

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 537**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 08742784 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2136737**

54 Título: **Córnea artificial**

30 Prioridad:

**13.04.2007 US 735179**

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

**06.05.2013**

73 Titular/es:

**GORE ENTERPRISE HOLDINGS, INC. (100.0%)  
551 PAPER MILL ROAD P.O. BOX 9206  
NEWARK, DE 19714-9206, US**

72 Inventor/es:

**AKPEK, ESEN, K.;  
BALAJI, GOPALAN, V.;  
FISCHER, PAUL, J.;  
SCHMIEDEL, THOMAS, B. y  
SINGH, ANURAAG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 402 537 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

Córnea artificial

**Campo de la invención**

5 La presente invención versa acerca de córneas artificiales para restaurar la visión a pacientes con córneas enfermas o dañadas de otra manera o no funcionales.

**Antecedentes de la invención**

10 El desarrollo de la queratoprótesis, o córnea artificial, lleva en marcha casi 200 años. Los retos principales que afrontan las queratoprótesis como un medio para abordar una ceguera reversible han sido la falta de biointegración o la extrusión del dispositivo del ojo. A menudo se observa que el rechazo del dispositivo se inicia como un fusión del tejido en torno a la prótesis, seguido de la extrusión. Otras complicaciones que han obstaculizado la eficacia de las queratoprótesis incluyen infecciones, formación de una membrana retroprotésica, inflamación, glaucoma, falta de durabilidad mecánica y ensuciamiento óptico.

15 Se han investigado numerosas construcciones de dispositivos que utilizan una variedad de conjuntos de materiales. Más recientemente, dos tipos principales de dispositivos han sido objeto de interés investigativo. El primer tipo es denominado normalmente una queratoprótesis de tipo "botón de collar" y el segundo tipo utiliza una morfología de "núcleo y falda".

La queratoprótesis Dohlman-Doane, disponible en el Massachusetts Eye and Ear Institute, es un ejemplo del dispositivo de tipo botón de collar. Consiste en una óptica de PMMA enroscada en una placa y un anillo de fijación. El dispositivo se integra con el ojo anfitrión por medio de una córnea donante interpuesta entre la óptica y la placa.

20 Típicamente, las construcciones de la técnica anterior han implicado queratoprótesis de la construcción de tipo núcleo y falda. En general, los dispositivos de tipo núcleo y falda tienen un núcleo óptico no poroso para una restauración visual y una falda microporosa para una biointegración dentro del ojo. Ejemplos de polímeros descritos como útiles para el núcleo óptico incluyen PMMA, siliconas, hidrogeles y poliuretanos. Algunos de los polímeros que han sido empleados en la falda porosa son las fibras de carbono, el PTFE, el PTFE expandido, el tereftalato de polietileno, los poliésteres, los poliuretanos, el polipropileno y los hidrogeles. El AlphaCor KPro, disponible en la actualidad en Addition Technology, Inc., es un ejemplo de una queratoprótesis de construcción de núcleo y falda.

25 Se han contemplado muchas construcciones de núcleo y falda en la técnica anterior. Por ejemplo, la patente U.S. nº 5.282.851, de LaBarre, describe una prótesis intraocular para ser implantada en un hueco anular que se extiende radialmente a los tejidos del ojo. Se describe la prótesis como un elemento óptico circular, transparente, elastomérico que tiene un borde periférico y una falda porosa flexible o no rígida que rodea el elemento y se extiende radialmente desde la periferia del elemento, que se extiende radialmente al hueco anular del ojo cuando está colocada en un paciente. La prótesis también puede incluir extensiones porosas similares a radios que se extienden desde la falda.

35 La patente U.S. nº 5.843.185, expedida a Leon Rolden et al., describe una queratoprótesis que contiene un segmento de soporte óptico que incluye una configuración similar a un disco y está construida de hidroxiapatita para fomentar el crecimiento celular, una mayor vascularización y/o formación ósea en la misma, de forma que se aumente sustancialmente la asimilación a largo plazo del segmento de soporte óptico con el globo ocular del paciente, se combatan las infecciones y sane rápidamente. Dispuesto en la abertura óptica del segmento de soporte óptico hay un cilindro óptico que, preferentemente, es amovible y permite la transmisión de luz al interior del globo ocular.

40 La patente U.S. nº 5.489.301, expedida a Barber, describe una prótesis corneal, con un miembro de núcleo óptico que tiene una forma troncocónica y, preferentemente, una sección anterior sustancialmente cilíndrica y una sección posterior sustancialmente cónica. El miembro de núcleo óptico está fabricado de un material aloplástico, preferentemente PMMA de calidad intraocular, y tiene una porción anterior de borde que se extiende de forma periférica en torno a la porción extrema óptica anterior del miembro de núcleo. Un miembro de falda, descrito como un material semiflexible poroso hidrófilo, se extiende de forma periférica en torno al miembro de núcleo óptico, y está fijado al mismo, preferentemente de forma mecánica, en un surco periférico entre la sección anterior y la sección posterior y es susceptible de ser implantada en una bolsa laminar del ojo.

45 La patente U.S. nº 6.391.055, expedida a Ikada et al., describe una córnea artificial que comprende un elemento óptico fabricado de un material ópticamente transparente, que tiene una superficie frontal y una superficie posterior, y una falda proporcionada de forma que soporte al menos una parte del elemento óptico, teniendo la falda un borde en su cara orientada hacia el interior del ojo, y el borde se proyecta hacia fuera de forma radial desde la falda.

50 La patente U.S. nº 5.300.116, expedida a Chirila et al., describe un dispositivo de material compuesto para ser implantado en la córnea del ojo humano que consiste en una porción central transparente fijada íntimamente a un borde esponjoso opaco. Ambas porciones están fabricadas de materiales de hidrogel producidos en distintas

condiciones de polimerización durante un procedimiento de dos etapas llevado a cabo en una unidad específica de moldeo.

5 La patente U.S. n° 6.976.997, expedida a Noolandi et al., describe córneas artificiales de dos fases y de tres fases que tienen un núcleo central flexible ópticamente transparente y una falda porosa hidrófila, siendo ambos biocompatibles y permitiendo una integración con los tejidos. La córnea artificial de tres fases tiene, además, una región de contacto entre el núcleo y la falda.

10 La publicación de solicitud de patente internacional n° 2004-0024448, publicada el 5 de febrero de 2004, describe dispositivos médicos dotados de al menos un revestimiento superficial parcial o un componente de un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y perfluoroalquilviniléter que está libre de monómeros reticulantes y de agentes de polimerización. Preferentemente, el componente de fluoropolímero es un termoplástico amorfo, es muy inerte y biocompatible, y tiene características elastoméricas que proporcionan propiedades mecánicas deseables, tales como una buena flexibilidad y durabilidad. En el caso de córneas artificiales o de queratoprótesis, se describen dispositivos que tienen faldas periféricas porosas fijadas a un componente de fluoropolímero sustituto de la córnea. Las faldas tienen una porosidad que puede ser adaptada para promover un recrecimiento rápido y una fijación en el tejido nativo circundante, y se puede dar forma a la capa de sustitución de la córnea para adaptarse al tejido nativo circundante y que tenga un grosor, una flexibilidad y una resistencia a la deformación plástica adecuados para una implantación ocular a largo plazo.

20 La publicación de solicitud de patente internacional n° 2005-0129735, publicada el 16 de junio de 2005, describe dispositivos médicos implantables que incluyen una membrana porosa que está tratada con una sustancia hidrófila. Las ventajas de la sustancia hidrófila incluyen la capacidad para conseguir, por ejemplo, una visualización óptima rápida que utiliza tecnología para ver el interior del cuerpo de un mamífero. En particular para dispositivos médicos queratoprótesis, se describió la sustancia hidrófila como que mejora la fijación epitelial corneal a la queratoprótesis.

25 La publicación de solicitud de patente internacional n° WO 97/27824 da a conocer un dispositivo de prótesis corneal que puede colocarse en la córnea. El dispositivo incluye una porción óptica sustancialmente cilíndrica (10) fabricada de un primer material transparente y que tiene una superficie óptica dióptrica frontal (14) y un extremo trasero (16), una falda frontal (18) con forma de anillo que se proyecta desde la pared lateral de la porción óptica y está fabricada de un polímero biocompatible y biocolonizable que es distinto del primer material, y una falda trasera (20) con forma de anillo que se proyecta desde la pared lateral de la porción óptica y que está fabricada de dicho primer material.

30 A pesar de la amplia gama de dispositivos enseñados y contemplados por la técnica anterior, aún existirán problemas significativos en el diseño de queratoprótesis para conseguir un anclaje óptimo del dispositivo y, en última instancia, patencia a largo plazo.

### **Resumen de la invención**

35 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una córnea artificial según las reivindicaciones adjuntas. La córnea artificial puede estar diseñada para restaurar la visión en pacientes con córneas enfermas o dañadas de otra manera o no funcionales. Según se utiliza en el presente documento, se pretende que la expresión "córnea artificial" incluya todas las formas de córnea artificial, incluyendo córneas sintéticas, queratoprótesis y similares. Únicamente en aras de la conveniencia, se pueden utilizar estas expresiones de forma intercambiable en toda la presente memoria. La presente construcción del dispositivo, en una realización, comprende un componente óptico biocompatible de fluoropolímero no poroso unido a capas porosas de material polimérico biocompatible en construcciones únicas no contempladas hasta ahora en la técnica anterior.

45 Específicamente, la córnea artificial de la presente invención comprende, en una realización, un material polimérico de sustitución de córnea comprende un disco con una superficie anterior y una superficie posterior, teniendo dicho disco una primera proyección en dicha superficie anterior que forma una superficie óptica, o que tiene la misma sobre sí. Según se utiliza en el presente documento, se pretende que el término "disco" haga referencia a una forma sustancialmente circular o elíptica que puede ser plana o tener algo de curvatura (por ejemplo, ya sea cóncava, ahusada, etc.). El perímetro externo, o borde, del dispositivo puede ser regular o irregular (por ejemplo, dentado, con radios, con forma de estrella, etc.). Según se utiliza en el presente documento, se pretende que el término "proyección" haga referencia a una región que sobresale, que se proyecta o se extiende de otra manera por encima o por debajo del contorno o la superficie normal del disco, estando definido el contorno o la superficie normal del disco por líneas sustancialmente paralelas o ahusadas parcialmente que pueden ser dibujadas en un corte transversal del disco que se extienden desde un lado de la cara opuesta del disco a lo largo de cada una de las superficies anterior y posterior y que siguen el contorno o la superficie normal del disco, ya sea recto, curvado, etc. Opcionalmente, puede haber orientada una segunda proyección en la superficie posterior. La córnea artificial incluye un medio de anclaje mecánico para anclar la córnea artificial en el paciente, y una región única de estanqueidad en torno al perímetro de la superficie óptica. En una realización de la presente invención, la córnea artificial de la presente invención comprende un material polimérico de sustitución de córnea que comprende un disco con una superficie anterior y una superficie posterior, teniendo dicho disco una primera proyección sobre dicha superficie anterior que forma una superficie óptica, o que tiene la misma sobre sí, y una segunda proyección sobre dicha

superficie posterior, teniendo una primera capa anular una abertura interna orientada en la superficie anterior de dicho disco, de forma que la abertura interna de la primera capa anular está orientada en torno a dicha primera proyección, y una segunda capa anular que tiene una abertura interna, orientada dicha segunda capa anular en la superficie posterior de dicho disco, de forma que la abertura interna de la segunda capa anular está orientada en  
5      torno a dicha segunda proyección, y una región de estanqueidad en torno al perímetro de la superficie óptica.

Según se utiliza en el presente documento, se pretende que la expresión “superficie óptica” haga referencia a una superficie que contribuye de forma significativa a la formación de una imagen en el alcance de agudeza visual al ser la superficie de refracción primaria en la vía óptica. La superficie óptica es la superficie de contacto entre la córnea artificial y el entorno externo y está ubicada en al menos una porción de la primera proyección. La superficie óptica participa sustancialmente en la formación de una imagen nítida libre de distorsión. La superficie óptica también tiene una capacidad elevada de transmisión de luz e, idealmente, está en buena medida libre de defectos superficiales como arañazos u otras imperfecciones. La superficie óptica puede estar formada como parte del material polimérico de sustitución de córnea, con independencia de que esté sometida o no a cualquier tratamiento superficial deseado, o puede ser un material distinto orientado o recubierto en la misma.

15      Los anillos anulares porosos posterior y anterior son aptos de ser suturados durante una cirugía para anclar, o sujetar, de forma mecánica el dispositivo en su lugar. Las suturas proporcionan un anclaje mecánico del dispositivo después de la cirugía de implantación. Una fijación subsiguiente de células a los anillos anulares porosos proporciona un anclaje mecánico del dispositivo.

20      La primera capa anular comprende un primer material polimérico poroso y está ubicada adyacente a la superficie anterior de dicho disco, de forma que la abertura interna de la capa anular está orientada en torno a dicha primera proyección. La segunda capa anular comprende un segundo material polimérico poroso y está orientada adyacente a la superficie posterior de dicho disco, de forma que la abertura interna de la capa anular está orientada en torno a dicha segunda proyección. Estas capas anulares permiten una retención del material de sutura y permiten una fijación mecánica de células, y pueden mejorar el anclaje mecánico del dispositivo en el paciente.

25      Una característica novedosa de la presente invención es la región de estanqueidad única proporcionada al menos en torno al perímetro de la superficie óptica. La región de estanqueidad está fabricada de un material que es susceptible de permitir una fijación mecánica de células y un cierre estanco contra la entrada de bacterias (reduciendo, de esta manera, la posibilidad de infecciones). Por lo tanto, la presente invención satisface una necesidad histórica al proporcionar una combinación única de una córnea artificial duradera, fácilmente implantable,  
30      ópticamente transparente, sintética que permite la fijación de células y que proporciona una región de estanqueidad única para crear una junta estanca superficial deseable del dispositivo tras su implantación.

Dependiendo de los requerimientos específicos de rendimiento del dispositivo, la región de estanqueidad puede ser bien porosa o bien no porosa. Por ejemplo, en realizaciones en las que la región de estanqueidad es porosa, la porosidad puede ser distribuida bien de manera uniforme o bien de manera no uniforme en la región de  
35      estanqueidad, y los tamaños de los poros pueden ser uniformes o no uniformes, dependiendo de nuevo de los requerimientos específicos de rendimiento del dispositivo. En realizaciones en las que la región de estanqueidad es no porosa, la región de estanqueidad puede comprender una estructura porosa en la que se rellena la porosidad con un segundo material, tal como un material biodegradable, uno o más fármacos, promotores de crecimiento celular, o similares. De forma alternativa, la región de estanqueidad puede ser no porosa con alguna modificación adecuada de la superficie, tal como una irregularidad de la superficie u otra característica que permita la fijación mecánica de  
40      las células a la misma.

En una realización de la presente invención, esta región de estanqueidad está orientada únicamente en el perímetro, o borde, de la superficie óptica para facilitar la biointegración de la córnea artificial y un cierre estanco contra infecciones. En una realización alternativa de la invención, se puede proporcionar la región de estanqueidad por  
45      medio de un material que cubra toda la superficie óptica, por lo que el material de estanqueidad permite una fijación celular y crea una junta estanca contra la entrada de bacterias.

Como se ha hecho notar anteriormente, la región de estanqueidad única de la presente invención está orientada al menos en el perímetro de la superficie óptica y es capaz de crear una junta estanca contra la entrada de bacterias (de esta manera, reduciendo la posibilidad de infecciones) y permite la fijación celular (es decir, facilita la biointegración). La región de estanqueidad puede ser porosa o no porosa, dependiendo de los requerimientos específicos de rendimiento de la córnea artificial. La región de estanqueidad, tras la implantación y la biointegración del dispositivo, facilita la separación del espacio estéril intraocular del entorno y una contaminación acompañante. También proporciona una zona susceptible de acomodar pequeños cambios en el diámetro final de la córnea trepanada (es decir, el material corneal que permanece después de la extracción del círculo corneal central durante una cirugía) y/o variaciones en la colocación del dispositivo durante la cirugía, mientras que sigue proporcionando una funcionalidad de estanqueidad. Además, la ubicación de la región de estanqueidad adyacente a la superficie óptica minimiza la posibilidad de formación de un foso (por ejemplo, en el borde de la superficie óptica) que podría atrapar fluidos que puedan provocar una infección mientras persista. Además, la región de estanqueidad puede estar adaptada para proporcionar una funcionalidad especial para mejorar la fijación, por ejemplo, de células

epiteliales. En una realización alternativa, una región de estanqueidad extendida sobre toda la superficie óptica puede ayudar en la integración completa del dispositivo en el cuerpo, mientras que sigue permitiendo una transmisión óptica superior por medio de la fijación de células para formar una superficie similar a la superficie corneal natural. Una vez ha penetrado una capa celular en la región de estanqueidad en profundidad, la región de estanqueidad extendida tendrá un índice de refracción similar al de la córnea natural y, por lo tanto, la región de estanqueidad se convertirá en la primera superficie de refracción, como ocurre con una córnea natural presente en un ojo sano. La calidad óptica de esta región de estanqueidad penetrada con células dependerá de una coincidencia estrecha del índice de refracción con el de la córnea.

El material polimérico de sustitución de córnea incorporado en el disco puede comprender fluoropolímeros seleccionados entre un copolímero de tetrafluoroetileno (TFE) y de perfluoroalquilviniléter, un copolímero de tetrafluoroetileno y de hexafluoropropileno (FEP), perfluoropolímeros que contienen, preferentemente, TFE como un comonomero, PFA, perfluoropoliéteres, o de forma alternativa, puede comprender silicona, poli(metil metacrilato) (PMMA), hidrogel, poliuretano, o cualquier combinación adecuada apropiada de los mismos. Preferentemente, la capa polimérica de sustitución de córnea tiene un índice de refracción en el intervalo de 1,2 a 1,6, más preferentemente de 1,3 a 1,4. Se prefiere, además, que la capa polimérica de sustitución de córnea tenga una transmisión de luz en el intervalo de transmisión de luz visible (longitud de onda entre 400 y 700 nm) superior al 50%, más preferentemente superior al 80%. El material polimérico de sustitución de córnea puede ser poroso o no poroso dependiendo de la aplicación final deseada del dispositivo. Se pueden incorporar aditivos tales como agentes reticulantes, sustancias biológicamente activas (por ejemplo, factores de crecimiento, citoquinas, heparina, antibióticos u otros fármacos), hormonas, absorbentes de rayos ultravioleta, pigmentos, otros agentes terapéuticos, etc., dependiendo del rendimiento deseado del dispositivo. Se describe un ejemplo de un fluoropolímero adecuado para el dispositivo en la publicación de solicitud de patente internacional nº 2004-0024448, mencionada anteriormente en el presente documento. Como se describe en esa publicación, el fluoropolímero puede contener opcionalmente diversos aditivos. El fluoropolímero termoplástico es un copolímero de tetrafluoroetileno (TFE), y perfluoroalquilviniléter (PAVE) que está libre de monómeros reticulantes y de agentes de polimerización. El perfluoroalquilviniléter puede ser perfluorometilviniléter (PMVE), perfluoroetilviniléter (PEVE) o perfluoropropilviniléter (PPVE). Las características mecánicas deseables, en particular la resistencia a la tracción y la rigidez, son sorprendentes dada la ausencia de monómeros reticulantes, de agentes de polimerización, y de coadyuvantes del procesamiento y materiales de carga que, de lo contrario, harían que tales materiales fueran inadecuadamente biocompatibles. En general, se prefiere el copolímero de TFE y de PMVE, y puede ser fabricado mediante técnicas de polimerización por emulsión. El contenido de PMVE varía entre 40 y 80% en peso, mientras que el contenido complementario de TFE varía entre 60 y 20% en peso.

Las capas anulares primera y segunda pueden estar fabricadas de cualquier material que permita una retención de material de sutura y permita una fijación mecánica de células para proporcionar un anclaje mecánico del dispositivo en el paciente. Un ejemplo de un material adecuado para las capas anulares de la invención es politetrafluoroetileno expandido (ePTFE). Este material tiene una porosidad que puede ser adaptada mediante una variedad de medios para promover la fijación mecánica de células y, por lo tanto, la fijación a tejido nativo circundante. También se contempla que haya otros materiales adecuados, ya sean porosos o no porosos, dentro del alcance de la invención, con la condición de que permitan la retención de material de sutura y permiten la fijación mecánica de células. Por ejemplo, en realizaciones en las que las capas anulares son porosas, la porosidad puede estar distribuida bien de manera uniforme o bien de manera no uniforme, y los tamaños de los poros pueden ser uniformes o no uniformes, de nuevo dependiendo de los requerimientos específicos de rendimiento del dispositivo. En realizaciones en las que las capas anulares son no porosas, las capas pueden comprender una estructura porosa en la que la porosidad está rellena con un segundo material, tal como un material biodegradable, uno o más fármacos, potenciadores del crecimiento celular, o similares. De forma alternativa, las capas anulares pueden ser no porosas con alguna modificación superficial adecuada, tal como características superficiales que proporcionan irregularidades y que permiten una fijación mecánica de las células a las mismas. Además, la geometría del dispositivo puede estar adaptada para conseguir los efectos deseados —por ejemplo, aberturas o vías de paso, porosidad, patrones, etc.—, pueden estar incorporados en (1) únicamente el material corneal polimérico; o en (2) el material polimérico corneal y en una de las capas anulares, o ambas, para conseguir una variedad de efectos. Por ejemplo, tales aberturas pueden mejorar, entre otros efectos, la alimentación o la hidratación de las laminillas después de la implantación.

Los materiales adecuados para la región de estanqueidad de la presente invención incluyen los que tienen una estructura que es capaz de acomodar una fijación mecánica de células. De forma alternativa, en una realización en la que la región de estanqueidad se extiende a través de la superficie óptica, es deseable que la región de estanqueidad esté fabricada de un material que, cuando las células se fijan a la misma, alcanza un nivel deseable de transparencia y está sustancialmente libre de distorsión óptica. Un ejemplo de un material adecuado para la región de estanqueidad es ePTFE. Como se ha hecho notar anteriormente con respecto al ePTFE, este material tiene una porosidad que puede ser adaptada mediante una variedad de medios para permitir la fijación celular. También se contempla que otros materiales adecuados, ya sean porosos o no porosos, se encuentren dentro del alcance de la invención, siempre que permitan un anclaje y/o fijación celular. Además, dependiendo de las características deseadas particulares del dispositivo, la córnea artificial puede ser tratada opcionalmente para hacer que sea hidrófila.

En consecuencia, la presente invención satisface una necesidad histórica al proporcionar una combinación única de una córnea artificial duradera, fácilmente implantable, ópticamente transparente, sintética que es fácilmente biointegrable y que proporciona una región de estanqueidad única para crear una junta estanca superficial deseable del dispositivo tras ser implantado.

- 5 Será evidente a partir de la siguiente descripción detallada y de los ejemplos contenidos en el presente documento que la presente invención se presta a una amplia variedad de combinaciones de materiales, de geometrías y orientaciones del dispositivo que se encuentran dentro del alcance contemplado de la invención.

### **Descripción de los dibujos**

10 La operación de la presente invención debería ser evidente a partir de la siguiente descripción cuando es considerada junto con los dibujos adjuntos, en los que:

Las Figuras 1 a y 1 b son vistas esquemáticas en corte transversal de realizaciones de un dispositivo de la presente invención;

la Figura 2 es una vista esquemática en corte transversal de otra realización de un dispositivo de la presente invención que incorpora un refuerzo en el material polimérico de sustitución de córnea;

15 la Figura 3 es una vista esquemática en corte transversal de una realización adicional de un dispositivo de la presente invención;

la Figura 4 es una vista esquemática en corte transversal de otra realización de un dispositivo de la presente invención;

20 la Figura 5 es una vista esquemática en corte transversal de otra realización de un dispositivo de la presente invención;

la Figura 6 es una vista esquemática en corte transversal de otra realización de un dispositivo de la presente invención que tiene un material de estanqueidad que se extiende a través de la superficie óptica;

la Figura 7 es una vista esquemática en corte transversal de una realización adicional de un dispositivo de la presente invención; y

25 las Figuras 8a y 8b son vistas en planta en perspectiva de dispositivos de la presente invención que muestran una realización de la presente invención con orientaciones alternativas de aberturas, o vías de paso, en los mismos.

### **Descripción detallada de la invención**

30 Con referencia a la Figura 1a, se muestra una representación esquemática de una primera realización de una córnea artificial de la presente invención. Específicamente, la córnea artificial 10 comprende un material polimérico de sustitución de córnea en forma de un disco 12 que tiene una proyección anterior 14 (que se extiende por encima de la línea discontinua a-a'), una superficie posterior 15 (que se extiende a lo largo de la línea discontinua b-b') y una superficie óptica 18 en al menos una porción de la proyección anterior 14. Una capa anular de fijación de material polimérico 20 está orientada adyacente al disco 12, de forma que la abertura interna 22 de la capa anular 20 esté orientada en torno a la proyección anterior 14. Una capa adicional de fijación de material polimérico 21 está orientada adyacente a la superficie posterior 15 del disco 12. Dependiendo de la función deseada, la capa anular 20 de fijación y la capa adicional 21 de fijación pueden tener la misma composición y/o estructura, o una/s distinta/s. Según se utiliza en el presente documento, se pretende que el término "anular" incluya cualquier geometría circular, elíptica, dentada, con forma de estrella, similar a radios, u otra geometría adecuada para el perímetro externo del componente.

40 Con referencia a la Figura 1b, se muestra una representación esquemática de una realización alternativa de una córnea artificial de la presente invención. Específicamente, la córnea artificial 10 comprende un material polimérico de sustitución de córnea en forma de un disco 12 que tiene una proyección anterior 14 (que se extiende por encima de la línea discontinua a-a'), una proyección posterior 16 (que se extiende por debajo de la línea discontinua b-b') y una superficie óptica 18 en al menos una porción de la proyección anterior 14. Una primera capa anular de fijación de material polimérico 20 está orientada adyacente al disco 12, de forma que la abertura interna 22 de la capa anular 20 está orientada en torno a a la proyección anterior 14. Una segunda capa anular de fijación de material polimérico 24 está orientada adyacente al disco 12, de forma que la abertura interna 26 de la capa anular 24 está orientada en torno a la proyección posterior 16. Dependiendo de la función deseada, las capas anulares primera y segunda de fijación pueden tener la misma composición y/o estructura, o una/s distinta/s. Según se utiliza en el presente documento, se pretende que el término "anular" incluya cualquier geometría circular, elíptica, dentada, con forma de estrella, similar a radios, u otra geometría adecuada para el perímetro externo del componente.

En las realizaciones mostradas en las Figuras 1a y 1b, se orienta una región 28 de estanqueidad que comprende un material polimérico en la proyección anterior 14, de forma que la abertura interna 34 de la región 28 de estanqueidad rodea la superficie óptica 18. En estas realizaciones, hay presente un resalte 32 en la proyección anterior 14 entre la primera capa anular 20 de fijación y la región 28 de estanqueidad.

5 En una realización alternativa de la presente invención, con referencia a la Figura 2, se muestra otra realización de la presente invención, en la que se incluye un miembro 30 de refuerzo en el interior del disco 12. La inclusión de tal miembro de refuerzo puede ser deseable para proporcionar un soporte mecánico para la córnea artificial. El miembro de refuerzo puede estar orientado por todo el disco, como se muestra, o de forma alternativa puede estar orientado únicamente en regiones seleccionadas en el disco. El miembro de refuerzo puede comprender cualquier material adecuado que proporcione algún soporte mecánico a la córnea artificial. En una realización, el miembro de refuerzo puede tener la misma composición que una o más de las capas anulares de fijación.

10 Dependiendo de la geometría final deseada de la córnea artificial de la presente invención, será evidente para un experto en la técnica que se puede emplear cualquier geometría, forma perimetral, planicidad, curvatura, ahusamiento, patrón, etc., en la construcción única de la presente invención. Con referencia a la Figura 3, por ejemplo, esta Figura muestra una realización de una córnea artificial de la invención en la que el disco 12 se estrecha con una geometría ahusada hacia su perímetro externo. Además, la proyección posterior 16 tiene una geometría cóncava con respecto a su superficie 17, lo que puede ser deseable en ciertos casos para ayudar a implantar el dispositivo (por ejemplo, plegabilidad, etc.), el enfoque de una imagen, etc.

15 La geometría de la proyección posterior del dispositivo también puede estar adaptada para conseguir una variedad de configuraciones adecuadas del dispositivo de la presente invención. Por ejemplo, en las Figuras 1-3, descritas anteriormente, se muestra que la proyección anterior tiene una configuración escalonada, en la que existe un resalte (mostrado como 32 en las Figuras 1a y 1b) entre la primera capa anular 20 de fijación y la región 28 de estanqueidad, y la región 28 de estanqueidad está colocada en la proyección anterior en torno al perímetro de la superficie óptica 18.

20 La Figura 4 muestra una realización alternativa del dispositivo de córnea artificial de la presente invención, en la que no existe sustancialmente ningún resalte en la proyección anterior 14 entre la primera capa anular de fijación y la región de estanqueidad. Dependiendo de los requerimientos específicos del diseño particular, la primera capa anular de fijación y la región de estanqueidad pueden o no hacer contacto mutuo. De forma alternativa, la Figura 4 muestra un resalte opcional 40 entre la abertura interna 34 de la región 28 de estanqueidad y la superficie óptica 18. De nuevo, dependiendo de los requerimientos específicos de una aplicación final particular, se puede adaptar la geometría del dispositivo de varias formas que se contempla que se encuentren dentro del alcance de la presente invención.

25 En una realización adicional de la presente invención, la primera capa anular de fijación y la región de estanqueidad pueden comprender una única fijación continua y un material 50 de estanqueidad, como se muestra en la Figura 5, estando colocado el material en el disco y la proyección anterior, de forma que se extiende hacia el perímetro, y en proximidad estrecha con el mismo, de la superficie óptica. Opcionalmente, la abertura interna 52 de la fijación continua y del material 50 de estanqueidad puede tener una configuración ahusada, como se muestra.

30 En una realización alternativa adicional de la presente invención, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, la córnea artificial puede comprender una región de estanqueidad que cubre por completo la superficie óptica de la córnea artificial y permite una integración completa del dispositivo en el cuerpo. Con referencia a la Figura 6, se muestra tal realización de la presente invención, en la que una región 36 de estanqueidad que comprende un material polimérico poroso se extiende a través de toda la superficie óptica 18 de la córnea artificial 10. Se muestra un resalte 32 en la proyección anterior 14 entre la región 36 de estanqueidad y la primera capa anular 20 de fijación.

35 La Figura 7 muestra una realización alternativa adicional del dispositivo de la presente invención, en la que la región 36 de estanqueidad se extiende a través de la superficie óptica 18 y de la fijación continua y la capa 50 de estanqueidad está orientada en el disco 12 y se extiende a lo largo de al menos una porción de la proyección anterior 14. En esta realización, la región de estanqueidad se extiende sustancialmente hasta la superficie óptica, y el ahusamiento progresivo mostrado puede ser beneficioso tras la implantación al reducir el potencial de creación de un hueco o foso (limitando, de esta manera, la estanqueidad) con respecto a una configuración del dispositivo con una geometría escalonada. Puede existir un resalte opcional, mostrado como 40, entre la fijación continua y la capa 50 de estanqueidad, pero tal resalte es simplemente opcional dependiendo de la configuración final deseada del dispositivo.

40 Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, las córneas artificiales de la presente invención pueden estar adaptadas para incluir aberturas o vías de paso, porosidad, patrones, etc., en (1) únicamente el material corneal polimérico; o (2) el material corneal polimérico y una de las capas anulares, o ambas, para conseguir una variedad de efectos. Las Figuras 8a y 8b son vistas en planta en perspectiva de realizaciones alternativas de dispositivos de la presente invención que muestran orientaciones y geometrías alternativas de aberturas, o vías de paso, en los mismos. Por ejemplo, la Figura 8a muestra un dispositivo 10 de la invención, en el

que las aberturas 60 están distribuidas de manera sustancialmente uniforme en torno al dispositivo. De forma alternativa, la Figura 8b muestra orientaciones y geometrías alternativas de las aberturas 60. De nuevo, la configuración y orientación específicas de las aberturas en los dispositivos de la presente invención dependerán de los efectos deseados en el dispositivo.

## 5 **Procedimientos de ensayo**

### **Determinación del tamaño de las partículas**

Se utilizó un analizador de tamaño de partículas COULTER N4MD. Se midió el diámetro medio utilizando un procedimiento de dispersión de la luz con un láser de helio con ángulos de dispersión de 90 grados. Cada muestra de dispersión acuosa fue diluida aproximadamente 10.000 veces con agua desionizada antes de la medición.

### 10 **Resistencia media a la tracción y módulo secante 100% (para polímero)**

Se llevaron a cabo ensayos de tracción bajo condiciones ambientales (23 +/- 1 °C) utilizando una máquina para pruebas de tracción (Instron modelo 5564, Norwood, Massachusetts) equipada con un extensímetro Instron 2603-080 para una medición de la deformación. El ensayo fue llevado a cabo en muestras de ensayo con forma de hueso ensanchado por los extremos cortadas con láser con una longitud de 40 mm. Se midió el grosor de las muestras de ensayo utilizando un calibre de horquilla Starrett nº 1015MB-881 de 0,01 mm y la anchura utilizando una lupa Peak de 10x aumentos; entonces, las muestras de ensayo fueron acondicionadas durante un mínimo de una hora a condiciones ambientales (23 +/- 1°C) antes del ensayo. El ensayo se llevó a cabo con una velocidad del cabezal de 250 mm/min. Se obtuvieron valores de resistencia a la tracción y de módulo secante con un 100% de alargamiento utilizando el paquete Merlin Testing Software V4.42 suministrado con la máquina para pruebas de tracción. Los valores representan la media de ocho mediciones.

### **Densidad**

Se midieron muestras troqueladas para formar secciones rectangulares de 2,54 cm por 15,24 cm para determinar su masa (utilizando una balanza analítica Mettler-Toledo modelo AG204) y su grosor (utilizando un calibre de horquilla Kafer FZ1000/30). Utilizando estos datos, se calculó la densidad con la siguiente fórmula:

$$\rho = \frac{m}{w * l * t}$$

25 en la que:  $\rho$  = densidad (g/cm<sup>3</sup>); m = masa (g); w = anchura (cm); l = longitud (cm); y t = grosor (cm). Se utilizó la media de las tres mediciones.

### **Cálculos de mediciones de carga de rotura por tracción y de resistencia matricial a la tracción (MTS) (para membranas)**

30 Se midió la carga de rotura por tracción utilizando una máquina de pruebas de tracción INSTRON 5567 equipada con mordazas de cara plana (un lado de caucho y el otro lado en diente de sierra) y una célula de carga de 0,5 kN. La longitud era de 5,08 cm y la velocidad del cabezal era de 50,8 cm/min. Las dimensiones de las muestras eran de 2,54 cm por 15,24 cm. Para mediciones longitudinales de MTS, se orientó la dimensión mayor de la muestra en la dirección de la máquina, o "en el sentido de la banda". Para las mediciones transversales de MTS, se orientó la dimensión mayor de la muestra perpendicular a la dirección de la máquina, también conocida como la dirección transversal de la banda. El grosor de las muestras fue tomado utilizando el calibre de horquilla de medición del grosor Kafer FZ1000/30. Subsiguientemente, se pesó cada muestra utilizando una balanza Mettler Toledo modelo AG204. Entonces, las muestras fueron sometidas a ensayo individualmente en la máquina para pruebas de tracción. Se midieron tres secciones distintas de cada muestra. Se utilizó la media de las tres mediciones de carga máxima (es decir, la fuerza máxima). Se calcularon los MTS longitudinal y transversal utilizando la siguiente ecuación:

40 **MTS = (carga máxima/área transversal)\*(densidad volumétrica de PTFE/densidad de la membrana porosa),**

en la que se entiende que la densidad volumétrica del PTFE es 2,2 g/cm<sup>3</sup>.

### **Grosor**

45 Se midió el grosor de la membrana colocando la membrana entre las dos placas de un calibre de horquilla de medición del grosor Kafer FZ1000/30 (Käfer Messuhrenfabrik GmbH, Villingen-Schwenningen, Alemania). Se utilizó la media de tres mediciones.

**Masa por unidad de área**

Se midieron las muestras troqueladas para formar secciones rectangulares 2,54 cm por 15,24 cm para determinar su masa (utilizando una balanza analítica Mettler-Toledo modelo AG204). Se determinó la masa por unidad de área al dividir la masa de la muestra por el área superficial (38,71 cm<sup>2</sup>).

**5 Mediciones de la fuerza de estallido de la bola**

El procedimiento de ensayo y el aparato relacionado de montaje de muestras fueron desarrollados por W.L. Gore & Associates, Inc. para ser utilizados con una plataforma de pruebas Chatillon. El ensayo mide la fuerza de estallido de materiales tales como tela (tejida, de punto, no tejida, etc.), películas porosas o no porosas de plástico, membranas, planchas, etc., materiales laminares de los mismos, y otros materiales en forma planaria.

10 Se montó una muestra tensa, pero sin estirar, entre dos placas anulares de apriete con una abertura con un diámetro de 7,62 cm. Una varilla metálica que tiene una punta con forma de bola de acero pulido con un diámetro de 2,54 cm aplicó una carga contra el centro de la muestra en la dirección Z (normal a las direcciones planarias X-Y). La varilla estaba conectada en su otro extremo a un dinamómetro Chatillon apropiado montado en una plataforma de pruebas de materiales Chatillon, modelo nº TCD-200. Se aplicó la carga con una tasa de 25,4 cm/minuto hasta que se produjo el fallo de la muestra. El fallo (desgarro, estallido, etc.) puede ocurrir en cualquier punto en el área apretada. Los resultados fueron documentados como la media de tres mediciones de la máxima fuerza aplicada antes del fallo.

20 El ensayo fue llevado a cabo en condiciones de temperatura y de humedad del ambiente interior, generalmente a una temperatura desde 21 hasta 24°C y una humedad relativa desde 35 hasta 55%. Los datos de estallido de la bola pueden ser expresados como fuerza de estallido de la bola como una función de la masa por área de la muestra; se puede determinar la masa por área de la muestra a partir del producto de la densidad y del grosor de la muestra.

**Mediciones Frazier**

25 La lectura de permeabilidad Frazier es el caudal de aire en metros cúbicos por metro cuadrado de área de la muestra por minuto a través de la muestra bajo una presión hidráulica de 1,22 Pa. La permeabilidad al aire se midió al fijar una muestra de ensayo en un montaje circular de sujeción con reborde dotado de junta que proporcionaba una abertura con un diámetro de 17,2 cm (un área de 232 cm<sup>2</sup>). El lado corriente arriba del montaje de sujeción de la muestra estaba conectado a un caudalímetro en línea con una fuente de aire comprimido seco. El lado corriente abajo del montaje de sujeción de la muestra estaba abierto a la atmósfera. Se midió y el caudal a través de la muestra y fue registrado como el número Frazier. Se utilizó la media de las tres mediciones.

**30 Medición de presión hidráulica de entrada**

35 La presión hidráulica de entrada es un procedimiento de ensayo para medir la intrusión de agua a través de una membrana. Se utilizó una máquina para pruebas Mullen® (nº de serie: 8240 + 92 + 2949, fabricado por BF Perkins, Chicopee, Massachusetts, EE. UU.). Se fijó una muestra de ensayo entre un par de montajes de sujeción de ensayo fabricados de planchas cuadradas de plexiglás con un grosor de 1,27 cm, con un lado con una longitud de 10,16 cm. El montaje inferior de sujeción tenía la capacidad para presurizar una sección de la muestra con agua. Se colocó un trozo de papel pH encima de la muestra para servir como un indicador de evidencia de la entrada de agua. Entonces, se presuriza la muestra en pequeños incrementos de presión hasta que se observa un cambio de color en el papel pH. Se registró la presión de penetración o la presión de entrada correspondientes como la presión hidráulica de entrada. Se utilizó la media de las tres mediciones.

**40 Medición de la altura de la prominencia/isla**

45 Se midió la altura de la prominencia, o de la isla, de las membranas tratadas superficialmente con plasma de argón a partir de micrografías electrónicas de cortes longitudinales de las muestras. Se midieron los valores individuales de la altura de la isla como la distancia más corta desde la estructura nodal-fibrilar de ePTFE hasta el punto más elevado de la prominencia suprayacente. Se dibujó una línea a través de la superficie superior de la estructura nodal-fibrilar adyacente a la prominencia. Entonces, se trazó una línea perpendicular desde el punto más elevado en la isla hasta la línea en la superficie de la estructura nodal-fibrilar.

50 La longitud de la línea trazada es la altura de la isla. Preferentemente, las mediciones fueron tomadas de las micrografías tomadas con un aumento suficientemente elevado para permitir una determinación clara de la altura, teniendo en cuenta el aumento de la escala gráfica en la esquina inferior de la figura. Se tomaron mediciones individuales para cinco islas escogidas aleatoriamente que eran representativas de todas las islas. El valor documentado de la altura de la isla es la media de esas cinco mediciones individuales.

Sin pretender limitar el alcance de la presente invención, los siguientes ejemplos ilustran cómo se puede realizar y utilizar la presente invención.

**Ejemplo 1**

Se construyó una córnea artificial de la presente invención de la siguiente manera.

Se fabricó un copolímero fluorado aleatoriamente de aproximadamente un 50% (en peso) de tetrafluoroetileno (TFE) y un 50% (en peso) de perfluorometilviniléter (PMVE) mediante polimerización por emulsión, teniendo como resultado un tamaño medio de partículas de emulsión inferior a 100 nanómetros (el tamaño de las partículas es estimado utilizando procedimientos de dispersión de la luz), que exhibía las siguientes propiedades: resistencia media a la tracción de 31 MPa (+/- 8 MPa), módulo secante 100% medio de 3,7 MPa (+/- 0,5 MPa).

Se colocaron aproximadamente 14,2 g de polímero en un molde con forma de disco grueso con un diámetro de 44,5 mm en una prensa de vacío. Entonces, el polímero fue comprimido al vacío formando discos gruesos de 44,5 mm con un grosor de aproximadamente 4 mm bajo un vacío de 78 kPa, una temperatura de aproximadamente 250°C y bajo una presión de aproximadamente 3,45 MPa durante aproximadamente 6 minutos.

Subsiguientemente, se troquelaron discos con un diámetro de 5 mm a partir de los discos gruesos utilizando una troqueladora y fueron utilizados como el material de partida para el procedimiento de moldeo descrito en el presente Ejemplo. En general, el peso de cada disco de material de partida era entre 100-120 mg.

Se colocó un disco en un molde de compresión que tenía sustancialmente la geometría para crear una forma como la mostrada para el disco 12 en la Figura 3. El molde fue vaciado hasta un vacío de 85-100 MPa a temperatura ambiente, y luego fue colocado en una prensa Carver (Carver, Inc., Wabash, Indiana, EE. UU.) con platos de prensa con un área de corte transversal de 232 cm<sup>2</sup> mantenidos a 220°C. Los platos de prensa fueron puestos en contacto con el molde, de forma que se aplicase una presión mínima sobre el molde (es decir, el molde solo hace contacto con la placa para permitir el calentamiento del molde). Entonces, se cambió el valor de referencia de la temperatura del plato de prensa hasta 200°C. El molde fue mantenido bajo estas condiciones durante 25 minutos. Después de los 25 minutos, se quitó el calor a los platos de prensa y se aumentó la presión de los platos de prensa hasta 4 toneladas métricas y se mantuvo durante el enfriamiento. Entonces, se utilizaron ventiladores para enfriar rápidamente el molde. Una vez alcanzó el molde la temperatura ambiente, el disco óptico moldeado resultante de fluoropolímero fue retirado con cuidado del molde. Se cortó cualquier exceso de polímero de "rebaba", o sobrante de material, durante el procedimiento de moldeo.

Se empleó politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) que tenía una densidad de 0,4 (+/- 0,02) g/cm<sup>3</sup>, una resistencia matricial a la tracción de aproximadamente 96 MPa en dos direcciones ortogonales, una presión hidráulica de entrada de 70 +/- 4 kPa y un grosor de aproximadamente 0,1 mm como las capas anulares primera y segunda, teniendo cada una una abertura interna coincidente con las proyecciones anterior y posterior, respectivamente, del disco.

El ePTFE empleado en las capas anulares fue tratado superficialmente utilizando un plasma de argón. Solo fue tratado superficialmente el lado de la membrana que va a estar expuesto (es decir, el lado que estaría orientado alejándose del disco de polímero TFE/PMVE) con un recipiente portátil de tratamiento de plasma como se describe según la enseñanza de la publicación de solicitud de patente U.S. n° US 2006/0047311 (solicitud de patente U.S. con n° de serie 11/000.414). Las muestras tratadas fueron tratadas térmicamente sin restricciones a 175°C durante 30 minutos en un horno de convección. El tratamiento superficial tuvo como resultado una morfología con prominencias que tenían una medición media de la altura de la prominencia de aproximadamente 13-18 µm y una distancia de la cresta al seno de aproximadamente 40-50 µm.

Para formar las capas anulares del dispositivo, entonces el ePTFE fue restringido formando aros, y fueron cortados con láser agujeros correspondientes al diámetro de las proyecciones anterior o posterior utilizando un láser de CO<sub>2</sub> (modelo ML-9370F, Keyence, Inc., Nueva Jersey, EE. UU.). El tamaño y la intensidad del punto láser fueron de 60 µm y 30%, respectivamente, y la velocidad de avance transversal del láser fue de 200 mm/s. Específicamente, para que la capa anular estuviese orientada en la superficie posterior del material polimérico de sustitución de córnea, el lado tratado superficialmente fue orientado hacia abajo, entonces se cortó un agujero correspondiente a la proyección posterior como se ha descrito. De forma correspondiente, para que la capa anular fuese orientada en el lado anterior del material polimérico de sustitución de córnea, el lado tratado superficialmente fue orientado hacia arriba, entonces se cortó un agujero correspondiente a la proyección anterior como se ha descrito. El disco de material polimérico de sustitución de córnea fue colocado de forma que la proyección posterior se extendiese a través del agujero en la capa anular (superficie tratada orientada hacia abajo). Subsiguientemente, entonces se orientó la membrana cortada con la superficie tratada orientada hacia arriba en torno a la proyección anterior del material polimérico de sustitución de córnea.

Para formar la región de estanqueidad de este ejemplo, se fabricó una capa anular de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) que tenía una densidad de 0,4 (+/- 0,02) g/cm<sup>3</sup>, una resistencia matricial a la tracción de aproximadamente 96 MPa en dos direcciones ortogonales, una presión hidráulica de entrada de 70 +/- 4 kPa y un grosor de aproximadamente 0,1 mm.

5 El ePTFE fue cortado con láser utilizando un láser de CO<sub>2</sub> (modelo ML-9370F, Keyence, Inc., Nueva Jersey, EE. UU.). El tamaño y la intensidad del punto láser fueron de 60 μm y 27,5%, respectivamente, y la velocidad de avance transversal del láser fue de 200 mm/s. El tamaño de los 2 cortes fue para el diámetro interno de la porción de estanqueidad adyacente a la superficie óptica y para el diámetro externo (esencialmente el diámetro interno de la falda anterior). Entonces, se colocó este anillo anular en la porción de estanqueidad de la superficie anterior adyacente a la superficie óptica del material polimérico de sustitución de córnea.

Entonces, las capas montadas de material corneal polimérico, y las capas de ePTFE fueron calentadas y comprimidas entre sí de la siguiente forma.

10 En una primera etapa, se orientó centralmente la proyección posterior del material polimérico de sustitución de córnea (montada con capas de ePTFE) de forma que descansase sobre una lente convexa planaria de sílice fundida de alta precisión (lente Edmund Optics con un diámetro de 6 mm (mecanizada hasta 4,5 mm), +18 mm de distancia focal). Esto permitió la conformación de la proyección posterior para que tuviese una geometría cóncava. Entonces, se comprimieron las superficies de ePTFE por medio de partes mecanizadas con precisión para aplicar 7 kPa utilizando la gravedad. Aquí, la porción anular y la porción de región de estanqueidad (lado anterior) del conjunto fueron comprimidas independientemente. Entonces, se colocó todo el conjunto en un horno de convección a 175°C durante 45 minutos. Entonces, se retiró el conjunto caliente del horno y se sustituyó la parte mecanizada con precisión que comprime el anillo de la región de estanqueidad por una lente cóncava planaria de sílice fundida de alta precisión (lente Edmund Optics con un diámetro de 6 mm, -18 mm de distancia focal) y un peso para aplicar aproximadamente una presión de 7 kPa. En esta etapa se formó la superficie óptica precisa de la proyección anterior de curvatura convexa al colocar el conjunto durante otros 25 minutos en el horno de convección a 175°C. Subsiguientemente, se enfrió el conjunto hasta la temperatura ambiente. Entonces, se retiraron la carga y las lentes de sílice, y se utilizó el láser de CO<sub>2</sub> para cortar el diámetro externo del dispositivo hasta aproximadamente 9,5 mm.

Entonces, se trató la queratoprótesis utilizando el siguiente procedimiento:

- 25 1) Se sumergió lentamente la queratoprótesis de lado en un 100% de alcohol de isopropilo. Esto echó al aire residual del PTFE expandido poroso, permitiendo que el alcohol penetrase por completo las capas anulares porosas y de la región de estanqueidad.
- 2) Entonces, se remojó la queratoprótesis en una disolución de un 2% (en peso/vol) de alcohol de polivinilo (PVA)/agua desionizada (DI) durante 15 minutos.
- 3) Entonces, se enjuagó la queratoprótesis en agua DI durante 15 minutos.
- 30 4) Entonces, se colocó la queratoprótesis en una disolución de un 4% de glutaraldehído/2,6% ácido clorhídrico (37,6% de calidad NF)/agua DI (vol/vol/vol) durante 15 minutos.
- 5) Entonces, se enjuagó la queratoprótesis en agua DI durante 15 minutos.
- 6) Entonces, se secó al aire la queratoprótesis.

35 Después de un tratamiento hidrófilo, los prototipos fueron esterilizados con vapor a 121°C durante 30 minutos antes de la implantación.

### **Implantación**

Las queratoprótesis fueron implantadas en conejos por medio de una técnica de prostoqueratoplastia y fueron suturadas en su lugar utilizando material de sutura Ethicon 10-0 CS160-6 (Ethicon Inc., Somerville, Nueva Jersey, EE. UU.).

40 Las evaluaciones del rendimiento del ojo implantado fueron llevadas a cabo primero a los 7 ± 2 días, luego a los 14 ± 2 días, postoperatoriamente y fueron registradas. A los 21 días después de la implantación, se observó visualmente que las queratoprótesis no mostraban ningún signo de infección ni de extrusión y fueron toleradas por los animales.

### **Ejemplo 2**

Se construyó una córnea artificial de la presente invención de la siguiente forma.

45 Se formó un disco del mismo material que el descrito en el Ejemplo 1 bajo las mismas condiciones de procesamiento, siendo la única diferencia que la forma del disco fue la mostrada en la Figura 6.

Las capas anulares fueron fabricadas con la misma composición y tratamiento superficial que se han descrito en el Ejemplo 1, y se orientaron estas capas en los lados anterior y posterior del disco de la misma forma como se ha descrito en el Ejemplo 1.

50 Para formar la región de estanqueidad (por ejemplo, marcada 36 en la Figura 6) de este ejemplo, se utilizó un disco circular delgado de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) para cubrir la superficie óptica. Se fabricó el ePTFE según las enseñanzas de la patente U.S. n° 5.814.405 y tenía las siguientes propiedades: una masa por unidad de área de 1,7 g/m<sup>2</sup>, un grosor de 0,008 mm, una densidad de 0,203 g/cm<sup>3</sup>, una carga de ruptura longitudinal de 0,39

kg, una fuerza de estallido de la bola de 0,65 kg y una corriente de aire con número Frazier 18,4 m<sup>3</sup>/min/m<sup>2</sup> con una presión de H<sub>2</sub>O de 124,5 Pa.

5 La membrana de ePTFE para la región de estanqueidad fue cortada por láser utilizando un láser de CO<sub>2</sub> (modelo ML-9370F, Keyence, Inc., Nueva Jersey, EE. UU.). El tamaño y la intensidad del punto láser fueron de 60 μm y 22%, respectivamente, y la velocidad de avance transversal del láser fue de 200 mm/s. El tamaño del corte para el diámetro externo fue esencialmente el mismo que el diámetro interno de la capa anular anterior de ePTFE. Entonces, se colocó este disco sobre la superficie óptica en la proyección anterior del material polimérico de sustitución de córnea.

10 Entonces, se calentaron las capas montadas de material corneal polimérico, y las capas de ePTFE y fueron comprimidas entre sí de la siguiente forma.

15 En una primera etapa, se orientó centralmente la proyección posterior del material polimérico de sustitución de córnea (montada con capas de ePTFE) de forma que descansase sobre una lente convexa planaria de sílice fundida de alta precisión (lente Edmund Optics con un diámetro de 6 mm (mecanizada hasta 4,5 mm), +18 mm de distancia focal). Este permitió una conformación de la proyección posterior para que tuviese una geometría cóncava. Entonces, se comprimieron las faldas de ePTFE por medio de una parte mecanizada con precisión para aplicar una presión de 7 kPa utilizando la gravedad mientras que se colocó una lente cóncava planaria de sílice fundida de alta precisión (lente Edmund Optics con un diámetro de 6 mm, -18 mm de distancia focal) y un peso que aplica aproximadamente 7 KPa sobre el disco de estanqueidad de ePTFE. Aquí, se comprimieron independientemente la porción de capa anular y la porción de disco de región de estanqueidad (disco de ePTFE en la superficie óptica, lado anterior) del conjunto. Entonces, se colocó todo el conjunto en un horno de convección a 175°C durante 60 minutos. Se permitió que se enfriase el conjunto hasta temperatura ambiente. Entonces, se retiraron la carga y las lentes de sílice, y se utilizó el láser de CO<sub>2</sub> para cortar el diámetro externo del dispositivo hasta aproximadamente 9,5 mm.

Entonces, se trataron las queratoprótesis de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1.

Después del secado, se esterilizaron con vapor los prototipos a 121°C durante 30 minutos antes de su implantación.

## 25 **Implantación**

Las queratoprótesis fueron implantadas en conejos por medio de una técnica de prostoqueratoplastia y fueron suturadas en su lugar utilizando material de sutura Ethicon 10-0 CS160-6 (Ethicon Inc., Somerville, Nueva Jersey, EE. UU.).

30 Se llevaron a cabo evaluaciones del rendimiento del ojo implantado primero a los 7 ± 2 días, luego a los 14 ± 2 días, postoperatoriamente y fueron registradas. A los 21 días después de la implantación, se observó visualmente que las queratoprótesis no mostraban ningún signo de infección ni de extrusión y fueron toleradas por los animales.

## **Ejemplo 3**

35 Se fabricó un dispositivo de córnea artificial de la presente invención según las enseñanzas del Ejemplo 1, con la excepción de que tanto la región de estanqueidad como los anillos anulares tenían la misma composición y tratamiento superficial que los anillos anulares descritos en el Ejemplo 1.

## **Ejemplo 4**

Se fabricó un dispositivo de córnea artificial de la presente invención según las enseñanzas del Ejemplo 1, con la excepción de que hay formada una pluralidad de aberturas, tales como las mostradas en la Figura 8a, en los anillos anulares para crear pasos, o vías de paso, a través de la porción de anillo anular de la córnea artificial.

40 Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención en el presente documento, la presente invención no debe estar limitada a tales ilustraciones y descripciones. Debe ser evidente que se pueden incorporar e implementar cambios y modificaciones como parte de la presente invención dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Una córnea artificial (10) que comprende: un disco (12) que comprende un material polimérico de sustitución de córnea que tiene superficies anterior y posterior, teniendo dicho disco una proyección (14) que comprende una superficie óptica (18) en dicha superficie anterior; una región de anclaje mecánico que comprende (1) una capa anular (20) que tiene una abertura interna (22), comprendiendo dicha capa anular un material polimérico orientado en la superficie anterior de dicho disco, de forma que la abertura interna de la capa anular está orientada en torno a dicha proyección, y (2) una segunda capa (21) que comprende un material polimérico orientado en la superficie posterior (15) del disco; y una región (28) de estanqueidad en torno al perímetro de la superficie óptica, en la que dicho material polimérico de sustitución de córnea comprende:
- 5
- 10 perfluoropolímero que contiene TFE como un comonomero; o  
un fluoropolímero que comprende un copolímero de tetrafluoroetileno (TFE) y de perfluoroalquilviniléter (PAVE); o  
un fluoropolímero que comprende perfluoropoliéter; o  
un fluoropolímero que comprende un copolímero de TFE y de hexafluoropropileno (FEP).
- 15 2. Una córnea artificial según la reivindicación 1, en la que dicho disco tiene una primera proyección (14) que comprende una superficie óptica (18) en dicha superficie anterior y una segunda proyección (16) en dicha superficie posterior; una susodicha región de anclaje mecánico comprende (1) una primera capa anular (20) que tiene una abertura interna (22), comprendiendo dicha primera capa anular un primer material polimérico orientado en la superficie anterior de dicho disco, de forma que la abertura interna de la primera capa anular está orientada en torno a dicha primera proyección, y (2) una segunda capa anular (24) que tiene una abertura interna (26), comprendiendo dicha segunda capa anular un segundo material polimérico orientado en la superficie posterior de dicho disco, de forma que la abertura interna de la segunda capa anular está orientada en torno a dicha segunda proyección.
- 20
3. La córnea artificial de la reivindicación 1 o 2, en la que dicha región de estanqueidad comprende:
- 25 un material poroso; o  
un material no poroso que tiene al menos algunas prominencias superficiales sobre el mismo; o  
un material poroso que tiene al menos algunas prominencias superficiales sobre el mismo; o  
un material poroso y al menos una porción de la porosidad está rellena con un segundo material seleccionado del grupo que consiste en un material biodegradable, un fármaco y un potenciador de crecimiento celular; o  
una capa anular de estanqueidad que comprende un fluoropolímero poroso; o  
una capa continua a través de la superficie óptica; o  
PTFE expandido; o  
una capa continua a través de la superficie óptica y en la que la región de estanqueidad comprende PTFE expandido.
- 30
- 35
4. La córnea artificial de la reivindicación 1, en la que la capa anular y la región de estanqueidad comprenden un único material continuo, o la córnea artificial de la reivindicación 2, en la que la primera capa anular y la región de estanqueidad comprenden un único material continuo.
5. La córnea artificial de la reivindicación 1 o 2, en la que dicho material polimérico de sustitución de córnea:
- 40 tiene un índice de refracción entre aproximadamente 1,2 y 1,6; o  
comprende al menos un material seleccionado del grupo que consiste en silicona, PMMA, hidrogel y poliuretano; o  
tiene una transmisión de la luz (longitud de onda visible) superior al 50%; o  
tiene una transmisión de la luz (longitud de onda visible) superior al 80%.
- 45
6. La córnea artificial de la reivindicación 1, en la que dicha capa anular y dicha segunda capa comprenden PTFE expandido, o la córnea artificial de la reivindicación 2, en la que dicha primera capa anular y dicha segunda capa comprenden PTFE expandido.
7. La córnea artificial de la reivindicación 1 o 2, que comprende, además:
- 50 al menos un miembro (30) de refuerzo en al menos una porción de dicho disco; o  
al menos una vía de paso en el disco; o  
al menos una vía de paso en el disco y en la que dicha al menos una vía de paso se extiende al menos una vía de paso a través del disco y a través de la capa anular y la segunda capa de la reivindicación 1, o las capas anulares primera y segunda de la reivindicación 2.
- 55
8. Una córnea artificial según la reivindicación 2, en la que dichas primera capa anular y segunda capa anular son porosas.

- 5 **9.** Una córnea artificial que comprende: un disco que comprende un material polimérico de sustitución de córnea que tiene superficies anterior y posterior, teniendo dicho disco en dicha superficie anterior una superficie óptica; un medio de anclaje mecánico; y una región de estanqueidad en torno al perímetro de la superficie óptica, en la que dicho material polimérico de sustitución de córnea comprende un fluoropolímero y en la que dicho fluoropolímero comprende al menos un material seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de tetrafluoroetileno (TFE) y de perfluoroalquilviniléter (PAVE), un copolímero de tetrafluoroetileno (TFE) y de hexafluoropropileno (FEP), y perfluoropoliéter.
- 10 **10.** La córnea artificial de la reivindicación 9, en la que dicha región de estanqueidad comprende:
- 15 una capa anular de un fluoropolímero poroso; o  
una capa continua a través de la superficie óptica; o  
PTFE expandido; o  
una capa anular de un fluoropolímero poroso y de PTFE expandido; o  
una capa continua a través de la superficie óptica y el PTFE expandido; o  
un material no poroso que tiene al menos algunas prominencias superficiales sobre el mismo; o  
un material poroso que tiene al menos algunas prominencias superficiales sobre el mismo; o  
un material poroso y al menos una porción de la porosidad está rellena con un segundo material seleccionado del grupo que consiste en un material biodegradable, un fármaco y un potenciador del crecimiento celular.
- 20 **11.** La córnea artificial de la reivindicación 9, en la que dicho material polimérico de sustitución de córnea:
- tiene un índice de refracción entre aproximadamente 1,2 y 1,6; o  
comprende al menos un material seleccionado del grupo que consiste en silicona, PMMA, hidrogel y poliuretano; o  
tiene una transmisión de la luz (longitud de onda entre 350-750 nm) superior al 50%; o  
tiene una transmisión de la luz (longitud de onda entre 350-750 nm) superior al 80%.
- 25 **12.** La córnea artificial de la reivindicación 9, que comprende, además:
- al menos un miembro (30) de refuerzo en al menos una porción de dicho disco; o  
al menos una vía de paso en el disco.
- 30 **13.** La córnea artificial de la reivindicación 9, en la que dicha al menos una vía de paso se extiende a través del disco y a través del medio de anclaje mecánico.

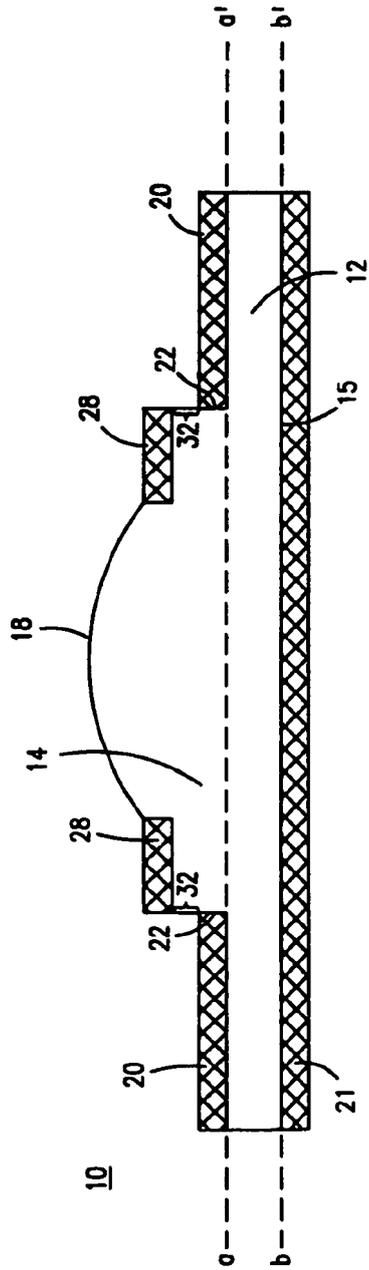


FIG. 1a

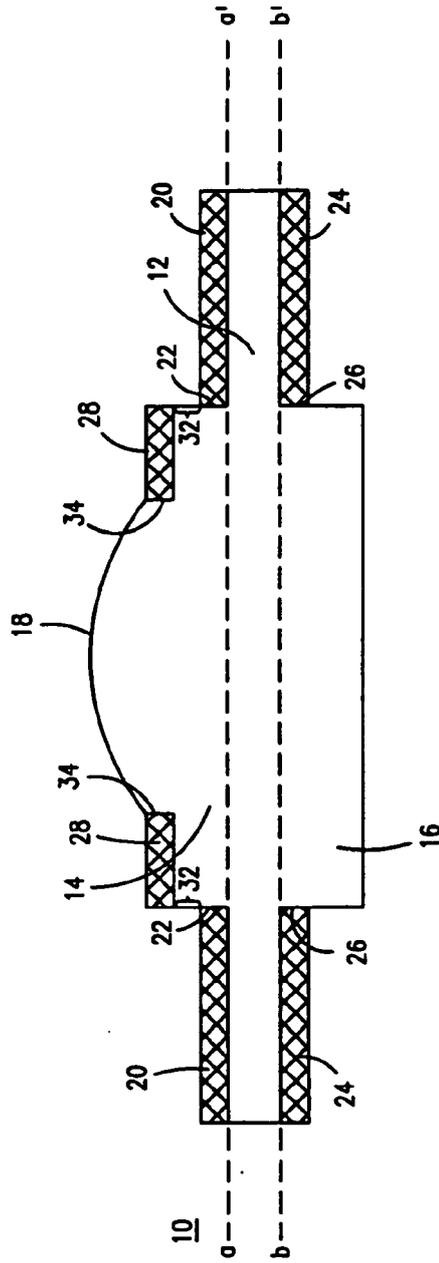
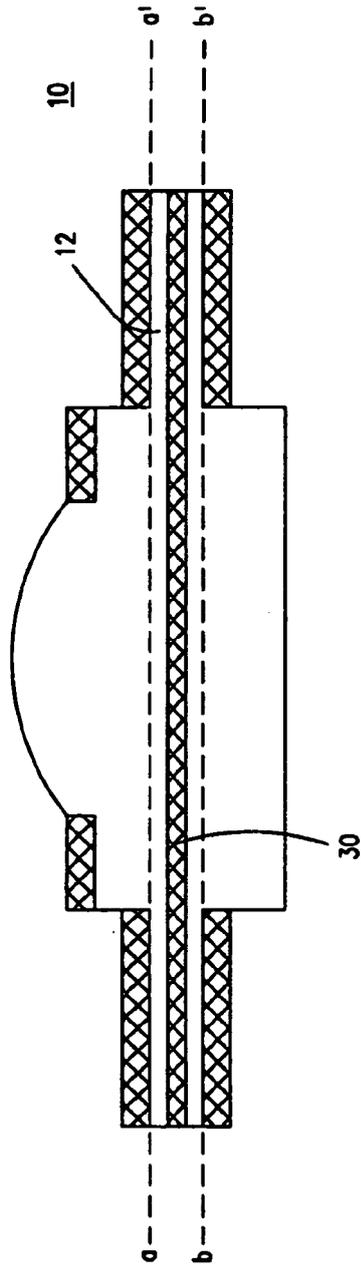


FIG. 1b



**FIG. 2**

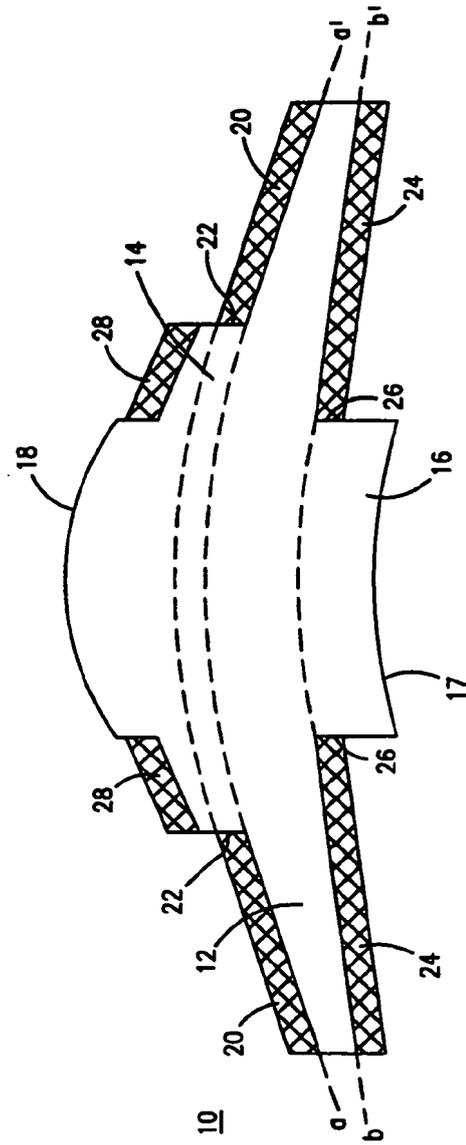
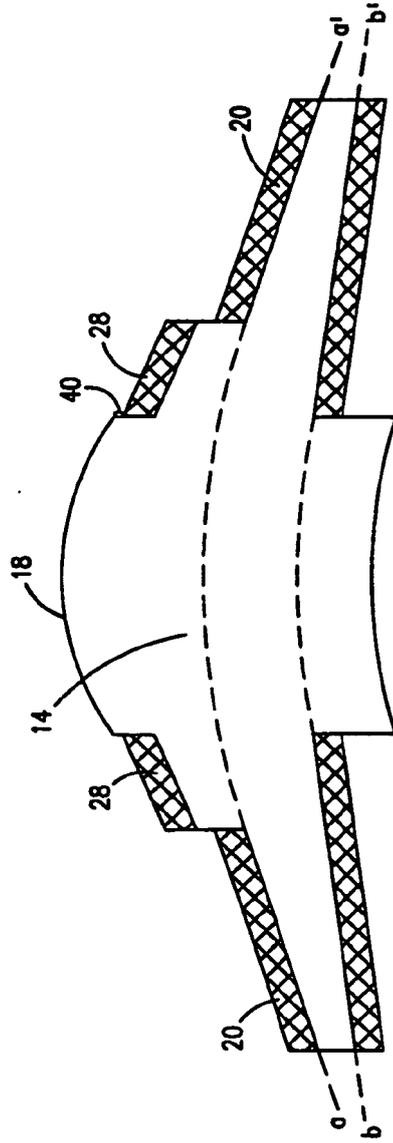


FIG. 3



**FIG. 4**

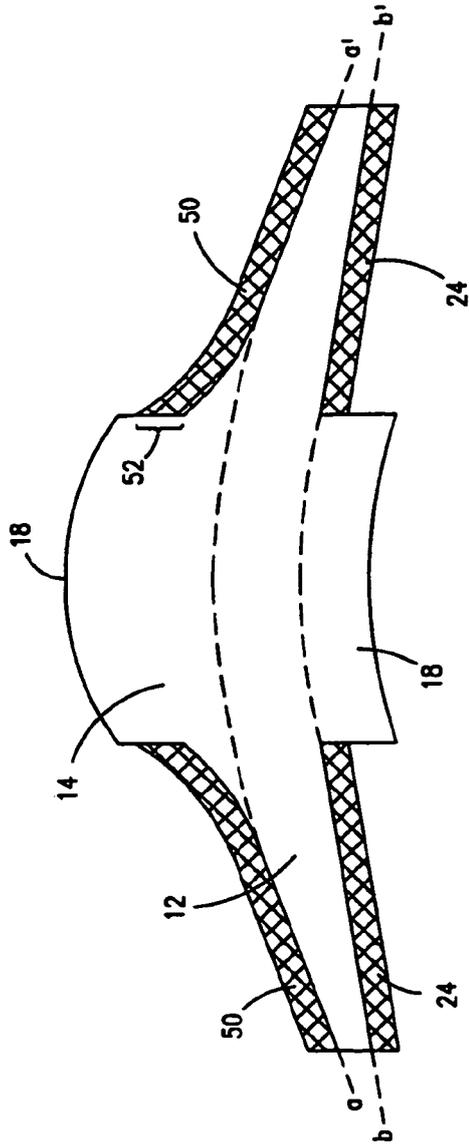


FIG. 5



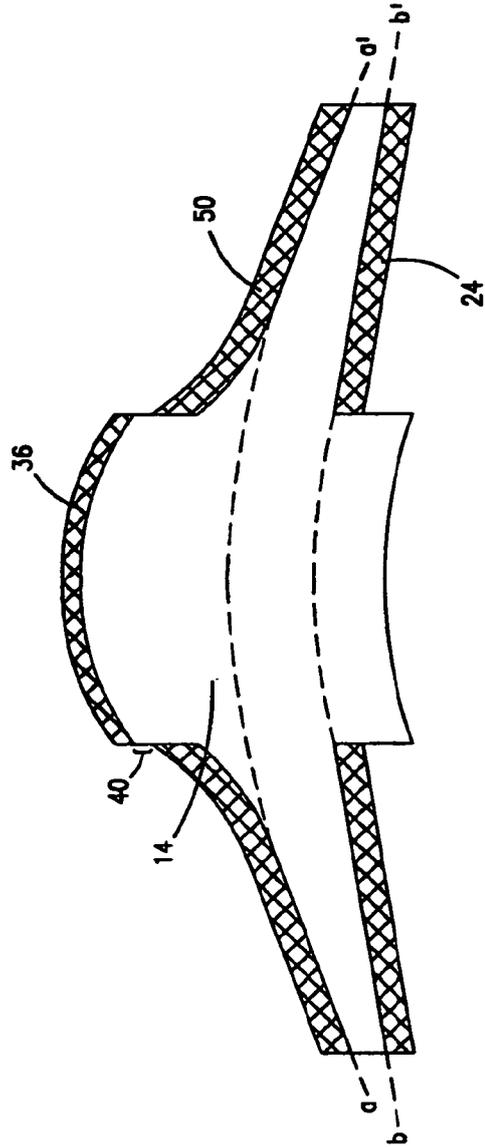
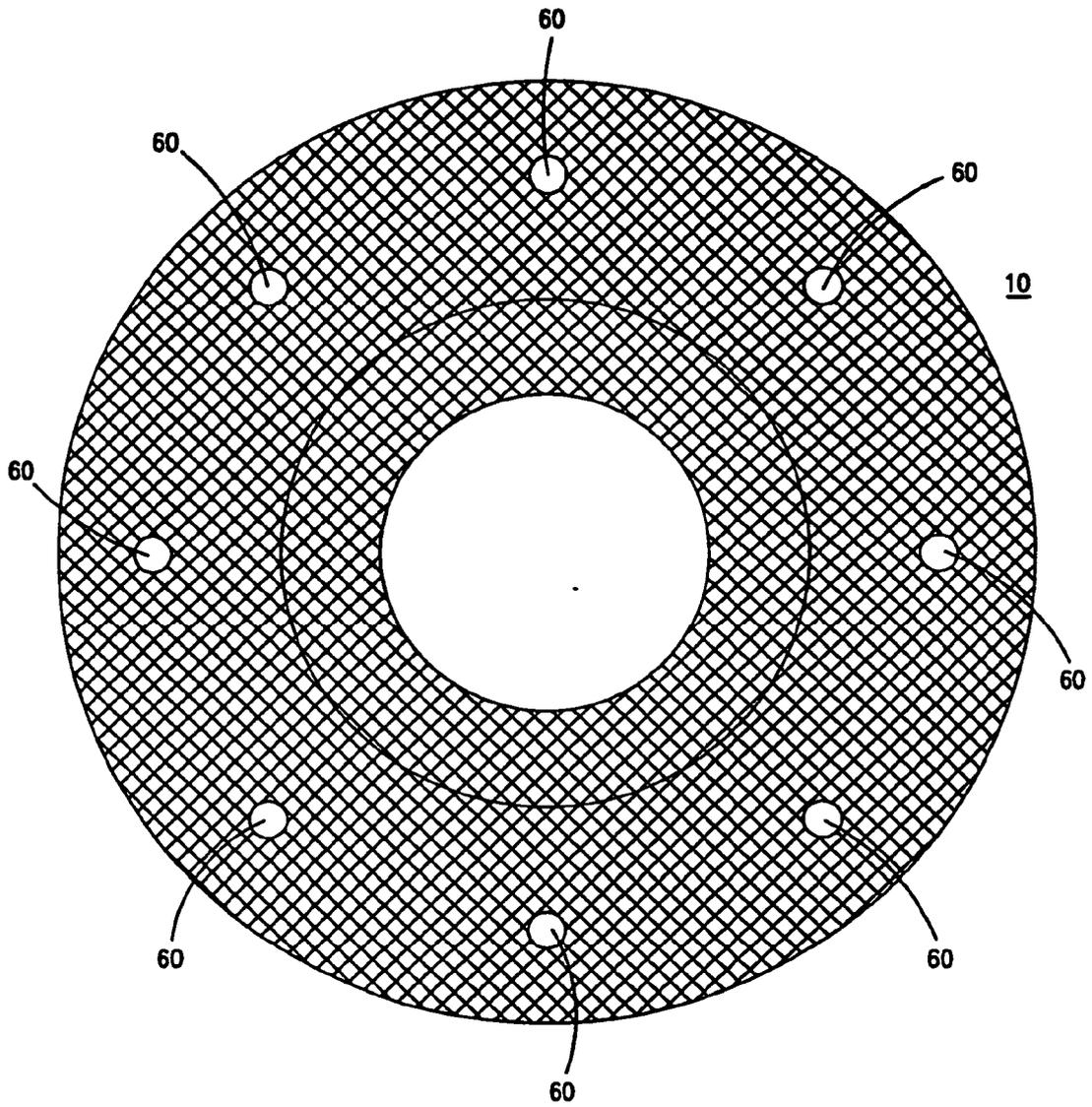
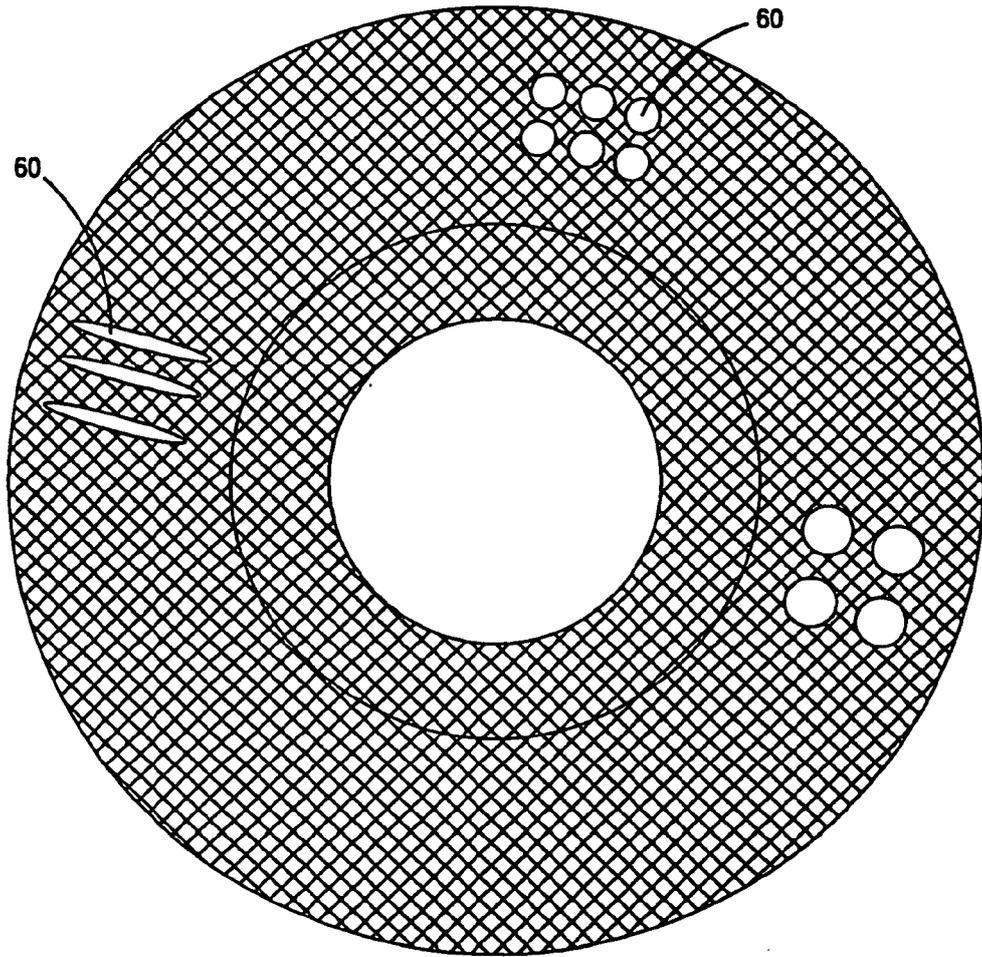


FIG. 7



**FIG. 8a**



**FIG. 8b**