



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709116-8 A2**

(22) Data de Depósito: 23/03/2007
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



(51) *Int.Cl.:*
B29D 11/00 2006.01
G02B 1/04 2006.01

(54) Título: **PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE LENTES OFTÁLMICAS**

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2006 US 11/387,250

(73) Titular(es): Johnson & Johnson Vision Care, INC

(72) Inventor(es): Azaam Alli, David C. Turner, Diana Zanini, James D. Ford, Kristy Canavan, Shivkumar Mahadevan

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007007196 de 23/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO2007/111973de
04/10/2007

(57) Resumo: PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE LENTES OFTÁLMICAS. A presente invenção refere-se a processos aquosos para a produção de lentes de contato de silicone hidrogel. O processo compreende: a) curar em um molde uma mistura de reação compreendendo pelo menos um componente contendo silicone, em que a dita mistura de reação é substancialmente isenta de impurezas ou componentes moderadamente solúveis em água tendo um tempo de retenção, em relação a TRIS, de menos do que cerca de 0,9 para formar uma lente; (b) contatar a dita lente e o dito molde com uma solução aquosa em uma temperatura de menos do que 99° C por menos do que cerca de 1 hora; para liberar a dita lente do molde e (c) opcionalmente, pós-processar a lente, em que o dito pós-processamento, se conduzido, é conduzido com soluções aquosas por um tempo de menos do que 6 horas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE LENTES OFTÁLMICAS**".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a processos aquosos para fabricação de lentes de contato de silicone hidrogel que não causam desconforto ocular.

Antecedentes da Invenção

Sabe-se bem que lentes de contato podem ser usadas para melhorar a visão. Várias lentes de contato têm sido comercialmente produzidas por muitos anos. Lentes de contato de hidrogel são muito populares hoje. Essas lentes são freqüentemente mais confortáveis de usar do que lentes de contato feitas de materiais duros. Lentes de contato moles maleáveis podem ser fabricadas formando a lente em um molde multiparte onde as partes combinadas formam uma topografia consistente com a lente final desejada. Lentes de contato feitas de silicone hidrogéis foram descritas. No entanto, muitas matérias-primas que são usadas para fazer lentes de contato de silicone hidrogel têm impurezas que não podem ser eficientemente removidas usando as etapas de lixiviação à base de água e solução salina convencionais.

Alguns métodos descritos inicialmente usavam apenas água. No entanto, esses processos iniciais usavam lixiviação com água extremamente longa e/ou altas temperaturas para extrair componentes indesejados. Nenhum dado clínico está disponível sobre as lentes resultantes para confirmar a remoção de impurezas indesejadas.

Processos para remoção de impurezas indesejadas de lentes de silicone hidrogel através de etapas de lixiviação usando álcoois foram descritos. Os álcoois podem arder os olhos e devem ser completamente removidos das lentes de contato. Etapas de manuseamento especiais devem ser realizadas para descartar os álcoois tornando o processo de fabricação mais caro. Além disso, o uso de soluções orgânicas pode apresentar inconvenientes, incluindo, por exemplo: riscos para segurança; risco alto de atraso na linha de fabricação; alto custo de solução de liberação; e os riscos à saúde

associados com solventes orgânicos.

Embora modificação do processo de lixiviação seja possível, seria desejável encontrar materiais de silicone hidrogel que fossem livres de impurezas que causam reações oculares indesejadas, tal como ardência.

5 Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo compreendendo

(a) cura em um molde de uma mistura de reação compreendendo pelo menos um componente contendo silicone onde a dita mistura de reação é substancialmente livre de componentes moderadamente solúveis em água ou impurezas tendo um tempo de retenção, relativo a TRIS, de menos do que cerca de 0,9 para formar uma lente;

(b) contato das ditas lentes e molde com uma solução aquosa em uma temperatura de menos do que 99° C por menos do que cerca de 1 hora; para liberar as ditas lentes do molde e

(c) opcionalmente pós-processamento da lente, onde o dito pós-processamento, se conduzido, é conduzido com soluções aquosas por um tempo de menos do que 6 horas.

Descrição Detalhada da Invenção

Foi constatado que silicone hidrogéis podem ser feitos através de um processo de hidratação aquoso contanto que certas impurezas sejam mantidas abaixo de uma quantidade que cause desconforto ocular. Especificamente, foi constatado que compostos em lentes de contato de silicone hidrogel que podem causar desconforto ocular são moderadamente solúveis em água, mas têm mobilidade suficiente em lágrimas ou componentes de lágrima para mover as lentes para o tecido ocular. Compostos e impurezas que são moderadamente solúveis em água e são capazes de se mover diretamente para o tecido ocular quando em contato direto com tecido ocular podem também contribuir para desconforto ocular. Conforme aqui usado "moderadamente solúvel em água" significa que menos do que cerca de 2000 ppm do composto são solúveis em água a 25° C. Esses componentes e impurezas são daqui em diante referidos como componentes e impurezas "moderadamente solúveis em água" ou "SWS". Quando presentes como

compostos lixiviáveis, esses compostos SWS não são completamente removidos usando soluções aquosas nas etapas de extração e hidratação do processo de fabricação de lente de contato. No entanto, compostos SWS podem lixiviar da lente de contato durante o uso, causando desconforto ocular ao usuário. Então é imperativo assegurar que quaisquer compostos e impurezas SWS permaneçam na lente de contato.

Infelizmente tentativas em identificar todas as porções químicas que causam desconforto ocular foram malsucedidas. No entanto, a requerente constatou que os compostos e impurezas SWS podem ser caracterizados usando cromatografia líquida conforme aqui descrito, e têm um tempo de retenção relativo a 3-metacriloxipropiltris(trimetilsilóxi)silano ("TRIS"), medido em uma HPLC usando misturas de acetonitrila, água, isopropanol e tampão de formiato como o solvente, de menos do que cerca de 0,9. Então, a requerente constatou que lentes de contato de silicone hidrogel podem ser feitas usando processamento aquoso enquanto compostos e impurezas moderadamente solúveis em água tendo tempos de retenção relativos de menos do que cerca de 0,9 são substancialmente excluídos da mistura reativa ou são ligados ao polímero da lente durante a cura.

Conforme aqui usado tempo de retenção significa o tempo de injeção da amostra em uma HPLC para o tempo do pico de eluição. Os tempos de retenção usados na presente invenção são tempos de retenção relativos medidos contra 3-metacriloxipropiltris(trimetilsilóxi)silano ("TRIS") usando as mesmas condições, coluna e equipamento para ambos TRIS e a amostra a ser medida. O uso de um tempo de retenção relativo ao invés de um tempo de retenção absoluto permite valores de tempo de retenção mais consistentes sem importar o sistema de HPLC específico selecionado.

Nos exemplos, a Requerente usou uma HPLC Agilent 1100 com uma coluna Thermo ODS Hypersil de dimensões 150 x 4,6 mm x 5 µ, com espectrômetro de massa Finnigan LCQ Classic acoplado com ionização por eletropulverização em tandem com UV e ELSD (Sedex). Embora a requerente tenha usado o equipamento especificamente descrito, qualquer coluna C18 e equipamento equivalente proverão resultados consistentes com aque-

les aqui reivindicados. O perfil de gradiente de solvente especificado na Tabela 6 deve ser usado para determinar os tempos de retenção relativos especificados aqui. A análise cromatográfica é realizada em cerca de 25° C.

5 Outras condições cromatográficas são bem-conhecidas na técnica, e não afetarão os resultados deste teste, contanto que elas estejam dentro das condições geralmente usadas na técnica, tal como, mas não limitado a, volumes de tubo.

Amostras são preparadas fazendo soluções a 2% (p/p) de cada material de teste em álcool isopropílico. 3 µl de solução de amostra são injetados na HPLC, usando uma taxa de fluxo de 1 ml/minuto. O solvente de eluição para cada amostra foi variado usando o programa de gradiente mostrado na Tabela 6 dos Exemplos.

15 As lentes de contato da presente invenção são formadas combinando os componentes de formação de lente desejados em uma mistura de reação. A mistura reativa compreende os componentes reativos, iniciadores e outros componentes desejados descritos abaixo. A mistura reativa usada para formar lentes de contato é substancialmente livre de componentes e impurezas SWS tendo um tempo de retenção, relativo a TRIS, de menos do que cerca de 0,9 e em outras modalidades menos do que cerca de 0,8.

20 Conforme aqui usado, "substancialmente livre de compostos e impurezas SWS" significa que a lente tem uma concentração de compostos e impurezas SWS insuficiente para causar desconforto ocular. Desconforto ocular pode ser medido pondo as lentes de contato nos olhos de pelo menos 10 pacientes, e coleta de informação subjetiva em inserção inicial e após 30 minutos de uso. Conforme aqui usado desconforto ocular é um *score* de menos do que cerca de 20%, de preferência menos do que cerca de 10% e de preferência menos do que cerca de 5% dos indivíduos notando desconforto em 30 minutos de uso.

30 Conforme aqui usado, "desconforto ocular" significa uma avaliação subjetiva de pelo menos ardência ou queima moderada dentro de 30 minutos de inserção da lente de contato no olho.

Em uma modalidade, a mistura reativa compreende compostos e

impurezas SWS tendo um tempo de retenção, relativo a TRIS, especificado aqui em uma quantidade de menos do que cerca de 3000, em outra modalidade menos do que cerca de 1000 ppm, em outra modalidade menos do que cerca de 200 ppm e em outra modalidade menos do que cerca de 100 ppm.

- 5 Em outra modalidade, a quantidade na mistura reativa de compostos e impurezas SWS tendo o tempo de retenção, relativo a TRIS, especificado aqui não é controlada, mas as condições de cura são selecionadas para produzir uma lente de contato curada tendo menos do que um quantidade do dito componente ou impureza causando desconforto ocular. Em
- 10 uma modalidade, a quantidade do dito componente ou impureza causando desconforto ocular compreende uma quantidade de menos do que cerca de 200 ppm com base no peso da lente em um estado completamente hidratado.

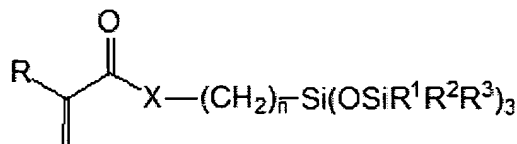
- As misturas reativas compreendem pelo menos um componente
- 15 contendo silicone.

- O termo componentes inclui monômeros, macrômeros e pré-polímeros. "Monômero" refere-se a compostos de peso molecular menor que podem ser polymerizados para compostos, polímeros, macrômeros ou pré-polímeros de peso molecular maior. O termo "macrômero" conforme aqui
- 20 usado refere-se a um composto polimerizável de peso molecular alto. Pré-polímeros são monômeros parcialmente polimerizados ou monômeros que são capazes de polimerização adicional.

- Um "componente contendo silicone" é um que contém pelo menos uma unidade [-Si-O-] em um monômero, macrômero ou pré-polímero.
- 25 De preferência, o Si total e O acoplado estão presentes no componente contendo silicone em uma quantidade maior do que cerca de 20 por cento em peso, e com mais preferência maior do que 30 por cento em peso do peso molecular total do componente contendo silicone. Componentes contendo silicone úteis de preferência compreendem grupos funcionais polimerizáveis
- 30 tal como acrilato, metacrilato, acrilamida, metacrilamida, vinila, N-vinil lactama, N-vinilamida e grupos funcionais estirila. Exemplos de componentes contendo silicone que são úteis na presente invenção podem ser encontra-

dos nas Patentes U.S. Nºs 3.808.178; 4.120.570; 4.136.250; 4.153.641; 4.740.533; 5.034.461 e 5.070.215 e EP080539. Essas referências descrevem muitos exemplos de componentes contendo silicone olefínicos.

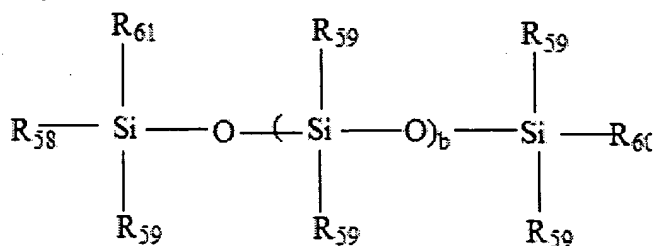
Embora quase qualquer componente contendo silicone possa ser incluído, a fim de prover as lentes da presente invenção com o módulo desejado, a maioria da fração de massa dos componentes de silicone usados na formulação de lente deve conter apenas um grupo funcional polimerizável ("componente contendo silicone monofuncional"). Em lentes contendo silicone, para assegurar o equilíbrio desejado de transmissibilidade e módulo de oxigênio é preferido que todos os componentes tendo mais de um grupo funcional polimerizável ("componentes multifuncionais") não perfaçam mais do que 10 mmols/100 g dos componentes reativos, e de preferência não mais do que 7 mmols/100 g dos componentes reativos. Componentes contendo silicone monofuncionais adequados incluem monômeros de polissiloxanilalquil(met)acrílicos de Fórmula I:



onde: R significa H ou alquila inferior; X significa O ou NR⁴; cada R⁴ independentemente significa hidrogênio ou metila, cada R¹-R³ independentemente significa um radical alquila inferior ou um radical fenila,

e
n é 1 ou 3 a 10.

Polidimetilsiloxanas monofuncionais (mPDMS) podem ser também usadas. Compostos mPDMS adequados incluem Estrutura II:



onde b = 0 a 100, onde é compreendido que b é uma distribuição tendo um modo igual a um valor declarado, de preferência 2 a 16, com mais preferên-

cia 3 a 10; R^{58} é um grupo monovalente contendo pelo menos uma porção etilenicamente insaturada, de preferência um grupo monovalente contendo uma porção estirila, vinila ou metacrilato, com mais preferência uma porção metacrilato; cada R^{59} é independentemente um grupo alquila monovalente, ou arila, que pode ser substituído mais com álcool, amina, cetona, ácido carboxílico ou grupos éter, de preferência grupos alquila ou arila monovalentes não-substituídos, com mais preferência metila; R^{60} é um grupo alquila monovalente, ou arila, que pode ser substituído mais com álcool, amina, cetona, ácido carboxílico ou grupos éter, de preferência grupos alquila ou arila monovalentes não-substituídos, de preferência um grupo C_{1-10} alifático ou aromático que pode incluir heteroátomos, com mais preferência grupos C_{3-8} alquila, com mais preferência butila; e R^{61} é independentemente alquila ou aromático, de preferência etila, metila, benzila, fenila ou uma cadeia siloxana monovalente compreendendo de 1 a 100 unidades Si-O de repetição. Exemplos de compostos mPDMS incluem polidimetilsiloxana terminada em mono-n-butila terminada em monometacriloxipropila, metacriloxipropilpentametil dissiloxana, suas combinações e similar.

Exemplos de monômeros (met)acrílicos de polissiloxanilalquila incluem metacriloxipropil tris(trimetilsilóxi)silano, pentametildissiloxanil metilmetacrilato e metildi(trimesilsilóxi)metacriloximetil silano. Metacriloxipropil tris(trimetilsilóxi)silano é o mais preferido.

Em algumas modalidades polidimetilsiloxanas monofuncionais podem ser preferidas, uma vez que elas não apenas diminuem módulo, mas também $\tan \delta$, enquanto silicones volumosos, tal como aqueles contendo pelo menos um grupo trimetilsilóxi de ramificação vão aumentar $\tan \delta$. Deste modo, pelo menos cerca de 30 e de preferência pelo menos cerca de 60% em peso de todos os componentes de silicone devem ser compostos contendo silicone não-volumoso tal como polidimetilsiloxanas.

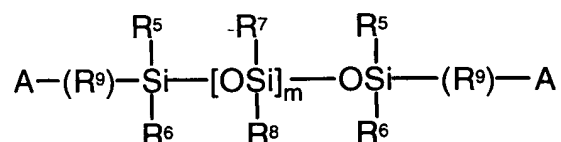
Em uma modalidade, onde uma lente de silicone hidrogel for desejada, a lente da presente invenção será feita de uma mistura reativa compreendendo pelo menos cerca de 20 e de preferência entre cerca de 20 e 70% em peso de componentes contendo silicone com base no peso total de

componentes de monômero reativo dos quais o polímero é feito.

- Em adição aos componentes contendo silicone monofuncionais, componentes contendo silicone multifuncionais e/ou compostos contendo silicone volumosos podem ser também incluídos em quantidades que não
- 5 dão um módulo e/ou $\tan \delta$ indesejavelmente alto.

Uma classe de componentes contendo silicone é um pré-polímero de poli(organossiloxana) representado pela fórmula III:

Fórmula III



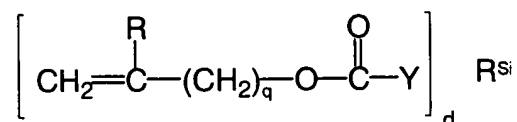
- 10 onde cada A significa independentemente um grupo insaturado ativado, tal como um éster ou amida de um ácido acrílico ou metacrílico ou um grupo alquila ou arila (contanto que pelo menos um A compreenda um grupo insaturado ativado capaz de sofrer polimerização de radical); cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente selecionado do grupo consistindo em um radical
- 15 hidrocarboneto monovalente ou um radical hidrocarboneto monovalente substituído por halogênio tendo 1 a 18 átomos de carbono que pode ter ligações éter entre átomos de carbono;

R^9 significa um radical hidrocarboneto divalente tendo de a partir de 1 a 22 átomos de carbono, e

- 20 m é 0 ou um número inteiro maior do que ou igual a 1, e de preferência 5 a 400, e com mais preferência 10 a 300. Um exemplo específico é α,ω -bismetacriloxipropil polidimetilsiloxana.

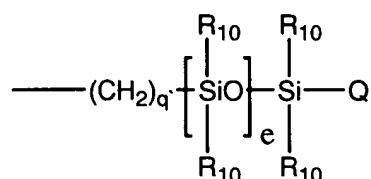
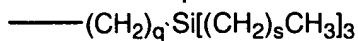
- Outra classe útil de componentes contendo silicone inclui monômeros de carbonato de vinila ou carbamato de vinila contendo silicone da
- 25 fórmula que segue:

Fórmula III



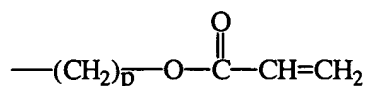
onde Y significa O, S ou NH. R^{Si} significa um radical orgânico contendo sili-

cone; R significa hidrogênio ou metila; d é 1, 2, 3 ou 4; e q é 0 ou 1. Radicais orgânicos R^{Si} contendo silicone adequados incluem o que segue:



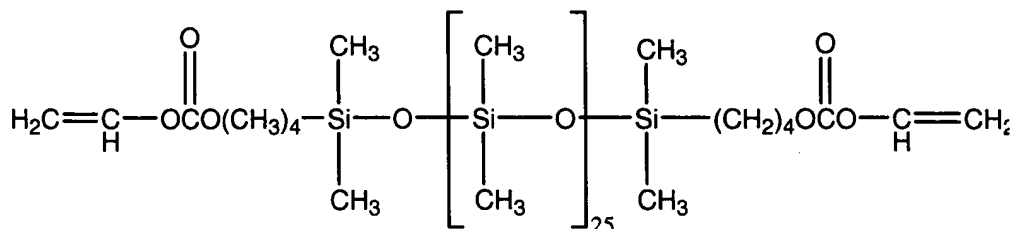
onde:

Q significa



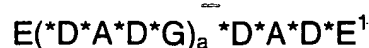
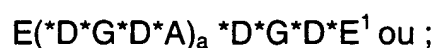
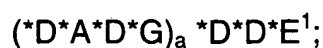
- 5 onde p é 1 a 6; R^{10} significa um radical alquila ou um radical fluoralquila tendo 1 a 6 átomos de carbono; e é 0 a 200; q' é 1, 2, 3 ou 4; e s é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

Os monômeros de carbonato de vinila ou carbamato de vinila contendo silicone especificamente incluem: 1,3-bis[4-(viniloxicarbonilóxi)but-1-il]tetrametil-dissiloxana; 3-(viniloxicarboniltio)propil-[tris(trimetilsilóxi)silano]; 3-[tris(trimetilsilóxi)silil]propil alil carbamato; 3-[tris(trimetilsilóxi)silil]propil vinil carbamato; trimetilsililetil vinil carbonato; trimetilsililmetil vinil carbonato, e



Outra classe de componentes contendo silicone inclui macrômeros de poliuretana das fórmulas que seguem:

- 15 Fórmulas IV-VI



onde:

D significa um dirradical alquila, um dirradical alquil cicloalquila, um dirradical cicloalquila, um dirradical arila ou um dirradical alquilarila tendo 6 a 30 átomos de carbono,

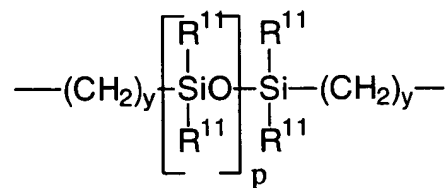
5 G significa um dirradical alquila, um dirradical cicloalquila, um dirradical alquil cicloalquila, um dirradical arila ou um dirradical alquilarila tendo 1 a 40 átomos de carbono e que pode conter ligações éter, tio ou amina na cadeia principal;

*significa uma ligação uretana ou ureído;

10 _a é pelo menos 1;

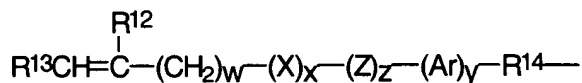
A significa um radical polimérico divalente de fórmula:

Fórmula VII



R¹¹ significa independentemente um grupo alquila ou alquila substituído por flúor tendo 1 a 10 átomos de carbono que pode conter ligações éter entre átomos de carbono; y é pelo menos 1; e p provê um peso de porção de 400 a 10.000; cada um de E e E¹ significa independentemente um radical orgânico insaturado polimerizável representado pela fórmula

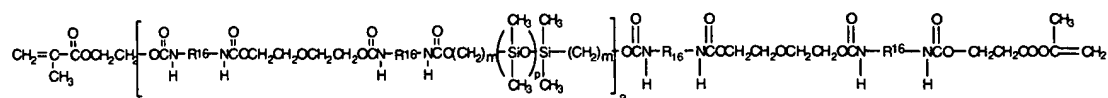
Fórmula VIII



onde: R¹² é hidrogênio ou metila; R¹³ é hidrogênio, um radical alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono ou um radical -CO-Y-R¹⁵ onde Y é -O-, Y-S-ou -NH-; R¹⁴ é um radical divalente tendo 1 a 12 átomos de carbono; X significa -CO- ou -OCO-; Z significa -O- ou -NH-; Ar significa um radical aromático tendo 6 a 30 átomos de carbono; w é 0 a 6; x é 0 ou 1; y é 0 ou 1; e z é 0 ou 1.

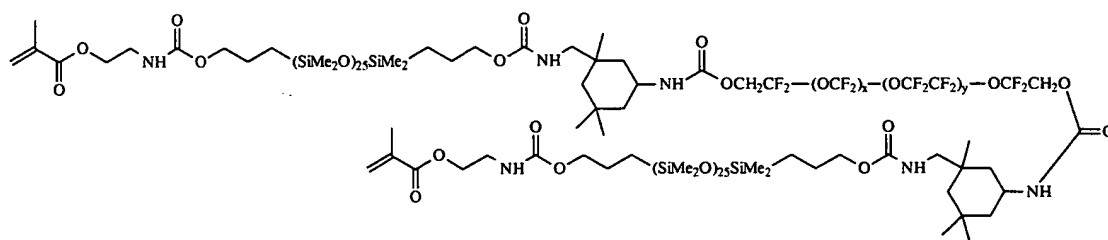
Um componente contendo silicone preferido é um macrômero de poliuretana representado pela fórmula que segue:

Fórmula IX



onde R^{16} é um dirradical de um diisocianato após remoção do grupo isocianato, tal como o dirradical de diisocianato de isoforona. Outro macrômero contendo silicone é composto de fórmula X (onde $x + y$ é um número na faixa de 10 a 30) formado pela reação de fluoréter, polidimetilsiloxana terminada em hidróxi, diisocianato de isoforona e isocianatometilmetacrilato.

Fórmula X



Outros componentes contendo silicone adequados para uso na presente invenção incluem aqueles descritos no WO 96/31792 tal como macrômeros contendo polissiloxana, polialquilenó éter, diisocianato, hidrocarboneto polifluorado, éter polifluorado e grupos polissacarídeo. As Patentes U.S. Nºs 5.321.108; 5.387.662 e 5.539.016 descrevem polissiloxanas com um enxerto fluorado polar ou grupo lateral tendo um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono substituído com difluór terminal. A US 2002/0016383 descreve siloxanil metacrilatos hidrofílicos contendo éter e ligações siloxanila e monômeros reticuláveis contendo grupos poliéter e polissiloxanila. Qualquer uma das polissiloxanas acima pode ser também usada como o componente contendo silicone na presente invenção.

A mistura reativa pode também compreender pelo menos um componente hidrofílico. Monômeros hidrofílicos podem ser qualquer um dos monômeros hidrofílicos conhecidos como úteis para fazer hidrogéis.

Uma classe de monômeros hidrofílicos adequados inclui monômeros acrílicos ou contendo vinila. Tais monômeros hidrofílicos podem ser usados como agentes de reticulação, no entanto, onde monômeros hidrofílicos tendo mais de um grupo funcional polimerizável são usados, sua concentração deve ser limitada conforme acima discutido para prover uma lente de contato tendo o módulo desejado. O termo monômeros "tipo vinila" ou

"contendo vinila" refere-se a monômeros contendo o grupamento vinila ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) e são geralmente altamente reativos. Tais monômeros contendo vinila hidrofílicos são conhecidos polimerizar relativamente fácil.

Monômeros "tipo acrílico" ou "contendo acrílico" são aqueles
5 monômeros contendo o grupo acrílico: $(\text{CH}_2=\text{CRCOX})$ onde R é H ou CH_3 , e X é O ou N, que são também conhecidos polimerizar prontamente, tal como N,N-dimetil acrilamida (DMA), 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), glicerol metacrilato, 2-hidroxietil metacrilamida, polietilenoglicol monometacrilato, ácido metacrílico e ácido acrílico.

10 Monômeros contendo vinila hidrofílicos que podem ser incorporados ao hidrogéis de silicone da presente invenção incluem monômeros tal como N-vinil amidas, N-vinil lactamas (por exemplo, NVP), N-vinil-N-metil acetamida, N-vinil-N-etil acetamida, N-vinil-N-etil formamida, N-vinil formamida, com NVP sendo preferida.

15 Outros monômeros hidrofílicos que podem ser empregados na invenção incluem polioxietileno polióis tendo um ou mais dos grupos hidroxila terminais substituídos com um grupo funcional contendo uma ligação dupla polimerizável. Exemplos incluem polietileno glicol, alquil glicosídeo etoxilado e bisfenol A etoxilado reagido com um ou mais equivalentes molares de
20 um grupo de capeamento de extremidade tal como isocianatoetil metacrilato ("IEM"), anidrido metacrílico, cloreto de metacrilato, cloreto de vinilbenzoíla ou similar, para produzir um polietileno poliálcool tendo um ou mais grupos olefínicos polimerizáveis terminais ligados ao polietileno poliálcool através de porções de ligação tal como grupos carbamato ou éster.

25 Exemplos adicionais são os monômeros de carbonila de vinila ou carbamato de vinila hidrofílicos descritos na Patente U.S. Nº 5.070.215 e os monômeros de oxazolona hidrofílicos descritos na Patente U.S. Nº 4.910.277. Outros monômeros hidrofílicos adequados serão aparentes a um versado na técnica.

30 Em uma modalidade, o hidrofílico compreende pelo menos um monômero hidrofílico tal como DMA, HEMA, glicerol metacrilato, 2-hidroxietil metacrilamida, NVP, N-vinil-N-metil acrilamida, polietilenoglicol monometacri-

lato, ácido metacrílico e ácido acrílico com DMA sendo mais preferido.

Os monômeros hidrofílicos podem estar em uma ampla faixa de quantidades, dependendo do equilíbrio específico de propriedades desejadas. Quantidades de monômero hidrofílico de até cerca de 50 e de preferência entre cerca de 5 e cerca de 50% em peso, com base em todos os componentes nos componentes reativos, são aceitáveis. Por exemplo, em uma modalidade lentes da presente invenção compreendem um teor de água de pelo menos cerca de 25%, e, em outra modalidade, entre cerca de 30 e cerca de 70%. Para essas modalidades, o monômero hidrofílico pode ser incluído em quantidades entre cerca de 20 e cerca de 50% em peso.

Outros componentes que podem estar presentes na mistura de reação usada para formar as lentes de contato da presente invenção incluem agentes umectantes, tais como aqueles descritos na U.S. 6.367.929, WO03/22321, WO03/22322, componentes de compatibilização, tais como aqueles descritos nas US2003/162.862 e US2003/2003/125.498, compostos de absorção de ultravioleta, agentes medicinais, compostos antimicrobianos, corantes copolimerizáveis e não-polimerizáveis, agentes de liberação, tintas reativas, pigmentos, suas combinações e similar.

Um catalisador polimerizável pode ser incluído na mistura de reação. Os iniciadores de polimerização incluem compostos tais como peróxido de laurila, peróxido de benzoíla, percarbonato de isopropila, azobisisobutironitrila, e similar, que geram radicais livres em temperaturas moderadamente elevadas, e sistemas de fotoiniciador tais como alfa-hidróxi cetonas aromáticas, alcóxioxibenzoínas, acetofenonas, óxidos de acilfosfina, óxidos de bisacilfosfina, e uma amina terciária mais uma dicetona, suas misturas e similar. Exemplos ilustrativos de fotoiniciadores são 1-hidroxícicloexil fenil cetona, 2-hidróxi-2-metil-1-fenil-propan-1-ona, óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)-2,4,4-trimetilpentil fosfina (DMBAPO), bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenil fosfinoóxido (Irgacure 819), óxido de 2,4,6-trimetilbenzildifenil fosfina e óxido de 2,4,6-trimetilbenzoil difenilfosfina, metil éster de benzoína e uma combinação de canforquinona 4-(N,N-dimetilamino)benzoato de etila. Sistemas de iniciador de luz visível comercialmente disponíveis incluem Irgacure 819, Irgacure

1700, Irgacure 1800, Irgacure 819, Irgacure 1850 (todos da Ciba Specialty Chemicals) e iniciador de TPO Lucirin (disponível da BASF). Fotoiniciadores de UV comercialmente disponíveis incluem Darocur 1173 e Darocur 2959 (Ciba Specialty Chemicals). Esses e outros fotoiniciadores que podem ser
5 usados são descritos no Volume III, *Photoinitiators for Free Radical Cationic & Anionic Photopolymerization*, 2ª Edição de J.V. Crivello & K. Dietliker; editado por G. Bradley; John Wiley and Sons; Nova York; 1998. O iniciador é usado na mistura de reação em quantidades eficazes para iniciar fotopolimerização da mistura de reação, por exemplo, de a partir de cerca de 0,1 a cerca
10 de 2 partes em peso por 100 partes de monômero reativo. Polimerização da mistura de reação pode ser iniciada usando a escolha apropriada de calor ou luz visível ou ultravioleta ou outro meio dependendo do iniciador de polimerização usado. Alternativamente, iniciação pode ser conduzida sem um fotoiniciador usando, por exemplo, feixe de elétron. No entanto, quando um
15 fotoiniciador é usado, os iniciadores preferidos são óxidos de bisalicilfosfina, tal como óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenil fosfina (Irgacure 819®) ou uma combinação de 1-hidroxicicloexil fenil cetona e óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)-2,4,4-trimetilpentil fosfina (DMBAPO) e em outra modalidade o método de iniciação de polimerização é através de ativação de luz visível. Um iniciador preferido é óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenil fosfina
20 (Irgacure 819®).

Os componentes reativos (componente contendo silicone, monômeros hidrofílicos, polímeros oleosos e outros componentes que são reagidos para formar as lentes) são misturados juntos ou com ou sem um diluente para formar a mistura de reação.
25

Em uma modalidade, um diluente é usado tendo uma polaridade suficientemente baixa para solubilizar os componentes não-polares na mistura reativa em condições de reação. Um modo de caracterizar a polaridade de diluentes da presente invenção é através do parâmetro de solubilidade Hansen, δ_p . Em certas modalidades, o δ_p é menos do que cerca de 10, e de preferência menos do que cerca de 6. Diluentes adequados são descritos
30 mais na U.S. Nº de Série 60/452898 e na U.S. 6.020.445.

Classes de diluentes adequados incluem, sem limitação, álcoois tendo 2 a 20 carbonos, amidas tendo 10 a 20 átomos de carbono derivadas de aminas primárias, éteres, poliéteres, cetonas tendo 3 a 10 átomos de carbono e ácidos carboxílicos tendo 8 a 20 átomos de carbono. Para todos os solventes, conforme o número de carbonos aumenta, o número de porções polares pode ser também aumentando para prover o nível desejado de miscibilidade em água. Em algumas modalidades, álcoois primários e terciários são preferidos. Classes preferidas incluem álcoois tendo 4 a 20 carbonos e ácidos carboxílicos tendo 10 a 20 átomos de carbono.

10 Diluentes preferidos incluem diluentes que têm algum grau de solubilidade em água. Em algumas modalidades pelo menos cinco por cento do diluente são miscíveis em água. Exemplos de diluentes solúveis em água incluem 1-decanol, 1-octanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 2-hexanol, 2-octanol, 3-metil-3-pentanol, 2-pentanol, álcool t-amila, *terc*-butanol, 2-butanol, 1-butanol, 2-metil-2-pentanol, 2-etil-1-butanol, etanol, 3,3-dimetil-2-butanol, ácido decanóico, ácido octanóico, ácido dodecanóico, 1-etóxi-2-propanol, 1-*terc*-butóxi-2-propanol, EH-5 (comercialmente disponível da Ethox Chemicals), 2,3,6,7-tetrametil octano, 9-(1-metiletil)-2,5,8,10,13,16-hexaoxaheptadecano, 3,5,7,9,11,13-hexametóxi-1-tetradecanol, suas misturas e similar.

20 A mistura reativa da presente invenção pode ser curada através de qualquer processo conhecido para moldagem da mistura de reação na produção de lentes de contato, incluindo moldagem giratória e moldagem estática. Métodos de moldagem giratória são descritos nas Patentes U.S. N^{os} 3.408.429 e 3.660.545, e métodos de moldagem estática são descritos nas Patentes U.S. N^{os} 4.113.224 e 4.197.266. Em uma modalidade, as lentes de contato da presente invenção são formadas através de moldagem direta dos silicones hidrogéis, que é econômica, e permite controle preciso sobre o formato final da lente hidratada. Para este método, a mistura de reação é posta em um molde tendo a formato do silicone hidrogel desejado final, isto é, polímero inchado com água, e a mistura de reação é submetida a condições com as quais o monômero polimeriza, para então produzir um polímero no formato aproximado do produto desejado final.

Após a cura, a lente é tratada para remover componentes não-reagidos e liberar a lente do molde de lente.

Conforme aqui usado, o termo "tratar" significa expor uma lente curada a uma solução aquosa, mas exclui equilíbrio, esterilização e armazenamento da lente. Soluções aquosas são soluções que compreendem principalmente água. Em uma modalidade, as soluções aquosas da presente invenção compreendem pelo menos cerca de 70% de água e em outras pelo menos cerca de 90% em peso de água. Soluções aquosas podem também incluir componentes solúveis em água adicionais tais como agentes de liberação, agentes umectantes, agentes de deslizamento, componentes farmacêuticos e nutracêuticos, suas combinações e similar. Agentes de liberação são compostos ou misturas de compostos que, quando combinados com água, diminuem o tempo requerido para liberar uma lente de contato de um molde, conforme comparado com o tempo requerido para liberar tal lente usando uma solução aquosa que não compreende o agente de liberação. Em uma modalidade, as soluções aquosas compreendem menos do que cerca de 10% em peso, e em outras menos do que cerca de 5% em peso de solventes orgânicos tais como álcool isopropílico, e em outra modalidade são livres de solventes orgânicos. Nessas modalidades, as soluções aquosas não requerem manuseamento especial, tal como purificação, reciclagem ou procedimentos de descarte especiais.

Em várias modalidades, tratamento pode ser realizado, por exemplo, através de imersão da lente em uma solução aquosa ou exposição da lente a um fluxo de uma solução aquosa. Em várias modalidades, tratamento pode também incluir, por exemplo, um ou mais de: aquecimento da solução aquosa; agitação da solução aquosa; aumento do nível de auxiliar de liberação na solução aquosa para um nível suficiente para causar liberação da lente; agitação mecânica da lente; e incorporação de pelo menos um auxiliar de lixiviação na solução aquosa para um nível suficiente para facilitar remoção adequada de componentes não-reagidos na lente.

Tratamento pode ser conduzido através de várias implementações, tais como, mas não limitado a, um processo em batelada-onde lentes

são submersas em uma solução contida em um tanque fixo por um período de tempo especificado ou em um processo vertical onde lentes são expostas a um fluxo contínuo de uma solução aquosa.

- Em algumas modalidades, a solução aquosa pode ser aquecida
- 5 com um trocador de calor ou outro aparelho de aquecimento para facilitar mais lixiviação da lente e liberação da lente de uma parte do molde. Por exemplo, aquecimento pode incluir aumento da temperatura de uma solução aquosa para o ponto de ebulição enquanto uma lente de hidrogel e parte do molde à qual a lente é aderida são submersas na solução aquosa aquecida.
- 10 Outras modalidades podem incluir ciclização controlada da temperatura da solução aquosa.

- Algumas modalidades podem também incluir a aplicação de agitação física para facilitar lixiviação e liberação. Por exemplo, a parte de molde da lente à qual a lente é aderida pode ser vibrada ou feita se mover para
- 15 frente e para trás dentro de uma solução aquosa. Outras modalidades podem incluir ondas ultra-sônicas através da solução aquosa.

Esses e outros processos similares podem prover um meio aceitável de liberação da lente.

- Conforme aqui usado, "liberação de um molde" significa que
- 20 uma lente é ou completamente separada do molde, ou está apenas frouxamente ligada de modo que ela pode ser removida com agitação leve ou empurrada com um chumaço de algodão na ponta de uma haste. No processo da presente invenção, as condições usadas incluem temperatura de menos do que 99° C por menos do que cerca de 1 hora.

- 25 As lentes da presente invenção requerem tratamento mínimo. O tratamento é conduzido com soluções aquosas por tempos de menos do que cerca de 6 horas, e, em algumas modalidades, menos do que cerca de 4 horas, menos do que cerca de 2 horas e algumas vezes menos do que cerca de 1 hora.

- 30 As lentes da presente invenção requerem pós-tratamento mínimo. Pós-tratamento é uma parte opcional de tratamento e inclui troca de solução e extração, mas não esterilização, armazenamento e equilíbrio. Em

modalidades onde pós-tratamento é incluído, o pós-tratamento é conduzido com soluções aquosas por tempos de menos do que cerca de 6 horas, em algumas modalidades menos do que cerca de 4 horas, menos do que cerca de 2 horas e algumas vezes menos do que cerca de 1 hora.

5 As lentes tratadas podem ser esterilizadas através de meios conhecidos tais como, mas não limitado a, autoclave.

Será compreendido que todos os testes especificados aqui têm uma certa quantidade de erro de teste inerente. Deste modo, resultados relatados aqui não devem ser tomados como números absolutos, mas faixas numéricas baseadas na precisão do teste particular.

A fim de ilustrar a invenção, os exemplos que seguem são incluídos. Esses exemplos não limitam a invenção. Eles pretendem apenas sugerir um método de prática da invenção. Aqueles com conhecimento em lentes de contato bem como outras especialidades podem encontrar outros métodos de prática da invenção. No entanto, supõe-se que esses métodos estão dentro do escopo da presente invenção.

Exemplos

As abreviações que seguem são usadas nos exemplos abaixo:

SiGMA ácido 2-propenóico, 2-metil-2-hidróxi-3-[3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)óxi]dissiloxanil]propóxi]propil éster

SiNAA N-(2-hidróxi-3-(3-(bis-(trimetilsililóxi)metilsilil)propilóxi)propil)-2-metil acrilamida

DMA N,N-dimetilacrilamida

HEMA metacrilato de 2-hidroxietila

25 mPDMS 800-1000 MW (M_n) polidimetilsiloxana terminada em mono-n-butila terminada em monometacriloxipropila

Norbloc 2-(2'-hidróxi-5-metacrililoxietilfenil)-2H-benzotriazol

CGI mistura 1:1 (peso) de 1-hidroxicicloexil fenil cetona e óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)-2,4,4-trimetilpentil fosfina

30 PVP poli(N-vinil pirrolidona) (valores K registrados)

Blue HEMA o produto de reação de Reactive Blue 4 e HEMA, conforme descrito no Exemplo 4 da Patente U.S. Nº 5.944.853

- IPA álcool isopropílico
 D3O 3,7-dimetil-3-octanol
 mPDMS-OH mono-(3-metacrilóxi-2-hidroxipropilóxi)propila terminada, polidimetilsiloxana terminada em mono-butila
 5 TEGDMA dimetacrilato de tetraetilenoglicol
 TrEGDMA dimetacrilato de trietilenoglicol
 TRIS 3-metacriloxipropiltris(trimetilsilóxi)silano
 acPDMS bis-3-acrilóxi-2-hidroxipropiloxipropil polidimetilsiloxana (MW 1000 e 2000, polidimetilsiloxana acrilada) da Gelest e Degussa, respectivamente
 10 maPDMS polidimetilsiloxana terminada em metacriloxipropila (MW 550-700) da Gelest
 CGI 819 bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenilfosfinoóxido
 M2D10 1000-1100 MW (M_n) polidimetilsiloxana terminada em
 15 mono-n-butila terminada em monometacriloxibutila
 OH-TRIS 3-metacrilóxi-2-hidroxipropiltris(trimetilsilóxi)silano
 Dímero de SiNAA N,N-bis[2-hidróxi-3-(3-bis(trimetilsililóxi)metilsilil)propilóxi)propil]-2-metil acrilamida
 Nos Exemplos, intensidade é medida usando um radiômetro IL
 20 1400A, usando um sensor XRL 140A.

Exemplos 1-5

- Os componentes da reação e diluente (álcool t-amila) listados na Tabela 2 foram misturados juntos com agitação ou rotação por pelo menos cerca de 3 horas em cerca de 23° C, até que todos os componentes fossem dissolvidos. Os componentes reativos são relatados como porcentagem em peso de todos os componentes reativos e o diluente é porcentagem em peso de mistura de reação final. A mistura de reação foi posta em moldes de lente de contato termoplástica (curvas frontais feitas da Zeonor® obtidos da Zeon, Corp. e curvas posteriores feitas de polipropileno) e irradiada usando lâmpadas fluorescentes Philips TL 20W/03T a 45° C por cerca de 15 minutos em N₂. Os moldes foram abertos e as lentes foram liberadas em H₂O a 95° C por vinte minutos, então hidratadas em água a 70° C por cerca de 3,5 horas,

então postas em solução de embalagem por cerca de 30 minutos em temperatura ambiente. As lentes foram embaladas em solução salina tamponada de borato em frascos de vidro e esterilizadas por 20 minutos a 121° C.

Lixiviáveis foram medidos como segue:

5 Preparação da amostra - Extração da Lente

- Usando um chumaço de algodão na ponta de uma haste para lente, lentes hidratadas foram postas em papel absorvente e então absorvidas com um segundo pedaço de papel absorvente para remover qualquer água em excesso da superfície da lente. Para cada componente lixiviável testado, dez
- 10 lentes foram pesadas em um frasco de cintilação tarado e o peso foi registrado. 5 ml de solvente listado na Tabela 1 foram adicionados ao frasco da lente e a mistura foi tratada com ultra-som por um período de 1 hora.

Tabela 1

Lixiviável	Solvente
SiGMA	Metanol
SiGMA Epóxido	solução de decano/ACN (0,05 g de decano/1 L ACN)
BHT	IPA

Preparação da Amostra - Extração de Lente para SiGMA Glicol

- 15 As lentes foram preparadas como acima, exceto que as lentes foram rapidamente enxaguadas em água DI, e secas da noite para o dia ambas em temperatura ambiente. 5 mL de acetonitrila (CH_3CN , ANC) foram adicionados ao frasco da lente e a mistura foi tratada com ultra-som por um período de 1 hora. 500 μL do sobrenadante, 50 μL de uma solução de dodecano/ACN (0,05 g de dodecano/100 mL de ACN) e 100 μL de reagente Regisil RC-2 (N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida com triclorossilano a 15%)
- 20 foram adicionados ao frasco de GC.

Análise de SiGMA Lixiviável

- Análise de SiGMA lixiviável foi realizada através de C18 RP-
- 25 HPLC com detecção UV. Uma coluna Phenomenex ODS-3 de dimensões 150 mm x 4,5 mm foi usada. A fase móvel empregada era 20/80 água (99,95% de H_3PO_4 a 0,05%)/ACN (99,95% com H_3PO_4 a 0,05%) por um período de 17 minutos usando um fluxo de 1 mL/min. O volume de injeção era

50 µL. SiMAA2 foi detectado usando um detector de absorvância de UV a 210 nm. Os resultados são mostrados na Tabela 3, abaixo.

Análise de SiGMA Glicol Lixiviável

Análise de SiGMA glicol lixiviável foi realizada através de GC/FID. Uma coluna Restek RTX-5 de dimensões 30 m x 0,25 mm com uma espessura de película de 0,5 µm. O gás carreador usou hélio a 100° C com 2 minutos de retenção. As condições de aumento do forno incluíam 8° C/min para 325° C, seguido por uma retenção de 5 minutos. As temperaturas de injeção e detecção eram 250° C e 280° C, respectivamente. O fluxo do oxidante e combustível foi 440 mL/min e 40 mL/min, respectivamente. Composição era 20 mL/min. O volume de injeção era 1 µL. Os resultados são mostrados na Tabela 3, abaixo.

Análise de SiGMA Epóxido Lixiviável

Análise de SiGMA epóxido lixiviável foi realizada através de GC/FID. Uma coluna DB-5 de dimensões 30 m x 0,25 mm com uma espessura de película de 0,5 µm. O gás carreador usou hélio a 50° C com 5 minutos de retenção. As condições de aumento do forno incluíam 25° C/min para 175° C, seguido por uma retenção por 6 minutos, seguido por 25° C/min para 325° C, seguido por uma retenção de 5 minutos. As temperaturas de injeção e detecção eram 220° C e 280° C, respectivamente. O volume de injeção era 1 µL. Os resultados são mostrados na Tabela 3, abaixo.

Análise de BHT Lixiviável

Análise de BHT lixiviável foi realizada através de HPLC com detecção por UV. Uma coluna Zorbax Eclipse de dimensões 75 mm x 4,6 mm com um tamanho de partícula médio de 3,5 µm foi usada. A fase móvel empregada era um gradiente linear de 30/70 de água (99,95% com H₃PO₄ a 0,05%)/ACN (99,95% com H₃PO₄ a 0,05%) para IPA a 100% durante um período de 20.10 minutos usando um fluxo de 1 mL/min. O volume de injeção era 50 µL. BHT foi detectado usando um detector de absorvância de UV a 210 nm. Os resultados são mostrados na Tabela 3, abaixo.

As lentes feitas nos Exemplos 1 a 5 foram avaliadas clinicamente em olhos humanos. Inicialmente, lentes de cada exemplo foram experi-

- mentadas em cinco indivíduos em um estudo bilateral, aleatorizado. As lentes foram usadas por um período de olho aberto de 30 minutos (máximo). Se os 5 indivíduos iniciais relatassem desempenho fisiológico equivalente das lentes de teste comparado com a lente controle, mais 10 indivíduos seriam avaliados (um máximo de 15 pacientes por 30 minutos de exposição). Se indivíduos do estudo inicial relatassem desconforto ocular com a lente de teste, nenhum indivíduo adicional seria inscrito. A porcentagem de pacientes relatando desconforto ocular é listada abaixo na Tabela 3.

Tabela 2. Componentes de Formulações

Componentes:	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5
SiGMA	30,00	N/A	N/A	N/A	N/A
SiNAA	N/A	30,00	N/A	N/A	N/A
mPDMS 1000	N/A	22,00	N/A	20,00	20,00
DMA	20,00	31,00	31,00	31,00	31,00
HEMA	42,00	8,50	52,75	32,75	31,23
EGDMA	0,75	0,75	N/A	N/A	N/A
Norbloc	N/A	1,50	N/A	N/A	1,50
Blue HEMA	N/A	0,02	N/A	N/A	0,02
PVP K90	7,00	6,00	6,00	6,00	6,00
CGI 819	0,25	0,23	0,25	0,25	0,25
maPDMS 550-700	N/A	N/A	10,00	10,00	10,00
Monômero total	60%	60%	60%	60%	60%
PVP K12	11	11	N/A	N/A	N/A
álcool de t-Amila	29	29	40	40	100
Diluyente total	40%	40%	40%	40%	40%

Tabela 3. Níveis Lixiviáveis de Componentes de Formulações (ppm)

Componentes	Limites de Relato	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5
SiGMA	<35	280(23)	N/A	N/A	N/A	N/A
SiNAA	N/A	N/A	1400(44)	N/A	N/A	N/A
mPDMS 1000	<338	N/A	<338	N/A	380(256)	2467(1057)
DMA	<4	<4	<4	<4	<4	<4
HEMA	<6	<6	<6	<6	<6	<6
EGDMA	<4	<12	<4	N/A	N/A	N/A
Norbloc	<9	N/A	98(1)	N/A	N/A	<9
Blue HEMA	<8	N/A	<8	N/A	N/A	<8
PVP K90	<144	570(94)	<144	2600(141)	2500(102)	785(178)
CGI 819	<4	<3	48(1)	<2	<4	<2
maPDMS	N/A	N/A	N/A	65(39)	160(106)	658(274)
Álcool de t-amila	<102	<102	<102	<29	<29	<10
Resposta OD (%)	N/A	100	88%	0	0	0

N/A significa Não-aplicável.

Exemplos 6-8

- ACUVUE ADVANCE® com lentes de contato da marca HYDRA-CLEAR® foram removidas de suas embalagens e equilibradas em 70/30 de mistura de IPA/água girando em jarras de 70/30 de mistura de IPA/água (1 lente/4 mL) por 30(±5) minutos. Todo o líquido foi drenado e substituído com uma solução de SiGMA tendo álcool adicionado (1 lente/4 mL) conforme mostrado na Tabela 4 e as lentes giradas. Após 60(±10) minutos, a solução adicionada foi drenada e água DI foi adicionada às lentes. As lentes foram giradas em água DI por 30(±5) minutos. As lentes foram então inspecionadas em água DI, embaladas em frascos de solução salina tamponada com borato e esterilizadas a 120° C por cerca de 20 minutos. As lentes foram analisadas quanto a SiGMA e SiGMA glicol lixiviáveis e clinicamente avaliadas quanto a desconforto ocular (OD). Os resultados são mostrados na Tabela 4, abaixo. Desvios-padrão são mostrados em parênteses.

Tabela 4

Nº do Exemplo	[Solução SiGMA] (mg/mL)	SiGMA Lixiviável (ppm)	Glicol Lixiviável (ppm)	OD (%)
6	0	25,8(1,0)	19,6(2,4)	0
7	0,05	233,8(23,2)	23,2(0,2)	0
8	0,10	416,0(24,6)	24,6(1,1)	11

Exemplos 9-11

- Os Exemplos 6-8 foram repetidos, exceto que ACUVUE ADVANCE® com lentes de contato da marca HYDRACLEAR® foram tratadas com soluções de SiGMA glicol das concentrações mostradas na Tabela 5, abaixo. As lentes foram analisadas quanto a SiGMA e SiGMA glicol lixiviáveis e clinicamente avaliadas quanto a desconforto ocular (OD). Os resultados são mostrados na Tabela 5, abaixo.

Tabela 5

Nº do Exemplo	[Solução SiGMA Glicol] (mg/mL)	SiGMA Lixiviável (PPM)	Glicol Lixiviável (PPM)	OD (%)
9	0	25,8(1,0)	19,6(2,4)	0
10	0,045	25,7(0,4)	62,4(31,2)	NM
11	0,090	25,5(2,1)	137,6(7,9)	23

- 10 NM = não-medido

Exemplos 12-14

- Os Exemplos 6-8 foram repetidos, exceto que ACUVUE ADVANCE® com lentes de contato da marca HYDRACLEAR® foram tratadas com soluções de BHT das concentrações mostradas na Tabela 6, abaixo. As lentes foram analisadas quanto a BHT, SiGMA e SiGMA glicol lixiviáveis e clinicamente avaliadas quanto a desconforto ocular (OD). Os resultados são mostrados na Tabela 6, abaixo.

Tabela 6. BHT Lixiviável em Lentes Adicionadas com BHT

Nº do Exemplo	[Solução de BHT] (mg/mL)	SiGMA Lixiviável (ppm)	Glicol Lixiviável (ppm)	BHT Lixiviável (ppm)	OD (%)
12	0	<35	28(3)	2(0,2)	0
13	0,108	<35	27(2)	1910(60)	NM
14	0,270	<35	28(1)	3180(230)	71

Exemplos 13-35

Tempos de retenção de HPLC foram medidos para os compostos mostrados na Tabela 8 como segue. Uma coluna Agilent 1100 HPLC com um Thermo ODS Hypersil de dimensões 150 x 4,6 mm x 5 µ, com espectrômetro de massa Finnigan LCQ Classic acoplado com ionização por eletropulverização em tandem com UV e ELSD (Sedex) foi usada. Amostras foram preparadas fazendo soluções a 2% (p/p) de cada material de teste em IPA. 3 µL de solução de amostra foram injetados, usando uma taxa de fluxo de 1 ml/minuto. O solvente de eluição para cada amostra foi variado usando o programa de gradiente mostrado na Tabela 7. O tempo de retenção é o tempo de injeção para o tempo do pico de eluição de cada amostra conforme determinado através de absorção de UV ou espectrometria de elétron.

Tabela 7

Tempo (min)	% de acetonitrila	% de água	% de IPA	% de tampão*
0	40	48	10	2
2	40	48	10	2
8	82	6	10	2
25	48	0	50	2
30	28	0	70	2
45	28	0	70	2
46	40	48	10	2
55	40	48	10	2

*Tampão é 1,2 g de formiato de amônio e 200 µl de ácido fórmico em 1L de H₂O.

Tabela 8

Nº do Ex.	Composto	RTt (min)	RTTris
13	glicol SiGMA	10,34	0,61
14	ac-PDMS, n=2	10,43	0,61
16	BHT	10,90	0,64
17	SiNAA	10,99	0,65
18	ac-PDMS, n=3	11,71	0,69
19	epóxido SiGMA	12,29	0,72
20	SiGMA	12,43	0,73
21	ac-PDMS, n=4	13,22	0,78
22	M2D10, n=1	14,49	0,85
23	HO-TRIS	14,53	0,85
24	epóxido PDMS, n=2	15,05	0,88
25	ac-PDMS, n=5	15,06	0,88
26	HO-mPDMS, n=2	15,13	0,89
27	M2D10, n=2	16,57	0,96
28	TRIS	17,02	1
29	ac-PDMS, n=6	17,03	1
30	HO-mPDMS, n=3	17,59	1,03
31	MPDMS, n=3	17,72	1,04
32	epóxido PDMS, n=3	17,73	1,04
33	M2D10, n=3	18,78	1,10
34	ac-PDMS, n=7	18,96	1,11
35	dímero SiNAA2	20,19	1,19

REIVINDICAÇÕES

1. Processo compreendendo

(a) cura em um molde de uma mistura de reação compreendendo pelo menos um componente contendo silicone onde a dita mistura de reação é substancialmente livre de componentes ou impurezas moderadamente solúveis em água tendo um tempo de retenção, relativo a TRIS, de menos do que cerca de 0,9 para formar uma lente;

(b) contato da dita lente e dito molde com uma solução aquosa em uma temperatura de menos do que 99° C por menos do que cerca de 1 hora; para liberar a dita lente do molde e

(c) opcionalmente pós-processamento da lente, onde o dito pós-processamento, se conduzido, é conduzido com soluções aquosas por um tempo de menos do que 6 horas.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde a dita mistura de reação compreende ainda pelo menos um componente hidrofílico.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, onde o dito componente hidrofílico compreende pelo menos um monômero contendo acrílico ou vinila.

4. Processo de acordo com a reivindicação 2, onde o dito componente hidrofílico compreende pelo menos um monômero selecionado do grupo consistindo em DMA, 2-hidroxietil metacrilato, glicerol metacrilato, 2-hidroxietil metacrilamida, N-vinil pirrolidona, N-vinil-N-metil acrilamida, polietilenoglicol monometacrilato, ácido metacrílico, ácido acrílico e suas combinações.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito tempo de processo aquoso é menor do que cerca de 4 horas.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito tempo de processamento aquoso é menor do que cerca de 2 horas.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito tempo de processamento aquoso é menor do que cerca de uma hora.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito componente ou impureza está presente em uma quantidade de menos do que

cerca de 3000 ppm na mistura de reação.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito componente ou impureza está presente em uma quantidade de menos do que cerca de 1000 ppm na mistura de reação.

5 10. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito componente ou impureza está presente em uma quantidade de menos do que cerca de 200 ppm com base em todos os componentes na mistura de reação.

10 11. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito componente ou impureza está presente em uma quantidade de menos do que cerca de 100 ppm com base em todos os componentes na mistura de reação.

15 12. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito componente ou impureza tem um tempo de retenção relativo a TRIS de menos do que cerca de 0,8.

13. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito pelo menos um componente de silicone é selecionado do grupo consistindo em monômeros, pré-polímeros, macrômeros e suas misturas contendo silicone.

20 14. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito pelo menos um componente de silicone compreende pelo menos um monômero de silicone.

15. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde a dita mistura de reação é uma mistura substancialmente homogênea.

25 16. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito componente de silicone está presente na dita mistura reativa em uma quantidade entre cerca de 20 e 70% em peso.

17. Processo de acordo com a reivindicação 2, onde o dito componente hidrofílico está presente na dita mistura reativa em uma quantidade de até cerca de 50% em peso.

30 18. Processo de acordo com a reivindicação 2, onde o dito componente hidrofílico está presente na dita mistura reativa em uma quantidade entre cerca de 5 e cerca de 50% em peso.

19. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito componente de silicone compreende pelo menos um grupo funcional polimerizável selecionado do grupo consistindo em grupos funcionais acrilato, metacrilato, acrilamida, metacrilamida, N-vinil lactama, N-vinilamida e estirila.

5 20. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde o dito componente de silicone compreende pelo menos um componente contendo silicone monofuncional.

21. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde a dita mistura de reação é livre de quantidades mensuráveis de componentes ou impurezas moderadamente solúveis em água tendo um tempo de retenção,
10 com relação a TRIS, de menos do que cerca de 0,9.

22. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde a dita solução aquosa compreende ainda pelo menos um auxiliar de liberação.

23. Lente de contato feita através do processo de acordo com a
15 reivindicação 1.

24. Processo para produção de uma lente oftálmica que não causa desconforto ocular quando usada por um humano compreendendo as etapas de

(a) cura em um molde de uma mistura de reação contendo silicone
20 compreendendo menos do que cerca de 3000 ppm de qualquer componente ou impureza moderadamente solúvel em água tendo um tempo de retenção, com relação a TRIS, de menos do que cerca de 0,9 minuto para formar a dita lente oftálmica;

(b) contato da dita lente e dito molde com uma solução aquosa
25 em uma temperatura de menos do que 99° C por menos do que cerca de 1 hora; para liberar a dita lente do molde e

(c) opcionalmente pós-processamento da lente, onde o dito pós-processamento, se conduzido, é conduzido com soluções aquosas por um tempo de menos do que cerca de 6 horas.

30 25. Processo compreendendo

(a) cura em um molde de uma mistura de reação compreendendo pelo menos um componente contendo silício, e pelo menos um compo-

nente ou impureza moderadamente solúvel em água tendo um tempo de reação, relativo a TRIS, de menos do que cerca de 0,9 para produzir uma lente de contato curada tendo menos do que uma quantidade causadora de desconforto ocular de dito componente ou impureza,

5 (b) contato da dita lente e dito molde com uma solução aquosa em uma temperatura de menos do que 99° C por menos do que cerca de 1 hora; para liberar a dita lente do molde e

 (c) opcionalmente pós-processamento da lente, onde o dito pós-processamento, se conduzido, é conduzido com soluções aquosas por um
10 tempo de menos do que 6 horas.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde a dita mistura de reação compreende ainda pelo menos um componente hidrofílico.

27. Processo de acordo com a reivindicação 26, onde o dito componente hidrofílico compreende pelo menos um monômero contendo
15 acrílico ou vinila.

28. Processo de acordo com a reivindicação 26, onde o dito componente hidrofílico compreende pelo menos um monômero selecionado do grupo consistindo em DMA, 2-hidroxietil metacrilato, glicerol metacrilato, 2-hidroxietil metacrilato, N-vinil pirrolidona, N-vinil-N-metil acrilamida, polietileno glicol monometacrilato, ácido metacrílico, ácido acrílico e suas combinações.
20

29. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito tempo de processamento aquoso é menor do que cerca de 4 horas.

30. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito
25 tempo de processamento aquoso é menor do que cerca de 2 horas.

31. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito tempo de processamento aquoso é menor do que cerca de uma hora.

32. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito, pelo menos um, componente ou impureza moderadamente solúvel em água
30 está presente na dita lente após a etapa b em uma quantidade de menos do que cerca de 2000 ppm com base no peso da dita lente em um estado completamente hidratado.

33. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde a dita solução aquosa compreende pelo menos um auxiliar de liberação.

34. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito componente ou impureza moderadamente solúvel em água está presente na dita lente após a etapa b em uma quantidade de menos do que cerca de 1000 ppm com base no peso da dita lente em um estado completamente hidratado.

35. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito componente ou impureza moderadamente solúvel em água está presente na dita lente após a etapa b em uma quantidade de menos do que cerca de 200 ppm com base no peso da dita lente em um estado completamente hidratado.

36. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito componente ou impureza moderadamente solúvel em água está presente na dita lente após a etapa b em uma quantidade de menos do que cerca de 100 ppm com base no peso da dita lente em um estado completamente hidratado.

37. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito componente ou impureza tem um tempo de retenção relativo a TRIS de menos do que cerca de 0,8.

38. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito pelo menos um componente de silicone é selecionado do grupo consistindo em monômeros, pré-polímeros, macrômeros e suas misturas contendo silicone.

39. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito pelo menos um componente de silicone compreende pelo menos um monômero de silicone.

40. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde a dita mistura reativa é uma mistura substancialmente homogênea.

41. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito componente de silicone está presente na dita mistura reativa em uma quantidade entre cerca de 20 e 70% em peso.

42. Processo de acordo com a reivindicação 26, onde o dito

componente hidrofílico está presente na dita mistura de reação em uma quantidade de até cerca de 50% em peso.

43. Processo de acordo com a reivindicação 26, onde o dito componente hidrofílico está presente na dita mistura reativa em uma quantidade entre cerca de 5 e cerca de 50% em peso.

44. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito componente de silicone compreende pelo menos um grupo funcional polimerizável selecionado do grupo consistindo em grupos funcionais acrilato, metacrilato, acrilamida, metacrilamida, N-vinil lactama, N-vinilamida e estirila.

45. Processo de acordo com a reivindicação 25, onde o dito componente silicone compreende pelo menos um componente contendo silicone monofuncional.

46. Lente de contato feita através do processo de acordo com a reivindicação 25.

47. Processo compreendendo

(a) cura em um molde de uma mistura de reação contendo silicone onde todos os componentes da mistura de reação e impurezas que são moderadamente solúveis em água têm um tempo de retenção, relativo a TRIS, de pelo menos cerca de 1 para formar uma lente;

(b) contato da dita lente e dito molde com uma solução aquosa em uma temperatura de menos do que 99° C por menos do que cerca de 1 hora, para liberar a dita lente do molde e

(c) opcionalmente pós-processamento da lente, onde o dito pós-processamento, se conduzido, é conduzido com soluções aquosas por um tempo de menos do que 6 horas.

RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE LENTES OF-TÁLMICAS".

A presente invenção refere-se a processos aquosos para a pro-
5 dução de lentes de contato de silicone hidrogel. O processo compreende: a)
curar em um molde uma mistura de reação compreendendo pelo menos um
componente contendo silicone, em que a dita mistura de reação é substan-
cialmente isenta de impurezas ou componentes moderadamente solúveis
em água tendo um tempo de retenção, em relação a TRIS, de menos do que
10 cerca de 0,9 para formar uma-lente; (b) contatar a dita lente e o dito molde
com uma solução aquosa em uma temperatura de menos do que 99° C por
menos do que cerca de 1 hora; para liberar a dita lente do molde e (c) opcio-
nalmente, pós-processar a lente, em que o dito pós-processamento, se con-
duzido, é conduzido com soluções aquosas por um tempo de menos do que
15 6 horas.