

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 495**

51 Int. Cl.:

**G02B 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2014 PCT/US2014/047610**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15017191**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2014 E 14750095 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 3028078**

54 Título: **Mezcla de monómeros de hidrogel que contiene agua añadida**

30 Prioridad:

**02.08.2013 US 201313957497**

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

**10.11.2017**

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)  
1400 North Goodman Street, Area 62  
Rochester, NY 14609, US**

72 Inventor/es:

**SHRESTHA, RITU;  
AWASTHI, ALOK K.;  
ATWATER, LYNN F.;  
KUNZLER, JAY FRIEDRICH y  
MENG, RICHARD FANQING**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 641 495 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

Mezcla de monómeros de hidrogel que contiene agua añadida

### 5 **Campo de la invención**

La presente solicitud se refiere a una nueva lente de contacto de hidrogel formada de una mezcla de monómeros polimerizada que comprende agua añadida intencionadamente en la mezcla de monómeros, en la que la mezcla de monómeros está libre de cualquier compuesto que contiene silicio.

10

### **Antecedentes de la invención**

Se ha observado que las formulaciones convencionales (tradicionales) de hidrogel, tales como aquellas que contienen comonómeros formadores de hidrogel que no contiene silicona tal como N-vinilpirrolidona (NVP), metacrilato de 2-hidroxi (HEMA), etilenglicoldimetacrilato (EGDMA) y otros monómeros hidrófilos junto con otros materiales formadores de hidrogel tradicionales tales como diluyentes, agentes de refuerzo, reticulantes, iniciadores, opcionalmente bloqueador de UV y tinte de visibilidad; no tienden a tener todas las propiedades deseables como alto Dk (una medida de permeabilidad de oxígeno) que puede encontrarse en otros materiales formadores de lentes de contacto tales como hidrogeles de silicona. La invención que se describe en el presente documento proporciona una solución sorprendente e inesperada a las dificultades que se encuentran en la aplicación de hidrogel tradicional de materiales de lentes de contacto.

15

20

### **Sumario de la invención**

En el presente documento se proporciona una lente de contacto de hidrogel formada con una mezcla de monómeros polimerizada que comprende agua añadida intencionadamente; N-vinilpirrolidona (NVP) como primer monómero hidrófilo; un segundo monómero hidrófilo; un reticulante; un iniciador, un agente de refuerzo; un reticulante y un agente hidratante; un bloqueador de UV y un tinte; en la que la mezcla de monómeros no contiene ningún material que contiene silicio.

30

De forma sorprendente, se ha descubierto por los inventores que los materiales de mezcla de monómeros formadores de hidrogel convencionales pueden usarse con agua añadida intencionadamente en la formulación de mezcla de monómeros para aumentar el contenido de agua y, a su vez, la transmisibilidad de oxígeno de estas lentes de contacto una vez han sido sometidas a condiciones de polimerización y a continuación extraídas/hidratadas. Sin embargo, este planteamiento no ha mostrado funcionar con mezclas de monómeros formadores de hidrogel de silicona. A través de una experimentación exhaustiva, se ha descubierto de forma sorprendente que la mejora inesperada en ciertas propiedades de lentes de contacto de hidrogel preparadas a partir de la mezcla de monómeros de la invención se debe al agua añadida intencionadamente a la mezclas de monómeros antes de la polimerización y no a partir de cualquier agua que puede estar ya presente en cualquiera de los comonómeros y otros materiales formadores de hidrogel tradicionales adsorbidos/absorbidos a partir de su entorno de almacenamiento antes de la adición de la mezcla de monómeros posteriormente sujeta a condiciones de polimerización.

35

40

### **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es un experimento RMN de estado sólido de las lentes del ejemplo 1 en disolvente RMN (H<sub>2</sub>O en este caso) con adiciones del 20% de D<sub>2</sub>O.

45

### **Descripción detallada**

Un aspecto de la invención es proporcionar una lente de contacto de hidrogel formada con una mezcla de monómeros polimerizada que comprende agua añadida intencionadamente; N-vinilpirrolidona (NVP) como primer monómero hidrófilo; un segundo monómero hidrófilo; un reticulante; un iniciador, un agente de refuerzo; un reticulante y un agente hidratante; un bloqueador de UV y un tinte; en la que la mezcla de monómeros no contiene ningún material que contiene silicio.

50

55

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales que se usan en la formación de un monómero o una mezcla de monómeros se enumeran como porcentaje en peso. Además, a menos que se indique lo contrario, se entenderá que todas las cantidades de materiales usado para fabricar los monómeros y mezclas de monómeros que se describen en el presente documento representan el promedio estadístico de una distribución normal de valores de peso tales como se encuentran habitualmente en el laboratorio o fabricación comercial de los monómeros y las mezclas de monómeros que se describen en el presente documento.

60

El término "monómero" tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que varían en su peso molecular (es decir, que tiene típicamente una cantidad de pesos moleculares de promedio de aproximadamente 300 a aproximadamente 100.000) que pueden polimerizarse, y a compuestos de peso molecular de medio a alto o

65

5 polímeros, a veces referidos como macromonómeros, (es decir, que tiene típicamente una cantidad de pesos moleculares de promedio mayores a 600) que comprenden grupos funcionales capaces de polimerizar adicionalmente. Por tanto, se entiende que los términos "monómero" y "monómeros hidrófilos" incluyen monómeros, macromonómeros y prepolímeros. Los prepolímeros son monómeros parcialmente polimerizados o monómeros que son capaces de polimerizar adicionalmente.

10 La aplicación también describe otros artículos de fabricación o composición de materia formada de una mezcla de monómero que contiene agua añadida de forma intencionada como parte de la mezcla de monómeros y en la que la mezcla de monómeros no contiene ningún material que contiene silicio. Estos artículos incluirían, por ejemplo, cualquier artículo para el que tradicionalmente se han usado los hidrogeles. Por ejemplo, usos comunes para hidrogeles se incluye sin limitación armazones en la ingeniería de tejidos, armazones que contienen células humanas, hidrogeles ambientalmente sensibles, es decir, hidrogeles que tienen la capacidad de sentir cambios de pH, temperatura o la concentración de sistemas de suministro de liberación de control de metabolitos, productos de hidrogel para proporcionar absorción, capacidades de separación y desbrido de tejido necrótico y fibrótico así como muchos otros usos.

20 Artículos de fabricación o composición de materia pueden formarse de una mezcla de monómeros que contiene agua añadida de forma intencionada como parte de la mezcla de monómeros y en la que la mezcla de monómeros no contiene ningún material que contiene silicio. Tales artículos pueden ser útiles para formar una amplia variedad de artículos de fabricación, por ejemplo, materiales oftálmicos blandos para la implantación sobre o en un ojo. Los materiales de hidrogel tradicionales poliméricos pueden polimerizarse a partir de mezclas de monómeros que contienen alguna cantidad de agua añadida de forma intencionada a la mezcla de monómeros antes de la que mezcla se someta a condiciones de polimerización. Tales artículos de fabricación pueden seleccionarse del grupo que consiste en biomateriales, adhesivos y cosméticos.

25 La lente de contacto de hidrogel de acuerdo con la invención está fabricada de una mezcla de monómeros polimerizada como se define en la reivindicación independiente que contiene agua añadida intencionadamente. Ejemplos adicionales pueden referirse a dispositivos médicos tales como válvulas cardíacas artificiales, pulsadores para tornear lentes, películas, dispositivos quirúrgicos, sustitutos de vasos, dispositivos intrauterinos, membranas, diafragmas, implantes quirúrgicos, vasos sanguíneos artificiales, uréteres artificiales, tejido mamario artificial y membranas concebidas para entrar en contacto con fluido corporal fuera del cuerpo, por ejemplo, membranas para diálisis renal y máquinas cardíacas/pulmonares, catéteres, protectores bucales, fundas dentales, dispositivos oftálmicos y especialmente lentes de contacto de hidrogel.

30 Como se indica anteriormente, a menos que se indique lo contrario, se entenderá que todas las cantidades de materiales usado para fabricar los monómeros y mezclas de monómeros que se describen en el presente documento representan el promedio estadístico de una distribución normal de valores de peso tales como se encuentran habitualmente en el laboratorio o fabricación comercial de los monómeros y las mezclas de monómeros que se describen en el presente documento. Por lo tanto, a menos que se indique claramente lo contrario, todos los valores numéricos allí donde puedan aparecer dentro de la integridad de la presente especificación de patente deberán entenderse como si estuviesen modificados por el término "aproximadamente".

45 En ciertas realizaciones preferidas de la invención que se describe en el presente documento, las concentraciones del agua añadida intencionadamente en la mezcla de monómeros de la invención como se reivindica en esta solicitud en el presente documento incluirían de 10 a 33 por ciento en peso de la mezcla de monómeros. Otras realizaciones tendrían concentraciones que incluyen del 10 al 20 por ciento en peso. Realizaciones adicionales tendrían concentraciones que incluyen del 10 al 15 por ciento en peso. Realizaciones adicionales tendrían concentraciones que incluyen del 15 al 33 por ciento en peso. Realizaciones adicionales tendrían concentraciones que incluyen del 15 al 20 por ciento en peso. Realizaciones adicionales tendrían concentraciones que incluyen del 20 al 33 por ciento en peso.

50 Las composiciones preferidas de la mezcla de monómeros de la invención del presente documento tienen tanto monómeros hidrófilos como hidrofóbicos. Dependiendo de la aplicación específica, las lentes de contacto de hidrogel útil fabricadas con estos materiales pueden requerir monómeros hidrofóbicos. Estos monómeros hidrofóbicos, cuando están presentes, son del 0,1 al 60 por ciento en peso de la mezcla de monómeros totales. Entre los ejemplos de monómeros hidrofóbicos que no comprende silicio se incluyen acrilatos de alquilo, metacrilatos de alquilo y acrilatos de alilo y metacrilatos de alilo.

55 En ciertas realizaciones se usan reticulantes hidrofóbicos. Ejemplos de reticulantes hidrofóbicos incluirían metacrilatos tales como dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) y metacrilato de alilo (AMA). En ciertas otras realizaciones preferidas podrían usarse reticulantes hidrófilos. Las cantidades de reticulante, bien hidrofóbo o bien hidrófilo, cada tipo separado o combinados en cualquier combinación, estaría presente entre 0 a 76 por ciento en peso, de 2 a 20 por ciento en peso o de 5 a 13 por ciento en peso.

65 La mezcla de monómeros como se define en la reivindicación independiente contiene N-vinilpirrolidona como primer monómero hidrófilo y un segundo monómero hidrófilo. Entre los monómeros hidrófilos adecuados se incluye: ácidos

carboxílicos insaturados, tales como ácidos metacrílicos y acrílicos; alcoholes sustituidos con acrílico, tales como metacrilato de 2-hidroxietilo y acrilato de 2-hidroxietilo; vinilactamos, tales como N-vinilpirrolidona (NVP) y 1-vinilazonan-2-ona; y acrilamidas, tales como metacrilamida y N,N-metilacrilamida (DMA). Estos monómeros hidrófilos estarán presentes en ciertas realizaciones, de forma separada o en peso combinado, en cantidades de entre 0 a 60 por ciento en peso, entre 20 a 45 por ciento en peso, entre 0 a 48,6 por ciento en peso, entre 0 a 30 por ciento en peso, entre 0 a 25 por ciento en peso, entre 0 a 9,5 por ciento en peso o entre 2 a 7 por ciento en peso.

Puede incluirse un diluyente orgánico en la mezcla monomérica inicial. Tal como se usa en el presente documento, el término "diluyente orgánico" abarca compuestos orgánicos que minimizan la incompatibilidad de los componentes de la mezcla de monómeros inicial y son sustancialmente no reactivos con los componentes de la mezcla inicial. Además, el diluyente orgánico sirve para reducir al mínimo la separación de fases de los productos polimerizados obtenidos por polimerización de la mezcla monomérica. Además, el diluyente orgánico será por lo general relativamente no inflamable.

Los diluyentes orgánicos contemplados incluyen terc-butanol (TBA), terc-amil alcohol, hexanol y nonanol; dioles, tales como etilenglicol, y polioles, tales como glicerol. Preferentemente, el diluyente orgánico es suficientemente soluble en el disolvente de extracción como para facilitar su eliminación desde el artículo curado durante la etapa de extracción. Otros diluyentes orgánicos adecuados serán evidentes para las personas especializadas en la técnica.

El diluyente orgánico está incluido en una cantidad efectiva como para proporcionar el efecto deseado (por ejemplo, reducción al mínimo de la separación de fases de los productos polimerizados). En general, el diluyente se incluye en un 0 a 60% en peso de la mezcla monomérica, prefiriéndose más de 1 a 40% en peso, siendo aún más preferido de 2 a 30% en peso y siendo especialmente preferido de 3 a 25% en peso.

De acuerdo con la presente invención, la mezcla monomérica como se define en la reivindicación independiente y que comprende opcionalmente un diluyente orgánico, se moldea y se cura a través de los métodos convencionales tales como colada estática o colada por centrifugado.

La formación de la lente se puede realizar por reactivos de polimerización de radicales libres como los que se obtienen empleando iniciadores tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y catalizadores de peróxido bajo las condiciones que se exponen por ejemplo en la patente EE.UU. Nº 3.808.179; la fotoiniciación de la polimerización de radicales libres de la mezcla de monómeros usando fotoiniciadores tales como IRGACURE 81 9 (Bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenilfosfinóxido) y DAROCURE 1173 (2-Hidroxil-2-metil-1-fenil-propan-1-ona) también se conoce perfectamente en la técnica y se puede utilizar en el proceso de formación de un artículo según la presente descripción.

Mediante la selección cuidadosa de la longitud de onda adecuada de luz para conducir la fotopolimerización de la mezcla de monómeros puede dar como resultado un producto terminado que tenga las propiedades deseables tales como hidrofiliencia de superficie y lubricidad de superficie. Otras condiciones de reacción importantes para la fotopolimerización incluirían intensidad de luz incidente, tiempo de exposición a la luz y atmósfera controlada también pueden ser críticos para proporcionar un producto comercial exitoso. La intensidad de luz adecuada dependerá de las condiciones de polimerización tal como el material de molde, mezcla de monómeros y relación de concentración de iniciadores. Por ejemplo, las intensidades adecuadas variarían desde 1,0 mW/cm<sup>2</sup> a 25,0 mW/cm<sup>2</sup>. De manera similar, el tiempo de exposición a la luz puede variar, dependiendo de las condiciones de polimerización. Por lo tanto, el tiempo de exposición a la luz puede variar de un minuto a 60 minutos. El control de las condiciones atmosféricas para polimerizar lentes de contacto se conoce muy bien en la técnica. Se pueden añadir colorantes a la mezcla antes de la polimerización de los monómeros.

A continuación de la mezcla de monómero estando sometida a condiciones de polimerización, se elimina una cantidad suficiente de monómero sin reaccionar y, cuando está presente, el diluyente orgánico desde la lente curada para mejorar la biocompatibilidad de la lente. La liberación de los monómeros no polimerizados dentro del ojo una vez colocadas las lentes puede causar irritación y otros problemas. Por lo tanto, una vez que se forman las lentes de contacto de hidrogel obtenidas a partir de la mezcla de monómeros polimerizada como se define en la reivindicación independiente se extraen a continuación para prepararlas para envasado y uso final. La extracción se lleva a cabo exponiendo los materiales polimerizables a varios disolventes como agua, 2-propanol, etc. durante diversos periodos de tiempo. Por ejemplo, un proceso de extracción consiste en sumergir los materiales polimerizados en agua durante aproximadamente tres minutos, eliminar el agua y después sumergir los materiales polimerizados en otra parte alícuota de agua durante aproximadamente tres minutos, eliminar esa alícuota de agua y después introducir en el autoclave el material polimerizado en agua, solución de tampón u otra solución de envasado.

La estructura de superficie y composición determinan muchas de las propiedades físicas y usos finales de los materiales sólidos. Características tales como humectación, fricción y adhesión o lubricidad están influenciadas en gran medida por las características de superficie. La alteración de las características de superficie tiene una especial importancia en aplicaciones biotécnicas donde la biocompatibilidad es de particular interés. Debe recordarse que en dispositivos médicos con revestimiento el término "superficie" no debe limitarse al significado "al menos una superficie completa". El revestimiento de superficie no tiene que ser uniforme ni completo para ser eficaz para la

funcionalidad de la superficie o el tratamiento de la superficie. Por tanto, se desea proporcionar una lente de contacto de hidrogel con una película de superficie ópticamente limpia e hidrófila que no solo mostrará una humectación mejorada, sino que permitirá generalmente el uso de la lente de contacto de hidrogel en el ojo humado durante un periodo de tiempo prolongado.

5 También puede ser deseable aplicar estos revestimientos de mejora de superficie a dispositivos médicos implantables tales como materiales de armazón de tejido para reducir la unión de células epiteliales no deseables al dispositivo implantado. Por lo tanto, si se necesitase producir un producto comercial exitoso los materiales polimerizados preparados a partir de la mezcla de monómeros que comprende agua añadida de forma intencionada puede estar opcionalmente revestido.

15 Los métodos de revestimiento de lentes de contacto y varios tipos de revestimientos para lentes de contacto se conocen muy bien por aquellos expertos en la técnica. Entre los métodos de revestimiento del sustrato se incluye revestimiento por sumersión del sustrato dentro de una solución que comprende el material de revestimiento de superficie. La solución que comprende el material de revestimiento de superficie puede contener sustancialmente el material de revestimiento de superficie en disolución o puede contener otros materiales como materiales de limpieza y extracción. Otros métodos podrían incluir revestimiento por pulverización del dispositivo con el material de revestimiento de superficie. En determinadas realizaciones, puede ser necesario usar catalizadores adecuados, por ejemplo, un catalizador de condensación. Como alternativa, el sustrato y el otro material de revestimiento de superficie puede estar sometido a condiciones de autoclave. En determinadas realizaciones, el sustrato y el material de revestimiento de superficie pueden autoclavarse en el material de envasado que contendrá el sustrato revestido. Una vez se ha producido la interacción entre el sustrato y el material de revestimiento de superficie, el agente modificador de superficie restante podría eliminarse sustancialmente y añadirse la solución de envasado al material de envasado del sustrato. Las etapas de sellado y procesado se llevan a cabo a continuación como de habitual. De forma alternativa, el agente modificador de superficie podría retenerse en el material de envasado del sustrato durante el almacenamiento y envío del dispositivo de sustrato al usuario final.

30 Los revestimientos para dispositivos médicos son típicamente oligoméricos o poliméricos y con un tamaño para proporcionar propiedades adecuadas a la superficie del dispositivo médico a revestir. Los revestimientos de acuerdo con ciertas realizaciones de la aplicación en el presente documento contendrán típicamente dominio(s) hidrófilo(s) que muestran buenas propiedades de superficie cuando el revestimiento se asocia con el sustrato (es decir, el dispositivo médico no revestido). El/los dominio(s) hidrófilo(s) comprenderán al menos un monómero hidrófilo, tal como, HEMA, metacrilato de glicerilo, ácido metacrílico ("MAA"), ácido acrílico ("AA"), metacrilamida, acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, o N,N'-dimetilacrilamida; copolímeros de los mismos; prepolímeros hidrófilos, tales como óxidos de poli(alquileno) etilénicamente insaturados, lactamas cíclicas tales como N-vinil-2-pirrolidona ("NVP"), o derivados del mismo. Aun ejemplos adicionales son carbonatos de vinilo hidrófilos o monómeros de carbamato de vinilo hidrófilos. Los monómeros hidrófilos pueden ser monómeros no iónicos, tales como metacrilato de 2-hidroxiethyl ("HEMA"), acrilato de 2-hidroxiethyl ("HEA"), etil (met)acrilato de 2-(2-etoxietoxi), (met)acrilatos de glicerilo, (met)acrilato de poli(etilenglicol), (met)acrilato de tetrahydrofurfurilo, (met)acrilamida, N,N'-dimetilmetacrilamida, N,N'-dimetilacrilamida ("DMA"), N-vinil-2-pirrolidona (u otras lactamas de N-vinilo), acetamida de N-vinilo y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos más son monómeros de carbamato de vinilo o carbonato de vinilo hidrófilos descritos en la patente EE.UU. Nº 5.070.215 y los monómeros de oxazolona hidrófilos descritos en la patente EE.UU. Nº 4.910.277. El monómero hidrófilo también puede ser un monómero aniónico, tal como sales de 2-metacril-oiloxietilsulfonato. También pueden utilizarse monómeros hidrófilos aniónicos sustituidos, tales como a partir de ácido acrílico y metacrílico, en el que el grupo sustituido puede eliminarse mediante un proceso químico simple. Ejemplos no limitantes de tales monómeros hidrófilos aniónicos sustituidos incluyen ésteres trimetilsililo de ácido (met)acrílico, que están hidrolizados para regenerar un grupo carboxilo aniónico. El monómero hidrófilo también puede ser un monómero catiónico seleccionado a partir del grupo que consiste en sales de 3-metacrilamidopropil-N,N,N-trimetiamonio, sales de 2-metacriloiloxietil-N,N,N-trimetil-amonio y monómeros que comprenden aminas, tales como 3-metacrilamidopropil-N,N-dimetil amina. Otros monómeros hidrófilos adecuados serán evidentes para las personas especializadas en la técnica.

55 En general, un sistema de envasado para el almacenamiento de una lente oftálmica de acuerdo con la presente solicitud incluye al menos un envase sellado que comprende una o más lentes no usadas sumergidas en una solución de envasado de lentes acuosa. Preferentemente, el envase es un envase blíster sellado herméticamente, en el que un pocillo cóncavo que comprende la lente está cubierto por una lámina de metal o de plástico adaptada para pelarla con el fin de abrir el envase de blíster. El envase 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 polialquileno, PVC, poliamida.

60 Basándose en observaciones empíricas, soluciones de envasado que proporcionan material que tiene un ángulo de contacto de caída sésil inferior a 75 grados son relativamente hidrófilas y tienen a deslizarse fácilmente sobre una superficie hidrofóbica tal como la que se proporciona mediante una placa Petri de poliestireno cuando una fuerza tal como se aplica mediante un bisturí sostenido a mano se usa para cortar el material (en este caso una lente de contacto moldeada). Otros materiales de envasado que proporcionan un material que tiene un ángulo de contacto de caída sésil mayor que 75 grados son relativamente hidrofóbicos y tienden a adherirse a una superficie hidrofóbica

como la que proporciona una placa Petri de poliestireno. Por lo tanto, un dispositivo médico envasado con una solución de polifosforilcolina tamponada con borato es una realización preferida de la aplicación en el presente documento.

5 La selección del material de solución de envasado adecuado dependerá de la formulación de lente en particular y por lo tanto tiene un carácter amplio. A continuación se muestran ejemplos no limitantes representativos de polímero o componentes catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos, junto con tensioactivos no iónicos y materiales a base de péptidos que son útiles en soluciones de envasado (dependiendo el uso destinado).

10 Polímeros aniónicos

- Ácido (poli)acrílico
- Ácido (poli)acrilamida-co-acrílico
- Carboximetilcelulosa

15

Polímeros catiónicos

- Polímero JR
- Polímeros que tienen aminas latentes

20

Componentes zwitteriónicos

- Fosfocolina
- Aminoácidos latentes

25

Polipéptidos

- Ácido (poli)glutámico
- Poli(lisina)

30

Tensioactivos no iónicos

- Tetrónico T1107
- Tetrónico T908
- Hidroxipropil metilcelulosa
- Tensioactivos de silicona (NVP-co-TRIS VC)
- Glicerol cocoato
- C18-PVP

35

40 Para el propósito limitado de ilustrar el uso de un agente de acondicionamiento, cualquier agente de acondicionamiento polimérico no iónico adecuado puede emplearse de acuerdo con la presente solicitud siempre y cuando funcione como se describe en el presente documento y no tiene un efecto perjudicial sustancial sobre la lente de contacto que está almacenada o sobre el portador de la lente de contacto. Este componente el oftalmológicamente aceptable en las concentraciones usadas. Son particularmente útiles aquellas que, cuando son  
45 solubles en agua, por ejemplo, solubles a las concentraciones usadas en el medio de envasado acuoso líquido de forma presente útil.

Estos compuestos condicionan la lente proporcionando uno o más de los siguientes atributos: viscosidad aumentada para retención de tiempo aumentada sobre la lente; humectación mejorada de la superficie de la lente; fricción de  
50 superficie disminuída (es decir, lubricidad mejorada); o comodidad mejorada para una lente de contacto mediante la formación de una película de acolchado sobre la superficie de la lente.

Una clase de agentes de acondicionamiento, poliméricos no iónicos, incluye polisacáridos no iónicos. Ejemplos representativos de componentes adecuados para su uso en el presente documento incluyen, aunque no de forma  
55 limitativa, metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; y metilhidroetilalmidones.

Otra clase de agentes de acondicionamiento, poliméricos no iónicos incluyen polivinilalcoholes y polivinilpirrolidonas.

60 Otra clase de agentes de acondicionamiento, poliméricos no iónicos incluyen polímeros de PEO, que incluye homopolímeros PEO y copolímeros en bloque de PEO y PPO. Esta clase incluye poloxámeros y poloxaminas, que incluye aquellos que se describen en la Patente de EE.UU N°. 6.440.366.

Las anteriores clases de agentes de acondicionamiento, poliméricos no iónicos están concebidos para propósitos  
65 ilustrativos únicamente y no limitan el alcance de la presente solicitud. Tales polímeros son conocidos para los expertos en la materia.

En general, el peso molecular medio del agente acondicionar, polimérico no iónico es un mínimo de aproximadamente 1 kDa y un máximo de aproximadamente 700 kDa, más preferentemente, aproximadamente 5 kDa a 500 kDa.

5 La cantidad de agente de acondicionamiento, polimérico no iónico empleado es aquella cantidad efectiva para mejorar las propiedades de superficie del dispositivo oftálmico cuando se combina con un poliol no polimérico, ni iónico. Preferiblemente el agente de acondicionamiento, polimérico no iónico está presente en la solución de envasado de la aplicación en una cantidad del menos el 0,01% p/v. La cantidad específica de tal componente usado puede variar ampliamente dependiendo de una cantidad de factores, por ejemplo, el componente polimérico  
10 específico y el poliol no iónico que se están empleando. En general, la concentración de agente de acondicionamiento, polimérico no iónico es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% p/p y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5% p/p.

15 En una realización, el poliol no polimérico, ni iónico para su uso en el presente documento puede ser un poliol no iónico que comprende de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y de 2 a 8 grupos hidroxilo. Entre los ejemplos representativos de tales polioles no iónicos se incluye glicerina, etilenglicol, propilenglicol, sorbitol, manitol, monosacáridos, disacáridos tales como trehalosa y mezclas de los mismos. En una realización, el poliol no iónico puede ser glicerina, etilenglicol, sorbitol, manitol y sus mezclas.

20 La cantidad de poliol no polimérico, ni iónico en la solución de envasado será generalmente una cantidad suficiente para formar un revestimiento más uniforme sobre la superficie de la lente cuando está envasada en una solución de envasado de acuerdo con la presente solicitud. En general, la concentración del poliol no iónico variará normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% p/p y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0% p/p.

25 Las soluciones de envasado de acuerdo con la presente solicitud son fisiológicamente compatibles. Además, 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 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  
30 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.

40 El pH de las presentes soluciones debe mantenerse dentro del intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8, y preferiblemente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,8. Se pueden añadir tampones adecuados, tales como: fosfato; borato; citrato; carbonato; tris-(hidroxietyl)amino metano (TRIS); bis(2-hidroxietyl)-amino-tris-(hidroxietyl)amino alcohol (bis-tris); tampones zwitterionicos tales como N-[2-Hidroxi-1,1-bis(hidroxietyl)etil]glicina (Triquina) y N-[2-Hidroxi-1,1-bis(hidroxietyl)etil] glicina, MOPS; N-(Carbamoilmetil)taurina (ACES); aminoácidos y derivados de aminoácidos; y mezclas de los mismos. En general, 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 solicitud 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.

50 Si se necesitase, las soluciones de la presente solicitud pueden ajustarse 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. Análogamente, el exceso de solución salina puede dar lugar a la formación de una solución hipertónica, que producirá escozor e irritación del ojo.

60 Los ejemplos de los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, cloruro de sodio y de potasio, dextrosa, 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. Preferentemente, 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 450 mOsm/kg, más preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 400 mOsm/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 280 a  
65 aproximadamente 370 mOsm/kg.

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, por ejemplo, en otros productos para el cuidado de lentes de contacto convencionales.

Los agentes secuestrantes útiles incluyen, aunque no de forma limitativa, etilendiaminotetraacetato de disodio, hexametáfosfato de metal alcalino, ácido cítrico, citrato de sodio y mezclas de los mismos.

Los antioxidantes útiles incluyen, aunque no de forma limitativa, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, N-acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y mezclas de los mismos.

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. Como alternativa, 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 solicitud.

Las etapas que conducen al 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) retirar la lente de las partes del molde; (3) introducir la solución de envasado de esta solicitud y la lente oftálmica dentro del recipiente y (4) sellar el recipiente. El método también puede incluir 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. Los envases pueden ser envases blíster de plástico, que incluyen un rebaje para recibir la lente de contacto y la solución de envasado, donde el rebaje está sellado con una banda para opérculos antes de la esterilización del contenido del envase. En envase incluye un envase desechable y un montaje de envase para lentes de contacto. Un único envase comprende una pestaña con un pocillo formado dentro para sostener la lente de contacto en la solución. Una lámina de cobertura flexible se extiende sobre la pestaña y esta sellada alrededor del perímetro del pocillo para sellar la lente y la solución en el pocillo. De acuerdo con una realización de la presente invención, la lente de contacto de hidrogel definida en la reivindicación independiente está contenida en un envase, en el que el envase comprende una pestaña con un pocillo formado dentro del mismo y una lámina de cobertura flexible que se extiende sobre la pestaña sellada alrededor del perímetro del pocillo y, en el que la lente de contacto de hidrogel está sumergida en una solución acuosa y mantenida en el pocillo. La lámina de cobertura puede pelarse fácilmente a partir de la pestaña por un usuario para acceder a la lente contenida dentro de la misma. Se forman una primera y segunda estructura opuestas entre sí y se extienden generalmente de forma perpendicular a partir de la pestaña. Las estructuras de soporte están configuradas para estabilizar el soporte del envase sobre una superficie plana tal como una mesa.

Cada estructura de soporte incluye una pared mayor y una pared menor que descansan generalmente en planos espaciados y paralelos entre sí aunque las paredes mayores y menores pueden interconectarse o tocarse a lo largo de uno o más puntos de las mismas. La pared menor puede ubicarse hacia dentro de una pared mayor respectiva.

También se describe un montaje de envase que incluye un segundo envase configurado sustancialmente igual que el primer envase en donde un primer y un segundo envase puede unirse de forma desprendible entre sí con la primera y segunda estructura de soporte de cada uno en una unión mallada entre sí.

En determinadas realizaciones, después de la extracción de los monómeros no reaccionados y cualquier diluyente orgánico, la lente de contacto de hidrogel, puede opcionalmente mecanizarse mediante varios procesos conocidos en la técnica. La etapa de mecanizado incluye cortar con torno una superficie de la lente, cortar con torno un borde de la lente, dar brillo a un borde de la lente o pulir un borde de la lente o superficie. El presente proceso es particularmente ventajoso para procesos en los que una superficie de la lente se corta con torno, puesto que el mecanizado de una superficie de una lente es especialmente difícil cuando la superficie es pegajosa o gomosa.

En general, tales procesos de mecanizado se realizan antes de que el artículo se libere de una parte del molde. Después de la operación de mecanizado, la lente puede liberarse de la parte del molde e hidratarse. Como alternativa, el artículo se puede mecanizar tras la extracción de la parte de molde e hidratar a continuación.

- 5 Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en la técnica practicar la solicitud y son meramente ilustrativos de la solicitud. Los ejemplos no deben entenderse como limitantes del alcance de la solicitud como se define en las reivindicaciones.

### Ejemplos

- 10 Todos los disolventes y reactivos están disponibles en el mercado y se utilizan tal como se reciben.

### MÉTODOS DE ENSAYO ANALÍTICO

- 15 Se usa un Probador mecánico 4502 MTS Instron para medir el módulo, fuerza de tensión, porcentaje de elongación y fuerza al desgarro de las lentes. Las muestras se prueban en un baño de agua que comprende salina tamponada con borato.

- 20 Se recogen los datos del ángulo de contacto de burbujas cautivas sobre un Instrumento de forma de caída FTA-1000. Todas las muestras se aclaran con agua de grado HPLC antes del análisis para eliminar los componentes de la solución de envasado de la superficie de la muestra. Antes de recoger los datos se mide la tensión de superficie del agua usada en todos los experimentos usando el método de caída de pendiente. Para que el agua sea calificada como apropiada para su uso, se espera un valor de tensión de superficie de 70 - 72 dynes/cm. Todas las muestras de lente se colocan sobre un sostenedor de muestras curvado y se sumergen dentro de una celda de cuarzo cargada con agua de grado HPLC. Se recogen para cada muestra los ángulos de contacto de burbujas cautivas que avanzan y retroceden.

- 25 El ángulo de contacto que retrocede se define como el ángulo medido en el agua según la burbuja de aire se expande a lo largo de la superficie de muestra (el agua retrocede de la superficie). El ángulo de contacto que avanza se define como el ángulo medido en el agua según la burbuja de aire se retrae de la superficie de la lente (el agua avanza a lo largo de la superficie).

- 30 Todos los datos de burbujas cautivas se recogen usando una cámara digital de alta velocidad centrada sobre la interfaz de burbuja de aire/muestra. El ángulo de contacto se calcula en el marco digital antes del movimiento lineal de contacto a lo largo de la interfaz de la burbuja de aire/muestra.

- 35 *ESI-TOF EM*: Se realiza el análisis EM electroespray (ESI), tiempo de vuelo (TOF) en un instrumento Applied Biosystems Mariner. El instrumento funciona en modo ión positivo. El instrumento se calibra según la masa con una solución normal que contiene lisina, angiotensinógeno, bradiquinina (fragmento 1-5) y des-Pro bradiquinina. La mezcla proporciona una calibración en siete puntos desde 147 a 921 m/z. Se optimizan los parámetros de voltaje aplicado desde la señal obtenida desde la misma solución patrón. Para mediciones de masa exactas, se añade poli(etilenglicol) (PEG), que tiene un valor  $M_n$  nominal de 400 Da, a la muestra de interés y se usa como un estándar de masa interno. Se usan dos oligómeros PEG que soportaron la masa de muestra de interés para calibrar la escala de masa. Se preparan muestras como soluciones de 30  $\mu$ M en isopropanol (IPA) con la adición de 2% en volumen saturado de NaCl en IPA. Se someten a infusión las muestras directamente en el instrumento ESI-TOF EM a una velocidad de 35  $\mu$ L/min. Se logra un poder de resolución suficiente (6000 RP m/ $\Delta$ m FWHM) en el análisis para obtener la masa monoisotópica para cada muestra. En cada análisis, la masa monoisotópica experimental se compara con la masa monoisotópica teórica como se determina a partir de las composiciones elementales respectivas. En cada análisis la comparación de masa monoisotópica es inferior a 10 ppm de error. Cabe destacar que las muestras no cargadas tienen un átomo de sodio (Na) incluido en su composición elemental. Este átomo Na aparece como un agente de carga necesaria en el procedimiento de preparación de muestras. Algunas muestras no requieren un agente de carga añadido ya que contienen una carga a partir del nitrógeno cuaternario inherente a su estructura respectiva.

- 50 *CG*: La cromatografía por gases se lleva a cabo usando un Sistema de serie GC Hewlett Packard HP 6890. Las purezas se determinan mediante la integración del punto primario y la comparación con el cromatógrafo normalizado.

- 55 *RMN*: Se lleva a cabo la caracterización <sup>1</sup>H-RMN utilizando un espectrómetro Varian de 400 MHz aplicando las técnicas normales en la especialidad. Se disuelven las muestras en cloroformo-d (99,8 átomos % D), a no ser que se señale de otro modo. Se determinan los desplazamientos químicos asignando el pico de cloroformo residual en 7,25 ppm. Se determinan las áreas pico y las relaciones de protones por integración de los picos separados de referencia. Se registran los patrones de separación (s = singlete, d = duplete, t = triplete, q = cuartete, m = múltiplete, br = ancho) y constantes de copulación (J/Hz) cuando están presentes y se distinguen claramente.

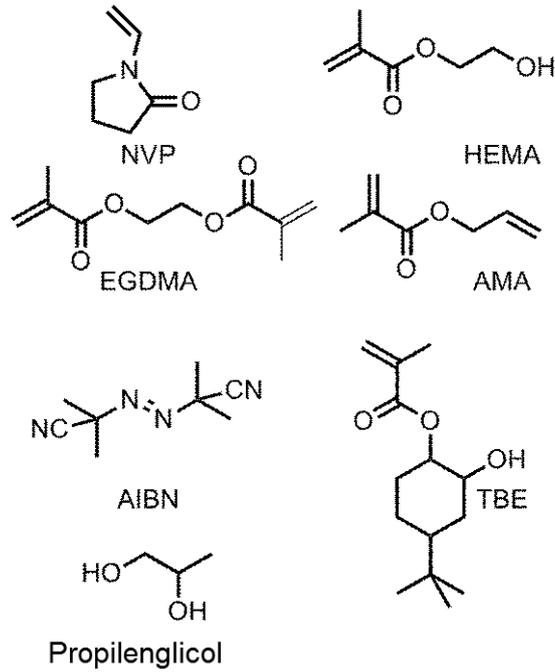
- 65 *Propiedades mecánicas y permeabilidad al oxígeno*: Se llevan a cabo ensayos del módulo y la elongación con

arreglo a ASTM-D-1 708a, empleando un instrumento Instron (modelo 4502) en el que se sumerge la muestra de película de hidrogel en solución salina tamponada con borato; un tamaño apropiado de la muestra de película es la longitud calibrada de 22 mm y el ancho de 4,75 mm, en la que además la muestra tiene extremos que forman un diseño de hueso de perro para acomodar el enganche de la muestra con las pinzas del instrumento Instron y un grosor de 200+50 micrómetros.

La permeabilidad al oxígeno (también denominada Dk) se determina siguiendo el siguiente procedimiento. Se pueden emplear otros métodos y/o instrumentos siempre y cuando los valores de permeabilidad al oxígeno obtenidos sean equivalentes a los del método descrito. Se mide la permeabilidad al oxígeno de los hidrogeles con contenido en silicio a través de un método polarográfico (ANSI Z80.20-1 998) utilizando un instrumento O2 Permeómetro modelo 201T (Createch, Albany, California EE.UU.) que tiene una sonda que contiene un cátodo de oro circular central en su extremo y un ánodo de plata aislado del cátodo. Se toman las medidas solamente en las muestras de película de hidrogel que contienen silicio planas sin agujeros, inspeccionadas previamente de tres espesores de centro diferentes comprendidos entre 150 y 600 micrómetros. Se pueden tomar las medidas de grosores de centro de las muestras de película utilizando un calibre de espesor electrónico Rehder ET-1. En general, Generalmente, las muestras de película tienen la forma de un disco circular. Las medidas se toman con la muestra de película y se sumerge la sonda en un baño que contiene solución salina tamponada con fosfato en circulación (PBS) equilibrada a 35 °C+/- 0,2°. Antes de sumergir la sonda y la muestra de película en el baño de PBS, se coloca la muestra y se centra en el cátodo prehumedecido con PBS equilibrado, asegurando que no existen burbujas de aire ni PBS en exceso entre el cátodo y la muestra de película y después se asegura la muestra de película y la sonda con el tapón de montaje, quedando la porción del cátodo de la sonda en contacto solamente con la muestra de película. Para las películas de hidrogel con contenido en silicio, frecuentemente es útil emplear una membrana de polímero de Teflón, por ejemplo, que tiene una forma de disco circular, comprendida entre el cátodo de la sonda y la muestra de película. En tales casos, la membrana de Teflón se coloca primero sobre el cátodo prehumedecido y después se coloca la muestra de película sobre la membrana de Teflón, asegurando que no existen burbujas de aire o PBS en exceso por debajo de la membrana de Teflón o la muestra de película. Una vez que se recogen las medidas, solamente los datos con un valor de coeficiente de correlación (R2) de 0,97 o más entrarán en el cálculo del valor Dk. Se obtienen al menos dos grosores de medidas Dk y valor R2 de encuentro. Utilizando análisis de regresión conocidos, se calcula la permeabilidad al oxígeno (Dk) de las muestras de película que tienen al menos tres espesores diferentes. Las muestras de película hidratadas con soluciones distintas a PBS se sumergen primero en agua purificada y se dejan equilibrar durante al menos 24 horas, y después se sumergen en PHB y se dejan equilibrar durante al menos 12 horas. Se limpian regularmente los instrumentos y se calibran regularmente utilizando los patrones RGP. Se establecen los límites superior e inferior calculando un +/- 8,8% de los valores de reposición establecidos por William J. Benjamin y col., The Oxygen permeability of Reference Materials, Optom Vis Sci 7 (12s): 95(1997):

NOMBRE DEL MATERIAL	VALORES DE REPOSICIÓN	LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
FLUOROPERM 30	26,2	24	29
MENICON EX	62,4	56	66
QUANTUM II	92,9	85	101

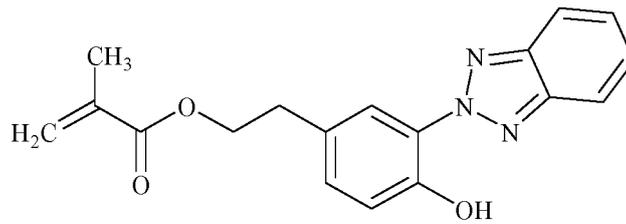
**Abreviaturas:**



Poloxámero      Monómero SA      IMVT (tinta)

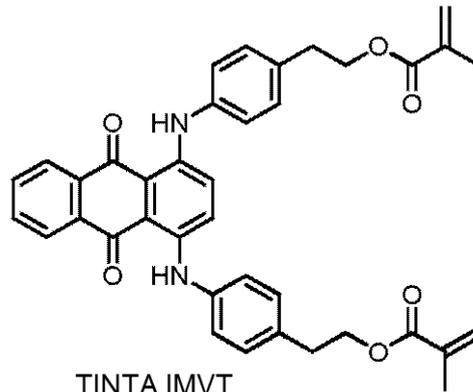
- 5 NVP      1-vinil-2-pirrolidona  
 TRIS      3-metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano  
 HEMA      Metacrilato de 2-hidroxietilo  
 v-64      2, 2'-azobis(2-metilpropionitrilo)  
 EGDMA      Dimetacrilato de etilen glicol  
 BHT      Hidroxitolueno butilato

10 Monómero SA



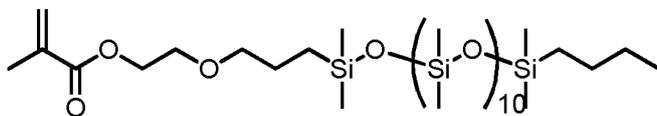
Poloxámero F127-DM descrito en la publicación de solicitud de patente de EE.UU N°. 2003/0044468.

15



AIBN Azobisisobutironitrilo

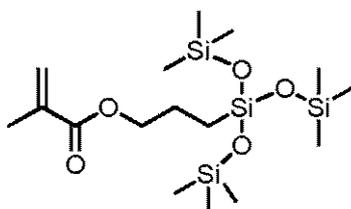
M1-MCR-C12



M1-MCR-C12

5

TRIS



TRIS-metacrilato

10

### Ejemplo 1

Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, N-vinil-2-pirrolidona (NVP) (90 por ciento en peso); metacrilato de 4-t-butil-2-hidroxiciclohexilo (TBE) (10 por ciento en peso), PLURONIC® F127 dimetacrilato (HLB=22, Mw~1 2600) (5 por ciento en peso), dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) (0,1 5 por ciento en peso), metacrilato de alilo (AMA) (0,1 5 por ciento en peso) y 2-hidroxipropilmetacrilato (HEMA) (2 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

15

### Ejemplo 2

Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, NVP (90 por ciento en peso); TBE (10 por ciento en peso) y EGDMA (0,3 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). A esta mezcla se añade cantidades en aumento de O-(metacriloxietil)-N-(trietoxisililpropil)uretano (MTU) hasta un 15 por ciento en peso. La mezcla monomérica se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

25

### Ejemplo 3

Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, NVP (90 por ciento en peso); TBE (10 por ciento en peso), EGDMA (0,3 por ciento en peso) PLURONIC® F127 dimetacrilato (DM) (HLB=22, Mw~1 2600) (2 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica resultante se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

30

### Ejemplo 4

Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, NVP (90 por ciento en peso); TBE (10 por ciento en peso), EGDMA (0,3 por ciento en peso) PLURONIC® F127 dimetacrilato (DM) (HLB=22, Mw~1 2600) (5 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica resultante se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

35

### Ejemplo 5

Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, NVP (90 por ciento en peso); TBE (10 por ciento en peso), EGDMA (0,3 por ciento en peso) PLURONIC® F127 dimetacrilato (DM) (HLB=22, Mw~12600) (10 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica resultante se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

45

### Ejemplo 6

Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, NVP (90 por ciento en peso); TBE (10 por ciento en peso), EGDMA (0,15 por ciento en peso), HEMA-vinil carbamato (HEMA-VC) (0,1 5 por ciento en peso), PLURONIC® F38 dimetacrilato (DM) (HLB=31, Mw~ 4700) (2 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica resultante se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y

50

se cura durante aproximadamente 4 horas.

**Ejemplo 7**

5 Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, NVP( (90 por ciento en peso); TBE (10 por ciento en peso), EGDMA (0,15 por ciento en peso), HEMA-VC (0,15 por ciento en peso), PLURONIC® F38 dimetacrilato (DM) (HLB=31, Mw~ 4700) (5 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica resultante se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

10

**Ejemplo 8**

15 Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, NVP( (90 por ciento en peso); TBE (10 por ciento en peso), EGDMA (0,15 por ciento en peso), HEMA-VC (0,15 por ciento en peso), PLURONIC® F38 dimetacrilato (DM) (HLB=31, Mw~ 4700) (10 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica resultante se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

**Ejemplo 9**

20 Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, NVP( (90 por ciento en peso); TBE (10 por ciento en peso), EGDMA (0,15 por ciento en peso), HEMA-VC (0,15 por ciento en peso), PLURONIC® F38 dimetacrilato (DM) (HLB=31, Mw~ 4700) (20 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica resultante se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

25

**Ejemplo 10**

30 Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, NVP (53 por ciento en peso); TEGDMA (1 por ciento en peso), AMA (0,05 por ciento en peso), HEMA (4,68 por ciento en peso), TRIS (20 por ciento en peso), M1 -MCR-C12 (20 por ciento en peso) y un iniciador Vazo 64 (0,79 por ciento en peso). La mezcla monomérica resultante se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

**Ejemplo 11**

35 Se prepara una mezcla de monómeros mezclando los siguientes componentes, N-vinil-2-pirrolidona (NVP) (27,5 por ciento en peso); dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) (0,25 por ciento en peso), metacrilato de alilo (AMA) (0,15 por ciento en peso); 2-hidroxipropilmetacrilato (HEMA) (57,4 por ciento en peso); Glicerina (14,2 por ciento en peso); y un iniciador Vazo 64 (0,5 por ciento en peso). La mezcla monomérica se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas.

40

**DETALLES EXPERIMENTALES**

45 Se prepara una mezcla de monómeros de formulación de hidrogel convencional según el Ejemplo 1 como control. A continuación se realizan formulaciones experimentales que comprenden la adición de agua intencionada en diversas cantidades a la mezcla de monómeros de formulación de hidrogel del Ejemplo 1 antes de curar la mezcla de monómeros para formar las lentes. Las formulaciones de hidrogel contienen intencionadamente agua añadida en diversas cantidades. Esto es una cantidad de agua intencionada (10%, 11%, 12%, 14%, 15%, 20% y 33%) que se añade a la mezcla de monómeros del Ejemplo 1. La mezcla se deja remover en una botella de ámbar tapada. La mezcla monomérica se cola en un molde de lente de contacto de polipropileno y se cura durante aproximadamente 4 horas. Las lentes se liberan en seco, se mojan en agua para retirar los componentes no reaccionados y el exceso de diluyente y se envasan en un tampón de borato antes de introducir las lentes en el autoclave para la esterilización. A continuación, las lentes se usan para obtener propiedades analíticas.

50

55

Contenido de agua de las lentes según el Ejemplo 1 y según se han modificado con diversas cantidades de agua añadida intencionadamente

**Tabla 1:** Contenido de agua de lentes como una función de la cantidad de agua añadida a la mezcla de monómeros

Muestras	Contenido de agua
Ejemplo 1 (Control)	77,6
10% de agua	79,18
12% de agua	79,5
15% de agua	81,1
20% de agua	81,8

<b>Muestras</b>	<b>Contenido de agua</b>
33% de agua	82,9

5 Como se muestra en la Tabla 1, se añaden distintas cantidades de agua a la mezcla de monómeros de formulación de hidrogel. La cantidad de agua añadida se encuentra que es directamente proporcional al contenido de agua del hidrogel después de su extracción e hidratación. Se realizan experimentos de control para determinar el efecto de agua en la mezcla de hidrogel.

10 En el experimento de control, Ejemplo 10, se toma una formulación de hidrogel que contiene material de silicona, es decir, M1-MCRC12 y TRIS, como formulación de control negativa. Al Ejemplo de formulación 10 se añade un 12% y 15% de agua intencionadamente a la mezcla de monómeros y las lentes se preparan y procesan de igual modo que anteriormente.

15 En otro experimento, un material de hidrogel convencional (Ejemplo 10) se usa como una formulación la cual también se somete a la adición intencionada de agua. Se enumeran a continuación los resultados analíticos a partir del experimento en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Propiedades analíticas de hidrogeles (Ejemplo 10) que contienen silicona (Ejemplos 1 y 11) convencionales con bien un 12 o un 15% de agua respectivamente.

Propiedades	Ejemplo 11 + 12% de agua	Ejemplo 10 + 12% de agua	Ejemplo 1 + 12% de agua	Ejemplo 11 15% de agua	Ejemplo 10 15% de agua	Ejemplo 1 15% de agua
Módulo (g/mm <sup>2</sup> )	<b>27 (2)</b>	-	<b>28 (2)</b>	<b>24 (1)</b>	-	<b>33 (7)</b>
Fuerza al desgarro (g/mm)	<b>1,2 (0,6)</b>		<b>2,03 (0,08)</b>	<b>0,8 (0,1)</b>		<b>2,13 (0,45)</b>
Dk (Barrera)	<b>24</b>	-	<b>50</b>	<b>25</b>	-	<b>56</b>
Contenido de agua (%)	<b>59,98 (0,18)</b>	<b>79,9</b>	<b>79,37</b>	<b>60,25 (0,27)</b>	<b>79,1</b>	<b>81,1</b>
Ángulo de Contacto Adv.	<b>65 (8,5)</b>	-	<b>73 (4,5)</b>	<b>56 (6,1)</b>	-	<b>64 (1,3)</b>
Extraíbles IPA	<b>19,6 (0)</b>	<b>40,2</b>	<b>19,6</b>	<b>20,7 (0,2)</b>	<b>43,2</b>	<b>19,9</b>

20 Después de que las lentes se hayan curado en el horno, las lentes que contienen silicona del Ejemplo 10 con la adición intencionada de agua son viscosas y pegajosas con una dificultad evidente en la liberación en seco. Esto da como resultado unas lentes de poca calidad que tienen realmente altos extraíbles (ca. 40%) como se observa en la Tabla 2. Los altos extraíbles para muestras con agua muestran que en presencia de agua, las lentes que contienen silicona sufren una polimerización ineficiente e incompleta que da como resultado un material frágil, cuya gran parte se pierde durante el proceso de extracción. Sin embargo, ambas formulaciones de hidrogel convencional (Ejemplos 1 y 11) produjeron unos materiales realmente robustos que son fáciles de procesar, analizar y que resultaron en muchos menos extraíbles. Esto muestra que el aumento en contenido de agua de la lente mientras que se mantiene la robustez del material se puede lograr mediante la adición de agua en los sistemas de hidrogel convencionales pero no en los materiales de hidrogel a base de silicona.

30 **Tabla 3:** Propiedades analíticas de las muestras de control sin agua para los Ejemplos 1, 10 y 11.

Propiedades	Ejemplo 11 Control	Ejemplo 10 Control	Ejemplo 1 Control
Módulo (g/mm <sup>2</sup> )	<b>28 (0,6)</b>	-	<b>55 (3)</b>
Fuerza al desgarro (g/mm)	<b>1,6 (0,9)</b>	-	<b>2,38 (0,37)</b>
Dk	<b>21</b>	-	<b>45</b>
Contenido de agua (%)	<b>57,62 (0,14)</b>	<b>57,4</b>	<b>78,04</b>
Ángulo de Contacto Adv.	<b>64 (3,8)</b>	-	<b>53 (1,3)</b>
Extraíbles IPA	<b>16,3 (0,2)</b>	<b>28,6</b>	<b>18,7</b>

35 La tabla 3 enumera ciertas propiedades de las muestras de control que no contienen agua añadida intencionadamente como parte de la formulación. Aunque la formulación está preparada en la caja seca, el curado y procesamiento de las lentes se realiza sobre la parte superior de una mesa, que puede conducir a la retención de la humedad en la formulación a partir del entorno. Para asegurarse que las formulaciones de control no tienen altas cantidades de agua absorbida a partir del entorno, se realiza el experimento de titulación de Karl-Fisher para medir la cantidad de agua presente en la formulación.

Dos formulaciones polimerizadas, la formulación de control del Ejemplo 1 y el Ejemplo 1 con un 12 % de agua añadida intencionadamente se extraen en IPA y el contenido de agua se mide mediante Karl Fisher para determinar si el agua adicional se ha evaporado o aún permanente en la lente después del curado. Las lentes curadas extraídas y a continuación secadas (3) se colocan en un vial con 3 mL de IPA anhídrida. Los viales se colocan en el agitador durante la noche. Al día siguiente, el contenido de agua del IPA se mide mediante titulación Karl Fisher. El experimento de titulación de Karl-Fisher que se realizó para determinar el contenido de agua en la formulación sin agua añadida mostró que la cantidad de agua absorbida por la formulación a partir de la humedad y fuentes externas es muy pequeña (*aproximadamente 0,1%*) (Tabla 4).

10 **Tabla 4:** Experimento de titulación de Karl-Fisher para medir la cantidad de agua presente en el medio de extracción (IPA), Ejemplo 1 sin agua y Ejemplo 1 con 12% de agua

Muestra	Agua según detectada por Karl-Fisher
Alcohol isopropílico (IPA)	0,04%
Ejemplo 1 Control	0,11%
Ejemplo 1 con 12% de agua	0,15%

Además, se realiza un experimento RMN de estado sólido para observar si el agua añadida podría detectarse en la lente. El experimento RMN en estado sólido se realiza sobre lentes del Ejemplo 1 con adiciones del 20 % de D<sub>2</sub>O (disolvente RMN 80% Agua/20% D<sub>2</sub>O). Las lentes se cuelean y curan como se ha mencionado previamente. Las lentes secas se usan a continuación para un RMN de estado sólido. A partir del RMN en estado sólido, el D<sub>2</sub>O no podría detectarse en la lente (Fig. 1). Se realiza un promedio de señal adicional para aumentar la sensibilidad del experimento pero el D<sub>2</sub>O aún no podía detectarse lo que llevó a pensar que la cantidad de D<sub>2</sub>O en la lente era muy pequeño (Fig. 1). Este resultado es conforme con el experimento Karl-Fisher, que también mostró que la cantidad de agua en la lente es muy pequeña.

Como se muestra en la figura 1, El experimento RMN de estado sólido de las lentes del Ejemplo 1 con adiciones del 20% de D<sub>2</sub>O, en el que los tres espectros inferiores son muestras de control, donde se mezcla D<sub>2</sub>O con diversas cantidades de agua para proporcionar una solución con diversas concentraciones de D<sub>2</sub>O (100%, 50% y 10% respectivamente) de tal modo que pueden usarse como herramienta de calibración para detectar la sensibilidad de la cantidad de D<sub>2</sub>O en la muestra. Los tres espectros superiores son los RMNs en estado sólido de las lentes del Ejemplo 1 con un 20% de D<sub>2</sub>O, bien con o sin promedio de señal.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una lente de contacto de hidrogel formada de una mezcla de monómeros polimerizada, comprendiendo la mezcla de monómeros: agua añadida intencionadamente; N-vinilpirrolidona (NVP) como primer monómero hidrófilo; un segundo monómero hidrófilo; un reticulante; un iniciador, un agente de refuerzo; un reticulante y un agente hidratante; un bloqueador de UV; y una tinta; en la que la mezcla de monómeros no contiene ningún material que contiene silicio.
- 10 2. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 1, en la que la mezcla de monómeros comprende: el agua añadida intencionadamente; N-vinilpirrolidona (NVP) como primer monómero hidrófilo; metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) como el segundo monómero hidrófilo; etilenglicoldimetacrilato (EGDMA) y metacrilato de alilo (AMA) como reticulantes; azobisisobutironitrilo (AIBN) como el iniciador térmico; metacrilato de 4-(*terc*-butil)-2-hidroxilciclohexilo (TBE) como el agente de refuerzo; dimetacrilato de poloxámero como el reticulante y el agente hidratante; monómero SA como el bloqueador de UV; e IMVT como la tinta.
- 15 3. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 2, en la que la mezcla de monómeros comprende adicionalmente un diluyente.
- 20 4. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 3, en la que el diluyente es propilenglicol.
- 25 5. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 1 en un envase, en el que el envase comprende una pestaña con un pocillo formado dentro del mismo y una lámina de cobertura flexible que se extiende sobre la pestaña sellada alrededor del perímetro del pocillo, en el que la lente de contacto de hidrogel está sumergida en una solución acuosa y mantenida en el pocillo.
- 30 6. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 1 en la que la mezcla de monómeros antes de la polimerización comprende del 10 al 33 por ciento en peso de agua añadida intencionadamente.
- 35 7. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 1 en la que la mezcla de monómeros antes de la polimerización comprende del 10 al 20 por ciento en peso de agua añadida intencionadamente.
- 40 8. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 1 en la que la mezcla de monómeros antes de la polimerización comprende del 10 al 15 por ciento en peso de agua añadida intencionadamente.
9. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 1 en la que la mezcla de monómeros antes de la polimerización comprende del 15 al 33 por ciento en peso de agua añadida intencionadamente.
10. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 1 en la que la mezcla de monómeros antes de la polimerización comprende del 15 al 20 por ciento en peso de agua añadida intencionadamente.
11. La lente de contacto de hidrogel de la reivindicación 1 en la que la mezcla de monómeros antes de la polimerización comprende del 20 al 33 por ciento en peso de agua añadida intencionadamente.

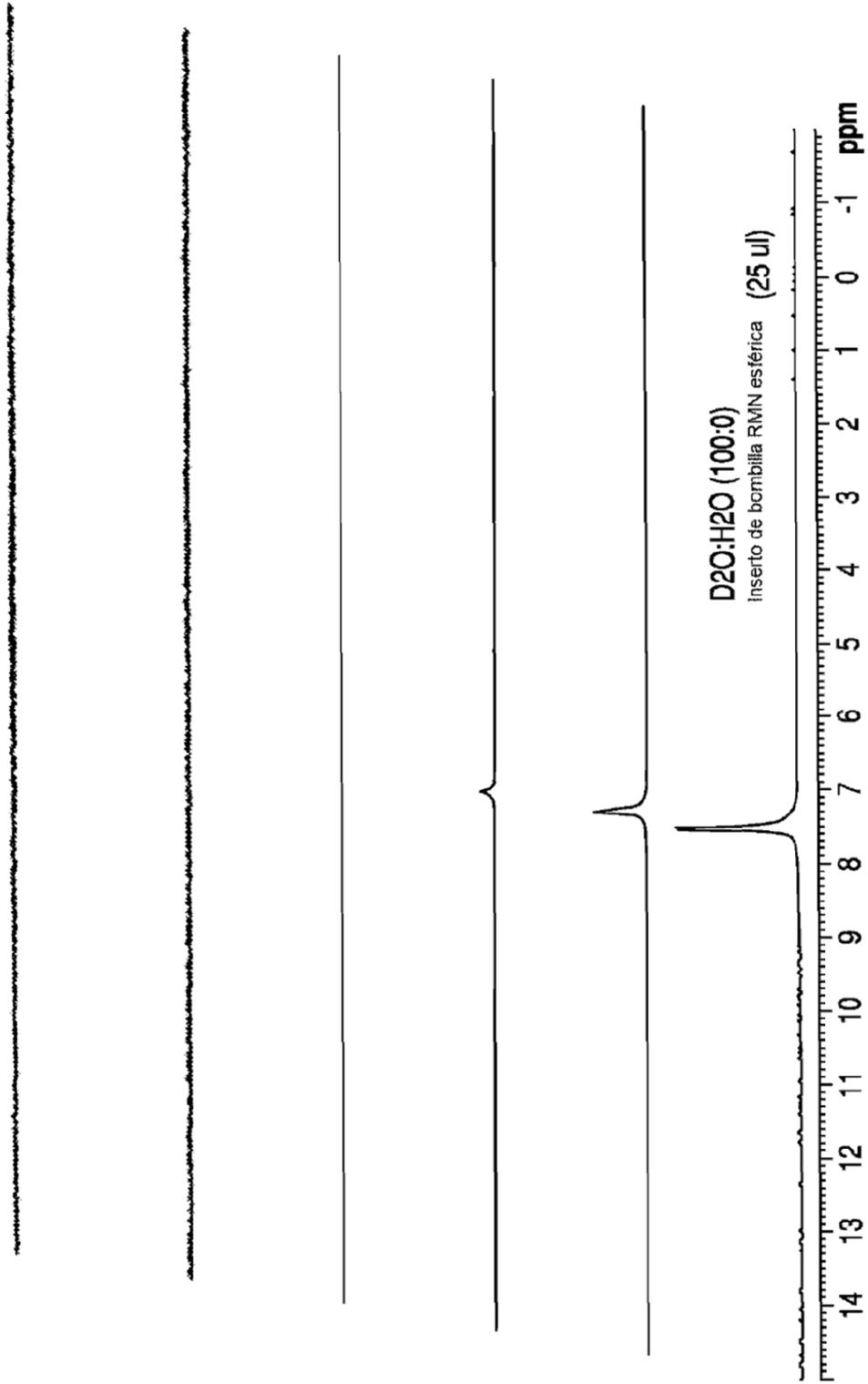


FIG. 1