

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 912 275**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
C08F 2/00 (2006.01)
C08F 293/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2017** **PCT/GB2017/052355**
87 Fecha y número de publicación internacional: **15.02.2018** **WO18029476**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2017** **E 17761306 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2022** **EP 3496759**

54 Título: **Composiciones oftálmicas**

30 Prioridad:

09.08.2016 GB 201613695

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2022

73 Titular/es:

THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL (100.0%)
Foundation Building, 765 Brownlow Hill
Liverpool, Merseyside L69 7ZX, GB

72 Inventor/es:

KEARNS, VICTORIA;
CAULDBECK, HELEN;
RANNARD, STEVE;
WILLIAMS, RACHEL y
LE HELLAYE, MAUDE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 912 275 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

Composiciones oftálmicas

La presente invención se dirige a composiciones oftálmicas y sus componentes. Las composiciones se pueden administrar al ojo, por ejemplo dentro del espacio vítreo del ojo, con propósitos terapéuticos. Se pueden usar como, o como parte de, taponamientos que tienen un efecto físico. Las composiciones se pueden usar para tratar el desprendimiento de retina, y en procedimientos para tratar el desprendimiento de retina tales como vitrectomías.

La retina es una capa fotosensible, que tiene un grosor de 0,1-0,32 mm y tiene un diámetro aproximado de 30-40 mm y recubre la parte posterior del interior del ojo. La principal función de la retina es dirigir una imagen invertida a través de una señal luminosa, que a continuación se convierte en una señal química comunicable mediante fototransducción. El patrón ordenado se envía a continuación al cerebro a través del nervio óptico. El centro de la retina es la única parte capaz de una visión detallada fina.

La estructura de la retina se puede dividir en dos capas: la neurorretina interna y la capa epitelial externa que consiste en el epitelio pigmentario retiniano, que es una capa de células estrechamente empaquetadas hexagonalmente situadas en la parte posterior del ojo humano. La neurorretina contiene fotorreceptores y el epitelio pigmentario retiniano forma una capa externa sobre la membrana de Bruch. El epitelio pigmentario retiniano tiene varias funciones, a saber, absorción de luz, transporte epitelial, amortiguamiento iónico espacial, ciclo visual, fagocitosis, secreción y modulación inmunitaria. En particular, el epitelio pigmentario retiniano proporciona nutrientes a las células visuales internas, así como transporta residuo metabólico a la coroides.

El desprendimiento de retina se produce cuando la neurorretina interna se desprende del epitelio pigmentario retiniano de soporte. Existen varios factores causales que pueden dar como resultado desprendimiento de retina, tales como un episodio traumático, retinopatía diabética proliferativa y cirugía de cataratas. Si la retina permanece desprendida, se degenerará y perderá su capacidad para funcionar. Así, un fallo en el tratamiento del desprendimiento de retina rápidamente y eficazmente puede conducir a pérdida de visión localizada permanente (p. ej. se perderá visión central si la mácula sigue desprendida) o pérdida de visión permanente.

Existen diferentes tipos de desprendimiento de retina: i) desprendimiento de retina regmatógeno, que está provocado por un desgarro o una rotura en la retina y la acumulación de humor vítreo entre la retina desprendida y el epitelio pigmentario retiniano que puede provocar una separación adicional entre las dos capas; ii) desprendimiento de retina exudativo, que está provocado por una acumulación de líquido procedente de vasos sanguíneos tras la retina que se pueden activar por condiciones tales como degeneración macular grave, presión sanguínea muy alta y ciertos cánceres, tales como melanoma corioideo; y iii) desprendimiento de retina por tracción, que está provocado por arrastre de la retina que se puede producir como resultado de, o una complicación de, otras afecciones, tales como retinopatía diabética proliferativa y vitreorretinopatía proliferativa.

La vitreorretinopatía proliferativa es una afección que puede seguir a una rotura en la retina donde se produce la formación de una membrana similar a cicatricial, análoga a una curación de heridas dinámica. El tejido similar al cicatricial crea entonces tracción que arrastra la neurorretina desde el epitelio pigmentario retiniano de soporte, lo que conduce al desprendimiento de retina por tracción.

La vitreorretinopatía proliferativa traumática se produce en la interfase vitreoretiniana y resulta de un traumatismo perforador en el segmento posterior del ojo, o puede ocurrir después de una intervención quirúrgica. La vitreorretinopatía proliferativa es una complicación que sigue al desprendimiento de retina regmatógeno, especialmente si ha habido un desgarro retiniano grave. La vitreorretinopatía proliferativa se produce en aproximadamente 5-10% de todos los desprendimientos de retina regmatógenos, y la vitreorretinopatía proliferativa también está implicada en el redespndimiento después de la cirugía en 75% de los casos, convirtiendo a la vitreorretinopatía proliferativa en la causa más común de fallo de la cirugía de desprendimiento de retina regmatógeno.

Durante un traumatismo o un desprendimiento de retina regmatógeno, el epitelio pigmentario retiniano pierde contacto con células adyacentes, y por consiguiente pierde señalización celular. El epitelio pigmentario retiniano entra entonces en contacto con diferentes factores de crecimiento y citocinas, activando a las células para que proliferen, se desdiferencien y migren para reparar el defecto. Las células del epitelio pigmentario retiniano sufren transición epitelial-mesenquimal cuando las microvellosidades se retraen provocando una pérdida de adherencia a la neurorretina y su matriz extracelular. A continuación, las células se redondean y se desprenden de su membrana basal. A continuación, las células del epitelio pigmentario retiniano se desdiferencian en fenotipos reparadores de heridas, de forma similar a fibroblastos y macrófagos que construyen una membrana, a medida de migran hacia el espacio vítreo. Esta diferenciación es regulada por diversos factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de plaquetas, TGF- β , factor de crecimiento epidérmico, factor de necrosis tumoral alfa, FGF y otros) así como citocinas (interleucina 1, 6, 8, 10 e interferón-gamma). Las células del epitelio pigmentario retiniano son el componente principal de las membranas. Sin embargo, otras células implicadas incluyen fibroblastos, que son responsables de la reparación tisular, en particular la formación de cicatrices, miofibroblastos y macrófagos, así como cantidades menores de células gliales. Las

membranas resultantes contraen y distorsionan/arrastran la retina conduciendo a un desprendimiento de retina por tracción.

Existen numerosos modos en los que se puede tratar el desprendimiento de retina, que tienen todos el objetivo subyacente de volver a unir la retina al epitelio pigmentario retiniano y fijar cualesquiera desgarros o roturas que puedan estar presentes en la retina. Uno de estos tratamientos es la vitrectomía seguida por la inserción de un taponamiento, que rellena el espacio vítreo.

Una vitrectomía es la eliminación quirúrgica del líquido vítreo del ojo, que implica la eliminación del líquido vítreo a través de pequeños cortes en la esclerótica. A continuación, el líquido vítreo se reemplaza por solución salina, que se puede reemplazar posteriormente por aire, gas o un taponamiento de aceite silicónico. El taponamiento impide el acceso de cualquiera componentes acuosos restantes a la zona del desgarramiento, lo que inhibe la migración de cualesquiera componentes acuosos al interior del espacio subretiniano, excluyendo cualesquiera factores inflamatorios e iniciando el desprendimiento de retina.

El aire y el gas son taponamientos temporales que duran de días (p. ej. en el caso del aire) a semanas, dependiendo del gas usado (p. ej., los gases perfluorocarbonados tienen una permanencia de dos-tres semanas). Sin embargo, durante el uso de taponamientos de aire o gas, el paciente debe permanecer predominantemente con la cara hacia abajo durante un período de 4 semanas para asegurar que la burbuja de aire o gas se alinee con la región dañada y cualquier material vítreo restante se mantenga alejado de la zona de reparación ya que el movimiento del líquido viscoso puede conducir a un daño mayor. Los aceites silicónicos y sus derivados, por otra parte, son la única clase de taponamientos a largo plazo cuyos efectos no se disipan a lo largo del tiempo. Sin embargo, es necesario retirar el aceite silicónico después de la cirugía inicial (p. ej., de dos a ocho meses después de la cirugía inicial).

Se han investigado alternativas a los aceites silicónicos. Una de estas alternativas es el aceite silicónico fluorado. El peso específico del aceite silicónico fluorado se puede adaptar dependiendo de la relación de aceite silicónico fluorado a aceite silicónico, pero la baja viscosidad del aceite silicónico fluorado puede provocar una respuesta macrofágica. Tampoco es automáticamente seguro usar aceite silicónico fluorado muy viscoso ya que se han observado depósitos blancos sobre la retina con materiales de 1750 mPa.s.

Se han investigado otros aditivos para el aceite silicónico, tales como alcanos semifluorados, que son transparentes e inmiscibles con agua. Los alcanos semifluorados actúan como un tensioactivo anfifílico ya que el extremo hidrocarbonado es muy hidrófobo mientras que el extremo fluorocarbonado es menos hidrófobo. El peso específico de los alcanos semifluorados se puede determinar por la longitud de la cadena de alcano. El uso de alcanos semifluorados en un entorno clínico como el único agente de taponamiento se ha restringido debido a los efectos de dispersión, que pueden inducir una respuesta macrofágica. Según esto, se han efectuado estudios que usan mezclas de alcanos semifluorados con aceites silicónicos. En esos estudios, se encontró que la solubilidad de los alcanos semifluorados estaba determinada por la viscosidad del aceite silicónico y el peso molecular de los alcanos semifluorados, e incrementar cualquiera reducirá la solubilidad de los alcanos semifluorados.

Se ha encontrado que se requieren tratamientos adicionales en ciertas circunstancias. Por ejemplo, cuando se trata la vitreorretinopatía proliferativa, se pueden administrar corticosteroides intravítreamente para combatir la respuesta inflamatoria provocada por una rotura o un desgarro en la retina. Sin embargo, los corticosteroides también se pueden aplicar tópicamente, inyecciones subconjuntivales y, menos frecuentemente, inyecciones subtenonianas, inyecciones en el suelo orbital o inyecciones retrobulbares. Las fuerzas de tensión se pueden aliviar mediante cirugía, que retira tejido cicatricial que se ha formado y se denomina pelado de membrana. Habitualmente, una vitrectomía se realiza al mismo tiempo que el pelado de membrana.

En caso de que la nueva unión retiniana no se consiga rápidamente y eficazmente, sigue sin haber un tratamiento preventivo eficaz para la vitreorretinopatía proliferativa. Esto puede ser atribuible a la dificultad de conseguir niveles de fármaco terapéuticos en el espacio vítreo y la retina a través de vías de administración convencionales. Es posible administrar fármacos intravítreamente o subconjuntivamente, pero la vitreorretinopatía proliferativa es una afección a largo plazo que requiere tratamiento a lo largo de un período de varias semanas y la semivida de la mayoría de los fármacos en el espacio vítreo o la cavidad subconjuntival es corta. Además, las inyecciones repetidas pueden provocar complicaciones, tales como infecciones, inflamación y elevación de la presión intraocular y/o una acumulación de fármaco hasta niveles tóxicos.

Hasta ahora, se han investigado diversos agentes farmacológicos para reducir y/o prevenir la vitreorretinopatía proliferativa. Las dos categorías principales son fármacos antiinflamatorios y antiproliferativos, pero también se han realizado estudios con antioxidantes, antineoplásticos y antifactores de crecimiento, solos y como politerapias de dos o más fármacos. Sin embargo, no ha habido un modo satisfactorio en el que administrar los fármacos. Los dispositivos de aporte existentes tienen una multitud de desventajas, tales como escasa solubilidad de los fármacos en aceite silicónico, la baja solubilidad en agua inherente de los fármacos solubles en silicona, una gama restringida de materiales excipientes solubles en silicona para moderar la liberación, dificultades para determinar directamente las concentraciones de fármaco dentro de la fase oleosa, limitaciones en el contenido de fármaco y las cantidades de liberación (en el caso de lentes de contacto), liberación de los fármacos demasiado rápidamente o demasiado pronto.

(en el caso de liposomas e inserciones), dificultad de inversión en caso de efectos adversos (en el caso de micro- y nanopartículas), y el potencial de provocar infecciones (en el caso de explantes, tales como hebillas esclerales).

Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de una composición nueva y mejorada que se pueda usar para tratar trastornos oculares, que no tenga las desventajas de los enfoques de la técnica anterior y existentes. Específicamente, sigue habiendo una necesidad de una composición que se pueda usar para prevenir o tratar trastornos, tales como vitreorretinopatía proliferativa, y aportar eficazmente fármacos a lo largo de un período prolongado en cantidades atóxicas. Sin embargo, el ojo es un órgano complejo con barreras únicas que limitan el transporte de líquidos, y de ahí que el aporte de fármaco a partir de vías tópicas o sistémicas convencionales sea un reto. El ojo también está aislado por las barreras hematorretiniana y hematoacuosa, lo que presenta retos únicos. No obstante, se ha encontrado que la composición de la presente invención, que comprende un aceite de base, un aditivo que comprende un copolímero que comprende unidades monoméricas hidrófobas e hidrófilas y un fármaco, consigue los efectos deseados de aportar seguramente y eficazmente fármacos a lo largo de un período prolongado. Ventajosamente, las cantidades aportadas a lo largo de un período prolongado también son atóxicas.

Así, según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición oftálmica que comprende:

- un aceite de base que comprende un aceite silicónico;
- un aditivo que comprende un copolímero que comprende unidades hidrófobas e hidrófilas; y
- un fármaco.

La presente invención es particularmente ventajosa debido a que los componentes que se usan están destinados a ser atóxicos. Las composiciones también son ventajosas debido a que tienen un efecto ventajoso para solubilizar y liberar fármacos además de un efecto de relleno físico.

Así, la composición puede ser una composición oftálmica, p. ej. una composición adecuada para la aplicación al ojo o adecuada para la aplicación a un taponamiento, o un taponamiento oftálmico propiamente dicho.

En una disposición, se puede usar cualquier aceite de base adecuado, tal como un aceite silicónico, un aceite silicónico fluorado o un aceite perfluorocarbonado. El aceite de base puede comprender uno o más aceites silicónicos, aceites silicónicos fluorados, aceites perfluorocarbonados, o sus mezclas. Alternativamente, el aceite de base puede comprender exclusivamente aceite silicónico, aceite silicónico fluorado o aceite perfluorocarbonado. El aceite silicónico puede ser polidimetilsiloxano. En una disposición, el aceite de base puede comprender polidimetilsiloxano purificado, tal como SiO₁₀₀₀, SiO₅₀₀₀ o los productos comerciales Siluron® 2000, Siluron® 5000 y Siluron® 1000, que se obtienen de Fluron® GmbH de Magirus-Deutz-Straß 10, 89077 Ulm, Alemania, o los productos comerciales Sil-1000® y Sil-5000®, que se obtienen de D.O.R.C. Dutch Ophthalmic Research Center (International) B.V. de P.O. Box 43, 3214 ZG Zuidland, Países Bajos, o los productos comerciales Oxane 1300 y Oxane 5700, que se obtienen de Bausch + Lomb, 106 London Road, Kingston upon Thames, Surrey, KT2 6TN, Inglaterra, o sus mezclas. En otra disposición, el aceite de base puede comprender un aceite silicónico de alta densidad que comprende polidimetilsiloxano y perfluorohexiloctano, tal como los productos comerciales Densiron® 68, Densiron® Xtra y Siluron® Xtra. Se entenderá que se podrían usar otros productos comerciales equivalentes que consiguieran un efecto técnico similar.

La viscosidad cinemática de diferentes tipos de aceites de base, tales como aceites de base de polidimetilsiloxano o aceites silicónicos de alta densidad que comprenden polidimetilsiloxano y perfluorohexiloctano, se expresa en centistokes ($1 \text{ cSt} = 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$), y surge tanto del peso molecular como de la longitud del polímero; incrementar el peso molecular del SiO da como resultado un incremento de la longitud de la cadena de polímero y por consiguiente un incremento de la viscosidad. En una disposición, la viscosidad cinemática del aceite de base puede variar de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 cSt, de aproximadamente 200 a aproximadamente 9.500 cSt, de aproximadamente 300 a aproximadamente 9.000 cSt, de aproximadamente 400 a aproximadamente 8.500 cSt, de aproximadamente 500 a aproximadamente 8.000 cSt, de aproximadamente 600 a aproximadamente 8.500 cSt, de aproximadamente 700 a aproximadamente 7.000 cSt, de aproximadamente 800 a aproximadamente 6.500 cSt, de aproximadamente 900 a aproximadamente 6.000 cSt, de aproximadamente 950 a aproximadamente 5.500 cSt, de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 5.000 cSt, de aproximadamente 1.100 a aproximadamente 4.900 cSt, de aproximadamente 1.200 a aproximadamente 4.800 cSt, de aproximadamente 1.300 a aproximadamente 4.700 cSt, de aproximadamente 1.400 a aproximadamente 4.600 cSt, de aproximadamente 1.500 a aproximadamente 4.500 cSt, de aproximadamente 1.700 a aproximadamente 4.300 cSt, de aproximadamente 1.900 a aproximadamente 4.100 cSt, de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 4.000 cSt, de aproximadamente 2.200 a aproximadamente 3.800 cSt, de aproximadamente 2.400 a aproximadamente 3.600 cSt, de aproximadamente 2.600 a aproximadamente 3.400 cSt, o de aproximadamente 2.800 a aproximadamente 3.200 cSt. En otra disposición, la viscosidad cinemática del aceite de base puede ser aproximadamente 500 cSt, aproximadamente 600 cSt, aproximadamente 700 cSt, aproximadamente 800 cSt, aproximadamente 900 cSt, aproximadamente 1.000 cSt, aproximadamente 1.100 cSt, aproximadamente 1.200 cSt, aproximadamente 1.300 cSt, aproximadamente 1.400 cSt, aproximadamente 1.500 cSt, aproximadamente

1,700 cSt, aproximadamente 1,900 cSt, aproximadamente 2.100 cSt, aproximadamente 2.300 cSt, aproximadamente 2.500 cSt, aproximadamente 2.700 cSt, aproximadamente 2.900 cSt, aproximadamente 3.100 cSt, aproximadamente 3.300 cSt, aproximadamente 3.500 cSt, aproximadamente 3.700 cSt, aproximadamente 3.900 cSt, aproximadamente 4.100 cSt, aproximadamente 4.300 cSt, aproximadamente 4.500 cSt, aproximadamente 5.000 cSt, aproximadamente 6.000 cSt, aproximadamente 7.000 cSt, aproximadamente 8.000 cSt, aproximadamente 9.000 cSt, aproximadamente 10.000 cSt.

El uso de un aditivo que comprende un copolímero que comprende unidades hidrófobas e hidrófilas es particularmente ventajoso debido a que las unidades pueden interactuar con el fármaco en el aceite de base y con el aditivo mediante enlaces de hidrógeno, por ejemplo. Estas interacciones pueden dar propiedades ventajosas, tales como mejorar la solubilidad del fármaco en el aceite de base y/o modificar la velocidad de liberación del fármaco desde el aceite de base, de modo que el fármaco se libere a lo largo de un período prolongado. Sin querer limitarse por una teoría, se cree que estas propiedades ventajosas son ocasionadas por interacciones localizadas entre las unidades hidrófilas del aditivo y el fármaco y entre las unidades hidrófobas del aditivo y el aceite de base. En una teoría alternativa, se cree que el aditivo podría ocasionar un efecto de volumen en la composición que alteraría la solubilidad del fármaco en el aceite de base.

En ausencia de un aditivo, el fármaco libre necesitaría ser liberado solamente mediante difusión a través del aceite, lo que se ha encontrado que se produce de un modo incontrolado a lo largo del período de una semana *in vivo* en un estudio basado en un modelo en conejos. Esto no es ventajoso en vista de los tiempos de tratamiento que están implicados típicamente para tratar afecciones oculares.

En una disposición, el copolímero puede ser anfifílico. El uso de un copolímero anfifílico en lugar de un polímero hidrófilo puro, tal como polietilenglicol, es particularmente ventajoso debido a que un polímero formado solo a partir de monómeros hidrófilos sería prácticamente insoluble en el aceite de base.

El copolímero puede comprender cualquier unidad hidrófila adecuada. Se puede usar cualquier unidad hidrófila adecuada, tal que sea capaz de aparearse con el fármaco, por ejemplo la unidad hidrófila forma enlaces de hidrógeno con el fármaco. En una disposición, la unidad hidrófila puede ser una unidad de polietilenglicol, una unidad de poli(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida), una unidad de polivinilpirrolidona, una unidad de polilisina. La unidad hidrófila puede impartir carácter anfifílico al copolímero y permitir la localización en la interfase del aceite de base y la capa acuosa.

En una disposición, el copolímero está formado por monómeros que comprenden una unidad monomérica hidrófila. Se puede usar cualquier unidad monomérica hidrófila adecuada, tal que sea capaz de aparearse con el fármaco, por ejemplo la unidad monomérica hidrófila forma enlaces de hidrógeno con el fármaco. La unidad monomérica hidrófila puede ser cualquier monómero adecuado. En una disposición adicional, la unidad monomérica hidrófila puede comprender un monómero de metacrilato de oligoetilenglicol, tal como un monómero de metacrilato de éter monometílico de oligoetilenglicol, un monómero de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida, un monómero de N-vinilpirrolidona o un monómero de lisina.

El copolímero puede comprender cualquier unidad hidrófoba adecuada. En una disposición, la unidad hidrófoba puede ser miscible con el aceite de base y, por ejemplo, se puede seleccionar de un monómero de metacrilato, un monómero de dimetacrilato o sus mezclas. La unidad hidrófoba puede mejorar la solubilidad del fármaco en el aceite de base.

En una disposición, el copolímero está formado por monómeros que comprenden una unidad monomérica hidrófoba. La unidad monomérica hidrófoba puede ser cualquier monómero adecuado. En una disposición adicional, la unidad monomérica hidrófoba puede ser miscible con el aceite de base, y, por ejemplo, puede comprender un monómero de acrilato de polidimetilsiloxano, tal como monómero de metacrilato de polidimetilsiloxano o monómero de dimetacrilato de polidimetilsiloxano, o sus mezclas.

Se puede usar cualquier número adecuado de diferentes unidades monoméricas para formar el copolímero. En una disposición, el copolímero puede ser anfifílico de modo que comprenda al menos una unidad monomérica hidrófila y al menos una unidad monomérica hidrófoba. En una disposición, el copolímero puede comprender: de aproximadamente 4 a aproximadamente 100 unidades monoméricas hidrófobas; de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 unidades monoméricas hidrófobas; de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 unidades monoméricas hidrófobas; de aproximadamente 15 a aproximadamente 70 unidades monoméricas hidrófobas; o de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 unidades monoméricas hidrófobas. En otra disposición, el copolímero puede comprender: de aproximadamente 4 a aproximadamente 100 unidades monoméricas hidrófilas; de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 unidades monoméricas hidrófilas; de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 unidades monoméricas hidrófilas; de aproximadamente 15 a aproximadamente 70 unidades monoméricas hidrófilas; de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 unidades monoméricas hidrófilas; o de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 unidades monoméricas hidrófilas. En otra disposición más, el copolímero puede comprender independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,

61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 y/o 90 unidades monoméricas hidrófilas y unidades monoméricas hidrófobas.

Se entenderá que puede estar presente cualquier combinación de unidades monoméricas hidrófilas e hidrófobas, y están previstas por la presente divulgación. Por ejemplo, el copolímero puede comprender de aproximadamente 4 a aproximadamente 100 unidades monoméricas hidrófobas y de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 unidades monoméricas hidrófilas o el copolímero puede comprender de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 unidades monoméricas hidrófobas y de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 unidades monoméricas hidrófilas. De forma similar, el copolímero puede comprender 26 unidades monoméricas hidrófilas y 35 unidades monoméricas hidrófobas o 42 unidades monoméricas hidrófilas y 31 unidades monoméricas hidrófobas. Se prevén otras combinaciones y deben ser fácilmente entendidas por el experto.

Se pueden usar cualesquiera relaciones molares adecuadas de unidades monoméricas hidrófilas a hidrófobas en la formación del copolímero. En una disposición, las relaciones molares de las dos unidades monómeras (hidrófoba:hidrófila) pueden ser de 80:20 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 65:35 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 50:50; o de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 50:50.

El copolímero puede tener cualquier peso molecular adecuado. En una disposición, el copolímero puede tener un peso molecular medio en peso (M_w) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 5.300.000 g/mol. En otra disposición, el copolímero puede tener un peso molecular medio en peso de aproximadamente 35.000 a aproximadamente 5.000.000 g/mol, de aproximadamente 40.000 a aproximadamente 3.600.000 g/mol, de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 500.000 g/mol, de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 450.000 g/mol, de aproximadamente 55.000 a aproximadamente 400.000 g/mol, de aproximadamente 60.000 a aproximadamente 350.000 g/mol, de aproximadamente 65.000 a aproximadamente 300.000 g/mol, de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 250.000 g/mol, o de aproximadamente 75.000 a aproximadamente 200.000 g/mol.

El aditivo puede ser, o puede comprender, un polímero vinílico, es decir, puede estar formado por la polimerización de monómeros que contienen dobles enlaces para formar esqueletos poliméricos de carbono-carbono.

Así, la unidad o las unidades hidrófobas del copolímero se pueden derivar de monómeros que tengan no solo un doble enlace sino también una parte hidrófoba, p. ej. una parte de polidimetilsiloxano. Por ejemplo, unidades hidrófobas pueden comprender cadenas de PDMS colgantes sobre una cadena de carbono-carbono (es decir una cadena de polímero vinílico). Por lo tanto, partes del aditivo pueden estar formadas a partir de monómeros que tienen un doble enlace (p. ej. un resto de metacrilato u otro resto vinílico) conectado, p. ej., a una cadena de PDMS u otro resto hidrófobo.

De forma similar, la unidad o las unidades hidrófilas del copolímero se pueden derivar de monómeros que tienen no solo un doble enlace sino también una parte hidrófila, p. ej. una unidad de etilenglicol (p. ej. polietilenglicol u oligoetilenglicol). Por ejemplo, las unidades hidrófilas pueden comprender cadenas de OEG o PEG colgantes sobre una cadena de carbono-carbono (es decir, una cadena de polímero vinílico). Por lo tanto, partes del aditivo pueden estar formadas a partir de monómeros que tienen un doble enlace (p. ej. un resto metacrilato u otro resto vinílico) conectado, p. ej., a una cadena de OEG o cadena de PEG u otro resto hidrófilo.

Así, la arquitectura del copolímero, o parte de él, puede ser una estructura tipo peine.

El copolímero puede ser un copolímero de bloques o un copolímero estadístico o puede tomar otras formas.

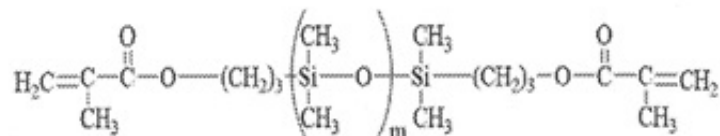
El copolímero puede ser lineal o ramificado. En una disposición, cuando el copolímero es ramificado, se puede usar cualquier agente adecuado para facilitar la ramificación, tal como un ramificador vinílico multifuncional, por ejemplo un monómero divinílico, o un ramificador de dimetacrilato, tal como dimetacrilato de polidimetilsiloxano. El agente de ramificación puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. En una disposición adicional, la relación molar del iniciador al agente de ramificación (iniciador:agente de ramificación) usada para formar el polímero es menor de 1:1 para evitar la gelificación. En una disposición, la relación molar del iniciador al agente de ramificación (iniciador:agente de ramificación) usada para formar el polímero puede ser de aproximadamente 1:0,95 a aproximadamente 1:0,05, de aproximadamente 1:0,90 a aproximadamente 1:0,10, de aproximadamente 1:0,85 a aproximadamente 1:0,15, de aproximadamente 1:0,80 a aproximadamente 1:0,20, de aproximadamente 1:0,75 a aproximadamente 1:0,25, de aproximadamente 1:0,70 a aproximadamente 1:0,30, de aproximadamente 1:0,65 a aproximadamente 1:0,40, de aproximadamente 1:0,60 a aproximadamente 1:0,45 o de aproximadamente 1:0,55 a aproximadamente 1:0,50.

El monómero multifuncional también puede comprender una parte hidrófoba (p. ej. una cadena de PDMS) o una parte hidrófila (p. ej. una parte de etilenglicol), de modo que puede funcionar no solo como un ramificador sino también aportar propiedades hidrófobas o hidrófilas al aditivo.

El aditivo puede estar presente en la composición en cualquier cantidad adecuada. En una disposición, el aditivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 20% v/v con relación al aceite

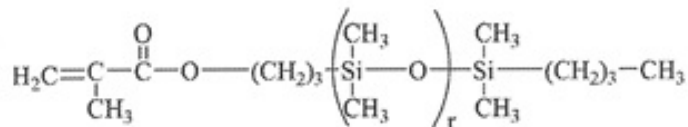
de base. En otra disposición, el aditivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% v/v, de aproximadamente 2% a aproximadamente 12% v/v, de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% v/v, de aproximadamente 4% a aproximadamente 8% v/v, de aproximadamente 4% a aproximadamente 7% v/v, donde el % v/v es relativo al aceite de base. En otra disposición, el aditivo puede estar presente en una cantidad de 0,05% v/v, 1% v/v, 2% v/v, 3% v/v, 4% v/v, 5% v/v, 6% v/v, 7% v/v, 8% v/v, 9% v/v, 10% v/v, 11% v/v, 12% v/v, 13% v/v, 14% v/v, 15% v/v, donde el % v/v es relativo al aceite de base.

En una disposición, el copolímero puede comprender residuos de unidades de dimetacrilato de polidimetilsiloxano, que contienen unidades de SiO repetidas, como sigue:



M puede ser cualquier número adecuado. En una disposición, m se puede seleccionar de aproximadamente 1 a aproximadamente 300. En otra disposición, m se puede seleccionar de aproximadamente 5 a aproximadamente 290, de aproximadamente 10 a aproximadamente 280, de aproximadamente 20 a aproximadamente 250, de aproximadamente 20 a aproximadamente 200, de aproximadamente 30 a aproximadamente 180, de aproximadamente 40 a aproximadamente 150 o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100. En una disposición adicional, m se puede seleccionar de 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 282 o 300.

En otra disposición, el copolímero puede comprender residuos de metacrilato de polidimetilsiloxano, que contienen unidades de SiO repetidas, como sigue:



R puede ser cualquier número adecuado. En una disposición, r se puede seleccionar de aproximadamente 1 a aproximadamente 100. En otra disposición, r se puede seleccionar de aproximadamente 2 a aproximadamente 90, de aproximadamente 4 a aproximadamente 85 de aproximadamente 6 a aproximadamente 80, de aproximadamente 8 a aproximadamente 75, de aproximadamente 8 a aproximadamente 70, de aproximadamente 9 a aproximadamente 65, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, de aproximadamente 12 a aproximadamente 57, o de aproximadamente 14 a aproximadamente 55. En una disposición adicional, r se puede seleccionar de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 57, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100. Se apreciará que el peso molecular del copolímero, por supuesto, cambiará con el valor de r. Por ejemplo, un valor de r de 9 se correlaciona con un peso molecular de 985 g mol⁻¹ y un valor de r de 57 se correlaciona con un peso molecular de 4.600 g mol⁻¹.

El experto entenderá que, a fin de obtener una unidad de polímero vinílico lineal que contenga residuos de monómero hidrófobo, el metacrilato de polidimetilsiloxano dibujado anteriormente, por ejemplo, se puede polimerizar vinílicamente.

El experto entenderá además que, a fin de obtener una unidad de polímero vinílico ramificado que contenga residuos de monómero hidrófobo, el metacrilato de polidimetilsiloxano dibujado anteriormente, por ejemplo, se puede polimerizar vinílicamente, junto con el dimetacrilato de polidimetilsiloxano dibujado anteriormente, por ejemplo.

El copolímero se puede preparar mediante cualquier método de polimerización adecuado. En una disposición, el copolímero se puede preparar mediante polimerización radicalica controlada. El método de polimerización radicalica controlada se puede seleccionar de: polimerización radicalica por transferencia atómica; polimerización mediada por nitróxido; o transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible. En una disposición, el método de polimerización radicalica controlada se puede seleccionar de polimerización radicalica por transferencia atómica o transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible. La polimerización radicalica por transferencia atómica y la transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible son capaces de polimerizar una amplia gama de

funcionalidades monoméricas dentro de una gama de ambientes de disolvente, mientras que la polimerización mediada por nitróxido, que es particularmente útil en algunos monómeros, está limitada a la funcionalidad que pueda tolerar.

Los tres métodos de polimerización radicalica controlada mencionados anteriormente presentan principios mecanicistas similares por los que una especie activa, capaz de adición de monómeros, está en equilibrio dinámico con su estado latente, que es inerte a la polimerización. Cada método asegura que la concentración de la especie activa permanezca baja a través de la polimerización, lo que ayuda a minimizar reacciones no deseables, tales como la transferencia de cadena y la terminación de cadena. Solo cuando se consigue esto, la polimerización reacciona de manera controlada; la adición lenta de monómero se asegura permitiendo que la cadena de polímero crezca de una manera uniforme, minimizando por tanto la dispersidad dentro de la distribución de peso molecular.

En otra realización, el copolímero se puede preparar mediante transferencia de cadena por adición/fragmentación reversible, que es una forma de polimerización radicalica controlada que se basa en el uso de un agente de transferencia de cadena para controlar el procedimiento de adición de monómero. Los agentes de transferencia de cadena por adición/fragmentación reversible utilizan la química del azufre para interactuar con radicales propagadores. El uso de esta técnica puede vencer algunos retos al incorporar un polímero hidrosoluble en el copolímero que se va a introducir en un ambiente de aceite de base apolar.

Los agentes de transferencia de cadena se pueden producir mediante cualquier enfoque sintético adecuado. En una disposición, la estructura del agente de transferencia de cadena se puede basar alrededor de un grupo tiocarbonilto protegido en cada lado con grupos que se denominan comúnmente grupos R y Z. Los grupos que pueden estar presentes como los grupos R y Z incluyen ditióésteres, tales como ditiobenzoatos, tritiocarbonatos y ditiocarbamatos, tales como xantatos, y compuestos específicos tales como benzoditioato de 2-ciano-2-propilo. Después de la polimerización, el extremo α de la cadena de polímero se puede proteger con el grupo R, mientras que el grupo Z puede proteger el extremo ω de la cadena de polímero. La estructura química del agente de transferencia de cadena por adición/fragmentación reversible dicta la funcionalidad del monómero a la que es lo más adecuado que se polimerice, por ejemplo, agentes de transferencia de cadena por adición/fragmentación reversible muy activados, tales como xantatos, se usan para polimerizar monómeros menos activados, tales como acetato de vinilo. Alternativamente, monómeros más activados, tales como metacrilatos, se pueden polimerizar con buen control mediante agentes de transferencia de cadena por adición/fragmentación reversible menos activados, tales como tritiocarbonatos y ditióésteres.

En una disposición alternativa, es posible preparar polímeros ramificados mediante polimerización por transferencia de cadena por adición/fragmentación reversible usando un método que utilice el esqueleto polimérico como un andamiaje a partir del cual se hacen crecer cadenas de polímero. Este procedimiento se puede usar para producir estructuras tipo peine a través de copolimerización con un monómero que se pueda modificar fácilmente hasta un agente de transferencia de cadena por adición/fragmentación reversible. Los polímeros ramificados se pueden producir, por ejemplo, a través de la copolimerización de monómeros funcionalizados con vinilo y divinilo en presencia de un agente de transferencia de cadena por adición/fragmentación reversible.

En una disposición, cuando se usa un iniciador, la relación molar de agente de transferencia de cadena a iniciador puede ser menor que o igual a aproximadamente 1:0.1. En otra disposición, cuando se usa un iniciador, la relación molar de agente de transferencia de cadena a iniciador puede ser aproximadamente 1:0.1, aproximadamente 1:0.08, aproximadamente 1:0.06, aproximadamente 1:0.04 o aproximadamente 1:0.02. Alternativamente, la relación molar de agente de transferencia de cadena a iniciador usada puede ser de aproximadamente 1:0.2 a aproximadamente 1:0.02, de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:0.04 o de aproximadamente 1:0.08 a aproximadamente 1:0.06. Se puede usar cualquier iniciador adecuado. En una disposición, el iniciador se puede seleccionar de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico) y 4,4'-azobis(ácido 4-cianopentanoico).

Antes de llegar a la presente invención, los inventores investigaron la preparación de profármacos de ácido retinoico totalmente trans e ibuprofeno basándose en poli(óxido de etileno) y aceite silicónico para el aporte de fármacos oftálmicos.

En una disposición, se puede usar cualquier fármaco adecuado. El fármaco puede estar presente como el fármaco libre, por ejemplo en forma neutra, ácida o básica. El fármaco puede ser un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antiproliferativo, un fármaco antioxidante, un fármaco antineoplástico, un antifactor de crecimiento o sus mezclas. En una disposición, el fármaco se puede seleccionar de un fármaco antiinflamatorio, un antiproliferativo, un fármaco antioxidante o sus mezclas. En otra disposición, el fármaco se puede seleccionar de fármacos antiproliferativos, tales como ácido retinoico totalmente trans, 5-fluorouracilo, α -tocoferol, dasatinib, daunorrubicina, daunomicina, doxorubicina y mitomicina, o antiinflamatorios, tales como antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ibuprofeno. En una disposición, el fármaco puede ser ácido retinoico totalmente trans. En una disposición alternativa, el fármaco puede ser ibuprofeno.

El ácido retinoico es particularmente ventajoso cuando se usa en la presente invención debido a que tiene efectos antiproliferativos y antioxidantes y se sabe que reduce la vitreorretinopatía proliferativa y la proliferación de células del

epitelio pigmentario retiniano, así como que se usa para tratar la leucemia y el acné. El ácido retinoico es un derivado de la vitamina A, que ya está presente en el ojo y representa un papel en el ciclo visual y así su uso es particularmente ventajoso. El ácido retinoico también es menos agresivo que algunos otros fármacos antiproliferativos, tales como el 5-fluorouracilo, y es soluble en aceite silicónico. El ibuprofeno es particularmente ventajoso debido a que es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que se usa ampliamente para el alivio del dolor. El ibuprofeno es soluble en aceite silicónico.

En algunas disposiciones, el fármaco se puede conjugar al aditivo. Se puede usar cualquier método de conjugación adecuado. En otra disposición, el fármaco se puede conjugar al aditivo mediante uno o más enlaces covalentes. Alternativamente, el fármaco se puede conjugar al conector mediante un solo enlace covalente.

Administración y tratamiento

La presente invención proporciona un método para prevenir o tratar un trastorno ocular en un sujeto humano o animal. La presente invención también proporciona composiciones para el uso en un método para prevenir o tratar un trastorno ocular en un sujeto humano o animal. La presente invención también proporciona composiciones para el uso en un método para fabricar un medicamento para prevenir o tratar un trastorno ocular en un sujeto humano o animal. Los métodos, los usos en los métodos y las composiciones divulgadas en la presente pueden comprender administrar al sujeto humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición, según se define en la presente invención.

En una disposición, el trastorno ocular puede ser una enfermedad, una afección o un trastorno retinianos, tales como enfermedades proliferativas del epitelio pigmentario retiniano, un desprendimiento de retina, un desgarro de retina o una enfermedad, una afección o un trastorno asociados con una anomalía en el epitelio pigmentario retiniano o su función. En otra disposición, el trastorno ocular puede ser vitreorretinopatía proliferativa, proliferación de células del epitelio pigmentario retiniano o retinopatía diabética proliferativa. En una disposición adicional, el desprendimiento o el desgarro de retina puede estar provocado por desprendimiento de retina regmatógeno, desprendimiento de retina exudativo o desprendimiento de retina por tracción.

La composición de la presente invención implica la administración de un fármaco de la presente invención a un sujeto. El fármaco se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz.

La composición de la invención puede actuar como un taponamiento. Sin embargo, no es esencial que la composición actúe como un taponamiento, o actúe como un taponamiento propiamente dicho: opcionalmente una cantidad relativamente pequeña de la composición se puede usar con el propósito de aportar un fármaco.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente, se refiere a una cantidad de un fármaco necesaria para: tratar; mejorar; prevenir la afección patológica elegida; exhibir un efecto terapéutico o preventivo detectable. La toxicidad y la eficacia terapéutica de los fármacos se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en células de cultivo o animales experimentales, p. ej., al determinar la LD₅₀ (la dosis letal para 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población). La relación de dosis de efectos tóxicos a terapéuticos es el índice terapéutico, que se puede expresar como la relación LD₅₀/ED₅₀. Se prefieren agentes que exhiban altos índices terapéuticos.

La cantidad terapéuticamente eficaz o dosis terapéuticamente eficaz es la cantidad del fármaco que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que esté siendo buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. Por ejemplo, una actividad antiproliferativa o una actividad antiinflamatoria en el tratamiento y/o la prevención de trastornos oculares, p. ej. vitreorretinopatía proliferativa.

Preferiblemente, las dosificaciones se encuentran dentro de un intervalo de concentraciones circulatorias que incluya la ED₅₀ con baja o nula toxicidad. Las dosificaciones pueden variar dentro de este intervalo. La formulación y la dosificación exactas se deben elegir según métodos conocidos en la técnica, en vista de las especificidades de la afección de un paciente.

La cantidad de dosificación se ajusta individualmente para proporcionar niveles del resto activo que sean suficientes para conseguir los efectos deseados, es decir, la concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de, por ejemplo, datos *in vitro* y experimentos en animales. Las dosificaciones necesarias para conseguir la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración.

En general, la dosis/cantidad terapéuticamente eficaz se puede estimar al usar métodos y técnicas convencionales que son conocidos en la técnica. Las dosis iniciales usadas en estudios en animales (p. ej. primates no humanos, ratones, conejos, perros o cerdos) se pueden basar en concentraciones eficaces establecidas en ensayos de cultivo celular. El modelo en animales también se puede usar para determinar el intervalo de concentración apropiado. Esta información se puede usar a continuación para determinar dosis útiles en pacientes humanos.

El nivel de dosificación específico requerido para cualquier paciente particular dependerá de un número de factores, incluyendo la gravedad de la afección que se trate, la salud general del paciente (es decir, la edad, el peso y la dieta), el sexo del paciente, el momento de la administración, el juicio del médico prescriptor y la tolerancia/respuesta a la terapia. En general, sin embargo, el fármaco puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 µg por ml, de aproximadamente 5 a aproximadamente 900 µg por ml, de aproximadamente 10 a aproximadamente 800 µg por ml, de aproximadamente 15 a aproximadamente 700 µg por ml, de aproximadamente 20 a aproximadamente 600 µg por ml, de aproximadamente 25 a aproximadamente 500 µg por ml, o de aproximadamente 30 a aproximadamente 400 µg por ml.

En una disposición, el fármaco se puede liberar a lo largo de un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 semanas, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 semanas o de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 semanas. En otra disposición, el fármaco se puede liberar a lo largo de un período de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9 o aproximadamente 10 semanas.

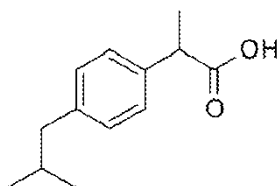
Si se desea, las presentes composiciones se pueden proporcionar en un paquete o dispositivo dispensador que contenga una o más formas de dosificación unitaria que contienen la composición. Este paquete o dispositivo puede comprender, por ejemplo, metal o plástico o vidrio y tapones de caucho, tal como en los viales. Alternativamente, el dispositivo puede ser una jeringa precargada y el paquete puede comprender una o más jeringas precargadas. El paquete o dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración. Las composiciones de la invención se pueden formular en un portador farmacéutico compatible o también se pueden preparar, introducir en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

Se entenderá que cualquier combinación de dosis y períodos está prevista por la presente divulgación. Por ejemplo, el fármaco puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 µg por ml y se puede liberar a lo largo de un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 semanas. De forma similar, el fármaco puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 800 µg por ml y se puede liberar a lo largo de un período de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 semanas.

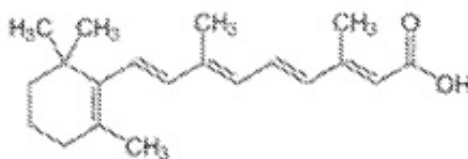
Definiciones

El término "copolímero" se refiere a un polímero constituido por más de un (tipo de) monómero. El copolímero puede incluir dos o más monómeros, p. ej. puede ser un terpolímero. El copolímero puede ser anfifílico, de modo que al menos un monómero sea hidrófobo, por ejemplo polidimetilsiloxano, y al menos un monómero sea hidrófilo, por ejemplo polietilenglicol.

La referencia en la presente a "ibuprofeno" es una referencia a ácido (RS)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico, que se muestra a continuación.



La referencia en la presente a "ácido retinoico totalmente trans" es una referencia a ácido (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohexen-1-il)nona-2,4,6,8-tetraenoico, que se muestra a continuación.



El uso de la palabra "un" o "uno(a)" cuando se use junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva puede significar "uno", pero también es coherente con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno". A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, empleándose el método para determinar el valor.

Las palabras "que comprende" (y cualquier forma de que comprende, tal como "comprenden" y "comprende"), "que tiene" (y cualquier forma de que tiene, tal como "tienen" y "tiene"), "que incluye" (y cualquier forma de que incluye, tal como "incluye" e "incluyen") o "que contiene" (y cualquier forma de que contiene, tal como "contiene" y "contienen") son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos o etapas del método no citados adicionales.

El término "que comprende" abarca el término "que consiste", p. ej. una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, p. ej. X + Y, y "que consiste esencialmente en", p. ej. una composición "que comprende" X puede consistir esencialmente en X o puede incluir X y una cantidad adicional de una o más impurezas por ejemplo.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio o las circunstancias posteriormente descritos se pueden producir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho episodio o circunstancia se produce y casos en los que no.

"Puede" significa que el episodio de circunstancias posteriormente descrito se pueden producir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho episodio o circunstancia se produce y casos en los que no.

El término "SiO" se refiere a aceite silicónico. Por ejemplo, SiO₁₀₀₀ se refiere a un aceite silicónico que tiene una viscosidad cinemática de 1000 CSt, y SiO₅₀₀₀ se refiere a un aceite silicónico que tiene una viscosidad cinemática de 5000 CSt. De forma similar, SiO₁₀₀₀₋₅₀₀₀ se refiere a aceite silicónico que tiene una viscosidad cinemática de 1000-5000 CSt.

Todas las medidas reológicas, incluyendo la medida de la viscosidad cinemática, se llevaron a cabo usando un reómetro de estrés controlado de TA Instruments Rheolyst AR 1000 N (TA Instruments, Elstree, Reino Unido). Se usó una geometría del cono de acero de 50 mm de diámetro, 4°. Todas las medidas se llevaron a cabo a 37°C. El control de temperatura del reómetro se consigue a través de una placa que utiliza el efecto Peltier para controlar la temperatura de la muestra dentro de $\pm 0,1^\circ\text{C}$. La viscosidad con cizalladura se calculó a partir del gradiente de la gráfica de estrés por cizalladura frente a velocidad de cizalladura.

Cuando los compuestos según esta invención tengan al menos un centro quiral, pueden existir según esto como enantiómeros. Cuando los compuestos posean dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención den lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica o se pueden preparar enantiómeros individuales mediante técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis enantioespecífica o resolución, formación de pares diastereoisómeros mediante formación de sal como un ácido ópticamente activo, seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante formación de ésteres o amidas diastereoisómeros, seguido por separación cromatográfica y retirada del adyuvante quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral. Se ha de entender que todos estos isómeros y sus mezclas están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención se describirá ahora a modo de ejemplo con referencia a los siguientes ejemplos y figuras:

Figura 1 es una superposición de cromatogramas de GPC RI de A) p(OEGMA₆₀) y B) p(PDMSMA₍₉₎₆₀) sintetizados mediante ATRP (pico ancho) y los equivalentes sintetizados mediante RAFT (pico estrecho);

Figura 2 superposiciones de cromatogramas de GPC de A) cromatogramas de RI y B) cromatogramas de RALS para p(OEGMA₆₀) lineal (pico estrecho) y p(OEGMA_{15-co}-PDMSDMA_{(55)0,95}) ramificado (pico ancho);

Figura 3 superposiciones de cromatogramas de GPC de señales de A) RI y B) RALS para p(PDMSMA_{(9)47-co}-OEGMA₁₂) lineal (negro) y equivalentes ramificados bien con PDMSDMA_{(12)0,95} (rojo) o bien con PDMSDMA_{(55)0,95} (azul) y p(PDMSMA_{(57)20-co}-OEGMA_{5-co}-PDMSDMA_{(55)0,95}) (verde). Análisis de GPC C) RI y D) RALS para p(PDMSMA_{(9)30-co}-OEGMA₃₀) lineal (negro) y equivalentes ramificados bien con PDMSDMA_{(12)0,95} (rojo) o bien con PDMSDMA_{(55)0,95} (azul) y p(PDMSMA_{(57)20-co}-OEGMA_{20-co}-PDMSDMA_{(55)0,95}) (verde);

Figura 4 superposiciones de cromatogramas de GPC de señales de A) RI y B) RALS para p(PDMSMA_{(9)15-co}-PDMSMA_{(57)15-co}-OEGMA₃₀) lineal (negro) y p(PDMSMA_{(9)24-co}-PDMSMA_{(57)24-co}-OEGMA₁₂) (rojo) con sus equivalentes ramificados con PDMSDMA_{(55)0,95} (azul y verde, respectivamente);

Figura 5 espectros de ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) de CPBD (espectros superiores) y $p(\text{PDMSMA}_{(9)48}\text{-co-OEGMA}_{12})$ después de la retirada de CTA (espectros inferiores);

5 Figura 6 Ensayo de resazurina con controles apropiados usados para inferir la citotoxicidad del aceite silicónico (calidad técnica SiO_{1000} que tiene una viscosidad de 900-1200 cSt a 25°C , y combinaciones de $p(\text{PDMSMA}_{(9)48}\text{-stat-OEGMA}_{12})$ con aceite silicónico (calidad técnica SiO_{1000}) al 10% (v/v). Células ARPE-19 pre- y posconfluentes (desarrolladas durante 1 y 7 días, respectivamente) se expusieron a los aceites durante 1 y 7 d. A: Células preconfluentes expuestas durante 1 día, B: Células preconfluentes expuestas durante 7 días, C: Células posconfluentes expuestas durante 1 día y D: Células posconfluentes expuestas durante 7 días. (media, las barras de error representan ± 1 desviación estándar); $n=3$. *, Significación mediante ANOVA y evaluación a posteriori T3 de Dunnett ($p \leq 0,05$); y

15 Figura 7 células ARPE-19 teñidas con faloidina (verde, actina F citoesqueleto) y DAPI (azul, núcleos). Células preconfluentes: Control negativo (A), Expuestas a aceite silicónico (calidad técnica SiO_{1000}) (B), Expuestas a 10% (v/v) de combinación de $p(\text{PDMSMA}_{(9)48}\text{-stat-OEGMA}_{12})$ durante 1 día (C) y células posconfluentes: Control negativo (D), Expuestas a aceite silicónico (calidad técnica SiO_{1000}) (E), Expuestas a 10% (v/v) de combinación de $p(\text{PDMSMA}_{(9)48}\text{-stat-OEGMA}_{12})$ durante 7 días (F) Las barras de la escala representan 50 μm .

20 Ejemplos

Lista de abreviaturas

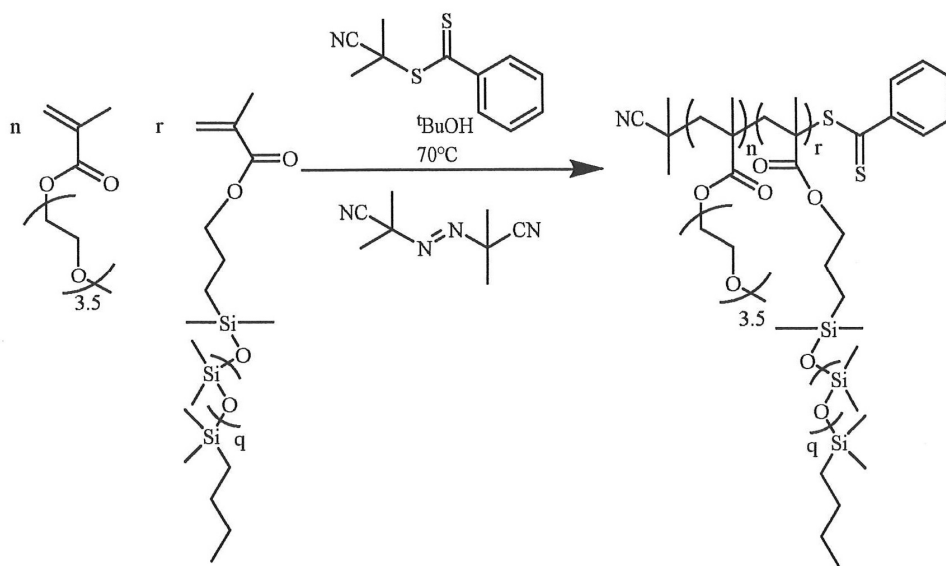
5-FU	5-Fluorouracilo
ACN	Acetonitrilo
25 AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
Ar	Argón
30 atRA	Ácido retinoico totalmente trans
ATRP	Polimerización Radicálica por Transferencia Atómica
bFGF	Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico
35 Bpy	Bipiridilo
CDCl_3	Cloroformo Deuterado
40 CPBD	Benzoditioato de 2-Ciano-2-Propilo
CTA	Agente de Transferencia de Cadena
D_2O	Óxido de Deuterio
45 DAPI	Dianidino-2-Fenilindol
DCM	Diclorometano
50 DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtBrB	α -Bromoisobutirato de Etilo
55 EPGF	Factor de Crecimiento Epidérmico
FGF	Factor de Crecimiento Fibroblástico
60 FSiO	Aceite Silicónico Fluorado
HCl	Ácido Clorhídrico

	Ibu	Ibuprofeno
5	IF-Y	Interferón-Gamma
	IL-	Interleucina
	IPA	Isopropanol
10	MeOH	Metanol
	Me-PEO	Poli(óxido de etileno) Terminado en Metilo
15	OEGMA	Metacrilato de Oligoetilenglicol
	PDMS	Poli(dimetilsiloxano)
	PDMSDMA	Poli(dimetilsiloxano) Terminado en Metacriloxipropilo
20	PDMSMA	Poli(dimetilsiloxano) Terminado en Monometacriloxipropilo
	PEO	Poli(óxido de etileno)
25	PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
	PGA	Poli(Ácido Glicólico)
	PLA	Poli(Ácido Láctico)
30	PLGA	Poli(Ácido Láctico- <i>stat</i> -Glicólico)
	PVA	Poli(Acetato de Vinilo)
35	RA	Ácido Retinoico
	RAFT	Transferencia de Cadena por Adición-Fragmentación Reversible
	SFA	Alcano Semifluorado
40	SiO	Aceite Silicónico
	TAA	Acetónido de Triamcinolona
45	^t BuOH	Butanol Terciario
	TGF-β	Factor de Crecimiento Tumoral Beta
	THF	Tetrahidrofurano
50	VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

Preparación

Polimerización por RAFT de OEGMA y PDMSMA

Debido a la insolubilidad del sistema catalítico dentro del disolvente de ATRP, se empleó un método de polimerización alternativo; la técnica de polimerización radicalica controlada no catalítica RAFT. No es posible ajustar las condiciones exactas de una ATRP con polimerización por RAFT, de modo que este método de polimerización requiere un agente de transferencia de cadena (CTA). Se seleccionó el benzoditioato de 2-ciano-2-propilo (CPBD) como el CTA de RAFT debido a la excelente compatibilidad con monómeros de metacrilato. También se seleccionó el 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) como el iniciador de radicales libres debido a la excelente solubilidad dentro de ^tBuOH y las copolimerizaciones se efectuaron a 30% en peso de monómero con respecto al disolvente y a 70°C, Esquema 1.



Esquema 1 Polimerización radicalica controlada de OEGMA y PDMSMA efectuada en ^tBuOH a 70°C a través de RAFT con 4,4'-azobis(4-metilpropionitrilo) y benzoditioato de 2-ciano-2-propilo

Copolímeros Anfífilicos Lineales de OEGMA y PDMSMA a través de RAFT

Se sintetizaron homopolimerizaciones de OEGMA y los dos monómeros de PDMSMA de longitud de cadena diferente, buscando un $DP_n = 60$ unidades monoméricas, y copolímeros de PDMSMA y OEGMA con grados de polimerización buscados idénticos en relaciones 80/20 y 50/50. Los materiales resultantes se analizaron mediante espectroscopía de ¹H NMR y GPC (eluyente THF a 35°C), Tabla 1.

Tabla 1 Datos de ^1H NMR y GPC de todos los polímeros sintetizados a través de RAFT en $^i\text{BuOH}$

Composición del Polímero Buscado	Ramificador	GPC (THF) ^a			^1H NMR	
		M_n (g/mol)	M_w (g/mol)	$\bar{M}_w$ (g/mol)	Composición del Polímero	Conversión(%)
$p(\text{OEGMA}_{60})$	-	24.800	30.400	1,23	$p(\text{OEGMA}_{55})$	- 92
$p(\text{PDMSMA}_{(9)60})$	-	51.200	59.400	1,16	$p(\text{PDMSMA}_{(9)58})$	96 -
$p(\text{PDMSMA}_{(57)60})$	-	376.000	439.900	1,17	$p(\text{PDMSMA}_{(57)23})$	38 -
$p(\text{PDMSMA}_{(9)48-\text{stat-OEGMA}_{12}})$	-	47.650	52.700	1,11	$p(\text{PDMSMA}_{(9)47-\text{stat-OEGMA}_{11}})$	9894 9498
$p(\text{PDMSMA}_{(9)30-\text{stat-OEGMA}_{30}})$	-	33.300	36.800	1,11	$p(\text{PDMSMA}_{(9)24-\text{stat-OEGMA}_{29}})$	80 96
$p(\text{PDMSMA}_{(57)48-\text{stat-OEGMA}_{12}})$	-	350.600	380.200	1,08	$p(\text{PDMSMA}_{(57)22-\text{stat-OEGMA}_9})$	45 77
$p(\text{PDMSMA}_{(57)30-\text{stat-OEGMA}_{30}})$	-	220.250	266.850	1,21	$p(\text{PDMSMA}_{(57)14-\text{stat-OEGMA}_{20}})$	47 65
$p(\text{PDMSMA}_{(9)48-\text{stat-OEGMA}_{12}})$	PDMS-DMA $_{(12)0,95}$	56.200	74.200	1,32	-	94 98
$p(\text{PDMSMA}_{(9)30-\text{stat-OEGMA}_{30}})$	PDMS-DMA $_{(12)0,95}$	50.700	75.600	1,49	-	91 97
$p(\text{PDMSMA}_{(9)48-\text{stat-OEGMA}_{12}})$	PDMS-DMA $_{(55)0,95}$	423.900	3.590.000	8,47	-	91 98
$p(\text{PDMSMA}_{(9)30-\text{stat-OEGMA}_{30}})$	PDMS-DMA $_{(55)0,95}$	142.100	5.220.000	36,73	-	90 97

^a Determinado por GPC (eluyente THF a 35 °C) ^b Determinado por ^1H NMR en CDCl_3

5 Todos los materiales sintetizados tienen bajas dispersidades ($<1,25$) indicando un control dentro de la polimerización, y la diferencia entre ATRP y RAFT era muy obvia cuando se comparaban los vestigios de RI de homopolímeros de p(OEGMA) y p(PDMSMA) (M_n 985 g mol⁻¹, $r = 9$), preparados mediante cada una de las técnicas (Figura 1). No se podían alcanzar altas conversiones con los monómeros de PDMSMA de cadena más larga (45-47% después de 7 días), probablemente debido a impedimento estérico ya que RAFT requiere una estrecha proximidad de dos extremos separados de cadena polimérica en propagación para sufrir intercambio por CTA; sin embargo, estos materiales todavía eran adecuados para estudio después de la purificación.

Terpolímeros Anfifílicos Ramificados de OEGMA, PDMSMA y PDMSDMA a través de RAFT

10 Debido a la síntesis satisfactoria de los homopolímeros y copolímeros lineales a través de RAFT, se realizó la introducción de los ramificadores de divinil-PDMS ($M_n = 1.275$ y 4.460 g mol⁻¹; $m = 12$ y 55 , respectivamente) para formar terpolímeros ramificados. La relación de ramificador a CTA se mantuvo en 0,95:1 para cada intento para asegurar que no se producía gelificación.

15 Se ramificó satisfactoriamente p(OEGMA₁₅) con PDMSDMA₍₅₅₎, lo que no era posible cuando se intentaba previamente mediante ATRP. La formación de una arquitectura ramificada se evidencia claramente mediante el análisis por GPC (eluyente THF a 35°C) del copolímero (véase la Figura 2). Esta copolimerización satisfactoria conducía a la síntesis de arquitecturas ramificadas de terpolímero de p(PDMSMA-*stat*-OEGMA-*stat*-PDMSDMA) con composiciones variables, Tabla 2.

20

Tabla 2 Datos de ^1H NMR y GPC de todos los polímeros ramificados sintetizados a través de RAFT

Composición del Polímero Buscado	Ramificador	GPC (THF) ^a		$\bar{M}_w$ (g/mol)	$\bar{M}_n$ (g/mol)	$\bar{PDI}$	^1H NMR	
							Composición del Polímero	Conversión(%)
$p(\text{OEGMA}_{15})$	PDMSDMA ₍₅₅₎	44.000	470.300	10,69	-	-	PDMS OEGMA	81
$p(\text{PDMSMA}_{(9)48}\text{-stat-OEGMA}_{12})$	PDMSDMA ₍₁₂₎	56.200	74.200	1,32	-	-		94
$p(\text{PDMSMA}_{(9)30}\text{-stat-OEGMA}_{30})$	PDMSDMA ₍₁₂₎	50.700	75.600	1,49	-	-		91
$p(\text{PDMSMA}_{(9)48}\text{-stat-OEGMA}_{12})$	PDMSDMA ₍₅₅₎	423.900	3.590.000	8,47	-	-		91
$p(\text{PDMSMA}_{(9)30}\text{-stat-OEGMA}_{30})$	PDMSDMA ₍₅₅₎	142.100	5.220.000	36,73	-	-		90
$p(\text{PDMSMA}_{(57)20}\text{-stat-OEGMA}_5)$	PDMSDMA ₍₅₅₎	95.400	108.600	1,14	-	-		71
$p(\text{PDMSMA}_{(57)20}\text{-stat-OEGMA}_{20})$	PDMSDMA ₍₅₅₎	149.700	199.300	1,33	-	-		82
$p(\text{PDMSMA}_{(9)15}\text{-stat-}$	-	95.400	108.600	1,14	$p(\text{PDMSMA}_{(9,57)23}\text{-stat-OEGMA}_{39})$	77		95
$\text{PDMSMA}_{(57)15}\text{-stat-OEGMA}_{30})$								
$p(\text{PDMSMA}_{(9)24}\text{-stat-PDMSMA}_{(57)24}\text{-stat-OEGMA}_{12})$	-	149.700	199.300	1,33	$p(\text{PDMSMA}_{(9,57)37}\text{-stat-OEGMA}_{11})$	78		92
$p(\text{PDMSMA}_{(9)15}\text{-stat-}$	PDMSDMA ₍₅₅₎	235.600	323.200	1,37	-	-		79
$\text{PDMSMA}_{(57)15}\text{-stat-OEGMA}_{30})$								
$p(\text{PDMSMA}_{(9)24}\text{-stat-PDMSMA}_{(57)24}\text{-stat-OEGMA}_{12})$	PDMSDMA ₍₅₅₎	174.100	389.900	2,24	-	-		92
^a Determinado por GPC (eluyente THF a 35 °C) ^b Determinado por ^1H NMR en CDCl_3								

Cuando se buscaban arquitecturas terpoliméricas ramificadas usando PDMSDMA₍₁₂₎ (solo se usaba PDMSMA₍₉₎ en este caso debido a restricciones estéricas obvias), se alcanzaban bajas dispersidades, y no se obtenían materiales de alto peso molecular, sugiriendo que la ramificación había sido infructuosa. Se puede esperar que el uso del monómero monofuncional PDMS y un ramificador bifuncional de tamaños similares ($r = 9$ y $m = 12$) conduzca a restricciones estéricas que impidan la ramificación. Cuando se usaba el ramificador más largo, PDMSDMA₍₅₅₎, se obtenían materiales ramificados de alto peso molecular cuando se usaba el monómero más pequeño (PDMSMA₍₉₎), lo que parece confirmar esta suposición. Eran evidentes problemas similares cuando se buscaban arquitecturas ramificadas de $p(\text{PDMSMA}_{(57)}\text{-co-OEGMA})$, incluso con los ramificadores PDMSDMA₍₅₅₎ más largos. De nuevo, tener un monómero de PDMS y un ramificador de tamaños similares ($r = 57$ y $m = 55$) parece conducir a impedimento estérico.

Los cromatogramas de GPC de las diferentes arquitecturas sintetizadas usando RAFT se presentan en la Figura 3. Se puede observar claramente que solo la combinación de un monómero PDMS pequeño ($r = 9$) y un ramificador PDMS largo ($m = 55$) conduce a una ramificación satisfactoria. Las únicas arquitecturas que presentan ramificación consisten en $p(\text{PDMSMA}_{(9)48}\text{-co-OEGMA}_{12}\text{-co-PDMSDMA}_{(55)0,95})$ y $p(\text{PDMSMA}_{(9)30}\text{-co-OEGMA}_{30}\text{-co-PDMSDMA}_{(55)0,95})$ según se evidencia por los pesos moleculares y los valores de $\bar{M}$ muy altos obtenidos.

En un intento de obtener polímeros ramificados usando el monómero de (PDMSMA₍₅₇₎) de cadena larga, se usaba el ramificador (PDMSDMA₍₅₅₎) más largo. Desgraciadamente, después de dejar esta reacción durante 30 días, no se alcanzaba una conversión suficientemente alta a fin de obtener materiales altamente ramificados (véase la Figura 4).

Solubilidad de Copolímeros y Terpolímeros Anfífilos en SiO

Como el objetivo de estos estudios era investigar la capacidad para solubilizar un polímero hidrófilo dentro de SiO y evaluar la liberación de fármacos desde la mezcla resultante, era esencial investigar la solubilidad de los co- y terpolímeros anfífilos, tanto lineales como ramificados, en SiO. La Tabla 3 resume los materiales probados con respecto a la solubilidad en SiO y los resultados obtenidos.

Tabla 3 Solubilidad en SiO (% v/v) de los polímeros sintetizados

Composición del Polímero Buscado	Ramificador	Composición buscada del total (% mol de monómero)		Miscibilidad en Aceite silícónico
		EG	DMS	(% v/v)
$p(\text{OEGMA}_{60})$	-	100	0	<1
$p(\text{PDMSMA}_{(9)60})$	-	0	100	Miscible
$p(\text{PDMSMA}_{(57)60})$	-	0	100	Miscible
$p(\text{PDMSMA}_{(9)48}\text{-stat-OEGMA}_{12})$	-	10	90	<30
$p(\text{PDMSMA}_{(9)30}\text{-stat-OEGMA}_{30})$	-	30,8	69,2	<5
$p(\text{PDMSMA}_{(57)48}\text{-stat-OEGMA}_{12})$	-	1,7	98,3	Miscible
$p(\text{PDMSMA}_{(57)30}\text{-stat-OEGMA}_{30})$	-	6,5	93,5	Miscible
$p(\text{PDMSMA}_{(9)48}\text{-stat-OEGMA}_{12})$	PDMSDMA ₍₅₅₎	9	91	<40
$p(\text{PDMSMA}_{(9)30}\text{-stat-OEGMA}_{30})$	PDMSDMA ₍₅₅₎	27	73	<40
$p(\text{PDMSMA}_{(9)24}\text{-stat-PDMSMA}_{(57)24}\text{-stat-OEGMA}_{12})$	-	2,9	97,1	Miscible
$p(\text{PDMSMA}_{(9)15}\text{-stat-PDMSMA}_{(57)15}\text{-stat-OEGMA}_{30})$	-	10,8	89,2	Miscible

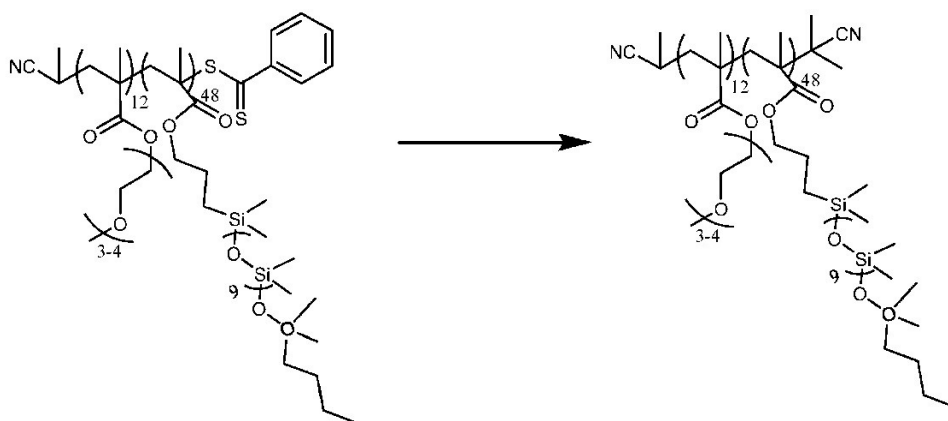
El $p(\text{OEGMA}_{15}\text{-co-PDMSDMA}_{(55)0,95})$ ramificado tenía una solubilidad en SiO mínima (< 1% v/v) y, como este contenía el mayor componente hidrófobo posible a través de ramificación sola, se necesitaba claramente que los co- y terpolímeros de OEGMA con PDMSMA incrementaran la solubilidad.

Todos los otros polímeros eran solubles al 40-50% (v/v) aparte de cuando se copolimerizaba una relación 50/50 de OEGMA:PDMSMA₍₉₎, lo que representa el menor contenido de monómero hidrófobo. Este éxito representa un importante incremento en la solubilidad en comparación con menos de 1% (v/v) que se había observado sin la incorporación de PDMSMA.

Retirada de CTA de Co- y Terpolímeros Anfífilos sintetizados a través de RAFT

Como los copolímeros anfífilos eran solubles en SiO a altos niveles, se requería la retirada del extremo de la cadena de RAFT ya que se sabe que el grupo terminal del CTA está altamente coloreado y las soluciones eran de color rosa brillante (Esquema 2). En algunos casos, también se observaba gelificación cuando se almacenaban los copolímeros y los homopolímeros lineales anfífilos de PDMSMA, sugiriendo la presencia de impurezas de monómero difuncionalizado dentro del PDMSMA comercial. Se ha dado cuenta de la retirada y la recuperación de CPBD después de polymerizaciones por RAFT de PMMA. Se añadió exceso de AIBN a una solución del polímero purificado y la descomposición térmica posterior de AIBN da radicales cianoisopropilo que reaccionan con el enlace C=S del grupo tiocarbonilto. Esto da como resultado un radical intermedio que bien puede fragmentarse de nuevo hasta el estado previo o bien puede liberar el resto tiocarbonilto del extremo de la cadena polimérica. El exceso de radicales cianoisopropilo conduce el equilibrio hacia un extremo de la cadena del radical que está protegido por grupos cianoisopropilo adicionales. Se ha dado cuenta de que demasiado poco AIBN bajo estas condiciones puede conducir a desproporciónación y reacciones posteriores entre cadenas poliméricas. La temperatura y la longitud de la reacción son importantes para la retirada completa del grupo extremo tiocarbonilto y debe seguir el tiempo de semivida del iniciador de radicales usado (en este caso AIBN).

Condiciones similares a las presentadas previamente se emplearon para la retirada de CPBD de p(PDMSMA₍₉₎₄₈-co-OEGMA₁₂). El polímero purificado se disolvió en tolueno y se añadió un exceso molar de 20 de AIBN a la solución que se desgasificó y se calentó hasta 80°C durante 150 minutos (el tiempo de semivida de AIBN en estas condiciones es 80 minutos). El polímero se aisló mediante precipitación en MeOH frío lo que producía una solución blanca (Esquema 2).



Esquema 2 Esquema de retirada de CPBD e imágenes de p(PDMSMA₍₉₎₄₈-stat-OEGMA₁₂) sintetizado a través de polimerización por RAFT A: antes y B: después de la reacción con AIBN

El cambio de color indicaba la retirada del CPBD y el polímero recuperado se analizó mediante espectroscopía de ¹H NMR (Figura 5) que confirmaba la retirada de CTA, ya que los picos a 7,30, 7,38 y 7,93 ppm, característicos del resto ditiobenzoato, ya no estaban presentes.

RAFT

Todas las polymerizaciones por RAFT se efectuaron a una relación constante de agente de transferencia de cadena a iniciador [CPBD]:[AIBN] = 1:0,2.

Polimerización Lineal: p(OEGMA)

En una síntesis típica, que busca un DP_n = 60 unidades monoméricas, se añadieron AIBN (2,7 mg, 0,016 mmol), CPBD (18,4 mg, 0,083 mmol) y OEGMA (1,5 g, 5 mmol) a un tubo de Schlenk de 25 ml equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió t-BuOH (4,5 ml, 30% en peso con relación al monómero, desoxigenando a través de purga con N₂) y la solución resultante se desgasificó mediante cinco ciclos de congelación/bombeo/descongelación. Después del ciclo de descongelación final, el matraz se llenó de nuevo con N₂. El matraz de reacción se introdujo en un baño de aceite precalentado (70°C) y se agitó durante 8 horas, después de las cuales se observaba que el medio de reacción era ligeramente turbio. La polimerización se detuvo al enfriar el matraz hasta temperatura ambiente, exponer su contenido al aire y diluir el medio de reacción con t-BuOH. La solución se concentró mediante evaporación giratoria y se precipitó en éter de petróleo frío (40-60) para dar un sólido rosa. La muestra se secó bajo vacío a 40°C durante 24 horas y se analizó mediante ¹H NMR en D₂O y GPC con una fase móvil de DMF.

Polimerización Lineal p(OEGMA-stat-PDMSMA)

En una síntesis típica, que busca $DP_n = 60$ unidades monoméricas (OEGMA/PDMSMA 50/50), se añadieron AIBN (2,7 mg, 0,016 mmol), CPBD (18,4 mg, 0,083 mmol), OEGMA (0,148 g, 0,492 mmol) y PDMSMA (M_n 985 $g\cdot mol^{-1}$, 1,5 g, 1,524 mmol) a un tubo de Schlenk de 25 ml equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1BuOH (4,96 ml, 30% en peso con relación al monómero, desoxigenando a través de purga con N_2) y la solución resultante se desgasificó mediante cinco ciclos de congelación/bombeo/descongelación. Después del ciclo de descongelación final, el matraz se llenó de nuevo con N_2 . El matraz de reacción se introdujo en un baño de aceite precalentado (70°C) y se agitó durante 24 horas, después de las cuales se observó que el medio de reacción era ligeramente turbio. La polimerización se detuvo al enfriar el matraz hasta temperatura ambiente, exponer su contenido al aire y diluir el medio de reacción con 1BuOH . La solución se concentró mediante evaporación giratoria y se precipitó en MeOH frío para dar un líquido rosa. La muestra se secó bajo vacío a 40°C durante 24 horas y se analizó mediante 1H NMR en $CDCl_3$ y GPC con una fase móvil de THF.

Polimerización Ramificada: p(OEGMA-stat-PDMSMA-stat-PDMSDMA)

En una síntesis típica, que busca $DP_n = 60$ unidades monoméricas (OEGMA/PDMSMA 50/50), se añadieron AIBN (5,6 mg, 0,034 mmol), CPBD (37,5 mg, 0,169 mmol), OEGMA (1,524 g, 5 mmol), PDMSMA (M_n 985 $g\cdot mol^{-1}$, 5 g, 5 mmol) y PDMSDMA (M_n 1.275 $g\cdot mol^{-1}$, 0,205 g, 0,158 mmol) a un tubo de Schlenk de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1BuOH (20,3 ml, 30% en peso con relación al monómero, desoxigenando a través de purga con N_2) y la solución resultante se desgasificó mediante cinco ciclos de congelación/bombeo/descongelación. Después del ciclo de descongelación final, el matraz se llenó de nuevo con N_2 . El matraz de reacción se introdujo en un baño de aceite precalentado (70°C) y se agitó durante 24 horas, después de las cuales se observó que el medio de reacción era ligeramente turbio. La polimerización se detuvo al enfriar el matraz hasta temperatura ambiente, exponer su contenido al aire y diluir el medio de reacción con 1BuOH . La solución se concentró mediante evaporación giratoria y se precipitó en MeOH para dar un líquido rosa. La muestra se secó bajo vacío a 40°C durante 24 horas y se analizó mediante espectroscopía 1H NMR en $CDCl_3$ y GPC con una fase móvil de THF.

Retirada de CTA de p(PDMS₍₉₎₄₈-stat-OEGMA₁₂)

Se usó una relación de polímero:AIBN = 1:20. Se disolvió p(PDMS₍₉₎₄₈-co-OEGMA₁₂) (5,3811 g, 0,112 mmol) en tolueno (73 ml, desoxigenando a través de purga con Ar) en un matraz de Schlenk de 100 ml equipado con una barra agitadora. Se añadió AIBN (369 mg, 2,24 mmol) al matraz de reacción y se purgó con Ar. La temperatura se elevó hasta 80°C durante 2,5 horas. Después de la reacción con AIBN, el polímero se precipitó en MeOH frío y se aisló un líquido blanco al decantar el MeOH. El producto se secó a vacío y a continuación se analizó mediante espectroscopía de 1H NMR en $CDCl_3$.

Procedimiento

El ácido retinoico totalmente trans (atRA) se adquirió de Xian Bosheng Biological Technology Co., Ltd. y se usó tal como se recibía. El ibuprofeno (Ibu) se adquirió de Tokyo Chemical Industry UK Ltd. y se usó tal como se recibía. El aceite silicónico (calidad técnica: 1000; Viscosidad = 900-1200 cSt a 25°C; 5000; Viscosidad = 4800-5500 cSt a 25°C) fue donado por Fluron GmbH y se usó tal como se recibía. Todos los disolventes deuterados se adquirieron de Sigma-Aldrich y se usaron tal como se recibían aparte del $CDCl_3$ donde se añadía 0,1% de TMS. Todos los disolventes usados eran de calidad analítica y se adquirieron de Fisher. La resazurina se adquirió de Sigma y se usó tal como se recibía. Alexa Fluor® 488 Phalloidin (faloidina) y dihidrocloruro de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) se adquirieron de Invitrogen y se usaron tal como se recibían; la faloidina se disolvió en metanol antes del uso, según las instrucciones del fabricante. Las células ARPE-19 se compraron de American Type Culture Collection, Manassas, VA, EE. UU. de A., número de catálogo CRL 2302 y los materiales congelados se almacenaron en las propias instalaciones. La formulación de medio de Eagle con modificación de Dulbecco/mezcla de nutrientes de Ham F-12 (DMEM/F12, número de catálogo D8437), la penicilina-estreptomicina 10 mg/ml de estreptomina en NaCl al 0,9% (Pen-Strep), la solución de anfotericina B 250 $\mu g/ml$ en agua desionizada, la solución salina tamponada con fosfato (PBS) libre de calcio y magnesio de Dulbecco, la tripsina-EDTA que contiene 5 g de tripsina porcina y 2 g de ácido etilendiaminotetraacético (Trypsin) y la formalina tamponada neutra (NBF) se adquirieron de Sigma-Aldrich y se usaron tal como se recibían. Se adquirió suero bovino (FCS) de BioSera y se usó tal como se recibía. Todas las placas de cultivo tisular se adquirieron de Greiner, excepto las placas de 96 pocillos negras que se adquirieron de Costar. El metacrilato de éter metílico de poli(etilenglicol) ($M_n = 300$ $g\cdot mol^{-1}$) (98%) (OEGMA), el benzoditioato de 2-ciano-2-propilo (97%) (CPBD) y el 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (98%) (AIBN) se adquirieron de Sigma-Aldrich y se usaron tal como se recibían. El metacrilato de monometacriloxipropilolidimetilsiloxano (peso molecular 985 y 4.600 $g\cdot mol^{-1}$; PDMSMA₉ y PDMSMA₅₇, respectivamente) y el dimetacrilato de metacriloxipropilolidimetilsiloxano (peso molecular 1.275 y 4.460 $g\cdot mol^{-1}$; PDMSDMA₁₂ y PDMSDMA₅₅ respectivamente) se adquirieron de Gelest y se usaron tal como se recibían.

Caracterización

Los espectros de NMR se registraron usando un espectrómetro Bruker DPX-400 que funcionaba a 400 MHz para ^1H NMR y 100 MHz para ^{13}C NMR en CDCl_3 . Los espectros UV-Vis se recogieron usando un espectrofotómetro Thermo Fisher NanonDrop 2000c, bien con una cubeta de cuarzo o bien directamente con la funcionalidad de nanogoteo del equipo dependiendo del disolvente usado. Los datos se analizaron usando el programa NanoDrop2000. El cóctel del centelleo ProSafe+ (Meridian Biotechnologies Ltd.) se usó tal como se recibía. Todas las medidas de radiación se llevaron a cabo usando un contador de centelleo de líquidos (Packard Tri-carb 3100TR; Isotech). Se realizó GPC de detección triple para medir los pesos moleculares y las distribuciones de peso molecular usando instrumentos Malvern Viscotek. Un instrumento estaba equipado con un automuestreador GPCmax VE2001, dos columnas Viscotek D6000 (y una columna de seguridad) y una serie de detectores triples TDA305 (índice de refracción, dispersión de luz y viscosímetro) con una fase móvil de DMF que contiene bromuro de litio 0,01 M a 60°C y un caudal de 1 ml min⁻¹. El segundo instrumento estaba equipado con un automuestreador GPCmax VE2001, dos columnas Viscotek T6000 (y una columna de seguridad), un detector del índice de refracción (RI) VE3580 y un 270 Dual Detector (dispersión de luz y viscosímetro) con una fase móvil de THF que contiene 2% v/v de trimetilamina a 35°C con un caudal de 1 ml min⁻¹. Se usó un sistema de microscopio inverso Nikon Eclipse Ti-E para tomar imágenes de las células.

Síntesis de polímeros

Todas las polimerizaciones por RAFT se efectuaron a una relación constante de agente de transferencia de cadena a iniciador de [CPBD]:[AIBN] = 1:0,2.

Para la síntesis de $p(\text{OEGMA})$, que busca $\text{DP}_n = 60$ unidades monoméricas, se añadieron AIBN (2,7 mg, 0,016 mmol), CPBD (18,4 mg, 0,083 mmol) y OEGMA (1,5 g, 5 mmol) a un tubo de Schlenk de 25 ml equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió $t\text{BuOH}$ (4,5 ml, 30% en peso con relación al monómero, desoxigenando a través de purga con N_2) y la solución resultante se desgasificó mediante cinco ciclos de congelación/bombeo/descongelación. Después del ciclo de descongelación final, el matraz se llenó de nuevo con N_2 . El matraz de reacción se introdujo en un baño de aceite precalentado (70°C) y se agitó durante 8 horas, después de las cuales se observaba que el medio de reacción era ligeramente turbio. La polimerización se detuvo al enfriar el matraz hasta temperatura ambiente, exponer su contenido al aire y diluir el medio de reacción con $t\text{BuOH}$. La solución se concentró mediante evaporación giratoria y se precipitó en éter de petróleo frío (40-60) para dar un líquido rosa. La muestra se secó bajo vacío a 40°C durante 24 horas y se analizó mediante ^1H NMR en D_2O y GPC con una fase móvil de DMF.

En una síntesis típica de $p(\text{OEGMA-stat-PDMSMA}_9)$, que busca $\text{DP}_n = 60$ unidades monoméricas (OEGMA/PDMSMA_9 50/50), se añadieron AIBN (2,7 mg, 0,016 mmol), CPBD (18,4 mg, 0,083 mmol), OEGMA (0,148 g, 0,492 mmol) y PDMSMA_9 ($M_n = 985 \text{ g mol}^{-1}$, 1,5 g, 1,524 mmol) a un tubo de Schlenk de 25 ml equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió $t\text{BuOH}$ (4,96 ml, 30% en peso con relación al monómero, desoxigenando a través de purga con N_2) y la solución resultante se desgasificó mediante cinco ciclos de congelación/bombeo/descongelación. Después del ciclo de descongelación final, el matraz se llenó de nuevo con N_2 . El matraz de reacción se introdujo en un baño de aceite precalentado (70°C) y se agitó durante 24 horas, después de las cuales se observó que el medio de reacción era ligeramente turbio. La polimerización se detuvo al enfriar el matraz hasta temperatura ambiente, exponer su contenido al aire y diluir el medio de reacción con $t\text{BuOH}$. La solución se concentró mediante evaporación giratoria y se precipitó en MeOH frío para dar un líquido rosa. La muestra se secó bajo vacío a 40°C durante 24 horas y se analizó mediante ^1H NMR en CDCl_3 y GPC con una fase móvil de THF.

En una síntesis por polimerización ramificada típica de $p(\text{OEGMA-stat-PDMSMA}_9\text{-stat-PDMSDMA}_{12})$, que busca $\text{DP}_n = 60$ unidades monoméricas (OEGMA/PDMSMA_9 50/50), se añadieron AIBN (5,6 mg, 0,034 mmol), CPBD (37,5 mg, 0,169 mmol), OEGMA (1,524 g, 5 mmol), PDMSMA_9 ($M_n = 985 \text{ g mol}^{-1}$, 5 g, 5 mmol) y PDMSDMA_{12} ($M_n = 1.275 \text{ g mol}^{-1}$, 0,205 g, 0,158 mmol) a un tubo de Schlenk de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió $t\text{BuOH}$ (20,3 ml, 30% en peso con relación al monómero, desoxigenando a través de purga con N_2) y la solución resultante se desgasificó mediante cinco ciclos de congelación/bombeo/descongelación. Después del ciclo de descongelación final, el matraz se llenó de nuevo con N_2 . El matraz de reacción se introdujo en un baño de aceite precalentado (70°C) y se agitó durante 24 horas, después de las cuales se observó que el medio de reacción era ligeramente turbio. La polimerización se detuvo al enfriar el matraz hasta temperatura ambiente, exponer su contenido al aire y diluir el medio de reacción con $t\text{BuOH}$. La solución se concentró mediante evaporación giratoria y se precipitó en MeOH para dar un líquido rosa. La muestra se secó bajo vacío a 40°C durante 24 horas y se analizó mediante espectroscopía ^1H NMR en CDCl_3 y GPC con una fase móvil de THF.

La retirada de CTA implicaba una relación de polímero:AIBN = 1:20. En una retirada de CTA típica, se disolvió $p(\text{PDMS}_{(9)48}\text{-stat-OEGMA}_{12})$ (5,3811 g, 0,112 mmol) en tolueno (73 ml, desoxigenando a través de purga con Ar) en un matraz de Schlenk de 100 ml equipado con una barra agitadora. Se añadió AIBN (369 mg, 2,24 mmol) al matraz de reacción y se purgó con Ar. La temperatura se elevó hasta 80°C durante 2,5 horas. Después de la reacción con AIBN, el polímero se precipitó en MeOH frío y se aisló un líquido blanco al decantar el MeOH. El producto se secó a vacío y a continuación se analizó mediante espectroscopía de ^1H NMR en CDCl_3 .

En un experimento de solubilización típico, se inyectaron polímero (1 ml) y SiO₁₀₀₀ (1 ml) en un vial de vidrio para crear una mezcla 50% v/v y se pusieron en un tambor giratorio durante 3 días. Las soluciones se diluyeron sistemáticamente al añadir SiO₁₀₀₀ para disminuir la cantidad de polímero en 10% v/v, se hicieron girar durante 3 días cada vez, hasta que se alcanzaba una concentración soluble (es decir 40, 30, 20, 10, también se probaban 5 y 1% v/v).

5 **Estudios radiométricos y análisis de solubilidad de fármacos en aceites silicónicos**

Para determinar la solubilidad de fármacos en aceite silicónico, se prepararon soluciones saturadas de atRA y Ibu en aceite silicónico al mezclar atRA (11,6 mg) o Ibu (32 mg) con versiones valoradas del fármaco (10 µCi) en EtOH (2 ml); después de la evaporación del disolvente a temperatura ambiente, se añadió SiO₁₀₀₀ (5 ml) al sólido residual y la solución se agitó durante 2 semanas. La muestra se filtró usando una bomba de jeringa (4 ml/h) y filtros de PTFE de 0,45 µm. A continuación, muestras de los aceites filtrados (20 µl) se solubilizaron en éter dietílico (8 ml) antes de que se añadiera cóctel de centelleo (10 ml). A continuación, se midió la radiación en un contador de centelleo y se determinaron las concentraciones de saturación.

Las cantidades de fármaco añadidas a las muestras se alteraron dependiendo de las concentraciones finales buscadas. Se mezclaron soluciones de 200 µg/ml: atRA (1 mg) y atRA valorado (6 µCi) en EtOH (2 ml) y se siguió el mismo protocolo. Se mezclaron soluciones de 20 µg/ml: atRA (0,1 mg) y atRA valorado (2 µCi) en EtOH (2 ml) y se llevó a cabo el mismo procedimiento. Se mezclaron soluciones de 1 mg/ml: Ibu (5 mg) e Ibu valorado (7,5 µCi) en EtOH (2 ml) y se siguió el mismo protocolo.

Para la preparación de soluciones tanto de atRA como de Ibu en combinaciones de *p*(PDMSMA_{(9)48-stat-OEGMA₁₂}), se preparó un contenido de 5 y 10% en volumen de combinaciones de polímeros al mezclar durante 3 días y cargar con fármaco al seguir los mismos protocolos que se describen anteriormente.

Ensayos de citotoxicidad de compuestos farmacológicos y polímeros

Las células se cultivaron a 37°C en una incubadora húmeda oscura con 5% de CO₂; se usó medio que contenía 1% de Pen-Strep, 1% de anfotericina B y complementado con 10% de FCS. Para estos estudios, se usaron células entre los pases 22 y 25. Se llevaron a cabo múltiples ensayos sobre células ARPE-19 para estudiar la citotoxicidad y los efectos de diferentes concentraciones de fármaco y combinaciones de *p*(PDMSMA_{(9)48-stat-OEGMA₁₂}) en SiO (aceite silicónico). Se sembraron 18.000 células/pocillo en una placa de cultivo tisular de 48 pocillos y se dejó que se adhirieran a la placa durante 1 o 7 días. Las muestras de 7 días se alimentaron una vez dentro de la semana al reemplazar 450 µl de medio antiguo por 500 µl de medio de cultivo reciente. Después del período predeterminado, el medio se aspiró de todos los pocillos y se reemplazó por 0,6 ml de medio que contenía fármaco, medio reciente con combinaciones de *p*(PDMSMA_{(9)48-stat-OEGMA₁₂}) (0,2 ml) por encima del límite o condiciones requeridas para los controles. Los controles incluían: medio, SiO (0,2 ml) y un control negativo (DMSO al 20%). A continuación, las células se incubaron durante de 1 a 7 días antes de que se pudieran realizar los siguientes ensayos.

Se añadió solución estéril de resazurina a los pocillos en una concentración de 10 µg/ml. Las placas se incubaron en la oscuridad a 37°C durante 4 horas. El medio se retiró y se puso en placas de plástico negras de 96 pocillos; la fluorescencia de resorufina se leyó usando un espectrofluorómetro Fluostar Optima ($\lambda_{\text{Excitación}} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{Emisión}} = 590 \text{ nm}$). Todos los valores se normalizaron a los pocillos de control negativo en cada placa.

Después de la retirada de la solución de resazurina, las células se lavaron con PBS (500 µl) y a continuación se fijaron durante 10 minutos en 10% de formalina tamponada neutra (NBF; 10% de formalina, aproximadamente 4% de formaldehído). La NBF se descartó y las células se tiñeron con faloidina (6,667 µg/ml) durante 30 minutos a 4°C. Las células se lavaron con PBS y a continuación se tiñeron por contraste con DAPI (0,01 µg/ml) durante 10 minutos. Se obtuvieron imágenes de las células usando un microscopio Zeiss Axiovert 400.

Se llevaron a cabo análisis estadísticos con el programa SPSS Statistics V22; se efectuaron una prueba unidireccional de homogeneidad de varianzas y ANOVA así como la evaluación a posteriori T3 de Dunnett, se consideraba que $p < 0,05$ era estadísticamente significativo.

50 **Estudios radiométricos de liberación de fármaco**

Se puso 1 ml de aceite silicónico o combinación de *p*(PDMSMA_{(9)48-stat-OEGMA₁₂}) (5 o 10%) con concentración determinada de fármaco en una placa de 24 pocillos sobre 0,5 ml de medio. Se recogieron muestras de medio (0,5 ml) y se reemplazaron a intervalos de tiempo determinados; diariamente durante la primera semana crítica y a continuación cada 2-3 días durante el resto del estudio, usando una jeringa de 1 ml y una aguja de calibre 25 durante hasta 71 días. El muestreo y la retirada del medio se realizó muy cuidadosamente a fin de evitar cualquier emulsificación del aceite. El medio (250 µl) se mezcló con cóctel de centelleo (10 ml) y se analizó mediante recuento de centelleo de líquidos.

Citotoxicidad de *p*(PDMSMA(9)48-*stat*-OEGMA12) con células ARPE-19

La actividad metabólica y la morfología de células ARPE-19 se estudió para células pre- y posconfluentes (crecimiento de 1 día y 7 días, respectivamente) que se exponían a aceite silicónico (SiO_{1000}) y combinaciones de *p*(PDMSMA_{(9)48-*stat*}-OEGMA₁₂) con aceite silicónico (SiO_{1000}) a 10% (v/v) durante 1 y 7 días. Se llevó a cabo un ensayo de resazurina, seguido por tinción con faloidina de las células procedentes del ensayo.

El ensayo de resazurina contenía controles negativos (células sanas) y controles positivos (células expuestas a DMSO al 20%) así como medio sin resazurina presente para determinar señales de fondo. Según se observa en la Figura 7, estos controles confirmaban la validez del ensayo y se llevaron a cabo análisis estadísticos con el programa SPSS Statistics V22; se efectuaron una prueba unidireccional de homogeneidad de varianzas y ANOVA así como evaluación a posteriori T3 de Dunnett, se consideraba que $p < 0,05$ era estadísticamente significativo. Había una diferencia significativa entre el control negativo y el control positivo, sin embargo, no se observaba diferencia significativa entre el control positivo y las células expuestas a aceite silicónico (SiO_{1000}), combinaciones de *p*(PDMSMA(9)48-*stat*-OEGMA12) al 10% v/v en aceite silicónico (SiO_{1000}), indicando que el aceite y las combinaciones no tienen efecto citotóxico sobre las células ARPE-19.

La tinción con faloidina confirmaba ausencia de efectos citotóxicos, según se evidencia por la presencia de citoesqueletos sanos cuando las células se exponían al aceite y la combinación. Imágenes de células teñidas con faloidina expuestas a aceite silicónico (SiO_{1000}) y las combinaciones al 10% se presentan en la Figura 8, junto con un control negativo (células sanas) para los dos momentos extremos examinados. Todas las imágenes representan citoesqueletos sanos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende:

- i) un aceite de base que comprende un aceite silicónico;
- ii) un aditivo que comprende un copolímero que comprende unidades hidrófobas e hidrófilas; y
- iii) un fármaco.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que el aceite de base comprende además uno o más de un aceite silicónico adicional, un aceite silicónico fluorado, un aceite perfluorocarbonado, o sus mezclas, opcionalmente en la que el aceite silicónico es poli(dimetilsiloxano).

3. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el aceite de base tiene una viscosidad cinemática de aproximadamente de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 10⁻⁶ m²/s (cSt), de 1.000 a aproximadamente 5.000 10⁻⁶ m²/s (cSt) o de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 10⁻⁶ m²/s (cSt).

4. La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que el copolímero es un copolímero estadístico.

5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el copolímero es lineal o ramificado, y/o en la que el copolímero es un polímero vinílico, y/o en la que el copolímero tiene una estructura tipo peine en la que las unidades hidrófobas e hidrófilas son cadenas colgantes sobre un esqueleto del copolímero.

6. La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que la unidad hidrófila comprende una unidad de oligoetilenglicol, que es opcionalmente un residuo de un monómero de metacrilato de oligoetilenglicol, por ejemplo metacrilato de éter monometílico de oligoetilenglicol.

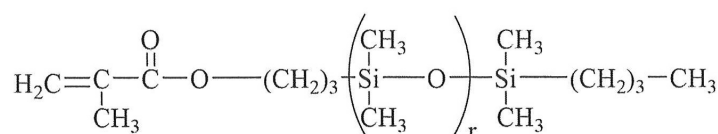
7. La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que la unidad hidrófoba comprende un monómero de metacrilato, un monómero de dimetacrilato, o sus mezclas, que es opcionalmente un residuo de un monómero de acrilato de polidimetilsiloxano, por ejemplo un monómero de metacrilato de polidimetilsiloxano o un monómero de dimetacrilato de polidimetilsiloxano.

8. La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que el copolímero comprende independientemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 100 unidades monoméricas hidrófilas y/o hidrófobas, de aproximadamente 4 a aproximadamente 100 unidades monoméricas hidrófilas y/o hidrófobas, de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 unidades monoméricas hidrófilas y/o hidrófobas, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 unidades monoméricas hidrófilas y/o hidrófobas, de aproximadamente 15 a aproximadamente 70 unidades monoméricas hidrófilas y/o hidrófobas o de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 unidades hidrófilas, y/o en la que las relaciones molares de las unidades monoméricas (hidrófobas:hidrófilas) es de 80:20 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 65:35 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 50:50 o de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 50:50.

9. La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que el copolímero tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 5.300.000 g/mol, de aproximadamente 35.000 a aproximadamente 350.000 g/mol o de aproximadamente 40.000 a aproximadamente 250.000 g/mol.

10. La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que el aditivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 20% v/v con relación al aceite de base, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% v/v, de aproximadamente 2% a aproximadamente 12% v/v, de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% v/v, de aproximadamente 4% a aproximadamente 8% v/v o de aproximadamente 4% a aproximadamente 7% v/v.

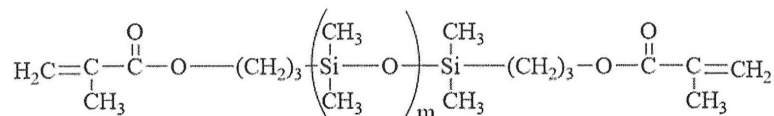
11. La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que el copolímero comprende residuos de un monómero de metacrilato de polidimetilsiloxano de la siguiente fórmula:



en la que r se selecciona de aproximadamente 1 a aproximadamente 100, de aproximadamente 2 a aproximadamente 90, de aproximadamente 4 a aproximadamente 85 de aproximadamente 6 a aproximadamente 80, de

aproximadamente 8 a aproximadamente 75, de aproximadamente 8 a aproximadamente 70, de aproximadamente 9 a aproximadamente 65, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, de aproximadamente 12 a aproximadamente 57 o de aproximadamente 14 a aproximadamente 55, y opcionalmente en la que el copolímero comprende residuos de un monómero de dimetacrilato de poldimetilsiloxano de la siguiente fórmula:

5



en la que m se selecciona de aproximadamente 1 a aproximadamente 300, de aproximadamente 5 a aproximadamente 290, de aproximadamente 10 a aproximadamente 280, de aproximadamente 20 a aproximadamente 250, de aproximadamente 20 a aproximadamente 200, de aproximadamente 30 a aproximadamente 180, de aproximadamente 40 a aproximadamente 150 o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100.

10

12. La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que el fármaco se selecciona de un fármaco antiinflamatorio, un antiproliferativo, un fármaco antioxidante, un fármaco antineoplásico, un antifactor de crecimiento o sus mezclas, opcionalmente en la que el fármaco se selecciona de ácido retinoico totalmente trans y antiinflamatorios no esteroideos.

15

13. La composición según cualquier reivindicación precedente, en la que el fármaco está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 µg por ml; o de aproximadamente 5 a aproximadamente 900 µg por ml; o de aproximadamente 10 a aproximadamente 800 µg por ml; o de aproximadamente 15 a aproximadamente 700 µg por ml.

20

14. Una composición según cualquier reivindicación precedente para el uso en un método para tratar o mejorar trastornos oculares, opcionalmente en la que el trastorno ocular es una enfermedad proliferativa del epitelio pigmentario retiniano, un desprendimiento de retina, un desgarro de retina o una enfermedad, una afección o un trastorno asociados con una anomalía en el epitelio pigmentario retiniano o su función, tal como vitreorretinopatía proliferativa o proliferación de células del epitelio pigmentario retiniano.

25

15. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o la composición para el uso según la reivindicación 14, en la que el copolímero está formado mediante polimerización por adición, por ejemplo polimerización por radicales libres controlada o convencional.

30

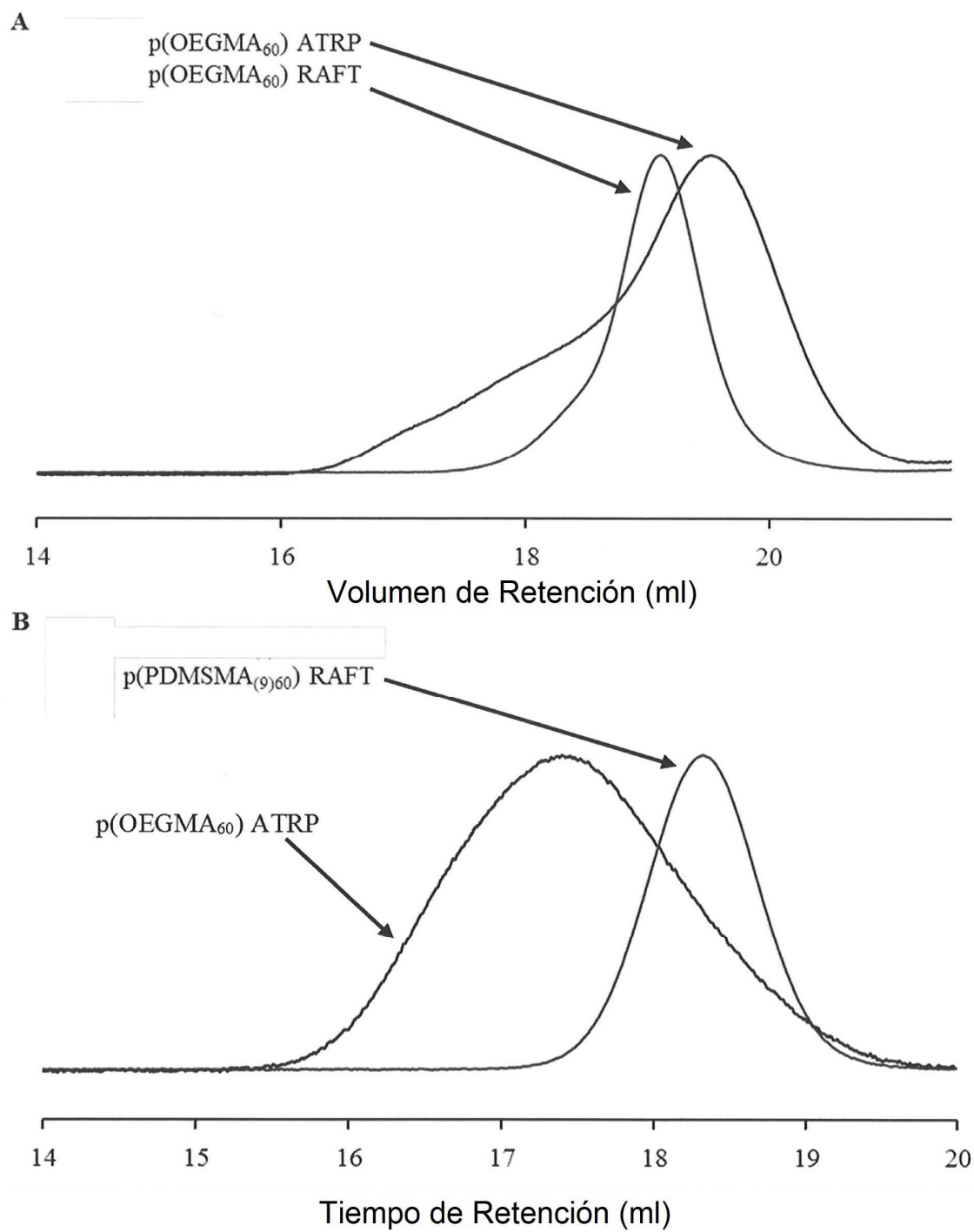


Figura 1

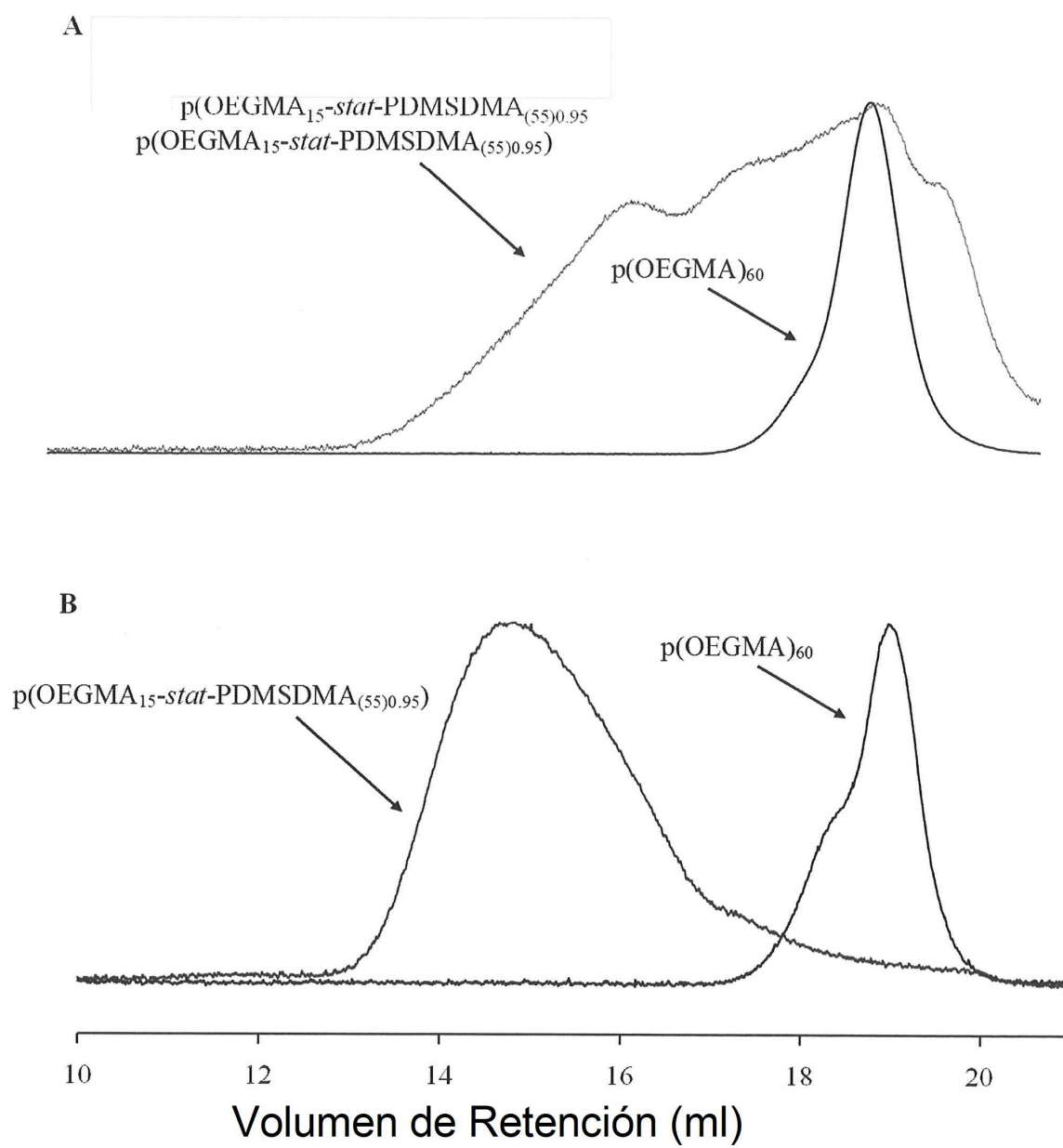


Figura 2

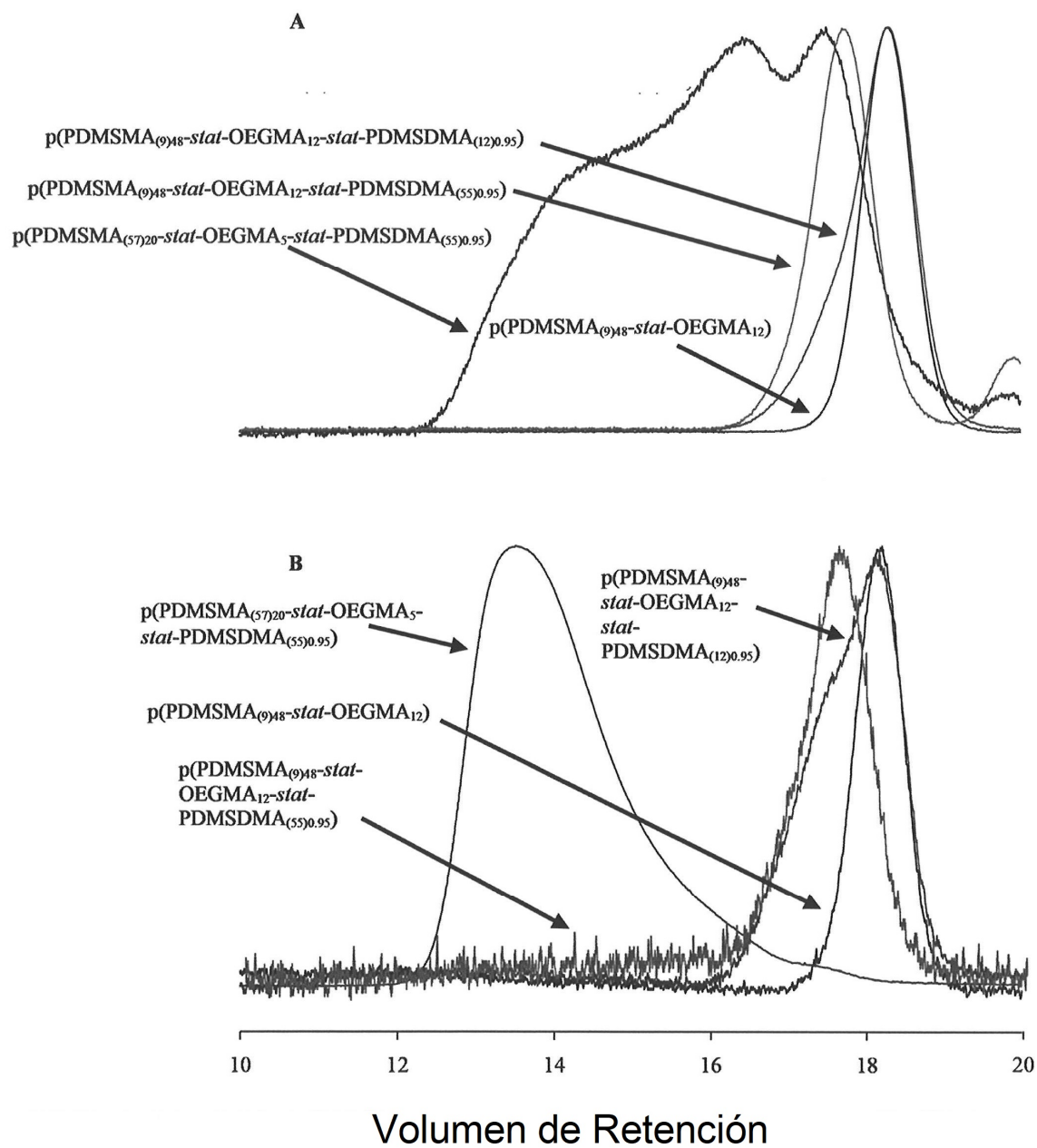


Figura 3

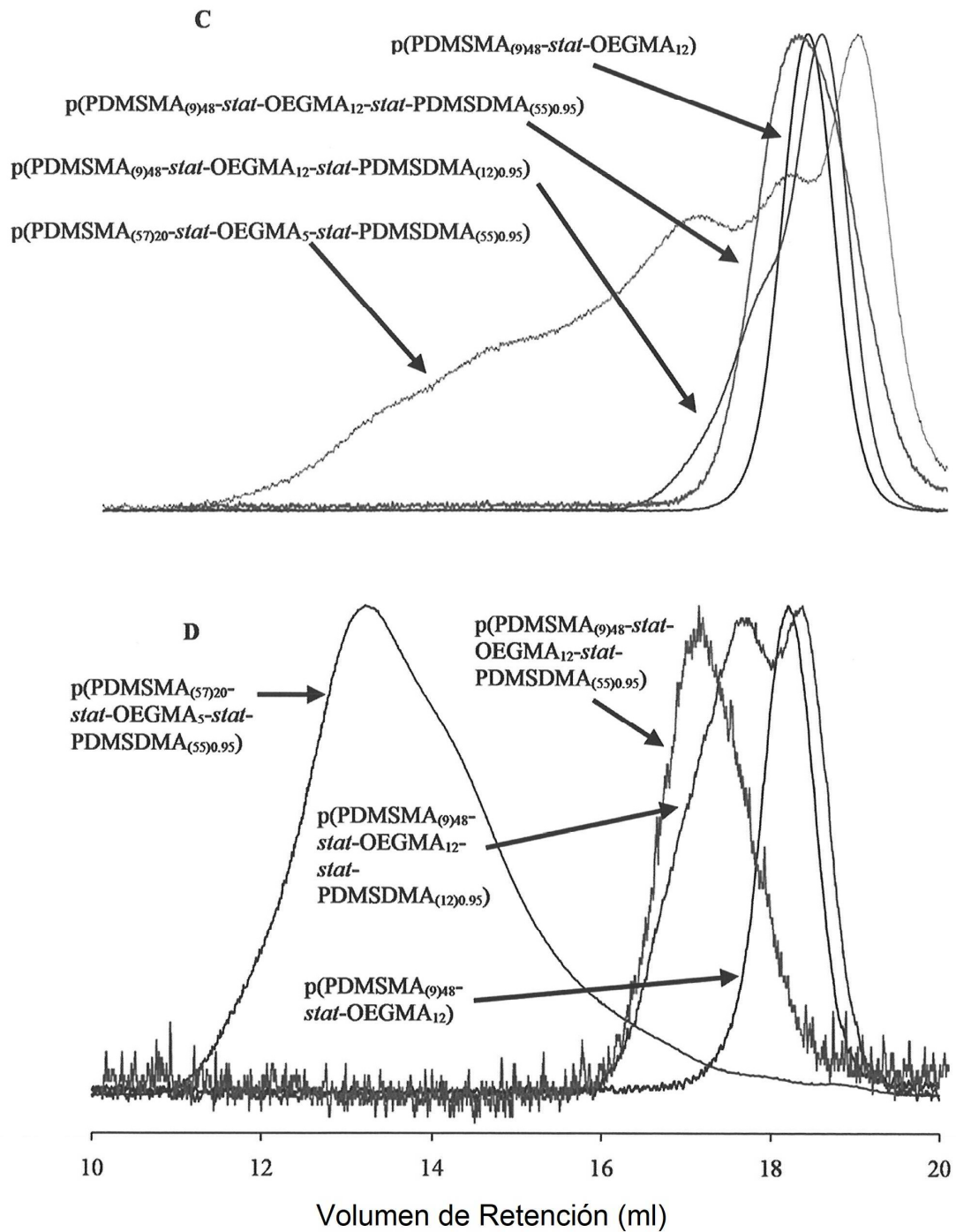


Figura 3 continuación

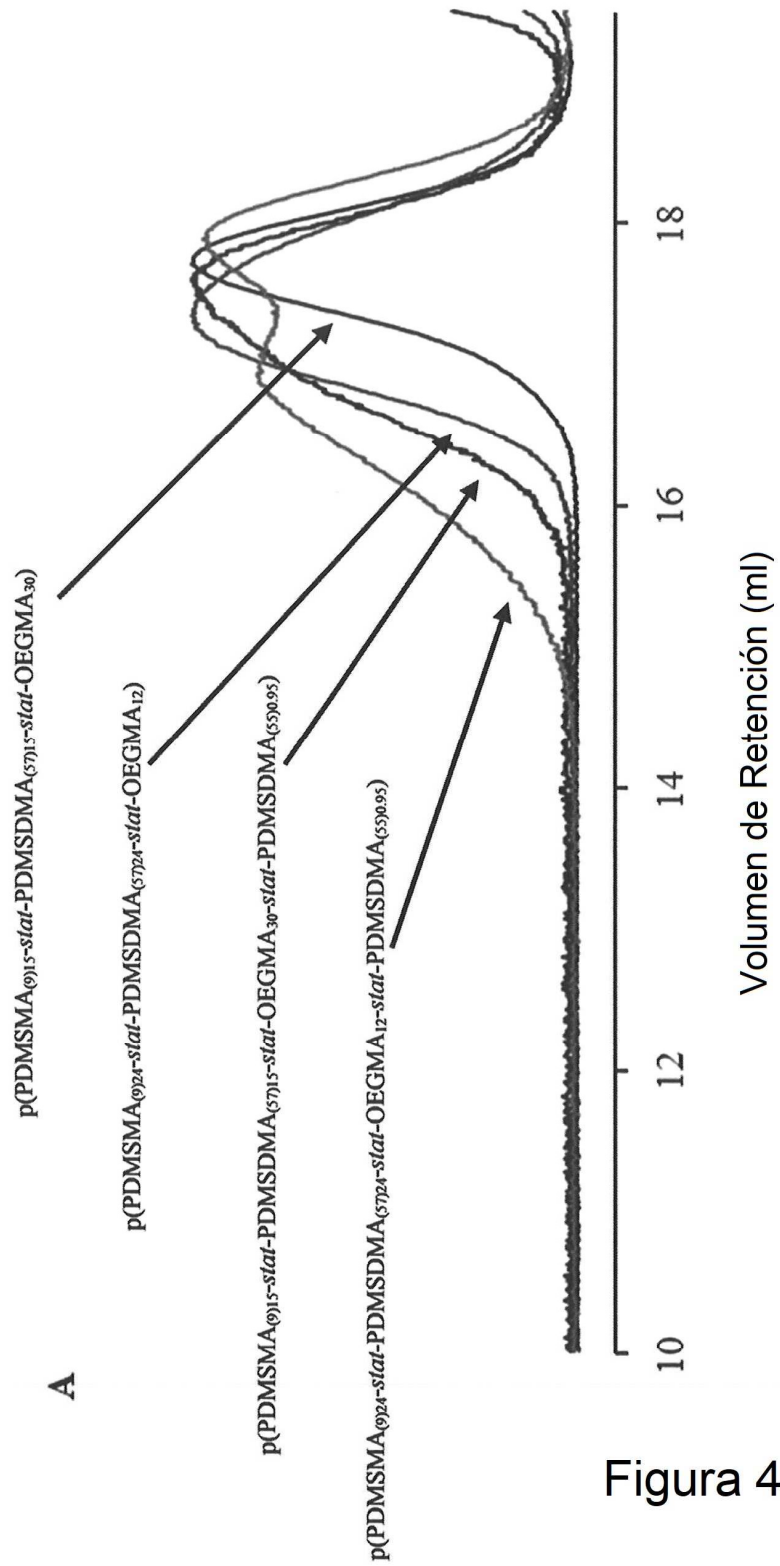


Figura 4

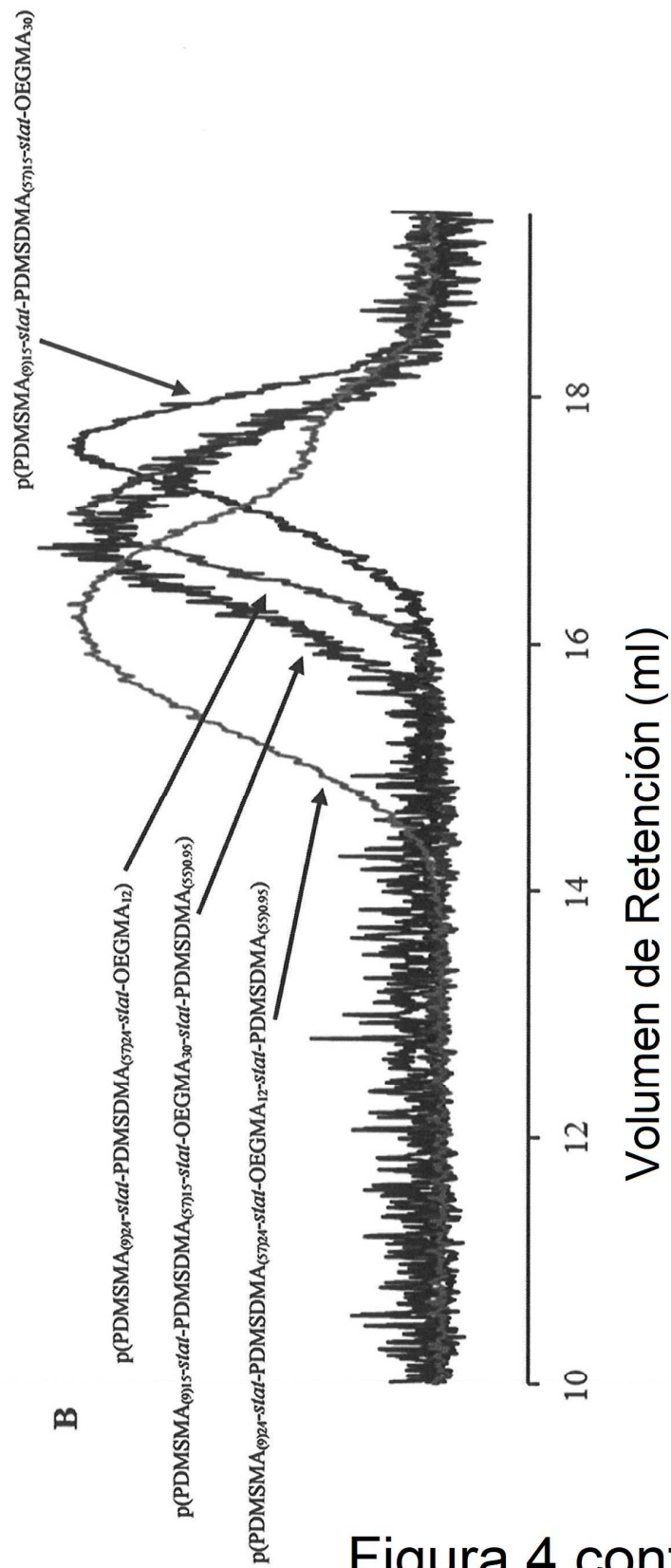


Figura 4 continuación

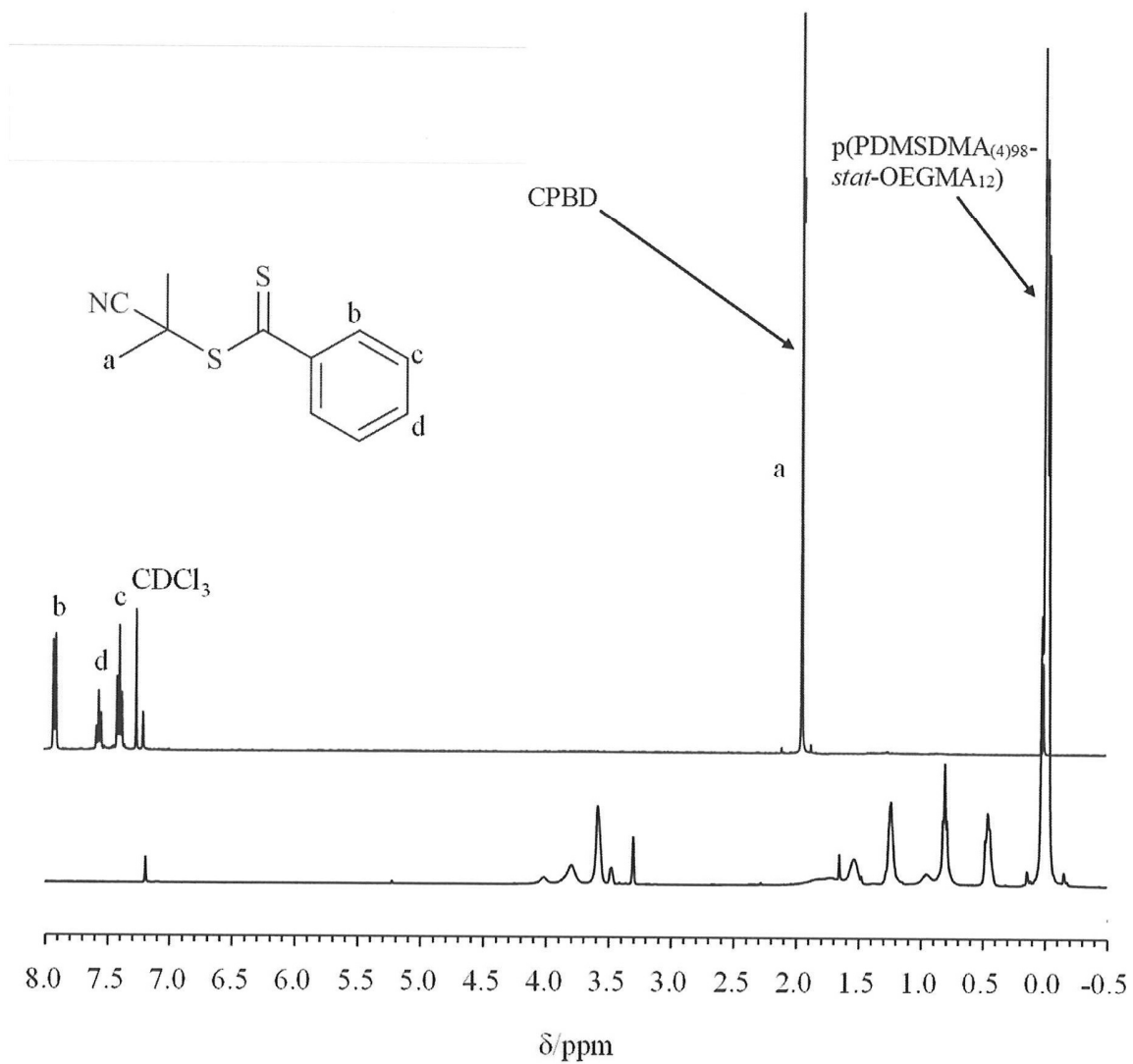


Figura 5

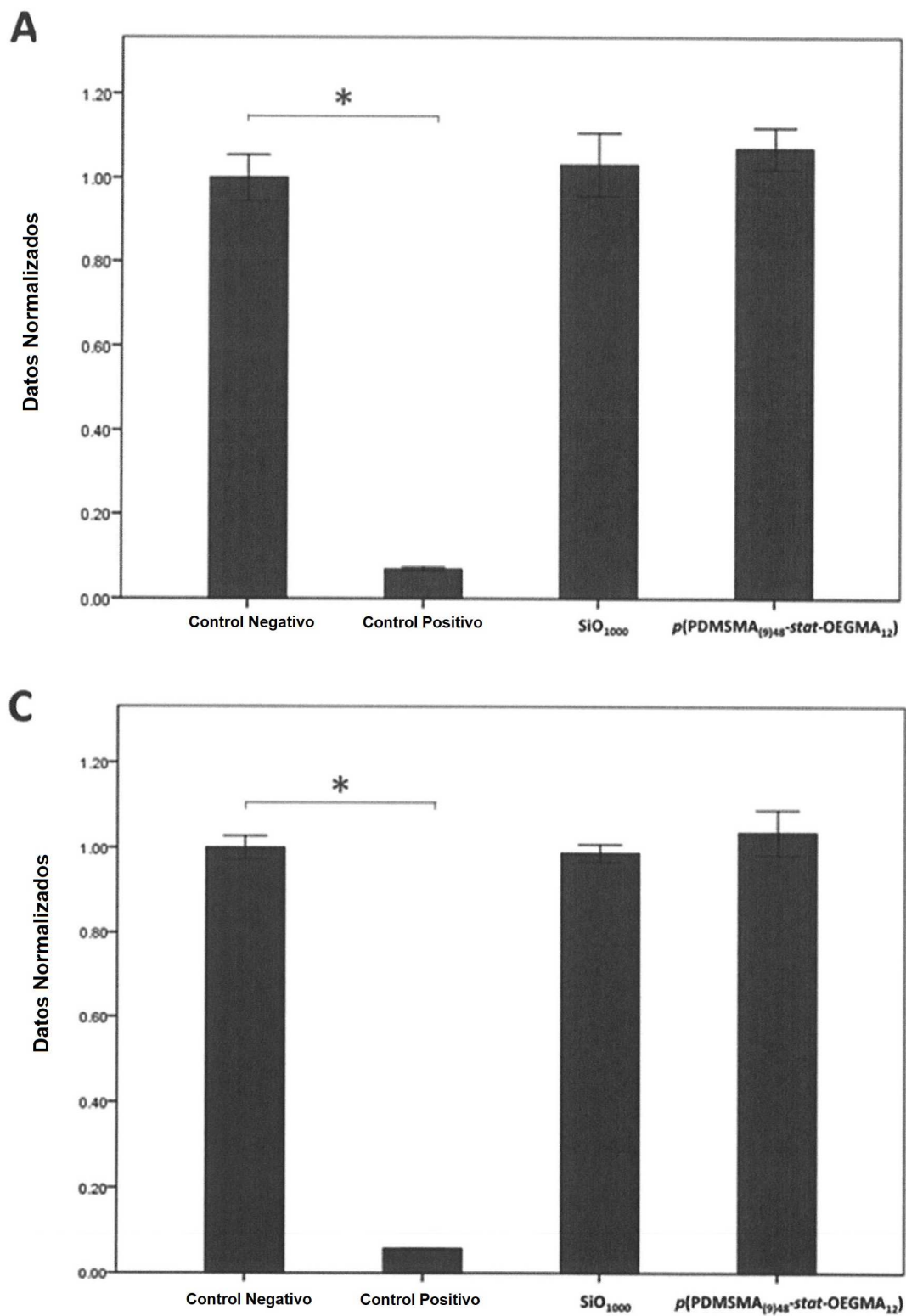


Figura 6

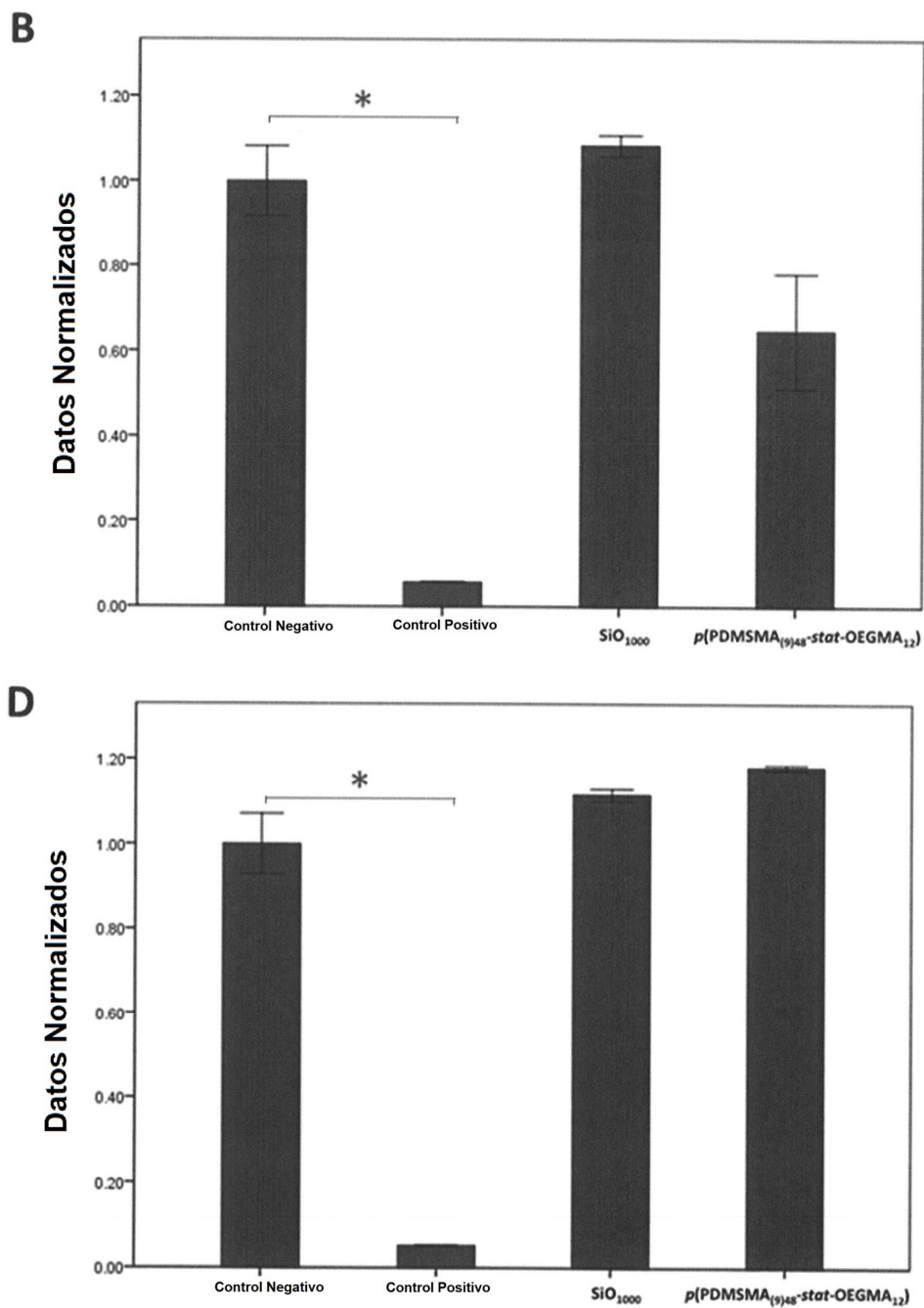


Figura 6 continuación

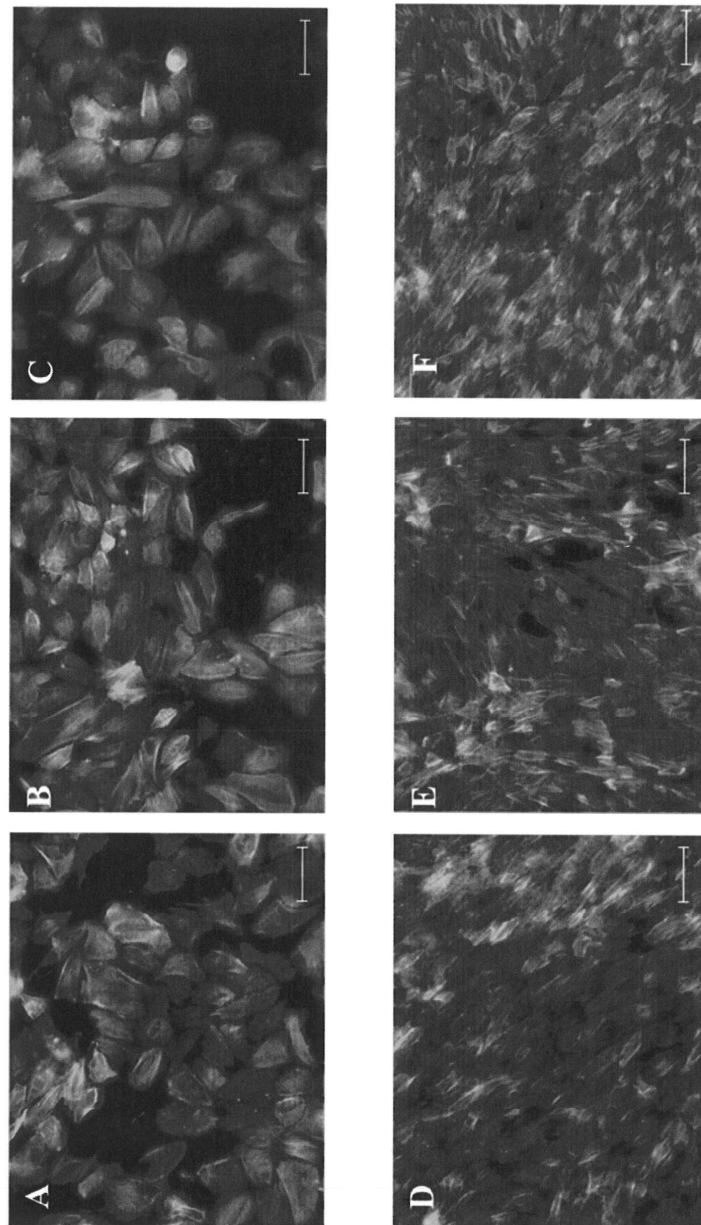


Figura 7