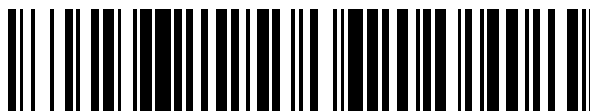


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 722**

51 Int. Cl.:

A61F 2/14 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

G02C 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 13160886 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2638878**

54 Título: **Lentes de hidrogel silicónico con superficies ricas en agua**

30 Prioridad:

30.07.2010 US 369102 P

02.03.2011 US 201161448478 P

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

06.05.2020

73 Titular/es:

ALCON INC. (100.0%)

Rue Louis-d'Affry 6

1701 Fribourg, CH

72 Inventor/es:

QIU, YONGXING;

PRUITT, JOHN DALLAS;

TUCKER, ROBERT CAREY;

THEKVELI, SIBICHEN J. y

NELSON, JARED

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 758 722 T3

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

DESCRIPCIÓN

Lentes de hidrogel silicónico con superficies ricas en agua

La presente invención se refiere generalmente a un dispositivo oftálmico, especialmente una lente de contacto de hidrogel silicónico que tiene una configuración estructural de la lente que crea un gradiente de contenido de agua.

5 ANTECEDENTES

Las lentes de contacto de hidrogel silicónico (SiHy) son ampliamente usadas para corregir muchos tipos diferentes de deficiencias de la visión. Están hechas de un material polimérico reticulado hidratado que contiene silicona y una cierta cantidad de agua dentro de la matriz polimérica de la lente en el equilibrio. Según la clasificación de las lentes de contacto de la FDA, las lentes de contacto de hidrogel se clasifican generalmente en dos categorías principales: lentes de contacto con bajo contenido de agua (que contienen menos de 50% de agua) y lentes de contacto con alto contenido de agua (que contienen más de 50% de agua). Para lentes de contacto de SiHy, una alta permeabilidad al oxígeno, que se requiere para que una lente de contacto tenga efectos adversos mínimos sobre la salud corneal, se consigue al incorporar silicona, no al incrementar el contenido de agua, en el material polimérico reticulado. Como resultado, a diferencia de las lentes de contacto de hidrogel convencionales, las lentes de contacto de SiHy pueden tener un bajo contenido de agua mientras que todavía tienen una permeabilidad al oxígeno (Dk) relativamente alta, por ejemplo, Focus® Night & Day® de CIBA Vision Corporation (alrededor de 23,5% de H₂O y Dk~140 barrers; Air Optix® de CIBA Vision Corporation (alrededor de 33% H₂O y Dk~110 barrers); PureVision® de Bausch & Lomb (alrededor de 36% H₂O y Dk~100 barrers); Acuvue® Oasys® de Johnson & Johnson (alrededor de 38% H₂O, Dk~105 barrers); Acuvue® Advance® de Johnson & Johnson (alrededor de 47% H₂O, Dk~65 barrers); Acuvue® TruEye™ de Johnson & Johnson (alrededor de 46% H₂O, Dk~100 barrers); Biofinity® de CooperVision (alrededor de 48% H₂O, Dk~128 barrers); Avaira™ de CooperVision (alrededor de 46% H₂O, Dk~100 barrers); y PremiO™ de Menicon (alrededor de 40% H₂O, Dk~129 barrers).

El agua en una lente de contacto de SiHy puede proporcionar la blandura deseable que permite que una lente de SiHy se use durante períodos suficientemente prolongados y proporciona a los pacientes beneficios que incluyen comodidad inicial adecuada (es decir, inmediatamente después de la inserción de la lente), un período relativamente corto del tiempo de adaptación requerido para que un paciente se acostumbre a ellas y/o un ajuste apropiado. Un contenido superior de agua sería deseable para proporcionar biocompatibilidad y comodidad a las lentes de contacto de SiHy. Pero existe un límite para la cantidad de agua (que se cree que es de 80%) que puede contener una lente de contacto de SiHy mientras posea todavía suficientes resistencia mecánica y rigidez requeridas para una lente de contacto, como las lentes de contacto de hidrogel convencionales. Por otra parte, un alto contenido de agua también podría tener consecuencias indeseables. A modo de ejemplo, la permeabilidad al oxígeno de una lente de contacto de SiHy podría estar comprometida por el contenido de agua creciente. Además, un alto contenido de agua en una lente de SiHy podría dar como resultado más deshidratación intraocular y por consiguiente incomodidad en el uso inducida por deshidratación, debido a que una lente de contacto de SiHy con un alto contenido de agua podría agotar el suministro limitado de lágrimas (agua) del ojo. Se cree que la deshidratación intraocular se puede derivar de evaporación (es decir, pérdida de agua) en la superficie anterior de la lente de contacto y esta pérdida de agua está controlada principalmente por difusión de agua a través de una lente desde la superficie posterior hasta la superficie anterior, y que la velocidad de difusión es estrechamente proporcional al contenido de agua del material nuclear de la lente en el equilibrio (L. Jones y cols., Contact Lens & Anterior Eye 25 (2002) 147-156, incorporado en la presente mediante referencia en su totalidad).

La incorporación de silicona en un material para lentes de contacto también tiene efectos indeseables sobre la biocompatibilidad de las lentes de contacto, debido a que la silicona es hidrófoba y tiene una gran tendencia a migrar sobre la superficie de la lente que está expuesta a aire. Como resultado, una lente de contacto de SiHy generalmente requerirá un procedimiento de modificación superficial para eliminar o minimizar la exposición de silicona de la lente de contacto y para mantener una superficie hidrófila, incluyendo, por ejemplo, diversos tratamientos plasmáticos (p. ej., Focus® Night & Day® y Air Optix® de CIBA Vision Corporation; PureVision® de Bausch & Lomb; y PremiO™ de Menicon); agentes humectantes internos embebidos físicamente y/o químicamente en la matriz polimérica de SiHy (p. ej., Acuvue® Oasys®, Acuvue® Advance® y Acuvue® TruEye™ de Johnson & Johnson; Biofinity® y Avaira™ de CooperVision). Aunque las técnicas de modificación superficial usadas en la producción comercial de lentes de SiHy pueden proporcionar lentes de SiHy recientes (no usadas) con superficies adecuadamente hidrófilas, una lente de SiHy usada en el ojo puede tener puntos secos y/o zonas superficiales hidrófobas creados debido a la exposición al aire, las fuerzas de cizalladura de los párpados, la migración de silicona y/o el fallo parcial para evitar la exposición de la silicona. Esos puntos secos y/o zonas superficiales hidrófobas son inhumectables y propensos a adsorber lípidos o proteínas del ambiente ocular y se pueden adherir al ojo, provocando incomodidad en el paciente.

El documento WO 2011/071791 A1 tiene una fecha de prioridad de 8 de diciembre de 2009 basada en el número de solicitud provisional de EE. UU. US 61/267.469; tiene una fecha de presentación de 6 de diciembre de 2010; y se

publicó el 16 de junio de 2011. El documento WO 2011/071791 A1 se refiere a un método económico para elaborar una lente de contacto de hidrogel silicónico que tiene un revestimiento hidrófilo sobre la misma que está ligado covalentemente a la lente y tiene una buena hidrofilia, integridad y durabilidad. El documento WO 2011/071791 A1 también proporciona una lente de contacto de hidrogel silicónico que tiene un revestimiento hidrófilo que consiste en un revestimiento de imprimación ligado covalentemente a la lente de contacto y un revestimiento superior ligado covalentemente al revestimiento de imprimación.

Todavía existe una necesidad de lentes de contacto de SiHy con superficies hidrófilas que tengan hidrofilia, humectabilidad y lubricidad persistentes que se puedan mantener en el ojo a lo largo de todo el día.

10 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención puede satisfacer las necesidades de lentes de contacto de SiHy con superficies hidrófilas que tengan una hidrofilia superficial, una humectabilidad superficial y una lubricidad superficial persistentes en el ojo a lo largo de todo el día.

15 En un aspecto, se divulga una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada que comprende: una superficie anterior (convexa) y una superficie posterior opuesta (cóncava); y una configuración estructural estratificada desde la superficie anterior hasta la superficie posterior, en donde la configuración estructural estratificada incluye una capa de hidrogel externa anterior, una capa interna de un material de hidrogel silicónico y una capa de hidrogel externa posterior, en donde el material de hidrogel silicónico tiene una permeabilidad al oxígeno (Dk) de al menos aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 90 barrers, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers, y un primer contenido de agua (indicado como WC_{SiHy}) de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 65%, más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aún más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 55%, lo más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior son sustancialmente uniformes en grosor y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para encerrar completamente la capa interna del material de hidrogel silicónico, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen independientemente una de otra un segundo contenido de agua mayor que WC_{SiHy} , según se caracteriza bien por tener una relación de hinchamiento con agua (denominada WSR) de al menos aproximadamente 100% (preferiblemente al menos aproximadamente 150%, más preferiblemente al menos aproximadamente 200%, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 250%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 300%) si $WC_{SiHy} \leq 45\%$, o bien por tener una relación de hinchamiento con agua de al menos aproximadamente $[120 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})]\%$ (preferiblemente $[130 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})]\%$, más preferiblemente $[140 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})]\%$, aún más preferiblemente $[150 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})]\%$) si $WC > 45\%$, en donde el grosor de cada una de las capas de hidrogel externas anterior y posterior es de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 20 μm , preferiblemente de aproximadamente 0,25 μm a aproximadamente 15 μm , más preferiblemente de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 12,5 μm , aún más preferiblemente de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm (según se mide con microscopio de fuerza atómica a través de una sección transversal desde la superficie posterior hasta la superficie anterior de la lente de contacto de hidrogel silicónico en estado totalmente hidratado).

En otro aspecto, se divulga una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada. Una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada de la invención comprende: un material de hidrogel silicónico como material nuclear, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde la lente de contacto tiene una transmisibilidad de oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers/mm, y un perfil del módulo superficial transversal que comprende, a lo largo de la línea más corta ente las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal de la lente de contacto, una zona externa anterior que incluye y cerca de la superficie anterior, una zona interna que incluye y alrededor del centro de la línea más corta, y una zona externa posterior que incluye y cerca de la superficie posterior, en donde la zona externa anterior tiene un módulo medio de la superficie anterior (indicado como SM_{Ant}) mientras que la zona externa posterior tiene un módulo medio de la superficie posterior (indicado como SM_{Post}), en donde la zona interna tiene un módulo medio de la superficie interna (indicado como SM_{Int}), en donde al menos uno de $\frac{SM_{Int} - SM_{Post}}{SM_{Int}} \times 100\%$ y $\frac{SM_{Int} - SM_{Ant}}{SM_{Int}} \times 100\%$ es al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 35%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 40%.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada. Una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada de la invención comprende: un material de hidrogel silicónico como material nuclear, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde la lente de contacto tiene (1) una transmisibilidad de oxígeno de al menos 40, preferiblemente al menos 60, más preferiblemente al menos 80, aún más preferiblemente al menos 110 barrers/mm, y (2) una lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente

5 de fricción crítico (indicado como CCOF) de 0,046 o menos, preferiblemente 0,043 o menos, más preferiblemente 0,040 o menos, en donde las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente incluyendo grupos ácido carboxílico según se caracteriza por atraer como mucho 200, preferiblemente como mucho 160, más preferiblemente como mucho 120, aún más preferiblemente como mucho 90, lo más preferiblemente como mucho 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión de partículas cargadas positivamente.

Estos y otros aspectos de la invención incluyendo diversas realizaciones preferidas en cualquier combinación se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones actualmente preferidas.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 representa esquemáticamente una vista en sección de la configuración estructural de una lente de contacto de SiHy según una realización preferida de la invención.

La Figura 2 representa esquemáticamente una vista en sección de la configuración estructural de una lente de contacto de SiHy según otra realización preferida de la invención.

15 La Figura 3 muestra los perfiles de intensidad de fluorescencia a través de las secciones transversales de una lente de contacto de SiHy en una microscopía de fluorescencia láser confocal.

La Figura 4 muestra las imágenes de SEM (microscopía electrónica de barrido) de una lente de contacto de SiHy de la invención en un estado liofilizado.

20 La Figura 5 ilustra esquemáticamente la disposición del método de la placa inclinada según una realización preferida.

La Figura 6 muestra imágenes microscópicas ópticas de las lentes de contacto que tienen diferentes revestimientos sobre las mismas después de ser sumergidas en una dispersión de partículas cargadas positivamente (resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4).

25 La Figura 7 ilustra esquemáticamente cómo montar verticalmente en una pinza metálica un fragmento de sección transversal de una lente de contacto de SiHy de la invención para la prueba de AFM.

La Figura 8 muestra la imagen de AFM (microscopía de fuerza atómica) de una porción de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado (en solución salina tamponada con fosfato, pH ~7,3) según una realización preferida de la invención.

30 La Figura 9 muestra un perfil del módulo de la superficie de la sección transversal de una lente de contacto de SiHy de la invención en estado totalmente hidratado (en solución salina tamponada con fosfato, pH ~7,3), a lo largo de las dos líneas más cortas entre las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy, según una realización preferida de la invención que se representa aproximadamente por las gráficas de la deflexión de la ménsula como una función de la distancia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE LA INVENCION

35 Ahora, se hará referencia con detalle a las realizaciones de la invención.

40 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por un experto normal en la especialidad a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio son muy conocidos y se emplean comúnmente en la especialidad. Se usan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los proporcionados en la especialidad y diversas referencias generales. Cuando se proporcione un término en singular, los inventores también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio descritos posteriormente son los muy conocidos y empleados comúnmente en la especialidad.

45 Según se usa en esta solicitud, el término "lente de contacto de hidrogel silicónico" se refiere a una lente de contacto que comprende un material de hidrogel silicónico.

Según se usa en esta solicitud, el término "hidrogel" o "material de hidrogel" se refiere a un material polimérico reticulado que no es hidrosoluble y puede contener al menos 10% en peso de agua dentro de su matriz polimérica cuando está completamente hidratado.

5 Según se usa en esta solicitud, el término "hidrogel no silicónico" se refiere a un hidrogel que está teóricamente libre de silicio.

10 Según se usa en esta solicitud, el término "hidrogel silicónico" se refiere a un hidrogel que contiene silicona. Un hidrogel silicónico se obtiene típicamente mediante la copolimerización de una composición polimerizable que comprende al menos un monómero vinílico que contiene silicona o al menos un macrómero vinílico que contiene silicona o al menos un prepolímero que contiene silicona que tiene grupos etilénicamente insaturados.

15 Según se usa en esta solicitud, el término "monómero vinílico" se refiere a un compuesto que tiene un solo grupo etilénicamente insaturado y se puede polimerizar actínicamente o térmicamente.

Según se usa en esta solicitud, el término "grupo olefínicamente insaturado" o "grupo etilénicamente insaturado" se emplea en la presente en un sentido amplio y está destinado a abarcar cualesquiera grupos que contengan al menos un grupo $>C=C<$. Grupos etilénicamente insaturados ejemplares incluyen sin limitación (met)acrilóilo

20 $(-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2$ y/o $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo, vinilo $(-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{CH}_2)$, estirenilo u otros grupos que contienen $\text{C}=\text{C}$.

Según se usa en esta solicitud, el término "(met)acrilamida" se refiere a metacrilamida y/o acrilamida.

Según se usa en esta solicitud, el término "(met)acrilato" se refiere a metacrilato y/o acrilato.

25 Según se usa en esta solicitud, el término "monómero vinílico hidrófilo" se refiere a un monómero vinílico que como un homopolímero da típicamente un polímero que es hidrosoluble o puede absorber al menos 10 por ciento en peso de agua.

30 Según se usa en esta solicitud, el término "monómero vinílico hidrófobo" se refiere a un monómero vinílico que como un homopolímero da típicamente un polímero que es insoluble en agua y puede absorber menos de 10 por ciento en peso de agua.

35 Según se usa en esta solicitud, el término "macrómero" o "prepolímero" se refiere a un compuesto o polímero de peso molecular medio y alto que contiene dos o más grupos etilénicamente insaturados. Peso molecular medio y alto significa típicamente pesos moleculares medios mayores de 700 daltons.

40 Según se usa en esta solicitud, el término "reticulador" se refiere a un compuesto que tiene al menos dos grupos etilénicamente insaturados. Un "agente de reticulación" se refiere a un reticulador que tiene un peso molecular de aproximadamente 700 daltons o menos.

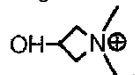
Según se usa en esta solicitud, el término "polímero" significa un material formado al polimerizar/reticular uno o más monómeros o macrómeros o prepolímeros.

45 Según se usa en esta solicitud, el término "peso molecular" de un material polimérico (incluyendo materiales monoméricos o macroméricos) se refiere al peso molecular medio en peso a menos que se apunte específicamente otra cosa o a menos que las condiciones de prueba indiquen lo contrario.

50 Según se usa en esta solicitud, el término "grupo amino" se refiere a un grupo amino primario o secundario de fórmula $-\text{NHR}'$, donde R' es hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, a menos que se apunte específicamente otra cosa.

55 Según se usa en esta solicitud, el término "poliamina funcionalizada con epíclorhidrina" o "poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina" se refiere a un polímero obtenido al hacer reaccionar una poliamina o poliamidoamina con epíclorhidrina para convertir la totalidad o un porcentaje sustancial de grupos amina de la poliamina o poliamidoamina en grupos azetidinio.

Según se usa en esta solicitud, el término "grupo azetidinio" se refiere a un grupo cargado positivamente de



60 Según se usa en esta solicitud, el término "térmicamente reticulable" en referencia a un material polimérico o un grupo funcional significa que el material polimérico o el grupo funcional puede sufrir una reacción de reticulación (o acoplamiento) con otro material o grupo funcional a una temperatura relativamente elevada (de aproximadamente

40°C a aproximadamente 140°C), mientras que el material polimérico o el grupo funcional no puede sufrir la misma reacción de reticulación (o reacción de acoplamiento) con otro material o grupo funcional a temperatura ambiente (es decir, de aproximadamente 22°C a aproximadamente 28°C, preferiblemente de aproximadamente 24°C a aproximadamente 26°C, en particular a aproximadamente 25°C) hasta un grado detectable (es decir, mayor de aproximadamente 5%) durante un período de aproximadamente una hora.

Según se usa en esta solicitud, el término "fosforilcolina" se refiere a un grupo dipolar de $\text{-O-P(=O)(O-)-(CH}_2\text{)}_n\text{-N}^+\text{(R}_1\text{)(R}_2\text{)(R}_3\text{)}$ en el que n es un número entero de 1 a 5 y R₁, R₂ y R₃ independientemente entre sí son alquilo C₁-C₈ o hidroxialquilo C₁-C₈.

Según se usa en esta solicitud, el término "monómero vinílico reactivo" se refiere a un monómero vinílico que tiene un grupo carboxilo o un grupo amino (es decir, un grupo amino primario o secundario).

Según se usa en esta solicitud, el término "monómero vinílico hidrófilo no reactivo" se refiere a un monómero vinílico hidrófilo que está libre de cualquier grupo carboxilo o grupo amino (es decir, grupo amino primario o secundario). Un monómero vinílico no reactivo puede incluir un grupo amino terciario o cuaternario.

Según se usa en esta solicitud, el término "hidrosoluble" en referencia a un polímero significa que el polímero se puede disolver en agua hasta un grado suficiente para formar una solución acuosa del polímero que tenga una concentración de hasta aproximadamente 30% en peso a temperatura ambiente (definida anteriormente).

Según se usa en esta solicitud, el término "ángulo de contacto con el agua" se refiere a un ángulo de contacto con agua medio (es decir, ángulos de contacto medidos por el método de la gota sésil), que se obtiene al promediar medidas de ángulos de contacto.

Según se usa en esta solicitud, el término "integridad" en referencia a un revestimiento sobre una lente de contacto de SiHy está destinado a describir el grado hasta el que la lente de contacto se puede teñir con negro de Sudán en una prueba de tinción con negro de Sudán descrita en el Ejemplo 1. Una buena integridad del revestimiento sobre una lente de contacto de SiHy significa que prácticamente no haya tinción con negro de Sudán de la lente de contacto.

Según se usa en esta solicitud, el término "durabilidad" en referencia a un revestimiento sobre una lente de contacto de SiHy está destinado a describir que el revestimiento sobre la lente de contacto de SiHy puede sobrevivir a una prueba de frotamiento digital.

Según se usa en esta solicitud, el término "sobrevivir a una prueba de frotamiento digital" o "sobrevivir a una prueba de durabilidad" en referencia a un revestimiento sobre una lente de contacto significa que después de frotar digitalmente la lente según un procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ángulo de contacto con agua sobre la lente frotada digitalmente es todavía aproximadamente 100 grados o menos, preferiblemente aproximadamente 90 grados o menos, más preferiblemente aproximadamente 80 grados o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 70 grados o menos.

La "permeabilidad al oxígeno" intrínseca, Dk, de un material es la velocidad a la que el oxígeno pasará a través de un material. Según se usa en esta solicitud, el término "permeabilidad al oxígeno (Dk)" en referencia a un hidrogel (silicónico o no silicónico) o una lente de contacto significa una permeabilidad al oxígeno (Dk) medida que se corrige con respecto a la resistencia superficial al flujo de oxígeno provocado por el efecto de la capa límite según los procedimientos mostrados en los Ejemplos posteriormente. La permeabilidad al oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de barrers, donde "barrer" se define como [(cm³ de oxígeno)(mm) / (cm²)(s)(mm de Hg)] x 10⁻¹⁰.

La "transmisibilidad de oxígeno", Dk/t, de una lente o un material es la velocidad a la que el oxígeno pasará a través de una lente o un material específico con un grosor medio de t [en unidades de mm] sobre el área que se mide. La transmisibilidad de oxígeno se expresa convencionalmente en unidades de barrers/mm, donde "barrers/mm" se define como [(cm³ de oxígeno) / (cm²)(s)(mm de Hg)] x 10⁻⁹.

La "permeabilidad iónica" a través de una lente se correlaciona con el coeficiente de difusión del flujo iónico. El coeficiente de difusión del flujo iónico, D (en unidades de [mm²/min]), se determina al aplicar la ley de Fick como sigue:

$$D = - n' / (A \times dc/dx)$$

donde n' = velocidad de transporte iónico [mol/min]; A = superficie de lente expuesta [mm²]; dc = diferencia de concentración [mol/l]; dx = grosor de la lente [mm].

Según se usa en esta solicitud, el término "oftálmicamente compatible" se refiere a un material o una superficie de un material que puede estar en contacto íntimo con el ambiente ocular durante un período prolongado sin dañar significativamente el ambiente ocular y sin incomodidad significativa del usuario.

5 Según se usa en esta solicitud, el término "oftálmicamente seguro" con respecto a una solución de envasado para esterilizar y almacenar lentes de contacto está destinado a significar que una lente de contacto almacenada en la solución es segura para la colocación directa sobre el ojo sin enjuagar después de tratar en autoclave y que la solución es segura y suficientemente cómoda para el contacto diario con el ojo a través de una lente de contacto. Una solución de envasado oftálmicamente segura después del tratamiento en autoclave tiene una tonicidad y un pH que son compatibles con el ojo y está sustancialmente libre de materiales ocularmente irritantes u ocularmente citotóxicos según los estándares ISO internacionales y las regulaciones de la FDA de los EE. UU.

15 Según se usa en esta solicitud, el término "sección transversal" de una lente de contacto de SiHy se refiere a una sección de la lente obtenida al cortar la lente con una cuchilla o una herramienta de corte con un ángulo sustancialmente normal a cualquiera de las superficies anterior y posterior de la lente. Un experto en la especialidad conoce bien el corte manual (es decir, el corte a mano), o con un micrótopo criostático o con un torno, de una lente de contacto para obtener una sección transversal de la lente de contacto. Una sección transversal resultante de una lente de contacto se puede pulir al usar mordentado iónico o técnicas similares.

20 Los términos "módulo superficial", "blandura superficial", "módulo elástico superficial", "módulo de Young superficial" o módulo de compresión superficial se usan intercambiabilmente en esta solicitud para mencionar una propiedad nanomecánica (propiedad elástica) que se mide mediante microscopía de fuerza atómica (AFM) sobre una superficie de un material o una sección transversal de una lente de contacto en estado totalmente hidratado (en una solución tamponada con fosfato, pH $\sim 7,3 \pm 0,2$), usando el modo de contacto, el método de nanoindentación, el método de Peakforce QNM o el método de fuerza armónica, como es conocido por los expertos en la especialidad. Jan Domke y Manfred Radmacher presentaron que las propiedades elásticas de estas películas delgadas se pueden medir con AFM (Langmuir 1998, 14.). La nanoindentación en AFM se puede realizar según el protocolo experimental descrito por González-Meijome JM, Almeida JB y Parafita MA en Microscopy: Science, Technology, Applications and Education, "Analysis of Surface Mechanical Properties of Unworn and Worn Silicone Hydrogel Contact Lenses Using Nanoindentation with AFM", pp554-559, A. Mendez-Vilas y J. Diaz (Eds.), Formatex Research Center, Badajoz, España (2010). Se apunta que la superficie de una sección transversal de una lente de contacto, no la superficie anterior o posterior de una lente de contacto (como hacen González-Meijome JM, Almeida JB y Parafita MA en su artículo), se analiza usando nanoindentación con AFM. El método de nanoindentación, el método de Peakforce QNM y el método de la fuerza armónica se describen en el documento de Kim Sweers, y cols. en Nanoscale Research Letters 2011, 6:270, titulado "Nanomechanical properties of α -synuclein amyloid fibrils: a comparative study by nanoindentation, harmonic force microscopy, and Peakforce QNM". También se entiende que cuando se llevan a cabo medidas del módulo elástico superficial con AFM a través de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy totalmente hidratada desde la superficie anterior hasta el núcleo o desde el núcleo hasta la superficie posterior (o viceversa), se puede establecer un perfil del módulo superficial a través de una sección transversal de una lente de contacto a lo largo de la línea más corta entre las superficies anterior y posterior en la superficie de la sección transversal de la lente de contacto. Además, se entiende que, como una buena aproximación, se puede usar cualquier cantidad medida experimentalmente y directamente para representar el módulo superficial con la condición de que la cantidad medida sea proporcional al módulo superficial.

45 Según se usa en esta solicitud, el término "capa de hidrogel externa anterior" en referencia a una lente de contacto de SiHy de la invención significa una capa de hidrogel que incluye la superficie anterior de la lente de contacto, tiene un grosor sustancialmente uniforme (es decir, la variación en el grosor no es mayor de aproximadamente 10% del grosor medio de esa capa) y tiene un grosor medio de al menos aproximadamente 0,1 μm . El "grosor medio" de una capa de hidrogel externa anterior se denomina simplemente el "grosor de una capa de hidrogel externa anterior" en esta solicitud.

55 Según se usa en esta solicitud, el término "capa de hidrogel externa posterior" en referencia a una lente de contacto de SiHy de la invención significa una capa de hidrogel que incluye la superficie posterior de la lente de contacto, tiene un grosor sustancialmente uniforme (es decir, la variación en el grosor no es mayor de aproximadamente 10% del grosor medio de esa capa) y tiene un grosor medio de al menos aproximadamente 0,1 μm . El "grosor medio" de una capa de hidrogel externa posterior se denomina simplemente el "grosor de una capa de hidrogel externa posterior" en esta solicitud.

60 Según se usa en esta solicitud, el término "capa interna" en referencia a una lente de contacto de SiHy de la invención significa una capa que incluye un plano curvado central (que divide la lente de contacto en dos partes, conteniendo una la superficie anterior y conteniendo la otra la superficie posterior) y tiene un grosor variable.

65 Según se usa en esta solicitud, el término "revestimiento reticulado" o "revestimiento de hidrogel" se usa intercambiabilmente para describir un material polimérico reticulado que tiene una red tridimensional que puede contener agua cuando está totalmente hidratado. La red tridimensional de un material polimérico reticulado se puede formar mediante la reticulación de dos o más polímeros lineales o reticulados a través de reticulaciones.

Según se usa en esta solicitud, el término "relación de hinchamiento en agua", en referencia a una capa de hidrogel externa anterior o posterior de un material de hidrogel de una lente de contacto de SiHy de la invención, significa un valor determinado con AFM según $WSR = \frac{L_{Húmeda}}{L_{Seca}} \times 100\%$ en la que WSR es la relación de hinchamiento en agua de

5 una de la capa de hidrogel externa anterior y posterior, $L_{Húmeda}$ es el grosor medio de esa capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se mide con AFM sobre una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado (es decir, en una solución tamponada con fosfato, $pH \sim 7,3 \pm 0,2$), y L_{Seca} es el grosor medio de esa capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy en estado seco según se mide con AFM sobre una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado seco (secada sin conservar la porosidad del material de hidrogel, p. ej., secada a vacío) y en atmósfera sustancialmente
 10 seca. Se cree que una relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa (de una lente de contacto de SiHy de la invención) es proporcional al contenido de agua poseído por cada capa de hidrogel externa y una relación de hinchamiento en agua de al menos aproximadamente 100% o $\frac{120 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$ (siempre que sea mayor, WC_{SiHy} es el contenido de agua del núcleo (o capa interna de) material de hidrogel silicónico de una lente de
 15 contacto de SiHy de la invención) puede servir como un buen indicador de la naturaleza de las capas de hidrogel externas que tienen un contenido de agua superior con relación al núcleo (o capa interna de) material de hidrogel silicónico de una lente de contacto de SiHy de la invención.

Según se usa en esta solicitud, el término "módulo superficial reducido", en referencia a cualquiera o ambas de las
 20 capas de hidrogel externas anterior y posterior de una lente de contacto de SiHy de la invención, está destinado a significar un valor calculado basado en la siguiente ecuación

$$RSM = \frac{\overline{SM}_{interno} - \overline{SM}_{externo}}{\overline{SM}_{interno}} \times 100\%$$

25 En la que RSM es el módulo reducido de la capa de hidrogel externa anterior o posterior con relación a la capa interna, $\overline{SM}_{externo}$ es el módulo superficial medio de la capa de hidrogel externa posterior o anterior, y $\overline{SM}_{interno}$ es el módulo superficial medio de la capa interna. $\overline{SM}_{externo}$ y $\overline{SM}_{interno}$ se obtienen a partir de un perfil del módulo superficial transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado (según se mide al analizar propiedades mecánicas superficiales, es decir, módulos superficiales de una sección transversal de la lente de
 30 contacto de SiHy totalmente hidratada usando AFM), según se describe anteriormente. Se espera que el perfil del módulo superficial transversal (es decir, una gráfica del módulo superficial frente a la distancia desde una de las superficies anterior y posterior hasta la otra superficie a lo largo de la línea más corta entre las superficies anterior y posterior en la superficie de una sección transversal de una lente de SiHy en estado totalmente hidratado) deba tener al menos dos zonas externas (incluyendo una la superficie anterior e incluyendo la otra la superficie posterior)
 35 y una zona interna (correspondiente al material de hidrogel silicónico del núcleo. El módulo superficial medio para la zona externa (es decir, capa de hidrogel externa) se obtiene al promediar todos los módulos superficiales en la zona externa excluyendo una región de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micras entre la zona externa y la zona interna (es decir, en y/o cerca de la región límite o zona de transición).

40 Un "coeficiente de fricción crítico" es la tangente del ángulo crítico que es el ángulo inclinado más alto de una placa inclinada en la que una lente empieza a deslizarse sobre la placa inclinada después de ser empujada, pero se detiene, o emplea más de 10 segundos, antes de alcanzar el final. Los procedimientos para determinar el coeficiente de fricción crítico (CCOF) se describen en el Ejemplo 29. Se cree que el coeficiente de fricción crítico (CCOF) de una lente de contacto se correlaciona con la lubricidad superficial de esa lente de contacto y se puede usar para
 45 cuantificar la lubricidad superficial de una lente de contacto.

Según se usa en esta solicitud, la "prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente" se refiere a una prueba para caracterizar la concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) de una lente de contacto de SiHy hidratada. La prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente se realiza
 50 como sigue. Se prepara una dispersión acuosa de resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4, que son esféricas, resinas de base fuerte de tipo I (copolímeros de estireno/divinilbenceno que contienen grupos funcionales $N^+(CH_3)_3Cl^-$ y 4% de divinilbenceno) al dispersar una cantidad dada de resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4 en una solución salina tamponada con fosfato ($pH \sim 7,3$) para tener una concentración de resina de 5% en peso y a continuación se mezcla bien al remover o agitar o someter a turbulencia a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Las lentes de
 55 contacto de hidrogel silicónico hidratadas se sumergen en la dispersión acuosa de resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4 preparadas anteriormente y se agitan con turbulencia a unas rpm de aproximadamente 1000-1100 durante aproximadamente 1 minuto, seguido por enjuague con agua DI y turbulencia en agua DI durante aproximadamente 1 minuto. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes de las lentes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. Se puede contar el número de
 60 partículas cargadas positivamente adheridas a la superficie de cada lente. El número de partículas cargadas positivamente adheridas a la superficie de la lente es proporcional a la concentración superficial de grupos cargados negativamente de una lente de contacto.

Según se usa en esta solicitud, el término "contenido de ácido carboxílico", en referencia al revestimiento reticulado o una capa de hidrogel externa de una lente de contacto de SiHy de la invención, significa el porcentaje en peso de grupo carboxílico (COOH) basado en el peso del revestimiento reticulado o la capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy. El contenido de ácido carboxílico de un revestimiento reticulado o una capa de hidrogel externa se puede estimar teóricamente basándose en la composición de materias primas para elaborar el revestimiento reticulado o la capa de hidrogel externa y en el contenido de ácido carboxílico de cada una de las materias primas.

La invención se refiere a una lente de contacto de SiHy que tiene una configuración estructural estratificada y un gradiente de agua único de dentro a afuera de la lente de contacto de SiHy: un cuerpo (o material nuclear) de hidrogel silicónico de contenido de agua inferior completamente cubierto por una capa de hidrogel externa (superficial) que tiene un contenido de agua superior y un grosor adecuado (al menos aproximadamente 0,1 μm) y que está sustancialmente libre de silicona (preferiblemente totalmente libre de silicona); y siendo el contenido de agua de la capa de hidrogel externa al menos aproximadamente 1,2 veces (o 120%), preferiblemente al menos aproximadamente 1,3 veces (o 130%), más preferiblemente al menos aproximadamente 1,4 veces (o 140%), aún más preferiblemente al menos aproximadamente 1,5 veces (150%), lo más preferiblemente al menos aproximadamente 2 veces (o 200%) del contenido de agua del material nuclear. La Figura 1 ilustra esquemáticamente una lente de contacto de SiHy que tiene una configuración estructural estratificada, según una realización preferida. Conforme a esta realización preferida de la invención, la lente **100** de contacto de SiHy tiene una superficie **101** anterior (o superficie curva o convexa frontal) y una superficie **102** posterior opuesta (o superficie curva o cóncava de base) que descansa sobre la córnea cuando es utilizada por un usuario. La lente **100** de contacto de SiHy comprende una capa **110** interna (o media) y dos capas **120** externas. La capa **110** interna es el material nuclear de la lente **100** de contacto de SiHy y tiene una conformación tridimensional muy cercana a la lente **100** de contacto de SiHy. La capa **110** interna está formada preferiblemente por un hidrogel silicónico de contenido de agua inferior. Las dos capas **120** externas, sustancialmente idénticas entre sí, tienen un grosor sustancialmente uniforme y están formadas por un material de hidrogel sustancialmente libre de silicona (preferiblemente totalmente libre de silicona) que tiene un contenido de agua superior con relación al de la capa **110** interna. Las dos capas **120** externas están fusionadas en el borde **103** periférico de la lente **100** de contacto y cubren completamente la capa **110** interna.

Una lente de contacto de SiHy con una configuración estructural estratificada de la invención puede ofrecer varias ventajas sobre las lentes de contacto de la especialidad anterior. En primer lugar, esta lente de contacto de SiHy todavía puede poseer alta permeabilidad al oxígeno, que se requiere para mantener la salud corneal del ojo. En segundo lugar, debido a que la capa interna (material nuclear) proporciona resistencia mecánica y rigidez al núcleo requeridas para una lente de contacto, las capas de hidrogel externas pueden no tener límite con respecto al contenido de agua y pueden contener tanta agua como sea posible. Como tales, las capas de hidrogel externas pueden proveer a la lente de contacto de una envuelta superenriquecida con agua o un gradiente de contenido de agua en la configuración estructural de la lente (el contenido de agua más alto en la región cercana a y que incluye la superficie de la lente y el contenido de agua más bajo en el núcleo de la lente). En tercer lugar, una lente de contacto de SiHy con una configuración estructural estratificada de la invención puede tener baja deshidratación intraocular, puede provocar menos sensación de sequedad en el ojo y por consiguiente puede mejorar la comodidad de uso al final del día. Se cree que la capa interna (es decir, el material nuclear de la lente) con bajo contenido de agua controlará (limitará) la velocidad de difusión de agua a través de una lente desde la superficie posterior hasta la superficie anterior y a su vez la evaporación (pérdida de agua) en la superficie anterior de la lente. También se cree que una configuración estructural estratificada de la invención puede crear un gradiente de concentración de agua hacia dentro (es decir, disminuyendo el contenido de agua según se va hacia dentro de la superficie anterior hacia el cuerpo de la lente), lo que es desfavorable para la difusión de agua a través de una lente desde la superficie posterior hasta la superficie anterior basándose en las leyes de difusión de Fick. En cuarto lugar, una lente de contacto de SiHy con una configuración estructural estratificada de la invención puede proporcionar alta biocompatibilidad, debido a que el agua es muy biocompatible con la lágrima y debido a que el alto contenido de agua (p. ej., preferiblemente > 75% de H_2O) en las capas de hidrogel externas está situado en y cerca de las superficies anterior y posterior con las que el ojo está en contacto directo y donde la biocompatibilidad tiene más importancia. En quinto lugar, el alto contenido de agua en las capas de hidrogel externas con grosor adecuado puede proporcionar una lente de contacto de SiHy con una superficie muy blanda, es decir, un "amortiguador acuoso". En sexto lugar, una lente de contacto de SiHy con una configuración estructural estratificada de la invención puede tener una superficie muy lubricada. Se cree que la capa de hidrogel externa con un contenido de agua muy superior y con grosor adecuado proporcionará una superficie "acuófila" que puede atraer lágrimas para que se extiendan sobre la superficie de la lente. Se cree que la capa de hidrogel externa con una blandura muy superior que la del material nuclear de la lente (la capa interna) puede ser muy sensible a la deformación bajo presión (es decir, fuerzas de cizalladura de los párpados) y puede proporcionar lubricación elastohidrodinámica cuando esta lente de contacto de SiHy se utiliza en el ojo. En séptimo lugar, una configuración estructural estratificada en una lente de contacto de SiHy de la invención puede evitar la exposición de silicona. Se cree que la red de malla tridimensional (es decir, la matriz polimérica) de las capas de hidrogel externas con grosor adecuado puede cubrir la silicona y evitar que la silicona migre sobre la superficie de la lente. En octavo lugar, una lente de contacto de SiHy de la invención puede tener una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) y es menos sensible a la adhesión de residuos durante el manejo por el paciente y

la alta adhesión de proteínas durante la utilización (se cree que una mayoría de las proteínas de las lágrimas está cargada positivamente).

5 En un aspecto, se divulga una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada que comprende: una superficie anterior (convexa) y una superficie posterior opuesta (cóncava); y una configuración estructural estratificada desde la superficie anterior hasta la superficie posterior, en donde la configuración estructural estratificada incluye una capa de hidrogel externa anterior, una capa interna de un material de hidrogel silicónico y una capa de hidrogel externa posterior, en donde el material de hidrogel silicónico tiene una permeabilidad al oxígeno (D_k) de al menos aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 90, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers, y un primer contenido de agua (indicado como WC_{SiHy}) de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 65%, más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aún más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 55%, lo más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor sustancialmente uniforme y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel silicónico, y en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen independientemente una de otra un segundo contenido de agua mayor que WC_{SiHy} , según se caracteriza bien por tener una relación de hinchamiento en agua de al menos aproximadamente 100% (preferiblemente al menos aproximadamente 150%, más preferiblemente al menos aproximadamente 200%, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 250%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 300%) si $WC_{SiHy} \leq 45\%$, o bien por tener una relación de hinchamiento en agua de al menos aproximadamente $\frac{120 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$, (preferiblemente $\frac{130 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$, más preferiblemente $\frac{140 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$, aún más preferiblemente $\frac{150 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$) si $WC_{SiHy} > 45\%$, en donde el grosor de cada capa de hidrogel externa es de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 20 μm , preferiblemente de aproximadamente 0,25 μm a aproximadamente 15 μm , más preferiblemente de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 12,5 μm , aún más preferiblemente de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm (según se mide con microscopía de fuerza atómica a través de una sección transversal desde la superficie posterior hasta la superficie anterior de la lente de contacto de hidrogel silicónico en estado totalmente hidratado).

10

15

20

25

30 Las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho aproximadamente 200, preferiblemente como mucho aproximadamente 160, más preferiblemente como mucho aproximadamente 120, aún más preferiblemente como mucho aproximadamente 90, lo más preferiblemente como mucho aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en la prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tiene una lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (indicado como CCOF) de aproximadamente 0,046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0,043 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,040 o menos.

35

40 Conforme a la invención, la capa interna de una lente de contacto de SiHy es prácticamente el material nuclear de la lente. Se puede derivar directamente de una lente de contacto de SiHy preformada en un procedimiento de modificación superficial en el que dos capas de hidrogel externas se aplican y se ligan directamente y/o indirectamente sobre las lentes de contacto de SiHy preformadas. Una lente de contacto de SiHy preformada puede ser cualquier lente de SiHy comercial, tal como una de las descritas anteriormente. Alternativamente, un SiHy preformado se puede elaborar según cualesquiera métodos bien conocidos para el experto en la especialidad. Por ejemplo, las lentes de contacto preformadas se pueden producir en un "molde de colada giratorio" convencional, según se describe, por ejemplo, la Patente de EE. UU. N° 3.408.429, o mediante el procedimiento de moldeo por colada completa en una forma estática, según se describe en las Patentes de EE. UU. N° 4.347.198, 5.508.317, 5.583.463, 5.789.464 y 5.849.810, o mediante corte con torno de botones de hidrogel silicónico según se usa en la elaboración de lentes de contacto a medida. En el moldeo por colada, típicamente, una formulación para lentes se distribuye en moldes y se cura (es decir, se polimeriza y/o reticula) en moldes para elaborar lentes de contacto. Para la producción de lentes de contacto de SiHy preformadas, una formulación para lentes de SiHy para moldeo por colada o moldeo por colada giratorio o para formar varas de SiHy usadas en el corte con torno de lentes de contacto comprende generalmente al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un monómero vinílico que contiene silicona, un macrómero vinílico que contiene silicona, un prepolímero que contiene silicona, un monómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico hidrófobo, un agente de reticulación (un compuesto que tiene un peso molecular de aproximadamente 700 daltons o menos y que contiene al menos dos grupos etilénicamente insaturados), un iniciador de radicales libres (fotoiniciador o iniciador térmico), un macrómero/prepolímero vinílico hidrófilo y una de sus combinaciones, como es bien conocido para un experto en la especialidad. Una lente de contacto de una formulación de SiHy también puede comprender otros componentes necesarios conocidos para un experto en la especialidad, tales como, por ejemplo, un agente absorbente UV, un agente de tinción para visibilidad (p. ej., colorantes, pigmentos o sus mezclas), agentes antimicrobianos (p. ej., preferiblemente nanopartículas de plata), un agente bioactivo, lubricantes lixiviables, agentes estabilizantes de la lágrima lixiviables, y sus mezclas, como es conocido para un experto en la especialidad. A continuación, las lentes de contacto de SiHy preformadas resultantes se pueden someter a extracción con un disolvente de extracción para retirar componentes no

45

50

55

60

polimerizados de las lentes resultantes y a un procedimiento de hidratación, como es conocido por un experto en la especialidad. Además, una lente de contacto de SiHy preformada puede ser una lente de contacto coloreada (es decir, una lente de contacto de SiHy que tiene al menos un patrón coloreado impreso sobre la misma como es bien conocido por un experto en la especialidad).

5 Cualesquiera monómeros vinílicos que contienen silicona adecuados se pueden usar en la invención. Ejemplos de monómeros vinílicos que contienen silicona preferidos incluyen sin limitación N-[tris(trimetilsiloxi)sililpropil]-
 (met)acrilamida, N-[tris(dimetilpropilsiloxi)-sililpropil]-(met)acrilamida, N-
 10 [tris(dimetilfenilsiloxi)sililpropil](met)acrilamida, N-[tris(dimetiletilsiloxi)sililpropil](met)acrilamida, N-(2-hidroxi-3-(3-
 (bis(trimetilsililoxi)metilsilil)propiloxi)propil)-2-metilacrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-
 (bis(trimetilsililoxi)metilsilil)propiloxi)propil)acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-
 (bis(trimetilsililoxi)metilsilil)propiloxi)propil]-2-metilacrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-
 (bis(trimetilsililoxi)metilsilil)propiloxi)propil]acrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil)-2-
 15 metilacrilamida; N-(2-hidroxi-3-(3-(tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil)acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-
 (tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil]-2-metilacrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-
 (tris(trimetilsililoxi)silil)propiloxi)propil]acrilamida; N-[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]-2-metilacrilamida;
 N-[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]acrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]-
 20 2-metilacrilamida; N,N-bis[2-hidroxi-3-(3-(t-butildimetilsilil)propiloxi)propil]acrilamida; 3-
 metacriloxipropilpentametildisiloxano, metacrilato de tris(trimetilsililoxi)sililpropilo (TRIS), (3-metacriloxi-2-
 hidroxipropiloxi)propilbis(trimetilsililoxi)metilsilano), (3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxi)propiltris(trimetilsililoxi)silano, 3-
 metacriloxi-2-(2-hidroxietoxi)-propiloxi)propilbis(trimetilsililoxi)metilsilano, carbamato de N-2-metacriloxietil-O-(metil-
 bis-trimetilsililoxi-3-propil)sililo, carbonato de 3-(trimetilsilil)propilvinilo, 3-(viniloxicarbonil)propil-tris(trimetil-
 siloxi)silano, carbamato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilvinilo, carbamato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilalilo,
 25 carbonato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilvinilo, carbonato de t-butildimetil-siloxietilvinilo; carbonato de
 trimetilsililmetilvinilo y carbonato de trimetilsililmetilvinilo). Los monómeros de (met)acrilamida que contienen siloxano
 de fórmula (1) más preferidos son N-[tris(trimetilsililoxi)sililpropil]acrilamida, TRIS, N-[2-hidroxi-3-(3-(t-
 butildimetilsilil)propiloxi)propil]acrilamida, o sus combinaciones.

Una clase de monómeros o macrómeros vinílicos que contienen silicona preferidos es la de monómeros o
 30 macrómeros vinílicos que contienen polisiloxano. Ejemplos de estos monómeros o macrómeros vinílicos que
 contienen polisiloxano son polidimetilsiloxanos con monometacrilato o monoacrilato de diversos pesos moleculares
 (p. ej., polidimetilsiloxano terminado en mono-3-metacriloxipropilo, terminado en monobutilo o polidimetilsiloxano
 terminado en mono-(3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxi)propilo, terminado en monobutilo); polidimetilsiloxanos con
 dimetacrilato o diacrilato de diverso peso molecular; polidimetilsiloxanos terminados en carbonato de vinilo;
 35 polidimetilsiloxanos terminados en carbamato de vinilo; polidimetilsiloxanos terminados en vinilo de diverso peso
 molecular; polidimetilsiloxanos terminados en metacrilamida; polidimetilsiloxanos terminados en acrilamida;
 polidimetilsiloxanos terminados en acrilato; polidimetilsiloxanos terminados en metacrilato; bis-3-metacriloxi-2-
 hidroxipropiloxipropilpolidimetilsiloxano; N,N,N',N'-tetraquis(3-metacriloxi-2-hidroxipropil)-alfa,omega-bis-3-
 aminopropil-polidimetilsiloxano; monómeros polisiloxanilalquil(met)acrílicos; un macrómero que contiene siloxano
 40 seleccionado del grupo que consiste el Macrómero A, el Macrómero B, el Macrómero C y el Macrómero D descritos
 en el documento US 5.760.100; los productos de reacción de metacrilato de glicidilo con polidimetilsiloxanos con
 funcionalidad amino; monómeros o macrómeros vinílicos que contienen siloxano funcionalizados con hidroxilo;
 macrómeros que contienen polisiloxano divulgados en las Patentes de EE. UU. N° 4.136.250, 4.153.641, 4.182.822,
 4.189.546, 4.343.927, 4.254.248, 4.355.147, 4.276.402, 4.327.203, 4.341.889, 4.486.577, 4.543.398, 4.605.712,
 45 4.661.575, 4.684.538, 4.703.097, 4.833.218, 4.837.289, 4.954.586, 4.954.587, 5.010.141, 5.034.461, 5.070.170,
 5.079.319, 5.039.761, 5.346.946, 5.358.995, 5.387.632, 5.416.132, 5.451.617, 5.486.579, 5.962.548, 5.981.675,
 6.039.913 y 6.762.264; macrómeros que contienen polisiloxano divulgados en las Patentes de EE. UU. N°
 4.259.467, 4.260.725 y 4.261.875.

50 También pueden ser de utilidad macrómeros de dos y tres bloques que consisten en polidimetilsiloxano y poli(óxidos
 de alquileo). Por ejemplo, se podría usar metacrilato de poli(óxido de etileno)-bloque-polidimetilsiloxano-bloque-
 poli(óxido de etileno) protegido en el extremo con metacrilato para mejorar la permeabilidad al oxígeno.
 Monómeros/macrómeros vinílicos que contienen siloxano funcionalizados con hidroxilo monofuncionales adecuados
 y monómeros/macrómeros vinílicos que contienen siloxano funcionalizados con hidroxilo multifuncionales adecuados
 55 están disponibles comercialmente de Gelest, Inc, Morrisville, PA.

Otra clase de macrómeros que contienen silicona preferidos es la de prepolímeros que contienen silicio que
 comprenden segmentos hidrófilos y segmentos hidrófobos. Se pueden usar en la invención cualesquiera
 60 prepolímeros que contienen silicona adecuados con segmentos hidrófilos y segmentos hidrófobos. Ejemplos de
 estos prepolímeros que contienen silicona incluyen los descritos en las Patentes de EE. UU. de propietario común N°
 6.039.913, 7.091.283, 7.268.189 y 7.238.750. 7.521.519; las publicaciones de solicitud de patente de propietario
 común N° US 2008-0015315 A1, US 2008-0143958 A1, US 2008-0143003 A1, US 2008-0234457 A1, US 2008-
 0231798 A1 y la solicitud de patente de EE. UU. de propietario común N° 61/180.449 y 61/180.453.

65 Ejemplos de monómeros vinílicos hidrófilos preferidos son N,N-dimetilacrilamida (DMA), N,N-dimetilmetacrilamida
 (DMMA), ácido 2-acrilamidoglicólico, 3-acriloilamino-1-propanol, N-hidroxietilacrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-

5 acrilamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-n-propil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-n-propil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-isopropil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-isopropil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-n-butil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-terc-butil-3-metilen-2-pirrolidona, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), acrilato de 2-hidroxietilo (HEA), acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), hidrocloreto de 2-hidroxipropilmetacrilato de trimetilamonio, hidrocloreto de metacrilato de aminopropilo, metacrilato de dimetilaminoetilo (DMAEMA), metacrilato de glicerol (GMA), N-vinil-2-pirrolidona (NVP), alcohol alílico, vinilpiridina, un (met)acrilato de alcoxi(C₁-C₄)-polietilenglicol que tiene un peso molecular medio en peso de hasta 1500, ácido metacrílico, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, N-vinilisopropilamida, N-vinil-N-metilacetamida, alcohol alílico, N-vinilcaprolactama y sus mezclas.

15 Ejemplos de monómeros vinílicos hidrófobos preferidos incluyen acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de isopropilo, acrilato de ciclohexilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, valerato de vinilo, estireno, cloropreno, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, acrilonitrilo, 1-buteno, butadieno, metacrilonitrilo, viniltolueno, vinil-etil-éter, metacrilato de perfluorohexiletiltiocarbonilaminoetilo, metacrilato de isobornilo, metacrilato de trifluoroetilo, metacrilato de hexafluoroisopropilo, metacrilato de hexafluorobutilo.

20 Ejemplos de agentes de reticulación preferidos incluyen sin limitación diacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, diacrilato de etilenglicol, diacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, trimetacrilato de trimetilolpropano, tetrametacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de bisfenol A, metacrilato de vinilo, etilendiaminodimetilacrilamida, etilendiaminodiacrilamida, dimetacrilato de glicerol, isocianurato de trialilo, cianurato de trialilo, metacrilato de alilo, metacrilato de alilo, 1,3-bis(metacrilamidopropil)-1,1,3,3-tetraquis(trimetilsiloxi)disiloxano, N,N'-metilenbisacrilamida, N,N'-metilenbismetacrilamida, N,N'-etilenbisacrilamida, N,N'-etilenbismetacrilamida, 1,3-bis(N-metacrilamidopropil)-1,1,3,3-tetraquis-(trimetilsiloxi)disiloxano, 1,3-bis(metacrilamidobutil)-1,1,3,3-tetraquis(trimetilsiloxi)-disiloxano, 1,3-bis(acrilamidopropil)-1,1,3,3-tetraquis(trimetilsiloxi)disiloxano, 1,3-bis(metacriloxietilureidopropil)-1,1,3,3-tetraquis(trimetilsiloxi)disiloxano, y sus combinaciones. Un agente de reticulación preferido es diacrilato de tetra(etilenglicol), diacrilato de tri(etilenglicol), diacrilato de etilenglicol, diacrilato de di(etilenglicol), metilenbisacrilamida, isocianurato de trialilo o cianurato de trialilo. La cantidad de un agente de reticulación usado se expresa en contenido en peso con respecto al polímero total y está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 4% y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2%.

35 Ejemplos de iniciadores térmicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo), peróxidos tales como peróxido de benzoilo, y similares. Preferiblemente, el iniciador térmico es 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN).

40 Fotoiniciadores adecuados son éter metílico de benzoína, dietoxiacetofenona, un óxido de benzoilfosfina, 1-hidroxiciclohexil-fenil-cetona y los tipos Darocur e Irgacur, preferiblemente Darocur 1173® y Darocur 2959®. Ejemplos de iniciadores de benzoilfosfina incluyen óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenilfosfina; óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-propilfenilfosfina y óxido de bis-(2,6-diclorobenzoil)-4-N-butilfenilfosfina. También son adecuados fotoiniciadores que se pueden incorporar, por ejemplo, en un macrómero o se pueden usar como un monómero especial. Ejemplos de fotoiniciadores reactivos son los divulgados en el documento EP 632 329. A continuación, la polimerización se puede desactivar mediante radiación actínica, por ejemplo luz, en particular luz UV de una longitud de onda adecuada. Los requisitos espectrales se pueden controlar según esto, si es apropiado, mediante la adición de fotosensibilizadores adecuados.

50 Se pueden usar en la invención cualesquiera agentes absorbentes UV polimerizables adecuados. Preferiblemente, un agente absorbente UV polimerizable comprende un resto benzotriazol o un resto benzofenona. Ejemplos de agentes absorbentes UV polimerizables preferidos incluyen sin limitación 2-(2-hidroxi-5-vinilfenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-5-acrililoxifenil)-2H-benzotriazol, 2-(2-hidroxi-3-metacrilamidometil-5-terc-octilfenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacrilamidofenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacrilamidofenil)-5-metoxibenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxipropil-3'-t-butil-fenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxietilfenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxipropilfenil)benzotriazol, 2-hidroxi-4-acrililoxialcoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metacrililoxialcoxibenzofenona, alil-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metacriloxibenzofenona.

60 El agente bioactivo es cualquier compuesto que pueda prevenir una enfermedad ocular o reducir los síntomas de una enfermedad ocular. El agente bioactivo puede ser un fármaco, un aminoácido (p. ej., taurina, glicina, etc.), un polipéptido, una proteína, un ácido nucleico, o cualquiera de sus combinaciones. Ejemplos de fármacos útiles en la presente incluyen, pero no se limitan a, rebamipida, ketotifeno, olaptidina, cromoglicolato, ciclosporina, nedocromilo, levocabastina, lodoxamida, ketotifeno, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable. Otros ejemplos de agentes bioactivos incluyen ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA), ácidos hidroxilados en alfa (p. ej., ácidos glicólico, láctico, málico, tartárico, mandélico y cítrico y sus sales, etc.), ácidos linoleico y gammalinoleico y vitaminas (p. ej., B5, A, B6, etc.).

Ejemplos de lubricantes lixiviables incluyen sin limitación materiales mucinosos (p. ej., poli(ácido glicólico)) y polímeros hidrófilos no reticulables (es decir, sin grupos etilénicamente insaturados). Cualesquiera polímeros o copolímeros hidrófilos sin grupos etilénicamente insaturados se pueden usar como lubricantes lixiviables. Ejemplos preferidos de polímeros hidrófilos no reticulables incluyen, pero no se limitan a, poli(alcoholes vinílicos) (PVAs), poliamidas, poliimididas, polilactona, un homopolímero de una vinil-lactama, un copolímero de al menos una vinil-lactama en presencia o en ausencia de uno o más comonomeros vinílicos hidrófilos, un homopolímero de acrilamida o metacrilamida, un copolímero de acrilamida o metacrilamida con uno o más monómeros vinílicos hidrófilos, poli(óxido de etileno) (es decir, polietilenglicol (PEG)), un derivado de polioxietileno, poli-N-N-dimetilacrilamida, poli(ácido acrílico), poli-2-etiloxazolina, polisacáridos de heparina, polisacáridos, y sus mezclas. El peso molecular medio en peso M_w del polímero hidrófilo no reticulable es preferiblemente de 5.000 a 100.000.

Ejemplos de agentes estabilizantes de la lágrima lixiviables incluyen, sin limitación, fosfolípidos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, glicolípidos, gliceroglicolípidos, esfingolípidos, esfingoglicolípidos, alcoholes grasos, ácidos grasos, aceites minerales, y sus mezclas. Preferiblemente, un agente estabilizante de la lágrima es un fosfolípido, un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido, un glicolípidos, un gliceroglicolípidos, un esfingolípidos, un esfingoglicolípidos, un ácido graso que tiene de 8 a 36 átomos de carbono, un alcohol graso que tiene de 8 a 36 átomos de carbono, o una de sus mezclas.

Conforme a la invención, una formulación para lentes de SiHy puede ser una solución o una masa fundida a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 85°C. Preferiblemente, una composición polimerizable es una solución de todos los componentes deseables en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados.

Una formulación para lentes de SiHy se puede preparar al disolver todos los componentes deseables en cualquier disolvente adecuado, tal como agua, una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles con agua, un disolvente orgánico o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos, como sabe un experto en la especialidad.

Un ejemplo de disolventes orgánicos preferidos incluye, sin limitación, tetrahidrofurano, éter metílico de tripropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de etilenglicol, cetonas (p. ej., acetona, metil-etil-cetona, etc.), éter n-butílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, éter fenílico de etilenglicol, éter metílico de propilenglicol, acetato de éter metílico de propilenglicol, acetato de éter metílico de dipropilenglicol, éter n-propílico de propilenglicol, éter n-propílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de tripropilenglicol, éter n-butílico de propilenglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter n-butílico de tripropilenglicol, éter fenílico de propilenglicol, éter dimetílico de dipropilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de amilo, lactato de metilo, lactato de etilo, lactato de i-propilo, cloruro de metileno, 2-butanol, 1-propanol, 2-propanol, mentol, ciclohexanol, ciclopentanol y exonorborneol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 3-metil-2-butanol, 2-heptanol, 2-octanol, 2-nonanol, 2-decanol, 3-octanol, norborneol, terc-butanol, alcohol terc-amílico, 2-metil-2-pentanol, 2,3-dimetil-2-butanol, 3-metil-3-pentanol, 1-metilciclohexanol, 2-metil-2-hexanol, 3,7-dimetil-3-octanol, 1-cloro-2-metil-2-propanol, 2-metil-2-heptanol, 2-metil-2-octanol, 2-2-metil-2-nonanol, 2-metil-2-decanol, 3-metil-3-hexanol, 3-metil-3-heptanol, 4-metil-4-heptanol, 3-metil-3-octanol, 4-metil-4-octanol, 3-metil-3-nonanol, 4-metil-4-nonanol, 3-metil-3-octanol, 3-etil-3-hexanol, 3-metil-3-heptanol, 4-etil-4-heptanol, 4-propil-4-heptanol, 4-isopropil-4-heptanol, 2,4-dimetil-2-pentanol, 1-metilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 3-hidroxi-3-metil-1-butene, 4-hidroxi-4-metil-1-ciclopentanol, 2-fenil-2-propanol, 2-metoxi-2-metil-2-propanol, 2,3,4-trimetil-3-pentanol, 3,7-dimetil-3-octanol, 2-fenil-2-butanol, 2-metil-1-fenil-2-propanol y 3-etil-3-pentanol, 1-etoxi-2-propanol, 1-metil-2-propanol, alcohol t-amílico, isopropanol, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilpropionamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilpropionamida, N-metilpirrolidinona, y sus mezclas.

Numerosas formulaciones para lentes de SiHy se han descrito en numerosas patentes y solicitudes de patente publicadas en la fecha de presentación de esta solicitud. Todas ellas se pueden usar al obtener una lente de SiHy preformada que a su vez se convierte en la capa interna de una lente de contacto de SiHy de la invención, con la condición de que den un material de SiHy que tenga una Dk y un contenido de agua especificados anteriormente. Una formulación para lentes de SiHy para elaborar lentes de SiHy comerciales, tales como Lotrafilcon A, Lotrafilcon B, Balafilcon A, Galyfilcon A, Senofilcon A, Narafilcon A, Narafilcon B, Comfilcon A, Enfilcon A, Asmofilcon A, Filcon II 3, también se puede usar en la elaboración de lentes de contacto de SiHy preformadas (la capa interna de una lente de contacto de SiHy de la invención).

Los moldes para lentes para elaborar lentes de contacto son bien conocidos para un experto en la especialidad y, por ejemplo, se emplean en el moldeo por colada o la colada giratoria. Por ejemplo, un molde (para moldeo por colada) comprende generalmente al menos dos secciones (o porciones) de molde o mitades de molde, es decir mitades de molde primera y segunda. La primera mitad del molde define una primera superficie de moldeo (u óptica) y la segunda mitad del molde define una segunda superficie de moldeo (u óptica). Las mitades del molde primera y segunda están configuradas para recibirse mutuamente de modo que se forme una cavidad formadora de lentes entre la primera superficie de moldeo y la segunda superficie de moldeo. La superficie de moldeo de una mitad del molde es la superficie formadora de la cavidad del molde y está en contacto directo con el material formador de lentes.

Métodos para fabricar secciones de molde para moldear por colada una lente de contacto son generalmente muy conocidos para los expertos normales en la especialidad. El procedimiento de la presente invención no se limita a ningún método particular para formar un molde. De hecho, se puede usar en la presente invención cualquier método para formar un molde. Las mitades del molde primera y segunda se pueden formar a través de diversas técnicas, tales como moldeo por inyección o torneado. Ejemplos de procedimientos adecuados para formar las mitades del molde se divulgan en las Patentes de EE. UU. N° 4.444.711 de Schad; 4.460.534 de Boehm y cols.; 5.843.346 de Morrill; y 5.894.002 de Boneberaer y cols.

Virtualmente todos los materiales conocidos en la especialidad para elaborar moldes se pueden usar para elaborar los moldes para elaborar lentes de contacto. Por ejemplo, se pueden usar materiales poliméricos, tales como polietileno, polipropileno, poliestireno, PMMA, Topas® COC clase 8007-S10 (copolímero amorfo transparente de etileno y norborneno) de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania, y Summit, New Jersey), o similares. Se podrían usar otros materiales que permitan la transmisión de luz UV, tales como vidrio de cuarzo y zafiro.

En una realización preferida, se usan moldes reutilizables y la composición formadora de lentes de hidrogel silicónico se cura actínicamente bajo una limitación espacial de radiación actínica para formar una lente de contacto de SiHy. Ejemplos de moldes reutilizables preferidos son los divulgados en las solicitudes de patente de EE. UU. N° 08/274.942 presentada el 14 de julio de 1994, 10/732.566 presentada el 10 de diciembre de 2003, 10/721.913 presentada el 25 de noviembre de 2003 y la Patente de EE. UU. N° 6.627.124.

Los moldes reutilizables pueden estar hechos de cuarzo, vidrio, zafiro, CaF₂, un copolímero olefinico cíclico (tal como, por ejemplo, Topas® COC clase 8007-S10 (copolímero amorfo transparente de etileno y norborneno) de Ticona GmbH de Frankfurt, Alemania, y Summit, New Jersey, Zeonex® y Zeonor® de Zeon Chemicals LP, Louisville, KY), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polioximetileno de DuPont (Delrin), Ultem® (polieterimida) de G.E. Plastics, PrimoSpire®, etc.

Conforme a la invención, el hidrogel silicónico (material nuclear) de la capa interna tiene una permeabilidad al oxígeno de al menos aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 90 barrers, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers. El material de hidrogel silicónico también puede tener un (primer) contenido de agua WC_{SiHy} de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 65%, más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%; aún más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 55%, lo más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso. El material de hidrogel silicónico puede tener adicionalmente un módulo elástico volumétrico o módulo de Young volumétrico (posteriormente en la presente, los términos "blandura", "módulo elástico" y "módulo de Young" se usan intercambiabilmente en esta solicitud para referirse al módulo elástico volumétrico si el término no está modificado por la palabra "superficial") de aproximadamente 0,3 MPa a aproximadamente 1,8 MPa, preferiblemente de 0,4 MPa a aproximadamente 1,5 MPa, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 MPa a aproximadamente 1,2 MPa. La permeabilidad al oxígeno, el módulo elástico y el contenido de agua de la capa interna del material de hidrogel silicónico de una lente de contacto de SiHy de la invención se pueden determinar al medir la permeabilidad al oxígeno, el módulo elástico y el contenido de agua de la lente de SiHy preformada de la que se deriva la capa interna. Se entiende que, como una aproximación razonable, se puede considerar que el módulo elástico de una lente de contacto de SiHy de la invención es el módulo elástico del material de hidrogel silicónico de la capa interna, debido a las capas de hidrogel externas mucho más delgadas. Un experto en la especialidad sabe bien cómo determinar el módulo elástico y el contenido de agua de un material de hidrogel silicónico o una lente de contacto de SiHy. Por ejemplo, todas las lentes de contacto de SiHy comerciales tienen valores presentados del módulo elástico y el contenido de agua.

Preferiblemente, las dos capas de hidrogel externas de una lente de contacto de SiHy de la invención son sustancialmente idénticas entre sí y son un revestimiento reticulado que se aplica sobre una lente de contacto de SiHy preformada que tiene una Dk, un contenido de agua y un módulo elástico volumétrico deseados.

La configuración estructural estratificada de una lente de contacto de SiHy de la invención se puede establecer mediante análisis con microscopía de fuerza atómica (AFM) de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado (es decir, directamente en agua o una solución salina tamponada) según se describe anteriormente y se muestra en los Ejemplos. Los módulos superficiales de una sección transversal se puede caracterizar (obtener imágenes) con AFM (p. ej., modo de fuerza-volumen) a fin de visualizar cualesquiera cambios en el módulo superficial desde la cara posterior de la superficie hasta la cara anterior de la superficie a través de la sección transversal. Un cambio significativo (p. ej., aproximadamente 20% o más, preferiblemente aproximadamente 30% o más) observado en el módulo superficial (al examinar la imagen de AFM) a través de un grosor de aproximadamente 0,04 μm, preferiblemente aproximadamente 0,03 μm, más preferiblemente aproximadamente 0,02 μm, aún más preferiblemente aproximadamente 0,01 μm a lo largo de la línea más corta entre las superficies anterior y posterior a través de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado indica una transición desde una capa hasta una capa diferente. El grosor medio de cada capa de hidrogel externa se puede determinar a partir de la imagen de AFM como es bien conocido por un experto en la especialidad.

Las dos capas de hidrogel externas de una lente de contacto de SiHy de la invención tienen un grosor sustancialmente uniforme. Están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel silicónico. El grosor de cada capa de hidrogel externa es de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 20 μm , preferiblemente de aproximadamente 0,25 μm a aproximadamente 15 μm , aún más preferiblemente de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 12,5 μm , lo más preferiblemente de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm . El grosor de las capas de hidrogel externas (o el revestimiento reticulado) de una lente de contacto de SiHy de la invención se determina mediante un análisis por AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se describe anteriormente. En una realización más preferida, el grosor de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente como mucho aproximadamente 30% (es decir, 30% o menos), preferiblemente como mucho aproximadamente 20% (20% o menos), más preferiblemente como mucho aproximadamente 10% (10% o menos) del grosor central de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado.

Se entiende que la configuración estructural estratificada de una lente de contacto de SiHy de la invención también se puede establecer cualitativamente mediante análisis con microscopía electrónica de barrido (SEM) de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy liofilizada según se muestra en los Ejemplos. La SEM también puede mostrar las diferentes composiciones y/o estructuras de cada una de las capas de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado liofilizado. Un cambio significativo (p. ej., aproximadamente 20% o más, preferiblemente aproximadamente 30% o más) observado en las composiciones y/o un cambio significativo (visualmente apreciable) en las estructuras (al examinar la imagen de SEM) a través de un grosor de aproximadamente 0,04 μm , preferiblemente aproximadamente 0,03 μm , más preferiblemente aproximadamente 0,02 μm , aún más preferiblemente aproximadamente 0,01 μm a través de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado liofilizado indica una transición de una capa a una diferente. Sin embargo, el valor del grosor basado en el análisis por SEM de una sección transversal de una lente de SiHy en estado liofilizado es típicamente inferior que el valor real debido al colapso de las capas de hidrogel externas, la capa de transición si es aplicable y la capa interna después de ser liofilizada.

Conforme a este aspecto de la invención, las dos capas de hidrogel externas (las capas de hidrogel externas anterior y posterior) de una lente de contacto de SiHy de la invención comprenden un (segundo) contenido de agua que debe ser superior que el (primer) contenido de agua (WC_{SiHy}) de la capa interna del material de hidrogel silicónico y más específicamente debe ser al menos aproximadamente 1,2 veces (es decir, 120%) del (primer) contenido de agua (WC_{SiHy}) de la capa interna del material de hidrogel silicónico. Se cree que la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa se correlaciona con su contenido de agua y como una buena aproximación puede representar razonablemente el contenido de agua de la capa de hidrogel externa. En realizaciones alternativamente preferidas, cuando el contenido de agua (WC_{SiHy}) de la capa interna del material de hidrogel silicónico es aproximadamente 55% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 150%; cuando el contenido de agua (WC_{SiHy}) de la capa interna del material de hidrogel silicónico es aproximadamente 60% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 200%; cuando el contenido de agua (WC_{SiHy}) de la capa interna del material de hidrogel silicónico es aproximadamente 65% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 250%; cuando el contenido de agua (WC_{SiHy}) de la capa interna del material de hidrogel silicónico es aproximadamente 70% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 300%.

Se entiende que el contenido de agua de las capas de hidrogel externas anterior y posterior (el revestimiento reticulado) se puede determinar más exactamente según los procedimientos descritos en el Ejemplo 23. Alternativamente, el contenido de agua de las dos capas de hidrogel externas (el revestimiento reticulado) se puede determinar con un artículo que comprende un sustrato delgado no hidroabsorbente y un revestimiento reticulado sobre el mismo, en donde el revestimiento reticulado se aplica sobre el sustrato delgado no hidroabsorbente según el procedimiento de revestimiento idéntico para la lente de contacto de SiHy bajo condiciones sustancialmente idénticas. El contenido de agua de cada capa de hidrogel externa se puede determinar a continuación basándose en la diferencia entre los pesos seco e hidratado del artículo con el revestimiento reticulado.

Conforme a la invención, cada una de las dos capas de hidrogel externas está sustancialmente libre de silicona, preferiblemente totalmente libre de silicona. Sin embargo, se sabe bien que cuando se usa espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) para establecer la presencia o ausencia de silicio en la capa de hidrogel externa (generalmente una profundidad de sondeo de 1,5 a 6 nm), las muestras se contaminan inevitablemente por el silicio ambiental, según se muestra por la detección mediante XPS de silicio sobre la superficie de muestras que teóricamente están libres de cualquier átomo de silicio, tales como, por ejemplo, una lámina de polietileno, una lente de contacto DAILIES® AquaComfortPlus™ de CIBA VISION Corporation o una ACUVUE® Moist de Johnson & Johnson (véase el Ejemplo 21 posteriormente). Como tal, el término "sustancialmente libre de silicio" se usa en esta solicitud para referirse a que un porcentaje atómico de silicio superficial medido mediante XPS sobre una lente de contacto de SiHy es menor de aproximadamente 200%, preferiblemente menor de aproximadamente 175%, más preferiblemente menor de aproximadamente 150%, aún más preferiblemente menor de aproximadamente 125% del porcentaje atómico de silicio de una muestra de control que se sabe que está inherentemente (teóricamente) libre de

silicio (p. ej., una lámina de polietileno, una lente de contacto DAILIES® AquaComfortPlus™ de CIBA VISION Corporation o una ACUVUE® Moist de Johnson & Johnson). Alternativamente, cada capa de hidrogel externa de una lente de contacto de SiHy de la invención está sustancialmente libre de silicio, según se caracteriza por tener un porcentaje atómico de silicio de aproximadamente 5% o menos, preferiblemente aproximadamente 4% o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 3% o menos, del porcentaje elemental total, según se mide mediante análisis por XPS de la lente de contacto en estado secado. Se entiende que un pequeño porcentaje de silicona se puede incorporar opcionalmente (pero preferiblemente no) en la red polimérica de la capa de hidrogel externa con la condición de que no deteriore significativamente las propiedades superficiales (hidrofilia, humectabilidad y/o lubricidad) de una lente de contacto de SiHy.

En una realización preferida, las capas de hidrogel externas anterior y posterior (el revestimiento reticulado) tienen una densidad de reticulación (o densidad de reticulado) suficientemente baja para proveer al revestimiento reticulado o las capas de hidrogel externas (es decir, la lente de contacto de SiHy) de una alta resistencia al frotamiento digital según se caracteriza por no tener líneas de agrietamiento superficial visibles bajo un campo oscuro después de que la lente de contacto de SiHy se frote entre los dedos. Se cree que el agrietamiento superficial inducido por frotamiento digital puede reducir la lubricidad superficial y/o puede no ser capaz de evitar que la silicona migre a la superficie (exposición). El agrietamiento superficial también puede indicar una densidad de reticulación excesiva en las capas superficiales que puede afectar al módulo elástico superficial. Preferiblemente, el material de hidrogel no silicónico en las capas de hidrogel externas (el revestimiento reticulado) comprende reticulaciones derivadas de grupos azetidino en una reacción de acoplamiento inducida térmicamente.

Las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente incluyendo grupos ácido carboxílico según se caracteriza por atraer como mucho aproximadamente 200, preferiblemente como mucho aproximadamente 160, más preferiblemente como mucho 120, aún más preferiblemente como mucho aproximadamente 90, lo más preferiblemente como mucho aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente. Es deseable tener una concentración superficial mínima de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) sobre una lente de contacto de SiHy de la invención, debido a que las lentes de contacto con una alta concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) son propensas a una alta adhesión de residuos durante el manejo por el paciente, alta adhesión de proteínas durante el uso (se cree que una mayoría de las proteínas en las lágrimas está cargada positivamente), alta deposición y acumulación de antimicrobianos tales como polihexametilenbiguanida (PHMB) presentes en las soluciones para el cuidado de lentes de contacto. Para tener una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico), las capas de hidrogel externas anterior y posterior deben tener un contenido de ácido carboxílico relativamente bajo. Preferiblemente, las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un contenido de ácido carboxílico de aproximadamente 20% en peso o menos, preferiblemente aproximadamente 15% en peso o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 10% en peso o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 5% en peso o menos.

Una lente de contacto de SiHy de la invención tiene una buena lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (indicado como CCOF) de aproximadamente 0,046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0,043 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,040 o menos.

Una lente de contacto de SiHy de la invención tiene preferiblemente una lubricidad mejor que ACUVUE OASYS o ACUVUE TruEye según se mide en una prueba con enmascaramiento según los procedimientos de evaluación de la lubricidad descritos en el Ejemplo 1.

En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy de la invención comprende además, en su configuración estructural estratificada, dos capas de transición de material o materiales poliméricos, según se ilustra esquemáticamente en la Figura 2. Cada una de las dos capas **115** de transición está situada entre la capa **110** interna y una de las dos capas **120** de hidrogel externas. Cada capa de transición tiene un grosor sustancialmente uniforme. El grosor de cada capa de transición es al menos aproximadamente 0,05 μm , preferiblemente de aproximadamente 0,05 μm a aproximadamente 10 μm , más preferiblemente de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 7,5 μm , aún más preferiblemente de aproximadamente 0,15 μm a aproximadamente 5 μm . Las capas de transición están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel silicónico. La presencia y el grosor de las capas de transición se pueden determinar preferiblemente mediante análisis por AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se describe anteriormente para las capas de hidrogel externas y las capas internas.

Las dos capas de transición de una lente de contacto de SiHy de la invención son esencialmente un revestimiento de base (o imprimación) que se aplica sobre una lente de contacto de SiHy preformada que tiene una Dk, un contenido de agua y un módulo elástico volumétrico deseados, antes de que el revestimiento reticulado (las capas de hidrogel externas) se aplique sobre la misma. Las capas de transición (revestimiento de base) funcionan para anclar/ligar las capas de hidrogel externas. Preferiblemente, las capas de transición comprenden un polímero que contiene carboxilo (COOH), preferiblemente un homo- o copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico o ácido

alquil(C₂-C₁₂)-acrílico. Se entiende que el polímero que contiene carboxilo puede penetrar en el material nuclear y extenderse en las capas de hidrogel externas. Cuando se produce esta penetración en la capa interna del material de hidrogel silicónico, cada capa de transición comprenderá el polímero que contiene carboxilo y el hidrogel silicónico que están entrelazados mutuamente. También se cree que la presencia de las capas de transición, especialmente cuando comprenden un polímero que contiene carboxilo, puede proporcionar un contenido de agua relativamente alto sobre una capa más delgada y/o una reserva de agua para las capas de hidrogel externas, debido a las altas propiedades de unión a agua de los grupos carboxilo. Por otra parte, aunque la capa de transición puede contener muchos grupos ácido carboxílico, debe tener un impacto adverso mínimo sobre la concentración superficial de grupos ácido carboxílico de la lente de contacto de SiHy, debido a que la concentración superficial de grupos ácido carboxílico está determinada predominantemente por las capas de hidrogel externas que cubren totalmente la capa de transición. Las capas de hidrogel externas con una baja concentración superficial de grupos ácido carboxílico pueden evitar la deposición de proteínas cargadas positivamente de las lágrimas de un paciente que use la lente.

En otra realización preferida, las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen independientemente una de otra un módulo superficial reducido de al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 35%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 40%, con relación a la capa interna.

Las capas de hidrogel externas anterior y posterior están formadas preferiblemente por un material o materiales iguales o sustancialmente idénticos (preferiblemente totalmente libres de silicona) y se pueden formar al aplicar y reticular un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable sobre una lente de contacto de SiHy preformada que comprende grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, o un revestimiento de base que comprende grupos amino y/o carboxilo, en donde la lente de contacto de SiHy preformada se convierte en la capa interna después de la reticulación.

Conforme a la invención, una lente de contacto de SiHy preformada bien puede comprender inherentemente o bien se puede modificar para comprender grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de su superficie.

Cuando una lente de contacto de SiHy preformada comprende inherentemente grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de su superficie, se obtiene al polimerizar una formulación para lentes de hidrogel silicónico que comprende un monómero vinílico reactivo.

Ejemplos de monómeros vinílicos reactivos preferidos incluyen sin limitación (met)acrilato de amino-alquilo(C₂-C₆), (met)acrilato de alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₂-C₆), alilamina, vinilamina, amino-alquil(C₂-C₆)-(met)acrilamida, alquil(C₁-C₆)-amino-alquil(C₂-C₆)-(met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil(C₁-C₁₂)-acrílico (p. ej., ácido metacrílico, ácido etilacrílico, ácido propilacrílico, ácido butilacrílico, ácido pentilacrílico, etc.), ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, ácido beta-metilacrílico (ácido crotónico), ácido alfa-fenilacrílico, ácido beta-acriloxipropiónico, ácido sórbico, ácido angélico, ácido cinámico, 1-carboxi-4-fenilbutadieno-1,3, ácido itacónico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido glutacónico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico, tricarboxietileno, y sus combinaciones. Preferiblemente, la lente de contacto de SiHy está formada por una formulación para lentes que comprende al menos un monómero vinílico reactivo seleccionado del grupo que consiste en (met)acrilato de amino-alquilo(C₂-C₆), (met)acrilato de alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₂-C₆), alilamina, vinilamina, amino-alquil(C₁-C₆)-(met)acrilamida, alquil(C₁-C₆)-amino-alquil(C₂-C₆)-(met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil(C₁-C₁₂)-acrílico, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, y sus combinaciones.

La formulación para lentes comprende preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, más preferiblemente de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 7%, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 3%, en peso de un monómero vinílico reactivo descrito anteriormente.

Una lente de contacto de SiHy preformada también se puede someter a un tratamiento superficial para formar un revestimiento de base reactivo que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo sobre la superficie de la lente de contacto. Ejemplos de tratamientos superficiales incluyen sin limitación un tratamiento superficial mediante energía (p. ej., un plasma, una carga eléctrica estática, irradiación u otra fuente de energía), tratamientos químicos, deposición química de vapor, el injerto de monómeros o macrómeros vinílicos hidrófilos sobre la superficie de un artículo, un revestimiento capa a capa ("revestimiento LbL") obtenido según los métodos descritos en las Patentes de EE. UU. N° de Serie 6.451.871, 6.719.929, 6.793.973, 6.811.805 y 6.896.926 y en las Publicaciones de Solicitud de Patente de EE. UU. N° 2007/0229758A1, 2008/0152800A1 y 2008/0226922A1.

"Revestimiento LbL", según se usa en la presente, se refiere a un revestimiento que no está ligado covalentemente a la matriz polimérica de una lente de contacto y se obtiene a través de la deposición capa a capa ("LbL") de materiales cargados o cargables (mediante protonación o desprotonación) y/o no cargados sobre la lente. Un revestimiento LbL puede estar compuesto por una o más capas.

Preferiblemente, el tratamiento superficial es un procedimiento de revestimiento LbL. En esta realización preferida (es decir, la realización de revestimiento de base LbL reactivo), una lente de contacto de hidrogel silicónico resultante comprende un revestimiento de base LbL reactivo (es decir, las dos capas de transición) que incluye al menos una capa de un polímero reactivo (es decir, un polímero que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo colgantes), en donde el revestimiento de base LbL reactivo se obtiene al poner en contacto la lente de contacto con una solución de un polímero reactivo. La puesta en contacto de una lente de contacto con una solución de revestimiento de un polímero reactivo se puede producir al sumergirla en la solución de revestimiento o al pulverizarla con la solución de revestimiento. Un procedimiento de puesta en contacto implica solamente sumergir la lente de contacto en un baño de una solución de revestimiento durante un período de tiempo o alternativamente sumergir la lente de contacto secuencialmente en una serie de baños de soluciones de revestimiento durante un período fijo para cada baño. Otro procedimiento de puesta en contacto implica solamente pulverizar una solución de revestimiento. Sin embargo, un número de alternativas implica que se puedan diseñar diversas combinaciones de etapas de pulverización e inmersión por un experto normal en la especialidad. El tiempo de contacto de una lente de contacto con una solución de revestimiento de un polímero reactivo puede durar hasta aproximadamente 10 minutos, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 360 segundos, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 segundos, aún más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 segundos.

Conforme a esta realización de revestimiento de base LbL, el polímero reactivo puede ser un polímero lineal o ramificado que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo colgantes. Cualesquiera polímeros que tengan grupos amino y/o grupos carboxilo colgantes se pueden usar como un polímero reactivo para formar revestimientos de base sobre lentes de contacto de hidrogel silicónico. Ejemplos de estos polímeros reactivos incluyen sin limitación: un homopolímero de un monómero vinílico reactivo; un copolímero de dos o más monómeros vinílicos reactivos; un copolímero de un monómero vinílico reactivo con uno o más monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos (es decir, monómeros vinílicos hidrófilos libres de cualquier grupo carboxilo o amino (primario o secundario)); polietilenimina (PEI); poli(alcohol vinílico) con grupos amino colgantes; una celulosa que contiene carboxilo (p. ej., carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboxipropilcelulosa); hialuronato; sulfato de condroitina; poli(ácido glutámico); poli(ácido aspártico); y sus combinaciones.

Cualesquiera monómeros vinílicos reactivos preferidos descritos anteriormente se pueden usar en esta realización para formar un polímero reactivo para formar un revestimiento de base LbL reactivo.

Ejemplos preferidos de monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos libres de grupo carboxilo o amino incluyen sin limitación acrilamida (AAm), metacrilamida N,N-dimetilacrilamida (DMA), N,N-dimetilmetacrilamida (DMMA), N-vinilpirrolidona (NVP), metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo (DMAEM), acrilato de N,N-dimetilaminoetilo (DMAEA), N,N-dimetilaminopropilmetacrilamida (DMPAM), N,N-dimetilaminopropilacrilamida (DMPAAm), metacrilato de glicerol, 3-acrilolamino-1-propanol, N-hidroxietilacrilamida, N-[tris(hidroximetil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, (met)acrilato de hidroxipropilo, (met)acrilato de alcoxi(C₁-C₄)-polietilenglicol que tiene un peso molecular medio en peso de hasta 1500 daltons, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, N-vinilisopropilamida, N-vinil-N-metilacetamida, alcohol alílico, alcohol vinílico (forma hidrolizada de acetato de vinilo en el copolímero), un monómero vinílico que contiene fosforilcolina (incluyendo (met)acrilolioxietilfosforilcolina y los divulgados en la patente de EE. UU. N^o 5.461.433), y sus combinaciones.

Preferiblemente, los polímeros reactivos para formar un revestimiento de base LbL reactivo son poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido alquil(C₂-C₁₂)-acrílico), poli(ácido acrílico-co-ácido metacrílico), poli[ácido alquil(C₂-C₁₂)-acrílico-co-ácido (met)acrílico], poli(ácido N,N-2-acrilamidoglicólico), poli[ácido (met)acrílico-co-acrilamida], poli[ácido (met)acrílico-co-vinilpirrolidona], poli[ácido alquil(C₂-C₁₂)-acrílico-co-acrilamida], poli[ácido alquil(C₂-C₁₂)-acrílico-co-vinilpirrolidona], poli[ácido (met)acrílico-co-acetato de vinilo] hidrolizado, poli[ácido alquil(C₂-C₁₂)-acrílico-co-acetato de vinilo] hidrolizado, polietilenimina (PEI), homo- o copolímero de hidrocloreuro de polialilamina (PAH), homo- o copolímero de polivinilamina, o sus combinaciones.

El peso molecular medio en peso M_w de un polímero reactivo para formar un revestimiento de base LbL reactivo es al menos aproximadamente 10.000 daltons, preferiblemente al menos aproximadamente 50.000 daltons, más preferiblemente de aproximadamente 100.000 daltons a 5.000.000 daltons.

Una solución de un polímero reactivo para formar un revestimiento de base LbL reactivo sobre lentes de contacto se puede preparar al disolver uno o más polímeros reactivos en agua, una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos miscibles con agua, un disolvente orgánico, o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos. Preferiblemente, el polímero reactivo se disuelve en una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos, un disolvente orgánico o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos. Se cree que un sistema disolvente que contenga al menos un disolvente orgánico puede hinchar una lente de contacto de SiHy preformada de modo que una porción del polímero reactivo pueda penetrar en la lente de contacto de SiHy preformada e incrementar la durabilidad del revestimiento de base reactivo. Cualesquiera disolventes orgánicos descritos anteriormente se

pueden usar en la preparación de una solución del polímero reactivo, con la condición de que pueda disolver el polímero reactivo.

5 En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy preformada comprende inherentemente grupos amino y/o grupos carboxilo sobre y/o cerca de su superficie y se somete además a un tratamiento superficial para formar un revestimiento de base LbL reactivo que tiene grupos amino y/o grupos carboxilo en el mismo.

10 En otra realización preferida (revestimiento de base plasmático reactivo), una lente de contacto de SiHy preformada se somete a un tratamiento plasmático para formar un revestimiento de base plasmático sobre la lente de contacto, es decir, polimerizando uno o más monómeros vinílicos reactivos (uno cualquiera de los descritos previamente) bajo el efecto de un plasma generado mediante descarga eléctrica (la denominada polimerización inducida por plasma). El término "plasma" indica un gas ionizado, p. ej. creado mediante una descarga luminiscente que puede estar compuesta por electrones, iones de cualquier polaridad, átomos y moléculas de gas en estado fundamental o cualquiera superior de cualquier forma de excitación, así como por fotones. A menudo se denomina "plasma de baja temperatura". Para una revisión de la polimerización plasmática y sus usos, se hace referencia a R. Hartmann "Plasma polymerisation: Grundlagen, Technik und Anwendung, Jahrb. Oberflächentechnik (1993) 49, pp. 283-296, Battelle-Inst. e.V. Frankfurt/Main Germany; H. Yasuda, "Glow Discharge Polymerization", Journal of Polymer Science: Macromolecular Reviews, vol. 16 (1981), pp. 199-293; H. Yasuda, "Plasma Polymerization", Academic Press, Inc. (1985); Frank Jansen, "Plasma Deposition Processes", en "Plasma Deposited Thin Films", ed. por T. Mort y F. Jansen, CRC Press Boca Raton (19); O. Auciello y cols. (ed.) "Plasma-Surface Interactions and Processing of Materials" publ. por Kluwer Academic Publishers en NATO ASI Series; Serie E: Applied Sciences, vol. 176 (1990), pp. 377-399; y N. Dilsiz y G. Akovali "Plasma Polymerization of Selected Organic Compounds", Polymer, vol. 37 (1996) pp. 333-341. Preferiblemente, la polimerización inducida por plasma es una polimerización inducida por plasma "posluminiscente" según se describe en el documento WO98028026.

25 Para la polimerización plasmática "posluminiscente", la superficie de una lente de contacto se trata en primer lugar con un gas plasmático no polimerizable (p. ej. H₂, He o Ar) y a continuación en una etapa posterior la superficie así activada se expone a un monómero vinílico que tiene un grupo amino o un grupo carboxilo (cualquier monómero vinílico reactivo descrito anteriormente), mientras que se ha apagado la energía plasmática. La activación da como resultado la formación inducida por plasma de radicales sobre la superficie que en la etapa posterior inician la polimerización del monómero vinílico sobre la misma.

35 Conforme a la invención, el material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable para formar las capas de hidrogel externas (o revestimiento reticulado) comprende grupos reticulables, preferiblemente grupos reticulables térmicamente, más preferiblemente grupos azetidinio. Preferiblemente, el material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable para formar las capas de hidrogel externas (o revestimiento reticulado) es un material polimérico parcialmente reticulado que comprende una red tridimensional y grupos reticulables (preferiblemente térmicamente reticulables), más preferiblemente grupos azetidinio, dentro de la red. El término "parcialmente reticulado" en referencia a un material polimérico significa que los grupos reticulables de las materias primas para elaborar el material polimérico en una reacción de reticulación no se han consumido totalmente. Ejemplos de grupos reticulables incluyen sin limitación grupos azetidinio, grupo epoxi, grupos isocianato, grupos aziridina, grupos azlactona, y sus combinaciones.

45 En una realización preferida, el material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable para formar las capas de hidrogel externas (o revestimiento reticulado) comprende (i) de aproximadamente 20% a aproximadamente 95% en peso de primeras cadenas de polímero derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina, (ii) de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero derivadas de al menos un agente mejorador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo tiol, y una de sus combinaciones, en donde los restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero están ligados covalentemente a las primeras cadenas de polímero a través de uno o más enlaces covalentes cada uno formado entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente mejorador de la hidrofilia, y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas de polímero o grupos colgantes o terminales ligados covalentemente a las primeras cadenas de polímero.

55 Con este material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable, las capas de hidrogel externas (o revestimiento reticulado) se pueden formar simplemente al calentar una lente de contacto de SiHy preformada (que tiene grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, o un revestimiento de base que comprende grupos amino y/o carboxilo) en una solución acuosa en presencia del material polimérico hidrófilo hasta y a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 140°C durante un período suficiente para ligar covalentemente el material polimérico hidrófilo sobre la superficie de la lente de contacto a través de enlaces covalentes formados cada uno entre un grupo azetidinio del material polimérico hidrófilo y uno de los grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, formando de ese modo un revestimiento hidrófilo reticulado sobre la lente de contacto. Se entiende que cualquier material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable que contiene grupos reticulables (p. ej., los descritos anteriormente) se puede usar en la invención para formar las capas de hidrogel externas anterior y posterior de una lente de contacto de SiHy.

Un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio comprende (es decir, tiene una composición que incluye) de aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, más preferiblemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 85%, en peso de primeras cadenas de polímero derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina y de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 65%, aún más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero derivadas de al menos un agente mejorador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo tiol, y una de sus combinaciones. La composición del material polimérico hidrófilo está determinada por la composición (basada en el peso total de los reaccionantes) de una mezcla de reaccionantes usada para preparar el material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable según las reacciones de reticulación mostradas en el Esquema I anteriormente. Por ejemplo, si una mezcla de reaccionantes comprende aproximadamente 75% en peso de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina y aproximadamente 25% en peso de al menos un agente mejorador de la hidrofilia basado en el peso total de los reaccionantes, entonces el material polimérico hidrófilo resultante comprende aproximadamente 75% en peso de primeras cadenas de polímero derivadas de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina y aproximadamente 25% en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero derivadas de dicho al menos un agente mejorador de la hidrofilia. Los grupos azetidinio del material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable son los grupos azetidinio (de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina) que no participan en reacciones de reticulación para preparar el material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable.

Una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epíclorhidrina se puede obtener al hacer reaccionar epíclorhidrina con un polímero de poliamina o un polímero que contiene grupos amino primarios o secundarios. Por ejemplo, una poli(alquilenimina) o una poli(amidoamina) que es un policondensado derivado de una poliamina y un ácido dicarboxílico (p. ej., copolímeros de ácido adípico-dietilentriamina) puede reaccionar con epíclorhidrina para formar un polímero funcionalizado con epíclorhidrina. De forma similar, un homopolímero o copolímero de (met)acrilato de aminoalquilo, (met)acrilato de monoalquilaminoalquilo, aminoalquil(met)acrilamida o monoalquilaminoalquil(met)acrilamida también puede reaccionar con epíclorhidrina para formar una poliamina funcionalizada con epíclorhidrina. Las condiciones de reacción para la funcionalización con epíclorhidrina de un polímero de poliamina o poliamidoamina se enseñan en el documento EP1465931.

Un polímero funcionalizado con epíclorhidrina preferido es poliaminoamidoepíclorhidrina (PAE) (o poliamidopoliaminoepíclorhidrina o poliamidoepíclorhidrina), tal como, por ejemplo, resinas Kymene® o Polycup® (copolímeros de ácido adípico-dietilentriamina funcionalizados con epíclorhidrina) de Hercules o resinas Polycup® o Servamine® de Servo/Delden.

Cualesquiera agentes mejoradores de la hidrofilia adecuados se pueden usar en la invención con la condición de que contengan al menos un grupo amino, al menos un grupo carboxilo y/o al menos un grupo tiol.

Una clase preferida de agentes mejoradores de la hidrofilia incluye sin limitación: monosacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol (p. ej., 3-amino-1,2-propanodiol, 1-tioglicerol, ácido 5-ceto-D-glucónico, galactosamina, glucosamina, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido glucosamínico, manosamina, 1,4-lactona de ácido sacárico, ácido sacárido, ácido cetodesoxinonulosónico, N-metil-D-glucamina, 1-amino-1-desoxi-β-D-galactosa, 1-amino-1-desoxisorbitol, 1-metilamino-1-desoxisorbitol, N-aminoetilgluconamida); disacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol (p. ej., sal sódica de disacárido de condroitina, di(β-D-xilopiranosil)amina, ácido digalacturónico, disacárido de heparina, disacárido de ácido hialurónico, ácido lactobiónico); y oligosacáridos que contienen amino, carboxilo o tiol (p. ej., sal sódica de carboximetil-β-ciclodextrina, ácido trigalacturónico); y sus combinaciones.

Otra clase preferida de agentes mejoradores de la hidrofilia son polímeros hidrófilos que tienen uno o más grupos amino, carboxilo y/o tiol. Más preferiblemente, el contenido de unidades monoméricas que tienen un grupo amino (-NHR' con R' según se define anteriormente), carboxilo (-COOH) y/o tiol (-SH) en un polímero hidrófilo como un agente mejorador de la hidrofilia es menor de aproximadamente 40%, preferiblemente menor de aproximadamente 30%, más preferiblemente menor de aproximadamente 20%, aún más preferiblemente menor de aproximadamente 10%, en peso basado en el peso total del polímero hidrófilo.

Una clase preferida de polímeros hidrófilos como agentes mejoradores de la hidrofilia son polisacáridos que contienen amino o carboxilo, por ejemplo, tales como carboximetilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 40% o menos, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas, $[-C_6H_{10}mO_5(CH_2CO_2H)_m]$ en las que m es de 1 a 3), carboxietilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 36% o menos, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas, $[-C_6H_{10}mO_5(C_2H_4CO_2H)_m]$ en las que m es de 1 a 3), carboxipropilcelulosa (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 32% o menos, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas, $[-C_6H_{10}mO_5(C_3H_6CO_2H)_m]$ en las que m es 1 a 3), ácido hialurónico (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 11%, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas, $-(C_{13}H_{20}O_9NCO_2H)-$

), sulfato de condroitina (que tiene un contenido de carboxilo de aproximadamente 9,8%, que se estima basándose en la composición de las unidades repetitivas, $-(C_{12}H_{18}O_{13}NS CO_2H)-$), o sus combinaciones.

Otra clase preferida de polímeros hidrófilos como agentes mejoradores de la hidrofilia incluyen sin limitación: poli(etilenglicol) (PEG) con un grupo monoamino, carboxilo o tiol (p. ej., PEG-NH₂, PEG-SH, PEG-COOH); H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; PEG de múltiples ramas con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un homo- o copolímero terminado en diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; un homo- o copolímero terminado en monoamino o monocarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) aproximadamente 60% en peso o menos, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, aún más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, en peso de uno o más monómeros vinílicos reactivos y (2) al menos un monómero vinílico hidrófilo no reactivo y/o al menos un monómero vinílico que contiene fosforilcolina; y sus combinaciones. Un monómero vinílico o monómeros vinílicos reactivos y un monómero vinílico o monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos son los descritos previamente.

Más preferiblemente, un polímero hidrófilo como un agente mejorador de la hidrofilia es PEG-NH₂; PEG-SH; PEG-COOH; H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; PEG de múltiples ramas con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un homo- o copolímero terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo seleccionado del grupo que consiste en acrilamida (AAm), N,N-dimetilacrilamida (DMA), N-vinilpirrolidona (NVP), N-vinil-N-metilacetamida, (met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de hidroxietilo, N-hidroxietil(met)acrilamida, (met)acrilato de alcoxi(C₁-C₄)-polietilenglicol que tiene un peso molecular medio en peso de hasta 400 daltons, alcohol vinílico, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dimetilaminopropil(met)acrilamida, (met)acrilato de alcoxi(C₁-C₄)-polietilenglicol que tiene un peso molecular medio en peso de hasta 400 daltons, alcohol vinílico, y una de sus combinaciones.

Lo más preferiblemente, el agente mejorador de la hidrofilia como un agente mejorador de la hidrofilia es PEG-NH₂; PEG-SH; PEG-COOH; polivinilpirrolidona terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(acrilamida) terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(DMA) terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(DMA-co-NVP) terminada en monoamino o monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(NVP-co-(met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo) terminada en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(alcohol vinílico) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; homopolímero o copolímero de poli[(met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo] terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(NVP-co-alcohol vinílico) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli(DMA-co-alcohol vinílico) terminado en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo; poli[ácido (met)acrílico-co-acrilamida] con de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, en peso de ácido (met)acrílico; poli[ácido (met)acrílico-co-NVP] con de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, en peso de ácido (met)acrílico; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) (met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo y (2) de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, en peso de un monómero vinílico que contiene ácido carboxílico y/o un monómero vinílico que contiene amino, y una de sus combinaciones.

PEGs con grupos funcionales y PEGs de múltiples ramas con grupos funcionales se pueden obtener de diversos proveedores comerciales, p. ej., Polyscience y Shearwater Polymers, inc., etc.

Homo- o copolímeros terminados en monoamino, monocarboxilo, diamino o dicarboxilo de uno o más monómeros vinílicos hidrófilos no reactivos o de un monómero vinílico que contiene fosforilcolina se pueden preparar según procedimientos descritos en la Patente de EE. UU. N° 6.218.508. Por ejemplo, para preparar un homo- o copolímero terminado en diamino o dicarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo, el monómero vinílico no reactivo, un agente de transferencia de cadena con un grupo amino o carboxilo (p. ej., 2-aminoetanol, ácido 2-mercaptopropiónico, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, u otros hidroximercaptanos, aminomercaptanos o mercaptanos que contienen carboxilo) y opcionalmente otro monómero vinílico se copolimerizan (térmicamente o actinicamente) con un monómero vinílico reactivo (que tiene un grupo amino o carboxilo), en presencia de un iniciador de radicales

libres. Generalmente, la relación molar de agente de transferencia de cadena a todos los monómeros vinílicos distintos del monómero vinílico reactivo es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:100, mientras que la relación molar de agente de transferencia de cadena al monómero vinílico reactivo es 1:1. En esta preparación, el agente de transferencia de cadena con un grupo amino o carboxilo se usa para controlar el peso molecular del polímero hidrófilo resultante y forma un extremo terminal del polímero hidrófilo resultante con el fin de proveer al polímero hidrófilo resultante de un grupo amino o carboxilo terminal, mientras que el monómero vinílico reactivo proporciona el otro grupo carboxilo o amino terminal al polímero hidrófilo resultante. De forma similar, para preparar un homo- o copolímero terminado en monoamino o monocarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo, el monómero vinílico no reactivo, un agente de transferencia de cadena con un grupo amino o carboxilo (p. ej., 2-aminoetanotiol, ácido 2-mercaptopropínico, ácido tioglicólico, ácido tioláctico u otros hidroximercaptanos, aminomercaptanos o mercaptanos que contienen carboxilo) y opcionalmente otros monómeros vinílicos se copolimerizan (térmicamente o actínicamente) en ausencia de cualquier monómero vinílico reactivo.

Según se usa en esta solicitud, un copolímero de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo se refiere a un producto de polimerización de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo con uno o más monómeros vinílicos adicionales. Copolímeros que comprenden un monómero vinílico hidrófilo no reactivo y un monómero vinílico reactivo (p. ej., un monómero vinílico que contiene carboxilo) se pueden preparar según cualesquiera métodos de polimerización radicálica bien conocidos o se pueden obtener a partir de proveedores comerciales. Copolímeros que contienen metacrililoiloxietilfosforilcolina y monómero vinílico que contiene carboxilo se pueden obtener de NOP Corporation (p. ej., LIPIDURE®-A y -AF).

El peso molecular medio en peso M_w del polímero hidrófilo que tiene al menos un grupo amino, carboxilo o tiol (como un agente mejorador de la hidrofilia) es preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000.000, más preferiblemente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 500.000.

Conforme a la invención, la reacción entre un agente mejorador de la hidrofilia y una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C durante un período suficiente (de aproximadamente 0,3 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio.

Conforme a la invención, la concentración de un agente mejorador de la hidrofilia con relación a una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina se debe seleccionar para no hacer a un material polimérico hidrófilo resultante insoluble en agua (es decir, una solubilidad de menos de 0,005 g por 100 ml de agua a temperatura ambiente) y no consumir más de aproximadamente 99%, preferiblemente aproximadamente 98%, más preferiblemente aproximadamente 97%, aún más preferiblemente aproximadamente 96% de los grupos azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina.

Conforme a la invención, el calentamiento se realiza preferiblemente al tratar en autoclave una lente de contacto de SiHy preformada que comprende grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto, o un revestimiento de base que comprende grupos amino y/o carboxilo y se sumerge en una solución de envasado (es decir, una solución acuosa tamponada) que incluye un material polimérico hidrófilo hidrosoluble térmicamente reticulable en un envase hermético para lentes a una temperatura de aproximadamente 118°C a aproximadamente 125°C durante aproximadamente 20-90 minutos. Conforme a esta realización de la invención, la solución de envasado es una solución acuosa tamponada que es oftálmicamente segura después del tratamiento en autoclave. Alternativamente, se realiza preferiblemente al tratar en autoclave una lente de contacto de SiHy preformada, que comprende un revestimiento de base y una capa de un material polimérico hidrófilo hidrosoluble térmicamente reticulable sobre el revestimiento de base, sumergida en una solución de envasado (es decir, una solución acuosa tamponada) en un envase hermético para lentes de contacto a una temperatura de aproximadamente 118°C a aproximadamente 125°C durante aproximadamente 20-90 minutos.

Los envases (o recipientes) para lentes son muy conocidos para un experto en la especialidad para tratar en autoclave y almacenar una lente de contacto blanda. Se pueden usar en la invención cualesquiera envases para lentes. Preferiblemente, un envase para lentes es un envase de blíster que comprende una base y una tapa, en donde la tapa se cierra herméticamente de forma desprendible a la base, en donde la base incluye una cavidad para recibir una solución de envasado estéril y la lente de contacto.

Las lentes se envasan en envases individuales, se cierran herméticamente y se esterilizan (p. ej., mediante tratamiento en autoclave a aproximadamente 120°C o superior durante al menos 30 minutos) antes de distribuir las lentes a los usuarios. Un experto en la especialidad entenderá cómo cerrar herméticamente y esterilizar los envases para lentes.

Conforme a la invención, una solución de envasado contiene al menos un agente tamponador y uno o más de otros ingredientes conocidos por un experto en la especialidad. Ejemplos de otros ingredientes incluyen, sin limitación,

agentes de tonicidad, tensioactivos, agentes antibacterianos, conservantes y lubricantes (o promotores de la viscosidad hidrosolubles) (p. ej., derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona).

5 La solución de envasado contiene un agente tamponador en una cantidad suficiente para mantener un pH de la solución de envasado en el intervalo deseado, por ejemplo, preferiblemente en un intervalo fisiológicamente aceptable de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,5. Se pueden usar cualesquiera agentes tamponadores fisiológicamente compatibles conocidos. Agentes tamponadores adecuados como un constituyente de la composición para el cuidado de lentes de contacto según la invención son conocidos por el experto en la especialidad. Ejemplos son ácido bórico, boratos, p. ej. borato sódico, ácido cítrico, citratos, p. ej. citrato potásico, bicarbonatos, p. ej. bicarbonato sódico, TRIS (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol), bis-Tris (bis-(2-hidroxi-etil)-imino-tris-(hidroximetil)-metano), bisaminopoliol, trietanolamina, ACES (ácido N-(2-hidroxi-etil)-2-aminoetanosulfónico), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxi-etil)-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacinoetanosulfónico), MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), MOPS (ácido 3-[N-morfolino]-propanosulfónico), PIPES (ácido piperacino-N,N'-bis(2-etanosulfónico), TES (ácido N-[tris(hidroxi-metil)metil]-2-aminoetanosulfónico), sus sales, tampones de fosfato, p. ej. Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 y KH_2PO_4 , o sus mezclas. Un bisaminopoliol preferido es 1,3-bis(tris[hidroxi-metil]-metilamino)propano (bis-TRIS-propano). La cantidad de cada agente tamponador en una solución de envasado es preferiblemente de 0,001% a 2%, preferiblemente de 0,01% a 1%; lo más preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,30% en peso.

20 La solución de envasado tiene una tonicidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 450 miliosmoles (mOsm), preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm. La tonicidad de una solución de envasado se puede ajustar al añadir sustancias orgánicas o inorgánicas que afectan a la tonicidad. Agentes de tonicidad ocularmente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro sódico, cloruro potásico, glicerol, propilenglicol, polioles, manitoles, sorbitol, xilitol y sus mezclas.

25 Una solución de envasado de la invención tiene una viscosidad de aproximadamente 1 centipoise a aproximadamente 20 centipoises, preferiblemente de aproximadamente 1,2 centipoises a aproximadamente 10 centipoises, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 centipoises a aproximadamente 5 centipoises, a 25°C.

30 En una realización preferida, la solución de envasado comprende preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2%, más preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1,5%, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,5%, en peso de un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable de la invención.

35 Una solución de envasado de la invención puede contener un polímero promotor de la viscosidad. Preferiblemente, el polímero promotor de la viscosidad es iniónico. Incrementar la viscosidad de la solución proporciona una película sobre la lente que puede facilitar el uso cómodo de la lente de contacto. El componente promotor de la viscosidad también puede actuar para amortiguar el impacto sobre la superficie del ojo durante la inserción y también sirve para aliviar la irritación ocular.

40 Polímeros promotores de la viscosidad preferidos incluyen, pero no se limitan a, éteres de celulosa hidrosolubles (p. ej., metilcelulosa (MC), etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), o una de sus mezclas), poli(alcoholes vinílicos) (PVAs) hidrosolubles, poli(óxido de etileno) de alto peso molecular que tiene un peso molecular mayor de aproximadamente 2000 (hasta 10.000.000 daltons), polivinilpirrolidona con un peso molecular de aproximadamente 30.000 daltons a aproximadamente 1.000.000 daltons, un copolímero de N-vinilpirrolidona y al menos un (met)acrilato de dialquilaminoalquilo que tiene 7-20 átomos de carbono, y sus combinaciones. Los éteres de celulosa hidrosolubles y los copolímeros de vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetilo son los polímeros promotores de la viscosidad más preferidos. Copolímeros de N-vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetilo están disponibles comercialmente, p. ej., Copolymer 845 y Copolymer 937 de ISP.

50 El polímero promotor de la viscosidad está presente en la solución de envasado en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3% en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% en peso, basado en la cantidad total de la solución de envasado.

60 Una solución de envasado puede comprender además un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 1200 o menos, más preferiblemente 600 o menos, lo más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 daltons.

65 Cuando al menos uno del revestimiento reticulado y la solución de envasado contiene un material polimérico que tiene segmentos de polietilenglicol, la solución de envasado comprende preferiblemente un α -oxo-multiácido o una de sus sales en una cantidad suficiente para tener una propensión reducida a la degradación por oxidación de los segmentos de polietilenglicol. Una solicitud de patente en tramitación junto con la presente de propietario común

(publicación de solicitud de patente de EE. UU. N° 2004/0116564 A1) divulga que el oxo-multiácido o su sal puede reducir la propensión a la degradación oxidativa de un material polimérico que contiene un PEG.

5 α -Oxo-multiácidos o sus sales biocompatibles ejemplares incluyen sin limitación ácido cítrico, ácido 2-cetoglutárico o ácido málico o sus sales biocompatibles (preferiblemente oftálmicamente compatibles). Más preferiblemente, un α -oxo-multiácido es ácido cítrico o málico o sus sales biocompatibles (preferiblemente oftálmicamente compatibles) (p. ej., sódica, potásica o similares).

10 Conforme a la invención, la solución de envasado puede comprender además materiales mucinosos, materiales oftálmicamente beneficiosos y/o tensioactivos. Se pueden usar en esta realización los materiales mucinosos ejemplares descritos anteriormente, los materiales oftálmicamente beneficiosos ejemplares descritos anteriormente y los tensioactivos ejemplares descritos anteriormente.

15 En una realización preferida, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene un tiempo de ruptura de agua (WBUT) relativamente prolongado. El WBUT es el tiempo necesario para que la película acuosa se rompa (deshidratación) exponiendo el material subyacente de la lente bajo examen visual. Una lente de contacto de SiHy que tenga un WBUT más prolongado puede mantener la película acuosa (lágrima) sobre su superficie durante un tiempo relativamente más prolongado cuando se usa en el ojo. Sería menos probable desarrollar puntos secos entre parpadeos y podría proporcionar una comodidad de uso mejorada. El WBUT se puede medir según los procedimientos descritos en el Ejemplo posteriormente. Preferiblemente, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene una hidrofilia superficial caracterizada por tener un tiempo de ruptura del agua de al menos aproximadamente 10 segundos.

25 En una realización preferida, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene una humectabilidad superficial caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua medio de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente aproximadamente 80 grados o menos, más preferiblemente aproximadamente 70 grados o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 60 grados o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 50 grados o menos.

30 En una realización preferida, una lente de contacto de SiHy tiene una transmisibilidad de oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 100, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 120, barrers/mm.

35 Se debe entender que aunque en este aspecto de la invención se pueden describir separadamente anteriormente diversas realizaciones incluyendo realizaciones preferidas de la invención, se pueden combinar y/o usar conjuntamente de cualquier modo deseable para llegar a diferentes realizaciones de una lente de contacto de hidrogel silicónico de la invención.

40 En otro aspecto, la invención proporciona una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada. Una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada de la invención comprende: un material de hidrogel silicónico como material nuclear, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde la lente de contacto tiene una transmisibilidad de oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers/mm, y un perfil del módulo superficial transversal que comprende, a lo largo de la línea más corta ente las superficies anterior y posterior sobre la superficie de una sección transversal de la lente de contacto, una zona externa anterior que incluye y cerca de la superficie anterior, una zona interna que incluye y alrededor del centro de la línea más corta, y una zona externa posterior que incluye y cerca de la superficie posterior, en donde la zona externa anterior tiene un módulo medio de la superficie anterior (indicado como \overline{SM}_{Ant}) mientras que la zona externa posterior tiene un módulo medio de la superficie posterior (indicado como \overline{SM}_{Post}), en donde la zona interna tiene un módulo medio de la superficie interna (indicado como \overline{SM}_{Int}) en donde al menos uno de $\frac{\overline{SM}_{Int}-\overline{SM}_{Post}}{\overline{SM}_{Int}} \times 100\%$ y

50 $\frac{\overline{SM}_{Int}-\overline{SM}_{Ant}}{\overline{SM}_{Int}} \times 100\%$ es al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 35%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 40%. Preferiblemente, las zonas externas anterior y posterior cubren una extensión de al menos aproximadamente 0,1 μm , preferiblemente de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 20 μm , más preferiblemente de aproximadamente 0,25 μm a aproximadamente 15 μm , aún más preferiblemente de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 12,5 μm , lo más preferiblemente de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .

60 En una realización preferida, la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada puede tener un módulo elástico (o módulo de Young) de aproximadamente 0,3 MPa a aproximadamente 1,8 MPa, preferiblemente de aproximadamente 0,4 MPa a aproximadamente 1,5 MPa, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 MPa a aproximadamente 1,2 MPa; un contenido de agua de aproximadamente 10% a aproximadamente 75%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, más preferiblemente de aproximadamente 15%

5 a aproximadamente 65%; aún más preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, lo más preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 55% en peso; una humectabilidad superficial caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua medio de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente aproximadamente 80 grados o menos, más preferiblemente aproximadamente 70 grados o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 60 grados o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 50 grados o menos; una hidrofilia superficial caracterizada por tener un WBUT de al menos aproximadamente 10 segundos; o sus combinaciones.

10 Las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho aproximadamente 200, preferiblemente como mucho aproximadamente 160, más preferiblemente como mucho aproximadamente 120, aún más preferiblemente como mucho aproximadamente 90, lo más preferiblemente como mucho aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente. Para tener una
15 baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico), las capas de hidrogel externas anterior y posterior deben tener un contenido de ácido carboxílico relativamente bajo. Preferiblemente, las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un contenido de ácido carboxílico de aproximadamente 20% en peso o menos, preferiblemente aproximadamente 15% en peso o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 10% en peso o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 5% en peso o menos.

20 Una lente de contacto de SiHy de la invención tiene una buena lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (indicado como CCOF) de aproximadamente 0,046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0,043 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,040 o menos. Alternativamente, una lente de contacto de SiHy de la invención tiene preferiblemente una lubricidad mejor que ACUVUE OASYS o
25 ACUVUE TruEye según se mide en una prueba con enmascaramiento según los procedimientos de evaluación de la lubricidad descritos en el Ejemplo 1.

30 En otra realización preferida, la lente de contacto de SiHy hidratada tiene preferiblemente una resistencia al frotamiento digital según se caracteriza por no tener líneas de agrietamiento superficial visibles bajo un campo oscuro después de que la lente de contacto de SiHy se frote entre los dedos. Se cree que el agrietamiento superficial inducido por frotamiento digital puede reducir la lubricidad superficial y/o puede no ser capaz de evitar que la silicona migre a la superficie (exposición).

35 En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención comprende una capa interna del material de hidrogel silicónico, una capa de hidrogel externa anterior y una capa de hidrogel externa posterior, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor sustancialmente uniforme y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel silicónico. Se entiende que las zonas externas primera y segunda en el perfil del módulo superficial transversal corresponden a las dos capas de hidrogel externas mientras que la zona interna corresponde a la capa
40 interna del material de hidrogel silicónico. Todas las diversas realizaciones de las capas de hidrogel externas (revestimiento reticulado) que se describen anteriormente para el otro aspecto de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como las capas de hidrogel externas. Todas las diversas realizaciones de la capa interna de un material de hidrogel silicónico que se describen anteriormente para el otro aspecto de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como la capa interna del material de hidrogel silicónico.

45 Conforme a este aspecto de la invención, las capas de hidrogel externas tienen un grosor sustancialmente uniforme y tienen un grosor de al menos aproximadamente 0,1 μm , preferiblemente de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 20 μm , más preferiblemente de aproximadamente 0,25 μm a aproximadamente 15 μm , aún más preferiblemente de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 12,5 μm , lo más preferiblemente de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm . El grosor de cada capa de hidrogel externa de una lente de contacto de SiHy de la invención se determina mediante análisis por AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se describe anteriormente. En una realización más preferida, el grosor de cada capa de hidrogel externa es como mucho aproximadamente 30% (es decir, 30% o menos),
50 preferiblemente como mucho aproximadamente 20% (20% o menos), más preferiblemente como mucho aproximadamente 10% (10% o menos) del grosor central de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado. Además, cada una de las dos capas de hidrogel externas está sustancialmente libre de silicona (según se caracteriza por tener un porcentaje atómico de silicio de aproximadamente 5% o menos, preferiblemente aproximadamente 4% o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 3% o menos, del porcentaje elemental total, según se mide mediante análisis por XPS de la lente de contacto en estado seco), preferiblemente totalmente libre de silicona. Se entiende que un pequeño porcentaje de silicona se puede incorporar opcionalmente (pero preferiblemente no se incorpora) en la red polimérica de la capa de hidrogel externa con la condición de que no deteriore significativamente las propiedades superficiales (hidrofilia, humectabilidad y/o lubricidad) de una lente de contacto de SiHy.

65

En otra realización preferida, las dos capas de hidrogel externas de una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención comprenden un contenido de agua mayor que el contenido de agua (indicado como WC_{Lente}) de la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada y más específicamente debe ser al menos aproximadamente 1,2 veces (es decir, 120%) de WC_{Lente} . Se cree que la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa puede representar aproximadamente el contenido de agua de la capa de hidrogel externa según se analiza anteriormente. Cuando WC_{Lente} es aproximadamente 45% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente al menos aproximadamente 150%, más preferiblemente al menos aproximadamente 200%, más preferiblemente al menos aproximadamente 250%, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300%. Cuando WC_{Lente} es superior a 45%, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente $\frac{120 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %, preferiblemente aproximadamente $\frac{130 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %, más preferiblemente aproximadamente $\frac{140 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %, aún más preferiblemente aproximadamente $\frac{150 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %.

En realizaciones alternativamente preferidas, cuando WC_{Lente} es aproximadamente 55% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 150%; cuando WC_{Lente} es aproximadamente 60% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 200%; cuando WC_{Lente} es aproximadamente 65% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 250%; cuando WC_{Lente} es aproximadamente 70% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 300%.

Preferiblemente, la lente de contacto de SiHy comprende además una capa de transición situada entre el material de hidrogel silicónico y la capa de hidrogel externa. Todas las diversas realizaciones de la capa de transición que se describen para el aspecto previo de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.

Una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención se puede preparar según los métodos descritos anteriormente. Todas las diversas realizaciones de la capa interna (es decir, material de hidrogel silicónico) descritas anteriormente se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como el núcleo de hidrogel silicónico. Todas las diversas realizaciones que se describen anteriormente para el aspecto previo de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.

Se debe entender que aunque en este aspecto de la invención se pueden describir separadamente anteriormente diversas realizaciones incluyendo realizaciones preferidas de la invención, se pueden combinar y/o usar conjuntamente de cualquier modo deseado para llegar a diferentes realizaciones de lentes de contacto de hidrogel silicónico de la invención. Todas las diversas realizaciones descritas anteriormente para el aspecto previo de la invención se pueden usar solas o en combinación de cualquier modo deseable en este aspecto de la invención.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada. Una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada de la invención comprende: un material de hidrogel silicónico como material nuclear, una superficie anterior y una superficie posterior opuesta; en donde la lente de contacto tiene (1) una transmisibilidad de oxígeno de al menos aproximadamente 40, preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 110 barrers/mm, y (2) una lubricidad superficial caracterizada por tener un coeficiente de fricción crítico (indicado como CCOF) de aproximadamente 0,046 o menos, preferiblemente aproximadamente 0,043 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,040 o menos, en donde las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente incluyendo grupos ácido carboxílico según se caracteriza por atraer como mucho aproximadamente 200, preferiblemente como mucho aproximadamente 160, más preferiblemente como mucho aproximadamente 120, aún más preferiblemente como mucho aproximadamente 90, lo más preferiblemente como mucho aproximadamente 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente.

En una realización preferida, la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tiene un módulo elástico (o módulo de Young) de aproximadamente 0,3 MPa a aproximadamente 1,8 MPa, preferiblemente de aproximadamente 0,4 MPa a aproximadamente 1,5 MPa, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 MPa a aproximadamente 1,2 MPa; un contenido de agua de aproximadamente 10% a aproximadamente 75%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 65%; aún más preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, lo más preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 55% en peso; una humectabilidad superficial caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua medio de aproximadamente 90 grados o menos, preferiblemente aproximadamente 80 grados o menos, más preferiblemente aproximadamente 70 grados o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 60 grados o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 50 grados o menos; una hidrofilia superficial caracterizada por tener un WBUT de al menos aproximadamente 10 segundos; o sus combinaciones.

En otra realización preferida, la lente de contacto de SiHy hidratada tiene preferiblemente una alta resistencia al frotamiento digital según se caracteriza por no tener líneas de agrietamiento superficial visibles bajo un campo oscuro después de que la lente de contacto de SiHy se frote entre los dedos. Se cree que el agrietamiento

superficial inducido por frotamiento digital puede reducir la lubricidad superficial y/o puede no ser capaz de evitar que la silicona migre a la superficie (exposición).

En otra realización preferida, una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención comprende una capa interna del material de hidrogel silicónico, una capa de hidrogel externa anterior y una capa de hidrogel externa posterior, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor sustancialmente uniforme y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel silicónico. Se entiende que las zonas externas primera y segunda en el perfil del módulo superficial transversal corresponden a las dos capas de hidrogel externas mientras que la zona interna corresponde a la capa interna del material de hidrogel silicónico. Todas las diversas realizaciones de las capas de hidrogel externas (revestimiento reticulado) que se describen anteriormente para el otro aspecto de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como las capas de hidrogel externas. Todas las diversas realizaciones de la capa interna de un material de hidrogel silicónico que se describen anteriormente para el otro aspecto de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como la capa interna del material de hidrogel silicónico.

Conforme a este aspecto de la invención, las capas de hidrogel externas tienen un grosor sustancialmente uniforme y tienen un grosor de al menos aproximadamente 0,1 μm , preferiblemente de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 20 μm , más preferiblemente de aproximadamente 0,25 μm a aproximadamente 15 μm , aún más preferiblemente de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 12,5 μm , lo más preferiblemente de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm . El grosor de cada capa de hidrogel externa de una lente de contacto de SiHy de la invención se determina mediante el análisis por AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado según se describe anteriormente. En una realización más preferida, el grosor de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente como mucho aproximadamente 30% (es decir, 30% o menos), preferiblemente como mucho aproximadamente 20% (20% o menos), más preferiblemente como mucho aproximadamente 10% (10% o menos) del grosor central de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado. Además, cada una de las dos capas de hidrogel externas está sustancialmente libre de silicona (según se caracteriza por tener un porcentaje atómico de silicio de aproximadamente 5% o menos, preferiblemente aproximadamente 4% o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 3% o menos, del porcentaje elemental total, según se mide mediante análisis por XPS de la lente de contacto en estado secado), preferiblemente totalmente libre de silicona. Se entiende que un pequeño porcentaje de silicona se puede incorporar opcionalmente (pero preferiblemente no se incorpora) a la red polimérica de la capa de hidrogel externa con la condición de que no deteriore significativamente las propiedades superficiales (hidrofilia, humectabilidad y/o lubricidad) de una lente de contacto de SiHy. Para tener una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico), las capas de hidrogel externas anterior y posterior deben tener un contenido de ácido carboxílico relativamente bajo. Preferiblemente, las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un contenido de ácido carboxílico de aproximadamente 20% en peso o menos, preferiblemente aproximadamente 15% en peso o menos, aún más preferiblemente aproximadamente 10% en peso o menos, lo más preferiblemente aproximadamente 5% en peso o menos.

En otra realización preferida, las dos capas de hidrogel externas de una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención comprenden un contenido de agua superior que el contenido de agua (indicado como WC_{Lente}) de la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada y más específicamente debe ser al menos aproximadamente 1,2 veces (es decir, 120%) del contenido de agua (WC_{Lente}) de la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada. Se cree que la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa puede representar aproximadamente el contenido de agua de la capa de hidrogel externa según se analiza anteriormente. Cuando WC_{Lente} es aproximadamente 45% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es preferiblemente al menos aproximadamente 150%, más preferiblemente al menos aproximadamente 200%, más preferiblemente al menos aproximadamente 250%, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300%. Cuando WC_{Lente} es superior a 45%, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente $\frac{120 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %, preferiblemente aproximadamente $\frac{130 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %, más preferiblemente aproximadamente $\frac{140 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %, aún más preferiblemente aproximadamente $\frac{150 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %.

En realizaciones alternativamente preferidas, cuando WC_{Lente} es aproximadamente 55% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 150%; cuando WC_{Lente} es aproximadamente 60% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 200%; cuando WC_{Lente} es aproximadamente 65% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 250%; cuando WC_{Lente} es aproximadamente 70% o menos, la relación de hinchamiento en agua de cada capa de hidrogel externa es al menos aproximadamente 300%.

En otra realización preferida, las capas de hidrogel externas anterior y posterior independientemente una de otra tienen un módulo superficial reducido de al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 35%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 40%, con relación a la capa interna.

Preferiblemente, la lente de contacto de SiHy comprende además una capa de transición situada entre el material de hidrogel silicónico y la capa de hidrogel externa. Todas las diversas realizaciones de la capa de transición que se describen para el aspecto previo de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.

5 Una lente de contacto de SiHy hidratada de la invención se puede preparar según los métodos descritos anteriormente. Todas las diversas realizaciones de la capa interna (es decir, material de hidrogel silicónico) descritas anteriormente se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención como en núcleo de hidrogel silicónico. Todas las diversas realizaciones que se describen anteriormente para el aspecto previo de la invención se pueden usar, solas o en cualquier combinación, en este aspecto de la invención.

15 Se debe entender que aunque en este aspecto de la invención se pueden describir separadamente anteriormente diversas realizaciones incluyendo realizaciones preferidas de la invención, se pueden combinar y/o usar conjuntamente de cualquier modo deseable para llegar a diferentes realizaciones de una lente de contacto de hidrogel silicónico de la invención. Todas las diversas realizaciones descritas anteriormente para el aspecto previo de la invención se pueden usar solas o en combinación de cualquier modo deseable en este aspecto de la invención.

20 La divulgación previa permitirá a un experto normal en la especialidad para poner en práctica la invención. Diversas modificaciones, variaciones y combinaciones se pueden realizar en las diversas realizaciones descritas en la presente. A fin de permitir al lector comprender mejor realizaciones específicas y sus ventajas, se sugiere una referencia a los ejemplos. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren ejemplares.

Ejemplo 1

Medidas de la Permeabilidad al Oxígeno

25 La permeabilidad al oxígeno aparente de una lente y la transmisibilidad de oxígeno de un material para lentes se determina según una técnica similar a la descrita en la Patente de EE. UU. N° 5.760.100 y en un artículo de Winterton y cols., (The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea 111, H.D. Cavanagh Ed., Raven Press: Nueva York 1988, pp273-280), ambos de los cuales se incorporan en la presente mediante referencia en sus totalidades. Los flujos de oxígeno (J) se miden a 34°C en una celdilla húmeda (es decir, las corrientes gaseosas se mantienen a aproximadamente 100% de humedad relativa) usando un instrumento Dk1000 (disponible de Applied Design and Development Co., Norcross, GA), o un instrumento analítico similar. Una corriente de aire, que tiene un porcentaje de oxígeno conocido (p. ej., 21%), se hace pasar a través de una cara de la lente a una velocidad de aproximadamente 10 a 20 cm³ /min., mientras que una corriente de nitrógeno se hace pasar sobre la cara opuesta de la lente a una velocidad de aproximadamente 10 a 20 cm³ /min. Una muestra se equilibra en un medio de prueba (es decir, solución salina o agua destilada) a la temperatura de prueba prescrita durante al menos 30 minutos antes de la medida pero no más de 45 minutos. Cualquier medio de prueba usado como la capa superior se equilibra a la temperatura de prueba prescrita durante al menos 30 minutos antes de la medida pero no más de 45 minutos. La velocidad del motor de agitación se gradúa hasta 1200±50 rpm, correspondiente a una graduación indicada de 400±15 en el controlador del motor gradual. Se mide la presión barométrica que rodea el sistema, P_{medida}. El grosor (t) de la lente en la superficie que está expuesta para la prueba se determina al medir aproximadamente 10 posiciones con un micrómetro Mitotoya VL-50, o un instrumento similar, y promediar las medidas. La concentración de oxígeno en la corriente de nitrógeno (es decir, oxígeno que se difunde a través de la lente) se mide usando el instrumento DK1000. La permeabilidad al oxígeno aparente del material de la lente, Dk_{ap}, se determina a partir de la siguiente fórmula:

$$Dk_{ap} = Jt / (P_{oxígeno})$$

donde J = flujo de oxígeno [microlitros de O₂/cm² -minuto]

50 $P_{oxígeno} = (P_{medida} - P_{vapor\ de\ agua}) = (\% O_2\ en\ la\ corriente\ de\ aire) [mm\ Hg] =$ presión parcial de oxígeno en la corriente de aire

P_{medida} = presión barométrica (mm Hg)

$P_{vapor\ de\ agua}$ = 0 mm Hg a 34°C (en una celdilla seca) (mm Hg)

$P_{vapor\ de\ agua}$ = 40 mm Hg a 34°C (en una celdilla húmeda) (mm Hg)

55 t = grosor medio de la lente en la superficie de prueba expuesta (mm)

Dk_{ap} se expresa en unidades de barrers.

La transmisibilidad de oxígeno aparente (Dk/t) del material se puede calcular al dividir la permeabilidad al oxígeno aparente (Dk_{ap}) por el grosor (t) de la lente.

5 Las medidas descritas anteriormente no se corrigen con respecto al denominado efecto límite que es atribuible al uso de un baño de agua o solución salina sobre la parte superior de la lente de contacto durante la medida del flujo de oxígeno. El efecto de capa límite hace que el valor presentado para la Dk aparente de un material de hidrogel silicónico sea inferior que el valor de Dk intrínseca real. Además, el impacto relativo del efecto de capa límite es mayor para lentes más delgadas que con lentes más gruesas. El efecto neto es que la Dk presentada parece cambiar como una función del grosor de la lente cuando debe permanecer constante.

El valor de Dk intrínseca de una lente se puede estimar basándose en un valor de Dk corregido para la resistencia superficial al flujo de oxígeno provocada por el efecto de capa límite como sigue.

15 Mídase los valores de permeabilidad al oxígeno aparentes (punto único) de las lentes Lotrafilcon A (Focus® N&D® de CIBA VISION CORPORATION) o Lotrafilcon B (AirOptix™ de CIBA VISION CORPORATION) de referencia usando el mismo equipo. Las lentes de referencia son de potencia óptica similar a las lentes de prueba y se miden simultáneamente con las lentes de prueba.

20 Mídase el flujo de oxígeno a través de una serie de grosores de lentes Lotrafilcon A o Lotrafilcon B (referencia) usando el mismo equipo según el procedimiento para las medidas de Dk aparente descritas anteriormente, para obtener el valor de Dk intrínseca (Dk_i) de la lente de referencia. Una serie de grosores debe cubrir un intervalo de grosores de aproximadamente 100 μm o más. Preferiblemente, el intervalo de grosores de la lente de referencia incluirá los grosores de la lente de prueba. La Dk_{ap} de estas lentes de referencia se debe medir en el mismo equipo que las lentes de prueba e idealmente se debe medir contemporáneamente con las lentes de prueba. La disposición del equipo y los parámetros de medida se deben mantener constantes a lo largo del experimento. Las muestras individuales se pueden medir múltiples veces si se desea.

30 Determinése el valor de resistencia residual de oxígeno, R_r , a partir de los resultados de las lentes de referencia usando la ecuación 1 en los cálculos.

$$R_r = \frac{\sum \left(\frac{t}{Dk_{app}} - \frac{t}{Dk_i} \right)}{n} \quad (1)$$

en la que t es el grosor de la lente de prueba (es decir, también la lente de referencia), y n es el número de lentes de referencia medidas. Representése el valor de la resistencia al oxígeno residual, R_r , frente a los datos de t y ajústese una curva de la forma $Y = a + bX$ donde, para las lentes j^o , $Y_j = (\Delta P / J)_j$ y $X = t_j$. La resistencia al oxígeno residual, R_r , es igual a a .

Úsese la resistencia al oxígeno residual determinada anteriormente para calcular la correcta permeabilidad al oxígeno Dk_c (Dk intrínseca estimada) para las lentes de prueba basándose en la Ecuación 2.

$$40 \quad Dk_c = t / [(t / Dk_a) - R_r] \quad (2)$$

La Dk intrínseca estimada de la lente de prueba se puede usar para calcular cuál habría sido la Dk aparente (Dk_{a_est}) para una lente de grosor estándar en el mismo ambiente de prueba basándose en la Ecuación 3. El grosor estándar (t_{est}) para Lotrafilcon A = 85 μm . El grosor estándar para Lotrafilcon B = 60 μm .

$$Kk_{a_est} = t_{est} / (t_{prueba} / Dk_c) + R_{r_est} \quad (3)$$

45 **Medidas de la Permeabilidad Iónica.**

La permeabilidad iónica de una lente se mide según procedimientos descritos en la Patente de EE. UU. N° 5.760.100 (incorporada en la presente mediante referencia en su totalidad). Los valores de permeabilidad iónica presentados en los siguientes ejemplos son los coeficientes de difusión de flujo iónico relativos (D/D_{ref}) en referencia a un material para lentes, Alsacon, como material de referencia. Alsacon tiene un coeficiente de difusión del flujo iónico de $0,314 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{minuto}$.

Evaluación de la Lubricidad

La valoración de la lubricidad es un esquema de clasificación cualitativa en el que 0 se asigna a lentes de control revestidas con poli(ácido acrílico), 1 se asigna a lentes comerciales Oasys™/TruEye™ y 4 se asigna a lentes Air Optix™ comerciales. Las muestras se enjuagan con agua DI en exceso durante al menos tres veces y a continuación se transfieren a PBS antes de la evaluación. Antes de la evaluación, las manos se enjuagan con una solución jabonosa, se enjuagan a fondo con agua DI y a continuación se secan con toallas KimWipe®. Las muestras se manejan entre los dedos y se asigna un valor numérico para cada muestra con relación a las lentes estándar anteriores descritas anteriormente. Por ejemplo, si se determina que las lentes son solo ligeramente mejores que las lentes Air Optix™, entonces se les asigna un número 3. Por coherencia, todas las valoraciones se recogen independientemente por los dos mismos operarios a fin de evitar la desviación y los datos revelan buen acuerdo cualitativo y coherencia en la evaluación.

Pruebas de Humectabilidad Superficial. El ángulo de contacto con agua en una lente de contacto es una medida general de la humectabilidad superficial de la lente de contacto. En particular, un bajo ángulo de contacto con agua corresponde a una superficie más humectable. Los ángulos de contacto medios (gota sésil) de lentes de contacto se miden usando un dispositivo de medida del ángulo de contacto VCA 2500 XE de AST, Inc., situado en Boston, Massachusetts. Este equipo es capaz de medir los ángulos de contacto de avance o retroceso o los ángulos de contacto sésiles (estáticos). Las medidas se realizan sobre lentes de contacto totalmente hidratadas e inmediatamente después de secar con papel secante como sigue. Una lente de contacto se retira del vial y se lava 3 veces en ~200 ml de agua DI reciente a fin de retirar de la superficie de la lente aditivos de envasado ligeramente unidos. A continuación, la lente se pone sobre un paño limpio libre de pelusa (Alpha Wipe TX1009), se restriega bien para retirar el agua superficial, se monta sobre la peana de medida del ángulo de contacto, se seca por soplado con un chorro de aire seco y finalmente se mide automáticamente el ángulo de contacto mediante gota sésil usando el software proporcionado por el fabricante. El agua DI usada para medir el ángulo de contacto tiene una resistividad > 18 MΩcm y el volumen de gotícula usado es 2 µl. Típicamente, las lentes de hidrogel silicónico no revestidas (después del tratamiento en autoclave) tienen un ángulo de contacto mediante gota sésil de alrededor de 120 grados. Las pinzas y la peana se lavan bien con isopropanol y se enjuagan con agua DI antes de entrar en contacto con las lentes de contacto.

Pruebas de Tiempo de Ruptura de Agua (WBUT). La hidrofilia superficial de las lentes (después del tratamiento en autoclave) se valora al determinar el tiempo requerido para que la película de agua se empiece a romper sobre la superficie de la lente. Brevemente, las lentes se retiran del vial y se lavan 3 veces en ~ 200 ml de agua DI reciente a fin de retirar de la superficie de la lente aditivos de envasado unidos ligeramente. La lente se retira de la solución y se mantiene con pinzas frente a una fuente de luz brillante. El tiempo que se necesita para que la película de agua se rompa (deshidrate) exponiendo el material para lentes subyacente se aprecia visualmente. Típicamente, las lentes no revestidas se rompen instantáneamente al retirar el agua DI y se les asigna un WBUT de 0 segundos. Se considera que las lentes que exhiban WBUT ≥ 5 segundos tienen buena hidrofilia y se espera que exhiban una capacidad adecuada para soportar la película lacrimonal sobre el ojo.

Pruebas de Integridad del Revestimiento. La integridad de un revestimiento sobre la superficie de una lente de contacto se puede probar según la prueba de tinción con negro de Sudán como sigue. Lentes de contacto con un revestimiento (un revestimiento LbL, un revestimiento plasmático o cualesquiera otros revestimientos) se sumergen en una solución de colorante negro de Sudán (negro de Sudán en aceite de vitamina E) y a continuación se enjuagan intensamente en agua. El colorante negro de Sudán es hidrófobo y tiene una gran tendencia a ser absorbido por un material hidrófobo o sobre una superficie de una lente hidrófoba o manchas hidrófobas sobre una superficie parcialmente revestida de una lente hidrófoba (p. ej., una lente de contacto de hidrogel silicónico). Si el revestimiento sobre una lente hidrófoba está intacto, no se observarán manchas sobre o en la lente. Todas las lentes bajo prueba están totalmente hidratadas.

Pruebas de durabilidad del revestimiento. Las lentes se frotan digitalmente con solución de cuidado para lentes polivalente Solo-care® a lo largo de 30 veces y a continuación se enjuagan con solución salina. El procedimiento anterior se repite a lo largo de unas veces dadas, p. ej., de 1 a 30 veces, (es decir, número de pruebas de frotamiento digital consecutivas que imitan los ciclos de limpieza y remojo). A continuación, las lentes se someten a la prueba del negro de Sudán (es decir, la prueba de integridad del revestimiento descrita anteriormente) para examinar si el revestimiento está todavía intacto. Para sobrevivir a la prueba de frotamiento digital, no hay manchas de tinción significativamente incrementadas (p. ej., manchas de tinción que cubren no más de aproximadamente 5% de la superficie total de la lente). Los ángulos de contacto con agua se miden para determinar la durabilidad del revestimiento.

Determinación del contenido de azetidinio. El contenido de azetidinio en PAE se puede determinar según uno de los siguientes ensayos.

Ensayos de PPVS. La densidad de carga de PAE (es decir, contenido de azetidinio) se puede determinar según en ensayo de PPVS, un ensayo de valoración colorimétrica en el que el valorante es vinilsulfato potásico (PPVS) y el

indicador es azul de toluidina. Véase S-K Kam y J. Gregory, "Charge determination of synthetic cationic polyelectrolytes by colloid titration," en *Colloid & Surface A: Physicochem. Eng. Aspect*, 159: 165-179 (1999). El PPVS se une a especies cargadas positivamente, p. ej., azul de toluidina, y los grupos azetidinio de PAE. Las disminuciones en las intensidades de absorbancia de azul de toluidina son indicativas de una densidad de carga de PAE (contenido de azetidinio) proporcionada.

Ensayo de PES-Na. El ensayo de PES-Na es otro ensayo de valoración colorimétrica para determinar la densidad de carga de PAE (contenido de azetidinio). En este ensayo, el valorante es polietilensulfonato sódico (PES-Na) en lugar de PPVS. El ensayo es idéntico al ensayo de PPVS descrito anteriormente.

Ensayos de PCD. El ensayo de PCD es un ensayo de valoración potenciométrica para determinar la carga de PAE (contenido de azetidinio). El valorante es polietilensulfonato sódico (PES-Na), PPVS u otro valorante. La carga de PAE se detecta mediante un electrodo, por ejemplo usando el detector de carga de las partículas Mutek PCD-04 de BTG. El principio de medida de este detector se puede encontrar en el ciber sitio de BTG <http://www.btg.com/products.asp?language=1&appli=5&numProd=357&cat=prod>.

Método de NMR. El resto cargado positivamente activo en PAE es el grupo azetidinio (AZR). El método de la relación de NMR es una relación del número de protones específicos para el grupo AZR frente al número de protones no relacionados con AZR. Esta relación es un indicador de la carga o la densidad de AZR para PAE.

Prueba de Adhesión de Residuos. Las lentes de contacto con una superficie muy cargada pueden ser propensas a un incremento de la adherencia de residuos durante el manejo del paciente. Una toalla de papel se frota contra las manos con guantes y a continuación ambas caras de la lente se frotran con los dedos para transferir cualquier residuo a la superficie de la lente. La lente se enjuaga brevemente y a continuación se observa bajo un microscopio. Se usa una escala de evaluación cualitativa de 0 (sin adhesión de residuos) a 4 (adhesión de residuos equivalente a una lente de control revestida con PAA) para evaluar cada lente. Se considera que las lentes con una puntuación de "0" o "1" son aceptables.

Ejemplo 2

Preparación de Macrómero de CE-PDMS

En la primera etapa, α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ($M_n = 2000$, Shin-Etsu, KF-6001a) se protege con diisocianato de isoforona (IPDI) al hacer reaccionar 49,85 g de α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano con 11,1 g de IPDI en 150 g de metil-etil-cetona (MEK) seca en presencia de 0,063 g de dilaurato de dibutilestaño (DBTDL). La reacción se mantiene durante 4,5 h a 40°C, formando IPDI-PDMS-IPDI. En la segunda etapa, una mezcla de 164,8 g de α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano ($M_n = 3000$, Shin-Etsu, KF-6002) y 50 g de MEK seca se añade gota a gota a la solución de IPDI-PDMS-IPDI a la que se han añadido 0,063 g adicionales de DBTDL. El reactor se mantiene durante 4,5 h a aproximadamente 40°C, formando HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH. A continuación, la MEK se retira bajo presión reducida. En la tercera etapa, los grupos hidroxilo terminales se protegen con grupos metacrililoietilo en una tercera etapa mediante la adición de 7,77 g de metacrilato de isocianatoetilo (IEM) y 0,063 g adicionales de DBTDL, formando IEM-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-IEM (es decir, CE-PDMS terminado con grupos metacrilato).

Preparación Alternativa de Macrómero de CE-PDMS con Grupos Metacrilato Terminales

Se añaden 240,43 g de KF-6001 a un reactor de 1 l equipado con agitación, termómetro, criostato, embudo de goteo y adaptador para entrada de nitrógeno/vacío, y a continuación se seca mediante aplicación de alto vacío (2×10^{-2} mBar). A continuación, bajo una atmósfera de nitrógeno seco, se añaden a continuación al reactor 320 g de MEK destilada y la mezcla se agita a fondo. Se añaden al reactor 0,235 g de DBTDL. Después de que el reactor se caliente hasta 45°C, se añaden al reactor 45,86 g de IPDI a través de un embudo de adición a lo largo de 10 minutos bajo agitación moderada. La reacción se mantiene durante 2 horas a 60°C. A continuación, se añaden 630 g de KF-6002 disueltos en 452 g de MEK destilada y se agitan hasta que se forma una solución homogénea. Se añaden aproximadamente 0,235 g de DBTDL, y el reactor se mantiene a aproximadamente 55°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Al día siguiente, la MEK se retira mediante destilación instantánea. El reactor se enfría y a continuación se cargan al reactor 22,7 g de IEM seguido por aproximadamente 0,235 g de DBTDL. Después de aproximadamente 3 horas, se añaden 3,3 g adicionales de IEM y se deja que la reacción avance durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente 18°C para obtener macrómero de CE-PDMS con grupos metacrilato terminales.

Ejemplo 3**Preparación de Formulaciones para Lentes**

Se prepara una formulación para lentes al disolver los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: 33% en peso de macrómero de CE-PDMS preparado en el Ejemplo 2, 17% en peso de N-[tris(trimetilsiloxi)-silylpropil]acrilamida (TRIS-Am), 24% en peso de N,N-dimetilacrilamida (DMA), 0,5% en peso de N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal sódica (L-PEG), 1,0% en peso de Darocur 1173 (DC1173), 0,1% en peso de Visint (dispersión de pigmento azul de ftalocianina de cobre al 5% en metacrilato de tris(trimetilsiloxi)silylpropilo, TRIS), y 24,5% en peso de 1-propanol.

Preparación de Lentes

Se preparan lentes mediante moldeo por colada a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las Figs. 1-6 en las patentes de EE. UU. N^o 7.384.590 y 7.387.759 (Figs. 1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra formada por CaF₂ y una mitad de molde macho formada por PMMA. La fuente de irradiación UV es una lámpara de Hamamatsu con el filtro de corte WG335 +TM297 a una intensidad de aproximadamente 4 mW /cm². La formulación para lentes dentro del molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 25 segundos. Las lentes moldeadas por colada se extraen con isopropanol (o metil-etil-cetona, MEK), se enjuagan en agua, se revisten con poli(ácido acrílico) (PAA) al sumergir las lentes en una solución en propanol de PAA (0,1% en peso, acidificada con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,5) y se hidratan en agua. Se determina que las lentes resultantes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL reactivo sobre las mismas tienen las siguientes propiedades: permeabilidad iónica de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 9,0 con relación al material para lentes Alsacon; Dk aparente (un solo punto) de aproximadamente 90 a 100; un contenido de agua de aproximadamente 30% a aproximadamente 33%; y un módulo elástico volumétrico de aproximadamente 0,60 MPa a aproximadamente 0,65 MPa.

Ejemplo 4

Se prepara una solución salina para revestimiento en el envase (IPC) al añadir 0,2% de poliamidoamina-epiclorhidrina (PAE) (Kymene de Ashland como una solución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con NMR) en solución salina tamponada con fosfato (PBS posteriormente en la presente) (aproximadamente 0,044% p/p de NaH₂PO₄·H₂O, aproximadamente 0,388% p/p de Na₂HPO₄·2H₂O, aproximadamente 0,79% p/p de NaCl) y a continuación el pH se ajusta hasta 7,2-7,4.

Lentes procedentes del Ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina IPC se añade antes de insertar la lente). A continuación, el blíster se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C, formando revestimientos reticulados (revestimiento de PAA-x-PAE) sobre las lentes.

A continuación, las lentes se evalúan con respecto a la adhesión de residuos, el agrietamiento superficial, la lubricidad, el ángulo de contacto y el tiempo de ruptura de agua (WBUT). Las lentes de prueba (envasadas/tratadas en autoclave en la solución salina IPC, es decir, lentes que tienen un revestimiento de PAA-x-PAE sobre las mismas) no muestran adhesión de residuos después de ser frotadas contra una toalla de papel mientras que las lentes de control (envasadas/tratadas en autoclave en PBS, es decir, lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas) muestran una intensa adhesión de residuos. El ángulo de contacto con agua (WCA) de las lentes de prueba es bajo (-20 grados) pero el WBUT es menor de 2 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, son visibles líneas de agrietamiento intensas después del manejo de la lente (inversión de la lente y frotamiento entre los dedos). Las lentes de prueba están mucho menos lubricadas que las lentes de control según se juzga mediante una prueba cualitativa de frotamiento con los dedos.

Ejemplo 5

Sal sódica parcial de poli(acrilamida-co-ácido acrílico) (o PAAm-PAA o poli(AAm-co-AA) o p(AAm-co-AA)) (contenido de sólidos ~80%, Poli(AAm-co-AA)(80/20), Mw 520.000, Mn 150.000) se adquiere de Aldrich y se usa según se recibe.

Una solución salina IPC se prepara al disolver 0,02% de poli(AAm-co-AA)(80/20) y 0,2% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con NMR) en PBS. El pH se ajusta hasta 7,2~7,4. La PBS se prepara al disolver 0,76% de NaCl, 0,044% de NaH₂PO₄·H₂O y 0,388% de Na₂HPO₄·2H₂O en agua.

5 Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el Ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el blíster se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C. Se cree que se forma un revestimiento reticulado compuesto por tres capas PAA-x-PAE-x-poli(AAm-co-AA) sobre las lentes durante el tratamiento en autoclave.

10 Las lentes de prueba (envasadas/tratadas en autoclave en la solución salina IPC, es decir, lentes que tienen un revestimiento reticulado de PAA-x-PAE-x-poli(AAm-co-AA) sobre las mismas) no tienen adhesión de residuos después de frotar una toalla de papel. Las lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes de prueba. Las lentes de prueba están mucho más lubricadas que las lentes de prueba procedentes del Ejemplo 4 pero todavía no tan lubricadas como las lentes de control envasadas en PBS.

Ejemplo 6

15 Se prepara una solución salina IPC al disolver 0,02% de poli(AAm-co-AA) (80/20) y 0,2% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con NMR) en PBS y ajustar el pH hasta 7,2~7,4. A continuación, la solución salina se trata al calentar hasta y a aproximadamente 70°C durante 4 horas (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, poli(AAm-co-AA) y PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulado que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC final se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micras y se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente.

25 Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el Ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el blíster se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando un revestimiento reticulado (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las lentes.

30 Las lentes de prueba (envasadas en la solución salina IPC pretratada térmicamente, es decir, lentes que tienen un revestimiento de material polimérico hidrófilo de PAA-x sobre las mismas) no muestran adhesión de residuos después de frotarse contra una toalla de papel mientras que las lentes de control (envasadas en PBS, es decir, lentes que tienen una capa ligada no covalentemente de PAA sobre las mismas) muestran una adhesión de residuos intensa. Las lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar la lente de prueba. Las lentes de prueba están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos y son equivalentes a las lentes de control.

40 Se lleva a cabo una serie de experimentos para estudiar los efectos de las condiciones (duración y/o temperatura) del pretratamiento térmico de la solución salina IPC sobre las propiedades superficiales de lentes resultantes revestidas con la solución salina IPC. Tiempos de tratamiento térmico de aproximadamente 6 horas o más a aproximadamente 70°C dan como resultado lentes que son propensas a una adhesión de residuos similar a las lentes de control. Se cree que un tratamiento de precalentamiento más prolongado puede consumir más grupos azetidinio y que estos números de grupos azetidinio que quedan en la red polimérica ramificada del material polimérico hidrosoluble resultante son insuficientes para ligar el material polimérico al revestimiento de PAA. Un tratamiento térmico durante solo 4 horas a 50°C da como resultado lentes que muestran líneas de agrietamiento superficial bajo microscopía de campo oscuro después de frotarse entre los dedos similar a las lentes de prueba del Ejemplo 5 donde la solución salina IPC no está pretratada térmicamente. Se cree que un tratamiento de precalentamiento más breve puede consumir una pequeña cantidad de grupos azetidinio y que estos números de grupos azetidinio que quedan en la red polimérica ramificada del material polimérico hidrosoluble resultante son altos, de modo que el revestimiento reticulado (material polimérico hidrófilo de PAA-x) resultante sobre las lentes puede tener una densidad de reticulación demasiado alta.

Ejemplo 7

55 Sal sódica parcial de poli(acrilamida-co-ácido acrílico) (~90% de contenido de sólidos, poli(AAm-co-AA) 90/10, Pm 200.000) se adquiere de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe.

60 Se prepara una solución salina IPC al disolver 0,07% de PAAm-PAA (90/10) y 0,2% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con NMR) en PBS y ajustar el pH hasta 7,2~7,4. A continuación, la solución salina se pretrata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70°C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, poli(AAm-co-AA) y

5 PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras y se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente.

10 Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el Ejemplo 3 y lentes Lotrafilcon B no revestidas (de CIBA VISION CORPORATION) que se sumergen en una solución en propanol ácido de PAA (alrededor de 0,1%, pH ~ 2,5) se ponen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC pretratada térmicamente (la mitad de la solución salina IPC se añade antes de insertar la lente). A continuación, el blíster se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C, formando un revestimiento reticulado (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las lentes.

15 Las lentes de prueba (tanto las lentes Lotrafilcon B como las del Ejemplo 3 que tienen un polímero hidrófilo de PAA-x sobre las mismas) no tienen adhesión de residuos después de ser frotadas con una toalla de papel. Las lentes de prueba tienen un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos. Las lentes están extremadamente lubricadas en pruebas cualitativas de frotamiento con los dedos.

20 **Ejemplo 8**

25 En el diseño de experimentos (DOE), se producen soluciones salinas IPC para que contengan de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,09% de PAAm-PAA y de aproximadamente 0,075% a aproximadamente 0,19% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con NMR) en PBS. Las soluciones salinas IPC se tratan térmicamente durante 8 horas a 60°C y las lentes procedentes del Ejemplo 3 se envasan en las soluciones salinas IPC pretratadas térmicamente. No se observan diferencias en las propiedades superficiales de las lentes finales y todas las lentes mostraban excelente lubricidad, resistencia a la adhesión de residuos, excelente humectabilidad y ninguna evidencia de agrietamiento superficial.

Ejemplo 9

30 En el diseño de experimentos (DOE), se producen soluciones salinas IPC para que contengan aproximadamente 0,07% de PAAm-PAA y suficiente PAE para proporcionar un contenido de azetidinio inicial de aproximadamente 8,8 equivalentes milimolares / litro (~0,15% de PAE). Las condiciones de pretratamiento térmico se varían en un diseño compuesto central de 50°C a 70°C y el tiempo de prerreacción se varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas. También se prueba un tiempo de pretratamiento de 24 horas a 60°C. A continuación, se añaden 10 ppm de peróxido de hidrógeno a las soluciones salinas para evitar el crecimiento de biocarga y las soluciones salinas IPC se filtran usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras.

40 Lentes procedentes del Ejemplo 3 se envasan en las soluciones salinas IPC pretratadas térmicamente y a continuación los blísteres se tratan en autoclave durante 45 minutos a 121°C. Todas las lentes tienen excelente lubricidad, humectabilidad y resistencia al agrietamiento superficial. Algunas de las lentes muestran adhesión de residuos desde toallas de papel según se indica en la Tabla 1.

Tabla 1

Evaluación de la Adhesión de Residuos					
	Temperatura (°C)				
Tiempo (h)	50	55	60	65	70
4			pase		
6		pase		pase	
8	pase		pase		fallo
10		pase		fallo	
12			pase		
24					fallo

Ejemplo 10

Copolímeros de metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC) con un monómero vinílico que contiene carboxilo ($\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}$ (MS), ácido metacrílico (MA)) en ausencia o presencia de metacrilato de butilo (BMA) se evalúan en sistemas de revestimiento en el envase en combinación con PAE.

5 Se prepara PBS que contiene NaCl (0,75% en peso), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,0536% en peso), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,3576% en peso) y agua DI (97,59% en peso) y se añade 0,2% de PAE (Polycup 3160). El pH se ajusta hasta aproximadamente 7,3.

10 A continuación, se añade 0,25% de uno de varios copolímeros de MPC para formar una solución salina IPC y la solución salina IPC se pretrata térmicamente a 70°C durante 4 horas (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, MPC y PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después de 4 horas, la solución salina IPC pretratada térmicamente se filtra a través de filtros de membrana de polietersulfona [PES] de 0,2 micras (Fisher Scientific nº de catálogo 09-741-04, Thermo Scientific nalgene nº 568-0020 (250 ml).

15 Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas en el Ejemplo 3 se envasan en la solución salina IPC pretratada térmicamente y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C. La Tabla 2 muestra que todas las lentes poseen excelentes propiedades superficiales.

Tabla 2

Copolímero de MPC*	A. R.	Agrietamiento	Lubricidad	Humectabilidad WBUT (s)
Poli(MPC/MA) 90/10	pase	pase	excelente	excelente
Poli(MPC/BMA/MA) 40/40/20	pase	pase	excelente	excelente
Poli(MPC/BMA/MA) 70/20/10	pase	pase	excelente	excelente
Poli(MPC/BMA/MS) 70/20/10	pase	pase	excelente	excelente

* Los números son porcentajes molares de unidades de monómero en el copolímero. A. R. = Adhesión de Residuos WBUT es mayor de 10 segundos.

Ejemplo 11

25 **Lentes revestidas con PAA.** Lentes moldeadas por colada a partir de una formulación para lentes preparada en el Ejemplo 3 según el procedimiento de moldeo descrito en el Ejemplo 3 se extraen y se revisten mediante inmersión en la siguiente serie de baños: 3 baños de MEK (22, 78 y 224 segundos); baños de agua DI (56 segundos); 2 baños de solución de revestimiento de PAA (preparada al disolver 3,6 g de PAA (P. M.: 450 kDa, de Lubrizol) en 975 ml de 1-propanol y 25 ml de ácido fórmico) durante 44 y 56 segundos separadamente; y 3 baños de agua DI durante 56 segundos.

30 **Lentes revestidas con PAE/PAA.** Las lentes preparadas anteriormente con un revestimiento de base de PAA sobre las mismas se sumergen sucesivamente en los siguientes baños: 2 baños de solución de revestimiento de PAE, que se prepara al disolver 0,25% en peso de PAE (Polycup 172, de Hercules) en agua DI y ajustar el pH hasta aproximadamente 5,0 usando hidróxido sódico y finalmente filtrar la solución resultante usando un filtro de 5 μm , durante 44 y 56 segundos, respectivamente; y 3 baños de agua DI cada uno durante 56 segundos. Después de este tratamiento, las lentes tienen una capa de PAA y una capa de PAE.

35 **Lentes con revestimientos de PAA-x-PAE-x-CMC sobre las mismas.** Una partida de lentes con una capa de PAA y una capa de PAE sobre las mismas se envasan en un 0,2% de carboximetilcelulosa sódica (CMC, Producto nº 7H 3SF PH, Ashland Aqualon) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y a continuación el pH se ajusta hasta 7,2 - 7,4. A continuación, los blísteres se cierran herméticamente y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C, formando revestimientos reticulados (PAA-x-PAE-x-CMC) sobre las lentes.

40 **Lentes con revestimientos de PAA-x-PAE-x-HA sobre las mismas.** Otra partida de lentes con una capa de PAA y una capa de PAE sobre las mismas se envasa en 0,2% de ácido hialurónico (HA, Producto nº 6915004, Novozymes) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y a continuación el pH se ajusta hasta 7,2 - 7,4. A continuación, los blísteres se cierran herméticamente y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C, formando revestimientos reticulados (PAA-x-PAE-x-HA) sobre las lentes.

45 Las lentes resultantes bien con un revestimiento de PAA-x-PAE-x-CMC o bien con un revestimiento de PAA-x-PAE-x-HA sobre las mismas no muestran tinción con negro de Sudán, ni adhesión de residuos, ni agrietamiento bajo examen microscópico. Las lentes con revestimiento de PAA-x-PAE-x-CMC sobre las mismas tienen un ángulo de

contacto medio de 30 ± 3 grados, mientras que las lentes con revestimiento de PAA-x-PAE-x-HA sobre las mismas tienen un ángulo de contacto medio de 20 ± 3 grados.

Ejemplo 12

5 **Preparación de solución IPC.** Se prepara una mezcla de reacción al disolver 2,86% en peso de mPEG-SH 2000 (metoxi-poli(etilenglicol)-tiol, PM medio 2000, Producto nº MPEG-SH-2000, Laysan Bio Inc.) junto con 2% en peso de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con NMR) en PBS y el pH ajustado hasta 7,5. La solución se trata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a 45°C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, mPEG-SH 2000 y PAE se hacen reaccionar entre sí para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio y cadenas poliméricas de polietilenglicol químicamente injertadas. Después del tratamiento térmico, la solución se diluye con 10 veces de PBS que contiene 0,25% de citrato sódico, el pH se ajusta hasta 7,2~7,4 y a continuación se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micras. La solución salina IPC final contiene 0,286% en peso de material polimérico hidrófilo (que consiste en aproximadamente 59% en peso de cadenas de MPEG-SH-2000 y aproximadamente 41% en peso de cadenas de PAE) y 0,25% de dihidrato de citrato sódico. La PBS se prepara al disolver 0,74% de NaCl, 0,053% de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y 0,353% de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en agua.

10 **Lentes con revestimientos reticulados sobre las mismas.** Lentes revestidas con PAA procedentes del Ejemplo 11 se envasan en la solución salina IPC anterior en cavidades de polipropileno para envasado de lentes y a continuación se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C , formando un revestimiento reticulado sobre las lentes.

15 Las lentes finales no muestran adhesión de residuos, ni líneas de agrietamiento después del frotamiento de las lentes. Las lentes están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos comparable a lentes revestidas con PAA de control.

20 Se lleva a cabo una serie de experimentos para estudiar los efectos de las condiciones (tiempo de reacción y concentración de la solución de mPEG-SH2000 (con concentración de PAE constante 2%) sobre las propiedades superficiales de las lentes resultantes revestidas con la solución salina IPC. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

[mPEG-SH2000] ¹ (% en peso)	Tiempo de reacción a 45°C (h)	A. R.	Agrietamiento	Lubricidad		WCA
				Prueba 1	Prueba 2	
2,86	0	0,2	0,2; 2, NA	3	3	17
2,86	0,5	0,0	0,2; 0,2	2-3	2	21
2,86	2	0,0	0,0; 0,0	2	2	20
2,86	4	0,0	0,0; 0,0	1-2	1	37
0,5	4	0	0,2; NA	4	3-4	15
1,5	4	0	0,0; NA	3	3	20
6	4	0	0,0; NA	0-1	0	51

A. R. = adhesión de residuos; WCA = ángulo de contacto con agua. 1. Concentración de PAE: 2% en peso.

35 A medida que se incrementa la concentración de la solución de mPEGSH2000, la lubricidad de la lente se incrementa según esto. Se cree que el incremento en el ángulo de contacto de la superficie se puede deber a la densidad creciente de grupos metilo terminales sobre la superficie con la densidad de injerto creciente. A altas densidades de injerto, correspondientes a una concentración de la solución de 0,6%, el ángulo de contacto se aproxima a las medidas obtenidas sobre sustratos planos injertados con una monocapa de polietilenglicol (PEG) (Referencia: Langmuir 2008, 24, 10646-10653).

Ejemplo 13

40 Se lleva a cabo una serie de experimentos para estudiar los efectos del peso molecular del mPEG-SH. La solución salina IPC se prepara de forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 12. Sin embargo, los siguientes mPEG-SH se usan para preparar la solución salina: mPEG-SH 1000, mPEG-SH 2000, mPEG-SH 5000 y mPEG-SH 20000. Todas las soluciones salinas se someten a tratamiento térmico a 45°C durante 4 horas y una dilución de 10 veces. Los resultados y las condiciones de reacción se muestran posteriormente:

mPEG-SH		A. R.	Agrietamiento	Lubricidad		WCA
P. M. (Daltons)	Conc. (%)*			Prueba 1	Prueba 2	
1000	1,5	No	No	2	1	21
1000	2,86	No	No	1	1	27
2000	1,5	No	No	2	2	28
2000	2,86	No	No	0-1	0	21
5000	1,5	No	No	2	2	18
5000	2,86	No	No	0-1	0-1	26
20000	1,5	No	No	3	2	21
20000	2,86	No	No	2	1	21

A. R. = adhesión de residuos; WCA = ángulo de contacto con agua. * La concentración inicial de MPEG-SH en la solución salina IPC con 2% de PAE en la misma antes del pretratamiento térmico y la dilución de 10 veces.

Ejemplo 14

5 Se prepara una mezcla de reacción al disolver 2,5% de mPEG-SH 2000, 10% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y usada según se recibe, contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con NMR) en PBS y 0,25% de dihidrato de citrato sódico. A continuación, el pH de esta solución se ajusta hasta 7,5 y también se desgasifica mediante burbujeo de nitrógeno gaseoso a través del recipiente durante 2 horas. Más tarde, esta solución se trata térmicamente durante aproximadamente 6 horas a 45°C formando un material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable que contiene grupos mPEG-SH-2000 químicamente injertados sobre el polímero mediante la reacción con los grupos azetidinio en PAE. Después del tratamiento térmico, la solución se diluye 50 veces usando PBS que contiene 0,25% de citrato sódico, se ajusta el pH hasta 7,2~7,4 y a continuación se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micras. La solución salina IPC final contiene aproximadamente 0,30% en peso del material polimérico (que consiste en aproximadamente 17% en peso de mPEG-SH-2000 y aproximadamente 83% en peso de PAE) y 0,25% de dihidrato de citrato sódico.

15 Lentes revestidas con PAA procedentes del Ejemplo 11 se envasan en la solución salina IPC anterior en cavidades de polipropileno para envasado de lentes y a continuación se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando un revestimiento reticulado sobre las lentes.

20 Las lentes finales no muestran adhesión de residuos, ni líneas de agrietamiento después del frotamiento de la lente. Las lentes de prueba están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos comparable a lentes revestidas con PAA de control.

Ejemplo 15

25 Se prepara una mezcla de reacción al disolver 3,62% de mPEG-NH₂ 550 (metoxi-poli(etilenglicol)-amina, P. M. ~ 550 (Producto nº MPEG-NH₂-550, Laysan Bio Inc.) junto con 2% de PAE (Kymene de Ashland como una solución acuosa y usada según se recibe, relación de azetidinio de 0,46 ensayada con NMR) en PBS y el pH final se ajusta hasta 10. La solución se trata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a 45°C formando un material polimérico hidrófilo térmicamente reticulable que contiene grupos MPEG-NH₂-550 químicamente injertados sobre el polímero mediante reacción con los grupos azetidinio en PAE. Después del tratamiento térmico, la solución se diluye con 10 veces de PBS que contiene 0,25% de citrato sódico, el pH se ajusta hasta 7,2~7,4 y a continuación se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona (PES) de 0,22 micras. La solución salina IPC final contiene aproximadamente 0,562% en peso de material polimérico (que consiste en 64% en peso de MPEG-SH-2000 y aproximadamente 36% en peso de PAE) y 0,25% de dihidrato de citrato sódico. La PBS se prepara al disolver 0,74% de NaCl, 0,053% de NaH₂PO₄.H₂O y 0,353% de Na₂HPO₄.2H₂O en agua.

35 Lentes revestidas con PAA procedentes del Ejemplo 11 se envasan en la solución salina IPC anterior en cavidades de polipropileno para envasado de lentes y a continuación se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando un revestimiento reticulado sobre las lentes.

40 Las lentes finales no muestran adhesión de residuos y no se observan líneas de agrietamiento después de frotar digitalmente (con los dedos) la lente.

Ejemplo 16

Se usan poloxámero 108 (muestra) y Nelfilcon A (CIBA VISION) según se reciben. Nelfilcon A es un poli(alcohol vinílico) polimerizable obtenido al modificar un poli(alcohol vinílico) (p. ej., Gohsenol KL-03 de Nippon Gohsei o similares) con N-(2,2-dimetoxietil)acrilamida bajo condiciones de reacción de formación de acetales cíclicos (Bühler y cols., CHIMIA, 53 (1999), 269-274, incorporado en la presente mediante referencia en su totalidad). Aproximadamente 2,5% de unidades de alcohol vinílico en Nelfilcon A se modifica mediante N-(2,2-dimetoxietil)acrilamida.

Se prepara solución salina IPC al disolver 0,004% de poloxámero 108, 0,8% de Nelfilcon A, 0,2% de PAE (Kymene, Polycup 3160), 0,45% de NaCl y 1,1% de hidrogenofosfato disódico (dihidrato) en agua DI. La solución salina se pretrata térmicamente al agitar durante 2 h a aproximadamente 65 - 70°C. Después del pretratamiento térmico, la solución salina se deja enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se filtra usando un filtro de PES de 0,2 µm.

Lentes preparadas en el Ejemplo 3 se ponen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el blíster se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a 121°C.

Las lentes de prueba no muestran adhesión de residuos después de ser frotadas con una toalla de papel. Las lentes tenían un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observa bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos. La lente está mucho más lubricada que las lentes procedentes del Ejemplo 4 pero todavía no está tan lubricada como lentes de control revestidas con PAA envasadas en PBS.

Ejemplo 17**A. Síntesis de Polisiloxano de cadena extendida funcionalizado etilénicamente al 80%**

KF-6001A (α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano, Mn = 2000, de Shin-Etsu) y KF-6002A (α,ω -bis(2-hidroxietoxipropil)-polidimetilsiloxano, Mn = 3400, de Shin-Etsu) se secan separadamente a aproximadamente 60°C durante 12 horas (o durante la noche) bajo alto vacío en un matraz de una sola boca. Los pesos equivalentes molares de OH de KF-6001A y KF-6002A se determinan mediante valoración de grupos hidroxilo y se usan para calcular el equivalente milimolar que se va a usar en la síntesis.

Un recipiente de reacción de un litro se evacúa durante la noche para eliminar humedad y el vacío se rompe con nitrógeno seco. Se cargan al reactor 75,00 g (75 meq) de KF6001A secado y a continuación se añaden al reactor 16,68 g (150 meq) de IPDI recientemente destilado. El reactor se purga con nitrógeno y se calienta hasta 45°C con agitación y a continuación se añaden 0,30 g de DBTDL. El reactor se cierra herméticamente y se mantiene un flujo positivo de nitrógeno. Se produce una exoterma, después de lo cual la mezcla de reacción se deja enfriar y se enfría y agita a 55°C durante 2 horas. Después de alcanzar la exoterma, se añaden al reactor a 55°C 248,00 g (150 meq) de KF6002A secado y a continuación se añaden 100 µl de DBTDL. El reactor se agita durante cuatro horas. El calentamiento se interrumpe y el reactor se deja enfriar durante la noche. El burbujeo de nitrógeno se interrumpe y el reactor se abre a la atmósfera durante 30 minutos con agitación moderada. Se forma un polisiloxano de cadena extendida terminado en hidroxilo que tiene 3 segmentos de polisiloxano, HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH (o HO-CE-PDMS-OH).

Para polisiloxano etilénicamente funcionalizado al 80%, se añaden al reactor 18,64 g (120 meq) de IEM, junto con 100 µl de DBTDL. El reactor se agita durante 24 horas y a continuación el producto (CE-PDMS terminado en IEM al 80%) se decanta y se almacena bajo refrigeración.

B: Síntesis de prepolímero de polisiloxano ramificado anfílico no absorbente UV

Un reactor de 1 l con camisa se equipa con embudo de adición de 500 ml, agitación elevada, condensador de reflujo con adaptador de entrada de nitrógeno/vacío, termómetro y adaptador para muestras. El reactor se carga con 45,6 g de CE-PDMS protegido con IEM al 80% preparado anteriormente y se cierra herméticamente. Se carga al embudo de adición una solución de 0,65 g de metacrilato de hidroxietilo (HEMA), 25,80 g de DMA, 27,80 g de metacrilato de (tris(trimetilsilil)-siloxipropilo) (TRIS), en 279 g de acetato de etilo. El reactor se desgasifica a < 1 mbar durante 30 minutos a TA con una bomba de alto vacío. La solución de monómero se desgasifica a 100 mbar y TA durante 10 minutos a lo largo de tres ciclos, rompiendo el vacío con nitrógeno entre ciclos de desgasificación. A continuación, la solución de monómero se carga al reactor y a continuación la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 67°C. Mientras se calienta, una solución de 1,50 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadena, CTA) y 0,26 g de azoisobutironitrilo disuelto en 39 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición y se desoxigena tres veces a 100 mbar, TA durante 10 minutos. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67°C, la solución de iniciador/CTA

se añade a la solución de PDMS/monómero en el reactor. La reacción se deja avanzar durante 8 horas y a continuación el calentamiento se interrumpe y la temperatura del reactor se lleva hasta temperatura ambiente en menos de 15 minutos.

- 5 A continuación, la mezcla de reacción resultante se sifona hasta un matraz de una sola boca seco con tapón hermético y se añaden 4,452 g de IEM con 0,21 g de DBTDL. La mezcla se agita 24 h a temperatura ambiente, formando un prepolímero de polisiloxano ramificado anfifílico no absorbente UV. Se añaden a esta solución de mezcla 100 µl de hidroxitetrametilenpiperoniloxi en acetato de etilo (2 g/20 ml). A continuación, la solución se concentra hasta 200 g (~50%) usando un evaporador giratorio a 30°C y se filtra a través de un papel de filtro de un tamaño de poro de 1 µm. Después del intercambio de disolvente por 1-propanol, la solución se concentra adicionalmente hasta la concentración deseada.

C. Síntesis de prepolímero de polisiloxano ramificado anfifílico absorbente UV

- 15 Un reactor de 1 l con camisa se equipa con embudo de adición de 500 ml, agitación elevada, condensador de reflujo con adaptador de entrada de nitrógeno/vacío, termómetro y adaptador para muestras. A continuación, el reactor se carga con 45,98 g de CE-PDMS protegido con IEM al 80% preparado anteriormente y el reactor se cierra herméticamente. Se carga al embudo de adición una solución de 0,512 g de HEMA, 25,354 g de DMA, 1,38 g de metacrilato Norbloc, 26,034 g de TRIS, en 263 g de acetato de etilo. El reactor se desgasifica a < 1 mbar durante 30 minutos a TA con una bomba de alto vacío. La solución de monómero se desgasifica a 100 mbar y TA durante 10 minutos a lo largo de tres ciclos, rompiendo el vacío con nitrógeno entre ciclos de desgasificación. A continuación, la solución de monómero se carga al reactor y a continuación la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 67°C. Mientras se calienta, una solución de 1,480 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadena, CTA) y 0,260 g de azoisobutironitrilo disueltos en 38 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición y se desoxigena tres veces a 100 mbar, temperatura ambiente durante 10 minutos. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67°C, la solución de iniciador/CTA se añade a la solución de PDMS/monómero en el reactor. La reacción se deja avanzar durante 8 horas y a continuación el calentamiento se interrumpe y la temperatura del reactor se lleva hasta temperatura ambiente en menos de 15 min.

- 20 A continuación, la mezcla de reacción resultante se sifona hasta un matraz de una sola boca seco con tapón hermético y se añaden 3,841 g de acrilato de isocianatoetilo con 0,15 g de DBTDL. La mezcla se agita 24 h a temperatura ambiente, formando un prepolímero de polisiloxano ramificado anfifílico absorbente UV. Se añaden a esta solución 100 µl de solución de hidroxitetrametilenpiperoniloxi en acetato de etilo (2 g/20 ml). A continuación, la solución se concentra hasta 200 g (~50%) usando un evaporador giratorio a 30°C y se filtra a través de papel de filtro de tamaño de poro 1 µm.

D-1: Formulación para lentes con prepolímero de polisiloxano no absorbente UV

- 35 En un matraz ámbar de 100 ml, se añaden 4,31 g de solución de macrómero sintetizada (82,39% en 1-propanol) preparada anteriormente. En un vial de 20 ml, se disuelven 0,081 g de TPO y 0,045 g de 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC) en 10 g de 1-propanol y a continuación se transfieren a la solución de macrómero. Después de que la mezcla se concentre hasta 5,64 g usando un evaporador giratorio a 30°C, se añaden 0,36 g de DMA y la formulación se homogeneiza a temperatura ambiente. Se obtienen 6 g de formulación para lentes D-1 transparente.

40 D-2: Formulación para lentes con prepolímero de polisiloxano absorbente UV (4% de DMA)

- 45 En un matraz ámbar de 100 ml, se añaden 24,250 g de solución de macrómero preparada anteriormente (43,92% en acetato de etilo). En un vial de 50 ml, 0,15 g de TPO y 0,75 g de DMPC se disuelven en 20 g de 1-propanol y a continuación se transfieren a la solución de macrómero. Se eliminan 20 g de disolvente usando un evaporador giratorio a 30°C, seguido por la adición de 20 g de 1-propanol. Después de dos ciclos, la mezcla se concentra hasta 14,40 g. Se añaden a esta mezcla 0,6 g de DMA y la formulación se homogeneiza a temperatura ambiente. Se obtienen 15 g de formulación para lentes D-2 transparente.

D-3: Formulación para lentes con prepolímero de polisiloxano absorbente UV (2% de DMA / 2% de HEA)

- 50 En un matraz ámbar de 100 ml, se añaden 24,250 g de solución de macrómero preparada anteriormente (43,92% en acetato de etilo). En un vial de 50 ml, 0,15 g de TPO y 0,75 g de DMPC se disuelven en 20 g de 1-propanol y a continuación se transfieren a la solución de macrómero. Se eliminan 20 g de disolvente usando un evaporador giratorio a 30°C, seguido por la adición de 20 g de 1-propanol. Después de dos ciclos, la mezcla se concentra hasta 14,40 g. Se añaden a esta mezcla 0,3 g de DMA y 0,3 g de HEA y la formulación se homogeneiza a temperatura ambiente. Se obtienen 15 g de formulación para lentes D-3 transparente.

Ejemplo 18**Ejemplo E: Ligazón covalente de polímeros de revestimiento de PAE modificados**

5 Monómeros que contienen grupos amina, hidrocioruro de N-(3-aminopropil)metacrilamida (APMAA-HCl) o hidrocioruro de N-(2-aminoetil)metacrilamida (AEMAA-HCl) se adquieren de Polysciences y se usan según se reciben. Se recibe poli(amidoaminoepiclorhidrina) (PAE) de Ashland como una solución acuosa y se usa según se recibe. Poli(acrilamida-co-ácido acrílico) (poli(AAm-co-AA) (90/10) de Polysciences, mPEG-SH de Laysan Bio y poli(MPC-co-AeMA) (es decir, un copolímero de metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC) y metacrilato de aminoetil (AeMA)) de NOF se usan según se reciben.

10 Monómero de APMAA-HCl se disuelve en metanol y se añade a las formulaciones para lentes D-1, D-2 y D-3 (preparadas en el Ejemplo 17) para alcanzar una concentración de 1% en peso.

15 Se prepara solución salina de envasado reactiva al disolver los componentes listados en la Tabla 4 junto con sales tamponadoras apropiadas en agua DI. La solución salina se pretrata térmicamente al agitar durante 8 h a aproximadamente 60°C. Después del pretratamiento calentado, la solución salina se deja enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se filtra usando un filtro de PES de 0,2 µm.

Tabla 4

Muestra de Solución Salina de Envasado	1	2	3	4	5
pH	7,4	7,4	7,4	8	8
PAE	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Poli(AAm-co-AA) (90/10)	0,07%	0,2%	--	--	--
mPEG-SH, Mw=2000	--	--	0,3%	--	--
mPEG-SH, Mw=10000	--	--	--	0,2%	--
Poli(MPC-Co-AeMA) (90/10)	--	--	--	--	0,2%

20 La formulación para lentes D-1 preparada en el Ejemplo 17 se modifica mediante la adición del monómero de APMAA-HCl (solución madre de APMAA-HCl en metanol:propanol 1:1) y se cura a 16 mW/cm² con un filtro de 330 nm. Las formulaciones para lentes D-2 y D-3 preparadas en el Ejemplo 17 se modifican mediante la adición del monómero de APMAA-HCl y se curan a 4,6 mW/cm² con un filtro de 380 nm.

25 **Lentes de DSM.** Porciones hembra de moldes para lentes de polipropileno se rellenan con aproximadamente 75 microlitros de una formulación para lentes preparada como anteriormente y los moldes se cierran con la porción macho de los moldes de polipropileno para lentes (moldes curvos en la base). Se obtienen lentes de contacto al curar los moldes cerrados durante aproximadamente 5 minutos con una fuente de irradiación UV (lámpara de Hamamatsu con un filtro de corte de 330 nm a una intensidad de aproximadamente 16 mW /cm²).

30 **Lentes de LS.** Se preparan lentes de LS al moldear por colada a partir de una formulación para lentes preparada como anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las Figs. 1-6 en las patentes de EE. UU. N° 7.384.590 y 7.387.759 (Figs. 1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra de CaF₂ y una mitad de molde macho hecha de PMMA. La fuente de irradiación UV es una lámpara de Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm a una intensidad de aproximadamente 4,6 mW /cm². La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

35 La formulación para lentes D-1 modificada con APMAA-HCl se cura según los métodos de DSM y LS descritos anteriormente, mientras que la formulación para lentes D-2 o D-3 se cura según el método de LS descrito anteriormente.

40 Las lentes moldeadas se extraen en metil-etil-cetona, se hidratan y se envasan en una de las soluciones salinas descritas en la Tabla 4. Las lentes se introducen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el blíster se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante 30 min a 121°C.

45 La evaluación de la superficie de las lentes muestra que ninguna de las lentes de prueba tenía adhesión de residuos después de ser frotada con una toalla de papel. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos.

50 Se miden la humectabilidad superficial (WBUT), la lubricidad y el ángulo de contacto de las lentes y los resultados se resumen en la Tabla 5. Las lentes se elaboran según el método de DSM a menos que se especifique otra cosa. La

lubricidad se valora frente a una escala cualitativa de 0 a 5, donde los números inferiores indican mayor lubricidad. En general, se muestra que todas las propiedades mejoran después de la aplicación del revestimiento en el envase.

Tabla 5

Formulación para lentes para elaborar lentes	Solución salina ¹	WBUT (segundos)	Lubricidad	Ángulo de Contacto [°]
D1 como control (libre de APMAA)	1	0	4-5	114
	3	0	4	119
D1 con 1% de APMAA	1	10	0-1	104
	3	2	0-1	99
D2 como control (libre de APMAA)	1	0	4-5	115
	3	0	3	107
	4	0 ²	3-4 ²	116 ²
D2 con 1% de APMAA	1	5	2-3	90
	3	6	1	95
	4	5-10 ²	3 ²	106 ²
D3 con 1% de APMAA	2	9	3-4	103
	3	14	2-3	91
	4	15	3	54
	5	13	2	69

1. El número es el número de solución salina de envasado mostrado en la Tabla 4.

2. Lentes de LS

5

Ejemplo 19

Preparación de Formulaciones para lentes. Se prepara una formulación para lentes al disolver los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: aproximadamente 32% en peso de macrómero de CE-PDMS preparado en el Ejemplo 2, aproximadamente 21% en peso de TRIS-Am, aproximadamente 23% en peso de DMA, aproximadamente 0,6% en peso de L-PEG, aproximadamente 1% en peso de DC1173, aproximadamente 0,1% en peso de Visitint (dispersión de pigmento azul de ftalocianina de cobre al 5% en TRIS), aproximadamente 0,8% en peso de DMPC, aproximadamente 200 ppm de H-tempo y aproximadamente 22% en peso de 1-propanol.

10

Preparación de Lentes. Las lentes se preparan al moldear por colada a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las Figs. 1-6 en las patentes de EE. UU. N° 7.384.590 y 7.387.759 (Figs. 1-6). La formulación para lentes en los moldes se irradia con irradiación UV (13,0 mW/cm²) durante aproximadamente 24 segundos.

15

Solución de revestimiento de PAA. Se prepara una solución de revestimiento de PAA al disolver una cantidad de PAA (P. M.: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de 1-propanol para tener una concentración de aproximadamente 0,36% en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0.

20

Lentes revestidas con PAA. Lentes de contacto moldeadas por colada como anteriormente se extraen y se revisten mediante inmersión en la siguiente serie de baños: baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); 6 baños de MEK (aproximadamente 44, 56, 56, 56, 56 y 56 segundos, respectivamente); baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); un baño de solución de revestimiento de PAA (aproximadamente 0,36% en peso, acidificado con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,0) en 1-propanol al 100% (aproximadamente 44 segundos); un baño de una mezcla 50%/50% de agua/1-propanol (aproximadamente 56 segundos); 4 baños de agua DI cada uno durante aproximadamente 56 segundos; un baño de PBS durante aproximadamente 56 segundos; y un baño de agua DI durante aproximadamente 56 segundos.

25

30

Solución salina IPC. Sal sódica parcial de poli(AAm-co-AA)(90/10) (contenido de sólidos ~90%, poli(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200.000) se adquiere de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe. PAE (Kymene, un contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con NMR) se adquiere de Ashland como una solución acuosa y se usa según se recibe. Se prepara una solución salina IPC al disolver aproximadamente 0,07% p/p de poli(AAm-co-AA)(90/10) y aproximadamente 0,15% de PAE (equivalentes milimolares de azetidinio iniciales de aproximadamente 8,8

35

milimoles) en PBS (aproximadamente 0,044% p/p de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, aproximadamente 0,388% p/p de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, aproximadamente 0,79% p/p de NaCl) y ajustar el pH hasta 7,2~7,4. A continuación, la solución salina IPC se pretrata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70°C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, poli(AAm-co-AA) y PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de PES de 0,22 micras y se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente. A continuación, se añaden 10 ppm de peróxido de hidrógeno a la solución salina IPC final para evitar el crecimiento de biocarga y la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de PES de 0,22 micras.

Aplicación del revestimiento reticulado. Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas anteriormente se ponen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes (una lente por cavidad) con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los blísteres se cierran herméticamente con papel metalizado y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando lentes de contacto de SiHy con revestimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas.

Caracterización de lentes de SiHy. Las lentes de contacto de SiHy con revestimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas resultantes no muestran adhesión de residuos después de ser frotadas con una toalla de papel mientras que las lentes de control (envasada en PBS, es decir, lentes que tienen una capa ligada no covalentemente de PAA sobre las mismas) muestran una adhesión de residuos intensa. Las lentes tienen una permeabilidad al oxígeno (Dk_c o Dk intrínseca estimada) de 146 barrers, un módulo elástico volumétrico de 0,76 MPa, un contenido de agua de aproximadamente 32% en peso, una permeabilidad iónica relativa de aproximadamente 6 (con relación a una lente Alsacon), un ángulo de contacto de aproximadamente 34 a 47 grados, un WBUT de más de 10 segundos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar la lente de prueba. Las lentes están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos y son equivalentes a las lentes de control.

Ejemplo 20

Lentes de SiHy y soluciones salinas IPC en envases para lentes después de tratamiento en autoclave, que se preparan en los Ejemplos 6, 14 y 19, se someten a los siguientes estudios de biocompatibilidad.

Evaluación de Citotoxicidad In Vitro. Lentes SiHy se evalúan mediante el ensayo de materiales por contacto directo de USP. Los extractos de lente se evalúan mediante la elución en MEM de USP y el ensayo de inhibición del crecimiento celular de ISO CEN y la solución salina IPC en los envases después del tratamiento en autoclave se evalúa mediante una prueba de elución modificada. Todas las lentes y los extractos de lente evaluados están totalmente dentro de los criterios de aceptación para cada prueba y no se observa una citotoxicidad inaceptable.

Prueba In-vivo. La toxicidad sistémica en el ratón de ISO muestra que no hay evidencia de toxicidad sistémica en el ratón con extractos de lentes. El estudio de irritación ocular en el conejo de ISO muestra que los extractos de lentes no se consideran irritantes para el tejido ocular del conejo. El estudio de irritación ocular en el conejo de ISO muestra que la solución salina IPC en los envases después del tratamiento en autoclave no se considera un irritante para el tejido ocular del conejo. Las lentes usadas en un modo de uso desechable diario durante 22 días consecutivos no son irritantes en el modelo del conejo, y los ojos tratados con lentes de prueba son similares a los ojos tratados con las lentes de control. El estudio de sensibilización de ISO (prueba de maximización de soluciones de envasado en cobayas) muestra que la solución salina IPC después del tratamiento en autoclave no provoca sensibilización retardada por contacto dérmico en la cobaya. El estudio de sensibilización de ISO (prueba de maximización de extractos de lentes en cobayas) muestra que los extractos en cloruro sódico y aceite de sésamo de las lentes no provocan sensibilización retardada por contacto dérmico en la cobaya.

Prueba de Genotoxicidad. Cuando se prueban soluciones salinas IPC procedentes de los envases para lentes y los extractos de lentes de SiHy en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames), se encuentra que se considera que los extractos de lentes y las soluciones salinas IPC no son mutagénicos para las cepas de prueba de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 y TA1537 ni para *Escherichia coli* WPuvrA. Cuando se prueban extractos de lentes de SiHy en el ensayo de micronúcleos de eritrocitos de mamíferos, no tienen actividad clastogénica y son negativos en la prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón. Cuando se prueban soluciones salinas IPC procedentes de envases para lentes según la prueba de aberración cromosómica en ovario de hámster chino, las soluciones salinas IPC son negativas para la inducción de ensayos de aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas usando células CHO en sistemas de prueba tanto inactivados como activados con S9. Cuando se prueban extractos de lentes de SiHy según la prueba de mutación génica celular (ensayo de mutagénesis en linfoma de ratón), se muestra que los extractos de lentes son negativos en el ensayo de mutagénesis en linfoma de ratón.

Ejemplo 21

Las composiciones superficiales de lentes de contacto de SiHy preformadas (es decir, una lente de contacto de SiHy sin revestimiento y antes de aplicar el revestimiento de base de PAA), lentes de contacto de SiHy con revestimiento de PAA (es decir, esas lentes antes de cerrarse herméticamente y tratarse en autoclave en envases para lentes con la solución salina IPC) y lentes de contacto de SiHy con un revestimiento reticulado sobre las mismas, todas las cuales preparadas según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19, se determinan al caracterizar lentes de contacto secadas al vacío con espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS). XPS es un método para medir la composición superficial de lentes con una profundidad de muestreo de aproximadamente 10 nm. Las composiciones superficiales de tres tipos de lentes se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6

Lente de SiHy	Composición Atómica Superficial (%)				
	C	N	O	F*	Si
Preformada (sin revestimiento)	58,0	6,2	23,0	0,8	12,1
Con revestimiento de PAA	48,9	1,6	42,1	2,9	4,5
Con revestimiento reticulado	59,1	10,8	25,4	3,2	1,4

*: Se detecta flúor, lo más probablemente procedente de contaminación superficial durante el análisis de XPS con el procedimiento de secado al vacío

La Tabla 6 muestra que cuando se aplica un revestimiento de PAA sobre una lente de SiHy (preformada sin revestimiento), la composición atómica de silicio se reduce sustancialmente (de 12,1% a 4,5%) y la composición atómica de nitrógeno también se reduce (de 6,2% a 1,6%). Cuando se aplica además un revestimiento reticulado sobre el revestimiento de PAA, en la composición superficial predomina el carbono, el nitrógeno y el oxígeno, que son los tres composición atómica (excluyendo el hidrógeno debido a que la XPS no cuenta el hidrógeno de la composición superficial). Estos resultados indican que es probable que la capa más externa de la lente de contacto de SiHy con revestimiento reticulado consista esencialmente en el material polimérico hidrófilo que es el producto de reacción de poli(AAm-co-AA)(90/10) (60% de C, 22% de O y 18% de N) y PAE.

Las siguientes lentes de SiHy comerciales que se secan a vacío también se someten a análisis por XPS. Las composiciones superficiales de esas lentes de contacto de SiHy comerciales se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7

	Composición Atómica Superficial (%)				
	C	N	O	F*	Si
N&D® Aqua™	68,4	9,1	18,6	1,5	2,4
Air Optix® Aqua™	67,7	9,9	18,2	1,9	2,4
PureVision®	58,2	6,9	26,0	1,1	7,9
Premio™	61,1	6,9	23,6	1,8	6,6
Acuvue® Advance®	61,1	4,9	24,9	0,7	8,4
Acuvue® Oasys®	61,5	5,0	24,4	0,6	8,5
TruEye™	63,2	4,9	24,2	0,8	7,0
Biofinity®	46,5	1,4	28,9	5,3	17,9
Avaira™	52,4	2,5	27,8	4,2	13,1

*: También se detecta flúor en las lentes Advance, Oasys y TruEye, lo más probablemente procedente de contaminación superficial durante el análisis de XPS con el procedimiento de secado al vacío

Se encuentra que una lente de contacto de SiHy de la invención tiene un contenido de silicio nominal, aproximadamente 1,4%, en la capa superficial, mucho menor que los de lentes de SiHy comerciales sin revestimientos plasmáticos (Acuvue® Advance®, Acuvue® Oasys®, TruEye™, Biofinity®, Avaira™) y PureVision® (con oxidación plasmática) y Premio™ (con tratamiento plasmático desconocido), y aún menor las lentes de SiHy con un revestimiento depositado plasmáticamente que tiene un grosor de aproximadamente 25 nm (N&D® Aqua™ y Air Optix® Aqua™). Este valor muy bajo del % de Si es comparable con el porcentaje atómico de silicio de una muestra, polietileno de Goodfellow (LDPE, d=0,015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910). Esos resultados indican que el valor muy bajo en el análisis por XPS de una lente de contacto de SiHy secada a vacío de

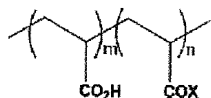
la invención se puede deber a contaminantes introducidos durante el procedimiento de preparación incluyendo el procedimiento de secado a vacío y el análisis por XPS, similar al contenido de flúor observado en las lentes que no contienen flúor. La silicona se ha protegido satisfactoriamente del análisis por XPS en las lentes de contacto de SiHy de la invención.

5 También se lleva a cabo el análisis por XPS de lentes de contacto de SiHy de la invención (preparadas según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19), lentes de contacto de SiHy comerciales (CLARITI™ 1 Day, ACUVUE® TruEye™ (narafilecon A y narafilecon B)), láminas de polietileno de Goodfellow (LDPE, d=0,015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910), DAILIES® (lentes de hidrogel de poli(alcohol vinílico), es decir, lentes de hidrogel no silicónico), ACUVUE® Moist (lentes de hidrogel de poli(metacrilato de hidroxietilo), es decir, lentes de hidrogel no silicónico). Todas las lentes se secan a vacío. Se usan láminas de polietileno, DAILIES® y ACUVUE® Moist, como control debido a que no contienen silicio. Las composiciones atómicas de silicio en las capas superficiales de las muestras de prueba son como sigue: 1,3±0,2 (lámina de polietileno); 1,7±0,9 (DAILIES®); 2,8±0,9 (ACUVUE® Moist); 3,7±1,2 (tres lentes de SiHy preparadas según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19); 5,8±1,5 (CLARITI™ 1 Day); 7,8±0,1 (ACUVUE® TruEye™ (narafilecon A)); y 6,5±0,1 (ACUVUE® TruEye™ (narafilecon B)). Los resultados para una lente de contacto de SiHy de la invención están más cerca de los de los hidrogeles tradicionales que de los hidrogeles silicónicos.

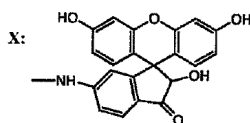
Ejemplo 22

PAA etiquetado con fluoresceína PAA (PAA-F).

20 Se sintetiza PAA-F en las propias instalaciones al ligar covalentemente 5-aminofluoresceína a PAA (Mw 450 k). El grado de marcaje de fluoresceína es un % bajo, por ejemplo, aproximadamente 2% en moles (o $n/(m+n)=2\%$ en la fórmula mostrada posteriormente)



PAA etiquetado con fluoresceína (PAA-F)



X: Resto de fluoresceína

Preparación de Lentes.

25 Se preparan lentes mediante moldeo por colada a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en el Ejemplo 19 en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las Figs. 1-6 en las patentes de EE. UU. N° 7.384.590 y 7.387.759 (Figs. 1-6). La formulación para lentes en los moldes se irradia con irradiación UV (13,0 mW/cm²) durante aproximadamente 24 segundos.

Solución de revestimiento de PAA-F.

30 Se prepara una solución de revestimiento de PAA-F al disolver una cantidad de PAA-F preparado anteriormente en un volumen dado de mezcla de disolventes 1-PrOH/agua (95/5) para tener una concentración de aproximadamente 0,36% en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0. Se usa aproximadamente 5% de agua a fin de disolver el PAA-F.

Lentes revestidas con PAA.

35 Lentes de contacto moldeadas por colada se extraen y se revisten mediante inmersión en la siguiente serie de baños: baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); 6 baños de MEK (aproximadamente 44, 56, 56, 56, 56 y 56 segundos, respectivamente); baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); un baño de solución de revestimiento de PAA-F (aproximadamente 0,36% en peso, acidificado con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,0) en una mezcla de disolventes de 1-PrOH/agua (95/5) (aproximadamente 44 segundos); un baño de una mezcla 50%/50% de agua/1-propanol (aproximadamente 56 segundos); 4 baños de agua DI durante aproximadamente 56 segundos; un baño de PBS durante aproximadamente 56 segundos; y un baño de agua DI durante aproximadamente 56 segundos.

Aplicación del revestimiento reticulado.

5 Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA-LbL sobre las mismas preparadas anteriormente se introducen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes (una lente por cavidad) con 0,6 ml de la solución salina IPC preparada según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19 (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los blísteres se cierran herméticamente con papel metalizado y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando lentes de contacto de SiHy con revestimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas.

Microscopía fluorescente láser confocal.

10 Una sección transversal de una lente de SiHy hidratada con revestimiento reticulado (preparada anteriormente) se corta y se coloca entre dos cubreobjetos de vidrio y la imagen se recoge en un microscopio fluorescente láser confocal (modelo nº Zeiss LSM 510 Vis). Se barre desde la cara curva frontal de la lente hasta la cara curva de base de la lente, o viceversa. La presencia de PAA-F se muestra mediante la fluorescencia verde y se pueden obtener imágenes microscópicas de fluorescencia láser confocal. El examen de las imágenes microscópicas de fluorescencia láser confocal revela que la capa rica en PAA-F está presente sobre ambas superficies de la lente (superficies anterior y posterior) y en el borde periférico, mientras que no se observa PAA-F en el material nuclear de la lente hidratada.

15 Los perfiles de intensidad de fluorescencia se examinan a través de la sección transversal de la lente a lo largo de una línea que pasa a través de las superficies tanto posterior como anterior y normal a la superficie posterior. La Figura 3 muestra dos perfiles de intensidad de fluorescencia representativos a lo largo de dos líneas a través de la sección transversal de la lente, uno en el punto en el que el grosor de la lente es aproximadamente 100 µm (panel A) y el otro en el punto en el que el grosor de la lente es aproximadamente 200 µm (panel B). Los puntos originales en la Figura 3 son los puntos centrales entre las superficies anterior y posterior a lo largo de las líneas. Se puede apuntar en la Figura 3 que hay una capa rica en PAA-F cerca de las superficies más externas de la lente de SiHy con revestimiento reticulado, no hay PAA-F presente en el núcleo de la lente y el grosor del revestimiento es similar en estas dos secciones transversales independientemente del grosor de las secciones transversales.

20 El grosor de la capa rica en PAA-F (es decir, la suma de la profundidad de infusión en la capa de hidrogel externa y la profundidad de penetración de PAA-F en el material nuclear (es decir, la capa interna)), o la capa de transición (para una ilustración esquemática, véase la Figura 2, la capa 115 de transición), se puede estimar a partir del perfil de intensidad de fluorescencia mostrado en la Figura 3. El posible grosor de la capa de transición (capa rica en PAA-F) se estima mediante la distancia desde la intensidad cero, después de cruzar la intensidad máxima, hasta intensidad cero de nuevo. Considerando que hay una posible contribución de factores desconocidos (tales como dispersión) a la intensidad de fluorescencia, el grosor mínimo de la capa es el grosor para el que se retiene una intensidad fluorescente de al menos 10% de la intensidad del pico máximo. Basándose en esta estimación, el grosor mínimo de la capa rica en PAA-F podría ser al menos aproximadamente 5 micras. Nótese el que grosor para las lentes de SiHy con revestimiento de PAA de los Ejemplos previos podría ser superior, considerando que la concentración de PAA usada es 10 veces superior que la concentración de PAA-F usada en los presentes experimentos. También se puede preparar una lente con un revestimiento más grueso al usar un tiempo de revestimiento por inmersión que es mayor de 44 segundos, 44 segundos eran el tiempo de revestimiento por inmersión para PAA-F usado en este experimento. También se puede preparar una lente con un revestimiento más grueso al usar PAA de diferente peso molecular.

Ejemplo 23

45 Este ejemplo ilustra cómo determinar el contenido de agua del revestimiento reticulado (las dos capas de hidrogel externas) sobre un SiHy de la invención). En un esfuerzo por determinar el contenido de agua potencial del revestimiento reticulado de lentes de SiHy del Ejemplo 19, se preparan para la evaluación muestras de polímero que consisten en los componentes del revestimiento. A continuación, los geles resultantes se hidratan y se prueban para determinar el contenido de agua.

50 Se preparan soluciones usando los dos componentes poliméricos de un revestimiento reticulado formado en el Ejemplo 19: poli(AAm-co-AA)(90/10) y PAE, para tener la siguiente composición: 12,55% p/p de PAE, 6,45% p/p de poli(AAm-co-AA)(90/10) y 81% p/p de agua. La relación de PAE/poli(AAm-co-AA) es idéntica a la de la solución salina IPC del Ejemplo 19, pero las concentraciones individuales de los componentes son superiores para asegurar que se forme un gel durante el tratamiento en autoclave.

55 A continuación, la solución se trata en autoclave aproximadamente 45 minutos a 121°C, después de lo cual la muestra se gelifica. A continuación, las muestras de gel se preparan para la determinación del contenido de agua al probar las muestras después de la hidratación (n=3). Las muestras hidratadas se preparan al sumergir la muestra de gel en solución salina SoftWear durante al menos aproximadamente 6 h (es decir, se hidratan durante la noche).

Las muestras hidratadas se secan con papel secante y la masa en estado hidratado se registra a través de balance de masas. Después del registro de la masa en estado hidratado, las muestras se introducen todas en un horno de vacío graduado a aproximadamente 50°C y se secan bajo un vacío de < 2,54 cm (1 pulgada) de Hg durante la noche.

Las muestras secas se retiran del horno de vacío, posteriormente se secan durante la noche y a continuación se miden para registrar la masa seca. El contenido de agua se calcula usando la siguiente relación:

Contenido de agua = (masa húmeda – masa seca)/ masa húmeda x 100%

Se determina que el contenido de agua de las muestras es 84,6±0,4% p/p.

Se cree que este contenido de agua de este hidrogel de PAE/poli(AAm-co-AA) representa la capa de hidrogel externa (revestimiento reticulado) de las lentes de contacto de SiHy del Ejemplo 19 por las siguientes razones. En primer lugar, se supone razonablemente que los polímeros de la lente del núcleo hidrófobo (hidrogel silicónico) no están presentes en la capa superficial externa. Esta parece ser una buena suposición basándose en los datos de XPS. Según los datos de XPS del Ejemplo 21, no existe contenido de silicio o es muy bajo en la superficie de la lente de SiHy con el revestimiento reticulado, indicando que la capa superficial externa está compuesta casi totalmente por los polímeros de revestimiento (PAE y PAAm-PAA). En segundo lugar, el revestimiento de base (la capa de transición) de poli(ácido acrílico) (PAA) tiene presumiblemente un impacto mínimo sobre el contenido de agua de la capa superficial. Esta suposición puede no ser válida. Pero, si estuviera presente cualquier PAA cargado en la capa superficial externa, incrementaría adicionalmente el contenido de agua más allá de 84,6%. En tercer lugar, se necesita una concentración muy superior de PAE y PAAm-PAA para producir hidrogel de PAE/poli(AAm-co-AA) que la que se usa en la solución salina IPC del Ejemplo 19. Esto podría dar como resultado una densidad de reticulación superior para el hidrogel de PAE/poli(AAm-co-AA) que puede dar un resultado del contenido de agua artificialmente bajo. Se cree que tanto la presencia de PAA en la capa de hidrogel externa como la densidad de reticulación inferior debida a la concentración inferior de materiales poliméricos durante la reticulación (en el Ejemplo 19) pueden dar como resultado una capa superficial (capa de hidrogel externa) que tiene un contenido de agua que es aún mayor que el medido en las pruebas en este ejemplo. Se puede suponer que la capa de revestimiento externa de las lentes de contacto de SiHy del Ejemplo 19 comprende al menos 80% de agua y puede ser aún mayor cuando estén totalmente hidratadas.

Ejemplo 24

Típicamente, se usa en refractómetro de Abbe para medir el índice de refracción de las lentes de contacto. La diferencia de índices de refracción entre una lente de prueba y el prisma del instrumento crea un ángulo único de reflectancia interna total que da como resultado una línea de sombra visible oscura. El ángulo al que aparece esta sombra está relacionado directamente con el índice de refracción de la lente de prueba. La mayoría de las lentes de contacto (incluyendo las lentes de contacto de SiHy sin revestimiento preparadas en el Ejemplo 19) produce una línea de sombra distinta en el refractómetro de Abbe, pero el SiHy con revestimiento reticulado (es decir, las capas de hidrogel externas) del Ejemplo 19 no produce una línea de sombra distinta. Se cree que este fenómeno se debe a una disminución en el índice de refracción de la lente en la superficie en comparación con el núcleo y el hecho de que la transición del núcleo a la superficie no sea brusca. Se cree además que cerca de la superficie de la lente el contenido de agua se empieza a incrementar, lo que da como resultado una disminución localizada en el índice de refracción de la lente. Esto crearía en efecto líneas de sombra simultáneas con múltiples ángulos dando como resultado una imagen borrosa de la línea de sombra.

Los datos de Abbe demuestran que la superficie externa se caracteriza por un incremento en el contenido de agua cerca de la superficie de la lente, de acuerdo con los resultados descritos en el Ejemplo 23.

Ejemplo 25

Lentes de contacto de SiHy con revestimiento reticulado (es decir, las capas de hidrogel externas) preparadas en el Ejemplo 19 se desalinizaron en agua ultrapura, se introdujeron individualmente en un vaso de precipitados desechable de 50 ml con 50 ml de agua ultrapura y se congelaron al introducir el vaso de precipitados en un baño con hielo seco y alcohol isopropílico. Los vasos de precipitados se envuelven en papel de aluminio y se ponen en un VirTis Freezemobile 35EL con una presión de vacío de = 30 µbar y una temperatura del condensador de = -70°C. Después de 24 horas, el papel de aluminio se retira para incrementar la transferencia térmica y los matraces se dejan durante otras 24-48 horas para la retirada de la humedad residual. Los matraces se tapan para evitar la introducción de humedad desde el aire hasta que se analizan. Las muestras de lentes se cortan por la mitad y a continuación se cortan dos tiras desde el medio de cada mitad y se montan sobre sus bordes para obtener imágenes de secciones transversales. A continuación, las muestras se revisten por bombardeo iónico con Au/Pd durante ~1

min y se ejemplifican mediante SEM usando un Bruker Quantax Microanalysis System (JEOLJSM-800LV SEM). La plataforma de muestra se inclina $\sim 0-60^\circ$ a discreción del analista para obtener la orientación deseada de la muestra.

5 Se cree que cuando las lentes de contacto de SiHy se liofilizan, la estructura superficial hidratada de las lentes se pueden conservar o bloquear en algunos grados. La Figura 4, panel A muestra la vista en alzado de una imagen de SEM de una superficie de una lente de contacto de SiHy liofilizada preparada en el Ejemplo 19. Se puede observar a partir de la Figura 4 que la lente de contacto de SiHy liofilizada tiene una estructura superficial esponjosa que se esperaría para un hidrogel de alto contenido de agua. Este resultado confirma además que una lente de contacto de SiHy de la invención comprende las dos capas de hidrogel externas de un hidrogel de alto contenido de agua. La
10 Figura 4, paneles B y C muestra las vistas laterales con dos ángulos diferentes de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy liofilizada mostrada en el panel A. Los paneles B y C muestran la capa interna gruesa que tiene una superficie lisa, una capa de transición (capa de PAA) con un color más brillante sobre la capa interna, y una capa de hidrogel externa con estructuras esponjosas sobre la capa de transición. Basándose en los datos mostrados en los paneles B y C, se estima que el grosor de la capa de hidrogel externa liofilizada está entre
15 aproximadamente $2\ \mu\text{m}$ y $2,5\ \mu\text{m}$.

Ejemplo 26

Poli(AAm-co-AA)(90/10) etiquetado con fluoresceína (denominado PAAm-PAA-F).

Se sintetiza PAAm-PAA-F en las propias instalaciones al ligar covalentemente 5-aminofluoresceína a PAAm-PAA (90/10), mediante un procedimiento similar a la preparación de PAA-F. La sal sódica parcial de poli(AAm-co-AA)(90/10) (contenido de sólidos $\sim 90\%$, poli(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200.000) se adquiere de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe. El grado de marcaje de fluoresceína es aproximadamente 0,04% en moles.
20

Solución salina IPC modificada usando PAAm-PAA-F.

Esta solución salina se prepara mediante el mismo procedimiento de preparación de IPC, según se describe en el Ejemplo 19, excepto cuando PAAm-PAA se reemplaza por PAAm-PAA-F.

25 Lentes revestidas con PAA.

Se preparan lentes mediante moldeo por colada a partir de la formulación para lentes preparada anteriormente en el Ejemplo 19 en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las Figs. 1-6 en las patentes de EE. UU. N^o 7.384.590 y 7.387.759 (Figs. 1-6). La formulación para lentes en los moldes se irradia con irradiación UV ($13,0\ \text{mW}/\text{cm}^2$) durante aproximadamente 24 segundos. Las lentes de contacto moldeadas por colada se extraen y se revisten mediante inmersión en la siguiente serie de baños: baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); 6 baños de MEK (aproximadamente 44, 56, 56, 56 y 56 segundos, respectivamente); baño de agua DI (aproximadamente 56 segundos); un baño de solución de revestimiento de PAA (aproximadamente 0,36% en peso, acidificado con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,0) en disolvente de 1-PrOH (aproximadamente 44 segundos); una baño de una mezcla 50%/50% de agua/1-propanol 50%/50% (aproximadamente 56 segundos); 4 baños de agua DI durante aproximadamente 56 segundos; un baño de PBS durante aproximadamente 56 segundos; y un baño de agua DI durante aproximadamente 56 segundos.
30
35

Aplicación de un revestimiento reticulado.

Lentes que tienen un revestimiento de base de PAA sobre las mismas preparadas anteriormente se introducen en cavidades de polipropileno para lentes (una lente por cavidad) con 0,6 ml de la solución salina IPC modificada preparada anteriormente usando PAAm-PAA-F (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los blísteres se cierran herméticamente con papel metalizado y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C , formando lentes de contacto de SiHy con revestimientos reticulados (material polimérico hidrófilo de PAA-x) sobre las mismas.
40

45 Microscopía fluorescente láser confocal.

Un fragmento de una lente de SiHy hidratada con revestimiento reticulado (preparada anteriormente) se pone entre dos cubreobjetos de vidrio y la imagen se recoge con un microscopio fluorescente láser confocal (modelo n^o Zeiss LSM 510 Vis). Se barre desde la cara curva frontal de la lente hasta la cara curva de base de la lente, o viceversa. La presencia de PAAm-PAA-F se muestra por la fluorescencia verde y se pueden obtener imágenes microscópicas de fluorescencia láser confocal. El examen de las imágenes microscópicas de fluorescencia láser confocal revela que la capa rica en PAAm-PAA-F (es decir, las capas de hidrogel externas) está presente sobre ambas superficies
50

de la lente (superficies anterior y posterior) y en el borde periférico, mientras que no se observa PAAm-PAA-F en el material nuclear de la lente.

5 Los perfiles de intensidad de fluorescencia se examinan a través de la sección transversal de la lente a lo largo de una línea que pasa a través de las superficies posterior y anterior y normal a la superficie posterior. El grosor de la capa rica en PAAm-PAA-F se puede estimar a partir del perfil de intensidad de fluorescencia a través de la lente. El posible grosor de la capa de hidrogel externa (capa rica en PAAm-PAA-F) se estima por la distancia desde una intensidad cero, después de cruzar la intensidad máxima, de nuevo hasta intensidad cero. Considerando que hay una posible contribución de factores desconocidos (tales como dispersión) a la intensidad de fluorescencia, el grosor mínimo de la capa es el grosor para el que se retiene una intensidad fluorescente de al menos 10% de la intensidad del pico máximo. Basándose en esta estimación, el grosor mínimo de la capa rica en PAAm-PAA-F (capa de hidrogel externa hidratada) podría ser al menos aproximadamente 5 micras.

Ejemplo 27

15 Se fabrican lentes usando la formulación para lentes D-2 (Ejemplo 17) a la que se ha añadido monómero de APMAA hasta una concentración de 1%. Se preparan lentes de LS mediante moldeo por colada a partir de una formulación para lentes preparada como anteriormente en un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las Figs. 1-6 en las patentes de EE. UU. N° 7.384.590 y 7.387.759 (Figs. 1-6). El molde comprende una mitad de molde hembra hecha de vidrio y una mitad de molde macho hecha de cuarzo. La fuente de irradiación UV es una lámpara de Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm a una intensidad de aproximadamente 4,6 mW /cm². La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

20 Las lentes moldeadas por colada se extraen con metil-etil-cetona (MEK), se enjuagan en agua, se revisten con poli(ácido acrílico) (PAA) al sumergir las lentes en una solución en propanol de PAA (0,0044% en peso, se acidifican con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,5) y se hidratan en agua.

25 Se prepara solución salina IPC según la composición descrita en el Ejemplo 9 con condiciones de prereacción de 8 h a aproximadamente 60°C. Las lentes se introducen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el blíster se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante 30 min a 121°C.

30 La evaluación de la superficie de la lente muestra que ninguna de las lentes de prueba tiene adhesión de residuos. Cuando se observan bajo un microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar las lentes entre los dedos. La humectabilidad superficial (WBUT) de la lente es mayor de 10 segundos, la lubricidad se valora como "1" y el ángulo de contacto es aproximadamente 20°.

35 **Ejemplo 28**

Se usan lentes de contacto de SiHy moldeadas por colada (sin revestimiento) preparadas a partir del Ejemplo 19. Todas las lentes se extraen en MEK durante la noche para asegurar que se retire todo el monómero residual. El primer grupo de lentes (lentes con revestimiento reticulado hidratado sobre las mismas) se embebe durante la noche en una solución de revestimiento de PAA (0,36% en peso de PAA en 1-propanol, pH 1,7-2,3 ajustado con ácido fórmico), mientras que el segundo grupo de lentes (control) se embebe en 1-propanol a lo largo de la misma duración. Ambos grupos de lentes se envasan en la solución salina IPC preparada en el Ejemplo 19 y se tratan en autoclave. Las lentes después del tratamiento en autoclave se prueban (en grupos de 5) usando una técnica de análisis gravimétrico para determinar los pesos de lentes de contacto secas y húmedas (N=14 para el primer grupo de lentes de contacto; N=18 para el segundo grupo de lentes de contacto). Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

	Peso Húmedo (para 5 lentes)		Peso Seco (para 5 lentes)		Contenido de agua %	
	Media	Desv. Est.	Media	Desv. Est.	Media	Desv. Est.
1^{er} Grupo	0,144	0,001	0,0950	0,001	34,2	0,4
2^o Grupo	0,137	0,001	0,0947	0,002	30,8	0,4

50 Hay una diferencia estadísticamente significativa (7 mg) en el peso húmedo entre los grupos de lentes de contacto primero y segundo, debido a la presencia del revestimiento reticulado hidratado de las lentes de contacto en comparación con las lentes de control (sin revestimiento). Sin embargo, la diferencia en el peso seco entre los grupos de lentes de contacto primero y segundo es aproximadamente 0,3 mg y no es estadísticamente significativa. Se puede estimar que el contenido de agua de la lente para la lente revestida es ~96% según el siguiente cálculo

$\left(\frac{W_{1^{\text{e}}}^{\text{h\u00fa}medo} - W_{2^{\text{e}}}^{\text{h\u00fa}medo}}{(W_{1^{\text{e}}}^{\text{h\u00fa}medo} - W_{2^{\text{e}}}^{\text{h\u00fa}medo}) + (W_{1^{\text{e}}}^{\text{seco}} - W_{2^{\text{e}}}^{\text{seco}})}\right) = \frac{7 \text{ mg}}{7 \text{ mg} + 0,3 \text{ mg}} \approx 96\%$. Se entiende que el contenido de agua estimado aqu\u00ed para el revestimiento reticulado sobre una lente de contacto puede no ser exacto debido a que la diferencia en el peso seco-h\u00famedo entre los grupos de lentes de contacto primero y segundo es demasiado peque\u00f1a y a\u00fan m\u00e1s peque\u00f1a que la desviaci\u00f3n est\u00e1ndar.

5 **Ejemplo 29**

Este Ejemplo ilustra c\u00f3mo cuantificar la lubricidad de lentes de contacto de SiHy seg\u00fan el m\u00e9todo de la placa inclinada ("prueba de fricci\u00f3n de Derby"). El m\u00e9todo de la placa inclinada es una prueba simple de montar seg\u00fan se muestra en la Figura 5. El montaje para el m\u00e9todo de la placa inclinada est\u00e1 compuesto por un recipiente o dep\u00f3sito **501** de pl\u00e1stico que est\u00e1 cargado con una soluci\u00f3n salina tamponada con fosfato (PBS, pH~7,3) **502**, una placa **503** de vidrio de borosilicato y una cu\u00f1a **506** con una altura ajustable entre 5 mm y 20 mm de altura. Tanto la placa **503** de vidrio de borosilicato como la cu\u00f1a **506** se sumergen en la soluci\u00f3n **502** salina tamponada con fosfato en el recipiente o dep\u00f3sito **501** de pl\u00e1stico. En una prueba, una lente **504** de contacto se pone sobre la placa de vidrio de borosilicato y a continuaci\u00f3n un manguito **505** de acero inoxidable (para proporcionar una presi\u00f3n fisiol\u00f3gicamente importante). *Coeficiente de Fricci\u00f3n Cr\u00edtico* = $\frac{F_t}{F_N} = \tan \theta$ en el que θ es el \u00e1ngulo cr\u00edtico, F_N es la fuerza normal y F_t es la fuerza tangencial. El \u00e1ngulo m\u00e1s alto con el que una lente contin\u00faa desliz\u00e1ndose despu\u00e9s de ser empujada, pero se detiene, o emplea m\u00e1s de 10 segundos, antes de alcanzar el final, se define como el "\u00e1ngulo cr\u00edtico θ ". El coeficiente de fricci\u00f3n cr\u00edtico (CCOF) es la tangente del \u00e1ngulo cr\u00edtico θ . Una lente que no se mueva estar\u00e1 por debajo del CCOF, mientras que una lente que no se detenga durante la distancia de traslado estar\u00e1 por encima del CCOF. Los \u00e1ngulos por encima o por debajo del CCOF se retiran del an\u00e1lisis. La prueba de fricci\u00f3n de Derby puede proporcionar un modo directo para medir el coeficiente de fricci\u00f3n cinem\u00e1tico.

En las pruebas seg\u00fan el m\u00e9todo de la placa inclinada, todas las lentes se almacenan en soluci\u00f3n de PBS al menos durante la noche (>6 horas) antes de la prueba, a fin de retirar cualquier soluci\u00f3n de envasado residual. La placa de vidrio (vidrio de borosilicato de 15,2 cm x 10,2 cm (6 pulgadas x 4 pulgadas) se lava con una soluci\u00f3n jabonosa (Micro-90 al 1%) y se frota (AlphaWipe TX1009). Cada placa se enjuaga a fondo en agua DI, aproximadamente 2 minutos. Una secci\u00f3n de la fricci\u00f3n de la placa se prueba frotando con el dedo para asegurar que toda la soluci\u00f3n jabonosa se retire. El agua se seca con toallas de papel (KimTech Kimwipe #34705) y se inspecciona bajo luz para asegurar que no queden part\u00edculas extra\u00f1as sobre el vidrio. La placa de vidrio se pone sobre cu\u00f1as de diversas alturas en un recipiente o dep\u00f3sito de pl\u00e1stico y la altura de este plano se mide con un micr\u00f3metro y se registra. El recipiente se carga con soluci\u00f3n salina tamponada con fosfato (PBS) para asegurar que la lente est\u00e9 completamente sumergida (28 mm de profundidad).

Cada lente se pone sobre la "l\u00ednea de salida" y un manguito de 0,79 g (acero inoxidable de 0,63 cm (1/4 de pulgada) para proporcionar una presi\u00f3n fisiol\u00f3gicamente pertinente) se deja caer sobre la superficie de la lente. Se deja que la lente se deslice por la placa y se registra el tiempo que emplea la lente en trasladarse los 96 mm.

La lente se mueve hasta la posici\u00f3n de salida con el peso retirado antes de volver a probar. Este efecto de "precarga" se debe minimizar para una mejor reproducibilidad. La lente se puede probar con m\u00faltiples \u00e1ngulos para obtener el CCOF ideal.

Dieciséis lentes de contacto comerciales y lentes de contacto de hidrogel silic\u00f3nico preparadas en el Ejemplo 19 se prueban con respecto al CCOF y los resultados se presentan en la Tabla 9. Los resultados muestran que una lente de contacto de SiHy de la invenci\u00f3n (preparada en el Ejemplo 19 para tener un revestimiento reticulado sobre la misma) tiene el CCOF m\u00e1s bajo entre cualquier clase de lentes de hidrogel silic\u00f3nico que est\u00e9n disponibles comercialmente y se prueben, teniendo de ese modo la lubricidad m\u00e1s alta.

Tabla 9

Lentes de contacto	SiHy	C. H. (mm)	C.A. (grados)	CCOF
Ejemplo 19	Y	5,7	2,2	0,038
DAILIES AquaComfortPlus	N	6,0	2,3	0,040
1 Day Acuvue	N	6,5	2,5	0,043
Dailies Aqua	N	6,8	2,6	0,045
1-Day Acuvue TruEye (narafilcon B)	Y	7,2	2,8	0,048
SofLens Daily Disposable	N	7,6	2,9	0,051
1-Day Acuvue Moist	N	7,7	3,0	0,052
Proclear 1-Day	N	8,3	3,2	0,056
1-Day Acuvue TruEye (narafilcon A)	Y	8,8	3,4	0,059
Clariti 1-Day	Y	9,2	3,5	0,062
Acuvue Moist	Y	7,7	2,9	0,051
Air Optix Aqua	Y	8,1	3,1	0,054
Biofinity	Y	8,1	3,1	0,054
PureVision	Y	9,4	3,6	0,063
Acuvue Advance	Y	9,7	3,7	0,065
Acuvue Oasys	Y	9,9	3,6	0,066
Clariti	Y	12,5	4,8	0,084
C.H.: Altura crítica; C.A.: Ángulo crítico				

5 Ejemplo 30

Este Ejemplo ilustra cómo caracterizar la superficie cargada negativamente de una lente de contacto de SiHy según la prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente.

La carga superficial de una superficie de una lente se puede detectar indirectamente a través de su interacción con partículas o cuentas cargadas. Una superficie cargada negativamente atraerá partículas cargadas positivamente. Una superficie libre de carga negativa o sustancialmente libre de carga negativa no atraerá partículas cargadas positivamente o atraerá pocas partículas cargadas positivamente.

Lentes de contacto de SiHy no revestidas (es decir, moldeadas por colada y extraídas con MEK según se describe en el Ejemplo 19), lentes de contacto de SiHy revestidas con PAA (como las preparadas en el Ejemplo 19) y lentes de contacto de SiHy con un revestimiento reticulado sobre las mismas (como las preparadas en los Ejemplos 14 y 19) se prueban como sigue. El revestimiento de PAA de lentes de contacto revestidas con PAA tiene una concentración superficial de grupos carboxílicos de aproximadamente 62,5% en peso (M_{COOH}/M_{AA} en la que M_{COOH} es la masa del grupo ácido carboxílico y M_{AA} es la masa de ácido acrílico). El revestimiento reticulado de lentes de contacto del Ejemplo 14 teóricamente está libre de grupos ácido carboxílico, mientras que el revestimiento reticulado de lentes de contacto del Ejemplo 19 puede contener una baja concentración superficial de grupos ácido carboxílico (debe ser menor que $\frac{0,07\%-10\% M_{COOH}/M_{AA}}{0,07\%+0,15\%} \approx 2\%$ en peso). Las lentes se sumergen en una dispersión con partículas cargadas positivamente, después de un enjuague apropiado, el número de partículas adheridas sobre la lente se visualiza y se estima o se cuenta.

Resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4 se adquieren de Sigma-Aldrich y se usan según se reciben. Las resinas de malla 20-50 DOWEX™ 1x4 son resinas aniónicas de base fuerte de tipo I esféricas y son un copolímero de estireno/divinilbenceno que contienen grupos funcionales $N^+(CH_3)_3Cl^-$ y 4% de divinilbenceno. Un 5% de resinas 1x4 de malla 20-50 se dispersa en PBS y se mezcla bien con agitación o turbulencia a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Las lentes se sumergen en esta dispersión y se someten a turbulencia entre rpm 1000-1100 durante 1 min, seguido por enjuague con agua DI y turbulencia durante 1 min. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. Según se muestra en la Figura 6, casi toda la superficie de las lentes revestidas con PAA está cubierta con partículas cargadas positivamente adheridas (Figura 6a), mientras que un total de aproximadamente 50 partículas

cargadas positivamente se adhieren sobre lentes con revestimiento reticulado preparadas en el Ejemplo 19 (Figura 6B) y no se adhieren partículas cargadas positivamente sobre lentes con revestimiento reticulado preparadas en el Ejemplo 14 (Figura 6C). Algunas partículas poco adheridas pueden desprenderse de la superficie de la lente y también se pueden encontrar en el agua que rodea las lentes.

5 Se entiende que cuando se usan en las pruebas partículas cargadas positivamente con mayor tamaño (es decir, resinas de intercambio iónico de monoesferas DOWEX™, cuentas de poliestireno reticuladas, forma de cloruro, ~590 micras de tamaño, de Sigma-Aldrich), el número de partículas adheridas sobre las partículas se puede disminuir. Aproximadamente 30% de estas resinas de nanoesferas DOWEX se dispersan en PBS. Las lentes se sumergen en esta dispersión durante ~1 min, seguido por enjuague con agua DI. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. Se encuentra que hay muchas partículas (aproximadamente 200 partículas) adheridas sobre lentes revestidas con PAA y no se adhieren partículas sobre lentes con revestimiento reticulado. También se prueban algunas lentes de contacto disponibles comercialmente. No se observan partículas sobre las siguientes lentes: Acuvue® TruEye™, Acuvue® Advance®, Acuvue® Oasys®, Avaira™, Biofinity®, Air Optix® y Focus® Night & Day®. Se observan partículas sobre los siguientes 4 tipos de lentes (en orden de número de partículas creciente): lentes PureVision®, 1 Day Acuvue® Moist®, Proclear 1 day, Acuvue® (Etafilcon A). Casi toda la superficie de la lente Acuvue® (Etafilcon A) está cubierta por partículas cargadas positivamente adheridas.

20 Se adquieren resinas cargadas negativamente (Amberlite CG50) de Sigma y se usan según se reciben. Un 5% de estas cuentas Amberlite CG50 se dispersa en PBS y se somete a turbulencia a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Lentes revestidas con PAA se sumergen en esta dispersión y se someten a turbulencia entre 1000-1100 rpm durante 1 min, seguido por enjuague con agua DI y turbulencia durante 1 min. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. No se encuentran partículas de Amberlite (cargadas negativamente) sobre lentes revestidas con PAA.

30 Se usan en este experimento cuentas cargadas negativamente (Amberlite CG50), que están revestidas con polietilenimina (PEI, un electrolito cargado positivamente). El procedimiento de revestimiento con PEI se realiza como sigue. La PEI (Lupazol SK, 24% en agua, Mw de ~2000000) se adquiere de BASF y se usa según se recibe. Prepárese una dispersión acuosa de 1% de partículas de Amberlite y 5% de PEI. Ajustese el pH hasta 7 y asegúrese que la solución esté bien mezclada (p. ej. al agitar durante 30 min). Seguido por suspender la dispersión en una gran cantidad de agua de 2 a 3 veces y filtrar de 2 a 3 veces antes de recoger las partículas (Amberlite revestidas con PEI). Un 5% de partículas de Amberlite CG50 revestidas con PEI se dispersa en PBS y se somete a turbulencia a aproximadamente 1000 rpm durante 10 segundos. Las lentes se sumergen en esta dispersión y se someten a turbulencia entre 1000-1100 rpm durante 1 min, seguido por enjuague con agua DI y turbulencia durante 1 min. A continuación, las lentes se ponen en agua en placas de Petri de vidrio y se toman imágenes con un microscopio óptico Nikon, usando iluminación inferior. Se observa que hay una gran cantidad de partículas Amberlite revestidas con PEI (partículas cargadas positivamente debido a la presencia de PEI) adheridas sobre lentes revestidas con PAA (Ejemplo 19). Pero, virtualmente no hay partículas de Amberlite revestidas con PEI adheridas sobre lentes de contacto de SiHy no revestidas (Ejemplo 19), lentes de contacto de SiHy con revestimiento reticulado (Ejemplo 19) o lentes revestidas con PAExpAA (Ejemplo 4).

Ejemplo 31

Preparación de Muestras:

45 Se han efectuado estudios de AFM sobre lentes de contacto de SiHy (preparadas en el Ejemplo 19) en estado hidratado y en estado seco. Una lente se retira de su blíster (cerrada herméticamente y tratada en autoclave) y se corta una sección transversal (por ejemplo usando una cuchilla de afeitar). El fragmento de sección transversal de la lente se monta verticalmente en una pinza metálica, según se muestra en la Figura 7. Un pequeño fragmento de lente se despega de la parte superior del soporte para permitir que la punta de AFM (por encima de la sección transversal de la lente en la Figura 7) lo barra.

Experimento de AFM:

55 Se usan dos instrumentos de AFM separados para caracterizar la sección transversal de la lente. En ambos casos (excepto para muestras secas), el barrido por AFM se realiza bajo una solución tamponadora de fosfato (PBS con o sin NaCl pero que tiene una osmolaridad sustancialmente idéntica a la de la solución salina fisiológica) para mantener un estado totalmente hidratado de la muestra de hidrogel.

El primer instrumento de AFM es Veeco BioScope AFM con un controlador Nanoscope IV. Los datos se recogen utilizando ménsulas de silicio triangulares con una constante elástica de 0,58 N/m y un radio de curvatura periférico nominal de 20-60 nm. Los barridos se realizan en modo de contacto constante (fuerza-volumen) con una velocidad

de la sonda de 30 micras/segundo y una velocidad de barrido de fuerza-volumen de 0,19 Hz. Los datos topográficos y los datos de fuerza-volumen se recogen simultáneamente. Cada curva de fuerza consistía en aproximadamente 30 puntos de datos. La lente se sumerge totalmente en PBS durante el barrido de AFM. Normalmente, se usa un tamaño de barrido de un máximo de 20 micras a fin de conseguir una resolución suficientemente alta para la imagen de fuerza-volumen. Se recogen gráficas de fuerza de 128x128 píxeles a lo largo de aproximadamente 3 horas por imagen.

Una imagen de AFM de una sección transversal de una lente de contacto de SiHy con revestimiento reticulado (Ejemplo 19) en estado totalmente hidratado se obtiene a través del método de fuerza-volumen y se muestra en la Figura 8. En la imagen, la región 420 de color más oscuro indica el revestimiento y la región 410 de color más claro indica el material nuclear de la lente. Se determina que el grosor medio del revestimiento reticulado (es decir, las capas externas anterior y posterior) de la lente de contacto de SiHy (Ejemplo 19) es aproximadamente 5,9 μm (desv. est. 0,8 μm) según se obtiene a partir de 7 imágenes, 4 lentes.

La técnica de AFM permite la determinación del módulo superficial (blandura superficial) en localizaciones específicas en la sección transversal de la lente. La Figura 9 muestra un perfil del módulo superficial transversal de una lente de contacto de SiHy con un revestimiento reticulado (preparado en el Ejemplo 19) en estado totalmente hidratado. Debido a que el módulo superficial de un material es proporcional a la deflexión de la ménsula, un perfil del módulo superficial transversal de una lente de contacto se puede obtener aproximadamente al representar los valores de deflexión de la ménsula (como una medida para el módulo superficial de un material en una posición específica en la sección transversal de la lente) como una función de la distancia desde la cara (superficie anterior o posterior) de la sección transversal a lo largo de dos líneas a través de la sección transversal mostrada en la Figura 8. Según se muestra en la Figura 9, el revestimiento reticulado (las capas externas anterior y posterior de la lente de contacto del Ejemplo 19) es más blando que el núcleo (capa interna de) del material de la lente de hidrogel silicónico. Moviéndose a lo largo de dos líneas, el módulo superficial permanece en primer lugar casi constante con una deflexión de la ménsula media de aproximadamente 52 nm (es decir, módulo superficial medio) a través de la zona entre 0 y aproximadamente 5,9 micras y a continuación se incrementa gradualmente en localizaciones más internas de la lente hasta que alcanza un máximo y permanece aproximadamente constante posteriormente (meseta) con una deflexión de la ménsula media de aproximadamente 91 (es decir, módulo superficial medio) a través de la zona por encima de aproximadamente 7 micras. La transición desde el revestimiento reticulado más blando al material de SiHy nuclear más duro, que se produce gradualmente a través de la extensión de una pocas micras, sugiere que puede estar presente un gradiente en morfología o composición (contenido de agua) entre la superficie del revestimiento y el núcleo de la lente. Los módulos superficiales en la zona entre 5,9 micras y aproximadamente 7 micras, es decir, una región alrededor del límite entre la capa de hidrogel externa y la capa interna del material de hidrogel silicónico, no se usan en el cálculo del módulo superficial medio. Se puede calcular que las capas de hidrogel externas anterior y posterior (revestimiento reticulado) de la lente de contacto de SiHy (Ejemplo 19) tienen un módulo superficial $(\frac{SM_{Interno} - SM_{Externo}}{SM_{Interno}} \times 100\%)$ reducido, en el que $SM_{Externo}$ es el módulo superficial medio de la capa de hidrogel posterior o anterior, y $SM_{Interno}$ es el módulo superficial medio de la capa interna) de aproximadamente 43%.

Las lentes de contacto de SiHy (preparadas en el Ejemplo 19) se estudian con el segundo instrumento de AFM. El barrido se realiza usando un Bruker Icon AFM en modo de medidas nanomecánicas cuantitativas (PeakForce QNM) usando lentes en estado bien totalmente hidratado (PBS sin NaCl pero con glicerol para alcanzar una osmolaridad similar) o bien seco. La sección transversal de la lente se monta en una pinza metálica según se describe anteriormente. Las condiciones de prueba incluyen una constante elástica de 1,3 N/m, un radio periférico de 33,3 nm, una sensibilidad de 31 nm/V, una velocidad de barrido de 0,4 Hz y una resolución de barrido de 512x512.

Se obtienen imágenes de AFM de una sección transversal de la lente de contacto de SiHy (Ejemplo 19) en estado totalmente hidratado y en estado seco según el método de PeakForce QNM. Al analizar las imágenes obtenidas, se determina que el grosor del revestimiento reticulado en estado totalmente hidratado es aproximadamente 4,4 micras, mientras que se determina que el grosor del revestimiento reticulado en estado seco es aproximadamente 1,2 micras para una muestra secada a vacío, aproximadamente 1,6 micras para una muestra secada al horno. Se calcula que la relación de hinchamiento en agua $(\frac{L_{Humedo}}{L_{Seco}} \times 100)$ en la que L_{Humedo} es el grosor medio de la capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy en estado totalmente hidratado y L_{Seco} es el grosor medio esa capa de hidrogel externa de la lente de contacto de SiHy en estado seco) del revestimiento reticulado de las lentes de contacto de SiHy (preparadas en el Ejemplo 19) es aproximadamente 277% (muestra secada al horno) o aproximadamente 369% (muestra secada a vacío).

Ejemplo 32**Preparación de Formulaciones para lentes**

- 5 La Formulación I se prepara al disolver los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: 33% en peso de macrómero de CE-PDMS preparado en el Ejemplo 2, 17% en peso de N-[tris(trimetilsiloxi)-silylpropil]acrilamida (TRIS-Am), 24% en peso de N,N-dimetilacrilamida (DMA), 0,5% en peso de N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal sódica) (L-PEG), 1,0% en peso de Darocur 1173 (DC1173), 0,1% en peso de Visitint (5% de dispersión de pigmento azul de ftalocianina de cobre en metacrilato de tris(trimetilsiloxi)silylpropilo, TRIS) y 24,5% en peso de 1-propanol.
- 10 La Formulación II se prepara al disolver los componentes en 1-propanol para tener la siguiente composición: aproximadamente 32% en peso de macrómero de CE-PDMS preparado en el Ejemplo 2, aproximadamente 21% en peso de TRIS-Am, aproximadamente 23% en peso de DMA, aproximadamente 0,6% en peso de L-PEG, aproximadamente 1% en peso de DC1173, aproximadamente 0,1% en peso de Visitint (5% de dispersión de pigmento azul de ftalocianina de cobre en TRIS), aproximadamente 0,8% en peso de DMPC, aproximadamente 200
- 15 ppm H-tempo y aproximadamente 22% en peso de 1-propanol.

Preparación de Lentes

- 20 Se preparan lentes mediante moldeo por colada a partir de una formulación para lentes preparada anteriormente en un molde reutilizable (mitad de molde hembra de cuarzo y mitad de molde macho de vidrio), similar al molde mostrado en las Figs. 1-6 en las patentes de EE. UU. N° 7.384.590 y 7.387.759 (Figs. 1-6). La fuente de irradiación UV es una lámpara de Hamamatsu con el filtro de corte WG335 +TM297 a una intensidad de aproximadamente 4 mW/cm². La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 25 segundos. Las lentes moldeadas por colada se extraen con metil-etil-cetona (MEK) (o propanol o isopropanol).

Aplicación de Revestimiento de Imprimación de PAA sobre Lentes de Contacto de SiHy

- 25 Se prepara una solución de revestimiento de poli(ácido acrílico) (PAA-1) al disolver una cantidad de PAA (P. M.: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de 1-propanol para tener una concentración de aproximadamente 0,36% en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0.

- 30 Se prepara otra solución de revestimiento de PAA (PAA-2) al disolver una cantidad de PAA (P. M.: 450 kDa, de Lubrizol) en un volumen dado de un disolvente de base orgánica (1-propanol/H₂O 50/50) para tener una concentración de aproximadamente 0,39% en peso y el pH se ajusta con ácido fórmico hasta aproximadamente 2,0.

Las lentes de contacto de SiHy obtenidas anteriormente se someten a uno de los procedimientos de inmersión mostrados en las Tablas 10 y 11.

Tabla 10

Baños	Tiempo	Procedimiento de Inmersión					
		20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5
1	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
2	44 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
9	44 s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
10	56 s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
11	56 s	H2O	PrOH	H2O	H2O	H2O	H2O
12	44 s	H2O	PrOH	PrOH	PrOH	50/50	50/50
13	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
14	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
15	56 s	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O

PrOH representa 1-propanol al 100%; PBS indica solución salina tamponada con fosfato; MEK indica metil-etil-cetona; 50/50 indica una mezcla de disolventes de 1-PrOH/H₂O 50/50.

Tabla 11

Baños	Tiempo	Procedimiento de Inmersión						
		80-0	80-1	80-2	80-3	80-4	80-5	80-6
1	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
2	44 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56 s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
9	44 s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-1
10	56 s	PAA-1	50/50	PrOH	50/50	PrOH	PrOH	H2O
11	56 s	H2O	H2O	H2O	50/50	PrOH	50/50	50/50
12	44 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
13	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
14	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
15	56 s	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56 s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O

PrOH representa 1-propanol al 100%; PBS indica solución salina tamponada con fosfato; MEK indica metil-etil-cetona; 50/50 indica una mezcla de disolventes de 1-PrOH/H₂O 50/50.

Aplicación de Revestimiento Hidrófilo Reticulado

Sal sódica parcial de poli(acrilamida-co-ácido acrílico), poli(AAm-co-AA)(90/10) (~90% de contenido de sólidos, poli(AAm-co-AA) 90/10, Mw 200.000) se adquiere de Polysciences, Inc. y se usa según se recibe. PAE (Kymene, un contenido de azetidinio de 0,46 ensayado con NMR) se adquiere de Ashland como una solución acuosa y se usa según se recibe. Se prepara una solución salina de reticulación en el envase (IPC) al disolver aproximadamente 0,07% p/p de poli(AAm-co-AA)(90/10) y aproximadamente 0,15% de PAE (equivalentes milimolares de azetidinio iniciales de aproximadamente 8,8 milimoles) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (aproximadamente 0,044% p/p de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, aproximadamente 0,388% p/p de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, aproximadamente 0,79% p/p de NaCl) y ajustar el pH hasta 7,2~7,4. A continuación, la solución salina IPC se pretrata térmicamente durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 70°C (pretratamiento térmico). Durante este pretratamiento térmico, poli(AAm-co-AA) y PAE se reticulan parcialmente entre sí (es decir, sin consumir todos los grupos azetidinio de PAE) para formar un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y térmicamente reticulable que contiene grupos azetidinio dentro de la red polimérica ramificada en la solución salina IPC. Después del pretratamiento térmico, la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras y se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente. A continuación, se añaden 10 ppm de peróxido de hidrógeno a la solución salina IPC final para prevenir el crecimiento de biocarga y la solución salina IPC se filtra usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras.

Las lentes que tienen un revestimiento de imprimación de PAA sobre las mismas preparadas anteriormente se ponen en cavidades de polipropileno para envasado de lentes (una lente por cavidad) con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, los blísteres se cierran herméticamente con papel metalizado y se tratan en autoclave durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 121°C, formando lentes de contacto de SiHy con revestimientos hidrófilos reticulados sobre las mismas.

Caracterización de lentes de SiHy.

Las lentes de contacto de SiHy resultantes con revestimientos hidrófilos reticulados sobre las mismas y un grosor central de aproximadamente 0,95 micras tienen una permeabilidad al oxígeno (Dk_c o Dk intrínseca estimada) de aproximadamente 142 a aproximadamente 150 barrers, un módulo elástico volumétrico de aproximadamente 0,72 a aproximadamente 0,79 MPa, un contenido de agua de aproximadamente 30% a aproximadamente 33% en peso, una permeabilidad iónica relativa de aproximadamente 6 (con relación a una lente Alsacon) y un ángulo de contacto de aproximadamente 34 a aproximadamente 47 grados.

Caracterización de las Superficies Nanotexturizadas de Lentes de Contacto

Método de Contraste por Interferencia Diferencial de Transmisión (TDIC). Las lentes de contacto se ponen sobre un portaobjetos de vidrio y se aplanan al comprimir la lente entre el portaobjetos y un cubreobjetos de vidrio. Las superficies de las lentes de contacto se colocan y se examinan al enfocar a través de la lente usando un microscopio Nikon ME600 con óptica de contraste por interferencia diferencial de transmisión usando un objetivo de 40 aumentos. A continuación, las imágenes de TDIC se evalúan para determinar la presencia de patrones superficiales arrugados (p. ej., patrones vermiformes aleatorios y/u ordenados, o similares).

Método de Contraste por Interferencia Diferencial de Reflexión (RDIC). Las lentes se ponen sobre un portaobjetos de vidrio y se aplanan al hacer 4 cortes radiales cada ~90 grados. El exceso de solución salina se sopla de la superficie usando aire comprimido. A continuación, la superficie de la lente se examina usando Nikon Optiphot-2 con óptica de contraste por interferencia diferencial de reflexión con respecto a la presencia de patrones superficiales arrugados sobre las superficies de una lente de contacto usando objetivos de 10 aumentos, 20 aumentos y 50 aumentos. Se adquiere una imagen representativa de cada cara usando un objetivo de 50 aumentos. A continuación, la lente de contacto se voltea, el exceso de solución salina se retira y la otra cara de la lente de contacto se inspecciona del mismo modo. A continuación, las imágenes de RDIC obtenidas se evalúan para determinar la presencia de patrones superficiales arrugados (p. ej., patrones vermiformes aleatorios y/u ordenados, o similares).

Microscopía Óptica de Campo Oscuro (DFLM). La DFLM se basa generalmente en la iluminación de campo oscuro que es un método para mejorar el contraste en muestras observadas. Esta técnica consiste en una fuente fuera de o bloqueada del campo de visión del observador a fin de iluminar una muestra con un ángulo con relación a luz transmitida normal. Puesto que la luz no dispersada procedente de la fuente no es reunida por el objetivo, no es parte de la imagen y el fondo de la imagen aparece oscuro. Puesto que la fuente luminosa está iluminando la muestra con un ángulo, la luz observada en la imagen de la muestra es la que es dispersada por la muestra hacia el observador, entonces se crea un contraste entre esta luz dispersada de la muestra y el fondo oscuro de la imagen. Este mecanismo de contraste hace la iluminación oscura especialmente útil para la observación de fenómenos dispersados tales como turbidez.

Se usa DFLM para evaluar la turbidez de lentes de contacto como sigue. Se cree que puesto que la disposición de campo oscuro implica luz dispersada, los datos del campo oscuro podrían proporcionar una estimación del peor caso de turbidez. En imágenes digitales en escala de grises de 8 bits, a cada píxel de la imagen se le asigna un valor de intensidad en escala de grises (GSI) en el intervalo de 0-255. Cero representa un píxel que es perfectamente negro y 255 representa un píxel que es perfectamente blanco. Un incremento en la luz dispersada capturada en la imagen producirá píxeles con valores superiores de GSI. Este valor de GSI se puede usar entonces como un mecanismo para cuantificar la cantidad de luz dispersada observada en una imagen de campo oscuro. La turbidez se expresa al promediar los valores de GSI se todos los píxeles en una superficie de interés (AOI) (p. ej., una lente entera o la zona lenticular o zona óptica de una lente). La disposición experimental consiste en un microscopio o una óptica equivalente, una cámara digital unida y un soporte de campo oscuro con luz anular y una fuente luminosa de intensidad variable. La óptica se diseña/dispose de modo que la totalidad de la lente de contacto que se va a observar llene el campo de visión (típicamente ~15 mm x 20 mm de campo de visión). La iluminación se gradúa hasta un nivel apropiado para observar los cambios deseados en las muestras pertinentes. La intensidad luminosa se ajusta/calibra hasta el mismo nivel para cada grupo de muestras usando un estándar de densidad/dispersión de luz como el conocido para un experto en la especialidad. Por ejemplo, un estándar compuesto por dos cubreobjetos de plástico solapados (idénticos y ligera o moderadamente refrigerados). Este estándar consiste en superficies con tres GSI promediadas diferentes que incluyen dos superficies con niveles de escala de grises intermedios y blanco saturado (bordes). Las superficies negras representan el campo oscuro vacío. Las superficies negras y blancas saturadas se pueden usar para verificar las graduaciones de aumento y desplazamiento (contraste y brillo) de la cámara. Los niveles de grises intermedios pueden proporcionar tres puntos para verificar la respuesta lineal de la cámara. La intensidad luminosa se ajusta de modo que la GSI media del campo oscuro vacío se aproxime a 0 y que una AOI definida en una imagen digital del estándar sea la misma cada vez dentro de ± 5 unidades de GSI. Después de la calibración de la intensidad luminosa, una lente de contacto se sumerge en solución salina tamponada con fosfato filtrada con filtro de 0,2 μm en una placa de Petri de cuarzo o una placa o claridad similar que se pone sobre el soporte de DFLM. A continuación, se adquiere una imagen digital a escala de grises de 8 bits de la lente según se observa usando la iluminación calibrada y se determina la GSI media de una AOI definida dentro de la porción de la imagen que contiene la lente. Esto se repite para un grupo de muestras de lentes de contacto. La calibración de la intensidad luminosa se reevalúa periódicamente a lo largo de transcurso de una prueba para asegurar la consistencia. El nivel de turbidez bajo examen por DFLM se refiere a una

$$\text{turbidez por DFLM} = \frac{\text{GSI}}{255} \times 100\%.$$

Se determina que lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procedimientos de inmersión 20-0 y 80-0, tienen una turbidez por DFLM promediada de aproximadamente 73% y muestran patrones superficiales arrugados (patrones vermiformes aleatorios) que se pueden observar visualmente al examinar la lente de contacto en estado hidratado, según el método bien de RDIC o bien de TDIC que se describe anteriormente. Pero, los patrones superficiales arrugados prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad luminosa de las lentes de contacto.

Se determina que lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procedimientos de inmersión 20-1 a 20-4, tienen una turbidez por DFLM promediada baja de aproximadamente 26% (probablemente debido a la presencia de partículas de pigmento Visitint) y no muestran patrones superficiales arrugados (patrones vermiformes aleatorios) cuando se examinaban bien bajo RDIC o bien bajo TDIC según se describe anteriormente.

Se determina que un alto porcentaje de lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procedimientos de inmersión 20-5, tienen una turbidez por DFLM promediada moderada de aproximadamente 45% y muestran patrones superficiales arrugados ligeramente apreciables cuando se examinan bien bajo RDIC o bien bajo TDIC según se describe anteriormente. Pero, los patrones vsuperficiales arrugados prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad luminosa de las lentes de contacto.

Lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procedimientos de inmersión 80-1, 80-2, 80-3, 80-5 y 80-6, no muestran patrones superficiales arrugados apreciables cuando se examinan bien bajo RDIC o bien bajo TDIC según se describe anteriormente. Pero las lentes de contacto de SiHy, cuyo revestimiento de imprimación de PAA se obtiene según cualquiera de los procedimientos de inmersión 80-0 y 80-4, muestran patrones superficiales arrugados apreciables cuando se examinan bien bajo RDIC o bien bajo TDIC según se describe anteriormente. Pero, los patrones superficiales arrugados prácticamente no tienen efectos adversos sobre la transmisibilidad luminosa de las lentes de contacto.

60

Ejemplo 33**Síntesis de copolímero ramificado anfifílico absorbente UV**

Un reactor de 1 l con camisa se equipa con embudo de adición de 500 ml, agitación elevada, condensador de reflujo con adaptador de entrada de nitrógeno/vacío, termómetro y adaptador para muestras. Se cargan al reactor 89,95 g de polisiloxano parcialmente etilénicamente insaturado al 80% preparado en el **Ejemplo 17, A** y a continuación se desgasifica bajo vacío menor de 1 mbar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La solución de monómero preparada al mezclar 1,03 g de HEMA, 50,73 g de DMA, 2,76 g de metacrilato Norbloc, 52,07 g de TRIS y 526,05 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición de 500 ml seguido por una desgasificación bajo vacío de 100 mbar a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se rellena con nitrógeno gaseoso. La solución de monómero se desgasifica con las mismas condiciones a lo largo de dos ciclos adicionales. A continuación, la solución de monómero se carga al reactor. La mezcla de reacción se calienta hasta 67°C con agitación adecuada. Mientras se calienta, una solución compuesta por 2,96 g de mercaptoetanol (agente de transferencia de cadena, CTA) y 0,72 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionato de dimetilo) (V-601 - iniciador) y 76,90 g de acetato de etilo se carga al embudo de adición seguido por el mismo procedimiento de desgasificación que la solución de monómero. Cuando la temperatura del reactor alcanza 67°C, la solución de iniciador/CTA también se añade al reactor. La reacción se realiza a 67°C durante 8 horas. Después de que se complete la copolimerización, la temperatura de reacción se enfría hasta temperatura ambiente.

Síntesis de prepolímero ramificado anfifílico absorbente UV

La solución de copolímero preparada anteriormente está etilénicamente funcionalizada para formar un prepolímero ramificado anfifílico al añadir 8,44 g de IEM (o metacrilato de 2-isocianatoetilo en una cantidad equivalente molar deseada) en presencia de 0,50 g de DBTDL. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo una condición cerrada herméticamente durante 24 horas. A continuación, el prepolímero preparado se estabiliza con 100 ppm de hidroxitetrametilenpiperoniloxi antes de que la solución se concentre hasta 200 g (~50%) y se filtra a través de papel de filtro de 1 µm de tamaño de poro. Después de que el disolvente de reacción se intercambie por 1-propanol a través de ciclos repetidos de evaporación y dilución, la solución está lista para ser usada para la formulación. El contenido de sólidos se mide al retirar el disolvente en un horno de vacío a 80°C.

Preparación de formulación para lentes

Se prepara una formulación para lentes para tener la siguiente composición: 71% en peso del prepolímero preparado anteriormente; 4% en peso de DMA; 1% en peso de TPO; 1% en peso de DMPC; 1% en peso de Brij 52 (de Sigma-Aldrich) y 22% en peso de 1-PrOH.

Preparación de lentes

Se fabrican lentes mediante moldeo por colada de la formulación para lentes preparada anteriormente usando un molde reutilizable, similar al molde mostrado en las Figs. 1-6 en las patentes de EE. UU. N° 7.384.590 y 7.387.759 (Figs. 1-6) bajo limitación espacial de irradiación UV. El molde comprende una mitad de molde hembra hecha de vidrio y una mitad de molde macho hecha de cuarzo. La fuente de radiación UV es un lámpara de Hamamatsu con un filtro de corte de 380 nm a una intensidad de aproximadamente 4,6 mW /cm². La formulación para lentes en el molde se irradia con irradiación UV durante aproximadamente 30 segundos.

Las lentes moldeadas por colada se extraen con metil-etil-cetona (MEK), se enjuagan en agua, se revisten con poli(ácido acrílico) (PAA) al sumergir las lentes en una solución en propanol de PAA (0,004% en peso, acidificada con ácido fórmico hasta aproximadamente pH 2,0) y se hidratan en agua.

Se prepara solución salina IPC a partir de una composición que contiene aproximadamente 0,07% de PAAm-PAA y suficiente PAE para proporcionar un contenido de azetidinio inicial de aproximadamente 8,8 equivalentes milimolares / litro (~0,15% de PAE) bajo condiciones de prereacción de 6 h a aproximadamente 60°C. A continuación, se añaden 5 ppm de peróxido de hidrógeno a las soluciones salinas IPC para prevenir el crecimiento de biocarga y las soluciones salinas IPC se filtran usando un filtro de membrana de polietersulfona [PES] de 0,22 micras. Las lentes se introducen en una cavidad de polipropileno para envasado de lentes con 0,6 ml de la solución salina IPC (la mitad de la solución salina se añade antes de insertar la lente). A continuación, el blíster se cierra herméticamente con papel metalizado y se trata en autoclave durante 30 min a 121°C.

Caracterización de lentes

5 Las lentes obtenidas tienen las siguientes propiedades: $E' \sim 0,82$ MPa; $DK_c \sim 159,4$ (usando Lotrafilcon B como lentes de referencia, un grosor central medio de $80 \mu\text{m}$ y una Dk intrínseca 110); $IP \sim 2,3$; % de agua $\sim 26,9$; y UVA/UVB $\%T \sim 4,6/0,1$. Cuando se observan bajo microscopio de campo oscuro, no son visibles líneas de agrietamiento después de frotar la lente de prueba. Las lentes están muy lubricadas en una prueba de frotamiento con los dedos y son equivalentes a las lentes de control.

REIVINDICACIONES

1. Una lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada, que comprende: una capa interna de un material de hidrogel silicónico como material nuclear; una capa de hidrogel externa anterior; y una capa de hidrogel externa posterior opuesta, en donde la lente de contacto tiene (1) una transmisibilidad de oxígeno de al menos 40 barrers/mm, y (2) una buena lubricidad superficial que se caracteriza por tener un coeficiente de fricción crítico de 0,046 o menos, en donde las superficies anterior y posterior tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho 200 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente. Los métodos para medir la transmisibilidad de oxígeno, el coeficiente de fricción crítico y el número de partículas cargadas positivamente atraídas a la superficie de la lente de contacto se llevan a cabo según los métodos expuestos en la descripción.
2. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según la reivindicación 1, en donde la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tiene una transmisibilidad de oxígeno de preferiblemente al menos 60, más preferiblemente al menos 80, aún más preferiblemente al menos 110 barrers/mm.
3. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según la reivindicación 1 o 2, en donde las superficies anterior y posterior de la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho 160 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente.
4. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según la reivindicación 1 o 2, en donde las superficies anterior y posterior de la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho 120 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente.
5. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según la reivindicación 1 o 2, en donde las superficies anterior y posterior de la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho 90 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente.
6. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según la reivindicación 1 o 2, en donde las superficies anterior y posterior de la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tienen una baja concentración superficial de grupos cargados negativamente (p. ej., grupos ácido carboxílico) según se caracteriza por atraer como mucho 60 partículas cargadas positivamente en una prueba de adhesión a partículas cargadas positivamente.
7. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor sustancialmente uniforme y están fusionadas en el borde periférico de la lente de contacto para envolver completamente la capa interna del material de hidrogel silicónico, en donde la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tiene un contenido de agua (WC_{Lente}) de 10% a 70%, preferiblemente de 10% a 65%, más preferiblemente de 10% a 60%, aún más preferiblemente de 15% a 55%, lo más preferiblemente de 15% a 50% en peso, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen un grosor de 0,1 μm a 20 μm , más preferiblemente de 0,25 μm a 15 μm , aún más preferiblemente de 0,5 μm a 12,5 μm , lo más preferiblemente de 1 μm a 10 μm , en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen independientemente una de otra una relación de hinchamiento en agua de al menos 100% (preferiblemente al menos 150%, más preferiblemente al menos 200%, aún más preferiblemente al menos 250%, lo más preferiblemente al menos 300%) si WC_{Lente} es 45% o menos, o una relación de hinchamiento en agua de al menos $\frac{120 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %, (preferiblemente $\frac{130 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %, más preferiblemente $\frac{140 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %, aún más preferiblemente $\frac{150 \cdot WC_{Lente}}{1 - WC_{Lente}}$ %) si WC_{Lente} es mayor de 45%, en donde el contenido de agua se mide según el método mencionado en la descripción.
8. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la lente de contacto de hidrogel silicónico comprende además, en su configuración estructural estratificada, dos capas de transición de material o materiales poliméricos, en donde cada una de las dos capas de transición está situada entre la capa interna y una de las capas de hidrogel externas anterior y posterior y tiene un grosor sustancialmente uniforme, en donde el grosor de cada capa de transición es al menos 0,05 μm , preferiblemente de 0,05 μm a 10 μm , más preferiblemente de 0,1 μm a 7,5 μm , aún más preferiblemente de 0,15 μm a 5 μm .
9. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tiene: una alta resistencia al frotamiento digital según se caracteriza por no tener líneas de agrietamiento superficial visibles bajo campo oscuro después de que la lente de contacto de SiHy se frote entre los dedos.

10. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada tiene: una buena lubricidad superficial según se caracteriza por tener un coeficiente de fricción crítico de 0,040 o menos; una hidrofilia superficial caracterizada por tener un tiempo de ruptura de agua de al menos 10 segundos; una humectabilidad superficial caracterizada por tener un ángulo de contacto con agua promediado de 90 grados o menos, preferiblemente 80 grados o menos, más preferiblemente 70 grados o menos, aún más preferiblemente 60 grados o menos, lo más preferiblemente 50 grados o menos; o sus combinaciones.
11. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según la reivindicación 8, en donde las capas de transición comprenden un polímero que contiene carboxilo (COOH), preferiblemente un homo- o copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico, más preferiblemente un poli(ácido acrílico) o poli(ácido metacrílico).
12. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior se forman al aplicar y reticular un material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable sobre una lente de contacto de hidrogel silicónico preformada, en donde la lente de contacto de hidrogel silicónico preformada comprende grupos amino y/o carboxilo sobre y/o cerca de la superficie de la lente de contacto o un revestimiento de base que comprende grupos amino y/o carboxilo; en donde la lente de contacto de hidrogel silicónico preformada se convierte en la capa interna después de la reticulación.
13. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según la reivindicación 12, en donde el material polimérico hidrófilo hidrosoluble y reticulable comprende (i) de 20% a 95% en peso de primeras cadenas de polímero derivadas de una poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina, (ii) de 5% a 80% en peso de restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero derivadas de al menos un agente mejorador de la hidrofilia que tiene al menos un grupo funcional reactivo seleccionado del grupo que consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo tiol y una de sus combinaciones, en donde los restos hidrófilos o segundas cadenas de polímero están ligados covalentemente a las primeras cadenas de polímero a través de uno o más enlaces covalentes formado cada uno entre un grupo azetidinio de la poliamina o poliamidoamina funcionalizada con epiclorhidrina y un grupo amino, carboxilo o tiol del agente mejorador de la hidrofilia, y (iii) grupos azetidinio que son partes de las primeras cadenas de polímero o grupos colgantes o terminales ligados covalentemente a las primeras cadenas de polímero.
14. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según la reivindicación 13, en donde el polímero hidrófilo como el agente mejorador de la hidrofilia es: PEG-NH₂; PEG-SH; PEG-COOH; H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; PEG de múltiples ramas con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; dendrímeros de PEG con uno o más grupos amino, carboxilo o tiol; un homo- o copolímero terminado en diamino, dicarboxilo, monoamino o monocarboxilo de un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; un copolímero que es un producto de polimerización de una composición que comprende (1) 60% en peso o menos, preferiblemente de 0,1% a 30%, más preferiblemente de 0,5% a 20%, aún más preferiblemente de 1% a 15%, en peso de al menos un monómero vinílico reactivo y (2) al menos un monómero vinílico hidrófilo no reactivo; o sus combinaciones, en donde PEG es un segmento de polietilenglicol, en donde el monómero vinílico reactivo se selecciona del grupo que consiste en (met)acrilato de amino-alquilo(C₁-C₆), (met)acrilato de alquil(C₁-C₆)-amino-alquilo(C₁-C₆), aillamina, vinilamina, amino-alquil(C₁-C₆)-(met)acrilamida, alquil(C₁-C₆)-amino-alquil(C₁-C₆)-(met)acrilamida, ácido acrílico, ácido alquil(C₁-C₄)-acrílico, ácido N,N-2-acrilamidoglicólico, ácido beta-metilacrílico, ácido alfa-fenilacrílico, ácido beta-acriloxipropiónico, ácido sórbico, ácido angélico, ácido cinámico, ácido 1-carboxi-4-fenilbutadieno-1,3-itacónico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido glutacónico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico, tricarboxietileno, y sus combinaciones, en donde el monómero vinílico no reactivo se selecciona del grupo que consiste en acrilamida, metacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, N-vinilpirrolidona, metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dimetilaminopropilmetacrilamida, N,N-dimetilaminopropilacrilamida, metacrilato de glicerol, 3-acriolilamino-1-propanol, N-hidroxiethylacrilamida, N-[tris(hidroxiometil)metil]-acrilamida, N-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-3-metilen-2-pirrolidona, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 1-etil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, 5-etil-3-metilen-2-pirrolidona, (met)acrilato de 2-hidroxi-etilo, (met)acrilato de hidroxipropilo, un monómero vinílico que contiene fosforilcolina, (met)acrilato de alcoxi(C₁-C₄)-polietilenglicol que tiene un peso molecular medio en peso de hasta 1500 daltons, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, N-vinilisopropilamida, N-vinil-N-metilacetamida, alcohol alílico, alcohol vinílico (forma hidrolizada de acetato de vinilo en el copolímero), y sus combinaciones.
15. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior comprenden reticulaciones derivadas de grupos azetidinio en una reacción de acoplamiento inducida térmicamente.
16. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el material de hidrogel silicónico se obtiene a partir de una formulación para lentes de hidrogel silicónico que comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un monómero vinílico que contiene silicona, un macrómero vinílico que contiene silicona, un prepolímero que contiene silicona, un monómero vinílico hidrófilo, un monómero vinílico hidrófobo, un agente de reticulación, un iniciador de radicales libres, un macrómero/prepolímero vinílico hidrófilo, y una de sus combinaciones.

- 5 17. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según la reivindicación 16, en donde la formulación para lentes de hidrogel silicónico comprende: (1) un monómero vinílico hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en N,N-dimetilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, N-vinilpirrolidona, N-vinil-N-metil-acetamida, 1-metil-5-metilen-2-pirrolidona, 5-metil-3-metilen-2-pirrolidona, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, y sus combinaciones; y (2) un monómero vinílico que contiene silicona, un monómero o macrómero vinílico que contiene polisiloxano y/o un prepolímero que contiene silicona.
- 10 18. La lente de contacto de hidrogel silicónico hidratada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde las capas de hidrogel externas anterior y posterior tienen independientemente una de otra un módulo superficial reducido de al menos 20%, preferiblemente al menos 25%, más preferiblemente al menos 30%, aún más preferiblemente al menos 35%, lo más preferiblemente al menos 40%, con relación a la capa interna.

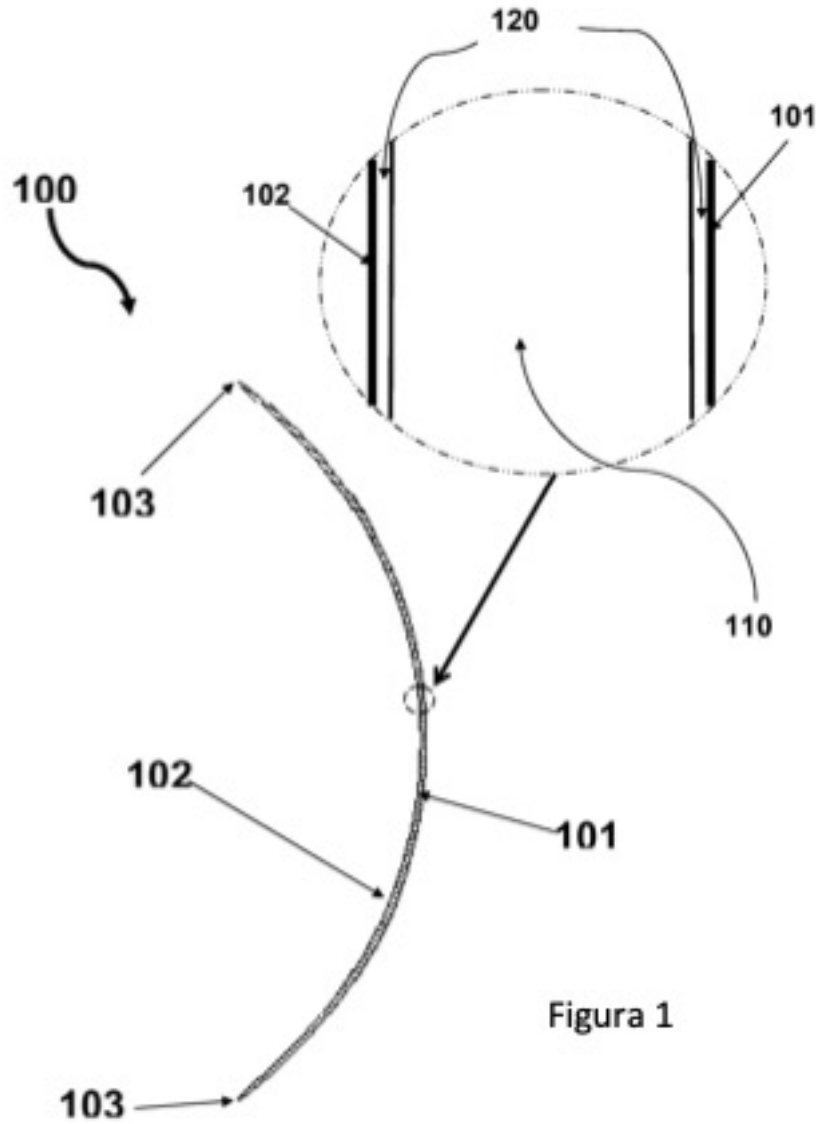


Figura 1

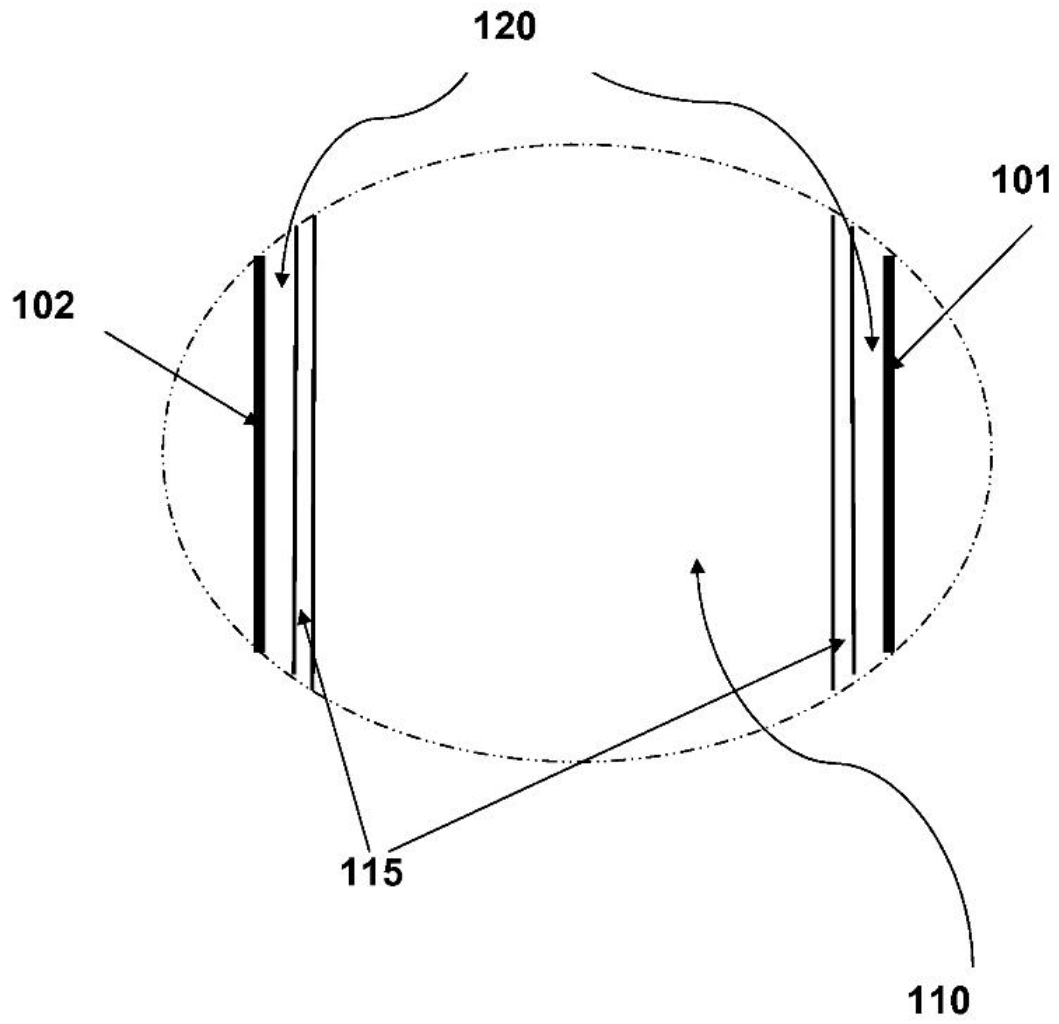


Figura 2

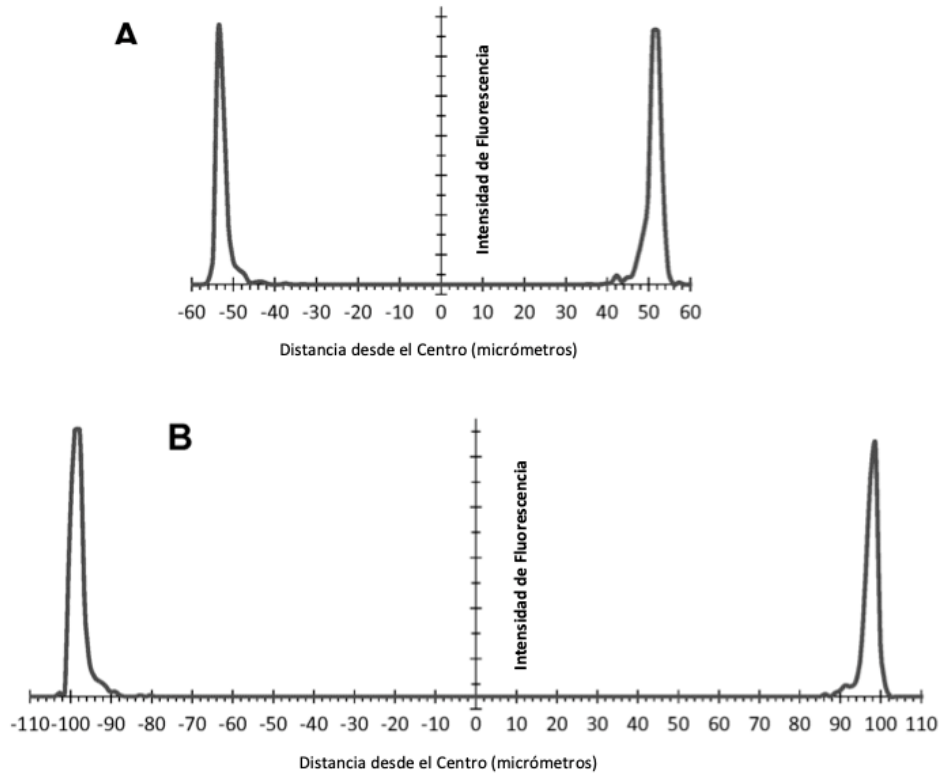
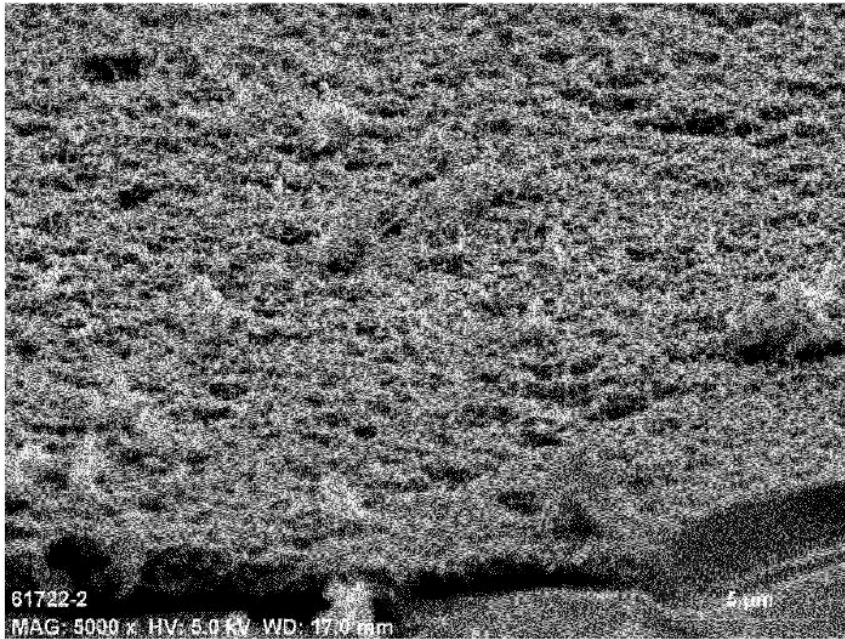
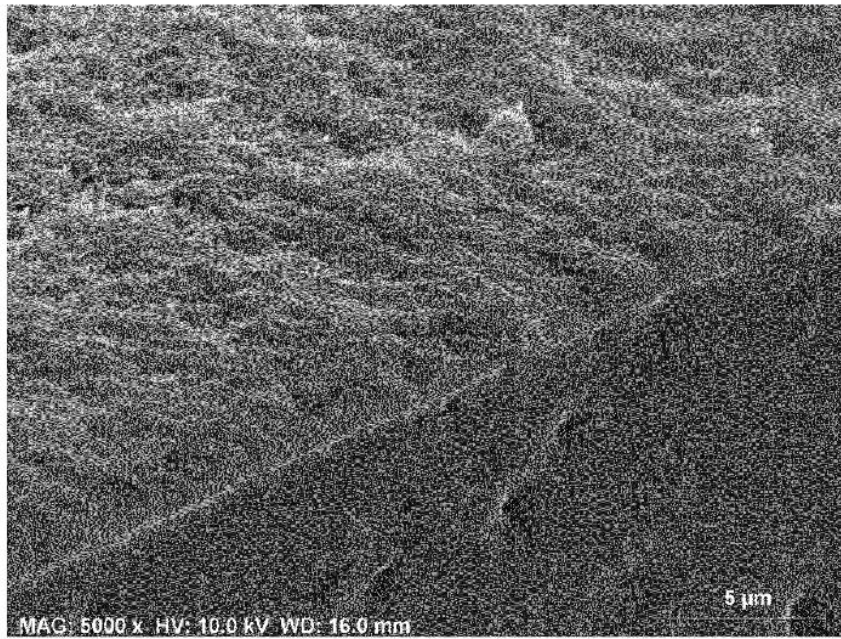


Figura 3



A



B

Figura 4

C

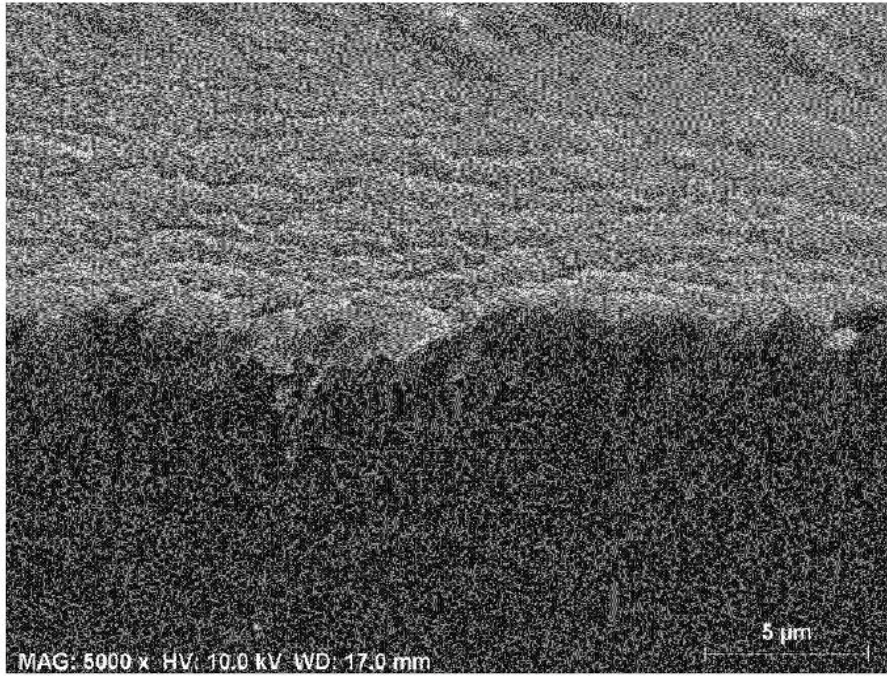


Figura 4 (continuación)

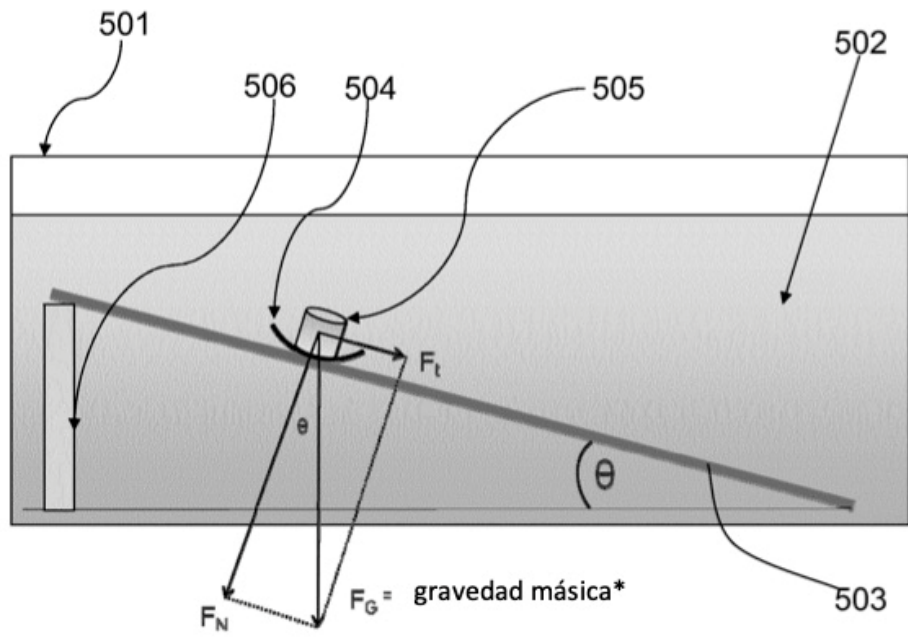
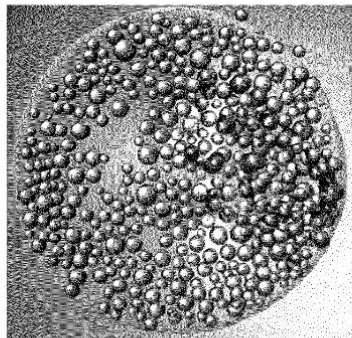
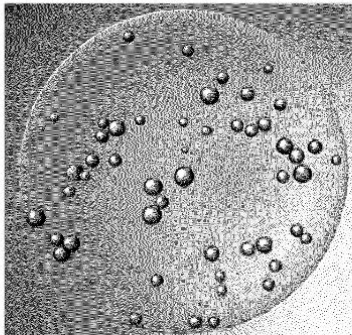


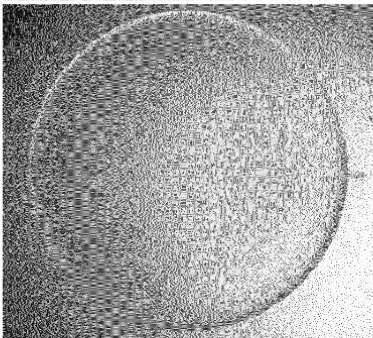
Figura 5



A



B



C

Figura 6

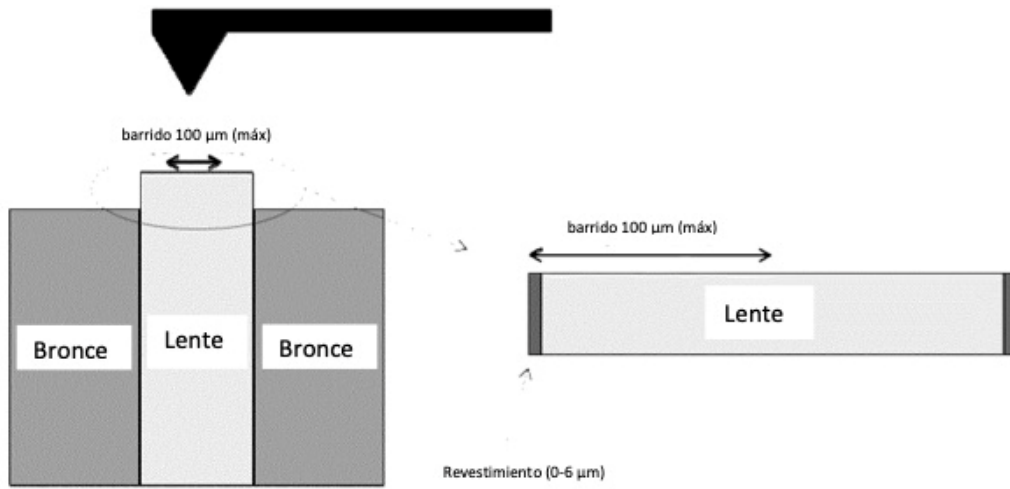


Figura 7

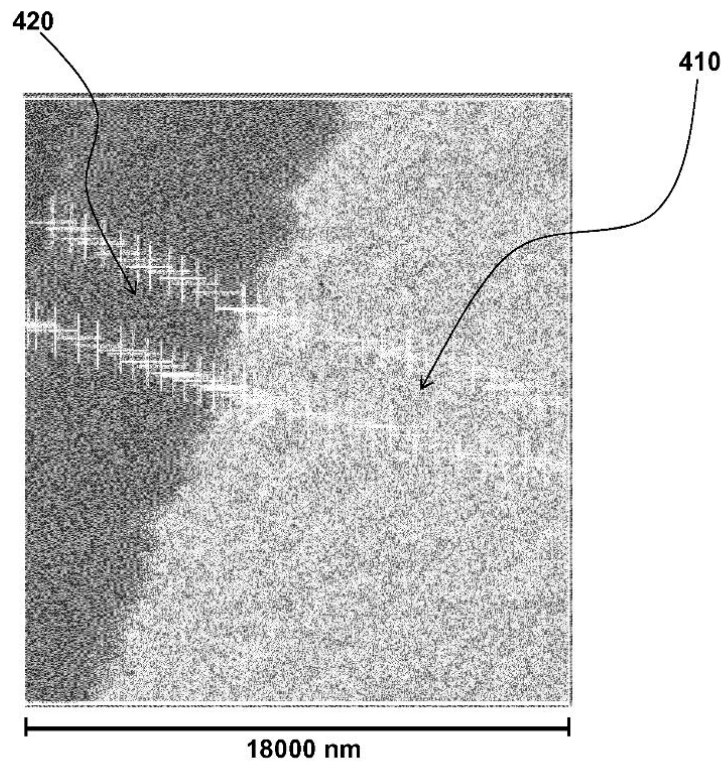


Figura 8

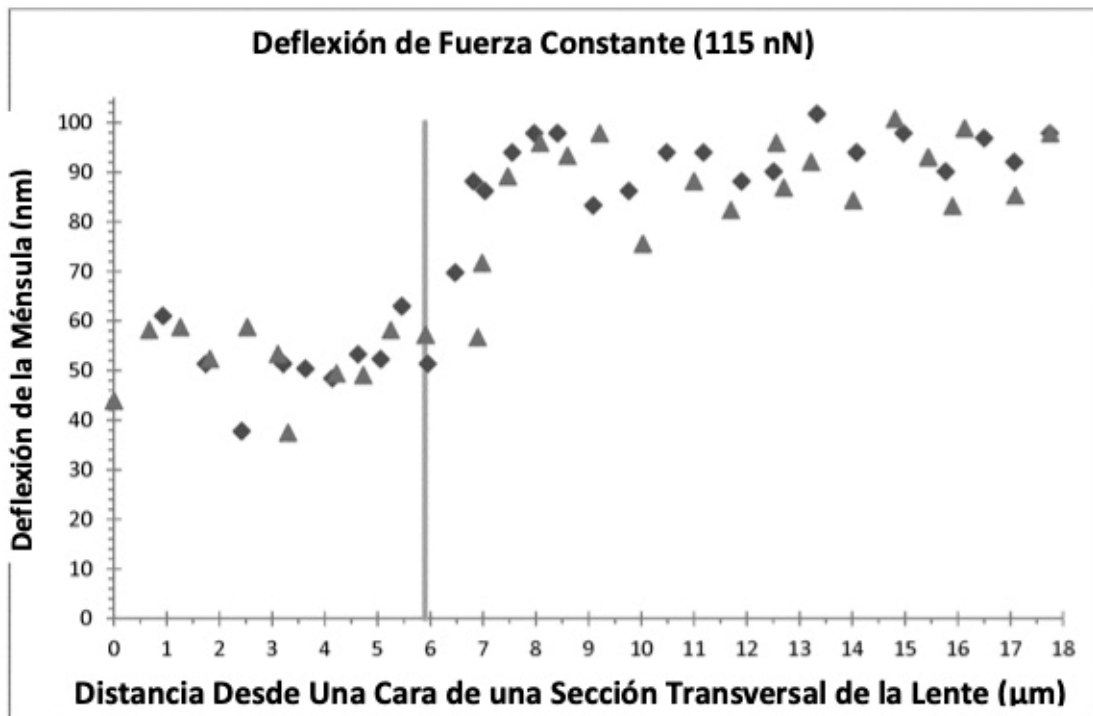


Figura 9