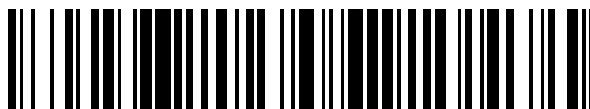


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 878**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61L 15/24 (2006.01)
A61L 17/00 (2006.01)
C08F 220/28 (2006.01)
C08F 220/48 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)
A61L 27/16 (2006.01)
C08F 220/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2006** **E 10011408 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018** **EP 2292672**

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

30 Prioridad:

25.05.2005 US 684175 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HITZ, HANS;
SCHAEFER, ROLF y
SCHAEFER, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 675 878 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Polímeros y copolímeros biocompatibles que comprenden aminoácidos en la cadena lateral

5 Campo de la invención

Esta solicitud se refiere a nuevos copolímeros biocompatibles que comprenden aminoácidos activos en la cadena lateral.

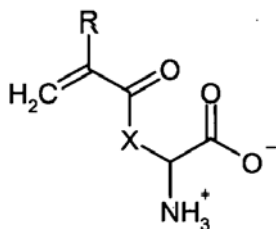
10 Antecedentes de la invención

Los polímeros sintéticos se usan ampliamente en aplicaciones biomédicas así como en otros artículos que entran en contacto con piel o tejidos humanos, incluyendo ropa. Los polímeros usados frecuentemente en las aplicaciones biomédicas incluyen acrílicos, poliuretanos, siliconas y varios compuestos hidrófilos. En el área de las lentes ópticas, incluyendo lentes intraoculares y de contacto, los polímeros usados normalmente son poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de feniletilo), acetato butirato de celulosa, copolímeros de silicona y metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo con compuestos hidrófilos, así como hidrogeles tales como los basados en metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de dihidroxipropilo. Es común a estos materiales el hecho de que proporcionan superficies que son muy diferentes de las superficies biológicas conocidas y, por tanto, exhiben diversos grados de incompatibilidad con tejidos o bioincompatibilidad. Bawa describe copolímeros que incluyen aminoácidos en la patente de Estados Unidos n.º 4.668.506. Sin embargo, debido a que los aminoácidos contenidos en los polímeros descritos por Bawa son aniónicos y carecen de grupos ácido alfa-aminocarbónico libres, estos no mejoran significativamente la biocompatibilidad de los polímeros. El documento EP1156031 divulga un método para fabricar polímeros y copolímeros con grupos de lisina enlazados para su uso en forma de composiciones cutáneas tópicas. Sin embargo, este método no daría como resultado composiciones de polímeros que comprendan más de un 0,3 % en peso de monómeros que contienen lisina épsilon amino enlazada y los copolímeros podrían tener un contenido incluso menor de lisina épsilon amino enlazada. La presente invención se refiere específicamente a copolímeros con aminoácidos acrílicos activos en la cadena lateral. Los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral no son miscibles con componentes básicos acrílicos en sistemas sin disolventes del estado de la técnica. Se ha descubierto sorprendentemente que los grupos protectores añadidos al grupo α -aminoácido de los componentes básicos de la invención hacen que los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral sean miscibles con componentes básicos acrílicos del estado de la técnica. La inclusión de aminoácidos o derivados de aminoácidos que contienen grupos ácido alfa-aminocarbónico libres (tras la desprotección del grupo α -aminoácido) en los copolímeros de la invención da como resultado superficies poliméricas que exhiben compatibilidades con tejidos o biocompatibilidades que se parecen mucho a las de los materiales biológicos. Debido a que los aminoácidos o derivados de aminoácidos incorporados en los polímeros no está unidos mediante enlaces peptídicos, los polímeros son resistentes a la degradación biológica por las proteasas de los tejidos. Asimismo, la presencia de aminoácidos o derivados de aminoácidos en los polímeros de la invención aumenta la hidrofilia de los mismos. Esta propiedad se traduce en una mejor captación del agua, permeabilidad al oxígeno y humectación de la superficie.

40 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a copolímeros altamente biocompatibles que comprenden uno o más monómeros polimerizables de fórmula I:

45



en la que: X es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ y R es H o CH_3 y en el que el copolímero incluye además un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables.

50

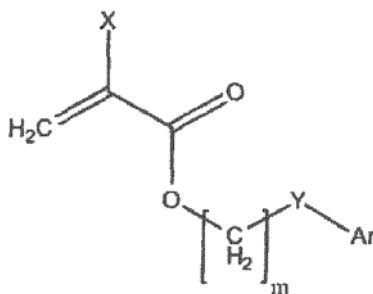
Los copolímeros comprenden uno o más monómeros principales polimerizables, caracterizándose dichos monómeros porque tienen al menos un grupo etilénicamente insaturado y uno o más monómeros de fórmula I. Los copolímeros incluyen además un iniciador de radicales libre y, opcionalmente, un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables. Los copolímeros también pueden incluir un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de luz ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul.

55

Los copolímeros de este tipo son particularmente útiles para la producción de dispositivos médicos, implantes, aditivos para comida y cosméticos, plásticos conductivos y fibras para telas. Los copolímeros de hidrogel de la invención se pueden preparar mediante copolimerización de al menos un componente monomérico principal que tendrá naturaleza hidrófila y será capaz de formar un hidrogel en un polímero reticulado y uno o más monómeros de fórmula I.

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

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



en la que: X es H o CH₃; m es 0-10; Y es nada, O, S, o NR en el que R es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n = 1-10), iso-OC₃H₇, C₆H₅, o CH₂C₆H₅; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar sin sustituir o sustituido con H, CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, OCH₃, C₆H₁₁, Cl, Br, C₆H₅ o CH₂C₆H₅. Además del uno o más comonómeros principales de acuerdo con la fórmula I, los copolímeros incluyen también un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables. Los copolímeros pueden incluir también un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de luz ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul. Los monómeros adecuados de acuerdo con la fórmula III incluyen acrilato de 2-etilfenoxi, metacrilato de 2-etilfenoxi, acrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etiltiofenilo, acrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, acrilato de fenilo, metacrilato de fenilo, acrilato de bencilo, metacrilato de bencilo, acrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 2-feniletilo, acrilato de 3-fenilpropilo, metacrilato de 3-fenilpropilo, acrilato de 3-propilfenoxi, metacrilato de 3-propilfenoxi, acrilato de 4-butilfenoxi, metacrilato de 4-butilfenoxi, acrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 4-fenilbutilo, acrilato de 4-metilfenilo, metacrilato de 4-metilfenilo,

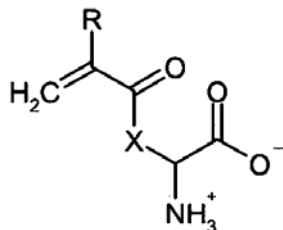
acrilato de 4-metilbencilo, metacrilato de 4-metilbencilo, acrilato de 2,2-metilfeniletilo, metacrilato de 2,2-metilfeniletilo, acrilato de 2,3-metilfeniletilo, metacrilato de 2,3-metilfeniletilo, acrilato de 2,4-metilfeniletilo, metacrilato de 2,4-metilfeniletilo, acrilato de 2-(4-propilfenil)etilo,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

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

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

Descripción detallada

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



en la que: X es -NH(CH₂)₄-, -O-C₆H₄-CH₂-, -OCH₂-, -O-CH(CH₃)-, -S-CH₂- y R es H o CH₃.

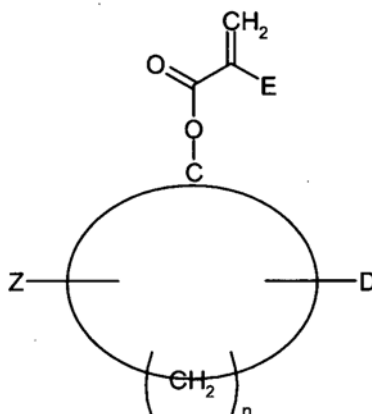
La síntesis de los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral se ha descrito previamente. Zbaida *et al.* 1987. *Reactive Polymers* 6, 241-253. Se pueden preparar haciendo reaccionar un complejo de aminoácido de cobre de lisina, tirosina, serina, treonina, cisteína o hidroxiprolina con cloruro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

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

Las mezclas de polimerización para la producción de polímeros y copolímeros de esta clase normalmente incluyen también un reticulador copolimerizable. Un agente de reticulación adecuado puede ser cualquier compuesto etilénicamente insaturado terminalmente que tiene más de un grupo insaturado, es decir, una multiplicidad de grupos insaturados. Más en particular, agentes de reticulación adecuados incluyen, aunque no se limitan a los mismos, los siguientes: diacrilato o dimetacrilato de etilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de dietilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de trietilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de polietilenglicol, triacrilato o trimetacrilato de trimetilolpropano, diacrilato o dimetacrilato de bisfenol A, diacrilato o dimetacrilato de bisfenol A etoxilado, tri- y tetra-acrilato o metacrilato de pentaeritritol, diacrilato o dimetacrilato de tetrametileno, metilen bisacrilamida o metacrilamida, dimetilen bisacrilamida o metacrilamida, N,N'-dihidroxietilen bisacrilamida o metacrilamida, hexametilen bisacrilamida o metacrilamida, decametilen bisacrilamida o metacrilamida, divinilbenceno, metacrilato de vinilo, metacrilato de alilo, etc. Agentes de reticulación útiles adicionales incluyen 1,3-bis(4-metacrililoil oxialquil)tetra disiloxano y monómeros de poli(organo-siloxano) similares expuestos en la patente de Estados Unidos n.º 4.153.641. Otro grupo de agentes de reticulación útiles son los compuestos cíclicos di(alquilen amina terciaria) de resonancia libre, por ejemplo, N,N'-divinil etilen urea, tal como se divulga en la patente de Estados Unidos n.º 4 436 887. Otro grupo más son di- o polivinil éteres de alcoholes di- o polivalentes tales como etilenglicol divinil éter. Los agentes de reticulación se pueden usar en cantidades que varían de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso, aunque preferentemente están presentes en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % en peso de los monómeros totales presentes.

Los aminoácidos acrílicos activos de la cadena lateral de fórmula I protegidos con Fmoc se copolimerizan con uno o más de otros monómeros reactivos. Los monómeros reactivos hidrófilos incluyen, por ejemplo, los ésteres y amidas de hidroxialquilo, tanto N-sustituídos como no N-sustituídos, de ácidos carboxílicos alfa-, beta-insaturados, N-vinil lactamas y ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico. Los ácidos alfa-, beta-insaturados útiles en esta invención son ácido acrílico, ácido crotonico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido fumárico y similares. Los alcoholes polifuncionales que forman los ésteres de hidroxialquilo incluyen glicol, glicerol, propilenglicol, trimetilenglicol y otros alcanos polihídricos, dialquilen glicoles con de 2 a 12 átomos de carbono, polialquilen glicoles, etc. Los polialquilen glicoles son ilustrados por el trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, hexaetilenglicol y similares. Los monómeros hidrófilos preferidos son los ésteres de hidroxialquilo, específicamente metacrilato de hidroxietilo. Monómeros hidrófobos adecuados incluyen éster de cicloalquilo, *terc*-butil estireno, acrilato o metacrilato policíclico y similares, así como mezclas de los mismos. Más en particular, los acrílicos policíclicos pueden ser acrilato de isobornilo, metacrilato de isobornilo, acrilato de dicitopentadienilo, metacrilato de dicitopentadienilo, acrilato de adamantilo, metacrilato de adamantilo, acrilato de isopinocanfilo, metacrilato de isopinocanfilo, etc. y mezclas de los mismos. El monómero de éster de cicloalquilo tiene la fórmula II que sigue (Fórmula I de la patente 506). Ilustrativos de estos ésteres de cicloalquilo son el metacrilato de mentilo, acrilato de mentilo, metacrilato de *terc*-butil ciclohexilo, acrilato de isohexil ciclopentilo, acrilato de metilisopentil ciclooctilo y similares.

Fórmula I de la patente 506



en la que: D es alquilo, normal o ramificado, con de 3 a 6 átomos de carbono, E es H o CH₃, Z es H o CH₃ y n es un número entero de 3 a 8.

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

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

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

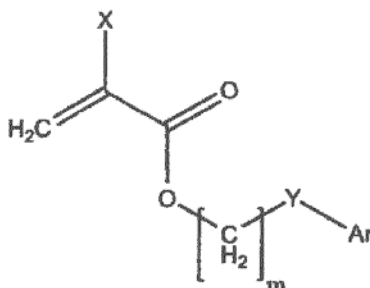
Los copolímeros de uno o más monómeros de fórmula I y uno o más de otros monómeros reactivos adecuados se preparan generalmente mediante métodos de polimerización convencionales. Se prepara una mezcla de los monómeros líquidos en las proporciones deseadas junto con un agente de reticulación adecuado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

Con respecto a las LIO plegables preparadas a partir de copolímeros de la invención, estas lentes pueden tener cualquier diseño capaz de ser enrollado o plegado en una pequeña sección transversal que se puede encajar mediante una incisión relativamente pequeña. Por ejemplo, la LIO puede tener lo que se conoce como un diseño de

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

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

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



en la que: X es H o CH₃; m es 0-10; Y es nada, O, S, o NR en el que R es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n = 1-10), iso-OC₃H₇, C₆H₅, o CH₂C₆H₅; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar sin sustituir o sustituido con H, CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, OCH₃, C₆H₁₁, Cl, Br, C₆H₅ o CH₂C₆H₅.

Los monómeros de fórmula III adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos: metacrilato de 2-etilfenoxi, acrilato de 2-etilfenoxi, metacrilato de 2-etiltiofenilo, acrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de fenilo, metacrilato de bencilo, metacrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 3-fenilpropilo, metacrilato de 3-propilfenoxi, metacrilato de 4-butilfenoxi, metacrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 4-metilfenilo, metacrilato de 4-metilbencilo, metacrilato de 2,2-metilfeniletilo, metacrilato de 2,3-metilfeniletilo, metacrilato de 2,4-metilfeniletilo, metacrilato de 2-(4-propilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, metacrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, metacrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, metacrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo y similares, incluyendo los correspondientes metacrilatos y acrilatos.

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

Los expertos en la materia entenderán que, entre los polímeros de ésteres acrílicos, aquellos preparados a partir de monómeros de ésteres acrilato tienden a tener unas temperaturas de transición vítrea menores y a ser más flexibles que los polímeros de ésteres metacrilato. De acuerdo con esto, los copolímeros usados en LIO plegables comprenderán por lo general un mayor porcentaje molar de restos de éster acrilato que de restos de éster metacrilato. Para copolímeros que comprenden monómeros de fórmula III, se prefiere que los monómeros de acrilato de arilo constituyan de aproximadamente un 60 por ciento molar a aproximadamente un 95 por ciento molar del polímero, mientras que los monómeros de metacrilato de arilo constituyen de aproximadamente un 5 por ciento molar a aproximadamente un 40 por ciento molar del polímero. Entre los copolímeros de la invención que comprenden uno o más monómeros de fórmula I y monómeros de fórmula III, los copolímeros preferidos comprenden aproximadamente un 10-20 por ciento molar de un monómero de fórmula I, un 50-55 por ciento molar de acrilato de 2-feniletilo y aproximadamente un 30-35 por ciento molar de metacrilato de 2-feniletilo. Los copolímeros pueden usarse para la producción de LIO blandas plegables que tienen índices de refracción elevados y lentes de contacto blandas, se copolimerizan uno o más monómeros de fórmula I en presencia de un agente de reticulación adecuado con otros dos o tres monómeros definidos más adelante, confirmando cada uno de dichos monómeros propiedades específicas deseables al polímero final. El primero de dichos otros monómeros, que puede estar presente en los copolímeros en una cantidad de al menos aproximadamente un 10 % o aproximadamente un 20 % en peso y, más preferentemente, en una cantidad mayor (de al menos aproximadamente un 50 %) en peso, se deriva de un primer componente monomérico, cuyos homopolímeros tienen un índice de refracción de al menos aproximadamente 1,50, preferentemente de al menos aproximadamente 1,52 o aproximadamente 1,54. Los homopolímeros del primer componente monomérico tienen preferentemente un grado sustancial de rigidez. Los primeros componentes monoméricos particularmente útiles incluyen estireno, vinil carbazol, vinil naftaleno, acrilato de bencilo, acrilato de fenilo, acrilato de naftilo, acrilato de pentabromofenilo, acrilato de 2-fenoxietilo, metacrilato de 2-fenoxietilo, acrilato de 2,3-dibromopropilo y mezclas de los mismos. El segundo otro monómero puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente un 2 %, más preferentemente de al menos aproximadamente un 4 % en peso de los monómeros totales. Se puede emplear cualquier segundo componente monomérico adecuado que cumpla los criterios para dicho componente expuestos en el presente documento. Los homopolímeros del segundo componente monomérico tienen temperaturas de transición vítrea inferiores a aproximadamente 30 °C, preferentemente inferiores a aproximadamente 22 °C. Los segundos componentes monoméricos particularmente útiles incluyen acrilato de n-butilo, acrilato de n-hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de 2,3-dibromopropilo, acrilato de n-1 y 1-dihidroperfluorobutilo y mezclas de los mismos. Los copolímeros pueden incluir además un componente monomérico hidrófilo adicional. La expresión "componente monomérico hidrófilo" se refiere a compuestos que producen homopolímeros que forman hidrogeles, es decir, homopolímeros que llegan a estar asociados con cantidades sustanciales, por ejemplo, de al menos un 20 % basado en el peso del homopolímero, de agua y que se hinchan físicamente como resultado de dicha asociación.

Los ejemplos específicos de componentes monoméricos hidrófilos incluyen N-vinil pirrolidona; acrilatos de hidroxialquilo y metacrilatos de hidroxialquilo, tales como acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxipropilo, metacrilato de 3-hidroxipropilo, acrilato de 4-hidroxibutilo, metacrilato de 4-hidroxibutilo, acrilato de 2,3-dihidroxipropilo, metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo y similares; acrilamida; N-alquil acrilamidas tales como N-metil acrilamida, N-etil acrilamida, N-propil acrilamida, N-butil acrilamida y similares; ácido acrílico; ácido metacrílico y similares y mezclas de los mismos. Para la producción de LIO blandas plegables que tienen índices de refracción elevados y lentes de contacto blandas, pueden prepararse copolímeros que comprenden al menos un monómero de fórmula I, al menos un monómero de fórmula III, un agente de reticulación adecuado y un monómero hidrófilo, siendo la cantidad de dicho monómero hidrófilo no superior a la del componente aril acrílico hidrófobo de fórmula III. Los monómeros hidrófilos adecuados incluyen acrilato de 2-hidroxietilo; metacrilato de 2-hidroxietilo; 2-N-etilacrilato pirrolidona; acrilato de 2-hidroxí-3-fenoxipropilo; acrilato de 2,3-dihidroxipropilo; metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo; 2-N-vinil pirrolidona; óxido de polietileno:monometacrilato de éter monometílico 200; óxido de polietileno:monometacrilato 200; óxido de polietileno:dimetacrilato 1000. Los monómeros hidrófilos preferidos para su uso en la presente invención son o incluyen acrilato de 2-hidroxietilo; metacrilato de 2-hidroxietilo; y óxido de polietileno:dimetacrilato 1000.

También puede incluirse un material absorbente de luz ultravioleta en los copolímeros de la invención. Esto es de particular importancia en el caso de LIO que pueden fabricarse a partir de los copolímeros de la invención, en cuyo caso se prevé la inclusión de un material absorbente de luz ultravioleta para producir una absorbancia de aproximadamente la de la lente natural del ojo. El material absorbente de luz ultravioleta puede ser cualquier compuesto que absorba luz ultravioleta, es decir, luz que tiene una longitud de onda más corta de aproximadamente 400 nm, pero que no absorba ninguna cantidad sustancial de luz visible. El compuesto absorbente de luz ultravioleta se incorpora en la mezcla de monómeros y es atrapado en la matriz del polímero cuando la mezcla de monómeros se polimeriza. Los compuestos absorbentes de luz ultravioleta adecuados incluyen benzofenonas sustituidas tales como 2-hidroxibenzofenona y 2-(2-hidroxifenil) benzotriazoles. Es preferible usar un compuesto absorbente de luz ultravioleta que es copolimerizable con los monómeros y se une así covalentemente a la matriz polimérica. De este modo se minimiza el posible drenado del compuesto absorbente de luz ultravioleta hacia el exterior de un artículo fabricado a partir de los copolímeros de la invención, por ejemplo, desde una lente al interior del ojo. Son compuestos absorbentes de luz ultravioleta copolimerizables adecuados las 2-hidroxibenzofenonas sustituidas divulgadas en la patente de Estados Unidos n.º 4.304.895 y los 2-hidroxí-5-acriloxifenil-2H-benzotriazoles divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 4.528.311. El compuesto absorbente de luz ultravioleta más preferido es el 2-

(3'-metalil-2'-hidroxi-5'-metil fenil) benzotriazol. Los absorbentes de UV están presentes normalmente en una cantidad del 0,1-5 % en peso de los monómeros totales presentes. También es conocido que la luz azul de alta energía puede dañar la retina. De hecho, la LIO humana produce un pigmento amarillo que mitiga dicho daño. Por tanto, en los copolímeros de la invención se puede incluir un compuesto de absorción de la luz azul cuando estos se usan para preparar LIO. Se describen cromóforos que bloquean la luz azul copolimerizables adecuados, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n.º 4.528.311 y 5.470.932. Los absorbentes de luz azul están presentes normalmente en una cantidad del 0,01-0,5 % en peso de los monómeros totales presentes.

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

Los copolímeros de la invención se pueden conformar en dispositivos de liberación de fármacos, mediante lo cual un fármaco está presente en la matriz del copolímero. —Dichos dispositivos incluyen implantes, parches, lentes y similares. Las lentes de contacto y las LIO fabricadas a partir de los copolímeros de la invención se pueden usar como dispositivos de liberación de fármacos oftálmicos para fármacos activos por vía tópica o sistémica.

Se pueden usar muchos procesos diferentes para preparar dichos dispositivos de liberación de fármacos que son capaces de liberar un fármaco o medicamento incorporado tras el contacto con el tejido. El fármaco se puede incluir en la mezcla de monómeros para preparar un copolímero homogéneo que contiene una distribución uniforme del fármaco. De modo alternativo, es posible preparar dispositivos de liberación de tipo sándwich en los que un fármaco está presente exclusivamente en la capa intermedia pero no en las capas exteriores. Otro dispositivo adicional puede consistir en dos capas, de las cuáles solo una contiene fármaco. El fármaco también se puede impregnar en un copolímero de la invención, es decir, se puede introducir después de la polimerización. En la sección de los ejemplos se presentan ejemplos ilustrativos.

En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco es una cantidad que produce un efecto terapéutico deseado durante el periodo de tiempo previsto. La cantidad de fármaco que se debe introducir en un dispositivo de liberación de fármacos preparado a partir de un copolímero de la invención a fin de producir un efecto terapéutico deseado con una duración apropiada depende de diversos factores conocidos tales como las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la eficacia terapéutica del fármaco y el efecto terapéutico que se quiere conseguir. También dependerá del sitio de acción del fármaco previsto, por ejemplo, en el caso de una lente, si se ha de conseguir una liberación sistémica o si la diana terapéutica es la córnea, la conjuntiva, la retina, las glándulas lagrimales, etc. Un fármaco puede estar presente en una capa que contiene un fármaco de un copolímero de la invención en una cantidad entre aproximadamente un 0,1 % en peso y aproximadamente un 15 % en peso de los monómeros totales presentes. La velocidad de liberación del fármaco variará con el grado de reticulación, la composición polimérica, el tipo de sistema de barrera y el modo de carga del fármaco. Un experto en la técnica sabrá como variar estos factores para conseguir el resultado deseado con solamente una mínima experimentación.

Antes de ensayar un dispositivo de liberación de fármacos en un animal experimental, las características de liberación del fármaco se pueden ensayar *in vitro*. Por ejemplo, para ensayar la liberación de una lente que contiene pilocarpina, se pueden colocar las lentes con fármaco y sin fármaco en una cantidad conocida de medio de liberación (agua destilada o solución salina tamponada) y agitar con un agitador magnético. A tiempos diferentes, las lentes se pueden transferir a medio nuevo y se puede determinar la absorbancia del medio anterior mediante espectroscopía ultravioleta. La absorbancia del medio que contiene las lentes con fármaco es reducida por la absorbancia del medio que contiene las lentes sin fármaco. El uso de una curva de calibración que relaciona la absorbancia con la concentración permite la determinación de la concentración del fármaco.

La curva de calibración se desarrolla midiendo la absorbancia de concentraciones conocidas del fármaco en el medio de liberación. Puesto que las concentraciones (microgramo/ml) del fármaco y el volumen (ml) del medio de liberación son conocidos, se puede calcular la cantidad de fármaco liberado (microgramos). Este valor dividido por el tiempo de exposición al medio da la velocidad de liberación en microgramos/hora que se representa frente al tiempo.

Los ejemplos de fármacos que se pueden liberar usando dispositivos de liberación preparados a partir de copolímeros de la invención tales como implantes, parches transdérmicos, lentes de contacto y similares incluyen, si bien no se limitan a los mismos, antibióticos, antivíricos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, esteroides, péptidos, polipéptidos, cardiotónicos, antihipertensores, antialérgicos, agentes bloqueantes alfa- y beta-adrenérgicos, analgésicos y agentes anticancerosos. Los medicamentos oftálmicos liberados por medio de una lente de contacto cargada con fármaco comprenden agentes antiinfecciosos que incluyen, sin limitación, antibióticos, antivíricos y antifúngicos; agentes antialérgicos y estabilizadores de los mastocitos; agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos; combinaciones de agentes antiinflamatorios y agentes antiinfecciosos; descongestionantes; agentes antiglaucoma que incluyen, sin limitación, adrenérgicos, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, agonistas alfa-adrenérgicos, agentes parasimpaticomiméticos, inhibidores de la colinesterasa, inhibidores de la anhidrasa carbónica y prostaglandinas; combinaciones de agentes antiglaucoma; antioxidantes; complementos nutricionales; fármacos para el tratamiento del edema macular cistoide que incluyen, sin limitación, agentes antiinflamatorios no esteroideos; fármacos para el tratamiento de la DMAE que incluyen, sin limitación,

- inhibidores de la angiogénesis y complementos nutricionales; fármacos para el tratamiento de infecciones herpéticas e infecciones oculares por CMV; fármacos para el tratamiento de la vitreorretinopatía proliferativa que incluyen, sin limitación, antimetabolitos y fibrinolíticos; agentes moduladores de la cicatrización de heridas que incluyen, sin limitación, factores de crecimiento; antimetabolitos; fármacos neuroprotectores que incluyen, sin limitación, eliprodil y esteroides angiostáticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos del segmento posterior del ojo, que incluyen, sin limitación, DMAE, CNV, retinopatías, retinitis, uveítis, edema macular y glaucoma. Dichos esteroides angiostáticos se describen más completamente en las patentes de Estados Unidos n.º 5.679.666 y 5.770.592, que se incorporan por referencia en su totalidad en el presente documento. Los preferido de dichos esteroides angiostáticos incluyen 4,9(11)-pregnadien-17-alfa, 21-diol-3,20-diona y 4,9(11)-pregnadien-17-alfa, 21-diol-3,20-diona-21-acetato. Los compuestos específicos engloban, sin limitación, pilocarpina, idoxuridina, carbacol, betanecol, timolol, tetraciclina, epinefrina, fenilefrina, eserina, fosfolina, demecario, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, nitroglicerina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitettraciclina, cloranfenicol, gentamicina, penicilina, eritromicina, sulfacetamida, polimixina B, tobramicina, isofluorato, fluorometalona, dexametasona, hidrocortisona, fluorocinolona, medrisolona, prednisolona, metil prednisolona, betametasona, triamcinolona, interferón, cromolina, ácido trans-retinoico total (vitamina A) y las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos y similares. Fármacos tales como apraclonidina, acetato de anecortave, lodoxamida, clorhidrato de olopatadina y ciclosporina A también están incluidos específicamente. La categoría de agentes lubricantes oftálmicos se refiere a aquellos agentes capaces de inducir el lagrimeo natural o crear un lagrimeo artificial e incluye, por ejemplo, alcohol polivinílico, polímeros de celulosa tales como hidroxipropil metil celulosa, una polilactama tal como polivinil pirrolidinona y otros inductores de lágrimas o sustitutos de las mismas. Los agentes anestésicos tópicos o regionales, que pueden ser útiles durante la cirugía oftálmica u otros procedimientos oftálmicos, incluyen lidocaína, cocaína, benoxinato, dibucaína, proparacaína, tetracaína, etidocaína, procaína, hexilcaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, cloroprocaína, etc.
- El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales del compuesto precursor que no influyen significativamente o adversamente en las propiedades farmacéuticas (por ejemplo, toxicidad, eficacia, etc.) del compuesto precursor. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, cloruro, yoduro, bromuro, clorhidrato, acetato, nitrato, estearato, fosfato, sulfato, etc.
- Una LIO, cuando se implanta quirúrgicamente, se diseña normalmente para remplazar una lente con cataratas retirada previamente o simultáneamente. La cirugía de cataratas que incluye el implante de la LIO puede dar como resultado respuestas inflamatorias. Para minimizar estas respuestas, una LIO preparada a partir de un copolímero de la invención puede incluir una cantidad apropiada de un fármaco antiinflamatorio tal como, por ejemplo, indometacina, diclofenaco, dexametasona o triamcinolona. Se pueden incluir fármacos adicionales para evitar fibrosis secundaria y/o neovascularización posteriores.
- Los copolímeros que comprenden aminoácidos acrílicos activos en la cadena lateral y otros tipos de monómeros tal como se describen en el presente documento pueden usarse no solo para la fabricación de lentes ópticas tales como lentes de contacto o LIO, sino también para la fabricación de muchos otros productos caracterizados en forma de productos que se ponen en contacto con la piel, tejidos o fluidos corporales. Los productos incluyen cualquiera de implantes, dispositivos de procesamiento sanguíneo tales como hemodializadores, oxigenadores, módulos de plasmaféresis por membrana, dentaduras postizas, coronas, empastes dentales, tubos, catéteres, apósitos para heridas y quemaduras y similares. También incluyen dispositivos de barrera (por ejemplo, profilácticos, guantes, protectores faciales, etc.) pañales, tampones, bolsas y tubos de sangre, tubos de ensayo, jeringas, planchas para cicatrización de heridas, revestimientos y perlas para cultivos celulares, plásticos conductivos y prendas de vestir (tejidos).
- En particular, los copolímeros de la invención pueden ser adecuados para la preparación de marcapasos cardíacos, controladores de taquiarritmia, válvulas cardíacas, injertos vasculares, implantes mamarios, rellenos de disco en cirugía cosmética y reconstructiva, implantes ortopédicos, injertos óseos sintéticos, lubricación de articulaciones, implantes dentales, coronas y puentes, rellenos y cementos dentales, implantes peneales y testiculares, inyectables para incontinencia urinaria, derivaciones de hidrocefalia, implantes de administración de fármacos, oxigenadores de sangre (oxigenadores de membrana), oxigenadores intravasculares, hemoconcentradores, catéteres para estenosis, catéteres IV y CVC, dispositivos de asistencia cardíaca tales como bomba de balón intraaórtico y dispositivos de asistencia ventricular, dentaduras postizas y adhesivos para dentaduras postizas, materiales de impresión dental, riñones artificiales, catéteres de balón para aplicaciones renales, urológicas y gastroenterológicas, recolección y procesamiento de muestras, dispositivos de administración transdérmica de fármacos tales como parches TDD, apósitos y vendajes para el cuidado de heridas, suturas y grapas.
- La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes que pretenden ser ilustrativos, pero no limitantes.

Ejemplos

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

5 Se disolvieron 14,62 g (0,1 mol) de L-lisina (Fluka 62840) en 150 ml de agua desionizada y se calentó hasta aproximadamente 80 °C. Se añadieron 16,6 g (0,075 mol) de carbonato de cobre (Fluka 61167) en porciones durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a continuación en un sistema cerrado y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La suspensión caliente de color azul oscuro se filtró a través de gel de sílice. El filtro se lavó con una pequeña cantidad de agua. Al día siguiente, el filtrado que contenía el complejo lisina-cobre se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 100 ml de tetrahidrofurano. Se añadió cloruro de acrílico (8,9 ml, 0,11 mol, Fluka 01780) gota a gota durante un periodo de aproximadamente una hora. El pH se mantuvo inicialmente entre 8 y 10 mediante la adición paralela, gota a gota, de hidróxido sódico al 10 %. Después de haber añadido aproximadamente la mitad de la solución de cloruro de acrílico, comenzó a precipitar un producto. Cuando la mayoría del cloruro de acrílico se hubo añadido, la adición de base se ralentizó para permitir que el pH bajara hasta aproximadamente 6 y la temperatura de la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente. La suspensión de color azul se agitó durante 2 horas más y después se filtró. El material sólido retenido en el filtro se lavó con agua y acetona y después se secó. Se observó un rendimiento de 6,5 g de complejo acril-lisina-cobre.

20 Se suspendieron 29,5 g de complejo acril-lisina-cobre en 300 ml de agua desionizada y se enfrió en un baño de hielo. Se burbujeó H₂S en la suspensión hasta que se completó la precipitación del sulfuro de cobre. Se añadieron 3 g de carbón activo a la suspensión. La suspensión se calentó en poco tiempo hasta 100 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 500 ml de acetona a la suspensión, la cual se filtró después sobre gel de sílice. El filtrado transparente se dispuso en un rotavapor. Tras la evaporación del disolvente, el producto sólido se recrystalizó en 200 ml de acetona acuosa al 50 %. Se observó un rendimiento de 17,76 g (69,76 %) de un polvo de color blanco. La estructura del compuesto se identificó mediante RMN y espectroscopia CL-EM.

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

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

Ejemplo 3: Síntesis de Fmoc-acril-lisina

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

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

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

Ejemplo 5: Síntesis de derivados metacrílicos de aminoácidos alfa-aminoprottegidos y no protegidos

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

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

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

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

Caracterización del polímero	Polímero	Proporción (% p/p de monómeros)	Porcentaje de confluencia
Control (proteína natural)	Colágeno	--	100
Polímeros del estado de la técnica	Poli MMA	100	9

Caracterización del polímero	Polímero	Proporción (% p/p de monómeros)	Porcentaje de confluencia
	poli HEMA	100	13
	AA / HEMA	90/10	18
	ACN	100	5
	PEA / PEMA	60/40	10
Patente US 4 668 506	HEMA / IBOMA / MG	80/10/5	12
	HEMA / GMA	85/15	8
Biopolímeros de la invención	ACN / LMA	95/5	65
	HEMA / AA / SA	10/80/10	69
	HEMA / LA	90/10	95
	HEMA / SA	85/15	91
	HEMA / SMA	90/10	96
	HEMA / TA	90/10	89
	MMA / LA	80/20	84
	MMA / LMA	80/20	81
	MMA / SMA	80/20	77
	PEA / PEMA / CMA	60/25/10	95
	PEA / PEMA / LA	60/30/5	92
	PEA / PEMA / TA	60/25/10	87
	PEA / PEMA / TMA	60/25/10	89
ACN: acrilonitrilo; LMA: Fmoc-lisinil-metacrilato; HEMA: metacrilato de 2-hidroxietilo; AA: acrilamida; SA: Fmoc-serinil-acrilato; LA: Fmoc-lisinil-acrilato; SMA: Fmoc-serinil-metacrilato; TA: Fmoc-tirosinil-acrilato; MMA: metacrilato de metilo; PEA: acrilato de 2-feniletilo; PEMA: metacrilato de 2-feniletilo; CMA: Fmoc-cisteinil-metacrilato; TMA: Fmoc-tirosinil-metacrilato; IBOMA: metacrilato de isobornilo; MG: metacrilglicina; GMA: metacrilato de glicerilo.			

Se prepararon planchas circulares de polímero para su inserción en placas de Petri de policarbonato (2 cm de diámetro) tal como sigue. Se rellenaron pares de placas de vidrio rectangulares de 5 cm separadas mediante espaciadores de 2 mm con monómeros ultrapuros (> 99,9 %) o mezclas de monómeros en las proporciones enumeradas en la Tabla 1. Todas las composiciones contenían un 0,5 % en peso de dimetacrilato de etilenglicol y un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo. Para su polimerización, se calentaron cámaras de vidrio rellenas y selladas a 40 °C durante 5 horas y posteriormente se curaron a 90 °C durante 6 horas. Las planchas polimerizadas se extrajeron de las placas de vidrio, se incubaron en 100 ml de dimetilformamida/ piperidina (80 % en peso / 20 % en peso) durante 6 horas a temperatura ambiente para efectuar la desprotección del Fmoc, se aclararon 3 veces con 50 ml de dimetilformamida durante 3 horas y finalmente se incubaron 3 veces con 100 ml de solución salina tamponada con fosfato (fosfato sódico 50 mM, NaCl al 0,8 %, pH 7,2). A partir de las planchas rectangulares se cortaron planchas circulares (1,9 cm de diámetro) y se colocaron en placas de Petri de 2 cm. Las placas se esterilizaron en autoclave durante 20 minutos a 120 °C. A las placas estériles se les añadió 2 ml de medio Eagle modificado de Dulbecco tamponado con 2,2 g/l de bicarbonato sódico y complementado con suero fetal bovino al 5 %, suero de caballo térmicamente inactivado al 10 %, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Después de sembrarlas con fibroblastos primarios procedentes de tejido embrionario humano (obtenido en el hospital de la Universidad de Basilea, Suiza) hasta una confluencia del 5 %, las placas se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5 %. El medio se reemplazó cada 24 horas. El recubrimiento con colágeno de las placas de Petri se efectuó añadiendo 2 ml de una solución acuosa al 10 % en peso de colágeno porcino a las placas de Petri e incubando las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se determinó el porcentaje de confluencia a partir de un análisis de las fotografías de los diferentes cultivos tomadas al final del periodo experimental.

Ejemplo 7: Biopolímeros para implantes de mama

Se preparó una mezcla de un 10 % en peso de lisinil-acrilato, un 10 % en peso de serinil-acrilato y un 0,5 % en peso de iniciador azo-bisisobutironitrilo en agua desgasificada al 79,5 % en peso. La polimerización se produjo a 60 °C durante 7 días. A continuación se añadieron 5 partes de isopropanol a una parte de la mezcla de polimerización y el polímero precipitado se aisló. El polímero se disolvió en solución salina (1:5 p/p). El gel resultante se puede usar

para rellenar bolsas usadas para implantes de mama. Se puede usar el mismo tipo de biopolímero puro basado en aminoácidos para la fabricación de espesantes para alimentos, cosméticos y pomadas farmacológicas, aditivos alimentarios, aditivos para parches y rellenos espaciales para cirugía plástica.

5 Ejemplo 8: Producción de vasos de sustitución y discos artificiales usando un copolímero que contiene lisina-amidil-metacrilato

10 Se vertió una mezcla de un 80 % en peso de metacrilato de metilo, un 19 % en peso de Fmoc-L-lisina-amidil-metacrilato, un 0,5 % en peso de diacrilato de etilenglicol, un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo en moldes de polipropileno para discos artificiales o vasos artificiales (tubos). Para conseguir la polimerización, los moldes se calentaron gradualmente de 20 °C a 100 °C durante un periodo de 24 horas. Para la desprotección, el polímero se trató tal como se describe en el ejemplo 6. El contenido de agua en el polímero mezclado era del 80 % en peso tal como se determinó a partir del aumento de peso tras la impregnación en solución salina tamponada con fosfato. La composición de la mezcla de polímero se determinó cuantitativamente mediante tinción de los residuos aminoácido usando el método de la ninhidrina. El resultado indicaba que un 18 % en peso $\pm$ un 2 % en peso del L-lisina-amidil-metacrilato se había copolimerizado con el metacrilato de metilo.

20 Ejemplo 9: Producción de vasos de sustitución y discos artificiales usando un copolímero que contiene serinil-metacrilato

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

25 Ejemplo 10: Planchas de cicatrización para quemaduras de la piel de tercer grado

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

Ejemplo 11: Fibras hilables para hilos y tejidos quirúrgicos

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

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

45 Ejemplo 12

Una LIO bicompuerta que consistía en una óptica preparada a partir de un copolímero de metacrilato de 2-hidroxietilo y L-lisina-amidil-acrilato y un háptico preparado a partir de un copolímero de metacrilato de 2-hidroxietilo, L-lisina-amidil-acrilato y metacrilato de metilo se fabricó mediante el procedimiento siguiente:

50 Se mezclaron un 45 % en peso de metacrilato de 2-hidroxietilo, un 45 % en peso de metacrilato de metilo, un 9 % en peso de Fmoc-L-lisina-amidil-acrilato, un 0,5 % en peso de dimetacrilato de etilenglicol y un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo y se vertieron en moldes cilíndricos sellados de polipropileno de 15 x 15 mm moldeados por inyección. Los moldes se calentaron gradualmente de 20 °C a 100 °C durante un periodo de 48 horas. El copolímero resultante se retiró de los moldes y se perforó un orificio de 6 mm en cada cilindro de polímero hasta una profundidad de 13 mm. Los cilindros se volvieron a colocar en los moldes y los orificios se rellenaron con una mezcla de un 90 % en peso de metacrilato de 2-hidroxietilo, un 9 % en peso de Fmoc-L-lisina-amidil-acrilato, un 0,5 % en peso de dimetacrilato de etilenglicol y un 0,5 % en peso de azo-bisisobutironitrilo y los moldes se calentaron gradualmente hasta 80 °C durante un periodo de 36 horas.

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

Ejemplo 13

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

Ejemplo 14

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

Ejemplo 15

Se fabricó un copolímero mezclando un 60 % en peso de acrilato de 2-feniletilo, un 25 % en peso de metacrilato de 2-feniletilo, un 10 % en peso de Fmoc-tirosinil-metacrilato, un 3,5 % en peso de diacrilato de 1,4-butanodiol, un 1,5 % en peso de 2-(3'-metalil-2'-hidroxi-5'-metil fenil) benzotriazol y un 1,7 % en peso del iniciador térmico peroxidicarbonato de di-(*terc*-butilciclohexilo). La mezcla se vertió en moldes de polipropileno sellados en forma de LIO y se calentó gradualmente hasta 100 °C durante un periodo de 12 horas. Las LIO se trataron para su desprotección tal como se describe en el ejemplo 6.

Ejemplo 16

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

Ejemplo 17

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

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

Ejemplo 18: Lentes de contacto duras

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

Ejemplo 19: Lentes de contacto blandas

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

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

Ejemplo 20: ODDS para fármacos hidrófobos

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

Ejemplo 21: ODDS para fármacos hidrófilos

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

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

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

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

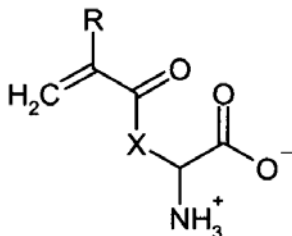
15 Los ODDS (ópticos y no ópticos) descritos en el ejemplo 21 se sumergieron durante 8 horas a temperatura ambiente en dimetilformamida que contenía 20 mg/ml de dexametasona. A continuación, la lente se equilibró en solución salina que contenía 20 mg/ml de dexametasona durante 24 horas. Cada lente contenía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

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

REIVINDICACIONES

1. Un copolímero altamente biocompatible, comprendiendo el copolímero

- 5 (a) uno o más monómeros principales polimerizables, conteniendo los monómeros principales al menos un enlace etilénicamente insaturado,
(b) y uno o más comonómeros principales de fórmula



10 en la que X es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{S}-\text{CH}_2-$ y R es H o CH_3 ; en el que la relación de peso de los comonómeros principales con otros monómeros reactivos presentes está entre 1:99 y 1:1 y

(c) un iniciador de radicales libres y, opcionalmente,

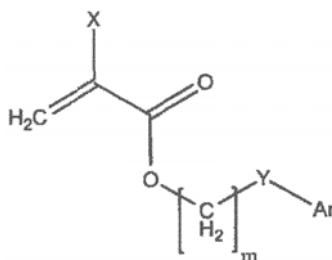
(d) un agente de reticulación que tiene una pluralidad de grupos etilénicamente insaturados polimerizables.

15 2. El copolímero de la reivindicación 1, en el que el monómero principal es un monómero hidrófilo que es un éster o amida de hidroxialquilo, N-sustituido o no sustituido, de un ácido carboxílico alfa-, beta-insaturado, una N-vinil lactama o un ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico.

20 3. El copolímero de la reivindicación 1, en el que el monómero principal es un monómero hidrófobo que es un acrilato o metacrilato de alquilo, cicloalquilo o arilo, un itaconato mono- o disustituido, un estireno o un derivado de estireno, un acrilonitrilo, un éster vinílico, un éter vinílico, un éster alílico, o un acrilato o metacrilato que contiene flúor o silicio.

25 4. El copolímero de la reivindicación 1, en el que los monómeros principales son combinaciones de dos monómeros capaces de formar un hidrogel, seleccionándose las combinaciones de monómeros entre el grupo que consiste en metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo, vinil pirrolidona y metacrilato de hidroxietilo, vinil pirrolidona y metacrilato de metilo, metacrilato de glicerol y metacrilato de metilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y metacrilatos de hidroxialquilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y acrilatos con los grupos alquilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida e hidroxacetato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida e hidroxipropionato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida e hidroxibutirato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil lactamas, en concreto N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama y N-vinil piperidona, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y metacrilatos y acrilatos de N,N-dialquil amino etilo con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida e hidroxialquil vinil éteres con los grupos alquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi 2-hidroxietileno, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi 5-hidroxipropano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi 8-hidroxioctano, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y 1-viniloxi 14-hidroxitetradecano; metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil morfolina; metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N,N-dialquil acrilamida con los grupos alquilo que tienen de 0 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y alquil vinil cetona con el grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil succinimida o N-vinil glutarimida, metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil imidazol, y metacrilato de hidroxietilo o diacetona acil amida y N-vinil 3-morfolinona.

45 5. El copolímero de la reivindicación 1, en el que los monómeros principales son compuestos de fórmula



en la que:

X es H o CH₃; m es 0-10; Y es nada, O, S, o NR en el que R es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n = 1-10), iso-OC₃H₇, C₆H₅, o CH₂C₆H₅; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar sin sustituir o sustituido con H, CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, OCH₃, C₆H₁₁, Cl, Br, C₆H₅ o CH₂C₆H₅.

6. El copolímero de la reivindicación 5, en el que los monómeros principales se seleccionan entre el grupo que consiste en acrilato de 2-etilfenoxi, metacrilato de 2-etilfenoxi, acrilato de 2-etiltiofenilo, metacrilato de 2-etiltiofenilo, acrilato de 2-etilaminofenilo, metacrilato de 2-etilaminofenilo, acrilato de fenilo, metacrilato de fenilo, acrilato de bencilo, metacrilato de bencilo, acrilato de 2-feniletilo, metacrilato de 2-feniletilo, acrilato de 3-fenilpropilo, metacrilato de 3-fenilpropilo, acrilato de 3-propilfenoxi, metacrilato de 3-propilfenoxi, acrilato de 4-butilfenoxi, metacrilato de 4-butilfenoxi, acrilato de 4-fenilbutilo, metacrilato de 4-fenilbutilo, acrilato de 4-metilfenilo, metacrilato de 4-metilfenilo, acrilato de 4-metilbencilo, metacrilato de 4-metilbencilo, acrilato de 2,2-metilfeniletilo, metacrilato de 2,2-metilfeniletilo, acrilato de 2,3-metilfeniletilo, metacrilato de 2,3-metilfeniletilo, acrilato de 2,4-metilfeniletilo, metacrilato de 2,4-metilfeniletilo, acrilato de 2-(4-propilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-propilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, metacrilato de 2-(4-(1-metiletil)fenil)etilo, acrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, metacrilato de 2-(4-metoxifenil)etilo, acrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-ciclohexilfenil)etilo, acrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(2-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(3-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-clorofenil)etilo, acrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bromofenil)etilo, acrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(3-fenilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-fenilfenil)etilo, acrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo, metacrilato de 2-(4-bencilfenil)etilo.

7. El copolímero de la reivindicación 5, en el que los monómeros principales son el acrilato de 2-feniletilo y el metacrilato de 2-feniletilo.

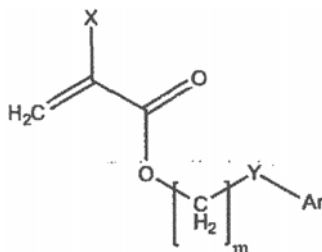
8. El copolímero de la reivindicación 1, en el que un primer monómero principal es un monómero cuyo homopolímero tiene un índice de refracción de al menos 1,50 y un segundo monómero principal es un monómero cuyo homopolímero tiene una temperatura de transición vítrea inferior a 30 °C.

9. El copolímero de la reivindicación 8, en el que el primer monómero principal se selecciona entre el grupo que consiste en estireno, vinil carbazol, vinil naftaleno, acrilato de bencilo, acrilato de fenilo, acrilato de naftilo, acrilato de pentabromofenilo, acrilato de 2-fenoxietilo, metacrilato de 2-fenoxietilo y acrilato de 2,3-dibromopropilo y en el que el segundo monómero principal se selecciona entre el grupo que consiste en acrilato de n-butilo, acrilato de n-hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de 2,3-dibromopropilo, acrilato de n-1 y 1-dihidroperfluorobutilo.

10. El copolímero de la reivindicación 8, que comprende además un tercer monómero principal que es un monómero hidrófilo.

11. El uso de la reivindicación 10, en el que el tercer monómero principal se selecciona entre el grupo que consiste en N-vinil pirrolidona, un acrilato o metacrilato de hidroxialquilo tal como acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxipropilo, metacrilato de 3-hidroxipropilo, acrilato de 4-hidroxibutilo, metacrilato de 4-hidroxibutilo, acrilato de 2,3-dihidroxipropilo o metacrilato de 2,3-dihidroxipropilo, acrilamida, una N-alquil acrilamida tal como N-metil acrilamida, N-etil acrilamida, N-propil acrilamida o N-butil acrilamida; ácido acrílico y ácido metacrílico.

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



en la que:

X es H o CH₃; m es 0-10; Y es nada, O, S, o NR en el que R es H, CH₃, C_nH_{2n+1} (n = 1-10), iso-OC₃H₇, C₆H₅, o CH₂C₆H₅; Ar es cualquier anillo aromático, tal como benceno, que puede estar no sustituido o sustituido con H, CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, OCH₃, C₆H₁₁, Cl, Br, C₆H₅ o CH₂C₆H₅;

y en el que un segundo monómero principal es un monómero hidrófilo.

13. El copolímero de las reivindicaciones 1, 5, 8 o 12, que comprende además uno o más componentes seleccionados entre el grupo que consiste en un fotosensibilizador, un compuesto absorbente de luz ultravioleta y un compuesto absorbente de luz azul.
- 5 14. El copolímero de la reivindicación 12, en el que el segundo monómero principal se selecciona entre el grupo que consiste en acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, 2-N-etilacrilato pirrolidona, acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo, acrilato de 2,3-dihidroxi-3-propilo, metacrilato de 2,3-dihidroxi-3-propilo, 2-N-vinil pirrolidona, óxido de polietileno:monometacrilato de éter monometílico 200, óxido de polietileno:monometacrilato 200, y óxido de polietileno:dimetacrilato 1000.