

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 423 914**

(51) Int. Cl.:

**A61F 2/14** (2006.01)  
**G02B 1/04** (2006.01)  
**G02C 7/04** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11813220 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 2461767**

---

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

(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:

**25.09.2013**

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**QIU, YONGXING;**  
**PRUITT, JOHN, DALLAS;**  
**THEKVELI, SIBICHEN;**  
**TUCKER, ROBERT CAREY y**  
**NELSON, JARED**

(74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 423 914 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

Lentes de hidrogel de silicona con superficies ricas en agua.

- 5 La presente invención en general se relaciona con un dispositivo oftálmico especialmente un lente de contacto de hidrogel de silicona, que tiene una configuración estructural de lente que crea un gradiente de contenido de agua y comprende: un material en volumen de hidrogel de silicona que tiene un contenido de agua (designado como  $WC_{SiHy}$ ) desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70% en peso y una capa de superficie externa que tiene un espesor de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20  $\mu m$  y cubre completamente el material de volumen del hidrogel de silicona y está hecho de material de hidrogel total o sustancialmente libre de silicona y tiene un contenido de agua más alto caracterizado por una relación agua-hinchamiento de al menos aproximadamente 100% si  $WC_{SiHy} \leq 45\%$  o por una relación agua-hinchamiento de al menos aproximadamente  $[120 \cdot WC_{SiHy}/(1 - WC_{SiHy})]\%$  si  $WC_{SiHy} > 45\%$ , medido por AFM con una sección transversal del lente de contacto de hidrogel de silicona en estado completamente hidratado.

15

## Antecedentes

20 Los lentes de contacto de hidrogel de silicona (SiHy) se usan ampliamente para corregir muchos tipos diferentes de deficiencias en la visión. Están hechos de un material polimérico entrecruzado hidratado que contiene silicona y ciertas cantidades de agua dentro de la matriz del polímero del lente en equilibrio. De acuerdo con la clasificación de lentes de contacto de la FDA, los lentes de contacto de hidrogel se clasifican en general en dos categorías principales: lentes de contacto con contenido bajo de agua (que contienen menos de 50% de agua) y lentes de contacto con contenido alto de agua (que contienen más de 50% de agua). Para los lentes de contacto SiHy, la alta permeabilidad al oxígeno, la cual es requerida para que un lente de contacto tenga efectos adversos mínimos sobre la salud de la córnea, se logra incorporando silicona, no incrementando el contenido de agua, en el material polimérico entrecruzado. Como resultado, la diferencia de lentes de contacto convencionales, los lentes de contacto de SiHy pueden tener un contenido de agua bajo a la vez que tienen aún una permeabilidad relativamente alta al oxígeno (Dk), por ejemplo Focus® Night & Day® de CIBA Vision Corporation (ca. 23.5% H<sub>2</sub>O y Dk-140 Barreras; Air Optix® de CIBA Vision Corporation (ca. 33% H<sub>2</sub>O y Dk~110 Barreras); PureVision® de Bausch & Lomb (ca. 36% H<sub>2</sub>O y Dk-1 00 Barreras); Acuvue® Oasys® de Johnson & Johnson (ca. 38% H<sub>2</sub>O, Dk-105 Barreras); Acuvue® Advance® de Johnson & Johnson (ca. 47% H<sub>2</sub>O, Dk-65 Barreras); 25 Acuvue® TruEye™ de Johnson & Johnson (ca. 46% H<sub>2</sub>O, Dk~100 Barreras); Biofinity® de CooperVision (ca. 48% H<sub>2</sub>O, Dk-128 Barreras); Avaira™ de CooperVision (ca. 46% H<sub>2</sub>O, Dk-100 Barreras); y PremiO™ de Menicon (ca. 40% H<sub>2</sub>O, Dk-129 Barreras).

30 El agua en los lentes de contacto SiHy puede proveer la suavidad deseable que permite que un lente SiHy sea utilizado durante períodos de tiempo suficientemente largos y provee a los pacientes con beneficios que incluyen una comodidad inicial adecuada (esto es, inmediatamente después de la inserción del lente), un periodo relativamente corto de tiempo de adaptación requerido para que un paciente se acostumbre a ellos, y/o un ajuste apropiado. Un contenido de agua más alto sería deseable para proveer a los lentes de contacto de SiHy con biocompatibilidad y confort. Pero, hay un límite en la cantidad de agua (se cree que es el 80%) que un lente SiHy puede contener manteniendo aún suficiente 35 resistencia mecánica y rigidez requeridas para un lente de contacto, como un lente de contacto de hidrogel convencional. Además, el contenido de agua alto también podría tener consecuencias indeseadas. Por ejemplo, la permeabilidad al oxígeno de lentes de contacto de SiHy podría comprometerse incrementando el contenido de agua. Adicionalmente, un contenido de agua alto en un lente de SiHy podría dar como resultado una hidratación mayor en el 40 interior del ojo y consecuentemente una incomodidad en el uso inducida por deshidratación, porque un lente de contacto de SiHy con un alto contenido de agua podría hacer disminuir el suministro limitado de lágrimas (agua) del ojo. Se cree que la deshidratación dentro del ojo puede derivarse de la evaporación (esto es pérdida de agua) en la superficie anterior del lente de contacto y tal pérdida de agua es controlada primariamente por difusión de agua a través de un lente desde la superficie posterior a la superficie anterior, y que la tasa de difusión es cercanamente proporcional al 45 contenido de agua del material en volumen del lente en equilibrio (L. Jones et al., Contact Lens & Anterior Eye 25 (2002) 147-156, incorporada aquí como referencia en su totalidad).

50 La incorporación de silicona en un material de lente de contacto también tiene efectos indeseables en la biocompatibilidad de los lentes de contacto, puesto que la silicona es hidrófoba y tiene gran tendencia a migrar sobre la superficie del lente que está expuesta al aire. Como resultado, un lente de contacto de SiHy requerirá generalmente un proceso de modificación de superficie para eliminar o minimizar la exposición de la silicona del lente de contacto y para 55 mantener la superficie hidrófoba, incluyendo, por ejemplo, diversos tratamientos con plasma (por ejemplo, Focus® Night & Day® y Air Optix® de CIBA Vision Corporation; PureVision® de Bausch & Lomb; y PremiO™ de Menicon); agentes humectantes internos embebidos física y/o químicamente en la matriz del polímero SiHy (por ejemplo, Acuvue® Oasys®, Acuvue® Advance® y Acuvue® TruEye™ de Johnson & Johnson; Biofinity® y Avaira™ de CooperVision). Aunque las 60 técnicas de modificación de superficie utilizadas en la producción de lentes comerciales de SiHy puede proveer lentes de SiHy frescos (no usados) con superficies adecuadamente hidrofílicas, un lente de SiHy usado en el ojo puede tener puntos secos y/o áreas de superficie hidrófobas creadas debido a una exposición al aire, fuerzas de desgarre de los párpados, migración de la silicona, y/o fallo parcial para prevenir la exposición de la silicona. Estos puntos secos y/o 65 áreas de superficie hidrófobas son humectables y susceptibles de adsorber lípidos o proteínas del ambiente ocular y pueden adherirse al ojo, causando incomodidad en el paciente.

El documento US 20090200692 divulga un método para manufacturar un lente de contacto de hidrogel de silicona que tiene una estructura en sándwich la cual está compuesta de un cuerpo de un material de hidrogel de silicona completamente recubierto con un material hidrofílico biomédico. El método divulgado en US 20090200692 comprende: recubrir homogéneamente una película de un material hidrofílico biomédico en un espesor de aproximadamente 0.1 a 5 10 micrones de las mitades de los moldes macho y hembra de un molde vaciado; semicurar la película del material hidrofílico biomédico sobre las mitades de los moldes macho y hembra; llenar con un material de hidrogel de silicona en la mitad del molde hembra con la película semicurada del material hidrofílico biomédico en la misma; presionar sobre 10 el molde hembra con el material de hidrogel de silicona en la misma en la mitad de molde macho con la película del material hidrofílico biomédico de la misma; utilizar la radiación ultravioleta y/o la fuente de calor para enlazar/curar las películas semicuradas del material hidrofílico biomédico sobre las superficies respectivas de las mitades de molde macho y hembra y el material de hidrogel de silicona en el molde para formar un lente de contacto que tiene una estructura de sándwich.

Por lo tanto, hay aún necesidad por lentes de contacto SiHy con superficies hidrofílicas que tienen una hidrofilicidad, humectabilidad y lubricidad persistentes que pueden ser mantenidos en el ojo a lo largo del día completo.

## 15 Resumen de la invención

La presente invención puede satisfacer las necesidades de un lente de contacto de SiHy con superficies hidrofílicas que tienen una hidrofilicidad de superficie, humectabilidad en superficie y lubricidad de superficie persistentes en el ojo a lo largo del día completo.

20 En un aspecto, la invención provee un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado el cual comprende: una superficie anterior (convexa) y una superior posterior opuesta (cónvava); y una configuración estructural en capas desde la superficie anterior hacia la superficie posterior, en donde la configuración estructural en capas incluye una capa de hidrogel externa anterior, una capa interna de un material de hidrogel de silicona, y una capa de hidrogel externa posterior, en donde el material de hidrogel de silicona tienen una permeabilidad al oxígeno (Dk) de al menos 25 aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 90 Barreras, lo más preferiblemente al menos 110 Barreras, y un primer contenido de agua (designado como  $WC_{SiHy}$ ) desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, preferiblemente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 65%, más preferiblemente desde 30 aproximadamente 10% hasta aproximadamente 60%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 55%, lo más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 50% en peso, en donde las capas de hidrogel anterior y posterior externos son sustancialmente uniformes en espesor y se fusionan en el borde periférico del lente de contacto para incluir completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona, en donde las capas de hidrogel anterior y posterior externas independientemente una de otra tienen un segundo contenido de agua superior a  $WC_{SiHy}$ , según se caracteriza por tener una relación agua-hinchamiento (designada como WSR) de 35 al menos aproximadamente 100% (preferiblemente al menos aproximadamente 150%, más preferiblemente al menos aproximadamente 200%, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 250%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 300%) si  $WC_{SiHy} \leq 45\%$ , o por tener una relación agua-hinchamiento de al menos 40 aproximadamente  $[120 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WG_{SiHy})] \%$  (preferiblemente  $[130 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})] \%$ , más preferiblemente  $[140 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})] \%$ , incluso más preferiblemente  $[150 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})] \%$ ) si  $WC > 45\%$ , en donde el espesor de 45 cada uno de las capas de hidrogel anterior y posterior exteriores va desde aproximadamente 0.1  $\mu m$  hasta aproximadamente 20  $\mu m$ , preferiblemente desde aproximadamente 0.25  $\mu m$  hasta aproximadamente 15  $\mu m$ , más preferiblemente desde aproximadamente 0.5  $\mu m$  hasta aproximadamente 12.5  $\mu m$ , aún más preferiblemente desde aproximadamente 1  $\mu m$  hasta aproximadamente 10  $\mu m$  (según se mide con microscopía de fuerza atómica a través de una sección transversal desde la superficie posterior hasta la superficie anterior del lente de contacto de hidrogel de silicona en estado completamente hidratado).

En otro aspecto, la invención provee un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado. Un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de la invención comprende: un material de hidrogel de silicona como material de volumen, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde el lente de contacto tiene una transmisibilidad de oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al 50 menos aproximadamente 80, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barreras /mm, y un perfil de módulo de superficie transversal que comprende, a lo largo de la línea más corta entre las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal del lente de contacto, una zona externa anterior que incluye y cerca de la superficie anterior, una zona interna que incluye y alrededor del centro de la línea más corta, y una zona externa posterior que incluye y cerca de la superficie posterior, en donde la zona exterior anterior tiene un modulus de 55 superficie anterior promedio (designado como  $SM_{Ant}$ ) mientras que la zona externa posterior tiene un modulus de superficie posterior promedio (designado como  $SM_{Post}$ ), en donde la zona interna tiene un modulus de superficie interna

$$\frac{SM_{Inner} - SM_{Post}}{SM_{Inner}} \times 100\% \quad \frac{SM_{Inner} - SM_{Ant}}{SM_{Inner}} \times 100\%$$

60 promedio (designado como  $SM_{Inner}$ ), en donde dicho al menos uno de  $SM_{Inner}$  y  $SM_{Inner}$  es al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 35%, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 40%.

En un aspecto adicional, la invención provee un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado. Un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de la invención comprende: un material de hidrogel de silicona como material de volumen, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde el lente de contacto tiene (1) una transmisibilidad de oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barreras /mm, y (2) una lubricidad de superficie caracterizada por tener un coeficiente crítico de fricción (designado como CCOF) de aproximadamente 0.046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0.043 o menos, más preferiblemente de forma aproximada 0.040 o menos, en donde las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración en superficie de grupos cargados negativamente incluyendo grupos de ácido carboxílico caracterizados por atraer como máximo aproximadamente 200, preferiblemente como máximo aproximadamente 160, más preferiblemente como máximo aproximadamente 120, incluso más preferiblemente como máximo aproximadamente 90, lo más preferiblemente como máximo aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente.

Estos y otros aspectos de la invención que incluyen diversas realizaciones preferidas en cualquier combinación serán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones actualmente preferidas.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa esquemáticamente una vista transversal de la configuración estructural de un lente de contacto de SiHy de acuerdo con una realización preferida de la invención.

La figura 2 representa esquemáticamente una vista transversal de la configuración estructural de un lente de contacto de SiHy de acuerdo con otra realización preferida de la invención.

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

La figura 4 muestra las imágenes de SEM (microscopía electrónica de barrido) de un lente de contacto de SiHy de la invención en un estado de secamiento por congelación.

La figura 5 ilustra esquemáticamente la configuración del método de placa inclinada de acuerdo con una realización preferida.

La figura 6 muestra imágenes de microscopía óptica de los lentes de contacto que tienen diferentes recubrimientos sobre los mismos después de ser inmersos en una dispersión de partículas cargadas positivamente (resinas DOWEX™ 1x4 20-50 mallas).

La figura 7 ilustra esquemáticamente como montar verticalmente en una pieza metálica una pieza de sección transversal de un lente de contacto de SiHy de la invención para la prueba de AFM.

La figura 8 muestra la imagen de AFM (microscopía de fuerza atómica) de una porción de una sección transversal de un lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado (en solución salina de fosfato regulada, pH -7.3) de acuerdo con una realización preferida de la invención.

La figura 9 muestra un perfil de modulus de superficie transversal de un lente de contacto de SiHy de la invención en estado completamente hidratado (en solución salina de fosfato regulada, pH -7.3), a lo largo de dos líneas más cortas entre las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal de un lente de contacto de SiHy, de acuerdo con una realización preferida en la invención tal como se representa aproximadamente por las gráficas de la deflexión de voladizo como función de la distancia.

#### 40 Descripción detallada de realizaciones de la invención

Se hará ahora referencia en detalle a las realizaciones de la invención. Otros objetivos, características y aspectos de la presente invención están divulgados en o son obvios a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse por parte de una persona experimentada en la técnica que la presente discusión es una descripción de realizaciones de ejemplos solamente, y no pretende limitar los aspectos más amplios de la presente invención.

45 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado según se entienden normalmente por parte de una persona experimentada en la técnica a la cual pertenece esta invención. En general, la nomenclatura utilizada aquí y en los procedimientos de laboratorio son bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. Se utilizan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los provistos en la técnica y en diversas referencias generales. Cuando se provee de un término en singular, los inventores 50 también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura utilizada aquí y los procedimientos de laboratorio descritos más adelante son aquellos bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "lente de contacto de hidrogel de silicona" se refiere a un lente de contacto que comprende un material de hidrogel de silicona.

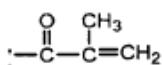
Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "hidrogel" o "material de hidrogel" se refiere a un material polimérico entrecruzado que no es soluble en agua y puede contener al menos 10% en peso de agua dentro de su matriz polimérica cuando está completamente hidratado.

5 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "hidrogel no silicona" se refiere a un hidrogel que está teóricamente libre de silicona.

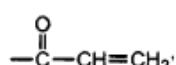
Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "hidrogel de silicona" se refiere a un hidrogel que contiene silicona. Un hidrogel de silicona se obtiene típicamente por copolimerización de una composición polimerizable que comprende al menos un monómero vinílico que contiene silicona o al menos un macrómero vinílico que contiene silicona o al menos un prepolímero que contiene silicona que tiene grupos etilénicamente insaturados.

10 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "monómero vinílico" se refiere a un compuesto que contiene un solo grupo etilénicamente insaturado y puede ser polimerizado por vía actínica o térmicamente.

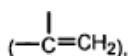
Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "grupo olefínicamente insaturado" o "grupo etilénicamente insaturado" se emplea aquí en un sentido amplio y pretende abarcar cualquier grupo que contiene al menos un grupo  $>\text{C}=\text{C}<$ . Grupos etilénicamente insaturados de ejemplo incluyen sin limitación (met)acriloilo (



y/o



), alil, vinil



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

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "(met) acrilamida" se refiere a metacrilamida y/o acrilamida.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "(met) acrilato" se refiere a metacrilato y/o acrilato.

25 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "monómero vinílico hidrofilico" se refiere a un monómero vinílico el cual como homopolímero produce típicamente un polímero que es soluble en agua o puede absorber al menos 10% de peso en agua.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "monómero vinílico hidrófobo" se refiere a un monómero vinílico el cual como homopolímero produce típicamente un polímero que es insoluble en agua y puede absorber menos de 10% en peso de agua.

30 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "macrómero" o "prepolímero" se refiere a un compuesto o polímero de peso molecular medio o alto que contiene dos o más grupos etilénicamente insaturados. Peso molecular medio y alto típicamente significa pesos moleculares promedio mayores a 700 Dalton.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "entrecruzador" se refiere a un compuesto que tiene al menos dos grupos etilénicamente insaturados. Un "agente de entrecruzamiento" se refiere a un entrecruzador que tiene un peso molecular de aproximadamente 700 Dalton o menos.

35 Tal como se usa en esta solicitud, el término "polímero" significa un material formado por polimerización/entrecruzamiento de uno o más monómeros o macrómeros o prepolímeros.

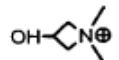
Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "peso molecular" de un material polimérico (incluyendo materiales monoméricos o macroméricos) se refiere al peso molecular de peso promedio al menos que se anote específicamente otra cosa o al menos que las condiciones de prueba indiquen otra cosa.

40 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "grupo amino" se refiere a un grupo amino primario secundario de fórmula  $-\text{NHR}'$ , en donde  $\text{R}'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$  no sustituido o sustituido, lineal o ramificado, a menos que se anote específicamente otra cosa.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "poliamina funcionalizada con epiclorohidrina" o "poliamidoamina funcionalizada con epiclorohidrina" se refiere a un polímero obtenido por la reacción de una poliamina o poliamidoamina

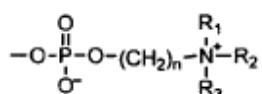
con epiclorohidrina para convertir todos o un porcentaje sustancial de los grupos amino de la poliamina o la poliamidoamina en grupos azetidinio.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "grupo azetidinio" se refiere a un grupo cargado positivamente de



- 5 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "térmicamente entrecruzable" hace referencia a un material polimérico o a un grupo funcional significa que el material polimérico o el grupo funcional pueden sufrir una reacción de entrecruzamiento (o acoplamiento) con otro material o grupo funcional a una temperatura relativamente elevada (desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 140°C), mientras que el material polimérico o grupo funcional no puede sufrir la misma reacción de entrecruzamiento (o reacción de acoplamiento) con otro material o grupo funcional a 10 temperatura ambiente (esto es, desde aproximadamente 22°C hasta aproximadamente 28°C, preferiblemente desde aproximadamente 24°C hasta aproximadamente 26°C, en particular a aproximadamente 25°C) hasta un grado detectable (esto es mayor de aproximadamente 5%) durante un periodo de aproximadamente una hora.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "fosforilcolina" se refiere a un grupo zwitteriónico de



- 15 en la cual n es un entero de 1 a 5 y R1, R2 y R3 independientemente uno de otro son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "monómero vinílico reactivo" se refiere a un monómero vinílico que tiene un grupo carboxilo o un grupo amino (esto es, un grupo amino primario o secundario).

- 20 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "monómero vinílico hidrofílico no reactivo" se refiere a un monómero vinílico hidrofílico el cual está libre de cualquier grupo carboxilo o grupo amino (esto es, grupo amino primario o secundario). Un monómero vinílico no reactivo puede incluir un grupo amino terciario o cuaternario.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "soluble en agua" hace referencia a un polímero significa que el polímero puede ser disuelto en agua hasta un grado suficiente para formar una solución acuosa del polímero que tiene una concentración de hasta aproximadamente 30% en peso a temperatura ambiente (definida anteriormente).

- 25 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "ángulo de contacto con el agua" se refiere a un ángulo de contacto promedio con el agua (esto es, ángulos de contacto medidos por el método de Gota Sésil), el cual se obtiene promediando mediciones de ángulos de contacto.

- 30 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "integridad" en referencia a un recubrimiento sobre un lente de contacto de SiHy pretende describir el grado al cual el lente de contacto puede ser teñido por Negro de Sudán en una prueba de tinción con Negro de Sudán descrita en el ejemplo 1. Una buena integridad del recubrimiento sobre un lente de contacto de SiHy significa que prácticamente no hay tinción con Negro de Sudán del lente de contacto.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "durabilidad" en referencia a un recubrimiento sobre un lente de contacto de SiHy pretende describir que el recubrimiento sobre el lente de contacto de SiHy puede sobrevivir a una prueba de frotación dactilar.

- 35 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "sobrevivir una prueba de frotación dactilar" o "sobrevivir una prueba de durabilidad" hace referencia a un recubrimiento sobre un lente de contacto significa que después de frotar con el dedo el lente de acuerdo con un procedimiento descrito en el ejemplo 1, el ángulo de contacto con el agua sobre el lente frotado dactilarmente es todavía aproximadamente 100° o menos, preferiblemente de aproximada 90° o menos, más preferiblemente de forma aproximada 80° o menos, lo más preferiblemente de forma aproximada 70° o menos.

- 40 La "permeabilidad al oxígeno" intrínseca, D<sub>k</sub>, de un material, es la rata a la cual el oxígeno pasa a través de un material. Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "permeabilidad al oxígeno (D<sub>k</sub>)" hace referencia a un hidrogel (de silicona o no silicona) o un lente de contacto significa una permeabilidad al oxígeno (D<sub>k</sub>) medida la cual es corregida para la resistencia de la superficie al flujo de oxígeno causada por el efecto de una capa circundante de acuerdo con los procedimientos mostrados en los ejemplos que están más adelante. La permeabilidad al oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de barrera, donde "barreras" se define como [(cm<sup>3</sup> oxígeno)(mm) / (cm<sup>2</sup> )(seg)(mm Hg)] x 10-10.

La "transmisibilidad del oxígeno", D<sub>k/t</sub>, de un lente o material es la rata a la cual el oxígeno pasará a través de un lente o material específico con un espesor promedio de t [en unidades de mm] sobre el área que está siendo medida. La

transmisibilidad del oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de barreras/mm, donde “barreras/mm” se define como  $[(\text{cm}^3 \text{ oxígeno}) / (\text{cm}^2)(\text{sec})(\text{mm Hg})] \times 10^{-9}$ .

La “permeabilidad a iones” a través de un lente se correlaciona con el Coeficiente de Difusión Ionoflux. El Coeficiente de Difusión Ionoflux, D (en unidades de  $[\text{mm}^2/\text{min}]$ ), se determina aplicando la ley de Fick como sigue:

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

5

donde  $n'$  = rata de transporte de iones [mol/min]; A = área de lente expuesta [ $\text{mm}^2$ ]; dc = diferencia de concentración [mol/L]; dx = espesor del lente [mm].

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término “oftálmicamente compatible” se refiere a un material o superficie de un material la cual puede estar en contacto íntimo con el ambiente ocular durante un periodo extendido de tiempo sin dañar 10 significativamente el ambiente ocular y sin producir incomodidad significativa del usuario.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término “oftálmicamente seguro” con respecto a una solución empacada para esterilizar y almacenar lentes de contacto pretenden significar que un lente de contacto almacenado en la solución es seguro para colocación directa sobre el ojo sin enjuague después del autoclave y que la solución es segura y suficientemente confortable para el contacto diario con el ojo a través de un lente de contacto. Una solución empacada 15 oftálmicamente segura después del autoclave tiene una tonicidad de un pH que son compatibles con el ojo y está sustancialmente libre de materiales irritantes ocularmente o citotóxicos ocularmente de acuerdo con los estándares internacionales ISO y las regulaciones de la FDA de los Estados Unidos.

Tal como se usa en esta solicitud, el término “sección transversal” de un lente de contacto de SiHy se refiere a una 20 sección de lente obtenida por corte a través del lente con una cuchilla o una herramienta de corte a un ángulo sustancialmente normal a las superficies anterior y posterior del lente. Una persona experimentada en la técnica sabe bien como cortar manualmente (esto es, corte a mano) o con un Cryosta Microtome o con una vareta, un lente de contacto para tener una sección transversal del lente de contacto. Una sección transversal resultante de un lente de contacto puede ser pulida utilizando técnicas de grabado con iones o similar.

Los términos “modulus de superficie”, “suavizadores de superficie”, “modulus elásticos de superficie”, “modulus de 25 superficie de Young” o modulus de compresión de superficie se utilizan de manera intercambiable en esta solicitud para indicar una propiedad nanomecánica (propiedad elástica) que se mide por microscopía de fuerza atómica (AFM) sobre una superficie de un material o una sección transversal de un lente de contacto en estado completamente hidratado (en una solución de fosfato regulada, pH  $-7.3 \pm 0.2$ ), utilizando modo de contacto, métodos de nanoindentación, Método QNM de Fuerza de Pico, o Método de Fuerza Armónica, tal como lo conoce una persona experimentada en la técnica.

30 Jam Domke y Manfred Radmacher reportaron que las propiedades elásticas de las películas delgadas pueden medirse con AMF (Langmuir 1998, 14, 3320-3325, incorporada aquí como referencia en su totalidad). La nanoindentación AFM puede llevarse a cabo de acuerdo con el protocolo experimental descrito por González-Méijome JM, Almeida JB y Parafita MA in Microscopy: Science, Technology, Applications and Education, “Analysis of Surface Mechanical Properties of Unworn and Worn Silicone Hydrogel Contact Lenses Using Nanoindentation with AFM”, pp 554-559, A.

35 Méndez-Vilas and J. Díaz (Eds.), Formatec Research Center, Badajoz, España (2010), incorporada aquí como referencia en su totalidad. Se nota que la superficie de una sección transversal de un lente de contacto, no la superficie anterior o posterior de un lente de contacto (como lo hizo González-Méijome JM, Almeida JB y Parafita MA en su artículo), se analiza utilizando nanoindentación con AFM. El método de nanoindentación, el método de QNM de fuerza de pico y el método de fuerza armónica se definen en el artículo de Kim Sweers, et al. in Nanoscale Research Letters

40 2011, 6:270, titulado “Nanomechanical properties of a-synuclein amyloid fibrils: a comparative study by nanoindentation, harmónico forcé microscopy, and Peakforce QNM” (incorporado aquí como referencia en su totalidad). También se entiende que cuando se llevan a cabo mediciones de modulus elástico de superficie con AFM a través de una sección transversal de un lente de contacto de SiHy completamente hidratado desde la superficie anterior hasta el volumen o desde el volumen a la superficie posterior (o viceversa), puede establecerse un perfil de modulus de superficie a través 45 de una sección transversal de un lente de contacto a lo largo de una línea más corta entre las superficies anterior y posterior sobre la superficie de la sección transversal del lente de contacto. Se entiende adicionalmente que como una aproximación, cualquier cantidad medida experimental y directamente puede ser utilizada para representar el modulus de superficie en tanto la cantidad medida sea proporcional al modulus de superficie.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término “capa de hidrogel externa anterior” se referencia a un lente de contacto 50 de SiHy de la invención significa una capa de hidrogel que incluye la superficie anterior del lente de contacto, eso sustancialmente uniforme en espesor (esto es, la variación en espesor no es mayor de aproximadamente 10% del espesor promedio de esa capa), y tiene un espesor promedio de al menos aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$ . El “espesor promedio” de una capa de hidrogel externa anterior se denomina simplemente como el “espesor de una capa de hidrogel externa anterior” en esta solicitud.

55 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término “capa de hidrogel externa posterior” se referencia a un lente de contacto de SiHy de la invención significa una capa de hidrogel que incluye la superficie posterior del lente de contacto, es sustancialmente uniforme en espesor (esto es, la variación en espesor no es más de aproximadamente 10% del

5 espesor promedio de la capa), y tiene un espesor promedio de al menos aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$ . El "espesor promedio" de una capa de hidrogel externa posterior se denomina simplemente como el "espesor de una capa de hidrogel externa posterior" en esta solicitud. Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "capa más interna" se referencia a una lente de contacto de SiHy de la invención significa una capa que incluye un plano curvado central (el cual divide el lente de contacto en dos partes, una que contiene una superficie anterior y la otra que contiene la superficie posterior) y tiene un espesor variable.

10 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "recubrimiento entrecruzado" o "recubrimiento de hidrogel" se utiliza de manera intercambiable para describir un material polimérico entrecruzado que tiene una red tridimensional que puede contener agua cuando está completamente hidratada. La red tridimensional de un material polimérico entrecruzado puede formarse entrecruzando dos o más polímeros lineales o ramificados a través de entrecruzamientos.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "relación agua-hinchamiento", referencia a una capa de hidrogel externa anterior o posterior de un material de hidrogel de un lente de contacto de SiHy de la invención, significa un valor

$$\text{WSR} = \frac{L_{\text{wet}}}{L_{\text{dry}}} \times 100\%$$

15 determinado con AFM de acuerdo con en el cual WSR es la relación agua hinchamiento de una de las capas de hidrogel exterior anterior y posterior,  $L_{\text{wet}}$ , es el espesor promedio de esa capa de hidrogel externa del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratada según se mide con AFM sobre una sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado (esto es, en una solución regulada de fosfato, pH  $-7.3 \pm 0.2$ ) y  $L_{\text{dry}}$  es el espesor promedio de esa capa de hidrogel externa del lente de contacto de SiHy en estado seco según se mide con AFM en una sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado seco (secado sin preservar la porosidad del material de hidrogel, por ejemplo, secado al vacío) y una atmósfera sustancialmente seca. Se cree que una relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa (de un lente de contacto de SiHy de la invención) es proporcional al contenido de agua poseído por cada capa de hidrogel externa y una relación agua-hinchamiento de al

$$\frac{120 \cdot \text{WC}_{\text{SiHy}}}{1 - \text{WC}_{\text{SiHy}}} \%$$

20 menos aproximadamente 100% o (la que sea más grande,  $\text{WC}_{\text{SiHy}}$  es el contenido de agua del volumen (o capa más interna de) el material de hidrogel de silicona de un lente de contacto SiHy de la invención) puede servir como un buen indicador de la naturaleza de las capas de hidrogel externas que tienen un contenido de agua superior con respecto al material de hidrogel de silicona del volumen (o capa más interna) de un lente de contacto de SiHy de la invención.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "modulus de superficie reducida", se referencia a cualquiera o a ambas de las capas de hidrogel externas anterior y posterior de un lente de contacto de SiHy de la invención, pretende indicar un valor calculado con base en la siguiente ecuación

$$\text{RSM} = \frac{\text{SM}_{\text{inner}} - \text{SM}_{\text{outer}}}{\text{SM}_{\text{inner}}} \times 100\%$$

30

En la cual RSM es el modulus reducido de la capa de hidrogel externa anterior o posterior con respecto a la capa interna,  $\text{SM}_{\text{outer}}$  es el modulus de superficie promedio de la capa de hidrogel externa posterior o anterior, y  $\text{SM}_{\text{inner}}$  es el modulus de superficie promedio de la capa interna.  $\text{SM}_{\text{outer}}$  y  $\text{SM}_{\text{inner}}$  se obtienen a partir de un perfil de modulus de superficie sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado (según se mide analizando las propiedades mecánicas de la superficie, esto es, moduli de superficie de una sección transversal del lente de contacto de SiHy completamente hidratado utilizando AFM), tal como se describió anteriormente. Se espera que el perfil de modulus de superficie en sección transversal (esto es, una gráfica del modulus de superficie versus distancia de una de las superficies anterior y posterior a la otra superficie a lo largo de una línea más corta entre las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal de un lente de SiHy en estado completamente hidratado) debería tener al menos dos zonas más externas (una que incluya la superficie anterior y otra que incluya la superficie posterior) y una zona más interna (correspondiente al material de hidrogel de silicona en volumen). El modulus de superficie promedio de la zona más externa (esto es la capa de hidrogel más externa) se obtiene promediando todos los moduli de superficie en la zona externa excluyendo una región de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 micrones entre la zona más externa y la zona más interna (esto es, en y/o cerca de la región de frontera o zona de transición).

50 Un "coeficiente crítico de fricción" es la tangente del ángulo crítico el cual es el ángulo inclinado más alto de una placa inclinada al cual un lente comienza a deslizarse sobre la placa inclinada después de ser empujado, pero se detiene, o toma más de 10 segundos, antes de alcanzar el final. Los procedimientos para determinar el coeficiente crítico de fricción (CCOF) se describen en el ejemplo 29. Se cree que el coeficiente crítico de fricción (CCOF) de un lente de contacto se correlaciona con la lubricidad en la superficie de ese lente de contacto y puede ser utilizado para cuantificar la lubricidad en superficie de un lente de contacto.

Tal como se utiliza en esta solicitud la "prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente" se refiere a una prueba para caracterizar la concentración en superficie de grupos cargados negativamente (por ejemplo grupos de

- ácido carboxílico) de un lente de contacto de SiHy hidratado. La prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente se lleva a cabo como sigue. Se prepara una dispersión acuosa de resina DOWEX™ 1x4 20-50 malla, las cuales son esféricas, resinas de base fuerte tipo I (copolímeros de estireno/divinilbenceno, que contienen grupos funcionales de  $N^+(CH_3)_3Cl^-$  y 4% de divinilbenceno) dispersando una cantidad dada de resinas DOWEX™ 1x4 20-50 malla en una solución salina regulada de fosfato (pH -7.3) para dar una concentración de resina de 5% en peso y luego se mezcla bien por balanceo o agitación o por sometimiento a vórtex a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Se sumergen lentes de contacto de hidrogel de silicona hidratados en la dispersión acuosa de las resinas DOWEX™ 1x4 20-50 malla preparadas anteriormente y se agitan con vórtex a una rpm de aproximadamente 1000-1100 durante aproximadamente 1 minuto, seguido por enjuague con agua DI y sometimiento a vórtex en agua DI durante 10 aproximadamente 1 minuto. Luego, los lentes se colocan en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes de los lentes con un microscopio óptico Nikon, utilizando luz de fondo. Se puede contar el número de partículas cargadas positivamente adheridas sobre la superficie de cada lente. El número de partículas cargadas positivamente adheridas sobre la superficie del lente es proporcional a la concentración en superficie de grupos cargados negativamente de un lente de contacto.
- 15 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "contenido de ácidos carboxílicos" en referencia al recubrimiento entrecruzado o a una capa de hidrogel externa de un lente de contacto de SiHy de la invención, significa el porcentaje en peso de grupo carboxílico (COOH) con base en el peso del recubrimiento entrecruzado o de la capa de hidrogel externa del lente de contacto de SiHy. El contenido de ácido carboxílico de un recubrimiento entrecruzado o de una capa de hidrogel externa puede estimarse teóricamente con base en la composición de los materiales de partida para 20 realizar el recubrimiento entrecruzado o la capa de hidrogel externa y en el contenido de ácidos carboxílicos de cada material de partida.

La invención se relaciona con un lente de contacto de SiHy que tiene una configuración de estructura en capas y un gradiente de agua único desde el interior hacia el exterior del lente de contacto de SiHy: un núcleo de hidrogel de silicona (o material de volumen) con contenido de agua más bajo cubierto completamente por una capa de hidrogel externa (superficie) que tiene un contenido de agua más alto y un espesor adecuado (al menos aproximadamente 0.1  $\mu m$ ) y que está libre sustancialmente de silicona (de manera preferible totalmente libre de silicona); y siendo el contenido de agua de la capa de hidrogel externa al menos aproximadamente 1.2 veces (o 120%), preferiblemente al menos aproximadamente 1.3 veces (o 130%), más preferiblemente al menos aproximadamente 1.4 veces (o 140%), incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 1.5 veces (150%), lo más preferiblemente al menos 30 aproximadamente 2 veces (o 200%) del contenido de agua del material de volumen. La figura 1 ilustra esquemáticamente un lente de contacto de SiHy que tiene una configuración estructural en capas, de acuerdo con una realización preferida. De acuerdo con esta realización preferida de la invención, el lente de contacto 100 de SiHy tiene una superficie anterior (o curva frontal o superficie convexa) 101 y una superficie posterior opuesta (o curva base o superficie cóncava) 102 la cual descansa sobre la córnea del ojo cuando es utilizado por un usuario. El lente de contacto 100 de SiHy comprende una capa interna (o media) 110 y dos capas externas 120. La capa interna 110 es el material de volumen del lente de contacto 100 de SiHy y tiene una forma tridimensional muy cercana al lente de contacto 100 de SiHy. La capa interna 110 está hecha preferiblemente de un hidrogel de silicona con un contenido de agua más bajo. Las dos capas 120 externas, sustancialmente idénticas una a otra, son sustancialmente uniformes en espesor y están hechas de un material de hidrogel sustancialmente libre de silicona (de manera preferible totalmente libre de silicona) que tiene un contenido de agua más alto con respecto al de la capa interna 110. Las dos capas 40 externas 120 se fusionan en el borde periférico 103 del lente de contacto 100 y cubren completamente la capa interna 110.

Un lente de contacto de SiHy con una configuración estructural en capas de la invención puede ofrecer varias ventajas sobre los lentes de contacto de la técnica anterior, Primero, tal lente de contacto de SiHy puede poseer aún alta 45 permeabilidad al oxígeno, la cual es requerida para mantener la salud de la córnea del ojo. Segundo, puesto que la capa interna (material de volumen) provee resistencia mecánica y rigidez en volumen requeridas para un lente de contacto, las capas de hidrogel externas pueden no tener límite con respecto al contenido de agua y pueden contener tanta agua como sea posible. Como tales, las capas de hidrogel externas pueden proveer el lente de contacto con una piel superenriquecida con agua o un gradiente de contenido de agua en la configuración estructural del lente (el 50 contenido más alto de agua en la región cercana e incluyendo la superficie del lente y el contenido más bajo de agua en el núcleo del lente). Tercero, un lente de contacto de SiHy con una configuración estructural en capas de la invención puede tener una baja deshidratación en el ojo, puede producir sensación de sequedad en el ojo, y consecuentemente puede tener un confort de uso mejorado al final del día. Se cree que la capa interna (esto es, el material de volumen del lente) con bajo contenido de agua controlará (limitará) la tasa de difusión del agua a través de un lente desde la 55 superficie posterior a la superficie anterior y a su vez la evaporación (pérdida de agua) en la superficie anterior del lente. También se cree que una configuración estructural en capas de la invención puede crear un gradiente de concentración de agua hacia adentro (esto es, el contenido de agua disminuye a medida que se va a hacia adentro de la superficie anterior hacia el núcleo del lente), lo cual es desfavorable para la difusión de agua a través de un lente desde la superficie posterior a la superficie anterior con base en las leyes de Fick de difusión. Cuarto, un lente de contacto de 60 SiHy con una configuración estructural en capas de la invención puede proveer alta biocompatibilidad, porque el agua es altamente biocompatible con la lágrima y porque un alto contenido de agua (por ejemplo, preferiblemente >75% de  $H_2O$ ) en las capas de hidrogel externa está localizado en y cerca de las superficies anterior y posterior con las cuales el ojo está en contacto directo y en donde la biocompatibilidad es lo más importante. Quinto, el contenido alto de agua en

las capas de hidrogel externas con espesor adecuado puede proveer un lente de contacto de SiHy con una superficie altamente suave, esto es, un "cojín de agua". Sexto, un lente de contacto de SiHy con una configuración estructural en capa de la invención puede tener una superficie altamente lubricada. Se cree que la capa de hidrogel externa con un contenido de agua mucho más alto y con espesor adecuado proveerá una superficie "amiga del agua" que puede atraer 5 las lágrimas para que sean esparcidas sobre la superficie del lente. Se cree que la capa de hidrogel externa con suavidad mucho más alta que la del material de volumen del lente (la capa interna) puede ser muy susceptible de deformación bajo presión (esto es, fuerzas de desgarramiento de los párpados) y puede proveer lubricación elastohidrodinámica cuando tal lente de contacto de SiHy se usa en el ojo. Séptimo, una configuración estructural en capas del lente de contacto de SiHy de la invención puede evitar que se exponga la silicona. Se cree que la red de 10 malla tridimensional (esto es, matriz polimérica) de las capas de hidrogel externa con espesor adecuado pueden rodear la silicona y evitar que la silicona migre sobre la superficie del lente. Ocho, un lente de contacto de SiHy de la invención puede tener una concentración en superficie baja de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos de ácido carboxílico) si es menos susceptible de alta adhesión de residuos durante la manipulación por parte del paciente y adhesión alta de proteínas durante el uso (se cree que una mayoría de las proteínas en las lágrimas está cargada 15 positivamente).

En un aspecto, la invención provee un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado que comprende: una superficie anterior (convexa) y una superficie posterior opuesta (cónvava); y una configuración estructural en capas de la superficie anterior a la superficie posterior, en donde la configuración estructural en capas incluye una capa de hidrogel exterior anterior, una capa interna de material de hidrogel de silicona, y una capa de hidrogel externa posterior, 20 en donde el material de hidrogel de silicona tiene una permeabilidad al oxígeno (Dk) de al menos aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 90, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barreras, y un primer contenido de agua (designado como  $WC_{SiHy}$ ) de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, preferiblemente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 65%, más preferiblemente desde 25 aproximadamente 10% hasta aproximadamente 60%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 55%, lo más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 50% en peso, en donde las capas de hidrogel exteriores anterior y posterior son sustancialmente uniformes en espesor y se fusionan en el borde periférico del lente de contacto para encerrar completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona, y en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen un 30 segundo contenido de agua más alto que  $WC_{SiHy}$ , tal como se caracteriza bien sea por tener una relación de agua-hinchamiento de al menos aproximadamente 100% (preferiblemente al menos aproximadamente 150%, más preferiblemente al menos aproximadamente 200%, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 250%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 300%) si  $WC_{SiHy} \leq 45\%$ , o por tener una relación agua-hinchamiento de

$$\frac{120 \cdot WC_{SiHy} \%}{1 - WC_{SiHy}} \quad \frac{130 \cdot WC_{SiHy} \%}{1 - WC_{SiHy}}, \quad \frac{140 \cdot WC_{SiHy} \%}{1 - WC_{SiHy}}, \text{ aún}$$

al menos aproximadamente      preferiblemente      más preferiblemente

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

35 más preferiblemente      si  $WC_{SiHy} > 45\%$ , en donde el espesor de cada capa de hidrogel externa es de aproximadamente 0.1  $\mu m$  hasta aproximadamente 20  $\mu m$ , preferiblemente desde aproximadamente 0.25  $\mu m$  hasta aproximadamente 15  $\mu m$ , más preferiblemente desde aproximadamente 0.5  $\mu m$  a aproximadamente 12.5  $\mu m$ , aún más preferiblemente desde aproximadamente 1  $\mu m$  hasta aproximadamente 10  $\mu m$  (medido con microscopía de fuerza atómica a través de una sección transversal desde la superficie posterior a la superficie anterior del lente de contacto de 40 hidrogel de silicona en estado completamente hidratado). Preferiblemente, las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración en superficie de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupo de ácido carboxílico) caracterizado por atraer como máximo aproximadamente 200, preferiblemente como máximo aproximadamente 160, más preferiblemente como máximo aproximadamente 120, incluso más preferiblemente como máximo 45 aproximadamente 90, lo más preferiblemente como máximo aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente. También de manera preferible, el lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado tiene una lubricidad en superficie caracterizada por tener un coeficiente crítico de fricción (designado como CCOF) de aproximadamente 0.046 o menos, de manera preferible aproximadamente 0.043 o menos, más preferiblemente de manera aproximada 0.040 o menos.

50 De acuerdo con la invención, la capa interna de un lente de contacto de SiHy es prácticamente el material de volumen del lente. Puede derivarse directamente de un lente de contacto de SiHy preformado en un proceso de modificación de superficie donde se aplican dos capas de hidrogel externas y se unen directamente y/o indirectamente sobre el lente de contacto de SiHy preformado. Un lente de contacto de SiHy preformado puede ser cualquier lente de contacto de SiHy comercial, tal como, cualquiera de los descritos anteriormente. Alternativamente, un SiHy preformado puede hacerse de acuerdo con cualquier método bien conocido para una persona experimentada en la técnica. Por ejemplo, pueden 55 producirse lentes de contacto preformado en un "molde de fundición por rotación" convencional, tal como se describe por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos No. 3,408,429, o por el proceso de moldeo en fundición completa en una forma estática, tal como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,347,198; 5,508,317; 5,583,463; 5,789,464 y 5,849,810, tal como por corte con torno de botones de hidrogel de silicona tal como se utiliza en la confección de lentes de contacto a medida. En el moldeo por fundición, se dispensa típicamente una formulación de 60 lente en moldes y se cura (por ejemplo polimerizados y/o entrecruzados) en moldes para hacer lentes de contacto. Para

la producción de lentes de contacto de SiHy preformados, una formulación de lentes de SiHy para moldeo por fundición o moldeo por fundición en rotación o para hacer barras de SiHy usadas en el corte con torno de lentes de contacto comprende generalmente al menos un componente seleccionado del grupo consistente de un monómero vinílico que contiene silicona, un macrómero vinílico que contiene silicona, un prepolímero que contiene silicona, un monómero vinílico hidrofílico, un monómero vinílico hidrófobo, un agente de entrecruzamiento (un compuesto que tiene un peso molecular de aproximadamente 700 Dalton o menos y contiene al menos dos grupos insaturados etilénicamente), un iniciador de radicales libres (fotoiniciador o iniciador térmico), un macrómero/prepolímero vinílico hidrofílico, y combinaciones de los mismos, como es bien conocido para una persona experimentada en la técnica. Una formulación para lentes de contacto de SiHy puede comprender también otros componentes necesarios conocidos para una persona experimentada en la técnica, tales como, por ejemplo, un agente absorbente de UV, un agente de tinción para visibilidad (por ejemplo, colorantes, pigmentos o mezclas de los mismos), agentes antimicrobianos (por ejemplo, preferiblemente nanoparticulas de plata), un agente bioactivo, lubricantes que se pueden lixivar, agentes estabilizantes de lágrimas que se pueden lixivar, y mezclas de los mismos, como es conocido para una persona experimentada en la técnica. Los lentes de contacto de SiHy preformados resultantes pueden ser sometidos a extracción con un solvente de extracción para retirar componentes no polimerizados de los lentes resultantes y a procesos de hidratación, como es sabido por una persona experimentada en la técnica. Además, un lente de contacto de SiHy preformado puede ser un lente de contacto coloreado (esto es, un lente de contacto de SiHy que tenga al menos un patrón coloreado impreso sobre el mismo como es bien conocido para una persona experimentada en la técnica).

Puede utilizarse cualquier monómero vinílico adecuado que contiene silicona en la invención. Ejemplos de monómeros 20 vinílicos que contienen silicona preferidos incluyen sin limitación .N-[tris(trimetilsiloxi)sililpropil]-(met)acrilamida, N-[tris(dimetilpropilsiloxi)-sililpropil]-(met)acrilamida, N-[tris(dimethylfenilsiloxi)sililpropil]-(met)acrilamida, N-[tris(dimethyltilsiloxi)sililpropil]-(met)acrilamida, N-(2-hidroxi-3-(3-(bis(trimetilsiloxi)metilsil)propiloxi)propil)-2-metil acrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-(bis(trimetilsiloxi)metilsil)propiloxi)propil)-2-metil acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(bis(trimetilsiloxi)metilsil)propiloxi)propil]-2-metil acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsiloxi)silil)propiloxi)propil]-2-metil acrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsiloxi)silil)propiloxi)propil)acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsiloxi)silil)propiloxi)propil]-2-metil acrilamida; N-[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimethylsilyl)propiloxi)propil]-2-metil acrilamida; N-[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimethylsilyl)propiloxi)propil]acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimethylsilyl)propiloxi)propil]-2-metil 25 acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimethylsilyl)propiloxi)propil]acrilamida; 3-metacriloxipropilpentametildisiloxano, tris(trimetilsiloxi)sililpropil metacrilato (TRIS), (3-metacrioxi-2-hidroxipropiloxi) propilbis(trimetilsiloxi)metilsilano, (3-metacrioxi-2-hidroxipropiloxi)propiltris(trimetilsiloxi)silano, 3-metacrioxi-2-(2-hidroxietoxi)-propiloxi)propilbis(trimetilsiloxi)metilsilano, N-2-metacriloxietil-O-(metilbis-trimetilsiloxi-3-propil)silil carbamato, 3-(trimetilsil)propilvinil carbonato, 3-(viniloxicarboniltio)propil-tris(trimetil-siloxi)silano, 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilvinil carbamato, 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil alil carbamato, 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propil vinil carbonato, t-butildimethylsiloxietil vinil carbonato; trimetilsililetilvinil carbonato, y trimetilsilimetyl vinil carbonato). Los monómeros de 30 (met)acrilamida que contienen siloxano más preferidos de fórmula (1) son N-[tris(trimetilsiloxi)sililpropil]acrilamida, TRIS, N-[2-hidroxi-3-(3-(t-butiidimethylsilyl)propiloxi)propil]acrilamida, o combinaciones de los mismos.

Una clase de monómeros o macrómeros vinílicos que contienen silicona preferidos son los monómeros o macrómeros 40 vinílicos que contienen polisiloxano. Ejemplos de tales monómeros o macrómeros vinílicos que contienen polisiloxano son polidimetilsiloxanos monometacrilados o monoacrilados de diversos pesos moleculares (mono-3-metacrioxipropil, polidimetilsiloxano terminado en mono-butil o terminado en mono-(3-metacrioxi-2-hidroxipropiloxi)propil, polidimetilsiloxano terminado en mono-butil); dimetacrilato o diacrilato polidimetilsiloxanos de diversos pesos moleculares; polidimetilsiloxanos terminados en vinil carbonato; polidimetilsiloxano terminado en vinil carbamato; 45 polidimetilsiloxanos terminados en vinil de diversos pesos moleculares; polidimetilsiloxanos terminados en metacrilamida; polidimetilsiloxanos terminados en acrilamida; polidimetilsiloxanos terminados en acrilato; polidimetilsiloxanos terminados en metacrilato; bis-3-metacrioxi-2-hidroxipropiloxipropil polidimetilsiloxano; N,N,N',N'-tetrakis(3-metacrioxi-2-hidroxipropily)-alpha,omega-bis-3-aminopropil- polidimetilsiloxano; polisiloxanilalquil (met)acrílico monomers; macrómero que contiene siloxano seleccionado del grupo consistente de Macrómero A, Macrómero B, Macrómero C, y Macrómero D descritos en US 5,760,100 (incorporada aquí como referencia en su totalidad); los 50 productos de reacción de glicidilmetacrilato con polidimetilsiloxano aminos funcionales; monómeros o macrómeros vinílicos que contienen siloxano funcionalizado con hidroxilo; macrómeros que contienen polisiloxano divulgados en las Patentes de los Estados Unidos Nos.. 4,136,250, 4,153,641, 4,182,822, 4,189,546, 4,343,927, 4,254,248, 4,355,147, 4,276,402, 4,327,203, 4,341,889, 4,486,577, 4,543,398, 4,605,712, 4,661,575, 4,684,538, 4,703,097, 4,833,218, 4,837,289, 4,954,586, 4,954,587, 5,010,141, 5,034,461, 5,070,170, 5,079,319, 5039,761, 5,346,946, 5,358,995, 5,387,632, 5,416,132, 5,451,617, 5,486,579, 5,962,548, 5,981,675, 6,039,913, y 6,762,264 (incorporados aquí como referencia en su totalidad); macrómeros que contienen polisiloxano divulgados en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,259,467, 4,260,725, y 4,261,875 (incorporadas aquí como referencia en su totalidad). También podrían ser de utilidad Macrómeros de Di y tribloque consistentes de polidimetilsiloxano y polialquilen óxidos. Por ejemplo, se podría 60 usar óxido de polietileno-bloque-polidimetilsiloxano-bloque-óxido de polietileno con terminación cubierta con metacrilato para potenciar la permeabilidad del oxígeno. Monómeros/macrómeros vinílicos que contienen siloxano funcionalizados con hidroxilo monofuncionales adecuados están comercialmente disponibles, y monómeros/macrómeros vinílicos que contienen siloxano multifuncionales funcionalizados con hidroxilo adecuados están, comercialmente disponibles en Gelest, Inc, Morrisville, PA.

Otra clase de macrómeros preferidos que contiene silicona son prepolímeros que contienen silicona que comprenden segmentos hidrofílicos y segmentos hidrófobos. Cualquier prepolímero adecuado que contiene silicona con segmentos hidrofílicos y segmentos hidrófobos puede ser utilizado en la invención. Ejemplos de tales prepolímeros que contienen silicona incluyen los descritos en las Patentes de propiedad común de los Estados Unidos Nos. 6,039,913, 7,091,283, 5 7,268,189 y 7,238,750, 7,521,519; Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de propiedad compartida Nos. US 2008-0015315 A1, US 2008-0143958 A1, US 2008-0143003 A1, US 2008-0234457 A1, US 2008-0231798 A1, y las solicitudes de Patente de los Estados Unidos de propiedad común Nos. 61/180,449 y 61/180,453; todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

10 Ejemplos de monómeros vinílicos hidrofílicos preferidos son N,N-dimetilacrilamida (DMA), N,N-dimetilmacrilamida (DMMA), ácido 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-tert-butil-3-metilen-2-pirrolidona, 2-hidroxietilmacrilato (HEMA), 2-hidroxietil acrilato (HEA), hidroxipropil acrilato, hidroxipropilmacrilato (HPMA), trimetilamonio 2-hidroxi propilmacrilato clorhidrato, aminopropil metacrilato clorhidrato, dimetilaminoethyl metacrilato (DMAEMA), glicerol metacrilato (GMA), N-vinil-2-pirrolidona (NVP), alil alcohol, vinilpiridina, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi polietilenglicol (met)acrilato que tiene un promedio de peso de peso molecular de hasta 1500, ácido metacrílico, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, alil alcohol, N-vinil caprolactama, y mezclas de los mismos.

20 Ejemplos de monómeros vinílicos hidrófobos preferidos incluyen metilacrilato, etilacrilato, propilacrilato, isopropilacrilato, ciclohexilacrilato, 2-etylhexilacrilato, metilmacrilato, etilmacrilato, propilmacrilato, vinil acetato, vinil propionato, vinil butirato, vinil valerato, estireno, cloropreno, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, acrilonitrilo, 1-buteno, butadieno, metacrilonitrilo, vinil tolueno, vinil etil éter, perfluorohexiletil-tiocarbonilaminoethyl-metacrilato, isobornil metacrilato, trifluoroethyl metacrilato, hexafluoro-isopropil metacrilato, hexafluorobutil metacrilato.

25 Ejemplos de agentes de entrecruzamiento preferidos incluyen sin limitación tetraetileneglicol diacrilato, trietileneglicol diacrilato, etileneglicol diacrilato, dietileneglicol diacrilato, tetraetileneglicol dimetacrilato, trietileneglicol dimetacrilato, etileneglicol dimetacrilato, dietileneglicol dimetacrilato, trimetilopropano trimetacrilato, pentaeritritol tetrametacrilato, bisfenol A dimetacrilato, vinil metacrilato, etilenediamina dimetacrilamida, etilenediamina diacrilamida, glicerol dimetacrilato, trialil isocianurato, trialil cianurato, alilmetacrilato, alilmetacrilato, 1,3-bis(metacrilamidopropil)-1,1,3,3-tetrakis(trimetilsiloxi)disiloxano, N,N'-metilenebisacrilamida, N,N'-metilenebisacrilamida, N,N'-etilenebisacrilamida, N,N'-etilenebisacrilamida, 1,3-bis(Nmetacrilamidopropil)-1,1,3,3-tetrakis-(trimetilsiloxi)disiloxano, 1,3-bis(metacrilamidobutil)-1,1,3,3-tetrakis(trimetilsiloxi)disiloxano, 1,3-bis(metacriloxetilenidopropil)-1,1,3,3-tetrakis(trimetilsiloxi)disiloxano, y combinaciones de los mismos. Un agente de entrecruzamiento preferido es tetra(etileneglicol) diacrilato, tri(etileneglicol) diacrilato, etileneglicol diacrilato, di(etileneglicol) diacrilato, metilenebisacrilamida, trialil isocianurato, o trialil cianurato. La cantidad de un agente de entrecruzamiento usada se expresa en el contenido en peso con respecto al polímero total y preferiblemente está en el rango de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 4%, y más preferiblemente en el rango desde aproximadamente 0.1 % hasta aproximadamente 2%.

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

45 Fotoiniciadores adecuados son benzoin metil éter, dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxiciclohexilfenil cetona y tipos Darocur y Irgacur, preferiblemente Darocur 1173® y Darocur 2959®. Ejemplos de iniciadores de benzoilfosfina incluyen óxido de 2,4,6-trimetilbenzolidifenilofosfina; óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-propilfenilfosfina; y óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-butilenilfosfina. Fotoiniciadores reactivos que pueden ser incorporados, por ejemplo, en un macrómero o pueden ser utilizados como un monómero especial también son adecuados. Ejemplos de fotoiniciadores reactivos son los divulgados en EP 632 329, incorporados aquí como referencia en su totalidad. La polimerización puede ser disparada por radiación actínica, por ejemplo luz, en particular luz UV de una longitud de onda apropiada. Los requerimientos especiales pueden ser controlados de manera concordante, si es apropiado, mediante la adición de fotosensibilizadores adecuados.

50 Cualquier agente polimerizable adecuado absorbente de UV puede ser utilizado en la invención. Preferiblemente, un agente polimerizable absorbente de UV comprende una unidad estructural benzotriazol o una unidad estructural benzofenona. Ejemplos de absorbentes de UV polimerizables preferidos incluyen sin limitación 2-(2-hidroxi-5-vinilfenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-5-acriloxyfenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-3-metacrilamido metil-5-tert octilfenil)benzotriazol, 2-(2-hidroxi-5'-metacrilamidofenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2-hidroxi-5'-metacrilamidofenil)-5-metoxibenzotriazol, 2-(2-hidroxi-5'-metacriloxipropil-3'-t-butil-fenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2-hidroxi-5'-metacriloxietilfenil)benzotriazol, 2-(2-hidroxi-5'-metacriloxipropilfenil)benzotriazol, 2-hidroxi-4-acriloxy alcoxi benzofenona, 2-hidroxi-4-metacriloxi alcoxi benzofenona, alil-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metacriloxi benzofenona.

El agente bioactivo es cualquier compuesto que pueda evitar una enfermedad en el ojo o reducir los síntomas de una enfermedad en el ojo. El agente bioactivo puede ser un fármaco, un aminoácido (por ejemplo, taurina, glicina, etc.), un polipéptido, una proteína, un ácido nucleico o una combinación de los mismos. Ejemplos de fármacos útiles incluyen aquí, pero no se limitan a, rebamipide, cetotifen, olaptidina, cromoglicolato, ciclosporina, nedocromil, levocabastina, 5 yodoxamida, cetotifen, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otros ejemplos de agentes bioactivos incluyen ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA), alfa hidroxil ácidos (por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tártaro, mandélico y cítrico y sales de los mismos, etc.), ácidos linoleico y gama linoleico y vitaminas (por ejemplo, B5, A, B6, etc.).

Ejemplos de lubricantes que se pueden lixiviar incluyen sin limitación materiales similares a la mucina (por ejemplo, 10 ácido poliglicólico) y polímeros hidrofílicos no entrecruzables (por ejemplo, sin grupos etilénicamente insaturados). Cualquier polímero hidrofílico o copolímero sin ningún grupo etilénicamente insaturado puede ser utilizable como lubricante que se puede lixiviar. Ejemplos preferidos de polímeros hidrofílicos no entrecruzables incluyen, pero no se limitan a, alcoholes polivinílicos (PVA), poliamidas, poliimidas, polilactona, un homopolímero de una vinil lactama, un 15 copolímero de al menos una vinil lactama en presencia o en ausencia de uno o más comonomeros vinílicos hidrofílicos, un homopolímero de acrilamida o metacrilamida, un copolímero de acrilamida o metacrilamida con uno o más monómeros vinílicos hidrofílicos, óxido de polietileno (esto es, polietilen glicol (PEG)), un derivado de polioxetileno, el poli-N-N-dimetilacrilamida, ácido poliacrílico, poli 2 etil oxazolina, polisacáridos de heparina, polisacáridos, y mezclas de 20 los mismos. El peso molecular promedio  $M_w$  del polímero hidrofílico no entrecruzable es preferiblemente de 5,000 a 1,00,000.

Ejemplos de agentes estabilizantes de lágrimas que se pueden lixiviar incluyen, sin limitación, fosfolípidos, 25 monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, glicolípidos, gliceroglicolípidos, esfingolípidos, esfingoglicolípidos, alcoholes grasos, ácidos grasos, aceites minerales y mezclas de los mismos. Preferiblemente, un agente estabilizador de lágrimas es un fosfolípido, un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido, un glicolípido, un gliceroglicolípido, un esfingolípido, un esfingoglicolípido, un ácido graso que tiene de 8 a 36 átomos de carbono, un alcohol graso que tiene de 8 a 36 átomos de carbono, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con la invención, una formulación de lente de SiHy puede ser una solución o una función a una temperatura de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 85°C. Preferiblemente, una composición polimerizable es una solución de todos los componentes deseables en un solvente adecuado, o una mezcla de solventes adecuados.

Una formulación para lente de SiHy puede ser preparada disolviendo todos los componentes deseables en un solvente adecuado, tal como agua, una mezcla de agua y uno o más solventes orgánicos miscibles con agua, un solvente orgánico, o una mezcla de uno o más solventes orgánicos, tal como lo sabe una persona experimentada en la técnica.

Ejemplos de solventes orgánicos preferidos incluyen sin limitación, tetrahidrofurano, tripropilen glicol metiléter, dipropilen glicol metil éter, etilen glicol n-butil éter, cetonas (e.g., acetona, metil etil cetona, etc.), dietilen glicol n-butil éter, dietilen 30 glicol metil éter, etilen glicol fenil éter, propilen glicol metiléter, propilen glicol metil éter acetato, dipropilen glicol metil éter acetato, propilen glicol n-propil éter, dipropilen glicol n-propil éter, tripropilen glicol n-butil éter, propilen glicol n-butil éter, dipropilen glicol n-butiléter, tripropilen glicol n-butil éter, propilen glicol fenil éter dipropilen glicol dimetil éter, 35 polietilenglicoles, polipropilen glicoles, acetato de etilo, butil acetato, amil acetato, metil lactato, etil lactato, i-propil lactato, cloruro de metileno, 2-butanol, 1-propanol, 2-propanol, mentol, ciclohexanol, ciclopentanol y exonorbomeol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 3-metil-2-butanol, 2-heptanol, 2-octanol, 2-nonanol, 2-decanol, 3-octanol, 40 norbomeol, tert-butanol, tert-amil alcohol, 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-etyl-3-hexanol, 3-metil-3-heptanol, 4-etyl-4-heptanol, 4-propil-4-heptanol, 4-isopropil-4-heptanol, 2,4-dimetil-2-pentanol, 1-metilciclopentanol, 1-etyl 45 ciclopentanol, 1-etyl ciclopentanol, 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 and 3-etyl-3-pentanol, 1-etoxi-2-propanol, 1-metil-2-propanol, t-amil alcohol, isopropanol, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilpropionamida, dimetil formamida, dimetilacetamida, dimetil propionamida, N-metil pirrolidinona, y mezclas de los mismos.

Numerosas formulaciones para lentes de SiHy han sido descritas en numerosas patentes y solicitudes de patente publicadas a la fecha de presentación de esta solicitud. Todas ellas pueden ser utilizadas en la obtención de un lente de SiHy preformado el cual a su vez se convierte en la capa interna de un lente de contacto de SiHy de la invención, puesto que producirán un material de SiHy que tiene un  $Dk$  y un contenido de agua especificado anteriormente. Una formulación para lente de SiHy para hacer lentes comerciales de SiHy, tales como lotrafilcon A, lotrafilcon B, balafilcon 55 A, galifcon A, senofilcon A, narafilcon A, narafilcon B, comfilcon A, enfilcon A, asmofilcon A, filcon II 3, pueden utilizarse en hacer lentes de contacto de SiHy preformados (la capa interna de un lente de contacto de SiHy de la invención).

Los moldes para hacer lentes de contacto son bien conocidos para una persona experimentada en la técnica y se emplean, por ejemplo, en el moldeo por fundición o fundición por rotación. Por ejemplo, un molde (para moldeo por fundición) comprende en general al menos dos secciones (o porciones) de molde o mitades de molde, esto es, primera y segunda mitades de molde. La primera mitad de molde define una primera superficie de moldeo (u óptica) y la 60

segunda mitad de molde define una segunda superficie de molde (u óptica). La primera y segunda mitad de moldeo están configuradas para recibir cada una a la otra de tal manera que se forma una cavidad de formación de lente entre la primera superficie de moldeo y la segunda superficie de moldeo. La superficie de moldeo de una mitad de moldeo es la superficie formadora de cavidad del molde y en contacto directo con el material formador del lente.

- 5 Los métodos para manufactura de secciones de molde para moldear por fundición un lente de contacto son en general bien conocidos para los de experiencia ordinaria en la técnica. El proceso de la presente invención no está limitado a ningún método particular de formación de un molde. En efecto, cualquier método de formación de un molde puede ser utilizado en la presente invención. La primera y segunda mitades de molde pueden ser formadas a través de diversas técnicas, tales como moldeo por inyección o espumado. Ejemplos de procesos adecuados para formar las mitades de molde se divultan en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,444,711 de Schad; 4,460,534 de Boehm et al.; 10 5,843,346 de Morrill; y la 5,894,002 de Boneberger et al.; las cuales se incorporan aquí también como referencia.

Virtualmente todos los materiales conocidos en la técnica para hacer moldes pueden ser utilizados para hacer moldes para hacer lentes de contacto. Por ejemplo, pueden utilizarse materiales poliméricos tales como polietileno, polipropileno, poliestireno, PMMA, Topas® COC grado 8007-S10 (copolímero amorfó claro de etileno y norborneno, de 15 Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania y Summit, New Jersey), o similares. Pueden usarse otros materiales que permitan la transmisión de luz UV, tales como vidrio de cuarzo y zafiro.

En una realización preferida, se utilizan moldes reutilizables y la composición formadora de lentes de hidrogel de silicona se cura por vía actínica bajo una limitación espacial de radiación actínica para formar un lente de contacto de SiHy. Ejemplos de moldes utilizables preferidos son los divulgados en las solicitudes de Patentes de los Estados Unidos 20 Nos. 08/274,942 presentada el 14 de julio de 1994, 10/732,566 presentada el 10 de diciembre de 2003, 10/721,913 presentada el 25 de noviembre de 2003 y la Patente de los Estados Unidos No. 6,627,124, las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Los moldes reutilizables pueden hacerse de cuarzo, de vidrio, zafiro, CaF<sub>2</sub>, un copolímero de olefina cíclico (tal como por ejemplo Topas® COC grado 8007-S10 (copolímero amorfó claro de etileno y norborneno) de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania y Summit New Jersey, Zeonex® y Zeonor® de Zeon Chemicals LP, 25 Louisville, KY), polimetilmetacrilato (PMMA), polioximetileno de DuPont (Delrin), Ultem® (poliésterimida) de G.E. Plastics, PrimoSpire®, etc.

De acuerdo con la invención, el hidrogel de silicona (material de volumen) de la capa interna tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 90 barreras, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barreras. El material de hidrogel de silicona también puede tener un (primer) contenido de agua WC<sub>SiHy</sub> de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, preferiblemente de 30 aproximadamente 10% hasta aproximadamente 65%, más preferiblemente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 60%; incluso más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 55%, lo más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 50% en peso. El material de hidrogel de silicona puede tener adicionalmente un modulus elástico en volumen o modulus de Young en volumen (de aquí en adelante los términos "suavidad", "modulus elástico" y "modulus de Young" se utilizan de manera intercambiable en esta solicitud para indicar el modulus elástico de volumen si el término no es modificado por la palabra "superficie") que va desde aproximadamente 0.3 MPa hasta aproximadamente 1.8 MPa, preferiblemente de 0.4 MPa hasta 35 aproximadamente 1.5 MPa, más preferiblemente desde aproximadamente 0.5 MPa hasta aproximadamente 1.2 MPa. 40 La permeabilidad al oxígeno, el modulus elástico y el contenido de agua de la capa interna del material de hidrogel de silicona de un lente de contacto de SiHy de la invención pueden ser determinados midiendo la permeabilidad al oxígeno, el modulus elástico y el contenido de agua de los lentes de SiHy preformados a partir de los cuales se deriva la capa interna. Se entiende que como aproximación razonable, el modulus elástico de un lente de contacto de SiHy de la invención puede ser considerado como modulus elástico del material de hidrogel de silicona de la capa interna, debido a 45 las capas de hidrogel externas mucho más delgadas. Una persona experimentada en la técnica sabe bien como determinar el modulus elástico y el contenido de agua de las capas de hidrogel externa. Una persona experimentada en la técnica sabe bien como determinar el modulus elástico y el contenido de agua de un material de hidrogel de silicona o un lente de contacto de SiHy. Por ejemplo, todos los lentes de contacto de SiHy comerciales han reportado valores de modulus elástico y contenido de agua.

50 Las dos capas de hidrogel externas de un lente de contacto de SiHy de la invención son preferiblemente idénticas de forma sustancial una a otra y son un recubrimiento entrecruzado que se aplica sobre un lente de contacto de SiHy preformado que tiene un Dk, contenido de agua y modulus elástico de volumen deseados.

La configuración de estructura en capas de un lente de contacto de SiHy de la invención puede establecerse por análisis con microscopía de fuerza atómica (AFM) de una sección transversal de un lente de contacto de SiHy en estado 55 completamente hidratado (esto es, directamente en agua o en una solución salina regulada) como se describió anteriormente y se muestra en los ejemplos. Los modulus de superficie de una sección transversal pueden ser caracterizados (convertidos en imágenes) con AFM (por ejemplo, en modo fuerza-volumen) con el fin de visualizar cualquier cambio en el modulus de superficie del lado de superficie interior hacia el lado de superficie anterior a través de la sección transversal. Un cambio significativo (por ejemplo, aproximadamente 20% o mayor, preferiblemente de 60 forma aproximada 30% o mayor) observado en modulus de superficie (examinando la imagen de AFM) sobre un espesor de aproximadamente 0.04 µm, preferiblemente de forma aproximada 0.03 µm, más preferiblemente de forma

aproximada 0.02  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de forma aproximada 0.01  $\mu\text{m}$  a lo largo de una línea más corta entre la superficies anterior y posterior a través de una sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado indica una transición de una capa a una capa diferente. El espesor promedio de cada capa de hidrogel externo puede ser determinado a partir de la imagen de AFM como es bien conocido para una persona experimentada en la técnica.

Las dos capas de hidrogel externas de un lente de contacto de SiHy de la invención son sustancialmente uniformes en espesor. Ellas se fusionan en el borde periférico del lente de contacto para encerrar completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona. El espesor de cada capa de hidrogel externa es de aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , preferiblemente desde aproximadamente 0.25  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente desde aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 12.5  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . El espesor de las capas de hidrogel externas (o recubrimiento entrecruzado) de un lente de contacto de SiHy de la invención se determina mediante el análisis por AFM de una sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado como se describió anteriormente. En una realización preferida, el espesor de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente como máximo aproximadamente 30% (esto es, 30% o menos), preferiblemente como máximo aproximadamente 20% (20% o menos), más preferiblemente como máximo aproximadamente 10% (10% o menos) del espesor central del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado.

Se entiende que la configuración en estructura de capas de un lente de contacto de SiHy de la invención también puede ser establecida cuantitativamente por análisis con microscopía electrónica de barrido (SEM) de una sección transversal del lente de contacto de SiHy secado por congelación como se muestra en los ejemplos. La SEM puede mostrar las diferentes composiciones y/o estructuras de cada una de las capas de una sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado de secado por congelación. Un cambio significativo (por ejemplo aproximadamente 20% o superior, preferiblemente de forma aproximada 30% superior) observado en las composiciones y/o cambios significativos (detectables visualmente) en las estructuras (examinando la imagen de SEM) sobre un espesor de aproximadamente 0.04  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de forma aproximada 0.03  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de forma aproximada 0.02  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de forma aproximada 0.01  $\mu\text{m}$  a través de una sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado de secado por congelación indica una transición de una capa a una capa diferente. Sin embargo, el valor de espesor basado en el análisis de SEM de una sección transversal de un lente de SiHy en estado de secado por congelación es típicamente inferior al valor real por el colapso de las capas de hidrogel externas, la capa de transición si es aplicable, y la capa interior después de haber sido secada por congelación.

De acuerdo con este aspecto de la invención, las dos capas de hidrogel externas (las capas de hidrogel externas anterior y posterior) de un lente de contacto de SiHy de la invención comprende un (segundo) contenido de agua que debe ser más alto que el (primer) contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona y más específicamente debe ser al menos aproximadamente 1.2 veces (esto es, 120%) del (primer) contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona. Se cree que la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa se correlaciona con su contenido de agua y como buena aproximación puede representar razonablemente el contenido de agua de la capa de hidrogel externa. En realizaciones alternativamente preferidas, en donde el contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona es aproximadamente 55% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 150%. Cuando el contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) la capa más interna del material de hidrogel de silicona es aproximadamente 60% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 200%; en donde el contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona es aproximadamente 65% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 250%; en donde el contenido de agua ( $WC_{SiHy}$ ) de la capa interna del material de hidrogel de silicona es aproximadamente 70% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 300%.

Se entiende que el contenido de agua de las capas de hidrogel exteriores anterior y posterior (el recubrimiento entrecruzado) puede determinarse más exactamente de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 23. Alternativamente, el contenido de agua de las dos capas de hidrogel externas (el recubrimiento entrecruzado) puede determinarse con un artículo que comprende un sustrato delgado no absorbente de agua y un recubrimiento entrecruzado sobre el mismo, en donde el recubrimiento entrecruzado se aplica sobre el sustrato delgado no absorbente de agua de acuerdo con el proceso de recubrimiento idéntico para los lentes de contacto de SiHy bajo condiciones sustancialmente idénticas. El contenido de agua de cada capa de hidrogel externa puede ser determinado con base en la diferencia entre los pesos secos e hidratados del artículo con el recubrimiento entrecruzado.

De acuerdo con la invención, cada una de las dos capas de hidrogel externas están sustancialmente libre de hidrogel de silicona preferiblemente, totalmente libre de silicona. Sin embargo, es bien sabido que cuando se utiliza la espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) para establecer la presencia o ausencia de silicio en la capa de hidrogel externa (generalmente una profundidad de sonda de 1.5 a 6 nm), las muestras son contaminadas inevitablemente por el silicio ambiental, como se sabe según la detección por XPS de silicio sobre la superficie de muestras que están teóricamente libres de cualquier átomo de silicio, tales como, por ejemplo, una lámina de polietileno, un lente de contacto DAILIES® AquaComfortPlus™ de CIBA VISION Corporation o un ACUVUE® Mois de Johnson & Johnson (véase ejemplo 21 más abajo). Como tal, el término "sustancialmente libre de silicio" se utiliza en esta solicitud para indicar que el porcentaje de silicio atómico superficial medido por XPS sobre un lente de contacto de SiHy es

menor de aproximadamente 200%, preferiblemente menor de aproximadamente 175%, más preferiblemente menor de aproximadamente 150%, incluso más preferiblemente menor de aproximadamente 125% del porcentaje atómico de silicio de una muestra de control conocida por estar inherentemente (teóricamente) libre de silicio (por ejemplo, una lámina de polietileno, un lente de contacto de DAILIES® AquaComfortPlus™ de CIBA VISION Corporation o un ACUVUE® Mois de Johnson & Johnson). Alternativamente, cada capa de hidrogel externa de un lente de contacto de SiHy de la invención está sustancialmente libre de silicio, según se caracteriza por tener un porcentaje de silicio atómico de aproximadamente 5% o menos, preferiblemente de forma aproximada de 4% o menos, incluso más preferiblemente de forma aproximada 3% o menos, de porcentaje elemental total, medido por análisis de XPS del lente de contacto en estado seco. Se entiende que un porcentaje pequeño de silicona puede ser incorporado opcionalmente (pero preferiblemente no) en la red polimérica de la capa de hidrogel externa en tanto no deteriore significativamente las propiedades de superficie (hidrofilicidad, humectabilidad y/o lubricidad) de un lente de contacto de SiHy.

En una realización preferida, las capas de hidrogel externas anterior y posterior (el recubrimiento entrecruzado) tienen una densidad de entrecruzamiento (o densidad entrecruzada) suficientemente baja para proveer el recubrimiento de entrecruzamiento o las capas de hidrogel externas (esto es el lente de contacto de SiHy) con una resistencia al frotamiento dactilar caracterizado por no tener líneas de ruptura superficial visibles bajo campo oscuro después de que el lente de contacto de SiHy se frote entre los dedos. Se cree que la fisura en la superficie inducida por la rotación dactilar puede reducir la lubricidad de la superficie y/o pueden no ser capaces de evitar que la silicona migre hacia la superficie (exposición). La fisura de superficie también puede indicar una densidad de entrecruzamiento excesiva en las capas de superficie la cual puede afectar el modulus elástico de la superficie. Preferiblemente, el material de hidrogel no silicona en las capas de hidrogel externas (el recubrimiento entrecruzado) comprende entrecruzamientos derivados de grupos azetidinio en una reacción de acoplamiento inducida térmicamente.

En otra realización preferida, las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración en superficie de grupos cargados negativamente que incluyen grupos de ácido carboxílico caracterizados por atraer como máximo aproximadamente 200, de manera preferible como máximo aproximadamente 160, más preferiblemente como máximo aproximadamente 120, incluso más preferiblemente como máximo aproximadamente 90, lo más preferiblemente como máximo aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente. Es deseable tener una concentración en superficie mínima de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos de ácido carboxílico) sobre un lente de contacto de SiHy de la invención, porque los lentes de contacto con una concentración superficial alta de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos de ácido carboxílico) son susceptibles de alta adhesión de residuos durante la manipulación por parte del paciente, alta adhesión de proteínas durante el uso (se cree que una mayoría de las proteínas en las lágrimas están cargadas positivamente), alta deposición y acumulación de antimicrobianos tales como Polihexametilen Biguanida (PHMB) presente en las soluciones para cuidado de los lentes de contacto. Para tener una concentración en superficie baja de grupos cargados negativamente (por ejemplo grupos de ácido carboxílico), las capas de hidrogel externas anterior y posterior deberían tener un contenido de ácido carboxílico relativamente bajo. Preferiblemente las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un contenido en ácidos carboxílicos de aproximadamente 20% en peso o menos, preferiblemente de manera aproximada 15% en peso o menos, aún más preferiblemente de manera aproximada 10% en peso o menos, lo más preferiblemente de manera aproximada 5% en peso o menos.

En otra realización preferida, un lente de contacto de SiHy de la invención tiene una buena lubricidad de superficie caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (designado como CCOF) de aproximadamente 0.046 o menos, preferiblemente de manera aproximada 0.043 o menos, más preferiblemente de manera aproximada 0.040 o menos. Alternativamente, un lente de contacto de SiHy de la invención tiene preferiblemente una lubricidad mejor que ACUVUE OASYS o ACUVUE TruEye medido en una prueba a ciegas de acuerdo con los procedimientos de evaluación de lubricidad descritos en el ejemplo 1.

En otra realización preferida, un lente de contacto de SiHy de la invención comprende adicionalmente, en su configuración estructural en capas, dos capas de transición de materiales poliméricos, tal como se ilustra esquemáticamente en la figura 2. Cada una de las dos capas de transición 115 está localizada entre la capa interna 110 y una de las otras capas de hidrogel 120 externas. Cada capa de transición es sustancialmente uniforme en espesor. El espesor de cada capa de transición es al menos aproximadamente 0.05 µm, preferiblemente de aproximadamente 0.05 µm hasta aproximadamente 10 µm, más preferiblemente de aproximadamente 0.1 µm hasta aproximadamente 7.5 µm, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0.15 µm hasta aproximadamente 5 µm. Las capas de transición se fusionan en el borde periférico del lente de contacto para encerrar completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona. La presencia de espesor de las capas de transición puede determinarse preferiblemente por análisis de AFM de una sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado tal como se describió anteriormente para las capas de hidrogel externas y las capas internas.

Las dos capas de transición de un lente de contacto de SiHy de la invención esencialmente son un recubrimiento base (o primero) que se aplica sobre un lente de contacto de SiHy preformado que tiene un Dk, contenido de agua y modulus elástico en volumen deseados, antes de que se aplique el recubrimiento entrecruzado (las capas de hidrogel externo) sobre el mismo. Las capas de transición (recubrimiento base) funcionan para anclar/unir las capas de hidrogel externas. Preferiblemente, las capas de transición comprenden un polímero que contiene carboxilo (COOH) preferiblemente un homo o copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico o ácido C<sub>2</sub> – C<sub>12</sub> alquil acrílico. Se entiende que el polímero que contiene carboxilo puede penetrar en el material en volumen y extenderse hacia las capas de hidrogel externas. Cuando

ocurre tal penetración hacia la capa interna del material de hidrogel de silicona, cada capa de transición comprenderá el polímero que contiene carboxilo y el hidrogel de silicona los cuales se intercalan entre sí. También se cree que la presencia de las capas de transición, especialmente cuando comprenden un polímero que contiene carboxilo, pueden proveer un contenido de agua relativamente alto sobre una capa más gruesa y/o un reservorio de agua de las capas de hidrogel externas, debido a las propiedades de alto enlazamiento de agua de los grupos carboxilo. Aún más, incluso si la capa de transición puede contener un elevado número de grupos de ácido carboxílico, tendría un mínimo impacto adverso sobre la concentración en superficie de grupos de ácido carboxílico de los lentes de contacto de SiHy, porque la concentración en superficie de grupos de ácido carboxílico está determinada predominantemente por las capas de hidrogel externas que cubren por completo las capas de transición. Las capas de hidrogel externas con una concentración en superficie baja de grupos de ácido carboxílico pueden evitar la deposición de proteínas cargadas positivamente provenientes de las lágrimas de un paciente que usa los lentes.

En otra realización preferida, las capas de hidrogel externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen un modulus de superficie reducida de al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, incluso lo más preferiblemente al menos aproximadamente 35%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 40%, con respecto a la capa interna.

Las capas de hidrogel externas anterior y posterior están hechas preferiblemente del mismo o sustancialmente idéntico material (preferiblemente totalmente libre de silicona) y pueden formarse aplicando y entrecruzando un material polimérico hidrofilico soluble y entrecruzable sobre un lente de contacto de SiHy preformado que comprende grupos amino y/o carboxilo y/o cerca de la superficie del lente de contacto, o un recubrimiento base que comprende grupos amino y/o carboxilo, en donde el lente de contacto de SiHy preformado se convierte en la capa interna después del entrecruzamiento.

De acuerdo con la invención, un lente de contacto de SiHy preformado puede comprender inherentemente o modificarse para comprender grupos amino y/o grupos carboxilo en y/o cerca a su superficie.

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

Ejemplos de monómeros vinílicos reactivos incluyen sin limitación amino-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilato, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilato, alilamina, vinilamina, amino-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilamida, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilamida, ácido acrílico, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ácido alquilacrílico (e.g., ácido metacrílico, ácido etilacrílico, ácido propilacrílico, ácido butilacrílico, ácido pentilacrílico, etc.), ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, ácido beta metil-acrílico (ácido crotónico), ácido alfa-fenil acrílico, ácido beta-acriloxi propiónico, ácido sorbico, ácido angélico, ácido cinamico, 1-carboxy-4-fenil butadieno-1,3, ácido itacónico, ácido citrónico, ácido mesacónico, ácido glutacónico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumarico, tricarboxi etilen, y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el lente de contacto de SiHy está hecho de una formulación para lentes que comprende al menos un monómero vinílico reactivo seleccionado del grupo consistente de amino-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilato, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilato, alilamina, vinilamina, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilamida, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilamida, ácido acrílico, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ácido alquilacrílico, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, y combinaciones de los mismos.

La formulación para lentes comprende preferiblemente desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 10%, más preferiblemente desde aproximadamente 0.25% hasta aproximadamente 7%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 5%, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0.75% hasta aproximadamente 3%, en peso de un monómero vinílico reactivo descrito anteriormente.

Un lente de contacto de SiHy preformado también puede ser sometido bien sea a un tratamiento de superficie para formar un recubrimiento base reactivo que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo sobre la superficie del lente de contacto. Ejemplos de tratamientos de superficie incluyen sin limitación un tratamiento de superficie por energía (por ejemplo, un plasma, una carga eléctrica estática, irradiación u otras fuentes de energía), tratamientos químicos, deposición química por vapor, el injerto de monómeros o macrómeros vinílicos hidrofílicos sobre la superficie de un artículo, recubrimiento capa por capa ("recubrimiento LbL") obtenidos de acuerdo con métodos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Series Nos. 6,451,871, 6,719,929, 6,793,973, 6,811,805, y 6,896,926 y en la Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nos. 2007/0229758A1, 2008/0152800A1, y 2008/0226922A1, (incorporados aquí como referencia en su totalidad). "Recubrimiento LbL", tal como se utiliza aquí, se refiere a un recubrimiento que no está enlazado de manera covalente a la matriz polimérica de un lente de contacto y se obtiene a través de una deposición capa por capa ("LbL") de materiales cargados o cargables (por protonación o desprotonación) y/o materiales no cargados sobre el lente. Un recubrimiento de LbL puede estar compuesto de una o más capas.

Preferiblemente, el tratamiento de superficie es un proceso de recubrimiento por LbL. En esta realización preferida (esto es, la realización de recubrimiento base con LbL reactivo), un lente de contacto de hidrogel de silicona resultante comprende un recubrimiento base reactivo de LbL (esto es, las dos capas de transición) que incluya al menos una capa de un polímero reactivo (esto es, un polímero que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo pendientes), en donde el recubrimiento base de LbL reactivo es obtenido poniendo en contacto el lente de contacto con una solución de un polímero reactivo. El contacto de un lente de contacto con una solución de recubrimiento de un polímero reactivo puede

ocurrir sumergiéndolo en la solución de recubrimiento o asperjándolo con la solución de recubrimiento. Un proceso de recubrimiento involucra únicamente sumergir el lente de contacto en un baño de una solución de recubrimiento durante un periodo de tiempo o alternativamente sumergir el lente de contacto secuencialmente en una serie de baños que contienen soluciones para un periodo de tiempo más corto fijo para cada baño. Otro proceso de contacto involucra únicamente asperjar una solución de recubrimiento. Sin embargo, un cierto número de alternativas que incluyen 5 diversas combinaciones de etapas de aspersión e inmersión que pueden ser diseñadas por una persona que tiene experiencia normal en la técnica. El tiempo de contacto de los lentes de contacto con una solución de recubrimiento de un polímero reactivo puede durar hasta aproximadamente 10 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta 10 aproximadamente 360 segundos, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 segundos, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 segundos.

De acuerdo con esta realización de recubrimiento base reactivo LbL, el polímero reactivo puede ser un polímero lineal o ramificado que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo pendiente. Cualquier polímero que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo pendiente puede ser utilizado como polímero reactivo para formar cubrimientos base sobre lentes de contacto de hidrogel de silicona. Ejemplos de tales polímeros reactivos incluyen sin limitación: un homopolímero de un monómero vinílico; un copolímero de dos o más monómeros vinílicos; un copolímero de un monómero vinílico reactivo 15 con uno o más monómeros vinílicos hidrofílicos no reactivos (esto es, monómeros vinílicos hidrofílicos libres de cualquier grupo carboxilo o amino (primario o secundario)); polietilenimina (PEI); polivinilalcohol con grupos amino pendientes; una celulosa que contiene carboxilos (por ejemplo carboximetil celulosa, carboxietilcelulosa, carboxipropilcelulosa); hialuronato; sulfato de condroitina; poli (ácido glutámico); poli (ácido aspártico); y combinaciones 20 de los mismos.

Cualquier monómero vinílico reactivo preferido descrito anteriormente puede ser utilizado en esta realización para formar un polímero reactivo para formar un recubrimiento base reactivo de LbL.

Ejemplos preferidos de monómeros vinílicos hidrofílicos no reactivos libres de grupos carboxilo o amino incluyen sin 25 limitación acrilamida (AAm), metacrilamida N,N-dimetilacrilamida (DMA), N,N-dimetilmétacrilamida (DMMA), N-vinilpirrolidona (NVP), N,N-dimetilaminoetilmétacrilato (DMAEM), N,N-dimetilaminoetilmétacrilato (DMAEA), N,N-dimetilaminopropilmétacrilamida (DMAPMAm), N,N-dimetilaminopropilmétacrilamida (DMAPAAm), glicerol metacrilato, 3-acriolamino-1-propanol, N-hidroxietil acrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen2-pirrolidona, 1-30 etil-3-metilen2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen2-pirrolidona, 1-etyl-5-metilen2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen2-pirrolidona, 5-etyl-3-metilen2-pirrolidona, 2-hidroxietil (met)acrilato, hidroxipropil (met)acrilato, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi polietilenglicol (met)acrilato que tiene un promedio de peso de peso molecular de hasta 1500 Dalton, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil 35 isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, alil alcohol, vinil alcohol (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 los Estados Unidos No. 5,461,433, incorporado aquí como referencia en su totalidad), y combinaciones de los mismos.

35 Preferiblemente, los polímeros reactivos para formar un recubrimiento base de LbL reactivo son ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> ácido alquilacrílico), poli(ácido acrílico-co-ácido metacrílico), poli[C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> ácido alquilacrílico-coácido (met)acrílico], poli(ácido N,N-2-acrilamidoglicólico), ácido poli[(met)acrílico-co-acrilamida], ácido poli[(met)acrílico-co-vinilpirrolidona], poli[ácido C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alquilacrílico-co-acrilamida], poli[ácido C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alquilacrílico-co-vinilpirrolidona], ácido poli[(met)acrílico-co-vinilacetato] hidrolizado, poli[ácido C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alquilacrílico-co-vinilacetato] hidrolizado, polietileneimina (PEI), polialilamina clorhidrato (PAH) homo- o copolímero, polivinilamina homo- o copolímero, o combinaciones de los mismos.

40 El peso molecular de peso promedio M<sub>W</sub> de un polímero reactivo para formar un recubrimiento base de LbL reactivo es al menos aproximadamente 10,000 Dalton, preferiblemente al menos aproximadamente 50,000 Dalton, más preferiblemente desde aproximadamente 100,000 Dalton hasta 5,000,000 de Dalton.

45 Una solución de un polímero reactivo para formar un recubrimiento base de LbL reactivo sobre lentes de contacto puede prepararse disolviendo uno o más polímeros reactivos en agua, una mezcla de agua y uno o más solventes orgánicos miscibles con agua, un solvente orgánico, o una mezcla de uno o más solventes orgánicos. Preferiblemente, el polímero reactivo se disuelve en una mezcla de agua y uno o más solventes orgánicos, un solvente orgánico, o una mezcla de uno o más solventes orgánicos. Se cree que un sistema de solventes que contiene al menos un solvente orgánico 50 puede hinchar un lente de contacto de SiHy preformado de tal manera que una porción del polímero reactivo pueda penetrar en el lente de contacto de SiHy preformado e incrementar la durabilidad del recubrimiento base reactivo. Cualquier solvente orgánico descrito anteriormente puede ser utilizado en la preparación de una solución del polímero reactivo, en tanto pueda disolver el polímero reactivo.

55 En otra realización preferida, un lente de contacto de SiHy preformado comprende de manera inherente grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca a su superficie y es sometido a un tratamiento de superficie para formar un recubrimiento base de LbL reactivo que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo en el mismo.

En otra realización preferida (recubrimiento base reactivo por plasma), un lente de contacto de SiHy preformado se somete a un tratamiento por plasma para formar un recubrimiento base de plasma reactivo enlazado por vía covalente sobre el lente de contacto, esto es, polimerizando uno o más monómeros vinílicos reactivos (cualquiera de los descritos

previamente) bajo el efecto de plasma generado por una descarga eléctrica (la llamada polimerización inducida por plasma). El término "plasma" denota un gas ionizado, por ejemplo, creado por descarga de chispa eléctrica el cual puede ser compuesto de electrones, iones de cualquier polaridad, átomos de gas y moléculas en estado base o cualquier estado superior de cualquier forma de excitación, así como de fotones. Frecuentemente se denomina "plasma de temperatura baja". Para una revisión de la polimerización por plasma y sus usos se hace referencia a R. Hartmann "Plasma polimerisation: Grundlagen, Technik und Anwendung, Jahrb. Oberflächentechnik (1993) 49, pp. 283-296, Battelle-Inst. e.V. Frankfurt/Main Germany; H. Yasuda, "Glow Discharge Polymerization", Journal of Polymer Science: Macromolecular Reviews, vol. 16 (1981), pp. 199-293; H. Yasuda, "Plasma Polymerization", Academic Press, Inc. (1985); Frank Jansen, "Plasma Deposition Processes", in "Plasma Deposited Thin Films", ed. by T. Mort and F. Jansen, CRC Press Boca Raton (19 ); O. Auciello et al. (ed.) "Plasma-Surface Interactions and Processing of Materials" publ. by Kluwer Academic Publishers in NATO ASI Series; Series E: Applied Sciences, vol. 176 (1990), pp. 377-399; y N. Dilsiz and G. Akovali "Plasma Polymerization of Selected Organic Compounds", Polímer, vol. 37 (1996) pp. 333-341. Preferiblemente, la polimerización inducida por plasma es una polimerización inducida por plasma "después de chispa" tal como se describe en WO98028026 (incorporada aquí como referencia en su totalidad). Para la polimerización por plasma "después de chispa" la superficie de un lente de contacto es tratada primero con un gas polimerizable con plasma (e.g. H<sub>2</sub>, He o Ar) y luego en una etapa subsecuente la superficie así activada es expuesta a un comónómero no vinílico que tiene un grupo amino o un grupo carboxilo (cualquier monómero vinílico reactivo descrito anteriormente), mientras que la energía de plasma ha sido desconectada. La activación da como resultado la formación inducida por plasma de radicales sobre la superficie los cuales en la etapa subsecuente inician la polimerización del monómero vinílico sobre la misma.

De acuerdo con la invención, el material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzable para formar las capas de hidrogel externas (o recubrimiento entrecruzado) comprende grupos entrecruzables, preferiblemente grupos entrecruzables térmicamente, más preferiblemente grupos azetidinio. Preferiblemente, el material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzable para formar las capas de hidrogel externos (o recubrimiento entrecruzado) es un material polimérico parcialmente entrecruzado que comprende una red tridimensional y grupos entrecruzables (preferiblemente entrecruzables por vía térmica), más preferiblemente grupos azetidinio dentro de la red. El término "entrecruzado parcialmente" en referencia a un material polimérico significa que los grupos entrecruzables de los materiales de partida para hacer el material polimérico en la reacción de entrecruzamiento no han sido consumidos completamente. Ejemplos de grupos entrecruzables incluyen sin limitación grupos azetidinio, grupos epoxi, grupos isocianato, grupos aziridina, grupos azlactona, y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, el material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzable para formar las capas de hidrogel externas (o recubrimiento entrecruzado) comprende (i) de aproximadamente 20% hasta aproximadamente 95% en peso de cadenas del primer polímero derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorohidrina, (ii) desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 80% en peso de unidades estructurales hidrofílicas o segundas cadena poliméricas derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofiliidad que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo consistente de grupo amino, seleccionado del grupo consistente del grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol, y combinaciones de los mismos, en donde las unidades estructurales hidrofílicas o segundas cadenas poliméricas están enlazadas por vía covalente 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 epiclorohidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofiliidad, (iii) grupos azetidinio los cuales son partes de las primeras cadenas poliméricas o grupos pendientes o terminales unidos covalentemente a las primeras cadenas poliméricas.

Con tal material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzable, las capas de hidrogel externas (o de recubrimiento entrecruzado) pueden formarse simplemente calentando un lente de contacto de SiHy preformado (que tiene grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de los lentes de contacto, o un recubrimiento base que comprende grupos amino y/o carboxilo) en solución acuosa en la presencia de un material polimérico hidrofílico y a una temperatura desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 140°C durante un periodo de tiempo suficiente para unir covalentemente el material polimérico hidrofílico sobre la superficie del lente de contacto a través de enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio del material polimérico hidrofílico y uno de los grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie del lente de contacto, formando por lo tanto un recubrimiento hidrofílico entrecruzado sobre el lente de contacto. Se entiende que cualquier material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzable que contenga grupos entrecruzables (por ejemplo, los descritos anteriormente) puede ser usado en la invención para formar las capas de hidrogel externos anterior y posterior de un lente de contacto de SiHy.

Un material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzable térmicamente que contiene grupos azetidinio comprende (esto es, tiene una composición que incluye) desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 95%, preferiblemente desde aproximadamente 35% hasta aproximadamente 90%, más preferiblemente desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 85%, en peso de primeras cadena poliméricas derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorohidrina y desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 80%, preferiblemente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 65%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 50%, en peso de unidades estructurales hidrofílicas o segundas cadenas poliméricas derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofiliidad que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo consistente de grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol, y combinaciones de los mismos. La composición del material polimérico hidrofílico está determinada por la composición (basada en el peso

total de los reactivos) de una mezcla de reactivos usada para preparar el material polimérico hidrofílico térmicamente entrecruzable de acuerdo con las reacciones de entrecruzamiento mostradas en el esquema I más arriba. Por ejemplo, si una mezcla de reactivos comprende aproximadamente 75% en peso de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorohidrina y aproximadamente 25% en peso de al menos un agente potenciador de la hidrofilicidad con base en el peso total de los reactivos, entonces el material polimérico hidrofílico resultante comprende aproximadamente 75% en peso de primeras cadenas poliméricas derivadas de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorohidrina y aproximadamente 25% en peso de unidades estructurales hidrofílicas o segundas cadenas poliméricas derivadas de dicho al menos un agente potenciador de la hidrofilicidad. Los grupos azetidinio del material polimérico hidrofílico térmicamente entrecruzables son aquellos grupos azetidinio (de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorohidrina) que no participan en la reacciones de entrecruzamiento para preparar el material polimérico hidrofílico térmicamente entrecruzable.

Una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorohidrina puede ser obtenida haciendo reaccionar epiclorohidrina con un polímero de poliamina o un polímero que contiene grupos amino primarios o secundarios. Por ejemplo, una poli (alquilenimina) o una poli (amidoamina) la cual es un policondensado derivado de una poliamina y un ácido dicarboxílico (por ejemplo, copolímeros de ácido adípico-dietilentriamina) pueden reaccionar con epiclorohidrina para formar un polímero funcionalizado con epiclorohidrina. De la misma forma, un homopolímero o copolímero de aminoalquil (met) acrilato, mono-alquilaminoalquil (met)acrilato, aminoalquil (met)acrilamida, o mono-alquilaminoalquil (met)acrilamida también pueden reaccionar con epiclorohidrina para formar una poliamina funcionalizada con epiclorohidrina. Las condiciones de reacción para la funcionalización con epiclorohidrina de un polímero de poliamina o poliamidoamina se revelan en EP1465931 (incorporado aquí como referencia en su totalidad). Un polímero funcionalizado con epiclorohidrina preferido es una poliamidoamida-epiclorohidrina (PAE) (o poliamida-poliamina-epiclorohidrina o poliamida-epiclorohidrina), tal como, por ejemplo, resinas Kymene® o Policup® (copolímeros de ácido adípico-dietilentriamina funcionalizados con epiclorohidrina) de Hercules o resinas Policup® o Servamina® de Servo/Delden.

25 Cualquier agente potenciador de la hidrofilicidad adecuado puede ser utilizado en la invención en tanto contenga 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 hidrofilicidad incluyen sin limitación: monosacáridos que contienen amino-, carboxilo- o tiol (e.g., 3-amino-1,2-propanodiol, 1-tioglicerol, ácido5-keto-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 (e.g., sal de sodio de disacárido condroitrina, di(β-D-xilopiranosil)amina, ácido digalacturónico, heparina disacárido, ácido hialurónico disacárido, ácido lactobiónico); y oligosacáridos que contienen amino-, carboxilo- o tiol (e.g., sal de sodio de carboximetil-β-ciclodextrina, ácido trigalacturónico); y combinaciones de los mismos.

35 Otra clase preferida de agentes potenciadores de la hidrofilicidad son polímeros hidrofílicos 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' tal como se definió anteriormente), carboxilo (-COOH) y/o tiol (-SH) en un polímero hidrofílico como agentes potenciadores de la hidrofilicidad es menos de aproximadamente 40%, preferiblemente menos de aproximadamente 30%, más preferiblemente menos de aproximadamente 20%, incluso más preferiblemente menos de 40% aproximadamente 10%, en peso con base en el peso total del polímero hidrofílico.

Una clase preferida de polímeros hidrofílicos como agentes potenciadores de la hidrofilicidad son polisacáridos que contienen amino o carboxilo, por ejemplo, tales como carboximetilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 40% o menos, el cual se estima con base en la composición de las unidades repetidas,  $-\text{[C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_n\text{]-}$  en la cual m es 1 a 3), carboxietilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 36% o menos, el cual se estima con base en las unidades repetidas,  $-\text{[C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})_n\text{]-}$  en la cual m es 1 a 3), carboxipropilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 32% o menos, el cual se estima con base en la composición de las unidades repetidas  $-(\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{C}_3\text{H}_6\text{CO}_2\text{H})_n\text{)-}$ , en la cual m es de 1 a 3), ácido hialurónico (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 11 %, el cual se estima con base en la composición de unidades repetidas  $-(\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{NCO}_2\text{H})\text{-}$ ), sulfato de condroitina (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 9.8%, el cual se estima con base en la composición de unidades repetidas  $-(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_{13}\text{NS CO}_2\text{H})\text{-}$ ), o combinaciones de los mismos.

Otra clase preferida de polímeros hidrofílicos como agentes potenciadores de la hidrofilicidad incluyen sin limitación: poli (etilen glicol) (PEG) con grupo monoamino, carboxilo o tiol (e.g., PEG-NH<sub>2</sub>, PEG-SH, PEG-COOH); H<sub>2</sub>NPEG-NH<sub>2</sub>; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-SH; PEG de brazos múltiples con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un homo o copolímero terminado en diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrofílico no reactivo; un homo o copolímero terminado en monoamino o carboxílico de un monómero vinílico hidrofílico no reactivo; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) aproximadamente 60% en peso o menos, preferiblemente desde 0.1% hasta aproximadamente 30%, más preferiblemente desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 20%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 15%, en peso de uno o más monómeros vinílicos reactivos y (2) al menos un monómero vinílico hidrofílico no reactivo y/o al

menos un monómero vinílico que contiene fosforilcolina y combinaciones de los mismos. Monómeros vinílicos reactivos y monómeros vinílicos hidrofílicos no reactivos son los descritos previamente.

Más preferiblemente, un polímero hidrofílico como agente potenciador de la hidrofilicidad es PEG-NH<sub>2</sub>; PEG-SH; PEG-COOH; H<sub>2</sub>N-PEG-NH<sub>2</sub>; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-SH; PEG de 5 brazos múltiples con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un monoamino, monocarboxilo, homo o copolímero terminado en diamino o carboxilo de un monómero vinílico hidrofílico no reactivo seleccionado del grupo consistente de acrilamida (AAm), N,N-dimetilacrilamida (DMA), N-vinilpirrolidona (NVP), N-vinil-N-metil acetamida, glicerol (met)acrilato, hidroxietil (met)acrilato, N-hidroxietil (met)acrilamida, C1-C4-alcoxi polietilenglicol (met)acrilato que tiene un peso molecular promedio de hasta 400 Dalton, 10 vinil alcohol, N-metil-3-metilen2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen2-pirrolidona, N,N-dimetilaminoetil (met)acrilato, N,N-dimetilaminopropil (meta)acrilamida, (met)acrioloxietil fosforilcolina, y combinaciones de los mismos; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) desde aproximadamente 0.1 % hasta aproximadamente 30%, preferiblemente desde aproximadamente 0.5% hasta 15% 15 aproximadamente 20%, más preferiblemente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 15%, en peso de ácido (met) acrílico, ácido C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alquilacrílico, vinilamina, allilamina, y/o amino-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquil (met) acrilato, y (2) (met)acrioloxietil fosforilcolina y/o al menos un monómero vinílico hidrofílico no reactivo seleccionado del grupo consistente de acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N-vinilpirrolidona, N-vinil-N-metil acetamida, glicerol (met)acrilato, hidroxietil (met)acrilato, N-hidroxietil (met)acrilamida, C1-C4-alcoxi polietilenglicol (met)acrilato que tienen un peso molecular promedio de hasta 400 Dalton, alcohol vinílico, y combinaciones de los mismos.

Más preferiblemente, los agentes potenciadores de la hidrofilicidad tienen como agente potenciador de la hidrofilicidad 20 PEG-NH<sub>2</sub>; PEG-SH; PEG-COOH; polivinilpirrolidona terminada en monoamino-, monocarboxil-, diamino- o dicarboxil-t; monoamino-, poliacrilamida terminada en monocarboxil-, diamino- o dicarboxil-; poli(DMA) terminada en monoamino-, monocarboxil-, diamino- o dicarboxil-; poli(DMA-co-NVP) terminada en monoamino- o monocarboxil-, diamino- o dicarboxil-; poli(NVP-co-N,N-dimetilaminoetil (met)acrilato) terminado en monoamino-, monocarboxil-, diamino- o dicarboxil-; poli(vinilalcohol) terminado en monoamino-, monocarboxil-, diamino- o dicarboxil-; poli[(met)acrioloxietil fosforilcolina] homopolímero o copolímero terminados en monoamino-, monocarboxil-, diamino- o dicarboxil-; poli(NVP-co-vinil alcohol) terminado en monoamino-, monocarboxil-, diamino- o dicarboxil-; poli(DMA-co-vinil alcohol) terminado en monoamino-, monocarboxil-, diamino- o dicarboxil-; poli[ácido (met)acrílico -co-acrilamida] con desde 25 aproximadamente 0.1 % hasta aproximadamente 30%, preferiblemente desde aproximadamente 0.5% hasta 30% aproximadamente 20%, más preferiblemente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 15%, en peso de ácido (met) acrílico; ácido poli [(met) acrílico-co-NVP] con desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 30%, preferiblemente desde aproximadamente 0.5% hasta 35 aproximadamente 20%, más preferiblemente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 15%, en peso de ácido (met) acrílico; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) (met) acrioloxietil fosforilcolina y (2) desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 30%, preferiblemente desde aproximadamente 0.5% hasta 40% aproximadamente 20%, más preferiblemente desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 15%, en peso de un monómero vinílico que contiene ácido carboxílico y/o un monómero vinílico que contiene amino, y combinaciones de los mismos.

Los PEG con grupos funcionales y PEG de brazos múltiples con grupos funcionales pueden obtenerse a partir de varios proveedores comerciales, por ejemplo Poliscience, y Shearwater Polimers, inc., etc.

Los homos o copolímeros terminados en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo de uno o más monómeros vinílicos hidrofílicos no reactivos o de un monómero vinílico que contiene fosforilcolina pueden prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 6,218,508, incorporada aquí como referencia en su totalidad. Por ejemplo, para preparar un homo o copolímero terminado en diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrofílico no reactivo, el monómero vinílico no reactivo, un agente de transferencia con un grupo amino o carboxilo (por ejemplo, 2-aminoetanol, ácido 2-mercaptopropiónico, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, u otros hidroximercaptanos, aminomercaptanos o mercaptanos que contienen carboxilo) y opcionalmente otro monómero vinílico son copolimerizados (térmicamente o actínicamente) con un monómero vinílico reactivo (que tiene un grupo amino o carboxilo), en la presencia de un iniciador por radicales libres. En general, la relación molar del agente de transferencia de cadena al de todos los monómeros vinílicos diferentes al monómero vinílico reactivo es desde 45 aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 1:100, mientras que la relación molar del agente de transferencia de cadena al monómero vinílico reactivo es 1:1. En tal preparación, el agente de transferencia de cadena con grupo amino o carboxilo se utiliza para controlar el peso molecular del polímero hidrofílico resultante y forma un extremo terminal en el polímero hidrofílico resultante de manera que provea al polímero hidrofílico resultante con un grupo amino o carboxilo terminal, mientras que el monómero vinílico reactivo provee el otro grupo carboxilo o amino terminal al polímero hidrofílico resultante. De la misma forma, para preparar un homo o copolímero terminado en monoamino o 50 monocarboxilo a partir de un monómero vinílico hidrofílico 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-mercaptopropiónico, ácido tioglicólico, ácido tioláctico u otros hidroximercaptanos, aminomercaptanos o mercaptanos que contienen carboxilo) y otros monómeros vinílicos opcionalmente son copolimerizados (térmicamente o actínicamente) en ausencia 55 de cualquier monómero vinílico reactivo.

Tal como se usa en esta solicitud, un copolímero de un monómero vinílico hidrofílico no reactivo se refiere a un producto de polimerización de un monómero vinílico hidrofílico no reactivo con uno o más monómeros vinílicos adicionales.

5 Copolímeros que comprenden un monómero vinílico hidrofílico no reactivo y un monómero vinílico reactivo (por ejemplo, un monómero vinílico que contiene carboxilo) pueden prepararse de acuerdo con cualquier método de polimerización por radicales bien conocidos u obtenidos a partir de proveedores comerciales. Los copolímeros que contienen metacriloxietil fosforilcolina y un monómero vinílico que contiene carboxilo pueden ser obtenidos de NOP Corporation (por ejemplo, LIPIDURE®-A y -AF).

El peso de peso molecular promedio  $M_w$  del polímero hidrofílico que tiene al menos un grupo amino, carboxilo o tiol (como agente potenciador de la hidrofilicidad) es preferiblemente desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1,000,000, más preferiblemente desde aproximadamente 1,000 hasta aproximadamente 500,000.

10 De acuerdo con la invención, la reacción entre un agente potenciador de la hidrofilicidad y una poliamina o poliamidoamina funcionalizadas con epiclorohidrina se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 100°C durante un periodo de tiempo suficiente (desde aproximadamente 0.3 horas hasta aproximadamente 24 horas, preferiblemente desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 12 horas, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 8 horas) para formar un material polimérico hidrofílico soluble en agua y térmicamente entrecruzable que contiene grupos azetidinio.

15 De acuerdo con la invención, la concentración de un agente potenciador de la hidrofilicidad con respecto a una poliamina o poliamidoamina funcionalizadas con epiclorohidrina debe seleccionarse no para hacer un material polimérico hidrofílico resultante insoluble en agua (esto es, una solubilidad de menos de 0.005 g por 100 ml de agua a temperatura ambiente) y no para consumir más de aproximadamente 99%, preferiblemente de manera aproximada 98%, más preferiblemente de manera aproximada 97%, incluso más preferiblemente de manera aproximada 96% de los 20 grupos azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorohidrina.

25 De acuerdo con la invención, el calentamiento se lleva a cabo preferiblemente sometiendo a autoclave un lente de contacto de SiHy preformado que comprende grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie del lente de contacto, o un recubrimiento base que comprende grupos amino y/o carboxilo y está sumergido en una solución de empaque (esto es, una solución acuosa regulada) incluyendo un material polimérico hidrofílico entrecruzable térmicamente soluble en agua en un empaque para lentes sellados a una temperatura que va desde aproximadamente 118°C hasta aproximadamente 125°C durante aproximadamente 20-90 minutos. De acuerdo con esta realización de la invención, la solución de empaque es una solución acuosa regulada que es oftámicamente segura después del autoclave. Alternativamente, se lleva a cabo preferiblemente sometiendo a autoclave un lente de contacto de SiHy preformado, el cual comprende un recubrimiento base y una capa de un material polimérico hidrofílico entrecruzable 30 térmicamente soluble en agua encima del recubrimiento base, sumergido en una solución de empaque (esto es, una solución acuosa regulada) en un empaque para lente sellado a una temperatura desde aproximadamente 118°C hasta aproximadamente 125°C durante aproximadamente 20 – 90 minutos.

35 Los empaques para lentes (o contenedores) son bien conocidos para una persona experimentada en la técnica para someter a autoclave y almacenar un lente de contacto blando. Cualquier empaque para lente puede utilizarse en la invención. Preferiblemente, un empaque para lente es un empaque de ampolla el cual comprende una base y una cubierta, en donde la cubierta está sellada de manera desprendible a la base, en donde la base incluye una cavidad para recibir una solución de empaque estéril y el lente de contacto.

40 Los lentes se empacan en paquetes individuales, sellados y esterilizados (por ejemplo, por autoclave a aproximadamente 120°C o más durante al menos 30 minutos) antes de dispensarse a los usuarios. Una persona experimentada en la técnica entenderá bien como sellar y esterilizar empaques para lentes.

De acuerdo con la invención, una solución de empaque contiene al menos un agente regulador y uno o más otros ingredientes conocidos para una persona experimentada en la técnica. Ejemplos de otros ingredientes incluyen sin limitación, agentes de tonicidad, surfactantes, agentes antibacterianos, conservantes y lubricantes (o constructores de viscosidad solubles en agua) (por ejemplo, derivados de celulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona).

45 La solución de empaque contiene un agente regulador en una cantidad suficiente para mantener un pH de la solución de empaque en el rango deseado, por ejemplo, preferiblemente en un rango fisiológicamente aceptable de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8.5. Cualquier agente regulador conocido, fisiológicamente compatible puede ser utilizado. A los agentes reguladores adecuados como constituyente de la composición para cuidado de los lentes de contacto de acuerdo con la invención son conocidos por las personas experimentadas en la técnica. Ejemplos 50 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), bis-aminopolioles, trietanolamina, ACES (ácido N-(2-hidroxietil)-2-aminoetanesulfónico), BES (ácido N,N-Bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanesulfónico), HEPES (4-(2-hidroxietil)-1-piperazineetanesulfónico acid), MES (2-(N-morfolino) etanesulfónico acid), MOPS (ácido 3-[N-morfolino]-propanosulfónico), PIPES (ácido piperazin-N,N'-bis(2-etalesulfónico), TES (ácido N-[Tris(hidroximetil)metil]-2-aminoetanesulfónico), sales de los mismos, reguladores de fosfato, por ejemplo  $Na_2HPO_4$ ,  $NaH_2PO_4$ , y  $KH_2PO_4$  o mezclas de los mismos. Un bis-aminopoliol preferido es 1,3 bis(tris[hidroximetil]- metilamino) propano (bis-TRIS-propano). La cantidad de cada agente regulador en una solución de empaque va a preferir desde 0.001 % hasta 2%;

preferiblemente de 0.01% hasta 1%; lo más preferiblemente desde aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 0.30% en peso.

La solución de empaque tiene una tonicidad que va desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 450 milliosmol (mOsm), preferiblemente desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 350 mOsm. La tonicidad de una solución de empaque puede ser ajustada agregando sustancias orgánicas o inorgánicas que afectan la tonicidad. Agentes de tonicidad ocularmente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerol, propilen glicol, polioles, manitoles, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos.

Una solución de empaque de la invención tiene una viscosidad desde aproximadamente 1 centipoise hasta aproximadamente 20 centipoises, preferiblemente desde aproximadamente 1.2 centipoises hasta aproximadamente 10 centipoises, más preferiblemente desde aproximadamente 1.5 centipoises hasta aproximadamente 5 centipoises, a 25°C.

En una realización preferida, la solución de empaque comprende preferiblemente desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 2%, más preferiblemente desde aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 1.5%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 1%, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0.2% hasta aproximadamente 0.5%, en peso de un material polimérico hidrofílico soluble en agua y térmicamente entrecruzable de la invención.

Una solución de empaque de la invención puede contener un polímero potenciador de la viscosidad. El polímero potenciador de la viscosidad es preferiblemente no iónico. El incremento en la viscosidad en la solución provee una película sobre el lente que puede facilitar el uso confortable del lente de contacto. El componente potenciador de la viscosidad puede actuar también para amortiguar el impacto sobre la superficie del ojo durante la inserción y sirve también para aliviar la irritación del ojo.

Polímeros potenciadores de la viscosidad preferidos incluye, pero no se limitan a, éteres de celulosa solubles en agua (por ejemplo metil celulosa (MC), etil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa (HS), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmelil celulosa (HPMC) o una mezcla de los mismos), polivinil alcoholes solubles en agua (PVA), poli (óxido de etileno) de alto peso molecular con un peso molecular superior a aproximadamente 2,000 (hasta 10,000,000 de Daltons), polivinil pirrolidona con un peso molecular desde aproximadamente 30,000 Daltons hasta aproximadamente 1,000,000 de Daltons, un copolímero de N-vinilpirrolidona y al menos un dialquilaminoalquil (met) acrilato que tiene de 7 – 20 átomos de carbono, y combinaciones de los mismos. Éteres de celulosa solubles en agua y copolímeros de vinilpirrolidona y dimetilaminoetilmacrilato son los polímeros potenciadores de viscosidad más preferidos. Los copolímeros de N-vinilpirrolidona y dimetilaminoetilmacrilato están disponibles comercialmente, por ejemplo, Copolímer 845 y Copolímer 937 de ISP.

El polímero potenciador de la viscosidad está presente en la solución de empaque en una cantidad que va desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 5% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 3% en peso, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 1% en peso, con base en la cantidad total de la solución de empaque.

Una solución de empaque puede comprender adicionalmente un polietilen glicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 1200 o menos, más preferiblemente 600 o menos, lo más preferiblemente desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 Daltons.

Cuando al menos uno del recubrimiento entrecruzado y la solución de empaque contiene un material polimérico que tiene segmentos de polietilen glicol, la solución de empaque comprende preferiblemente un α-oxo-multiácido o una sal del mismo en una cantidad suficiente para tener una susceptibilidad reducida a la degradación por oxidación de los segmentos de polietilen glicol. Una solicitud de Patente copendiente de titularidad común (Publicación de solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2004/0116564 A1, incorporada aquí en su totalidad) divulga que el oxo-multiácido o la sal del mismo pueden reducir la susceptibilidad a la degradación oxidativa de un material polimérico que contiene PEG.

Ejemplos de α-oxo-multiácidos o sales biocompatibles del mismo incluyen sin limitación ácido cítrico, ácido 2-cetoglutárico, o ácido málico o sales biocompatibles del mismo (preferiblemente compatibles oftálmicamente). Más preferiblemente, un α-oxo-multiácido es ácido cítrico o málico o sales biocompatibles de los mismos (preferiblemente compatibles oftálmicamente) (por ejemplo, de sodio, potasio o similares).

De acuerdo con la invención la solución de empaque puede comprender adicionalmente materiales similares a la mucina, materiales beneficiosos oftálmicamente, y/o surfactantes. Materiales similares a la mucina de ejemplo descritos anteriormente, materiales beneficiosos oftálmicamente descritos anteriormente, surfactantes de ejemplo descritos anteriormente pueden ser utilizados en esta realización.

En una realización preferida, un lente de contacto de SiHy de la invención tiene un tiempo de ruptura de agua relativamente bajo (WBUT). El WBUT es el tiempo necesario para que la película de agua se rompa (se deshumecte) exponiendo el material del lente subyacente bajo examen visual. Un lente de contacto de SiHy que tiene un WBUT más largo puede sostener una película de agua (lágrimas) sobre su superficie durante un periodo de tiempo relativamente

más largo cuando se utilizan en el ojo. Por lo tanto será menos probable desarrollar puntos secos entre los parpadeos de los párpados y podría proveerse una comodidad en el uso mejorada. El WBUT puede medirse con procedimientos descritos en el ejemplo aquí más adelante. Preferiblemente, un lente de contacto de SiHy de la invención tiene una hidrofilicidad en superficie caracterizada por tener un tiempo de ruptura de agua de al menos 10 segundos.

- 5 En una realización preferida, un lente de contacto de SiHy de la invención tiene una humectabilidad en superficie caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua promedio de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente de forma aproximada 80 grados o menos, más preferiblemente de forma aproximada 70 grados o menos, incluso más preferiblemente de forma aproximada 60 grados o menos, lo más preferiblemente de forma aproximada 50 grados o menos.
- 10 En una realización preferida, un lente de contacto de SiHy tiene una transmisibilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente de al menos aproximadamente 60, más preferiblemente de al menos aproximadamente 80, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 100, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 120, barreras/mm.
- 15 Debe entenderse que aunque en este aspecto de la invención pueden describirse separadamente diversas realizaciones que incluyen realizaciones preferidas de la invención descritas anteriormente, pueden combinarse y/o utilizarse juntas en cualquier forma deseable para llegar a realizaciones diferentes de lentes de contacto de hidrogel de silicona de la invención.

En otro aspecto, la invención provee un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado. Un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de la invención comprende: un material de hidrogel de silicona como material de volumen, una superficie anterior y una superficie posterior; cuando están en contacto el lente tiene una transmisibilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 40, y un perfil de modulus de superficie transversal que comprende, junto con una línea más corta entre las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal del lente de contacto, una zona exterior anterior que incluye y cerca de la superficie anterior, una zona interna que incluye y alrededor del centro de la línea más corta, y una zona externa posterior que incluye y cerca de la superficie posterior, en donde la zona externa anterior tiene un modulus de superficie anterior promedio (designado, como  $\overline{SM}_{Ant}$ ), en donde la zona externa posterior tiene un modulus de superficie posterior promedio (designado como  $\overline{SM}_{Post}$ ), en donde la zona interna tienen un modulus de superficie interna promedio (designado como  $\overline{SM}_{Inner}$ ), en donde al menos uno

$$\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Post}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$$

$$\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Ant}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$$

de  $\overline{SM}_{Inner}$  y  $\overline{SM}_{Inner}$  es al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 35%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 40%. Preferiblemente, las zonas exteriores anterior y posterior cubren un barido de al menos aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$ , preferiblemente desde aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente desde aproximadamente 0.25  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 12.5  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ .

- 35 En una realización preferida, el lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado tiene un modulus elástico (o Modulus de Young) desde aproximadamente 0.3 MPa hasta aproximadamente 1.8 MPa, preferiblemente desde aproximadamente 0.4 MPa hasta aproximadamente 1.5 MPa, más preferiblemente desde aproximadamente 0.5 MPa hasta aproximadamente 1.2 MPa; un contenido de agua que va desde aproximadamente 10% a aproximadamente 75%, preferiblemente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, más preferiblemente desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 65%; aún más preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 60%, lo más preferiblemente desde aproximadamente 25% a aproximadamente 55% en peso; una humectabilidad de superficie es caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua promedio de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente de aproximadamente 80 grados, más preferiblemente aproximadamente 70 grados o menos, incluso más preferiblemente aproximadamente 60 grados o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 50 grados o menos, una superficie de hidrofilicidad caracterizada por tener un WBUT de al menos 10 segundos o combinaciones de los mismos.

En otra realización preferida, las superficies anterior y posterior tienen una concentración de superficie baja de grupos cargados negativamente (por ejemplo, grupos de ácidos carboxílicos) caracterizados por atraer como máximo aproximadamente 200, preferiblemente como máximo aproximadamente 160, más preferiblemente como máximo aproximadamente 120, incluso más preferiblemente como máximo aproximadamente 90, lo más preferiblemente como máximo aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en la prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente. Para tener una concentración en superficie baja de grupos cargados negativamente (por ejemplo grupos de ácido carboxílico), las capas de hidrogel externas anterior y posterior deberían tener un contenido de ácido carboxílico relativamente bajo. Preferiblemente las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un contenido en ácido carboxílico de aproximadamente 20% en peso o menos, preferiblemente de forma aproximada 15% en peso o menos, aún más preferiblemente de forma aproximada 10% en peso o menos, lo más preferiblemente de forma aproximada 5% en peso o menos.

En otra realización preferida, un lente de contacto de SiHy de la invención tiene una buena lubricidad de superficie caracterizada por tener un coeficiente crítico de fricción (designado como CCOF) de aproximadamente 0.046 o menos, preferiblemente de forma aproximada 0.043 o menos, más preferiblemente de forma aproximada 0.040 o menos. Alternativamente, un lente de contacto de SiHy de la invención tiene preferiblemente una lubricidad mejor que ACUVUE 5 OASIS o ACUVUE TruEye según se mide en una prueba ciega de acuerdo con los procedimientos de evaluación de lubricidad descritos en el ejemplo 1.

En otra realización preferida, el lente de contacto de SiHy hidratado tiene una alta resistencia a la frotación dactilar caracterizado por no tener líneas de fisura de superficie visibles bajo campo oscuro después de que el lente de contacto de SiHy es frotado entre los dedos.

10 Se cree que la fisura en superficie inducida por la frotación dactilar puede reducir la lubricidad de la superficie y/o puede no ser capaz de evitar que la silicona migre hacia la superficie (exposición).

En otra realización preferida, el lente de contacto de SiHy hidratado de la invención comprende una capa interna de material de hidrogel de silicona, una capa externa de hidrogel anterior, y una capa de hidrogel externa posterior, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior son sustancialmente uniformes en espesor y se fusionan en el 15 borde periférico del lente de contacto para encerrar completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona. Se entiende que la primera y segunda zonas exteriores en el perfil del modulus de superficie transversal corresponde a las dos capas de hidrogel externas mientras que la zona interna corresponde a la capa interna del material de hidrogel de silicona. Todas las diversas realizaciones de las capas de hidrogel externas (recubrimiento entrecruzado) como se describió anteriormente para el otro aspecto de la invención pueden utilizarse, solas o en cualquier combinación, en 20 este aspecto de la invención como capas de hidrogel externas. Todas las diversas realizaciones de la capa interna de un material de hidrogel de silicona tal como se describió anteriormente para el otro aspecto de la invención pueden utilizarse, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como capa interna del material de hidrogel de silicona.

25 De acuerdo con este aspecto de la invención, las capas de hidrogel son sustancialmente uniformes en espesor y tienen un espesor de al menos aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$ , preferiblemente desde aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente desde aproximadamente 0.25  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente desde aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 12.5  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente desde 30 aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . El espesor de cada capa de hidrogel externa de un lente de contacto de SiHy de la invención está determinado por el análisis de AFM de una sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado como se describió más arriba. En una realización más preferida, el espesor de cada capa de hidrogel externo es como máximo aproximadamente 30%, (esto es, 30% o menos), preferiblemente como máximo aproximadamente 20% (20% o menos), más preferiblemente como máximo aproximadamente 10% (10% o menos) del espesor central del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado. Además, cada una de las dos capas de hidrogel externas está sustancialmente libre de silicona 35 (caracterizado por tener un porcentaje atómico de silicio de aproximadamente 5% o menos, preferiblemente de manera aproximada 4% o menos, o más preferiblemente de manera aproximada 3% o menos, de porcentaje elemental total, medido por análisis de XPS del lente de contacto en estado seco), preferiblemente totalmente libre de silicona. Se entiende que un pequeño porcentaje de silicona puede ser incorporado opcionalmente (pero preferiblemente no) en la red polimérica de la capa de hidrogel externa en tanto no deteriore significativamente las propiedades de superficie 40 (hidrofilicidad, humedecibilidad y/o lubricidad) de un lente de contacto de SiHy.

En otra realización preferida, las dos capas de hidrogel externas de un lente de contacto de SiHy de la invención comprenden un contenido de agua superior al contenido de agua (designado  $WC_{\text{Lente}}$ ) del lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado y más específicamente debe ser al menos aproximadamente 1.2 veces (esto es 120%) de  $WC_{\text{Lente}}$ . Se cree que la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa puede representar aproximadamente el 45 contenido de agua de la capa de hidrogel externa como se discutió anteriormente. Cuando  $WC_{\text{Lente}}$  es aproximadamente 45% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente al menos aproximadamente 150%, más preferiblemente al menos aproximadamente 200%, más preferiblemente al menos aproximadamente 250%, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 300%. Cuando  $WC_{\text{Lente}}$  es superior a

45%, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente

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

50 preferiblemente de forma aproximada

$$\frac{130 \cdot WC_{\text{Lente}} \%}{1 - WC_{\text{Lente}} \%}, \text{ más preferiblemente de forma aproximada}$$

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

más preferiblemente de forma aproximada

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

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

Preferiblemente, el lente de contacto de SiHy comprende adicionalmente una capa de transición localizada entre el material de hidrogel de silicona y la capa de hidrogel externa. Todas las diversas realizaciones de la capa de transición tal como se describieron para el aspecto previo de la invención pueden utilizarse, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.

- 5 Un lente de contacto de SiHy hidratado de la invención puede ser preparado de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. En todas las diversas realizaciones de la capa interna (esto es, el material de hidrogel de silicona) descritas anteriormente pueden ser utilizadas solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como núcleo de hidrogel de silicona. Todas las diversas realizaciones como se describieron anteriormente para el aspecto previo de la invención pueden ser utilizadas, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.
- 10 Debe entenderse que aunque en este aspecto de la invención diversas realizaciones que incluyen realizaciones preferidas de la invención pueden estar descritas separadamente antes más arriba, pueden ser combinadas y/o usadas en cualquier forma deseable para llegar a realizaciones diferentes de un lente de contacto de hidrogel de silicona de la invención. Todas las diversas realizaciones descritas anteriormente para el aspecto previo de la invención pueden ser utilizadas solas o en combinación en cualquier forma deseable en este aspecto de la invención.
- 15 En un aspecto adicional, la invención provee un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado. Un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de la invención comprende: un material de hidrogel de silicona como material de volumen, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde el lente de contacto tiene (1) una transmisibilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos 80, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barreras/mm, y (2) una lubricidad de superficie caracterizada por tener un coeficiente crítico de fricción (designado como CCOF) de aproximadamente 0.046 o menos, preferiblemente de manera aproxima 0.043 o menos, más preferiblemente de manera aproximada 0.040 o menos, en donde las superficies anterior y posterior tienen una concentración baja en superficie de grupos cargados negativamente incluyendo grupos de ácido carboxílico caracterizados por atraer como máximo aproximadamente 200, preferiblemente como máximo aproximadamente 160, más preferiblemente como máximo aproximadamente 120, incluso más preferiblemente como máximo aproximadamente 90, lo más preferiblemente como máximo aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente.
- 20

En una realización preferida, el lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado tiene un modulus elástico (o Modulus de Young) de desde aproximadamente 0.3 MPa hasta aproximadamente 1.8 MPa, preferiblemente desde aproximadamente 0.4 MPa hasta aproximadamente 1.5 MPa, más preferiblemente desde aproximadamente 0.5 MPa hasta aproximadamente 1.2 MPa; un contenido de agua desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 75%, preferiblemente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 65%; aún más preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 60%, lo más preferiblemente desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 55% en peso; una humedecibilidad en superficie caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua promedio de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente en forma aproximada 80 grados o menos, más preferiblemente de forma aproximada 70 grados o menos, incluso más preferiblemente de forma aproximada 60 grados o menos, lo más preferiblemente de forma aproximada 50 grados o menos; una hidrofilicidad de superficie caracterizada por tener un WBUT de al menos 10 segundos aproximadamente; o combinaciones de los mismos.

- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- En otra realización preferida, el lente de contacto de SiHy hidratado tiene preferiblemente una resistencia a alta frotación dactilar caracterizada por no tener líneas de fisuras superficial visibles bajo campo oscuro después de que el lente de contacto de SiHy es frotado entre los dedos. Se cree que las fisuras de superficie inducidas por frotación dactilar pueden reducir la lubricidad de la superficie y/o pueden no ser capaces de evitar que la silicona migre sobre la superficie (exposición).
- En otra realización preferida, un lente de contacto de SiHy hidratado de la invención comprende una capa interna del material de hidrogel de silicona, una capa de hidrogel externa y una capa de hidrogel externa posterior, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior son sustancialmente uniformes en espesores y se fusionan en el borde periférico del lente de contacto para encerrar completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona. Se entiende que la primera y segunda zonas externas en el perfil del modulus de superficie de sección transversal corresponde a las dos capas de hidrogel externas mientras que la zona interna corresponde a la capa interna del material de hidrogel de silicona. Todas las diversas realizaciones de la capa de hidrogel externa (recubrimiento entrecruzado) descritas anteriormente para el otro aspecto de la invención pueden utilizarse, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como las capas de hidrogel externas. Todas las diversas realizaciones de la capa interna de un material de hidrogel de silicona tal como se describió anteriormente para el otro aspecto de la invención pueden utilizarse, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como la capa interna del material de hidrogel de silicona.

De acuerdo con este aspecto de la invención, las capas de hidrogel externas son sustancialmente uniformes en espesores y tienen espesores de al menos aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$ , preferiblemente desde aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente desde aproximadamente 0.25  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0.5  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 12.5  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente

- desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . El espesor de cada capa de hidrogel externa de un lente de contacto de SiHy de la invención está determinado por el análisis de AFM de una sección transversal del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado como se describió anteriormente. En una realización más preferida, el espesor de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente como máximo aproximadamente 30%, (esto es, 30% o menos), preferiblemente como máximo aproximadamente 20% (20% o menos), más preferiblemente como máximo aproximadamente 10% (10% o menos) del espesor central del lente de contacto de SiHy en estado completamente hidratado. Además, cada una de las dos capas de hidrogel externas está sustancialmente libre de silicona (caracterizado por tener un porcentaje atómico de silicio de aproximadamente 5% o menos, preferiblemente de forma aproximada 4% o menos, incluso más preferiblemente de forma aproximada 3% o menos, de porcentaje elemental total, medido por análisis por XPS del lente de contacto en estado seco), preferiblemente libre de forma total de silicona. Se entiende que un pequeño porcentaje de silicona puede estar opcionalmente (pero preferiblemente no) incorporado en la red polimérica de la capa de hidrogel externa en tanto no deteriore significativamente las propiedades de superficie (hidrofilicidad, humedecibilidad y/o lubricidad) de un lente de contacto de SiHy. Para tener una concentración baja en superficie de grupos cargados negativamente (por ejemplo grupos de ácido carboxílico), las capas de hidrogel externas anterior y posterior deberían tener un contenido de ácido carboxílico relativamente bajo. Preferiblemente las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un contenido de ácido carboxílico de aproximadamente 20% en peso o menos, preferiblemente de manera aproximada 15% en peso o menos, incluso más preferiblemente de manera aproximada 10% en peso o menos, lo más preferiblemente de forma aproximada 5% en peso o menos.
- En otra realización preferida, las dos capas de hidrogel externas de un lente de contacto de SiHy hidratado de la invención comprenden un contenido de agua superior al contenido de agua (designado  $WC_{\text{Lens}}$ ) del lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado y más específicamente debe ser al menos aproximadamente 1.2 veces (esto es 120%) del contenido de agua ( $WC_{\text{Lens}}$ ) del lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado. Se cree que la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa puede representar aproximadamente el contenido de agua de la capa de hidrogel externa según se discutió anteriormente. Cuando  $WC_{\text{Lens}}$  es aproximadamente 45% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente al menos aproximadamente 150%, más preferiblemente al menos aproximadamente 200%, más preferiblemente al menos aproximadamente 250%, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 300%. Cuando  $WC_{\text{Lens}}$  es superior a 45%, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente  $\frac{120 \cdot WC_{\text{Lens}} \%}{1 - WC_{\text{Lens}} \%}$ , preferiblemente de forma aproximada  $\frac{130 \cdot WC_{\text{Lens}} \%}{1 - WC_{\text{Lens}} \%}$ , más preferiblemente de forma aproximada  $\frac{140 \cdot WC_{\text{Lens}} \%}{1 - WC_{\text{Lens}} \%}$ , aun más preferiblemente de forma aproximada  $\frac{150 \cdot WC_{\text{Lens}} \%}{1 - WC_{\text{Lens}} \%}$ . En realizaciones preferidas alternativamente, donde  $WC_{\text{Lens}}$  es aproximadamente 55% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 150%; cuando  $WC_{\text{Lens}}$  es aproximadamente 60% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 200%; cuando  $WC_{\text{Lens}}$  es aproximadamente 65% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 250%; cuando  $WC_{\text{Lens}}$  es aproximadamente 70% o menos, la relación agua-hinchamiento de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 300%.
- En otra realización preferida, las capas de hidrogel externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen modulus de superficie reducido de al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 35%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 40%, con respecto a la capa interna.
- Preferiblemente, el lente de contacto de SiHy comprende adicionalmente una capa de transición localizada entre el material de hidrogel de silicona y la capa de hidrogel externa. Todas las diversas realizaciones de la capa de transición tal como se describieron para el aspecto previo de la invención pueden usarse, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.
- Un lente de contacto de SiHy hidratado de la invención puede ser preparado de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Todas las diversas realizaciones de la capa interna (esto es, material de hidrogel de silicona) descritas anteriormente pueden usarse, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como núcleo de hidrogel de silicona. Todas las diversas realizaciones tal como se describieron anteriormente para el aspecto previo de la invención pueden usarse, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.
- Debe entenderse que aunque en este aspecto de la invención diversas realizaciones que incluyen realizaciones preferidas de la invención pueden estar descritas separadamente más arriba, pueden ser combinadas y/o usadas juntas en cualquier forma deseable para llegar a diferentes realizaciones de un lente de contacto de hidrogel de silicona de la invención. Todas las diversas realizaciones descritas anteriormente para el aspecto previo de la invención pueden ser usadas solas o en combinación en cualquier forma deseable en este aspecto de la invención.
- La divulgación anterior permitirá que alguien que tenga una experiencia normal en la técnica ponga en práctica la invención. Pueden hacerse diversas modificaciones, variaciones y combinaciones a las diversas realizaciones descritas

aquí. Con el fin de permitir al lector entender mejor las realizaciones específicas y las ventajas de las mismas, se sugiere referirse a los siguientes ejemplos. Se entiende que la especificación de los ejemplos se considera como ejemplos.

5 Aunque se han descrito diversos aspectos y diversas realizaciones de la invención utilizando términos, dispositivos y métodos específicos, tal descripción es solamente para propósitos ilustrativos. Las palabras usadas son palabras de descripción y no de limitación.

### Ejemplo 1

#### Mediciones de permeabilidad al oxígeno

10 La permeabilidad aparente al oxígeno de un lente y la transmisibilidad de oxígeno de un material de lentes se determinan de acuerdo con una técnica similar a la descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 5, 760,100 y en un artículo de Winterton et al., (The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea 111, H.D. Cavanagh Ed., Raven Press: New York 1988, pp273-280), las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Los flujos de oxígeno (J) se miden a 34°C en una celda húmeda (esto es, las corrientes de gas se mantienen a aproximadamente 100% de humedad relativa) utilizando un instrumento Dk1000 (disponible de Applied Design and Development Co., 15 Norcross, GA), o un instrumento analítico similar. Se hace pasar una corriente de aire, que tiene un porcentaje conocido de oxígeno (por ejemplo, 21%) a través de un lado del lente a una velocidad de aproximadamente 10 a 20 cm<sup>3</sup>/minuto, mientras que se hace pasar una corriente de nitrógeno en el lado opuesto del lente a una velocidad aproximadamente 10 a 20 cm<sup>3</sup> /minuto. Se equilibra una muestra en un medio de prueba (esto es, 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. 20 Cualquier medio de prueba utilizado como sobrecapa 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 fija en 1200±50 rpm, correspondiente a una fijación indicada de 400±15 en el controlador de motor por etapas. Se mide la presión barométrica que circunda el sistema, P<sub>medida</sub>. El espesor (t) del lente en el área que está siendo expuesta para la prueba se determina midiendo aproximadamente 10 localizaciones con un micrómetro Mitotoya VL-50, o un instrumento similar, y promediando las mediciones. La concentración de oxígeno en la corriente de nitrógeno (esto es, oxígeno que se difunde a través del lente) se mide usando un instrumento DK1000. La permeabilidad aparente al oxígeno del material de lente, Dk<sub>app</sub>, se determina mediante la siguiente fórmula:

25

$$Dk_{app} = Jt/(P_{oxygen})$$

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

30 P<sub>oxígeno</sub> = (P<sub>medido</sub> – P<sub>agua vapor</sub>) = (%O<sub>2</sub> en corriente de aire) [mm Hg]=presión parcial de oxígeno en la corriente de aire

P<sub>medida</sub> = presión barométrica (mm Hg)

P<sub>agua vapor</sub> = 0 mm Hg a 34 °C (en una celda seca) (mm Hg)

P<sub>agua vapor</sub> = 40 mm Hg a 34 °C (en una celda húmeda) (mm Hg)

t = espesor promedio del lente sobre el área de prueba expuesta (mm)

35 Dk<sub>app</sub> se expresa en unidades de barreras.

La transmisibilidad aparente al oxígeno (Dk/t) del material puede calcularse dividiendo la permeabilidad aparente del oxígeno (Dk<sub>app</sub>) por el espesor promedio (t) del lente.

40 Las mediciones antes descritas no están corregidas para el así llamado efecto de capa frontera el cual se atribuye al uso de un baño de agua o solución salina sobre el lente de contacto durante la medición del flujo de oxígeno. El efecto de capa frontera hace que el valor reportado para el Dk aparente de un material de hidrogel de silicona sea inferior al valor Dk intrínseco real. Adicionalmente, el impacto relativo del efecto de la capa de frontera es superior para lentes más delgados que para lentes más gruesos. El efecto neto es que el Dk reportado parece cambiar como función del espesor del lente cuando debería permanecer constante.

45 El valor Dk intrínseco de un lente puede ser estimado con base en un valor Dk corregido para la resistencia de la superficie al flujo de oxígeno causada por el efecto de capa de frontera como sigue.

Se miden los valores de permeabilidad aparente al oxígeno (puntos sencillos) de la referencia lotrafilcon A (Focus<sup>®</sup> N&D<sup>®</sup> de CIBA VISION CORPORATION) o lotrafilcon B (AirOptix<sup>™</sup> de CIBA VISION CORPORATION) usando el mismo equipo. Los lentes de referencia son de potencia óptica similar que los lentes de prueba y se miden concurrentemente con los lentes de prueba.

50 Se mide el flujo de oxígeno a través de una serie de espesores de lentes lotrafilcon A o lotrafilcon B (referencia utilizando el mismo equipo de acuerdo con el procedimiento para las mediciones de Dk aparente descritas

anteriormente, para obtener el valor  $Dk$  intrínseco ( $Dk_i$ ) del lente de referencia. Una serie de espesores debería cubrir un rango de espesores de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  o más. Preferiblemente, el rango de espesores de los lentes de referencia incluirá los espesores de los lentes de prueba. El  $Dk_{app}$  de estos lentes de referencia debe medirse en el mismo equipo que los lentes de prueba y debería idealmente ser medido de manera contemporánea con los lentes de prueba. El ajuste del equipo y los parámetros de medición deben mantenerse constante a lo largo del experimento. Las muestras individuales pueden ser medidas múltiples veces si se desea.

5 Se determina el valor de resistencia al oxígeno residual,  $R_r$ , a partir de los resultados del lente de referencia utilizando la ecuación 1 en los cálculos.

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

10 en la cual  $t$  es el espesor del lente de prueba (esto es, el lente de referencia también), y  $n$  es el número de los lentes de referencia medidos. Se representa en una gráfica el valor de resistencia al oxígeno residual,  $R_f$  versus los datos de  $t$  y se ajusta a una curva de la forma  $Y = a + bX$  en donde, para el lente  $j$   $Y_j = (\Delta P / J)_j$  y  $X = t_j$ . La resistencia a oxígeno residual,  $R_r$  es igual a  $a$ .

15 Se usa el valor de resistencia al oxígeno residual determinado anteriormente para calcular la permeabilidad  $Dk_c$  al oxígeno correcta ( $Dk$  intrínseco estimado) para los lentes de prueba con base en la ecuación 2.

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

El  $Dk$  intrínseco estimado de los lentes de prueba puede utilizarse para calcular lo que debería ser el  $Dk$  ( $Dk_{a-std}$ ) aparente para un lente de espesor estándar en el mismo ambiente de prueba con base en la ecuación 3. El espesor estándar ( $t_{std}$ ) para lotrafilcon A = 85  $\mu\text{m}$ . El espesor estándar para lotrafilcon B = 60  $\mu\text{m}$ .

20  $Dk_{a-std} = t_{std} / [(t_{std} / Dk_c) + R_{r-std}] \quad (3)$

#### Mediciones de permeabilidad a iones

La permeabilidad a iones de un lente se mide de acuerdo con los procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos N°. 5,760,100 (incorporada aquí como referencia en su totalidad). Los valores de la permeabilidad a iones reportados en los siguientes ejemplos son los coeficientes de difusión ionoflux relativos ( $D/D_{ref}$ ), en referencia a un material de lente, Alsacon, como material de referencia. El Alsacon tiene un coeficiente de difusión ionolux de  $0.314 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{minuto}$ .

#### Evaluación de la lubricidad

La calificación de la lubricidad es un esquema de clasificación cualitativa en donde 0 se asigna a un lente de control recubierto con ácido poliacrílico, 1 se asigna a lentes comerciales Oasis™ /TruEye™ 4 se asigna a lentes comerciales Air Optix™. Las muestras se enjuagan con exceso de agua DI durante al menos tres veces y luego se transfieren a PBS antes de la evaluación. Antes de la evaluación, se enjuagan las manos en una solución de jabón, se enjuagan extensivamente con agua DI y luego se secan con toallas KimWipe®. Las muestras se manejan entre los dedos y se asigna un número para cada muestra con respecto al lente estándar anterior descrito más arriba. Por ejemplo, si se determina que los lentes sean solamente ligeramente mejores que los lentes Air Optix™, se les asigna un número 3. Por consistencia, todas las calificaciones fueron recolectadas independientemente por los mismos dos operadores con el fin de evitar desviaciones y los datos revelan buen acuerdo cualitativo y consistencia en la evaluación.

Pruebas de humedecibilidad de superficie. El ángulo de contacto del agua sobre un lente de contacto es una medida general de la humedecibilidad de la superficie del lente de contacto. En particular, un ángulo de contacto bajo con el agua corresponde a una superficie más humedecible. Los ángulos de contacto promedio (Sésil Drop) de los lentes de contacto se miden utilizando un dispositivo de medición del ángulo de contacto VCA 2500 XE de AST, Inc, localizada en Boston, Massachusetts. Este equipo es capaz de medir ángulos de contacto de avance o retroceso o ángulos de contacto sésil (estático). Las mediciones se llevan a cabo sobre lentes de contacto completamente hidratados e inmediatamente después de secado como sigue. Un lente de contacto se retira del vial y se lava 3 veces en aproximadamente 200 ml de agua DI fresca con el fin de retirar los aditivos del empaque apenas enlazados de la superficie del lente. El lente se coloca entonces sobre la parte superior de un paño limpio libre de pelusas (Alfa Wipe TX 1009), con muy buen contacto para retirar el agua de la superficie, montado sobre el pedestal de medición del ángulo de contacto, secado con aire con un soplo de aire seco y finalmente el ángulo de contacto de la gota sésil se mide automáticamente utilizando el software provisto por el fabricante. El agua DI utilizada para medir el ángulo de contacto tiene una resistividad  $>18\text{M}\Omega\text{cm}$  y el volumen de gotita usado es 2  $\mu\text{l}$ . Típicamente, los lentes de hidrogel de silicona no recubiertos (después del autoclave) tienen un ángulo de contacto de gota sésil de alrededor de 120 grados. Las pinzas

5 y el pedestal se lavan bien con isopropanol y se enjuagan con agua DI antes de entrar en contacto con los lentes de contacto.

10 Pruebas de tiempo de ruptura de agua (WBUT). La hidrofilitad de la superficie de los lentes (después del autoclave) se establece determinando el tiempo requerido para que la película de agua comience a romperse sobre la superficie del lente. En resumen, los lentes son retirados del dial y se lavan 3 veces en aproximadamente 200 mL de agua DI fresca con el fin de retirar aditivos de empaque ligeramente enlazados de la superficie del lente. El lente es retirado de la solución y se mantiene con pinzas contra una fuente de luz brillante. El tiempo que es necesario para que la película de agua se rompa (deshumedecida) exponiendo el material subyacente del lente se nota visualmente. Los lentes no recubiertos típicamente se rompen de manera instantánea al retirarlos del agua DI y se les asigna un WBUT de 0 segundos. Los lentes que exhiben  $WBUT \geq 5$  segundos se consideran de buena hidrofilitad y se espera que exhiban una capacidad para soportar la película de lágrimas sobre el ojo.

15 Pruebas de recubrimiento intacto. La característica de intacto de un recubrimiento de una superficie de un lente de contacto puede probarse de acuerdo con la tinción Negro de Sudán. Los lentes de contacto con un recubrimiento (un recubrimiento de LbL, un recubrimiento por plasma, o cualquier otro recubrimiento) se sumergen en una solución del colorante Negro de Sudán negro (Negro de Sudán en aceite de vitamina E) y luego se enjuagan extensamente en agua. El colorante Negro de Sudán es hidrófobo y tiene una gran tendencia a ser absorbido por un material hidrófobo o sobre una superficie de lente hidrófoba o puntos hidrófobos sobre una superficie parcialmente recubierta de un lente hidrófobo (por ejemplo, un lente de contacto de hidrogel de silicona). Si el recubrimiento sobre el lente de contacto está intacto, no se observaran puntos de tinción sobre o en el lente. Todos los lentes bajo prueba están completamente hidratados.

20 Pruebas de durabilidad en recubrimiento. Los lentes son frotados dactilarmente con solución para cuidado de lentes de propósito múltiple Solo-care® por 30 veces y luego enjuagado con solución salina. El procedimiento anterior se repite durante unas veces dadas, por ejemplo, de 1 a 30 veces, (esto es, número de pruebas consecutivas de frotación dactilar que imitan los ciclos de limpieza y enjuague). Los lentes son sometidos entonces a la prueba con Negro de Sudán, esto es, la prueba de conservación descrita anteriormente) para examinar si el recubrimiento está todavía intacto. Para sobrevivir la prueba de frotación dactilar, no hay puntos de tinción incrementados significativamente (por ejemplo, puntos de tinción que cubren no más de aproximadamente 5% de la superficie total del lente). Los ángulos de contacto del agua se miden para determinar la durabilidad del recubrimiento.

25 Determinación del contenido de azetidinio. El contenido de azetidinio en PAE puede determinarse de acuerdo con una de las siguientes pruebas.

30 Pruebas de PPVS. La densidad de carga de PAE (esto es, contenido de azetidinio) puede determinarse de acuerdo con la prueba de PPVS, una titulación colorimétrica en donde el titulante es un vinil sulfato de potasio (PPVS) y el indicador es azul de toluidina. Véase, S-K-Kam and J. Gregory, "Charge determination of synthetic cationic polyelectrolytes by colloid titration," in Colloid & Surface A: Physicochem. Eng. Aspect, 159: 165-179 (1999). El PPVS se enlaza a especies cargadas positivamente, por ejemplo, azul de toluidina y a los grupos azetidinio de PAE. Descensos en las intensidades 35 de la absorbancia en azul de toluidina son indicativos de una densidad de carga de PAE proporcionada (contenido de azetidinio).

Ensayo de PES-Na. El ensayo de PES-Na es otro ensayo de titulación colorimétrica para determinar la densidad de carga PEA (contenido de azetidinio). En este ensayo, el titulante es polietilen sulfonato de sodio (PES-Na) en vez de PPVS. La prueba es idéntica al ensayo de PPVS descrito anteriormente.

40 Ensayos PCD. El ensayo PCD es un ensayo de titulación potenciométrica para determinar la densidad de carga de PAE (contenido de azetidinio). El titulante es polietilen sulfonato de sodio (PES-Na), PPVS u otro titulante. La carga de PAE se detecta mediante un electrodo, por ejemplo utilizando el Detector de Carga de Partículas Mütec PCD-04 de BTG. El principio de medición de este detector puede encontrarse en el sitio en la red de BTG <http://www.btg.com/products.asp?language=1&appli=5&numProd=357&cat=prod>.

45 Método por RMN. La unidad estructural cargada positivamente activa en PAE es el grupo azetidinio (AZR). El método de relación de RMN es una relación del número de protones específicos del grupo AZR versus el número de protones no relacionados con AZR. Esta relación es un indicador de la carga o densidad de AZR para el PAE.

50 Prueba de adhesión de residuos. Los lentes de contacto con una superficie altamente cargada pueden ser susceptibles de adhesión incrementada de residuos durante el manejo por parte del paciente. Se frota una toalla de papel contra las manos enguantadas y luego ambos lados del lente son frotados con los dedos para transferir cualquier residuo a la superficie del lente. El lente se enjuaga brevemente y luego se observa bajo un microscopio. Se utiliza una escala de calificación cualitativa de 0 (sin adhesión de residuos) a 4 (adhesión de residuos equivalente a un lente de control recubierto de PAA) para calificar cada lente. Los lentes con un marcador de "0" o "1" se consideran aceptables.

## Ejemplo 2

55 Preparación de un macrómero de CE-PDMS

En la primera etapa,  $\alpha,\omega$ -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ( $M_n = 2000$ , Shin-Etsu, KF-6001a) es tapada con diisocianato de isoforona (IPDI) haciendo reaccionar 49.85 g de  $\alpha,\omega$ -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano con 11.1 g de IPDI en 150 g de metil etil cetona seca (MEK) en presencia de 0.063 g de dibutilindilaurato (DBTDL). La reacción se mantiene durante 4.5 horas a 40°C, formando IPDI-PDMS-IPDI. En la segunda etapa, una mezcla de 164.8 g de  $\alpha,\omega$ -bis(2- hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ( $M_n = 3000$ , Shin-Etsu, KF-6002) y 50 g de MEK seco se agregan gota a gota a la solución de IPDI-PDMS-IPDI a la cual se han agregado adicionalmente 0.063 g de DBTDL. El reactor se mantiene durante 4.5 horas a aproximadamente 40°C, formando HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH. Se elimina entonces el MEK bajo presión reducida. En la tercera etapa, los grupos hidroxilo terminales son cubiertos con grupos metacriloxietilo 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-IPDIPDMS- IEM (esto es, CE-PDMS terminado con grupos metacrilato).

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

Se agregan 240.43 g de KF-6001 en un reactor de 1 litro equipado con agitación, termómetro, crióstato, embudo de goteo y adaptador para entrada de nitrógeno/vacío, y luego se seca por aplicación de alto vacío ( $2 \times 10^{-2}$  mBar). Luego, 15 bajo una atmósfera de nitrógeno seco, se agregan entonces 320 g de MEK destilado en el reactor y la mezcla se agita exhaustivamente. Se agregan 0.235 g de DBTDL al reactor. Despues de que el reactor se calienta a 45°C, se agregan 45.86 g de IPDI a través de un embudo de adición durante 10 minutos al reactor bajo agitación moderada. La reacción se mantiene durante 2 horas a 60°C. Se disuelven 630 g de KF-6002 en 452 g de MEK destilado y se agregan entonces 20 y se agitan hasta que se forma una solución homogénea. Se agregan aproximadamente 0.235 g de DBTDL, y el reactor se mantiene a aproximadamente 55°C durante la noche bajo una cubierta de nitrógeno seco. Al día siguiente, se elimina el MEK por destilación instantánea. El reactor se enfria y se cargan entonces 22.7 g de IEM al reactor seguidos por aproximadamente 0.235 g de DBTDL. Despues de 3 horas aproximadamente, se agregan 3.3 g adicionales de IEM y la reacción se deja proceder durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se enfria hasta aproximadamente 18°C para obtener el macrómero CE-PDMS con grupos metacrilato terminales.

#### 25 Ejemplo 3

##### Preparación de formulaciones para lente

Una formulación para lentes se prepara disolviendo los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: 33% en peso del macrómero CE-PDMS preparado en el ejemplo 2, 17% en peso de N-[tris(trimetilsiloxi)sililpropil]acrilamida (TRIS-Am), 24% en peso de N,N-dimetilacrilamida (DMA), 0.5% en peso de N-(carbonil-metoxipolietenglicol-2000)-1,2-disteaoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal de sodio) (L-PEG), 1.0% en peso de Darocur 30 1173 (DC1173), 0.1 % en peso de visitint (dispersión de pigmento de azul de ftalocianina de cobre al 5% en tris(trimetilsiloxi)sililpropilmetacrilato, TRIS), y 24.5% en peso de 1-propanol.

##### Preparación de lentes

Los lentes se preparan por moldeo por fundición a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en un 35 molde reutilizable, similar al molde mostrado en las figuras 1 – 6 en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7, 384,590 y 7, 387,759 (figuras 1 – 6). El molde comprende una mitad de molde hembra hecha de  $\text{CaF}_2$  y una mitad de molde macho hecha de PMMA. La fuente de radiación ultravioleta es una lámpara Hamamatsu con el filtro de corte WG335 + TM297 a una intensidad de aproximadamente 4 mW/cm<sup>2</sup>. La formulación para lentes en el molde es irradiada con radiación UV durante aproximadamente 25 segundos. Los lentes moldeados por fundición son extraídos con 40 isopropanol (o metil etil cetona, MEK), enjuagados en agua recubiertos con ácido poliacrílico (PAA) sumergiendo los lentes en una solución en propanol de PAA (0.1% en peso, acidificada con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2.5), e hidratado en agua. Los lentes resultantes que tienen una base de PAA-LbL reactiva que los cubre demuestran tener las siguientes propiedades: permeabilidad a iones de aproximadamente 8.0 hasta 9.0 con respecto al material del lente Alsacon; Dk aparente (punto sencillo) de aproximadamente 90 a 100; un contenido de agua de aproximadamente 45 30% hasta aproximadamente 33%; y un modulus elástico en volumen de aproximadamente 0.60 MPa hasta aproximadamente 0.65 MPa.

#### Ejemplo 4

Se prepara una solución salina de recubrimiento en empaque (IPC) agregando 0.2% de poliamidoamina-epiclorohidrina (PAE) (Kymene de Ashland en forma de una solución acuosa y se usa tal como se recibe, con un contenido de 50 azetidinio de 0.46 probado con RMN) en solución salina de regulador de fosfato (PBS de aquí en adelante) (aproximadamente 0.044% p/p de  $\text{NaH}_2\text{P}_4\text{H}_2\text{O}$ , aproximadamente 0.388% p/p de  $\text{NaH}_2\text{P}_4\text{.2H}_2\text{O}$ , aproximadamente 0.79% p/p de NaCl) y el pH se ajusta entonces a 7.2 – 7.4.

Los lentes del ejemplo 3 se colocan en un estante de empaque de lentes de polipropileno con 0.6 mL de la solución 55 salina IPC (la mitad de la solución salina de IPC se agrega antes de insertar el lente). La ampolla se sella entonces con una lámina y se somete a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C, formando recubrimientos entrecruzados (recubrimiento PAA-x-PAE) sobre los lentes.

Luego los lentes se evalúan en cuanto a la adhesión de residuos, fisuras en superficie, lubricidad, ángulo de contacto y tiempo de ruptura de agua (WBUT). Los lentes de prueba (empacados/pasados por autoclave en la solución salina de IPC, esto es, lentes que tienen recubrimiento de PAA-x-PAE sobre ellos) no muestran adhesión de residuos después de ser frotados contra una toalla de papel mientras que los lentes de control (empacados/pasados por autoclave en PBS, esto es, lentes que tienen un recubrimiento base de PAA-LbL sobre ellos) muestran severa adhesión de residuos. El ángulo de contacto de agua (WCA) de los lentes de prueba es bajo (-20 grados) pero el WBUT es menor de 2 segundos. Cuando se observan bajo microscopio en campo oscuro son visibles líneas de fisuras severas después de manipular los lentes (inversión de lentes y frotamiento entre los dedos). Los lentes de prueba son mucho más lubricados que los lentes de control según se juzga mediante la prueba cualitativa de frotamiento entre los dedos.

#### 10 Ejemplo 5

La sal de sodio parcial de poli (acrilamida-co-ácido acrílico) (o PAAm-PAA o poli(AAm-co-AA) o poli(AAm-co-AA)) (aproximadamente 80% de contenido de sólidos, Poli(AAm-co-AA)( 80/20), Mw. 520,000, Mn 150,000) se compra de Aldrich y se usa tal como se recibe.

15 Se prepara una solución salina de IPC disolviendo 0.02% de Poli(AAm-co-AA)(80/20) y 0.2% de PAE (Kymene de Ashland en forma de una solución acuosa y usada como se recibe, contenido de azetidinio de 0.46 probado con RMN) en PBS. El pH se ajusta a 7.2 - 7.4. Se prepara PBS disolviendo 0.76% de NaCl, 0.044%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y 0.388%  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en agua.

20 Los lentes que tienen un recubrimiento base de PAA-LbL sobre ellos, preparados en el ejemplo 3 se colocan en un estante de empaques de lentes de polipropileno con 0.6 mL de la solución salina de IPC (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar el lente). La ampolla se sella entonces con lámina y se somete a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C. Se cree que se forma un recubrimiento entrecruzado compuesto de las tres capas PAA-x-PAE-x-polí(AAm-co-AA) sobre los lentes durante el autoclave.

25 Los lentes de prueba (empacados/pasados por autoclave en la solución salina de IPC, esto es lentes que tienen un recubrimiento entrecruzado de PAA-x-PAE-x-polí(AAm-co-AA) sobre ellos) no tienen adición de residuos después de ser frotados contra una toalla de papel. Los lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo microscopio de campo oscuro, son visibles líneas de fisuras después de frotar los lentes de prueba. Los lentes de prueba son mucho más lubricados que los lentes de prueba del ejemplo 4 pero aún no tan lubricados como los lentes de control empacados en PBS.

#### Ejemplo 6

30 Se prepara una solución salina de IPC disolviendo 0.02% de poli(AAm-co-AA)(80/20) y 0.2% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y se utiliza como se recibe, contenido de azetidinio de 0.46 probado con RMN) en PBS y se ajusta el pH a 7.2-7.4. Luego la solución salina se trata por calentamiento hasta y a aproximadamente 70°C durante 24 horas (pretratamiento con calor). Durante este pretratamiento con calor, el polí(AAm-co-AA) y el PAE se entrecruzan parcialmente uno con otro (esto es, sin consumo de todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzable térmicamente que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina de IPC. Despues del pretratamiento con calor, la solución salina final de IPC se filtra utilizando un filtro de membrana de poliéster sulfona (PES) de 0.22 micrones y se enfriá hasta temperatura ambiente.

40 Los lentes que tienen un recubrimiento a base de PAA-LbL sobre ellos preparados en el ejemplo 3 se colocan en un estante de empaque de lentes de polipropileno con 0.6 mL de la solución salina de IPC (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar el lente). La ampolla se sella entonces con una lámina y se somete a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando un recubrimiento entrecruzado (material polimérico de PAA-x-hidrofílico) sobre los lentes.

45 Los lentes de prueba (empacados en la solución salina de IPC pretratada con calor, esto es, los lentes que tienen material polimérico PAA-x-hidrofílico de recubrimiento sobre ellos) no muestran adición de residuos después de ser frotados contra toalla de papel a la vez que los lentes de control (empacados en PBS, esto es, lentes que tienen una capa de PAA enlazada de manera no covalente sobre ellos) muestran adición severa de residuos. Los lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no hay líneas de fisura visibles después de frotar el lente de prueba. Los lentes de prueba son muy lubricados en una prueba de frotamiento con los dedos y son equivalentes a los lentes de control.

50 Se lleva a cabo una serie de experimentos para estudiar los efectos de las condiciones (duración y/o temperatura) del pretratamiento con calor de la solución salina de IPC sobre las propiedades de superficie de los lentes resultantes recubiertos con la solución salina de IPC. Los tiempos de tratamiento con calor de aproximadamente 6 horas o más a aproximadamente 70°C dan como resultado lentes que son susceptibles a la adhesión de residuos similar a los lentes de control. Se cree que un tratamiento de precalentamiento más largo puede consumir más grupos azetidinio y como tal número de grupos azetidinio que quedan en la red polimérica ramificada del material polimérico soluble en agua resultantes son insuficientes para unir el material polimérico al recubrimiento de PAA. El tratamiento por calor de solamente 4 horas a 50°C da como resultado lentes que muestran líneas de fisura en la superficie bajo microscopia de

campo oscuro después de ser frotados entre los dedos de manera similar a los lentes de prueba en el ejemplo 5 donde la solución salina de IPC no es pretratada con calor. Se cree que un tratamiento de precalentamiento más corto puede consumir una pequeña cantidad de grupos azetidinio y como tal el número de grupos azetidinio que permanecen en la red polimérica ramificada del material polimérico resultante soluble en agua será alto de tal forma que el recubrimiento entrecruzado resultante (PAA-x-material polimérico hidrofílico) sobre los lentes puede tener una ansiedad de entrecruzamiento demasiado alta.

**Ejemplo 7**

La sal de sodio parcial de poli (acrilamida-co-ácido acrílico) (aproximadamente 90% contenido de sólidos, poli (AAm-co-AA) 90/10, Mw 200,000) se compra desde Polisciences, Inc. y se utiliza tal como se recibe.

10 Se prepara una solución salina de IPC disolviendo 0.07% de PAAm-PAA (90/10) y 0.02% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y se utiliza tal como se recibe, contenido de azetidinio de 0.46 probado con RMN) en PBS y ajustando el pH a 7.2 - 7.4. La solución salina es pretratada entonces por calor durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70°C (pretratamiento con calor). Durante este pretratamiento con calor, el poli (AAm-co-AA) y el PAE se entrecruzan parcialmente uno con otro (esto es, sin consumir de todos los grupos azetidinio del PAE) para formar un material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzar térmicamente que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina de IPC. Despues del pretratamiento con calor, la solución salina de IPC se filtra utilizando un filtro de membrana de poliéter sulfona [PES] de 0.22 micrones y se enfria hasta temperatura ambiente.

20 Los lentes que tienen un recubrimiento base de PAA-LbL preparado del ejemplo 3 y lentes Lotrafilcon B no recubiertos (de CIBA VISION CORPORATION), que son sumergidos en solución ácida de propanol de PAA (ca. 0.1%, pH – 2.5) se colocan en estantes de empaque de lentes de polipropileno con 0.6 mL de la solución salina de IPC pretratada con calor (la mitad de la solución salina de IPC se agrega antes de insertar el lente). La ampolla se sella entonces con lámina y se somete a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C, formando un recubrimiento entrecruzado (PAA-x-material polimérico hidrofílico) sobre los lentes.

25 Los lentes de prueba (tanto Lotrafilcon B como los lentes del ejemplo 3 que tienen un polímero PAA-x-hidrofílico sobre ellos) no tienen adhesión de residuos después de ser frotados contra toalla de papel. Los lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo microscopio en campo oscuro, no son visibles líneas de fisura después de frotar los lentes entre los dedos. Los lentes son extremadamente lubricados en pruebas de frotación dactilar cualitativas.

**Ejemplo 8**

30 En el diseño de los experimentos (DOE), se producen soluciones salinas de IPC para contener entre aproximadamente 0.05% y aproximadamente 0.09% de PAAm-PAA y desde aproximadamente 0.075% hasta aproximadamente 0.19% de PAE ((Kymene de Ashland como una solución acuosa y se utiliza como se recibe, contenido de azetidinio de 0.46 probado con RMN) en PBS. Las soluciones salinas de IPC se tratan por calor durante 8 horas a 60°C y los lentes del ejemplo 3 se empacan en soluciones salinas de IPC pretratadas con calor. No se observan diferencias en las propiedades de superficie final en el lente y todos los lentes mostraron excelente lubricidad, resistencia a la adhesión de residuos, excelente humedecibilidad y sin evidencia de fisuras en la superficie.

**Ejemplo 9**

40 En el diseño de los experimentos (DOE), se producen soluciones salinas de IPC que contienen aproximadamente 0.07 de PAAm-PAA y suficiente PAE para proveer un contenido inicial de azetidinio de aproximadamente 8.8 millimoles equivalentes / Litro (-0.15% PAE). Las condiciones de pretratamiento con calor se varían en un diseño de compuesto central de 50°C a 70°C y el tiempo de prerreacción se varía desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 12 horas. Se prueba también un tiempo de pretratamiento de 24 horas a 60°C. Se agrega entonces peróxido de hidrógeno 10 ppm a las soluciones salinas para evitar crecimiento de biocarga y las soluciones salinas de IPC se filtran utilizando un filtro de membrana de poliéter de sulfona [PES] de 0.22 micrones.

45 Los lentes del ejemplo 3 se empacan en soluciones salinas de IPC pretratadas con calor y las ampollas son luego sometidas a autoclave durante 45 minutos a 121°C. Todos los lentes tienen excelente lubricidad, humedecibilidad y resistencia a las fisuras en superficie. Algunos de los lentes muestran adhesión de residuos de toallas de papel como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1

Evaluación de la adhesión de residuos					
	Temperatura (°C)				
Tiempo (horas)	50	55	60	65	70
4			Pasa		
6		Pasa		Pasa	
8	Pasa		Pasa		Falla
10		Pasa		Falla	
12			Pasa		
24					Falla

**Ejemplo 10**

5 Copolímeros de metacriloiloxetil fosforilcolina (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 butilmetacrilato (BMA) se evalúan en un sistema de recubrimiento en empaque en combinación con PAE.

10 Se prepara el PBS que contiene NaCl (0.75% en peso),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (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 agrega PAE al 0.2% (policup 3160). El pH se ajusta a aproximadamente 7.3.

15 Se agrega entonces 0.25% de uno de varios copolímeros de MPC para formar una solución salina de IPC y la solución salina de IPC es pretratada por calor a 70°C durante 4 horas (pretratamiento con calor). Durante este pretratamiento, el MPC y el PAE se entrecruzan parcialmente uno con otro (esto es, sin consumo de grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrofílico soluble en agua y térmicamente entrecruzable que contiene grupos azetidinio con la red polimérica ramificada en la solución salina de IPC. Después de 4 horas, la solución salina de IPC pretratada con calor se filtra a través de filtros de membrana de poliéster sulfona [PES] de 0.2 micrones (Fisher Scientific catalog#09-741-04, Thermo Scientific nalgene #568-0020(250ml).

20 Los lentes que tienen un recubrimiento base de PAA-LbL sobre ellos preparados en el ejemplo 3 se empacan en solución salina IPC pretratada con calor y se somete a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C. La Tabla 2 muestra que todos los lentes poseen excelentes propiedades de superficie.

Tabla 2

Copolímero MPC*	D. A.	Fisura	Lubricidad	Humectabilidad WBUT (seg.)
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/MA) 70/20/10	Pasa	Pasa	Excelente	Excelente

\*Los números son porcentajes molares de unidades monoméricas en el copolímero. D.A. = Adhesión de Debris. WBUT es superior a 10 segundos.

**Ejemplo 11**

25 Lentes recubiertos con PAA. Los lentes moldeados por fundición a partir de una formulación para lentes preparada en el ejemplo 3 de acuerdo con el proceso de moldeo descrito en el ejemplo 3 se extraen y recubren sumergiendo en la siguiente serie de baños: 3 baños de MEK (22, 78 y 224 segundos); baño de agua DI (56 segundos); 2 baños de solución de recubrimiento de PAA (preparada disolviendo 3.6 g de PAA (M.W.: 450kDa, de Lubrizol) en 975 ml de 1-

propanol y 25 ml de ácido fórmico) por 44 y 56 segundos separadamente; y 3 baños en agua DI cada uno de 56 segundos.

Lentes recubiertos con PAE/PAA. Los lentes preparados anteriormente con un recubrimiento base de PAA sobre ellos son sumergidos sucesivamente en los siguientes baños: 2 baños de solución de recubrimiento de PAE, la cual se prepara disolviendo 0.25% en peso de PAE (Policup 172 de Hercules) en agua DI y ajustando el pH a aproximadamente 5.0 utilizando hidróxido de sodio y finalmente filtrando la solución resultante utilizando un filtro de 5 um, durante 44 y 56 segundos respectivamente; y 3 baños de agua DI cada uno de 56 segundos. Despues de este tratamiento, los lentes tienen una capa de PAA y una capa de PAE.

10 Lentes con recubrimientos de PAA-x-PAE-x-CMC sobre ellos. Un lote de lentes con una capa de PAA y una capa de PAE sobre ellos son empacados en carboximetilcelulosa de sodio al 0.2% (CMC, Product# 7H 3SF PH, Ashland Aqualon) en solución salina regulada de fosfato (PBS) y el pH se ajusta entonces a 7.2 - 7.4. Las ampollas se sellan y se someten a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121° C, formando recubrimientos entrecruzados (PAA-x-PAE-x-CMC) sobre los lentes.

15 Lentes con recubrimientos de PAA-x-PAE-x-HA sobre los mismos. Otro lote de lentes con una capa de PAA y una capa de PAE sobre los mismos se empacan en ácido hialurónico al 0.2% (HA, Product# 6915004, Novozymes) en solución salina regulada de fosfato (PBS) y el pH se ajusta entonces a 7.2 - 7.4. Las ampollas se sellan entonces y se someten a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C, formando recubrimiento entrecruzados (PAA-x-PAE-x-HA) sobre los lentes.

20 Los lentes resultantes bien sea con recubrimiento de PAA-x-PAE-x-CMC o con recubrimiento de PAA-x-PAE-x-HA sobre los mismos no muestran tinción con Negro de Sudán, sin adhesión de residuos, y sin fisuras bajo examen por microscopía. Los lentes con el recubrimiento de PAA-x-PAE-x-CMC sobre los mismos tienen un ángulo de contacto promedio de 30±3 grados, mientras que los lentes con recubrimiento de PAA-x-PAE-x-HA tienen un ángulo de contacto promedio de 20±3 grados.

### Ejemplo 12

25 Preparación de solución de IPC. Se prepara una mezcla de reacción disolviendo 2.86% en peso de mPEG-SH 2000 (metoxi-Poli(Etilen glicol)-Tiol, Peso molecular promedio 2000, Product #MPEG-SH-2000, Laysan Bio Inc.) junto con 2% en peso de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y se utiliza como se recibe, contenido de azetidinio de 0.46 probado con RMN) en PBS y el pH final ajustado a 7.5. La solución se trata por calentamiento durante aproximadamente 4 horas a 45°C (pretratamiento con calor). Durante este pretratamiento con calor, se hacen reaccionar el mPEG-SH 2000 y el PAE entre sí para formar un material polimérico hidrofílico soluble en agua y térmicamente entrecruzable que contiene grupos azetidinio y cadenas poliméricas de polietilen glicol injertadas químicamente. Despues del tratamiento con calor, la solución se diluye con 10 veces de PBS que contiene 0.25% de citrato de sodio, se ajusta el pH a 7.2 - 7.4 y luego se filtra utilizando un filtro de membrana de poliéster sulfona (PES) de 0.22 micrones. La solución salina final de IPC contiene 0.286% en peso de material polimérico hidrofílico (consistente de aproximadamente 59% en peso de cadenas mPEGSH- 2000 y aproximadamente 41 % en peso de cadenas PAE) y 0.25% de citrato de sodio dihidratado. El PBS se prepara disolviendo 0.74% de NaCl, 0.053% de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y 0.353% de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O en agua.

40 Lentes con recubrimientos entrecruzados sobre los mismos. Los lentes recubiertos con PAA del ejemplo 11 son empacados en la solución salina de IPC anterior en estantes para empaque de lentes de polipropileno y luego se someten a autoclave durante 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando un recubrimiento entrecruzado sobre los lentes.

Los lentes finales no muestran adhesión de residuos, ni líneas de fisura después de frotar los lentes. Los lentes están muy lubricados en una prueba de frotación con los dedos comparables con los lentes de control recubiertos con PAA.

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

Tabla 3

[mPEG-SH2000] <sup>1</sup> (porcentaje en peso)	Tiempo de reacción @ 45°C (horas)	D.A.	Fisuras	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
D. A. = Adhesión de residuos; WCA = ángulo de contacto de agua. 1. Concentración de PAE: 2% en peso.						

5 A medida que la concentración de la solución de mPEGSH2000 se incrementa, la lubricidad del lente se incrementa de manera concordante. Se cree que el incremento en el ángulo de contacto de la superficie puede ser debido a la densidad creciente de grupos metilo terminales en la superficie con una densidad de injerto creciente. A densidades de injerto altas, correspondientes a una concentración de solución de 0.6%, las mediciones del ángulo de contacto se aproxima a las obtenidas en sustratos planos injertados con monocapa de polietilen glicol (PEG) (referencia: Langmuir 2008, 24, 10646-10653).

### Ejemplo 13

10 Se lleva a cabo una serie de experimentos para estudiar los efectos del peso molecular del mPEG-SH. La solución salina de IPC se prepara de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 12. Sin embargo, se utiliza el siguiente mPEG-SH para preparar la solución salina: mPEG-SH 1000, mPEG-SH 2000, mPEG-SH 5000 y mPEG-SH 20000. Todas las soluciones salinas se someten a tratamiento por calor a 45°C durante 48 horas y dilución 10 veces. Los resultados y las condiciones de la reacción se muestran a continuación:

mPEG-SH		D.A.	Fisuras	Lubricidad		WAC
				Prueba 1	Prueba 2	
1000	1.5	No	No	2	1	21
1000	2.86	No	No	1	1	27
2000	1.5	No	No	2	2	28
2000	2.86	No	No	0 - 1	0	21
5000	1.5	No	No	2	2	18
5000	2.86	No	No	0 - 1	0 - 1	26
20000	1.5	No	No	3	2	21
20000	2.86	No	No	2	1	21

D.A. = adhesión de residuos; WCA = ángulo de contacto de agua. \*La concentración inicial de MPEGS-H en la solución salina de IPC con 2% de PAE en la misma antes del tratamiento con calor y la dilución de 10 veces.

### Ejemplo 14

20 Se prepara una mezcla de reacción disolviendo 2.5% de mPEG-SH 2000, 10% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y se utiliza como se recibe, contenido de azetidinio de 0.46 probado con RMN) en PBS y 0.25% de citrato de sodio dihidratado. El pH de esta solución se ajusta entonces a 7.5 y también se desgasifica burbujeando gas nitrógeno a través del contenedor durante 2 horas. Esta solución es tratada con calor posteriormente durante aproximadamente 6 horas a 45°C formando un material polimérico hidrofílico térmicamente entrecruzable que contiene grupos mPEG-SH-2000 injertados químicamente sobre el polímero por reacción con los grupos azetidinio en PEA. Despues del tratamiento con calor, la solución se diluye 50 veces utilizando PBS que contiene 0.25% de citrato de sodio, el pH se ajusta a 7.2 - 7.4, y luego se filtra utilizando filtro de membrana de poliéster sulfona (PES) de 0.22 micrones. La solución salina de IPC final contiene aproximadamente 0.30% en peso del material polimérico (consistente de aproximadamente 17% en peso de mPEG-SH-2000 y aproximadamente 83% en peso de PAE) y 0.25% de citrato de sodio dihidratado.

25 Los lentes recubiertos con PAA del ejemplo 11 se empacan en la solución salina IPC anterior en estantes para empaque de lentes de polipropileno y luego se someten a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando un recubrimiento entrecruzado sobre los lentes.

30 Los lentes finales no muestran adhesión de residuos, ni líneas de fisura después de frotar los lentes. Los lentes de prueba son muy lubricados en una prueba de frotación con los dedos comparable a los lentes de control recubiertos con PAA.

**Ejemplo 15**

Se prepara una mezcla de reacción disolviendo 3.62% de mPEG-NH<sub>2</sub> 550 (metoxi-poli(etileneglicol)-amina, M.W. - 550 (Product #MPEG-NH<sub>2</sub>-550, Laysan Bio Inc.) junto con 2% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y usada tal como se recibe, relación de azetidinio de 0.46 probada con RMN) en PBS y el pH final se ajusta a 10. La 5 solución se trata con calor durante aproximadamente 4 horas a 45°C formando un material polimérico hidrofílico térmicamente entrecruzable que contiene grupos MPEG-NH<sub>2</sub>-550 injertados químicamente en el polímero por reacción con los grupos azetidinio en PAE. Después del tratamiento con calor, la solución se diluye con PBS 10 veces que contienen 0.25% de citrato de sodio, pH ajustado a 7.2 - 7.4, y luego filtrado utilizando filtro membrana de poliéster sulfona (PES) de 0.22 micrones. La solución IPC final contiene aproximadamente 0.562% en peso de material 10 polimérico (consistente de 64% en peso de MPEG-SH-2000 y aproximadamente 36% en peso de PAE) y 0.25% de citrato de sodio dihidratado. El PBS se prepara disolviendo 0.74% de NaCl, 0.053% de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y 0.353% de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O en agua.

Los lentes recubiertos con PAA del ejemplo 11 se empacan en la solución salina de IPC anterior en estantes de 15 empaques de lentes de polipropileno y luego se someten a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando un recubrimiento entrecruzado sobre los lentes.

Los lentes finales no muestran adhesión de residuos, y no se observan líneas de fisura después de frotamiento dactilar (con los dedos) del lente.

**Ejemplo 16**

El Poloxamer 108 (muestra) y nelfilcon A (CIBA VISION) se utilizan como se reciben. El Nelfilcon A es un alcohol 20 polivinílico polimerizable obtenido por modificación en alcohol polivinílico (e.g., Gohsenol KL-03 de Nippon Gohsei o similares) con N-(2,2-Dimetoxietil)acrilamida bajo condiciones de reacción de formación de un acetal cíclico (Bühler et al., CHIMIA, 53 (1999), 269-274, incorporado aquí como por referencia en su totalidad). Aproximadamente 2.5% de las unidades de alcohol vinílico en el nelfilcon A son modificadas por N-(2,2-Dimetoxietil)acrilamida.

La solución salina de IPC se prepara disolviendo 0.004% de poloxamer 108, 0.8% de nelfilcon A, 0.2% de PAE 25 (Kymene, Policup 3160), 0.45% de NaCl, y 1.1% de hidrógeno fosfato de disodio (dihidratado) en agua DI. La solución salina es pretratada por calor con agitación durante 2 horas a aproximadamente 65 - 70°C. Después del pretratamiento con calor, la solución salina se deja enfriar hasta temperatura ambiente y luego se filtra utilizando un filtro de PES de 0.2 mm.

Los lentes preparados en el ejemplo 3 se colocan en un estante de empaque de lentes de polipropileno con 0.6 mL de 30 la solución salina de IPC (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar el lente). La ampolla se sella entonces con lámina y se somete a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C.

Los lentes de prueba no muestran adhesión de residuos después de ser frotados contra toalla de papel. Los lentes tienen WBUT por encima de 10 segundos. Cuando se observa bajo microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de fisura después de frotar los lentes entre los dedos. El lente es mucho más lubricado que los lentes del ejemplo 35 4 pero aún no tan lubricado como los lentes de control recubiertos con PAA empacados en PBS.

**Ejemplo 17**

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

Se secan separadamente KF-6001A ( $\alpha,\omega$ -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano, Mn = 2000, de Shin-Etsu) y KF-6002<sup>a</sup> ( $\alpha,\omega$ -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano, Mn = 3400, de Shin-Etsu) a aproximadamente 60°C durante 40 12 horas(o durante la noche) durante alto vacío en un matraz de cuello individual. Los pesos equivalente molares en OH de KF-6001A y KF-6002A se determinan por titulación de los grupos hidroxilo y se utilizan para calcular el equivalente millimolar que va a ser usado en la síntesis.

Un recipiente de reacción de un litro se evacua durante la noche para eliminar la humedad, y el vacío es roto con nitrógeno seco. Se cargan 75.00 g (75 meq) de KF6001A seco al reactor, y luego 16.68 g (150 meq) de IPDI recién 45 destilado se agregan al reactor. El reactor se purga con nitrógeno y se calienta a 45°C con agitación y luego se agregan 0.30 g de DBTDL. El reactor se sella, y se mantiene un flujo positivo de nitrógeno. Ocurre una reacción exotérmica, después de la cual la mezcla de reacción se deja enfriar en agitación a 55°C durante 2 horas. Después de alcanzar la exotérmica, se agregan 248.00 g (150 meq) de KF6002A seco al reactor a 55°C y luego se agregan 100  $\mu$ L de DBTDL. El reactor se agita durante 4 horas. Se descontinúa el calentamiento y el reactor se deja enfriar durante la noche. La burbuja de nitrógeno se descontinúa y el reactor se abre a la atmósfera durante 30 minutos con agitación moderada. Se forma un polisiloxano de cadena extendida terminado hidroxilo que tiene 3 segmentos polisiloxano, HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH (o HO-CE-PDMS-OH).

Para polisiloxano etilénicamente funcionalizado al 80%, se agregan 18.64 g (120 meq) de IEM al reactor, junto con 100  $\mu$ L de DBTDL. El reactor se agita durante 24 horas, y luego el producto (CE-PDMS cubierto con IEM al 80%) es 55 decantado y almacenado bajo refrigeración.

## B. Síntesis del prepolímero de polisiloxano ramificado anfílico no absorbente de UV

Se equipa un reactor de 1 litro con chaqueta con un embudo de adición de 500 mL, agitación superior, condensador de reflujo con adaptador para entrada de nitrógeno/vacío, termómetro y adaptador para muestreo. El reactor se carga con 45.6 g de CE-PDMS cubierto con IEM al 80% preparado anteriormente y se sella. Se carga una solución de 0.65 g de metacrilato de hidroxietilo (HEMA), 25.80 g de DMA, 27.80 g de (tris(trimetilsilil))-siloxipropil)metacrilato (TRIS), en 279 g de acetato de etilo al embudo de adición. El reactor se desgasifica a < 1 mbar durante 30 minutos a temperatura ambiente con una bomba de alto vacío. La solución del monómero es desgasificada a 100 mbar y temperatura ambiente durante 10 minutos durante 3 ciclos, rompiendo el vacío con nitrógeno entre los ciclos de desgasificación. La solución de monómero se carga entonces al reactor, y luego la mezcla de reacción se agita y calienta a 67°C. Durante el 5 calentamiento se carga una solución de 1.50 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadenas, CTA) y 0.26 g de azoisobutironitrilo disueltos en 39 g de acetato de etilo al embudo de adición y se desoxigena tres veces a 100 mbar, a temperatura ambiente durante 10 minutos. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67°C, la solución de iniciador/CTA se agrega a la solución de PDMS/monómero en el reactor. La reacción se deja proceder durante 8 horas, 10 y luego se descontinúa el calentamiento y la temperatura del reactor se lleva a temperatura ambiente durante 15 15 minutos.

La mezcla de reacción resultante es pasada por sifón a un matraz seco de cuello individual con tapa hermética al aire, y se agregan 4.452 g de IEM con 0.21 g de DBTDL. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, formando el prepolímero de polisiloxano ramificado anfílico no absorbente de UV. A esta solución en mezcla, se agregan 100 µL de solución de hidroxi-tetrametilen piperoniloxi en acetato de etilo (2 g/20 mL). La solución se concentra entonces a 200 g (aproximadamente 50%) utilizando evaporación rotativa a 30°C y se filtra a través de un papel de filtro de tamaño de poro de 1 um. Después del intercambio del solvente a 1- propanol, la solución se concentra adicionalmente hasta la concentración deseada. 20

## C. Síntesis de un prepolímero de polisiloxano ramificado anfílico que absorbe UV.

Se equipa un reactor con chaqueta de 1 litro con 500 mL de embudo de adición, agitación superior, condensador de reflujo con adaptador de entrada de nitrógeno/vacío, termómetro y adaptador de muestreo. El reactor se carga entonces 25 con 45.98 g de CE-PDMS cubierto con IEM al 80% preparado anteriormente y se sella el reactor. Se carga una solución de 0.512 g de (HEMA), 25.354 g de DMA, 1.38 g de Norbloc metacrilato, 26,034 g de TRIS, en 263 g de acetato de etilo. El reactor es desgasificado a < 1 mbar durante 30 minutos a temperatura ambiente con una bomba de alto vacío. La solución monomérica es desgasificada a 100 mbar y temperatura ambiente durante 10 minutos por 3 ciclos, 30 rompiendo el vacío con nitrógeno entre los ciclos de desgasificación. La solución monomérica se carga entonces al reactor, y luego la mezcla de reacción se agita y se calienta a 67°C. Durante el calentamiento, se carga una solución de 1.480 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadenas, CTA) y 0.260 g de azoisobutironitrilo disueltos en 38 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición y se desoxigena tres veces a 100 mbar, a temperatura ambiente durante 10 minutos. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67°C, la solución iniciador/CTA se agrega a la solución 35 de PDMS/monómero en el reactor. La reacción se deja proceder durante 8 horas, y luego el calentamiento es descontinuado y la temperatura del reactor se lleva hasta temperatura ambiente a lo largo de 15 minutos.

La mezcla de reacción resultante es sometida a sifón entonces en un matraz de cuello sencillo con tapa hermética al aire, y se agregan 3.841 g de acrilato de isocianoetilo con 0.15 G de DBTDL. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, formando un prepolímero de polisiloxano ramificado anfílico absorbente de UV. A esta solución 40 en mezcla, se agregan 100 µL de solución hidroxi-tetrametilen piperoniloxi en acetato de etilo (2 g/20 mL). La solución se concentra entonces a 200 g (aproximadamente 50%) utilizando evaporación rotatoria a 30°C y se filtra a través de un papel de filtro de tamaño de poro de 1 um.

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

En un matraz ámbar de 100 mL, se agregan 4.31 g de solución de macrómeros sintetizado (82.39% en 1-propanol) 45 preparada anteriormente. En un vial de 20 mL se disuelven 0.081 g de TPO y 0.045 g de 1,2-dimiristol-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC) en 10 g de 1-propanol y luego se transfieren a la solución de macrómero. Después de que la mezcla se concentra a 5.64 g usando evaporación rotatoria a 30°C, se agregan 0.36 g de DMA y la formulación se homogeniza a temperatura ambiente. Se obtiene 6 g de una formulación D-1 para lentes claros.

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

50 En un matraz ámbar de 100 mL, se agregan 24.250 g de una solución de macrómero preparada más arriba (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 luego se transfieren a la solución de macrómero. Se extraen 20 g de solvente usando un evaporador rotatorio a 30 °C, seguido por la adición de 20 g de 1-propanol. Después de dos ciclos, la mezcla se concentra a 14.40 g. Se agregan 0.3 g de DMA a esta mezcla y la formulación se homogeniza a temperatura ambiente. Se obtienen 15 g de formulación para 55 lente claro D-2.

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

En un matraz ámbar de 100 mL, se agregan 24.250 g de solución de macrómero preparada anteriormente (43.92% en acetato de etilo). En un vial de 50 mL se disuelven 0.15 g de TPO y 0.75 g de DMPC disuelto en 20 g de 1-propanol y 5 luego se transfieren a la solución de macrómero. Se eliminan 20 g de solvente utilizando evaporación rotativa a 30°C, seguida por adición de 20 g de 1-propanol. Después de dos ciclos, la mezcla se concentra a 14.40 g. Se agregan 0.3 g de DMA y 0.3 g de HEA a esta mezcla y la formulación se homogeniza a temperatura ambiente. Se obtienen 15 g de la formulación de lente claro D-2.

#### Ejemplo 18

##### 10 Ejemplo E: Unión covalente a polímeros de recubrimiento de PAE modificados

Los monómeros contienen grupos amina, N-(3-Aminopropil)metacrilamida clorhidrato (APMAA-HCl) o N-(2- aminoetil) metacrilamida clorhidrato (AEMAA-HCl) comprado de Polisciences y usado tal como se recibió. La poli (amidoamina epichlorohidrina) (PAE) se recibe de Ashland y una solución acuosa y se usan como se recibieron. Se recibe poli (acrilamida-co-ácido acrílico) (poli(AAm-co-AA) (90/10) de Polisciences, en mPEG-SH de Laysan Bio, y poli (MPCCo-AeMA) (esto es, un copolímero de metacriloxietil fosforilcolina (MPC) y aminoethylmetacrilato (AeMA)) de NOF se 15 utilizan tal como se reciben.

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

20 La solución salina de empaque reactivo se prepara disolviendo los componentes listados en la Tabla 4 junto con las sales reguladoras apropiadas en agua DI. La solución salina es precalentada agitando durante 8 horas a aproximadamente 60°C. Después del pretratamiento con calor, la solución salina se deja enfriar a temperatura ambiente y luego se filtra usando un filtro de PES de 0.2 µm.

Tabla 4

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

25 La formulación para lente D-1 preparada en el ejemplo 17 es modificada por la adición del monómero de APMAA-HCl (solución de reserva de APMAA-HCl en 1:1 de metanol:propanol) y curada a 16 mW/cm<sup>2</sup> con un filtro de 330 nm. Las formulaciones para lentes D-2 y D-3 preparadas en el ejemplo 17 se modifican con la adición del monómero APMAA-HCl y curadas a 4.6 mW/cm<sup>2</sup> con un filtro de 380 nm.

30 Lentes de DSM. La porciones hembra de los moldes de lentes de polipropileno se llenan con aproximadamente 75 microlitros de una formulación de lente preparada como se dijo anteriormente, y los moldes se cierran con la posición macho del molde del lente de polipropileno (moldes de base curva). Se obtienen lentes de contacto curando los molde cerrados durante aproximadamente 5 minutos con una fuente de irradiación UV (lámpara Hamamatsu con un filtro de corte de 330 nm a una intensidad aproximadamente 16 mW/cm<sup>2</sup>.

35 Lentes LS. Los lentes LS se preparan por moldeo por fundición a partir de una formulación de lentes preparada como se indicó anteriormente en un molde reutilizable, similar al demostrado en las figuras 1-6 en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7,384,590 y 7, 387,759 (figuras 1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra hecho de CaF<sub>2</sub> y una mitad de molde macho hecho de PMMA. La fuente de irradiación UV es una lámpara Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm y una intensidad de aproximadamente 4.6 mW/cm<sup>2</sup>. La formulación en el molde es irradiada con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

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

Los lentes moldeados son extraídos en metil etil cetona, hidratados y empacados en una de las soluciones salinas descritas en la Tabla 4. Los lentes se colocan en un estante de empaque de lentes de polipropileno con 0.6 mL de la solución salina de IPC (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar el lente), La ampolla se sella entonces con lámina y se somete a autoclave durante 30 minutos a 121°C.

- 5 La evaluación de la superficie del lente muestra que todos los lentes de prueba no tenían adhesión de residuos después de ser frotados contra toalla de papel. Cuando se observaron bajo microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de fisura después de la frotación del lente entre los dedos.

- 10 La humedecibilidad de la superficie del lente (WBUT), lubricidad y ángulo de contacto se miden y los resultados se resumen en la Tabla 5. Los lentes se hacen de acuerdo con el método DSM a menos que se especifique otra cosa. La lubricidad se califica contra una escala cualitativa de 0 a 5 en donde números más bajos significan mayor lubricidad. En general, se muestra que todas las propiedades mejoran después de la aplicación del recubrimiento en empaque.

Tabla 5

Formulación de lente para fabricación de lentes	Solución salina <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	3-4 <sup>2</sup>	116 <sup>2</sup>
D2 con 1% de APMAA	1	5	2-3	90
	3	6	1	95
	4	5-102	32	1062
D3 con 1% de APMAA	2	9	3-4	103
	3	14	2-3	91
	4	15	3	54
	5	13	2	69

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

2. Lentes LS

### Ejemplo 19

- 15 Preparación de formulaciones para lentes. Se prepara una solución para lentes disolviendo los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: aproximadamente 32% en peso del macrómero de CE-PDMS preparado en el ejemplo 2, aproximadamente 21% en peso de TRIS-Am, aproximadamente 23% en peso de DMA, aproximadamente 0.6% en peso de L-PEG, aproximadamente 1% en peso de DC1173, aproximadamente 0.1% en peso de visitint (dispersión del pigmento de azul de ftalocianina de cobre al 5% en TRIS), aproximadamente 0.8% en peso de DMPC, aproximadamente 200 ppm de H-tempo, y aproximadamente 22% en peso de 1-propanol.

- 20 Preparación de lentes. Los lentes se preparan por moldeo en fundición a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde de macho de vidrio), similar al molde mostrado en las figuras 1-6 y en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7, 384,590 y 7, 387,759 (figuras 1-6). La formulación para lente en los molde es irradiada con radiación UV (13.0 mW/cm<sup>2</sup>) durante aproximadamente 24 segundos.

Solución para recubrimiento con PAA. Una solución para recubrimiento con PAA se prepara disolviendo una cantidad de PAA (M.W.: 450kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de 1-propanol para tener una concentración de aproximadamente 0.36% en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico a aproximadamente 2.0.

5 Lentes recubiertos con PAA. Los lentes de contacto moldeados por fundición, como se indicó anteriormente se extraen y se recubren sumergiendo 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 0.36% en peso, acidificado con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2.0) en 1-propanol al 100% (aproximadamente 44 segundos); un baño de una mezcla agua/1-propanol 50%/50% (aproximadamente 56 segundos); 4 baños con agua DI cada uno de 10 aproximadamente 56 segundos; un baño de PBS por aproximadamente 56 segundos; y un baño de agua DI durante aproximadamente 56 segundos.

15 Solución salina de IPC. Sal parcial de sodio de poli (AAm-co-AA) (90/10) (aproximadamente 90% de contenido de sólidos, poli (AAm-co-AA) 90/10, Mw 200,000) comprada de Polisciences, Inc. y utilizada como se recibió. Se compra el PAE (Kymene, un contenido de azetidinio de 0.46 probado con RMN) de Ashland como una solución acuosa y se utiliza como se recibe. Se prepara una solución salina de IPC disolviendo aproximadamente 0.07% p/p de poli (AAm-co-AA) (90/10) y aproximadamente 0.15% de PAE (un azetidinio inicial de equivalentes minimolares de aproximadamente 8.8 20 millimoles) en PBS (aproximadamente 0.044% p/p de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, aproximadamente 0.388% p/p de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O, aproximadamente 0.79% p/p de NaCl) y ajustando el pH a 7.2 – 7.4. Luego la solución salina se pretrata por calor durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70°C (pretratamiento con calor). Durante este pretratamiento, el poli (AAm-co-AA) y el PAE se entrecruzan parcialmente uno con otro (esto es, sin consumir todos los grupos azetidinio del PAE) para formar un material polimérico hidrofílico soluble en agua y térmicamente entrecruzable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina de IPC. Después del pretratamiento con calor, la solución salina se filtra utilizando un filtro membrana PES de 0.22 micrones y se enfriá de nuevo hasta temperatura ambiente. Se agrega entonces peróxido de hidrógeno 10 ppm a la solución salina de IPC final para evitar el 25 crecimiento de biocarga y la solución salina de IPC se filtra utilizando un filtro de membrana de PES de 0.22 micrones.

30 Aplicación de recubrimiento entrecruzado. Los lentes que tienen un recubrimiento base de PAA-LbL sobre ellos preparados anteriormente se colocan en estantes de empaques de lentes de polipropileno (un lente por estante) con 0.6 mL de la solución salina de IPC (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar el lente). Las ampollas se sellan entonces con lámina y se someten a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando lentes de contacto de SiHy con recubrimientos entrecruzados (material polimérico PAA-x-hidrofílico) sobre el mismo.

35 Caracterización de lentes de SiHy. Los lentes de contacto de SiHy resultantes con recubrimientos entrecruzados (material polimérico PAA-x-hidrofílico) sobre los mismos no muestran adhesión de residuos después de ser frotados contra toalla de papel mientras que los lentes de control (empacados en PBS, esto es, lentes que tienen una capa unida no covalentemente de PAA sobre los mismos) muestran severa adhesión de residuos. Los lentes tienen una permeabilidad al oxígeno (Dk<sub>c</sub> o Dk intrínseca estimada) de 146 barreras, un modulus elástico en volumen de 0.76 MPa, un contenido de agua de aproximadamente 32% en peso, una permeabilidad relativa a iones de aproximadamente 6 (relativa a un lente Alsacon), un ángulo de contacto desde aproximadamente 34 a 47 grados, un WBUT de más de 10 40 segundos. Cuando se observan bajo microscopía de campo oscuro, no se hay líneas de fisuras visibles después de frotar el lente de prueba. Los lentes son muy lubricados en una prueba de frotación dactilar y equivalentes a los lentes de control.

#### Ejemplo 20

Los lentes de SiHy y las soluciones salinas de IPC en los empaques de lente del autoclave, los cuales se preparan en los ejemplos 6, 14 y 16 se sometieron a los siguientes estudios de biocompatibilidad.

45 Evaluación de citotoxicidad in vitro. Los lentes de SiHy se evalúan mediante la prueba de material de contacto directo USP. Los extracto de lentes se evalúan mediante la prueba de elución USP MEM y ISO CEN de inhibición de crecimiento celular, y la solución salina de IPC en los paquetes después del autoclave se evalúan mediante una prueba de elución modificada. Todos los lentes y extractos de lentes evaluados caen bien dentro de los criterios de aceptación para cada prueba y no se observó ninguna citotoxicidad inaceptable.

50 Prueba in vivo. La toxicidad sistémica ISO en el ratón muestra que no hay evidencia de toxicidad sistémica en el ratón con extractos de lentes. El estudio de irritación ocular ISO en un conejo muestra que los extractos de los lentes no se consideran irritantes al tejido ocular del conejo. El estudio de irritación ocular ISO en el conejo muestra que la solución salina de IPC en los paquetes después del autoclave no se considera como irritante para el tejido ocular de conejo. Los lentes usados en una forma de uso desechable diario durante 22 días consecutivos no son irritantes para el modelo de conejo, y los ojos tratados con lentes de prueba son similares a los ojos tratados con lentes de control. El estudio de sensibilización ISO (prueba de maximización en cobayas de las soluciones de empaque) muestra que la solución salina de IPC después del autoclave no produce ninguna sensibilización por contacto térmico retardada en la cobaya. El estudio de sensibilización ISO (prueba de maximización en cobayas de extractos de lentes) muestra que los extractos 55

en cloruro de sodio y aceite de sésamo de los lentes no producen sensibilización por contacto dérmico retardada en la cobaya.

Prueba de genotoxicidad. Cuando las soluciones salinas de los empaque de lentes y los extractos de lentes de SiHy se prueban en el ensayo de mutación bacteriana reversa (prueba de Ames), se encuentra que los extractos de lentes y las soluciones salinas de IPC se consideran como no mutagénicos para las cepas de prueba de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 y TA1537 y para *Escherichia coli* WPuVR. Cuando se prueban los extractos de lente de SiHy en el ensayo de micronúcleo de eritocitos de mamíferos, no tienen actividad clastogénica y son negativos en la prueba de micronúcleo de médula ósea de ratón. Cuando las soluciones salinas de IPC de los empaques para lentes se prueban de acuerdo con la prueba de aberración cromosómica en ovarios de hámster chino, las soluciones salinas de IPC son negativas para la inducción de aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas utilizando células CHO en sistemas de prueba tanto no activados como activados con S9. Cuando los extractos de lentes de SiHy se prueban de acuerdo con la prueba de mutación genética celular (ensayo de mutagénesis de linfoma de ratón), los extractos de lente se muestran negativos en el ensayo de mutagénesis de linfoma de ratón.

#### Ejemplo 21

Las composiciones de superficie de los lentes de contacto de SiHy (esto es, lente de contacto sin ningún recubrimiento y antes de aplicar el recubrimiento base PAA), los lentes de contacto de SiHy con recubrimiento PAA (esto es, aquellos lentes antes de ser sellados y sometidos a autoclave en empaques de lentes con la solución salina de IPC), y los lentes de contacto de SiHy con un recubrimiento entrecruzado sobre los mismos, todos los cuales se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 19, se determinan caracterizando los lentes de contacto secos al vacío con la espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS). El XPS es un método para medir la composición en superficie de los lentes con una profundidad de muestra de aproximadamente 10 nm. Las composiciones de superficie de tres tipos de lentes se reportan en la Tabla 6.

Tabla 6

Lente de SiHy	Composición atómica en superficie (%)				
	C	N	O	F*	Si
Preformado (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 entrecruzado	59.1	10.8	25.4	3.2	1.4

\*Se detecta flúor, lo más probablemente por contaminación de la superficie durante el proceso de secado al vacío del análisis de XPS

La Tabla 6 muestra que cuando se aplica un recubrimiento de PAA sobre un lente de SiHy (preformado sin recubrimiento), la composición atómica en silicio se reduce sustancialmente (de 12.1% a 4.5%) y la composición atómica de nitrógeno también se reduce (de 6.2% a 1.6%). Cuando se aplica un recubrimiento entrecruzado adicionalmente sobre el recubrimiento de PAA, la composición de superficie es predominada por carbono, nitrógeno y oxígeno, los cuales son las tres composiciones atómicas (excluyendo el hidrógeno porque el XPS no cuenta el hidrógeno en la composición superficial). Tales resultados indican que la capa más externa del lente de contacto de SiHy con recubrimiento entrecruzado probablemente consistirá esencialmente del material polimérico hidrofilico el cual es el producto de reacción de poli (AAm-co-AA) (90/10) (60% C, 22% O y 18% N) y PAE.

Los siguientes lentes comerciales de SiHy los cuales son secados al vacío también son sometidos al análisis por XPS. Las composiciones en superficie de estos lentes de contacto de SiHy se reportan en la Tabla 7.

Tabla 7

	Composición atómica en superficie (%)				
	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
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

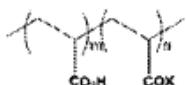
\*: Se detecta flúor también en lentes Advance, Oasys y TruEye, principalmente de manera probable proveniente de la contaminación de superficie durante el proceso de secado al vacío en el análisis XPS.

- 5 Se encuentra que los lentes de contacto SiHy de la invención tienen un contenido de silicio nominal de aproximadamente 1.4%, en la capa superficial, mucho más bajo que el de los lentes comerciales de SiHy sin recubrimiento por plasma (Acuvue® Advance®, Acuvue®, Oasys®, TruEye™, Biofinity®, Avaira™) y PureVision® (con oxidación por plasma) y Premio™ (con tratamiento desconocido con plasma), y aún más bajo que los lentes de SiHy con un recubrimiento depositado por plasma que tiene un espesor de aproximadamente 25 nm (N&D® Aqua™ y Air Optix® Aqua™). Este valor muy bajo de porcentaje de Si es comparable a un porcentaje atómico de silicio de una muestra de control, polietileno de Goodfellow (LDPE, d=0.015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910). Estos resultados indican que el valor muy bajo en el análisis por XPS de lentes de contacto de SiHy secados al vacío de la invención puede deberse a contaminantes introducidos durante el proceso de preparación incluyendo procesos de secado al vacío y de análisis por XPS, de la misma forma que el contenido de flúor observado en los lentes que no contienen flúor. La silicona ha sido exitosamente protegida del análisis de XPS en los lentes de contacto de SiHy de la invención.
- 10 15 También se llevó a cabo el análisis por XPS de los lentes de contacto de SiHy de la invención (preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 19), los lentes de contacto de SiHy comerciales (CLARITI™ 1 Day, ACUVUE® TruEye™ (narafilcon A y narafilcon B)), las láminas de polietileno de Goodfellow (LDPE, d=0.015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910), DAILIES® (lentes de hidrogel de alcohol polivinílico, esto es, lentes de hidrogel sin silicona), ACUVUE® Moist (lentes de hidrogel de polihidroxietilmetacrilato, esto es, lentes de hidrogel sin silicona). Todos los lentes se secan al vacío. Las láminas de polietileno, DAILIES® y ACUVUE® Moist se utilizan como control porque no contienen silicio. Las composiciones atómicas en silicio en las capas superficiales de las muestras de prueba son como las siguientes: 1.360.2 (lámina de polietileno); 1.760.9 (DAILIES®); 2.860.9 (ACUVUE® Moist); 3.761.2 (tres lentes SiHy preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 19); 5.861.5 (CLARITI™ 1 Day); 7.860.1 (ACUVUE® TruEye™ (narafilcon A)); y 6.560.1 (ACUVUE® TruEye™ (narafilcon B)). Los resultados para los lentes de contacto de SiHy de la invención son más cercanos a los hidrogeles tradicionales que a los hidrogeles de silicona.

### Ejemplo 22

PAA marcado con fluoresceína (PAA-F)

- 30 El PAA-F se sintetiza en casa enlazando covalentemente 5-aminofluoresceína a PAA (Mw 450k). El grado de marcación de la fluoresceína es un pequeño porcentaje, por ejemplo aproximadamente 2% molar ( $o \frac{n}{m+n}=2\%$  en la fórmula mostrada más abajo).



Fluorescein tagged PAA (PAA-F)

X: Fluorescein moiety

### Preparación de lentes

Los lentes se preparan por moldeo por fundición a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en el

- ejemplo 19 en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al 5 molde mostrado en las figuras 1 – 6 en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7, 384,590 y 7, 387,759 (figuras 1 – 6). La formulación para lente en los molde es irradiada con radiación UV (13.0 mW/cm<sup>2</sup>) durante aproximadamente 24 segundos.

### Solución de recubrimiento de PAA-F

- 10 Se prepara una solución de recubrimiento de PAA-F disolviendo la cantidad de PAA-F preparada anteriormente en un volumen dado de mezcla de solventes de 1-PrOH/agua (95/5) para tener una concentración de aproximadamente 0.36% en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2.0. Se utiliza aproximadamente 5% de agua con el fin de disolver PAA-F.

### Lentes recubiertos con PAA

- 15 Los lentes de contacto moldeados por fundición se extraen y recubren sumergiendo en las siguientes series 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-F (aproximadamente 0.36% en peso, acidificado con ácido fórmico a aproximadamente pH 2.0) en mezcla de solvente de 1-PrOH/agua (95/5) (aproximadamente 44 segundos); un baño de una mezcla de agua/1-propanol 50%/50% (aproximadamente 56 segundos); 4 baños en agua DI cada uno durante aproximadamente 56 segundos; un 20 baño en PBS durante aproximadamente 56 segundos; y un baño en agua DI durante aproximadamente 56 segundos.

### Aplicación de recubrimiento entrecruzado

- 25 Los lentes que tienen un recubrimiento base de PAA-LbL sobre sí, preparados anteriormente se colocan en estantes de empaques de lentes de polipropileno (un lente por estante) con 0.6 mL de la solución salina de IPC preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 19 (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar el lente). Las ampollas se sellan entonces con una lámina y se someten a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 270 aproximadamente 121°C, formando lentes de contacto de SiHy con recubrimientos entrecruzados (material polimérico de PAA-x-hidrofílico) sobre los mismos.

### Microscopía fluorescente de láser confocal

- 30 Una sección transversal del lente de SiHy hidratado con recubrimiento entrecruzado (preparado anteriormente) es cortada y colocada en dos cubreobjetos de vidrio y la imagen se recoge sobre un microscopio fluorescente confocal de láser (modelo # Zeiss LSM 510 Vis.). Y se barre desde el lado de la curva frontal del lente al lado de la curva base del lente, o viceversa. La presencia de PAA-F es demostrada por la fluorescencia verde y pueden obtenerse imágenes 35 microscópicas de fluorescencia de láser confocal. El examen de las imágenes microscópicas de fluorescencia de láser confocal revelan que la capa de PAA-F más rica está presente en ambas superficies del lente (superficies anterior y posterior) y en el borde periférico, mientras que no se observa PAA-F en el material en volumen del lente hidratado.

- 40 Los perfiles de intensidad de fluorescencia se examinan a través de la sección transversal del lente a lo largo de una línea que pasa a través de las superficies posteriores y anteriores y normales a la superficie posterior. La figura 3 muestra dos representaciones de los perfiles de intensidad de fluorescencia a lo largo de dos líneas a través de la sección transversal del lente, una en el punto en donde el espesor del lente es aproximadamente 100 µm (panel A) y la otra en el punto en donde el espesor del lente es aproximadamente de 200 µm (panel B). Los puntos originales en la figura 3 son los puntos centrales entre las superficies anterior y posterior a lo largo de las líneas. Puede notarse en la figura 3 que hay una capa rica en PAA-F cerca a las superficies externas del lente de SiHy con recubrimiento entrecruzado, que no hay PAA-F presente en el volumen de los lentes, y que el espesor de recubrimiento es similar sobre estas dos secciones transversales independientemente del espesor de las secciones transversales.

- 45 El espesor de la capa rica en PAA-F (esto es, la suma de la profundidad de infusión en la capa de hidrogel más externa y la profundidad de penetración del PAA-F en el material en volumen (esto es, la capa interna)), o la capa de transición (para ilustración esquemática véase la figura 2 capa de transición 115), puede estimarse a partir de el perfil de intensidad en fluorescencia mostrado en la figura 3. El espesor posible de la capa de transición (capa rica en PAA-F) se estima mediante la distancia desde intensidad cero, después de cruzar la intensidad de pico, hasta intensidad cero. 50 Considerando que hay una posible contribución de factores desconocidos (tales como dispersión) a la intensidad de la fluorescencia, se retiene el espesor de capa mínimo es el espesor para el cual una intensidad fluorescente de al menos

10% de la intensidad de pico máxima. Con base en tal estimación, el espesor mínimo de la capa rica en PAA-F podría ser al menos aproximadamente 5 micrones. Nótese que el espesor para los lentes de SiHy con recubrimiento de PAA sobre los ejemplos previos podrían ser más altos, considerando que la concentración de PAA usada es 10 veces más alta que la concentración de PAA-F usada en los experimentos aquí. Un lente con recubrimiento más grueso también 5 puede ser preparado utilizando un tiempo de recubrimiento por inmersión que es mayor de 44 segundos, siendo 44 segundos el tiempo de recubrimiento por inmersión para PAA-F utilizado en este experimento. Un lente con recubrimiento más grueso también puede ser preparado utilizando un PAA de diferente peso molecular.

### Ejemplo 23

Este ejemplo ilustra como determinar el contenido de agua del recubrimiento entrecruzado (las dos capas de hidrogel 10 más externas) sobre un SiHy de la invención. En un esfuerzo para determinar el contenido potencial de agua del recubrimiento entrecruzado de los lentes de SiHy del ejemplo 19, se preparan para evaluación muestras del polímero consistentes de los componentes del recubrimiento. Los geles resultantes fueron entonces hidratados y probados para determinar el contenido de agua.

15 La soluciones se preparan utilizando los dos componentes poliméricos de un recubrimiento entrecruzado formado en el ejemplo 19: poli(AAm-co-AA)(90/10) y PAE, para tener la siguiente composición: 12.55% p/p de PAE, 6.45% p/p de poli(AAm-co-AA)(90/10), y 81 % p/p de agua. La relación de PAE/poli (AAm-co-AA) es idéntica a la de la solución salina de IPC en el ejemplo 19, pero las concentraciones individuales de los componentes son más altas para asegurar que se forma un gel durante el proceso en autoclave.

20 La solución se somete entonces a autoclave a alrededor de 45 minutos a 121°C después de lo cual la muestra gelifica. Las muestras de gel se preparan entonces para la determinación del contenido de agua probando las muestras después de la hidratación (n = 3). Las muestras hidratadas son preparadas sumergiendo la muestra de gel en solución salina SoftWear durante al menos aproximadamente 6 horas (esto es, hidratadas durante la noche).

25 Las muestras hidratadas son embotelladas en seco y la masa en estado hidratado es registrada a través de un balance de masas. Después del registro de la masa en estado hidratado, las dosis son colocadas en un horno al vacío fijado a aproximadamente 50°C y se secan bajo un vacío de <1 pulgada de Hg durante la noche.

Las muestras secas son retiradas del horno de vacío después de secado durante la noche y luego se miden para registrar la masa seca. El contenido de agua se calcula utilizando la siguiente relación:

Contenido de agua = (masa húmeda – masa seca) / masa húmeda x 100%

El contenido de agua de las muestras se determina en 84.6 ± 0.4% p/p.

30 Se cree que este contenido de agua de este hidrogel PAE/poli (AAm-co-AA) representa la capa de hidrogel más externa (recubrimiento entrecruzado de los lentes de contacto de SiHy del ejemplo 19) por las siguientes razones. Primero, los polímeros para lente en volumen hidrófobos (hidrogel de silicona) son razonablemente considerados como no presentes en la capa de superficie externa. Esto parece ser una suposición muy buena con base en los datos de XPS. De acuerdo con los datos de XPS en el ejemplo 21 no hay o hay muy bajo contenido de silicio en la superficie del lente de SiHy con 35 el recubrimiento entrecruzado, indicando que la capa de superficie externa está compuesta casi completamente de los polímeros de recubrimiento (PAE y PAAm-PAA). Segundo, el recubrimiento base de ácido poliacrílico (PAA) (la capa de transición) tiene presumiblemente un impacto mínimo sobre el contenido de agua de la capa superficial. Esta suposición puede no ser válida. Pero, si cualquier PAA cargado estuviera presente en la capa de superficie exterior, incrementaría 40 adicionalmente el contenido de agua más allá de 84.6%. Tercero, se requiere una concentración mucho más alta de PAE y PAAm-PAA para producir un hidrogel de PAE/poli (AAm-co-AA) que es usado en la solución salina de IPC del ejemplo 19. Esto podría dar como resultado una densidad de entrecruzamiento más alta para el hidrogel de PAE/poli (Am-co-AA) el cual podría dar un resultado de contenido de agua artificialmente bajo. Se cree que tanto la presencia de PAA en la capa de hidrogel externa y una densidad de entrecruzamiento más baja debido a la concentración más baja de materiales poliméricos durante el entrecruzamiento (en el ejemplo 19) puede dar como resultado una capa superficial 45 (capa de hidrogel externa) que tiene un contenido de agua que es incluso más alta que el medido en las pruebas de este ejemplo. Puede suponerse que la capa de recubrimiento externa de los lentes de contacto de SiHy del ejemplo 19 comprende al menos 80% de agua y puede ser incluso superior cuando está completamente hidratada.

### Ejemplo 24

50 Su uso típicamente un refractómetro Abbe para medir el índice de refracción de lentes de contacto. La diferencia de índice de refracción entre un lente de prueba y el prisma del instrumento crea un ángulo único de reflectancia interna total el cual da como resultado una línea de sombra oscura visible. El ángulo en el cual esta línea de sombra aparece 55 está directamente relacionada con el índice de refracción del lente de prueba. La mayor parte de los lentes de contacto (incluyendo los lentes de contacto de SiHy sin recubrimiento preparados en el ejemplo 19) producen una línea de sombra distintiva en el refractómetro Abbe, pero el SiHy con el recubrimiento entrecruzado (esto es, las capas de hidrogel externas) del ejemplo 19 no producen una línea de sombra distintiva. Se cree que este fenómeno es debido a un descenso en el índice de refracción del lente en la superficie en comparación con el volumen y el hecho de que la transición del volumen a la superficie no es abrupta. Se cree adicionalmente que cerca a la superficie del lente el

contenido de agua comienza a incrementarse lo que da como resultado un descenso localizado en el índice de refracción del lente. Esto en efecto crearía líneas de sombras simultáneas en ángulos múltiples dando como resultado una imagen borrosa de la línea de sombra.

Los datos de Abbe demuestran que la capa de superficie externa está caracterizada por un incremento en el contenido 5 de agua cerca de la superficie del lente, consistente con los resultados descritos en el ejemplo 23.

### Ejemplo 25

Los lentes de contacto de SiHy con recubrimiento entrecruzado (esto es, las capas de hidrogel externas) preparados en el ejemplo 19 fueron desalinizados en agua ultrapura, colocados individualmente en un vaso desechable de 50 mL con 10 50 mL de agua ultrapura y congelados colocando el vaso en un baño de hielo seco y alcohol isopropílico. Los vasos son envueltos en lámina de aluminio colocados en un Vir Tis Freezemobile 35EL con una presión de vacío de = 30 pbar y una temperatura de condensador de = -70°C. Después de 24 horas se retira la lámina de aluminio para incrementar la transferencia de calor y los matraces se dejan durante otras 24 – 48 horas para eliminación de humedad residual. Los 15 matraces son tapados para prevenir la introducción de humedad del aire hasta que se analicen. Las muestras de lente son cortadas en la mitad y luego se cortan dos tiras desde la mitad de cada mitad y se montan en sus bordes para obtención de imágenes de secciones transversales. Las muestras son recubiertas entonces por aspersión con Au/Pd durante aproximadamente 1 minuto y examinadas por SEM utilizando un Bruker Quantax Microanalysis System (JEOLJSM-800LV SEM). La platina de muestras se inclina aproximadamente 0-60° a discreción del analista para obtener la orientación de muestra deseada.

20 Se cree que cuando los lentes de contacto de SiHy se secan por congelación, la estructura de la superficie hidratada de los lentes puede ser preservada o asegurada hasta cierto grado. La figura 4, panel A muestra la vista superior de una imagen de SEM de una superficie de un lente de contacto de SiHy secado por congelación preparado en el ejemplo 19. Puede verse en la figura 4 que el lente de contacto de SiHy secado por congelación tiene una estructura de superficie similar a una esponja lo que podría ser esperado para un hidrogel con contenido alto de agua. Este resultado confirma 25 adicionalmente que un lente de contacto de SiHy de la invención comprende las dos capas de hidrogel externas de un hidrogel con contenido alto de agua. La figura 4, paneles B y C muestran las vistas laterales en dos ángulos diferentes de una sección transversal de un lente de contacto de SiHy secado por congelación mostrados en el panel A. Los paneles B y C muestran la capa interna gruesa que tiene una superficie lisa, una capa de transición (capa PAA) con un color más brillante sobre la superficie de la capa interna, y una capa de hidrogel externa con estructuras similares a 30 esponjas sobre la parte superior de la capa de transición. Con base en los datos mostrados en los paneles B y C, el espesor de la capa de hidrogel externa secada por congelación se estima entre aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  y 2.5  $\mu\text{m}$ .

### Ejemplo 26

Poli (AAm-co-AA) (90/10) marcado con fluoresceína (denominado como PAAm-PAA-F)

PAAm-PAA-F que se sintetiza en casa enlazando covalentemente 5-aminofluoresceína a PAAm-PAA (90/10), mediante 35 un procedimiento similar a la preparación de PAA-F. La sal de sodio parcial de poli (AAm-co-AA) (90/10) (de aproximadamente 90% de contenido de sólidos, poli (AAm-co-AA) 90/10, Mw 200,000) se adquiere en Polisciences, Inc. y se utiliza tal como se recibe. El grado de etiquetado de fluoresceína es aproximadamente 0.04% molar.

Solución salina de IPC modificado utilizando PAAm- PAA-F

Esta solución salina se prepara por procedimiento de preparación de IPC, como se describe en el ejemplo 19, excepto 40 que PAAm-PAA se reemplaza con PAAm-PAA-F.

Lentes recubiertos con PAA

Los lentes se preparan por moldeo en fundición a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en el ejemplo 19 en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las figura 1- 6 en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7, 384,590 y 7, 387,759 (figuras 1 – 6). 45 La formulación para lentes en los moldes es irradiada con radiación UV (13.0 mW/cm<sup>2</sup>) durante aproximadamente 24 segundos. Los lentes de contacto moldeados por fundición se extraen y recubren sumergiendo en la serie siguiente 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 0.36% en peso, acidificado con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2.0) en solvente de 1-PrOH/agua (95/5) (aproximadamente 44 segundos); un baño de una mezcla de agua/1-propanol 50%/50% (aproximadamente 56 segundos); 4 baños en agua DI cada uno durante aproximadamente 56 segundos; un baño en PBS durante aproximadamente 56 segundos; y un baño en agua DI durante aproximadamente 56 segundos.

### Aplicación del recubrimiento entrecruzado

Los lentes que tienen un recubrimiento base de PAA sobre ellos preparados anteriormente se colocan en estantes de empaque para lentes de polietileno (un lente por estante) con 0.6 mL de la solución salina de IPC modificada preparada anteriormente utilizando PAAm-PAA-F (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar el lente). Las ampollas

- 5 se sellan entonces con una lámina y se someten a autoclave a aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C formando lentes de contacto de SiHy con recubrimientos entrecruzados (material polimérico PAA-x-hidrofílico) sobre los mismos.

### Microscopía fluorescente láser confocal

Una pieza de un lente de SiHy hidratado con recubrimiento entrecruzado (preparado anteriormente) se coloca entre dos portaobjetos de vidrio y la imagen se colecta sobre un microscopio fluorescente de láser confocal (modelo # Zeiss LSM 510 Vis.). Se barre desde el lado de la curva frontal del lente hasta el lado de la curva base del lente, o viceversa. La presencia del PAAm-PAA-F se muestra por la fluorescencia verde y pueden obtenerse imágenes microscópicas de fluorescencia de láser confocal. El examen de las imágenes microscópicas de fluorescencia de láser confocal revelan que la capa rica en PAAm-PAA-F (esto es, las capas de hidrogel externas) está presente en ambas superficies del

- 15 lente (superficies anterior y posterior), y en el borde periférico, mientras que no se observa PAAm-PAA-F en el material de volumen del lente.

Los perfiles de intensidad de fluorescencia se examinan a través de la sección transversal del lente a lo largo de una línea que pasa a través de las superficies posterior y anterior y normal de la superficie posterior. El espesor de la capa

- 20 rica en PAAm-PAA-F puede estimarse a partir del perfil de intensidad de fluorescencia a través del lente. El espesor posible de la capa de hidrogel externa (capa rica en PAAm-PAA-F) se estima por la distancia desde intensidad cero, después de cruzar la intensidad de pico, hasta intensidad cero de nuevo. Considerando que hay una posible contribución de factores desconocidos (tales como dispersión) a la intensidad de fluorescencia, el espesor de capa

25 mínimo es el espesor para el cual se retiene una intensidad de fluorescencia de al menos 10% de la intensidad de pico máxima. Con base en tal estimación, el espesor mínimo de la capa rica en PAAm-PAA-F (capa de hidrogel externa hidratada) podría ser al menos aproximadamente 5 micrones.

### Ejemplo 27

Se fabrican lentes utilizando la formulación para lentes D-2 (ejemplo 17) a la cual se ha agregado monómero APMAA hasta una concentración de 1%. Los lentes LS se preparan por moldeo por fundición a partir de una formulación para lentes preparada como se indicó anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las figuras 1 – 6

- 30 en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 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 irradiación UV es una lámpara Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm y una intensidad de aproximadamente 4.6 mW/cm<sup>2</sup>. La formulación del lente en el molde es irradiada con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

Los lentes moldeados por fundición son extraídos con metil etil cetona (MEK), se enjuagan en agua, se recubren con ácido poliacrílico (PAA) sumergiendo los lentes en una solución en propanol de PAA (0.0044% en peso, acidificada con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2.5), e hidratados en agua.

La solución salina de IPC se prepara de acuerdo con la composición descrita en el ejemplo 9 con condiciones de prorreacción de 8 horas a aproximadamente 60°C. Los lentes se colocan en un estante para empaque de lentes de polipropileno con 0.6 mL de la solución salina de IPC (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar el lente).

- 40 La ampolla se sella entonces con una lámina y se somete a autoclave durante 30 minutos a 121°C.

La evaluación de la superficie del lente muestra que todos los lentes de prueba no tienen adhesión de residuos. Cuando se observa bajo microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de fisura después de frotar los lentes entre los dedos. La humedecibilidad de la superficie del lente (WBUT) es superior a 10 segundos, la lubricidad se califica como "1", y el ángulo de contacto es de aproximadamente 20°.

### Ejemplo 28

Se usan los lentes de contacto de SiHy moldeados por fundición (sin ningún recubrimiento) preparados a partir del ejemplo 19. Todos los lentes se extraen en MEK durante la noche para asegurar que se retira todo el monómero residual. El primer grupo de lentes (lentes con recubrimiento entrecruzado hidratado sobre los mismos) es sumergido

- 50 durante la noche en una solución de recubrimiento de PAA (0.36% en peso de PAA en 1-propanol, pH 1.7 – 2.3 ajustado con ácido fórmico), mientras que el segundo grupo de lentes (control) es sumergido en 1-propanol por la misma duración. Ambos grupos de lentes se empacan en solución salina de IPC preparada en el ejemplo 19 y se someten al autoclave. Los lentes después del autoclave son probados (en grupos de 5) usando una técnica de análisis gravimétrico para determinar los pesos de los lentes de contacto secos y húmedos (N=14 para el primer grupo de lentes de contacto; N=18 para el segundo grupo de lentes de contacto. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

	Peso húmedo (para 5 lentes)		Peso seco (para 5 lentes)		Contenido de agua %	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
Primer grupo	0.144	0.001	0.0950	0.001	34.2	0.4
Segundo grupo	0.137	0.001	0.0947	0.002	30.8	0.4

Hay una diferencia significativa estadísticamente (7 mg) en peso húmedo entre el primero y segundo grupos de lentes de contacto, debido a la presencia en el recubrimiento entrecruzado hidratado en los lentes de contacto en comparación con los lentes de control (sin recubrimiento). Sin embargo, la diferencia en peso seco entre el primero y segundo grupo de lentes de contacto es aproximadamente 0.3 mg y no es significativa estadísticamente. El contenido de agua en el lente para los lentes de contacto recubiertos puede ser estimado en aproximadamente 96% de acuerdo con el siguiente cálculo

$$\left( \frac{W_{1st}^{wet} - W_{2nd}^{wet}}{(W_{1st}^{wet} - W_{2nd}^{wet}) + (W_{1st}^{dry} - W_{2nd}^{dry})} \right) = \frac{7 \text{ mg}}{7 \text{ mg} + 0.3 \text{ mg}} \approx 96\%$$

10

Se entiende que el contenido de agua estimado aquí para el recubrimiento entrecruzado sobre un lente de contacto puede no ser exacto debido a la diferencia en peso húmedo y seco entre el primero y segundo grupos de contacto muy pequeño e incluso más pequeño que la desviación estándar.

### Ejemplo 29

Este ejemplo ilustra como cuantificar la lubricidad de los lentes de contacto de SiHy de acuerdo con el método de placa inclinada ("prueba de fricción de Derby"). El método de placa inclinada es una prueba simple para realizar como se muestra en la figura 5. La realización del método de placa inclinada está compuesto de un reservorio o tanque plástico 501 que se llena con una solución salina regulada con fosfato (PBS, pH -7.3) 502, una placa de vidrio de borosilicato 503 y una cuña ajustable 506 con una altura ajustable entre 5 mm y 20 mm de altura. Tanto la placa de vidrio de borosilicato 503 como la cuña 506 se sumergen en la solución salina regulada de fosfato 502 en el reservorio o tanque plástico 501. En una prueba, se coloca un lente de contacto 504 sobre la placa de vidrio de borosilicato y luego una férula 505 de acero hidroxidable (para proveer una presión fisiológicamente relevante). Coeficiente crítico de fricción

$$\frac{F_t}{F_N} = \tan \theta$$
, en la cual  $\theta$  es el ángulo crítico,  $F_N$  es la fuerza normal y  $F_t$  es la fuerza tangente. El ángulo más grande en el cual un lente continua deslizándose después de ser empujado, pero se detiene, o toma más de 10 segundos, antes de alcanzar el final, se define como el "ángulo crítico  $\theta$ ". El coeficiente crítico de fricción (CCOF) es la tangente del ángulo crítico  $\theta$ . Un lente que no se mueve estará por debajo del CCOF mientras que un lente que no se detiene durante la distancia de desplazamiento estará por encima del CCOF. Los ángulos por encima o por debajo del CCOF se retiran del análisis. La prueba de fricción de Derby puede proveer una manera directa de medir el coeficiente cinemático de fricción.

En las pruebas de acuerdo con el método de la placa inclinada, todos los lentes se almacenan en solución de PBS al menos durante la noche (> que 6 horas) antes de la prueba con el fin de eliminar cualquier solución de empaque residual. La placa de vidrio (vidrio de borosilicato de 6" x 4") es frotada con una solución de jabón (1% de Micro-90) y secada (AlphaWipe TX1009). Cada placa es enjuagada exhaustivamente en agua DI, durante aproximadamente 2 minutos. Una sección de la fricción de la placa es probada por frotación dactilar para asegurar que sea retirada toda la solución de jabón. El agua es retirada con toallas de papel (Kim Tech Kimwipe #34705) e inspeccionada bajo luz para asegurar que no permanecen partículas extrañas sobre el vidrio. La placa de vidrio se coloca sobre cuñas de varias alturas en un reservorio o tanque plástico, y se mide la altura de este plano con un micrómetro y se registra. El reservorio se llena con solución salina regulada de fosfato (PBS) para asegurar que el lente está completamente sumergido (28 mm de profundidad).

Cada lente se coloca en la "línea de partida" y se deposita sobre la superficie del lente una férula de 0.79 g (acero inoxidable 1/4" para proveer una presión fisiológicamente relevante). El lente se deja deslizar sobre la placa hacia abajo, y se registra el tiempo que el lente toma para recorrer los 96 mm.

El lente se mueve a la posición de partida con el peso retirado antes de hacer de nuevo la prueba. Este efecto de "precarga" debe ser minimizado para una mejor repetibilidad. El lente puede ser probado a múltiples ángulos para obtener el CCOF ideal.

5 Se prueban 16 lentes de contacto comerciales y lentes de contacto de hidrogel de silicona preparados en el ejemplo 19 en cuanto a su CCOF y los resultados se reportan en la Tabla 9. Los resultados muestran que un lente de contacto de SiHy de la invención (preparado en el ejemplo 19 para tener un recubrimiento entrecruzado sobre el mismo) tiene el CCOF más bajo entre cualquier clase de lente de hidrogel de silicona comercialmente disponible y probado, teniendo por lo tanto la lubricidad más alta.

Tabla 9

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

### Ejemplo 30

10 Este ejemplo ilustra como caracterizar la superficie negativamente cargada de un lente de contacto de SiHy de acuerdo con la prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente.

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

15 Los lentes de contacto de SiHy no recubierto (esto es, moldeados por fundición y extraídos con MEK como se describe en el ejemplo 19), lentes de contacto de SiHy recubiertos con PAA (como se prepararon en el ejemplo 19), y lentes de contacto de SiHy con recubrimiento entrecruzado sobre los mismos (como se prepararon en los ejemplos 14 y 19) se prueban como sigue. El recubrimiento de PAA de los lentes de contacto recubiertos con PAA tiene una concentración en superficie de grupos carboxílicos de aproximadamente 62.5% en peso ( $^M\text{COOH}/\text{MAA}$  en el cual  $M_{\text{COOH}}$  es la masa de grupos de ácido carboxílico y  $M_{\text{AA}}$  es la masa de ácido acrílico). El recubrimiento entrecruzado de los lentes de contacto del ejemplo 14 está libre teóricamente de grupos de ácido carboxílico, mientras que el recubrimiento entrecruzado de los lentes de contacto del ejemplo 19 puede contener una concentración baja en superficie de grupos de ácido

20 carboxílico (debe ser menor de  $\frac{0.07\% \cdot 10\% \cdot M_{\text{COOH}} / M_{\text{AA}}}{0.07\% + 0.15\%} \approx 2\%$  en peso). Los lentes son sumergidos en una dispersión

con partículas cargadas positivamente, después de un enjuague apropiado, el número de partículas adheridas sobre el lente se visualiza y estima o cuenta.

Se compran resinas DOWEX<sup>TM</sup> 1x4 20-50 malla de Sigma-Aldrich y se usan como se recibieron. Las resinas DOWEX<sup>TM</sup> 1x4 20-50 malla son resinas esféricas básicas aniónicas fuertes tipo I y son un copolímero de estireno/divinilbenceno que contiene grupos funcionales  $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$  y 4% de divinilbenceno. Se dispersa un 5% de resinas 1x4 20-50 malla en PBS y se mezclan bien por agitación o por sometimiento a vórtex a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Los lentes se sumergen en esta dispersión y se someten a vórtex entre 1000-1100 rpm durante 1 minuto, seguido por enjuague con agua DI y vórtex durante 1 minuto. Los lentes son colocados entonces en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes de los lentes con un microscopio óptico Nikon, utilizando luz transmitida. Como se muestra en la figura 6, casi la superficie completa de los lentes recubiertos con PAA está recubierta con partículas cargadas positivamente (figura 6a), mientras que un total de aproximadamente 50 partículas cargadas positivamente se adhiere sobre los lentes con recubrimiento entrecruzado preparados en el ejemplo 19 (figura 6b) y no se adhieren partículas cargadas positivamente sobre lentes con recubrimiento entrecruzados preparados en el ejemplo 14 (figura 6c). Algunas partículas apenas adheridas pueden caer de la superficie del lente y también pueden ser encontradas en el agua que circundan los lentes.

Se entiende que cuando se usan partículas cargadas positivamente con un tamaño mayor (esto es, resinas de intercambio iónico de monoesfera DOWEX<sup>TM</sup>, perlas de poliestireno entrecruzado, formas de cloruro, -590 micrones de tamaño, de Sigma Aldrich), en las pruebas, el número de partículas adheridas sobre las partículas puede disminuir. Aproximadamente el 30% de estas resinas monoestéricas DOWEX se dispersan en PBS. Los lentes se sumergen en esta dispersión durante aproximadamente 1 minuto, seguido por enjuague con agua DI. Los lentes se colocan entonces en agua en cajas de Petri de vidrio y se toman imágenes de los lentes con microscopio óptico Nikon utilizando luz transmitida. Se encuentra que en muchas partículas (aproximadamente 200 partículas) adheridas sobre el lente recubiertos con PAA y no se adhieren partículas sobre lentes con recubrimiento entrecruzado. También se probaron algunos lentes de contacto disponibles comercialmente. No se observan partículas sobre los siguientes lentes: Acuvue<sup>®</sup> TruEye<sup>™</sup>, Acuvue<sup>®</sup> Advance<sup>®</sup>, Acuvue<sup>®</sup> Oasys<sup>®</sup>, Avaira<sup>™</sup>, Biofinity<sup>®</sup>, Air Optic<sup>®</sup>, and Focus<sup>®</sup> Night & Day<sup>®</sup>. Se observan partículas en los siguientes 4 tipos de lentes (en orden de número creciente de partículas): PureVision<sup>®</sup>, 1 Day Acuvue<sup>®</sup> Moist<sup>®</sup>, Proclear 1 día, Acuvue<sup>®</sup> (Etafilcon A). Casi la superficie completa del lente Acuvue<sup>®</sup> (Etafilcon A) está recubierta con partículas adheridas cargadas positivamente.

Las resinas cargadas negativamente (Amberlite CG50) se compran de Sigma y se utilizan tal como se reciben. Se dispersa un 5% de estas perlas de Amberlite CG50 en PBS y se someten a vórtex a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Se sumergen lentes recubiertos con PAA en esta dispersión y se someten a vórtex entre 1000-1100 rpm durante 1 minuto, seguido por enjuague con agua DI y vórtex durante 1 minuto. Los lentes se colocan entonces en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes de los lentes con un microscopio óptico Nikon, utilizando luz transmitida. No se encontraron partículas de Amberlite (cargadas negativamente) sobre los lentes recubiertos con PAA.

En este experimento se utilizan perlas cargadas negativamente (Amberlite CG50), las cuales están recubiertas con polietilenimina (PEI, un electrolito cargado positivamente). El procedimiento de recubrimiento con PEI se lleva a cabo como sigue. El PEI (Lupasol SK, 24% en agua, peso molecular de aproximadamente de -2000000) se compra de BASF y se utiliza como se recibe. Se prepara una dispersión acuosa de partículas de Amberlite al 1% y PEI al 5%. Se ajusta el pH a 7 y se asegura que la solución esté bien mezclada (por ejemplo, por agitación durante 30 minutos). Se sigue la suspensión de la dispersión en una gran cantidad de agua 2 a 3 veces y se filtra 2 a 3 veces antes de recolectar las partículas (Amberlite recubierta con PEI). Se dispersa un 5% de partículas de Amberlite CG50 recubiertas con PEI en PBS y se someten a vórtex a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Se sumergen los lentes en esta dispersión y se someten a vórtex entre 1000-1100 rpm durante 1 minuto seguido por enjuague con agua DI y vórtex durante 1 minuto. Los lentes se colocan entonces en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes de los lentes con el microscopio óptico Nikon, utilizando luz transmitida. Se observa que hay una gran cantidad de partículas de Amberlite recubiertas con PEI (partículas cargadas positivamente por la presencia de PEI) adheridas sobre los lentes recubiertos con PAA (ejemplo 19). Pero, virtualmente no hay partículas de Amberlite recubiertas con PEI adheridas sobre lentes de contacto de SiHy (ejemplo 19), lentes de contacto de SiHy con recubrimiento entrecruzado (ejemplo 19), o lentes recubiertos con PAExPAA (ejemplo 4).

### Ejemplo 31

Preparación de muestra:

Los estudios por AFM han sido llevados a cabo sobre lentes de contacto de SiHy (preparados en el ejemplo 19) en estado hidratado y en estado seco. Se retira un lente de su empaque de ampollas (sellado y sometido a autoclave) y se corta una sección transversal (por ejemplo utilizando una cuchilla de afeitar). La pieza de sección transversal del lente se monta verticalmente en una pinza metálica, como se muestra en la figura 7. Una pequeña pieza del lente está sobresaliendo de la parte superior del soporte para permitir que la punta del AFM (por encima de la sesión cruzada del lente en la figura 7) lo barra.

## Experimento por AFM:

Se utilizan dos instrumentos de AFM separados para caracterizar la sección transversal del lente. En ambos casos (excepto para las muestras secas), el barrido de AFM se hace bajo una solución regulada de fosfato (PBS con o sin NaCl pero teniendo una osmolaridad sustancialmente idéntica a la de la solución salina fisiológica) para mantener un 5 estado completamente hidratado de la muestra de hidrogel.

El primer instrumento de AFM es un Veeco BioScope AFM con un controlador Nanoscope IV. Los datos se recolectan utilizando voladizos de silicio triangulares con una constante de resorte de 0.58 N/m y un radio de punta nominal de curvatura de 20 – 60 nm. Los barridos se hacen en modo de contacto constante (fuerza-volumen) con una velocidad de sonda de 30 micrones/segundo y una tasa de barrido de fuerza-volumen de 0.19 Hz. Los datos topográficos y los datos 10 de fuerza-volumen se recolectan simultáneamente. Cada curva de fuerza consiste de aproximadamente 30 puntos de datos. El lente se sumerge completamente en PBS durante el barrido con el AFM. Normalmente, un tamaño de barrido de máximo de 20 micrones se usa con el fin de alcanzar una resolución suficientemente alta para la imagen de fuerza-volumen. Se obtienen gráficas de fuerza de 128% pixeles alrededor de 3 horas por imagen.

Una imagen de AFM de una sección transversal de un lente de contacto de SiHy con recubrimiento entrecruzado (ejemplo 19) en estado hidratado es obtenida a través de un método de Fuerza-Volumen y se muestra en la figura 8. En 15 la imagen la región coloreada más oscura 420 indica el recubrimiento y la región 410 coloreada de manera más ligera indica el material de volumen del lente. El espesor promedio del recubrimiento entrecruzado (esto es, las capas externas anterior y posterior) del lente de contacto de SiHy (ejemplo 19) se determina en aproximadamente 5.9  $\mu\text{m}$  (desviación estándar 0.8  $\mu\text{m}$ ) obtenido de 7 imágenes, 4 lentes.

20 La técnica de AFM permite la determinación del modulus de superficie (suavidad de superficie) en localizaciones específicas sobre la sección transversal del lente. La figura 9 muestra un perfil de modulus de una superficie transversal de un lente de contacto de SiHy con un recubrimiento entrecruzado (preparado en el ejemplo 19) en estado completamente hidratado. Debido a que el modulus de superficie de un material es proporcional a la deflexión del voladizo, un perfil de modulus de superficie transversal de un lente de contacto puede ser obtenido aproximadamente 25 colocando en una gráfica los valores de la deflexión de los voladizos (como medida del modulus de superficie de un material en una localización específica sobre la sección transversal del lente) como una función de la distancia desde el lado (superficie anterior o posterior) de la sección cruzada a lo largo de dos líneas a través de la sección cruzada mostrada en la figura 8. Como se muestra en la figura 9, el recubrimiento entrecruzado (las capas anterior y posterior 30 externas del lente de contacto del ejemplo 19) es más blando que el material del lente de hidrogel de silicona (capa interna). Moviéndose a lo largo de las dos líneas, el modulus de superficie primero permanece casi constante con una deflexión del voladizo promedio de aproximadamente 52 nm (esto es, modulus de superficie promedio) sobre la zona entre 0 y aproximadamente 5.9 micrones y luego se incrementa gradualmente en localizaciones adicionales dentro del lente hasta alcanzar un máximo y permanece aproximadamente constante después de esto (meseta) con una deflexión 35 de voladizo promedio de aproximadamente 91 (esto es, un modulus de superficie promedio) sobre la zona por encima de aproximadamente 7 micrones. La transición del recubrimiento entrecruzado suave al material de SiHy voluminoso pero más rudo que se presenta gradualmente con el barrido de unos pocos micrones, sugiere que un gradiente en morfología o composición (contenido de agua) puede estar presente entre la superficie del recubrimiento y el volumen del lente. Los modulus de superficie en la zona entre 5.9 micrones y aproximadamente 7 micrones, esto es, una región 40 alrededor del borde entre la capa de hidrogel externa y la capa interna del material de hidrogel de silicona, no se utiliza en el cálculo del modulus de superficie promedio. Puede calcularse que las capas de hidrogel externas anterior y posterior (recubrimiento aislado) del lente de contacto de SiHy (ejemplo 19) tiene una superficie reducida posterior aparte de otras capas de hidrogel (recubrimiento entrecruzado) del lente de contacto de SiHy (ejemplo 19) que tiene un

$$\left( \frac{\overline{SM}_{inner} - \overline{SM}_{Outer}}{\overline{SM}_{inner}} \right) \times 100\%$$

modulus de superficie reducida en la cual  $\overline{SM}_{Outer}$  es el modulus de superficie promedio de la capa de hidrogel anterior o posterior, y  $\overline{SM}_{inner}$  es el modulus de superficie promedio de la capa más interna de aproximadamente 43%.

50 Los lentes de contacto de SiHy (preparados en el ejemplo 19) se estudian con el segundo instrumento AFM. El barrido se hace utilizando un modo de mediciones nanomecánicas cuantitativas con un Bruker Icon AFM (pico fuerza QNM) utilizando lentes en estado completamente hidratado (PBS sin NaCl pero con glicerol para alcanzar la osmolaridad similar) o seco. La sección transversal del lente se monta en una pinza plástica como se describió anteriormente. Las condiciones de prueba incluyen un resorte constante de 1.3 N/m, radio de punta de 33.3 nm, sensible a 31 nmN, velocidad de barrido es el 0.4 Hz y una resolución de barrido de 512x512.

55 La imagen de AFM de una sección transversal del lente de contacto de SiHy (ejemplo 19) en estado completamente hidratado y en estado seco se obtiene de acuerdo con el método QNM de pico fuerza. Analizando las imágenes obtenidas, el espesor del recubrimiento entrecruzado en estado completamente hidratado se determina en alrededor de 4.4 micrones, mientras que el espesor del recubrimiento entrecruzado en estado seco se determina entre 1.2 micrones para muestra seca al vacío, aproximadamente 1.6 micrones para muestra seca en horno. La relación agua-

hinchamiento  $\left( \frac{L_{Wet}}{L_{Dry}} \right) \times 100\%$  en la cual  $L_{Wet}$  es el espesor promedio de la capa de hidrogel externa del lente de contacto

de SiHy en estado completamente hidratado, y  $L_{Dry}$  es el espesor promedio de esa capa de hidrogel externo del lente de contacto de SiHy en estado seco) del recubrimiento entrecruzado de los lentes de contacto de SiHy (preparados en el ejemplo 19) se calcula en alrededor de 277% (sobre muestra seca) o alrededor de 369% (muestra secada al vacío).

### Ejemplo 32

#### 5 Preparación de formulaciones para lente

La formulación 1 se prepara disolviendo los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: 33% en peso del 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-disteaoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin, sal de sodio (L-PEG), 1.0% en peso de Darocur 1173 (DC1173), 0.1 % en peso de visitint (dispersión de pigmento de azul de ftalocianina de cobre al 5% en tris(trimetilsiloxi)silylpropilmetacrilato, TRIS), y 24.5% en peso de 1-propanol.

La formulación II se prepara disolviendo los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: aproximadamente 32% en peso del macrómero de CE-PDMS preparado en el ejemplo 2, aproximadamente 21% en peso del TRIS-Am, aproximadamente 23% en peso de DMA, aproximadamente 0.6% en peso de L-PEG, aproximadamente 1% en peso de DC1173, aproximadamente 0.1% en peso de visitint (dispersión de un pigmento de azul de ftalocianina de cobre al 5% en TRIS), aproximadamente 0.8% en peso de DMPC, aproximadamente 200 ppm de H-tempo, y aproximadamente 22% de 1-propanol.

#### Preparación de lentes

Los lentes se preparan por moldeo por fundición a partir de una formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las figuras 1 – 6 en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7, 384,590 y 7, 387,759 (figuras 1 – 6). La fuente de irradiación UV es una lámpara Hamamatsu con el WG335 + TM297 de corte y filtro y con una intensidad de aproximadamente 4 mW/cm<sup>2</sup>. La formulación para el lente en el molde es irradiada con irradiación UV durante aproximadamente 25 segundos. Los lentes moldeados por fundición se extraen con metil etil cetona (MEK) (o propanol o isopropanol).

#### Aplicación del recubrimiento primario de PAA sobre lentes de contacto de SiHy

Una solución de recubrimiento de un ácido poliacrílico (PAA-1) se prepara disolviendo una cantidad de PAA (Peso molecular: 450kDa de Lubrizol) en un volumen dado de 1-propanol para tener una concentración de aproximadamente 0.36% en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico a aproximadamente 2.0.

Otra solución de recubrimiento de PAA (PAA-2), se prepara disolviendo una cantidad de PAA (M.W.: 450kDa, de Lubrizol, en un volumen dado de un solvente con base orgánica (50/50 1-propanol/H<sub>2</sub>O) para tener una concentración de aproximadamente 0.39% en peso y se ajusta el pH con ácido fórmico a aproximadamente 2.0.

Después de obtenido los lentes de contacto de SiHy se someten a uno de los procesos de inmersión mostrados en las Tablas 10 y 11.

35

Tabla 10

Baños	Tiempo	Proceso de inmersión					
		20 - 0	20 - 1	20 - 2	20 - 3	20 - 4	20 - 5
1	56S	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
2	44S	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56S	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56S	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56S	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56S	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56S	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56S	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
9	44S	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1

# ES 2 423 914 T3

Baños	Tiempo	Proceso de inmersión					
		20 - 0	20 - 1	20 - 2	20 - 3	20 - 4	20 - 5
10	56s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
11	56s	H20	PrOH	H20	H20	H20	H20
12	44s	H20	PrOH	PrOH	PrOH	50/50	50/50
13	56s	H20	H20	H20	H20	H20	H20
14	56s	H20	H20	H20	H20	H20	H20
15	56s	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56s	H20	H20	H20	H20	H20	H20

PrOH representa 1-propanol al 100%. PBS indica solución salina regulada con fosfato;  
MEK significa metil etil cetona; 50/50 indica una mezcla de solventes de 50/50 de 1-PrOH/H<sub>2</sub>O

Tabla 11

Baños	Tiempo	Proceso de inmersión						
		80 - 0	80 - 1	80 - 2	80 - 3	80 - 4	80 - 5	
1	56s	H20	H20	H20	H20	H20	H20	H20
2	44s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56s	H20	H20	H20	H20	H20	H20	H20
9	44s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1
10	56s	PAA-1	50/50	PrOH	50/50	PrOH	PrOH	H20
11	56s	H20	H20	H20	50/50	PrOH	50/50	50/50
12	44s	H20	H20	H20	H20	H20	H20	H20
13	56s	H20	H20	H20	H20	H20	H20	H20
14	56s	H20	H20	H20	H20	H20	H20	H20
15	56s	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56s	H20	H20	H20	H20	H20	H20	H20

PrOH representa 1-propanol al 100%. PBS indica solución salina regulada con fosfato;  
MEK significa metil etil cetona; 50/50 indica una mezcla de solventes de 50/50 de 1-PrOH/H<sub>2</sub>O

### Aplicación de recubrimiento hidrofílico entrecruzado

La sal parcial de sodio del Poli(ácido acrilamida-co-acrílico), Poli(AAm.co-AA) (90/10) (contenido de sólidos de aproximadamente 90%, AAm-co-AA) 90/10, Mw 200,000 se compra de Polisciences, Inc. y se utiliza como se recibe. El PAE (Kymene, un contenido de azetidinio de 0.46 probado con RMN) se compra de Ashland en forma de una solución acuosa y se utiliza como se recibe. Se prepara una solución salina de entrecruzamiento en empaque (IPC) disolviendo aproximadamente 0.07% p/p de poli (AAm-co-AA) (90/10) y aproximadamente 0.15% de PAE (un equivalente milimolar de azetidinio inicial de aproximadamente 8.8 millimoles) en solución salina regulada por fosfato (PBS) (aproximadamente 0.044% p/p de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , aproximadamente 0.388% p/p de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , aproximadamente 0.79% p/p de NaCl) y ajustando el pH a 7.2 – 7.4. Luego la solución salina de IPC es pretratada por calor durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70°C (pretratamiento por calor). Durante este pretratamiento por calor, el Poli(AAm-co-AA) y el PAE se entrecruzan parcialmente entre si (esto es, sin consumir todos los grupos azetidinio del PAE) para formar un material polimérico hidrofílico soluble en agua y térmicamente entrecruzable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina de IPC. Después del pretratamiento con calor, la solución salina de IPC se filtra utilizando un filtro de membrana de poliéter sulfona [PES] de 0.22 micrones y enfriado hasta temperatura ambiente. Se agregan entonces 10 ppm de peróxido de hidrógeno a la solución salina de IPC final para evitar el crecimiento de la biocarga y la solución salina de IPC se filtra utilizando un filtro de membrana de poliéter sulfona [PES] de 0.22 micrones.

Los lentes que tienen un recubrimiento primario de PAA sobre sí mismos preparados anteriormente se colocan en estantes de empaques de lentes de polipropileno (un lente por estante) con 0.6 mL de la solución salina de IPC (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar los lentes). Las ampollas se sellan entonces con lámina y se someten a autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando lentes de contacto de SiHy con recubrimientos hidrofílicos entrecruzados sobre sí mismos.

### Caracterización de los lentes de SiHy

Los lentes de contacto de SiHy resultantes con recubrimientos hidrofílicos entrecruzados sobre los mismos y un espesor de centro de aproximadamente 0.95 micrones tienen una permeabilidad al oxígeno ( $Dk_c$  o  $Dk$  intrínseco estimado) de aproximadamente 142 a 156 barreras, un modulus elástico de 0.72 hasta aproximadamente 0.79 MPa, un contenido de agua de aproximadamente 30% a aproximadamente 33% en peso, una permeabilidad relativa a iones de aproximadamente 6 (con respecto al lente Alsacon), y un ángulo de contacto entre aproximadamente 34 hasta aproximadamente 47 grados.

### Caracterización de las superficies nanotexturadas de los lentes de contacto

Método de contraste de interferencia con transmisión diferencial (TDIC). Los lentes de contacto se colocan sobre una lámina de vidrio y se aplana comprimiendo el lente entre la lámina y el cubreobjetos. Se localizan las superficies del lente de contacto y se examinan enfocando a través del lente utilizando un microscopio Nikon ME600 con óptica de contraste de interferencia de transmisión diferencial utilizando un lente objetivo 40x. Las imágenes de TDIC obtenidas se evalúan para determinar la presencia de patrones de superficie arrugadas (por ejemplo, patrones aleatorios y/o ordenados similares a gusanos, o similares).

Método de contraste de interferencia de reflexión diferencial (RDIC). Los lentes se colocan sobre una lámina de vidrio y se aplana haciendo 4 cortes radiales cada 90 grados aproximadamente. Se elimina de la superficie el exceso de solución salina utilizando aire comprimido. La superficie del lente se examina entonces utilizando un Nikon Optiphot-2 con óptica de contraste de interferencia con reflexión diferencial para la presencia de patrones de superficie con arrugas sobre la superficie de un lente de contacto utilizando lentes objetivos 10x, 20x y 50x. Se adquiere una imagen representativa de cada lado utilizando lentes objetivos de 50x. El lente de contacto se sacude entonces, se retira el exceso de solución salina y se inspecciona el otro lado del lente de contacto de la misma manera. Las imágenes de RDIC obtenidas son evaluadas entonces para determinar la presencia de patrones de superficie arrugada (por ejemplo, patrones aleatorios y/o ordenados similares a gusanos, o similares).

Microscopía de luz en campo oscuro (DFLM). La DFLM se basa en general en la iluminación en campo oscuro el cual es un método para potenciar el contraste en muestras observadas. Esta técnica consiste de una fuente de luz por fuera o bloqueada del campo de vista del observador con el fin de iluminar una muestra en un ángulo con respecto a la luz transmitida normal. Puesto que una luz dispersa desde la fuente no es recolectada por el lente del objetivo, no es parte de la imagen y el fondo de la imagen aparece oscuro. Puesto que la fuente de luz está iluminando la muestra con un ángulo, la luz observada en la imagen de la muestra es aquella que es dispersada por la muestra hacia el observador, creándose entonces contraste entre esta luz dispersa de la muestra y el fondo oscuro de la imagen. Este mecanismo de contraste hace que la iluminación oscura sea especialmente útil para la observación de fenómenos de dispersión tales como turbidez.

El DFLM se utiliza para evaluar la turbidez de los lentes de contacto como sigue. Se cree que la utilización de campo oscuro involucra luz dispersa, que los datos de campo oscuro podrían proveer el estimativo de turbidez en el peor de los casos. En una imagen digital de escala de grises de 8 bit a cada imagen de pixel se asigna un valor de intensidad de

escala de grises (GSI) en el rango de 0 – 255. Cero representa un pixel que es perfectamente negro y 255 un pixel que es perfectamente blanco. Un incremento en la luz dispersa capturada en la imagen producirá pixeles con valores de GSI más altos. El valor de GSI puede ser utilizado entonces como un mecanismo para cuantificar la cantidad de luz dispersa observada en una imagen en campo oscuro. La turbidez se expresa promediando los valores de GSI de todos los pixeles en un área de interés (AOI) (por ejemplo, un lente completo o la zona lenticular o zona óptica de un lente). La determinación experimental consiste de un microscopio u óptica equivalente, una señal digital conectada y un soporte para campo oscuro con luz de anillo y fuente de luz de intensidad variable. La óptica está diseñada/dispuesta de tal manera que la totalidad del lente de contacto que se va a observar llena el campo de visión (típicamente de forma aproximada 15 mmx20mm de campo de visión). La iluminación se fija en un nivel apropiado para observar los cambios deseados en las muestras relevantes. Se ajusta/calibra la intensidad de la luz al mismo nivel para cada conjunto de muestras utilizando un estándar de dispersión de densidad/luz conocido para una persona experimentada en la técnica. Por ejemplo, un estándar está compuesto de dos cubreobjetos plásticos superpuestos (idénticos y ligera o moderadamente helado). Tal estándar consiste de áreas con tres áreas GSI promedio diferentes que incluyen dos áreas con niveles intermedios de una escala de grises y blanco saturado (bordes). El negro que representan el campo oscuro vacío. Las áreas negras y blancas saturadas pueden utilizarse para verificar la ganancia y la compensación (contraste y brillantez) fijadas en la cámara. Los niveles de luz intermedio pueden proveer tres puntos para verificar la respuesta lineal de la cámara. La intensidad de la luz se ajusta de tal manera que el GSI promedio del campo oscuro vacío se aproxime a 0 y el de un AOI definido en una forma digital del estándar sea el mismo con el tiempo en  $\pm 5$  unidades GSI. Despues de la calibración de la intensidad de la luz, se sumerge el lente de contacto en solución salina regulada de 20 fosfato filtrada a través de 0.2  $\mu\text{m}$  en una placa de Petri de cuarzo o en una placa de claridad similar que se coloca en el soporte de DFLM. Se adquiere entonces una imagen del lente digital en escala de grises de 8 bits como se ve utilizando la iluminación calibrada y el GSI promedio de un AOI definido dentro de la porción de imagen que contiene el lente. Esto se repite para un conjunto de muestras del lente de contacto. La calibración de intensidad de luz se revalúa periódicamente en el transcurso de una prueba para asegurar consistencia. El nivel de turbidez bajo el examen de 25 DFLM se refiere a una turbidez de DFLM

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

Los lentes de contacto de SiHy, el recubrimiento primario de PAA del cual se obtiene de acuerdo con cualquiera de los procesos de inmersión 20-0 y 80-0, se determinan para tener una turbidez de DFLM promediada de aproximadamente 30 73% y muestra patrones de arruga en superficie (patrones aleatorios en forma de gusano) que pueden ser observados visualmente examinando el lente de contacto en estado hidratado, de acuerdo con el método de RDIC o TDIC como se describe anteriormente. Sin embargo, los patrones de superficie arrugada prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad de la luz de los lentes de contacto.

Los lentes de contacto de SiHy, el recubrimiento primario de PAA de los cuales se obtiene de acuerdo con cualquiera de los procesos de inmersión 20-1 a 20-4, se determinan para tener una turbidez de DFLM baja promediada de 35 aproximadamente 26% (probablemente debido a la presencia de partículas de pigmento de visitint) y no muestran patrones de superficie de arrugas notables (patrones aleatorios en forma de gusanos) cuando se examinan bien sea bajo RDIC o TDIC como se describió anteriormente.

Un alto porcentaje de lentes de contacto de SiHy, cuyo recubrimiento primario de PAA se obtiene de acuerdo con cualquiera de los procesos de inmersión 20-5, se determinan que tienen una turbidez de DFLM promedio moderada de 40 aproximadamente 45% y muestran patrones de superficie con arrugas ligeramente notables cuando se examinan bien sea bajo RDIC o TDIC como se describió anteriormente. Sin embargo, los patrones de superficie con arrugas no tienen prácticamente efectos adversos sobre la transmisibilidad de la luz de los lentes de contacto.

Los lentes de contacto de SiHy, cuyo recubrimiento primario 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 en superficie con arrugas notables cuando se examinan bien sea bajo RDIC o TDIC como se describió anteriormente, sin embargo, los lentes de contacto de SiHy, cuyo recubrimiento primario de PAA se obtiene de acuerdo con cualquiera de los procesos de inmersión 80-0 y 80-4, muestran patrones de superficie con arrugas notables cuando se examinan bien sea bajo RDIC o TDIC como se describió anteriormente. Sin embargo, los patrones de superficie con arrugas prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad de la luz de los lentes de contacto.

## 50 Ejemplo 33

### Síntesis del copolímero ramificado anfílico que absorbe UV

Un reactor con chaqueta de 1 L es equipado con un embudo de adición de 500 mL, agitación superior, condensador para reflujo con adaptador para entrada de nitrógeno/vacio, termómetro y adaptador para muestreo. 89.95 g de 55 polisiloxano funcionalizado etilénicamente parcialmente al 80% preparado en el ejemplo 17A, se carga en el reactor y luego se desgasifica bajo vacío a menos de 1 mbar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La solución de monómero preparada mezclando 1.03 g de HEMA, 50.73 g de DMA, 2.76 g de metacrilato de Norbloc, 52.07 g de TRIS, y 526.05 g de acetato de etilo se carga en el embudo de adición de 500 mL seguido con desgasificación bajo vacío de 100 mbar a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se rellena con gas

5 nitrógeno. La solución monomérica se desgasifica con las mismas condiciones durante dos ciclos adicionales. La solución del monómero se carga entonces al reactor. La mezcla de reacción se calienta a 67°C con agitación adecuada. Durante el calentamiento, se carga una solución compuesta de 2.96 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadena, CTA) y 0.72 g de dimetil 2,2'-azobis(2-metilpropionato) (iniciador V-601) y 76.90 g de acetato de etilo en el embudo de decantación seguida por el mismo proceso de desgasificación que la solución del monómero. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67°C, la solución iniciador/CTA también se agrega al reactor. La reacción se lleva a cabo a 67°C durante 8 horas. Después de que se termina la copolimerización, la temperatura del reactor se baja hasta temperatura ambiente.

#### Síntesis del prepolímero ramificado anfílico que absorbe UV

10 La solución de copolímero preparada anteriormente es funcionalizada etilénicamente para formar un prepolímero ramificado anfílico agregando 8.44 g de IEM (o metacrilato de 2-isocianoetilo en una cantidad molar equivalente deseada) en presencia de 0.50 g de DBTL. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo una condición sellada durante 24 horas. El prepolímero preparado se estabiliza entonces con 100 ppm de hidroxi-tetrametilen piperoniloxi antes de que la solución sea concentrada a 200 g (aproximadamente 50%) y filtrada a través de un papel de filtro de tamaño de poro de 1 um. Después de que el solvente de reacción se intercambia a 1-propanol a través de ciclos repetidos de evaporación y dilución, la solución está lista para ser utilizada para la formulación. El contenido en sólidos se mide a través de la eliminación del solvente en horno de vacío a 80°C.

15

#### Preparación de la formulación para lente

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

#### Preparación del lente

25 Los lentes se fabrican por moldeo por fundición de la formulación para lentes preparada anteriormente utilizando un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las figuras 1 – 6 en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7, 384,590 y 7, 387,759 (figuras 1 – 6) bajo limitación espacial de irradiación de 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 a 380 nm y una intensidad de aproximadamente 4.6 mW/cm<sup>2</sup>. La formulación del lente en el molde es irradiada con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

30 Los lentes moldeados por fundición se extraen con metil etil cetona (MEK), se enjuaga con agua, se recubren con ácido poliacrílico (PAA) sumergiendo los lentes en una solución en propanol de PAA (0.004% en peso, acidificada con ácido fórmico hasta pH de aproximadamente 2.0), y se hidratan en agua.

35 La solución salina de IPC se prepara a partir de una composición que contiene aproximadamente 0.07% de PAAm-PAA y suficiente PAE para proveer un contenido de azetidinio inicial de aproximadamente 8.8 milímoles equivalentes/litro (aproximadamente 0.15% de PAE) bajo condiciones de prerreacción de 6 horas a aproximadamente 60°C. Se agregan entonces 5 ppm de peróxido de hidrógeno a la solución salina de IPC para evitar el crecimiento de biocarga y las soluciones salinas de IPC se filtran utilizando un filtro de membrana de poliéster sulfona [PES] de 0.22 micrones. Los lentes se colocan en un estante de empaque de lentes de polipropileno con 0.6 mL de la solución salina de IPC (la mitad de la solución salina se agrega antes de insertar el lente). La ampolla se sella entonces con lámina y se somete a autoclave durante 30 minutos a 212°C.

#### 40 Caracterización del lente

45 Los lentes obtenidos tienen las siguientes propiedades: Aproximadamente 0.82 MPa; DKc aproximadamente 159.4 (utilizando lotrafilcon B como lentes de referencia, un espesor central promedio de 80 µm y un Dk 110 intrínseco); IP-2.3; porcentaje de agua aproximadamente 26.9; y UVA/UVB %T aproximadamente 4.6/0.1. Cuando se observa bajo microscopio en campo oscuro, no son visibles líneas de fisura después de frotar el lente de prueba. Los lentes son muy lubricados en una prueba de frotación dactilar y equivalentes a los lentes de control.

## REIVINDICACIONES

1. Un lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado, que comprende:  
 una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; y  
 una configuración estructural en capas desde la superficie anterior a la superficie posterior,  
 5 en donde la configuración estructural en capas incluye una capa de hidrogel externa anterior,  
 una capa interna de un material de hidrogel de silicona, y una capa de hidrogel exterior posterior,  
 en donde el material de hidrogel de silicona tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 50 barreras, y un primer contenido de agua  $WC_{SiHy}$  de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%,  
 10 en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior son sustancialmente uniformes en espesor y se fusionan en el borde periférico del lente de contacto para encerrar completamente la capa interna del material de hidrogel de silicona,  
 en donde las capas de hidrogel de silicona externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen un segundo contenido de agua superior a  $WC_{SiHy}$ , según se caracterizan (a) por tener una relación agua-hinchamiento de al menos aproximadamente 100% si  $WC_{SiHy} \leq 45\%$  o (b) por tener una relación agua-hinchamiento de al menos 
$$\frac{120 \cdot WC_{SiHy} \%}{1 - WC_{SiHy} \%}$$
  
 15 aproximadamente si  $WC_{SiHy} > 45\%$ , en donde el espesor de cada una de las capas de hidrogel externas anterior y posterior es desde aproximadamente 0.1  $\mu m$  hasta aproximadamente 20  $\mu m$ , medidas con microscopía de fuerza atómica a través de una sección transversal de la superficie posterior hasta la superficie anterior del lente de contacto de hidrogel de silicona en estado completamente hidratado.
2. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de la reivindicación 1, en donde el material de hidrogel de silicona tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 60, preferiblemente al menos aproximadamente 70, más preferiblemente al menos aproximadamente 90, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barreras.  
 20
3. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de la reivindicación 1 o 2, en donde el material de hidrogel de silicona tiene un primer contenido de agua  $WC_{SiHy}$  de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 65%, preferiblemente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 60%, más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 55%, lo más preferiblemente desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 50% en peso.  
 25
4. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen un segundo contenido de agua mayor que  $WC_{SiHy}$ , caracterizado bien (a) por tener una relación agua-hinchamiento de al menos aproximadamente 150%, preferiblemente al menos aproximadamente 200%, más preferiblemente al menos aproximadamente 250%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 300% si  $WC_{SiHy} \leq 45\%$  o (b) por tener una relación agua-hinchamiento de 
$$\frac{130 \cdot WC_{SiHy} \%}{1 - WC_{SiHy} \%}$$
  
 30 , preferiblemente 
$$\frac{140 \cdot WC_{SiHy} \%}{1 - WC_{SiHy} \%}$$
, más preferiblemente 
$$\frac{150 \cdot WC_{SiHy} \%}{1 - WC_{SiHy} \%}$$
 si al menos aproximadamente  $WC_{SiHy} \geq 45\%$ .  
 35
5. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el espesor de cada una de las capas de hidrogel externas anterior y posterior va desde aproximadamente 0.25  $\mu m$  hasta aproximadamente 15  $\mu m$ , preferiblemente desde aproximadamente 0.5  $\mu m$  hasta aproximadamente 15  $\mu m$ , más preferiblemente desde aproximadamente 1  $\mu m$  hasta aproximadamente 10  $\mu m$ , medido con microscopía de fuerza atómica a través de una sección transversal de la superficie posterior hasta la superficie anterior del lente de contacto de hidrogel de silicona en estado completamente hidratado.  
 40
6. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquier de las reivindicaciones 1 a 5, donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen una relación agua-hinchamiento de al menos aproximadamente 150% si  $WC_{SiHy} \leq 55\%$  o al menos aproximadamente 200% si  $WC_{SiHy} \leq 60\%$  o al menos aproximadamente 250% si  $WC_{SiHy} \leq 65\%$  o al menos aproximadamente 300%.  
 45
7. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el material de hidrogel de silicona tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 70% y un primer contenido de agua  $WC_{SiHy}$  desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 55% en peso, en donde el espesor de cada una de las capas de hidrogel externas anterior y posterior va desde aproximadamente 0.25  $\mu m$  hasta aproximadamente 15  $\mu m$ .  
 50

8. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen un modulus de superficie reducida de al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 35%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 40%, con respecto a la capa interna.
- 5
9. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el material de hidrogel de silicona tienen un modulus elástico desde aproximadamente 0.4 MPa hasta aproximadamente 1.5 MPa.
10. 10. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el lente de contacto de hidrogel de silicona comprende adicionalmente, en su configuración estructural en capas, dos capas de transición de material polimérico, en donde cada una de las dos capas de transición está localizada entre la capa interna y una de las capas de hidrogel externas anterior y posterior y es sustancialmente uniforme en espesor, en donde el espesor de cada capa de transición es al menos aproximadamente 0.05 µm, preferiblemente desde aproximadamente 0.05 µm hasta aproximadamente 10 µm, más preferiblemente desde aproximadamente 0.1 µm hasta aproximadamente 7.5 µm, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0.15 µm hasta aproximadamente 5 µm.
- 15
11. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado tiene una lubricidad caracterizado por un coeficiente crítico de fricción de aproximadamente 0.043 o menos, preferiblemente de forma aproximada 0.040 o menos, una hidrofilicidad de superficie caracterizada por un tiempo de ruptura de agua de al menos aproximadamente 10 segundos; una humedecibilidad de superficie caracterizada por un ángulo de contacto con agua promedio de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente de forma aproximada 80 grados o menos, más preferiblemente de forma aproximada 70 grados o menos, incluso más preferiblemente de forma aproximada 60 grados o menos, lo más preferiblemente de forma aproximada 50 grados o menos; o combinaciones de los anteriores.
- 20
- 25
12. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de la reivindicación 10, en donde las capas de transición comprenden un polímero que contiene carboxilo (COOH).
30. 13. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior se forman aplicando y entrecruzando un material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzable sobre un lente de contacto de hidrogel de silicona preformado, en donde el lente de contacto de hidrogel de silicona preformado comprende un grupo amino y/o carboxilo sobre y/o cerca a la superficie del lente de contacto o un recubrimiento base que comprende grupos amino y/o carboxilo; en donde el lente de contacto de hidrogel de silicona preformado se convierte en la capa interna después del entrecruzamiento, y en donde el material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzable es un material polimérico parcialmente entrecruzado que comprende una red tridimensional y grupos entrecruzables, preferiblemente grupos azetidinio dentro de la red.
- 35
- 40
14. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de la reivindicación 13, en donde el material polimérico hidrofílico soluble en agua y entrecruzado comprende (i) desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 95% en peso de la primera cadena polimérica derivada de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorohidrina, (ii) desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 80% en peso de las unidades estructurales hidrofílicas o segundas cadenas poliméricas derivadas de al menos un agente potenciador de la hidrofilicidad que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo consistente de grupo amino, grupo carboxilo, grupo tiol, y combinaciones de los mismos, en donde las unidades estructurales hidrofílicas o segundas cadenas poliméricas están enlazadas 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 epiclorohidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente potenciador de la hidrofilicidad, y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas poliméricas o grupos pendientes o terminales enlazados covalentemente a las primeras cadenas poliméricas, y en donde el polímero hidrofílico como agente potenciador de la hidrofilicidad es: PEG-NH<sub>2</sub>; PEG-SH; PEG-COOH; H<sub>2</sub>NPEG- NH<sub>2</sub>; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H<sub>2</sub>N-PEG-SH; PEG de brazos múltiples con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un homo o copolímero terminado en diamino, dicarboxilo, monoamino o monocarboxilo o copolímero de un monómero vinílico hidrofílico no reactivo; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) aproximadamente 60% en peso o menos, preferiblemente desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 30%, más preferiblemente desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 20%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 15%, en peso de al menos un monómero vinílico reactivo y (2) al menos un monómero vinílico hidrofílico no reactivo; o combinaciones de los mismos, en donde PEG es un segmento de polietilen glicol, en donde el monómero vinílico reactivo se selecciona del grupo consistente de amino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met) acrilato, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilato, alilamina, vinilamina, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilamida, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil (met)acrilamida, ácido acrílico, ácido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilacrílico, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, ácido beta-metil-acrílico, ácido alfa-fenil acrílico, ácido beta-acriloxi propiónico, ácido súrbico, ácido angélico, ácido cinámico, ácido 1-carboxi-4-fenil butadieno-1,3, ácido itacónico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido glutacónico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico, tricarboxi etíleno, y combinaciones de los mismos, en donde el monómero vinílico no reactivo seleccionado del grupo consistente de acrilamida, metacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmétacrilamida, N-vinilpirrolidona, N,N-dimetilaminoetilmétacrilato, N,N-
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

5 dimetilaminoetilacrilato, N,N-dimetilaminopropilmetacrilamida, N,N-dimetilaminopropilacrilamida, glicerol metacrilato, 3-acriloilamino- 1-propanol, N-hidroxietil acrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen2-pirrolidona, 1-  
10 etil-3-metilen2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen2-pirrolidona, 1-ethyl-5-metilen2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen2-pirrolidona, 5-  
5-ethyl-3-metilen2-pirrolidona, 2-hidroxietil (met)acrilato, hidroxipropil (met)acrilato, un monómero vinílico que contiene  
fosforilcolina, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi polietilenglicol (met)acrilato, que tiene un peso molecular de peso promedio de hasta 1500  
Daltons, N-vinil formamida, N-vinil acetamida, N-vinil isopropilamida, N-vinil-N-metil acetamida, alcohol alílico, alcohol  
vinílico (hidrolizado a partir de un acetato de vinilo en el copolímero), y combinaciones de los mismos.

15. El lente de contacto de hidrogel de silicona hidratado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el  
material de hidrogel de silicona se obtiene a partir de una formulación para lentes de hidrogel de silicona que  
comprende al menos un componente seleccionado del grupo consistente de un monómero vinílico que contiene silicona,  
un macrómero vinílico que contiene silicona, un prepolímero que contiene silicona, un monómero vinílico hidrofílico, un  
monómero vinílico hidrófobo, un agente de entrecruzamiento, un iniciador de radicales libres, un  
macrómero/prepolímero vinílico hidrofílico, y combinaciones de los mismos.

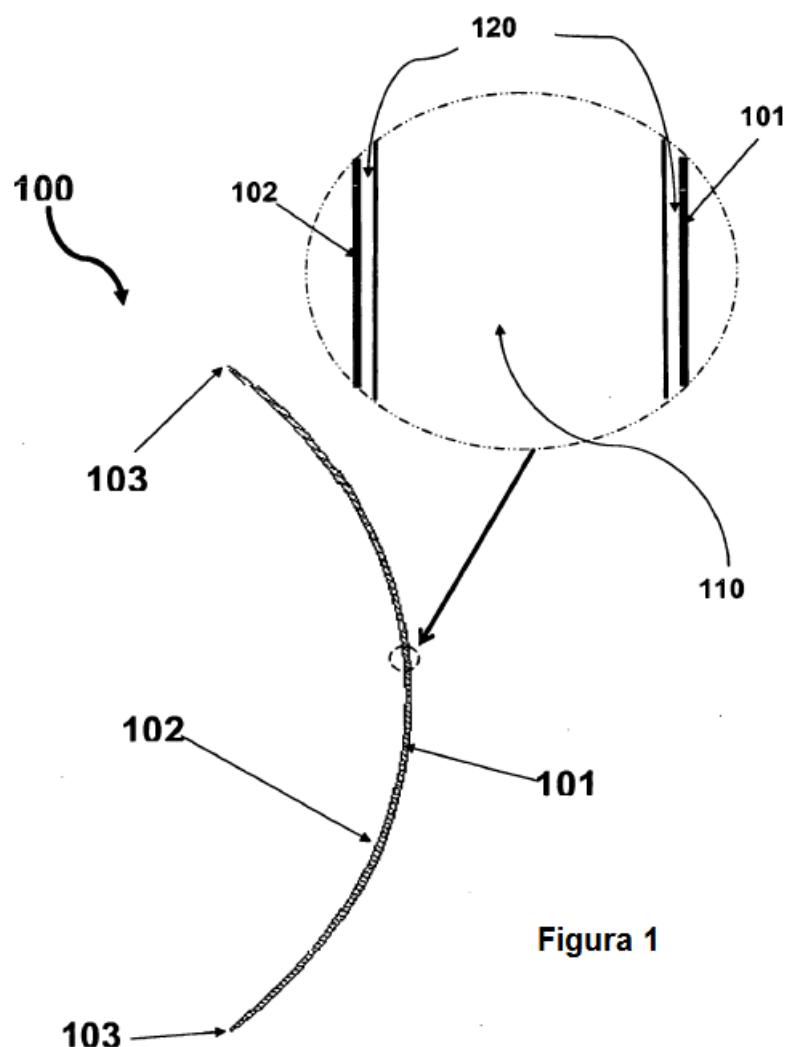
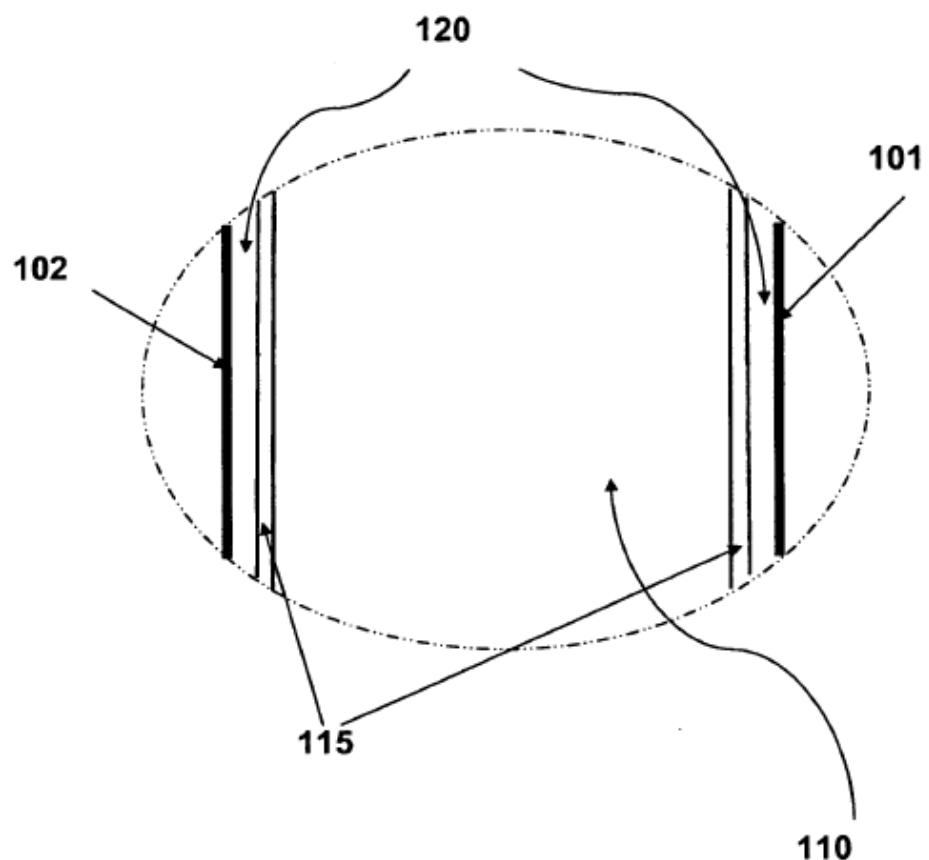
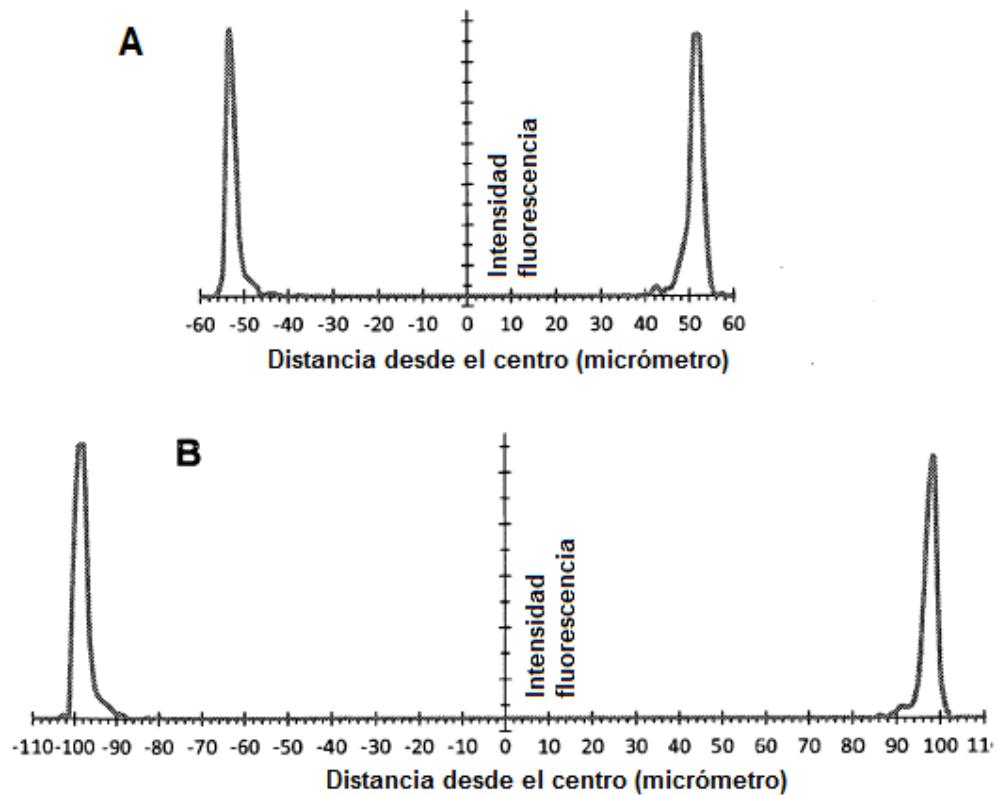


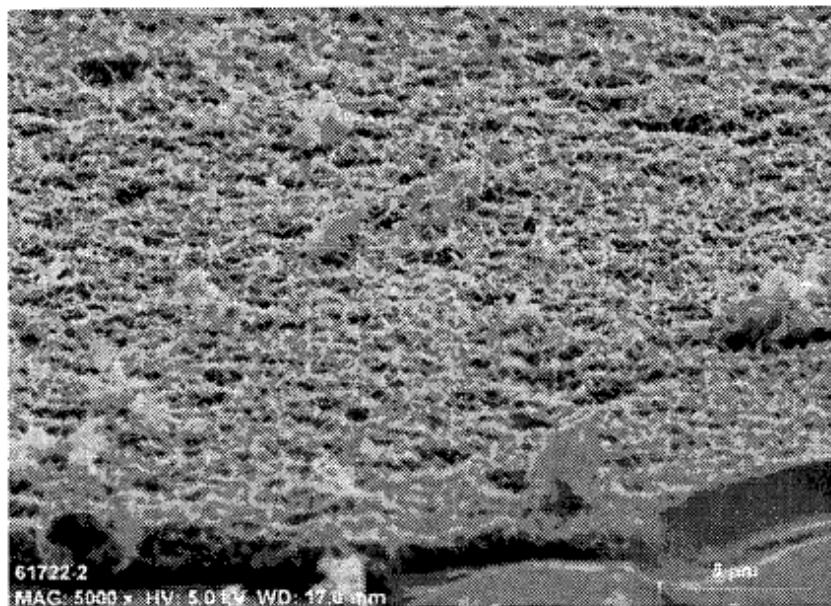
Figura 1



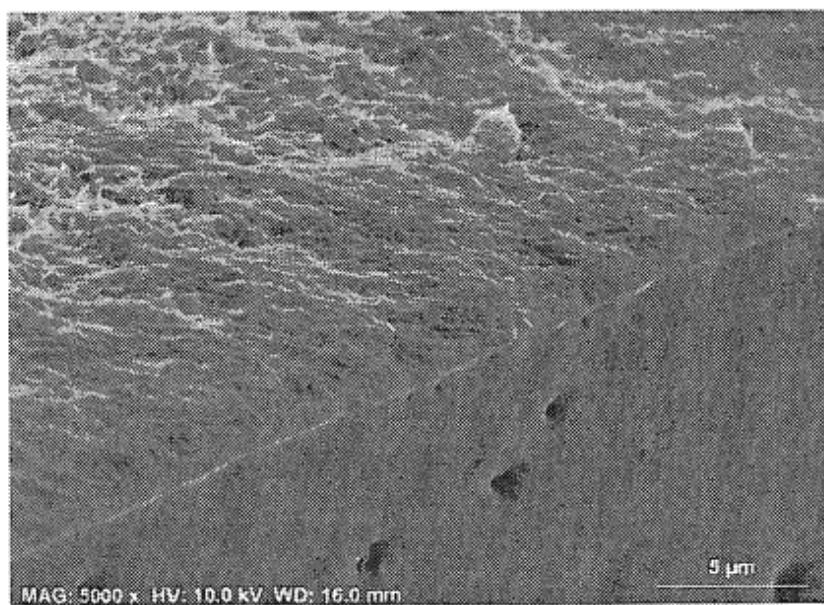
**Figura 2**



**Figura 3**



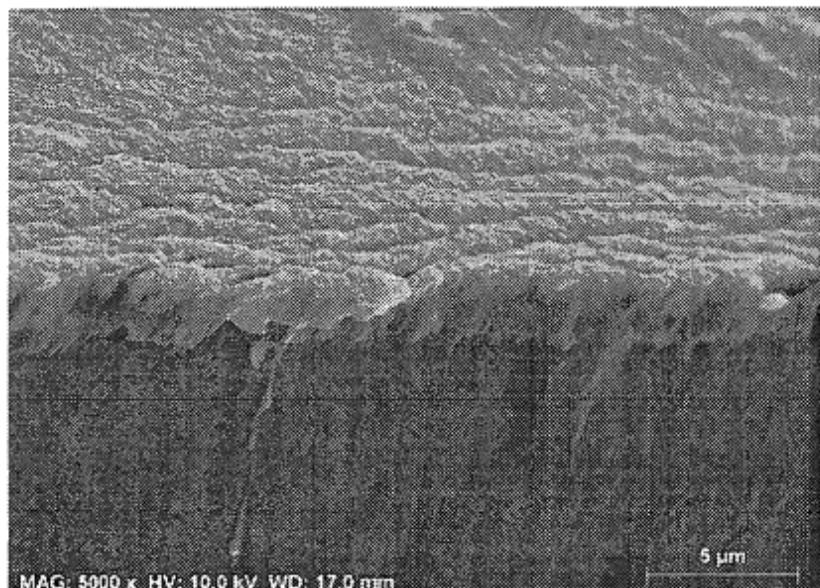
**A**



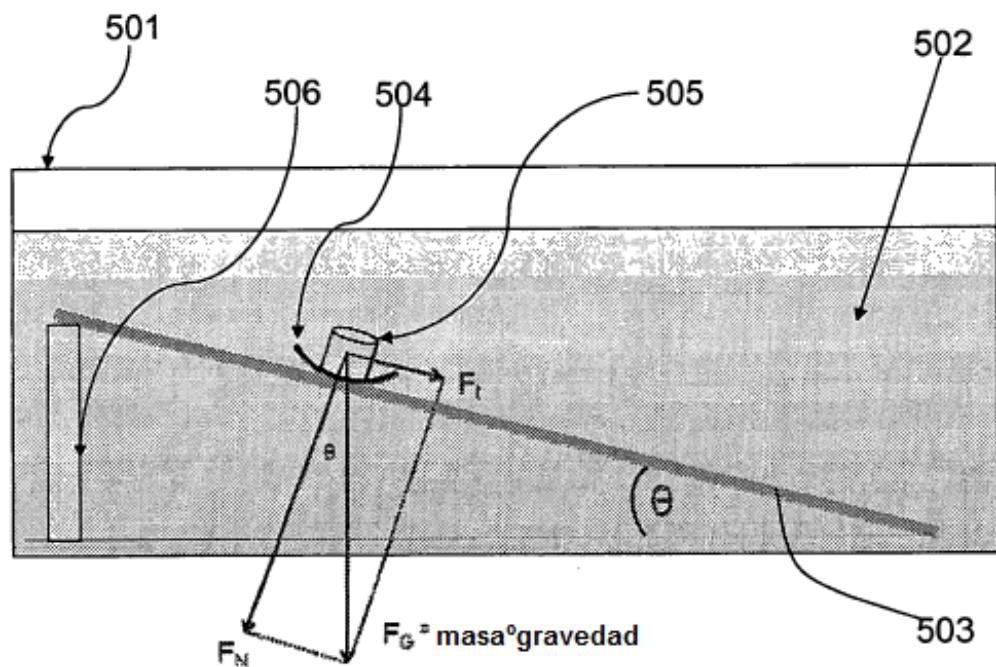
**B**

**Figura 4**

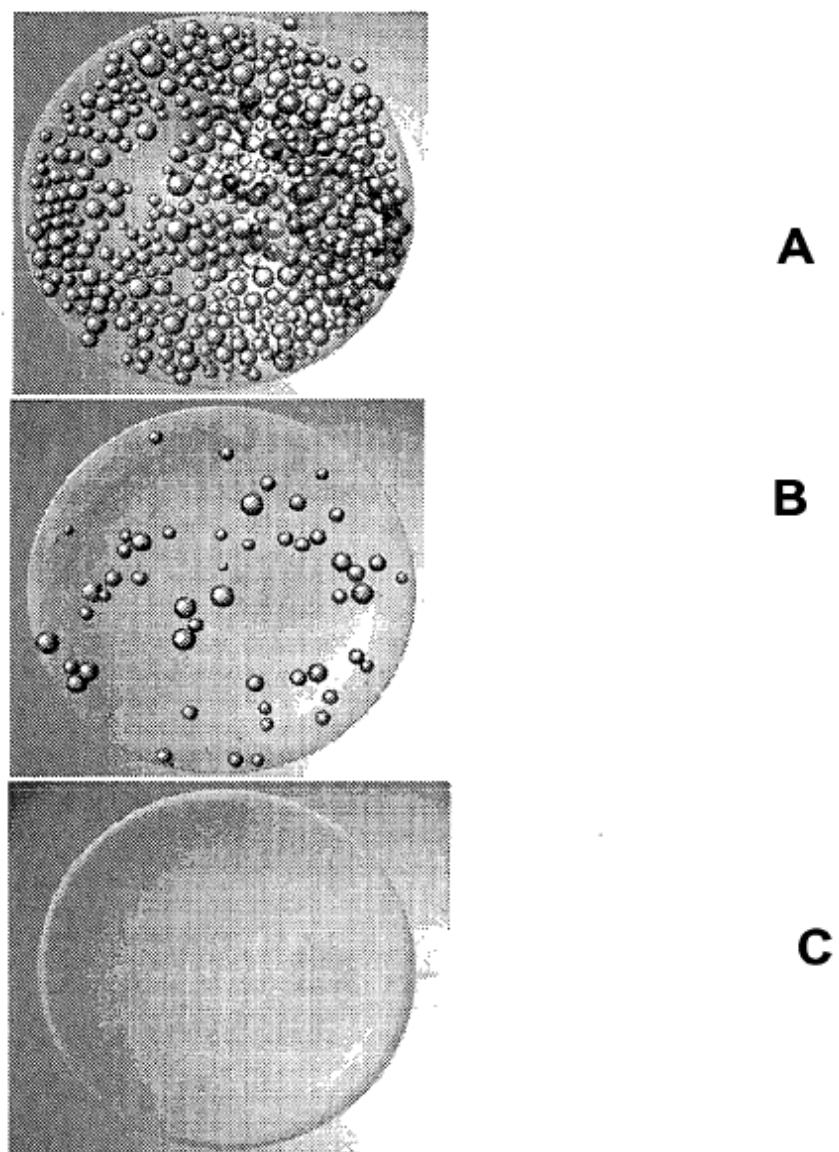
C



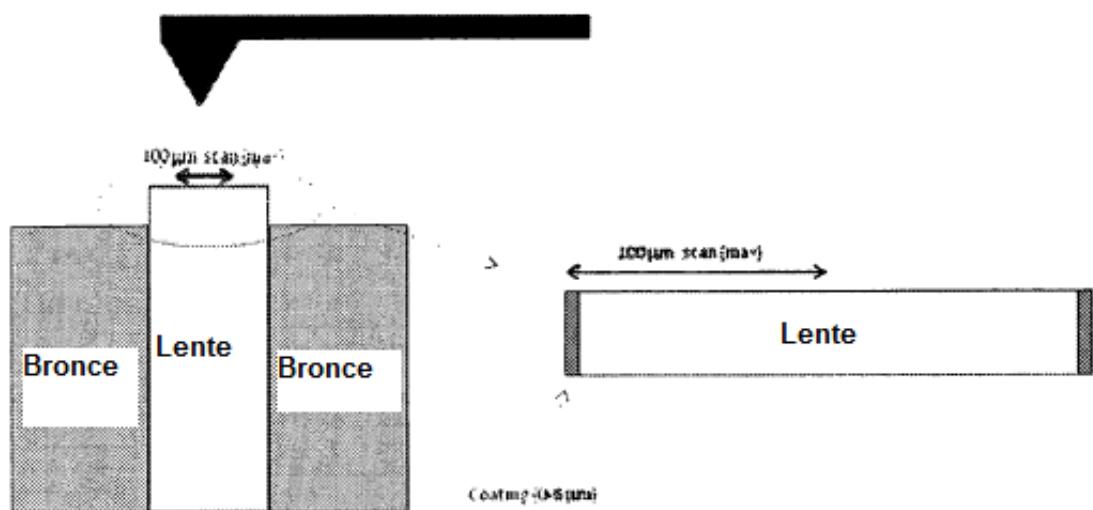
**Figura 4 (continuación)**



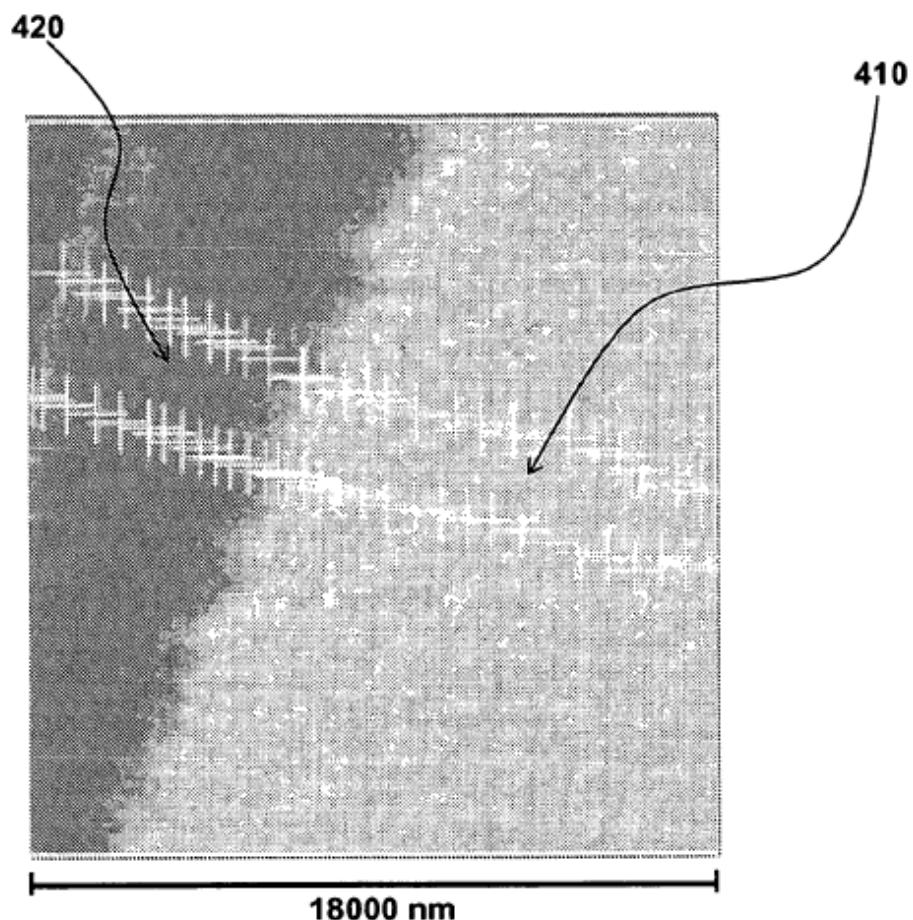
**Figura 5**



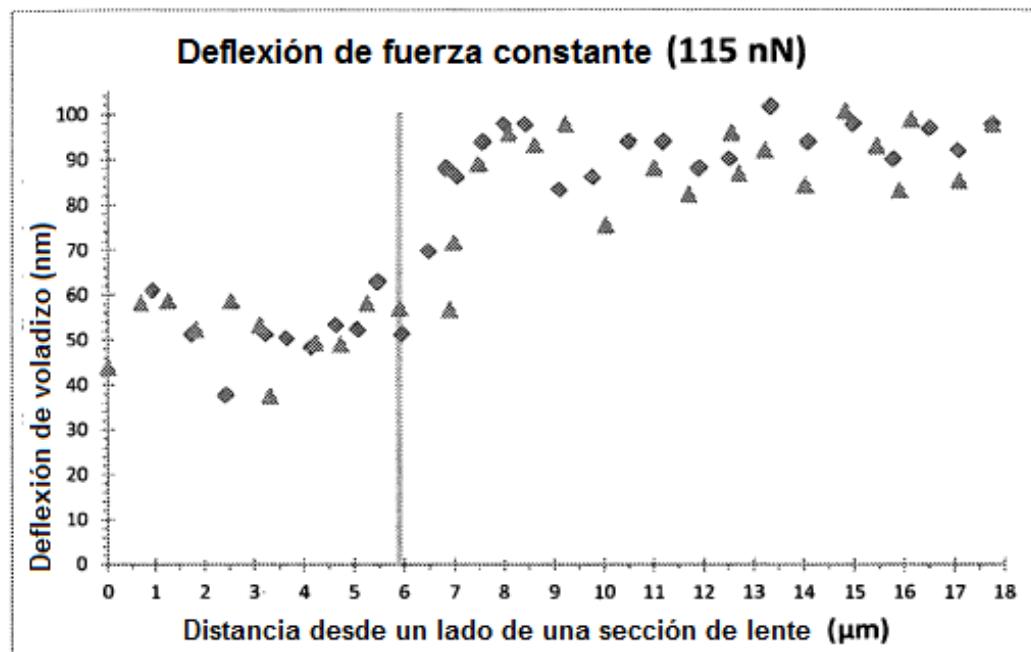
**Figura 6**



**Figura 7**



**Figura 8**



**Figura 9**