(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 553 411**

(51) Int. Cl.:

G02B 1/04 (2006.01)
A61L 12/08 (2006.01)
B29D 11/00 (2006.01)
A61L 12/04 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2008** **E 08795634 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015** **EP 2185951**

(54) Título: **Productos de lentes de contacto**

(30) Prioridad:

31.08.2007 US 969339 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

PRUITT, JOHN DALLAS y
WINTERTON, LYNN COOK

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 553 411 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

Productos de lentes de contacto

La presente invención se refiere a productos de lentes de contacto mejorados que no sólo tienen una comodidad de inserción inicial sino que también son cómodos de usar durante más de aproximadamente 6 horas. La presente invención también proporciona métodos para fabricar productos de lentes de contacto de la invención.

Antecedentes de la invención

Una necesidad que se ha sentido desde hace mucho tiempo en la industria de las lentes de contacto es la de proporcionar lentes de contacto que sean cómodas de usar para los usuarios. Generalmente, los problemas de los que más se quejan los usuarios de lentes de contacto son incomodidad inicial (es decir, inmediatamente después de la inserción de la lente), incomodidad asociada con estados de sequedad de ojos y/o trabajar o vivir en entornos secos y la comodidad al final del día. Se han desarrollado varios enfoques para abordar el problema de la comodidad.

Por ejemplo, se han desarrollado lentes de contacto blandas para paliar algunos de los problemas, tales como la incomodidad inicial, los periodos de adaptación relativamente largos (una semana o dos) requeridos para que un paciente se acostumbre a las mismas y/o una adaptación inapropiada (se descolocan las lentes y/o son muy incómodas). Esto se debe no sólo a sus superficies relativamente blandas, sino también a su flexibilidad, que les permite modificar su forma en cierta medida con diferentes ojos.

Uno de los enfoques ampliamente usados para mejorar la comodidad ocular con lentes de contacto es aplicar directamente colirios de un lubricante ocular en el ojo del usuario mientras se usa la lente, para proporcionar cierto alivio en cierta medida, por ejemplo, la incomodidad inicial de los usuarios, la incomodidad que se padece por efectos de sequedad de ojos o la incomodidad al final del día. Sin embargo, existen desventajas ineludibles con este enfoque. Por ejemplo, los colirios normalmente sólo se aplican después que de un usuario de lentes ya esté padeciendo la incomodidad y como tal no previenen que se produzca la incomodidad. Además, un usuario necesita acceder fácilmente y de manera conveniente a los colirios para aliviar la incomodidad y, por tanto, ha de llevar consigo un frasco del colirio. Esto añade coste e inconveniencia a los usuarios de lentes.

Recientemente, se añaden tensioactivos, lubricantes u otros aditivos en la disolución de acondicionamiento de lente para aliviar en cierta medida la incomodidad inicial y otros síntomas (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.os 5.882.687, 5.942.558, 6.348.507, 6.440.366, 6.531.432 y 6.699.435; y las solicitudes de patente PCT publicadas WO9720019 y WO2006/088758). Sin embargo, aunque tal enfoque puede aliviar, en cierta medida, algunas formas pero no todas las formas de incomodidad, especialmente la comodidad al final del día, los síntomas de sequedad de ojos y/o los síntomas de sequedad de ojos inducidos por lentes de contacto.

Además, se incorporan lubricantes lixiviables en formulaciones de lente para fabricar lentes de contacto para aliviar algunos síntomas de incomodidad (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.os 6.822.016 y 6.367.929, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2006/0251696 A1). Aunque los métodos dados a conocer en las patentes y la solicitud de patente anteriores pueden aliviar algunos síntomas de incomodidad en cierta medida, no pueden eliminarse y/o reducirse todos los síntomas.

Los documentos US2006251696 y WO2007098040 representan el estado de la técnica relevante.

Por tanto, existe una necesidad de lentes de contacto blandas de hidrogel que no sólo tengan una comodidad de inserción inicial sino que también sean cómodas de usar durante más de aproximadamente 6 horas.

Sumario de la invención

La presente invención, en un aspecto, proporciona un producto oftálmico según la reivindicación 1. En una realización preferida, la lente de contacto de hidrogel comprende una matriz de polímero, un primer lubricante polimérico lixiviable, y un segundo lubricante polimérico lixiviable, en la que el peso molecular promedio del segundo lubricante polimérico lixiviable es al menos aproximadamente 3 veces el del primer lubricante polimérico lixiviable.

La presente invención, en otro aspecto, proporciona un procedimiento para fabricar una lente de contacto blanda que puede aliviar la incomodidad inicial y la incomodidad al final del día del usuario según la reivindicación 10.

Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones actualmente preferidas. La descripción detallada es meramente ilustrativa de la invención y no limita el alcance de la invención, que está definido por las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas. Tal como resultaría obvio para un experto en la técnica, pueden efectuarse muchas variaciones y modificaciones de la invención sin

apartarse del espíritu y alcance de los conceptos novedosos de la divulgación.

Descripción detallada de la invención

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio se conocen bien y se emplean comúnmente en la técnica. Se usan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los proporcionados en la técnica y diversas referencias generales. Cuando se proporciona un término en singular, los inventores también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio descritos más adelante son aquellos bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. Tal como se emplea en la totalidad de la divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados.

“Lente de contacto” se refiere a una estructura que puede colocarse sobre o dentro del ojo de un usuario. Una lente de contacto puede corregir, mejorar o alterar la visión de un usuario, pero no es necesario que esto sea el caso. Una lente de contacto puede ser de cualquier material apropiado conocido en la técnica o desarrollado posteriormente, y puede ser una lente blanda, una lente dura o una lente híbrida. Una “lente de contacto de hidrogel de silicona” se refiere a una lente de contacto que comprende un material de hidrogel de silicona.

Un “hidrogel” se refiere a un material polimérico que puede absorber al menos el 10 por ciento en peso de agua cuando se hidrata totalmente. Un material de hidrogel puede obtenerse mediante polimerización o copolimerización de al menos un monómero hidrófilo en presencia de o en ausencia de monómeros adicionales y/o macrómeros/prepolímero o mediante reticulación de un prepolímero.

Un “hidrogel de silicona” se refiere a un hidrogel obtenido mediante copolimerización de una composición polimerizable que comprende al menos un monómero vinílico que contiene silicona o al menos un macrómero que contiene silicona o un prepolímero que contiene silicona.

Un “monómero” significa un compuesto de bajo peso molecular que puede polimerizarse de manera actínica o térmicamente. Bajo peso molecular significa normalmente peso molecular promedio de menos de 700 Dalton. Según la invención, un monómero puede ser un monómero vinílico o un compuesto que comprende dos grupos tiol. Un compuesto con dos grupos tiol puede participar en polimerización por radicales por crecimiento por etapas de tiol-eno con un monómero con grupo vinilo para formar un polímero. Puede usarse la polimerización por radicales por crecimiento por etapas en la fabricación de lentes de contacto, tal como se describe en una solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente de titularidad compartida n.º 60/869.812 presentada el 13 de diciembre de 2006 (titulada “Production of Ophthalmic Devices Based on Photo-Induced Step Growth Polymerization”), incorporada al presente documento como referencia en su totalidad.

Un “monómero vinílico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de bajo peso molecular que tiene un grupo etilénicamente insaturado y puede polimerizarse de manera actínica o térmicamente. Bajo peso molecular significa normalmente peso molecular promedio de menos de 700 Dalton.

El término “grupo olefínicamente insaturado” o “grupo etilénicamente insaturado” se emplea en el presente documento en un sentido amplio y se pretende que englobe cualquier grupo que contenga al menos un grupo >C=C<. Los grupos etilénicamente insaturados a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, acriloílo, metacriloílo, alilo, vinilo, estirenilo, u otros grupos que contienen C=C.

Tal como se usa en el presente documento, “de manera actínica” en referencia al curado o la polimerización de un material o una composición polimerizable significa que el curado (por ejemplo, reticulado y/o polimerizado) se realiza mediante irradiación actínica, tal como, por ejemplo, irradiación con UV, radiación ionizada (por ejemplo irradiación con rayos gamma o rayos X), irradiación con microondas, y similares. Un experto en la técnica conoce bien métodos de curado térmico o curado actínico.

El término “fluido” tal como se usa en el presente documento indica que un material que puede fluir como un líquido.

Un “monómero hidrófilo” se refiere a un monómero que puede polimerizarse de manera actínica o térmicamente para formar un polímero que es soluble en agua o puede absorber al menos el 10 por ciento en peso de agua.

Un “monómero hidrófobo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un monómero vinílico que se polimeriza de manera actínica o térmicamente para formar un polímero que es insoluble en agua y puede absorber menos del 10 por ciento en peso de agua.

Un “macrómero” se refiere a un compuesto de peso molecular medio y alto que puede polimerizarse y/o reticularse

de manera actínica o térmicamente. Peso molecular medio y alto significa normalmente peso molecular promedio mayor de 700 Dalton. Según la invención, un macrómero comprende uno o más grupos etilénicamente insaturados y/o uno o más grupos tiol, que pueden participar en polimerización por crecimiento de cadena por radicales libres o polimerización por radicales por crecimiento por etapas de tiol-eno. Preferiblemente, un macrómero contiene grupos etilénicamente insaturados y puede polimerizarse de manera actínica o térmicamente.

Un “prepolímero” se refiere a un polímero de partida que contiene grupos reticulables y puede curarse (por ejemplo, reticularse y/o polimerizarse) de manera actínica o térmicamente para obtener un polímero reticulado y/o polimerizado que tiene un peso molecular mucho mayor que el polímero de partida. Según la invención, un prepolímero comprende uno o más grupos etilénicamente insaturados y/o uno o más grupos tiol, que pueden participar en polimerización por crecimiento de cadena por radicales libres o polimerización por radicales por crecimiento por etapas de tiol-eno.

Un “prepolímero que contiene silicona” se refiere a un prepolímero que contiene silicona y puede reticularse con radiación actínica o térmicamente para obtener un polímero reticulado que tiene un peso molecular mucho mayor que el polímero de partida.

“Polímero” significa un material formado mediante la polimerización de uno o más monómeros o macrómeros o mediante la reticulación de uno o más prepolímeros.

a. “Peso molecular” de un material polimérico (incluyendo materiales monoméricos o macroméricos), tal como se usa en el presente documento, se refiere al el peso molecular promedio en número a menos que se indique específicamente de otro modo o a menos que las condiciones de prueba indiquen otra cosa.

b. “Tintado de visibilidad” en referencia a una lente significa el teñido (o la coloración) de una lente para permitir que el usuario localice fácilmente una lente en una disolución transparente dentro de un recipiente para almacenar, desinfectar o limpiar las lentes. Se conoce bien en la técnica que puede usarse un tinte y/o un pigmento en el tintado de visibilidad de una lente.

“Tinte” significa una sustancia que es soluble en un disolvente y que se usa para conferir color. Los tintes son normalmente translúcidos y absorben pero no dispersan la luz. Puede usarse cualquier tinte biocompatible adecuado en la presente invención.

Un “pigmento” significa una sustancia en polvo que está suspendida en un líquido en el que es insoluble. Un pigmento puede ser un pigmento fluorescente, pigmento fosforescente, pigmento perlado o pigmento convencional. Aunque puede emplearse cualquier pigmento adecuado, actualmente se prefiere que el pigmento sea resistente al calor, no tóxico e insoluble en disoluciones acuosas.

Un “fotoiniciador” se refiere a un producto químico que inicia la reacción de polimerización/reticulación por radicales mediante el uso de luz. Los fotoiniciadores adecuados incluyen, sin limitación, metil éter de benzoína, dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxiciclohexil fenil cetona, tipos de Darocure® y tipos de Irgacure®, preferiblemente Darocure® 1173 e Irgacure® 2959.

Un “iniciador térmico” se refiere a un producto químico que inicia la reacción de polimerización/reticulación por radicales mediante el uso de energía calorífica. Los ejemplos de iniciadores térmicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 2,2’-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), 2,2’-azobis(2-metilpropanonitrilo), 2,2’-azobis(2-metilbutanonitrilo), peróxidos tales como peróxido de benzoílo, y similares. Preferiblemente, el iniciador térmico es 2,2’-azobis(isobutironitrilo) (AIBN).

Una “red polimérica interpenetrante (RPI)” tal como se usa en el presente documento se refiere ampliamente a una red íntima de dos o más polímeros al menos uno de los cuales o bien se sintetiza y/o o bien se reticula en presencia del/de los otro(s). Un experto en la técnica conoce técnicas para preparar RPI. Para un procedimiento general, véanse las patentes estadounidenses n.ºs 4.536.554, 4.983.702, 5.087.392 y 5.656.210, incorporándose el contenido de todas ellas al presente documento como referencia. La polimerización se lleva a cabo generalmente a temperaturas que oscilan entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 145ºC.

Una “limitación espacial de la radiación actínica” se refiere a un acto o procedimiento en el que se dirige radiación energética en forma de rayos mediante, por ejemplo, una máscara o pantalla o combinaciones de las mismas, para que incida, de manera restringida espacialmente, sobre una zona que tiene un límite periférico bien definido. Por ejemplo, puede lograrse una limitación espacial de la radiación UV usando una máscara o pantalla que tiene una región transparente o abierta (región no enmascarada) rodeada por una región impermeable al UV (región enmascarada), tal como se ilustra esquemáticamente en las figuras 1-9 de la patente estadounidense n.º 6.627.124 (incorporada al presente documento como referencia en su totalidad). La región no enmascarada tiene un límite periférico bien definido con la región no enmascarada. Las dos superficies opuestas (superficie anterior y superficie

posterior) de una lente de contacto resultante están definidas por las dos superficies de moldeo mientras que el borde está definido por la limitación espacial de irradiación actínica más que por medio de las paredes del molde. Normalmente, sólo se reticula la composición fluida dentro de una región delimitada por las dos superficies de moldeo y la proyección del límite periférico bien definido de la limitación espacial mientras que no se reticula ninguna composición de prepolímero fluida fuera, e inmediatamente alrededor, del límite periférico de la limitación espacial, y de ese modo el borde de la lente de contacto debe ser liso y con duplicación precisa de las dimensiones y la geometría de la limitación espacial de la radiación actínica. La energía usada para la reticulación es energía de radiación, especialmente radiación UV, radiación gamma, radiación electrónica o radiación térmica, estando preferiblemente la energía de radiación en forma de un haz sustancialmente paralelo con el fin de, por una parte, lograr una buena restricción y, por otra parte, el uso eficiente de la energía. Tal método de fabricación de lentes de contacto se describe en las solicitudes de patente estadounidense n.ºs 08/274.942 presentada el 14 de julio de 1994, 10/732.566 presentada el 10 de diciembre de 2003, 10/721.913 presentada el 25 de noviembre de 2003, y la patente estadounidense n.º 6.627.124, que se incorporan como referencia en su totalidad.

Una “formulación de formación de lente de hidrogel” o “material de formación de lente de hidrogel” se refiere a una composición polimerizable que puede curarse (es decir, polimerizarse y/o reticularse) térmicamente o de manera actínica para obtener un material polimérico reticulado/polimerizado. Un experto en la técnica conoce bien materiales de formación de lente. Normalmente, un material de formación de lente comprende componentes polimerizables/reticulables, por ejemplo, tales como, monómeros, macrómeros, prepolímeros, o combinaciones de los mismos, tal como conoce un experto en la técnica. Un material de formación de lente puede incluir además otros componentes, tales como un iniciador (por ejemplo, un fotoiniciador o un iniciador térmico), un agente de tintado de visibilidad, un agente de bloqueo de UV, fotosensibilizadores, agentes antimicrobianos (por ejemplo, nanopartículas de Ag), agentes lubricantes/humectantes (por ejemplo, los descritos anteriormente), y similares.

Según la invención, una disolución de acondicionamiento es oftálmicamente segura. El término “oftálmicamente segura” con respecto a una disolución de acondicionamiento quiere decir que una lente de contacto sumergida en la disolución es segura para la colocación directa sobre el ojo sin enjuagado, es decir, la disolución es segura y suficientemente cómoda para el contacto diario con el ojo a través de una lente de contacto o traslado a la superficie ocular (por tanto, contacto ocular) usando una lente de contacto. Una disolución oftálmicamente segura tiene una tonicidad y un pH que son compatibles con el ojo y comprende materiales, y cantidades de los mismos, que no son irritantes ni citotóxicos según las normas ISO internacionales y los reglamentos de la FDA de los EE.UU.

El término “compatible con el ojo” significa una disolución que puede estar en contacto íntimo con el ojo durante un periodo de tiempo prolongado sin dañar significativamente el ojo y sin una incomodidad significativa para el usuario.

Una “susceptibilidad reducida a la degradación por oxidación del polietilenglicol” significa que la susceptibilidad a la degradación oxidativa de un polietilenglicol en una disolución que contiene un α-oxo-multi-ácido o sal del mismo después de someterse a un tratamiento de esterilización se reduce (caracterizado por la cantidad de ácido fórmico detectable y opcionalmente otros subproductos de degradación en un material polimérico que contiene polioxialquileno estabilizado que son el 80% o menos, preferiblemente el 65% o menos, más preferiblemente el 50% o menos, de lo detectado en una disolución sin ningún α-oxo-multi-ácido o sal del mismo). Los métodos para determinar el ácido fórmico y otros subproductos derivados de la degradación oxidativa de materiales poliméricos que contienen PEG se describen en una solicitud de patente en tramitación junto con la presente de titularidad compartida (publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0116564 A1, incorporada al presente documento en su totalidad). Alternativamente, un experto en la técnica sabe cómo analizar los productos de degradación oxidativa de un material polimérico que contiene PEG.

Un “lubricante polimérico lixiviable” tal como se usa en el presente documento se refiere a un polímero hidrófilo que no está unido de manera covalente sino en su lugar está asociado con o atrapado en la matriz de polímero de una lente de contacto y que puede potenciar la humectabilidad de superficie de una lente de contacto y/o el ojo o reducir el carácter de fricción de la superficie de la lente de contacto.

La presente invención se refiere de manera general a una lente de contacto de hidrogel que puede aliviar la incomodidad inicial del usuario de lentes y proporcionar al usuario comodidad durante un periodo de tiempo prolongado, de más de seis horas. La presente invención se basa parcialmente en el descubrimiento de que, mediante el acondicionamiento y almacenamiento de una lente de hidrogel con dos o más lubricantes poliméricos lixiviables incorporados en la misma en una disolución de acondicionamiento relativamente viscosa que incluye un polietilenglicol de peso molecular relativamente bajo (PEG) y un polímero hidrófilo de potenciación de la viscosidad (por ejemplo, poli(alcohol vinílico) (PVA) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o polímeros que contienen hidroxilo similares), pueden aliviarse la mayoría de los problemas de incomodidad asociados con las lentes de contacto disponibles actualmente.

Aunque los inventores no desean limitarse por ninguna teoría particular, se cree que un PEG de bajo peso molecular y HPMC (o PVA o un polímero hidrófilo no iónico de alto peso molecular que tiene grupos hidroxilo) pueden tener un efecto sinérgico sobre la comodidad inicial (en el momento de insertar la lente) y durante las primeras varias horas

de uso de la lente. Al sumergir una lente de hidrogel en una disolución de acondicionamiento de lente relativamente viscosa, puede formarse temporalmente una película viscosa, que se cree que se compone de HPMC (o PVA o un polímero hidrófilo no iónico de alto peso molecular que tiene grupos hidroxilo) y PEG de bajo peso molecular, sobre la superficie de la lente que puede servir como amortiguación para aliviar, en particular, la incomodidad inicial y también puede funcionar como barrera para el lubricante polimérico lixiviable que tiende a liberarse en la disolución de acondicionamiento de lente y como un depósito temporal para el lubricante polimérico lixiviable que puede proporcionar un estallido de liberación de lubricante polimérico lixiviable en el entorno ocular del ojo. El PEG de bajo peso molecular junto con HPMC (o PVA o un polímero hidrófilo no iónico de alto peso molecular que tiene grupos hidroxilo) puede reducir la tensión superficial y la fricción de la película viscosa de la superficie de la lente, aumentando de ese modo la comodidad de uso.

También se cree que cuando el peso molecular promedio de dos o más lubricantes poliméricos son diferentes entre sí en un grado tan grande, puede producirse su liberación en una escala temporal diferente: liberándose en primer lugar el lubricante con bajo peso molecular y liberándose más tarde el lubricante con mayor peso molecular. Teniendo una diferencia de al menos aproximadamente 3 veces en el peso molecular entre dos lubricantes, puede garantizarse que el lubricante de mayor peso molecular se libere en el ojo después de aproximadamente 6 horas de tiempo de uso. Una lente de contacto de hidrogel de la invención puede proporcionar al usuario una comodidad prolongada y, en particular, comodidad al final del día incluso después de almacenarse en una disolución de acondicionamiento durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, de hasta aproximadamente 5 años.

La presente invención, en un aspecto, proporciona un producto oftálmico que comprende un envase sellado y esterilizado que incluye una disolución de acondicionamiento y una lente de contacto de hidrogel blanda sumergida en la disolución de acondicionamiento, en el que la disolución de acondicionamiento incluye un polímero de potenciación de la viscosidad que contiene hidroxilo en una cantidad suficiente para proporcionar a la disolución de acondicionamiento una viscosidad de aproximadamente 1,5 centipoises a aproximadamente 20 centipoises a 25ºC, un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 2000 o menos, y uno o más agentes tamponantes en una cantidad suficiente para proporcionar a la disolución un pH de desde aproximadamente 6,0 hasta 8,0, en el que la disolución de acondicionamiento tiene una osmolalidad de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 450 mOsm/kg. En una realización preferida, la lente de contacto de hidrogel comprende una matriz de polímero, un primer lubricante polimérico lixiviable y un segundo lubricante polimérico lixiviable, en el que el segundo lubricante polimérico lixiviable es diferente del primer lubricante polimérico lixiviable en cuanto al peso molecular o a la composición de polímero (es decir, compuesto por diferentes unidades monoméricas o las mismas unidades monoméricas pero diferente porcentaje).

Un experto en la técnica conoce bien envases de lentes (o recipientes) para esterilizar en autoclave y almacenar una lente de contacto blanda. En la invención puede usarse cualquier envase de lentes. Preferiblemente, un envase de lentes es un envase de tipo blíster que comprende una base y una tapa, en el que la tapa se sella de manera separable a la base, en el que la base incluye una cavidad para alojar una disolución de acondicionamiento estéril y la lente de contacto.

Las lentes se acondicionan en envases individuales, se sellan y se esterilizan (por ejemplo, mediante autoclave) antes de dispensarse a los usuarios. Un experto en la técnica sabrá bien cómo sellar y esterilizar envases de lentes.

Según la invención, una lente de contacto de hidrogel blanda puede ser una lente de contacto de hidrogel convencional (es decir, una lente de hidrogel distinto de silicona) o una lente de contacto de hidrogel de silicona.

Una disolución de acondicionamiento de la invención es oftálmicamente compatible y puede ser cualquier disolución de base acuosa que se usa para almacenar lentes de contacto. Una disolución de acondicionamiento de la invención puede ser una solución salina, una disolución tamponada y agua desionizada.

La disolución de la invención contiene un polímero de potenciación de la viscosidad que contiene hidroxilo. El polímero de potenciación de la viscosidad es no iónico. El aumento de la viscosidad de la disolución proporciona una película sobre la lente que puede facilitar el uso cómodo de la lente de contacto. El componente de potenciación de la viscosidad también puede actuar para amortiguar el impacto sobre la superficie del ojo durante la inserción y sirve también para aliviar la irritación ocular.

Los polímeros de potenciación de la viscosidad preferidos incluyen, pero no se limitan a, polímeros derivados de celulosa solubles en agua, poli(alcoholes vinílicos) (PVA) solubles en agua, poli(óxido de etileno) de alto peso molecular que tiene un peso molecular mayor de aproximadamente 2000 (hasta 10.000.000 Dalton), un copolímero de al menos una vinil-lactama con uno o más monómeros que contienen hidroxilo, y similares. Los polímeros derivados de celulosa solubles en agua son los polímeros de potenciación de la viscosidad más preferidos. Los ejemplos de polímeros derivados de celulosa útiles incluyen sin limitación éteres de celulosa.

Éteres de celulosa preferidos a modo de ejemplo son metilcelulosa (MC), etilcelulosa, hidroximetilcelulosa,

hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), o una mezcla de las mismas. Más preferiblemente, un éter de celulosa es hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y mezclas de las mismas. El éter de celulosa está presente en la composición en una cantidad de desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5% en peso, preferiblemente desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 3% en peso, incluso más preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 1% en peso, basándose en la cantidad total de la disolución de acondicionamiento.

Se entiende que pueden añadirse opcionalmente en la disolución otros polímeros de potenciación de la viscosidad, tales como polímero de polivinilpirrolidona incluyendo copolímeros.

Una disolución de acondicionamiento de la invención tiene una viscosidad de desde 1,5 centipoises hasta aproximadamente 20 centipoises a 25ºC, preferiblemente desde aproximadamente 2,0 centipoises hasta aproximadamente 15 centipoises a 25ºC, más preferiblemente desde aproximadamente 2,0 centipoises hasta aproximadamente 8 centipoises a 25ºC.

Según la invención, la disolución de acondicionamiento comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 2000 o menos, preferiblemente 1000 o menos, incluso más preferiblemente 600 o menos, lo más preferiblemente desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 Dalton.

En una realización de la invención, la disolución de acondicionamiento comprende un α-oxo-multi-ácido o sal del mismo en una cantidad suficiente para tener una susceptibilidad reducida a la degradación por oxidación del polietilenglicol en la disolución de acondicionamiento. Una solicitud de patente en tramitación junto con la presente de titularidad compartida (publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0116564 A1, incorporada al presente documento en su totalidad) da a conocer que un oxo-multi-ácido o sal del mismo puede reducir la susceptibilidad a la degradación oxidativa de un material polimérico que contiene PEG.

Los α-oxo-multi-ácidos o sales biocompatibles de los mismos a modo de ejemplo incluyen sin limitación ácido cítrico, ácido 2-cetoglutárico o ácido málico o sales biocompatibles (preferiblemente oftálmicamente compatibles) de los mismos. Más preferiblemente, un α-oxo-multi-ácido es ácido cítrico o málico o sales biocompatibles (preferiblemente oftálmicamente compatibles) de los mismos (por ejemplo, de sodio, potasio, o similar).

La disolución de la presente invención contiene un agente tamponante. Los agentes tamponantes mantienen el pH preferiblemente en el intervalo deseado, por ejemplo, en un intervalo fisiológicamente aceptable de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. Puede usarse cualquier agente tamponante fisiológicamente compatible conocido. El experto en la técnica conoce agentes tamponantes adecuados como constituyente de la composición de cuidado de lentes de contacto según la invención. Ejemplos son ácido bórico, boratos, por ejemplo borato de sodio, ácido cítrico, citratos, por ejemplo citrato de potasio, bicarbonatos, por ejemplo bicarbonato de sodio, TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), Bis-Tris (bis-(2-hidroxietil)-imino-tris-(hidroximetil)-metano), bis-aminopolioles, trietanolamina, ACES (ácido N-(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico), MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), MOPS (ácido 3-[N-morfolino]-propanosulfónico), PIPES (ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico)), TES (ácido N-[tris(hidroximetil)metil]-2-aminoetanosulfónico), sales de los mismos, tampones fosfato, por ejemplo Na_2HPO_4, NaH_2PO_4 y KH_2PO_4 o mezclas de los mismos. Un bis-aminopoliol preferido es 1,3-bis(tris[hidroximetil]-metilamino)propano (bis-TRIS-propano). La cantidad de cada agente tamponante es aquella cantidad necesaria para ser eficaz para lograr un pH de la composición de desde aproximadamente 6,0 hasta aproximadamente 8,0. Normalmente, está presente en una cantidad de desde el 0,001% hasta el 2%, preferiblemente desde el 0,01% hasta el 1%; lo más preferiblemente desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,30% en peso.

Las disoluciones según la invención se formulan preferiblemente de tal manera que son isotónicas con el fluido lagrimal. Una disolución que es isotónica con el fluido lagrimal se entiende generalmente que es una disolución cuya concentración corresponde a la concentración de una disolución de cloruro de sodio al 0,9% (308 mOsm/kg). Son posibles desviaciones de esta concentración en la totalidad; si se desea.

La isotonicidad con el fluido lagrimal, o incluso otra tonicidad deseada, puede ajustarse añadiendo sustancias orgánicas o inorgánicas que afectan a la tonicidad. Los agentes de tonicidad aceptables por vía ocular adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerol, propilenglicol, polioles, manitoles, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la mayor parte de la tonicidad de la disolución la proporciona uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en electrolitos que no contienen haluro (por ejemplo, bicarbonato de sodio) y compuestos no electrolíticos. La tonicidad de la disolución se ajusta normalmente para que esté en el intervalo de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 450 miliosmol (mOsm), preferiblemente desde aproximadamente 250 hasta 350 mOsm.

Según la invención, la disolución puede comprender además materiales similares a mucina, materiales

oftálmicamente beneficiosos, y/o tensioactivos.

Los materiales similares a mucina a modo de ejemplo incluyen sin limitación ácido poliglicólico, polilactidas, y similares. Un material similar a mucina puede usarse como material hospedador que puede liberarse de manera continua y lenta a lo largo de un periodo de tiempo prolongado a la superficie ocular del ojo para tratar el síndrome de sequedad de ojos. El material similar a mucina está presente preferiblemente en cantidades eficaces.

Los materiales oftálmicamente beneficiosos a modo de ejemplo incluyen sin limitación ácido 2-pirrolidon-5-carboxílico (PCA), aminoácidos (por ejemplo, taurina, glicina, etc.), alfa-hidroxiácidos (por ejemplo, ácidos glicólico, láctico, málico, tartárico, mandélico y cítrico y sales de los mismos, etc.), ácidos linoleico y gamma-linoleico, y vitaminas (por ejemplo, B5, A, B6, etc.).

Los tensioactivos pueden ser prácticamente cualquier tensioactivo aceptable por vía ocular incluyendo tensioactivos no iónicos, aniónicos y anfóteros. Los ejemplos de tensioactivos preferidos incluyen sin limitación poloxámeros (por ejemplo, Pluronic® F108, F88, F68, F68LF, F127, F87, F77, P85, P75, P104, y P84), poloaminas (por ejemplo, Tetronic® 707, 1107 y 1307), ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos (por ejemplo, Tween® 20, Tween® 80), éteres de polioxietileno o polioxipropileno de alcanos C_{12}-C_{18} (por ejemplo, Brij® 35), estearato de polioxietileno (Myrj® 52), estearato de polioxietileno-propilenglicol (Atlas® G 2612), y tensioactivos anfóteros con los nombres comerciales Mirataine® y Miranol®.

En una realización, la lente de contacto de hidrogel comprende una matriz de polímero, un primer lubricante polimérico lixiviable, y un segundo lubricante polimérico lixiviable, en el que el segundo lubricante polimérico lixiviable es diferente del primer lubricante polimérico lixiviable en cuanto al peso molecular o a la composición de polímero. Más preferiblemente, el peso molecular promedio del segundo lubricante polimérico lixiviable es al menos aproximadamente 3 veces el del primer lubricante polimérico lixiviable.

La lente puede prepararse según cualquier método conocido por un experto en la técnica a partir de una formulación de formación de lente de hidrogel que incluye dos o más polímeros hidrófilos no reticulables (es decir, lubricantes poliméricos lixiviables) con diferentes pesos moleculares.

Según la presente invención, una formulación de formación de lente de hidrogel (o una composición fluida polimerizable) puede ser una disolución o una masa fundida o líquido libre de disolvente a una temperatura por debajo de 60ºC.

Cuando una composición fluida polimerizable es una disolución, puede prepararse disolviendo al menos un componente polimerizable/reticulable (por ejemplo, uno o más monómeros, uno o más macrómeros y/o uno o más prepolímeros) y todos los demás componentes deseados en cualquier disolvente adecuado conocido por un experto en la técnica. Ejemplos de disolventes adecuados son agua, alcoholes, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo etanol o metanol, y además amidas de ácidos carboxílicos, tales como dimetilformamida, disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido o metil etil cetona, cetonas, por ejemplo acetona o ciclohexanona, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, éteres, por ejemplo THF, dimetoxietano o dioxano, e hidrocarburos halogenados, por ejemplo tricloroetano, y también mezclas de disolventes adecuados, por ejemplo mezclas de agua con un alcohol, por ejemplo una mezcla de agua/etanol o de agua/metanol.

Según la presente invención, una composición fluida polimerizable comprende al menos dos polímeros hidrófilos no reticulables y diferentes y al menos un prepolímero reticulable de manera actínica. Puede ser una disolución, un líquido libre de disolvente o una masa fundida y comprende un prepolímero reticulable de manera actínica. Preferiblemente, una composición fluida es una disolución de al menos un prepolímero de manera actínica. Más preferiblemente, una composición fluida es una disolución acuosa de al menos un prepolímero reticulable de manera actínica. Se entiende que una composición fluida también puede comprender (pero preferiblemente no lo hace) uno o más monómeros, uno o más macrómeros y/o uno o más agentes de reticulación. Sin embargo, la cantidad de esos componentes debe ser tan pequeña que una lente de hidrogel fabricada a partir de la composición fluida no contenga niveles inaceptables de monómeros, macrómeros y/o agentes de reticulación no polimerizados. La presencia de niveles inaceptables de monómeros, macrómeros y/o agentes de reticulación no polimerizados puede requerir extracción para retirarlos. De manera similar, una composición fluida puede comprender además diversos componentes, tales como iniciadores de la polimerización (por ejemplo, fotoiniciador o iniciador térmico), fotosensibilizadores, inhibidores, cargas, y similares, siempre que su presencia en una lente no requiera que se someta la lente a ningún tratamiento de extracción.

Ejemplos de fotoiniciadores adecuados son metil éter de benzoína, 1-hidroxi-ciclohexil fenil cetona, o tipos de Darocure® o Irgacure®, por ejemplo Darocure® 1173 o Irgacure® 2959. La cantidad de fotoiniciador puede seleccionarse dentro de amplios límites, habiéndose mostrado que es beneficiosa una cantidad de hasta 0,05 g/g de prepolímero y especialmente de hasta 0,003 g/g de prepolímero. Un experto en la técnica sabrá bien cómo seleccionar un fotoiniciador.

La disolución del prepolímero y los lubricantes lixiviables definida anteriormente en el presente documento es preferiblemente una disolución pura que significa una disolución que está libre o esencialmente libre de constituyentes no deseados, por ejemplo, libre de compuestos de partida monoméricos, oligoméricos o poliméricos usados para la preparación del prepolímero, y/o libre de productos secundarios formados durante la preparación del prepolímero.

Un disolvente adicional de la disolución acuosa de prepolímero puede ser, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol o n- o iso-propanol, o una amida de ácido carboxílico, tal como N,N-dimetilformamida, o dimetilsulfóxido. La disolución acuosa preferiblemente no contiene disolvente adicional.

La disolución acuosa del prepolímero preferiblemente no contiene un comonómero que es necesario retirar después de que se forme la lente.

Un grupo preferido de prepolímeros son aquéllos que son solubles en agua, una mezcla de agua-disolvente orgánico y un disolvente orgánico, que pueden fundirse a una temperatura por debajo de aproximadamente 85ºC, y son oftálmicamente compatibles. Resultaría ventajoso que un prepolímero reticulable de manera actínica esté en una forma sustancialmente pura (por ejemplo, purificado mediante ultrafiltración para retirar la mayor parte de los reactantes para formar el prepolímero). Por tanto, después de la reticulación mediante radiación actínica, un dispositivo médico, preferiblemente un dispositivo oftálmico, puede no requerir prácticamente más purificación subsiguiente, tal como en particular la extracción complicada de constituyentes no polimerizados. Además, la reticulación puede tener lugar sin disolvente o en disolución acuosa, de modo que no es necesaria una etapa posterior de intercambio de disolvente o hidratación.

Los ejemplos de prepolímeros reticulables de manera actínica preferidos incluyen, pero no se limitan a, un prepolímero de poli(alcohol vinílico) reticulable soluble en agua descrito en las patentes estadounidenses n.os 5.583.163 y 6.303.687 (incorporadas como referencia en su totalidad); un prepolímero de poliuretano terminado en grupo vinilo soluble en agua descrito en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0082680 (incorporada al presente documento como referencia en su totalidad); derivados de un poli(alcohol vinílico), polietilenimina o polivinilamina, que se dan a conocer en el documento US 5.849.841 (incorporado como referencia en su totalidad); un prepolímero de poliurea reticulable soluble en agua descrito en la patente estadounidense n.º 6.479.587 y en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente de titularidad compartida n.º 10/991.124 presentada el 17 de noviembre de 2004 (incorporada al presente documento como referencia en su totalidad); poliacrilamida reticulable; copolímeros estadísticos reticulables de vinil-lactama, MMA y un comonómero, que se dan a conocer en los documentos EP 655.470 y US 5.712.356; copolímeros reticulables de vinil-lactama, acetato de vinilo y alcohol vinílico, que se dan a conocer en los documentos EP 712.867 y US 5.665.840; copolímeros de poliéter-poliéster con cadenas laterales reticulables que se dan a conocer en los documentos EP 932.635 y US 6.492.478; prepolímeros de polialquilenglicol-uretano ramificados dados a conocer en los documentos EP 958.315 y US 6.165.408; prepolímeros de tetra(met)acrilato de polialquilenglicol dados a conocer en los documentos EP 961.941 y US 6.221.303; y prepolímeros polialilamina-gluconolactona reticulables dados a conocer en la solicitud de patente PCT WO 2000/31150 y el documento US 6.472.489.

Ejemplos de prepolímero que contiene siliconas son los descritos en la solicitud de patente estadounidense publicada de titularidad compartida n.º US 2001-0037001 A1 y la patente estadounidense n.º 6.039.913, que se incorporan al presente documento como referencias en su totalidad.

En una realización preferida, un prepolímero reticulable de manera actínica es un poli(alcohol vinílico) reticulable soluble en agua.

En otra realización preferida, un prepolímero reticulable de manera actínica es una poliurea reticulable tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.479.587 o en una solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente de titularidad compartida n.º 10/991.124 presentada el 17 de noviembre de 2004 (incorporada al presente documento como referencia en su totalidad).

Según la invención, el criterio de que el prepolímero es soluble en agua indica en particular que el prepolímero es soluble en una concentración de desde aproximadamente el 3 hasta el 90% en peso, preferiblemente desde aproximadamente el 5 hasta el 60% en peso, especialmente desde aproximadamente el 10 hasta el 60% en peso, en una disolución sustancialmente acuosa. En la medida en que sea posible en un caso individual, también están incluidas las concentraciones de prepolímero de más del 90% según la invención. Concentraciones especialmente preferidas del prepolímero en disolución son de desde aproximadamente el 15 hasta aproximadamente el 50% en peso, especialmente desde aproximadamente el 15 hasta aproximadamente el 40% en peso, por ejemplo desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 40% en peso.

Preferiblemente, los prepolímeros usados en el procedimiento según la invención se purifican previamente de manera conocida en sí misma, por ejemplo mediante precipitación con disolventes orgánicos, tales como acetona,

filtración y lavado, extracción en un disolvente adecuado, diálisis o ultrafiltración, prefiriéndose especialmente la ultrafiltración. Por medio de ese procedimiento de purificación, los prepolímeros puede obtenerse en forma extremadamente pura, por ejemplo en forma de disoluciones acuosas concentradas que están libres, o al menos sustancialmente libres, de productos de reacción, tales como sales, y de materiales de partida, tales como, por ejemplo, constituyentes no poliméricos.

El procedimiento de purificación preferido para los prepolímeros usados en el procedimiento según la invención, la ultrafiltración, puede llevarse a cabo de manera conocida en sí misma. Es posible que la ultrafiltración se lleve a cabo repetidamente, por ejemplo desde dos hasta diez veces. Alternativamente, la ultrafiltración puede llevarse a cabo de manera continua hasta que se alcanza el grado de pureza seleccionado. El grado de pureza seleccionado puede ser, en principio, tan alto como se desee. Una medida adecuada para el grado de pureza es, por ejemplo, la concentración de sales disueltas obtenidas como subproductos, que puede determinarse de modo sencillo de manera conocida.

Según la invención, lubricantes lixiviables son polímeros hidrófilos no reticulables (es decir sin grupos reticulables de manera actínica) que preferiblemente no tienen cargas. Puede usarse cualquier polímero hidrófilo adecuado siempre que sea compatible con el material de formación de lente (es decir, pueda producir lentes de contacto ópticamente transparentes). Los polímeros hidrófilos no reticulables (es decir, sin grupos reticulables de manera actínica) a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, poli(alcoholes vinílicos) (PVA), poliamidas, poliimidas, polilactona, un homopolímero de una vinil-lactama, un copolímero de al menos una vinil-lactama en presencia o en ausencia de uno o más comonómeros vinílicos hidrófilos, polivinilpirrolidonas alquiladas, un homopolímero de acrilamida o metacrilamida, un copolímero de acrilamida o metacrilamida con uno o más monómeros vinílicos hidrófilos, poli(óxido de etileno) (PEO), un derivado de polioxietileno, poli-N-N-dimetilacrilamida, poli(ácido acrílico), poli(2-etil-oxazolina), polisacáridos de heparina, polisacáridos, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de N-vinil-lactamas incluyen N-vinil-2-pirrolidona, N-vinil-2-piperidona, N-vinil-2-caprolactama, N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, N-vinil-3-metil-2-piperidona, N-vinil-3-metil-2-caprolactama, N-vinil-4-metil-2-pirrolidona, N-vinil-4-metil-2-caprolactama, N-vinil-5-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-2-piperidona, N-vinil-5,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-3,3,5-trimetil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-5-etil-2-pirrolidona, N-vinil-3,4,5-trimetil-3-etil-2-pirrolidona, N-vinil-6-metil-2-piperidona, N-vinil-6-etil-2-piperidona, N-vinil-3,5-dimetil-2-piperidona, N-vinil-4,4-dimetil-2-piperidona, N-vinil-7-metil-2-caprolactama, N-vinil-7-etil-2-caprolactama, N-vinil-3,5-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-4,6-dimetil-2-caprolactama y N-vinil-3,5,7-trimetil-2-caprolactama.

El peso molecular promedio en número M_n del polímero hidrófilo es preferiblemente de desde 10.000 hasta 500.000, más preferiblemente desde 20.000 hasta 200.000.

Los ejemplos de polivinilpirrolidona (PVP) incluyen sin limitación aquellos polímeros caracterizados por grados de peso molecular de K-15, K-30, K-60, K-90, K-120, y similares.

Los ejemplos de copolímeros de n-vinilpirrolidona con uno o más monómeros vinílicos incluyen sin limitación copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, copolímeros de vinilpirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetilo (por ejemplo, copolímero 845, copolímero 937, copolímero 958 de ISP Corporation), copolímero de vinilpirrolidona/vinilcaprolactama/metacrilato de dimetil-aminoetilo.

Los ejemplos de pirrolidonas alquiladas incluyen sin limitación la familia de la pirrolidonas alquiladas GANEX® de ISP Corporation.

Un derivado de polioxietileno adecuado es, por ejemplo, n-alquilfenil éter de polioxietileno, n-alquil éter de polioxietileno (por ejemplo, TRITON®), tensioactivo de éter de poliglicol (TERGITOL®), polioxietileno-sorbitano (por ejemplo, TWEEN®), monoéter de glicol polioxietilado (por ejemplo, BRIJ®, lauril éter de polioxiletileno 9, éter de polioxiletileno 10, tridecil éter de polioxiletileno 10), o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

Los ejemplos de copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno incluyen sin limitación poloxámeros y poloxaminas, que están disponibles, por ejemplo, con el nombre comercial PLURONIC®, PLURONIC-R®, TETRONIC®, TETRONIC-R® o PLURADOT®. Los poloxámeros son copolímeros de tribloque con la estructura PEO-PPO-PEO (en la que “PEO” es poli(óxido de etileno) y “PPO” es poli(óxido de propileno)).

Se conoce un número considerable de poloxámeros, que difieren meramente en el peso molecular y en la razón PEO/PPO; los ejemplos de poloxámeros incluyen 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 1888; 212, 215, 217, 231, 234, 235,237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407. Puede invertirse el orden de los bloques de polioxietileno y polioxipropileno creando copolímeros de bloque con la estructura PPO-PEO-PPO, que se conocen como polímeros PLURONIC-R®.

Las poloxaminas son polímeros con la estructura $(PEO\text{-}PPO)_2\text{-}N\text{-}(CH_2)_2\text{-}N\text{-}(PPO\text{-}PEO)_2$ que están disponibles con diferente peso molecular y razones PEO/PPO. De nuevo, puede invertirse el orden de los bloques de polioxietileno y polioxipropileno creando copolímeros de bloque con la estructura $(PPO\text{-}PEO)_2\text{-}N\text{-}(CH_2)_2\text{-}N\text{-}(PEO\text{-}PPO)_2$, que se conocen como polímeros TETRONIC-R®.

También pueden diseñarse copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno con bloques hidrófilos que comprenden una mezcla al azar de unidades de repetición de óxido de etileno y óxido de propileno. Para mantener el carácter hidrófilo del bloque, predominará el óxido de etileno. De manera similar, el bloque hidrófobo puede ser una mezcla de unidades de repetición de óxido de etileno y óxido de propileno. Tales copolímeros de bloque están disponibles con el nombre comercial PLURADOT®.

Pueden emplearse PVA no reticulables de todas las clases, por ejemplo aquéllos con contenidos de poli(acetato de vinilo) bajos, medios o altos. Además, los PVA usados también pueden comprender pequeñas proporciones, por ejemplo de hasta el 20%, preferiblemente de hasta el 16%, de unidades de copolímero tal como se mencionó anteriormente. Se prefiere el uso de PVA no reactivos con un contenido de unidades de poli(acetato de vinilo) de menos del 20%, preferiblemente inferior al 16%.

Los poli(alcoholes vinílicos) no reticulables empleados en la presente invención se conocen y están disponibles comercialmente, por ejemplo con el nombre de marca Mowiol® de KSE (Kuraray Specialties Europe) o Gohsenol (Nippon Gohsei, Japón).

Se entiende que la adición de los lubricantes lixiviables a la formulación de lente no debe afectar adversamente a la transparencia óptica de las lentes resultantes. Los lubricantes lixiviables pueden ser los mismos polímeros que tienen diferente peso molecular o diferentes polímeros que tienen diferente peso molecular.

La presente invención, en otro aspecto, proporciona un procedimiento para fabricar una lente de contacto blanda que puede aliviar la incomodidad inicial y la incomodidad al final del día del usuario. El método de la invención comprende las etapas de: a) curar una formulación de lente de hidrogel en un molde para formar una lente de contacto de hidrogel, en el que la formulación de lente comprende un primer lubricante polimérico lixiviable y un segundo lubricante polimérico lixiviable, en el que los lubricantes poliméricos lixiviables primero y segundo se incorporan de manera no covalente y se distribuyen en la matriz de la lente de contacto, en el que el segundo lubricante polimérico lixiviable es diferente del primer lubricante polimérico lixiviable en cuanto al peso molecular o a la composición de polímero; b) acondicionar la lente de contacto de hidrogel en un recipiente que contiene una disolución de acondicionamiento, en el que la disolución de acondicionamiento comprende un polímero de potenciación de la viscosidad en una cantidad suficiente para proporcionar a la disolución de acondicionamiento una viscosidad de desde aproximadamente 1,5 centipoises hasta aproximadamente 20 centipoises a 25ºC, preferiblemente desde aproximadamente 2,0 centipoises hasta aproximadamente 15 centipoises a 25ºC, y un tensioactivo polimérico que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 2.000 Dalton; y c) esterilizar la lente de contacto de hidrogel en el envase para obtener la lente de contacto blanda.

Pueden usarse en este aspecto de la invención las diversas realizaciones y realizaciones preferidas descritas anteriormente de disoluciones de acondicionamiento, polímeros de potenciación de la viscosidad, las viscosidades de la disolución de acondicionamiento, formulaciones de formación de lente de hidrogel (materiales de formación de lente), lubricantes lixiviables, envases, sellado y esterilización, y otros.

Un experto en la técnica conoce bien los moldes de lente para fabricar lentes de contacto y, por ejemplo, se emplean en moldeo por colada o colada por centrifugación. Por ejemplo, un molde (para moldeo por colada total) comprende generalmente al menos dos secciones (o partes) de molde o mitades de molde, es decir mitades de molde primera y segunda. La primera mitad de molde define una primera superficie de moldeo (u óptica) y la segunda mitad de molde define una segunda superficie de moldeo (u óptica). Las mitades de molde primera y segunda están configuradas para recibirse la una a la otra de manera que se forma una cavidad de formación de lente entre la primera superficie de moldeo y la segunda superficie de moldeo. La superficie de moldeo de una mitad de molde es la superficie de formación de cavidad del molde y está en contacto directo con una composición fluida polimerizable.

Los expertos habituales en la técnica conocen generalmente métodos de fabricación de secciones de molde para el moldeo por colada de una lente de contacto. Pueden usarse prácticamente todos los materiales conocidos en la técnica para fabricar moldes, para fabricar lentes de contacto. Por ejemplo, pueden usarse materiales poliméricos, tales como polietileno, polipropileno, poliestireno, PMMA, un copolímero de olefina cíclica, tal como por ejemplo, Topas® COC grado 8007-S10 (copolímero transparente amorfo de etileno y norborneno) de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania y Summit, Nueva Jersey, Zeonex® y Zeonor® de Zeon Chemicals LP, Louisville, KY, o similar. Podrían usarse otros materiales que permiten la transmisión de luz UV, tales como vidrio de cuarzo y zafiro.

Un experto en la técnica sabrá bien cómo moldear por colada lentes a partir de una formulación de formación de lente en moldes basándose en polimerización térmica o actínica.

En una realización preferida, cuando los componentes polimerizables en la composición fluida se componen esencialmente de prepolímeros, se usan moldes reutilizables y la composición fluida se cura de manera actínica bajo una limitación espacial de la radiación actínica para formar una lente de contacto coloreada. Ejemplos de moldes reutilizables preferidos son los dados a conocer en las solicitudes de patente estadounidense n.os 08/274.942 presentada el 14 de julio de 1994, 10/732.566 presentada el 10 de diciembre de 2003, 10/721.913 presentada el 25 de noviembre de 2003 y la patente estadounidense n.º 6.627.124, que se incorporan como referencia en su totalidad.

La apertura del molde de modo que pueda retirarse la lente moldeada del molde puede tener lugar de manera conocida en sí misma.

Si la lente de contacto moldeada se produce sin disolvente a partir de un prepolímero ya purificado según la invención, entonces después de la retirada de la lente moldeada, normalmente no es necesario seguir con etapas de purificación tales como extracción. Esto es debido a que los prepolímeros empleados no contienen ningún constituyente de bajo peso molecular no deseado; por consiguiente, el producto reticulado también está libre o sustancialmente libre de tales constituyentes y puede prescindirse de la posterior extracción. Por consiguiente, la lente de contacto puede transformarse directamente de la manera habitual, mediante hidratación en una disolución de acondicionamiento de la invención (descrita anteriormente), para dar una lente de contacto lista para usar.

Si la lente de contacto moldeada se produce a partir de una disolución acuosa de un prepolímero ya purificado según la invención, entonces el producto reticulado tampoco contiene ninguna impureza problemática. Por tanto, no es necesario llevar a cabo la posterior extracción. Puesto que la reticulación se lleva a cabo en una disolución esencialmente acuosa, adicionalmente es innecesario llevar a cabo una posterior hidratación.

Las lentes de contacto pueden esterilizarse sometiéndolas a autoclave de manera conocida en sí misma después de su retirada de los moldes.

En este aspecto de la invención pueden usarse las diversas realizaciones y realizaciones preferidas descritas anteriormente de formulaciones de formación de lente de hidrogel (materiales de formación de lente), lubricantes lixiviables, y otros.

La divulgación anterior permitirá que un experto habitual en la técnica ponga en práctica la invención. Para permitir mejor que el lector entienda realizaciones específicas y las ventajas de las mismas, se sugiere la referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Sin embargo, no debe interpretarse que los siguientes ejemplos limiten el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Formulaciones de lente

Se preparan composiciones de prepolímero fluidas (formulaciones acuosas) a partir de nelfilcon A (un poli(alcohol vinílico) acrilado que es soluble en agua y reticulable de manera actínica, de CIBA Vision), agua, fotoiniciador (Irgacure 2959; Ciba Specialty Chemicals), poloxámero 108 (Pluronic® F38), y GH-22 de Gohsenol y ftalocianina de cobre (CuP).

Formulación I. Se prepara la formulación I para contener el 30,6% en peso de nelfilcon A, el 0,095% de Irgacure 2959 (en peso medido como porcentaje de sólidos de macrómero totales), el 0,3% en peso de poloxámero 108, el 0,5% de Mowiol 6-98 (PVA no reticulable; en peso medido como porcentaje de sólidos de macrómero totales) y el 1,5% de Gohsenol GH-22 (en peso medido como porcentaje de sólidos de macrómero totales), y CuP en una cantidad para proporcionar a la formulación una transmitancia del 97%.

Formulación II. Se prepara la formulación II para contener el 30,6% en peso de nelfilcon A, el 0,095% de Irgacure 2950, el 0,3% de poloxámero 108, el 1,5% de Mowiol 6-98, y el 0,5% de Mowiol 10-98 (en peso medido como porcentaje de sólidos de macrómero totales), y CuP en una cantidad para proporcionar a la formulación una transmitancia del 98%.

Producción de lentes

Se dispensan las formulaciones preparadas en lo anterior sobre una mitad de molde hembra usando un dispensador automático EFD (4 bar, 1,2 s). Entonces se hace coincidir la mitad de molde hembra con una mitad de molde macho correspondiente. Se cierra el molde usando un sistema de cierre neumático. Se cura con UV la formulación bajo 2 luces UV diferentes (de 1,8 mW/cm^2 cada una) durante un tiempo de exposición total de 4,9 s.

Se envasa cada lente en un envase de tipo blíster convencional que contiene la disolución de acondicionamiento

correspondiente y se sella con una lámina de aluminio de sellado. Entonces se esteriliza en autoclave cada lente en el envase. Después de la esterilización en autoclave, se determinan el diámetro y el módulo E de las lentes de contacto. No pueden identificarse diferencias significativas en las propiedades mecánicas (módulo, alargamiento, tensión y tenacidad a la rotura) entre las lentes fabricadas a partir de la formulación de control y las formulaciones I y II. Los diámetros de las lentes fabricadas a partir de la formulación I o II son ligeramente mayores que los de las lentes fabricadas a partir de la formulación sin adición de PVA no reticulables.

Ejemplo 2

Soluciones salinas de acondicionamiento de lente

Se prepara una serie de soluciones salinas de acondicionamiento que contienen el 1,0% de polietilenglicol (PEG400), el 0,294% de citrato de sodio dihidratado, el 0,3297% de cloruro de sodio, el 0,8105% de hidrogenofosfato de disodio dihidratado, el 0,0034% de poloxámero 108, y agua con concentraciones variables (p/p) de HPMC (el 0,1%, el 0.15%, el 0,2%, el 0,3%, el 0,4%). Se acondicionan lentes del ejemplo 1 (formulación I) en las diferentes soluciones salinas y se esterilizan en autoclave. Entonces se mide la viscosidad de la solución salina de acondicionamiento en los blísteres de lente terminados (envases) para cada solución salina de prueba.

HPMC (% en peso)	0	0,05	0,10	0,15	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60
Viscosidad (cp)	0,9	1,4	1,9	2,4	3,8	5,7	11,9	16,0	22,7

Ejemplo 3

Disoluciones de acondicionamiento de lente

Disolución de acondicionamiento I. Se prepara la disolución I para contener el 0,15% en peso de HPMC, el 1,0% de polietilenglicol (PEG400), el 0,294% de citrato de sodio dihidratado, el 0,3297% de cloruro de sodio, el 0,8105% de hidrogenofosfato de disodio dihidratado, el 0,0034% de poloxámero 108, y agua.

Disolución de acondicionamiento II. Se prepara la disolución II para contener el 0,4395% de cloruro de sodio, el 1,0806% de hidrogenofosfato de disodio deshidratado, el 0,0045% de poloxámero 108, y agua.

Ejemplo 4

Producción de lentes

Se acondicionan lentes producidas como en el ejemplo 1 (formulación I) en disolución de acondicionamiento I del ejemplo 3. Se acondicionan lentes producidas como en el ejemplo I (formulación II) en disolución de acondicionamiento II del ejemplo 3. Entonces se esterilizan las lentes en autoclave.

Ejemplo 5

Se monitoriza la liberación de agentes humectantes de las lentes en el ejemplo 4 siguiendo el procedimiento de Winterton *et al*., J of Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater 80B: 424-432, 2007 con la excepción de que las lentes se secan suavemente para retirar la solución salina de acondicionamiento antes de las pruebas en vez de enjuagarlas brevemente con PBS. El análisis de HPLC reveló la elución de PEG-400 desde las lentes durante hasta dos horas.

Ejemplo 6

La evaluación clínica de las lentes del ejemplo 4 muestra una fuerte preferencia por parte del paciente por las lentes fabricadas a partir de la formulación 1 y acondicionadas en disolución de acondicionamiento I en comparación con las lentes fabricadas a partir de la formulación II y acondicionadas en disolución de acondicionamiento II.

Aunque se han descrito diversas realizaciones de la invención usando términos, dispositivos y métodos específicos, tal descripción es únicamente para fines ilustrativos. Los términos usados son términos de descripción más que de limitación. Ha de entenderse que los expertos en la técnica pueden realizar cambios y variaciones sin apartarse del alcance de la presente invención, que se expone en las siguientes reivindicaciones. Además, debe entenderse que pueden intercambiarse aspectos de las diversas realizaciones o bien en su totalidad o bien en parte. Por tanto, el espíritu y alcance de las reivindicaciones adjuntas no debe limitarse a la descripción de las versiones preferidas contenidas en la misma.

REIVINDICACIONES

1. Producto oftálmico, que comprende: un envase sellado y esterilizado que incluye una disolución de acondicionamiento y una lente de contacto de hidrogel blanda sumergida en la disolución de acondicionamiento,

en el que la lente de contacto de hidrogel comprende una matriz de polímero, un primer lubricante polimérico lixiviable y un segundo lubricante polimérico lixiviable, en el que el segundo lubricante polimérico lixiviable es diferente del primer lubricante polimérico lixiviable en cuanto al peso molecular o a la composición de polímero,

en el que la disolución de acondicionamiento incluye un polímero de potenciación de la viscosidad que contiene hidroxilo no iónico en una cantidad suficiente para proporcionar a la disolución de acondicionamiento una viscosidad de desde aproximadamente 1,5 centipoises hasta aproximadamente 20 centipoises a 25ºC, un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 2000 o menos, un α-oxo-multi-ácido o sal del mismo en una cantidad suficiente para tener una susceptibilidad reducida a la degradación por oxidación del polietilenglicol en la disolución de acondicionamiento, y uno o más agentes tamponantes en una cantidad suficiente para proporcionar a la disolución un pH de desde aproximadamente 6,0 hasta 8,0, y en el que la disolución de acondicionamiento tiene una osmolalidad de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 450 mOsm/kg.

2. Producto oftálmico según la reivindicación 1, en el que el α-oxo-multi-ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido 2-cetoglutárico y ácido málico.

3. Producto oftálmico según la reivindicación 2, en el que el α-oxo-multi-ácido es ácido cítrico.

4. Producto oftálmico según la reivindicación 1, en el que los lubricantes lixiviables primero y segundo, independientemente entre sí, son polímeros hidrófilos no reticulables seleccionados del grupo que consiste en poli(alcoholes vinílicos), poliamidas, poliimidas, polilactona, homopolímeros de una vinil-lactama, copolímeros de al menos una vinil-lactama y al menos un monómero vinílico hidrófilo, polivinilpirrolidonas alquiladas, homopolímeros de acrilamida, homopolímeros de metacrilamida, copolímeros de acrilamida y al menos un monómero vinílico hidrófilo, copolímeros de metacrilamida con al menos un monómero vinílico hidrófilo, poli(óxido de etileno), un derivado de polioxietileno, poli-N,N-dimetilacrilamida, poli(2-etil-oxazolina), polisacáridos de heparina, polisacáridos, y mezclas de los mismos.

5. Producto oftálmico según la reivindicación 1, en el que el polímero de potenciación de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular mayor de 2000 Dalton, y una mezcla de los mismos.

6. Producto oftálmico según la reivindicación 1, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 600 Dalton o menos.

7. Producto oftálmico según la reivindicación 1, en el que la disolución de acondicionamiento tiene una viscosidad de desde aproximadamente 2,0 centipoises hasta aproximadamente 8 centipoises a 25ºC.

8. Producto oftálmico según la reivindicación 1, en el que la disolución de acondicionamiento contiene al menos un agente tamponante seleccionado del grupo que consiste en ácido bórico, ácido fosfórico, TRIS (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), Bis-Tris (Bis-(2-hidroxietil)-imino-tris-(hidroximetil)-metano), un bis-aminopoliol, trietanolamina, ACES (ácido N-(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico), MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), MOPS (ácido 3-[N-morfolino]-propanosulfónico), PIPES (ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico)), TES (ácido N-[tris(hidroximetil) metil]-2-aminoetanosulfónico), y sales de los mismos.

9. Producto oftálmico según la reivindicación 1, en el que la disolución de acondicionamiento contiene un tensioactivo oftálmicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en un poloxámero, una poloamina, un éster de polietilenglicol de un ácido graso, un éter de polioxietileno o polioxipropileno de alcanos C_{12}-C_{18}, estearato de polioxietileno, estearato de polioxietileno-propilenglicol, y una mezcla de los mismos.

10. Procedimiento para fabricar una lente de contacto blanda, que comprende las etapas de:

a) curar una formulación de formación de lente de hidrogel en un molde para formar una lente de contacto de hidrogel, en el que la formulación de lente comprende un primer lubricante polimérico lixiviable y un segundo lubricante polimérico lixiviable, en el que los lubricantes poliméricos lixiviables primero y segundo se incorporan de manera no covalente y se distribuyen en la matriz de la lente de contacto, en el que el segundo lubricante polimérico lixiviable es diferente del primer lubricante polimérico lixiviable en cuanto al peso molecular o a la composición de polímero;

b) acondicionar la lente de contacto de hidrogel en un recipiente que contiene una disolución de acondicionamiento, en el que la disolución de acondicionamiento comprende un polímero de potenciación de la viscosidad, en el que el polímero de potenciación de la viscosidad es un polímero que contiene hidroxilo no iónico, en una cantidad suficiente para proporcionar a la disolución de acondicionamiento una viscosidad de desde aproximadamente 1,5 centipoises hasta aproximadamente 20 centipoises a 25ºC, y un tensioactivo polimérico en el que el tensioactivo polimérico es polietilenglicol que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 2.000 Dalton;

y en el que la disolución de acondicionamiento comprende un α-oxo-multi-ácido o sal del mismo en una cantidad suficiente para tener una susceptibilidad reducida a la degradación por oxidación del polietilenglicol en la disolución de acondicionamiento, y uno o más agentes tamponantes en una cantidad suficiente para proporcionar a la disolución un pH de desde aproximadamente 6,0 hasta 8,0, y en el que la disolución de acondicionamiento tiene una osmolalidad de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 450 mOsm/kg; y

c) esterilizar la lente de contacto de hidrogel en el envase para obtener la lente de contacto blanda.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el α-oxo-multi-ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido 2-cetoglutárico, y ácido málico.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el α-oxo-multi-ácido es ácido cítrico.

13. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que los lubricantes lixiviables primero y segundo, independientemente entre sí, son polímeros hidrófilos no reticulables y no cargados seleccionados del grupo que consiste en poli(alcoholes vinílicos), poliamidas, poliimidas, polilactona, homopolímeros de una vinil-lactama, copolímeros de al menos una vinil-lactama y al menos un monómero vinílico hidrófilo, polivinilpirrolidonas alquiladas, homopolímeros de acrilamida, homopolímeros de metacrilamida, copolímeros de acrilamida y al menos un monómero vinílico hidrófilo, copolímeros de metacrilamida con al menos un monómero vinílico hidrófilo, poli(óxido de etileno), un derivado de polioxietileno, poli-N,N-dimetilacrilamida, poli(2-etil-oxazolina), polisacáridos de heparina, polisacáridos, y mezclas de los mismos.

14. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el polímero de potenciación de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular mayor de 2000 Dalton, y una mezcla de los mismos.

15. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular de 600 Dalton.