

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO	12 A1
	21 477.409	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	2-2-1979	

477.409

30 PRIORIDADES:

31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Int. Cl.⁸ G02B 1/04 </div>		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<i>G02B 1/04</i>	

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO PARA LA FABRICACION DE LENTES DE CONTACTO BLANDAS"

71 SOLICITANTE (ES)

OPTICOL CORPORATION

(USSN 753.556)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

234 East Hunting Ridge Road, Stamford, Connecticut 06903, EE.UU.

72 INVENTOR (ES)

Albert Louis Rubin, Teruo Miyata, Michael Wood Dunn y Kurt Hodgson Stenzel

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

(P.-71.014)

jga

Esta invención se refiere a lentes de contacto blandas, que consisten en colágeno o colágeno desnaturalizado, y/o a modificaciones químicas de tal colágeno. La invención se refiere también a la producción de tales lentes, preferiblemente, por irradiación de la substancia de colágeno en un molde para lentes, con rayos gamma.

Las lentes de contacto han sido conocidas como un producto comercial durante más de 25 años. Las lentes de contacto han sido producidas hasta la fecha, a partir de materiales sintetizados químicamente, que no se dan en la naturaleza. Por ejemplo, las lentes de contacto más antiguas estaban hechas de polimetacrilato de metilo o de modificaciones químicas del mismo, de metacrilato de hidroxietilo, de acetato butirato de celulosa, de siliconas, etc. Hasta donde llegan los conocimientos de los solicitantes, ninguna lente, anterior a esta invención, estaba hecha de materias animales de origen natural y, especialmente, de materiales que tienen las propiedades fisiológicas e inmunológicas poseídas por los constituyentes del propio ojo, por ejemplo, la córnea. El estado de la técnica sobre lentes de contacto se revisa en un artículo actual titulado "A Contact Lens Update", Contact Lens Forum, páginas 16 a 23 (mayo de 1976).

La química, la estructura molecular y las propiedades bioquímicas del colágeno han quedado bien establecidas. Un artículo de revisión para puesta al día de los presentes inventores (Annual Review of Biophysics and Bioengineering, volumen 3, páginas 231 - 253, 1974) contiene una excelente recopilación de referencias sobre el tema.

El colágeno es una proteína principal del tejido conectivo, tal como la piel, la córnea, etc., y puede ser

solubilizado, separado y purificado mediante tratamiento con enzimas proteolíticos (distintos de la colagenosa), por ejemplo, proctasa, pepsina, tripsina y pronasa. El colágeno solubilizado mediante enzimas es pobre en telopéptidos, relativamente barato, y utilizable como material biomédico. El colágeno se vuelve a dispersar en forma de gel acuoso y transparente en una proporción de hasta el 30% (siendo el resto esencialmente agua) y se coloca en un molde para lentes (de vidrio, latón, acero inoxidable y/o plástico) y se irradia con rayos gamma para polimerizar el colágeno. Una lente de contacto blanda, de colágeno, preparada por este método, es ópticamente transparente, flexible, estable y cómoda de llevar. El colágeno se ha utilizado por los presentes inventores en diversos medicamentos y aplicaciones médicas, por ejemplo, como vehículo para la administración de medicamentos en aplicaciones oftálmicas; como membranas para diálisis; como implantes vítreos, y en otras aplicaciones médicas y quirúrgicas. Sus estudios han sido publicados ampliamente en las revistas médicas. Los inventores no conocen ninguna utilización del colágeno descrito en esta memoria, como material para lente de contacto blanda, antes de su propio descubrimiento.

La presente invención se ilustra con detalle en la siguiente memoria: como material de partida se utilizó colágeno de piel de ternera, pero pueden utilizarse también otras fuentes, tales como cuero de novillo, cuero de vaca y piel de cerdo. La piel limpia y depilada se solubiliza con un enzima proteolítico (pepsina, por ejemplo) y el colágeno solubilizado se precipita a un pH 7, después de inactivar la actividad enzimática mediante tratamiento cáustico

a pH 10. El colágeno solubilizado y precipitado se desgrasa mediante repetidas extracciones con una mezcla de etanol y éter etílico (1:1). Esta operación de desgrase es esencial para obtener un gel de colágeno transparente para la producción de la lente.

El colágeno solubilizado contiene muchos grupos NH_2 y COOH en su estructura, y pueden efectuarse fácilmente modificaciones químicas de la molécula, por ejemplo, la totalidad o algunos de los grupos amino pueden ser acilados por reacción con una mezcla de anhídrido acético y de ácido acético, o de otro anhídrido, tal como anhídrido succínico. La totalidad o algunos de los grupos carboxilo contenidos en la molécula, pueden esterificarse mediante reacción estandar con alcohol acidificado, preferiblemente un alcohol alifático soluble en agua, tal como metanol, etanol, etc. En las reacciones anteriores puede regularse el punto isoeléctrico del colágeno, de modo que sea negativo o positivo, o puede neutralizarse por completo. Se han producido excelentes lentes de contacto blandas a partir de colágeno succinilado y metilado.

Para la producción de la lente pueden utilizarse geles que tengan concentraciones de colágeno que oscilen entre 1% y 30%, pero la concentración preferible es de 1 a 20%, siendo el resto agua. A medida que el contenido de colágeno del gel aumenta substancialmente por encima de un 20% aproximadamente, el material se vuelve gomoso y difícil de manipular y de trabajar. Una lente de contacto blanda, de colágeno, con un contenido de agua más alto, es más flexible, su difusión de oxígeno es superior y es más cómoda de llevar. Sin embargo, la resistencia mecánica de la

- lente se mejora al disminuir el contenido de agua.

Es necesaria la reticulación del colágeno transparente solubilizado, con el fin de estabilizar la molécula. La reticulación se lleva a cabo por irradiación con rayos gamma o ultravioleta, o por calentamiento, secado o simple envejecimiento. La reticulación puede llevarse a cabo también, por tratamiento con ciertos productos químicos, tales como aldehidos, por ejemplo formaldehído, aldehído glutárico o con ácidos, tales como ácido crómico. El mecanismo de la reticulación del colágeno es muy conocido y sobre él existe una amplia documentación. En la preparación de lentes de contacto blandas de acuerdo con esta invención, el método de reticulación preferido es la irradiación en presencia de nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno se prefiere al aire, porque la presencia de nitrógeno aumenta la reticulación del colágeno, mientras mantiene a un nivel bajo la velocidad de descomposición del colágeno. Se prefiere la irradiación al tratamiento químico, porque la operación de irradiación no introduce materiales extraños potencialmente tóxicos en la estructura de gel de colágeno.

La eficacia de la irradiación con rayos gamma es función de la concentración de colágeno del gel y de la atmósfera de la irradiación. Por ejemplo, la irradiación con rayos gamma en presencia de aire, induce algún daño de la molécula de colágeno de manera coincidente con la introducción de enlaces de reticulación. La irradiación en presencia de nitrógeno reduce a un mínimo la destrucción del colágeno y acrecienta la estabilización del gel mediante reticulación. La dosis óptima de irradiación depende de la concentración de colágeno. Es necesaria una irradiación de

500 a 900 K rads, a una velocidad de dosificación de 82 K rads por hora, para introducir suficientes enlaces de reticulación en un gel de colágeno al 5%; sin embargo, se requiere una dosis de 1.200 a 1600 K rads para un gel de colágeno al 10% en presencia de nitrógeno.

También pueden utilizarse colágenos modificados químicamente, como material de lente, así como colágeno nativo (sin modificación química). Como el colágeno nativo es soluble a un pH ácido, no se obtiene un gel transparente más que por debajo de un pH 4,0. El material de lente producido a partir de este gel debe ser neutralizado. Por otra parte, el colágeno modificado químicamente, tal como colágeno succinilado o colágeno metilado, es soluble en condiciones fisiológicas (pH 6-8); y la neutralización del material de lente no es necesaria. El efecto de la irradiación con rayos gamma es similar sobre los colágenos nativo y químicamente modificado.

Como material del molde para lentes puede utilizarse vidrio, acero inoxidable, latón y plásticos (teflón, polietileno, policarbonato). Generalmente, el vidrio y los metales son preferibles a los plásticos, debido a la estabilidad frente a la irradiación con rayos gamma.

La presente invención puede comprenderse adicionalmente, a partir de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1 - Una piel de ternera fresca (aproximadamente 5 kilogramos) se depiló, se limpió por raspado y se cortó en pequeños trozos. Se solubilizó la piel en 10 litros de agua (pH 2,5, HCl) mediante la adición de 1 g de pepsina (la proporción aproximada de enzima a colágeno es de 1/400) y se mantuvo a 20°C durante 5 días, con

agitación intermitente. El colágeno solubilizado, viscoso, resultante, se filtró a través de gasa, se ajustó su pH a 10 con hidróxido sódico y se dejó en reposo durante 24 horas, a 4°C, para inactivar la pepsina. Seguidamente, se ajustó el pH del colágeno a 7 - 8 (HCl) y se recogió por centrifugación el precipitado de colágeno. A continuación, los constituyentes grasos se separaron del colágeno. A una parte del colágeno recogido se añadieron 2 partes de disolvente de grasas, por ejemplo, mezcla de etanol y éter etílico (1 : 1) y se homogeneizó la mezcla en un mezclador de Waring. El colágeno se separó del disolvente, exprimiéndolo en una gasa, y se homogeneizó nuevamente con el mismo volumen de disolvente. Después de exprimirlo, se secó al aire para separar el disolvente y se volvió a disolver en agua acidificada (pH aproximadamente 3,0) para producir el gel de colágeno.

En la parte cóncava inferior de un molde inferior para lentes (vidrio) se colocaron 0,2 g de gel de colágeno transparente al 5%, y se centrifugaron durante 30 minutos a 3.000 revoluciones por minuto, a 10°C, para hacer que el gel de colágeno se esparciera uniformemente por la superficie del molde. Al cabo de 10 minutos de evacuación bajo vacío, se oprimió la parte convexa superior del molde para lentes, sobre el molde inferior que contenía el gel de colágeno, y se trasladó el molde entero a un recipiente de irradiación. El recipiente se barrió y se llenó con nitrógeno, y se irradió con rayos gamma durante 10 horas, a una velocidad de dosificación de 82 K rads por hora. La lente de colágeno moldeada se neutralizó con tampón de fosfato y solución salina (pH 7,2) y se trasladó

a una solución salina normal. La lente se colocó sobre la parte convexa de un molde de teflón, se congeló y se trepanó mientras la lente estaba congelada. La lente acabada se mantuvo en una solución salina normal. Esta lente es ópticamente transparente, flexible y estable, y muestra excelentes propiedades como lente de contacto blanda.

La irradiación se realizó en un irradiador de rayos gamma, de tipo Gammator M, adquirido en la Radiation Machinery Corporation, Parsippany, Nueva Jersey, y tal equipo de irradiación no forma parte del objeto de la presente invención. El recipiente de vidrio que contenía el molde de la lente durante la irradiación, era un recipiente de boca relativamente ancha, tapado con un tapón de caucho provisto de dos orificios que permitían la retirada del aire y el llenado con nitrógeno.

Los moldes para lentes (que tampoco forman parte de esta invención) estaban hechos de latón, vidrio y plástico. El molde consiste en una parte inferior cóncava y una parte superior convexa. Cuando el molde está cerrado, entre la superficie de la parte convexa y la superficie de la sección cóncava queda el espacio correspondiente al espesor deseado para la lente de colágeno. El espesor deseado es de aproximadamente 0,4 mm, preferiblemente de aproximadamente 0,3 mm. La mayor parte de los materiales para lentes fueron acabados con un trépano (instrumento cilíndrico con un extremo cortante circular muy afilado), hasta dar la forma de una lente de borde adelgazado. Sin embargo en lugar del trepanado, puede utilizarse también, para acabar el material de lente, una operación de torno.

Ejemplo 2 - Se preparó una lente blanda por un

método similar al del Ejemplo 1, a excepción de que se emplearon un gel de colágeno al 12%, un molde de acero inoxidable y un tiempo de irradiación de 20 horas. Nuevamente, la lente resultante era ópticamente transparente, flexible y estable, y mostraba unas excelentes propiedades como lente de contacto blanda.

Ejemplo 3 - El colágeno desgrasado y solubilizado, preparado en el Ejemplo 1, fue succinilado por el siguiente método : Cinco gramos de colágeno se solubilizaron en 2 litros de agua acidificada (pH 3,0, HCl) y, después, se ajustó el pH a 9,0 mediante solución de hidróxido sódico. Se añadió gradualmente a la suspensión de colágeno, una solución en acetona (100 ml) que contenía 2 g de anhídrido succínico. Durante la adición del anhídrido succínico, se mantuvo el pH de la suspensión de colágeno a un valor de aproximadamente 9,0, mediante solución de hidróxido sódico. El colágeno succinilado se precipitó por acidificación hasta aproximadamente pH 4,2, se lavó repetidamente con agua y se liofilizó. Sobre la parte inferior del molde (latón) indicada, se colocó gel de colágeno succinilado al 2,5%, transparente, de un pH 7, y se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1, a excepción de que se empleó una irradiación de 8 horas. La lente resultante era completamente transparente, flexible y suficientemente resistente para funcionar como lente de contacto blanda. Es muy cómoda de llevar.

La totalidad de las lentes preparadas arriba son susceptibles de modificación hasta los valores de prescripción, mediante técnicas ópticas conocidas. Así, se pueden preparar lentes de contacto blandas, de colágeno, para ser

utilizadas por pacientes que requieren medidas correctoras de la vista normales y conocidas, por ejemplo, incorporación de potencia dióptrica.

Las ventajas de la lente blanda hecha con colágeno solubilizado, desde un punto de vista médico, se resumen de la manera siguiente:

1. La implantación con éxito de un material en el estroma corneal requiere que el material sea inerte y altamente permeable al agua, nutrientes, oxígeno y dióxido de carbono. Hasta la fecha, el colágeno es el único material utilizado para lentes de contacto, que puede ser implantado de este modo, sin un rechazo subsiguiente. Todos los demás materiales utilizados para las lentes de contacto, son expulsados cuando se implantan en la córnea.

2. La proporción de colágeno/agua de la córnea y de la lente de contacto de colágeno, son sorprendentemente similares. Estos dos materiales están estrechamente relacionados estructural, fisiológica e inmunológicamente. Todos los demás materiales para lentes de contacto están totalmente faltos de relación con la proteína del colágeno de la córnea.

Las ventajas desde el punto de vista del consumidor o usuario, se resumen de la manera siguiente:

1. La permeabilidad a los gases y al vapor de agua de la membrana de colágeno, la hacen idealmente adecuada para una lente de contacto de uso constante, sin interrumpir los procesos metabólicos esenciales de la córnea.

2. La similaridad de esta proteína con la proteína principal de la córnea, la hacen muy improbables las

reacciones alérgicas y tóxicas entre ambas.

3. El bajo coste de preparación del material de lente de colágeno, supone un bajo coste para el consumidor.

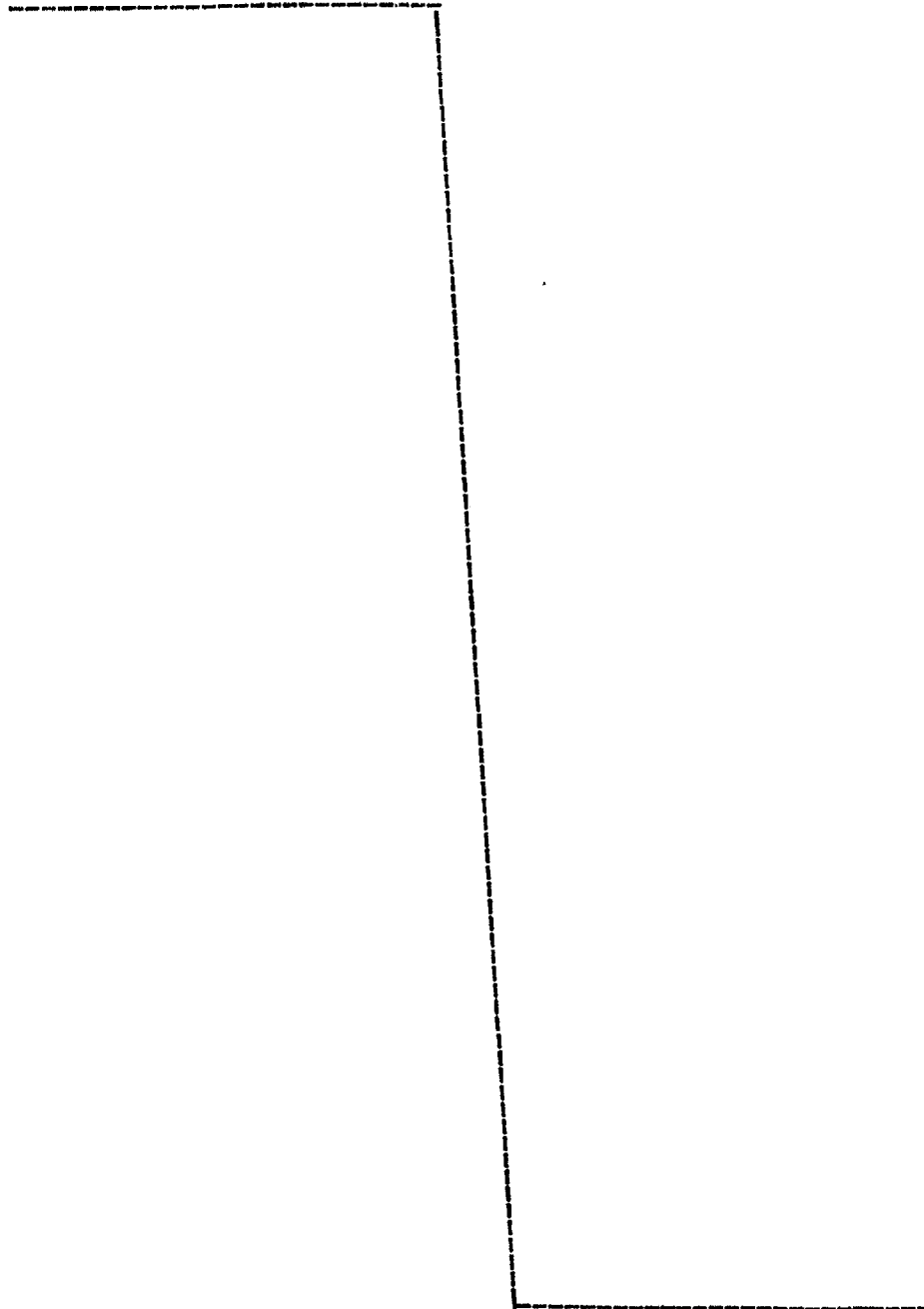
4. Las lentes de contacto de colágeno son blandas, flexibles y transparentes. Puede incorporarse a ellas potencia dióptrica.

10

15

20

25

30
12029

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un método para la fabricación de lentes de contacto blandas, que comprende tratar una fuente de colágeno para extraer de ella el colágeno, convertir el colágeno extraído en un gel amoso de colágeno transparente, que tiene una concentración de colágeno de 1,0% en peso a 30,0 % en peso, conformar un cuerpo de lente de contacto a partir de dicho gel y reticular el cuerpo de lente.

15

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el colágeno se trata para la eliminación de los constituyentes grasos antes de la conversión en el cuerpo de lentes de contacto.

20

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, que comprende tratar una fuente de colágeno con un enzima proteolítico, para producir un extracto de colágeno pobre en telopéptido, separar del extracto los constituyentes grasos, convertir el colágeno desengrasado y extraído, a una forma de gel transparente que tiene una concentración de colágeno de 1,0 a 30% en peso, configurar dicha lente de contacto a partir de tal gel y reticular la lente.

25

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el cual la reticulación se realiza mediante irradiación

ción con rayos gamma, en presencia de nitrógeno.

5ª.- El método de la reivindicación 3ª, en el cual la concentración de colágeno del gel está en el margen de 1 % a 30% en peso, siendo el resto agua.

5 6ª.- El método de la reivindicación 3ª, en el cual al gel transparente se le da la forma de una lente, en un molde para lentes.

7ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el cual el colágeno es succinilado antes de la formación y de la reticulación.

10 8ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el cual el colágeno es metilado antes de la conformación y de la reticulación.

15 9ª.- Un método para la fabricación de lentes de contacto blandas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

20 Madrid, 20.FEB.1979

P.A.

Alberto de Alzola
Por Poder,

25