

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 828**

51 Int. Cl.:

**B65B 1/00** (2006.01)

**B65B 25/00** (2006.01)

**G02B 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2020 PCT/US2020/015307**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2020 WO20159915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2020 E 20707970 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024 EP 3917837**

54 Título: **Soluciones de envasado para lentes de contacto**

30 Prioridad:

**29.01.2019 US 201962798096 P**

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

**21.11.2024**

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)  
1400 N. Goodman Street  
Rochester, NY 14609, US**

72 Inventor/es:

**MARK, ANALUZ;  
NUÑEZ, IVAN, M.;  
BARNIAK, VICKI;  
HUNT, JENNIFER, M.;  
COULLARD, LYNN y  
CUBI, KEYLA, M.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 988 828 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

Soluciones de envasado para lentes de contacto

## 5 Antecedentes

La presente invención se refiere en general a soluciones de envasado para dispositivos oftálmicos tales como lentes de contacto.

10 Los dispositivos biomédicos tales como lentes oftálmicas hechas de, por ejemplo, materiales que contienen silicona, se han investigado durante varios años. Dichos materiales en general pueden subdividirse en dos clases principales, concretamente, hidrogeles y no hidrogeles. Los hidrogeles pueden absorber y retener agua en un estado en equilibrio, mientras que los no hidrogeles no absorben cantidades apreciables de agua. Independientemente de su contenido de agua, los dispositivos médicos de silicona tanto de hidrogel como no hidrogel tienden a tener superficies no humectables relativamente hidrófobas que tienen una alta afinidad por lípidos. Este problema es de particular preocupación con las lentes de contacto.

Los expertos en la materia han reconocido desde hace tiempo la necesidad de modificar la superficie de dichas lentes de contacto de silicona de modo que sean compatibles con el ojo. Se sabe que la hidrofilia aumentada de la superficie de las lentes mejora la capacidad humectable de las lentes de contacto. Esto, a su vez, está asociado con una comodidad de uso mejorada de las lentes de contacto. Además, la superficie de las lentes puede afectar a la susceptibilidad de las lentes al depósito, particularmente el depósito de proteínas y lípidos resultante del líquido lagrimal durante el uso de las lentes. El depósito acumulado puede provocar malestar ocular o incluso inflamación. En el caso de lentes de uso prolongado (es decir, lentes usadas sin retirada diaria de la lente antes de dormir), la superficie es especialmente importante, ya que las lentes de uso prolongado deben diseñarse para normas elevadas de comodidad y biocompatibilidad durante un periodo prolongado de tiempo.

Una estrategia para potenciar la capacidad humectable de las lentes es realizar un postratamiento superficial de las lentes. Sin embargo, la etapa o etapas adicionales requeridas añadirían costes y tiempo al proceso de fabricación.

Típicamente se usan envases alveolados y viales de vidrio para envasar individualmente cada lente de contacto blanda para su venta a un cliente. Normalmente se usa solución salina o agua desionizada para almacenar las lentes en los envases alveolados, como se menciona en diversas patentes relacionadas con el envasado o fabricación de lentes de contacto. Como el material de las lentes pueden tender a adherirse a sí mismo y al envase de las lentes, las soluciones de envasado para envases alveolados a veces se han formulado para reducir o eliminar el plegamiento y adhesión de las lentes.

Se ha afirmado que si una lente se limpia minuciosamente antes de su inserción, el líquido lagrimal puede humedecer adecuadamente la lente. Además, las dificultades de añadir un tensioactivo a una solución de envasado, incluyendo la posibilidad de reducir la semivida y/o las reacciones adversas durante la esterilización por calor, han limitado más el uso de tensioactivos en una solución de envasado con el propósito de proporcionar cualquier efecto posible o marginal sobre la comodidad de la lente. Solamente después de haber usado una lente, cuando se han formado proteínas u otros depósitos en la superficie de la lente, se han usado tensioactivos en soluciones convencionales de cuidado de las lentes.

Es muy deseable que las lentes de contacto sean lo más cómodas posible para los usuarios. Los fabricantes de lentes de contacto están continuamente trabajando para mejorar la comodidad de las lentes. No obstante, muchas personas que usan lentes de contacto aún experimentan sequedad o irritación en los ojos durante todo el día y particularmente hacia el final del día. Una lente insuficientemente humedecida en cualquier momento provocará malestar significativo al usuario de la lente. Aunque pueden usarse gotas humectantes según lo necesario para aliviar dicho malestar, ciertamente sería deseable que dicho malestar no surgiera en primer lugar.

Por consiguiente, sería deseable proporcionar un sistema de envasado mejorado para dispositivos oftálmicos tales como lentes de contacto, de modo que las lentes fueran cómodas de usar en uso real y permitieran un uso prolongado de las lentes sin irritación u otros efectos adversos a la córnea.

El documento US 6 699 435 B2 describe soluciones de envasado/almacenamiento para lentes de contacto, que comprende un tensioactivo no iónico que es un compuesto que comprende al menos un 90 por ciento en peso de segmentos de poli(oxietileno) y poli(oxipropileno), en una o más cadenas de copolímero de bloque, en donde el peso molecular promedio en peso de dicho tensioactivo es de aproximadamente 4000 a aproximadamente 30 000 y en donde al menos un 40 por ciento de dichos segmentos son segmentos de poli(oxietileno), en donde la solución tiene una osmolalidad de 200 a 400 mOsm/kg; en donde la solución tiene un pH de aproximadamente 6 a 8 y no contiene una cantidad desinfectante eficaz de un agente desinfectante. El envase que comprende la solución y una lente de contacto se esteriliza por calor.

65 Sumario

De acuerdo con una realización ilustrativa, se proporciona un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico que comprende un recipiente sellado que contiene uno o más dispositivos oftálmicos no usados sumergidos en una solución acuosa de envasado que comprende de un 0,1 a un 5 % p/p de uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos que comprenden unidades hidrófilas y recubiertos en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo, en donde la solución tiene una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg, un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 y se esteriliza por calor.

De acuerdo con una segunda realización ilustrativa, se proporciona un método para preparar un sistema de envasado que comprende un dispositivo oftálmico estéril, almacenable, comprendiendo el método: (a) proporcionar un dispositivo oftálmico; (b) sumergir el dispositivo oftálmico en una solución acuosa de envasado que comprende uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos que comprenden unidades hidrófilas y recubiertos en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo, en donde la solución tiene una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg y un pH en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9; (c) envasar la solución y el dispositivo oftálmico de una manera que evite la contaminación del dispositivo por microorganismos; y (d) esterilizar la solución y el dispositivo oftálmico envasados.

Se cree que las soluciones acuosas de envasado para el sistema de envasado de la presente invención contienen uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos que comprenden unidades hidrófilas y recubiertos en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo proporcionan un recubrimiento más uniforme sobre la superficie de un dispositivo oftálmico provocando de ese modo una lubricidad y/o capacidad humectable mejorada de la lente. Por tanto, la lente será más cómoda de usar en uso real y permitirá uso prolongado de la lente sin irritación u otros efectos adversos a la córnea. Las superficies hidrófilas y/o lubricadas de los dispositivos oftálmicos de este documento, tales como lentes de contacto, evitan o limitan sustancialmente la adsorción de lípidos y proteínas lagrimales sobre, y su posible absorción en, las lentes, conservando, por tanto, la transparencia de las lentes de contacto. Esto, a su vez, conserva su calidad de funcionamiento proporcionando de ese modo un mayor nivel de comodidad al usuario.

#### Descripción detallada

La presente divulgación proporciona un sistema de envasado para el almacenamiento de dispositivos oftálmicos destinados a contacto directo con tejido corporal o líquido corporal. Como se usa en este documento, la expresión "dispositivo oftálmico" se refiere a dispositivos que residen en o sobre el ojo. Estas lentes pueden proporcionar corrección óptica, cuidado de heridas, administración de fármacos, funcionalidad diagnóstica o potenciación o efecto cosmético o una combinación de estas propiedades. Ejemplos representativos de dichos dispositivos incluyen, aunque sin limitación, lentes de contacto blandas, por ejemplo, una lente blanda de hidrogel; lentes blandas no de hidrogel y similares, lentes de contacto duras, por ejemplo, un material de lente dura permeable a gases y similares, lentes intraoculares, lentes superpuestas, insertos oculares, insertos ópticos y similares. Como entiende un experto en la materia, una lente se considera "blanda" si puede replegarse sobre sí misma sin romperse. Cualquier material conocido por producir un dispositivo oftálmico, incluyendo una lente de contacto, puede usarse en este documento.

Los dispositivos oftálmicos pueden ser cualquier material conocido en la técnica que pueda formar un dispositivo oftálmico como se describe anteriormente. En una realización, un dispositivo oftálmico incluye dispositivos que están formados por material no hidrófilo *per se*. Dichos dispositivos se forman a partir de materiales conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo, polisiloxanos, perfluoropoliéteres, poli(met)acrilatos fluorados o polímeros fluorados equivalentes derivados, por ejemplo, de otros ácidos carboxílicos polimerizables, polialquil(met)acrilatos o polímeros de éster alquílico equivalentes derivados de otros ácidos carboxílicos polimerizables, o poliolefinas fluoradas, tales como polímeros de etileno propileno fluorados, o tetrafluoroetileno, preferiblemente en combinación con un dioxol, por ejemplo, perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol. Ejemplos representativos de materiales a granel adecuados incluyen, aunque sin limitación, Lotrafilcon A, Neofacon, Pasifacon, Telefocon, Silafocon, Fluorsilfocon, Paflufocon, Silafocon, Elastofilcon, Fluorofacon o materiales de Teflon AF, tales como Teflon AF 1600 o Teflon AF 2400 que son copolímeros de aproximadamente un 63 a aproximadamente un 73 % molar de perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol y de aproximadamente un 37 a aproximadamente un 27 % molar de tetrafluoroetileno, o de aproximadamente un 80 a aproximadamente un 90 % molar de perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol y de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 10 % molar de tetrafluoroetileno.

En otra realización, un dispositivo oftálmico incluye un dispositivo que se forma a partir de material hidrófilo *per se*, ya que los grupos reactivos, por ejemplo, grupos carboxi, carbamoilo, sulfato, sulfonato, fosfato, amina, amonio o hidroxilo, están presentes de forma inherente en el material y, por lo tanto, también en la superficie de un dispositivo oftálmico fabricado a partir del mismo. Dichos dispositivos se forman a partir de materiales conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo, poli(acrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxietilo) (HEMA), polivinilpirrolidona (PVP), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(acrilamida), polidimetilacrilamida (DMA), poli(alcohol vinílico) y similares y copolímeros de los mismos, por ejemplo, a partir de dos o más monómeros seleccionados de acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinilpirrolidona, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, dimetil acrilamida, alcohol vinílico y similares. Ejemplos representativos de materiales a granel adecuados incluyen, aunque sin limitación, Polymacon, Teflcon, Methafilcon, Deltafilcon, Bufilcon, Phemfilcon, Ocufilecon, Focofilcon, Etafilecon, Hefilcon, Vifilcon, Tetrafilcon, Perfilcon, Droxifilcon, Dimefilcon, Isofilcon, Mafilcon, Nelfilcon, Atlafilecon y similares. Ejemplos de otros

materiales a granel adecuados incluyen balafilcon A, hilafilcon A, alafilcon A, bilafilcon B y similares.

En otra realización, un dispositivo oftálmico incluye un dispositivo que se forma a partir de materiales que son copolímeros segmentados anfífilos que contienen al menos un segmento hidrófobo y al menos un segmento hidrófilo que están ligados a través de un enlace o un miembro de puente.

Es particularmente útil emplear materiales biocompatibles en este documento, incluyendo tanto materiales blandos como rígidos normalmente usados para lentes oftálmicas, incluyendo lentes de contacto. En general, los materiales no de hidrogel son materiales poliméricos hidrófobos que no contienen agua en su estado en equilibrio. Materiales no de hidrogel típicos comprenden acrílicos siliconados, tales como los formados a partir de un monómero de silicona voluminoso (por ejemplo, metacrilato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo, normalmente conocido como monómero "TRIS"), prepolímero de poli(dimetilsiloxano) recubierto en el extremo con metacrilato, o siliconas que tienen grupos laterales fluoroalquilo (los polisiloxanos también son conocidos normalmente como polímeros de silicona).

Los hidrogeles en general son una clase bien conocida de materiales que comprenden sistemas poliméricos reticulados hidratados que contienen agua en un estado en equilibrio. Por consiguiente, los hidrogeles son copolímeros preparados a partir de monómeros hidrófilos. En el caso de hidrogeles de silicona, los copolímeros de hidrogel se preparan en general polimerizando una mezcla que contiene al menos un monómero que contiene silicona formador del dispositivo y al menos un monómero hidrófilo formador del dispositivo. El monómero que contiene silicona o el monómero hidrófilo puede funcionar como un agente reticulante (definiéndose un reticulante como un monómero que tiene múltiples funcionalidades polimerizables) o puede emplearse un reticulante separado. Los hidrogeles de silicona típicamente tienen un contenido de agua entre aproximadamente un 10 a aproximadamente un 80 por ciento en peso.

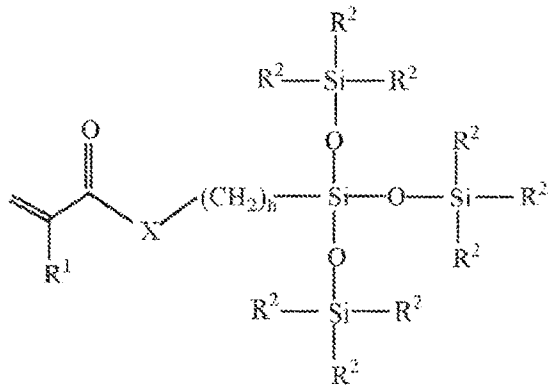
Ejemplos representativos de monómeros hidrófilos útiles incluyen, aunque sin limitación, amidas tales como N,N-dimetilacrilamida y N,N-dimetilmetacrilamida; lactamas cíclicas tales como N-vinil-2-pirrolidona; y poli(alquenoglicoles) (met)acrilados, tales como poli(dietilenglicoles) de longitud de cadena variable que contienen recubrimientos en el extremo de monometacrilato o dimetacrilato. Otros ejemplos más son los monómeros hidrófilos de carbonato de vinilo o carbamato de vinilo divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 5.070.215, y los monómeros hidrófilos de oxazolona divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos adecuados serán evidentes para un experto en la materia. Por ejemplo, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) es un monómero hidrófilo bien conocido que puede usarse en mezcla con los monómeros hidrófilos mencionados anteriormente.

Las mezclas de monómeros también pueden incluir un segundo monómero formador del dispositivo, que incluye un grupo copolimerizable y un grupo funcional reactivo. El grupo copolimerizable es preferiblemente un grupo etilénicamente insaturado, de modo que este monómero formador del dispositivo copolimerice con el monómero hidrófilo formador del dispositivo y cualquier otro monómero formador del dispositivo en la mezcla inicial de monómeros formadores del dispositivo. Además, el segundo monómero puede incluir un grupo funcional reactivo que reacciona con un grupo reactivo complementario del copolímero que es el producto de reacción de uno o más alcoholes polihídricos polimerizables y uno o más monómeros que contienen flúor polimerizables. En otras palabras, después de formar el dispositivo copolimerizando la mezcla de monómeros formadores del dispositivo, los grupos funcionales reactivos proporcionados por los segundos monómeros formadores del dispositivo permanecen para reaccionar con un resto reactivo complementario del copolímero.

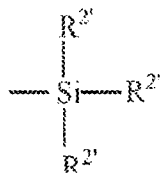
En una realización, los grupos reactivos de los segundos monómeros formadores del dispositivo incluyen grupos epóxido. Por consiguiente, los segundos monómeros formadores del dispositivo son los que incluyen tanto un grupo etilénicamente insaturado (que permite que el monómero copolimerice con el monómero hidrófilo formador del dispositivo) como el grupo epóxido (que no reacciona con el monómero hidrófilo formador del dispositivo, pero permanecen para reaccionar con el copolímero, es el producto de reacción de uno o más alcoholes polihídricos polimerizables y uno o más monómeros que contienen flúor polimerizables). Ejemplos incluyen metacrilato de glicidilo, acrilato de glicidilo, vinilcarbonato de glicidilo, vinilcarbamato de glicidilo, 4-vinil-1-ciclohexeno-1,2-epóxido y similares.

Como se menciona, una clase de materiales de sustrato de dispositivos oftálmicos son hidrogeles de silicona. En este caso, la mezcla de monómeros inicial formadores del dispositivo comprende además un monómero que contiene silicona. Los materiales monoméricos que contienen silicona aplicables para su uso en la formación de hidrogeles de silicona son bien conocidos en la técnica y se proporcionan numerosos ejemplos en las patentes de Estados Unidos n.º 4.136.250; 4.153.641; 4.740.533; 5.034.461; 5.070.215; 5.260.000; 5.310.779; y 5.358.995. Ejemplos específicos de materiales adecuados para su uso en este documento incluyen los divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.310.779; 5.387.662; 5.449.729; 5.512.205; 5.610.252; 5.616.757; 5.708.094; 5.710.302; 5.714.557 y 5.908.906.

Ejemplos representativos de monómeros que contienen silicio aplicables incluyen monómeros voluminosos polisiloxanilalquil(met)acrílicos. Un ejemplo de un monómero voluminoso polisiloxanilalquil(met)acrílico está representado por la estructura de fórmula I:



en donde X indica -O- o -NR-, en donde R indica hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; cada R<sup>1</sup> indica independientemente hidrógeno o metilo; cada R<sup>2</sup> indica independientemente un radical alquilo inferior, radical fenilo o un grupo representado por



en donde cada R<sup>2</sup> indica independientemente un radical alquilo inferior o fenilo; y h es de 1 a 10.

Ejemplos de monómero voluminosos son metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano o metacrilato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo, a veces denominado TRIS y carbamato de tris(trimetilsiloxi)sililpropil vinilo, a veces denominado TRIS-VC y similares.

Dichos monómeros voluminosos pueden copolimerizarse con un macromonómero de silicona, que es un poli(organosiloxano) recubierto con un grupo insaturado en dos o más extremos de la molécula. La patente de Estados Unidos n.º 4.153.641 divulga, por ejemplo, diversos grupos insaturados tales como grupos acriloxi o metacriloxi.

Otra clase de monómeros que contienen silicona representativos incluye, por ejemplo, monómeros de carbonato de vinilo o de carbamato de vinilo que contienen silicona tales como, por ejemplo, 1,3-bis[4-viniloxicarboniloxi]but-1-il]tetrametil-disiloxano; carbonato de 3-(trimetilsilil)propil vinilo; 3-(viniloxicarbonil)propil-[tris(trimetilsiloxi)silano]; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil vinilo; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil alilo; carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil vinilo; carbonato de t-butildimetilsiloxietil vinilo; carbonato de trimetilsilietil vinilo; carbonato de trimetilsilimetil vinilo y similares y mezclas de los mismos.

Otra clase de monómeros que contiene silicio incluye macromonómeros de poliuretano-polisiloxano (también denominados a veces prepolímeros), que pueden tener bloques duros-blandos-duros como los elastómeros de uretano tradicionales. Pueden estar recubiertos en el extremo con un monómero hidrófilo tal como HEMA. Ejemplos de dichos uretanos de silicona se divulgan en una diversidad de publicaciones, incluyendo Lai, Yu-Chin, "The Role of Bulky Polysiloxanylalkyl Methacrylates in Polyurethane-Polysiloxane Hydrogels," Journal of Applied Polymer Science, vol. 60, 1193-1199 (1996). La solicitud publicada PCT n.º WO 96/31792 divulga ejemplos de dichos monómeros. Ejemplos adicionales de monómeros de uretano de silicona están representados por las fórmulas II y III:



en donde:

D indica independientemente un dirradical alquilo, un dirradical alquil cicloalquilo, un dirradical cicloalquilo, un dirradical arilo o un dirradical alquilarilo que tiene de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono;

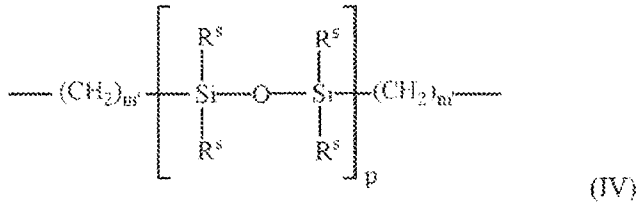
G indica independientemente un dirradical alquilo, un dirradical cicloalquilo, un dirradical alquil cicloalquilo, un dirradical arilo o un dirradical alquilarilo que tiene de 1 a aproximadamente 40 átomos de carbono y que puede contener enlaces éter, tio o amina en la cadena principal;

\* indica un enlace uretano o ureido;

a es al menos 1;

A indica independientemente un radical polimérico divalente de fórmula IV:

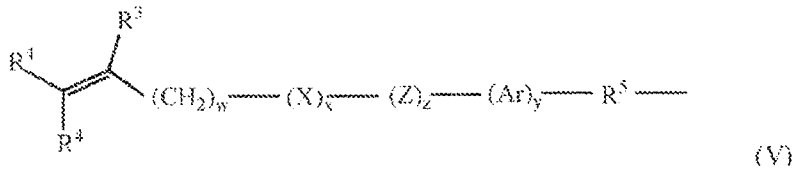
5



en donde cada R<sup>s</sup> indica independientemente un alquilo o grupo alquilo fluorosustituido que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, que puede contener enlaces éter entre los átomos de carbono; m' es al menos 1; y p es un número que proporciona un peso del resto de aproximadamente 400 a aproximadamente 10 000;

10

cada uno de E y E' indica independientemente un radical orgánico insaturado polimerizable representado por la fórmula V:



15

en donde: R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical -CO-Y-R<sup>6</sup> en donde Y es -O-, -S- o -NH-;

20

R<sup>5</sup> es un radical alqueno divalente que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono;

R<sup>6</sup> es un radical alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono;

25

X indica -CO- o -OCO-;

Z indica -O- o -NH-;

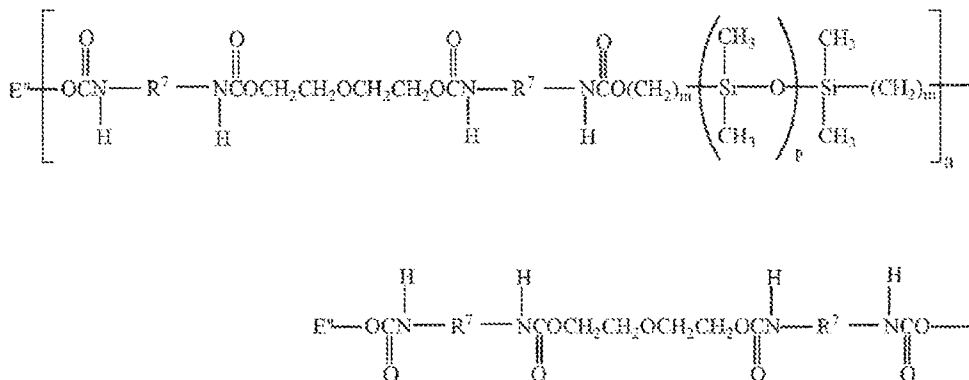
Ar indica un radical aromático que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono;

30

w es de 0 a 6; x es de 0 o 1; y es 0 o 1; y z es 0 o 1.

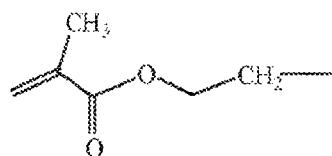
En una realización, un monómero de uretano que contiene silicona está representado por la fórmula VI:

35



en donde m es al menos 1 y es preferiblemente 3 o 4, a es al menos 1 y preferiblemente es 1, p es un número que proporciona un peso del resto de aproximadamente 400 a aproximadamente 10 000 y es preferiblemente al menos aproximadamente 30, R<sup>7</sup> es un dirradical de un diisocianato después de la eliminación del grupo isocianato, tal como el dirradical de diisocianato de isoforona, y cada E<sup>n</sup> es un grupo representado por:

40



5 En otra realización, un material de hidrogel de silicona comprende (a granel, es decir, en la mezcla de monómeros que se copolimeriza) de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 50 por ciento, o de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 25, en peso de uno o más macromonómeros de silicona, de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 75 por ciento, o de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 60 por ciento, en peso de uno o más monómeros polisiloxanilalquil (met)acrílicos, y de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 50 por ciento, o de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 40 por ciento, en peso de un monómero hidrófilo. En general, el macromonómero de silicona es un poli(organosiloxano) recubierto con un grupo insaturado en dos o más  
10 extremos de la molécula. Además de los grupos finales en las fórmulas estructurales anteriores, la patente de Estados Unidos n.º 4.153.641 divulga grupos insaturados adicionales, incluyendo acríloxi o metacríloxi. Materiales que contienen fumarato tales como los divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.310.779; 5.449.729 y 5.512.205 también son sustratos útiles de acuerdo con la invención. El macromonómero de silano puede ser un carbonato de vinil o carbamato de vinil que contiene silicio o un poliuretano-polisiloxano que tiene uno o más bloques duros-blandos-  
15 duros y recubierto en el extremo con un monómero hidrófilo.

Otra clase de monómeros que contienen silicona representativos incluye monómeros fluorados. Dichos monómeros se han usado en la formación de hidrogeles de fluorosilicona para reducir la acumulación de depósitos sobre las lentes de contacto hechas de los mismos, como se divulga en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 4.954.587; 5.010.141 y 5.079.319. Además, el uso de monómeros que contienen silicona que tienen determinados grupos laterales fluorados, es decir, -(CF<sub>2</sub>)-H, se ha descubierto que mejoran la compatibilidad entre las unidades monoméricas hidrófilas y las que contienen silicona. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.321.108 y 5.387.662.

25 Los materiales de silicona anteriores son simplemente ejemplares, y también pueden usarse otros materiales para su uso como sustratos, que pueden beneficiarse de recubrirse con la composición de recubrimiento hidrófila de acuerdo con la presente invención y se han divulgado en diversas publicaciones y se están desarrollando continuamente para su uso en lentes de contacto y otros dispositivos médicos. Por ejemplo, un dispositivo biomédico puede formarse a partir de al menos un monómero catiónico tal como monómero catiónico que contiene silicona o monómero catiónico que contiene silicona fluorado.  
30

Las lentes de contacto para la aplicación de la presente invención pueden fabricarse empleando diversas técnicas convencionales, para producir un artículo conformado que tiene las superficies de lente posterior y anterior deseadas. Se divulgan métodos de moldeo por centrifugación en las patentes de Estados Unidos n.º 3.408.429 y 3.660.545; y se divulgan métodos de moldeo estático en las patentes de Estados Unidos n.º 4.113.224, 4.197.266 y 5.271.876. El curado de la mezcla monomérica puede estar seguido de una operación de mecanizado para proporcionar una lente de contacto que tenga una configuración final deseada. Como un ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.555.732 divulga un proceso en que se cura un exceso de una mezcla monomérica por moldeo por centrifugación en un molde para formar un artículo conformado que tenga una superficie anterior de lente y un grosor relativamente grande. La superficie posterior del artículo moldeado por centrifugación curado posteriormente se corta en un torno para proporcionar una lente de contacto que tenga el grosor y la superficie posterior de lente deseados. Operaciones de mecanizado adicionales puede seguir al corte en torno de la superficie de la lente, por ejemplo, operaciones de acabado de bordes.  
40

45 Típicamente, se incluye un diluyente orgánico en la mezcla monomérica inicial para minimizar la separación de fases de los productos polimerizados producidos por polimerización de la mezcla monomérica y para reducir la temperatura de transición vítrea de la mezcla polimérica en reacción, que sigue un proceso de curado más eficaz y finalmente produce un un producto polimerizado más uniformemente. La uniformidad suficiente de la mezcla monomérica inicial y el producto polimerizado es de particular importancia para hidrogeles de silicona, principalmente debido a la inclusión de monómeros que contienen silicona que pueden tender a separarse del comonómero hidrófilo.  
50

Diluyentes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos tales como alcoholes monohídricos de cadena lineal C<sub>6</sub> a C<sub>10</sub>, por ejemplo, n-hexanol y n-nonanol; dioles tales como etilenglicol; polioles tales como glicerina; éteres tales como éter monoetílico de dietilenglicol; cetonas tales como metil etil cetona; ésteres tales como enantato de metilo; e hidrocarburos tales como tolueno. Preferiblemente, el diluyente orgánico es suficientemente volátil para facilitar su eliminación de un artículo curado por evaporación en o cerca de presión ambiental.  
55

En general, el diluyente puede incluirse a aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 60 por ciento en peso de la mezcla monomérica. En una realización, el diluyente puede incluirse a aproximadamente un 10 hasta aproximadamente un 50 por ciento en peso de la mezcla monomérica. Si fuera necesario, la lente curada puede someterse a eliminación del disolvente, que puede realizarse por evaporación en o cerca de presión ambiental o al  
60

vacío. Puede emplearse una temperatura elevada para acortar el tiempo necesario para evaporar el diluyente.

Después de la eliminación del diluyente orgánico, la lente entonces puede someterse a liberación del molde y operaciones opcionales de mecanizado. La etapa de mecanizado incluye, por ejemplo, bruñido o pulido del borde y/o superficie de una lente. En general, dichos procesos de mecanizado pueden realizarse antes o después de liberar el artículo de una pieza de molde. Como un ejemplo, la lente puede liberarse en seco del molde empleando pinzas de vacío para levantar la lente del molde.

Como un experto en la materia apreciará fácilmente, los grupos funcionales superficiales de dispositivo oftálmico del dispositivo oftálmico pueden estar presentes de forma inherente en la superficie del dispositivo. Sin embargo, si el dispositivo oftálmico contiene demasiado pocos grupos funcionales o ninguno, la superficie del dispositivo puede modificarse por técnicas conocidas, por ejemplo, métodos químicos de plasma (véase, por ejemplo, el documento WO 94/06485), o funcionalización convencional con grupos tales como -OH, -NH<sub>2</sub> o -CO<sub>2</sub>H. Grupos funcionales superficiales adecuados de dispositivo oftálmico del dispositivo biomédico incluyen una gran diversidad de grupos bien conocidos por los expertos en la materia. Ejemplos representativos de dichos grupos funcionales incluyen, aunque sin limitación, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos carboxilo, grupos carbonilo, grupos aldehído, grupos ácido sulfónico, grupos cloruro de sulfonilo, grupos isocianato, grupos carboxilo anhídrido, grupos lactona, grupos azlactona, grupos epoxi y grupos que son reemplazables por grupos amino o hidroxilo, tales como grupos halo, o mezclas de los mismos. En una realización, los grupos funcionales superficiales de dispositivo oftálmico del dispositivo oftálmico son grupos amino y/o grupos hidroxilo.

En una realización, los dispositivos oftálmicos anteriores se someten a un tratamiento superficial oxidativo tal como descarga de corona u oxidación con plasma seguido de tratamiento con la solución acuosa de envasado de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un dispositivo oftálmico tal como una formulación de hidrogel de silicona que contiene polímeros hidrófilos, tal como poli(N,N-dimetilacrilamida) o poli(N-vinilpirrolidina), se somete a un tratamiento superficial oxidativo para formar al menos silicatos sobre la superficie de la lente y después la lente se trata con una solución acuosa de envasado de acuerdo con la presente invención para aportar un recubrimiento superficial lubricado, estable, altamente humectable. El tratamiento de complejación se realiza ventajosamente en condiciones de autoclave (condiciones de esterilización).

El proceso convencional tal como un proceso de plasma (también denominado "proceso de descarga de luz eléctrica") proporciona una superficie delgada, duradera en el dispositivo oftálmico antes de la unión del copolímero en cepillo a al menos una parte de la superficie del mismo. Ejemplos de dichos procesos de plasma se proporcionan en las patentes de Estados Unidos n.º 4.143.949; 4.312.575; y 5.464.667.

Aunque los procesos de plasma son bien conocidos en general en la técnica, a continuación se proporciona un breve resumen. Los tratamientos superficiales con plasma implican pasar una descarga eléctrica a través de un gas a baja presión. La descarga eléctrica puede ser a radiofrecuencia (típicamente 13,56 MHz), aunque pueden usarse microondas y otras frecuencias. Las descargas eléctricas producen radiación ultravioleta (UV), además de absorberse por átomos y moléculas en su estado gaseoso, produciendo electrones e iones energéticos, átomos (en estado base y excitado), moléculas y radicales. Por tanto, un plasma es una mezcla compleja de átomos y moléculas tanto en estado base como excitado, que alcanza un estado estacionario después de que comience la descarga. El campo eléctrico circulante provoca que estos átomos y moléculas excitadas choquen entre sí, así como con las paredes de la cámara y la superficie del material que se está tratando.

El depósito de recubrimiento desde un plasma sobre la superficie de un material ha demostrado ser posible a partir de plasma de alta energía sin la ayuda de pulverización (depósito asistido por pulverizador). Los monómeros pueden depositarse desde la fase gaseosa y polimerizarse en una atmósfera de baja presión (de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 torr, y preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 torr) sobre un sustrato utilizando plasmas continuos o intermitentes, adecuadamente tan elevados como de aproximadamente 1000 vatios. Un plasma modulado, por ejemplo, puede aplicarse aproximadamente 100 milisegundos activo, después inactivo. Además, se ha utilizado refrigeración con nitrógeno líquido para condensar los vapores de la fase gaseosa sobre un sustrato y posteriormente se usa el plasma para reaccionar químicamente estos materiales con el sustrato. Sin embargo, los plasmas no requieren el uso de refrigeración o calentamiento externo para provocar el depósito. Plasma de baja o alta potencia (por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000, y preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 vatios) pueden recubrir incluso los sustratos más resistentes a químicos, incluyendo siliconas.

Después del inicio mediante una descarga de baja energía, las colisiones entre electrones libres energéticos presentes en el plasma provocan la formación de iones, moléculas excitadas y radicales libres. Dichas especies, una vez formadas, pueden reaccionar con ellas mismas en la fase gaseosa, así como con otras moléculas en estado base. El tratamiento con plasma puede entenderse como un proceso dependiente de energía que implica moléculas gaseosas energéticas. Para que tengan lugar reacciones químicas en la superficie de la lente, se necesita la especie requerida (elemento o molécula) en términos de estado de carga y energía de la partícula. Los plasmas de radiofrecuencia en general producen una distribución de especies energéticas. Típicamente, la "energía de la partícula" se refiere al promedio de la denominada distribución de estilo Boltzman de la energía para las especies energéticas. En un plasma

de baja densidad, la distribución de energía de los electrones puede referirse a la relación de la potencia del campo eléctrico que mantiene el plasma con la presión de descarga ( $E/p$ ). La densidad de potencia de plasma  $P$  es una función del vataje, la presión, los caudales de los gases, etc., como apreciarán los expertos en la materia. Información antecedente sobre la tecnología de plasma incluye la siguiente: A. T. Bell, Proc. Intl. Conf. Phenom. Ioniz. Gases, "Chemical Reaction in Nonequilibrium Plasmas", 19-33 (1977); J. M. Tibbitt, R. Jensen, A. T. Bell, M. Shen, Macromolecules, "A Model for the Kinetics of Plasma Polymerization", 3, 648-653 (1977); J. M. Tibbitt, M. Shen, A. T. Bell, J. Macromol. Sci.-Chem., "Structural Characterization of Plasma-Polymerized Hydrocarbons", A10, 1623-1648 (1976); C. P. Ho, H. Yasuda, J. Biomed. Mater. Res., "Ultrathin coating of plasma polymer of methane applied on the surface of silicone contact lenses", 22, 919-937 (1988); H. Kobayashi, A. T. Bell, M. Shen, Macromolecules, "Plasma Polymerization of Saturated and Unsaturated Hydrocarbons", 3, 277-283 (1974); R. Y. Chen, patente de Estados Unidos n.º 4.143.949, Mar. 13, 1979, "Process for Putting a Hydrophilic Coating on a Hydrophobic Contact Lens"; y H. Yasuda, H. C. Marsh, M. O. Bumgarner, N. Morosoff, J. of Appl. Poly. Sci., "Polymerization of Organic Compounds in an Electroless Glow Discharge. VI. Acetylene with Unusual Co-monomers", 19, 2845-2858 (1975).

En función de este trabajo previo en el campo de la tecnología de plasma, pueden entenderse los efectos del cambio de presión y la potencia de descarga sobre la tasa de modificación del plasma. La tasa en general disminuye según se aumenta la presión. Por tanto, como la presión aumenta el valor de  $E/p$ , la relación de la potencia del campo eléctrico que mantiene el plasma a la presión del gas disminuye y provoca una disminución en la energía promedio de los electrones. La disminución en la energía de los electrones, a su vez, provoca una reducción en el coeficiente de velocidad de todos los procesos de colisión de electrones-molécula. Una consecuencia adicional de un aumento en la presión es una disminución en la densidad de electrones. Como la presión se mantiene constante, debe haber una relación lineal entre la densidad de electrones y la energía.

En la práctica, las lentes de contacto se tratan superficialmente colocándolas, en su estado no hidratado, dentro de un recipiente de reacción de descarga de luz eléctrica (por ejemplo, una cámara de vacío). Dichos recipientes de reacción están disponibles en el mercado. Las lentes pueden estar en soporte dentro del recipiente sobre una bandeja de aluminio (que actúa como electrodo) o con otros dispositivos de soporte diseñados para ajustar la posición de las lentes. El uso de un dispositivo de soporte especializado que permita el tratamiento superficial de ambos lados de una lente es conocido en la técnica y puede usarse en este documento.

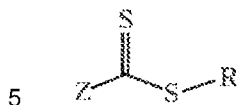
Como se menciona anteriormente, la superficie de la lente, por ejemplo, una lente de uso continuo de hidrogel de silicona se trata inicialmente, por ejemplo, se oxida, mediante el uso de un plasma para hacer que el posterior depósito superficial del copolímero en cepillo sea más adherente a la lente. Dicho tratamiento con plasma de la lente puede conseguirse en una atmósfera compuesta por un medio adecuado, por ejemplo, un medio oxidante tal como oxígeno, aire, agua, peróxido,  $O_2$  (gas oxígeno), etc., o combinaciones apropiadas de los mismos, típicamente a una frecuencia de descarga eléctrica de aproximadamente 13,56 MHz, o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 500 varios a una presión de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 torr, o durante aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 10 minutos o más, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos. Se prefiere que se utilice un plasma relativamente "fuerte" en esta etapa, por ejemplo, aire ambiental extraído a través de una solución de un cinco por ciento (5 %) de peróxido de hidrógeno. Los expertos en la materia conocerán otros métodos de mejora o promoción de la adhesión para la unión de la posterior capa de copolímero en cepillo.

A continuación, el dispositivo oftálmico tal como una lente, se sumergirá en una solución acuosa de envasado y se almacenará en un sistema de envasado de acuerdo con la presente invención. En general, un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico de acuerdo con la presente invención incluye al menos un recipiente sellado que contiene uno o más dispositivos oftálmicos no usados sumergidos en una solución acuosa de envasado. En una realización, el recipiente sellado es un envase alveolado sellado herméticamente, en que un pocillo cóncavo que contiene un dispositivo oftálmico tal como una lente de contacto se cubre mediante una lámina metálica o de plástico adaptada para despegarse para abrir el envase alveolado. El recipiente sellado puede ser cualquier material de envasado generalmente inerte adecuado que proporciona un grado razonable de protección a la lente, preferiblemente un material de plástico tal como polialqueno, PVC, poliamida y similares.

La solución acuosa de envasado contendrá uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos que comprenden unidades hidrófilas y recubiertos en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo, en donde la solución tiene una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg, un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 y se esteriliza por calor. El término "hidrófilo", como se usa en este documento, se entenderá que significa un polímero o copolímero que contiene grupos funcionales polares o cargados que lo vuelven soluble en agua. En general, el uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos que comprenden unidades hidrófilas y recubiertos en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo se preparan mediante polimerización RAFT, es decir, los monómeros se polimerizan mediante un mecanismo RAFT para formar el polímero o copolímero, por ejemplo, un copolímero de bloque o aleatorio en que el peso molecular de cada una de las unidades y el polímero completo puede controlarse de forma precisa. Por tanto, la polimerización RAFT es una técnica de polimerización de radicales que posibilita que se preparen polímeros que tienen una arquitectura molecular bien definida y baja polidispersidad.

Los agentes RAFT adecuados para su uso en la polimerización RAFT para obtener el uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos se basan en química de tio carbonil tio que es bien conocida por los expertos en la materia. El

agente RAFT puede ser, por ejemplo, un compuesto que contiene xantato, compuesto que contiene tritiocarbonato, compuestos que contiene ditiocarbamato o compuesto que contiene ditio éster, en donde cada compuesto contiene un grupo tiocarbonil tio. Una clase de agentes RAFT que puede usarse en este documento es de fórmula general:



en donde Z es un oxígeno sustituido (por ejemplo, xantatos (-O-R)), un nitrógeno sustituido (por ejemplo, ditiocarbamatos (-NRR)), un azufre sustituido (por ejemplo, tritiocarbonatos (-S-R)), un grupo arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo y naftilo), un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o no sustituido o anillo C<sub>3</sub>-C<sub>25</sub> insaturado, o parcial o completamente saturado (por ejemplo, ditioésteres (-R)) o un grupo que contiene ácido carboxílico; y R es independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, un grupo arilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, un grupo éster C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; un grupo que contiene éter o poliéter; un grupo alquil- o arilamida; un grupo alquil- o arilamina; un grupo heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido; un anillo heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heteroarilalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido; y combinaciones de los mismos.

20 Ejemplos representativos de grupos alquilo para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de cadena alquilo lineal o ramificada que contiene átomos de carbono e hidrógeno de 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono con o sin insaturación, al resto de la molécula, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, metileno, etileno, etc. y similares.

25 Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático sustituido o no sustituido de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 átomos de carbono y preferiblemente de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono tal como, por ejemplo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos con puente o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro-(4,4)-non-2-ilo y similares, opcionalmente que contienen uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N, y similares.

30 Ejemplos representativos de grupos cicloalquilalquilo para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene anillo cíclico sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 átomos de carbono y preferiblemente de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono directamente unidos al grupo alquilo que entonces se une a la estructura principal del monómero en cualquier carbono del grupo alquilo que provoca la creación de una estructura estable tal como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo y similares, en donde el anillo cíclico puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N, y similares.

40 Ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical que contiene anillo cíclico sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 átomos de carbono y preferiblemente de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono tal como, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y similares, en donde el anillo cíclico puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N, y similares.

45 Ejemplos representativos de grupos arilo para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical monoaromático o poli-aromático sustituido o no sustituido que contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 átomos de carbono tal como, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, bifenilo y similares, opcionalmente que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N, y similares.

50 Ejemplos representativos de grupos arilalquilo para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo arilo sustituido o no sustituido como se define en este documento unido directamente a un grupo alquilo como se define en este documento, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y similares, en donde el grupo arilo puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, O y N, y similares.

55 Ejemplos representativos de grupos éster para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un éster de ácido carboxílico que tiene de uno a 30 átomos de carbono o de 6 a 28 átomos de carbono y similares.

60 Ejemplos representativos de grupos que contienen éter o poliéter para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un éter alquílico, éter cicloalquílico, éter cicloalquilalquílico, éter cicloalquenílico, éter arílico, éter arilalquílico en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo y arilalquilo son como se definen en este documento. Grupos ejemplares que contienen éter o poliéter incluyen, a modo de ejemplo, óxidos de alquilenilo, poli(óxidos de alquilenilo) tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno, poli(óxidos de etileno), poli(etilenglicoles), poli(óxidos de propileno), poli(óxidos de butileno) y mezclas o copolímeros de los mismos, un grupo

éter o poliéter de fórmula general  $-(R^2OR^3)_t$ , en donde  $R^2$  es un enlace, un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido como se define en este documento y  $R^3$  es un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido como se define en este documento y  $t$  es al menos 1, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$  y  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_z-\text{H}$  donde  $z$  es de 1 a 6,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ , y similares.

Ejemplos representativos de grupos alquilo o arilamida para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, una amida de fórmula general  $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$  en donde  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente hidrocarburos  $\text{C}_1-\text{C}_{30}$ , por ejemplo,  $R^4$  puede ser grupos alquilo, grupos arileno, grupos cicloalquilo y  $R^5$  y  $R^6$  pueden ser grupos alquilo, grupos arilo y grupos cicloalquilo como se define en este documento y similares.

Ejemplos representativos de grupos alquilo o arilamina para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, una amina de fórmula general  $-\text{R}^7\text{NR}^8\text{R}^9$  en donde  $R^7$  es un alquilo, arileno o cicloalquilo  $\text{C}_2-\text{C}_{30}$  y  $R^8$  y  $R^9$  son independientemente hidrocarburos  $\text{C}_1-\text{C}_{30}$  tales como, por ejemplo, grupos alquilo, grupos arilo o grupos cicloalquilo como se define en este documento.

Ejemplos representativos de grupos de anillo heterocíclico para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo sustituido o no sustituido estable de 3 a aproximadamente 30 miembros, que contiene átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos, por ejemplo, nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y mezclas de los mismos. Radicales de anillo heterocíclico adecuados para su uso en este documento pueden ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados, con puente o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados en diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical de anillo puede estar parcial o completamente saturado (es decir, heteroaromático o heteroarilo aromático). Ejemplos de dichos radicales de anillo heterocíclico incluyen, aunque sin limitación, azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofurilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, piridilo, pteridino, purino, quinazolinilo, quinoxalino, quinolino, isoquinolino, tetrazoilo, imidazolilo, tetrahidroquinolino, tetrahidroisoquinolino, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, 4-piperidono, pirrolidino, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazolilo, oxazolino, oxazolidino, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidino, morfolino, tiazolilo, tiazolino, tiazolidino, isotiazolilo, quinuclidino, isotiazolidino, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotieno, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolino sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromanilo, isocromanilo y similares y mezclas de los mismos.

Ejemplos representativos de grupos heteroarilo para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido como se define en este documento. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que provoque la creación de una estructura estable.

Ejemplos representativos de grupos heteroarilalquilo para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heteroarilo sustituido o no sustituido como se define en este documento unido directamente a un grupo alquilo como se define en este documento. El radical heteroarilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que provoque la creación de una estructura estable.

Ejemplos representativos de grupos heterocíclicos para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido como se define en este documento. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que provoque la creación de una estructura estable.

Ejemplos representativos de grupos heterocicloalquilo para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un radical de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido como se define en este documento unido directamente a un grupo alquilo como se define en este documento. El radical heterocicloalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que provoque la creación de una estructura estable.

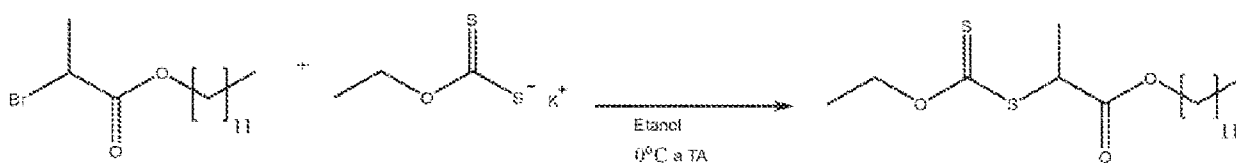
Los sustituyentes en el "oxígeno sustituido", "nitrógeno sustituido", "azufre sustituido", "alquilo sustituido", "alquilo sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalquilalquilo sustituido", "cicloalqueno sustituido", "arilalquilo sustituido", "arilo sustituido", "anillo heterocíclico sustituido", "anillo heteroarilo sustituido", "heteroarilalquilo sustituido", "anillo heterocicloalquilo sustituido", "anillo cíclico sustituido" pueden ser iguales o diferentes e incluyen uno o más sustituyentes tales como hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo ( $=\text{O}$ ), tio ( $=\text{S}$ ), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, y similares.

Ejemplos representativos de un grupo que contiene ácido carboxílico para su uso en este documento incluyen, a modo de ejemplo, un grupo ácido carboxílico unido al resto de la molécula mediante un grupo de enlace, por ejemplo, de fórmula general  $-R^{11}C(O)OH$ , en donde  $R^{11}$  es un enlace, un grupo alquileno sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquileno sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquil alquileno sustituido o no sustituido, un grupo arileno sustituido o no sustituido o uno arilalquileno sustituido o no sustituido como se define en este documento, por ejemplo,  $-CH(Ar)(C(O)OH)$ ,  $-C(CH_3)(C(O)OH)$ , y similares, en donde el grupo ácido carboxílico puede estar unido al sustituyente o unido directamente al grupo alquileno, grupo cicloalquileno, grupo cicloalquilalquileno, grupo arileno o arilalquileno.

Ejemplos representativos de agentes RAFT para su uso en este documento incluyen, aunque sin limitación, dodecil-2-((etoxicarbonotioil)tio)propanoato, octadecil-2-((etoxicarbonotioil)tio)propanoato, propanoato de dodecil-2-(dodecil tritocarbonilo), propanoato de octadecil-2-(dodecil tritocarbonilo), sistemas que contienen PDMS tales como poli(dimetilsiloxano)- $\alpha$ -(o-etil xantil)propanoato de etoxipropilo, y poli(dimetilsiloxano)- $\alpha$ -(dodecil tritocarbonil)propanoato de etoxipropilo y similares y mezclas de los mismos. Como un experto en la materia apreciará fácilmente, aunque los agentes RAFT ejemplificados anteriormente se prepararon usando alcohol dodecílico y octadecílico fácilmente disponibles, se contempla cualquier otro alcohol graso (por ejemplo, un alcohol graso que contenga de 10 átomos de carbono a 20 átomos de carbono).

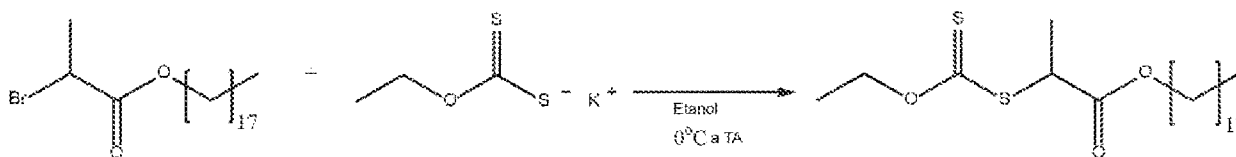
No hay limitación particular a la química orgánica usada para formar el agente RAFT y está dentro del ámbito de un experto en la materia. Además, los ejemplos de trabajo a continuación proporcionan directrices. Por ejemplo, los agentes RAFT pueden prepararse como se ejemplifica en los esquemas I-IV a continuación.

Esquema I

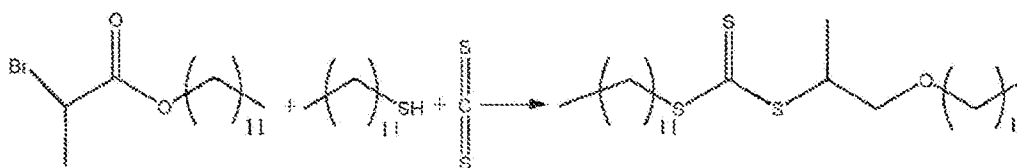


25

Esquema II

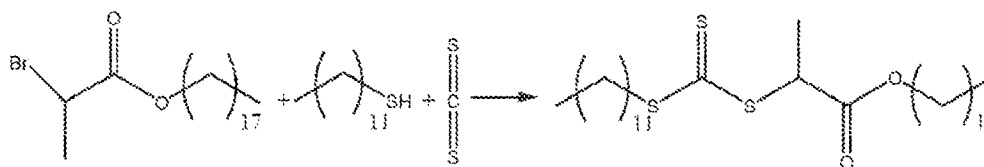


Esquema III



30

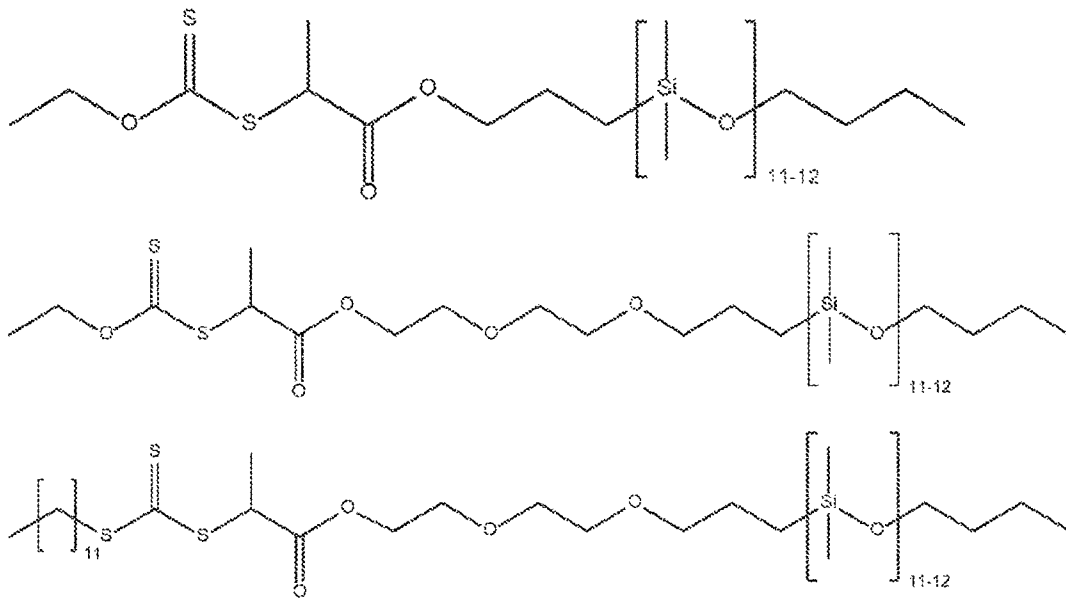
Esquema IV



Grupos finales hidrófobos adecuados incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_3$  a  $C_{18}$  lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo  $C_3$  a  $C_{30}$ , un grupo arilo  $C_6$  a  $C_{30}$ , un grupo arilalquilo  $C_7$  a  $C_{30}$ , un grupo alquilo  $C_3$  a  $C_{18}$  lineal o ramificado sustituido con flúor, un grupo cicloalquilo  $C_3$  a  $C_{30}$  sustituido con flúor, un grupo arilo  $C_6$  a  $C_{30}$  sustituido con flúor, un grupo arilalquilo  $C_7$  a  $C_{30}$  sustituido con flúor, un polidimetilsiloxano, un monómero que contiene organosilicio y similares. En una realización, un polidimetilsiloxano puede incluir, por ejemplo, de 2 a aproximadamente 50 unidades repetitivas de dimetil siloxanilo. Por ejemplo, un agente RAFT que contiene un grupo final polidimetilsiloxano hidrófobo puede estar representado por las siguientes estructuras:

35

40



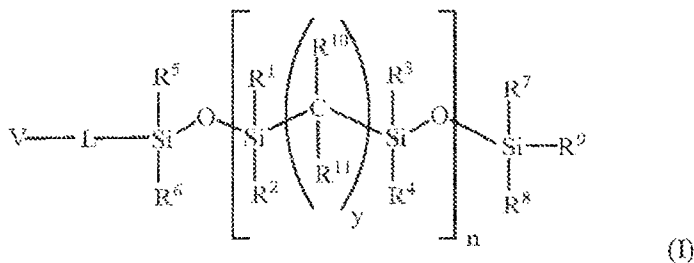
5

Un "monómero que contiene organosilicio", como se usa en este documento contiene al menos una unidad repetitiva [siloxanilo] o al menos una [silil-alquil-siloxanilo], en un monómero, macrómero o prepolímero. En una realización, el Si total y O unido están presentes en el monómero que contiene organosilicio en una cantidad mayor de aproximadamente un 5 por ciento en peso, o mayor de aproximadamente un 30 por ciento en peso del peso molecular total del monómero que contiene organosilicio. Los monómeros hidrófobos que contienen organosilicio son conocidos en la técnica, véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 4.195.030, 4.208.506, 4.327.203, 4.355.147, 7.915.323, 7.994.356, 8.420.711, 8.827.447 y 9.039.174.

10

En una realización, un monómero que contiene organosilicio puede comprender un compuesto representado por una estructura de fórmula I:

15



(I)

en donde V es un grupo polimerizable etilénicamente insaturado, L es un grupo conector o un enlace; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>12</sub>, heterocicloalquilo, alquenilo C<sub>2</sub> a C<sub>12</sub>, haloalquenilo, o aromático C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>; R<sup>10</sup>, y R<sup>11</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, en donde al menos uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es hidrógeno; y es de 2 a 7 y n es de 1 a 100 o de 1 a 20.

20

Los grupos polimerizables etilénicamente insaturados son bien conocidos por los expertos en la materia. Los grupos polimerizable etilénicamente insaturados adecuados incluyen, por ejemplo, (met)acrilatos, carbonatos de vinilo, carbamatos de O-vinilo, carbamatos de N-vinilo y (met)acrilamidas. Como se usa en este documento, el término "(met)" se refiere a un sustituyente metilo opcional. Por tanto, términos tales como "(met)acrilato" se refiere a metacrilato o acrilato, y "(met)acrilamida" se refiere a metacrilamida o acrilamida.

25

Los grupos conectores pueden ser cualquier radical o resto divalente e incluyen, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, éter alquílico, alquenilos, éteres alquénlicos, haloalquilos, siloxanos sustituidos o no sustituidos, y monómeros que pueden propagar la abertura del anillo.

30

En una realización, V es un (met)acrilato, L es un alqueno C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente un alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente H, y es de 2 a 7 y n es de 3 a 8.

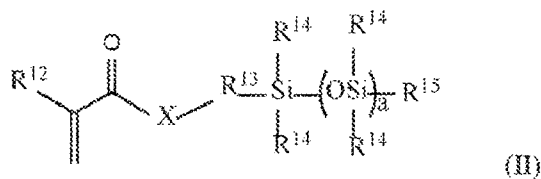
35

En una realización, V es un (met)acrilato, L es un alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente un alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente H, y es de 2 a 7 y n es de 1 a 20.

40

En una realización, un monómero que contiene organosilicio puede comprender un compuesto representado por una

estructura de fórmula II:



5 en donde R<sup>12</sup> es H o metilo; X es O o NR<sup>16</sup>; en donde R<sup>16</sup> se selecciona de H, o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, que puede estar sustituido además con uno o más grupos hidroxilo, y en algunas realizaciones es H o metilo; R<sup>13</sup> es un grupo alquilo divalente, que puede estar funcionalizado además con un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupos éter, grupos hidroxilo, grupos carbamato y combinaciones de los mismos, y en otra realización grupos alquilenos C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que pueden estar sustituidos con éter, hidroxilo y combinaciones de los mismos, y en otra realización más grupos alquilenos C<sub>1</sub> o C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub> que pueden estar sustituidos con éter, hidroxilo y combinaciones de los mismos; cada R<sup>14</sup> es independientemente un fenilo o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con flúor, hidroxilo o éter, y en otra realización cada R<sup>14</sup> se selecciona independientemente de grupos etilo y metilo, y en otra realización más, cada R<sup>14</sup> es metilo; R<sup>15</sup> es un alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; a es de 2 a 50, y en algunas realizaciones de 5 a 15.

15 Como se analiza a continuación, el grupo final hidrófobo puede ser la unidad hidrófila final de las unidades hidrófilas en el polímero o copolímero hidrófilo o puede obtenerse de un grupo hidrófilo diferente de la unidad hidrófila final de las unidades hidrófilas introducidas en el polímero o copolímero hidrófilo.

20 La polimerización RAFT entonces se realiza formando unidades hidrófilas en el agente RAFT. El número de unidades hidrófilas en el polímero o copolímero hidrófilo puede variar ampliamente, por ejemplo, el número de unidades hidrófilas puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 3000. En una realización, el número de unidades hidrófilas en el polímero o copolímero hidrófilo puede variar de aproximadamente 50 a aproximadamente 100. En general, las unidades hidrófilas se obtienen de al menos un monómero hidrófilo polimerizable etilénicamente insaturado. La expresión "polimerizable etilénicamente insaturado", como se usa en este documento, se entenderá que incluye, a modo de ejemplo, radicales que contienen (met)acrilato, radicales que contienen (met)acrilamida, radicales que contienen vinilo tales como radicales vinilo, radicales que contienen carbonato de vinilo, radicales que contienen carbamato de vinilo y similares, radicales que contienen estireno, radicales que contienen itaconato, radicales que contienen viniloxi, radicales que contienen fumarato, radicales que contienen maleimida, radicales de vinil sulfonilo y similares. En una realización, el al menos un monómero hidrófilo polimerizable etilénicamente insaturado se selecciona del grupo que consiste en una acrilamida, una acetamida, una formamida, una lactama cíclica, un alcohol (met)acrilado, un poli(alquilenooxi) (met)acrilado, un ácido carboxílico etilénicamente insaturado, un carbonato de vinilo, carbamato de vinilo, monómero de oxazolona y mezclas de los mismos.

35 Monómeros hidrófilos polimerizables etilénicamente insaturados adecuados incluyen, a modo de ejemplo, acrilamidas tales como N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida y similares; acetamidas tales como N-vinil-N-metil acetamida, N-vinil acetamida y similares, formamidas tales como N-vinil-N-metil formamida, N-vinil formamida y similares; lactamas cíclicas tales como N-vinil-2-pirrolidona y similares; alcoholes (met)acrilados tales como metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo y similares; poli(etilenglicoles) (met)acrilados y similares; ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados tales como ácido metacrílico, ácido acrílico y similares; N-vinilcarbamatos de alcoholes de bajo peso molecular (es decir, un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) tales como carbamato de N-vinil metilo, carbamato de N-vinil etilo, n-propilcarbamato de N-vinilo, isopropilcarbamato de N-vinilo y similares; acrilamidas y mezclas de los mismos.

45 En una realización, la polimerización RAFT puede realizarse formando unidades hidrófilas derivadas de un monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tiene funcionalidades reactivas de apertura del anillo en el agente RAFT. Dichos monómeros pueden incluir, por ejemplo, uno o más grupos reactivos de apertura del anillo tales como azlactona, epoxi, anhídridos ácidos y similares. Monómeros polimerizables adecuados que tienen funcionalidades reactivas de apertura del anillo incluyen, aunque sin limitación, metacrilato de glicidilo (GMA), anhídrido maleico, anhídrido itacónico y similares y mezclas de los mismos. Las unidades derivadas de un monómero polimerizable etilénicamente insaturado que tienen funcionalidades reactivas de apertura del anillo puede copolimerizarse con un comonómero hidrófilo para formar unidades hidrófilas en el copolímero aleatorio resultante. Ejemplos no limitantes de comonómeros útiles para copolimerizar con las funcionalidades reactivas de apertura del anillo del monómero para formar copolímeros aleatorios usados para preparar un dispositivo biomédico incluyen los mencionados anteriormente, siendo preferidos dimetilacrilamida, metacrilato de hidroxietilo (HEMA) y/o N-vinilpirrolidona.

55 En otra realización, la polimerización RAFT puede realizarse formando unidades hidrófobas derivadas de un polímero alcoxilado polimerizable etilénicamente insaturado en el agente RAFT. Polímeros alcoxilados polimerizables etilénicamente insaturados adecuados incluyen, a modo de ejemplo, polietilenglicoles polimerizables que tienen un peso molecular de hasta, por ejemplo, aproximadamente 1000, tal como aquellos con nombres CTFA PEG-200, PEG-400, PEG-600, PEG-1000 y mezclas de los mismos. Ejemplos representativos incluyen metacrilato de PEG-200,

60

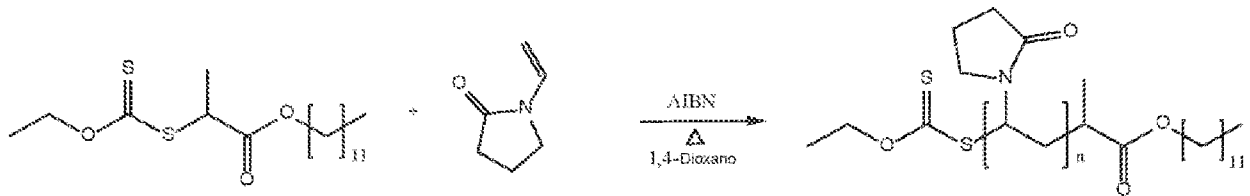
metacrilato de PEG-400, metacrilato de PEG-600, metacrilato de PEG-1000 y similares y mezclas de los mismos.

No hay limitación particular a la química orgánica usada para formar el agente RAFT con unidades hidrófilas y está dentro del ámbito de un experto en la materia. Además, los ejemplos de trabajo a continuación proporcionan directrices. Por ejemplo, el agente RAFT con unidades hidrófilas puede obtenerse (1) mezclando el monómero hidrófilo y el agente RAFT; (2) añadiendo un iniciador de polimerización; (3) y sometiendo la mezcla de monómero/iniciador a una fuente de calor. Iniciadores típicos incluyen iniciadores de polimerización que generan radicales libres del tipo ilustrado por peróxido de acetilo, peróxido de lauroilo, peróxido de decanoilo, peróxido de coprililo, peróxido de benzoilo, peroxipivalato de butilo terciario, percarbonato de sodio, peroctoato de butilo terciario y azobis-isobutironitrilo (AIBN). El nivel de iniciador empleado variará dentro del intervalo de un 0,01 a un 2 por ciento en peso de la mezcla de monómeros. Si se desea, la mezcla de los monómeros mencionados anteriormente se calienta con la adición de un formador de radicales libres.

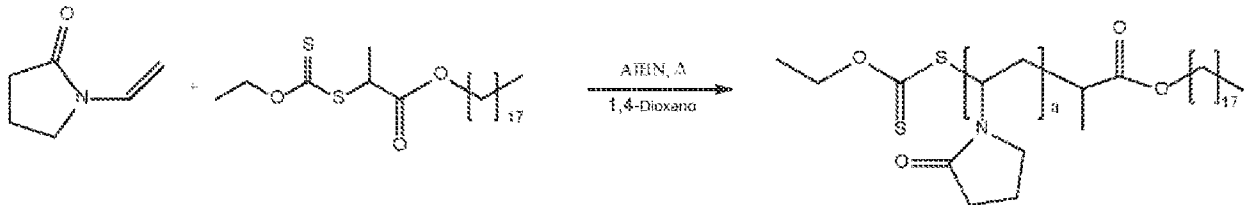
La reacción puede realizarse a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 120 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas. Si se desea, la reacción puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados son, en principio, todos los disolventes que disuelven el monómero usado, por ejemplo, 1,4-dioxano, hexanol, dimetilformamida; acetona, ciclohexanona, tolueno, éter t-butilo metílico, tetrahidrofurano y similares y mezclas de los mismos.

En general, los agentes RAFT con unidades hidrófilas pueden prepararse como se ejemplifica en los esquemas I-IV a continuación.

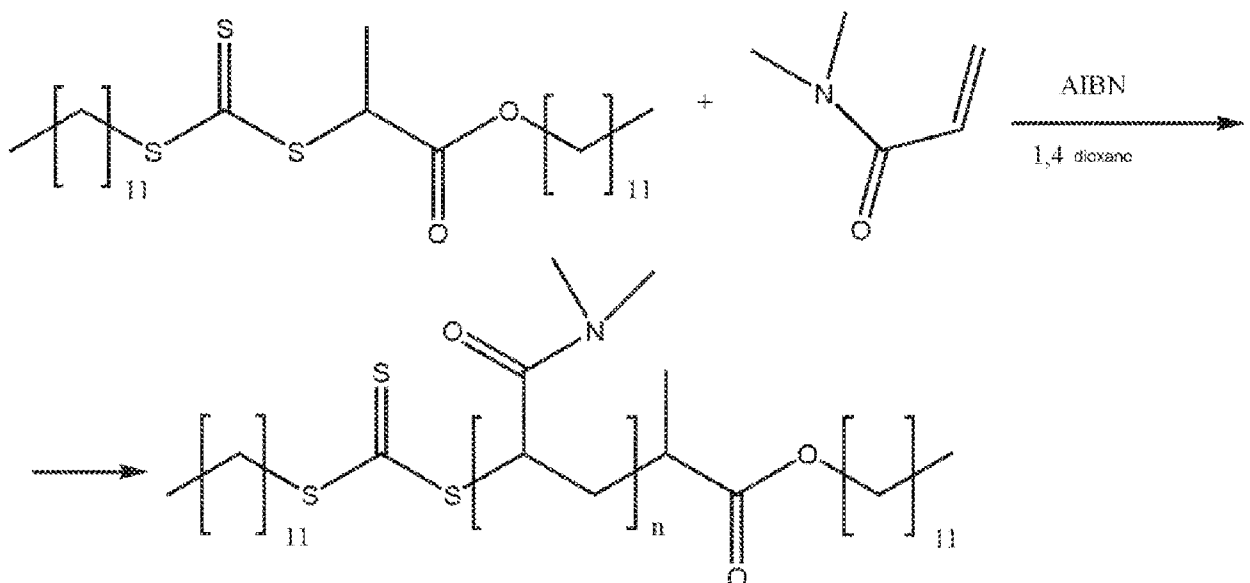
Esquema I



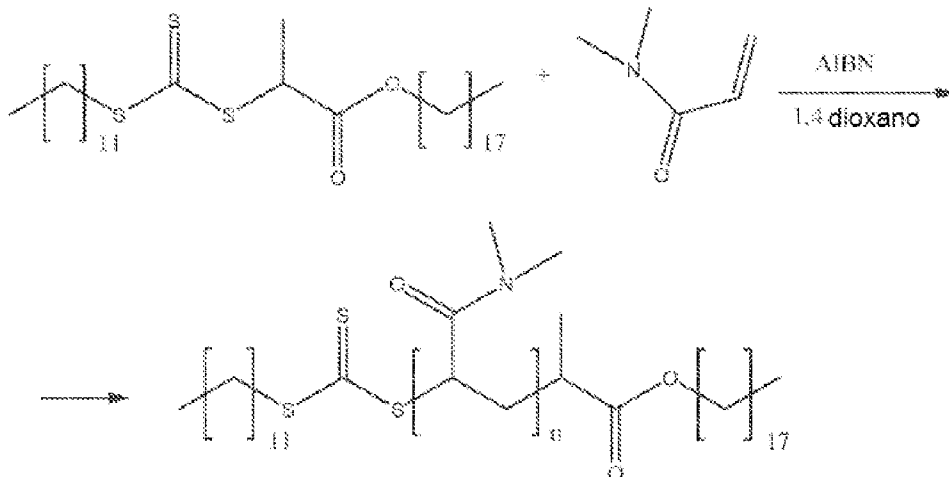
Esquema II



Esquema III



Esquema IV



5 A continuación, el grupo RAFT del agente RAFT, es decir, el grupo tio carbonil tio, se retira para obtener el polímero o copolímero hidrófilo resultante que comprende unidades hidrófilas y recubierto en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el remplazo de la funcionalidad terminal RAFT se realiza haciendo reaccionar, en primer lugar, el agente RAFT con un iniciador de radicales libres (por ejemplo, AIBN), y después recubriendo los extremos del polímero o copolímero hidrófilo con cualquier grupo hidrófilo, por ejemplo, por recombinación del fragmento iniciador (por ejemplo, para obtener un grupo -CN o un radical derivado de disolvente, es decir, grupo -OH) o un átomo de hidrógeno terminal, por ejemplo, abstracción del átomo de hidrógeno del disolvente para generar el grupo -H terminal.

10 El polímero o copolímero hidrófilo resultante que comprende unidades hidrófilas y recubierto en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo puede tener un peso molecular promedio en número que varía de aproximadamente 1500 a aproximadamente 75 000 Da. En una realización, el polímero o copolímero hidrófilo resultante que comprende unidades hidrófilas y recubierto en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo puede tener un peso molecular promedio en número que varía de aproximadamente 4000 a aproximadamente 20 000 Da.

15 La cantidad del polímero o copolímero hidrófilo que comprende unidades hidrófilas y recubierto en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo empleada en una solución de envasado para almacenar un dispositivo oftálmico en un sistema de envasado de la presente invención es una cantidad eficaz para mejorar las propiedades superficiales del dispositivo oftálmico. Se cree que estos polímeros potencian la comodidad inicial y prolongada cuando una lente de contacto, envasada en la solución y después retirada del sistema de envasado, se coloca en el ojo para su uso. En una realización, la concentración de un polímero o copolímero hidrófilo que comprende unidades hidrófilas y recubierto en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo presentes en la solución de envasado variará de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 10 % p/p. En una realización, la concentración de un polímero o copolímero hidrófilo que comprende unidades hidrófilas y recubierto en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo presentes en la solución de envasado variará de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % p/p.

20 Las soluciones de envasado de acuerdo con la presente invención son fisiológicamente compatibles. Específicamente, la solución debe ser "oftálmicamente segura" para su uso con una lente tal como una lente de contacto, lo que significa que una lente de contacto tratada con la solución en general es adecuada y segura para colocación directa en el ojo sin aclarado, es decir, la solución es segura y cómoda para el contacto diario con el ojo mediante una lente de contacto que se ha humedecido con la solución. Una solución oftálmicamente segura tiene una tonicidad y un pH que son compatibles con el ojo e incluye materiales, y cantidades de los mismos, que no son citotóxicos de acuerdo con las normas ISO y las regulaciones de la Food & Drug Administration (FDA) estadounidense.

25 La solución de envasado también debe ser estéril en cuanto a que la ausencia de contaminantes microbianos en el producto antes de comercializarse debe demostrarse estadísticamente en el grado necesario para dichos productos. Los medios líquidos útiles en la presente invención se seleccionan para que no tengan efecto perjudicial sustancial en la lente que se está tratando o cuidando y para permitir o incluso facilitar el presente tratamiento o tratamientos de lentes. En una realización, los medios líquidos son de base acuosa. Un medio líquido acuoso particularmente útil es el derivado de solución salina, por ejemplo, una solución salina convencional o una solución salina tamponada convencional.

30 El pH de las soluciones de envasado debe mantenerse dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,8. Pueden añadirse tampones adecuados, tales como ácido bórico, borato de sodio, citrato de potasio, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, TRIS y diversos tampones de fosfato

mezclados (incluyendo combinaciones de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) y mezclas de los mismos. En general, se usarán tampones en cantidades que varían de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 2,5 por ciento en peso de la solución. En una realización, se usarán tampones en cantidades que varían de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1,5 por ciento en peso de la solución. Las soluciones de envasado de esta invención preferiblemente contienen un tampón borato, que contiene uno o más de ácido bórico, borato de sodio, tetraborato de potasio, metaborato de potasio o mezclas de los mismos.

Típicamente, las soluciones de envasado también se ajustan con agentes de tonicidad, para aproximarse a la presión osmótica de los líquidos lagrimales normales que es equivalente a una solución al 0,9 por ciento de cloruro de sodio o solución al 2,5 por ciento de glicerol. Las soluciones de envasado se preparan sustancialmente isotónicas con solución salina fisiológica usada en solitario o en combinación, de lo contrario, si simplemente se mezclara con agua estéril y se hiciera hipotónica o se hiciera hipertónica, las lentes perderían sus parámetros ópticos deseables. De forma correspondiente, el exceso de solución salina puede provocar la formación de una solución hipertónica que provocará escozor e irritación del ojo.

Agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro de sodio y potasio, dextrosa, glicerina, cloruro de calcio y magnesio y similares y mezclas de los mismos. Estos agentes de ajuste de la tonicidad típicamente se usan individualmente en cantidades que varían de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 2,5 % p/v. En una realización, los agentes de ajuste de la tonicidad se usan en cantidades que varían de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 1,5 % p/v. El agente de tonicidad se empleará en una cantidad para proporcionar un valor osmótico final de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg. En una realización, los agentes de ajuste de la tonicidad se usan en una cantidad para proporcionar un valor osmótico final de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm/kg. En una realización, los agentes de ajuste de la tonicidad se usan en una cantidad para proporcionar un valor osmótico final de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm/kg. En una realización, los agentes de ajuste de la tonicidad se usan en una cantidad para proporcionar un valor osmótico final de aproximadamente 280 a aproximadamente 320 mOsm/kg.

Si se desea, puede incluir uno o más componentes adicionales en la solución de envasado. Dicho componente o componentes adicionales se eligen para conferir o proporcionar al menos una propiedad beneficiosa o deseada a la solución de envasado. En general, los componentes adicionales pueden seleccionarse de componentes que se usan convencionalmente en una o más composiciones de cuidado de dispositivos oftálmicos. Componentes adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de limpieza, agentes humectantes, agentes nutrientes, agentes secuestrantes, formadores de viscosidad, agentes acondicionadores de lentes de contacto, antioxidantes y similares y mezclas de los mismos. Estos componentes adicionales pueden incluirse cada uno en las soluciones de envasado en una cantidad eficaz para conferir o proporcionar la propiedad beneficiosa o deseada a las soluciones de envasado. Por ejemplo, dichos componentes adicionales pueden incluirse en las soluciones de envasado en cantidades similares a las cantidades de dichos componentes usados en otros productos de cuidado de lentes de contacto, por ejemplo, convencionales.

Agentes secuestrantes adecuados incluyen, por ejemplo, etilendiamina tetraacetato de disodio, hexametáfosfato de metal alcalino, ácido cítrico, citrato de sodio y similares y mezclas de los mismos.

Formadores de viscosidad adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxietil celulosa, hidroximetil celulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y similares y mezclas de los mismos.

Antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, N-acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y similares y mezclas de los mismos.

El método de envasado y almacenamiento de dispositivo oftálmico tal como una lente de contacto de acuerdo con la presente invención incluye al menos envasar un dispositivo oftálmico sumergido en la solución acuosa de envasado descrita anteriormente. El método puede incluir sumergir el dispositivo oftálmico en una solución acuosa de envasado antes de administrarlo al cliente/usuario, directamente después de la fabricación de la lente de contacto. Como alternativa, el envasado y almacenamiento en la solución de envasado puede producirse en un punto intermedio antes de la administración al cliente final (usuario), pero después de la fabricación y transporte de la lente en estado seco, en donde la lente seca se hidrata sumergiendo la lente en la solución de envasado. En consecuencia, un envase para administración al cliente puede incluir un recipiente sellado que contiene una o más lentes de contacto no usadas sumergidas en una solución acuosa de envasado de acuerdo con la presente invención.

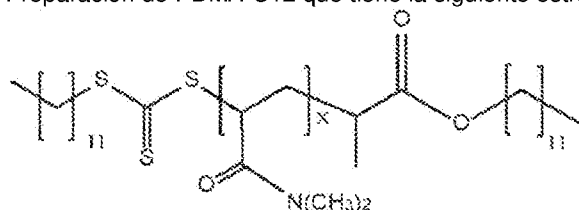
En una realización, las etapas que dan lugar al presente sistema de envasado de dispositivos oftálmicos incluyen (1) moldear un dispositivo oftálmico en un molde que comprende al menos una primera y una segunda partes de molde, (2) hidratar y limpiar el dispositivo en un recipiente que comprende al menos una de las partes de molde, (3) introducir la solución de envasado con el copolímero en el recipiente con el dispositivo en soporte en el mismo, y (4) sellar el recipiente. En una realización, el método también incluye la etapa de esterilizar los contenidos del recipiente. La esterilización puede tener lugar antes de, o muy convenientemente después de, sellar el recipiente y puede lograrse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, mediante autoclave del recipiente sellado a temperaturas de aproximadamente 120 °C o mayores.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para posibilitar que un experto en la materia ponga en práctica la invención y son simplemente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben leerse como limitantes del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones. En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

NVP: N-vinil-2-pirrolidona  
DMA: N,N-dimetilacetamida  
AIBN: azo bis-isobutirnitrito  
DI: Agua desionizada

### Ejemplo 1

Preparación de PDMA-C12 que tiene la siguiente estructura:



#### Etapa 1 - Síntesis de dodecil-2-bromopropanoato.

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml equipado con agitador magnético, condensador, embudo de adición y sonda de temperatura se disolvió 1-dodecanol (18,63 g) en 300 ml de éter etílico. A continuación, el embudo de adición se cargó con trietilamina (15,33 ml) disuelta en 10 ml de éter etílico y se añadió gota a gota la mezcla al matraz de reacción. Cuando hubo acabado la adición, el embudo de adición se lavó con 90 ml de éter etílico. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua, y se cargó el embudo de adición con bromuro de 2-bromopropionilo (11,11 ml) disuelto en 50 ml de éter etílico. Una vez que la temperatura interna alcanzó 0 °C, se realizó la adición gota a gota de solución de bromuro de 2-bromopropionilo/éter etílico durante un periodo de 2 horas. El embudo de adición se lavó con el éter etílico restante, se agitó la reacción y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche. El siguiente día, la mezcla de reacción se trató 3 veces con 150 ml de solución de HCl al 10 % (v:v), 3 veces con 150 ml de agua desionizada y 1 vez con 150 ml de solución de NaCl al 5 % (w:v). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio durante 1 hora, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto entonces se limpió en columna usando una columna de gel de sílice como la fase estacionaria y 95:5 (v:v) de heptano:acetato de etilo como fase móvil.

#### Etapa 2 - Síntesis de propanoato de dodecil-2-(dodeciltritiocarbonilo).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de 2 bocas equipado con barra de agitación magnética, condensador y embudo de adición se agitó disulfuro de carbono (7,279 g) y dodecanotiol (9,675 g) en 33 ml de cloroformo bajo una capa de N<sub>2</sub>. Al embudo de adición se le añadió trietilamina (9,674 g) disuelta en 5 ml de cloroformo gota a gota al matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de tres horas, se añadió gota a gota mediante un embudo de adición dodecil-2-bromopropanoato (15,37 g) de la etapa 1 con 32 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, después se lavó con 2 x 160 ml de agua DI, 2 x 160 ml de HCl al 5 %, y 2 x 160 ml de NaCl al 5 %. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se retiró a presión y el producto resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 95:5 de heptano/acetato de etilo.

#### Etapa 3 - Polimerización de N,N-dimetilacetamida usando propionato de dodecil-2-(dodeciltritiocarbonilo).

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético, condensador, entrada de nitrógeno se cargó con DMA (40 g), 1,4-dioxano (100 ml) y propionato de dodecil-2-(dodeciltritiocarbonilo) del ejemplo 2 (0,244 g). La mezcla de reacción se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de purgar la mezcla de reacción, se añadió AIBN (0,736 mg) al matraz de reacción y se descendió el matraz de reacción en un baño de aceite a 60 °C precalentado. Se permitió que la polimerización transcurriera durante 26 horas. Después de 26 horas, se dejó que el matraz de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se precipitó la mezcla de reacción en 2600 ml de éter etílico. El polímero se filtró y se recogió, y el polímero recogido se secó a presión reducida durante una noche. El polímero resultante se trituró y almacenó en un frasco de vidrio de color ámbar almacenado en una caja seca. Resultados de GPC del polímero (RI-GPC): Mn = 62 500 Da, Mw = 93 200 Da y PD = 1,49 Rendimiento = 87,5 %.

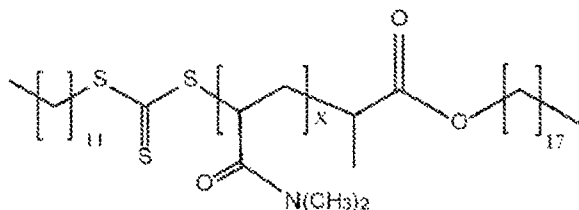
#### Etapa 4 - Eliminación del grupo RAFT.

A un matraz de 2 bocas de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético, condensador y entrada de

nitrógeno se le añadió el polímero de la etapa 3 (70 g) y alcohol isopropílico (280 ml). La mezcla de reacción se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de purgar la mezcla de reacción, se añadió AIBN (4,52 g) al matraz de reacción y se descendió el matraz de reacción en un baño de aceite a 60 °C precalentado. Se permitió que la reacción transcurriera durante 20 horas. Después de 20 horas, se dejó que el matraz de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se precipitó la mezcla de reacción en 2600 ml de éter etílico. El polímero se filtró y se recogió, y el polímero recogido se secó a presión reducida durante una noche. El polímero resultante se trituró y almacenó en un frasco de vidrio de color ámbar almacenado en una caja seca.

## Ejemplo 2

Preparación de PDMA-18 que tiene la siguiente estructura:



### 15 Etapa 1 - Síntesis de octadecil-2-bromopropanoato.

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml equipado con agitador magnético, condensador, embudo de adición y sonda de temperatura se disolvió 1-octadecanol (27,05 g) en 300 ml de éter etílico. A continuación, el embudo de adición se cargó con trietilamina (15,33 ml) disuelta en 10 ml de éter etílico y se añadió gota a gota la mezcla al matraz de reacción. Cuando hubo acabado la adición, el embudo de adición se lavó con 90 ml de éter etílico. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua, se cargó el embudo de adición con bromuro de 2-bromopropionilo (11,11 ml) disuelto en 50 ml de éter etílico. Una vez que la temperatura interna alcanzó 0 °C, se realizó la adición gota a gota de solución de bromuro de 2-bromopropionilo/éter etílico durante un periodo de 2 horas. El embudo de adición se lavó con el éter etílico restante, se agitó la reacción y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche. El siguiente día, la mezcla de reacción se trató 3 veces con 150 ml de solución de HCl al 10 % (v:v), 3 veces con 150 ml de agua desionizada y 1 vez con 150 ml de solución de NaCl al 5 % (w:v). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio durante 1 hora, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto entonces se limpió en columna usando una columna de gel de sílice como la fase estacionaria y 95:5 (v:v) de heptano:acetato de etilo como fase móvil.

### 30 Etapa 2 - Síntesis de propionato de octadecil-2-(dodeciltritiocarbonilo).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de 2 bocas equipado con barra de agitación magnética, condensador y embudo de adición se agitó disulfuro de carbono (4,09 g) y dodecanotiol (5,437 g) en 33 ml de cloroformo bajo una capa de N<sub>2</sub>. Al embudo de adición se le añadió trietilamina (5,436 g) disuelta en 5 ml de cloroformo gota a gota al matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de tres horas, se añadió gota a gota mediante un embudo de adición octadecil-2-bromopropanoato (12,0 g) de la etapa 1 con 32 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, después se lavó con 2 x 160 ml de agua DI, 2 x 160 ml de HCl al 5 % y 2 x 160 ml de NaCl al 5 %. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se retiró a presión.

### 45 Etapa 3 - Polimerización de N,N-dimetilacetamida usando propionato de octadecil-2-(dodeciltritiocarbonilo).

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético, condensador, entrada de nitrógeno, se cargó con DMA (40 g), 1,4-dioxano (100 ml) y propionato de octadecil-2-(dodeciltritiocarbonilo) (0,546 g) de la etapa 2. La mezcla de reacción se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de purgar la mezcla de reacción, se añadió AIBN (1,48 mg) al matraz de reacción y se descendió el matraz de reacción en un baño de aceite a 60 °C precalentado. Se permitió que la polimerización transcurriera durante 26 horas. Después de 26 horas, se dejó que el matraz de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se precipitó la mezcla de reacción en 2600 ml de éter etílico. El polímero resultante se filtró y se recogió, y después se secó a presión reducida durante una noche. El polímero se trituró y almacenó en un frasco de vidrio de color ámbar almacenado en una caja seca. Resultados de GPC del polímero (RI-GPC): Mn = 40 900 Da; Mw = 50 600 Da y PD = 1,24 Rendimiento = 100 %.

### 55 Etapa 4 - Eliminación del grupo RAFT.

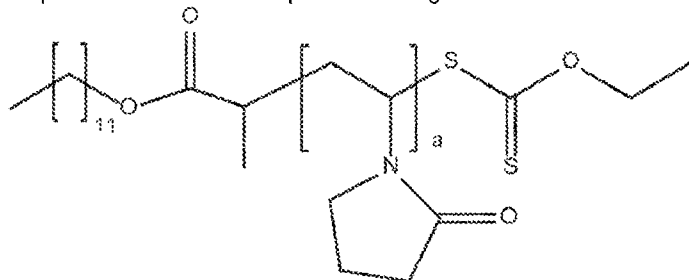
A un matraz de 2 bocas de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético, condensador y entrada de nitrógeno se le añadió el polímero de la etapa 3 (70 g) y alcohol isopropílico (280 ml). La mezcla de reacción se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de purgar la mezcla de reacción, se añadió AIBN (4,52 g) al matraz de reacción y se descendió el matraz de reacción en un baño de aceite a 60 °C precalentado. Se permitió que la

reacción transcurriera durante 20 horas. Después de 20 horas, se dejó que el matraz de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se precipitó la mezcla de reacción en 2600 ml de éter etílico. El polímero se filtró y se recogió, y el polímero recogido se secó a presión reducida durante una noche. El polímero resultante se trituró y almacenó en un frasco de vidrio de color ámbar almacenado en una caja seca.

5

### Ejemplo 3

Preparación de PVP-C12 que tiene la siguiente estructura:



10

#### Etapa 1 - Síntesis de dodecil-2-bromopropanoato.

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml equipado con agitador magnético, condensador, embudo de adición y sonda de temperatura se disolvió 1-dodecanol (18,63 g) en 300 ml de éter etílico. A continuación, el embudo de adición se cargó con trietilamina (15,33 ml) disuelta en 10 ml de éter etílico y se añadió gota a gota la mezcla al matraz de reacción. Cuando hubo acabado la adición, el embudo de adición se lavó con 90 ml de éter etílico. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua, y se cargó el embudo de adición con bromuro de 2-bromopropionilo (11,11 ml) disuelto en 50 ml de éter etílico. Una vez que la temperatura interna alcanzó 0 °C, se realizó la adición gota a gota de solución de bromuro de 2-bromopropionilo/éter etílico durante un periodo de 2 horas. El embudo de adición se lavó con el éter etílico restante, se agitó la reacción y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche. El siguiente día, la mezcla de reacción se trató 3 veces con 150 ml de solución de HCl al 10 % (v:v), 3 veces con 150 ml de agua desionizada y 1 vez con 150 ml de solución de NaCl al 50 % (w:v). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio durante 1 hora, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto entonces se limpió en columna usando una columna de gel de sílice como la fase estacionaria y 95:5 (v:v) de heptano-acetato de etilo como fase móvil.

15

20

25

#### Etapa 2 - Síntesis de dodecil-2-((etoxicarbonotioil)tio)propanoato

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético, condensador, capa de nitrógeno y sonda de temperatura se disolvió dodecil-2-bromopropanoato (6,350 g) de la etapa 1 en 70 ml de éter etílico, y se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua, y una vez que la temperatura interna alcanzó 0 °C, se añadió etil xantato de potasio (3,484 g) usando un embudo de polvo. El embudo de polvo se lavó con 7 ml de etanol, y la mezcla de reacción se agitó y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche. El siguiente día, la mezcla de reacción se extrajo 4 veces con 50 ml de heptano:éter etílico 2:1. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de magnesio durante 1 hora y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto entonces se limpió en columna usando una columna de gel de sílice como la fase estacionaria y 99:1 (v:v) de heptano:acetato de etilo como fase móvil.

30

35

#### Etapa 3 - Polimerización de N-vinilpirrolidona usando dodecil-2-((etoxicarbonotioil)tio)propanoato.

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético, condensador, entrada de nitrógeno, se cargó con NVP (40 g), 1,4-dioxano (40 ml) y dodecil-2-((etoxicarbonotioil)tio)propanoato (1,954 g) de la etapa 2. La mezcla de reacción se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de purgar la mezcla, se añadió AIBN (8,85 mg) al matraz de reacción. El matraz de reacción se descendió en un baño de aceite a 60 °C precalentado, y se dejó que la polimerización transcurriera durante 26 horas. Después de 26 horas, se dejó que el matraz de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se precipitó la mezcla de reacción en 2600 ml de éter etílico. El polímero resultante se filtró, se recogió y se secó a presión reducida durante una noche. El polímero se trituró y almacenó en un frasco de vidrio de color ámbar almacenado en una caja seca. Resultados de GPC del polímero (RI-GPC): Mn = 6700 Da, Mw = 7100 Da y PD = 1,06 Rendimiento = 84 %.

45

50

#### Etapa 4 - Eliminación del grupo RAFT.

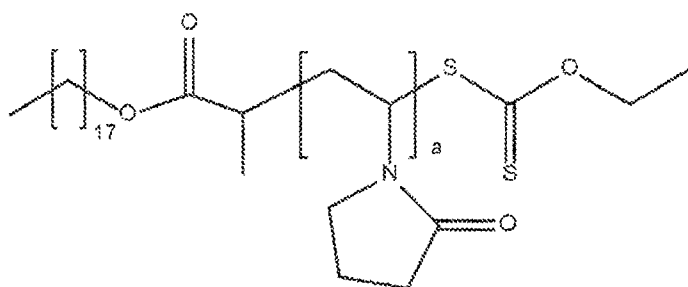
A un matraz de 2 bocas de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético, condensador y entrada de nitrógeno se le añadió el polímero de la etapa 3 (70 g) y alcohol isopropílico (280 ml). La mezcla de reacción se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de purgar la mezcla de reacción, se añadió AIBN (4,52 g) al matraz

55

de reacción y se descendió el matraz de reacción en un baño de aceite a 60 °C precalentado. Se permitió que la reacción transcurriera durante 20 horas. Después de 20 horas, se dejó que el matraz de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se precipitó la mezcla de reacción en 2600 ml de éter etílico. El polímero se filtró y se recogió, y el polímero recogido se secó a presión reducida durante una noche. El polímero resultante se trituró y almacenó en un frasco de vidrio de color ámbar almacenado en una caja seca.

#### Ejemplo 4

Preparación de PVP-C18 que tiene la siguiente estructura:



Etapa 1 - Síntesis de octadecil-2-bromopropanoato.

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1000 ml equipado con agitador magnético, condensador, embudo de adición y sonda de temperatura se disolvió 1-octadecanol (27,05 g) en 300 ml de éter etílico. A continuación, el embudo de adición se cargó con trietilamina (15,33 ml) disuelta en 10 ml de éter etílico y se añadió gota a gota la mezcla al matraz de reacción. Cuando hubo acabado la adición, el embudo de adición se lavó con 90 ml de éter etílico. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua, se cargó el embudo de adición con bromuro de 2-bromopropionilo (11,11 ml) disuelto en 50 ml de éter etílico. Una vez que la temperatura interna alcanzó 0 °C, se realizó la adición gota a gota de solución de bromuro de 2-bromopropionilo/éter etílico durante un periodo de 2 horas. El embudo de adición se lavó con el éter etílico restante, se agitó la reacción y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche. El siguiente día, la mezcla de reacción se trató 3 veces con 150 ml de solución de HCl al 10 % (v:v), 3 veces con 150 ml de agua desionizada y 1 vez con 150 ml de solución de NaCl al 5 % (w:v). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio durante 1 hora, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto entonces se limpió en columna usando una columna de gel de sílice como la fase estacionaria y 95:5 (v:v) de heptano:acetato de etilo como fase móvil.

Etapa 2 - Síntesis de octadecil-2-((etoxicarbonotioil)tio)propanoato.

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético, condensador, capa de nitrógeno y sonda de temperatura se disolvió octadecil-2-bromopropanoato (6,350) de la etapa 1 en 70 ml de éter etílico, y se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo/agua, y una vez que la temperatura interna alcanzó 0 °C, se añadió etil xantato de potasio (3,484 g) usando un embudo de polvo. El embudo de polvo se lavó con 7 ml de etanol, y la mezcla de reacción se agitó y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche. El siguiente día, la mezcla de reacción se extrajo 4 veces con 50 ml de heptano:éter etílico 2:1. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de magnesio durante 1 hora y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto entonces se limpió en columna usando una columna de gel de sílice como la fase estacionaria y 99:1 (v:v) de heptano:acetato de etilo como fase móvil.

Etapa 3 - Polimerización de N-vinilpirrolidona usando octadecil-2-((etoxicarbonotioil)tio)propanoato.

Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético, condensador, entrada de nitrógeno, se cargó con NVP (40 g), 1,4-dioxano (40 ml) y octadecil-2-((etoxicarbonotioil)tio)propanoato (0,301 g) de la etapa 2. La mezcla de reacción se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de purgar la mezcla de reacción, se añadió AIBN (11,1 mg) al matraz de reacción y se descendió en un baño de aceite a 60 °C precalentado. Se permitió que la polimerización transcurriera durante 26 horas. Después de 26 horas, se dejó que el matraz de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se precipitó la mezcla de reacción en 2600 ml de éter etílico. El polímero resultante se filtró, se recogió y se secó a presión reducida durante una noche. El polímero se trituró y almacenó en un frasco de vidrio de color ámbar almacenado en una caja seca. Resultados de GPC del polímero (RI-GPC): Mn = 31 300 Da; Mw = 41 300 Da y PD = 1,32 Rendimiento = 74 %.

Etapa 4 - Eliminación del grupo RAFT.

A un matraz de 2 bocas de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético, condensador y entrada de

## ES 2 988 828 T3

5 nitrógeno se le añadió el polímero de la etapa 3 (70 g) y alcohol isopropílico (280 ml). La mezcla de reacción se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de purgar la mezcla de reacción, se añadió AIBN (4,52 g) al matraz de reacción y se descendió el matraz de reacción en un baño de aceite a 60 °C precalentado. Se permitió que la reacción transcurriera durante 20 horas. Después de 20 horas, se dejó que el matraz de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se precipitó la mezcla de reacción en 2600 ml de éter etílico. El polímero se filtró y se recogió, y el polímero recogido se secó a presión reducida durante una noche. El polímero resultante se trituroó y almacenó en un frasco de vidrio de color ámbar almacenado en una caja seca.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico que comprende un recipiente sellado que contiene uno o más dispositivos oftálmicos no usados sumergidos en una solución acuosa de envasado que comprende de un 0,1 a un 5 % p/p de uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos que comprenden unidades hidrófilas y recubiertos en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo, en donde la solución acuosa de envasado tiene una osmolalidad de al menos 200 mOsm/kg, un pH de 6 a 9 y se esteriliza por calor.
- 10 2. El sistema de envasado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dispositivo oftálmico es una lente de contacto.
3. El sistema de envasado de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde las unidades hidrófilas se obtienen de al menos un monómero hidrófilo polimerizable etilénicamente insaturado.
- 15 4. El sistema de envasado de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el al menos un monómero hidrófilo polimerizable etilénicamente insaturado se selecciona del grupo que consiste en una acrilamida, una acetamida, una formamida, una lactama cíclica, un alcohol (met)acrilado, un poli(alquilenooxi) (met)acrilado, un ácido carboxílico etilénicamente insaturado, un carbonato de vinilo hidrófilo, un carbamato de vinilo hidrófilo, un monómero de oxazolona hidrófilo y mezclas de los mismos.
- 20 5. El sistema de envasado de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en donde el uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos están recubiertos en el extremo con un grupo hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo -OH y un grupo -CN.
- 25 6. El sistema de envasado de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en donde el uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos están recubiertos en el extremo con un grupo hidrófilo de las unidades hidrófilas.
7. El sistema de envasado de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en donde las unidades hidrófilas comprenden de 10 a 3000 unidades.
- 30 8. El sistema de envasado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos se obtienen de polimerización de transferencia de cadena por fragmentación con adición reversible (RAFT).
- 35 9. El sistema de envasado de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en donde el grupo final hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>3</sub> a C<sub>18</sub> lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>30</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub>, un grupo arilalquilo C<sub>7</sub> a C<sub>30</sub>, un grupo alquilo C<sub>3</sub> a C<sub>18</sub> lineal o ramificado sustituido con flúor, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>30</sub> sustituido con flúor, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> sustituido con flúor, un grupo arilalquilo C<sub>7</sub> a C<sub>30</sub> sustituido con flúor, un polidimetilsiloxano y un monómero que contiene organosilicio.
- 40 10. El sistema de envasado de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en donde el uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos tienen un peso molecular promedio en número que varía de 1500 Da a 75 000 Da.
- 45 11. Sistema de envasado de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, en donde las unidades hidrófilas comprenden de 10 a 50 unidades.
- 50 12. El sistema de envasado de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, en donde la solución acuosa de envasado comprende además un agente de tampón, un agente de ajuste de la tonicidad, un agente de limpieza, un agente humectante, un agente nutriente, un agente secuestrante, un formador de viscosidad, un agente acondicionador de lentes de contacto, un antioxidante y mezclas de los mismos.
- 55 13. El sistema de envasado de acuerdo con las reivindicaciones 1-12, en donde el envase se esteriliza por calor después de sellar el envase y la solución acuosa de envasado no contiene una cantidad desinfectante eficaz de un agente desinfectante o un compuesto microbicida.
- 60 14. Un método de preparación de un sistema de envasado que comprende un dispositivo oftálmico estéril almacenable, comprendiendo el método: (a) proporcionar un dispositivo oftálmico; (b) sumergir el dispositivo oftálmico en una solución acuosa de envasado que comprende de un 0,1 a un 5 % p/p de uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos que comprenden unidades hidrófilas y recubiertos en el extremo con un grupo hidrófobo y un grupo final hidrófilo, en donde la solución acuosa de envasado tiene una osmolalidad de al menos 200 mOsm/kg y un pH en el intervalo de 6 a 9; (c) envasar la solución acuosa de envasado y el dispositivo oftálmico de una manera que evite la contaminación del dispositivo por microorganismos; y (d) esterilizar la solución y el dispositivo oftálmico envasados.
- 65 15. Uso de una solución acuosa de envasado para envasar un dispositivo oftálmico estéril almacenable, en donde la solución acuosa de envasado comprende de un 0,1 a un 5 % p/p de uno o más polímeros o copolímeros hidrófilos que comprenden unidades hidrófilas y recubiertos en el extremo con un grupo final hidrófobo y un grupo final hidrófilo, en donde la solución acuosa de envasado tiene una osmolalidad de al menos 200 mOsm/kg y un pH en el intervalo de 6

a 9.