

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 752**

51 Int. Cl.:

A61L 12/00 (2006.01)

A61L 12/08 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09799829 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2370113**

54 Título: **Soluciones de envasado**

30 Prioridad:

30.12.2008 US 203884 P

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

30.01.2014

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
One Bausch & Lomb Place
Rochester, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**MCGEE, JOSEPH A.;
VANDERBILT, DAVID PAUL y
VALINT, PAUL L., JR.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 440 752 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

La presente invención se refiere en general al envasado de y para dispositivos oftálmicos tales como lentes de contacto.

5

2. Descripción de la técnica relacionada

Los envases de burbuja y viales de vidrio se utilizan normalmente para envasar individualmente cada lente de contacto blanda para la venta a un cliente. Se utiliza comúnmente solución salina o de agua desionizada para almacenar la lente en los envases de burbuja, como se ha mencionado en diversas patentes relacionadas con el envasado o la fabricación de lentes de contacto. Debido a que el material de la lente puede tender a adherirse a sí mismo y al envase de las lentes, se han formulado a veces soluciones de envasado para envases de burbuja para reducir o eliminar el plegamiento y la adherencia de la lente.

10

Se ha afirmado que si una lente se limpia a fondo antes de la inserción, el fluido lacrimal puede humedecer adecuadamente la lente. Además, las dificultades de la adición de un tensioactivo a una solución de envasado, incluyendo la posibilidad de 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 solución de envasado con el fin de proporcionar cualquier efecto posible o marginal en la comodidad de la lente. Es solo después de que se ha utilizado una lente, cuando se han formado proteínas u otros depósitos en la superficie de la lente, que se han utilizado tensioactivos en las soluciones de cuidado de la lente convencionales.

15

20

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

25

La poloxamina y los poloxámeros son ejemplos de tensioactivos no iónicos que tienen una o más cadenas de poli(oxialquileno). Las poloxaminas y los poloxámeros son agentes humectantes y lubricantes bien conocidos para lentes de contacto y se han utilizado en gotas humectantes de lentes y en soluciones de cuidado de lentes para tratar lentes después de su uso o mientras está en uso en el ojo. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.786.436 describe la poloxamina como agente humectante. Las gotas de rehumectación de lentes de contacto que contienen agentes tensioactivos tales como poloxamina y poloxámero se han utilizado para hacer más cómodo el uso de la lente de contacto, para calmar los ojos, y para humedecer las lentes para minimizar la sequedad. Se han utilizado tensioactivos tales como poloxamina, poloxámero, y tiloxapol en las soluciones multiuso, para la limpieza, humectación y almacenamiento de las lentes.

30

35

Ciertas combinaciones de tensioactivos de poli(oxialquileno) también se han descrito para su uso en el ojo para limpiar lentes de forma preventiva e inhibir los depósitos. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.209.865 describe la combinación de ciertos poloxámeros y poloxaminas para mantener las lentes limpias en el ojo.

40

La Patente de los Estados Unidos Núm. 6.440.366 ("la patente 366") describe un envase que contiene una lente de contacto adecuada para su uso inmediato que comprende (a) una solución que comprende un agente tensioactivo no iónico que es un compuesto que comprende al menos 90 por ciento en peso de segmentos de poli(oxietileno) y poli(oxipropileno), en una o más cadenas de copolímeros de bloques, y (b) una cantidad eficaz de un agente de ajuste de la tonicidad de manera que la solución tiene una osmolalidad de 200 a 400 mOsm/kg; en donde la solución tiene un pH de aproximadamente 6 a 8 y se esteriliza con calor y carece de una cantidad desinfectante eficaz de un agente desinfectante. La patente 366 describe además que el tensioactivo es un aducto de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de etilendiamina.

45

50

Sería deseable proporcionar un sistema de envasado mejorado para dispositivos oftálmicos tal como una lente de contacto de manera que la lente fuera cómoda de llevar en el uso real y permitir un uso prolongado de la lente sin irritación u otros efectos adversos para la córnea.

55

El documento WO 2004/079495 y el documento US 2008/0151180 describen sistemas de envasado y almacenamiento que implican un ácido bórico como parte esencial de las composiciones de recubrimiento.

60 Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para preparar un envase que comprende un dispositivo oftálmico almacenable, estéril como se define en la reivindicación 1.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico como se define en la reivindicación 16.

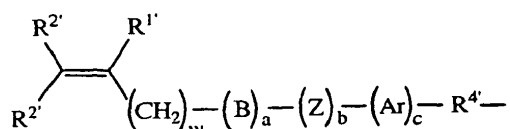
5 Se cree que las soluciones de envasado acuosas empleadas en la presente invención que contienen al menos un polímero reactivo hidrófilo que tiene funcionalidades reactivas complementarias a lo largo de la cadena de polímero proporcionan un recubrimiento más uniforme sobre la superficie de un dispositivo oftálmico obtenido a partir de un producto de polimerización de una mezcla monomérica que comprende (a) un monómero polimerizable que contiene un resto de ácido borónico y un resto captador de electrones, y (b) un comonómero formador de dispositivo oftálmico que da como resultado la mejora de la lubricidad y/o humectabilidad de la lente. Por lo tanto, la lente será más
10 cómoda de llevar en el uso real y permitirá un uso prolongado de la lente sin irritación u otros efectos adversos sobre la córnea.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

15 La presente invención proporciona un sistema de envasado para el almacenamiento de dispositivos oftálmicos destinados al contacto directo con el tejido corporal o los fluidos corporales. Según se utiliza en la presente memoria, el término "dispositivo oftálmico" se refiere a dispositivos que residen en o sobre el ojo. Estas lentes pueden proporcionar corrección óptica, cuidado de heridas, administración de fármacos, funcionalidad de diagnóstico o mejora o efecto estético o una combinación de estas propiedades. Los ejemplos representativos de tales dispositivos
20 incluyen, pero no se limitan a, lentes blandas de contacto, p. ej., una lente de hidrogel blanda; una lente no de hidrogel blanda y similares, lentes de contacto duras, p. ej., un material para lente dura permeable a los gases y similares, lentes intraoculares, lentes de superposición, insertos oculares, insertos ópticos y similares. Como entienden los expertos en la técnica, se considera que una lente es "blanda" si puede ser doblada hacia atrás sobre sí misma sin romperse. En la presente memoria se puede utilizar cualquier material conocido por producir un dispositivo oftálmico que incluya una lente de contacto.
25

Los dispositivos oftálmicos se forman a partir de un producto de polimerización de (a) un monómero polimerizable que contiene un resto de ácido borónico y un resto captador de electrones, y (b) un comonómero formador de dispositivo oftálmico. Los monómeros polimerizables adecuados que contienen un resto de ácido borónico y un resto
30 captador de electrones para su uso en la formación de los dispositivos oftálmicos de la presente invención incluyen monómeros que contienen ácidos borónicos que tienen uno o más restos que contienen insaturación etilénica polimerizables unidos a los mismos. Los ejemplos representativos de un "resto que contiene insaturación etilénica polimerizables" incluyen, a modo de ejemplo, restos que contienen (met)acrilato, restos que contienen (met)acrilamido, restos que contienen carbonato de vinilo, restos que contienen carbamato de vinilo, restos que contienen estireno, restos que contienen itaconato, restos que contienen vinilo, restos que contienen viniloxi, restos que contienen fumarato, restos que contienen maleimida, restos vinylsulfonilo y similares. Según se utiliza en la presente memoria, el término "(met)" indica un sustituyente metilo opcional. De este modo, p. ej., términos tales como "(met)acrilato" indican metacrilato o acrilato, y "(met)acrilamida" indica metacrilamida o acrilamida.
35

40 En una realización, un resto etilénicamente insaturado polimerizable se puede representar mediante la fórmula general:



45 en donde R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo; cada R² es independientemente hidrógeno, un resto alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un resto -CO-YR⁵ en donde Y es -O-, -S- o -NH- y R⁵ es un resto alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono; R⁴ es un grupo conector (por ejemplo, un resto alqueno divalente que tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono); B indica -O- o -NH-; Z representa -CO-, -OCO- o -COO-; Ar indica un resto aromático que tiene de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono; w es 0 a 6; a es 0 o 1, b es 0 o 1, y c es 0 o 1. Los restos que contienen insaturación etilénica polimerizables se pueden unir a los monómeros que contienen ácido borónico que tienen un resto captador de electrones como grupos pendientes, grupos terminales o ambos.
50

Según se utiliza en la presente memoria, el término "resto captador de electrones" se refiere a un grupo que tiene un efecto captador de electrones mayor que el hidrógeno. Se conoce una variedad de restos captadores de electrones e incluyen, a modo de ejemplo, halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, y yodo), NO₂, NR₃⁺, CN, COOH(R), CF₃, y similares. El pH del monómero que contiene ácido borónico se puede ajustar mediante la colocación del resto captador de electrones, p. ej., en una posición meta con respecto al resto de ácido borónico en el anillo fenilo.
55

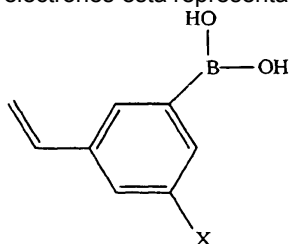
Los ejemplos representativos de los monómeros polimerizables adecuados que contienen un resto de ácido borónico y un resto captador de electrones incluyen ácidos alquilborónicos etilénicamente insaturados polimerizables que tienen un resto captador de electrones; ácidos cicloalquilborónicos etilénicamente insaturados polimerizables que tienen un resto captador de electrones; ácidos arilborónicos etilénicamente insaturados polimerizables que tienen un resto captador de electrones y similares, y mezclas de los mismos. Los monómeros de ácido borónico polimerizables preferidos derivan de ácido 3-vinilfenilborónico o ácido 3-metacrilamidofenilborónico.

Los ejemplos representativos de los grupos alquilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical de cadena de hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene átomos de carbono e hidrógeno de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono con o sin insaturación, con respecto al resto de la molécula, p. ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, etc., y similares.

Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un sistema anular mono o multicíclico no aromático sustituido o no sustituido de aproximadamente 3 a aproximadamente 24 átomos de carbono tal como, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, un grupo cíclico puenteado o grupos espiróbicíclicos, p. ej., espiro-(4,4)-non-2-ilo y similares, que contienen opcionalmente uno o más heteroátomos, p. ej., O y N, y similares.

Los ejemplos representativos de grupos arilo para su uso en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo, un radical monoaromático o poliaromático sustituido o no sustituido contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 átomos de carbono tal como, p. ej., fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, bifenilo y similares, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, p. ej., O y N, y similares.

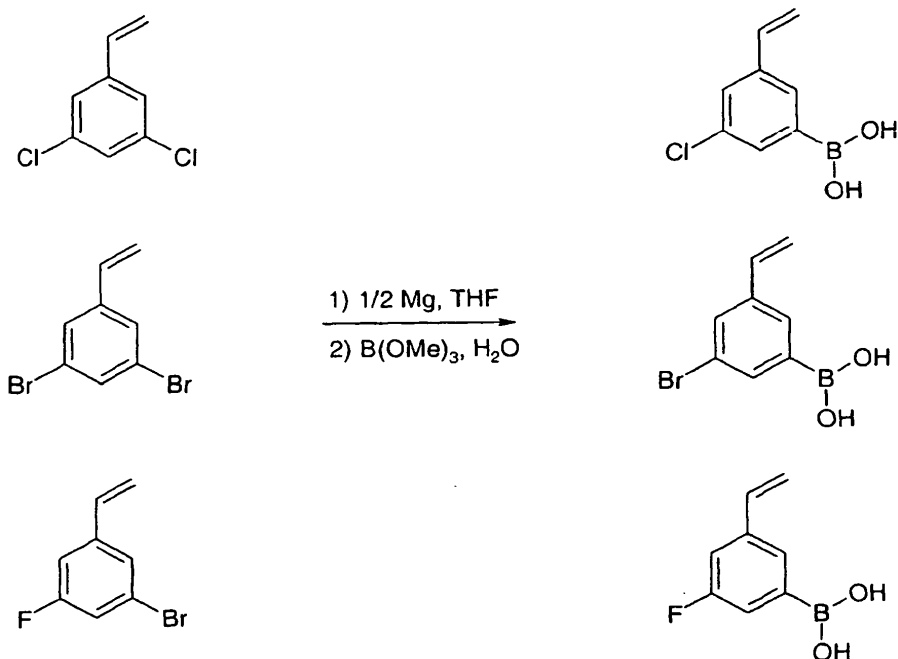
En una realización, un monómero polimerizable que contiene un resto de ácido borónico y un resto captador de electrones está representado por la fórmula general:



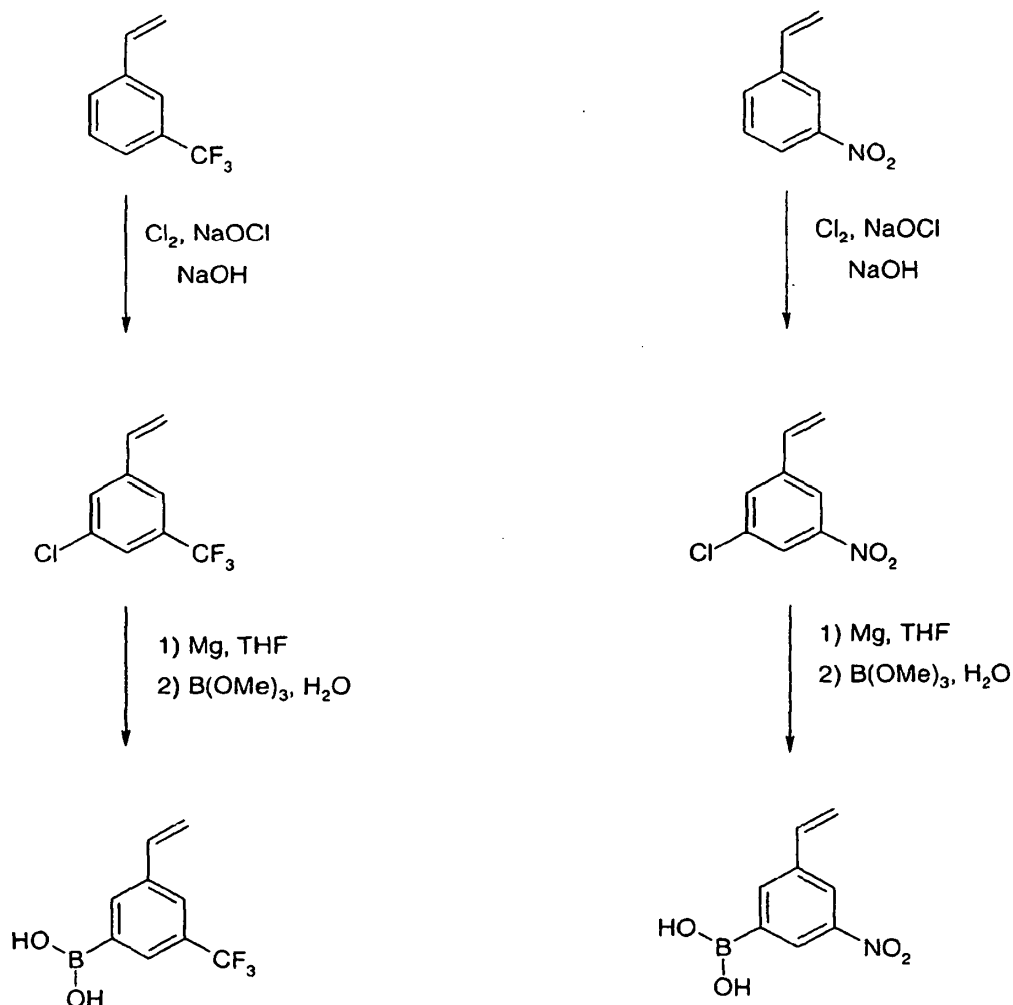
en donde X es un resto captador de electrones tal como $-CF_3$, $-NO_2$, $-F$, $-Cl$ o $-Br$.

Los monómeros polimerizables que contienen un resto de ácido borónico y un resto captador de electrones se pueden preparar mediante las secuencias de reacción generales establecidas en los Esquemas I y II de más abajo:

ESQUEMA I



ESQUEMA II



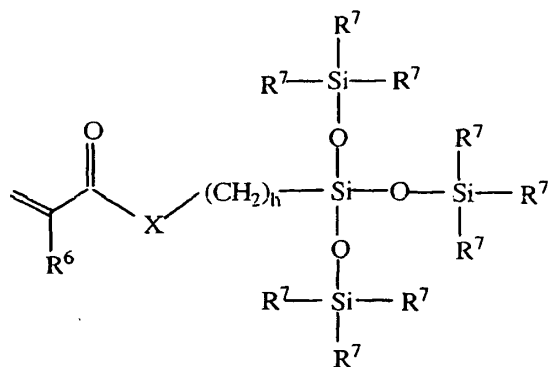
5 Además del monómero polimerizable que contiene un resto de ácido borónico y un resto captador de electrones, la
 6 mezcla monomérica contendrá adicionalmente uno o más comonómeros formadores de dispositivos oftálmicos. En
 7 general, el comonómero formador del dispositivo oftálmico contiene al menos un grupo polimerizable. En una
 8 realización, el comonómero formador del dispositivo oftálmico es un comonómero formador del dispositivo oftálmico
 9 tales como un comonómero formador de lentes de contacto. En otra realización, el comonómero formador del
 10 dispositivo oftálmico es un monómero que contiene formador de lente de hidrogel. Los hidrogeles comprenden un
 11 sistema polimérico hidratado, entrecruzado que contiene agua en un estado de equilibrio. Por consiguiente, los
 12 hidrogeles son copolímeros preparados a partir de monómeros hidrófilos. En el caso de los hidrogeles de silicona,
 13 los copolímeros de hidrogel se preparan generalmente por medio de polimerización de una mezcla que contiene al
 14 menos un monómero que contiene silicona formador de dispositivo y al menos un monómero hidrófilo formador de
 15 dispositivo.

16 El monómero que contiene silicona o el monómero hidrófilo pueden funcionar como un agente de entrecruzamiento
 17 (definiéndose un agente de entrecruzamiento como un monómero que tiene múltiples funcionalidades
 18 polimerizables), o alternativamente, se puede emplear un agente de entrecruzamiento separado en la mezcla inicial
 19 de monómeros a partir de la cual se forma el copolímero de hidrogel. (Según se utiliza en la presente memoria, el
 20 término "monómero" o "monómero" y términos similares indican compuestos de peso molecular relativamente bajo
 21 que son polimerizables por medio de polimerización por radicales libres, así como compuestos de mayor peso
 22 molecular también referidos como "prepolímeros", "macromonómeros", y términos relacionados). Los hidrogeles de
 23 silicona tienen típicamente un contenido de agua entre aproximadamente 10 y aproximadamente 80 por ciento en
 24 peso.

25 Los monómeros que contienen silicona aplicables para uso en la formación de lentes de contacto tales como
 hidrogeles de silicona son bien conocidos en la técnica y se proporcionan numerosos ejemplos, por ejemplo, en las

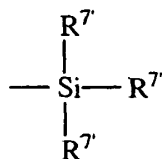
Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.136.250; 4.153.641; 4.740.533; 5.034.461; 5.070.215; 5.260.000; 5.310.779; Y 5.358.995.

- 5 Los ejemplos representativos de monómeros que contienen silicio aplicables incluyen monómeros polisiloxanilalquil(met)acrílicos voluminosos. Un ejemplo de un monómero polisiloxanilalquil(met)acrílico está representado por la estructura de Fórmula I:



(I)

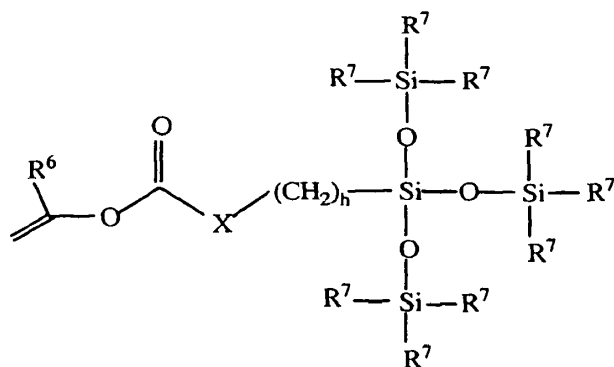
- 10 en donde X indica -O- o -NR- en donde R indica hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄; cada R⁶ indica independientemente hidrógeno o metilo; cada R⁷ indica independientemente un radical alquilo inferior, radical fenilo o un grupo representado por



15

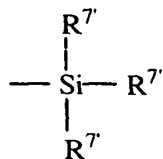
en donde cada R⁷ indica independientemente un radical alquilo inferior o fenilo, y h es 1 a 10.

- 20 Los ejemplos representativos de otros monómeros que contienen silicio aplicables incluyen, pero no se limitan a, monómeros de carbamato de polisiloxanilalquilo voluminosos como se representa generalmente en la fórmula IA:



(Ia)

- 25 en donde X representa -NR-, en donde R representa hidrógeno o un alquilo C₁-C₄; R⁶ indica hidrógeno o metilo; cada R⁷ indica independientemente un radical alquilo inferior, un radical fenilo o un grupo representado por



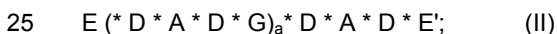
en donde cada R⁷ indica independientemente un radical alquilo inferior o fenilo, y h es 1 a 10, y similares.

Los ejemplos de los monómeros voluminosos son 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetil-siloxi)silano o metacrilato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilo, a veces referido como TRIS y carbamato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilvinilo, denominado a veces TRIS-VC y similares, y mezclas de los mismos.

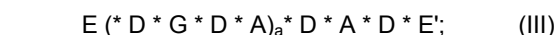
5 Tales monómeros voluminosos se pueden copolimerizar con un macromonómero de silicona, que es un poli(organosiloxano) protegido terminalmente con un grupo insaturado en dos o más extremos de la molécula. La Patente de los Estados Unidos Núm. 4.153.641 describe, por ejemplo, diversos grupos insaturados tales como grupos acrilóxi o metacrilóxi.

10 Otra clase de monómeros que contienen silicio representativos incluye, pero no se limita a, monómeros de carbonato de vinilo o carbamato de vinilo que contienen silicona tales como, por ejemplo, 1,3-bis [4-viniloxicarboniloxi]but-1-il]tetrametildisiloxano; carbonato de 3-(trimetilsilil)propilvinilo; 3-(viniloxicarbonilil)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.

Otra clase de monómeros que contienen silicio incluye macromonómeros de poliuretano-polisiloxano (también denominados a veces prepolímeros), que pueden tener bloques duro-blando-duro de tipo elastómeros de uretano tradicionales. Los ejemplos de uretano con silicona se describen en una variedad de publicaciones, incluyendo Lai, Yu-Chin, "The Role of Bulky Polysiloxanylalkyl Methacrylates in Polyurethane-Polysiloxane Hydrogels," Journal of Applied Polymer Science, Vol. 60, 1193-1199 (1996). La Solicitud Publicada PCT Núm. WO 96/31792 también describe ejemplos de tales monómeros, cuyo contenido se incorpora como referencia en su totalidad. Otros ejemplos de monómeros de uretano con silicona están representados por las Fórmulas II y III:



o



o

en donde:

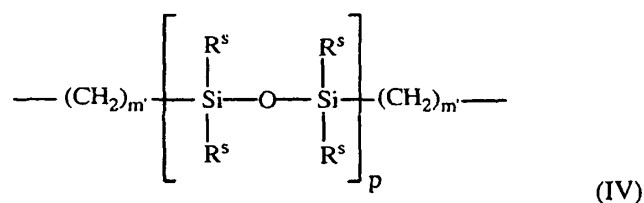
D indica un dirradical alquilo, un dirradical alquilcicloalquilo, un dirradical cicloalquilo, un dirradical arilo o un dirradical alquilarilo que tiene de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono;

35 G indica un dirradical alquilo, un dirradical cicloalquilo, un dirradical alquil cicloalquilo, un dirradical arilo o un dirradical alquilarilo que tiene de 1 a aproximadamente 40 átomos de carbono y que puede contener uniones éter, tio o amina en la cadena principal;

* indica un enlace uretano o ureido;

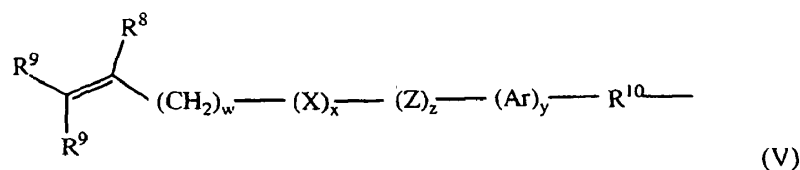
a es al menos 1;

40 A indica un radical polimérico divalente de Fórmula IV:



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

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



en donde: R^8 es hidrógeno o metilo;

R^9 es independientemente hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical

-CO-YR¹¹ en donde Y es -O-, -S- o -NH-;

R¹⁰ es un radical alquileo divalente que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono;

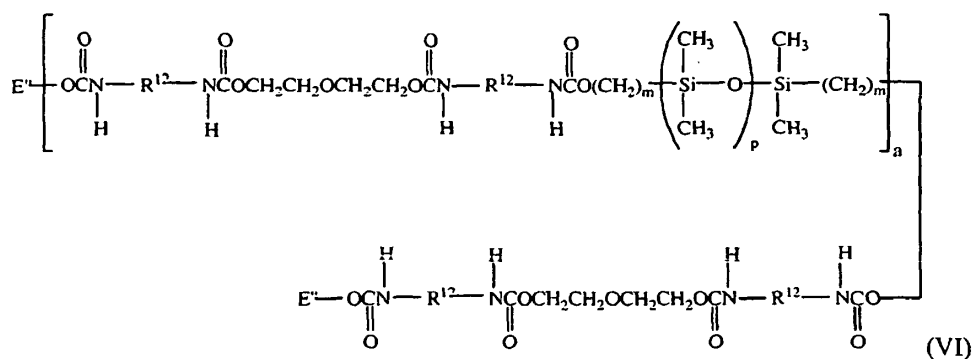
R¹¹ es un radical alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono;

X indica -CO- o -OCO-;

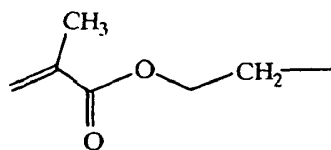
Z indica -O- o -NH-;

Ar indica un grupo aromático que tienen de aproximadamente 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono; w es de 0 a 6; x es 0 o 1; y es 0 ó 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 1 y preferiblemente es 1, p es un número que proporciona un peso de resto de aproximadamente 400 a aproximadamente 10.000 y es preferiblemente al menos aproximadamente 30, R¹² 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:



Otra clase de monómeros que contienen silicona representativos incluye monómeros fluorados. Tales monómeros se han utilizado en la formación de hidrogeles de fluorosilicona para reducir la acumulación de depósitos en las lentes de contacto fabricadas a partir de los mismos, como se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.954.587; 5.010.141 y 5.079.319. Se han encontrado que el uso de monómeros que contienen silicona que tienen ciertos grupos laterales fluorados, es decir, -(CF₂)-H, mejora la compatibilidad entre las unidades monoméricas hidrófilas y que contienen silicio, véanse, p. ej., las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.321.108 y 5.387.662.

Los materiales de silicona anteriores son meramente ilustrativos, y se han descrito otros materiales para su uso en la formación de dispositivos oftálmicos de acuerdo con la presente invención y en varias publicaciones y se están desarrollando continuamente para su uso en lentes de contacto y también se puede utilizar otros dispositivos oftálmicos. Por ejemplo, un comonómero formador del dispositivo oftálmico puede ser un monómero catiónico tal como un monómero catiónico que contiene silicona o monómeros catiónicos fluorados que contienen silicio.

Las mezclas de monómeros pueden contener también uno o más monómeros hidrófilos. Los monómeros hidrófilos adecuados incluyen uno o más ácidos carboxílicos insaturados, vinil-lactamas, amidas, aminas polimerizables, carbonatos de vinilo, carbamatos de vinilo, monómeros de oxazolona, y similares, y mezclas de los mismos. Los ácidos carboxílicos insaturados útiles incluyen ácido metacrílico o ácido acrílico. Las amidas útiles incluyen acrilamidas tales como N,N-dimetilacrilamida y N,N-dimetilmetacrilamida. Las vinil lactamas útiles incluyen lactamas cíclicas tales como N-vinil-2-pirrolidona. Los ejemplos de otros monómeros hidrófilos incluyen poli(alquenoglicoles) funcionalizados con grupos polimerizables. Los ejemplos de los poli(alquenoglicoles) funcionalizados útiles incluyen poli(dietilenglicoles) de longitud de cadena variable que contienen protecciones terminales de monometacrilato o dimetacrilato. En una realización preferida, el polímero de poli(alqueno glicol) contiene al menos dos unidades monoméricas de alquenoglicol. Otros ejemplos adicionales son los monómeros hidrófilos de carbonato de vinilo o carbamato de vinilo descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.070.215, y los monómeros de oxazolona hidrófilos descritos en la la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.910.277. Otros monómeros hidrófilos adecuados resultarán evidentes para un experto en la técnica. Los monómeros hidrófilos pueden estar presentes en las mezclas monoméricas en una cantidad que varía de 0 a aproximadamente 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la mezcla.

Las mezclas de monómeros pueden contener también uno o más monómeros hidrófobos. Los monómeros hidrófobos adecuados incluyen (met)acrilatos de alquilo C₁-C₂₀ y de cicloalquilo C₃-C₂₀, (met)acrilatos de arilo C₆-C₃₀ sustituidos y no sustituidos, (met)acrilonitrilos, metacrilatos de alquilo fluorados, acrilamidas de cadena larga tales como octilacrilamida, y similares. Los monómeros hidrófobos pueden estar presentes en las mezclas monoméricas en una cantidad que varía de 0 a aproximadamente 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la mezcla.

Las mezclas de monómeros pueden contener también uno o más monómeros de entrecruzamiento. El monómero de entrecruzamiento puede ser un material que tiene múltiples funcionalidades polimerizables, preferiblemente funcionalidades de vinilo. Los ejemplos representativos de los monómeros de entrecruzamiento incluyen divinilbenceno; metacrilato de alilo; di(met)acrilato de etilenglicol, di(met)acrilato de tetraetilenglicol, di(met)acrilato polietilenglicol; derivados de carbonato de vinilo de di-(met)acrilatos de glicol y similares. Los monómeros de entrecruzamiento pueden estar presentes en las mezclas monoméricas en una cantidad que varía de 0 a aproximadamente 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la mezcla.

Con el fin de preparar los dispositivos biomédicos de la presente invención que son susceptibles de formación de complejos con polímeros de recubrimiento tales como un polímero hidrófilo, es necesario que los grupos de ácido borónico están presentes en la superficie del dispositivo y son capaces de formar complejos con recubrimiento adecuado polímeros a pH fisiológico (por ejemplo, un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,6). La concentración de los grupos de ácido borónico en la superficie del dispositivo biomédico se puede lograr proporcionando una superficie molde que es susceptible de formación de complejos con los grupos de ácido borónico. Una superficie de molde que tiene cualquiera de los siguientes grupos funcionales es susceptible de formación de complejos con los grupos de ácido borónico: 1,2 dioles, 1,3 dioles, ácidos dicarboxílicos, ácidos α -hidroxicarboxílicos y similares. Los ejemplos representativos de materiales molde adecuados son resina de alcohol etilvinílico, poli(etileno-co-alcohol vinílico), polipropileno oxidado con aire-plasma y similares.

Para cumplir con el requisito del pKa, grupos de ácido borónico tales como los ácidos arilborónicos son comúnmente copolimerizados con aminas terciarias de modo que algunos de los grupos amina se colocan adyacentes a los grupos de ácido borónico para interactuar con los grupos de ácido borónico y reducir el pKa efectivo del borónico ácido al intervalo de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,6. Sin embargo, la adición de una amina terciaria polimerizable a una formulación de lentes de contacto a una baja concentración generalmente no es deseable debido a que la probabilidad de formar secuencias de dímeros de ácido bórico - amina terciaria es relativamente baja. La presente invención emplea ventajosamente monómeros de ácido borónico que tienen un sustituyente captador de electrones para obviar la necesidad de incorporar una amina terciaria a, por ejemplo, una formulación de lente, a la vez que es capaz de cumplir con el requisito del pKa y permitir que los grupos de ácido borónico estén presentes en la superficie de la lente.

Si se desea, las mezclas de monómeros pueden contener también un monómero que tiene un resto de amina terciaria tal que los restos de ácidos borónicos en la superficie del dispositivo oftálmico son fisiológicamente aceptables, es decir, un valor de pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,6 (valores de pH fisiológicos). Los ejemplos de los monómeros copolimerizables con el monómero de ácido borónico son monómeros etilénicamente insaturados que contienen el resto de amina terciaria. Los ejemplos específicos incluyen: 2-(N,N-dimetil)etilamino(met)acrilato, N-[2-(dimetilamino)etil](met)acrilamida, (met)acrilato de N-[(3-dimetilamino)propilo], N-[3-dimetilamino)propil](met)acrilamida y vinilbencil-N,N-dimetilamina.

Los dispositivos oftálmicos de la presente invención, por ejemplo, las lentes de contacto o las lentes intraoculares, se pueden preparar mediante polimerización de las mezclas monoméricas anteriores para formar un producto que se puede formar posteriormente en la forma apropiada, por ejemplo, torneado, moldeo por inyección, moldeo por compresión, corte y similares. Por ejemplo, en la producción de lentes de contacto, la mezcla monomérica inicial se puede polimerizar en tubos para proporcionar artículos con forma de varilla, que a continuación se cortan en botones. Los botones se pueden tornearse después para producir lentes de contacto.

Alternativamente, las lentes de contacto se pueden fundir directamente en moldes, por ejemplo, moldes de polipropileno, a partir de las mezclas monoméricas, por ejemplo, mediante fundición centrífuga y métodos de moldeo estático. Los métodos de fundición centrífuga se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 3.408.429 y 3.660.545, y los métodos de moldeo estático se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.113.224, 4.197.266, y 5.271.875. Los métodos de fundición centrífuga implican la carga de la mezcla de monómeros en un molde, y la centrifugación del molde de una manera controlada mientras se expone la mezcla de monómeros a una fuente de radiación tal como luz UV. Los métodos de moldeo estático implican cargar la mezcla monomérica entre dos secciones del molde, una sección de molde conformada para formar la superficie anterior de la lente y la otra sección de molde conformada para formar la superficie posterior de la lente, y curar la mezcla monomérica mientras retiene en el conjunto de molde para formar una lente, por ejemplo, mediante polimerización de radicales libres de la mezcla monomérica. Los ejemplos de técnicas de reacción de radicales libres para curar el material de la lente incluyen radiación térmica, radiación infrarroja, radiación de haces de electrones, radiación gamma, radiación ultravioleta (UV), y similares; o se pueden utilizar combinaciones de tales técnicas. La Patente de

los Estados Unidos Núm. 5.271.875 describe un método de moldeo por vaciado estático que permite el moldeo de una lente acabada en una cavidad de molde definida por un molde posterior y un molde anterior. Como método adicional, la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.555.732 describe un proceso en donde un exceso de una mezcla monomérica se cura mediante fundición centrífuga en un molde para formar un artículo conformado que tiene una superficie anterior de la lente y un espesor relativamente grande, y la superficie posterior del artículo moldeado por fundición centrífuga curado se tornea con posterioridad para proporcionar una lente de contacto que tiene el grosor deseado y la superficie posterior de la lente.

La polimerización se puede facilitar mediante la exposición de la mezcla a calor y/o radiación, tal como luz ultravioleta, luz visible, o radiación de alta energía. Suede incluir un iniciador de la polimerización en la mezcla para facilitar la etapa de polimerización. Los ejemplos representativos de los iniciadores de la polimerización térmicos de radicales libres incluyen peróxidos orgánicos tales como peroxiacetal, peróxido de lauroilo, peróxido de decanoilo, peróxido de estearoilo, peróxido de benzoilo, peroxipivalato de terc-butilo, peroxidicarbonato, y similares. Los iniciadores de UV representativos son los conocidos en la técnica e incluyen éter metílico de benzoína, éter etílico de benzoína, Darocure 1173, 1164, 2273, 1116, 2959, 3331 (EM Industries) e Igracure 651 y 184 (Ciba-Geigy), y similares. Generalmente, el iniciador se empleará en la mezcla monomérica a una concentración de aproximadamente 0,01 a 1 por ciento en peso de la mezcla total.

La polimerización de las mezclas producirá un polímero, que cuando se hidrata, forma un hidrogel. Generalmente, la mezcla contendrá el monómero polimerizable que tiene uno o más restos de ácido borónico en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la mezcla, y el comonomero formador del dispositivo oftálmico en una cantidad que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 por ciento en peso y preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 por ciento en peso, basándose en el peso total de la mezcla.

Cuando se produce una lente de hidrogel, la mezcla puede incluir adicionalmente al menos un diluyente que se sustituye en última instancia con agua cuando el producto de polimerización se hidrata para formar un hidrogel. Generalmente, el contenido de agua del hidrogel es mayor de aproximadamente 5 por ciento en peso y más comúnmente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 80 por ciento en peso. La cantidad de diluyente utilizado debe ser menor de aproximadamente 50 por ciento en peso y en la mayoría de los casos, el contenido de diluyente será menos de aproximadamente 30 por ciento en peso. Sin embargo, en un sistema polimérico concreto, el límite real será dictado por la solubilidad de los diversos monómeros en el diluyente. Con el fin de producir un copolímero ópticamente transparente, es importante que no se produzca una separación de fases que conduzca a la opacidad visual entre los comonomeros y el diluyente, o el diluyente y el copolímero final.

Además, la cantidad máxima de diluyente que se puede utilizar dependerá de la cantidad de aumento de volumen que cause el diluyente en los polímeros finales. Un aumento de volumen excesivo causará o puede causar que el copolímero se colapse cuando el diluyente se sustituye por agua después de la hidratación. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, etilenglicol; glicerina; poli(etilenglicol) líquido; alcoholes; mezclas de alcohol/agua; copolímeros de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno; poli (metacrilato de 2-hidroxietilo) lineal de bajo peso molecular; ésteres de glicol de ácido láctico; formamidas, cetonas, dialquilsulfóxidos; butilcarbitol; y similares y mezclas de los mismos.

Según se estableció anteriormente, los dispositivos oftálmicos de la presente invención, tal como una lente de contacto, deberían tener una cantidad suficiente de ácido borónico concentrado en la superficie para proporcionar humectabilidad y/o lubricidad mejorada a la lente. Una manera de lograr esto es fundir la mezcla de monómeros en un molde apropiado de resina tal como una resina de alcohol de etilvinílico y a continuación, liberar en húmedo la lente del molde. Otra forma es incorporar el monómero que contiene ácido borónico a un monómero de superficie activa, véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.117.165 y 5.219.965.

Si fuera necesario, puede ser deseable eliminar el diluyente residual de la lente antes de las operaciones de acabado de borde que se puede lograr mediante 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 específicos, según puede determinar fácilmente un experto en la técnica. Si se desea, la mezcla usada para producir la lente de hidrogel puede incluir adicionalmente agentes de entrecruzamiento y humectantes conocidos en la técnica anterior para la fabricación de los materiales de hidrogel.

El dispositivo oftálmico tal como las lentes de contacto obtenidas en el presente documento se puede someter a operaciones de mecanizado opcionales. Por ejemplo, las etapas de mecanizado opcionales pueden incluir bruñido o pulido de un borde y/o superficie de la lente. Generalmente, tales procesos de mecanizado se pueden realizar antes o después de que el producto se libere de una parte de molde, p. ej., 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 contra una superficie giratoria para alisar la superficie o los bordes. A la lente se le puede dar después la vuelta con el fin de mecanizar la otra cara de la lente.

5 A continuación, el dispositivo oftálmico se sumerge en una solución de envasado acuosa y se almacena en un sistema de envasado de acuerdo con la presente invención. Generalmente, un sistema de envasado para el almacenamiento del dispositivo oftálmico de acuerdo con la presente invención incluye al menos un recipiente sellado que contiene uno o más dispositivos oftálmicos no usados como se ha descrito anteriormente sumergidos en una solución de envasado acuosa. Preferiblemente, el recipiente sellado es un envase de burbuja sellado
10 herméticamente, en donde un pocillo cóncavo que contiene el dispositivo oftálmico está cubierto por una lámina de metal o de plástico adaptada para desprenderse con el fin de abrir el envase de burbuja. El recipiente sellado puede ser cualquier material de envasado generalmente inerte adecuado que proporcione un grado razonable de protección a la lente, preferiblemente un material plástico tal como polialquileño, PVC, poliamida, y similares.

15 En general, la solución de envasado acuosa contendrá al menos un polímero reactivo hidrófilo que tiene funcionalidades reactivas complementarias a lo largo de la cadena de polímero. En una realización, el polímero reactivo hidrófilo pueden ser unidades monoméricas que contienen 1,2- o 1,3-dioles a lo largo de la estructura principal de la cadena de polímero, puesto que de tales materiales forman bien complejo con los restos de ácidos borónicos en la superficie del dispositivo. En una realización, los ejemplos del polímero reactivo hidrófilo incluyen materiales poliméricos terminados en dioles tales como polivinilpirrolidina terminada en diol (PVP); poliacrilamidas terminadas en diol; óxidos de polietileno terminados en dioles; copolímeros de bloques de óxido de polietileno (PEO)/óxido de polipropileno (PPO) terminados en dioles y similares, y mezclas de los mismos. En una realización, el polímero reactivo hidrófilo es un poli(alcohol vinílico).

25 En otra realización, los polímeros reactivos hidrófilos pueden ser copolímeros derivados del producto de polimerización de monómeros que contienen epoxi etilénicamente insaturados, tales como metacrilato de glicidilo, vinilciclohexil-1,2-epóxido o vinilcarbonato de glicidilo, en donde el grupo epoxi se hidroliza a continuación para proporcionar un copolímero que contiene unidades de 1,2- o 1,3-dioles a lo largo de la estructura principal de la cadena de polímero. Tales polímeros reactivos hidrófilos se producen a través de mecanismos de polimerización de radicales libres conocidos por los expertos en la técnica.
30

Generalmente, los polímeros reactivos hidrófilos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 por ciento en moles de unidades monoméricas reactivas, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento en moles, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 por ciento en moles. Los polímeros pueden comprender de 0 a aproximadamente 99 por ciento en moles de unidades monoméricas hidrófilas no reactivas, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 95 por ciento en moles, más preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 por ciento en moles (los monómeros reactivos, una vez han reaccionado también pueden ser hidrófilos, pero por definición se excluyen mutuamente con los monómeros mencionados como monómeros hidrófilos que no son reactivos). El peso molecular medio ponderal del polímero reactivo hidrófilo puede oscilar adecuadamente de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000.000, preferiblemente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 500.000, y más preferiblemente de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 100.000.
35

Los monómeros no reactivos hidrófilos adecuados incluyen tipos apróticos o tipos próticos o mezclas de los mismos. Los tipos apróticos adecuados incluyen acrilamidas tales como N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, N-metilmetacrilamida, N-metilacrilamida y similares, pero preferiblemente N,N-dimetilacrilamida para aumentar la hidrofilia; lactamas tales como N-vinilpirrolidina y similares, poli(óxidos de alquileño) tales como metacrilatos de metoxipolioxietileno y similares, y mezclas de los mismos. Los tipos próticos adecuados incluyen ácido metacrílico, (met)acrilatos de hidroxialquilo tales como metacrilato de 2-hidroxietilo y similares, y mezclas de los mismos.
40

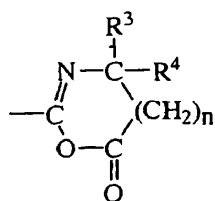
Si se desea, se pueden utilizar opcionalmente copolímeros que pueden incluir unidades monoméricas que son hidrófobas en cantidades de hasta 35 por ciento en moles, preferiblemente de 0 a 20 por ciento en moles, más preferiblemente de 0 a 10 por ciento en moles. Los ejemplos de los monómeros hidrófobos son metacrilato de alquilo, metacrilatos de alquilo fluorados, acrilamidas de cadena larga tales como octilacrilamida, y similares.
45

En otra realización, los polímeros reactivos hidrófilos pueden ser polímeros derivados del producto de polimerización de una alcanolamina etilénicamente insaturada. Tales alcanolaminas se pueden obtener por medio de métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos representativos incluyen las de fórmula general $R^{13}-N(R^{14}OH)_2$ en donde R^{13} es un radical que contiene insaturación etilénica como se ha definido anteriormente en la presente memoria; y R^{14} es independientemente un grupo alquileño que tiene de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Las alcanolaminas que contienen insaturación etilénica adecuados incluyen, pero no se limitan a, dietanolamina que contiene insaturación etilénica, dipropanolamina que contiene insaturación etilénica, di-isopropanolamina que contiene insaturación etilénica, y similares, y mezclas de las mismas.
50
55
60

En otra realización, los polímeros reactivos hidrófilos pueden ser un polímero o copolímero que contiene ácido carboxílico. Los polímeros que contienen ácido carboxílico adecuados incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido hialurónico) y similares y mezclas de los mismos. Los copolímeros que contienen ácido carboxílico adecuados incluyen, pero no se limitan a, poli(vinilpirrolidinona (VP)-co-ácido acrílico (AA)), poli(metilviniléter-alt-ácido maleico), poli(ácido acrílico-injerto-óxido de etileno), poli(ácido acrílico -co-ácido metacrílico), poli(acrilamida-co-AA), poli(AA-co-ácido maleico), poli(butadieno-ácido maleico) y similares.

En otra realización, los polímeros reactivos hidrófilos pueden ser un poliol. Los polioles útiles incluyen los polioles que contienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y de 2 a 8 grupos hidroxilo. Los ejemplos representativos de polioles para uso en esta invención incluyen glicerina, etilenglicol, poli(etilenglicol), propilenglicol, sorbitol, manitol, polímeros que contienen celulosa, monosacáridos, disacáridos, y oligo-polisacáridos neutros, tales como de metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilguar, y oligómeros de poli(alcohol vinílico) y derivados de los mismos.

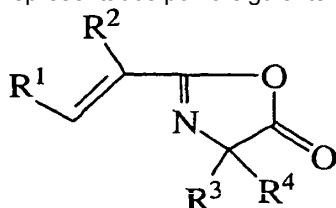
En otra realización, los polímeros reactivos hidrófilos pueden contener unidades monoméricas de apertura del anillo. En una realización de la presente invención, las unidades monoméricas de apertura del anillo derivan de un monómero reactivo de apertura de anillo que tiene un grupo azlactona representado por la siguiente fórmula:



en donde R³ y R⁴ son independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a aproximadamente 14 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a aproximadamente 12 átomos en el anillo, un grupo arenilo que tiene 6 a aproximadamente 26 átomos de carbono, y de 0 a 3 heteroátomos no peroxidicos seleccionados entre S, N, y O, o R³ y R⁴ tomados junto con el carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico que contiene de 4 a 12 átomos en el anillo, y n es un número entero 0 o 1. Tales unidades monoméricas se describen en la la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.177.165.

La estructura anular de tales funcionalidades reactivas es susceptible de reacciones de apertura del anillo nucleofílicas con grupos funcionales reactivos complementarios sobre la superficie del sustrato que se esté tratando. Por ejemplo, la funcionalidad azlactona puede reaccionar con aminas primarias, radicales hidroxilo o similares que pueden estar presentes en la superficie del dispositivo para formar un enlace covalente entre el sustrato y el polímero reactivo hidrófilo en una o más ubicaciones a lo largo del polímero. Una pluralidad de anclajes puede formar una serie de bucles de polímero en el sustrato, en donde cada bucle comprende una cadena hidrófila unida por ambos extremos al sustrato.

Los monómeros con funcionalidad azlactona para fabricar el polímero reactivo hidrófilo pueden ser cualquier monómero, prepolímero, u oligómero que comprenda una funcionalidad azlactona de la fórmula anterior combinada con un grupo vinílico en un hidrocarburo insaturado al que está unido la azlactona. Preferiblemente, la funcionalidad azlactona es proporcionada en el polímero hidrófilo mediante monómeros de 2-alquenilazlactona. Los monómeros de 2-alquenilazlactona son compuestos conocidos, describiéndose sus síntesis, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.304.705; 5.081.197; y 5.091.489, cuyo contenido se incorpora a la presente memoria como referencia. Las 2-alquenilazlactonas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, 2-etenil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-etenil-4-metil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-4-metil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-etenil-4,4-dimetil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-4,-dimetil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-etenil-4-metil-etil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-4-metil-4-butil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-etenil-4,4-dibutil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-4-metil-4-dodecil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-4,4-difenil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-4,4-pentametilen-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-4,4-tetrametilen-1,3-oxazolin-5-ona, 2-etenil-4,4-dietil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-etenil-4-metil-4-nonil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-metil-4-fenil-1,3-oxazolin-5-ona, 2-isopropenil-4-metil-4-bencil-1,3-oxazolin-5-ona, y 2-etenil-4,4-pentametilen-1,3-oxazolin-5-ona. En una realización preferida, los monómeros de azlactona están representados por la siguiente fórmula general:



en donde R^1 y R^2 indican independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior con uno a seis átomos de carbono, y R^3 y R^4 indican independientemente radicales alquilo con uno a seis átomos de carbono o un radical cicloalquilo con cinco o seis átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen 2-isopropenil-4,4-dimetil-2-oxazolin-5-ona (IPDMO), 2-vinil-4,4-dimetil-2-oxazolin-5-ona (VDMO), espiro-4'-(2'-isopropenil-2'-oxazolin-5-ona) ciclohexano (IPCO), ciclohexano-espiro-4'-(2'-vinil-2'-oxazol-5'-ona) (VCO), y 2-(-1-propenil)-4,4-dimetil-oxazol-5-ona (PDMO) y similares. Estos compuestos y su preparación son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.858.310, cuyo contenido se incorpora a la presente memoria como referencia.

Los monómeros con funcionalidad azlactona pueden ser copolimerizados con comonómeros hidrófilos y/o hidrófobos para formar polímeros reactivos hidrófilos. Los ejemplos representativos de los comonómeros que pueden ser copolimerizados con restos funcionales de azlactona para formar los polímeros reactivos hidrófilos utilizados para recubrir un dispositivo biomédico incluyen los mencionados anteriormente, tales como dimetilacrilamida (DMA), metacrilato de hidroxietilo (HEMA), y/o N-vinilpirrolidona (NVP). Otros ejemplos de tales comonómeros se describen en la Publicación de Patente Europea 0 392 735, cuya descripción se incorpora como referencia. En una realización preferida, el polímero reactivo hidrófilo derivado de VDMO y DMA se utiliza como comonómero con el fin de conferir carácter hidrófilo al copolímero.

Los monómeros con funcionalidad azlactona pueden ser copolimerizados con otros monómeros en diversas combinaciones de porcentajes en peso. El uso de un monómero con una razón de reactividad similar a la de un monómero de azlactona dará lugar a un copolímero al azar. La determinación de las razones de reactividad para la copolimerización es descrita por Odian, en *Principles of Polymerization*, 2^a ed., John Wiley & Sons, págs. 425-430 (1981), cuya descripción se incorpora a la presente memoria como referencia. Alternativamente, el uso de un comonómero que tiene una reactividad superior a la de una azlactona tenderá a dar lugar a una cadena de copolímero de bloques con una concentración más alta de funcionalidad azlactona cerca del extremo de la cadena.

Aunque no tan preferidos como monómeros, también se pueden utilizar prepolímeros u oligómeros con funcionalidad azlactona que tienen al menos un sitio polimerizable por radicales libres para proporcionar funcionalidad azlactona en el polímero reactivo hidrófilo de acuerdo con la presente invención. Los oligómeros con funcionalidad azlactona, por ejemplo, se preparan mediante polimerización por radicales libres de monómeros de azlactona, opcionalmente con los comonómeros descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.378.411 y 4.695.608, que se incorporan a la presente memoria como referencia. Los ejemplos representativos de los oligómeros y prepolímeros con funcionalidad azlactona se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.485.236 y 5.081.197 y la Publicación de Patente Europea 0 392 735, cuyo contenido se incorpora a la presente memoria como referencia.

La cantidad del polímero reactivo hidrófilo empleado en una solución de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico en un sistema de envasado de la presente invención es una cantidad eficaz para mejorar las propiedades de la superficie del dispositivo oftálmico. Generalmente, la concentración del polímero presente en la solución de envasado de la invención variará de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10% p/p, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2% p/p.

Las soluciones de envasado de acuerdo con la presente invención son fisiológicamente compatibles. Específicamente, la solución debe ser "oftálmicamente segura" para su uso con una lente tal como una lente de contacto, lo que indica que una lente de contacto tratada con la solución es generalmente adecuada y segura para colocación directa en el ojo sin enjuagar, es decir, la solución es segura y cómoda para el contacto diario con el ojo a través de una lente de contacto que ha sido humedecida con la solución. Una solución oftálmicamente segura tiene una tonicidad y pH que es compatible con el ojo e incluye materiales y cantidades de los mismos, que son no citotóxicos de acuerdo con las normas ISO y los reglamentos de la U.S. Food & Drug Administration (FDA).

La solución de envasado también 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 tengan ningún efecto perjudicial sustancial sobre la lente que está siendo tratada o cuidada y para permitir o incluso facilitar el tratamiento o tratamientos de las presentes lentes. Los medios líquidos tienen preferiblemente de base acuosa. Un medio líquido acuoso particularmente útil es el derivado de solución salina, por ejemplo, una solución salina convencional o una solución salina tamponada convencional.

El pH de las presentes soluciones debe mantenerse dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, y preferiblemente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,8. Se pueden añadir tampones adecuados, tales como ácido bórico, borato de sodio, citrato de potasio, ácido cítrico, bicarbonato de sodio, varios tampones de fosfato mezclados (incluyendo combinaciones de Na_2 , HPO_4 , NaH_2PO_4 y KH_2PO_4) y similares y mezclas de los mismos. Generalmente, los tampones se utilizarán en cantidades que oscilan de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 por ciento en peso, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de la solución. Las soluciones de envasado de esta invención contienen preferiblemente un tampón

de borato, que contiene uno o más de ácido bórico, borato de sodio, tetraborato de potasio, metaborato de potasio o mezclas de los mismos.

5 Típicamente, las soluciones de la presente invención también se ajustan con agentes de tonicidad, para aproximarse a la presión osmótica de los fluidos lacrimales normales que es equivalente a una solución al 0,9 por ciento de cloruro de sodio o a una solución al 2,5 por ciento de glicerol. Las soluciones se hacen sustancialmente isotónicas con solución salina fisiológica utilizada sola o combinada, de lo contrario, si simplemente se mezcla con agua estéril y se hace hipotónica o hipertónica, las lentes perderán sus parámetros ópticos deseables. Correspondientemente, el exceso de solución salina puede dar lugar a la formación de una solución hipertónica que producirá escozor e irritación del ojo.

15 Los ejemplos de los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio y de potasio, dextrosa, glicerina, calcio y cloruro de magnesio y similares y mezclas de los mismos. Estos agentes se utilizan típicamente individualmente en cantidades que oscilan de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5% p/v y preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5% p/v. Preferiblemente, 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, más preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 280 a aproximadamente 320 mOsm/kg.

20 Si se desea, se pueden incluir uno o más componentes adicionales en la solución de envasado. Tal componente o componentes adicionales se seleccionan para conferir o proporcionar al menos una propiedad beneficiosa o deseada a la solución de envasado. Tales componentes adicionales se pueden seleccionar entre los componentes que se utilizan 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, reforzantes de la viscosidad, agentes de acondicionamiento de lentes de contacto, antioxidantes, y similares, y mezclas de los mismos. Estos componentes adicionales pueden ser incluidos cada uno en las soluciones de envasado en una cantidad eficaz para conferir o proporcionar la propiedad beneficiosa o deseada a las soluciones de envasado. Por ejemplo, tales componentes adicionales se pueden incluir en las soluciones de envasado en cantidades similares a las cantidades de dichos componentes que se utilizan, p. ej., en otros productos para el cuidado de lentes de contacto convencionales.

35 Los agentes secuestrantes útiles incluyen, pero no se limitan a, etilendiaminotetraacetato de disodio, hexametáfosfato de metal alcalino, ácido cítrico, citrato de sodio y similares, y mezclas de los mismos.

Los reforzantes de la viscosidad útiles incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y similares, y mezclas de los mismos.

40 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.

45 El método de envasado y almacenamiento de un dispositivo oftálmico tal como una lente de contacto de acuerdo con la presente invención incluye al menos envasar un dispositivo oftálmico sumergido en la solución de envasado acuosa descrita anteriormente. El método puede incluir sumergir el dispositivo oftálmico en una solución de envasado acuosa antes de la entrega al cliente/usuario, directamente después de la fabricación de la lente de contacto. Alternativamente, el envasado y almacenamiento en la solución de la presente invención pueden producirse en un punto intermedio antes de la entrega al cliente final (usuario) pero después de la fabricación y transporte de la lente en un estado seco, en donde la lente seca se hidrata sumergiendo la lente en la solución 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 solución de envasado acuosa de acuerdo con la presente invención.

55 En una realización, las etapas que conducen a la presente sistema de envasado del dispositivo oftálmico incluyen (1) moldear un dispositivo oftálmico en un molde que comprende al menos una primera y segunda porción del molde, (2) hidratar y limpiar el dispositivo en un recipiente que comprende al menos una de las partes del molde, (3) introducir la solución de envasado con el copolímero en el recipiente con el dispositivo apoyado 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 de, o más convenientemente después, sellar el recipiente y puede ser efectuada por medio de cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento en autoclave del recipiente sellado a temperaturas de aproximadamente 120°C o superiores.

60 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 se deben leer como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

En el ejemplo, se utilizan las siguientes abreviaturas.

TRIS: metacrilato tris(trimetilsiloxi)sililpropilo

NVP: N-vinil-2-pirrolidona

5 HEMA: metacrilato de 2-hidroxietilo

HEMAVC: metacriloxietilcarbonato de vinilo

Vazo™ 64: un iniciador de polimerización térmica, se dice que es 2,2'-azobisisobutironitrilo (DuPont Chemicals, Wilmington, DE)

IMVT: 1,4-bis(4-(2-metacriloxietil)fenilamino)antraquinona

10 DMA: dimetilacrilamida

VDMO: 2-vinil-4,4-dimetil-2-oxazolin-5-ona

Ejemplo 1

15 Preparación de una lente de contacto.

Las mezclas se prepararon mezclando los siguientes componentes listados en la Tabla 1, en cantidades en peso.

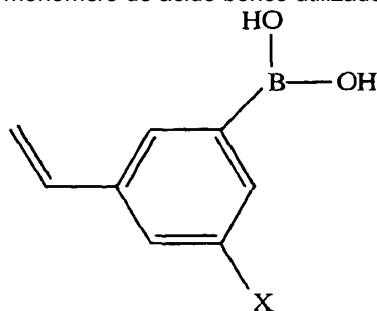
Tabla 1

Ingrediente	cantidades en peso
Prepolímero de poliuretano-siloxano	53
TRIS	15
NVP	33
HEMA	5
HEMA VC	1
Monómero de ácido borónico	1
N-hexanol	15
Vazo-64	0.5
IMVT 150	ppm

20

La mezcla resultante se funde para producir lentes de contacto mediante la introducción de la mezcla en un conjunto de molde compuesto de un molde de alcohol etilvinílico para la superficie anterior y un molde de alcohol etilvinílico para la superficie posterior y curado térmico de la mezcla a 100°C durante 2 horas. La lente de contacto resultante se libera del molde, se extrae con alcohol isopropílico durante 4 horas y se coloca en una solución tampón. El monómero de ácido bórico utilizado en este ejemplo tiene la fórmula:

25



en donde X es -NO₂.

30 Ejemplo 2

Las lentes del Ejemplo 1 se colocan en envases tipo burbuja de polipropileno para lentes de contacto que contienen una solución salina tamponada que contiene 1% en peso de un copolímero de DMA/VDMO. Las burbujas se sellan y tratan en autoclave durante un ciclo.

35

Ejemplo 3

Las lentes del Ejemplo 1 se colocan en envases tipo burbuja de polipropileno para lentes de contacto que contienen una solución salina tamponada que contiene 1% en peso de un copolímero de alcohol vinílico y vinilpirrolidona. Las burbujas se sellan y tratan en autoclave durante un ciclo.

- 5 Se entenderá que se pueden realizar diversas modificaciones a las realizaciones descritas en la presente memoria. Por lo tanto, la descripción anterior no debe interpretarse como limitante, sino meramente como ilustrativa de las realizaciones preferidas. Por ejemplo, las funciones descritas anteriormente e implementadas como el mejor modo para el funcionamiento de la presente invención tienen solo fines ilustrativos. Los expertos en la técnica pueden implementar otras disposiciones y métodos sin apartarse del alcance y el espíritu de esta invención. Por otra parte,
- 10 los expertos en la técnica contemplarán otras modificaciones dentro del alcance y espíritu de las características y ventajas adjuntas a la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un envase que comprende un dispositivo oftálmico estéril almacenable, comprendiendo el método:
- 5 (a) proporcionar un dispositivo oftálmico que tiene grupos de ácido borónico presentes en la superficie del dispositivo que son susceptibles de formación de complejos con polímeros de recubrimiento, en donde el dispositivo oftálmico se obtiene a partir de un producto de polimerización de una mezcla monomérica que comprende (i) un monómero polimerizable que contiene un resto de ácido borónico y un resto captador de electrones, y (ii) un comonómero formador de dispositivo oftálmico;
- 10 (b) sumergir el dispositivo oftálmico en una solución de envasado acuosa que comprende un polímero de recubrimiento hidrófilo que tiene funcionalidades reactivas a lo largo de la cadena del polímero, en donde las funcionalidades reactivas a lo largo de la cadena del polímero se seleccionan del grupo que consiste de dioles, grupos epoxi, alcanolaminas, ácidos carboxílicos, polioles, y azlactonas, en donde la solución tiene una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg y un pH en el intervalo de aproximadamente 6 a
- 15 (c) envasar la solución y el dispositivo oftálmico de una manera que prevenga la contaminación del dispositivo por microorganismos; y
- (d) esterilizar la solución envasada y el dispositivo oftálmico.
- 20 2. El método de la Reivindicación 1, en donde el dispositivo oftálmico es una lente de contacto.
3. El método de la Reivindicación 1, en donde el dispositivo oftálmico es una lente de contacto de hidrogel de silicona.
- 25 4. El método de la Reivindicación 1, en donde el resto captador de electrones es $-CF_3$, $-NO_2$, $-F$, $-Cl$ o $-Br$.
5. El método de la Reivindicación 1, en donde el monómero polimerizable que contiene un resto de ácido borónico y un resto captador de electrones comprende un ácido arilborónico que contiene insaturación etilénica polimerizable.
- 30 6. El método de la Reivindicación 1, en donde el monómero polimerizable que contiene un resto de ácido borónico comprende un ácido 3-vinilfenilborónico o un ácido 3-metacrilamidofenilborónico.
7. El método de la Reivindicación 1, en donde el comonómero formador del dispositivo oftálmico es un monómero que contiene silicona.
- 35 8. El método de la Reivindicación 1, en donde la mezcla monomérica comprende adicionalmente un monómero hidrófilo, un monómero hidrófobo o ambos.
9. El método de la Reivindicación 8, en donde el monómero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en un ácido carboxílico insaturado, una vinilactama, una amida, una amina polimerizable, un carbonato de vinilo, un carbamato de vinilo, un monómero de oxazolona y mezclas de los mismos.
- 40 10. El método de la Reivindicación 8, en donde el monómero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de glicerilo, N-vinilpirrolidona, N-vinil-N-metilacetamida, N,N-dimetilmetacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, ácido acrílico, ácido metacrílico y mezclas de los mismos.
- 45 11. El método de la Reivindicación 1, en donde el polímero de recubrimiento hidrófilo es un poli (alcohol vinílico).
- 50 12. El método de la Reivindicación 1, en donde el polímero de recubrimiento hidrófilo es un copolímero derivado de 2-vinil-4,4-dimetil-2-oxazolin-5-ona y dimetilacrilamida.
13. El método de la Reivindicación 1, en donde el polímero de recubrimiento hidrófilo deriva de uno o varios monómeros seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de eritritol, (met)acrilato de xilitol, (met)acrilato de sorbitol y mezclas de los mismos .
- 55 14. El método de la Reivindicación 1, en donde el polímero de recubrimiento hidrófilo deriva de unidades monoméricas de (met)acrilato de glicerilo y unidades monoméricas de ácido (met)acrílico.
- 60 15. El método de la Reivindicación 1, en donde el polímero de recubrimiento hidrófilo comprende unidades monoméricas de alcohol vinílico y unidades monoméricas de vinilpirrolidona.
16. Un sistema de envasado para el almacenamiento de un dispositivo oftálmico que comprende:

- (a) una solución de envasado acuosa que comprende un polímero de recubrimiento hidrófilo que tiene funcionalidades reactivas complementarias a lo largo de la cadena del polímero, en donde las funcionalidades reactivas a lo largo de la cadena del polímero se seleccionan del grupo que consiste de dioles, grupos epoxi, alcanolaminas, ácidos carboxílicos, polioles, y azlactonas, en donde la solución tiene una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsm/kg y un pH en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9;
- 5 (b) al menos un dispositivo oftálmico que tiene grupos de ácido borónico presentes en la superficie de los uno o más dispositivos oftálmicos que son susceptibles de formación de complejos con polímeros de recubrimiento, en donde el uno o más dispositivos oftálmicos se obtienen a partir de un producto de polimerización de una mezcla monomérica que comprende (i) un monómero polimerizable que contiene un resto de ácido borónico y un resto
- 10 captador de electrones, y (ii) un comonómero formador de dispositivo oftálmico; y
- (c) un recipiente para albergar la solución y el dispositivo oftálmico suficiente para preservar la esterilidad de la solución y el dispositivo oftálmico.
17. El sistema de envasado de la Reivindicación 16, en donde la solución es esterilizada por calor y el recipiente es
- 15 un recipiente sellado.
18. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el dispositivo oftálmico es una lente de contacto.
19. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el dispositivo oftálmico es una lente de contacto de
- 20 hidrogel de silicona.
20. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el resto captador de electrones es $-CF_3$, $-NO_2$, $-F$, $-Cl$ o $-Br$.
- 25 21. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el monómero polimerizable que contiene un resto de ácido borónico y un resto captador de electrones comprende un ácido arilborónico que contiene insaturación etilénica polimerizable.
22. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el monómero polimerizable que contiene un resto de
- 30 ácido borónico comprende un ácido 3-vinilfenilborónico o un ácido 3-metacrilamidofenilborónico.
23. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el comonómero formador del dispositivo oftálmico es un monómero que contiene silicio.
- 35 24. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el polímero de recubrimiento hidrófilo es un poli(alcohol vinílico).
25. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el polímero de recubrimiento hidrófilo es un
- 40 copolímero derivado de 2-vinil-4,4-dimetil-2-oxazolin-5-ona y dimetilacrilamida.
26. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el polímero de recubrimiento hidrófilo deriva de uno o varios monómeros seleccionados del grupo que consiste de (met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de eritritol, (met)acrilato de xilitol, (met)acrilato de sorbitol y mezclas de los mismos.
- 45 27. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el polímero de recubrimiento hidrófilo deriva de unidades monoméricas de (met)acrilato de glicerilo y unidades monoméricas de ácido (met)acrílico.
28. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el polímero reactivo hidrófilo comprende unidades
- 50 monoméricas de alcohol vinílico y unidades monoméricas de vinilpirrolidona.
29. El sistema de envasado de la Reivindicación 17, en donde el envase se esteriliza con calor con posterioridad al sellado del envase.

55