

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 037**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2006 PCT/IB2006/001722**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2006 WO06126095**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2006 E 06755963 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 1888660**

54 Título: **Polímeros y copolímeros biocompatibles que comprenden aminoácidos en la cadena lateral**

30 Prioridad:

**25.05.2005 US 684175 P**

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

**26.09.2017**

73 Titular/es:

**CIS PHARMA AG (100.0%)  
Hauptstrasse 159  
4416 Bubendorf, CH**

72 Inventor/es:

**HITZ, HANS;  
SCHAEFER, ROLF y  
SCHAEFER, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 634 037 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

Polímeros y copolímeros biocompatibles que comprenden aminoácidos en la cadena lateral

## 5 Campo de la invención

Esta solicitud se refiere a nuevos copolímeros biocompatibles que comprenden aminoácidos activos en una cadena lateral, así como a los usos de estos polímeros para la preparación de lentes ópticas.

## 10 Antecedentes de la invención

Los polímeros sintéticos se han usado ampliamente en aplicaciones biomédicas así como en otros artículos que entran en contacto con la piel o tejidos humanos, incluyendo ropa. Polímeros usados frecuentemente en aplicaciones biomédicas incluyen acrílicos, poliuretanos, siliconas y varios compuestos hidrófilos. En el área de las lentes ópticas, que incluyen lentes intraoculares y lentes de contacto, los polímeros usados normalmente son poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de feniletilo), acetato butirato de celulosa, copolímeros de silicona y metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo con compuestos hidrófilos, así como hidrogeles tales como los basados en metacrilato de hidroximetilo y metacrilato de dihidroxipropilo. Común a estos materiales es el hecho de que proporcionan superficies que son muy diferentes de las superficies biológicas conocidas y, por tanto, exhiben diversos grados de incompatibilidad con tejidos o bioincompatibilidad. Copolímeros que incluyen aminoácidos fueron descritos por Bawa en la patente de Estados Unidos N.º 4 668 506. Sin embargo, debido a que los aminoácidos contenidos en los polímeros descritos por Bawa son aniónicos y carecen de grupos ácido alfa-aminocarbónico libres, no mejoran significativamente la biocompatibilidad de los polímeros. La presente divulgación se refiere específicamente a polímeros y copolímeros con aminoácidos acrílicos activos en una cadena lateral. Los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral no son miscibles con componentes básicos acrílicos en sistemas sin disolventes del estado de la técnica. Se ha descubierto sorprendentemente que los grupos protectores añadidos a los  $\alpha$ -aminoácidos de componentes básicos de la presente divulgación hacen que los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral sean miscibles con componentes básicos acrílicos del estado de la técnica. La inclusión de aminoácidos o derivados de aminoácidos que contienen grupos ácido alfa-aminocarbónico libres (tras la desprotección del grupo  $\alpha$ -aminoácido) en los polímeros o copolímeros de la presente divulgación da como resultado superficies poliméricas que exhiben compatibilidades con tejidos o biocompatibilidades que se parecen mucho a las de los materiales biológicos. Debido a que los aminoácidos o derivados de aminoácidos incorporados en los polímeros no está unidos mediante enlaces peptídicos, los polímeros son resistentes a la degradación biológica por las proteasas de los tejidos. Asimismo, la presencia de aminoácidos o derivados de aminoácidos en los polímeros de la presente divulgación aumenta la hidrofilia de los mismos. Esta propiedad se traduce en una mejor captación del agua, permeabilidad al oxígeno y humectación de la superficie. Los documentos EP1156031 y JP2001026573 divulgan ambos polímeros biocompatibles que comprenden monómeros acrílicos y/o metacrílicos con residuos aminoácidos.

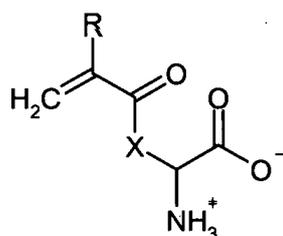
40 El documento EP1205773 divulga lentes de contacto de hidrogel fabricadas a partir de copolímeros que tienen aminoácidos en la cadena principal.

Sumario de la invención

45 La invención es definida por las reivindicaciones.

La invención se refiere al uso, para la fabricación de una lente óptica, de copolímeros altamente biocompatibles que comprenden uno o más monómeros principales polimerizables, conteniendo los polímeros principales al menos un enlace etilénicamente insaturado, y uno o más comonómeros principales de fórmula I:

50



en la que:

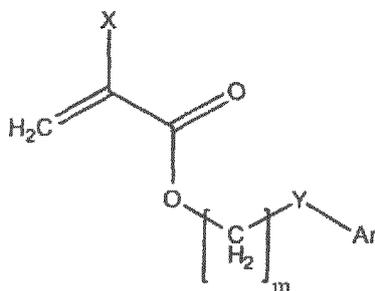
55 X es  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ , y R es H o  $\text{CH}_3$ ; y en el que el copolímero incluye adicionalmente un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables.

Los copolímeros pueden incluir también un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de UV y un compuesto absorbente de luz azul.

5 Los copolímeros de hidrogel se pueden preparar mediante copolimerización de al menos un componente monomérico principal que tendrá naturaleza hidrófila y será capaz de formar un hidrogel en un polímero reticulado y uno o más monómeros de fórmula I.

En una realización particular de los copolímeros, los monómeros principales polimerizables son combinaciones de dos monómeros capaces de formar un hidrogel. Combinaciones adecuadas de monómeros principales incluyen metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo, vinil pirrolidona y metacrilato de hidroxietilo, vinil pirrolidona y metacrilato de metilo, metacrilato de gliceril y metacrilato de metilo, metacrilato de glicerilo y metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y metacrilatos de hidroxialquilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y acrilatos con los grupos alquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y acetato de vinilo hidróxido, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y propionato de vinilo hidróxido, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y butirato de vinilo hidróxido, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil lactamas concretamente N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama y N-vinil piperidona, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y acrilatos y metacrilatos de N,N-dialquil amino etilo con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y éteres de hidroxialquil vinilo con los grupos alquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi-2-hidroxietileno, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi-5-hidroxi-3-oxapentano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi-8-hidroxi-3,6-dioxaoctano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi-14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil morfolina; metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N,N-dialquil acrilamida con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y alquil vinil cetona con el grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil succinimida o N-vinil glutarimida, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil imidazol, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil-3-morfolinona. Además del uno o más comonómeros principales de acuerdo con la fórmula I, los copolímeros incluyen adicionalmente un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables. Los copolímeros pueden incluir adicionalmente un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul. Los copolímeros son adecuados para la producción de lentes de contacto de hidrogel. Estos se pueden usar también para producir lentes intraoculares de una sola pieza y bicompuestas. En el caso de lentes oculares bicompuestas que consisten en una porción óptica y una porción háptica, la porción óptica y la porción háptica se pueden producir a partir de copolímeros similares, con la condición de que el copolímero usado para la fabricación de la porción háptica tenga un menor contenido de agua en su forma hidratada que el copolímero a partir del cual se fabrica la porción óptica. La expresión "copolímeros similares" significa que los copolímeros están preparados a partir de monómeros idénticos o a partir de combinaciones equivalentes de monómeros tales como las enumeradas anteriormente, con la condición de que las cantidades relativas de monómeros puedan variar para producir copolímeros con diferentes contenidos de agua.

En una realización particular, un copolímero comprende uno o más monómeros principales de acuerdo con la fórmula III



45 en la que: X es H o CH<sub>3</sub>; m es 0-10; Y es nada, O, S, o NR en el que R es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> (n = 1-10), iso-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Cl, Br, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Además del uno o más comonómeros principales de acuerdo con la fórmula I, los copolímeros incluyen adicionalmente un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables. Los copolímeros pueden incluir también un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul. Monómeros adecuados de acuerdo con la fórmula III incluyen acrilato de 2-etilfenoxi, metacrilato de 2-etilfenoxi, acrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etiltiofenilo, acrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, acrilato de fenilo, metacrilato de fenilo, acrilato de bencilo, metacrilato de bencilo, acrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 2-feniletilo, acrilato de 3-fenilpropilo, metacrilato de 3-fenilpropilo, acrilato de 3-propilfenoxi, metacrilato de 3-propilfenoxi, acrilato de 4-butilfenoxi, metacrilato de 4-

butilfenoxi, acrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 4-fenilbutilo, acrilato de 4-metilfenilo, metacrilato de 4-metilfenilo, acrilato de 4-metilbencilo, metacrilato de 4-metilbencilo, acrilato de 2,2-metilfeniletilo, metacrilato de 2,2-metilfeniletilo, acrilato de 2,3-metilfeniletilo, metacrilato de 2,3-metilfeniletilo, acrilato de 2,4-metilfeniletilo, metacrilato de 2,4-metilfeniletilo, acrilato de 2-(4-propilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-propilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, metacrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, acrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, metacrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, acrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, acrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, acrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo. El acrilato de 2-feniletilo y el metacrilato de 2-feniletilo representan una combinación de monómeros preferente de acuerdo con la fórmula III. Copolímeros que comprenden uno o más monómeros de fórmula III y uno o más monómeros de fórmula I son adecuados para la producción de lentes intraoculares plegables altamente biocompatibles.

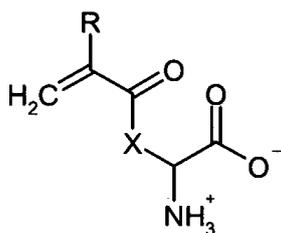
En otra realización particular, un copolímero comprende dos monómeros principales polimerizables, siendo el primero un monómero cuyos homopolímeros tienen un índice de refracción de al menos 1,50 y siendo el segundo un monómero que tiene una temperatura de transición vítrea inferior a 30 °C, preferentemente inferior a 22 °C. Además del uno o más comonómeros principales de acuerdo con la fórmula I, los copolímeros incluyen adicionalmente un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables. Los copolímeros pueden incluir adicionalmente un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul. Primeros monómeros principales adecuados incluyen estireno, vinil carbazol, vinil naftaleno, acrilato de bencilo, acrilato de naftilo, acrilato de pentabromofenilo, acrilato de 2-fenoxietilo, metacrilato de 2-fenoxietilo, y acrilato de 2,3-dibromopropilo. Segundos monómeros principales adecuados comprenden acrilato de n-butilo, acrilato de n-hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de 2,3-dibromopropilo, acrilato de n-1 y 1-dihidroperfluorobutilo. Los copolímeros opcionalmente pueden comprender además un monómero principal hidrófilo. Monómeros hidrófilos preferentes incluyen N-vinil pirrolidona, un acrilato o metacrilato de hidroxialquilo tal como acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxipropilo, metacrilato de 3-hidroxipropilo, acrilato de 4-hidroxibutilo, metacrilato de 4-hidroxibutilo, acrilato de 2,3-dihidroxipropilo, metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo, acrilamida, una N-alquil acrilamida tal como N-metil acrilamida, N-etil acrilamida, N-propil acrilamida, o N-butil acrilamida; ácido acrílico; y ácido metacrílico. Los últimos copolímeros son adecuados para la producción de lentes de contacto blandas, o lentes intraoculares blandas plegables altamente biocompatibles o porciones ópticas de las mismas que tienen un índice de refracción elevado.

En una realización particular adicional, un copolímero comprende como monómeros principales polimerizables un monómero de fórmula III y un monómero hidrófilo. Un monómero hidrófilo adecuado se selecciona entre el grupo que consiste en acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, 2-N-etilacrilato pirrolidona, acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo, acrilato de 2,3-dihidroxipropilo, metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo, 2-N-vinil pirrolidona, monometacrilato de éter monometílico de óxido de polietileno:200, monometacrilato de óxido de polietileno:200, y dimetacrilato de óxido de polietileno:1000. Además del uno o más comonómeros principales de acuerdo con la fórmula I, los copolímeros incluyen adicionalmente un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables. Los copolímeros pueden incluir adicionalmente un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul. Los últimos copolímeros son adecuados para la producción de lentes de contacto blandas, o lentes intraoculares blandas plegables altamente biocompatibles o porciones ópticas de las mismas que tienen un índice de refracción elevado.

Los copolímeros de la divulgación se pueden usar para fabricar lentes de contacto o lentes intraoculares que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco. Tales lentes medicadas son capaces de liberar el fármaco al tejido ocular o a la circulación.

#### Descripción detallada

La presente divulgación se refiere a polímeros y copolímeros que comprenden uno o más monómeros que consisten en aminoácidos acrílicos activos en la cadena lateral. Los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral usados en los polímeros y copolímeros de la divulgación son derivados acrílicos o metacrílicos de lisina, tirosina, serina, treonina, cisteína o hidroxiprolina. La estructura de los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral de interés en la divulgación se representa en la fórmula I:



en la que: X es  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}$ -prolina; y R es H o  $\text{CH}_3$ .

5 La síntesis de los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral se ha descrito previamente. Zbaida et al. 1987. *Reactive Polymers* 6, 241-253. Se pueden preparar haciendo reaccionar un complejo de cobre de lisina, tirosina, serina, treonina, cisteína o hidroxiprolina con cloruro de acrílo o metacrilo, seguido del tratamiento con una corriente de sulfuro de hidrógeno o sulfuro sódico en solución ácida para dar el monómero no protegido. De modo alternativo, el alfa-aminoácido amino protegido (por ejemplo, Fmoc-aminoácido) se hace reaccionar directamente con cloruro de acrílo o metacrilo. El grupo protector se elimina después en una etapa posterior, tras la formación de los homopolímeros o copolímeros. Los dos tipos de métodos de síntesis se describen con detalle en la sección de los ejemplos.

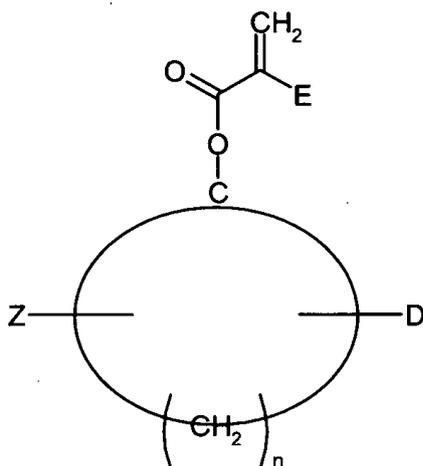
15 Los polímeros con aminoácidos acrílicos activos en la cadena lateral de fórmula I se pueden preparar usando métodos de polimerización convencionales. Los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral se disuelven en un disolvente polar apropiado (por ejemplo, agua o una mezcla de agua y dimetilformamida) junto con un iniciador de radicales libres convencional. La mezcla se puede verter después en un contenedor o molde adecuado, en el que se induce la polimerización. Los iniciadores pueden ser iniciadores térmicos o fotoiniciadores. Iniciadores de radicales libres térmicos normales incluyen peróxidos, tales como peróxido de benzofenona, peroxicarbonatos tales como peroxidicarbonato de bis-(4-t-butilciclohexilo), azonitrilos tales como azo-bisisobutironitrilo, y similares. Un iniciador preferente es el peroxidicarbonato de bis-(4-t-butilciclohexilo). De modo alternativo, los monómeros se pueden fotopolimerizar en un contenedor o molde que es transparente a la radiación de una longitud de onda capaz de iniciar la polimerización de los monómeros acrílicos. Se pueden introducir también compuestos fotoiniciadores convencionales, por ejemplo, un fotoiniciador de tipo benzofenona, para facilitar la polimerización. Asimismo se pueden introducir fotosensibilizadores para permitir el uso de longitudes de onda más largas; sin embargo, cuando se prepara un polímero que se ha previsto para una larga residencia en el cuerpo humano o un tejido humano, o en contacto con el mismo, generalmente es preferente mantener el número de ingredientes del polímero en un mínimo para evitar la presencia de materiales que puedan drenar del polímero al tejido. Los copolímeros que comprenden uno o más tipos de monómeros de fórmula I y uno o más monómeros reactivos diferentes se preparan en ausencia de cualquier disolvente usando aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral alfa-amino protegidos. Un grupo protector preferente es Fmoc. Este grupo protector se puede eliminar después de la polimerización mediante desprotección en dimetilformamida y piperidina (8:1).

35 Mezclas de polimerización para la producción de los polímeros y copolímeros de la divulgación normalmente incluyen también un reticulador copolimerizable. Un agente de reticulación adecuado puede ser cualquier compuesto etilénicamente insaturado terminalmente que tiene más de un grupo insaturado, es decir, una multiplicidad de grupos insaturados. Más en particular, agentes de reticulación adecuados incluyen, aunque no se limitan a los mismos, los siguientes: diacrilato o dimetacrilato de etilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de dietilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de trietilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de polietilenglicol, triacrilato o trimetacrilato de trimetilolpropano, diacrilato o dimetacrilato de bisfenol A, diacrilato o dimetacrilato de bisfenol A etoxilado, tri- y tetra-acrilato o metacrilato de pentaeritritol, diacrilato o dimetacrilato de tetrametileno, metilen bisacrilamida o metacrilamida, dimetilen bisacrilamida o metacrilamida, N,N'-dihidroxietilen bisacrilamida o metacrilamida, hexametilen bisacrilamida o metacrilamida, decametilen bisacrilamida o metacrilamida, divinilbenceno, metacrilato de vinilo, metacrilato de alilo, etc. Agentes de reticulación útiles adicionales incluyen 1,3-bis(4-metacrililoil oxialquil)tetra disiloxano y monómeros de poli(organo-siloxano) similares expuestos en la patente de Estados Unidos N.º 4 153 641. Otro grupo de agentes de reticulación útiles son los compuestos cíclicos di(alquilen amina terciaria) de resonancia libre, por ejemplo, N,N'-divinil etilen urea, tal como se divulga en la patente de Estados Unidos N.º 4 436 887. Otro grupo más son di- o polivinil éteres de alcoholes di- o polivalentes tales como etilenglicol divinil éter. Los agentes de reticulación se pueden usar en cantidades que varían de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso, aunque preferentemente están presentes en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % en peso de los monómeros totales presentes.

55 Los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral de fórmula I protegidos con Fmoc se pueden copolimerizar con uno o más de otros monómeros reactivos. Monómeros reactivos hidrófilos incluyen, por ejemplo, los ésteres y amidas de hidroxialquilo, tanto N-sustituídos como no N-sustituídos, de ácidos carboxílicos alfa-, beta-insaturados, N-vinil lactamas y ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico. Los ácidos carboxílicos alfa-, beta-insaturados útiles en la divulgación son ácido acrílico, ácido crotónico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido fumárico y similares. Los alcoholes polifuncionales que forman los ésteres de hidroxialquilo incluyen

glicol, glicerol, propilenglicol, trimetilenglicol y otros alcanoles polihídricos, dialquilen glicoles con de 2 a 12 átomos de carbono, polialquilen glicoles, etc. Los polialquilen glicoles son ilustrados por el trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, hexaetilenglicol y similares. Los monómeros hidrófilos preferentes son los ésteres de hidroxialquilo, específicamente metacrilato de hidroxietilo. Monómeros hidrófobos adecuados incluyen éster de cicloalquilo, *tert*-butil estireno, acrilato o metacrilato policíclico, y similares, así como mezclas de los mismos. Más en particular, los acrílicos policíclicos pueden ser acrilato de isobornilo, metacrilato de isobornilo, acrilato de dicitropentadienilo, metacrilato de dicitropentadienilo, acrilato de adamantilo, metacrilato de adamantilo, acrilato de isopinocanfilo, metacrilato de isopinocanfilo, etc., y mezclas de los mismos. El monómero de éster de cicloalquilo tiene la fórmula II que sigue (Fórmula I de la patente 506). Ilustrativos de estos ésteres de cicloalquilo son el metacrilato de mentilo, acrilato de mentilo, metacrilato de *tert*-butil ciclohexilo, acrilato de isohexil ciclopentilo, acrilato de metilisopentil ciclooctilo y similares.

Fórmula I de la patente 506



en la que: D es alquilo, normal o ramificado, con de 3 a 6 átomos de carbono, E es H o CH<sub>3</sub>, Z es H o CH<sub>3</sub>, y n es un número entero de 3 a 8.

Se pueden usar otros monómeros hidrófobos bien conocidos en la formulación de los copolímeros de la divulgación, incluyendo monómeros que contienen al menos un átomo de silicio o de flúor como parte de su composición. Monómeros hidrófobos incluyen acrilatos y metacrilatos de alquilo, cicloalquilo y arilo así como itaconatos mono- o disustituidos, estireno y sus derivados, acrilonitrilo, ésteres vinílicos tales como acetato de vinilo o gluconato de vinil pentacetilo, éteres vinílicos tales como vinil butil éter, ésteres alílicos tales como acetato, propionato o butirato de alilo, monómeros que contienen flúor tales como metacrilato de octafluoropentilo y monómeros que contienen silicio, por ejemplo, 1,1,1-tris(trimetoxisiloxi)-3-metacriloxi propilsilano o acrilato de heptametiltrisiloxanil etilo. Normalmente, un aminoácido acrílico activo de la cadena lateral de fórmula I y otros monómeros reactivos estarán presentes en los copolímeros en proporciones en peso entre 1:99 y 1:1, más preferentemente entre aproximadamente 1:9 y 1:4.

Los copolímeros de hidrogel se pueden preparar mediante copolimerización de uno o más monómeros de fórmula I y uno o más de otros componentes monoméricos, al menos uno de los cuales tendrá naturaleza hidrófila y será capaz de formar un hidrogel en un polímero reticulado. Se entiende por "hidrogeles" polímeros reticulados que, tras su hidratación, tienen un contenido en equilibrio de entre aproximadamente un 5 % y un 95 % de agua. Se pueden usar copolímeros de hidrogel para la fabricación de lentes ópticas blandas biocompatibles, que incluyen lentes de contacto y lentes intraoculares (LIO) plegables. La porción óptica de una LIO plegable o de una lente de contacto blanda tendrá preferentemente un contenido de agua de al menos aproximadamente un 25 %.

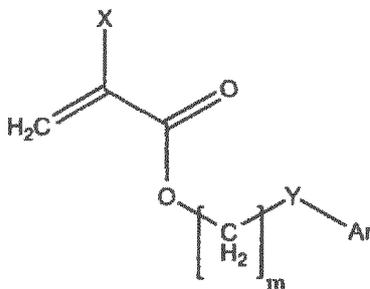
Combinaciones adecuadas de componentes monoméricos que se pueden copolimerizar en presencia de uno o más monómeros de fórmula I para producir copolímeros de hidrogel que son adecuados para la preparación de lentes ópticas de hidrogel biocompatibles comprenden metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo, vinil pirrolidona y metacrilato de hidroxietilo o metacrilato de metilo; metacrilato de gliceral y metacrilato de metilo; metacrilato de hidroxietilo / diacetona acil amida y acrilatos, metacrilatos de hidroxialquilo, con los grupos alquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono; acetato de vinilo hidroxilo, propionato de vinilo hidroxilo, butirato de vinilo hidroxilo; N-vinil lactamas, en concreto N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama y N-vinil piperidona; metacrilatos y acrilatos de N,N-dialquil amino etilo con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono; hidroxialquil vinil éteres con los grupos alquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono; 1-viniloxi 2-hidroxietileno, 1-viniloxi 5-hidroxi 3-oxapentano, 1-viniloxi 8-hidroxi 3,6-dioxaoctano, 1-viniloxi 14-hidroxi 3,6,9,12-tetraoxatetradecano; N-vinil morfolina; N,N-dialquil acrilamida con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono; y alquil vinil cetona con el grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; N-vinil succinimida y N-vinil glutarimida; N-vinil imidazol; y N-vinil 3-morfolinona.

Los copolímeros de uno o más monómeros de fórmula I y uno o más de otros monómeros reactivos adecuados se preparan generalmente mediante métodos de polimerización convencionales. Se prepara una mezcla de los monómeros líquidos en las proporciones deseadas junto con un agente de reticulación adecuado y un iniciador de radicales libres convencional. La mezcla se puede introducir después en un molde con la forma adecuada para producir un artículo de interés, tal como una lente, o lentes ópticas y hápticos según pueda ser el caso. Los iniciadores de radicales libres térmicos y los compuestos fotoiniciadores normales así como los fotosensibilizadores se han descrito previamente. La polimerización se puede iniciar mediante calentamiento o irradiación, respectivamente.

Con respecto a las LIO plegables preparadas a partir de copolímeros, estas lentes pueden ser de cualquier diseño capaz de ser enrollado o plegado en una pequeña sección transversal que se puede encajar mediante una incisión relativamente pequeña. Por ejemplo, la LIO puede ser de lo que se conoce como un diseño de una pieza o multipieza. Normalmente, una LIO comprende una porción óptica y al menos una porción háptica. La óptica es aquella parte que sirve como lente y los hápticos se fijan a la óptica y son como brazos que soportan la óptica en su lugar apropiado en el ojo. La óptica y el háptico o hápticos pueden ser del mismo material o de diferente material. Una lente multipieza se denominada de esta manera porque la óptica y el háptico o hápticos se producen por separado y los hápticos y la óptica se unen después. En una lente de una pieza, la óptica y el háptico o hápticos están formados a partir de una pieza de material. Dependiendo del material, a continuación, el háptico o hápticos se cortan, o se tornean, a partir del material para producir la LIO. Particularmente en el caso de las LIO de hidrogel, pueden ser preferentes las lentes multipieza. Se puede usar una porción háptica que tiene un bajo contenido de agua (de tan solo un 5 %). Este hidrogel de bajo contenido de agua puede ser cualquier copolímero de la divulgación que permita una LIO de autosoporte, es decir, que los hápticos sean lo suficientemente rígidos como para permitir la construcción del háptico o hápticos de tipo bucle de diámetro estrecho con características de fuerza/desplazamiento similares, o incluso superiores, a las de los hápticos de bucle convencionales.

Un hidrogel preferente para la porción háptica es un copolímero de uno o más monómeros de fórmula I, metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo. El porcentaje de metacrilato de hidroxietilo es preferentemente inferior a aproximadamente un 50 %, más preferentemente de aproximadamente un 25-50 % de metacrilato de hidroxietilo. El copolímero usado para la porción háptica tiene generalmente un contenido de agua en la forma hidratada inferior al del copolímero usado en la porción óptica. En otros copolímeros, la combinación de metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo se puede sustituir por vinil pirrolidona y metacrilato de hidroxietilo o metacrilato de metilo; metacrilato de glicerol y metacrilato de metilo; metacrilato de hidroxietilo / diacetona acil amida y otros monómeros diversos tales como acrilatos y metacrilatos de hidroxialquilo con los grupos alquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono; acetato de vinilo hidroxilo, propionato de vinilo hidroxilo, butirato de vinilo hidroxilo; N-vinil lactamas, en concreto N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama y N-vinil piperidona; metacrilatos y acrilatos de N,N-dialquil amino etilo con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono; hidroxialquil vinil éteres con los grupos alquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono; 1-viniloxi 2-hidroxietileno, 1-viniloxi 5-hidroxi 3-oxapentano, 1-viniloxi 8-hidroxi 3,6-dioxaoctano, 1-viniloxi 14-hidroxi 3,6,9,12-tetraoxatetradecano; N-vinil morfolina; N,N-dialquil acrilamida con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono; alquil vinil cetona con el grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; N-vinil succinimida y N-vinil glutarimida; N-vinil imidazol; y N-vinil 3-morfolinona. Nótese que estos copolímeros de hidrogel preferentes no solo se pueden usar en hápticos de LIO sino también para la producción de otros artículos de interés para los cuales son adecuados los copolímeros.

En otra realización, los copolímeros se preparan mediante copolimerización de uno o más compuestos de fórmula I y uno o más monómeros de fórmula III:



en la que: X es H o CH<sub>3</sub>; m es 0-10; Y es nada, O, S, o NR en el que R es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> (n = 1-10), iso-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Cl, Br, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Monómeros de fórmula III adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos: metacrilato de 2-etilfenoxi, acrilato de 2-etilfenoxi, metacrilato de 2-etiltiofenilo, acrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de fenilo, metacrilato de bencilo, metacrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 3-fenilpropilo, metacrilato de 3-propilfenoxi, metacrilato de 4-butilfenoxi, metacrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 4-metilfenilo, metacrilato de 4-metilbencilo,

metacrilato de 2,2-metilfeniletilo, metacrilato de 2,3-metilfeniletilo, metacrilato de 2,4-metilfeniletilo, metacrilato de 2-(4-propilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, metacrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, metacrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, metacrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo, y similares, incluyendo los correspondientes metacrilatos y acrilatos.

Los copolímeros de uno o más compuestos de fórmula I y uno o más compuestos de fórmula III son muy adecuados para la fabricación de lentes ópticas con un índice de refracción elevado, en particular LIO plegables. Los copolímeros se preparan mediante métodos de polimerización generalmente convencionales tal como se ha descrito anteriormente. También se han discutido previamente agentes de reticulación copolimerizables adecuados usados en los copolímeros.

El experto en la materia entenderá que, entre los polímeros de ésteres acrílicos, aquellos preparados a partir de monómeros de ésteres acrilato tienden a tener unas temperaturas de transición vítrea menores y a ser más flexibles que los polímeros de ésteres metacrilato. De acuerdo con esto, los copolímeros usados en LIO plegables de la presente invención comprenderán por lo general un mayor porcentaje molar de restos de éster acrilato que de restos de éster metacrilato. Para copolímeros que comprenden monómeros de fórmula III, es preferente que los monómeros de acrilato de arilo constituyan de aproximadamente un 60 por ciento molar a aproximadamente un 95 por ciento molar del polímero, mientras que los monómeros de metacrilato de arilo constituyen de aproximadamente un 5 por ciento molar a aproximadamente un 40 por ciento molar del polímero. Entre los copolímeros que comprenden uno o más monómeros de fórmula I y monómeros de fórmula III, los copolímeros preferentes comprenden aproximadamente un 10-20 por ciento molar de un monómero de fórmula I, un 50-55 por ciento molar de acrilato de 2-feniletilo y aproximadamente un 30-35 por ciento molar de metacrilato de 2-feniletilo.

En una realización particular que se refiere a la producción de LIO blandas plegables que tienen índices de refracción elevados y lentes de contacto blandas, se copolimerizan uno o más monómeros de fórmula I en presencia de un agente de reticulación adecuado con dos o tres de otros monómeros definidos más adelante, confiriendo cada uno de dichos monómeros propiedades específicas deseables al polímero final. El primero de tales otros monómeros, que está presente preferentemente en los copolímeros en una cantidad de al menos aproximadamente un 10 % o aproximadamente un 20 % en peso y, más preferentemente, en una cantidad mayor (de al menos aproximadamente un 50 %) en peso, se deriva de un primer componente monomérico, cuyos homopolímeros tienen un índice de refracción de al menos aproximadamente 1,50, preferentemente de al menos aproximadamente 1,52 o aproximadamente 1,54. Los homopolímeros del primer componente monomérico tienen preferentemente un grado sustancial de rigidez. Primeros componentes monoméricos particularmente útiles incluyen estireno, vinil carbazol, vinil naftaleno, acrilato de bencilo, acrilato de fenilo, acrilato de naftilo, acrilato de pentabromofenilo, acrilato de 2-fenoxietilo, metacrilato de 2-fenoxietilo, acrilato de 2,3-dibromopropilo y mezclas de los mismos. El segundo otro monómero está presente preferentemente en una cantidad de al menos aproximadamente un 2 %, más preferentemente de al menos aproximadamente un 4 % en peso de los monómeros totales. Se puede emplear cualquier segundo componente monomérico adecuado que cumpla los criterios para tal componente expuestos en el presente documento. Los homopolímeros del segundo componente monomérico tienen temperaturas de transición vítrea inferiores a aproximadamente 30 °C, preferentemente inferiores a aproximadamente 22 °C. Segundos componentes monoméricos particularmente útiles incluyen acrilato de n-butilo, acrilato de n-hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de 2,3-dibromopropilo, acrilato de n-1 y 1-dihidroperfluorobutilo y mezclas de los mismos. Los copolímeros pueden incluir además un componente monomérico hidrófilo adicional. La expresión "componente monomérico hidrófilo" se refiere a compuestos que producen homopolímeros que forman hidrogeles, es decir, homopolímeros que llegan a estar asociados con cantidades sustanciales, por ejemplo, de al menos un 20 % basado en el peso del homopolímero, de agua y que se hinchan físicamente como resultado de tal asociación. Ejemplos específicos de componentes monoméricos hidrófilos incluyen N-vinil pirrolidona; acrilatos de hidroxialquilo y metacrilatos de hidroxialquilo, tales como acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxipropilo, metacrilato de 3-hidroxipropilo, acrilato de 4-hidroxibutilo, metacrilato de 4-hidroxibutilo, acrilato de 2,3-dihidroxipropilo, metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo y similares; acrilamida; N-alquil acrilamidas tal como N-metil acrilamida, N-etil acrilamida, N-propil acrilamida, N-butil acrilamida y similares; ácido acrílico; ácido metacrílico; y similares y mezclas de los mismos.

En otra realización particular que es particularmente útil para la producción de LIO blandas plegables que tienen índices de refracción elevados y lentes de contacto blandas, se preparan copolímeros que comprenden al menos un monómero de fórmula I, al menos un monómero de fórmula III, un agente de reticulación adecuado, y un monómero hidrófilo, siendo la cantidad de dicho monómero hidrófilo no superior a la del componente aril acrílico hidrófobo de fórmula III. Monómeros hidrófilos adecuados incluyen acrilato de 2-hidroxietilo; metacrilato de 2-hidroxietilo; 2-N-etilacrilato pirrolidona; acrilato de 2-hidroxipropilo; acrilato de 2,3-dihidroxipropilo; metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo; 2-N-vinil pirrolidona; monometacrilato de éter monometílico de óxido de polietileno:200; monometacrilato de óxido de polietileno:200; dimetacrilato de óxido de polietileno:1000. Monómeros hidrófilos preferentes para su uso en la presente invención son o incluyen acrilato de 2-hidroxietilo; metacrilato de 2-hidroxietilo; y dimetacrilato de óxido de polietileno:1000.

Un material absorbente de luz ultravioleta se puede incluir también en los copolímeros de la divulgación. Esto es de particular importancia en el caso de LIO fabricadas a partir de los copolímeros de la divulgación, en cuyo caso se prevé la inclusión de un material absorbente de ultravioleta para producir una absorbancia de aproximadamente la de la lente natural del ojo. El material absorbente de ultravioleta puede ser cualquier compuesto que absorba luz ultravioleta, es decir, luz que tiene una longitud de onda más corta de aproximadamente 400 nm, pero que no absorba ninguna cantidad sustancial de luz visible. El compuesto absorbente de ultravioleta se incorpora en la mezcla de monómeros y es atrapado en la matriz del polímero cuando la mezcla de monómeros se polimeriza. Compuestos absorbentes de ultravioleta adecuados incluyen benzofenonas sustituidas tales como 2-hidroxibenzofenona, y 2-(2-hidroxifenil) benzotriazoles. Es preferente usar un compuesto absorbente de ultravioleta que es copolimerizable con los monómeros y se une así covalentemente a la matriz polimérica. De este modo se minimiza el posible drenado del compuesto absorbente de ultravioleta hacia el exterior de un artículo preparado a partir de los copolímeros de la divulgación, por ejemplo, desde una lente al interior del ojo. Compuestos absorbentes de ultravioleta copolimerizables adecuados son las 2-hidroxibenzofenonas sustituidas divulgadas en la patente de Estados Unidos N.º 4 304 895 y los 2-hidroxi-5-acriloxifenil-2H-benzotriazoles divulgados en la patente de Estados Unidos N.º 4 528 311. El compuesto absorbente de ultravioleta más preferente es el 2-(3'-metalil-2'-hidroxi-5'-metil fenil) benzotriazol. Los absorbentes de UV están presentes normalmente en una cantidad del 0,1-5 % en peso de los monómeros totales presentes.

También es conocido que la luz azul de alta energía puede dañar la retina. De hecho, la LIO humana produce un pigmento amarillo que mitiga dicho daño. Por tanto, en los copolímeros de la divulgación se puede incluir un compuesto de absorción de la luz azul cuando estos se usan para preparar LIO. Los cromóforos que bloquean la luz azul copolimerizables adecuados se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N.º 4 528 311 y 5 470 932. Los absorbentes de luz azul están presentes normalmente en una cantidad del 0,01-0,5 % en peso de los monómeros totales presentes.

Las LIO preparadas usando los copolímeros de la divulgación pueden tener cualquier forma y tamaño adecuados. Preferentemente, la porción óptica de una LIO no contiene un borde pulido en tambor sino un borde cuadrado alrededor de la circunferencia total incluyendo la unión con los hápticos. Vargas et al. 2002. *J Cataract Refract Surg* 28, 1241-50.

Los copolímeros de la divulgación se pueden conformar en dispositivos de liberación de fármacos, mediante lo cual un fármaco está presente en la matriz del copolímero. Tales dispositivos incluyen implantes, parches, lentes y similares. Las lentes de contacto y las LIO fabricadas a partir de los copolímeros de la divulgación se pueden usar como dispositivos de liberación de fármacos oftálmicos para fármacos activos por vía tópica o sistémica. Se pueden usar muchos procesos diferentes para preparar tales dispositivos de liberación de fármacos que son capaces de liberar un fármaco o medicamento incorporado tras el contacto con el tejido. El fármaco se puede incluir en la mezcla de monómeros para preparar un copolímero homogéneo que contiene una distribución uniforme del fármaco. De modo alternativo, es posible preparar dispositivos de liberación de tipo sándwich en los que un fármaco está presente exclusivamente en la capa intermedia pero no en las otras capas. Otro dispositivo adicional puede consistir en dos capas, de las cuáles solo una contiene fármaco. El fármaco también se puede impregnar en un copolímero de la divulgación, es decir, se puede introducir después de la polimerización. Ejemplos ilustrativos de este método preferente para preparar un dispositivo de liberación de fármacos usando los copolímeros de la divulgación se presentan en la sección de los ejemplos.

En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco es una cantidad que produce el efecto terapéutico deseado durante el periodo de tiempo previsto. La cantidad de fármaco que es necesario introducir en un dispositivo de liberación de fármacos preparado a partir de un copolímero de la divulgación a fin de producir un efecto terapéutico deseado con una duración apropiada depende de diversos factores conocidos tales como las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la eficacia terapéutica del fármaco y el efecto terapéutico que se quiere conseguir. Dependerá adicionalmente del sitio de acción del fármaco previsto, por ejemplo, en el caso de una lente si se ha de conseguir una liberación sistémica o si la diana terapéutica es la córnea, la conjuntiva, la retina, las glándulas lagrimales, etc. Normalmente, un fármaco puede estar presente en una capa que contiene un fármaco de un copolímero de la divulgación en una cantidad entre aproximadamente un 0,1 % en peso y aproximadamente un 15 % en peso de los monómeros totales presentes. La velocidad de liberación del fármaco variará con el grado de reticulación, la composición polimérica, el tipo de sistema de barrera y el modo de carga del fármaco. Un experto en la materia sabrá como variar estos factores para conseguir el resultado deseado con solamente una mínima experimentación. Antes de ensayar un dispositivo de liberación de fármacos en un animal experimental, las características de liberación del fármaco se pueden ensayar *in vitro*. Por ejemplo, para ensayar la liberación de una lente que contiene pilocarpina, se pueden colocar las lentes con fármaco y sin fármaco en una cantidad conocida de medio de liberación (agua destilada o solución salina tamponada) y agitar con un agitador magnético. A tiempos diferentes, las lentes se pueden transferir a medio nuevo y se puede determinar la absorbancia del medio previo mediante espectroscopía ultravioleta. La absorbancia del medio que contiene las lentes con fármaco es reducida por la absorbancia del medio que contiene las lentes sin fármaco. El uso de una curva de calibración que relaciona la absorbancia con la concentración permite la determinación de la concentración del fármaco. La curva de calibración se desarrolla midiendo la absorbancia de concentraciones conocidas del fármaco en el medio de liberación. Puesto que las concentraciones (microgramo/ml) del fármaco y el volumen (ml) del medio de liberación son conocidos, se

puede calcular la cantidad de fármaco liberado (microgramos). Este valor dividido por el tiempo de exposición al medio da la velocidad de liberación en microgramos/hora que se representa frente al tiempo.

5 Ejemplos de fármacos que se pueden liberar usando los dispositivos de liberación preparados a partir de los copolímeros de la divulgación tales como implantes, parches transdérmicos, lentes de contacto y similares incluyen, si bien no se limitan a los mismos, antibióticos, antiviricos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, esteroides, péptidos, polipéptidos, cardiotónicos, antihipertensores, antialérgicos, agentes bloqueantes alfa- y beta-adrenérgicos, analgésicos, y agentes anticancerosos. Medicamentos oftálmicos liberados por medio de una lente de contacto cargada con fármaco comprenden agentes antiinfecciosos que incluyen, sin limitación, antibióticos, antiviricos y antifúngicos; agentes antialérgicos y estabilizadores de los mastocitos; agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos; combinaciones de agentes antiinflamatorios y agentes antiinfecciosos; descongestionantes; agentes antiglaucoma que incluyen, sin limitación, adrenérgicos, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, agonistas alfa-adrenérgicos, agentes parasimpaticomiméticos, inhibidores de la colinesterasa, inhibidores de la anhidrasa carbónica, y prostaglandinas; combinaciones de agentes antiglaucoma; antioxidantes; complementos nutricionales; fármacos para el tratamiento del edema macular cistoide que incluyen, sin limitación, agentes antiinflamatorios no esteroideos; fármacos para el tratamiento de la DMAE que incluyen, sin limitación, inhibidores de la angiogénesis y complementos nutricionales; fármacos para el tratamiento de infecciones herpéticas e infecciones oculares por CMV; fármacos para el tratamiento de la vitreorretinopatía proliferativa que incluyen, sin limitación, antimetabolitos y fibrinolíticos; agentes moduladores de la cicatrización de heridas que incluyen, sin limitación, factores de crecimiento; antimetabolitos; fármacos neuroprotectores que incluyen, sin limitación, eliprodil; y esteroides angiostáticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos del segmento posterior del ojo, que incluyen, sin limitación, DMAE, CNV, retinopatías, retinitis, uveítis, edema macular y glaucoma. Tales esteroides angiostáticos se describen más completamente en las patentes de Estados Unidos N.º 5 679 666 y 5 770 592, que se incorporan por referencia en su totalidad en el presente documento. Los preferentes de tales esteroides angiostáticos incluyen 4,9(11)-pregnadien-17-alfa, 21-diol-3,20-diona y 4,9(11)-pregnadien-17-alfa, 21-diol-3,20-diona-21-acetato. Compuestos específicos engloban, sin limitación, pilocarpina, idoxuridina, carbacol, betanecol, timolol, tetraciclina, epinefrina, fenilefrina, eserina, fosfolina, demecario, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, nitroglicerina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, penicilina, eritromicina, sulfacetamida, polimixina B, tobramicina, isofluorofato, fluorometalona, dexametasona, hidrocortisona, fluorocinolona, medrisona, prednisolona, metil prednisolona, betametasona, triamcinolona, interferón, cromolina, ácido todo trans-retinoico (vitamina A) y las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos, y similares. Fármacos tales como apraclonidina, acetato de anecortave, lodoxamida, clorhidrato de olopatadina y ciclosporina A también están incluidos específicamente. La categoría de agentes lubricantes oftálmicos se refiere a aquellos agentes capaces de inducir el lagrimeo natural o crear un lagrimeo artificial e incluye, por ejemplo, alcohol polivinílico, polímeros de celulosa tales como hidroxipropil metil celulosa, una polilactama tal como polivinil pirrolidinona y otros inductores de lágrimas o sustitutos de las mismas. Los agentes anestésicos tópicos o regionales, que pueden ser útiles durante la cirugía oftálmica u otros procedimientos oftálmicos, incluyen lidocaína, cocaína, benoxinato, dibucaína, proparacaína, tetracaína, etidocaína, procaína, hexilcaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, cloroprocaina, etc.

40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales del compuesto precursor que no influyen significativamente o adversamente en las propiedades farmacéuticas (por ejemplo, toxicidad, eficacia, etc.) del compuesto precursor. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, cloruro, yoduro, bromuro, clorhidrato, acetato, nitrato, estearato, fosfato, sulfato, etc.

45 Una LIO, cuando se implanta quirúrgicamente, se diseña normalmente para reemplazar una lente con cataratas retirada previamente o simultáneamente. La cirugía de cataratas que incluye el implante de la LIO puede dar como resultado respuestas inflamatorias. Para minimizar estas respuestas, una LIO preparada a partir de un copolímero de la divulgación puede incluir una cantidad apropiada de un fármaco antiinflamatorio tal como, por ejemplo, indometacina, diclofenaco, dexametasona, o triamcinolona. Se pueden incluir fármacos adicionales para evitar una fibrosis secundaria y/o una neovascularización posteriores.

50 La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes que pretenden ser ilustrativos, pero no limitantes.

## 55 Ejemplos

### Ejemplo 1: Síntesis de monómeros de acril lisina mediante un complejo de cobre

60 Se disolvieron 14,62 g (0,1 mol) de L-lisina (Fluka 62840) en 150 ml de agua desionizada y se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Se añadieron 16,6 g (0,075 mol) de carbonato de cobre (Fluka 61167) en porciones durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a continuación en un sistema cerrado y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La suspensión caliente de color azul oscuro se filtró a través de gel de sílice. El filtro se lavó con una pequeña cantidad de agua. Al día siguiente, el filtrado que contenía el complejo lisina-cobre se enfrió en un baño de hielo, y se añadieron 100 ml de tetrahidrofurano. Se añadió cloruro de acrílo (8,9 ml, 0,11 mol, Fluka 01780) gota a gota durante un periodo de aproximadamente una hora. El pH se mantuvo

inicialmente entre 8 y 10 mediante la adición paralela, gota a gota, de hidróxido sódico al 10 %. Después de haber añadido aproximadamente la mitad de la solución de cloruro de acrílico, comenzó a precipitar un producto. Cuando la mayoría del cloruro de acrílico se hubo añadido, la adición de base se ralentizó para permitir que el pH bajara hasta aproximadamente 6 y la temperatura de la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente. La suspensión azul se agitó durante 2 horas adicionales y después se filtró. El material sólido retenido en el filtro se lavó con agua y acetona y se secó después. Se observó un rendimiento de 6,5 g de complejo acrílico-lisina-cobre.

Se suspendieron 29,5 g de complejo acrílico-lisina-cobre en 300 ml de agua desionizada y se enfrió en un baño de hielo. Se burbujeó H<sub>2</sub>S en la suspensión hasta que se completó la precipitación del sulfuro de cobre. Se añadieron a la suspensión 3 g de carbón activo. La suspensión se calentó en poco tiempo hasta 100 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 500 ml de acetona a la suspensión, la cual se filtró después sobre gel de sílice. El filtrado transparente se dispuso en un rotavapor. Tras la evaporación del disolvente, el producto sólido se recristalizó en 200 ml de acetona acuosa al 50 %. Se observó un rendimiento de 17,76 g (69,76 %) de un polvo blanco. La estructura del compuesto se identificó mediante RMN y espectroscopía LC-MS.

#### Ejemplo 2: Síntesis de acrílico serina, acrílico treonina, acrílico tirosina, acrílico oxiprolina y acrílico cisteína

La síntesis de estos compuestos se efectuó tal como se describe en el ejemplo 1. Para la acrílico cisteína, el material de partida fue la cistina.

#### Ejemplo 3: Síntesis de Fmoc-acrílico-lisina

Se disolvieron 10 g de acrílico-lisina en 106 ml de una solución al 10 % (p/v) de carbonato sódico en agua y se diluyó con 100 ml de dioxano. Se añadieron 14 g de cloruro de Fmoc en 50 ml de dioxano a la mezcla de reacción durante un periodo de 30 minutos a 15-25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se ajustó a pH 2 con la adición de HCl acuoso al 10 %. Tras la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se evaporó a sequedad. Los 21,4 g del aceite amarillento transparente resultante se vertieron en 200 g de gel de sílice y se lavaron con acetato de etilo. El producto se extrajo del gel de sílice con acetato de etilo/ metanol 3:1 (v/v). Tras la evaporación del disolvente, se obtuvo un polvo blanco (10,4 g igual a un rendimiento del 50 %). La estructura del compuesto se verificó mediante RMN.

#### Ejemplo 4: Síntesis de Fmoc-acrílico-serina, Fmoc-acrílico-treonina, Fmoc-acrílico-tirosina, Fmoc-acrílico-oxiprolina y Fmoc-acrílico-cisteína

La síntesis de estos compuestos se efectuó tal como se describe en el ejemplo 3.

#### Ejemplo 5: Síntesis de derivados metacrílicos de alfa-aminoácidos amino-protectados y amino-no protectados

La síntesis de derivados metacrílicos se efectuó usando cloruro de metacrilo en las condiciones descritas en los ejemplos 1 a 4.

#### Ejemplo 6: Biocompatibilidad de los copolímeros de la divulgación y los polímeros de la técnica anterior

Los polímeros no biodegradables y los copolímeros de la divulgación tienen una biocompatibilidad (o biofilia) sorprendentemente elevada. Esto era evidente a partir de un análisis comparativo de la proliferación de fibroblastos primarios de tejido embrionario humano sobre planchas de los diferentes polímeros enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1: Comparación de biocompatibilidades de polímeros del estado de la técnica y copolímeros de la divulgación

Caracterización del polímero	Polímero	Proporción (% p/p de monómeros)	Porcentaje de confluencia
Control (proteína natural)	Colágeno	--	100
Polímeros del estado de la técnica	Poli MMA	100	9
	poli HEMA	100	13
	AA / HEMA	90/10	18
	ACN	100	5
	PEA / PEMA	60/40	10
Patente US 4 668 506	HEMA / IBOMA / MG	80/10/5	12
	HEMA / GMA	85/15	8
Biopolímeros de la divulgación	ACN / LMA	95/5	65

Caracterización del polímero	Polímero	Proporción (% p/p de monómeros)	Porcentaje de confluencia
	HEMA / AA / SA	10/80/10	69
	HEMA / LA	90/10	95
	HEMA / SA	85/15	91
	HEMA / SMA	90/10	96
	HEMA / TA	90/10	89
	MMA / LA	80/20	84
	MMA / LMA	80/20	81
	MMA / SMA	80/20	77
	PEA / PEMA / CMA	60/25/10	95
	PEA / PEMA / LA	60/30/5	92
	PEA / PEMA / TA	60/25/10	87
	PEA / PEMA / TMA	60/25/10	89

ACN: acrilonitrilo; LMA: Fmoc-lisilil-metacrilato; HEMA: metacrilato de 2-hidroxietilo; AA: acrilamida; SA: Fmoc-serinil-acrilato; LA: Fmoc-lisilil-acrilato; SMA: Fmoc-serinil-metacrilato; TA: Fmoc-tirosinil-acrilato; MMA: metacrilato de metilo; PEA: acrilato de 2-feniletilo; PEMA: metacrilato de 2-feniletilo; CMA: Fmoc-cisteinil-metacrilato; TMA: Fmoc-tirosinil-metacrilato; IBOMA: metacrilato de isobornilo; MG: metacrilglicina; GMA: metacrilato de glicerilo.

Se prepararon planchas circulares de polímero para su inserción en placas de Petri de policarbonato (2 cm de diámetro) tal como sigue. Se rellenaron pares de placas de vidrio rectangulares de 5 cm separadas mediante espaciadores de 2 mm con monómeros ultrapuros (> 99,9 %) o mezclas de monómeros en la proporciones enumeradas en la Tabla 1. Todas las composiciones contenían un 0,5 % en peso de dimetacrilato de etilenglicol y un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo. Para su polimerización, se calentaron cámaras de vidrio rellenas y selladas a 40 °C durante 5 horas y posteriormente se curaron a 90 °C durante 6 horas. Las planchas polimerizadas se extrajeron de las placas de vidrio, se incubaron en 100 ml de dimetilformamida/ piperidina (80 % en peso / 20 % en peso) durante 6 horas a temperatura ambiente para efectuar la desprotección del Fmoc, se aclararon 3 veces con 50 ml de dimetilformamida durante 3 horas y finalmente se incubaron 3 veces con 100 ml de solución salina tamponada con fosfato (fosfato sódico 50 mM, NaCl al 0,8 %, pH 7,2). A partir de las planchas rectangulares se cortaron planchas circulares (1,9 cm de diámetro), y se colocaron en placas de Petri de 2 cm. Las placas se esterilizaron en autoclave durante 20 minutos a 120 °C. A las placas estériles se añadieron 2 ml de medio Eagle modificado de Dulbecco tamponado con 2,2 g/l de bicarbonato sódico y complementado con suero fetal bovino al 5 %, suero de caballo térmicamente inactivado al 10 %, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina. Después de sembrarlas con fibroblastos primarios procedentes de tejido embrionario humano (obtenido en el hospital de la Universidad de Basilea, Suiza) hasta una confluencia del 5 %, las placas se incubaron a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 %. El medio se reemplazó cada 24 horas. El recubrimiento con colágeno de las placas de Petri se efectuó añadiendo 2 ml de una solución acuosa al 10 % en peso de colágeno porcino a las placas de Petri e incubando las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se determinó el porcentaje de confluencia a partir de un análisis de las fotografías de los diferentes cultivos tomadas al final del periodo experimental.

#### Ejemplo 7: Biopolímeros para implantes de mama (para referencia)

Se preparó una mezcla de un 10 % en peso de lisinil-acrilato, un 10 % en peso de serinil-acrilato y un 0,5 % en peso de iniciador azo-bisisobutironitrilo en agua desgasificada al 79,5 % en peso. La polimerización se produjo a 60 °C durante 7 días. A continuación se añadieron 5 partes de isopropanol a una parte de la mezcla de polimerización, y el polímero precipitado se aisló. El polímero se disolvió en solución salina (1:5 p/p). El gel resultante se puede usar para rellenar bolsas usadas para implantes de mama. Se puede usar el mismo tipo de biopolímero puro basado en aminoácidos para la fabricación de espesantes para alimentos, cosméticos y pomadas farmacológicas, aditivos alimentarios, aditivos para parches y rellenos espaciales para cirugía plástica.

#### Ejemplo 8: Producción de vasos de sustitución y discos artificiales usando un copolímero que contiene lisina-amidil-metacrilato (para referencia)

Se vertió una mezcla de un 80 % en peso de metacrilato de metilo, un 19 % en peso de Fmoc-L-lisina-amidil-metacrilato, un 0,5 % en peso de diacrilato de etilenglicol, un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo en moldes de polipropileno para discos artificiales o vasos artificiales (tubos). Para conseguir la polimerización, los moldes se calentaron gradualmente de 20 °C a 100 °C durante un periodo de 24 horas. Para la desprotección, el polímero se

trató tal como se describe en el ejemplo 6. El contenido de agua en el polímero mezclado era del 80 % en peso tal como se determinó a partir del aumento de peso tras la impregnación en solución salina tamponada con fosfato. La composición de la mezcla de polímero se determinó cuantitativamente mediante tinción de los residuos aminoácido usando el método de la ninhidrina. El resultado indicaba que un 18 % en peso  $\pm$  un 2 % en peso del L-lisina-amidil-metacrilato se había copolimerizado con el metacrilato de metilo.

Ejemplo 9: Producción de vasos de sustitución y discos artificiales usando un copolímero que contiene serinil-metacrilato (para referencia)

Se siguió el procedimiento del ejemplo 8, con la excepción de que el Fmoc-lisina-amidil-metacrilato se sustituyó por Fmoc-L-serinil-metacrilato.

Ejemplo 10: Planchas de cicatrización para quemaduras de la piel de tercer grado (para referencia)

Se disolvió en agua una mezcla de un 5 % en peso de acrilamida, un 3 % en peso de metacrilato de 2-hidroxi-etilo, un 2 % en peso de L-serinil-acrilato, y un 0,5 % en peso de etilendiamina-bisacrilamida y se polimerizó con un 0,01 % en peso de peroxidisulfato sódico en moldes de polipropileno para obtener planchas de 5 x 10 x 0,3 cm. Cuando sea necesario, las planchas resultantes se pueden cargar con fármacos (aceleradores de la cicatrización, antiinfecciosos, analgésicos, antiinflamatorios o combinaciones de los mismos) tal como se describe en el ejemplo 23.

Ejemplo 11: Fibras hilables para hilos y tejidos quirúrgicos (para referencia)

Se copolimerizó una mezcla de un 94 % en peso de acrilonitrilo (ACN), un 5 % en peso de Fmoc-L-lisinil-metacrilato y un 1 % en peso de óxido de (2,4,6-trimetil benzoil)difenil-fosfina usando luz azul como iniciador de la polimerización. La desprotección se efectuó tal como se describe en el ejemplo 6. Tras la dilución de la mezcla de reacción que contenía dimetilformamida con 10 partes de agua, el polímero precipitado se puede secar y se puede usar fácilmente para la hilatura de las fibras. Tales fibras se recogerán en agua hasta una cantidad correspondiente al 20 % en peso de polímero seco, dando como resultado tejidos de tipo lana o de tipo seda con propiedades de intercambio de humedad que dependen del proceso de tejido usado.

Los ejemplos 12-17 se refieren a la fabricación de lentes intraoculares (LIO).

Ejemplo 12

Una LIO bicompuesta que consistía en una óptica preparada a partir de un copolímero de metacrilato de 2-hidroxi-etilo y L-lisina-amidil-acrilato y un háptico preparado a partir de un copolímero de metacrilato de 2-hidroxi-etilo, L-lisina-amidil-acrilato y metacrilato de metilo se fabricó mediante el procedimiento siguiente: se mezclaron un 45 % en peso de metacrilato de 2-hidroxi-etilo, un 45 % en peso de metacrilato de metilo, un 9 % en peso de Fmoc-L-lisina-amidil-acrilato, un 0,5 % en peso de dimetacrilato de etilenglicol, y un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo y se vertieron en moldes cilíndricos sellados de polipropileno de 15 x 15 mm moldeados por inyección. Los moldes se calentaron gradualmente de 20 °C a 100 °C durante un periodo de 48 horas. El copolímero resultante se retiró de los moldes, y se perforó un orificio de 6 mm en cada cilindro de polímero hasta una profundidad de 13 mm. Los cilindros se volvieron a colocar en los moldes, y los orificios se rellenaron con una mezcla de un 90 % en peso de metacrilato de 2-hidroxi-etilo, un 9 % en peso de Fmoc-L-lisina-amidil-acrilato, un 0,5 % en peso de dimetacrilato de etilenglicol y un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo, y los moldes se calentaron gradualmente hasta 80 °C durante un periodo de 36 horas.

Los cilindros se retiraron de los moldes y las partes superiores, inferiores y bordes se tornearon para formar bases de 1 mm de espesor. Las LIO se trataron para su desprotección tal como se describe en el ejemplo 6, produciendo una lente con una óptica blanda flexible y un háptico rígido pero aún hidrófilo.

Ejemplo 13

Se siguió el procedimiento para la producción de LIO descrito en el ejemplo 12, con la excepción de que se usó Fmoc-L-serinil-metacrilato en lugar de Fmoc-L-lisina-amidil-acrilato.

Ejemplo 14

Se siguió el procedimiento para la producción de LIO descrito en el ejemplo 12, con la excepción de que se usó Fmoc-L-treoninil-acrilato en lugar de Fmoc-L-lisina-amidil-acrilato.

Ejemplo 15

Se fabricó un copolímero mezclando un 60 % en peso de acrilato de 2-feniletilo, un 25 % en peso de metacrilato de 2-feniletilo, un 10 % en peso de Fmoc-tirosinil-metacrilato, un 3,5 % en peso de diacrilato de 1,4-butanodiol, un

1,5 % en peso de 2-(3'-metilil-2'-hidroxi-5'-metil fenil) benzotriazol y un 1,7 % en peso del iniciador térmico peroxidicarbonato de di-(terc-butilciclohexilo). La mezcla se vertió en moldes de polipropileno sellados en forma de LIO y se calentó gradualmente hasta 100 °C durante un periodo de 12 horas. Las LIO se trataron para su desprotección tal como se describe en el ejemplo 6.

#### Ejemplo 16

Se siguió el procedimiento del ejemplo 15, a excepción de que el Fmoc-tirosinil-metacrilato fue sustituido por Fmoc-tirosil-acrilato.

#### Ejemplo 17

Se siguió el procedimiento del ejemplo 15, a excepción de que el Fmoc-tirosinil-metacrilato fue sustituido por Fmoc-cisteinil-metacrilato.

Los ejemplos 18 y 19 se refieren a la fabricación de lentes de contacto.

#### Ejemplo 18: Lentes de contacto duras

Una mezcla de un 80 % en peso de metacrilato de metilo, un 19 % en peso de Fmoc-L-lisina-amidil-acrilato, un 0,5 % en peso de diacrilato de etilenglicol y un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo se polimerizó en moldes para la producción de lentes de contacto con calentamiento gradual tal como se ha descrito en los ejemplos anteriores. Tras la desprotección y el equilibrado de nuevo con solución salina tamponada con fosfato, las lentes de contacto duras contenían un 75-80 % de agua.

#### Ejemplo 19: Lentes de contacto blandas

Se polimerizaron un 85 % en peso de metacrilato de 2-hidroxi-etilo, un 14 % en peso de Fmoc-serinil-acrilato (SA), un 0,5 % en peso de diacrilato de etilenglicol y un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo en moldes para la producción de lentes de contacto con calentamiento gradual tal como se ha descrito en los ejemplos anteriores. La desprotección y el equilibrado de nuevo con solución salina tamponada con fosfato se efectuaron como en el ejemplo 18.

Los ejemplos 20 y 21 se refieren a la fabricación de sistemas de liberación de fármacos tópica, transdérmica y transcorneal, y sistémica (sistemas de liberación de fármacos oculares u ODDS) y a métodos para la carga de dichos dispositivos con sustancias farmacológicas. Fármacos generalmente útiles para su liberación usando ODDS incluyen fármacos antiglaucoma, por ejemplo,  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica, prostaglandinas, fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, anestésicos, analgésicos, agentes anticancerosos, inductores del lagrimeo y fármacos antiinfecciosos.

#### Ejemplo 20: ODDS para fármacos hidrófobos

Se fabricó un copolímero mezclando un 60 % en peso de acrilato de 2-feniletilo, un 30 % en peso de metacrilato de 2-feniletilo, un 5 % en peso de Fmoc-L-lisina-amidil-acrilato, un 3,5 % en peso de diacrilato de 1,4-butanodiol, un 1,5 % en peso del iniciador térmico peroxidicarbonato de di-(terc-butilciclohexilo). La mezcla se polimerizó en moldes de polipropileno para la producción de ODDS (ópticos y no ópticos) tal como se describe en el ejemplo 15.

#### Ejemplo 21: ODDS para fármacos hidrófilos

Un 80 % en peso de metacrilato de 2-hidroxi-etilo, un 19 % en peso de Fmoc-L-lisina-amidil-acrilato, un 0,5 % en peso de diacrilato de etilenglicol, un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo se polimerizaron en moldes para la producción de ODDS (ópticos y no ópticos) tal como se describe en el ejemplo 12.

#### Ejemplo 22: Carga de un ODDS con fármacos hidrófobos, por ejemplo, para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o la inflamación tras la cirugía de cataratas.

Los ODDS (ópticos y no ópticos) descritos en el ejemplo 20 se sumergieron durante 8 horas a temperatura ambiente en dimetilformamida que contenía 5 mg/ml de triamcinolona. A continuación, la lente se equilibró en solución salina durante 24 horas. Cada lente contenía 0,5 mg del fármaco. En lugar de triamcinolona, se pueden incorporar acetato de anecortave u otros esteroides hidrófobos en las lentes usando el mismo procedimiento de carga.

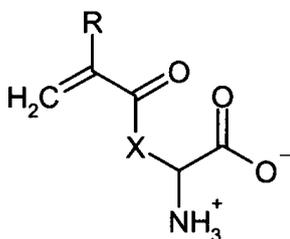
Ejemplo 23: Carga de un ODDS con fármacos hidrófilos, por ejemplo, para el tratamiento de inflamaciones oculares en general y de inflamación que se produce posteriormente a la cirugía de cataratas

5 Los ODDS (ópticos y no ópticos) descritos en el ejemplo 21 se sumergieron durante 8 horas a temperatura ambiente en dimetilformamida que contenía 20 mg/ml de dexametasona. A continuación, la lente se equilibró en solución salina que contenía 20 mg/ml de dexametasona durante 24 horas. Cada lente contenía 2 mg del fármaco.

10 Las LIO descritas en los ejemplos 12 a 17 pueden servir también como ODDS y se pueden cargar con un fármaco de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos 22 y 23. Por ejemplo, una LIO preparada tal como se explica en los ejemplos 12 a 17 se puede cargar con un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo para reducir o prevenir la inflamación que se produce normalmente tras la cirugía de cataratas.

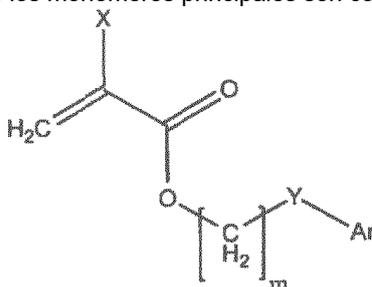
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso para la fabricación de una lente óptica, de un copolímero altamente biocompatible que comprende uno o más monómeros principales polimerizables, conteniendo los monómeros principales al menos un enlace etilénicamente insaturado, y uno o más comonómeros principales de fórmula



10 en la que:

- 10 X es -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-, -S-CH<sub>2</sub>-, y R es H o CH<sub>3</sub>; y en el que el copolímero incluye adicionalmente un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables.
- 15 2. El uso de la reivindicación 1, comprendiendo adicionalmente el polímero uno o más componentes seleccionados entre el grupo que consiste en un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de luz ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul.
- 20 3. El uso de la reivindicación 1, en el que el monómero principal es un monómero hidrófilo que es un éster o amida de hidroxialquilo, N-sustituido o no sustituido, de un ácido carboxílico alfa-, beta-insaturado, una N-vinil lactama o un ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico.
- 25 4. El uso de la reivindicación 1, en el que el monómero principal es un monómero hidrófobo que es un acrilato o metacrilato de alquilo, cicloalquilo o arilo, un itaconato mono- o disustituido, un estireno o un derivado de estireno, un acrilonitrilo, un éster vinílico, un éter vinílico, un éster alílico, o un acrilato o metacrilato que contiene flúor o silicio.
- 30 5. El uso de la reivindicación 1, en el que los monómeros principales son combinaciones de dos monómeros capaces de formar un hidrogel, seleccionándose las combinaciones de monómeros entre el grupo que consiste en metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo, vinil pirrolidona y metacrilato de hidroxietilo, vinil pirrolidona y metacrilato de metilo, metacrilato de glicerol y metacrilato de metilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y metacrilatos de hidroxialquilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y acrilatos con los grupos alquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y acetato de vinilo hidroxilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y propionato de vinilo hidroxilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y butirato de vinilo hidroxilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil lactamas, en concreto N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama y N-vinil piperidona, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y metacrilatos y acrilatos de N,N-dialquil amino etilo con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida e hidroxialquil vinil éteres con los grupos alquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi 2-hidroxietileno, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi 5-hidroxilo 3-oxapentano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi 8-hidroxilo 3,6-dioxaoctano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi 14-hidroxilo 3,6,9,12-tetraoxatetradecano; metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil morfolina; metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N,N-dialquil acrilamida con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y alquil vinil cetona con el grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil succinimida o N-vinil glutarimida, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil imidazol, y metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil 3-morfolinona.
- 45 6. El uso de la reivindicación 1, en el que los monómeros principales son compuestos de fórmula



en la que:

X es H o CH<sub>3</sub>; m es 0-10; Y es nada, O, S, o NR en el que R es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> (n = 1-10), iso-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Cl, Br, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

7. El uso de la reivindicación 6, comprendiendo adicionalmente uno o más componentes seleccionados entre el grupo que consiste en un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de luz ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul.

8. El uso de la reivindicación 6, en el que los monómeros principales se seleccionan entre el grupo que consiste en acrilato de 2-etilfenoxi, metacrilato de 2-etilfenoxi, acrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etiltiofenilo, acrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, acrilato de fenilo, metacrilato de fenilo, acrilato de bencilo, metacrilato de bencilo, acrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 2-feniletilo, acrilato de 3-fenilpropilo, metacrilato de 3-fenilpropilo, acrilato de 3-propilfenoxi, metacrilato de 3-propilfenoxi, acrilato de 4-butilfenoxi, metacrilato de 4-butilfenoxi, acrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 4-fenilbutilo, acrilato de 4-metilfenilo, metacrilato de 4-metilfenilo, acrilato de 4-metilbencilo, metacrilato de 4-metilbencilo, acrilato de 2,2-metilfeniletilo, metacrilato de 2,2-metilfeniletilo, acrilato de 2,3-metilfeniletilo, metacrilato de 2,3-metilfeniletilo, acrilato de 2,4-metilfeniletilo, metacrilato de 2,4-metilfeniletilo, acrilato de 2-(4-propilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-propilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, metacrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, acrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, metacrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, acrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, acrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, acrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo.

9. El uso de la reivindicación 6, en el que los monómeros principales son el acrilato de 2-feniletilo y el metacrilato de 2-feniletilo.

10. El uso de la reivindicación 1, en el que un primer monómero principal es un monómero cuyo homopolímero tiene un índice de refracción de al menos 1,50 y un segundo monómero principal es un monómero cuyo homopolímero tiene una temperatura de transición vítrea inferior a 30 °C.

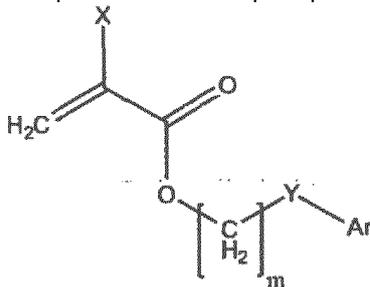
11. El uso de la reivindicación 10, comprendiendo adicionalmente el polímero uno o más componentes seleccionados entre el grupo que consiste en un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de luz ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul.

12. El uso de la reivindicación 10, en el que el primer monómero principal se selecciona entre el grupo que consiste en estireno, vinil carbazol, vinil naftaleno, acrilato de bencilo, acrilato de fenilo, acrilato de naftilo, acrilato de pentabromofenilo, acrilato de 2-fenoxietilo, metacrilato de 2-fenoxietilo y acrilato de 2,3-dibromopropilo; y en el que el segundo monómero principal se selecciona entre el grupo que consiste en acrilato de n-butilo, acrilato de n-hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de 2,3-dibromopropilo, acrilato de n-1 y 1-dihidroperfluorobutilo.

13. El uso de la reivindicación 10, comprendiendo adicionalmente el polímero un tercer monómero principal que es un monómero hidrófilo.

14. El uso de la reivindicación 13, en el que el tercer monómero principal se selecciona entre el grupo que consiste en N-vinil pirrolidona, un acrilato o metacrilato de hidroxialquilo tal como acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxipropilo, metacrilato de 3-hidroxipropilo, acrilato de 4-hidroxibutilo, metacrilato de 4-hidroxibutilo, acrilato de 2,3-dihidroxipropilo, o metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo, acrilamida, una N-alquil acrilamida tal como N-metil acrilamida, N-etil acrilamida, N-propil acrilamida, o N-butil acrilamida; ácido acrílico; y ácido metacrílico.

15. El uso de la reivindicación 1, en el que un primer monómero principal es un compuesto de fórmula



en la que:

X es H o CH<sub>3</sub>; m es 0-10; Y es nada, O, S, o NR en el que R es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> (n = 1-10), iso-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Cl, Br, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> o CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y en el que un segundo monómero principal es un monómero hidrófilo.

16. El uso de la reivindicación 15, comprendiendo adicionalmente el polímero uno o más componentes seleccionados entre el grupo que consiste en un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de luz ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul.

17. El uso de la reivindicación 15, en el que el segundo monómero principal se selecciona entre el grupo que consiste en acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, 2-N-etilacrilato pirrolidona, acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo, acrilato de 2,3-dihidroxipropilo, metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo, 2-N-vinil pirrolidona, monometacrilato de éter monometílico de óxido de polietileno:200, monometacrilato de óxido de polietileno:200, y dimetacrilato de óxido de polietileno:1000.

18. Una lente óptica fabricada a partir de un copolímero como en el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

19. La lente óptica de la reivindicación 18, en la que la lente es una lente de contacto blanda fabricada a partir del copolímero de hidrogel biocompatible de la reivindicación 5.

20. La lente óptica de la reivindicación 18, en la que la lente es una lente intraocular de hidrogel bicomponente biocompatible que consiste en una porción óptica y una porción háptica, en la que tanto la porción óptica como la háptica comprenden un copolímero de acuerdo con la reivindicación 5, y en la que el copolímero de la porción háptica tiene un contenido de agua en su forma hidratada inferior al del copolímero de la porción óptica.

21. La lente óptica de la reivindicación 18, en la que la lente es una lente intraocular plegable biocompatible que comprende un copolímero de acuerdo con las reivindicaciones 6-9.

22. La lente óptica de la reivindicación 18, en la que la lente es una lente de contacto blanda biocompatible que comprende un copolímero de acuerdo con las reivindicaciones 10-14 o una lente intraocular blanda plegable biocompatible que comprende un copolímero de acuerdo con las reivindicaciones 10-14.

23. La lente óptica de la reivindicación 18, en la que la lente es una lente intraocular, blanda y plegable, bicomponente biocompatible que consiste en una porción óptica y una porción háptica, en la que la porción óptica comprende un copolímero de acuerdo con las reivindicaciones 10-14.

24. La lente óptica de la reivindicación 18, en la que la lente es una lente intraocular blanda y plegable biocompatible que comprende un copolímero de acuerdo con las reivindicaciones 15-17 o una lente de contacto blanda biocompatible que comprende un copolímero de acuerdo con las reivindicaciones 15-17.

25. La lente óptica de la reivindicación 18, en la que la lente es una lente intraocular, blanda y plegable, bicomponente biocompatible que consiste en una porción óptica y una porción háptica, en la que la porción óptica comprende un copolímero de acuerdo con las reivindicaciones 15-17.

26. La lente óptica de acuerdo con las reivindicaciones 19-25, comprendiendo adicionalmente la lente un fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz.