

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 015 692**

(51) Int. Cl.:

G02C 7/04 (2006.01)
B05D 5/06 (2006.01)
B29D 11/00 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2011 PCT/US2011/045810**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12016098**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11813222 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025 EP 2598938**

(54) Título: **Método para producir lentes de contacto de hidrogel de silicio con recubrimientos hidrófilos reticulados sobre las mismas**

(30) Prioridad:

**02.03.2011 US 201161448478 P
30.07.2010 US 369102 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2025

(73) Titular/es:

**ALCON INC. (100.00%)
Rue Louis-d'Affry 6
1701 Fribourg, CH**

(72) Inventor/es:

**QIU, YONGXING;
SAMUEL, NEWTON, T.;
PRUITT, JOHN, DALLAS;
KOLLURU, CHANDANA;
MEDINA, ARTURO, N.;
WINTERTON, LYNN, COOK;
WU, DAQING;
QIAN, XINMING y
NELSON, JARED**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 015 692 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

Método para producir lentes de contacto de hidrogel de silicio con recubrimientos hidrófilos reticulados sobre las mismas

5 La presente invención se refiere en general a un método rentable y rápido para aplicar un recubrimiento hidrófilo reticulado sobre una lente de contacto de hidrogel siliconado para mejorar su hidrofilia y lubricidad. Además, la presente invención proporciona un producto de lente oftálmica.

10 Antecedentes

Las lentes de contacto blandas de hidrogel siliconado están siendo cada vez más populares a causa de su alta permeabilidad al oxígeno y comodidad. Pero un material de hidrogel siliconado típicamente tiene una superficie, o al menos algunas zonas de su superficie, que son hidrófobas (no humectables) y susceptibles a adsorber lípidos o proteínas desde el entorno ocular y pueden adherirse al ojo. Por tanto, una lente de contacto de hidrogel siliconado generalmente requerirá una modificación superficial.

20 Una estrategia conocida para modificar la hidrofilia de un material de lente de contacto relativamente hidrófobo es a través del uso de un tratamiento plasmático, por ejemplo, lentes comerciales tales como Focus NIGHT & DAY™ y O2OPTIX™ (CIBA VISION), y PUREVISION™ (Bausch & Lomb) utilizan esta estrategia en sus procesos de producción. Las ventajas de un recubrimiento plasmático, tales como, por ejemplo, lo que pueden encontrarse con Focus NIGHT & DAY™, son su durabilidad, hidrofilia/humectabilidad relativamente alta), y baja susceptibilidad al depósito y adsorción de lípidos y proteínas. Pero el tratamiento plasmático de lentes de contacto de hidrogel siliconado puede no ser rentable, porque las lentes de contacto preformadas debe secarse típicamente antes del tratamiento plasmático y a 25 causa de la alta inversión de capital relativa asociada con el equipo de tratamiento plasmático.

30 Otra estrategia para modificar la hidrofilia superficial de una lente de contacto de hidrogel siliconado es la incorporación de agentes humectantes (polímeros hidrófilos) en una formulación de lente para fabricar las lentes de contacto de hidrogel siliconado como se propone en las patentes de Estados Unidos n.º 6.367.929, 6.822.016, 7.052.131 y 7.249.848. Este método puede no requerir procesos posteriores adicionales para modificar la hidrofilia superficial de la lente después de moldeo por colada de lentes de contacto de hidrogel siliconado. Sin embargo, los agentes humectantes pueden no ser compatibles con los componentes siliconados en la formulación de la lente y la incompatibilidad puede conferir nebulosidad a las lentes resultantes. Además, dicho tratamiento superficial puede ser susceptible al depósito y adsorción de lípidos. Además, dicho tratamiento superficial puede no proporcionar una 35 superficie duradera para propósitos de uso prolongado.

40 Una estrategia adicional para modificar la hidrofilia de un material lente de contacto relativamente hidrófobo es una técnica de depósito de material poliónico capa a capa (LbL) (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º US 6.451.871, US 6.717.929, US 6.793.973, US 6.884.457, US 6.896.926, US 6.926.965, US 6.940.580 y US 7.297.725, y las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º US 2007/0229758A1, US 2008/0174035A1 y US 2008/0152800A1).

45 Aunque la técnica de depósito LbL puede proporcionar un proceso rentable para hacer que el material de hidrogel siliconado sea humectable, los recubrimientos LbL pueden no ser tan duraderos como los recubrimientos plasmáticos y pueden tener densidades relativamente altas de cargas superficiales; lo que puede interferir con las soluciones de limpieza y desinfección de las lentes de contacto. Para mejorar la durabilidad, se ha propuesto la reticulación de recubrimientos LbL sobre lentes de contacto en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos pendientes con la presente del mismo propietario n.º 2008/0226922 A1 y 2009/0186229 A1. Sin embargo, los recubrimientos LbL reticulados pueden tener una hidrofilia y/o humectabilidad a recubrimientos LbL originales (antes de la reticulación) y 50 aún tener altas densidades relativas de cargas superficiales.

55 Una estrategia adicional más para modificar la hidrofilia de un material de lente de contacto relativamente hidrófobo es adherir polímeros hidrófilos sobre las lentes de contacto de acuerdo con diversos mecanismos (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 6.099.122, 6.436.481, 6.440.571, 6.447.920, 6.465.056, 6.521.352, 6.586.038, 6.623.747, 6.730.366, 6.734.321, 6.835.410, 6.878.399, 6.923.978, 6.440.571 y 6.500.481, las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2009/0145086A1, 2009/0145091A1, 2008/0142038A1 y 2007/012254A1. Aunque esas técnicas pueden usarse para hacer que el material de hidrogel siliconado sea humectable, pueden no ser rentables y/o rápidos para su implementación en un entorno de producción en masa, porque típicamente requieren un tiempo relativamente largo y/o implican múltiples etapas laboriosas para obtener un recubrimiento hidrófilo.

60 Otros documentos que divulan lentes de contacto recubiertas incluyen el documento WO 2008/095955 A1 que se refiere a un método para fabricar una lente de contacto que comprende un material central y un recubrimiento sobre el mismo. El método comprende proporcionar el material central; aplicar una o más capas de un material poliacrítico reticulable; aplicar una o más capas de un material polianiónico; y reticular las capas formadas. El documento US 2009/238948 A1 se refiere a un método para recubrir lentes oftálmicas, preferiblemente lentes de contacto. El

recubrimiento comprende un material poliónico y se forma directamente en el envase principal. El documento US 2003/134132 A1 se refiere a un dispositivo médico que comprende un recubrimiento que incluye una capa cobertura de polivinilpirrolidona y/o al menos una capa de un material de recubrimiento lubricado y una capa de un material poliónico que tiene cargas opuestas a las cargas del material de recubrimiento lubricado.

Por lo tanto, aún hay una necesidad de un método de producción de lentes de contacto de hidrogel siliconado con recubrimiento humectables y duradero (superficial) de manera rentable y rápida.

Sumario de la invención

La invención, en un aspecto, proporciona un método para producir lentes de contacto de hidrogel siliconado, que tienen cada una un recubrimiento hidrófilo reticulado sobre las mismas, comprendiendo el método de la invención las etapas de: (a) obtener una lente de contacto de hidrogel siliconado y un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable, en donde la lente de contacto comprende grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, en donde el material polimérico hidrófilo comprende (i) de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 95 % en peso de primeras cadenas poliméricas derivadas de una poliamina o poliamidoammina funcionalizada con epiclorhidrina, (ii) de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 80 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol y combinación de los mismos, en donde los restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas están fijadas covalentemente a las primeras cadenas poliméricas a través de uno o más enlaces covalentes cada uno formado entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoammina funcionalizada con epiclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofilia, y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas poliméricas o grupos colgantes o terminales fijados covalentemente a las primeras cadenas poliméricas; y (b) calentar la lente de contacto en una solución acuosa en presencia del material polimérico hidrófilo hasta y a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 140 °C durante un periodo de tiempo suficiente para fijar covalentemente el material polimérico hidrófilo sobre la superficie de la lente de contacto a través de los segundos enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio del material polimérico hidrófilo y uno de los grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, formando de ese modo un recubrimiento hidrófilo reticulado sobre la lente de contacto, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado con el recubrimiento hidrófilo reticulado sobre la misma tiene un ángulo de contacto promedio con agua de 90 grados o menos.

También se divulga una lente de contacto de hidrogel siliconado obtenida de acuerdo con un método de la invención, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 40 Barrer, una humectabilidad superficial caracterizada por un ángulo de contacto con agua de aproximadamente 100 grados o menos, y una buena durabilidad del recubrimiento caracterizada por la supervivencia en un ensayo de frotado dactilar.

Se divulga además un producto oftálmico, que comprende un envase de lentes esterilizado y sellado, en donde el envase de lentes comprende: una solución de envasado de lentes posterior a autoclave y una lente de contacto de hidrogel siliconado fácil de usar sumergida en la misma, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado fácil de usar comprende un recubrimiento hidrófilo reticulado obtenido por autoclave de una lente de contacto de hidrogel siliconado original que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto de hidrogel siliconado original en una solución de envasado antes de autoclave que contiene un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable, en donde el material polimérico hidrófilo comprende (i) de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 95 % en peso de primeras cadenas poliméricas derivadas de una poliamina o poliamidoammina funcionalizada con epiclorhidrina, (ii) de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 80 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol y combinación de los mismos, en donde los restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas están fijadas covalentemente a las primeras cadenas poliméricas a través de uno o más enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoammina funcionalizada con epiclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofilia, y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas poliméricas o grupos colgantes o terminales fijados covalentemente a las primeras cadenas poliméricas, en donde el material polimérico hidrófilo está fijado covalentemente sobre la lente de contacto de hidrogel siliconado a través de segundos enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo amino o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto de hidrogel siliconado y un grupo azetidinio del material polimérico hidrófilo, en donde la solución de envasado posterior a autoclave comprende al menos un agente tamponante en una cantidad suficiente para mantener un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,5 y un producto hidrolizado del material polimérico hidrófilo y tiene una tonicidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 450 miliosmoles (mOsm) y una viscosidad de aproximadamente 1 centipoise a aproximadamente 20 centipoises.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable, que comprende: (a) de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 95 % en peso de las primeras cadenas poliméricas derivadas de una poliamina o poliamidoammina funcionalizada con epiclorhidrina; (b) de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 80 % en peso de segundas cadenas poliméricas derivadas de al

menos un agente polimérico potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol y combinación de los mismos, en donde las segundas cadenas poliméricas están fijadas covalentemente a las primeras cadenas poliméricas a través de uno o más enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente polimérico potenciador de la hidrofilia; y (c) grupos azetidinio que son partes de las primera cadenas poliméricas o grupos colgantes o terminales fijados covalentemente a las primeras cadenas poliméricas.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones actualmente preferidas.

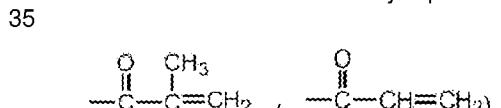
Descripción detallada de realizaciones de la invención

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido por un experto en la materia a la que pertenece la invención. En general, la nomenclatura usada en este documento y los procedimientos de laboratorio son bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. Se usan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los proporcionados en la técnica y diversas referencias generales. Cuando se proporciona un término en singular, los autores de la invención también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura usada en este documento y los procedimientos de laboratorio descritos a continuación son bien conocidos y se emplean comúnmente en la técnica.

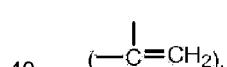
Una "lente de contacto de hidrogel siliconado" se refiere a una lente de contacto que comprende un material de hidrogel siliconado. Un "hidrogel siliconado" se refiere a un material polimérico que contiene silicona que puede absorber al menos un 10 por ciento en peso de agua cuando se hidrata completamente y se obtiene por copolimerización de una composición polimerizable que comprende al menos un monómero vinílico que contiene silicona o al menos un macrómero vinílico que contiene silicona o al menos un prepolímero que contiene silicona que tiene grupos etilénicamente insaturados.

Un "monómero vinílico", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que tiene un único grupo etilénicamente insaturado y puede polimerizarse de forma actínica o térmica.

La expresión "grupo olefínicamente insaturado" o "grupo etilénicamente insaturado" se emplea en este documento en un sentido amplio y se pretende que abarque cualquier grupo que contenga al menos un grupo $>\text{C}=\text{C}<$. Grupos etilénicamente insaturados ejemplares incluyen sin limitación (met)acrioloilo (es decir,



alilo, vinilo



estirenilo u otros grupos que contienen $\text{C}=\text{C}$.

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

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

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

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

55 Un "macrómero" o "prepolímero" se refiere a un compuesto o polímero de peso molecular medio y alto que contiene dos o más grupos etilénicamente insaturados. Peso molecular medio y alto significa típicamente pesos moleculares promedio de más de 700 dalton.

60 Un "reticulante" se refiere a un compuesto que tiene al menos dos grupos etilénicamente insaturados. Un "agente de reticulación" se refiere a un reticulante que tiene un peso molecular de aproximadamente 700 dalton o menos.

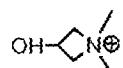
Un "polímero" significa un material formado al polymerizar/reticular uno o más monómeros o macrómeros o prepolímeros.

5 "Peso molecular" de un material polimérico (incluyendo materiales monoméricos o macroméricos), como se usa en este documento, se refiere al peso molecular promedio en peso salvo que se indique de otro modo específicamente o salvo que las condiciones de ensayo indiquen otra cosa.

10 La expresión "grupo amino" se refiere a un grupo amino primario o secundario de fórmula -NHR', donde R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₂₀ sin sustituir o sustituido, lineal o ramificado, salvo que se indique específicamente de otro modo.

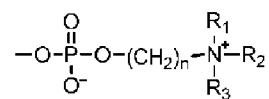
15 Una "poliamina funcionalizada con epiclorhidrina" o "poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina" se refiere a un polímero obtenido al hacer reaccionar una poliamina o poliamidoamina con epiclorhidrina para convertir todo o un porcentaje sustancial de grupos amina de la poliamina o poliamidoamina en grupos azetidinio.

15 Un "grupo azetidinio" se refiere a un grupo cargado positivamente de



20 La expresión "térmicamente reticulable" en referencia a un material polimérico o un grupo funcional significa que el material polimérico o el grupo funcional puede experimentar una reacción de reticulación (o acoplamiento) con otro material o grupo funcional a una temperatura relativamente elevada (de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 140 °C), mientras el material polimérico o grupo funcional no puede experimentar la misma reacción de reticulación (o reacción de acoplamiento) con otro material o grupo funcional a temperatura ambiente (es decir, de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 28 °C, preferiblemente de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 26 °C, en particular a aproximadamente 25 °C) hasta un grado detectable durante un periodo de aproximadamente una hora.

El término "fosforilcolina" se refiere a un grupo zwiteriónico de



30 en que n es un número entero de 1 a 5 y R₁, R₂ y R₃ independientemente entre sí son alquilo C₁-C₈ o hidroxialquilo C₁-C₈.

35 La expresión "monómero vinílico reactivo" se refiere a un monómero vinílico que tiene un grupo carboxilo o un grupo amino (es decir, un grupo amino primario o secundario).

40 La expresión "monómero vinílico hidrófilo no reactivo" se refiere a un monómero vinílico hidrófilo que está libre de cualquier grupo carboxilo o grupo amino (es decir, grupo amino primario o secundario). Un monómero vinílico no reactivo puede incluir un grupo amino terciario o cuaternario.

45 La expresión "soluble en agua" en referencia a un polímero significa que el polímero puede disolverse en agua hasta un grado suficiente para formar una solución acuosa del polímero que tiene una concentración de hasta aproximadamente un 30 % en peso a temperatura ambiente (definido anteriormente).

50 Un "ángulo de contacto con agua" se refiere a un ángulo de contacto promedio con agua (es decir, ángulos de contacto medidos por el método de gota sésil), que se obtiene promediando mediciones de ángulos de contacto con al menos 3 lentes de contacto individuales.

55 El término "integridad" en referencia a un recubrimiento sobre una lente de contacto de hidrogel siliconado pretende describir el grado al que la lente de contacto puede teñirse mediante negro Sudán en un ensayo de tinción con negro Sudán descrito en el ejemplo 1. La buena integridad del recubrimiento sobre una lente de contacto de hidrogel siliconado significa que no hay prácticamente nada de tinción con negro Sudán de la lente de contacto.

55 El término "durabilidad" en referencia a un recubrimiento sobre una lente de contacto de hidrogel siliconado pretende describir que el recubrimiento sobre la lente de contacto de hidrogel siliconado puede sobrevivir a un ensayo de frotado dactilar.

60 Como se usa en este documento, "sobrevivir a un ensayo de frotado dactilar" o "sobrevivir a un ensayo de durabilidad" en referencia a un recubrimiento sobre una lente de contacto significa que, después de frotar dactilarmente la lente de acuerdo con un procedimiento descrito en el ejemplo 1, el ángulo de contacto con agua sobre la lente frotada dactilarmente aún es de aproximadamente 100 grados o menos, preferiblemente de aproximadamente 90 grados o

menos, más preferiblemente de aproximadamente 80 grados o menos, mucho más preferiblemente de aproximadamente 70 grados o menos.

La "permeabilidad al oxígeno" intrínseca, D_k, de un material es la velocidad a la que el oxígeno pasará a través de un material. De acuerdo con la invención, la expresión "permeabilidad al oxígeno (D_k)" en referencia a un hidrogel (siliconado o no siliconado) o una lente de contacto significa una permeabilidad al oxígeno (D_k) que está corregida para la resistencia superficial al flujo de oxígeno provocado por el efecto de la capa delimitante de acuerdo con los procedimientos mostrados en los ejemplos a continuación en este documento. La permeabilidad al oxígeno se expresa convencionalmente en unidades Barrer, donde "Barrer" se define como [(cm³ de oxígeno)(mm) / (cm²)(s)(mm de Hg)] × 10⁻¹⁰.

La "transmisibilidad de oxígeno", D_{k/t}, de una lente o un material es la velocidad a la que el oxígeno pasará a través de una lente o un material específico con un grosor promedio de t [en unidades de mm] sobre el área que se mide. La transmisibilidad de oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de Barrer/mm, donde "Barrer/mm" se define como [(cm³ de oxígeno) / (cm²)(s)(mm de Hg)] × 10⁻⁹.

La "permeabilidad iónica" a través de una lente se correlaciona con el coeficiente de difusión de flujo iónico. El coeficiente de difusión de flujo iónico, D (en unidades de [mm²/min]), se determina al aplicar la ley de Fick como sigue:

$$20 \quad D = - n' / (A \times dc/dx)$$

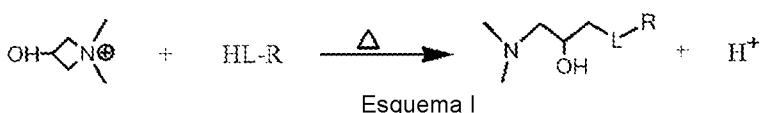
donde n' = velocidad de transporte iónico [mol/min]; A = área de lente expuesta [mm²]; dc = diferencia de concentración [mol/l]; dx = grosor de la lente [mm].

25 "Oftálmicamente compatible", como se usa en este documento, se refiere a un material o superficie de un material que puede estar en contacto íntimo con el entorno ocular durante un periodo prolongado de tiempo sin dañar significativamente el entorno ocular y sin malestar significativo del usuario.

30 La expresión "oftálmicamente seguro" con respecto a una solución de envasado para esterilizar y almacenar lentes de contacto indica que una lente de contacto almacenada en la solución es segura para la colocación directa sobre el ojo sin aclarado después de tratamiento en autoclave y que la solución es segura y suficientemente cómoda para el contacto diario con el ojo mediante una lente de contacto. Una solución de envasado oftálmicamente segura después del autoclave tiene una tonicidad y un pH que son compatibles con el ojo y está sustancialmente libre de materiales irritantes para los ojos o citotóxicos para los ojos de acuerdo con las normas ISO internacionales y las regulaciones 35 de la FDA de EE. UU.

La invención se refiere en general a un método rentable y rápido para fabricar lentes de contacto de hidrogel siliconado con recubrimientos hidrófilos duraderos mediante el uso de un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que tiene grupos azetidinio.

40 La invención se basa parcialmente en los sorprendentes descubrimientos de que un material polimérico hidrófilo soluble en agua, que contiene azetidinio y térmicamente reticulables, que es un producto de reacción parcial de una poliamina-epiclorhidrina o poliamidoamino-epiclorhidrina con al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol 45 y combinación de los mismos, puede usarse para formar un recubrimiento reticulado con una buena hidrofilia superficial y/o humectabilidad, una buena hidrofilia y una buena integridad sobre una lente de contacto de hidrogel siliconado que tiene grupos ácido carboxílico y/o amino en o cerca de su superficie. A una temperatura relativamente elevada (definida anteriormente), los grupos azetidinio cargados positivamente reaccionan con grupos funcionales tales como grupos amino, grupos tiol e ion carboxilato -COO⁻ (es decir, la forma desprotonada de un grupo carboxilo) 50 para formar enlaces covalentes neutros, que contienen hidroxilo como se ilustra en el esquema I



55 en que R es la parte restante de un compuesto, L es -NR'- en que R' es hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₂₀ sin sustituir o sustituido, lineal o ramificado o una cadena polimérica -S- u -OC(=O)-. A causa de la reactividad térmicamente controlable de los grupos azetidinio, se ha usado ampliamente poliamina-epiclorhidrina o poliamidoamina-epiclorhidrina (PAE) como agente fortalecedor de la humedad. Sin embargo, la PAE no se ha usado con éxito para formar recubrimientos reticulados sobre lentes de contacto, probablemente debido a que los recubrimientos de PAE reticulados pueden no tener la capacidad de conferir hidrofilia, humectabilidad y lubricidad deseables a las lentes de contacto. Se descubre sorprendentemente aquí que la PAE puede modificarse químicamente con un agente potenciador de la hidrofilia (especialmente un polímero hidrófilo) que tiene uno o más grupos funcionales capaces cada uno de reaccionar con un grupo azetidinio, en un proceso de "pretratamiento térmico" o "pretratamiento", para obtener un material polimérico soluble en agua, que contiene azetidinio. Dicho material polimérico, que aún es

térmicamente reticulable (reactivo) debido a la presencia de grupos azetidinio, puede usarse para formar un recubrimiento reticulado sobre una lente de contacto de hidrogel siliconado que tiene grupos funcionales reactivos (por ejemplo, grupos amino, grupos carboxilo, grupos tiol o combinaciones de los mismos) sobre y/o cerca de su superficie. Y es sorprendente descubrir que los recubrimientos reticulados resultantes sobre las lentes de contacto, derivados del material polimérico soluble en agua, que contiene azetidinio, tiene una hidrofilia superficial, humectabilidad y/o lubricidad mejoradas con respecto a un recubrimiento de control obtenido usando una PAE sin modificar (original o de partida) en solitario o usando una mezcla de PAE y un agente potenciador de la hidrofilia (sin experimentar al pretratamiento térmico para preparar el material polimérico soluble en agua, que contiene azetidinio).

- 5 Se cree que un agente potenciador de la hidrofilia puede desempeñar al menos dos funciones en el aumento del rendimiento de los recubrimientos reticulados resultantes: añadir cadenas poliméricas hidrófilas sobre una cadena polimérica de poliamina o poliamidoamina para formar un material polimérico hidrófilo altamente ramificado con cadenas poliméricas colgantes y/o segmentos de cadena; y disminuir la densidad de reticulación del recubrimiento reticulado al reducir significativamente el número de grupos azetidinio del material polimérico reticulable (material de recubrimiento). Se cree que un recubrimiento con una estructura suelta y cadenas poliméricas colgantes y/o segmentos de cadena confiere una buena hidrofilia superficial, humectabilidad y/o lubricidad.

10 La invención también se basa parcialmente en los descubrimientos de que un recubrimiento reticulado de la invención puede formarse ventajosamente sobre una lente de contacto de hidrogel siliconado directamente en un envase de lente que contiene la lente de contacto sumergida en una solución de envasado de lentes en presencia de un material polimérico soluble en agua que contiene azetidinio. La presencia del material polimérico que contiene azetidinio puede realizarse añadiendo el material polimérico que contiene azetidinio a la solución de envasado de lentes, o depositando físicamente, antes del envasado, una capa del material polimérico que contiene azetidinio sobre la superficie de una lente de contacto a temperatura ambiente.

15 25 Típicamente, las lentes de contacto, que están hidratadas y envasadas en una solución de envasado, deben esterilizarse. La esterilización de las lentes hidratadas durante la fabricación y el envasado se realiza normalmente mediante tratamiento en autoclave. El proceso de tratamiento en autoclave implica calentar el envase de una lente de contacto hasta una temperatura de aproximadamente 118 °C a aproximadamente 125 °C durante aproximadamente 20-40 minutos a presión. Se descubre que, durante el tratamiento en autoclave, un material polimérico soluble en agua, que contiene azetidinio puede reticularse de forma eficaz con los grupos funcionales (por ejemplo, grupos amino, grupos tiol y/o grupos ácido carboxílico) sobre y/o cerca de la superficie de una lente de contacto de hidrogel siliconado para formar un recubrimiento reticulado que sea humectable y oftálmicamente compatible. Se cree que, durante el tratamiento en autoclave, los grupos azetidinio que no participan en la reacción de reticulación pueden hidrolizarse en grupos 2,3-dihidroxipropilo ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$) y que el material polimérico que contiene azetidinio presente en la solución de envasado de lentes, si procede, pueden convertirse en un material humectante polimérico no reactivo que puede mejorar la comodidad de inserción de una lente.

20 30 35 40 Usando el método de la invención, el proceso de recubrimiento puede combinarse con la etapa de esterilización (autoclave) en la fabricación de lentes de contacto de hidrogel siliconado. Las lentes de contacto resultantes no solamente pueden tener una alta hidrofilia/humectabilidad superficial, sin cambios superficiales o mínimos, buena integridad, y buena durabilidad, sino que también pueden usarse directamente desde el envase de lente por un paciente sin lavar y/o aclarar debido a la compatibilidad oftálmica de la solución de envasado.

45 50 55 60 65 La invención, en un aspecto, proporciona un método para producir lentes de contacto de hidrogel siliconado, que tienen cada una un recubrimiento hidrófilo reticulado sobre las mismas, comprendiendo el método de la invención las etapas de: (a) obtener una lente de contacto de hidrogel siliconado y un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable, en donde la lente de contacto comprende grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, en donde el material polimérico hidrófilo comprende (i) de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 95 % en peso de primeras cadenas poliméricas derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epichlorhidrina, (ii) de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 80 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol y combinación de los mismos, en donde los restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas están fijadas covalentemente a las primeras cadenas poliméricas a través de uno o más enlaces covalentes cada uno formado entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epichlorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofilia, y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas poliméricas o grupos colgantes o terminales fijados covalentemente a las primeras cadenas poliméricas; y (b) calentar la lente de contacto en una solución acuosa en presencia del material polimérico hidrófilo hasta y a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 140 °C durante un periodo de tiempo suficiente para fijar covalentemente el material polimérico hidrófilo sobre la superficie de la lente de contacto a través de los segundos enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio del material polimérico hidrófilo y uno de los grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, formando de ese modo un recubrimiento hidrófilo reticulado sobre la lente de contacto, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado con el recubrimiento hidrófilo reticulado sobre la misma tiene un ángulo de contacto promedio con agua de 90 grados o menos.

Un experto en la materia conoce muy bien la manera de fabricar lentes de contacto. Por ejemplo, pueden producirse lentes de contacto en un "molde de moldeo por giro" convencional, como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 3.408.429, o por el proceso de moldeo por colada completo en una forma estática, como se describe en las patentes de Estados Unidos n.º 4.347.198; 5.508.317; 5.583.463; 5.789.464; y 5.849.810. En el moldeo por colada, típicamente, una formulación para lentes se distribuye en moldes y se cura (es decir, se polimeriza y/o reticula) en moldes para fabricar lentes de contacto. Para la producción de lentes de contacto de hidrogel siliconado, una formulación para lentes para moldeo por colada generalmente comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un monómero vinílico que contiene silicona, un macrómero vinílico que contiene silicona, un prepolímero que contiene silicona, un monómero vinílico hidrófilo, un macrómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico hidrófobo y combinación de los mismos, como conocen bien los expertos en la materia. Una formulación de lente de contacto de hidrogel siliconado puede comprender también otros componentes necesarios conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, un agente reticulante, un agente absorbente de UV, un agente de color visible (por ejemplo, tintes, pigmentos o mezclas de los mismos), agentes antimicrobianos (por ejemplo, preferiblemente nanopartículas de plata), un agente bioactivo, lubricantes lixiviados, agentes estabilizantes de las lágrimas lixiviadas y mezclas de los mismos, como conocen los expertos en la materia. Las lentes de contacto de hidrogel siliconado moldeadas entonces pueden someterse a extracción con un disolvente de extracción para retirar los componentes no polimerizados de las lentes moldeadas y a proceso de hidratación, como conocen los expertos en la materia. Se han descrito numerosas formulaciones de lente de hidrogel siliconado en numerosas patentes y solicitudes de patente publicadas en la fecha de presentación de esta solicitud.

De acuerdo con la invención, una lente de contacto de hidrogel siliconado puede comprender de forma inherente o modificarse para que comprenda grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de su superficie.

Cuando una lente de contacto de hidrogel siliconado comprende de forma inherente grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de su superficie, se obtiene polimerizando una formulación de lente de hidrogel siliconado que comprende un monómero vinílico reactivo.

Ejemplos de monómeros vinílicos reactivos preferidos incluyen, sin limitación, (met)acrilato de aminoalquilo C₂-C₆, (met)acrilato de alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₂-C₆, alilamina, vinilamina, aminoalquil C₂-C₆ (met)acrilamida, alquil C₁-C₆-aminoalquil C₂-C₆ (met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil C₁-C₁₂-acrílico (por ejemplo, ácido metacrílico etilacrílico, ácido propilacrílico, ácido butilacrílico, etc.), ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, ácido beta metil-acrílico (ácido crotónico), ácido alfa-fenil acrílico, ácido beta-acriloxi propiónico, ácido sórbico, ácido angélico, ácido cinámico, 1-carboxi-4-fenil butadieno-1,3, ácido itacónico, ácido citrónico, ácido mesacónico, ácido glutacónico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico, tricarboxietileno y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la lente de contacto de hidrogel siliconado se fabrica a partir de una formulación de lente que comprende al menos un monómero vinílico reactivo seleccionado del grupo que consiste en (met)acrilato de aminoalquilo C₂-C₆, (met)acrilato de alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₂-C₆, alilamina, vinilamina, aminoalquil C₂-C₆ (met)acrilamida, alquil C₁-C₆-aminoalquil C₂-C₆ (met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil C₁-C₁₂-acrílico, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, y combinaciones de los mismos. La formulación de lente comprende preferiblemente de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 7 %, incluso más preferiblemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 5 %, mucho más preferiblemente de aproximadamente un 0,75 % a aproximadamente un 3 % en peso del monómero vinílico reactivo.

Una lente de contacto de hidrogel siliconado también puede someterse a un tratamiento superficial para formar un recubrimiento de base reactivo que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo sobre la superficie de la lente de contacto. Ejemplos de tratamientos superficiales incluyen, sin limitación, un tratamiento superficial por energía (por ejemplo, plasma, carga eléctrica estática, irradiación u otra fuente de energía), tratamientos químicos, depósito químico de vapor, injerto de monómeros o macrómeros vinílicos hidrófilos sobre la superficie de un artículo, recubrimiento capa a capa ("recubrimiento LbL") obtenidos de acuerdo con métodos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º de serie 6.451.871, 6.719.929, 6.793.973, 6.811.805 y 6.896.926 y en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2007/0229758A1, 2008/0152800A1 y 2008/0226922A1. "Recubrimiento LbL", como se usa en este documento, se refiere a un recubrimiento que no está unido covalentemente a la matriz polimérica de una lente de contacto y se obtiene a través del depósito capa a capa ("LbL") de materiales cargados o cargables (mediante protonación o desprotonación) y/o no cargados sobre la lente. Un recubrimiento LbL puede estar compuesto por una o más capas.

Preferiblemente, el tratamiento superficial es un proceso de recubrimiento LbL. En esta realización preferida (es decir, la realización de recubrimiento de base LbL reactivo), una lente de contacto de hidrogel siliconado resultante comprende un recubrimiento de base LbL reactivo que incluye al menos una capa de un polímero reactivo (es decir, un polímero que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo colgantes), en donde el recubrimiento de base LbL reactivo se obtiene al poner en contacto la lente de contacto con una solución de un polímero reactivo. El contacto de una lente de contacto con una solución de recubrimiento de un polímero reactivo se puede producir al sumergirla en la solución de recubrimiento o al pulverizarla con la solución de recubrimiento. Un proceso de contacto implica únicamente sumergir la lente de contacto en un baño de una solución de recubrimiento durante un periodo de tiempo o alternativamente sumergir la lente de contacto secuencialmente en una serie de soluciones de baño de recubrimiento durante un periodo de tiempo fijo más corto para cada baño. Otro proceso de contacto implica solamente pulverizar

una solución de recubrimiento. Sin embargo, varias alternativas implican que se puedan diseñar diversas combinaciones de etapas de pulverización e inmersión por un experto en la materia. El tiempo de contacto de una lente de contacto con una solución de recubrimiento de un polímero reactivo puede durar hasta aproximadamente 10 minutos, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 360 segundos, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 segundos, incluso más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 segundos.

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

Ejemplos de monómeros vinílicos reactivos preferidos son los descritos previamente, con los monómeros vinílicos que contienen ácido carboxílico como los monómeros vinílicos reactivos más preferidos para preparar polímeros reactivos para formar un recubrimiento de base LbL reactivo.

Ejemplos preferidos de monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos libres de grupo carboxilo o amino incluyen, sin limitación, acrilamida (AAm), metacrilamida N,N-dimetilacrilamida (DMA), N,N-dimetilmactacrilamida (DMMA), N-vinilpirrolidona (NVP), N,N-dimetilaminooetilmetacrilato (DMAEM), N,N-dimetilaminooetilacrilato (DMAEA), N,N-dimetilaminopropilmactacrilamida (DMAPMAm), N,N-dimetilaminopropilacrilamida (DMAPAAm), metacrilato de glicerol, 3-acriloilamino-1-propanol, N-hidroxietil acrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, (met)acrilato de hidroxipropilo, (met)acrilato de alcoxi C₁-C₄ polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 1500 dalton, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, alcohol alílico, alcohol vinílico (forma hidrolizada de acetato de vinilo en el copolímero), un monómero vinílico que contiene fosforilcolina (incluyendo (met)acrioloxietil fosforilcolina y los descritos en la patente de Estados Unidos n.º 5.461.433, incorporada en este documento por referencia en su totalidad), y combinaciones de los mismos.

Preferiblemente, los polímeros reactivos para formar un recubrimiento de base LbL reactivo son ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, polí(ácido alquil C₂-C₁₂-acrílico), polí[ácido acrílico-co-ácido metacrílico], polí(ácido N,N-2-acrilamidoglicólico), polí[ácido (met)acrílico-co-acrilamida], polí[ácido (met)acrílico-co-vinilpirrolidona], polí[ácido alquil C₂-C₁₂-acrílico-co-acrilamida], polí[ácido alquil C₂-C₁₂-acrílico-co-vinilpirrolidona], polí[ácido (met)acrílico-co-acetato de vinilo] hidrolizado, polí[ácido alquil C₂-C₁₂-acrílico-co-acetato de vinilo] hidrolizado, polietilenimina (PEI), homo- o copolímero de clorhidrato de polialilamina (PAH), homo- o copolímero de polivinilamina, o combinaciones de los mismos.

El peso molecular promedio en peso M_w de un polímero reactivo para formar un recubrimiento de base LbL reactivo es al menos aproximadamente 10 000 dalton, preferiblemente al menos aproximadamente 50 000 dalton, más preferiblemente de aproximadamente 100 000 dalton a aproximadamente 5 000 000 dalton.

Una solución de un polímero reactivo para formar un recubrimiento de base LbL reactivo sobre lentes de contacto puede prepararse disolviendo uno o más polímeros reactivos en agua, una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles con agua, un disolvente orgánico o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos. Preferiblemente, el polímero reactivo se disuelve en una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos, un disolvente orgánico o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos. Se cree que un sistema disolvente que contiene al menos un disolvente orgánico puede hinchar una lente de contacto de hidrogel siliconado de modo que una parte del polímero reactivo puede penetrar en la lente de contacto de hidrogel siliconado y aumentar la durabilidad del recubrimiento de base reactivo.

Puede usarse cualquier disolvente orgánico en la preparación de una solución del polímero reactivo. Ejemplos de disolventes orgánicos preferidos incluyen, sin limitación, tetrahidrofurano, éter metílico de trietilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de etilenglicol, cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilectona, etc.), éter n-butílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, éter fenílico de etilenglicol, éter metílico de propilenglicol, acetato de éter metílico de propilenglicol, acetato de éter metílico de dipropilenglicol, éter n-propílico de propilenglicol, éter n-propílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de tripropilenglicol, éter n-butílico de propilenglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de tripropilenglicol, éter fenílico de propilenglicol, éter dimetílico de dipropilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de amilo, lactato de metilo, lactato de etilo, lactato de i-propilo, cloruro de metileno, metanol, etanol, 1- o 2-propanol, 1- o 2-butanol, terc-butanol, alcohol terc-amílico, mentol, ciclohexanol, ciclopentanol y exonorborneol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-hexanol, 3-metil-2-butanol, 2-

heptanol, 2-octanol, 2-nonanol, 2-decanol, 3-octanol, norborneol, 2-metil-2-pentanol, 2,3-dimetil-2-butanol, 3-metil-3-pentanol, 1-metilciclohexanol, 2-metil-2-hexanol, 3,7-dimetil-3-octanol, 1-cloro-2-metil-2-propanol, 2-metil-2-heptanol, 2-metil-2-octanol, 2-2-metil-2-nonanol, 2-metil-2-decanol, 3-metil-3-hexanol, 3-metil-3-heptanol, 4-metil-4-heptanol, 3-metil-3-octanol, 4-metil-4-octanol, 3-metil-3-nonanol, 4-metil-4-nonanol, 3-metil-3-octanol, 3-etil-3-hexanol, 3-metil-3-heptanol, 4-etil-4-heptanol, 4-propil-4-heptanol, 4-isopropil-4-heptanol, 2,4-dimetil-2-pentanol, 1-metilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 3-hidroxi-3-metil-1-buteno, 4-hidroxi-4-metil-1-ciclopentanol, 2-fenil-2-propanol, 2-metoxi-2-metil-2-propanol, 2,3,4-trimetil-3-pentanol, 3,7-dimetil-3-octanol, 2-fenil-2-butanol, 2-metil-1-fenil-2-propanol y 3-etil-3-pentanol, 1-etoxy-2-propanol, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilpropionamida, dimetil formamida, dimetil acetamida, dimetil propionamida, N-metil pirrolidinona, y mezclas de los mismos.

En otra realización preferida, un hidrogel siliconado comprende de forma inherente grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de su superficie y se somete además a tratamiento superficial para formar un recubrimiento de base LbL reactivo que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo en el mismo.

En otra realización preferida (recubrimiento de base de plasma reactivo), una lente de contacto de hidrogel siliconado se somete a un tratamiento plasmático para formar un recubrimiento de base de plasma reactivo fijado covalentemente sobre la lente de contacto, es decir, polimerizando uno o más monómeros vinílicos reactivos (uno cualquiera de los descritos previamente) bajo el efecto de un plasma generado por descarga eléctrica (la denominada polimerización inducida por plasma). El término "plasma" indica un gas ionizado, por ejemplo, creado mediante una descarga eléctrica

luminiscente que puede estar compuesta por electrones, iones de cualquier polaridad, átomos y moléculas de gas en estado fundamental o cualquier superior de cualquier forma de excitación, así como por fotones. A menudo se denomina "plasma de baja temperatura". Para una revisión de la polimerización plasmática y sus usos se hace referencia a R. Hartmann "Plasma polymerisation: Grundlagen, Technik und Anwendung, Jahrb. Oberflächentechnik

(1993) 49, pág. 283-296, Battelle-Inst. e.V. Frankfurt/Main Germany; H. Yasuda, "Glow Discharge Polymerization", Journal of Polymer Science: Macromolecular Reviews, vol. 16 (1981), pág. 199-293; H. Yasuda, "Plasma Polymerization", Academic Press, Inc. (1985); Frank Jansen, "Plasma Deposition Processes", en "Plasma Deposited Thin Films", ed. de T. Mort y F. Jansen, CRC Press Boca Raton (19); O. Auciello *et al.* (ed.) "Plasma-Surface Interactions and Processing of Materials" publicado por Kluwer Academic Publishers en NATO ASI Series; Series E: Applied Sciences, vol. 176 (1990), pág. 377-399; y N. Dilsiz y G. Akovali "Plasma Polymerization of Selected Organic Compounds", Polymer, vol. 37 (1996) pág. 333-341. Preferiblemente, la polimerización inducida por plasma es una polimerización inducida por plasma "posluminiscente" como se describe en el documento WO98028026.

Para la polimerización plasmática "posluminiscente", la superficie de una lente de contacto se trata en primer lugar con un gas plasmático no polimerizable (por ejemplo, H₂, He o Ar) y a continuación en una etapa posterior la superficie así activada se expone a un monómero vinílico que tiene un grupo amino o un grupo carboxilo (cualquier monómero vinílico reactivo descrito anteriormente), mientras que se ha apagado la energía plasmática. La activación da como resultado la formación inducida por plasma de radicales sobre la superficie que en la etapa posterior inician la polimerización del monómero vinílico sobre la misma.

De acuerdo con la invención, un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio comprende (es decir, tiene una composición que incluye) de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 95 %, preferiblemente de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 90 %, más preferiblemente de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 85 % en peso de las primeras cadenas poliméricas derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 80 %, preferiblemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 65 %, incluso más preferiblemente de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 50 % en peso de restos hidrófilos o

segundas cadenas poliméricas derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino, grupos carboxilo, grupo tiol y combinación de los mismos. La composición del material polimérico hidrófilo está determinada por la composición (basada en el peso total de los reactivos) de una mezcla de reactivos usada para preparar el material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable de acuerdo con las reacciones de reticulación mostradas en el esquema I anteriormente. Por ejemplo, si una mezcla de reactivos comprende aproximadamente un 75 % en peso de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y aproximadamente un 25 % en peso de al menos un agente potenciador de la hidrofilia basado en el peso total de los reactivos, entonces el material polimérico hidrófilo

resultante comprende aproximadamente un 75 % en peso de primeras cadenas poliméricas derivadas de poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y aproximadamente un 25 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas derivadas de dicho al menos un agente potenciador de la hidrofilia. Los grupos azetidinio del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable son los grupos azetidinio (de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina) que no participan en reacciones de reticulación para preparar el material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable.

Una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina se puede obtener al hacer reaccionar epiclorhidrina con un polímero de poliamina o un polímero que contiene grupos amino primarios o secundarios. Por ejemplo, una polialquilenimina) o una poli(amidoamina) que es un policondensado derivado de una poliamina y un ácido dicarboxílico (por ejemplo, copolímeros de ácido adípico-dietilentriamina) puede reaccionar con epiclorhidrina para formar un polímero funcionalizado con epiclorhidrina. Asimismo, un homopolímero o copolímero de (met)acrilato de

- aminoalquilo, (met)acrilato de monoalquilaminoalquilo, aminoalquil(met)acrilamida o monoalquilaminoalquil(met)acrilamida también puede reaccionar con epiclorhidrina para formar una poliamina funcionalizada con epiclorhidrina. Las condiciones de reacción reacción para la funcionalización con epiclorhidrina de un polímero de poliamina o poliamidoamina se muestran en el documento EP1465931 (incorporado en este documento por referencia en su totalidad). Un polímero funcionalizado con epiclorhidrina preferido es poliaminoamida-epiclorhidrina (PAE) (o poliamida-poliamina-epiclorhidrina o poliamida-epiclorhidrina), tal como, por ejemplo, resinas Kymene® o Polycup® (copolímeros de ácido adípico funcionalizado con epiclorhidrina-dietilentriamina) de Hercules o resinas Polycup® o Servamina® de Servo/Delden.
- Se puede usar en la invención cualquier agente potenciador de la hidrofilia adecuado con la condición de que contengan al menos un grupo amino, al menos un grupo carboxilo y/o al menos un grupo tiol.
- Una clase preferida de agentes potenciadores de la hidrofilia incluyen, sin limitación: monosacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol (por ejemplo, 3-amino-1,2-propanodiol, 1-tioglicerol, ácido 5-ceto-D-glucónico, galactosamina, glucosamina, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido glucosamínico, manosamina, ácido sacárico 1,4-lactona, ácido sacárido, ácido cetodesoxinonulosónico, N-metil-D-glucamina, 1-amino-1-desoxi-β-D-galactosa, 1-amino-1-desoxisorbitol, 1-metilamino-1-desoxisorbitol, N-aminoetil gluconamida); disacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol (por ejemplo, sal sódica de disacárido de condroitina, di(β-D-xilopiranosil)amina, ácido digalacturónico, disacárido de heparina, disacárido de ácido hialurónico, ácido lactobiónico); y oligosacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol (por ejemplo, sal sódica de carboximetil-β-ciclodextrina, ácido trigalacturónico); y combinaciones de los mismos.
- Otra clase preferida de agentes potenciadores de la hidrofilia son polímeros hidrófilos que tienen uno o más grupos amino, carboxilo y/o tiol. Más preferiblemente, el contenido de unidades monoméricas que tienen un grupo amino (-NHR' con R' como se define anteriormente), carboxilo (-COOH) y/o tiol (-SH) en un polímero hidrófilo como agente potenciador de la hidrofilia es menor de aproximadamente un 40 %, preferiblemente menor de aproximadamente un 30 %, más preferiblemente menor de aproximadamente un 20 %, incluso más preferiblemente menor de aproximadamente un 10 % en peso basado en el peso total del polímero hidrófilo.
- Otra clase preferida de polímeros hidrófilos como agentes potenciadores de la hidrofilia son polisacáridos que contienen amino o carboxilo, por ejemplo, tales como carboximetilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente un 40 % o menos, que se estima en función de la composición de unidades repetitivas, $[-\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_{\text{m}}]$ - en que m es de 1 a 3), carboxietilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente un 36 % o menos, que se estima en función de la composición de unidades repetitivas, $[-\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})_{\text{m}}]$ - en que m es de 1 a 3), carboxipropilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente un 32 % o menos, que se estima en función de la composición de unidades repetitivas, $[-\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{C}_3\text{H}_6\text{CO}_2\text{H})_{\text{m}}]$ -, en que m es de 1 a 3), ácido hialurónico (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente un 11 %, que se estima en función de la composición de unidades repetitivas, $-(\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{NCO}_2\text{H})-$), sulfato de condroitina (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente un 9,8 %, que se estima en función de la composición de unidades repetitivas, $-(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_{13}\text{NS CO}_2\text{H})-$), o combinaciones de los mismos.
- Otra clase preferida de polímeros hidrófilos como agentes potenciadores de la hidrofilia incluyen, sin limitación: poli(etilenglicol) (PEG) con un único grupo amino, carboxilo o tiol (por ejemplo, PEG-NH₂, PEG-SH, PEG-COOH); H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; PEG de múltiples ramas con uno o más grupos amino, carboxilo y/o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo y/o tiol; un homo- o copolímero terminado en diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; un homo- o copolímero terminado en monoamino o monocarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) aproximadamente un 50 % en peso o menos, preferiblemente de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 30 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 %, incluso más preferiblemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 % en peso de uno o más monómeros vinílicos reactivos y (2) al menos un monómero vinílico hidrófilo no reactivo y/o al menos un monómero vinílico que contiene fosforilcolina; y combinaciones de los mismos. Un monómero o monómeros vinílicos reactivos y un monómero o monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos son los descritos previamente.
- Más preferiblemente, un polímero hidrófilo como agente potenciador de la hidrofilia es PEG-NH₂; PEG-SH; PEG-COOH; H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; PEG de múltiples ramas con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un homo- o copolímero terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo seleccionado del grupo que consiste en acrilamida (AAm), N,N-dimetilacrilamida (DMA), N-vinilpirrolidona (NVP), N-vinil-N-metil acetamida, (met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietil (met)acrilamida, (met)acrilato de alcoxi C₁-C₄ polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 400 dalton, alcohol vinílico, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dimetilaminopropil (met)acrilamida, (met)acriloxietil fosforilcolina, y combinaciones de los mismos; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 30 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 %, más preferiblemente de aproximadamente un 1 % a

aproximadamente un 15 % en peso de ácido (met)acrílico, ácido alquil C₂-C₁₂-acrílico, vinilamina, alilamina y/o (met)acrilato de aminoalquilo C₂-C₄, y (2) (met)acrioloxietil fosforilcolina y/o al menos un monómero vinílico hidrófilo no reactivo seleccionado del grupo que consiste en acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N-vinilpirrolidona, N-vinil-N-metil acetamida, (met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietil (met)acrilamida, (met)acrilato de alcoxi C₁-C₄ polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 400 dalton, alcohol vinílico y combinación de los mismos.

Más preferiblemente, el agente potenciador de la hidrofilia como agente potenciador de la hidrofilia es PEG-NH₂; PEG-SH; PEG-COOH; polivinilpirrolidona terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poliacrilamida terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(DMA) terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(DMA-co-NVP) terminada en monoamino o monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(NVP-co-(met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo)) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(alcohol vinílico) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; homopolímero o copolímero de poli[(met)acrioloxietil fosforilcolina] terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(NVP-co-alcohol vinílico) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(DMA-co-alcohol vinílico) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli[ácido (met)acrílico-co-acrilamida] con de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 30 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 %, más preferiblemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 % en peso de ácido (met)acrílico; poli[ácido (met)acrílico-co-NVP] con de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 30 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 %, más preferiblemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 % en peso de un monómero vinílico que contiene ácido carboxílico y/o un monómero vinílico que contiene amino; y combinación de los mismos.

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

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

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

El peso molecular promedio en peso M_w del polímero hidrófilo que tiene al menos un grupo amino, carboxilo o tiol (como agente potenciador de la hidrofilia) es preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 1 000 000, más preferiblemente de aproximadamente 1000 a aproximadamente 500 000.

De acuerdo con la invención, la reacción entre un agente potenciador de la hidrofilia y una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C

durante un periodo de tiempo suficiente (de aproximadamente 0,3 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas, incluso más preferiblemente de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas) para formar un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio.

- 5 De acuerdo con la invención, la concentración de un agente potenciador de la hidrofilia con respecto a una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina se debe seleccionar para no hacer que un material polimérico hidrófilo resultante sea insoluble en agua (es decir, una solubilidad de menos de 0,005 g por 100 ml de agua a temperatura ambiente) y no consumir más de aproximadamente un 99 %, preferiblemente aproximadamente un 98 %, más preferiblemente aproximadamente un 97 %, incluso más preferiblemente aproximadamente un 96 % de los grupos azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina.
- 10 De acuerdo con la invención, la etapa de calentamiento se realiza preferiblemente por tratamiento en autoclave de la lente de contacto de hidrogel siliconado sumergida en una solución de envasado (es decir, una solución acuosa tamponada) en un envase de lentes sellado a una temperatura de aproximadamente 118 °C a aproximadamente 125 °C durante aproximadamente 20-90 minutos. De acuerdo con la presente realización de la invención, la solución de envasado es una solución acuosa tamponada que es oftálmicamente segura después del tratamiento en autoclave.
- 15 Los envases (o recipientes) para lentes son muy conocidos para un experto en la materia para tratar en autoclave y almacenar una lente de contacto blanda. En la invención se puede usar cualquier envase para lentes. Preferiblemente, un envase de lentes es un envase alveolado que comprende una base y una cubierta, en donde la cubierta está sellada de forma desprendible a la base, en donde la base incluye una cavidad para recibir una solución de envasado estéril y la lente de contacto.
- 20 Las lentes se envasan en envases individuales, se sellan y se esterilizan (por ejemplo, mediante tratamiento en autoclave a aproximadamente 120 °C o superior durante al menos 30 minutos) antes de distribuirlas a los usuarios. Un experto en la materia entenderá la manera de sellar y esterilizar los envases para lentes.
- 25 Una solución de envasado contiene al menos un agente tamponante y uno o más ingredientes distintos conocidos por los expertos en la materia. Ejemplos de otros componentes incluyen, sin limitación, agentes de tonicidad, tensioactivos, agentes antibacterianos, conservantes y lubricantes (o promotores de la viscosidad solubles en agua) (por ejemplo, derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona).
- 30 La solución de envasado contiene un agente tamponante en una cantidad suficiente para mantener un pH de la solución de envasado en el intervalo deseado, por ejemplo, preferiblemente en un intervalo fisiológicamente aceptable de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,5. Se puede usar cualquier agente tamponante fisiológicamente compatible conocido. Agentes tamponantes adecuados como constituyente de la composición para el cuidado de lentes de contacto de acuerdo con la invención son conocidos por el experto en la materia. Ejemplos son ácido bórico, boratos, por ejemplo, borato de sodio, ácido cítrico, citratos, por ejemplo, citrato de potasio, bicarbonatos, por ejemplo, bicarbonato de sodio, TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), Bis-Tris (bis-(2-hidroxietil)-imino-tris-(hidroximetil)-metano), bisaminopolioles, trietanolamina, ACES (ácido N-(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico), MES (ácido 2-(N-morfolina)etanosulfónico), MOPS (ácido 3-[N-morfolina]-propanosulfónico), PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico), TES (ácido N-[tris(hidroximetil)metil]-2-aminoetanosulfónico), sales de los mismos, tampones fosfato, por ejemplo, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄ y KH₂PO₄ o mezclas de los mismos. Un bisaminopoliol preferido es 1,3-bis(tris[hidroximetil]-metilamino)propano (bis-TRIS-propano). La cantidad de cada agente tamponante en una solución de envasado es preferiblemente de un 0,001 % a un 2 %, preferiblemente de un 0,01 % a un 1 %; mucho más preferiblemente de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 0,30 % en peso.
- 35 La solución de envasado tiene una tonicidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 450 miliosmoles (mOsm), preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm. La tonicidad de una solución de envasado se puede ajustar al añadir sustancias orgánicas o inorgánicas que afectan a la tonicidad. Los agentes de tonicidad ocularmente aceptables adecuados incluyen, aunque sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerol, propilenglicol, polioles, manitoles, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos.
- 40 Una solución de envasado tiene una viscosidad de aproximadamente 1 centipoise a aproximadamente 20 centipoises, preferiblemente de aproximadamente 1,2 centipoises a aproximadamente 10 centipoises, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 centipoises a aproximadamente 5 centipoises, a 25 °C.
- 45 La solución de envasado comprende preferiblemente de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 1,5 %, incluso más preferiblemente de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 1 %, mucho más preferiblemente de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,5 % en peso de un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable de la invención.
- 50

- Una solución de envasado puede contener un polímero potenciador de la viscosidad. Preferiblemente, el polímero potenciador de la viscosidad es no iónico. Aumentar la viscosidad de la solución proporciona una película sobre la lente que puede facilitar el uso cómodo de la lente de contacto. El componente potenciador de la viscosidad también puede actuar amortiguando el impacto sobre la superficie del ojo durante la inserción y también sirve para aliviar la irritación ocular.
- 5 Polímeros potenciadores de la viscosidad preferidos incluyen, aunque sin limitación, éteres de celulosa solubles en agua (por ejemplo, metil celulosa (MC), etil celulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmethyl celulosa (HPMC) o una mezcla de las mismas), poli(alcoholes vinílicos) (PVA) solubles en agua, polímero de etileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular mayor de aproximadamente 2000 (hasta 10 000 000 dalton), polivinilpirrolidona con un peso molecular de aproximadamente 30 000 dalton a aproximadamente 1 000 000 dalton, un copolímero de N-vinilpirrolidona y al menos un (met)acrilato de dialquilaminoalquilo que tiene 7-20 átomos de carbono, y combinaciones de los mismos. Los éteres de celulosa solubles en agua y los copolímeros de vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetilo son los polímeros potenciadores de la viscosidad más preferidos. Copolímeros de N-vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetilo están disponibles en el mercado, por ejemplo, Copolymer 845 y Copolymer 937 de ISP.
- 10 El polímero potenciador de la viscosidad está presente en la solución de envasado en una cantidad de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente un 0,05 % a 15 aproximadamente un 3 % en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente 20 un 1 % en peso, basado en la cantidad total de la solución de envasado.
- 20 Una solución de envasado puede comprender además un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 25 aproximadamente 1200 o menos, más preferiblemente 600 o menos, mucho más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 dalton.
- 25 Cuando al menos uno del recubrimiento reticulado y la solución de envasado contiene un material polimérico que tiene segmentos de polietilenglicol, la solución de envasado preferiblemente comprende un a-oxo-multi-ácido o sal del mismo en una cantidad suficiente para que tenga una susceptibilidad reducida a la degradación por oxidación de los 30 segmentos de polietilenglicol. Una solicitud de patente en trámite con la presente del mismo propietario (publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0116564 A1, incorporada en este documento en su totalidad) divulga que un oxo-multi-ácido o sal del mismo puede reducir la susceptibilidad a degradación oxidativa de un material polimérico que contiene PEG.
- 35 Los a-oxo-multi-ácidos ejemplares o sales biocompatibles de los mismos incluyen, sin limitación, ácido cítrico, ácido 2-cetoglutárico o ácido málico o sales biocompatibles (preferiblemente oftálmicamente compatibles) de los mismos. Más preferiblemente, un a-oxo-multi-ácido es ácido cítrico o málico o sales biocompatibles (preferiblemente oftálmicamente compatibles) de los mismos (por ejemplo, sodio, potasio o similares).
- 40 La solución de envasado puede comprender además materiales similares a mucina, materiales oftálmicamente 45 beneficiosos y/o tensioactivos.
- Materiales similares a mucina ejemplares incluyen, sin limitación, poli(ácido glicólico), poliláctidos y similares. Un material similar a mucina puede usarse como materiales auxiliares que pueden liberarse continua y lentamente durante 50 un periodo prolongado de tiempo a la superficie ocular del ojo para tratar el síndrome de xeroftalmia. El material similar a mucina preferiblemente está presente en cantidades eficaces.
- Materiales oftálmicamente beneficiosos ejemplares incluyen, aunque sin limitación, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA), aminoácidos (por ejemplo taurina, glicina, etc.), ácidos alfa-hidroxílicos (por ejemplo ácido glicólico, láctico, 55 málico, tartárico, mandélico y cítrico y sales de los mismos, etc.), ácidos linoleico y gamma-linoleico y vitaminas (por ejemplo, B5, A, B6, etc.).
- Los tensioactivos pueden ser casi cualquier tensioactivo ocularmente aceptable, incluyendo tensioactivos no iónicos, 60 aniónicos y anfóteros. Ejemplos de tensioactivos preferidos incluyen, sin limitación, poloxámeros (por ejemplo, Pluronic® F108, F88, F68, F68LF, F127, F87, F77, P85, P75, P104, y P84), poloaminas (por ejemplo, Tetronic® 707, 1107 y 1307, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos (por ejemplo, Tween® 20, Tween® 80), éteres de polioxietileno o polioxipropileno de alcanos C₁₂-C₁₈ (por ejemplo, Brij® 35), estearato de polioxietileno (Myrj® 52), estearato de polioxietilenpropilenglicol (Atlas® G 2612) y tensioactivos anfóteros con las marcas comerciales Mirataine® y Miranol®.
- 65 Una lente de contacto de hidrogel siliconado obtenida de acuerdo con un método de la invención tiene una hidrofilia superficial/humectabilidad caracterizada por tener un ángulo de contacto promedio con agua de aproximadamente 90 grados o menos, más preferiblemente de aproximadamente 80 grados o menos, incluso más preferiblemente de 70 grados o menos, mucho más preferiblemente de aproximadamente 60 grados o menos.
- En otra realización preferida, un método de la invención puede comprender además, antes de la etapa de calentamiento, las etapas de: poner en contacto a temperatura ambiente la lente de contacto de hidrogel siliconado

con una solución acuosa del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable para formar una capa superior (es decir, un recubrimiento LbL) del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable sobre la superficie de la lente de contacto de hidrogel siliconado, sumergir la lente de contacto de hidrogel siliconado con la capa superior del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable en una solución de envasado en un envase de lentes; sellar el envase de lentes; y tratar en autoclave el envase de lentes con la lente de contacto de hidrogel siliconado en el mismo para formar un recubrimiento hidrófilo reticulado sobre la lente de contacto de hidrogel siliconado. Como está positivamente cargado, se cree que el material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable puede formar, sobre una lente de contacto de hidrogel siliconado, un recubrimiento LbL que no se une covalentemente a la superficie de una lente de contacto de hidrogel siliconado (es decir, a través de interacciones físicas), especialmente una lente de contacto que tiene grupos carboxilo cargados negativamente sobre su superficie.

También se divulga una lente de contacto de hidrogel siliconado obtenida de acuerdo con un método de la invención descrito anteriormente.

- 15 Se divulga además un producto oftálmico, que comprende un envase de lentes esterilizado y sellado, en donde el envase de lentes comprende una solución de envasado de lentes posterior a autoclave y una lente de contacto de hidrogel siliconado fácil de usar sumergida en la misma, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado fácil de usar comprende un recubrimiento hidrófilo reticulado obtenido por autoclave de una lente de contacto de hidrogel siliconado original que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto de hidrogel siliconado original en una solución de envasado antes de autoclave que contiene un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable, en donde el material polimérico hidrófilo comprende (i) de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 95 %, preferiblemente de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 90 %, más preferiblemente de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 85 % en peso de primeras cadenas poliméricas derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina, (ii) de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 80 %, preferiblemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 65 %, incluso más preferiblemente de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 50 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol y combinación de los mismos, en donde los restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas
- 20 están fijadas covalentemente a las primeras cadenas poliméricas a través de uno o más enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofilia, y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas poliméricas o grupos colgantes o terminales fijados covalentemente a las primeras cadenas poliméricas, en donde el material polimérico hidrófilo está fijado covalentemente sobre la lente de contacto de hidrogel siliconado a través de primeros enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo amino o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto de hidrogel siliconado y un grupo azetidinio del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable, en donde la solución de envasado posterior a autoclave comprende al menos un agente tamponante en una cantidad suficiente para mantener un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,5 y tiene una tonicidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 450 miliosmoles (mOsm), preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm y una viscosidad de aproximadamente 1 centipoise a aproximadamente 20 centipoises, preferiblemente de aproximadamente 1,2 centipoises a aproximadamente 10 centipoises, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 centipoises a aproximadamente 5 centipoises, a 25 °C, en donde la solución de envasado posterior al autoclave comprende un material humectante polimérico que es un producto hidrolizado del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable después de autoclave, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado fácil de usar tiene una hidrofilia superficial/humectabilidad caracterizada por tener un ángulo de contacto promedio con agua de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente de aproximadamente 80 grados o menos, más preferiblemente de aproximadamente 70 grados o menos, incluso más preferiblemente de aproximadamente 60 grados o menos, mucho más preferiblemente de aproximadamente 50 grados o menos.
- 25 Una "lente de contacto de hidrogel siliconado fácil de usar" se refiere a una lente de contacto de hidrogel siliconado que es oftálmicamente compatible y está esterilizada por autoclave. Una "lente de contacto de hidrogel siliconado original" se refiere a una lente de contacto de hidrogel siliconado que carece de un recubrimiento hidrófilo reticulado y no está esterilizada por autoclave.
- 30 Diversas realizaciones que incluyen lentes de contacto de hidrogel siliconado que tienen de forma inherente grupos amino y/o grupos carboxilo, lentes de contacto de hidrogel siliconado que tienen un recubrimiento de base reactivo, monómeros vinílicos reactivos, monómeros vinílicos no reactivos, polímeros reactivos para formar un recubrimiento de base LbL reactivo, recubrimientos plasmáticos, poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina, agentes potenciadores de la hidrofilia, materiales poliméricos hidrófilos solubles en agua con grupos azetidinio, la etapa de calentamiento, envases de lentes, soluciones de envasado y humectabilidad superficial de una lente de contacto de hidrogel siliconado con un recubrimiento hidrófilo reticulado de la invención se describen anteriormente y puede combinarse y/o usarse conjuntamente.
- 35 Una lente de contacto de hidrogel siliconado fácil de usar de la invención tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 40 Barrer, preferiblemente al menos aproximadamente 50 Barrer, más preferiblemente
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

aproximadamente 60 Barrer, incluso más preferiblemente aproximadamente 70 Barrer; un grosor central de aproximadamente 30 a aproximadamente 200 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 150 micrómetros, incluso más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 micrómetros, y mucho más preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 110 micrómetros; un coeficiente de elasticidad de aproximadamente 1,5 MPa o menos, preferiblemente aproximadamente 1,2 MPa o menos, más preferiblemente aproximadamente 1,0 o menos, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,3 MPa a aproximadamente 1,0 MPa; un coeficiente de difusión de flujo iónico, D, de preferiblemente al menos aproximadamente $1,5 \times 10^{-6}$ mm²/min, más preferiblemente al menos aproximadamente $2,6 \times 10^{-6}$ mm²/min, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente $6,4 \times 10^{-6}$ mm²/min; un contenido de agua preferiblemente de aproximadamente un 18 % a aproximadamente un 70 %, más preferiblemente de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 60 % en peso cuando está completamente hidratada; o combinaciones de los mismos.

El contenido de agua de una lente de contacto de hidrogel siliconado puede medirse de acuerdo con la técnica volumétrica como se divulga en el documento US 5.849.811.

Además, se divulga un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable, que comprende: (a) de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 95 %, preferiblemente de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 90 %, más preferiblemente de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 85 % en peso de primeras cadenas poliméricas derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina; (b) de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 80 %, preferiblemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 65 %, incluso más preferiblemente de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 50 % en peso de segundas cadenas poliméricas derivadas de al menos un agente polimérico potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol y combinación de los mismos, en donde las segundas cadenas poliméricas están fijadas covalentemente a las primeras cadenas poliméricas a través de uno o más enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente polimérico potenciador de la hidrofilia; y (c) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas poliméricas o grupos colgantes fijados covalentemente a las primeras cadenas poliméricas.

Diversas realizaciones que incluyen realizaciones preferidas de monómeros vinílicos reactivos, monómeros vinílicos no reactivos, poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y polímeros hidrófilos como agentes potenciadores de la hidrofilia se describen anteriormente y pueden combinarse de cualquiera manera y/o usarse conjuntamente.

La divulgación anterior posibilitará que un experto en la materia ponga en práctica la invención. Pueden hacerse diversas modificaciones, variaciones y combinaciones en las diversas realizaciones descritas en este documento. Para posibilitar que el lector entienda mejor realizaciones específicas y las ventajas de las mismas, se sugiere una referencia a los siguientes ejemplos. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren ejemplares.

Aunque se han descrito diversas realizaciones de la invención usando términos, dispositivos y métodos específicos, dicha descripción es solo con fines ilustrativos. Las palabras usadas son palabras de descripción en vez de limitación. Además, se debe entender que los aspectos de las diversas realizaciones pueden intercambiarse, por completo o en parte, o se pueden combinar en cualquier modo y/o usarse juntos.

45 Ejemplo 1

Mediciones de permeabilidad al oxígeno

La permeabilidad aparente al oxígeno de una lente y la transmisibilidad de oxígeno de un material de lente se determina de acuerdo con una técnica similar a la descrita en la patente de Estados Unidos n.º 5.760.100 y en un artículo de Winterton *et al.*, (*The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea* 111, HD. Cavanagh Ed., Raven Press: Nueva York 1988, pág. 273-280), que están ambas incorporadas en este documento por referencia en su totalidad. Los flujos de oxígeno (J) se miden a 34 °C en una celdilla húmeda (es decir, las corrientes gaseosas se mantienen a aproximadamente el 100 % de humedad relativa) usando un instrumento Dk1000 (disponible de Applied Design and Development Co., Norcross, GA), o un instrumento analítico similar. Una corriente de aire, que tiene un porcentaje conocido de oxígeno (por ejemplo, 21 %), se pasa a través de un lado de la lente a una tasa de aproximadamente 10 a 20 cm³/min, mientras una corriente de nitrógeno se pasa sobre el lado opuesto de la lente a una tasa de aproximadamente 10 a 20 cm³/min. Una muestra se equilibra en un medio de prueba (es decir, solución salina o agua destilada) a la temperatura de prueba prescrita durante al menos 30 minutos antes de la medición, pero no más de 45 minutos. Cualquier medio de prueba usado como capa superior se equilibra a la temperatura de prueba prescrita durante al menos 30 minutos antes de la medición, pero no más de 45 minutos. La velocidad del motor de agitación se ajusta hasta 1200±50 rpm, correspondiente a un ajuste indicado de 400±15 en el controlador del motor gradual. Se mide la presión barométrica que rodea el sistema, P_{medida}. El grosor (t) de la lente en la superficie que está expuesta para la prueba se determina al medir aproximadamente 10 posiciones con un micrómetro Mitotoya VL-50, o un instrumento similar, y promediar las medidas. La concentración de oxígeno en la corriente de nitrógeno (es decir,

oxígeno que se difunde a través de la lente) se mide usando el instrumento DK1000. La permeabilidad al oxígeno aparente del material de la lente, Dk_{ap} , se determina a partir de la siguiente fórmula:

$$Dk_{ap} = Jt / (P_{oxígeno})$$

5 donde J = flujo de oxígeno [microlitros de $O_2/cm^2\text{-minuto}$]
 $P_{oxígeno} = (P_{medido} - P_{agua vapor}) = (\% \text{ de } O_2 \text{ en corriente de aire}) [\text{mm de Hg}] = \text{presión parcial de oxígeno en la corriente de aire}$

10 P_{medido} = presión barométrica (mm de Hg)

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

15 $P_{agua vapor} = 40 \text{ mm de Hg a } 34^\circ C \text{ (en una celdilla húmeda)}$ (mm de Hg)

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

20 Dk_{ap} se expresa en unidades Barrer.

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

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

35 30 El valor de Dk intrínseca de una lente se puede estimar basándose en un valor de Dk corregido para la resistencia superficial al flujo de oxígeno provocada por el efecto de capa límite como sigue.

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

40 Se mide el flujo de oxígeno a través de una serie de gastos de lentes Lotrafilcon A o Lotrafilcon B (referencia) usando el mismo equipo de acuerdo con el procedimiento para las mediciones de Dk aparente descritas anteriormente, para obtener el valor de Dk intrínseca (Dk_i) de la lente de referencia. Una serie de gastos debe cubrir un intervalo de gastos de aproximadamente 100 μm o más. Preferiblemente, el intervalo de gastos de la lente de referencia incluirá los gastos de la lente de prueba. La Dk_{ap} de estas lentes de referencia debe medirse en el mismo equipo que las lentes de prueba y debe medirse de forma ideal de forma simultánea con las lentes de prueba. La configuración del equipo y los parámetros de medida se deben mantener constantes a lo largo del experimento. Las muestras individuales se pueden medir múltiples veces si se desea.

45 Se determina el valor de resistencia residual de oxígeno, R_r , a partir de los resultados de las lentes de referencia usando la ecuación 1 en los cálculos.

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

50 En que t es el grosor de la lente de prueba (es decir, la lente de referencia también), y n es el número de las lentes de referencia medidas. Se representa el gráfico del valor de resistencia residual al oxígeno, R_r frente a los datos t y se ajusta una curva de la forma $Y = a + bX$ donde, para la lente j , $Y_j = (\Delta P / J)_j$ y $X = t_j$. La resistencia residual al oxígeno, R_r es igual a a .

55 Se usa el valor de resistencia residual al oxígeno determinado anteriormente para calcular la permeabilidad correcta al oxígeno Dk_c (Dk intrínseca estimada) para las lentes de prueba basándose en la ecuación 2.

$$60 Dk_c = t / [(t / Dk_a) - R_r] \quad (2)$$

La Dk intrínseca estimada de la lente de prueba se puede usar para calcular cuál habría sido la Dk aparente (Dk_{a_est}) para una lente de grosor estándar en el mismo ambiente de prueba basándose en la ecuación 3. El grosor estándar (t_{est}) para Lotrafilcon A = 85 μm . El grosor estándar para Lotrafilcon B = 60 μm .

5 $Dk_{a_est} = t_{est}/[(t_{est}/Dk_c) + R_{r_est}] \quad (3)$

Mediciones de permeabilidad iónica.

10 La permeabilidad iónica de una lente se mide de acuerdo con procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 5.760.100 (incorporada en este documento por referencia en su totalidad). Los valores de la permeabilidad iónica presentados en los siguientes ejemplos son los coeficientes de difusión de flujo iónico relativos (D/D_{ref}) en referencia a un material para lentes, Alsacon, como material de referencia. Alsacon tiene un coeficiente de difusión de flujo iónico de $0,314 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{minuto}$.

15 **Evaluación de la lubricidad**

La clasificación de la lubricidad es un esquema de clasificación cualitativo donde se usa una escala de 0 a 5 indicando 0 o números menores mejor lubricidad, 1 se asigna a las lentes comerciales Oasys™/TruEye™ y 5 se asigna a las lentes comerciales Air Optix™. Las muestras se enjuagan con agua DI en exceso durante al menos tres veces y a continuación se transfieren a PBS antes de la evaluación. Antes de la evaluación, se aclaran las manos con una solución jabonosa, se aclaran a fondo con agua DI y a continuación se secan con toallas KimWipe®. Las muestras se manipulan entre los dedos y a cada muestra se le asigna un número numérico con respecto a las lentes convencionales anteriores descritas anteriormente. Por ejemplo, si se determina que las lentes solo son ligeramente mejores que las lentes Air Optix™, entonces se les asigna un número 4. Por cuestiones de consistencia, todas las clasificaciones se recogen independientemente por los dos mismos operarios para evitar sesgos y los datos hasta ahora revelan una muy buena concordancia cualitativa y consistencia en la evaluación.

30 **Pruebas de hidrofilia superficial/humectabilidad.** El ángulo de contacto con agua sobre una lente de contacto es una medida general de la hidrofilia superficial (o humectabilidad) de la lente de contacto. En particular, un bajo ángulo de contacto con agua corresponde a una superficie más hidrófila. Los ángulos de contacto promedio (gota sésil) de lentes de contacto se miden usando un dispositivo de medida del ángulo de contacto VCA 2500 XE de AST, Inc., situado en Boston, Massachusetts. Este equipo puede medir los ángulos de contacto de avance o retroceso o los ángulos de contacto sésiles (estáticos). Las mediciones se realizan en lentes de contacto totalmente hidratadas e inmediatamente después de secar con papel secante como sigue. Una lente de contacto se retira del vial y se lava 3 veces en ~200 ml de agua DI reciente para retirar de la superficie de la lente aditivos de envasado unidos de forma suelta. A continuación, la lente se pone sobre un paño limpio libre de pelusa (Alpha Wipe TX1009), se restriega bien para retirar el agua superficial, se monta sobre la peana de medición del ángulo de contacto, se seca por soplando con un chorro de aire seco y finalmente se mide automáticamente el ángulo de contacto mediante gota sésil usando el programa informático proporcionado por el fabricante. El agua DI usada para medir el ángulo de contacto tiene una resistividad $>18 \text{ M}\Omega\text{cm}$ y el volumen de gotita usado es 2 μl . Típicamente, las lentes de hidrogel siliconado no recubiertas (después del tratamiento en autoclave) tienen un ángulo de contacto mediante gota sésil de aproximadamente 120 grados. Las pinzas y el pedestal se lavan bien con isopropanol y se enjuagan con agua DI antes de entrar en contacto con las lentes de contacto.

45 **Pruebas de tiempo de rotura de agua (WBUT).** La humectabilidad de las lentes (después de tratamiento en autoclave) también se evalúa determinando el tiempo requerido para que la película de agua empiece a romperse sobre la superficie de la lente. En resumen, las lentes se retiran del vial y se lavan 3 veces en ~200 ml de agua DI reciente para retirar de la superficie de la lente aditivos de envasado unidos de forma suelta. La lente se retira de la solución y se mantiene contra una fuente de luz brillante. Se observa visualmente el tiempo que se necesita para que la película de agua se rompa (deshumidificación) exponiendo el material de lente subyacente. Las lentes no recubiertas típicamente se rompen instantáneamente tras retirarse del agua DI y se les asigna un WBUT de 0 segundos. Las lentes que presentan $WBUT \geq 5$ segundos se consideran humectables y se espera que presenten humectabilidad adecuada (capacidad de soportar la película de lágrima) sobre el ojo.

55 **Pruebas de integridad del recubrimiento.** La integridad de un recubrimiento sobre la superficie de una lente de contacto se puede someter a prueba de acuerdo con la prueba de tinción con negro Sudán como sigue. Las lentes de contacto con un recubrimiento (un recubrimiento LbL, un recubrimiento plasmático o cualquier otro recubrimiento) se sumergen en una solución de tinte negro Sudán (aceite de negro Sudán en vitamina E). El tinte negro Sudán es hidrófobo y tiene una gran tendencia a adsorberse por un material hidrófobo o sobre una superficie de lente hidrófoba o manchas hidrófobas sobre una superficie parcialmente recubierta de una lente hidrófoba (por ejemplo, lentes de contacto SiHy). Si el recubrimiento sobre una lente hidrófoba está intacto, no se observarán manchas sobre o en la lente. Todas las lentes a prueba están totalmente hidratadas.

65 **Pruebas de durabilidad del recubrimiento.** Las lentes se frotan dactilarmente con solución de cuidado de lentes polivalente Solo-care® 30 veces y después se aclaran con solución salina. El procedimiento anterior se repite un número de veces dado, por ejemplo, de 1 a 30 veces, (es decir, número de pruebas de frotado dactilar consecutivas

que imitan los ciclos de limpieza y remojo). A continuación, las lentes se someten a la prueba de negro Sudán (es decir, la prueba de integridad del recubrimiento descrita anteriormente) para examinar si el recubrimiento está todavía intacto. Para sobrevivir a la prueba de frotado dactilar, no hay manchas de tinción significativamente aumentadas (por ejemplo, manchas de tinción que cubren no más de aproximadamente un 5 % de la superficie total de la lente). Los ángulos de contacto con agua se miden para determinar la durabilidad del recubrimiento.

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

Prueba de agrietamiento superficial. Una reticulación excesiva de una capa de recubrimiento puede dar lugar a grietas superficiales después de frotar una lente que son visibles en un microscopio de campo oscuro. Las lentes se invierten y se frotan y se anota cualquier línea de agrietamiento. Se usa una clasificación cualitativa de 0 (sin agrietamiento) a 2 (agrietamiento importante) para clasificar las lentes. Cualquier línea de agrietamiento importante se considera inaceptable.

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

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

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

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

Método de RMN. Los restos cargados positivamente activos en PAE son grupos azetidinio (AZR). El método de relación de RMN es una relación del número de protones específicos de AZR frente al número de protones no relacionados con AZR. Esta relación es un indicador de la carga o la densidad de AZR para PAE.

Ejemplo 2

Preparación de macrómero de CE-PDMS

En la primera etapa, α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ($M_n = 2000$, Shin-Etsu, KF-6001a) se protege con isoforondiisocianato (IPDI) al hacer reaccionar 49,85 g de α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano con 11,1 g de IPDI en 150 g de metiletilcetona (MEK) seca en presencia de 0,063 g de dilaurato de dibutilestaño (DBTDL). La reacción se mantiene durante 4,5 h a 40 °C, formando IPDI-PDMS-IPDI. En la segunda etapa, una mezcla de 164,8 g de α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ($M_n = 3000$, Shin-Etsu, KF-6002) y 50 g de MEK seca se añaden gota a gota a la solución de IPDI-PDMS-IPDI a la que se han añadido 0,063 g adicionales de DBTDL. El reactor se mantiene durante 4,5 h a aproximadamente 40 °C, formando HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH. A continuación, la MEK se retira a presión reducida. En la tercera etapa, los grupos hidroxilo terminales se cubren con grupos metacriloiloxietilo en una tercera etapa mediante la adición de 7,77 g de isocianatoetilmacrilato (IEM) y 0,063 g adicionales de DBTDL, formando IEM-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-IEM (macrómero de CE-PDMS).

Preparación alternativa de macrómero de CE-PDMS

Se añaden 240,43 g de KF-6001 a un reactor de 1 l equipado con agitación, termómetro, criostato, embudo de goteo y adaptador de entrada de nitrógeno/vacío, y después se Sean por aplicación de alto vacío (2×10^{-2} mbar). A continuación, bajo una atmósfera de nitrógeno seco, se añaden a continuación al reactor 320 g de MEK destilada y la mezcla se agita a fondo. Se añaden al reactor 0,235 g de DBTDL. Despues de que el reactor se caliente hasta 45 °C,

se añaden al reactor 45,86 g de IPDI a través de un embudo de adición durante 10 minutos con agitación moderada. La reacción se mantiene durante 2 horas a 60 °C. A continuación, se añaden 630 g de KF-6002 disueltos en 452 g de MEK destilada y se agitan hasta que se forma una solución homogénea. Se añaden 0,235 g de DBTDL, y el reactor se mantiene a aproximadamente 55 °C durante una noche bajo una capa de nitrógeno seco. Al día siguiente, la MEK se retira mediante destilación instantánea. El reactor se enfriá y a continuación se cargan al reactor 22,7 g de IEM seguido por aproximadamente 0,235 g de DBTDL. Después de aproximadamente 3 horas, se añaden 3,3 g adicionales de IEM y se deja que la reacción avance durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se enfriá hasta aproximadamente 18 °C para obtener el macrómero de CE-PDMS con grupos metacrilato terminales.

10 Ejemplo 3

Preparación de formulaciones para lentes

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

20 Preparación de lentes

25 Las lentes se preparan por moldeo por colada a partir de la formulación de lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las figuras 1-6 en las patentes de Estados Unidos n.º 7.384.590 y 7.387.759 (figuras 1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra hecha de cuarzo (o CaF₂) y una mitad de molde macho hecha de vidrio (o PMMA). La fuente de radiación UV es una lámpara de Hamamatsu con el filtro de corte WG335 +TM297 a una intensidad de aproximadamente 4 mW/cm². La formulación para lentes en el molde se irradia con radiación UV durante aproximadamente 25 segundos. Las lentes moldeadas por colada se extraen con isopropanol (o metiletilcetona, MEK), se enjuagan en agua, se recubren con polí(ácido acrílico) (PAA) al sumergir las lentes en una solución en propanol de PAA (0,1 % en peso, acidificada con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 30 2,5) y se hidratan en agua. Se determina que las lentes resultantes que tienen un recubrimiento de base de PAA-LbL reactivo sobre las mismas tienen las siguientes propiedades: permeabilidad iónica de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 9,0 con respecto al material de lentes Alsacon; Dk aparente (un solo punto) de aproximadamente 90 a 100; un contenido de agua de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 33 %; y un coeficiente de elasticidad de aproximadamente 0,60 MPa a aproximadamente 0,65 MPa.

35 Ejemplo 4

40 Se prepara una solución salina de recubrimiento en el envase (IPC) añadiendo un 0,2 % de poliamidoamina-epiclorhidrina (PAE, Kymene) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y el pH entonces se ajusta hasta 7,2-7,4.

45 Las lentes del ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina IPC se añade antes de insertar la lente). El envase alveolado entonces se vuelve a sellar con lámina de aluminio y se somete a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121 °C, formando recubrimientos reticulados (recubrimiento de PAA-x-PAE) sobre las lentes.

50 A continuación, las lentes se evalúan con respecto a la adhesión de residuos, el agrietamiento superficial, la lubricidad, el ángulo de contacto y el tiempo de rotura de agua (WBUT). Las lentes de prueba (envasadas/sometidas a autoclave en la solución salina IPC, es decir, lentes que tienen recubrimiento de PAA-x-PAE sobre las mismas) no muestran adhesión de residuos mientras que las lentes de control (envasadas/sometidas a autoclave en PBS, es decir, lentes que tienen un recubrimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas) muestran una importante adhesión de residuos. El ángulo de contacto con agua (WCA) de las lentes de prueba es bajo (~20 grados), pero el WBUT es menor de 2 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, son visibles líneas de agrietamiento intensas después del manejo de la lente (inversión de la lente y frotado entre los dedos). Las lentes de prueba están mucho menos lubricadas que las lentes de control según se considera mediante un ensayo cualitativo de frotado con los dedos (clasificación de lubricidad de 4).

55 Ejemplo 5

60 Se adquiere sal sódica parcial de polí(acrilamida-co-ácido acrílico) (~80 % de contenido de sólidos, polí(AAm-co-AA)(80/20), Mw. 520 000, Mn 150 000) de Aldrich y se usa según se recibe.

65 Se prepara una solución salina IPC disolviendo un 0,02 % de polí(AAm-co-AA)(80/20) y un 0,2 % de PAE (Kymene) en PBS. El pH se ajusta hasta 7,2~7,4. La PBS se prepara al disolver un 0,76 % de NaCl, un 0,044 % de NaH₂PO₄·H₂O y un 0,388 % de Na₂HPO₄·2H₂O en agua.

- 5 Las lentes que tienen un recubrimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se sella con lámina de aluminio y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C. Se cree que se forma un recubrimiento reticulado compuesto por tres capas PAA-x-PAE-x-poli(AAm-co-AA) sobre las lentes durante el tratamiento en autoclave.
- 10 Las lentes de prueba (envasadas/sometidas a autoclave en la solución salina IPC, es decir, lentes que tienen recubrimiento de PAA-x-PAE-x-poli(AAm-co-AA) sobre las mismas) no tienen adhesión de residuos y tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes de prueba. Las lentes de prueba están mucho más lubricadas que las lentes de prueba del ejemplo 4, pero aún no están tan lubricadas como las lentes de control envasadas en PBS (clasificación de lubricidad de 1-2).
- 15 **Ejemplo 6**
- 20 Se prepara una solución salina IPC disolviendo un 0,02 % de poli(AAm-co-AA) (80/20) y un 0,2 % de PAE (Kymene) en PBS y ajustando el pH hasta 7,2~7,4. La solución salina entonces se trata calentando hasta y a aproximadamente 70 °C durante 4 horas (pretratamiento térmico), formando un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micrómetros y se enfriá de nuevo hasta temperatura ambiente.
- 25 Las lentes que tienen un recubrimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se sella con lámina de aluminio y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando un recubrimiento reticulado (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las lentes.
- 30 Las lentes de prueba (envasadas en la solución salina IPC pretratada térmicamente, es decir, lentes que tienen un recubrimiento de material polimérico hidrófilo de PAA-x sobre las mismas) no muestran adhesión de residuos después de frotarse contra una toalla de papel mientras que las lentes de control (envasadas en PBS, es decir, lentes que tienen una capa fijada no covalentemente de PAA sobre las mismas) muestran una importante adhesión de residuos.
- 35 Las lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar la lente de prueba. Las lentes de prueba están muy lubricadas en un ensayo de frotado con los dedos y equivalente a las lentes de control (clasificación de lubricidad de 0).
- 40 Se lleva a cabo una serie de experimentos para estudiar los efectos de las condiciones (duración y/o temperatura) del pretratamiento térmico de la solución salina IPC sobre las propiedades superficiales de lentes resultantes recubiertas con la solución salina IPC. Dependiendo de la funcionalidad azetidinio de PAE y la concentración de PAE usada, tiempos de tratamiento térmico de aproximadamente 6 horas o más a aproximadamente 70 °C producen lentes que son susceptibles a la adhesión de residuos similar a las lentes de control. Un tratamiento térmico durante solo 4 horas a 50 °C produce lentes que muestran líneas de agrietamiento superficiales bajo microscopía de campo oscuro después de frotarse entre los dedos similar a las lentes de prueba del ejemplo 5 donde la solución salina IPC no está pretratada térmicamente.
- 45 **Ejemplo 7**
- 50 Se adquiere sal sólida parcial de poli(acrilamida-co-ácido acrílico) (~90 % de contenido de sólidos, poli(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200 000) de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe.
- 55 Se prepara una solución salina IPC disolviendo un 0,07 % de PAAm-PAA (90/10) y un 0,2 % de PAE (Kymene) en PBS y ajustando el pH hasta 7,2~7,4. Entonces, la solución salina se pretrata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70 °C, formando un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micrómetros y se enfriá de nuevo hasta temperatura ambiente.
- 60 Las lentes que tienen un recubrimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el ejemplo 3 y lentes Lotrafilcon B no recubiertas (de CIBA VISION CORPORATION) que se sumergen en una solución en propanol ácido de PAA (aproximadamente un 0,1 %, pH ~2,5) se ponen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC pretratada térmicamente (la mitad de la solución salina IPC se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se sella con lámina de aluminio y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121 °C, formando un recubrimiento reticulado (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las lentes.
- 65

Las lentes de prueba (lentes tanto Lotrafilcon B como del ejemplo 3 que tienen un polímero de PAA-x-hidrófilo sobre las mismas) no tienen adhesión de residuos. Las lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos. Las lentes están extremadamente lubricadas en ensayos cualitativos de frotado con los dedos (clasificación de lubricidad de 0).

Ejemplo 8

- 10 En el diseño de los experimentos (DOE), se producen soluciones salinas IPC para que contengan entre aproximadamente un 0,05 % y aproximadamente un 0,09 % de PAAm-PAA y de aproximadamente un 0,075 % a aproximadamente un 0,19 % de PAE (Kymene) en PBS. Las soluciones salinas IPC se tratan térmicamente durante 8 horas a 60 °C y las lentes del ejemplo 3 se envasan en las soluciones salinas IPC pretratadas térmicamente. No se observan diferencias en las propiedades superficiales de las lentes finales y todas las lentes mostraban excelente lubricidad, resistencia a la adhesión de residuos, excelente humectabilidad y ninguna evidencia de agrietamiento superficial.
- 15

Ejemplo 9

- 20 En el diseño de los experimentos (DOE), se producen soluciones salinas IPC para que contengan aproximadamente un 0,07 % de PAAm-PAA y suficiente PAE para proporcionar un contenido inicial de azetidinio de aproximadamente 9 equivalentes milimolares/litro (~0,15 % de PAE). Las condiciones de pretratamiento térmico se varían en un diseño compuesto central desde 50 °C hasta 70 °C y el tiempo de prerreacción se varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas. También se somete a prueba un tiempo de pretratamiento de 24 horas a 60 °C. A continuación, se añaden 10 ppm de peróxido de hidrógeno a las soluciones salinas para evitar el crecimiento de carga microbiana y las soluciones salinas IPC se filtran usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micrómetros.
- 25
- 30 Las lentes del ejemplo 3 se envasan en las soluciones salinas IPC pretratadas térmicamente y a continuación los envases alveolados se tratan en autoclave durante 45 minutos a 121 °C. Todas las lentes tienen excelente lubricidad, humectabilidad y resistencia al agrietamiento superficial. Algunas de las lentes muestran adhesión de residuos desde toallas de papel según se indica en la tabla 1.

Tabla 1

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

Ejemplo 10

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

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

- 50 Entonces se añade un 0,25 % de uno de varios copolímeros de MPC para formar una solución salina IPC y la solución salina IPC se pretrata térmicamente a 70 °C durante 4 horas, formando un material polimérico hidrófilo soluble en agua térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio. Después de 4 horas, la solución salina IPC pretratada térmicamente se filtra a través de filtros de membrana de polietersulfona [PES] de 0,2 micrómetros (Fisher Scientific n.º de catálogo 09-741-04, Thermo Scientific nalgene n.º 568-0020 (250 ml)).

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

5 Tabla 2

Copolímero de MPC*	A. R.	Agrietamiento	Lubricidad	Humectabilidad WBUT ¹
Poli(MPC/MA) 90/10	pasa	pasa	excelente	excelente
Poli(MPC/BMA/MA) 40/40/20	pasa	pasa	excelente	excelente
Poli(MPC/BMA/MA) 70/20/10	pasa	pasa	excelente	excelente
Poli(MPC/BMA/MS) 70/20/10	pasa	pasa	excelente	excelente

* Los números son porcentajes molares de unidades de monómero en el copolímero. A. R. = Adhesión de residuos

1. "Excelente" significa que el WBUT es de 10 segundos o más.

Ejemplo 11

10 **Lentes recubiertas con PAA.** Lentes moldeadas por colada a partir de una formulación para lentes preparada en el ejemplo 3 de acuerdo con el procedimiento de moldeo descrito en el ejemplo 3 se extraen y se recubren mediante inmersión en la siguiente serie de baños: 3 baños de MEK (22, 78 y 224 segundos); baños de agua DI (56 segundos); 15 2 baños de solución de recubrimiento de PAA (preparada al disolver 3,6 g de PAA (Mw: 450 kDa, de Lubrizol) en 975 ml de 1-propanol y 25 ml de ácido fórmico) durante 44 y 56 segundos separadamente; y 3 baños de agua DI durante 56 segundos.

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

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

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

40 Las lentes resultantes con recubrimiento de PAA-x-PAE-x-CMC o con recubrimiento de PAA-x-PAE-x-HA sobre las mismas no muestran tinción con negro Sudán, nada de adhesión de residuos y ningún agrietamiento en examen al microscopio. Las lentes con recubrimiento de PAA-x-PAE-x-CMC sobre las mismas tienen un ángulo de contacto promedio de 30±3 grados, mientras la lentes con recubrimiento de PAA-x-PAE-x-HA sobre las mismas tienen un ángulo de contacto promedio de 20±3 grados.

Ejemplo 12

45 **Preparación de solución IPC.** Se prepara una mezcla de reacción disolviendo un 2,86 % en peso de metoxipoli(etylenglicol)-tiol, Mw prom. 2000 (producto n.º MPEG-SH-2000 Laysan Bio Inc.) junto con un 2 % en peso de PAE (Kymene) en PBS y el pH final se ajusta hasta 7,5. La solución se trata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a 45 °C formando un material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable que contiene grupos MPEG-SH-2000 injertados químicamente en el polímero por reacción con los grupos azetidinio en PAE. Despues del tratamiento térmico, la solución se diluye 10 veces con PBS que contiene un 0,25 % de citrato de sodio, el pH se ajusta hasta 50 7,2~7,4, y despues se filtra usando filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micrómetros. La solución salina IPC final contiene un 0,286 % en peso de material polimérico hidrófilo (que consiste en aproximadamente un 59 % en peso de cadenas de MPEG-SH-2000 y aproximadamente un 41 % en peso de cadenas de PAE) y un 0,25 % de citrato de sodio. La PBS se prepara al disolver un 0,74 % de NaCl, un 0,053 % de NaH₂PO₄·H₂O y un 0,353 % de Na₂HPO₄·2H₂O en agua.

5 **Lentes con recubrimientos reticulados sobre las mismas.** Las lentes recubiertas con PAA del ejemplo 11 se envasan en la solución salina IPC anterior en cavidades de polipropileno para envasado de lentes y a continuación se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando un recubrimiento reticulado sobre las lentes.

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

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

15 Tabla 3

[mPEG-SH2000] ¹ (% en peso)	Tiempo de reacción a 45 °C (h)	A. R.	Agrietamiento	Lubricidad		WCA
				Prueba 1	Prueba 2	
2,86	0	0,2	0,2; 2, NA	3	3	17
2,86	0,5	0,0	0,2; 0,2	2-3	2	21
2,86	2	0,0	0,0; 0,0	2	2	20
2,86	4	0,0	0,0; 0,0	1-2	1	37
0,5	4	0	0,2; NA	4	3-4	15
1,5	4	0	0,0; NA	3	3	20
6	4	0	0,0; NA	0-1	0	51

A. R. = Adhesión de residuos; WCA = ángulo de contacto con agua.

1. Concentración de PAE: 2 % en peso.

20 Según aumenta la concentración en la solución de mPEG-SH 2000, la lubricidad de la lente aumenta en consecuencia. Se cree que el aumento en el ángulo de contacto de la superficie se puede deber a la densidad creciente de grupos metilo terminales sobre la superficie con densidad de injerto creciente. A altas densidades de injerto, correspondientes a una concentración de la solución de un 0,6 %, el ángulo de contacto se aproxima a las mediciones obtenidas sobre sustratos planos injertados con una monocapa de polietilenglicol (PEG) (Referencia: Langmuir 2008, 24, 10646-10653).

25 Ejemplo 13

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

35 Tabla 4

mPEG-SH	M.W. (dalton)	Conc. (%)*	A. R.	Agrietamiento	Lubricidad		WCA
					Prueba 1	Prueba 2	
	1000	1,5	No	No	2	1	21
	1000	2,86	No	No	1	1	27
	2000	1,5	No	No	2	2	28
	2000	2,86	No	No	0-1	0	21
	5000	1,5	No	No	2	2	18

mPEG-SH		A. R.	Agrietamiento	Lubricidad		WCA
M.W. (dalton)	Conc. (%)*			Prueba 1	Prueba 2	
5000	2,86	No	No	0-1	0-1	26
20000	1,5	No	No	3	2	21
20000	2,86	No	No	2	1	21

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

Ejemplo 14

Se prepara una mezcla de reacción disolviendo un 2,5 % de metoxi-poli(etilenglicol)-tiol, MW prom. 2000 (producto n.º 5 MPEG-SH-2000 Laysan Bio Inc.), un 10 % de PAE (Kymene) en PBS y un 0,25 % de citrato de sodio dihidratado. El pH de esta solución final se ajusta entonces hasta 7,5 y también se desgasifica para minimizar la oxidación de tiol burbujeando gas nitrógeno a través del recipiente durante 2 horas. Esta solución después se trata térmicamente durante aproximadamente 6 horas a 45 °C formando un material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable que contiene grupos MPEG-SH-2000 injertados químicamente en el polímero por reacción con los grupos azetidinio en PAE. Después del tratamiento térmico, la solución se diluye 50 veces usando PBS que contiene un 0,25 % de citrato de sodio, el pH se ajusta hasta 7,2~7,4, y después se filtra usando filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micrómetros. La solución salina IPC final contiene aproximadamente un 0,30 % en peso del material polimérico (que consiste en aproximadamente un 17 % en peso de MPEG-SH-2000 y aproximadamente un 83 % en peso de PAE) y un 0,25 % de citrato de sodio dihidratado.

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

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

Ejemplo 15

20 Se prepara una mezcla de reacción disolviendo un 3,62 % de metoxi-poli(etilenglicol)-amina, MW prom. 550 (producto n.º 25 MPEG-NH2-550 Laysan Bio Inc.) junto con un 2 % de PAE (Kymene) en PBS y el pH final se ajusta hasta 10. La solución se trata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a 45 °C formando un material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable que contiene grupos MPEG-NH2-550 injertados químicamente en el polímero por reacción con los grupos azetidinio en PAE. Después del tratamiento térmico, la solución se diluye 10 veces con PBS que contiene un 0,25 % de citrato de sodio, el pH se ajusta hasta 7,2~7,4, y después se filtra usando filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micrómetros. La solución salina IPC final contiene aproximadamente un 0,562 % en peso de material polimérico (que consiste en un 64 % en peso de MPEG-SH-2000 y aproximadamente un 36 % en peso de PAE) y un 0,25 % de citrato de sodio dihidratado. La PBS se prepara disolviendo un 0,74 % de cloruro sodio, un 0,053 % de NaH₂PO₄·H₂O y un 0,353 % de Na₂HPO₄·2H₂O en agua.

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

35 Las lentes finales no muestran adhesión de residuos y ninguna línea de agrietamiento después de frotar las lentes.

Ejemplo 16

40 Se usan poloxámero 108 (muestra) y Nelfilcon A (CIBA VISION) según se reciben. Nelfilcon A es un poli(alcohol vinílico) 45 polimerizable obtenido al modificar un poli(alcohol vinílico) (por ejemplo, Gohsenol KL-03 de Nippon Gohsei o similar) con N-(2,2-dimetoxietil)acrilamida en condiciones de reacción de formación de acetal cíclico (Bühler *et al.*, CHIMIA, 53 (1999), 269-274, incorporado en este documento por referencia en su totalidad). Aproximadamente un 2,5 % de unidades de alcohol vinílico en Nelfilcon A se modifica mediante N-(2,2-dimetoxietil)acrilamida.

50 Se prepara solución salina IPC disolviendo un 0,004 % de poloxámero 108, un 0,8 % de nelfilcon A, un 0,2 % de PAE (Kymene, Polycup 3160), un 0,45 % de NaCl y un 1,1 % de Na₂HPO₄·2H₂O en agua DI. La solución salina se pretrata térmicamente agitando durante 2 h a aproximadamente 65-70 °C. Después del pretratamiento térmico, la solución salina se deja enfriar hasta temperatura ambiente y después se filtra usando un filtro de PES de 0,2 µm.

55

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

- 5 Las lentes de prueba no muestran adhesión de residuos después de frotarse con una toalla de papel. Las lentes tenían un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos. La lente está mucho más lubricada que las lentes del ejemplo 4, pero aún no está tan lubricada como las lentes de control envasadas en PBS.

10 **Ejemplo 17**

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

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

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

30 Para polisiloxano etilénicamente funcionalizado al 80 %, se añaden al reactor 18,64 g (120 meq) de IEM, junto con 100 μ l de DBTDL. El reactor se agita durante 24 horas, y después el producto (CE-PDMS cubierto con IEM al 80 %) se decanta y se almacena refrigerado.

35 **B: Síntesis de prepolímero de polisiloxano ramificado anfílico no absorbente de UV**

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

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

60 **C. Síntesis de prepolímero de polisiloxano ramificado anfílico absorbente de UV**

Un reactor de 1 l encamisado se equipa con embudo de adición de 500 ml, agitación elevada, condensador de refluxo con adaptador de entrada de nitrógeno/vacío, termómetro y adaptador para muestras. El reactor entonces se carga con 45,98 g de CE-PDMS cubierto con IEM al 80 % preparado anteriormente y el reactor se sella. Se carga al embudo de adición una solución de 0,512 g de HEMA, 25,354 g de DMA, 1,38 g de metacrilato Norbloc, 26,034 g de TRIS, en 263 g de acetato de etilo. El reactor se desgasifica a <1 mbar durante 30 minutos a TA con una bomba de alto vacío. La solución de monómero se desgasifica a 100 mbar y TA durante 10 minutos a lo largo de tres ciclos, rompiendo el

vacío con nitrógeno entre ciclos de desgasificación. A continuación, la solución de monómero se carga al reactor y a continuación la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 67 °C. Mientras se calienta, una solución de 1,480 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadena, CTA) y 0,260 g de azoisobutironitrilo disuelto en 38 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición y se desoxigena tres veces a 100 mbar, temperatura ambiente durante 5 10 minutos. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67 °C, la solución de iniciador/CTA se añade a la solución de PDMS/monómero en el reactor. La reacción se deja avanzar durante 8 horas y a continuación el calentamiento se interrumpe y la temperatura del reactor se lleva hasta temperatura ambiente en 15 minutos.

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

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

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

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

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

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

35 En un matraz de color ámbar de 100 ml, se añaden 24,250 g de solución de macrómero preparada en el ejemplo D-2 (43,92 % en acetato de etilo). En un vial de 50 ml, se disuelven 0,15 g de TPO y 0,75 g de DMPC en 20 g de 1-propanol y a continuación se transfieren a la solución de macrómero. Se eliminan 20 g de disolvente usando un evaporador giratorio a 30 °C, seguido de la adición de 20 g de 1-propanol. Después de dos ciclos, la mezcla se concentra hasta 40 14,40 g. Se añaden a esta mezcla 0,3 g de DMA y 0,3 g de HEA y la formulación se homogeneiza a temperatura ambiente. Se obtienen 15 g de formulación para lentes D-3 transparente.

Ejemplo 18

E: Fijación covalente de polímeros de recubrimiento de PAE modificados

45 Monómeros que contienen grupos amina, clorhidrato de N-(3-aminopropil)metacrilamida (APMAA-HCl) o clorhidrato de N-(2-aminoetil)metacrilamida (AEMAA-HCl) se adquieren de Polysciences y se usan según se reciben. Se recibe polí(amidoaminoepiclorhidrina) (PAE) de Ashland como una solución acuosa y se usa según se recibe. Polí(acrilamida-co-ácido acrílico) (polí(AAm-co-AA) (90/10) de Polysciences, mPEG-SH de Laysan Bio y polí(MPC-co-AeMA) (es decir, 50 un copolímero de metacriloxietilfosforilcolina (MPC) y metacrilato de aminoetilo (AeMA) de NOF se usan según se reciben.

55 Se disuelve monómero de APMAA-HCl en metanol y se añade a las formulaciones para lentes D-1, D-2 y D-3 (preparadas en el ejemplo 17) para alcanzar una concentración de un 1 % en peso.

55 Se prepara solución salina de envasado reactiva al disolver los componentes enumerados en la tabla 5 junto con sales de tampón apropiadas en agua DI. Después del pretratamiento térmico, la solución salina se deja enfriar hasta temperatura ambiente y después se filtra usando un filtro de PES de 0,2 µm.

60 Tabla 5

Muestra de solución salina de envasado	1	2	3	4	5
pH	7,4	7,4	7,4	8	8

Muestra de solución salina de envasado	1	2	3	4	5
PAE	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Poli(AAm-co-AA) (90/10)	0,07 %	0,2 %	--	--	--
mPEG-SH, Mw=2000	--	--	0,3 %	--	--
mPEG-SH, Mw=10000	--	--	--	0,2 %	--
Poli(MPC-Co-AeMA) (90/10)	--	--	--	--	0,2 %
Condición de prerreacción	70 °C, 4 h	70 °C, 4 h	45 °C, 4 h	45 °C, 4 h	65 °C, 2 h

La formulación para lentes D-1, D-2 y D3 preparadas en el ejemplo 17 se modifica mediante la adición del monómero APMAA-HCl (solución madre de APMMA-HCl en metanol). La lente de DSM se cura a 16 mW/cm² con filtro de 330 nm mientras la lente de LS se cura a 4,6 mW/cm² con filtro de 380 nm.

- 5 **Lentes de DSM.** Partes hembra de moldes para lentes de polipropileno se rellenan con aproximadamente 75 microlitros de una formulación para lentes preparada como anteriormente y los moldes se cierran con la parte macho de los moldes de polipropileno para lentes (moldes curvos en la base). Se obtienen lentes de contacto al curar los moldes cerrados durante aproximadamente 5 minutos con una fuente de irradiación UV (lámpara de Hamamatsu con un filtro de corte de 330 nm a una intensidad de aproximadamente 16 mW/cm²).
- 10 **Lentes de LS.** Se preparan lentes de LS por moldeo por colada a partir de una formulación de lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las figuras 1-6 en las patentes de Estados Unidos n.º 7.384.590 y 7.387.759 (figuras 1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra hecha de cuarzo (o CaF₂) y una mitad de molde macho hecho de vidrio (o PMMA). La fuente de irradiación UV es una lámpara Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm a una intensidad de aproximadamente 4,6 mW/cm². La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.
- 15 La formulación para lentes D-1 modificada con APMAA-HCl se cura de acuerdo con los métodos de DSM y LS descritos anteriormente, mientras que la formulación para lentes D-2 o D-3 se cura de acuerdo con el método de LS descrito anteriormente.
- 20 Las lentes moldeadas se extraen en metiletilcetona, se hidratan y se envasan en una de las soluciones salinas descritas en la tabla 5. Las lentes se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el envase alveolado se sella con lámina de aluminio y se trata en autoclave durante 30 min a 121 °C.
- 25 La evaluación de la superficie de la lente muestra que todas las lentes de prueba no tienen adhesión de residuos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos.
- 30 Se miden la humectabilidad superficial (WBUT), la lubricidad y el ángulo de contacto de las lentes y los resultados se resumen en la tabla 6. Las lentes se preparan de acuerdo con el método de DSM salvo que se especifique lo contrario. La lubricidad se valora frente a una escala cualitativa de 0 a 4, donde números inferiores indican mayor lubricidad. En general, las propiedades de la superficie de la lente están algo mejoradas después de aplicación del recubrimiento en el envase

Tabla 6

Formulación para lentes para fabricar lentes	Solución salina ¹	WBUT (segundos)	Lubricidad	Ángulo de contacto [°]
D1 como control (libre de APMAA)	1	0	4-5	114
	3	0	4	119
D1 con 1 % de APMAA	1	10	0-1	104
	3	2	0-1	99
D2 como control (libre de APMAA)	1	0	4-5	115
	3	0	3	107
	4	0 ²	3-4 ²	116 ²

Formulación para lentes para fabricar lentes	Solución salina ¹	WBUT (segundos)	Lubricidad	Ángulo de contacto [°]
D2 con 1 % de APMAA	1	5	2-3	90
	3	6	1	95
	4	5-10 ²	3 ²	106 ²
D3 como control (libre de APMAA)	1	1 ²	3-4 ²	105 ²
	2	5 ²	3-4 ²	94 ²
	3	0 ²	3 ²	112 ²
	4	12 ²	3 ²	36 ²
	5	4 ²	3 ²	102 ²
D3 con 1 % de APMAA	1	0 ²	4 ²	103 ²
	2	9 ²	3-4 ²	97 ²
	3	14 ²	2-3 ²	91 ²
	4	15 ²	3 ²	54 ²
	5	13 ²	2 ²	69 ²

1. El número es el número de solución salina de envasado mostrado en la tabla 5.

2. Lentes de LS.

Ejemplo 19

Se fabrican lentes usando la formulación para lentes D-2 (ejemplo 17) a la que se ha añadido monómero de APMAA hasta una concentración de un 1 %. Se preparan lentes de LS por moldeo por colada a partir de una formulación de lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las figuras 1-6 en las patentes de Estados Unidos n.º 7.384.590 y 7.387.759 (figuras 1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra hecha de vidrio y una mitad de molde macho hecha de cuarzo. La fuente de radiación UV es una lámpara Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm a una intensidad de 4,6 mW/cm². La formulación para lentes en el molde se irradia con radiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

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

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

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

Ejemplo 20

Preparación de formulaciones para lentes

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

Preparación de lentes. Las lentes se preparan por moldeo por colada a partir de la formulación de lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar

al molde mostrado en las figuras 1-6 en las patentes de Estados Unidos n.^o 7.384.590 y 7.387.759 (figuras 1-6). La formulación para lentes en los moldes se irradia con irradiación UV (13,0 mW/cm²) durante aproximadamente 24 segundos.

5 **Solución de recubrimiento de PAA.** Se prepara una solución de recubrimiento de PAA al disolver una cantidad de PAA (MW: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de 1-propanol para tener una concentración de aproximadamente un 0,36-0,44 % en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 1,7-2,3.

10 **Lentes recubiertas con PAA.** Lentes de contacto moldeadas por colada como anteriormente se extraen y se recubren mediante inmersión en la siguiente serie de baños: baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); 6 baños de MEK (aproximadamente 44, 56, 56, 56, 56 y 56 segundos, respectivamente); baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); un baño de solución de recubrimiento de PAA (aproximadamente un 0,36-0,44 % en peso, acidificada con ácido fórmico a aproximadamente pH 1,7-2,3) en un 100 % de 1-propanol (aproximadamente 44 segundos); un baño de una mezcla 50 %/50 % de agua/1-propanol (aproximadamente 56 segundos); 4 baños de agua DI cada uno durante 15 aproximadamente 56 segundos; un baño de PBS durante aproximadamente 56 segundos; y un baño de agua DI durante aproximadamente 56 segundos.

20 **Solución salina IPC.** Se adquiere sal sólida parcial de poli(AAm-co-AA)(90/10) (~90 % de contenido de sólidos, poli(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200 000) de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe. Se adquiere PAE (Kymene, un contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) de Ashland como una solución acuosa y se usa según se recibe. Se prepara una solución salina IPC disolviendo aproximadamente un 0,07 % p/p de poli(AAm-co-AA)(90/10) y aproximadamente un 0,15 % de PAE (equivalentes milimolares de azetidinio iniciales de aproximadamente 8,8 milímoles) en PBS (aproximadamente un 0,044 % p/p de NaH₂PO₄·H₂O, aproximadamente un 0,388 % p/p de Na₂HPO₄·2H₂O, aproximadamente un 0,79 % p/p de NaCl) y ajustando el pH hasta 7,2~7,4. A continuación, la solución salina IPC se pretrata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70 °C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, poli(AAm-co-AA) y PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micrómetros y se enfriá de nuevo hasta temperatura ambiente. Entonces se añaden 10 ppm de peróxido de hidrógeno a la solución salina IPC final para evitar el crecimiento de carga microbiana y la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de PES de 0,22 micrómetros.

35 **Aplicación de recubrimiento reticulado.** Las lentes que tienen un recubrimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas anteriormente se ponen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes (una lente por cavidad) con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los envases alveolados se sellan con lámina de aluminio y se tratan en autoclave durante 40 aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando lentes de contacto de SiHy con recubrimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas.

45 **Caracterización de lentes SiHy.** Las lentes de contacto SiHy con recubrimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas resultantes no muestran adhesión de residuos después de frotarse con una toalla de papel mientras que las lentes de control (envasadas en PBS, es decir, lentes que tienen una capa fijada no covalentemente de PAA sobre las mismas) muestran una importante adhesión de residuos. Las lentes tienen una permeabilidad al oxígeno (Dk_c o Dk intrínseca estimada) de aproximadamente 146 Barrer, un coeficiente de elasticidad aparente de aproximadamente 0,76 MPa, un contenido de agua de aproximadamente un 32 % en peso, una permeabilidad iónica relativa de aproximadamente 6 (con respecto a lentes Alsacon), un ángulo de contacto de aproximadamente 34 a 47 grados, un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar la lente de prueba. Las lentes están muy lubricadas en una prueba de frotado con los dedos y son equivalentes a las lentes de control.

Ejemplo 21

55 Las lentes SiHy y soluciones salinas IPC en envases para lentes después de tratamiento en autoclave, que se preparan en los ejemplos 6, 14 y 20, se someten a los siguientes estudios de biocompatibilidad.

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

65 **Prueba *in vivo*.** La toxicidad sistémica en ratón de ISO muestra que no hay evidencia de toxicidad sistémica en ratón con extractos de lentes. El estudio de irritación ocular en conejo de ISO muestra que los extractos de lentes no se consideran irritantes para el tejido ocular de conejo. El estudio de irritación ocular en conejo de ISO muestra que la solución salina IPC en los envases después del tratamiento en autoclave no se considera un irritante para el tejido

ocular de conejo. Las lentes usadas en un modo de uso desechable diario durante 22 días consecutivos no son irritantes en el modelo de conejo, y los ojos tratados con lentes de prueba son similares a los ojos tratados con las lentes de control. El estudio de sensibilización de ISO (prueba de maximización de soluciones de envasado en cobayas) muestra que la solución salina IPC después del tratamiento en autoclave no provoca sensibilización retardada por contacto dérmico en cobaya. El estudio de sensibilización de ISO (prueba de maximización de extractos de lentes en cobayas) muestra que los extractos en cloruro de sodio y aceite de sésamo de las lentes no provocan sensibilización retardada por contacto dérmico en cobaya.

Prueba de genotoxicidad. Cuando se someten a prueba soluciones salinas IPC de los envases de lentes y extractos de lentes SiHy en el ensayo de retromutación bacteriana (prueba de Ames), se encuentra que los extractos de lentes y las soluciones salinas IPC se consideran no mutágenos para las cepas de prueba de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 y TA1537 y para *Escherichia coli* WP_{UV}rA. Cuando se someten a prueba extractos de lentes SiHy en el ensayo de micronúcleos de eritrocitos de mamíferos, no tienen actividad clastogénica y son negativos en la prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón. Cuando se someten a prueba soluciones salinas IPC de los envases para lentes de acuerdo con la prueba de aberración cromosómica en ovario de hámster chino, las soluciones salinas IPC son negativas para la inducción de ensayos de aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas usando células CHO en sistemas de prueba tanto inactivados como activados con S9. Cuando se someten a prueba extractos de lentes SiHy de acuerdo con la prueba de mutación génica celular (ensayo de mutagénesis en linfoma de ratón), se muestra que los extractos de lentes son negativos en el ensayo de mutagénesis en linfoma de ratón.

20 Ejemplo 22

Las composiciones superficiales de lentes de contacto SiHy preformadas (es decir, una lente de contacto SiHy sin recubrimiento y antes de aplicar el recubrimiento de base de PAA), lentes de contacto SiHy con recubrimiento de PAA (es decir, esas lentes antes de sellarse y tratarse en autoclave en envases para lentes con la solución salina IPC) y lentes de contacto SiHy con un recubrimiento reticulado sobre las mismas, de las que todas se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 20, se determinan al caracterizar lentes de contacto secadas al vacío con espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS). XPS es un método para medir la composición superficial de lentes con una profundidad de muestreo de aproximadamente 10 nm. Las composiciones superficiales de tres tipos de lentes se presentan en la tabla 7.

Tabla 7

Lente SiHy	Composición atómica superficial (%)				
	C	N	O	F*	Si
Preformada (sin recubrimiento)	58,0	6,2	23,0	0,8	12,1
Con recubrimiento de PAA	48,9	1,6	42,1	2,9	4,5
Con recubrimiento reticulado	59,1	10,8	25,4	3,2	1,4

*: Se detecta flúor, principalmente por la probable contaminación superficial durante el proceso de secado al vacío del análisis XPS

35 La tabla 7 muestra que, cuando se aplica un recubrimiento de PAA en una lente SiHy (preformada sin recubrimiento), la composición atómica de carbono y oxígeno es cerca a la de PAA (60 % de C y 40 % de O) y la composición atómica de silicio está sustancialmente reducida (de un 12,1 % a un 4,5 %). Cuando se aplica además un recubrimiento reticulado sobre el recubrimiento de PAA, en la composición superficial predomina el carbono, el nitrógeno y el oxígeno, que son los tres de composición atómica (excluyendo el hidrógeno debido a que la XPS no cuenta el hidrógeno de la composición superficial). Dichos resultados indican que es probable que la capa más externa de la lente de contacto SiHy con recubrimiento reticulado consista esencialmente en el material polimérico hidrófilo que es el producto de reacción de poli(AAm-co-AA)(90/10) (60 % de C, 22 % de O y 18 % de N) y PAE.

40 Las siguientes lentes SiHy comerciales que se secan a vacío también se someten a análisis XPS. Las composiciones superficiales de esas lentes de contacto SiHy comerciales se presentan en la tabla 8.

Tabla 8

	Composición atómica superficial (%)				
	C	N	O	F*	Si
N&D® Aqua™	68,4	9,1	18,6	1,5	2,4
Air Optix® Aqua™	67,7	9,9	18,2	1,9	2,4

	Composición atómica superficial (%)				
	C	N	O	F*	Si
PureVision®	58,2	6,9	26,0	1,1	7,9
Premio™	61,1	6,9	23,6	1,8	6,6
Acuvue® Advance®	61,1	4,9	24,9	0,7	8,4
Acuvue® Oasys®	61,5	5,0	24,4	0,6	8,5
TruEye™	63,2	4,9	24,2	0,8	7,0
Biofinity®	46,5	1,4	28,9	5,3	17,9
Avaira™	52,4	2,5	27,8	4,2	13,1

*: Se detecta flúor también en lentes Advance, Oasys y Trueye, principalmente por la probable contaminación superficial durante el proceso de secado al vacío del análisis XPS

Se encuentra que una lente de contacto SiHy de la invención tiene un contenido nominal de silicona, de aproximadamente un 1,4 %, en la capa superficial, mucho menor que el de las lentes SiHy comerciales sin recubrimientos plasmáticos (Acuvue® Advance®, Acuvue® Oasys®, TruEye™, Biofinity®, Avaira™) y PureVision® (con oxidación plasmática) y Premio™ (con tratamiento plasmático desconocido), e incluso mejor que las lentes SiHy con un recubrimiento depositado por plasma que tiene un grosor de aproximadamente 25 nm (N&D® Aqua™ y Air Optix® Aqua™). Este valor muy bajo de % de Si es comparable al porcentaje atómico de silicona de una muestra de control, polietileno de Goodfellow (LDPE, d = 0,015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910). Esos resultados indican que el valor muy bajo en el análisis XPS de lentes de contacto SiHy secadas al vacío de la invención puede deberse a contaminantes introducidos durante los procesos de preparación incluyendo el proceso de secado al vacío y el análisis XPS, como el contenido de flúor en las lentes que no contienen flúor. La silicona se ha protegido satisfactoriamente de la exposición en las lentes de contacto SiHy de la invención.

También se realiza el análisis XPS de lentes de contacto SiHy de la invención (preparadas de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 20), lentes de contacto SiHy comerciales (CLARITI™ 1 Day, ACUVUE® TruEye™ (narafilcon A y narafilcon B)), láminas de polietileno de Goodfellow (LDPE, d = 0,015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910), DAILIES® (lentes de hidrogel de políalcohol vinílico), es decir, lentes de hidrogel no siliconado), ACUVUE® Moist (lentes de hidrogel de polihidroxietilmetacrilato, es decir, lentes de hidrogel no siliconado). Todas las lentes se secan al vacío. Se usan láminas de polietileno, DAILIES® y ACUVUE® Moist como control porque no contienen silicona. Las composiciones atómicas de silicona en las capas superficiales de las muestras de prueba son como sigue: 1,3±0,2 (lámina de polietileno); 1,7±0,9 (DAILIES®); 2,8±0,9 (ACUVUE® Moist); 3,7±1,2 (tres lentes SiHy preparadas de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 20); 5,8±1,5 (CLARITI™ 1 Day); 7,8±0,1 (ACUVUE® TruEye™ (narafilcon A)); y 6,5±0,1 (ACUVUE® TruEye™ (narafilcon B)). Los resultados para las lentes de contacto SiHy de la invención son más cercanos a los de los hidrogeles tradicionales que a los hidrogeles siliconados.

Ejemplo 23

Síntesis de copolímero ramificado anfílico absorbente de UV

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

Síntesis de prepolímero ramificado anfílico absorbente de UV

La solución de copolímero preparada anteriormente se funcionaliza etílenicamente para formar un prepolímero ramificado anfílico añadiendo 8,44 g de IEM (o metacrilato de 2-isocianatoetilo en una cantidad equivalente molar

deseada) en presencia de 0,50 g de DBTDL. La mezcla se agita a temperatura ambiente en una condición sellada durante 24 horas. El prepolímero preparado entonces se estabiliza con 100 ppm de hidroxi-tetrametileno piperoniloxi antes de que la solución se concentre hasta 200 g (~50 %) y se filtra a través de papel de filtro de tamaño de poro de 1 um. Después de que el disolvente de reacción se intercambie por 1-propanol a través de ciclos repetidos de evaporación y dilución, la solución está lista para usarse para la formulación. El contenido de sólidos se mide al retirar el disolvente en un horno de vacío a 80 °C.

Preparación de formulación para lentes

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

Preparación de lentes

15 Se fabrican lentes por moldeo por colada de la formulación de lentes preparada anteriormente usando un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las figuras 1-6 en las patentes de Estados Unidos n.º 7.384.590 y 7.387.759 (figuras 1-6) bajo limitación espacial de irradiación UV. El molde comprende una mitad de molde hembra hecha de vidrio y una mitad de molde macho hecha de cuarzo. La fuente de irradiación UV es una lámpara Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm a una intensidad de 4,6 mW/cm². La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

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

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

Caracterización de lentes

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

Ejemplo 24

Preparación de formulaciones para lentes

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

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

Preparación de lentes

45 Las lentes se preparan por moldeo por colada a partir de una formulación de lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las figuras 1-6 en las patentes de Estados Unidos n.º 7.384.590 y 7.387.759 (figuras 1-6). La fuente de irradiación

UV es una lámpara de Hamamatsu con el filtro de corte WG335 +TM297 a una intensidad de aproximadamente 4 mW/cm². La formulación de lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 25 segundos. Las lentes moldeadas por colada se extraen con metiletilcetona (MEK) (o propanol o isopropanol).

5 **Aplicación de recubrimiento de imprimación de PAA sobre lentes de contacto SiHy**

Se prepara una solución de recubrimiento de políácido acrílico (PAA-1) al disolver una cantidad de PAA (M.W.: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de 1-propanol para tener una concentración de aproximadamente un 0,39 % en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0.

10 Se prepara otra solución de recubrimiento de PAA (PAA-2) al disolver una cantidad de PAA (M.W.: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de un disolvente de base orgánica (1-propanol/H₂O 50/50) para tener una concentración de aproximadamente un 0,39 % en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0.

15 Las lentes de contacto SiHy obtenidas anteriormente se someten a uno de los procedimientos de inmersión mostrados en las tablas 9 y 10.

Tabla 9

Baños	Tiempo	Proceso de inmersión					
		20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5
1	56 s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
2	44s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56 s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
9	44s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
10	56 s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
11	56 s	H ₂ O	PrOH	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
12	44s	H ₂ O	PrOH	PrOH	PrOH	50/50	50/50
13	56 s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
14	56 s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
15	56 s	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56 s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O

PrOH representa un 100 % de 1-propanol; PBS significa solución salina tamponada con fosfato; MEK significa metiletilcetona; 50/50 significa una mezcla de disolvente 50/50 de 1-PrOH/H₂O.

20

Tabla 10

Baños	Tiempo	Proceso de inmersión						
		80-0	80-1	80-2	80-3	80-4	80-5	80-6
1	56 s	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
2	44 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK

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

PrOH representa un 100 % de 1-propanol; PBS significa solución salina tamponada con fosfato; MEK significa metiletilcetona; 50/50 significa una mezcla de disolvente 50/50 de 1-PrOH/H2O.

Aplicación de recubrimiento hidrófilo reticulado

- 5 Se adquiere sal sódica parcial de polí(acrilamida-co-ácido acrílico), polí(AAm-co-AA) (90/10) (~90 % de contenido de sólidos, polí(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200 000) de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe. Se adquiere PAE (Kymene, un contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con RMN) de Ashland como una solución acuosa y se usa según se recibe. Se prepara una solución salina de reticulación en el envase (IPC) disolviendo aproximadamente un 0,07 % p/p de polí(AAm-co-AA)(90/10) y aproximadamente un 0,15 % de PAE (equivalentes milimolares de azetidinio iniciales de aproximadamente 8,8 milímoles) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (aproximadamente un 0,044 % p/p de NaH₂PO₄·H₂O, aproximadamente un 0,388 % p/p de Na₂HPO₄·2H₂O, aproximadamente un 0,79 % p/p de NaCl) y ajustando el pH hasta 7,2~7,4. A continuación, la solución salina IPC se pretrata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70 °C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, polí(AAm-co-AA) y PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micrómetros y se enfriá de nuevo hasta temperatura ambiente. A continuación, se añaden 10 ppm de peróxido de hidrógeno a la solución salina IPC final para evitar el crecimiento de carga microbiana y la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micrómetros.
- 10 20 Las lentes que tienen un recubrimiento de imprimación de PAA sobre las mismas preparadas anteriormente se ponen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes (una lente por cavidad) con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los envases alveolados se sellan con lámina de aluminio y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121 °C, formando lentes de contacto SiHy con recubrimientos hidrófilos reticulados sobre las mismas.
- 15 25

Caracterización de lentes SiHy.

- 30 Las lentes de contacto de SiHy resultantes con recubrimientos hidrófilos reticulados sobre las mismas y un grosor central de aproximadamente 0,95 micrómetros tienen una permeabilidad al oxígeno (D_{k_c} o D_k intrínseca estimada) de aproximadamente 142 a aproximadamente 150 Barrer, un coeficiente de elasticidad aparente de aproximadamente 0,72 a aproximadamente 0,79 MPa, un contenido de agua de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 33 % en peso, una permeabilidad iónica relativa de aproximadamente 6 (con respecto a lentes Alsacon), y un ángulo de contacto de aproximadamente 34 a aproximadamente 47 grados.

35 **Caracterización de las superficies nanotexturizadas de lentes de contacto**

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

- Método de contraste por interferencia diferencial de reflexión (RDIC).** Las lentes se ponen sobre un portaobjetos de vidrio y se aplanan al hacer 4 cortes radiales cada ~90 grados. El exceso de solución salina se sopla de la superficie usando aire comprimido. A continuación, la superficie de la lente se examina usando Nikon Optiphot-2 con óptica de contraste por interferencia diferencial de reflexión con respecto a la presencia de patrones superficiales arrugados sobre las superficies de una lente de contacto usando objetivos de 10 aumentos, 20 aumentos y 50 aumentos. Se adquiere una imagen representativa de cada cara usando un objetivo de 50 aumentos. A continuación, se le da la vuelta a la lente de contacto, el exceso de solución salina se retira y la otra cara de la lente de contacto se inspecciona del mismo modo. A continuación, las imágenes de RDIC se evalúan para determinar la presencia de patrones superficiales arrugados (por ejemplo, patrones vermiformes aleatorios y/u ordenados, o similares).
- Microscopía óptica de campo oscuro (DFLM).** La DFLM se basa generalmente en la iluminación de campo oscuro que es un método para mejorar el contraste en muestras observadas. Esta técnica consiste en una fuente fuera de o bloqueada del campo de visión del observador a fin de iluminar una muestra con un ángulo con relación a luz transmitida normal. Puesto que la luz no dispersada procedente de la fuente no la reúne el objetivo, no es parte de la imagen y el fondo de la imagen aparece oscuro. Puesto que la fuente luminosa está iluminando la muestra con un ángulo, la luz observada en la imagen de la muestra es la que dispersada por la muestra hacia el observador, entonces se crea un contraste entre esta luz dispersada de la muestra y el fondo oscuro de la imagen. Este mecanismo de contraste hace la iluminación oscura especialmente útil para la observación de fenómenos dispersados tales como turbidez.
- Se usa DFLM para evaluar la turbidez de lentes de contacto como sigue. Se cree que, puesto que la disposición de campo oscuro implica luz dispersada, los datos del campo oscuro podrían proporcionar una estimación del peor caso de turbidez. En imágenes digitales en escala de grises de 8 bits, a cada píxel de la imagen se le asigna un valor de intensidad en escala de grises (GSI) en el intervalo de 0-255. Cero representa un píxel que es perfectamente negro y 255 representa un píxel que es perfectamente blanco. Un incremento en la luz dispersada capturada en la imagen producirá píxeles con valores superiores de GSI. Este valor de GSI se puede usar entonces como un mecanismo para cuantificar la cantidad de luz dispersada observada en una imagen de campo oscuro. La turbidez se expresa al promediar los valores de GSI de todos los píxeles en un área de interés (AOI) (por ejemplo, una lente entera o la zona lenticular o zona óptica de una lente). La configuración experimental consiste en un microscopio o una óptica equivalente, una cámara digital unida y un soporte de campo oscuro con luz anular y una fuente luminosa de intensidad variable. La óptica se diseña/dispone de modo que la totalidad de la lente de contacto a observar llene el campo de visión (típicamente ~15 mm × 20 mm de campo de visión). La iluminación se gradúa hasta un nivel apropiado para observar los cambios deseados en las muestras pertinentes. La intensidad luminosa se ajusta/calibra hasta el mismo nivel para cada grupo de muestras usando un patrón de densidad/dispersión de luz como conoce un experto en la materia. Por ejemplo, un patrón está compuesto de dos cubreobjetos de plástico solapados (idénticos y ligera o moderadamente refrigerados). Dicho patrón consiste en superficies con tres GSI promediadas diferentes que incluyen dos superficies con niveles de escala de grises intermedios y blanco saturado (bordes). Las áreas negras representan el campo oscuro vacío. Las áreas negras y blancas saturadas se pueden usar para verificar las graduaciones de aumento y desplazamiento (contraste y brillo) de la cámara. Los niveles de grises intermedios pueden proporcionar tres puntos para verificar la respuesta lineal de la cámara. La intensidad luminosa se ajusta de modo que la GSI promedio del campo oscuro vacío se aproxime a 0 y que un AOI definida en una imagen digital del patrón sea la misma cada vez dentro de ±5 unidades de GSI. Después de la calibración de la intensidad luminosa, una lente de contacto se sumerge en solución salina tamponada con fosfato filtrada con filtro de 0,2 µm en una placa de Petri de cuarzo o una placa de claridad similar que se pone sobre el soporte de DFLM. A continuación, se adquiere una imagen digital a escala de grises de 8 bits de la lente según se observa usando la iluminación calibrada y se determina la GSI promedio de un AOI definida dentro de la parte de la imagen que contiene la lente. Esto se repite para un conjunto de muestras de lentes de contacto. La calibración de la intensidad luminosa se reevalúa periódicamente a lo largo de transcurso de una prueba para garantizar la consistencia. El nivel de turbidez bajo examen por DFLM se refiere a una turbidez por DFLM
- $$\frac{GSI}{255} \times 100\%$$
- Se determina que lentes de contacto SiHy, cuyo recubrimiento de imprimación de PAA se obtiene de acuerdo con cualquiera de los procesos de inmersión 20-0 y 80-0, tienen una turbidez por DFLM promediada de aproximadamente un 73 % y muestran patrones superficiales arrugados (patrones vermiformes aleatorios) que se pueden observar visualmente al examinar la lente de contacto en estado hidratado, de acuerdo con el método de RDIC o de TDIC como se describe anteriormente. Pero, los patrones superficiales arrugados prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad luminosa de las lentes de contacto.
- Se determina que lentes de contacto SiHy, cuyo recubrimiento de imprimación de PAA se obtiene de acuerdo con cualquiera de los procesos de inmersión 20-1 a 20-4, tienen una turbidez por DFLM promediada baja de aproximadamente un 26 % (probablemente debido a la presencia de partículas de pigmento Visintint) y no muestran patrones superficiales arrugados (patrones vermiformes aleatorios) cuando se examinaban bajo RDIC o TDIC como se describe anteriormente.

- 5 Se determina que un alto porcentaje de lentes de contacto SiHy, cuyo recubrimiento de imprimación de PAA se obtiene de acuerdo con cualquiera de los procesos de inmersión 20-5, tienen una turbidez por DFLM promediada moderada de aproximadamente un 45 % y muestran patrones superficiales arrugados ligeramente apreciables cuando se examinan bajo RDIC o TDIC como se describe anteriormente. Pero, los patrones superficiales arrugados prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad luminosa de las lentes de contacto.
- 10 Lentes de contacto SiHy, cuyo recubrimiento de imprimación de PAA se obtiene de acuerdo con cualquiera de los procesos de inmersión 80-1, 80-2, 80-3, 80-5 y 80-6, no muestran patrones superficiales arrugados apreciables cuando se examinan bien RDIC o TDIC como se describe anteriormente. Pero las lentes de contacto SiHy, cuyo recubrimiento de imprimación de PAA se obtiene de acuerdo con cualquiera de los procesos de inmersión 80-0 y 80-4, muestran patrones superficiales arrugados apreciables cuando se examinan bajo RDIC o TDIC como se describe anteriormente. Pero, los patrones superficiales arrugados prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad luminosa de las lentes de contacto.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir lentes de contacto de hidrogel siliconado con recubrimientos hidrófilos reticulados sobre las mismas, que comprende las etapas de:
 - 5 (a) obtener una lente de contacto de hidrogel siliconado que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de su superficie y un material polimérico hidrófilo soluble en agua y térmicamente reticulable, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado comprende grupos amino o grupos carboxilo o ambos sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, en donde el material polimérico hidrófilo comprende (i) de un 20 % a un 95 % en peso de primeras cadenas poliméricas derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina, (ii) de un 5 % a un 80 % en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol y combinación de los mismos, y (iii) grupos azetidinio positivamente cargados que son partes de las primeras cadenas poliméricas o grupos colgantes o terminales fijados covalentemente a las primeras cadenas poliméricas, en donde los restos hidrófilos o segundas cadenas poliméricas están fijadas covalentemente a las primeras cadenas poliméricas a través de uno o más enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofilia;
 - 10 (b) calentar la lente de contacto de hidrogel siliconado en una solución acuosa en presencia del material polimérico hidrófilo hasta y a una temperatura de 40 °C a 140 °C durante un periodo de tiempo suficiente para fijar covalentemente el material polimérico hidrófilo sobre la superficie de la lente de contacto de hidrogel siliconado a través de segundos enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio del material polimérico hidrófilo y uno de los grupos funcionales reactivos sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, formando de ese modo un recubrimiento hidrófilo reticulado sobre la lente de contacto de hidrogel siliconado, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado con el recubrimiento hidrófilo reticulado sobre la misma tiene un ángulo de contacto promedio con agua de 90 grados o menos.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el agente potenciador de la hidrofilia es un polímero hidrófilo que tiene uno o más grupos amino, carboxilo y/o tiol, en donde el contenido de unidades monoméricas que tienen un grupo amino, carboxilo o tiol en el polímero hidrófilo como agente potenciador de la hidrofilia es de menos de un 40 % en peso en función del peso total del polímero hidrófilo.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero hidrófilo como agente potenciador de la hidrofilia es: un polietilenglicol que tiene un solo grupo amino, carboxilo o tiol; un polietilenglicol con dos grupos amino, carboxilo y/o tiol terminales; polietilenglicol de múltiples ramas con uno o más grupos amino, carboxilo y/o tiol; dendrímeros de polietilenglicol con uno o más grupos amino, carboxilo y/o tiol.
4. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero hidrófilo como agente potenciador de la hidrofilia es un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) de un 0,1 % a un 30 % en peso de al menos un monómero vinílico reactivo y (2) al menos un monómero vinílico hidrófilo no reactivo y/o al menos un monómero vinílico que contiene fosforilcolina; o combinaciones de los mismos;
 - 40 en donde el monómero vinílico reactivo se selecciona del grupo que consiste en (met)acrilato de aminoalquilo C₁-C₆, (met)acrilato de alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, alilamina, vinilamina, aminoalquil C₁-C₆ (met)acrilamida, alquil C₁-C₆-aminoalquil C₁-C₆ (met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil C₁-C₁₂-acrílico, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, ácido beta-metil-acrílico, ácido alfa-fenilacrílico, ácido beta-acriloxy propiónico, ácido sórbico, ácido angélico, ácido cinámico, 1-carboxi-4-fenil butadieno-1,3, ácido itaconíco, ácido citrácónico, ácido mesacárico, ácido glutacárico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico, tricarboxietileno, y combinaciones de los mismos;
 - 45 en donde el monómero vinílico hidrófilo no reactivo se selecciona del grupo que consiste en acrilamida, metacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmétacrilamida, N-vinilpirrolidona, N,N-dimetilaminooetilmétacrilato, N,N-dimetilaminooetilacrilato, N,N-dimetilaminopropilmethacrilamida, N,N-dimetilaminopropilacrilamida, metacrilato de glicerol, 3-acriolilamino-1-propanol, N-hidroxietil acrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, (met)acrilato de hidroxipropilo, (met)acrilato de alcoxi C₁-C₄ polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 1500 dalton, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, alcohol alílico, alcohol vinílico (forma hidrolizada de acetato de vinilo en el copolímero), y combinaciones de los mismos.
5. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero hidrófilo como agente potenciador de la hidrofilia es un homo- o copolímero terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo seleccionado del grupo que consiste en acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N-vinilpirrolidona, N-vinil-N-metil acetamida, (met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietil (met)acrilamida, (met)acrioloxietil fosforilcolina, (met)acrilato de alcoxi C₁-C₄ polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 400 dalton, alcohol vinílico, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de N,N-dimetilaminooetilo, N,N-dimetilaminopropil (met)acrilamida y combinación de los mismos.
- 65 6. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero hidrófilo como agente potenciador de la hidrofilia es un polisacárido que contiene amino o carboxilo, ácido hialurónico, sulfato de condroitina y combinaciones de los mismos.

7. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el agente potenciador de la hidrofilia es: monosacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol; disacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol; y oligosacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol.
- 5 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la etapa de calentamiento se realiza por tratamiento en autoclave de la lente de contacto de hidrogel siliconado sumergida en una solución de envasado en un envase de lentes sellado a una temperatura de 118 °C a 125 °C durante aproximadamente 20-90 minutos para formar el recubrimiento hidrófilo reticulado sobre la lente de contacto de hidrogel siliconado, en donde la solución de envasado comprende al menos un agente tamponante en una cantidad suficiente para mantener un pH de 6,0 a 8,5 y tiene una tonicidad de 200 a 450 miliosmoles (mOsm), y una viscosidad de 1 centipoise a 20 centipoises, a 25 °C.
- 10 9. El método de la reivindicación 8, en donde la solución de envasado comprende de un 0,01 % a un 2 % en peso del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable.
- 15 10. El método de la reivindicación 8, en donde el método comprende además: antes de la etapa de calentamiento, poner en contacto a temperatura ambiente la lente de contacto de hidrogel siliconado con una solución acuosa del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable para formar una capa superior del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable sobre la superficie de la lente de contacto de hidrogel siliconado, sumergir la lente de contacto de hidrogel siliconado con la capa superior del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable en la solución de envasado en el envase de lentes; y sellar el envase de lentes.
- 20 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado se prepara polimerizando una formulación de lente de hidrogel siliconado que comprende de un 0,1 % a un 10 % en peso de un monómero vinílico reactivo seleccionado del grupo que consiste en (met)acrilato de aminoalquilo C₂-C₆, (met)acrilato de alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₂-C₆, alilamina, vinilamina, aminoalquil C₂-C₆ (met)acrilamida, alquil C₁-C₆-aminoalquil C₂-C₆ (met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil C₁-C₁₂-acrílico, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, ácido beta metil-acrílico, ácido alfa-fenil acrílico, ácido beta-acriloxi propiónico, ácido sórbico, ácido angélico, ácido cinámico, 1-carboxi-4-fenil butadieno-1,3, ácido itaconíco, ácido citrácónico, ácido mesacónico, ácido glutacónico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico, tricarboxietileno y combinaciones de los mismos.
- 25 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la lente de contacto de hidrogel siliconado comprende un recubrimiento de base reactivo que incluye grupos amino y/o carboxilo.
- 30 13. El método de la reivindicación 12, en donde el recubrimiento de base reactivo comprende al menos una capa de un polímero reactivo que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo colgantes y se obtiene al poner en contacto la lente de contacto de hidrogel siliconado con una solución del polímero reactivo, en donde el polímero reactivo es: un homopolímero de aminoalquil C₁ a C₄ (met)acrilamida, (met)acrilato de aminoalquilo C₁ a C₄, alquil C₁ a C₄-aminoalquil C₁ a C₄ (met)acrilamida, (met)acrilato de alquil C₁ a C₄-aminoalquilo C₁ a C₄, alilamina o vinilamina; un polí(alcohol vinílico) con grupos amino colgantes; un ácido poliacrílico lineal o ramificado; un homopolímero de ácido alquil C₁ a C₁₂-acrílico; un copolímero de aminoalquil C₂ a C₄ (met)acrilamida, (met)acrilato de aminoalquilo C₂ a C₄, alquil C₁ a C₄-aminoalquil C₂ a C₄ (met)acrilamida, (met)acrilato de alquil C₁ a C₄-aminoalquilo C₂ a C₄, ácido acrílico, ácido alquil C₁ a C₁₂-acrílico, ácido maleico y/o ácido fumárico, con al menos un monómero vinílico hidrófilo no reactivo (preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en acrilamida, N,N-dimetil (met)acrilamida, N-vinilpirrolidona, metacrilato de glicerol, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, 3-acriloilamino-1-propanol, N-hidroxietil acrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-n-propil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-n-propil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-isopropil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-isopropil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-n-butil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-terc-butil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, (met)acrilato de hidroxipropilo, (met)acrioloxyetil fosforilcolina, (met)acrilato de alcoxi C₁-C₄ polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de hasta 1500 dalton, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, alcohol alílico, alcohol vinílico (forma hidrolizada de acetato de vinilo en el copolímero), y combinación de los mismos); una celulosa que contiene carboxilo; hialuronato; sulfato de condroitina; polí(ácido glutámico); polí(ácido aspártico); o combinaciones de los mismos.
- 35 14. El método de la reivindicación 12, en donde el polímero reactivo para formar un recubrimiento de base es ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, polí(ácido alquil C₂-C₁₂-acrílico), polí[ácido acrílico-co-ácido metacrílico], polí[ácido alquil C₂-C₁₂-acrílico-co-ácido (met)acrílico], polí(ácido N,N-2-acrilamidoglicólico), polí[ácido (met)acrílico-co-acrilamida], polí[ácido (met)acrílico-co-vinilpirrolidona], polí[ácido alquil C₂-C₁₂-acrílico-co-acrilamida], polí[ácido alquil C₂-C₁₂-acrílico-co-vinilpirrolidona], polí[ácido (met)acrílico-co-acetato de vinilo] hidrolizado, polietilenimina (PEI), homo- o copolímero de clorhidrato de polialilamina (PAH), homo- o copolímero de polivinilamina, o combinaciones de los mismos.
- 40 15. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde el polímero reactivo se disuelve en una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos, un disolvente orgánico o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos.

16. El método de la reivindicación 12, en donde el recubrimiento de base reactivo sobre la lente de contacto se obtiene al polimerizar al menos un monómero vinílico que contiene amino o que contiene carboxilo bajo el efecto de un plasma.