

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 124**

51 Int. Cl.:

A61L 27/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2014 PCT/GB2014/050217**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14118522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2014 E 14704175 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2950831**

54 Título: **Nanoestructuras de carbono para el refuerzo de un tejido ocular**

30 Prioridad:

30.01.2013 US 201361758294 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2019

73 Titular/es:

**VEGA ESTRADA, ALFREDO (16.7%)
C/ Cabaña 1**

**03016 Alicante, ES;
ALIO Y SANZ, JORGE (16.7%);
RODRÍGUEZ REINOSO, FRANCISCO (16.7%);
SILVESTRE ALBERO, JOAQUÍN (16.7%);
BATAILLE, LAURENT (16.7%) y
VISSUM CORPORATION S.L. (16.7%)**

72 Inventor/es:

**VEGA ESTRADA, ALFREDO;
ALIO Y SANZ, JORGE;
RODRÍGUEZ REINOSO, FRANCISCO;
SILVESTRE ALBERO, JOAQUIN y
BATAILLE, LAURENT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 706 124 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

Nanoestructuras de carbono para el refuerzo de un tejido ocular

5

Ambito de invención

La presente invención hace referencia a una composición y método para reforzar tejidos biológicos que consiste en una mezcla de nanotubos de carbono y estructuras de grafeno.

10

Antecedentes

Se han explorado más en profundidad posibles aplicaciones biológicas de los nanotubos de carbono (CNT).

15

La principal dificultad de integrar dichos materiales en sistemas biológicos deriva de la dificultad de alcanzar dispersiones altamente estables en soluciones fisiológicas.

Para extender las aplicaciones de los nanotubos de carbono en química médica son necesarias dispersiones estables en fase acuosa.

20

Se ha demostrado que los nanotubos de carbono se pueden dispersar en solución acuosa mediante un método de envoltura con almidón y poli (vinilpirrolidona) o adhiriendo poli(etilenoóxido) con grupos monoamino terminales, glucosamina o éteres corona a los grupos carboxílicos de los SWNT oxidados.

25

Se considera el siguiente antecedente como el estado actual de la técnica:

La solicitud PCT No.2009018092 revela nanopartículas, tales como nanotubos de carbono u otros materiales que tienen extensas superficies aromáticas (por ejemplo, lámina de grafeno o nanotubos), que son usadas para la liberación de agentes activos tales como fármacos, marcadores o pigmentos (denominado por conveniencia como "fármaco") al interior de las células.

30

Las nanopartículas están funcionalizadas por un polímero hidrófilo para mantenerlas estables en suspensión. Esta molécula puede estar unida covalentemente a la nanopartícula, o puede ser adsorbida a la misma como una molécula anfifílica.

35

Las nanopartículas están acopladas al fármaco a través de enlaces supramoleculares, esto es, uniéndose al exterior de la nanopartícula a través de π - acumulación.

El fármaco también puede estar covalentemente unido al polímero hidrófilo, que se acopla a la nanopartícula mediante adhesión supramolecular. El fármaco es por lo tanto capaz de liberarse en el exterior de la célula. El fármaco se libera más rápidamente con pH bajos como encontramos, por ejemplo, en células tumorales.

40

Las nanopartículas funcionalizadas con el fármaco anclado también podrían ser dirigidas a células específicas a través de la modificación del polímero hidrófilo, por ejemplo, añadiendo un péptido RGD, o un anticuerpo, que está dirigido a las células que expresan integrinas, o un anticuerpo dirigido a un marcador de superficie celular.

45

El fármaco también puede unirse a un polímero hidrofílico de cadena ramificada, para que cada molécula de polímero pueda llevar más de un fármaco unido por un enlazador escindible.

50

La solicitud de patente de EE.UU. nº 20060199770 se refiere a los nanotubos de carbono funcionalizados en química médica y en inmunología.

La invención describe además un nanotubo de carbono funcionalizado, cuya superficie lleva covalentemente unidos grupos funcionales reactivos y/o activables que se distribuyen homogéneamente en la superficie, siendo el nanotubo de carbono funcionalizado sustancialmente intacto y soluble en solventes orgánicos y / o acuosos.

55

La solicitud PCT No.2012060592 se refiere a una película de recubrimiento que tiene un espesor de no más de 200 nm. en el que los nanotubos de carbono se mezclan con un polímero biocompatible, y la invención es ventajosa en el sentido que se ha confirmado que ajustando las proporciones de síntesis del polímero y los nanotubos de carbono se puede incrementar la biocompatibilidad y ajustar la fuerza mecánica, suprimiendo la toxicidad y la inflamación de la película de revestimiento que tiene un espesor de película ultrafina, pudiendo ser estas características utilizadas en artículos de equipamiento médico que se insertan en microvasos del cuerpo como dispositivos médicos de tamaño nanométrico y recubrimientos de alambre.

60

La solicitud PCT No.2006116752 proporciona artículos manufacturados que comprenden nanoestructuras biocompatibles, nanotubos y nanoporos para, por ejemplo, crecimiento de órganos, tejidos y / o células, por ejemplo,

65

para huesos, riñones o crecimiento del hígado, y usos del mismo, por ejemplo, para pruebas in vitro, en implantes in vivo, incluyendo su uso en la fabricación y uso de órganos artificiales, y terapias relacionadas.

5 La invención proporciona nanoestructuras de bloqueo que comprenden una pluralidad de nanoporos o nanotubos, en donde la entrada del nanoporo o nanotubo tiene un diámetro o tamaño más pequeño que el resto (el interior) del nanoporo o nanotubo. La invención también proporciona un biomaterial dual estructurado que comprende micro o macro poros y nanoporos.

10 E.S. Avetisov et al. divulgan en "Métodos no quirúrgicos y quirúrgicos de refuerzo de la esclera en Miopía progresiva" (Acta Ophthalmologica Scandinavica 1997: 75: 618-623) una inyección de fortalecimiento de la esclera en la cual se inyecta una dosis de composición polimérica líquida debajo de la cápsula de Tenon en la superficie escleral. Después de la polimerización, la composición forma sobre la superficie esclerótica una capa de gel espumado elástico para corregir las propiedades biomecánicas de la esclera. La composición es una mezcla de PVP, acrilamidahidrazida, acrilato de etilo (1: 1: 1) en solución acuosa.

15 Se sabe además que la patología ectásica corneal se caracteriza por el debilitamiento de las fibras de colágeno dentro del estroma de la córnea. Nanomateriales de carbono (nanotubos y grafeno) han demostrado incrementar las propiedades físicas de diferentes materiales y diferentes tejidos biológicos.

20 Se sabe también que la administración de medicamentos para la inhibición preventiva o activa de las complicaciones postquirúrgicas son problemáticas para el paciente, así como ineficaces debido a la toxicidad asociada con la continua administración tópica o sistémica.

25 La mayoría de los fármacos penetran mal a través de la córnea. La tasa de absorción corneal suele ser inicialmente alta pero disminuye rápidamente con la exposición adicional, un fenómeno que conduce a un período transitorio de sobredosis seguido de un período prolongado de niveles sub-terapéuticos previos a la administración de la siguiente dosis programada.

30 Por lo tanto, continúa siendo una necesidad imperiosa y no cubierta, el proporcionar nuevos medios y métodos utilizando composiciones de nanotubos de carbono para proporcionar un refuerzo eficaz de los tejidos biológicos.

35 Es un objeto de la presente invención divulgar una composición de dispersión para reforzar un tejido oftálmico que comprenda: una mezcla de nanomateriales de carbono; y una solución fisiológica; en donde los nanomateriales de carbono son nanotubos de carbono (CNT) mezclados con una estructura de grafeno seleccionada del grupo constituido por grafeno puro, óxido de grafito, óxido de grafito reducido y una combinación de los mismos.

Es un objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde además se incluya un surfactante biocompatible anclado a los nanomateriales de carbono.

40 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde los nanomateriales de carbono son nanotubos (CNT) mezclados con estructuras de grafeno; las CNTs y / o la estructura de grafeno están funcionalizadas con grupos superficiales. Es otro objeto de la presente invención, proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en el que el surfactante es seleccionado del grupo formado por: clorhidrato de glucosamina, sulfato de condroitina, almidón y una combinación de los mismos.

45 Es otro objeto de la presente invención facilitar la composición tal como se define anteriormente, en donde la estructura de grafeno es seleccionada del grupo formado por:
de: grafeno puro, óxido de grafito, óxido de grafito reducido y una combinación de los mismos.

50 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde la composición se encuentra en forma de dosificación de gotas, gel o atomizador/solución para nebulizar.

55 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde la composición es adaptada como material adhesivo.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde la composición es adaptada para facilitar la adherencia dentro del tejido, entre diferentes tejidos o entre el tejido y otras estructuras biocompatibles.

60 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde la composición es mezclada con un agente farmacéutico.

65 Es otro objeto de la presente invención facilitar la composición tal como se define anteriormente, en donde la composición se aplica directamente sobre el tejido o por medio de un espacio en forma de bolsillo para depositar la composición de dispersión dentro del tejido.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde los nanotubos de carbono son seleccionados del grupo formado por: nanotubos de pared simple (SWNT), nanotubos de doble pared (DWNT), nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT) y una combinación de los mismos.

5 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde los nanotubos de carbono se combinan con estructuras de grafeno en proporciones que van desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 99,99%.

10 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde los nanotubos de carbono tienen una longitud promedio de alrededor de 0.05 micras hasta unas 100 micras.

15 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde los nanotubos de carbono tienen en promedio (OD) un diámetro de aproximadamente menos de 1 nm. Es otro objeto de la presente invención, proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde los nanotubos de carbono tienen en promedio (OD) un diámetro de aproximadamente 1 nm hasta alrededor de 100 nm.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde los nanotubos de carbono tienen una pureza de carbono de más del 60%.

20 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde los nanotubos de carbono tienen preferiblemente una pureza de carbono de más del 95%. Es otro objeto de la presente invención, facilitar la composición tal como se define anteriormente, en donde la estructura de grafeno es de al menos una lámina de carbono con un grosor de aproximadamente 0,33 nm hasta alrededor de 1 nm.

25 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde la estructura de grafeno es un plano de grafeno 2D que tiene dimensiones en ambas direcciones desde aproximadamente 0.01 hasta 100 micras.

30 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde el surfactante está adherido a los nanomateriales de carbono.

35 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde el surfactante se selecciona del grupo formado por: monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos y la combinación de los mismos.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde el surfactante es una composición de fármacos seleccionada del grupo formada por: Ciclodextrina, laurocapram, cloruro de benzalconio y combinación de los mismos.

40 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde el surfactante es seleccionado del grupo formado por: amino azúcar, aminoácido, ácido poliamino carboxílico y combinación en esto.

45 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde el surfactante es poliéter tal como polietilenglicol.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde el surfactante cubre al menos el 1% de la superficie de los nanomateriales de carbono.

50 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde la solución fisiológica es una solución biocompatible como por ejemplo una solución acuosa, una solución salina o cualquier otra solución fisiológica.

55 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde la composición se combina además con un dispositivo (OVD) oftálmico viscoquirúrgico para obtener una mejor distribución dentro de los tejidos oculares.

60 Es otro objeto de la presente invención proporcionar la composición tal como se define anteriormente, en donde la composición se combina además con productos derivados de la sangre autóloga, como plasma rico en plaquetas o suero autólogo.

Es otro objeto de la presente invención divulgar un método de preparación de una composición de dispersión para reforzar un tejido oftálmico, que comprende los pasos de:

(a) Proporcionar una composición de dispersión que comprende: una mezcla de nanomateriales de carbono; y, una solución fisiológica.

(b) Obtención de la mezcla de carbono en forma dispersa utilizando la solución fisiológica; y,

5 (c) formar una suspensión estable del complejo; en el que el paso de proporcionar los nanomateriales de carbono comprenda proporcionar una mezcla de nanotubos de carbono (CNTs) y una estructura de grafeno seleccionados del grupo formado por grafeno puro, óxido de grafito, óxido de grafito reducido y una combinación en esto.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde el método además comprende una etapa de proporcione un surfactante biocompatible seleccionado del grupo formado por: dextrano, clorhidrato de glucosamina, sulfato condroitina, almidón y una combinación de los mismos.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde el método además comprende una etapa para unir el surfactante a la suspensión de nanomateriales de carbono.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde el método además comprende el paso de sonicar el complejo para mejorar la dispersión de los nanomateriales de carbono.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde el método además comprende el paso de seleccionar los grupos superficiales de entre los grupos formados por: grupos de oxígeno, grupos de nitrógeno y una combinación de los mismos.

25 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde la estructura de grafeno se selecciona del grupo formado por: grafeno puro, óxido de grafito, óxido de grafito reducido y una combinación de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además comprende el paso para proporcionar la composición como un material adhesivo.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además comprende el paso para proporcionar la composición para facilitar la adherencia dentro del tejido, entre diferentes tejidos o entre el tejido y otras estructuras biocompatibles.

35 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además el método comprende el paso de mezclar la composición con una composición de fármaco.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además el método comprende el paso de aplicar la composición directamente al tejido o por medio de un espacio con forma de bolsillo para depositar la composición de dispersión dentro del tejido.

40 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además el método comprende el paso de seleccionar los nanotubos de carbono del grupo formado por: nanotubos de pared simple (SWNT), nanotubos de doble pared (DWNT), nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT) y una combinación en estos.

45 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además el método comprende el paso de mezclar nanotubos de carbono con estructuras de grafeno en proporciones que van desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 99,99%.

50 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde se proporciona el paso adicional para proporcionar los nanotubos de carbono con una longitud promedio comprendida entre 0.05 micras hasta 100 micras.

55 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde se proporciona el paso adicional para proporcionar un diámetro promedio (OD) de los nanotubos de carbono menor de alrededor de 1nm.

60 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde se proporciona el paso adicional para proporcionar un diámetro promedio (OD) de los nanotubos de carbono de alrededor de 1nm hasta aproximadamente 100 nm.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde se proporciona el paso adicional para proporcionar la pureza del carbono de los nanotubos de carbono en más del 60%

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde se proporciona el paso adicional para proporcionar los nanotubos de carbono con una pureza preferentemente en más del 95%

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde la estructura de grafeno es de al menos una única lámina de carbono con un grosor de aproximadamente 0,33 nm hasta alrededor de 1 nm.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde la estructura de grafeno está constituida por planos de grafeno 2D que tienen dimensiones en ambas direcciones desde aproximadamente 0.01 hasta 100 micras.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además el método comprende el paso de la adherencia del surfactante a los nanomateriales de carbono.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además el método comprende el paso de seleccionar el surfactante del grupo formado por: monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos y una combinación de esto.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además el método comprende el paso de proporcionar el surfactante como una composición de fármaco seleccionada del grupo formado por: Ciclodextrina, Laurocapram, Benzalkonium Cloruro o combinación de los mismos.

25 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde además el método comprende el paso de seleccionar el surfactante del grupo formado por: amino azúcar, aminoácido, ácido poliamino carboxílico y una combinación de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente, en donde el surfactante es poliéter, preferiblemente polietilenglicol.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el método como se define anteriormente en donde el paso de proporcionar el surfactante cubre al menos el 1% de la superficie de lo nanomateriales de carbono.

Breve descripción

35 Para comprender la invención y ver cómo se podría implementar en la práctica, se describirán ahora algunas realizaciones preferentes, sin que sea un ejemplo limitante, acompañadas de referencias de dibujos, en los que:

La Fig. 1A ilustra la creación de un espacio con forma de bolsillo, dentro de un estroma corneal;

La Fig. 1B ilustra un estroma corneal que comprende composición de la presente invención;

40 La figura 2 ilustra una muestra de estroma corneal con tinción de azul Alcán.

La figura 3 ilustra una muestra de estroma corneal con tinción tricrómica Masson.

La figura 4 ilustra una muestra de estroma corneal con tinción tricrómica Masson, y

La figura 5 ilustra los resultados de la prueba biomecánica.

Descripción detallada

La siguiente descripción se proporciona a fin de permitir a cualquier persona experta en la técnica hacer uso de la invención y expone los mejores modos para llevar a cabo esta invención contemplados por el inventor.

50 Los nanomateriales de carbono son nanotubos de carbono (CNTs) mezclados con estructuras de grafeno puro o con estructuras de grafeno que contienen funcionalidades de superficie tales como grupos de superficie de oxígeno, grupos de superficie de nitrógeno o similares. Los nanotubos de carbono y / o el grafeno podrían estar funcionalizados.

55 La composición de la presente invención además comprende un surfactante biocompatible. El surfactante biocompatible se selecciona del grupo formado por: Dextrano, clorhidrato de glucosamina, Sulfato de condroitina, almidón y combinación de los mismos.

60 El término "tejidos biológicos" como se usa en el presente documento debe entenderse como tejidos oculares tales como la córnea, la esclera o similares.

El alcance de la composición de dispersión de la presente invención comprende las estructuras de grafeno combinadas con nanotubos de carbono en proporciones que van desde un 0,01% a un 99,99%.

65 La composición de dispersión puede estar en la forma de gotas, gel o atomizador/solución para nebulizar.

En otro alcance de la presente invención, la composición de dispersión está destinada a reforzar tejidos biológicos tales como el tejido oftálmico o para facilitar la adhesión dentro del tejido, entre diferentes tejidos o entre el tejido y otras estructuras biocompatibles.

5 Como se usa en el presente documento, el término "acerca de X" o "aproximadamente X" o "sustancialmente X" habitualmente se refiere a un rango de 25% menos que a 25% más que de X ($X \pm 25\%$), a veces $X \pm 20\%$, $X \pm 15\%$, $X \pm 10\%$ y preferiblemente $X \pm 5\%$.

10 En otra materialización de la presente invención, la composición de dispersión utilizada para reforzar los tejidos oculares se puede mezclar adicionalmente con un sistema de liberación de fármacos o vehículo farmacéutico como ciclodextrina u otros sistemas de liberación de fármacos para lograr una mejor y efectiva distribución del sistema de suministro del fármaco dentro del tejido, mejorando por lo tanto la calidad, las propiedades de la superficie y el rendimiento de los diversos sistemas de administración de fármacos.

15 El sistema de liberación de fármacos se utiliza además para obtener una distribución adecuada de la composición de dispersión de la presente invención.

20 El agente o sistema de administración de fármacos además se adaptará como vehículo farmacéutico para incorporar los nanotubos de carbono y las estructuras de grafeno dentro del tejido. La composición de la presente invención además mejora la biodisponibilidad de los medicamentos oculares.

25 La composición de dispersión de la presente invención puede ser usada junto con el dispositivo oftalmológico viscoquirúrgico (OVD) o con productos derivados de sangre autóloga para reforzar y obtener una mejor distribución dentro de los tejidos oculares.

30 La composición de dispersión de la presente invención puede ser usada junto con el dispositivo oftalmológico viscoquirúrgico (OVD) o con productos derivados de sangre autóloga para la oclusión en ruptura de tejidos (por ejemplo, ruptura de cápsula posterior durante la cirugía de cataratas) o para promover el crecimiento celular para ocluir agujeros maculares.

35 La composición de dispersión de la presente invención se puede combinar con productos derivados de sangre autóloga como el plasma rico en plaquetas o suero autólogo.

La composición de dispersión de la presente invención puede ser usada para inhibir la proliferación celular.

40 En otra materialización de la presente invención, la composición de dispersión de la presente invención puede ser usada como material adhesivo. La composición de dispersión se puede aplicar directamente al tejido o mediante la creación de un espacio con forma de bolsillo, para colocar la composición de dispersión dentro del tejido.

45 En otra materialización de la presente invención, la composición de dispersión de la presente invención puede ser mezclada con una composición farmacológica.

La composición de la presente invención puede ser combinada con un conjugado de fármacos oftálmicos los cuales promueven la difusión y liberación desde su portador hacia el entorno ocular circundante.

50 Además, se puede crear un espacio con forma de bolsillo dentro del tejido, ya sea por disección manual del tejido con cuchillito quirúrgico o mediante láser femtosegundo, de modo que la composición de dispersión pueda ser inyectada en el espacio con forma de bolsillo formado.

55 En otra materialización de la presente invención, la composición de dispersión utilizada como material adhesivo se puede aplicar directamente a la superficie del tejido con el fin de generar una gran área de contacto facilitando así la adherencia dentro del tejido, entre diferentes tejidos o entre el tejido y otras estructuras biocompatibles.

El término "nanotubos de carbono" se define aquí como un tubo que contiene una lámina de grafeno enrollada en un cilindro tan pequeño como de 1 nm de diámetro. Los Nanotubos (SWNTs) de pared simple y los nanotubos de pared múltiple (MWNTs), con muchas estructuras concéntricas, han sido sintetizados.

60 Los nanotubos pueden tener además propiedades electrónicas en función del ángulo (y por lo tanto quiralidad), con la cual se enrolla. En términos de propiedades electrónicas los nanotubos pueden ser metálicos, semiconductores de banda pequeña o semiconductores de banda ancha.

Los nanotubos de carbono pueden incluir otros materiales. Los tubos metálicos han mostrado conducción balística en escalas de longitud de una micra o más.

Los nanotubos de carbono, como se usan en este documento, incluyen estructuras que no son enteramente de carbono, tales como los nanotubos de BCN (Boro-Carbono-Nitrógeno). Los nanotubos de carbono actuales también pueden ser grafeno en otras formas. Esto incluye una única lámina de grafeno formada en una esfera, que constituye una nanoesfera de carbono, comúnmente conocida como buckyball o fullereno. Las láminas de grafeno también se incluyen.

La composición de la presente invención comprende nanotubos de carbono seleccionados del grupo formado por: nanotubo de pared simple (SWNT), nanotubo de pared doble (DWNT) y nanotubo de carbono de pared múltiple (MWCNT), y combinación de los mismos.

La composición de la presente invención preferiblemente comprende nanotubos de pared simple (SWNT). Los nanotubos de carbono tienen una longitud promedio de alrededor de 0.05 micras hasta unas 100 micras. Los nanotubos de carbono tienen un diámetro medio (OD) inferior a 1nm.

Los nanotubos de carbono tienen un diámetro promedio (OD) de aproximadamente 1 nm hasta 100 nm de promedio. Los nanotubos de carbono tienen una pureza de carbono superior al 60%, preferiblemente una pureza de carbono superior al 95%.

El término "lámina de Grafeno" en este documento se refiere al menos a una capa bidimensional de átomos de carbono enlazados con hidridación sp^2 con el espesor de un átomo.

Los términos grafeno o grafema se refieren aquí a ser considerados como equivalentes.

La composición de la presente invención comprende estructuras de grafeno seleccionadas del grupo formado por: grafeno puro, óxido de grafito, óxido de grafito reducido y sus combinaciones.

La lámina de grafeno de la presente invención puede incorporar óxido de grafito, un material laminar producido por la oxidación del grafito. En contraste con el grafito virgen, las láminas derivadas de grafeno en el óxido de grafito (láminas de óxido de grafeno) están muy oxigenadas, teniendo grupos funcionales hidroxilo y epóxido en sus planos basales, además de los grupos carbonilo y carboxilo ubicados en los bordes de la lámina. La presencia de estos grupos funcionales hace que las láminas de óxido de grafeno sean altamente hidrófilas, lo que permite que el óxido de grafito se hinche fácilmente y disperse en agua. La estructura de grafeno es además un plano 2D de grafeno con dimensiones en ambas direcciones desde aproximadamente 0,01 hasta varias micras, de aproximadamente 100 micras.

La presente invención comprende estructura de grafeno que es al menos una única lámina de carbono teniendo un espesor de aproximadamente 0,33 nm hasta aproximadamente 1 nm. Pueden formarse varias capas de carbono.

Los presentes nanotubos de carbono pueden ser fabricados mediante una variedad de procesos incluyendo los realizados por descarga de arco, ablación láser, deposición química en fase vapor (CVD) e Hipco. Hipco es el proceso de desproporción de CO de alta presión para la producción catalítica de SWNTs en flujo de gas continuo usando CO como materia prima para carbono y $Fe(CO)_5$ como el catalizador de hierro. Los SWNT son producidos mediante una corriente de CO, mezclada con una pequeña cantidad de $Fe(CO)_5$, a través de un reactor calentado.

La distribución de tamaños y diámetros de los nanotubos puede ser pre-seleccionada aproximadamente controlando la presión de CO.

La composición de la presente invención se formula preferiblemente en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación.

La composición de la presente invención que comprende nanotubos de carbono mejora el seguimiento de las células, la detección de microambientes, la liberación de agentes de transfección, y ensamblaje para incorporaciones con el cuerpo anfitrión. Los nanotubos de carbono se pueden también usar para óptica, resonancia magnética y agentes de contraste radiosonda para proporcionar mejores medios para evaluar la formación de tejidos. Los nanotubos de carbono se incorporan además en ensamblajes que proporcionan refuerzo estructural, así como confiriendo nuevas propiedades como la conductividad eléctrica en los ensamblajes pudiendo ayudar a dirigir el crecimiento celular.

Los efectos potenciales citotóxicos asociados a los nanotubos de carbono se pueden mitigar funcionalizando químicamente la superficie. En general, los nanotubos de carbono pueden desempeñar un papel integral como biomaterial único para la creación y el seguimiento de ingeniería tisular.

Existen varios tipos de nanotubos de carbono y estructuras relacionadas. Los nanotubos de carbono (CNTs) están clasificados como miembros de la familia de los fullerenos con una nanoestructura cilíndrica. Nanotubos de carbono de pared simple (SWCNTs) y nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNTs) son los dos tipos principales

de CNTs. La composición de la presente invención comprende preferiblemente nanotubos de pared simple (SWNTs) que tienen un diámetro de al menos 1 nanómetro, con una longitud de tubo que puede ser de muchos millones más de largo. La estructura de un SWNT puede conceptualizarse mediante el enrollamiento de una lámina de grafito de espesor monoatómico llamado grafeno en un cilindro sin costura.

5 Los nanotubos de pared múltiple (MWNT) consisten en múltiples capas enrolladas (tubos concéntricos) de grafeno. Los nanotubos de carbono de doble pared (DWNT) forman una clase especial de nanotubos porque su morfología y propiedades son similares a los de SWNT, pero su resistencia a agentes químicos ha mejorado significativamente.

10 Esto es especialmente importante cuando se requiere funcionalización así, es decir, el anclaje de funciones químicas en la superficie de los nanotubos con el fin de añadir nuevas propiedades al CNT. En el caso de SWNT la funcionalización covalente romperá los enlaces dobles C = C, dejando "agujeros" en la estructura del nanotubo y, por lo tanto, modificando tanto sus propiedades mecánicas como eléctricas.

15 Los SWCNTs, con una sola capa uniforme de carbono de tipo grafitico (denominado grafeno) en una conformación cilíndrica, tienen diámetros típicamente entre 0.5 nanómetros hasta 2 nanómetros y longitudes superiores a 1 nm.

Los SWCNTs funcionalizados son útiles para la liberación intracelular de fármacos ya que tienen la capacidad de atravesar membranas celulares. El espacio vacío que comprende el interior del nanotubo se puede rellenar de importantes moléculas en el plano biológico.

20 Los SWCNTs se dirigen a una célula específica o un tipo de tejido y actúan como vehículos de carga biológicos para transportar y entregar agentes terapéuticos inducidos por un estímulo bioquímico o biofísico. Además, los SWCNTs en sí mismos, pueden utilizarse como un agente terapéutico explotando sus propiedades físicas únicas.

25 En otra materialización de la presente invención, las CNT grafenizados son un híbrido que combina crecimiento de foliatos de grafito en las paredes de nanotubos de carbono pared múltiple o CNTs de estilo bambú. La ventaja fundamental de la estructura integrada de grafeno-CNT es la gran área superficial de la red 3D de los nanotubos de carbono, y la alta densidad de bordes del grafeno.

30 Los bordes de grafeno proporcionan una densidad de carga y reactividad significativamente mayores que el plano basal, pero son difíciles de organizar en una geometría tridimensional con alta geometría volumen-densidad.

35 Los CNT se alinean fácilmente en una geometría de alta densidad (es decir, un bosque alineado verticalmente) pero carece de superficies de carga de alta densidad; las paredes laterales de los CNTs son similares a los planos basales de grafeno y muestran baja densidad de carga, excepto en los bordes donde existen defectos. Depositando una alta densidad de foliatos de grafeno a lo largo de la longitud de los CNTs alineados se puede aumentar significativamente la capacidad total de carga por unidad de área nominal en comparación con otras nanoestructuras de carbono.

40 La cubierta externa de carbono de los SWCNTs puede estar covalentemente o no covalentemente funcionalizada con fracciones biológicas que se dirigen a tipos específicos de células o tejidos y / o agentes farmacéuticos.

45 La presente invención comprende además la unión de un surfactante al material de carbono. El surfactante es seleccionado del grupo formado por: monosacárido, disacárido, oligosacárido, polisacárido y la combinación de los mismos. El surfactante puede ser biocompatible.

50 El surfactante puede ser además un fármaco compuesto seleccionado del grupo formado por: ciclodextrina, Laurocapram, cloruro de benzalconio y combinación en estos. Además, el surfactante se selecciona del grupo formado por: amino azúcar, aminoácido, poliamino, Ácido carboxílico y la combinación de los mismos. El compuesto puede comprender además agentes surfactantes de poliéter biocompatibles como el polietilenglicol. El surfactante cubre al menos el 1% de la superficie de los nanomateriales de carbono.

55 La composición comprende además una solución fisiológica que es una solución biocompatible como una solución acuosa, una solución salina balanceada o cualquier otra solución biocompatible.

La presente invención presenta además un método para preparar una composición de dispersión para reforzar un tejido oftálmico, que comprende los pasos de:

- 60 (a) proporcionar: (i) una mezcla de nanoestructuras de carbono, y (ii) una solución fisiológica.
 (b) Obtención de la mezcla de carbono en forma dispersa utilizando la solución fisiológica, y
 (d) formación de una suspensión estable del complejo.

65 Los nanotubos de carbono son preferiblemente nanotubos de carbono (SWCNTs) de pared simple mezclados con estructuras de grafeno puro o con estructuras de grafeno funcionalizadas.

- 5 En otra materialización de la presente invención la composición comprende además un surfactante biocompatible unido a los nanomateriales de carbono. El surfactante se selecciona del grupo formado por: Dextrano, Clorhidrato de glucosamina, almidón sulfato de condroitina y combinación de los mismos. El surfactante es preferiblemente Dextrano.
- 10 En otra materialización de la presente invención, el método comprende además el paso de unir un surfactante a la suspensión de nanomateriales de carbono.
- El método comprende además el paso de sonificar el complejo para mejorar la dispersión de los nanomateriales de carbono.
- 15 En otra materialización de la presente invención, la estructura de grafeno se selecciona del grupo formado por: grafeno puro, óxido de grafito, óxido de grafito reducido y combinaciones de los mismos.
- En otra materialización de la presente invención, la composición se adapta como material adhesivo.
- La composición además se adapta para facilitar la adhesión dentro del tejido, entre diferentes tejidos o entre el tejido y otras estructuras biocompatibles.
- 20 En otra materialización de la presente invención, la composición se mezcla con un compuesto farmacológico.
- El SWCNTs funcionalizado es útil para el suministro de fármacos intracelular ya que tienen la capacidad de atravesar membranas celulares. El espacio vacío que comprende el interior del nanotubo se puede rellenar de importantes moléculas en el plano biológico.
- 25 Los SWCNTs se dirigen a una célula específica o un tipo de tejido y actúan como vehículos de carga biológicos para transportar y entregar agentes terapéuticos inducidos por un estímulo bioquímico o biofísico. Además, los SWCNTs en sí mismos, pueden utilizarse como un agente terapéutico explotando sus propiedades físicas únicas.
- 30 En otra materialización de la presente invención, la composición se aplica directamente sobre el tejido o por medio de un espacio en forma de bolsillo para colocar la composición de dispersión dentro del tejido.
- En otra materialización de la presente invención, los nanotubos de carbono se seleccionan del grupo formado por: nanotubos de pared simple (SWNT), nanotubos de doble pared (DWNT), nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT) y la combinación de los mismos.
- 35 En otra materialización de la presente invención, las estructuras de grafeno se combinan con nanotubos de carbono en proporciones que van desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente 99,99%.
- 40 En otra materialización de la presente invención, los tubos tienen de promedio una longitud de alrededor de 0.05 micras hasta unas 100 micras.
- En otra materialización de la presente invención, los nanotubos de carbono tienen de promedio un diámetro (OD) de aproximadamente menos de 1 nm.
- 45 En otra materialización de la presente invención, los nanotubos de carbono tienen de promedio un diámetro (OD) desde aproximadamente 1 nm a aproximadamente 100 nm.
- 50 En otra materialización de la presente invención, los nanotubos de carbono tienen una pureza de carbono de más del 60%.
- En otra materialización de la presente invención, los nanotubos de carbono tienen preferiblemente una pureza de carbono de más del 95%.
- 55 En otra materialización de la presente invención, la estructura de grafeno es de al menos una única lámina de carbono con un grosor desde aproximadamente 0,33 nm hasta 1 nm.
- En otra materialización de la presente invención, la estructura de grafeno es un plano de grafeno 2D que tiene dimensiones en ambas direcciones desde aproximadamente 0.01 hasta 100 micras.
- 60 En otra materialización de la presente invención, el surfactante está adherido a los materiales de carbono.
- En otra materialización de la presente invención, el surfactante se selecciona del grupo formado por: monosacárido, disacárido, oligosacárido, polisacárido y combinación de los mismos.
- 65

En otra materialización de la presente invención, el surfactante es una composición de fármacos seleccionado del grupo formado por: ciclodextrina, laurocapram, cloruro de benzalconio o una combinación de los mismos.

5 En otra materialización de la presente invención, el surfactante se selecciona del grupo formado por: amino azúcar, aminoácido, ácido poliamino carboxílico y combinación de los mismos.

En otra materialización de la presente invención, el surfactante es poliéter preferiblemente polietilenglicol

10 En otra materialización de la presente invención, el surfactante cubre al menos el 1% de la superficie de los nanomateriales de carbono.

Se llevó a cabo un protocolo experimental donde se incluyeron 24 ojos de conejo. La población bajo estudio se dividió en 4 grupos diferentes: Grupo 1 (grupo control): 5 ojos sin cirugía.

15 Hacemos referencia ahora a la Fig. 1A que muestra al Grupo 2 (Grupo de bolsillo): La Fig. 1A ilustra un espacio con forma de bolsillo que se formó en medio del estroma corneal. En la superficie de la córnea se marcó un círculo de 6 mm de diámetro. Luego se realizó una incisión vertical de una profundidad de aproximadamente ca. 300 micras utilizando un cuchillete calibrado de diamante. Finalmente, se realizó la disección del estroma corneal a través de un

20 Hacemos referencia ahora a la Fig. 1B que muestra al Grupo 3 (Grupo de referencia 1); Fig. 1B ilustra los ojos en los que se creó un espacio en forma de bolsillo y una dispersión formada por nanotubos de carbono (CNT) mezclados con solución salina que fue inyectada dentro del espacio en forma de bolsillo. La concentración de la composición es de 0,1 mg / ml.

25 Grupo 4 (Grupo de referencia 2): ojos en los que se creó un espacio en forma de bolsillo y una dispersión formada por nanotubos de carbono (CNT) mezclados con solución salina que fue inyectada dentro del espacio de bolsillo.

30 Hacemos referencia ahora a la Fig. 1B que muestra la córnea incluyendo la composición de dispersión de la presente invención formada por los nanotubos de carbono (CNT) mezclado con solución salina. Después de la inyección conteniendo la composición CNTs, los modelos de ojo se mantuvieron en observación durante un período de 3 meses. Posteriormente, se llevó a cabo la eutanasia en los conejos y la enucleación de los ojos. La seguridad y biocompatibilidad de la composición de dispersión de CNTs en el tejido corneal fue evaluada 3 meses después de la cirugía mediante análisis patológico de las muestras.

35 La composición de dispersión de la presente invención, reforzada con grafeno y un agente surfactante han mejorado las propiedades de transparencia en comparación con composición que contiene CNT / solución salina sin agente surfactante adicional.

40 Se llevaron a cabo mediciones de tensión-deformación para determinar más aún el grado de elasticidad del tejido corneal y por lo tanto, las propiedades mecánicas de la córnea. Para ello se diseccionó una tira de tejido corneal con una dimensión de 5x20mm que se sujetó en un probador de biomaterial (prensa mecánica). El módulo de Young se calculó en megapascales (MPa) para evaluar las propiedades mecánicas de las muestras.

45 Evaluación de patología

Hacemos referencia ahora a la Fig. 3 que ilustra una muestra de estroma corneal con tricrómico de Masson. Las flechas rojas indican los nantubos de carbone dentro del tejido corneal.

50 Se ilustra además que no hay signos de inflamación activa después del procedimiento. Esto último está corroborado al realizarse la tinción tricrómica de Masson.

55 Hacemos referencia ahora a la Fig. 4 que presenta una muestra de estroma corneal con tinción tricrómica de Masson, mientras que el círculo rojo indica la fuerte adhesión del tejido con las CNTs. Además se presenta la muestra del estroma corneal con tinción de azul Alcian que ilustra que no hay cicatrices fibrosas ni alteraciones en los mucopolisacáridos del estroma corneal.

60 La figura 4 ilustra otra muestra con Tinción tricrómica Masson para mostrar que no hay inflamación y ninguna reacción de cuerpo extraño de células gigantes contra los CNT implantados. También se muestra una mayor adherencia del tejido alrededor de la zona de los CNT. En el informe de patología se observaron otros hallazgos interesantes como la ausencia de neovascularización y que no hubo apoptosis de los queratocitos en las muestras examinadas.

65

Evaluación biomecánica

Tabla 1

Módulo de Young (MPa) por grupos:

CONTROL 12,1+_{2,5}

5 BOLSILLO 12,0+_{4,2}

REFERENCIA 1 11,8+_{1,3}

REFERENCIA 2 13,0+_{3,9}

La tabla 1 muestra el módulo de Young obtenido en cada una de las muestras.

10 El módulo de Young es también conocido como el módulo de tracción o módulo elástico, que mide la rigidez de un material y además caracteriza dicho material. El módulo de Young presenta el ratio de estrés uniaxial sobre la tensión uniaxial en el que se basa la ley de Hooke. La tabla ilustra una tendencia hacia una mayor rigidez en la muestra Referencia 2 (CNT 1mg / ml), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

15 Hacemos referencia ahora a la Fig. 5 que muestra los resultados de la evaluación biomecánica. El protocolo experimental confirma más aún que los nanotubos de carbono son biocompatibles con el tejido corneal como lo demuestra la evaluación de patología.

20 Los trastornos ectásicos de la córnea se caracterizan por el debilitamiento de las fibras de colágeno dentro del estroma corneal. El protocolo experimental demuestra que los nanomateriales de carbono tales como los nanotubos de carbono y el grafeno aumentan las propiedades físicas de diferentes materiales y diferentes tejidos biológicos.

25 Aplicar los CNTs de la presente invención al tejido corneal es un procedimiento seguro ya que estas nanoestructuras de carbono no inducen cicatrización fibrosa, reacción de cuerpo extraño de células gigantes, neovascularización o apoptosis de las células.

El análisis patológico mostró además una fuerte adherencia entre las fibras de colágeno corneal y los CNTs.

30 La evaluación biomecánica muestra que después de la implantación de los CNT, hay una tendencia hacia un tejido corneal más rígido, aunque estos cambios no fueron estadísticamente significativos. Esto último puede ser debido al pequeño tamaño muestral que fue analizado en el experimento actual, o porque una mejor distribución del material a lo largo del tejido sería necesaria para obtener un mayor reforzamiento del estroma corneal.

35 Se puede lograr una mejor dispersión de la CNT usando moléculas de dosificación de fármacos (por ejemplo, ciclodextrina, laurocapram, cloruro de benzalconio) u otros sistemas de dosificación de fármacos o vehículos farmacéuticos.

40 Otros protocolos experimentales que utilizan estas moléculas se están llevando a cabo para confirmar esta hipótesis. Nosotros también planteamos la hipótesis de que el uso de otros nanomateriales de carbono, como el grafeno, o una mezcla de grafeno / composición CNTs inducirá un reforzamiento adicional del tejido en el que se aplica la composición.

45 La mejora de la dispersión conducirá a una composición más transparente. En el presente experimento, la dispersión estaba compuesta solo por nanotubos de carbono y solución salina sin ningún surfactante. Otra nanoestructura de carbono, como el grafeno, o una mezcla de grafeno /CNTs, pueden ser adaptados conjuntamente con surfactantes, pudiendo mejorar aún más la transparencia de la composición de dispersión.

50 Las nanoestructuras de carbono son biocompatibles y seguras para el estroma corneal.

Otros experimentos han demostrado también que las nanoestructuras de carbono tienen la capacidad de aumentar la rigidez de otros materiales como en construcción, textil, electrónica, biología y otros materiales industriales y otras estructuras compuestas por fibras de colágeno. Así, los nanomateriales de carbono refuerzan las fibras de colágeno corneales y otros tejidos del globo ocular.

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición de dispersión para reforzamiento de un tejido oftálmico que comprende:
- 5 a. una mezcla de nanomateriales de carbono; y
b. una solución fisiológica;
- en donde dicho nanomaterial de carbono son nanotubos de carbono (CNTs) mezclados con una estructura de grafeno seleccionada del grupo formado por grafeno puro, óxido de grafito, óxido de grafito reducido y una combinación de estos.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, que comprende además un surfactante biocompatible unido al nanomaterial de carbono.
- 15 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho tensioactivo se selecciona del grupo formado por: clorhidrato de glucosamina, sulfato de condroitina, almidón, monosacárido, disacárido, oligosacárido, polisacárido, amino azúcar, aminoácido, ácido poliamino carboxílico y cualquier combinación de estos.
- 20 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho surfactante es una composición de fármacos seleccionada del grupo formado por: ciclodextrina, laurocapram, cloruro de benzalconio y cualquier combinación de los mismos.
- 25 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho surfactante es un poliéter, dicho poliéter es polietilen glicol.
- 30 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho surfactante cubre al menos el 1% de la superficie de los nanomateriales de carbono.
- 35 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno de los siguientes es requisito:
a. Dichos CNTs y/o la estructura de grafeno están funcionalizados con grupos de superficie;
b. Dicha composición se encuentra en una forma de dosificación seleccionada del grupo formado por gotas, gel y atomizador o solución para nebulizar;
c. Dicha composición además es adaptada para facilitar la adherencia dentro del tejido, entre diferentes tejidos, o entre el tejido y otra estructura biocompatible.
d. Dicha composición se mezcla con un agente farmacológico; y
e. Dicha composición está adaptada para ser aplicada en una forma seleccionada del grupo formado por: directamente al tejido; y por medio de un espacio con forma de bolsillo para colocar dicha composición de dispersión dentro de dicho tejido.
- 40 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno de los siguientes es requisito:
a. Dichos nanotubos de carbono se seleccionan del grupo formado por: nanotubos de pared simple (SWNT), nanotubos de pared doble (DWNT), nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT) y una combinación estos;
b. La fracción de nanotubos de carbono en dicha mezcla de nanomateriales de carbono se encuentra entre el 0,01% y 99.99%;
c. dichos nanotubos de carbono se caracterizan por una longitud media que se extiende entre 0,05 μm y 100 μm ;
d. Dicha estructura de grafeno es un plano de grafeno 2D que tiene dimensiones en ambas direcciones desde 0.01 a 100 μm ;
e. dichos nanotubos de carbono se caracterizan por un diámetro promedio (OD) de menos de 1 nm; y
f. dichos nanotubos de carbono se caracterizan por un diámetro de promedio (OD) entre 1 nm y 100 nm.
- 45 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno de los siguientes es requisito:
a. Dichos nanotubos de carbono tienen una pureza de carbono de más del 60%;
b. dicha estructura de grafeno es al menos una única capa de carbono que tiene un espesor de entre 0,33 nm y 1 nm;
c. Dicha solución fisiológica es una solución salina biocompatible.
d. Dicha composición se combina además con un dispositivo oftalmológico viscoquirúrgico (OVD) para obtener una mejor distribución dentro de los tejidos oculares, y
e. Dicha composición se combina además con al menos uno de los productos derivados de la sangre autóloga; dicho producto derivado de la sangre autóloga es seleccionado del grupo formado por plasma rico en plaquetas o suero autólogo.
- 50 55 60

10. Un método de preparación de una composición de dispersión para reforzamiento de un tejido oftálmico comprende:
- a. Proporcionar una composición de dispersión que comprenda:
- 5 i. una mezcla de nanomateriales de carbono; y
 ii. una solución fisiológica;
- b. obtener dicha mezcla de carbono en forma dispersa utilizando dicha solución fisiológica; y
- c. formar una suspensión estable del complejo;
- 10 en donde dicho paso de proporcionar una mezcla de nanomateriales de carbono comprenda proporcionar una mezcla de nanotubos de carbono (CNT) y una estructura de grafeno seleccionada del grupo formado por grafeno puro, óxido de grafito, óxido de grafito reducido y una combinación de estos.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde uno de los siguientes es requisito:
- 15 a. adicionalmente comprende proporcionar un surfactante biocompatible; dicho surfactante se selecciona del grupo formado por: dextrano, clorhidrato de glucosamina, sulfato de condroitina, almidón, monosacárido, disacárido, oligosacárido, polisacárido, amino azúcar, aminoácido, poliamino carboxílico ácido y cualquier combinación de los mismos;
- 20 b. adicionalmente comprende la unión de dicho surfactante a dicho nanomaterial de carbono;
- 20 c. adicionalmente comprende proporcionar dicho surfactante como una composición de fármacos seleccionados del grupo formado por ciclodextrina, laurocapam, cloruro de benzalconio y cualquier combinación en estos; y
- 25 d. dicho surfactante es un poliéter; dicho poliéter es polietilenglicol.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho paso de proporcionar dicho surfactante cubra al menos el 1% de la superficie del nanomaterial de carbono.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde uno de los siguientes es requisito:
- 30 a. adicionalmente comprende funcionalizar dicho CNTs y / o dicho material de grafeno con grupos de superficie.
- 30 b. adicionalmente comprende seleccionar al menos un grupo de superficie del grupo formado por grupos de oxígeno, grupos de nitrógeno y una combinación en estos;
- 35 c. adicionalmente comprende proveer dicha composición como un material adhesivo;
- 35 d. adicionalmente comprende proveer dicha composición para facilitar la adhesión dentro del tejido, entre los diferentes tejidos para facilitar la adhesión dentro del tejido, entre los diferentes tejidos, o entre los tejidos y otras estructuras biocompatibles; y
- 40 e. adicionalmente comprende mezclar dicha composición con una composición de fármaco.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde uno de los siguientes es requisito:
- 40 a. adicionalmente comprende seleccionar dichos nanotubos de carbono del grupo que formado por nanotubos de pared simple (SWNT), nanotubos de pared doble (DWNT), nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT) y una combinación de los mismos;
- 45 b. Dicho paso de proporcionar nanotubos de carbono comprende proporcionar nanotubos de carbono que tienen una longitud media de entre 0,05 μm y 100 μm ;
- 45 c. Dicho paso de proporcionar nanotubos de carbono comprende proporcionar nanotubos de carbono que tienen un diámetro promedio (OD) de menos de 1 nm;
- 50 d. Dicho paso de proporcionar nanotubos de carbono comprende proporcionar nanotubos de carbono que tienen un diámetro promedio (OD) de entre 1 nm y 100 nm; y
- 50 e. Dicho paso de proporcionar nanotubos de carbono comprende proporcionar nanotubos de carbono que tienen una pureza de carbono superior al 60%.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde uno de los siguientes es requisito:
- 55 a. adicionalmente comprende la mezcla de dichos nanotubos de carbono con estructuras de grafeno en proporciones que van desde 0.01% a 99.99%; y
- 60 b. adicionalmente comprende sonicar dicho complejo para mejorar la dispersión de los nanomateriales de carbono.

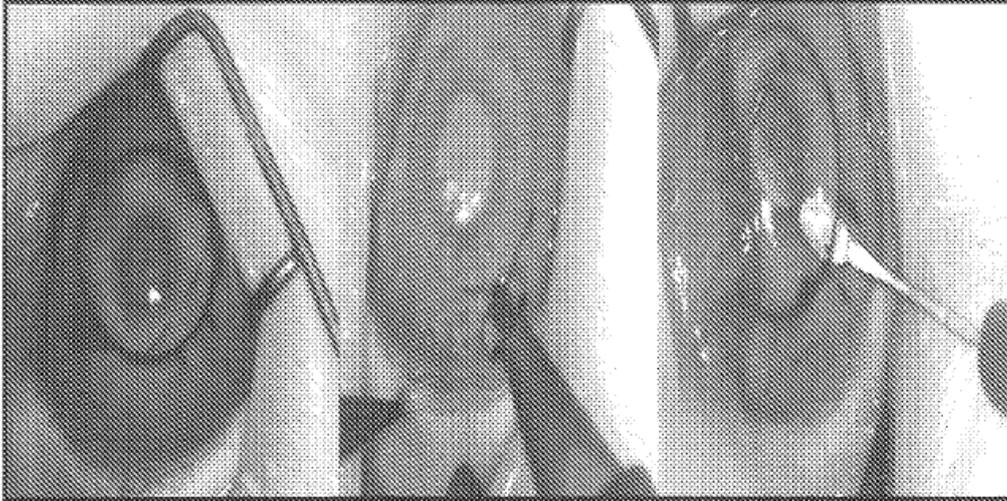


FIGURA 1A

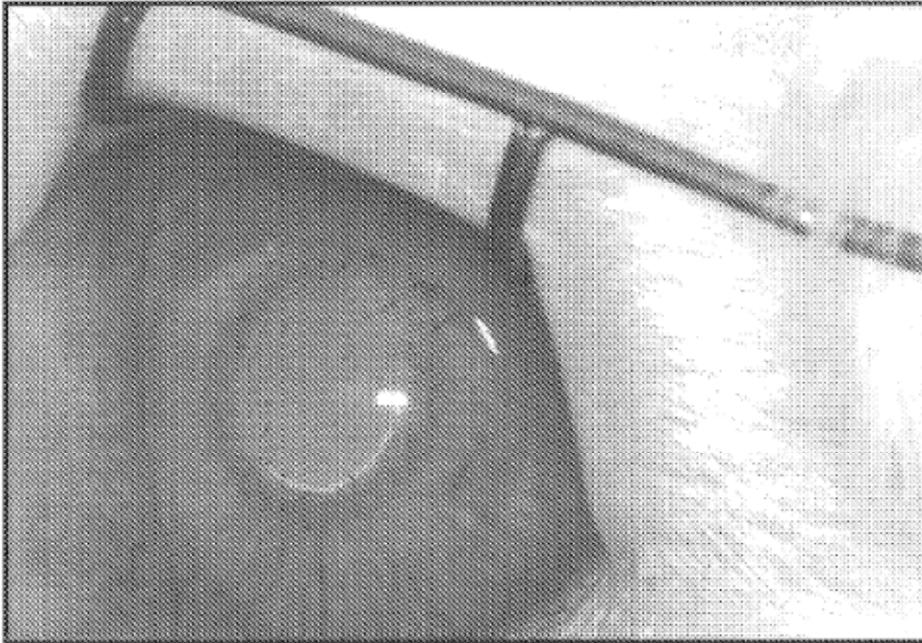


FIGURA 1B

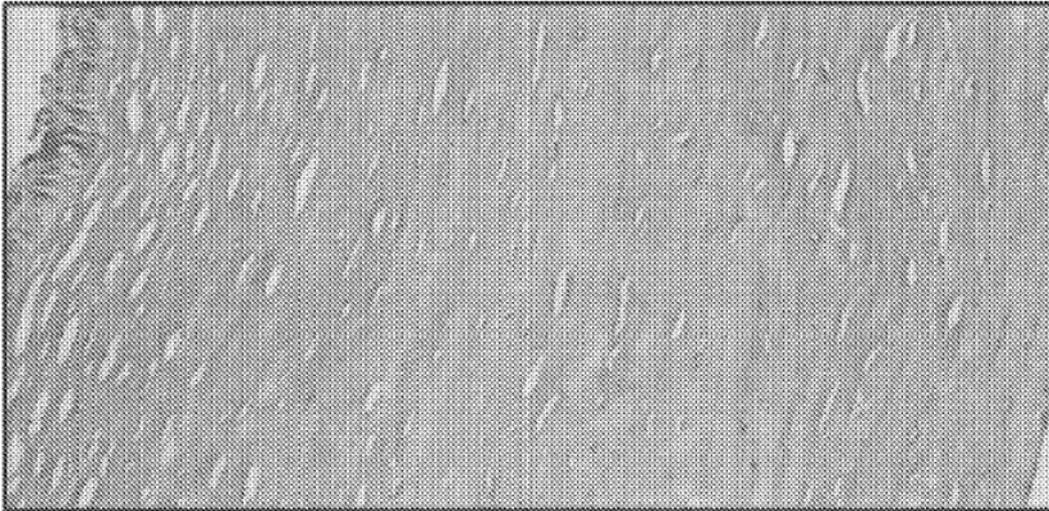


FIGURA 2

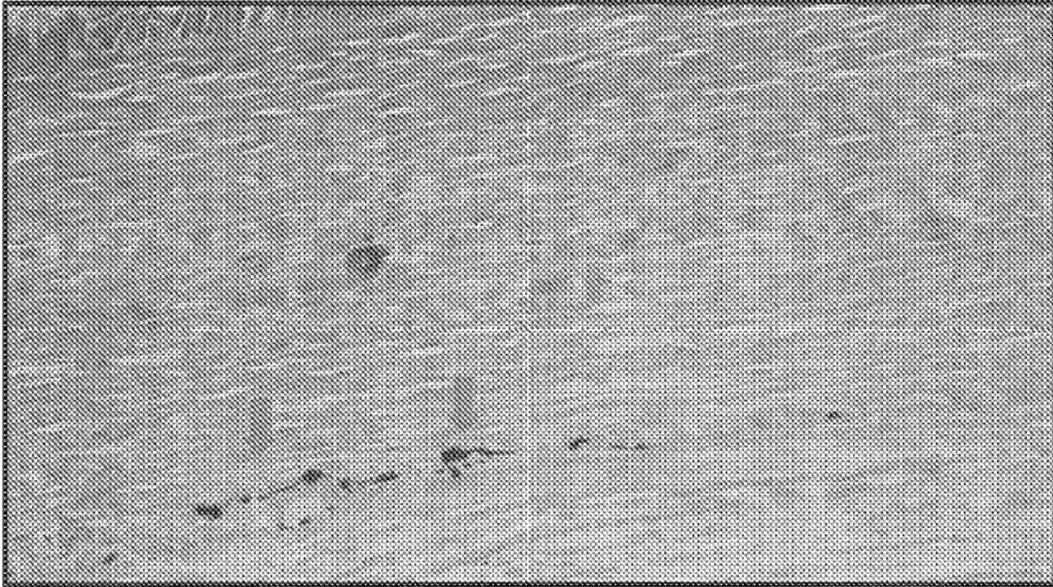


FIGURA 3

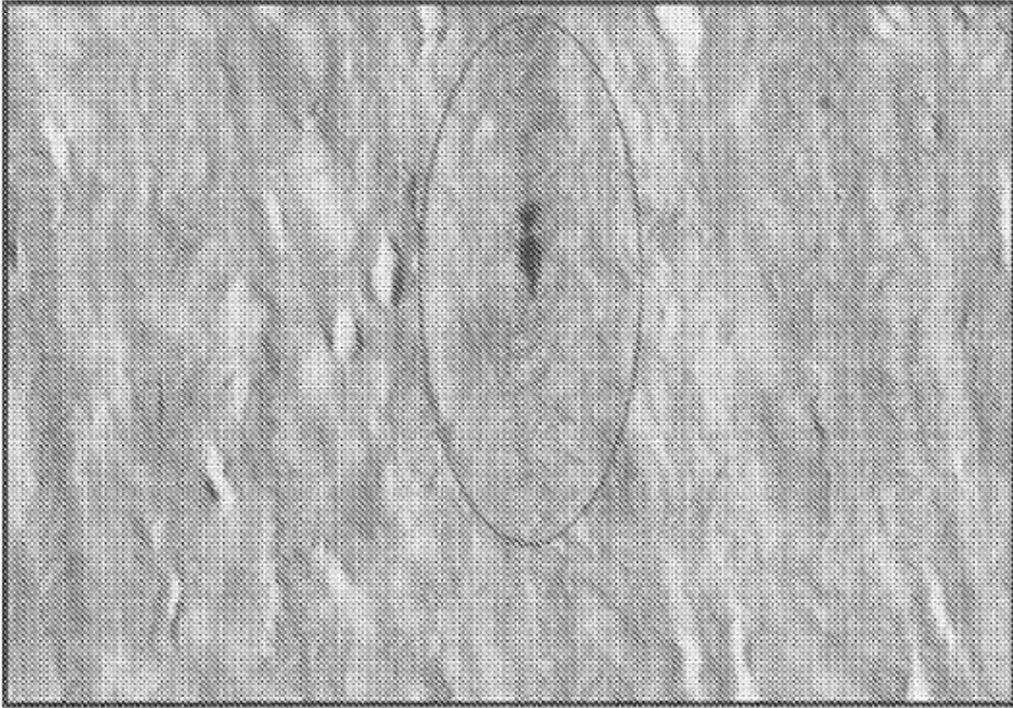


FIGURA 4

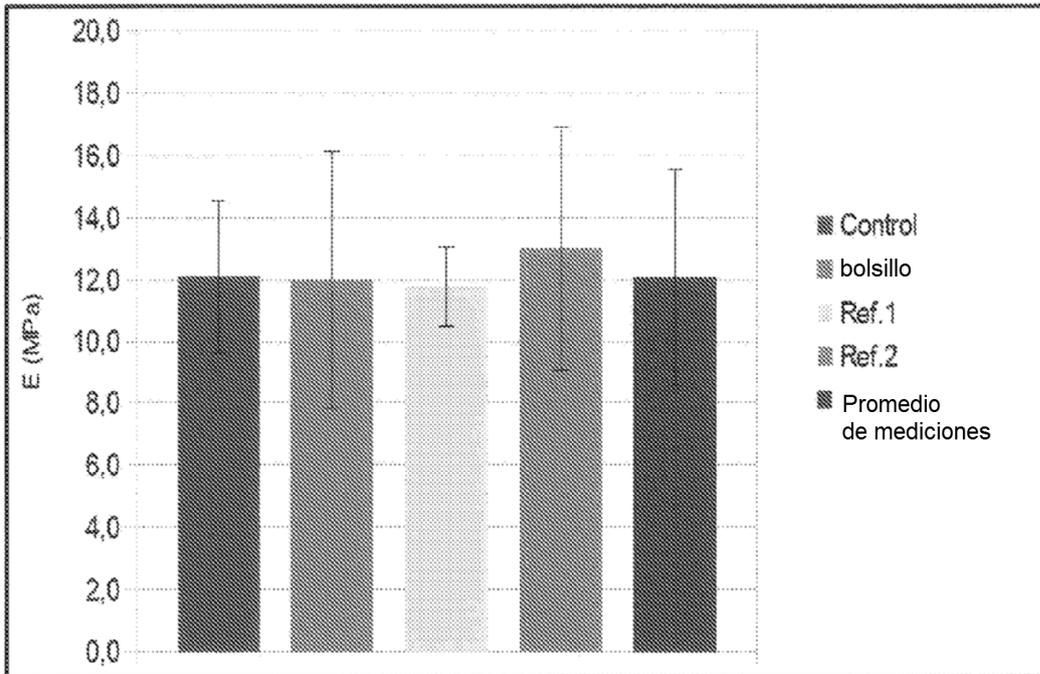


FIGURA 5