

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 990 246**

51 Int. Cl.:

G02B 1/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2022** **PCT/GB2022/051077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2022** **WO22229641**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2022** **E 22722872 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 4288813**

54 Título: **Lente de contacto que libera WS12**

30 Prioridad:

29.04.2021 US 202163181268 P

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

29.11.2024

73 Titular/es:

**COOPERVISION INTERNATIONAL LIMITED
(100.0%)
Delta ParkConcorde WaySegensworth North
Fareham PO15 5RL, GB**

72 Inventor/es:

**SI, ERWIN C.;
ROGERS, VICTORIA;
KEIR, NANCY J.;
BASUTHKAR SUNDAR RAO, SUBAM y
BRADLEY, ARTHUR**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 990 246 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

Lente de contacto que libera WS12

5 Campo de la invención

El campo de la invención se refiere a lentes de contacto, y particularmente, a lentes de contacto que son más confortables para usuarios de lentes de contacto sintomáticos.

10 Antecedentes

Se estima que el 50 % de todos los usuarios de lentes de contacto experimentan incomodidad mientras usan sus lentes, y aproximadamente el 25 % de los usuarios de lentes de contacto dejan de usarlas permanentemente. Los síntomas de sequedad ocular son una razón principal para la insatisfacción con las lentes de contacto. A pesar de los avances en los materiales para lentes de contacto, sigue existiendo la necesidad de lentes de contacto mejoradas que puedan ser usadas cómodamente por usuarios de lentes de contacto que de otra manera experimentan síntomas de sequedad ocular mientras usan lentes de contacto que están actualmente disponibles comercialmente.

El documento JP 5-568174 B1 divulga una composición para su uso como una solución de envasado que contiene al menos el 0,0001 (p/v) % (es decir, 1 µg/ml) de un agente refrescante (es decir, refrescante). La N-(4-metoxifenil)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexanocarboxamida (N.º CAS 68489-09-8), conocida como WS12, es un derivado sintético del mentol que se ha usado como agente refrescante y saporífero en chicles y caramelos. Activa selectivamente los canales iónicos del receptor de potencial transitorio de melastatina-8 (TRPM8). Se han propuesto composiciones terapéuticas que comprenden agonistas del receptor TRPM8 para el tratamiento del ojo seco (Belmonte *et al.* Patente de EE. UU. N.º 10.028.920). El documento WO 2020/178429 A1 divulga una composición oftálmica, particularmente formulada como colirios, que comprende un tensioactivo no iónico como principio activo y, opcionalmente, un agente refrescante, tal como WS12.

Sumario

Una característica de la presente invención es proporcionar una lente de contacto de hidrogel que puede liberar WS12 durante el uso de la lente.

Una característica adicional de la presente invención es proporcionar una lente de contacto que pueda ser usada cómodamente por un usuario de lentes de contacto sintomático.

Una característica adicional de la presente invención es aumentar la duración del tiempo de uso confortable de la lente y/o reducir la sequedad de la lente de contacto en un usuario de lentes de contacto sintomático.

Las características y ventajas adicionales de la presente invención se expondrán en parte en la siguiente descripción y en parte resultarán evidentes a partir de la descripción o se pueden aprender mediante la puesta en práctica de la presente invención. Los objetivos y otras ventajas de la presente invención se realizarán y obtendrán por medio de los elementos y las combinaciones señalados particularmente en la descripción y las reivindicaciones adjuntas.

A fin de lograr estas y otras ventajas, y de acuerdo con los fines de la presente invención, como se incorpora y se describe ampliamente en el presente documento, la presente invención, en parte, se refiere a una lente de contacto de hidrogel que contiene una cantidad de WS12 adherida de manera liberable a la lente que mejora la comodidad de la lente de contacto en un usuario de lentes de contacto sintomático y/o reduce la sequedad de la lente de contacto en un usuario de lentes de contacto sintomático. La lente de contacto de hidrogel de la invención es una lente de contacto de hidrogel de silicona como se define en la reivindicación 1.

En un ejemplo, la lente de contacto de hidrogel de silicona es capaz de liberar de 0,05 µg a 0,5 µg de WS12 después de 1 hora en un medio de liberación *in vitro* que consiste en etanol al 25 % en volumen en una solución salina tamponada con fosfato.

Además, la presente invención proporciona un método para fabricar la lente de contacto de hidrogel de silicona de la presente invención como se define en la reivindicación 14. El método incluye las etapas de a) polimerizar una composición polimerizable (como se describe en el presente documento) en un molde de lente de contacto para obtener un cuerpo de lente polimérico, b) retirar el cuerpo de lente polimérico del molde de lente de contacto, c) extraer el cuerpo de lente polimérico en un disolvente orgánico que comprende al menos 1,0 µg/mol de WS12, por ejemplo, de aproximadamente 5 ppm a aproximadamente 50 ppm de WS12, d) hidratar el cuerpo de lente polimérico en un líquido de hidratación para obtener la lente de contacto de hidrogel de silicona, e) sellar dicha lente de contacto de hidrogel de silicona con una solución de envasado en un envase, y f) esterilizar en autoclave dicho envase.

Además, la presente invención proporciona el uso de una lente de contacto de la presente invención como se define en la reivindicación 10 y una composición para su uso como se define en la reivindicación 12. La lente de contacto de

la presente invención puede usarse en un método para corregir la visión de un usuario de lentes de contacto sintomático que implica proporcionar a un usuario de lentes de contacto sintomático una lente de contacto de hidrogel que libera WS12, en donde la lente de contacto de hidrogel que libera WS12 aumenta la duración del tiempo de uso confortable de la lente de contacto y/o reduce la sequedad de la lente de contacto en el usuario de lentes de contacto sintomático en comparación con una lente de control que no contiene WS12. La presente invención proporciona además en la reivindicación 13 un método para aumentar la duración del tiempo de uso confortable de lentes de contacto y/o reducir los síntomas de sequedad en un usuario de lentes de contacto, mediante la adhesión liberable de una cantidad de WS12 a un cuerpo de lente polimérico de la lente de contacto de la invención y/o proporcionando al usuario de lentes de contacto sintomático una lente de contacto de hidrogel que libera WS12 de la presente invención. La lente de contacto de hidrogel que libera WS12 aumenta ventajosamente la duración del tiempo de uso confortable de la lente de contacto y/o reduce la sequedad de la lente de contacto en el usuario de lentes de contacto sintomático en comparación con una lente de control que no contiene WS12. La cantidad de WS12 adherida de manera liberable al cuerpo de lente polimérico de una lente de contacto de hidrogel, puede usarse para reducir los síntomas de sequedad en un usuario de lentes de contacto; para aumentar el tiempo de uso confortable de lentes por parte de un usuario de lentes de contacto; para aumentar la altura del menisco lagrimal de un usuario de lentes de contacto; y/o para reducir las puntuaciones CLDEQ-8 en un usuario de lentes de contacto sintomático.

Breve descripción del dibujo

La **figura 1** es un diagrama de caja que muestra la preferencia de los usuarios de lentes de contacto sintomáticos y asintomáticos por una lente de contacto que libera WS12 o una lente de control después de 30 días de uso de lentes.

Descripción detallada

Mediante una amplia experimentación, los inventores han descubierto que, a diferencia de otros agonistas del receptor TRPM8 evaluados, el derivado de mentol WS12 (N.º CAS 68489-09-8) se puede incorporar en materiales de lentes de contacto de hidrogel y permanecer dentro del material de la lente sin degradación ni lixiviación durante las condiciones estándar de esterilización y almacenamiento de lentes de contacto. Una vez que la lente de contacto se coloca en un ojo, el WS12 se libera continuamente de la lente durante varias horas para proporcionar una mayor comodidad a los usuarios de lentes de contacto sintomáticos. Por consiguiente, en el presente documento se describen lentes de contacto de hidrogel que liberan WS12 durante el uso y su método de fabricación. La lente de contacto puede denominarse en el presente documento lente de contacto que libera WS12. El WS12 se libera de la lente durante el uso en cantidades que mejoran la comodidad de uso de lentes de contacto en usuarios sintomáticos de lentes de contacto.

Como opción, la lente de contacto no tiene ningún otro agonista del receptor TRPM8 presente.

Como opción, la lente de contacto no tiene ningún otro agente para la sequedad ocular presente.

La lente de contacto que libera WS12 comprende un cuerpo de lente polimérico y una cantidad de WS12 adherida de manera liberable al cuerpo de lente polimérico. Como ejemplo, la lente de contacto es un producto de reacción de una composición polimerizable para un hidrogel sin silicona. Las lentes de contacto de hidrogel sin silicona se forman típicamente a partir de la polimerización de uno o más monómeros hidrófilos, tales como metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) o alcohol vinílico, opcionalmente junto con otros monómeros, y no contienen ninguna molécula de siloxano.

Como ejemplo, la lente de contacto comprende un cuerpo de lente polimérico que es el producto de reacción de una composición polimerizable que comprende al menos un monómero de siloxano y al menos un monómero hidrófilo y/o al menos un polímero hidrófilo. Convenientemente, como se describe con mayor detalle a continuación, un cuerpo de lente polimérico curado para un hidrogel de silicona puede extraerse en un disolvente de extracción que contiene el WS12, lo que da como resultado la cantidad deseada de WS12 que se adhiere al cuerpo de lente polimérico. Como alternativa, o adicionalmente, el WS12 puede añadirse a la composición polimerizable. El WS12 puede adherirse al cuerpo de lente polimérico por interacción hidrófoba, y/o puede quedar atrapado físicamente por la red polimérica del cuerpo de lente polimérico.

La cantidad de WS12 "adherida de manera liberable" al cuerpo de lente polimérico se refiere a la cantidad total de WS12 que se puede extraer de la lente de contacto mediante un método de extracción con etanol (EtOH) como se describe en el Ejemplo 1 a continuación. En un ejemplo, la cantidad de WS12 adherida de manera liberable al cuerpo de lente polimérico puede ser al menos aproximadamente 0,25 µg o 0,50 µg, hasta aproximadamente 2,5 µg, 5,0 µg o 10,0 µg, tal como de aproximadamente 0,30 µg a aproximadamente 3,0 µg.

Como se usa en el presente documento, y a menos que el contexto indique lo contrario, una referencia a un perfil de liberación *in vitro* de una lente de contacto que libera WS12 se refiere a la cantidad de WS12 liberada de la lente durante un período de tiempo según lo medido usando el medio de liberación *in vitro* (EtOH al 25 % en volumen en PBS) y el método descrito en el Ejemplo 4 a continuación. Un método de liberación *in vitro* que emplea un medio de liberación sin proteínas que comprende EtOH proporciona un perfil de liberación menos variable que cuando se usa una composición de película de lágrima artificial (ATF, por sus siglas en inglés) como medio de liberación y es útil para

determinar el efecto que un material de lente particular tiene sobre la liberación de WS12. Por ejemplo, un cuerpo de lente polimérico hecho de un material y que tiene una determinada cantidad de WS12 adherido de manera liberable a un cuerpo de lente polimérico puede tener un perfil de liberación de WS12 diferente al de un cuerpo de lente polimérico hecho de un material diferente pero que tiene la misma cantidad de WS12 adherida de manera liberable al mismo.

5 Algunas propiedades del cuerpo de lente polimérico que pueden afectar al perfil de liberación de WS12 incluyen la hidrofobicidad del material, el contenido de agua y el grado de reticulación del cuerpo de lente polimérico. Además, pueden usarse tecnologías de encapsulación, tales como liposomas o nanopartículas erosionables, para encapsular una parte o la totalidad del WS12 antes de incorporarlo al cuerpo de lente polimérico para retrasar o extender la liberación de WS12 de la lente. Por ejemplo, del 10 % en peso al 80 % en peso o más del WS12 incorporado a la lente de contacto puede tener esta propiedad de liberación retardada. Se considera que una lente de contacto que libera WS12 mantiene la liberación de WS12 durante una determinada cantidad de horas, x , cuando la cantidad de WS12 liberada después de x horas es mayor que la cantidad de WS12 liberada después de $x - 1$ hora, cuando se mide usando el método de liberación *in vitro* del Ejemplo 4, usando EtOH al 25 % en volumen en PBS como medio de liberación. En un ejemplo, la lente que libera WS12 mantiene la liberación de WS12 durante al menos 6 horas. En un ejemplo, la lente que libera WS12 puede tener un perfil de liberación *in vitro* en el que se liberan de 0,05 μg a 0,5 μg de WS12 por hora durante al menos 6 horas, o de 0,1 μg a 0,4 μg de WS12 por hora durante al menos 6 horas, o entre 0,1 μg y 0,3 μg de WS12 por hora durante al menos 6 horas, cuando se mide usando el método de liberación *in vitro* del Ejemplo 4. En algunos ejemplos, la lente de contacto mantiene la liberación de WS12 durante al menos 8 horas o al menos 10 horas.

20 Para determinar la cantidad de WS12 liberada de una lente de contacto que libera WS12 cuando se usa, sujetos humanos ($n = 3$) usan la lente que libera WS12 en ambos ojos durante un período de tiempo específico. La cantidad de WS12 liberada de la lente en el punto temporal específico es la diferencia entre la cantidad promedio de WS12 en la lente que libera WS12 no usada ($n = 3$) y la cantidad promedio de WS12 restante en la lente usada en el punto temporal ensayado. En un ejemplo, la lente que libera WS12 libera de 0,05 μg a 0,75 μg de WS12, o de 0,05 μg a 0,50 μg de WS12, después de una hora de uso. En un ejemplo adicional, la lente que libera WS12 libera de 0,10 μg a 1,5 μg de WS12, o de 0,25 μg a 1,0 μg de WS12, después de tres horas de uso. En otro ejemplo más, la lente que libera WS12 libera de 0,25 μg a 2,0 μg , o de 0,5 μg a 1,5 μg de WS12 después de seis horas de uso.

30 El cuerpo de lente polimérico puede comprender cualquier material de hidrogel adecuado para su uso como material de lente de contacto. Un material de hidrogel de silicona para lentes de contacto se forma típicamente curando una composición polimerizable (es decir, una mezcla monomérica) que comprende al menos un monómero de siloxano y al menos un monómero hidrófilo o al menos un polímero hidrófilo, o una combinación de los mismos. Como se usa en el presente documento, la expresión "monómero de siloxano" es una molécula que contiene al menos un grupo Si-O y al menos un grupo polimerizable. Los monómeros de siloxano usados en composiciones para lentes de contacto se conocen bien en la técnica (véanse, por ejemplo, la Pat. de EE. UU. N.º 8.658.747 y la Pat. de EE. UU. N.º 6.867.245). En algunos ejemplos, la composición polimerizable comprende una cantidad total de monómero de siloxano de al menos el 10 % en peso, el 20 % en peso o el 30 % en peso hasta aproximadamente el 40 %, 50 % en peso, 60 % en peso o el 70 % en peso. A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, un porcentaje en peso determinado (% en peso) de un componente de la composición polimerizable es relativo al peso total de todos los ingredientes polimerizables y polímeros de IPN (como se describe más adelante) en la composición polimerizable. El peso de la composición polimerizable aportado por componentes, tales como diluyentes, que no se incorporan al producto de lente de contacto final no se incluye en el cálculo del % en peso.

45 En un ejemplo específico, la composición polimerizable comprende un monómero de vinilo hidrófilo. Como se usa en el presente documento, un "monómero de vinilo hidrófilo" es cualquier monómero hidrófilo sin siloxano (es decir, que no contiene grupos Si-O) que tiene un doble enlace carbono-carbono polimerizable (es decir, un grupo vinilo) presente en su estructura molecular que no forma parte de un grupo acrílico, donde el doble enlace carbono-carbono del grupo vinilo es menos reactivo que el doble enlace carbono-carbono presente en un grupo de metacrilato polimerizable bajo polimerización por radicales libres. Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo acrílico" se refiere al grupo polimerizable presente en acrilato, metacrilatos, acrilamidas, etc. Por lo tanto, aunque los dobles enlaces carbono-carbono están presentes en los grupos acrilato y metacrilato, como se usa en el presente documento, dichos grupos polimerizables no se consideran grupos vinilo. Además, como se usa en el presente documento, un monómero es "hidrófilo" si al menos 50 gramos del monómero son completamente solubles en 1 litro de agua a 20 °C (es decir, ~5 % soluble en agua) como se determina visiblemente usando un método de matraz de agitación estándar. En diversos ejemplos, el monómero de vinilo hidrófilo es N-vinil-N-metilacetamida (VMA), o N-vinilpirrolidona (NVP), o 1,4-butanodiol vinil éter (BVE), o etilenglicol vinil éter (EGVE), o dietilenglicol vinil éter (DEGVE), o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, la composición polimerizable comprende al menos el 10 % en peso, 15 % en peso, 20 % en peso o el 25 % en peso hasta aproximadamente el 45 % en peso, 60 % en peso o el 75 % en peso de un monómero de vinilo hidrófilo. Como se usa en el presente documento, un porcentaje de peso determinado de una clase particular de componente (por ejemplo, monómero de vinilo hidrófilo, monómero de siloxano o similares) en la composición polimerizable equivale a la suma del % en peso de cada ingrediente en la composición que se encuentra dentro de la clase. Por lo tanto, por ejemplo, se dice que una composición polimerizable que comprende el 5 % en peso de BVE y el 25 % en peso de NVP y ningún otro monómero de vinilo hidrófilo comprende el 30 % en peso de monómero de vinilo hidrófilo. En un ejemplo, el monómero de vinilo hidrófilo es un monómero de amida de vinilo. Los monómeros de amida de vinilo hidrófilos de ejemplo son VMA y NVP. En un ejemplo específico, la composición

polimerizable comprende al menos el 25 % en peso de un monómero de amida de vinilo. En un ejemplo específico adicional, la composición polimerizable comprende de aproximadamente el 25 % en peso hasta aproximadamente el 75 % en peso de VMA o NVP, o una combinación de los mismos. Los monómeros hidrófilos adicionales que pueden incluirse en la composición polimerizable son N,N-dimetilacrilamida (DMA), metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), metacrilamida de etoxietilo (EOEMA), metacrilato de etilenglicol metil éter (EGMA) y combinaciones de los mismos.

Además, o como alternativa a un monómero hidrófilo, la composición polimerizable puede comprender un polímero hidrófilo no polimerizable, lo que da como resultado un cuerpo de lente polimérico que comprende una red de polímero interpenetrante (IPN, por sus siglas en inglés) con el polímero hidrófilo no polimerizable interpenetrando la matriz de polímero de hidrogel de silicona. En este ejemplo, el polímero hidrófilo no polimerizable se denomina polímero IPN, que actúa como un agente humectante interno en la lente de contacto. Por el contrario, las cadenas poliméricas dentro de la red de hidrogel de silicona que se forman por la polimerización de monómeros presentes en la composición polimerizable no se consideran polímeros IPN. El polímero IPN puede ser un polímero hidrófilo de alto peso molecular, por ejemplo, de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 500.000 Daltons. En un ejemplo específico, el polímero IPN es polivinilpirrolidona (PVP). En otros ejemplos, la composición polimerizable está sustancialmente libre de polivinilpirrolidona u otro polímero IPN.

Como opción, uno o más monómeros hidrófobos que no contienen silicio pueden estar presentes como parte de la composición polimerizable. Se puede entender que un monómero hidrófobo es cualquier monómero para el cual 50 gramos del monómero no son de manera visible completamente solubles en 1 litro de agua a 20 °C usando un método de matraz de agitación estándar. Los ejemplos de monómeros hidrófobos adecuados incluyen acrilato de metilo, o acrilato de etilo, o acrilato de propilo, o acrilato de isopropilo, o acrilato de ciclohexilo, o acrilato de 2-etilhexilo, o metacrilato de metilo (MMA), o metacrilato de etilo, o metacrilato de propilo, o acrilato de butilo, o metacrilato de 2-hidroxibutilo, o acetato de vinilo, o propionato de vinilo, o butirato de vinilo, o valerato de vinilo, o estireno, o cloropreno, o cloruro de vinilo, o cloruro de vinilideno, o acrilonitrilo, o 1-butenio, o butadieno, o metacrilonitrilo, o viniltolueno, o vinil etil éter, o metacrilato de perfluorohexiletiltiocarbonilaminoetilo, o metacrilato de isobornilo (IBM), o metacrilato de trifluoroetilo, o metacrilato de hexafluoroisopropilo, o metacrilato de tetrafluoropropilo, o metacrilato de hexafluorobutilo, o cualquier combinación de los mismos.

El monómero hidrófobo, si se usa, puede estar presente en el producto de reacción de la composición polimerizable en cantidades del 1 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso, tal como del 1 % en peso al 25 % en peso, del 1 % en peso al 20 % en peso, del 1 % en peso al 15 % en peso, del 2 % en peso al 20 % en peso, del 3 % en peso al 20 % en peso, del 5 % en peso al 20 % en peso, del 5 % en peso al 15 % en peso, del 1 % en peso al 10 % en peso, basándose en el peso total de la composición polimerizable.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, la composición polimerizable puede comprender ingredientes polimerizables o no polimerizables adicionales usados convencionalmente en formulaciones de lentes de contacto, tales como uno o más de un iniciador de polimerización, un agente absorbente de UV, un agente de tinción, un depurador de oxígeno, un agente de transferencia de cadena o similares. En algunos ejemplos, la composición polimerizable puede incluir un diluyente orgánico en una cantidad para evitar o minimizar la separación de fases entre los componentes hidrófilos e hidrófobos de la composición polimerizable, de modo que se obtenga una lente ópticamente transparente. Los diluyentes usados comúnmente en formulaciones de lentes de contacto incluyen hexanol, etanol y/u otros alcoholes. En otros ejemplos, la composición polimerizable está libre o sustancialmente libre (por ejemplo, menos de 500 ppm) de un diluyente orgánico. En dichos ejemplos, el uso de monómeros de siloxano que contienen restos hidrófilos tales como grupos de óxido de polietileno, grupos hidroxilo colgantes u otros grupos hidrófilos, puede hacer que no sea necesario incluir un diluyente en la composición polimerizable. En la Pat. de EE. UU. N.º 8.231.218 se proporcionan ejemplos no limitativos de estos y otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en la composición polimerizable.

Los ejemplos no limitativos de hidrogeles de silicona que pueden usarse incluyen comfilcon A, fanfilcon A, stenfilcon A, senofilcon A, senofilcon C, somofilcon A, narafilecon A, delefilcon A, narafilecon A, lotrafilecon A, lotrafilecon B, balafilcon A, samfilcon A, galyfilcon A y asmofilecon A.

Un ejemplo específico de una lente de contacto de hidrogel de silicona de la presente invención es una que se basa en una composición polimerizable que comprende del 25 % en peso al 55 % en peso de uno o más monómeros de siloxano, del 30 % en peso al 55 % en peso de un monómero de vinilo seleccionado de NVP, VMA o combinaciones de los mismos, y opcionalmente de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso de un monómero hidrófilo seleccionado de N,N-dimetilacrilamida (DMA), metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), metacrilamida de etoxietilo (EOEMA) o metacrilato de etilenglicol metil éter (EGMA), o cualquier combinación de los mismos, y opcionalmente de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso de un monómero hidrófobo seleccionado de metacrilato de metilo (MMA), metacrilato de isobornilo (IBM) o metacrilato de 2-hidroxibutilo (HOB) o cualquier combinación de los mismos. Los materiales de hidrogel de silicona fabricados a partir de esta realización específica de composición polimerizable incluyen stenfilcon A, comfilcon A, somofilcon A, fanfilcon A y enfilcon A.

Se pueden usar métodos convencionales para fabricar la lente de contacto de la invención. Como ejemplo, una composición polimerizable para una composición de hidrogel de silicona se dispensa en un elemento de molde hembra

que tiene una superficie cóncava que define la superficie frontal de la lente de contacto. Un elemento de molde macho que tiene una superficie convexa que define la superficie posterior de la lente de contacto, es decir, la superficie en contacto con la córnea, se combina con el elemento de molde hembra para formar un conjunto de molde de lente de contacto que se somete a condiciones de curado, tales como condiciones de curado UV o térmico, bajo las cuales la composición curable se forma en un cuerpo de lente polimérico. Los elementos de molde hembra y macho pueden ser moldes no polares o moldes polares. El conjunto de molde se desmonta (es decir, se desmolda) y el cuerpo de lente polimérico se retira del molde y se pone en contacto con un disolvente, por ejemplo, un disolvente orgánico, tal como etanol, para extraer los componentes que no han reaccionado del cuerpo de lente. Después de la extracción, el cuerpo de lente se hidrata en uno o más líquidos de hidratación tales como agua o una solución acuosa y se envasa. En la Pat. de EE. UU. N.º 8.865.789 se describen métodos de ejemplo de fabricación de lentes de contacto de hidrogel de silicona.

El WS12 puede cargarse en la lente polimérica durante la etapa de extracción. Generalmente, después del curado, el cuerpo de lente polimérico se hincha en un disolvente de extracción, tal como etanol, que contiene el WS12. Cuando el cuerpo de lente polimérico extraído se coloca posteriormente en una solución de hidratación, tal como agua desionizada, el disolvente de extracción se elimina y el WS12 permanece adherido al cuerpo de lente polimérico.

Los ejemplos de disolventes de extracción y líquidos de hidratación usados en un proceso de extracción e hidratación pueden consistir en etanol desnaturalizado, una mezcla 50/50 (en volumen) de etanol desnaturalizado y agua desionizada, y agua desionizada. Como ejemplo, el proceso de extracción e hidratación puede implicar al menos una etapa de extracción en etanol desnaturalizado seguido de una mezcla 50:50 de etanol y agua seguida de al menos una etapa de hidratación en agua desionizada, y en donde cada etapa de extracción e hidratación puede durar de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3 horas a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. Un disolvente de extracción puede contener el WS12 para lograr la carga del WS12 en el cuerpo de lente polimérico.

Cualquier disolvente de extracción usado como solución de carga para el WS12 puede contener una concentración de WS12 de al menos 1,0 µg/ml. Esta concentración puede ser de al menos 2,5 µg/ml, al menos 5,0 µg/ml o al menos 10,0 µg/ml de WS12. En un ejemplo, la concentración de WS12 en el disolvente de extracción es de aproximadamente 5,0 µg/ml a aproximadamente 50,0 µg/ml (es decir, de 5 ppm a aproximadamente 50 ppm).

En algunos ejemplos, el WS12, una vez adherido al cuerpo de lente polimérico, es estable y no se libera sustancialmente del cuerpo de lente polimérico ni se degrada durante la esterilización en autoclave del envase de lentes de contacto sellado que contiene la lente de contacto de hidrogel no usada en una solución de envasado, o durante el almacenamiento en su solución de envasado, pero sí se libera durante el uso de la lente. Por lo tanto, la solución de envasado en la que se sumerge la lente de contacto, antes de la esterilización en autoclave, o inmediatamente después de la esterilización en autoclave, o después de 1 día de la misma, o después de 30 días de la misma, o después de 60 días de la misma, o después de 120 días de la misma, tiene una concentración de WS12 que es inferior a 0,1 µg/ml o inferior a 0,05 µg/ml, o tiene una concentración de WS12 que es inferior al nivel de detección determinado por HPLC.

La lente de contacto de la reivindicación 1 está sellada en un envase de lentes de contacto. La solución de envasado sellada dentro del envase de lentes de contacto tiene una concentración de WS12 que es inferior a 0,1 µg/ml. La solución de envasado sellada dentro del envase de lentes de contacto puede ser cualquier solución compatible con lentes de contacto convencional. En un ejemplo, la solución de envasado comprende, consiste o consiste esencialmente en una solución acuosa de un tampón y/o un agente de tonicidad. En otro ejemplo, la solución de envasado contiene agentes adicionales, tales como uno o más agentes antimicrobianos adicionales, y/o un agente de confort, y/o un polímero hidrófilo, y/o un tensioactivo y/u otro agente beneficioso. En algunos ejemplos, la solución de envasado puede comprender polisacáridos (por ejemplo, ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etc.) u otros polímeros de alto peso molecular, tales como polivinilpirrolidona, que se usan comúnmente como polímeros de confort o agentes espesantes en soluciones oftálmicas y soluciones de envasado de lentes de contacto. En otros ejemplos, la solución de envasado puede comprender un fármaco oftálmico. La solución de envasado puede tener un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8 o 7,0 hasta aproximadamente 7,8 u 8,0. En un ejemplo, la solución de envasado comprende tampón de fosfato o tampón de borato. En otro ejemplo, la solución de envasado comprende un agente de tonicidad seleccionado de cloruro de sodio o sorbitol en una cantidad para mantener la osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 200 a 400 mOsm/kg, y típicamente de aproximadamente 270 mOsm/kg hasta aproximadamente 310 mOsm/kg.

Con respecto al envase de lentes de contacto, este envase puede incluir o comprender un elemento de base de plástico que comprende una cavidad configurada para retener la lente de contacto y la solución de envasado y una región de pestaña que se extiende hacia afuera alrededor de la cavidad. Una lámina removible está unida a la región de pestaña para proporcionar un envase de lentes de contacto sellado. Dichos envases de lentes de contacto, que comúnmente se denominan "blísters", se conocen bien en la técnica (véase, por ejemplo, la Pat. de EE.UU. N.º 7.426.993).

Se apreciará que se pueden usar métodos de fabricación convencionales para fabricar el envase de lentes de contacto

sellado. En un método para fabricar un envase de lentes de contacto, el método puede incluir la etapa de colocar una lente de contacto no usada y una solución de envasado de lentes de contacto en un receptáculo, colocar una tapa sobre el receptáculo y sellar la tapa sobre el receptáculo. Generalmente, el receptáculo está configurado para recibir una sola lente de contacto y una cantidad de solución de envasado suficiente para cubrir completamente la lente de contacto, típicamente aproximadamente 0,5-1,5 ml. El receptáculo puede estar hecho de cualquier material adecuado, tal como vidrio o plástico. En un ejemplo, el receptáculo comprende un elemento de base de plástico que comprende una cavidad configurada para retener la lente de contacto y la solución de envasado y una región de pestaña que se extiende hacia afuera alrededor de la cavidad, y la tapa comprende una lámina removible unida a la región de pestaña para proporcionar el envase de lentes de contacto sellado. La lámina removible puede sellarse por cualquier medio convencional, tal como sellado térmico o pegado. En otro ejemplo, el receptáculo tiene la forma de un elemento de base de plástico que comprende una pluralidad de roscas y la cubierta comprende un elemento de tapón de plástico que comprende un conjunto compatible de roscas para acoplarse con las roscas del elemento de base, proporcionando así una tapa resellable. Se apreciará que también se pueden usar otros tipos de envases para proporcionar un envase resellable. Por ejemplo, el envase de lentes de contacto puede comprender una tapa de plástico que comprende características que se acoplan con características compatibles del receptáculo para formar un ajuste por interferencia. El método de fabricación del envase de lentes de contacto sellado puede comprender además la esterilización de la lente de contacto no usada mediante la esterilización en autoclave del envase de lentes de contacto sellado. La esterilización en autoclave generalmente implica someter el envase de lentes de contacto sellado a temperaturas de al menos 121 °C durante al menos 20 minutos.

La lente de contacto se proporciona sin usar (es decir, una lente de contacto nueva, que no ha sido usada previamente por un paciente), sumergida en la solución de envasado y sellada en un envase. El envase puede ser un envase blíster, un vial de vidrio u otro recipiente apropiado. El envase comprende un elemento de base que tiene una cavidad para alojar una solución de envasado y una lente de contacto no usada. El envase sellado puede esterilizarse mediante cantidades esterilizantes de radiación, incluyendo calor o vapor, tal como mediante autoclave, o mediante radiación gamma, radiación de haz de electrones, radiación ultravioleta, etc.

En un ejemplo específico, la lente de contacto envasada se esteriliza mediante autoclave.

El producto final puede ser una lente de contacto envasada y estéril (por ejemplo, una lente de contacto de hidrogel de silicona) que tiene una humectabilidad superficial oftálmicamente aceptable.

La lente de contacto de hidrogel que libera WS12 descrita en el presente documento se puede usar para corregir la visión de un usuario de lentes de contacto sintomático. Por ejemplo, la lente de contacto de hidrogel que libera WS12 puede aumentar la duración del tiempo de uso confortable de la lente de contacto en un usuario de lentes de contacto sintomático. Las referencias en el presente documento a un "usuario de lentes de contacto sintomático" o "sujeto sintomático" se refieren a un usuario de lentes que se clasifica como sintomático usando el método descrito en el Ejemplo 6 a continuación adaptado de Young *et al.* (Young *et al.* Characterizing contact lens-related dryness symptoms in a cross-section of UK soft lens wearers. Contact Lens & Anterior Eye 34 (2011) 64-70).

La lente de contacto de hidrogel que libera WS12 descrita en el presente documento puede ser usada por un usuario de lentes de contacto sintomático para reducir la sensación de "sequedad", particularmente al final del día en comparación con una lente de control o las lentes habituales del usuario sintomático. Las referencias en el presente documento a una "lente de control" se refieren a una lente de contacto que no contiene WS12 pero que es idéntica a la lente que libera WS12 con la que se está comparando. Se puede determinar una reducción de la sequedad de las lentes durante el uso de lentes de contacto usando el método de caracterización descrito en el Ejemplo 6. La preferencia general por las lentes de contacto de hidrogel que libera WS12 en usuarios de lentes de contacto sintomáticos es otra forma de medir/determinar su impacto beneficioso sobre la incomodidad/sequedad de las lentes de contacto.

Las lentes de contacto de hidrogel que liberan WS12 descritas en el presente documento pueden dar como resultado una menor conciencia de la lente y/o dar como resultado menos "eventos de conciencia de la lente" durante el día en comparación con una lente de control. Se puede determinar una reducción de la conciencia de la lente y/o de los eventos de conciencia de la lente durante el uso de lentes de contacto usando un "registrador de conciencia de la lente" como se describe por Read *et al.* (véase Read *et al.*, Monitoring ocular bothering using a wrist-mounted electronic logger. Contact Lens and Anterior Eye Vol. 43 (2020) 476-483).

La lente de contacto de hidrogel que libera WS12 descrita en el presente documento puede dar como resultado una mayor altura del menisco de la película lagrimal en comparación con una lente de control después de usar las lentes durante 1 hora, 2 horas, 4 horas o más. La altura del menisco de la película lagrimal puede medirse mediante tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) u otro método adecuado.

La lente de contacto de hidrogel que libera WS12 descrita en el presente documento puede mejorar (es decir, disminuir) las puntuaciones CLDEQ-8 en un usuario de lentes sintomático (véase Chalmers *et al.*, Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and opinion of contact lens performance. Optom Vis Sci 2012; 89(10): 1435-1442). Las mejoras en la puntuación CLDEQ-8 pueden observarse después de 1 semana de uso de la lente de contacto de

hidrogel que libera WS12, o después de 2 semanas, o después de 4 semanas.

Algunos sujetos pueden experimentar sensaciones iniciales de escozor o frescor después de insertar una lente que libera WS12, que disminuyen después de usar las lentes diariamente durante un período de tiempo, lo que sugiere una adaptación a WS12. Las sensaciones desagradables iniciales pueden reducirse o evitarse al comenzar a usar un paciente una lente de contacto que libera WS12 que tenga una tasa de liberación de WS12 menor. Después de usar la lente de contacto que libera WS12 de baja dosis durante varios días, el paciente se adapta al WS12 y puede cambiarse a una lente de contacto que tenga una tasa de liberación de WS12 más alta sin experimentar ninguna molestia inicial durante la inserción. La lente de contacto que libera WS12 de baja dosis puede considerarse una lente que libera WS12 de "inicio". En algunos ejemplos, un paciente puede usar una lente que libera WS12 de inicio a diario, por ejemplo, durante 3, 5, 7 o 10 días, antes de cambiar a una lente de contacto que libera WS12 que tenga una tasa de liberación de WS12 más alta para mejorar la comodidad de uso de lentes de contacto en usuarios de lentes de contacto sintomáticos. La lente que libera WS12 de inicio puede liberar de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,2 μg de WS12 después de 1 hora en un medio de liberación *in vitro* de acuerdo con el método del Ejemplo 4.

La reivindicación 15 proporciona un kit o "paquete de prueba de inicio" que comprende al menos dos lentes de contacto que liberan WS12, en donde una primera lente de contacto comprende un primer cuerpo de lente polimérico y una primera cantidad de WS12 adherida de manera liberable al primer cuerpo de lente polimérico, y una segunda lente de contacto que comprende un segundo cuerpo de lente polimérico y una segunda cantidad de WS12 adherida de manera liberable al segundo cuerpo de lente polimérico, en donde la segunda cantidad es mayor que la primera cantidad y en donde el primer cuerpo de lente polimérico y el segundo cuerpo de lente polimérico comprenden el mismo material. En algunos ejemplos, el paquete de prueba de inicio puede comprender una tercera lente de contacto que libera WS12 que comprende un tercer cuerpo de lente polimérico y una tercera cantidad de WS12 adherida de manera liberable al tercer cuerpo de lente polimérico, en donde la tercera cantidad es mayor que la segunda cantidad y en donde el primer, segundo y tercer cuerpos de lente poliméricos comprenden el mismo material. Cada lente de contacto que libera WS12 individual del paquete de prueba de inicio puede sumergirse en una solución de envasado y sellarse en un envase, tal como un blíster, esterilizarse y envasarse en un embalaje secundario, tal como una caja de cartón. Puede incluirse un prospecto en el embalaje secundario que indique al usuario de las lentes que debe usar las lentes que contienen la menor cantidad de WS12 antes de usar las lentes que contienen una mayor cantidad de WS12. El embalaje primario de las lentes que liberan WS12 de inicio puede diferir en aspecto, tal como en el color, de las lentes que tienen una mayor tasa de liberación de WS12.

Los siguientes ejemplos ilustran determinados aspectos y ventajas de la presente invención, que deben entenderse como no limitados por la misma.

Ejemplo 1. Preparación de lentes de contacto que liberan WS12

Se prepararon lentes de contacto de hidrogel de silicona curando la formulación para stenfilcon A en moldes de lentes de contacto. El stenfilcon A curado se retiró de los moldes y se extrajo sumergiéndolos durante 215 minutos en etanol (EtOH) que contenía WS12 (Tocris Bioscience) en las concentraciones de carga que se muestran en la Tabla I. Las lentes se retiraron del EtOH y se lavaron en agua DI durante aproximadamente 6 minutos, seguido de dos intercambios de agua DI durante aproximadamente 30 minutos cada uno. Las lentes se transfirieron a viales de vidrio de 6 ml que contenían 3 ml de solución salina tamponada con fosfato a pH 7,5 (NaCl al 0,78 % en peso, fosfato de sodio monobásico al 0,05 % en peso y fosfato de sodio dibásico al 0,36 % en peso), denominada en el presente documento PBS. Los viales se sellaron y se esterilizaron en autoclave.

Cada lente esterilizada en autoclave se transfirió a un vial que contenía 3 ml de EtOH y se almacenó durante una noche en un agitador a 150 rpm a temperatura ambiente para extraer el WS12 de la lente. Los extractos de EtOH y la PBS en la que se sometieron a esterilización en autoclave las lentes se sometieron a análisis por HPLC (longitud de onda de detección = 250 nm) frente a estándares de calibración para determinar la cantidad promedio de WS12 cargada en cada una ($n = 5$) y si el WS12 se filtra de la lente durante la esterilización en autoclave. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

Identificación de la lente	Concentración de carga de WS12	Prom. de WS12/lente	Concentración de WS12 en la solución de envasado de PBS
A	5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0,42 μg	No detectada
B	15 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1,28 μg	No detectada
C	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4,30 μg	0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Se prepararon lentes de contacto de hidrogel de silicona curando la formulación para stenfilcon A en moldes de lentes de contacto y sometiendo las lentes a los mismos procedimientos de extracción, hidratación y autoclave que se han descrito anteriormente para lentes hechas con stenfilcon A, excepto que se usó una única concentración de WS12,

15 µg/ml, en la etapa de extracción con etanol. Las lentes (Lente D) se sometieron a un análisis de HPLC del contenido de WS12 y se demostró que tenían una absorción promedio de WS12 de 1,04 µg/lente.

Ejemplo 2. Liberación *in vitro* de lentes de contacto que liberan WS12 en EtOH al 5 % en volumen

Las Lentes B y D del Ejemplo 1 se retiraron de sus viales y se sacudió el exceso de solución de envasado de cada lente. Cada lente (n = 3 para cada punto temporal) se transfirió a un vial de vidrio de 6 ml que contenía 3 ml de etanol al 5 % en volumen en PBS a 35 °C. Los viales se colocaron en un agitador a 125 rpm en una incubadora a 35 °C. En los puntos temporales de 30 minutos y 1 hora, se retiraron 2,5 ml del medio de liberación de EtOH (es decir, de los viales de los puntos temporales de 30 minutos y 1 hora, respectivamente) y se enviaron para el análisis por HPLC. En el punto temporal de 1 hora y los puntos temporales posteriores (es decir, a las 2 h, 3 h y 4 h), se retiraron 2,5 ml del medio de liberación de EtOH de cada uno de los viales restantes y se añadieron 2,5 ml de medio de liberación de EtOH nuevo a cada vial. La Tabla 2 a continuación muestra la liberación acumulada de WS12 para cada material de lente. Por ejemplo, el punto temporal de 3 horas es la suma de la cantidad de WS12 detectada en el medio de liberación tomada en los puntos temporales de 1 hora, 2 horas y 3 horas.

Tabla 2.

Punto temporal (h)	Lente B, cant. prom. de WS12 liberada por lente	Lente B, porcentaje promedio de WS12 liberado por lente	Lente D, cant. prom. de WS12 liberada por lente	Lente D, porcentaje promedio de WS12 liberado por lente
0,5	0,03 µg	2 %	0,03 µg	3 %
1	0,05 µg	5 %	0,06 µg	6 %
2	0,09 µg	8 %	0,11 µg	10 %
3	0,12 µg	10 %	0,15 µg	14 %
4	0,15 µg	13 %	0,19 µg	18 %
5	0,18 µg	16 %	0,22 µg	21 %
6	0,21 µg	18 %	0,25 µg	24 %

Ejemplo 3. Liberación de WS12 de las lentes de contacto durante su uso

Un sujeto humano usó la Lente B durante 1, 3 y 6 horas (n = 2 para cada punto temporal). Al final de cada período de uso de las lentes, las lentes se extrajeron en EtOH usando el método descrito en el Ejemplo 1. Los extractos se sometieron a un análisis por HPLC para determinar la cantidad residual de WS12 restante en las lentes y se calculó la cantidad de WS12 liberada durante el uso. La cantidad promedio y el porcentaje de WS12 liberado durante el uso de las lentes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3.

Punto temporal (h)	Cant. prom. de WS12 liberada por lente	Porcentaje promedio de WS12 liberado por lente
1	0,22 µg/ml	17 %
3	0,51 µg/ml	40 %
6	0,69 µg/ml	54 %

Ejemplo 4. Liberación *in vitro* de lentes de contacto que liberan WS12 en EtOH al 25 % en volumen

Para lograr un método de liberación *in vitro* que se aproxime más a la liberación de WS12 durante el uso de lentes, se ensayó la liberación de WS12 de la Lente B usando el método del Ejemplo 2, excepto que se usaron concentraciones más altas de EtOH, al 15 %, 20 %, 25 % o al 30 %, en el medio de liberación. El medio de liberación que consistía en EtOH al 25 % en volumen/PBS al 75 % en volumen, fue el que más se aproximó a la liberación de WS12 de las lentes cuando se usaron durante 6 horas; los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Punto temporal (h)	Lente B, cant. prom. de WS12 liberada por lente	Lente B, porcentaje promedio de WS12 liberado por lente
0,5	0,13 µg	9 %
1	0,24 µg	17 %

(continuación)

Punto temporal (h)	Lente B, cant. prom. de WS12 liberada por lente	Lente B, porcentaje promedio de WS12 liberado por lente
3	0,44 µg	31 %
6	0,60 µg	43 %

Ejemplo 5. Estudio clínico de un día con aumento de dosis de lentes de contacto que liberan WS12

- 5 Se incluyeron dos sujetos para el estudio en el que se evaluaron las tres concentraciones de carga del Ejemplo 1. Cada sujeto estuvo expuesto a las Lentes A, B y C del Ejemplo 1 durante 30 minutos cada una en un ojo, usadas contralateralmente. El primer día del estudio, los sujetos estuvieron expuestos al uso contralateral de las Lentes B y C, seguido del uso contralateral de las Lentes B y A en un día separado. Con la Lente C, un sujeto experimentó una sensación de escozor, mientras que el otro sujeto experimentó una sensación refrescante. Con la Lente B, ambos
- 10 sujetos experimentaron una sensación leve de frescor/picor que duró aproximadamente una hora. La Lente A provocó una breve sensación de frescor/humectación en los sujetos. Se seleccionó la Lente B para una evaluación adicional.

Ejemplo 6. Estudio clínico de treinta días de lentes de contacto que liberan WS12

- 15 Se incluyeron treinta y tres sujetos en un estudio de 1 mes, aleatorizado, bilateral, cruzado y de doble enmascaramiento, donde los sujetos usaron las Lentes B del Ejemplo 1 (prueba) o lentes de contacto de la marca MyDay® (control), cada una durante 1 mes. Los sujetos se clasificaron como usuarios de lentes de contacto sintomáticos (S) o asintomáticos (A) usando el sistema de clasificación descrito en la Tabla 5, que es una adaptación de la clasificación propuesta por Young *et al.* (anteriormente).

20

Tabla 5

		Frecuencia de sequedad/molestias de las lentes de contacto				
		Nunca	Rara vez	Ocasionalmente	Frecuentemente	Constantemente
Intensidad de las molestias por sequedad de las lentillas	Nunca tengo 0	A	A	A	A	A
	Nada intensas 1	A	A	A	A	A
	2	A	A	S	S	S
	3	A	A	S	S	S
	4	A	A	S	S	S
	Muy intensas 5	A	A	S	S	S

- Dieciséis de los sujetos se clasificaron como usuarios de lentes de contacto sintomáticos, y notificaron una calificación de 2 o más sobre 5 para la Intensidad de la sequedad/molestias de las lentes de contacto y "ocasionalmente, frecuentemente o constantemente" para la Frecuencia de sequedad/molestias de las lentes de contacto. Diecisiete de los sujetos se clasificaron como usuarios de lentes de contacto asintomáticos, y notificaron una calificación de 0 o 1 sobre 5 para la Intensidad de la sequedad/molestias de las lentes de contacto y "Rara vez o nunca" para la Frecuencia de sequedad/molestias de las lentes de contacto.

- 30 Después de un período de lavado de 3-7 días durante el cual los sujetos usaron sus lentes habituales, el segundo tipo de lente del orden de aleatorización (es decir, las lentes de contacto del Ejemplo 1 (prueba) o de la marca MyDay® (control)) se usaron durante 1 mes. Se monitorizaron las calificaciones de comodidad, sequedad, frescor, agrado, así como la puntuación CLDEQ-8 (véase Chalmers *et al.*, anteriormente).

- 35 En el punto temporal de 1 semana, la lente de prueba fue calificada como significativamente menos agradable en la inserción que la lente de control, sin embargo, esta diferencia disminuyó después de 1 mes de uso. Este cambio puede atribuirse a una disminución en la sensación de frescor, posiblemente debido a la adaptación sensorial en sujetos que usaron la lente de prueba. No hubo una diferencia significativa en la calificación de comodidad general entre las lentes de prueba y de control en los puntos temporales de 1 semana o 1 mes. Sin embargo, el doble de sujetos notificó un aumento en la comodidad con la lente de prueba en comparación con la lente de control después de 1 mes de uso.
- 40 Hubo calificaciones de sequedad general significativamente mejores (es decir, más bajas) tanto en 1 semana como en 1 mes con la lente de prueba en comparación con la lente de control. La altura del menisco lagrimal se midió usando una OCT Visante (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California) y aumentó significativamente después de un mes de usar la lente de prueba en comparación con la lente de control. La puntuación CLDEQ-8 fue significativamente menor
- 45 después de 1 mes de usar la lente de prueba en comparación con la lente de control. La diferencia fue

estadísticamente significativa entre los sujetos sintomáticos. Después de 1 mes de uso de lentes, de los 33 sujetos, 19 (58 %) prefirieron la lente de prueba, 11 (33 %) prefirieron la lente de control, y 3 (9 %) no manifestaron preferencia. Entre los 16 sujetos sintomáticos, 11 (69 %) prefirieron la lente de prueba y 5 (31 %) prefirieron la lente de control. Los resultados se representan en la figura 1.

- 5 Las referencias en el presente documento a "un ejemplo" o "un ejemplo específico" o "un aspecto" o "una realización" o expresión similar, tienen como finalidad presentar una característica o características de la lente de contacto de hidrogel que libera WS12 o componentes de la misma, el envase de lentes de contacto sellado o componentes del mismo, o un método de fabricación de la lente de contacto de hidrogel que libera WS12 (según el contexto) que se
- 10 puede combinar con cualquier combinación de ejemplos, aspectos, realizaciones (es decir, características) descritos previamente o descritos posteriormente, a menos que una combinación particular de características sea mutuamente excluyente, o si el contexto indica lo contrario. Además, como se usan en esta memoria descriptiva, las formas en singular "un", "uno/a", "el" y "la" incluyen referencias en plural (por ejemplo, al menos uno/a o más), a menos que el
- 15 contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a una "lente de contacto" incluye una única lente, así como dos o más lentes iguales o diferentes.

REIVINDICACIONES

1. Una lente de contacto de hidrogel estéril no usada sumergida en una solución de envasado y sellada en un envase, comprendiendo dicha lente de contacto:

- (a) un cuerpo de lente polimérico; y
- (b) una cantidad de N-(4-metoxifenil)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexano carboxamida (WS12) adherida de manera liberable al cuerpo de lente polimérico,

en donde la solución de envasado tiene una concentración de WS12 que es inferior a 0,1 µg/ml.

2. La lente de contacto de la reivindicación 1, en donde la solución de envasado tiene una concentración de WS12 que es inferior a 0,05 µg/ml, o en donde la solución de envasado tiene una concentración de WS12 que es inferior al nivel de detección según lo determinado por HPLC.

3. La lente de contacto de cualquier reivindicación anterior que tiene un perfil de liberación *in vitro* de 0,05 µg a 0,5 µg de WS12 después de 1 hora en un medio de liberación que consiste en EtOH al 25 % en volumen en PBS.

4. La lente de contacto de cualquier reivindicación anterior, en donde el cuerpo de lente polimérico es un producto de reacción de una composición polimerizable que comprende al menos un monómero de siloxano y al menos un monómero hidrófilo o al menos un polímero hidrófilo o al menos un monómero hidrófilo y al menos un polímero hidrófilo.

5. La lente de contacto de cualquier reivindicación anterior, en donde la cantidad de WS12 adherida de manera liberable al cuerpo de lente polimérico es de aproximadamente 0,25 µg a 10,0 µg, especialmente de aproximadamente 0,50 µg a 5,0 µg.

6. La lente de contacto de cualquier reivindicación anterior, en donde la lente de contacto mantiene la liberación de WS12 durante al menos 6 horas en el medio de liberación, o en donde el perfil de liberación comprende la liberación de 0,05 µg a 0,5 µg de WS12 por hora durante hasta 6 horas, o en donde el perfil de liberación comprende la liberación de 0,1 µg a 0,3 µg de WS12 por hora durante hasta 6 horas.

7. La lente de contacto de cualquier reivindicación anterior, en donde el envase está esterilizado en autoclave, y/o en donde el envase comprende un elemento de base que tiene una cavidad que retiene la solución de envasado y una tapa que forma un sello hermético a los líquidos con el elemento de base.

8. La lente de contacto de cualquier reivindicación anterior, en donde la lente de contacto libera de 0,05 µg a 0,50 µg de WS12 después de una hora de uso por parte de un sujeto humano.

9. La lente de contacto de la reivindicación 8 que libera de 0,10 µg a 1,5 µg de WS12 después de tres horas de uso por parte de un sujeto humano, y/o que libera de 0,25 µg a 2,0 µg de WS12 después de seis horas de uso por parte de un sujeto humano.

10. Uso de la lente de contacto de cualquier reivindicación anterior para corregir la visión de un usuario de lentes de contacto sintomático.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para reducir los síntomas de sequedad en el usuario de lentes de contacto, para aumentar el tiempo de uso confortable de lentes por parte del usuario de lentes de contacto, para aumentar la altura del menisco lagrimal del usuario de lentes de contacto, o para reducir las puntuaciones CLDEQ-8 en el usuario de lentes de contacto.

12. Una composición para su uso en la corrección de la visión de un usuario de lentes de contacto sintomático; para su uso en la reducción de los síntomas de sequedad en un usuario de lentes de contacto; para su uso en el aumento del tiempo de uso confortable de las lentes por parte de un usuario de lentes de contacto; para su uso en el aumento de la altura del menisco lagrimal de un usuario de lentes de contacto; y/o para su uso en la reducción de las puntuaciones CLDEQ-8 en un usuario de lentes de contacto, en donde la composición comprende una cantidad de WS12 adherida de forma liberable a un cuerpo de lente de contacto de hidrogel de silicona polimérico; en donde la composición está en forma de lente de contacto de hidrogel estéril no usada sumergida en una solución de envasado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

13. Un método para aumentar la duración del tiempo de uso confortable de la lente de contacto y/o reducir la sequedad de la lente de contacto en un usuario de lentes de contacto sintomático, mediante la adhesión liberable de una cantidad de WS12 a un cuerpo de lente polimérico de una lente de contacto de hidrogel de silicona para formar una lente de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o proporcionando la lente de contacto de hidrogel de silicona de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 al usuario de lentes de contacto sintomático.

14. Un método para fabricar la lente de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo dicho

método:

- (a) polimerizar una composición polimerizable en un molde de lente de contacto para obtener el cuerpo de lente polimérico;
 - 5 (b) retirar el cuerpo de lente polimérico de dicho molde de lente de contacto;
 - (c) extraer el cuerpo de lente polimérico en un disolvente de extracción que comprende al menos 1,0 µg/ml de WS12;
 - (d) hidratar el cuerpo de lente polimérica en un líquido de hidratación para obtener una lente de contacto de hidrogel;
 - 10 (e) sellar dicha lente de contacto de hidrogel con solución de envasado en un envase; y
 - (f) esterilizar en autoclave dicho envase.
15. Un kit que comprende al menos dos lentes de contacto que liberan WS12, cada una sumergida en una solución de envasado y sellada en un envase, esterilizada y envasada en un embalaje secundario,
- 15 en donde una primera lente de contacto comprende un primer cuerpo de lente polimérico y una primera cantidad de WS12 adherida de manera liberable al primer cuerpo de lente polimérico, y una segunda lente de contacto que comprende un segundo cuerpo de lente polimérico y una segunda cantidad de WS12 adherida de manera liberable al segundo cuerpo de lente polimérico, en donde la segunda cantidad es mayor que la primera cantidad y en donde
- 20 el primer cuerpo de lente polimérico y el segundo cuerpo de lente polimérico comprenden el mismo material; y en donde la solución de envasado tiene una concentración de WS12 que es inferior a 0,1 µg/ml.

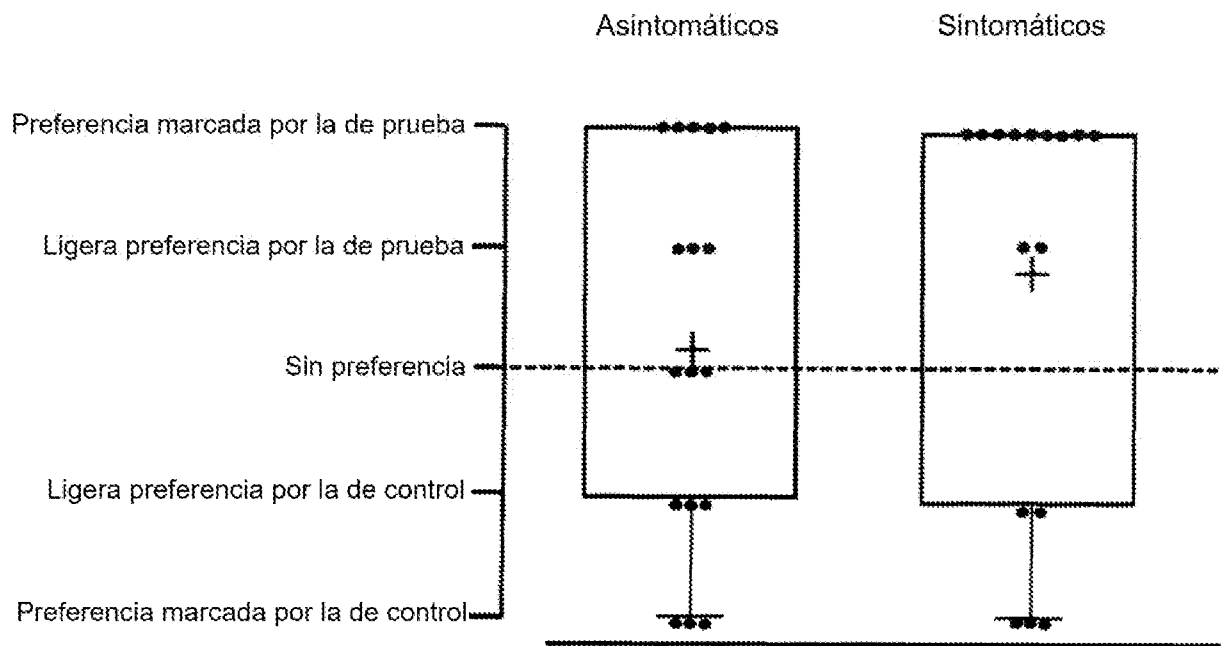


FIG. 1