



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 726**

51 Int. Cl.:
A61L 27/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08730792 .2**

96 Fecha de presentación : **27.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125051**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Lentes revestidas.**

30 Prioridad: **28.02.2007 US 892024 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2011

73 Titular/es: **ALCON, Inc.**
Bösch 69, P.O. Box 62
6331 Hünenberg, CH

72 Inventor/es: **Jinkerson, David, L. y**
Karakelle, Mutlu

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 726 T3

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

DESCRIPCIÓN

CAMPO TÉCNICO

5 Las realizaciones descritas en la presente memoria se refieren, en general, a lentes intraoculares y a otros implantes médicos revestidos de una composición que minimiza la adherencia de crecimiento celular y/o de proteínas en las superficies revestidas.

ANTECEDENTES

10 En términos sencillos, la función del ojo humano consiste en proporcionar visión mediante la transmisión y la refracción de la luz a través de una parte externa transparente denominada córnea, y el posterior enfoque de la imagen por medio del cristalino situado sobre la retina, en la parte posterior del ojo. La calidad de la imagen enfocada depende de muchos factores entre los que se incluye el tamaño, la forma y la longitud del ojo, así como la forma y la transparencia de la córnea y del cristalino. Cuando, debido a un traumatismo, a la edad o a una enfermedad, el cristalino se vuelve menos transparente, la visión se deteriora debido a la disminución de la cantidad que se puede transmitir a la retina. En el campo de la medicina, esta disfunción del cristalino del ojo se denomina catarata. El tratamiento de esta afección consiste en la extirpación quirúrgica del cristalino y la implantación de una lente artificial conocida como lente intraocular o "LIO".

15 En general, los procedimientos para extirpar el cristalino con catarata e implantar una LIO se han convertido en procedimientos comunes y casi rutinarios. Sin embargo, en algunos casos, tras la implantación de la LIO, se produce una proliferación celular en la parte posterior de la membrana capsular. Esta afección se conoce como formación secundaria de catarata o, más concretamente, opacificación capsular posterior, porque el crecimiento celular tiende a bloquear la transmisión de la luz hacia la retina provocando un deterioro de la visión. El tratamiento más común implica el uso periódico de luz láser Nd:YAG para ablacionar el crecimiento celular de la superficie capsular posterior de la lente. Durante el procedimiento de ablación, también se ve afectada una parte de la membrana capsular de la parte posterior de la lente. Se puede pinchar la membrana y esto puede provocar, como mínimo, que la parte posterior de la lente entre en contacto con el vítreo del ojo. El vítreo puede infiltrar la lente al acuoso, algo que no es deseable. Por consiguiente, el procedimiento plantea problemas. Además, la naturaleza periódica de este tratamiento resulta incómoda para el paciente debido a que es necesario que haga frecuentes visitas de seguimiento.

20 Parece que la opacificación capsular posterior depende de una serie de factores, algunos relacionados con el paciente y otros con la LIO. Algunas LIO parecen ser menos propensas a la opacificación posterior que otras. Se han estudiado enfoques farmacológicos para prevenir o inhibir la opacificación capsular posterior, incluyendo algunos de ellos agentes citotóxicos en disolución o para la liberación de las superficies de una LIO en el fluido y el tejido circundante. En cualquiera caso, tal agente citotóxico libre puede tener efectos perjudiciales sobre otro tejido intraocular.

35 La proliferación celular y la adhesión de proteínas no se limitan a las LIO implantadas, sino que se producen con bastante frecuencia cuando se implantan otros dispositivos en un paciente. Por ejemplo, los dispositivos médicos tales como las derivaciones (usadas en el tratamiento de diálisis o para la administración intravenosa rutinaria a largo plazo de medicamentos y/o nutrientes, por ejemplo), las derivaciones para glaucomas, los marcapasos, los desfibriladores, los stents cardiacos y similares, a menudo también experimentan una proliferación celular y una adhesión de proteínas sobre sus superficies. Tal crecimiento celular y adhesión de proteínas puede plantear problemas relevantes. Por ejemplo, podría ser necesario limpiar periódicamente una derivación de diálisis para eliminar la adherencia de proteínas y/o el crecimiento celular, o en última instancia, podría tener que ser retirado y reemplazado. Cuando se hace necesario sustituir tal derivación debido al bloqueo del tejido, lo habitual es que la nueva derivación se deba colocar en un vaso sanguíneo diferente de otra zona. Los pacientes tienen un número limitado de lugares adecuados para la colocación de derivaciones. Por consiguiente, el bloqueo de las derivaciones con tejido celular y/o proteico plantea un problema serio en la atención prolongada prestada a los pacientes.

40 Una de las áreas principales de interés en el uso de lentes de contacto reutilizables (es decir, no las lentes desechables de un solo uso) consiste en mantener limpia la superficie de la lente. En su uso habitual, la materia proteica se irá incrustando progresivamente en la lente de contacto, afectando, como mínimo, a la comodidad del usuario y conduciendo, en algunos casos, a problemas más graves. Por consiguiente, se aconseja a los usuarios que limpien las lentes periódicamente, tal como diariamente, conforme a un protocolo diseñado para eliminar los depósitos de proteínas. El hecho de que una parte significativa de los usuarios no siga los protocolos de limpieza de manera exacta o regular según lo recomendado puede conducir en algunos casos a complicaciones.

55 Por consiguiente, es deseable desarrollar un revestimiento para implantes médicos tales como las

LIO, lentes de contacto, derivaciones, marcapasos, desfibriladores, y similares que inhiba o evite la adhesión de proteínas y la proliferación celular sobre el revestimiento. Además, es deseable que, en el caso de las LIO y las lentes de contacto, el revestimiento tenga buenas propiedades ópticas de transmisión de la luz. Además, hay otros rasgos y características deseables de las LIO, las lentes de contacto y otros implantes médicos revestidos que serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones anexas, en combinación con las figuras, y los anteriores apartados de campo técnico y antecedentes.

BREVE RESUMEN

La invención proporciona un implante médico revestido según la reivindicación 1. El implante médico tiene una superficie, y se forma un revestimiento al menos sobre una parte de la superficie del implante. El revestimiento incluye una superficie exterior de revestimiento de un primer componente químico que está unido químicamente a una funcionalidad carboxilato de un segundo componente químico. El segundo componente químico está inmovilizado por un enlace de tipo amida a un tercer componente químico subyacente que es plasma que reviste directamente la superficies del cuerpo del implante. El revestimiento inhibe o evita la adhesión de proteínas y/o la proliferación celular sobre la parte revestida de la superficie del implante.

El cuerpo de la lente ópticamente transparente tiene un revestimiento ópticamente claro formado sobre al menos una parte de la superficie del cuerpo de la lente que inhibe la adhesión de proteínas y la adhesión celular al cuerpo de la lente. El revestimiento incluye una superficie exterior de revestimiento de un primer componente químico que está unido químicamente a una funcionalidad carboxilato de un ácido orgánico. El ácido orgánico tiene un peso molecular medio en un intervalo de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 10.000, y está inmovilizado por un enlace de tipo amida a un segundo componente químico subyacente. El segundo componente químico es plasma que reviste directamente la superficie del cuerpo de la lente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

En lo sucesivo, se describirán diversas realizaciones en combinación con las siguientes figuras esquemáticas no a escala, en las que los números que son iguales denotan elementos iguales y

la FIG. 1 es un ejemplo de una realización de un implante médico revestido de la invención;

la FIG. 2 es un corte transversal de una parte del implante médico de la FIG. 1 que representa esquemáticamente un ejemplo de una realización de un revestimiento; y

la FIG. 3 es un diagrama de flujo de una realización ejemplar de un procedimiento de la invención para fabricar implantes médicos revestidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción detallada es de carácter simplemente ejemplar y no está destinada a limitar las realizaciones descritas ni la solicitud y los usos de las realizaciones descritas. Además, no se desea quedar vinculados a ninguna teoría explícita o implícita presentada en los apartados anteriores de campo técnico, antecedentes y breve resumen ni en la siguiente descripción detallada.

En la siguiente descripción y en las reivindicaciones, el término "amina" se debe interpretar en términos generales, de manera que incluya todos aquellos compuestos químicos que incluyen un grupo ($-C-NH_2$), un grupo ($-CNHR$) o un grupo ($-C-NR_2$), en los que R = un grupo alquilo o arilo.

En la siguiente descripción y en las reivindicaciones, la expresión "componente químico" significa un compuesto químico que puede ser unido químicamente con otros compuestos químicos para formar un revestimiento. Así pues, cada compuesto químico puede ser un "componente químico" del revestimiento. La numeración de los componentes químicos como "primero", "segundo" o "tercero" no tiene otra finalidad que la de permitir la distinción entre los mismos.

En la siguiente descripción y en las reivindicaciones, la expresión "implante médico" incluye lentes intraoculares ("LIO") y lentes de contacto. Aunque las últimas no se pueden implantar permanentemente, durante su uso, están en contacto directo con el tejido corporal (la córnea) y los fluidos (lágrimas).

En la siguiente descripción y en las reivindicaciones, la expresión "ácido poliacrílico" se debe interpretar en términos generales, de manera que incluye polímeros que tienen, al menos, dos grupos carboxilato.

Aunque la siguiente descripción se centra fundamentalmente en las LIO por conveniencia y brevedad, se debe entender que la tecnología también tiene aplicación en otros implantes médicos.

En la FIG. 1, se muestra un ejemplo de una realización de una LIO 100 revestida de la invención. En este ejemplo, la LIO 100 tiene un cuerpo de la lente 110 del que sale un par de estructuras de sujeción de la lente 112, que se muestran como los hápticos 112. Un revestimiento 170 cubre los hápticos 112 y el cuerpo de la lente 110.

5 En la FIG. 2, se muestra una parte de un corte transversal del cuerpo de la lente 110. Esta representación esquemática del revestimiento 170 representa distintas capas únicamente a efectos explicativos. El revestimiento representado en la FIG. 2 no aparecerá como capas separadas y distintas en aumento, porque una vez unidos químicamente entre sí, los reactivos químicamente separados no suelen ser visibles como capas separadas, sino únicamente como una sola capa. En síntesis, se ilustra el revestimiento 10 170 como aquel que incluye tres capas o componentes químicamente. Un primer componente químico 130 es plasma que reviste directamente la superficie exterior 120 del cuerpo de la lente 110. Un segundo componente químico 140 está unido químicamente al primer componente químico mediante un enlace de tipo amida. Un tercer componente químico 150 está unido químicamente al segundo componente químico 140 mediante el enlace con los grupos carboxilato libres del segundo componente químico. El tercer componente químico 150 presenta una superficie exterior 160 que está expuesta al entorno circundante. La elección apropiada del tercer componente químico adapta las propiedades de la superficie exterior al objetivo deseado seleccionado, por ejemplo, a repeler proteínas o a inhibir la adhesión celular.

El primer componente químico 120 se selecciona entre el grupo químico de las aminas. Lo deseable es que la amina seleccionada debe ser relativamente volátil para facilitar la deposición directa sobre la superficie del implante mediante técnicas de deposición en fase de vapor activada por plasma de RF ("radiofrecuencia") o de deposición química en fase de vapor. Estas técnicas facilitan la reacción química entre la amina y la superficie del implante para proporcionar una película fina de amina que se adhiere firmemente a la superficie del implante. La amina seleccionada debe tener además al menos un grupo (-C-NH₂) libre o un grupo (-C-NHR) (en el que R = un grupo alquilo o arilo) que esté disponible para la reacción una vez depositada la película de amina. Las películas de amina pueden ser depositadas mediante técnicas con plasma sobre los materiales usados para formar las LIO y las lentes de contacto, tales como materiales acrílicos blandos, polímeros de tipo silicona, polimetilmetacrilato y sus derivados, y similares. Además, las películas de amina se pueden depositar sobre los polímeros orgánicos usados para formar otros implantes, tales como derivaciones para diálisis, derivaciones para glaucomas, y similares. Las películas de amina también se pueden depositar sobre los metales comúnmente usados en desfibriladores, marcapasos, stents cardiacos, y similares. Una lista no restrictiva de ejemplos de primeros componentes químicos útiles incluye: heptilamina, allamina, 2-amino-metacrilato, 2-amino-etilmetacrilato, amino-etileno, etilamina, hexilamina y similares. Se prefieren las aminas primarias y secundarias, pero también se pueden usar otras. En general, el espesor de la película depositada mediante plasma es del orden de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 300 Angstrom, pero también pueden ser útiles otros espesores.

Una vez depositado el primer componente químico como una película fina sobre la superficie exterior del implante médico, se hace reaccionar un segundo componente químico con los grupos amina libres de la película fina. Esta reacción se puede llevar a cabo introduciendo el implante médico revestido de plasma en una solución del segundo componente químico o mediante revestimiento por centrifugado, pintado o pulverizado con la solución u otra técnica adecuada. El segundo componente químico se puede seleccionar entre aquellas composiciones que sean capaces de unirse químicamente a los grupos amina libres del primer componente químico, y que tengan al menos un grupo carboxilato libre disponible para la unión con un tercer componente químico tras unirse con el primer componente químico. Lo deseable es que el segundo componente químico se seleccione entre ácidos poliméricos orgánicos, tales como los poliácidos que tienen un peso molecular medio en el intervalo de aproximadamente 2.000 hasta aproximadamente 10.000. Este intervalo de pesos moleculares medios es adecuado para formar revestimientos transparentes que tengan propiedades ópticas apropiadas (p. ej.: que mantengan un grado aceptable de resolución óptica de las imágenes) para su uso en implantes tales como LIO y lentes de contacto. Si el revestimiento aplicado todavía mantiene una resolución aceptable de las imágenes, su efecto sobre la calidad de las imágenes se puede considerar "insignificante". Una lista no restrictiva de ejemplos de segundos componentes químicos útiles incluye: polisacáridos que contienen carboxilatos (p. ej.: ácido hialurónico, heparina, sulfato de condroitina, carboximetilcelulosa), ácidos y ésteres poliacrílicos, y derivados de tales ácidos, ácido polimaleico y anhídridos de ácidos carboxílicos poliméricos, y similares, ya sean naturales o sintéticos. Los ejemplos no restrictivos de derivados de ácidos incluyen anhídrido polimaleico y copolímeros de monómeros que contienen carboxilato, tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico y anhídrido maleico con otros monómeros que no son de ácido carboxílico como el metil-metacrilato.

La combinación química del primer y segundo componente químico y la inmovilización del producto de la reacción sobre la superficie del implante médico proporciona una plataforma para añadir un tercer componente químico seleccionado. El tercer componente químico debe incluir restos que sean capaces de

reaccionar químicamente con los grupos carboxilato libres del segundo componente químico. Por consiguiente, el tercer componente químico se puede elegir entre una amplia selección de composiciones químicas, y su elección se realiza fundamentalmente en base a la naturaleza de la superficie del revestimiento que se desea obtener. Por ejemplo, el tercer componente químico puede formar un revestimiento perturbador de células. En el caso de un revestimiento perturbador de células, el tercer componente químico puede incluir, por ejemplo, un aminoácido o un péptido lítico para una LIO que evite la posterior adhesión capsular. El tercer componente químico también puede ser, en el caso de una LIO o una lente de contacto, por ejemplo, cualquiera entre melatina, selenosistamina (en una combinación producida mediante la interacción con glutatona que esté presente de manera natural en el ojo), polihexametilenbiguanida (PHMB), péptidos líticos, y similares para inhibir la adhesión de proteínas y el crecimiento celular. Además de los anteriores y de otros revestimientos perturbadores de células, otros posibles revestimientos incluyen revestimientos biocompatibles, por ejemplo, RGD, tales como péptido Arg–Gly–Asp–Ser, otros aminoácidos y péptidos, proteínas tales como fibronectina y albúmina; y revestimientos anti-bioincrustaciones, tales como el óxido de polietileno (PEO) y similares.

Una vez aplicado el tercer componente químico a los dos primeros y unido químicamente al grupo carboxilato mediante un enlace de tipo amida, el implante médico revestido está esencialmente listo para su uso, tras cualquier procedimiento de preimplantación necesario como, por ejemplo, una esterilización.

La FIG. 3 ilustra una realización ejemplar de un procedimiento de múltiples etapas 300 para fabricar implantes médicos revestidos. En el procedimiento 310, se prepara la superficie del implante para la posterior deposición activada por plasma de las aminas sobre la misma. La preparación de la superficie del implante incluye limpiar el polvo y cualquier residuo suelto, desengrasar, lavar en un detergente adecuado y similares. Cuando la superficie ha sido limpiada, se puede secar. Entonces se puede colocar el implante limpio y seco en una cámara de plasma para el revestimiento por plasma en el procedimiento 320. Los parámetros de revestimiento mediante plasma dependerán de la naturaleza del primer componente químico seleccionado para la deposición del plasma sobre la superficie del implante.

Los parámetros del revestimiento mediante plasma dependen de la naturaleza del primer componente químico seleccionado para la deposición del plasma sobre la superficie del implante. Lo común es que la deposición del plasma esté precedida por una etapa de limpieza del plasma con argón u oxígeno. Los compuestos de amina adecuados son gases como el amoníaco o la metilamina, o más comúnmente, compuestos líquidos de amina como, por ejemplo, alquilaminas, tales como propilamina, butilamina, pentilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, etilendiamina y similares. Las alquilaminas preferidas son aquellas de una volatilidad suficiente para evaporarse fácilmente en una cámara de plasma al vacío. De estos compuestos líquidos de alquilamina, se prefieren la pentilamina, hexilamina y heptilamina, pero entre ellos el más preferido es la heptilamina. También se pueden usar aminas menos volátiles mediante el calentamiento del compuesto de amina al vacío para proporcionar suficiente vapor en la cámara como para mantener un plasma.

La utilización de compuestos de amina que tienen restos etilénicamente insaturados en su estructura, tales como aminas olefínicas, aminas acrílicas y aminas estirénicas, también es útil y deseable. Los compuestos de amina olefínica que son adecuados incluyen aquellos que son líquidos volátiles, tales como alilamina, dialilamina o 4–aminobuteno. Las aminas acrílicas que son adecuadas incluyen 2–aminoetilacrilato, 2–aminoetilmetacrilato, 3–aminopropilacrilato y 3–aminopropilmetacrilato, y similares. Un ejemplo de amina estirénica adecuada incluye 4–aminoestireno.

La deposición activada por plasma se puede realizar tras la inducción del compuesto que contiene la amina orgánica en forma de vapor en la cámara. Por ejemplo, la deposición activada por plasma de RF del compuesto de amina orgánica se puede realizar a potencias de RF nominales, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 120 vatios (W) y bajo una presión de la cámara que puede variar en función del compuesto seleccionado. Las condiciones típicas usadas para la heptilamina pueden incluir una potencia de RF de aproximadamente 60 W a una presión de la cámara de aproximadamente $3,33 \times 10^{-3}$ kPa a aproximadamente $43,33 \times 10^{-3}$ kPa, más comúnmente de $4,66 \times 10^{-3}$ kPa a $7,33 \times 10^{-3}$ kPa. El revestimiento se puede depositar hasta un espesor de 200 Angstrom. Se podría depositar otro compuesto de amina orgánica, la alilamina, en un procedimiento activado por plasma de RF a una potencia de aproximadamente 100 a 150 W, una presión de aproximadamente $13,33 \times 10^{-3}$ – $39,99 \times 10^{-3}$ kPa y hasta un espesor de 100 a 500 Angstrom. Por consiguiente, las condiciones de la deposición activada por plasma de RF pueden variar en base al compuesto de amina seleccionado en particular.

Tras el revestimiento con plasma, se puede unir mediante enlace covalente el segundo compuesto químico o compuesto de unión a los grupos amina libres sobre la superficie revestida de plasma en el procedimiento 330. En general, el compuesto químico de unión puede incluir un ácido poliacrílico y su reacción con los grupos amina libres para formar enlaces de tipo amida puede ser catalizada con etil–dimetil–propil–amino–diimida (“EDC”), aunque también se pueden usar otros catalizadores. Una vez formados los enlaces de

tipo amida, se lavan las superficies del implante en agua desionizada en el procedimiento 340. Las superficies revestidas del implante ahora proporcionan una plataforma para la unión covalente de un tercer componente químico a las mismas a través de los grupos carboxilato libres del ácido poliacrílico.

5 En el procedimiento 350, se hace reaccionar el tercer componente químico con al menos alguno de los grupos carboxilato reactivos libres para formar un revestimiento de la superficie. Los parámetros de la reacción de unión con los carboxilatos dependen del tercer componente químico seleccionado en particular, de cualquier catalizador usado y de otros factores considerados habitualmente para formar enlaces covalentes o iónicos con los grupos carboxilato. Una vez completada la reacción, entonces en el procedimiento 360, es posible neutralizar cualquier grupo carboxilato libre para producir un implante revestido útil, tal como una LIO.

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar al menos algunas realizaciones de la invención y no limitan el ámbito de la invención como se expone en la presente memoria y en las reivindicaciones anexas.

EJEMPLOS

Aplicación de una película de heptilamina mediante deposición activada por plasma

15 Se prepara una cámara de plasma de RF (Advanced Surface Technology, Inc.) para el procesamiento de los materiales realizando primero un grabado con oxígeno para limpiar la cámara. El grabado con oxígeno se realizó fijando el flujo de oxígeno en $50 \text{ cm}^3/\text{min}$ con una presión de $33,33 \times 10^{-3} \text{ kPa}$ y una potencia de RF de 160 W. El plasma de oxígeno formado tenía una potencia de RF reflejada de no más de 3 W y un color azul nebuloso característico que finalmente, con el tiempo, viró a un color gris azulado. El
20 grabado con oxígeno continuó durante 2 horas para limpiar la cámara.

Además, se realizó la limpieza de la placa de soporte para lentes y el espesímetro en un grabado con plasma de argón. Tras ello, se cargaron la placa de soporte para lentes y el espesímetro de acero inoxidable en el centro de la cámara y se conectaron los cables eléctricos del espesímetro al sistema de control de la cámara. Luego se montó el espesímetro sobre la placa de soporte para lentes. Se realizó un grabado con
25 plasma de argón a una potencia de RF de 140 W y una presión de $33,33 \times 10^{-3} \text{ kPa}$ durante 30 minutos con un flujo de argón a $90 \text{ cm}^3/\text{min}$. El plasma de argón proporcionó un color entre rosa y morado con una potencia de RF de no más de 3 W. Tras limpiar, se retiraron de la cámara la placa de soporte para lentes y el espesímetro, y se colocaron en una campana de flujo laminar.

Tras enfriar la placa de soporte para lentes hasta la temperatura ambiente, se colocaron hasta 30
30 lentes intraoculares ("LIO") ACRYOSOF® (Trademark of Alcon, Fort Worth, Texas), modelo MA60BM, en la placa de soporte para lentes. Entonces se cargó la placa de soporte para lentes que contenía estas lentes en la cámara de plasma y se volvió a conectar el espesímetro a la placa. Primero, se realizó un grabado con plasma de argón sobre las LIO en la cámara a una potencia de RF de 60 W, una presión de $33,33 \times 10^{-3} \text{ kPa}$ y un flujo de argón a $90 \text{ cm}^3/\text{min}$. Tras 6 minutos de tratamiento con plasma de argón, se apagó la potencia de RF.

Entonces se aplicó un revestimiento de plasma de heptilamina a la superficie de las LIO de la cámara. Se colocaron cinco gramos de heptilamina en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se cerró el matraz con un tapón de caucho de un solo orificio limpio. El interior del matraz se comunicaba con la entrada de la cámara de plasma por el orificio del tapón. Se vació la cámara durante 1 minuto y luego se abrió una válvula de aguja hacia el matraz con heptilamina. Se prosiguió con la evacuación durante 3 minutos, luego se dejó que el
40 sistema se equilibrara durante 10 minutos. Se puso el espesímetro a cero y se encendió la potencia de RF. Se realizó la deposición activada por plasma de heptilamina a 60 W hasta que la heptilamina se hubo depositado hasta un espesor de 200 Angstrom. En estas condiciones, las presiones típicas de la cámara están en el intervalo de aproximadamente $1,33 \times 10^{-3} \text{ kPa}$ a $6,66 \times 10^{-3} \text{ kPa}$. Una vez alcanzado el espesor deseado, se detuvo el flujo de heptilamina y se apagó la potencia de RF. Tras 2 minutos, se vació la cámara para eliminar la heptilamina residual. Tras 10 minutos, se purgó la cámara con argón y se abrió. Se retiraron las LIO y se colocó
45 la placa de soporte para lentes en una campana de flujo laminar. Se marcaron las LIO según su posición de fila y columna sobre la placa de soporte para lentes. Se realizaron las mediciones del ángulo de contacto de las gotas sésiles con agua sobre la LIO revestida de plasma de heptilamina. Los ángulos de contacto más comunes se encontraron en el intervalo de 70 a 90°.

50 Unión covalente de ácido poliacrílico a la película depositada mediante plasma

Se colocó cada una de las LIO revestidas en un vial de centrifugación de 1,5 ml separado que fue cargado con 0,5 ml de ácido poliacrílico al 0,012% con un peso molecular medio de 2.000. Se añadieron a cada vial 0,1 ml de etil-dimetil-propil-amino-diimida ("EDC") 0,4M recién preparada en una solución tamponada de pH 3,6. Entonces se mezcló cada uno de los viales cerrados en un mezclador vorticial durante
55 aproximadamente 10 segundos. Se dejaron reposar los viales durante aproximadamente 1 hora a temperatura

ambiente para que siguiera la reacción entre los grupos carboxilato del ácido poliacrílico y los grupos amina para formar enlaces de tipo amida. Se realizaron cuatro adiciones más de EDC en intervalos de una hora. Tras la quinta adición de EDC, se sumergió cada lente durante una hora más a temperatura ambiente. Se observó que tras la adición de EDC, las soluciones de los viales se volvieron turbias y la turbiedad se disipó en aproximadamente una hora (i.e., antes de la siguiente adición de EDC). Tras reposar durante aproximadamente 65 horas a temperatura ambiente, se inmovilizó el ácido poliacrílico, y las soluciones de los viales tenían un pH de aproximadamente 3,29. Se transfirieron las LIO a cápsulas para tejidos marcadas, y se colocaron las cápsulas en un matraz de 1 litro y se lavaron con 600 ml de agua desionizada en intervalos de 10 minutos a temperatura ambiente agitando en un agitador a 100 rpm. Tras lavar, se secaron las LIO al aire durante una noche. Las LIO secas resultaron ser ópticamente claras y transparentes. La medición del ángulo de contacto sobre las lentes revestidas y secas se realizó usando un instrumento VCA 2500 para ángulos de contacto AST. Los resultados indican un ángulo de contacto hidrófobo de entre aproximadamente 40° a aproximadamente 60°.

Inmovilización de PHMB en superficies de heptilamina/ácido poliacrílico

Se añadieron a cada uno de los varios viales de microcentrifugación 0,25 ml de una solución de PHMB al 20% como reactivo QC Cosmocil™ [Zeneca Biocides, Wilmington, DE] y 0,75 ml de tampón de fosfato de sodio 0,2M (pH 3,6). Se retiró cada LIO de su cápsula de tejido y se colocó en su respectivo vial de microcentrifugación. Se añadieron a cada vial 0,1 ml de solución de reactivo EDC 0,4M recién preparada, y luego se cerraron y mezclaron los viales en un mezclador vorticial durante 10 segundos. Se continuó la reacción de los grupos carboxilato residuales sobre la superficie de las LIO durante una hora a temperatura ambiente para formar una amida mediante la reacción con grupos terminales sobre la molécula de PHMB. Se realizaron cuatro adiciones más de EDC en intervalos de una hora para un total de cinco adiciones. Tras la última adición de EDC, se dejaron las LIO sumergidas a temperatura ambiente durante aproximadamente 17–18 horas.

Se prepararon los viales de microcentrifugación recién preparados como antes y se transfirió cada LIO a su respectivo vial recién preparado. Se volvió a llevar a cabo el tratamiento con EDC como antes. Tras la quinta adición de EDC y la inmersión durante aproximadamente 16–17 horas, las soluciones de los viales tenían un pH de aproximadamente 4,68.

Se volvió a transferir cada LIO a su respectiva cápsula de tejido, y se colocaron las cápsulas en un vaso de precipitados de 600 ml y se lavaron 10 veces mientras se agitaba a 100 rpm en 400 ml de agua desionizada que había sido filtrada a través de un filtro estéril de 0,2 micrómetros. Tras el lavado, se retiró cada LIO de su cápsula de tejido y se colocó en un vial de microcentrifugación que contenía 1,0 ml de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) a pH 7,47 que contenía fosfato aproximadamente 0,01M en solución salina tamponada para neutralizar cualquier grupo carboxilato sin reaccionar. Esta neutralización prosiguió durante 18 horas a temperatura ambiente. Tras la neutralización, se volvió a transferir cada LIO a su cápsula de tejido. El pH de la solución de DPBS tras la neutralización resultó ser de aproximadamente 7,27. Tras un lavado más en agua desionizada, se dejaron secar las LIO revestidas durante una noche en condiciones ambiente.

Aunque se ha presentado al menos una realización ejemplar en la anterior descripción detallada, debería apreciarse que existe una amplia selección de variaciones. También debería apreciarse que la realización o las realizaciones ejemplares son sólo ejemplos y no pretenden limitar de ningún modo el ámbito, la aplicabilidad o la configuración de las realizaciones descritas. La anterior descripción detallada, más bien, proporcionará a los expertos en la técnica una práctica hoja de ruta para implementar la realización o las realizaciones ejemplares. Debería entenderse que se pueden hacer diversos cambios en la función y la disposición de los elementos sin alejarse del alcance definido en las reivindicaciones anexas y los equivalentes legales de las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un implante médico revestido que comprende:

un cuerpo de la lente ópticamente transparente que comprende superficies exteriores de la lente; y

5 un revestimiento formado sobre al menos una parte de las superficies exteriores de la lente, revestimiento que comprende una superficie exterior de revestimiento que comprende un tercer componente químico, tercer componente químico que está unido mediante un enlace de tipo amida a una funcionalidad carboxilato de un segundo componente químico que tiene un peso molecular medio en un intervalo de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 10.000, segundo componente químico que está inmovilizado por un enlace de tipo amida a un primer componente químico subyacente que comprende una amina que es plasma que reviste directamente sobre la al menos una parte de las superficies exteriores de la lente.

15 2. El implante médico de la reivindicación 1, en el que el primer componente químico subyacente comprende al menos una entre heptilamina, alilamina, dialilamina, 2-amino-metacrilato, 2-amino-etilmetacrilato, amino-etileno, etilamina, etilendiamina y hexilamina.

3. El implante médico de la reivindicación 1 ó 2, en el que el segundo componente químico comprende al menos uno entre polisacáridos que contienen carboxilato, ácidos y ésteres poliacrílicos y derivados de tales ácidos.

20 4. El implante médico de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el tercer componente químico se selecciona entre aminoácidos, péptidos lícicos, selenosistamina, polihexametilen-biguanida, proteínas y óxido de polietileno.

5. El implante médico de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el implante médico comprende una lente intraocular y en el que el revestimiento tiene un efecto insignificante sobre la resolución de las imágenes de la lente intraocular.

25 6. El implante médico de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el tercer componente químico se selecciona tal que el revestimiento comprende uno entre revestimientos perturbadores de células, revestimientos biocompatibilizadores o revestimientos anti-bioincrustaciones.

7. El implante médico de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el primer componente químico comprende una amina primaria o secundaria.

30 8. El implante médico de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el revestimiento comprende además catalizador residual que comprende etil-dimetil-propil-amino-carbodiimida.

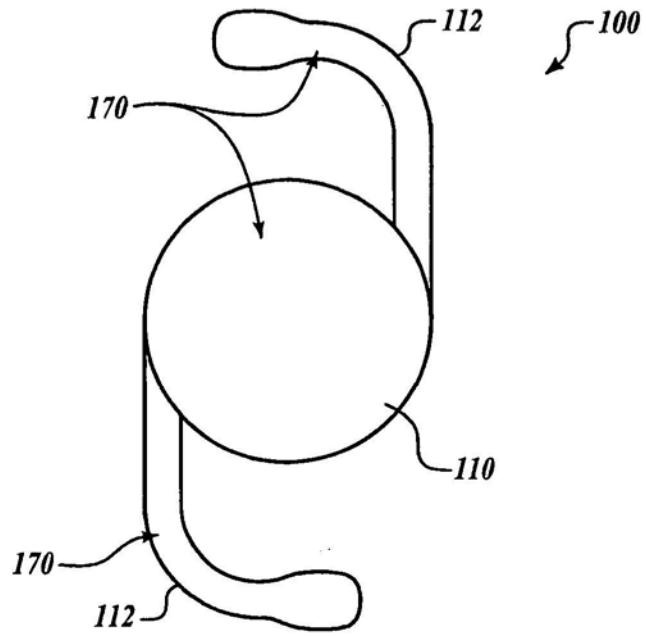


FIG.1

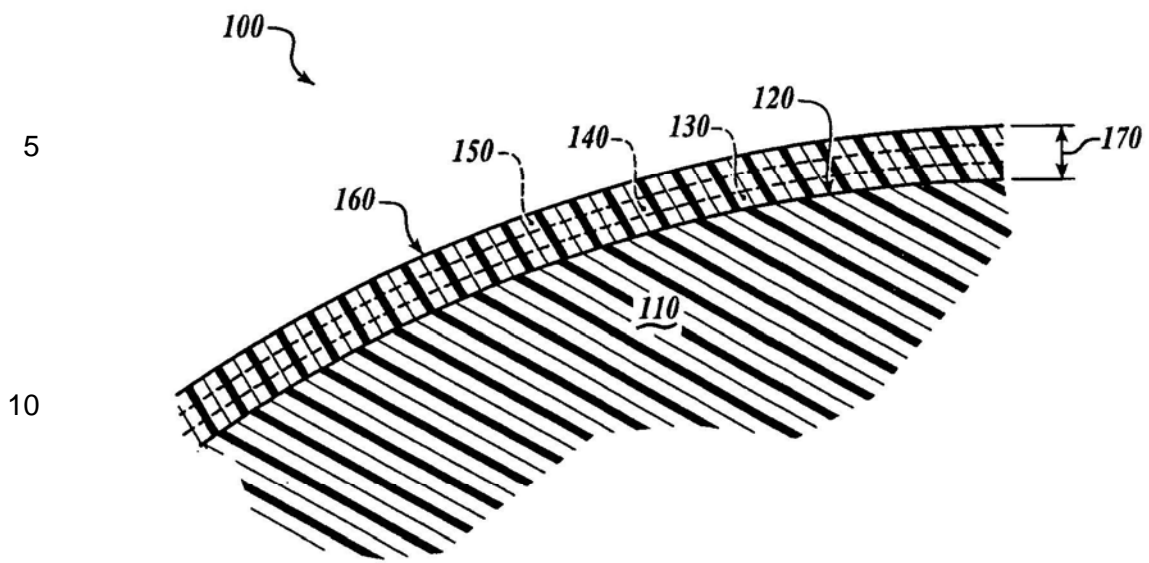


FIG. 2

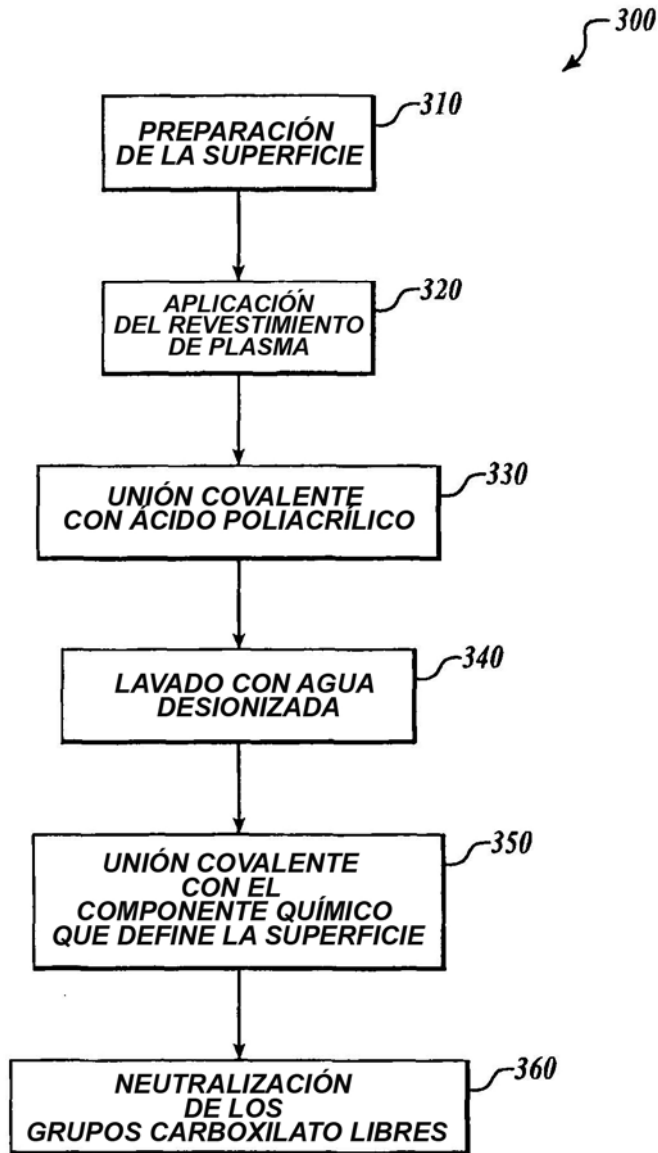


FIG.3