(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 674 352**

(51) Int. CI.:

G02C 7/04 (2006.01)
G02B 1/10 (2015.01)
G02B 1/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2013 PCT/US2013/056703**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14035912**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2013 E 13833919 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2888626**

(54) Título: **Lente de contacto con una capa hidrófila**

(30) Prioridad:

27.08.2012 US 201261693689 P
15.03.2013 US 201361800835 P
15.03.2013 US 201361800959 P
13.06.2013 US 201361834813 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2018

(73) Titular/es:

TANGIBLE SCIENCE, LLC (100.0%)
173 Jefferson Drive
Menlo Park, CA 94025 , US

(72) Inventor/es:

HAVENSTRITE, KAREN, L.;
MCCRAY, VICTOR, W.;
FELKINS, BRANDON, M.;
ACKERMANN, DOUGLAS, M.;
SMITH, GARRETT, C.;
COOK, PAUL, A.;
LUXON, EVAN, S. y
MCGIBBON, ANDREW, A.

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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

Lente de contacto con una capa hidrófila

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de los documentos de Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos de Havenstrite, *et al.,* incluyendo el n.º de Solicitud 61/693,689 que se presentó el 27 de agosto de 2012, el n.º de Solicitud 61/800,835, que se presentó el 15 de marzo de 2013, y el n.º de Solicitud 61/800,959, que se presentó el 15 de marzo de 2013, titulándose cada documento de solicitud "Lente de contacto de múltiples capas", que se incorporan cada uno en el presente documento por referencia en su totalidad. La presente solicitud también reivindica la prioridad del documento de Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos de Havenstrite, *et al.,* n.º de Solicitud 61/834813 que se presentó el 13 de junio de 2013, titulado "Lente de contacto con una capa hidrófila", que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Campo

Las realizaciones de la tecnología se refieren a una lente de contacto con una biocompatibilidad y portabilidad mejoradas. También se desvelan métodos para fabricar las lentes mejoradas. Más particularmente, la tecnología se refiere a una lente de contacto con una capa de hidrogel altamente estable que cubre un núcleo de lente.

Antecedentes

Las lentes de contacto son dispositivos médicos que se sitúan en contacto con la superficie ocular y se usan para la corrección de la vista, con fines estéticos, y para tratar patologías oculares. Se pueden depositar sustancias y materiales sobre la superficie de una lente de contacto para mejorar la biocompatibilidad de la lente y por lo tanto mejorar la interacción de la lente con la región ocular.

La generación actual de lentes de contacto incluye habitualmente un material de núcleo que contiene silicona. Estas lentes pueden presentar numerosas ventajas sobre sus predecesoras de plástico rígido. Por ejemplo, las lentes que contienen silicona son biocompatibles para el ojo y tienen una permeabilidad frente al oxígeno y los fluidos mejorada para la salud normal de la superficie ocular. Sin embargo, a pesar de estas ventajas, un desafío importante para las lentes que contienen silicona es la hidrofobicidad de los materiales que contienen silicona, que puede conducir a la abrasión del tejido ocular y a infección. Como tales, las realizaciones que se describen en el presente documento proporcionan una lente de contacto que tiene hidrofilicidad y biocompatibilidad mejoradas. También se desvelan métodos prácticos y rentables para fabricar estas lentes.

Un desafío adicional de la tecnología actual de lentes de contacto es la tendencia a la unión y absorción de proteínas en el sitio ocular. Por ejemplo, una lente de contacto puede unir proteínas sobre la lente para crear depósitos de proteínas en el área ocular. Además, la lente puede causar cambios estructurales incluyendo desnaturalización de proteínas que puede provocar una respuesta inmune tal como lagrimeo, enrojecimiento, o hinchazón de la región ocular. Por lo tanto, las realizaciones contempladas proporcionan lentes de contacto con una resistencia mejorada a interacciones indeseables con las proteínas en el sitio ocular.

Una preocupación adicional con el uso de lentes de contacto es que algunos usuarios experimentan una incomodidad que es similar al perfil de pacientes que tienen una enfermedad de ojo seco. Se considera que la enfermedad de ojo seco es una consecuencia de una alteración de la película lacrimal que cubre la superficie del ojo, o una vulnerabilidad particular a tal alteración. Esta película lacrimal es una capa acuosa dispuesta entre una capa mucosa subyacente que segregan las células de la córnea, y una capa lipídica suprayacente que segregan las glándulas de Meibomio en la superficie conjuntiva de los párpados. La película lacrimal incluye una reserva acuosa que transita a través de la superficie ocular, que tiene una ruta de flujo que, hasta cierto punto, puede ser independiente de las capas lipídicas, que está interpuesta en cualquier punto en el tiempo.

La integridad de la película lacrimal es importante para funciones críticas tales como el transporte de oxígeno e iones, y la lubricación de la superficie ocular, que está sujeta a contacto deslizante constante con los párpados. Es probable que la enfermedad del ojo seco exista realmente como un espectro de vulnerabilidad a la alteración de la película lacrimal. En algunos casos, los pacientes pueden tener una enfermedad de ojo seco de bajo nivel que se manifiesta cuando se amenaza la integridad de la película por la presencia de una lente de contacto. Para abordar este problema, algunas realizaciones de la invención proporcionan una tecnología de lentes de contacto que disminuye o básicamente elimina la alteración en la película lacrimal debida a la lente de contacto.

Como se puede entender, se puede hacer referencia a la enfermedad del ojo seco en el presente documento como un ejemplo no limitante con fines de ilustración. Los métodos y los dispositivos que se describen se pueden usar para tratar o prevenir otras patologías oculares que incluyen, pero no se limitan a, glaucoma, úlceras de córnea, escleritis, queratitis, iritis, y neovascularización corneal.

El documento de Patente US 2005/0079197 A1 describe un dispositivo biomédico revestido en el que el revestimiento comprende al menos una micela polimérica inmovilizada en la superficie de dicho dispositivo biomédico, teniendo dicha micela una cubierta exterior hidrófila y un núcleo interior hidrófobo, o una cubierta exterior hidrófoba y un núcleo interior hidrófilo, dicha micela comprendida por un copolímero en bloque que tiene un índice de equilibrio hidrófilo-lipófilo que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 40. El dispositivo médico puede tener un revestimiento sobre el mismo o múltiple revestimientos. También se describe el uso de la micela como vehículo de fármacos.

El documento de Patente US 2012/0026458 A1 describe una lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada que tiene una configuración estructural estratificada: un núcleo de hidrogel de silicona de contenido de agua inferior (o material de volumen) completamente cubierto con una capa de un hidrogel de mayor contenido de agua total o básicamente exenta de silicona. Se dice que la lente de contacto de hidrogel de silicona hidratada posee alta permeabilidad al oxígeno para mantener la salud de la córnea y una superficie de lubricación blanda rica en agua para comodidad al portar la lente.

Sumario de la divulgación

La presente invención proporciona una lente de contacto revestida que comprende un núcleo de lente que comprende una superficie exterior y una capa de hidrogel unida covalentemente al menos a una parte de la superficie exterior, adaptada la capa de hidrogel para estar en contacto con una superficie oftálmica, en la que la capa de hidrogel comprende una población de polímeros hidrófilos que tiene una primera especie de PEG y una segunda especie de polímero, estando la primera especie de PEG al menos parcialmente reticulada con la segunda especie de polímero.

Algunas realizaciones de la invención proporcionan una lente de contacto revestida que incluye un núcleo de lente que comprende una superficie exterior y una capa de hidrogel unida covalentemente al menos a una parte de la superficie exterior, la capa de hidrogel adaptada para estar en contacto con una superficie oftálmica, en la que la capa de hidrogel comprende una población de polímeros hidrófilos que tiene una primera especie de PEG y una segunda especie de PEG, estando la primera especie de PEG al menos parcialmente reticulada con la segunda especie de PEG.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel y el núcleo pueden estar unidos covalentemente en la superficie exterior mediante un resto sulfonilo. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel y el núcleo pueden estar unidos covalentemente en la superficie exterior mediante un resto alquilensulfonilo. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel y el núcleo pueden estar unidos covalentemente en la superficie exterior mediante un resto dialquilensulfonilo. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel y el núcleo pueden estar unidos en la superficie exterior mediante un resto etilensulfonilo. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel y el núcleo pueden estar unidos covalentemente en la superficie exterior mediante un resto dietilensulfonilo.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel y el núcleo pueden estar unidos covalentemente en la superficie exterior mediante un resto tioéter. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel y el núcleo pueden estar unidos covalentemente en la superficie exterior mediante un resto sulfonilo y un resto tioéter.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la primera especie de PEG puede comprender un grupo sulfonilo reactivo y la segunda especie de PEG puede comprender un tiol reactivo, y la primera especie de PEG y la segunda especie de PEG pueden estar reticuladas mediante una unión tioéter.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel puede rodear básicamente la superficie exterior del núcleo.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel y el núcleo puede ser básicamente ópticamente transparente. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel puede estar adaptada para permitir la transmisión óptica a través de la capa de hidrogel a la superficie oftálmica.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel puede comprender un espesor entre aproximadamente 50 nm y aproximadamente 500 nm. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel puede comprender un espesor inferior a aproximadamente 100 nm. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel puede comprender un espesor máximo de aproximadamente 10 micrómetros.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, una primera parte de la capa de hidrogel puede comprender un primer espesor diferente de un segundo espesor de una segunda parte de la capa de hidrogel.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, cada una de la primera y la segunda especies de PEG puede ser una especie ramificada que tiene un recuento de ramificaciones entre dos y doce brazos de ramificación.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la primera especie de PEG puede comprender un grupo aceptor de pares de electrones reactivo y la segunda especie de PEG puede comprender un grupo nucleófilo reactivo, el grupo aceptor de pares de electrones reactivo y el grupo nucleófilo reactivo adaptados para reaccionar para formar de ese modo reticulaciones entre la primera especie de PEG y la segunda especie de PEG. En cualquiera de las realizaciones precedentes, el grupo aceptor de pares de electrones reactivo puede ser un resto sulfona. En cualquiera de las realizaciones precedentes, el grupo nucleófilo reactivo puede ser un resto tiol.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, el grupo aceptor de pares de electrones reactivo de la primera especie de PEG puede estar unido covalentemente a la superficie exterior del núcleo.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la lente revestida puede incluir un ángulo de contacto de avance entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 50 grados. En algunas realizaciones, el ángulo de contacto de avance puede estar entre aproximadamente 25 grados y aproximadamente 35 grados.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de hidrogel puede comprender entre aproximadamente un 80 % y aproximadamente un 98 % en peso de agua.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, el núcleo puede consistir en silicona. En cualquiera de las realizaciones precedentes, el núcleo puede comprender silicona. En cualquiera de las realizaciones precedentes, el núcleo puede estar básicamente exento de silicona. En cualquiera de las realizaciones precedentes, el núcleo puede comprender un hidrogel.

Otro aspecto de la invención se refiere a una lente de contacto de múltiples capas que incluye una capa núcleo de la lente cubierta por una capa de polímero de PEG hidrófilo, en la que el polímero hidrófilo comprende una primera subpoblación de macrómeros de PEG que tienen un resto aceptor de pares de electrones y una segunda subpoblación de macrómeros de PEG que tienen un primer resto reactivo nucleófilo, en la que la primera y la segunda subpoblaciones de macrómeros de PEG están reticuladas.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de polímero hidrófilo puede estar unida a la capa de núcleo mediante una unión covalente entre el resto aceptor de pares de electrones del primer macrómero de PEG y un segundo resto reactivo nucleófilo sobre una superficie de la capa de núcleo. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la unión covalente entre la capa de núcleo y el resto aceptor de pares de electrones puede ser un resto tioéter. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la concentración del resto aceptor de pares de electrones puede exceder la concentración del primer resto reactivo nucleófilo en aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 %. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la concentración del resto aceptor de pares de electrones puede exceder la concentración del primer resto reactivo nucleófilo en aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 20 %.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, el resto aceptor de pares de electrones puede ser un grupo sulfonilo. En cualquiera de las realizaciones precedentes, el primer resto reactivo nucleófilo puede ser un grupo tiol.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de polímero hidrófilo puede comprender una o más especies de un polímero de PEG ramificado. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la especie de polímero de PEG ramificado puede comprender un recuento de ramificaciones entre aproximadamente dos brazos y aproximadamente doce brazos. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la especie de polímero de PEG ramificado puede comprender ramificación en estrella.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, cada uno del primero y el segundo macrómeros de PEG puede tener un peso molecular entre aproximadamente 1 kDa y aproximadamente 40 kDa. En cualquiera de las realizaciones precedentes, el peso molecular puede estar entre aproximadamente 5 kDa y aproximadamente 30 kDa.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de PEG hidrófila puede comprender entre aproximadamente un 80 % y aproximadamente un 98 % en peso de agua. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de PEG hidrófila puede comprender entre aproximadamente un 85 % y aproximadamente un 95 % en peso de agua.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de PEG hidrófila puede tener un espesor menor de aproximadamente 1 micrómetro. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de PEG hidrófila puede tener un espesor menor de aproximadamente 5 micrómetros. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de PEG hidrófila puede tener un espesor máximo de aproximadamente 10 micrómetros. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de PEG hidrófila puede tener un espesor máximo entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 5 micrómetros. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de PEG hidrófila puede tener un espesor entre aproximadamente 50 nm y aproximadamente 500 nm. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de PEG hidrófila puede tener un espesor entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 250 nm.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la capa de PEG hidrófila puede comprender además al menos un agente activo. En cualquiera de las realizaciones precedentes, el al menos un agente activo se puede seleccionar entre el grupo que consiste en un agente absorbente de UV, un agente de tintado de la visibilidad, un agente antimicrobiano, un agente bioactivo, un lubricante lixiviable, un agente estabilizante de lágrima lixiviable, o cualquier mezcla de los mismos.

La presente divulgación también incluye un método de preparación de una lente de contacto revestida de hidrogel de PEG que incluye las etapas de hacer reaccionar una superficie exterior de la lente de contacto con una primera especie de PEG de una solución de polímero hidrófilo, en el que la primera especie de PEG comprende un resto aceptor de pares de electrones y una primera parte del resto aceptor de pares de electrones forma una unión covalente con la superficie exterior de la lente de contacto a través de una primera reacción nucleófila conjugada; y hacer reaccionar la primera especie de PEG de la solución de polímero hidrófilo con una segunda especie de PEG de la solución de polímero hidrófilo, comprendiendo la segunda especie de PEG un resto reactivo nucleófilo adaptado para unirse covalentemente a una segunda parte del resto aceptor de pares de electrones de la primera especie de PEG en una segunda reacción nucleófila conjugada para reticular al menos parcialmente de ese modo la primera y la segunda especies de PEG, en el que se forma un revestimiento de hidrogel de PEG y se une covalentemente a la superficie exterior de la lente de contacto mediante la primera y la segunda reacciones nucleófilas conjugadas.

El método puede incluir además la etapa de modificar una superficie exterior de una lente de contacto para formar la pluralidad de sitios nucleófilos reactivos sobre la superficie exterior. La etapa de modificación puede comprender exponer la superficie exterior de la lente de contacto a un tratamiento de plasma gaseoso.

En cualquiera de los casos precedentes, la etapa de hacer reaccionar una superficie exterior de la lente de contacto con la primera especie de PEG puede incluir hacer reaccionar al menos una parte de la pluralidad de sitios nucleófilos reactivos sobre la superficie exterior con la primera parte del resto aceptor de pares de electrones de la primera especie de PEG.

En cualquiera de los casos precedentes, tanto la primera como la segunda reacciones nucleófilas conjugadas pueden ser reacciones de adición nucleófila 1,4.

En cualquiera de los casos precedentes, la primera y la segunda reacciones nucleófilas conjugadas pueden ser ambas una reacción de tipo Michael.

En cualquiera de los casos precedentes, tanto la primera como la segunda reacciones nucleófilas conjugadas pueden ser reacciones clic.

En cualquiera de los casos precedentes, el resto reactivo nucleófilo de la segunda especie de PEG puede ser un grupo tiol y el resto aceptor de pares de electrones de la primera especie de PEG puede ser un grupo sulfona.

En cualquiera de los casos precedentes, la primera especie de PEG y la segunda especie de PEG pueden estar reticuladas a través de un resto tioéter.

En cualquiera de los casos precedentes, la solución de polímero hidrófilo puede comprender concentraciones básicamente equivalentes de la primera y la segunda especies de PEG.

En cualquiera de los casos precedentes, la concentración del resto aceptor de pares de electrones de la primera especie de PEG puede exceder la concentración del resto reactivo nucleófilo de la segunda especie de PEG en aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 %. En cualquiera de los casos precedentes, la concentración del resto aceptor de pares de electrones de la primera especie de PEG puede exceder la concentración del resto reactivo nucleófilo de la segunda especie de PEG en aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 20 %.

En cualquiera de los casos precedentes, las etapas de reacción se pueden llevar a cabo a una temperatura entre aproximadamente 15 grados Celsius y aproximadamente 100 grados Celsius. En cualquiera de los casos precedentes, las etapas de reacción se pueden llevar a cabo una temperatura entre aproximadamente 20 grados Celsius y aproximadamente 40 grados Celsius. En cualquiera de los casos precedentes, las etapas de reacción se pueden llevar a cabo un pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 11.

En cualquiera de los casos precedentes, la lente de contacto puede comprender un núcleo básicamente exento de silicona e incluye un núcleo de hidrogel.

En una realización a modo de ejemplo, la invención es una lente de contacto que comprende: una capa que contiene silicona y una primera capa que contiene polietilenglicol; en la que dicha lente de contacto tiene una configuración estructural estratificada; las subunidades del polímero de la primera capa que contiene polietilenglicol son básicamente todas subunidades de polietilenglicol; y la primera capa que contiene polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con el párrafo anterior, dicha lente de contacto comprende además una segunda capa que contiene polietilenglicol; en la que las subunidades del polímero de dicha segunda capa que contiene polietilenglicol son básicamente todas subunidades de polietilenglicol; y la segunda capa que contiene polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, dicha lente de contacto comprende una superficie anterior y una superficie posterior, y en la que dicha configuración estructural estratificada es la superficie anterior es la primera capa que contiene polietilenglicol y la superficie posterior es la capa que contiene silicona, o la superficie anterior es la capa que contiene silicona y la superficie posterior es la primera capa que contiene polietilenglicol.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, dicha lente de contacto comprende una superficie anterior y una superficie posterior, y en la que dicha configuración estructural estratificada es la superficie anterior es la primera capa que contiene polietilenglicol y la superficie posterior es la segunda capa que contiene polietilenglicol.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la invención comprende además una capa interior, en la que dicha capa que contiene silicona es dicha capa interior.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, dicha lente de contacto tiene un ángulo de contacto entre aproximadamente 10 grados y aproximadamente 20 grados.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, dicha primera capa que contiene polietilenglicol es básicamente no hinchable.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, dicha primera capa que contiene polietilenglicol es básicamente no hinchable y dicha segunda capa que contiene polietilenglicol es básicamente no hinchable.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la capa que contiene silicona es básicamente uniforme en espesor, y la primera capa de polietilenglicol es básicamente uniforme en espesor.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la segunda capa de polietilenglicol es básicamente uniforme en espesor, y las capas de polietilenglicol anterior y posterior se fusionan en el borde periférico de la lente de contacto para encerrar completamente la capa que contiene silicona.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la capa que contiene silicona tiene un espesor medio entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 100 micrómetros.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la capa que contiene silicona tiene un espesor medio entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 75 micrómetros.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la primera capa de polietilenglicol tiene un espesor medio entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 25 micrómetros.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la segunda capa de polietilenglicol tiene un espesor medio entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 40 micrómetros.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la segunda capa de polietilenglicol tiene un espesor medio entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 25 micrómetros.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto sulfonilo.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto sulfonilo.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la capa que contiene silicona es al menos un 99 % en peso de silicona.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la capa que contiene silicona es al menos un 80 % en peso de H_2O.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la capa que contiene silicona es lotrafilcón o balafilcón o NuSil Med 6755.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, que comprende además un agente absorbente de UV, un agente de tintado de la visibilidad, un agente antimicrobiano, un agente bioactivo, un lubricante lixiviable, o un agente estabilizante de lágrima lixiviable, y las mezclas de los mismos.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, dicho agente absorbente de UV, agente de tintado de la visibilidad, agente antimicrobiano, agente bioactivo, lubricante lixiviable, o agente estabilizante de lágrima lixiviable está en la capa que contiene silicona.

En una realización a modo de ejemplo, la invención es un envase de lente, que comprende la lente de contacto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, y una solución de envasado.

En una realización a modo de ejemplo, de acuerdo con el párrafo anterior, la solución de envasado comprende un polímero de mejora de la viscosidad, polietilenglicol, material de tipo mucina, o un tensioactivo.

Realizaciones a modo de ejemplo de la tecnología se refieren a una lente de contacto que tiene un material de base, núcleo, o masa y una capa hidrófila unida a una superficie de la masa/núcleo/base. En algunas realizaciones, el núcleo o la base es un material que contiene silicona tal como un núcleo de silicona o un sustrato de silicona. En algunas realizaciones, el núcleo o la base puede contener solamente material que contiene silicona. En algunas realizaciones, el núcleo/masa/base consiste en material que contiene silicona. En otros casos, el núcleo o la base incluye de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 20 % de un material que contiene silicona. En variaciones adicionales, el núcleo/masa/base puede contener aproximadamente un 100 % de silicona. En realizaciones adicionales, el sustrato de la lente de contacto puede contener silicona, un hidrogel, y agua. En realizaciones adicionales, el sustrato de la lente de contacto puede estar hecho de cualquier material no limitado a un material que contiene silicona.

En realizaciones adicionales, la capa hidrófila puede estar formada a partir de un polímero hidrófilo. En algunas variaciones, la capa hidrófila es un hidrogel que incluye una o más redes de polímero. En algunas variaciones, la red de polímero de hidrogel está reticulada. En ejemplos adicionales, el hidrogel es una red de polietilenglicol (PEG) reticulada.

En realizaciones adicionales, el núcleo de la lente de contacto está unido químicamente a la capa hidrófila. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una capa de hidrogel está unida covalentemente a una superficie del núcleo. En variaciones adicionales, el enlace covalente se produce entre grupos reactivos en una reacción clic. En algunas realizaciones, los grupos reactivos se seleccionan de acuerdo con una fuerza impulsora termodinámica deseada en una reacción resultante. En algunos casos, una o más partes de la base o el núcleo está unido a la capa hidrófila.

Variaciones adicionales proporcionan una lente de contacto con una capa de polímero hidrófilo reticulado (por ejemplo polietilenglicol) sobre cierta parte de la superficie de la lente de contacto con el fin de mejorar la hidrofilicidad de la superficie de la lente de contacto (que, en algunas realizaciones, se puede medir como una disminución del ángulo de contacto de avance) y aumentar la interacción de la lente de contacto con una región ocular. Algunas realizaciones de dispositivo o estructura se refieren a una capa de polímero hidrófilo, en sí misma, sin incluir específicamente un núcleo de lente subyacente.

La presente divulgación también incluye métodos de formación de una lente de contacto que tiene un núcleo hidrófobo con una capa hidrófila. En algunas variaciones, el método incluye las etapas de depositar un polímero hidrófilo reticulado sobre una superficie de una lente de contacto y unir covalentemente el polímero hidrófilo reticulado a la superficie de la lente de contacto. Variaciones adicionales pueden incluir activar la superficie de la lente e incubar la lente en una solución de baja concentración de polímeros hidrófilos ramificados. En algunos casos, los polímeros hidrófilos ramificados incluyen grupos funcionales reactivos que son reactivos entre sí y con la superficie de la lente.

En algunos casos, los métodos incluyen formar una película de polímero hidrófilo reticulada básicamente ópticamente transparente sobre la lente de contacto. En algunos casos, la película óptica mejora la humectabilidad de la lente de contacto subyacente, que puede ser un material de lente de contacto que contiene silicona.

Breve descripción de las figuras

Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones que siguen posteriormente. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y las ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y las figuras acompañantes, de las que:

La Figura 1A muestra una lente de contacto que tiene una superficie cóncava y una superficie convexa.
La Figura 1B es una vista en sección transversal de una lente de contacto a modo de ejemplo con una capa de hidrogel reticulada unida covalentemente.
La Figura 2 es una vista en sección transversal de la lente de contacto que se muestra en la Figura 1B sobre la

córnea.
Las Figuras 3A-3B muestran una primera especie de polímero y una segunda especie de polímero con los respectivos grupos reactivos A y N.
Las Figuras 4A-4B muestran una reacción entre un grupo sulfonilo y un grupo tiol.
Las Figuras 5A-5C muestran de forma esquemática un polímero hidrófilo que tiene dos especies unidas covalentemente a un núcleo de lente.
Las Figuras 6A-6C muestran un ensayo de burbuja cautiva.
La Figura 7 muestra una superficie de lente activada.
La Figura 8 es un diagrama esquemático de una primera y una segunda reacciones con los reactivos principales.
Las Figuras 9A-9D muestran más detalles de los reactivos y las reacciones que se representan en la Figura 8.
Las Figuras 10A-10B son diagramas de flujo de métodos descritos a modo de ejemplo.
Las Figuras 11A-11B muestran una vista esquemática de un reactor de tanque continuamente agitado.
Las Figuras 12A-12B muestran un método de producción de lentes con capas de hidrogel bilaterales que difieren en profundidad o composición.
Las Figuras 13A-13T muestra ángulos de contacto para lentes a modo de ejemplo.
La Figura 14A-14J muestra el código de MATLAB para el cálculo del ángulo de contacto.

Descripción detallada

Como se muestra en la Figura 1A, se puede entender en términos generales que una lente 2 de contacto tiene un cuerpo con una superficie cóncava 4 y una superficie convexa 6. El cuerpo de la lente puede incluir una periferia o un perímetro 8 entre las superficies. La periferia también puede incluir un borde circunferencial entre las superficies.

La superficie cóncava 4 también se puede denominar superficie posterior y la superficie convexa 6 también se puede denominar superficie anterior, términos que se refieren a la posición respectiva cuando son portadas por un usuario. En la práctica, la superficie cóncava de la lente está adaptada para portarse contra o adyacente a una superficie oftálmica. Cuando se porta la superficie cóncava puede descansar contra una superficie corneal 48 del usuario (véase la Figura 2). La superficie convexa está hacia el exterior, expuesta al ambiente cuando el ojo 40 está abierto. Cuando el ojo 40 está cerrado, la superficie convexa está situada adyacente o contra la superficie conjuntiva interior 44 de los párpados 42 (véase la Figura 2).

Debido a que las superficies convexa y cóncava de una lente pueden estar situadas contra o adyacentes a un tejido oftálmico tal como la superficie corneal, las propiedades de las superficies pueden afectar en gran medida a la comodidad del usuario y a la portabilidad de la lente como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, la lente puede alterar la película lacrimal 16 del ojo 40 causando síntomas asociados a ojo seco. Como tales, las realizaciones que se describen en el presente documento proporcionan una lente de contacto revestida que tiene una capa de polímero hidrófilo aplicada sobre al menos una de las superficies de la lente para mejorar la humectabilidad y la portabilidad de la lente con una alteración mínima de la película lacrimal.

En una realización, la lente de contacto revestida contemplada incluye un material de núcleo o masa con al menos una superficie que tiene una capa de polímero hidrófilo. En algunos casos, la capa hidrófila está adaptada para su colocación contra una superficie oftálmica. La capa hidrófila puede cubrir una parte de la superficie de la lente de contacto. Alternativamente, la capa hidrófila puede cubrir completamente o básicamente completamente la superficie del núcleo.

En otras variaciones, más de una superficie del núcleo tiene una capa hidrófila. Por ejemplo, las dos superficies cóncava y convexa de la lente pueden estar revestidas con una capa de polímero hidrófilo. Cada capa hidrófila sobre cada una de las superficies cóncava o convexa puede cubrir completamente o parcialmente de forma independiente las respectivas superficies. En algunos casos, la capa sobre cada lado del núcleo forma una capa hidrófila contigua a través de ambas superficies.

En variaciones individuales, la capa de polímero hidrófilo se forma a partir de una red de polímero de hidrogel reticulada que tiene una o más especies de reticulación. La red de polímero hidrófilo puede estar parcialmente reticulada o básicamente completamente reticulada. En algunas variaciones, el polímero hidrófilo está reticulado hasta aproximadamente un 95 % de conversión de grupos terminales.

Por referencia a la Figura 1B, se muestra una sección transversal de una realización a modo de ejemplo de una lente 10 de contacto revestida. La lente 10 de contacto revestida incluye un núcleo 18 de lente y una capa 20 de polímero hidrófilo unida al núcleo 18. Como se muestra, una capa 20 de polímero hidrófilo rodea la capa 18. Las dos superficies cóncava y convexa 12, 14 están revestidas con la misma capa 20 de polímero hidrófilo en ambos lados de la lente 18 extendiéndose la capa 20 de polímero hidrófilo al borde periférico 8 del núcleo 20. Como se muestra, la capa exterior hidrófila 20 es básicamente contigua por o a través de una parte 18 de borde circunferencial.

Por referencia a la Figura 2, la lente 10 de contacto revestida de la Figura 1B está situada en el ojo 40 de un usuario. El ojo 40 se muestra con el cristalino 46 y el iris 50. La superficie cóncava 12 de la lente 10 está dispuesta y centrada sobre la córnea. La superficie convexa 14 de la lente 10 está dirigida hacia fuera, de cara al ambiente

cuando el ojo 40 está abierto. Cuando se cierra el párpado 42, la superficie convexa 14 es adyacente a la superficie 44 interna o conjuntiva del párpado 42. A medida que los párpados 42 se abren y se cierran la superficie conjuntiva 44 se desliza a través de la superficie convexa 14 de la lente 10.

Cuando se sitúa sobre la córnea, la capa hidrófila 20 de la lente 10 de contacto interactúa con la película lacrimal natural 16 del ojo 40. La lente 10 de contacto puede estar situada dentro de la película lacrimal 16 y/o residir básicamente dentro de la capa acuosa de la película lacrimal 16 que cubre el ojo 40. En algunos casos, la lente 10 está sumergida en la película lacrimal 16. La capa hidrófila se puede adaptar para minimizar la alteración de la película lacrimal por parte de la lente de contacto.

A. Capa de polímero hidrófilo

Como se usa en el presente documento, las expresiones "capa hidrófila" o "capa de hidrogel" pueden referirse a una capa continua individual o a diversas partes revestidas sobre el núcleo de la lente.

Aunque se muestra en la Figura 1B como una capa hidrófila individual que cubre las dos caras del núcleo de la lente, se ha de entender que, en algunos casos, solo una parte de la lente (por ejemplo, una superficie individual o una parte de una superficie) puede estar revestida con una capa de polímero hidrófilo. En algunos casos, la capa hidrófila puede revestir solamente una de las superficies del núcleo tal como la superficie cóncava. Además, la capa puede no revestir el área completa de la superficie.

Además, otras realizaciones contempladas pueden incluir dos o más capas de polímero hidrófilos no contiguas. Por ejemplo, una primera capa de polímero hidrófilo puede cubrir al menos parcialmente la superficie cóncava mientras que una segunda capa de polímero hidrófilo puede cubrir al menos parcialmente la superficie convexa. A diferencia de la realización que se representa en la Figura 1B, la primera y la segunda capas de polímero hidrófilos pueden no tocarse o compartir un limite entre sí.

En ciertas realizaciones, la disposición entre el núcleo de la lente y la capa de hidrogel o hidrófila circundante se puede entender como una estructura estratificada con una capa de polímero hidrófilo unida a una superficie exterior de una capa núcleo de la lente. La capa de polímero hidrófilo puede estar situada sobre cualquiera de las superficies cóncava o convexa. En algunas variaciones, la capa hidrófila puede cubrir solamente una parte de la capa núcleo de la lente.

En otros casos, la disposición puede incluir una primera capa de polímero hidrófilo sobre un lado de la capa núcleo de la lente, una segunda capa de polímero hidrófilo sobre otro lado de la capa núcleo de la lente. Siendo la capa núcleo una capa media entre las dos capas de polímero hidrófilo. La primera y la segunda capas pueden compartir un limite (por ejemplo, capas contiguas) o pueden formar capas independientes separadas (por ejemplo, capas no contiguas).

En algunos casos, la disposición estratificada de una lente de contacto de la invención se puede establecer mediante los métodos de análisis de fluorescencia que se describen en Qui *et al*., y los documentos de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números 201200026457 y 201200026458.

Además, la capa hidrófila puede tener dimensiones, composiciones y propiedades mecánicas relativamente uniformes en toda la capa. Por referencia a la Figura 1B, la capa hidrófila 20 tiene un espesor, un contenido de agua, y una composición química básicamente uniformes en toda la capa. En algunas realizaciones, la capa hidrófila tiene una composición básicamente homogénea y una profundidad y/o espesor básicamente uniformes.

Como también se ha de entender, no se requiere la uniformidad y puede no ser deseable para todas las situaciones. En algunos casos, una capa individual puede incluir partes que tienen diferentes características incluyendo dimensiones, composición, y/o propiedades mecánicas. Por ejemplo, una parte de la capa puede tener un espesor diferente que otra parte, lo que puede dar como resultado un contenido de agua variable entre las dos partes.

De forma similar, cuando se usan dos o más capas hidrófilas, las capas de polímero hidrófilos pueden compartir características o diferir en algunas características. Por ejemplo, el material del núcleo puede estar estratificado de forma asimétrica con el polímero hidrófilo. La profundidad/espesor de las capas de polímero hidrófilos resultantes puede variar entre las capas en lados opuestos del sustrato de la lente. Esto puede dar como resultado, por ejemplo, diferentes características mecánicas entre el lado cóncavo de cara a la córnea de la lente de contacto revestida y el lado convexo de cara al exterior.

En algunas variaciones, el espesor medio de la capa de polímero hidrófilo puede variar entre aproximadamente 50 nm y aproximadamente 500 nm. En realizaciones particulares, la capa hidrófila tiene un espesor de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 250 nm. En una realización a modo de ejemplo, el espesor de la capa hidrófila está entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 200 micrómetros, o entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 100 micrómetros, o entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, o entre aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, o entre

aproximadamente 25 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, o entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, o entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, o entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 35 micrómetros, o entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 25 micrómetros, o entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 10 micrómetros.

En otras realizaciones, la capa hidrófila tiene un espesor entre aproximadamente 0,01 micrómetros y aproximadamente 1 micrómetro, o entre aproximadamente 0,01 micrómetros y aproximadamente 0,05 micrómetros, o entre aproximadamente 0,05 micrómetros y aproximadamente 1 micrómetro, o entre aproximadamente 0,02 micrómetros y aproximadamente 0,04 micrómetros, o entre aproximadamente 0,025 micrómetros y aproximadamente 0,075 micrómetros, o entre aproximadamente 0,02 micrómetros y aproximadamente 0,06 micrómetros, o entre aproximadamente 0,03 micrómetros y aproximadamente 0,06 micrómetros. En una realización a modo de ejemplo, la capa hidrófila tiene un espesor medio de entre aproximadamente 0,01 micrómetros y aproximadamente 25 micrómetros, o entre aproximadamente 0,01 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros, o entre aproximadamente 0,01 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros, o entre aproximadamente 0,01 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros, o entre aproximadamente 0,01 micrómetros y aproximadamente 5 micrómetros, o entre aproximadamente 0,01 micrómetros y aproximadamente 2,5 micrómetros, o entre aproximadamente 0,01 micrómetros y aproximadamente 2 micrómetros. En otras variaciones, la capa hidrófila tiene un espesor medio de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros, o de aproximadamente 0,25 micrómetros a aproximadamente 15 micrómetros, o de aproximadamente 0,5 micrómetros a aproximadamente 12,5 micrómetros, o de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros.

En variaciones adicionales, el espesor o la profundidad de la capa de hidrogel también se puede expresar en términos del número de veces de una capa que se podría representar como una monocapa molecular. En algunas realizaciones, la capa hidrófila tiene un espesor que excede el espesor nominal de una monocapa molecular en al menos cinco veces. Por ejemplo, en algunos casos, la capa de polímero hidrófilo está formada a partir de moléculas de PEG que tienen un radio de monocapa de PEG de aproximadamente 5 nm. La capa de polímero hidrófilo que contiene PEG puede tener un espesor de aproximadamente 50 nm, lo que da como resultado un espesor o profundidad de capa que es aproximadamente 10 veces mayor que el radio de monocapa de PEG.

Sin limitación, el espesor de las superficies anterior o posterior de una lente de contacto de la invención se puede determinar mediante AFM o análisis por microscopía de fluorescencia de una sección transversal de la lente de contacto en estado completamente hidratado como se describe en el presente documento. En una realización a modo de ejemplo, el espesor de las superficies anterior o posterior es como máximo aproximadamente un 30 % (es decir, un 30 % o menos), o como máximo aproximadamente un 20 % (un 20 % o menos), o como máximo aproximadamente un 10 % (un 10 % o menos) del espesor de la capa interior (por ejemplo, núcleo) de la lente de contacto que se describe en un estado completamente hidratado. En una realización a modo de ejemplo, las capas que forman las superficies anterior y posterior de la lente de contacto que se describe en este párrafo son básicamente uniformes en espesor. En una realización a modo de ejemplo, estas capas se fusionan en el borde periférico de la lente de contacto para encerrar completamente la capa interior de la capa que contiene silicona.

Además, se puede entender que la capa hidrófila tiene un volumen. En algunos casos, una primera parte de la capa puede tener un primer volumen V1 y una segunda parte de la capa puede tener un segundo volumen V2. El volumen se puede calcular basándose en el área superficial estimada de la capa. El volumen total también se puede entender que es el volumen de una capa hidrófila individual (por ejemplo, una capa que cubre la lente completa) o la suma de varias capas con los correspondientes volúmenes.

Los cálculos del volumen se pueden basar en un área superficial estimada de 1,25 centímetros cuadrados, sobre cada lado del núcleo de la lente. En algunos casos, la capa de polímero hidrófilo tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 15 nl a aproximadamente 1,5 µl. En otras variaciones, un intervalo de volumen de aproximadamente 15 nl a aproximadamente 150 nl corresponde a un intervalo de espesor hidrófilo envolvente de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm.

Además, en algunas variaciones, la capa hidrófila puede alojar una reserva acuosa que incluye una parte del volumen de reserva de la película lacrimal. El volumen total de la película lacrimal se estima que es de aproximadamente 4 µl a aproximadamente 10 µl. Con el fin del siguiente cálculo, se considera una estimación del volumen de película lacrimal total de aproximadamente 7,5 µl. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la capa hidrófila puede albergar una reserva acuosa que comprende aproximadamente de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 2 % del volumen de reserva de la película lacrimal.

Para el contenido de agua de la capa hidrófila, en algunas realizaciones, el contenido de agua está entre aproximadamente un 80 % y aproximadamente un 98 % en peso de agua. En otras realizaciones, la capa hidrófila incluye entre aproximadamente un 85 % y aproximadamente un 95 % en peso de agua. Además, el contenido de agua de la capa hidrófila se puede expresar mediante el contenido de agua total o mediante el porcentaje en peso/volumen. El contenido de polímero de la capa hidrófila también se puede describir mediante un porcentaje en

peso/volumen.

La capa hidrófila también puede incluir una población de polímeros hidrófilos que tiene una o más subpoblaciones o especies. En algunos casos, una o más especies o subpoblaciones están reticuladas para formar una capa de polímero hidrófilo. Los precursores de la capa de polímero hidrófilo se pueden proporcionar en una solución que contiene el material reticulable. Una vez se ha reticulado, las una o más especies forman el revestimiento de polímero hidrófilo.

En una variación, la capa hidrófila incluye una primera especie de polímero y una segunda especie de polímero que están al menos parcialmente reticuladas conjuntamente para formar la capa hidrófila. Además, la especie o subpoblación de polímeros puede incluir componentes lineales y/o ramificados. Una especie ramificada puede incluir un polímero que tiene un recuento de ramificaciones que varía de ramificación de 2 brazos a 12 brazos. En otras realizaciones, la especie ramificada puede incluir ramificación en estrella con aproximadamente 100 ramificaciones o más.

Por referencia a la Figura 3A, se muestran de forma esquemática una primera especie 51 de polímero ramificado y una segunda especie 52 de polímero ramificado. La primera especie 51 de polímero ramificado tiene cuatro brazos de ramificación con el grupo funcional reactivo A. La segunda especie 52 de polímero ramificado se muestra que tiene cuatro brazos de ramificación con un grupo funcional reactivo N. En algunas realizaciones, un resto reactivo A de la primera especie 51 de polímero está adaptada para reaccionar con un resto reactivo B de la segunda especie 52 de polímero. La reacción entre los restos A y B puede formar una reticulación covalente entre la primera y la segunda especies de polímero. La Figura 3B representa la primera y la segunda especies 51, 52 reticuladas mediante un resto A-N formado mediante una reacción entre el grupo reactivo A de la primera especie de polímero y un grupo reactivo B de una segunda especie de polímero. En algunas realizaciones, la acción de reticulación entre una o más especies de polímero y/o macrómero forma la capa de polímero hidrófilo. Por ejemplo, la reticulación de una o más especies de polímero en una solución de polímero puede formar un hidrogel con características deseables para revestir el núcleo de la lente.

Como se puede entender, el mecanismo y/o la reacción de reticulación para una primera y una segunda especies de polímero puede incluir cualquier número de métodos adecuados conocidos en la técnica que incluyen reticulación fotoquímica o térmica. En algunos casos, la reticulación se puede producir a través de reacción nucleófila conjugada, reacción de tipo Michael (por ejemplo, adición 1,4), y/o reacción clic entre los respectivos grupos reactivos en más de una especie de polímero en la capa hidrófila.

Se puede usar cualquier polímero adecuado para la población de polímeros hidrófilos en la capa hidrófila. En algunos casos, la población de polímeros incluye especies obtenidas a partir de polietilenglicol (PEG), fosforilcolina, poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona), poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM), poliacrilamida (PAM), poli(2-oxazolina), polietilenimina (PEI), poli(ácido acrílico), polímeros acrílicos tales como polimetacrilato, polielectrolitos, ácido hialurónico, quitosano, y dextrano.

Además, se puede usar cualquier resto reactivo adecuado para las especies y subpoblaciones de polímero incluyendo grupos funcionales reactivos (por ejemplo, grupos nucleófilos reactivos y aceptores de pares de electrones) que reaccionan para formar uniones covalentes entre las especies o subpoblaciones de polímeros para formar la capa de polímero hidrófilo descrita.

1. Grupos funcionales reactivos

Los grupos funcionales reactivos y las clases de reacciones útiles en la unión y la reticulación covalentes se conocen en términos generales en la técnica. En algunos casos, las clases adecuadas de reacciones con grupos funcionales reactivos incluyen las que transcurren en condiciones relativamente suaves. Estas incluyen, pero no se limitan a, sustituciones nucleófilas (por ejemplo, reacciones de aminas y alcoholes con haluros de acilo y ésteres activados), sustituciones electrófilas (por ejemplo, reacciones de enamina) y adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono y carbono-heteroátomo (por ejemplo, reacciones de Michael y reacciones de Diels-Alder). Estas y otras reacciones útiles se discuten, por ejemplo, en: March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1985; Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996; y Feeney *et al*., MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982.

a) *Aminas y grupos reactivos frente a amino*

En una realización, el grupo funcional reactivo es un miembro seleccionado entre aminas, tales como una amina primaria o secundaria, hidrazinas, hidrazidas, y sulfonilhidrazidas. Por ejemplo, las aminas se pueden acilar, alquilar u oxidar. Algunos ejemplos no limitantes útiles de grupos reactivos frente a aminas incluyen ésteres de N-hidroxisuccinimida (NHS), ésteres de sulfo-NHS, imidoésteres, isocianatos, isotiocianatos, haluros de acilo, arilazidas, ésteres de p-nitrofenilo, aldehídos, cloruros de sulfonilo y grupos carboxilo.

Los ésteres de NHS y los ésteres de sulfo-NHS reaccionan de forma preferente con los grupos amino primarios (incluyendo aromáticos) del compañero de reacción. Se conoce que los grupos imidazol de las histidinas compiten con las aminas primarias por la reacción, pero los productos de reacción son inestables y se hidrolizan con facilidad. La reacción implica el ataqué nucleófilo de una amina sobre el carboxilo del ácido de un éster de NHS para formar una amida, lo que libera la N-hidroxisuccinimida.

Los imidoésteres son los reactivos de acilación más específicos para la reacción con los grupos amino, por ejemplo, de una proteína. A un pH entre 7 y 10, los imidoésteres reaccionan solo con aminas primarias. Las aminas primarias realizan un ataque nucleófilo sobre los imidatos para producir un compuesto intermedio que se descompone en una amidina a pH elevado o en un nuevo imidato a pH bajo. El nuevo imidato puede reaccionar con otra amina primaria, para reticular de ese modo dos grupos amino, un caso de un imidato putativamente monofuncional que reacciona de forma difuncional. El producto de reacción principal con las aminas primarias es una amidina que es una base más fuerte que la amina original. Por lo tanto, se retiene la carga positiva del grupo amino original. Como resultado, los imidoésteres no afectan a la carga global del conjugado.

Los isocianatos (y los isotiocianatos) reaccionan con las aminas primarias de los componentes conjugados para formar enlaces estables. Sus reacciones con grupos sulfhidrilo, imidazol, y tirosilo dan productos relativamente inestables.

Las acilazidas también se usan como reactivos específicos de grupo amino en los que las aminas nucleófilas del compañero de reacción atacan los grupos carboxilo ácidos en condiciones ligeramente alcalinas, por ejemplo pH 8,5.

Los haluros de arilo tales como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno reaccionan de forma preferente con los grupos amino y los grupos fenólicos de los componentes conjugados, pero también con sus grupos sulfhidrilo e imidazol.

Los ésteres de p-nitrofenilo de ácidos carboxílicos también son útiles como grupos reactivos frente a amino. Aunque la especificidad del reactivo no es muy elevada, los grupos α y ε-amino parecen reaccionar de la forma más rápida.

Los aldehídos reaccionan con las aminas primarias de los componentes conjugados. Aunque son inestables, se forman bases de Schiff tras la reacción de los grupos amino con el aldehído. Sin embargo, las bases de Schiff son estables cuando están conjugadas a otro doble enlace. La interacción resonante de los dos dobles enlaces previene la hidrólisis de la unión de Schiff. Además, las aminas a altas concentraciones locales pueden atacar el doble enlace etilénico para formar un producto de adición de Michael estable. Alternativamente, se puede formar un enlace estable mediante aminación reductora.

Los cloruros de sulfonilo aromáticos reaccionan con una diversidad de sitios de los componentes conjugados, pero la reacción con los grupos amino es la más importante, dando como resultado una unión sulfonamida estable.

Los grupos carboxilo libres reaccionan con carbodiimidas solubles tanto en agua como en disolventes orgánicos, para formar pseudoureas que a continuación se pueden acoplar a diversas aminas disponibles para producir una unión amida. Por ejemplo, Yamada *et al*., Biochemistry 1981, 20: 4836-4842, enseña la forma de modificar una proteína con carbodiimidas.

b) *Sulfhidrilo y grupos reactivos frente a sulfhidrilo*

En otra realización, el grupo funcional reactivo es un miembro seleccionado entre un grupo sulfhidrilo (que se puede convertir en disulfuros) y grupos reactivos frente a sulfhidrilo. Algunos ejemplos no limitantes útiles de grupos reactivos frente sulfhidrilo incluyen maleimidas, haluros de alquilo, haluros de acilo (incluyendo bromoacetamida o cloroacetamida), disulfuros de piridilo, y tioftalimidas.

Las maleimidas reaccionan de forma preferente con el grupo sulfhidrilo de los componentes conjugados para formar enlaces tioéter estables. También reaccionan a una velocidad mucho más lenta con grupos amino primarios y grupos imidazol. Sin embargo, a pH 7 el grupo maleimida se puede considerar un grupo específico de sulfhidrilo, dado que a este pH la velocidad de reacción de los tioles sencillos es 1000 veces mayor que la de la amina correspondiente.

Los haluros de alquilo reaccionan con grupos sulfhidrilo, sulfuros, imidazoles, y grupos amino. Sin embargo, a pH de neutro a ligeramente alcalino los haluros de alquilo reaccionan principalmente con grupos sulfhidrilo para formar enlaces tioéter estables. A pH mayor, se favorece la reacción con grupos amino.

Los disulfuros de piridilo reaccionan con tres grupos sulfhidrilo libres a través de un intercambio de disulfuro para dar disulfuros mixtos. Como resultado, los disulfuros de piridilo son grupos reactivos frente a sulfhidrilo relativamente específicos.

Las tioftalimidas también reaccionan con grupos sulfhidrilo libres para formar disulfuros.

c) *Otros grupos funcionales reactivos*

Otros grupos funcionales reactivos a modo de ejemplo incluyen:

(a) grupos carboxilo y diversos derivados de los mismos que incluyen, pero no se limitan a, ésteres de N-hidroxibenzotriazol, haluros de ácido, acil imidazoles, tioésteres, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo y aromáticos;

(b) grupos hidroxilo, que se pueden convertir en ésteres, éteres, aldehídos, etc.;

(c) grupos haloalquilo, en los que el haluro se puede desplazar con un grupo nucleófilo tal como, por ejemplo, una amina, un anión carboxilato, un anión tiol, un carbanión, o un ion alcóxido, dando como resultado de ese modo la unión covalente de un nuevo grupo al sitio del átomo de halógeno;

(d) grupos dienófilo, que son capaces de participar en reacciones de Diels-Alder tales como, por ejemplo, grupos maleimida;

(e) grupos aldehído o cetona, de un modo tal que la derivatización posterior es posible a través de la formación de derivados de carbonilo tales como, por ejemplo, iminas, hidrazonas, semicarbazonas u oximas, o a través de mecanismos de adición de Grignard o adición de alquil litio;

(f) alquenos, que pueden experimentar, por ejemplo, cicloadiciones, acilación, adición de Michael, etc.;

(g) epóxidos, que pueden reaccionar, por ejemplo, con aminas y grupos hidroxilo;

(h) fosforamiditos y otros grupos funcionales convencionales útiles en la síntesis de ácidos nucleicos y

(i) cualquier otro grupo funcional útil para formar un enlace covalente entre el ligando funcionalizado y una entidad molecular o una superficie.

d) *Grupos funcionales reactivos con reactividades no específicas*

Además del uso de restos reactivos específicos de sitio, la presente invención contempla el uso de grupos funcionales reactivos no específicos. Los grupos no específicos incluyen, por ejemplo, los grupos fotoactivables. Los grupos fotoactivables son idealmente inertes en la oscuridad y se convierten en especies reactivas en presencia de luz. En una realización, los grupos fotoactivables se seleccionan entre macrómeros de nitrenos generados tras calentamiento o fotólisis de azidas. Los nitrenos deficientes en electrones son extremadamente reactivos y pueden reaccionar con una diversidad de enlaces químicos que incluyen N-H, O-H, C-H, y C=C. Aunque se pueden emplear tres tipos de azidas (derivadas de arilo, alquilo, y acilo), las arilazidas son preferentes en el presente documento. La reactividad de las arilazidas después de fotólisis es mejor con enlaces N-H y O-H que con enlaces C-H. Los arilnitrenos deficientes en electrones expanden rápidamente el anillo para formar deshidroazepinas, que tienden a reaccionar con nucleófilos, en lugar de formar productos de inserción C-H. La reactividad de las arilazidas se puede aumentar mediante la presencia de sustituyentes atractores de electrones tales como grupos nitro o hidroxilo en el anillo. Tales sustituyentes empujan el máximo de absorción de las arilazidas a una longitud de onda mayor. Las arilazidas sin sustituir tienen un máximo de absorción en el intervalo de 260-280 nm, mientras que las hidroxi y nitroarilazidas absorben una cantidad significativa de luz más allá de 305 nm. Por lo tanto, las hidroxi y nitroarilazidas pueden ser preferentes dado que permiten emplear condiciones de fotólisis menos perjudiciales para el componente de afinidad que las arilazidas sin sustituir.

En una realización a modo de ejemplo, los grupos fotoactivables se seleccionan entre arilazidas fluoradas. Los productos de fotólisis de las arilazidas fluoradas son arilnitrenos, todos los cuales experimentan las reacciones características de este grupo, incluyendo inserción de enlace C-H, con alta eficacia (Keana *et al*., J. Org. Chem. 55: 3640-3647, 1990).

En otra realización, los grupos fotoactivables se seleccionan entre restos de benzofenona. En general, los reactivos de benzofenona dan mayores rendimientos de reticulación que los reactivos de arilazida.

En otra realización, los grupos fotoactivables se seleccionan entre diazocompuestos, que forman un carbeno deficiente en electrones después de fotólisis. Estos carbenos experimentan una diversidad de reacciones que incluyen inserción en enlaces C-H, adición a dobles enlaces (incluyendo sistemas aromáticos), atracción de hidrógeno y coordinación a centros nucleófilos para dar iones de carbono.

En aún otra realización, los grupos fotoactivables se seleccionan entre diazopiruvatos. Por ejemplo, el éster de p-nitrofenilo de diazopiruvato de p-nitrofenilo reacciona con aminas alifáticas para dar amidas de ácido diazopirúvico que experimentan fotólisis ultravioleta para formar aldehídos. El componente de afinidad modificado de diazopiruvato fotolizado reaccionará como formaldehído o glutaraldehído.

Se encuentra claramente dentro de las capacidades del experto en la materia seleccionar un grupo funcional reactivo, de acuerdo con el compañero de reacción. A modo de ejemplo, un éster activado, tal como un éster de NHS puede ser un compañero útil con una amina primaria. Los grupos reactivos sulfhidrilo, tales como maleimidas, pueden ser un compañero útil con grupos SH, tiol.

Algunas combinaciones a modo de ejemplo adicionales de grupos funcionales reactivos encontradas en un compuesto de la invención y en un resto director (o polímero o conector) se exponen en la Tabla 1.

TABLA 1

Funcionalidad química 1	Funcionalidad química 2	Unión
Hidroxi	Carboxi	Éster
	Hidroxi	Carbonato
	Amina	Carbamato
	SO_3	Sulfato
	PO_3	Fosfato
	Carboxi	Aciloxialquilo
	Cetona	Cetal
	Aldehído	Acetal
	Hidroxi	Anhídrido
Mercapto	Mercapto	Disulfuro
	Carboxi	Aciloxialquil Tioéter
	Carboxi	Tioéster
	Carboxi	Amino amida
	Mercapto	Tioéster
	Carboxi	Aciloxialquil éster
	Carboxi	Aciloxialquil amida
	Amino	Aciloxialcoxi carbonilo
	Carboxi	Anhídrido
	Carboxi	N-acilamida
	Hidroxi	Éster
	Hidroxi	Éster de hidroximetil cetona
	Hidroxi	Alcoxicarbonil oxialquilo
Amino	Carboxi	Aciloxialquilamina
	Carboxi	Aciloxialquilamida
	Amino	Urea
	Carboxi	Amida
	Carboxi	Aciloxialcoxicarbonilo
	Amida	Base de N-Mannich
	Carboxi	Aciloxialquil carbamato
Fosfato	Hidroxi	Fosfato
Éster de oxígeno	Amina	Fosforamidato
	Mercapto	Tiofosfato éster
Cetona	Carboxi	Enol éster
Sulfonamida	Carboxi	Aciloxialquil sulfonamida
	Éster	N-sulfonil-imidato

El experto en la materia entenderá con facilidad que muchas de estas uniones se pueden producir mediante una diversidad de formas y usando una diversidad de condiciones. Para la preparación de ésteres, véase, por ejemplo, March, citado anteriormente, en 1157; para tioésteres, véase, March, citado anteriormente, en 362-363, 491, 720-722, 829, 941, y 1172; para carbonatos, véase, March, citado anteriormente, en 346-347; para carbamatos, véase, March, citado anteriormente, en 1156-57; para amidas, véase, March, citado anteriormente, en 1152; para ureas y tioureas, véase, March, citado anteriormente, en 1174; para acetales y cetales, véase, Greene *et al.*, citado anteriormente, 178-210 y March, citado anteriormente, en 1146; para derivados de aciloxialquilo, véase, PRODRUGS: TOPICAL AND OCULAR DRUG DELIVERY, K. B. Sloan, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1992; para enol ésteres, véase, March, citado anteriormente, en 1160; para N-sulfonilimidatos, véase, Bundgaard *et al*., J. Med. Chem., 31:2066 (1988); para anhídridos, véase, March, citado anteriormente, en 355-56, 636-37, 990-91, y 1154; para N-acilamidas, véase, March, citado anteriormente, en 379; para bases de N-Mannich, véase, March, citado anteriormente, en 800-02, y 828; para hidroximetil cetona ésteres, véase, Petracek *et al*. Annals NY Acad. Sci., 507:353-54 (1987); para disulfuros, véase, March, citado anteriormente, en 1160; y para ésteres de fosfonato y fosfonamidatos.

Los grupos funcionales reactivos se pueden elegir de un modo tal que no participen en, o interfieran con, las reacciones necesarias para ensamblar el análogo de ligando reactivo. Alternativamente, un grupo funcional reactivo se puede proteger de la participación en la reacción mediante la presencia de un grupo protector. Los expertos en la materia entenderán la forma de proteger un grupo funcional particular de la interferencia con un conjunto elegido de condiciones de reacción. Para ejemplos de grupos protectores útiles, véase Greene *et al*., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

En general, antes de la formación de una unión entre el compuesto de la invención y el agente director (u otro) y, opcionalmente, el grupo conector, se activará al menos una de las funcionalidades químicas. El experto en la materia entenderá que se puede activar una diversidad de funcionalidades químicas, incluyendo grupos hidroxi, amino, y carboxi, usando una diversidad de métodos y condiciones convencionales. Por ejemplo, un grupo hidroxilo del ligando (o el agente director) se puede activar a través del tratamiento con fosgeno para formar el correspondiente cloroformiato, o p-nitrofenilcloroformiato para formar el correspondiente carbonato.

En una realización a modo de ejemplo, la invención hace uso de un agente director que incluye una funcionalidad carboxilo. Los grupos carboxilo se pueden activar, por ejemplo, por conversión del correspondiente haluro de acilo o éster activo. Esta reacción se puede llevar a cabo con una diversidad de condiciones como se ilustra en March, citado anteriormente, pág. 388-89. En una realización a modo de ejemplo, el haluro de acilo se preparará a través de la reacción del grupo que contiene carboxilo con cloruro de oxalilo. El agente activado se combina con un ligando o una combinación de ligando-brazo conector para formar un conjugado de la invención. Los expertos en la materia entenderán que el uso de agentes directores que contienen carboxilo es meramente ilustrativo, y que se pueden conjugar agentes que tienen muchos otros grupos funcionales con los ligandos de la invención.

Por referencia a la Figura 4A, en algunas realizaciones, los grupos funcionales reactivos incluyen restos tiol y sulfonilo. El grupo nucleófilo reactivo puede ser un grupo tiol adaptado para reaccionar con un grupo sulfonilo que funciona como un resto aceptor de pares de electrones. Cuando una primera especie de polímero contiene un grupo tiol reactivo y una segunda especie de polímero contiene un grupo sulfonilo reactivo, la reticulación entre la primera y la segunda especies se puede formar a través de un resto tioéter (Figura 4B).

En otras variaciones, una o más especies de polímero en la capa hidrófila están unidas covalentemente a través de un resto sulfonilo tal como, pero no limitado a, un resto alquilensulfonilo, un resto dialquilensulfonilo, un resto etilensulfonilo, o un resto dietilensulfonilo. En variaciones adicionales, una o más especies de polímero en la capa hidrófila están unidas covalentemente a través de un resto sulfonilo y un resto tioéter, o un resto alquilensulfonilo y un resto tioéter, o un resto dialquilensulfonilo y un resto tioéter, o un resto etilensulfonilo y un resto tioéter, o un resto dietilensulfonilo y un resto tioéter.

En variaciones adicionales, las una o más especies de polímero en la capa hidrófila están unidas covalentemente a través de un resto éster, un resto alquileno éster, o un resto etileno éster, o un resto tioéter, o un resto éster y un resto tioéter, o un resto alquileno éster y un resto tioéter, o un resto etileno éster y un resto tioéter.

En algunas realizaciones, la proporción de las subpoblaciones de reactivos en la población de polímeros hidrófilos es aproximadamente 1 a 1. En otras realizaciones, la concentración de una de las subpoblaciones o especies excede de la otra especie en aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 %. Por ejemplo, la concentración de una especie de polímero con un resto aceptor de pares de electrones puede exceder de otra especie de polímero con un grupo nucleófilo reactivo.

Además, cuando la concentración de una primera y una segunda especies de polímero es aproximadamente 1 a 1, el número relativo de restos reactivos para cada especie puede ser aproximadamente el mismo o diferente. Por ejemplo, una especie de polímero puede tener más sitios que tienen un resto aceptor de pares de electrones en comparación con el número de sitios reactivos en la otra especie de polímero que porta el grupo nucleófilo. Esto se puede conseguir, por ejemplo, teniendo una primera especie de polímero ramificada que tiene más brazos con sitios

aceptores de pares de electrones reactivos en comparación con una segunda especie de polímero que porta el resto nucleófilo.

2. Capa hidrófila que contiene PEG

En algunas realizaciones, los polímeros en la capa hidrófila comprenden polietilenglicol (PEG). El PEG puede incluir especies que tienen un peso molecular entre aproximadamente 1 kDa y aproximadamente 30 kDa. En algunas realizaciones, la población de polímeros hidrófilos consiste en una especie de polietilenglicol (PEG). En otras variaciones, el peso molecular promedio en peso M_w del polímero de PEG que tiene al menos un resto amino o carboxilo o tiol o vinil sulfona o acrilato (como un agente mejorador de la hidrofilicidad) puede ser de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000.000 o de aproximadamente 1000 a aproximadamente 500.000. En otras realizaciones, la población de polímeros hidrófilos comprende diferentes especies de PEG.

En algunos casos, el polímero incluye subunidades de PEG. En algunas variaciones, las subunidades de los polímeros de la capa que contiene PEG de la lente de contacto son al menos aproximadamente un 95 %, o al menos aproximadamente un 96 %, o al menos aproximadamente un 97 %, o al menos aproximadamente un 98 %, o al menos aproximadamente un 99 %, o al menos aproximadamente un 99,5 % de polietilenglicol.

En algunos casos, el contenido de agua de la capa hidrófila que contiene PEG está entre aproximadamente un 80 % y aproximadamente un 98 % en peso de agua. En otras realizaciones, la capa hidrófila incluye entre aproximadamente un 85 % y aproximadamente un 95 % en peso de agua.

La capa hidrófila que contiene PEG puede incluir un hidrogel de PEG que tiene una proporción de hinchamiento. Para determinar la proporción de hinchamiento, el hidrogel de PEG se puede pesar inmediatamente después de la polimerización y a continuación sumergirse en agua destilada durante un periodo de tiempo. El hidrogel de PEG hinchado se pesa de nuevo para determinar la cantidad de agua absorbida en la red de polímero para determinar la proporción de hinchamiento. El número de veces de aumento de masa también se puede determinar basándose en esta comparación antes y después de hinchamiento en agua. En algunas realizaciones, la capa que contiene PEG tiene un número de veces de aumento de masa de menos de aproximadamente un 10 %, o de menos de aproximadamente un 8 %, o de menos de aproximadamente un 6 %, o de menos de aproximadamente un 5 %, o de menos de aproximadamente un 4 %, o de menos de aproximadamente un 3 %, o de menos de aproximadamente un 2 %, o de menos de aproximadamente un 1 %. En algunos casos, el número de veces de aumento de masa se mide pesando el hidrogel cuando está húmedo y a continuación deshidratándolo y pesándolo de nuevo. El número de veces de aumento de masa es entonces el peso hinchado menos el peso seco dividido por el peso hinchado. Para la capa hidrófila a diferencia de la capa de masa, esto se podría conseguir por revestimiento de un sustrato no hidratado y a continuación llevando a cabo cálculos de cambio de masa.

En otro aspecto, la invención proporciona una capa hidrófila con dos especies de PEG reticulables. La primera especie de PEG puede incluir un grupo funcional reactivo adaptado para reaccionar con otro grupo funcional de la segunda especie de PEG. Cualquiera de los grupos funcionales que se han descrito anteriormente (por ejemplo, la sección (A)(1) previa) puede ser adecuado para formar una reticulación entre la primera y la segunda especies de PEG.

En algunos casos, la primera especie de PEG incluye un resto aceptor de pares de electrones y la segunda especie de PEG puede incluir un resto nucleófilo reactivo. Una vez se reticula a través de una reacción entre los restos aceptor de pares de electrones y nucleófilo, la red de polímero de PEG forma un hidrogel con un contenido o una concentración de agua. El hidrogel de PEG puede servir como la capa hidrófila que reviste un núcleo de lente para proporcionar humectabilidad mejorada, portabilidad y/o alteración de película lacrimal reducida.

3. Agentes activos

La capa de polímero hidrófilo puede incluir agentes activos tales como uno cualquiera o más de un agente medicinal, un agente absorbente de UV, un agente de tintado de la visibilidad, un agente antimicrobiano, un agente bioactivo, un lubricante lixiviable, un agente estabilizante de lágrima lixiviable, o cualquier mezcla de los mismos. Las sustancias y los materiales se pueden depositar sobre las lentes de contacto para aumentar la interacción de una lente de contacto con la región ocular. Estas sustancias pueden consistir en polímeros, fármacos, o cualquier otra sustancia adecuada y se pueden usar para tratar una diversidad de patologías oculares que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de ojo seco, glaucoma, úlceras corneales, escleritis, queratitis, iritis, y neovascularización corneal.

4. Red de interpenetración de polímero

La red de hidrogel exterior también puede consistir en redes de interpenetración de polímero (o redes de polímeros semiinterpenetradas) formadas en etapas de polimerización simultáneas o secuenciales. Por ejemplo, tras la formación de la capa de hidrogel exterior inicial, la capa se puede hinchar en una solución de monómero tal como ácido acrílico junto con un reticulador e iniciador. Tras la exposición a luz UV, se formará una segunda red de

interpenetración. La doble red confiere resistencia mecánica y durabilidad adicionales mientras que mantiene el alto contenido de agua y la alta humectabilidad.

B. Núcleo de la lente

Se puede usar cualquier lente de contacto adecuada como núcleo de la lente para el revestimiento de la capa de polímero hidrófilo descrita. Por ejemplo, el núcleo de la lente puede ser hidrófobo o hidrófilo. Un núcleo hidrófilo puede tener un contenido de agua adecuado pero carecer de la resistencia a la unión de proteínas que se imparte mediante la capa hidrófoba contemplada. Un núcleo hidrófilo podría incluir un núcleo que contiene hidrogel tal como una lente de hidrogel puro. Por ejemplo, el núcleo puede contener lentes de metacrilato de polihexietilo (pHEMA).

Un núcleo hidrófobo adecuado incluye una lente con un alto contenido de silicona. El núcleo de la lente puede consistir básicamente por completo en silicona pura, es decir, el núcleo comprende aproximadamente un 100 % en peso de silicona. En otros casos, el núcleo, base, o sustrato de la lente comprende de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 50 % en peso de silicona. En algunos casos, el sustrato o núcleo comprende aproximadamente un 25 % en peso de silicona.

En otra realización, el núcleo de la lente puede contener un hidrogel de silicona (SiHy) en el que el núcleo es más hidrófilo que un núcleo de silicona pura pero menos hidrófilo que un hidrogel puro. En tales casos, el núcleo de lente de SiHy se puede revestir con las capas de polímero hidrófilos descritas para mejorar la humectabilidad y la portabilidad del núcleo de la lente. En otras variaciones, el núcleo comprende de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 20 % en peso de silicona.

En una realización a modo de ejemplo, la capa o el núcleo que contiene silicona de la lente de contacto revestida es lotrafilcón, balafilcón, galifilcón, senofilcón, narafilcón, omafilcón, comfilcón, enfilcón, o asmofilcón. En algunos casos, el núcleo que contiene silicona es NuSil Med 6755.

Alternativamente, se puede usar un núcleo no basado en silicona como el sustrato para el revestimiento. Por ejemplo, una lente permeable al oxígeno fabricada a partir de un material que no es silicona también se puede revestir con la capa hidrófila descrita.

En una realización a modo de ejemplo, el espesor del núcleo o de la capa de núcleo es de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, o de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 150 micrómetros, o de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, o de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 80 micrómetros, o de aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 75 micrómetros, o de aproximadamente 40 micrómetros a aproximadamente 60 micrómetros.

C. Unión de la capa hidrófila al núcleo

Otro aspecto de la invención proporciona una lente de contacto revestida con una capa de polímero hidrófilo que está conectada y unida covalentemente al núcleo. La unión covalente entre la capa hidrófila y el núcleo se puede entender que es un resto de conexión que está dispuesto covalentemente entre el núcleo de la lente y la capa hidrófila. En algunos casos, el resto de conexión une covalentemente la capa hidrófila a una superficie exterior del núcleo de la lente.

En algunas realizaciones, el resto de conexión puede incluir cualquiera de los grupos funcionales que se han descrito en al menos la sección (A)(1). En variaciones adicionales, el resto de conexión puede ser un resto resultante formado a partir de una reacción entre uno o más de los grupos funcionales reactivos que se han descrito en al menos la sección (A)(1). Por ejemplo, el resto de conexión puede incluir un grupo aceptor de pares de electrones tal como un aceptor de pares de electrones de tipo Michael (por ejemplo, grupo sulfona) en una especie de polímero en la capa hidrófila que reacciona para unir covalentemente la capa de polímero hidrófilo al núcleo.

De forma ventajosa, la capa de polímero hidrófilo se puede unir al núcleo a través de reacciones similares utilizadas para reticular la capa de polímero hidrófilo. Por referencia a las Figuras 5A-5C, la capa de polímero hidrófilo incluye una primera especie P1 de polímero que tiene un grupo reactivo A y una segunda especie P2 de polímero que tiene un grupo reactivo N1. Como se ha descrito anteriormente, la capa de polímero hidrófilo se puede formar por reticulación de la primera especie de polímero y la segunda especie de polímero a través de una reacción entre el grupo reactivo A y N1. Como se muestra en la Figura 5A, las reticulaciones 63 unen covalentemente la primera y la segunda especies para formar la primera capa 70A de polímero hidrófilo sobre la superficie convexa 64 y la segunda capa 70B de polímero hidrófilo sobre la superficie cóncava 62 del núcleo 60 de la lente.

Aún por referencia a la Figura 5A, la primera especie de polímero también forma una unión covalente 61 con la superficie exterior del núcleo. Como se muestra, la unión covalente se forma a través del grupo reactivo A de la primera especie P1 de polímero y la superficie del núcleo. En algunas realizaciones, el grupo reactivo A de la primera especie P1 de polímero reacciona para (1) reticular la especie de polímero en la capa de polímero hidrófilo y (2) unir la capa de polímero hidrófilo formada al núcleo. En tales casos, esto permite que una primera parte de los

restos A reaccione con los restos N1 y una segunda parte de los restos A reaccione con la superficie del núcleo. En ambos casos, la concentración de la primera especie P1 de polímero y/o el número de restos A reactivos disponible de la primera especie de polímero excede de la concentración correspondiente de la segunda especie de polímero y/o los restos N1 reactivos disponibles.

Por referencia a la Figura 5B, el núcleo de la lente puede incluir un resto reactivo N2. El resto reactivo N2 se puede adaptar para que reaccione con los grupos reactivos de especies de polímero en la capa de polímero hidrófilo. En algunos casos, el resto reactivo N2 solo reacciona con una de las especies de polímero. Por referencia a la Figura 5C, el resto reactivo N2 reacciona con el grupo reactivo A de la primera especie P1 para formar una unión covalente entre la capa de polímero hidrófilo y el núcleo.

Como se puede entender, la reacción para unir la capa de polímero hidrófilo al núcleo puede incluir cualquier número de métodos adecuados conocidos en la técnica incluyendo los que se describen en al menos la sección (A)(1). En algunos casos, la unión covalente se produce a través de reacción nucleófila conjugada, reacción de tipo Michael (por ejemplo, adición 1,4), y/o reacción clic entre los grupos reactivos respectivos de más de una especie de polímero en la capa hidrófila.

En algunos casos, el grupo reactivo A es un aceptor de pares de electrones y los grupos reactivos N1 y N2 son grupos nucleófilos reactivos. N1 y N2 pueden ser grupos reactivos iguales o diferentes. Continuando con el ejemplo que se muestra en las Figuras 5A-5C, la capa de polímero hidrófilo se forma mediante una primera reacción entre el grupo reactivo A y el nucleófilo reactivo N1. Además, la capa de polímero hidrófilo se une covalentemente al núcleo a través de una segunda reacción entre el grupo reactivo A y el nucleófilo N2. Las dos reacciones se pueden producir de forma simultánea o casi simultánea en el mismo vaso de reacción.

Cuando los grupos funcionales reactivos incluyen restos tiol y sulfonilo, el grupo reactivo A puede ser un grupo sulfonilo en un primer macrómero de PEG. El resto sulfona funciona como un resto aceptor de pares de electrones en el primer macrómero de PEG. Los nucleófilos reactivos N1 y/o N2 pueden ser un grupo tiol (véase la Figura 4A). Para la primera reacción, el primer y el segundo macrómeros de PEG forman una reticulación a través de los grupos reactivos tiol y sulfonilo, que puede dar como resultado un resto tioéter (véase la Figura 4 B). Cuando el nucleófilo N2 en el núcleo es también tiol, también se puede formar un tioéter mediante una reacción entre el resto sulfonilo en el primer macrómero de PEG y N2 en la superficie del núcleo de la lente.

Como se puede entender, el grupo nucleófilo (u otro tipo de grupo reactivo) en el núcleo no necesita ser igual que los grupos reactivos en las capas de polímero hidrófilos. Sin embargo, la utilización de los mismos grupos reactivos puede proporcionar algunas ventajas tales como capacidad de control y predicción de las respectivas reacciones.

En otras variaciones, la capa de polímero hidrófilo está unida covalentemente al núcleo de la lente a través de un resto sulfonilo tal como, pero no limitado a, un resto alquilensulfonilo, un resto dialquilensulfonilo, un resto etilensulfonilo, o un resto dietilensulfonilo. En variaciones adicionales, la capa de polímero hidrófilo está unida covalentemente al núcleo a través de un resto sulfonilo y un resto tioéter, o un resto alquilensulfonilo y un resto tioéter, o un resto dialquilensulfonilo y un resto tioéter, o un resto etilensulfonilo y un resto tioéter, o un resto dietilensulfonilo y un resto tioéter.

En variaciones adicionales, la capa de polímero hidrófilo está unida covalentemente al núcleo a través de un resto éster, o un resto alquileno éster, o un resto etileno éster, o un resto tioéter, o un resto éster y un resto tioéter, o un resto alquileno éster y un resto tioéter, o un resto etileno éster y un resto tioéter.

En realizaciones adicionales, la unión entre el núcleo de la lente y la capa hidrófila es covalente, con la exclusión particular de cualquier otra forma de enlace químico o asociación. Por ejemplo, una capa de hidrogel como se describe puede estar unida a la superficie de un núcleo de lente hidrófobo mediante un enlace químico que consiste en un enlace covalente.

D. Lente de contacto de múltiples capas

En algunas realizaciones, la lente de contacto revestida que se contempla en el presente documento es una lente estratificada con una capa de polímero hidrófilo sobre una capa que contiene silicona. Algunas variaciones proporcionan una capa que contiene silicona y una primera capa que contiene polietilenglicol, en las que la primera capa que contiene polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente entre sí, y la lente de contacto tiene una configuración estructural estratificada. En una realización a modo de ejemplo, la lente de contacto no comprende una segunda capa que contiene silicona. En otras realizaciones, la lente de contacto no comprende una segunda capa que contiene polietilenglicol. En otra realización, la lente de contacto no comprende una segunda capa que contiene silicona o una segunda capa que contiene polietilenglicol. En una realización a modo de ejemplo, la lente de contacto comprende una superficie anterior y una superficie posterior en la que la superficie anterior es la primera capa que contiene polietilenglicol y la superficie posterior es la capa que contiene silicona. En una realización a modo de ejemplo, la lente de contacto comprende una superficie anterior y una superficie posterior en la que la superficie anterior es la capa que contiene silicona y la superficie posterior es la primera capa que contiene

polietilenglicol.

En una realización a modo de ejemplo, la capa que forma la superficie anterior y la capa que forma la superficie posterior de la lente de contacto son básicamente del mismo espesor. En otros casos, las capas pueden tener independientemente cualquier espesor adecuado, incluyendo el espesor que se ha descrito anteriormente para la capa de hidrogel o el núcleo.

En otro aspecto, la invención proporciona una lente de contacto que comprende una capa que contiene silicona, una primera capa que contiene polietilenglicol y una segunda capa que contiene polietilenglicol, en la que la primera capa que contiene polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente entre sí, y la segunda capa que contiene polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente entre sí, y la lente de contacto tiene una configuración estructural estratificada. En una realización a modo de ejemplo, la lente de contacto no comprende una segunda capa que contiene silicona. En una realización a modo de ejemplo, la lente de contacto descrita no comprende una tercera capa que contiene polietilenglicol. En una realización a modo de ejemplo, la lente de contacto no comprende una segunda capa que contiene silicona o una tercera capa que contiene polietilenglicol. En una realización a modo de ejemplo, la lente de contacto comprende una superficie anterior y una superficie posterior en la que la superficie anterior es la primera capa que contiene polietilenglicol y la superficie posterior es la segunda capa que contiene polietilenglicol. En una realización a modo de ejemplo, la lente de contacto que se describe en este párrafo comprende una superficie anterior y una superficie posterior en la que la superficie anterior es la primera capa que contiene polietilenglicol y la superficie posterior es la segunda capa que contiene polietilenglicol y la primera y la segunda capas que contienen polietilenglicol son básicamente idénticas entre sí. En otros casos, la primera capa que contiene polietilenglicol tiene una composición, unas dimensiones, u otras características independientes de la segunda capa que contiene polietilenglicol.

En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto sulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto alquilensulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto dialquilensulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto etilensulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto dietilensulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto tioéter.

En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto sulfonilo y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto alquilensulfonilo y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto dialquilensulfonilo y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto etilensulfonilo y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto dietilensulfonilo y un resto tioéter.

En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto sulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto alquilensulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto dialquilensulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto etilensulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto dietilensulfonilo. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto tioéter.

En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto sulfonilo y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto

alquilensulfonilo y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto dialquilensulfonilo y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto etilensulfonilo y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto dietilensulfonilo y un resto tioéter.

En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto éster. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto alquileno éster. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto etileno éster. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto tioéter.

En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto éster y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto alquileno éster y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la primera capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto etileno éster y un resto tioéter.

En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto éster y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto alquileno éster y un resto tioéter. En una realización a modo de ejemplo, para cualquiera de las lentes de contacto de la invención, la segunda capa de polietilenglicol y la capa que contiene silicona están unidas covalentemente a través de un resto etileno éster y un resto tioéter.

E. Ángulo de contacto

De forma ventajosa, algunas de las lentes de contacto revestidas contempladas proporcionan una capa de polímero hidrófilo que tiene una población de polímeros hidrófilos que están reticulados entre sí y, además, están unidos covalentemente en su totalidad a un núcleo o capa de la lente. Como tal, la capa de polímero hidrófilo puede mejorar la humectabilidad del núcleo de la lente de contacto.

Como se describe con mayor detalle posteriormente, la hidrofilicidad o humectabilidad de la capa de hidrogel se puede medir mediante un goniómetro de ángulo de contacto que implementa un método conocido como ensayo de ángulo de contacto de burbuja cautiva. Una hidrofilicidad relativamente alta está asociada a un ángulo de contacto de avance relativamente bajo.

En realizaciones habituales de las lentes de contacto de acuerdo con la tecnología desvelada, cuando la lente se somete a un ensayo de ángulo de contacto de burbuja, la lente muestra un ángulo de avance en el intervalo de aproximadamente 20° a aproximadamente 50°. En realizaciones más particulares, la lente muestra un contacto de avance en el intervalo de aproximadamente 25° a aproximadamente 35°.

Las Figuras 6A-6C muestran los aspectos de un ensayo de burbuja cautiva que se usa habitualmente en la industria de las lentes de contacto como medida sustitutiva de la humectabilidad o la hidrofilicidad de las lentes de contacto, que se proporciona en las realizaciones de la tecnología. La Figura 6A muestra el sistema 100 para un ensayo de burbuja cautiva. El sistema 100 incluye una fijación 102 para el montaje de la lente junto con una lente 104 de ensayo. Se sitúa una burbuja 106 de aire en la superficie de la lente de ensayo desde una bomba 108 de jeringa.

La Figura 6B muestra una vista esquemática del ángulo de contacto que se produce en una solución acuosa entre la superficie de una lente de contacto y una burbuja de aire, a medida que la burbuja de aire se infla contra o se retira de la lente de contacto.

La Figura 6C proporciona una serie esquemática de ángulos a medida que una burbuja se infla contra la superficie de la lente de contacto, y a continuación se retira. El lado izquierdo de la figura representa la "fase de retroceso" del ensayo; el lado derecho de la figura representa la "fase de avance" del ensayo. A la izquierda, después de que la burbuja entre en contacto por primera vez con lo que será el punto de contacto central entre la burbuja y la lente de contacto, el área del contacto mutuo se expande, y el espacio acuoso circundante retrocede desde el punto de contacto central. Por lo tanto, esta se denomina "fase de retroceso". A la derecha, a medida que la burbuja se retira,

la solución acuosa avanza hacia el punto central de contacto entre la burbuja y la lente de contacto. Por lo tanto, esta se denomina "fase de avance" del ensayo. Estos perfiles se pueden registrar en video durante el ensayo para capturar la dinámica. En los videos registrados, se pueden usar una detección del borde basada en software y técnicas de separación angular para medir los ángulos de retroceso y avance en la interfase de la burbuja y la lente.

Tanto en la parte de avance como en la parte de retroceso del ensayo, un ángulo pequeño refleja una afinidad relativamente alta de la superficie de la lente de contacto por el agua, en lugar del aire. De ese modo, existe una asociación entre un ángulo de contacto pequeño y la hidrofilicidad o humectabilidad de la superficie de la lente de contacto. Por el contrario, un gran ángulo de contacto refleja una carencia relativa de afinidad de la superficie de la lente de contacto por el agua. Por medio de este ensayo, se puede cuantificar la hidrofilicidad de las realizaciones de lente de contacto de la tecnología.

En una realización a modo de ejemplo, la lente de contacto que tiene una capa de polímero hidrófilo como se describe tiene un ángulo de contacto de avance de al menos 20 grados, o al menos 25 grados, o al menos 30 grados, o al menos 35 grados, o al menos 40 grados. En otra realización, el ángulo de contacto de avance está entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 40 grados, o entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 35 grados, o entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 30 grados, o entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 25 grados, o entre aproximadamente 25 grados y aproximadamente 40 grados, o entre aproximadamente 25 grados y aproximadamente 35 grados, o entre aproximadamente 25 grados y aproximadamente 30 grados, o entre aproximadamente 30 grados y aproximadamente 40 grados o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 grados. En otra variación, el ángulo de contacto de avance es al menos aproximadamente 8 grados, o al menos aproximadamente 9 grados, o al menos aproximadamente 10 grados, o al menos aproximadamente 11 grados, o al menos aproximadamente 12 grados, o al menos aproximadamente 13 grados. En una realización a modo de ejemplo, el ángulo de contacto de avance está entre aproximadamente 8 grados y aproximadamente 20 grados, o entre aproximadamente 8 grados y aproximadamente 17 grados, o entre aproximadamente 8 grados y aproximadamente 14 grados, entre aproximadamente 8 grados y aproximadamente 12 grados, o entre aproximadamente 9 grados y aproximadamente 20 grados, o entre aproximadamente 9 grados y aproximadamente 17 grados, o entre aproximadamente 9 grados y aproximadamente 14 grados, entre aproximadamente 9 grados y aproximadamente 12 grados, o entre aproximadamente 10 grados y aproximadamente 20 grados, o entre aproximadamente 10 grados y aproximadamente 17 grados, o entre aproximadamente 10 grados y aproximadamente 14 grados, entre aproximadamente 10 grados y aproximadamente 12 grados, o entre aproximadamente 11 grados y aproximadamente 20 grados, o entre aproximadamente 11 grados y aproximadamente 17 grados, o entre aproximadamente 11 grados y aproximadamente 14 grados.

F. Métodos de fabricación de una lente de contacto revestida o una lente de contacto de múltiples capas

La presente divulgación incluye métodos de fabricación de las lentes de contacto revestidas y/o estratificadas descritas.

En algunos casos, el método incluye las etapas de hacer reaccionar una superficie de una lente de contacto con una solución de polímero hidrófilo. La solución de polímero hidrófilo puede contener una o más subpoblaciones o especies que están adaptadas para reaccionar para formar un revestimiento sobre al menos una parte de la lente de contacto. En algunos casos, la solución de polímero hidrófilo reacciona para formar un revestimiento reticulado sobre la lente de contacto. El revestimiento puede estar parcialmente o básicamente completamente reticulado.

Como se muestra en la Figura 3 A, la solución de polímero hidrófilo puede incluir una primera especie de polímero con un grupo reactivo A y una segunda especie de polímero con un grupo reactivo N. La capa de polímero hidrófilo se puede formar sobre una lente de contacto por reacción de los grupos reactivos de la primera y la segunda especies de polímero para formar la capa de polímero hidrófilo reticulada. Como se muestra en la Figura 3B, los grupos reactivos A y N pueden formar una unión covalente 54 entre la primera y la segunda especies de polímero para reticular de ese modo las dos especies y dar como resultado una capa de polímero hidrófilo. En algunos casos, la reacción entre el primero y el segundo grupos reactivos de las especies de polímero respectivas forma un hidrogel.

Como se describe, se puede emplear cualquier reacción adecuada para formar la capa de polímero hidrófilo. Estas incluyen (sin limitación) reacciones conjugadas nucleófilas, reacciones de tipo Michael (por ejemplo, reacciones de adición nucleófila 1,4), y/o reacciones clic. En algunos casos, los grupos reactivos A y N son un resto aceptor de par de electrones y un resto nucleófilo, respectivamente.

Además, en algunas variaciones, la especie o subpoblación de polímeros con la capa de polímero hidrófilo puede incluir especies de PEG. En algunos casos, una primera especie de PEG reacciona con una segunda especie de PEG para formar la capa de polímero hidrófilo. Por ejemplo, la primera especie de PEG puede incluir un aceptor de pares de electrones adaptado para reaccionar con un resto reactivo nucleófilo de una segunda especie de PEG para unir covalentemente las especies de PEG.

En algunos casos, existe una unión covalente entre la capa de polímero hidrófilo y el núcleo o la capa de la lente. Por ejemplo, una o más de las subpoblaciones o especies de polímeros de la capa o la solución de polímero hidrófilo pueden estar adaptados para reaccionar con el núcleo de la lente para formar una unión covalente entre la capa hidrófila y el núcleo de la lente. En algunos casos, el método de unión de la capa de polímero hidrófilo incluye la etapa de hacer reaccionar al menos una de las especies de polímero con sitios reactivos sobre la superficie del núcleo para formar enlaces covalentes entre las especies de polímero y la superficie del núcleo.

De nuevo por referencia a las Figuras 5A-5C, una primera especie P1 de polímero puede incluir un grupo reactivo A que está adaptado para reaccionar con un grupo reactivo N2 en la superficie del núcleo 60. La reacción entre los grupos A y N2 da como resultado una unión covalente 61 entre la primera especie P1 de polímero y el núcleo 60. Como se muestra, el grupo reactivo A también puede estar adaptado para reaccionar con otro resto reactivo N1 de una segunda especie P2 de polímero para formar la capa de polímero hidrófilo. Como tal, una primera reacción entre P1 y P2 forma la capa de polímero hidrófilo y una segunda reacción acopla la capa de polímero hidrófilo al núcleo.

En algunos casos, el mismo grupo reactivo A de la primera especie P1 de polímero es capaz de reaccionar con cualquiera de los restos reactivos N1 o N2. En una variación, una primera parte de los grupos reactivos A reaccionan con el resto N1 y una segunda parte de los grupos reactivos reaccionan con el resto N2. En algunos casos, la primera y la segunda partes de los grupos reactivos A están en la misma molécula de una especie de polímero. En variaciones adicionales, la primera y la segunda partes de los grupos reactivos A están en diferentes brazos de ramificación de la misma especie de polímero. Las reacciones dobles entre P1 y P2, y P1 y el núcleo se pueden producir en el mismo vaso de reacción y durante el mismo tiempo de reacción (o superponerse en cierta parte del tiempo de reacción).

Como se describe, se puede emplear cualquier reacción adecuada para formar la capa de polímero hidrófilo y unir la capa de polímero hidrófilo al núcleo de la lente. Estas incluyen (sin limitación) reacciones conjugadas nucleófilas, reacciones de tipo Michael (por ejemplo, reacciones de adición nucleófilas 1,4), y/o reacciones clic. Por ejemplo, la pluralidad de reacciones pueden ser todas reacciones conjugadas nucleófilas. Alternativamente, la pluralidad de reacciones pueden ser diferentes tipos de reacciones.

En algunos casos, la primera y la segunda reacciones son reacciones conjugadas nucleófilas, más particularmente, las dos son reacciones de tipo Michael de adición nucleófila 1,4. A modo de ejemplo, en algunos casos, el resto reactivo nucleófilo de la primera población de macrómeros comprende un grupo tiol y el resto aceptor de pares de electrones de la segunda población de macrómeros comprende un grupo sulfona.

En otros ejemplos del método, la primera y la segunda reacciones conjugadas nucleófilas se pueden describir de forma más amplia como una reacción de tipo "clic". Las reacciones clic, que se describieron originalmente por Karl Sharpless y otros, se refieren al montaje modular de macromoléculas que se tipifica que se produce en un entorno acuoso, proporciona un alto rendimiento como resultado de impulsarse hasta la finalización por una gran fuerza termodinámica, y básicamente no crea ningún producto secundario, o productos secundarios que no son tóxicos para sistemas biológicos. Las reacciones clic son ventajosas para la aplicación en la fabricación de lentes de contacto debido a que las lentes se pueden hacer reaccionar en solución acuosa, sin productos secundarios tóxicos, rápidamente, y con un alto rendimiento.

Otros ejemplos de reacciones de tipo clic que se pueden usar para unir polímeros ramificados en el proceso de revestimiento por inmersión de la presente invención incluyen (a) reacciones clic tiol-eno generales en general, (b) cicloadiciones [3+2], incluyendo la cicloadición 1,2-dipolar de Huisgen, (c) reacción de Diels-Alder, (d) cicloadiciones [4+1] entre isonitrilos (isocianuros) y tetrazinas, (e) sustitución nucleófila especialmente en anillos pequeños tensionados tales como compuestos de epoxi y aziridina, (f) formación de ureas de tipo química de carbonilo, y (g) reacciones de adición a dobles enlaces carbono-carbono, tales como las que implican deshidroxilación o los alquilos en la reacción de tiolino.

En un ejemplo particular, el método de fabricación de la lente revestida descrita incluye las etapas de hacer reaccionar una superficie exterior de la lente de contacto con una primera especie de PEG de una solución de polímero hidrófilo, en el que la primera especie de PEG comprende un resto aceptor de pares de electrones y una primera parte del resto aceptor de pares de electrones forma una unión covalente con la superficie exterior de la lente de contacto a través de una primera reacción conjugada nucleófila; y hacer reaccionar la primera especie de PEG de la solución de polímero hidrófilo con una segunda especie de PEG de la solución de polímero hidrófilo, comprendiendo la segunda especie de PEG un resto reactivo nucleófilo adaptado para unirse covalentemente a una segunda parte del resto aceptor de pares de electrones de la primera especie de PEG en una segunda reacción conjugada nucleófila para reticular al menos parcialmente de ese modo la primera y la segunda especies de PEG, en el que se forma un revestimiento de hidrogel de PEG y se une covalentemente a la superficie exterior de la lente de contacto mediante la primera y la segunda reacciones conjugadas nucleófilas.

En ejemplos adicionales, el método incluye activar una superficie del núcleo de la lente. La activación de la superficie puede formar una pluralidad de sitios químicamente reactivos sobre la superficie. Los sitios reactivos pueden ser, por ejemplo, sitios nucleófilos para reacción con un polímero hidrófilo.

Por referencia a la Figura 7, se muestra una lente 160 sin sitios reactivos con una pluralidad de sitios reactivos 162 después de un proceso de activación o modificación. En algunos casos, se usa un proceso de plasma para activar la superficie de un núcleo de lente. El proceso de activación puede incluir la etapa de exponer la superficie exterior del núcleo de la lente a plasma gaseoso. En algunos casos, la lente se transfiere a un dispositivo de sujeción, por lo general metálico, y situado en una cámara de plasma de vacío. La lente se trata con plasma en un plasma atmosférico para formar sitios reactivos sobre la superficie. En algunos casos, se aplica un plasma atmosférico a la lente a 200 mTorr durante aproximadamente 3 minutos para dar como resultado de ese modo sitios funcionales nucleófilos sobre la lente. En algunos casos, la lente se deshidrata antes del tratamiento con plasma.

En variaciones adicionales, la superficie de la lente de contacto se puede activar a través de un tratamiento con plasma, preferentemente en gas oxígeno o nitrógeno. Por ejemplo, el proceso contemplado puede incluir activar un material de núcleo en un plasma de nitrógeno.

En otros casos, la activación de la superficie de la lente de contacto también se puede producir a través de la exposición a valores de pH crecientes, por ejemplo una solución de un pH de más de 11.

En otros casos, la activación también se puede producir por modificación de la mezcla de monómeros para incluir grupos que son reactivos frente a los polímeros hidrófilos ramificados de revestimiento. La activación de la mezcla de monómeros puede ser una activación directa, o la activación con un grupo protegido que se escinde, por ejemplo, mediante luz o un cambio de pH. En otros casos, también se puede usar para la activación la polimerización de plasma de silanos funcionales que incluyen mercapto y amino silanos. Además, también se puede usar para la activación la polimerización de plasma de alcohol alílico y alil amina.

En algunos casos, la etapa de activación o modificación del núcleo da como resultado un grupo reactivo N2 (mostrado en la Figura 5B) que es capaz de reaccionar con al menos una de las especies de polímero de la capa de polímero hidrófilo. En algunos casos, al menos una de las especies de polímero en la capa de polímero hidrófilo reacciona con una parte de la pluralidad de sitios reactivos sobre la superficie exterior del núcleo para formar una unión covalente entre la capa de polímero hidrófilo y la superficie del núcleo. En algunos casos, el núcleo de la lente se activa antes de la formación de la capa de polímero hidrófilo sobre la superficie del núcleo.

En algunos casos, el proceso de fabricación de la lente revestida incluye la etapa de hacer reaccionar la superficie del núcleo activada con una población de polímeros hidrófilos funcionalizados. Por ejemplo, los polímeros hidrófilos pueden incluir una población de macrómeros hidrófilos ramificados funcionalizados con una primera subpoblación funcionalizada con un resto reactivo nucleófilo y una segunda subpoblación funcionalizada con un resto aceptor de pares de electrones. En otros casos, el método puede incluir hacer reaccionar los restos funcionales de dos subpoblaciones de macrómeros entre sí en una primera reacción nucleófila conjugada para formar uniones covalentes entre las dos subpoblaciones de macrómeros, para formar de ese modo una red de polímero reticulada.

El método también puede incluir hacer reaccionar los restos aceptores de pares de electrones de la segunda subpoblación de macrómeros y los restos nucleófilos de la superficie del núcleo de la lente activada en una segunda reacción nucleófila conjugada para unir covalentemente los restos aceptores de pares de electrones a la superficie del núcleo de la lente. La primera y la segunda reacciones nucleófilas conjugadas, cuando se completan, producen una lente de contacto que tiene un núcleo de lente con una capa de hidrogel hidrófila reticulada unida covalentemente al mismo.

Como se describe, la primera y la segunda reacciones nucleófilas conjugadas pueden ser del mismo tipo, difiriendo las reacciones en que tengan diferentes reactivos. Las dos reacciones pueden implicar el mismo aceptor de pares de electrones, tal como comprendiendo la especie de polímero hidrófilo un aceptor de pares de electrones que puede participar en una pluralidad de reacciones. La pluralidad de reacciones puede diferir en que tengan distintas moléculas precursoras nucleófilamente reactivas, en un caso, una especie de polímero hidrófilo con un resto nucleófilo, y en el segundo caso, un polímero basado en silicona del núcleo de la lente con un resto nucleófilo.

Por referencia a la Figura 8, se muestran un diagrama esquemático 200 de dos reacciones 214, 216 conjugadas de adición a modo de ejemplo y los reactivos principales. Los reactivos principales se pueden entender como los restos nucleófilos 202 y los restos 204 aceptores de pares de electrones. En una primera reacción, un reactivo que tiene un resto funcional nucleófilo, tal como el PEG-tiol 206, reacciona con un reactivo que tiene un resto funcional 204 aceptor de pares de electrones, tal como la PEG-sulfona 204; el producto de la reacción 214 es un par de moléculas de PEG unidas, unidas por medio de un enlace tioéter central. A medida que transcurre la reacción entre las moléculas de PEG funcionalizadas, el PEG adquiere la forma de una red unida y, en la medida que una red de PEG es hidrófila, en un entorno acuoso, la red adquiere la forma de un hidrogel integrado.

En una segunda reacción 216, un reactivo 204 que tiene un resto funcional aceptor de pares de electrones, tal como la PEG-sulfona 204, reacciona con un sitio nucleófilo sobre la superficie del núcleo 210 de la lente basado en silicona; el producto de esta segunda reacción 216 es un enlace covalente entre la PEG-sulfona y el núcleo de la lente. Como se ha indicado anteriormente, en la medida que se incluyen las moléculas individuales que se unen covalentemente al núcleo basado en silicona activado como un constituyente de una estructura de hidrogel, la

estructura de hidrogel, en su totalidad, se convierte en un núcleo de lente unido covalentemente.

Las Figuras 9A-9D muestran aspectos más detallados y particulares de los reactivos y la reacciones que se representan de forma esquemática en la Figura 8. La Figura 9A muestra un núcleo de lente basado en silicona que se activa mediante un tratamiento de plasma para producir una superficie de lente cubierta con un lecho de sitios nucleófilos activados. La Figura 9B muestra la estructura de ejemplos de reactivos, incluyendo una molécula de PEG, un aceptor de electrones de tipo Michael tal como un resto vinil sulfona, un grupo funcional nucleófilo tal como un tiol, y el detalle de la propia reacción de tipo Michael.

Las Figuras 9C-9D muestran un proceso de reacción mediante el que dos subpoblaciones de especies de polímero hidrófilo ramificado, una primera subpoblación con una funcionalidad nucleófila (N) y una segunda subpoblación con una funcionalidad (A) aceptora de pares de electrones están en una solución de reacción que baña un núcleo de lente nucleófilamente activado (N). En la parte inferior de la Figura 9D, para la primera reacción que se representa en la Figura 8, los miembros individuales de reacción de las dos subpoblaciones han comenzado a unirse conjuntamente por medio de sus grupos funcionales, para formar una red de hidrogel. Y, para la segunda reacción que se representa en la Figura 8, los restos (A) aceptores de pares de electrones de los polímeros hidrófilos participan en una unión covalente con los sitios nucleófilos sobre la superficie de la lente, uniendo covalentemente de ese modo la red de hidrogel a la superficie de la lente.

Las Figuras 10A-10B proporcionan diagramas de flujo de dos variaciones de los procesos para fabricar una lente de contacto con una membrana de hidrogel unida covalentemente. La Figura 10A muestra un proceso que incluye un método de activación de plasma. Tal tratamiento de plasma puede incluir exposición a cualquiera de un plasma de oxígeno o un plasma de nitrógeno. La Figura 10B muestra un proceso que incluye un método de activación "por vía húmeda" o químico.

Como se describe en la Figura 10A, una lente de contacto 320 se trata 324 con plasma para formar una pluralidad de sitios reactivos sobre la lente de contacto. Esto se puede conseguir colocando la lente en una cámara de plasma de vacío. En algunos casos, la lente se transfiere a un dispositivo de sujeción, por lo general metálico, y se coloca en una cámara de plasma de vacío. Las lentes se tratan con plasma en un plasma atmosférico a 200 mTorr durante aproximadamente 3 minutos, para crear de ese modo sitios funcionales nucleófilos sobre la lente. Como se describe, la lente puede estar en un estado deshidratado antes del tratamiento de plasma.

Aún por referencia a la Figura 10A, después de que se active la lente de plasma, la lente de plasma activada se coloca en una solución que incluye polímero de revestimiento y/o especies o precursores 324 de polímero de revestimiento. El polímero de revestimiento puede ser cualquiera de los polímeros hidrófilos descritos que se han descrito incluyendo una población de polímeros hidrófilos que incluyen subpoblaciones de especies de PEG ramificadas funcionalizadas. En algunos casos, la solución también incluye alcohol isopropílico y agua. La solución puede tener un pH > 7. La solución se puede agitar para crear un baño bien agitado y las lentes se incuban en la solución durante cierto periodo de tiempo. En algunos casos, el tiempo de incubación es aproximadamente 50 minutos.

Opcionalmente, el proceso de revestimiento puede incluir etapas de extracción para retirar un componente no deseado de la lente revestida. Por ejemplo, cuando se usa un núcleo de lente basado en silicona para una base o sustrato, las moléculas de silicona que no han reaccionado en los núcleos de lente se extraen o se difunden fuera de las lentes. De forma ventajosa, el proceso de extracción retira material de partida del núcleo de la lente (por ejemplo, silicona de partida para un núcleo que contiene silicona) que se puede lixiviar fuera de la lente a la región ocular. Como tales, las etapas adicionales del proceso pueden incluir transferir las lentes a una solución de alcohol isopropílico y agua durante un periodo de tiempo tal como aproximadamente 50 minutos 326 para continuar la extracción de las moléculas de silicona que no han reaccionado de los núcleos de lente. Además, como segundo aclarado 328, la lente se puede transferir a una solución reciente de alcohol isopropílico y agua durante un periodo de tiempo tal como aproximadamente 50 minutos para extraer adicionalmente las moléculas de silicona que no han reaccionado de los núcleos de lente. En algunas variaciones, la lente también se puede transferir a un baño 330 de agua para equilibrar en agua durante un periodo de tiempo (por ejemplo, aproximadamente 50 minutos).

Además, como se muestra en la Figura 10A, la lente se puede transferir a un recipiente de envasado con una solución 332 de envasado. La lente también se puede someter a autoclave 334. En algunos casos, la lente se somete a autoclave a aproximadamente 250 ºF (121 ºC) durante aproximadamente 30 minutos.

La Figura 10B describe un proceso de activación por vía húmeda para activar un núcleo de lente y revestir el núcleo activado. El proceso puede comenzar con una lente en un estado hidratado 370. La siguiente etapa puede incluir activar el núcleo 372 de lente de superficie activada. Esto se puede conseguir mediante un tratamiento de plasma o químico. Por ejemplo, se puede usar ozono para activar la superficie del núcleo. Una vez se ha activado, la lente activada se puede poner en una solución que contiene el material 374 de revestimiento. La solución puede incluir una solución de polímero hidrófilo como se describe y agua. En algunos casos, la solución está a pH > 7. La solución se puede agitar para crear un baño bien agitado y la lente se incuba en el mismo. En algunos casos, la lente se incuba durante aproximadamente 50 minutos.

A continuación, la lente se puede transferir a un baño de agua para equilibrar en agua 376. La etapa de equilibrado también puede servir para lavar el exceso de polímero de la lente. La lente se puede equilibrar en agua durante aproximadamente 50 minutos. La lente se puede transferir a un recipiente de envasado con una solución 378 de envasado. Además, como otra etapa, la lente se puede someter a autoclave. En algunos casos, la lente se somete a autoclave a aproximadamente 250 ºF (121 ºC) durante aproximadamente 30 minutos. Después de la etapa de autoclave, la lente revestida resultante está lista para uso 382.

De forma ventajosa, los métodos que se describen en el presente documento proporcionan un proceso de revestimiento rentable que se puede integrar con procesos de fabricación de lentes de contacto que se emplean en la actualidad en la industria.

Algunos ejemplos del método se pueden entender como un método de inmersión, en el que los núcleos de lente activados se sumergen en una solución de reacción en un vaso agitado, incluyendo la solución reactivos de macrómero hidrófilo, y el vaso de reacción operado para conseguir las condiciones de reacción apropiadas. El vaso de reacción y los aspectos de las condiciones, en términos de ingeniería bioquímica, se pueden entender que se producen en un tanque de reacción continuamente agitado (CSTR). En casos habituales, las etapas de reacción se producen en una solución de reacción que tiene un disolvente acuoso. Tal disolvente acuoso puede incluir uno cualquiera o más de agua, metanol, etanol, o cualquier disolvente acuoso adecuado que solubilice PEG.

La Figura 11A proporciona una vista esquemática de un reactor de tanque continuamente agitado (CSTR) 400 adecuado para llevar a cabo la reacción descrita. El CSTR 400 incluye un agitador 402 para agitar los contenidos de reacción dentro del tanque. Una línea o conducto 404 de alimentación permite la entrada o el flujo de entrada 406 de las soluciones de reacción incluyendo una solución de polímero hidrófilo que contiene al menos una especie de polímero. Como se muestra, la primera y la segunda especies de polímero fluyen al interior del CSTR 400. En algunos casos, la primera y la segunda especies de polímero tienen diferentes caudales VP1 y VP2, respectivamente. En otros casos, los caudales pueden ser iguales.

La Figura 11A muestra una pluralidad de lentes 404a y 404b de contacto en el CSTR 400. En algunos casos, las lentes de contacto se pueden mantener en un soporte de malla con aberturas o la suficiente porosidad para permitir el contacto entre las lentes soportadas y la solución en el CSTR.

La Figura 11A también muestra una abertura o conducto 408 de salida o de flujo de salida para retirar fluido del CSTR 400. En algunos casos, el fluido retirado es fluido de reacción gastado. El caudal del fluido retirado se puede denominar V_0.

En algunos casos, T_p indica el tiempo de residencia del polímero y T_C indica el tiempo de residencia de contacto en el CSTR 400. La Figura 11B muestra la relación entre el tamaño de partícula de revestimiento de polímero en función de el tiempo en un CSTR 400 donde T_p es 1-72 horas y T_C es 0,25-24 horas.

En algunas variaciones, en la solución de reacción, la concentración total de macrómero hidrófilo en la solución varía por lo general entre aproximadamente un 0,01 % (p/v) y aproximadamente un 0,50 % (p/v). En algunos casos, la primera y la segunda sus poblaciones de macrómeros están presentes en la solución en concentraciones básicamente equivalentes. Sin embargo, en otros casos, la concentración del resto reactivo de la segunda subpoblación de macrómeros (un aceptor de pares de electrones) excede de la concentración del resto reactivo de la primera subpoblación de macrómeros (un nucleófilo).

Tener un exceso de restos reactivos de pares de electrones con respecto a los restos reactivos nucleófilos puede ser ventajoso para las reacciones que se incluyen en el presente documento con el fin de formar realizaciones de lentes de contacto revestidas con hidrogel en las que los restos aceptores de pares de electrones de la subpoblación de polímeros hidrófilos funcionalizada de ese modo puedan participar en dos reacciones. La subpoblación de polímeros funcionalizada con los aceptores de pares de electrones participa (1) en la reticulación covalente con la subpoblación funcionalizada con nucleófilos y (2) en la unión covalente a los sitios nucleófilos sobre la superficie de la lente de núcleo basado en silicona. Por el contrario, la subpoblación de polímeros funcionalizada con un resto nucleófilo participa solo en la reacción individual en la que participa la subpoblación de polímeros funcionalizada con el resto aceptor de pares de electrones.

La concentración de reactivo también se puede expresar de forma apropiada en términos de las concentraciones relativas de los restos reactivos de los macrómeros participantes, en lugar de las concentraciones de los propios macrómeros. Esto se debe a las posibles variaciones en el grado en que los macrómeros se decoran con los restos funcionales que en realidad participan en las reacciones. Por lo tanto, en algunos casos, la concentración del resto reactivo de la segunda subpoblación de macrómeros excede de la concentración del resto reactivo de la primera subpoblación de macrómeros en al menos aproximadamente un 1 %. En casos más particulares, la concentración del resto reactivo de la segunda subpoblación de macrómeros excede de la concentración del resto reactivo de la primera subpoblación de macrómeros en una cantidad que varía entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 30 %. Y en casos aún más particulares, la concentración del resto reactivo de la segunda subpoblación de macrómeros excede de la concentración del resto reactivo de la primera subpoblación de macrómeros en una

cantidad que varía entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 20 %.

Volviendo ahora a los aspectos de las condiciones de reacción, en algunos casos, las etapas de reacción se llevan a cabo durante una duración entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas. En casos particulares, las etapas de reacción se llevan a cabo durante una duración entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 2 horas. En algunos casos, las etapas de reacción se llevan a cabo a una temperatura en un intervalo entre aproximadamente 15 ºC y aproximadamente 100 ºC. En casos más particulares, las etapas de reacción se llevan a cabo a una temperatura en un intervalo entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 40 ºC. En algunos casos, las etapas de reacción se llevan a cabo a un pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 11.

En algunos casos, el material de lente activado se incuba en una solución de reacción diluida que contiene PEG de 10 kDa con ramificación de 4 brazos funcionalizado en los extremos con grupos tiol, y PEG de 10 kDa con ramificación de 8 brazos funcionalizado en los extremos con grupos vinil sulfona. La solución diluida contiene entre un 0,01 y un 0,5 % de polímero total, con un 10 % de exceso de grupos vinil sulfona. La reacción se puede llevar a cabo en condiciones acuosas, metanol, etanol, u otros disolventes en los que es soluble PEG. La reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de temperaturas entre aproximadamente 15 ºC y aproximadamente 100 ºC. La reacción se puede llevar a cabo entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas. La reacción se puede llevar a cabo a pH básico, preferentemente en el intervalo de 7-11.

A medida que transcurre la reacción del polímero en la solución diluida, se forman hidrogeles (por ejemplo, partículas de polímero hidrófilo reticuladas) a medida que los polímeros no ramificados reaccionan entre sí. El progreso de la reacción se puede monitorizar usando técnicas de dispersión de luz dinámica para medir el tamaño de partícula de hidrogel y/o el nivel de agregación de macrómero a medida que se forma la red de hidrogel. La temperatura, pH, velocidad de convección y concentración influirán en la velocidad de reacción y el tamaño de partícula y la velocidad de formación del hidrogel. Las partículas de hidrogel que son más pequeñas que la luz visible no causarán ninguna distorsión óptica en la lente de contacto. El espesor de la lente se puede regular monitorizando la formación de hidrogel durante el curso de la reacción.

En algunas variaciones, el polietilenglicol es el polímero hidrófilo. Sin embargo, también se pueden usar otros polímeros hidrófilos naturales y sintéticos multifuncionales, por ejemplo poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona), poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM) y poliacrilamida (PAM), poli(2-oxazolina) y polietilenimina (PEI), poli(ácido acrílico), polimetacrilatos y otros polímeros acrílicos, polielectrolitos, ácido hialurónico, quitosano, dextrano.

En otros casos, los métodos incluyen la etapa de formar una capa de polímero hidrófilo reticulado sobre una superficie de lente que se une covalentemente a la lente de contacto. Las uniones covalentes entre los polímeros hidrófilos ramificados se pueden producir debido a reacción de adición conjugada nucleófila de tipo Michael entre vinil sulfona y tiol y las uniones covalentes entre el polímero hidrófilo y la superficie de la lente se producen debido a reacción de adición conjugada entre vinil sulfona y los nucleófilos generados durante la etapa de activación. En algunos casos, la reactividad de los nucleófilos aumentará con el aumento de pH a medida que se desprotonan cada vez más moléculas.

En variaciones adicionales, también se puede usar cualquier reacción de tipo Michael general entre enolatos y carbonilos conjugados. Por ejemplo, se puede sustituir acrilato, metacrilato, o maleimida por vinil sulfona. Otros ejemplos incluyen el reactivo de Gilman como nucleófilo eficaz para adición a carbonilos conjugados. La reacción de enaminas de Stork se puede llevar a cabo usando enaminas y carbonilos conjugados.

Algunos mecanismos de reacción covalentes adicionales incluyen reacción de hidroxilamina con electrófilos tales como aldehído o cetona para producir uniones oxima.

Algunos mecanismos de reacción covalentes adicionales incluyen reacción de ésteres de N-hidroxisuccinidimilo con aminas.

Algunos mecanismos de reacción covalentes adicionales incluyen reacción de isocianatos con nucleófilos que incluyen alcoholes y aminas para formar uniones uretano.

La presente divulgación también incluye un método de formación de una lente de contacto que incluye fundir la lente en moldes blandos desechables. En algunos casos, se reviste una lente en agar. Esto se puede realizar por encapsulación de la lente en una solución líquida de agar. En agar se enfría y se deja endurecer. Después del endurecimiento, la lente encapsulada se retira del agar, para producir un molde de agar que incluye una pieza superior, que supone el lado cóncavo de la lente, y una pieza inferior que se ajusta al lado convexo de la lente. El molde se separa, se añade una primera gota de solución líquida de hidrogel a la mitad inferior del molde, seguido de un núcleo de lente activado, seguido de otra gota de solución líquida de hidrogel, seguido de la mitad superior de la lente. A continuación, el molde se incuba hasta que solidifica el hidrogel, y a continuación la lente de contacto se retira del molde, para producir una lente con capas hidrófilas unidas.

En algunos casos, se usa un proceso de moldeado blando empleando agar. Por ejemplo, se pueden mecanizar

placas Delrin con cavidades (por ejemplo, 12 cavidades). Para producir los moldes, se puede fundir el agar y añadir un pequeño volumen de agar líquido a una cavidad de molde, seguido de una lente, y a continuación una cantidad adicional de agar líquido para cubrir la lente. El molde se puede refrigerar para solidificar el agar. En algunos casos, el molde se refrigera durante aproximadamente 20 minutos en el refrigerador para solidificar el agar.

En otros casos, se usa una perforación del mismo diámetro que la lente para perforar alrededor de la lente. A continuación se puede usar una herramienta de recogida de bajo vacío para retirar la parte superior del molde, a continuación se puede usar una segunda herramienta de de recogida de vacío para retirar la lente del molde, y reemplazar la parte superior del molde.

Este proceso puede producir bandejas de moldes desechables blandos con una cavidad que se ajusta a las lentes que se van a revestir (las lentes que se usan para preparar los moldes pueden ser del mismo tipo que los que se van a revestir, pero no las lentes que en realidad se revisten finalmente).

Para producir las lentes revestidas, los núcleos de lente se pueden activar usando uno de los métodos que se han descrito anteriormente. La parte superior del molde de lente de agar se puede retirar a continuación y añadir solución de precursor de hidrogel (por ejemplo, 10 µl) a la parte inferior del molde, seguido del núcleo de la lente, seguido de más solución de precursor de hidrogel (por ejemplo, 10 µl), seguido de la tapa del molde. Se pueden usar pinzas para presionar la parte superior del molde hacia abajo y retirar cualquier burbuja.

A continuación, se puede incubar la bandeja de lentes. En algunos casos, la bandeja de lentes se incuba durante 1 hora a 37 ºC con el fin de polimerizar el hidrogel. Después de la polimerización, las lentes se pueden retirar de los moldes y almacenar en PBS que contiene azida para prevenir la contaminación.

Para observar el espesor de capa, se puede añadir una pequeña cantidad de maleimida con fluoresceína a la capa de hidrogel sobre la lente de contacto. La maleimida con fluoresceína reacciona covalentemente con el hidrogel y permite que se visualice la capa usando un microscopio de fluorescencia.

En algunos casos, las lentes revestidas se pueden cortar en secciones de 500 micrómetros de espesor golpeando con dos cuchillas de microtomo mantenidas en paralelo para cortar la lente y dejar una sección delgada entre las cuchillas. La sección transversal de la lente se puede visualizar usando un microscopio de fluorescencia (esto es para una lente funcionalizada solo con hidrogel en una cara, el lado sin revestir sirve como control interno). En algunos casos, se estimó que el espesor medio de capa era aproximadamente 25 micrómetros basándose en esta técnica.

Además, los moldes de agar blandos se pueden usar para lentes de núcleo de hidrogel de silicona revestidas así como núcleos de silicona pura revestidos. Las lentes también se pueden evaluar con la técnica de medición del ángulo de contacto descrita o cualquier otra técnica adecuada.

En otro caso, se puede unir una capa que contiene PEG a una capa de lente que contiene silicona usando técnicas de moldeado por fusión. En primer lugar, se modifica la capa que contiene silicona para asegurar que están presentes grupos superficiales que reaccionarán covalentemente con los macrómeros de PEG. En segundo lugar, se preparan moldes que contienen una parte superior y una parte inferior de una forma igual o similar que la capa que contiene silicona. La capa que contiene silicona se sitúa en el interior del molde junto con la solución líquida de macrómero de PEG y las mitades del molde se sitúan conjuntamente. El PEG se puede curar térmicamente durante aproximadamente 1 hora y se separa el molde.

La capa que contiene PEG también se puede unir a la capa que contiene silicona usando un método de revestimiento por inmersión. En primer lugar, la capa que contiene silicona se modifica para asegurar que están presentes grupos superficiales que reaccionarán covalentemente con los macrómeros de PEG. Por ejemplo, los grupos superficiales se pueden generar en una etapa de tratamiento de plasma, o por incubación en una solución básica, o por inclusión de grupos reactivos en la mezcla de monómeros. A continuación, se prepara una solución de revestimiento por inmersión que consiste en una solución diluida de polímeros hidrófilos ramificados reactivos. La lente activada se sitúa en la solución de revestimiento por inmersión y se incuba durante 1-24 horas. Después de la incubación, la lente se aclara de forma exhaustiva y a continuación se somete a autoclave con un volumen en exceso de solución tampón antes de medir los ángulos de contacto de burbuja cautiva.

En un método alternativo, la capa de polímero hidrófilo se puede unir covalentemente a la capa que contiene silicona usando otro método de revestimiento por inmersión. En primer lugar, la capa que contiene silicona se puede modificar para crear restos químicos superficiales que sean covalentemente reactivos frente a los macrómeros hidrófilos. Por ejemplo, los grupos superficiales se pueden generar en una etapa de tratamiento de plasma, o por incubación en una solución básica, o por inclusión de los grupos reactivos en la mezcla de monómeros. A continuación, se puede preparar una solución de revestimiento por inmersión que consiste en una solución diluida de polímeros hidrófilos ramificados reactivos. Por ejemplo, la solución reactiva puede consistir en poli(etilenglicol) funcionalizado en los extremos con vinil sulfona y tiol en una solución que contiene trietanolamina 0,2 M. La lente activada se sitúa en la solución de revestimiento por inmersión y se incuba durante 1-24 horas a una temperatura

entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 60 ºC. Después de la incubación, la lente se aclara de forma exhaustiva y a continuación se somete a autoclave en un volumen en exceso de solución salina tamponada con fosfato.

La presente divulgación también incluye un método de fabricación de una lente de contacto que se describe en el presente documento, método que comprende poner en contacto una lente activada y una solución de revestimiento por inmersión, para fabricar de ese modo una lente de contacto. En un ejemplo, el método comprende además activar una lente, creando de ese modo una lente activada. Una lente se puede activar a través de un método conocido por el experto en la materia o un método que se describe en el presente documento, tal como tratamiento de plasma o incubación en una solución básica, o por inclusión de grupos reactivos en la mezcla de monómeros. En un ejemplo, el contacto tiene lugar entre 1-24 horas, o de 1-12 horas, o de 12-24 horas, o de 6-18 horas. En un ejemplo, el método comprende además aclarar la lente después de la etapa de contacto. En un ejemplo, el método comprende además someter a autoclave la lente después de la etapa de contacto. En un ejemplo, el método comprende además someter a autoclave la lente después de la etapa de aclarado.

Un método alternativo de formación de una lente de contacto incluye un enfoque de revestimiento por pulverización en el que se usa un revestimiento por pulverización ultrasónica de reactivo para revestir los sustratos con una capa adherida delgada de hidrogel reticulado. Se usó un hidrogel de dos componentes, que comprende PEG ramificado terminado en los extremos con vinil sulfona, y PEG ramificado terminado en los extremos con tiol, para producir las películas delgadas reticuladas. Los dos componentes se sumergen simultáneamente en una boquilla de pulverización ultrasónica donde se combinan y se atomizan en pequeñas gotas, que a continuación se aceleran hacia el sustrato en una envoltura de aire. La velocidad de reacción se ajusta para asegurar que la reacción es lo suficientemente rápida para que se forme una estructura sólida sobre la superficie, pero lo suficientemente lenta para que los componentes no se polimericen instantáneamente tras la mezcla en la boquilla.

Un método de pulverización alternativo, considerado apropiado para fabricación a escala, es el revestimiento por pulverización ultrasónica, una técnica que permite revestimientos de película precisos y delgados. Se ha empleado anteriormente para endoprótesis vasculares y en la industria de la microelectrónica, y se usa en la actualidad en varias líneas de fabricación de alto volumen. Se usó un instrumento Sonotek del estado de la técnica para formar prototipos de lente de contacto revestida. Esta tecnología permite impresión 3D, proporcionando potencialmente de ese modo una plataforma para construir estructuras de lente complicadas con sensores o dispositivos electrónicos integrados.

El instrumento Sonotek tiene una boquilla de pulverización impulsada ultrasónicamente con dos líneas de alimentación que depositan solución sobre la punta. Un sistema de hidrogel de dos componentes implica la disolución del componente de PEG vinil sulfona en metanol que contiene trietanolamina (TEOA; que actúa como una base orgánica) y el componente de PEG tiol en metanol puro. Las dos soluciones se suministran a la punta de la boquilla a una velocidad de 5 microlitros por minuto y la concentración de cada componente de PEG se ajusta de un modo tal que se mezclen volúmenes iguales de cada componente para conseguir un exceso molar de un 10 % de grupos vinil sulfona. Cuando las soluciones se depositan sobre la punta ultrasónica, se mezclan y se atomizan en pequeñas gotas que tienen aproximadamente 20 micrómetros de diámetro. A continuación, una envoltura de aire presurizada acelera las pequeñas gotas sobre la superficie que se va a revestir. Mediante la inclusión de maleimida con FITC en el componente de PEG vinil sulfona, mezcla y reticulación que da como resultado deposición de película se pueden preparar películas. Una concentración de TEOA y se identificó que a una proporción molar de TEOA:SH 6:1 podría depositar un hidrogel reticulado uniforme en una diversidad de sustratos, incluyendo lentes de núcleo de silicona pura y de hidrogel de silicona. También se sometió a ensayo un método de revestimiento por pulverización acuosa alternativo y se mostró que era factible aunque, sin embargo, para los sustratos de lente de contacto, el proceso en metanol produce de forma ventajosa una película altamente uniforme de ~5 micrómetros. Las mediciones del ángulo de contacto en las lentes revestidas demostraron la integridad de la película depositada.

Las Figuras 12A y 12B representan ejemplos alternativos de métodos de la tecnología que se dirigen hacia la fabricación de lentes con una capa de hidrogel bilateral unida covalentemente, en los que los lados de la capa de hidrogel difieren en composición o profundidad. En algunos casos, puede ser ventajoso producir una lente de contacto que sea asimétrica (lado convexo frente al lado cóncavo) con respecto al espesor o composición del revestimiento de hidrogel que está asociado a las dos superficies, respectivamente. Por ejemplo, puede ser ventajoso formar una capa de hidrogel sobre la superficie cóncava (o posterior) de la lente que sea más espesa que la capa sobre la superficie convexa (o anterior) de la lente, con el fin de albergar un mayor volumen de lágrimas acuosas contra la córnea y prevenir síntomas de sequedad.

La Figura 12A muestra un método para producir una lente con una capa hidrófila más gruesa sobre la superficie cóncava 503 en el que un núcleo 500 de lente que contiene un agente bloqueador de UV se sumerge en una solución 502 no mezclada de polímero de revestimiento, y a continuación se expone a luz UV 504. La luz UV acelera la reacción entre los polímeros así como la reacción entre el polímero y la superficie. La luz incide en la lente con un vector que es perpendicular a la superficie de la lente, directamente sobre el lado cóncavo 503 y a través del lado convexo 501. Debido al agente bloqueador de UV presente en la lente, el lado cóncavo 503 se expone a una mayor dosis de luz UV, mientras que el lado convexo 501 recibe una dosis relativamente inferior. La dosificación de UV

asimétrica crea capas de espesor variable. Para conseguir una variación independiente completa en el control de espesor de capa, se puede usar una dosificación de luz de intensidad variable también para brillar desde cada lado.

La Figura 12B muestra un método alternativo para producir una capa de hidrogel más gruesa sobre la superficie cóncava 503 de la lente 500. Como se muestra, la superficie convexa 501 de la lente 500 se mantiene en una sujeción 506 de vacío mientras que se expone la superficie cóncava 503 al polímero 502 de revestimiento. La succión de vacío tira del disolvente acuoso a través de la lente 500 mientras se concentra el polímero de revestimiento en la interfase de la lente en la superficie cóncava 503. Después de conseguir un espesor de capa deseado, la lente 500 se retira de la sujeción 506. En algunas variaciones, la lente 500 se sitúa a continuación en un baño bien mezclado de polímero de revestimiento, para continuar construyendo la capa de hidrogel sobre ambos lados de la lente.

G. Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los Ejemplos que siguen a continuación. No se pretende que los Ejemplos definan o limiten el alcance de la invención.

EJEMPLO 1: Funcionalización de lentes de hidrogel de silicona. Se almacenaron lentes de hidrogel [0001] de silicona en agua purificada antes de su funcionalización. Se preparó una solución de un 10 % en volumen de divinil sulfona en bicarbonato sódico 0,5 M (pH 11). Se añadieron las lentes a la solución en una proporción de 6 lentes por 10 ml de solución y se mezclaron vigorosamente en una placa de agitación durante 60 minutos. Las lentes se retiraron, se lavaron en un filtro para retirar cualquier exceso de solución de reacción, y se añadieron a un recipiente de agua purificada en una proporción de 1 lente por 20 ml de agua. Se mezclaron vigorosamente en una placa de agitación durante 60 minutos. El procedimiento de lavado se repitió dos veces más para un total de 3 lavados. A continuación, las lentes se almacenaron en trietanolamina (TEOA) durante al menos 20 minutos y hasta 6 horas antes de unirse a la capa de hidrogel.

EJEMPLO 2: Funcionalización de lentes de silicona. Las lentes de silicona se almacenaron en seco antes de la funcionalización. Las lentes se añadieron a una solución de un 10 % de ácido clorhídrico y de un 2 % de peróxido de hidrógeno en una proporción de 6 lentes por 10 ml. Las lentes se mezclaron vigorosamente durante 5 minutos y a continuación se retiraron, se lavaron en un filtro de plástico para retirar cualquier solución de reacción en exceso, y a continuación se añadieron a un recipiente de agua purificada en una proporción de 1 lente por 20 ml de agua. Se mezclaron vigorosamente durante 5 minutos. A continuación, las lentes se añadieron a una solución de un 95 % de etanol, un 3 % de agua, un 1 % de ácido acético glacial, y un 1 % de 3-mercaptopropiltrimetoxisilano y se mezclaron vigorosamente durante 60 minutos. Las lentes se aclararon en un filtro con etanol puro y se añadieron a un recipiente de etanol puro en una proporción de 1 lente por 20 ml de etanol. Las lentes se mezclaron vigorosamente durante 60 minutos. El procedimiento de lavado se repitió una vez más. Finalmente, las lentes se retiraron de la solución de aclarado y se dejó que se secaran. Se almacenaron a 4 ºC. Antes de la unión del hidrogel a las lentes, se sumergieron en una solución de ditiotreitol 150 mM durante 30 minutos y a continuación se aclararon en agua DI. Después de esta etapa, el hidrogel se debe unir en 15 minutos.

EJEMPLO 3: Funcionalización con plasma de capas que contienen silicona. Se pusieron capas que contienen silicona (silicona o hidrogel de silicona) en una cámara de vacío durante 2 horas para asegurar que se retirara toda la humedad. Después del secado, las lentes se insertaron en una cámara de plasma. La presión se redujo a 375 mTorr con un flujo continuo de gas nitrógeno a 10 centímetros cúbicos estándar por minuto. Se permitió que la cámara se estabilizara durante 30 segundos antes de iniciar el plasma a 100 W durante 3 minutos. A continuación, la cámara se purgó a la atmósfera y las lentes se retiraron. Las lentes se usaron a continuación en 1 hora.

EJEMPLO 4: Preparación de moldes para añadir capas de masa a lentes de contacto. Se prepararon moldes usando lentes de hidrogel de silicona y agar. Se disolvieron 5 gramos de agar en 333 ml de agua y la solución se calentó en una placa de agitación de temperatura controlada hasta que alcanza 88 ºC. Se usó una placa Delrin que contiene pequeñas cavidades (1" (2,54 cm) de diámetro y 0,5" (1,27 cm) de profundidad) para contener cada molde individual. Se pipetea agar líquido para llenar completamente una mitad de la cavidad de molde. A continuación se ponen las lentes de contacto, con el lado convexo hacia abajo, en la parte superior del agar fundido y se añade una cantidad adicional de agar en la parte superior para encerrar completamente cada lente en el agar. Cada placa contenía 12 cavidades de molde y tras la formación de las 12, la placa se puso a 4 ºC durante 10 minutos hasta que se solidifica completamente. Una vez sólida, se usó una pequeña perforadora de latón del mismo diámetro que la lente de contacto (14 mm) para perforar un orificio en el agar alrededor de cada lente. Se usó una taza de succión de vacío mantenido manualmente para tirar de la parte superior del molde de agar hacia fuera, se usaron unas pinzas para retirar la lente de hidrogel de silicona, y a continuación se reemplazó la parte superior del molde. Esto se repite para cada molde. A continuación, los moldes estuvieron listos para usarse para la unión de hidrogel.

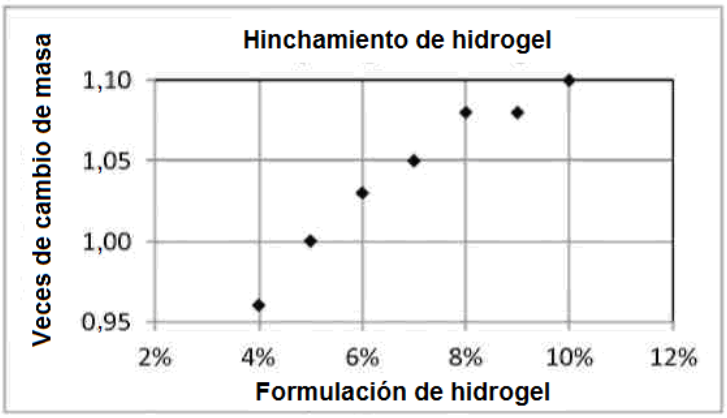
EJEMPLO 5: Preparación de soluciones de macrómero de hidrogel de poli(etilenglicol). El hidrogel de PEG consiste en dos componentes. El primero es poli(etilenglicol) (PEG) de 10 kDa de 8 brazos funcionalizado en los extremos con vinil sulfona (PEG-VS). El segundo es PEG de 10 kDa de 4 brazos funcionalizado en los extremos con grupos tiol (PEG-SH). El PEG-VS se disolvió hasta un 10 % p/v en tampón de trietanolamina (TEOA) a pH 8,0 y a continuación se esterilizó por filtración en un filtro de PVDF de 0,45 micrómetros. El PEG-SH se disolvió hasta un 10 % p/v en agua destilada y a continuación se esterilizó por filtración en un filtro de PVDF de 0,45 micrómetros.

EJEMPLO 6: Fabricación de un hidrogel de PEG. Para formar un hidrogel de PEG, se mezclaron las soluciones de macrómero del Ejemplo 5 conjuntamente. Para conseguir concentraciones de polímero variables, se añadió un volumen de dilución de TEOA a la solución de PEG-VS antes de la mezcla. Los componentes se combinaron

conjuntamente con un 10 % de exceso molar de grupos tiol. La siguiente Tabla enumera las cantidades que se usaron para fabricar hidrogeles de PEG de diversos porcentajes en peso. Por ejemplo, para formar un hidrogel de PEG al 5 %: se añadieron 96 µl de TEOA a 30 µl de PEG-VS en un tubo Eppendorf. Finalmente, se añadieron 66 ml de PEG-SH al tubo y se mezcla usando un agitador vorticial durante 3 segundos para asegurar la mezcla completa. A continuación, el hidrogel de PEG se incubó a 37 ºC durante 1 hora para asegurar la polimerización completa.

	Volumen (µl)			
Hidrogel	**TEOA**	**PEG-VS**	**PEG-SH**	**Total**
4 %	115,2	24,0	52,8	192,0
5 %	96,0	30,0	66,0	192,0
6 %	76,8	36,0	79,2	192,0
7 %	57,6	42,0	92,4	192,0
8 %	38,4	48,0	105,6	192,0
9 %	19,2	54,0	118,8	192,0
10 %	0,0	60,0	132,0	192,0

EJEMPLO 7: Determinación de una formulación de hidrogel de PEG no hinchable. Se pipetearon las soluciones de macrómero de hidrogel de PEG del Ejemplo 6 entre dos portaobjetos de vidrio hidrófobos separados mediante un espaciador de 1 mm y se dejaron incubar a 37 ºC durante 1 hora. Para determinar la proporción de hinchamiento, el hidrogel de PEG se pesó inmediatamente después de la polimerización y a continuación se sumergió en agua destilada durante 24 horas. El hidrogel de PEG hinchado se pesó de nuevo para determinar la cantidad de agua absorbida en la red de polímero para determinar el número de veces de aumento de masa. Como se observa a continuación, el cambio de masa para todas las formulaciones de hidrogel de PEG fue pequeño y la formulación de hidrogel de PEG de un 5 % no experimentó ningún hinchamiento después de la polimerización.



EJEMPLO 8: Fabricación de una lente de contacto con una capa de masa de hidrogel de PEG en el lado cóncavo. Para producir una lente de contacto con una capa de masa de hidrogel de PEG, se prepararon los moldes del Ejemplo 3 usando lentes sacrificiales idénticas a las que reciben una capa de masa de hidrogel de PEG. Se preparó una solución de un 50 % en volumen de TEOA, un 34,4 % de PEG-SH, y un 15,6 % de PEG-VS por mezcla en un tubo Eppendorf y agitación vorticial. La parte superior del molde de agar se retiró usando un pequeño dispositivo de succión de vacío mantenido a mano y la lente funcionalizada (de cualquiera del Ejemplo 1 o el Ejemplo 2 o el Ejemplo 3) se pusieron en el molde. Se pusieron 20 µl de la solución de PEG mezclada en el lado cóncavo de la lente, y la parte superior del molde de agar se puso en la parte superior. Se retiraron las burbujas de aire golpeando suavemente en la parte superior del molde hasta que el aire se retiró del molde. El molde se puso en una incubadora a 37 ºC durante 1 hora. A continuación, las lentes se retiraron, se inspeccionaron visualmente, y se pusieron en agua purificada para almacenamiento.

EJEMPLO 9: Fabricación de una lente de contacto con una capa de masa de hidrogel de PEG en el lado convexo . Para producir una lente de contacto con una capa de masa de hidrogel de PEG, se prepararon los moldes del Ejemplo 3 usando lentes sacrificiales idénticas a las que reciben una capa de masa de hidrogel de PEG. Se preparó una solución de un 50 % en volumen de TEOA, un 34,4 % de PEG-SH, y un 15,6 % de PEG-VS por mezcla en un tubo Eppendorf y agitación vorticial. La parte superior del molde de agar se retiró usando un pequeño dispositivo de succión de vacío mantenido a mano y se pusieron 20 µl de solución de PEG mixta en la parte inferior del molde. Las lentes funcionalizadas (de cualquiera del Ejemplo 1 o el Ejemplo 2 o el Ejemplo 3) se pusieron en el molde, y la parte superior del molde de agar se puso en la parte superior. Se retiraron las burbujas de aire golpeando suavemente en

la parte superior del molde hasta que el aire se retiró del molde. El molde se puso en una incubadora a 37 ºC durante 1 hora. A continuación, las lentes se retiraron, se inspeccionaron visualmente, y se pusieron en agua purificada para almacenamiento.

EJEMPLO 10: Fabricación de una lente de contacto con una capa de masa de hidrogel tanto en el lado cóncavo como en el lado convexo (encerrada). Para producir una lente de contacto encerrada en una capa de masa de hidrogel de PEG, se prepararon los moldes del Ejemplo 4 usando lentes sacrificiales idénticas a las que reciben una capa de masa de hidrogel de PEG. Se preparó una solución de un 50 % en volumen de TEOA, un 34,4 % de PEG-SH, y un 15,6 % de PEG-VS por mezcla en un tubo Eppendorf y agitación vorticial. La parte superior del molde de agar se retiró usando un pequeño dispositivo de succión de vacío mantenido a mano y se pusieron 20 µl de solución de PEG mixta en la parte inferior del molde. Las lentes funcionalizadas (de cualquiera del Ejemplo 1 o el Ejemplo 2 o el Ejemplo 3) se pusieron en el molde, y se pusieron 20 µl de la solución de PEG mezclada en el lado cóncavo de la lente y a continuación la parte superior del molde de agar se puso en la parte superior. Se retiraron las burbujas de aire golpeando suavemente en la parte superior del molde hasta que el aire se retiró del molde. El molde se puso en una incubadora a 37 ºC durante 1 hora. A continuación, las lentes se retiraron, se inspeccionaron visualmente, y se pusieron en agua purificada para almacenamiento.

EJEMPLO 11: Lentes Oaysys encapsuladas en hidrogel de PEG. Se funcionalizaron lentes de contacto (Acuvue Oaysys, lotrafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 1. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Las lentes se encapsularon de acuerdo con el Ejemplo 10.

EJEMPLO 12: Lentes Oaysys con una capa de masa de hidrogel de PEG. Se funcionalizaron lentes de contacto (Acuvue Oaysys, lotrifilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 1. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Se añadió una capa de masa de acuerdo con el Ejemplo 8.

EJEMPLO 13: Lentes PureVision encapsuladas en hidrogel de PEG. [0002]

Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 1. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Las lentes se encapsularon de acuerdo con el Ejemplo 10.

EJEMPLO 14: Lentes PureVision con una capa de masa de hidrogel de PEG. [0003]

Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 1. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Se añadió una capa de masa de acuerdo con el Ejemplo 8.

EJEMPLO 15: Lentes de silicona encapsuladas en una capa de masa de hidrogel de PEG. Se funcionalizaron lentes de silicona (NuSil, Med 6755) de acuerdo con el Ejemplo 2. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Las lentes se encapsularon de acuerdo con el Ejemplo 10.

EJEMPLO 16: Lentes de silicona con una capa de masa de hidrogel de PEG en el lado cóncavo. Se funcionalizaron lentes de silicona (NuSil, Med 6755) de acuerdo con el Ejemplo 2. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Se añadió una capa de masa de acuerdo con el Ejemplo 8.

EJEMPLO 17: Lentes de silicona con una capa de masa de hidrogel de PEG en el lado convexo. Se funcionalizaron lentes de silicona (NuSil, Med 6755) de acuerdo con el Ejemplo 2. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Se añadió una capa de masa de acuerdo con el Ejemplo 9.

EJEMPLO 18: Medición del ángulo de contacto. Para medir los ángulos de contacto de de las lentes, se usó la técnica de burbuja cautiva. En primer lugar, las lentes se hicieron girar en un agitador vorticial en agua destilada para retirar los contaminantes de la superficie. A continuación, la lente se sumergió en agua destilada y se suspendió sobre una placa que tiene un orificio a través del cual sobresale hacia abajo la superficie convexa de la lente. Se puso encima de la lente una bola de acero inoxidable de 11/16" (1,75 cm) de diámetro para mantenerla en su lugar cuando se aplicó la burbuja. A continuación, se puso la punta curvada de una aguja roma de calibre 16 justo debajo de la superficie del centro de la lente. A continuación, se hizo avanzar una burbuja hasta que hizo contacto con la lente, punto en el que se retrajo hasta que se desprende de la lente o de la aguja. Una cámara de video de alta definición graba el procedimiento completo, después de lo cual se guarda una imagen del fotograma inmediatamente anterior al momento en que la burbuja se desprende de la lente o de la aguja. A partir de esta imagen, se calcularon los ángulos entre la lente y la burbuja en ambos lados de la burbuja en MATLAB y se guardaron como los ángulos de contacto para esa lente.

EJEMPLO 19: Medición del ángulo de contacto de lentes Oasys con capas de masa de hidrogel de PEG. Se midió el ángulo de contacto de las lentes del Ejemplo 11 de acuerdo con el Ejemplo 18.

Lentes con capas de masa de hidrogel de PEG	**Ángulo de contacto***
Lente 1	12,3
Lente 2	14,6
Lente 3	10,7
Promedio	**12,5**
* El ángulo de contacto es el promedio de 3 ensayos	

EJEMPLO 20: Preparación de soluciones de macrómero de hidrogel de poli(etilenglicol) fotopolimerizable. El hidrogel consiste en dos componentes. El primero es poli(etilenglicol) (PEG) de 10 kDa de 8 brazos funcionalizado en los extremos con acrilato (PEG-Ac). El segundo es PEG de 10 kDa de 4 brazos funcionalizado en los extremos con grupos tiol (PEG-SH). El PEG-Ac se disuelve hasta un 10 % p/v en tampón de trietanolamina (TEOA) a pH 8,0 y

a continuación se esteriliza por filtración en un filtro de PVDF de 0,45 micrómetros. El PEG-SH se disuelve hasta un 10 % p/v en agua destilada y a continuación se esteriliza por filtración en un filtro de PVDF de 0,45 micrómetros.

Ejemplo 21: Fabricación de un hidrogel de PEG fotopolimerizable. Para formar un hidrogel, las soluciones de macrómero del Ejemplo 20 se mezclan conjuntamente. Para conseguir concentraciones de polímero variables, se añade un volumen de dilución de TEOA a la solución de PEG-Ac antes de la mezcla. Los componentes se combinan conjuntamente con un exceso molar de un 10 % de grupos tiol. La siguiente tabla enumera las cantidades que se usaron para fabricar hidrogeles de diversos porcentajes en peso. Por ejemplo, para formar un hidrogel de PEG al 5 %: se añaden 96 µl de TEOA a 30 µl de PEG-Ac en un tubo Eppendorf. Finalmente, se añaden 66 ml de PEG-SH al tubo y se mezclan usando un agitador vorticial durante 3 segundos para asegurar una mezcla completa. A continuación, la solución se expone a luz UV (365 nm, 5 mW/cm^2, 10 min) para polimerizar la mezcla.

	Volumen (µl)			
Hidrogel	**TEOA**	**PEG-Ac**	**PEG-SH**	**Total**
4 %	115,2	24,0	52,8	192,0
5 %	96,0	30,0	66,0	192,0
6 %	76,8	36,0	79,2	192,0
7 %	57,6	42,0	92,4	192,0
8 %	38,4	48,0	105,6	192,0
9 %	19,2	54,0	118,8	192,0
10 %	0,0	60,0	132,0	192,0

EJEMPLO 22: Revestimiento por centrifugación de reactivo capa a capa. Se preparan las soluciones de macrómero del Ejemplo 20. Las lentes del Ejemplo 1 o 2 o el Ejemplo 3 se montan en una fijación de un revestidor por centrifugación. Las lentes se hacen girar a velocidades que varían de 500-5000 rpm. Mientras están girando, las lentes se exponen continuamente a luz UV (365 nm, 5 mW/cm^2), mientras se añaden alternativamente gotas de la solución de macrómero a las lentes como sigue a continuación: 10 µl de PEG-Ac seguido de 10 µl de PEG-SH, etc. Esto se repite para múltiples ciclos, que varían de 10-1000.

EJEMPLO 23: Solución de inmersión de PEG para iniciación de cadena rédox mediada por enzimas. La solución de inmersión de PEG consiste en una mezcla de glucosa oxidasa (GOX), Fe^{+2}, y diacrilato de polietilenglicol (PEGDA) (MW de 2.000 Da - 10.000 Da). Por ejemplo, una solución de inmersión puede contener GOX 3,1 x 10^{-6} M, sulfato de hierro (II) 2,5 x 10^{-4} M, 10 % de PEGDA de 5.000 Da.

EJEMPLO 24: Lente de contacto encapsulada en hidrogel de PEG a través de iniciación de cadena rédox mediada por enzimas interfacial. Las lentes revestidas con glucosa del Ejemplo 18 se sumergen en la solución del Ejemplo 19 hasta que la capa de hidrogel crece hasta el espesor deseado. El tiempo para conseguir un espesor de capa de 10-100 micrómetros varía de 2 segundos - 10 minutos.

EJEMPLO 25: Medición del ángulo de contacto de burbuja cautiva. Se puso una lente macro de 10 x de aumento en la cámara que se detalla en el Ejemplo 17, medición del ángulo de contacto. La lente macro permite obtener películas de cerca de la interfase burbuja/lente de contacto. Se añadió una bomba de jeringa (Bomba de Jeringa New Era 750) a la instalación del ensayo para permitir un control continuo y repetitivo de la burbuja. La bomba se programó usando el software de programación Syringe Pump Pro. Se construyó una nueva cámara de instalación de ensayo de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) de color negro para facilitar el uso de una placa de visión de vidrio delgada y transparente y una pantalla de fondo semiopaca. La lente de ensayo se mantuvo entre dos placas y se sumergió en PBS. Se extendió una burbuja de aire de 2 mm desde una aguja roma de calibre 16 recta hasta que hizo contacto con la lente. Una cámara web de alta definición grabó la interfase lente + burbuja mientras se infundieron 3 µl de aire y a continuación se retiraron a una velocidad de 7,2 µl/min desde la microjeringa (Precision Sampling corp, serie A-2, 25 ul). El ángulo de contacto de las lentes que se describen en el presente documento se midió usando el Ejemplo 25 y se detalla en las Figuras 13A-13T. Los ángulos de contacto se midieron usando el Código de MatLab desarrollado especialmente que se detalla en las Figuras 14A-14J.

EJEMPLO 26: Dependencia de la concentración de PEG. Para determinar el efecto de la concentración de PEG en la velocidad de polimerización para el hidrogel, se combinaron las soluciones de macrómero del Ejemplo 4 a concentraciones descendentes y se comprobaron a intervalos de tiempo fijos hasta solidificación. Se combinaron PEG-VS y PEG-SH en las cantidades que se indican a continuación con la cantidad especificada de TEOA 0,2 M en tubos Eppendorf de 1,5 ml para formar las concentraciones indicadas. Cada solución se agitó vorticialmente y a continuación se pipeteó sobre un portaobjetos de vidrio. La solución de PEG se pipeteó en intervalos de 5, 10 o 30 segundos (intervalo de tiempo creciente para concentraciones inferiores) hasta que se formaron filamentos, lo que indica que el gel se había polimerizado. Se registró el tiempo hasta la polimerización.

	Concentración de PEG	1 %	2 %	3 %	4 %	6 %	8 %	10 %
Volumen (µl)	PEG-VS	10,6	10,6	16,0	21,3	31,9	42,6	53,2
	PEG-SH	19,4	19,4	29,0	38,7	58,1	77,4	96,8
	TEOA	270	**120**	105	**90**	**60**	**30**	**0**
	Volumen total	**300**	**150**	**150**	**150**	**150**	**150**	**150**
	Tiempo de polimerización (s)	**8820**	**680**	**406**	**250**	**150**	**103**	**83**

EJEMPLO 27: Dependencia de pH de PEG. Para determinar la velocidad de polimerización del hidrogel en función del pH, se combinaron las soluciones de macrómero del Ejemplo 4 con TEOA 0,2 M a niveles de pH crecientes. Se combinaron un 20 % de PEG-VS y un 10 % de PEG-SH en las cantidades que se indican a continuación con TEOA al pH especificado en tubos Eppendorf de 1,5 ml. El tampón de TEOA se preparó en las concentraciones indicadas mediante ajuste de pH con NaOH o HCl, según fue necesario. Se preparó una solución de hidrogel al 4 %. Cada solución se agitó vorticialmente y a continuación se pipeteó sobre un portaobjetos de vidrio. La solución de PEG se pipeteó en intervalos de 5, 10 o 30 segundos (intervalo de tiempo creciente para pH inferior) hasta que se formaron filamentos, lo que indica que el gel se había polimerizado. Se registró el tiempo hasta la polimerización.

EJEMPLO 28: Lentes revestidas por inmersión para obtener una capa de masa de PEG. Las lentes se funcionalizaron usando gas nitrógeno en una cámara de plasma (Plasma Etch PE-50) con los ajustes: 375 mTorr, 3 min, 100 % de energía RF. La presión se redujo a 375 mTorr con flujo continuo de gas nitrógeno a 10 - 20 centímetros cúbicos estándar por minuto. Se dejó estabilizar la cámara durante 30 segundos antes de iniciar el plasma a 100 W durante 3 minutos. A continuación la cámara se purgó a la atmósfera y se retiraron las lentes. Las lentes se usaron a continuación en 1 hora. Se combinaron las soluciones de macrómero de PEG del Ejemplo 4 con exceso de TEOA para obtener soluciones con concentraciones totales de sólidos de un 0,1 % y un 0,5 % y con un 10 % de exceso molar de VS (véanse las cantidades en la siguiente Tabla). También se preparó una solución de PEG al 0 % como control. Se añadió el volumen de TEOA 0,2 M que se detalla a continuación a viales de plástico individuales (McMaster Carr 4242T83); seguido del volumen indicado de PEG-VS. Se añadieron las lentes PureVision funcionalizadas en la superficie a esta solución y se agitaron vorticialmente. Se añadió el PEG-SH y la solución se agitó vorticialmente de nuevo. Las lentes se pusieron en una mesa de mezcla durante 24 h. Las lentes se transfirieron a nuevos viales de plástico que contenían solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se pusieron en la mesa de mezcla durante 24 h. Las mentes se transfirieron a recipientes de vidrio y se sometieron a autoclave (Tuttnauer 3870 E) en un ciclo húmedo a 250 ºF (121° centígrados) durante 30 min.

	Concentración de PEG	0,00 %	0,1 %	0,5 %
Volumen (µl)	**PEG-VS**	**0,0**	**5,3**	**26,6**
	PEG-SH	**0,0**	**9,7**	**48,4**
	TEOA	**1500**	**1485**	**1425**
	Total	**1500**	**1500**	**1500**

EJEMPLO 29: Lentes de silicona activadas en la superficie para mejorar la adhesión de hidrogel. Se funcionalizaron lentes de silicona (NuSil, Med 6755) con el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 28. En un tubo cónico de 50 ml, se pusieron las lentes en una solución al 10 % p/v de divinil sulfona y un tampón de bicarbonato sódico a pH 11 y se agitaron vorticialmente. Después de 1 h en una mesa de mezcla, las lentes se lavaron con 20 ml de agua desionizada (agua DI) y se devolvieron a la mesa de mezcla en 40 ml de agua DI. Después de 1 h, este ciclo se repitió una vez más y las lentes se pusieron en la nevera durante 8 h en 40 ml de agua DI.

EJEMPLO 30: Lentes de silicona revestidas por inmersión para obtener una capa de masa de PEG. Se funcionalizaron lentes de silicona (NuSil, Med 6755), se revistieron por inmersión y se sometieron a autoclave, en las soluciones de PEG al 0 %, 0,1 %, y 0,5 % del Ejemplo 28.

Ejemplo 31: Lentes PureVision activadas en la superficie y revestidas por inmersión para obtener una capa de PEG de masa. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) con el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 28. Las lentes se pusieron en 400 µl de PEGVS al 10 %, se agitaron vorticialmente, y a continuación se pusieron en la mesa de mezcla durante 5 minutos. Posteriormente, las lentes se pusieron en 3 ml de TEOA 0,2 M, se agitaron vorticialmente, y se pusieron en la mesa de mezcla durante 5 minutos. Las lentes se añadieron a una solución de PEG al 0,1 % en TEOA de acuerdo con el Ejemplo 28. Las lentes se agitaron vorticialmente, se dejaron reposar en la mesa de mezcla durante 24 h, y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 32: Lentes PureVision revestidas por inmersión con adición de maleimida con FITC para visualización de capa de PEG. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) con el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 28. Las lentes se pusieron en soluciones de PEG al 0,1 % y 0,5 % de acuerdo con el Ejemplo 28. Se añadieron 5,1 µl de maleimida con FITC a 10 mg/ml a cada una de las soluciones para visualizar la capa de PEG. Las soluciones se agitaron vorticialmente y se pusieron en una mesa de mezcla durante 24 h.

EJEMPLO 33: Lentes PureVision revestidas por inmersión para obtener una capa de masa de PEG con un ciclo de lavado acortado. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) y se revistieron de acuerdo con el Ejemplo 28. Después de 24 h en la solución de PEG, las lentes se pusieron en viales que contenían PBS y se pusieron en la mesa de mezcla durante 1,5 h. Las lentes se pusieron en un segundo conjunto de viales que contenían PBS y se pusieron en la mesa de mezcla durante 1,5 h. Las lentes se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 34: Lentes PureVision revestidas por inmersión en PEG de concentración ultrabaja sin ningún ciclo de lavado. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) con el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 28. Las soluciones de macrómero del Ejemplo 4 se combinaron con TEOA en PEG al 0,01 % y 0,05 %. También se preparó una solución de PEG a 0 % como control. Las lentes PureVision se añadieron a esta solución y se agitaron vorticialmente. Se añadió el PEG-SH y la solución se agitó vorticialmente de nuevo. Las lentes se sometieron a autoclave en viales de plástico individuales durante 30 min a 250 ºF (121 ºC) sin lavarse y sin retirarse de la solución de PEG.

	Concentración de PEG	**0,00 %**	**0,01 %**	**0,05 %**
Volumen (µl)	PEG-VS	0,0	0,53	2,66
	PEG-SH	0,0	0,97	4,84
	TEOA	1500	1498,5	1492,5
	Total	**1500**	**1500**	**1500**

EJEMPLO 35: Lentes PureVision revestidas por inmersión en PEG de concentración baja con autoclave inmediato en vidrio. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) y se revistieron de acuerdo con el Ejemplo 28. Las lentes se pusieron en viales de vidrio (McMaster-Carr 4417T48) que contenían 3 ml de PBS y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 36: Lentes PureVision revestidas por inmersión y extraídas en el alcohol isopropanol. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) y se revistieron a las concentraciones de un 0 % y un 0,5 % de acuerdo con el Ejemplo 28. Las lentes se pusieron en una mesa de mezcla durante 18 h. La solución de PEG se reemplazó con el alcohol isopropanol puro (IPA) y se devolvió a la mesa de mezcla durante 1 h. El IPA se intercambió y las lentes se lavaron durante un periodo adicional de 1 hora. El IPA se reemplazó con agua desionizada y las lentes se lavaron durante 1 h. El agua se reemplazó dos veces y las lentes se lavaron durante 30 min cada vez. Las lentes se pusieron en PBS y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 37: Lentes PureVision revestidas por inmersión en disolventes orgánicos para obtener una capa de masa de PEG. Se añadió 1 ml de TEOA puro a 40 ml de alcohol isopropílico (IPA) para preparar una solución 0,2 M. Se añadió metanol puro al IPA en TEOA 0,2 M para crear una solución al 50 %. Se disolvió 1 ml de TEOA concentrado en 40 ml de metanol puro (MeOH) para formar una solución de TEOA 0,2 molar en MeOH. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) con el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 28. Se combinaron las soluciones de macrómero del Ejemplo 4 con el 50 % de MeOH y el 50 % de IPA en TEOA 0,2 M en PEG al 0,5 %. También se preparó una solución de PEG al 0 % como control. Las soluciones de macrómero del Ejemplo 4 también se combinaron con el MeOH en TEOA 0,2 M en PEG al 0,5 %. Se añadió el volumen de MeOH y IPA que se detalla a continuación a viales de plástico individuales; se añadieron las lentes PureVision funcionalizadas en la superficie a la solución y se agitaron vorticialmente. Se añadieron el PEG-VS y el PEG-SH a la solución pero la solución no se agitó vorticialmente debido la sensibilidad de las lentes en los disolventes. Las lentes y se pusieron en una mesa de mezcla durante 18 h. Se utilizó una serie de lavado para retirar los disolventes orgánicos; las soluciones se cambiaron a IPA pura y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. El IPA se reemplazó con agua desionizada (DI) y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. El agua DI se reemplazó con PBS y las lentes se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 38: Lentes PureVision con activación DVS durante extracción de disolvente IPA. Se añadió 1 ml de TEOA al 100 % a 40 ml de alcohol isopropílico (IPA) para preparar una solución 0,2 M. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 28 y se pusieron en 5 ml de IPA en TEOA 0,2 M. También se prepararon lentes sin PEG y sin tratamiento de plasma como controles. Se añadió DVS al 7,5 % a cada vial. Las lentes se hicieron girar en la solución y a continuación se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 hora. Se desechó el DVS y se añadieron 40 ml de IPA a cada solución antes de poner las lentes en la mesa de mezcla durante 1 hora. Se cambió el IPA y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. El IPA se reemplazó

con 40 ml de agua desionizada (DI) y se mezcló durante 1 hora. El agua DI se cambió y las lentes se mezclaron durante 1 h. Las lentes se revistieron por inmersión y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 39: Lentes PureVision con activación DVS durante extracción de disolvente MeOH. Se añadió 1 ml de TEOA al 100 % a 40 ml del alcohol metanol (MeOH) para preparar una solución 0,2 M. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 28 y se pusieron en 5 ml de MeOH en TEOA 0,2 M. También se prepararon lentes sin PEG y sin tratamiento de plasma como controles. Se añadió DVS al 7,5 % a cada vial. Las lentes se hicieron girar en la solución y a continuación se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 hora. Se desechó el DVS y se añadieron 40 ml de MeOH a cada solución antes de poner las lentes en la mesa de mezcla durante 1 hora. Se cambió el MeOH y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. El MeOH se reemplazó con 40 ml de agua desionizada (DI) y se mezcló durante 1 hora. El agua DI se cambió y las lentes se mezclaron durante 1 h. Las lentes se revistieron por inmersión y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 40: Lentes PureVision revestidas por inmersión en disolvente metanol para obtener una capa de masa de PEG. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 28. Se preparó una solución de MeOH en TEOA 0,2 Molar de acuerdo con el Ejemplo 39. Las soluciones de macrómero del Ejemplo 4 se combinaron con el MeOH en TEOA 0,2 M en PEG al 0,1 %, 0,25 % y 0,5 %. También se preparó una solución de PEG al 0 % como control. Se añadió el volumen de MeOH que se detalla a continuación a viales de vidrio individuales; seguido del volumen de PEG-VS indicado. Las lentes PureVision funcionalizadas en la superficie se añadieron a esta solución y se agitaron vorticialmente. Se añadió el PEG-SH y la solución se agitó vorticialmente de nuevo. Las lentes se pusieron en una mesa de mezcla durante 24 h.

Se desarrolló y se implementó un ciclo de lavado con MeOH: la solución de MeOH en TEOA 0,2 M y PEG se reemplazó con MeOH puro y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. El MeOH se reemplazó con IPA y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. El IPA se reemplazó con una solución que consistía en un 50 % de IPA y un 50 % de agua DI y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. La solución al 50 % se reemplazó con agua DI al 100 % y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. El agua DI se reemplazó con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se sometió a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

	Concentración de PEG	**0,00 %**	**0,1 %**	**0,25 %**	**0,5 %**
Volumen (µl)	PEG-VS	0,0	5,3	13,25	26,6
	PEG-SH	0,0	9,7	24,25	48,4
	MeOH en TEOA 0,2 M	1500	1485	1462,5	1425
	Total	**1500**	**1500**	**1500**	**1500**

EJEMPLO 41: Proceso de tratamiento de plasma. El ajuste para el proceso de tratamiento de plasma se sometió a ensayo y se actualizó. El proceso de tratamiento de plasma uso gas nitrógeno, calidad 5, en una cámara de plasma (Plasma Etch PE-50) con los ajustes: punto de ajuste de 150 mTorr, 200 mTorr de vacío, 3 min, a un 100 % de energía RF. La presión se redujo a 200 mTorr con flujo continuo de gas nitrógeno a 2,5 - 5 centímetros cúbicos estándar por minuto. Se dejó estabilizar la cámara durante 30 segundos antes de iniciar el plasma a 100 W durante 3 minutos. A continuación la cámara se purgó a la atmósfera y se retiraron las lentes. A continuación, las lentes se usaron en 1 hora.

EJEMPLO 42: Lentes extraídas en el alcohol isopropanol, desecadas, y revestidas por inmersión. Las lentes se pusieron en 1,5 ml de IPA y se pusieron en una mesa de mezcla durante 18 h. El IPA se intercambió y las lentes se lavaron durante un periodo adicional de 1 hora. El IPA se reemplazó con agua desionizada y las lentes se lavaron durante 1 h. El agua se reemplazó dos veces y las lentes se lavaron durante 30 min cada vez. Las lentes se pusieron en una cámara de vacío y la cámara se evacuó usando una bomba (Mastercool, 6 cfm) durante 24 h. Las lentes se funcionalizaron y se revistieron a concentraciones de un 0 % y un 0,5 % de acuerdo con el Ejemplo 28 con el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 41. La solución de PEG se reemplazó con agua desionizada y las lentes se lavaron durante 1 h. Las lentes se pusieron en PBS y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 43: Lentes PureVision revestidas por inmersión para obtener una capa de masa de PEG. Se repitió el Ejemplo 28 usando el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 41.

EJEMPLO 44: Lentes PureVision revestidas por inmersión en PEG de baja concentración con autoclave inmediata en vidrio. Se repitió el Ejemplo 36 usando el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 41.

EJEMPLO 45: Lentes PureVision revestidas por inmersión en disolventes orgánicos para obtener una capa de masa de PEG. Se repitió el Ejemplo 38 usando el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 41.

EJEMPLO 46: Lentes PureVision revestidas por inmersión en disolvente metanol para obtener una capa de masa de PEG. Se repitió el Ejemplo 40 usando el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 41.

EJEMPLO 47: Lentes PureVision extraídas en el alcohol isopropanol, desecadas, revestidas por inmersión, con autoclave inmediata. Se extrajeron, se desecaron, y se revistieron por inmersión lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 42. Inmediatamente después del proceso de revestimiento por inmersión, las lentes se sometieron a autoclave mientras estaban en la solución de PEG de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 48: Lentes de silicona extraídas en el alcohol isopropanol, desecadas, revestidas por inmersión. Se extrajeron, se desecaron, se revistieron por inmersión, y se sometieron a autoclave lentes de contacto de silicona

(NuSil, Med 6755) de acuerdo con el Ejemplo 42.

EJEMPLO 49: Lentes PureVision extraídas en el alcohol isopropanol, desecadas, y revestidas por inmersión. Se extrajeron, se desecaron, se revistieron por inversión y se sometieron a autoclave lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 42.

EJEMPLO 50: Lentes PureVision revestidas por inmersión en el disolvente metanol con rotación calentada para obtener una capa de masa de PEG. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) usando gas oxígeno en una cámara de plasma (Plasma Etch PE-50) con los ajustes: 200 mTorr, 3 min, 100 % de energía RF. Las lentes se revistieron por inmersión de acuerdo con el Ejemplo 40 y se pusieron en un horno calentado con rotación a 37 ºC durante 24 horas. Las lentes se lavaron y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 40, pero con los siguientes tiempos de lavado acortados: 2 x lavados rápidos con MeOH, 2 x 20 min de IPA, 20 min de IPA:H_2O (50:50), 10 min de H_2O, y PBS para autoclave.

EJEMPLO 51: Lentes de silicona revestidas por inmersión en el disolvente metanol con rotación calentada para obtener una capa de masa de PEG. Se funcionalizaron lentes de contacto de silicona (NuSil, Med 6755) usando gas oxígeno en una cámara de plasma (Plasma Etch PE-50) con los ajustes: 200 mTorr, 3 min, 100 % de energía RF. Las lentes se revistieron por inmersión de acuerdo con el Ejemplo 40 y se pusieron en un horno calentado con rotación a 37 ºC durante 24 horas. Las lentes se lavaron y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 40, pero con los siguientes tiempos de lavado acortados: 2 x lavados rápidos con MeOH, 2 x 20 min de IPA, 20 min de IPA:H_2O (50:50), 10 min de H_2O, y PBS para autoclave.

EJEMPLO 52: Lentes PureVision preactivadas, revestidas por inmersión en el disolvente metanol con rotación calentada. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) usando gas oxígeno en una cámara de plasma (Plasma Etch PE-50) con los ajustes: 200 mTorr, 3 min, 100 % de energía RF. Las lentes se preactivaron con PEG-VS o VS, se revistieron por inmersión de acuerdo con el Ejemplo 40 y se pusieron en un horno calentado con rotación a 37 ºC durante 24 horas. Las lentes se lavaron y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 40, pero con los siguientes tiempos de lavado acortados: 2 x lavados rápidos con MeOH, 2 x 20 min de IPA, 20 min de IPA:H_2O (50:50), 10 min de H_2O, y PBS para autoclave.

EJEMPLO 53: Lentes de silicona revestidas por inmersión para obtener una capa de masa de PEG. Se repitió el Ejemplo 30 usando el proceso de tratamiento de plasma del Ejemplo 41.

EJEMPLO 54: Lentes PureVision revestidas por inmersión para obtener una capa de masa de PEG usando gas oxígeno. Se repitió el Ejemplo 28 usando gas oxígeno, calidad 5, durante el proceso de tratamiento de plasma.

EJEMPLO 55: Lentes PureVision tratadas con plasma y revestidas por inmersión en ácido hialurónico para obtener una capa de masa. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 28 con la adición de ácido hialurónico (HA) en una solución de 10 mg de ácido hialurónico (HA). Las lentes se añadieron a esta solución y se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. La solución de HA se reemplazó con agua DI y las lentes se pusieron en una mesa de mezcla durante 1 h. El agua se reemplazó y las lentes se pusieron en una mesa de mezcla durante 1 h, dos veces adicionales. Las lentes se pusieron en viales de plástico individuales que contenían 3 ml - 5 ml de PBS.

EJEMPLO 56: Lentes PureVision tratadas con plasma y activadas en la superficie con DVS en NaOH. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 28. Se añadieron 0,5 ml de DVS a 4,5 ml de bicarbonato sódico 0,5 M (NaOH). Las lentes se añadieron a esta solución y se pusieron en la mesa de mezcla durante 20 min. Las lentes también se pusieron en 5 ml de NaOH como controles. La solución se reemplazó con agua DI y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 20 min. Esta etapa se repitió 2 veces adicionales.

EJEMPLO 57: Lentes PureVision tratadas con plasma revestidas por inmersión en ácido hialurónico para obtener una capa de masa con la adición de maleimida con FITC para la visualización de la capa. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 28 y se revistieron por inmersión de acuerdo con el Ejemplo 55. Se añadieron 51 µl de maleimida con FITC a cada una de las soluciones para visualizar la capa de PEG. Las lentes se lavaron y se almacenaron de acuerdo con el Ejemplo 55.

EJEMPLO 58: Lentes PureVision tratadas con plasma y revestidas por inmersión en ácido hialurónico en NaOH para obtener una capa de masa. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 28. Se añadieron 5 ml de HA a 45 ml de NaOH 10 M. Se añadieron 5 ml de HA a 45 ml de agua DI para un control. Las lentes se añadieron a estas soluciones y se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. Las soluciones se reemplazaron con agua DI y las lentes se pusieron en la mesa de mezcla durante 1 h. Las lentes se pusieron en viales de plástico individuales que contenían 3 ml - 5 ml de PBS.

EJEMPLO 59: Lentes de silicona tratadas con plasma y a continuación encapsuladas en hidrogel de PEG. Se funcionalizaron lentes de silicona (NuSil, Med 6755) de acuerdo con el Ejemplo 28. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Las lentes se encapsularon de acuerdo con el Ejemplo 10.

EJEMPLO 60: Lentes PureVision tratadas con plasma revestidas por inmersión en PEG de peso molecular bajo o alto. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) usando polietilenglicol monofuncional, funcionalizado en los extremos con vinil sulfona (mPEG-VS). Se usaron mPEG de 5 kDa y 20 kDa.

Se prepararon soluciones de mPEG-VS al 5 % p/v total en tampón de trietanolamina (TEOA) a pH 8,0 y a continuación se esterilizaron por filtración en un filtro de PVDF de 0,45 micrómetros. También se preparó una solución de PEG al 0 % como control.

Se añadieron 3 ml de solución de PEG a viales de plástico individuales (McMaster Carr 4242T83). Las lentes PureVision funcionalizadas en la superficie se añadieron a esta solución y se agitaron vorticialmente. Las lentes se pusieron en una mesa de mezcla durante 24 h. Las lentes se transfirieron a viales de plástico nuevos que contenían solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se pusieron en la mesa de mezcla durante 24 h.

EJEMPLO 61: Lentes de silicona tratadas con plasma y a continuación encapsuladas en hidrogel de PEG con la adición de maleimida con FITC para la visualización de la capa. Se funcionalizaron lentes de silicona (NuSil, Med 6755) de acuerdo con el Ejemplo 28. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Se añadieron 5,1 µl de maleimida con FITC a cada una de las soluciones para visualizar la capa de PEG. Las lentes se encapsularon de acuerdo con el Ejemplo 10.

EJEMPLO 62: Lentes Oaysys desecadas y tratadas con plasma y a continuación encapsuladas en hidrogel de PEG. Se desecaron lentes de contacto (Acuvue Oaysys, senofilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 42 y se funcionalizaron de acuerdo con el Ejemplo 28. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Las lentes se encapsularon de acuerdo con el Ejemplo 10.

EJEMPLO 62: Lentes encapsuladas en hidrogel de PEG. Se funcionalizaron lentes de contacto (Lotrafilcón B) de acuerdo con el Ejemplo 1. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Las lentes se encapsularon de acuerdo con el Ejemplo 10.

EJEMPLO 63: Lentes desecadas y tratadas con plasma y a continuación encapsuladas en hidrogel de PEG. Se desecaron lentes de contacto (Lotrafilcón B) de acuerdo con el Ejemplo 42 y se funcionalizaron de acuerdo con el Ejemplo 28. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Las lentes se encapsularon de acuerdo con el Ejemplo 10.

EJEMPLO 64: Lentes de silicona tratadas con plasma revestidas por inmersión en PEG de peso molecular bajo o alto. Se funcionalizaron lentes de silicona (NuSil, Med 6755) de acuerdo con el Ejemplo 28, con la adición de un control no tratado con plasma, y se revistieron por inmersión de acuerdo con el Ejemplo 60.

EJEMPLO 65: Lentes PureVision tratadas con plasma y a continuación encapsuladas en hidrogel de PEG. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) de acuerdo con el Ejemplo 28. Se prepararon moldes de agar de acuerdo con el Ejemplo 4. Las lentes se encapsularon de acuerdo con el Ejemplo 10.

EJEMPLO 66: Lentes PureVision revestidas por inmersión para obtener una capa de masa de PEG. Se funcionalizaron lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) y se revistieron de acuerdo con el Ejemplo 28. Las lentes se lavaron de acuerdo con el Ejemplo 33 y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28.

EJEMPLO 67: Carga de glucosa de lentes de contacto de hidrogel. Se incubaron lentes de contacto de hidrogel que contenían grupos acrilato sobre la superficie en una solución de d-Glucosa (10 ml/lente) durante al menos 4 horas. La concentración de glucosa puede variar de 0,1 mM a 25 mM.

EJEMPLO 68: Lentes PureVision revestidas por inmersión y ensayo de vida acelerada para identificar la estabilidad de la capa de masa de PEG. Se repitió el Ejemplo 46; se revistieron por inmersión lentes de contacto (PureVision, balafilcón A) en el disolvente metanol para obtener una capa de masa de PEG. Después de un proceso de autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28, las lentes se sometieron a ensayo de acuerdo con el Ejemplo 25. Las lentes se pusieron en PBS y se sometieron a autoclave una vez más de acuerdo con el Ejemplo 28 o se pusieron en solución salina estéril (Walgreens - Solución salina estéril). Las lentes se pusieron en hornos de hibridación (Stovall Life Science Inc) a 20, 40, o 60 grados centígrados. Las lentes se sometieron a ensayo en fechas que corresponden a seis o doce meses de ensayo de vida acelerada como se detalla mediante los requisitos de eliminación de FDA 510K para dispositivos médicos en general, y específicamente contactos de puesta diaria. Después del ensayo, se reemplazó la solución salina estéril con solución salina estéril nueva y las lentes se reemplazaron en el respectivo horno de hibridación. A continuación se detallan los números de lote con las correspondientes soluciones y temperaturas.

PEG al 0 %		
n = 6	Solución de almacenamiento	
Temp. [ºC]	Solución salina	Solución salina estéril
20	M167	M170
45	M168	M171
60	M169	M172
PEG al 0,5 %		
n = 6	Solución de almacenamiento	
Temp. [ºC]	Solución salina	Solución salina estéril
20	M173	M176
45	M174	M177
60	M175	M178

EJEMPLO 69: Lentes MJS revestidas por inmersión para obtener una capa de masa de PEG. Se funcionalizaron lentes MJS (MJS Lens Technology Ltd, Standard Product, 55 % de contenido de agua) de acuerdo con el Ejemplo 41, se revistieron y se sometieron a autoclave de acuerdo con el Ejemplo 28, y se sometieron a ensayo de acuerdo con el Ejemplo 25. Las lentes se pusieron a continuación en hornos de hibridación (Stovall Life Science Inc) a 60 grados Celsius durante 7 días. La solución salina estéril (Walgreens - Solución salina estéril) se reemplazó y las lentes se sometieron a ensayo de nuevo de acuerdo con el Ejemplo 25.

EJEMPLO 70: Determinación del contenido de agua de lentes de contacto revestidas con poli(etilenglicol) utilizando balance de masa. Este ejemplo ilustra la forma de determinar el contenido de agua de una lente de contacto de la invención. En un esfuerzo por determinar el contenido de agua potencial de la capa o capas de polietilenglicol de las lentes de contacto de la invención, se preparan muestras que consisten en componentes de capa para evaluación. Los geles resultantes se hidratan a continuación y se someten a ensayo para determinar el contenido de agua.

Se pipetearon las soluciones de macrómero de hidrogel de PEG que se describen en el Ejemplo 5 entre dos portaobjetos de vidrio hidrófobos separados mediante un espaciador de 1 mm y se dejó que se incubaran a 37 ºC durante 1 hora.

Las muestras hidratadas se sometieron a transferencia en seco y las masas en estado hidratado se registraron mediante balance de masa. Después del registro de la masa en estado hidratado, todas las muestras se secaron en un vacío < 1 pulgada de Hg durante una noche. Las muestras secas se retiraron del horno de vacío después de secado durante una noche y a continuación se midieron para registrar la masa en seco. El contenido de agua se calculó usando la siguiente relación: Contenido de agua = [(masa húmeda - masa seca) / masa húmeda] x 100 %.

EJEMPLO 71: Preparación de soluciones de macrómero de hidrogel de poli(etilenglicol). En un ejemplo, el hidrogel de PEG consiste en dos componentes. El primero es poli(etilenglicol) (PEG) de 10 kDa y 8 brazos funcionalizado en los extremos con vinil sulfona (PEG-VS). El segundo es PEG de 10 kDa y 4 brazos funcionalizado en los extremos con grupos tiol (PEG-SH). El PEG-VS se disolvió hasta un 10 % p/v en tampón de trietanolamina (TEOA) a pH 8,0 y a continuación se esterilizó por filtración en un filtro de PVDF de 0,45 micrómetros. El PEG-SH se disolvió hasta un 10 % p/v en agua destilada y a continuación se esterilizó por filtración en un filtro de PVDF de 0,45 micrómetros.

EJEMPLO 72: Lentes de contacto. En otro ejemplo, se procesaron cada uno de los siguientes lentes y materiales a través de los ejemplos posteriores: Silicona (NuSil, Med 6755); PureVision, balafilcón A; Acuvue Oaysys, senofilcón A; AIR OPTIX, Lotrafilcón B, Lentes MJS, MJS Lens Technology Ltd. Todas las referencias posteriores a "lentes", incluyen cada uno de las lentes y los materiales anteriores.

EJEMPLO 73: Lentes de contacto revestidas por inmersión para obtener una capa de masa de hidrogel de poli(etilenglicol) (PEG). En otro ejemplo, se lavaron lentes hidratadas y disponibles en el mercado en agua desionizada tres veces durante 30 min cada vez. Las lentes se desecaron en una cámara de vacío durante 2 - 24 h.

Las lentes se funcionalizaron usando gas nitrógeno en una cámara de plasma estándar (Plasma *etc*h PE-50) con los ajustes: 200 mTorr, 3 min, 100 W de energía RF, 5 - 20 centímetros cúbicos estándar por minuto. A continuación, las lentes se usaron en 1 hora. Los macrómeros de PEG se combinaron con agua desionizada (agua DI), alcohol isopropanol (IPA), o metanol (MeOH) en TEOA 0,2 M para obtener soluciones con un contenido total de sólidos de un 0,1 %, un 0,25 % y un 0,5 %. Se usaron diversas concentraciones de sustratos; cada solución tenía un exceso molar de un 10 % de VS (véanse las cantidades en la siguiente Tabla) y también se preparó una solución de PEG al 0 % como control.

Se añadió el volumen de sustrato que se detalla a continuación a viales individuales, seguido del volumen indicado de PEG-VS. Las lentes funcionalizadas en la superficie se añadieron a esta solución. Se añadió el PEG-SH y las lentes se pusieron en una mesa de mezcla durante 1 h - 24 h. Las lentes se lavaron individualmente en el sustrato correspondiente durante 30 min. Para las condiciones del disolvente, los lavados de 30 min consecutivos fueron en un 100 % de IPA, un 50 % de IPA en agua DI, y un 100 % de agua DI. Las lentes en el sustrato acuoso solo se lavaron en un 100 % de agua DI.

Las lentes se pusieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se sometieron a autoclave en un ciclo húmedo a 250 ºF (121 ºC) durante 30 min. Se determinaron la comodidad general y el ángulo de contacto de las lentes a través de puesta y una medición directa en casa, respectivamente.

	Concentración de PEG	**0,00 %**	**0,1 %**	**0,25 %**	**0,5 %**
Volumen (µl)	PEG-VS	0,0	5,3	13,25	26,6
	PEG-SH	0,0	9,7	24,25	48,4
	H_2O DI, IPA, o MeOH en TEOA 0,2 M	1500	1485	1462,5	1425
	Total	**1500**	**1500**	**1500**	**1500**

EJEMPLO 74: Lentes revestidas por inmersión con PEG reciclado. En otro ejemplo, se repitieron las etapas del Ejemplo 73 anterior para lentes de contacto PureVision, balafilcón A, a una concentración 0,4 M de TEOA. El PEG de este proceso se mantuvo. Después de 24 h, se desarrolló una solución de PEG usando un 50 % del original (750 µl) y un 50 % reciente o se usó PEG no usado previamente. Se repitió el Ejemplo 73 usando esta solución de PEG.

EJEMPLO 75: Lentes de superficie activada usando peróxido de hidrógeno y revestidas por inmersión. En otro ejemplo, se pusieron lentes de contacto deshidratadas PureVision, balafilcón A, en peróxido de hidrógeno disponible

en el mercado durante 1 h. Las lentes se lavaron con agua DI durante 30 min. El proceso de revestimiento, lavado, autoclave, y ensayo se repitió de acuerdo con el Ejemplo 73.

EJEMPLO 76: Lentes extraídas, desecadas, y revestidas por inmersión. En otro ejemplo, se pusieron lentes en 1,5 ml de IPA o MeOH (disolvente) y se pusieron en una mesa de mezcla durante 12 - 18 h. El disolvente se intercambió y las lentes se lavaron en el disolvente correspondiente durante un periodo adicional de una hora. El disolvente se reemplazó con agua desionizada y las lentes se lavaron tres veces durante 30 min o 1 h cada vez. Las lentes se desecaron en una cámara de vacío durante 2 - 24 h. Las superficies de las lentes se funcionalizaron usando gas nitrógeno en una cámara de plasma estándar (Plasma *etch* PE-50) con los ajustes: 200 mTorr, 3 min, 100 W de energía RF, 5 - 20 centímetros cúbicos estándar por minuto. A continuación, las lentes se usaron en 1 hora. Las lentes se revistieron, se lavaron, se sometieron a autoclave, y se sometieron a ensayo de acuerdo con el proceso acuoso del Ejemplo 73.

EJEMPLO 77: Lentes revestidas por inmersión y sometidas a ensayo de vida acelerada para identificar la estabilidad de la capa de masa de PEG. En otro ejemplo, se repitieron las etapas del Ejemplo 73; para lentes de contacto (PureVision, balafilcón A y MJS Lens Technology Ltd). Después de los procesos de autoclave y ensayo, las lentes se pusieron en PBS y se sometieron a autoclave una vez más o se pusieron en solución salina estéril. Las lentes se pusieron en hornos de hibridación (Stovall Life Science Inc.) a 20, 40, o 60 grados centígrados. Las lentes se sometieron a ensayo en fechas que corresponden a seis o doce meses de ensayo de vida acelerada como se detalla mediante los requisitos de eliminación de FDA 510K para dispositivos médicos en general, y los contactos de puesta diaria, específicamente. Después del ensayo, la solución salina estéril se reemplazó con solución salina nueva y las lentes se reemplazaron en el respectivo horno de hibridación.

EJEMPLO 78: Revestimiento caracterizado a través de ensayo de ángulo de contacto de burbuja cautiva. En otro ejemplo, para medir los ángulos de contacto de la lente, se usó la técnica de burbuja cautiva. Las lentes se cargaron sobre una placa pequeña con un rasgo bulboso. La lente se sumergió en PBS y se suspendió encima de una placa que tiene un orificio a través del cual sobresale hacia abajo la superficie convexa de la lente. Se puso una aguja roma justo debajo de la superficie del centro de la lente. A continuación se hizo avanzar una burbuja con una bomba de jeringa hasta que hizo contacto con la lente, punto en el que la burbuja se retrajo hasta que se desprendió de la lente o de la aguja. A través de una lente de aumento, una cámara de video de alta definición graba el procedimiento completo, después de lo cual se guardó una imagen del fotograma inmediatamente anterior al momento en que la burbuja se desprende de la lente o de la aguja. A partir de esta imagen, se calcularon los ángulos entre la lente y la burbuja en ambos lados de la burbuja en MATLAB y se guardaron como los ángulos de contacto para esa lente.

EJEMPLO 79: Método de ensayo de lubricidad

Se diseñó y se preparó un método de ensayo para observar los efectos que el revestimiento de hidrogel tiene en la lubricidad de la lente. Se usaron tres lentes de contacto en esta evaluación:

1. Lente A de hidrogel de silicona envasada
2. Lente A de hidrogel de silicona revestida con hidrogel
3. Lente B de hidrogel de silicona envasada de 6 s

Se limpió una placa de vidrio de borosilicato y se sumergió en un tanque de PBS. Un extremo de la placa se levantó 30 mm con una cuña para crear una rampa con un ángulo de ~ 11 grados. Las lentes de ensayo se pusieron en la parte superior de la rampa y se pesaron con un perno de acero inoxidable, pesando aproximadamente 1,13 gramos. Se permitió que las lentes deslizaran hacia la parte inferior de la rampa ~ 152 mm y se registró el tiempo requerido para alcanzar la parte inferior de la rampa. Resultados:

Tipo de lente	**Tiempo en deslizar (s)**
Lente A de hidrogel de silicona envasada A	Se permitió que la lente deslizara durante X segundos pero solo deslizó hacia abajo X mm
Lente A de hidrogel de silicona revestida con hidrogel	2 segundos
Lente B de hidrogel de silicona envasada de 6 s	6 segundos

Los resultados de los ensayos demuestran un aumento significativo en la lubricidad de la lente revestida con hidrogel en comparación con el control sin revestir.

Como se usa en el presente documento, en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluyendo como se usa en los ejemplos y a menos que se especifique expresamente de otro modo, todos los números se pueden leer como si estuvieran precedidos por la expresión "alrededor de" o la palabra "aproximadamente", incluso si la expresión o el término no aparecen expresamente. La expresión "alrededor de" o el término "aproximadamente" se pueden usar cuando se describe una magnitud y/o posición para indicar que el valor y/o la posición que se describen están dentro de un intervalo esperado razonable de valores y/o posiciones. Por ejemplo, un valor numérico puede tener un valor que es ± 0,1 % del valor (o intervalo de valores) indicado, ± 1 % del valor (o intervalo de valores) indicado, ± 2 % del valor (o intervalo de valores) indicado, ± 5 % del valor (o intervalo de valores) indicado, ± 10 %

del valor (o intervalo de valores) indicado, etc. Se pretende que cada intervalo numérico enumerado en el presente documento incluya todos los subintervalos subsumidos en el mismo.

REIVINDICACIONES

1. Lente de contacto revestida que comprende:

un núcleo de lente que comprende una superficie exterior; y
una capa de hidrogel unida covalentemente al menos a una parte de la superficie exterior, la capa de hidrogel adaptada para el contacto con una superficie oftálmica, en la que la capa de hidrogel comprende una población de polímeros hidrófilos que tiene una primera especie de PEG y una segunda especie de polímero, estando la primera especie de PEG al menos parcialmente reticulada con la segunda especie de polímero.

2. La lente de la reivindicación 1, en la que la primera especie de PEG comprende un primer resto reactivo y la segunda especie de polímero comprende un segundo resto reactivo, y la primera especie de PEG y la segunda especie de polímero están reticuladas mediante una unión covalente entre la primera especie de PEG y la segunda especie de polímero.

3. La lente de la reivindicación 1, en la que la capa de hidrogel comprende un espesor entre aproximadamente 50 nm y aproximadamente 500 nm.

4. La lente de la reivindicación 1, en la que la capa de hidrogel comprende un espesor inferior a aproximadamente 100 nm.

5. La lente de la reivindicación 1, en la que al menos una de la primera especie de PEG y la segunda especie de polímero está unida covalentemente a la superficie exterior del núcleo.

6. La lente de la reivindicación 1, en la que el núcleo consiste en silicona.

7. La lente de la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende silicona.

8. La lente de la reivindicación 1, en la que el núcleo está básicamente exento de silicona.

9. La lente de la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende un hidrogel.

10. La lente de la reivindicación 1, en la que la capa de polímero hidrófilo comprende al menos un agente activo seleccionado entre el grupo que consiste en un agente absorbente de UV, un agente de tintado de la visibilidad, un agente antimicrobiano, un agente bioactivo, un lubricante lixiviable, un agente estabilizante de lágrima lixiviable, o cualquier mezcla de los mismos.

11. La lente de la reivindicación 1, en la que la segunda especie de polímero es polietilenglicol (PEG) o poliacrilamida (PAM).

12. La lente de la reivindicación 1, en la que la capa de hidrogel comprende un espesor entre aproximadamente 0,01 micrómetros y 0,05 micrómetros.

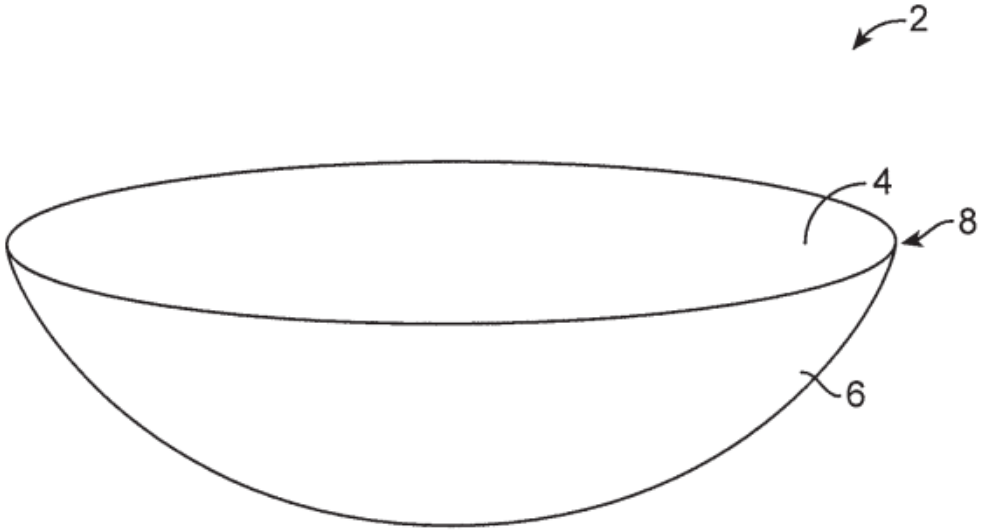


FIG. 1A

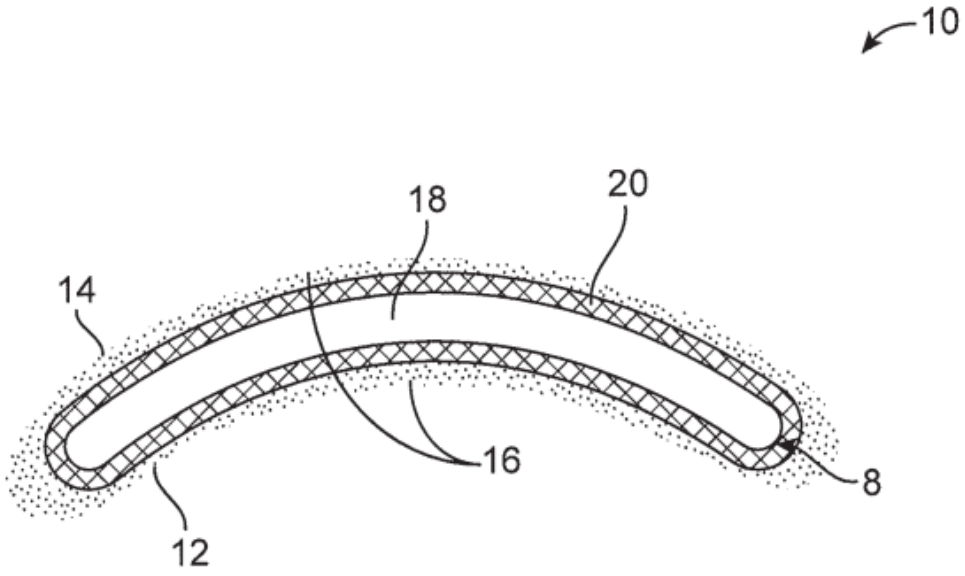


FIG. 1B

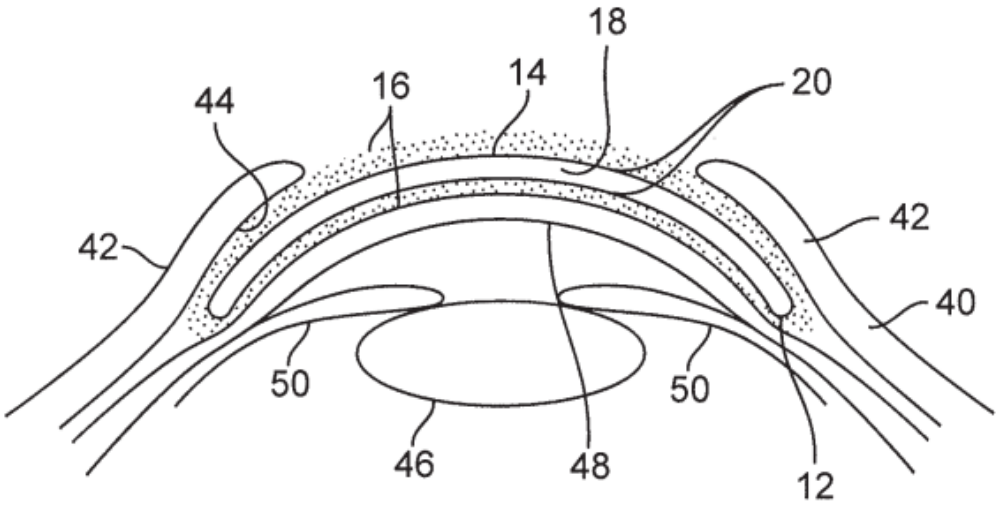


FIG. 2

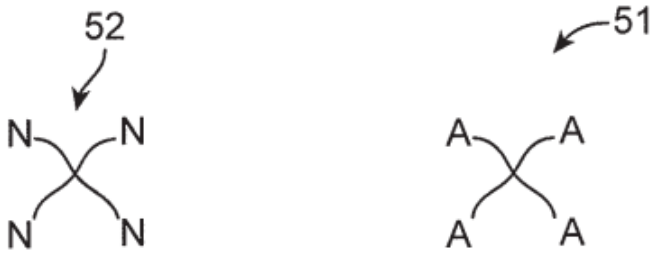


FIG. 3A

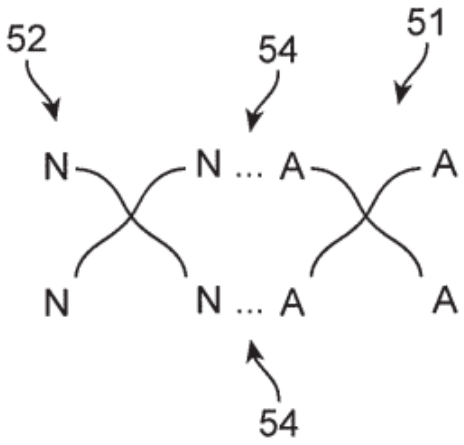


FIG. 3B

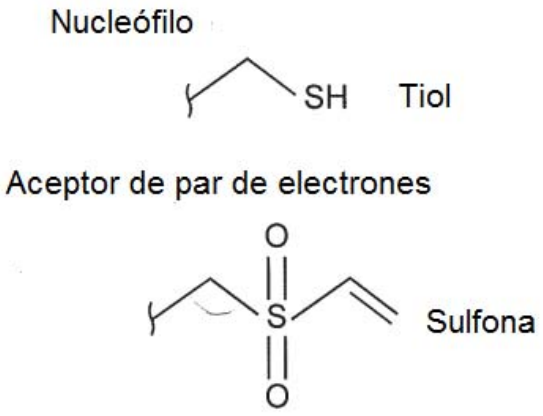

Nucleófilo
SH
Tiol
Aceptor de par de electrones
O
S
O
Sulfona

FIG. 4A

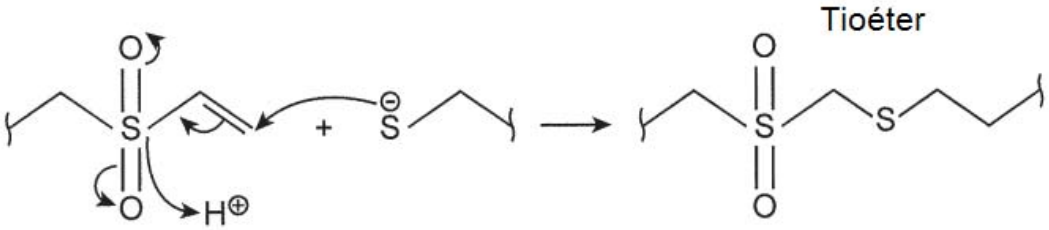

Tioéter
O
S
O
H⊕
+
S
O
S
S
O

FIG. 4B

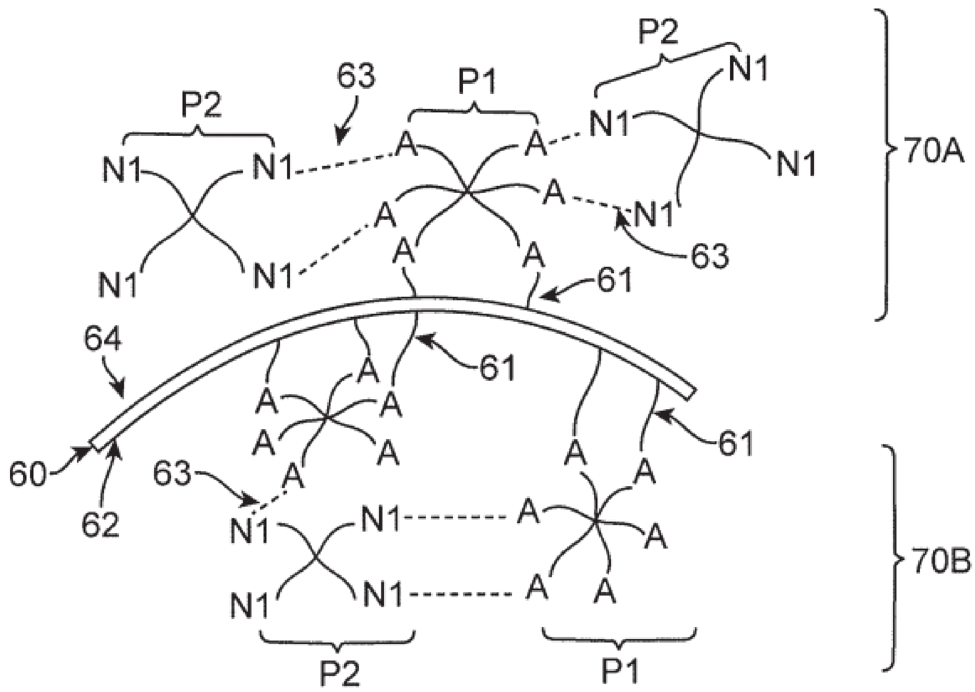

P2
63
P1
P2
N1
N1
N1
A
A
N1
N1
70A
A
A
N1
N1
A
63
N1
A
A
N1
61
64
A
61
A
A
A
A
61
A
A
60
63
A
A
62
N1
N1
A
A
70B
N1
N1
A
A
P2
P1

FIG. 5A

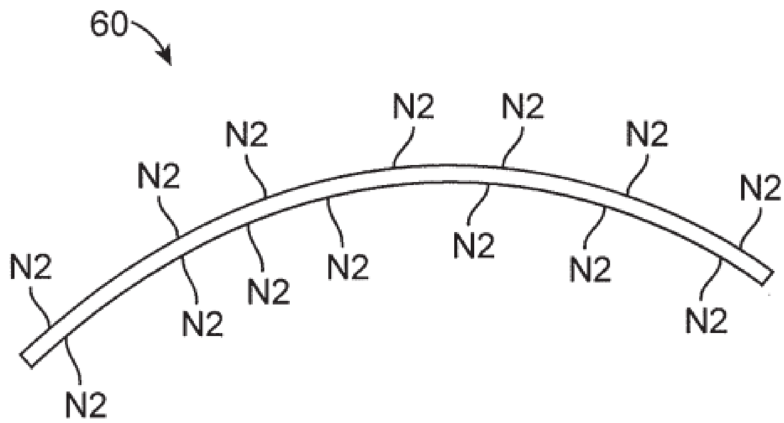

60
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2
N2

FIG. 5B

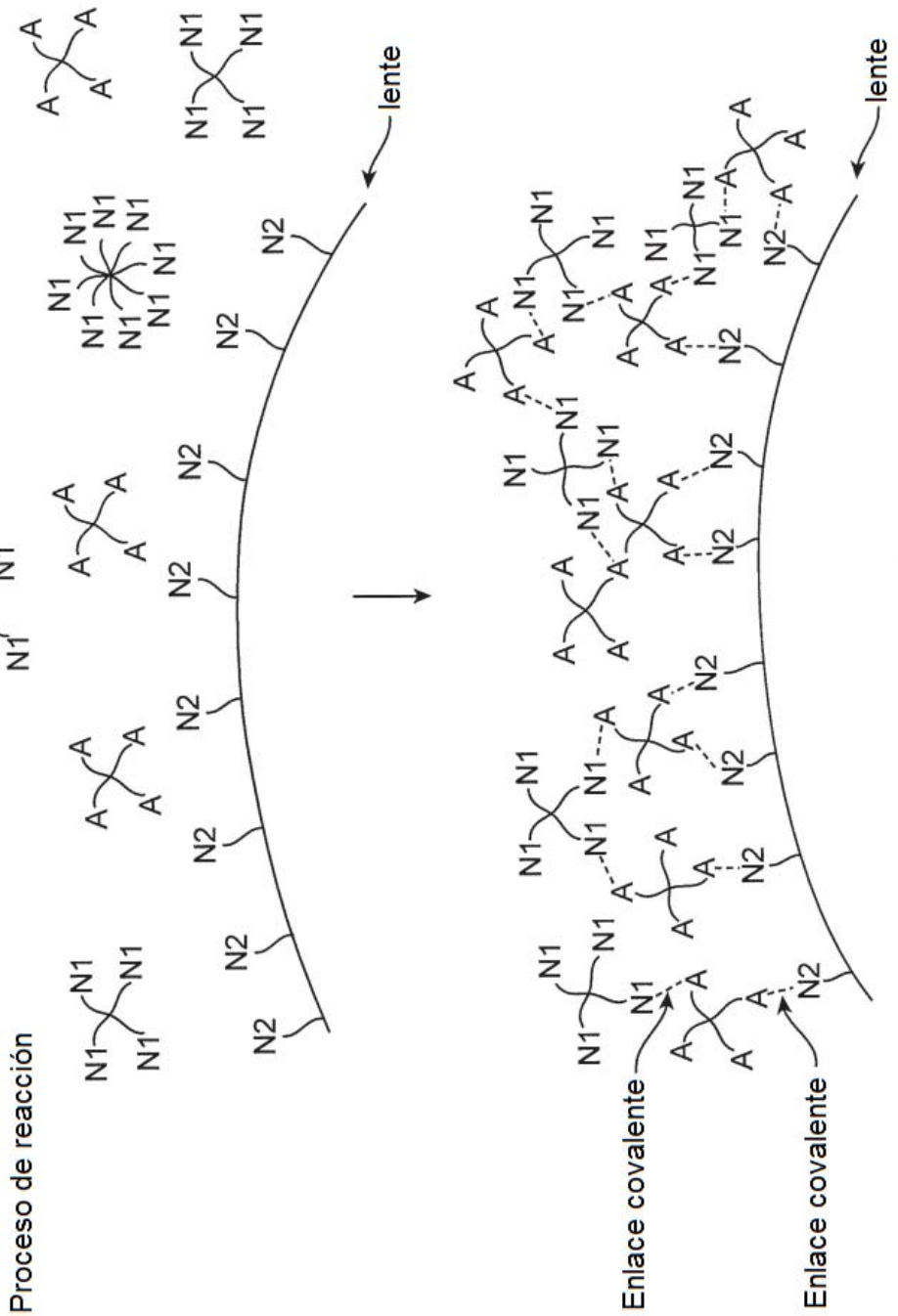

Proceso de reacción
lente
Enlace covalente
Enlace covalente
lente

FIG. 5C

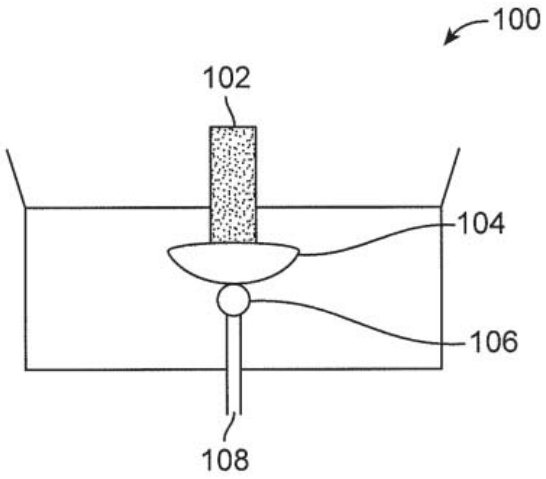


FIG. 6A

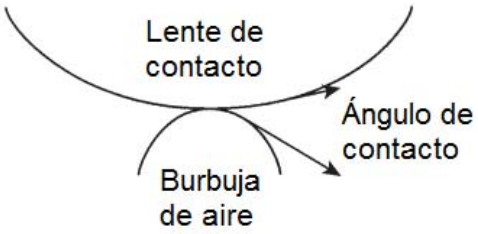


FIG. 6B

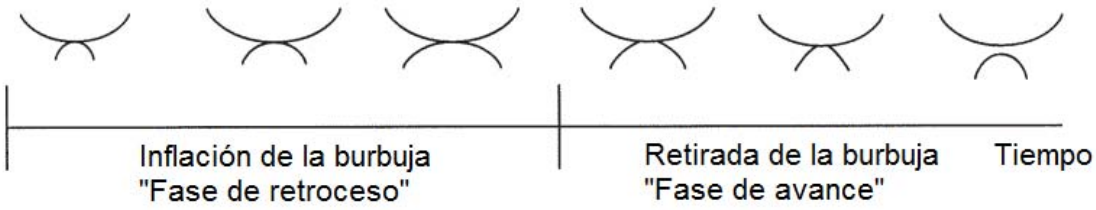


FIG. 6C

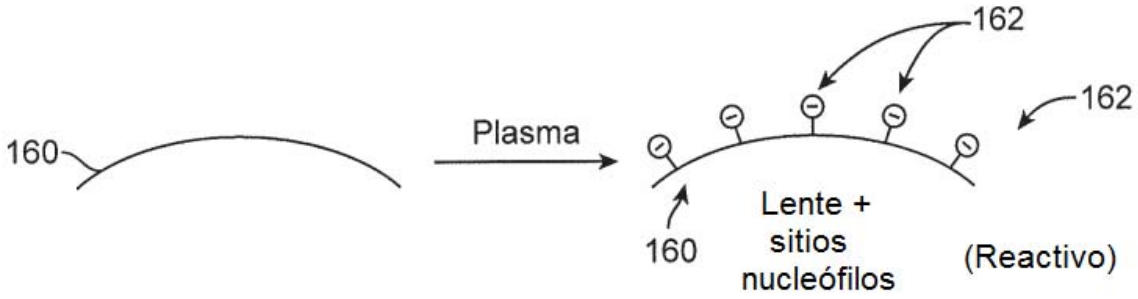


FIG. 7

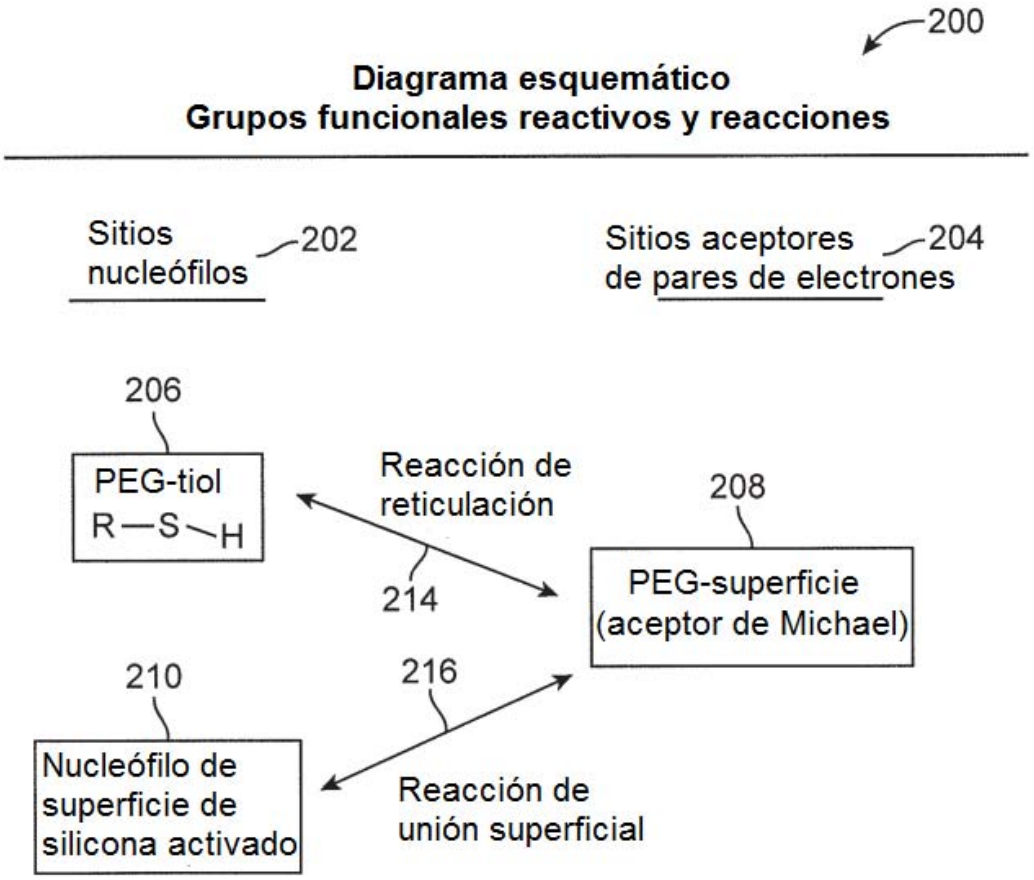

200
Diagrama esquemático
Grupos funcionales reactivos y reacciones
Sitios nucleófilos
202
Sitios aceptores de pares de electrones
204
206
PEG-tiol
R—S—H
Reacción de reticulación
214
208
PEG-superficie (aceptor de Michael)
210
Nucleófilo de superficie de silicona activado
216
Reacción de unión superficial

FIG. 8

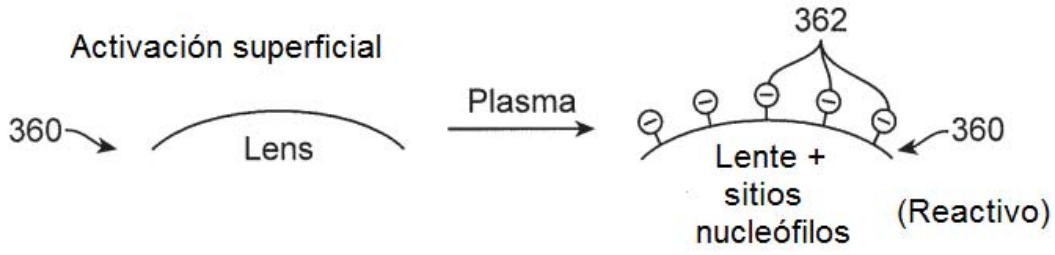


FIG. 9A

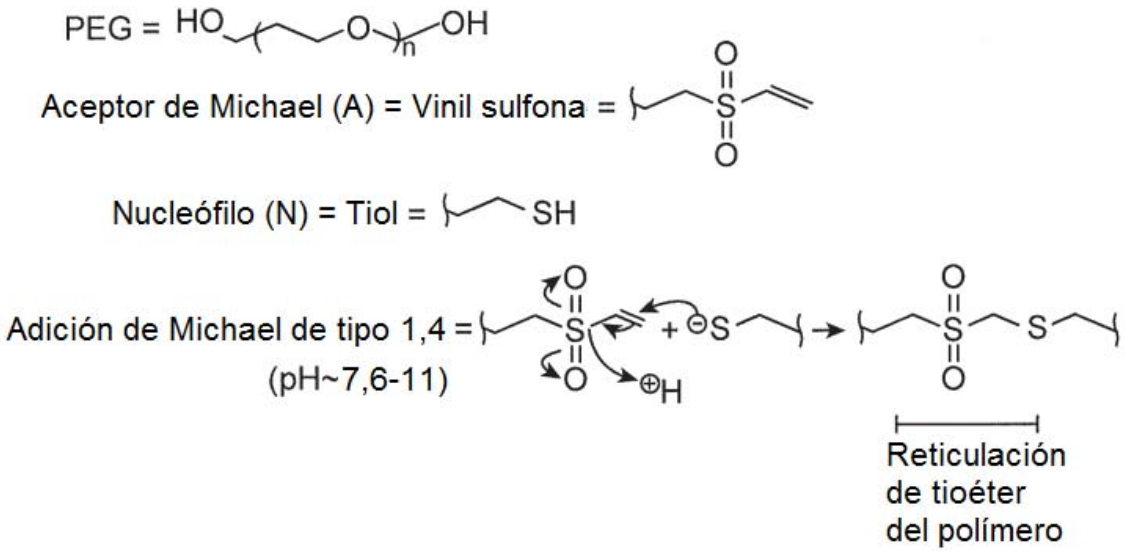


FIG. 9B

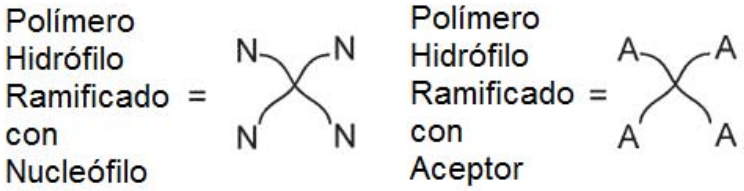


FIG. 9C

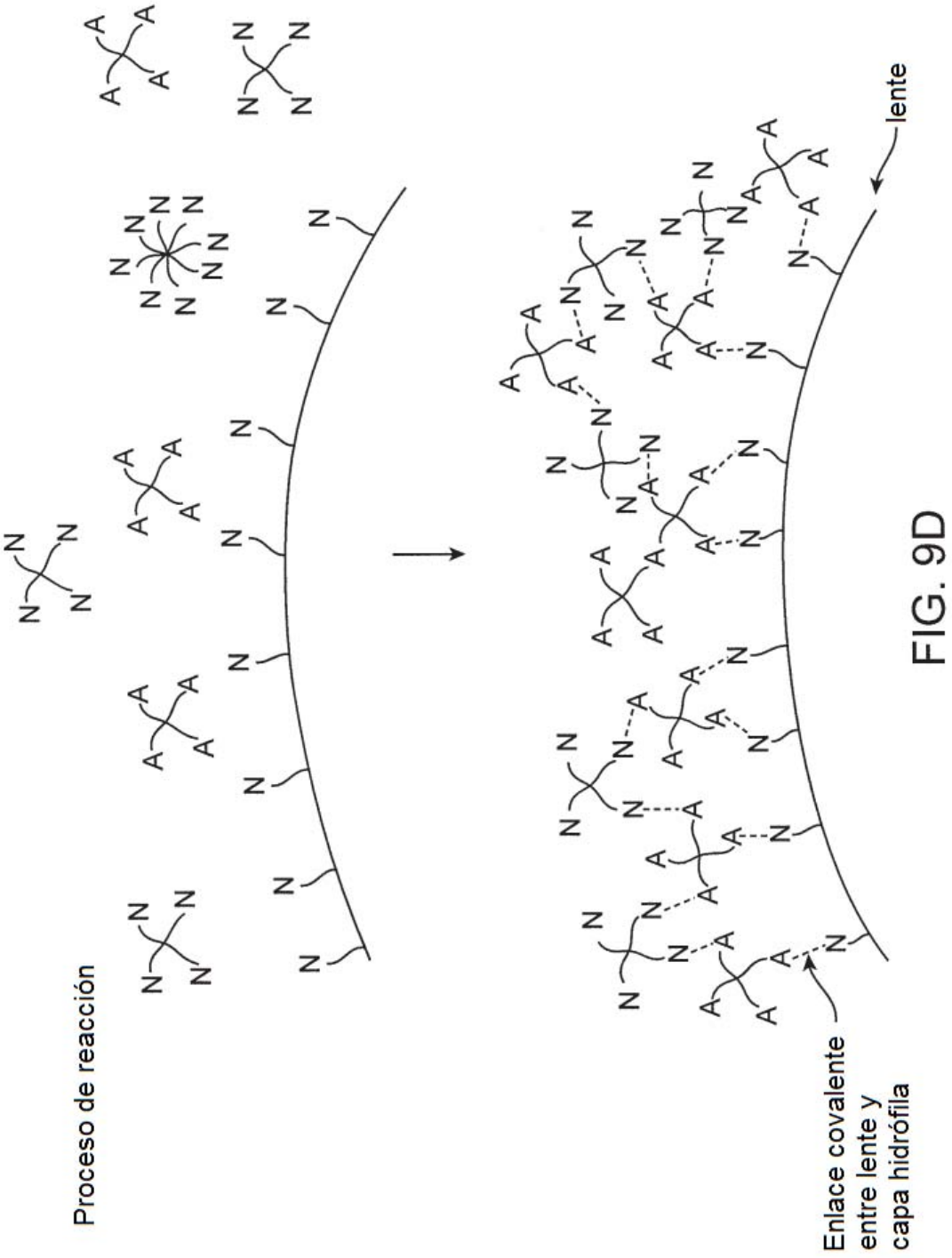

Proceso de reacción
lente
Enlace covalente entre lente y capa hidrófila

FIG. 9D

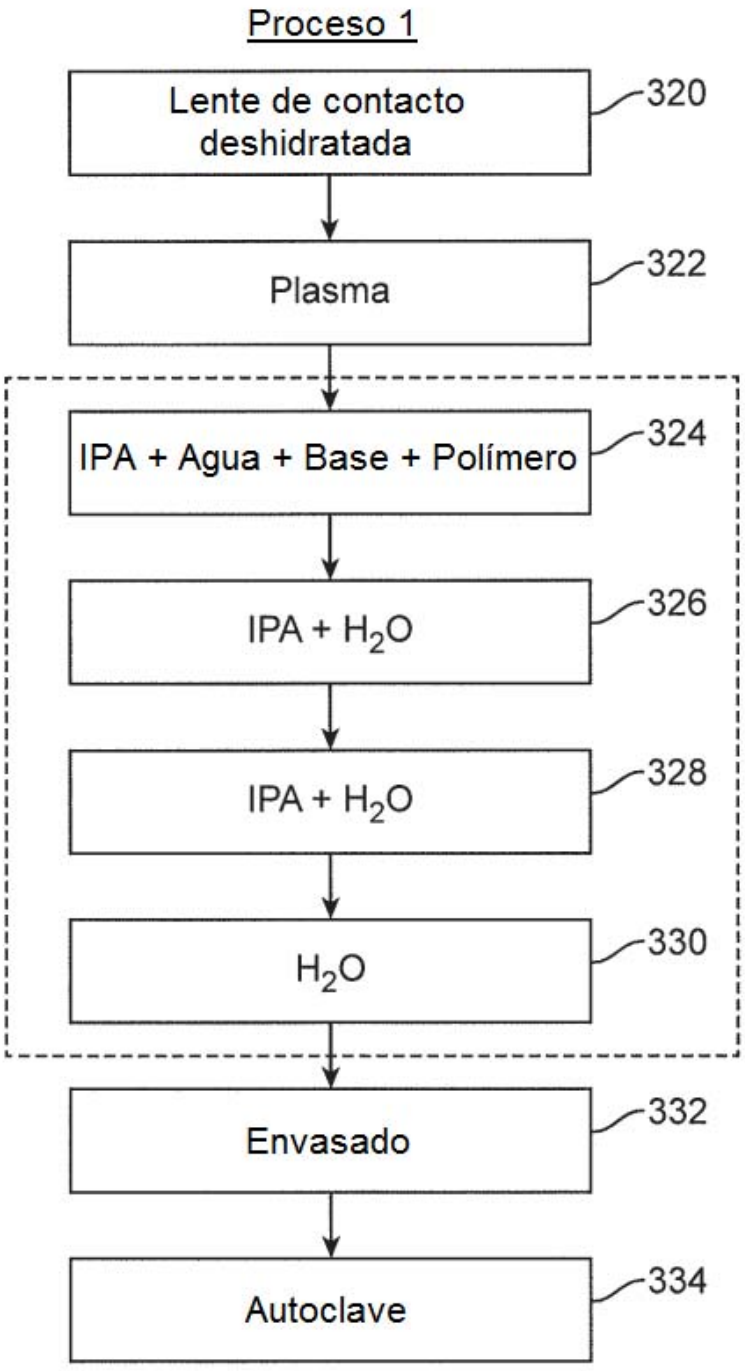

Proceso 1
Lente de contacto deshidratada
320
Plasma
322
IPA + Agua + Base + Polímero
324
IPA + H_2O
326
IPA + H_2O
328
H_2O
330
Envasado
332
Autoclave
334

FIG. 10A

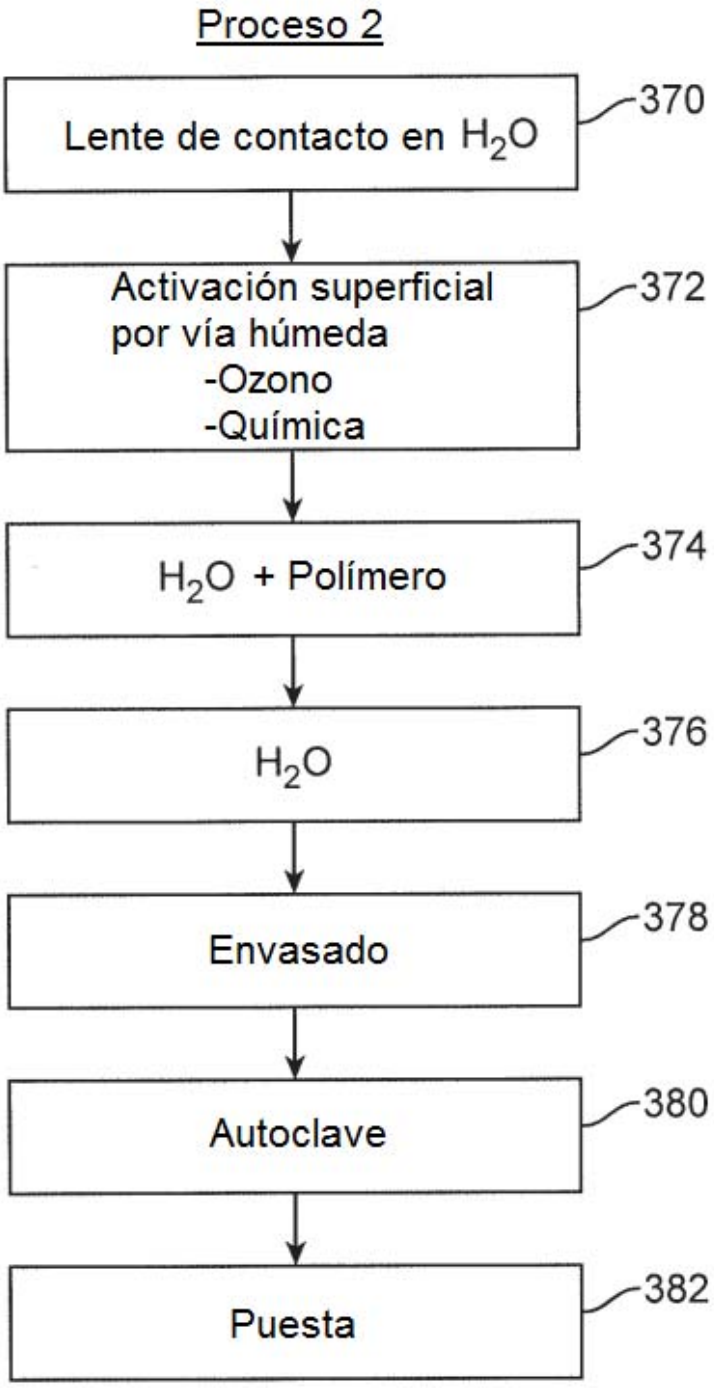

Proceso 2
Lente de contacto en H_2O
370
Activación superficial
por vía húmeda
-Ozono
-Química
372
H_2O + Polímero
374
H_2O
376
Envasado
378
Autoclave
380
Puesta
382

FIG. 10B

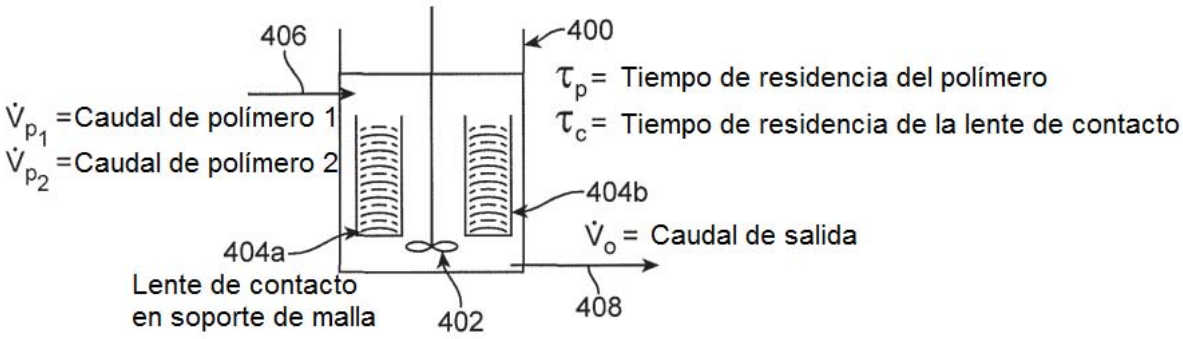


FIG. 11A

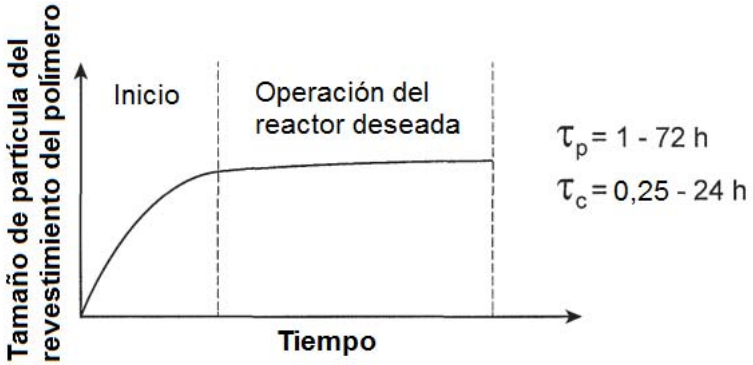


FIG. 11B

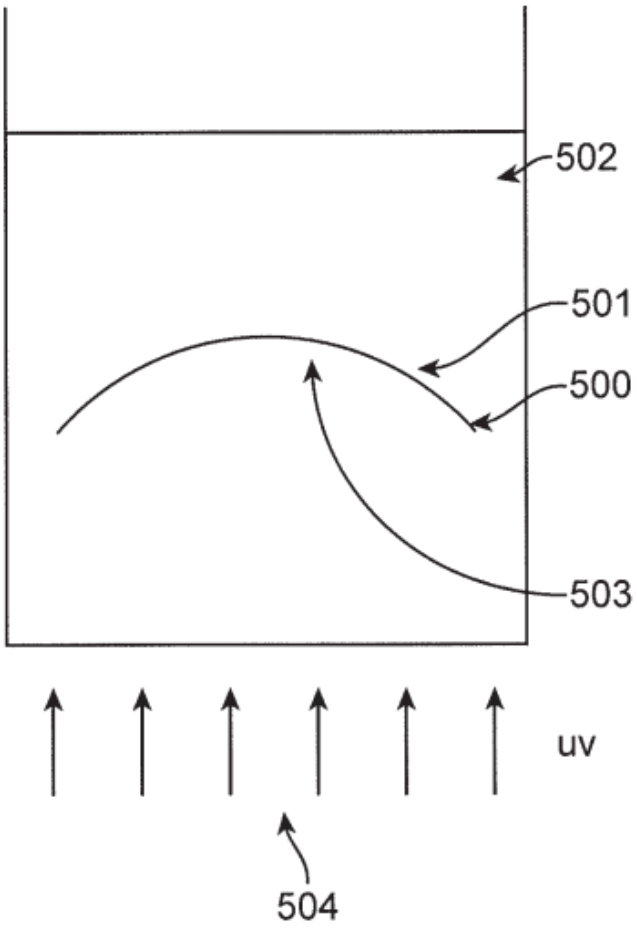


FIG. 12A

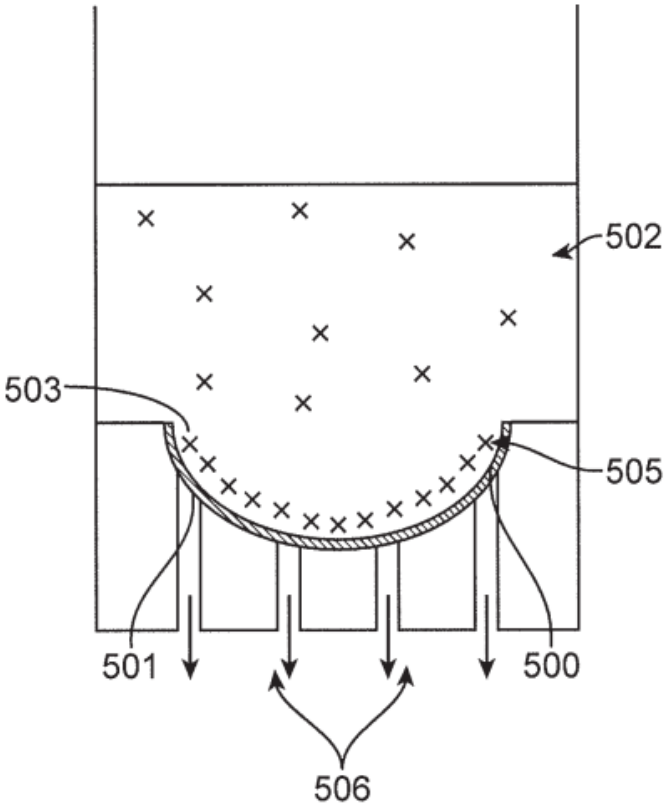


FIG. 12B

Figura 13A

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
10	1	12/5/2012	
10	2	12/5/2012	
10	3	16/5/2012	
10	4	23/5/2012	
10	5	25/5/2012	
10	6	28/5/2012	
10	7	1/6/2012	
10	8	6/6/2012	
12	9	6/6/2012	
12	10	6/6/21012	
12	11	8/6/2012	
12	12	8/6/2012	
14	13	8/6/2012	
12	14	6/7/2012	
65	15		
66	17	20/8/2012	
65	19	24/8/2012	
64	21	14/9/2012	
64	22	14/9/2012	
64	23	14/9/2012	
63	24	19/9/2012	
63	25	19/9/2012	
67	26	19/9/2012	
67	27	20/9/2012	
67	28	20/9/2012	
67	29	20/9/2012	
67	30	20/9/2012	
62	31	3/10/2012	
62	32	3/10/2012	
62	33	3/10/2012	
62	34	3/10/2012	
67	35	3/10/2012	
67	36	3/10/2012	
67	37	3/10/2012	
67	38	3/10/2012	
57	39	10/10/2012	58,30
	39		58,10
	39		58,50
57	40	10/10/2012	52,50
	40		52,60
	40		52,40
57	41	10/10/2012	67,40
	41		69,10
	41		65,80
57	42	10/10/2012	41,70
	42		43,02

Figura 13B

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	42		40,38
57	43	10/10/2012	43,38
	43		43,67
	43		45,14
	43		41,34
57	44	10/10/2012	47,60
	44		50,22
	44		48,40
	44		44,18
59	45	11/10/2012	
59	46	11/10/2012	79,75
	46		74,83
	46		73,14
	46		86,09
	46		84,94
57	47	11/10/2012	67,86
	47		85,56
	47		85,98
	47		55,19
	47		55,76
	47		56,82
60	48	15/10/2012	53,20
	48		57,20
	48		60,50
	48		44,60
	48		43,20
	48		58,40
	48		55,60
60	49	15/10/2012	59,00
	49		49,70
	49		50,30
	49		55,70
	49		58,60
	49		57,40
	49		82,20
58	50	16/10/2012	63,60
	50		87,90
	50		83,60
	50		47,60
	50		48,90
	50		55,90
	50		57,80
68	51	16/10/2012	55,80
	51		52,60
	51		53,10
	51		55,40

Figura 13C

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	51		58,20
	51		57,20
	51		58,40
68	52	16/10/2012	79,90
	52		88,30
	52		54,00
	52		65,80
	52		98,20
	52		87,00
	52		86,40
68	53	16/10/2012	
57	54	16/10/2012	
32	55	16/10/2012	
57	56	16/10/2012	
18	57	16/10/2012	43,80
	57		40,30
	57		39,10
	57		43,00
	57		50,60
	57		42,40
	57		47,70
18	58	16/10/2012	
68	59	16/10/2012	
68	60	19/10/2020	61,40
	60		56,60
	60		61,70
	60		61,00
	60		59,70
	60		66,20
	60		63,10
25	61	7/11/2012	
25	62	12/11/2012	69,40
	62		108,68
	62		102,98
	62		105,31
	62		107,34
	62		104,23
	62		99,68
	62		86,25
	62		42,42
	62		36,22
	62		31,95
	62		30,82
	62		44,47
	62		41,93
	62		29,33

Figura 13D

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
69	63	12/11/2012	41,94
	63		36,76
	63		34,31
	63		32,57
	63		32,52
	63		40,29
	63		41,53
	63		75,57
69	64	12/11/2012	72,26
	64		57,00
	64		54,96
	64		41,59
	64		91,89
	64		92160
	64		82,57
	64		85,19
69	65	12/11/2012	79,48
	65		80,33
	65		78,63
29	66	13/11/2012	
29	67	13/11/2012	
29	68	13/11/2012	
32	69	13/11/2012	
32	70	13/11/2012	
32	71	13/11/2012	
31	72	13/11/2012.	
31	73	13/11/2012	
69	74	16/11/2012	44,97
	74		54,56
	74		56,44
	74		75,21
	74		37,36
	74		35,55
	74		71,72
	74		24,93
	74		29,66
	74		29,93
	74		34,31
69	75	16/11/2012	36,17
	75		34,32
	75		34,17
	75		38,35
	75		37,84
69	76	16/11/2012	36,14
	76		36,77
	76		36,73

Figura 13E

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	76		34,92
56	77	16/11/2012	52,96
	77		40,59
	77		47,16
	77		37,64
	77		87,41
	77		38,74
	77		103,28
	77		37,71
	77		31,12
69	81	30/11/2012	67,60
	81		61,74
	81		64,15
	81		71,83
	81		72,67
69	82	30/11/2012	45,99
	82		72,90
	82		61,73
	82		24,95
	82		24,38
69	83	30/11/2012	24,94
	83		26,44
	83		27,70
	83		22,97
	83		22,64
56	84	.30/11/2012	74,27
	84		68,61
	84		76,09
	84		76,66
	84		75,72
69	85	1/12/2012	57,60
	85		28,60
	85		27,90
	85		27,10
	85		26,60
	85		53,90
	85		48,40
	85		25,00
	85		23,00
	85		26,70
	85		27,10
	85		81,90
	85		102,10
	85		78,80
	85		87,40
	85		89,00

Figura 13F

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	85		85,60
	85		63,30
	85		68,00
	85		66,20
	85		66,30
	85		65,20
	85		61,90
	85		69,70
	85		70,19
	85		70,06
69	86	1/12/2012	43,37
	86		35,30
	86		34,40
	86		25,10
	86		23,30
	86		24,90
	86		25,50
	86		43,80
	86		27,10
	86		23,10
	86		27,00
	86		32,20
	86		45,20
	86		41,80
	86		37,10
	86		66,20
	86		73,60
	86		48,40
	86		37,10
	86		49,60
	86		45,60.
	86		53,61
	86		109,72
	86		61,85
	86		49,47
27	87	3/12/2012	
27	88	3/12/2012	
27	89	3/12/2012	
27	90	3/12/2012	74,02
	90		36,56
	90		94,03
	90		91,47
27	91	3/12/2012	27,20
	91		24,03
	91		30,07
	91		27,51

Figura 13G

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
27	92	3/12/2012	
30	93	3/12/2012	65,00
	93		65,00
30	94	3/12/2012	
30	95	4/12/2012	
30	96	4/12/2012	
31	97	4/12/2012	
31	98	4/12/2012	
32	99	4/12/2012	
31	100	4/12/2012	
33	101	6/12/2012	69,30
	101		65,56
	101		73,04
33	102	6/12/2012	33,95
	102		26,03
	102		52,78
	102		38,51
	102		26,99
	102		25,45
35	103	6/12/2012	47,76
	103		58,66
	103		57,98
	103		24,03
	103		25,56
	103		71,67
	103		71,16
	103		25,27'
35	104	6/12/2012	41,88
	104		53,13
	104		24,66
	104		37,41
	104		40,17
	104		54,02
32	105	6/12/2012	
36	106	7/12/2012	49,59
	106		51,93
	106		47,25
37	107	11/12/2012	82,21
	107		84,14
	107		83,81
	107		93,88
	107		90,38
	107		72,50
	107		68,54
37	108	11/12/2012	80,11
	108		74,62

Figura 13H

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	108		92,17
	108		73,53
38	109	12/12/2012	89,45
	109		99,72
	109		92,89
	109		84,12
	109		84,69
	109		85,84
38	110	12/12/2012	45,07
	110		42,44
	110		45,24
	110		46,63
	110		45,94
41	111	12/12/2012	34,55
	111		30,24
	111		28,88
	111		44,54
40	112	13/12/2012	68,44
	112		61,10
	112		75,77
40	113	13/12/2012	76,51
	113		73,05
	113		80,13
	113		76,34
40	114	13/12/2012	
40	115	13/12/2012	
39	116	13/12/2012	
39	117	13/12/2012	
41	118	19/12/2012	86,77
	118		85,54
	118		104,14
	118		70,63
41	119	19/12/2012.	85,89
	119		87,02
	119		84,77
41	120	19/12/2012	87,61
	120		84,35
	120		108,91
	120		69,58
41	121	19/12/2012	82,71
	121		79,13
	121		86,28
41	122	2/1/2013	54,53
	122		57,28
	122		57,16
	122		55,64

Figura 13l

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	122		50,35
	122		65,10
	122		56,03
	122		77,13
	122		60,33
	122		43,84
	122		39,50
	122		48,61
	122		43,41
41	123	2/1/2013	56,71
	123		63,25
	123		58,89
	123		63,36
	123		60,13
	123		48,83
	123		45,51
	123		43,18
	123		39,72
	123		78,52
	123		59,87
	123		66,41
	123		52,83
41	124	2/1/2013	47,94
	124		47,76
	124		43,30
	124		49,54
	124		42,04
	124		83,77
	124		48,28
	124		43,13
	124		38,94
	124		42,93
	124		39,68
41	125	2/1/2013	47,41
	125		47,43
	125		42,92
	125		46,74
	125		42,16
	125		54,67
	125		53,33
	125		55,17
	125		52,66
	125		47,09
	125		41,11
	125		45,29
	125		40,39

Figura 13J

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
30	129	3/1/2013	
30	130	3/1/2013	
42	131	5/1/2013	49,91
	131		66,25
	131		64,21
	131		78,03
	131		17,30
	131		31,97
	131		41,70
42	132	5/1/2013	42,11
	132		36,09
	132		22,61
	132		31,47
	132		62,39
	132		46,32
	132		53,79
48	133	7/1/2013	69,56
	133		80,06
	133		82,47
	133		46,14
48	134	7/1/2013	68,47
	134		98,35
	134		38,16
	134		68,88
51	135	9/1/2013	75,47
	135		126,52
	135		77,15
	135		32,07
	135		52,66
	135		86,43
	135		77,99
51	136	9/1/2013	55,75
	136		32,94
	136		43,99
	136		36,97
	136		53,34
	136		114,83
	136		52,43
48	137	9/1/2013	56,10
	137		71,954
	137		58,70
	137		82,08
	137		27,51
48	138	0/1/1900	
55	139	9/1/2013	75,04
	139		88,41

Figura 13K

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	139		75,62
	139		61,08
55	140	9/1/2013	34,26
	140		27,16
	140		65,25
	140		29,94
	140		27,06
	140		29,90
	140		26,25
48	143	9/1/2013	50,43
	143		27,27
	143		63,78
	143		24,61
	143		86,05
52	144	9/1/2013	46,54
	144		35,95
	144		37,65
	144		48,03
	144		28,12
	144		76,40
	144		84,49
	144		31,41
	144		30:28
52	145	12/1/2013	42,92
	145		28,25
	145		31,39
	145		31,15
	145		31,66
	145		28,85
	145		42,21
	145	.	75,20
	145		74,63
54	146	12/1/2013	31,52
	146		50,88
	146		28,72
	146		41,05
	146		26,02
	146		28,09
	146		27,07
	146		26,58
	146		27,69
	146		27,61
54	147	12/1/2013	37,66
	147		26,74
	147		54,17

Figura 13L

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	147		36,13
	147		33,42
	147		36,11
	147		29,36
	147		27,73
	147		28,863
	147		27,27
	147		28,02
	147		77,66
53	148	12/1/2013	82,46
	148		83,05
	148		79,61
	148		77,05
	148		90,13
53	149	0/1/1900	51,03
	149		30,84
	149		39,34
	149		35,24
	149		51,14
	149		70,37
	149		79,26
51	150	12/1/2013	69,20
	150		54,80
	150		89,01
	150		63,80
51	151	0/1/1900	34,64.
	151		45,50
	151		24,33
	151		43,30
	151		39,30
	151		31,60
	151		23,80
48	152	12/1/2013	
48	153	15/1/2013	
50	154	15/1/2013	
50	155	15/1/2013	
51	156	15/1/2013	62,36
	156		52,06
	156		60,99
	156		68,27
	156		66,60
	156		63,90
51	157	16/1/2013	30,66
	157		37,67
	157		31,31

Figura 13M

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	157		31,76
	157		27,90
	157		27,90
	157		27,40
51	158	16/1/2013	73,40
	158		65,00
	158		68,00
	158		100,00
	158		79,00
	158		55,00
51	159	17/1/2013	53,20
	159		34,00
	159		54,00
	159		58,00
	159		66,00
	159		54,00
48	160	17/1/2013	71,70
	160		87,00
	160		37,00
	160		99,00
	160		92,00
	160		65,00
	160		50,20
48	161	17/1/2013	52,50
	161		63,00
	161		57,00
	161		55,00
	161		41,00
	161		47,00
	161		52,00
49	162	17/1/2013	37,00
	162		32,00
	162		27,00
	162		59,00
	162		29,00
	162		38,00
51	163	7/2/2013	63,69
	163		74,34
	163		69,32
	163		63,32
	163		25,53
	163		74,89
	163		75,88
	163		70,06
	163		62,04

Figura 13N

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	163		67,36
	163		54,11
51	164	7/2/2013	
72	167	19/2/2013	62,89
	167		56,76
	167		57,20
	167		69,59
	167		71,71
	167		54,50
	167		55,38
	167		44,74
	167		43,16
	167		63,82
	167		66,28
	167		87,29
	167		84,21
72	168	19/2/2013	70,95
	168		102,42
	168		87,63
	168		74,96
	168		76,22
	168		85,25
	168		88,20
	168		51,64
	168		51,85
	168		44,67
	168		46,70
	168		69,54
	168		72,31
72	169	19/2/2013	49,88
	169		70,90
	169		67,32
	169		47,00
	169		45,99
	169		38,65
	169		40,77

Figura 13O

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	169		42,54
	169		45,87
	169	19/2/2013	60,11
	169		80,87
	169		78,10
	169		52,69
	169		52,66
	169		49,40
	169		46,95
72	170	19/2/2013	63,32
	170		85,59
	170		84,31
	170		69,34
	170		72,00
	170		48,64
	170		48,81
	170		51,29
	170		52,36
	170		34,27
	170		72,97
	170		76,98
72	171	19/2/2013	61,26
	171		35,74
	171		47,08
	171		80,39
	171		80,88
	171		62,28
	171		66,55
	171		74,34
	171		72,09
	171		35,51
	171		52,71
	171		63,01
	171		64,49
72	172	19/2/2013	78,21
	172		72,62
	172		73,96
	172		58,79
	172		59,47
	172		103,28
	172		101,10
	172		101,71
	172		101,78
	172		59,69
	172		58,67
	172		72,92

Figura 13P

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	172		74,58
72	172	19/2/2013	80,77
	172		79,41
	172		79,11
	172		80,52
	172		79,48
	172		92,23
	172		96,06
	172		88,38
	172		90,77
	172		63,80
	172		63,60
	172		78,51
	172		77,33
72	173	19/2/2013	40,16
	173		41,09
	173		38,22
	173		36,86
	173		34,10
	173		45,61
	173		48,44
	173		37,82
	173		29,50
	173		38,68
	173		39,35
	173		45,22
	173		47,03
72	174	19/2/2013	56,43
	174		47,80
	174		48,36
	174		40,77
	174		46,60
	174		62,85
	174		62,18
	174		70,66
	174		72,25
72	175	19/2/2013	48,95
	175		42,35
	175		44,14
	175		41,28
	175		44,11
	175		56,39
	175		61,18
	175		61,68
	175		61,04
	175		39,58

Figura 13Q

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	175		37,73
72	175	19/2/2013	40,51
	175		39,98
	175		35,42
	175		32,33
	175		31,91
	175		46,09
	175		45,72
	175		60,23
	175		58,03
	175		24,92
	175		30,46
72	176	19/2/2013	52,34
	176		57,74
	176		55,93
	176		48,25
	176		47,14
	176		33,65
	176		41,33
	176		76,82
	176		61,76
	176		62,15
	176		45,21
	176		45,74
72	177	19/2/2013	45,75
	177		42,93
	177		46,81
	177		50,16
	177		48,96
	177		50,10
	177		44,43
	177		39,80
	177		47,92
	177		45,89
	177		48,58
	177		41,69
	177		41,79
72	178	19/2/2013	40,36
	178		38,98
	178		44,55
	178		38,50
	178		22,37
	178		39,39
	178		50,00
	178		40,08
	178		46,42

Figura 13R

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
	178		40,70
	178		42,63
72	178	19/2/2013	35,39
	178		36,25
	178		36,21
	178		39,45
	178		40,21
	178		38,39
	178		38,42
	178		33,52
	178		34,89
	178		27,15
	178		29,46
73	179	4/3/2013	69,28
	179		91,86
	179		92,42
	179		41,88
	179		38,48
	179		79,64
	179		75,65
	179		85,11
	179		85,01
	179		52,19
	179		50,51
73	179	4/3/2013	70,47
	179		66,27
	179		67,24
	179		56,93
	179		57,89
	179		97,32
	179		97,72
	179		74,83
	179		75,57
	179		54,97
	179		55,92
73	180	4/3/2013	72,29
	180		58,24
	180		51,32
	180		59,18
	180		62,37
	180		97,80
	180		99,90
	180		73,40
	180		72,42
	180		74,60
	180		73,66

Figura 13S

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
73	180	4/3/2013	60,65
	180		43,87
	180		39,54
	180		68,43
	180		67,70
	180		60,82
	180		61,41
	180		64,75
	180		64,31
	180		67,96
	180		67,69
73	181	5/3/2013	99,18
	181		99,69
	181		104,80
	181		98,92
	181		100,89
	181		98,68
	181		92,11
73	181	5/3/2013	95,20
	181		56,08
	181		100,83
	181		86,85
	181		97,63
	181		99,44
	181		100,70
	181		103,82
	181		105,82
	181		100,57
	181		100,30
73			
	182	15/3/2013	71,6
	182		71,6
	182		52,6
	182		51,1
73	183		37,2
	183		37,4
	183		38,0
	183		34,4
	183		38,5
	183		31,6
73	184		65,7
	184		66,3
	184		74,3
	184		74,1
	184		71,3
	184		71,8

Figura 13T

Ejemplo n.º	Lote n.º	Fecha	Ángulo de avance
73	185		42,6
	185		41,9
	185		37,8
	185		38,3
	185		32,3
	185		28,9

Figura 14A

Código de Matlab usado para determinar los ángulos de contacto de avance y retroceso

```
%%For Windows: change / to \, mmreader to VideoReader, mov to wmv

clear all;
clc;

warning('off','Images:initSize:adjustingMag');

input('Hit enter to choose folder containing video files: ');

FolderName = uigetdir('..\Contact Angle Videos','Pick folder containing videos to analyze: ');
mkdir(strcat(FolderName,'\BW Images'))
mkdir(strcat(FolderName,'\Frame Plots'))


% clc;
% ThreshPrompt = input('Increase sensitivity of B/W conversion? Y or N: ','s');
%
% if ThreshPrompt == 'Y'
%     ThreshOffset = 0.2;
% else
%     ThreshOffset = 0;
% end

ThreshOffset = 0;

clc;
downSample = input('Enter frame increment (1 = all frames, 24 = once per second): ');
sampleLength = 5;       % length of data to calculate angles, in sec
oneSec = floor(24/downSample);
sampleNumber = oneSec*sampleLength-1;    % length of data to calculate angles, in frames

vidStruct = dir(strcat(FolderName,'\*.wmv'));
nFiles = size(vidStruct,1);
for i = 1:nFiles
   vidNames{i} = char(vidStruct(i).name);
end

AllAngles = {'File' 'Advancing Angle' 'Receding Angle' 'Pixel Width Change'};

fid = fopen(strcat(FolderName,'\Results.csv'),'wt');
fprintf(fid,'%s,%s,%s,%s\n', AllAngles{1,:});
```

Figura 14B

```
vidName = char(vidNames(1,1));
vidObj = VideoReader(strcat(FolderName,'\',vidName));

nFrames = vidObj.NumberOfFrames;

mov(1) = read(vidObj,floor(nFrames/2));

RGB = mov(1,1)(:,:,1:3);

% I = rgb2gray(RGB);
% threshold = graythresh(I)+ThreshOffset;
% BW = im2bw(I,threshold);
% % remove all small objects
% BW = bwareaopen(BW,floor(vidObj.Width*vidObj.Height/100));
% % fill any gaps
% SE = strel('disk',2);
% BW = imclose(BW,SE);
% % fill any holes
% BW = imfill(BW,'holes');

IDX = otsu(RGB,3);
IDX = (IDX ~= 3);
BW = imfill(IDX,'holes');
BW = (BW == 0);

% clc;
% disp('Hit enter to crop video around bubble-lens interface: ');
% input('(As much white as possible without going below center of bubble)');
% [BWcrop rect] = imcrop(BW);
% close all;

% left = floor(rect(1));
% right = floor(rect(1)+rect(3));
% top = floor(rect(2));
% bottom = floor(rect(2)+rect(4));

shortbubblelength = 40;
longbubblelength = 80;
lenslength = 80;

% height = top-bottom+1;
% width = right-left+1;
```

Figura 14C

```
height = vidObj.height;
width = vidObj.width;

for x = 1:nFiles

   LeftContactAngles=0;
   RightContactAngles=0;
   ContactAngles=0;
   Widths=0;
   slope=0;
   deltaWidth=0;
   SmoothWidths=0;

   vidName = char(vidNames(1,x));
   vidObj = VideoReader(strcat(FolderName,'\',vidName));

   nFrames = vidObj.NumberOfFrames;

   for v = 1:downSample:nFrames-1
      newIndex = 1 + floor(v/downSample);
      mov(newIndex) = read(vidObj,v);
   end

   downSampleFrames = newIndex;

   bubblelength = shortbubblelength;

   RGB = mov(1,downSampleFrames)(:,:,1:3);

   for k = 1:downSampleFrames

      clc;
      StatusStr = ['Analyzing ',num2str(x),' of ',num2str(nFiles),' files, ',num2str(k),' of
',num2str(downSampleFrames-1),' frames.'];
      disp(StatusStr);

      % mov = read(vidObj,k);

      % RGB = mov(top:bottom,left:right,1:3);
      RGB = mov(1,k)(:,:,1:3);

      % I = rgb2gray(RGB);
      % threshold = graythresh(I)+ThreshOffset;
      % BW = im2bw(I,threshold);
```

Figura 14D

```
% % remove all small objects
% BW = bwareaopen(BW,floor(vidObj.Width*vidObj.Height/100));
% % fill any gaps
% SE = strel('disk',2);
% BW = imclose(BW,SE);
% % fill any holes
% BW = imfill(BW,'holes');

IDX = otsu(RGB,3);
IDX = (IDX ~= 3);
BW = imfill(IDX,'holes');
BW = (BW == 0);

whitecount = sum(BW,1);

if(isempty(find(whitecount==0,1)))
  break;
end

leftcornercolumn = find(whitecount==0,1,'first')-1;
rightcornercolumn = find(whitecount==0,1,'last')+1;
centercolumn = (leftcornercolumn+rightcornercolumn)/2;

while(find(BW(:,leftcornercolumn-1)==1,1,'first')<find(BW(:,leftcornercolumn)==1,1,'first'))
  leftcornercolumn=leftcornercolumn-1;
end


while(find(BW(:,rightcornercolumn+1)==1,1,'first')<find(BW(:,rightcornercolumn)==1,1,'first'))
  rightcornercolumn=rightcornercolumn+1;
end

leftcornerrow = find(BW(:,leftcornercolumn-1)==1,1,'first');
rightcornerrow = find(BW(:,rightcornercolumn+1)==1,1,'first');


%%%%%% LEFT %%%%%%
leftbubbleboundary = [];
leftlensboundary = [];
adjustcount=1;
while isempty(leftbubbleboundary) || isempty(leftlensboundary)
  leftbubbleboundary = bwtraceboundary(BW, [leftcornerrow, leftcornercolumn], 'NE', 8,
bubblelength);
```

Figura 14E

```
        leftlensboundary = bwtraceboundary(BW, [leftcornerrow, leftcornercolumn], 'NE', 8,
lenslength, 'counter');
        if isempty(leftbubbleboundary) || isempty(leftlensboundary)
          leftcornercolumn=leftcornercolumn-adjustcount;
          adjustcount=adjustcount+1;
          leftbubbleboundary = bwtraceboundary(BW, [leftcornerrow, leftcornercolumn], 'NE',
8, bubblelength);
          leftlensboundary = bwtraceboundary(BW, [leftcornerrow, leftcornercolumn], 'NE', 8,
lenslength, 'counter');
        end
        if isempty(leftbubbleboundary) || isempty(leftlensboundary)
          leftcornercolumn=leftcornercolumn+adjustcount;
          adjustcount=adjustcount-1;
          leftbubbleboundary = bwtraceboundary(BW, [leftcornerrow, leftcornercolumn], 'NE',
8, bubblelength);
          leftlensboundary = bwtraceboundary(BW, [leftcornerrow, leftcornercolumn], 'NE', 8,
lenslength, 'counter');
        end
      end

      leftbubblecoeff =
polyfit(transpose(leftbubbleboundary(:,2)),transpose(leftbubbleboundary(:,1)),1);
      leftlenscoeff = polyfit(transpose(leftlensboundary(:,2)),transpose(leftlensboundary(:,1)), 1);

      leftfitbubblelength = max(leftbubbleboundary(:,2))-min(leftbubbleboundary(:,2))+1;
      leftfitlenslength = max(leftlensboundary(:,2))-min(leftlensboundary(:,2))+1;

      leftybubble = zeros(leftfitbubblelength,1);
      leftylens = zeros(leftfitlenslength,1);
      leftxbubble = zeros(leftfitbubblelength,1);
      leftxlens = zeros(leftfitlenslength,1);
      leftxbubble(1) = min(leftbubbleboundary(:,2));
      leftxlens(1) = min(leftlensboundary(:,2));

      for i = 1:leftfitbubblelength;
        if i>1
          leftxbubble(i) = leftxbubble(i-1)+1;
        end
        leftybubble(i) = leftbubblecoeff(1)*leftxbubble(i)+leftbubblecoeff(2);
      end


      for i = 1:leftfitlenslength;
        if i>1
```

Figura 14F

```
        leftxlens(i) = leftxlens(i-1)+1;
      end
      leftylens(i) = leftlenscoeff(1)*leftxlens(i)+leftlenscoeff(2);
    end

    leftbubbleslope = leftbubblecoeff(1);
    leftlensslope = leftlenscoeff(1);

    leftbubbleangle = atan(leftbubbleslope)*180/pi();
    leftlensangle = atan(leftlensslope)*180/pi();

    if(leftbubbleslope < 0)
      LeftContactAngle = -leftbubbleangle+leftlensangle;
    else
      LeftContactAngle = 180-leftbubbleangle+leftlensangle;
    end

    LeftContactAngles(k) = LeftContactAngle;
    %%%%%% LEFT %%%%%%


    %%%%%% RIGHT %%%%%%
    rightbubbleboundary = [];
    rightlensboundary = [];
    adjustcount=1;
    while isempty(rightbubbleboundary) || isempty(rightlensboundary)
      rightlensboundary = bwtraceboundary(BW, [rightcornerrow, rightcornercolumn], 'NE', 8,
lenslength);
      rightbubbleboundary = bwtraceboundary(BW, [rightcornerrow, rightcornercolumn], 'NE',
8, bubblelength, 'counter');
    if isempty(rightbubbleboundary) || isempty(rightlensboundary)
      rightcornercolumn=rightcornercolumn+adjustcount;
      adjustcount=adjustcount+1;
      rightlensboundary = bwtraceboundary(BW, [rightcornerrow, rightcornercolumn], 'NE', 8,
lenslength);
      rightbubbleboundary = bwtraceboundary(BW, [rightcornerrow, rightcornercolumn], 'NE',
8, bubblelength, 'counter');
    end
    if isempty(rightbubbleboundary) || isempty(rightlensboundary)
      rightcornercolumn=rightcornercolumn-adjustcount;
      adjustcount=adjustcount-1;
      rightlensboundary = bwtraceboundary(BW, [rightcornerrow, rightcornercolumn], 'NE', 8,
lenslength);
```

Figura 14G

```
        rightbubbleboundary = bwtraceboundary(BW, [rightcornerrow, rightcornercolumn], 'NE',
8, bubblelength, 'counter');
    end
    end

    rightbubblecoeff =
polyfit(transpose(rightbubbleboundary(:,2)),transpose(rightbubbleboundary(:,1)),1);
    rightlenscoeff =
polyfit(transpose(rightlensboundary(:,2)),transpose(rightlensboundary(:,1)), 1);

    rightfitbubblelength = max(rightbubbleboundary(:,2))-min(rightbubbleboundary(:,2))+1;
    rightfitlenslength = max(rightlensboundary(:,2))-min(rightlensboundary(:,2))+1;

    rightybubble = zeros(rightfitbubblelength,1);
    rightylens = zeros(rightfitlenslength,1);
    rightxbubble = zeros(rightfitbubblelength,1);
    rightxlens = zeros(rightfitlenslength,1);
    rightxbubble(1) = min(rightbubbleboundary(:,2));
    rightxlens(1) = min(rightlensboundary(:,2));


    for i = 1:rightfitbubblelength;
      if i>1
        rightxbubble(i) = rightxbubble(i-1)+1;
      end
      rightybubble(i) = rightbubblecoeff(1)*rightxbubble(i)+rightbubblecoeff(2);
    end


    for i = 1:rightfitlenslength;
      if i>1
        rightxlens(i) = rightxlens(i-1)+1;
      end
      rightylens(i) = rightlenscoeff(1)*rightxlens(i)+rightlenscoeff(2);
    end

    rightbubbleslope = rightbubblecoeff(1);
    rightlensslope = rightlenscoeff(1);

    rightbubbleangle = atan(rightbubbleslope)*180/pi();
    rightlensangle = atan(rightlensslope)*180/pi();

    if(rightbubbleslope > 0)
      RightContactAngle = rightbubbleangle+leftlensangle;
```

Figura 14H

```
    else
      RightContactAngle = 180+rightbubbleangle+leftlensangle;
    end

    RightContactAngles(k) = RightContactAngle;
    %%%%%% RIGHT %%%%%%

    if k == floor(downSampleFrames/2)
      close all;
      BWImage = figure;
      imshow(BW);
      title(vidName(1:length(vidName)-4));
      hold on;
      plot(transpose(leftxbubble),transpose(leftybubble),'r','LineWidth',2);
      plot(transpose(leftxlens),transpose(leftylens),'c','LineWidth',2);
      plot(transpose(rightxbubble),transpose(rightybubble),'r','LineWidth',2);
      plot(transpose(rightxlens),transpose(rightylens),'c','LineWidth',2);
      saveas(BWImage,strcat(FolderName,'\BW Images\BW-',vidName(1:length(vidName)-
4)),'png');
      hold off;
    end

    if LeftContactAngle>60 || RightContactAngle>60
      bubblelength=longbubblelength;
    end

    width = rightcornercolumn-leftcornercolumn;
    Widths(k) = width;

  end

  ContactAngles = (LeftContactAngles + RightContactAngles)/2;

  k = length(ContactAngles);

%   %%%%INFLECTION%%%%
%   SmoothWidths = smooth(Widths,20);
%   for i=1:k-2
%     slope(i) = SmoothWidths(i+2)-SmoothWidths(i);
%   end
%
%   if(isempty(find(fliplr(slope)>-2,1)))
%     AdvancingStart = k-sampleNumber;
%   else
```

Figura 14l

```
%       AdvancingStart = k-find(fliplr(slope)>-2,1,'first');
%    end
%
%    if AdvancingStart > k-sampleNumber;
%       AdvancingStart = k-sampleNumber;
%    end
%    %%%%INFLECTION%%%%


   %%%%INFLECTION%%%%
   for i=1:k-oneSec
      deltaWidth(i) = Widths(i+oneSec) - Widths(i);
   end

   if(isempty(find(fliplr(deltaWidth)>-5,1)))
      AdvancingStart = k-sampleNumber;
   else
      AdvancingStart = k-find(fliplr(deltaWidth)>-5,1,'first')+oneSec;
   end

   if AdvancingStart > k-sampleNumber;
      AdvancingStart = k-sampleNumber;
   end
   %%%%INFLECTION%%%%


   %AdvancingStart = k-sampleNumber;

   AdvancingAngle = median(ContactAngles(AdvancingStart:AdvancingStart+sampleNumber));

   disp('Advancing Angle: '),disp(AdvancingAngle);

   MinLocation = find(Widths==min(Widths(1:k/2)),1,'first');
   MidWidth = (max(Widths)-min(Widths(1:k/2)))/2+min(Widths(1:k/2));
   RecedingStart = find(Widths(MinLocation:k)>MidWidth,1,'first')+MinLocation -
floor(sampleNumber/2);
   RecedingAngle = median(ContactAngles(RecedingStart:RecedingStart+sampleNumber));
   disp('Receding Angle: '),disp(RecedingAngle);

   vidPlot = figure;
   [AX,H1,H2] = plotyy(1:k,ContactAngles,1:k,Widths);
   xlabel('Frame');
   set(get(AX(1),'Ylabel'),'String','Contact Angle (Degrees)') ;
   set(get(AX(2),'Ylabel'),'String','Bubble Width (Pixels)');
```

Figura 14J

```
   set(H1,'LineStyle','.');
   set(H2,'LineStyle','.');
   title(vidName(1:length(vidName)-4));
   hold on;

scatter(AdvancingStart:AdvancingStart+sampleNumber,ContactAngles(AdvancingStart:Advanci
ngStart+sampleNumber),'filled','red');

scatter(RecedingStart:RecedingStart+sampleNumber,ContactAngles(RecedingStart:RecedingSta
rt+sampleNumber),'filled','red');
   saveas(vidPlot,strcat(FolderName,'\Frame Plots\',vidName(1:length(vidName)-
4),'.png'),'png');
   hold off;

   AllAngles{x+1,1} = vidName(1:length(vidName)-4);
   AllAngles{x+1,2} = AdvancingAngle;
   AllAngles{x+1,3} = RecedingAngle;
   AllAngles{x+1,4} = max(Widths)-min(Widths);

   fprintf(fid,'%s,%d,%d,%d\n',AllAngles{x+1,:});
end

fclose(fid);
```