

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 472**

51 Int. Cl.:

A61F 2/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2015** **E 15382106 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 3067015**

54 Título: **Acoplamiento inducido fotoquímicamente de implantes intraoculares**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2018

73 Titular/es:
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (50.0%)
C/ Serrano 117
28006 Madrid, ES y
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION (50.0%)

72 Inventor/es:
MARCOS CELESTINO, SUSANA;
DORRONSORO DÍAZ, CARLOS;
ALEJANDRE ALBA, NICOLÁS;
DE LA HOZ DURÁN, ANDRÉS y
KOCHEVAR, IRENE EMILY

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 686 472 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

Acoplamiento inducido fotoquímicamente de implantes intraoculares

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a implantes oftálmicos y métodos relacionados y, más particularmente, a lentes intraoculares, incluidos los destinados a restaurar la acomodación.

10 **Estado de la técnica**

El sistema óptico del ojo está compuesto por elementos de refracción (la córnea y el cristalino) y los humores acuoso y vítreo. El cristalino del ojo es la segunda lente en el ojo, detrás de la córnea y el iris. En el ojo emétrope la potencia óptica de la córnea y el cristalino son tales que la imagen óptica se proyecta de forma pronunciada en la retina. En el ojo joven, el cristalino puede alterar su forma para enfocar objetos cercanos y lejanos. Esta capacidad se pierde con la edad (una afección llamada presbicia). Además, el cristalino normal es transparente. También con el envejecimiento, el cristalino se opacifica (una afección llamada cataratas).

El cristalino se puede sustituir por una lente intraocular artificial (abreviado IOL en inglés o LIO en español) para corregir errores de refracción en los ojos no emétopes y, más comúnmente, para corregir la catarata. Recientemente, se han propuesto las lentes intraoculares que tienen por objeto la restauración de la capacidad de acomodación del ojo (es decir, corregir la presbicia). Estas LIO acomodativas (también denominadas LIO-A) utilizan las fuerzas acomodativas, transmitidas desde el músculo ciliar al cristalino por las zónulas y la cápsula del cristalino, para desplazar axial o lateralmente uno de más elementos, o remodelar la geometría del cristalino.

La mayoría de los diseños de lentes intraoculares tienen una zona óptica central y dos o más hápticos para sujetar la lente en su sitio dentro del saco capsular, y para garantizar la estabilidad y centrado de la LIO. Si bien la cirugía de catarata intracapsular ha demostrado ser segura, pueden surgir problemas post-operatorios asociados a la fibrosis capsular, que resulta de la migración y proliferación de células epiteliales de la cápsula anterior. La fibrosis capsular puede dar como resultado la opacificación de la cápsula posterior (y la necesidad de una cirugía secundaria), contracción del saco capsular y des-alineamiento de la LIO.

Un diseño alternativo de LIO destinado a prevenir los efectos de la fibrosis capsular y la opacificación es el de la llamada "bolsa en la lente". En esta técnica, la ranura periférica de la lente permite la unión de la capsulorrexis anterior y posterior (bordes de la ventana realizados quirúrgicamente) del saco capsular.

El diseño del háptico es de particular relevancia en una LIO-A, ya que este requiere la transmisión de fuerzas desde el sistema acomodativo a la LIO-A. El mecanismo de funcionamiento de varios diseños de LIO-A requiere que el saco capsular opere de manera similar a la del ojo intacto, aunque es probable que después de la cirugía de cataratas, la fibrosis consiguiente comprometa estos mecanismos.

Un problema identificado de varias LIO acomodativas es la falta de una conexión fuerte con el saco capsular, necesaria para la transferencia adecuada de las fuerzas del músculo ciliar para el mecanismo de acción de la lente; este es el caso del sistema de lente acomodativa de dos ópticas que se describe en el documento de patente US-7150760.

Algunas LIO-A requieren que la conexión entre los hápticos y la periferia del saco capsular se produzca por fibrosis naturales que ocurren durante las semanas siguientes a la implantación. Sin embargo, este proceso no controlado puede dar como resultado una limitación del desplazamiento o la remodelación de la geometría de la LIO-A.

Algunos documentos de patente desvelan dispositivos hápticos que dependen del proceso de fibrosis, tales como US-6193750. US-2011/0307058 propone el háptico de captura zonular, lo que favorece la fusión del saco capsular a los hápticos, asistido por el proceso natural de la fibrosis. Este enfoque requiere dos actos quirúrgicos separados por días, en los que se implanta la plataforma háptica y la LIO-A, respectivamente. Depender de la fibrosis natural para la unión de la LIO-A al saco capsular tiene varios inconvenientes, entre ellos la duración del proceso, la incertidumbre en la alineación de la LIO-A, y el resultado final del acoplamiento. Sin embargo, el acoplamiento de los hápticos a la cápsula es crítico en varios diseños de LIO-A.

El documento de patente US-2003/0204254 propone el acoplamiento mecánico del háptico de la lente (o periferia de la lente) al borde de la capsulorrexis utilizando brazos o cierres de bloqueo mecánico. Un inconveniente de una fijación mecánica de este tipo a la cápsula es el potencial de desgarro o ruptura de la cápsula.

Una alternativa al uso del sistema de acoplamiento de la cápsula-LIO mecánica es el uso de bio-adhesivos. Cada vez se utilizan más materiales bio-adhesivos en medicina para la reparación tisular en cirugía, la administración de fármacos o la fijación de dispositivos protésicos. Por ejemplo, el documento de patente US-2008/0140192 desvela el uso de una sustancia adhesiva termosensible reversible para la fijación de implantes de retina microelectrónicos al

tejido de la retina. Este polímero en particular tiene la propiedad de ser adhesivo para las células por encima de una temperatura crítica, 32 grados, en ambientes acuosos.

5 El uso de polímeros bio-adhesivos ha sido reconocido como ventajoso en aplicaciones donde una lente intraocular requiere una fijación firme del saco capsular para transmitir las fuerzas de la planta acomodativa a un mecanismo de LIO-A. El documento de patente WO-96/35398 sugiere la adhesión térmica de la parte periférica de una LIO (recubierta con un material adhesivo) a la capsulorrexis anterior, aumentando la temperatura con un láser para producir la soldadura térmica del material de la LIO y el tejido del saco capsular.

10 El documento de patente US-2011/0029074 propone el uso de un material termo-reversible para aplicaciones en cirugía intraocular, incluyendo las LIO-A y la implantación de simuladores en el glaucoma. En este documento también se reconoce la necesidad de traducir eficazmente las fuerzas oculares del mecanismo de acomodación natural para maximizar la amplitud de acomodación de la LIO-A, y se propone el uso de sistemas poliméricos que pueden modificar sus propiedades adhesivas en respuesta a cambios en las características físicas y químicas del medio fisiológico. En particular, proponen el uso de un polímero adhesivo termo-reversible y el recubrimiento de la superficie de ciertas áreas de una estructura háptica (y posiblemente la superficie de la LIO) para favorecer la adhesión del sistema al saco capsular. El polímero termo-adhesivo exhibiría propiedades adhesivas a la temperatura corporal. La irrigación con una solución fría o a temperatura ambiente durante el procedimiento quirúrgico, o posiblemente para la explantación, podría producir desprendimiento de la LIO-A/hápticos del saco capsular. Aunque el polímero pNIPAM se describe como una sustancia no tóxica biocompatible con el tejido neural o células cultivadas, su no-toxicidad intraocular nunca ha sido probada. La forma no-polimerizada del NIPAM se ha demostrado tóxica en el tejido neural. Por otro lado, no se han probado las propiedades dinámicas del adhesivo pNIPAM cuando se deposita como una capa fina a través de la capsulorrexis y no está claro si puede permanecer durante un tiempo suficiente para producir una respuesta termo-adhesiva.

25 También se conoce el uso de procesos de unión inducida fotoquímicamente. El uso de un suministro de luz localizada es particularmente adecuado para aplicaciones intraoculares, ya que se usa en varios procedimientos, incluyendo la fotocoagulación retiniana o trabeculoplastia láser en el glaucoma. El uso de la irradiación localizada en los órganos internos del cuerpo se realiza generalmente mediante el uso de catéteres para la visualización, detección o tratamiento. Por ejemplo, como se describe en el documento de patente US-6106550, la luz puede ser conducida a través de una fibra y se emite desde su extremo hacia el entorno con efecto de, entre otros, iluminación o para el corte de tejido con un haz de láser.

35 Además, se utiliza un proceso de foto-activado en el colágeno corneal de reticulación para el tratamiento del queratocono mediante refuerzos de tejido. En este procedimiento, la formación de la unión inter e intra-fibrilar se produce por la instilación de un fotosensibilizador (normalmente una solución que contiene la riboflavina) y la irradiación con luz UVA. La foto-reticulación de colágeno corneal también se ha demostrado con otros fotosensibilizadores, tales como Rosa de Bengala, e irradiación con luz verde. Una de las ventajas de la utilización de Rosa de Bengala es que es un compuesto aprobado por la FDA de uso generalizado en oftalmología, por ejemplo en las pruebas de tinte del ojo seco. Además, el uso intracapsular de Rosa de Bengala ha demostrado ser no tóxico en modelos de ojo de conejo. El uso de fotosensibilizadores y foto-activación se describe en el documento US-7331350 para producir la unión sin calentamiento de tejido dañado para su reparación, y por lo tanto, la sustitución de suturas de grapas por este método. Estos métodos fotoquímicos de unión de tejidos incluyen la aplicación de un fotosensibilizador al tejido (es decir, la córnea), seguido de irradiación con energía electromagnética para producir un sellado de tejido-tejido, sin una fuente suministrada exógenamente, que proporcione estructura reticulable. Se cree que en la unión fotoquímica, la activación del fotoiniciador mediante la absorción de la luz produce cambios estructurales en los aminoácidos de las proteínas del tejido y la formación de enlaces covalentes entre las moléculas de colágeno en las superficies de los dos tejidos opuestos en contacto.

50 El documento WO2011031557 desvela un implante ocular que comprende una porción óptica y dos hápticos en donde un adherente fotoactivado está dispuesto sobre la superficie de los hápticos.

Por lo tanto, hay una necesidad de una lente intraocular de acomodación que pueda fijarse de forma segura al tejido capsular por medio de un proceso no tóxico y, al mismo tiempo, proporcionar suficiente resistencia a la ruptura.

55 Descripción de la invención

60 En la medida en que se usen los términos "invención" y/o "realización" a continuación, y/o se presenten características como opcionales, esto debe interpretarse de tal modo que la única protección buscada es la de la invención reivindicada.

65 En la presente invención, se propone el uso de una unión inducida fotoquímicamente en situaciones que requieren el acoplamiento intraocular de un implante de polímero para el tejido del ojo, tales como la implantación de una lente intraocular en el ojo, tal como en la cirugía de cataratas, o en presbicia, o cirugía refractiva con implantes de lentes intraoculares.

La presente invención se basa principalmente en el hecho de que el tejido intraocular se une fuertemente a un material polimérico, tal como pHEMA, tras la aplicación de un fotosensibilizador e irradiación con luz. En la presente invención, la fijación al tejido de un implante que tiene al menos una porción polimérica que entrará en contacto con el tejido se realiza aplicando un fotosensibilizador en una porción del tejido y/o una porción del implante, e irradiando después con luz, en ausencia de cualquier fuente suministrada de forma exógena de sustrato reticulable, adhesivo o cola para tejido.

El tejido y el implante a unir se colocan en estrecho contacto, tiempo durante el cual se aplica irradiación con luz para producir el acoplamiento fotoquímico entre el tejido y el implante. Los inventores han demostrado que la unión fuerte se produce incluso en ausencia de colágeno o proteínas en el material.

La unión fotoquímica entre el tejido y un material polimérico, de acuerdo con la presente invención, es particularmente útil y especialmente ventajosa para LIO acomodativas, donde es necesario que las fuerzas del cuerpo ciliar se transmitan directamente al mecanismo de la LIO acomodativa (LIO-A) para alterar la forma de un elemento deformable, o para cambiar la posición axial de uno o más elementos de la lente. Esta transmisión directa de las fuerzas del cuerpo ciliar y la LIO de implante se consigue por medio de las porciones fotounidas resultantes.

Un primer aspecto de la invención se refiere a un implante ocular, que comprende:

- una porción óptica; y,
- al menos dos hápticos de polímero para fijar el implante ocular al tejido dentro de un ojo;

en el que al menos una porción de los hápticos contiene medios de suministro de un agente fotoiniciador o medios para suministrar un agente fotoiniciador.

Es decir, el implante ocular comprende dos o más hápticos de polímero, y al menos una porción de cada háptico - que entrará en contacto con el tejido del ojo- contiene un agente fotoiniciador (que está hecho de o revestido con, un material que contiene un agente fotoiniciador), de modo que la porción de los hápticos es capaz de proporcionar, por sí misma, el agente fotoiniciador. O al menos una porción de los hápticos que es apropiada para poner en contacto el tejido del ojo está provista de medios para suministrar el agente fotoiniciador, que puede mantenerse en algún tipo de depósito o recinto incrustado dentro de los hápticos, o en un contenedor o una fuente externa a los hápticos; tales medios de suministro pueden comprender múltiples canales de microfluidos o una membrana, a través del cual el agente fotoiniciador puede fluir y suministrarse a una superficie exterior de los hápticos.

En particular, la presente invención describe una estructura de hápticos que están unidos fotoquímicamente al saco capsular para utilizar las fuerzas mecánicas del mecanismo de acomodación en una LIO-A para restaurar la acomodación.

Por implante ocular se entiende un dispositivo implantable funcional artificial que restaura una función que se ve comprometida o se pierde en el ojo. Preferiblemente, el implante ocular es una lente intraocular y, más preferiblemente, una LIO acomodativa.

Los al menos dos hápticos del dispositivo implantable son hápticos de polímero, es decir, que están hechos de un material polimérico, o están recubiertos con un material polímero, o tienen una porción hecha de un material polímero.

Por material de polímero se entiende cualquier polímero biocompatible adecuado, y más preferiblemente derivados de HEMA tales como pHEMA, pHEMA-MMA, pHEMA-GMA, etc.

Por fotoiniciador o agente de fotoiniciación se entiende cualquier compuesto químico que genera radicales libres u otras especies químicas reactivas a partir de componentes en el tejido cuando se expone a la luz.

La porción óptica del implante ocular es preferiblemente capaz de cambiar su potencia óptica en respuesta a una fuerza aplicada a la misma.

En una realización preferida, los medios de suministro de agente fotoiniciador comprenden una superficie exterior de los hápticos recubierta con el agente fotoiniciador, o dicha superficie exterior comprende una capa exterior de los hápticos, donde está incrustado el agente fotoiniciador.

En esta realización preferida, el implante ocular se puede introducir en un ojo, donde los hápticos de polímero se despliegan y se extienden en el interior del ojo, causando que los hápticos, cuyas superficies exteriores están impregnadas con el agente fotoiniciador o que tienen el agente fotoiniciador incrustado en la superficie exterior, se pongan en contacto con el saco capsular. Mediante irradiación de esa zona de contacto con una fuente de luz externa o interna se produce la unión fotoquímica en la zona de contacto entre los hápticos de polímero y el tejido del ojo.

En otra realización preferida, el medio de suministro de agente fotoiniciador comprende múltiples canales de microfluidos, a través de los cuales puede fluir el agente fotoiniciador, estando dispuestos tales canales de microfluidos de tal manera que el agente fotoiniciador se suministra hasta una superficie exterior de los hápticos. El agente fotoiniciador puede estar contenido en un depósito provisto en el implante ocular o puede inyectarse desde un depósito externo a través de los canales de microfluidos.

En una realización preferida, el implante ocular comprende además medios para mantener el implante en un estado estirado; en tal estado, los hápticos tienen mejor contacto con el saco capsular.

Esto significa que crear el implante y mantenerlo en un estado estirado, puede comprender al menos un anillo de tensión, tal como un anillo de tensión capsular.

En otra realización preferida, los medios para hacer que el implante esté en un estado estirado puede comprender al menos un globo.

Los medios para hacer que el implante esté en un estado estirado están localizados, preferiblemente, con respecto a los hápticos, de tal manera que se transmite una fuerza centrífuga a los hápticos. Por ejemplo, los hápticos pueden comprender placas curvadas, y el anillo de tensión o el globo están localizados en una superficie interior de las placas, de tal manera que cuando el anillo de tensión se tensa o el globo se infla, los hápticos se empujan hacia el exterior en una dirección radial.

Como se ha señalado anteriormente, el implante ocular de la presente invención puede comprender además elementos de guía de luz.

En una realización preferida, estos elementos de guía de luz se pueden incrustar o formar parte de los medios para hacer que el implante esté en un estado estirado. Por ejemplo, los elementos de guía de luz se pueden incrustar en el perímetro exterior del anillo de tensión o del globo.

Los medios para hacer que el implante esté en un estado estirado pueden ser removibles o desactivables, de tal manera que una vez que la luz haya irradiado, los medios pueden ser retirados o desactivados.

Dado que el implante ocular se va a utilizar en el cuerpo humano, este debe preservarse de forma segura para prevenir infección y contaminación, hasta la implantación. Por lo tanto, el implante ocular de la presente invención puede estar recubierto o incrustado adicionalmente en una composición de conservantes con el fin de garantizar el almacenamiento correcto y estado óptimo para la implantación. La solución de conservación puede proteger el implante ocular de la infección o contaminación externa y puede funcionar para no causar endoftalmitis durante la implantación en el cuerpo humano. La composición de conservación de una lente intraocular artificial de la invención puede comprender un agente humectante, un agente antimicrobiano, un estabilizador, un agente isotónico, un adyuvante de la solubilización, un ajustador de la viscosidad, un antioxidante o una solución tampón. Por lo tanto, en una realización preferida, el implante ocular tal como se describe en la presente invención está recubierto o incrustado en una composición de conservación, más preferiblemente esta composición de conservación comprende un agente humectante, un agente antimicrobiano, un estabilizador, un agente isotónico, un adyuvante de la solubilización, un regulador de la viscosidad, un antioxidante y/o una solución tamponante.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un kit para implantar un implante ocular en un ojo, el kit comprende:

- el implante ocular para ser implantado que comprende al menos dos hápticos de polímero;
- un agente fotoiniciador para impregnar al menos parcialmente una primera porción del implante ocular y/o una segunda porción de tejido en el ojo; y,
- una fuente de luz para proporcionar luz de una longitud de onda adaptada para excitar el agente fotoiniciador.

El implante ocular en el kit está preferiblemente de acuerdo con el implante ocular definido anteriormente en el presente documento.

Como se ha indicado antes, el fotoiniciador o agente fotoiniciador es cualquier compuesto químico que absorbe la energía de la luz cuando se expone a ella, siendo la luz preferiblemente radiación ultravioleta, visible o infrarroja cercana. Ejemplos de fotoiniciadores incluyen diversos colorantes sensibles a la luz y moléculas biológicas tales como, por ejemplo, Rosa de Bengala, riboflavina, eosina Y, azul de metileno, porfirinas, tioxantenos, bacterioclorofilas, fenotiazinas, cianinas, quinonas y derivados fotosensibles de los mismos.

En una realización preferida, el agente fotoiniciador es una solución que contiene Rosa de Bengala, y se fotoactiva con una fuente de luz que proporciona la luz, que tiene longitudes de onda verdes. En otra realización, el agente fotoiniciador es una solución que contiene riboflavina, fotoactivada con una fuente de luz que proporciona luz que tiene longitudes de onda UV. En otras realizaciones, el agente fotoiniciador es otro componente fotoactivable,

activado a otra longitud de onda particular de la luz.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para implantar un implante ocular dentro de un ojo, comprendiendo el método las siguientes etapas:

5 i) introducir el implante ocular dentro del ojo, en el que una primera porción del implante ocular y/o una segunda porción de tejido en el ojo contiene un agente fotoiniciador en su superficie; e

10 ii) irradiar dicha primera porción y/o dicha segunda porción con luz cuando hay contacto entre la primera porción del implante y el tejido del ojo del ojo o entre el implante ocular y la segunda porción del tejido del ojo;

de tal manera que el implante ocular se una fotoquímicamente al ojo.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para implantar un implante ocular dentro de un ojo, comprendiendo el método las siguientes etapas:

i) impregnar una primera porción del implante ocular o una segunda porción del tejido del ojo con un agente fotoiniciador o ambos;

20 ii) introducir el implante ocular dentro del ojo; e,

iii) irradiar dicha primera porción y/o dicha segunda parte con luz cuando hay contacto entre la primera porción del implante y el tejido del ojo del ojo o entre el implante ocular y la segunda porción del tejido del ojo;

25 de tal manera que el implante ocular se una fotoquímicamente al ojo.

En cualquiera de los métodos, la luz se irradia preferiblemente durante una duración de menos de 600 s, y más preferiblemente de menos de 180 s.

30 La etapa de irradiación con luz se lleva a cabo preferiblemente en irradiación por debajo de $0,65 \text{ W/cm}^2$.

El implante ocular utilizado en cualquiera de los métodos está preferiblemente de acuerdo con el implante ocular definido anteriormente en el presente documento.

35 En un aspecto adicional de la invención se define un implante ocular, que comprende:

- una porción óptica; y,

- al menos dos hápticos de polímero;

40 comprendiendo además el implante ocular:

45 - al menos una porción de fijación para fijar el implante ocular a los tejidos dentro de un ojo, siendo generada la porción de fijación por medio de la inducción de un enlace fotoquímico en una zona de solapamiento entre los hápticos y el tejido del ojo.

Los diferentes aspectos y realizaciones de la invención definida en lo que antecede se pueden combinar entre sí, siempre que sean compatibles entre sí.

50 Se harán evidentes ventajas y características adicionales de la invención a partir de la descripción detallada que sigue y se señalan en particular en las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

55 Para completar la descripción y con el fin de proporcionar una mejor comprensión de la invención, se proporciona un conjunto de dibujos. Dichos dibujos forman una parte integral de la descripción e ilustran una realización de la invención, que no debe interpretarse como una restricción del alcance de la invención, sino solo como un ejemplo de cómo puede llevarse a cabo la invención. Los dibujos comprenden las siguientes figuras:

60 La Figura 1 muestra una vista en sección transversal de una lente intraocular de acuerdo con una primera realización posible de la invención.

La Figura 2 muestra una vista en perspectiva de la lente intraocular de la Figura 1.

65 La Figura 3 muestra una realización del anillo de tensión capsular removible.

La Figura 4 muestra una vista en sección de una lente intraocular de acuerdo con una segunda realización posible de la invención.

La Figura 5 muestra una vista en perspectiva de la lente intraocular de la Figura 3.

La Figura 6 es un diagrama que muestra la influencia de los tiempos de exposición de radiación y la irradiación sobre la resistencia de la unión entre el implante ocular y el saco capsular.

La Figura 7 es un diagrama que muestra las cargas por área unidas fotoquímicamente que produjo la ruptura de la unión cápsula/pHEMA en aire y en un entorno de nitrógeno.

Descripción de realizaciones preferidas

La siguiente descripción no debe ser tomada en un sentido limitativo, sino que se da únicamente con el propósito de describir los principios generales de la invención. A continuación se describirán realizaciones de la invención a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos antes mencionados.

Las Figuras 1 y 2 muestran un implante ocular 10a de acuerdo con una primera realización posible de la invención, que está diseñado para acoplarse al saco capsular usando unión fotoquímica.

El implante ocular 10a comprende una lente deformable con una porción óptica central 11 y un número de hápticos 12a -seis en esta realización preferida, que se distribuyen uniformemente a lo largo de una región ecuatorial de la parte óptica central 11 de la lente. Estos hápticos 12a se extienden radialmente desde el borde de la porción óptica central 11, y comprenden extremos libres en forma de placas curvadas transversales con el fin de facilitar la transferencia de las fuerzas de los músculos ciliares a la lente.

En esta primera realización preferida, los hápticos 12a contienen un número de pequeños canales de microfluidos 13 a través de los cuales puede fluir un fotosensibilizador desde la lente o los hápticos hacia una superficie convexa externa 121a de los hápticos 12a y una porción del saco capsular que estará en contacto con la lente 10a, con el fin de teñirlos.

Los hápticos 12a están hechos de un material polimérico a base de pHEMA y el fotosensibilizador aplicado a través de los canales de micro fluidos 13 es Rosa de Bengala.

El implante ocular comprende además un anillo de tensión capsular 14 removible. Este anillo de tensión 14 es un cuerpo flexible cilíndrico que tiene un agujero de manipulación 141 en cada uno de sus extremos. El anillo de tensión 14 está dispuesto en la porción cóncava interna 122a de algunos de los hápticos 12a o todos ellos, y se utiliza para estirar el implante ocular 10a con el fin de aplicar presión a los hápticos. Esto maximiza el contacto entre los hápticos 12a y el saco capsular.

Además, y como se muestra en detalle en la Figura 3, el anillo de tensión capsular 14 removible está unido a una sonda 19 de modo que la luz puede transmitirse a través de la sonda y en el anillo de tensión 14, de modo que sea capaz de guiar la luz a lo largo de toda su longitud, y libere la luz requerida para unión fotoquímica en sitios específicos a lo largo de su perímetro exterior, incluyendo la irradiación de las áreas de los hápticos 12a en contacto con el saco capsular. En esta realización preferida, la luz utilizada tiene una longitud de onda verde.

En el caso mostrado en los dibujos, el anillo de tensión capsular 14 es removible, pero también es posible que el anillo de tensión no sea removible, sino que pueda desactivarse una vez que la luz se haya irradiado y se haya logrado la unión fotoquímica.

El anillo de tensión capsular mostrado en las Figuras 1 y 2 tiene dos agujeros de manipulación 141 en sus extremos. También es posible que tenga uno o más ganchos de manipulación -no mostrados en los dibujos- que también son válidos para manipular el anillo.

Las Figuras 4 y 5 muestran un implante ocular 10b de acuerdo con la segunda realización posible de la invención, que está diseñado para acoplarse al saco capsular usando unión fotoquímica.

El implante ocular 10b consiste en una lente deformable con una porción óptica central 11 con un número de hápticos 12b -seis en esta realización preferida-, que se distribuyen uniformemente a lo largo de una región ecuatorial de la parte óptica central 11 de la lente. Los hápticos 12b en esta realización también se extienden radialmente desde el borde de la porción óptica central 11, y comprenden extremos libres en forma de placas curvadas transversales con el fin de facilitar la transferencia de las fuerzas de los músculos ciliares a la lente.

En este caso, una superficie convexa externa 121b de los hápticos 12b se recubre con un fotosensibilizador, que se muestra como sombreada en la Figura. 4.

Los hápticos 12b están hechos de un material polimérico basado en poli-hidroxietil metacrilato (pHEMA) y el fotosensibilizador que recubre la superficie exterior 121b de los hápticos es Rosa de Bengala.

5 El implante ocular comprende además uno o dos globos inflables removibles 15, en forma de toro, similares a un catéter de globo, con fibras ópticas incrustadas 16 a lo largo del borde exterior del globo 15. Aunque no se muestra en los dibujos, es posible que el globo sea transparente y que la fibra óptica esté incrustada dentro del globo en lugar de estar incrustada o extendida a lo largo del perímetro del globo.

10 El uno o dos globos 15 están dispuestos en la porción interna cóncava 122b de los hápticos 12b, y se utilizan tanto para estirar el dispositivo implantable 10b con el fin de aplicar presión a los hápticos como para proporcionar contacto y distribución de luz como se explica a continuación.

15 El inflado del globo o globos 15 se controla externamente por medio de una cánula 17. Tras el inflado, el globo 15 estira el dispositivo implantable 10b y presiona sus hápticos 12b contra el saco capsular, para proporcionar contacto estrecho entre los hápticos 12b y el saco capsular, necesario para la unión fotoquímica.

La fibra óptica 16 incrustada guía la luz inyectada por la cánula 17, y libera luz a lo largo de su perímetro, irradiando de ese modo áreas de los hápticos en contacto con el saco capsular.

20 En una realización preferida de este implante ocular 10b, el globo 15 contiene micro-poros (no mostrados en las figuras) que liberan aire u oxígeno durante el inflado, con el fin de facilitar la reacción fotoquímica, que requiere oxígeno.

25 En cualquier caso, los globos 15 se desinflan y elimina tras la unión fotoquímica. La luz guiada en la fibra óptica tiene una longitud de onda verde.

El siguiente ejemplo ilustra un procedimiento experimental seguido para la implantación de un cuerpo hecho de un material de polímero para el saco capsular por unión fotoquímica.

30 Se obtuvieron sacos capsulares de ojos enucleados de conejo albino New Zealand, menos de 12 horas post-mortem. Se retiró del ojo una sección circular de la cápsula anterior del mayor diámetro posible (7-10 mm) con ayuda de un microscopio quirúrgico oftalmológico, utilizando tijeras capsulares y se sumergió en solución salina tamponada BSS. Se cortaron tiras de cápsula (5 × 7-10 mm) y se reservaron para el ensayo en la solución salina tamponada.

35 El material de polímero utilizado fue un copolímero de pHEMA y GMA, proporcionado por Vista Optics Ltd con el nombre comercial de Vistaflex Advantage +49. Las muestras del material de copolímero se cortaron usando un cortador de fibra de diamante de precisión óptica en tiras rectangulares de 5x10 mm, de 1 mm de espesor. El contenido de agua del material es 49 % en un estado de hidratación. Cada pieza se deshidrató y después se rehidrató en una solución al 0,1 % de Rosa de Bengala.

La solución al 0,1 % de Rosa de Bengala se preparó disolviendo 0,01 g de sal sódica de Rosa de Bengala comercial (proporcionada por Sigma Aldrich) en 10 ml de una solución tamponada con fosfato (PBS).

45 El sistema de suministro de luz desarrollado a medida usado en este experimento consistía en una fuente de láser verde en estado sólido bombeado (proporcionado por CNI Tech, Co. Ltd, China), con una longitud de onda central de 532 nm y una potencia de salida de 1.300 mW y 1100 mW en el extremo de la fibra. La punta de la fibra se coloca en el punto focal de una lente de longitud focal de 150 mm. El portamuestras se coloca una distancia focal después de la lente de colimación. El sistema de suministro de luz tiene filtros de densidad neutra que permiten cambiar la densidad de potencia del láser en el plano de la muestra entre 0,65 y 0,25 W/cm².

50 Se tiñeron tiras de saco capsular en Rosa de Bengala por inmersión en la solución de Rosa de Bengala durante 2 minutos. Las tiras de saco capsular se colocaron y se desplegaron encima de las tiras de pHEMA-GMA, de modo que aproximadamente la mitad de la tira de saco capsular y la tira de polímero quedaban superpuestos, y se colocaron en el portamuestras del sistema de suministro de luz. Los tiempos de exposición variaron entre 30 y 180 s, e irradiaciones láser entre 0,25 y 0,65 W/cm².

60 La fuerza de la unión se ensayó usando extensimetría uniaxial. Para este ensayo el extremo del saco capsular y el extremo de pHEMA se sujetaron en un sistema de extensimetría desarrollado a medida, provisto de motores piezoeléctricos y sensores de carga. Las diferentes cargas se lograron desplazando cada brazo en etapas de 0,1 mm, y se midió la carga que producía una ruptura en la unión de cápsula/pHEMA.

65 La Figura 6 muestra las cargas que producen la ruptura de la unión cápsula/pHEMA como función del tiempo de irradiación, para tres irradiaciones láser diferentes: 0,25 W/cm² (curva 101), 0,45 W/cm² (curva 102) y 0,65 W/cm² (curva 103).

Como puede verse, el aumento de tiempo de exposición y los niveles de irradiación láser aumenta el punto de ruptura de la unión creada. Los tiempos de exposición superiores a 90 s en todos los niveles de irradiación láser ensayados produjeron una unión segura, ya que la ruptura de la unión fotoquímica ocurre para cargas significativamente más altas (mayor que un factor de 5 en los experimentos llevados a cabo) que las fuerzas de los músculos ciliares que actúan sobre las zónulas, la lente y el saco capsular en los ojos humanos.

El área capsular/pHEMA solapada era de 21 mm², como promedio.

La resistencia de unión media (carga por área unida) era de 1 g/mm².

A irradiaciones más altas (0,65 W/cm²) nunca se observó ruptura de la unión fotoquímica para tiempos de exposición superiores a 30 s. En lugar de ello, para esta irradiación, la ruptura se produjo en el saco capsular, lo que sugiere que la unión fotoquímica puede introducir cambios estructurales en el saco capsular, haciéndolo más frágil. La ruptura del saco capsular se produjo a cargas mucho más altas (55 g para 0,65 W/cm², tiempo de exposición 180 s) en el tejido de conejos pigmentados que en el tejido de conejos albinos New Zealand.

El experimento se repitió para una irradiación de 0,45 W/cm² y tiempos de exposición entre 60 y 180 s en un ambiente de nitrógeno, colocando el sistema de saco capsular-tira de polímero en una cámara conectada a una bomba de nitrógeno.

La Figura 7 muestra las cargas por área unida fotoquímicamente que producía la ruptura de la unión entre cápsula y pHEMA en un entorno de aire y de nitrógeno, por irradiación de 0,45 W/cm² y diferentes tiempos de exposición. Para una comparación directa con la unión fotoquímica en aire, los valores de tensión se normalizan por el área unida fotoquímicamente, que era en promedio 15,41 ± 4,54 mm² en los experimentos en aire, y 18,86 ± 5,26 mm² en los experimentos en nitrógeno. Para todas las condiciones de exposición, la unión fotoquímica era significativamente más débil en el entorno de nitrógeno. Por ejemplo, para un tiempo de exposición de 120 s la ruptura de la unión fotoquímica ocurrida en aire es 1,63 veces mayor que en entorno de hidrógeno. La ruptura capsular se produjo en aire durante el tiempo de exposición más largo. Estos resultados indican que la presencia de oxígeno facilita los procesos fotoquímicos que participan en la unión saco capsular-polímero.

En otro ejemplo, una lente intraocular se unió a un saco capsular por medio de unión inducida fotoquímicamente.

Este ejemplo ilustra la unión de los hápticos de una lente intraocular pHEMA-MMA a la cápsula anterior del cristalino, intraocularmente, lo que demuestra la viabilidad del procedimiento intraocular.

Se obtuvieron ojos de conejo enucleados menos de 4 horas post-mortem. Se cortó la córnea, y el material cristalino se aspiró usando una cánula Simcoe a través de una capsulorrexis de 5 mm de diámetro de lente anterior. Una lente de pHEMA-MMA Akreos de 2 placas hápticas (de Bausch y Lomb®) se tiñó en una solución de Rosa de Bengala al 0,1 % durante 2 minutos, y después se insertó en el saco capsular. Una burbuja de aire (1 ml aproximadamente) se infundió en la cavidad vítrea del ojo con una aguja de calibre 25. La burbuja de aire creó una presión entre la pared interior del saco capsular y de la LIO y las placas hápticas. Todo el ojo se sumergió en una solución salina en una cubeta y la cubeta se colocó bajo el sistema de suministro de luz. La cubeta se desplaza lateralmente, de manera que el eje óptico del instrumento estaba descentrado 2 mm desde el vértice de la LIO. La irradiación máxima estimada era de 0,25 W/cm² en la ubicación de un háptico y de 0,05 W/cm² en la ubicación del segundo háptico. El tiempo de exposición era de 300 s.

Después de la exposición, la LIO se cortó en dos piezas dentro del saco capsular. Se logró una fuerte unión entre el saco capsular anterior y el háptico de la lente que había sido expuesto a la irradiación más alta, mientras que no se logró la unión entre la capsula y el háptico de la lente que había sido expuesto a la irradiación más baja.

En un procedimiento adicional en un ojo diferente, el implante de la LIO se realizó en condiciones similares, pero en este caso el saco capsular se tiñó con una solución al 0,1 % de Rosa de Bengala usando una cánula de calibre 30 durante la maniobra de hidro-dissección (inyección de Rosa de Bengala en el plano entre el saco capsular y la corteza del cristalino) después de realizar la capsulorrexis anterior. A continuación, la LIO se implanta a través de la capsulorrexis en el saco capsular. Al igual que en el anterior procedimiento, después de la exposición la LIO se cortó en dos piezas dentro del saco capsular. Se logró una fuerte unión entre el saco capsular anterior y el háptico de la lente que había sido expuesto a la irradiación más alta, mientras que no se logró la unión entre el háptico de la lente que había sido expuesto a la irradiación más baja.

En otra configuración se eliminaron la córnea y el iris, y se realizó una ventana escleral para exponer el ecuador del cristalino. El saco capsular se vació a través de una capsulorrexis de 6 mm de diámetro y la cápsula se tiñó con Rosa de Bengala durante la maniobra de hidro-dissección. Un trozo de pHEMA rehidratado en Rosa de Bengala se introdujo a través de la rexis y se colocó contra el ecuador con una pinza. En esa posición, la irradiación se realizó a través de la ventana escleral (0,65 mW/cm², 150 s). A continuación, se pegó un tubo de silicona a la pieza de pHEMA con cianoacrilato. Para evaluar la fuerza de la unión fotoquímica la esclerótica y el tubo de silicona se sujetaron a los dos brazos del dispositivo de extensimetría. Se obtuvo una fuerte unión fotoquímica, ocurriendo la

ruptura capsular mientras el saco capsular y pHEMA aún estaban unidos. La resistencia de unión estimada fue de 0,85 g/mm².

5 En este texto, el término "comprende" y sus derivaciones (tales como "comprendiendo", etc.) no debe entenderse en un sentido excluyente, es decir, estos términos no debe interpretarse como excluyentes de la posibilidad de que lo que se describe y define puede incluir otros elementos, etapas, etc.

10 Por otro lado, la invención, obviamente, no está limitada a la realización(es) específica(s) descrita(s) en el presente documento, sino que también abarca cualquier variación que pueda ser considerada por cualquier persona experta en la materia (por ejemplo, en cuanto a la elección de materiales, dimensiones, componentes, configuración, etc.), dentro del alcance general de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un implante ocular (10a, 10b), que comprende:
- una porción óptica (11); y,
- 5 - al menos dos hápticos de polímero (12a, 12b) para fijar el implante ocular (10a, 10b) al tejido dentro de un ojo;
- caracterizado por que:
- al menos una porción de los hápticos (12a, 12b) contiene un medio de suministro de agente fotoiniciador para proporcionar un agente fotoiniciador activable por luz para crear una unión fotoquímica entre el háptico de polímero
- 10 (12a, 12b) y el tejido dentro del ojo.
2. El implante ocular (10a, 10b) de la reivindicación 1, en el que el medio de suministro de agente fotoiniciador comprende una superficie exterior (121b) de los hápticos (12b) recubierta con el agente fotoiniciador
- 15 3. El implante ocular (10a, 10b) de la reivindicación 1, en el que el medio de suministro de agente fotoiniciador comprende una capa exterior de los hápticos donde está incrustado el agente fotoiniciador.
4. El implante ocular (10a, 10b) de la reivindicación 1, en el que el medio de suministro de agente fotoiniciador comprende múltiples canales de microfluidos (13) a través de los cuales el agente fotoiniciador puede fluir para
- 20 suministrar el agente fotoiniciador en una superficie exterior (121a) de los hápticos (12a).
5. El implante ocular (10a, 10b) de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un medio para hacer que el implante esté en un estado estirado.
- 25 6. El implante ocular (10a, 10b) de la reivindicación 5, en el que el medio para hacer que el implante esté en un estado estirado comprende, al menos, un anillo de tensión (14).
7. El implante ocular (10a, 10b) de la reivindicación 5, en el que el medio para hacer que el implante esté en un estado estirado comprende, al menos, un globo (15).
- 30 8. El implante ocular (10a, 10b) de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además elementos de guía de luz (16).
9. El implante ocular (10a, 10b) de la reivindicación 8 cuando depende de las reivindicaciones 6 o 7, en el que los elementos de guía de luz (16) están incrustados en el anillo de tensión (14) o el globo (15).
- 35 10. Un kit para implantar un implante ocular (10a, 10b) en un ojo, comprendiendo el kit:
- el implante ocular (10a, 10b) que comprende al menos dos hápticos de polímero;
 - un agente fotoiniciador para impregnar, al menos parcialmente, una primera porción del implante ocular (10a,
- 40 10b) o una segunda porción de tejido en el ojo;
- una fuente de luz para proporcionar luz de una longitud de onda adaptada para excitar el agente fotoiniciador.
11. Un kit de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el implante ocular está de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 45 12. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en el que el agente fotoiniciador es una solución que contiene riboflavina o Rosa de Bengala y la fuente de luz proporciona luz que tiene longitud de onda UV, azul y/o verde.
- 50 13. El implante ocular (10a, 10b) de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además:
- al menos una porción de fijación para fijar el implante ocular (10a, 10b) al tejido dentro de un ojo, generándose la porción de fijación induciendo fotoquímicamente una unión en una zona de solapamiento entre la al menos una porción de los hápticos (12a, 12b), que contiene el agente fotoiniciador activable por luz, y el tejido del
- 55 ojo.

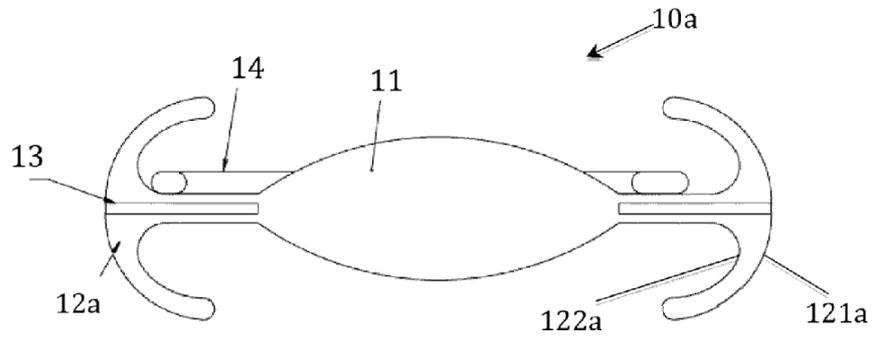


FIG. 1

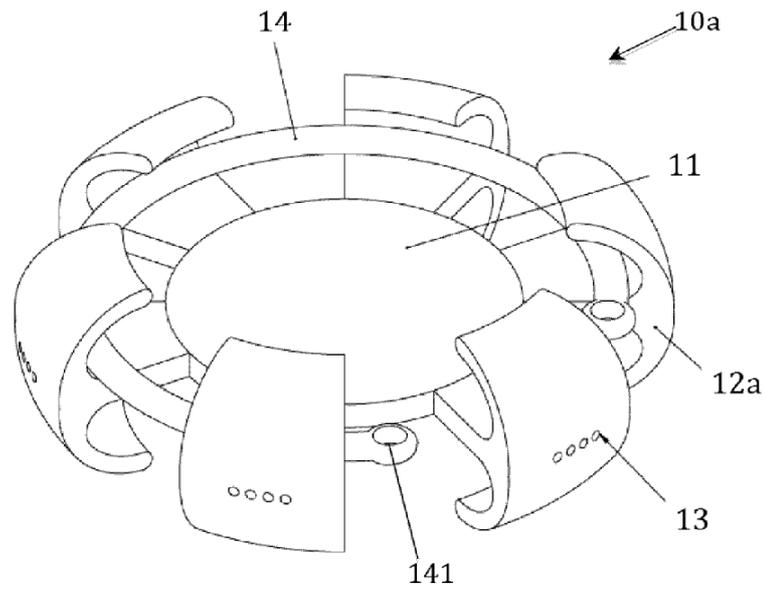


FIG. 2

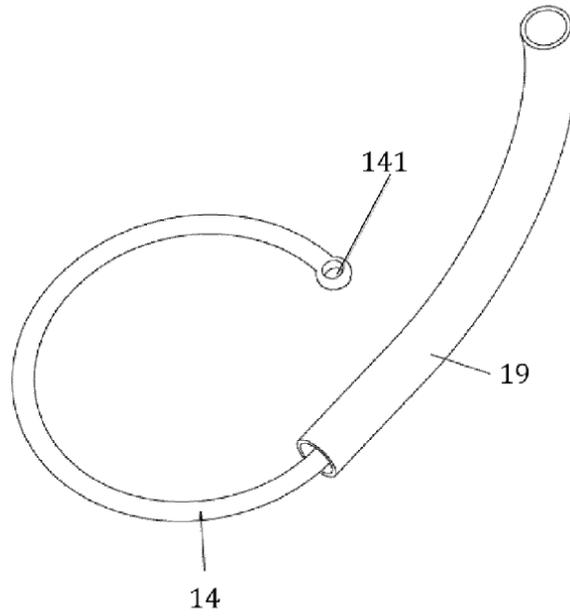


FIG. 3

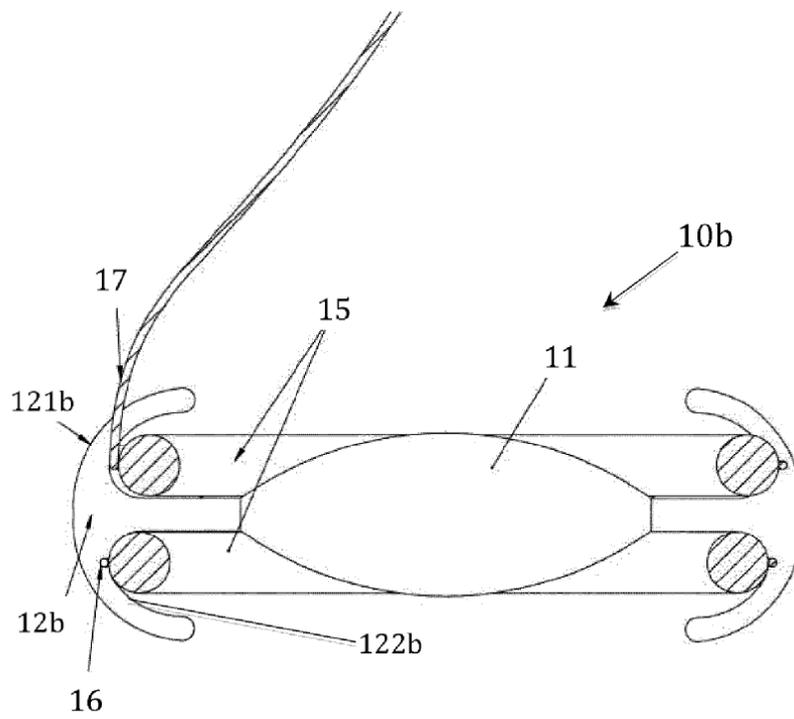


FIG. 4

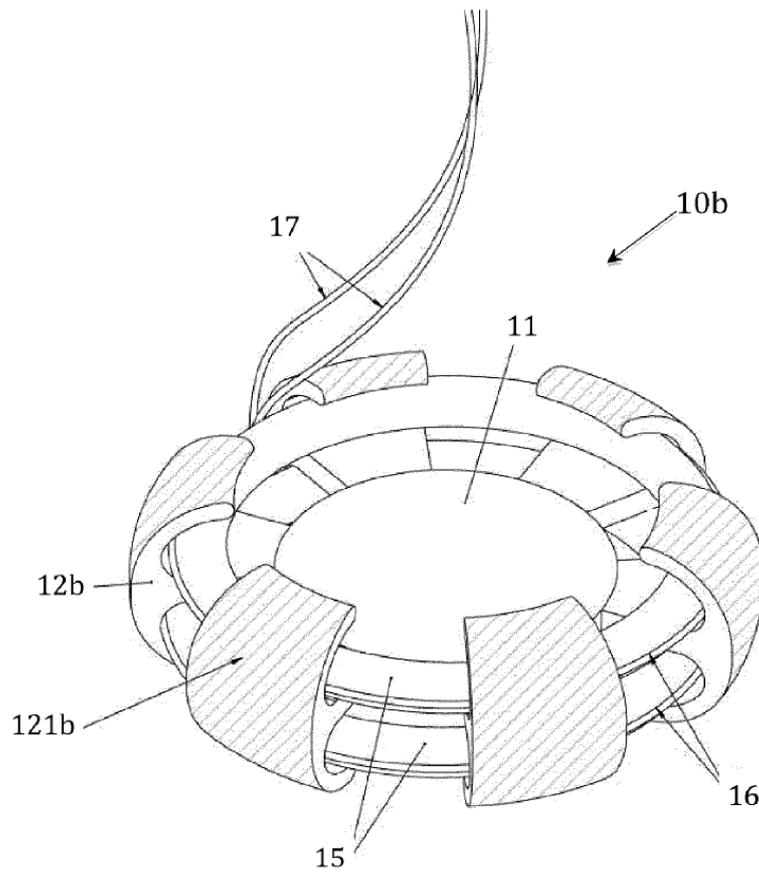


FIG. 5

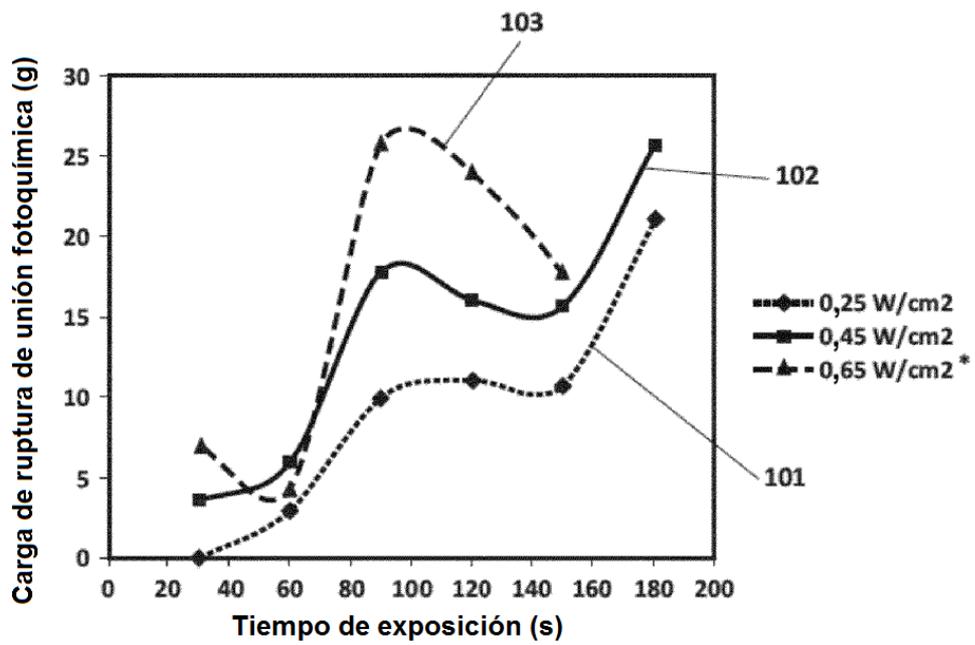


FIG. 6

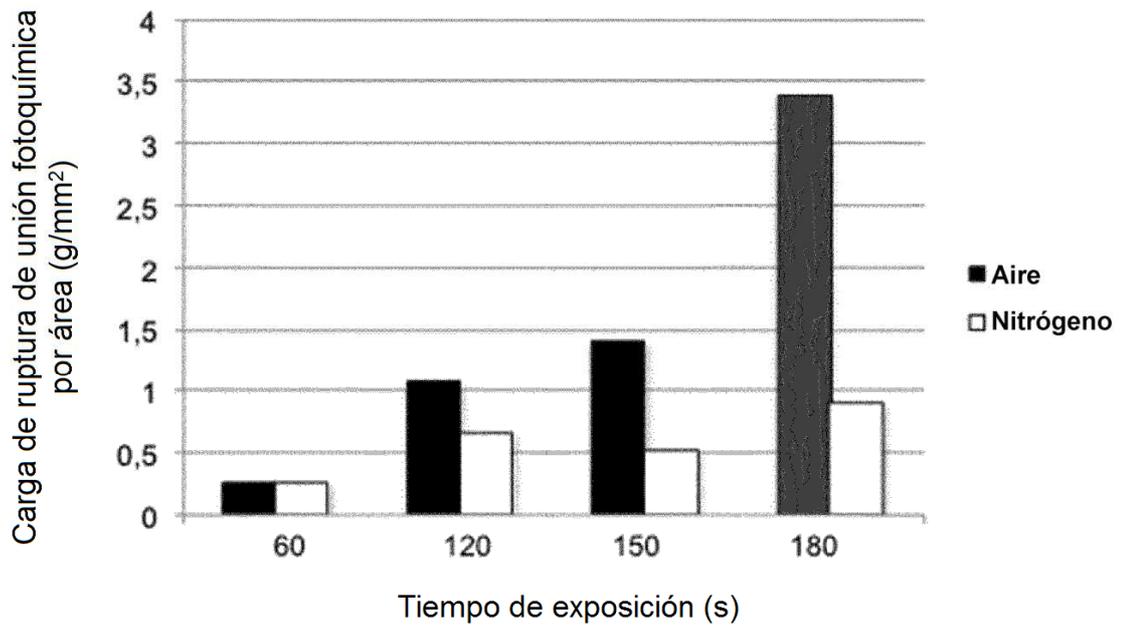


FIG. 7