



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 202**

51 Int. Cl.:
A61K 31/765 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03752163 .0**
86 Fecha de presentación : **11.09.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1539196**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Tampones vítreo-retinales a base de fluidos de fluorosilicona.**

30 Prioridad: **19.09.2002 US 247452**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **BAUSCH & LOMB INCORPORATED**
One Bausch & Lomb Place
Rochester, New York 14604-2701, US

72 Inventor/es: **Kunzler, Jay, F.;**
Salamone, Joseph, C. y
Ozark, Richard, M.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Tampones vítreo-retinales a base de fluidos de fluorosilicona.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos fluidos de fluorosilicona, y más en particular, a fluidos de fluorosilicona útiles como tampones oculares fluidos de alta densidad y métodos para producir los fluidos de fluorosilicona.

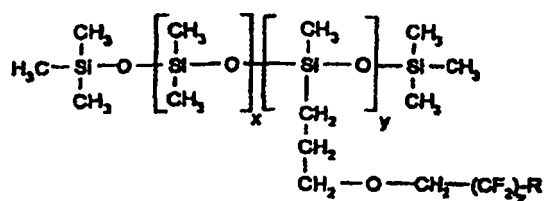
10 **Antecedentes de la invención**

Los tampones oculares son substitutos del cuerpo vítreo que se utilizan para recolocación de la retina de un ojo en casos en que en los que no puede conseguirse volver a unirla por curado natural o por coagulación con láser. El propósito de un sustituto del cuerpo vítreo es el de proporcionar un tampón de la retina a largo plazo, es decir, que presente una presión del tampón ideal (fuerza/área) para situar y mantener la retina en su lugar sin que se dañe al mismo tiempo la retina. La presión del tampón es una función de la densidad del polímero del tampón y el volumen ocupado por el mismo en el cuerpo vítreo. El tampón ideal es no-tóxico, químicamente inerte y altamente transparente. Los tampones comerciales utilizados hoy día incluyen líquidos de perfluorocarburo, soluciones salinas equilibradas, aceite de silicona o fluidos y gases tales como aire, hexafluoruro de azufre (SF₆) y perfluorocarburos (PFC). El tipo de tampón utilizado depende de la de la gravedad del desprendimiento retinal. La adición de un fluido de PFC que tiene un alto peso específico, de aproximadamente 1,7 a 2,0 g/cm³, expulsa el fluido subretinal a la cavidad del cuerpo vítreo y empuja a la retina a su lugar. Estos fluidos permiten la recolocación de la retina desprendida de forma muy eficaz, pero solo se pueden emplear por aplicación a corto plazo debido a que el uso del fluido de PFC a largo plazo conduce a necrosis de la retina. Se cree que esto es debido a una combinación de la alta solubilidad del oxígeno en los fluidos PFC y la alta densidad de los fluidos PFC. El aceite de silicona es el tamponado preferido en casos de desprendimiento grave, cuando el tampón se usa seis meses o más tiempo. El aceite de silicona, sin embargo, tiene una densidad de menos de 1 (0,98 g/cm³) y solo es útil por tanto para desprendimiento retinal de la porción superior del ojo. El aceite de silicona en el cuerpo vítreo migrará a la posición superior del cuerpo vítreo solamente y es inaceptable en casos de desprendimientos retinales inferiores o donde puede existir riesgo de vítreoretinopatía en la posición inferior del cuerpo vítreo. Además, para un ojo afáquico, el aceite de silicona tenderá a trasladarse a la cámara anterior del ojo durante el sueño y se pondrá en contacto con el endotelio corneal, dando lugar a una serie de defectos oculares graves.

Debido a las desventajas señaladas de los tampones oculares comerciales actuales, existe la necesidad de contar con tampones relativamente fáciles de sintetizar y purificar cuya viscosidad y densidad puedan ser controladas.

35 **Compendio de la invención**

La presente invención es un nuevo tampón de fluido vítreoretinal de alta densidad que se basa en un fluido de fluorosilicona. Los fluidos de fluorosilicona de la presente invención, preferidos, tienen la estructura general representada en la siguiente Fórmula 1:



Formula 1

55 donde x es un entero menor de 500; y es un entero menor de 500; x+y es igual a un entero superior a 1 y menor de 1000; z es un entero de menos de 100; y R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor.

En la Patente WO 94/18253 se describen otros polisiloxanos fluorados, en que los monómeros que contienen polisiloxanos tienen al menos una cadena lateral fluorada polar, que muestra compatibilidad y solubilidad mejoradas en componentes hidrófilos. La Patente WO 97/20852 describe una clase de unidades monoméricas que contienen siloxano fluorado y su utilización en la reducción del módulo de hidrogeles.

Los tampones vitreoretinales de fluido de fluorosilicona de alta densidad son relativamente fáciles de sintetizar y purificar. Así mismo, tanto la viscosidad y densidad puede controlarse a través del respectivo grado de polimerización y grado de sustitución de la cadena fluorada lateral.

Según esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un tampón vitreoretinal de alta densidad.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la manufactura de un tampón vítreo-retinal de alta densidad.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la manufactura de tampones vitreoretinales que permite controlar la densidad y viscosidad de los tampones vitreoretinales.

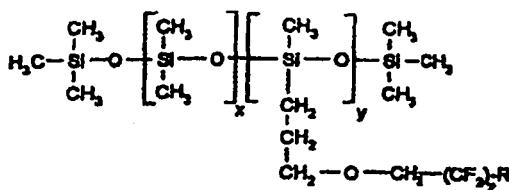
Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un tampón vítreoretinal adecuado para usarlo en el ojo en un plazo relativamente largo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la manufactura y utilización de un tampón vítreoretinal adecuado para uso en un plazo relativamente largo en el ojo.

Estos y otros objetivos y ventajas de la presente invención, algunos de los cuales están escritos específicamente y otros que no lo están, quedarán de manifiesto con la descripción detallada y reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un tampón vítreo-retinal de alta densidad basado en un fluido de fluorosilicona. Los fluidos de fluorosilicona preferidos de la presente invención tienen la estructura general ilustrada en la Fórmula 1 dada a continuación:



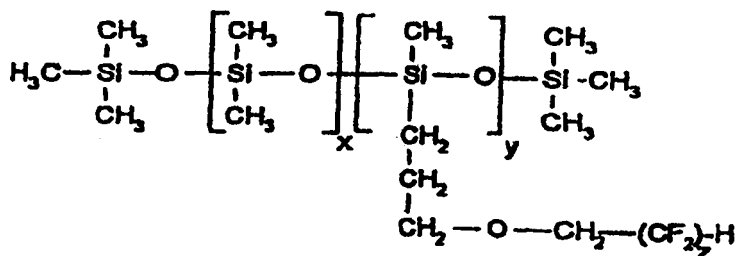
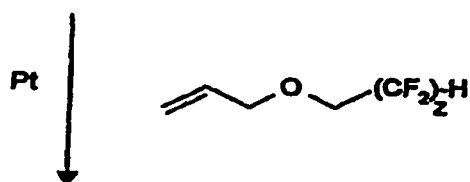
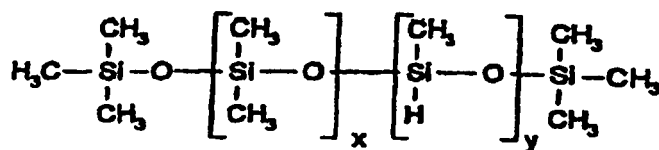
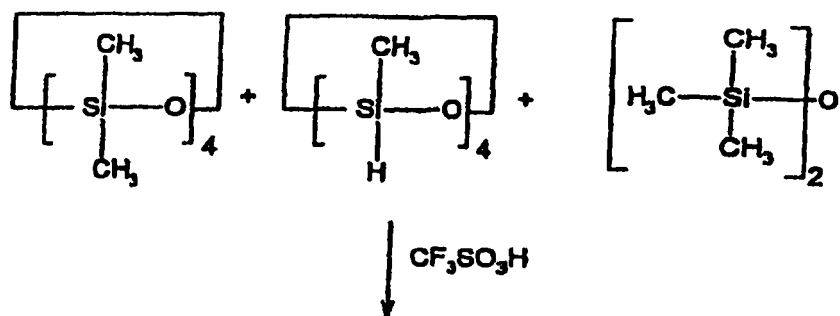
Fórmula 1

donde X es un entero menor de 500; y es un entero menor de 500; x+y es igual a un entero superior a 1 y menor de 1000; z es un entero de menos de 100; y R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor.

Los tampones vitreo-retinales de fluido de fluorosilicona de alta densidad de la presente invención son relativamente fáciles de sintetizar y purificar. La síntesis de los tampones vítreo-retinales de fluido de fluorosilicona de la presente invención se lleva a cabo por un procedimiento de polimerización de apertura de anillo en una sola etapa o un procedimiento de apertura de anillo/hidrosililación en dos etapas como se representa en el siguiente Esquema 1:

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1



Durante la síntesis del fluido de fluorosilicona objetivo, se pueden controlar la viscosidad y densidad a través de los respectivos grado de polimerización y grado de sustitución de cadena lateral fluorada. Por ejemplo, si se desea una densidad y/o viscosidad incrementadas, se consiguen incrementando la longitud de cadena de siloxano e incrementando la sustitución de cadena fluorada lateral. Asimismo, si se desea la reducción de la densidad y/o la viscosidad, esto se alcanza por reducción de la longitud de cadena de siloxano y reducción de la sustitución de la cadena fluorada lateral.

Una vez sintetizado, el fluido de fluorosilicona objeto se purifica por extracción de fluido supercrítico, extracción con disolvente o eliminación de volátiles a alto vacío como sabe por cualquier especialista en la técnica de purificación.

Los tampones vitreoretinales de fluido de fluorosilicona de la presente invención están descritos con mayor detalle en los ejemplos que siguen.

Deberá hacerse notar que el procedimiento señalado en los siguientes ejemplos representa solamente uno de los muchos procedimientos posibles útiles en la preparación de los siloxanos con función flúor objetivo.

Ejemplo 1

Procedimiento de apertura de anillo/hidrosililación

5 *Síntesis de poli(metilsiloxano 25 moles %) rematado en trimetilsililo- co(dimetilsiloxano 75 moles%) ($T_2D_{75}D_{25}H$)*

A un matraz de fondo redondo de 1000 ml bajo nitrógeno seco, se añadieron octametilsiloxano (D_8 (371,9 g, 1,25 moles), tetrametil-ciclotetrasiloxano (D_4H (100,4 g, 0,42 moles)) y hexametildisiloxano (T_2 (0,7 moles)). Se añadió, como iniciador, ácido trifluorometano sulfónico (0,25%, 1,25 g, 8,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó
 10 24 horas con agitación a temperatura ambiente. Se añadió entonces bicarbonato de sodio (10 g, 0,119 moles) y se agitó de nuevo la mezcla de reacción durante 24 horas. La solución resultante se filtró a través filtro de teflón® de 0,3 μ (E.I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware). La solución filtrada se arrastró al vacío y se colocó bajo vacío (>0,1 mm mmHg) a 50°C para separar los compuestos cíclicos de silicona sin reaccionar. El siloxano de función
 15 hidruro de silicona resultante era un fluido viscoso transparente (Rendimiento 70%; SEC: Peso molecular de media de número (Mn) = 7.500, Mw/Mn = 2,2).

Ejemplo 2

Procedimiento general para la síntesis de siloxanos de cadena lateral fluorada

20 *Síntesis de poli(3-(2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentoxi)propilmetilsiloxano) 25% en moles) rematado con metacrilato - co(dimetilsiloxano 75% en moles) (Esquema 2)*

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético y refrigerante de agua, se añadieron
 25 $T_2D_{75}D_{25}H$ (0,002 moles), aliloxioctafluoropentano (27,2 g, 0,1 moles), complejo de tetrametildisiloxano platino (2,5 ml de una solución en xilenos), 75 ml de dioxano y 150 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 75°C y la reacción se siguió por espectroscopia IR y de RMN- 1H en cuanto a la pérdida de hidruro de silicona. La reacción se completó en 4 a 5 horas de reflujo. La solución resultante se colocó
 30 sobre evaporador rotatorio para separar tetrahidrofurano y dioxano. El producto bruto resultante se diluyó con 300 ml de una solución de cloruro de metileno al 20% en pentano y se hizo pasar a través de columna de 15 g de gel de sílice utilizando una solución al 50% de cloruro de metileno en pentano como eluyente. La solución recogida se colocó de nuevo sobre el evaporador rotatorio para separar el disolvente y el aceite transparente resultante se colocó bajo vacío (>0,1 mm Hg) a 50°C durante 4 horas. El siloxano de cadena lateral octafluorada resultante era un fluido transparente,
 35 viscoso. (Rendimiento 65%; SEC: Mn = 175535, Mw/Mn = 1,7 (véase tabla adjunta)).

En la siguiente Tabla 1 se describen con detalle las propiedades químicas del tampón vítreoretinal de fluido de silicona de la presente invención.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 297 202 T3

TABLA 1

Propiedades químicas de fluidos de perfluorosilicona para aplicación en tampones retinales

Compuesto	Viscosidad /cps)	Indice de refracción (25°C)	Densidad (g/cm ³)	Tensión superficial (mN/m)	Tensión interfacial (mN/m)
1*	9300	1,3914	1,115	25,5	30,4
2*	2150	1,3837	1,254	27,1	31,9
3***	1120	1,3860	1,212	26,1	27,0
4****	130	1,3964	1,032	24,1	39,0
5*****	185	1,3823	1,144	23,2	32,1
6*****	980	1,3668	1,248	23,9	33,1
7*****	9300	1,3860	1,124	27,2	31,8
Aceite de silicona comercial	variable	1,4040	0,962	24,2	N.A.
Requerimientos del material de tampón	100-6000	1,30-1,40	1,0-1,6	20-30	25-50

* X=75, y=25, z=4, R=H

** X=13, y=37, z=4, R=H

*** X=25, y=25, z=4, R=H

**** X=45, y=5, z=4, R=H

***** X=45, y=5, z=8, R=F

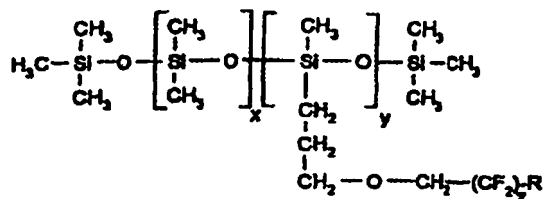
***** X=75, y=25, z=8, R=F

***** X=100, y=100, z=8, R=F

Los tampones de fluido de fluorosilicona sintetizados y purificados utilizando los procedimientos de la presente invención se usan como se acostumbra en el campo de la oftalmología. Por ejemplo, en un procedimiento quirúrgico vitreoretinal, el tampón de fluido de fluorosilicona sintetizado y purificado según los procesos de la presente invención se coloca y mantiene en el segmento posterior del ojo durante el período de tiempo deseado antes de separación del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un tampón vítreo-retinal de fluido de fluorosilicona que comprende:



donde X es un entero de menos de 500; y es un entero de menos de 500; x+y es igual a un entero mayor de 1 y menor de 1000; z es un entero menor de 100; y R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y flúor.

2. El tampón de la reivindicación 1 donde x es 75, y es 25, z es 4 y R es hidrógeno.

3. El tampón según la reivindicación 1 en el que x es 100, y es 100, z es 8 y R es flúor.

4. Un método de producción del tampón según la reivindicación 1 que comprende:

la polimerización de monómeros fluorados con monómeros de siloxano utilizando un procedimiento en una etapa de apertura de anillo e hidro-sililación.

5. Un método de producción de un tampón según la reivindicación 1 que comprende:

la polimerización de monómeros fluorados con monómeros de siloxano utilizando un procedimiento en dos etapas de apertura de anillo e hidro-sililación.

6. Un método de purificación del tampón de la reivindicación 1 que comprende:

extraer el citado tampón por extracción con fluido supercrítico o extracción con disolvente.

7. Un método de purificación del tampón según la reivindicación 1 que comprende:

exposición del citado tampón a un procedimiento de eliminación de volátiles a alto vacío.

8. El tampón según la reivindicación 1 donde la densidad es 1,0 g/cm³ o mayor.

9. El tampón según la reivindicación 1 donde la tensión superficial es de 20 mN/m o mayor.

10. El tampón según la reivindicación 1 donde la tensión interfacial es de 25 mN/m o mayor.

11. El tampón según la reivindicación 1 donde el índice de refracción es 1,3 o mayor, a 25°C.