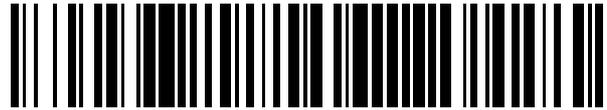


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 467**

51 Int. Cl.:

A61L 12/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2007 E 07863744 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2094321**

54 Título: **Soluciones de envasado**

30 Prioridad:

20.12.2006 US 613356

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

19.07.2013

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**XIA, ERNING;
HOOK, DANIEL J. y
SALAMONE, JOSEPH C.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 414 467 T3

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

DESCRIPCIÓN

Soluciones de envasado.

5 Antecedentes de la invención

1. Campo técnico

10 La presente invención se refiere en general a la utilización de un poliol no iónico en un sistema de envasado para el almacenamiento de dispositivos oftálmicos tales como lentes de contacto para la formación de un recubrimiento más uniforme de un polímero aniónico sobre el dispositivo oftálmico.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 Los envases burbuja y los viales de vidrio se utilizan normalmente para envasar individualmente cada lente de contacto blanda destinada a la venta al cliente. La solución salina o el agua desionizada se utilizan comúnmente para almacenar la lente en los envases burbuja, como se ha mencionado en varias patentes relacionadas con el envasado o la fabricación de lentes de contacto. Debido a que el material de la lente puede tender a pegarse consigo mismo y al envase de la lente, a veces se han formulado disoluciones de envasado para envases burbuja para reducir o eliminar el plegado y la adherencia de la lente. Por esta razón, se ha utilizado poli(alcohol vinílico) (PVA) en las disoluciones de envasado de lentes de contacto.

25 Se ha afirmado que si una lente se limpia a fondo antes de la inserción, el fluido lacrimal puede humedecer adecuadamente la lente. Por otra parte, las dificultades de la adición de un tensioactivo a una solución de envasado, incluyendo la posibilidad de la reducción de la vida útil y/o las reacciones adversas durante la esterilización por calor, han limitado aún más el uso de tensioactivos en una disolución de envasado con el fin de proporcionar cualquier efecto posible o marginal sobre la comodidad de la lente. Es sólo después de que una lente haya sido utilizada, cuando se forman proteínas u otros depósitos sobre la superficie de la lente, que se utilizan tensioactivos en las disoluciones de cuidado de lentes convencionales.

30 Es muy conveniente que la lente de contacto sea lo más cómoda posible para los usuarios. Los fabricantes de lentes de contacto están continuamente trabajando para mejorar la comodidad de las lentes. Sin embargo, muchas personas que usan lentes de contacto siguen experimentando sequedad o irritación en los ojos durante el día y sobre todo hacia el final del día. Una lente insuficientemente humedecida en cualquier momento causará molestias significativas para el usuario de la lente. Aunque se pueden utilizar gotas humectantes según sea necesario para aliviar tales molestias, sería ciertamente deseable que tales molestias no se plantearan en primer lugar.

35 La Patente de los Estados Unidos Núm. 5.882.687 da a conocer un envase que contiene una lente de contacto adecuada para su uso inmediato que comprende (a) una disolución que comprende un componente polianiónico soluble y que tiene una viscosidad de menos de 50 cps a 25°C, una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg y un pH en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9; (b) al menos una lente de contacto, y (c) un recipiente para contener la disolución y la lente de contacto suficiente para conservar la esterilidad de la disolución y la lente de contacto, en donde la disolución no contiene ningún componente desinfectante adicional. No obstante, un polianión tal como carboximetilcelulosa sola puede tener una forma de una esfera o espiral aleatoria y tiene una constante de Mark-Houwink (α) de 0 cuando está en forma de una esfera y de 0,5 a 0,8 cuando se encuentra en forma de una espiral aleatoria. Este tipo de polianión no puede cubrir uniformemente una superficie de una lente de contacto, lo que hace que la lente resulte relativamente incómoda durante su uso.

50 Por consiguiente, sería deseable proporcionar un sistema de envasado mejorado para dispositivos oftálmicos tal como una lente oftálmica de manera que la lente sea cómoda de llevar en el uso real y permita un uso prolongado de la lente sin irritación u otros efectos adversos para la córnea.

Compendio de la invención

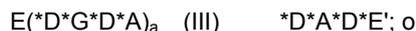
55 De acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de un poliol no iónico en un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico para formar un revestimiento más uniforme de un polímero aniónico sobre el dispositivo oftálmico, comprendiendo el sistema de envasado un recipiente sellado que contiene uno o más dispositivos oftálmicos no usados sumergidos en una disolución de envasado acuosa que comprende el polímero aniónico y el poliol no iónico, en donde la disolución acuosa de envasado tiene una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg, un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 y está esterilizada con calor.

60 Mediante la combinación de un poliol no iónico con un polímero aniónico tal como carboximetilcelulosa aniónica para formar una disolución de envasado acuosa, se puede obtener un revestimiento más uniforme del polímero aniónico. Se cree que la constante de Mark-Houwink (α) del polímero aniónico aumenta a un nivel que da como resultado un recubrimiento que es más uniforme sobre la lente, y los enlaces de hidrógeno del polímero aniónico son más

Tales monómeros voluminosos se pueden copolimerizar con un macromonómero de silicona, tal como un poli- (organosiloxano) protegido terminalmente con un grupo insaturado en dos o más extremos de la molécula. En la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.153.641 se describen, por ejemplo, diversos grupos insaturados tales como los grupos acrililoiloxi o metacrililoiloxi.

Otra clase de monómeros que contienen silicona representativos incluye, pero no se limita a, carbonato de vinilo o monómeros de carbamato de vinilo que contienen silicona tales como, por ejemplo, 1,3-bis[4-viniloxicarbonilo]but-1-il]tetrametil-disiloxano; carbonato de 3-(trimetilsilil)propilvinilo; 3-(viniloxicarbonil)propil-[tris(trimetilsiloxi) silano]; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilvinilo; carbamato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilalilo; carbonato de 3-[tris(trimetilsiloxi)silil]propilvinilo; carbonato de t-butildimetilsiloxietilvinilo; carbonato de trimetilsililetilvinilo; carbonato de trimetilsililmetilvinilo y similares y mezclas de los mismos.

Otra clase de monómeros que contienen silicona incluye macromonómeros de poliuretano-polisiloxano (también referidos a veces como prepolímeros), que pueden tener bloques duro-blando-duro como los elastómeros de uretano tradicionales. Pueden estar protegidos terminalmente con un monómero hidrófilo tal como metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA). Los ejemplos de tales uretanos de silicona se describen en una variedad de publicaciones, incluyendo la Solicitud Publicada PCT Núm. WO 96/31792 que describe ejemplos de tales monómeros. Los ejemplos representativos de los monómeros de uretano de silicona están representados por las Fórmulas II y III:



en donde:

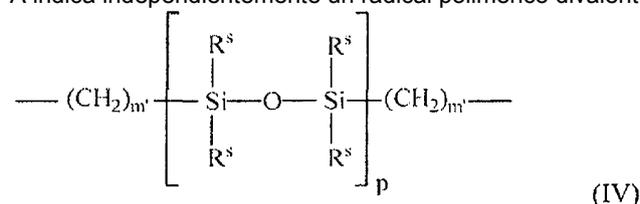
D indica independientemente un dirradical alquilo, un dirradical alquilocicloalquilo, un dirradical cicloalquilo, un dirradical arilo o un dirradical alquilarilo que tiene de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono;

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

* India un enlace uretano o ureido;

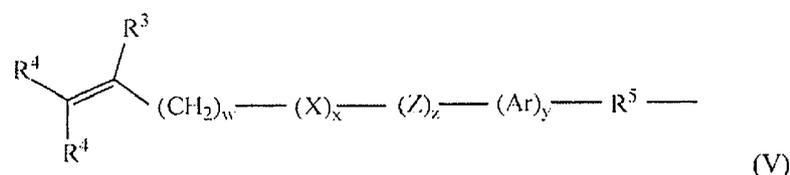
a es al menos 1;

A indica independientemente un radical polimérico divalente de Fórmula IV:



en donde cada R^s indica independientemente un grupo alquilo sustituido con alquilo o flúor que tiene hasta aproximadamente 10 átomos de carbono que puede contener enlaces éter entre los átomos de carbono; m' es al menos 1; y p es un número que proporciona un peso del radical de aproximadamente 400 a aproximadamente 10.000;

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



en donde: R^3 es hidrógeno o metilo;

R^4 es hidrógeno, un radical alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono, o un radical -CO-Y-R^6 en donde Y es -O- , -S- o -NH- ;

R^5 es un radical alquilenno divalente que tiene hasta aproximadamente 10 átomos de carbono;

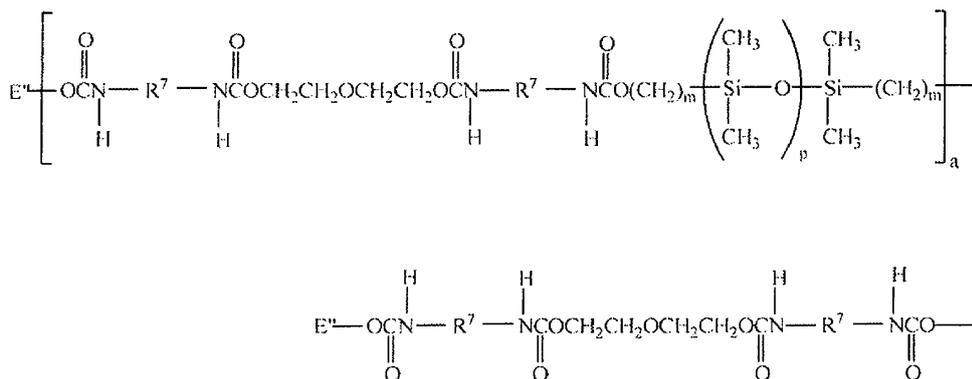
R^6 es un radical alquilo que tiene hasta aproximadamente 12 átomos de carbono;

X significa -CO- o -OCO- ;

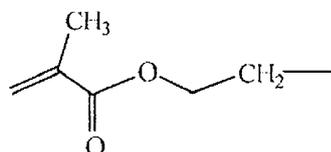
Z indica -O- o -NH- ;

Ar indica un radical aromático que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono; w es de 0 a 6; x es 0 o 1; y z es 0 o 1.

Un monómero de uretano que contiene silicona preferido está representado por la Fórmula VI:



en donde m es al menos 1 y es preferiblemente 3 o 4, a es al menos y preferiblemente 1, p es un número que proporciona un peso de radical de aproximadamente 400 a aproximadamente 10.000 y es preferiblemente al menos aproximadamente 30, R⁷ es un dirradical de un diisocianato después de la eliminación del grupo isocianato, tal como el dirradical de diisocianato de isoforona, y cada E" es un grupo representado por:



En otro aspecto de la presente descripción, un material hidrogel de silicona comprende (en volumen, es decir, en la mezcla monomérica que se copolimeriza) de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento, y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 25, en peso de uno o más macromonómeros de silicona, de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 por ciento, y preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 por ciento, en peso de uno o más monómeros (met)acrílicos de polisiloxanilalquilo, y de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento, y preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 por ciento, en peso de un monómero hidrófilo. En general, el macromonómero de silicona es un poli(organosiloxano) protegido terminalmente con un grupo insaturado en dos o más extremos de la molécula. Además de los grupos terminales en las fórmulas estructurales anteriores, la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.153.641 describe grupos insaturados adicionales, incluyendo grupos acrililoixi o metacrililoixi. Los materiales que contienen fumarato tales como los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.310.779; 5.449.729 y 5.512.205 también son sustratos útiles de acuerdo con la invención. Preferiblemente, el macromonómero de silano es un carbonato de vinilo o carbamato de vinilo o un poliuretano-polisiloxano que contienen silicio que tienen uno o más bloques duro-blando-duro y está protegidos terminalmente con un monómero hidrófilo.

Los monómeros hidrófilos adecuados incluyen amidas tales como N,N-dimetilacrilamida y N,N-dimetilmetacrilamida, lactamas cíclicas tales como N-vinil-2-pirrolidona y poli(alquenglicoles) funcionalizados con grupos polimerizables. Los ejemplos de poli(alquenglicoles) funcionalizados útiles incluyen poli(dietilenglicoles) de longitud de cadena variable que contienen monometacrilato o dimetilacrilato protegidos terminalmente. En una realización preferida, el polímero de poli(alquenglicol) contiene al menos dos unidades monoméricas de alquenglicol. Otros ejemplos adicionales son el carbonato de vinilo hidrófilo o los monómeros de carbamato de vinilo descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.070.215 y los monómeros de oxazolona hidrófilos descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos adecuados serán evidentes para un experto en la técnica.

La lente puede ser una lente de Grupo II y Grupo IV que tiene un contenido de agua mayor de aproximadamente 50% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 55% a aproximadamente 80% de agua, aunque la invención es aplicable a cualquier tipo de lente de contacto de hidrogel blanda. Los materiales de lentes de contacto representativos incluyen, pero no se limitan a los materiales conocidos por los siguientes Diccionarios de Nombre de Fármacos USAN y USAP: bufilcon A, etafilcon A, metafilcon A, ocufilcon C, perfilcon A, femfilcon A, vifilcon A, hilafilcon A, hilafilcon B, balafilcon A, metafilcon B, ocufilcon D, metafilcon A, etafilcon A, lidofilcon A o B, y alfilcon A.

Los materiales anteriores son meramente ejemplares, y también se pueden utilizar otros materiales para su uso como sustratos que pueden beneficiarse al ser empaquetados en la disolución de envasado acuosa de acuerdo con la presente invención y se han descrito en diversas publicaciones y se están desarrollando continuamente para su uso en dispositivos oftálmicos tales como el contacto lentes y otros dispositivos médicos. Por ejemplo, un dispositivo oftálmico para su uso en la presente memoria puede ser una lente oftálmica catiónica tal como una lente de contacto catiónica o el dispositivo oftálmico pueden ser monómeros fluorados que contienen silicona. Tales monómeros se han utilizado en la formación de hidrogeles de fluorosilicona para reducir la acumulación de depósitos sobre las lentes de contacto fabricadas del mismo, como se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.954.587; 5.010.141 y 5.079.319. Se ha descubierto que el uso de monómeros que contienen silicona que

tienen ciertos grupos laterales fluorados, es decir, $-(CF_2)_n-H$, mejora la compatibilidad entre las unidades monoméricas hidrófilas y que contienen silicona. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.321.108 y 5.387.662.

5 En otro aspecto, la presente descripción también se refiere a una lente de contacto de uso prolongado o para usos especiales, tales como las lentes relativamente gruesas. Las lentes de uso prolongado son las lentes susceptibles de ser utilizadas durante la noche, preferiblemente que puedan ser usadas durante al menos una semana, más preferiblemente susceptibles de utilizarse durante un período continuo de una semana a un mes. Por "susceptibles" se entiende lentes aprobadas por una o más autoridades reguladoras gubernamentales para tal uso por el
10 consumidor, por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) en los Estados Unidos o su equivalente en otros países.

Las lentes de uso prolongado requieren una permeabilidad al oxígeno relativamente alta. La permeabilidad al oxígeno es la velocidad a la cual el oxígeno pasará a través de un material. La permeabilidad al oxígeno DK de un
15 material para lentes no depende del espesor de la lente. La permeabilidad al oxígeno se mide en términos de barreras que tienen las siguientes unidades de medida:

Por otro lado, la transmisibilidad de oxígeno de una lente, tal como se usa en la presente memoria, es la velocidad a la cual el oxígeno pasará a través de una lente específica. La transmisibilidad de oxígeno, Dk/t , se expresa
20 convencionalmente en unidades de barreras/mm, donde t es el espesor medio del material (en unidades de mm) sobre el área que se está midiendo. Por ejemplo, una lente que tiene un Dk de aproximadamente 90 barreras (barreras de permeabilidad al oxígeno) y un espesor de aproximadamente 90 micras (aproximadamente 0,090 mm) tendría un Dk/t de alrededor de 100 barreras/mm (barreras de transmisibilidad de oxígeno/mm).

25 Los dispositivos oftálmicos tales como las lentes de contacto para la aplicación de la presente invención se pueden fabricar empleando diversas técnicas convencionales, para producir un artículo conformado que tiene las superficies posterior y anterior de la lente deseadas. Se describen métodos de moldeo giratorio en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 3.408.429 y 3.660.545; los métodos de moldeo estático preferidos se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.113.224 y 4.197.266. El curado de la mezcla monomérica está seguido a
30 menudo por una operación de mecanizado con el fin de proporcionar una lente de contacto que tenga una configuración final deseada. Como ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.555.732 se da a conocer un proceso en el que un exceso de una mezcla monomérica se cura por medio de moldeo giratorio en un molde para formar un artículo conformado que tiene una superficie anterior de la lente y un espesor relativamente grande. La superficie posterior del artículo curado sometido a moldeo giratorio es posteriormente torneada para proporcionar
35 una lente de contacto que tenga el grosor y la superficie posterior de la lente deseados. Otras operaciones de maquinado pueden seguir al torneado de la superficie de la lente, por ejemplo, operaciones de acabado de los bordes.

Después de producir una lente que tiene la forma final deseada, es deseable eliminar el disolvente residual de la
40 lente antes de las operaciones de acabado del borde. Esto se debe, típicamente, a que se incluye un diluyente orgánico en la mezcla monomérica inicial con el fin de minimizar la separación de fases de los productos polimerizados producidos por polimerización de la mezcla monomérica y para disminuir la temperatura de transición vítrea de la mezcla polimérica reaccionante, lo que permite un proceso de curado más eficaz y en última instancia da como resultado un producto más uniformemente polimerizado. Una uniformidad suficiente de la mezcla monomérica
45 inicial y del producto polimerizado son motivo de particular preocupación para los hidrogeles de silicona, primordialmente debido a la inclusión de monómeros que contienen silicona que pueden tender a separarse del comonomero hidrófilo. Los diluyentes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohidroxilados tales como alcoholes monohidroxilados alifáticos de cadena lineal C_6-C_{10} , por ejemplo, n-hexanol y n-nonanol; dioles tales como etilenglicol; polioles tales como glicerina; éteres tales como monoetiléter de dietilenglicol; cetonas tales como metiletilcetona; ésteres tales como enantato de metilo; e hidrocarburos tales como tolueno. Preferiblemente, el
50 diluyente orgánico es suficientemente volátil para facilitar su eliminación de un artículo curado por evaporación a o cerca de la presión ambiente. En general, el diluyente se incluye en aproximadamente 5 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la mezcla monomérica, siendo especialmente preferido de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento en peso.

55 La lente curada se somete después a la eliminación del disolvente, que se puede lograr por evaporación a o cerca de la presión ambiente o a vacío. Se puede emplear una temperatura elevada para acortar el tiempo necesario para evaporar el diluyente. Las condiciones de tiempo, temperatura y presión para la etapa de eliminación del disolvente variarán dependiendo de factores tales como la volatilidad del diluyente y los componentes monoméricos
60 específicos, como pueden determinar fácilmente los expertos en la técnica. De acuerdo con una realización preferida, la temperatura empleada en la etapa de eliminación es preferiblemente de al menos aproximadamente $50^\circ C$, por ejemplo, de aproximadamente $60^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$. Se puede utilizar una serie de ciclos de calentamiento en un horno lineal bajo gas inerte o a vacío para optimizar la eficiencia de la eliminación del disolvente. El artículo curado después de la etapa de eliminación del diluyente no deberá contener más del veinte
65 por ciento en peso de diluyente, preferiblemente no más de aproximadamente 5 por ciento en peso o menos.

Después de la eliminación del diluyente orgánico, la lente se puede someter a la liberación de molde y las operaciones de mecanizado opcionales. La etapa de mecanizado incluye, por ejemplo, cepillado o pulido de un borde de la lente y/o de la superficie. Generalmente, tales procesos de mecanizado se pueden realizar antes o después de que el artículo se libere de una parte de molde. Preferiblemente, la lente se libera en seco del molde empleando pinzas de vacío para levantar la lente del molde, después de lo cual la lente se transfiere por medio de pinzas mecánicas a un segundo conjunto de pinzas de vacío y se coloca frente a una superficie giratoria para alisar la superficie o los bordes. La lente puede ser entonces volteada con el fin de mecanizar la otra cara de la lente.

A continuación, se sumerge el dispositivo oftálmico en una disolución de envasado acuosa que contiene al menos un polímero aniónico y un poliol no iónico y se almacena en un sistema de envasado de acuerdo con el uso de la presente invención. En general, un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico de acuerdo con el uso de la presente invención incluye al menos un recipiente a escala que contiene uno o más dispositivos oftálmicos no usados sumergidos en una disolución de envasado acuosa. Preferiblemente, el recipiente sellado es un envase burbuja sellado herméticamente, en el que una cavidad cóncava que contiene una lente de contacto está cubierta por una lámina de metal o plástico adaptada para retirarla con el fin de abrir el envase burbuja. El recipiente sellado puede ser cualquier material de embalaje generalmente inerte adecuado que proporcione un grado razonable de protección a la lente, preferiblemente un material plástico tal como polialquileno, PVC, poliamida, y similares.

Se puede emplear cualquier polímero aniónico adecuado de acuerdo con el uso de la presente invención siempre que funcione tal como se describe en la presente memoria y no tenga ningún efecto perjudicial sustancial sobre el dispositivo oftálmico tal como la lente de contacto que está almacenada o sobre el usuario de la lente. El polímero aniónico es preferiblemente oftálmicamente aceptable a las concentraciones utilizadas. El polímero aniónico puede incluir dos (2) o más cargas aniónicas (o negativas), preferiblemente tres (3) o más cargas aniónicas (o negativas) y lo más preferiblemente diez (10) o más cargas aniónicas (o negativas). Como apreciará fácilmente un experto en la técnica, el polímero aniónico puede incluir múltiples cargas en la misma unidad del polímero o puede incluir una o más cargas en diferentes unidades repetitivas del polímero. Los polímeros aniónicos particularmente útiles son aquellos que son solubles en agua, por ejemplo, solubles a las concentraciones utilizadas en los medios acuosos líquidos actualmente útiles, tal como por ejemplo un medio líquido acuoso que contiene el polímero aniónico. Los polímeros aniónicos particularmente útiles son aquellos que no se eliminan durante la esterilización terminal de las lentes empaquetadas.

En una realización, una clase de polímeros aniónicos incluye uno o más materiales poliméricos que tienen múltiples cargas aniónicas. En una realización, un polímero aniónico es un polisacárido aniónico. Los ejemplos representativos de polímeros aniónicos adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido hialurónico o un derivado del mismo y/o sales de los mismos; carboximetilcelulosas; carboximetilhidroxietilcelulosas; carboximetilalmidón; carboximetilhidroxietilalmidón; poliácridamidas hidrolizadas; poliácridonitrilos hidrolizados; heparina, sulfato de heparina, homopolímeros y copolímeros de uno o más ácidos acrílicos y metacrílicos, acrilatos y metacrilatos; ácido algínico o derivados del mismo y/o sus sales, ácido vinil-sulfónico o derivados del mismo y/o sales de los mismos, polímeros de aminoácidos tales como polímeros de ácido aspártico, glutámico ácido y similares, o derivados de los mismos y/o sales de los mismos; ácido p-estirenosulfónico y similares, o derivados de los mismos y/o sales de los mismos; ácidos 2-metacriloxietilsulfónicos o derivados de los mismos y/o sales de los mismos; ácidos 3-metacrililoiloxi-2-hidroxipropilsulfónicos o derivados de los mismos y/o sales de los mismos; ácidos 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónicos o derivados de los mismos y/o sus sales, ácido alilsulfónico o derivados del mismo y/o sales de los mismos, y similares; y mezclas de los mismos. En una realización, un polímero aniónico es un polisacárido aniónico. En otra forma de realización, un polímero aniónico incluye uno o más de poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polisacáridos, ácido algínico, ácido pectínico, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, heparina, sulfato de heparina, carboximetilquitosana, carboximetilalmidón, carboximetildextrano, sulfato de condroitina, carboximetilguar, cualquiera de las sales de los mismos, y mezclas de los mismos. La lista anterior está destinada únicamente a fines ilustrativos y no como limitación del alcance de la presente invención. Tales polímeros son conocidos por los expertos en la técnica.

En otra realización, un polímero aniónico incluye uno o más derivado de celulosa, polímeros aniónicos derivados de ácido acrílico (p. ej., polímeros derivados de ácido acrílico, acrilatos y similares, y mezclas de los mismos), polímeros aniónicos derivados de ácido metacrílico (p. ej., polímeros derivados de ácido metacrílico, metacrilatos, y similares, y mezclas de los mismos), polímeros aniónicos derivados de ácido algínico (p. ej., polímeros derivados de ácido algínico, alginatos, y similares, y mezclas de los mismos), polímeros aniónicos derivados de aminoácidos (p. ej., polímeros derivados de aminoácidos, sales de aminoácidos, y similares, y mezclas de los mismos) y mezclas de los mismos. Los polímeros aniónicos particularmente útiles para su uso en la presente invención incluyen polímeros de celulosa tales como carboximetilcelulosas.

El polímero aniónico para su uso en la presente memoria puede tener una constante de Mark-Houwink mayor de 0,6, preferiblemente mayor de aproximadamente 1,0 y más preferiblemente mayor de aproximadamente 1,6. En una realización, el polímero aniónico puede tener una constante de Mark-Houwink entre aproximadamente 1,4 y aproximadamente 1,8. La constante de Mark-Houwink (α) se calcula utilizando la técnica descrita en Introduction to Physical Polymer Science, Tercera Edición, L.H. Sperling, Wiley-Interscience, una Publicación de John Wiley &

Sons, Inc., Nueva York, 2001. La interpretación de la constante de Mark-Houwink para CMC se ilustra a continuación en la Tabla 1:

TABLA 1

<i>Valores de las constantes de Mark-Houwink (α)</i>	
Constantes de Mark-Houwink (α)	Interpretación
0	Esferas
0,5-0,8	Bobinas de azar
1,0	Bobinas Rígidas
2,0	Varillas

5 Una constante de Mark-Houwink de cero es indicativa de una estructura polimérica esférica. Una constante de Mark-Houwink entre 0,5 y 0,8 indica una configuración física descrita como bobinas al azar. Una constante de Mark-Houwink por encima de 0,8 indica una estructura que es más ordenada que al azar aproximándose a una bobina rígida. A constante de Mark-Houwink de alrededor de 1,0 es una espiral rígida y una constante de Mark-Houwink de 10 2,0 representa una estructura en forma de varilla.

En una realización, el polímero que contiene carboxi es un polisacárido que contiene carboxi aniónico. Los polisacáridos adecuados para su uso de la presente invención incluyen polisacáridos que contienen carboxi, tales como, por ejemplo, una celulosa que contiene carboxi, hialuronato, sulfato de condroitina, algina, pectina y goma xantana. El polímero aniónico también se podría obtener a partir de polímeros de vinilo que contienen carboxi, tales como carbómeros, poli(ácido acrílico) y poli (ácido metacrílico), y derivados de los mismos, o de polipéptidos aniónicos, tales como poli(ácido glutámico) y poli(ácido aspártico), y derivados de los mismos.

En una realización, el peso molecular medio de un polímero aniónico que contiene carboxi es un mínimo de aproximadamente 90 kDa y un máximo de aproximadamente 700 kDa. Generalmente, el peso molecular medio del polímero aniónico que contiene carboxi es un mínimo de aproximadamente 150 kDa, preferiblemente un mínimo de aproximadamente 200 kDa, y más preferiblemente un mínimo de aproximadamente 250. El peso molecular medio del polímero aniónico que contiene carboxi es un máximo de aproximadamente 650 kDa, preferentemente un máximo de aproximadamente 600 kDa, más preferiblemente un máximo de aproximadamente 550 kDa y más preferiblemente un máximo de aproximadamente 500 kDa.

La cantidad de polímero aniónico presente en la disolución de envasado acuosa es aquella cantidad eficaz para mejorar las propiedades de superficie del dispositivo oftálmico cuando se combina con un poliol no iónico. Preferiblemente, el polímero aniónico está presente en la disolución de envasado de acuerdo con el uso de la invención en una cantidad de al menos aproximadamente 0,01% p/v. La cantidad específica de tales polímeros aniónicos usados puede variar ampliamente dependiendo de numerosos factores, por ejemplo, del polímero aniónico y el poliol no iónico específicos que se estén utilizando. Generalmente, la concentración del polímero aniónico es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% p/p y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5% p/p.

Asimismo, es preferible que el polímero aniónico tenga un grado de valor de sustitución que sea un mínimo de aproximadamente 0,5 y un máximo de aproximadamente 1,5. Preferiblemente, el polímero aniónico puede tener un grado de valor de sustitución que sea un mínimo de aproximadamente 0,9 a un máximo de aproximadamente 1,1.

En una realización, el poliol no iónico para su uso en la presente memoria puede ser un poliol no iónico que contenga de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y de 2 a 6 grupos hidroxilo. Los ejemplos representativos de tales polioles no-iónicos incluyen glicerina, etilenglicol, poli(etilenglicol), propilenglicol, sorbitol, manitol, monosacáridos, disacáridos, y oligo-polisacáridos neutros, tales como de metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma guar, hidroxipropilguar, y oligómeros de poli(alcohol vinílico) y derivados de los mismos, y similares, y mezclas de los mismos. En una forma de realización, un poliol no iónico puede ser glicerina, etilenglicol, propilenglicol, sorbitol, manitol, monosacáridos y mezclas de los mismos. En otra realización, el poliol no iónico puede ser disacáridos, oligosacáridos, poli(etilenglicol) y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el poliol no iónico es la glicerina.

La cantidad de poliol no iónico presente en la disolución acuosa de envasado será generalmente una cantidad suficiente para aumentar la constante de Mark-Houwink del polímero aniónico en la solución de tal manera que se pueda formar un recubrimiento relativamente más uniforme en la superficie del dispositivo cuando se envase en una disolución de acuerdo con la presente invención. En general, la concentración del poliol no iónico en la disolución oscilará normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% p/p y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3% p/p.

55

De acuerdo con la presente invención, la disolución acuosa de envasado tiene una osmolalidad de al menos 200 mOsm/kg, y un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 y se esteriliza con calor. Las disoluciones de envasado acuosas de acuerdo con el uso de la presente invención son fisiológicamente compatibles. Específicamente, la disolución debe ser "oftálmicamente segura" para su uso con una lente tal como una lente de contacto, lo que significa que una lente de contacto tratada con la disolución es generalmente adecuada y segura para la colocación directa en el ojo sin enjuagar, es decir, la disolución es segura y cómoda para contacto diario con el ojo a través de una lente de contacto que ha sido humedecida con la disolución. Una disolución oftálmicamente segura tiene una tonicidad y un pH que son compatibles con el ojo e incluye materiales, y cantidades de los mismos, que no son citotóxicos según las normas ISO y las regulaciones de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA). La disolución deberá ser estéril ya que la ausencia de contaminantes microbianos en el producto antes de la liberación debe ser demostrada estadísticamente en el grado necesario para tales productos. Los medios líquidos útiles en la presente invención se seleccionan para que no tengan ningún efecto perjudicial sustancial sobre la lente que se está tratando o cuidando y para permitir, o incluso facilitar, el presente tratamiento o tratamientos de las lentes. Los medios líquidos tienen preferiblemente una base acuosa. Un medio líquido acuoso particularmente útil es el derivado de disolución salina, por ejemplo, una disolución salina convencional o una disolución salina tamponada convencional.

El pH de las presentes soluciones acuosas de embalaje se mantiene dentro del intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9, y preferiblemente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,8. Los tampones adecuados pueden añadirse, tales como ácido bórico, borato de sodio, citrato de potasio, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, tris (hidroximetil)aminometano, y varios tampones de fosfato mezclados, por ejemplo, combinaciones de Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 y KH_2PO_4 , y similares, y mezclas de los mismos. Generalmente, los tampones se utilizarán en cantidades que van desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5% en peso de la solución.

Típicamente, las disoluciones de envasado acuosas de acuerdo con el uso de la presente invención también se ajustan con agentes de tonicidad, para aproximar la presión osmótica a la de los fluidos lacrimales normales. Las disoluciones se hacen sustancialmente isotónicas con disolución salina fisiológica utilizada sola o combinada, de lo contrario, si se mezcla simplemente con agua estéril y se hace hipotónica o hipertónica, las lentes perderán sus parámetros ópticos deseables. Correspondientemente, el exceso de disolución salina puede dar lugar a la formación de una solución hipertónica que producirá escozor e irritación del ojo.

Los ejemplos de los agentes de ajuste de tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio y potasio, dextrosa, glicerina, cloruro de calcio y magnesio y similares y mezclas de los mismos. Estos agentes se utilizan típicamente individualmente en cantidades que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5% p/v y preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5% p/v. En general, una disolución al 0,9% de cloruro de sodio tiene una osmolalidad equivalente a un 3 por ciento de disolución de glicerol o una disolución al 5 por ciento de monosacárido, de manera que la cantidad de un agente específico variará dependiendo del agente utilizado. El agente de tonicidad se empleará en una cantidad para proporcionar un valor osmótico final de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg, preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm/kg.

Si se desea, se pueden incluir uno o más componentes adicionales en las disoluciones acuosas de envasado. Tal componente o componentes adicionales se eligen para conferir o proporcionar al menos una propiedad beneficiosa o deseada a la disolución de envasado. Tales componentes adicionales pueden seleccionarse a partir de componentes que se usan convencionalmente en una o más composiciones para el cuidado de dispositivos oftálmicos. Los ejemplos de tales componentes adicionales incluyen agentes de limpieza, agentes humectantes, agentes nutrientes, agentes secuestrantes, aumentadores de viscosidad, agentes acondicionadores de lentes de contacto, antioxidantes, y similares, y mezclas de los mismos. Estos componentes adicionales pueden ser incluidos en cada uno de las disoluciones de envasado en una cantidad eficaz para conferir o proporcionar la propiedad beneficiosa o deseada a las disoluciones de envasado. Por ejemplo, tales componentes adicionales se pueden incluir en las disoluciones de envasado en cantidades similares a las cantidades de tales componentes usados, p. ej., en otros productos para el cuidado de lentes de contacto convencionales.

Los agentes secuestrantes útiles incluyen, pero no se limitan a, sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), hexametafosfato de metal alcalino, ácido cítrico, citrato de sodio y similares, y mezclas de los mismos.

Los aumentadores de la viscosidad útiles incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(N-vinilpirrolidona), goma guar, hidroxietilguar, hidroxipropilguar, poli(alcohol vinílico) y similares y mezclas de los mismos.

Los antioxidantes útiles incluyen, pero no se limitan a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, N-acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y similares y mezclas de los mismos.

Un método de envasado y almacenamiento de un dispositivo oftálmico tal como una lente de contacto incluye al menos un dispositivo oftálmico de envasado sumergido en la disolución de envasado acuosa descrita anteriormente.

5 El método puede incluir sumergir el dispositivo oftálmico en una disolución acuosa antes de la entrega al cliente/usuario, directamente después de la fabricación del dispositivo. Alternativamente, el envasado y almacenamiento en la disolución pueden producirse en un punto intermedio antes de la entrega al cliente final (usuario) pero después de la fabricación y el transporte de la lente en un estado seco, en donde la lente seca se hidrata sumergiendo la lente en la disolución acuosa de envasado. En consecuencia, un envase para la entrega a un cliente puede incluir un recipiente sellado que contiene una o más lentes de contacto no utilizadas sumergidas en una disolución de envasado acuosa de acuerdo con la presente invención.

10 En un aspecto, las etapas que conducen a un sistema de envasado de lente oftálmica incluyen (1) moldear una lente oftálmica en un molde que comprende una parte de molde posterior y una anterior, (2) retirar la lente del molde e hidratar la lente, (3) introducir la disolución de envasado acuosa con el polímero aniónico y el poliol no iónico en el recipiente con la lente incluida en el mismo, y (4) sellar el recipiente. Preferiblemente, el método también incluye la etapa de esterilizar el contenido del recipiente. La esterilización puede tener lugar antes, o más convenientemente después, del sellado del recipiente y se puede efectuar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento en autoclave del recipiente sellado y su contenido a temperaturas de aproximadamente 120°C o más.

15 Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en la técnica poner en práctica la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

Ejemplo 1

25 Se empapó una lente de Hilafilcon A limpia, que es un copolímero compuesto principalmente de HEMA y NVP, en una disolución de envasado para lentes dentro del alcance de la presente invención durante la noche y se introdujo en un autoclave durante 30 minutos a 121°C. Los ingredientes y las cantidades de la disolución se exponen en la Tabla 2. La carboximetilcelulosa fue de una calidad con viscosidad media (VM) (viscosidad no superior a 30 cp). Los resultados XPS para la lente se exponen a continuación en la Tabla 4.

30

TABLA 2

Ingredientes	% v/v
Borato de sodio	0,215
Ácido bórico	1,000
Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)	0,050
Carboximetilcelulosa (VM)	1,000
Glicerina	1,000
pH = 7,16	
Osmolalidad = 347 mOsm/kg	

Ejemplo comparativo A

35 Se empapó una lente de Hilafilcon A limpia tal como se utiliza en el Ejemplo en una disolución de envasado para lentes fuera del alcance de la invención durante la noche y se introdujo en un autoclave durante 30 minutos a 121°C. Los ingredientes y las cantidades de la disolución se exponen en la Tabla 3. Los resultados XPS para la lente se exponen a continuación en la Tabla 4.

TABLA 3

Ingredientes	% v/v
Borato de sodio	0,215
Ácido bórico	1,000
EDTA	0,050
Carboximetilcelulosa (VM)	1,000
pH = 7,49	
Osmolalidad = 237 mOsm/kg	

Pruebas

5 Los especímenes de muestra preparados en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo Comparativo A se analizaron para determinar concentración atómica por medio de XPS y se compararon con una lente Hilafilcon A limpia rica en contenido de HEMA y NVP que no estaba empapada en una disolución de envasado y se esterilizó en un autoclave. El Espectrómetro de Fotoelectrones de rayos X (XPS) utilizado en este estudio fue Physical Electronics [PH1] Modelo 5600. Este aparato utilizó un ánodo de aluminio que funcionaba a 300 vatios, 15 kV y 27 miliamperios. La fuente de excitación se monocromatiza utilizando un sistema de lente toroidal. Se utilizó el filamento de 7 mm para el análisis de polímeros debido a los daños reducidos de la muestra y a la facilidad de neutralización de fotoionización. La presión base de este aparato fue de $2,67 \times 10^{-13}$ bares ($2,0 \times 10^{-10}$ torr) mientras que la presión durante el funcionamiento era $1,33 \times 10^{-12}$ bares ($1,0 \times 10^{-9}$ torr). Este instrumento hizo uso de un analizador de energía semiesférico. La medida práctica de la profundidad de muestreo para este aparato a un ángulo de muestreo de 45° y con respecto a carbono fue de aproximadamente 74 angstroms. Se corrigieron para la carga todos los elementos para el pico CH_x de carbono a una energía de enlace de 285,0 electrón-voltios (eV).

20 Cada uno de los especímenes fue analizado utilizando un espectro de reconocimiento de baja resolución [0-1100 eV] para identificar los elementos presentes en la superficie de la muestra. Los espectros de alta resolución se llevaron a cabo en aquellos elementos detectados a partir de los barridos de baja resolución. La composición elemental se determinó a partir de los espectros de alta resolución. La composición atómica se calculó a partir de las áreas bajo los picos de fotoelectrones después de sensibilizar aquellas áreas con la función de transmisión instrumental y secciones transversales atómicas para el orbital de interés. Puesto que XPS no detecta la presencia de hidrógeno o helio, estos elementos no estarán incluidos en ningún cálculo de porcentajes atómicos. También se observa que los porcentajes atómicos pueden variar si se utiliza un diseño diferente de aparato, es decir, la función de transmisión, de modo que para los propósitos de la reproducibilidad exacta de los números de porcentajes atómicos en la aplicación se hace referencia al diseño del aparato especificado, tal como comprenderán los expertos en la técnica.

30 El espectro de reconocimiento XPS de baja resolución tomado a una elevación de 45° para las superficies de la lente sin tratar contenía picos de carbono, nitrógeno, oxígeno, boro y sodio. El análisis del material de la lente comienza con el examen de la matriz sin modificar (control). La siguiente Tabla 4 contiene los datos de XPS para las muestras. Estos datos reflejan la composición atómica al máximo de 74 angstroms (con respecto a los electrones 1s del carbono). Los porcentajes reflejan todos los elementos excepto el hidrógeno y el helio.

TABLA 4

	Concentración Atómica				
	Carbono	Nitrógeno	Oxígeno	Boro	Sodio
Producto limpio	74,6	4,1	21,3	0,0	0,0
Ej. Comp. A	72,9	3,7	22,3	1,1	0,0
Ej. 1	70,2	1,8	25,7	1,4	0,9

40 Como puede observarse en la Tabla 4, se reduce sustancialmente la cantidad de nitrógeno en la lente empapada en una disolución de envasado que contiene tanto un polímero aniónico como un poliol no iónico de la presente invención cuando se compara con una lente empapada en una disolución de envasado que contiene sólo un polímero aniónico. La reducción sustancial en la cantidad de nitrógeno presente en la lente indica que la superficie

de la lente se ha cubierto con los componentes de la disolución de envasado, proporcionando de ese modo un revestimiento más uniforme sobre la misma.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** El uso de un poliol no iónico en un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico para formar un revestimiento más uniforme de un polímero aniónico en el dispositivo oftálmico, comprendiendo el sistema de envasado un recipiente sellado que contiene uno o más dispositivos oftálmicos no usados sumergidos en una disolución de envasado acuosa que comprende el polímero aniónico y el poliol no iónico, en donde la disolución acuosa de envasado tiene una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg, un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 y se esteriliza al calor.
- 10 **2.** El uso de la Reivindicación 1, en donde el dispositivo oftálmico es una lente de contacto.
- 3.** El uso de la Reivindicación 1, en donde el dispositivo oftálmico comprende un producto de polimerización de una mezcla monomérica que comprende uno o más monómeros que contienen silicona.
- 15 **4.** El uso de la Reivindicación 1, en el que el polímero aniónico posee una constante de Mark-Houwink mayor de 0,6.
- 5.** El uso de la Reivindicación 1, en donde el polímero aniónico posee una constante de Mark-Houwink mayor de aproximadamente 1.
- 20 **6.** El uso de la Reivindicación 1, en donde el polímero aniónico posee una constante de Mark-Houwink mayor de aproximadamente 1,6.
- 7.** El uso de la Reivindicación 1, en donde el polímero aniónico de la disolución de envasado acuosa es un polisacárido que contiene carboxi.
- 25 **8.** El uso de la Reivindicación 7, en donde el polisacárido que contiene carboxi se selecciona del grupo que consiste en celulosa que contiene carboxi, hialuronato, sulfato de condroitina, guar que contiene carboxi, alginato, pectina, xantana y mezclas de los mismos.
- 30 **9.** El uso de la Reivindicación 7, en donde el polisacárido que contiene carboxi es una carboximetilcelulosa.
- 10.** El uso de la Reivindicación 1, en donde el polímero aniónico tiene un grado de valor de sustitución de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5.
- 35 **11.** El uso de la Reivindicación 1, en donde la concentración del polímero aniónico en la disolución de envasado acuosa es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% v/v.
- 12.** El uso de la Reivindicación 1, en donde el poliol no iónico se selecciona del grupo que consiste en glicerina, etilenglicol, poli(etilenglicol), propilenglicol, monosacáridos, disacáridos, oligopolisacáridos o polisacáridos y mezclas de los mismos.
- 40 **13.** El uso de la Reivindicación 1, en donde el polímero aniónico es una carboximetilcelulosa y el poliol no iónico es glicerina.
- 45 **14.** El uso de la Reivindicación 1, en donde la disolución de envasado acuosa comprende además un agente tamponador.
- 15.** El uso de la Reivindicación 1, en donde el envase es esterilizado por calor después del sellado del envase.
- 50 **16.** El uso de la Reivindicación 1, en donde la disolución no contiene una cantidad desinfectante eficaz de un agente desinfectante.
- 17.** El uso de la Reivindicación 1, en donde la disolución de envasado acuosa no contiene un compuesto germicida.