

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 837 120**

51 Int. Cl.:

G02C 7/04 (2006.01)

B29D 11/00 (2006.01)

C08L 83/04 (2006.01)

C09D 183/04 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2016 PCT/US2016/021787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16145204**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2016 E 16762519 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2020 EP 3268804**

54 Título: **Control del tamaño de malla de lubricación en hidrogeles gemini**

30 Prioridad:

11.03.2015 US 201562131493 P

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

29.06.2021

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH
FOUNDATION, INC. (100.0%)
223 Grinter Hall
Gainesville, FL 32611, US**

72 Inventor/es:

**SAWYER, WALLACE, G.;
PITENIS, ANGELA, A.;
URUENA, JUAN, MANUEL;
NIXON, RYAN, M.;
SCHULZE, KYLE, D. y
ANGELINI, THOMAS, E.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 837 120 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

Control del tamaño de malla de lubricación en hidrogeles gemini

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a un dispositivo biomédico (preferentemente una lente de contacto 5 lubricante) que tiene, sobre ella, una capa de superficie de un hidrogel, cuyo tamaño de malla se controla para dar al dispositivo biomédico una lubricidad igual o superior a la lubricidad informada para el cartílago, y a un método para producir tal dispositivo biomédico.

10 Antecedentes de la invención

Los hidrogeles son polímeros biocompatibles con propiedades mecánicas altamente ajustables.

Los hidrogeles sintéticos se parecen a los tejidos de varias formas, por ejemplo, al ser suaves, húmedos y permeables al agua, lo que los convierte en biomateriales populares en aplicaciones de ingeniería de tejidos y de dispositivos biomédicos. Sin embargo, los tejidos biológicos generalmente tienen baja fricción (o alta lubricidad). Por ejemplo, se informa que el coeficiente de fricción de un tejido biológico, cartílago, está entre 0,01 y 0,02 15 (Caligaris M, Ateshian G.A., Osteoarthritis Cartilage. 2008 Oct; 16(10): 1220-7). Por el contrario, los hidrogeles pueden tener una fricción relativamente alta (o baja lubricidad). Una lubricidad tan inadecuada puede obstaculizar sus amplias aplicaciones como sustitutos de los tejidos biológicos. Sería conveniente que un hidrogel tuviera una lubricidad igual o superior a la lubricidad informada para el cartílago.

La lubricidad describe el carácter deslizante de una superficie y, generalmente, puede caracterizarse por su coeficiente de fricción o coeficiente de la fricción (CoF) que se mide *in vitro* como la relación de la fuerza de fricción horizontal entre dos cuerpos y la fuerza que los presiona juntos (o fuerza normal). Cuanto más bajo es el CoF, más lubricada es la superficie. Los estudios recientes indican una correlación entre las mediciones *in vitro* del coeficiente de fricción (CoF) de lentes de contacto de hidrogel 25 y comodidad subjetiva (Brennan NA., Optom Vis Sci 2009; 86: e-abstract 90957; Coles CML, Brennan NA., Optom Vis Sci 2012; 88: e-abstract 125603; Kern J, Rappon J, Bauman E, Vaughn B., Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; ARVO E-Abstract 494; Jones L, Brennan NA, Gonzalez-Mejjome J, Lally J, Maldonado-Codina C, Schmidt TA, Subbaraman L, Young G, Nichols JJ, miembros de TIWoCLD, Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54:TFOS37-70; Subbaraman LN y Jones LW, Contact Lens Spectrum 28:28-33 (2013); Fonn D., Contact Lens Spectrum 28:28-33 (2013)).

A diferencia de la mayoría de las propiedades físicas de un material, el CoF no es una propiedad intrínseca del material, sino que debe considerarse más correctamente como una propiedad del sistema, porque depende de muchas variables de un dispositivo biomédico (por ejemplo, una lente de contacto) bajo prueba y de un sistema de prueba, que incluye los materiales usados, un sustrato de sondeo contra el cual se mueve una lente de contacto bajo prueba, modo de contacto (por ejemplo, un punto de contacto constante, un punto de contacto móvil), la presión de la fuerza normal, la velocidad de movimiento con relación a cada uno, y el fluido lubricante entre el sustrato de sondeo y la lente de prueba, etc. Se han desarrollado/usado diferentes métodos para medir *in vitro* la lubricidad de las lentes de contacto, como un tribómetro (Rennie A.C., Dickrell P.L., Sawyer W.G., Tribology Letters 2005,18:499-504; RobaM., Duncan E.G., Hill G.A., Spencer N.D., Tosatti S.G.P., Tribology Letters 2011, 44:387-97; el documento US 6,940,580), 45 microscopía de fuerza atómica (Kim S.H., Marmo C., Somorjai G.A., Biomaterials 2001, 22:3285-94; Kim S.H., Opdahl A., Marmo C., Somorjai G.A., Biomaterials 2002, 23:1657-66), un método de plano inclinado (el documento US 8,480,227), clasificaciones de lubricidad basadas en frotar digitalmente las lentes entre los dedos (el documento US 8,480,227). Sin embargo, los resultados obtenidos mediante el uso de esos métodos informados anteriormente pueden no compararse para juzgar la verdadera lubricidad, porque todos son propiedades del sistema, que depende del sistema usado. Además, no son adecuados para determinar la lubricidad *in-vivo* de una lente de contacto o un dispositivo biomédico, porque una lente de contacto o un dispositivo biomédico debe interactuar 50 con una córnea o tejido biológico suave y húmedo, no con un sustrato sólido y duro.

Recientemente, Dunn, Sawyer y Angelini desarrollaron un método para determinar los coeficientes de fricción (CoF) de materiales de hidrogel en un sistema de prueba "Gemini" (Dunn A.C., Sawyer W.G., Angelini T.E., Tribology Letters 54:59-66 (2014)). De acuerdo con este método, las pruebas de CoF se llevan a cabo al mover una muestra de hidrogel contra un sustrato de hidrogel, es decir, mediante el uso de superficies de hidrogel húmedas suaves "Gemini" 20 como superficies de interacción en el sistema de prueba. El sistema de prueba de Gemini es similar a un sistema biológico, por ejemplo, el glicocáliz del párpado que frota contra el glicocáliz de la córnea en el ojo. Pero, el CoF obtenido mediante el uso de este sistema de prueba Gemini no es una propiedad intrínseca del material, sino que es una propiedad del sistema. Sería conveniente usar una propiedad que no sea del sistema para caracterizar (o medir) la lubricidad de un hidrogel.

Juan Manuel Uruena y otros (BIOTRIBOLOGY vol. 1-2. 1 de marzo de 2015, páginas 24-29) se relaciona con las interfaces biotribológicas de los hidrogeles y vincula el papel del tamaño de malla de superficie con su lubricidad.

La publicación de patente US 20130337160 describe una lente de contacto de hidrogel de silicona que comprende un cuerpo de lente hecho de material de hidrogel de silicona y un recubrimiento de hidrogel sin silicona sobre el mismo.

5 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de métodos para determinar y controlar la lubricidad de un dispositivo biomédico hecho de un hidrogel y para desarrollar y producir dispositivos biomédicos con una lubricidad específica. También existe la necesidad de un dispositivo biomédico con una lubricidad específica que sea igual o superior a la lubricidad informada para el cartílago.

Resumen de la invención

10 La descripción, en un aspecto, proporciona un dispositivo biomédico, que comprende una capa superficial de un hidrogel que tiene una lubricidad específica medida por un tamaño de malla de superficie específico, 5 en donde la lubricidad específica es igual o superior a la lubricidad informada para el cartílago ($CoF \sim 0,01$).

15 La descripción, en otro aspecto, proporciona un método para producir dispositivos biomédicos (preferentemente lentes de contacto de hidrogel, con mayor preferencia lentes de contacto de hidrogel de silicona) de acuerdo con el procedimiento (I) o (II), en donde el procedimiento (I) comprende las etapas de: (a) obtener 10 dispositivos biomédicos formados previamente hechos de un primer hidrogel; (b) seleccionar un tratamiento de superficie o una combinación de dos o más tratamientos de superficie, materiales de recubrimiento y condiciones de recubrimiento en las que los materiales de recubrimiento seleccionados pueden aplicarse a un dispositivo biomédico preformado de acuerdo con el tratamiento de superficie seleccionado o la combinación seleccionada de los dos o más tratamientos de superficie para obtener un dispositivo biomédico recubierto que tiene un recubrimiento de un segundo hidrogel sobre el mismo, 20 en donde el segundo hidrogel tiene un primer tamaño de malla de superficie específico de 4,5 nm a 10,6 nm; y (c) aplicar los materiales de recubrimiento seleccionados sobre los dispositivos biomédicos formados previamente bajo las condiciones de recubrimiento seleccionadas para formar los dispositivos biomédicos que tienen cada uno un recubrimiento del segundo hidrogel que tiene el primer tamaño de malla de superficie específico, en donde el procedimiento (II) comprende las etapas de: (a) seleccionar un material de molde para hacer moldes; (b) seleccionar una formulación polimerizable 20 y las condiciones de curado bajo las cuales la composición polimerizable seleccionada puede curarse en el molde seleccionado bajo las condiciones de curado seleccionadas para formar un dispositivo biomédico que tiene una capa superficial de un tercer hidrogel sobre el mismo, en donde el tercer hidrogel tiene un segundo tamaño de malla de superficie específico de 4,5 nm a 10,6 nm; y (c) introducir y curar la formulación polimerizable seleccionada en los moldes para formar los dispositivos biomédicos que tienen cada uno el segundo tamaño de malla específico 25.

35 En un aspecto adicional, la descripción proporciona un método para fabricar dispositivos biomédicos (preferentemente lentes de contacto de hidrogel, con mayor preferencia lentes de contacto de hidrogel de silicona), que comprende la etapa de: inspeccionar los dispositivos biomédicos fabricados para determinar si tienen una lubricidad específica medida por tener un tamaño de malla de superficie de al menos 4,5 nm; y descartar esas lentes de contacto 30 que no tienen la lubricidad específica.

40 Breve descripción de las figuras

45 La Figura 1 ilustra esquemáticamente una red de polímero flexible semidiluido, con una superposición mínima de la espiral y una longitud de persistencia del orden de un nanómetro (nm) donde la distancia promedio 35 entre los enlaces cruzados, o de tamaño de malla, ξ es aproximadamente 10 nm, donde la red muestra pocos enredos físicos de la cadena y pocos extremos libres de la cadena.

50 La Figura 2A muestra los gráficos de los coeficientes de fricción en función de la velocidad de deslizamiento para cinco concentraciones diferentes de polímero de hidrogel donde las líneas continuas son guías que resaltan la transición en el comportamiento de la fricción a medida que aumenta la velocidad de deslizamiento y las líneas discontinuas indican los 5 coeficientes de fricción promedio en el régimen independiente de la velocidad, μ_0 , para cada una de las cinco muestras.

55 La Figura 2B muestra los gráficos de los coeficientes de fricción en el régimen independiente de la velocidad, μ_0 , que escala con el tamaño de la malla a potencia -1 para cada una de las cinco muestras.

60 La Figura 2C muestra un gráfico de los coeficientes de fricción como una curva universal que ilustra la transición en el comportamiento de la fricción entre los regímenes de fricción independientes de la velocidad y dependientes de la velocidad, donde, en el régimen dependiente de la velocidad, el coeficiente de fricción normalizado escala con la potencia $1/2$.

65 La Figura 3 muestra las porciones de los espectros de dispersión de rayos X de ángulo pequeño donde se observa un hombro ensanchado a q alto con una concentración creciente de polímero y donde una forma de línea Lorentziana se ajusta para medir el ancho, Γ de cada espectro; ξ es inversamente proporcional a Γ , que muestra una disminución ξ con concentración creciente de polímero.

La Figura 4A muestra un dibujo de la configuración del hidrogel Gemini que consiste de una sonda de hidrogel (4 mm de diámetro, 2 mm de radio de curvatura) montada en un voladizo, deslizada contra un disco de hidrogel giratorio.

5 La Figura 4B muestra un gráfico de las deflexiones medidas del sensor de capacitancia del voladizo de salidas normales 20 (F_n) para un ciclo representativo de (revolución 1) y las fuerzas de fricción (F_f).

La Figura 4C muestra un gráfico de las deflexiones medidas del sensor de capacitancia del voladizo de las fuerzas de fricción (F_f) mostradas en una escala que es dos órdenes de magnitud menor que la de la Figura 4B.

10 La Figura 5 ilustra cómo usar el método de los 4 cuadrantes para mejorar la sensibilidad en el seguimiento de partículas 25.

La Figura 6 muestra un gráfico del error RMS (raíz del error cuadrático medio) de la simulación del seguimiento de partículas como una función de la amplitud de ruido añadido para múltiples intervalos en un desplazamiento artificial conocido, d .

La Figura 7 ilustra esquemáticamente la configuración del microscopio para la inspección de una lente llena de partículas.

20 La Figura 8 muestra una curva de calibración y un gráfico del tamaño aparente de la malla frente al tamaño real de la malla para cinco hidrogeles de pAAm diferentes.

Descripción detallada de las modalidades de la invención

25 A menos que se especifique de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por aquellos con experiencia en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente descripción y los procedimientos de laboratorio se conocen bien y se emplean comúnmente en la técnica. Se usan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los proporcionados en la técnica y diversas referencias generales. Cuando se proporciona un término en singular, los inventores también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura usada en la presente descripción y en los procedimientos de laboratorio descritos más abajo son aquellos bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. También, como se usa en la especificación que incluye las reivindicaciones adjuntas, la referencia a las formas singulares tales como "a", "una" y "el/la" incluyen el plural, y la referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto lo dicte claramente de cualquier otra manera. "Aproximadamente", como se usa en la presente, significa que un número al que se hace referencia como "aproximadamente" comprende el número enumerado más o menos 1-10 % de ese número enumerado.

30 Un "dispositivo biomédico" se refiere a un dispositivo que tiene superficies que entran en contacto con el tejido, la sangre u otros fluidos corporales de los pacientes en el curso de su operación. Los dispositivos biomédicos ilustrativos incluyen: (1) dispositivos extracorpóreos para su uso en cirugía, tales como los oxigenadores de sangre, las bombas de sangre, los sensores de sangre, los tubos usados para transportar la sangre y similares que contactan la sangre que luego se devuelve al paciente; (2) las prótesis implantadas en un cuerpo humano o animal tales como los injertos vasculares, las endoprótesis, los cables de marcapasos, las válvulas cardíacas y similares que se implantan en los vasos sanguíneos o en el corazón; (3) los dispositivos para su uso intravascular temporal tales como los catéteres, los alambres guía y similares que se colocan en los vasos sanguíneos o el corazón con el propósito de controlar o reparar; y (4) los dispositivos oftálmicos.

35 "Un dispositivo oftálmico", como se usa en la presente, se refiere a una lente de contacto, una lente intraocular, la córnea artificial, un recubrimiento corneal y otros dispositivos oftálmicos (por ejemplo, endoprótesis o similares) usados en o de un lado a otro del ojo o la cercanía ocular.

40 "Lente de contacto" se refiere a una estructura que puede colocarse sobre o dentro del ojo del usuario. Una lente de contacto puede corregir, mejorar o alterar la vista de un usuario, pero no es necesario que sea el caso. Una lente de contacto puede ser de cualquier material apropiado conocido en la técnica o desarrollado posteriormente, y puede ser una lente blanda, una lente dura o una lente híbrida. Una "lente de contacto de hidrogel de silicona" se refiere a una lente de contacto que comprende un material a granel (núcleo) de hidrogel de silicona.

45 Un "hidrogel" se refiere a un material polimérico reticulado que no es soluble en agua y 30 puede contener al menos el 10 % en peso de agua dentro de su matriz polimérica (es decir, una red reticulada de cadenas de polímero) cuando está completamente hidratado. Una red representativa de hidrogel polimérico flexible se ilustra en la Figura 1. Un hidrogel de Hidrogeles son materiales permeables al agua, que pueden crearse fácilmente con diferentes tamaños de malla, contenido de agua, permeabilidad y propiedades elásticas. Todas las propiedades mecánicas y de transporte de los hidrogeles se remontan al tamaño de la malla ξ (101), que se controla durante la síntesis al equilibrar cuidadosamente la proporción de las unidades de repetición y las unidades de reticulación formadas tras la polimerización de una mezcla de monómeros. El tamaño de la malla ξ (101) es esencialmente la longitud de correlación entre todos los pares de moléculas que comprenden la red del hidrogel, y en el caso de los hidrogeles semidiluidos

fabricados a partir de polímeros flexibles es del mismo orden de magnitud que la separación promedio entre los enlaces químicos cruzados. De vez en cuando hay enredos físicos y también puede haber cadenas colgantes, cada una con un extremo suelto que queda después de la gelificación; ambos se ilustran en la Figura 1 como se indica en la leyenda gráfica del mismo. Las cadenas colgantes pueden derivarse de un polímero lineal que tiene un único grupo vinilo terminal, o formarse a partir de la iniciación de la polimerización por radicales libres, la transferencia de cadenas al monómero y la terminación por desproporción, durante una polimerización por adición de vinilo. El entrelazamiento de las cadenas puede ocurrir cuando los monómeros vinílicos se polimerizan en presencia de una cadena de polímero preformada que puede ser un polímero añadido en una formulación polimerizable para formar el material de hidrogel o formado in situ en una fase rápida anterior de la polimerización, para formar una cadena de polímero (partes de las redes interpenetrantes o semipenetrantes). Un hidrogel también puede tener poros microscópicos que se llenan con agua y se forman al eliminar los materiales no polimerizados (o los denominados porógenos) del material de hidrogel resultante después de la polimerización.

Un "hidrogel de silicona" se refiere a un hidrogel que contiene silicona. Un hidrogel de silicona se obtiene típicamente 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 insaturados con etileno.

Tal como se usa en esta solicitud, el término "hidrogel sin silicona" se refiere a un hidrogel que teóricamente no tiene silicio.

Un "monómero vinílico" se refiere a un compuesto que tiene un único grupo insaturado con etileno, es soluble en un solvente y puede polimerizarse de forma actínica o térmica.

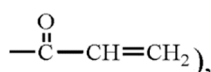
El término "soluble", en referencia a un compuesto o material en un solvente, significa que el compuesto o material puede disolverse en el solvente para dar una solución con una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % en peso a temperatura ambiente (es decir, una temperatura de 20 °C a 28 °C).

El término "insoluble", en referencia a un compuesto o material en un solvente, significa que el compuesto o material puede disolverse en el solvente para dar una solución con una concentración de menos del 0,005 % en peso a temperatura ambiente (como se definió anteriormente).

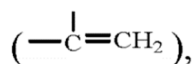
El término "grupo insaturado con etileno" se emplea en la presente descripción en un sentido amplio y se pretende que abarque cualquier grupo que contenga al menos un grupo >C=C<. Los grupos insaturados con etileno ilustrativos incluyen, sin limitación, (meta)acrilóilo



y/o



vinilo de alilo



estireno u otros grupos que contienen C=C.

El término "(met)acrilamida" se refiere a la metacrilamida y/o la acrilamida.

El término "(met)acrilato" se refiere al metacrilato y/o al acrilato.

"Hidrófilo", como se usa en la presente, describe un material o una porción del mismo que se asociará más fácilmente con el agua que con los lípidos.

Un "monómero vinílico hidrófilo", como se usa en la presente, se refiere a un monómero vinílico que, como homopolímero, produce típicamente un polímero que es soluble en agua o puede absorber al menos un 10 por ciento en peso de agua.

Un "monómero vinílico hidrófobo", como se usa en la presente, se refiere a un monómero vinílico que, como homopolímero, produce típicamente un polímero que es insoluble en agua y puede absorber menos del 10 por ciento en peso de agua.

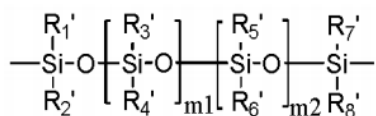
Un "macrómero" o "prepolímero" se refiere a un compuesto o polímero que contiene dos o más grupos insaturados con etileno y tiene un peso molecular promedio superior a 700 Daltons.

5 Como se usa en esta solicitud, el término "reticulante vinílico" o "agente reticulante vinílico" se refiere a un compuesto que tiene al menos dos grupos insaturados con etileno.

Como se usa en esta solicitud, el término "polímero" significa un material formado mediante la polimerización/reticulación de uno o más monómeros o macrómeros o prepolímeros o sus combinaciones.

10 Como se usa en esta solicitud, el término "peso molecular" de un material polimérico (que incluye materiales monoméricos o macroméricos) se refiere al peso molecular promedio en peso a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera o a menos que las condiciones de prueba lo indiquen de cualquier otra manera.

15 Un "polisiloxano" se refiere a un compuesto que contiene un segmento de polisiloxano de



20 en el que m1 y m2, independientemente entre sí, son un número entero de 0 a 500 y (m1+m2) es de 2 a 500, R₁' , R₂' , R₃' , R₄' , R₅' , R₆' , R₇' y R₈' independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₁₀, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₁₀, fluoroéter C₁-C₁₀, radical arilo C₆-C₁₈, radical orgánico C₅-C₃₀ que tiene uno o más grupos hidroxilo, -alq-(OC₂H₄)_{m3}-OR (en el que alq es dirradical alquilo C₁-C₆, R es H o alquilo C₁-C₄ y m3 es un número entero de 1 a 10), o una cadena de polímero hidrófilo lineal.

25 El término "fluido", como se usa en la presente, indica que un material es capaz de fluir como un líquido.

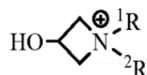
30 El término "alquilo" se refiere a un radical monovalente obtenido al eliminar un átomo de hidrógeno de un compuesto alcano lineal o ramificado. Un grupo alquilo (radical) forma un enlace con otro grupo en un compuesto orgánico.

35 El término "grupo divalente alquilenos" o "dirradical alquilenos" o "dirradical alquilo" se refiere indistintamente a un radical divalente obtenido al eliminar un átomo de hidrógeno de un alquilo. Un grupo divalente alquilenos forma dos enlaces con otros grupos en un compuesto orgánico.

El término "trirradical alquilo" se refiere a un radical trivalente obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno de un alquilo. Un trirradical alquilo forma tres enlaces con otros grupos en un compuesto orgánico.

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

45 En esta solicitud, el término "grupo azetidinio" o "grupo 3-hidroxiacetidinio" se refiere a un radical divalente cargado positivamente (o grupo o resto) de



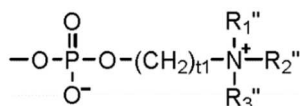
50 en el cual ¹R y ²R son un grupo hidrocarburo.

El término "azlactona" se refiere a una fórmula de radical monovalente



55 en el que p es 0 o 1, ³R y ⁴R independientemente entre sí es C₁-C₈ alquilo (preferentemente metilo).

60 Como se usa en esta solicitud, el término "fosforilcolina" se refiere a un grupo zwitteriónico monovalente de



65

5 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 grupo funcional no puede experimentar 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, preferentemente de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 26 °C, en particular a aproximadamente 25 °C) hasta una extensión detectable durante un período de aproximadamente una hora.

10 Un iniciador de radicales libres puede ser un fotoiniciador o un iniciador térmico. Un "fotoiniciador" se refiere a una sustancia química que inicia la reacción de reticulación/polimerización del radical libre mediante el uso de la luz. Un "iniciador térmico" se refiere a una sustancia química que inicia la reacción de reticulación/polimerización del radical 10 mediante el uso de la energía térmica.

15 El término "módulo" o "módulo elástico" en referencia a una lente de contacto o un material significa el módulo de tracción o módulo de Young que es una medida de la rigidez de una lente de contacto o un material. El módulo puede medirse mediante el uso de un método de acuerdo con la norma ANSI Z80.20. Un experto en la técnica sabe bien cómo determinar el módulo elástico de un material de hidrogel de silicona o una lente de contacto. Por ejemplo, todas las lentes de contacto comerciales han informado los valores de módulo elástico.

20 Un "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) a temperatura ambiente, que se obtiene al promediar las mediciones de los ángulos de contacto con al menos 3 lentes de contacto individuales. El ángulo de contacto con el agua (WCA) en una lente de contacto es una medida general de la humectabilidad de la superficie de una lente de contacto (o un material). En particular, un ángulo de contacto con el agua bajo corresponde a una superficie más humectable. Los 25 ángulos de contacto promedio (gota sésil) de las lentes de contacto se miden mediante el uso de un dispositivo de medición de ángulos de contacto VCA 2500 XE de AST, Inc., ubicado en Boston, Massachusetts. Este equipo es capaz de medir los ángulos de contacto de avance (θ_a) o los ángulos de contacto en retroceso (θ_r) o los ángulos de contacto sésiles (estáticos). A menos que se especifique, el ángulo de contacto con el agua es un ángulo de contacto sésil (estático). Las mediciones se realizan en lentes de contacto completamente hidratadas e inmediatamente después del secado como sigue. Se retira una lente de contacto del vial y se lava 3 veces en ~ 200 ml de agua DI fresca para eliminar los aditivos de empaque sueltos de la superficie de la lente. Luego, la lente se coloca sobre un paño limpio sin pelusa (Alpha Wipe TX1009), se frota bien para eliminar el agua de la superficie, se monta en el pedestal de medición del ángulo de contacto, se seca con una ráfaga de aire seco y finalmente el ángulo de contacto de la gota sésil se mide automáticamente mediante el uso del software proporcionado por el fabricante. El agua DI 35 usada para medir el ángulo de contacto tiene una resistividad > 18 MΩcm y el volumen de la gota usado es 2μ. Típicamente, las lentes de hidrogel de silicona sin recubrimiento (después del autoclave) tienen un ángulo de contacto de la gota sésil de alrededor de 120 grados. Las pinzas y el pedestal se lavan bien con isopropanol y se enjuagan con agua DI antes de entrar en contacto con las lentes de contacto.

40 La hidrofiliidad de la superficie de una lente de contacto (o un dispositivo biomédico o un material) se evalúa al determinar el tiempo de ruptura del agua (WBUT), es decir, el tiempo necesario para que la película de agua comience a romperse en la superficie de la lente. Brevemente, las lentes se retiran del vial y se colocan en PBS (solución salina tamponada con fosfato) durante al menos dos enjuagues de 30 minutos cada uno y luego se transfieren a PBS nuevo para eliminar los aditivos de empaque sueltos de la superficie de la lente. La lente se retira de la solución y se coloca 45 contra una fuente de luz brillante. El tiempo que se necesita para que la película de agua se rompa (deshumedezca) para exponer el material de la lente subyacente se anota visualmente. Los lentes sin recubrimiento típicamente se rompen instantáneamente al retirarlos del PBS y se les asigna un WBUT de 0 segundos. Se considera que las lentes que muestran WBUT ≥ 10 segundos tienen una superficie hidrófila y se espera que muestren una humectabilidad adecuada (capacidad para soportar la película de lágrima) en el ojo.

50 Una "solución de base orgánica" se refiere a una solución que es una mezcla homogénea 15 que consiste de un solvente de base orgánica y uno o más solutos disueltos en el solvente de base orgánica. Una solución de recubrimiento de base orgánica se refiere a una solución de base orgánica que contiene al menos un material de recubrimiento polimérico como un soluto en la solución.

55 Un "solvente de base orgánica" pretende describir un sistema de solventes los cuales consisten de uno o más solventes orgánicos y, opcionalmente, aproximadamente 40 % o menos, preferentemente aproximadamente 30 % o menos, con mayor preferencia aproximadamente 20 % o menos, aún con mayor preferencia aproximadamente 10 % o menos, en particular aproximadamente 5 % o menos en peso de agua con relación al peso del sistema de solvente.

60 En esta aplicación, el término "tamaño de malla de superficie" en referencia a un dispositivo biomédico de hidrogel (o lente de contacto de hidrogel o hidrogel) significa que el tamaño de malla del dispositivo biomédico de hidrogel (preferentemente la lente de contacto de hidrogel o hidrogel) se determina directamente dentro de la región de la superficie de 0 a aproximadamente 400 nm desde la superficie del dispositivo biomédico de hidrogel (o lente de contacto de hidrogel o hidrogel) de acuerdo con una técnica microrreológica de cuadrante descrita en el Ejemplo 2. 65 La técnica microrreológica de cuadrante permite el seguimiento simultáneo de varias nanopartículas ubicadas a una

distancia de aproximadamente 400 nm o menos desde la superficie del dispositivo biomédico de hidrogel mediante el uso de la microscopía de video, y se enseña en detalle en el Ejemplo 2.

5 El término "capa superficial" en referencia a un dispositivo biomédico significa una capa de un material que es la capa más externa del dispositivo biomédico (o lente de contacto) e incluye la superficie del dispositivo biomédico (o lente de contacto).

10 La descripción se dirige generalmente a un dispositivo biomédico (preferentemente una lente de contacto), que comprende una capa superficial de un hidrogel que tiene un tamaño de malla de superficie específico para lograr una lubricidad igual o superior a la lubricidad informada del cartílago (CoF es $\sim 0,01$) y a los métodos para producir dicho dispositivo biomédico lubricante (preferentemente lente de contacto). La invención se basa en parte en los descubrimientos de que el tamaño de la malla ξ , en la red de polímero de un material de hidrogel es un parámetro que no solo puede controlar la elasticidad y permeabilidad de los hidrogeles y la dinámica de las cadenas de polímero constituyentes, sino que también puede medir la lubricidad del material de hidrogel.

15 La Figura 2A muestra un diagrama de logaritmo del coeficiente de fricción (μ) como función de la velocidad de deslizamiento (V_s) de un hidrogel (poliacrilamida) contra otro hidrogel de poliacrilamida, como se describió en el Ejemplo 1. Se encuentra que los coeficientes de fricción para un hidrogel disminuyen con el aumento del tamaño de la malla; los coeficientes de fricción son más bajos para las velocidades de deslizamiento más lentas y permanecen aproximadamente constantes en un valor (designado como μ_0) como se muestra mediante líneas de trazos en la Figura 2A, que depende del tamaño de la malla; se observa que las transiciones a la fricción dependiente de la velocidad dependen del tamaño de la malla; y, por encima de las velocidades de transición, el coeficiente de fricción aumenta con el aumento de la velocidad de deslizamiento. Estas tendencias se capturan mediante una simple ley de escala, $\mu = \mu_0 + aV_s^p$, aunque no se pudo alcanzar el régimen de transición para los hidrogeles con la concentración de polímero más alta y el tamaño de la malla más bajo, como se muestra en la Figura 2A. Las interfaces de hidrogel Gemini pueden proporcionar los coeficientes de fricción excepcionalmente bajos en condiciones que tradicionalmente no se pensaba que promovieran la lubricación, específicamente, la baja presión de contacto y la baja velocidad de deslizamiento. Las muestras con el tamaño de la malla más grande, por ejemplo $\xi = 9,4 \pm 1,1$ nm, que se describen más abajo en el Ejemplo 1 de esta solicitud, muestran los coeficientes de fricción medidos más bajos ($\mu \sim 0,005$) y se mantuvo este comportamiento en un intervalo de velocidad de deslizamiento de $V_s = 30$ a $1000 \mu\text{s}^{-1}$.

20 En un hidrogel, el tiempo de relajación del polímero viene dado por $\tau = \xi\eta/k_B T$, donde ξ es el tamaño de la malla de polímero, η es la viscosidad del agua, k_B es la constante de Boltzmann y T es la temperatura. El tamaño de la malla medido por SAXS indicó que para los hidrogeles estudiados, el tiempo de relajación varía entre $5,3 \times 10^{-4}$ y $0,27 \mu\text{s}$. En la superficie, las escalas de longitud características entre las cadenas de polímero son aproximadamente iguales al tamaño de la malla ξ y debería producirse una transición en el comportamiento de fricción cuando el tiempo de relajación, τ , es igual al tiempo que tardan las cadenas de polímero en la superficie para atravesar un tamaño de malla, ξ/V^* . Resolviendo la velocidad de transición, V^* , da $V^* = \xi/\tau$ o $V^* = k_B T/\xi^2 \eta$. Empíricamente, esta simple ley de escala predice la velocidad de transición, V^* , para todos los casos en los que se observe una transición en el comportamiento del coeficiente de la fricción.

25 Cuando la velocidad de deslizamiento, V_s , es reajustada por $V^* = k_B T/\xi^2 \eta$ el grupo adimensional resultante es $\psi = \xi^2 \eta V_s / k_B T$. Sorprendentemente, cuando el coeficiente de fricción se normaliza por μ_0 , y se representa frente al parámetro de velocidad adimensional, todos los conjuntos de datos se colapsan en una única curva universal, como se muestra en la Figura 2C. El cruce de un comportamiento de baja velocidad a un comportamiento de alta velocidad en la fricción puede imaginarse mecánicamente como una competencia entre las fluctuaciones térmicas y el cizallamiento no Newtoniano. A bajas velocidades, los efectos de cizallamiento no Newtonianos son insignificantes y los procesos de fluctuación térmica probablemente dominan el mecanismo de lubricación. Por el contrario, a altas velocidades 5, el proceso dominante implica una mecánica no newtoniana de cizallamiento a través de la interfaz de deslizamiento y las frecuencias de paso de las cadenas superficiales superan las frecuencias de fluctuación. Curiosamente, el coeficiente de fricción en el régimen independiente de la velocidad, μ_0 , y la velocidad de transición, V^* , ambos aumentan con el aumento de la concentración de polímero o al disminuir el tamaño de la malla. Una gráfica del coeficiente de fricción en el régimen independiente de la velocidad, μ_0 , frente al tamaño de la malla, c , muestra 10 una escala aproximadamente hiperbólica, como se muestra en la Figura 2B.

30 La sorprendente escala de μ_0 con ξ proporciona indicios sobre los orígenes de la fricción dependiente del tamaño de la malla. Los hidrogeles con una mayor concentración de polímero tienen un tamaño de malla más pequeño, por lo que es razonable suponer que el coeficiente de fricción debería aumentar linealmente con el número de cadenas de polímero accesibles al contacto directo en la interfaz, $\mu_0 \sim A c_s$, donde A es el área de contacto y c_s es la concentración del polímero en la superficie: el número de polímeros en la superficie por unidad de área. Para una carga normal fija y un radio de curvatura de indentación, $F_n = 2$ mN y $R = 2$ mm en los experimentos detallados más abajo, el área de contacto varía de un experimento a otro, en dependencia del módulo elástico del hidrogel, E , mediante el uso de la relación fuerza-indentación de Hertz, la escala entre el área de contacto y el módulo elástico es $A \sim E^{-2/3}$. El módulo elástico de un hidrogel semidiluido compuesto de polímeros flexibles se escala con un tamaño de malla de red como $E \sim \xi^3$. La estimación de orden más bajo de la escala entre el tamaño de la malla y la concentración de la superficie es $c_s \sim \xi^2$, donde se duplica la escala de la longitud lineal, ξ , cuadruplica el área característica por malla. La predicción

resultante para el coeficiente de fricción es entonces $\mu_0 \sim \xi^2 \xi^{-2} = \xi^0$. Un tratamiento más cuidadoso sigue al análisis presentado por de Gennes PG en el libro titulado *Scaling Concepts in Polymer Physics* (Cornell University Press; 1979) donde los tratamientos clásicos de geles semidiluidos de polímeros flexibles muestran que el tamaño de la malla se escala con la concentración volumétrica de polímero como $\xi \sim c^{AB}$. La conversión entre la concentración superficial predice $c_s \sim \xi^{-8/9} y \sim \xi^2 \xi^{-8/9} = \xi^{10/9}$. Ambas predicciones muestran que el módulo de hidrogel se escala fuertemente con el tamaño de la malla, en comparación con la concentración de la cadena en la superficie, de manera que los efectos del área de contacto compensan o dominan los efectos de la densidad de la cadena en la superficie. Ninguna predicción captura nuestras medidas de μ_0 frente a ξ cualitativamente, lo que sugiere que el mecanismo de fricción dominante no es simplemente el contacto de cadena-cadena.

Se cree que en equilibrio, el tamaño de la malla se determina por la mecánica estadística de las fluctuaciones de la cadena. Algo así como el radio de Flory, R_f ; o más generalmente, la distancia RMS de extremo a extremo para las cadenas libres, el tamaño de la malla no es solo una escala de longitud estructural característica, sino que también es aproximadamente la amplitud de la fluctuación dinámica de la cadena. Por tanto, las cadenas de polímero en una superficie de hidrogel de mayor tamaño de malla fluctuarán con amplitudes aumentadas. Las fluctuaciones térmicas aleatorias de los polímeros en la interfaz Gemini relajan rápidamente la tensión de cizallamiento generada durante el deslizamiento y, de forma similar al mecanismo subyacente a la termolubricidad, proporcionan una interfaz borrosa sobre la que se reducen de forma efectiva las barreras al deslizamiento. La escala recíproca del coeficiente de fricción a baja velocidad, μ_0 , con ξ destaca el efecto dominante de la amplitud de fluctuación del polímero en las interacciones de fricción en la interfaz Gemini. Además, extrapolar estas medidas a un tamaño de malla de solo unos pocos Å, que describiría un material acrílico sólido con fluctuaciones dinámicas mínimas, da $\mu_0 = 0,8$, consistente con la fricción por deslizamiento en seco.

Basado en el descubrimiento de que existe una relación entre el tamaño de la malla de la red de hidrogel y el coeficiente de fricción en un régimen independiente de la velocidad, los inventores creyeron que la lubricidad de un material de hidrogel puede controlarse y caracterizarse por su tamaño de malla. El control del tamaño de la malla de la lubricidad en los hidrogeles puede usarse en el desarrollo y la producción de dispositivos biomédicos, en particular, lentes de contacto para lograr una mayor comodidad durante el uso diario en el ojo.

La facilidad con la que se sintetizan y moldean los hidrogeles hace que una gran variedad de parámetros ajustables y procesos físicos sean accesibles a los experimentos, lo que facilita los estudios sin los desafíos que conlleva la medición de muestras reales de tejido, ya sea que se realicen *in vivo* o *ex vivo*. Las superficies lubricantes naturales se fabrican normalmente a partir de redes semidiluidas de polímeros aniónicos flexibles, que incluyen los proteoglicanos, por ejemplo, la lubricina, o los glicosaminoglicanos, por ejemplo, el ácido hialurónico y la mucina. Estas redes pueden estabilizarse mediante los contraiones catiónicos multivalentes o las proteínas catiónicas, como el Ca^{2+} y la lisozima, que actúan como reticulantes iónicos. En las capas externas del cartílago, el tamaño de la malla de estas redes es de aproximadamente 2-6 nm, que se encuentra dentro del intervalo de tamaños de malla descritos en la presente descripción para los geles de poli(acrilamida). Como el coeficiente de fricción a baja velocidad de la poli(acrilamida), μ_0 , está cerca de lo que se informa típicamente para el cartílago, entre 0,01 y 0,02, se producirá una transición a un coeficiente de fricción más alto *in vivo* entre 10 y 100 $mm\ s^{-1}$, controlado por el tiempo de relajación del polímero. La velocidad a la que el párpado se desliza más allá de la córnea durante un parpadeo, así como también el límite superior de velocidades de deslizamiento en las articulaciones articuladas, se encuentran dentro de este intervalo y por encima de aproximadamente 100 $mm\ s^{-1}$, la lubricación hidrodinámica debe separar las superficies mediante el uso de un hidrogel que comprenda lentes de contacto donde el coeficiente de fricción μ_0 , es similar al del cartílago y la superficie interna del párpado y la lente de contacto se comportan como una interfaz de hidrogel cuasi-Gemini.

El desarrollo y la producción de lentes de contacto (especialmente lentes de contacto de hidrogel de silicona) con una superficie altamente lubricante podría beneficiarse enormemente del uso de la determinación del tamaño de la malla para seleccionar una formulación de lente para formar lentes de contacto de hidrogel de silicona que tengan una lubricidad específica (medida por el tamaño de malla) de un material de recubrimiento y la formación de un recubrimiento en una lente de contacto sin depender indebidamente de los ensayos clínicos. Si bien no pueden eliminarse estos ensayos clínicos, mejores modelos predictivos agilizarán los procesos de selección de los materiales de formación de lentes o materiales de recubrimiento al reducir el número de opciones diferentes que se probarán. También proporcionarían un medio para distinguir los materiales de formación de lentes útiles y beneficiosos y las condiciones de curado a partir de los materiales de formación de lentes y las condiciones de curado que no son tan útiles o beneficiosas para obtener lentes de contacto de hidrogel de silicona con un recubrimiento altamente lubricante durante el desarrollo y producción de lentes de contacto o materiales de recubrimiento útiles y beneficiosos y condiciones de recubrimiento a partir de materiales de recubrimiento y condiciones de recubrimiento que no son tan útiles o beneficiosos para obtener un recubrimiento altamente lubricante durante el desarrollo y producción de lentes de contacto.

Como se indica en las Figuras 4A, 4B y 4C, un hidrogel que tiene un tamaño específico de la malla de al menos aproximadamente 4,4 nm, tendría una lubricidad (CoF o $\mu_0 \sim 0,011$) comparable al informado para el cartílago (es decir, CoF o $\mu_0 \sim 0,01$ a 0,02). Para lograr una mayor comodidad de uso, una lente de contacto de hidrogel tendría una capa superficial de un hidrogel que tiene un tamaño de la malla de al menos aproximadamente 4,4 nm. También puede

controlarse el tamaño de la malla de la superficie del hidrogel de una lente de contacto para tener una lubricidad específica.

La invención, en un aspecto, proporciona un método para producir dispositivos biomédicos (preferentemente lentes de contacto) de acuerdo con el procedimiento (I) o (II), en donde el procedimiento (I) comprende las etapas de: (a) obtener dispositivos biomédicos formados previamente hechos de un primer hidrogel; (b) seleccionar un tratamiento de superficie o una combinación de dos o más tratamientos de superficie, materiales de recubrimiento y condiciones de recubrimiento en las que los materiales de recubrimiento seleccionados pueden aplicarse sobre un dispositivo biomédico preformado de acuerdo con el tratamiento de superficie seleccionado o la combinación seleccionada de los dos más tratamientos de superficie para obtener un dispositivo biomédico recubierto que tiene un recubrimiento de un segundo hidrogel sobre el mismo, en donde el segundo hidrogel es un hidrogel sin silicona y tiene un primer tamaño de malla de superficie específico de 4,5 nm a 10,6 nm (preferentemente de 4,7 nm a 10,6 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 5,0 nm, aún con mayor preferencia de aproximadamente 6,0 nm a 10,6 nm, con la máxima preferencia de aproximadamente 8 nm a 10,6 nm); y (c) aplicar los materiales de recubrimiento seleccionados para formar los dispositivos biomédicos que tienen cada uno un recubrimiento del segundo hidrogel que tiene el primer tamaño de malla de superficie específico, en donde el procedimiento (II) comprende las etapas de: (a) seleccionar un material de molde para hacer moldes; (b) seleccionar una formulación polimerizable y las condiciones de curado bajo las cuales la composición polimerizable seleccionada puede curarse en el molde seleccionado bajo las condiciones de curado seleccionadas para formar un dispositivo biomédico de un tercer hidrogel, en donde el tercer hidrogel tiene un segundo tamaño de malla de superficie específico de 4,5 nm a 10,6 nm (preferentemente de 4,7 nm a 10,6 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 5,0 nm, aún con mayor preferencia de aproximadamente 6,0 nm a 10,6 nm, lo con la máxima preferencia de aproximadamente 8 nm a 10,6 nm); y (c) introducir y curar la formulación polimerizable seleccionada en los moldes para formar los dispositivos biomédicos que tienen cada uno el segundo tamaño de malla de superficie específico.

En una modalidad preferida, el segundo y el tercer hidrogel, independientemente entre sí, tienen un tiempo de ruptura del agua específico de al menos aproximadamente 10 segundos (preferentemente al menos aproximadamente 15 segundos, con mayor preferencia al menos aproximadamente 20 segundos, aún con mayor preferencia al menos aproximadamente 25 segundos) y un ángulo de contacto con el agua específico de aproximadamente 100 grados o menos (preferentemente aproximadamente 90 grados o menos, con mayor preferencia aproximadamente 80 grados o menos, incluso con mayor preferencia aproximadamente 70 grados o menos).

De acuerdo con la invención, un dispositivo biomédico preformado (preferentemente una lente de contacto preformada) se refiere a un dispositivo biomédico (preferentemente lente de contacto) que no ha sido sometido a ninguna modificación de la superficie posterior al proceso de formación del dispositivo (o formación de la lente) bien conocido por un experto en la técnica, es decir, un dispositivo biomédico sin un recubrimiento sobre el mismo.

Por ejemplo, las lentes de contacto preformadas pueden producirse en un "molde de fundición por rotación" convencional, como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 3,408,429, o mediante el proceso de moldeado completo por fundición en una forma estática, como se describe en las patentes de Estados Unidos núms. 4,347,198; 5,508,317; 5,583,463; 5,789,464; y 5,849,810, o mediante el corte de botones con torno como se usa en la fabricación de lentes de contacto personalizados. En el moldeo por fundición, una formulación de lentes se distribuye típicamente en moldes y se cura (es decir, se polimeriza y/o reticula) en moldes para fabricar lentes de contacto.

Para la producción de lentes de contacto de hidrogel preformados, una formulación de lente de hidrogel es típicamente: (1) una mezcla de monómeros que comprende (a) al menos un monómero vinílico hidrófilo y (b) al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un agente reticulante vinílico, un monómero vinílico hidrófobo, un agente humectante interno, un iniciador de radicales libres (fotoiniciador o iniciador térmico), un agente absorbente de UV, un agente de tinte de visibilidad (por ejemplo, tintes, pigmentos o sus mezclas), agentes antimicrobianos (por ejemplo, preferentemente las nanopartículas de plata), un agente bioactivo y sus combinaciones; o (2) una solución acuosa que comprende uno o más prepolímeros solubles en agua y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un monómero vinílico hidrófilo, un agente reticulante vinílico, un monómero vinílico hidrófobo, un agente humectante interno, un iniciador de radicales libres (fotoiniciador o iniciador térmico), un agente absorbente de UV, un agente de tinción de visibilidad (por ejemplo, tintes, pigmentos o sus mezclas), agentes antimicrobianos (por ejemplo, preferentemente las nanopartículas de plata), un agente bioactivo y sus combinaciones. Las lentes de contacto de hidrogel preformadas pueden someterse entonces a extracción con un solvente de extracción para eliminar los componentes no polimerizados de las lentes resultantes y al proceso de hidratación, como conoce un experto en la técnica. Se entiende que un agente humectante interno presente en una formulación de lente de hidrogel puede mejorar la hidrofilia (medida por el tiempo de ruptura del agua, WBUT) y/o la humectabilidad (medida por el ángulo de contacto con el agua, WCA) de la lente de contacto de hidrogel preformada comparadas con las de las lentes de contacto de hidrogel preformadas de control obtenidas a partir de una formulación de lente de hidrogel de control sin el agente humectante interno.

Para la producción de lentes de contacto de hidrogel de silicona (SiHy) preformados, una formulación de lentes de

SiHy para moldeo por fundición o moldeo por centrifugación o para fabricar varillas de SiHy usadas en el torneado de lentes de contacto generalmente comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un monómero vinílico que contiene silicona, un prepolímero que contiene silicona, un monómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico hidrófobo, un agente reticulante vinílico, un iniciador de radicales libres (fotoiniciador o iniciador térmico), un macrómero vinílico hidrófilo/prepolímero y sus combinaciones, como se conoce bien por un experto en la técnica. Una formulación de lentes de contacto 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 tinte de visibilidad (por ejemplo, tintes, pigmentos o sus mezclas), agentes antimicrobianos (por ejemplo, preferentemente nanopartículas de plata), un agente bioactivo, agentes humectantes internos, agentes estabilizadores de lágrimas lixiviables y sus mezclas, como se conoce por un experto en la técnica. Las lentes de contacto SiHy preformadas resultantes pueden someterse luego a extracción con un solvente de extracción para eliminar los componentes no polimerizados de las lentes resultantes y al proceso de hidratación, como se conoce por un experto en la técnica. Se entiende que un agente humectante interno presente en una formulación de lente SiHy puede mejorar la hidrofiliya y/o la humectabilidad de lentes de contacto SiHy preformadas en comparación con las de lentes de contacto SiHy preformadas de control obtenidas a partir de una formulación de lentes SiHy de control sin el agente humectante interno.

Se han descrito numerosas formulaciones de lentes SiHy en numerosas patentes y solicitudes de patente publicadas antes de la fecha de presentación de esta solicitud. Todas ellas pueden usarse para obtener una lente SiHy preformada que a su vez se convierte en la capa interna de una lente de contacto SiHy de la invención, siempre que produzcan un material SiHy libre de grupo(s) carboxilo. Una formulación de lente SiHy para fabricar lentes SiHy comerciales, tales como lotrafilcon A, lotrafilcon B, balafilcon A, galyfilcon A, senofilcon A, narafilcon A, narafilcon B, comfilcon A, enfilcon A, asmofilcon A, somofilcon A, stenfilcon A, smafilcon A, smafilcon B, smafilcon C, enfilcon A, y eprofilcon A también pueden usarse en la fabricación de lentes de contacto SiHy preformados.

En la invención puede usarse cualquier monómero vinílico hidrófilo adecuado. Los ejemplos de monómeros vinílicos hidrófilos preferidos incluyen, sin limitación, (met)acrilamida, N,N-dimetil (met)acrilamida, ácido 2-acrilamidoglicólico, N-hidroxipropilacrilamida, N-hidroxietil acrilamida, A-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-vinilpirrolidona, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinilisopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, l-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), acrilato de 2-hidroxietilo (ELEA), acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxipropilo (H μ MA), 2-hidroxipropil metacrilato de trimetilamonio, clorhidrato de N-2-aminoetil (met)acrilamida, clorhidrato de N-3-aminopropil (met)acrilamida, clorhidrato de metacrilato de aminoetilo, clorhidrato de metacrilato de aminopropilo, metacrilato de dimetilaminoetilo (DMAEMA), metacrilato de glicerol (GMA), un (met)acrilato de C1-C4-alcoxi polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 1500, ácido (met)acrílico y sus mezclas. Preferentemente, una composición polimerizable comprende al menos aproximadamente un 25 % en peso de uno o más monómeros vinílicos hidrófilos enumerados anteriormente.

Los ejemplos de prepolímeros solubles en agua incluyen sin limitación: un prepolímero de poli(alcohol vinílico) reticulable soluble en agua descrito en las patentes de Estados Unidos núms. 5583163 y 6303687; un prepolímero de poliuretano terminado en un grupo vinilo soluble en agua descrito en la patente de Estados Unidos núm. 6995192; los derivados de un alcohol polivinílico, la polietilenimina o la polivinilamina, que se describen en la patente de Estados Unidos núm. 5849841; un prepolímero de poliurea reticulable soluble en agua descrito en las patentes de Estados Unidos Núms. 6479587 y 7977430; la poli(acrilamida) reticulable; los copolímeros estadísticos reticulables de vinil lactama, el MMA y un comonómero, que se describe en la patente de Estados Unidos núm. 5712356; los copolímeros reticulables de vinil lactama, acetato de vinilo y alcohol vinílico, que se describen en la patente de Estados Unidos núm. 5665840; los copolímeros de poliéter-poliéster con cadenas laterales reticulables que se describen en la patente de Estados Unidos núm. 6492478; los prepolímeros de polialquilenglicol-uretano ramificados descritos en la patente de Estados Unidos núm. 6165408; prepolímeros de polialquilenglicol-tetra(met)acrilato descritos en la patente de Estados Unidos núm. 6221303; los prepolímeros de polialilamina gluconolactona reticulables descritos en la patente de Estados Unidos núm. 6472489.

Los ejemplos de agentes de reticulación vinílicos preferidos incluyen, sin limitación, polietilenglicol terminado en di-(met)acrilato, copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno terminado en di-(met)acrilato, diacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, diacrilato de dimetilenglicol, diacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, éter divinílico de tetraetilenglicol, éter divinílico de trietilenglicol, éter divinílico de dietilenglicol, éter divinílico de etilenglicol, trimetacrilato de trimetilolpropano, tetrametacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de bisfenol A, metacrilato de vinilo, dimetacrilamida etilendiamina, diacrilamida etilendiamina, dimetacrilato de glicerol, isocianurato de trialilo, cianurato de trialilo, metacrilato de alilo, acrilato de alilo, N-alil-metacrilamida, N-alil-acrilamida, 1,3-bis(metacrilamidopropil)-1,1,3,3-tetraquis (trimetil-siloxi)disiloxano, N,N'-metilbisacrilamida, N,N'-metilbismetacrilamida, N,N'-etilbisacrilamida, N,N'-etilbismetacrilamida, 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 sus combinaciones. Un agente reticulante preferido es el polietilenglicol terminado en di-(met)acrilato, el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno terminado en di-(met)acrilato, diacrilato de tetra(etilenglicol), diacrilato de tri(etilenglicol), diacrilato de etilenglicol, diacrilato de di(etilenglicol), metilbisacrilamida, isocianurato de trialilo,

(met)acrilato de alilo o cianurato de trialilo. La cantidad de agente reticulante usada se expresa en el contenido en peso con respecto al polímero total y está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 3 % (con mayor preferencia de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 %).

5 Los ejemplos de monómeros vinílicos hidrófobos preferidos incluyen acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de isopropilo, acrilato de ciclohexilato, 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-buteno, butadieno, metacrilonitrilo, viniltolueno, éter etílico de vinilo, metacrilato de perfluorohexiletil-tiocarbonil-aminoetilo, metacrilato de isobornilo, metacrilato de trifluoroetilo, metacrilato de hexafluoro-isopropilo, metacrilato de hexafluorobutilo.

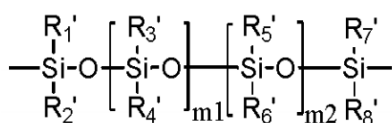
En la invención puede usarse cualquier monómero vinílico adecuado que contenga silicona. Los monómeros vinílicos que contienen silicona preferidos son tres clases de monómeros vinílicos: una clase de monómeros vinílicos que tienen cada uno un grupo tris(trialquilsililoxi)sililalquilo, otra clase de monómeros vinílicos que tienen cada uno un grupo bis(trialquilsililoxi) alquilsililalquilo y una clase adicional de monómeros vinílicos que tiene cada uno un segmento de polisiloxano de



25 en el que n1 es un número entero de 2 a 100, R₁, R₂, R₃ y R₄ independientemente entre sí son un alquilo C₁-C₁₀ o el radical arilo C₆-C₁₈.

Los ejemplos de estas tres clases 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)silil-propil] (met)acrilamida, N-[tris(dimetiletilsiloxi)sililpropil] (met)acrilamida, N-[metilbis(trimetilsiloxi)silil]propil (met)acrilamida, N-metil-N-[metil-bis(trimetilsiloxi)silil]propil (met)acrilamida N-(2-hidroxi-3-(3-(bis(trimetilsililoxi)-metilsilil)propiloxi)propil)-2-metil acrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-(bis(trimetilsililoxi)-metilsilil)propiloxi)propil) acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(bis(trimetilsililoxi)-metilsilil)propiloxi)propil]-2-metil 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-metil acrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil)-2-metil acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil]-2-metil acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]-2-metil acrilamida; N-[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)-propiloxi)propil]acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]-2-metil acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil] acrilamida; 3-metacriloxi propilpentametilsiloxano, metacrilato de tris(trimetilsililoxi)sililpropilo (TRIS), (3-metacriloxi-2-hidroxi)propilbis(trimetilsiloxi)-metilsilano, (3-metacriloxi-2-hidroxi)propiltris(trimetilsiloxi)silano, 3-metacriloxi-2-(2-hidroxi)propilbis(trimetilsiloxi)metilsilano, carbamato de N-2-metacriloxietil-O-(metil-bis-trimetilsiloxi-3-propil)sililo, carbonato de 3-(trimetilsilil)-propilvinilo, 3-(viniloxycarbonil)propil-tris(trimetilsiloxi)silano, carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilvinilo, carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilalilo, carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilvinilo, carbonato de t-butildimetil-siloxietilvinilo; carbonato de trimetilsililvinilo y carbonato de trimetilsililmetilvinilo; polidimetilsiloxanos de varios pesos moleculares terminados en mono-(met)acrililo, mono-C₁-C₄ alquilo (por ejemplo, polidimetilsiloxano terminado en mono-3-metacriloxipropilo, terminado en mono-butilo o polidimetilsiloxano terminado en mono-(3-metacriloxi-2-hidroxi)propiloxi)propilo, terminado en mono-butilo); polidimetilsiloxanos terminados en mono-vinilcarbonato, terminados en mono-C₁-C₄ alquilo; polidimetilsiloxano terminado en mono-vinilcarbamato, terminado en mono-C₁-C₄ alquilo; polidimetilsiloxanos terminados en mono-metacrilamida, terminados en mono-C₁-C₄ alquilo; polidimetilsiloxanos terminados en mono-acrilamida, terminados en mono-C₁-C₄ alquilo; combinaciones de los mismos.

En la invención puede usarse cualquier macrómero vinílico adecuado que contenga silicona. Los macrómeros vinílicos que contienen silicona preferidos son los macrómeros vinílicos de polisiloxano (o reticulantes) que tienen un segmento de polisiloxano de



en el que m1 y m2, independientemente entre sí, son un número entero de 0 a 500 y (m1+m2) es de 2 a 500, R₁' , R₂' , R₃' R₄' , R₅' , R₆' R₇' , y R₈' independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₁₀, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₁₀, fluoroéter C₁-C₁₀, radical arilo C₆-C₁₈, radical orgánico que tiene uno o más grupos hidroxilo C₅-C₃₀, -alq-(OC₂H₄)m₃-OR (en el que alq es el dirradical alquilo C₁-C₆ o, R' es H o alquilo C₁-C₄ y m₃ es un número

entero de 1 a 10), o una cadena de polímero hidrófilo lineal.

Los ejemplos de macrómeros vinílicos de polisiloxano (o reticulantes) preferidos son los polidimetilsiloxanos terminados en di-(met)acrilato de diversos pesos moleculares; los polidimetilsiloxanos terminados en carbonato de di-vinilo; el polimetilsiloxano terminado en carbamato de di-vinilo; los polidimetilsiloxanos terminados en di-(met)acrilamida; el bis-3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxipropil polidimetilsiloxano; el N,N,N',N'-tetraquis(3-metacriloxi-2-hidroxipropil)-alfa, el omega-bis-3-aminopropil-polidimetilsiloxano; los monómeros polisiloxanilalquil (met)acrílicos; macrómero que contiene siloxano seleccionado del grupo que consiste en Macrómero A, Macrómero B, Macrómero C y Macrómero D descritos en 20 el documento US 5.760.100; los reticulantes polisiloxábicos vinílicos de cadena extendida descritos en los documentos US201008843A1 y US20120088844A1; los productos de reacción de metacrilato de glicidilo con polidimetilsiloxanos con funcionalidad amino, los monómeros o macrómeros vinílicos que contienen siloxano funcionalizados con hidroxilo; los macrómeros que contienen polisiloxano descritos en las Patentes de Estados Unidos Núms. 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; los macrómeros que contienen polisiloxano descritos en las Patentes de Estados Unidos Núms. 4,259,467, 4,260,725 y 4,261,875.

En la invención puede usarse cualquier monómero vinílico adecuado absorbente de UV. Los ejemplos de monómeros vinílicos preferidos que absorben UV y que absorben UV/HEVL y contienen benzotriazol incluyen sin limitación: 2-(2-hidroxi-5-vinilfenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-5-acrililoxifenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-3-metacrilamido metil-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'-metacriloxipropilfenil)benzotriazol, metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo (WL-1), metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo (WL-5), metacrilato de 3-(5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo (WL-2), metacrilato de 3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo (WL-3), metacrilato de 3-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-2-hidroxi-5-metoxibencilo (WL-4), metacrilato de 2-hidroxi-5-metoxi-3-(5-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo (WL-6), metacrilato de hidroxil-5-metil-3-(5-(trifluorometil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)encilo (WL-7), 4-alil-2-(5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-6-metoxifenol (WL-8), 2-(2'-hidroxi-3'-terc-5'[3''-(4''-vinilenciloxi)propoxi]fenil)-5-metoxi-2H-benzotriazol, fenol, 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-(1,1-dimetiletil)-4-etenil-(UVAM), 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxietilfenil) benzotriazol (ácido 2-propenoico, 2-metil-, 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]etil éster, Norbloc), 2-{2'-hidroxi-3'-terc-butil-5'-[3'-metacrililoxipropoxi]fenil}-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV13), 2-[2'-hidroxi-3'-terc-butil-5'-(3'-acrililoxipropoxi)fenil]-5-trifluorometil-2 H-benzotriazol (CF3-UV13), 2-(2'-hidroxi-5-metacrilamidofenil)-5-metoxibenzotriazol (UV6), 2-(3-alil-2-hidroxi-5-metilfenil)-2H-benzotriazol (UV9), 2-(2-hidroxi-3-metil-5-metilfenil)-2H-benzotriazole (UV12), 2-3'-t-butil-2'-hidroxi-5'-(3''-dimetilvinilsililpropoxi)-2'-hidroxi-fenil)-5-metoxibenzotriazol (UV15), 2-(2'-hidroxi-5'-metacrililpropil-3'-terc-butil-fenil)-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV16), 2-(2'-hidroxi-5'-acrililpropil-3'-terc-butil-fenil)-5-metoxi-2H-benzotriazol (UV16A), ácido 2-metilacrilico 3-[3-terc-butil-5-(5-clorobenzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]-propil éster (16-100, CAS#96478-15-8), metacrilato de 2-(3-(terc-butil)-4-hidroxi-5-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenoxi)etilo (16-102); fenol, 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-metoxi-4-(2-propen-1-il) (CAS#1260141-20-5); 2-[2-hidroxi-5-[3-(metacrililoxi)propil]-3-terc-butilfenil]-5-cloro-2H-benzotriazol; fenol, 2-(5-etenil-2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-, homopolímero (9CI) (CAS#83063-87-0). De acuerdo con la invención, una formulación de lente comprende de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 5,0 %, preferentemente de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 2,5 %, con mayor preferencia de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,8 %, en peso de un agente absorbente de UV.

Los 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 el peróxido de benzoílo y similares. Preferentemente, el iniciador térmico es 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN).

Los fotoiniciadores adecuados son el éter metílico de benzoína, la dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxiciclohexil fenil cetona y tipos Darocur e Irgacur, preferentemente Darocur 1173® y Darocur 2959®, los fotoiniciadores Norrish Tipo I a base de germanio. Los ejemplos de iniciadores de benzoilfosfina incluyen el óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenilfosfina; el óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-propilfenilfosfina; y el óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-butilfenilfosfina 10. También son adecuados los fotoiniciadores reactivos que pueden incorporarse, por ejemplo, en un macrómero o pueden usarse como monómero especial. Los ejemplos de fotoiniciadores reactivos son los descritos en el documento EP 632 329. A continuación, la polimerización puede desencadenarse mediante la radiación actínica, por ejemplo la luz, en particular luz ultravioleta de una longitud de onda adecuada. Los requisitos espectrales pueden controlarse en consecuencia, si procede, mediante la adición de fotosensibilizadores adecuados.

En esta solicitud, un agente humectante interno se refiere a una sustancia química que se incorpora en la formulación de una lente y puede mejorar la hidrofiliya y/o la humectabilidad de las lentes de contacto fabricadas con la formulación de la lente, comparada con las de las lentes de contacto de control fabricadas con una formulación de lente de control sin el agente humectante interno. Los agentes humectantes internos pueden ser polimerizables o no polimerizables (es decir, lixiviables).

Un agente humectante interno polimerizable se refiere a cualquier componente polimerizable en la formulación de una lente para hacer que las lentes resultantes sean humectables e hidrófilas. En la invención puede usarse cualquier agente humectante interno polimerizable.

5 Una clase de agentes humectantes internos polimerizables ilustrativos son los monómeros vinílicos hidrófilos de tipo N-vinilo que tienen tendencia a polimerizarse en la formulación de la lente para formar, *in situ*, homopolímeros, cadenas de homopolímeros, segmentos de homopolímeros o sus combinaciones. Aquellos homopolímeros, cadenas de homopolímeros y/o segmentos de homopolímeros formados *in situ* pueden hacer que las lentes de contacto resultantes sean humectables e hidrófilas, como se muestra en los ejemplos descritos en las patentes de Estados Unidos Núms. 6867245, 7268198, 7540609, 7572841, 8703891, 8865789, 8937110 y 8937111). Los ejemplos de monómeros de tipo N-vinilo preferidos incluyen sin limitación N-vinilpirrolidona, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, N-metil-3-metilen-2- pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, o sus combinaciones (preferentemente N-vinilpirrolidona, N-vinil acetamida, N-vinil-N-metil acetamida, o sus combinaciones).

15 Otra clase de agentes humectantes internos polimerizables ilustrativos son los polímeros hidrófilos que comprenden un único grupo insaturado con etileno. Dichos polímeros hidrófilos polimerizables pueden incorporarse en la matriz polimérica de una lente de contacto resultante como cadenas poliméricas colgantes (colgantes) que pueden mejorar la humectabilidad y la hidrofilia de la lente de contacto resultante. En la invención puede usarse cualquier homopolímero o copolímero de un monómero vinílico hidrófilo descrito anteriormente.

20 Otra clase de agentes humectantes internos polimerizables ilustrativos son los reticulantes de polisiloxano que tienen cadenas de polímeros hidrófilos colgantes, tales como las descritas en las patentes de Estados Unidos Núms. 8129442, 8048968, 8404759, 8524850 y 8835525 y en la de Patente de Estados Unidos de Solicitud Publicación Núms. 2012/0088861 y 2014/01741543.

25 Los ejemplos de agentes humectantes internos lixiviables (es decir, no polimerizables) son polímeros hidrófilos no polimerizables (es decir, sin grupos insaturados con etileno) que tienen un peso molecular promedio en peso superior a 5000 Daltons, como se muestra en los ejemplos descritos en la patente de Estados Unidos núm. 6367929. Los ejemplos de polímeros hidrófilos no reticulables preferidos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes polivinílicos (PVA), poliamidas, poliimididas, 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, óxido de polietileno (es decir, polietilenglicol (PEG)), un derivado de polioxietileno, poli-N-N-dimetilacrilamida, ácido poliacrílico, poli 2 etil oxazolona, polisacáridos de heparina, polisacáridos y sus mezclas. El peso molecular promedio en peso M_w del polímero hidrófilo no reticulable es preferentemente de 5000 a 1 000 000.

30 Los ejemplos de agentes estabilizadores de lágrimas lixiviables incluyen, sin limitación, los fosfolípidos, los monoglicéridos, los diglicéridos, los triglicéridos, los glicolípidos, los gliceroglicolípidos, los esfingolípidos, los esfingoglicolípidos, los alcoholes grasos, los ácidos grasos, los aceites minerales y sus mezclas. Preferentemente, un agente estabilizador de lágrimas es un fosfolípido, un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido, un glicolípido, un gliceroglicolípidos, un esfingolípidos, un esfingoglicolípidos, 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.

35 De acuerdo con la invención, una composición polimerizable puede ser una solución o una fisión a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 85 °C. preferentemente, una composición polimerizable es una solución de todos los componentes convenientes en un solvente adecuado, o una mezcla de solventes adecuados, o una mezcla líquida sin solvente.

40 Puede prepararse una formulación de lente al mezclar todos los componentes convenientes para formar una formulación de lente sin solvente, o al disolver todos los componentes convenientes en cualquier solvente adecuado, tal como agua, una mezcla de agua y uno o más solventes orgánicos miscibles con agua, un solvente orgánico, o una mezcla de uno o más solventes orgánicos, como se conoce por un experto en la técnica.

45 Los ejemplos de solventes orgánicos preferidos incluyen, sin limitación, tetrahidrofurano, éter metílico de tripropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de etilenglicol, cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, etc.), éter n-butílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, éter fenílico de etilenglicol, éter metílico de propilenglicol, éter metílico de acetato de propilenglicol, éter metílico de acetato de dipropilenglicol, éter n-propílico de propilenglicol, éter n-propílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de tripropilenglicol, éter n-butílico de propilenglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de tripropilenglicol, éter fenílico de propilenglicol, éter dimetílico de dipropilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de amilo, lactato de metilo, lactato de etilo, i-lactato de propilo, cloruro de metileno, 2-butanol, 1-propanol, 2-propanol, mentol, ciclohexanol, ciclopentanol y exonorborneol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 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, metil-4-octanol, 3-metil-3-nonanol, 4-metil-4-nonanol, 3-metil-3-

5 octanol, 3-etil-3-hexanol, 3-metil-3-heptanol, 4-etil-4-heptanol, 4-propil-4-heptanol, 4-isopropil-4-heptanol, 2,4-dimetil-2-pentanol, 1-metilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 3-hidroxi-3-metil-1-buteno, 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 sus mezclas.

10 Cuando una formulación de lente es una mezcla líquida transparente sin disolventes, comprende preferentemente un monómero vinílico de la mezcla seleccionado del grupo que consiste en metacrilato de alquilo C1-C10, metacrilato de isobornilo, acrilato de isobornilo, metacrilato de ciclopentilo, acrilato de ciclopentilo, metacrilato de ciclohexilo, acrilato de ciclohexilo, estireno, 2,4,6-trimetilestireno (TMS) y t-butilestireno (TBS) y sus combinaciones. Preferentemente, el monómero vinílico de la mezcla es metacrilato de metilo.

15 En una modalidad preferida, una formulación de lente es una solución de todos los componentes convenientes disueltos en 1,2-propilenglicol, un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 400 Daltons o menos, o una mezcla de los mismos.

20 Los moldes de lentes para fabricar lentes de contacto se conocen bien por los expertos en la técnica y, por ejemplo, se emplean en el moldeo por fundición o por centrifugación. Por ejemplo, un molde (para moldeo por fundición) generalmente comprende al menos dos secciones (o porciones) de molde o mitades de molde, es decir, una primera y una segunda mitades de molde. La primera mitad del 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 la segunda mitades del molde están configuradas para recibirse entre sí de manera que se forma una cavidad de formación del lente entre la primera superficie de moldeo y la segunda superficie de moldeo. La superficie de moldeo de una mitad del molde es la superficie de formación de las cavidades del molde y está en contacto directo con el material de formación de lentes.

25 Los métodos de fabricación de secciones de molde para moldear por fundición una lente de contacto son generalmente bien conocidos por los expertos en la técnica. El proceso de la presente invención no se limita a ningún método particular de formar un molde. De hecho, en la presente invención puede usarse cualquier método para formar un molde. La primera y la segunda mitades del molde pueden formarse mediante diversas técnicas, tales como el moldeo por inyección o el torneado. Los ejemplos de los procesos adecuados para formar las mitades del molde se describen en las patentes de Estados Unidos núms. 4444711, 4460534, 5843346 y 5894002.

30 Prácticamente todos los materiales conocidos en la técnica para hacer moldes pueden usarse para fabricar moldes para hacer lentes de contacto. Por ejemplo, los materiales poliméricos, tales como polietileno, polipropileno, poliestireno, μ MMA, Topas® COC grado 8007-S10 (copolímero claro amorfo de etileno y norborneno, de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania y Summit, Nueva Jersey), o similares pueden usarse. Se podrían usar otros materiales que permitan la transmisión de la luz ultravioleta, como el cristal de cuarzo y el zafiro. Los moldes de plástico polar pueden usarse preferentemente para producir lentes de contacto de hidrogel de silicona que tienen una humectabilidad mucho mejor que los moldes de plástico no polar (por ejemplo, los moldes de polipropileno) (ver, Lai y Friends, "Surface Wettability Enhancement of Silicone Hydrogel Lenses by Processing with Polar Plastic Molds", *J. Biomed. Mat. Res.* 35(3): 349-356 (1997); Patente de Estados Unidos núm. 5352714).

35 También pueden usarse moldes reutilizables y la formulación de la lente se cura con actina bajo una limitación espacial de radiación actínica para formar una lente de contacto. Los ejemplos de moldes reutilizables preferidos son los descritos en las patentes de Estados Unidos núms. 6800225, 7384590 y 7387759. Los moldes reutilizables pueden estar hechos de cuarzo, vidrio, zafiro, CaF₂, un copolímero de olefina cíclica (tal como, por ejemplo, Topas® COC grado 8007-S10 (copolímero claro amorfo de etileno y norborneno) de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania y Summit, Nueva Jersey, Zeonex® y Zeonor® de Zeon Chemicals LP, 5 Louisville, KY), polimetilmetacrilato (μ MMA), polioximetileno de DuPont (Delrin), Ultem® (polieterimida) de Sabic Global, PrimoSpire®, etc.

40 De acuerdo con la invención, puede introducirse (dispensar) una formulación de lente en una cavidad formada por un molde de acuerdo con cualquier método conocido.

45 Después de dispensar la formulación de la lente en el molde, se polimeriza para producir una lente de contacto. La polimerización puede iniciarse de forma térmica o con actina, preferentemente al exponer la formulación de la lente en el molde a una limitación espacial de radiación actínica para reticular los componentes polimerizables en la formulación de la lente.

50 La abertura del molde para que el artículo moldeado pueda retirarse del molde puede tener lugar de una manera conocida. *per se*.

55 La lente de contacto moldeada puede someterse a la extracción de lente para eliminar los componentes polimerizables no polimerizados. El solvente de extracción puede ser cualquier solvente conocido por un experto en la técnica. Los ejemplos de solventes de extracción adecuados son los descritos anteriormente.

Puede usarse cualquier material de recubrimiento solo o en cualquier combinación de cualquier manera de acuerdo con cualquier tratamiento de superficie de la invención siempre que pueda usarse para formar un recubrimiento de un hidrogel que tenga un tamaño de malla de superficie específico.

5 En la invención puede usarse cualquier tratamiento de superficie adecuado. Los ejemplos de tratamientos de superficie incluyen: sin limitación, tratamientos con plasma; tratamientos químicos; deposiciones químicas de vapor; la polimerización por injerto de monómeros y/o macrómeros vinílicos hidrófilos sobre la superficie (modificada o sin modificar) de un artículo; deposición capa por capa ("LbL") de uno o más materiales hidrófilos en la superficie (modificada o sin modificar) de un artículo (es decir, un proceso para formar un recubrimiento LbL); unión covalente
10 de uno o más materiales poliméricos hidrófilos sobre la superficie (modificada o no modificada) de un artículo; o sus combinaciones.

15 Un tratamiento con plasma se refiere a un proceso en el que una lente de contacto se expone a un plasma para modificar químicamente la superficie de la lente de contacto. El término "plasma" denota un gas ionizado (por ejemplo, creado por una descarga eléctrica luminiscente que puede estar compuesta de electrones, iones de polaridad, átomos y moléculas de gas en el suelo o cualquier estado superior de cualquier forma de excitación, así como también de fotones). Las especies excitadas interactúan con las superficies sólidas de un artículo colocado en el plasma, dando como resultado la modificación química y física de la superficie del material. Dónde se genera un plasma al someter un gas en una cámara de vacío a una carga eléctrica típicamente en radiofrecuencia (rf) (o en un microondas u otra
20 frecuencia), se denomina frecuentemente "plasma de baja temperatura". Dónde se genera un plasma por una descarga atmosférica (por ejemplo, una descarga de arco) y se mantiene a una presión atmosférica circundante, es un "plasma de alta temperatura" o "plasma atmosférico". El plasma atmosférico puede producirse mediante las descargas de la presión atmosférica.

25 Para una revisión del tratamiento con plasma y sus usos se hace referencia a R. Hartmann "Plasma polymerisation: Grundlagen, Technik und Anwendung, Jahrb. Oberflächentechnik (1993) 49, págs. 283-296, Battelle-Inst. EV Frankfurt/Main Alemania; H. Yasuda, "Glow Discharge Polymerization", Journal of Polymer Science: Macromolecular Reviews, vol. 16 (1981), págs. 199-293; H. Yasuda, "Plasma Polymerization", Academic Press, Inc. (1985); Frank Jansen, "Plasma Deposition Processes", in "Plasma Deposited Thin Films", ed. por T. Mort y F. Jansen, CRC Press Boca Raton (1986); O. Auciello y otros (ed.) "Plasma-Surface Interactions and Processing of Materials" publ. por Kluwer Academic Publishers en la Serie ASI de NATO; Serie E: Applied Sciences, vol. 176 (1990), págs. 377-399; y N. Dilsiz y G. Akovali "Plasma Polymerization of Selected Organic Compounds", Polymer, vol. 37 (1996) pp. 333-341.

35 El conocido tratamiento con plasma a baja presión incluye la deposición de plasma, la polimerización inducida por plasma, el injerto de plasma, la oxidación de plasma y similares. El tratamiento con plasma a baja presión se ha usado en productos comerciales, por ejemplo, tales como, Focus NIGHT & DAY® y AIRPTIX® (Alcon) y PUREVISION® (Bausch & Lomb). Las ventajas de un recubrimiento de plasma, tal como, por ejemplo, las que pueden encontrarse con Focus NIGHT & DAY®, son su durabilidad, la hidrofiliidad/humectabilidad relativamente altas y la baja susceptibilidad a la deposición y adsorción de lípidos y proteínas. Los ejemplos de tratamiento con plasma son los descritos en las Patentes de Estados Unidos Núms. 4143949; 4312575; 5464667, 6881269; y 7078074. Se entiende que las lentes de contacto preformadas deben secarse típicamente antes de un tratamiento con plasma a baja presión.

45 Una persona experta en la técnica entenderá bien que un plasma (es decir, la descarga eléctrica de plasma luminiscente) es un gas parcialmente ionizado que consiste en grandes concentraciones de especies atómicas excitadas, moleculares, iónicas y de radicales libres y que se genera al someter un gas en una cámara de vacío a un campo eléctrico, típicamente en la radiofrecuencia (rf) (o en un microondas u otra frecuencia).

50 Como un ejemplo de tratamiento con plasma ilustrado a baja presión de lentes de contacto de hidrogel de silicona, se colocan una o más lentes de contacto de hidrogel de silicona preformadas en una cámara de reactor entre los electrodos opuestos. Luego, la cámara se sella y se despresuriza mediante un sistema de vacío. Se requiere mucho tiempo para bombear el sistema a la presión operativa. Cuando se alcanza una presión adecuada en la cámara, se introduce un gas del proceso en el interior de la cámara y se energizan los electrodos. La nube de plasma resultante puede aplicar una capa delgada de polímero (o un recubrimiento de polímero) a la lente y/o cambiar la composición química de una capa superior de la superficie de la lente que depende del gas del proceso usado. Después de un
55 tiempo apropiado, los electrodos se desactivan y la cámara del reactor se vuelve a llevar a la presión atmosférica para que puedan retirarse las lentes.

60 Los sistemas de tratamiento con plasma de baja presión se conocen por los expertos en la técnica y se han descrito en las patentes y los artículos. Por ejemplo, Peng Ho y Yasuda describen, en su artículo ("Ultrathin Coating Of Plasma Polymer Of Methane Applied On The Surface Of Silicone Contact Lenses", Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 22, 919-937 (1988)), un sistema de tratamiento por lotes con plasma de baja presión (o un sistema rotatorio con plasma) que incluye una cámara de vacío en forma de campana en la que se colocan los electrodos de aluminio opuestos y una placa de aluminio giratoria se asienta entre los electrodos y se acciona por un motor de inducción dentro del sistema. Matsuzawa y Winterton describen en el documento US 6,881,269 un sistema lineal con plasma de
65 baja presión.

De acuerdo con la invención, la lente de contacto preformada en estado seco se trata con un plasma de baja presión generado en un gas de plasma (es decir, una atmósfera) compuesto de aire, N₂, O₂, CO₂, o una mezcla de hidrocarburo C₁-C₆ y un gas secundario seleccionado del grupo que consiste en aire, N₂, O₂, CO₂, y sus combinaciones (preferentemente CO₂ o una mezcla de hidrocarburo C₁-C₄ y un gas secundario seleccionado del grupo que consiste en aire, CO₂, N₂, y sus combinaciones, con mayor preferencia CO₂ o una mezcla de metano y un gas secundario seleccionado del grupo que consiste en aire, CO₂, N₂, y sus combinaciones, aún con mayor preferencia CO₂ o una mezcla de metano y CO₂).

El tratamiento de superficie con plasma atmosférico descrito en la patente de Estados Unidos núm. 9156213 se usa preferentemente en la invención. Para el tratamiento de la superficie con plasma atmosférico, las lentes de contacto pueden estar en un estado completamente hidratado.

Aunque el tratamiento de la superficie con plasma puede hacer que una lente de contacto de hidrogel de silicona sea humectable, es poco probable que proporcione una buena lubricidad e hidrofiliidad de la superficie (medida por el tiempo de ruptura del agua, WBUT). Sería conveniente que se use un recubrimiento con plasma como recubrimiento primario para las modificaciones superficiales adicionales, como depositar una o más capas de uno o más polímeros hidrófilos (es decir, recubrimiento LbL), unir covalentemente una capa de uno o más polímeros hidrófilos, polimerización por injerto de uno o más monómeros y/o macrómeros vinílicos hidrófilos en la superficie de una lente de contacto, o sus combinaciones, para obtener un recubrimiento de hidrogel que tiene un tamaño de malla de superficie específico.

El "Recubrimiento LbL", como se usa en la presente, se refiere a un recubrimiento que no está unido covalentemente a la matriz polimérica de una lente de contacto y se obtiene a través de una deposición capa por capa ("LbL") de uno o más materiales hidrófilos en el lente. Un recubrimiento LbL puede estar compuesto por una o más capas. Los recubrimientos LbL en lentes de contacto pueden obtenerse de acuerdo con los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos con núms. de serie 6451871, 6719929, 6793973, 6811805, 6896926, 8044112, 8158192 y 8147897. Preferentemente, un recubrimiento LbL comprende al menos una capa de uno o más polímeros polianiónicos que comprenden cada uno grupos carboxilo. El polímero polianiónico es preferentemente un polímero polianiónico seleccionado del grupo que consiste en ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, ácido polietilacrílico, ácido poli(ácido acrílico-co-ácido metacrílico), poli(ácido acrílico-ácido co-etacrílico), poli(ácido metacrílico-ácido coetacrílico) y una mezcla de los mismos, con mayor preferencia un polímero polianiónico que es ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(ácido acrílico-ácido co-metacrílico), o una mezcla de los mismos.

Puede formarse un recubrimiento LbL de un polímero polianiónico que tiene grupos carboxilo en una lente de contacto al poner en contacto la lente de contacto con una solución del polímero. Poner en contacto una lente de contacto con una solución de recubrimiento de un polímero puede ocurrir al sumergirla en la solución de recubrimiento o al rociarla con la solución de recubrimiento. Un proceso de contacto implica sumergir únicamente la lente de contacto en un baño con una solución de recubrimiento durante un período de tiempo o, alternativamente, sumergir la lente de contacto secuencialmente en una serie de baños de soluciones de recubrimiento durante un período de tiempo fijo más corto para cada baño. Otro proceso de contacto implica únicamente rociar una solución de recubrimiento. Sin embargo, un experto en la técnica puede diseñar una serie de alternativas que implican diversas combinaciones de etapas de rociado e inmersión. El tiempo de contacto de una lente de contacto con una solución de recubrimiento de un polímero reactivo puede durar hasta aproximadamente 10 minutos, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 360 segundos, con mayor preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 segundos, aún con mayor preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 segundos.

Puede prepararse una solución de un polímero polianiónico para formar un recubrimiento LbL en lentes de contacto al disolver uno o más polímeros en agua, una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible con agua, un solvente orgánico o una mezcla de uno o más solventes. Preferentemente, el polímero se disuelve en una mezcla de agua y uno o más solventes orgánicos, un solvente orgánico o una mezcla de uno o más solventes orgánicos. Se cree que un sistema de solvente que contiene al menos un solvente orgánico puede hinchar una lente de contacto de modo que una porción del polímero reactivo pueda penetrar en la lente de contacto y aumentar la durabilidad del recubrimiento. Los ejemplos de solventes orgánicos se describen anteriormente. El pH de la solución de polímero polianiónico es preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,0 para formar un recubrimiento LbL relativamente grueso y estable. La temperatura de la solución de recubrimiento es preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C.

Aunque un recubrimiento LbL puede hacer que una lente de contacto de hidrogel de silicona sea humectable, hidrófila y opcionalmente lúbrica, puede que no sea duradera. Sería conveniente que un recubrimiento LbL se reticulara con un reticulante para convertirlo en un recubrimiento de hidrogel que tenga un tamaño de malla específico, o que se use un recubrimiento LbL como recubrimiento primario para las modificaciones de superficie adicionales, como unir covalentemente una capa de uno o más polímeros hidrófilos, la polimerización por injerto de uno o más monómeros y/o macrómeros vinílicos hidrófilos en la superficie de una lente de contacto, o sus combinaciones, para obtener un recubrimiento de hidrogel que tiene un tamaño de malla de superficie específico.

Un experto en la técnica sabe cómo unir covalentemente uno o más polímeros hidrófilos sobre la superficie de una

lente de contacto. Los métodos ilustrativos para unir covalentemente uno o más polímeros hidrófilos en un dispositivo médico se describen en las patentes de Estados Unidos Núms. 5599576, 5766158, 6087415, 6096726, 6340465, 6440571, 6500481, 6534559, 6623747, 6683062, 6838491, 6866936, 6923978, y 8529057 y las patentes de Estados Unidos de Solicitud Publicación Núms. 2009-0145086A1, 2009-0145091A1, 2008-0142038A1 y 2007-0122540A1.

La polimerización por injerto de uno más monómeros vinílicos hidrófilos (cualquiera seleccionado de la lista de monómeros vinílicos hidrófilos descritos anteriormente, preferentemente uno o más monómeros vinílicos hidrófilos seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilamida, N,N-dimetil (met)acrilamida, ácido 2-acrilamidoglicólico, N-hidroxipropilacrilamida, N-hidroxietil acrilamida, A-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-vinilpirrolidona, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA), 2-acrilato de hidroxietilo (HEA), acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxipropilo (H μ MA), 2-hidroxipropilmetacrilato de trimetilamonio, clorhidrato de N-2-aminoetil(met)acrilamida, clorhidrato de N-3-aminopropil(met)acrilamida, clorhidrato de aminoetil metacrilato, clorhidrato de aminopropil metacrilato, metacrilato de dimetilaminoetil (DMAEMA), metacrilato de glicerol (GMA), un (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 1500, ácido (met)acrílico y sus mezclas) en presencia o ausencia de un agente reticulante hidrófilo (preferentemente seleccionado del grupo que consiste en di-(polietilenglicol terminado en met)acrilato, copolímero en bloque de polioxietilen-polioxipropileno terminado en di-(met)acrilato, diacrilato de etilenglicol tetraetilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, éter divinílico de tetraetilenglicol, éter divinílico de trietilenglicol, éter divinílico de dietilenglicol, éter divinílico de etilenglicol, etilendiamina dimetiacrilamida, etilendiamina diacrilamida, dimetacrilato de glicerol, isocianurato de trialilo, cianurato de trialilo, N-alil-metacrilamida, N-alil-acrilamida N,N'-metilbisacrilamida, N,N'-metilbismetacrilamida, N,N'-etilenbisacrilamida, N,N'-etilenbismetacrilamida y sus combinaciones para formar un recubrimiento de polímero hidrófilo se describen en numerosas patentes, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Núms. 6099122, 6436481, 6440571, 6447920, 6465056, 6521352, 6586038, 6730366, 6734321, 6835410, y 6878399 y en el documento JP2001075060.

Debe entenderse que pueden combinarse dos o más tratamientos de superficie para obtener un recubrimiento de hidrogel de forma conveniente en una lente de contacto.

En una modalidad preferida, un recubrimiento de hidrogel de forma conveniente comprende un recubrimiento de base reactivo que tiene grupos funcionales reactivos y un recubrimiento de hidrogel superior encima del recubrimiento de base reactivo. El recubrimiento de base reactivo puede formarse mediante el uso de uno o más tratamientos de superficie. Por ejemplo, un recubrimiento de base reactivo puede ser: un recubrimiento LbL, un recubrimiento con plasma, la combinación de un recubrimiento de plasma y un recubrimiento LbL sobre el mismo; una capa de uno o más polímeros hidrófilos obtenida por la unión covalente o polimerización por injerto; la combinación de una capa de uno o más polímeros hidrófilos y un recubrimiento LbL sobre el mismo; o la combinación de recubrimiento con plasma, una capa de uno o más polímeros hidrófilos en la parte superior del recubrimiento con plasma y un recubrimiento LbL en la parte superior de la capa de uno o más polímeros hidrófilos. El recubrimiento superior de hidrogel se obtiene preferentemente al calentar una lente de contacto con un recubrimiento base reactivo en una solución que comprende un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que tiene grupos azetidinio y opcionalmente (pero preferentemente) grupos tiol, amino o carboxilo, en una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 140 °C durante un período de tiempo suficientemente largo para reticular el material polimérico hidrófilo soluble en agua térmicamente reticulable y el recubrimiento de base para formar un recubrimiento de hidrogel sobre la lente de contacto. Un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable es preferentemente una poli(2-oxazolina-co-etilenimina)-epiclorohidrina, una poli(2-oxazolina-co-etilenimina)-epiclorohidrina modificada químicamente, una poliamidoamina-epiclorohidrina modificada químicamente, o sus combinaciones, en donde la poli(2-oxazolina-co-etilenimina)-epiclorohidrina modificada químicamente o la poliamidoamina-epiclorohidrina modificada químicamente comprende (i) de aproximadamente 20 % a aproximadamente 95 % en peso de las primeras cadenas poliméricas derivadas a partir de una poliamidoamina-epiclorohidrina o una poli(2-oxazolina-co-etilenimina)-epiclorohidrina, (ii) de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 80 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofiliidad que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo tiol y sus combinaciones, en donde los restos hidrófilos o las segundas cadenas poliméricas están unidas covalentemente a las primeras cadenas de polímero a través de uno o más enlaces covalentes, cada uno formado entre un grupo azetidinio de la poliamidoamina-epiclorohidrina o la poli(2-oxazolina-co-etilenimina)-epiclorohidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofiliidad y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas poliméricas o grupos colgantes o terminales unidos covalentemente a las primeras cadenas poliméricas. Varios agentes potenciadores de la hidrofiliidad se describen en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8529057 y puede usarse en esta invención.

Un experto en la técnica sabe cómo seleccionar un tratamiento de superficie o una combinación de dos o más tratamientos de superficie, los materiales de recubrimiento y las condiciones de recubrimiento en las que los materiales de recubrimiento seleccionados pueden aplicarse sobre una lente de contacto de acuerdo con el tratamiento de superficie seleccionado o la combinación seleccionada de los dos o más tratamientos de superficie para obtener una lente de contacto recubierta. Los materiales de recubrimiento seleccionados deben poder aplicarse sobre una lente

de contacto (preferentemente lentes de contacto de hidrogel, con mayor preferencia lentes de contacto de hidrogel de silicona) bajo las condiciones de recubrimiento seleccionadas de acuerdo con el tratamiento de superficie seleccionado o la combinación seleccionada de los dos o más tratamientos de superficie para obtener una lente de contacto recubierta que tiene un recubrimiento de un hidrogel que tiene un primer tamaño de malla de superficie específico, como se determina de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Preferentemente, el diseño de los experimentos (DOE) se usa en el proceso de selección.

Por ejemplo, donde se selecciona un proceso de recubrimiento LbL para formar un recubrimiento base reactivo en una lente de contacto, puede seleccionarse al menos un polímero polianiónico lineal o ramificado que tenga un peso molecular promedio en peso deseado de la lista preferida de polímeros polianiónicos descritos anteriormente o de materiales similares, las condiciones a seleccionar incluyen, sin limitación, la concentración del polímero polianiónico seleccionado, un solvente (el agua, un solvente orgánico, una mezcla de agua y al menos un solvente orgánico, o una mezcla de dos o más solventes orgánicos, etc.), el pH de la solución de recubrimiento, la temperatura de recubrimiento, la fuerza iónica de la solución de recubrimiento, la duración del recubrimiento (de varios segundos a varias horas), el recubrimiento por inmersión o recubrimiento por rociado o sus combinaciones, o sus combinaciones.

Cuando se selecciona un proceso de recubrimiento reticulado térmicamente para formar un recubrimiento reticulado hidrófilo en la parte superior de un recubrimiento base reactivo LbL, puede seleccionarse un material reticulado térmicamente soluble en agua y las condiciones de reticulación térmica bajo las cuales se forma un recubrimiento lubricante en la parte superior del recubrimiento base reactivo LbL. Se entiende que el material reticulado térmicamente, soluble en agua seleccionado debe formar, en las condiciones de recubrimiento seleccionadas, un recubrimiento lubricante sobre una lente de contacto que debe tener un primer tamaño de malla de superficie específico.

Cuando un recubrimiento de base reactivo es un recubrimiento con plasma y el recubrimiento superior es un recubrimiento reticulado de un material térmicamente reticulado soluble en agua, puede seleccionarse el material de recubrimiento con plasma, un material térmicamente reticulado soluble en agua, las condiciones de recubrimiento con plasma y las condiciones de reticulación térmica, la combinación de los materiales de recubrimiento seleccionados y las condiciones de los recubrimientos debe dar como resultado la formación de un recubrimiento lubricante en una lente de contacto que debe tener un primer tamaño de malla de superficie específico.

Cuando un recubrimiento de base reactivo se compone de un recubrimiento con plasma y un recubrimiento LbL sobre el mismo y el recubrimiento superior es un recubrimiento reticulado de un material térmicamente reticulado soluble en agua, puede seleccionarse el material de recubrimiento con plasma, un polímero polianiónico, un material reticulado térmicamente soluble en agua, las condiciones de recubrimiento con plasma, las condiciones de recubrimiento LbL y las condiciones de reticulación térmica, la combinación de los materiales de recubrimiento seleccionados y las condiciones de recubrimiento deberían dar como resultado la formación de un recubrimiento lubricante en una lente de contacto que debe tener un primer tamaño de malla de superficie específico.

Cuando se selecciona el proceso de recubrimiento de polimerización por injerto para formar un recubrimiento lubricante en una lente de contacto, uno o más monómeros vinílicos hidrófilos y uno o más agentes reticulantes vinílicos hidrófilos pueden seleccionarse de las listas preferidas de monómeros vinílicos hidrófilos y agentes reticulantes vinílicos hidrófilos descritos anteriormente, las condiciones a seleccionar incluyen, sin limitación, las concentraciones de los monómeros vinílicos hidrófilos seleccionados y los agentes reticulantes vinílicos hidrófilos seleccionados, un solvente (el agua, un solvente orgánico, una mezcla de agua y al menos un solvente orgánico, un iniciador de radicales (por ejemplo, un agente oxidante o reductor, un iniciador térmico, un fotoiniciador, un iniciador de polimerización reversible por adición-fragmentación en cadena (RAFT), un iniciador de polimerización de radicales por transferencia de átomos (ATRP), o sus combinaciones) y la concentración del mismo, un solvente, la temperatura, la duración de la polimerización por injerto (de varios segundos a varias horas), o sus combinaciones. Se entiende que los materiales de recubrimiento seleccionados deben formar, en las condiciones de recubrimiento seleccionadas, un recubrimiento lubricante sobre una lente de contacto que debe tener un primer tamaño de malla de superficie específico.

Cuando un recubrimiento de base reactivo es un recubrimiento obtenido de acuerdo con la polimerización por injerto y el recubrimiento superior es un recubrimiento reticulado de un material térmicamente reticulado soluble en agua, pueden seleccionarse los materiales de recubrimiento para la polimerización por injerto, un material térmicamente reticulado soluble en agua, las condiciones de polimerización por injerto y las condiciones de reticulación térmica, la combinación de los materiales de recubrimiento seleccionados y las condiciones de los recubrimientos deberían dar como resultado la formación de un recubrimiento lubricante en una lente de contacto que debe tener un primer tamaño de malla de superficie específico.

Cuando un recubrimiento de base reactivo se compone de un recubrimiento con plasma y un recubrimiento de polimerización por injerto sobre el mismo y el recubrimiento superior es un recubrimiento reticulado de un material térmicamente reticulado soluble en agua, puede seleccionarse el material de recubrimiento con plasma, los materiales de polimerización por injerto, un material térmicamente reticulado soluble en agua, las condiciones de recubrimiento con plasma, las condiciones de recubrimiento de polimerización por injerto y las condiciones de reticulación térmica,

la combinación de los materiales de recubrimiento seleccionados y las condiciones de recubrimiento deben dar como resultado la formación de un recubrimiento lubricante en una lente de contacto que debe tener un primer tamaño de malla de superficie específico.

5 Se entiende que en la invención puede usarse cualquier combinación de tratamientos de superficie conocidos, siempre que la superficie del hidrogel resultante tenga un tamaño de malla de superficie específico. Para tener un tamaño de malla de superficie específico, puede controlarse la densidad de reticulación y la distancia entre las reticulaciones mediante el control de las cantidades y la longitud de un agente reticulante o reticulante, el porcentaje de entrelazado de la cadena, las cadenas de polímero libres cada una con un extremo suelto libre, la concentración y la distribución de los grupos reactivos en un material térmicamente reticulable o un polímero hidrófilo, las condiciones de la reacción o sus combinaciones. Preferentemente, el hidrogel sin silicona resultante de la combinación de uno o más tratamientos de superficie comprende: (1) unidades repetidas de al menos un monómero vinílico seleccionado del grupo que consiste en (met)acrilamida, N,N-dimetil (met)acrilamida, ácido 2-acrilamidoglicólico, N-hidroxiopropilacrilamida, N-hidroxiethyl acrilamida, A-[tris(hidroxiometil)metil]-acrilamida, N-vinilpirrolidona, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 2-hidroxiethylmetacrilato (HEMA), 2-hidroxiethyl acrilato (HEA), hidroxipropil acrilato, hidroxipropil metacrilato (H μ MA), 2 -hidroxipropilmetacrilato de trimetilamonio, clorhidrato de N-2-aminoethyl(met)acrilamida, clorhidrato de N-3-aminopropil(met)acrilamida, clorhidrato de aminoethyl metacrilato, clorhidrato de aminopropil metacrilato, metacrilato de dimetilaminoethyl (DMAEMA), metacrilato de glicerol (GMA), un (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 1500, ácido (met)acrílico, alcohol vinílico, un monómero vinílico que contiene fosforilcolina (por ejemplo, (meta)acriloiloxietilfosforilcolina) y sus mezclas; (2) unidades repetidas de al menos un agente reticulante vinílico seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol terminado en di-(met)acrilato, copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno terminado en di-(met)acrilato, diacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, dietilenglicol, diacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, éter divinílico de dimetacrilato de tetraetilenglicol, éter divinílico de trietilenglicol, éter divinílico de dietilenglicol, éter divinílico de etilenglicol, dimetacrilamida etilendiamina, diacrilamida etilendiamina, dimetacrilato de glicerol, isocianurato de trialilo, N-alil-metacrilamida, N-alil-acrilamida, N,N'- metileno-bisacrilamida, N,N'-metileno-bisacrilamida, N,N'-etileno-bisacrilamida, N,N'-etileno-bisacrilamida y sus mezclas; (3) segmentos de cadena de polímero seleccionados del grupo que consiste en segmentos de polioxietileno, segmentos de poliamidoamina, segmentos de polioxazolina y sus mezclas; (4) sus combinaciones.

Una persona experta en la técnica sabe cómo seleccionar una formulación de lente (preferentemente una formulación de lente de hidrogel 10, con mayor preferencia una formulación de lente de hidrogel de silicona) que se cura en el molde seleccionado bajo las condiciones de curado seleccionadas para formar una lente de contacto (preferentemente una lente de contacto de hidrogel, con mayor preferencia una lente de contacto de hidrogel de silicona) que tiene una capa superficial de un tercer hidrogel que tiene un segundo tamaño de malla de superficie específico (como se determina de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2). Preferentemente, el diseño de los experimentos (DOE) se usa en el proceso de selección. La formulación de la lente seleccionada debe ser capaz de curarse en el molde seleccionado bajo las condiciones de curado seleccionadas para obtener una lente de contacto que tenga una capa superficial de un tercer hidrogel que tenga un segundo tamaño de malla de superficie específico (como se determina de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2).

Por ejemplo, puede seleccionarse un molde (hecho de un material de molde particular, por ejemplo, molde polar o molde no polar); una formulación de lente que comprende uno o más monómeros y/o macrómeros vinílicos que contienen silicona, un monómero vinílico hidrófilo, al menos un agente humectante interno (por ejemplo, un agente humectante interno polimerizable, un agente humectante interno no polimerizable o sus combinaciones), al menos un agente reticulante y opcionalmente un solvente; las concentraciones del agente humectante interno; el método de curado (termocurado o fotopolimerización); el tiempo de curado. La combinación del molde seleccionado, la formulación de lente seleccionada y las condiciones de curado seleccionadas deben producir una lente de contacto que tenga una capa superficial de un tercer hidrogel que tenga un segundo tamaño de malla de superficie específico.

Una persona experta en la técnica sabe cómo introducir y curar una formulación de lente en un molde de lente para formar una lente de contacto.

Para controlar el tamaño de malla de superficie de un hidrogel, puede ajustarse la concentración de un reticulante o agente reticulante, la longitud de un reticulante o agente reticulante, uno o más materiales no polimerizables que pueden funcionar como porógenos (es decir, un producto químico o material que puede eliminarse después del moldeo para formar poros microscópicos que se rellenarán con agua en el hidrogel), un polímero hidrófilo polimerizable con un único grupo de vinilo terminal para proporcionar un mayor porcentaje de cadenas colgantes, cada una con un extremo suelto libre, un polímero hidrófilo de alto peso molecular para formar redes interpenetrantes y/o semipenetrantes (es decir, aumentar el porcentaje de entrelazado de cadenas), monómeros vinílicos con diferente reactividad polimerizante para formar redes in situ, interpenetrantes y/o semiinterpenetrantes (es decir, aumentando el porcentaje de entrelazado de las cadenas). Una persona experta en la técnica sabe cómo seleccionar una formulación de lente (preferentemente una formulación de lente de hidrogel, con mayor preferencia una formulación de lente de hidrogel de silicona) que se cura en el molde seleccionado bajo las condiciones de curado seleccionadas

para formar una lente de contacto (preferentemente una lente, con mayor preferencia una lente de contacto de hidrogel de silicona) que tiene una capa superficial de un tercer hidrogel que tiene un segundo tamaño de malla de superficie específico (como se determina de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2). Preferentemente, el diseño de los experimentos (DOE) se usa en el proceso de selección. La formulación de la lente seleccionada debe ser capaz de curarse en el molde seleccionado bajo las condiciones de curado seleccionadas para obtener una lente de contacto que tenga una capa superficial de un tercer hidrogel que tenga un segundo tamaño de malla de superficie específico (como se determina de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2).

En otro aspecto, la invención proporciona un método para fabricar dispositivos biomédicos (preferentemente lentes de contacto de hidrogel, con mayor preferencia lentes de contacto de hidrogel de silicona), que comprende la etapa de: inspeccionar los dispositivos biomédicos fabricados para determinar si tienen una lubricidad específica medida por tener un tamaño de malla de superficie de al menos 4,5 nm (preferentemente al menos 4,7 20 nm, con mayor preferencia aproximadamente 5,0 nm, aún con mayor preferencia al menos aproximadamente 6,0 nm, con la máxima preferencia al menos aproximadamente 8 nm); y descartar aquellas lentes de contacto que no tienen la lubricidad específica.

Preferentemente, la etapa de inspección se realiza mediante el muestreo estadístico o se realiza continuamente en la línea de producción.

En general, las lentes de contacto fabricados deben inspeccionarse para detectar defectos, por ejemplo, defectos físicos y defectos ópticos. De acuerdo con la invención, la inspección de defectos puede incluir también determinar si esas lentes de contacto fabricadas también pueden cumplir los criterios para tener una lubricidad específica. Las lentes que cumplen los criterios se procede a su empaque para su posterior procesamiento y uso comercial; aquellas lentes que no se descartan.

La descripción, en un aspecto adicional, proporciona un dispositivo biomédico, que comprende una capa superficial de un hidrogel que tiene un tamaño de malla de superficie deseado, de manera que el coeficiente de fricción a baja velocidad es cercano o menor que el informado típicamente para el cartílago (siendo aproximadamente 0,01 o inferior). Puede esperarse que los hidrogeles que comprenden dispositivos con coeficientes de fricción a baja velocidad de aproximadamente 0,01 o inferiores reduzcan la fricción que se produce entre un dispositivo que comprende el hidrogel, una lente de contacto y una conjuntiva tarsal de células epiteliales y una conjuntiva marginal del párpado.

En una modalidad, el dispositivo biomédico es una lente de contacto blanda, que comprende un cuerpo de lente de un material de hidrogel de silicona y un recubrimiento de un hidrogel sin silicona sobre el mismo, en donde el material de hidrogel de silicona comprende las primeras unidades repetidas de al menos un monómero vinílico hidrófilo y las segundas unidades repetidas de (a) al menos un monómero vinílico que contiene silicona, (b) un macrómero vinílico que contiene silicona, o (c) una combinación de los mismos, en donde el recubrimiento tiene un grosor de al menos 20 nm (preferentemente al menos aproximadamente 100 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 20 μm , aún con mayor preferencia de aproximadamente 0,25 μm a aproximadamente 15 μm , con la máxima preferencia de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 10 μm), en donde la lente de contacto blanda tiene un tamaño de malla de superficie de 4,5 nm a 10,6 nm. Preferentemente, la lente de contacto blanda tiene: un módulo elástico de aproximadamente 0,1 MPa a aproximadamente 1,8 MPa (preferentemente de 0,2 MPa a aproximadamente 1,2 MPa, con mayor preferencia de 0,3 MPa a aproximadamente 1,0 MPa, aún con mayor preferencia de 0,4 MPa a aproximadamente 0,8 MPa) y un contenido de agua de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 80 % en peso cuando está completamente hidratado.

En esta solicitud, un cuerpo de lente en referencia a una lente de contacto blanda se refiere a una lente de contacto que está libre de cualquier recubrimiento sobre la misma, específicamente, una lente de contacto que no se ha sometido a ninguna modificación de la superficie posterior al proceso de formación de la lente (por ejemplo, el moldeo) bien conocido por un experto en la técnica; un cuerpo de dispositivo en referencia a un dispositivo biomédico se refiere a un dispositivo biomédico que está libre de cualquier recubrimiento sobre el mismo, específicamente, un dispositivo biomédico que no se ha sometido a ninguna modificación de la superficie posterior al proceso de formación del dispositivo (por ejemplo, el moldeo) bien conocido por un experto en la técnica.

De acuerdo con esta modalidad de la invención, el material de hidrogel de silicona puede comprender además unidades repetidas de un monómero vinílico hidrófobo, un agente reticulante vinílico, un agente humectante interno polimerizable, un monómero vinílico absorbente de UV o sus combinaciones. También puede comprender un agente humectante internacional no polimerizable.

Todas las diversas modalidades que incluyen las modalidades preferidas, que se describieron anteriormente, de un monómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico que contiene silicona, un macrómero vinílico que contiene silicona, un monómero vinílico hidrófobo, un agente reticulante vinílico, un agente humectante interno polimerizable, en este aspecto de la modalidad de la invención puede usarse un monómero vinílico que absorbe UV y un agente humectante internacional no polimerizable.

En otra modalidad, el dispositivo biomédico es una lente de contacto blanda, que comprende un cuerpo de lente de

un material de hidrogel de silicona, en donde el material de hidrogel de silicona comprende las primeras unidades repetidas de al menos un monómero vinílico hidrófilo y las segundas unidades repetidas de (a) al menos un monómero vinílico que contiene silicona, (b) un macrómero vinílico que contiene silicona, o (c) una combinación de los mismos, en donde el cuerpo de la lente comprende un agente humectante interno (para mejorar la hidrofiliidad y humectabilidad del cuerpo de la lente), en donde el cuerpo de la lente: tiene un tamaño de malla de superficie de 4,5 nm a 10,6 nm (preferentemente de 4,7 nm a 10,6 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 5,0 nm, aún con mayor preferencia de aproximadamente 6,0 nm a 10,6 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 8 nm a 10,6 nm); un módulo elástico de aproximadamente 0,1 MPa a aproximadamente 1,8 MPa (preferentemente de 0,2 MPa a aproximadamente 1,2 MPa, con mayor preferencia de 0,3 MPa a aproximadamente 1,0 MPa, aún con mayor preferencia de 0,4 MPa a aproximadamente 0,8 MPa); un contenido de agua de aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 % en peso cuando está completamente hidratado; un tiempo de ruptura del agua de al menos aproximadamente 10 segundos (preferentemente al menos aproximadamente 15 segundos, con mayor preferencia al menos aproximadamente 20 segundos, aún con mayor preferencia al menos aproximadamente 25 segundos); y un ángulo de contacto con el agua de aproximadamente 100 grados o menos (preferentemente aproximadamente 90 grados o menos, con mayor preferencia aproximadamente 80 grados o menos, aún con mayor preferencia aproximadamente 70 grados o menos).

De acuerdo con esta modalidad de la invención, el material de hidrogel de silicona puede comprender además unidades repetidas de un monómero vinílico hidrófobo, un agente reticulante vinílico, un monómero vinílico absorbente de UV o sus combinaciones; y el agente humectante interno puede ser un agente humectante interno polimerizable o un agente humectante interno no polimerizable o ambos.

Todas las diversas modalidades, que incluyen las modalidades preferidas, que se describieron anteriormente, de un monómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico que contiene silicona, un macrómero vinílico que contiene silicona, un monómero vinílico hidrófobo, un agente reticulante vinílico, un agente humectante interno polimerizable, en este aspecto de la modalidad de la invención puede usarse un monómero vinílico que absorbe UV y un agente humectante internacional no polimerizable.

En una modalidad adicional, el dispositivo biomédico es una lente de contacto blanda, que comprende un cuerpo de lente de un material de hidrogel sin silicona, en donde el material de hidrogel sin silicona comprende las unidades repetidas de al menos un monómero vinílico hidrófilo y no contiene silicona. que contiene monómero o macrómero vinílico, en donde el cuerpo de la lente: tiene un tamaño de malla de superficie de 4,5 nm a 10,6 nm (preferentemente de 4,7 nm a 10,6 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 5,0 nm, aún con mayor preferencia de aproximadamente 6,0 nm a 10,6 nm); un módulo elástico de aproximadamente 0,1 MPa a aproximadamente 1,8 MPa (preferentemente de 0,2 MPa a aproximadamente 1,2 MPa, con mayor preferencia de 0,3 MPa a aproximadamente 1,0 MPa, incluso con mayor preferencia de 0,4 MPa a aproximadamente 0,8 MPa); un contenido de agua de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 85 % en peso cuando está completamente hidratado; un tiempo de ruptura del agua de al menos aproximadamente 10 segundos (preferentemente al menos aproximadamente 15 segundos, con mayor preferencia al menos aproximadamente 20 segundos, incluso con mayor preferencia al menos aproximadamente 25 segundos); y un ángulo de contacto con el agua de aproximadamente 100 grados o menos (preferentemente aproximadamente 90 grados o menos, con mayor preferencia aproximadamente 80 grados o menos, aún con mayor preferencia aproximadamente 70 grados o menos).

De acuerdo con esta modalidad de la invención, el material de hidrogel sin silicona puede comprender además unidades repetidas de un monómero vinílico hidrófobo, un agente reticulante vinílico, un agente humectante interno polimerizable, un monómero vinílico absorbente de UV o sus combinaciones. También puede comprender un agente humectante internacional no polimerizable.

Todas las diversas modalidades, incluidas las modalidades preferidas, que se describieron anteriormente, de un monómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico hidrófobo, un agente reticulante vinílico, un agente humectante interno polimerizable, en este aspecto de la modalidad de la invención puede usarse un monómero vinílico que absorbe UV y un agente humectante internacional no polimerizable.

Aunque se han descrito varias modalidades de la invención mediante el uso de términos, dispositivos y métodos específicos, dicha descripción es sólo para fines ilustrativos.

Debe entenderse que los ejemplos y las modalidades descritos en la presente descripción tienen únicamente fines ilustrativos.

60 **Ejemplo 1**

Preparación del hidrogel

65 Las interfaces de hidrogel Gemini se crearon al deslizar las sondas de hidrogel contra los discos planos de hidrogel. Las sondas de hidrogel se fabricaron mediante la polimerización de PAAm en un molde de poliolefina torneado con diamante para producir una geometría de sonda con un radio de curvatura de aproximadamente 2 mm. Se moldearon

los discos de hidrogel en placas de Petri de poliestireno para producir una geometría de hoja con aproximadamente 60 mm de diámetro y más de 2 mm de grosor. Se prepararon muestras de hidrogel mediante la síntesis de cinco composiciones diferentes de hidrogeles de poli(acrilamida) (PAAm) como se muestra en la Tabla 1, más abajo. El monómero de acrilamida (AAm) se reticuló con N,N'-metileno-bis-acrilamida (MBAm) y catalizada por un reductor de tetrametilendiamida (TEMED) y el oxidante de persulfato de amonio (APS) en un solvente de agua ultrapura (18,2 MΩ). Se prepararon alícuotas (10-250 g) de cada constituyente en solución con una resolución de medición de 1 mg. La relación de monómero a agente reticulante se mantuvo constante para minimizar las diferencias en los radios de curvatura de la sonda debido al hinchamiento. Después de la polimerización, se dejó que las muestras se equilibraran en agua ultrapura durante aproximadamente 40 horas antes de la experimentación.

Tabla 1: Las formulaciones de la muestra de hidrogel se informan como masa por masa de solvente.

Muestra núm,	AAm	MBAm	TEMED	APS
1	3,75	0,15	0,15	0,15
2	7,50	0,30	0,15	0,15
3	10,00	0,40	0,15	0,15
4	12,50	0,50	0,15	0,15
5	17,50	0,70	0,15	0,15

Caracterización

Las propiedades mecánicas de los hidrogeles blandos, permeables y ópticamente transparentes son difíciles de determinar incluso con la caracterización in situ. Se realizaron las mediciones de indentación para determinar el módulo elástico del hidrogel de PAAm contra el acrílico mediante el uso de los métodos y aparatos descritos en Krick y otros, *Tribol. Lett.* 2011, 45, 185-94. Revelamos el área de contacto mediante la implementación de la microscopía de exclusión de partículas (PEM), en donde la contra-superficie acrílica se inundó con una solución de partículas monocromáticas antes de cargar una sonda de hidrogel contra el acrílico. El área aparente de contacto se determinó al observar dónde se excluían las partículas de la interfaz de hidrogel-acrílico. Se observó un diámetro de contacto de aproximadamente 1 mm mediante la PEM entre la sonda de PAAm y la lámina acrílica bajo una fuerza normal de 2 mN. Mediante el uso de este análisis, se determinó que la interfase del hidrogel Gemini tenía una presión de contacto de ~ 3 kPa. El módulo de contacto efectivo para cada una de las cinco muestras de hidrogel se calculó para las interfaces Gemini a partir de las curvas de fuerza-desplazamiento mediante el uso de la teoría de Johnson-Kendall-Roberts (JKR) como se describió en Pitenis y otros. *Soft Matter* 2014, 10, 8955-8962. Los módulos oscilaron entre 1,5-120 kPa,

Hinchamiento

Se estudió el comportamiento de hinchamiento de los geles de PAAm en agua ultrapura a aproximadamente 20 °C. Las muestras de hidrogel se vertieron en un tubo de politetrafluoroetileno (PTFE). Después de la polimerización, cada muestra cilíndrica se extrajo y se cortó en secciones de 10-20 mm de largo que se colocaron individualmente en agua ultrapura en viales de vidrio de 6 ml. Las dimensiones de la muestra se registraron antes y después de aproximadamente 40 horas de hinchamiento. El aumento de volumen se calculó a partir de la diferencia entre las dimensiones final e inicial, al asumir un hinchamiento isotrópico tridimensional.

Dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS)

La dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS) permitió caracterizar la estructura a nanoescala en las muestras de PAAm y determinar el tamaño de la malla. Las muestras se prepararon mediante el pipeteo de la mezcla de acrilamida, antes de la polimerización, en tubos capilares de cuarzo amorfo de 1,5 mm de diámetro y 10 μm de grosor de pared. Para mejorar el contraste Z entre el polímero y el solvente, los hidrogeles curados se equilibraron contra un volumen igual de CsCl acuoso 100 mM. Los capilares se sellaron a la llama y los geles se equilibraron durante la noche antes de realizar las mediciones de SAXS. Los datos de SAXS se recopilaron durante 10 horas por muestra en un detector de cable 2D con 1024 x 1024 píxeles. Los espectros de dispersión 2D $S(q)$ se integraron a lo largo de la dirección azimutal para producir las curvas 1D para todo el intervalo de composiciones, desde 3,75 a 17,5 % de PAAm, como se muestra en la Figura 3. Al variar la composición y ajustar los espectros con las formas lineales de Lorentz de la forma $S(q) = 1 / (q^2 + T^2)$, determinamos el tamaño de la malla de $\xi = 1/T$. Con el aumento del contenido de polímero, un hombro que se ensancha corresponde a un aumento en el ancho de Lorentz τ , y se observa una reducción en el tamaño de la malla. El error son los intervalos de confianza del 95 % del ajuste de los datos por mínimos cuadrados no lineales. Se espera que la incertidumbre experimental de las estadísticas de conteo sea aproximadamente la misma que el ruido observado en los datos, aproximadamente un 15 %, lo que aumenta marginalmente la incertidumbre de los anchos de pico ajustados.

Los tamaños de malla de cinco muestras se determinan de acuerdo con el método SAXS 10 descrito anteriormente y

se informa en la Tabla 2.

Tabla 2: Tamaños de malla experimentales por SAXS.

Muestra núm.	1	2	3	74	5
Tamaño de la malla (ξ) (nm)	9,4±1,1	7,0±0,5	4,4±0,3	1,7±0,1	1,3±0,1

Aparato experimental

Las mediciones de la fricción se realizaron en un microtribómetro de perno sobre disco unidireccional de alta velocidad ilustrado en la Figura 4A y descrito en Pitenis y otros. La sonda de hidrogel PAAm se moldeó sobre un tornillo de fijación de acero inoxidable 4-40 y se fijó a una armadura de voladizo de doble flexión de titanio con una rigidez normal de 161 pN/μm y una rigidez lateral de 75 pN/μm. El disco de hidrogel PAAm se fijó a una etapa rotatoria piezoeléctrica capaz de velocidades angulares de hasta 720 grados/segundo (Physik Instrumente M-660,55, resolución posicional de 4 prad). El radio de carrera era de 10 mm para las velocidades de deslizamiento de 1-100 mm s⁻¹ y 1,7 mm para 0,03-0,1 mm s⁻¹. El error en las mediciones de fricción asociadas con la modalidad de experimentos de perno sobre disco unidireccional es 0,05 % para el radio de carrera de 10 mm y 30 % para el radio de 1,7 mm después del análisis en Krick y otros, *Tribol. Lett.* 2010, 39, 221-2. La sonda de hidrogel se puso en contacto con el disco de hidrogel hasta una fuerza normal de 2 mN mediante una etapa micrométrica de posicionamiento vertical grueso. La sonda de hidrogel y el disco de hidrogel se sumergieron completamente en un baño de agua ultrapura durante los experimentos de fricción. Las fuerzas normal (F_n) y de fricción (F_f) sobre la sonda, se muestran en la Figura 4B y Figura 4C, se midieron con sensores de desplazamiento capacitivos de 3 mm (sensibilidad de 5 μm/V e intervalo de 20 V) montados axial y tangencialmente a la sonda, respectivamente. El coeficiente de fricción, ρ , se calculó como la relación entre la fuerza de fricción medida y la fuerza normal.

Los resultados de las mediciones de fricción de cinco hidrogeles de poliacrilamida que tienen diferentes tamaños de malla se muestran en la Figura 2A.

Ejemplo 2

El seguimiento clásico de partículas es una técnica microrreológica que permite el seguimiento simultáneo de varias partículas de tamaño micrométrico o nanométrico mediante el uso de la microscopía de video. Por ejemplo, las imágenes de las partículas sometidas al movimiento impulsado térmicamente se registran a aproximadamente 30 fotogramas por segundo y con una exposición de 30 ms durante mil fotogramas. Estos fotogramas se analizan mediante el uso de un código de MATLAB de procesamiento de imágenes que produce las trayectorias de las partículas individuales. Las trayectorias de las partículas se usan para calcular el desplazamiento cuadrático medio (MSD) (designado como Δr^2), dada por

$$\Delta r^2(\tau) = \langle (\mathbf{r}(t+\tau) - \mathbf{r}(t))^2 \rangle \quad (1)$$

donde el promedio termodinámico durante muchos tiempos de inicio, t , y sobre muchas partículas para un conjunto se indica mediante soportes angulares. La teoría de la microrreología relaciona los módulos viscoso y elástico con el MSD. En el régimen lineal, independiente de la frecuencia de un hidrogel elástico, la relación entre el módulo elástico y el MSD se simplifica a

$$G' \cong \frac{k_B T}{\Delta r^2 \pi a} \quad (2)$$

dónde k_B es la constante de Boltzmann, T es la temperatura y a es el radio de la partícula. En este régimen lineal, el módulo elástico también está aproximadamente dado por $k_B T / \xi^3$, dónde ξ es el tamaño de la malla. Por tanto, el tamaño de la malla puede relacionarse directamente con el MSD de cada partícula:

$$\xi = (\Delta r^2 \pi a)^{1/3} \quad (3)$$

Desafortunadamente, esta técnica microrreológica adolece de un gran inconveniente. El diámetro de las partículas (del orden de micrómetros) debe ser mucho mayor que el tamaño de la malla (nanómetros) del hidrogel para que funcione esta relación teórica, y las partículas grandes se mueven distancias muy pequeñas en los hidrogeles elásticos. Esto es problemático porque el módulo característico en la superficie de las lentes de contacto es generalmente mayor de 10 kPa, lo que limita el movimiento de las microesferas incrustadas a desplazamientos del orden de los nanómetros, lo que hace que Δr^2 demasiado pequeño para detectarlo mediante el uso del seguimiento

de partículas tradicional. Para superar los desafíos asociados con la detección de los pequeños desplazamientos en la malla de las lentes de contacto, se ha desarrollado un nuevo método que presenta un método de 4 cuadrantes para mejorar la sensibilidad.

5 El método de 4 cuadrantes (Figura 5) consiste en calcular primero la posición de equilibrio de cada partícula rastreada a lo largo del tiempo al realizar un promedio móvil cada cincuenta cuadros. El movimiento de cada partícula se captura con este método al calcular continuamente la distancia que la partícula se mueve desde la posición de equilibrio en las direcciones x e y, dadas por Ax y Ay, al comparar la intensidad integrada medida dentro de cada uno de los cuatro cuadrantes.

$$\Delta x = \frac{A+C-B-D}{A+C+B+D}, \quad \Delta y = \frac{A+B-C-D}{A+C+B+D}$$

15 Para evaluar la sensibilidad de este método de los 4 cuadrantes, se realiza una simulación (Figura 6) donde una partícula se mueve artificialmente por un desplazamiento aleatorio pero conocido dentro de un intervalo, d, y ruido aleatorio con la amplitud conocida. La sensibilidad resultante muestra que el método de los 4 cuadrantes puede usarse para lentes de contacto.

20 El procedimiento experimental para impregnar lentes de contacto con partículas se describe a continuación. Todas las lentes se retiran de sus empaques y se hinchan inmediatamente en una solución al 0,04 % de nanopartículas fluorescentes, FluoSpheres® de ThermoFisher (número de catálogo F8793, con un diámetro de $0,045 \pm 0,0075 \mu\text{m}$), en isopropanol durante 12 horas. Las lentes se colocan en una solución de Unisol con una solución al 0,04 % de las nanopartículas durante 12 horas para equilibrar y volver a su tamaño de malla original con las partículas atrapadas dentro de la lente de contacto.

25 La lente de contacto llena de partículas (701) se coloca en un cubreobjetos de vidrio (702) de $170 \mu\text{m}$ de grosor (Figura 7). Se colocan dos gotas de Unisol en el depósito cóncavo hacia arriba de la lente de contacto para asegurar una superficie de imagen conforme. El microscopio usado es una cámara Nikon Eclipse Ti y una Andor iXon Ultra EMCCD mediante el uso de un objetivo de súper resolución 100x SR APO TIHF con una apertura numérica de 1,49. El software usado es una versión personalizada de Nikon NIS Elements 4.00.12. La técnica de obtención de imágenes por epifluorescencia se usa en el seguimiento de las partículas. La distancia de trabajo del objetivo es de 120 micras. Las nanopartículas ubicadas dentro de la región de la superficie de 0 a aproximadamente 400 nm desde la superficie de la lente se visualizan y se siguen.

30 Para cada una de las mediciones, se mide la amplitud del ruido experimental y se compara con la Figura 6 para determinar el error RMS en Δr para cada muestra. El error RMS se usa para calcular el tamaño aparente de la malla (Ξ), dentro de la región de la superficie, que viene dada por:

$$\Xi = \left[\pi a \left(\Delta r^2 - 2(RMS_{error})^2 \right) \right]^{1/3} \quad (4)$$

35 Para calibrar las medidas de tamaño aparente de la malla aquí con las medidas de tamaño de malla de SAXS en el Ejemplo 1, se preparan cinco muestras diferentes de pAAm de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y con la inclusión de las nanopartículas fluorescentes, FluoSpheres® de ThermoFisher (núm. de Catálogo F8801, que tiene un diámetro de $0,11 \pm 0,0070 \mu\text{m}$) a una concentración de 7,3 % en peso de la solución total. El tamaño aparente de la malla y el tamaño real de la malla (determinado en el Ejemplo 1) para las cinco muestras de pAAm se indican en la Tabla 3.

50 **Tabla 3:** Tamaño aparente de la malla por seguimiento de las partículas frente al tamaño real de la malla por SAXS.

Muestra núm,	tamaño de la malla, ξ (nm)	desviación estándar	tamaño aparente de la malla, Ξ (nm)	estándar desviación
55 1	9,4	1,1	18,5	0,29
2	7	0,5	14,4	0,52
3	4	0,3	8,1	1,67
60 4	1,7	0,1	5,9	2,64
5	1,3	0,1	7,2	1,50

Se obtiene una correlación entre el tamaño aparente y real de la malla al ajustar la fecha mostrada en la Figura 8 y se encuentra

$$\Xi = 1.98 \xi \quad (5)$$

El tamaño de la malla de las lentes de contacto con perlas fluorescentes atrapadas dentro de la región de la superficie (es decir, el tamaño de malla de superficie) se determina mediante el cálculo de la amplitud de ruido de cada muestra de lente, que estima el error RMS en Δr de la Figura 6, y que emplea luego la ecuación (4). El tamaño aparente de la malla (Ξ) se usa para calcular el tamaño de malla de superficie (ξ) mediante el uso de la curva de calibración en la Figura 8.

Ejemplo 3

Preparación del macrómero CE-PDMS

En primera etapa, α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ($M_n = 2000$, Shin-Etsu, KF-6001a) se bloquea con diisocianato de isoforona (IPDI) haciendo reaccionar 49,85 g de α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano con 11,1 g de IPDI en 150 g de metilacetona seca (MEK) en presencia de 0,063 g de dilaurato de dibutilestano (DBTDL). La reacción se mantiene durante 4,5 horas a 40 °C, lo que forma IPDI-PDMS-IPDI. En la segunda etapa, se añade gota a gota una mezcla de 164,8 g de α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ($M_n = 3000$, Shin-Etsu, KF-6002) y se añaden 50 g de MEK seca a la solución IPDI-PDMS-IPDI a la que se le han añadido 0,063 g adicionales de DBTDL. El reactor se mantiene durante 4,5 horas a aproximadamente 40 °C, lo que forma HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH. A continuación, se elimina la MEK bajo presión reducida. En la tercera etapa, los grupos hidroxilo terminales se bloquean con grupos metacrililoietilo en una tercera etapa mediante la adición de 7,77 g de metacrilato de isocianatoetilo (IEM) y 0,063 g adicionales de DBTDL, lo que forma IEM-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS- IEM (es decir, CE-PDMS terminado con grupos metacrilato).

Preparación de las formulaciones de lentes

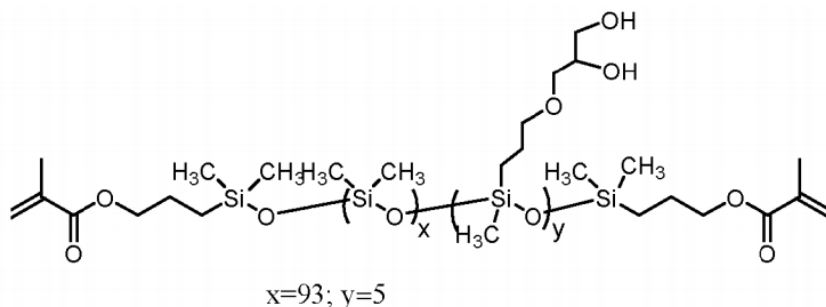
Se prepara una formulación de lente al disolver los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: El macrómero CE-PDMS preparado anteriormente (aproximadamente de 32 partes); N-[tris(trimetilsiloxi)-silylpropil]acrilamida (aproximadamente 21 partes); N,N-dimetilacrilamida (aproximadamente 23); N-(carbonilmetoxipoli(etilenglicol)-2000)-1,2-diesteaoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal sódica (aproximadamente 0,6 partes); Darocur 1173 (aproximadamente 1 parte); visitint (dispersión de pigmento azul de ftalocianina de cobre 30 al 5 % en metacrilato de tris(trimetilsiloxi) silylpropilo, TRIS) (aproximadamente 0,1 partes); 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (aproximadamente 0,8 partes); 1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidina (aproximadamente 200 ppm); y 1-propanol (aproximadamente 22 partes).

Preparación de lentes de contacto sin recubrimiento

Las lentes se preparan mediante moldeo por fundición a partir de la formulación de lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable (la mitad de molde hembra de cuarzo y la mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las Figuras 1-6 en las patentes de Estados Unidos Núms. 7,384,590 y 7,387,759 (Figuras 1-6). La formulación de la lente en los moldes se irradia con radiación UV (13,0 mW/cm²) durante unos 24 segundos. Las lentes de contacto moldeadas por fundición se extraen al sumergirlas en la serie de baños siguiente: DI baño de agua (desionizada) (aproximadamente 56 segundos); 6 baños de MEK (aproximadamente 44, 56, 56, 56, 56 y 56 segundos respectivamente); y un baño de agua DI (unos 56 segundos).

Ejemplo 4

Síntesis del éter de glicerol que contiene el macrómero de polidimetilsiloxano (X22-1661A)



275,9 g de octametilsiloxano (P.M. 296,62), 12,0 g de 1,3,5,7-tetrametilsiloxano (P.M. 240,51), 9,7 g de 1,3-bis(3-metacriloxipropil) tetrametildisiloxano (P.M. 386,63) y 0,9 g de ácido de trifluorometanosulfónico (P.M. 150,08) se pesan en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Después de que la reacción se lleve a cabo a 35 °C durante 24 horas, se añaden 170 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 0,5 %. La porción orgánica recogida se extrae cinco veces más con agua desionizada (170 ml por ciclo). Se añade MgSCL anhidro a la solución orgánica recolectada,

seguido de -350 ml de CHCl₃ adicional, y se agita luego la solución durante toda la noche. Después de la filtración, se elimina el solvente mediante la rotoevaporación, seguido de alto vacío. Se obtienen 102 g de producto final (el precursor).

- 5 Un pequeño reactor se conecta a un calentador y al condensador de aire con tubo de secado. Se añaden al reactor 21 g de tolueno, 15 g del precursor anterior y 5,03 g de 3-allyloxi-1,2-propanodiol. Una vez estabilizada la temperatura de la solución a 30 °C, se añaden 152 µl del catalizador de Karstedt (2 % de Pt en xileno). Después de 2 horas, se logra la conversión de Si-H del 100 % basado en IR. A continuación, la solución se transfiere a un matraz, se concentra mediante el uso de la Rotoevaporación, seguido de la precipitación tres veces en una mezcla de acetonitrilo/agua (75/25). Después de eliminar el solvente mediante la Rotoevaporación, seguido de alto vacío, se obtienen 12 g de líquido turbio.

Preparación de las composiciones polimerizables

- 15 Se prepara una formulación de lente (composición polimerizable) al mezclar todos los componentes polimerizables especificados para tener la siguiente composición: MCR-M07 (34 partes); X22- 1661A (6 partes); NVP (40 partes); MMA (10 partes); EGMA (10 partes); TEGDMA (0,4 partes); AMA (0,1 partes); Norbloc (1,8 partes); Vazo 64 (0,5 partes); RB 247 (0,01 partes); y alcohol t-amílico (1 parte). Una vez disuelto todo el sólido, se lleva a cabo una filtración de la formulación mediante el uso de un filtro GMF de 2,7 µm.

- 20 MCR-M07 representa el polidimetilsiloxano terminado en monometacriloxipropilo terminado en monobutilo (P.M. 600 a 800 g/mol de Gelest); NVP representa la N-vinilpirrolidona; MMA representa el metacrilato de metilo; TEGDMA representa el dimetacrilato de trietilenglicol; EGDMA representa el metacrilato de éter metílico de etilenglicol; AMA representa el metacrilato de alilo; VAZO 64 representa el 2,2'-dimetil-2,2'-azodipropiononitrilo; Norbloc es el metacrilato de 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil] etilo de Aldrich; y RB247 es el Reactivo Azul 247 de Arran.

Preparación de lentes de contacto de hidrogel de silicona

- 30 Una formulación de lentes se purga con nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 a 35 minutos. La formulación de lente purgada con N₂ se introduce en moldes de polipropileno y se cura térmicamente en las siguientes condiciones de curado: rampa desde la temperatura ambiente a 55 °C a una velocidad de rampa de aproximadamente 7 °C/minuto; mantener a 55 °C durante aproximadamente 30 minutos; rampa de 55 °C a 80 °C a una velocidad de rampa de aproximadamente 7 °C/minuto; mantener a 55 °C durante aproximadamente 30 minutos; rampa de 80 °C a 100 °C a una velocidad de rampa de aproximadamente 7 °C/minuto; y mantener a 100 °C durante aproximadamente 30 minutos.
- 35 Los moldes se abren y las lentes moldeadas se retiran de los moldes.

Ejemplo 5

- 40 **Solución de recubrimiento de PAA.** Se prepara una solución de recubrimiento de PAA al disolver una cantidad de PAA (P.M.: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de 1-propanol para tener una concentración de aproximadamente 0,40-0,44 % en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico a aproximadamente 2.

- 45 **Solución salina tamponada con fosfato (PBS).** Se prepara una solución salina tamponada con fosfato al disolver NaH₂PO₄ H₂O, Na₂HPO₄ 2H₂O y en un volumen dado de agua purificada (destilada o desionizada) para tener la siguiente composición: aproximadamente 0,04 % p/p de NaH₂PO₄ H₂O, aproximadamente 0,39 % p/p de Na₂HPO₄ 2H₂O y aproximadamente 0,79 % p/p de NaCl.

Soluciones salinas IPC

- 50 Se preparan cuatro soluciones salinas en empaques de reticulación (IPC) a partir de la poliamidoamina-epiclorhidrina (PAE) y un copolímero de acrilamida (AAM) y ácido acrílico en una relación molar de 10:1 (es decir, PAAm-PAA (90/10)), para formar los recubrimientos de hidrogel con diferentes densidades de reticulación en las lentes de contacto de hidrogel de silicona. La sal sódica parcial de PAAm-PAA (90/10) (contenido de sólidos de -90 %, PAAm-PAA 90/10, Mw 200 000) se adquiere de Polysciences, Inc. y se usa tal como se recibió. El PAE (Kymene, un contenido de azetidinio de aproximadamente 0,56 ensayado con RMN) se adquiere de Ashland como una solución acuosa y se usa tal como se recibe.

- 60 Las soluciones salinas IPC se preparan como sigue. Aproximadamente 0,07 % en peso de PAAm-PAA 90/10, aproximadamente 0,088 % en peso de PAE, aproximadamente 0,04 % p/p de NaH₂PO₄ IEO, aproximadamente 0,39 % p/p de Na₂HPO₄ 2H₂O, y aproximadamente 0,79 % p/p de NaCl se disuelven en agua purificada (agua desionizada o destilada) y el pH de la solución resultante se ajusta a 7,4 ± 0,1. Como se especifica en la Tabla 4, entonces la solución no se trata previamente con calor o se trata previamente con calor durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 60 °C (tratamiento térmico previo). Durante este tratamiento térmico previo, PAAm-PAA y PAE se reticulán parcialmente entre sí (es decir, no consumen todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red de polímero ramificada en la solución salina IPC. Después del tratamiento térmico previo, se añade una cantidad

específica de PAE en la solución tratada con calor previamente para formar una solución salina IPC deseada. La solución salina preparada se filtra mediante el uso de un filtro de membrana de poliéter sulfona [PES] de 0,22 micras y se enfría de nuevo a temperatura ambiente. A continuación, se añaden aproximadamente 5 µm de peróxido de hidrógeno a la solución salina de IPC final para evitar el crecimiento de la carga biológica y la solución salina IPC se filtra mediante el uso de un filtro de membrana de PES de 0,22 micras. La solución salina de IPC preparada se almacena a 4 °C en un refrigerador hasta que se necesite.

Tabla 4: La composición de la solución salina IPC y las condiciones de preparación.

Solución salina IPC	Composición de la reacción previa		Reacción previa	Después de la reacción
	[PAAm-PAA]	[PAE]	Temperatura/tiempo	[PAE] añadido
94-1	0,07 %	0,088 %	sin la reacción previa	0
94-2	0,07 %	0,088 %	60 °C/6 h	0,176 %
94-3	0,07 %	0,088 %	60 °C/6 h	0,088 %
94-4	0,07 %	0,088 %	60 °C/6 h	0

Concentración: % en peso.

Lentes con recubrimiento de base PAA.

Las lentes de contacto de hidrogel de silicona moldeadas por fundición preparadas en el Ejemplo 3 se recubrieron por inmersión en una solución de PAA 1-PrOH al 0,44 % (pH ~ 2) durante 44 segundos, luego se enjuagaron en una mezcla 50/50 de 1-ProH/agua, seguido de enjuague en agua.

Lentes con recubrimiento hidrófilo reticulado.

Las lentes que tienen un recubrimiento de base de PAA sobre las mismas preparadas anteriormente se colocan en carcasas de empaque de lentes de polipropileno (una lente por carcasa) con 0,6 ml de PBS o una de las soluciones salinas IPC (se añade la mitad de la solución salina antes de insertar la lente). Las ampollas se sellan luego con papel de aluminio y se esterilizan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, lo que forma las lentes de contacto SiHy con recubrimientos reticulados en presencia de una solución salina IPC (no se forma recubrimiento hidrófilo reticulado cuando la solución salina de empaque es PBS). Las lentes de contacto de hidrogel de silicona recubiertas se nombran después del nombre de la solución salina usada en la formación del recubrimiento superior del hidrogel.

Ejemplo 6

Solución de recubrimiento de PAA. Se prepara una solución de recubrimiento de PAA al disolver una cantidad de PAA (P.M. 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de agua desionizada para tener una concentración de aproximadamente 0,1 % en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico a aproximadamente 2.

Solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se usa el PBS preparado en el Ejemplo 5.

Soluciones salinas IPC

Se preparan cinco soluciones salinas en empaques de reticulación (IPC) a partir de PAE y PAAm-PAA 90/10, para formar los recubrimientos de hidrogel con diferentes densidades de reticulación en las lentes de contacto de hidrogel de silicona.

Las soluciones salinas IPC se preparan como sigue. Una cantidad de PAAm-PAA 90/10 (especificada en la Tabla 5), una cantidad de PAE (especificada en la Tabla 5), aproximadamente 0,04 % p/p de NaH₂PO₄ H₂O, aproximadamente 39 % p/p de Na₂HPO₄ 2H₂O, y aproximadamente 0,79 % p/p de NaCl se disuelven en agua purificada (agua desionizada o destilada) y el pH de la solución resultante se ajusta a 7,4 ± 0,1. Luego, la solución se trata con calor previamente durante un período de tiempo (especificado en la Tabla 5) a una temperatura especificada en la Tabla 5 (tratamiento térmico previo). Durante este tratamiento térmico previo, PAAm-PAA y PAE se reticular parcialmente entre sí (es decir, no consumen todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red de polímero ramificada en la solución salina IPC. Después del tratamiento térmico previo, la solución salina preparada se filtra mediante el uso de un filtro de membrana de poliéter sulfona [PES] de 0,22 micras y se enfría de nuevo a temperatura ambiente. A continuación, se añaden aproximadamente 5 µm de peróxido de hidrógeno a la solución salina de IPC final para evitar el crecimiento de la carga biológica y la solución salina IPC se filtra mediante el uso de un filtro de membrana de PES de 0,22 micras. La solución salina de IPC preparada se almacena a 4 °C en un refrigerador hasta que se necesite.

Tabla 5: Formulaciones y condiciones de tratamiento previo para las soluciones salinas IPC.

Solución salina IPC	[PAE] % ^a	[PAAm-PAAI] % ^a	Temperatura/tiempo de reacción previa
61-1	0,088 %	0,07 %	60 °C/6 h
61-2	0,044 %	0,07 %	65 °C/6 h
61-3	0,044 %	0,14 %	65 °C/6 h
65-3	0,132 %	0,368 %	65 °C/7 h
64-7	0,088 %	0,245 %	65 °C/6 h
64-9B ^b	Solo PBS		

^aConcentración: % por peso; ^bel recubrimiento por inmersión se realizó en una solución acuosa de PAA al 0,05 % (pH ~ 2) a 35 °C

Lentes con recubrimiento de base PAA.

Después de desmoldar y quitar lentes, las lentes de contacto de hidrogel de silicona secas preparadas en el Ejemplo 4 se colocan en las bandejas de extracción/recubrimiento. Luego, las bandejas con las lentes se sumergen en el baño #1 con la solución acuosa de PAA al 0,1 % (pH ~ 2) durante 30 minutos a 45 °C, seguido de la colocación de la bandeja en el baño de PAA fresca (baño #2 con la solución acuosa de PAA fresca al 0,1 %, pH ~ 2) durante 90 minutos a 45 °C. Las lentes recubiertas de PAA se enjuagan en PBS y agua, antes del empaque en una de las soluciones salinas IPC preparadas anteriormente.

Lentes con recubrimiento hidrófilo reticulado.

Las lentes que tienen un recubrimiento de base de PAA sobre las mismas preparadas anteriormente se colocan en carcasas de empaque de lentes de polipropileno (una lente por carcasa) con 0,6 ml de PBS o una de las soluciones salinas IPC (se añade la mitad de la solución salina antes de insertar la lente). Las ampollas se sellan luego con papel de aluminio y se esterilizan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, lo que forma las lentes de contacto SiHy con recubrimientos reticulados en presencia de una solución salina IPC (no se forma recubrimiento hidrófilo reticulado cuando la solución salina de empaque es PBS). Las lentes de contacto de hidrogel de silicona recubiertas se nombran después del nombre de la solución salina usada en la formación del recubrimiento superior del hidrogel.

Ejemplo 7

El tamaño de malla de superficie de las lentes de contacto se determina de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2. Las lentes de contacto comerciales probadas incluyen: ACUVUE® OASYS® 1-Day (Johnson & Johnson) que es una lente de contacto de hidrogel de silicona desechable diaria sin ningún recubrimiento sobre la misma; ACUVUE® OASYS® (Johnson & Johnson) que es una lente de contacto de hidrogel de silicona sin ningún recubrimiento sobre la misma; Biotrue™ ONEday (Bausch & Lomb) que es una lente de contacto de hidrogel sin silicona desechable diaria; MyDay® (CooperVision), que es una lente de contacto de hidrogel de silicona desechable diaria sin recubrimiento alguno sobre la misma; Biofinity® (CooperVision) que es una lente de contacto de hidrogel de silicona sin ningún recubrimiento sobre la misma; DAILIES® AquaComfort Plus® (“DACP” de Alcon) que es una lente de contacto de hidrogel sin silicona desechable diaria; y DAILIES® TOTAL1® (“DTI” de Alcon) que es una lente de contacto de hidrogel de silicona desechable diaria con un recubrimiento de hidrogel sin silicona sobre la misma. Las lentes de contacto de hidrogel de silicona 30 preparadas en el Ejemplo 5 (94-1, 94-2, 94-3 y 94-4) y en el Ejemplo 6 (61-1, 61-2, 61-3, 64-7, 64-9B, 65-3) tienen dos cuerpos de hidrogel de silicona diferentes y recubrimientos diferentes 10. Las lentes 64-9B no tienen un recubrimiento de hidrogel sobre ellas, sino que tienen un recubrimiento LbL sobre ellas. El tamaño de malla de superficie de las lentes de contacto probadas se informa en la Tabla 6.

Tabla 6: Los tamaños de malla de superficie para lentes de contacto comerciales de hidrogel sin silicona y lentes DTI con recubrimientos de hidrogel sin silicona

lentes de contacto	Tamaño de malla de superficie, ξ (nm)	desviación estándar
Oasys (1 día)	3,1	0,22
Bio True	2,5	0,39
My Day	2,6	0,22
Biofinity	2,7	0,28
DACP	4,1	0,37
Oasys (2 semanas)	4,4	0,77

ES 2 837 120 T3

	DTI	10,8	0,11
5	61-1	9,4	0,12
	61-2	6,4	0,12
	61-3	3,0	0,28
	94-1	6,8	0,23
10	94-2	16,4	0,25
	94-3	7,8	0,40
	94-4	5,2	0,20
15	64-7	4,7	0,29
	64-9B	3,2	0,40
	65-3	4,8	0,62

La Tabla 6 muestra que las lentes de contacto de hidrogel sin silicona disponibles comercialmente (es decir, los cuerpos de lentes sin ningún recubrimiento) tienen un tamaño de malla de superficie de 4,1 nm o menos; las lentes de contacto de hidrogel de silicona comercialmente disponibles sin ningún recubrimiento sobre las mismas (es decir, los cuerpos de lente) tienen un tamaño de malla de superficie de 4,4 nm o menos; la lente DTI con un recubrimiento de hidrogel sin silicona tiene un tamaño de malla más alto. También muestra que los tratamientos de superficie, los materiales de recubrimiento y las condiciones de recubrimiento 10 pueden usarse selectivamente para lograr un tamaño de malla de superficie de al menos 4,5 nm (es decir, una lubricidad deseada igual o superior a la informada para el cartílago).

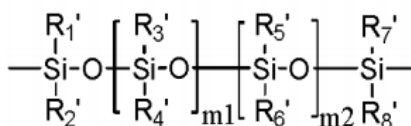
REIVINDICACIONES

1. Una lente de contacto blanda, que comprende un cuerpo de lente de un material de hidrogel de silicona y un recubrimiento de un hidrogel sin silicona sobre el mismo, en donde el material de hidrogel de silicona comprende las primeras unidades repetidas de al menos un monómero vinílico hidrófilo y las segundas unidades repetidas de (a) al menos un monómero vinílico que contiene silicona, (b) un macrómero vinílico que contiene silicona, o (c) una combinación de los mismos, en donde el recubrimiento tiene un grosor de al menos 20 nm, en donde la lente de contacto blanda tiene una lubricidad específica medida por un tamaño de malla de superficie de 4,5 nm a 10,6 nm de acuerdo con una técnica microrreológica de cuadrante descrita en la descripción.
2. La lente de contacto blanda de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el recubrimiento tiene un grosor de al menos 100 nm (preferentemente de 0,1 μm a 20 μm , con mayor preferencia de 0,25 μm a 15 μm , aún con mayor preferencia de 0,5 μm a 10 μm).
3. La lente de contacto blanda de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la lente de contacto blanda tiene una lubricidad específica medida por un tamaño de malla de superficie de 4,7 nm a 10,6 nm, preferentemente de 5,0 nm a 10,6 nm, con mayor preferencia de 6,0 nm a 10,6 nm.
4. La lente de contacto blanda de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la lente de contacto blanda tiene: un módulo elástico de 0,1 MPa a 1,8 MPa; un contenido de agua del 10 % al 80 % en peso cuando está completamente hidratado; un tiempo de ruptura del agua de al menos 10 segundos; un ángulo de contacto con el agua de 100 grados o menos; o sus combinaciones.
5. La lente de contacto blanda de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el hidrogel sin silicona comprende: (1) unidades repetidas de al menos un monómero vinílico seleccionado del grupo que consiste en (met)acrilamida, N,N-dimetil (met)acrilamida, ácido 2-acrilamidoglicólico, N-hidroxiopropilacrilamida, N-hidroxietyl acrilamida, A-[tris(hidroxiometil)metil]-acrilamida, N-vinilpirrolidona, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 2-hidroxiethylmetacrilato (HEMA), 2-hidroxietyl acrilato (HEA), hidroxiopropil acrilato, hidroxiopropil metacrilato (H μ MA), 2-hidroxiopropilmetacrilato de trimetilamonio, clorhidrato de N-2-aminoetil (met)acrilamida, clorhidrato de N-3-aminopropil (met)acrilamida, clorhidrato de aminoetil metacrilato, clorhidrato de aminopropil metacrilato, metacrilato de dimetilaminoetilo (DMAEMA), metacrilato de glicerol (GMA), un (met)acrilato de C1-C4-alcoxi polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 1500, ácido (met)acrílico, alcohol vinílico, un monómero vinílico que contiene (meta)acriloloxiethylfosforilcolina y sus mezclas; (2) unidades repetidas de al menos un agente reticulante vinílico seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol terminado en di-(met)acrilato, copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno terminado en di-(met)acrilato, diacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, éter divinílico de tetraetilenglicol, éter divinílico de trietilenglicol, éter divinílico de dietilenglicol, éter divinílico de etilenglicol, dimetilacrilamida etilendiamina, diacrilamida etilendiamina, dimetacrilato de glicerol, isocianurato de trialilo, N-alil-metacrilamida, N-alil-acrilamida, N,N'-metilendiacrilamida, N,N'-metilendiacrilamida, N,N'-etilenbisacrilamida, N,N'-etilenbismetacrilamida y sus mezclas; (3) segmentos de cadena de polímero seleccionados del grupo que consiste en segmentos de polioxietileno, segmentos de poliamidoamina, segmentos de polioxazolona y sus mezclas; (4) sus combinaciones.
6. Una lente de contacto blanda, que comprende un cuerpo de lente de un material de hidrogel de silicona, en donde el material de hidrogel de silicona comprende las primeras unidades repetidas de al menos un monómero vinílico hidrófilo y las segundas unidades repetidas de (a) al menos un monómero vinílico que contiene silicona, (b) un macrómero vinílico que contiene silicona, o (c) una combinación de los mismos, en donde el cuerpo de la lente comprende un agente humectante interno para mejorar la hidrofiliidad y humectabilidad del cuerpo de la lente, en donde el cuerpo de la lente: tiene una lubricidad específica medida por un superficie tamaño de malla de superficie de 4,5 nm a 10,6 nm de acuerdo con una técnica microrreológica de cuadrante descrita en la descripción; un módulo elástico de 0,1 MPa a 1,8 MPa; un contenido de agua del 10 % al 80 % en peso cuando está completamente hidratado; un tiempo de ruptura del agua de al menos 10 segundos; y un ángulo de contacto con el agua de 100 grados o menos.
7. La lente de contacto blanda de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el material de hidrogel de silicona comprende las segundas unidades repetidas del monómero vinílico que contiene silicona que es un monómero vinílico que tiene un grupo tris(trialquilsililoxi)sililalquilo, un monómero vinílico que tiene un grupo bis(trialquilsililoxi)alquilsililalquilo, o un monómero vinílico que tiene un segmento de polisiloxano de



en el que n1 es un número entero de 2 a 100, R₁, R₂, R₃ y R₄ independientemente entre sí son un alquilo C₁-C₁₀ o radical arilo C₆-C₁₈.

8. La lente de contacto blanda de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el material de hidrogel de silicona comprende las segundas unidades repetidas del macrómero vinílico que contiene silicona que es un macrómero vinílico de polisiloxano que tiene un segmento de polisiloxano de



en el que m1 y m2, independientemente entre sí, son un número entero de 0 a 500 y (m1+m2) es de 2 a 500, R₁', R₂', R₃', R₄', R₅', R₆', R₇' y R₈' independientemente entre sí, son alquilo C₁-C₁₀, fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₁₀, fluoroéter C₁-C₁₀, radical arilo C₆-C₁₈, radical orgánico C₅-C₃₀ que tiene uno o más grupos hidroxilo, -alq-(OC₂H₄)_{m3}-OR (en el que alq es dirradical alquilo C₁-C₆, R es H o alquilo C₁-C₄ y m3 es un número entero de 1 a 10), o una cadena de polímero hidrófilo lineal.

9. La lente de contacto blanda de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el material de hidrogel de silicona comprende al menos un agente humectante interno polimerizable, al menos un agente humectante interno no polimerizable o sus combinaciones.

10. Una lente de contacto blanda, que comprende un cuerpo de lente de un material de hidrogel sin silicona, en donde el material de hidrogel sin silicona comprende unidades repetidas de al menos un monómero vinílico hidrófilo y está libre de monómero o macrómero vinílico que contiene silicona, en donde el cuerpo de lente: tiene una lubricidad específica medida por un tamaño de malla de superficie de 4,5 nm a 10,6 nm de acuerdo con una técnica microrreológica de cuadrante descrita en la descripción; un módulo elástico de 0,1 MPa a 1,8 MPa; un contenido de agua del 25 % al 85 % en peso cuando está completamente hidratado; un tiempo de ruptura del agua de al menos 10 segundos; y un ángulo de contacto con el agua de 100 grados o menos, en donde, preferentemente, dicho al menos un monómero vinílico hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en (met)acrilato de 2-hidroxiethyl, (met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de hidroxipropilo, N-vinilpirrolidona, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, ácido (met)acrílico, alcohol vinílico, (met)acrilamida, N,N-dimetil (met)acrilamida, ácido 2-acrilamidoglicólico, N-hidroxipropilacrilamida, N-hidroxietil acrilamida, A-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, 2-hidroxipropilmetacrilato de trimetilamonio, clorhidrato de N-2-aminoetil (met)acrilamida, clorhidrato de N-3-aminopropil (met)acrilamida, clorhidrato de aminoetil metacrilato, clorhidrato de aminopropil metacrilato, metacrilato de dimetilaminoetil, un (met)acrilato de C₁-C₄-alcoxi polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 1500, y sus mezclas.

11. Un método para producir dispositivos biomédicos de acuerdo con el procedimiento (I) o (II), en donde el procedimiento (I) comprende las etapas de: (a) obtener dispositivos biomédicos preformados hechos de un primer hidrogel; (b) seleccionar un tratamiento de superficie o una combinación de dos o más tratamientos de superficie, los materiales de recubrimiento y las condiciones de recubrimiento en las que los materiales de recubrimiento seleccionados pueden aplicarse a un dispositivo biomédico preformado de acuerdo con el tratamiento de superficie seleccionado o la combinación seleccionada de los dos o más tratamientos de superficie para obtener un dispositivo biomédico recubierto que tiene un recubrimiento de un segundo hidrogel sobre el mismo, en donde el segundo hidrogel es un hidrogel sin silicona y tiene una primera lubricidad específica medida por un tamaño de malla de superficie de 4,5 nm a 10,6 nm de acuerdo con una técnica microrreológica de cuadrante descrita en la descripción; y (c) aplicar los materiales de recubrimiento seleccionados sobre los dispositivos biomédicos preformados bajo las condiciones de recubrimiento seleccionadas para formar los dispositivos biomédicos que tienen cada uno un recubrimiento del segundo hidrogel que tiene el primer tamaño de malla de superficie específico, en donde el procedimiento (II) comprende las etapas de: (a) seleccionar un material de molde para hacer los moldes; (b) seleccionar una formulación polimerizable y las condiciones de curado bajo las cuales la composición polimerizable seleccionada puede curarse en el molde seleccionado bajo las condiciones de curado seleccionadas para formar un dispositivo biomédico de un tercer hidrogel, en donde el tercer hidrogel tiene una segunda lubricidad específica medida por un tamaño de malla de superficie de 4,5 nm a 10,6 nm; y (c) introducir y curar la formulación polimerizable seleccionada en los moldes para formar los dispositivos

biomédicos que tienen cada uno el segundo tamaño de malla de superficie específico, en donde, preferentemente, los dispositivos biomédicos son lentes de contacto y se producen de acuerdo al procedimiento (I).

- 5 12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el tratamiento de superficie seleccionado de la combinación seleccionada de los dos o más tratamientos de superficie comprende un tratamiento con plasma, una polimerización por injerto de uno o más monómeros y/o macrómeros vinílicos hidrófilos, una deposición capa por capa de uno o más primeros materiales poliméricos hidrófilos, la unión covalente de uno o más segundos materiales poliméricos hidrófilos, o una combinación de los mismos.
- 10 13. El método de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde los dispositivos biomédicos son lentes de contacto y se producen de acuerdo con el procedimiento (I), en donde el recubrimiento del segundo hidrogel se une covalentemente sobre un recubrimiento de base reactivo, en donde el recubrimiento de base reactivo es: un recubrimiento LbL, un recubrimiento de plasma, la combinación de un recubrimiento de plasma y un recubrimiento LbL sobre el mismo; una capa de uno o más polímeros hidrófilos obtenida por unión covalente o polimerización por injerto; la combinación de una capa de uno o más polímeros hidrófilos y un recubrimiento LbL sobre el mismo; o la combinación de recubrimiento de plasma, una capa de uno o más polímeros hidrófilos en la parte superior del recubrimiento de plasma y un recubrimiento LbL en la parte superior de la capa de uno o más polímeros hidrófilos, o en donde el recubrimiento del segundo hidrogel se obtiene al calentar una lente de contacto con un recubrimiento de base reactivo sobre la misma en una solución que comprende un material polimérico hidrófilo soluble en agua y reticulable térmicamente a una temperatura de 60 °C a 140 °C durante un período de tiempo suficientemente largo para reticular el material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable soluble en agua y el recubrimiento de base para formar el recubrimiento del segundo hidrogel en la lente de contacto.
- 15 20 25 14. Un método para fabricar dispositivos biomédicos, que comprende la etapa de: inspeccionar los dispositivos biomédicos fabricados para determinar si tienen una lubricidad específica medida por tener un tamaño de malla de superficie de al menos 4,5 nm; y descartar aquellas lentes de contacto que no tienen la lubricidad específica, en donde, preferentemente, los dispositivos biomédicos son lentes de contacto, en donde la etapa de inspección se lleva a cabo mediante muestreo estadístico o se lleva a cabo continuamente en la línea de producción.
- 30

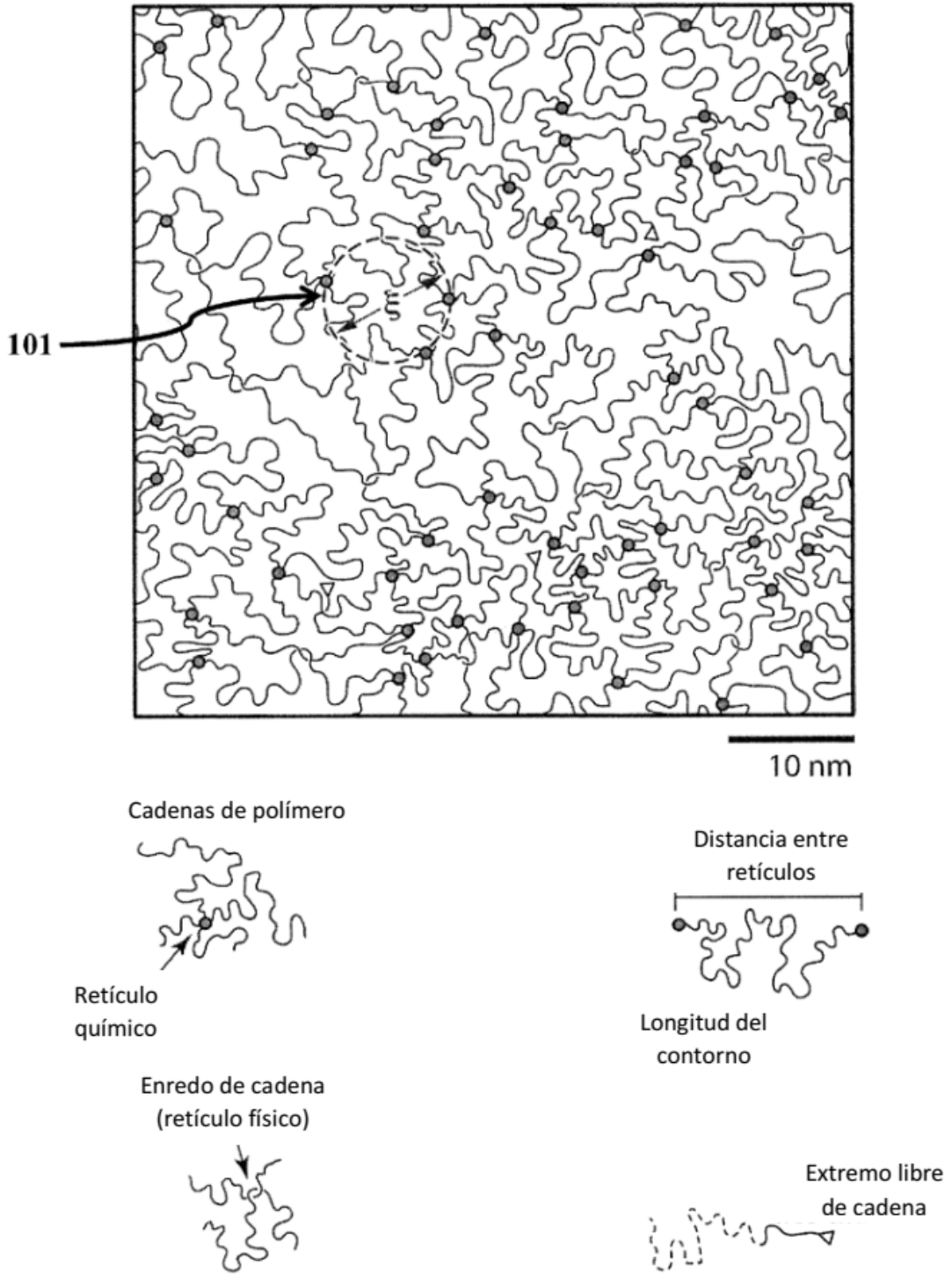
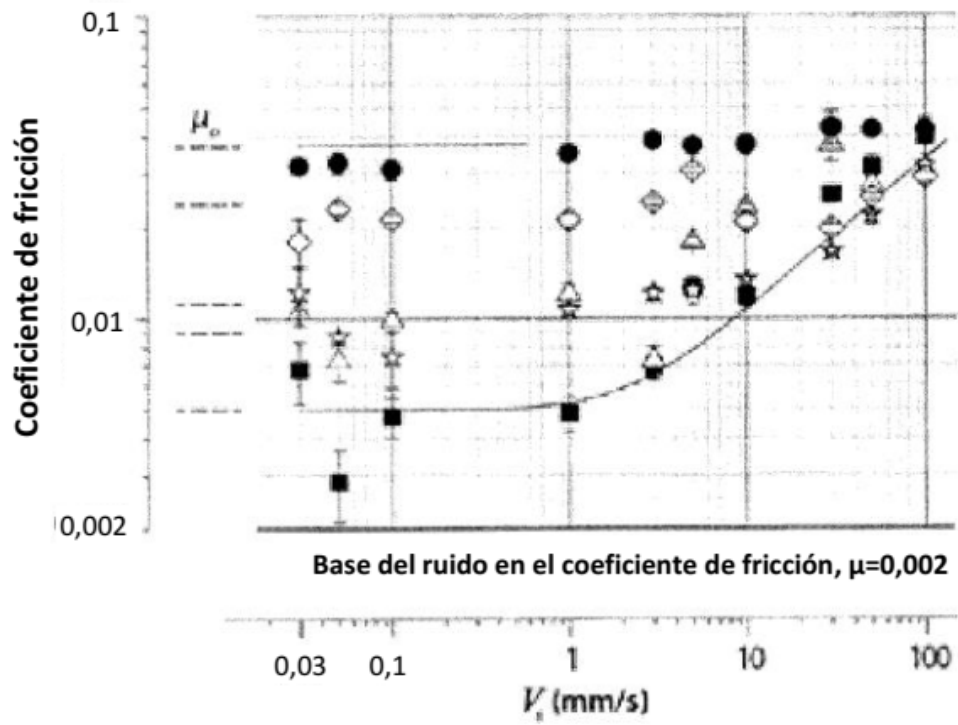


Figura 1



	Polímero % en peso	Reticulante % en peso	μ_0	ξ (nm)
●	17,5	0,7	0,037	$1,3 \pm 0,1$
◇	12,5	0,5	0,023	$1,7 \pm 0,1$
☆	10,0	0,4	0,011	$4,4 \pm 0,3$
△	7,5	0,3	0,009	$7,0 \pm 0,5$
■	3,8	0,15	0,005	$9,4 \pm 1,1$

Figura 2A

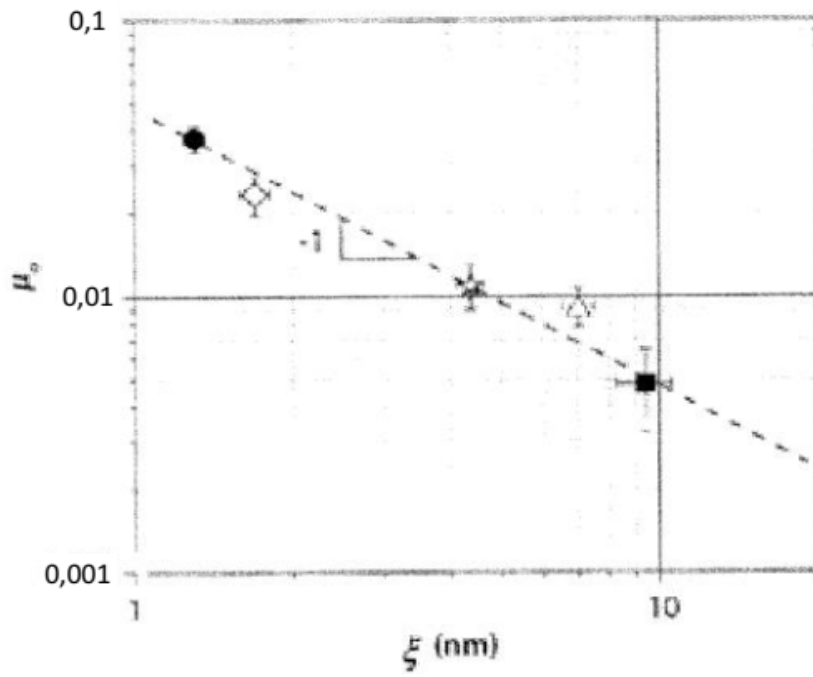


Figura 2B

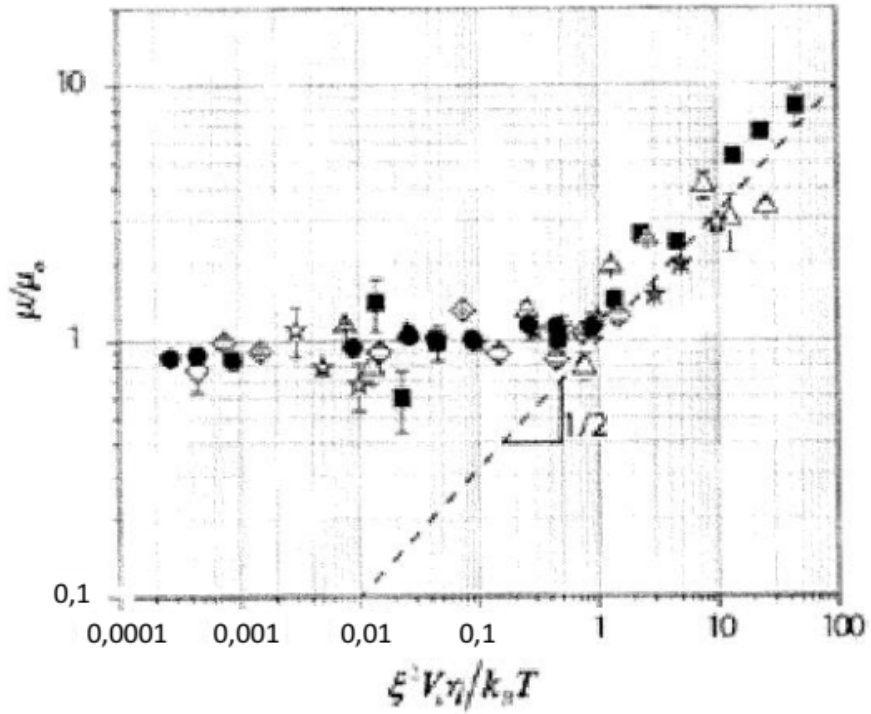


Figura 2C

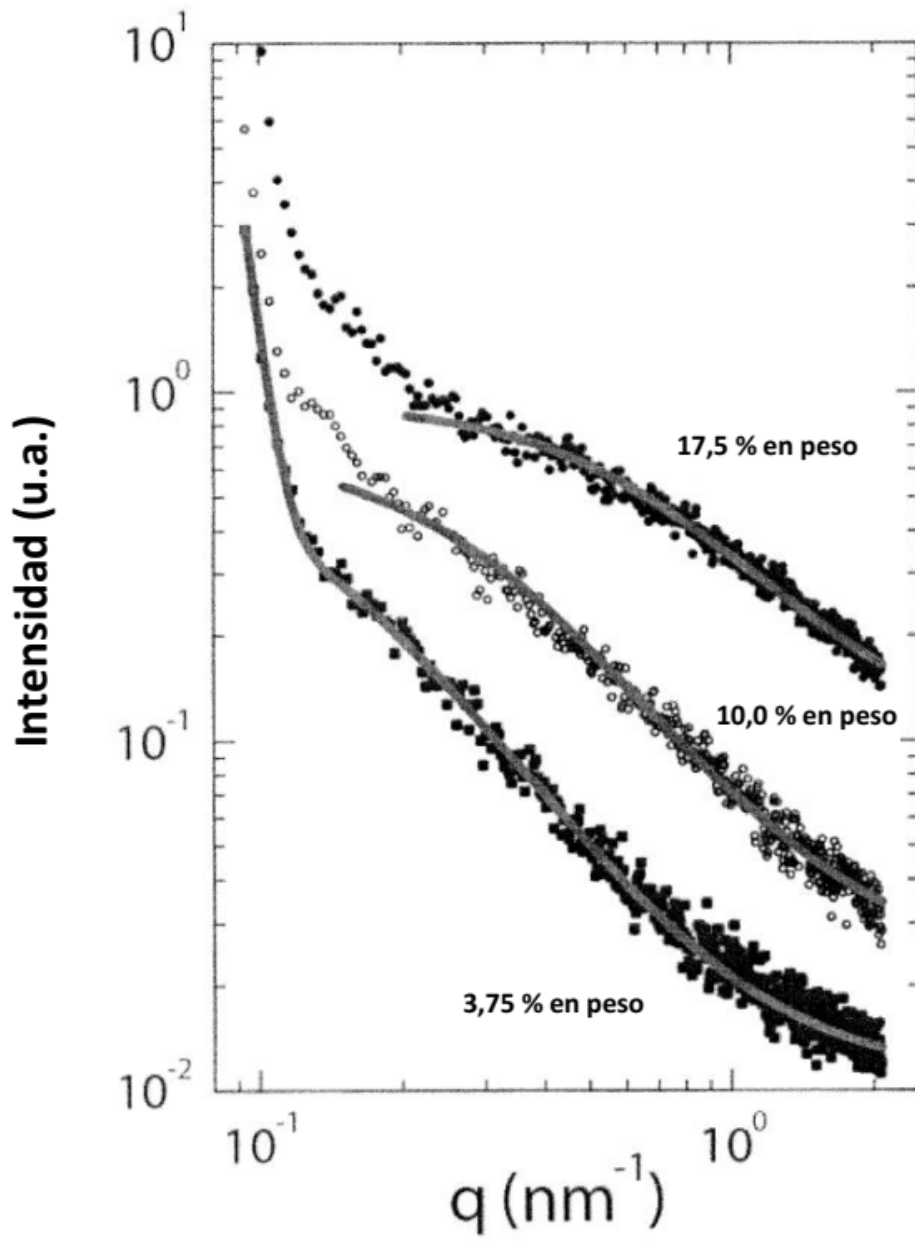


Figura 3

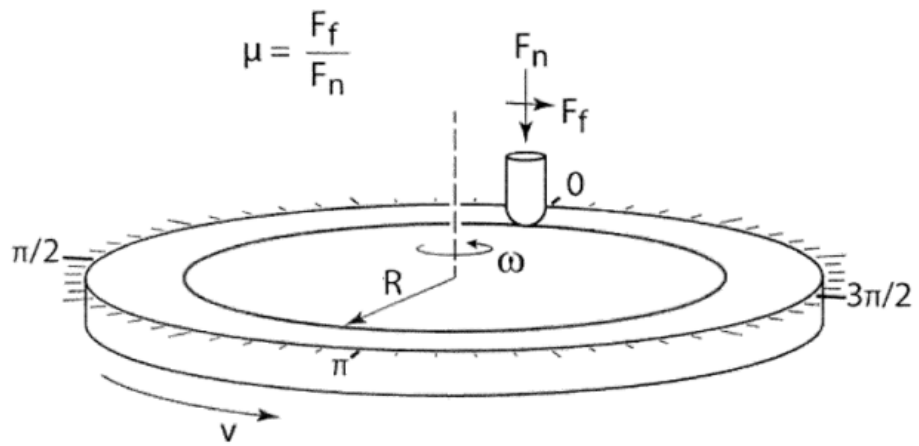


Figura 4A

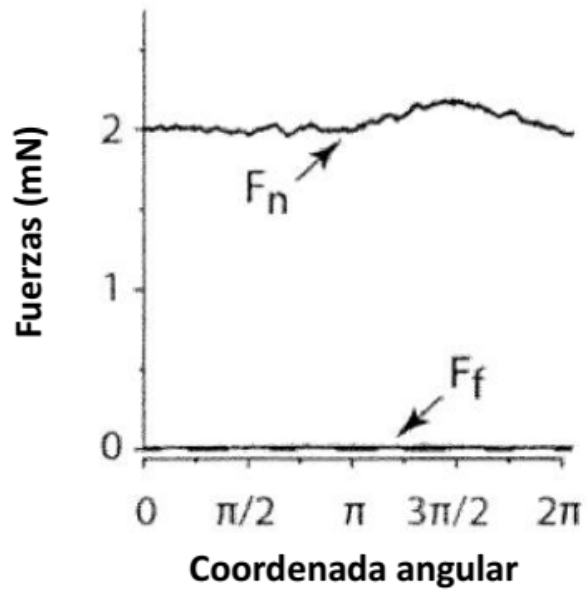


Figura 4B

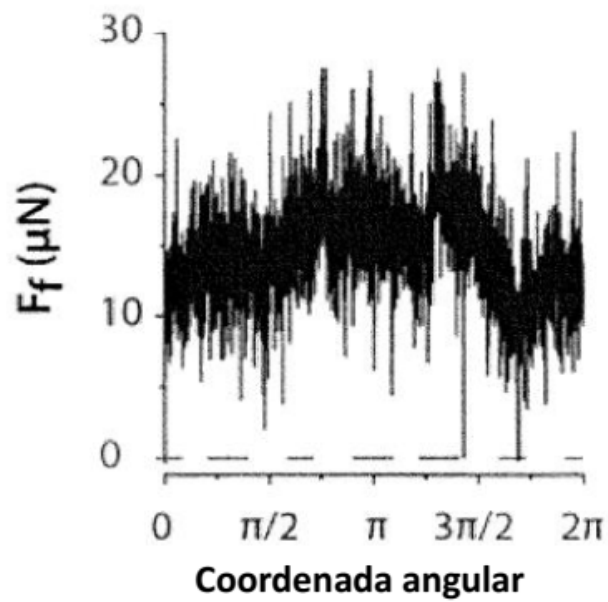


Figura 4C

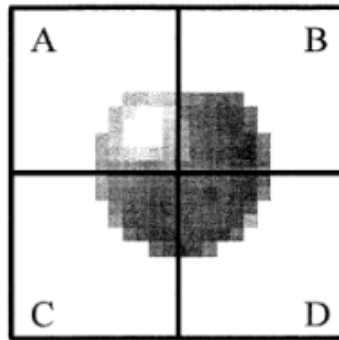


Figura 5

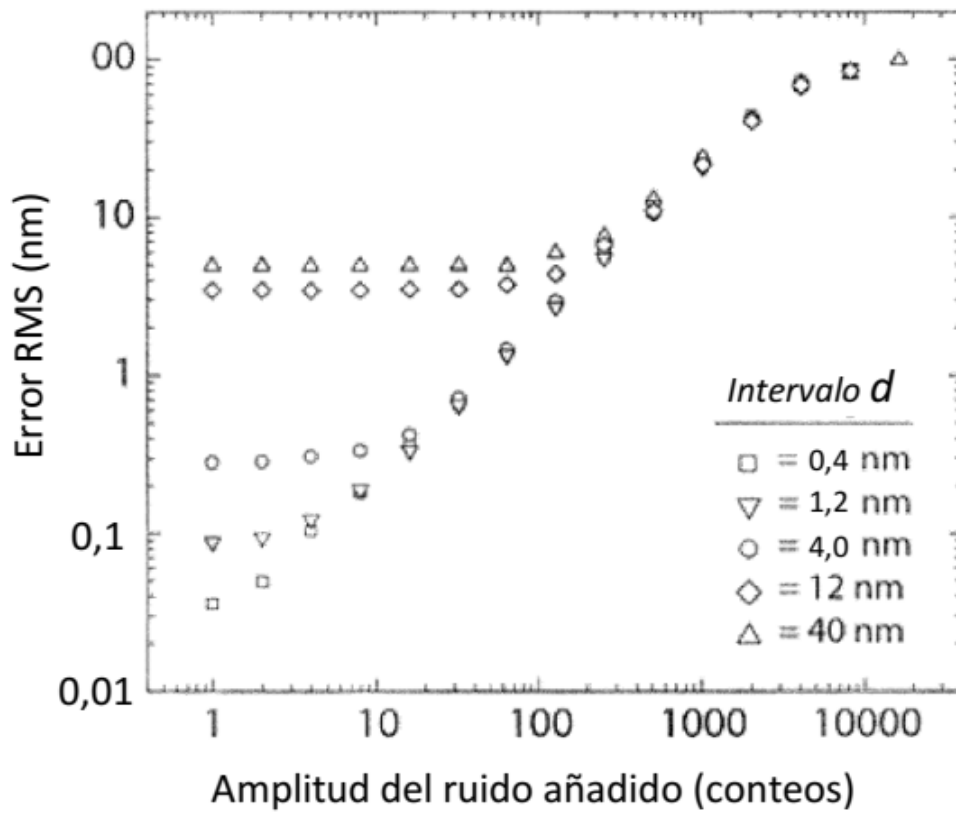


Figura 6

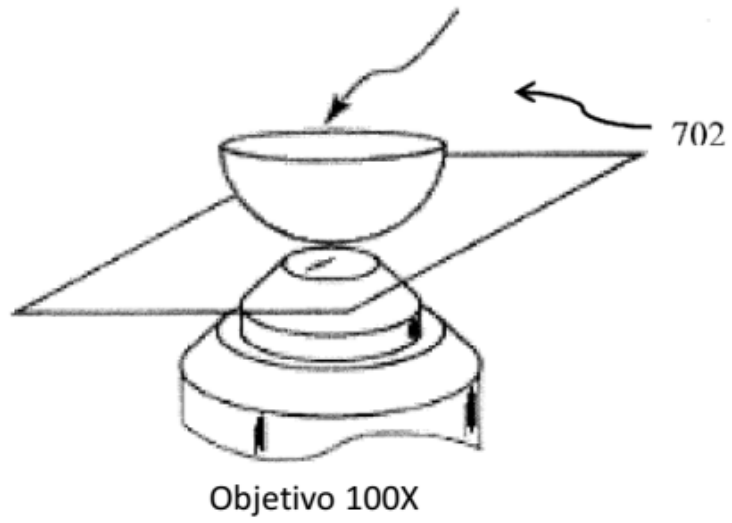


Figura 7

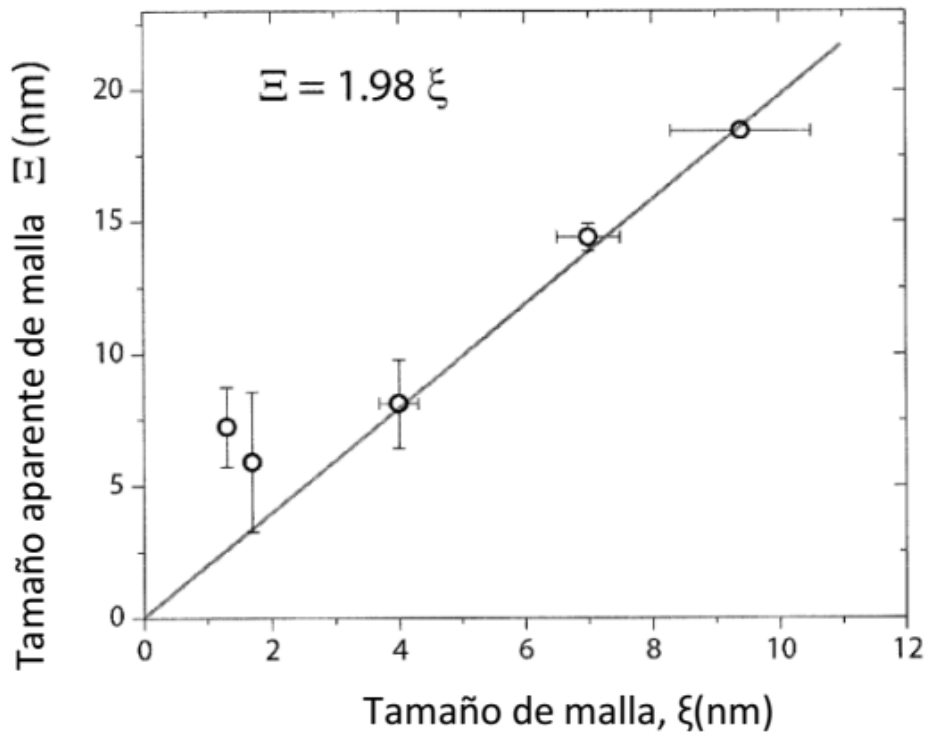


Figura 8