamente por las gráficas de la deflexión de la ménsula como una función de la distancia.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE LA INVENCION

Ahora, se hará referencia con detalle a las realizaciones de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que en la presente invención se pueden hacer diversas modificaciones, variaciones y combinaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una realización se pueden usar en otra realización para dar todavía otra realización. Por lo tanto, se pretende que la presente invención cubra dichas modificaciones, variaciones y combinaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Otros objetos, características y aspectos de la presente invención se desvelan en o son obvios a partir de la siguiente descripción detallada. Se debe entender por un experto habitual en la técnica que la presente discusión es una descripción de realizaciones a modo de ejemplo solo, y no pretende ser limitante de aspectos más amplios de la presente invención.

A menos que se defina de otro modo, todos las expresiones y los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura utilizada en esta memoria y los procedimientos de laboratorio son bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. Se utilizan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los proporcionados en la técnica y diversas referencias generales. En los casos en los que se proporciona un término o una expresión en singular, los autores de la invención también contemplan el plural de ese término o esa expresión. La nomenclatura utilizada en esta memoria y los procedimientos de laboratorio que figuran más adelante son bien conocidos y se emplean comúnmente en la técnica.

Como se usa en la presente solicitud, el término "lente de contacto de hidrogel de silicona" se refiere a una lente de contacto que comprende un material de hidrogel de silicona.

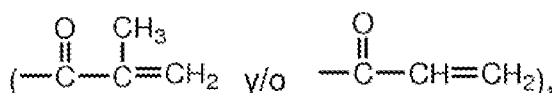
Como se usa en la presente solicitud, el término "hidrogel" o "material de hidrogel" se refiere a un material polimérico reticulado que no es hidrosoluble y puede contener al menos 10 % en peso de agua dentro de su matriz polimérica cuando está completamente hidratado.

Como se usa en la presente solicitud, el término "hidrogel distinto de silicona" se refiere a un hidrogel que está teóricamente libre de silicio.

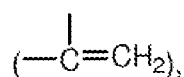
Como se usa en la presente solicitud, el término "hidrogel de silicona" se refiere a un hidrogel que contiene silicona. Un hidrogel de silicona se obtiene normalmente mediante la copolimerización de una composición polimerizable que comprende al menos un monómero vinílico que contiene silicona o al menos un macrómero vinílico que contiene silicona o al menos un prepolímero que contiene silicona que tiene grupos etilénicamente insaturados.

Como se usa en la presente solicitud, el término "monómero vinílico" se refiere a un compuesto que tiene un solo grupo etilénicamente insaturado y se puede polimerizar actínicamente o térmicamente.

Como se usa en la presente solicitud, el término "grupo olefinicamente insaturado" o "grupo etilénicamente insaturado" se emplea en el presente documento en un sentido amplio y está destinado a englobar cualesquiera grupos que contengan al menos un grupo  $>C=C<$ . Grupos etilénicamente insaturados a modo de ejemplo incluyen sin limitación (met)acrilóilo



alilo, vinilo



estirenilo u otros grupos que contienen  $C=C$ .

Como se usa en la presente solicitud, el término "(met)acrilamida" se refiere a metacrilamida y/o acrilamida.

Como se usa en la presente solicitud, el término "(met)acrilato" se refiere a metacrilato y/o acrilato.

5 Como se usa en la presente solicitud, el término "monómero vinílico hidrófilo" se refiere a un monómero vinílico que como un homopolímero da normalmente un polímero que es hidrosoluble o puede absorber al menos el 10 por ciento en peso de agua.

10 Como se usa en la presente solicitud, el término "monómero vinílico hidrófobo" se refiere a un monómero vinílico que como un homopolímero da normalmente un polímero que es insoluble en agua y puede absorber menos del 10 por ciento en peso de agua.

15 Como se usa en la presente solicitud, el término "macrómero" o "prepolímero" se refiere a un compuesto o polímero de peso molecular medio y alto que contiene dos o más grupos etilénicamente insaturados. Peso molecular medio y alto significa normalmente pesos moleculares promedio mayores de 700 dáltones.

20 Como se usa en la presente solicitud, el término "reticulante" se refiere a un compuesto que tiene al menos dos grupos etilénicamente insaturados. Un "agente de reticulación" se refiere a un reticulante que tiene un peso molecular de aproximadamente 700 dáltones o menos.

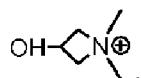
25 Como se usa en la presente solicitud, el término "polímero" significa un material formado al polimerizar/reticular uno o más monómeros o macrómeros o prepolímeros.

30 Como se usa en la presente solicitud, el término "peso molecular" de un material polimérico (incluyendo materiales monoméricos o macroméricos) se refiere al peso molecular promedio en peso a menos que se indique específicamente lo contrario, o a menos que las condiciones de prueba indiquen lo contrario.

35 Como se usa en la presente solicitud, el término "grupo amino" se refiere a un grupo amino primario o secundario de fórmula -NHR', donde R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> lineal o ramificado no sustituido o sustituido, a menos que se indique específicamente lo contrario.

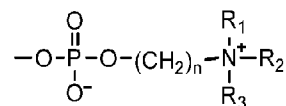
40 Como se usa en la presente solicitud, el término "poliamina funcionalizada con epiclorhidrina" o "poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina" se refiere a un polímero obtenido al hacer reaccionar una poliamina o poliamidoamina con epiclorhidrina para convertir la totalidad o un porcentaje sustancial de grupos amina de la poliamina o poliamidoamina en grupos azetidinio.

Como se usa en la presente solicitud, el término "grupo azetidinio" se refiere a un grupo cargado positivamente de



45 Como se usa en la presente solicitud, el término "térmicamente reticulable" en referencia a un material polimérico o un grupo funcional significa que el material polimérico o el grupo funcional puede sufrir una reacción de reticulación (o acoplamiento) con otro material o grupo funcional a una temperatura relativamente elevada (de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 140 °C), mientras que el material polimérico o el grupo funcional no puede sufrir la misma reacción de reticulación (o reacción de acoplamiento) con otro material o grupo funcional a temperatura ambiente (es decir, de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 28 °C, preferiblemente de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 26 °C, en particular a aproximadamente 25 °C) hasta un grado detectable (es decir, mayor de aproximadamente el 5 %) durante un período de aproximadamente una hora.

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



55 el que n es un número entero de 1 a 5 y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente entre sí son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

Como se usa en la presente solicitud, el término "monómero vinílico reactivo" se refiere a un monómero vinílico que tiene un grupo carboxilo o un grupo amino (es decir, un grupo amino primario o secundario).

Como se usa en la presente solicitud, el término "monómero vinílico hidrófilo no reactivo" se refiere a un monómero vinílico hidrófilo que está libre de cualquier grupo carboxilo o grupo amino (es decir, grupo amino primario o secundario). Un monómero vinílico no reactivo puede incluir un grupo amino terciario o cuaternario.

5 Como se usa en la presente solicitud, el término "hidrosoluble" en referencia a un polímero significa que el polímero se puede disolver en agua hasta un grado suficiente para formar una disolución acuosa del polímero que tenga una concentración de hasta aproximadamente el 30 % en peso a temperatura ambiente (definida anteriormente).

10 Como se usa en la presente solicitud, el término "ángulo de contacto con el agua" se refiere a un ángulo de contacto con el agua promedio (es decir, ángulos de contacto medidos por el método de la gota sésil), que se obtiene al promediar medidas de ángulos de contacto.

15 Como se usa en la presente solicitud, el término "integridad" en referencia a un revestimiento sobre una lente de contacto de SiHy está destinado a describir el grado hasta el que la lente de contacto se puede teñir con negro de Sudán en una prueba de tinción con negro de Sudán descrita en el Ejemplo 1. Una buena integridad del revestimiento sobre una lente de contacto de SiHy significa que prácticamente no haya tinción con negro de Sudán de la lente de contacto.

20 Como se usa en la presente solicitud, el término "durabilidad" en referencia a un revestimiento sobre una lente de contacto de SiHy está destinado a describir que el revestimiento sobre la lente de contacto de SiHy puede sobrevivir a una prueba de frotamiento digital.

25 Como se usa en la presente solicitud, el término "sobrevivir a una prueba de frotamiento digital" o "sobrevivir a una prueba de durabilidad" en referencia a un revestimiento sobre una lente de contacto significa que después de frotar digitalmente la lente según un procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ángulo de contacto con agua sobre la lente frotada digitalmente es todavía aproximadamente 100 grados o menos, preferiblemente aproximadamente 90 grados o menos, más preferiblemente aproximadamente 80 grados o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 70 grados o menos.

30 La "permeabilidad al oxígeno" intrínseca, Dk, de un material es la velocidad a la que el oxígeno pasará a través de un material. Como se usa en la presente solicitud, el término "permeabilidad al oxígeno (Dk)" en referencia a un hidrogel (de silicona o distinto de silicona) o una lente de contacto significa una permeabilidad al oxígeno (Dk) medida que se corrige con respecto a la resistencia superficial al flujo de oxígeno provocado por el efecto de la capa límite según los procedimientos mostrados en los Ejemplos posteriormente. La permeabilidad al oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de barrers, donde "barrer" se define como  $[(\text{cm}^3 \text{ de oxígeno})(\text{mm}) / (\text{cm}^2)(\text{s})(\text{mm de Hg})] \times 10^{-10}$ .

40 La "transmisibilidad de oxígeno", Dk/t, de una lente o un material es la velocidad a la que el oxígeno pasará a través de una lente o un material específico con un grosor promedio de t [en unidades de mm] sobre el área que se mide. La transmisibilidad de oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de barrers/mm, donde "barrers/mm" se define como  $[(\text{cm}^3 \text{ de oxígeno}) / (\text{cm}^2)(\text{s})(\text{mm de Hg})] \times 10^{-9}$ .

45 La "permeabilidad iónica" a través de una lente se correlaciona con el coeficiente de difusión del flujo iónico. El coeficiente de difusión del flujo iónico, D (en unidades de  $[\text{mm}^2/\text{min}]$ ), se determina al aplicar la ley de Fick como sigue:

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

50  $n'$  = velocidad de transporte iónico [mol/min]; A = superficie de lente expuesta  $[\text{mm}^2]$ ; dc = diferencia de concentración [mol/l]; dx = grosor de la lente [mm].

Como se usa en la presente solicitud, el término "oftálmicamente compatible" se refiere a un material o una superficie de un material que puede estar en contacto íntimo con el ambiente ocular durante un período de tiempo prolongado sin dañar significativamente el ambiente ocular y sin incomodidad significativa del usuario.

55 Como se usa en la presente solicitud, el término "oftálmicamente seguro" con respecto a una disolución de envasado para esterilizar y almacenar lentes de contacto está destinado a significar que una lente de contacto almacenada en la disolución es segura para la colocación directa sobre el ojo sin enjuagar después del tratamiento en autoclave y que la disolución es segura y suficientemente cómoda para el contacto diario con el ojo a través de una lente de contacto. Una disolución de envasado oftálmicamente segura después del tratamiento en autoclave tiene una tonicidad y un pH que son compatibles con el ojo y está sustancialmente libre de materiales ocularmente irritantes u ocularmente citotóxicos según las normas ISO internacionales y las regulaciones de la FDA de los EE. UU.

65 Como se usa en la presente solicitud, el término "sección transversal" de una lente de contacto de SiHy se refiere a una sección de la lente obtenida al cortar la lente con una cuchilla o una herramienta de corte con un ángulo sustancialmente normal a cualquiera de las superficies anterior y posterior de la lente. Un experto en la técnica conoce bien el corte manual (es decir, el corte a mano), o con un micrótopo criostático o con un torno, de una lente de contacto

para obtener una sección transversal de la lente de contacto. Una sección transversal resultante de una lente de contacto se puede pulir al usar grabado iónico o técnicas similares.

Los términos "módulo superficial", "blandura superficial", "módulo elástico superficial", "módulo de Young superficial" o módulo de compresión superficial se usan intercambiamente en la presente solicitud para significar una propiedad nanomecánica (propiedad elástica) que se mide mediante microscopía de fuerza atómica (AFM) sobre una superficie de un material o una sección transversal de una lente de contacto en estado totalmente hidratado (en una disolución tamponada con fosfato, pH ~ 7,3±0,2), usando el modo de contacto, el método de nanoindentación, el método de Peakforce QNM o el método de fuerza armónica, como es conocido por un experto en la técnica. Jan Domke y Manfred Radmacher presentaron que las propiedades elásticas de estas películas delgadas se pueden medir con AFM (Langmuir 1998, 14, 3320-3325, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad). La nanoindentación en AFM se puede realizar según el protocolo experimental descrito por González-Méijome JM, Almeida JB y Parafita MA en Microscopy: Science, Technology, Applications and Education, "Analysis of Surface Mechanical Properties of Unworn and Worn Silicone Hydrogel Contact Lenses Using Nanoindentation with AFM", pp554-559, A. Mendez-Vilas y J. Díaz (Eds.), Formatec Research Center, Badajoz, España (2010), incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad. Se observa que la superficie de una sección transversal de una lente de contacto, no la superficie anterior o posterior de una lente de contacto (como hacen González-Méijome JM, Almeida JB y Parafita MA en su artículo) se analiza usando nanoindentación con AFM. El método de nanoindentación, el método de Peakforce QNM y el método de la fuerza armónica se describen en el documento de Kim Sweers, et al. en Nanoscale Research Letters 2011, 6:270, titulado "Nanomechanical properties of a-synuclein amyloid fibrils: a comparative study by nanoindentation, harmonic force microscopy, and Peakforce QNM" (incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad). También se entiende que cuando se llevan a cabo mediciones del módulo elástico superficial con AFM a través de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy totalmente hidratada desde la superficie anterior hasta el núcleo o desde el núcleo hasta la superficie posterior (o viceversa), se puede establecer un perfil del módulo superficial a través de una sección transversal de una lente de contacto a lo largo de la línea más corta entre las superficies anterior y posterior en la superficie de la sección transversal de la lente de contacto. Además, se entiende que, como una buena aproximación, se puede usar cualquier cantidad medida experimentalmente y directamente para representar el módulo superficial con la condición de que la cantidad medida sea proporcional al módulo superficial.

Como se usa en la presente solicitud, el término "capa de hidrogel externa anterior" en referencia a una lente de contacto de SiHy de la invención significa una capa de hidrogel que incluye la superficie anterior de la lente de contacto, tiene un grosor sustancialmente uniforme (es decir, la variación en el grosor no es mayor de aproximadamente el 10 % del grosor promedio de esa capa) y tiene un grosor promedio de al menos aproximadamente 0,1 µm. El "grosor promedio" de una capa de hidrogel externa anterior se denomina simplemente el "grosor de una capa de hidrogel externa anterior" en la presente solicitud.

Como se usa en la presente solicitud, el término "capa de hidrogel externa posterior" en referencia a una lente de contacto de SiHy de la invención significa una capa de hidrogel que incluye la superficie posterior de la lente de contacto, tiene un grosor sustancialmente uniforme (es decir, la variación en el grosor no es mayor de aproximadamente el 10 % del grosor promedio de esa capa) y tiene un grosor promedio de al menos aproximadamente 0,1 µm. El "grosor medio" de una capa de hidrogel externa posterior se denomina simplemente el "grosor de una capa de hidrogel externa posterior" en la presente solicitud.

Como se usa en la presente solicitud, el término "capa interna" en referencia a una lente de contacto de SiHy de la invención significa una capa que incluye un plano curvado central (que divide la lente de contacto en dos partes, conteniendo una la superficie anterior y conteniendo la otra la superficie posterior) y tiene un grosor variable.

Como se usa en la presente solicitud, el término "revestimiento reticulado" o "revestimiento de hidrogel" se usa intercambiamente para describir un material polimérico reticulado que tiene una red tridimensional que puede contener agua cuando está totalmente hidratado. La red tridimensional de un material polimérico reticulado se puede formar mediante la reticulación de dos o más polímeros lineales o ramificados a través de reticulaciones.

Como se usa en la presente solicitud, el término "relación de hinchamiento en agua", en referencia a una capa de hidrogel externa anterior o posterior de un material de hidrogel de una lente de contacto de SiHy de la invención, significa un valor determinado con AFM según

$$WSR = \frac{L_{\text{Húmeda}}}{L_{\text{Seca}}} \times 100 \%$$

en donde WSR es la relación de hinchamiento en agua de una de la capa de hidrogel externa anterior y posterior,  $L_{\text{Húmeda}}$  es el grosor promedio de esa capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se mide con AFM sobre una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente



hidratado (es decir, en una disolución tamponada con fosfato, pH ~ 7,3±0,2), y  $L_{seca}$  es el grosor promedio de esa capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy en estado seco según se mide con AFM sobre una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado seco (secada sin conservar la porosidad del material de hidrogel, por ejemplo, secada a vacío) y en atmósfera sustancialmente seca. Se cree que una relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa (de una lente de contacto de SiHy de la invención) es proporcional al contenido de agua poseído por cada capa de hidrogel externa y una relación de hinchamiento en agua de al menos aproximadamente el 100 % o

$$\frac{120 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$$

(siempre que sea mayor,  $WC_{SiHy}$  es el contenido de agua del núcleo (o capa interna de) material de hidrogel de silicona de una lente de contacto de SiHy de la invención) puede servir como un buen indicador de la naturaleza de las capas de hidrogel externas que tienen un contenido de agua superior con relación al núcleo (o capa interna de) material de hidrogel de silicona de una lente de contacto de SiHy de la invención.

Como se usa en la presente solicitud, el término "módulo superficial reducido", en referencia a cualquiera o ambas de las capas de hidrogel externas anterior y posterior de una lente de contacto de SiHy de la invención, está destinado a significar un valor calculado basado en la siguiente ecuación

$$RSM = \frac{SM_{Interna} - SM_{Externa}}{SM_{Interna}} \times 100 \%$$

En la que RSM es el módulo reducido de la capa de hidrogel externa anterior o posterior con relación a la capa interna  $SM_{Externa}$ , es el módulo superficial medio de la capa de hidrogel externa posterior o anterior, y  $SM_{Interna}$  es el módulo superficial medio de la capa interna.  $SM_{Externa}$  y  $SM_{Interna}$  se obtienen a partir de un perfil del módulo superficial transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado (según se mide al analizar propiedades mecánicas superficiales, es decir, módulos superficiales de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy totalmente hidratada usando AFM), como se describe anteriormente. Se espera que el perfil del módulo superficial transversal (es decir, una gráfica del módulo superficial frente a la distancia desde una de las superficies anterior y posterior hasta la otra superficie a lo largo de la línea más corta entre las superficies anterior y posterior en la superficie de una sección transversal de una lente de SiHy en estado totalmente hidratado) deba tener al menos dos zonas externas (incluyendo una la superficie anterior e incluyendo la otra la superficie posterior) y una zona interna (correspondiente al material de núcleo de hidrogel de silicona. El módulo superficial promedio para la zona externa (es decir, capa de hidrogel externa) se obtiene al promediar todos los módulos superficiales en la zona externa excluyendo una región de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micras entre la zona externa y la zona interna (es decir, en y/o cerca de la región límite o zona de transición).

Un "coeficiente de fricción crítico" es la tangente del ángulo crítico que es el ángulo inclinado más alto de una placa inclinada en la que una lente empieza a deslizarse sobre la placa inclinada después de ser empujada, pero se detiene, o emplea más de 10 segundos, antes de llegar al final. Los procedimientos para determinar el coeficiente de fricción crítico (CCOF) se describen en el Ejemplo 29. Se cree que el coeficiente de fricción crítico (CCOF) de una lente de contacto se correlaciona con la lubricidad superficial de esa lente de contacto y se puede usar para cuantificar la lubricidad superficial de una lente de contacto.

Como se usa en la presente solicitud, la "prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente" se refiere a una prueba para caracterizar la concentración superficial de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico) de una lente de contacto de SiHy hidratada. La prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente se realiza como sigue. Se prepara una dispersión acuosa de resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4, que son esféricas, resinas de base fuerte de tipo I (copolímeros de estireno/divinilbenceno que contienen grupos funcionales  $N^+(CH_3)_3Cl^-$  y 4 % de divinilbenceno) al dispersar una cantidad dada de resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4 en una solución salina tamponada con fosfato (pH ~ 7,3) para tener una concentración de resina del 5 % en peso y a continuación se mezcla bien al remover o agitar o someter a turbulencia a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Las lentes de contacto de hidrogel de silicona hidratadas se sumergen en la dispersión acuosa de resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4 preparadas anteriormente y se agitan con turbulencia a unas rpm de aproximadamente 1000-1100 durante aproximadamente 1 minuto, seguido por enjuague con agua DI y turbulencia en agua DI durante aproximadamente 1 minuto. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes de las lentes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. Se puede contar el número de partículas cargadas positivamente adheridas a la superficie de cada lente. El número de partículas cargadas positivamente adheridas a la superficie de la lente es proporcional a la concentración superficial de grupos cargados negativamente de una lente de contacto.

Como se usa en la presente solicitud, el término "contenido de ácido carboxílico", en referencia al revestimiento reticulado o una capa de hidrogel externa de una lente de contacto de SiHy de la invención, significa el porcentaje en

peso de grupo carboxílico (COOH) basado en el peso del revestimiento reticulado o la capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy. El contenido de ácido carboxílico de un revestimiento reticulado o una capa de hidrogel externa se puede estimar teóricamente basándose en la composición de materias primas para elaborar el revestimiento reticulado o la capa de hidrogel externa y en el contenido de ácido carboxílico de cada una de las materias primas.

En una realización, la lente de contacto de SiHy tiene una configuración estructural estratificada y un gradiente de agua único de dentro a afuera de la lente de contacto de SiHy: un núcleo (o material de núcleo) de hidrogel de silicona de contenido de agua inferior completamente cubierto por una capa de hidrogel externa (superficial) que tiene un contenido de agua superior y un grosor adecuado (al menos aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$ ) y que está sustancialmente libre de silicona (preferiblemente totalmente libre de silicona); y siendo el contenido de agua de la capa de hidrogel externa al menos aproximadamente 1,2 veces (o 120 %), preferiblemente al menos aproximadamente 1,3 veces (o 130 %), más preferiblemente al menos aproximadamente 1,4 veces (o 140 %), aún más preferiblemente al menos aproximadamente 1,5 veces (150 %), lo más preferiblemente al menos aproximadamente 2 veces (o 200 %) del contenido de agua del material de núcleo. La Figura 1 ilustra esquemáticamente una lente de contacto de SiHy que tiene una configuración estructural estratificada, según una realización preferida. Según esta realización preferida de la invención, la lente de contacto de SiHy **100** tiene una superficie anterior **101** (o superficie curva o convexa frontal) y una superficie posterior opuesta **102** (o superficie curva o cóncava de base) que descansa sobre la córnea cuando es utilizada por un usuario. La lente de contacto de SiHy **100** comprende una capa interna **110** (o media) y dos capas externas **120**. La capa interna **110** es el material de núcleo de la lente de contacto de SiHy **100** y tiene una conformación tridimensional muy cercana a la lente de contacto de SiHy **100**. La capa interna **110** está formada preferiblemente por un hidrogel de silicona de contenido de agua inferior. Las dos capas externas **120**, sustancialmente idénticas entre sí, tienen un grosor sustancialmente uniforme y están formadas por un material de hidrogel sustancialmente libre de silicona (preferiblemente totalmente libre de silicona) que tiene un contenido de agua superior con relación al de la capa interna **110**. Las dos capas externas **120** están fusionadas en el borde periférico **103** de la lente de contacto **100** y cubren completamente la capa interna **110**.

Una lente de contacto de SiHy con una configuración estructural estratificada de la invención puede ofrecer varias ventajas sobre las lentes de contacto del estado de la técnica. En primer lugar, dicha lente de contacto de SiHy todavía puede poseer alta permeabilidad al oxígeno, que se requiere para mantener la salud corneal del ojo. En segundo lugar, debido a que la capa interna (material de núcleo) proporciona resistencia mecánica y rigidez al núcleo requeridas para una lente de contacto, las capas de hidrogel externas pueden no tener límite con respecto al contenido de agua y pueden contener tanta agua como sea posible. Como tales, las capas de hidrogel externas pueden proveer a la lente de contacto de una envuelta superenriquecida con agua o un gradiente de contenido de agua en la configuración estructural de la lente (el contenido de agua más alto en la región cercana a y que incluye la superficie de la lente y el contenido de agua más bajo en el núcleo de la lente). En tercer lugar, una lente de contacto de SiHy con una configuración estructural estratificada de la invención puede tener baja deshidratación intraocular, puede provocar menos sensación de sequedad en el ojo y por consiguiente puede mejorar la comodidad de uso al final del día. Se cree que la capa interna (es decir, el material de núcleo de la lente) con bajo contenido de agua controlará (limitará) la velocidad de difusión de agua a través de una lente desde la superficie posterior hasta la superficie anterior y a su vez la evaporación (pérdida de agua) en la superficie anterior de la lente. También se cree que una configuración estructural estratificada de la invención puede crear un gradiente de concentración de agua hacia dentro (es decir, disminuyendo el contenido de agua según se va hacia dentro de la superficie anterior hacia el cuerpo de la lente), lo que es desfavorable para la difusión de agua a través de una lente desde la superficie posterior hasta la superficie anterior basándose en las leyes de difusión de Fick. En cuarto lugar, una lente de contacto de SiHy con una configuración estructural estratificada de la invención puede proporcionar alta biocompatibilidad, debido a que el agua es muy biocompatible con la lágrima y debido a que el alto contenido de agua (por ejemplo, preferiblemente > 75 % de  $\text{H}_2\text{O}$ ) en las capas de hidrogel externas está situado en y cerca de las superficies anterior y posterior con las que el ojo está en contacto directo y donde la biocompatibilidad tiene más importancia. En quinto lugar, el alto contenido de agua en las capas de hidrogel externas con grosor adecuado puede proporcionar una lente de contacto de SiHy con una superficie muy blanda, es decir, un "amortiguador de agua". En sexto lugar, una lente de contacto de SiHy con una configuración estructural estratificada de la invención puede tener una superficie muy lubricada. Se cree que la capa de hidrogel externa con un contenido de agua muy superior y con grosor adecuado proporcionará una superficie "acuófila" que puede atraer lágrimas para que se extiendan sobre la superficie de la lente. Se cree que la capa de hidrogel externa con una blandura muy superior que la del material de núcleo de la lente (la capa interna) puede ser muy sensible a la deformación bajo presión (es decir, fuerzas de cizalladura de los párpados) y puede proporcionar lubricación elastohidrodinámica cuando esta lente de contacto de SiHy se utiliza en el ojo. En séptimo lugar, una configuración estructural estratificada en una lente de contacto de SiHy de la invención puede evitar la exposición de silicona. Se cree que la red de malla tridimensional (es decir, la matriz polimérica) de las capas de hidrogel externas con grosor adecuado puede cubrir la silicona y evitar que la silicona migre sobre la superficie de la lente. En octavo lugar, una lente de contacto de SiHy de la invención puede tener una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico) y es menos sensible a la adhesión de residuos durante la manipulación por el paciente y la alta adhesión de proteínas durante la utilización (se cree que una mayoría de las proteínas de las lágrimas está cargada positivamente).

En realizaciones, las lentes de contacto de hidrogel de silicona hidratadas de la invención comprenden: una superficie anterior (convexa) y una superficie posterior opuesta (cóncava); y una configuración estructural estratificada desde la superficie anterior hasta la superficie posterior, en donde la configuración estructural estratificada incluye una capa de hidrogel externa anterior, una capa interna de un material de hidrogel de silicona y una capa de hidrogel externa posterior, en donde el material de hidrogel de silicona tiene una permeabilidad al oxígeno (Dk) de al menos aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 90, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers, y un primer contenido de agua (indicado como  $WC_{SiHy}$ ) de desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 70 %, preferiblemente desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 65 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 60 %, aún más preferiblemente desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 55 %, lo más preferiblemente desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 50 % en peso, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor sustancialmente uniforme y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona, y en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen independientemente una de otra un segundo contenido de agua mayor que  $WC_{SiHy}$ , según se caracteriza bien por tener una relación de hinchamiento en agua de al menos aproximadamente el 100 % (preferiblemente al menos aproximadamente el 150 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 200 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente el 250 %, lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 300 %) si  $WC_{SiHy} \leq 45 \%$ , o bien por tener una relación de hinchamiento en agua de al menos aproximadamente

$$\frac{120 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$$

(preferiblemente

$$, \frac{130 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$$

, más preferiblemente

$$\frac{140 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$$

, aun mas preferiblemente

$$\frac{150 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%)$$

si  $WC_{SiHy} > 45 \%$ , en donde el grosor de cada capa de hidrogel externa es de aproximadamente 0,1  $\mu m$  a aproximadamente 20  $\mu m$ , preferiblemente de aproximadamente 0,25  $\mu m$  a aproximadamente 15  $\mu m$ , más preferiblemente de aproximadamente 0,5  $\mu m$  a aproximadamente 12,5  $\mu m$ , aún más preferiblemente de aproximadamente 1  $\mu m$  a aproximadamente 10  $\mu m$  (según se mide con microscopía de fuerza atómica a través de una sección transversal desde la superficie posterior hasta la superficie anterior de la lente de contacto de hidrogel de silicona en estado totalmente hidratado). Preferiblemente, las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho aproximadamente 200, preferiblemente como mucho aproximadamente 160, más preferiblemente como mucho aproximadamente 120, aún más preferiblemente como mucho aproximadamente 90, lo más preferiblemente como mucho aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en la prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente. También preferiblemente, la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada tiene una lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (designado CCOF) de aproximadamente 0,046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0,043 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,040 o menos.

Según la invención, la capa interna de una lente de contacto de SiHy es prácticamente el material de núcleo de la lente. Puede derivar directamente de una lente de contacto de SiHy preformada en un proceso de modificación superficial en el que dos capas de hidrogel externas se aplican y se unen directa y/o indirectamente sobre las lentes de contacto de SiHy preformadas. Una lente de contacto de SiHy preformada puede ser cualquier lente de SiHy comercial, tal como una de las descritas anteriormente. Alternativamente, un SiHy preformado se puede fabricar según cualquiera de los métodos bien conocidos para el experto en la técnica. Por ejemplo, las lentes de contacto preformadas se pueden producir en un "molde de colada giratorio" convencional, según se describe, por ejemplo, en

la patente de EE. UU. n.º 3.408.429, o mediante el proceso de moldeo por colada completa en una forma estática, según se describe en las patentes de EE. UU. n.º 4.347.198, 5.508.317, 5.583.463, 5.789.464 y 5.849.810, o mediante corte con torno de botones de hidrogel de silicona según se usa en la fabricación de lentes de contacto a medida. En el moldeo por colada, normalmente, una formulación para lentes se distribuye en moldes y se cura (es decir, se polimeriza y/o retícula) en moldes para fabricar lentes de contacto. Para la producción de lentes de contacto de SiHy preformadas, una formulación para lentes de SiHy para moldeo por colada o moldeo por colada giratorio o para formar varillas de SiHy usadas en el corte con torno de lentes de contacto comprende generalmente al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un monómero vinílico que contiene silicona, un macrómero vinílico que contiene silicona, un prepolímero que contiene silicona, un monómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico hidrófobo, un agente de reticulación (un compuesto que tiene un peso molecular de aproximadamente 700 dáltones o menos y que contiene al menos dos grupos etilénicamente insaturados), un iniciador de radicales libres (fotoiniciador o iniciador térmico), un macrómero/prepolímero vinílico hidrófilo y una combinación de los mismos, como es bien conocido por un experto en la técnica. Una formulación de lente de contacto de SiHy también puede comprender otros componentes necesarios conocidos por un experto en la técnica, tales como, por ejemplo, un agente absorbente de UV, un agente de tinción para visibilidad (por ejemplo, colorantes, pigmentos o sus mezclas), agentes antimicrobianos (por ejemplo, preferiblemente nanopartículas de plata), un agente bioactivo, lubricantes lixiviables, agentes estabilizantes de la lágrima lixiviables, y mezclas de los mismos, como es conocido por un experto en la técnica. A continuación, las lentes de contacto de SiHy preformadas resultantes se pueden someter a extracción con un disolvente de extracción para retirar componentes no polimerizados de las lentes resultantes y a un proceso de hidratación, como es conocido por un experto en la técnica. Además, una lente de contacto de SiHy preformada puede ser una lente de contacto coloreada (es decir, una lente de contacto de SiHy que tiene al menos un patrón coloreado impreso sobre la misma como es bien conocido por un experto en la técnica).

En la invención se puede usar cualquier monómero vinílico que contiene silicona adecuados. Ejemplos de monómeros vinílicos que contienen silicona preferidos incluyen sin limitación N-[tris(trimetilsiloxi)sililpropil]-(met)acrilamida, N-[tris(dimetilpropilsiloxi)-sililpropil]-(met)acrilamida, N-[tris(dimetilfenilsiloxi)sililpropil]-(met)acrilamida, N-[tris(dimetiletilsiloxi)sililpropil]-(met)acrilamida, N-(2-hidroxi-3-(3-(bis(trimetilsililoxi)metilsilil)propiloxi)propil)-2-metilacrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-(bis(trimetilsililoxi)metilsilil)propiloxi)propil)acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(bis(trimetilsililoxi)metilsilil)propiloxi)propil]acrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil)-2-metilacrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil)acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil]-2-metilacrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil]acrilamida; N-[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]-2-metilacrilamida; N-[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]-2-metilacrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]acrilamida; 3-metacriloxi propilpentametildisiloxano, metacrilato de tris(trimetilsililoxi)sililpropilo (TRIS), (3-metacriloxi-2-hidroxi)propiloxi)propilbis(trimetilsililoxi)metilsilano, (3-metacriloxi-2-hidroxi)propiloxi)propiltris(trimetilsililoxi)silano, 3-metacriloxi-2-(2-hidroxi)etoxi)propiloxi)propilbis(trimetilsililoxi)metilsilano, carbamato de N-2-metacriloxietil-O-(metil-bis(trimetilsililoxi-3-propil)sililo, carbonato de 3-(trimetilsilil)propilvinilo, 3-(viniloxycarbonil)propil-tris(trimetilsililoxi)silano, carbamato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilvinilo, carbamato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilalilo, carbonato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilvinilo, carbonato de t-butildimetil-siloxietilvinilo; carbonato de trimetilsililvinilo y carbonato de trimetilsililmetilvinilo. Los monómeros de (met)acrilamida que contienen siloxano de fórmula (1) más preferidos son N-[tris(trimetilsililoxi)sililpropil]acrilamida, TRIS, N-[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]acrilamida, o combinaciones de los mismos.

Una clase de monómeros o macrómeros vinílicos que contienen silicona preferidos es la de monómeros o macrómeros vinílicos que contienen polisiloxano. Ejemplos de estos monómeros o macrómeros vinílicos que contienen polisiloxano son polidimetilsiloxanos con monometacrilato o monoacrilato de diversos pesos moleculares (por ejemplo, polidimetilsiloxano terminado en mono-3-metacriloxipropilo, terminado en monobutilo o polidimetilsiloxano terminado en mono-(3-metacriloxi-2-hidroxi)propiloxi)propilo, terminado en monobutilo); polidimetilsiloxanos con dimetacrilato o diacrilato de diverso peso molecular; polidimetilsiloxanos terminados en carbonato de vinilo; polidimetilsiloxanos terminados en carbamato de vinilo; polidimetilsiloxanos terminados en vinilo de diverso peso molecular; polidimetilsiloxanos terminados en metacrilamida; polidimetilsiloxanos terminados en acrilamida; polidimetilsiloxanos terminados en acrilato; polidimetilsiloxanos terminados en metacrilato; bis-3-metacriloxi-2-hidroxi)propiloxi)propilpolidimetilsiloxano; N,N,N',N'-tetraquis(3-metacriloxi-2-hidroxi)propil)-alfa,omega-bis-3-aminopropil-polidimetilsiloxano; monómeros polisiloxanilalquil(met)acrilicos; un macrómero que contiene siloxano seleccionado del grupo que consiste en el Macrómero A, el Macrómero B, el Macrómero C y el Macrómero D descritos en el documento de patente US 5.760.100 (incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad); los productos de reacción de metacrilato de glicidilo con polidimetilsiloxanos con funcionalidad amino; monómeros o macrómeros vinílicos que contienen siloxano funcionalizados con hidroxilo; macrómeros que contienen polisiloxano divulgados en las patentes de EE. UU. n.º 4.136.250, 4.153.641, 4.182.822, 4.189.546, 4.343.927, 4.254.248, 4.355.147, 4.276.402, 4.327.203, 4.341.889, 4.486.577, 4.543.398, 4.605.712, 4.661.575, 4.684.538, 4.703.097, 4.833.218, 4.837.289, 4.954.586, 4.954.587, 5.010.141, 5.034.461, 5.070.170, 5.079.319, 5.039.761, 5.346.946, 5.358.995, 5.387.632, 5.416.132, 5.451.617, 5.486.579, 5.962.548, 5.981.675, 6.039.913 y 6.762.264 (incorporadas en el presente documento como referencia en sus totalidades); macrómeros que contienen polisiloxano divulgados en las patentes de EE. UU. n.º 4.259.467, 4.260.725 y 4.261.875 (incorporadas en el presente documento como referencia

en sus totalidades). También pueden ser de utilidad macrómeros de dos y tres bloques que consisten en polidimetilsiloxano y poli(óxidos de alquileo). Por ejemplo, se podría usar metacrilato de poli(óxido de etileno)-bloque-polidimetilsiloxano-bloque-poli(óxido de etileno) protegido en el extremo con metacrilato para mejorar la permeabilidad al oxígeno. Monómeros/macrómeros vinílicos que contienen siloxano funcionalizados con hidroxilo monofuncionales adecuados y monómeros/macrómeros vinílicos que contienen siloxano funcionalizados con hidroxilo multifuncionales adecuados están disponibles comercialmente de Gelest, Inc, Morrisville, PA.

Otra clase de macrómeros que contienen silicona preferidos es la de prepolímeros que contienen silicio que comprenden segmentos hidrófilos y segmentos hidrófobos. Se puede usar en la invención cualquier prepolímero que contiene silicona adecuado con segmentos hidrófilos y segmentos hidrófobos. Ejemplos de estos prepolímeros que contienen silicona incluyen los descritos en las patentes de EE. UU. del mismo solicitante n.º 6.039.913, 7.091.283, 7.268.189 y 7.238.750, 7.521.519; las publicaciones de solicitud de patente del mismo solicitante n.º US 2008-0015315 A1, US 2008-0143958 A1, US 2008-0143003 A1, US 2008-0234457 A1, US 2008- 0231798 A1 y la solicitud de patente de EE. UU. del mismo solicitante n.º 61/180.449 y 61/180.453; todas las cuales se incorporan en el presente documento como referencia en sus totalidades.

Ejemplos de monómeros vinílicos hidrófilos preferidos son N,N-dimetilacrilamida (DMA), N,N-dimetilmetacrilamida (DMMA), ácido 2-acrilamidoglicólico, 3-acriloilamino-1-propanol, N-hidroxietilacrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-n-propil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-n-propil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-isopropil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-isopropil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-n-butil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-terc-butil-3-metilen-2-pirrolidona, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), acrilato de 2-hidroxietilo (HEA), acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), clorhidrato de 2-hidroxipropilmetacrilato de trimetilamonio, clorhidrato de metacrilato de aminopropilo, metacrilato de dimetilaminoetilo (DMAEMA), metacrilato de glicerol (GMA), N-vinil-2-pirrolidona (NVP), alcohol alílico, vinilpiridina, un (met)acrilato de alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 1500, ácido metacrílico, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, N-vinilisopropilamida, N-vinil-N-metilacetamida, alcohol alílico, N-vinilcaprolactama y mezclas de los mismos.

Ejemplos de monómeros vinílicos hidrófobos preferidos incluyen acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de isopropilo, acrilato de ciclohexilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, valerato de vinilo, estireno, cloropreno, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, acrilonitrilo, 1-butenos, butadieno, metacrilonitrilo, viniltolueno, vinil etil éter, metacrilato de perfluorohexiletiltiocarbonilaminoetilo, metacrilato de isobornilo, metacrilato de trifluoroetilo, metacrilato de hexafluoroisopropilo, metacrilato de hexafluorobutilo.

Ejemplos de agentes de reticulación preferidos incluyen sin limitación diacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, diacrilato de etilenglicol, diacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, trimetacrilato de trimetilolpropano, tetrametacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de bisfenol A, metacrilato de vinilo, etilendiaminodimetilacrilamida, etilendiaminodiadilamida, dimetacrilato de glicerol, isocianurato de trialilo, cianurato de trialilo, metacrilato de alilo, metacrilato de alilo, 1,3-bis(metacrilamidopropil)-1,1,3,3-tetraquis(trimetilsiloxi)disiloxano, N,N'-metilenbisacrilamida, N,N'-metilenbismetacrilamida, N,N'-etilenbisacrilamida, N,N'-etilenbismetacrilamida, 1,3-bis(N-metacrilamidopropil)-1,1,3,3-tetraquis-(trimetilsiloxi)disiloxano, 1,3-bis(metacrilamidobutil)-1,1,3,3-tetraquis(trimetilsiloxi)-disiloxano, 1,3-bis(acrilamidopropil)-1,1,3,3-tetraquis(trimetilsiloxi)disiloxano, 1,3-bis(metacriloxietilureidopropil)-1,1,3,3-tetraquis(trimetilsiloxi)disiloxano y combinaciones de los mismos. Un agente de reticulación preferido es diacrilato de tetra(etilenglicol), diacrilato de tri(etilenglicol), diacrilato de etilenglicol, diacrilato de di(etilenglicol), metilenbisacrilamida, isocianurato de trialilo o cianurato de trialilo. La cantidad de un agente de reticulación usado se expresa en contenido en peso con respecto al polímero total y está preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente el 0,05 % hasta aproximadamente el 4 % y más preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 2 %.

Ejemplos de iniciadores térmicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo), peróxidos tales como peróxido de benzoilo, y similares. Preferiblemente, el iniciador térmico es 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN).

Fotoiniciadores adecuados son metil éter de benzoína, dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxicicloheptil-fenil-cetona y los tipos Darocur e Irgacur, preferiblemente Darocur 1173® y Darocur 2959®. Ejemplos de iniciadores de benzoilfosfina incluyen óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenilfosfina; óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-propilfenilfosfina; y óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-butilfenilfosfina. También son adecuados fotoiniciadores reactivos, que se pueden incorporar, por ejemplo, en un macrómero o se pueden usar como un monómero especial. Ejemplos de fotoiniciadores reactivos son los desvelados en el documento de patente EP 632 329, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad. A continuación, la polimerización se puede desactivar mediante radiación actínica, por ejemplo luz, en particular luz UV de una longitud de onda adecuada. Los requisitos espectrales se pueden controlar en consecuencia, si es apropiado, mediante la adición de fotosensibilizadores adecuados.

En la invención se puede utilizar cualquier agente absorbente de UV polimerizable adecuado. Preferiblemente, un agente absorbente de UV polimerizable comprende un resto benzotriazol o un resto benzofenona. Ejemplos de agentes absorbentes UV polimerizables preferidos incluyen sin limitación 2-(2-hidroxi-5-vinilfenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-5-acriloifenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-3-metacrilamidometil-5-terc-octilfenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacrilamidofenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacrilamidofenil)-5-metoxibenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxipropil-3'-t-butil-fenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxietilfenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxipropilfenil)benzotriazol, 2-hidroxi-4-acriolalcoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metacriloxialcoxibenzofenona, alil-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metacriloxibenzofenona.

El agente bioactivo es cualquier compuesto que pueda prevenir una enfermedad ocular o reducir los síntomas de una enfermedad ocular. El agente bioactivo puede ser un fármaco, un aminoácido (por ejemplo, taurina, glicina, etc.), un polipéptido, una proteína, un ácido nucleico, o cualquiera combinación de los mismos. Ejemplos de fármacos útiles en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, rebamipida, ketotifeno, olaptidina, cromoglicolato, ciclosporina, nedocromilo, levocabastina, lodoxamida, ketotifeno, o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otros ejemplos de agentes bioactivos incluyen ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA), ácidos hidroxilados en alfa (por ejemplo, ácidos glicólico, láctico, málico, tartárico, mandélico y cítrico y sales de los mismos, etc.), ácidos linoleico y gamma-linoleico y vitaminas (por ejemplo, B5, A, B6, etc.).

Ejemplos de lubricantes lixiviables incluyen sin limitación materiales mucinosos (por ejemplo, poli(ácido glicólico)) y polímeros hidrófilos no reticulables (es decir, sin grupos etilénicamente insaturados). Cualquier polímero o copolímero hidrófilo sin grupos etilénicamente insaturados se puede usar como lubricantes lixiviables. Ejemplos preferidos de polímeros hidrófilos no reticulables incluyen, pero no se limitan a, poli(alcoholes vinílicos) (PVA), poliamidas, poliimidas, polilactona, un homopolímero de una vinil-lactama, un copolímero de al menos una vinil-lactama en presencia o en ausencia de uno o más comonómeros vinílicos hidrófilos, un homopolímero de acrilamida o metacrilamida, un copolímero de acrilamida o metacrilamida con uno o más monómeros vinílicos hidrófilos, poli(óxido de etileno) (es decir, polietilenglicol (PEG)), un derivado de polioxietileno, poli-N,N-dimetilacrilamida, poli(ácido acrílico), poli-2-etiloxazolina, polisacáridos de heparina, polisacáridos y mezclas de los mismos. El peso molecular promedio en peso  $M_w$  del polímero hidrófilo no reticulado es preferiblemente de 5.000 a 1.00.000.

Ejemplos de agentes estabilizantes de la lágrima lixiviables incluyen, sin limitación, fosfolípidos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, glicolípidos, gliceroglicolípidos, esfingolípidos, esfingoglicolípidos, alcoholes grasos, ácidos grasos, aceites minerales y mezclas de los mismos. Preferiblemente, un agente estabilizante de la lágrima es un fosfolípido, un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido, un glicolípido, un gliceroglicolípido, un esfingolípido, un esfingoglicolípido, un ácido graso que tiene de 8 a 36 átomos de carbono, un alcohol graso que tiene de 8 a 36 átomos de carbono, o una mezcla de los mismos.

Según la invención, una formulación para lentes de SiHy puede ser una disolución o una masa fundida a una temperatura de desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 85 °C. Preferiblemente, una composición polimerizable es una disolución de todos los componentes deseables en un disolvente adecuado, o una mezcla de disolventes adecuados.

Una formulación para lentes de SiHy se puede preparar al disolver todos los componentes deseables en cualquier disolvente adecuado, tal como agua, una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles con agua, un disolvente orgánico, o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos, como conoce un experto en la técnica.

Un ejemplo de disolventes orgánicos preferidos incluye, sin limitación, tetrahidrofurano, metil éter de tripropilenglicol, metil éter de dipropilenglicol, n-butil éter de etilenglicol, cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, etc.), n-butil éter de dietilenglicol, metil éter de dietilenglicol, fenil éter de etilenglicol, metil éter de propilenglicol, acetato de metil éter de propilenglicol, acetato de metil éter de dipropilenglicol, n-propil éter de propilenglicol, n-propil éter de dipropilenglicol, n-butil éter de tripropilenglicol, n-butil éter de propilenglicol, n-butil éter de dipropilenglicol, n-butil éter de tripropilenglicol, fenil éter de propilenglicol, dimetil éter de dipropilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de amilo, lactato de metilo, lactato de etilo, lactato de i-propilo, cloruro de metileno, 2-butanol, 1-propanol, 2-propanol, mentol, ciclohexanol, ciclopentanol y exonorborneol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 3-metil-2-butanol, 2-heptanol, 2-octanol, 2-nonanol, 2-decanol, 3-octanol, norborneol, terc-butanol, alcohol terc-amílico, 2-metil-2-pentanol, 2,3-dimetil-2-butanol, 3-metil-3-pentanol, 1-metilciclohexanol, 2-metil-2-hexanol, 3,7-dimetil-3-octanol, 1-cloro-2-metil-2-propanol, 2-metil-2-heptanol, 2-metil-2-octanol, 2-2-metil-2-nonanol, 2-metil-2-decanol, 3-metil-3-hexanol, 3-metil-3-heptanol, 4-metil-4-heptanol, 3-metil-3-octanol, 4-metil-4-octanol, 3-metil-3-nonanol, 4-metil-4-nonanol, 3-metil-3-octanol, 3-etil-3-hexanol, 3-metil-4-heptanol, 4-etil-4-heptanol, 4-propil-4-heptanol, 4-isopropil-4-heptanol, 2,4-dimetil-2-pentanol, 1-metilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 3-hidroxi-3-metil-1-butenol, 4-hidroxi-4-metil-1-ciclopentanol, 2-fenil-2-propanol, 2-metoxi-2-metil-2-propanol, 2,3,4-trimetil-3-pentanol, 3,7-dimetil-3-octanol, 2-fenil-2-butanol, 2-metil-1-fenil-2-propanol y 3-etil-3-pentanol, 1-etoxi-2-propanol, 1-metil-2-propanol, alcohol t-amílico, isopropanol, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilpropionamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilpropionamida, N-metilpirrolidinona, y mezclas de los mismos.

Numerosas formulaciones para lentes de SiHy se han descrito en numerosas patentes y solicitudes de patente publicadas en la fecha de presentación de la presente solicitud. Todas ellas se pueden usar en la obtención de una lente de SiHy preformada que a su vez se convierte en la capa interna de una lente de contacto de SiHy de la invención, con la condición de que den un material de SiHy que tenga una Dk y un contenido de agua especificados anteriormente. Una formulación para lentes de SiHy para fabricar lentes de SiHy comerciales, tales como Lotrafilcon A, Lotrafilcon B, Balafilcon A, Galyfilcon A, Senofilcon A, Narafilecon A, Narafilecon B, Comfilcon A, Enfilcon A, Asmofilcon A, Filcon II 3, también se puede usar en la fabricación de lentes de contacto de SiHy preformadas (la capa interna de una lente de contacto de SiHy de la invención).

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

Los métodos de fabricación de secciones de molde para moldear por colada una lente de contacto son generalmente muy conocidos por los expertos normales en la técnica. El proceso de la presente invención no se limita a ningún método particular de formación de un molde. De hecho, en la presente invención se puede usar cualquier método de formación de un molde. La primera y segunda mitades de molde se pueden formar a través de diversas técnicas, tales como moldeo por inyección o torneado. Ejemplos de procesos adecuados de formación de las mitades del molde se desvelan en las patentes de EE. UU. n.º 4.444.711 de Schad; 4.460.534 de Boehm et al.; 5.843.346 de Morrill; y 5.894.002 de Bonebraker et al., que también se incorporan en el presente documento como referencia.

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

En una realización preferida, se usan moldes reutilizables y la composición formadora de lentes de hidrogel de silicona se cura actínicamente bajo una limitación espacial de radiación actínica para formar una lente de contacto de SiHy. Ejemplos de moldes reutilizables preferidos son los desvelados en las solicitudes de patente de EE. UU. n.º 08/274.942 presentada el 14 de julio de 1994, 10/732.566 presentada el 10 de diciembre de 2003, 10/721.913 presentada el 25 de noviembre de 2003 y la patente de EE. UU. n.º 6.627.124, que se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad. Los moldes reutilizables pueden estar hechos de cuarzo, vidrio, zafiro, CaF<sub>2</sub>, un copolímero olefínico cíclico (tal como, por ejemplo, Topas® COC clase 8007-S10 (copolímero amorfo transparente de etileno y norborneno) de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania, y Summit, New Jersey, Zeonex® y Zeonor® de Zeon Chemicals LP, Louisville, KY), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polioximetileno de DuPont (Delrin), Ultem® (polieterimida) de G.E. Plastics, PrimoSpire®, etc.

Según la invención, el hidrogel de silicona (material de núcleo) de la capa interna tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 90 barrers, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers. El material de hidrogel de silicona también puede tener un (primer) contenido de agua WC<sub>SiHy</sub> de desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 70 %, preferiblemente desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 65 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 60 %; aún más preferiblemente desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 55 %, lo más preferiblemente desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 50 % en peso. El material de hidrogel de silicona puede tener adicionalmente un módulo elástico del núcleo o módulo de Young del núcleo (a continuación, los términos "blandura", "módulo elástico" y "módulo de Young" se usan intercambiabilmente en la presente solicitud para referirse al módulo elástico del núcleo si el término no está modificado por la palabra "superficial") de desde aproximadamente 0,3 MPa hasta aproximadamente 1,8 MPa, preferiblemente desde 0,4 MPa hasta aproximadamente 1,5 MPa, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 MPa hasta aproximadamente 1,2 MPa. La permeabilidad al oxígeno, el módulo elástico y el contenido de agua de la capa interna del material de hidrogel de silicona de una lente de contacto de SiHy de la invención se pueden determinar midiendo la permeabilidad al oxígeno, el módulo elástico y el contenido de agua de la lente de SiHy preformada de la que se deriva la capa interna. Se entiende que, como una aproximación razonable, se puede considerar que el módulo elástico de una lente de contacto de SiHy de la invención es el módulo elástico del material de hidrogel de silicona de la capa interna, debido a las capas de hidrogel externas mucho más delgadas. Un experto en la técnica sabe bien cómo determinar el módulo elástico y el contenido de agua de un material de hidrogel de silicona o una lente de contacto de SiHy. Por ejemplo, todas las lentes de contacto de SiHy comerciales tienen valores presentados del módulo elástico y el contenido de agua.



Preferiblemente, las dos capas de hidrogel externas de una lente de contacto de SiHy de la invención son sustancialmente idénticas entre sí y son un revestimiento reticulado que se aplica sobre una lente de contacto de SiHy preformada que tiene una Dk, un contenido de agua y un módulo elástico del núcleo deseados.

La configuración estructural estratificada de una lente de contacto de SiHy de la invención se puede establecer mediante análisis con microscopía de fuerza atómica (AFM) de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado (es decir, directamente en agua o una solución salina tamponada) según se describe anteriormente y se muestra en los Ejemplos. Los módulos superficiales de una sección transversal se pueden caracterizar (obtener imágenes) con AFM (por ejemplo, modo de fuerza-volumen) para visualizar cualquier cambio en el módulo superficial desde la cara posterior de la superficie hasta la cara anterior de la superficie a través de la sección transversal. Un cambio significativo (por ejemplo, aproximadamente 20 % o más, preferiblemente aproximadamente 30 % o más) observado en el módulo superficial (al examinar la imagen de AFM) a través de un grosor de aproximadamente 0,04  $\mu\text{m}$ , preferiblemente aproximadamente 0,03  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente aproximadamente 0,02  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente aproximadamente 0,01  $\mu\text{m}$  a lo largo de la línea más corta entre las superficies anterior y posterior a través de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado indica una transición desde una capa hasta una capa diferente. El grosor promedio de cada capa de hidrogel externa se puede determinar a partir de la imagen de AFM como es bien conocido por un experto en la técnica.

Las dos capas de hidrogel externas de una lente de contacto de SiHy de la invención tienen un grosor sustancialmente uniforme. Están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona. El grosor de cada capa de hidrogel externa es de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente 0,25  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 12,5  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . El grosor de las capas de hidrogel externas (o el revestimiento reticulado) de una lente de contacto de SiHy de la invención se determina mediante un análisis por AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se describe anteriormente. En una realización más preferida, el grosor de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente como mucho aproximadamente 30 % (es decir, 30 % o menos), preferiblemente como mucho aproximadamente 20 % (20 % o menos), más preferiblemente como mucho aproximadamente 10 % (10 % o menos) del grosor central de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado.

Se entiende que la configuración estructural estratificada de una lente de contacto de SiHy de la invención también se puede establecer cualitativamente mediante análisis con microscopía electrónica de barrido (SEM) de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy liofilizada según se muestra en los Ejemplos. La SEM también puede mostrar las diferentes composiciones y/o estructuras de cada una de las capas de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado liofilizado. Un cambio significativo (por ejemplo, aproximadamente del 20 % o más, preferiblemente aproximadamente del 30 % o más) observado en las composiciones y/o un cambio significativo (visualmente apreciable) en las estructuras (al examinar la imagen de SEM) a través de un grosor de aproximadamente 0,04  $\mu\text{m}$ , preferiblemente aproximadamente 0,03  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente aproximadamente 0,02  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente aproximadamente 0,01  $\mu\text{m}$  a través de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado liofilizado indica una transición de una capa a una diferente. Sin embargo, el valor del grosor basado en el análisis por SEM de una sección transversal de una lente de SiHy en estado liofilizado es normalmente inferior al valor real debido al colapso de las capas de hidrogel externas, la capa de transición si es aplicable y la capa interna después de ser liofilizada.

Según este aspecto de la invención, las dos capas de hidrogel externas (las capas de hidrogel externas anterior y posterior) de una lente de contacto de SiHy de la invención comprenden un (segundo) contenido de agua que debe ser superior que el (primer) contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona y más específicamente debe ser al menos aproximadamente 1,2 veces (es decir, 120 %) del (primer) contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona. Se cree que la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa se correlaciona con su contenido de agua y como una buena aproximación puede representar razonablemente el contenido de agua de la capa de hidrogel externa. En realizaciones alternativamente preferidas, cuando el contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona es aproximadamente el 55 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente el 150 %; cuando el contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona es aproximadamente el 60 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente el 200 %; cuando el contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona es aproximadamente el 65 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente el 250 %; cuando el contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona es aproximadamente el 70 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente el 300 %.

Se entiende que el contenido de agua de las capas de hidrogel externas anterior y posterior (el revestimiento reticulado) se puede determinar más exactamente según los procedimientos descritos en el Ejemplo 23. Alternativamente, el contenido de agua de las dos capas de hidrogel externas (el revestimiento reticulado) se puede determinar con un artículo que comprende un sustrato delgado no hidroabsorbente y un revestimiento reticulado sobre



el mismo, en donde el revestimiento reticulado se aplica sobre el sustrato delgado no hidroabsorbente según el proceso de revestimiento idéntico para la lente de contacto de SiHy en condiciones sustancialmente idénticas. El contenido de agua de cada capa de hidrogel externa se puede determinar a continuación basándose en la diferencia entre los pesos seco e hidratado del artículo con el revestimiento reticulado.

Según la invención, cada una de las dos capas de hidrogel externas está sustancialmente libre de silicona, preferiblemente totalmente libre de silicona. Sin embargo, se sabe bien que cuando se usa espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) para establecer la presencia o ausencia de silicio en la capa de hidrogel externa (generalmente una profundidad de sondeo de 1,5 a 6 nm), las muestras se contaminan inevitablemente por el silicio ambiental, según se muestra por la detección mediante XPS de silicio sobre la superficie de muestras que teóricamente están libres de cualquier átomo de silicio, tales como, por ejemplo, una lámina de polietileno, una lente de contacto DAILIES® AquaComfortPlus™ de CIBA VISION Corporation o una ACUVUE® Moist de Johnson & Johnson (véase el Ejemplo 21 posteriormente). Como tal, el término "sustancialmente libre de silicio" se usa en la presente solicitud para referirse a que un porcentaje atómico de silicio superficial medido mediante XPS sobre una lente de contacto de SiHy es menor de aproximadamente el 200 %, preferiblemente menor de aproximadamente el 175 %, más preferiblemente menor de aproximadamente el 150 %, aún más preferiblemente menor de aproximadamente el 125 % del porcentaje atómico de silicio de una muestra de control que se sabe que está inherentemente (teóricamente) libre de silicio (por ejemplo, una lámina de polietileno, una lente de contacto DAILIES® AquaComfortPlus™ de CIBA VISION Corporation o una ACUVUE® Moist de Johnson & Johnson). Alternativamente, cada capa de hidrogel externa de una lente de contacto de SiHy de la invención está sustancialmente libre de silicio, según se caracteriza por tener un porcentaje atómico de silicio de aproximadamente el 5 % o menos, preferiblemente aproximadamente el 4 % o menos, aún más preferiblemente aproximadamente el 3 % o menos, del porcentaje elemental total, según se mide mediante análisis por XPS de la lente de contacto en estado secado. Se entiende que un pequeño porcentaje de silicona se puede incorporar opcionalmente (pero preferiblemente no se incorpora) en la red polimérica de la capa de hidrogel externa con la condición de que no deteriore significativamente las propiedades superficiales (hidrofilia, humectabilidad y/o lubricidad) de una lente de contacto de SiHy.

En una realización preferida, las capas de hidrogel externas anterior y posterior (el revestimiento reticulado) tienen una densidad de reticulación (o densidad de reticulado) suficientemente baja para proveer al revestimiento reticulado o las capas de hidrogel externas (es decir, la lente de contacto de SiHy) de una alta resistencia al frotamiento digital según se caracteriza por no tener líneas de agrietamiento superficial visibles bajo un campo oscuro después de que la lente de contacto de SiHy se frote entre los dedos. Se cree que el agrietamiento superficial inducido por frotamiento digital puede reducir la lubricidad superficial y/o puede no ser capaz de evitar que la silicona migre a la superficie (exposición). El agrietamiento superficial también puede indicar una densidad de reticulación excesiva en las capas superficiales que puede afectar al módulo elástico superficial. Preferiblemente, el material de hidrogel distinto de silicona en las capas de hidrogel externas (el revestimiento reticulado) comprende reticulaciones derivadas de grupos azetidinio en una reacción de acoplamiento inducida térmicamente.

En otra realización preferida, las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente incluyendo grupos ácido carboxílico según se caracteriza por atraer como mucho aproximadamente 200, preferiblemente como mucho aproximadamente 160, más preferiblemente como mucho 120, aún más preferiblemente como mucho aproximadamente 90, lo más preferiblemente como mucho aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente. Es deseable tener una concentración superficial mínima de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico) sobre una lente de contacto de SiHy de la invención, debido a que las lentes de contacto con una alta concentración superficial de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico) son propensas a una alta adhesión de residuos durante el manejo por el paciente, alta adhesión de proteínas durante el uso (se cree que una mayoría de las proteínas en las lágrimas está cargada positivamente), alta deposición y acumulación de antimicrobianos, tales como polihexametilenbiguanida (PHMB), presentes en las disoluciones para el cuidado de las lentes de contacto. Para tener una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico), las capas de hidrogel externas anterior y posterior deben tener un contenido de ácido carboxílico relativamente bajo. Preferiblemente, las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un contenido de ácido carboxílico de aproximadamente el 20 % en peso o menos, preferiblemente aproximadamente el 15 % en peso o menos, aún más preferiblemente aproximadamente el 10 % en peso o menos, lo más preferiblemente aproximadamente el 5 % en peso o menos.

En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene una buena lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (designado CCOF) de aproximadamente 0,046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0,043 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,040 o menos. Alternativamente, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene preferiblemente una lubricidad mejor que ACUVUE OASYS o ACUVUE TruEye según se mide en una prueba con enmascaramiento según los procedimientos de evaluación de la lubricidad descritos en el Ejemplo 1.

En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy de la invención comprende además, en su configuración estructural estratificada, dos capas de transición de material(es) polimérico(s), según se ilustra esquemáticamente en la Figura 2. Cada una de las dos capas de transición 115 está situada entre la capa interna 110 y una de las dos capas

de hidrogel externas 120. Cada capa de transición tiene un grosor sustancialmente uniforme. El grosor de cada capa de transición es al menos aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente desde aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 7,5  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente desde aproximadamente 0,15  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . Las capas de transición están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona. La presencia y el grosor de las capas de transición se pueden determinar preferiblemente mediante análisis por AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se describe anteriormente para las capas de hidrogel externas y las capas internas.

Las dos capas de transición de una lente de contacto de SiHy de la invención son esencialmente un revestimiento de base (o imprimación) que se aplica sobre una lente de contacto de SiHy preformada que tiene una Dk, un contenido de agua y un módulo elástico del núcleo deseados, antes de que el revestimiento reticulado (las capas de hidrogel externas) se aplique sobre la misma. Las capas de transición (revestimiento de base) funcionan para anclar/unir las capas de hidrogel externas. Preferiblemente, las capas de transición comprenden un polímero que contiene carboxilo (COOH), preferiblemente un homo- o copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico o ácido alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-acrílico. Se entiende que el polímero que contiene carboxilo puede penetrar en el material de núcleo y extenderse en las capas de hidrogel externas. Cuando se produce esta penetración en la capa interna del material de hidrogel de silicona, cada capa de transición comprenderá el polímero que contiene carboxilo y el hidrogel de silicona que están entrelazados mutuamente. También se cree que la presencia de las capas de transición, especialmente cuando comprenden un polímero que contiene carboxilo, puede proporcionar un contenido de agua relativamente alto sobre una capa más delgada y/o una reserva de agua para las capas de hidrogel externas, debido a las altas propiedades de unión a agua de los grupos carboxilo. Además, aunque la capa de transición puede contener muchos grupos ácido carboxílico, debe tener un impacto adverso mínimo sobre la concentración superficial de grupos ácido carboxílico de la lente de contacto de SiHy, debido a que la concentración superficial de grupos ácido carboxílico está determinada predominantemente por las capas de hidrogel externas que cubren totalmente la capa de transición. Las capas de hidrogel externas con una baja concentración superficial de grupos ácido carboxílico pueden evitar la deposición de proteínas cargadas positivamente de las lágrimas de un paciente que use la lente.

En otra realización preferida, las capas de hidrogel externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen un módulo superficial reducido de al menos aproximadamente el 20 %, preferiblemente al menos aproximadamente el 25 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 30 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente el 35 %, lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 40 %, con relación a la capa interna.

Las capas de hidrogel externas anterior y posterior están formadas preferiblemente por un material o materiales iguales o sustancialmente idénticos (preferiblemente totalmente libres de silicona) y se pueden formar al aplicar y reticular un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable sobre una lente de contacto de SiHy preformada que comprende grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, o un revestimiento de base que comprende grupos amino y/o carboxilo, en donde la lente de contacto de SiHy preformada se convierte en la capa interna después de la reticulación.

Según la invención, una lente de contacto de SiHy preformada bien puede comprender inherentemente o bien se puede modificar para comprender grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de su superficie.

Cuando una lente de contacto de SiHy preformada comprende inherentemente grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de su superficie, se obtiene al polimerizar una formulación para lentes de hidrogel de silicona que comprende un monómero vinílico reactivo.

Ejemplos de monómeros vinílicos reactivos preferidos incluyen sin limitación (met)acrilato de amino-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), (met)acrilato de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alilamina, vinilamina, amino-alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-(met)acrilamida, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-(met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-acrílico (por ejemplo, ácido metacrílico, ácido etilacrílico, ácido propilacrílico, ácido butilacrílico, ácido pentilacrílico, etc.), ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, ácido beta-metilacrílico (ácido crotónico), ácido alfa-fenilacrílico, ácido beta-acriloxipropiónico, ácido sórbico, ácido angélico, ácido cinámico, 1-carboxi-4-fenilbuta-1,3-dieno, ácido itacónico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido glutacónico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico, tricarboxietileno, y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la lente de contacto de SiHy está formada por una formulación para lentes que comprende al menos un monómero vinílico reactivo seleccionado del grupo que consiste en (met)acrilato de amino-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), (met)acrilato de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alilamina, vinilamina, amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(met)acrilamida, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-(met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-acrílico, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, y combinaciones de los mismos.

La formulación para lentes comprende preferiblemente desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 10 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,25 % hasta aproximadamente el 7 %, aún más preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 5 %, lo más preferiblemente desde aproximadamente el 0,75 % hasta aproximadamente el 3 %, en peso de un monómero vinílico reactivo descrito anteriormente.

Una lente de contacto de SiHy preformada también se puede someter a un tratamiento superficial para formar un revestimiento de base reactivo que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo sobre la superficie de la lente de contacto. Ejemplos de tratamientos superficiales incluyen sin limitación un tratamiento superficial mediante energía (por ejemplo, un plasma, una carga eléctrica estática, irradiación u otra fuente de energía), tratamientos químicos, deposición química de vapor, el injerto de monómeros o macrómeros vinílicos hidrófilos sobre la superficie de un artículo, un revestimiento capa a capa ("revestimiento LbL") obtenido según los métodos descritos en las patentes de EE. UU. n.º de serie 6.451.871, 6.719.929, 6.793.973, 6.811.805 y 6.896.926 y en las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2007/0229758A1, 2008/0152800A1 y 2008/0226922A1 (incorporadas en el presente documento como referencia en sus totalidades). "Revestimiento LbL", según se usa en la presente, se refiere a un revestimiento que no está unido covalentemente a la matriz polimérica de una lente de contacto y se obtiene a través de la deposición capa a capa ("LbL") de materiales cargados o cargables (mediante protonación o desprotonación) y/o no cargados sobre la lente. Un revestimiento LbL puede estar compuesto por una o más capas.

Preferiblemente, el tratamiento superficial es un proceso de revestimiento LbL. En esta realización preferida (es decir, la realización de revestimiento de base LbL reactivo), una lente de contacto de hidrogel de silicona resultante comprende un revestimiento de base LbL reactivo (es decir, las dos capas de transición) que incluye al menos una capa de un polímero reactivo (es decir, un polímero que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo laterales), en donde el revestimiento de base LbL reactivo se obtiene al poner en contacto la lente de contacto con una disolución de un polímero reactivo. La puesta en contacto de una lente de contacto con una disolución de revestimiento de un polímero reactivo se puede producir al sumergirla en la disolución de revestimiento o al pulverizarla con la disolución de revestimiento. Un proceso de puesta en contacto implica solamente sumergir la lente de contacto en un baño de una disolución de revestimiento durante un periodo de tiempo o alternativamente sumergir la lente de contacto secuencialmente en una serie de baños de disoluciones de revestimiento durante un periodo de tiempo fijo más corto para cada baño. Otro proceso de puesta en contacto implica solamente pulverizar una disolución de revestimiento. Sin embargo, un número de alternativas implica que se puedan diseñar diversas combinaciones de etapas de pulverización e inmersión por un experto habitual en la técnica. El tiempo de contacto de una lente de contacto con una disolución de revestimiento de un polímero reactivo puede durar hasta aproximadamente 10 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 360 segundos, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 segundos, aún más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 segundos.

Según esta realización de revestimiento de base LbL, el polímero reactivo puede ser un polímero lineal o ramificado que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo laterales. Cualquier polímero que tenga grupos amino y/o grupos carboxilo laterales se puede usar como un polímero reactivo para formar revestimientos de base sobre lentes de contacto de hidrogel de silicona. Ejemplos de dichos polímeros reactivos incluyen sin limitación: un homopolímero de un monómero vinílico reactivo; un copolímero de dos o más monómeros vinílicos reactivos; un copolímero de un monómero vinílico reactivo con uno o más monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos (es decir, monómeros vinílicos hidrófilos libres de cualquier grupo carboxilo o amino (primario o secundario); polietilenimina (PEI); poli(alcohol vinílico) con grupos amino laterales; una celulosa que contiene carboxilo (por ejemplo, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboxipropilcelulosa); hialuronato; sulfato de condroitina; poli(ácido glutámico); poli(ácido aspártico); y combinaciones de los mismos.

Cualquier monómero vinílico reactivo preferido descrito anteriormente se puede usar en esta realización para formar un polímero reactivo para formar un revestimiento de base LbL reactivo.

Ejemplos preferidos de monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos libres de grupo carboxilo o amino incluyen sin limitación acrilamida (AAM), metacrilamida N,N-dimetilacrilamida (DMA), N,N-dimetilmetacrilamida (DMMA), N-vinilpirrolidona (NVP), metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo (DMAEM), acrilato de N,N-dimetilaminoetilo (DMAEA), N,N-dimetilaminopropilmetacrilamida (DMPMAm), N,N-dimetilaminopropilacrilamida (MAPAAm), metacrilato de glicerol, 3-acrilolilamino-1-propanol, N-hidroxietilacrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, (met)acrilato de hidroxipropilo, (met)acrilato de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-polietilenglicol que tiene un peso molecular medio en peso de hasta 1500 dáltones, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, N-vinilisopropilamida, N-vinil-N-metilacetamida, alcohol alílico, alcohol vinílico (forma hidrolizada de acetato de vinilo en el copolímero), un monómero vinílico que contiene fosforilcolina (incluyendo (met)acrilolioxetilfosforilcolina y los descritos en la patente de EE. UU. n.º 5.461.433, incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad), y combinaciones de los mismos.

Preferiblemente, los polímeros reactivos para formar un revestimiento de base LbL reactivo son poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-acrílico), poli(ácido acrílico-co-ácido metacrílico), poli[ácido alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-acrílico-co-ácido (met)acrílico], poli(ácido N,N-2-acrilamidoglicólico), poli[ácido (met)acrílico-co-acrilamida], poli[ácido (met)acrílico-co-vinilpirrolidona], poli[ácido alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-acrílico-co-acrilamida], poli[ácido alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-acrílico-co-vinilpirrolidona], poli[ácido (met)acrílico-co-acetato de vinilo] hidrolizado, poli[ácido alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-acrílico-co-acetato de vinilo] hidrolizado, polietilenimina (PEI), homo- o copolímero de clorhidrato de polialilamina (PAH), homo- o copolímero de polivinilamina, o sus combinaciones.

El peso molecular promedio en peso  $M_w$  de un polímero reactivo para formar un revestimiento de base LbL reactivo es al menos aproximadamente 10.000 dáltones, preferiblemente al menos aproximadamente 50.000 dáltones, más preferiblemente de aproximadamente 100.000 dáltones a 5.000.000 dáltones.

Una disolución de un polímero reactivo para formar un revestimiento de base LbL reactivo sobre lentes de contacto se puede preparar disolviendo uno o más polímeros reactivos en agua, una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles con agua, un disolvente orgánico, o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos. Preferiblemente, el polímero reactivo se disuelve en una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos, un disolvente orgánico o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos. Se cree que un sistema de disolventes que contenga al menos un disolvente orgánico puede hinchar una lente de contacto de SiHy preformada de modo que una porción del polímero reactivo pueda penetrar en la lente de contacto de SiHy preformada e incrementar la durabilidad del revestimiento de base reactivo. Cualquier disolvente orgánico descrito anteriormente se puede usar en la preparación de una disolución del polímero reactivo, con la condición de que pueda disolver el polímero reactivo.

En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy preformada comprende inherentemente grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de su superficie y se somete además a un tratamiento superficial para formar un revestimiento de base LbL reactivo que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo en el mismo.

En otra realización preferida (revestimiento de base plasmático reactivo), una lente de contacto de SiHy preformada se somete a un tratamiento plasmático para formar un revestimiento de base plasmático sobre la lente de contacto, es decir, polimerizando uno o más monómeros vinílicos reactivos (uno cualquiera de los descritos previamente) bajo el efecto de un plasma generado mediante descarga eléctrica (la denominada polimerización inducida por plasma). El término "plasma" indica un gas ionizado, por ejemplo, creado mediante una descarga eléctrica luminiscente que puede estar compuesta por electrones, iones de cualquier polaridad, átomos y moléculas de gas en estado fundamental o cualquiera superior de cualquier forma de excitación, así como por fotones. A menudo se denomina "plasma de baja temperatura". Para una revisión de la polimerización plasmática y sus usos, se hace referencia a R. Hartmann "Plasma polymerisation: Grundlagen, Technik und Anwendung, Jahrb. Oberflächentechnik (1993) 49, pp. 283-296, Battelle-Inst. e.V. Frankfurt/Main, Alemania; H. Yasuda, "Glow Discharge Polymerization", Journal of Polymer Science: Macromolecular Reviews, vol. 16 (1981), pp. 199-293; H. Yasuda, "Plasma Polymerization", Academic Press, Inc. (1985); Frank Jansen, "Plasma Deposition Processes", en "Plasma Deposited Thin Films", ed. por T. Mort y F. Jansen, CRC Press Boca Raton (19); O. Auciello et al. (ed.) "Plasma-Surface Interactions and Processing of Materials" publ. por Kluwer Academic Publishers en NATO ASI Series, Serie E: Applied Sciences, vol. 176 (1990), pp. 377-399; y N. Dilsiz y G. Akovali "Plasma Polymerization of Selected Organic Compounds", Polymer, vol. 37 (1996) pp. 333-341. Preferiblemente, la polimerización inducida por plasma es una polimerización inducida por plasma "posluminiscente" según se describe en el documento de patente WO98028026 (incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad). Para la polimerización plasmática "posluminiscente", la superficie de una lente de contacto se trata en primer lugar con un gas plasmático no polimerizable (por ejemplo,  $H_2$ , He o Ar) y a continuación en una etapa posterior la superficie así activada se expone a un monómero vinílico que tiene un grupo amino o un grupo carboxilo (cualquier monómero vinílico reactivo descrito anteriormente), mientras que se ha apagado la energía plasmática. La activación da como resultado la formación inducida por plasma de radicales sobre la superficie que en la etapa posterior inician la polimerización del monómero vinílico sobre la misma.

Según la invención, el material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable para formar las capas de hidrogel externas (o revestimiento reticulado) comprende grupos reticulables, preferiblemente grupos reticulables térmicamente, más preferiblemente grupos azetidinio. Preferiblemente, el material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable para formar las capas de hidrogel externas (o revestimiento reticulado) es un material polimérico parcialmente reticulado que comprende una red tridimensional y grupos reticulables (preferiblemente térmicamente reticulables), más preferiblemente grupos azetidinio, dentro de la red. El término "parcialmente reticulado" en referencia a un material polimérico significa que los grupos reticulables de las materias primas para elaborar el material polimérico en una reacción de reticulación no se han consumido totalmente. Ejemplos de grupos reticulables incluyen sin limitación grupos azetidinio, grupo epoxi, grupos isocianato, grupos aziridina, grupos azlactona, y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, el material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable para formar las capas de hidrogel externas (o revestimiento reticulado) comprende (i) desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 95 % en peso de primeras cadenas de polímero derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina, (ii) desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 80 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo tiol, y combinación de los mismos, en donde los restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero están unidos covalentemente a las primeras cadenas de polímero a través de uno o más enlaces covalentes cada uno formado entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofilia, y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas de polímero o grupos laterales o terminales unidos covalentemente a las primeras cadenas de polímero.

Con dicho material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable, las capas de hidrogel externas (o revestimiento reticulado) se pueden formar simplemente al calentar una lente de contacto de SiHy preformada (que tiene grupos

amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, o un revestimiento de base que comprende grupos amino y/o carboxilo) en una disolución acuosa en presencia del material polimérico hidrófilo hasta y a una temperatura desde aproximadamente 40 °C hasta aproximadamente 140 °C durante un periodo de tiempo suficiente para unir covalentemente el material polimérico hidrófilo sobre la superficie de la lente de contacto a través de enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio del material polimérico hidrófilo y uno de los grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, formando de ese modo un revestimiento hidrófilo reticulado sobre la lente de contacto. Se entiende que cualquier material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulado que contiene grupos reticulables (por ejemplo, los descritos anteriormente) se puede usar en la invención para formar las capas de hidrogel externas anterior y posterior de una lente de contacto de SiHy.

Un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulado que contiene grupos azetidinio comprende (es decir, tiene una composición que incluye) desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 95 %, preferiblemente desde aproximadamente el 35 % hasta aproximadamente el 90 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 85 %, en peso de primeras cadenas de polímero derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina y desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 80 %, preferiblemente desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 65 %, aún más preferiblemente desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 50 %, en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo tiol, y combinación de los mismos. La composición del material polimérico hidrófilo está determinada por la composición (basada en el peso total de los reactivos) de una mezcla de reactivos usada para preparar el material polimérico hidrófilo térmicamente reticulado según las reacciones de reticulación mostradas en el Esquema I anteriormente. Por ejemplo, si una mezcla de reactivos comprende aproximadamente el 75 % en peso de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina y aproximadamente el 25 % en peso de al menos un agente potenciador de la hidrofilia basado en el peso total de los reactivos, entonces el material polimérico hidrófilo resultante comprende aproximadamente el 75 % en peso de primeras cadenas de polímero derivadas de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina y aproximadamente el 25 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero derivadas de dicho al menos un agente potenciador de la hidrofilia. Los grupos azetidinio del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulado son los grupos azetidinio (de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina) que no participan en reacciones de reticulación para preparar el material polimérico hidrófilo térmicamente reticulado.

Una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina se puede obtener al hacer reaccionar epíclorhidrina con un polímero de poliamina o un polímero que contiene grupos amino primarios o secundarios. Por ejemplo, una poli(alquilenimina) o una poli(amidoamina) que es un policondensado derivado de una poliamina y un ácido carboxílico (por ejemplo, copolímeros de ácido adípico-dietilentriamina) puede reaccionar con epíclorhidrina para formar un polímero funcionalizado con epíclorhidrina. De forma similar, un homopolímero o copolímero de (met)acrilato de aminoalquilo, (met)acrilato de monoalquilaminoalquilo, aminoalquil(met)acrilamida o monoalquilaminoalquil(met)acrilamida también puede reaccionar con epíclorhidrina para formar una poliamina funcionalizada con epíclorhidrina. Las condiciones de reacción para la funcionalización con epíclorhidrina de un polímero de poliamina o poliamidoamina se enseñan en el documento de patente EP1465931 (incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad). Un polímero funcionalizado con epíclorhidrina preferido es poliaminoamidoepíclorhidrina (PAE) (o poliamidopoliaminoepíclorhidrina o poliamidoepíclorhidrina), tal como, por ejemplo, resinas Kymene® o Polycup® (copolímeros de ácido adípico-dietilentriamina funcionalizados con epíclorhidrina) de Hercules o resinas Polycup® o Servamine® de Servo/Delden.

Se puede usar en la invención cualquier agente potenciador de la hidrofilia adecuado con la condición de que contengan al menos un grupo amino, al menos un grupo carboxilo y/o al menos un grupo tiol.

Una clase preferida de agentes potenciadores de la hidrofilia incluye sin limitación: monosacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol (por ejemplo, 3-amino-1,2-propanodiol, 1-tioglicerol, ácido 5-ceto-D-glucónico, galactosamina, glucosamina, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido glucosamínico, manosamina, 1,4-lactona de ácido sacárico, ácido sacárido, ácido cetodesoxinonulosónico, N-metil-D-glucamina, 1-amino-1-desoxi-β-D-galactosa, 1-amino-1-desoxisorbitol, 1-metilamino-1-desoxisorbitol, N-aminoetilgluconamida); disacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol (por ejemplo, sal sódica de disacárido de condroitina, di(β-D-xilopiranosil)amina, ácido digalacturónico, disacárido de heparina, disacárido de ácido hialurónico, ácido lactobiónico); y oligosacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol (por ejemplo, sal sódica de carboximetil-β-ciclodextrina, ácido trigalacturónico); y combinaciones de los mismos.

Otra clase preferida de agentes potenciadores de la hidrofilia son polímeros hidrófilos que tienen uno o más grupos amino, carboxilo y/o tiol. Más preferiblemente, el contenido de unidades monoméricas que tienen un grupo amino (-NHR' con R' según se define anteriormente), carboxilo (-COOH) y/o tiol (-SH) en un polímero hidrófilo como un agente potenciador de la hidrofilia es menor de aproximadamente el 40 %, preferiblemente menor de aproximadamente el 30 %, más preferiblemente menor de aproximadamente el 20 %, aún más preferiblemente menor de aproximadamente el 10 %, en peso basado en el peso total del polímero hidrófilo.

Una clase preferida de polímeros hidrófilos como agentes potenciadores de la hidrofilia son polisacáridos que contienen amino o carboxilo, por ejemplo, tales como carboximetilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente el 40 % o menos, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas,  $[-C_6H_{10}mO_5(CH_2CO_2H)_m]-$  en las que m es de 1 a 3), carboxietilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente el 36 % o menos, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas,  $[-C_6H_{10}mO_5(C_2H_4CO_2H)_m]-$  en las que m es de 1 a 3), carboxipropilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente el 32 % o menos, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas,  $[-C_6H_{10}mO_5(C_3H_6CO_2H)_m]-$  en las que m es 1 a 3), ácido hialurónico (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente el 11 %, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas,  $-(C_{13}H_{20}O_9NCO_2H)-$ ), sulfato de condroitina (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente el 9,8 %, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas,  $-(C_{12}H_{18}O_{13}NSCO_2H)-$ ), o combinaciones de los mismos.

Otra clase preferida de polímeros hidrófilos como agentes potenciadores de la hidrofilia incluyen sin limitación: poli(etilenglicol) (PEG) con un grupo monoamino, carboxilo o tiol (por ejemplo, PEG-NH<sub>2</sub>, PEG-SH, PEG-COOH); H<sub>2</sub>N-PEG-NH<sub>2</sub>; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-SH; PEG de múltiples ramas con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un homo- o copolímero terminado en diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; un homo- o copolímero terminado en monoamino o monocarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) aproximadamente 60 % en peso o menos, preferiblemente desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 30 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 20 %, aún más preferiblemente desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 15 %, en peso de uno o más monómeros vinílicos reactivos y (2) al menos un monómero vinílico hidrófilo no reactivo y/o al menos un monómero vinílico que contiene fosforilcolina; y combinaciones de los mismos. Un monómero o monómeros vinílicos reactivos y un monómero o monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos son los descritos previamente.

Más preferiblemente, un polímero hidrófilo como un agente potenciador de la hidrofilia es PEG-NH<sub>2</sub>; PEG-SH; PEG-COOH; H<sub>2</sub>N-PEG-NH<sub>2</sub>; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-SH; PEG de múltiples ramas con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un homo- o copolímero terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo seleccionado del grupo que consiste en acrilamida (AAM), N,N-dimetilacrilamida (DMA), N-vinilpirrolidona (NVP), N-vinil-N-metilacetamida, (met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietil(met)acrilamida, (met)acrilato de alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 400 dáltones, alcohol vinílico, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dimetilaminopropil(met)acrilamida, (met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, y combinaciones de los mismos; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 30 %, preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 20 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 15 %, en peso de ácido (met)acrílico, ácido alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-acrílico, vinilamina, alilamina y/o (met)acrilato de amino-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), y (2) (met)acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietil(met)acrilamida, (met)acrilato de alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 400 dáltones, alcohol vinílico, y combinaciones de los mismos.

Lo más preferiblemente, el agente potenciador de la hidrofilia como un agente potenciador de la hidrofilia es PEG-NH<sub>2</sub>; PEG-SH; PEG-COOH; polivinilpirrolidona terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(acrilamida) terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(DMA) terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(DMA-co-NVP) terminada en monoamino o monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(NVP-co-(met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(alcohol vinílico) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; homopolímero o copolímero de poli[(met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo] terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(NVP-co-alcohol vinílico) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(DMA-co-alcohol vinílico) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli[ácido (met)acrílico-co-acrilamida] con desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 30 %, preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 20 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 15 %, en peso de ácido (met)acrílico; poli[ácido (met)acrílico-co-NVP] con desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 30 %, preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 20 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 15 %, en peso de ácido (met)acrílico; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) (met)acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietil(met)acrilamida, (met)acrilato de alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 400 dáltones, alcohol vinílico, y combinaciones de los mismos.

Los PEG con grupos funcionales y los PEG de múltiples ramas con grupos funcionales se pueden obtener de diversos proveedores comerciales, por ejemplo, Polyscience y Shearwater Polymers, inc., etc.

Homo- o copolímeros terminados en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo de uno o más monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos o de un monómero vinílico que contiene fosforilcolina se pueden preparar según los procedimientos descritos en la patente de EE. UU. n.º 6.218.508, incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad. Por ejemplo, para preparar un homo- o copolímero terminado en diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo, el monómero vinílico no reactivo, un agente de transferencia de cadena con un grupo amino o carboxilo (por ejemplo, 2-aminoetanotiol, ácido 2-mercaptopropínico, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, u otros hidroximercaptanos, aminomercaptanos o mercaptanos que contienen carboxilo) y opcionalmente otro monómero vinílico se copolimerizan (térmica o actínicamente) con un monómero vinílico reactivo (que tiene un grupo amino o carboxilo), en presencia de un iniciador de radicales libres. Generalmente, la relación molar entre el agente de transferencia de cadena y todos los monómeros vinílicos distintos del monómero vinílico reactivo es desde aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 1:100, mientras que la relación molar entre agente de transferencia de cadena y el monómero vinílico reactivo es 1:1. En dicha preparación, el agente de transferencia de cadena con un grupo amino o carboxilo se usa para controlar el peso molecular del polímero hidrófilo resultante y forma un extremo terminal del polímero hidrófilo resultante con el fin de proveer al polímero hidrófilo resultante de un grupo amino o carboxilo terminal, mientras que el monómero vinílico reactivo proporciona el otro grupo carboxilo o amino terminal al polímero hidrófilo resultante. De forma similar, para preparar un homo- o copolímero terminado en monoamino o monocarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo, el monómero vinílico no reactivo, un agente de transferencia de cadena con un grupo amino o carboxilo (por ejemplo, 2-aminoetanotiol, ácido 2-mercaptopropínico, ácido tioglicólico, ácido tioláctico u otros hidroximercaptanos, aminomercaptanos o mercaptanos que contienen carboxilo) y opcionalmente otros monómeros vinílicos se copolimerizan (térmica o actínicamente) en ausencia de cualquier monómero vinílico reactivo.

Como se usa en la presente solicitud, un copolímero de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo se refiere a un producto de polimerización de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo con uno o más monómeros vinílicos adicionales. Copolímeros que comprenden un monómero vinílico hidrófilo no reactivo y un monómero vinílico reactivo (por ejemplo, un monómero vinílico que contiene carboxilo) se pueden preparar según cualquier método de polimerización radicalica bien conocido o se pueden obtener a partir de proveedores comerciales. Copolímeros que contienen metacrililoixietilfosforilcolina y monómero vinílico que contiene carboxilo se pueden obtener de NOP Corporation (por ejemplo, LIPIDURE®-A y -AF).

El peso molecular promedio en peso  $M_w$  del polímero hidrófilo que tiene al menos un grupo amino, carboxilo o tiol (como un agente potenciador de la hidrofilia) es preferiblemente desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1.000.000, más preferiblemente desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 500.000.

Según la invención, la reacción entre un agente potenciador de la hidrofilia y una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina se lleva a cabo a una temperatura de desde aproximadamente 40 °C hasta aproximadamente 100 °C durante un periodo de tiempo suficiente (desde aproximadamente 0,3 horas hasta aproximadamente 24 horas, preferiblemente desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 12 horas, aún más preferiblemente desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 8 horas) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio.

Según la invención, la concentración de un agente potenciador de la hidrofilia con respecto a una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina se debe seleccionar para no hacer a un material polimérico hidrófilo resultante insoluble en agua (es decir, una solubilidad de menos de 0,005 g por 100 ml de agua a temperatura ambiente) y no consumir más de aproximadamente el 99 %, preferiblemente aproximadamente el 98 %, más preferiblemente aproximadamente el 97 %, aún más preferiblemente aproximadamente el 96 % de los grupos azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina.

Según la invención, el calentamiento se realiza preferiblemente al tratar en autoclave una lente de contacto de SiHy preformada que comprende grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, o un revestimiento de base que comprende grupos amino y/o carboxilo y se sumerge en una disolución de envasado (es decir, una disolución acuosa tamponada) que incluye un material polimérico hidrófilo hidrosoluble térmicamente reticulable en un envase hermético para lentes a una temperatura de desde aproximadamente 118 °C hasta aproximadamente 125 °C durante aproximadamente 20-90 minutos. Según la presente realización de la invención, la disolución de envasado es una disolución acuosa tamponada que es oftálmicamente segura después del tratamiento en autoclave. Alternativamente, se realiza preferiblemente al tratar en autoclave una lente de contacto de SiHy preformada, que comprende un revestimiento de base y una capa de un material polimérico hidrófilo hidrosoluble térmicamente reticulable sobre el revestimiento de base, sumergida en una disolución de envasado (es decir, una disolución acuosa tamponada) en un envase hermético para lentes de contacto a una temperatura de desde aproximadamente 118 °C hasta aproximadamente 125 °C durante aproximadamente 20-90 minutos.

Los envases (o recipientes) para lentes son muy conocidos para un experto en la técnica para tratar en autoclave y almacenar una lente de contacto blanda. En la invención se puede usar cualquier envase para lentes. Preferiblemente,



un envase para lentes es un envase alveolado que comprende una base y una tapa, en donde la tapa se cierra herméticamente de forma desprendible a la base, en donde la base incluye una cavidad para recibir una disolución de envasado estéril y la lente de contacto.

- 5 Las lentes se envasan en envases individuales, se cierran herméticamente y se esterilizan (por ejemplo, mediante tratamiento en autoclave a aproximadamente 120 °C o superior durante al menos 30 minutos) antes de distribuir las a los usuarios. Un experto en la técnica entenderá cómo cerrar herméticamente y esterilizar los envases para lentes.

- 10 Según la invención, una disolución de envasado contiene al menos un agente tampón y uno o más de otros componentes conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de otros componentes incluyen, sin limitación, agentes de tonicidad, tensioactivos, agentes antibacterianos, conservantes y lubricantes (o promotores de la viscosidad hidrosolubles) (por ejemplo, derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona).

- 15 La disolución de envasado contiene un agente tampón en una cantidad suficiente para mantener un pH de la disolución de envasado en el intervalo deseado, por ejemplo, preferiblemente en un intervalo fisiológicamente aceptable de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,5. Se puede usar cualquier agente tampón fisiológicamente compatible conocido. Agentes tampón adecuados como un constituyente de la composición para el cuidado de lentes de contacto según la invención son conocidos por el experto en la técnica. Ejemplos son ácido bórico, boratos, por ejemplo borato sódico, ácido cítrico, citratos, por ejemplo, citrato potásico, bicarbonatos, por ejemplo bicarbonato sódico, TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), bis-Tris (bis-(2-hidroxietil)-imino-tris-(hidroximetil)-metano), bisaminopolioles, trietanolamina, ACES (ácido N-(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico), MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), MOPS (ácido 3-[N-morfolino]-propanosulfónico), PIPES (ácido piperazino-N,N'-bis(2-etanosulfónico), TES (ácido N-[tris(hidroximetil)metil]-2-aminoetanosulfónico), sales de los mismos, tampones de fosfato, por ejemplo  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , o mezclas de los mismos. Un bisaminopoliole preferido es 1,3-bis(tris(hidroximetil)-metilamino)propano (bis-TRIS-propano). La cantidad de cada agente tampón en una disolución de envasado es preferiblemente desde el 0,001 % hasta el 2 %, preferiblemente desde el 0,01 % hasta el 1 %; lo más preferiblemente desde aproximadamente el 0,05 % hasta aproximadamente el 0,30 % en peso.

- 30 La disolución de envasado tiene una tonicidad de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 450 miliosmoles (mOsm), preferiblemente desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 350 mOsm. La tonicidad de una disolución de envasado se puede ajustar al añadir sustancias orgánicas o inorgánicas que afectan a la tonicidad. Agentes de tonicidad ocularmente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro sódico, cloruro potásico, glicerol, propilenglicol, polioles, manitoles, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos.

- 35 Una disolución de envasado de la invención tiene una viscosidad de desde aproximadamente 1 centipoise hasta aproximadamente 20 centipoises, preferiblemente desde aproximadamente 1,2 centipoises hasta aproximadamente 10 centipoises, más preferiblemente desde aproximadamente 1,5 centipoises hasta aproximadamente 5 centipoises, a 25 °C.

- 40 En una realización preferida, la disolución de envasado comprende preferiblemente desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 2 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,05 % hasta aproximadamente el 1,5 %, aún más preferiblemente desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 1 %, lo más preferiblemente desde aproximadamente el 0,2 % hasta aproximadamente el 0,5 %, en peso de un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable de la invención.

- Una disolución de envasado de la invención puede contener un polímero promotor de la viscosidad. Preferiblemente, el polímero promotor de la viscosidad es no iónico. Incrementar la viscosidad de la disolución proporciona una película sobre la lente que puede facilitar el uso cómodo de la lente de contacto. El componente promotor de la viscosidad también puede actuar para amortiguar el impacto sobre la superficie del ojo durante la inserción y también sirve para aliviar la irritación ocular.

- 55 Polímeros promotores de la viscosidad preferidos incluyen, pero no se limitan a, éteres de celulosa hidrosolubles (por ejemplo, metilcelulosa (MC), etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), o una mezcla de los mismos), poli(alcoholes vinílicos) (PVA) hidrosolubles, poli(óxido de etileno) de alto peso molecular que tiene un peso molecular mayor de desde aproximadamente 2000 (hasta 10.000.000 dáltones), polivinilpirrolidona con un peso molecular desde aproximadamente 30.000 dáltones hasta aproximadamente 1.000.000 dáltones, un copolímero de N-vinilpirrolidona y al menos un (met)acrilato de dialquilaminoalquilo que tiene 7-20 átomos de carbono, y combinaciones de los mismos. Los éteres de celulosa hidrosolubles y los copolímeros de vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetil son los polímeros promotores de la viscosidad más preferidos. Copolímeros de N-vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetil están disponibles comercialmente, por ejemplo, Copolymer 845 y Copolymer 937 de ISP.

- 65 El polímero promotor de la viscosidad está presente en la disolución de envasado en una cantidad de desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 5 % en peso, preferiblemente de desde aproximadamente el



0,05 % hasta aproximadamente el 3 % en peso, aún más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 1 % en peso, basado en la cantidad total de la disolución de envasado.

Una disolución de envasado puede comprender además un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 1200 o menos, más preferiblemente 600 o menos, lo más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 dáltones.

Cuando al menos uno del revestimiento reticulado y la disolución de envasado contiene un material polimérico que tiene segmentos de polietilenglicol, la disolución de envasado comprende preferiblemente un  $\alpha$ -oxo-multiácido o una sal del mismo en una cantidad suficiente para tener una propensión reducida a la degradación por oxidación de los segmentos de polietilenglicol. Una solicitud de patente en tramitación junto con la presente del mismo solicitante (publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2004/0116564 A1, incorporada en el presente documento en su totalidad) desvela que el oxo-multiácido o sal del mismo puede reducir la propensión a la degradación oxidativa de un material polimérico que contiene un PEG.

$\alpha$ -Oxo-multiácidos o sales biocompatibles de los mismos a modo de ejemplo incluyen sin limitación ácido cítrico, ácido 2-cetoglutarico o ácido málico o sales biocompatibles (preferiblemente oftálmicamente compatibles) de los mismos. Más preferiblemente, un  $\alpha$ -oxo-multiácido es ácido cítrico o málico o sales biocompatibles (preferiblemente oftálmicamente compatibles) de los mismos (por ejemplo, sódica, potásica o similares).

Según la invención, la disolución de envasado puede comprender además materiales mucinosos, materiales oftálmicamente beneficiosos y/o tensioactivos. Se pueden usar en esta realización los materiales mucinosos a modo de ejemplo descritos anteriormente, los materiales oftálmicamente beneficiosos a modo de ejemplo descritos anteriormente y los tensioactivos a modo de ejemplo descritos anteriormente.

En una realización preferida, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene un tiempo de ruptura de agua (WBUT) relativamente prolongado. El WBUT es el tiempo necesario para que la película acuosa se rompa (deshidratación) exponiendo el material subyacente de la lente a examen visual. Una lente de contacto de SiHy que tenga un WBUT más prolongado puede mantener la película acuosa (lágrima) sobre su superficie durante un tiempo relativamente más prolongado cuando se usa en el ojo. Sería menos probable desarrollar puntos secos entre parpadeos y podría proporcionar una comodidad de uso mejorada. El WBUT se puede medir según los procedimientos descritos en el Ejemplo posteriormente. Preferiblemente, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene una hidrofiliía superficial caracterizada por tener un tiempo de ruptura del agua de al menos aproximadamente 10 segundos.

En una realización preferida, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene una humectabilidad superficial caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua medio de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente aproximadamente 80 grados o menos, más preferiblemente aproximadamente 70 grados o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 60 grados o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 50 grados o menos.

En una realización preferida, una lente de contacto de SiHy tiene una transmisibilidad de oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 100, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 120, barrers/mm.

Se debe entender que, aunque en este aspecto de la invención se pueden describir separadamente anteriormente diversas realizaciones incluyendo realizaciones preferidas de la invención, se pueden combinar y/o usar conjuntamente de cualquier modo deseado para llegar a diferentes realizaciones de lentes de contacto de hidrogel de silicona de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona una lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada. Una lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de la invención comprende: un material de hidrogel de silicona como material de núcleo, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde la lente de contacto tiene una transmisibilidad de oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers/mm, y un perfil del módulo superficial transversal que comprende, a lo largo de la línea más corta ente las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal de la lente de contacto, una zona externa anterior que incluye y cerca de la superficie anterior, una zona interna que incluye y alrededor del centro de la línea más corta, y una zona externa posterior que incluye y cerca de la superficie posterior, en donde la zona externa anterior tiene un módulo promedio de la superficie anterior (designado SMAnt) mientras que la zona externa posterior tiene un módulo promedio de la superficie posterior (designado SMPPost), en donde la zona interna tiene un módulo promedio de la superficie interna (designado MInner), en donde al menos uno de

$$\frac{SM_{Interna} - SM_{Post}}{SM_{Interna}} \times 100 \%$$

y

$$\frac{SM_{Interna} - SM_{Ant}}{SM_{Interna}} \times 100 \%$$

5

es al menos aproximadamente el 20 %, preferiblemente al menos aproximadamente el 25 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 30 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente el 35 %, lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 40 %. Preferiblemente, las zonas externas anterior y posterior cubren una extensión de al menos aproximadamente 0,1 µm, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 µm hasta

10

aproximadamente 20 µm, más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 µm hasta aproximadamente 15 µm, aún más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 µm hasta aproximadamente 12,5 µm, lo más preferiblemente desde aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 10 µm.

15

En una realización preferida, la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada puede tener un módulo elástico (o módulo de Young) de desde aproximadamente 0,3 MPa hasta aproximadamente 1,8 MPa, preferiblemente de desde aproximadamente 0,4 MPa hasta aproximadamente 1,5 MPa, más preferiblemente de desde aproximadamente 0,5 MPa hasta aproximadamente 1,2 MPa; un contenido de agua de desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 75 %, preferiblemente de desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 70 %, más preferiblemente de desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 65 %; aún más preferiblemente de desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 60 %, lo más preferiblemente desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 55 % en peso; una humectabilidad superficial caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua promediado de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente aproximadamente 80 grados o menos, más preferiblemente aproximadamente 70 grados o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 60 grados o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 50 grados o menos; una hidrofilia superficial caracterizada por tener un WBUT de al menos aproximadamente 10 segundos; o combinaciones de los mismos.

20

25

30

En otra realización preferida, las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho aproximadamente 200, preferiblemente como mucho aproximadamente 160, más preferiblemente como mucho aproximadamente 120, aún más preferiblemente como mucho aproximadamente 90, lo más preferiblemente como mucho aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente. Para tener una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico), las capas de hidrogel externas anterior y posterior deben tener un contenido de ácido carboxílico relativamente bajo. Preferiblemente, las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un contenido de ácido carboxílico de aproximadamente el 20 % en peso o menos, preferiblemente aproximadamente el 15 % en peso o menos, aún más preferiblemente aproximadamente el 10 % en peso o menos, lo más preferiblemente aproximadamente el 5 % en peso o menos.

35

40

En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene una buena lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (designado CCOF) de aproximadamente 0,046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0,043 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,040 o menos. Alternativamente, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene preferiblemente una lubricidad mejor que ACUVUE OASYS o ACUVUE TruEye según se mide en una prueba con enmascaramiento según los procedimientos de evaluación de la lubricidad descritos en el Ejemplo 1.

45

50

En otra realización preferida, la lente de contacto de SiHy hidratada tiene preferiblemente una alta resistencia al frotamiento digital según se caracteriza por no tener líneas de agrietamiento superficial visibles bajo un campo oscuro después de que la lente de contacto de SiHy se frote entre los dedos. Se cree que el agrietamiento superficial inducido por frotamiento digital puede reducir la lubricidad superficial y/o puede no ser capaz de evitar que la silicona migre a la superficie (exposición).

55

60

En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención comprende una capa interna del material de hidrogel de silicona, una capa de hidrogel externa anterior y una capa de hidrogel externa posterior, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor sustancialmente uniforme y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona. Se entiende que la primera y segunda zonas externas en el perfil del módulo superficial transversal corresponden a las dos capas de hidrogel externas mientras que la zona interna corresponde a la capa interna del material de hidrogel de silicona. Todas las diversas realizaciones de las capas de hidrogel externas (revestimiento reticulado) que se describen anteriormente para el otro aspecto de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como las capas de hidrogel externas. Todas las diversas realizaciones de la capa interna de un material de hidrogel de silicona que se describen anteriormente para el otro aspecto de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como la capa interna del material de hidrogel de silicona.

Según este aspecto de la invención, las capas de hidrogel externas tienen un grosor sustancialmente uniforme y tienen un grosor de al menos aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$ , preferiblemente desde aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente desde aproximadamente 0,25  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente desde aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 12,5  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . El grosor de cada capa de hidrogel externa de una lente de contacto de SiHy de la invención se determina mediante análisis por AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se describe anteriormente. En una realización más preferida, el grosor de cada capa de hidrogel externa es como mucho aproximadamente el 30 % (es decir, 30 % o menos), preferiblemente como mucho aproximadamente el 20 % (20 % o menos), más preferiblemente como mucho aproximadamente el 10 % (10 % o menos) del grosor central de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado. Además, cada una de las dos capas de hidrogel externas está sustancialmente libre de silicona (según se caracteriza por tener un porcentaje atómico de silicio de aproximadamente el 5 % o menos, preferiblemente aproximadamente el 4 % o menos, aún más preferiblemente aproximadamente el 3 % o menos, del porcentaje elemental total, según se mide mediante análisis por XPS de la lente de contacto en estado secado), preferiblemente totalmente libre de silicona. Se entiende que un pequeño porcentaje de silicona se puede incorporar opcionalmente (pero preferiblemente no se incorpora) en la red polimérica de la capa de hidrogel externa con la condición de que no deteriore significativamente las propiedades superficiales (hidrofilia, humectabilidad y/o lubricidad) de una lente de contacto de SiHy.

En otra realización preferida, las dos capas de hidrogel externas de una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención comprenden un contenido de agua mayor que el contenido de agua (indicado como  $WC_{\text{Lente}}$ ) de la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada y más específicamente debe ser al menos aproximadamente 1,2 veces (es decir, 120 %) de  $WC_{\text{Lente}}$ . Se cree que la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa puede representar aproximadamente el contenido de agua de la capa de hidrogel externa según se analiza anteriormente. Cuando  $WC_{\text{Lente}}$  es aproximadamente 45 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente al menos aproximadamente el 150 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 200 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 250 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente el 300 %. Cuando  $WC_{\text{Lente}}$  es superior al 45 %, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente

$$\frac{120 \cdot WC_{\text{Lente}}}{1 - WC_{\text{Lente}}} \%$$

, preferentemente aproximadamente

$$\frac{130 \cdot WC_{\text{Lente}}}{1 - WC_{\text{Lente}}} \%$$

, más preferentemente aproximadamente

$$\frac{140 \cdot WC_{\text{Lente}}}{1 - WC_{\text{Lente}}} \%$$

, aún más preferentemente aproximadamente

$$\frac{150 \cdot WC_{\text{Lente}}}{1 - WC_{\text{Lente}}} \%$$

. En realizaciones alternativamente preferidas, cuando  $WC_{\text{Lente}}$  es aproximadamente 55 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 150 %; cuando  $WC_{\text{Lente}}$  es aproximadamente 60 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 200 %; cuando  $WC_{\text{Lente}}$  es aproximadamente 65 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 250 %; cuando  $WC_{\text{Lente}}$  es aproximadamente 70 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 300 %.

Preferiblemente, la lente de contacto de SiHy comprende además una capa de transición situada entre el material de hidrogel de silicona y la capa de hidrogel externa. Todas las diversas realizaciones de la capa de transición que se describen para el aspecto previo de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.

Una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención se puede preparar según los métodos descritos anteriormente. Todas las diversas realizaciones de la capa interna (es decir, material de hidrogel de silicona) descritas anteriormente se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como el núcleo de hidrogel de silicona. Todas las diversas realizaciones que se describen anteriormente para el aspecto previo de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.

Se debe entender que, aunque en este aspecto de la invención se pueden describir separadamente anteriormente diversas realizaciones incluyendo realizaciones preferidas de la invención, se pueden combinar y/o usar conjuntamente de cualquier modo deseado para llegar a diferentes realizaciones de lentes de contacto de hidrogel de silicona de la invención. Todas las diversas realizaciones descritas anteriormente para el aspecto previo de la invención se pueden usar solas o en combinación de cualquier modo deseable en este aspecto de la invención.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada. Una lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de la invención comprende: un material de hidrogel de silicona como material de núcleo, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde la lente de contacto tiene (1) una transmisibilidad de oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers/mm, y (2) una lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (designada CCOF) de aproximadamente 0,046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0,043 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,040 o menos, en donde las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente incluyendo grupos ácido carboxílico según se caracteriza por atraer como mucho aproximadamente 200, preferiblemente como mucho aproximadamente 160, más preferiblemente como mucho aproximadamente 120, aún más preferiblemente como mucho aproximadamente 90, lo más preferiblemente como mucho aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente.

En una realización preferida, la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada tiene un módulo elástico (o módulo de Young) de desde aproximadamente 0,3 MPa hasta aproximadamente 1,8 MPa, preferiblemente de desde aproximadamente 0,4 MPa hasta aproximadamente 1,5 MPa, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 MPa hasta aproximadamente 1,2 MPa; un contenido de agua de desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 75 %, preferiblemente desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 70 %, más preferiblemente desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 65 %; aún más preferiblemente desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 60 %, lo más preferiblemente desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 55 % en peso; una humectabilidad superficial caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua promediado de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente aproximadamente 80 grados o menos, más preferiblemente aproximadamente 70 grados o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 60 grados o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 50 grados o menos; una hidrofilia superficial caracterizada por tener un WBUT de al menos aproximadamente 10 segundos; o combinaciones de los mismos.

En otra realización preferida, la lente de contacto de SiHy hidratada tiene preferiblemente una alta resistencia al frotamiento digital según se caracteriza por no tener líneas de agrietamiento superficial visibles bajo un campo oscuro después de que la lente de contacto de SiHy se frote entre los dedos. Se cree que el agrietamiento superficial inducido por frotamiento digital puede reducir la lubricidad superficial y/o puede no ser capaz de evitar que la silicona migre a la superficie (exposición).

En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención comprende una capa interna del material de hidrogel de silicona, una capa de hidrogel externa anterior y una capa de hidrogel externa posterior, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor sustancialmente uniforme y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona. Se entiende que la primera y segunda zonas externas en el perfil del módulo superficial transversal corresponden a las dos capas de hidrogel externas mientras que la zona interna corresponde a la capa interna del material de hidrogel de silicona. Todas las diversas realizaciones de las capas de hidrogel externas (revestimiento reticulado) que se describen anteriormente para el otro aspecto de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como las capas de hidrogel externas. Todas las diversas realizaciones de la capa interna de un material de hidrogel de silicona que se describen anteriormente para el otro aspecto de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como la capa interna del material de hidrogel de silicona.

Según este aspecto de la invención, las capas de hidrogel externas tienen un grosor sustancialmente uniforme y tienen un grosor de al menos aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$ , preferiblemente desde aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente desde aproximadamente 0,25  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente desde aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 12,5  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . El grosor de cada capa de hidrogel externa de una lente de contacto de SiHy de la invención se determina mediante análisis por AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se describe anteriormente. En una realización más preferida, el grosor de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente como mucho aproximadamente 30 % (es decir, 30 % o menos), preferiblemente como mucho aproximadamente 20 % (20 % o menos), más preferiblemente como mucho aproximadamente 10 % (10 % o menos) del grosor central de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado. Además, cada una de las dos capas de hidrogel externas está sustancialmente libre de silicona (según se caracteriza por tener un porcentaje atómico de silicio de aproximadamente el 5 % o menos, preferiblemente aproximadamente el 4 % o menos, aún más preferiblemente aproximadamente el 3 % o menos, del porcentaje

elemental total, según se mide mediante análisis por XPS de la lente de contacto en estado secado), preferiblemente totalmente libre de silicona. Se entiende que un pequeño porcentaje de silicona se puede incorporar opcionalmente (pero preferiblemente no se incorpora) en la red polimérica de la capa de hidrogel externa con la condición de que no deteriore significativamente las propiedades superficiales (hidrofilia, humectabilidad y/o lubricidad) de una lente de contacto de SiHy. Para tener una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico), las capas de hidrogel externas anterior y posterior deben tener un contenido de ácido carboxílico relativamente bajo. Preferiblemente, las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un contenido de ácido carboxílico de aproximadamente el 20 % en peso o menos, preferiblemente aproximadamente el 15 % en peso o menos, aún más preferiblemente aproximadamente el 10 % en peso o menos, lo más preferiblemente aproximadamente el 5 % en peso o menos.

En otra realización preferida, las dos capas de hidrogel externas de una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención comprenden un contenido de agua superior que el contenido de agua (designado  $WC_{Lente}$ ) de la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada y más específicamente debe ser al menos aproximadamente 1,2 veces (es decir, 120 %) del contenido de agua ( $WC_{Lente}$ ) de la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada. Se cree que la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa puede representar aproximadamente el contenido de agua de la capa de hidrogel externa según se analiza anteriormente. Cuando  $WC_{Lente}$  es aproximadamente 45 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente al menos aproximadamente el 150 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 200 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 250 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente el 300 %. Cuando  $WC_{Lente}$  es superior al 45 %, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente

$$\frac{120 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}} \%$$

, preferentemente aproximadamente

$$\frac{130 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}} \%$$

, más preferentemente aproximadamente

$$\frac{140 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}} \%$$

, aún más preferentemente aproximadamente

$$\frac{150 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}} \%$$

. En realizaciones alternativamente preferidas, cuando  $WC_{Lente}$  es aproximadamente el 55 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente el 150 %; cuando  $WC_{Lente}$  es aproximadamente el 60 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente el 200 %; cuando  $WC_{Lente}$  es aproximadamente el 65 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente el 250 %; cuando  $WC_{Lente}$  es aproximadamente el 70 % o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente el 300 %.

En otra realización preferida, las capas de hidrogel externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen un módulo superficial reducido de al menos aproximadamente el 20 %, preferiblemente al menos aproximadamente el 25 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 30 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente el 35 %, lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 40 %, con relación a la capa interna.

Preferiblemente, la lente de contacto de SiHy comprende además una capa de transición situada entre el material de hidrogel de silicona y la capa de hidrogel externa. Todas las diversas realizaciones de la capa de transición que se describen para el aspecto previo de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.

Una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención se puede preparar según los métodos descritos anteriormente. Todas las diversas realizaciones de la capa interna (es decir, material de hidrogel de silicona) descritas anteriormente se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como el núcleo de hidrogel de silicona. Todas las diversas realizaciones que se describen anteriormente para el aspecto previo de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.

Se debe entender que, aunque en este aspecto de la invención se pueden describir separadamente anteriormente diversas realizaciones incluyendo realizaciones preferidas de la invención, se pueden combinar y/o usar conjuntamente de cualquier modo deseado para llegar a diferentes realizaciones de lentes de contacto de hidrogel de silicona de la invención. Todas las diversas realizaciones descritas anteriormente para el aspecto previo de la invención se pueden usar solas o en combinación de cualquier modo deseable en este aspecto de la invención.

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

Aunque diversos aspectos y diversas realizaciones de la invención se han descrito usando términos, dispositivos y métodos específicos, dicha descripción es para fines ilustrativos solo. Las palabras usadas son palabras de descripción en vez de limitación. Se debe entender que los expertos en la técnica pueden hacer cambios y variaciones sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención, que se expone en las siguientes reivindicaciones. Además, se debe entender que los aspectos de las diversas realizaciones pueden ser intercambiados, ya sea por completo o en parte, o se pueden combinar en cualquier modo y/o usarse juntos. Por lo tanto, el espíritu y alcance de las reivindicaciones adjuntas no se debe limitar a la descripción de las versiones preferidas contenidas en ellas.

## Ejemplo 1

### Mediciones de permeabilidad al oxígeno

La permeabilidad al oxígeno aparente de una lente y la transmisibilidad de oxígeno de un material para lentes se determina según una técnica similar a la descrita en la patente de EE. UU. n.º 5.760.100 y en un artículo de Winterton et al., (The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea 111, HD. Cavanagh Ed., Raven Press: Nueva York 1988, pp273-280), ambos de los cuales se incorporan en la presente mediante referencia en sus totalidades. Los flujos de oxígeno (J) se miden a 34 °C en una celdilla húmeda (es decir, las corrientes gaseosas se mantienen a aproximadamente el 100 % de humedad relativa) usando un instrumento Dk1000 (disponible de Applied Design and Development Co., Norcross, GA), o un instrumento analítico similar. Una corriente de aire, que tiene un porcentaje de oxígeno conocido (por ejemplo, 21 %), se hace pasar a través de una cara de la lente a una velocidad de aproximadamente 10 a 20 cm³/min, mientras que una corriente de nitrógeno se hace pasar sobre la cara opuesta de la lente a una velocidad de aproximadamente 10 a 20 cm³/min. Una muestra se equilibra en un medio de prueba (es decir, solución salina o agua destilada) a la temperatura de prueba prescrita durante al menos 30 minutos antes de la medición, pero no más de 45 minutos. Cualquier medio de prueba usado como la capa superior se equilibra a la temperatura de prueba prescrita durante al menos 30 minutos antes de la medición, pero no más de 45 minutos. La velocidad del motor de agitación se gradúa hasta 1200±50 rpm, correspondiente a una graduación indicada de 400±15 en el controlador del motor gradual. Se mide la presión barométrica que rodea el sistema,  $P_{\text{medida}}$ . El grosor (t) de la lente en la superficie que está expuesta para la prueba se determina al medir aproximadamente 10 posiciones con un micrómetro Mitotoya VL-50, o un instrumento similar, y promediar las medidas. La concentración de oxígeno en la corriente de nitrógeno (es decir, oxígeno que se difunde a través de la lente) se mide usando el instrumento DK1000. La permeabilidad al oxígeno aparente del material de la lente,  $Dk_{\text{ap}}$ , se determina a partir de la siguiente fórmula:

$$Dk_{\text{ap}} = Jt/(P_{\text{oxígeno}})$$

donde

J = flujo de oxígeno [microlitros de O<sub>2</sub>/cm<sup>2</sup>-minuto]

$P_{\text{oxígeno}} = (P_{\text{medida}} - P_{\text{vapor de agua}}) = (\% \text{ de O}_2 \text{ en la corriente de aire}) [\text{mm Hg}] = \text{presión parcial de oxígeno en la corriente de aire}$

$P_{\text{medida}}$  = presión barométrica (mm Hg)

$P_{\text{vapor de agua}} = 0 \text{ mm Hg a } 34 \text{ °C (en una celdilla seca) (mm Hg)}$

$P_{\text{vapor de agua}} = 40 \text{ mm Hg a } 34 \text{ °C (en una celdilla húmeda) (mm Hg)}$

t = grosor promedio de la lente en la superficie de prueba expuesta (mm)

$Dk_{\text{ap}}$  se expresa en unidades de barrers.

La transmisibilidad de oxígeno aparente ( $Dk/t$ ) del material se puede calcular al dividir la permeabilidad al oxígeno aparente ( $Dk_{\text{ap}}$ ) por el grosor (t) de la lente.

Las medidas descritas anteriormente no se corrigen con respecto al denominado efecto de capa límite que es atribuible al uso de un baño de agua o solución salina sobre la parte superior de la lente de contacto durante la medida del flujo de oxígeno. El efecto de capa límite hace que el valor presentado para la Dk aparente de un material de hidrogel de silicona sea inferior que el valor de Dk intrínseca real. Además, el impacto relativo del efecto de capa límite es mayor para lentes más delgadas que con lentes más gruesas. El efecto neto es que la Dk presentada parece cambiar como una función del grosor de la lente cuando debe permanecer constante.

El valor de Dk intrínseca de una lente se puede estimar basándose en un valor de Dk corregido para la resistencia superficial al flujo de oxígeno provocada por el efecto de capa límite como sigue.

Se miden los valores de permeabilidad al oxígeno aparentes (punto único) de las lentes Lotrafilcon A (Focus® N&D® de CIBA VISION CORPORATION) o Lotrafilcon B (AirOptix™ de CIBA VISION CORPORATION) de referencia usando el mismo equipo. Las lentes de referencia son de potencia óptica similar a las lentes de prueba y se miden simultáneamente con las lentes de prueba.

Se mide el flujo de oxígeno a través de una serie de grosores de lentes Lotrafilcon A o Lotrafilcon B (referencia) usando el mismo equipo según el procedimiento para las medidas de Dk aparente descritas anteriormente, para obtener el valor de Dk intrínseca (Dk<sub>i</sub>) de la lente de referencia. Una serie de grosores debe cubrir un intervalo de grosores de aproximadamente 100 µm o más. Preferiblemente, el intervalo de grosores de la lente de referencia incluirá los grosores de la lente de prueba. La Dk<sub>ap</sub> de estas lentes de referencia se debe medir en el mismo equipo que las lentes de prueba e idealmente se debe medir contemporáneamente con las lentes de prueba. La disposición del equipo y los parámetros de medida se deben mantener constantes a lo largo del experimento. Las muestras individuales se pueden medir múltiples veces si se desea.

Se determina el valor de resistencia residual de oxígeno, R<sub>r</sub>, a partir de los resultados de las lentes de referencia usando la Ecuación 1 en los cálculos.

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

en la que t es el grosor de la lente de prueba (es decir, también la lente de referencia), y n es el número de lentes de referencia medidas. Se representa el valor de la resistencia al oxígeno residual, R<sub>r</sub>, frente a los datos de t y se ajusta a una curva de la forma Y = a + bX donde, para las lentes Y<sub>j</sub> = (ΔP / J)<sub>j</sub> y X = t<sub>j</sub>. La resistencia al oxígeno residual, R<sub>r</sub>, es igual a a.

Se usa la resistencia al oxígeno residual determinada anteriormente para calcular la correcta permeabilidad al oxígeno Dk<sub>c</sub> (Dk intrínseca estimada) para las lentes de prueba basándose en la Ecuación 2.

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

La Dk intrínseca estimada de la lente de prueba se puede usar para calcular cuál habría sido la Dk aparente (Dk<sub>a\_est</sub>) para una lente de grosor estándar en el mismo ambiente de prueba basándose en la Ecuación 3. El grosor estándar (t<sub>est</sub>) para Lotrafilcon A = 85 µm. El grosor estándar para Lotrafilcon B = 60 µm.

$$Dk_{a\_est} = t_{est} / [(t_{est} / Dk_c) + R_{r\_est}] \quad (3)$$

#### Mediciones de permeabilidad iónica.

La permeabilidad iónica de una lente se mide según procedimientos descritos en la patente de EE. UU. n.º 5.760.100 (incorporada en la presente mediante referencia en su totalidad). Los valores de la permeabilidad iónica presentados en los siguientes ejemplos son los coeficientes de difusión de flujo iónico relativos (D/D<sub>ref</sub>) en referencia a un material para lentes, Alsacon, como material de referencia. Alsacon tiene un coeficiente de difusión del flujo iónico de 0,314 × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/minuto.

#### Evaluación de la lubricidad

La valoración de la lubricidad es un esquema de clasificación cualitativa en el que 0 se asigna a lentes de control revestidas con poli(ácido acrílico), 1 se asigna a lentes comerciales Oasys™/TruEye™ y 4 se asigna a lentes Air Optix™ comerciales. Las muestras se enjuagan con agua DI en exceso durante al menos tres veces y a continuación se transfieren a PBS antes de la evaluación. Antes de la evaluación, las manos se enjuagan con una disolución jabonosa, se enjuagan a fondo con agua DI y a continuación se secan con toallas KimWipe®. Las muestras se

manipulan entre los dedos y a cada muestra se asigna un número numérico con respecto a las lentes convencionales anteriores descritas anteriormente. Por ejemplo, si se determina que las lentes son solo ligeramente mejores que las lentes Air Optix™, entonces se les asigna un número 3. Por coherencia, todas las valoraciones se recogen independientemente por los dos mismos operarios a fin de evitar la desviación y los datos revelan buen acuerdo cualitativo y coherencia en la evaluación.

**Pruebas de humectabilidad superficial.** El ángulo de contacto con agua en una lente de contacto es una medida general de la humectabilidad superficial de la lente de contacto. En particular, un bajo ángulo de contacto con agua corresponde a una superficie más humectable. Los ángulos de contacto promedio (gota sésil) de lentes de contacto se miden usando un dispositivo de medida del ángulo de contacto VCA 2500 XE de AST, Inc., ubicado en Boston, Massachusetts. Este equipo es capaz de medir los ángulos de contacto de avance o retroceso o los ángulos de contacto sésiles (estáticos). Las mediciones se realizan en lentes de contacto totalmente hidratadas e inmediatamente después de secar con papel secante como sigue. Una lente de contacto se saca del vial y se lava 3 veces en ~200 ml de agua DI reciente a fin de retirar de la superficie de la lente aditivos de envasado ligeramente unidos. A continuación, la lente se pone sobre un paño limpio libre de pelusa (Alpha Wipe TX1009), se restriega bien para retirar el agua superficial, se monta sobre la peana de medida del ángulo de contacto, se seca por soplado con un chorro de aire seco y finalmente se mide automáticamente el ángulo de contacto mediante gota sésil usando el software proporcionado por el fabricante. El agua DI usada para medir el ángulo de contacto tiene una resistividad > 18 MΩcm y el volumen de gotita usado es 2 µl. Normalmente, las lentes de hidrogel de silicona no revestidas (después del tratamiento en autoclave) tienen un ángulo de contacto mediante gota sésil de aproximadamente 120 grados. Las pinzas y la peana se lavan bien con isopropanol y se enjuagan con agua DI antes de entrar en contacto con las lentes de contacto.

**Pruebas de tiempo de ruptura de agua (WBUT).** La hidrofilia superficial de las lentes (después del tratamiento en autoclave) se valora al determinar el tiempo requerido para que la película de agua se empiece a romper sobre la superficie de la lente. Brevemente, las lentes se retiran del vial y se lavan 3 veces en ~200 ml de agua DI reciente a fin de retirar de la superficie de la lente aditivos de envasado unidos ligeramente. La lente se saca de la disolución y se mantiene con pinzas frente a una fuente de luz brillante. Se observa visualmente el tiempo que se necesita para que la película de agua se rompa (deshumidificación) exponiendo el material de lente subyacente. Normalmente, las lentes no revestidas se rompen instantáneamente al retirar el agua DI y se les asigna un WBUT de 0 segundos. Se considera que las lentes que presentan WBUT ≥ 5 segundos tienen buena hidrofilia y se espera que presenten una capacidad adecuada para soportar la película lacrimal sobre el ojo.

**Pruebas de integridad del revestimiento.** La integridad de un revestimiento sobre la superficie de una lente de contacto se puede probar según la prueba de tinción con negro de Sudán como sigue. Lentes de contacto con un revestimiento (un revestimiento LbL, un revestimiento plasmático o cualquier otro revestimiento) se sumergen en una disolución de colorante negro de Sudán (negro de Sudán en aceite de vitamina E) y a continuación se enjuagan intensamente en agua. El colorante negro de Sudán es hidrófobo y tiene una gran tendencia a ser absorbido por un material hidrófobo o sobre una superficie de una lente hidrófoba o manchas hidrófobas sobre una superficie parcialmente revestida de una lente hidrófoba (por ejemplo, una lente de contacto de hidrogel de silicona). Si el revestimiento sobre una lente hidrófoba está intacto, no se observarán manchas sobre o en la lente. Todas las lentes a prueba están totalmente hidratadas.

**Pruebas de durabilidad del revestimiento.** Las lentes se frotan digitalmente con disolución de cuidado para lentes polivalente Solo-care® 30 veces y a continuación se enjuagan con solución salina. El procedimiento anterior se repite un número de veces dado, por ejemplo, de 1 a 30 veces, (es decir, número de pruebas de frotamiento digital consecutivas que imitan los ciclos de limpieza y remojo). A continuación, las lentes se someten a la prueba del negro de Sudán (es decir, la prueba de integridad del revestimiento descrita anteriormente) para examinar si el revestimiento está todavía intacto. Para sobrevivir a la prueba de frotamiento digital, no hay manchas de tinción significativamente incrementadas (por ejemplo, manchas de tinción que cubren no más de aproximadamente el 5 % de la superficie total de la lente). Los ángulos de contacto con agua se miden para determinar la durabilidad del revestimiento.

**Determinación del contenido de azetidinio.** El contenido de azetidinio en PAE se puede determinar según uno de los siguientes ensayos.

**Ensayos de PPVS.** La densidad de carga de PAE (es decir, contenido de azetidinio) se puede determinar según en ensayo de PPVS, un ensayo de valoración colorimétrica en el que el valorante es vinilsulfato potásico (PPVS) y el indicador es azul de toluidina. Véase S-K Kam y J. Gregory, "Charge determination of synthetic cationic polyelectrolytes by colloid titration", en Colloid & Surface A: Physicochem. Eng. Aspect, 159: 165-179 (1999). El PPVS se une a especies cargadas positivamente, por ejemplo, azul de toluidina, y los grupos azetidinio de PAE. Las disminuciones en las intensidades de absorbancia de azul de toluidina son indicativas de una densidad de carga de PAE (contenido de azetidinio) proporcionada.

**Ensayo de PES-Na.** El ensayo de PES-Na es otro ensayo de valoración colorimétrica para determinar la densidad de carga de PAE (contenido de azetidinio). En este ensayo, el valorante es polietilensulfonato sódico (PES-Na) en lugar de PPVS. El ensayo es idéntico al ensayo de PPVS descrito anteriormente.



**Ensayos de PCD.** El ensayo de PCD es un ensayo de valoración potenciométrica para determinar la carga de PAE (contenido de azetidinio). El valorante es polietilensulfonato sódico (PES-Na), PPVS u otro valorante. La carga de PAE se detecta mediante un electrodo, por ejemplo, usando el detector de carga de las partículas Mutek PCD-04 de BTG. El principio de medida de este detector se puede encontrar en el sitio web de BTG <http://www.btg.com/products.asp?langage=1&appli=5&numProd=357&cat=prod>.

**Método de RMN.** El resto cargado positivamente activo en PAE es el grupo azetidinio (AZR). El método de la relación de RMN es una relación del número de protones específicos para el grupo AZR frente al número de protones no relacionados con AZR. Esta relación es un indicador de la carga o la densidad de AZR para PAE.

**Prueba de adhesión de residuos.** Las lentes de contacto con una superficie muy cargada pueden ser propensas a un incremento de la adherencia de residuos durante el manejo del paciente. Una toalla de papel se frota contra las manos con guantes y a continuación ambas caras de la lente se frota con los dedos para transferir cualquier residuo a la superficie de la lente. La lente se enjuaga brevemente y a continuación se observa bajo un microscopio. Se usa una escala de evaluación cualitativa de 0 (sin adhesión de residuos) a 4 (adhesión de residuos equivalente a una lente de control revestida con PAA) para evaluar cada lente. Se considera que las lentes con una puntuación de "0" o "1" son aceptables.

## Ejemplo 2

### Preparación de macrómero de CE-PDMS

En la primera etapa,  $\alpha,\omega$ -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ( $M_n = 2000$ , Shin-Etsu, KF-6001a) se protege con isoforondisocianato (IPDI) al hacer reaccionar 49,85 g de  $\alpha,\omega$ -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano con 11,1 g de IPDI en 150 g de metiletilcetona (MEK) seca en presencia de 0,063 g de dilaurato de dibutilestano (DBTDL). La reacción se mantiene durante 4,5 h a 40 °C, formando IPDI-PDMS-IPDI. En la segunda etapa, una mezcla de 164,8 g de  $\alpha,\omega$ -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ( $M_n = 3000$ , Shin-Etsu, KF-6002) y 50 g de MEK seca se añade gota a gota a la disolución de IPDI-PDMS-IPDI a la que se han añadido 0,063 g adicionales de DBTDL. El reactor se mantiene durante 4,5 h a aproximadamente 40 °C, formando HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH. A continuación, la MEK se retira a presión reducida. En la tercera etapa, los grupos hidroxilo terminales se protegen con grupos metacrililoiloxietilo en una tercera etapa mediante la adición de 7,77 g de metacrilato de isocianatoetilo (IEM) y 0,063 g adicionales de DBTDL, formando IEM-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-IEM (es decir, CE-PDMS terminado con grupos metacrilato).

### Preparación alternativa del macrómero de CE-PDMS con grupos metacrilato terminales

Se añaden 240,43 g de KF-6001 a un reactor de 1 l equipado con agitación, termómetro, criostato, embudo de goteo y adaptador para entrada de nitrógeno/vacío, y a continuación se seca mediante aplicación de alto vacío ( $2 \times 10^{-2}$  mBar). A continuación, bajo una atmósfera de nitrógeno seco, se añaden a continuación al reactor 320 g de MEK destilada y la mezcla se agita a fondo. Se añaden al reactor 0,235 g de DBTDL. Después de que el reactor se caliente hasta 45 °C, se añaden al reactor 45,86 g de IPDI a través de un embudo de adición durante 10 minutos con agitación moderada. La reacción se mantiene durante 2 horas a 60 °C. A continuación, se añaden 630 g de KF-6002 disueltos en 452 g de MEK destilada y se agitan hasta que se forma una disolución homogénea. Se añaden aproximadamente 0,235 g de DBTDL, y el reactor se mantiene a aproximadamente 55 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Al día siguiente, la MEK se retira mediante destilación instantánea. El reactor se enfría y a continuación se cargan al reactor 22,7 g de IEM seguido por aproximadamente 0,235 g de DBTDL. Después de aproximadamente 3 horas, se añaden 3,3 g adicionales de IEM y se deja que la reacción avance durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente 18 °C para obtener el macrómero de CE-PDMS con grupos metacrilato terminales.

## Ejemplo 3

### Preparación de formulaciones para lentes

Se prepara una formulación para lentes disolviendo los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: 33 % en peso de macrómero de CE-PDMS preparado en el Ejemplo 2, 17 % en peso de N-[tris(trimetilsiloxi)-siliopropil]acrilamida (TRIS-Am), 24 % en peso de N,N-dimetilacrilamida (DMA), 0,5 % en peso de N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-1,2-diésteroil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal sódica (L-PEG), 1,0 % en peso de Darocur 1173 (DC1173), 0,1 % en peso de Visint (dispersión de pigmento azul de ftalocianina de cobre al 5 % en metacrilato de tris(trimetilsiloxi)silopropilo, TRIS) y 24,5 % en peso de 1-propanol.

### Preparación de lentes

Se preparan lentes mediante moldeo por colada a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las Fig. 1-6 en las patentes de EE. UU. n.º 7.384.590 y 7.387.759 (Fig.

1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra fabricada de  $\text{CaF}_2$  y una mitad de molde macho fabricada de PMMA. La fuente de irradiación UV es una lámpara de Hamamatsu con el filtro de corte WG335 +TM297 a una intensidad de aproximadamente  $4 \text{ mW/cm}^2$ . La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 25 segundos. Las lentes moldeadas por colada se extraen con isopropanol (o metiletilcetona, MEK), se enjuagan en agua, se revisten con poli(ácido acrílico) (PAA) al sumergir las lentes en una disolución en propanol de PAA (0,1 % en peso, acidificada con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,5) y se hidratan en agua. Se determina que las lentes resultantes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL reactivo sobre las mismas tienen las siguientes propiedades: permeabilidad iónica de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 9,0 con relación al material para lentes Alsacon; Dk aparente (un solo punto) de aproximadamente 90 a 100; un contenido de agua de aproximadamente 30 % a aproximadamente 33 %; y un módulo elástico del núcleo de aproximadamente 0,60 MPa a aproximadamente 0,65 MPa.

#### Ejemplo 4

Se prepara una disolución salina para revestimiento en el envase (IPC) al añadir 0,2 % de poliamidoamina-epiclorhidrina (PAE) (Kymene de Ashland como una disolución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) en solución salina tamponada con fosfato (PBS posteriormente en la presente) (aproximadamente 0,044 % p/p de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , aproximadamente 0,388 % p/p de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , aproximadamente 0,79 % p/p de NaCl) y a continuación el pH se ajusta hasta 7,2-7,4.

Lentes del Ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina IPC se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a  $121^\circ\text{C}$ , formando revestimientos reticulados (revestimiento de PAA-x-PAE) sobre las lentes.

A continuación, las lentes se evalúan con respecto a la adhesión de residuos, el agrietamiento superficial, la lubricidad, el ángulo de contacto y el tiempo de ruptura de agua (WBUT). Las lentes de prueba (envasadas/tratadas en autoclave en la solución salina IPC, es decir, lentes que tienen un revestimiento de PAA-x-PAE sobre las mismas) no muestran adhesión de residuos después de ser frotadas contra una toalla de papel, mientras que las lentes de control (envasadas/tratadas en autoclave en PBS, es decir, lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas) muestran una intensa adhesión de residuos. El ángulo de contacto con agua (WCA) de las lentes de prueba es bajo ( $\sim 20$  grados), pero el WBUT es menor de 2 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, son visibles líneas de agrietamiento intensas después del manejo de la lente (inversión de la lente y frotamiento entre los dedos). Las lentes de prueba están mucho menos lubricadas que las lentes de control según se juzga mediante una prueba cualitativa de frotamiento con los dedos.

#### Ejemplo 5

Se adquiere sal sódica parcial de poli(acrilamida-co-ácido acrílico) (o PAAm-PAA o poli(AAm-co-AA) o p(AAm-co-AA)) (contenido de sólidos  $\sim 80$  %, Poli(AAm-co-AA)(80/20), Mw 520.000, Mn 150.000) de Aldrich y se usa según se recibe.

Se prepara una solución salina IPC al disolver 0,02 % de poli(AAm-co-AA)(80/20) y 0,2 % de PAE (Kymene de Ashland como una disolución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) en PBS. El pH se ajusta hasta 7,2-7,4. La PBS se prepara al disolver 0,76 % de NaCl, 0,044 % de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y 0,388 % de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en agua.

Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el Ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente  $121^\circ\text{C}$ . Se cree que se forma un revestimiento reticulado compuesto por tres capas PAA-x-PAE-x-poli(AAm-co-AA) sobre las lentes durante el tratamiento en autoclave.

Las lentes de prueba (envasadas/tratadas en autoclave en la solución salina IPC, es decir, lentes que tienen un revestimiento reticulado de PAA-x-PAE-x-poli(AAm-co-AA) sobre las mismas) no tienen adhesión de residuos después de frotar una toalla de papel. Las lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes de prueba. Las lentes de prueba están mucho más lubricadas que las lentes de prueba procedentes del Ejemplo 4, pero todavía no tan lubricadas como las lentes de control envasadas en PBS.

#### Ejemplo 6

Se prepara una solución salina IPC al disolver 0,02 % de poli(AAm-co-AA) (80/20) y 0,2 % de PAE (Kymene de Ashland como una disolución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) en PBS y ajustar el pH hasta 7,2-7,4. A continuación, la solución salina se trata al calentar hasta y a aproximadamente  $70^\circ\text{C}$  durante 4 horas (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, poli(AAm-co-AA) y PAE se reticulan

parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC final se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micras y se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente.

Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el Ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando un revestimiento reticulado (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las lentes.

Las lentes de prueba (envasadas en la solución salina IPC pretratada térmicamente, es decir, lentes que tienen un revestimiento de material polimérico hidrófilo de PAA-x sobre las mismas) no muestran adhesión de residuos después de frotarse contra una toalla de papel mientras que las lentes de control (envasadas en PBS, es decir, lentes que tienen una capa ligada no covalentemente de PAA sobre las mismas) muestran una adhesión de residuos intensa. Las lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar la lente de prueba. Las lentes de prueba están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos y son equivalentes a las lentes de control.

Se lleva a cabo una serie de experimentos para estudiar los efectos de las condiciones (duración y/o temperatura) del pretratamiento térmico de la solución salina IPC sobre las propiedades superficiales de lentes resultantes revestidas con la solución salina IPC. Tiempos de tratamiento térmico de aproximadamente 6 horas o más a aproximadamente 70 °C dan como resultado lentes que son propensas a una adhesión de residuos similar a las lentes de control. Se cree que un tratamiento de precalentamiento más prolongado puede consumir más grupos azetidinio y que estos números de grupos azetidinio que quedan en la red polimérica ramificada del material polimérico hidrosoluble resultante son insuficientes para ligar el material polimérico al revestimiento de PAA. Un tratamiento térmico durante solo 4 horas a 50 °C da como resultado lentes que muestran líneas de agrietamiento superficial bajo microscopía de campo oscuro después de frotarse entre los dedos similar a las lentes de prueba del Ejemplo 5 donde la solución salina IPC no está pretratada térmicamente. Se cree que un tratamiento de precalentamiento más breve puede consumir una pequeña cantidad de grupos azetidinio y que estos números de grupos azetidinio que quedan en la red polimérica ramificada del material polimérico hidrosoluble resultante son altos, de modo que el revestimiento reticulado (material polimérico hidrófilo de PAA-x) resultante sobre las lentes puede tener una densidad de reticulación demasiado alta.

### Ejemplo 7

Sal sódica parcial de poli(acrilamida-co-ácido acrílico) (~90 % de contenido de sólidos, poli(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200.000) se adquiere de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe.

Se prepara una solución salina IPC al disolver 0,07 % de PAAm-PAA (90/10) y 0,2 % de PAE (Kymene de Ashland como una disolución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) en PBS y ajustar el pH hasta 7,2-7,4. A continuación, la solución salina se pretrata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70 °C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, poli(AAm-co-AA) y PAE se reticular parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras y se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente.

Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el Ejemplo 3 y lentes Lotrafilcon B no revestidas (de CIBA VISION CORPORATION) que se sumergen en una disolución en propanol ácido de PAA (aproximadamente 0,1 %, pH ~ 2,5) se ponen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC pretratada térmicamente (la mitad de la solución salina IPC se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121 °C, formando un revestimiento reticulado (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las lentes.

Las lentes de prueba (tanto las lentes Lotrafilcon B como las del Ejemplo 3 que tienen un polímero hidrófilo de PAA-x sobre las mismas) no tienen adhesión de residuos después de ser frotadas con una toalla de papel. Las lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos. Las lentes están extremadamente lubricadas en pruebas cualitativas de frotamiento con los dedos.

**Ejemplo 8**

En el diseño de experimentos (DOE), se producen soluciones salinas IPC para que contengan de entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 0,09 % de PAAm-PAA y desde aproximadamente 0,075 % hasta aproximadamente 0,19 % de PAE (Kymene de Ashland como una disolución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) en PBS. Las soluciones salinas IPC se tratan térmicamente durante 8 horas a 60 °C y las lentes procedentes del Ejemplo 3 se envasan en las soluciones salinas IPC pretratadas térmicamente. No se observan diferencias en las propiedades superficiales de las lentes finales y todas las lentes mostraban excelente lubricidad, resistencia a la adhesión de residuos, excelente humectabilidad y ninguna evidencia de agrietamiento superficial.

**Ejemplo 9**

En el diseño de experimentos (DOE), se producen soluciones salinas IPC para que contengan aproximadamente 0,07 % de PAAm-PAA y suficiente PAE para proporcionar un contenido de azetidinio inicial de aproximadamente 8,8 equivalentes milimolares / litro (-0,15 % de PAE). Las condiciones de pretratamiento térmico se varían en un diseño compuesto central desde 50 °C hasta 70 °C y el tiempo de prerreacción se varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas. También se prueba un tiempo de pretratamiento de 24 horas a 60 °C. A continuación, se añaden 10 ppm de peróxido de hidrógeno a las soluciones salinas para evitar el crecimiento de carga microbiana y las soluciones salinas IPC se filtran usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras.

Lentes procedentes del Ejemplo 3 se envasan en las soluciones salinas IPC pretratadas térmicamente y a continuación los envases alveolados se tratan en autoclave durante 45 minutos a 121 °C. Todas las lentes tienen excelente lubricidad, humectabilidad y resistencia al agrietamiento superficial. Algunas de las lentes muestran adhesión de residuos desde toallas de papel según se indica en la Tabla 1.

Tabla 1

Evaluación de la adhesión de residuos					
Tiempo (h)	Temperatura (°C)				
	50	55	60	65	70
4			pasa		
6		pasa		pasa	
8	pasa		pasa		fracasa
10		pasa		fracasa	
12			pasa		
24					fracasa

**Ejemplo 10**

Copolímeros de metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC) con un monómero vinílico que contiene carboxilo ( $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}$  (MS), ácido metacrílico (MA)) en ausencia o presencia de metacrilato de butilo (BMA) se evalúan en sistemas de revestimiento en el envase en combinación con PAE.

Se prepara PBS que contiene NaCl (0,75 % en peso),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,0536 % en peso),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,3576 % en peso) y agua DI (97,59 % en peso) y se añade 0,2 % de PAE (Polycup 3160). El pH se ajusta hasta aproximadamente 7,3.

A continuación, se añade 0,25 % de uno de varios copolímeros de MPC para formar una solución salina IPC y la solución salina IPC se pretrata térmicamente a 70 °C durante 4 horas (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, MPC y PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después de 4 horas, la solución salina IPC pretratada térmicamente se filtra a través de filtros de membrana de polietersulfona [PES] de 0,2 micras (Fisher Scientific n.º de catálogo 09-741-04, Thermo Scientific nalgene n.º 568-0020 (250 ml).

Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el Ejemplo 3 se envasan en la solución salina IPC pretratada térmicamente y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121 °C. La Tabla 2 muestra que todas las lentes poseen excelentes propiedades superficiales.

Tabla 2

Copolímero de MPC*	A. R.	Agrietamiento	Lubricidad	Humectabilidad WBUT (s)
Poli(MPC/MA) 90/10	pasa	pasa	excelente	excelente
Poli(MPC/BMA/MA) 40/40/20	pasa	pasa	excelente	excelente
Poli(MPC/BMA/MA) 70/20/10	pasa	pasa	excelente	excelente
Poli(MPC/BMA/MS) 70/20/10	pasa	pasa	excelente	excelente

\* Los números son porcentajes molares de unidades de monómero en el copolímero. A. R. = Adhesión de residuos WBUT es mayor de 10 segundos.

### Ejemplo 11

5 **Lentes revestidas con PAA.** Lentes moldeadas por colada a partir de una formulación para lentes preparada en el Ejemplo 3 según el procedimiento de moldeo descrito en el Ejemplo 3 se extraen y se revisten mediante inmersión en la siguiente serie de baños: 3 baños de MEK (22, 78 y 224 segundos); baños de agua DI (56 segundos); 2 baños de disolución de revestimiento de PAA (preparada al disolver 3,6 g de PAA (Mw: 450 kDa, de Lubrizol) en 975 ml de 1-propanol y 25 ml de ácido fórmico) durante 44 y 56 segundos separadamente; y 3 baños de agua DI durante 56 segundos.

10 **Lentes revestidas con PAE/PAA.** Las lentes preparadas anteriormente con un revestimiento de base de PAA sobre las mismas se sumergen sucesivamente en los siguientes baños: 2 baños de disolución de revestimiento de PAE, que se prepara al disolver 0,25 % en peso de PAE (Polycup 172, de Hercules) en agua DI y ajustar el pH hasta aproximadamente 5,0 usando hidróxido sódico y finalmente filtrar la disolución resultante usando un filtro de 5  $\mu$ m, durante 44 y 56 segundos, respectivamente; y 3 baños de agua DI cada uno durante 56 segundos. Después de este tratamiento, las lentes tienen una capa de PAA y una capa de PAE.

15 **Lentes con revestimientos de PAA-x-PAE-x-CMC sobre las mismas.** Una partida de lentes con una capa de PAA y una capa de PAE sobre las mismas se envasan en un 0,2 % de carboximetilcelulosa sódica (CMC, producto n.º 7H SSF PH, Ashland Aqualon) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y a continuación el pH se ajusta hasta 7,2 - 7,4. A continuación, los envases alveolados se cierran herméticamente y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121 °C, formando revestimientos reticulados (PAA-x-PAE-x-CMC) sobre las lentes.

20 **Lentes con revestimientos de PAA-x-PAE-x-HA sobre las mismas.** Otra partida de lentes con una capa de PAA y una capa de PAE sobre las mismas se envasa en 0,2 % de ácido hialurónico (HA, producto n.º 6915004, Novozymes) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y a continuación el pH se ajusta hasta 7,2 - 7,4. A continuación, los envases alveolados se cierran herméticamente y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121 °C, formando revestimientos reticulados (PAA-x-PAE-x-HA) sobre las lentes.

25 Las lentes resultantes bien con un revestimiento de PAA-x-PAE-x-CMC o bien con un revestimiento de PAA-x-PAE-x-HA sobre las mismas no muestran tinción con negro de Sudán, ni adhesión de residuos, ni agrietamiento bajo examen microscópico. Las lentes con revestimiento de PAA-x-PAE-x-CMC sobre las mismas tienen un ángulo de contacto medio de 30 $\pm$ 3 grados, mientras que las lentes con revestimiento de PAA-x-PAE-x-HA sobre las mismas tienen un ángulo de contacto medio de 20 $\pm$ 3 grados.

### Ejemplo 12

30 **Preparación de disolución IPC.** Se prepara una mezcla de reacción al disolver 2,86 % en peso de mPEG-SH 2000 (metoxi-poli(etilenglicol)-tiol, MW medio 2000, producto n.º MPEG-SH-2000, Laysan Bio Inc.) junto con 2 % en peso de PAE (Kymene de Ashland como una disolución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) en PBS y el pH ajustado hasta 7,5. La disolución se trata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a 45 °C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, mPEG-SH 2000 y PAE se hacen reaccionar entre sí para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio y cadenas poliméricas de polietilenglicol químicamente injertadas. Después del tratamiento térmico, la disolución se diluye con 10 veces de PBS que contiene 0,25 % de citrato sódico, el pH se ajusta hasta 7,2-7,4 y a continuación se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micras. La solución salina IPC final contiene 0,286 % en peso de material polimérico hidrófilo (que consiste en aproximadamente 59 % en peso de cadenas de MPEG-SH-2000 y aproximadamente 41 % en peso de cadenas de PAE) y 0,25 % de citrato sódico dihidratado. La PBS se prepara al disolver 0,74 % de NaCl, 0,053 % de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y 0,353 % Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O en agua.

35 **Lentes con revestimientos reticulados sobre las mismas.** Lentes revestidas con PAA procedentes del Ejemplo 11 se envasan en la solución salina IPC anterior en cavidades de polipropileno para envasado de lentes y a continuación se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando un revestimiento reticulado sobre las lentes.

Las lentes finales no muestran adhesión de residuos, ni líneas de agrietamiento después del frotamiento de la lente. Las lentes están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos comparable a lentes revestidas con PAA de control.

Se lleva a cabo una serie de experimentos para estudiar los efectos de las condiciones (tiempo de reacción y concentración de la disolución de mPEG-SH2000 (con concentración de PAE constante 2 %) sobre las propiedades superficiales de las lentes resultantes revestidas con la solución salina IPC. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

[mPEG-SH2000] <sup>1</sup> (% en peso)	Tiempo de reacción a 45 °C (h)	A. R.	Agrietamiento	Lubricidad		WCA
				Prueba 1	Prueba 2	
2.86	0	0,2	0,2; 2, NA	3	3	17
2.86	0.5	0,0	0,2; 0,2	2-3	2	21
2.86	2	0,0	0,0; 0,0	2	2	20
2.86	4	0,0	0,0; 0,0	1-2	1	37
0.5	4	0	0,2; NA	4	3-4	15
1.5	4	0	0,0; NA	3	3	20
6	4	0	0,0; NA	0-1	0	51

A. R. = Adhesión de residuos; WCA = ángulo de contacto con agua. 1. Concentración de PAE: 2 % en peso.

A medida que se incrementa la concentración de la disolución de mPEGSH2000, la lubricidad de la lente se incrementa en consecuencia. Se cree que el incremento en el ángulo de contacto de la superficie se puede deber a la densidad creciente de grupos metilo terminales sobre la superficie con la densidad de injerto creciente. A altas densidades de injerto, correspondientes a una concentración de la disolución de 0,6 %, el ángulo de contacto se aproxima a las medidas obtenidas sobre sustratos planos injertados con una monocapa de polietilenglicol (PEG) (Referencia: Langmuir 2008, 24, 10646-10653).

### Ejemplo 13

Se lleva a cabo una serie de experimentos para estudiar los efectos del peso molecular del mPEG-SH. La solución salina IPC se prepara de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 12. Sin embargo, los siguientes mPEG-SH se usan para preparar la solución salina: mPEG-SH 1000, mPEG-SH 2000, mPEG-SH 5000 y mPEG-SH 20000. Todas las soluciones salinas se someten a tratamiento térmico a 45 °C durante 4 horas y una dilución de 10 veces. Los resultados y las condiciones de reacción se muestran a continuación:

mPEG-SH		A. R.	Agrietamiento	Lubricidad		WCA
M.W. (daltones)	Conc. (%) <sup>*</sup>			Prueba 1	Prueba 2	
1000	1.5	No	No	2	1	21
1000	2.86	No	No	1	1	27
2000	1.5	No	No	2	2	28
2000	2.86	No	No	0-1	0	21
5000	1.5	No	No	2	2	18
5000	2.86	No	No	0-1	0-1	26
20000	1.5	No	No	3	2	21
20000	2.86	No	No	2	1	21

A. R. = Adhesión de residuos; WCA = ángulo de contacto con agua. <sup>\*</sup> La concentración inicial de MPEG-SH en la solución salina IPC con 2 % de PAE en la misma antes del pretratamiento térmico y la dilución de 10 veces.

**Ejemplo 14**

Se prepara una mezcla de reacción al disolver 2,5 % de mPEG-SH 2000, 10 % de PAE (Kymene de Ashland como una disolución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) en PBS y 0,25 % de citrato sódico dihidratado. A continuación, el pH de esta disolución se ajusta hasta 7,5 y también se desgasifica mediante burbujeo de nitrógeno gaseoso a través del recipiente durante 2 horas. Más tarde, esta disolución se trata térmicamente durante aproximadamente 6 horas a 45 °C formando un material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable que contiene grupos mPEG-SH-2000 químicamente injertados sobre el polímero mediante la reacción con los grupos azetidinio en PAE. Después del tratamiento térmico, la disolución se diluye 50 veces usando PBS que contiene 0,25 % de citrato sódico, se ajusta el pH hasta 7,2-7,4 y a continuación se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micras. La solución salina IPC final contiene aproximadamente 0,30 % en peso del material polimérico (que consiste en aproximadamente 17 % en peso de mPEG-SH-2000 y aproximadamente 83 % en peso de PAE) y 0,25 % de citrato sódico dihidratado.

Lentes revestidas con PAA del Ejemplo 11 se envasan en la solución salina IPC anterior en cavidades de polipropileno para envasado de lentes y a continuación se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando un revestimiento reticulado sobre las lentes.

Las lentes finales no muestran adhesión de residuos, ni líneas de agrietamiento después del frotamiento de la lente. Las lentes de prueba están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos comparable a lentes revestidas con PAA de control.

**Ejemplo 15**

Se prepara una mezcla de reacción al disolver 3,62 % de mPEG-NH<sub>2</sub> 550 (metoxi-poli(etilenglicol)-amina, MW ~550 (producto n.º MPEG-NH<sub>2</sub>-550, Laysan Bio Inc.) junto con 2 % de PAE (Kymene de Ashland como una disolución acuosa y usada según se recibe, relación de azetidinio de 0,46 ensayada con RMN) en PBS y el pH final se ajusta hasta 10. La disolución se trata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a 45 °C formando un material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable que contiene grupos MPEG-NH<sub>2</sub>-550 químicamente injertados sobre el polímero mediante reacción con los grupos azetidinio en PAE. Después del tratamiento térmico, la disolución se diluye con 10 veces de PBS que contiene 0,25 % de citrato sódico, el pH se ajusta hasta 7,2-7,4 y a continuación se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micras. La solución salina IPC final contiene aproximadamente 0,562 % en peso de material polimérico (que consiste en 64 % en peso de MPEG-SH-2000 y aproximadamente 36 % en peso de PAE) y 0,25 % de citrato sódico dihidratado. La PBS se prepara al disolver 0,74 % de NaCl, 0,053 % de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y 0,353% Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O en agua.

Lentes revestidas con PAA del Ejemplo 11 se envasan en la solución salina IPC anterior en cavidades de polipropileno para envasado de lentes y a continuación se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando un revestimiento reticulado sobre las lentes.

Las lentes finales no muestran adhesión de residuos y no se observan líneas de agrietamiento después de frotar digitalmente (con los dedos) la lente.

**Ejemplo 16**

Se usan poloxámero 108 (muestra) y Nelfilcon A (CIBA VISION) según se reciben. Nelfilcon A es un poli(alcohol vinílico) polimerizable obtenido al modificar un poli(alcohol vinílico) (por ejemplo, Gohsenol KL-03 de Nippon Gohsei o similares) con N-(2,2-dimetoxietil)acrilamida en condiciones de reacción de formación de acetales cíclicos (Bühler et al., CHIMIA, 53 (1999), 269-274, incorporado en la presente mediante referencia en su totalidad). Aproximadamente 2,5 % de unidades de alcohol vinílico en Nelfilcon A se modifica mediante N-(2,2-dimetoxietil)acrilamida.

Se prepara solución salina IPC al disolver 0,004 % de poloxámero 108, 0,8 % de Nelfilcon A, 0,2 % de PAE (Kymene, Polycup 3160), 0,45 % de NaCl y 1,1 % de hidrogenofosfato disódico (dihidrato) en agua DI. La solución salina se pretrata térmicamente al agitar durante 2 h a aproximadamente 65 - 70 °C. Después del pretratamiento térmico, la solución salina se deja enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se filtra usando un filtro de PES de 0,2 µm.

Lentes preparadas en el Ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121 °C.

Las lentes de prueba no muestran adhesión de residuos después de ser frotadas con una toalla de papel. Las lentes tenían un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observa bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos. La lente está mucho más lubricada que las lentes procedentes del Ejemplo 4 pero todavía no está tan lubricada como lentes de control revestidas con PAA envasadas en PBS.

**Ejemplo 17****A. Síntesis de polisiloxano de cadena extendida funcionalizado etilénicamente al 80 %**

KF-6001A ( $\alpha,\omega$ -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano,  $M_n = 2000$ , de Shin-Etsu) y KF-6002A ( $\alpha,\omega$ -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano,  $M_n = 3400$ , de Shin-Etsu) se secan separadamente a aproximadamente 60 °C durante 12 horas (o durante la noche) a alto vacío en un matraz de una sola boca. Los pesos equivalentes molares de OH de KF-6001A y KF-6002A se determinan mediante valoración de grupos hidroxilo y se usan para calcular el equivalente milimolar que se va a usar en la síntesis.

Un recipiente de reacción de un litro se evacúa durante la noche para eliminar humedad y el vacío se rompe con nitrógeno seco. Se cargan al reactor 75,00 g (75 meq) de KF6001A secado y a continuación se añaden al reactor 16,68 g (150 meq) de IPDI recién destilado. El reactor se purga con nitrógeno y se calienta hasta 45 °C con agitación y a continuación se añaden 0,30 g de DBTDL. El reactor se cierra herméticamente y se mantiene un flujo positivo de nitrógeno. Se produce una exoterma, después de lo cual la mezcla de reacción se deja enfriar y se enfría y agita a 55 °C durante 2 horas. Después de alcanzar la exoterma, se añaden al reactor a 55 °C 248,00 g (150 meq) de KF6002A secado y a continuación se añaden 100  $\mu$ l de DBTDL. El reactor se agita durante cuatro horas. El calentamiento se interrumpe y el reactor se deja enfriar durante la noche. El burbujeo de nitrógeno se interrumpe y el reactor se abre a la atmósfera durante 30 minutos con agitación moderada. Se forma un polisiloxano de cadena extendida terminado en hidroxilo que tiene 3 segmentos de polisiloxano, HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH (o HO-CE-PDMS-OH).

Para polisiloxano etilénicamente funcionalizado al 80 %, se añaden al reactor 18,64 g (120 meq) de IEM, junto con 100  $\mu$ l de DBTDL. El reactor se agita durante 24 horas y a continuación el producto (CE-PDMS terminado en IEM al 80 %) se decanta y se almacena con refrigeración.

**B: Síntesis de prepolímero de polisiloxano ramificado anfífilo no absorbente UV**

Un reactor de 1 l encamisado se equipa con embudo de adición de 500 ml, agitación elevada, condensador de reflujo con adaptador de entrada de nitrógeno/vacío, termómetro y adaptador para muestras. El reactor se carga con 45,6 g de CE-PDMS protegido con IEM al 80 % preparado anteriormente y se cierra herméticamente. Se carga al embudo de adición una disolución de 0,65 g de metacrilato de hidroxietilo (HEMA), 25,80 g de DMA, 27,80 g de metacrilato de (tris(trimetilsilil)-siloxipropilo) (TRIS), en 279 g de acetato de etilo. El reactor se desgasifica a < 1 mbar durante 30 minutos a TA con una bomba de alto vacío. La disolución de monómero se desgasifica a 100 mbar y TA durante 10 minutos a lo largo de tres ciclos, rompiendo el vacío con nitrógeno entre ciclos de desgasificación. A continuación, la disolución de monómero se carga al reactor y a continuación la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 67 °C. Mientras se calienta, una disolución de 1,50 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadena, CTA) y 0,26 g de azoisobutironitrilo disueltos en 39 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición y se desoxigena tres veces a 100 mbar, TA durante 10 minutos. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67 °C, la disolución de iniciador/CTA se añade a la disolución de PDMS/monómero en el reactor. La reacción se deja avanzar durante 8 horas y a continuación el calentamiento se interrumpe y la temperatura del reactor se lleva hasta temperatura ambiente en menos de 15 minutos.

A continuación, la mezcla de reacción resultante se extrae por sifón a un matraz de una sola boca seco con tapón hermético y se añaden 4,452 g de IEM con 0,21 g de DBTDL. La mezcla se agita 24 h a temperatura ambiente, formando un prepolímero de polisiloxano ramificado anfífilo no absorbente UV. Se añaden a esta disolución de mezcla 100  $\mu$ l de disolución de hidroxitetrametilenpiperoniloxi en acetato de etilo (2 g/20 ml). A continuación, la disolución se concentra hasta 200 g (-50 %) usando un evaporador giratorio a 30 °C y se filtra a través de papel de filtro de tamaño de poro 1  $\mu$ m. Después del intercambio de disolvente por 1-propanol, la disolución se concentra adicionalmente hasta la concentración deseada.

**C. Síntesis de prepolímero de polisiloxano ramificado anfífilo absorbente de UV**

Un reactor de 1 l encamisado se equipa con embudo de adición de 500 ml, agitación elevada, condensador de reflujo con adaptador de entrada de nitrógeno/vacío, termómetro y adaptador para muestras. A continuación, el reactor se carga con 45,98 g de CE-PDMS protegido con IEM al 80 % preparado anteriormente y el reactor se cierra herméticamente. Se carga al embudo de adición una solución de 0,512 g de HEMA, 25,354 g de DMA, 1,38 g de metacrilato Norbloc, 26,034 g de TRIS, en 263 g de acetato de etilo. El reactor se desgasifica a < 1 mbar durante 30 minutos a TA con una bomba de alto vacío. La disolución de monómero se desgasifica a 100 mbar y TA durante 10 minutos a lo largo de tres ciclos, rompiendo el vacío con nitrógeno entre ciclos de desgasificación. A continuación, la disolución de monómero se carga al reactor y a continuación la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 67 °C. Mientras se calienta, una disolución de 1,480 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadena, CTA) y 0,260 g de azoisobutironitrilo disueltos en 38 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición y se desoxigena tres veces a 100 mbar, temperatura ambiente durante 10 minutos. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67 °C, la disolución de iniciador/CTA se añade a la disolución de PDMS/monómero en el reactor. La reacción se deja avanzar durante 8 horas y a continuación el calentamiento se interrumpe y la temperatura del reactor se lleva hasta temperatura ambiente en menos de 15 min.



A continuación, la mezcla de reacción resultante se extrae por sifón a un matraz de una sola boca seco con tapón hermético y se añaden 3,841 g de acrilato de isocianatoetilo con 0,15 g de DBTDL. La mezcla se agita 24 h a temperatura ambiente, formando un prepolímero de polisiloxano ramificado anfífilo absorbente de UV. Se añaden a esta disolución de mezcla 100 µl de disolución de hidroxitetrametilenpiperoniloxi en acetato de etilo (2 g/20 ml). A continuación, la disolución se concentra hasta 200 g (-50 %) usando un evaporador giratorio a 30 °C y se filtra a través de papel de filtro de tamaño de poro 1 µm.

#### D-1: Formulación para lentes con prepolímero de polisiloxano no absorbente de UV

En un matraz ámbar de 100 ml, se añaden 4,31 g de disolución de macrómero sintetizada (82,39 % en 1-propanol) preparada anteriormente. En un vial de 20 ml, se disuelven 0,081 g de TPO y 0,045 g de 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC) en 10 g de 1-propanol y a continuación se transfieren a la disolución de macrómero. Después de que la mezcla se concentre hasta 5,64 g usando un evaporador giratorio a 30 °C, se añaden 0,36 g de DMA y la formulación se homogeneiza a temperatura ambiente. Se obtienen 6 g de formulación para lentes D-1 transparente.

#### D-2: Formulación para lentes con prepolímero de polisiloxano absorbente de UV (4 % de DMA)

En un matraz ámbar de 100 ml, se añaden 24,250 g de disolución de macrómero preparada anteriormente (43,92 % en acetato de etilo). En un vial de 50 ml, se disuelven 0,15 g de TPO y 0,75 g de DMPC en 20 g de 1-propanol y a continuación se transfieren a la disolución de macrómero. Se eliminan 20 g de disolvente usando un evaporador giratorio a 30 °C, seguido por la adición de 20 g de 1-propanol. Después de dos ciclos, la mezcla se concentra hasta 14,40 g. Se añaden a esta mezcla 0,6 g de DMA y la formulación se homogeneiza a temperatura ambiente. Se obtienen 15 g de formulación para lentes D-2 transparente.

#### D-3: Formulación para lentes con prepolímero de polisiloxano absorbente de UV (2 % de DMA / 2 % de HEA)

En un matraz ámbar de 100 ml, se añaden 24,250 g de disolución de macrómero preparada anteriormente (43,92 % en acetato de etilo). En un vial de 50 ml, se disuelven 0,15 g de TPO y 0,75 g de DMPC en 20 g de 1-propanol y a continuación se transfieren a la disolución de macrómero. Se eliminan 20 g de disolvente usando un evaporador giratorio a 30 °C, seguido por la adición de 20 g de 1-propanol. Después de dos ciclos, la mezcla se concentra hasta 14,40 g. Se añaden a esta mezcla 0,3 g de DMA y 0,3 g de HEA y la formulación se homogeneiza a temperatura ambiente. Se obtienen 15 g de formulación para lentes D-3 transparente.

### Ejemplo 18

#### Ejemplo E: Unión covalente de polímeros de revestimiento de PAE modificados

Monómeros que contienen grupos amina, clorhidrato de N-(3-aminopropil)metacrilamida (APMAA-HCl) o clorhidrato de N-(2-aminoetil)metacrilamida (AEMAA-HCl) se adquieren de Polysciences y se usan según se reciben. Se recibe poli(amidoaminoepiclorhidrina) (PAE) de Ashland como una disolución acuosa y se usa según se recibe. Poli(acrilamida-co-ácido acrílico) (poli(AAm-co-AA) (90/10) de Polysciences, mPEG-SH de Laysan Bio y poli(MPC-co-AeMA) (es decir, un copolímero de metacrilolloxietilfosforilcolina (MPC) y metacrilato de aminoetilo (AeMA)) de NOF se usan según se reciben.

Monómero de APMAA-HCl se disuelve en metanol y se añade a las formulaciones para lentes D-1, D-2 y D-3 (preparadas en el Ejemplo 17) para alcanzar una concentración del 1 % en peso.

Se prepara solución salina de envasado reactiva al disolver los componentes listados en la Tabla 4 junto con sales tampón apropiadas en agua DI. La solución salina se pretrata térmicamente al agitar durante 8 h a aproximadamente 60 °C. Después del pretratamiento calentado, la solución salina se deja enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se filtra usando un filtro de PES de 0,2 µm.

**Tabla 4**

Muestra de solución salina de envasado	1	2	3	4	5
pH	7.4	7.4	7.4	8	8
PAE	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
Poli(AAm-co-AA)(90/10)	0.07%	0.2%	--	--	--
mPEG-SH, Mw=2000	--	--	0.3%	--	--
mPEG-SH, Mw=10000	--	--	--	0.2%	--
Poli(MPC-Co-AeMA)(90/10)	--	--	--	--	0.2%

La formulación para lentes D-1 preparada en el Ejemplo 17 se modifica mediante la adición del monómero de APMAA-HCl (disolución madre de APMMA-HCl en metanol:propanol 1:1) y se cura a 16 mW/cm<sup>2</sup> con un filtro de 330 nm. Las formulaciones para lentes D-2 y D-3 preparadas en el Ejemplo 17 se modifican mediante la adición del monómero de APMAA-HCl y se curan a 4,6 mW/cm<sup>2</sup> con un filtro de 380 nm.

**Lentes de DSM.** Porciones hembra de moldes para lentes de polipropileno se rellenan con aproximadamente 75 microlitros de una formulación para lentes preparada como antes y los moldes se cierran con la porción macho de los moldes de polipropileno para lentes (moldes curvos en la base). Se obtienen lentes de contacto al curar los moldes cerrados durante aproximadamente 5 minutos con una fuente de irradiación UV (lámpara de Hamamatsu con un filtro de corte de 330 nm a una intensidad de aproximadamente 16 mW/cm<sup>2</sup>).

**Lentes de LS.** Se preparan lentes de LS mediante moldeo por colada a partir de una formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las Fig. 1-6 en las patentes de EE. UU. n.º 7.384.590 y 7.387.759 (Fig. 1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra fabricada de CaF<sub>2</sub> y una mitad de molde macho fabricada de PMMA. La fuente de irradiación UV es una lámpara de Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm a una intensidad de aproximadamente 4,6 mW/cm<sup>2</sup>. La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

La formulación para lentes D-1 modificada con APMAA-HCl se cura según los métodos de DSM y LS descritos anteriormente, mientras que la formulación para lentes D-2 o D-3 se cura según el método de LS descrito anteriormente.

Las lentes moldeadas se extraen en metiletilcetona, se hidratan y se envasan en una de las soluciones salinas descritas en la Tabla 4. Las lentes se introducen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante 30 min a 121 °C.

La evaluación de la superficie de las lentes muestra que ninguna de las lentes de prueba tenía adhesión de residuos después de ser frotada con una toalla de papel. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos.

Se miden la humectabilidad superficial (WBUT), la lubricidad y el ángulo de contacto de las lentes y los resultados se resumen en la Tabla 5. Las lentes se elaboran según el método de DSM a menos que se especifique lo contrario. La lubricidad se valora frente a una escala cualitativa de 0 a 5, donde los números inferiores indican mayor lubricidad. En general, se muestra que todas las propiedades mejoran después de la aplicación del revestimiento en el envase.

**Tabla 5**

Formulación para lentes para fabricar lentes	Solución salina <sup>1</sup>	WBUT (segundos)	Lubricidad	Ángulo de contacto [°]
<b>D1 como control (libre de APMAA)</b>	1	0	4-5	114
	3	0	4	119
<b>D1 con 1% de APMAA</b>	1	10	0-1	104
	3	2	0-1	99
<b>D2 como control (libre de APMAA)</b>	1	0	4-5	115
	3	0	3	107
	4	0 <sup>2</sup>	3-4 <sup>2</sup>	116 <sup>2</sup>
<b>D2 con 1% de APMAA</b>	1	5	2-3	90
	3	6	1	95
	4	5-10 <sup>2</sup>	3 <sup>2</sup>	106 <sup>2</sup>
<b>D3 con 1% de APMAA</b>	2	9	3-4	103
	3	14	2-3	91
	4	15	3	54
	5	13	2	69

1. El número es el número de solución salina de envasado mostrado en la Tabla 4.

2. Lentes de LS

**Ejemplo 19**

**Preparación de formulaciones para lentes.** Se prepara una formulación para lentes al disolver los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: aproximadamente 32 % en peso de macrómero de CE-PDMS preparado en el Ejemplo 2, aproximadamente 21 % en peso de TRIS-Am, aproximadamente 23 % en peso de DMA, aproximadamente 0,6 % en peso de L-PEG, aproximadamente 1 % en peso de DC1173, aproximadamente 0,1 % en peso de Visint (dispersión de pigmento azul de ftalocianina de cobre al 5 % en TRIS), aproximadamente 0,8 % en peso de DMPC, aproximadamente 200 ppm de H-tempo y aproximadamente 22 % en peso de 1-propanol.

**Preparación de lentes.** Se preparan lentes al moldear por colada a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las Fig. 1-6 en las patentes de EE. UU. n.º 7.384.590 y 7.387.759 (Fig. 1-6). La formulación para lentes en los moldes se irradia con irradiación UV (13,0 mW/cm<sup>2</sup>) durante aproximadamente 24 segundos. **Disolución de revestimiento de PAA.** Se prepara una disolución de revestimiento de PAA al disolver una cantidad de PAA (MW: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de 1-propanol para tener una concentración de aproximadamente 0,36 % en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0.

**Lentes revestidas con PAA.** Lentes de contacto moldeadas por colada como antes se extraen y se revisten mediante inmersión en la siguiente serie de baños: baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); 6 baños de MEK (aproximadamente 44, 56, 56, 56 y 56 segundos, respectivamente); baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); un baño de disolución de revestimiento de PAA (aproximadamente 0,36 % en peso, acidificado con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,0) en 1-propanol al 100 % (aproximadamente 44 segundos); un baño de una mezcla 50 %/50 % de agua/1-propanol (aproximadamente 56 segundos); 4 baños de agua DI cada uno durante aproximadamente 56 segundos; un baño de PBS durante aproximadamente 56 segundos; y un baño de agua DI durante aproximadamente 56 segundos.

**Solución salina IPC.** Sal sódica parcial de poli(AAm-co-AA)(90/10) (contenido de sólidos ~90 %, poli(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200.000) se adquiere de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe. Se adquiere PAE (Kymene, un contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) de Ashland como una disolución acuosa y se usa según se recibe. Se prepara una solución salina IPC al disolver aproximadamente 0,07 % p/p de poli(AAm-co-AA)(90/10) y aproximadamente 0,15 % de PAE (equivalentes milimolares de azetidinio iniciales de aproximadamente 8,8 milimoles) en PBS (aproximadamente 0,044 % p/p de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, aproximadamente 0,388 % p/p de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, aproximadamente 0,79 % p/p de NaCl) y ajustar el pH hasta 7,2-7,4. A continuación, la solución salina IPC se pretrata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70 °C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, poli(AAm-co-AA) y PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de PES de 0,22 micras y se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente. A continuación, se añaden 10 ppm de peróxido de hidrógeno a la solución salina IPC final para evitar el crecimiento de carga microbiana y la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de PES de 0,22 micras.

**Aplicación de un revestimiento reticulado.** Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas anteriormente se ponen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes (una lente por cavidad) con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los envases alveolados se cierran herméticamente con papel metalizado y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando lentes de contacto de SiHy con revestimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas.

**Caracterización de lentes de SiHy.** Las lentes de contacto de SiHy con revestimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas resultantes no muestran adhesión de residuos después de ser frotadas con una toalla de papel mientras que las lentes de control (envasada en PBS, es decir, lentes que tienen una capa ligada no covalentemente de PAA sobre las mismas) muestran una adhesión de residuos intensa. Las lentes tienen una permeabilidad al oxígeno (Dk<sub>c</sub> o Dk intrínseca estimada) de 146 barrers, un módulo elástico del núcleo de 0,76 MPa, un contenido de agua de aproximadamente 32 % en peso, una permeabilidad iónica relativa de aproximadamente 6 (con relación a una lente Alsacon), un ángulo de contacto de aproximadamente 34 a 47 grados, un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar la lente de prueba. Las lentes están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos y son equivalentes a las lentes de control.

**Ejemplo 20**

Lentes de SiHy y soluciones salinas IPC en envases para lentes después de tratamiento en autoclave, que se preparan en los Ejemplos 6, 14 y 19, se someten a los siguientes estudios de biocompatibilidad.

**Evaluación de citotoxicidad *in vitro*.** Lentes SiHy se evalúan mediante el ensayo de materiales por contacto directo de USP. Los extractos de lente se evalúan mediante la elución en MEM de USP y el ensayo de inhibición del crecimiento celular de ISO CEN y la solución salina IPC en los envases después del tratamiento en autoclave se evalúa mediante una prueba de elución modificada. Todas las lentes y los extractos de lente evaluados están totalmente dentro de los criterios de aceptación para cada prueba y no se observa una citotoxicidad inaceptable.

**Prueba *in vivo*.** La toxicidad sistémica en el ratón de ISO muestra que no hay evidencia de toxicidad sistémica en el ratón con extractos de lentes. El estudio de irritación ocular en el conejo de ISO muestra que los extractos de lentes no se consideran irritantes para el tejido ocular del conejo. El estudio de irritación ocular en el conejo de ISO muestra que la solución salina IPC en los envases después del tratamiento en autoclave no se considera un irritante para el tejido ocular del conejo. Las lentes usadas en un modo de uso desechable diario durante 22 días consecutivos no son irritantes en el modelo del conejo, y los ojos tratados con lentes de prueba son similares a los ojos tratados con las lentes de control. El estudio de sensibilización de ISO (prueba de maximización de disoluciones de envasado en cobayas) muestra que la solución salina IPC después del tratamiento en autoclave no provoca sensibilización retardada por contacto dérmico en la cobaya. El estudio de sensibilización de ISO (prueba de maximización de extractos de lentes en cobayas) muestra que los extractos en cloruro sódico y aceite de sésamo de las lentes no provocan sensibilización retardada por contacto dérmico en la cobaya. **Prueba de genotoxicidad.** Cuando se prueban soluciones salinas IPC procedentes de los envases para lentes y los extractos de lentes de SiHy en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames), se encuentra que se considera que los extractos de lentes y las soluciones salinas IPC no son mutagénicos para las cepas de prueba de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 y TA1537 ni para *Escherichia coli* WPuvrA. Cuando se prueban extractos de lentes de SiHy en el ensayo de micronúcleos de eritrocitos de mamíferos, no tienen actividad clastogénica y son negativos en la prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón. Cuando se prueban soluciones salinas IPC de los envases para lentes según la prueba de aberración cromosómica en ovario de hámster chino, las soluciones salinas IPC son negativas para la inducción de ensayos de aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas usando células CHO en sistemas de prueba tanto inactivados como activados con S9. Cuando se prueban extractos de lentes de SiHy según la prueba de mutación génica celular (ensayo de mutagénesis en linfoma de ratón), se muestra que los extractos de lentes son negativos en el ensayo de mutagénesis en linfoma de ratón.

### Ejemplo 21

Las composiciones superficiales de lentes de contacto de SiHy preformadas (es decir, una lente de contacto de SiHy sin revestimiento y antes de aplicar el revestimiento de base de PAA), lentes de contacto de SiHy con revestimiento de PAA (es decir, esas lentes antes de cerrarse herméticamente y tratarse en autoclave en envases para lentes con la solución salina IPC) y lentes de contacto de SiHy con un revestimiento reticulado sobre las mismas, todas las cuales se preparan según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19, se determinan al caracterizar lentes de contacto secadas al vacío con espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS). XPS es un método para medir la composición superficial de lentes con una profundidad de muestreo de aproximadamente 10 nm. Las composiciones superficiales de tres tipos de lentes se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6

Lente de SiHy	Composición atómica superficial (%)				
	C	N	O	F*	Si
<b>Preformada (sin revestimiento)</b>	58.0	6.2	23.0	0.8	12.1
<b>Con revestimiento de PAA</b>	48.9	1.6	42.1	2.9	4.5
<b>Con revestimiento reticulado</b>	59.1	10.8	25.4	3.2	1.4
*: Se detecta flúor, lo más probablemente de contaminación superficial durante el análisis de XPS con el proceso de secado al vacío					

La Tabla 6 muestra que cuando se aplica un revestimiento de PAA sobre una lente de SiHy (preformada sin revestimiento), la composición atómica de silicio se reduce sustancialmente (desde el 12,1 % hasta el 4,5 %) y la composición atómica de nitrógeno también se reduce (desde el 6,2 % hasta el 1,6 %). Cuando se aplica además un revestimiento reticulado sobre el revestimiento de PAA, en la composición superficial predomina el carbono, el nitrógeno y el oxígeno, que son los tres composición atómica (excluyendo el hidrógeno debido a que la XPS no cuenta el hidrógeno de la composición superficial). Estos resultados indican que es probable que la capa más externa de la lente de contacto de SiHy con revestimiento reticulado consista esencialmente en el material polimérico hidrófilo que es el producto de reacción de poli(AAm-co-AA)(90/10) (60 % de C, 22 % de O y 18 % de N) y PAE.

Las siguientes lentes de SiHy comerciales que se secan a vacío también se someten a análisis por XPS. Las composiciones superficiales de esas lentes de contacto de SiHy comerciales se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7

	Composición atómica superficial (%)				
	C	N	O	F*	Si
<b>N&amp;D® Aqua™</b>	68.4	9.1	18.6	1.5	2.4
<b>Air Optix® Aqua™</b>	67.7	9.9	18.2	1.9	2.4
<b>PureVision®</b>	58.2	6.9	26.0	1.1	7.9
<b>Premio™</b>	61.1	6.9	23.6	1.8	6.6
<b>Acuvue® Advance®</b>	61.1	4.9	24.9	0.7	8.4
<b>Acuvue® Oasys®</b>	61.5	5.0	24.4	0.6	8.5
<b>TruEye™</b>	63.2	4.9	24.2	0.8	7.0
<b>Biofinity®</b>	46.5	1.4	28.9	5.3	17.9
<b>Avaira™</b>	52.4	2.5	27.8	4.2	13.1

\*: También se detecta flúor en las lentes Advance, Oasys y TruEye, lo más probablemente procedente de contaminación superficial durante el análisis de XPS con el procedimiento de secado al vacío.

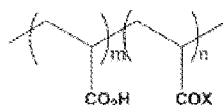
- 5 Se encuentra que una lente de contacto de SiHy de la invención tiene un contenido de silicio nominal, aproximadamente del 1,4 %, en la capa superficial, mucho menor que los de lentes de SiHy comerciales sin revestimientos plasmáticos (Acuvue® Advance®, Acuvue® Oasys®, TruEye™, Biofinity®, Avaira™) y PureVision® (con oxidación plasmática) y Premio™ (con tratamiento plasmático desconocido), y aún menor las lentes de SiHy con un revestimiento depositado plasmáticamente que tiene un grosor de aproximadamente 25 nm (N&D® Aqua™ y Air Optix® Aqua™). Este valor muy bajo del % de Si es comparable con el porcentaje atómico de silicio de una muestra, polietileno de Goodfellow (LDPE, d=0,015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910). Esos resultados indican que el valor muy bajo en el análisis por XPS de una lente de contacto de SiHy secada a vacío de la invención se puede deber a contaminantes introducidos durante el procedimiento de preparación incluyendo el procedimiento de secado a vacío y el análisis por XPS, similar al contenido de flúor observado en las lentes que no contienen flúor. La sílcona se ha protegido satisfactoriamente del análisis por XPS en las lentes de contacto de SiHy de la invención.

También se lleva a cabo el análisis por XPS de lentes de contacto de SiHy de la invención (preparadas según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19), lentes de contacto de SiHy comerciales (CLARITI™ 1 Día, ACUVUE® TruEye™ (narafilecon A y narafilecon B)), láminas de polietileno de Goodfellow (LDPE, d=0,015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910), DAILIES® (lentes de hidrogel de poli(alcohol vínicico), es decir, lentes de hidrogel distinto de sílcona), ACUVUE® Moist (lentes de hidrogel de poli(metacrilato de hidroxietilo), es decir, lentes de hidrogel distinto de sílcona). Todas las lentes se secan a vacío. Se usan láminas de polietileno, DAILIES® y ACUVUE® Moist, como control debido a que no contienen silicio. Las composiciones atómicas de silicio en las capas superficiales de las muestras de prueba son como sigue: 1,3±0,2 (lámina de polietileno); 1,7±0,9 (DAILIES®); 2,8±0,9 (ACUVUE® Moist); 3,7±1,2 (tres lentes de SiHy preparadas según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19); 5,8±1,5 (CLARITI™ 1 Day); 7,8±0,1 (ACUVUE® TruEye™ (narafilecon A)); y 6,5±0,1 (ACUVUE® TruEye™ (narafilecon B)). Los resultados para una lente de contacto de SiHy de la invención están más cerca de los de los hidrogeles tradicionales que de los hidrogeles de sílcona.

### 30 Ejemplo 22

#### PAA marcado con fluoresceína PAA (PAA-F).

35 Se sintetiza PAA-F en las propias instalaciones uniendo covalentemente 5-aminofluoresceína a PAA (Mw 450.000). El grado de marcado de fluoresceína es un % bajo, por ejemplo, aproximadamente 2 % en moles (o  $n/(m+n)=2\%$  en la fórmula mostrada a continuación



PAA marcado con fluoresceína PAA (PAA-F)



### 40 Preparación de lentes.

Se preparan lentes al moldear por colada a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en el Ejemplo 19 en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde

mostrado en las Fig. 1-6 en las patentes de EE. UU. n.º 7.384.590 y 7.387.759 (Fig. 1-6). La formulación para lentes en los moldes se irradia con irradiación UV (13,0 mW/cm<sup>2</sup>) durante aproximadamente 24 segundos.

#### Disolución de revestimiento de PAA-F.

Se prepara una disolución de revestimiento de PAA-F al disolver una cantidad de PAA-F preparado anteriormente en un volumen dado de mezcla de disolventes 1-PrOH/agua (95/5) para tener una concentración de aproximadamente 0,36 % en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0. Se usa aproximadamente 5 % de agua a fin de disolver el PAA-F.

#### Lentes revestidas con PAA.

Se extraen lentes de contacto moldeadas por colada y se revisten mediante inmersión en la siguiente serie de baños: baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); 6 baños de MEK (aproximadamente 44, 56, 56, 56, 56 y 56 segundos, respectivamente); baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); un baño de disolución de revestimiento de PAA-F (aproximadamente 0,36 % en peso, acidificado con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,0) en una mezcla de disolventes de 1-PrOH/agua (95/5) (aproximadamente 44 segundos); un baño de una mezcla 50 %/50 % de agua/1-propanol (aproximadamente 56 segundos); 4 baños de agua DI durante aproximadamente 56 segundos; un baño de PBS durante aproximadamente 56 segundos; y un baño de agua DI durante aproximadamente 56 segundos.

#### Aplicación de un revestimiento reticulado.

Se introducen lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas anteriormente en cavidades de polipropileno para envasado de lentes (una lente por cavidad) con 0,6 ml de la solución salina IPC preparada según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19 (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los envases alveolados se cierran herméticamente con papel metalizado y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando lentes de contacto de SiHy con revestimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas.

#### Microscopía fluorescente láser confocal.

Una sección transversal de una lente de SiHy hidratada con revestimiento reticulado (preparada anteriormente) se corta y se coloca entre dos cubreobjetos de vidrio y la imagen se recoge en un microscopio fluorescente láser confocal (modelo n.º Zeiss LSM 510 Vis). Se barre desde la cara curva frontal de la lente hasta la cara curva de base de la lente, o viceversa. La presencia de PAA-F se muestra mediante la fluorescencia verde y se pueden obtener imágenes microscópicas de fluorescencia láser confocal. El examen de las imágenes microscópicas de fluorescencia láser confocal revela que la capa rica en PAA-F está presente sobre ambas superficies de la lente (superficies anterior y posterior) y en el borde periférico, mientras que no se observa PAA-F en el material de núcleo de la lente hidratada.

Los perfiles de intensidad de fluorescencia se examinan a través de la sección transversal de la lente a lo largo de una línea que pasa a través de las superficies tanto posterior como anterior y normal a la superficie posterior. La Figura 3 muestra dos perfiles de intensidad de fluorescencia representativos a lo largo de dos líneas a través de la sección transversal de la lente, uno en el punto en el que el grosor de la lente es aproximadamente 100 µm (panel A) y el otro en el punto en el que el grosor de la lente es aproximadamente 200 µm (panel B). Los puntos originales en la Figura 3 son los puntos centrales entre las superficies anterior y posterior a lo largo de las líneas. Se puede observar en la Figura 3 que hay una capa rica en PAA-F cerca de las superficies más externas de la lente de SiHy con revestimiento reticulado, no hay PAA-F presente en el núcleo de la lente y el grosor del revestimiento es similar en estas dos secciones transversales independientemente del grosor de las secciones transversales.

El grosor de la capa rica en PAA-F (es decir, la suma de la profundidad de infusión en la capa de hidrogel externa y la profundidad de penetración de PAA-F en el material de núcleo (es decir, la capa interna)), o la capa de transición (para una ilustración esquemática, véase la Figura 2, la capa de transición 115), se puede estimar a partir del perfil de intensidad de fluorescencia mostrado en la Figura 3. El posible grosor de la capa de transición (capa rica en PAA-F) se estima mediante la distancia desde la intensidad cero, después de cruzar la intensidad máxima, hasta la intensidad cero de nuevo. Considerando que hay una posible contribución de factores desconocidos (tales como la dispersión) a la intensidad de fluorescencia, el grosor mínimo de la capa es el grosor para el que se retiene una intensidad fluorescente de al menos el 10 % de la intensidad del pico máximo. Basándose en esta estimación, el grosor mínimo de la capa rica en PAA-F podría ser al menos aproximadamente 5 micras. Obsérvese el que grosor para las lentes de SiHy con revestimiento de PAA de los Ejemplos previos podría ser superior, considerando que la concentración de PAA usada es 10 veces superior que la concentración de PAA-F usada en los presentes experimentos. También se puede preparar una lente con un revestimiento más grueso al usar un tiempo de revestimiento por inmersión que es mayor de 44 segundos, 44 segundos eran el tiempo de revestimiento por inmersión para PAA-F usado en este experimento. También se puede preparar una lente con un revestimiento más grueso al usar PAA de diferente peso molecular.

**Ejemplo 23**

Este ejemplo ilustra cómo determinar el contenido de agua del revestimiento reticulado (las dos capas de hidrogel externas) sobre un SiHy de la invención). En un esfuerzo por determinar el posible contenido de agua del revestimiento reticulado de lentes de SiHy del Ejemplo 19, se preparan para la evaluación muestras de polímero que consisten en los componentes del revestimiento. A continuación, los geles resultantes se hidratan y se prueban para determinar el contenido de agua.

Se preparan disoluciones usando los dos componentes poliméricos de un revestimiento reticulado formado en el Ejemplo 19: poli(AAm-co-AA)(90/10) y PAE, para tener la siguiente composición: 12,55 % p/p de PAE, 6,45 % p/p de poli(AAm-co-AA)(90/10) y 81 % p/p de agua. La relación de PAE/poli(AAm-co-AA) es idéntica a la de la disolución salina IPC del Ejemplo 19, pero las concentraciones individuales de los componentes son superiores para asegurar que se forme un gel durante el tratamiento en autoclave.

A continuación, la disolución se trata en autoclave aproximadamente 45 minutos a 121 °C, después de lo cual la muestra se gelifica. A continuación, las muestras de gel se preparan para la determinación del contenido de agua al probar las muestras después de la hidratación (n=3). Las muestras hidratadas se preparan al sumergir la muestra de gel en solución salina SoftWear durante al menos aproximadamente 6 h (es decir, se hidratan durante la noche).

Las muestras hidratadas se secan con papel secante y la masa en estado hidratado se registra a través de una balanza de masa. Después del registro de la masa en estado hidratado, las muestras se introducen todas en un horno a vacío establecido a aproximadamente 50 °C y se secan bajo un vacío de < 2,54 cm (1 pulgada) de Hg durante la noche.

Las muestras secas se sacan del horno de vacío, posteriormente se secan durante la noche y a continuación se miden para registrar la masa seca. El contenido de agua se calcula usando la siguiente relación:

$$\text{Contenido de agua} = (\text{masa húmeda} - \text{masa seca}) / \text{masa húmeda} \times 100 \%$$

Se determina que el contenido de agua de las muestras es 84,6±0,4 % p/p.

Se cree que este contenido de agua de este hidrogel de PAE/poli(AAm-co-AA) representa la capa de hidrogel externa (revestimiento reticulado) de las lentes de contacto de SiHy del Ejemplo 19 por las siguientes razones. En primer lugar, se supone razonablemente que los polímeros de la lente del núcleo hidrófobo (hidrogel de silicona) no están presentes en la capa superficial externa. Esta parece ser una buena suposición basándose en los datos de XPS. Según los datos de XPS del Ejemplo 21, no existe contenido de silicio o es muy bajo en la superficie de la lente de SiHy con el revestimiento reticulado, lo que indica que la capa superficial externa está compuesta casi totalmente por los polímeros de revestimiento (PAE y PAAm-PAA). En segundo lugar, el revestimiento de base (la capa de transición) de poli(ácido acrílico) (PAA) tiene presumiblemente un impacto mínimo sobre el contenido de agua de la capa superficial. Esta suposición puede no ser válida. Pero, si estuviera presente cualquier PAA cargado en la capa superficial externa, incrementaría adicionalmente el contenido de agua más allá del 84,6 %. En tercer lugar, se necesita una concentración muy superior de PAE y PAAm-PAA para producir hidrogel de PAE/poli(AAm-co-AA) que la que se usa en la solución salina IPC del Ejemplo 19. Esto podría dar como resultado una mayor densidad de reticulación para el hidrogel de PAE/poli(AAm-co-AA) que puede dar un resultado del contenido de agua artificialmente bajo. Se cree que tanto la presencia de PAA en la capa de hidrogel externa como la densidad de reticulación inferior debida a la concentración inferior de materiales poliméricos durante la reticulación (en el Ejemplo 19) pueden dar como resultado una capa superficial (capa de hidrogel externa) que tiene un contenido de agua que es aún mayor que el medido en las pruebas en este ejemplo. Se puede suponer que la capa de revestimiento externa de las lentes de contacto de SiHy del Ejemplo 19 comprende al menos 80 % de agua y puede ser aún mayor cuando estén totalmente hidratadas.

**Ejemplo 24**

Normalmente, se usa un refractómetro de Abbe para medir el índice de refracción de las lentes de contacto. La diferencia de índices de refracción entre una lente de prueba y el prisma del instrumento crea un ángulo único de reflectancia interna total que da como resultado una línea de sombra visible oscura. El ángulo al que aparece esta sombra está relacionado directamente con el índice de refracción de la lente de prueba. La mayoría de las lentes de contacto (incluyendo las lentes de contacto de SiHy sin revestimiento preparadas en el Ejemplo 19) produce una línea de sombra distinta en el refractómetro de Abbe, pero el SiHy con revestimiento reticulado (es decir, las capas de hidrogel externas) del Ejemplo 19 no produce una línea de sombra distinta. Se cree que este fenómeno se debe a una disminución en el índice de refracción de la lente en la superficie en comparación con el núcleo y el hecho de que la transición del núcleo a la superficie no sea brusca. Se cree además que cerca de la superficie de la lente el contenido de agua se empieza a incrementar, lo que da como resultado una disminución localizada en el índice de refracción de la lente. Esto crearía en efecto líneas de sombra simultáneas con múltiples ángulos que dan como resultado una imagen borrosa de la línea de sombra.

Los datos de Abbe demuestran que la superficie externa se caracteriza por un incremento en el contenido de agua cerca de la superficie de la lente, de acuerdo con los resultados descritos en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 25**

Lentes de contacto de SiHy con revestimiento reticulado (es decir, las capas de hidrogel externas) preparadas en el Ejemplo 19 se desalinizaron en agua ultrapura, se introdujeron individualmente en un vaso de precipitados desechable de 50 ml con 50 ml de agua ultrapura y se congelaron al introducir el vaso de precipitados en un baño con hielo seco y alcohol isopropílico. Los vasos de precipitados se envuelven en papel de aluminio y se ponen en un VirTis Freezemobile 35EL con una presión de vacío de  $\approx 30 \mu\text{bar}$  y una temperatura del condensador de  $\approx -70^\circ\text{C}$ . Después de 24 horas, el papel de aluminio se retira para incrementar la transferencia térmica y los matraces se dejan durante otras 24-48 horas para la retirada de la humedad residual. Los matraces se tapan para evitar la introducción de humedad desde el aire hasta que se analizan. Las muestras de lentes se cortan por la mitad y a continuación se cortan dos tiras desde el medio de cada mitad y se montan sobre sus bordes para obtener imágenes de secciones transversales. A continuación, las muestras se revisten por bombardeo iónico con Au/Pd durante  $\sim 1$  min y se ejemplifican mediante SEM usando un Bruker Quantax Microanalysis System (JEOLJSM-800LV SEM). La plataforma de muestra se inclina  $\sim 0-60^\circ$  a discreción del analista para obtener la orientación deseada de la muestra.

Se cree que cuando las lentes de contacto de SiHy se liofilizan, la estructura superficial hidratada de las lentes se puede conservar o bloquear en algunos grados. La Figura 4, panel A, muestra la vista en alzado de una imagen de SEM de una superficie de una lente de contacto de SiHy liofilizada preparada en el Ejemplo 19. Se puede observar a partir de la Figura 4 que la lente de contacto de SiHy liofilizada tiene una estructura superficial esponjosa que se esperaría para un hidrogel de alto contenido de agua. Este resultado confirma además que una lente de contacto de SiHy de la invención comprende las dos capas de hidrogel externas de un hidrogel de alto contenido de agua. La Figura 4, paneles B y C, muestra las vistas laterales con dos ángulos diferentes de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy liofilizada mostrada en el panel A. Los paneles B y C muestran la capa interna gruesa que tiene una superficie lisa, una capa de transición (capa de PAA) con un color más brillante sobre la capa interna, y una capa de hidrogel externa con estructuras esponjosas sobre la capa de transición. Basándose en los datos mostrados en los paneles B y C, se estima que el grosor de la capa de hidrogel externa liofilizada está entre aproximadamente  $2 \mu\text{m}$  y  $2,5 \mu\text{m}$ .

**Ejemplo 26****Poli(AAm-co-AA)(90/10) marcado con fluoresceína (denominado PAAm-PAA-F).**

Se sintetiza PAAm-PAA-F en las propias instalaciones uniendo covalentemente 5-aminofluoresceína a PAAm-PAA (90/10), mediante un procedimiento similar a la preparación de PAA-F. La sal sódica parcial de poli(AAm-co-AA) (90/10) (contenido de sólidos  $\sim 90\%$ , poli(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200.000) se adquiere de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe. El grado de marcado de fluoresceína es aproximadamente  $0,04\%$  en moles.

**Solución salina IPC modificada usando PAAm-PAA-F.**

Esta solución salina se prepara mediante el mismo procedimiento de preparación de IPC, según se describe en el Ejemplo 19, excepto cuando PAAm-PAA se reemplaza por PAAm-PAA-F.

**Lentes revestidas con PAA.**

Se preparan lentes al moldear por colada a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en el Ejemplo 19 en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las Fig. 1-6 en las patentes de EE. UU. n.º 7.384.590 y 7.387.759 (Fig. 1-6). La formulación para lentes en los moldes se irradia con irradiación UV ( $13,0 \text{ mW/cm}^2$ ) durante aproximadamente 24 segundos. Se extraen lentes de contacto moldeadas por colada y se revisten mediante inmersión en la siguiente serie de baños: baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); 6 baños de MEK (aproximadamente 44, 56, 56, 56, 56 y 56 segundos, respectivamente); baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); un baño de disolución de revestimiento de PAA (aproximadamente  $0,36\%$  en peso, acidificado con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,0) en una mezcla de disolventes de 1-PrOH/agua (95/5) (aproximadamente 44 segundos); un baño de una mezcla  $50\%/50\%$  de agua/1-propanol (aproximadamente 56 segundos); 4 baños de agua DI durante aproximadamente 56 segundos; un baño de PBS durante aproximadamente 56 segundos; y un baño de agua DI durante aproximadamente 56 segundos.

**Aplicación de un revestimiento reticulado.**

Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA sobre las mismas preparadas anteriormente se introducen en cavidades de polipropileno para lentes (una lente por cavidad) con  $0,6 \text{ ml}$  de la solución salina IPC modificada preparada anteriormente usando PAAm-PAA-F (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los envases alveolados se cierran herméticamente con papel metalizado y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente  $121^\circ\text{C}$ , formando lentes de contacto de SiHy con revestimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas.



**Microscopía fluorescente láser confocal.**

Un trozo de una lente de SiHy hidratada con revestimiento reticulado (preparada anteriormente) se pone entre dos cubreobjetos de vidrio y la imagen se recoge con un microscopio fluorescente láser confocal (modelo n.º Zeiss LSM 510 Vis). Se barre desde la cara curva frontal de la lente hasta la cara curva de base de la lente, o viceversa. La presencia de PAAm-PAA-F se muestra por la fluorescencia verde y se pueden obtener imágenes microscópicas de fluorescencia láser confocal. El examen de las imágenes microscópicas de fluorescencia láser confocal revela que la capa rica en PAAm-PAA-F (es decir, las capas de hidrogel externas) está presente sobre ambas superficies de la lente (superficies anterior y posterior) y en el borde periférico, mientras que no se observa PAAm-PAA-F en el material de núcleo de la lente.

Los perfiles de intensidad de fluorescencia se examinan a través de la sección transversal de la lente a lo largo de una línea que pasa a través de las superficies tanto posterior como anterior y normal a la superficie posterior. El grosor de la capa rica en PAAm-PAA-F se puede estimar a partir del perfil de intensidad de fluorescencia a través de la lente. El posible grosor de la capa de hidrogel externa (capa rica en PAAm-PAA-F) se estima por la distancia desde una intensidad cero, después de cruzar la intensidad máxima, de nuevo hasta la intensidad cero. Considerando que hay una posible contribución de factores desconocidos (tales como la dispersión) a la intensidad de fluorescencia, el grosor mínimo de la capa es el grosor para el que se retiene una intensidad fluorescente de al menos el 10 % de la intensidad del pico máximo. Basándose en esta estimación, el grosor mínimo de la capa rica en PAAm-PAA-F (capa de hidrogel externa hidratada) podría ser al menos aproximadamente 5 micras.

**Ejemplo 27**

Se fabrican lentes usando la formulación para lentes D-2 (Ejemplo 17) a la que se ha añadido monómero de APMAA hasta una concentración del 1 %. Se preparan lentes de LS mediante moldeo por colada a partir de una formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las Fig. 1-6 en las patentes de EE. UU. n.º 7.384.590 y 7.387.759 (Fig. 1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra hecha de vidrio y una mitad de molde macho hecha de cuarzo. La fuente de irradiación UV es una lámpara de Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm a una intensidad de aproximadamente 4,6 mW/cm<sup>2</sup>. La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

Las lentes moldeadas por colada se extraen con metiletilcetona (MEK), se enjuagan en agua, se revisten con poli(ácido acrílico) (PAA) al sumergir las lentes en una disolución en propanol de PAA (0,0044 % en peso, se acidifican con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,5) y se hidratan en agua.

Se prepara solución salina IPC según la composición descrita en el Ejemplo 9 con condiciones de prerreacción de 8 h a aproximadamente 60 °C. Las lentes se introducen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante 30 min a 121 °C.

La evaluación de la superficie de la lente muestra que ninguna de las lentes de prueba tiene adhesión de residuos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos. La humectabilidad superficial (WBUT) de la lente es mayor de 10 segundos, la lubricidad se valora como "1" y el ángulo de contacto es aproximadamente 20°.

**Ejemplo 28**

Se usan lentes de contacto de SiHy moldeadas por colada (sin revestimiento) preparadas a partir del Ejemplo 19. Todas las lentes se extraen en MEK durante la noche para asegurar que se retire todo el monómero residual. El primer grupo de lentes (lentes con revestimiento reticulado hidratado sobre las mismas) se incorpora durante la noche en una disolución de revestimiento de PAA (0,36 % en peso de PAA en 1-propanol, pH 1,7-2,3 ajustado con ácido fórmico), mientras que el segundo grupo de lentes (control) se incorpora en 1-propanol a lo largo de la misma duración. Ambos grupos de lentes se envasan en la solución salina IPC preparada en el Ejemplo 19 y se tratan en autoclave. Las lentes después del tratamiento en autoclave se prueban (en grupos de 5) usando una técnica de análisis gravimétrico para determinar los pesos de lentes de contacto secas y húmedas (N=14 para el primer grupo de lentes de contacto; N=18 para el segundo grupo de lentes de contacto). Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

	Peso húmedo (para 5 lens)		Peso seco (para 5 lens)		Contenido de agua %	
	Promedio	Desv. est.	Promedio	Desv. est.	Promedio	Desv. est.
1.º grupo	0.144	0.001	0.0950	0.001	34.2	0.4
2.º grupo	0.137	0.001	0.0947	0.002	30.8	0.4

Hay una diferencia estadísticamente significativa (7 mg) en el peso húmedo entre los grupos de lentes de contacto primero y segundo, debido a la presencia del revestimiento reticulado hidratado de las lentes de contacto en comparación con las lentes de control (sin revestimiento). Sin embargo, la diferencia en el peso seco entre los grupos de lentes de contacto primero y segundo es aproximadamente 0,3 mg y no es estadísticamente significativa. Se puede estimar que el contenido de agua de la lente para la lente revestida es ~96 % según el siguiente cálculo (

$$\frac{W_{1.er}^{húmedo} - W_{2.o}^{húmedo}}{(W_{1.er}^{húmedo} - W_{2.o}^{húmedo}) + (W_{1.er}^{seco} - W_{2.o}^{seco})} = \frac{7 \text{ mg}}{7 \text{ mg} + 0,3 \text{ mg}} \approx 96 \%$$

). Se entiende que el contenido de agua estimado aquí para el revestimiento reticulado sobre una lente de contacto puede no ser exacto debido a que la diferencia en el peso seco-húmedo entre los grupos de lentes de contacto primero y segundo es demasiado pequeña y aún más pequeña que la desviación estándar.

### Ejemplo 29

Este Ejemplo ilustra cómo cuantificar la lubricidad de lentes de contacto de SiHy según el método de la placa inclinada ("prueba de fricción de Derby"). El método de la placa inclinada es una prueba simple de montar según se muestra en la Figura 5. El montaje para el método de la placa inclinada está compuesto por un recipiente o depósito **501** de plástico que está cargado con una solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH~7,3) **502**, una placa **503** de vidrio de borosilicato y una cuña **506** con una altura ajustable entre 5 mm y 20 mm de altura. Tanto la placa **503** de vidrio de borosilicato como la cuña **506** se sumergen en la solución salina tamponada con fosfato **502** en el recipiente o depósito **501** de plástico. En una prueba, una lente de contacto **504** se pone sobre la placa de vidrio de borosilicato y a continuación un manguito **505** de acero inoxidable (para proporcionar una presión fisiológicamente importante). El coeficiente crítico de

$$\text{Fricción} = \frac{F_t}{F_N} = \tan\theta$$

,en el que  $\theta$  es el ángulo crítico,  $F_N$  es la fuerza normal y  $F_t$  es la fuerza tangencial. El ángulo más alto con el que una lente continúa deslizándose después de ser empujada, pero se detiene, o emplea más de 10 segundos, antes de alcanzar el final, se define como el "ángulo crítico  $\theta$ ". El coeficiente de fricción crítico (CCOF) es la tangente del ángulo crítico  $\theta$ . Una lente que no se mueva estará por debajo del CCOF, mientras que una lente que no se detenga durante la distancia de traslado estará por encima del CCOF. Los ángulos por encima o por debajo del CCOF se retiran del análisis. La prueba de fricción de Derby puede proporcionar un modo directo para medir el coeficiente de fricción cinemático.

En las pruebas según el método de la placa inclinada, todas las lentes se almacenan en disolución de PBS al menos durante la noche (>6 horas) antes de la prueba, a fin de retirar cualquier disolución de envasado residual. La placa de vidrio (vidrio de borosilicato de 15,2 cm x 10,2 cm (6 pulgadas x 4 pulgadas) se lava con una disolución jabonosa (Micro-90 al 1 %) y se frota (AlphaWipe TX1009). Cada placa se enjuaga a fondo en agua DI, aproximadamente 2 minutos. Una sección de la fricción de la placa se prueba frotando con el dedo para asegurar que toda la disolución jabonosa se retire. El agua se seca con toallas de papel (KimTech Kimwipe n.º 34705) y se inspecciona bajo luz para asegurar que no queden partículas extrañas sobre el vidrio. La placa de vidrio se pone sobre cuñas de diversas alturas en un recipiente o depósito de plástico y la altura de este plano se mide con un micrómetro y se registra. El recipiente se carga con solución salina tamponada con fosfato (PBS) para asegurar que la lente está completamente sumergida (28 mm de profundidad).

Cada lente se pone sobre la "línea de salida" y un manguito de 0,79 g (acero inoxidable de 0,63 cm (1/4 de pulgada) para proporcionar una presión fisiológicamente pertinente) se deja caer sobre la superficie de la lente. Se deja que la lente se deslice por la placa y se registra el tiempo que emplea la lente en trasladarse los 96 mm.

La lente se mueve hasta la posición de salida con el peso retirado antes de volver a probar. Este efecto de "precarga" se debe minimizar para una mejor reproducibilidad. La lente se puede probar con múltiples ángulos para obtener el CCOF ideal.

Dieciséis lentes de contacto comerciales y lentes de contacto de hidrogel de silicona preparadas en el Ejemplo 19 se prueban con respecto al CCOF y los resultados se presentan en la Tabla 9. Los resultados muestran que una lente de contacto de SiHy de la invención (preparada en el Ejemplo 19 para tener un revestimiento reticulado sobre la misma) tiene el CCOF más bajo entre cualquier clase de lentes de hidrogel de silicona que estén disponibles comercialmente y se prueben, teniendo de ese modo la lubricidad más alta.

Tabla 9

Lentes de contacto	SiHy	C. H. (mm)	C.A. (grados)	CCOF
Ejemplo 19	Y	5.7	2.2	0.038
DAILIES AquaComfortPlus	N	6.0	2.3	0.040
1 Day Acuvue	N	6.5	2.5	0.043
Dailies Aqua	N	6.8	2.6	0.045
1-Day Acuvue TruEye (narafilcon B)	Y	7.2	2.8	0.048
SofLens Daily Disposable	N	7.6	2.9	0.051
1-Day Acuvue Moist	N	7.7	3.0	0.052
Proclear 1-Day	N	8.3	3.2	0.056
1-Day Acuvue TruEye (narafilcon A)	Y	8.8	3.4	0.059
Clariti 1-Day	Y	9.2	3.5	0.062
Acuvue Moist	Y	7.7	2.9	0.051
Air Optix Aqua	Y	8.1	3.1	0.054
Biofinity	Y	8.1	3.1	0.054
PureVision	Y	9.4	3.6	0.063
Acuvue Advance	Y	9.7	3.7	0.065
Acuvue Oasys	Y	9.9	3.6	0.066
Clariti	Y	12.5	4.8	0.084
C.H.: Altura crítica; C.A.: Ángulo crítico				

**Ejemplo 30**

- 5 Este Ejemplo ilustra cómo caracterizar la superficie cargada negativamente de una lente de contacto de SiHy según la prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente.

La carga superficial de una superficie de una lente se puede detectar indirectamente a través de su interacción con partículas o cuentas cargadas. Una superficie cargada negativamente atraerá partículas cargadas positivamente. Una superficie libre de carga negativa o sustancialmente libre de carga negativa no atraerá partículas cargadas positivamente o atraerá pocas partículas cargadas positivamente.

10 Lentes de contacto de SiHy no revestidas (es decir, moldeadas por colada y extraídas con MEK según se describe en el Ejemplo 19), lentes de contacto de SiHy revestidas con PAA (como las preparadas en el Ejemplo 19) y lentes de contacto de SiHy con un revestimiento reticulado sobre las mismas (como las preparadas en los Ejemplos 14 y 19) se prueban como sigue. El revestimiento de PAA de lentes de contacto revestidas con PAA tiene una concentración superficial de grupos carboxílicos de aproximadamente 62,5 % en peso (

$$\frac{M_{\text{COOH}}}{M_{\text{AA}}}$$

20 en la que  $M_{\text{COOH}}$  es la masa del grupo ácido carboxílico y MAA es la masa de ácido acrílico). El revestimiento reticulado de lentes de contacto del Ejemplo 14 teóricamente está libre de grupos ácido carboxílico, mientras que el revestimiento reticulado de lentes de contacto del Ejemplo 19 puede contener una baja concentración superficial de grupos ácido carboxílico (debe ser menor que

$$\frac{0,07\% \cdot 10\% \cdot \frac{M_{\text{COOH}}}{M_{\text{AA}}}}{0,07\% + 0,15\%} \approx 2\%$$

en peso). Las lentes se sumergen en una dispersión con partículas cargadas positivamente, después de un enjuague apropiado, el número de partículas adheridas sobre la lente se visualiza y se estima o se cuenta.

30 Resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4 se adquieren de Sigma-Aldrich y se usan según se reciben. Las resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4 son resinas aniónicas de base fuerte de tipo I esféricas y son un copolímero de estireno/divinilbenceno que contienen grupos funcionales  $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$  y 4 % de divinilbenceno. Un 5 % de resinas 1x4 de malla 20-50 se dispersa en PBS y se mezcla bien con agitación o turbulencia a aproximadamente 1000 rpm durante

10 segundos. Las lentes se sumergen en esta dispersión y se someten a turbulencia entre rpm 1000-1100 durante 1 min, seguido por enjuague con agua DI y turbulencia durante 1 min. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. Según se muestra en la Figura 6, casi toda la superficie de las lentes revestidas con PAA está cubierta con partículas cargadas positivamente adheridas (Figura 6a), mientras que un total de aproximadamente 50 partículas cargadas positivamente se adhieren sobre lentes con revestimiento reticulado preparadas en el Ejemplo 19 (Figura 6B) y no se adhieren partículas cargadas positivamente sobre lentes con revestimiento reticulado preparadas en el Ejemplo 14 (Figura 6C). Algunas partículas poco adheridas pueden desprenderse de la superficie de la lente y también se pueden encontrar en el agua que rodea las lentes.

Se entiende que cuando se usan en las pruebas partículas cargadas positivamente con mayor tamaño (es decir, resinas de intercambio iónico de monoesferas DOWEX™, cuentas de poliestireno reticuladas, forma de cloruro, -590 micras de tamaño, de Sigma-Aldrich), el número de partículas adheridas sobre las partículas se puede disminuir. Aproximadamente el 30 % de estas resinas de nanoesferas DOWEX se dispersan en PBS. Las lentes se sumergen en esta dispersión durante ~1 min, seguido por enjuague con agua DI. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. Se encuentra que hay muchas partículas (aproximadamente 200 partículas) adheridas sobre lentes revestidas con PAA y no se adhieren partículas sobre lentes con revestimiento reticulado. También se prueban algunas lentes de contacto disponibles comercialmente. No se observan partículas sobre las siguientes lentes: Acuvue® TruEye™, Acuvue® Advance®, Acuvue® Oasys®, Avaira™, Biofinity®, Air Optix® y Focus® Night & Day®. Se observan partículas sobre los siguientes 4 tipos de lentes (en orden de número de partículas creciente): lentes PureVision®, 1 Day Acuvue® Moist®, Proclear 1 day, Acuvue® (Etafilcon A). Casi toda la superficie de la lente Acuvue® (Etafilcon A) está cubierta por partículas cargadas positivamente adheridas.

Se adquieren resinas cargadas negativamente (Amberlite CG50) de Sigma y se usan según se reciben. Un 5 % de estas cuentas Amberlite CG50 se dispersa en PBS y se somete a turbulencia a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Las lentes revestidas con PAA se sumergen en esta dispersión y se someten a turbulencia entre 1000-1100 rpm durante 1 min, seguido por enjuague con agua DI y turbulencia durante 1 min. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. No se encuentran partículas de Amberlite (cargadas negativamente) sobre lentes revestidas con PAA.

Se usan en este experimento cuentas cargadas negativamente (Amberlite CG50), que están revestidas con polietilenimina (PEI, un electrolito cargado positivamente). El procedimiento de revestimiento con PEI se realiza como sigue. La PEI (Lupasol SK, 24 % en agua, Mw de -2000000) se adquiere de BASF y se usa según se recibe. Se prepara una dispersión acuosa de 1 % de partículas de Amberlite y 5 % de PEI. Se ajusta el pH hasta 7 y se asegura que la solución está bien mezclada (por ejemplo, agitando durante 30 min). Seguido por suspender la dispersión en una gran cantidad de agua de 2 a 3 veces y filtrar de 2 a 3 veces antes de recoger las partículas (Amberlite revestidas con PEI). Un 5 % de partículas de Amberlite CG50 revestidas con PEI se dispersa en PBS y se somete a turbulencia a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Las lentes se sumergen en esta dispersión y se someten a turbulencia entre 1000-1100 rpm durante 1 min, seguido por enjuague con agua DI y turbulencia durante 1 min. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. Se observa que hay una gran cantidad de partículas Amberlite revestidas con PEI (partículas cargadas positivamente debido a la presencia de PEI) adheridas sobre lentes revestidas con PAA (Ejemplo 19). Pero, prácticamente no hay partículas de Amberlite revestidas con PEI adheridas sobre lentes de contacto de SiHy no revestidas (Ejemplo 19), lentes de contacto de SiHy con revestimiento reticulado (Ejemplo 19) o lentes revestidas con PAEXPAA (Ejemplo 4).

### Ejemplo 31

#### Preparación de muestras:

Se han efectuado estudios de AFM sobre lentes de contacto de SiHy (preparadas en el Ejemplo 19) en estado hidratado y en estado seco. Una lente se retira de su envase alveolado (cerrada herméticamente y tratada en autoclave) y se corta una sección transversal (por ejemplo, usando una cuchilla de afeitar). El fragmento de sección transversal de la lente se monta verticalmente en una pinza metálica, según se muestra en la Figura 7. Un pequeño fragmento de lente se despegue de la parte superior del soporte para permitir que la punta de AFM (por encima de la sección transversal de la lente en la Figura 7) lo barra.

#### Experimento de AFM:

Se usan dos instrumentos de AFM separados para caracterizar la sección transversal de la lente. En ambos casos (excepto para muestras secas), el barrido por AFM se realiza bajo una disolución tampón de fosfato (PBS con o sin NaCl pero que tiene una osmolaridad sustancialmente idéntica a la de la solución salina fisiológica) para mantener un estado totalmente hidratado de la muestra de hidrogel.

El primer instrumento de AFM es Veeco BioScope AFM con un controlador Nanoscope IV. Los datos se recogen utilizando ménsulas de silicio triangulares con una constante elástica de 0,58 N/m y un radio de curvatura periférico nominal de 20-60 nm. Los barridos se realizan en modo de contacto constante (fuerza-volumen) con una velocidad de la sonda de 30 micras/segundo y una velocidad de barrido de fuerza-volumen de 0,19 Hz. Los datos topográficos y los datos de fuerza-volumen se recogen simultáneamente. Cada curva de fuerza consistía en aproximadamente 30 puntos de datos. La lente se sumerge totalmente en PBS durante el barrido de AFM. Normalmente, se usa un tamaño de barrido de un máximo de 20 micras a fin de conseguir una resolución suficientemente alta para la imagen de fuerza-volumen. Se recogen gráficas de fuerza de 128×128 píxeles a lo largo de aproximadamente 3 horas por imagen.

Una imagen de AFM de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy con revestimiento reticulado (Ejemplo 19) en estado totalmente hidratado se obtiene a través del método de fuerza-volumen y se muestra en la Figura 8. En la imagen, la región 420 de color más oscuro indica el revestimiento y la región 410 de color más claro indica el material de núcleo de la lente. Se determina que el grosor medio del revestimiento reticulado (es decir, las capas externas anterior y posterior) de la lente de contacto de SiHy (Ejemplo 19) es aproximadamente 5,9 µm (desv. est. 0,8 µm) según se obtiene a partir de 7 imágenes, 4 lentes.

La técnica de AFM permite la determinación del módulo superficial (blandura superficial) en localizaciones específicas en la sección transversal de la lente. La Figura 9 muestra un perfil del módulo superficial transversal de una lente de contacto de SiHy con un revestimiento reticulado (preparado en el Ejemplo 19) en estado totalmente hidratado. Debido a que el módulo superficial de un material es proporcional a la deflexión de la ménsula, un perfil del módulo superficial transversal de una lente de contacto se puede obtener aproximadamente al representar los valores de deflexión de la ménsula (como una medida para el módulo superficial de un material en una posición específica en la sección transversal de la lente) como una función de la distancia desde la cara (superficie anterior o posterior) de la sección transversal a lo largo de dos líneas a través de la sección transversal mostrada en la Figura 8. Según se muestra en la Figura 9, el revestimiento reticulado (las capas externas anterior y posterior de la lente de contacto del Ejemplo 19) es más blando que el núcleo (capa interna de) del material de la lente de hidrogel de silicona. Moviéndose a lo largo de dos líneas, el módulo superficial permanece en primer lugar casi constante con una deflexión de la ménsula media de aproximadamente 52 nm (es decir, módulo superficial promedio) a través de la zona entre 0 y aproximadamente 5,9 micras y a continuación se incrementa gradualmente en localizaciones más internas de la lente hasta que alcanza un máximo y permanece aproximadamente constante posteriormente (meseta) con una deflexión de la ménsula media de aproximadamente 91 (es decir, módulo superficial medio) a través de la zona por encima de aproximadamente 7 micras. La transición desde el revestimiento reticulado más blando al material de SiHy del núcleo más duro, que se produce gradualmente a través de la extensión de unas pocas micras, sugiere que puede estar presente un gradiente en morfología o composición (contenido de agua) entre la superficie del revestimiento y el núcleo de la lente. Los módulos superficiales en la zona entre 5,9 micras y aproximadamente 7 micras, es decir, una región alrededor del límite entre la capa de hidrogel externa y la capa interna del material de hidrogel de silicona, no se usan en el cálculo del módulo superficial medio. Se puede calcular que las capas de hidrogel externas anterior y posterior (revestimiento reticulado) de la lente de contacto de SiHy (Ejemplo 19) tienen un módulo superficial (

$$\frac{SM_{\text{interna}} - SM_{\text{externa}}}{SM_{\text{Interna}}} \times 100 \%$$

reducido, en el que SMExternaes el módulo superficial promedio de la capa de hidrogel posterior o anterior, y SMInternaes el módulo superficial medio de la capa interna) de aproximadamente 43 %.

Las lentes de contacto de SiHy (preparadas en el Ejemplo 19) se estudian con el segundo instrumento de AFM. El barrido se realiza usando un Bruker Icon AFM en modo de medidas nanomecánicas cuantitativas (PeakForce QNM) usando lentes en estado bien totalmente hidratado (PBS sin NaCl pero con glicerol para alcanzar una osmolaridad similar) o bien seco. La sección transversal de la lente se monta en una pinza metálica según se describe anteriormente. Las condiciones de prueba incluyen una constante elástica de 1,3 N/m, un radio periférico de 33,3 nm, una sensibilidad de 31 nm/V, una velocidad de barrido de 0,4 Hz y una resolución de barrido de 512×512.

Se obtienen imágenes de AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy (Ejemplo 19) en estado totalmente hidratado y en estado seco según el método de PeakForce QNM. Al analizar las imágenes obtenidas, se determina que el grosor del revestimiento reticulado en estado totalmente hidratado es aproximadamente 4,4 micras, mientras que se determina que el grosor del revestimiento reticulado en estado seco es aproximadamente 1,2 micras para una muestra secada a vacío, aproximadamente 1,6 micras para una muestra secada al horno. Se calcula que la relación de hinchamiento en agua (

$$\frac{L_{\text{Húmedo}}}{L_{\text{Seco}}} \times 100 \%$$

en la que L<sub>Húmedo</sub> es el grosor promedio de la capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado y L<sub>Seco</sub> es el grosor medio esa capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy en estado

seco) del revestimiento reticulado de las lentes de contacto de SiHy (preparadas en el Ejemplo 19) es aproximadamente el 277 % (muestra secada al horno) o aproximadamente el 369 % (muestra secada a vacío).

### Ejemplo 32

#### Preparación de formulaciones para lentes

La formulación I se prepara al disolver los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: 33 % en peso de macrómero de CE-PDMS preparado en el Ejemplo 2, 17 % en peso de N-[tris(trimetilsiloxi)-silylpropil]acrilamida (TRIS-Am), 24 % en peso de N,N-dimetilacrilamida (DMA), 0,5 % en peso de N-(carbonil-metoxipoli(etilenglicol)-2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal sódica) (L-PEG), 1,0 % en peso de Darocur 1173 (DC1173), 0,1 % en peso de Visitint (dispersión de pigmento azul de ftalocianina de cobre al 5 % en metacrilato de tris(trimetilsiloxi)silylpropilo, TRIS) y 24,5 % en peso de 1-propanol.

La formulación II se prepara al disolver los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: aproximadamente 32 % en peso de macrómero de CE-PDMS preparado en el Ejemplo 2, aproximadamente 21 % en peso de TRIS-Am, aproximadamente 23 % en peso de DMA, aproximadamente 0,6 % en peso de L-PEG, aproximadamente 1 % en peso de DC1173, aproximadamente 0,1 % en peso de Visitint (5 % de dispersión de pigmento azul de ftalocianina de cobre en TRIS), aproximadamente 0,8 % en peso de DMPC, aproximadamente 200 ppm de H-tempo y aproximadamente 22 % en peso de 1-propanol.

#### Preparación de lentes

Se preparan lentes al moldear por colada a partir de una formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las Fig. 1-6 en las patentes de EE. UU. n.º 7.384.590 y 7.387.759 (Fig. 1-6). La fuente de irradiación UV es una lámpara de Hamamatsu con el filtro de corte WG335 +TM297 a una intensidad de aproximadamente 4 mW/cm<sup>2</sup>. La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 25 segundos. Las lentes moldeadas por colada se extraen con metiletilcetona (MEK) (o propanol o isopropanol).

#### Aplicación de revestimiento de imprimación de PAA sobre lentes de contacto de SiHy

Se prepara una disolución de revestimiento de poli(ácido acrílico) (PAA-1) al disolver una cantidad de PAA (M.W.: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de 1-propanol para tener una concentración de aproximadamente 0,36 % en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0.

Se prepara otra disolución de revestimiento de PAA (PAA-2) al disolver una cantidad de PAA (M.W.: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de un disolvente de base orgánica (1-propanol/H<sub>2</sub>O 50/50) para tener una concentración de aproximadamente 0,39 % en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0.

Las lentes de contacto de SiHy obtenidas anteriormente se someten a uno de los procedimientos de inmersión mostrados en las Tablas 10 y 11.

Tabla 10

Baños	Tiempo	Proceso de inmersión					
		20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5
1	56s	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
2	44s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56s	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
9	44s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
10	56s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
11	56s	H <sub>2</sub> O	PrOH	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
12	44s	H <sub>2</sub> O	PrOH	PrOH	PrOH	50/50	50/50

Baños	Tiempo	Proceso de inmersión					
		20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5
13	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
14	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
15	56s	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O

PrOH representa 1-propanol al 100 %; PBS representa solución salina tamponada con fosfato; MEK representa metiletilcetona; 50/50 indica una mezcla de disolventes de 1-PrOH/H<sub>2</sub>O 50/50.

Tabla 11

Baños	Tiempo	Proceso de inmersión						
		80-0	80-1	80-2	80-3	80-4	80-5	80-6
1	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
2	44s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
9	44s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1
10	56s	PAA-1	50/50	PrOH	50/50	PrOH	PrOH	H2O
11	56s	H2O	H2O	H2O	50/50	PrOH	50/50	50/50
12	44s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
13	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
14	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
15	56s	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O

PrOH representa 1-propanol al 100 %; PBS representa solución salina tamponada con fosfato; MEK representa metiletilcetona; 50/50 indica una mezcla de disolventes de 1-PrOH/H<sub>2</sub>O 50/50.

5

#### Aplicación de revestimiento hidrófilo reticulado

Se adquiere sal sódica parcial de poli(acrilamida-co-ácido acrílico), poli(AAm-co-AA) (90/10) (~90 % de contenido de sólidos, poli(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200.000) de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe. Se adquiere PAE (Kymene, un contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) de Ashland como una disolución acuosa y se usa según se recibe. Se prepara una solución salina de reticulación en el envase (IPC) al disolver aproximadamente 0,07 % p/p de poli(AAm-co-AA) (90/10) y aproximadamente 0,15 % de PAE (equivalentes milimolares de azetidinio iniciales de aproximadamente 8,8 milimoles) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (aproximadamente 0,044 % p/p de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, aproximadamente 0,388 % p/p de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, aproximadamente 0,79 % p/p de NaCl) y ajustar el pH hasta 7,2-7,4. A continuación, la solución salina IPC se pretrata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70 °C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, poli(AAm-co-AA) y PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras y se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente. A continuación, se añaden 10 ppm de peróxido de hidrógeno a la solución salina IPC final para prevenir el crecimiento de carga microbiana y la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras.

Las lentes que tienen un revestimiento de imprimación de PAA sobre las mismas preparadas anteriormente se ponen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes (una lente por cavidad) con 0,6 ml de la solución salina IPC

(la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los envases alveolados se cierran herméticamente con papel metalizado y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando lentes de contacto de SiHy con revestimientos hidrófilos reticulados sobre las mismas.

5

#### Caracterización de lentes de SiHy.

Las lentes de contacto de SiHy resultantes con revestimientos hidrófilos reticulados sobre las mismas y un grosor central de aproximadamente 0,95 micras tienen una permeabilidad al oxígeno ( $Dk_c$  o  $Dk$  intrínseca estimada) de aproximadamente 142 a aproximadamente 150 barrers, un módulo elástico del núcleo de aproximadamente 0,72 a aproximadamente 0,79 MPa, un contenido de agua de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 33 % en peso, una permeabilidad iónica relativa de aproximadamente 6 (con relación a una lente Alsacon) y un ángulo de contacto de aproximadamente 34 a aproximadamente 47 grados.

10

#### 15 Caracterización de las superficies nanotexturizadas de lentes de contacto

**Método de contraste por interferencia diferencial de transmisión (TDIC).** Las lentes de contacto se ponen sobre un portaobjetos de vidrio y se aplanan al comprimir la lente entre el portaobjetos y un cubreobjetos de vidrio. Las superficies de las lentes de contacto se colocan y se examinan al enfocar a través de la lente usando un microscopio Nikon ME600 con óptica de contraste por interferencia diferencial de transmisión usando un objetivo de 40 aumentos. A continuación, las imágenes de TDIC se evalúan para determinar la presencia de patrones superficiales arrugados (por ejemplo, patrones vermiformes aleatorios y/u ordenados, o similares).

20

**Método de contraste por interferencia diferencial de reflexión (RDIC).** Las lentes se ponen sobre un portaobjetos de vidrio y se aplanan al hacer 4 cortes radiales cada ~90 grados. El exceso de solución salina se sopla de la superficie usando aire comprimido. A continuación, la superficie de la lente se examina usando Nikon Optiphot-2 con óptica de contraste por interferencia diferencial de reflexión con respecto a la presencia de patrones superficiales arrugados sobre las superficies de una lente de contacto usando objetivos de 10 aumentos, 20 aumentos y 50 aumentos. Se adquiere una imagen representativa de cada cara usando un objetivo de 50 aumentos. A continuación, se le da la vuelta a la lente de contacto, el exceso de solución salina se retira y la otra cara de la lente de contacto se inspecciona del mismo modo. A continuación, las imágenes de RDIC obtenidas se evalúan para determinar la presencia de patrones superficiales arrugados (por ejemplo, patrones vermiformes aleatorios y/u ordenados, o similares).

25

30

**Microscopía óptica de campo oscuro (DFLM).** La DFLM se basa generalmente en la iluminación de campo oscuro que es un método para mejorar el contraste en muestras observadas. Esta técnica consiste en una fuente fuera de o bloqueada del campo de visión del observador a fin de iluminar una muestra con un ángulo con relación a luz transmitida normal. Puesto que la luz no dispersada procedente de la fuente no es reunida por el objetivo, no es parte de la imagen y el fondo de la imagen aparece oscuro. Puesto que la fuente luminosa está iluminando la muestra con un ángulo, la luz observada en la imagen de la muestra es la que es dispersada por la muestra hacia el observador, entonces se crea un contraste entre esta luz dispersada de la muestra y el fondo oscuro de la imagen. Este mecanismo de contraste hace la iluminación oscura especialmente útil para la observación de fenómenos dispersados tales como turbidez.

35

40

Se usa DFLM para evaluar la turbidez de lentes de contacto como sigue. Se cree que, puesto que la disposición de campo oscuro implica luz dispersada, los datos del campo oscuro podrían proporcionar una estimación del peor caso de turbidez. En imágenes digitales en escala de grises de 8 bits, a cada píxel de la imagen se le asigna un valor de intensidad en escala de grises (GSI) en el intervalo de 0-255. Cero representa un píxel que es perfectamente negro y 255 representa un píxel que es perfectamente blanco. Un incremento en la luz dispersada capturada en la imagen producirá píxeles con valores superiores de GSI. Este valor de GSI se puede usar entonces como un mecanismo para cuantificar la cantidad de luz dispersada observada en una imagen de campo oscuro. La turbidez se expresa al promediar los valores de GSI se todos los píxeles en un área de interés (AOI) (por ejemplo, una lente entera o la zona lenticular o zona óptica de una lente). La disposición experimental consiste en un microscopio o una óptica equivalente, una cámara digital unida y un soporte de campo oscuro con luz anular y una fuente luminosa de intensidad variable. La óptica se diseña/dispone de modo que la totalidad de la lente de contacto que se va a observar llene el campo de visión (normalmente ~15 mm x 20 mm de campo de visión). La iluminación se gradúa hasta un nivel apropiado para observar los cambios deseados en las muestras pertinentes. La intensidad luminosa se ajusta/calibra hasta el mismo nivel para cada grupo de muestras usando un estándar de densidad/dispersión de luz como el conocido para un experto en la técnica. Por ejemplo, un estándar compuesto por dos cubreobjetos de plástico solapados (idénticos y ligera o moderadamente refrigerados). Este estándar consiste en superficies con tres GSI promediadas diferentes que incluyen dos superficies con niveles de escala de grises intermedios y blanco saturado (bordes). Las áreas negras representan el campo oscuro vacío. Las áreas negras y blancas saturadas se pueden usar para verificar las graduaciones de aumento y desplazamiento (contraste y brillo) de la cámara. Los niveles de grises intermedios pueden proporcionar tres puntos para verificar la respuesta lineal de la cámara. La intensidad luminosa se ajusta de modo que la GSI promedio del campo oscuro vacío se aproxime a 0 y que un AOI definida en una imagen digital del estándar sea la misma cada vez dentro de  $\pm 5$  unidades de GSI. Después de la calibración de la intensidad luminosa, una lente de contacto se sumerge en solución salina tamponada con fosfato filtrada con filtro de 0,2  $\mu$ m en una placa de Petri

45

50

55

60

65



de cuarzo o una placa o claridad similar que se pone sobre el soporte de DFLM. A continuación, se adquiere una imagen digital a escala de grises de 8 bits de la lente según se observa usando la iluminación calibrada y se determina la GSI promedio de un AOI definida dentro de la porción de la imagen que contiene la lente. Esto se repite para un grupo de muestras de lentes de contacto. La calibración de la intensidad luminosa se reevalúa periódicamente a lo largo de transcurso de una prueba para asegurar la consistencia. El nivel de turbidez bajo examen por DFLM se refiere a una turbidez por DFLM de

$$\frac{\text{GSI}}{255} \times 100\%$$

Se determina que lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procedimientos de inmersión 20-0 y 80-0, tienen una turbidez por DFLM promediada de aproximadamente el 73 % y muestran patrones superficiales arrugados (patrones vermiformes aleatorios) que se pueden observar visualmente al examinar la lente de contacto en estado hidratado, según el método bien de RDIC o bien de TDIC que se describe anteriormente. Pero, los patrones superficiales arrugados prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad luminosa de las lentes de contacto.

Se determina que lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procedimientos de inmersión 20-1 a 20-4, tienen una turbidez por DFLM promediada baja de aproximadamente el 26 % (probablemente debido a la presencia de partículas de pigmento Visitint) y no muestran patrones superficiales arrugados (patrones vermiformes aleatorios) cuando se examinaban bien bajo RDIC o bien bajo TDIC según se describe anteriormente.

Se determina que un alto porcentaje de lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procedimientos de inmersión 20-5, tienen una turbidez por DFLM promediada moderada de aproximadamente el 45 % y muestran patrones superficiales arrugados ligeramente apreciables cuando se examinan bien bajo RDIC o bien bajo TDIC según se describe anteriormente. Pero, los patrones superficiales arrugados prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad luminosa de las lentes de contacto.

Lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procesos de inmersión 80-1, 80-2, 80-3, 80-5 y 80-6, no muestran patrones superficiales arrugados apreciables cuando se examinan bien bajo RDIC o bien bajo TDIC según se describe anteriormente. Pero las lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procedimientos de inmersión 80-0 y 80-4, muestran patrones superficiales arrugados apreciables cuando se examinan bien bajo RDIC o bien bajo TDIC según se describe anteriormente. Pero, los patrones superficiales arrugados prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad luminosa de las lentes de contacto.

### Ejemplo 33

#### Síntesis de copolímero ramificado anfífilo absorbente de UV

Un reactor de 1 l encamisado se equipa con embudo de adición de 500 ml, agitación elevada, condensador de reflujo con adaptador de entrada de nitrógeno/vacío, termómetro y adaptador para muestras. Se cargan al reactor 89,95 g de polisiloxano parcialmente etilénicamente insaturado al 80 % preparado en el **Ejemplo 17, A**, y a continuación se desgasifica a vacío menor de 1 mbar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La disolución de monómero preparada al mezclar 1,03 g de HEMA, 50,73 g de DMA, 2,76 g de metacrilato Norbloc, 52,07 g de TRIS y 526,05 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición de 500 ml seguido por una desgasificación bajo vacío de 100 mbar a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se rellena con nitrógeno gaseoso. La disolución de monómero se desgasifica con las mismas condiciones a lo largo de dos ciclos adicionales. A continuación, la disolución de monómero se carga al reactor. La mezcla de reacción se calienta hasta 67 °C con agitación adecuada. Mientras se calienta, una disolución compuesta por 2,96 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadena, CTA) y 0,72 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionato) de dimetilo (V-601 - iniciador) y 76,90 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición seguido por el mismo proceso de desgasificación que la disolución de monómero. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67 °C, la disolución de iniciador/CTA también se añade al reactor. La reacción se realiza a 67 °C durante 8 horas. Después de que se complete la copolimerización, la temperatura de reacción se enfría hasta temperatura ambiente.

#### Síntesis de prepolímero ramificado anfífilo absorbente de UV

La disolución de copolímero preparada anteriormente se funcionaliza etilénicamente para formar un prepolímero ramificado anfífilo añadiendo 8,44 g de IEM (o metacrilato de 2-isocianatoetilo en una cantidad equivalente molar deseada) en presencia de 0,50 g de DBTDL. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo una condición cerrada herméticamente durante 24 horas. A continuación, el prepolímero preparado se estabiliza con 100 ppm de hidrox-

tetrametilenpiperoniloxi antes de que la disolución se concentre hasta 200 g (-50 %) y se filtra a través de papel de filtro de 1  $\mu$ m de tamaño de poro. Después de que el disolvente de reacción se intercambie por 1-propanol a través de ciclos repetidos de evaporación y dilución, la disolución está lista para ser usada para la formulación. El contenido de sólidos se mide al retirar el disolvente en un horno de vacío a 80 °C.

#### Preparación de formulación para lentes

Se prepara una formulación para lentes que tiene la siguiente composición: 71 % en peso del prepolímero preparado anteriormente; 4 % en peso de DMA; 1 % en peso de TPO; 1 % en peso de DMPC; 1 % en peso de Brij 52 (de Sigma-Aldrich) y 22 % en peso de 1-PrOH.

#### Preparación de lentes

Se fabrican lentes mediante moldeo por colada de la formulación para lentes preparada anteriormente usando molde reutilizable, similar al molde mostrado en las Fig. 1-6 en las patentes de EE. UU. n.º 7.384.590 y 7.387.759 (Fig. 1-6) bajo limitación espacial de irradiación UV. El molde comprende una mitad de molde hembra hecha de vidrio y una mitad de molde macho hecha de cuarzo. La fuente de irradiación UV es una lámpara de Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm a una intensidad de aproximadamente 4,6 mW/cm<sup>2</sup>. La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

Las lentes moldeadas por colada se extraen con metiletilcetona (MEK), se enjuagan en agua, se revisten con poli(ácido acrílico) (PAA) al sumergir las lentes en una disolución en propanol de PAA (0,004 % en peso, se acidifican con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,0) y se hidratan en agua.

Se prepara solución salina IPC a partir de una composición que contiene aproximadamente 0,07 % de PAAm-PAA y suficiente PAE para proporcionar un contenido de azetidinio inicial de aproximadamente 8,8 equivalentes milimolares / litro (-0,15 % de PAE) en condiciones de prerreacción de 6 h a aproximadamente 60 °C. A continuación, se añaden 5 ppm de peróxido de hidrógeno a las soluciones salinas IPC para prevenir el crecimiento de carga microbiana y las soluciones salinas IPC se filtran usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras. Las lentes se introducen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante 30 min a 121 °C.

#### Caracterización de lentes

Las lentes obtenidas tienen las siguientes propiedades: E'-0,82 MPa; DK<sub>c</sub>~ 159,4 (usando Lotrafilcon B como lentes de referencia, un grosor central medio de 80  $\mu$ m y una Dk intrínseca 110); IP~2,3; % de agua ~26,9; y % de T de UVA/UVB -4,6/0,1. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar la lente de prueba. Las lentes están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos y son equivalentes a las lentes de control.

## REIVINDICACIONES

1. Una lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada que comprende un material de hidrogel de silicona como material de núcleo, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde la lente de contacto tiene una transmisibilidad de oxígeno de al menos 40 barrers/mm, y un perfil del módulo superficial transversal, en donde el perfil del módulo superficial transversal comprende, a lo largo de la línea más corta ente las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal de la lente de contacto, una zona externa anterior que incluye y cerca de la superficie anterior, una zona interna que incluye y alrededor del centro de la línea más corta, y una zona externa posterior que incluye y cerca de la superficie posterior, en donde la zona externa anterior tiene un módulo promedio de la superficie anterior (designado SM<sub>Ant</sub>) mientras que la zona externa posterior tiene un módulo promedio de la superficie posterior (designado SM<sub>Post</sub>), en donde la zona interna tiene un módulo promedio de la superficie interna (SM<sub>Interna</sub>), en donde al menos uno de

$$\frac{\overline{SM_{Interna}} - \overline{SM_{Post}}}{\overline{SM_{Interna}}} \times 100 \%$$

y

$$\frac{\overline{SM_{Interna}} - \overline{SM_{Ant}}}{\overline{SM_{Interna}}} \times 100 \%$$

es al menos el 20 %, en donde las zonas externas anterior y posterior cubren una extensión de al menos 0,1 µm.

2. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de la reivindicación 1, en donde la lente de contacto tiene una transmisibilidad de oxígeno de preferiblemente al menos 60, más preferiblemente al menos 80, aún más preferiblemente al menos 110 barrers/mm.

3. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de la reivindicación 1 o 2, en donde al menos uno de

$$\frac{\overline{SM_{Interna}} - \overline{SM_{Post}}}{\overline{SM_{Interna}}} \times 100 \%$$

y

$$\frac{\overline{SM_{Interna}} - \overline{SM_{Ant}}}{\overline{SM_{Interna}}} \times 100 \%$$

es al menos el 25 %, más preferiblemente al menos el 30 %, aún más preferiblemente al menos el 35 %, lo más preferiblemente al menos el 40 %.

4. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de la reivindicación 1, 2 o 3, en donde las zonas externas anterior y posterior cubren independientemente una extensión de desde 0,1 µm hasta 20 µm, más preferiblemente desde 0,25 µm hasta 15 µm, aún más preferiblemente desde 0,5 µm hasta 12,5 µm, lo más preferiblemente desde 1 µm hasta 10 µm.

5. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la superficie anterior y posterior tiene una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho 200, preferiblemente como mucho 160, más preferiblemente como mucho 120, aún más preferiblemente como mucho 90, lo más preferiblemente como mucho 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente.

6. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada comprende una capa interna del material de hidrogel de silicona, una capa de hidrogel externa anterior y una capa de hidrogel externa posterior, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor sustancialmente uniforme y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona, en donde las zonas externa anterior, externa posterior e interna en el perfil del módulo superficial transversal representa las capas de hidrogel externa anterior, de hidrogel externa posterior e interna, respectivamente, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada tiene un contenido de agua (WCLente) de desde el 10 % hasta el 70 %, preferiblemente desde el 10 % hasta el 65 %, más preferiblemente desde el 10 % hasta el 60 %, aún más preferiblemente desde el 15 % hasta el 55 %, lo más preferiblemente desde el 15 % hasta el 50 % en peso, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor de desde 0,1 µm hasta 20 µm, más preferiblemente desde 0,25 µm hasta 15 µm, aún más preferiblemente desde 0,5 µm hasta 12,5 µm, lo más preferiblemente desde 1 µm hasta 10 µm.

7. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona comprende además, en su configuración estructural estratificada, dos capas de transición de material o materiales poliméricos, en donde cada una de las dos capas de transición está situada entre la capa interna y una de las capas de hidrogel externas anterior y posterior y tiene un grosor sustancialmente uniforme, en donde el grosor de cada capa de transición es al menos 0,05  $\mu\text{m}$ , preferiblemente desde 0,05  $\mu\text{m}$  hasta 10  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente desde 0,1  $\mu\text{m}$  hasta 7,5  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente desde 0,15  $\mu\text{m}$  hasta 5  $\mu\text{m}$ .
8. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada tiene: una alta resistencia al frotamiento digital según se caracteriza por no tener líneas de agrietamiento superficial visibles bajo campo oscuro después de que la lente de contacto de SiHy se frote entre los dedos.
9. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada tiene una hidrofilia superficial caracterizada por tener un tiempo de ruptura de agua de al menos 10 segundos y una humectabilidad superficial caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua promediado de 90 grados o menos, preferiblemente 80 grados o menos, más preferiblemente 70 grados o menos, aún más preferiblemente 60 grados o menos, lo más preferiblemente 50 grados o menos.
10. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de la reivindicación 7, en donde las capas de transición comprenden un polímero que contiene carboxilo (COOH), preferiblemente un homo- o copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico, más preferiblemente un poli(ácido acrílico) o poli(ácido metacrílico).
11. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior se forman al aplicar y reticular un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable sobre una lente de contacto de hidrogel de silicona preformada, en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada comprende grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto o un revestimiento de base que comprende grupos amino y/o carboxilo; en donde la lente de contacto de hidrogel de silicona preformada se convierte en la capa interna después de la reticulación.
12. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de la reivindicación 11, en donde el material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable comprende (i) desde el 20 % hasta el 95 % en peso de primeras cadenas de polímero derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina, (ii) desde el 5 % hasta el 80 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo tiol y combinación de los mismos, en donde los restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero están unidos covalentemente a las primeras cadenas de polímero a través de uno o más enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofilia, y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas de polímero o grupos colgantes o terminales unidos covalentemente a las primeras cadenas de polímero.
13. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada según la reivindicación 12, en donde el polímero hidrófilo como el agente potenciador de la hidrofilia es: PEG-NH<sub>2</sub>; PEG-SH; PEG-COOH; H<sub>2</sub>N-PEG-NH<sub>2</sub>; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-SH; PEG de múltiples ramas con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un homo- o copolímero terminado en diamino, dicarboxilo, monoamino o monocarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) 60 % en peso o menos, preferiblemente desde el 0,1 % hasta el 30 %, más preferiblemente desde el 0,5 % hasta el 20 %, aún más preferiblemente desde el 1 % hasta el 15 %, en peso de al menos un monómero vinílico reactivo y (2) al menos un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; o combinaciones de los mismos, en donde PEG es un segmento de polietilenglicol, en donde el monómero vinílico reactivo se selecciona del grupo que consiste en (met)acrilato de amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (met)acrilato de alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alilamina, vinilamina, amino-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(met)acrilamida, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-acrílico, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, ácido beta-metilacrilico, ácido alfa-fenilacrilico, ácido beta-acriloxipropiónico, ácido sórbico, ácido angélico, ácido cinámico, ácido 1-carboxi-4-fenilbutadieno-1,3-itacónico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido glutacónico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico, tricarboxietileno, y combinaciones de los mismos, en donde el monómero vinílico no reactivo se selecciona del grupo que consiste en acrilamida, metacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, N-vinilpirrolidona, metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dimetilaminopropilmetacrilamida, N,N-dimetilaminopropilacrilamida, metacrilato de glicerol, 3-acrilolilamino-1-propanol, N-hidroxietilacrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, (met)acrilato de hidroxipropilo, un monómero vinílico que contiene fosforilcolina, (met)acrilato de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-polietilenglicol que tiene un peso molecular medio en peso de hasta 1500 dáltones, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, N-vinilisopropilamida, N-vinil-N-metilacetamida, alcohol alílico, alcohol vinílico (forma hidrolizada de acetato de vinilo en el copolímero), y combinaciones de los mismos.

14. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior comprenden reticulaciones derivadas de grupos azetidinio en una reacción de acoplamiento inducida térmicamente.

- 5 15. La lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el material de hidrogel de silicona se obtiene a partir de una formulación para lentes de hidrogel de silicona que comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un monómero vinílico que contiene  
10 silicona, un macrómero vinílico que contiene silicona, un prepolímero que contiene silicona, un monómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico hidrófobo, un agente de reticulación, un iniciador de radicales libres, un macrómero/prepolímero vinílico hidrófilo, y una combinación de los mismos.

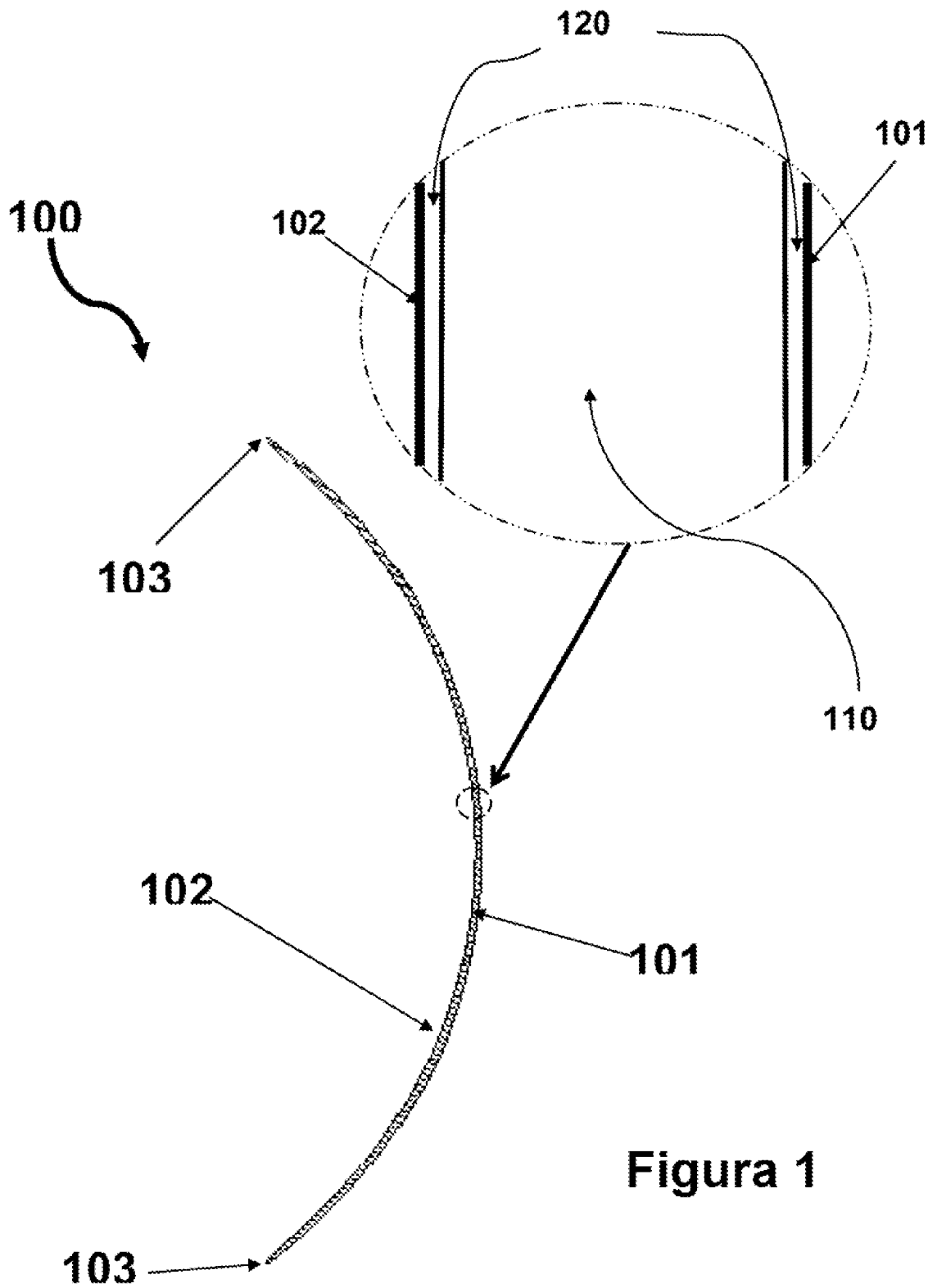
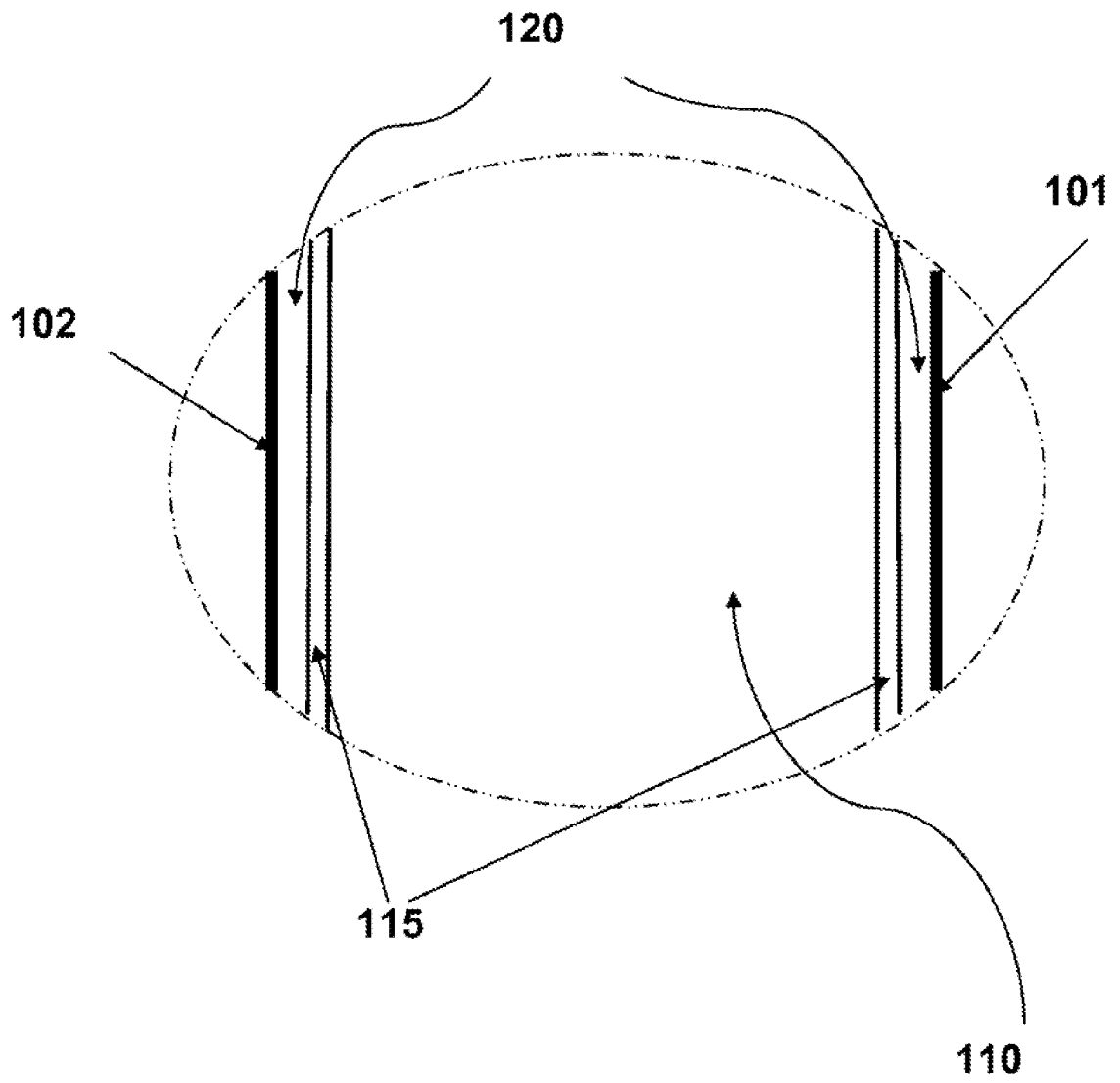
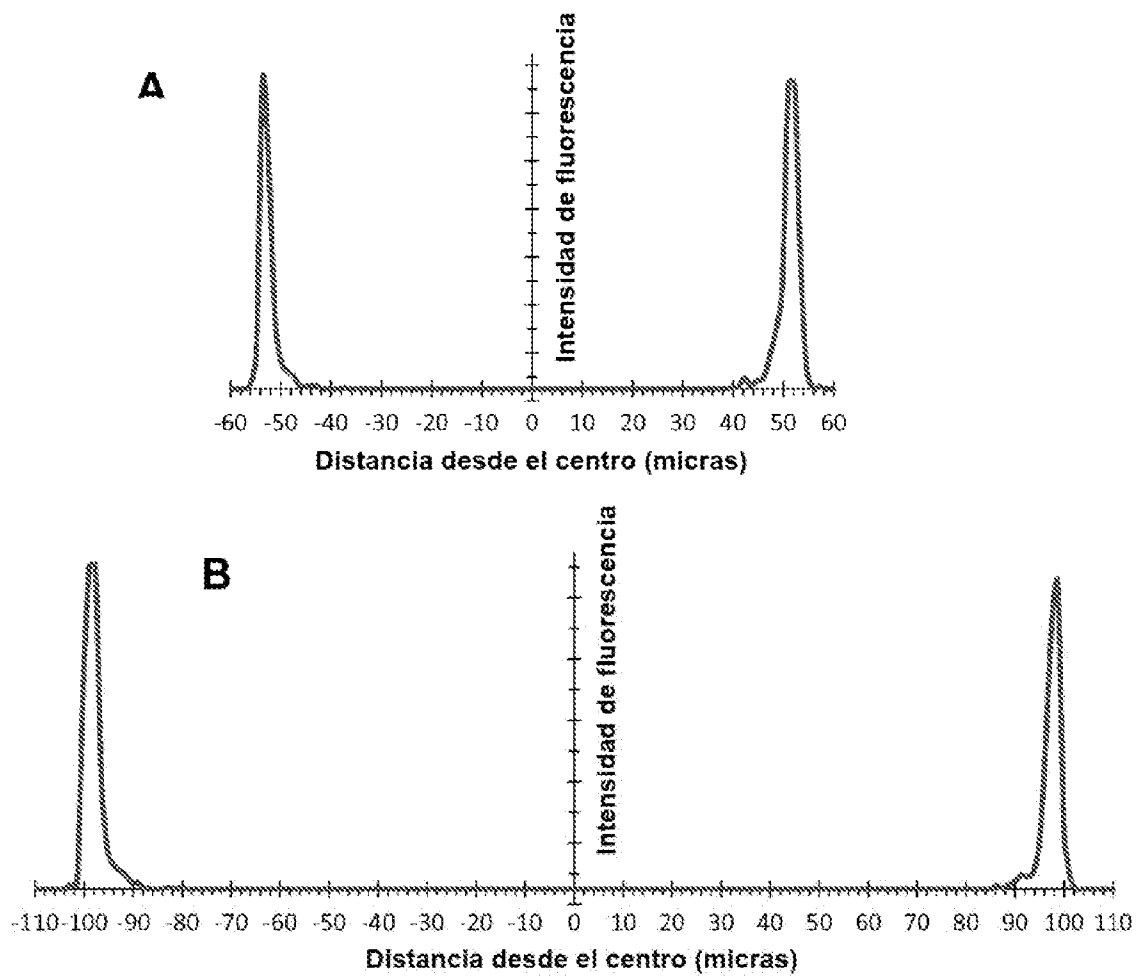


Figura 1

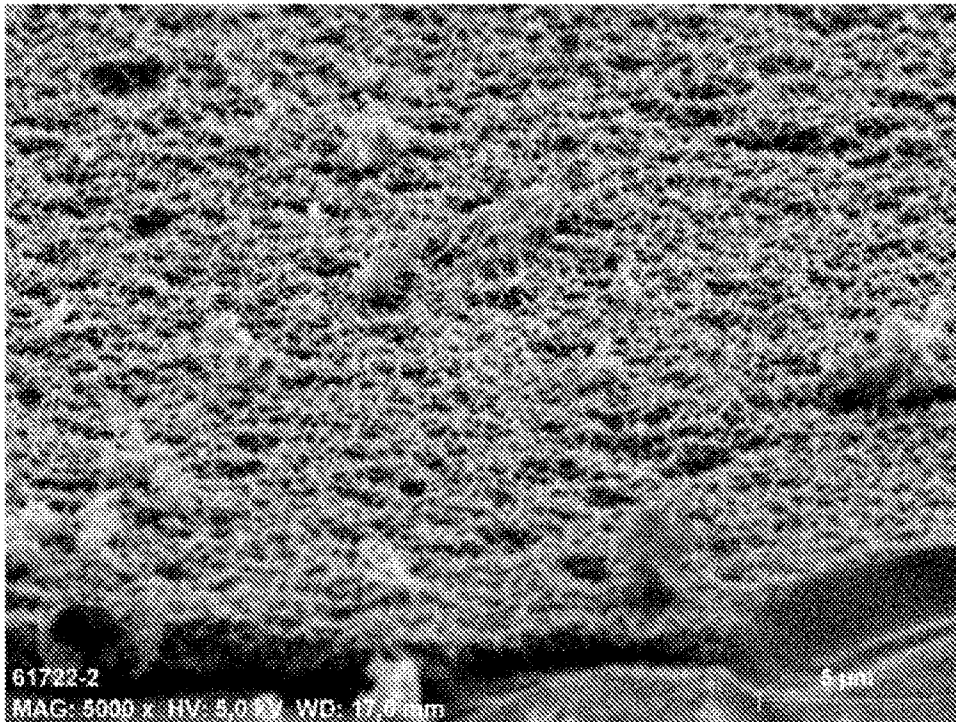


**Figura 2**

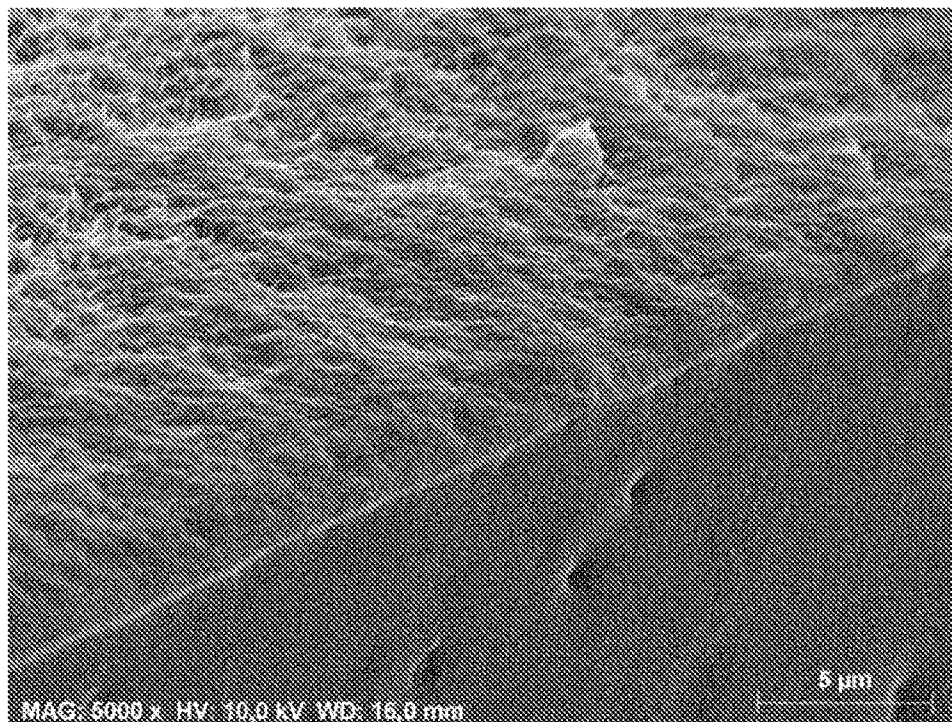


**Figura 3**





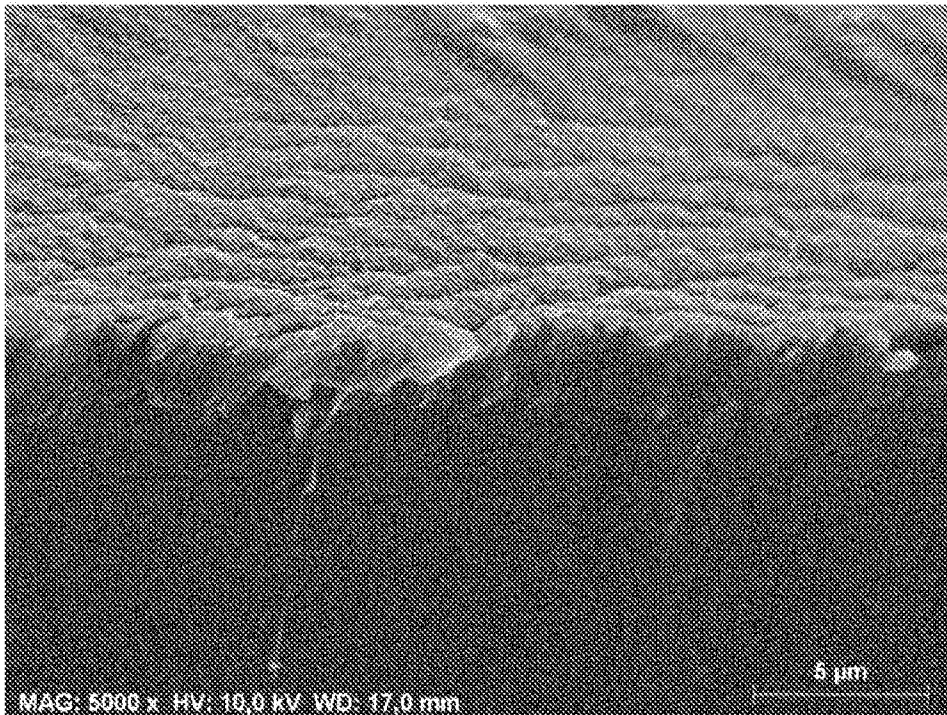
**A**



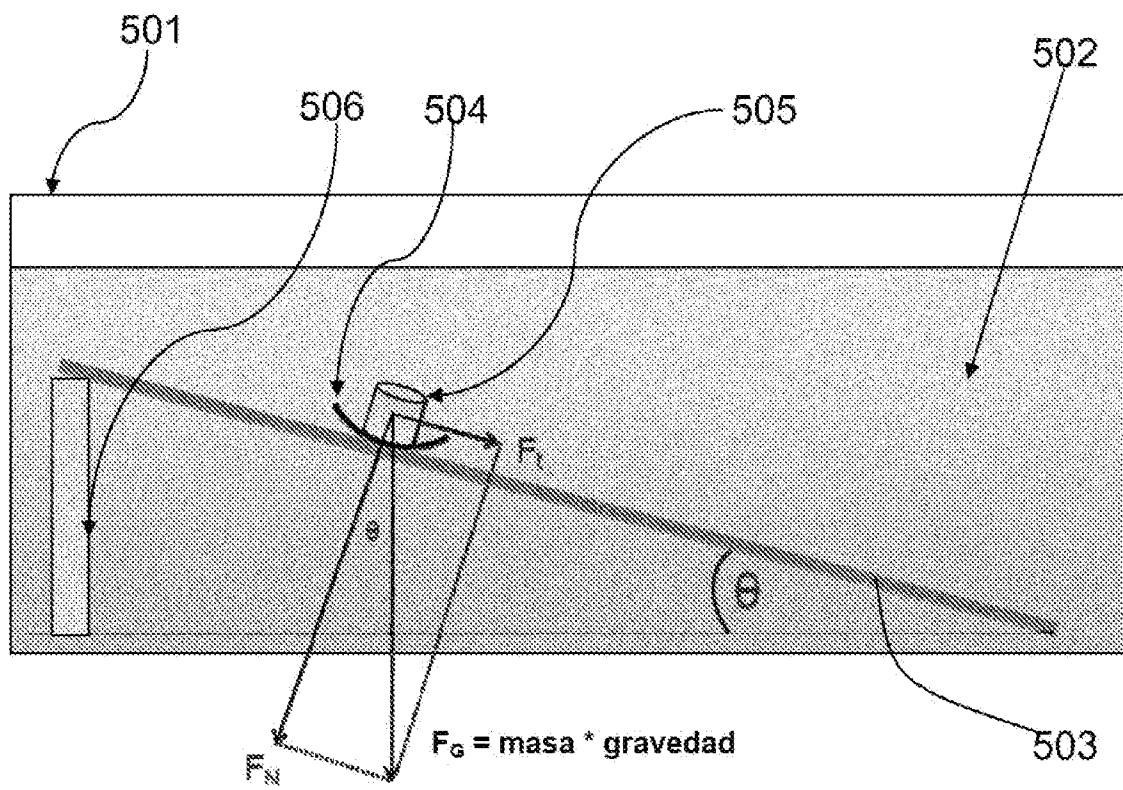
**B**

**Figura 4**

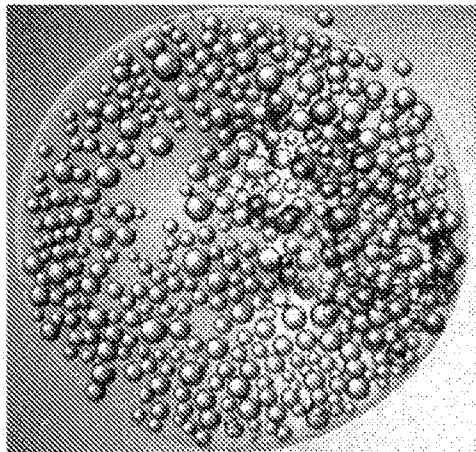
**C**



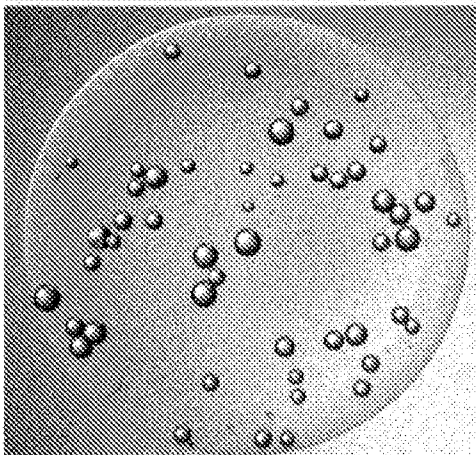
**Figura 4 (continuación)**



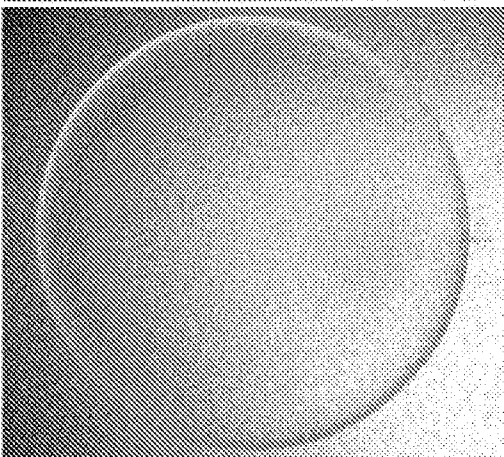
**Figura 5**



**A**

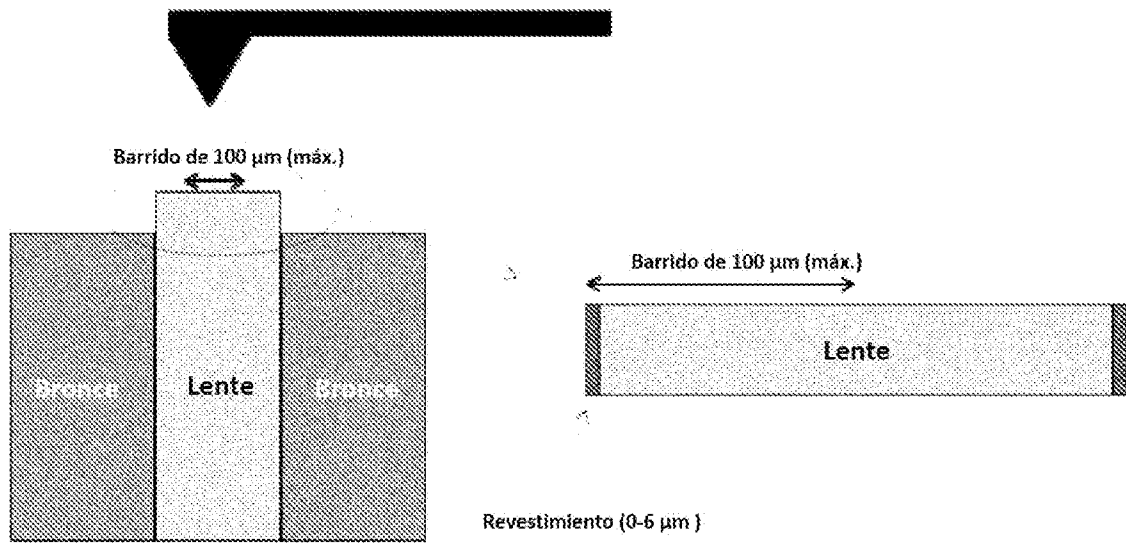


**B**

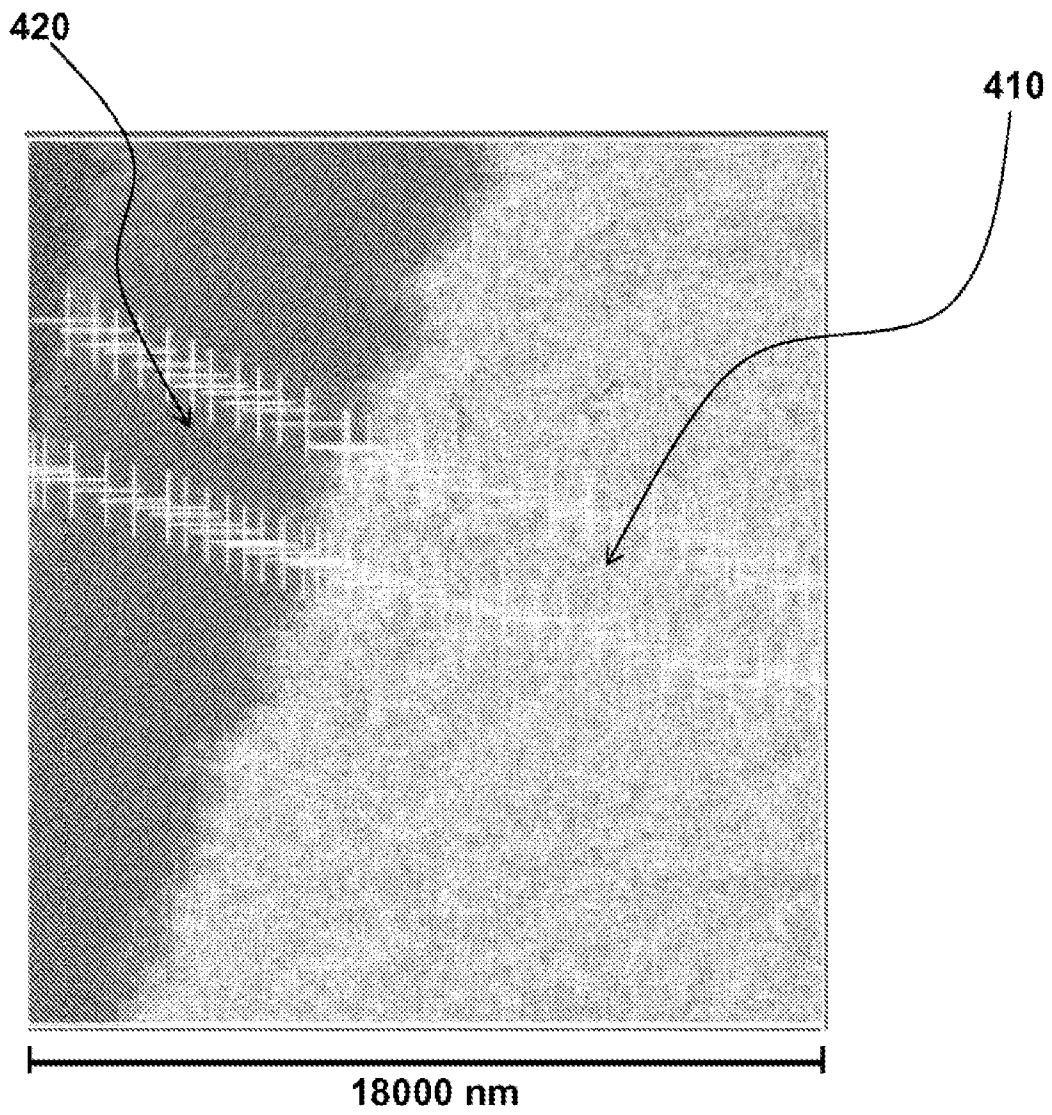


**C**

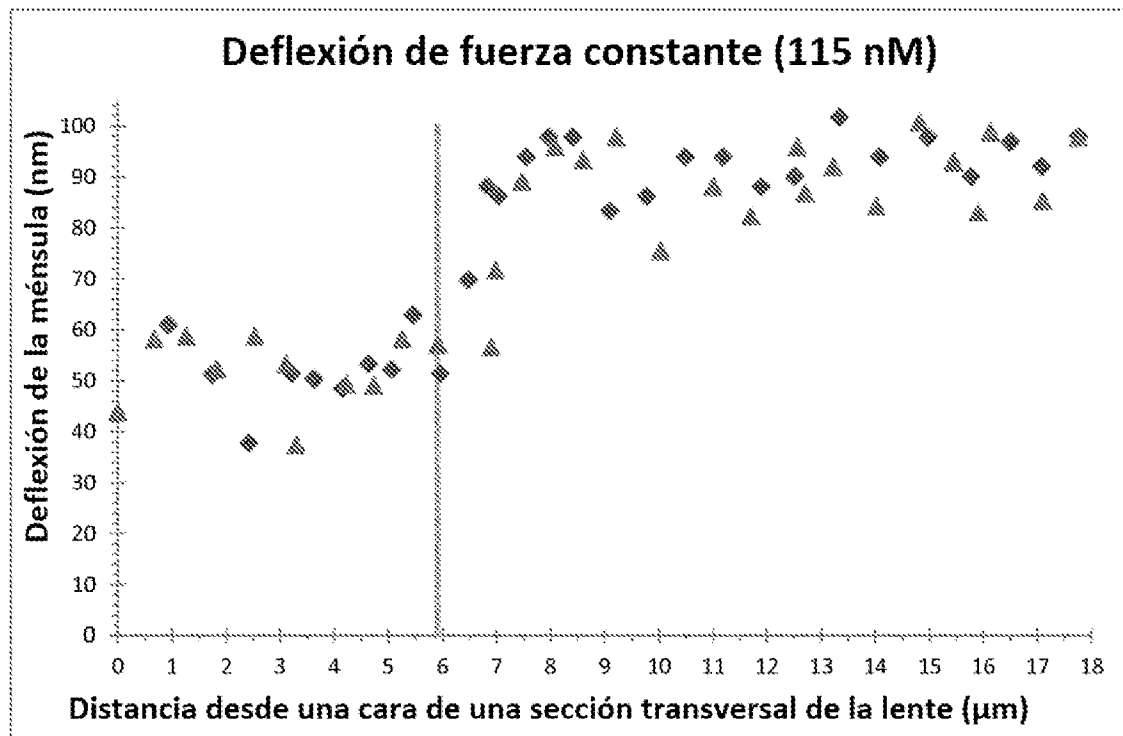
**Figura 6**



**Figura 7**



**Figura 8**



**Figura 9**