

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 195**

21 Número de solicitud: 201830900

51 Int. Cl.:

G02B 5/22 (2006.01)
C03C 4/08 (2006.01)
G02B 1/10 (2015.01)
G02B 5/20 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

19.09.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.03.2020

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

14.06.2021

Fecha de concesión:

22.11.2021

45 Fecha de publicación de la concesión:

29.11.2021

73 Titular/es:

**INSTITUTO OFTALMOLÓGICO FERNÁNDEZ
VEGA (33.3%)
Avda. Dres. Fernández-Vega, 34
33012 OVIEDO (Asturias) ES;
FUNDACIÓN DE INVESTIGACIÓN
OFTALMOLÓGICA (33.3%) y
FUNDACIÓN IDONIAL (33.3%)**

72 Inventor/es:

**MERAYO LLOVES, Jesús;
FERNÁNDEZ-VEGA, Álvaro;
NÚÑEZ ÁLVAREZ, Claudia;
NAHESH OSBORNE, Neville;
MENÉNDEZ VELÁZQUEZ, Amador y
DEL OLMO AGUADO, Susana**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

54 Título: **LENTE OFTÁLMICA PARA CONVERSIÓN ESPECTRAL DE LA LUZ Y MÉTODO PARA FABRICARLA**

57 Resumen:

Lente oftálmica para conversión espectral de la luz y método para fabricarla. La lente para conversión espectral de la luz que incluye una lámina de vidrio (4) y una estructura polimérica -con un polímero de soporte ópticamente transparente- depositada sobre al menos una cara de la lámina de vidrio (4). En dichas estructuras poliméricas hay una primera y una segunda especie luminiscente. La primera especie luminiscente absorbe radiación ultravioleta-azul, transfiriendo la energía a la segunda especie luminiscente que emite radiación en el rojo-infrarrojo cercano. Esto permite bloquear la radiación con las longitudes de onda más perjudiciales para el ojo y transformarlas a radiación con longitudes de onda beneficiosas para el mismo, al tiempo que respeta las longitudes de onda que regulan los ritmos circadianos y preserva una calidad aceptable de visión. Los resultados biológicos confirman la validez de la lente.

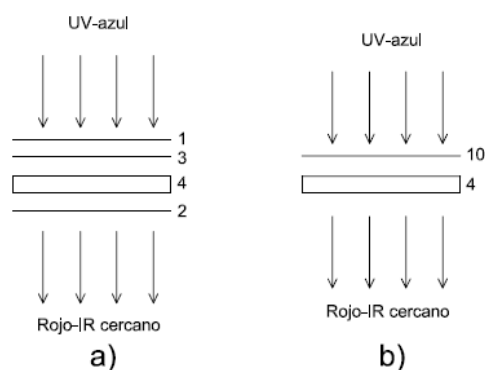


FIG. 4

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
 Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 749 195 B2

DESCRIPCIÓN

**LENTE OFTÁLMICA PARA CONVERSIÓN ESPECTRAL DE LA LUZ Y
MÉTODO PARA FABRICARLA**

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a una lente oftálmica que actúa de conversor espectral, bloqueando la radiación con las longitudes de onda más perjudiciales para el ojo y transformándolas a radiación con longitudes de onda beneficiosas para el mismo, al tiempo que respeta las longitudes de onda que regulan los ritmos circadianos y preserva una calidad aceptable de visión.

Estado de la Técnica

15 La luz es un componente importante en el sistema visual. Las diferentes longitudes de onda de la luz interactúan con las diversas estructuras oculares. En condiciones patológicas la luz es un factor de riesgo añadido que puede incrementar la susceptibilidad celular.

La luz, en sus diferentes longitudes de onda, es capaz de interactuar con gran número de cromóforos presentes en el globo ocular. Algunos pigmentos oculares absorben longitudes de onda específicas de la luz que ayudan al mantenimiento de la homeostasis celular y otros en, cambio, se encuentran afectados de manera negativa e inducen estrés oxidativo.

La córnea es la principal barrera a nivel ocular de la radiación ultravioleta (UV) (absorbe 92% de UV-B y el 60% de la UV-A). La radiación UV puede producir en la córnea cambios a nivel celular, reduciendo la proliferación epitelial y la concentración de antioxidantes así como la funcionalidad de la bomba Na⁺/K⁺ ATPase, produciendo cambios en la transparencia corneal, inflamación y pudiendo desencadenar en queratitis u otras afectaciones corneales. Otras estructuras oculares como son el humor acuoso y el cristalino también absorben cierta cantidad de radiación UV permitiendo que sólo una pequeña parte incida en la retina. No obstante, la absorción de radiación UV por el humor acuoso produce un incremento de la producción de radicales libres que hace que se reduzcan los niveles de glutatión, uno de los principales sistemas antioxidantes oculares. El cristalino se ve afectado de la misma manera por la radiación UV con la reducción de los niveles de antioxidantes y la

generación de daño oxidativo. En el segmento posterior, existen estudios en modelos *in vitro* e *in vivo* de neurodegeneraciones retinianas que han mostrado los efectos nocivos que puede tener la exposición de luz (visible y/o de longitud de onda corta como la ultravioleta o azul) en las retinas subóptimas.

5 De manera opuesta al efecto nocivo que presentan las longitudes de onda corta de la luz (espectro UV-azul), la exposición a luz de longitud de onda larga (espectro rojo - infrarrojo cercano) parece tener efectos positivos. Diversos estudios han mostrado como la exposición a luz del espectro rojo-infrarrojo cercano tiene efectos beneficiosos en diferentes áreas médicas. Este proceso se denomina fotobiomodulación y se ha
10 observado que acelera la cicatrización de heridas, reduce el dolor y tiene propiedades antiinflamatorias. Es más, también se ha señalado que aumenta la recuperación de un daño isquémico en corazón, reduce el daño neuronal derivado de apoplejías en humanos y de otros daños cerebrales en modelos animales patológicos.

A nivel celular, la irradiación a bajas dosis con luz en el espectro rojo-IR cercano
15 puede generar diversos efectos biológicos como son la proliferación celular, la síntesis de colágeno y procolágeno, liberación de factores de crecimiento desde las células, estimulación de macrófagos y linfocitos, e incremento del ratio de producción de matriz extracelular. También tiene efectos neutralizantes de las especies reactivas del oxígeno e induce la reducción de la expresión de proteínas apoptóticas y la sobre-
20 expresión de proteínas anti-apoptóticas, atenuando la muerte celular.

Existen filtros incorporados a lentes oftálmicas que protegen al ojo. Hay esencialmente dos tipos de filtros. Unos son filtros basados en redes de difracción como cristales fotónicos, que transmiten unas determinadas longitudes de onda y reflejan otras (en este caso reflejan la azul para que no penetre en el ojo). Otros filtros son filtros
25 puramente absorbentes, que absorben luz de determinadas longitudes de onda (como la azul) y la pierden en forma de calor.

En las últimas décadas, se han desarrollado diferentes especies luminiscentes (basadas en compuestos orgánicos y algunos inorgánicos) con interesantes propiedades que se han usado en disciplinas como la fotovoltaica o la industria LED.
30 El alto rendimiento cuántico (relación de fotones emitidos respecto a fotones absorbidos) de algunas de estas especies –en especial las moléculas orgánicas- han permitido avances y mejoras de amplificadores ópticos, láseres, fotodetectores y concentradores solares. En la energía solar fotovoltaica, se emplean sistemas de conversión espectral con el objeto de capturar la banda más ancha posible del espectro electromagnético y convertirla a radiación cuyas longitudes de onda
35 coincidan con el bandgap de la celda solar. Sin embargo, en el campo de la

oftalmología el reto es bastante más complejo, ya que como ha sido mencionado sólo se deben captar ciertas zonas del espectro, permitiendo la máxima transmitancia posible de luz para el resto de zonas, en aras a no distorsionar parámetros ya aludidos como la calidad visual y los ritmos circadianos.

5

Breve descripción de la invención

Como se ha indicado, los filtros convencionales usados en las lentes oftálmicas absorben una gran fracción del ancho de banda correspondiente a la luz azul.

10 La invención propone un filtro que absorbe sólo franjas específicas del espectro en la zona del azul-UV logrando una absorción mínima en torno a 476 nm para no alterar los ritmos circadianos o relojes biológicos (sensibles a este tipo de luz) y manteniendo ciertos niveles significativos de absorción hasta 450 nm (la zona de 380 nm a 450 nm es la que más daño produce en la retina). Al no absorber toda la franja de luz azul,
15 también se logra no alterar demasiado la calidad visual. Toda esa luz absorbida, en vez de ser perdida en forma de calor se convierte espectralmente al rojo-infrarrojo cercano, en concreto a esa zona entre 600 y 750 nm que proporciona muchos beneficios terapéuticos al ojo.

Se propone en esta invención el desarrollo de filtros luminiscentes para conseguir la
20 conversión espectral requerida. Bloquean luz de ciertas longitudes de onda, pero en vez de perderla en forma de calor la convierten espectralmente a otro color. En este caso absorben luz azul (con efectos negativos asociados) y la convierten al rojo – infrarrojo cercano, proporcionando al ojo una cantidad extra de este tipo de luz que tiene beneficios terapéuticos.

25 En definitiva, de acuerdo con la presente invención se consigue una lente con redistribución espectral optimizada que permite la protección del ojo (al bloquear la luz UV-azul) así como la terapia del mismo (al proporcionar cantidad extra de la terapéutica luz roja-IR cercana) y lo hace sin alterar los ritmos circadianos (al minimizar la absorción en torno a los 476 nm) ni alterar significativamente la calidad
30 visual (al absorber sólo una franja del azul y emitir sólo en cierta región del rojo; el resto de emisión es infrarrojo cercano, invisible al ojo humano, y no altera la percepción visual).

Los inventores han encontrado una combinación adecuada de especies luminiscentes para lograr este objetivo sin que afecte adversamente otros aspectos (como una
35 distorsión significativa de la imagen o borrosidad elevada).

La presente invención plantea una solución en vista de las necesidades identificadas sin efectos negativos. Se propone una lente oftálmica de conversión espectral selectiva que induce resultados beneficiosos al convertir longitudes de onda nocivas (espectro UV – azul) en longitudes de onda beneficiosas (espectro rojo – IR cercano) según define la reivindicación 1. La lente promueve un efecto protector y terapéutico en patologías oculares relacionadas con la acumulación de daño por luz y en otras donde las disfunciones mitocondriales están involucradas.

Es también objeto de esta invención un método para obtener dicha lente de conversión espectral de la luz para su aplicación en oftalmología según define la reivindicación 8.

La invención propone un sistema con configuración multicapa. Este sistema incluye varias capas luminiscentes, preferiblemente tres. Cada capa contiene una especie luminiscente. Dos capas están ubicadas en la cara superior de la lente y contienen especies que absorben en el UV-azul. Como especie luminiscente se puede usar Lumogen Blau. Se ha comprobado que es preferible usar dos capas superiores para absorber y bloquear una mayor fracción de la nociva luz UV-azul. Posteriormente, esta radiación es emitida y absorbida por otra capa luminiscente, ubicada en la parte inferior de la lente, y reemitida en forma de luz roja-IR cercana. Esta capa inferior puede contener la especie luminiscente Lumogen Red.

Alternativamente, la invención propone una realización monocapa. En este caso se incorporan varias especies luminiscentes, como Lumogen Blau y Lumogen Red, en una misma capa. Las moléculas del tipo Lumogen Blau capturan la luz UV-azul y transfieren la energía no radiativamente en una cascada energética a las moléculas terminales de tipo Lumogen Red que serán las encargadas de re-emitir la radiación en una zona muy específica del espectro en el rojo-IR cercano. Es lo que se conoce como transferencia de energía por resonancia Förster (FRET).

Ambas configuraciones desarrolladas (monocapa y multicapa) permiten bloquear la luz con longitudes de onda perjudiciales e intensificar y proporcionar cantidad extra de luz con longitudes de onda beneficiosas, siendo esta cantidad de luz mayor en la configuración multicapa. Se ha tenido en cuenta que, a pesar del efecto nocivo de la luz azul, ésta ejerce cierta influencia sobre los ritmos circadianos o ritmos biológicos. Por ello, se ha identificado una situación de compromiso en la zona azul del espectro permitiendo sólo una absorción parcial de este tipo de luz. Más adelante se detallan ambas realizaciones preferentes.

Breve descripción de las figuras

FIG. 1: Gráfica ilustrativa de las propiedades ópticas de un filtro luminiscente (configuración multicapa).

5 **FIG. 2:** Grafico viabilidad celular en diferentes condiciones.

FIG. 3: Imágenes de células en cultivo en diferentes situaciones.

FIG. 4: Representación esquemática de dos realizaciones de lente oftálmica.

Descripción detallada de la invención

10

Con referencia a las figuras anteriores y para una mejor comprensión de la invención, se describen con detalle varias realizaciones particulares sin carácter limitante.

En esencia, la invención funciona como un conversor espectral que captura la luz en la zona ultravioleta-azul convirtiéndola a la zona rojo-infrarrojo cercano del espectro electromagnético. Así se permite la transmisión de una fracción significativa de luz en la zona visible del espectro para no alterar la calidad visual, así como una elevada transmisión en una región del azul (centrada en torno a los 476 nm) para no alterar los ritmos circadianos.

Para conseguir este comportamiento, se propone la siguiente estrategia:

20 Emplear moléculas orgánicas como especies luminiscentes, las cuales van incorporadas a una matriz polimérica de alta transparencia óptica e índice de refractividad cercano a 1,5, tal como PMMA, poliuretano, siliconas.

Este sistema compuesto (matriz polimérica – especies luminiscentes) se deposita sobre vidrio en forma de láminas delgadas, actuando como filtro luminiscente que convierte espectralmente la luz.

Para una conversión espectral adecuada se seleccionan especies luminiscentes con espectro de absorción / emisión de luz en la zona azul-UV del espectro. Preferentemente, se usa Lumogen Blau. Además, se eligen otras especies con absorción / emisión en la zona rojo – infrarrojo cercano. Preferentemente, se usa Lumogen Red. Mediante la combinación sinérgica de ambas especies, se convierte el UV-azul al rojo-IR cercano. Para ello se proponen dos realizaciones alternativas del sistema: una multicapa y otra monocapa.

35 La **FIG. 1** muestra una gráfica de las propiedades ópticas de un filtro luminiscente (el correspondiente a la configuración multicapa). La línea punteada se corresponde con el espectro de absorción y la línea continua con el espectro de emisión o fotoluminiscencia. Se ve como en el rango espectral que va de 350 nm a 400 nm se

absorbe casi el 90% de la radiación incidente (línea punteada), radiación que es convertida hacia el rojo-infrarrojo cercano (línea continua). Se puede observar también que sólo hay una absorción parcial en el azul, con un mínimo en torno a 476 nm.

5 La **FIG. 2** es un gráfico de viabilidad celular en el que se comprueba como la conversión espectral incrementa la viabilidad en células expuestas a luz UV o al agente tóxico CCCP.

La **FIG. 3** muestra imágenes de células en cultivo expuestas a diferentes tratamientos.

10 Puede observarse el efecto beneficioso de la conversión espectral que incrementa la supervivencia celular en aquellas células expuestas a los diferentes tóxicos (ya sea luz o agentes químicos)

En suma, de los estudios *in vitro* puede apreciarse como esta conversión puede
15 proteger frente al daño producido por la exposición a luz UV-azul. Es incluso capaz de reducir la muerte celular producida por otros agentes tóxicos como el Carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone (CCCP), un inhibidor químico de la fosforilación oxidativa en la mitocondria produciendo muerte celular.

20 En la **FIG. 4** se tiene una representación esquemática de dos tipos realizaciones de lentes oftálmicas con especies luminiscentes incorporadas que son responsables de efectuar la conversión espectral del UV-azul al rojo-IR cercano.

En la **FIG. 4a** se muestra un sistema que se compone de los siguientes elementos: un
25 vidrio (4), dos capas luminiscentes (capa 1 y capa 3) en la cara superior del vidrio y otra capa luminiscente (capa 2) en la cara inferior del mismo. Las capas 1 y 3 contienen la especie Lumogen Blau y son responsables de capturar radiación UV-azul. La capa luminiscente 2 contiene la especie Lumogen Red, absorbe la radiación emitida por las capas 1 y 3 y a su vez la reemite en la zona rojo-infrarrojo cercano del
30 espectro electromagnético.

En la **FIG. 4b** se muestra un sistema que se compone de los siguientes elementos: una lámina de vidrio 4 y una capa luminiscente 10 en la cara superior de la lámina de
35 vidrio 4. La capa luminiscente 10 contiene las especies luminiscentes Lumogen Blau y Lumogen Red. La especie luminiscente Lumogen Blau es la responsable de absorber

el UV-azul y transferir la energía no radiativamente a la especie Lumogen Red, la cual entonces reemite la radiación en la zona rojo-IR cercano del espectro.

A continuación, en mayor detalle se explica un ejemplo de fabricación para ambas realizaciones de lente monocapa y multicapa, usando en ambos casos polimetacrilato de metilo (PMMA) como matriz de soporte.

- En un vial con tolueno se añade PMMA para obtener una concentración de 150 mg / ml de PMMA en tolueno.

- Los viales que contienen la disolución se calientan (a 70 ° C) y se agitan para disolver el PMMA.

- Se añaden entonces las especies luminiscentes (Lumogen Blau y / o Lumogen Red) a la disolución de PMMA / tolueno.

En la configuración monocapa:

- Se agregan ambas especies (Lumogen Blau y Lumogen Red) a la misma disolución de PMMA / tolueno.

- Se agrega la cantidad correspondiente de Lumogen Blau para obtener una concentración de 9 mg de Lumogen Blau por ml (igual a un contenido en peso del 6%, tomando como referencia el PMMA) y también se agrega la cantidad adecuada de Lumogen Red para obtener una concentración de 6 mg por ml (igual a un contenido en peso del 4%).

- Nos referiremos a esta formulación como PMMA Lumogen Blau 6% Lumogen Red 4%.

- Una vez que todos los componentes están bien disueltos, la solución se filtra y se deposita sobre un vidrio por técnicas de *spin-coating*.

Se han probado otras formulaciones diferentes, como PMMA Lumogen Blau 6% Lumogen Red 6% y PMMA Lumogen Blau 6% Lumogen Red 8%. En todos los casos, la luminiscencia de la capa luminiscente depositada sobre el vidrio no es demasiado alta, probablemente debido a la formación de ciertos agregados, aunque para ciertas aplicaciones podría ser suficiente.

En la configuración multicapa:

- Se agrega la cantidad adecuada de Lumogen Blau a la disolución PMMA / tolueno para obtener una concentración de 9 mg por ml (igual a un contenido en peso del 6%, tomando como referencia nuevamente el PMMA).

- Se agrega la cantidad adecuada de Lumogen Red, en una disolución diferente de PMMA / tolueno, para obtener una concentración de 6 mg por ml (igual a un contenido en peso del 4%).

- Una vez que todos los componentes están bien disueltos, las disoluciones se filtran y centrifugan sobre un sustrato de vidrio limpio.

Las formulaciones de las diferentes capas son: PMMA Lumogen Blau 6% (capa 1), PMMA Lumogen Blau 6% (capa 3) y PMMA Lumogen Red 4% (capa 2). Se observa una fuerte luminiscencia.

Ha sido complejo conseguir una absorción en torno a los 390 nm de casi el 90%. A priori, parecería lógico que se puede conseguir mayor absorción simplemente incorporando más moléculas de Lumogen Blau en la capa (mayor concentración de Lumogen Blau), pero si se incrementa demasiado la concentración llega un momento en el que se forman agregados y se inhibe o destruye la fluorescencia. Las técnicas propuestas salvan este problema con una estructura multicapa.

Por ello, en esta configuración, se ha incrementado sólo hasta el 6% la concentración de Lumogen Blau con respecto a PMMA para que no formase agregados y mantuviese una fluorescencia significativa, pero la absorción no es entonces tan grande como la deseada. Para ello se ha depositado encima otra capa de las mismas características. Así entre estas dos capas depositadas en la cara superior del vidrio se logra una absorción del 90% sin destruir la fluorescencia. La capa con la especie Lumogen Red se deposita entonces en la cara inferior, siendo la concentración de esta especie del 4%.

Aunque para los ejemplos de realización se han usado las especies Lumogen, la presente propuesta es aplicable a otras especies luminiscentes con propiedades ópticas similares en lo que se refiera a la absorción y emisión en las zonas UV-azul y rojo-IR del espectro.

Mediante las técnicas descritas, por primera vez se ha fabricado una lente que simultáneamente tiene efectos protector y terapéutico para el ojo. Consigue no alterar otras funciones biológicas fundamentales como son los ritmos circadianos (o relojes biológicos) ni alterar significativamente la calidad visual.

REIVINDICACIONES

1. Lente oftálmica para conversión espectral de la luz que comprende:

- una lámina de vidrio (4);

5 - una estructura polimérica;

caracterizada por que la estructura polimérica es un polímero de soporte ópticamente transparente depositado sobre al menos una cara de la lámina de vidrio (4), donde dicha estructura comprende al menos una primera especie luminiscente y una segunda especie luminiscente, donde la primera especie luminiscente absorbe el espectro de radiación ultravioleta-azul en la zona entre 380 nm y 450 nm y la segunda especie luminiscente absorbe el espectro de radiación rojo-infrarrojo cercano en la zona entre 600 nm y 750 nm, de forma que, en uso, la primera especie luminiscente transfiere energía a la segunda especie luminiscente.

15 2. Lente oftálmica según la reivindicación 1, donde la estructura de polímero de soporte es polimetilmetacrilato, PPMA, que comprende una capa principal (10), donde la primera especie luminiscente es Lumogen Blau y la segunda especie luminiscente es Lumogen Red, ambas integradas en la misma capa principal (10).

20 3. Lente oftálmica según la reivindicación 1, donde la estructura de polímero soporte es de PPMA y comprende una primera capa (1) que comprende la primera especie y una segunda capa (2) la segunda especie.

4. Lente oftálmica según la reivindicación 3, donde la capa primera (1) se ubica en la cara situada encima de la lámina de vidrio (4) y la segunda capa (2) se ubica en la cara situada debajo de la lámina de vidrio (4).

5. Lente oftálmica según la reivindicación 4, donde la estructura de PPMA comprende una tercera capa (3) que comprende la primera especie y que se ubica entre la primera capa (1) y la lámina de vidrio (4).

6. Lente oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde la concentración de Lumogen Blau está entre el 5%-7% y la concentración de Lumogen Red está entre el 3%-5%.

35

7. Lente oftálmica según la reivindicación 6, donde la concentración de Lumogen Blau es el 6% y la concentración de Lumogen Red es el 4%.

8. Método para fabricar una lente oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 7, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

- generar una estructura polimérica;
- depositar la estructura polimérica sobre al menos una de las caras de una lámina de vidrio (4);

caracterizada por que la estructura polimérica es un polímero de soporte ópticamente transparente que comprende al menos una primera especie luminiscente y una segunda especie luminiscente, donde la primera especie luminiscente absorbe el espectro de radiación ultravioleta-azul en la zona entre 380 nm y 450 nm y la segunda especie luminiscente absorbe el espectro de radiación rojo-infrarrojo cercano en la zona entre 600 nm y 750 nm.

9. Método según la reivindicación 8, donde la primera especie luminiscente es Lumogen Blau y la segunda especie luminiscente es Lumogen Red.

10. Método según la reivindicación 9, donde generar la estructura polimérica de las especies luminiscentes comprende:

- disolver PMMA y tolueno para obtener una disolución con una concentración 150 mg PMMA / ml disolución;
- agregar especies luminiscentes Lumogen Blau para obtener una concentración de 9 mg/ml, y/o Lumogen Red para obtener una concentración de 6 mg/ml;
- depositar sobre un vidrio por técnicas de *spin-coating*.

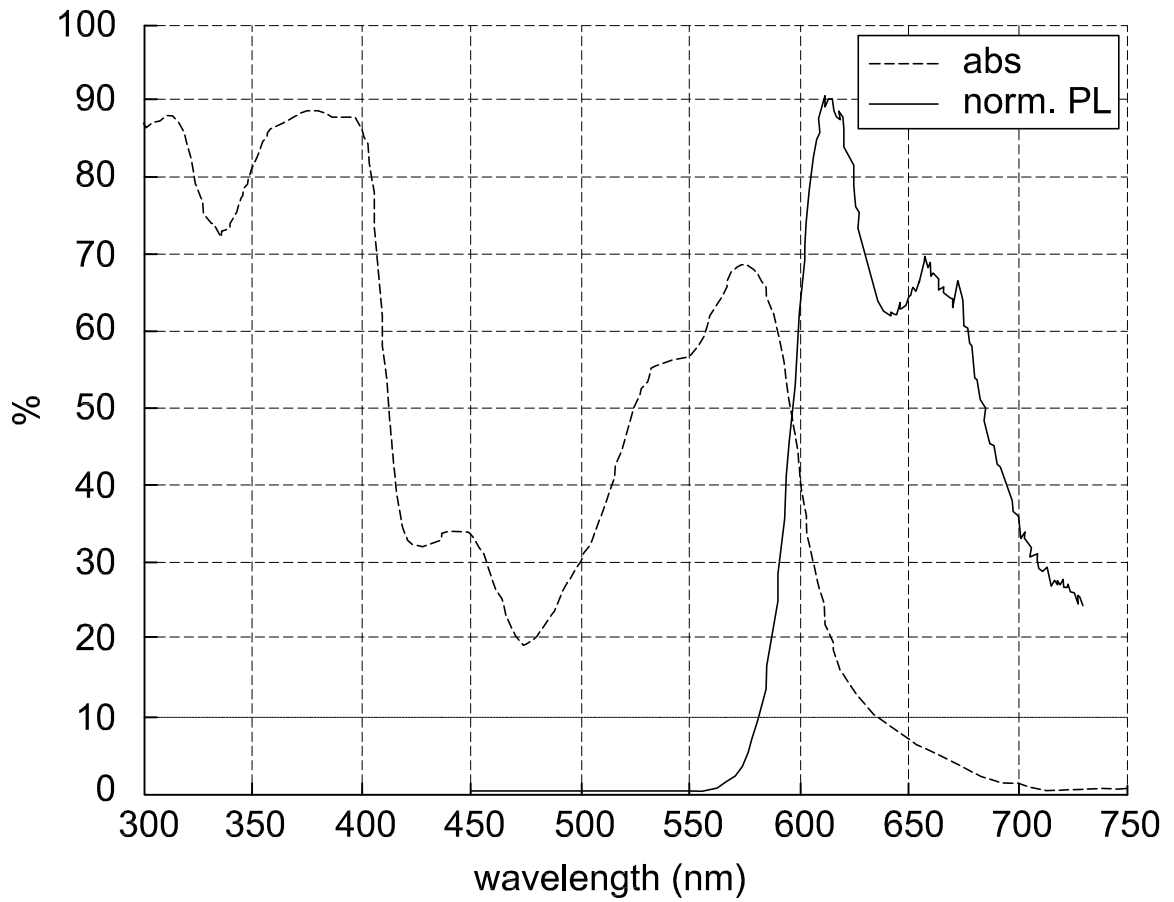


FIG. 1

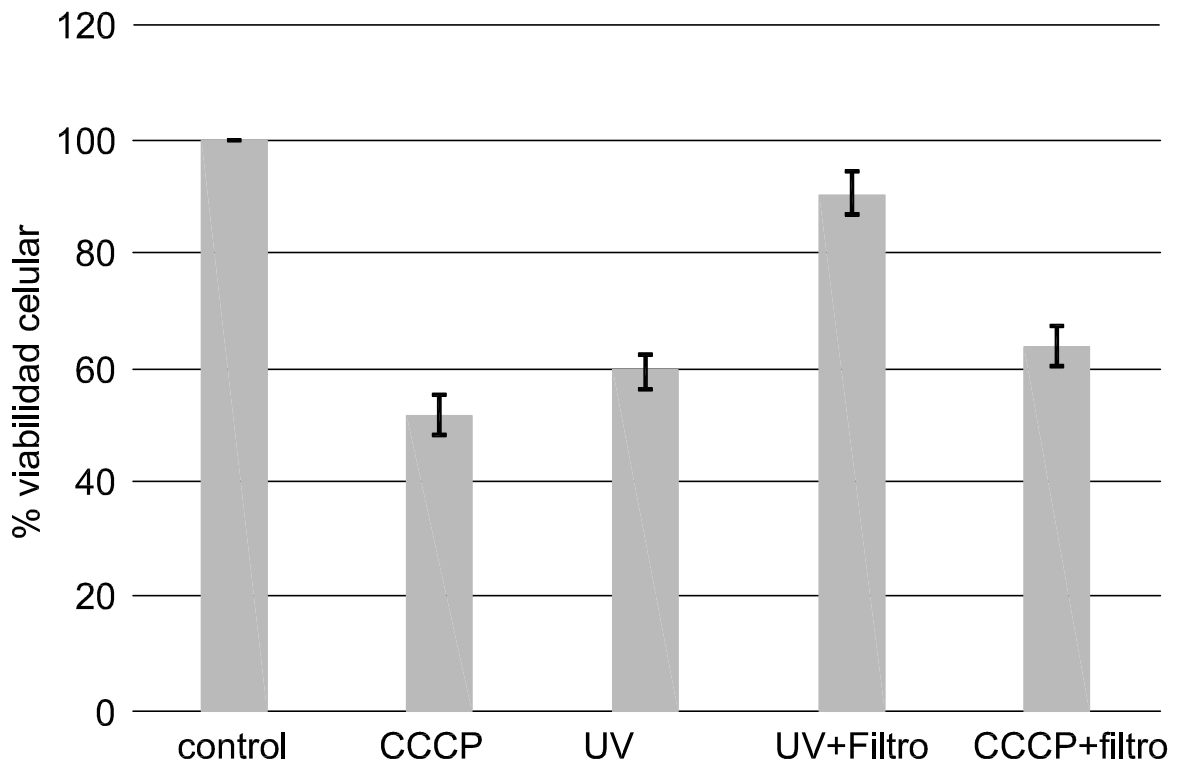


FIG. 2

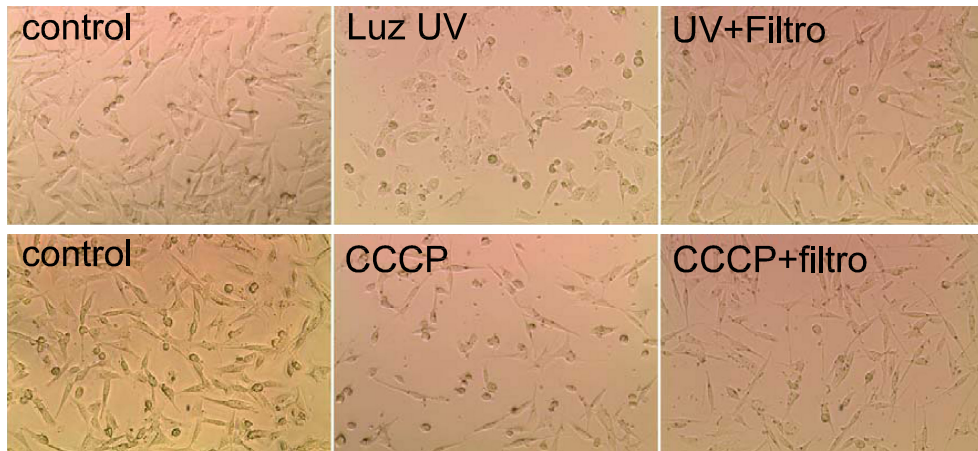


FIG. 3

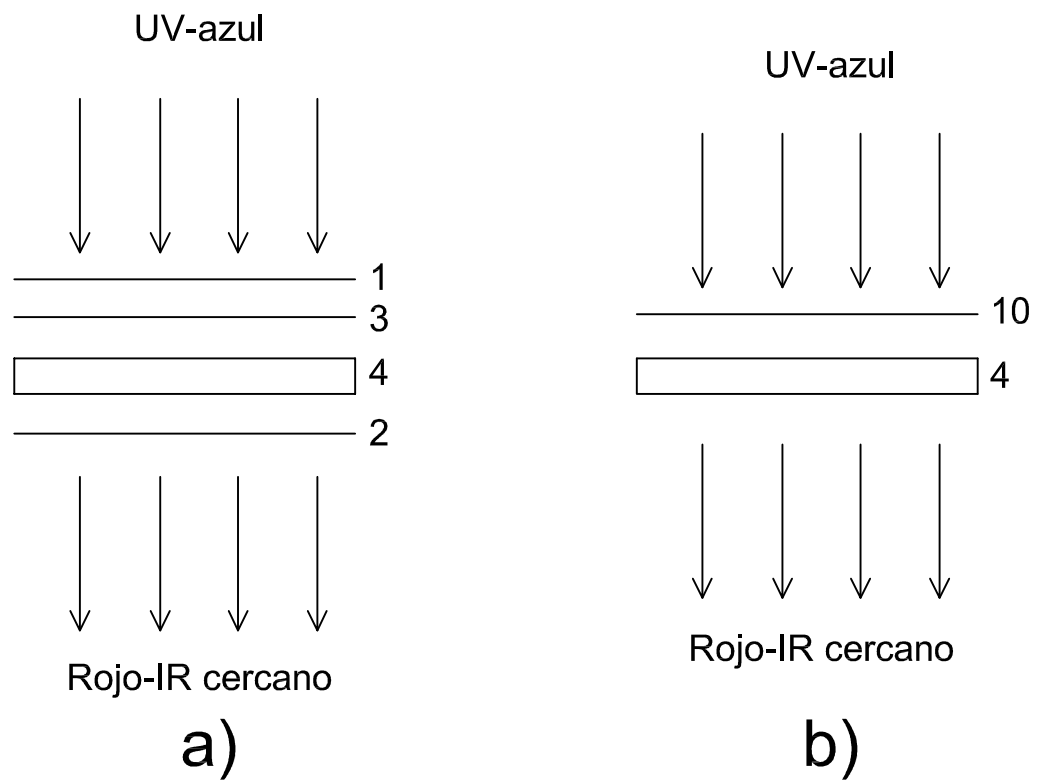


FIG. 4