



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 623**

51 Int. Cl.:

**G02B 1/04** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**B29D 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06742806 .0**

96 Fecha de presentación : **04.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1886169**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.02.2008**

54

Título: **Dispositivos oftalmológicos para la liberación sostenida de compuestos activos.**

30

Prioridad: **05.05.2005 US 677964 P**  
**23.09.2005 US 719878 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.04.2011**

73

Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72

Inventor/es: **Winterton, Lynn, Cook y**  
**Lally, John, Martin**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 357 623 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

Dispositivos oftálmicos para la liberación sostenida de compuestos activos

5 La presente invención hace referencia a dispositivos oftálmicos, en especial lentes de contactos, que son capaces de liberar gradualmente una o más sustancias huésped durante su utilización a lo largo de al menos, aproximadamente, 6 horas después del almacenamiento en una solución de envasado durante al menos, aproximadamente, un mes. La presente invención también proporciona métodos para la fabricación de los dispositivos oftálmicos de la invención y la liberación controlada de una o más sustancias huésped para el tratamiento de problemas oculares.

Antecedentes de la invención

10 Los sistemas de administración programada o controlada (o mejor dicho sostenida) de fármacos, se conocen bien en la industria farmacéutica. Sin embargo, no se conoce muy bien este tipo de tecnología en la industria de las lentes de contacto. Esto se debe en parte al hecho de que la mayoría de las lentes de contacto se fabrican a partir de la polimerización de monómeros (curado). Normalmente, la polimerización de monómeros no es muy eficiente; de modo que queda una fracción significativa de monómeros después de que se completa el "curado". En la mayoría de los casos, estos monómeros podrían representar un grave problema de salud, por lo que se requiere la extracción de los monómeros no polimerizados (es decir, su eliminación) mediante un proceso de extracción de disolvente apropiado utilizando las lentes de contacto formadas.

15 La patente estadounidense US 2004/214914 A1 revela una lente de contacto de hidrogel fabricada mediante moldeo por vaciado en húmedo que comprende un material anfitrión polimérico hidrofílico y un componente huésped polímero hidrosoluble (WSPC, por sus siglas en inglés) en donde el cuerpo de las lentes de contacto se configura de modo que con el tiempo, por ejemplo a lo largo de un período de utilización de un día, el WSPC abandona la lente de contacto. El WSPC puede proporcionar una lubricación mejorada al ojo que lleva puesta la lente de contacto [0033]. La composición polimerizable comprende metacrilato de hidroxietilo hidrosoluble (HEMA, por sus siglas en inglés) y una sustancia huésped WSPC que no tiene enlace covalente a la matriz polimérica.

25 Un problema asociado con la extracción es que este proceso es no selectivo por naturaleza. Cualquier cosa que sea soluble en el disolvente empleado y que tenga capacidad de lixiviación a partir de una lente de contacto formada, puede extraerse (y usualmente será extraída). Si hay un compuesto o ingrediente activo deseado (por ejemplo, un lubricante, un fármaco, etc.), todos o la mayoría de los compuestos o ingredientes activos también serán eliminados en este proceso de extracción, dejando una lente de contacto que es incapaz o ineficiente en la administración del compuesto o ingrediente activo deseado. Además, en el proceso de extracción, se dilata la lente de modo que se pueda eliminar fácilmente cualquier fracción libre.

35 Las industrias han tratado de superar este problema mediante la "carga" del artículo polimerizado post facto. Esto se logra mediante el hinchamiento del artículo en un disolvente apropiado (bastante parecido a un paso de extracción) y la posterior solubilización del compuesto/ingrediente activo dentro de ese mismo disolvente. Después del equilibrio, se elimina el producto cargado del disolvente, se deja secar para eliminar el disolvente, o se somete a un intercambio de disolvente a un disolvente que no solvate el activo cargado ni expanda la matriz polimérica; lo que da como resultado un artículo cargado seco que es capaz de liberar el compuesto o ingrediente deseado. Sin embargo, existen diversas desventajas asociadas con este proceso de "carga". Primero, requiere varios pasos adicionales, que pueden incrementar los costes de producción. Segundo, su eficiencia depende en gran medida de los parámetros de solubilización del compuesto o ingrediente. Tercero, el artículo debe secarse o ser sometido a un intercambio de disolvente. En cambio, las lentes de contacto de hidrogel se almacenan en una solución de envasado, en un estado hidratado. Cuarto, una vez que el artículo se hidrata, se activa el mecanismo de liberación. Dado que las lentes de contacto de hidrogel se almacenan en una solución de envasado, todo o la mayor parte (gran parte) del compuesto o ingrediente activo ya está liberado en la solución de envasado.

45 Por lo tanto, existe la necesidad de métodos para la fabricación de lentes de contacto blandas de hidrogel capaces de liberar un compuesto activo de una manera sostenible a lo largo de un período de tiempo extendido. Existe también la necesidad de un dispositivo oftálmico capaz de liberar un compuesto activo de una manera sostenible a lo largo de un período de tiempo extendido.

Resumen de la invención

50 La presente invención, en un aspecto, proporciona un producto oftálmico que comprende un paquete sellado que incluye una solución de envasado y una lente de contacto blanda de hidrogel, en donde la lente de contacto de hidrogel comprende una matriz polimérica y una sustancia huésped que no tiene enlace covalente a la matriz polimérica sino que está en ella, en donde la lente de contacto de hidrogel tiene la capacidad de liberar gradualmente la sustancia huésped durante su utilización a lo largo de por lo menos aproximadamente 6 horas

después del almacenamiento en una solución de envasado durante al menos aproximadamente un mes, en donde la lente de contacto de hidrogel se produce mediante el moldeo por vaciado en un molde de una composición fluida de prepolímero sin ser sometida a ningún proceso de extracción, en donde la composición prepolimérica comprende la sustancia huésped y un prepolímero actínicamente reticulable a partir del cual se forma la matriz polimérica mediante polimerización, en donde la sustancia huésped está libre de cualquier grupo capaz de ser térmica o actínicamente reticulado con el prepolímero actínicamente reticulable y está presente en una cantidad suficiente para ser liberado de la lente de contacto a lo largo de un período de utilización de por lo menos aproximadamente 6 horas.

La presente invención, en otro aspecto, proporciona un proceso para la fabricación de una lente de contacto blanda capaz de administrar gradualmente una sustancia huésped a lo largo de un período extendido de utilización. El método de la invención comprende los pasos de: a) obtener una composición fluida de prepolímero que comprende un prepolímero actínicamente reticulable y una sustancia huésped, en donde el prepolímero actínicamente reticulable comprende grupos etilénicamente insaturados y que pueden polimerizarse térmica o actínicamente para formar la matriz polimérica de la lente de contacto blanda, en donde la sustancia huésped está libre de cualquier grupo capaz de ser térmica o actínicamente reticulado con el prepolímero actínicamente reticulable, en donde la sustancia huésped está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una funcionalidad deseada a la lente de contacto blanda; b) introducir una cantidad de composición fluida de prepolímero en un molde para la fabricación de una lente de contacto; c) polimerizar el prepolímero actínicamente reticulable en el molde para formar la lente de contacto blanda con la sustancia huésped no estando ésta en enlace covalente con la matriz polimérica sino distribuida en ella de una forma sustancialmente uniforme; d) envasar la lente de contacto blanda resultante en un envase que contiene una solución de envasado; y e) esterilizar la lente de contacto blanda en el paquete, en donde la lente de contacto blanda esterilizada es capaz de liberar gradualmente la sustancia huésped durante su utilización a lo largo de por lo menos aproximadamente 6 horas, siempre y cuando el método esté libre de cualquier paso de extracción.

La presente invención, en un aspecto adicional, proporciona un método para la administración controlada de un fármaco o un lubricante. El método de la invención comprende los pasos de: a) obtener un paquete sellado que incluye una solución de envasado y una lente de contacto de hidrogel blanda que se obtiene mediante el moldeo por vaciado de una composición polimerizable en un molde, en donde la composición fluida polimerizable comprende un fármaco o lubricante sin grupos etilénicamente insaturados y por lo menos un componente polimerizable a partir del grupo que consiste en un monómero vinílico, un macrómero con uno o más grupos etilénicamente insaturados, un prepolímero actínicamente reticulable con grupos etilénicamente insaturados, y sus combinaciones, en donde la matriz polimérica de la lente de contacto se forma a partir de la polimerización térmica o actínica de grupos etilénicamente insaturados en el componente polimerizable, en donde el fármaco o lubricante no tiene enlace covalente a la matriz polimérica pero está distribuido en ella, en donde el fármaco o lubricante está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una funcionalidad deseada a la lente de contacto; b) utilizar la lente de contacto blanda de hidrogel en un ojo; y c) suministrar gradualmente, al parpadear, el fármaco o lubricante durante su utilización a lo largo de por lo menos aproximadamente 6 horas.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones actualmente preferentes. La descripción detallada es meramente ilustrativa de la invención y no es limitativa del alcance de la invención, la cual se define mediante las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Como resultará obvio para un experto en el arte, se pueden efectuar muchas variaciones y modificaciones de la invención sin apartarse del espíritu y el alcance de los conceptos novedosos de la revelación.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la extracción de PVAs no reticulables de lentes de contacto de Nelfilcon A que contienen 1% (p/v) de PVAs Mowiol 6-98 y Mowiol 10-98 (curva 1) y de las lentes de contacto de Nelfilcon A de control (curva 2).

La Figura 2 muestra la extracción de PVA in vitro de lentes de contacto nuevas (símbolos sólidos) y de lentes de contacto usadas (símbolos abiertos).

La Figura 3 ilustra que la difusión sometida a agitación vorticial (difusión activada por parpadeo) (curva 1) y la difusión térmicamente mejorada (curva 2, difusión pasiva a aproximadamente 34°C) es más rápida que la difusión pasiva (curva 1).

## Descripción detallada de la invención

Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en el arte al cual pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura utilizada en este documento y los procedimientos de laboratorio son bien conocidos y son comúnmente empleados en el arte. Se utilizan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como aquellos proporcionados en el arte y varias referencias generales. Donde se proporciona un término en singular, los inventores también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura utilizada en este documento y los procedimientos de laboratorio descritos más adelante son aquellos bien conocidos y comúnmente empleados en el arte. Tal y como se emplean a lo largo de esta revelación, los siguientes términos, salvo que se indique lo contrario, se entenderá que tienen los siguientes significados.

Un "hidrogel" hace referencia a un material polimérico que puede absorber por lo menos 10 por ciento en peso de agua cuando está completamente hidratado. Un material de hidrogel puede obtenerse mediante polimerización o copolimerización de por lo menos un monómero hidrofílico en la presencia o ausencia de monómeros adicionales y/o macrómeros o mediante reticulación de un prepolímero.

Un "hidrogel de silicona" hace referencia a un hidrogel obtenido mediante copolimerización de una composición polimerizable que comprende por lo menos un monómero vinílico que contiene silicona, o por lo menos un macrómero que contiene silicona, o un prepolímero que contiene silicona.

"Hidrofílico/a", tal como se utiliza en este documento, describe un material o porción del mismo que será más fácilmente asociado con agua que con lípidos.

El término "fluido/a" tal como se utiliza en este documento indica que un material es capaz de fluir como un líquido.

Un "monómero" significa un compuesto de bajo peso molecular que puede polimerizarse actínica o térmica o químicamente. Un peso molecular bajo habitualmente significa pesos moleculares medios menores a 700 Daltons.

Tal y como se utiliza en este documento, "actínicamente" en referencia al curado o polimerización de una composición o material polimerizable o un material formador de lente, significa que el curado (por ejemplo, reticulado y/o polimerizado) se realiza mediante la radiación actínica, tales como, por ejemplo, radiación UV, radiación ionizada (por ejemplo radiación de rayos gamma o rayos X), radiación de microondas, y similares. Los métodos de curado térmico o curado actínico son bien conocidos por un experto en el arte. Los materiales formadores de lentes son bien conocidos por un experto en el arte.

Un "monómero vinílico", tal y como se utiliza en este documento, hace referencia a un compuesto de bajo peso molecular que tiene un grupo etilénicamente insaturado y que puede ser polimerizado actínica o térmicamente. Un peso molecular bajo, habitualmente, significa pesos moleculares medios menores a 700 Daltons.

El término "grupo etilénicamente insaturado" o "grupo olefínicamente insaturado" se emplea en este documento en un sentido amplio y tiene por objeto abarcar cualquier grupo que contiene por lo menos un grupo  $>C=C<$ . Los grupos etilénicamente insaturados a modo de ejemplo incluyen sin limitación acrililoil, metacrililoil, alil, vinilo, estirenilo, u otros grupos que contienen  $C=C$ .

Un "monómero vinílico hidrofílico", tal y como se utiliza en este documento, hace referencia a un monómero vinílico que es capaz de formar un homopolímero que puede absorber por lo menos 10 por ciento en peso de agua cuando se hidrata completamente. Los monómeros hidrofílicos adecuados son, sin ser ésta una lista exhaustiva, acrilatos y metacrilatos de alquilo inferior ( $C_1$  a  $C_8$ ) sustituido por hidroxilo, acrilamida, metacrilamida, acrilamidas y metacrilamidas (alil inferior), acrilatos y metacrilatos etoxilados, acrilamidas y metacrilamidas de (alquilo inferior) sustituido por hidroxilo, ésteres de vinil alquilo inferior sustituido por hidroxilo, vinilsulfonato de sodio, estireno sulfonato de sodio, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico, N-vinilpirrol, N-vinil-2-pirrolidona, 2-viniloxazolina, 2-vinil-4, 4'-dialquinoxazolina-5-ona, 2- y 4-vinilpiridina, ácidos carboxílicos insaturados vinílicamente que tienen un total de 3 a 5 átomos de carbono, acrilatos y metacrilatos de amino(alquilo inferior)- (donde el término "amino" también incluye al amonio cuaternario), mono(alquilamino inferior)(alquilo inferior) y di(alquilamino inferior)(alquilo inferior), alcohol alílico y similares.

Un "monómero vinílico hidrofóbico", tal y como se utiliza en este documento, hace referencia a un monómero vinílico que es capaz de formar un homopolímero que puede absorber menos de 10 por ciento en peso agua.

Un "macrómero" hace referencia a un compuesto o polímero de peso molecular medio a alto que contiene grupos funcionales capaces de ser sometidos a reacciones de polimerización/reticulación adicionales. Un peso molecular medio y alto normalmente significa pesos moleculares medios mayores a 700 Daltons. Preferentemente, un macrómero contiene grupos etilénicamente insaturados y puede polimerizarse actínica o térmicamente.

- Un "prepolímero" hace referencia a un polímero de partida que puede ser curado (por ejemplo, reticulado y/o polimerizado) actínica o térmica o químicamente para obtener un polímero reticulado y/o polimerizado que tiene un peso molecular mucho más alto que el polímero de partida. Un "prepolímero actínicamente reticulable" hace referencia a un polímero de partida que se puede reticular en el momento de la radiación actínica o calentamiento para obtener un polímero reticulado que tiene un peso molecular mucho más alto que un polímero de partida. De acuerdo con la invención, un prepolímero actínicamente reticulable debería ser soluble en un disolvente y puede utilizarse en la producción de una lente terminada de buena calidad óptica mediante el moldeo por vaciado en un molde, sin la necesidad de una extracción posterior.
- "Tintado de visibilidad" en referencia con una lente significa teñir (o colorear) una lente para permitirle al usuario encontrar fácilmente una lente en una solución clara dentro de un envase para el almacenamiento, desinfección o limpieza de las lentes. Se conoce bien en el arte que puede utilizarse una tintura y/o pigmento en el tintado de visibilidad de una lente.
- "Tintura" significa una sustancia que es soluble en un disolvente y que se utiliza para dar color. Las tinturas son normalmente translúcidas y absorben pero no dispersan la luz. En la presente invención puede utilizarse cualquier tintura biocompatible adecuada.
- Un "pigmento" significa una sustancia en polvo que se suspende en un líquido en el cual es insoluble. Un pigmento puede ser un pigmento fluorescente, un pigmento fosforescente, un pigmento nacarado, o un pigmento convencional. Si bien se puede emplear cualquier pigmento adecuado, en la actualidad se prefiere que el pigmento sea resistente al calor, no tóxico e insoluble en soluciones acuosas.
- "Sustancias huésped" tal y como se utiliza en este documento hace referencia a cualquier material que se asocia con o se atrapa o se enlaza con un enlace no covalente a una matriz polimérica de una lente de contacto. Las sustancias huésped a modo de ejemplo incluyen, sin limitarse a, los materiales que otorgan funcionalidades deseadas a un dispositivo oftálmico, por ejemplo, lubricantes, fármacos, proteínas (tales como enzimas u hormonas o similares), aminoácidos, ácidos nucleicos, polipéptidos, y similares.
- Tal y como se utiliza en este documento el término "fármacos" incluye medicamentos, agentes terapéuticos, vitaminas, suplementos nutricionales, y similares. Si la sustancia huésped es un fármaco, éste está presente en cantidades terapéuticamente efectivas en relación con su función. Puede utilizarse cualquier fármaco farmacéutico tales como, por ejemplo, fármacos anticancerosos, fármacos para los nervios centrales, fármacos para los nervios periféricos, fármacos para la alergia, fármacos para los órganos del aparato circulatorio, fármacos para los órganos del aparato respiratorio, fármacos para los órganos del aparato digestivo, hormonas, antibióticos, fármacos para la quimioterapia, factores naturales de hidratación (NMFs), lípidos cutáneos, vitaminas, complementos alimenticios y similares.
- Se conoce que los factores naturales de hidratación, los lípidos cutáneos y algunos otros materiales juegan un papel fundamental en el mantenimiento del nivel de hidratación necesario para el sano funcionamiento de la piel. Tales materiales también pueden utilizarse para incrementar el nivel de hidratación en el ojo. Los ejemplos de materiales oftálmicamente beneficiosos útiles para el mantenimiento del nivel de hidratación en el ojo incluyen, pero no se limitan a, el ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA), aminoácidos (por ejemplo, glicina, etc.), ácidos alfa hidróxidos (por ejemplo, ácidos glicólicos, lácticos, málicos, tartáricos, mandélicos y cítricos y sus sales, etc.), ácidos linoleicos y gamma linoleicos, y vitaminas (por ejemplo, B5, A, B6, etc.).
- El término "lubricantes" tal y como se utiliza en este documento hace referencia a cualquier compuesto o material que pueda mejorar la humectabilidad superficial de una lente de contacto y/o del ojo o reducir la característica de rozamiento de la superficie de una lente de contacto.
- El término "liberación controlada" o "el modo de liberación controlada" en referencia a una sustancia huésped que se libera desde un dispositivo oftálmico (por ejemplo, una lente de contacto) tiene por objeto describir un proceso de lixiviación activado por el parpadeo en el cual la sustancia huésped se libera gradualmente bajo la acción de parpadeo. De acuerdo con la invención, la liberación gradual activada por el parpadeo de una sustancia huésped de una lente de contacto se caracteriza en base a un modelo de liberación in vitro (experimento de simulación de liberación activada por el parpadeo in vitro) descrito en el Ejemplo 1.
- La presente invención se dirige generalmente a un producto oftálmico que tiene una capacidad de suministrar una sustancia huésped (por ejemplo, un lubricante o un fármaco) mediante un modo de liberación controlada. La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que una sustancia huésped lixiviable, por ejemplo, PVAs lixiviables de alto peso molecular, se puede incorporar fácilmente dentro de una lente de contacto de hidrogel hecha a base de una solución de un prepolímero (por ejemplo, PVAs actínicamente reticulables) en un proceso de moldeo por vaciado sin ningún proceso de extracción. Sin extracción, no existe la necesidad de "cargar" la lente de contacto de hidrogel resultante con la sustancia huésped post facto. La presente invención se basa también, en

parte, en el descubrimiento de que bajo las condiciones de laboratorio y sin agitación, es extremadamente difícil extraer completamente todos los PVAs lixiviables incorporados en una lente de hidrogel con una solución de envasado (por ejemplo, una solución salina tamponada), y que una lente de hidrogel de la invención, que tiene PVAs lixiviables de alto peso molecular incorporados y distribuidos en la matriz polimérica de la lente, puede aún otorgar comodidad al usuario a lo largo de un período de tiempo prolongado incluso después de la extracción con solución salina o el almacenamiento en una solución de envasado (solución salina tamponada) durante un largo tiempo (por ejemplo, hasta aproximadamente 5 años). Se cree que las cadenas de polímeros de PVAs lixiviables se entrelazan con la matriz polimérica de una lente de hidrogel blanda y allí puede tener interacciones, tales como, por ejemplo, interacciones hidrofóbicas/hidrofóbicas, interacciones iónicas, enlaces de hidrógeno entre los PVAs lixiviables y la matriz polimérica de la lente. Con tales interacciones y entrelazamientos de cadenas de polímeros, la difusión pasiva de PVAs lixiviables hacia el exterior de una lente de hidrogel es cinéticamente desfavorable y extremadamente lenta. Sin embargo, el parpadeo puede proporcionar la suficiente energía necesaria para que algunas moléculas de PVA se difundan fuera de la lente de hidrogel. Se entiende que cuando un paciente utiliza una lente de hidrogel, el medio ambiente ocular puede proporcionar también algo de energía térmica que también puede facilitar la lixiviación de PVAs lixiviables hacia el exterior de la lente. Con tal mecanismo de liberación activado por el parpadeo, una lente de contacto de hidrogel con PVAs lixiviables incorporados en ella puede proporcionar comodidad de utilización y en especial comodidad al final del día incluso después del almacenamiento en una solución de envasado, por un período de tiempo extendido de, por ejemplo, hasta aproximadamente 5 años.

En un aspecto, la invención proporciona un producto oftálmico que comprende un paquete sellado que incluye una solución de envasado y una lente de contacto blanda de hidrogel, en donde la lente de contacto de hidrogel comprende una matriz polimérica y una sustancia huésped que no tiene enlace covalente a la matriz polimérica pero se distribuye en ella, en donde la lente de contacto de hidrogel tiene la capacidad de liberar gradualmente la sustancia huésped durante su utilización a lo largo de por lo menos aproximadamente 6 horas después del almacenamiento en una solución de envasado durante al menos aproximadamente un mes, en donde la lente de contacto de hidrogel se produce mediante el moldeo por vaciado en un molde de una composición fluida de prepolímero sin ser sometida a ningún proceso de extracción, en donde la composición prepolimérica comprende la sustancia huésped y un prepolímero actínicamente reticulable, a partir del cual se forma la matriz polimérica mediante la polimerización, en donde la sustancia huésped está libre de cualquier grupo capaz de ser térmica o actínicamente reticulada con el prepolímero actínicamente reticulable y está presente en una cantidad suficiente para ser liberado de la lente de contacto a lo largo de un período de utilización de al menos aproximadamente 6 horas.

De acuerdo con la presente invención, una composición fluida de prepolímero comprende, por lo menos, una sustancia huésped y por lo menos un prepolímero actínicamente reticulable. Éste puede ser una solución, un líquido sin disolvente, o una fusión y comprende un actínicamente reticulable. Preferentemente, una composición fluida de prepolímero es una solución de, por lo menos, un prepolímero actínicamente reticulable. Más preferentemente, una composición fluida de prepolímero es una solución acuosa de por lo menos un prepolímero actínicamente reticulable. Se entiende que una composición fluida de prepolímero puede también comprender uno o más monómeros vinílicos, uno o más macrómeros vinílicos, y/o uno o más agentes reticulantes. Sin embargo, la cantidad de estos componentes debería ser tan pequeña que una lente de hidrogel hecha a partir de una composición fluida de prepolímero no contenga niveles inaceptables de monómeros, macrómeros ni/o agentes reticulantes despolimerizados. La presencia de niveles inaceptables de monómeros, macrómeros y/o agentes reticulantes despolimerizados requerirá extracción para eliminarlos. De la misma forma, una composición fluida de prepolímero puede además comprender diferentes componentes, tales como iniciadores de polimerización (por ejemplo, fotoiniciadores o iniciadores térmicos), fotosensibilizantes, inhibidores, rellenos, y similares, en tanto y en cuanto su presencia en una lente no requiera que se someta a la lente a ningún tratamiento de extracción.

Son ejemplos de fotoiniciadores adecuados el éter de metil benzoína, 1-hidroxiciclohexilfenil cetona, o los tipos Darocure® o Irgacure®, por ejemplo Darocure® 1173 o Irgacure® 2959. La cantidad de fotoiniciador puede seleccionarse dentro de límites amplios, una cantidad de hasta 0,05 g/g de prepolímero y especialmente de hasta 0,003 g/g de prepolímero ha demostrado ser beneficiosa. Un experto en el arte conocerá cómo seleccionar un fotoiniciador.

La solución del prepolímero y la sustancia huésped definida con anterioridad en este documento es preferentemente una solución pura, que significa una solución libre o esencialmente libre de componentes indeseables, por ejemplo, libre de compuestos de partida monoméricos, oligoméricos o poliméricos utilizados para la preparación del polímero, y/o libre de productos secundarios formados durante la preparación del prepolímero.

Un disolvente adicional de la solución de prepolímero acuosa puede ser, por ejemplo un alcohol, tales como metanol, etanol o n- o iso-propanol, o un ácido amido carboxílico, tales como N,N-dimetilformamida, o dimetil sulfoxida. La solución acuosa preferentemente no contiene un disolvente adicional.

La solución acuosa del prepolímero, preferentemente, no contiene un comonomero que necesita ser eliminado después de que se forma el artículo.

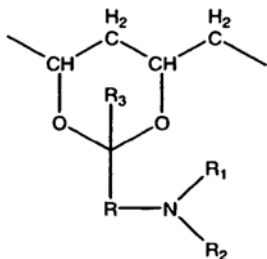
Una solución de por lo menos un prepolímero actínicamente reticulable puede prepararse mediante la disolución de un prepolímero actínicamente reticulable y otros componentes en cualquier disolvente adecuado conocido por un experto en el arte. Son ejemplos de disolventes adecuados agua, alcoholes, tales como alcanos inferiores, por ejemplo etanol o metanol, y además ácidos amido carboxílicos, tales como dimetilformamida, disolventes apróticos dipolares, tales como dimetil sulfoxida o metil etil cetona, cetonas, por ejemplo acetona o ciclohexanona, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, éteres, por ejemplo THF, dimetoxietano o dioxano, e hidrocarburos halogenados, por ejemplo tricloroetano, y también mezclas de disolventes adecuados, por ejemplo mezclas de agua con un alcohol, por ejemplo una mezcla agua/etanol o agua/metanol.

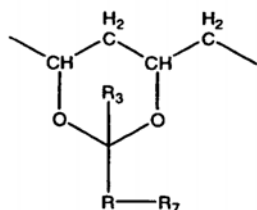
Un grupo preferente de prepolímeros son aquellos que son solubles en agua, una mezcla de disolvente orgánico y agua y un disolvente orgánico, fundibles a una temperatura inferior a aproximadamente 85°C, y que son oftálmicamente compatibles. Sería ventajoso que un prepolímero actínicamente reticulable esté en una forma sustancialmente pura (por ejemplo, purificada mediante ultrafiltración para eliminar la mayoría de los reactantes para la formación del prepolímero). Por lo tanto, después de la reticulación mediante radiación actínica, un dispositivo médico, preferentemente un dispositivo oftálmico puede no requerir prácticamente ninguna otra purificación posterior, como en extracciones complicadas particulares de componentes despolimerizados. Además, la reticulación puede tener lugar libre de disolvente o en una solución acuosa, de modo tal que un intercambio de disolvente posterior o el paso de hidratación no sea necesario.

Los ejemplos de prepolímeros actínicamente reticulables preferentes incluyen, pero no se limitan a, un prepolímero de poli(vinil alcohol) reticulable hidrosoluble descrito en las patentes estadounidenses números 5,583,163 y 6,303,687; un prepolímero de poliuretano terminado en grupo vinilo hidrosoluble descrito en la publicación de solicitud de patente estadounidense nº 2004/0082680; derivados de un alcohol de polivinilo, polietileneimina o polivinilamina, que se divulgan en US 5,849,841; un prepolímero poliurea reticulable hidrosoluble descrito en la patente estadounidense nº 6,479,587 y en la solicitud de patente estadounidense pendiente de propiedad compartida nº 10/991124 presentada el 17 de noviembre de 2004; poliacrilamida reticulable; copolímeros estadísticos reticulables de lactama vinílica, MMA y un comonomero, que se divulgan en EP 655470 y US 5,712,356; copolímeros reticulables de lactama vinílica, acetato de vinilo y alcohol de vinilo que se divulgan en EP 712867 y US 5,665,840; copolímeros de poliéter-poliéster con cadenas laterales reticulables que se divulgan en EP 932635 y US 6,492,478; prepolímeros de polialquileo glicol-uretano ramificados que se divulgan en EP 958315 y US 6165408; prepolímeros de polialquileo glicol-tetra(met)acrilato que se divulgan en EP 961941 y US 6,221,303; y los prepolímeros de gluconolactona polialilamina reticulable que se divulgan en la solicitud de patente PCT WO 2000/31150 y US 6472489.

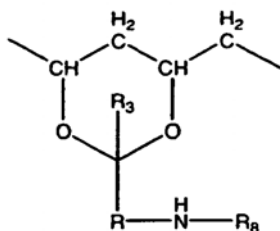
Los ejemplos de prepolímeros que contienen silicona son aquellos descritos en la solicitud de patente publicada estadounidense de propiedad conjunta Número US 2001-0037001 A1 y la patente estadounidense Número 6,039,913.

En una realización preferente, un prepolímero actínicamente reticulable es un poli(vinil alcohol) reticulable hidrosoluble. Más preferentemente, un prepolímero de poli(vinil alcohol) reticulable hidrosoluble es un compuesto polihidroxilo que se describe en las patentes estadounidenses números 5,583,163 y 6,303,687 y tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 2000 y que comprende desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 80% en base al número de grupos hidroxilo en el poli(vinil alcohol), de unidades de la fórmula I, I y II, I y III, o I y II y III.





II



III

En la fórmula I, II y III, el peso molecular hace referencia a un peso molecular medio en peso, Mw, determinado mediante cromatografía de permeación en gel.

- 5 En la fórmula I, II y III, R<sub>3</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo.

En la fórmula I, II y III, R es un alquileo que tiene hasta 12 átomos de carbono, preferentemente hasta 8 átomos de carbono, y puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos adecuados incluyen octileno, hexileno, pentileno, butileno, propileno, etileno, metileno, 2-propileno, 2-butileno y 3-pentileno. El alquileo inferior R preferentemente tiene hasta 6, en particular preferentemente hasta 4 átomos de carbono. El metileno y butileno son particularmente preferentes.

- 10 En la fórmula I, R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo inferior que tiene hasta siete, en particular hasta cuatro, átomos de carbono. Más preferentemente, R<sub>1</sub> es hidrógeno.

En la fórmula I, R<sub>2</sub> es un radical reticulable, aceptor de electrones, olefinicamente insaturado, preferentemente que tiene hasta 25 átomos de carbono. En una realización, R<sub>2</sub> es un radical acilo olefinicamente insaturado de la fórmula R<sub>4</sub>-CO-, en el cual R<sub>4</sub> es un radical reticulable olefinicamente insaturado que tiene de 2 hasta 24 átomos de carbono, preferentemente que tiene de 2 hasta 8 átomos de carbono, particularmente preferentemente que tiene de 2 hasta 4 átomos de carbono.

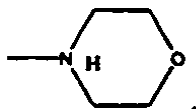
- 15

El radical reticulable olefinicamente insaturado R<sub>4</sub> que tiene de 2 hasta 24 átomos de carbono es preferentemente alqueno que tiene de 2 hasta 24 átomos de carbono, en particular alqueno que tiene de 2 hasta 8 átomos de carbono, particularmente preferentemente alqueno que tiene de 2 hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, 2-propenilo, 3-propenilo, 2-butenilo, hexenilo, octenilo o dodecenilo. Se prefiere el etenilo y 2-propenilo, de modo que el grupo -CO-R<sub>4</sub> es el radical acilo del ácido acrílico o ácido metacrílico.

- 20

En la fórmula II, R<sub>7</sub> es un grupo amino primario, secundario o terciario o un grupo amino cuaternario de la fórmula N<sup>+</sup>(R')<sub>3</sub>X<sup>-</sup>, en el cual cada R', independientemente de los otros, es hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y X es un contraión, por ejemplo HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, o H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>. Los radicales R<sub>7</sub> son, en particular, amino, mono- o di(alquilo inferior)amino, mono- o difenilamino, (alquilo inferior)fenilamino o amino terciario incorporado dentro de un anillo heterocíclico, por ejemplo -NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenilo), -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)fenilo o.

- 25



- 30 En la fórmula III, R<sub>8</sub> es el radical de un ácido sulfónico o un ácido orgánico aromático o alifático, saturado o insaturado, monobásico, dibásico o tribásico. Los radicales preferentes R<sub>8</sub> se derivan, por ejemplo, a partir del ácido



cloroacético, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido itacónico, ácido citracónico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido ftálico y ácido trimelítico.

A los fines de esta invención, el término "inferior" en relación con los radicales y los compuestos denota, a menos que se defina de otro modo, los radicales o compuestos que tienen hasta 7 átomos de carbono, preferentemente que tienen hasta 4 átomos de carbono.

El alquilo inferior tiene, en particular, hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, y es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o tert-butilo.

El alcoxi inferior tiene, en particular, hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, y es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o tert-butoxi.

10 En la fórmula  $N'(R')_3X-$ ,  $R'$  es preferentemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ , y  $X$  es haluro, acetato o fosfito, por ejemplo  $-N+(C_2H_5)_3CH_3COO-$ ,  $-N+(C_2H_5)_3Cl-$ , y  $-N+(C_2H_5)_3H_2PO_4-$ .

15 Un poli(vinil alcohol) reticulable hidrosoluble de acuerdo con la invención es más preferentemente un compuesto polihidroxilo que tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 2000 y que comprende desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 80%, preferentemente desde 1 hasta 50%, más preferentemente desde 1 hasta 25%, incluso más preferentemente desde 2 hasta 15%, en base al número de grupos hidroxilo en el poli(vinil alcohol), de unidades de la fórmula I, en donde  $R$  es alquileo inferior que tiene hasta 6 átomos de carbono,  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior,  $R_3$  es hidrógeno, y  $R_2$  es un radical de la fórmula (V). Donde  $p$  es cero,  $R_4$  es preferentemente  $C_2 - C_8$  alquenido. Donde  $p$  es uno y  $q$  es cero,  $R_6$  es preferentemente  $C_2 - C_6$  alquileo y  $R_4$  es preferentemente  $C_2 - C_8$  alquenido. Donde ambos  $p$  y  $q$  son uno,  $R_5$  es preferentemente  $C_2 - C_6$  alquileo, fenileno, alquileo inferior de ciclo hexileno o ciclohexileno no sustituido o sustituido por alquilo, alquileo inferior de fenileno no sustituido o sustituido por alquileo inferior, fenileno de alquileo inferior, o fenileno de alquileo inferior de fenileno,  $R_6$  es preferentemente  $C_2 - C_6$  alquileo, y  $R_4$  es preferentemente  $C_2 - C_8$  alquenido.

25 Los poli(vinil alcohol)es reticulables que comprenden unidades de la fórmula I, I y II, I y III, o I y II y III pueden prepararse de un modo conocido per se. Por ejemplo, las patentes estadounidenses números 5,583,163 y 6,303,687 revelan y muestran cómo preparar los polímeros reticulables que comprenden unidades de la fórmula I, I y II, I y III, o I y II y III.

En otra realización preferente, un prepolímero actínicamente reticulable es una poliurea reticulable como se describe en la patente estadounidense número 6,479,587 o en una solicitud de patente estadounidense copendiente asignada en forma conjunta número 6,479,587 presentada el 17 de noviembre de 2004.

30 Un prepolímero poliurea reticulable preferente tiene la fórmula (1)

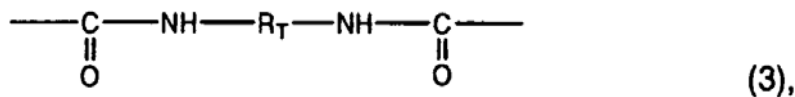


en donde  $q$  es un número entero de  $\geq 3$ ,  $Q$  es un radical orgánico que comprende por lo menos un grupo reticulable,  $CP$  es un fragmento de copolímero ramificado multivalente que comprende segmentos  $A$  y  $U$  y opcionalmente segmentos  $B$  y  $T$ , en donde:  $A$  es un radical bivalente de la fórmula



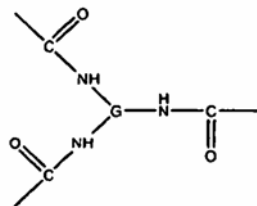
40 en donde  $A_1$  es el radical bivalente de  $-(R_{11}-O)_n-(R_{12}-O)_m-(R_{13}-O)_p-$ , un radical bivalente alifático  $C_2-C_{24}$  lineal o ramificado, un radical bivalente  $C_5-C_{24}$  cicloalifático o alifático-cicloalifático, o un radical bivalente  $C_6-C_{24}$  aromático o aralifático,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ , independientemente uno del otro, son cada uno un radical alquileo  $C_2-C_8$  sustituido con hidroxilo  $C_2-C_4$ -alquileo lineal o ramificado,  $n$ ,  $m$  y  $p$ , independientemente uno del otro, son cada uno un número entre 0 y 100, siempre y cuando la suma de  $(n+m+p)$  sea entre 5 y 1000, y  $R_A$  y  $R_{A'}$  independientemente de cada uno es hidrógeno, un  $C_1-C_6$ alquilo no sustituido, un  $C_1-C_6$ alquilo sustituido, o un enlace de formación de anillo directo;

$T$  es un radical bivalente de la fórmula



45 en donde  $R_T$  es un radical bivalente alifático, cicloalifático, alifático-cicloalifático, aromático, aralifático o alifático-heterocíclico;

U es un radical trivalente de la fórmula

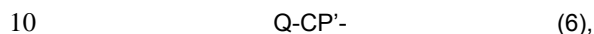


(4),

en donde G es un radical trivalente alifático C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> lineal o ramificado, un radical trivalente C<sub>5</sub>-C<sub>45</sub> cicloalifático o alifático-cicloalifático, o un radical trivalente C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> aromático o aralifático; B es un radical de la fórmula



en donde R<sub>B</sub> y R<sub>B'</sub> independientemente de cada uno es hidrógeno, un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo no sustituido, un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo sustituido, o un enlace de formación de anillo directo, B<sub>1</sub> es un radical de hidrocarburo bivalente alifático, cicloalifático, alifático-cicloalifático, aromático o aralifático que se interrumpe mediante por lo menos un grupo amino -NR<sub>m</sub>- en el cual R<sub>m</sub> es hidrógeno, un radical Q mencionado con anterioridad o un radical de la fórmula



en donde Q es como se definió con anterioridad, y CP' es un fragmento de copolímero bivalente que comprende por lo menos dos de los segmentos antes mencionados A, B, T y U; siempre y cuando en los fragmentos de copolímero CP y CP' un segmento A o B se siga mediante un segmento T o U en cada caso; siempre y cuando en los fragmentos de copolímero CP y CP' un segmento T o U se siga mediante un segmento A o B en cada caso; siempre y cuando que el radical Q en la fórmulas (1) y (6) se enlace a un segmento A o B en cada caso; y siempre y cuando que el átomo N de -NR<sub>m</sub> se enlace a un segmento T o U cuando R<sub>m</sub> es un radical de la fórmula (6).

Un prepolímero reticulable de la fórmula (1) se obtiene mediante la introducción de grupos etilénicamente insaturados dentro de una poliurea con terminales de amino o isocianato, que preferentemente es un producto de la copolimerización de una mezcla que comprende (a) por lo menos un poli(oxialquileno)diamino, (b) por lo menos un poliamino orgánico, (c) opcionalmente por lo menos un diisocianato, y (d) por lo menos un poliisocianato. Más preferentemente, la poliurea con terminales de amino o isocianato es un producto de la copolimerización de una mezcla que comprende (a) por lo menos una poli(oxialquileno)diamina, (b) por lo menos una di- o poliamina orgánica (preferentemente triamina), (c) por lo menos un diisocianato, y (d) por lo menos un poliisocianato (preferentemente triisocianato).

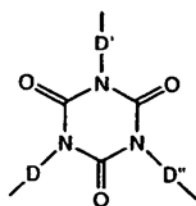
25 Los ejemplos de poli(oxialquileno)diamina preferente incluyen las llamadas Jeffaminas® que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, aproximadamente desde 200 hasta 5000.

El diisocianato puede ser un diisocianato alifático C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> lineal o ramificado, un diisocianato alifaticocicloalifático o cicloalifático C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>, o un diisocianato aralifático o aromático C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>. Los ejemplos de los diisocianatos especialmente preferentes son el diisocianato de isoforona (IPDI), 4,4'-metilenobis(ciclohexil isocianato), diisocianato de toluileno 2,4 (TDI), 1,6-diisocianato de 2,2,4-trimetil-n-hexano (TMDI), metilenobis(ciclohexil-4-isocianato), metilenobis(fenil-isocianato) o hexametileno-diisocianato (HMDI).

Una diamina orgánica puede ser una diamina alifática C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> lineal o ramificada, una diamina alifaticocicloalifática o cicloalifática C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>, o una diamina aralifática o aromática C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>. Una diamina orgánica preferente es una bis(hidroxi-etileno) etilendiamina (BHEEDA).

35 Los ejemplos de las poliaminas preferentes son dialquilenotriaminas simétricas o asimétricas o trialquilenotetraminas. Las poliaminas preferentes incluyen sin limitación la dietilenotriamina, N-2'-aminoetil-1,3-propilendiamina, N, N-bis(3-aminopropil)-amina, N,N-bis(6-aminohexil)amina y trietilenotetramina.

Un poliisocianato puede ser un poliisocianato alifático C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> lineal o ramificado, un poliisocianato alifático cicloalifático o cicloalifático C<sub>5</sub>-C<sub>45</sub>, o un poliisocianato aralifático o aromático C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>. Preferentemente, un poliisocianato es un compuesto alifático cicloalifático o cicloalifático C<sub>6</sub>-C<sub>45</sub> que contiene grupos 3-6 isocianato y por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno. Más preferentemente, un poliisocianato es un compuesto que tiene un grupo de la fórmula (7):



(7)

en donde D, D' y D'' independiente uno del otro son un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> divalente lineal o ramificado, un radical alquilocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> divalente. Los ejemplos de trisocianatos preferentes incluyen sin limitación el trímero de isocianurato de diisocianato de hexametileno, trisocianato de 2,4,6-tolueno, trisocianato de p, p', p''-trifenilmetano, y el trímero trifuncional (isocianurato) de diisocianato de isofozona.

5

Es ventajoso que la poliurea con terminales de isocianato o amino sea una poliurea con terminales amino que puede permitir que se realice la reacción del segundo paso en un medio acuoso.

Un prepolímero de poliurea reticulable de la invención puede prepararse de un modo conocido por expertos en el arte, por ejemplo en un proceso de dos pasos. En el primer paso, una poliurea con terminales de amino o isocianato de la invención se prepara mediante la reacción conjunta de una mezcla que comprende (a) por lo menos una poli(oxialquileno)diamina, (b) por lo menos una di- o poliamina orgánica, (c) por lo menos un diisocianato, y (d) por lo menos un poliisocianato. En el segundo paso, un compuesto multifuncional que tiene por lo menos un grupo etilénicamente insaturado y un grupo funcional co-reactivo con los grupos de amino o isocianato terminales de la poliurea con terminal de amino o isocianato obtenida en el primer paso.

10

15

La reacción del primer paso se realiza ventajosamente en un medio acuoso u orgánico acuoso o en disolvente orgánico (por ejemplo, etilactato, THF, isopropanol, o similar). Se ha descubierto que un medio especialmente adecuado es una mezcla de agua y un disolvente orgánico fácilmente hidrosoluble, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etano o isopropanol, un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano (THF), o una cetona, tal como acetona. Un medio de reacción especialmente adecuado es una mezcla de agua y un disolvente fácilmente hidrosoluble que tiene un punto de ebullición de entre 50 y 85°C, preferentemente entre 50 y 70°C, especialmente una mezcla agua/tetrahidrofurano o agua/acetona.

20

La temperatura de reacción en el primer paso de reacción del proceso es, por ejemplo, entre -20 y 85°C, preferentemente entre -10 y 50°C y más preferentemente entre -5 y 30°C.

25

Los tiempos de reacción en el primer paso de reacción del proceso pueden variar dentro de límites amplios, un tiempo de aproximadamente entre 1 y 10 horas, preferentemente entre 2 y 8 horas y más preferentemente entre 2 y 3 horas habiendo demostrado ser viable.

30

De acuerdo con la invención, el criterio de que el prepolímero es hidrosoluble denota en particular que el prepolímero es soluble en una concentración de aproximadamente entre 3 y 90% en peso, preferentemente aproximadamente entre 5 y 60% en peso, especialmente aproximadamente entre 10 y 60% en peso, en una solución sustancialmente acuosa. En la medida que es posible en un caso individual, las concentraciones de prepolímero de más de 90% también se incluyen de acuerdo con la invención. Las concentraciones especialmente preferentes del prepolímero en solución son entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50% en peso, especialmente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 40% en peso, por ejemplo entre aproximadamente 25% y aproximadamente 40% en peso.

35

Preferentemente, los prepolímeros utilizados en el proceso de acuerdo con la invención se purifican previamente en un modo conocido per se, por ejemplo mediante la precipitación con disolventes orgánicos, tal como acetona, filtración y lavado, extracción en un disolvente adecuado, diálisis o ultrafiltración, siendo la ultrafiltración especialmente preferente. Por medio de ese proceso de purificación los prepolímeros pueden obtenerse en forma extremadamente pura, por ejemplo en la forma de soluciones acuosas concentradas que están libres, o por lo menos sustancialmente libres, de productos de reacción, tales como sales, y de materiales de partida, tales como, por ejemplo, componentes no poliméricos.

40

El proceso de purificación preferente para los prepolímeros utilizados en el proceso de acuerdo con la invención, ultrafiltración, puede realizarse de un modo conocido per se. Es posible que la ultrafiltración se realice repetidamente, por ejemplo entre dos y diez veces. Alternativamente, la ultrafiltración puede realizarse de forma continua hasta alcanzar el grado de pureza seleccionado. El grado de pureza seleccionado puede en principio ser tal alto como se desee. Una medida adecuada para el grado de pureza es, por ejemplo, la concentración de sales disueltas obtenidas como subproducto, que puede determinarse simplemente de un modo conocido.

45

De acuerdo con la invención, una sustancia huésped es un lubricante, un ungüento ocular, un agente espesante, un fármaco, materiales oftálmicamente beneficiosos, o las mezclas de los mismos. Preferentemente, una sustancia huésped tiene una difusión (pasiva) cinéticamente desfavorable hacia el exterior de una lente de la invención, caracterizada porque una proporción de difusión activada por parpadeo a difusión pasiva es de aproximadamente 1,2 o mayor, preferentemente aproximadamente 1,6 o mayor, más preferentemente aproximadamente 2,0 o mayor, incluso más preferentemente aproximadamente 2,4 o mayor, determinado después de un período de extracción acumulativo de por lo menos aproximadamente 3 horas, preferentemente por lo menos aproximadamente 4 horas.

El término “difusión pasiva” pretende describir un proceso de difusión en el cual no se proporciona energía externa (tal como, por ejemplo, presión, energía cinética a partir de agitación, o energía térmica por encima de la temperatura ambiente normal de aproximadamente 20-25°C). La difusión pasiva puede determinarse mediante la determinación de la concentración acumulativa de una sustancia huésped después de una serie de extracciones a partir de una lente de hidrogel que contiene la sustancia huésped. Cada extracción se realiza de la siguiente forma. Se seca primero con papel de filtro una lente de contacto e inmediatamente se la coloca cuidadosamente en 100 µl de un medio de extracción (agua o solución salina o solución salina tamponada) en un tubo (por ejemplo, un tubo de centrifugación, un vial de escintilación, o preferentemente un microtubo Eppendorf). Cada extracción dura aproximadamente una hora y se mantiene a temperatura ambiente (por ejemplo 25°C) sin agitación. El medio de extracción se elimina del microtubo Eppendorf y se agregan 100µl de un medio de extracción nuevo. El valor del volumen de extracción por hora (100µl) se calcula en base al índice de flujo de lágrimas del ojo (alrededor de 1-15 µl /minuto). El medio de extracción debería ser un líquido a base de agua, es decir, agua o una solución acuosa. Un período de extracción acumulativo hace referencia a un tiempo total igual al (número de extracciones consecutivas)(período de extracción de cada extracción). Por ejemplo, un período de extracción acumulativa de tres horas es el tiempo total de tres extracciones consecutivas.

El término “difusión activada por parpadeo” tiene por objeto describir un proceso de difusión en el cual los parpadeos del ojo proporcionan energía para facilitar la difusión de la sustancia huésped hacia fuera de la matriz polimérica. De acuerdo con la invención, la difusión activada por el parpadeo se determina mediante la utilización de un modelo de liberación dentro del ojo in vitro (experimento de simulación de liberación activada por parpadeo in vitro). Se seca primero una lente de contacto con papel de filtro e inmediatamente se la coloca cuidadosamente dentro de 100µl de un medio de extracción en un tubo (por ejemplo, un tubo de centrifugación, un vial de escintilación, o preferentemente un microtubo Eppendorf) y se agita el microtubo por quince segundos utilizando, por ejemplo un mezclador vortex Vibrex. Al final de un período de una hora, el tubo se agita de nuevo utilizando, por ejemplo, un mezclador vortex Vibrex, por otros quince segundos. El medio de extracción se elimina del microtubo Eppendorf y se agregan 100 µl de un medio de extracción nuevo. Las muestras de extracción se almacenan a 25°C entre los procedimientos de agitación. La concentración de una sustancia huésped extraído de una lente puede determinarse de acuerdo con cualquier método conocido por un experto en el arte.

De acuerdo con la invención, una proporción de difusión activada por el parpadeo a difusión pasiva se calcula en base a los resultados de los experimentos de difusión activada por el parpadeo y pasiva antes descritos realizados bajo una temperatura y un período de extracción acumulativa sustancialmente idénticos. Se entiende que la difusión pasiva y la difusión activada por el parpadeo cada una se obtiene promediando los resultados de por lo menos tres experimentos paralelos cada uno hecho con una lente.

La proporción de difusión activada por el parpadeo a difusión pasiva para una sustancia huésped dada depende en gran medida de la estructura de la sustancia huésped. Si una sustancia huésped tiene una cadena de polímeros larga o un polímero altamente ramificado, la difusión pasiva para esta sustancia huésped puede ser baja y por lo tanto la proporción entre difusión activada por el parpadeo y difusión pasiva para esta sustancia huésped puede ser alta. De la misma forma, si una sustancia huésped tiene interacciones fuertes con la matriz polimérica de una lente de hidrogel, la difusión pasiva para esta sustancia huésped puede ser baja y por consiguiente la proporción de difusión activada por el parpadeo a difusión pasiva para esta sustancia huésped puede ser alta. Además, una sustancia huésped tiene una solubilidad mucho más alta en la matriz polimérica de una lente de hidrogel que en un medio de extracción.

Los ejemplos de lubricantes incluyen sin limitación materiales tipo mucina y polímeros hidrofílicos.

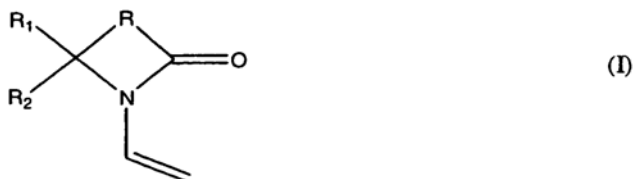
Las sustancias tipo mucina a modo de ejemplo incluyen sin limitación al ácido poliglicólico, polilactidas, colágeno, y gelatina. Puede utilizarse un material tipo mucina como sustancias huésped que se pueden liberar continua y lentamente a lo largo de un período de tiempo extendido hacia la superficie ocular del ojo para el tratamiento del síndrome del ojo seco. El material tipo mucina está preferentemente presente en cantidades efectivas.

Los polímeros hidrofílicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, los polivinilalcoholes (PVAs), poliamidas, poliimididas, polilactona, un homopolímero de una lactama vinílica, un copolímero de por lo menos una lactama vinílica en la presencia o en la ausencia de uno o más comonómeros vinílicos hidrofílicos, un homopolímero de acrilamida o metaacrilamida, un copolímero de acrilamida o metaacrilamida con uno o más monómeros vinílicos hidrofílicos, mezclas de los mismos.

Las sustancias oftálmicamente beneficiosos a modo de ejemplo incluyen sin limitación ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA), aminoácidos (por ejemplo, taurina, glicina, etc.), ácidos alfa hidróxidos (por ejemplo, ácidos glicólicos, lácticos, málicos, tartáricos, mandélicos y cítricos y las sales de los mismos, etc.), ácidos linoleicos y gamma linoleicos, y vitaminas (por ejemplo, B5, A, B6, etc.).

- 5 Una sustancia huésped está presente en la composición fluida de prepolímero en una cantidad de, por ejemplo, entre 0,05 y 10% en peso, preferentemente entre 0,1 y 5.0% en peso, más preferentemente entre 0,25 y 3% en peso, y en particular entre 0,4 y 1,2% en peso, cada una en base al peso completo de la composición.

La lactama vinílica tiene una estructura de fórmula (I)



- 10 en donde

R es un alquileo diradical que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono,

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o alcarilo, preferentemente hidrógeno o alquilo inferior que tiene hasta 7 y, más preferentemente, hasta 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo o propilo; arilo que tiene hasta 10 átomos de carbono, y también aralquilo o alcarilo que tiene hasta 14 átomos de carbono; y R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo inferior que tiene hasta 7 y, más preferentemente, hasta 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo o propilo.

- 15 Algunas N-vinil lactamas que corresponden a la fórmula estructural (I) antes mencionada son N-vinil-2-pirrolidona, N-vinil-2-piperidona, N-vinil-2-caprolactama, N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, N-vinil-3-metil-2-piperidona, N-vinil-3-metil-2-caprolactama, N-vinil-4-metil-2-pirrolidona, N-vinil-4-metil-2-caprolactama, N-vinil-5-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-2-piperidona, N-vinil-5,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-3,3,5-trimetil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-5-etil-2-pirrolidona, N-vinil-3,4,5-trimetil-3-etil-2-pirrolidona, N-vinil-6-metil-2-piperidona, N-vinil-6-etil-2-piperidona, N-vinil-3,5-dimetil-2-piperidona, N-vinil-4,4-dimetil-2-piperidona, N-vinil-7-metil-2-caprolactama, N-vinil-7-etil-2-caprolactama, N-vinil-3,5-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-4,6-dimetil-2-caprolactama y N-vinil-3,5,7-trimetil-2-caprolactama.

- 25 El peso molecular promedio numérico M<sub>n</sub> de un polímero hidrofílico es, por ejemplo, mayor por al menos 10000, preferentemente por al menos 20000, que aquel del prepolímero actínicamente reticulable. Por ejemplo, en el caso preferente de un prepolímero hidrosoluble que tiene un peso molecular promedio M<sub>n</sub> de entre 12000 y 25000, el peso molecular promedio M<sub>n</sub> del polímero hidrofílico es, por ejemplo, entre 25000 y 100000, preferentemente entre 30000 y 75000 y en particular entre 35000 y 70000.

- 30 Los ejemplos de polímeros hidrofílicos incluyen pero no se limitan a polivinilalcohol (PVA), óxido de polietileno (es decir, polietilenglicol (PEG)), poli-N-vinil pirrolidona, poli-N-vinil-2-piperidona, poli-N-vinil-2-caprolactama, poli-N-vinil-3-metil-2-caprolactama, poli-N-vinil-3-metil-2-piperidona, poli-N-vinil-4-metil-2-piperidona, poli-N-vinil-4-metil-2-caprolactama, poli-N-vinil-3-etil-2-pirrolidona, y poli-N-vinil-4,5-dimetil-2-pirrolidona, polivinilimidazol, poli-N-N-dimetilacrilamida, ácido poliacrílico, poli 2 etil oxazolina, polisacáridos de heparina, polisacáridos, un derivado de polioxietileno, mezclas de los mismos.

- 35 Un derivado de polioxietileno adecuado es, por ejemplo, un éter de polioxietileno n-alquilfenilo, éter de polioxietileno n-alquilo (por ejemplo, TRITON®), surfactante éter de poliglicol (TERGITOL®), polioxietileno sorbitán (por ejemplo, TWEEN®), monoéter de glicol polioxietilado (por ejemplo, BRIJ®), éter de polioxietileno 9 lauril, éter de polioxietileno 10, éter de polioxietileno 10 tridecil), o un copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas).

- 40 Una clase de derivados de polioxietileno preferentes utilizados en la presente invención son los copolímeros en bloque de polietileno-polipropileno en especial poloxámeros o poloxaminas que están disponibles, por ejemplo, bajo la marca registrada PLURONIC®, PLURONIC-R®, TETRONIC®, TETRONIC-R® o PLURADOT®.

- 45 Los poloxámeros son copolímeros en tribloque con la estructura PEO-PPO-PEO (donde "PEO" es poli(óxido de etileno) y "PPO" es poli(óxido de propileno)). Se conoce un número considerable de poloxámeros, que difieren solamente en el peso molecular y en la proporción PEO/PPO; Los ejemplos son poloxámero 101, 105, 108, 122,

123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407. Los poloxámeros se pueden utilizar en el proceso de la invención sin tener en cuenta su proporción PEO/PPO; por ejemplo, poloxámero 101 que tiene una proporción en peso PEO/PPO de aproximadamente 10/90 y poloxámero 108 que tiene una proporción en peso PEO/PPO de aproximadamente 80/20 se ha encontrado que ambos son valiosos como polímeros no reticulables en la solución acuosa de acuerdo con el paso a).

El orden de los bloques de polioxietileno y polioxipropileno puede invertirse creando copolímeros en bloque con la estructura PPO-PEO-PPO, que se conocen como polímeros PLURONIC-R®.

Las poloxaminas son polímeros con la estructura  $(\text{PEO-PPO})_2\text{-N-(CH}_2)_2\text{-N-(PPO-PEO)}_2$  que están disponibles con diferentes pesos moleculares y proporciones PEO/PPO. De nuevo, el orden de los bloques de polioxietileno y polioxipropileno se puede invertir creando copolímeros en bloque con la estructura  $(\text{PPO-PEO})_2\text{-N-(CH}_2)_2\text{-N-(PEO-PPO)}_2$ , que se conocen como polímeros TETRONIC-R®.

Los copolímeros en bloque de polioxipropileno-polioxietileno se pueden designar también con bloques hidrofílicos que comprenden una mezcla aleatoria de unidades repetitivas de óxido de etileno y óxido de propileno. Para mantener el carácter hidrofílico del bloque, predominará el óxido de etileno. De la misma forma, el bloque hidrofóbico puede ser una mezcla de unidades repetitivas de óxido de etileno y óxido de propileno. Tales copolímeros en bloque están disponibles bajo la marca registrada PLURADOT®.

En una realización preferente, una sustancia huésped comprende un PVA no reticulable que está libre de grupos etilénicamente insaturados y que tiene un peso molecular promedio  $M_n$  que es mayor que aquel del prepolímero actínicamente reticulable para la realización de una lente de hidrogel de la invención. El PVA es un material altamente biocompatible utilizado ampliamente en los productos oftálmicos, especialmente en gotas humectantes o lágrimas artificiales para la comodidad ocular (por ejemplo, HypoTears™, etc.).

Pueden emplearse PVAs no reticulables de todos los tipos, por ejemplo aquellos con bajos, medios, o altos contenidos de acetato de polivinilo. Además, los PVAs utilizados también pueden comprender pequeñas proporciones, por ejemplo hasta 20%, preferentemente hasta 5%, de unidades de copolímeros como se mencionó con anterioridad. Se prefiere la utilización de PVAs no reactivos con un contenido de unidades de acetato de polivinilo de menos de 20%, preferentemente menores al 2%.

El peso molecular promedio numérico  $M_n$  del PVA no reticulable es, por ejemplo, mayor por al menos 10000, preferentemente por al menos 20000, que aquel del prepolímero actínicamente reticulable. Por ejemplo, en el caso preferente de un prepolímero PVA que tiene un peso molecular promedio  $M_n$  de entre 12000 y 25000, el peso molecular promedio  $M_n$  del PVA no reticulable es, por ejemplo, entre 25000 y 100000, preferentemente entre 30000 y 75000 y en particular entre 35000 y 70000.

Preferentemente, se agrega a la composición fluida de prepolímero una mezcla de dos o más PVAs no reticulables diferentes. La diferencia en peso molecular promedio  $M_n$  entre cada uno de los PVAs no reticulables es, por ejemplo, por lo menos 10000. Por ejemplo, en una realización preferente de la invención, el prepolímero de PVA tiene un peso molecular promedio  $M_n$  de entre 12000 y 25000, y se agregan dos PVAs no reticulables, uno que tiene un peso molecular promedio  $M_n$  de, por ejemplo, entre 25000 y 50000, preferentemente entre 30000 y 50000, y el otro que tiene un peso molecular promedio mayor de, por ejemplo, por encima de entre 50000 y 100000, preferentemente por encima de entre 50000 y 75000.

En el caso de dos o más PVAs no reticulables diferentes, la cantidad total de los mismos en la composición es como se describió con anterioridad incluyendo las preferencias dadas. La proporción de peso del PVA no reticulable de menor peso molecular y mayor peso molecular puede variar dentro de un amplio rango, pero es, por ejemplo, entre 1:1 y 5:1, preferentemente entre 1:1 y 4:1, y en particular entre 1:1 y 3:1.

Los alcoholes de polivinilo no reticulables empleados en la presente invención son conocidos y están disponibles comercialmente, por ejemplo bajo la marca registrada Mowiol® de KSE (Kuraray Specialties Europe).

En otra realización preferente, una sustancia huésped comprende un polietilenglicol (PEG) o un derivado de polioxietileno.

En otra realización preferente, una sustancia huésped comprende una mezcla de PVAs no reticulables y PEG. El PVA y el PEG podrían tener sinergia para mejorar la humectabilidad de la superficie de una lente de contacto de hidrogel. Más preferentemente, la sustancia huésped comprende además un material tipo mucina.

De acuerdo con la presente invención, una solución de envasado es oftálmicamente compatible, lo que significa que una lente de contacto tratada con la solución es generalmente adecuada y segura para la colocación directa sobre el

ojo sin enjuague, es decir, la solución es segura y cómoda para el contacto con el ojo mediante una lente de contacto que se ha humectado con la solución. Una solución de envasado de la invención puede ser cualquier solución a base de agua que se utiliza para el almacenamiento de lentes de contacto. Las soluciones típicas incluyen, sin limitación, soluciones salinas, otras soluciones tamponadas, y agua desionizada. La solución acuosa preferente es la solución salina que contiene sales que incluyen uno o varios otros ingredientes conocidos por un experto en el arte. Los ejemplos de otros ingredientes incluyen sin limitación, agentes tampón adecuados, agentes de tonicidad, promotores de viscosidad hidrosoluble, surfactantes, agentes antibacterianos, conservantes, y lubricantes (por ejemplo, derivados de la celulosa, alcohol de polivinilo, polivinil pirrolidona).

El pH de una solución de envasado se debería mantener dentro de un rango de aproximadamente 6,0 y 8,0, preferentemente aproximadamente 6,5 y 7,8. Los ejemplos de sistemas tampón fisiológicamente compatibles incluyen, sin limitación, acetatos, fosfatos, boratos, citratos, nitratos, sulfatos, tartratos, lactatos, carbonatos, bicarbonatos, tris, derivados del tris, y las mezclas de los mismos. La cantidad de cada agente tampón es esa cantidad necesaria para alcanzar de manera efectiva un pH de la composición de entre 6,0 y 8,0.

Normalmente, las soluciones acuosas para el envasado y almacenamiento de las lentes de contacto se regulan también con agentes reguladores de tonicidad, para aproximarse a la presión osmótica de los fluidos lacrimales normales que es equivalente a un 0,9 por ciento de solución de cloruro de sodio o 2,5 por ciento de solución de glicerol. Las soluciones están hechas sustancialmente isotónicas con solución salina fisiológica utilizada sola o en combinación, de lo contrario si se mezclara simplemente con agua estéril y se las hiciera hipotónicas o se las hiciera hipertónicas las lentes perderían sus parámetros ópticos deseados. Por lo tanto, el exceso de solución salina puede dar como resultado la formación de una solución hipertónica que provocará escozor e irritación del ojo.

Los ejemplos de agentes reguladores de tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a: cloruro de sodio y potasio, dextrosa, glicerina, y cloruro de calcio y magnesio. Estos agentes son normalmente utilizados individualmente en cantidades que van desde aproximadamente 0,01 hasta 2,5% (p/v) y preferentemente, desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 1,5% (p/v). Preferentemente, el agente de tonicidad se empleará en una cantidad que proporcione un valor osmótico final de 200 a 400 mOsm/kg. y más preferentemente entre aproximadamente 250 y aproximadamente 350 mOsm/kg., más preferentemente entre aproximadamente 280 y aproximadamente 320 mOsm/kg.

Los ejemplos de los conservantes pueden ser cloruro de benzalconio y otros agentes conservantes de amonio cuaternario, sales fenilmercúricas, ácido sórbico, clorobutanol, edetato de disodio, timerosal, parabén de metilo y propilo, alcohol de bencilo, y fenil etanol.

Los surfactantes pueden ser virtualmente cualquier surfactante ocularmente aceptable que incluye surfactantes no iónicos, aniónicos, y anfotéricos. Los ejemplos de surfactantes preferentes incluyen sin limitación poloxámeros (por ejemplo, Pluronic® F108, F88, F68, F68LF, F127, F87, F77, P85, P75, P104, y P84), poloaminas (por ejemplo, Tetronic® 707, 1107 y 1307, ésteres del glicol de polietileno de ácidos grasos (por ejemplo, Tween® 20, Tween® 80), éteres de polioxietileno o polioxipropileno de alcanos C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> (por ejemplo, Brij® 35), estearato de polioxietileno (Myrj® 52), estearato de glicol de propileno polioxietileno (Atlas® G 2612), y surfactantes anfotéricos bajo la marca registrada Mirataine® y Miranol®.

Una solución de envasado preferentemente es un solución acuosa de sales que tiene un osmolaridad de aproximadamente entre 200 y 450 miliosmoles por 1000 ml (unidad: mOsm/l, preferentemente una osmolaridad de aproximadamente entre 250 y 350 mOsm/l, especialmente aproximadamente 300 mOsm/l. Una solución de envasado puede ser una mezcla de agua o solución acuosa de sales con un disolvente orgánico polar fisiológicamente tolerable, tal como, por ejemplo, glicerol.

Una lente de contacto de hidrogel de la invención puede producirse de un modo conocido per se, por ejemplo en un "molde de fundición centrífuga", como se describe por ejemplo en la patente estadounidense número 3,408,429, o mediante el proceso conocido como moldeo por vaciado completo en una forma estática, como se describe por ejemplo en las patentes estadounidenses números 4,347,198, 5,508,317, 5,583,463, 5,789,464, y 5,849,810.

Los moldes para realizar las lentes de contacto son bien conocidos por un experto en el arte y, por ejemplo, se emplean en el moldeo por vaciado o la fundición centrífuga. Por ejemplo, un molde (para el moldeo por vaciado completa) generalmente comprende por lo menos dos secciones de moldes (o porciones) mitades de moldes, es decir, las primeras y segundas mitades del molde. La primera mitad del molde define una primera superficie de moldeo (u óptica) y la segunda mitad del molde define una segunda superficie de moldeo (u óptica). Las primeras y segundas mitades del molde se configuran para recibirse mutuamente de modo que una cavidad formadora de lentes se forma entre la primera superficie de moldeo y la segunda superficie de moldeo. La superficie de moldeo de una mitad del molde es la superficie formadora de cavidad del molde y está en contacto directo con una composición fluida de prepolímero.

Los métodos de fabricación de secciones de moldes para el moldeo por vaciado de una lente de contacto en general son conocidos por expertos en el arte. El proceso de la presente invención no se limita a ningún método particular de formación de moldes. En realidad, puede utilizarse cualquier método de formación de moldes en la presente invención. Las primeras y segundas mitades del molde pueden formarse mediante diversas técnicas, tales como moldeo por inyección o torneado. Los ejemplos de procesos adecuados para la formación de mitades de moldes se revelan en las patentes estadounidenses números 4,444,711 otorgada a Schad; 4,460,534 otorgada a Boehm et al.; 5,843,346 otorgada a Morrill; y 5,894,002 otorgada a Boneberger et al.

Prácticamente todos los materiales conocidos en el arte para la realización de moldes se pueden utilizar para realizar moldes para la fabricación de lentes de contacto. Por ejemplo, pueden utilizarse materiales poliméricos, tales como polietileno, polipropileno, poliestireno, PMMA, Topas® COC grado 8007-S10 (copolímero amorfo de etileno y norborneno limpios, de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania y Summit, Nueva Jersey), o similares. Se podrían utilizar otros materiales que permiten la transmisión de luz UV, tales como cristal de cuarzo y zafiro.

En una realización preferente, donde una composición fluida de prepolímero es una solución, un líquido libre de disolvente, o fusión de uno o más prepolímeros opcionalmente en presencia de otros componentes, se utilizan moldes reutilizables y la composición fluida de prepolímero se cura actínicamente bajo una delimitación espacial de radiación actínica para formar una lente de contacto coloreada. Los ejemplos de moldes reutilizables preferentes son aquellos que se divulgan en las solicitudes de patentes estadounidenses números 08/274942 presentada el 14 de julio de 1994, 10/732566 presentada el 10 de diciembre de 2003, 10/721913 presentada el 25 de noviembre de 2003, y la patente estadounidense número 6,627,124.

En este caso, la composición fluida de prepolímero se coloca dentro de un molde que consiste en dos mitades de molde, las dos mitades de molde no se tocan sino que existe un espacio delgado de diseño anular entre ellas. El espacio se conecta a la cavidad del molde, de modo que el exceso de la composición fluida de prepolímero puede fluir siendo expulsada hacia dentro del espacio. A diferencia de los moldes de polipropileno que pueden utilizarse sólo una vez, existe la posibilidad de utilizar moldes reutilizables de cuarzo, vidrio, zafiro, dado que, después de la producción de una lente, estos moldes pueden limpiarse rápida y efectivamente eliminando el prepolímero no reticulado y otros residuos, utilizando agua o un disolvente adecuado, y pueden secarse con aire. Los moldes reutilizables también pueden hacerse con Topas® COC grado 8007-S10 (copolímero limpio amorfo de etileno y norborneno) de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania y Summit, Nueva Jersey. Debido a la reutilización de las mitades de los moldes, se puede esperar un gasto relativamente alto al momento de su producción a fin de obtener moldes de extremadamente alta precisión y reproductibilidad. Dado que las mitades del molde no se tocan entre sí en la región de la lente que se producirá, es decir, la cavidad o las caras del molde en sí, se excluye la posibilidad de daño como consecuencia del contacto. Esto asegura una larga vida útil de los moldes, lo que, en particular, también asegura una alta reproductibilidad de las lentes de contacto que se producirán.

Las dos superficies opuestas (superficie anterior y superficie posterior) de una lente de contacto se definen por las dos superficies de moldeo mientras que el borde se define por la delimitación espacial de radiación actínica más que mediante las paredes del molde. Normalmente, sólo la composición fluida de prepolímero dentro una región unida por las dos superficies de moldeo y la proyección del límite periférico bien definido de la delimitación espacial se reticulan, mientras que cualquier composición fluida de prepolímero fuera e inmediatamente alrededor del límite periférico de la delimitación espacial no se reticula, y así el borde de la lente de contacto debería ser una duplicación lisa y precisa de la dimensión y geometría de la delimitación espacial de la radiación actínica. Tal método de realización de lentes de contacto se describe en las solicitudes de patentes estadounidenses números 08/274942 presentada el 14 de julio de 1994, 10/732566 presentada el 10 de diciembre de 2003, 10/721913 presentada el 25 de noviembre de 2003, y la patente estadounidense número 6,627,124.

Una delimitación espacial de radiación actínica (o la restricción espacial de la incidencia de energía) puede efectuarse mediante el enmascaramiento de un molde que es por lo menos parcialmente impermeable a la forma particular de energía utilizada, como se ilustra en la solicitud de patente estadounidense número 08/274942 presentada el 14 de julio de 1994 y la patente estadounidense número 6,627,124 o por un molde que es altamente permeable, por lo menos en un lado, a la forma de energía que produce la reticulación y que tiene partes de molde que son impermeables o de escasa permeabilidad a la energía, como se ilustra en las solicitudes de patentes estadounidenses números 10/732566 presentada el 10 de diciembre de 2003, 10/721913 presentada el 25 de noviembre de 2003 y la patente estadounidense número 6,627,124. La energía utilizada para la reticulación es energía de radiación, especialmente radiación UV, radiación gamma, radiación de electrones o radiación térmica, siendo la energía de radiación preferentemente en la forma de un haz sustancialmente paralelo para, por un lado, obtener una buena restricción, y, por el otro lado, alcanzar una utilización eficiente de la energía.

La reticulación se puede iniciar en el molde, por ejemplo, por medio de radiación actínica, tal como irradiación UV, radiación ionizante (por ejemplo gamma o irradiación de rayos X).



Lo que es notable es que la reticulación de acuerdo con la invención puede efectuarse en un tiempo muy corto, por ejemplo en  $\leq 60$  minutos, ventajosamente en  $\leq 20$  minutos, preferentemente en  $\leq 10$  minutos, más preferentemente en  $\leq 5$ , particularmente preferentemente en 1 a 60 segundos y más particularmente en 1 a 30 segundos.

5 Lo que también es notable es que las lentes de contacto de acuerdo con la invención se pueden producir a partir de un prepolímero curable por radiación en una forma muy simple y eficiente comparada con el arte previo. Esto se basa en muchos factores. Por un lado, los materiales de partida se pueden adquirir o producir de forma económica. Segundo, existe la ventaja de que los prepolímeros son sorprendentemente estables, de modo que pueden recibir un alto grado de purificación. Por lo tanto, para la reticulación, puede utilizarse un polímero que no requiere prácticamente más purificaciones posteriores, tal como la extracción particularmente complicada de componentes despolimerizados. Además, la reticulación puede tener lugar libre de disolvente o en una solución acuosa, de modo que un intercambio de disolvente posterior o el paso de hidratación no es necesario. Finalmente, la fotopolimerización se efectúa dentro de un período corto, de modo que desde este punto de vista también el proceso de producción para las lentes de contacto de acuerdo con la invención puede configurarse en una forma extremadamente económica.

15 La apertura del molde para que el artículo moldeado pueda extraerse del molde puede realizarse de un modo conocido per se.

Si se produce la lente de contacto moldeada libre de disolvente a partir de un prepolímero ya purificado de acuerdo con la invención, entonces después de extraer la lente moldeada, normalmente no es necesario seguir con los pasos de purificación tal como la extracción. Esto se debe a que el prepolímero empleado no contiene ningún componente indeseable de bajo peso molecular; por lo tanto, el producto reticulado también está libre o sustancialmente libre de tales componentes y se puede prescindir de la posterior extracción. En consecuencia, la lente de contacto puede transformarse directamente en la forma habitual, mediante hidratación, en una lente de contacto lista para utilizar. Las realizaciones apropiadas de hidratación son conocidas por los expertos en el arte, a través de las cuales se puede obtener lentes de contacto listas para utilizar con contenidos de agua muy variados. La lente de contacto se expande, por ejemplo, en agua, en una solución acuosa de sales, especialmente en una solución de sales acuosa que tiene una osmolaridad de entre aproximadamente 200 y 450 miliosmoles en 1000 ml (unidad: mOsm/ml), preferentemente entre aproximadamente 250 y 350 mOsm/l y especialmente aproximadamente 300 mOsm/l, o en una mezcla de agua o una solución acuosa de sales con un disolvente orgánico polar fisiológicamente compatible, por ejemplo, glicerol. Se da preferencia a las expansiones del artículo en agua o en soluciones acuosas de sales.

30 Si se produce la lente de contacto moldeada a partir de una solución acuosa de un prepolímero ya purificado de acuerdo con la invención, entonces el producto reticulado tampoco contiene ninguna impureza indeseable. Por lo tanto no es necesario realizar una extracción posterior. Dado que la reticulación se realiza en una solución esencialmente acuosa, es adicionalmente innecesario realizar una hidratación posterior. Las lentes de contacto obtenidas mediante este proceso son por lo tanto notables, de acuerdo con una realización ventajosa, por el hecho de que ellas son adecuadas para su utilización prevista sin extracción. Se entiende por utilización prevista, en este contexto, que las lentes se puedan utilizar en el ojo humano.

40 En una realización preferente, una lente de contacto de hidrogel blanda tiene un recubrimiento de control de permeabilidad capaz de controlar el índice de difusión de una sustancia huésped hacia el exterior de la lente. Alternativamente, una lente de contacto de hidrogel blanda tiene un recubrimiento asimétrico compuesto de una superficie de recubrimiento anterior y un recubrimiento posterior, en donde las superficies de recubrimiento anteriores y posteriores tienen diferentes permeabilidades para una sustancia huésped. Tales recubrimientos se pueden preparar como se describe en la patente estadounidense número 6,811,805.

45 La presente invención, en otro aspecto, proporciona un proceso para la fabricación de una lente de contacto blanda capaz de suministrar gradualmente una sustancia huésped a lo largo de un período extendido de utilización. El método de la invención comprende los pasos de: a) obtener una composición fluida de prepolímero que comprende un prepolímero actínicamente reticulable y una sustancia huésped, en donde el prepolímero actínicamente reticulable comprende grupos etilénicamente insaturados y que se pueden polimerizar térmica o actínicamente para formar la matriz polimérica de la lente de contacto blanda, en donde la sustancia huésped está libre de cualquier grupo capaz de ser térmica o actínicamente reticulado con el prepolímero actínicamente reticulable, en donde la sustancia huésped está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una funcionalidad deseada a la lente de contacto blanda; b) introducir una cantidad de composición fluida de prepolímero en un molde para la fabricación de una lente de contacto; c) polimerizar el prepolímero actínicamente reticulable en el molde para formar la lente de contacto blanda con la sustancia huésped no teniendo ésta un enlace covalente a la matriz polimérica sino estando distribuida en ella de una forma sustancialmente uniforme; d) envasar la lente de contacto blanda resultante en un envase que contiene una solución de envasado; y e) esterilizar la lente de contacto blanda en el paquete, en donde la lente de contacto blanda esterilizada es capaz de liberar gradualmente la sustancia huésped durante su utilización a lo largo de por lo menos aproximadamente 6 horas, siempre y cuando el método esté libre de cualquier paso de extracción.

Puede utilizarse cualquier envase en la invención. Los ejemplos de envases de lentes de contacto son paquetes blíster con varias formas como son bien conocidos por un experto en el arte.

Las lentes de contacto pueden esterilizarse en autoclave de un modo conocido per se después de su extracción de los moldes.

5 El proceso de acuerdo con la invención se ajusta extraordinariamente a la fabricación económica de un gran número de piezas moldeadas, tales como las lentes de contacto, en un corto tiempo. Las lentes de contacto obtenidas de acuerdo con el proceso de acuerdo con la invención tienen, entre otras, las ventajas sobre las lentes de contacto conocidas en el arte previo de que pueden utilizarse para su utilización prevista sin pasos de tratamiento posteriores, tales como la extracción o la hidratación.

10 Las lentes de contacto de acuerdo con la invención se pueden producir de un modo muy simple y eficiente comparado con el arte previo. Esto es como consecuencia de varios factores. Primero, los materiales de partida se pueden obtener o producir a un costo favorable. Segundo, existe la ventaja de que los prepolímeros son estables, de modo que pueden recibir un alto grado de purificación. Es posible por lo tanto utilizar para la reticulación un prepolímero que no requiere prácticamente una purificación posterior, tal como la especialmente complicada  
15 extracción de componentes despolimerizados. También, la polimerización puede realizarse en una solución acuosa, de modo que el paso de hidratación posterior no es necesario. Sin extracción ni hidratación, no se puede perder una sustancia huésped durante los procesos de purificación posteriores al moldeo por vaciado. La fotopolimerización tiene lugar dentro de un período corto, de modo que el proceso para la fabricación de lentes de contacto de acuerdo con la invención se puede organizar para que sea también extremadamente económico desde ese punto de vista.

20 Todas las ventajas mencionadas con anterioridad, naturalmente, no sólo se aplican a las lentes de contacto sino que también a otras piezas moldeadas de acuerdo con la invención. Tomando en cuenta todos los diversos aspectos ventajosos de la fabricación de las piezas moldeadas de acuerdo con la invención se puede ver que las piezas moldeadas de acuerdo con la invención son especialmente adecuadas como artículos producidos en serie, por ejemplo, las lentes que se utilizan por un corto tiempo y después se reemplazan por nuevas lentes y capaces de  
25 suministrar un fármaco o un lubricante de un modo controlado.

La presente invención, en un aspecto adicional, proporciona un método para la administración controlada de un fármaco o un lubricante. El método de la invención comprende los pasos de: a) obtener un paquete sellado que incluye una solución de envasado y una lente de contacto de hidrogel blanda que se obtiene mediante el moldeo por  
30 vaciado de una composición polimerizable en un molde, en donde la composición polimerizable fluida comprende un fármaco o lubricante sin grupos etilénicamente insaturados y por lo menos un componente polimerizable a partir del grupo que consiste en un monómero vinílico, un macrómero con uno o más grupos etilénicamente insaturados, un prepolímero actínicamente reticulable con grupos etilénicamente insaturados, y las combinaciones de los mismos, en donde la matriz polimérica de la lente de contacto se forma a partir de la polimerización térmica o actínica de  
35 grupos etilénicamente insaturados en el componente polimerizable, en donde el fármaco o lubricante no tiene enlace covalente a la matriz polimérica sino que está distribuido en ella, en donde el fármaco o lubricante está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una funcionalidad deseada a la lente de contacto, y en donde el fármaco o lubricante se caracteriza por una proporción de difusión activada por el parpadeo a difusión pasiva de aproximadamente 1,5 o mayor; b) utilizar la lente de contacto blanda de hidrogel en un ojo; y c) suministrar gradualmente, al parpadear, el fármaco o lubricante durante su utilización a lo largo de por lo menos  
40 aproximadamente 6 horas.

Preferentemente, la composición polimerizable es una composición de prepolímero que comprende un prepolímero actínicamente reticulable y la lente de contacto de hidrogel blanda se produce mediante un proceso de fabricación sin ningún paso de extracción.

45 La proporción de difusión activada por parpadeo a difusión pasiva es de preferentemente aproximadamente 2,5 o mayor, más preferentemente aproximadamente de 4,0 o mayor, incluso más preferentemente aproximadamente de 6,0 o mayor.

La revelación precedente permitirá a un experto en el arte realizar la invención. A fin de que el lector pueda comprender mejor las realizaciones y ventajas específicas de ésta, se sugiere referirse a los siguientes ejemplos no limitativos. Sin embargo, los siguientes ejemplos no deben considerarse limitativos en cuanto al alcance de la  
50 invención.

#### Ejemplo 1

Las composiciones fluidas de prepolímero (formulaciones acuosas) se preparan a partir de nelfilcon A (un poli(vinilalcohol) acrilatado que es hidrosoluble y actínicamente reticulable, de CIBA Vision), agua, fotoiniciador (Irgacure 2959; Ciba Specialty Chemicals), 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperpiperindiniloxi, radical libre (HO-TEMPO;

Aldrich Chemicals), poloxámero 108 (Pluronic® F38), PVAs no reticulable (Mowiol 6-98 que tiene Mw -47000 de KSE y Mowiol 10-98 que tiene Mw -61000 de KSE), y ftalocianina de cobre (CuP). **Formulación de Control** Una formulación de control se prepara para contener 30% en peso de nelfilcon A, 0,1% en peso de Irgacure 2959, 0,3% en peso de poloxámero 108, y 47 ppm de TEMPO.

- 5 **Formulación I.** La formulación I se prepara mediante la adición de 1% (p/mol) de Mowiol 6-98 y 0,5% de Mowiol 10-98 (en una proporción de 3 Mowiol 6-98 a 1 Mowiol 10-98) en la formulación de control. **Formulación II.** La formulación II se prepara a partir de la formulación de control mediante la adición de 1% (p/mol) de Mowiol 6-98 y 0,5% de Mowiol 10-98 (en una proporción de 3 Mowiol 6-98 a 1 Mowiol 10-98) y 45 ppm de CuP en la formulación de control.

## 10 Ejemplo 2

### Producción de la lente

- Una formulación preparada en el Ejemplo 1 se aplica sobre una mitad de molde hembra mediante la utilización de un dosificador automático EFD (4 bar, 1,2 segundos). Se acopla después la mitad de molde hembra con una mitad de molde macho correspondiente. Se cierra el molde mediante la utilización de un sistema de cierre neumático. Se cura la formulación con luz UV bajo 2 luces UV diferentes (1,8 mW/cm<sup>2</sup> cada una) por un tiempo de exposición total de 4,9 segundos.

- Se envasa cada lente en un paquete blíster convencional que contiene 0,85 ml de solución salina de fosfato tamponada y se sella con una lámina selladora de aluminio. Cada lente se esteriliza en autoclave en el paquete a 122°C. Después de la esterilización en autoclave, se determina el diámetro y el módulo elástico de la lente de contacto. No se puede identificar ninguna diferencia significativa en el diámetro y las propiedades mecánicas de la lente (módulo elástico, elongación, tensión, y resistencia a la rotura) entre lentes hechas a partir de la formulación de control y las formulaciones I y II.

### Ejemplo 3

- Las pruebas se realizan para evaluar el perfil químico y físico de las lentes de contacto producidas en el Ejemplo 2 bajo condiciones de temperatura tanto ambiente como acelerada (a 45°C). Para las condiciones ambiente, las muestras se almacenan y se prueban a 25°C al inicio. Para las condiciones aceleradas, las muestras se almacenan y se prueban a 45±°C a los 3 y 9 meses (equivalentes a 12 y 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente respectivamente). El estudio de estabilidad sigue las directrices señaladas en las ISO 11987 para las pruebas químicas y físicas requeridas a fin de determinar la estabilidad de las lentes de contacto y determinar el período de validez para estas lentes en el paquete blíster de papel de aluminio. No hay cambios significativos en el pH y la osmolaridad de la solución salina del paquete, la transmitancia de luz y el porcentaje de contenido de agua de las lentes, la potencia, el diámetro, y curva base, módulo elástico.

### Ejemplo 4

- Este ejemplo ilustra estudios de extracción de PVAs no reticulables de las lentes de contacto producidas en el Ejemplo 2, utilizando Análisis de Cromatografía de Filtración en Gel (GFC, por sus siglas en inglés). Todas las lentes probadas se han almacenado en el paquete por aproximadamente 3 días antes de la prueba. El PVA lixiviable se mide en los extractos de lente tamponados con fosfatos (100 lentes/5 ml solución salina tamponada con fosfatos mantenida a 35°C para aproximarse a la temperatura ocular) obtenido en una serie de períodos de muestreo (a las 4, 8, 12, 16, y 24 horas de extracción). Se miden también las sustancias lixiviables de PVA en la solución salina del paquete. Se mide el peso molecular del PVA en las sustancias lixiviables utilizando cromatografía de filtración en gel con detección de índice de refracción (RI). Los promedios de peso molecular se determinan en relación con los estándares generales de peso molecular de PVA. Dado que el PVA en las sustancias lixiviables no tiene exactamente la misma distribución de MW que ninguno de los PVA agregados a la formulación, no es posible una medición directa de la concentración. La concentración aproximada de PVA a partir de las muestras se calcula utilizando sus áreas pico contra aquellas para los estándares de PVA Mowiol 6-98 y Mowiol 10-98 en una curva estándar individual.

**Solución salina del paquete:** se recoge y se mezcla la solución salina de 10-30 paquetes de lentes de cada grupo. El análisis del PVA en la solución salina se realiza sin ninguna dilución adicional de la muestra.

- 50 **Solución salina tamponada con fosfatos:** La solución salina que contiene 0,025 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y 0,025 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> se regula a pH=7 utilizando NaOH.

**Extractos de lente tamponados con fosfatos:** Para cada punto de tiempo, se extraen de los paquetes 100 lentes de cada grupo, se secan en papel de filtro, y se colocan en un vial de escintilación. Se agregaron cinco (5) ml de

solución tamponada con fosfatos. Las muestras se colocaron en baño María durante el período de extracción. En cada punto de tiempo, se extrajo el extracto de lente tamponado con fosfatos y se almacenó para el análisis.

- 5 **Estándares de peso molecular del PVA:** Los estándares de peso molecular generales con valores de  $M_w$  que van desde 6.000 a 162.000 es de Polymer Standard Service (0,1-0,2% p/v en agua UP). **Preparación del estándar de concentración del PVA:** Los patrones madre para cada uno de Mowiol 6-98 y Mowiol 10-98 se preparan a partir de agua ultrapura en una concentración nominal de 0,1g/100 ml de agua UP. Para disolver el PVA, es necesario calentar las muestras durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 90°C. A partir de los patrones, se realizan los estándares de trabajo de 500, 100 y 50 ppm.

**Sistema GFC:** Fase móvil – 0,10 M  $\text{NaNO}_3$ /10% CAN

- 10 Columna –Ultrahydrogel 250 + Ultrahydrogel linear con columna guardia UH de Waters

Caudal de la bomba – 1,0 ml/minuto

Volumen de Inyección – 160 $\mu$ l

Tiempo de Funcionamiento – 65 minutos

Detector RI – Sensibilidad 128, Temperatura Interna 45°C

- 15 Se encontró que el PVA lixiviable (eluable) de alto peso molecular se detecta sólo en las soluciones salinas de paquetes que contienen a las lentes de contacto hechas a partir de la Formulación I o II. No se detectó ningún PVA eluable de alto peso molecular en las soluciones salinas de los paquetes que contienen las lentes de control hechas a partir de la Formulación de Control.

- 20 La Figura 1 muestra resultados de sustancias lixiviables de PVA determinadas a partir de los experimentos anteriores. Esto indica claramente que con la adición de Mowiol 6-98 y Mowiol 10-98 en la formulación de la lente, se puede liberar una cantidad mucho más grande de PVA de cada lente durante hasta 24 horas.

### Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra una serie de experimentos in vitro para imitar la liberación de PVA activada por el parpadeo in vivo desde una lente hacia la capa lagrimal.

- 25 **Ensayo de las sustancias lixiviables de PVA.** El ensayo se basa en las mediciones del Índice de Refracción (RI). En los experimentos se utiliza un micro refractómetro de alta sensibilidad (Index Instruments Automatic GPR 11-37). Se mide el RI de una serie de estándares de PVA de diferentes pesos moleculares a 25°C en la solución salina isotónica tamponada con fosfatos que se utiliza como solución de envasado. La relación entre el índice de refracción y la concentración es lineal, y no depende del peso molecular del PVA en el rango utilizado en la fabricación de lentes de contacto (Ejemplo 2). **Diseño del experimento.** Se seca con papel de filtro una lente de contacto e inmediatamente se la coloca cuidadosamente dentro de 100 $\mu$ l de un medio de extracción en un microtubo Eppendorf y se agita el microtubo por quince segundos. Al final de un período de una hora, el tubo se agita utilizando, por ejemplo, un mezclador vortex Vibrex, por otros quince segundos. El medio de extracción se elimina del microtubo Eppendorf y se agregan 100 $\mu$ l de un medio de extracción nuevo. Las muestras de extracción se almacenan a 25°C entre los procedimientos de agitación. La concentración de una sustancia huésped extraído de una lente puede determinarse de acuerdo con cualquier método conocido por un experto en el arte. La concentración acumulativa puede calcularse a partir de extracciones consecutivas.

- 40 Las lentes de contacto elaboradas a partir de la Formulación I (representada por símbolos rectangulares) o la Formulación II (representada por símbolos en forma de diamantes) en el Ejemplo 2 se prueban de la siguiente forma. Las lentes nuevas (es decir, lentes sin utilizar) se prueban de acuerdo con los procedimientos experimentales in vitro descritos con anterioridad. Las lentes usadas, que se han utilizado por 6 horas, también se prueban de acuerdo con los procedimientos experimentales in vitro descritos con anterioridad. Los resultados se muestran en la Figura 2 y demuestran que existe una correlación entre la liberación de PVA in vitro e in vivo.

### Ejemplo 6

- 45 Este ejemplo ilustra una serie de experimentos in vitro para estudiar el perfil de liberación de PVA de las lentes de contacto (producidas en el Ejemplo 2) después de 9 meses de almacenamiento a 45°C.

Se utilizaron en los estudios lentes que tienen una potencia de -1,00D, -1,25D, y -1,50D. Se realizan mediciones por triplicado para las lentes con cada una de las potencias de acuerdo con los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 5 (experimentos in vitro para imitar la liberación de PVA activada por el parpadeo in vivo desde una lente hacia la capa lagrimal). Los datos experimentales muestran que los perfiles de liberación generales de todas las lentes hechas a partir de la Formulación I y II son similares. Los patrones de liberación de PVA son consistentes con aquellos observados en los experimentos realizados poco después de la producción de la lente.

**Ejemplo 7**

Este ejemplo ilustra una serie de estudios comparativos de difusión pasiva, difusión activada por el parpadeo (sometida a agitación vorticial), y difusión térmicamente mejorada.

10 Las lentes de contacto (Rx=-2,50D) se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

El ensayo de las sustancias lixiviables de PVA se basa en las mediciones del índice de Refracción (RI) como se describió en el Ejemplo 5.

15 La difusión pasiva como función del tiempo de extracción acumulativo se realiza a 25°C de la siguiente forma. Se seca primero con papel de filtro una lente de contacto e inmediatamente se la coloca cuidadosamente en 100µl de un medio de extracción (agua o solución salina o solución salina tamponada) en un tubo (por ejemplo, un tubo de centrifugación, un vial de escintilación, o preferentemente un microtubo Eppendorf). Cada extracción dura una hora y se mantiene a temperatura ambiente (por ejemplo 25°C) sin agitación. El medio de extracción se extrae del microtubo Eppendorf después de cada extracción y se agregan 100µl de un medio de extracción nuevo. La concentración de PVA en las sustancias lixiviables de PVA en cada medio de extracción se determina mediante la medición del índice de refracción (RI). Las concentraciones acumulativas se calculan a partir de extracciones pasivas consecutivas.

20 La difusión térmicamente mejorada en función del tiempo de extracción acumulativo se realiza a 34°C de la siguiente forma. Se seca primero con papel de filtro una lente de contacto e inmediatamente se la coloca cuidadosamente en 100µl de un medio de extracción (agua o solución salina o solución salina tamponada) en un tubo (por ejemplo, un tubo de centrifugación, un vial de escintilación, o preferentemente un microtubo Eppendorf). Cada extracción dura aproximadamente una hora y se mantiene a 34°C sin agitación. El medio de extracción se extrae del microtubo Eppendorf después de cada extracción y se agregan 100µl de un medio de extracción nuevo para la próxima extracción. La concentración de PVA en las sustancias lixiviables de PVA en cada medio de extracción se determina mediante la medición del índice de refracción (RI). Las concentraciones acumulativas se calculan a partir de extracciones térmicamente mejoradas consecutivas.

25 La difusión activada por parpadeo como función del tiempo acumulativo de extracción se determina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. Se seca con papel de filtro una lente de contacto e inmediatamente se la coloca cuidadosamente dentro de 100µl de un medio de extracción en un microtubo Eppendorf y se agita el microtubo durante quince segundos. Al final de un período de una hora, el tubo se agita utilizando, por ejemplo, un mezclador vortex Vibrex, durante otros quince segundos. El medio de extracción se extrae del microtubo Eppendorf y se agregan 100µl de un medio de extracción nuevo para la próxima extracción que se somete a agitación vorticial. Las muestras de extracción se almacenan a 25°C entre los procedimientos de agitación. La concentración de los PVA lixiviables en PVA en cada medio de extracción se determina mediante la medición del índice de refracción (RI). Las concentraciones acumulativas se calculan a partir de extracciones sometidas a agitación vorticial consecutivas.

35 Se realizan mediciones por triplicado para cada experimento. Los resultados se muestran en la Figura 3, que indica claramente que la difusión vorticial (difusión activada por parpadeo) y la difusión térmicamente mejorada son más rápidas que la difusión pasiva. Este resultado apoya la hipótesis de que bajo las condiciones de parpadeo y/o térmicas (34°C), los PVAs lixiviables pueden lixivarse de una lente de contacto de la invención.

40 Las proporciones entre difusión activada por parpadeo (difusión vorticial) y difusión pasiva a diferentes tiempos de extracción acumulativos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

<b>Tiempo de Extracción Acumulativo (horas)</b>	1	2	3	4	5	6
<u>Difusión vorticial</u>	0,9	1,4	2,1	2,5	2,9	3,3
<u>Difusión pasiva</u>						

5 Aunque las diferentes realizaciones de la invención se han descrito utilizando términos específicos, dispositivos, y métodos, tal descripción se presenta sólo a efectos ilustrativos. Las palabras utilizadas son palabras de descripción no limitativas. Debe entenderse que los expertos en el arte pueden hacer cambios y variaciones sin apartarse del espíritu o el alcance de la presente invención, que se expone en las siguientes reivindicaciones. Además, debe entenderse que los aspectos de las diferentes realizaciones pueden intercambiarse en su totalidad o bien en parte. Por lo tanto, el espíritu y alcance de las reivindicaciones adjuntas no deben limitarse a la descripción de las versiones preferentes contenidas en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Producto oftálmico, que comprende:

un paquete sellado que incluye una solución de envasado y una lente de contacto blanda de hidrogel,

5 en donde la lente de contacto de hidrogel comprende una matriz polimérica y una sustancia huésped que no tiene enlace covalente a la matriz polimérica pero se distribuye en ella,

en donde la lente de contacto de hidrogel tiene la capacidad de liberar gradualmente la sustancia huésped durante su utilización a lo largo de por lo menos aproximadamente 6 horas después del almacenamiento en una solución de envasado por al menos aproximadamente un mes,

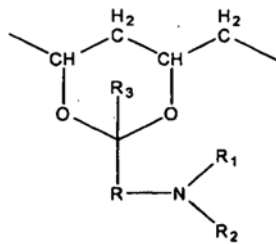
10 en donde la lente de contacto de hidrogel se produce mediante el moldeo por vaciado en un molde de una composición fluida de prepolímero sin ser sometida a ningún proceso de extracción,

en donde la composición prepolimérica comprende la sustancia huésped y un prepolímero actínicamente reticulable a partir del cual se forma la matriz polimérica mediante la polimerización,

en donde la sustancia huésped comprende un lubricante o un fármaco o ambos, y

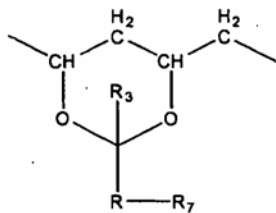
15 en donde la sustancia huésped está libre de cualquier grupo capaz de ser térmica o actínicamente reticulado con el prepolímero actínicamente reticulable y está presente en una cantidad suficiente para ser liberado de la lente de contacto a lo largo de un período de utilización al menos aproximadamente 6 horas,

en donde el prepolímero actínicamente reticulable es un compuesto de polihidroxiilo que tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 2000 y que comprende entre 0,5 y 80%, en base al número de grupos hidroxilo en el poli(alcohol vinílico), de unidades de la fórmula I, I y II, I y III, o I y II y III

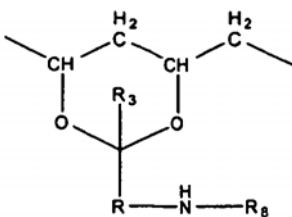


I

20



II



III

en el cual

el peso molecular hace referencia a un peso molecular promedio en peso, Mw, determinado mediante cromatografía de permeación en gel,

R es alquileo lineal o ramificado que tiene hasta 12 átomos de carbono,

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo inferior que tiene hasta siete,

5 R<sub>2</sub> es un radical reticulable, aceptor de electrones, etilénicamente insaturado, que tiene hasta 25 átomos de carbono,

R<sub>3</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo,

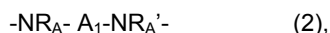
R<sub>7</sub> es un grupo amino primario, secundario, terciario, o un grupo amino cuaternario de la fórmula N<sup>+</sup>(R')<sub>3</sub>X<sup>-</sup>, en el cual cada R', independientemente de los otros, es hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y X es un contraión,

10 R<sub>8</sub> es el radical de un ácido sulfónico o un ácido orgánico aromático o alifático, saturado o insaturado, monobásico, dibásico o tribásico.

2. Producto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el prepolímero actínicamente reticulable es un prepolímero de poliurea reticulable, hidrosoluble de la fórmula (1)



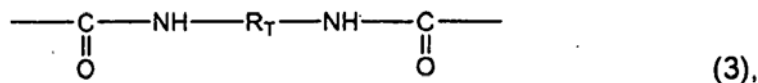
15 en donde q es un número entero de  $\geq 3$ , Q es un radical orgánico que comprende por lo menos un grupo etilénicamente insaturado, CP es un fragmento de copolímero ramificado multivalente que comprende segmentos A y U y opcionalmente segmentos B y T, en donde: A es un radical bivalente de la fórmula



20 en donde A<sub>1</sub> es el radical bivalente de -(R11-O)n-(R12-O)m-(R13-Q)p-, un radical bivalente alifático C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> lineal o ramificado, un radical bivalente C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> cicloalifático o alifático-cicloalifático, o un radical bivalente C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub> aromático o aralifático, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, independientemente uno del otro, son cada uno un radical alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidróxido o C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo lineal o ramificado, n, m y p, independientemente uno del otro, son cada uno un número entre 0 y 100, siempre y cuando la suma de (n+m+p) sea entre 5 y 1000, y

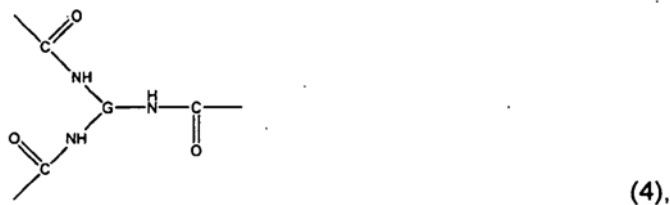
25 RA y RA' independientemente uno del otro es hidrógeno, un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo no sustituido, un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo sustituido, o un enlace de formación de anillo directo;

T es un radical bivalente de la fórmula



en donde RT es un radical bivalente alifático, cicloalifático, alifático-cicloalifático, aromático, aralifático o alifático-heterocíclico;

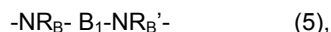
30 U es un radical trivalente de la fórmula



en donde G es un radical trivalente alifático C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> lineal o ramificado, un radical trivalente C<sub>5</sub>-C<sub>45</sub> cicloalifático o alifático-cicloalifático, o un radical trivalente C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> aromático o aralifático;

B es un radical de la fórmula





5 en donde  $R_B$  y  $R_{B'}$  independientemente uno del otro es hidrógeno, un  $C_1$ - $C_6$ alquilo no sustituido, un  $C_1$ - $C_6$ alquilo sustituido, o un enlace de formación de anillo directo,  $B_1$  es un radical de hidrocarburo bivalente alifático, cicloalifático, alifático-cicloalifático, aromático o aralifático que se interrumpe mediante por lo menos un grupo amino  $-\text{NR}_m-$  en el cual  $R_m$  es hidrógeno, un radical Q mencionado con anterioridad o un radical de la fórmula



10 en donde Q es como se definió con anterioridad, y  $\text{CP}'$  es un fragmento de copolímero bivalente que comprende por lo menos dos de los segmentos antes mencionados A, B, T y U; siempre y cuando en los fragmentos de copolímero CP y  $\text{CP}'$  un segmento A o B se siga mediante un segmento T o U en cada caso; siempre y cuando en los fragmentos de copolímero CP y  $\text{CP}'$  un segmento T o U se siga mediante un segmento A o B en cada caso; siempre y cuando el radical Q en la fórmulas (1) y (6) se enlace a un segmento A o B en cada caso; y siempre y cuando el átomo N de  $-\text{NR}_m$  se enlace a un segmento T o U cuando  $R_m$  es un radical de la fórmula (6).

3. Producto oftálmico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el prepolímero actínicamente reticulable es un prepolímero que contiene silicona.

15 4. Producto oftálmico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia huésped comprende un polímero hidrofílico, un material tipo mucina, un material oftálmicamente beneficioso, o una mezcla de los mismos, en donde el material tipo mucina es ácido poliglicólico, poliláctida, colágeno, gelatina, o una mezcla de los mismos, en donde el material oftálmicamente beneficioso es un ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA) o una sal del mismo, un aminoácido o sal del mismo, un ácido alfa hidroxilo o sal del mismo, un ácido linoleico o sal del mismo, un ácido linoleico gamma o sal del mismo, una vitamina, o una mezcla de los mismos.

25 5. Producto oftálmico de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el polímero hidrofílico es un polivinilalcohol, una poliamida, una poliimida, una polilactona, un homopolímero de una lactama vinílica, un copolímero de por lo menos una lactama vinílica en la presencia o en la ausencia de uno o más comonómeros vinílicos hidrofílicos, un homopolímero de acrilamida o metaacrilamida, un copolímero de acrilamida o metaacrilamida con uno o más monómeros vinílicos hidrofílicos, o una mezcla de los mismos.

30 6. Producto oftálmico de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el polímero hidrofílico es un polivinilalcohol, óxido de polietileno, poli-N-vinil pirrolidona, poli-N-vinil-2-piperidona, poli-N-vinil-2-caprolactama, poli-N-vinil-3-metil-2-caprolactama, poli-N-vinil-3-metil-2-piperidona, poli-N-vinil-4-metil-2-piperidona, poli-N-vinil-4-metil-2-caprolactama, poli-N-vinil-3-etil-2-pirrolidona, y poli-N-vinil-4,5-dimetil-2-pirrolidona, polivinilimidazol, poli-N-N-dimetilacrilamida, ácido poliacrílico, poli 2 etil oxazolona, polisacáridos de heparina, polisacáridos, un derivado de polioxietileno, o una mezcla de los mismos.

7. Producto oftálmico de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la sustancia huésped comprende una mezcla de polivinilalcohol y óxido de polietileno.

35 8. Producto oftálmico de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el peso molecular promedio numérico  $M_n$  del polímero hidrofílico es mayor por, al menos, 10000 que aquel del prepolímero actínicamente reticulable.

9. Producto oftálmico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la lente de contacto de hidrogel blanda tiene un recubrimiento asimétrico compuesto de una superficie de recubrimiento anterior y un recubrimiento posterior, en donde las superficies de recubrimiento anteriores y posteriores tienen diferente permeabilidad para una sustancia huésped.

40 10. Proceso para la realización de una lente de contacto blanda capaz de suministrar gradualmente una sustancia huésped a lo largo de un período extendido de utilización, que comprende los pasos de:

45 a) obtener una composición fluida de prepolímero que comprende un prepolímero actínicamente reticulable y una sustancia huésped, en donde el prepolímero actínicamente reticulable se define como en las reivindicaciones 1, 2 ó 3 más arriba y puede polimerizarse térmica o actínicamente para formar la matriz polimérica de la lente de contacto blanda, en donde la sustancia huésped está libre de cualquier grupo capaz de ser térmica o actínicamente reticulable con el prepolímero actínicamente reticulable, en donde la sustancia huésped está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una funcionalidad deseada a la lente de contacto blanda;

50 b) introducir una cantidad de la composición fluida de prepolímero en un molde para la realización de una lente de contacto;

c) polimerizar el prepolímero actínicamente reticulable en el molde para formar la lente de contacto blanda no teniendo la sustancia huésped enlace covalente a la matriz polimérica sino que está en ella de un modo sustancialmente uniforme;

d) envasar la lente de contacto blanda resultante en un envase que contiene una solución de envasado; y

5 e) esterilizar la lente de contacto blanda en el paquete, en donde la lente de contacto blanda esterilizada es capaz de liberar gradualmente la sustancia huésped durante su utilización a lo largo de por lo menos aproximadamente 6 horas, siempre y cuando el método esté libre de cualquier paso de extracción.

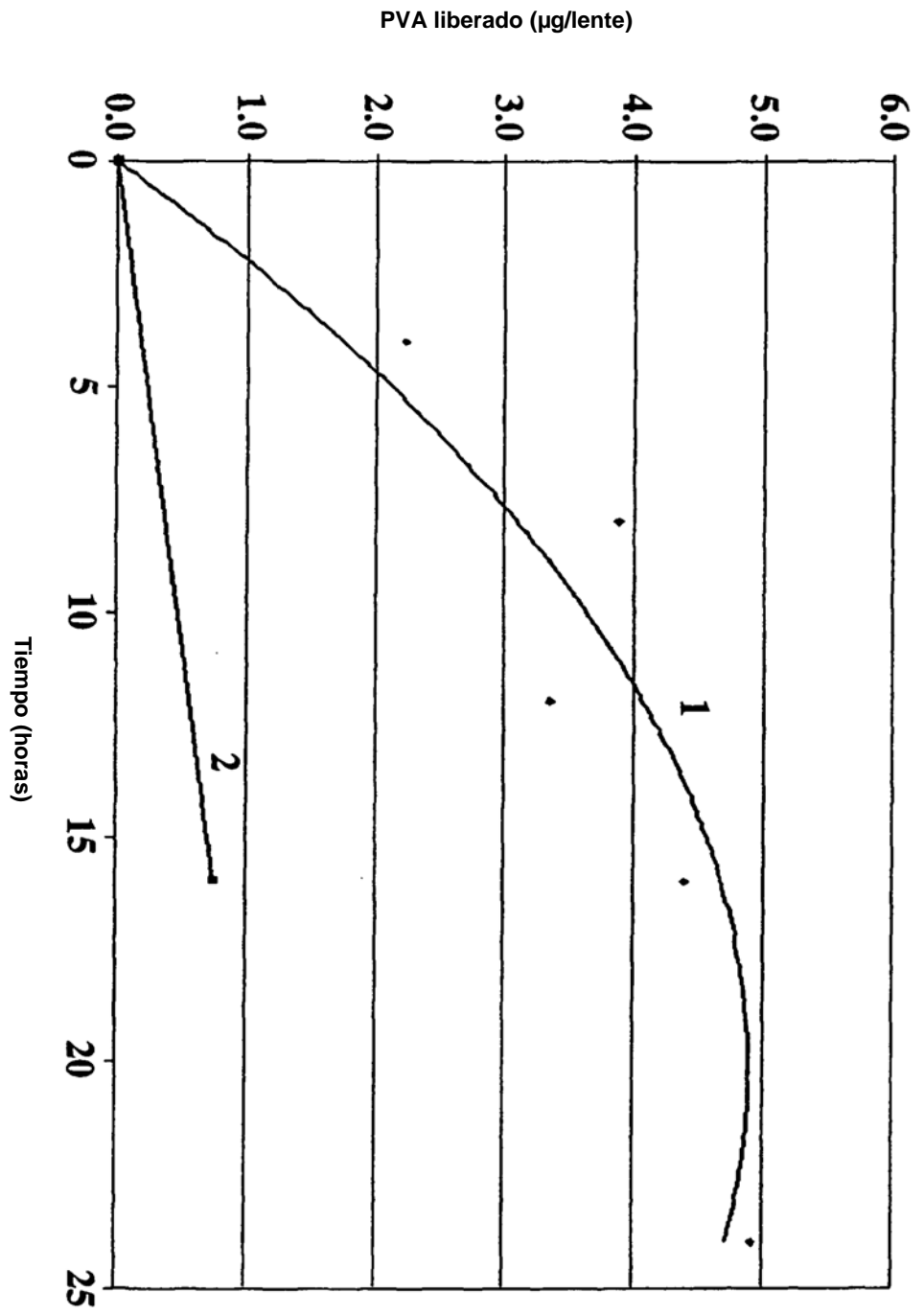


Figura 1

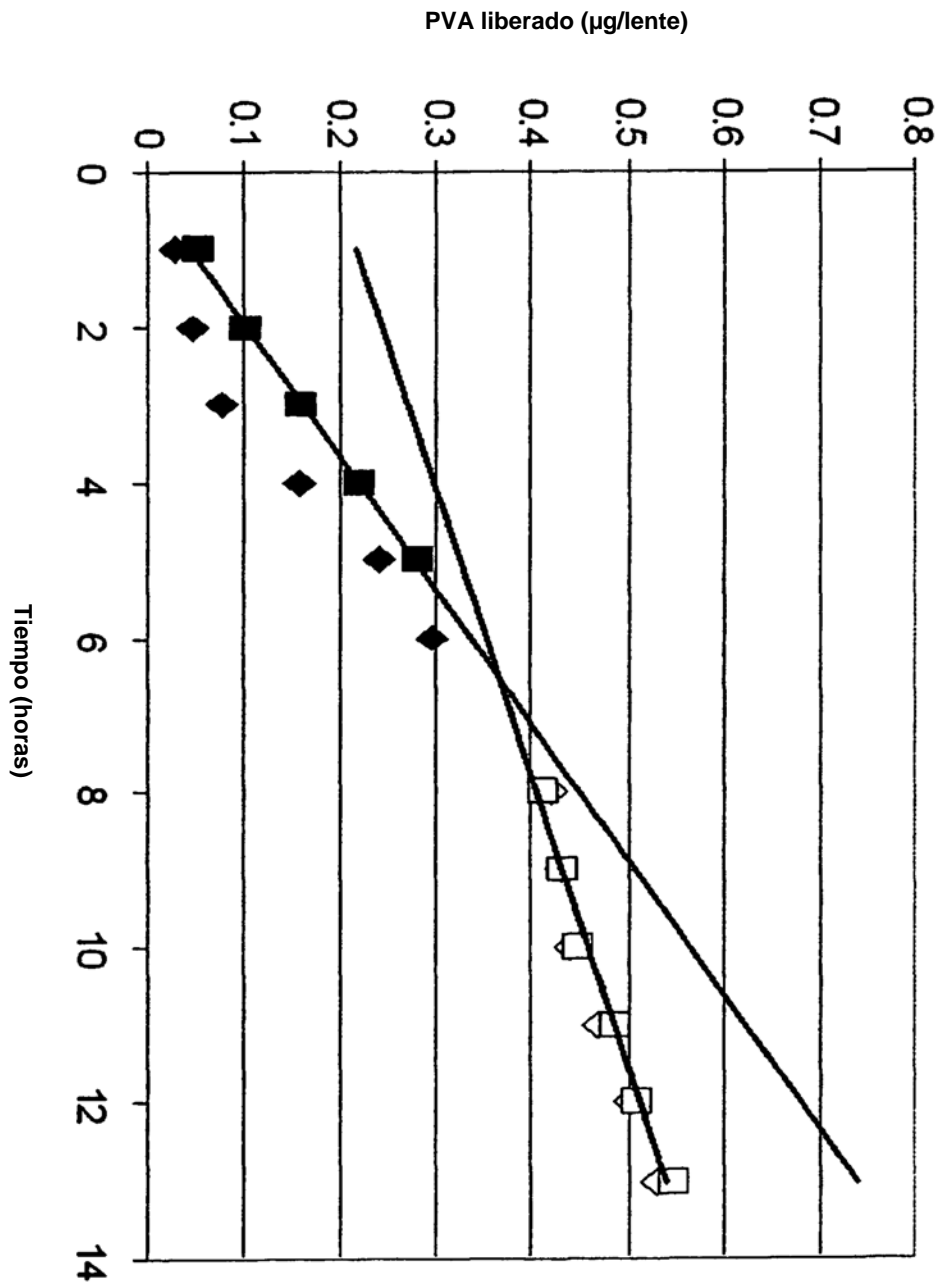


Figura 2

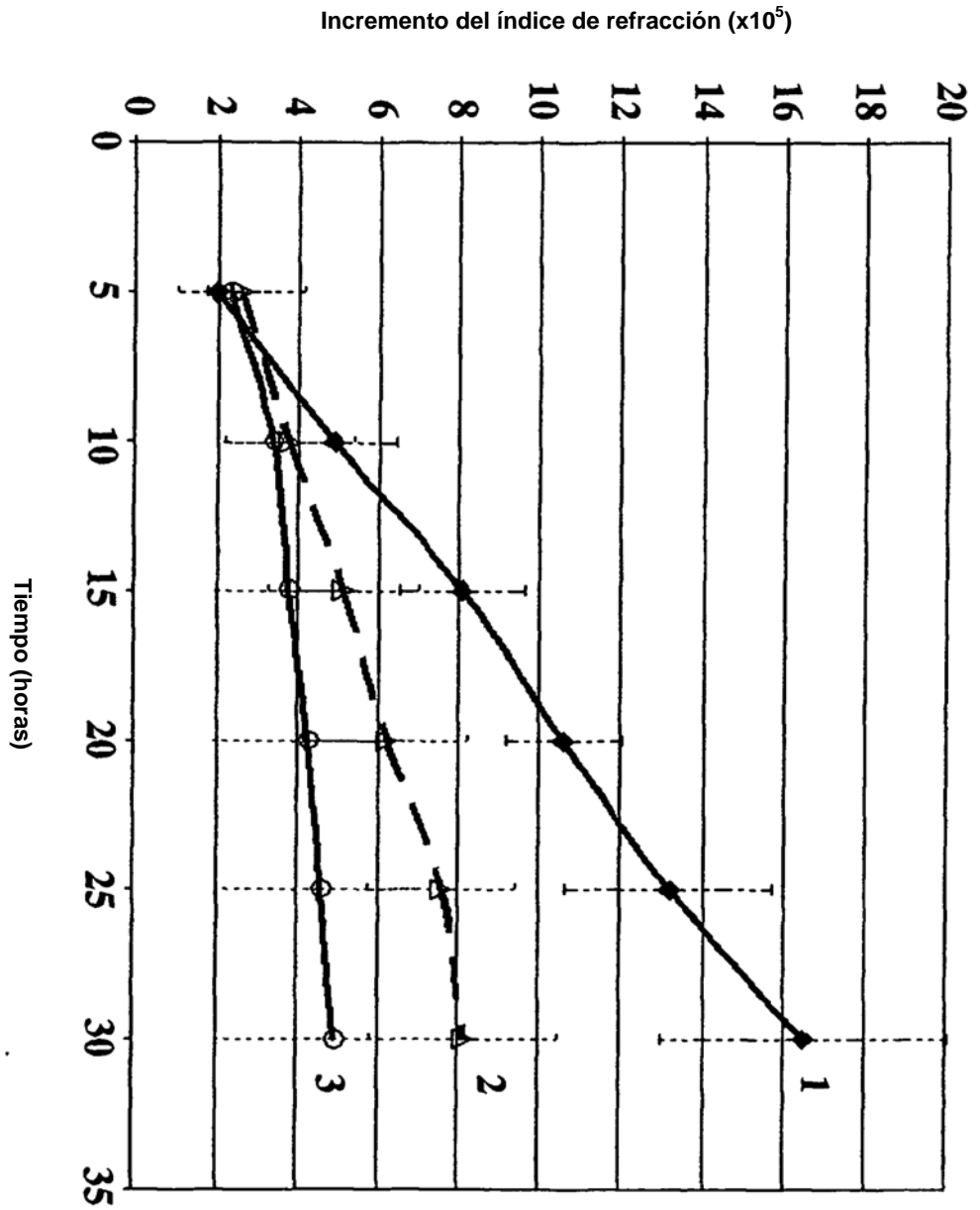


Figura 3