



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013108693/05, 29.07.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.07.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.07.2010 US 61/369,102;
02.03.2011 US 61/448,478

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2014 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 10.02.2015 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2004128800 A, 10.03.2006. RU 94028668 A1, 20.04.1996; . EA 1397 B1, 26.02.2001; . US 2010149482 A1, 17.06.2010. US 2006063852 A1, 23.03.2006

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 28.02.2013

(86) Заявка РСТ:
US 2011/045808 (29.07.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/016096 (02.02.2012)

Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

**ЦЮ Юнсин (US),
ПРУИТТ Джон Даллас (US),
ТЕКВЕЛИ Сайбичен (US),
ТАКЕР Роберт Кэри (US),
НЕЛСОН Джаред (US)**

(73) Патентообладатель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

(54) СИЛИКОНОВЫЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ ЛИНЗЫ С ОБОГАЩЕННЫМИ ВОДОЙ ПОВЕРХНОСТЯМИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к гидратированной силиконовой гидрогелевой контактной линзе. Линза обладает слоистой структурной конфигурацией. Гидрогелевое ядро в линзе обладает низким содержанием воды и полностью закрыто слоем обогащенного водой, например, обладающего содержанием воды, превышающим 80%, гидрогеля, совсем или в основном не

содержащего кремния. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза, обладает высокой проницаемостью для кислорода, которая необходима для обеспечения здорового состояния роговицы глаза, и мягкой, обогащенной водой гладкой поверхностью для обеспечения комфорта при ношении. 3 н. и 44 з.п. ф-лы, 9 ил, 11 табл., 33 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61F 2/14 (2006.01)*B29D 11/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013108693/05, 29.07.2011**(24) Effective date for property rights:
29.07.2011

Priority:

(30) Convention priority:
30.07.2010 US 61/369,102;
02.03.2011 US 61/448,478(43) Application published: **10.09.2014 Bull. № 25**(45) Date of publication: **10.02.2015 Bull. № 4**(85) Commencement of national phase: **28.02.2013**(86) PCT application:
US 2011/045808 (29.07.2011)(87) PCT publication:
WO 2012/016096 (02.02.2012)

Mail address:

105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"

(72) Inventor(s):

TsJu Junsin (US),
PRUITT Dzhon Dallas (US),
TEKVELI Sajbichen (US),
TAKER Robert Kehri (US),
NELSON Dzhared (US)

(73) Proprietor(s):

Novartis AG (CH)(54) **SILICONE HYDROGEL LENSES WITH WATER-RICH SURFACES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to a hydrated silicone hydrogel contact lens. The lens has a layered structural configuration. A hydrogel core of the lens has the low water content and is completely covered with a layer of a water-rich, e.g. the water content more than 80%, hydrogel totally or substantially free from

silicone.

EFFECT: hydrated silicone hydrogel contact lens possesses high oxygen permeability for maintaining the corneal health and a soft, water-rich smooth surface for wearing comfort.

47 cl, 9 dwg, 11 tbl, 33 ex

C 2
5
9
0
6
5
5
2
5
4
0
6
5
5
R UR U
2
5
4
0
6
5
5
C 2

Настоящее изобретение в целом относится к офтальмологическому устройству, предпочтительно к силиконовой гидрогелевой контактной линзе, которая обладает структурной конфигурацией, создающей градиент содержания воды, и включает: силиконовый гидрогелевый объемный материал, обладающий содержанием воды (обозначенным как WC_{SiHy}), равным от примерно 10% до примерно 70 мас.%, и наружным поверхностным слоем, который обладает толщиной, равной примерно 0,1 до примерно 20 мкм и полностью закрывает силиконовый гидрогелевый объемный материал и состоит из гидрогелевого материала, совсем или в основном не содержащего кремния и обладающего большим содержанием воды, характеризующимся отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 100%, если $WC_{SiHy} \leq 45\%$, или отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно $[120 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})]\%$, если $WC_{SiHy} > 45\%$ при измерении с помощью АСМ по сечению силиконовой гидрогелевой контактной линзы в полностью гидратированном состоянии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Силиконовые гидрогелевые (SiHy) контактные линзы широко используют для коррекции многих различных дефектов зрения. Их изготавливают из гидратированного сшитого полимерного материала, который в полимерной матрице в состоянии равновесия содержит кремний и некоторое количество воды. Согласно классификации контактных линз FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) гидрогелевые контактные линзы обычно разделяют на две основных категории: обладающие низким содержанием воды контактные линзы (содержащие менее 50% воды) и обладающие высоким содержанием воды контактные линзы (содержащие более 50% воды). Для SiHy контактных линз высокая проницаемость для кислорода, которая необходима для контактной линзы, чтобы она оказывала минимальное вредное воздействие на здоровое состояние роговицы, обеспечивается путем включения кремния, а не путем увеличения содержания воды в сшитом полимерном материале. Вследствие этого в отличие от обычных гидрогелевых контактных линз SiHy контактные линзы могут обладать низким содержанием воды и одновременно обладать относительно высокой проницаемостью для кислорода (Dk), например. Focus[®] Night & Day[®], выпускающиеся фирмой CIBA Vision Corporation (примерно 23,5% H₂O и Dk~140 барреров; Air Optix[®], выпускающиеся фирмой CIBA Vision Corporation (примерно 33% H₂O и Dk~110 барреров); PureVision[®], выпускающиеся фирмой Bausch & Lomb (примерно 36% H₂O и Dk~100 барреров); Acuvue[®] Oasys[®], выпускающиеся фирмой Johnson & Johnson (примерно 38% H₂O, Dk~105 барреров); Acuvue[®] Advance[®], выпускающиеся фирмой Johnson & Johnson (примерно 47% H₂O, Dk~65 барреров); Acuvue[®] TruEye[™], выпускающиеся фирмой Johnson & Johnson (примерно 46% H₂O, Dk~100 барреров); BioInlity[®], выпускающиеся фирмой CooperVision (примерно 48% H₂O, Dk~128 барреров); Avaira[™], выпускающиеся фирмой CooperVision (примерно 46% H₂O, Dk~100 барреров); и PremiO[™], выпускающиеся фирмой Menicon (примерно 40% H₂O, Dk~129 барреров).

Вода в SiHy контактной линзе может обеспечить необходимую мягкость, которая позволяет носить SiHy линзу в течение достаточно длительных периодов времени и обеспечивает пациентам преимущества, включая достаточный начальный комфорт

(т.е. сразу после вставки линзы), относительно непродолжительный период адаптации, необходимый для привыкания пациента к линзе, и/или надлежащую подгонку линзы. Высокое содержание воды желательно для изготовления SiHy контактных линз, обладающих биологической совместимостью и обеспечивающих комфорт. Однако существует ограничение на количество воды (предположительно составляющее 80%), которое может содержать SiHy контактная линза при сохранении достаточной механической прочности и жесткости, необходимых для контактной линзы, такой как обычные гидрогелевые контактные линзы. Кроме того, высокое содержание воды также может привести к нежелательным последствиям. Например, проницаемость для кислорода SiHy контактной линзы может ухудшаться при увеличении содержания воды. Кроме того, высокое содержание воды в SiHy линзе может привести к большей дегидратации в глазу и вызванному дегидратацией дискомфорту при ношении, поскольку SiHy контактная линза с большим содержанием воды может уменьшить ограниченное поступление слезной жидкости (воды) в глаза. Предполагается, что дегидратация в глазу может быть обусловлена испарением (т.е. потерей воды) с передней поверхности контактной линзы и такая потеря воды в основном регулируется диффузией воды с задней поверхности на переднюю поверхность и что скорость диффузии почти пропорциональна содержанию воды в объемном материале линзы при равновесии (L. Jones et al., *Contact Lens & Anterior Eye* 25 (2002) 147-156, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки).

Включение кремния в материал контактной линзы также приводит к нежелательному влиянию на биологическую совместимость контактной линзы, поскольку кремний является гидрофобным и при воздействии воздуха обладает склонностью мигрировать на поверхность линзы. Поэтому для SiHy контактной линзы обычно необходимо провести модификацию поверхности для исключения или сведения к минимуму воздействия на силиконовую контактную линзу и для поддержания гидрофильной поверхности, включая, например, разные методики плазменной обработки (например, Focus® Night & Day® и Air Optix®, выпускающиеся фирмой CIBA Vision Corporation; PureVision®, выпускающиеся фирмой Bausch & Lomb; и PremiO™, выпускающиеся фирмой Menicon); внутренние смачивающие агенты, физически и/или химически включенные в SiHy полимерную матрицу (например, Acuvue® Oasys®, Acuvue® Advance® и Acuvue® TruEye™, выпускающиеся фирмой Johnson & Johnson; Biofinity® и Avaira™, выпускающиеся фирмой CooperVision). Хотя методики модификации поверхности, используемые при изготовлении имеющихся в продаже SiHy линз, могут дать новые (неиспользовавшиеся) SiHy линзы, обладающие достаточно гидрофильными поверхностями, SiHy линзы, носимые в глазах, могут содержать сухие участки и/или гидрофобные участки поверхности, образовавшиеся вследствие воздействия воздуха, сдвиговых воздействий век, миграции кремния и/или невозможности полностью предупредить воздействие на силикон. Эти сухие участки и/или гидрофобные участки поверхности являются несмачиваемыми и способны адсорбировать липиды или белки из окружения глаз, которые могут прилипать к глазам, приводя к дискомфорту для пациента.

Поэтому все еще необходимы SiHy контактные линзы, обладающие гидрофильными поверхностями, которые обладают стойкой гидрофильностью, смачиваемостью и гладкостью поверхности, которые можно носить в глазах в течение всего дня.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение может удовлетворить потребность в SiHy контактных линзах, обладающих гидрофильными поверхностями, которые обладают стойкой

гидрофильностью, смачиваемостью поверхности и гладкостью поверхности в глазах в течение всего дня.

Одним объектом настоящего изобретения является гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза, которая включает: переднюю (выпуклую) поверхность и противоположащую заднюю (вогнутую) поверхность; и слоистую структурную конфигурацию в диапазоне от передней поверхности до задней поверхности, где слоистая структурная конфигурация включает передний наружный гидрогелевый слой, внутренний слой силиконового гидрогелевого материала и задний наружный гидрогелевый слой, где силиконовый гидрогелевый материал обладает проницаемостью для кислорода (Dk), равной не менее примерно 50, предпочтительно не менее примерно 60, более предпочтительно не менее примерно 70, еще более предпочтительно не менее примерно 90 барреров, наиболее предпочтительно не менее примерно 110 барреров, и первым содержанием воды (обозначенным как WC_{SiHy}), равным от примерно 10% до примерно 70%, предпочтительно от примерно 10% до примерно 65%, более предпочтительно от примерно 10% до примерно 60%, еще более предпочтительно от примерно 15% до примерно 55%, наиболее предпочтительно от примерно 15% до примерно 50 мас.%, где передний и задний гидрогелевые слои обладают в основном постоянной толщиной и объединяются на наружной кромке контактной линзы, полностью закрывая внутренний слой силиконового гидрогелевого материала, где передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают вторым содержанием воды, превышающим WC_{SiHy} , характеризующимся или отношением набухания в воде (обозначаемым как WSR), составляющим не менее примерно 100% (предпочтительно не менее примерно 150%, более предпочтительно не менее примерно 200%, еще более предпочтительно не менее примерно 250%, наиболее предпочтительно не менее примерно 300%), если $WC_{SiHy} \leq 45\%$, или отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно $[120 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})]\%$ (предпочтительно $[130 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})]\%$, более предпочтительно $[140 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})]\%$, еще более предпочтительно $[150 \cdot WC_{SiHy} / (1 - WC_{SiHy})]\%$), если $WC > 45\%$, где толщина каждого переднего и заднего наружных гидрогелевых слоев равна от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм, предпочтительно от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм, более предпочтительно от примерно 0,5 мкм до примерно 12,5 мкм, еще более предпочтительно от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм (при измерении с помощью атомной силовой микроскопии по сечению от задней поверхности до передней поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы в полностью гидратированном состоянии).

Другим объектом настоящего изобретения является гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, включает: силиконовый гидрогелевый материал в качестве объемного материала, переднюю поверхность и противоположащую заднюю поверхность; где контактная линза обладает способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 40, предпочтительно не менее примерно 60, более предпочтительно не менее примерно 80, еще более предпочтительно не менее примерно 110 барреров/мм, и профилем модуля поверхности по сечению, который включает по самой короткой линии между наружной и внутренней поверхностями на поверхности сечения контактной линзы переднюю наружную зону, включающую переднюю поверхность и область вблизи от нее, внутреннюю зону, включающую центр самой короткой линии и область вблизи от нее, и заднюю наружную зону, включающую

заднюю поверхность и область вблизи от нее, где передняя наружная зона обладает средним модулем передней поверхности (обозначенным как \overline{SM}_{Ant}), где задняя наружная зона обладает средним модулем задней поверхности (обозначенным как \overline{SM}_{Post}), где внутренняя зона обладает средним модулем внутренней поверхности (обозначенным как \overline{SM}_{Inner}), где по меньшей мере один из $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Post}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ и $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Ant}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ составляет не менее примерно 20%, предпочтительно не менее примерно 25%, более предпочтительно не менее примерно 30%, еще более предпочтительно не менее примерно 35%, наиболее предпочтительно не менее примерно 40%.

Другим объектом настоящего изобретения является гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, включает: силиконовый гидрогелевый материал в качестве объемного материала, переднюю поверхность и противоположащую заднюю поверхность; где контактная линза обладает (1) способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 40, предпочтительно не менее примерно 60, более предпочтительно не менее примерно 80, еще более предпочтительно не менее примерно 110 барреров/мм, и (2) гладкостью поверхности, характеризующейся значением критического коэффициента трения (обозначенного как ККОТ), равным примерно 0,046 или менее, предпочтительно примерно 0,043 или менее, более предпочтительно примерно 0,040 или менее, где передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, включая карбоксигруппы, характеризующейся прилипанием не более примерно 200, предпочтительно не более примерно 160, более предпочтительно не более примерно 120, еще более предпочтительно не более примерно 90, наиболее предпочтительно не более примерно 60 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

Эти и другие объекты настоящего изобретения, включая различные предпочтительные варианты осуществления в любой комбинации, станут понятными из приведенного ниже описания представленных предпочтительных вариантов осуществления. Подробное описание является в основном иллюстрацией настоящего изобретения и не ограничивает объем настоящего изобретения, который определяется прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами. Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что без отклонения от сущности и объема новых концепций описания могут быть проведены многочисленные изменения и модификации настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг.1 схематично представлено сечение структурной конфигурации SiHy контактной линзы, соответствующей предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.2 схематично представлено сечение структурной конфигурации SiHy контактной линзы, соответствующей другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.3 представлены профили интенсивности флуоресценции по сечениям SiHy

контактной линзы, полученные с помощью конфокальной лазерной флуоресцентной микроскопии.

На фиг.4 представлены полученные с помощью СЭМ (сканирующая электронная микроскопия) изображения SiNu контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, в высушенном вымораживанием состоянии.

На фиг.5 схематично представлена установка для методики наклоненной пластины, соответствующей предпочтительному варианту осуществления.

На фиг.6 представлены полученные с помощью оптического микроскопа изображения контактных линз, на которых находятся различные покрытия, после погружения в дисперсию положительно заряженных частиц (смола DOWEX™ 1×4 20-50 меш).

На фиг.7 схематично показано, как вертикально закрепить в металлическом зажиме кусочек сечения SiNu контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, для исследования с помощью АСМ.

На фиг.8 представлено полученное с помощью АСМ (атомная силовая микроскопия) изображение части сечения SiNu контактной линзы в полностью гидратированном состоянии (в забуференном фосфатом солевом растворе, pH ~7,3), соответствующей предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.9 представлен профиль модуля поверхности по сечению SiNu контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, в полностью гидратированном состоянии (в забуференном фосфатом солевом растворе, pH ~7,3) вдоль двух самых коротких линий между передней и задней поверхностями на поверхности сечения SiNu контактной линзы, соответствующей предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, описываемый зависимости отклонения кантилевера от расстояния.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ниже подробно описаны варианты осуществления настоящего изобретения. Для специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что без отклонения от объема и сущности настоящего изобретения в него могут быть внесены различные изменения и модификации. Например, особенности, проиллюстрированные или описанные в качестве части одного варианта осуществления, можно использовать в другом варианте осуществления и получить еще один вариант осуществления. Таким образом, подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие изменения и модификации, входящие в объем прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов. Другие объекты, особенности и аспекты настоящего изобретения раскрыты в приведенном ниже подробном описании или очевидно следуют из него. Специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что представленное обсуждение является описанием только типичных вариантов осуществления и не налагает ограничений на более широкие объекты настоящего изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в настоящем изобретении, обладают теми же значениями, которые обычно известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Обычно номенклатура, используемая в настоящем изобретении, и лабораторные процедуры хорошо известны и обычно используются в данной области техники. Для этих процедур используются обычные методики, такие как описанные в данной области техники и в различной общей литературе. Если термин используется в единственном числе, то авторы настоящего изобретения также предполагают и множественное число этого термина. Номенклатура, используемая в настоящем изобретении, и лабораторные процедуры, описанные ниже, хорошо известны и обычно

используются в данной области техники.

При использовании в настоящей заявке термин "силиконовая гидрогелевая контактная линза" означает контактную линзу, включающую силиконовый гидрогелевый материал.

5 При использовании в настоящей заявке термин "гидрогель" или "гидрогелевый материал" означает сшитый полимерный материал, который нерастворим в воде и может содержать в своей полимерной матрице не менее 10 мас.% воды, когда он полностью гидратирован.

10 При использовании в настоящей заявке термин "несиликоновый гидрогель" означает гидрогель, который теоретически не содержит кремния.

При использовании в настоящей заявке термин "силиконовый гидрогель" означает гидрогель, содержащий кремний. Силиконовый гидрогель обычно получают сополимеризацией полимеризующейся композиции, содержащей по меньшей мере один кремнийсодержащий виниловый мономер или по меньшей мере один
15 кремнийсодержащий виниловый макромер или по меньшей мере один кремнийсодержащий преполимер, содержащий этиленовоненасыщенные группы.

При использовании в настоящей заявке термин "виниловый мономер" означает соединение, которое содержит одну единственную этиленовоненасыщенную группу и может быть полимеризован актинично или термически.

20 При использовании в настоящей заявке термин "олефиновоненасыщенная группа" или "этиленовоненасыщенная группа i" используется в настоящем изобретении в широком смысле и включает любые группы, содержащие по меньшей мере одну группу $>C=C<$. Типичные этиленовоненасыщенные группы включают без наложения

25 ограничений (мет)акрилоил ($\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-C=CH_2 \\ | \\ CH_3 \end{array}$ и/или $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-CH=CH_2 \end{array}$), аллил, винил ($\begin{array}{c} | \\ -C=CH_2 \end{array}$), стиролил или другие содержащие $C=C$ группы.

30 При использовании в настоящей заявке термин "(мет)акриламид" означает метакриламид и/или акриламид.

При использовании в настоящей заявке термин "(мет)акрилат" означает метакрилат и/или акрилат.

35 При использовании в настоящей заявке термин "гидрофильный виниловый мономер" означает виниловый мономер, который в виде гомополимера обычно образует полимер, который растворим в воде или может поглощать не менее 10 мас.% воды.

При использовании в настоящей заявке термин "гидрофобный виниловый мономер" означает виниловый мономер, который в виде гомополимера обычно образует полимер, который нерастворим в воде и может поглощать менее 10 мас.% воды.

40 При использовании в настоящей заявке термин "макромер" или "преполимер" означает обладающее средней и большой молекулярной массой соединение или полимер, который содержит две или большее количество этиленовоненасыщенных групп. Средняя и большая молекулярная масса обычно означает среднюю молекулярную массу, превышающую 700 Да.

45 При использовании в настоящей заявке термин "сшиватель" означает соединение, содержащее не менее двух этиленовоненасыщенных групп. "Сшивающий реагент" означает сшиватель, обладающий молекулярной массой, равной примерно 700 Да или менее.

При использовании в настоящей заявке термин "полимер" означает материал,

образовавшийся путем полимеризации/сшивки одного или большего количества мономеров или макромеров или преполимеров.

При использовании в настоящей заявке термин "молекулярная масса" полимерного материала (включая мономерные или макромерные материалы) означает
5 среднемассовую молекулярную массу, если специально не указано иное или если режимы проведения исследования не указывают иное.

При использовании в настоящей заявке термин "аминогруппа" означает первичную или вторичную аминогруппу формулы $-NHR'$, в которой R' обозначает водород или C_1-C_{20} незамещенную или замещенную, линейную или разветвленную алкильную
10 группу, если специально не указано иное.

При использовании в настоящей заявке термин "функционализированный эпихлоргидрином полиамин" или "функционализированный эпихлоргидрином полиамидамин" означает полимер, полученный по реакции полиамина или
15 полиамидамина с эпихлоргидрином с превращением всех или значительной части аминогрупп полиамина или полиамидамина в азетидиниевые группы.

При использовании в настоящей заявке термин "азетидиниевая группа" означает

положительно заряженную группу формулы $OH-\text{[Ring]N}^{\oplus}$.

При использовании в настоящей заявке термин "термически сшивающийся" применительно к полимерному материалу или функциональной группе означает, что полимерный материал или функциональная группа может вступить в реакцию сшивки (или сочетания) с другим материалом или функциональной группой при относительно
20 повышенной температуре (от примерно $40^{\circ}C$ до примерно $140^{\circ}C$), причем полимерный материал или функциональная группа не может вступить в такую же реакцию сшивки (или реакцию сочетания) с другим материалом или функциональной группой при
25 комнатной температуре (т.е. от примерно $22^{\circ}C$ до примерно $28^{\circ}C$, предпочтительно от примерно $24^{\circ}C$ до примерно $26^{\circ}C$, более предпочтительно примерно при $25^{\circ}C$) в обнаруживаемой степени (т.е. более чем примерно на 5%) за период, равный примерно
30 1 ч.

При использовании в настоящей заявке термин "фосфорилхолин" означает

цвиттерионную группу формулы $-O-P(=O)(O^-)-O-(CH_2)_n-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$, в которой n является целым
35

числом, равным от 1 до 5, и R_1 , R_2 и R_3 независимо друг от друга обозначают C_1-C_8 алкил или C_1-C_8 гидроксиалкил.

При использовании в настоящей заявке термин "реакционноспособный виниловый мономер" означает виниловый мономер, содержащий карбоксигруппу или аминогруппу (т.е. первичную или вторичную аминогруппу).
40

При использовании в настоящей заявке термин "нереакционноспособный гидрофильный виниловый мономер" означает гидрофильный виниловый мономер, который не содержит какую-либо карбоксигруппу или аминогруппу (т.е. первичную или вторичную аминогруппу). Нереакционноспособный виниловый мономер может
45 включать третичную или четвертичную аминогруппу.

При использовании в настоящей заявке термин "растворимый в воде" применительно к полимеру означает, что полимер можно растворить в воде в количестве, достаточном

для образования водного раствора полимера, обладающего концентрацией, равной примерно до 30 мас.% при комнатной температуре (определена выше).

При использовании в настоящей заявке термин "краевой угол смачивания водой" означает средний краевой угол смачивания водой (т.е. краевые углы смачивания, измеренные по методике неподвижной капли), который получают путем усреднения измеренных значений краевых углов смачивания.

При использовании в настоящей заявке термин "целостность" применительно к покрытию на SiHy контактной линзе означает степень того, насколько контактная линза может быть окрашена красителем судан черный при исследовании окрашивания красителем судан черный, описанным в примере 1. Хорошая целостность покрытия на силиконовой гидрогелевой контактной линзе означает, что судан черный практически не окрашивает контактную линзу.

При использовании в настоящей заявке термин "долговечность" применительно к покрытию на SiHy контактной линзе означает, что покрытие на SiHy контактной линзе может успешно пройти испытание на протирание пальцами.

При использовании в настоящей заявке термин "успешное прохождение испытания на протирание пальцами" или "успешное прохождение испытания на долговечность" применительно к покрытию на контактной линзе означает, что после протирания линзы пальцами по методике, описанной в примере 1, краевой угол смачивания водой истираемой пальцами линзы все еще равен примерно 100° или менее, предпочтительно примерно 90° или менее, более предпочтительно примерно 80° или менее, наиболее предпочтительно примерно 70° или менее.

Собственная "проницаемость для кислорода", Dk, материала означает скорость, с которой кислород будет проходить через материал. При использовании в настоящей заявке термин "проницаемость для кислорода (Dk)" применительно к гидрогелю (силиконовому или несилконовому) или контактной линзе означает проницаемость для кислорода (Dk), которая скорректирована на поверхностное сопротивление потоку кислорода, обусловленное влиянием пограничного слоя, по методикам, приведенным в представленных ниже примерах. Проницаемость для кислорода выражают в единицах барреров, где "баррер" определяется как $[(\text{см}^3 \text{кислорода})(\text{мм})/(\text{см}^2)(\text{с})(\text{мм рт.ст.})] \times 10^{-10}$.

"Способность пропускать кислород", Dk/t, линзы или материала означает скорость, с которой кислород будет проходить через конкретную линзу или материал, обладающий средней толщиной t [в единицах мм], через исследуемую площадь. Способность пропускать кислород обычно выражают в единицах баррер/мм, где "баррер/мм" определяется, как $[(\text{см}^3 \text{кислорода})/(\text{см}^2)(\text{с})(\text{мм рт.ст.})] \times 10^{-9}$.

"Проницаемость для ионов" линзы коррелирует с коэффициентом диффузии Ionoflux. Коэффициент диффузии Ionoflux, D (в единицах $[\text{мм}^2/\text{мин}]$), определяют путем применения закона Фика следующим образом:

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

где: n' = скорость переноса ионов [моль/мин]; A = площадь участка линзы, на который оказывается воздействие $[\text{мм}^2]$; dc = разность концентраций [моль/л]; dx = толщина линзы [мм].

При использовании в настоящей заявке термин "офтальмологически совместимый" означает материал или поверхность материала, которая может находиться в непосредственном соприкосновении с глазной средой в течение длительного периода времени без значительного повреждения глазной среды и без значительного дискомфорта для пользователя.

При использовании в настоящей заявке термин "офтальмологически безопасный" применительно к упаковочному раствору, предназначенному для стерилизации и хранения контактных линз, означает, что контактная линза, хранящаяся в растворе, безопасна для непосредственного помещения в глаз без промывки после обработки в автоклаве и что раствор безопасен и достаточно комфортабелен для постоянного соприкосновения с глазом при посредстве контактной линзы. Офтальмологически безопасный упаковочный раствор после обработки в автоклаве обладает тоничностью и значением рН, которые совместимы с глазом и в основном не содержат раздражающие глаза или цитотоксичные для глаз вещества в соответствии с международными стандартами ISO и нормативами US FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США).

При использовании в настоящей заявке термин "сечение" SiNu контактной линзы означает сегмент линзы, полученный разрезанием ножом или режущим инструментом под углом, близким к прямому, по отношению к передней и задней поверхностям линзы. Специалисту в данной области техники хорошо известно, как разрезать вручную (т.е. разрезать руками) или с помощью микротомы Cryosta или с помощью рейки контактную линзу и получить сечение контактной линзы. Полученное сечение контактной линзы можно отполировать с помощью ионного травления или по аналогичным методикам.

Термины "модуль поверхности", "мягкость поверхности", "поверхностный модуль упругости", "модуль Юнга поверхности" или модуль сжатия поверхности используют в настоящей заявке взаимозаменяемым образом и означают наномеханическую характеристику (упругость), которую измеряют с помощью атомной силовой микроскопии (АСМ) на поверхности материала или сечения контактной линзы в полностью гидратированном состоянии (в забуференном фосфатом растворе, рН ~ 7,3±0,2) в режиме контакта, по методике наноиндентации, по методике Peakforce QNM или по методике гармонической квазиупругой силы, известным специалисту в данной области техники. Jan Domke and Manfred Radmacher сообщили, что характеристики упругости тонких пленок можно исследовать с помощью АСМ (Langmuir 1998, 14, 3320-3325, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). Наноиндентацию с помощью АСМ можно провести по экспериментальной методике, описанной в публикациях Gonzalez-Mejome JM, Almeida JB and Parafita MK in 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 and J. Diaz (Eds.), Formatex Research Center, Badajoz, Spain (2010), которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Следует отметить, что поверхность сечения контактной линзы, не переднюю или заднюю поверхность контактной линзы (как это проводили Gonzalez-Mejome JM, Almeida JB and Parafita MK в своей публикации), исследуют посредством наноиндентации с помощью АСМ. Методика наноиндентации, методика Peakforce QNM и методика гармонической квазиупругой силы описаны в публикации Kim Sweers, et al. in Nanoscale Research Letters 2011, 6:270, под названием "Nanomechanical properties of α -synuclein amyloid fibrils: a comparative study by nanoindentation, harmonic force microscopy, and Peakforce QNM" (которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). Также следует понимать, что, если измерение поверхностного модуля упругости проводят с помощью АСМ по сечению полностью гидратированной SiNu контактной линзы от передней поверхности к объему или от объема к задней поверхности (или наоборот), то профиль модуля поверхности по сечению контактной линзы можно установить по самой короткой линии между наружной и внутренней

поверхностями на поверхности сечения контактной линзы. Также следует понимать, что в хорошем приближении любое экспериментальное и непосредственно измеренное значение можно использовать для описания модуля поверхности, если измеренное значение пропорционально модулю поверхности.

5 При использовании в настоящей заявке термин "передний наружный гидрогелевый слой" применительно к SiHy контактной линзе, предлагаемой в настоящем изобретении, означает гидрогелевый слой, который включает переднюю поверхность контактной линзы, который обладает в основном постоянной толщиной (т.е. изменения толщины составляют не более примерно 10% от средней толщины этого слоя), и обладает средней
10 толщиной, равной не менее примерно 0,1 мкм. "Среднюю толщину" переднего наружного гидрогелевого слоя в настоящей заявке называют просто "толщиной переднего наружного гидрогелевого слоя".

При использовании в настоящей заявке термин "задний наружный гидрогелевый слой" применительно к SiHy контактной линзе, предлагаемой в настоящем изобретении,
15 означает гидрогелевый слой, который включает заднюю поверхность контактной линзы, обладает в основном постоянной толщиной (т.е. изменения толщины составляют не более примерно 10% от средней толщины этого слоя), и обладает средней толщиной, равной не менее примерно 0,1 мкм. "Среднюю толщину" заднего наружного гидрогелевого слоя в настоящей заявке называют просто "толщиной заднего наружного
20 гидрогелевого слоя".

При использовании в настоящей заявке термин "внутренний слой" применительно к SiHy контактной линзе, предлагаемой в настоящем изобретении, означает слой, который включает центральную криволинейную поверхность (которая разделяет контактную линзу на две части, одну содержащую переднюю поверхность и вторую
25 содержащую заднюю поверхность) и обладает переменной толщиной.

При использовании в настоящей заявке термин "сшитое покрытие" или "гидрогелевое покрытие" используют взаимозаменяемым образом для описания сшитого полимерного материала, содержащего трехмерную сетку, который может содержать воду, когда он полностью гидратирован. Трехмерную сетку сшитого полимерного материала можно
30 образовать путем сшивки двух или большего количества линейных или разветвленных полимеров путем образования сшивков.

При использовании в настоящей заявке термин "отношение набухания в воде" применительно к переднему или заднему наружному гидрогелевому слою гидрогелевого материала SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, означает
35 значение, определенное с помощью АСМ по формуле $WSR = \frac{L_{Wet}}{L_{Dry}} \times 100\%$, где WSR

обозначает отношение набухания в воде для переднего или заднего наружного гидрогелевого слоя, L_{Wet} обозначает среднюю толщину этого наружного гидрогелевого
40 слоя SiHy контактной линзы в полностью гидратированном состоянии, измеренную с помощью АСМ по сечению SiHy контактной линзы в полностью гидратированном состоянии (т.е. в забуференном фосфатом растворе, pH ~ 7,3±0,2), и L_{Dry} обозначает среднюю толщину этого наружного гидрогелевого слоя SiHy контактной линзы в сухом состоянии, измеренную с помощью АСМ по сечению SiHy контактной линзы в сухом
45 состоянии (высушенной без сохранения пористости гидрогелевого материала, например, высушенной в вакууме) и в основном в сухой атмосфере. Предполагается, что отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя (SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении) пропорционально содержанию воды в каждом

наружном гидрогелевом слое и отношение набухания в воде, составляющее не менее

примерно 100% или $\frac{120 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$ (в зависимости от того, что больше, WC_{SiHy}

5 обозначает содержание воды в объеме (или во внутреннем слое) силиконового гидрогелевого материала SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении,) может являться хорошим показателем природы наружных гидрогелевых слоев, обладающих большим содержанием воды по сравнению с объемом (или во внутреннем слое) силиконового гидрогелевого материала SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении.

10 При использовании в настоящей заявке термин "приведенный модуль поверхности" применительно к одному или обоим переднему и заднему наружным гидрогелевым слоям SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, означает значение, рассчитанное с помощью следующего уравнения

$$15 \quad RSM = \frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Outer}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$$

В котором RSM означает приведенный модуль переднего или заднего наружного гидрогелевого слоя относительно внутреннего слоя, \overline{SM}_{Outer} означает средний модуль 20 поверхности заднего или переднего наружного гидрогелевого слоя, и \overline{SM}_{Inner} означает средний модуль поверхности внутреннего слоя. \overline{SM}_{Outer} и \overline{SM}_{Inner} получают из профиля модуля поверхности по сечению SiHy контактной линзы в полностью гидратированном состоянии (измеренного путем анализа механических характеристик поверхности, т.е. 25 модуля сечения поверхности полностью гидратированной SiHy контактной линзы с помощью АСМ), как это описано выше. Предполагается, что профиль модуля поверхности по сечению (т.е. зависимость модуля поверхности от расстояния от передней или задней поверхности до второй поверхности по самой короткой линии между 30 наружной и внутренней поверхностями на поверхности сечения SiHy линзы в полностью гидратированном состоянии) должен содержать по меньшей мере две наружные зоны (одна включает переднюю поверхность и вторая включает заднюю поверхность) и одну внутреннюю зону (соответствующую объемному силиконовому гидрогелевому материалу. Средний модуль поверхности наружной зоны (т.е. наружного гидрогелевого 35 слоя) получают путем усреднения всех модулей поверхности наружной зоны, исключая область толщиной от примерно 1 до примерно 2 мкм между наружной зоной и внутренней зоной (т.е. в граничной области или переходной зоне и/или вблизи от них).

"Критический коэффициент трения" является тангенсом критического угла, который является наибольшим углом наклона наклоненной пластины, при котором линза 40 начинает скользить по наклоненной пластине после толчка, но останавливается или скользит до конца в течение более 10 с. Методики определения критического коэффициента трения (ККОТ) описаны в примере 29. Предполагается, что критический коэффициент трения (ККОТ) контактной линзы коррелирует с гладкостью поверхности этой контактной линзы и его можно использовать для количественного описания 45 гладкости поверхности контактной линзы.

При использовании в настоящей заявке "исследование адгезии положительно заряженных частиц" означает исследование, предназначенное для определения поверхностной концентрации отрицательно заряженных групп (например, карбоксигрупп) гидратированной SiHy контактной линзы. Исследование адгезии

положительно заряженных частиц проводят следующим образом. Водную дисперсию смол DOWEX™ 1×4 20-50 меш, обладающих сферическими частицами сильно основных смол типа I (сополимеры стирол/дивинилбензол, содержащие функциональные группы $N^+(CH_3)_3Cl$ и 4% дивинилбензола), готовят путем диспергирования определенного количества смол DOWEX™ 1×4 20-50 меш в забуференном фосфатом солевом растворе (рН ~ 7,3) с обеспечением концентрации смолы, равной 5 мас.%, и затем тщательно смешивают путем встряхивания, или перемешивания, или взбалтывания примерно при 1000 об/мин в течение 10 с. Гидратированные силиконовые гидрогелевые контактные линзы погружают в водную дисперсию смол DOWEX™ 1×4 20-50 меш, полученную выше, и перемешивают путем взбалтывания примерно при 1000-1100 об/мин в течение примерно 1 мин, затем промывают дистиллированной водой и взбалтывают в дистиллированной воде в течение примерно 1 мин. Затем линзы помещают в воду в чашки Петри и изображения линз получают с помощью оптического микроскопа Nikon с освещением снизу. Можно подсчитать количество положительно заряженных частиц, прилипших к поверхности каждой линзы. Количество положительно заряженных частиц, прилипших к поверхности линзы, пропорционально поверхностной концентрации отрицательно заряженных групп на контактной линзе.

При использовании в настоящей заявке термин "содержание карбоновой кислоты" применительно к шитому покрытию или наружному гидрогелевому слою SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, означает выраженное в процентах массовое содержание карбоксигрупп (COOH) в пересчете на массу шитого покрытия или наружного гидрогелевого слоя SiHy контактной линзы. Содержание карбоновой кислоты в шитом покрытии или наружном гидрогелевом слое можно оценить теоретически на основании состава исходных веществ, предназначенных для изготовления шитого покрытия или наружного гидрогелевого слоя и содержания карбоновой кислоты в каждом исходном веществе.

Настоящее изобретение относится к SiHy контактной линзе, обладающей слоистой структурной конфигурацией и необычным градиентом содержания воды от внутренней до наружной части SiHy контактной линзы: низким содержанием воды в силиконовом гидрогелевом ядре (или в объемном материале), полностью закрытом наружным (поверхностным) гидрогелевым слоем, обладающим большим содержанием воды и надлежащей толщиной (не менее примерно 0,1 мкм) и в основном не содержащим кремния (предпочтительно совсем не содержащим кремния); и содержанием воды в наружном гидрогелевом слое, которое не менее примерно в 1,2 раза (или 120%), предпочтительно не менее примерно в 1,3 раза (или 130%), более предпочтительно не менее примерно в 1,4 раза (или 140%), еще более предпочтительно не менее примерно в 1,5 раза (150%), наиболее предпочтительно не менее примерно в 2 раза (или 200%) больше содержания воды в объемном материале. Фиг.1 схематично иллюстрирует SiHy контактную линзу, обладающую слоистой структурной конфигурацией, соответствующей предпочтительному варианту осуществления. В этом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения SiHy контактная линза 100 обладает передней поверхностью (или передней криволинейной или выпуклой поверхностью) 101 и противоположной задней поверхностью (или задней криволинейной или вогнутой поверхностью) 102, которая при ношении пользователем прилегает к роговице глаза. SiHy контактная линза 100 включает внутренний (или средний) слой 110 и два наружных слоя 120. Внутренний слой 110 является объемным материалом SiHy контактной линзы 100 и обладает 3-мерной формой, очень близкой к SiHy контактной линзе 100. Внутренний слой 110 предпочтительно изготовлен из

обладающего низким содержанием воды силиконового гидрогеля. Два наружных слоя 120, в основном идентичные, обладают в основном постоянной толщиной и состоят из гидрогелевого материала, в основном не содержащего кремния (предпочтительно совсем не содержащего кремния) обладающего более значительным содержанием воды, чем внутренний слой 110. Два наружных слоя 120 объединяются на наружной кромке 103 контактной линзы 100 и полностью закрывают внутренний слой 110.

SiHy контактная линза, обладающая слоистой структурной конфигурацией, предлагаемой в настоящем изобретении, может обеспечить значительные преимущества по сравнению с контактными линзами предшествующего уровня техники. Во-первых, такая SiHy контактная линза все же может обладать высокой проницаемостью для кислорода, которая необходима для обеспечения здорового состояния роговицы глаза. Во-вторых, поскольку внутренний слой (объемный материал) обеспечивает объемную механическую прочность и жесткость, необходимые для контактной линзы, на наружные гидрогелевые слои могут не налагаться ограничения по содержанию воды и они могут содержать как можно больше воды. Сами наружные гидрогелевые слои могут дать контактную линзу со слоем, сверхобогатенным водой, или с градиентом содержания воды в структурной конфигурации линзы (с наибольшим содержанием воды в области вблизи от поверхности линзы и включая ее и с наименьшим содержанием воды в ядре линзы). В третьих, SiHy контактная линза, обладающая слоистой структурной конфигурацией, предлагаемой в настоящем изобретении, может слабо дегидратироваться в глазу, может обеспечить меньшее ощущение сухости в глазу и, следовательно, может обеспечить улучшенный комфорт при повседневном ношении. Предполагается, что внутренний слой (т.е. объемный материал линзы), обладающий низким содержанием воды, будет регулировать (ограничивать) скорость диффузии воды через линзу от задней поверхности к передней поверхности и, в свою очередь, испарение (потерю воды) на передней поверхности линзы. Также предполагается, что слоистая структурная конфигурация, предлагаемая в настоящем изобретении, может создать направленный внутрь градиент содержания воды (т.е. содержание воды, уменьшающееся при переходе внутрь от передней поверхности к ядру линзы), что неблагоприятно для диффузии воды через линзу от задней поверхности к передней поверхности в соответствии с законом диффузии Фика. В четвертых, SiHy контактная линза, обладающая слоистой структурной конфигурацией, предлагаемой в настоящем изобретении, может обеспечить хорошую биологическую совместимость, поскольку вода хорошо биологически совместима со слезной жидкостью и поскольку высокое содержание воды (например, предпочтительно >75% H₂O) в наружных гидрогелевых слоях наблюдается внутри и вблизи от передней и задней поверхностей, с которыми непосредственно соприкасается глаз и где биологическая совместимость является наиболее важной. В пятых, высокое содержание воды в наружных гидрогелевых слоях надлежащей толщины может дать SiHy контактную линзу, обладающую очень мягкой поверхностью, т.е. "водяной подушкой". В шестых, SiHy контактная линза, обладающая слоистой структурной конфигурацией, предлагаемой в настоящем изобретении, может обладать очень гладкой поверхностью. Предполагается, что наружный гидрогелевый слой, обладающий очень большим содержанием воды и надлежащей толщиной, образует гидрофильную поверхность, которая может притянуть слезную жидкость для распределения по поверхности линзы. Предполагается, что наружный гидрогелевый слой, обладающий намного большей мягкостью, чем объемный материал линзы (внутренний слой), может быть сильно подвержен деформации под давлением (т.е. под воздействием сдвигового усилия век) и может обеспечить упругогидродинамическое смазывание при ношении в глазу такой

SiHy контактной линзы. В седьмых, слоистая структурная конфигурация в SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, может предотвратить воздействие на кремний. Предполагается, что трехмерная сетка (т.е. полимерная матрица) наружных гидрогелевых слоев, обладающая надлежащей толщиной, может закрыть кремний и предотвратить миграцию кремния на поверхность линзы. В восьмых, SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп (например, карбоксигрупп) и менее подвержена прилипанию грязи при обращении пациентом и меньшей адгезии белка по время ношения (предполагается, что большая часть белков, находящихся в слезной жидкости, заряжена положительно).

Одним объектом настоящего изобретения является гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза, которая включает: переднюю (выпуклую) поверхность и противоположащую заднюю (вогнутую) поверхность; и слоистую структурную конфигурацию в диапазоне от передней поверхности до задней поверхности, где слоистая структурная конфигурация включает передний наружный гидрогелевый слой, внутренний слой силиконового гидрогелевого материала и задний наружный гидрогелевый слой, где силиконовый гидрогелевый материал обладает проницаемостью для кислорода (Dk), равной не менее примерно 50, предпочтительно не менее примерно 60, более предпочтительно не менее примерно 70, еще более предпочтительно не менее примерно 90, наиболее предпочтительно не менее примерно 110 барреров, и первым содержанием воды (обозначенным как WC_{SiHy}), равным от примерно 10% до примерно 70%, предпочтительно от примерно 10% до примерно 65%, более предпочтительно от примерно 10% до примерно 60%, еще более предпочтительно от примерно 15% до примерно 55%, наиболее предпочтительно от примерно 15% до примерно 50 мас.%, где передний и задний гидрогелевые слои обладают в основном постоянной толщиной и объединяются на наружной кромке контактной линзы, полностью закрывая внутренний слой силиконового гидрогелевого материала, и где передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают вторым содержанием воды, превышающим WC_{SiHy} , характеризующимся или отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 100% (предпочтительно не менее примерно 150%, более предпочтительно не менее примерно 200%, еще более предпочтительно не менее примерно 250%, наиболее предпочтительно не менее примерно 300%), если $WC_{SiHy} \leq 45\%$,

или отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно $\frac{120 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$

(предпочтительно $\frac{130 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$, более предпочтительно $\frac{140 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$, еще более

предпочтительно $\frac{150 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$), если $WC_{SiHy} > 45\%$, где толщина каждого наружного

гидрогелевого слоя равна от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм, предпочтительно от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм, более предпочтительно от примерно 0,5 мкм до примерно 12,5 мкм, еще более предпочтительно от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм (при измерении с помощью атомной силовой микроскопии по сечению от задней поверхности до передней поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы в полностью гидратированном состоянии). Предпочтительно, если передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных

групп (например, карбоксигрупп), характеризующейся прилипанием не более примерно 200, предпочтительно не более примерно 160, более предпочтительно не более примерно 120, еще более предпочтительно не более примерно 90, наиболее предпочтительно не более примерно 60 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц. Также предпочтительно, если гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза обладает гладкостью поверхности, характеризующейся значением критического коэффициента трения (обозначенного как ККОТ), равным примерно 0,046 или менее, предпочтительно примерно 0,043 или менее, более предпочтительно примерно 0,040 или менее.

В контексте настоящего изобретения внутренний слой SiHy контактной линзы практически представляет собой объемный материал линзы. Он может образоваться непосредственно из предварительно сформованной SiHy контактной линзы с помощью процедуры модификации поверхности, в которой два наружных гидрогелевых слоя наносят и закрепляют прямо и/или косвенно на предварительно сформованные SiHy контактные линзы. Предварительно сформованная SiHy контактная линза может представлять собой любую имеющуюся в продаже SiHy линзу, такую как одна из описанных выше. Альтернативно, предварительно сформованную SiHy можно изготовить по любой методике, хорошо известной специалисту в данной области техники. Например, предварительно сформованные контактные линзы можно изготовить в обычной вращающейся форме для отливки, описанной, например, в патенте US №3408429, или способом отливки по моделям в статической форме, описанным в патентах US №№4347198; 5508317; 5583463; 5789464 и 5849810, или путем обрезания на токарном станке выступов силиконового гидрогеля, как это проводят при изготовлении контактных линз по индивидуальному заказу. При отливке композицию для линзы обычно помещают в формы и отверждают (т.е. полимеризуют и/или сшивают) в формах для изготовления контактных линз. Для изготовления предварительно сформованных SiHy контактных линз композиция для линзы SiHy, предназначенная для литьевого формования или для изготовления SiHy стержней, используемых при вытачивании контактных линз на токарном станке, обычно включает по меньшей мере один компонент, выбранный из группы, включающей кремнийсодержащий виниловый мономер, кремнийсодержащий виниловый макромер, кремнийсодержащий преполимер, гидрофильный виниловый мономер, гидрофобный виниловый мономер, сшивающий реагент (соединение, обладающее молекулярной массой, равной примерно 700 Да или менее, и содержащее не менее двух этиленовоненасыщенных групп), свободнорадикальный инициатор (фотоинициатор или термический инициатор), гидрофильный виниловый макромер/преполимер и их комбинацию, как это хорошо известно специалисту в данной области техники. Композиция для SiHy контактной линзы также может включать другие необходимые компоненты, известные специалисту в данной области техники, такие как, например, поглощающий УФ-излучение реагент, агент для видимого подкрашивания (например, красители, пигменты или их смеси), противомикробные агенты (например, предпочтительно наночастицы серебра), биологически активный агент, выщелачиваемые смазывающие вещества, выщелачиваемые стабилизирующие слезную жидкость агенты и их смеси, как это известно специалисту в данной области техники. Затем изготовленные предварительно сформованные SiHy контактные линзы можно подвергнуть экстракции экстрагирующим растворителем для удаления незаполимеризовавшихся компонентов из изготовленных линз и для гидратации, как это известно специалисту в данной области техники. Кроме того, предварительно сформованная SiHy контактная линза может представлять собой

цветную контактную линзу (т.е. SiHy контактную линзу, содержащую напечатанное на ней по меньшей мере одно цветное изображение, как это хорошо известно специалисту в данной области техники).

В настоящем изобретении можно использовать любые подходящие кремнийсодержащие виниловые мономеры. Примеры предпочтительных кремнийсодержащих виниловых мономеров включают без наложения ограничений N-[трис(триметилсилокси)силилпропил]-(мет)акриламид, N-[трис(диметилпропилсилокси)-силилпропил]-(мет)акриламид, N-[трис(диметилфенилсилокси)силилпропил](мет)акриламид, N-[трис(диметилэтилсилокси)силилпропил](мет)акриламид, N-(2-гидрокси-3-(3-(бис(триметилсилилокси)метилсилил)пропилокси)пропил)-2-метилакриламид; N-(2-гидрокси-3-(3-(бис(триметилсилилокси)метилсилил)пропилокси)пропил) акриламид; N,N-бис[2-гидрокси-3-(3-(бис(триметилсилилокси)метилсилил)пропилокси)пропил]-2-метилакриламид; N,N-бис[2-гидрокси-3-(3-(бис(триметилсилилокси)метилсилил)пропилокси)пропил]акриламид; N-(2-гидрокси-3-(3-(трис(триметилсилилокси)силил)пропилокси)пропил)-2-метилакриламид; N-(2-гидрокси-3-(3-(трис(триметилсилилокси)силил)пропилокси)пропил)акриламид; N,N-бис[2-гидрокси-3-(3-(трис(триметилсилилокси)силил)пропилокси)пропил]-2-метилакриламид; N,N-бис[2-гидрокси-3-(3-(трис(триметилсилилокси)силил)пропилокси)пропил]акриламид; N-[2-гидрокси-3-(3-(трет-бутилдиметилсилил)пропилокси)пропил]-2-метилакриламид; N-[2-гидрокси-3-(3-(трет-бутилдиметилсилил)пропилокси)пропил]акриламид; N,N-бис[2-гидрокси-3-(3-(трет-бутилдиметилсилил)пропилокси)пропил]-2-метилакриламид; N,N-бис[2-гидрокси-3-(3-(трет-бутилдиметилсилил)пропилокси)пропил]акриламид; 3-метакрилоксипропилпентаметилдисилоксан, трис(триметилсилилокси)силилпропилметакрилат (TRIS), (3-метакрилокси-2-гидроксипропилокси)пропилбис(триметилсилокси)метилсилан), (3-метакрилокси-2-гидроксипропилокси)пропилтрис(триметилсилокси)силан, 3-метакрилокси-2-(2-гидроксиэтокси)-пропилокси)пропилбис(триметилсилокси)метилсилан, N-2-метакрилоксиэтил-О-(метилбис-триметилсилокси-3-пропил)силилкарбамат, 3-(триметилсилил)пропилвинилкарбонат, 3-(винилоксикарбонилтио)пропилтрис(триметилсилокси)силан, 3-[трис(триметилсилокси)силил]пропилвинилкарбамат, 3-[трис(триметилсилокси)силил]пропил аллилкарбамат, 3-[трис(триметилсилокси)силил]пропилвинилкарбонат, трет-бутилдиметилсилоксиэтилвинилкарбонат; триметилсилилэтилвинилкарбонат, и триметилсилилметилвинилкарбонат). Наиболее предпочтительными содержащими силоксан (мет)акриламид мономерами формулы (1) являются N-[трис(триметилсилокси)силилпропил]акриламид, TRIS, N-[2-гидрокси-3-(3-(трет-бутилдиметилсилил)пропилокси)пропил]акриламид или их комбинации.

Классом предпочтительных кремнийсодержащих виниловых мономеров или макромеров являются содержащие полисилоксан виниловые мономеры или макромеры. Примерами таких содержащих полисилоксан виниловых мономеров или макромеров являются монометакрилированные или моноакрилированные полидиметилсилоксаны, обладающие разными молекулярными массами (например, содержащий моно-3-метакрилоксипропильную концевую группу, содержащий монобутильную концевую группу полидиметилсилоксан или содержащий моно-(3-метакрилокси-2-гидроксипропилокси)пропильную концевую группу, содержащий монобутильную концевую группу полидиметилсилоксан); диметакрилированные или диакрилированные полидиметилсилоксаны, обладающие разными молекулярными массами; содержащие винилкарбонатную концевую группу полидиметилсилоксаны; содержащий винилкарбаматную концевую группу полидиметилсилоксан; содержащие винильную

концевую группу полидиметилсилоксаны, обладающие разными молекулярными массами; содержащие метакриламидную концевую группу полидиметилсилоксаны; содержащие акриламидную концевую группу полидиметилсилоксаны; содержащие акрилатную концевую группу полидиметилсилоксаны; содержащие метакрилатную концевую группу полидиметилсилоксаны; бис-3-метакрилокси-2-гидроксипропилоксипропил полидиметилсилоксан; N,N,N',N'-тетраakis(3-метакрилокси-2-гидроксипропил)-альфа,омега-бис-3-аминопропил-полидиметилсилоксан; полисилоксанилалкил(мет)акриловые мономеры; содержащий силоксан макромер, выбранный из группы, включающей Макромер А, Макромер В, Макромер С, и Макромер D, описанные в US 5760100 (который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки); продукты реакции глицидилметакрилата с содержащими аминогруппы полидиметилсилоксанами; содержащие гидроксигруппы содержащие силоксан виниловые мономеры или макромеры; содержащие полисилоксан макромеры, раскрытые в патентах US №№4136250, 4153641, 4182822, 4189546, 4343927, 4254248, 4355147, 4276402, 4327203, 4341889, 4486577, 4543398, 4605712, 4661575, 4684538, 4703097, 4833218, 4837289, 4954586, 4954587, 5010141, 5034461, 5070170, 5079319, 5039761, 5346946, 5358995, 5387632, 5416132, 5451617, 5486579, 5962548, 5981675, 6039913 и 6762264 (которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки); содержащие полисилоксан макромеры, раскрытые в патентах US №№4259467, 4260725 и 4261875 (которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки). Также можно использовать ди- и триблок-макромеры, содержащие полидиметилсилоксан и полиалкиленоксиды. Например, для увеличения проницаемости для кислорода можно использовать содержащий метакрилатные концевые группы полиэтиленоксид-блок-полидиметилсилоксан-блок-полиэтиленоксид. Подходящие монофункциональные содержащие гидроксигруппы содержащие силоксан виниловые мономеры/макромеры и подходящие многофункциональные содержащие гидроксигруппы содержащие силоксан виниловые мономеры/макромеры продает фирма Gelest, Inc, Morrisville, PA.

Другим классом предпочтительных кремнийсодержащих макромеров являются кремнийсодержащие преполимеры, содержащие гидрофильные сегменты и гидрофобные сегменты. В настоящем изобретении можно использовать любые подходящие кремнийсодержащие преполимеры, содержащие гидрофильные сегменты и гидрофобные сегменты. Примеры таких кремнийсодержащих преполимеров включают описанные в находящихся в совместной собственности патентах US №№6039913, 7091283, 7268189 и 7238750, 7521519; в находящихся в совместной собственности публикациях заявок на патенты US №№ US 2008-0015315 A1, US 2008-0143958 A1, US 2008-0143003 A1, US 2008-0234457 A1, US 2008-0231798 A1 и в находящихся в совместной собственности заявках на патенты US №№61/180449 и 61/180453; которые все во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Примерами предпочтительных гидрофильных виниловых мономеров являются N,N-диметилакриламид (DMA), N,N-диметилметакриламид (DMMA), 2-акриламидогликолевую кислоту, 3-акрилоиламино-1-пропанол, N-гидроксиэтилакриламид, N-[трис(гидроксиметил)метил]-акриламид, N-метил-3-метилден-2-пирролидон, 1-этил-3-метилден-2-пирролидон, 1-метил-5-метилден-2-пирролидон, 1-этил-5-метилден-2-пирролидон, 5-метил-3-метилден-2-пирролидон, 5-этил-3-метилден-2-пирролидон, 1-н-пропил-3-метилден-2-пирролидон, 1-н-пропил-5-метилден-2-пирролидон, 1-изопропил-3-метилден-2-пирролидон, 1-изопропил-5-метилден-2-пирролидон, 1-н-бутил-3-метилден-2-пирролидон, 1-трет-бутил-3-метилден-2-пирролидон, 2-

гидроксиэтилметакрилат (ГЭМА), 2-гидроксиэтилакрилат (ГЭА),
 гидроксипроилакрилат, гидроксипропилметакрилат (ГПМА), триметиламмоний 2-
 гидроксипропилметакрилатгидрохлорид, аминопропилметакрилатгидрохлорид,
 диметиламиноэтилметакрилат (ДМАЭМА), глицеринметакрилат (ГМА), N-винил-2-
 5 пирролидон (NVP), аллиловый спирт, винилпиридин, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль
 (мет)акрилат, обладающий среднемассовой молекулярной массой, равной до 1500,
 метакриловая кислота, N-винилформаид, N-винилацетамид, N-винилизопропилаид,
 N-винил-N-метилацетамид, аллиловый спирт, N-винилкапролактаи и их смеси.

10 Примеры предпочтительных гидрофобных виниловых мономеров включают
 метилакрилат, этилакрилат, пропилакрилат, изопронилакрилат, циклогексилакрилат,
 2-этилгексилакрилат, метилметакрилат, этилметакрилат, пропиламетакрилат,
 винилацетат, винилпропионат, винилбутират, винилвалерат, стирол, хлоропрен,
 винилхлорид, винилиденхлорид, акрилонитрил, 1-бутен, бутадиен, метакрилонитрил,
 винилтолуол, винилэтиловый эфир,
 15 перфторгексилэтилтиокарбониламиноэтилметакрилат, изоборнилметакрилат,
 трифторэтилметакрилат, гексафторизопрониламетакрилат, гексафторбутилметакрилат.

Примеры предпочтительных сшивающих реагентов включают без наложения
 ограничений тетраэтиленгликольдиакрилат, триэтиленгликольдиакрилат,
 20 этиленгликольдиацилат, диэтиленгликольдиакрилат, тетраэтиленгликольдиметакрилат,
 триэтиленгликольдиметакрилат, этиленгликольдиметакрилат,
 диэтиленгликольдиметакрилат, триметилпропантриметакрилат,
 пентаэритриттетраметакрилат, бисфенол А диметакрилат, винилметакрилат,
 этилендиаминдиметилакриламид, этилендиаминдиакриламид, глицериндиметакрилат,
 триаллилизотиоцианурат, триаллилцианурат, аллилметакрилат, аллилметакрилат, 1,3-бис
 25 (метакриламидопропил)-1,1,3,3-тетракис(триметилсилокси)дисилоксан, N,N'-
 метиленбисакриламид, N,N'-метиленбисметакриламид, N,N'-этиленбисакриламид, N,N'-
 этиленбисметакриламид, 1,3-бис(N-метакриламидопропил)-1,1,3,3-тетракис-
 (триметилсилокси)дисилоксан, 1,3-бис(метакриламидобутил)-1,1,3,3-тетракис
 (триметилсилокси)-дисилоксан, 1,3-бис(акриламидопропил)-1,1,3,3-тетракис
 30 (триметилсилокси)дисилоксан, 1,3-бис(метакрилоксиэтилуреидопропил)-1,1,3,3-тетракис
 (триметилсилокси)дисилоксан и их комбинации. Предпочтительным сшивающим
 реагентом является тетра(этиленгликоль)диакрилат, три(этиленгликоль)диакрилат,
 этиленгликольдиакрилат, ди(этиленгликоль)диакрилат, метиленбисакриламид,
 триаллилизотиоцианурат или триаллилцианурат. Количество используемого сшивающего
 35 реагента выражают с помощью массового содержания в пересчете на весь полимер, и
 оно предпочтительно находится в диапазоне от примерно 0,05% до примерно 4% и
 более предпочтительно в диапазоне от примерно 0,1% до примерно 2%.

Примеры подходящих термических инициаторов включают, но не ограничиваются
 только ими, 2,2'-азобис(2,4-диметилпентаннитрил), 2,2'-азобис(2-метилпропаннитрил),
 40 2,2'-азобис(2-метилбутаннитрил), пероксиды, такие как бензоилпероксид и т.п.
 Предпочтительным термическим инициатором является 2,2'-азобис(изобутиронитрил)
 (АИБН).

Подходящими фотоинициаторами являются метиловый эфир бензоина,
 диэтоксиацетофенон, бензоилфосфиноксид, 1-гидроксициклогексилфенилкетон и
 45 фотоинициаторы типов Darocur и Irgacur, предпочтительно Darocur 1173® и Darocur
 2959®. Примеры бензоилфосфиновых инициаторов включают 2,4,6-
 триметилбензоилдифенилфосфиноксид; бис-(2,6-дихлорбензоил)-4-N-
 пропилафенилфосфиноксид; и бис-(2,6-дихлорбензоил)-4-N-бутилафенилфосфиноксид.

Также являются подходящими реакционноспособные фотоинициаторы, которые можно включить, например, в макромер или также можно использовать в качестве специального мономера. Примерами реакционноспособных фотоинициаторов являются раскрытые в EP 632329, который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки. Затем полимеризацию можно инициировать с помощью актиничного излучения, например света, в частности УФ-излучения подходящей длины волны. Спектральные условия можно соответствующим образом регулировать, если это является подходящим, путем добавления подходящих фотосенсибилизаторов.

В настоящем изобретении можно использовать любые подходящие

полимеризующиеся поглощающие УФ-излучение реагенты. Полимеризующийся поглощающий УФ-излучение реагент содержит бензотриазольный фрагмент или бензофеноновый фрагмент. Примеры предпочтительных полимеризующихся поглотителей УФ-излучения включают без наложения ограничений 2-(2-гидрокси-5-винилфенил)-2Н-бензотриазол, 2-(2-гидрокси-5-акрилоксифенил)-2Н-бензотриазол, 2-(2-гидрокси-3-метакриламидометил-5-трет-октилфенил)бензотриазол, 2-(2'-гидрокси-5'-метакриламидофенил)-5-хлорбензотриазол, 2-(2'-гидрокси-5'-метакриламидофенил)-5-метоксибензотриазол, 2-(2'-гидрокси-5'-метакрилоксипропил-3'-трет-бутилфенил)-5-хлорбензотриазол, 2-(2'-гидрокси-5'-метакрилоксиэтилфенил)бензотриазол, 2-(2'-гидрокси-5'-метакрилоксипропилфенил)бензотриазол, 2-гидрокси-4-акрилоксиалкоксибензофенон, 2-гидрокси-4-метакрилоксиалкоксибензофенон, аллил-2-гидроксибензофенон, 2-гидрокси-4-метакрилоксибензофенон.

Биологически активный агент представляет собой любое соединение, которое может предупредить заболевание глаза или ослабить симптомы заболевания глаза.

Биологически активный агент может представлять собой лекарственное средство, аминокислоту (например, таурин, глицин и т.п.), полипептид, белок, нуклеиновую кислоту или любую их комбинацию. Примеры лекарственных средств, применимых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ребамипид, кетотифен, олаптинидин, кромогликолят, циклоспорин, недокромил, левокарбастин, лодоксамид, кетотифен или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир. Другие примеры биологически активных агентов включают 2-пирролидон-5-карбоновую кислоту (ПКК), альфа-гидроксикислоты (например, гликолевая, молочная, яблочная, винная, миндальная и лимонная кислота и их соли и т.п.), линоленовую и гамма-линоленовую кислоты и витамины (например, B5, A, B6 и т.п.).

Примеры выщелачиваемых смазывающих веществ включают без наложения

ограничений муциноподобные вещества (например, полигликолевую кислоту) и несшивающиеся гидрофильные полимеры (т.е. без этиленовоненасыщенных групп). Любые гидрофильные полимеры или сополимеры, не содержащие каких-либо этиленовоненасыщенных групп, можно использовать в качестве выщелачиваемых смазывающих веществ. Предпочтительные примеры несшивающихся гидрофильных полимеров включают, но не ограничиваются только ими, поливиниловые спирты (ПВС), полиамиды, полиимиды, полилактон, гомополимер виниллактама, сополимер по меньшей мере одного виниллактама в присутствии или при отсутствии одного или большего количества гидрофильных виниловых сомономеров, гомополимер акриламида или метакриламида, сополимер акриламида или метакриламида с одним или большим количеством гидрофильных виниловых мономеров, полиэтиленоксид (т.е. полиэтиленгликоль (ПЭГ)), производное полиоксиэтилена, поли-N-N-диметилакриламид, полиакриловую кислоту, поли-2-этилоксазолин, гепариновые полисахариды, полисахариды и их смеси. Среднемассовая молекулярная масса M_w несшивающегося

гидрофильного полимера предпочтительно равна от 5000 до 100000.

Примеры выщелачиваемых стабилизирующих слезную жидкость агентов включают без наложения ограничений фосфолипиды, моноглицериды, диглицериды, триглицериды, гликолипиды, глицерогликолипиды, сфинголипиды, сфингогликолипиды, жирные спирты, жирные кислоты, минеральные масла и их смеси. Предпочтительно, если выщелачиваемым стабилизирующим слезную жидкость агентом является фосфолипид, моноглицерид, диглицерид, триглицерид, гликолипид, глицерогликолипид, сфинголипид, сфингогликолипид, жирная кислота, содержащая от 8 до 36 атомов углерода, жирный спирт, содержащий от 8 до 36 атомов углерода, или их смесь.

В контексте настоящего изобретения SiHy композиция для линзы может представлять собой раствор или расплав при температуре от примерно 20°C до примерно 85°C. Предпочтительно, если полимеризующаяся композиция представляет собой раствор всех необходимых компонентов в подходящем растворителе или в смеси подходящих растворителей.

SiHy композицию для линзы можно получить путем растворения всех необходимых компонентов в любом подходящем растворителе, таком как вода, смесь воды и одного или большего количества органических растворителей, смешивающихся с водой, в органическом растворителе или смеси одного или большего количества органических растворителей, как это известно специалисту в данной области техники.

Пример предпочтительных органических растворителей включают без наложения ограничений тетрагидрофуран, метиловый эфир трипропиленгликоля, метиловый эфир дипропиленгликоля, н-бутиловый эфир этиленгликоля, кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон и т.п.), н-бутиловый эфир диэтиленгликоля, метиловый эфир диэтиленгликоля, феноловый эфир этиленгликоля, метиловый эфир пропиленгликоля, ацетат метилового эфира пропиленгликоля, ацетат метилового эфира дипропиленгликоля, н-пропиловый эфир пропиленгликоля, н-пропиловый эфир дипропиленгликоля, н-бутиловый эфир трипропиленгликоля, н-бутиловый эфир пропиленгликоля, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, н-бутиловый эфир трипропиленгликоля, феноловый эфир пропиленгликоля, диметиловый эфир дипропиленгликоля, полиэтиленгликоли, полипропиленгликоли, этилацетат, бутилацетат, амилацетат, метиллактат, этиллактат, изопропиллактат, метиленхлорид, 2-бутанол, 1-пропанол, 2-пропанол, ментол, циклогексанол, циклопентанол и экзонорнеол, 2-пентанол, 3-пентанол, 2-гексанол, 3-гексанол, 3-метил-2-бутанол, 2-гептанол, 2-октанол, 2-нонанол, 2-деканол, 3-октанол, норборнеол, трет-бутанол, трет-амиловый спирт, 2-метил-2-пентанол, 2,3-диметил-2-бутанол, 3-метил-3-пентанол, 1-метилциклогексанол, 2-метил-2-гексанол, 3,7-диметил-3-октанол, 1-хлор-2-метил-2-пропанол, 2-метил-2-гептанол, 2-метил-2-октанол, 2-2-метил-2-нонанол, 2-метил-2-деканол, 3-метил-3-гексанол, 3-метил-3-гептанол, 4-метил-4-гептанол, 3-метил-3-октанол, 4-метил-4-октанол, 3-метил-3-нонанол, 4-метил-4-нонанол, 3-метил-3-октанол, 3-этил-3-гексанол, 3-метил-3-гептанол, 4-этил-4-гептанол, 4-пропил-4-гептанол, 4-изопропил-4-гептанол, 2,4-диметил-2-пентанол, 1-метилциклопентанол, 1-этилциклопентанол, 1-этилциклопентанол, 3-гидрокси-3-метил-1-бутен, 4-гидрокси-4-метил-1-циклопентанол, 2-фенил-2-пропанол, 2-метокси-2-метил-2-пропанол, 2,3,4-триметил-3-пентанол, 3,7-диметил-3-октанол, 2-фенил-2-бутанол, 2-метил-1-фенил-2-пропанол и 3-этил-3-пентанол, 1-этокси-2-пропанол, 1-метил-2-пропанол, трет-амиловый спирт, изопропанол, 1-метил-2-пирролидон, N,N-диметилпропионамид, диметилформаид, диметилацетаид, диметилпропионамид, N-метилпирролидинон и их смеси.

Многочисленные композиции для SiHy линз описаны в многочисленных патентах

и заявках на патенты, опубликованных до даты подачи настоящей заявки. Все их можно использовать для изготовления предварительно сформованной SiHy линзы, и они, в свою очередь, образуют внутренний слой SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, если они дают SiHy материал, обладающий значением Dk и содержанием воды, указанными выше. SiHy композицию для линзы, предназначенную для изготовления предназначенных для продажи SiHy линз, таких как lotrafilcon A, lotrafilcon B, balafilcon A, galyfilcon A, senofilcon A, narafilcon A, narafilcon B, comfilcon A, enfilcon A, asmoofilcon A, filcon II 3, также можно использовать для изготовления предварительно сформованных SiHy контактных линз (внутреннего слоя SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении).

Формы, предназначенные для изготовления контактных линз, хорошо известны специалисту в данной области техники и, например, используются в литьевом формовании или центробежном литье. Например, форма (для литьевого формования) обычно содержит по меньшей мере две секции (или фрагмента) или половины форм, т.е. первую и вторую половины форм. Первая половина формы образует первую формующую (или оптическую) поверхность и вторая половина формы образует вторую формующую (или оптическую) поверхность. Первая и вторая половина формы устроены так, что соединяются друг с другом, так что между первой формующей поверхностью и второй формующей поверхностью образуется формирующая линзу полость. Формующая поверхность половины формы является образующей полость поверхностью формы и непосредственно соприкасается с образующим линзу материалом.

Способы изготовления секций форм для литьевого формования контактной линзы обычно хорошо известны специалистам с общей подготовкой в данной области техники. Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, не ограничивается какой-либо конкретной технологией изготовления формы. В действительности в настоящем изобретении можно использовать любую технологию изготовления формы. Первую и вторую половины формы можно изготовить по различным технологиям, таким как инжекционное формование или вытачивание на токарном станке. Примеры подходящих технологий изготовления половин формы раскрыты в патентах US №№4444711, выданном Schad; 4460534, выданном Boehm et al.; 5843346, выданном Morrill; и 5894002, выданном Boneberger et al., которые также включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Для изготовления форм, предназначенных для производства контактных линз, можно использовать практически все материалы, применяющиеся в данной области техники для изготовления форм. Например, можно использовать полимерные материалы, такие как полиэтилен, полипропилен, полистирол, ПММА, Topas[®] COC grade 8007-S10 (прозрачный аморфный сополимер этилена и норборнена, выпускающийся фирмой Ticona GmbH of Frankfurt, Germany and Summit, New Jersey) и т.п. Можно использовать другие материалы, которые пропускают УФ-излучение, такие как кварцевое стекло и сапфир.

В предпочтительном варианте осуществления используют формы многоразового применения и композицию для формирования силиконовой гидрогелевой линзы активно отверждают с помощью пространственно ограниченного активированного излучения и получают SiHy контактную линзу. Примерами предпочтительных форм многоразового применения являются раскрытые в заявках на патенты US №№08/274942, поданной 14 июля 1994 г., 10/732566, поданной 10 декабря 2003 г., 10/721913, поданной 25 ноября 2003 г., и в патенте US №6627124, которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Формы многоразового применения можно

изготовить из кварца, стекла, сапфира, CaF_2 , из сополимера циклического олефина

(такого как, например, Topas[®] COC grade 8007-S10 (прозрачный аморфный сополимер этилена и норборнена), выпускающегося фирмами Ticona GmbH of Frankfurt, Germany, и Summit, New Jersey, Zeonex[®] и Zeonor[®], выпускающегося фирмой Zeon Chemicals LP, Louisville, KY), полиметилметакрилата (ПММА), полиоксиметилена, выпускающегося фирмой DuPont (Delrin), Ultem[®] (простой полиэфиримид), выпускающегося фирмой G.E. Plastics, PrimoSpire[®] и т.п.

В контексте настоящего изобретения силиконовый гидрогель (объемный материал) внутреннего слоя обладает проницаемостью для кислорода, равной не менее примерно 50, предпочтительно не менее примерно 60, более предпочтительно не менее примерно 70, еще более предпочтительно не менее примерно 90 барреров, наиболее предпочтительно не менее примерно 110 барреров. Силиконовый гидрогелевый материал также может обладать (первым) содержанием воды WC_{SiH_y} , равным от примерно 10% до примерно 70%, предпочтительно от примерно 10% до примерно 65%, более предпочтительно от примерно 10% до примерно 60%; еще более предпочтительно от примерно 15% до примерно 55%, наиболее предпочтительно от примерно 15% до примерно 50 мас.%. Силиконовый гидрогелевый материал также может обладать объемным модулем упругости или объемным модулем Юнга (ниже термины "мягкость", "модуль упругости" и "модуль Юнга" используют в настоящей заявке взаимозаменяемым образом для обозначения объемного модуля упругости, если к термину не добавлено слово "поверхность"), равным от примерно 0,3 МПа до примерно 1,8 МПа, предпочтительно от 0,4 МПа до примерно 1,5 МПа, более предпочтительно от примерно 0,5 МПа до примерно 1,2 МПа. Проницаемость для кислорода, модуль упругости и содержание воды для внутреннего слоя силиконового гидрогелевого материала SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, можно определить путем измерения проницаемости для кислорода, модуля упругости и содержания воды для предварительно сформованной SiHy линзы, из которой образован внутренний слой. Следует понимать, что в качестве разумного приближения модуль упругости SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, можно считать модулем упругости силиконового гидрогелевого материала внутреннего слоя вследствие гораздо более тонких наружных гидрогелевых слоев. Специалисту в данной области техники хорошо известно, как определить модуль упругости и содержание воды силиконового гидрогелевого материала или SiHy контактной линзы. Например, для всех имеющихся в продаже SiHy контактных линз сообщают значения модуля упругости и содержания воды.

Два наружных гидрогелевых слоя SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, предпочтительно в основном идентичны и представляют собой шитое покрытие, которое наносят на предварительно сформованную SiHy контактную линзу, обладающую необходимыми D_k , содержанием воды и объемным модулем упругости.

Слоистую структурную конфигурацию SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, можно установить путем анализа с помощью атомной силовой микроскопии (АСМ) сечения SiHy контактной линзы в полностью гидратированном состоянии (т.е. непосредственно в воде или в забуференном солевом растворе), как это описано выше и показано в примерах. Поверхностные модули сечения можно охарактеризовать (визуализировать) с помощью АСМ (например, в режиме сила-объем) для визуализации любых изменений модуля поверхности от поверхности задней стороны до поверхности передней стороны по сечению. Значительное изменение (например,

примерно 20% или более, предпочтительно примерно 30% или более), наблюдающееся для модуля поверхности (путем изучения изображения, полученного с помощью АСМ) по толщине, равной примерно 0,04 мкм, предпочтительно примерно 0,03 мкм, более предпочтительно примерно 0,02 мкм, еще более предпочтительно примерно 0,01 мкм по самой короткой линии между наружной и внутренней поверхностями по сечению SiHy контактной линзы в полностью гидратированном состоянии указывает на переход от одного слоя к другому слою. Среднюю толщину каждого наружного гидрогелевого слоя можно определить по изображению, полученному с помощью АСМ, как это хорошо известно специалисту в данной области техники.

Два наружных гидрогелевых слоя SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, обладают в основном постоянной толщиной. Они объединяются на наружной кромке контактной линзы и полностью закрывают внутренний слой силиконового гидрогелевого материала. Толщина каждого наружного гидрогелевого слоя равна от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм, предпочтительно от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм, еще более предпочтительно от примерно 0,5 мкм до примерно 12,5 мкм, наиболее предпочтительно от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм. Толщину наружных гидрогелевых слоев (или сшитого покрытия) SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, определяют с помощью анализа посредством АСМ сечения SiHy контактной линзы в полностью гидратированном состоянии, как это описано выше. В более предпочтительном варианте осуществления толщина каждого наружного гидрогелевого слоя предпочтительно составляет не более примерно 30% (т.е. 30% или менее), более предпочтительно не более примерно 20% (20% или менее), более предпочтительно не более примерно 10% (10% или менее) от толщины в центре SiHy контактной линзы в полностью гидратированном состоянии.

Следует понимать, что слоистую структурную конфигурацию SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, также можно установить количественно путем анализа с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) высушенного вымораживанием сечения SiHy контактной линзы, как это показано в примерах. СЭМ может обнаружить разные составы и/или структуры для каждого слоя сечения SiHy контактной линзы в высушенном вымораживанием состоянии. Значительное изменение (например, составляющее примерно 20% или более, предпочтительно примерно 30% или более), наблюдающееся для состава и/или значительные (обнаруживаемые визуально) изменения структуры (при исследовании изображения, полученного с помощью СЭМ) по толщине, равной примерно 0,04 мкм, предпочтительно примерно 0,03 мкм, более предпочтительно примерно 0,02 мкм, еще более предпочтительно примерно 0,01 мкм по сечению SiHy контактной линзы в высушенном вымораживанием состоянии указывает на переход от одного слоя к другому слою. Однако значение толщины, основанное на анализе с помощью СЭМ сечения SiHy линзы в высушенном вымораживанием состоянии, обычно меньше реального вследствие сжатия наружных гидрогелевых слоев, переходного слоя, если это возможно, и внутреннего слоя после сушки вымораживанием.

В соответствии с этим объектом настоящего изобретения два наружных гидрогелевых слоя (передний и задний гидрогелевые слои) SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, обладают (с) (вторым) содержанием воды, которое должно быть больше, чем (первое) содержание воды (WC_{SiHy}) во внутреннем слое силиконового гидрогелевого материала, и, более предпочтительно, должно быть не менее примерно чем в 1,2 раза (т.е. 120%) больше (первого) содержания воды (WC_{SiHy}) во внутреннем слое силиконового гидрогелевого материала. Предполагается, что отношение набухания

в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя коррелирует с содержанием в нем воды и в хорошем приближении может характеризовать содержание воды в наружном гидрогелевом слое. В альтернативных предпочтительных вариантах осуществления, в которых содержание воды (WC_{SiHy}) во внутреннем слое силиконового гидрогелевого материала равно примерно 55% или менее, отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 150%; если содержание воды (WC_{SiHy}) во внутреннем слое силиконового гидрогелевого материала равно примерно 60% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 200%; если содержание воды (WC_{SiHy}) во внутреннем слое силиконового гидрогелевого материала равно примерно 65% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 250%; если содержание воды (WC_{SiHy}) во внутреннем слое силиконового гидрогелевого материала равно примерно 70% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 300%.

Следует понимать, что содержание воды в переднем и заднем наружном гидрогелевых слоях (сшитом покрытии) можно определить точнее по методикам, описанным в примере 23. Альтернативно, содержание воды в двух наружных гидрогелевых слоях (сшитом покрытии) можно определить с использованием изделия, содержащего не поглощающую воду тонкую подложку и находящееся на ней сшитое покрытие, где сшитое покрытие нанесено на не поглощающую воду тонкую подложку по методике нанесения покрытия, идентичной методике, используемой для SiHy контактной линзы, при в основном идентичных условиях. Затем содержание воды в каждом наружном гидрогелевом слое можно определить по разности масс в сухом и гидратированном состоянии изделия, содержащего сшитое покрытие.

В контексте настоящего изобретения каждый из двух наружных гидрогелевых слоев в основном не содержит кремния, предпочтительно совсем не содержит кремния. Однако хорошо известно, что, если для установления наличия или отсутствия кремния в наружном гидрогелевом слое используют рентгеноэлектронную спектроскопию (РЭС) (обычно глубина зондирования составляет от 1,5 до 6 нм), образцы неизбежно загрязняются кремнием из окружающей среды, о чем свидетельствует обнаружение с помощью РЭС кремния на поверхности образцов, которые теоретически не содержат атомов кремния, таких как, например, листовой полиэтилен, контактная линза DAILIES® AquaComfbrtPlus™, выпускающаяся фирмой CIBA VISION Corporation, или ACUVUE® Moist, выпускающаяся фирмой Johnson & Johnson (см. ниже пример 21). Сам термин "в основном не содержит кремния" используют в настоящей заявке для указания того, что выраженное в атомных процентах содержание кремния на поверхности, измеренное с помощью РЭС, на SiHy контактной линзе составляет менее примерно 200%, предпочтительно менее примерно 175%, более предпочтительно менее примерно 150%, еще более предпочтительно менее примерно 125 атомн.% кремния в пересчете на содержание в контрольном образце, для которого известно, что он по своей природе (теоретически) не содержит кремния (например, листовой полиэтилен, контактная линза DAILIES® AquaComfbrtPlus™, выпускающаяся фирмой CIBA VISION Corporation, или ACUVUE® Moist, выпускающаяся фирмой Johnson & Johnson). Альтернативно, каждый наружный гидрогелевый слой SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, в основном не содержит кремния, о чем свидетельствует выраженное в атомных процентах содержание кремния, равное примерно 5% или менее,

предпочтительно примерно 4% или менее, еще более предпочтительно примерно 3% или менее в пересчете на содержание всех элементов, определенное с помощью анализа посредством РЭС контактной линзы в высушенном состоянии. Следует понимать, что небольшое количество кремния необязательно может быть включено (но
5 предпочтительно, если не включено) в полимерную сетку наружного гидрогелевого слоя, так чтобы оно не приводило к значительному ухудшению характеристик поверхности (гидрофильность, смачиваемость и/или гладкость поверхности) SiHy контактной линзы.

В предпочтительном варианте осуществления передний и задний гидрогелевые слои
10 (сшитое покрытие) обладают плотностью сшивания (или плотностью сшивок), достаточной для образования сшитого покрытия или наружных гидрогелевых слоев (т.е. SiHy контактной линзы), обладающих высокой стойкостью к протиранию пальцами, о чем свидетельствует отсутствие на поверхности линий растрескивания, видимых в темном поле после протирания пальцами SiHy контактной линзы. Предполагается, что
15 вызванное протиранием пальцами растрескивание поверхности может уменьшить гладкость поверхности и/или может не быть способным предотвратить миграцию кремния на поверхность (воздействие). Растрескивание поверхности также может указывать на чрезмерную плотность сшивок в поверхностных слоях, что может повлиять на модуль упругости поверхности. Предпочтительно, если несиликоновый гидрогелевый
20 материал в наружных гидрогелевых слоях (сшитого покрытия) содержит сшивки, образованные из азетидиниевых групп по термически инициированной реакции сочетания.

В другом предпочтительном варианте осуществления передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп,
25 включая карбоксигруппы, характеризующейся прилипанием не более примерно 200, предпочтительно не более примерно 160, более предпочтительно не более примерно 120, еще более предпочтительно не более примерно 90, наиболее предпочтительно не более примерно 60 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц. Желательна минимальная поверхностная
30 концентрация отрицательно заряженных групп (например, карбоксигрупп) на SiHy контактной линзе, предлагаемой в настоящем изобретении, поскольку контактные линзы, обладающие высокой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп (например, карбоксигрупп), подвержены сильному прилипанию грязи при обращении пациентом, сильной адгезии белка по время ношения (предполагается, что
35 большая часть белков, находящихся в слезной жидкости, заряжена положительно), значительному осаждению и накоплению противомикробных средств, таких как полигексаметиленбигуанид (ПГМБ), содержащихся в растворах для ухода за контактной линзой. Для того чтобы обладать низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп (например, карбоксигрупп), передний и задний гидрогелевые слои
40 должны обладать относительно низким содержанием карбоновой кислоты. Предпочтительно, если передний и задний гидрогелевые слои обладают содержанием карбоновой кислоты, равным примерно 20 мас.% или менее, предпочтительно примерно 15 мас.% или менее, еще более предпочтительно примерно 10 мас.% или менее, наиболее предпочтительно примерно 5 мас.% или менее.

45 В другом предпочтительном варианте осуществления SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает хорошей гладкостью поверхности, характеризующейся значением критического коэффициента трения (обозначенного как ККОТ), равным примерно 0,046 или менее, предпочтительно примерно 0,043 или

менее, более предпочтительно примерно 0,040 или менее. Альтернативно, SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, предпочтительно обладает гладкостью поверхности, лучшей, чем ACUVUE OASYS или ACUVUE TruEye, по данным слепого исследования по методикам определения гладкости поверхности, описанным в примере 1.

В другом предпочтительном варианте осуществления SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, также содержит в своей слоистой структурной конфигурации два переходных слоя полимерного материала (материалов), схематично показанных на фиг.2. Каждый из этих двух переходных слоев 115 расположен между внутренним слоем 110 и одним из двух наружных гидрогелевых слоев 120. Каждый переходный слой обладает в основном постоянной толщиной. Толщина каждого переходного слоя равна не менее примерно 0,05 мкм, предпочтительно от примерно 0,05 мкм до примерно 10 мкм, более предпочтительно от примерно 0,1 мкм до примерно 7,5 мкм, еще более предпочтительно от примерно 0,15 мкм до примерно 5 мкм. Переходные слои объединяются на наружной кромке контактной линзы и полностью закрывают внутренний слой силиконового гидрогелевого материала. Наличие и толщину переходных слоев предпочтительно можно определить путем проводимого с помощью АСМ анализа сечения SiHy контактной линзы в полностью гидратированном состоянии, как это описано выше для наружных гидрогелевых слоев и внутренних слоев.

Эти два переходных слоя SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, по существу представляют собой базовое (или грунтовочное) покрытие, которое наносят на предварительно сформованную SiHy контактную линзу, обладающую необходимыми Dk, содержанием воды и объемным модулем упругости, до нанесения шпиготого покрытия (наружных гидрогелевых слоев). Переходные слои (базовое покрытие) предназначены для закрепления/прикрепления наружных гидрогелевых слоев. Предпочтительно, если переходные слои включают содержащий карбоксигруппу (COOH) полимер, предпочтительно гомо- или сополимер акриловой кислоты или метакриловой кислоты или C₂-C₁₂-алкилакриловой кислоты. Следует понимать, что содержащий карбоксигруппы полимер может проникать в объемный материал и выходить в наружные гидрогелевые слои. Если происходит такое проникновение во внутренний слой силиконового гидрогелевого материала, то каждый переходный слой будет содержать содержащий карбоксигруппы полимер и силиконовый гидрогель, которые переплетены друг с другом. Также предполагается, что наличие переходных слоев, в особенности если они содержат содержащий карбоксигруппы полимер, может привести к относительно высокому содержанию воды в более толстом слое и/или к образованию резервуара воды в наружных гидрогелевых слоях, что обусловлено хорошей способностью карбоксигрупп связывать воду. Кроме того, даже если переходный слой может обладать большим содержанием карбоксигрупп, он окажет минимальное неблагоприятное влияние на поверхностную концентрацию карбоксигрупп SiHy контактной линзы, поскольку поверхностная концентрация карбоксигрупп в основном определяется наружными гидрогелевыми слоями, которые полностью закрывают переходный слой. Наружные гидрогелевые слои, обладающие низкой поверхностной концентрацией карбоксигрупп, могут предотвратить осаждение положительно заряженных белков из слезной жидкости пациента, носящего линзу.

В другом предпочтительном варианте осуществления передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают приведенным модулем поверхности, составляющим не менее примерно 20%, предпочтительно не менее примерно 25%, более предпочтительно не менее примерно 30%, еще более предпочтительно не менее примерно

35%, наиболее предпочтительно не менее примерно 40%, относительно внутреннего слоя.

Передний и задний гидрогелевые слои предпочтительно формируют из одинаковых или в основном одинаковых материалов (предпочтительно совсем не содержащих кремния), и их можно образовать путем нанесения и сшивки растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала на предварительно сформованной SiHy контактной линзе, которая содержит аминогруппы и/или карбоксигруппы на поверхности контактной линзы и/или вблизи от нее, или базовое покрытие, содержащее аминогруппы и/или карбоксигруппы, где предварительно сформованная SiHy контактная линза после сшивки образует внутренний слой.

В контексте настоящего изобретения предварительно сформованная SiHy контактная линза может сама по себе содержать аминогруппы и/или карбоксигруппы или быть модифицирована для их включения на своей поверхности или вблизи от нее.

Если предварительно сформованная SiHy контактная линза сама по себе содержит аминогруппы и/или карбоксигруппы на своей поверхности или вблизи от нее, ее изготавливают путем полимеризации композиции силиконовой гидрогелевой линзы, содержащей реакционноспособный виниловый мономер.

Примеры предпочтительных реакционноспособных виниловых мономеров включают без наложения ограничений amino-C₂-C₆-алкил(мет)акрилат, C₁-C₆-алкиламино-C₂-C₆-алкил(мет)акрилат, аллиламин, виниламин, amino-C₂-C₆-алкил(мет)акриламид, C₁-C₆-алкиламино-C₂-C₆-алкил(мет)акриламид, акриловую кислоту, C₁-C₁₂-алкилакриловую кислоту (например, метакриловую кислоту, этилакриловую кислоту, пропилакриловую кислоту, бутилакриловую кислоту, пентилакриловую кислоту и т.п.), N,N-2-акриламидогликолевую кислоту, бета-метилакриловую кислоту (кротоновую кислоту), альфа-фенилакриловую кислоту, бета-акрилоксипропионовую кислоту, сорбиновую кислоту, ангеликовую кислоту, коричную кислоту, 1-карбокси-4-фенилбутadiен-1,3, итаконовую кислоту, цитраконовую кислоту, мезаконовую кислоту, глутаконовую кислоту, аконитовую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, трикарбоксиэтилен и их комбинации. Предпочтительно, если SiHy контактная линза изготовлена из композиции для линзы, содержащей по меньшей мере один реакционноспособный виниловый мономер, выбранный из группы, включающей amino-C₂-C₆-алкил(мет)акрилат, C₁-C₆-алкиламино-C₂-C₆-алкил(мет)акрилат, аллиламин, виниламин, amino-C₁-C₆-алкил(мет)акриламид, C₁-C₆-алкиламино-C₂-C₆-алкил(мет)акриламид, акриловую кислоту, C₁-C₁₂-алкилакриловую кислоту, N,N-2-акриламидогликолевую кислоту и их комбинации.

Композиция для линзы предпочтительно содержит от примерно 0,1% до примерно 10%, более предпочтительно от примерно 0,25% до примерно 7%, еще более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 5%, наиболее предпочтительно от примерно 0,75% до примерно 3 мас.% реакционноспособного винилового мономера, описанного выше.

Предварительно сформованную SiHy контактную линзу также можно подвергнуть обработке поверхности с образованием реакционноспособного базового покрытия, содержащего аминогруппы и/или карбоксигруппы на поверхности контактной линзы. Примеры методик обработки поверхности включают без наложения ограничений обработку поверхности с помощью источника энергии (например, плазмой, статическим электрическим зарядом, излучением или другим источником энергии), химическую обработку, химическое осаждение из паровой фазы, прививку гидрофильных виниловых

мономеров или макромеров к поверхности изделия, послойное нанесение покрытия ("ПСЛ покрытие"), проводимое по методикам, описанным в патентах US №№6451871, 6719929, 6793973, 6811805 и 6896926 и в публикациях заявок на патенты US №№2007/0229758 A1, 2008/0152800 A1, и 2008/0226922 A1, (которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки). "ПСЛ покрытие" при использовании в настоящем изобретении означает покрытие, которое не связано ковалентно с полимерной матрицей контактной линзы и которое получают проводимым послойно ("ПСЛ) осаждением заряженных или заряжаемых (путем протонирования или депротонирования) и/или незаряженных материалов на линзу. ПСЛ покрытие может состоять из одного или большего количества слоев.

Предпочтительно, если обработкой поверхности является образование ПСЛ покрытия. В этом предпочтительном варианте осуществления (т.е. в варианте осуществления реакционноспособного ПСЛ базового покрытия) полученная силиконовая гидрогелевая контактная линза содержит реакционноспособное ПСЛ базовое покрытие, включающее по меньшей мере один слой реакционноспособного полимера (т.е. полимер, содержащий боковые аминогруппы и/или карбоксигруппы), где реакционноспособное ПСЛ базовое покрытие получают путем взаимодействия контактной линзы с раствором реакционноспособного полимера. Взаимодействие контактной линзы с раствором образующего покрытие реакционноспособного полимера может происходить путем ее погружения в образующий покрытие раствор или путем ее опрыскивания образующим покрытие раствором. Одна методика взаимодействия включает только погружение контактной линзы в ванну с образующим покрытие раствором на некоторое время или, альтернативно, погружение контактной линзы последовательно в несколько ванн с образующими покрытие растворами на определенный более короткий период времени для каждой ванны. Другая методика взаимодействия включает только опрыскивание образующим покрытие раствором. Однако целый ряд альтернатив включает различные комбинации стадий опрыскивания и погружения, которые может разработать специалист с общей подготовкой в данной области техники. Длительность взаимодействия контактной линзы с раствором образующего покрытие реакционноспособного полимера может составлять примерно до 10 мин, предпочтительно от примерно 5 до примерно 360 с, более предпочтительно от примерно 5 до примерно 250 с, еще более предпочтительно от примерно 5 до примерно 200 с.

В этом варианте осуществления реакционноспособного ПСЛ базового покрытия реакционноспособный полимер может представлять собой линейный или разветвленный полимер, содержащий боковые аминогруппы и/или карбоксигруппы. Любые полимеры, содержащие боковые аминогруппы и/или карбоксигруппы, можно использовать в качестве реакционноспособного полимера, предназначенного для образования базовых покрытий на силиконовых гидрогелевых контактных линзах. Примеры таких реакционноспособных полимеров включают без наложения ограничений: гомополимер реакционноспособного винилового мономера; сополимер двух или большего количества реакционноспособных виниловых мономеров; сополимер реакционноспособного винилового мономера с одним или большим количеством нереакционноспособных гидрофильных виниловых мономеров (т.е. гидрофильных виниловых мономеров, которые не содержат какую-либо карбоксигруппу или (первичную или вторичную) аминогруппу); полиэтиленмин (ПЭИ); поливиниловый спирт, содержащий боковые аминогруппы; содержащую карбоксигруппы целлюлозу (например, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиэтилцеллюлозу, карбоксипропилцеллюлозу);

гиалуронат; хондроитинсульфат; поли(глутаминовую кислоту); поли(аспарагиновую кислоту); и их комбинации.

Любые предпочтительные реакционноспособные виниловые мономеры, описанные выше, можно использовать в этом варианте осуществления для получения
5 реакционноспособного полимера, предназначенного для образования реакционноспособного ПСЛ базового покрытия.

Предпочтительные примеры нереакционноспособных гидрофильных виниловых мономеров, не содержащих карбоксигруппу или аминогруппу, включают без наложения ограничений акриламид (ААМ), метакриламид N,N-диметилакриламид (ДМА), N,N-
10 диметилметакриламид (ДММА), N-винилпирролидон (NVP), N,N-диметиламиноэтилметакрилат (ДМАЭМ), N,N-диметиламиноэтилакрилат (ДМАЭА), N,N-диметиламинопропилметакриламид (ДМАПМАА), N,N-диметиламинопропилакриламид (ДМАПАА), глицеринметакрилат, 3-акрилоиламино-1-пропанол, N-гидроксиэтилакриламид, N-[трис(гидроксиметил)метил]-акриламид, N-метил-3-метил-2-пирролидон, 1-этил-3-метил-2-пирролидон, 1-метил-5-метил-2-пирролидон, 1-этил-5-метил-2-пирролидон, 5-метил-3-метил-2-пирролидон, 5-этил-3-метил-2-пирролидон, 2-гидроксиэтил(мет)акрилат, гидроксипропил(мет)акрилат, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий среднемолекулярной массой, равной до 1500 Да, N-винилформаид, N-винилацетамид, N-винилизопропиламид, N-винил-N-метилацетамид, аллиловый спирт, виниловый спирт (гидролизованная форма винилацетата в сополимере), фосфорилхолинсодержащий виниловый мономер (включая (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и описанные в патенте US №5461433, который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки) и их комбинации.

Предпочтительно, если реакционноспособные полимеры, предназначенные для образования реакционноспособного ПСЛ базового покрытия, включают полиакриловую кислоту, полиметакриловую кислоту, поли(C₂-C₁₂-алкилакриловую кислоту), сополимер акриловой кислоты с метакриловой кислотой, поли(N,N-2-акриламидогликолевую кислоту), сополимер акриловой кислоты с акриламидом,
30 сополимер акриловой кислоты с винилпирролидоном, сополимер C₂-C₁₂-алкилакриловой кислоты с акриламидом, сополимер C₂-C₁₂-алкилакриловой кислоты с винилпирролидоном, гидролизованный сополимер (мет)акриловой кислоты с винилацетатом, гидролизованный сополимер C₂-C₁₂-алкилакриловой кислоты с
35 винилацетатом, полиэтиленимин (ПЭИ), гомо- или сополимер полиаллиламингидрохлорида (ПАГ), гомо- или сополимер поливиниламина или их комбинации.

Среднемолекулярная масса M_w реакционноспособного полимера, предназначенного для образования реакционноспособного ПСЛ базового покрытия,
40 равна не менее примерно 10000 Да, предпочтительно не менее примерно 50000 Да, более предпочтительно примерно от 100000 Да до 5000000 Да.

Раствор реакционноспособного полимера, предназначенного для образования реакционноспособного ПСЛ базового покрытия на контактных линзах, можно получить путем растворения одного или большего количества реакционноспособных полимеров
45 в воде, смеси воды и одного или большего количества органических растворителей, смешивающихся с водой, органического растворителя или смеси одного или большего количества органических растворителей. Предпочтительно, если реакционноспособный полимер растворяют в смеси воды и одного или большего количества органических

растворителей, в органическом растворителе или в смеси одного или большего количества органических растворителей. Предполагается, что система растворителей, содержащая по меньшей мере один органический растворитель, может обеспечить набухание предварительно сформованной SiHy контактной линзы, так что часть реакционноспособного полимера может проникать в предварительно сформованную SiHy контактную линзу и увеличивать долговечность реакционноспособного базового покрытия. Любые органические растворители, описанные выше, можно использовать для получения раствора реакционноспособного полимера, если они могут растворить реакционноспособный полимер.

В другом предпочтительном варианте осуществления предварительно сформованная SiHy контактная линза по своей природе содержит аминогруппы и/или карбоксигруппы на своей поверхности или вблизи от нее, и ее поверхность дополнительно обрабатывают с образованием реакционноспособного ПСЛ базового покрытия, содержащего аминогруппы и/или карбоксигруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления (реакционноспособного плазменного базового покрытия) предварительно сформованную SiHy контактную линзу подвергают плазменной обработке с образованием ковалентно связанного реакционноспособного плазменного базового покрытия на контактной линзе, т.е. полимеризуют один или большее количество реакционноспособных виниловых мономеров (любых из описанных выше) под воздействием плазмы, образованной электрическим разрядом (так называемая индуцируемая плазмой полимеризация). Термин "плазма" означает ионизированный газ, например, образованный тлеющим разрядом, который может состоять из электронов, ионов любого заряда, атомов и молекул в основном или любом высшем состоянии любой формы возбуждения, а также из фотонов. Ее часто называют "низкотемпературной плазмой". Обзор полимеризации с помощью плазмы и ее применение приведен в публикациях 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", in "Plasma Deposited Thin Films", ed. by T. Mort and F. Jansen, CRC Press Boca Raton (19); O. Auciello et al. (ed.) "Plasma-Surface Interactions and Processing of Materials" publ. by Kluwer Academic Publishers in NATO ASI Series; Series E: Applied Sciences, vol.176 (1990), pp.377-399; и N. Dilsiz and G. Akovali "Plasma Polymerization of Selected Organic Compounds", Polymer, vol.37 (1996) pp.333-341. Предпочтительно, если индуцируемая плазмой полимеризация представляет собой индуцируемую плазмой полимеризацию "послесвечения", описанную в WO 98028026 (которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). Для индуцируемой плазмой полимеризации "послесвечения" поверхность контактной линзы сначала обрабатывают неполимеризующимся образующим плазму газом (например, H₂, He или Ar) и затем, на следующей стадии, активированную таким образом поверхность обрабатывают виниловым мономером, содержащим аминогруппу или карбоксигруппу (любым реакционноспособным виниловым мономером, описанным выше) с прекращением воздействия плазмой. Активация приводит к индуцируемому плазмой образованию на поверхности радикалов, которые на следующей стадии инициируют на ней полимеризацию винилового мономера.

В контексте настоящего изобретения растворимый в воде и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал, предназначенный для формирования наружных

гидрогелевых слоев (или сшитого покрытия), содержит сшивающиеся группы, предпочтительно термически сшивающиеся группы, более предпочтительно азетидиниевые группы. Предпочтительно, если растворимый в воде и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал, предназначенный для формирования наружных гидрогелевых слоев (или сшитого покрытия) представляет собой частично сшитый полимерный материал, который содержит трехмерную сетку и сшивающиеся (предпочтительно термически сшивающиеся) группы, более предпочтительно азетидиниевые группы в сетке. Термин "частично сшитый" применительно к полимерному материалу означает, что сшивающиеся группы исходных веществ, предназначенных для получения полимерного материала по реакции сшивки, израсходованы не полностью. Примеры сшивающихся групп включают без наложения ограничений азетидиниевые группы, эпоксигруппы, изоцианатные группы, азиридиновые группы, азлактонные группы и их комбинации.

В предпочтительном варианте осуществления растворимый в воде и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал, предназначенный для формирования наружных гидрогелевых слоев (или сшитого покрытия), содержит (i) от примерно 20% до примерно 95 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина, (ii) от примерно 5% до примерно 80 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность агента, содержащего по меньшей мере одну реакционноспособную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию, где гидрофильные фрагменты или вторые полимерные цепи ковалентно связаны с первыми полимерными цепями с помощью одной или большего количества ковалентных связей, каждая из которых образована между одной азетидиниевой группой функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и одной аминогруппой, карбоксигруппой или тиогруппой увеличивающего гидрофильность агента, и (iii) азетидиниевые группы, которые являются частями первых полимерных цепей или боковых или концевых групп, ковалентно связанных с первыми полимерными цепями.

С помощью такого растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала наружные гидрогелевые слои (или сшитое покрытие) можно образовать с помощью обычного нагревания предварительно сформованной SiHy контактной линзы (содержащей аминогруппы и/или карбоксигруппы на поверхности контактной линзы и/или вблизи от нее или базовое покрытие, содержащее аминогруппы и/или карбоксигруппы) в водном растворе в присутствии гидрофильного полимерного материала и при температуре от примерно 40°C до примерно 140°C в течение периода времени, достаточного для ковалентного связывания гидрофильного полимерного материала с поверхностью контактной линзы с помощью ковалентных связей, каждая из которых образуется между одной азетидиниевой группой гидрофильного полимерного материала и одной из аминогрупп и/или карбоксигрупп, находящихся на поверхности контактной линзы и/или вблизи от нее, и таким образом образовать гидрофильное покрытие на контактной линзе. Следует понимать, что любой растворимый в воде и термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал, содержащий сшивающиеся группы (например, описанные выше), можно использовать в настоящем изобретении для формирования переднего и заднего наружных гидрогелевых слоев SiHy контактной линзы.

В контексте настоящего изобретения растворимый в воде и термически сшивающийся

гидрофильный полимерный материал, содержащий азетидиниевые группы, включает (т.е. обладает составом, включающим) от примерно 20% до примерно 95%, предпочтительно от примерно 35% до примерно 90%, более предпочтительно от примерно 50% до примерно 85 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и от примерно 5% до примерно 80%, предпочтительно от примерно 10% до примерно 65%, еще более предпочтительно от примерно 15% до примерно 50 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных по меньшей мере из одного увеличивающего гидрофильность агента, содержащего по меньшей мере одну реакционноспособную функциональную группу, выбранную из группы, включающей аминогруппу, карбоксигруппу, тиогруппу и их комбинацию. Состав гидрофильного полимерного материала определяется составом (в пересчете на полную массу реагентов) смеси реагентов, используемой для получения термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала по реакциям сшивки, представленным выше на схеме I. Например, если смесь реагентов содержит примерно 75 мас.% функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина и примерно 25 мас.% по меньшей мере одного увеличивающего гидрофильность агента в пересчете на полную массу реагентов, то полученный гидрофильный полимерный материал содержит примерно 75 мас.% первых полимерных цепей, образованных из функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина, и примерно 25 мас.% гидрофильных фрагментов или вторых полимерных цепей, образованных из указанного по меньшей мере одного увеличивающего гидрофильность агента. Азетидиниевые группы термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала являются такими азетидиниевыми группами (функционализированного эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина), которые не участвуют в реакциях сшивки при получении термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала.

Функционализированный эпихлоргидрином полиамин или полиамидоамин можно получить по реакции эпихлоргидрина с полиамином или полимером, содержащим первичные или вторичные аминогруппы. Например, поли(алкиленимины) или поли(амидоамин), который является продуктом конденсации, образованным из полиамина и дикарбоновой кислоты (например, сополимеры адипиновая кислота-диэтилентриамин), могут взаимодействовать с эпихлоргидрином с образованием функционализированного эпихлоргидрином полимера. Аналогичным образом гомополимер или сополимер аминокрил(мет)акрилата, моноалкиламиноалкил(мет)акрилата, аминокрил(мет)акриламида или моноалкиламиноалкил(мет)акриламида также может взаимодействовать с эпихлоргидрином с образованием функционализированного эпихлоргидрином полиамина. Условия проведения реакции функционализации эпихлоргидрином полиамина или полиамидоамина приведены в EP 1465931 (который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки). Предпочтительным функционализированным эпихлоргидрином полимером является полиаминоамид-эпихлоргидрин (ПАЭ) (или полиамид-полиамин-эпихлоргидрин, или полиамид-эпихлоргидрин), такие как, например, смолы Kymene® или Polycup® (функционализированные эпихлоргидрином сополимеры адипиновая кислота-диэтилентриамин), выпускающиеся фирмой Hercules или Polycup® или смолы Servamine®, выпускающиеся фирмой Servo/Delden.

В настоящем изобретении можно использовать любые подходящие увеличивающие гидрофильность агенты, если они содержат по меньшей мере одну аминогруппу, по

меньшей мере одну карбоксигруппу и/или по меньшей мере одну тиогруппу.

Предпочтительный класс увеличивающих гидрофильность агентов включает без наложения ограничений: содержащие amino-, карбокси- или тиогруппы моносахариды (например, 3-амино-1,2-пропандиол, 1-тиоглицерин, 5-кето-D-глюконовую кислоту, галактозамин, глюкозамин, галактуроновою кислоту, глюконовою кислоту, глюкозаминую кислоту, маннозамин, 1,4-лактон сахарной кислоты, сахаридную кислоту, кетодезоксинозулоновую кислоту, N-метил-D-глюкамин, 1-амино-1-дезоксид-β-D-галактозу, 1-амино-1-дезоксисорбит, 1-метиламино-1-дезоксисорбит, N-аминоэтилглюконамид); содержащие amino-, карбокси- или тиогруппы дисахариды (например, натриевая соль хондроитиндисахарид, ди(β-D-ксилопиранозил)амин, дигалактуроновою кислоту, гепариндисахарид, дисахарид гиалуриновой кислоты, лактобионовую кислоту); и содержащие amino-, карбокси- или тиогруппы олигосахариды (например, натриевую соль карбоксиметил-β-циклодекстрина, тригалактуроновою кислоту); и их комбинации.

Другой предпочтительный класс увеличивающих гидрофильность агентов включает гидрофильные полимеры, содержащие одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп и/или тиогрупп. Более предпочтительно, если содержание мономерных звеньев, содержащих аминогруппу (-NHR', где R' является таким, как определено выше), карбоксигруппу (-COOH) и/или тиогруппу (-SH) в гидрофильном полимере в качестве увеличивающего гидрофильность агента составляет менее примерно 40%, предпочтительно менее примерно 30%, более предпочтительно менее примерно 20%, еще более предпочтительно менее примерно 10 мас.% в пересчете на полную массу гидрофильного полимера.

Один предпочтительный класс гидрофильных полимеров в качестве увеличивающих гидрофильность агентов включает содержащие amino- или карбоксигруппы полисахариды, например, такие как, карбоксиметилцеллюлоза (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 40% или менее, которое установлено на основе состава повторяющихся звеньев, $-\text{[C}_6\text{H}_{10-m}\text{O}_5(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_m\text{]-}$, где m равно от 1 до 3), карбоксиэтилцеллюлоза (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 36% или менее, которое установлено на основе состава повторяющихся звеньев, $-\text{[C}_6\text{H}_{10-m}\text{O}_5(\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})_m\text{]-}$, где m равно от 1 до 3) карбоксипропилцеллюлоза (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 32% или менее, которое установлено на основе состава повторяющихся звеньев, $-\text{[C}_6\text{H}_{10-m}\text{O}_5(\text{C}_3\text{H}_6\text{CO}_2\text{H})_m\text{]-}$, где m равно от 1 до 3), гиалуриновую кислоту (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 11%, которое установлено на основе состава повторяющихся звеньев, $-(\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{NCO}_2\text{H})-$), хондроитинсульфат (с содержанием карбоксигрупп, составляющим примерно 9,8%, которое установлено на основе состава повторяющихся звеньев, $-(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_{13}\text{NSCO}_2\text{H})-$) или их комбинации.

Другой предпочтительный класс гидрофильных полимеров, используемых в качестве увеличивающих гидрофильность агентов, включает без наложения ограничений: поли(этиленгликоль) (ПЭГ), содержащий одну аминогруппу, карбоксигруппу или тиогруппу (например, ПЭГ-NH₂, ПЭГ-SH, ПЭГ-COOH); H₂N-ПЭГ-NH₂; HOOC-ПЭГ-COOH; HS-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-COOH; HOOC-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-SH; многолучевой ПЭГ, содержащий одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп или тиогрупп; ПЭГ дендримеры, содержащие одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп или тиогрупп; содержащий 2 концевые аминогруппы или 2 концевые

карбоксигруппы гомо- или сополимера нереакционноспособного гидрофильного винилового мономера; содержащий концевую аминогруппу или концевую карбоксигруппу гомо- или сополимера нереакционноспособного гидрофильного винилового мономера; сополимер, который является продуктом полимеризации композиции, содержащей (1) примерно 60 мас.% или менее, предпочтительно от 5 примерно 0,1% до примерно 30%, более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, еще более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% одного или большего количества реакционноспособных виниловых мономеров и (2) по меньшей мере один нереакционноспособный гидрофильный виниловый мономер и/или по меньшей мере один содержащий фосфорилхолин виниловый мономер; и их комбинации. Реакционноспособный виниловый мономер(ы) и нереакционноспособный гидрофильный виниловый мономер(ы) представляет собой описанные выше.

Более предпочтительно, если гидрофильным полимером, используемым в качестве увеличивающего гидрофильность агента, является ПЭГ-NH₂; ПЭГ-SH; ПЭГ-COOH; H₂N-ПЭГ-NH₂; HOOC-ПЭГ-COOH; HS-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-COOH; HOOC-ПЭГ-SH; H₂N-ПЭГ-SH; многолучевой ПЭГ, содержащий одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп или тиогрупп; ПЭГ дендримеры, содержащие одну или большее количество аминогрупп, карбоксигрупп или тиогрупп; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах гомо- или сополимер нереакционноспособного гидрофильного винилового мономера, выбранного из группы, включающей акриламид (ААМ), N,N-диметилакриламид (ДМА), N-винилпирролидон (NVP), N-винил-N-метилацетамид, глицерин(мет)акрилат, гидроксипропил(мет)акрилат, N-гидроксипропил(мет)акриламид, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий среднемолекулярной массой, равной до 400 Да, виниловый спирт, N-метил-3-метил-2-пирролидон, 1-метил-5-метил-2-пирролидон, 5-метил-3-метил-2-пирролидон, N,N-диметиламиноэтил(мет)акрилат, N,N-диметиламинопропил(мет)акриламид, (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и их комбинации; сополимер, который является продуктом полимеризации композиции, содержащей (1) от примерно 0,1% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% (мет)акриловой кислоты, C₂-C₁₂-алкилакриловую кислоту, виниламин, аллиламин, и/или амино-C₂-C₄-алкил(мет)акрилат, и (2) (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и/или по меньшей мере один нереакционноспособный гидрофильный виниловый мономер, выбранный из группы, включающей акриламид, N,N-диметилакриламид, N-винилпирролидон, N-винил-N-метилацетамид, глицерин(мет)акрилат, гидроксипропил(мет)акрилат, N-гидроксипропил(мет)акриламид, C₁-C₄-алкоксиполиэтиленгликоль(мет)акрилат, обладающий среднемолекулярной массой, равной до 400 Да, виниловый спирт и их комбинацию.

Наиболее предпочтительно, если увеличивающим гидрофильность агентом в качестве увеличивающего гидрофильность агента является ПЭГ-NH₂; ПЭГ-SH; ПЭГ-COOH; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах поливинилпирролидон; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах полиакриламид; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах поли(ДМА); моноамино- или монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах сополимер ДМА с NVP; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах сополимер NVP с N,N-диметиламиноэтил(мет)акрилатом; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах поли(виниловый спирт); моноамино-,

монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах поли[(мет) акрилоилоксиэтилфосфорилхолин] гомополимер или сополимер; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах сополимер NVP с виниловым спиртом; моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенный на концах сополимер ДМА с виниловым спиртом; сополимер акриловой кислоты с акриламидом, содержащий от примерно 0,1% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% (мет)акриловой кислоты; сополимер (мет)акриловой кислоты с NVP, содержащий от примерно 0,1% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% (мет) акриловой кислоты; сополимер, который является продуктом полимеризации композиции, содержащей (1) (мет)акрилоилоксиэтилфосфорилхолин и (2) от примерно 0,1% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20%, более предпочтительно от примерно 1% до примерно 15 мас.% карбоновой кислоты, содержащий виниловый мономер и/или содержащий аминогруппу виниловый мономер и их комбинацию.

ПЭГ, содержащие функциональные группы, и многолучевые ПЭГ, содержащие функциональные группы, можно получить от разных коммерческих поставщиков, например Polyscience и Shearwater Polymers, inc. и т.п.

Моноамино-, монокарбоксо-, диамино- или дикарбоксозамещенные на концах гомо- или сополимеры одного или большего количества нереакционноспособных гидрофильных виниловых мономеров или фосфорилхолинсодержащего винилового мономера можно получить по методикам, описанным в патенте US №6218508, который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки. Например, для получения содержащего 2 концевые аминогруппы или 2 концевые карбоксигруппы гомо- или сополимера нереакционноспособного гидрофильного винилового мономера, нереакционноспособного винилового мономера реагент-переносчик цепи, содержащий аминогруппу или карбоксигруппу (например, 2-аминоэтантол, 2-меркаптопропионовая кислота, тиогликолевая кислота, тиомолочная кислота или другие гидроксимеркаптаны, аминамеркаптаны или содержащие карбоксигруппы меркаптаны) и необязательно другой виниловый мономер, сополимеризуют (термически или актинично) с реакционноспособным виниловым мономером (содержащим аминогруппу или карбоксигруппу) в присутствии свободнорадикального инициатора. Обычно отношение количества моль реагента-переносчика цепи к количеству моль всех виниловых мономеров, не являющихся реакционноспособным виниловым мономером, составляет от примерно 1:5 до примерно 1:100, а отношение количества моль реагента-переносчика цепи к количеству моль реакционноспособного винилового мономера составляет 1:1. При таком получении реагент-переносчик цепи, содержащий аминогруппу или карбоксигруппу, используют для регулирования молекулярной массы полученного гидрофильного полимера и образования конца полученного гидрофильного полимера для получения гидрофильного полимера, содержащего одну концевую аминогруппу или карбоксигруппу, а реакционноспособный виниловый мономер образует другую концевую карбоксигруппу или аминогруппу в полученном гидрофильном полимере. Аналогичным образом для получения содержащего концевую аминогруппу или концевую карбоксигруппу гомо- или сополимера нереакционноспособного гидрофильного винилового мономера, нереакционноспособного винилового мономера реагент-переносчик цепи, содержащий аминогруппу или карбоксигруппу (например, 2-аминоэтантол, 2-меркаптопропионовая кислота, тиогликолевая кислота, тиомолочная

кислота или другие гидроксимеркаптаны, аминамеркаптаны или содержащие карбоксигруппы меркаптаны) и необязательно другие виниловые мономеры, сополимеризуют (термически или актинично) при отсутствии любого реакционноспособного винилового мономера.

5 При использовании в настоящем изобретении сополимер неакционноспособного гидрофильного винилового мономера означает продукт полимеризации неакционноспособного гидрофильного винилового мономера с одним или большим количеством дополнительных виниловых мономеров. Сополимеры, содержащие неакционноспособный гидрофильный виниловый мономер и реакционноспособный
10 виниловый мономер (например, содержащие карбоксигруппы виниловый мономер), можно получить по любым хорошо известным методикам радикальной полимеризации или получить от коммерческих поставщиков. Сополимеры, содержащие метакрилоилоксиэтилфосфорилхолин и содержащий карбоксигруппы виниловый
15 мономер, можно получить от фирмы NOP Corporation (например, LIPIDURE® -A и -AF).

Среднемассовая молекулярная масса M_w гидрофильного полимера, содержащего по меньшей мере одну аминогруппу, карбоксигруппу или тиогруппу (в качестве увеличивающего гидрофильность агента), предпочтительно равна от примерно 500 до примерно 1000000, более предпочтительно от примерно 1000 до примерно 500000.

В контексте настоящего изобретения реакцию между увеличивающим гидрофильность агентом и функционализированным эпихлоргидрином полиамином или
20 полиамидами проводят при температуре, равной от примерно 40°C до примерно 100°C, в течение периода времени, достаточного (от примерно 0,3 ч до примерно 24 ч, предпочтительно от примерно 1 ч до примерно 12 ч, еще более предпочтительно от
25 примерно 2 ч до примерно 8 ч) для образования растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы.

В контексте настоящего изобретения концентрацию увеличивающего гидрофильность агента по сравнению с концентрацией функционализированного эпихлоргидрином
30 полиамином или полиамидами необходимо выбрать так, чтобы не сделать полученный гидрофильный полимерный материал нерастворимым в воде (т.е. обладающим растворимостью, равной менее 0,005 г на 100 мл воды при комнатной температуре), и не израсходовать более примерно 99%, предпочтительно примерно 98%, более
35 предпочтительно примерно 97%, еще более предпочтительно примерно 96% азетидиниевых групп функционализированного эпихлоргидрином полиамином или полиамидами.

В контексте настоящего изобретения нагревание предпочтительно проводят путем обработки в автоклаве предварительно сформованной SiHy контактной линзы, которая содержит аминогруппы и/или карбоксигруппы на поверхности контактной линзы и/или
40 вблизи от нее, или базовое покрытие, содержащее аминогруппы и/или карбоксигруппы, и погружена в упаковочный раствор (т.е. забуференный водный раствор), содержащий растворимый в воде термически сшивающийся гидрофильный полимерный материал в герметичной упаковке для линзы при температуре, равной от
45 примерно 118°C до примерно 125°C, в течение примерно 20-90 мин. В этом варианте осуществления настоящего изобретения упаковочный представляет собой забуференный водный раствор, который офтальмологически безопасен после обработки в автоклаве. Альтернативно, проводят предпочтительно путем обработки в автоклаве предварительно сформованной SiHy контактной линзы, которая содержит базовое покрытие и слой растворимого в воде термически сшивающегося гидрофильного

полимерного материала на базовом покрытии, погруженной в упаковочный раствор (т.е. забуференный водный раствор) в герметичной упаковке для линзы при температуре, равной от примерно 118°C до примерно 125°C, в течение примерно 20-90 мин.

Упаковки для линз (или контейнеры), как хорошо известно специалисту в данной области техники, пригодны для обработки в автоклаве и хранения мягкой контактной линзы. В контексте настоящего изобретения можно использовать любую упаковку для линз. Предпочтительно, если упаковка для линз представляет собой блистерную упаковку, которая содержит основание и покрытие, которое присоединено к основанию с возможностью отсоединения, и основание содержит полость для размещения стерильного упаковочного раствора и контактной линзы.

Линзы упаковывают в индивидуальные упаковки, герметизируют и стерилизуют (например, в автоклаве при температуре, равной примерно 120°C или выше, в течение не менее 30 мин) до отправки потребителям. Специалист в данной области техники должен понимать, как герметизировать и стерилизовать упаковки для линз.

В контексте настоящего изобретения упаковочный раствор содержит по меньшей мере один буферный агент и один или большее количество других ингредиентов, известных специалисту в данной области техники. Примеры других ингредиентов включают без наложения ограничений, агенты, регулирующие тоничность, поверхностно-активные вещества, антибактериальные средства, консерванты и смазывающие вещества (или растворимые в воде загустители) (например, производные целлюлозы, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон).

Упаковочный раствор содержит буферный агент в количестве, достаточном для поддержания значения pH упаковочного раствора в необходимом диапазоне, например, предпочтительно в физиологически приемлемом диапазоне, составляющем примерно 6 до примерно 8,5. Можно использовать любые известные физиологически совместимые буферные агенты. Буферные агент, подходящий для использования в качестве компонентов композиции для хранения контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, известны специалисту в данной области техники. Примерами являются борная кислота, бораты, например, борат натрия, лимонная кислота, цитраты, например, цитрат калия, бикарбонаты, например, бикарбонат натрия, TRIS (2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол), Bis-Tris (Бис-(2-гидроксиэтил)-имино-трис-(гидроксиметил)-метан), бис-аминополиолы, триэтанолламин, ACES (N-(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота), BES (N,N-Бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота), HEPPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), MES (2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота), MOPS (3-[N-морфолино]-пропансульфоновая кислота), PIPES (пиперазин-N,N'-бис(2-этансульфоновая кислота), TES (N-[трис(гидроксиметил)метил]-2-аминоэтансульфоновая кислота), их соли, фосфатные буферы, например Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 и KH_2PO_4 или их смеси. Предпочтительным бис-аминополиолом является 1,3-бис(трис[гидроксиметил]-метиламино)пропан (бис-TRIS-пропан). Количество каждого буферного агента в упаковочном растворе предпочтительно составляет от 0,001% до 2%, предпочтительно от 0,01% до 1%; наиболее предпочтительно от примерно 0,05% до примерно 0,30 мас. %.

Упаковочный раствор обладает тоничностью, составляющей от примерно 200 до примерно 450 миллиосмол (мОсм), предпочтительно от примерно 250 до примерно 350 мОсм. Тоничность упаковочного раствора можно регулировать путем добавления органических или неорганических веществ, которые влияют на тоничность. Подходящие офтальмологически приемлемые агенты, регулирующие тоничность, включают, но не ограничиваются только ими хлорид натрия, хлорид калия, глицерин, пропиленгликоль,

полиолы, манниты, сорбит, ксилит и их смеси.

Упаковочный раствор, предлагаемый в настоящем изобретении, обладает вязкостью, равной от примерно 1 сП до примерно 20 сП, предпочтительно от примерно 1,2 сП до примерно 10 сП, более предпочтительно от примерно 1,5 сП до примерно 5 сП, при 25°C.

В предпочтительном варианте осуществления упаковочный раствор содержит предпочтительно от примерно 0,01% до примерно 2%, более предпочтительно от примерно 0,05% до примерно 1,5%, еще более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 1%, наиболее предпочтительно от примерно 0,2% до примерно 0,5 мас.% растворимого в воде термически сшивающегося гидрофобного полимерного материала, предлагаемого в настоящем изобретении.

Упаковочный раствор, предлагаемый в настоящем изобретении, может содержать увеличивающий вязкость полимер. Увеличивающий вязкость полимер предпочтительно является неионогенным. Увеличение вязкости раствора приводит к образованию на линзе пленки, которая может облегчить комфортабельное ношение контактной линзы. Компонент, увеличивающий вязкость, также может уменьшить нагрузку на поверхность глаза при надевании линзы, а также уменьшить раздражение глаза.

Предпочтительные увеличивающие вязкость полимеры включают, но не ограничиваются только ими, растворимые в воде простые эфиры целлюлоза (например, метилцеллюлоза (МЦ), этилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) или их смесь), растворимые в воде поливиниловые спирты (ПВС), высокомолекулярный поли(этиленоксид), обладающий молекулярной массой, превышающей примерно 2000 (до 10000000 Да), поливинилпирролидон, обладающий молекулярной массой, равной от примерно 30000 Да до примерно 1000000 Да, сополимер N-винилпирролидона и по меньшей мере одного диалкиламиноалкил(мет)акрилата, содержащего 7-20 атомов углерода, и их комбинации. Растворимые в воде простые эфиры целлюлозы и сополимеры N-винилпирролидона и диметиламиноэтилметакрилата являются наиболее предпочтительными увеличивающими вязкость полимерами. Сополимеры N-винилпирролидона и диметиламиноэтилметакрилата имеются в продаже, например Сополимер 845 и Сополимер 937, выпускающиеся фирмой ISP.

Увеличивающий вязкость полимер содержится в упаковочном растворе в количестве, составляющем от примерно 0,01% до примерно 5 мас.%, предпочтительно от примерно 0,05% до примерно 3 мас.%, еще более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 1 мас.% в пересчете на полное количество упаковочного раствора.

Упаковочный раствор может дополнительно содержать полиэтиленгликоль, обладающий молекулярной массой, равной примерно 1200 или менее, более предпочтительно 600 или менее, наиболее предпочтительно от примерно 100 до примерно 500 Да.

Если шитое покрытие и/или упаковочный раствор содержит полимерный материал, содержащий полиэтиленгликолевые сегменты, упаковочный раствор предпочтительно содержит α -оксо-многоосновную кислоту или ее соль в количестве, достаточном для обеспечения уменьшенной подверженности сегментов полиэтиленгликоля окислительному разложению. В находящейся в совместной собственности и на рассмотрении заявке на патент (публикация заявки на патент US №2004/0116564 A1, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки) раскрыто, что оксо-многоосновная кислота или ее соль может уменьшить

подверженность окислительному разложению содержащего ПЭГ полимерного материала.

5 Типичные α -оксо-многоосновные кислоты или их биологически совместимые соли включают, но не ограничиваются только ими, лимонную кислоту, 2-кетоглутаровую кислоту или яблочную кислоту или их биологически совместимые (предпочтительно офтальмологически совместимые) соли. Более предпочтительно, если α -оксо-многоосновная кислота представляет собой лимонную или яблочную кислоту или их биологически совместимые (предпочтительно офтальмологически совместимые) соли (например, натриевые, калиевые и т.п.).

10 В контексте настоящего изобретения раствор может дополнительно содержать муциноподобные вещества, офтальмологически благоприятные вещества и/или поверхностно-активные вещества. Типичные муциноподобные вещества, описанные выше, типичные офтальмологически благоприятные вещества, описанные выше, типичные поверхностно-активные вещества, описанные выше, можно использовать в этом варианте осуществления.

15 В предпочтительном варианте осуществления SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает относительно длительным временем разрушения водяной пленки (ВРВП). ВРВП означает время, необходимое для разрушения водяной пленки (нарушения смачивания), когда открывается находящийся под ней материал линзы, определяемое при визуальном обследовании. SiHy контактная линза, обладающая 20 более длительным ВРВП, может удерживать пленку воды (слезной жидкости) на поверхности в течение относительно более длительного периода времени при ношении линзы в глазе. Образование сухих участков в промежутке между морганиями век менее вероятно, и может быть обеспечен улучшенный комфорт при ношении. ВРВП можно 25 определить по методикам, описанным в приведенном ниже примере. Предпочтительно, если SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает гидрофильностью поверхности, характеризующейся временем разрушения водяной пленки, равным не менее примерно 10 с.

30 В предпочтительном варианте осуществления SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает смачиваемостью поверхности, характеризующейся средним краевым углом смачивания водой, равным примерно 90° или менее, предпочтительно примерно 80° или менее, более предпочтительно примерно 70° или менее, еще более предпочтительно примерно 60° или менее, наиболее предпочтительно 35 примерно 50° или менее.

В предпочтительном варианте осуществления SiHy контактная линза обладает способностью пропускать кислород, равной не менее примерно 40, предпочтительно не менее примерно 60, более предпочтительно не менее примерно 80, еще более 40 предпочтительно не менее примерно 100, наиболее предпочтительно не менее примерно 120 барреров/мм.

45 Следует понимать, что, хотя в этом объекте настоящего изобретения различные варианты осуществления, включая предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, могли быть описаны выше по отдельности, их можно объединить и/или использовать совместно любым желательным образом в способе, предлагаемый в настоящем изобретении, для образования других вариантов осуществления силиконовых гидрогелевых контактных линз, предлагаемых в настоящем изобретении.

Другим объектом настоящего изобретения является гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная

линза, предлагаемая в настоящем изобретении, включает: силиконовый гидрогелевый материал в качестве объемного материала, переднюю поверхность и противоположащую заднюю поверхность; где контактная линза обладает способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 40, предпочтительно не менее примерно 60, более предпочтительно не менее примерно 80, еще более предпочтительно не менее примерно 110 барреров/мм, и профилем модуля поверхности по сечению, который включает по самой короткой линии между наружной и внутренней поверхностями на поверхности сечения контактной линзы переднюю наружную зону, включающую переднюю поверхность и область вблизи от нее, внутреннюю зону, включающую центр самой короткой линии и область вблизи от нее, и заднюю наружную зону, включающую заднюю поверхность и область вблизи от нее, где передняя наружная зона обладает средним модулем передней поверхности (обозначенным как \overline{SM}_{Ant}), где задняя наружная зона обладает средним модулем задней поверхности (обозначенным как \overline{SM}_{Post}), где внутренняя зона обладает средним модулем внутренней поверхности

(обозначенным как \overline{SM}_{Inner}), где по меньшей мере один из $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Post}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ и

$\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Ant}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ составляет не менее примерно 20%, предпочтительно не менее

примерно 25%, более предпочтительно не менее примерно 30%, еще более предпочтительно не менее примерно 35%, наиболее предпочтительно не менее примерно 40%. Предпочтительно, если передняя и задняя наружные зоны обладают толщиной, равной не менее примерно 0,1 мкм, предпочтительно от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм, более предпочтительно от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм, еще более предпочтительно от примерно 0,5 мкм до примерно 12,5 мкм, наиболее предпочтительно от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм.

В предпочтительном варианте осуществления гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза может обладать модулем упругости (или модулем Юнга), равным от примерно 0,3 МПа до примерно 1,8 МПа, предпочтительно от примерно 0,4 МПа до примерно 1,5 МПа, более предпочтительно от примерно 0,5 МПа до примерно 1,2 МПа; содержанием воды, равным от примерно 10% до примерно 75%, предпочтительно от примерно 10% до примерно 70%, более предпочтительно от примерно 15% до примерно 65%; еще более предпочтительно от примерно 20% до примерно 60%, наиболее предпочтительно от примерно 25% до примерно 55 мас.%; смачиваемостью поверхности, характеризующейся средним краевым углом смачивания водой, равным примерно 90° или менее, предпочтительно примерно 80° или менее, более предпочтительно примерно 70° или менее, еще более предпочтительно примерно 60° или менее, наиболее предпочтительно примерно 50° или менее; гидрофильностью поверхности, характеризующейся значением ВРВП, равным не менее примерно 10 с; или их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп (например, карбоксигрупп), характеризующейся прилипанием не более примерно 200, предпочтительно не более примерно 160, более предпочтительно не более примерно 120, еще более предпочтительно не более примерно 90, наиболее предпочтительно не более примерно 60 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии

положительно заряженных частиц. Для обеспечения низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп (например, карбоксигрупп) передний и задний гидрогелевые слои должны обладать относительно низким содержанием карбоновой кислоты. Предпочтительно, если передний и задний гидрогелевые слои 5 обладают содержанием карбоновой кислоты, равным примерно 20 мас.% или менее, предпочтительно примерно 15 мас.% или менее, еще более предпочтительно примерно 10 мас.% или менее, наиболее предпочтительно примерно 5 мас.% или менее.

В другом предпочтительном варианте осуществления SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает хорошей гладкостью поверхности, 10 характеризующейся значением критического коэффициента трения (обозначенного как ККОТ), равным примерно 0,046 или менее, предпочтительно примерно 0,043 или менее, более предпочтительно примерно 0,040 или менее. Альтернативно, SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, предпочтительно обладает гладкостью поверхности, лучшей, чем ACUVUE OASYS или ACUVUE TruEye, по данным 15 слепого исследования по методикам определения гладкости поверхности, описанным в примере 1.

В другом предпочтительном варианте осуществления гидратированная SiHy контактная линза предпочтительно обладает высокой стойкостью к протиранию пальцами, о чем свидетельствует отсутствие на поверхности линий растрескивания, 20 видимых в темном поле после протирания пальцами SiHy контактной линзы. Предполагается, что вызванное протиранием пальцами растрескивание поверхности может уменьшить гладкость поверхности и/или может не быть способным предотвратить миграцию кремния на поверхность (воздействие).

В другом предпочтительном варианте осуществления гидратированная SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит внутренний слой силиконового гидрогелевого материала, передний наружный гидрогелевый слой и 25 задний наружный гидрогелевый слой, где передний и задний гидрогелевые слои обладают в основном постоянной толщиной и объединяются на наружной кромке контактной линзы, полностью закрывая внутренний слой силиконового гидрогелевого 30 материала. Следует понимать, что первая и вторая наружные зоны в профиле модуля поверхности по сечению соответствуют двум наружным гидрогелевым слоям, а внутренняя зона соответствует внутреннему слою силиконового гидрогелевого материала. Все различные варианты осуществления наружных гидрогелевых слоев (сшитого покрытия), описанные выше для другого объекта настоящего изобретения, 35 можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения в качестве наружных гидрогелевых слоев. Все различные варианты осуществления внутреннего слоя силиконового гидрогелевого материала, описанные выше для другого объекта настоящего изобретения, можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения в 40 качестве внутреннего слоя силиконового гидрогелевого материала.

В соответствии с этим объектом настоящего изобретения наружные гидрогелевые слои обладают в основном постоянной толщиной и обладают толщиной, равной не 45 менее примерно 0,1 мкм, предпочтительно от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм, более предпочтительно от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм, еще более предпочтительно от примерно 0,5 мкм до примерно 12,5 мкм, наиболее предпочтительно от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм. Толщина каждого наружного гидрогелевого слоя SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, определяют путем проводимого с помощью АСМ анализа сечения SiHy контактной линзы в

полностью гидратированном состоянии, как это описано выше. В более предпочтительном варианте осуществления толщина каждого наружного гидрогелевого слоя равна не более примерно 30% (т.е. 30% или менее), предпочтительно не более примерно 20% (20% или менее), более предпочтительно не более примерно 10% (10% или менее) толщины в центре SiHy контактной линзы в полностью гидратированном состоянии. Кроме того, каждый из двух наружных гидрогелевых слоев в основном не содержит кремния (что характеризуется выраженным в атомных процентах содержанием кремния, равным примерно 5% или менее, предпочтительно примерно 4% или менее, еще более предпочтительно примерно 3% или менее в пересчете на содержание всех элементов, определенное с помощью анализа посредством РЭС контактной линзы в высушенном состоянии), предпочтительно совсем не содержит кремния. Следует понимать, что небольшое количество кремния необязательно может быть включено (но предпочтительно, если не включено) в полимерную сетку наружного гидрогелевого слоя, так чтобы оно не приводило к значительному ухудшению характеристик поверхности (гидрофильность, смачиваемость, и/или гладкость поверхности) SiHy контактной линзы.

В другом предпочтительном варианте осуществления два наружных гидрогелевых слоя гидратированной SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, обладают содержанием воды, превышающим содержание воды (обозначенное как $WC_{\text{Линза}}$) в гидратированной силиконовой гидрогелевой контактной линзе, и более предпочтительно должно не менее, чем примерно в 1,2 раза (т.е. 120%) превышать $WC_{\text{Линза}}$. Предполагается, что отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя может примерно соответствовать содержанию воды в наружном гидрогелевом слое, как отмечено выше. Если $WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 45% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя предпочтительно составляет не менее примерно 150%, более предпочтительно не менее примерно 200%, более предпочтительно не менее примерно 250%, еще более предпочтительно не менее примерно 300%. Если $WC_{\text{Линза}}$ превышает 45%, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее

примерно $\frac{120 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %, предпочтительно примерно $\frac{130 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %, более

предпочтительно примерно $\frac{140 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %, еще более предпочтительно примерно

$\frac{150 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %. В альтернативных предпочтительных вариантах осуществления, если

$WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 55% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 150%; если $WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 60% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 200%; если $WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 65% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 250%; если $WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 70% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 300%.

Предпочтительно, если SiHy контактная линза также содержит переходный слой, расположенный между силиконовым гидрогелевым материалом и наружным

гидрогелевым слоем. Все различные варианты осуществления переходного слоя, описанные для предыдущего объекта настоящего изобретения, можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения.

5 Гидратированную SiHy контактная линза, предлагаемую в настоящем изобретении, можно изготовить способами, описанными выше. Все различные варианты осуществления внутреннего слоя (т.е. силиконового гидрогелевого материала), описанные выше, можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения в качестве силиконового гидрогелевого ядра. Все различные варианты осуществления, описанные выше для предыдущего объекта
10 настоящего изобретения, можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения.

Следует понимать, что, хотя в этом объекте настоящего изобретения различные варианты осуществления, включая предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, могли быть описаны выше по отдельности, их можно
15 объединить и/или использовать совместно любым желательным образом в способе, предлагаемый в настоящем изобретении, для образования других вариантов осуществления силиконовых гидрогелевых контактных линз, предлагаемых в настоящем изобретении. Все различные варианты осуществления, описанные выше для предыдущего объекта настоящего изобретения, можно использовать по отдельности или в комбинации
20 любым желательным образом в этом объекте настоящего изобретения.

Другим объектом настоящего изобретения является гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, включает: силиконовый гидрогелевый материал в качестве объемного материала, переднюю поверхность и противоположающую
25 заднюю поверхность; где контактная линза обладает: (1) способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 40, предпочтительно не менее примерно 60, более предпочтительно не менее примерно 80, еще более предпочтительно не менее примерно 110 барреров/мм, и (2) гладкостью поверхности, характеризующейся значением критического коэффициента трения (обозначенного как ККОТ), равным
30 примерно 0,046 или менее, предпочтительно примерно 0,043 или менее, более предпочтительно примерно 0,040 или менее, где передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, включая карбоксигруппы, характеризующейся прилипанием не более примерно 200,
35 предпочтительно не более примерно 160, более предпочтительно не более примерно 120, еще более предпочтительно не более примерно 90, наиболее предпочтительно не более примерно 60 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

В предпочтительном варианте осуществления гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза обладает модулем упругости (или модулем Юнга),
40 равным от примерно 0,3 МПа до примерно 1,8 МПа, предпочтительно от примерно 0,4 МПа до примерно 1,5 МПа, более предпочтительно от примерно 0,5 МПа до примерно 1,2 МПа; содержанием воды, равным от примерно 10% до примерно 75%, предпочтительно от примерно 10% до примерно 70%, более предпочтительно от примерно 15% до примерно 65%; еще более предпочтительно от примерно 20% до
45 примерно 60%, наиболее предпочтительно от примерно 25% до примерно 55 мас.%; смачиваемостью поверхности, характеризующейся средним краевым углом смачивания водой, равным примерно 90° или менее, предпочтительно примерно 80° или менее, более предпочтительно примерно 70° или менее, еще более предпочтительно примерно

60° или менее, наиболее предпочтительно примерно 50° или менее; гидрофильностью поверхности, характеризующейся значением ВРВП, равным не менее примерно 10 с; или их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления гидратированная SiNu контактная линза предпочтительно обладает высокой стойкостью к протиранию пальцами, о чем свидетельствует отсутствие на поверхности линий растрескивания, видимых в темном поле после протирания пальцами SiNu контактной линзы. Предполагается, что вызванное протиранием пальцами растрескивание поверхности может уменьшить гладкость поверхности и/или может не быть способным предотвратить миграцию кремния на поверхность (воздействие).

В другом предпочтительном варианте осуществления гидратированная SiNu контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит внутренний слой силиконового гидрогелевого материала, передний наружный гидрогелевый слой и задний наружный гидрогелевый слой, где передний и задний гидрогелевые слои обладают в основном постоянной толщиной и объединяются на наружной кромке контактной линзы, полностью закрывая внутренний слой силиконового гидрогелевого материала. Следует понимать, что первые и вторые наружные зоны в профиле модуля поверхности по сечению соответствуют двум наружным гидрогелевым слоям, а внутренняя зона соответствует внутреннему слою силиконового гидрогелевого материала. Все различные варианты осуществления наружных гидрогелевых слоев (сшитого покрытия), описанные выше для другого объекта настоящего изобретения, можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения в качестве наружных гидрогелевых слоев. Все различные варианты осуществления внутреннего слоя силиконового гидрогелевого материала, описанные выше для другого объекта настоящего изобретения, можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения в качестве внутреннего слоя силиконового гидрогелевого материала.

В соответствии с этим объектом настоящего изобретения наружные гидрогелевые слои обладают в основном постоянной толщиной и обладают толщиной, равной не менее примерно 0,1 мкм, предпочтительно от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм, более предпочтительно от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм, еще более предпочтительно от примерно 0,5 мкм до примерно 12,5 мкм, наиболее предпочтительно от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм. Толщину каждого наружного гидрогелевого слоя SiNu контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, определяют путем проводимого с помощью АСМ анализа сечения SiNu контактной линзы в полностью гидратированном состоянии, как это описано выше. В более предпочтительном варианте осуществления толщина каждого наружного гидрогелевого слоя предпочтительно составляет не более примерно 30% (т.е. 30% или менее), предпочтительно не более примерно 20% (20% или менее), более предпочтительно не более примерно 10% (10% или менее) от толщины в центре SiNu контактной линзы в полностью гидратированном состоянии. Кроме того, каждый из двух наружных гидрогелевых слоев в основном не содержит кремния (что характеризуется выраженным в атомных процентах содержанием кремния, равным примерно 5% или менее, предпочтительно примерно 4% или менее, еще более предпочтительно примерно 3% или менее в пересчете на содержание всех элементов, определенное с помощью анализа посредством РЭС контактной линзы в высушенном состоянии), предпочтительно совсем не содержит кремния. Следует понимать, что небольшое количество кремния необязательно может быть включено (но предпочтительно, если не включено) в

полимерную сетку наружного гидрогелевого слоя, так чтобы оно не приводило к значительному ухудшению характеристик поверхности (гидрофильность, смачиваемость, и/или гладкость поверхности) SiНu контактной линзы. Для обеспечения низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп (например, карбоксигрупп) передний и задний гидрогелевые слои должны обладать относительно низким содержанием карбоновой кислоты. Предпочтительно, если передний и задний гидрогелевые слои обладают содержанием карбоновой кислоты, равным примерно 20 мас.% или менее, предпочтительно примерно 15 мас.% или менее, еще более предпочтительно примерно 10 мас.% или менее, наиболее предпочтительно примерно 5 мас.% или менее.

В другом предпочтительном варианте осуществления два наружных гидрогелевых слоя гидратированной SiНu контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, обладают содержанием воды, превышающим содержание воды (обозначенное как $WC_{\text{Линза}}$) в гидратированной силиконовой гидрогелевой контактной линзе, и более предпочтительно должно не менее, чем примерно в 1,2 раза (т.е. 120%) превышать содержание воды ($WC_{\text{Линза}}$) в гидратированной силиконовой гидрогелевой контактной линзе. Предполагается, что отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя может примерно соответствовать содержанию воды в наружном гидрогелевом слое, как отмечено выше. Если $WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 45% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя предпочтительно составляет не менее примерно 150%, более предпочтительно не менее примерно 200%, более предпочтительно не менее примерно 250%, еще более предпочтительно не менее примерно 300%. Если $WC_{\text{Линза}}$ превышает 45%, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее

примерно $\frac{120 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %, предпочтительно примерно $\frac{130 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %, более

предпочтительно примерно $\frac{140 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %, еще более предпочтительно примерно

$\frac{150 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %. В альтернативных предпочтительных вариантах осуществления, если

$WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 55% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 150%; если $WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 60% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 200%; если $WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 65% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 250%; если $WC_{\text{Линза}}$ составляет примерно 70% или менее, то отношение набухания в воде для каждого наружного гидрогелевого слоя составляет не менее примерно 300%.

В другом предпочтительном варианте осуществления передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают приведенным модулем поверхности, составляющим не менее примерно 20%, предпочтительно не менее примерно 25%, более предпочтительно не менее примерно 30%, еще более предпочтительно не менее примерно 35%, наиболее предпочтительно не менее примерно 40%, относительно внутреннего слоя.

Предпочтительно, если SiНu контактная линза также содержит переходный слой,

расположенный между силиконовым гидрогелевым материалом и наружным гидрогелевым слоем. Все различные варианты осуществления переходного слоя, описанные для предыдущего объекта настоящего изобретения, можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения.

5 Гидратированную SiHy контактную линзу, предлагаемую в настоящем изобретении, можно изготовить способами, описанными выше. Все различные варианты осуществления внутреннего слоя (т.е. силиконового гидрогелевого материала), описанные выше, можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения в качестве силиконового гидрогелевого ядра. Все
10 различные варианты осуществления, описанные выше для предыдущего объекта настоящего изобретения, можно использовать по отдельности или в любой комбинации в этом объекте настоящего изобретения.

Следует понимать, что, хотя в этом объекте настоящего изобретения различные варианты осуществления, включая предпочтительные варианты осуществления
15 настоящего изобретения, могли быть описаны выше по отдельности, их можно объединить и/или использовать совместно любым желательным образом в способе, предлагаемый в настоящем изобретении, для образования других вариантов осуществления силиконовых гидрогелевых контактных линз, предлагаемых в настоящем изобретении. Все различные варианты осуществления, описанные выше для предыдущего
20 объекта настоящего изобретения, можно использовать по отдельности или в комбинации любым желательным образом в этом объекте настоящего изобретения.

Приведенное выше раскрытие позволяет специалисту с общей подготовкой в данной области техники осуществить настоящее изобретение. В различные варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, можно внести разные
25 модификации, изменения и использовать их комбинации. Для того чтобы читатель лучше понял предпочтительные варианты осуществления и их преимущества, представлены приведенные ниже примеры. Следует понимать, что описание и примеры являются типичными.

Хотя различные варианты осуществления настоящего изобретения описаны с
30 использованием специальных терминов, устройств и методик, такое описание приведено только в иллюстративных целях. Используемые термины являются описательными, а не ограничивающими. Следует понимать, что специалистами в данной области техники в настоящее изобретение могут быть внесены изменения и модификации без отклонения от его сущности или объема, который определяется приведенной ниже формулой
35 изобретения. Кроме того, следует понимать, что особенности различных вариантов осуществления могут быть полностью или частично перенесены из одних в другие. Поэтому сущность и объем прилагаемой формулы изобретения не ограничиваются описанием приведенных предпочтительных вариантов осуществления.

Пример 1

40 Измерения проницаемости для кислорода

Кажущуюся проницаемость линзы для кислорода и способность материала линзы пропускать кислород определяют по методике, аналогичной описанной в патенте US №5760100 и в публикации Winterton et al. (The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea 111, H.D. Cavanagh Ed., Raven Press: New York 1988, pp.273-280), которые
45 во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Потoki кислорода (J) измеряют при 34°C во влажной ячейке (т.е. относительную влажность потоков газа поддерживают равной примерно 100%) с помощью прибора Dk1000 (выпускается фирмой Applied Design and Development Co., Norcross, GA) или аналогичного

аналитического прибора. Поток воздуха, обладающий известным содержанием кислорода (например, 21%), пропускают с одной стороны линзы со скоростью, равной примерно от 10 до 20 см³/мин, а с противоположной стороны линзы пропускают поток азота со скоростью, равной примерно от 10 до 20 см³/мин. Перед проведением измерения образец приводят в равновесие с используемыми при исследовании средами (т.е. физиологическим раствором или дистиллированной водой) при установленной для исследования температуре в течение не менее 30 мин, но не более 45 мин. Перед проведением измерения любые используемые при исследовании среды, применяющиеся в качестве верхнего слоя, приводят в равновесие при установленной для исследования температуре в течение не менее 30 мин, но не более 45 мин. Скорость перемешивающего электродвигателя устанавливают равной 1200±50 об/мин, что соответствует установке 400±15 шагового регулятора частоты вращения электродвигателя. Измеряют барометрическое давление вокруг системы, $P_{\text{измеренное}}$. Толщину (t) линзы на участке, используемом для исследований, определяют путем измерения примерно в 10 положениях микрометром Mitotoya VL-50 или аналогичным прибором и усреднения результатов измерений. Концентрацию кислорода в потоке азота (т.е. кислорода, который диффундирует через линзу) измеряют с помощью прибора DK1000. Кажущуюся проницаемость для кислорода материала линзы, Dk_{app} (в баррерах), определяют по следующей формуле:

$$Dk_{\text{app}} = Jt / (P_{\text{кислорода}})$$

в которой J = поток кислорода [мкл O₂/см²·мин]

$P_{\text{кислорода}} = (P_{\text{измеренное}} - P_{\text{паров воды}}) = (\%O_2 \text{ в потоках воздуха}) [\text{мм рт.ст.}] =$ парциальное давление кислорода в потоке воздуха

$P_{\text{измеренное}}$ = барометрическое давление (мм рт.ст.)

$P_{\text{паров воды}} = 0$ мм рт.ст. при 34°C (в сухой ячейке) (мм рт.ст.)

$P_{\text{паров воды}} = 40$ мм рт.ст. при 34°C (во влажной ячейке) (мм рт.ст.)

t = средняя толщина линзы на участке, используемом для исследований (мм)

Dk_{app} выражается в баррерах.

Кажущуюся способность материала пропускать кислород (Dk/t) можно рассчитать путем деления проницаемости для кислорода (Dk_{app}) на среднюю толщину линзы (t).

Результаты описанных выше измерений не скорректированы на так называемый эффект граничного слоя, который приписывается использованию водной или солевой ванны на верхней части контактной линзы во время измерения потока кислорода. Эффект граничного слоя приводит к тому, что приведенное значение кажущейся Dk силиконового гидрогелевого материала меньше реального значения собственной Dk . Кроме того, относительное влияние эффект граничного слоя в случае более тонких линз больше, чем в случае более толстых линз. В результате приведенное значение Dk изменяется в зависимости от толщины линзы, когда оно должно быть постоянным.

Значение собственной Dk линзы можно определить на основании значения Dk , скорректированного на поверхностное сопротивление потоку кислорода, обусловленное влиянием пограничного слоя, следующим образом.

С использованием одинакового оборудования измеряют значения кажущейся проницаемости для кислорода (одно значение) для эталонных линз lotrafilcon A (Focus[®] N&D[®], выпускающаяся фирмой CIBA VISION CORPORATION) или lotrafilcon B

(AirOptix™, выпускающаяся фирмой CIBA VISION CORPORATION). Эталонные линзы обладают такой же оптической силой, как исследуемые линзы, и измерения проводят одновременно с измерениями для исследуемых линз.

С использованием одинакового оборудования поток кислорода через набор 5 обладающих разной толщиной линз lotrafilcon A или lotrafilcon B (эталонных) измеряют по методике определения кажущейся Dk , описанной выше, и получают значение собственной Dk (Dk_i) для эталонной линзы. Набор толщин должен охватывать диапазон, составляющий примерно 100 мкм или более. Предпочтительно, если диапазон толщин 10 эталонных линз включает толщины исследуемых линз. Значение Dk_{app} для этих эталонных линз следует измерять на том же оборудовании, что и в случае исследуемых линз, и в идеальном случае измерения проводят одновременно с измерениями для исследуемых линз. В течение эксперимента настройки оборудования и параметры измерения должны быть постоянными. При желании для каждого образца измерения можно провести несколько раз.

15 Определяют значение остаточного сопротивления для кислорода, R_r по данным для эталонной линзы с использованием для расчетов уравнения 1.

$$20 R_r = \frac{\sum \left(\frac{1}{Dk_{app}} - \frac{t}{Dk_i} \right)}{n} \quad (1)$$

где t означает толщину исследуемой линзы (т.е. и эталонной линзы) и n означает количество исследуемых эталонных линз. Строят зависимость значения остаточного сопротивления для кислорода, R_r от значений t и аппроксимируют зависимостью вида 25 $Y=a+bX$, где для линзы j , $Y_j=(\Delta P/J)_j$ и $X=t_j$. Остаточное сопротивление для кислорода, R_r равно a .

Определенное выше значение остаточного сопротивления для кислорода используют для расчета скорректированной проницаемости для кислорода Dk_c (оцененная 30 собственная Dk) для исследуемых линз с помощью уравнения 2.

$$Dk_c = t / \left[\left(\frac{t}{Dk_a} \right) - R_r \right] \quad (2)$$

Оцененную собственную Dk исследуемой линзы можно использовать для расчета того, какой будет кажущаяся Dk (Dk_{a_std}) при стандартной толщине линзы в той же 35 исследуемой среде с помощью уравнения 3. Стандартная толщина (t_{std}) lotrafilcon A=85 мкм. Стандартная толщина lotrafilcon B=60 мкм.

$$Dk_{a_std} = t_{std} / \left[\left(\frac{t_{std}}{Dk_c} \right) + R_{r_std} \right] \quad (3)$$

Измерения проницаемости для ионов

40 Проницаемость линзы для ионов определяют по методикам, описанным в патенте US №5760100 (который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки. Значения проницаемости для ионов, приведенные в последующих примерах, представляют собой относительные коэффициенты диффузии Ionoflux (D/D_{ref}) по сравнению с эталонным материалом линзы, в качестве которого используется 45 материал Alsacon. Alsacon обладает коэффициентом диффузии Ionoflux, равным $0,314 \times 10^{-3}$ мм²/мин.

Определение гладкости поверхности

Показатель гладкости поверхности определяют по количественной схеме

ранжирования, в которой 0 приписывают контрольным линзам с покрытием из полиакриловой кислоты и 4 приписывают имеющимся в продаже линзам Air Optix™. Образцы промывают избытком дистиллированной не менее 3 раз и затем перед исследованием переносят в ЗФФ. Перед исследованием руки моют раствором мыла, 5 тщательно промывают дистиллированной водой и затем сушат салфетками KimWipe®. Образцы удерживают между пальцами и числовое значение определяют для каждого образца путем сравнения с указанными выше стандартными линзами, описанными выше. Например, если установлено, что линзы лишь немного лучше, чем линзы Air Optix™, то им присваивают число 3. Для обеспечения согласованности все определения 10 независимо одни и те же два оператора, чтобы исключить систематическую погрешность и чтобы полученные ранее данные демонстрировали очень хорошее качественное согласие и согласованность при оценках.

Исследования гидрофильности/смачиваемости поверхности. Краевой угол смачивания водой на контактной линзе является общей мерой гидрофильности поверхности (или 15 смачиваемости) контактной линзы. В частности, меньший краевой угол смачивания водой соответствует более гидрофильной поверхности. Средние краевые углы смачивания (по методике неподвижной капли) контактных линз с использованием устройства VCA 2500 XE для определения краевого угла смачивания, выпускающегося фирмой AST, Inc., находящейся по адресу Boston, Massachusetts. С помощью этой 20 аппаратуры можно измерять наступающие или отступающие краевые углы смачивания или неизменяющиеся (статические) краевые углы смачивания. Измерения для полностью гидратированных контактных линз и сразу после высушивания капель проводят следующим образом. Контактную линзу извлекают из сосуда и 3 раза промывают с 25 помощью ~200 мл свежей дистиллированной воды для удаления с поверхности линзы слабо связанных упаковочных добавок. Затем линзы помещают сверху на чистую безворсовую ткань (Alpha Wipe TX1009), тщательно промокают для удаления находящейся на поверхности воды, закрепляют на подставке устройства для измерения краевого угла смачивания, обдувают струей сухого воздуха до высушивания и в 30 заключение по методике неподвижной капли автоматически определяют краевой угол смачивания с использованием программного обеспечения, предоставленного изготовителем. Дистиллированной вода, используемая для измерения краевого угла смачивания, обладает удельным электрическим сопротивлением >18 МОм·см, и объем 35 используемой капли равен 2 мкл. Обычно силиконовые гидрогелевые линзы без покрытия (после обработки в автоклаве) обладают измеренным по методике неподвижной капли краевым углом смачивания, равным примерно 120°. Перед соприкосновением с контактными линзами пинцет и подставку тщательно промывают изопропанолом и промывают дистиллированной водой.

Исследования времени разрушения водяной пленки (ВРВП). Гидрофильность поверхности линз (после обработки в автоклаве) оценивают путем определения времени, 40 необходимого до начала разрушения водяной пленки на поверхности линзы. Вкратце, методика заключается в следующем: линзы извлекают из сосуда и 3 раза промывают с помощью ~ 200 мл свежей дистиллированной воды для удаления с поверхности линзы слабо связанных упаковочных добавок. Линзу извлекают из раствора и держат перед ярким источником света. Визуально оценивают время, необходимое для разрушения 45 водяной пленки (нарушения смачивания), когда открывается находящийся под ней материал линзы. На линзах без покрытия пленка обычно разрушается сразу после извлечения из дистиллированной воды и для нее устанавливают, что ВРВП равно 0 с. Линзы, у которых $ВРВП \geq 5$ с считаются обладающими хорошей гидрофильностью и

также предполагается, что они обладают достаточной способностью сохранять пленку слезной жидкости в глазе.

Исследования целостности покрытия. Целостность покрытия на поверхности контактной линзы можно исследовать по методике окрашивания красителем судан 5 черный, описанной ниже. Контактные линзы с покрытием (ПСЛ покрытие, плазменное покрытие или любые другие покрытия) погружают в раствор красителя судан черный (судан черный в масле с витамином Е). Краситель судан черный является гидрофобным и обладает сильной склонностью адсорбироваться гидрофобным материалом или на гидрофобной поверхности линзы, или гидрофобных участках гидрофобной линзы, на 10 которую частично нанесено покрытие (например, силиконовой гидрогелевой контактной линзы). Если покрытие на гидрофобной линзе является целостным, то на линзе или внутри нее не наблюдаются окрашенные участки. Все исследуемые линзы являются 15 полностью гидратированными.

Исследования долговечности покрытия. Линзы 30 раз протирают пальцами с 15 использованием универсального раствора для ухода за линзами Solo-care® и затем промывают солевым раствором. Эту процедуру повторяют заданное количество раз, например, от 1 до 30 раз (т.е. последовательно повторяют некоторое количество исследований протирания пальцами, что имитирует циклы очистки и намачивания жидкостью). Затем для линз проводят исследование с помощью красителя судан черный 20 (т.е. исследование целостности покрытия, описанное выше) для определения того, является ли покрытие по-прежнему целостным. Для успешного прохождения исследования протиранием пальцами не должно значительно увеличиваться количество окрашенных участков (например, окрашенные участки не должны занимать более 25 примерно 5% всей поверхности линзы). Для определения долговечности покрытия измеряют краевые углы смачивания водой.

Определение содержания азетидиниевых групп. Содержание азетидиниевых групп в ПАЭ можно определить по одной из описанных ниже методик.

Исследования с помощью ВНСК. Зарядовую плотность для ПАЭ (т.е. содержание азетидиниевых групп) можно определить путем исследования с помощью ВНСК, 30 колориметрического титрования, в котором титрующим реагентом является винилсульфат калия (ВНСК) и индикатором является толуидин синий. См. публикацию, S-K Kam and J. Gregory, "Charge determination of synthetic cationic polyelectrolytes by colloid titration," in Colloid & Surface A: PhysicoChem. Eng. Aspect, 159: 165-179 (1999). ВНСК связывает положительно заряженные частицы, например толуидин синий и 35 азетидиниевые группы ПАЭ. Уменьшение интенсивности поглощения толуидина синего пропорционально зарядовой плотности ПАЭ (содержанию азетидиниевых групп).

Исследование с помощью ПЭС-Na. Исследование с помощью ПЭС-Na является 40 другой методикой колориметрического титрования для определения зарядовой плотности ПАЭ (содержания азетидиниевых групп). В этом исследовании титрующим реагентом является полиэтиленсульфонат натрия (ПЭС-Na) вместо ВНСК. Исследование аналогично исследованию с помощью ВНСК, описанному выше.

Исследования с помощью РСД. Исследование с помощью РСД является 45 потенциометрическим титрованием для определения зарядовой плотности ПАЭ (содержания азетидиниевых групп). Титрующим реагентом является полиэтиленсульфонат натрия (ПЭС-Na), ВНСК или другой титрующий реагент. ПАЭ определяют с помощью электрода, например, с использованием детектора заряда частиц Mutek РСД-04, выпускающегося фирмой ВТГ. Принципы определения с помощью этого детектора приведены на сайте в Интернете фирмы ВТГ <http://www.btg.com/>

products.asp?language=1&appli=5&numProd=357&cat=prod).

Методика ЯМР. Активные положительно заряженные фрагменты в ПАЭ представляют собой азетидиниевые группы (АЗГ). В методика определения отношения с помощью ЯМР определяют отношение количества протонов АЗГ к количеству протоном, не относящихся к АЗГ. Это отношение является показателем плотности заряда или АЗГ в ПАЭ.

Исследование прилипания грязи. К контактным линзам, обладающим сильно заряженной поверхностью, при их использовании пациентом может сильно прилипнуть грязь. Бумажную салфетку растирают между руками в перчатках и затем обе стороны линзы протирают пальцами для переноса грязи на поверхность линзы. Затем линзу кратковременно промывают и затем осматривают через микроскоп. Для оценки каждой линзы используют качественную шкалу от 0 (грязь не прилипает) до 4 (прилипание грязи эквивалентно прилипанию к контрольной линзе с покрытием из ПАК). Линзы с показателями "0" или "1" считаются приемлемыми.

15 Пример 2

Получение макромера СЕ-PDMS

На первой стадии α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксан ($M_n=2000$, Shin-Etsu, KF-6001a) кэпируют изофорондиизоцианатом (ИФДИ) по реакции 49,85 г α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксана с 11,1 г ИФДИ в 150 г сухого метилэтилкетона (МЭК) в присутствии 0,063 г дибутилоловодилаурата (ДБОДЛ). Реакционную смесь выдерживают в течение 4,5 ч при 40°C и получают ИФДИ-PDMS-ИФДИ. На второй стадии смесь 164,8 г α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксана ($M_n=3000$, Shin-Etsu, KF-6002) и 50 г сухого МЭК по каплям добавляют к раствору ИФДИ-PDMS-ИФДИ, в которому добавлено еще 0,063 г ДБОДЛ. Реактор выдерживают в течение 4,5 ч примерно при 40°C и получают НО-PDMS-ИФДИ-PDMS-ИФДИ-PDMS-ОН. Затем МЭК удаляют при пониженном давлении. На третьей стадии концевые гидроксигруппы кэпируют метакрилоилоксиэтильными группами путем добавления 7,77 г изоцианатоэтилметакрилата (ИЭМ) и еще 0,063 г ДБОДЛ и получают ИЭМ-PDMS-ИФДИ-PDMS-ИФДИ-PDMS-ИЭМ (т.е. СЕ-PDMS с концевыми метакрилатными группами).

Альтернативное получение макромера СЕ-PDMS с концевыми метакрилатными группами

240,43 г KF-6001 добавляют в реактор объемом 1 л, снабженный перемешивающим устройством, термометром, криостатом, капельной воронкой и переходником для подачи азота/вакуумной линии, и затем сушат в высоком вакууме (2×10^{-2} мбар). Затем в атмосфере сухого азота в реактор добавляют 320 г перегнанного МЭК и смесь тщательно перемешивают. В реактор добавляют 0,235 г ДБОДЛ. Затем реактор нагревают до 45°C, при умеренном перемешивании через капельную воронку в течение 10 мин в реактор добавляют 45,86 г ИФДИ. Реакционную смесь выдерживают в течение 2 ч при 60°C. Затем добавляют 630 г KF-6002, растворенного в 452 г перегнанного МЭК, и перемешивают до образования гомогенного раствора. Добавляют примерно 0,235 г ДБОДЛ и реактор выдерживают примерно при 55°C в течение ночи в атмосфере сухого азота. На следующий день МЭК удаляют путем быстрой отгонки. Реактор охлаждают и в реактор добавляют 22,7 г ИЭМ, затем примерно 0,235 г ДБОДЛ. Примерно через 3 ч добавляют еще 3,3 г ИЭМ и реакции дают протекать в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждают примерно до 18°C и получают макромер СЕ-PDMS, содержащий концевые метакрилатные группы.

Пример 3

Получение композиций для линзы

Композицию для линзы получают путем растворения в 1-пропаноле композиции следующего состава: 33 мас.% макромера SE-PDMS, полученного в примере 2, 17 мас.% N-[трис(триметилсилокси)-силлилпропил]акриламида (TRIS-Am), 24 мас.% N,N-диметилакриламида (ДМА), 0,5 мас.% натриевой соли N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (L-ПЭГ), 1,0 мас.% Darocur 1173 (DC 1173), 0,1 мас.% красителя для видимого подкрашивания (5% дисперсии синего пигмента, фталоцианина меди в трис (триметилсилокси)силлилпропилметакрилате, TRIS) и 24,5 мас.% 1-пропанола.

Изготовление линз

Линзы изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы, полученной выше, в форме многоразового применения, аналогичной форме, представленной на фиг.1-6 в патентах US №№7384590 и 7387759 (фиг.1-6). Форма включает вогнутую половину формы, изготовленную из CaF₂, и выпуклую половину формы, изготовленную из ПММА. Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания WG335 + TM297 с интенсивностью, равной примерно 4 мВт/см². Находящуюся в форме композицию для линзы облучают УФ-излучением в течение примерно 25 с. Изготовленные литьевым формованием линзы экстрагируют изопропанолом (или метилэтилкетон, МЭК), промывают в воде, на них наносят покрытие из полиакриловой кислоты путем погружения линз в раствор ПАК в пропанол (0,1 мас.%, подкисляют муравьиной кислотой примерно до pH 2,5) и гидратируют в воде. Установлено, что изготовленные линзы, содержащие реакционноспособное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, обладают следующими характеристиками: проницаемость для ионов равна от примерно 8,0 до примерно 9,0 относительно материала для линз Alcon; кажущаяся Dk (одно значение) равна примерно от 90 до 100; содержание воды равно от примерно 30 до примерно 33%; и объемный модуль упругости равен от примерно 0,60 МПа до примерно 0,65 МПа.

Пример 4

Солевой раствор для нанесения покрытия в упаковке (НПУ) готовят путем добавления 0,2% полиамидамин-эпихлоргидрина (ПАЭ) (Kumene, выпускающийся фирмой Ashland в виде водного раствора, и его используют в полученном виде, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ниже используется аббревиатура ЗФФ) (примерно 0,044 мас./мас.% NaH₂PO₄·H₂O, примерно 0,388 мас./мас.% Na₂HPO₄·2H₂O, примерно 0,79 мас./мас.% NaCl) и затем значение pH доводят до 7,2-7,4.

Линзы, изготовленные в примере 3, помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора НПУ добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C с образованием сшитых покрытий (покрытие ПАК-х-ПАЭ) на линзах.

Затем для линз определяют прилипание грязи, растрескивание поверхности, гладкость поверхности, краевой угол смачивания и время разрушения водяной пленки (ВРВП). Исследуемые линзы (упакованные/обработанные в автоклаве в солевом растворе НПУ, т.е. линзы, содержащие ПАК-ПСЛ покрытие) не содержат грязи, тогда как контрольные линзы (упакованные/обработанные в автоклаве в ЗФФ, т.е. линзы, содержащие реакционноспособное ПАК-ПСЛ базовое покрытие) содержат много прилипшей грязи.

Краевой угол смачивания водой (КСВ) исследуемых линз является небольшим ($\sim 20^\circ$), но ВРВП равно менее 2 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после использования линз видимы линии сильного растрескивания (переворачивание линз и протирание пальцами). Исследуемые линзы являются намного менее гладкими, чем контрольные линзы, о чем свидетельствует качественное исследование путем протирания пальцами.

Пример 5

Частичную натриевую соль сополимера акриламида с акриловой кислотой (РААм-ПАК или сополимер ААМ с АА содержание твердых веществ $\sim 80\%$ (80/20), Mw. 520000, Mn 150000) приобретают у фирмы Aldrich и используют в полученном виде.

Солевой раствор НПУ получают путем растворения 0,02% сополимера ААМ с АА (80/20) и 0,2% ПАЭ (Kumene, выпускающийся фирмой Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) в ЗФФ. Значение рН доводят до 7,2~7,4. ЗФФ получают путем растворения 0,76% NaCl, 0,044% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 0,388% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в воде.

Линзы, содержащие реакционноспособное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученное в примере 3, помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C . Предполагается, что шитое покрытие, состоящее из трех слоев ПАК-х-ПАЭ-х-сополимер ААМ с АА, образуется на линзах во время обработки в автоклаве.

Исследуемые линзы (упакованные/обработанные в автоклаве в солевом растворе НПУ, т.е. линзы, содержащие покрытие ПАК-х-ПАЭ-х-сополимер ААМ с АА) после протирания бумажной салфеткой не содержат прилипшей грязи. Исследуемые линзы обладают ВРВП, превышающим 10 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания исследуемых линз видимы линии растрескивания. Исследуемые линзы являются намного более гладкими, чем исследуемые линзы, изготовленные в примере 4, но все же не столь гладкими, как контрольные линзы, упакованные в ЗФФ.

Пример 6

Солевой раствор НПУ получают путем растворения 0,02% сополимера ААМ с АА (80/20) и 0,2% ПАЭ (Kumene, выпускающийся фирмой Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) в ЗФФ и установления значения рН, равного 7,2~7,4. Затем солевой раствор обрабатывают путем его нагревания примерно при 70°C в течение 4 ч (предварительная термическая обработка). Во время этой предварительной термической обработки сополимер ААМ с АА и ПАЭ частично сшиваются друг с другом (т.е. не расходуются все азетидиниевые группы, содержащиеся в ПАЭ) с образованием растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы в разветвленной полимерной сетке в солевом растворе НПУ. После предварительной термической обработки готовый солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранного фильтра и охлаждают до комнатной температуры.

Линзы, содержащие реакционноспособное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученное в примере 3, помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы).

Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C с образованием сшитого покрытия (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал) на линзах.

Исследуемые линзы (упакованные в подвергнутый предварительной термической обработке солевой раствор НПУ, т.е. линзы, обладающие покрытием из ПАК-х-гидрофильный полимерный материал), после протирания бумажной салфеткой не содержат прилипшей грязи, тогда как контрольные линзы (упакованные в ЗФФ, т.е. линзы, содержащие нековалентно связанный слой ПАК) содержат много прилипшей грязи. Исследуемые линзы обладают ВРВП, превышающим 10 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз линии растрескивания не обнаруживаются. Исследуемые линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими и эквивалентны контрольным линзам.

Проводят серию экспериментов для изучения влияния условий (длительности и/или температура) предварительной термической обработки солевого раствора НПУ на характеристики поверхности изготовленных линз, содержащих покрытие из солевого раствора НПУ. Термическая обработка в течение примерно 6 ч или более примерно при 70°C дает линзы, которые подвержены прилипанию грязи в степени, сходной со степенью для контрольных линз. Предполагается, что более длительная предварительная термическая обработка может привести к израсходованию большинства азетидиниевых групп и само по себе количество азетидиниевых групп, оставшихся в сетке разветвленного полимера, полученного растворимого в воде полимерного материала, недостаточно для присоединения полимерного материала к покрытию ПАК. Термическая обработка в течение лишь 4 ч при 50°C дает линзы, на поверхности которых с помощью темнопольного микроскопа после протирания пальцами обнаруживаются линии растрескивания, сходные с наблюдающимися для исследуемых линз в примере 5, когда солевой раствор НПУ не подвергался предварительной термической обработке. Предполагается, что менее длительная предварительная термическая обработка может привести к израсходованию небольшого количества азетидиниевых групп и само по себе количество азетидиниевых групп, оставшихся в сетке разветвленного полимера, полученного растворимого в воде полимерного материала, достаточно велико, чтобы полученное сшитое покрытие (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал) на линзах могло обладать слишком большой плотностью сшивок.

Пример 7

Частичную натриевую соль сополимера акриламида с акриловой кислотой (содержание твердых веществ ~90%, сополимер ААМ с АА 90/10, Mw 200000) приобретают у фирмы Polysciences, Inc. и используют в полученном виде.

Солевой раствор НПУ получают путем растворения 0,07% РААм-ПАК (90/10) и 0,2% ПАЭ (Кумене, выпускающийся фирмой Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) в ЗФФ и установления значения рН, равного 7,2~7,4. Затем солевой раствор подвергают предварительной термической обработке в течение примерно 4 ч примерно при 70°C (предварительная термическая обработка). Во время этой предварительной термической обработки сополимер ААМ с АА и ПАЭ частично сшиваются друг с другом (т.е. не расходуются все азетидиниевые группы, содержащиеся в ПАЭ) с образованием растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы в разветвленной полимерной сетке в солевом растворе НПУ. После предварительной термической обработки солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего

отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра и охлаждают до комнатной температуры.

Линзы, содержащие реакционноспособное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученное в примере 3, и не содержащие покрытия линзы Lotrafilcon В (выпускающиеся фирмой CIBA VISION CORPORATION), которые погружают в кислый пропанольный раствор ПАК (примерно 0,1%, рН ~ 2,5), помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл подвергнутого предварительной термической обработке солевого раствора НПУ (половину солевого раствора НПУ добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C с образованием сшитого покрытия (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал) на линзах.

Исследуемые линзы (Lotrafilcon В и изготовленные в примере 3 линзы, на которых находится ПАК-х-гидрофильный полимер) после протирания бумажной салфеткой не содержат прилипшей грязи. Исследуемые линзы обладают ВРВП, превышающим 10 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз пальцами линии растрескивания не обнаруживаются. По данным качественного исследования путем протирания пальцами линзы являются очень гладкими.

Пример 8

Для проведения экспериментов готовят солевые растворы НПУ, содержащие от примерно 0,05% до примерно 0,09% РААм-ПАК и от примерно 0,075% до примерно 0,19% ПАЭ (Кумене, выпускающийся фирмой Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) в ЗФФ. Солевые растворы НПУ подвергают термической обработке в течение 8 ч при 60°C и линзы, изготовленные в примере 3, упаковывают в подвергнутые предварительной термической обработке солевые растворы НПУ. Не наблюдаются различия характеристик поверхности готовых линз, и все линзы обладают превосходной гладкостью поверхности, стойкостью к прилипанию грязи, превосходной смачиваемостью и отсутствием признаков растрескивания поверхности.

Пример 9

Для проведения экспериментов готовят солевые растворы НПУ, содержащие примерно 0,07% РААм-ПАК и достаточное количество ПАЭ, с обеспечением начального содержания азетидиниевых групп, равного примерно 8,8 ммольэкв./л (~0,15% ПАЭ). Условия предварительной термической обработки в основной схеме эксперимента являются такими, что температура меняется в диапазоне от 50°C до 70°C и длительность предварительной реакции меняется в диапазоне от примерно 4 до примерно 12 ч. Также исследована предварительная обработка в течение 24 ч при 60°C. Затем к солевым растворам добавляют 10 част./млн пероксида водорода для предупреждения роста микрофлоры и солевые растворы НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра.

Линзы, изготовленные в примере 3, упаковывают в подвергнутые предварительной термической обработке солевые растворы НПУ и затем блистеры обрабатывают в автоклаве в течение 45 мин при 121°C. Все линзы обладают превосходной гладкостью поверхности, смачиваемостью и стойкостью к растрескиванию поверхности. На некоторых линзах обнаруживается прилипание грязи от бумажных салфеток, как это показано в таблице 1.

Таблица 1

Исследование прилипания грязи

Время (ч)	Температура (°C)				
	50	55	60	65	70
4			проходит тест		
6		проходит тест		проходит тест	
8	проходит тест		проходит тест		не проходит тест
10		проходит тест		не проходит тест	
12			проходит тест		
24					не проходит тест

Пример 10

Сополимеры метакрилоилоксиэтилфосфорилхолина (МФХ) с одним содержащим карбоксигруппы виниловым мономером ($\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}$ (MS), метакриловая кислота (МК)) при отсутствии или в присутствии бутилметакрилата (БМА) исследуют в системах для нанесения покрытия в упаковке в комбинации с ПАЭ.

Готовят 3ФФ, содержащий NaCl (0,75 мас.%), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,0536 мас.%), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,3576 мас.%) и дистиллированную воду (97,59 мас.%), и добавляют 0,2% ПАЭ (ролусур 3160). Значение pH доводят примерно до 7,3.

Затем для получения солевого раствора НПУ добавляют 0,25% одного из нескольких сополимеров МФХ и солевой раствор НПУ подвергают предварительной термической обработке при 70°C в течение 4 ч с образованием растворимого в воде термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы. Через 4 ч подвергнутый предварительной термической обработке солевой раствор НПУ фильтруют через обладающие отверстиями размером 0,22 мкм изготовленные из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранные фильтры (Fisher Scientific catalog #09-741-04, Thermo Scientific nalgene #568-0020 (250 мл).

Линзы, содержащие реакционноспособное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученное в примере 3, упаковывают в подвергнутый предварительной термической обработке солевой раствор НПУ и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C. Таблица 2 показывает, что все линзы обладают превосходными характеристиками поверхности.

МФХ Сополимер*	ПГ	Растрескивание	Гладкость поверхности	Смачиваемость ВРВП (с.)
Поли(МФХ/МК) 90/10	проходит тест	проходит тест	превосходная	превосходная
Поли(МФХ/БМА/МК) 40/40/20	проходит тест	проходит тест	превосходная	превосходная
Поли(МФХ/БМА/МК) 70/20/10	проходит тест	проходит тест	превосходная	превосходная
Поли(МФХ/БМА/М8) 70/20/10	проходит тест	проходит тест	превосходная	превосходная

* Числа указывают выраженное в мол.% содержание мономерных звеньев в сополимере. ПГ = прилипание грязи ВРВП превышает 10 с.

Пример 11

Линзы с покрытием из ПАК. Линзы, изготовленные литьевым формованием из композиции для линзы, полученной в примере 3, по методике литьевого формования, описанной в примере 3, экстрагируют и на них наносят покрытие путем погружения в следующую серию ванн: 3 ванны МЭК (22, 78 и 224 с); ванна с дистиллированной водой (56 с); 2 ванны с раствором для нанесения покрытий ПАК (получен путем растворения 3,6 г ПАК (молекулярная масса: 450 кДа, выпускается фирмой Lubrizol) в 975 мл 1-пропанола и 25 мл муравьиной кислоты) в течение 44 и 56 с по отдельности; и 3 ванны с дистиллированной водой, каждая в течение 56 с.

Линзы с покрытием из ПАЭ/ПАК. Изготовленные выше линзы, содержащие базовое покрытие ПАК, последовательно погружают в следующие ванны: 2 ванны с раствором для нанесения покрытий ПАК, который получают путем растворения 0,25 мас.% ПАЭ

(Polyscup 172, выпускается фирмой Hercules) в дистиллированной воде и доведения значения рН примерно до 5,0 с помощью гидроксида натрия и заключительное фильтрование полученного раствора с использованием фильтра с отверстиями размером 5 мкм в течение 44 и 56 с соответственно; и 3 ванны с дистиллированной водой, каждая в течение 56 с. После этой обработки линзы содержат один слой ПАК и один слой ПАЭ.

Линзы с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-СМС. Одну партию линз, которые содержат один слой ПАК и один слой ПАЭ, упаковывают в 0,2% раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС, Product# 7Н 3SF PH, Ashland Aqualon) в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ЗФФ) и затем значение рН доводят до 7,2-7,4. Затем блистеры герметизируют и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C с образованием сшитых покрытий (ПАК-х-ПАЭ-х-СМС) на линзах.

Линзы с покрытиями из ПАК-х-ПАЭ-х-ГК. Другую партию линз, которые содержат один слой ПАК и один слой ПАЭ, упаковывают в 0,2% раствор гиалуроновой кислоты (ГК, Product# 6915004, Novozymes) в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ЗФФ) и затем значение рН доводят до 7,2-7,4. Затем блистеры герметизируют и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C с образованием сшитых покрытий (ПАК-х-ПАЭ-х-ГК) на линзах.

Изготовленные линзы с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-СМС или с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-ГК не окрашиваются красителем судановый черный, не содержат прилипшей грязи и по данным исследования под микроскопом не содержат трещин. Линзы с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-СМС характеризуются средним краевым углом смачивания, равным $30 \pm 3^\circ$, а линзы с покрытием из ПАК-х-ПАЭ-х-ГК характеризуются средним краевым углом смачивания, равным $20 \pm 3^\circ$.

Пример 12

Получение раствора НПУ. Реакционную смесь получают путем растворения 2,86 мас.% mPEG-SH 2000 (метокси-поли(этиленгликоль)-тиола, средняя MW 2000, Product #MPEG-SH-2000, Laysan Bio Inc.), вместе с 2 мас.% ПАЭ (Кумене, выпускающийся фирмой Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) в ЗФФ и конечное значение рН устанавливают равным 7,5. Раствор подвергают термической обработке в течение примерно 4 ч при 45°C (предварительная термическая обработка). Во время этой предварительной термической обработки mPEG-SH 2000 и ПАЭ взаимодействуют друг с другом с образованием растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы и химически привитые полиэтиленгликолевые полимерные цепи. После термической обработки раствор разбавляют в 10 раз с помощью ЗФФ, содержащего 0,25% цитрата натрия, значение рН устанавливают равным 7,2-7,4 и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранного фильтра. Готовый солевой раствор НПУ содержит 0,286 мас.% гидрофильного полимерного материала (содержащего примерно 59 мас.% цепей mPEG-SH-2000 и примерно 41 мас.% цепей ПАЭ) и 0,25% дигидрата цитрата натрия. ЗФФ получают путем растворения 0,74% NaCl, 0,053% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 0,353% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в воде.

Линзы, на которых находятся сшитые покрытия. Линзы с покрытием из ПАК, изготовленные в примере 11, упаковывают в полученный выше солевой раствор НПУ в полипропиленовые упаковки для линз и затем обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C с образованием сшитого покрытия на линзах.

Готовые линзы не содержат прилипшей грязи, не содержат трещин после протирания

линз. Линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими в отличие от контрольных линз с покрытием из ПАК.

Проводят серию экспериментов для изучения влияния условий (длительности проведения реакции и концентрации раствора mPEG-SH2000 (при постоянной концентрации ПАЭ, равной 2%) на характеристики поверхности полученных линз, содержащих покрытие из солевого раствора НПУ. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

[mPEG-SH2000] ¹ (мас.%)	Длительность проведения реакции при 45°C (ч)	ПГ	Растрескивание	Гладкость поверхности		КСВ
				Тест 1	Тест 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

ПГ = прилипание грязи; КСВ = краевой угол смачивания водой. 1. Концентрация ПАЭ: 2 мас.%.
10
15

При увеличении концентрации раствора mPEG-SH 2000 улучшается гладкость поверхности линзы. Предполагается, что увеличение краевого угла смачивания поверхности может быть обусловлено увеличением плотности концевых металлических групп на поверхности вследствие увеличения плотности сшивок. При высокой плотности сшивок, соответствующей раствору концентрации 0,6%, краевой угол смачивания приближается к значению, полученному на плоских подложках, к которым привит монослой полиэтиленгликоля (ПЭГ) (Литература: Langmuir 2008, 24, 10646-10653).

Пример 13

Проводят серию экспериментов для изучения влияния молекулярной массы mPEG-SH. Солевой раствор НПУ получают по методике, описанной в примере 12. Однако для получения солевого раствора используют следующие mPEG-SH: mPEG-SH 1000, mPEG-SH 2000, mPEG-SH 5000 и mPEG-SH 20000. Все солевые растворы подвергают термической обработке при 45°C в течение 4 ч и разбавляют в 10 раз. Результаты и условия проведения реакции приведены ниже:

mPEG-SH		ПГ	Растрескивание	Гладкость поверхности		КСВ
Молекулярная масса (Да)	Концентрация (%)*			Тест 1	Тест 2	
1000	1,5	отсутствует	отсутствует	2	1	21
1000	2,86	отсутствует	отсутствует	1	1	27
2000	1,5	отсутствует	отсутствует	2	2	28
2000	2,86	отсутствует	отсутствует	0-1	0	21
5000	1,5	отсутствует	отсутствует	2	2	18
5000	2,86	отсутствует	отсутствует	0-1	0-1	26
20000	1,5	отсутствует	отсутствует	3	2	21
20000	2,86	отсутствует	отсутствует	2	1	21

ПГ = прилипание грязи; КСВ = краевой угол смачивания водой. * Начальная концентрация mPEG-SH в солевом растворе НПУ, содержащем 2% ПАЭ до предварительной термической обработки и 10-кратного разбавления.
35
40

Пример 14

Реакционную смесь получают путем растворения 2,5% метокси-поли(этиленгликоль)-тиола, средняя MW 2000 (Product #MPEG-SH-2000, Laysan Bio Inc.), 10% ПАЭ (Kymene) в ЗФФ и 0,25% дигидрата цитрата натрия. Затем значение pH этого конечного раствора устанавливают равным 7,5 и также его дегазируют для сведения к минимуму окисления тиола путем пропускания азота в течение 2 ч. Затем этот раствор подвергают

термической обработке в течение примерно 6 ч при 45°C с образованием термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего группы MPEG-SH-2000, химически привитые к полимеру по реакции с азетидиниевыми группами, содержащимися в ПАЭ. После термической обработки раствор разбавляют в 50 раз с помощью ЗФФ, содержащего 0,25% цитрата натрия, значение рН устанавливают равным 7,2~7,4 и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранного фильтра. Готовый солевой раствор НПУ содержит примерно 0,30 мас.% полимерного материала (содержащего примерно 17 мас.% MPEG-SH-2000 и примерно 83 мас.% ПАЭ) и 0,25% дигидрата цитрата натрия.

Линзы с покрытием из ПАК, изготовленные в примере 11, упаковывают в полученный выше солевой раствор НПУ в полипропиленовые упаковки для линз и затем обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C с образованием сшитого покрытия на линзах.

Готовые линзы не содержат прилипшей грязи, не содержат трещин после протирания линз. Исследуемые линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими в отличие от контрольных линз с покрытием из ПАК.

Пример 15

Реакционную смесь получают путем растворения 3,62% mPEG-NH₂ 550 (метокси-поли(этиленгликоль)-амин, молекулярная масса ~ 550 (Product #MPEG-NH2-550, Laysan Bio Inc.) вместе с 2% ПАЭ (Кутене, выпускающийся фирмой Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) в ЗФФ и конечное значение рН устанавливают равным 10. Раствор подвергают термической обработке в течение примерно 4 ч при 45°C с образованием термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего группы MPEG-NH₂-550, химически привитые к полимеру по реакции с азетидиниевыми группами, содержащимися в ПАЭ. После термической обработки раствор разбавляют в 10 раз с помощью ЗФФ, содержащего 0,25% цитрата натрия, значение рН устанавливают равным 7,2~7,4 и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона (ПЭС) мембранного фильтра. Готовый солевой раствор НПУ содержит примерно 0,562 мас.% полимерного материала (содержащего 64 мас.% MPEG-SH-2000 и примерно 36 мас.% ПАЭ) и 0,25% дигидрата цитрата натрия. ЗФФ получают путем растворения 0,74% NaCl, 0,053% NaH₂PO₄·H₂O и 0,353% Na₂HPO₄·2H₂O в воде.

Линзы с покрытием из ПАК, изготовленные в примере 11, упаковывают в полученный выше солевой раствор НПУ в полипропиленовые упаковки для линз и затем обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C с образованием сшитого покрытия на линзах.

Готовые линзы не содержат прилипшей грязи и не содержат трещин после протирания линз (пальцами).

Пример 16

Полоксамер 108 (образец) и nelfilcon A (CIBA VISION) используют в полученном виде. Nelfilcon A представляет собой полимеризующийся поливиниловый спирт, полученный модификацией поливинилового спирта (например, Gohsenol KL-03, выпускающийся фирмой Nippon Gohsei и т.п.) с помощью N-(2,2-диметоксиэтил) акриламида при условиях образования циклического ацеталя (Buhler et al., CHIMIA, 53 (1999), 269-274, во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). Примерно 2,5% звеньев винилового спирта в nelfilcon A модифицированы N-

(2,2-диметоксиэтил)акриламидом.

Солевой раствор НПУ получают путем растворения 0,004% полоксамера 108, 0,8% nelfilcon A, 0,2% ПАЭ (Kumene, Polysip 3160), 0,45% NaCl, и 1,1% динатрийгидрофосфата (дигидрата) в дистиллированной воде. Солевой раствор подвергают предварительной термической обработке путем перемешивания в течение 2 ч примерно при 65-70°C. После предварительной термической обработки солевому раствору дают охладиться до комнатной температуры и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,2 мкм фильтра ПЭС.

Линзы, изготовленные в примере 3, помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин при 121°C.

Исследуемые линзы после протирания бумажной салфеткой не содержат прилипшей грязи. Линзы обладают ВРВП, равным более 10 с. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз пальцами линии растрескивания не обнаруживаются. Линзы являются намного более гладкими, чем линзы, изготовленные в примере 4, но все же не столь гладкими, как контрольные линзы с покрытием из ПАК, упакованные в ЗФФ.

Пример 17

А. Синтез на 80% функционализированного этиленом полисилоксана, обладающего удлиненной цепью

KF-6001A (α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксан, $M_n=2000$, выпускающийся фирмой Shin-Etsu) и KF-6002A (α,ω -бис(2-гидроксиэтоксипропил)-полидиметилсилоксан, $M_n=3400$, выпускающийся фирмой Shin-Etsu) по отдельности сушат примерно при 60°C в течение 12 ч (или в течение ночи) в высоком вакууме в одnogорлой колбе. Молярную эквивалентную массу ОН для KF-6001A и KF-6002A определяют путем титрования гидроксигрупп и применяют для расчета миллимолярного эквивалента для использования при синтезе.

Сосуд для проведения реакции объемом 1 л откачивают в течение ночи для удаления влаги и заполняют сухим азотом. 75,00 г (75 мэкв.) высушенного KF6001A помещают в реактор и затем в реактор добавляют 16,68 г (150 мэкв.) свежеперегнанного ИФДИ. Реактор продувают азотом и нагревают до 45°C при перемешивании и затем 0,30 г ДБОДЛ добавляют. Реактор герметизируют и поддерживают поток водорода при избыточном давлении. Происходит выделение тепла, после чего реакционной смеси дают охладиться и перемешивают при 55°C в течение 2 ч. Затем в реактор при 55°C добавляют 248,00 г (150 мэкв.) высушенного KF6002A и затем добавляют 100 мкл ДБОДЛ. Содержимое реактора перемешивают в течение 4 ч. Нагревание прекращают и реактору дают охладиться в течение ночи. Продувку азотом прекращают и реактор при умеренном перемешивании соединяют с атмосферой на 30 мин. Образуется содержащий концевые гидроксигруппы обладающий удлиненной цепью полисилоксан, содержащий 3 полисилоксановых сегмента, HO-PDMS-ИФДИ-PDMS-ИФДИ-PDMS-OH (или HO-CE-PDMS-OH).

Для получения на 80% функционализированного этиленом полисилоксана в реактор добавляют 18,64 г (120 мэкв.) ИЭМ вместе с 100 мкл ДБОДЛ. Содержимое реактора перемешивают в течение 24 ч и затем продукт (80% ИЭМ-кэппированный CE-PDMS) сливают и хранят в холодильнике.

В: Синтез не поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного полисилоксанового преполимера

Реактор объемом 1 л снабжают капельной воронкой объемом 500 мл, верхним перемешивающим устройством, обратным холодильником с переходником для подачи азота/вакуумной линии, термометром и переходником для отбора проб. В реактор помещают 45,6 г 80% ИЭМ-кэппированного SE-PDMS, полученного выше, и герметизируют. Раствор 0,65 г гидроксиэтилметакрилата (ГЭМА), 25,80 г ДМА, 27,80 г (трис(триметилсилил)-силоксипропил)метакрилата (TRIS) в 279 г этилацетата помещают в капельную воронку. Реактор дегазируют при <1 мбар в течение 30 мин при КТ с помощью высоковакуумного насоса. Раствор мономера дегазируют при 100 мбар и КТ в течение 10 мин с помощью 3 циклов, заполняя реактор азотом между циклами дегазирования. Затем в реактор помещают раствор мономера и затем реакционную смесь перемешивают и нагревают до 67°C. При нагревании раствор 1,50 г меркаптоэтанола (реагент-переносчик цепи, РПЦ) и 0,26 г азоизобутиронитрила в 39 г этилацетата помещают в капельную воронку и трижды деоксигенируют при 100 мбар, КТ в течение 10 мин. Когда температура реактора становится равной 67°C, к раствору PDMS/мономер в реакторе добавляют раствор инициатор/РПЦ. Реакции дают протекать в течение 8 ч и затем нагревание прекращают и температуру реактора за 15 мин доводят до комнатной температуры.

Затем полученную реакционную смесь сифоном переносят в сухую одnogорлую колбу с герметичной крышкой и добавляют 4,452 г ИЭМ с 0,21 г ДБОДЛ. Смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре с получением не поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного полисилоксанового преполимера. К раствору этой смеси добавляют 100 мкл раствора пиперонилгидрокси-тетраметилена в этилацетате (2 г/20 мл). Затем раствор концентрируют до 200 г (~50%) с использованием роторного испарителя при 30°C и фильтруют через фильтровальную бумагу с порами размером 1 мкм. После замены растворителя на 1-пропанол раствор дополнительно концентрируют до необходимой концентрации.

С. Синтез поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного полисилоксанового преполимера

Реактор объемом 1 л снабжают капельной воронкой объемом 500 мл, верхним перемешивающим устройством, обратным холодильником с переходником для подачи азота/вакуумной линии, термометром и переходником для отбора проб. Затем в реактор помещают 45,98 г 80% ИЭМ-кэппированного SE-PDMS, полученного выше, и реактор герметизируют. Раствор 0,512 г ГЭМА, 25,354 г ДМА, 1,38 г Norbloc метакрилата, 26,034 г TRIS, в 263 г этилацетата помещают в капельную воронку. Реактор дегазируют при <1 мбар в течение 30 мин при КТ с помощью высоковакуумного насоса. Раствор мономера дегазируют при 100 мбар и КТ в течение 10 мин с помощью 3 циклов, заполняя реактор азотом между циклами дегазирования. Затем в реактор помещают раствор мономера и затем реакционную смесь перемешивают и нагревают до 67°C. При нагревании раствор 1,480 г меркаптоэтанола (реагент-переносчик цепи, РПЦ) и 0,260 г азоизобутиронитрила растворяют в 38 г этилацетата, помещают в капельную воронку и трижды деоксигенируют при 100 мбар и комнатной температуре в течение 10 мин. Когда температура реактора становится равной 67°C, к раствору PDMS/мономер в реакторе добавляют раствор инициатор/РПЦ. Реакции дают протекать в течение 8 ч и затем нагревание прекращают и температуру реактора за 15 мин доводят до комнатной температуры.

Затем полученную реакционную смесь сифоном переносят в сухую одnogорлую колбу с герметичной крышкой и добавляют 3,841 г изоцианатоэтилакрилата с 0,15 г

ДБОДЛ. Смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре с получением поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного полисилоксанового преполимера. К раствору этой смеси добавляют 100 мкл раствора пиперонилоксигидрокситетраметилена в этилацетате (2 г/20 мл). Затем раствор концентрируют до 200 г (~50%) с использованием роторного испарителя при 30°C и фильтруют через фильтровальную бумагу с порами размером 1 мкм.

D-1: Композиция для линзы, содержащая не поглощающий УФ-излучение полисилоксановый преполимер

В колбу из желтого стекла объемом 100 мл добавляют 4,31 г синтезированного раствора макромера, полученного в примере С-2 (82,39% в 1-пропанол). В колбе объемом 20 мл 0,081 г ТРО и 0,045 г ДМФХ растворяют в 10 г 1-пропанола и затем переносят в раствор макромера. Затем смесь концентрируют до 5,64 г с использованием роторного испарителя при 30°C, добавляют 0,36 г ДМА и композицию гомогенизируют при комнатной температуре. Получают 6 г прозрачной композиции для линзы D-1.

D-2: Композиция для линзы, содержащая поглощающий УФ-излучение полисилоксановый преполимер (4% ДМА)

В колбу из желтого стекла объемом 100 мл добавляют 24,250 г раствора макромера, полученного в примере D-2 (43,92% в этилацетате). В колбе объемом 50 мл 0,15 г ТРО и 0,75 г ДМФХ растворяют в 20 г 1-пропанола и затем переносят в раствор макромера. 20 г растворителя удаляют с использованием роторного испарителя при 30°C, затем добавляют 20 г 1-пропанола. После двух циклов смесь концентрируют до 14,40 г. К этой смеси добавляют 0,6 г ДМА и композицию гомогенизируют при комнатной температуре. Получают 15 г прозрачной композиции для линзы D-2.

D-3: Композиция для линзы, содержащая поглощающий УФ-излучение полисилоксановый преполимер (2% ДМА/2% ГЭА)

В колбу из желтого стекла объемом 100 мл добавляют 24,250 г раствора макромера, полученного в примере D-2 (43,92% в этилацетате). В колбе объемом 50 мл 0,15 г ТРО и 0,75 г ДМФХ растворяют в 20 г 1-пропанола и затем переносят в раствор макромера. 20 г растворителя удаляют с использованием роторного испарителя при 30°C, затем добавляют 20 г 1-пропанола. После двух циклов смесь концентрируют до 14,40 г. К этой смеси добавляют 0,3 г ДМА и 0,3 г ГЭА и композицию гомогенизируют при комнатной температуре. Получают 15 г прозрачной композиции для линзы D-3.

Пример 18

Пример E: Ковалентное связывание образующих покрытие модифицированных полимеров ПАЭ

Мономеры, содержащие аминогруппы, N-(3-аминопропил)метакриламидгидрохлорид (АПМАО-НСI) или N-(2-аминоэтил)метакриламидгидрохлорид (АЭМАО-НСI) приобретают у фирмы Polysciences и используют в полученном виде. Поли (амидоаминэпихлоргидрин) (ПАЭ) получают у фирмы Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде. Соплимер акриламида с акриловой кислотой (90/10), выпускающийся фирмой Polysciences, mPEG-SH, выпускающийся фирмой Laysan Bio, и сополимер МФХ с АЭМА (т.е. сополимер метакрилоилоксиэтилфосфорилхолина (МФХ) с аминоэтилметакрилатом (АЭМА), выпускающийся фирмой NOF, используют в полученном виде.

Мономер АПМАО-НСI растворяют в метаноле и добавляют к композициям для линзы D-1, D-2 и D-3 (полученным в примере 17) до концентрации, равной 1 мас.%.

Реакционноспособный упаковочный солевой раствор получают путем растворения компонентов, перечисленных в таблице 4, вместе с подходящими буферными солями

в дистиллированной воде. Солевой раствор подвергают предварительной термической обработке путем перемешивания в течение 8 ч примерно при 60°C. После предварительной термической обработки солевому раствору дают охладиться до комнатной температуры и затем фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,2 мкм фильтра ПЭС.

Образец упаковочного солевого раствора	1	2	3	4	5
РН	7,4	7,4	7,4	8	8
ПАЭ	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Сополимер ААМ с АА (90/10)	0,07%	0,2%	-	-	-
mPEG-SH, Mw=2000	-	-	0,3%	-	-
mPEG-SH, Mw=10000	-	-	-	0,2%	-
Сополимер МФХ с АЭМА (90/10)	-	-	-	-	0,2%

Композицию для линзы D-1, полученную в примере 17, модифицируют путем добавления мономера АПММА-НСI (исходный раствор АРММА-НСI в смеси 1:1 метанол:пропанол) и отверждают при 16 мВт/см² с использованием фильтра 330 нм. Композиции для линзы D-2 и D-3, полученные в примере 17, модифицируют путем добавления мономера АПММА-НСI и отверждают при 4,6 мВт/см² с использованием фильтра 380 нм.

DSM линзы. Вогнутые части полипропиленовых форм для линз заполняют с помощью примерно 75 мкл композиции для линзы, полученной, как указано выше, и формы закрывают выпуклыми частями полипропиленовых форм для линз (формы базовой кривизны). Контактные линзы получают путем отверждения в закрытых формах в течение примерно 5 мин источником УФ-излучения (лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания до 330 нм с интенсивностью, равной примерно 16 мВт/см²).

LS линзы. LS линзы изготавливают литьевым формованием из композиции для линзы, полученной, как указано выше, в форме многоразового применения, аналогичной форме, представленной на фиг. 1-6 в патентах US №№7384590 и 7387759 (фиг. 1-6). Форма включает вогнутую половину формы, изготовленную из CaF₂, и выпуклую половину формы, изготовленную из ПММА. Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания до 380 нм с интенсивностью, равной примерно 4,6 мВт/см². Находящуюся в форме композицию для линзы облучают УФ-излучением в течение примерно 30 с.

Композицию для линзы D-1, модифицированную с помощью АПММА-НСI, отверждают по методикам, описанным выше для DSM и LS, а композицию для линзы D-2 или D-3 отверждают по методике, описанной выше для LS.

Сформованные линзы экстрагируют метилэтилкетонем, гидратируют и упаковывают в один из солевых растворов, описанных в таблице 5. Линзы помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение 30 мин при 121°C.

Исследование поверхностей линз показывает, что все исследуемые линзы не содержат прилипшей грязи после протирания бумажной салфеткой. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз пальцами линии растрескивания не обнаруживаются.

Определяют смачиваемость поверхности линзы (ВРВП), гладкость поверхности и

краевой угол смачивания, и результаты приведены в таблице 5. Линзы изготавливают по методике DSM, если не указано иное. Гладкость поверхности оценивают по качественной шкале от 0 до 5, где меньшие значения указывают на более значительную гладкость поверхности. Обычно после нанесения покрытия в упаковке характеристики поверхности линзы улучшаются.

Таблица 5				
Состав композиции для изготовления линзы	Солевой раствор ¹	ВРВП (с)	Гладкость поверхности	Краевой угол смачивания [°]
D1 в качестве контроля (без АПММА)	1	0	4-5	114
	3	0	4	119
D1 с 1% АПММА	1	10	0-1	104
	3	2	0-1	99
D2 в качестве контроля (без АПММА)	1	0	4-5	115
	3	0	3	107
	4	0 ²	3-4 ²	116 ²
D2 с 1% АПММА	1	5	2-3	90
	3	6	1	95
	4	5-10 ²	3 ²	106 ²
D3 с 1% АПММА	2	9	3-4	103
	3	14	2-3	91
	4	15	3	54
	5	13	2	69

1. Число означает номер упаковочного солевого раствора, указанный в таблице 4.

2. LS линзы

Пример 19

Получение композиций для линзы. Композицию для линзы получают путем растворения в 1-пропаноле композиции следующего состава: примерно 32 мас.% макромера SE-PDMS, полученного в примере 2, примерно 21 мас.% TRIS-Am, примерно 23 мас.% ДМА, примерно 0,6 мас.% L-ПЭГ, примерно 1 мас.% DC1173, примерно 0,1 мас.% красителя для видимого подкрашивания (5% дисперсии синего пигмента, фталоцианина меди в TRIS), примерно 0,8 мас.% ДМФХ, примерно 200 част./млн Н-тепро и примерно 22 мас.% 1-пропанола.

Изготовление линз. Линзы изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы, полученной выше, в форме многогранного применения (кварцевая вогнутая половина формы и стеклянная выпуклая половина формы), аналогичной форме, представленной на фиг.1-6 в патентах US №№7384590 и 7387759 (фиг.1-6). Композицию для линзы в формах облучают УФ-излучением (13,0 мВт/см²) в течение примерно 24 с.

Раствор ПАК для получения покрытия. Раствор ПАК для получения покрытия получают путем растворения количества ПАК (молекулярная масса: 450 кДа, выпускающегося фирмой Lubrizol) в данном объеме 1-пропанола, достаточном для получения концентрации, равной примерно 0,36 мас.%, и значение рН муравьиной кислотой доводят примерно до 2,0.

Линзы с покрытием из ПАК. Изготовленные литьевым формованием контактные линзы, такие, как описаны выше, экстрагируют и на них наносят покрытие путем погружения в следующую серию ванн: ванна с дистиллированной водой (примерно 56 с); 6 МЭК ванн (примерно 44, 56, 56, 56, 56 и 56 с соответственно); ванна с дистиллированной водой (примерно 56 с); одна ванна с раствором ПАК для образования покрытия (примерно 0,36-0,44 мас.%, подкисляют муравьиной кислотой примерно до

pH 1,7-2,3) в 100% 1-пропаноле (примерно 44 с); одна ванна со смесью вода/1-пропанол 50%/50% (примерно 56 с); 4 ванны с дистиллированной водой, каждая в течение примерно 56 с; одна ванна с ЗФФ в течение примерно 56 с; и одна ванна с дистиллированной водой в течение примерно 56 с.

5 Солевой раствор НПУ. Частичную натриевую соль сополимера ААМ с АА (содержание твердых веществ ~90%, сополимер ААМ с АА 90/10, Mw 200000) приобретают у фирмы Polysciences, Inc. и используют в полученном виде. ПАЭ (Kumene, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) приобретают у фирмы Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде. Солевой раствор
10 НПУ получают путем растворения примерно 0,07% мас./мас. сополимера ААМ с АА (90/10) и примерно 0,15% ПАЭ (начальное содержание азетидиниевых групп равно примерно 8,8 ммоль) в ЗФФ (примерно 0,044 мас./мас.% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, примерно 0,388 мас./мас.% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, примерно 0,79 мас./мас.% NaCl) и установления значения
15 pH, равного 7,2-7,4. Затем солевой раствор НПУ подвергают предварительной термической обработке в течение примерно 4 ч примерно при 70°C (предварительная термическая обработка) Во время этой предварительной термической обработки сополимер ААМ с АА и ПАЭ частично сшиваются друг с другом (т.е. не расходуются все азетидиниевые группы, содержащиеся в ПАЭ) с образованием растворимого в воде
20 и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы в разветвленной полимерной сетке в солевом растворе НПУ. После предварительной термической обработки солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм ПЭС мембранного фильтра и охлаждают до комнатной температуры. Затем к готовому солевому раствору
25 НПУ добавляют 10 част./млн пероксида водорода для предупреждения роста микрофлоры и солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм ПЭС мембранного фильтра.

Нанесение сшитого покрытия. Линзы, содержащие реакционноспособное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученные выше, помещают в полипропиленовые упаковки для линз (одна линза в одной секции), содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину
30 солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистеры герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C и получают SiNu контактные линзы, на которых находятся сшитые покрытия (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал).

35 Исследование характеристик SiNu линз. Изготовленные SiNu контактные линзы, на которых находятся сшитые покрытия (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал), после протирания бумажной салфеткой не содержат прилипшей грязи, тогда как контрольные линзы (упакованные в ЗФФ, т.е. линзы, содержащие нековалентно связанный слой ПАК) содержат много прилипшей грязи. Линзы обладают
40 проницаемостью для кислорода (Dk_c или оцененной собственной Dk), равной 146 барреров, объемным модулем упругости, равным примерно 0,76 МПа, содержанием воды, равным примерно 32 мас.%, относительной проницаемостью для ионов, равной примерно 6 (по сравнению с линзой Alsacon), краевым углом смачивания, равным примерно от 34 до 47°, значением ВРВП, более длительным, чем 10 с. При исследовании
45 с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз линии растрескивания не обнаруживаются. Линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими и эквивалентны контрольным линзам.

Пример 20

SiHy линзы и солевые растворы НПУ в упаковках для линзы после обработки в автоклаве, которые получены в примерах 6, 14 и 20, изучены с помощью описанных ниже биологической совместимости.

Исследование цитотоксичности *in vitro*. SiHy линзы исследованы по методике USP Direct Contact Material Assay (исследование материалов, непосредственно соприкасающихся с тканями) (USP - Фармакопея США). Экстракты линз исследованы по методикам USP MEM Elution (элюирование минимальной поддерживающей средой) и ISOCEN Cell Growth Inhibition Assay (исследование подавления роста клеток) и солевой раствор НПУ в упаковках после обработки в автоклаве исследован по модифицированной методике элюирования. Все исследованные линзы и экстракты линз удовлетворяли критериям приемлемости для каждого исследования и неприемлемая цитотоксичность не наблюдалась.

Исследование *in vivo*. Исследование системной токсичности по ISO для мышей показывает, что у мышей нет проявлений системной токсичности при использовании экстрактов линз. Исследование раздражения глаз по ISO у кроликов показывает, что экстракты линз не считаются раздражителями для ткани глаз кроликов. Исследование раздражения глаз по ISO у кроликов показывает, что солевой раствор НПУ в упаковках после обработки в автоклаве не считается раздражителями для ткани глаз кроликов. Линзы, которые ежедневно носят и снимают в течение 22 последовательных дней, не являются раздражителями в модели с использованием кроликов, и глаза, на которые воздействуют исследуемые линзы, аналогичны глазам, на которые воздействуют контрольные линзы. Исследование сенсibilизации по ISO (Guinea Pig Maximization Testing of Packaging Solutions - максимизирующее исследование упаковочных растворов на морских свинках) показывает, что солевой раствор НПУ после обработки в автоклаве не вызывает какой-либо отложенной сенсibilизации кожи у морских свинок. Исследование сенсibilизации по ISO (Guinea Pig Maximization Testing of Lens Extracts - максимизирующее исследование экстрактов линз на морских свинках) показывает, что экстракты линз хлоридом натрия и кунжутным маслом не вызывают отложенной сенсibilизации кожи у морских свинок.

Исследование генотоксичности. Солевые растворы НПУ из упаковок для линзы и экстракты SiHy линз изучены с помощью исследования обратных мутаций у бактерий (тест Эймса), и установлено, что экстракты линз и солевые растворы НПУ считаются немутагенными по отношению к исследованным штаммам *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 и TA1537 и *Escherichia coli* WPuvrA. Экстракты SiHy линз изучены с помощью исследования микроядер эритроцитов млекопитающих, и установлено, что они не обладают кластогенной активностью и дают отрицательный результат при исследовании микроядер костного мозга мышей. Солевые растворы НПУ из упаковок для линзы изучены с помощью исследования аберрации хромосом с использованием яичников китайского хомячка и установлено, что они не вызывают структурной и числовой аберрации хромосом клеток яичников китайского хомячка в неактивированной и активированной посредством S9 исследовательских системах. Экстракты SiHy линз изучены с помощью исследования мутации генов (исследование мутагенеза лимфомы мышей), и установлено, что экстракты линз дают отрицательный результат при исследовании мутагенеза лимфомы мышей.

Пример 21

Состав поверхности предварительно сформованных SiHy контактных линз (т.е. SiHy контактной линзы без какого-либо покрытия и до нанесения ПАК базового покрытия), SiHy контактных линз с покрытием ПАК (т.е. линз до герметизации и обработки в

автоклаве в упаковках для линзы солевым раствором НПУ) и SiHy контактных линз, на которых находится шитое покрытие, которые все изготовлены по методикам, описанным в примере 20, определен путем изучения высушенных в вакууме контактных линз с помощью рентгеноэлектронной спектроскопии (РЭС). РЭС является методикой изучения состава поверхности линз с глубиной исследования, равной примерно 10 нм. Составы поверхности трех типов линз приведены в таблице 6.

	Атомный состав поверхности (%)				
	C	N	O	F*	Si
SiHy линзы					
Предварительно сформованные (без покрытия)	58,0	6,2	23,0	0,8	12,1
С покрытием ПАК	48,9	1,6	42,1	2,9	4,5
Со шитым покрытием	59,1	10,8	25,4	3,2	1,4

*: Фтор обнаруживается, вероятнее всего, вследствие загрязнения поверхности во время сушки в вакууме при исследовании посредством РЭС.

Таблица 6 показывает, что, когда покрытие ПАК нанесено на SiHy линзу (предварительно сформованную, без покрытия), содержание атомов углерода и кислорода близко к содержанию в ПАК (60% C и 40% O) и содержание атомов кремния значительно уменьшено (от 12,1% до 4,5%). Если на покрытие ПАК дополнительно наносят шитое покрытие, то на поверхности преимущественно находятся углерод, азот и кислород (исключая водород, поскольку РЭС не регистрирует водород на поверхности). Такие результаты показывают, что самый верхний слой SiHy контактной линзы, на которой находится шитое покрытие, вероятно, в основном состоит из гидрофильного полимерного материала который является продуктом реакции сополимера ААМ с АА(90/10) (60% C, 22% O и 18% N) и ПАЭ.

Также проведено исследование с помощью РЭС указанных ниже имеющихся в продаже SiHy линз, которые высушены в вакууме. Составы поверхности этих имеющихся в продаже SiHy контактных линз приведены в таблице 7.

	Атомный состав поверхности (%)				
	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
Pure Vision®	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

*: Фтор также обнаруживается в линзах Advance, Oasys и Trueeye, вероятнее всего, вследствие загрязнения поверхности во время сушки в вакууме при исследовании посредством РЭС.

Установлено, что SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает номинальным содержанием кремния в поверхностном слое, равным примерно 1,4%, что намного меньше, чем для имеющихся в продаже SiHy линз без плазменных покрытий (Acuvue® Advance®, Acuvue® Oasys®, TruEye™, Biofinity®, Avaira™) и Pure Vision® (подвергнутых плазменному окислению) и Premio™ (подвергнутых неизвестной плазменной обработке), и даже меньше, чем для SiHy линз, обладающих осажденным плазмой покрытием толщиной примерно 25 нм (N&D® Aqua™ и Air Optix® Aqua™). Это очень низкое содержание Si сравнимо с содержанием атомов кремния в контрольном образце, полиэтилене, выпускающемся фирмой Goodfellow (ПЭНП

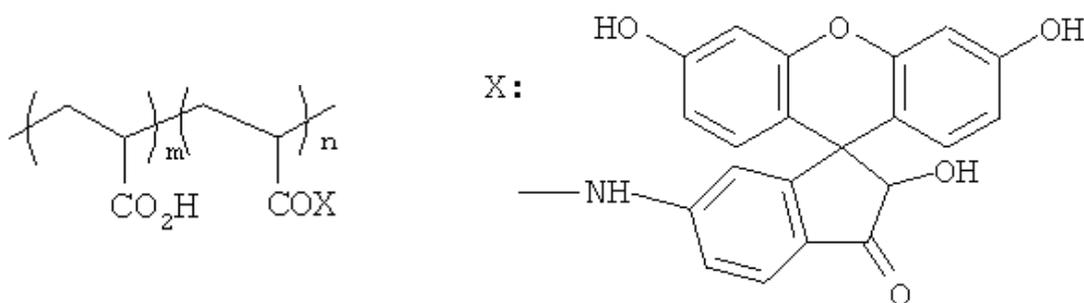
(полиэтилен низкой плотности), $d=0,015$ мм; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910). Эти результаты показывают, что полученное при исследовании с помощью РЭС очень низкое значение для высушенной в вакууме SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, может быть обусловлено загрязнениями, внесенными во время изготовления, включая сушку в вакууме и исследование с помощью РЭС, как и содержание фтора в линзах, которые не содержат фтор. Кремний эффективно экранирован от взаимодействия при исследовании с помощью РЭС в SiHy контактных линзах, предлагаемых в настоящем изобретении.

Также проведено исследование с помощью РЭС SiHy контактных линз, предлагаемых в настоящем изобретении (изготовлены по методикам, описанным в примере 20), имеющихся в продаже SiHy контактных линз (CLARITI™ 1 Day, ACUVUE® TruEye™ (narafilecon A и narafilecon B)), листового полиэтилена, выпускающегося фирмой Goodfellow (ПЭНП, $d=0,015$ мм; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910), DAILIES® (гидрогелевые линзы из поливинилового спирта, т.е. несиликоновые гидрогелевые линзы), ACUVUE® Moist (гидрогелевые линзы из полигидроксиэтилметакрилата, т.е. несиликоновые гидрогелевые линзы). Все линзы высушены в вакууме. Листовой полиэтилен, DAILIES® и ACUVUE® Moist использовали в качестве контроля, поскольку они не содержат кремния. Содержания атомов кремния в поверхностных слоях исследуемых образцов являются следующими: $1,3\pm 0,2$ (листовой полиэтилен); $1,7\pm 0,9$ (DAILIES®); $2,8\pm 0,9$ (ACUVUE® Moist); $3,7\pm 1,2$ (три SiHy линзы изготовлены по методикам, описанным в примере 20); $5,8\pm 1,5$ (CLARITI™ 1 Day); $7,8\pm 0,1$ (ACUVUE® TruEye™ (narafilecon A)) и $6,5\pm 0,1$ (ACUVUE® TruEye (narafilecon B)). Результаты для SiHy контактной линзы, предлагаемой в настоящем изобретении, ближе к результатам для традиционных гидрогелей, чем для силиконовых гидрогелей.

Пример 22

ПАК с флуоресцентной меткой (ПАК-F).

ПАК-F синтезируют в лаборатории путем ковалентного связывания 5-аминофлуоресцеина с ПАК (M_w 450k). Содержание флуоресцеиновой метки составляет несколько процентов например примерно 2 мол.% (или $n/(m+n)=2\%$ в приведенной ниже формуле)



ПАК с флуоресцентной меткой (ПАК-F) X: флуоресцеиновый фрагмент
Изготовление линз.

Линзы изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы, полученной выше, в примере 19 в форме многоразового применения (кварцевая вогнутая половина формы и стеклянная выпуклая половина формы), аналогичной форме, представленной на фиг.1-6 в патентах US №№7384590 и 7387759 (фиг.1-6). Композицию для линзы в формах облучают УФ-излучением ($13,0$ мВт/см²) в течение примерно 24 с. Раствор покрытия ПАК-F.

Раствор покрытия ПАК-F получают путем растворения количества ПАК-F, полученного выше, в данном объеме смеси растворителей 1-PrOH/вода (95/5) с образованием концентрации, равной примерно 0,36 мас.%, и значение pH муравьиной кислотой доводят примерно до 2,0. Для растворения ПАК-F используют примерно 5% воды.

Линзы с покрытием из ПАК.

Изготовленные литьевым формованием контактные линзы экстрагируют и на них наносят покрытие путем погружения в следующую серию ванн: ванна с дистиллированной водой (примерно 56 с); 6 ванн с МЭК (примерно 44, 56, 56, 56, 56 и 56 с соответственно); ванна с дистиллированной водой (примерно 56 с); одна ванна с раствором покрытия ПАК-F (примерно 0,36 мас.%, подкисляют муравьиной кислотой примерно до pH 2,0) в 1-PrOH/вода (95/5) смеси растворителей (примерно 44 с); одна ванна со смесью вода/1-пропанол 50%/50% (примерно 56 с); 4 ванны с дистиллированной водой, каждая в течение примерно 56 с; одна ванна с ЗФФ в течение примерно 56 с и одна ванна с дистиллированной водой в течение примерно 56 с.

Нанесение сшитого покрытия.

Линзы, содержащие реакционноспособное ПАК-ПСЛ базовое покрытие, полученные выше, помещают в полипропиленовые упаковки для линз (одна линза в одной секции), содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ, полученного по методикам, описанным в примере 19 (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистеры герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C и получают SiHy контактные линзы, на которых находятся сшитые покрытия (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал).

Конфокальная лазерная флуоресцентная микроскопия.

Сечение гидратированной SiHy линзы, на которой находится сшитое покрытие (полученное выше), разрезают и помещают между двумя стеклянными предметными стеклами и изображения накапливают с помощью конфокального лазерного флуоресцентного микроскопа (model # Zeiss LSM 510 Vis). Сканируют от передней криволинейной стороны линзы до задней криволинейной стороны линзы или в обратном направлении. Наличие ПАК-F обнаруживается по зеленой флуоресценции, и можно получить конфокальные лазерные флуоресцентные микроскопические изображения. Исследование конфокальных лазерных флуоресцентных микроскопических изображений показывает, что обогащенный с помощью ПАК-F слой находится на обеих поверхностях линзы (передней и задней поверхностях) и на наружной кромке, тогда как в объемном материале гидратированной линзы ПАК-F не обнаруживается.

Профили интенсивности флуоресценции исследуют по сечению линзы вдоль линии, проходящей через заднюю и переднюю поверхности и перпендикулярно к задней поверхности. На фиг.3 приведены два типичных профиля интенсивности флуоресценции вдоль двух линий по сечению линзы, один в точке, в которой толщина линзы равна примерно 100 мкм (фиг.3А), и второй в точке, в которой толщина линзы равна примерно 200 мкм (фиг.3Б). Исходные точки на фиг.3 являются центральными точками между передней и задней поверхностями вдоль этих линий. Можно отметить, что на фиг.3 имеется обогащенный с помощью ПАК-F слой вблизи граничных поверхностей SiHy линзы, на которой находится сшитое покрытие, ПАК-F не содержится в объеме линзы и толщина покрытия почти одинакова на этих двух сечениях независимо от толщины сечений.

Толщину обогащенного с помощью ПАК-F слоя (т.е. сумму глубины диффузии в наружный гидрогелевый слой и глубины проникновения ПАК-F в объемный материал

(т.е. внутренний слой)), или переходного слоя (на схематичной иллюстрации на фиг.2, переходный слой 115), можно определить по профилю интенсивности флуоресценции, приведенному на фиг.3. Возможную толщину переходного слоя (обогащенного с помощью ПАК-F слоя) определяют по расстоянию от нулевой интенсивности после пересечения интенсивности пика и обратно до нулевой интенсивности. С учетом того что возможен вклад в интенсивность флуоресценции от неизвестных факторов (таких как рассеяние), минимальная толщина слоя представляет собой толщину, для которой сохраняется интенсивность флуоресценции, составляющая не менее 10% от максимальной интенсивности пика. На основе такой оценки минимальная толщина обогащенного посредством ПАК-F слоя может составлять не менее примерно 5 мкм. Отметим, что толщина SiHy линз с покрытием ПАК, изготовленных в предыдущих примерах, может быть большей, поскольку используемая концентрация ПАК в 10 раз больше, чем концентрация ПАК-F, используемая в описываемых экспериментах. Линзу с более толстым покрытием также можно получить путем использования длительности погружения, которая больше 44 с, в описываемом эксперименте используемая длительность погружения ПАК-F равна 44 с. Линзу с более толстым покрытием также можно получить путем использования ПАК, обладающих разными молекулярными массами.

Пример 23

Этот пример иллюстрирует определение содержания воды в сшитом покрытии (два наружных гидрогелевых слоя) на SiHy, предлагаемой в настоящем изобретении). Для оценки возможного содержания воды в сшитом покрытии SiHy линз, изготовленных в примере 19, для исследования готовят образцы полимера, содержащего компоненты покрытия. Затем полученные гели гидратируют и определяют содержание воды.

Растворы готовят с использованием двух полимерных компонентов сшитого покрытия, полученного в примере 19: сополимера ААМ с АА(90/10) и ПАЭ с получением следующего состава: 12,55% мас./мас. ПАЭ, 6,45% мас./мас. сополимера ААМ с АА(90/10) и 81% мас./мас. воды. Отношение ПАЭ/сополимер ААМ с АА совпадает с отношением в солевом растворе НПУ в примере 19, но концентрации отдельных компонентов больше для обеспечения образования геля во время обработки в автоклаве.

Затем раствор обрабатывают в автоклаве в течение примерно 45 мин при 121°C, после чего образуется гель образца. Затем образцы геля готовят для определения содержания воды путем исследования образцов после гидратации (n=3). Гидратированные образцы готовят путем погружения образца геля в солевой раствор SoftWear не менее чем примерно на 6 ч (т.е. гидратируют в течение ночи).

Гидратированные образцы промокают досуха и массу в гидратированном состоянии регистрируют посредством массового баланса. После регистрации массы в гидратированном состоянии все образцы помещают в вакуумный сушильный шкаф при температуре примерно при 50°C и сушат в вакууме <1 дюймов рт.ст. в течение ночи.

Высушенные образцы извлекают из вакуумного сушильного шкафа после сушки в течение ночи и затем регистрируют массу в сухом состоянии. Содержание воды рассчитывают по следующему соотношению:

$$\text{Содержание воды} = (\text{масса во влажном состоянии} - \text{масса в сухом состоянии}) / \text{масса во влажном состоянии} \times 100\%$$

Содержание воды в образцах найдено равным $84,6 \pm 0,4$ мас./мас. %.

Предполагается, что такое содержание воды в этом гидрогеле ПАЭ/сополимер ААМ с АА характеризует наружный гидрогелевый слой (сшитое покрытие) SiHy контактных линз, изготовленных в примере 19, по следующим причинам. Во-первых, разумно

предположить, что гидрофобные объемные полимеры линзы (силиконовый гидрогель) не находятся в наружном поверхностном слое. Это представляется очень хорошим допущением, основанным на данных РЭС. По данным РЭС, приведенным в примере 21, на поверхности SiNu линзы, на которой находится сшитое покрытие, не содержится кремний или его содержание очень мало, и это показывает, что наружный поверхностный слой почти полностью состоит из полимеров покрытия (ПАЭ и РААм-ПАК). Во-вторых, базовое покрытие из полиакриловой кислоты (ПАК) (переходный слой), вероятно, оказывает минимальное влияние на содержание воды в поверхностном слое. Это допущение может быть неверным. Однако, если в наружном поверхностном слое содержался бы любой заряженный ПАК, он бы дополнительно увеличивал содержание воды, которое превышало бы 84,6%. В третьих, для получения гидрогеля ПАЭ/сополимер ААМ с АА необходима намного более высокая концентрация ПАЭ и РААм-ПАК, чем использующаяся в солевом растворе НПУ в примере 19. Это может привести к большей плотности сшивок в гидрогеле ПАЭ/сополимер ААМ с АА, что может привести к искусственно низкому содержанию воды. Предполагается, что наличие ПАК в наружном гидрогелевом слое и меньшая плотность сшивок вследствие меньшей концентрации полимерных материалов при сшивке (в примере 19) может привести к поверхностному слою (наружному гидрогелевому слою), обладающему содержанием воды, которое даже больше установленного в исследованиях в этом примере. Можно предположить, что наружный слой покрытия SiNu контактных линз, изготовленных в примере 19, содержит не менее 80% воды и может содержать даже больше, когда он полностью гидратирован.

Пример 24

Для измерения показателя преломления контактных линз обычно используют рефрактометр Аббе. Разность показателей преломления исследуемой линзы и призмы прибора приводит к специфическому углу полного внутреннего отражения, что приводит к темной видимой линии тени. Угол, при котором появляется эта линия тени, прямо связан с показателем преломления исследуемой линзы. Большинство контактных линз (включая SiNu контактные линзы без покрытия, изготовленные в примере 19) дают в рефрактометре Аббе четкую линию тени, но SiNu, на которой находится сшитое покрытие (т.е. наружные гидрогелевые слои), полученное в примере 19, не дает четкой линии тени. Предполагается, что это явление обусловлено уменьшением показателя преломления линзы на поверхности по сравнению с объемом и тем фактом, что переход от объема к поверхности не является резким. Также предполагается, что вблизи от поверхности линзы содержание воды начинает увеличиваться, что приводит к местному уменьшению показателя преломления линзы. Это приводит к одновременному образованию линий тени при нескольких углах, вследствие чего образуется смазанное изображение линии тени.

Данные, полученные с помощью рефрактометра Аббе, показывают, что наружный поверхностный слой характеризуется уменьшением содержания воды вблизи от поверхности линзы, что согласуется с результатами, описанными в примере 23.

Пример 25

SiNu контактные линзы, на которых находится сшитое покрытие (т.е. наружные гидрогелевые слои), полученное в примере 19, обессоливают в сверхчистой воде, по отдельности помещают в одноразовые стаканы объемом 50 мл, содержащие 50 мл сверхчистой воды, и замораживают, помещая стакан в баню с твердым диоксидом углерода и изопропиловым спиртом. Стаканы оборачивают алюминиевой фольгой и помещают в устройство VirTis Freezemobile 35EL в вакуум при давлении = 30 мкбар и

при температуре холодильника = -70°C . Через 24 ч алюминиевую фольгу удаляют для увеличения переноса тепла и стаканы выдерживают в течение еще 24-48 ч для удаления остаточной влаги. Стаканы закрывают для исключения попадания влаги из воздуха до проведения анализа. Образцы линзы разрезают пополам и затем из середины каждой

5 половины вырезают 2 полоски и закрепляют по краям для визуализации сечений. Затем на образцы путем распыления наносят покрытие из Au/Pd в течение ~1 мин и исследуют с помощью СЭМ с использованием Bruker Quantax Microanalysis System (JEOLJSM-800LV СЭМ). Стойку с образцом наклоняют на $\sim 0-60^{\circ}$ по усмотрению аналитика и обеспечивают необходимую ориентацию образца.

10 Предполагается, что, если SiHy контактные линзы сушат вымораживанием, гидратированная поверхностная структура линз в определенной степени может быть сохранена или заблокирована. На фиг.4А приведен вид сверху полученного с помощью СЭМ изображения поверхности высушенной вымораживанием SiHy контактной линзы, изготовленной в примере 19. На фиг.4 можно видеть, что высушенная вымораживанием

15 SiHy контактная линза обладает губчатой структурой поверхности, что можно ожидать для гидрогеля с большим содержанием воды. Этот результат также подтверждает, что SiHy контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит два наружных гидрогелевых слоя с большим содержанием воды в гидрогеле. На фиг.4Б и 4В представлены виды сбоку под двумя разными углами сечения высушенной

20 вымораживанием SiHy контактной линзы, приведенной на фиг.4А. На фиг.4Б и 4В показан толстый внутренний слой, обладающий гладкой поверхностью, переходный слой (слой ПАК), обладающий яркой окраской над внутренним слоем, и наружный гидрогелевый слой с губчатой структурой над переходным слоем. На основании данных, приведенных на фиг.4Б и 4В, толщина высушенного вымораживанием наружного

25 гидрогелевого слоя оценена равной примерно от 2 мкм до 2,5 мкм.

Пример 26

Сополимер ААМ с АА(90/10) с флуоресцентной меткой (называющийся, как РААм-ПАК-Ф).

РААм-ПАК-Ф синтезируют в лаборатории путем ковалентного связывания 5-

30 аминокфлуоресцеина с РААм-ПАК (90/10) по методике, аналогичной использованной для получения ПАК-Ф. Частичную натриевую соль сополимера ААМ с АА (~90% содержание твердых веществ, сополимер ААМ с АА 90/10, Mw 200000) приобретают у фирмы Polysciences, Inc. и используют в полученном виде. Содержание флуоресцеиновой метки составляет примерно 0,04 мол. %.

35 Модифицированный солевой раствор НПУ с использованием РААм-ПАК-Ф.

Этот солевой раствор получают по той же методике получения НПУ, которая описана в примере 19, с тем отличием, что РААм-ПАК заменяют на РААм-ПАК-Ф.

Линзы с покрытием из ПАК.

Линзы изготавливают путем литьевого формования из композиции для линзы,

40 полученной выше в примере 19, в форме многоугольного применения (кварцевая вогнутая половина формы и стеклянная выпуклая половина формы), аналогичной форме, представленной на фиг.1-6 в патентах US №№7384590 и 7387759 (фиг.1-6). Композицию для линзы в формах облучают УФ-излучением ($13,0 \text{ мВт/см}^2$) в течение примерно 24 с. Изготовленные литьевым формованием контактные линзы экстрагируют и на них

45 наносят покрытие путем погружения в следующую серию ванн: ванна с дистиллированной водой (примерно 56 с); 6 МЭК ванн (примерно 44, 56, 56, 56, 56 и 56 с соответственно); ванна с дистиллированной водой (примерно 56 с); одна ванна с раствором ПАК для образования покрытия (примерно 0,36 мас.%, подкисляют

муравьиной кислотой примерно до pH 2,0) в 1-PrOH растворителе (примерно 44 с); одна ванна со смесью вода/1-пропанол 50%/50% (примерно 56 с); 4 ванны с дистиллированной водой, каждая в течение примерно 56 с; одна ванна с ЗФФ в течение примерно 56 с и одна ванна с дистиллированной водой в течение примерно 56 с.

5 Нанесение сшитого покрытия.

Линзы, содержащие базовое покрытие ПАК, полученные выше, помещают в полипропиленовые упаковки для линз (одна линза в одной секции), содержащие 0,6 мл модифицированного солевого раствора НПУ, полученного выше с использованием РААм-ПАК-F (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем
10 блистеры герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C и получают SiNu контактных линз, на которых находятся сшитые покрытия (ПАК-х-гидрофильный полимерный материал).

Конфокальная лазерная флуоресцентная микроскопия.

Кусок гидратированной SiNu линзы, на которой находится сшитое покрытие
15 (полученное выше) разрезают и помещают между двумя стеклянными предметными стеклами и изображения накапливают с помощью конфокального лазерного флуоресцентного микроскопа (model # Zeiss LSM 510 Vis). Сканируют от передней криволинейной стороны линзы до задней криволинейной стороны линзы или в обратном направлении. Наличие РААм-ПАК-F обнаруживается по зеленой флуоресценции, и
20 можно получить конфокальные лазерные флуоресцентные микроскопические изображения. Исследование конфокальных лазерных флуоресцентных микроскопических изображений показывает, что обогащенный с помощью РААм-ПАК-F слой (т.е. наружные гидрогелевые слои) находится на обеих поверхностях линзы (передней и задней поверхностях) и на наружной кромке, тогда как в объемном материале
25 гидратированной линзы РААм-ПАК-F не обнаруживается.

Профили интенсивности флуоресценции исследуют по сечению линзы вдоль линии, проходящей через заднюю и переднюю поверхности и перпендикулярно к задней поверхности. Толщину обогащенного с помощью РААм-ПАК-F слоя можно определить по профилю интенсивности флуоресценции поперек линзы. Возможную толщину
30 наружного гидрогелевого слоя (обогащенного с помощью РААм-ПАК-F слоя) определяют по расстоянию от нулевой интенсивности после пересечения интенсивности пика и обратно до нулевой интенсивности. С учетом того что возможен вклад в интенсивность флуоресценции от неизвестных факторов (таких как рассеяние), минимальная толщина слоя представляет собой толщину, для которой сохраняется
35 интенсивность флуоресценции, составляющая не менее 10% от максимальной интенсивности пика. На основе такой оценки минимальная толщина обогащенного посредством РААм-ПАК-F слоя (гидратированного наружного гидрогелевого слоя) может составлять не менее примерно 5 мкм.

Пример 27

40 Линзы изготавливают с использованием композиции для линзы D-2 (пример 17), к которой добавлен мономер АПММАА в концентрации, равной 1%. LS линзы изготавливают литьевым формованием из композиции для линзы, полученной, как указано выше, в форме многоугольного применения, аналогичной форме, представленной на фиг.1-6 в патентах US №№7384590 и 7387759 (фиг.1-6). Форма включает вогнутую
45 половину формы, изготовленную из стекла, и выпуклую половину формы, изготовленную из кварца. Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания до 380 нм с интенсивностью, равной примерно 4,6 мВт/см². Находящуюся в форме композицию для линзы облучают УФ-

излучением в течение примерно 30 с.

Изготовленные литьевым формованием линзы экстрагируют метилэтилкетон (МЭК), промывают в воде, на них наносят покрытие из полиакриловой кислоты путем погружения линз в раствор ПАК в пропанол (0,0044 мас.%, подкисляют муравьиной кислотой примерно до pH 2,5) и гидратируют в воде.

Получают солевой раствор НПУ состава, описанного в примере 9, при проведении предварительной реакции в течение 8 ч примерно при 60°C. Линзы помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение 30 мин при 121°C.

Исследование поверхностей линз показывает, что все исследуемые линзы не содержат прилипшей грязи. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз пальцами линии растрескивания не обнаруживаются. Смачиваемость поверхности линзы (ВРВП) превышает 10 с, гладкость поверхности оценена как "1" и краевой угол смачивания равен примерно 20°.

Пример 28

Используют изготовленные в примере 19 литьевым формованием SiNu контактные линзы (без какого-либо покрытия). Все линзы экстрагируют с помощью МЭК в течение ночи для обеспечения удаления всего оставшегося мономера. Первую группу линз (линзы, на которых находится гидратированное сшитое покрытие) замачивают в течение ночи в растворе ПАК для получения покрытия (0,36 мас.% ПАК в 1-пропанол, значение pH, равное 1,7-2,3, установлено муравьиной кислотой), а вторую группу линз (контрольную) замачивают в 1-пропанол в течение такого же времени. Обе группы линз упаковывают в солевом растворе НПУ, полученном в примере 19, и обрабатывают в автоклаве. Линзы после обработки в автоклаве исследуют (группами по 5) с помощью гравиметрического анализа для определения масс сухих и влажных контактных линз (N=14 для первой группы контактных линз; N=18 для второй группы контактных линз). Результаты приведены в таблице 8.

Таблица 8

	Масса во влажном состоянии (5 линз)		Масса в сухом состоянии (5 линз)		Содержание воды %	
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение
1-я группа	0,144	0,001	0,0950	0,001	34,2	0,4
2-я группа	0,137	0,001	0,0947	0,002	30,8	0,4

Имеется статистически значимое различие (7 мг) масс во влажном состоянии для первой и второй групп контактных линз, что обусловлено наличием гидратированного сшитого покрытия контактных линз в отличие от контрольных линз (без покрытия). Однако разность масс в сухом состоянии для первой и второй групп контактных линз равна примерно 0,3 мг и не является статистически значимой. Содержание воды в линзе с покрытием можно оценить, как составляющее ~96%, с помощью следующего расчета

$$\left(\frac{W_{1st}^{wet} - W_{2nd}^{wet}}{(W_{1st}^{wet} - W_{2nd}^{wet}) + (W_{1st}^{dry} - W_{2nd}^{dry})} = \frac{7 \text{ мг}}{7 \text{ мг} + 0,3 \text{ мг}} \approx 96\% \right).$$

Следует понимать, что содержание воды, оцененное в этом случае для сшитого покрытия на контактной линзе, может быть неточным, поскольку разность масс в сухом состоянии для первой и второй групп контактных линз слишком мала и даже меньше стандартного отклонения.

Пример 29

Этот пример показывает, как количественно определить гладкость поверхности

SiНу контактных линз по методике наклоненной пластины ("Определение характеристик трения по Дерби"). Методика наклоненной пластины является простой методикой с использованием установки, приведенной на фиг.5. Установка для методики наклоненной пластины включает пластмассовый резервуар или бак 501, который заполнен забуференным фосфатом соевым раствором (ЗФФ, рН~7,3) 502, пластину из боросиликатного стекла 503 и подставку 506 высота которой регулируется в диапазоне от 5 мм до 20 мм. Пластина из боросиликатного стекла 503 и подставка 506 погружены в забуференный фосфатом солевой раствор 502 в пластмассовом резервуаре или баке 501. При исследовании контактную линзу 504 помещают на пластину из боросиликатного стекла и затем на нее помещают цилиндр из нержавеющей стали 505 (для создания физиологически приемлемого давления). Критический коэффициент

трения $= \frac{F_t}{F_N} = \tan\theta$, где θ обозначает критический угол, F_N обозначает

перпендикулярно направленную силу и F_t обозначает касательную силу. Наибольший угол, при котором линза начинает скользить после толчка, но останавливается или скользит до конца в течение более 10 с, определяют как "критический угол θ ". Критический коэффициент трения (ККОТ) является тангенсом критического угла θ . Линза, которая не движется, находится под углом, меньшим критического, а линза, которая не останавливается на этом пути, находится под углом, большим критического. Углы, превышающие критический или меньшие критического, исключают из анализа. Определение характеристик трения по Дерби может являться прямым путем изменения кинематического коэффициента трения.

При исследовании по методике наклоненной пластины все линзы до проведения исследования хранят в ЗФФ растворе по меньшей мере в течение ночи (>6 ч) для удаления всего оставшегося упаковочного раствора. Стеклянную пластину (боросиликатное стекло 6x4 дюйма) протирают раствором мыла (1% Micro-90) и вытирают (AlphaWipe TX1009). Каждую пластину тщательно промывают в дистиллированной воде в течение примерно 2 мин. Трение пластины проверяют путем протирания пальцем, чтобы убедиться, что удален весь раствор мыла. Воду вытирают бумажными салфетками (KimTech Kimwipe #34705) и осматривают на просвет, чтобы убедиться в том, что на стекле не остались посторонние частицы. Стеклянную пластину помещают на подставки разной высоты в пластмассовый резервуар или бак и высоту этой пластины измеряют микрометром и регистрируют. Резервуар заполняют забуференным фосфатом соевым раствором (ЗФФ), так чтобы линза была в него полностью погружена (глубина 28 мм).

Каждую линзу помещают на "линию старта" и на поверхность линзы помещают цилиндр массой 0,79 г (1/4 дюйма из нержавеющей стали для создания физиологически приемлемого давления). Линзе дают скользить по пластине и регистрируют время, которое необходимо, чтобы линза прошла расстояние, равное 96 мм.

Линзу помещают на "линию старта" и до повторного исследования груз удаляют. Для лучшей повторяемости этот эффект предварительной нагрузки следует свести к минимуму. Линзу можно исследовать под многими углами и получить идеальный ККОТ.

Для 16 имеющихся в продаже контактных линз и силиконовых гидрогелевых контактных линз, изготовленных в примере 19, определяют ККОТ, и результаты приведены в таблице 9. Результаты показывают, что SiНу контактная линза, предлагаемая в настоящем изобретении (изготовленная в примере 19 и содержащая шитое покрытие), обладает наименьшим ККОТ по сравнению со всеми классами

силиконовых гидрогелевых линз, которые имеются в продаже и исследованы, и тем самым обладает наибольшей гладкостью поверхности.

Таблица 9				
Контактные линзы	SiHy	KB (мм)	KY (градусы)	ККОТ
Пример 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 (narafilecon 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 (narafilecon 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

KB: Критическая высота; KY: Критический угол

Пример 30

Этот пример показывает, как охарактеризовать отрицательно заряженную поверхность SiHy контактной линзы при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

Поверхностный заряд поверхности линзы можно определить косвенно по его взаимодействию с заряженными частицами или шариками. Отрицательно заряженная поверхность притягивает положительно заряженные частицы. Поверхность, не содержащая отрицательного заряда или в основном не содержащая отрицательного заряда, не притягивает положительно заряженные частицы или притягивает небольшое количество положительно заряженных частиц.

SiHy контактные линзы без покрытия (т.е. изготовленные литьевым формованием и экстрагированные с помощью МЭК, как это описано в примере 19), SiHy контактные линзы с покрытием ПАК (изготовленные в примере 19) и SiHy контактные линзы, на которых находится шитое покрытие (изготовленные в примерах 14 и 19), исследуют следующим образом. Покрытие ПАК на контактных линзах с покрытием из ПАК обладает поверхностной концентрацией карбоксигрупп, равной примерно 62,5 мас.%

$(\frac{M_{COOH}}{M_{AA}}$, где M_{COOH} обозначает массу карбоксигруппы и M_{AA} обозначает массу

акриловой кислоты). Шитое покрытие на контактных линзах, изготовленных в примере 14, теоретически не содержит карбоксигрупп, а шитое покрытие контактных линз, изготовленных в примере 19, может обладать низкой поверхностной концентрацией

карбоксигрупп (должно быть меньше, чем $\frac{0.07\% \cdot 10\% \cdot M_{COOH}}{0.07\% + 0.15\% M_{AA}} \approx 2\% \text{ мас.}$).

Линзы погружают в дисперсию положительно заряженных частиц, после соответствующей промывки визуализируют частицы, прилипшие к линзе, и оценивают или подсчитывают их количество.

Смолы DOWEX™ 1×4 20-50 меш приобретают у фирмы Sigma-Aldrich и используют в полученном виде. Смолы DOWEX™ 1×4 20-50 меш представляют собой обладающие сферическими частицами сильно основные анионогенные смолы типа I и являются сополимером стирол/дивинилбензол, содержащим функциональные группы $N^+(CH_3)_3Cl^-$ и 4% дивинилбензола. Смолы 5% 1×4 20-50 меш диспергируют в ЗФФ и тщательно смешивают путем перемешивания или взбалтывания примерно при 1000 об/мин в течение 10 с. Линзы погружают в эту дисперсию и взбалтывают при 1000-1100 об/мин в течение 1 мин, затем промывают дистиллированной водой и взбалтывают в течение 1 мин. Затем линзы помещают в воду в чашки Петри и изображения линз получают с помощью оптического микроскопа Nikon с освещением снизу. Как показано на фиг.6, почти вся поверхность линз, содержащих покрытие из ПАК, покрыта прилипшими положительно заряженными частицами (фиг.6а), тогда как всего примерно 50 положительно заряженных частиц прилипли к линзам, на которых находится шитое покрытие, полученное в примере 19 (фиг.6В), и положительно заряженные частицы не прилипли к линзам, на которых находится шитое покрытие, полученное в примере 14 (фиг.6С). Немного слабо прилипших частиц может отделиться от поверхности линзы и также могут находиться в воде вокруг линзы.

Следует понимать, что, если в исследованиях используют положительно заряженные частицы более крупного размера (т.е. моносферические ионообменные смолы DOWEX™, шитые полистирольные гранулы, хлоридная форма, размер -590 мкм, выпускающиеся фирмой Sigma-Aldrich), то количество прилипших частиц может уменьшиться. Примерно 30% этих DOWEX™ моносферических смол диспергируют в ЗФФ. Линзы погружают в эту дисперсию на ~1 мин, промывают дистиллированной водой. Затем линзы помещают в воду в чашки Петри и изображения линз получают с помощью оптического микроскопа Nikon с освещением снизу. Установлено, что много частиц (примерно 200 частиц) прилипли к линзам, содержащим покрытие из ПАК, и частицы не прилипли к линзам, на которых находится шитое покрытие. Также исследованы некоторые имеющиеся в продаже контактные линзы. Частицы не обнаружены на следующих линзах: Acuvue® TruEye™, Acuvue® Advance®, Acuvue® Oasys®, Avaira™, Biofinity®, Air Optix® и Focus® Night & Day®. Частицы обнаружены на следующих 4 типах линз (в порядке увеличения количества частиц): PureVision®, I Day Acuvue® Moist®, Proclear 1 day, Acuvue® (Etafilcon A) линза. Почти вся поверхность линз Acuvue® (Etafilcon A) покрыта прилипшими положительно заряженными частицами.

Отрицательно заряженные смолы (Amberlite CG50) приобретают у фирмы Sigma и используют в полученном виде. 5% Этих гранул Amberlite CG50 диспергируют в ЗФФ и взбалтывают примерно при 1000 об/мин в течение 10 с. Линзы, содержащие покрытие из ПАК, погружают в эту дисперсию и взбалтывают при 1000-1100 об/мин в течение 1 мин, затем промывают дистиллированной водой и взбалтывают в течение 1 мин. Затем линзы помещают в воду в чашки Петри и изображения линз получают с помощью оптического микроскопа Nikon с освещением снизу. На линзах, содержащих покрытие из ПАК, частицы Amberlite (отрицательно заряженные) не обнаруживаются.

В этом эксперименте используют отрицательно заряженные гранулы (Amberlite CG50), которые покрыты полиэтиленмином (ПЭИ, положительно заряженные электролиты). Нанесение покрытия из ПЭИ проводят следующим образом. ПЭИ (Lupasol SK, 24% в воде, Mw ~2000000) приобретают у фирмы BASF и используют в полученном виде. Готовят водную дисперсию, содержащую 1% частиц Amberlite и 5% ПЭИ. Значение pH устанавливают равным 7 и раствор тщательно смешивают (например, путем перемешивания в течение 30 мин). Затем дисперсию 2-3 раза суспендируют в

большом количестве воды и 2-3 раза фильтруют, а затем собирают частицы (Amberlite с покрытием из ПЭИ). 5% частиц Amberlite CG50 с покрытием из ПЭИ диспергируют в ЗФФ и взбалтывают примерно при 1000 об/мин в течение 10 с. Линзы погружают в эту дисперсию и взбалтывают при 1000-1100 об/мин в течение 1 мин, затем промывают дистиллированной водой и взбалтывают в течение 1 мин. Затем линзы помещают в воду в чашки Петри и изображения линз получают с помощью оптического микроскопа Nikon с освещением снизу. Установлено, что много частиц Amberlite с покрытием из ПЭИ (положительно заряженные частицы вследствие наличия ПЭИ) прилипло к линзам, содержащим покрытие из ПАК (пример 19). Однако практически отсутствуют частиц Amberlite с покрытием из ПЭИ, прилипшие к не содержащим покрытия SiHy контактных линзам (пример 19), SiHy контактными линзам, на которых находится шитое покрытие (пример 19), или линзам, на которых находится покрытие из PAExPAA (пример 4).

Пример 31

Приготовление образца

Исследования с помощью АСМ проведены для SiHy контактных линз (изготовленных в примере 19) в гидратированном состоянии и в сухом состоянии. Линзу извлекают из блистерной упаковки (герметизированной и обработанной в автоклаве) и отрезают сечение (например, лезвием безопасной бритвы). Кусок сечения линзы закрепляют вертикально в металлическом зажиме, как показано на фиг.7. Небольшой кусочек линзы закрепляют сверху на держателе, чтобы наконечник АСМ (над сечением линзы на фиг.7) мог сканировать.

Исследования с помощью АСМ:

Для исследования сечения линзы используют два отдельных прибора АСМ. В обоих случаях (исключая сухие образцы) сканирование с помощью АСМ проводят в забуференном фосфатом растворе (ЗФФ с добавлением или без добавления NaCl, но при осмоляльности, практически совпадающей с осмоляльностью физиологического раствора) для поддержания образца гидрогеля в полностью гидратированном состоянии.

Первым прибором АСМ является Veeco BioScope AFM с контроллером Nanoscope IV. Данные накапливают с использованием треугольных кремниевых кантилеверов с константой пружины, равной 0,58 Н/м, и номинальным радиусом кривизны наконечника, равным 20-60 нм. Сканирование проводят в режиме постоянного контакта (сила-объем) со скоростью зонда, равной 30 мкм/с, и скоростью сканирования сила-объем, равной 0,19 Гц. Топографические данные и данные сила-объем накапливают одновременно. Каждая зависимость для силы содержит примерно 30 значений данных. Во время сканирования с помощью АСМ линзу полностью погружают в ЗФФ. Для обеспечения достаточно высокого разрешения изображения сила-объем используют номинальный шаг сканирования, равный не более 20 мкм. Зависимости для силы размером 128x128 пикселей накапливают примерно за 3 ч для каждого изображения.

Изображение АСМ сечения SiHy контактной линзы, на которой находится шитое покрытие (пример 19) в полностью гидратированном состоянии, получают по методике сила-объем, и оно приведено на фиг.8. На изображении участок более темной окраски 420 означает покрытие и участок более светлой окраски 410 означает объемный материал линзы. Средняя толщина шитого покрытия (т.е. переднего и заднего наружных слоев) SiHy контактной линзы (пример 19) найдена равной примерно 5,9 мкм (стандартное отклонение равно 0,8 мкм) по данным для 7 изображений, 4 линз.

Методика АСМ позволяет определить модуль поверхности (мягкость поверхности) в заданном положении на сечении линзы. На фиг.9 представлен профиль модуля поверхности по сечению SiHy контактной линзы, на которой находится шитое покрытие

(полученное в примере 19) в полностью гидратированном состоянии. Поскольку модуль поверхности материала пропорционален отклонению кантилевера, профиль модуля поверхности по сечению контактной линзы можно получить путем построения зависимости отклонений кантилеверов (как меры модуля поверхности материала в заданном положении на сечении линзы) от расстояния от стороны (передней или задней поверхности) сечения по двум линиям по сечению, приведенной на фиг.8. Как показано на фиг.9, шитое покрытие (передний и задний наружные слои контактной линзы, изготовленной в примере 19) мягче, чем объемный (внутренний слой) материал для силиконовой гидрогелевой линзы. При перемещении по этим двум линиям модуль поверхности сначала остается почти постоянным при среднем отклонении кантилевера, равном примерно 52 им (т.е. средним модулем поверхности) по зоне от 0 примерно до 5,9 мкм, и затем постепенно увеличивается в положениях, расположенных глубже внутри линзы, и затем достигает максимума и остается примерно постоянным (плато) при среднем отклонении кантилевера, равном примерно 91 (т.е. средним модулем поверхности) по зоне выше примерно 7 мкм. Переход от более мягкого шитого покрытия к более твердому объемному материалу SiHy, который происходит постепенно в диапазоне нескольких микрометров, показывает, что градиент морфологии или состава (содержание воды) может располагаться между поверхностью покрытия и объемом линзы. Модули поверхности в зоне от 5,9 мкм примерно до 7 мкм, т.е. на участке около границы между наружным гидрогелевым слоем и внутренним слоем силиконового гидрогелевого материала, не используются для расчета среднего модуля поверхности. Расчетом можно показать, что передний и задний гидрогелевые слои (шитое покрытие) SiHy контактной линзы (пример 19) обладают приведенным модулем

поверхности $(\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Outer}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%)$, где \overline{SM}_{Outer} означает средний модуль

поверхности заднего или переднего гидрогелевого слоя и \overline{SM}_{Inner} означает средний модуль поверхности внутреннего слоя), равным примерно 43%.

SiHy контактные линзы (изготовленные в примере 19) исследованы с помощью второго прибора АСМ. Сканирование проводят в режиме Bruker Icon AFM in Quantitative Nanomechanical Measurements (PeakForce QNM) с использованием линз, которые находятся в полностью гидратированном (ЗФФ без NaCl, но с глицерином для обеспечения аналогичной осмоляльности) или сухом состоянии. Сечение линзы закрепляют в металлическом зажиме, как это описано выше. Условия исследования включают следующие: константа пружины равна 1,3 Н/м, радиус наконечника равен 33,3 нм, чувствительность равна 31 нм/В, частота сканирования равна 0,4 Гц и разрешение сканирования равно 512×512.

Изображение АСМ сечения SiHy контактной линзы (пример 19) в полностью гидратированном состоянии и в сухом состоянии получают по методике PeakForce QNM. С помощью анализа полученных изображений толщина шитого покрытия в полностью гидратированном состоянии найдена равной примерно 4,4 мкм, а толщина шитого покрытия в сухом состоянии найдена равной примерно 1,2 мкм для высушенного в вакууме образца, примерно 1,6 мкм для высушенного в сушильном

шкафу образца. Отношение набухания в воде $(\frac{L_{Wet}}{L_{Dry}} \times 100\%)$, где L_{Wet} обозначает

среднюю толщину наружного гидрогелевого слоя SiHy контактной линзы в полностью

гидратированном состоянии и $L_{D_{гy}}$ обозначает среднюю толщину этого наружного гидрогелевого слоя SiHy контактной линзы в сухом состоянии) для сшитого покрытия SiHy контактных линз (изготовленных в примере 19) найдено составляющим примерно 277% (для высушенного в сушильном шкафу образца) или примерно 369% (для

Пример 32

Получение композиций для линзы

Композицию I получают путем растворения в 1-пропаноле композиции следующего состава: 33 мас.% макромера SE-PDMS, полученного в примере 2, 17 мас.% N-[трис (триметилсилокси)-силпропил]акриламида (TRIS-Am), 24 мас.% N,N-диметилакриламида (DMA), 0,5 мас.% натриевой соли N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (L-ПЭГ), 1,0 мас.% Darocur 1173 (DC1173), 0,1 мас.% красителя для видимого подкрашивания, (5% дисперсии синего пигмента, фталоцианина меди в трис (триметилсилокси)силпропилметакрилате, TRIS) и 24,5 мас.% 1-пропанола.

Композицию II получают путем растворения в 1-пропаноле композиции следующего состава: примерно 32 мас.% макромера SE-PDMS, полученного в примере 2, примерно 21 мас.% TRIS-Am, примерно 23 мас.% DMA, примерно 0,6 мас.% L-ПЭГ, примерно 1 мас.% DC1173, примерно 0,1 мас.% красителя для видимого подкрашивания (5% дисперсии синего пигмента, фталоцианина меди в TRIS), примерно 0,8 мас.% ДМФХ, примерно 200 част./млн H-tempo и примерно 22 мас.% 1-пропанола.

Изготовление линз

Линзы изготавливают литьевым формованием из композиции для линзы, полученные выше, в форме многоразового применения (кварцевая вогнутая половина формы и стеклянная выпуклая половина формы), аналогичной форме, представленной на фиг. 1-6 в патентах US №№7384590 и 7387759 (фиг. 1-6). Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания WG335+TM297 с интенсивностью, равной примерно 4 мВт/см². Находящуюся в форме композицию для линзы облучают УФ-излучением в течение примерно 25 с. Изготовленные литьевым формованием линзы экстрагируют метилэтилкетон (МЭК) (или пропанолом, или изопропанолом).

Нанесение грунтовочного покрытия ПАК на SiHy контактные линзы

Раствор полиакриловой кислоты для образования покрытия (ПАК-1) получают путем растворения количества ПАК (молекулярная масса: 450 кДа, выпускающийся фирмой Lubrizol) в данном объеме 1-пропанола, достаточном для получения концентрации, равной примерно 0,36 мас.%, и значение pH муравьиной кислотой доводят примерно до 2,0.

Другой раствор ПАК для образования покрытия (ПАК-2) получают путем растворения количества ПАК (молекулярная масса: 450 кДа, выпускающийся фирмой Lubrizol) в заданном объеме растворителя на органической основе (50/50 1-пропанол/ H₂O) с образованием концентрации, равной примерно 0,39 мас.%, и значение pH муравьиной кислотой доводят примерно до 2,0.

Изготовленные выше SiHy контактные линзы обрабатывают с помощью одной из методик погружения, представленных в таблицах 10 и 11.

Ванны	Длительность	Методика погружения					
		20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5

1	56 с	H ₂ O					
2	44 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
3	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
4	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
5	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
6	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
7	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
8	56 с	H ₂ O					
9	44 с	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-2	ПАК-2	ПАК-1
10	56 с	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-2	ПАК-2	ПАК-1
11	56 с	H ₂ O	PrOH	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
12	44 с	H ₂ O	PrOH	PrOH	PrOH	50/50	50/50
13	56 с	H ₂ O					
14	56 с	H ₂ O					
15	56 с	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ
16	56 с	H ₂ O					

PrOH означает 100% 1-пропанол; ЗФФ означает забуференный фосфатом солевой раствор; МЭК означает метилэтилкетон; 50/50 означает смесь растворителей 50/50 1-PrOH/H₂O.

Таблица 11

Ванны	Длительность	Методика погружения						
		80-0	80-1	80-2	80-3	80-4	80-5	80-6
1	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
2	44 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
3	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
4	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
5	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
6	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
7	56 с	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК	МЭК
8	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
9	44 с	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1	ПАК-1
10	56 с	ПАК-1	50/50	PrOH	50/50	PrOH	PrOH	H ₂ O
11	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	50/50	PrOH	50/50	50/50
12	44 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
13	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
14	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O
15	56 с	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ	ЗФФ
16	56 с	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O

PrOH означает 100% 1-пропанол; ЗФФ означает забуференный фосфатом солевой раствор; МЭК означает метилэтилкетон; 50/50 означает смесь растворителей 50/50 1-PrOH/H₂O.

Нанесение шитого гидрофильного покрытия

Частичную натриевую соль сополимера акриламида с акриловой кислотой, сополимер ААМ с АА(90/10) (-90% содержание твердых веществ, сополимер ААМ с АА 90/10, Mw 200000) приобретают у фирмы Polysciences, Inc. и используют в полученном виде. ПАЭ (Кутене, по данным ЯМР содержание азетидиниевых групп равно 0,46) приобретают у фирмы Ashland в виде водного раствора и используют в полученном виде. Солевой раствор для шивки в упаковке получают путем растворения примерно 0,07% мас./мас. сополимера ААМ с АА (90/10) и примерно 0,15% ПАЭ (начальное содержание азетидиниевых групп равно примерно 8,8 ммоль) в забуференном фосфатом солевом растворе (ЗФФ) (примерно 0,044 мас./мас.% NaH₂PO₄·H₂O, примерно 0,388 мас./мас.% Na₂HPO₄·2H₂O, примерно 0,79 мас./мас.% NaCl) и установления значения рН, равного 7,2~7,4. Затем солевой раствор НПУ подвергают предварительной термической обработке в течение примерно 4 ч примерно при 70°C (предварительная термическая

обработка). Во время этой предварительной термической обработки сополимер ААМ с АА и ПАЭ частично сшиваются друг с другом (т.е. не расходуются все азетидиниевые группы, содержащиеся в ПАЭ) с образованием растворимого в воде и термически сшивающегося гидрофильного полимерного материала, содержащего азетидиниевые группы в разветвленной полимерной сетке в солевом растворе НПУ. После предварительной термической обработки солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра и охлаждают до комнатной температуры. Затем к готовому солевому раствору НПУ добавляют 10 част./млн пероксида водорода для предупреждения роста микрофлоры и солевой раствор НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра.

Линзы, содержащие грунтовочное покрытие ПАК, полученные выше, помещают в полипропиленовые упаковки для линз (одна линза в одной секции), содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют до помещения линзы). Затем блистеры герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение примерно 30 мин примерно при 121°C и получают SiHy контактных линз, на которых находятся сшитые гидрофильные покрытия.

Исследование характеристик SiHy линз.

Изготовленные SiHy контактные линзы, на которых находятся сшитые гидрофильные покрытия и толщиной в центре, равной примерно 0,95 мкм, обладают проницаемостью для кислорода (Dk_c или оцененной собственной Dk), равной примерно 142 до примерно 150 барреров, объемным модулем упругости, равным примерно 0,72 до примерно 0,79 МПа, содержанием воды, равным примерно 30% до примерно 33 мас.%, относительной проницаемостью для ионов, равной примерно 6 (по сравнению с линзой Alsacon), и краевым углом смачивания, равным от примерно 34 до примерно 47°.

Исследование характеристик нанотекстурированных поверхностей контактной линзы

Методика пропускания с дифференциальным интерференционным контрастом (ПДИК). Контактные линзы помещают на стеклянное предметное стекло и сплющивают путем зажима линзы между предметным стеклом и стеклянным покровным стеклом. Поверхности контактной линзы локализуют и изучают путем фокусировки через линзу с использованием микроскопа Nikon ME600 с оптикой для пропускания с дифференциальным интерференционным контрастом с использованием объектива 40х. Затем полученные изображения ПДИК исследуют на наличие неровностей поверхности (например, расположенных случайным и/или упорядоченным образом червеобразных неровностей и т.п.).

Методика отражения с дифференциальным интерференционным контрастом (ОДИК). Линзы помещают на стеклянное предметное стекло и сплющивают с помощью 4 радиальных надрезов, расположенных под углами в ~90°. Избыток солевого раствора сдувают с поверхности сжатым воздухом. Поверхность линзы изучают с помощью Nikon Optiphot-2 с оптикой для отражения с дифференциальным интерференционным контрастом на наличие неровностей поверхности на поверхностях контактной линзы с использованием объективов 10х, 20х и 50х. Типичное изображение каждой стороны снимают с использованием объектива 50х. Затем контактную линзу переворачивают, удаляют избыток солевого раствора и таким же образом исследуют вторую сторону контактной линзы. Затем полученные изображения ОДИК исследуют на наличие неровностей поверхности (например, расположенных случайным и/или упорядоченным

образом червеобразных неровностей и т.п.).

Темнопольная оптическая микроскопия (ТПОМ). ТПОМ обычно основана на освещении по методике темного поля, которая является методикой увеличения контраста для исследуемых образцов. В этой методике источник света, расположенный снаружи или закрытый от поля зрения наблюдателя, используют для освещения образца под некоторым углом по отношению к перпендикулярному проходящему свету. Поскольку нерассеянный свет источника не собирается объективом, он не является частью изображения и фон изображения выглядит темным. Поскольку источник света освещает образец под некоторым углом, свет, наблюдающийся в изображении образца, является светом, рассеянным образцом по направлению к наблюдателю, поэтому создается контраст между этим светом, рассеянным образцом, и темным фоном изображения. Этот механизм образования контраста делает освещение по методике темного поля особенно полезным для наблюдения явлений рассеяния, таких как помутнение.

ТПОМ используют для оценки помутнения контактных линз следующим образом. Предполагается, что, поскольку система темного поля включает рассеянный свет, темнопольные данные могут дать оценку мутности в наихудшем случае. В 8-битовой шкале серых тонов каждому пикселю цифрового изображения приписывается значение интенсивности по шкале серых тонов (ИСТ), находящееся в диапазоне от 0-255. Нуль характеризует пиксель, который является полностью черным, и 255 характеризует пиксель, который является полностью белым. Увеличение интенсивности рассеянного света в изображении приводит к образованию пикселей, обладающих более значительными ИСТ. Затем это значение ИСТ можно использовать для количественного описания количества рассеянного света, наблюдающегося в темнопольном изображении. Мутность характеризуют путем усреднения значений ИСТ всех пикселей на исследуемом участке (ИСУ) (например, всей линзы или чечевицеобразной зоны или оптической зоны линзы). Экспериментальная установка включает микроскоп или эквивалентное оптическое устройство, присоединенную цифровую камеру и темнопольную стойку с кольцевым светильником и источник света переменной интенсивности. Оптическое устройство устроено/расположено так, что вся исследуемая контактная линза заполняет поле зрения (обычно поле зрения ~15 мм (20 мм)). Интенсивность освещения устанавливается такой, чтобы можно было наблюдать искомые изменения в соответствующих образцах. Интенсивность освещения устанавливается/калибруется на одинаковом уровне для каждого набора образцов с помощью стандарта интенсивности/рассеяния света, известного специалисту в данной области техники. Например, стандарт состоит из двух перекрывающихся пластмассовых покровных стекол (одинаковых и немного или умеренно матированных). Такие стандарты состоят из участков с тремя разными усредненными ИСТ, которые включают два участка с промежуточными значениями по шкале серых тонов и насыщенные белые области (края). Темные участки представляют собой пустое темное поле. Черные и насыщенные белые участки можно использовать для проверки установок усиления и смещения (контраст и яркость) камеры. Промежуточные уровни серого тона могут образовать три значения для проверки линейных характеристик камеры. Интенсивность освещения устанавливается такой, чтобы среднее значение ИСТ для пустого темного поля приближалось к 0 и чтобы определенный ИСУ на цифровом изображении в каждый момент времени был одинаковым с точностью ± 5 единиц ИСТ. После калибровки интенсивности освещения контактную линзу погружают в профильтрованный через сито с отверстиями размером 0,2 мкм забуференный фосфатом солевой раствор в кварцевую чашку Петри или в чашку аналогичной прозрачности, которую помещают

на стойку ТПОМ. Затем с использованием калиброванного освещения снимают цифровое изображение линзы в 8-битовой шкале серых тонов, такое, как оно видно, и определяют среднее значение ИСТ для определенного ИСУ в части изображения, содержащего линзу. Эти операции повторяют для набора образцов контактных линз.

5 Для обеспечения согласованности в течение эксперимента повторно проводят калибровку интенсивности освещения. Значение помутнения при исследовании с помощью ТПОМ означает помутнение ТПОМ, составляющее $\frac{\text{ИСТ}}{255} \times 100\%$.

10 Установлено, что SiHy контактные линзы, на которых грунтовочное покрытие ПАК получают с помощью одной из методик погружения 20-0 и 80-0, обладают усредненными значениями помутнения ТПОМ, составляющими примерно 73%, и обладают неровностями поверхности (расположенные случайным червеобразные неровности), которые можно визуальнo наблюдать путем осмотра контактной линзы в гидратированном состоянии по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше. Однако

15 неровности поверхности практически не оказывают неблагоприятного влияния на светопропускание контактных линз.

Установлено, что SiHy контактные линзы, на которых грунтовочное покрытие ПАК получают с помощью одной из методик погружения 20-1-20-4, обладают небольшими усредненными значениями помутнения ТПОМ, составляющими примерно 26%

20 (вероятно, вследствие наличия частиц пигмента для видимого подкрашивания), и не обладают значительными неровностями поверхности (расположенные случайным червеобразные неровности) при исследовании по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше.

Установлено, что значительная доля SiHy контактных линз, на которых грунтовочное покрытие ПАК получают с помощью методики погружения 20-5, обладает средними усредненными значениями помутнения ТПОМ, составляющими примерно 45%, и

25 обладают слабо заметными неровностями поверхности при исследовании по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше. Однако неровности поверхности практически не оказывают неблагоприятного влияния на светопропускание контактных линз.

30

SiHy контактные линзы, на которых грунтовочное покрытие ПАК получают с помощью одной из методик погружения 80-1, 80-2, 80-3, 80-5 и 80-6, не содержат заметных неровностей поверхности при исследовании по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше. Однако SiHy контактные линзы, на которых грунтовочное покрытие

35 ПАК получают с помощью одной из методик погружения 80-0 и 80-4, обладают заметными неровностями поверхности при исследовании по методикам ОДИК или ПДИК, описанным выше. Однако неровности поверхности практически не оказывают неблагоприятного влияния на светопропускание контактных линз.

Пример 33

40 Синтез поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного сополимера

Реактор объемом 1 л снабжают капельной воронкой объемом 500 мл, верхним перемешивающим устройством, обратным холодильником с переходником для подачи азота/вакуумной линии, термометром и переходником для отбора проб. 89,95 г на 80% частично функционализированного этиленом полисилоксана, полученного в примере

45 17, А, помещают в реактор и затем дегазируют в вакууме ниже 1 мбар при комнатной температуре в течение примерно 30 мин. Раствор мономера, полученного смешиванием 1,03 г ГЭМА, 50,73 г ДМА, 2,76 г Norbloc метакрилата, 52,07 г TRIS и 526,05 г этилацетата, помещают в капельную воронку объемом 500 мл и затем дегазируют в вакууме 100 мбар при комнатной температуре в течение 10 мин и затем ее заполняют

азотом. Раствор мономера дегазируют при таких же условиях с помощью еще двух циклов. Затем раствор мономера переносят в реактор. Реакционную смесь нагревают до 67°C при достаточном перемешивании. При нагревании раствор, содержащий 2,96 г меркаптоэтанола (реагент-переносчик цепи, РПЦ) и 0,72 г диметил-2,2'-азобис(2-метилпропионата) (V-601 - инициатор) и 76,90 г этилацетата помещают в капельную воронку, затем дегазируют по такой же методике, как раствор мономера. Когда температура реактора становится равной 67°C, в реактор также добавляют раствор инициатор/РПЦ. Реакцию проводят при 67°C в течение 8 ч. После завершения сополимеризации температуру реактора снижают до комнатной температуры.

Синтез поглощающего УФ-излучение амфифильного разветвленного преполимера Раствор сополимера, полученный выше, функционализируют этиленом с получением амфифильного разветвленного преполимера путем добавления 8,44 г ИЭМ (или 2-изоцианатоэтилметакрилата при необходимом отношении молярных эквивалентов) в присутствии 0,50 г ДБОДЛ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в закрытой емкости в течение 24 ч. Затем полученный преполимер стабилизируют с помощью 100 част./млн пиперонилоксигидрокситетраметилена, затем раствор концентрируют до 200 г (-50%) и фильтруют через фильтровальную бумагу с порами размером 1 мкм. После завершения реакции растворитель заменяют на 1-пропанол с помощью повторяющихся циклов выпаривания и разбавления, раствор готов для использования в композиции. Содержание твердых веществ определяют путем удаления растворителя в вакуумном сушильном шкафу при 80°C.

Получение композиции для линзы

Получают композицию для линзы, обладающую следующим составом: 71 мас.% преполимера, полученного выше; 4 мас.% ДМА; 1 мас.% ТРО; 1 мас.% ДМФХ; 1 мас.% Brij 52 (выпускающегося фирмой Sigma-Aldrich), и 22 мас.% 1-PrOH.

Изготовление линзы

Линзы изготавливают литьевым формованием из композиции для линзы, полученные выше, в форме многоцветного применения, аналогичной форме, представленной на фиг.1-6 в патентах US №№7384590 и 7387759 (фиг.1-6) с помощью пространственно ограниченного УФ-излучения. Форма включает вогнутую половину формы, изготовленную из стекла, и выпуклую половину формы, изготовленную из кварца. Источником УФ-излучения является лампа Hamamatsu с фильтром с ограниченной полосой пропускания до 380 нм с интенсивностью, равной примерно 4,6 мВт/см². Находящуюся в форме композицию для линзы облучают УФ-излучением в течение примерно 30 с.

Изготовленные литьевым формованием линзы экстрагируют метилэтилкетон (МЭК), промывают в воде, на них наносят покрытие из полиакриловой кислоты путем погружения линз в раствор ПАК в пропанол (0,004 мас.%, подкисляют муравьиной кислотой примерно до pH 2,0) и гидратируют в воде.

Солевой раствор НПУ получают из композиции, содержащей примерно 0,07% РААм-ПАК и достаточное количество ПАЭ, с обеспечением начального содержания азетидиниевых групп, равного примерно 8,8 ммольэкв./л (~0,15% ПАЭ), при проведении предварительной реакции в течение 6 ч примерно при 60°C. Затем к солевым растворам НПУ добавляют 5 част./млн пероксида водорода для предупреждения роста микрофлоры и солевые растворы НПУ фильтруют с использованием обладающего отверстиями размером 0,22 мкм изготовленного из простого полиэфирсульфона [ПЭС] мембранного фильтра. Линзы помещают в полипропиленовые упаковки для линз, содержащие 0,6 мл солевого раствора НПУ (половину солевого раствора добавляют

до помещения линзы). Затем блистер герметизируют фольгой и обрабатывают в автоклаве в течение 30 мин при 121°C.

Исследование характеристик линз

Изготовленные линзы обладают следующими характеристиками: $E' \sim 0,82$ МПа; $DK_c \sim 159,4$ (с использованием lotrafilcon В в качестве эталонных линз, средняя толщина в центре равна 80 мкм и собственная DK равна 110); $IP \sim 2,3$; содержание воды, % $\sim 26,9$; и UVA/UVB (ультрафиолетовое излучение спектра А/ультрафиолетовое излучение спектра В) $\%T \sim 4,6/0,1$. При исследовании с помощью темнопольного микроскопа после протирания линз линии растрескивания не обнаруживаются. Линзы по данным исследования путем протирания пальцами являются очень гладкими и эквивалентны контрольным линзам.

Формула изобретения

1. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза, включающая: переднюю поверхность и противоположащую заднюю поверхность; и слоистую структурную конфигурацию в диапазоне от передней поверхности до задней поверхности,

где слоистая структурная конфигурация включает передний наружный гидрогелевый слой, внутренний слой силиконового гидрогелевого материала и задний наружный гидрогелевый слой,

где силиконовый гидрогелевый материал обладает проницаемостью для кислорода, равной не менее примерно 50 барреров, и первым содержанием воды (обозначенным как WC_{SiHy}), равным от примерно 10 до примерно 70 мас.%, где передний и задний гидрогелевые слои обладают в основном постоянной толщиной и объединяются на наружной кромке контактной линзы, полностью закрывая внутренний слой силиконового гидрогелевого материала, где передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают вторым содержанием воды, превышающим WC_{SiHy} , характеризующимся или (а) отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 100%, если $WC_{SiHy} \leq 45\%$, или (б) отношением набухания в воде, составляющим

не менее примерно $\frac{120 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}} \%$, если $WC_{SiHy} > 45\%$,

где толщина каждого переднего и заднего наружных гидрогелевых слоев равна от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм (при измерении с помощью атомной силовой микроскопии по сечению от задней поверхности до передней поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы в полностью гидратированном состоянии).

2. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.1, в которой силиконовый гидрогелевый материал обладает: проницаемостью для кислорода, равной не менее примерно 60 барреров; первым содержанием воды (обозначенным как WC_{SiHy}), равным от примерно 10 до примерно 65 мас.%; модулем упругости, равным от примерно 0,4 МПа до примерно 1,5 МПа; или их комбинацией.

3. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.1, в которой силиконовый гидрогелевый материал обладает: проницаемостью для кислорода, равной не менее примерно 70 барреров; первым содержанием воды (обозначенным как WC_{SiHy}), равным от примерно 10 до примерно 60 мас.%; или их комбинацией.

4. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.1, в которой силиконовый гидрогелевый материал обладает: проницаемостью для кислорода, равной не менее примерно 90 барреров; первым содержанием воды (обозначенным как WC_{SiHy}), равным от примерно 15 до примерно 55 мас.%; или их комбинацией.

5. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.1, в которой силиконовый гидрогелевый материал обладает: проницаемостью для кислорода, равной не менее примерно 110 барреров; первым содержанием воды (обозначенным как WC_{SiHy}), равным от примерно 15 до примерно 50 мас.%; или их комбинацией.

5 6. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.1-5, в которой передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают: (1) вторым содержанием воды, превышающим WC_{SiHy} , характеризующимся или (а) отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 150%, если $WC_{SiHy} \leq 45\%$, или (b) отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно $\frac{130 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}}\%$, если $WC_{SiHy} > 45\%$; (2) толщиной, равной от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм, при измерении с помощью атомной силовой микроскопии по сечению от задней поверхности до передней поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы в полностью гидратированном состоянии; (3) приведенным модулем поверхности, составляющим не менее примерно 20% относительно внутреннего слоя; или (4) их комбинацией.

7. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.1-5, в которой передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают: (1) вторым содержанием воды, превышающим WC_{SiHy} , характеризующимся или (а) отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 200%, если $WC_{SiHy} \leq 45\%$, или (b) отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно $\frac{140 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}}\%$, если $WC_{SiHy} > 45\%$; (2) толщиной, равной от примерно 0,5 мкм до примерно 15 мкм, при измерении с помощью атомной силовой микроскопии по сечению от задней поверхности до передней поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы в полностью гидратированном состоянии; (3) приведенным модулем поверхности, составляющим не менее примерно 25% относительно внутреннего слоя; или (4) их комбинацией.

8. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.1-5, в которой передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают: (1) вторым содержанием воды, превышающим WC_{SiHy} , характеризующимся или (а) отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 250%, если $WC_{SiHy} \leq 45\%$, или (b) отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно $\frac{150 \cdot WC_{SiHy}}{1 - WC_{SiHy}}\%$, если $WC_{SiHy} > 45\%$; (2) толщиной, равной от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм, при измерении с помощью атомной силовой микроскопии по сечению от задней поверхности до передней поверхности силиконовой гидрогелевой контактной линзы в полностью гидратированном состоянии; (3) приведенным модулем поверхности, составляющим не менее примерно 30% относительно внутреннего слоя; или (4) их комбинацией.

9. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.1-5, в которой передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают: вторым содержанием воды, превышающим WC_{SiHy} , характеризующимся отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 300%; приведенным модулем поверхности, составляющим не менее примерно 35% относительно внутреннего слоя;

или их комбинацией.

10. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.1-5, в которой передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают приведенным модулем поверхности, составляющим не менее примерно 40% относительно внутреннего слоя.

11. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.1-5, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 200 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

12. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.6, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 200 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

13. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.7, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 200 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

14. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.8, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 200 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

15. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза, содержащая силиконовый гидрогелевый материал в качестве объемного материала, переднюю поверхность и противоположащую заднюю поверхность, где контактная линза обладает способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 40 барреров/мм, и профилем модуля поверхности по сечению, где профиль модуля поверхности по сечению включает по самой короткой линии между наружной и внутренней поверхностями на поверхности сечения контактной линзы переднюю наружную зону, включающую переднюю поверхность и область вблизи от нее, внутреннюю зону, включающую центр самой короткой линии и область вблизи от нее, и заднюю наружную зону, включающую заднюю поверхность и область вблизи от нее, где передняя наружная зона обладает средним модулем передней поверхности (обозначенным как \overline{SM}_{Ant}), где задняя наружная зона обладает средним модулем задней поверхности (обозначенным как \overline{SM}_{Post}), где внутренняя зона обладает средним модулем внутренней поверхности

(\overline{SM}_{Inner}), где по меньшей мере один из $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Post}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ и $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Ant}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$

составляет не менее примерно 20%, где передняя и задняя наружные зоны независимо обладают толщиной, равной не менее примерно 0,1 мкм.

16. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.15, в которой контактная линза обладает способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 60 барреров/мм.

17. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.15, в которой

контактная линза обладает способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 80 барреров/мм.

18. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.15, в которой

5 по меньшей мере один из $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Post}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ и $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Ant}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ составляет не менее примерно 25%.

19. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.15, в которой

10 по меньшей мере один из $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Post}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ и $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Ant}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ составляет не менее примерно 30%.

20. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.15, в которой

15 по меньшей мере один из $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Post}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ и $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Ant}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ составляет не менее примерно 35%.

21. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.15, в которой

20 по меньшей мере один из $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Post}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ и $\frac{\overline{SM}_{Inner} - \overline{SM}_{Ant}}{\overline{SM}_{Inner}} \times 100\%$ составляет не менее примерно 40%.

22. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.15, в которой передняя и задняя наружные зоны независимо обладают толщиной, равной от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм.

25 23. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.16, в которой передняя и задняя наружные зоны независимо обладают толщиной, равной от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм.

30 24. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.19, в которой передняя и задняя наружные зоны независимо обладают толщиной, равной от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм.

25. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.20, в которой передняя и задняя наружные зоны независимо обладают толщиной, равной от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм.

35 26. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.15-25, в которой передняя и задняя наружные зоны независимо обладают толщиной, равной от примерно 0,5 мкм до примерно 12,5 мкм.

27. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.15-25, в которой передняя и задняя наружные зоны независимо обладают толщиной, равной от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм.

40 28. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.15-25, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 200 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

45 29. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.15-25, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 120 положительно заряженных

частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

30. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.15-25, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 60 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

31. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза, содержащая: силиконовый гидрогелевый материал в качестве объемного материала, переднюю поверхность и противоположащую заднюю поверхность; где контактная линза обладает (1) способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 40 барреров/мм, и (2) хорошей гладкостью поверхности, характеризующейся значением критического коэффициента трения, равным примерно 0,046 или менее, где передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 200 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

32. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.31, в которой контактная линза обладает: способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 60 барреров/мм; хорошей гладкостью поверхности, характеризующейся значением критического коэффициента трения, равным примерно 0,043 или менее; или их комбинацией.

33. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.31, в которой контактная линза обладает: способностью пропускать кислород, составляющей не менее примерно 80 барреров/мм; хорошей гладкостью поверхности, характеризующейся значением критического коэффициента трения, равным примерно 0,040 или менее; или их комбинацией.

34. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.31, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 120 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

35. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.32, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 120 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

36. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.33, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 120 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

37. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.31, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 60 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

38. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.32, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией

отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 60 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

39. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.33, в которой передняя и задняя поверхности обладают низкой поверхностной концентрацией отрицательно заряженных групп, например карбоксигрупп, характеризующейся прилипанием не более примерно 60 положительно заряженных частиц при исследовании адгезии положительно заряженных частиц.

40. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.15-25 и 31-39, в которой гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза содержит внутренний слой силиконового гидрогелевого материала, передний наружный гидрогелевый слой и задний наружный гидрогелевый слой, где передний и задний гидрогелевые слои обладают в основном постоянной толщиной и объединяются на наружной кромке контактной линзы, полностью закрывая внутренний слой силиконового гидрогелевого материала, где передняя наружная, задняя наружная и внутренняя зоны в профиле модуля поверхности по сечению соответствуют переднему наружному гидрогелевому, заднему наружному гидрогелевому и внутреннему слою соответственно, где гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза обладает содержанием воды ($WC_{\text{Линза}}$), равным от примерно 10 до примерно 70 мас.%, где передний и задний гидрогелевые слои обладают толщиной, равной от примерно 0,1 мкм до примерно 20 мкм, где передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 100%, если $WC_{\text{Линза}}$ составляет 45% или менее или отношение набухания в воде составляет не менее примерно $\frac{120 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %, если $WC_{\text{Линза}}$ превышает 45%.

41. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.40, в которой гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза обладает содержанием воды ($WC_{\text{Линза}}$), равным от примерно 15 до примерно 55 мас. %.

42. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.40, в которой передний и задний гидрогелевые слои обладают: толщиной, равной от примерно 0,25 мкм до примерно 15 мкм; отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 150%, если $WC_{\text{Линза}}$ составляет 45% или менее или отношение набухания в воде составляет не менее примерно $\frac{130 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %, если $WC_{\text{Линза}}$ превышает 45%; или их комбинацией.

43. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.40, в которой передний и задний гидрогелевые слои обладают: толщиной, равной от примерно 0,5 мкм до примерно 12,5 мкм; отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 150%, если $WC_{\text{Линза}}$ составляет 45% или менее или отношение набухания в воде составляет не менее примерно $\frac{140 \cdot WC_{\text{Линза}}}{1 - WC_{\text{Линза}}}$ %, если $WC_{\text{Линза}}$ превышает 45%; или их комбинацией.

44. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.40, в которой передний и задний гидрогелевые слои обладают: толщиной, равной от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм; отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 150%, если $WC_{\text{Линза}}$ составляет 45% или менее или отношение набухания в воде

составляет не менее примерно $\frac{150 \cdot W_{C_{\text{Линза}}}}{1 - W_{C_{\text{Линза}}}}$ %, если $W_{C_{\text{Линза}}}$ превышает 45%; или их комбинацией.

5 45. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.42, в которой передний и задний гидрогелевые слои независимо друг от друга обладают отношением набухания в воде, составляющим не менее примерно 300%.

10 46. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по п.42, в которой силиконовая гидрогелевая контактная линза также содержит в своей слоистой структурной конфигурации два переходных слоя полимерного материала (материалов), где каждый из этих двух переходных слоев расположен между внутренним слоем и одним передним или задним наружным гидрогелевым слоем и обладает в основном постоянной толщиной, где толщина каждого переходного слоя равна не менее примерно 0,05 мкм.

15 47. Гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза по любому из пп.1-5, 15-25 и 31-39, где гидратированная силиконовая гидрогелевая контактная линза обладает: высокой стойкостью к протиранию пальцами, о чем свидетельствует отсутствие на поверхности линий растрескивания, видимых в темном поле после протирания пальцами SiNu контактной линзы; гидрофильностью поверхности, характеризующейся временем разрушения водяной пленки, равным не менее примерно 20 10 с; смачиваемостью поверхности, характеризующейся средним краевым углом смачивания водой, равным примерно 90° или менее; или их комбинацией.

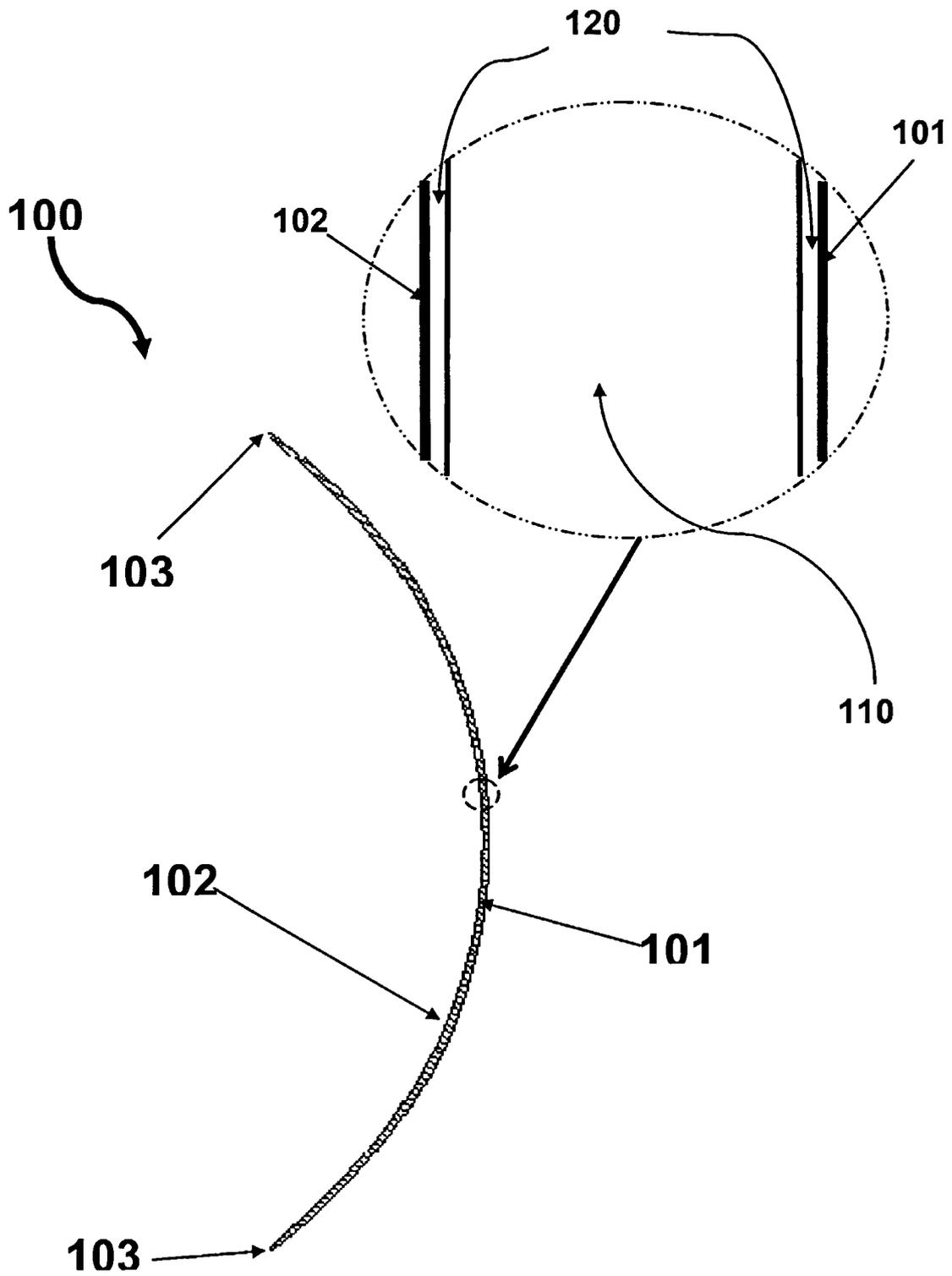
25

30

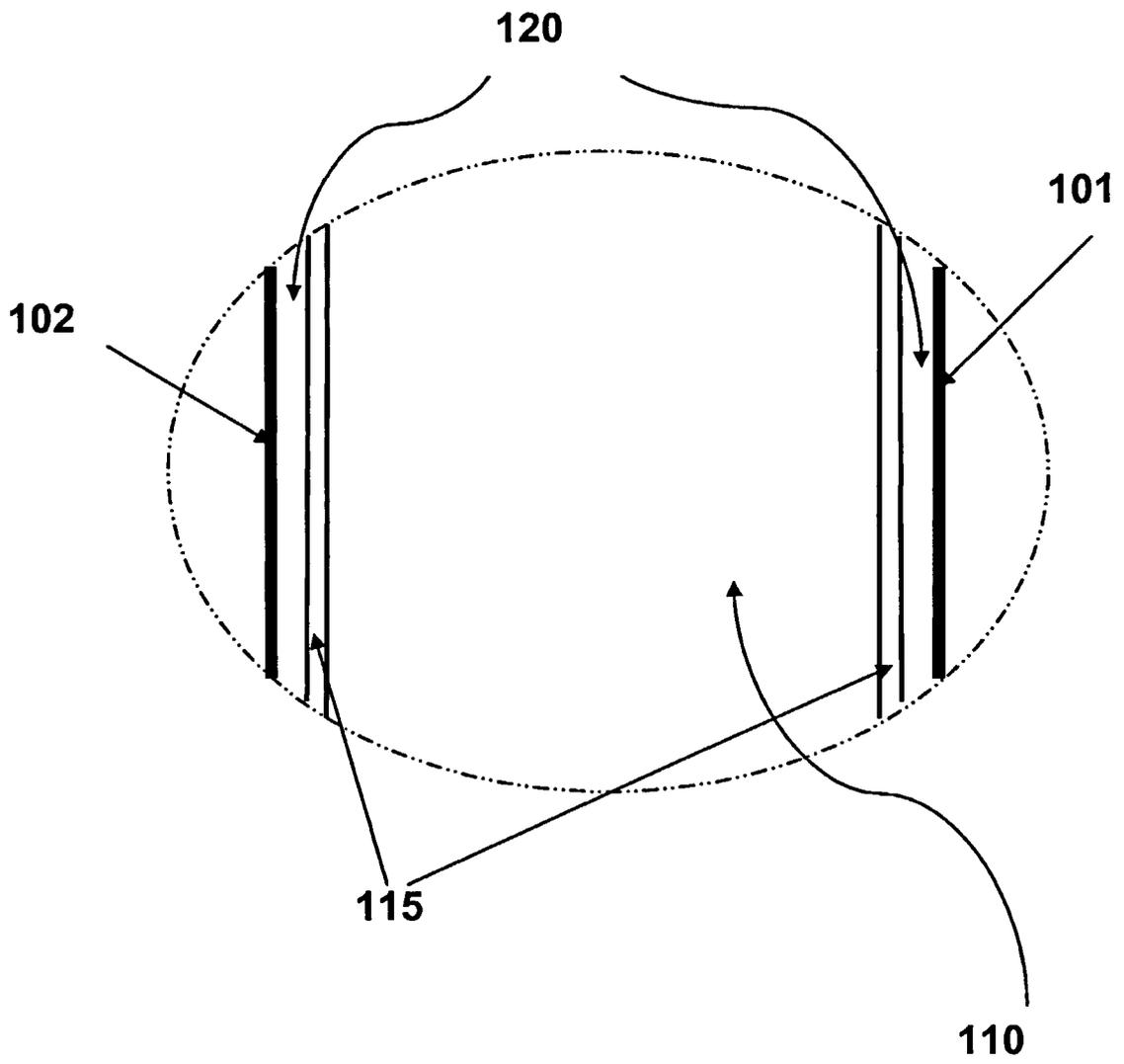
35

40

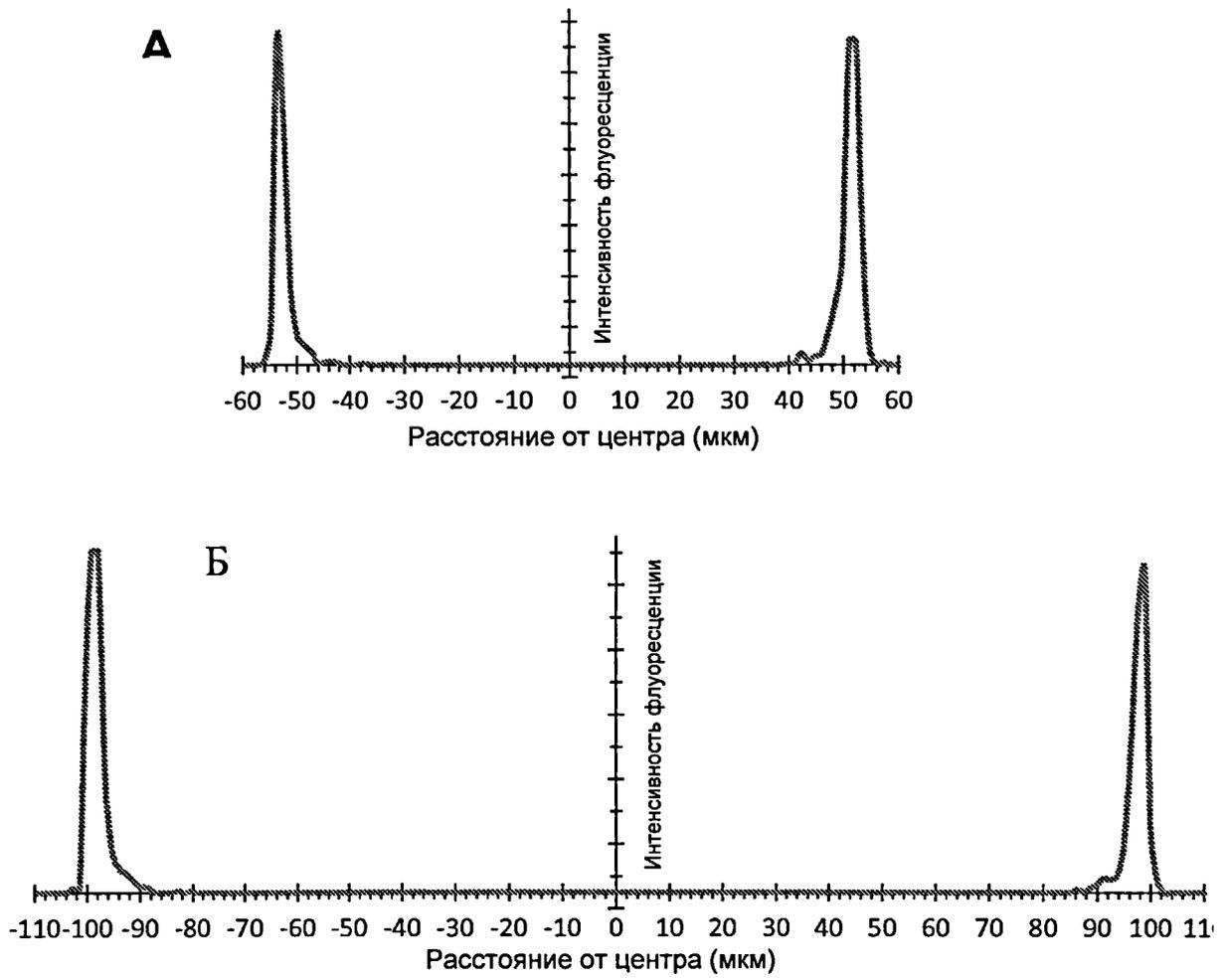
45



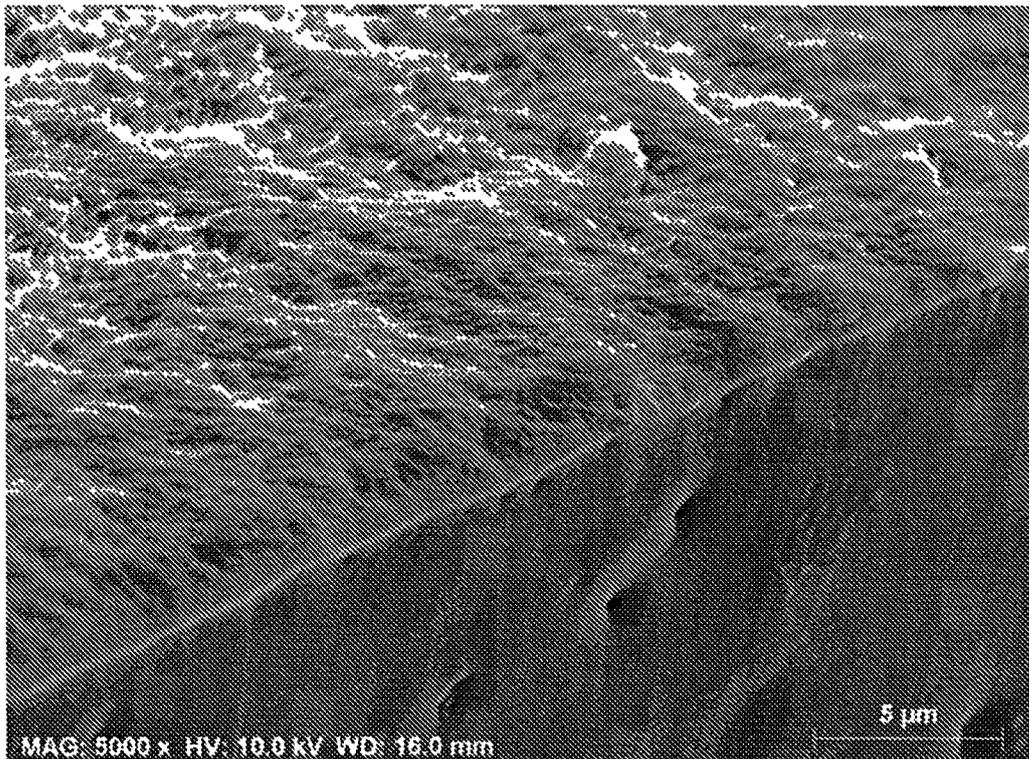
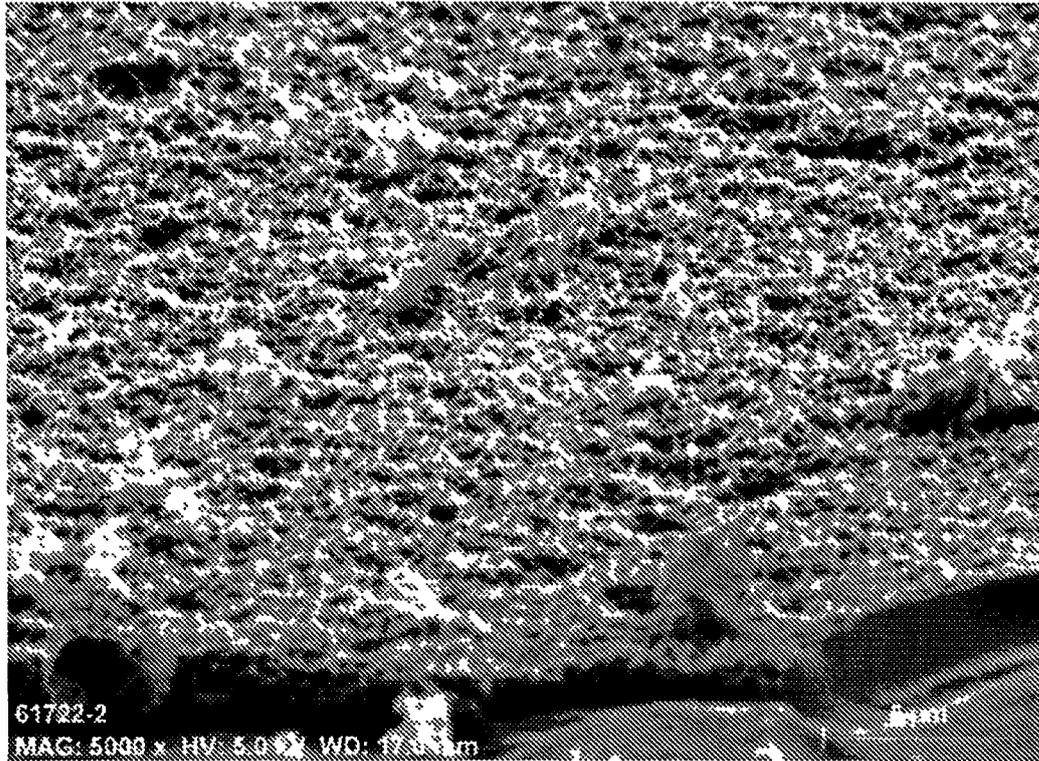
Фиг. 1



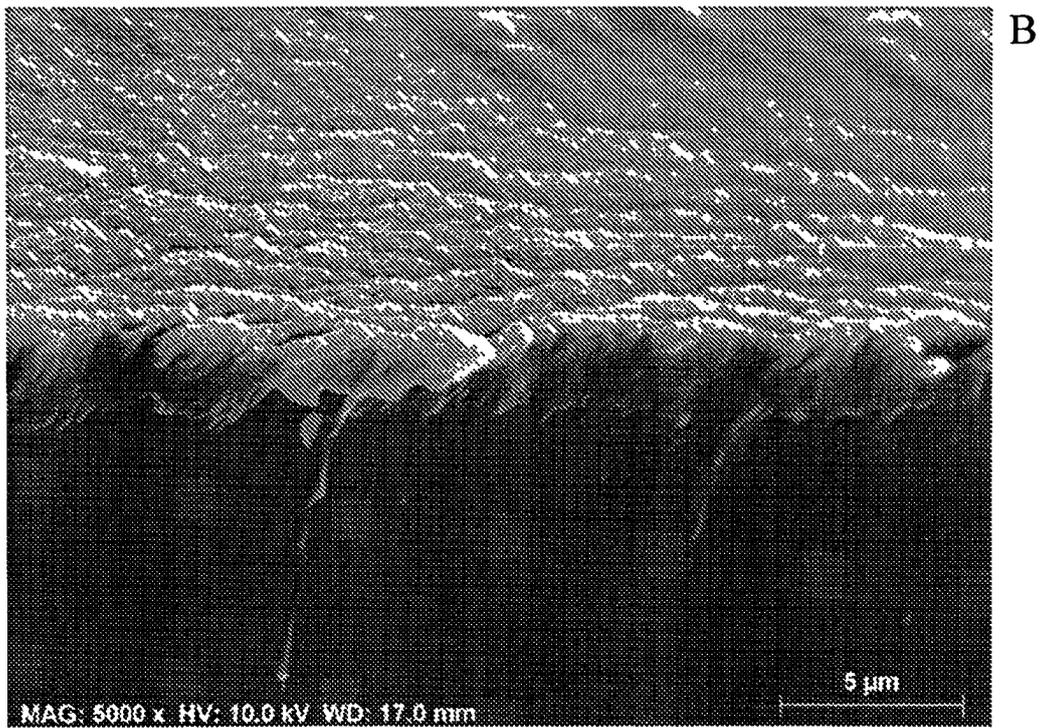
Фиг. 2



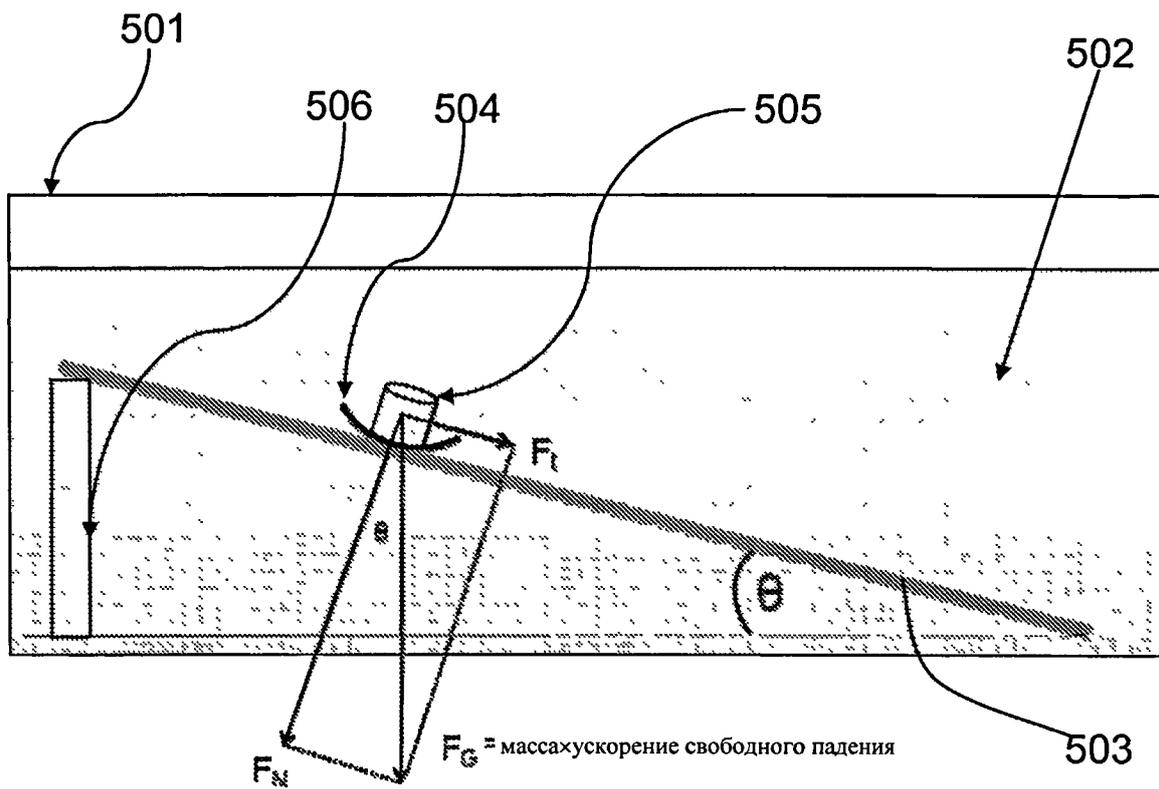
Фиг. 3



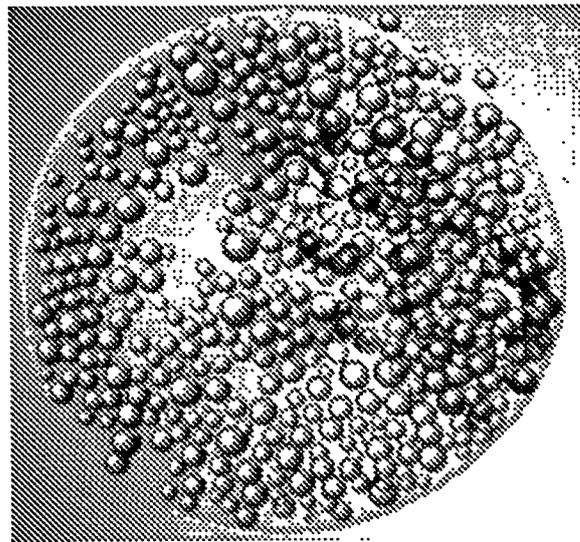
Фиг. 4



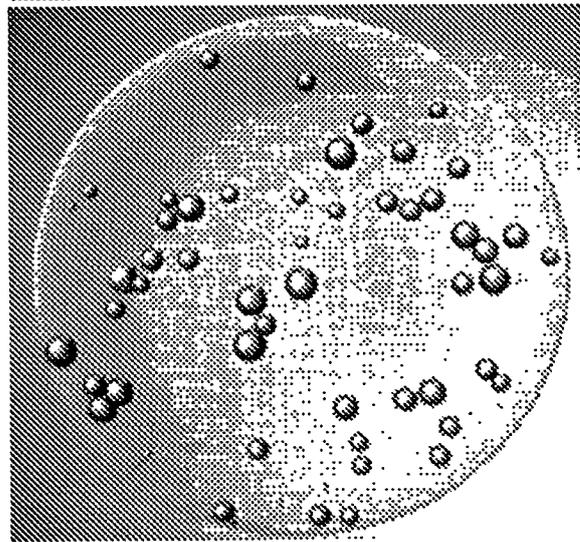
Фиг. 4 (продолжение)



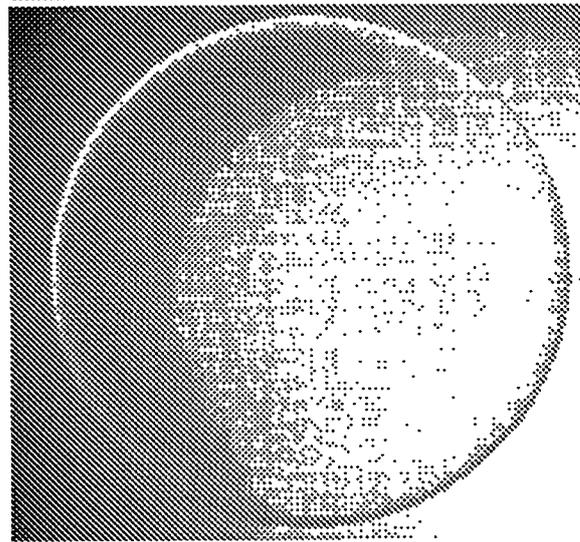
Фиг. 5



A

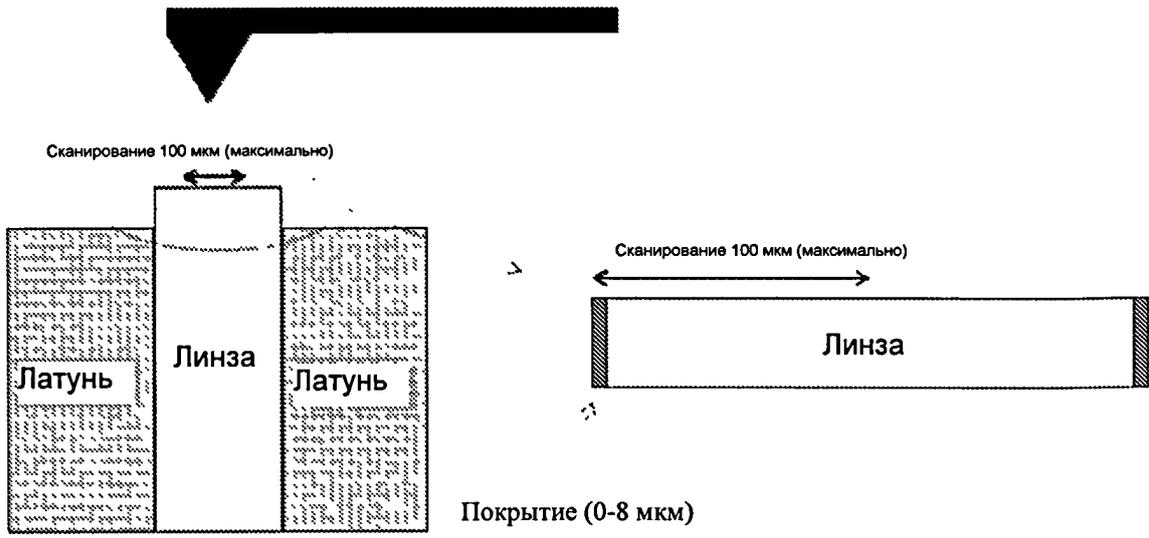


Б

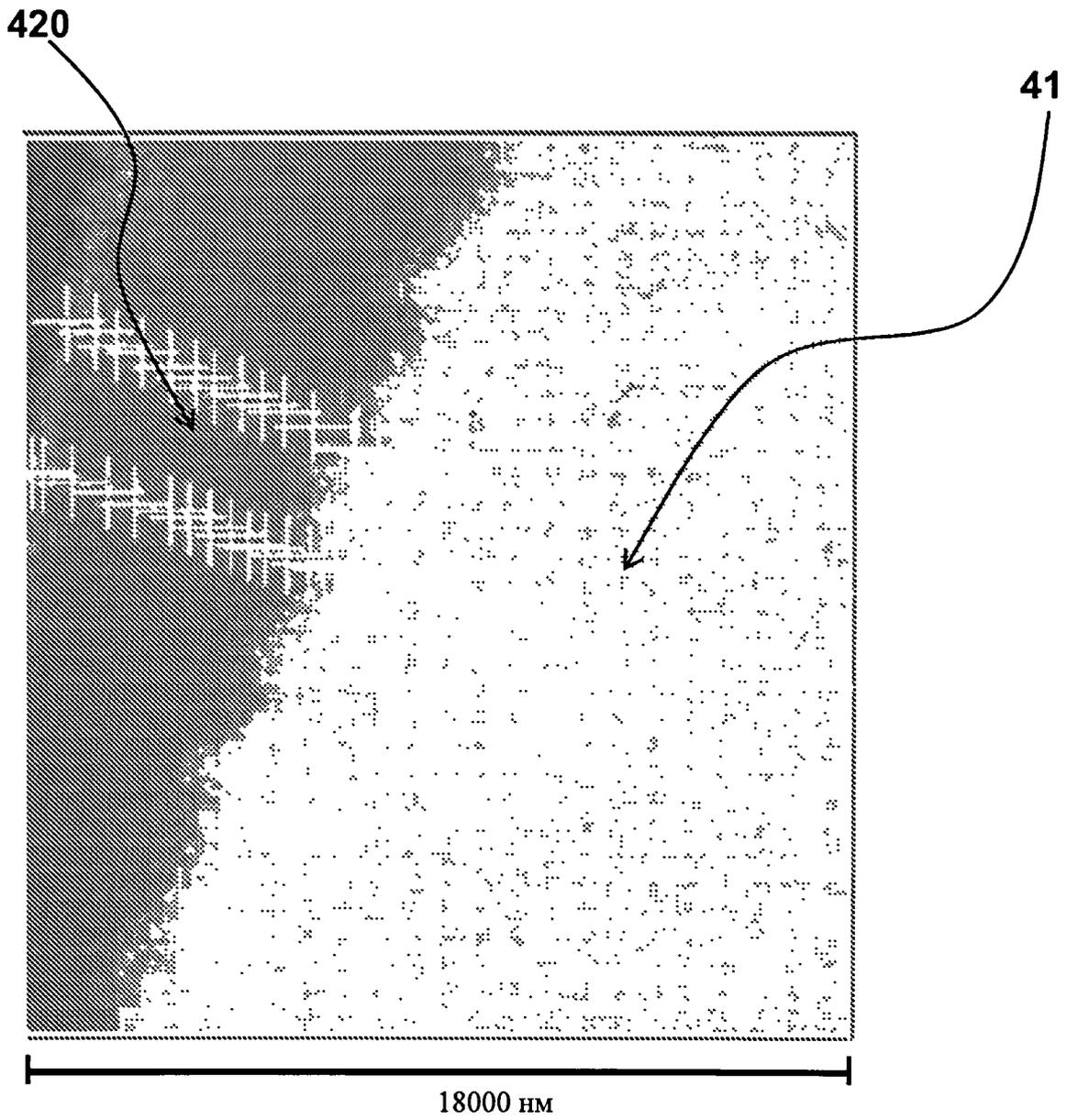


В

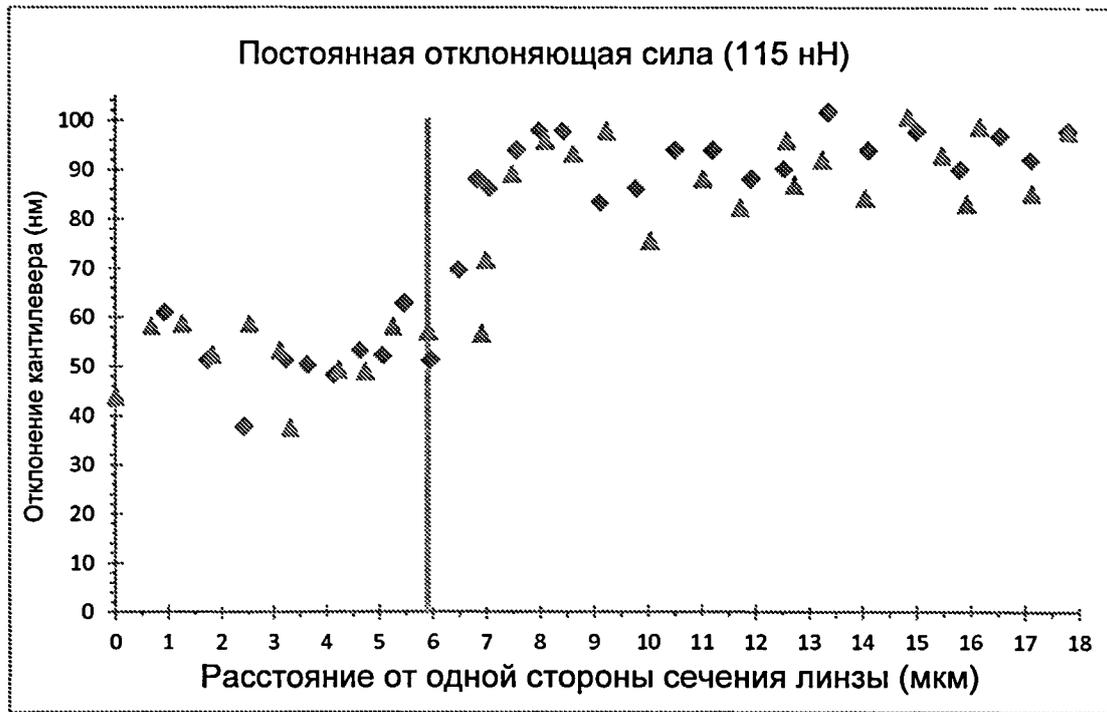
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9