



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112020014071-6 A2**



**(22) Data do Depósito: 11/01/2019**

**(43) Data da Publicação Nacional: 01/12/2020**

**(54) Título:** MÉTODOS, FORMULAÇÕES CONTENDO POLÍMERO E COMPOSIÇÕES DE POLÍMERO PARA TRATAMENTO DE DESCOLAMENTO DA RETINA E OUTROS DISTÚRBIOS OCULARES

**(51) Int. Cl.:** A61L 27/22; A61L 27/52; A61L 27/56.

**(30) Prioridade Unionista:** 12/01/2018 US 62/616,610; 12/01/2018 US 62/616,614.

**(71) Depositante(es):** PYKUS THERAPEUTICS, INC..

**(72) Inventor(es):** LAURENCE A. ROTH; JAMES ANTHONY STEFATER, III; TOMASZ PAWEL STRYJEWSKI; JOHN SOLOMON GARNER.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2019013185 de 11/01/2019

**(87) Publicação PCT:** WO 2019/140184 de 18/07/2019

**(85) Data da Fase Nacional:** 09/07/2020

**(57) Resumo:** A presente invenção refere-se a métodos, formulações contendo polímero e composições de polímero para tratamento de descolamento da retina e outros distúrbios oculares, onde os métodos empregam composições de polímero ou formulações contendo polímero que podem formar um hidrogel no olho de um indivíduo. Em certas modalidades, o hidrogel é formado através de reação de (a) um polímero nucleofuncional, que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $\text{-OH}$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $\text{-R1-SH}$  em que R1 é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $\text{-OC(O)-(C1-C6)}$  alquila, tal como um polímero poli(vinil álcool) tiolado e (ii) um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol, tal como um polímero de poli(etileno glicol) contendo grupos éster alfa-beta insaturados. Em certas modalidades, o hidrogel é formado através de cura de um polímero biocompatível descrito neste documento, tal como um polímero termossensível, polímero nucleofuncional, polímero eletrofuncional ou polímero sensível ao pH.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"MÉTODOS, FORMULAÇÕES CONTENDO POLÍMERO E  
COMPOSIÇÕES DE POLÍMERO PARA TRATAMENTO DE  
DESCOLAMENTO DA RETINA E OUTROS DISTÚRBIOS  
OCULARES"**.

**REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS ANTERIORMENTE  
DEPOSITADOS**

[001] O presente pedido reivindica benefício para o pedido provisório U.S. No. 62/616.610, depositado em 12 de janeiro de 2018, e pedido provisório U.S. no. 62/616.614, depositado em 12 de janeiro de 2018, cada um deles é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[002] Métodos e formulações contendo polímero ou composições de polímero para tratamento de descolamento da retina e outros distúrbios oculares, onde os métodos empregam composições de polímero que podem formar um hidrogel no olho de um indivíduo, são providos. São também providas formulações oculares contendo uma composição de polímero que pode formar um hidrogel no olho de um indivíduo.

**ANTECEDENTES**

[003] Distúrbios da retina tais como descolamentos da retina, rasgos da retina e orifícios maculares são uma causa significativa de perda de visão em indivíduos. O descolamento da retina é caracterizado por camadas sensoriais da retina que se separaram de seu tecido de suporte de base de epitélio do pigmento da retina e da coroide. Em muitos casos, o descolamento da retina é causado por um rasgo da retina ou a presença de tração vítrea, ou qualquer um dos quais pode ocorrer espontaneamente ou pode ser devido a trauma. Descolamento da retina pode também resultar de patologia, tal como retinopatia de

prematuridade em bebês prematuros ou retinopatia diabética em indivíduos diabéticos. Com o tempo, descolamento da retina pode resultar em perda de visão, devido à perda de células fotorreceptoras localizadas na parte externa da retina.

[004] Quando há um rasgo na retina, ou quando há tração causando separação da retina de suas estruturas de base, vítreo líquido passa através da abertura e para o espaço sub-retinal, induzindo mais exudação no espaço sub-retinal. A retina pode se separar gradualmente e descolar do epitélio de pigmento da retina subjacente. Isso priva a retina externa de seu fornecimento normal de oxigênio e nutrientes da coroide, e pode resultar em dano à retina.

[005] Tratamento de descolamento da retina envolve restabelecimento da conexão da retina sensorial e seu tecido de suporte subjacente. Se uma retina descolada não for reparada a tempo, o epitélio do pigmento da retina e células gliais podem proliferar, formando faixas fibrosas sob e em frente à retina que mantém a retina em uma posição fixa e descolada. Em reparo cirúrgico de uma retina descolada, gel vítreo que enche o olho é removido, dessa maneira permitindo acesso cirúrgico ao tecido da retina, e um agente de tamponamento é posto no olho para aplicar força à retina, dessa maneira mantendo o tecido retinal em seu local desejado enquanto a retina cicatriza.

[006] Agentes de tamponamento comumente usados em prática médica atual incluem um gás expansivo ou óleo de silicone intraocular. Gás intraocular é a forma mais comumente usada de tamponamento da retina. Quando um gás intraocular é injetado no olho, ele expande lentamente para várias vezes seu volume inicial. Para manter a porção central da retina colada, os pacientes precisam ser posicionados com a face para baixo por 2-6 semanas após a cirurgia de modo que a bolha de gás é direcionada para cima contra o centro da retina. Essa exigência coloca uma carga significativa sobre o paciente. Uma outra limitação de

tamponamento com gás é sua incapacidade de tamponar patologia inferior (rupturas/descolamentos da retina na metade inferior do olho) uma vez que a bolha de gás sobe no olho. Atualmente não existe nenhuma maneira de tamponar patologias retiniais inferiores. Ainda, uso de gás no olho proíbe que os pacientes realizem viagem aérea ou que recebam alguns agentes anestésicos por inalação por até 8 semanas. Em adição, o gás causa uma mudança de refração temporária, mas profunda, (índice refrativo é  $<1,2$ , muito menor do que aquele do vítreo) que resulta em visão pobre por até 8 semanas até que a bolha de gás seja absorvida.

[007] A gravidade específica de óleo de silicone é  $0,97 \text{ g/cm}^3$ , que é ligeiramente menos do que aquela do fluido do olho normal, tornando o óleo ligeiramente flutuante e resultando em um efeito de tamponamento da retina pobre. Novos descolamentos da retina são comuns quando óleo está no olho devido à força de tamponamento fraca que o óleo aplica contra a retina. Ainda, o índice refrativo ( $>1,4$ ) do óleo está em excesso daquele do vítreo nativo, causando mudanças de erro refrativo de 5-10 diópteros quando o óleo está no olho. Ainda, diferente do gás, que essencialmente desaparece sozinho durante várias semanas, remoção de óleo de silicone requer uma segunda cirurgia na sala de operação para remoção. Ainda, óleo de silicone em muitos pacientes leva à formação de queratopatia, glaucoma e catarata.

[008] Portanto, ambos gás intraocular e óleo têm grandes limitações em ambos sua função e na carga que eles impõem ao indivíduo ou paciente. Para gás intraocular, as limitações incluem: 1) posicionamento com a face para baixo do indivíduo ou paciente por várias semanas durante a cirurgia; (2) eficácia pobre quando a patologia da retina está na metade inferior da retina; 3) visão pós-operatória pobre; e 4) nenhuma viagem de avião por vários meses. Para óleo de silicone, enquanto ele pode ser usado quando posicionamento não é



possível ou viagem aérea é necessária, ele é, não obstante, um agente de tamponamento pobre e requer uma segunda cirurgia para remoção.

[009] Muitos agentes de tamponamento diferentes foram investigados; no entanto, eles são frequentemente limitados como um agente de tamponamento devido a, por exemplo, toxicidade, emulsificação, taxas de degradação inadequadas e/ou serem proinflamatórios. O uso de certos hidrogéis foi também proposto no passado; no entanto, aqueles testados se depararam com várias limitações, incluindo falta de biocompatibilidade suficiente no olho e a incapacidade de injetar o hidrogel através de agulhas pequenas de modo que o polímero não cisalha ou perde viscosidade.

[0010] Uma limitação significativa de certos hidrogéis tem sido sua promoção forte de uma resposta inflamatória, incluindo proliferação de membranas fibrosas, recrutamento de fagócitos que degradam o gel e/ou toxicidade para os fotorreceptores, conforme medido através de amplitudes de ERG diminuídas.

[0011] Limitações adicionais de certas formulações de hidrogel incluem a tendência a cisalhamento e perda de elasticidade após injeção através de uma agulha de orifício pequeno ou simplesmente agregar e/ou perda de tensão de superfície que permitiu que o gel se espalhasse por baixo de rasgos da retina.

[0012] Para alguns hidrogéis, não foi demonstrado se eles poderiam prover força de tamponamento suficiente, o implante do polímero foi traumático e levou muito tempo para inchar em equilíbrio e/ou afinamento por cisalhamento ocorreu durante injeção devido a um grau de reticulação baixo.

[0013] Desta maneira, existe a necessidade de novos métodos para reparo de descolamentos da retina, rasgos da retina, orifícios maculares e distúrbios da retina relacionados usando novos materiais como um agente de tamponamento. Existe uma necessidade de um agente de

tamponamento da retina que diminuísse a morbidade do paciente (devido à necessidade de repetir cirurgia quando usando óleo de silicone) e melhorasse a obediência e conforto do paciente (evitando o posicionamento com a face para baixo quando usando gases intraoculares). Tal agente de tamponamento aplicaria desejavelmente uma força intraocular externa em todas as direções, expandindo em 360 graus para remover a necessidade de posição restrita do paciente, e seria biodegradável e absorvível. A presente invenção se refere a essas necessidades e provê outras vantagens, incluindo biocompatibilidade, taxas de degradação desejáveis, falta de emulsificação, acessibilidade à injeção através de agulhas pequenas, tensão de superfície suficiente, nenhum impacto sobre a visão (ou impacto mínimo), quaisquer restrições à posição do indivíduo e falta de toxicidade.

## **SUMÁRIO**

[0014] Métodos, formulações contendo polímero e composições de polímero para tratamento de descolamento da retina e outras doenças oculares, onde os métodos empregam composições de polímero ou formulações contendo polímero que podem formar um hidrogel no olho de um indivíduo são providos. São também providas formulações oculares contendo uma composição de polímero que pode formar um hidrogel no olho de um indivíduo. Em certas modalidades, o hidrogel é formado através da reação de (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero biocompatível contendo (1) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster, (iii) pelo menos um grupo polietileno glicol e (iv) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila) e (b) um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol, tal como um éster alfa-beta insaturado. Em certas modalidades, o hidrogel é formado através da reação de um (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero de

polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila), tal como um polímero de poli(vinil álcool) tiolado e (b) um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol, tal como um polímero de poli(etileno glicol) contendo grupos éster alfa-beta insaturados. São providas formulações contendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol), e um carreador farmacologicamente aceitável aquoso, para uso nos métodos terapêuticos. Em certas modalidades, os métodos envolvem administrar ao olho do indivíduo (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero biocompatível contendo (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster, (iii) pelo menos um grupo polietileno glicol e (iv) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila) e (b) um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol, tal como um éster alfa-beta insaturado. O polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são desejavelmente materiais de baixa viscosidade que podem ser injetados facilmente no olho de um paciente através de uma agulha de gauge estreito, dessa maneira permitindo administrar os polímeros através de portas cirúrgicas pequenas no olho do paciente. Isso minimiza trauma ao olho do paciente e é cirurgicamente viável. O polímero nucleofuncional e polímero eletrofuncional começam a reagir espontaneamente uma vez misturados, onde a maioria das reações entre o polímero nucleofuncional e polímero eletrofuncional ocorre enquanto os polímeros estão no olho do paciente, dessa maneira formando um hidrogel no olho do paciente que aplicará pressão e dará suporte a tecido da retina no olho do paciente.

[0015] Em certas modalidades, os métodos envolvem administrar ao olho do indivíduo um polímero biocompatível e curar o polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea do olho do indivíduo. Um polímero biocompatível pode ser exposto a um agente de cura para facilitar a cura do polímero biocompatível para formar o hidrogel. Dependendo da identidade do polímero biocompatível, o agente de cura pode ser calor, ácido, um íon, um composto com um ou mais grupos eletrofílicos, um composto com um ou mais grupos nucleofílicos, uma enzima ou outro agente que facilite a formação do hidrogel. Em certas modalidades, o polímero biocompatível funcional é um material de baixa viscosidade que pode ser injetado facilmente no olho de um indivíduo através de uma agulha de gauge estreito, dessa maneira permitindo administração do polímero através de portas cirúrgicas pequenas no olho do indivíduo. Isso minimiza trauma ao olho do indivíduo e é cirurgicamente viável. Características adicionais do hidrogel podem incluir: formação do hidrogel usa materiais que são não tóxicos e quaisquer subprodutos tóxicos são formados pela formação do hidrogel, e o hidrogel sofre biodegradação em uma taxa apropriada para suportar o tecido retinal ao longo do período de tempo necessário para cicatrização do tecido retinal. A taxa de biodegradação apropriada é vantajosa porque, por exemplo, eliminação natural do hidrogel a partir do olho do indivíduo no tempo apropriado evita ter que realizar uma cirurgia subsequente para remover o agente de tamponamento de hidrogel. Vários aspectos e modalidades da invenção são descritos em mais detalhes abaixo, junto com descrição adicional de múltiplas vantagens provida pela invenção.

[0016] Uma vantagem exemplar de certos métodos e composições de polímero descritos aqui é que nenhum agente iniciador tóxico ou luz ultravioleta é requerido para facilitar a reação entre o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional. Vantagens exemplares

adicionais de métodos e composições de polímero descritos aqui é que reação entre o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional não gera subprodutos ou resulta na formação de qualquer calor medicamente significativa. Portanto, os métodos e composições de polímero descritos aqui são muito mais seguros do que várias composições de polímero descritas na literatura anteriormente. Vantagens exemplares adicionais dos métodos e composições de polímero descritos aqui é que os polímeros podem ser inseridos através de portas cirúrgicas pequenas no olho do paciente sem causar qualquer degradação significativa do polímero, e o hidrogel resultante formado pela reação do polímero é não tóxico e sofre biodegradação em uma taxa apropriada para dar suporte ao tecido retinal durante o período de tempo necessário para cicatrização do tecido retinal. A taxa de biodegradação apropriada é vantajosa porque, por exemplo, eliminação natural do hidrogel a partir do olho do paciente no momento apropriado evita ter que realizar uma cirurgia subsequente para remover o agente de tamponamento de hidrogel. Vários aspectos e modalidades da invenção são descritos em mais detalhes abaixo, junto com descrição adicional de múltiplas vantagens providas pela invenção.

[0017] Portanto, um aspecto da invenção provê métodos de contato de tecido retinal no olho de um indivíduo com um hidrogel. Em certas modalidades, o método compreende (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador farmacologicamente aceitável aquoso; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos -OH, (ii) uma pluralidade

de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila); e em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em algumas modalidades, o método compreende (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila);  $R^1$  é um ligante contendo éster e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

[0018] O polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional podem ser administrados juntos como uma composição única à cavidade vítrea do olho do indivíduo ou, alternativamente, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional podem ser administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. O método pode ser caracterizado ainda de acordo com, por exemplo, a identidade do polímero nucleofuncional, do polímero eletrofuncional e as características físicas do hidrogel formado a partir do mesmo, como descrito na descrição detalhada abaixo. Em certas modalidades, o método compreende (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível descrito aqui, tal como um dos polímeros termossensíveis, polímeros nucleofuncionais, polímero eletrofuncionais, polímeros sensíveis ao pH, polímeros sensíveis a íon, polímeros fotossensíveis, polímeros sensíveis à pressão, materiais sensíveis a radical livre ou outros

materiais descritos aqui e (b) cura do polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea. O método pode ser ainda caracterizado de acordo com, por exemplo, a identidade do polímero biocompatível, técnica usada para facilitar a cura do polímero biocompatível e características físicas do hidrogel formado a partir do mesmo, como descrito na descrição detalhada abaixo. Indivíduos exemplares que podem se beneficiar do método incluem, por exemplo, indivíduos tendo uma descontinuidade física no tecido retinal, tais como indivíduos tendo um rasgo no tecido retinal, uma ruptura no tecido retinal ou um orifício no tecido retinal. Em certas modalidades, o indivíduo sofreu cirurgia para orifício macular ou sofreu uma vitrectomia para tração vitreomacular. Em certas outras modalidades, o indivíduo passou por cirurgia para reparar um descolamento da retina seroso, para reparar um descolamento da retina tracional ou para remover pelo menos uma porção de uma membrana epirretiana.

[0019] Um outro aspecto da invenção provê um método de suporte de tecido da retina no olho de um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador farmacologicamente aceitável aquoso; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos -OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster; e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquila})$ ; e em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, a invenção provê um método para suporte do



tecido retinal no olho de um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6)$  alquila;  $R^1$  é um ligante contendo éster, um polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. O polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional podem ser administrados juntos como uma composição única à cavidade vítrea do olho do indivíduo ou, alternativamente, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional podem ser administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. O método pode ser ainda caracterizado de acordo com, por exemplo, a identidade do polímero nucleofuncional, polímero eletrofuncional e características físicas do hidrogel formado a partir do mesmo, como descrito na descrição detalhada abaixo. Indivíduos exemplares que podem se beneficiar do método incluem, por exemplo, indivíduos tendo uma descontinuidade física do tecido retinal, tais como indivíduos tendo um rasgo no tecido retinal, uma ruptura no tecido retinal ou um orifício no tecido retinal. Em certas modalidades, o indivíduo sofreu cirurgia para um orifício macular ou sofreu uma vitrectomia para tração vitreomacular. Em certas outras modalidades, o indivíduo passou por cirurgia para reparar um descolamento da retina seroso, para reparar um descolamento da retina tracional ou para remover pelo menos uma porção de uma membrana epirretiana.

[0020] Um outro aspecto da invenção provê um método de suporte



de tecido retinal no olho de um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível descrito aqui, tal como um dos polímeros termosensíveis, polímeros nucleofuncionais, polímeros eletrofuncionais, polímeros sensíveis ao pH, polímeros sensíveis a íon, polímeros fotossensíveis, polímeros sensíveis à pressão, materiais sensíveis a radical livre ou outros materiais descritos aqui e (b) cura do polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea. O método pode ser ainda caracterizado de acordo com, por exemplo, a identidade do polímero biocompatível, técnica usada para facilitar a cura do polímero biocompatível e características físicas do hidrogel formado a partir do mesmo, como descrito na descrição detalhada abaixo. Indivíduos exemplares que podem ser beneficiar do método incluem, por exemplo, indivíduos tendo uma descontinuidade física no tecido da retina, tais como indivíduos tendo um rasgo no tecido retinal, uma ruptura no tecido da retina ou um orifício no tecido da retina. Em certas modalidades, o indivíduo passou por cirurgia para um orifício macular ou passou por uma vitrectomia para tração vitreomacular. Em certas outras modalidades, o indivíduo passou por cirurgia para reparar um descolamento da retina seroso, para reparar um descolamento da retina tracional ou para remover pelo menos uma porção de uma membrana epirretiana.

[0021] Um outro aspecto da invenção provê um método de tratamento de um indivíduo com um descolamento da retina, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo com um descolamento de pelo menos uma porção de tecido retinal de uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador farmacologicamente aceitável aquoso; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o

polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o hidrogel dá suporte ao tecido retinal durante reposição da porção do tecido retinal; o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $\text{-OH}$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $\text{-R}^1\text{-SH}$  em que  $\text{R}^1$  é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $\text{-OC(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ alquila)}$ ; e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, a invenção provê um método de tratamento de um indivíduo com um descolamento da retina, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de um polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional à cavidade vítrea de um olho do indivíduo com um descolamento de pelo menos uma porção de tecido retinal; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $\text{-OH}$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $\text{-R}^1\text{-SH}$ , (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $\text{-OC(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ alquila)}$ ;  $\text{R}^1$  é um ligante contendo éster, e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. O polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional podem ser administrados juntos como uma composição única à cavidade vítrea do olho do indivíduo ou, alternativamente, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional podem ser administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. O método pode ser ainda caracterizado de acordo com, por exemplo, a identidade do polímero nucleofuncional, do polímero eletrofuncional e características físicas do hidrogel formado a partir do mesmo, como descrito na descrição detalhada abaixo. O descolamento da retina pode ser, por exemplo, um

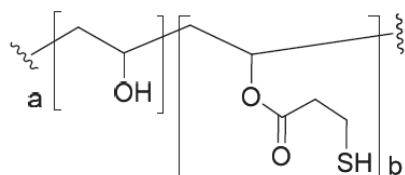
descolamento da retina regmatógeno, um descolamento da retina tracional ou um descolamento da retina seroso.

[0022] Um outro aspecto da invenção provê um método de tratamento de um indivíduo com um descolamento da retina, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível descrito aqui, tal como um dos polímeros termossensíveis, polímeros nucleofuncionais, polímeros eletrofuncionais, polímeros sensíveis ao pH, polímeros sensíveis a íon, polímeros fotossensíveis, polímeros sensíveis à pressão, materiais sensíveis a radical livre ou outros materiais descritos aqui e (b) cura do polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea. O método pode ser ainda caracterizado de acordo com, por exemplo, a identidade do polímero biocompatível, técnica usada para facilitar cura do polímero biocompatível e características físicas do hidrogel formado a partir do mesmo, como descrito na descrição detalhada abaixo. Indivíduos exemplares que podem se beneficiar do método incluem, por exemplo, indivíduos tendo uma descontinuidade física no tecido retinal, tais como indivíduos tendo um rasgo no tecido retinal, uma ruptura no tecido retinal ou um orifício no tecido retinal. Em certas modalidades, o indivíduo passou por cirurgia para um orifício macular ou passou por uma vitrectomia para tração vitreomacular. Em certas outras modalidades, o indivíduo passou por cirurgia para reparar um descolamento da retina seroso, para reparar um descolamento da retina tracional ou para remover pelo menos uma porção de uma membrana epirretiana.

[0023] Um outro aspecto da invenção provê uma formulação ocular, injetável, para formação de um hidrogel no olho de um indivíduo, a formulação compreendendo: (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais

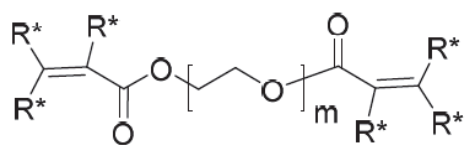
–R<sup>1</sup>-SH em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); (b) um polímero de poli(etileno glicol); e (c) um carreador farmacologicamente aceitável aquoso para administração ao olho de um indivíduo. Em certas modalidades, a invenção provê uma formulação ocular, injetável, para formação de um hidrogel no olho de um indivíduo, a formulação compreendendo: (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH, (iii) pelo menos um grupo de polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster; (b) um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol; e (c) um carreador farmacologicamente aceitável líquido para administração ao olho de um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção provê uma formulação ocular, injetável, para formação de um hidrogel no olho de um indivíduo, a formulação compreendendo: (a) um polímero biocompatível descrito aqui, tal como um dos polímeros termossensíveis, polímeros nucleofuncionais, polímeros eletrofuncionais, polímeros sensíveis ao pH, polímeros sensíveis a íon, polímeros fotossensíveis, polímeros sensíveis à pressão, materiais sensíveis a radical livre ou outros materiais descritos aqui e (b) um carreador líquido farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo. Tal formulação ocular, injetável, para formação de um hidrogel pode ser usada nos métodos descritos aqui.

[0024] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional pode ser, por exemplo, um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível compreendendo:



em que a é um inteiro de a partir de 1-10 e b é um inteiro de a partir de 1-10.

[0025] O polímero eletrofuncional pode ser, por exemplo, um polímero biocompatível selecionado de um polímero de polialquileno e polieteroalquileno cada um sendo substituído por pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, o grupo reativo a tiol é  $-OC(O)CH=CH_2$ . Em ainda outras modalidades, o polímero eletrofuncional tem a fórmula:



em que  $R^*$  é independentemente para

cada ocorrência hidrogênio, alquila, arila ou aralquila; e m é um inteiro na faixa de 5 a 15.000.

[0026] Um outro aspecto da invenção provê um polímero de polialquileno substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo de polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquila})$ ;  $R^1$  é um ligante contendo éster. Em certas modalidades, o polímero é um polímero de poli(vinil álcool) substituído por (i) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  e (ii) pelo menos um grupo polietileno glicolila.

[0027] Em certas modalidades, os hidrogéis descritos aqui incluem um ou mais das propriedades que seguem: (1) provê uma força de tamponamento em 360 graus (um agente compreensivo para todas as patologias retiniais) através da provisão de pressão aumentada dentro do olho para forçar a retina para fora contra a esclera; 2) tem uma tensão

de superfície alta para prevenir que o agente fique por baixo das rupturas ou se quebre em pedaços menores; 3) tem uma viscosidade relativamente baixa de modo que a substância poderia ser injetada durante vários minutos através de uma agulha de orifício pequeno (por exemplo, agulha de 25 gauge) e/ou ser reticulada dentro do olho; 4) é degradável e provê uma força de tamponamento contínua por uma quantidade de tempo desejada (por exemplo, menos do que cerca de 30 dias) e/ou pode ser suscetível à degradação induzida, tal como uma injeção de um agente no olho que induz degradação, para um subproduto absorvível; 5) é biologicamente inerte; e 6) tem um índice de refração similar à água (por exemplo, 1,3) que permitiria que o indivíduo visse claramente enquanto a substância está no lugar.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

[0028] Métodos, formulações contendo polímero e composições contendo polímero para tratamento de descolamento da retina e outros distúrbios oculares, onde os métodos empregam composições de polímero que podem formar um hidrogel no olho de um indivíduo, são providos. Obter um agente de tamponamento adequado é difícil, em parte porque o material precisa satisfazer múltiplos critérios, que incluem que ele seja facilmente administrado ao olho, que uma vez no olho o material proveja suporte/pressão suficiente sobre a retina inteira, o material não seja tóxico para o indivíduo, o material seja desejavelmente opticamente claro e o material sofra biodegradação em uma taxa apropriada de modo que o tecido retinal é suportado por uma quantidade de tempo apropriada para facilitar cicatrização de tecido retinal seguindo uma vitrectomia sem ter que realizar uma segunda cirurgia para remover o agente de tamponamento.

[0029] Em certas modalidades, o hidrogel é formado através da reação de (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos

–OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , em que  $R^1$  é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila), tal como um polímero de poli(vinil álcool) tiolado e (b) um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol, tal como um polímero de poli(etileno glicol) contendo grupos éster alfa-beta insaturados. São providas formulações contendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol), e um carreador farmacologicamente aquoso, para uso nos métodos terapêuticos. Em algumas modalidades, os métodos envolvem administrar ao olho do indivíduo (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero biocompatível contendo (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster, (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila) e (b) um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol, tal como um éster alfa-beta insaturado. O polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são desejavelmente materiais de baixa viscosidade que podem ser injetados facilmente no olho de um paciente através de uma agulha de gauge estreito, dessa maneira permitindo administração dos polímeros através de portas cirúrgicas pequenas no olho do paciente. Isso minimiza o trauma ao olho do paciente. O polímero nucleofuncional e polímero eletrofuncional começam a reagir espontaneamente uma vez misturados, onde a maioria da reação entre o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional ocorre enquanto os polímeros estão no olho do paciente, dessa maneira formando um hidrogel no olho do paciente que aplicará pressão a e dará suporte ao tecido retinal no olho do paciente. Em certas modalidades, o hidrogel descrito aqui é um hidrogel reticulado formado *in situ* para criar um vítreo sintético temporário para tamponamento retinal em cirurgia

vitreorretinal. Em algumas modalidades, reticulação pode ser obtida misturando duas soluções antes da injeção no olho. A solução misturada é então injetada no olho através de cirurgia após troca de fluido-ar. Em certas modalidades, o hidrogel se forma no olho dentro de vários minutos de mistura e evita que fluido vazze atrás da retina seguindo reparo. Em algumas modalidades, o hidrogel então degrada em componentes que podem ser eliminados do olho com segurança.

[0030] Em certas modalidades dos métodos e composições de polímero descritos aqui, agente iniciador não tóxico ou luz ultravioleta é requerido para facilitar reação entre o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional. Em algumas modalidades, vantagens exemplares de métodos e composições de polímero descritos aqui é que reação entre o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional não gera subprodutos ou resulta na formação de qualquer calor medicamente significativa. Portanto, em certas modalidades, os métodos e composições de polímero descritos aqui são muito mais seguros do que várias composições de polímero descritas na literatura anteriormente. Vantagens exemplares adicionais dos métodos e composições de polímero descritos aqui é que os polímeros podem ser inseridos através de portas cirúrgicas pequenas no olho do paciente sem causar qualquer degradação significativa do polímero, e o hidrogel resultante formado pela reação dos polímeros é não tóxico e sofre biodegradação em uma taxa apropriada para dar suporte a tecido retinal durante o período de tempo necessário para cicatrização do tecido retinal. A taxa de biodegradação apropriada é vantajosa porque, por exemplo, eliminação natural do hidrogel do olho do paciente no tempo apropriado evita realizar uma cirurgia subsequente para remover o agente de tamponamento de hidrogel.

[0031] A invenção também provê métodos compreendendo administrar ao olho do indivíduo um polímero biocompatível e cura do



polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea do olho do indivíduo. Um polímero biocompatível pode ser exposto a um agente de cura para facilitar a cura do polímero biocompatível para formar o hidrogel. Dependendo da identidade do polímero biocompatível, o agente de cura pode ser calor, ácido, um íon, um composto com um ou mais grupos eletrofilicos, um composto com um ou mais grupos nucleofílicos, uma enzima ou outro agente que facilite a formação do hidrogel. Por exemplo, o polímero funcional biocompatível é um material de baixa viscosidade que pode ser injetado facilmente no olho de um indivíduo através de uma agulha de gauge estreito, dessa maneira permitindo administração do polímero através de portas cirúrgicas pequenas no olho do indivíduo. Isso minimiza trauma ao olho do indivíduo e é cirurgicamente viável. Características adicionais do hidrogel incluem: formação do hidrogel usa materiais que são não tóxicos e quaisquer subprodutos tóxicos são formados pela formação do hidrogel, e o hidrogel sofre biodegradação em uma taxa apropriada para dar suporte ao tecido retinal durante o período de tempo necessário para cicatrização do tecido retinal. A taxa de biodegradação apropriada é vantajosa porque, por exemplo, eliminação natural do hidrogel do olho do indivíduo no tempo apropriado evita ter que realizar uma cirurgia subsequente para remover o agente de tamponamento de hidrogel.

[0032] Vários aspectos da invenção são mostrados abaixo em seções; no entanto, aspectos da invenção descritos em uma seção particular não devem ser limitados a nenhuma seção particular.

## **I. DEFINIÇÕES**

[0033] Para facilitar uma compreensão da presente invenção, vários termos e frases são definidos abaixo.

[0034] Os termos "um" e "uma" como aqui usado significam "um ou mais" e incluem o plural a menos que o contexto seja inapropriado.

[0035] O termo "alquila" como usado aqui se refere a um hidrocarboneto reto ou ramificado saturado, tal como um grupo reto ou ramificado de 1-12, 1-10 ou 1-6 átomos de carbono, referido aqui como C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, respectivamente. Grupos alquila exemplares incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, propila, isopropila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-3-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2,2-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2-etil-1-butila, butila, isobutila, t-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, heptila, octila, etc.

[0036] O termo "cicloalquila" se refere a um grupo hidrocarboneto cíclico, bicíclico ou cíclico em ponte saturado monovalente (por exemplo, adamantila) de 3-12, 3-8, 4-8 ou 4-6 carbonos, referido aqui como "C<sub>4-8</sub> cicloalquila", derivada de um cicloalcano. Grupos cicloalquila exemplares incluem, mas não estão limitados a, cicloexanos, ciclopentano, ciclobutano e ciclopropanos.

[0037] O termo "arila" é reconhecido na técnica e se refere a um grupo aromático carbocíclico. Grupos arila representativos incluem fenila, naftila, antracenila e similar. A menos que de outro modo especificado, o anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições no anel com, por exemplo, porções halogênio, azida, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, alcóxila, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquila, -CO<sub>2</sub>alquila, carbonila, carboxila, alquiltio, sulfonila, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldeído, éster, heterociclila, arila ou heteroarila, -CF<sub>3</sub>, -CN ou similar. O termo "arila" também inclui sistemas de anel policíclico tendo dois ou mais anéis carbocíclicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes (os anéis são "anéis fundidos") em que pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo,

os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas e/ou arilas. Em certas modalidades, o anel aromático é substituído em uma ou mais posições do anel com halogênio, alquila, hidroxila ou alcoxila. Em certas outras modalidades, o anel aromático é não substituído, isto é, ele é insubstituído.

[0038] O termo "aralquila" se refere a um grupo alquila substituído com um grupo arila.

[0039] O termo "heteroarila" é reconhecido na técnica e se refere a grupos aromáticos que incluem pelo menos um heteroátomo no anel. Em certos casos, um grupo heteroarila contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos no anel. Exemplos representativos de grupos heteroarila incluem pirrolila, furanila, tiofenila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, triazolila, pirazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila e pirimidinila e similar. A menos que de outro modo especificado, o anel heteroarila pode ser substituído em uma ou mais posições no anel com, por exemplo, porções halogênio, azida, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, alcoxila, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquila, -CO<sub>2</sub>alquila, carbonila, carboxila, alquiltio, sulfonila, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldeído, éster, heterociclila, arila ou heteroarila, -CF<sub>3</sub>, -CN ou similar. O termo "heteroarila" também inclui sistemas de anel policíclico tendo dois ou mais anéis em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes (os anéis são "anéis fundidos") em que pelo menos um dos anéis é heteroaromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas e/ou arilas. Em certas modalidades, o anel heteroarila é substituído em uma ou mais posições no anel com halogênio, alquila, hidroxila ou alcoxila. Em certas outras modalidades, o anel heteroarila não é substituído, isto é, ele é insubstituído.

[0040] O termo "heteroaralquila" se refere a um grupo alquila

substituído com um grupo heteroarila.

[0041] Os termos orto, meta e para são reconhecidos na técnica e se referem a 1,2-, 1,3- e 1,4-benzenos dissubstituídos, respectivamente. Por exemplo, os nomes 1,2-dimetilbenzeno e orto-dimetilbenzeno são sinônimos.

[0042] Os termos "heterociclila" e "grupo heterocíclico" são reconhecidos na técnica e se referem a estruturas de anel de 3 a 10 membros saturados ou parcialmente insaturados, alternativamente anéis de 3 a 7 membros, cujas estruturas do anel incluem um a quatro heteroátomos, tais como nitrogênio, oxigênio e enxofre. O número de átomos no anel no grupo heterociclila pode ser especificado usando nomenclatura  $C_x-C_x$  onde  $x$  é um inteiro especificando o número de átomos no anel. Por exemplo, um grupo  $C_3-C_7$  heterociclila se refere a uma estrutura de anel de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado contendo um a quatro heteroátomos, tais como nitrogênio, oxigênio e enxofre. A designação " $C_3-C_7$ " indica que o anel heterocíclico contém um total de a partir de 3 a 7 átomos no anel, inclusive de heteroátomos que ocupam uma posição no átomo do anel. Um exemplo de uma  $C_3$  heterociclila é aziridinila. Heterociclos podem também ser mono-, bi- ou outros sistemas de anel multicíclicos. Um heterociclo pode ser fundido a um ou mais anéis arila, parcialmente insaturados ou saturados. Grupos heterociclila incluem, por exemplo, biotinila, cromenila, di-hidrofurila, di-hidroindolila, di-hidropiranila, di-hidrotienila, ditiazolila, homopiperidinila, imidazolidinila, isoquinolila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, oxolanila, oxazolidinila, fenoxantenila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolidinila, pirazolinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolidin-2-onila, pirrolinila, tetraidrofurila, tetraidroisoquinolila, tetraidropiranila, tetraidroquinolila, tiazolidinila, tiolanila, tiomoriolinila, tiopiranila, xantenila, lactonas, lactamas tais como azetidionas e pirrolidinonas, sultamas, sultonas e similar. A

menos que de outro modo especificado, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído em uma ou mais posições com substituintes tais como alcanofila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, amido, amidino, amino, arila, arilalquila, azido, carbamato, carbonato, carbóxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfeto, sulfonamido, sulfonila e tiocarbonila. Em certas modalidades, o grupo heterociclila é não substituído, isto é, ele é insubstituído.

[0043] Os termos "amina" e "amino" são reconhecidos na técnica e se referem a ambas aminas não substituídas e substituídas, por exemplo, uma porção representada pela fórmula geral  $-N(R^{50})(R^{51})$ , em que  $R^{50}$  e  $R^{51}$  representam cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclila, alquenila, arila, aralquila ou  $-(CH_2)_m-R^{61}$ ; ou  $R^{50}$  e  $R^{51}$ , junto com o átomo de N ao qual eles estão ligados, completam um heterociclo tendo de a partir de 4 a 8 átomos na estrutura do anel;  $R^{61}$  representa uma arila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, um heterociclo ou um policiclo; e m é zero ou um inteiro na faixa de 1 a 8. Em certas modalidades,  $R^{50}$  e  $R^{51}$  representam cada um independentemente hidrogênio, alquila, alquenila ou  $-(CH_2)_m-R^{61}$ .

[0044] Os termos "alcoxila" e "alcóxi" são reconhecidos na técnica e se referem a um grupo alquila, com definido acima, tendo um radical oxigênio ligado ao mesmo. Grupos alcoxila representativos incluem metóxi, etóxi, propilóxi, terc-butóxi e similar. Grupos alcoxila representativos incluem metóxi, etóxi, propilóxi, terc-butóxido e similar. Um "éter" são dois hidrocarbonetos covalentemente ligados por um oxigênio. Portanto, o substituinte de uma alquila que torna essa alquila um éter é ou lembra uma alcoxila, de modo que pode ser representada por um de  $-O$ -alquila,  $-O$ -alquenila,  $-O$ -alquinila,  $-O-(CH_2)_m-R^{61}$ , onde m e  $R^{61}$  são descritos acima.

[0045] O termo "amida" ou "amido" como aqui usado se refere a um radical da forma  $-R_aC(O)N(R_b)-$ ,  $-R_aC(O)N(R_b)R_c-$ ,  $-C(O)NR_bR_c$  ou  $-C(O)NH_2$ , em que  $R_a$ ,  $R_b$  e  $R_c$  são cada um independentemente alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidrogênio, hidroxila, cetona ou nitro. A amida pode ser ligada a um outro grupo através do carbono, o nitrogênio,  $R_b$ ,  $R_c$  ou  $R_a$ . A amida também pode ser cíclica, por exemplo,  $R_b$  e  $R_c$ ,  $R_a$  e  $R_b$  ou  $R_a$  e  $R_c$  podem ser unidos para formar um anel de 3 a 12 membros, tal como anel de 3 a 10 membros ou um anel de 5 a 6 membros.

[0046] Os compostos da invenção podem conter um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e, portanto, existem como estereoisômeros, tais como isômeros geométricos, enantiômeros ou diastereômeros. O termo "estereoisômeros" quando usado aqui consiste em todos os isômeros, enantiômeros ou diastereômeros geométricos. Esses compostos podem ser designados por símbolos "R" ou "S", dependendo da configuração de substituintes ao redor do átomo de carbono estereogênico. A presente invenção compreende vários estereoisômeros desses compostos e misturas dos mesmos. Estereoisômeros incluem enantiômeros e diastereômeros. Misturas de enantiômeros e diastereômeros podem ser designados "(±)" em nomenclatura, mas o versado reconhecerá que uma estrutura pode denotar um centro quiral implicitamente. É compreendido que representações gráficas de estruturas químicas, por exemplo, estruturas químicas genéricas, compreendem todas as formas estereoisoméricas dos compostos especificados, a menos que de outro modo indicado.

[0047] Como aqui usado, os termos "indivíduo" e "paciente" se referem a organismos a serem tratados através dos métodos da presente invenção. Tais organismos são preferivelmente mamíferos

(por exemplo, murinos, símios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos e similar) e mais preferivelmente humanos.

[0048] Como aqui usado, o termo "quantidade eficaz" se refere à quantidade de um composto (por exemplo, um composto da presente invenção) suficiente para obter resultados benéficos ou desejados. Como aqui usado, o termo "tratar" inclui qualquer efeito, por exemplo, diminuição, redução, modulação, melhora ou eliminação, que resulte na melhoria da condição, doença, distúrbio, e similar, ou melhora de um sintoma do mesmo.

[0049] Como aqui usado, o termo "composição farmacêutica" se refere à combinação de agente ativo com um carreador, inerte ou ativo, tornando a composição especialmente adequada para uso de diagnóstico ou terapêutico *in vivo* ou *ex vivo*.

[0050] Como aqui usado, o termo "carreador farmacêuticamente aceitável" se refere a qualquer um dos carreadores farmacêuticos padrão, tais como solução salina tamponada com fosfato, água, emulsões (por exemplo, tal como uma emulsão óleo/água ou água/óleo) e vários tipos de agentes umectantes. Em certas modalidades, o carreador farmacêuticamente aceitável é, ou compreende, solução salina equilibrada. As composições podem também incluir estabilizadores e conservantes. Quanto a exemplos de carreadores, estabilizadores e adjuvantes vide, por exemplo, Martin, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15<sup>a</sup> Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]. As composições podem conter opcionalmente um corante. Portanto, em certas modalidades, a composição compreende ainda um corante.

[0051] Em toda a descrição, onde composições e estojos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo componentes específicos, ou onde processos e métodos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas específicas, é compreendido que, ainda, há composições e estojos da presente invenção que consistem

essencialmente em, ou consistem em, componentes mencionados, e que são processos e métodos de acordo com a presente invenção que consistem essencialmente nas, ou consistem nas, etapas de processo mencionadas.

[0052] Como uma questão geral, composições especificando uma porcentagem são em peso a menos que de outro modo especificado. Ainda, se uma variável não for acompanhada por uma definição, então a definição anterior da variável prevalece.

## **II. MÉTODOS TERAPÊUTICOS E FORMULAÇÕES OCULARES INJETÁVEIS PARA FORMAÇÃO DE UM HIDROGEL**

[0053] Métodos, formulações contendo polímero e composições de polímero para tratamento de descolamento da retina e outros distúrbios oculares, onde os métodos empregam formulações ou composições de polímero que podem formar um hidrogel no olho de um indivíduo, são providos. São também providas formulações oculares contendo uma composição de polímero que pode formar um hidrogel no olho de um indivíduo. Os métodos incluem, por exemplo, métodos para contato do tecido da retina no olho de um indivíduo com um hidrogel, métodos para suporte do tecido retinal, métodos para tratamento de um indivíduo com um descolamento da retina e métodos para tratamento de hipotonia, métodos para tratamento de uma efusão coroidal, métodos para suporte de tecido em ou adjacente à câmara anterior do olho e métodos de manutenção ou expansão de um duto nasolacrimal, e formulações oculares, injetáveis, para formação de um hidrogel.

[0054] Em certas modalidades, as composições de polímero incluem polímeros de polialquileno substituídos por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquila})$ ;  $R^1$  é um ligante contendo éster. Características e modalidades múltiplas dos polímeros de polialquileno



são descritos aqui abaixo, que incluem modalidades onde, por exemplo, o polímero é um polímero de poli(vinil álcool) substituído por (i) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  e (ii) pelo menos um grupo polietileno glicolila. Em certas modalidades, o polímero é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado substituído por (i) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  e (ii) pelo menos um grupo polietileno glicol. Tal polímero parcialmente hidrolisado pode ser caracterizado pelo grau de hidrólise, tal como onde o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 85% ou onde o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 95%. Em certas modalidades,  $-R^1-SH$  é  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquileno})-SH$ . Em certas outras modalidades,  $-R^1-SH$  é  $-OC(O)-(CH_2CH_2)-SH$ .

[0055] Os métodos, formulações e composições são descritos em mais detalhes abaixo.

### **PRIMEIRA MODALIDADE -- CONTATO DE TECIDO RETINAL NO OLHO DE UM INDIVÍDUO COM UM HIDROGEL**

[0056] Um aspecto da invenção provê um método de contato de tecido retinal no olho de um indivíduo com um hidrogel. Em certas modalidades, o método compreende (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador aquoso farmacologicamente aceitável; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquila})$ ; e em

que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em algumas modalidades, o método compreende (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos -OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquila})$ ;  $R^1$  é um ligante contendo éster, e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

[0057] O polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados ao olho do indivíduo em uma quantidade eficaz para produzir um hidrogel que contém tecido retinal. Essa quantidade efetiva pode variar dependendo do volume da cavidade do olho a ser enchida, de modo que uma cavidade grande de olho necessitará mais polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional para produzir um hidrogel ocupando mais volume, como pode ser prontamente determinado por aqueles versados na técnica com base nos ensinamentos providos aqui. Em certas modalidades, o volume da solução de hidrogel (por exemplo, a quantidade do polímero nucleofuncional e do polímero eletrofuncional administrados separadamente ou juntos) administrada ao olho é suficiente para encher a cavidade de um olho. Em algumas modalidades, o volume da quantidade de solução de hidrogel administrada à cavidade do olho é cerca de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 6 mL, 6 mL ou 7 mL. Em certas modalidades, a quantidade de solução de hidrogel administrada à cavidade do olho é pelo menos 6 mL.

[0058] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional e o

polímero eletrofuncional são administrados, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional é administrado como uma formulação farmacêutica líquida contendo um carreador aquoso farmacêuticamente aceitável à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

[0059] O método pode ser também caracterizado mais através da, por exemplo, identidade do polímero nucleofuncional, a identidade do polímero eletrofuncional, identidade do polímero de poli(etileno glicol), características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas abaixo.

[0060] Em certas modalidades, o método compreende:

(a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível selecionado do grupo consistindo em:

i. um polímero termossensível selecionado de uma hidroxibutil quitosana, carboximetil quitosana, quitosana – (D)-glicose fosfato, polímero de (quitosana)-(hidroxipropilmetil celulose)-(glicerina), polímero de quitosana-(beta-glicerofosfato)-hidroxietil celulose, copolímero de (ácido hialurônico)-(polietileno glicol hiper-ramificado), poloxâmero, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polímero de (ácido poli(láctico))-(poloxâmero)-(ácido poli(láctico)), copolímero de (polietileno glicol) – polialanina, polímero de (polietileno glicol)-(policaprolactona)-(polietileno glicol), copolímero de (polietileno glicol)-(poliéster de uretana), [poli(beta-benzil L-aspartato)]-(polietileno glicol)-[poli(beta-benzil L-aspartato)], polímero de policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona, ácido poli(láctico-co-glicólico)-(polietileno glicol)-(ácido poli(láctico-co-glicólico)), copolímero de polimetacrilamida – polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana, gelana tiolada,

poloxamina acrilada, poli(N-isopropilacrilamida), poli(fosfazeno), copolímero de colágeno-(ácido poli(glicólico)), polímero de (glicosaminoglicano)-(polipeptídeo), polímero de (ulvano)-(poli-isopropilacrilamida), uma mistura de poloxâmeros, uma mistura de ácido hialurônico e (policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona), e suas misturas;

ii. um polímero nucleofuncional selecionado de uma N-O carboximetil quitosana, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polietileno glicol, copolímero de (ácido hialurônico)-(ácido poligalacturônico), polímero de (ácido hialurônico)-(gelatina)-(polietileno glicol), polímero de (ácido hialurônico)-(colágeno)-(sericina), copolímero de (ácido hialurônico)-dextrano, polietileno glicol estrela, copolímero de (polietileno glicol estrela)-dextrano, polietileno glicol funcionalizado com lisina, polímero de (polietileno glicol)-(lisina dendrítica), copolímero de polietileno glicol–polilisina, gelana tiolada, amido-sulfobetaina acilada, poloxamina acrilada, dendrímero de poliamidoamina, copolímero de (dendrímero de poliamidoamina)-dextrano, copolímero de quitosana-dextrano, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de (carboximetil quitosana)–(carboximetil celulose), ácido hialurônico, polimetileno glicol substituído com tetra-succinimidila, polimetileno glicol substituído com tetra-tiol e misturas dos mesmos;

iii. um polímero eletrofuncional selecionado de um polímero de (polietileno glicol)-(tioéster dendrítico), polímero de quatro braços acrilado contendo (óxido de poli(p-fenileno)-(polietileno glicol)-(óxido de poli(p-fenileno)), copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana, copolímero de quitosana-polilisina, ácido hialurônico e suas misturas;

iv. um polímero sensível ao pH selecionado de copolímero de (polietileno glicol)-poliaspartil-hidrazida, copolímero de quitosana-

alginate, copolímero de quitosana-(goma gelana) e suas misturas;

v. um polímero sensível a íon selecionado de um polímero de alginato-quitosana-genipina, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de quitosana-(goma gelana), copolímero de goma gelana-carragenana kappa e suas misturas;

vi. um polímero fotossensível selecionado de um (polietileno glicol)-lactídeo, polímero de (polietileno glicol)-fibrinogênio, acrilato-(polietileno glicol)-acrilato, alginato, gelatina, pHEMA-co-APMA – poliamidoamina, poli(6-aminoexil propileno fosfato), carboximetil quitano, ácido hialurônico e suas misturas;

vii. um polímero reativo à enzima selecionado de um polímero de (polilisina)-(polietileno glicol)-tiramina, gelatina, pululano, copolímero de óxido de poli(fenileno)-polietileno glicol, copolímero de gelatina-quitosana e suas misturas;

viii. um polímero sensível à pressão selecionado de (polietileno glicol)-di-hidroxiacetona;

ix. polímero sensível a radical livre selecionado de um polímero contendo betaína;

x. um polímero selecionado de um copolímero de (carboximetilquitosana)-(alginato oxidado), ácido hialurônico, copolímero de (ácido hialurônico)-(alginato reticulado), polímero de (ácido vinil fosfônico)-acrilamida, copolímero de (poli(vinil álcool))- (carboximetilcelulose) e suas misturas; e

xi. suas misturas; e

(b) cura do polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea.

[0061] Em certas modalidades, a cura compreende administrar um agente de cura à cavidade vítrea de um olho do indivíduo para facilitar a cura do polímero biocompatível. Em certas modalidades, o polímero biocompatível é exposto a uma gente de cura antes da administração

do polímero biocompatível à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero biocompatível e um agente de cura são administrados concomitantemente à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

[0062] O polímero biocompatível é administrado ao olho do indivíduo em uma quantidade eficaz para produzir um hidrogel que contata o tecido retinal. Essa quantidade eficaz pode variar dependendo do volume da cavidade do olho a ser cheia, de modo que uma cavidade grande de olho necessitará mais polímero biocompatível para produzir um hidrogel ocupando mais volume, como pode ser prontamente determinado por aqueles de habilidade na técnica com base nos ensinamentos providos aqui.

[0063] O método pode também ser ainda caracterizado através da, por exemplo, identidade do polímero biocompatível, presença e identidade de um agente de cura, características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas aqui abaixo.

[0064] O método pode ser ainda caracterizado pela, por exemplo, identidade do indivíduo. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma descontinuidade física no tecido retinal. Em certas modalidades, a descontinuidade física é um rasgo no tecido retinal, uma ruptura no tecido retinal ou um orifício no tecido retinal. Em outras modalidades, o indivíduo passou por cirurgia para um orifício macular, passou por cirurgia para remover pelo menos uma porção de uma membrana epirretiana ou sofreu um vitrectomia para tração vitreomacular. Em outras modalidades, o indivíduo tem um descolamento de pelo menos uma porção do tecido da retina. O descolamento da retina pode ser, por exemplo, um descolamento da retina regmatógeno. Alternativamente, o descolamento da retina pode ser descolamento da retina tracional ou descolamento da retina seroso.

### **SEGUNDA MODALIDADE -- SUPORTE DE TECIDO RETINAL**

[0065] Um outro aspecto da invenção provê um método de suporte de tecido retinal no olho de um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de pol(etileno glicol) e um carreador aquoso farmacologicamente aceitável; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila); e em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em algumas modalidades, a invenção provê um método de suporte de tecido retinal no olho de um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea do olho do indivíduo uma quantidade eficaz de polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila);  $R^1$  é um ligante contendo éster, e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

[0066] Em certas modalidades, o método compreende:  
(a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível selecionado do grupo consistindo em:

i. um polímero termossensível selecionado de uma hidroxibutil quitosana, carboximetil quitosana, quitosana – (D)-glicose fosfato, polímero de (quitosana)-(hidroxipropilmetil celulose)-(glicerina), polímero de quitosana-(beta-glicerofosfato)-hidroxietil celulose, copolímero de (ácido hialurônico)-(polietileno glicol hiper-ramificado), poloxâmero, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polímero de (ácido poli(láctico))-(poloxâmero)-(ácido poli(láctico)), copolímero de (polietileno glicol) –polialanina, polímero de (polietileno glicol)-(policaprolactona)-(polietileno glicol), copolímero de (polietileno glicol)-(poliéster de uretana), [poli(beta-benzil L-aspartato)]-(polietileno glicol)-[poli(beta-benzil L-aspartato)], polímero de policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona, ácido poli(láctico-co-glicólico)-(polietileno glicol)-(ácido poli(láctico-co-glicólico)), copolímero de polimetacrilamida – polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana, gelana tiolada, poloxamina acrilada, poli(N-isopropilacrilamida), poli(fosfazeno), copolímero de colágeno-(ácido poli(glicólico)), polímero de (glicosaminoglicano)-(polipeptídeo), polímero de (ulvano)-(poli-isopropilacrilamida), uma mistura de poloxâmeros, uma mistura de ácido hialurônico e (policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona), e suas misturas;

ii. um polímero nucleofuncional selecionado de uma N-O carboximetil quitosana, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polietileno glicol, copolímero de (ácido hialurônico)-(ácido poligalacturônico), polímero de (ácido hialurônico)-(gelatina)-(polietileno glicol), polímero de (ácido hialurônico)-(colágeno)-(sericina), copolímero de (ácido hialurônico)-dextrano, polietileno glicol estrela, copolímero de (polietileno glicol estrela)-dextrano, polietileno glicol funcionalizado com lisina, polímero de (polietileno glicol)-(lisina dendrítica), copolímero de polietileno glicol–polilisina, gelana tiolada,



amido-sulfobetaína acilada, poloxamina acrilada, dendrímero de poliamidoamina, copolímero de (dendrímero de poliamidoamina)-dextrano, copolímero de quitosana-dextrano, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de (carboximetil quitosana)–(carboximetil celulose), ácido hialurônico, polietileno glicol substituídos com tetra-succinimidila, polietileno glicol substituído com tetra-tiol e misturas dos mesmos;

iii. um polímero eletrofuncional selecionado de um polímero de (polietileno glicol)-(tioéster dendrítico), polímero de quatro braços acrilado contendo (óxido de poli(p-fenileno)-(polietileno glicol)-(óxido de poli(p-fenileno)), copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana, copolímero de quitosana-polilisina, ácido hialurônico e suas misturas;

iv. um polímero sensível ao pH selecionado de copolímero de (polietileno glicol)-poliaspartil-hidrazida, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de quitosana-(goma gelana) e suas misturas;

v. um polímero sensível a íon selecionado de um polímero de alginato-quitosana-genipina, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de quitosana-(goma gelana), copolímero de goma gelana-carragenana kappa e suas misturas;

vi. um polímero fotossensível selecionado de um (polietileno glicol)-lactídeo, polímero de (polietileno glicol)-fibrinogênio, acrilato-(polietileno glicol)-acrilato, alginato, gelatina, pHEMA-co-APMA – poliamidoamina, poli(6-aminoexil propileno fosfato), carboximetil quitano, ácido hialurônico e suas misturas;

vii. um polímero reativo à enzima selecionado de um polímero de (polilisina)-(polietileno glicol)-tiramina, gelatina, pululano, copolímero de óxido de poli(fenileno)-polietileno glicol, copolímero de gelatina-quitosana e suas misturas;

viii. um polímero sensível à pressão selecionado de (polietileno

glicol)-di-hidroxiacetona;

ix. polímero sensível a radical livre selecionado de um polímero contendo betaína; e

x. um polímero selecionado de um copolímero de (carboximetilquitosana)-(alginato oxidado), ácido hialurônico, copolímero de (ácido hialurônico)-(alginato reticulado), polímero de (ácido vinil fosfônico)-acrilamida, copolímero de (poli(vinil álcool))-(carboximetilcelulose) e suas misturas; e

xi. suas misturas; e

(b) cura do polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea.

[0067] Em certas modalidades, a cura compreende administrar um agente de cura à cavidade vítrea de um olho do indivíduo para facilitar a cura do polímero biocompatível. Em certas modalidades, o polímero biocompatível é exposto a um agente de cura antes da administração do polímero biocompatível à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero biocompatível e um agente de cura são administrados concomitantemente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero biocompatível e um agente de cura são administrados concomitantemente ao olho do indivíduo em uma quantidade eficaz para suportar o tecido da retina, tal como uma quantidade que quando da formação do hidrogel, o hidrogel contate o tecido retinal.

[0068] O método pode ser ainda caracterizado pela, por exemplo, a identidade do indivíduo. Em certas modalidades, o indivíduo tem uma descontinuidade física no tecido retinal. Em certas modalidades, a descontinuidade física é um rasgo no tecido retinal, uma ruptura no tecido retinal ou um orifício no tecido retinal. Em outras modalidades, o indivíduo passou por uma cirurgia para orifício macular, passou por cirurgia para remover pelo menos uma porção da membrana epirretiana

ou passou por uma vitrectomia para tração vitreomacular. Em outras modalidades, o indivíduo tem um descolamento de pelo menos uma porção do tecido retinal. O descolamento da retina pode ser, por exemplo, um descolamento da retina regmatógeno. Alternativamente, o descolamento da retina pode ser descolamento da retina tracional ou descolamento da retina seroso.

[0069] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional são administrados ao olho do indivíduo em uma quantidade eficaz para dar suporte ao tecido retinal, tal como uma quantidade que quando da formação do hidrogel, o hidrogel contata o tecido retinal.

[0070] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional é administrado como uma formulação farmacêutica líquida contendo um carreador aquoso farmacêuticamente aceitável à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

[0071] Em certas modalidades, o método pode também ser caracterizado ainda pela, por exemplo, identidade do polímero nucleofuncional, pela identidade do polímero eletrofuncional, pela identidade do polímero de poli(etileno glicol), características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas aqui abaixo.

[0072] Em certas modalidades, o método pode ser também caracterizado ainda pela, por exemplo, identidade do polímero biocompatível, pela identidade do agente de cura, pelas características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas aqui abaixo.

### **TERCEIRA MODALIDADE -- TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO COM UM DESCOLAMENTO DA RETINA**

[0073] Um outro aspecto da invenção provê um método de

tratamento de um indivíduo com um descolamento da retina, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo com um descolamento de pelo menos uma porção de tecido da retina uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador aquoso farmacologicamente aceitável; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o hidrogel dá suporte ao tecido da retina durante recolocação da porção do tecido retinal; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila); e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, a invenção provê um método de tratamento de um indivíduo com um descolamento da retina, o método compreendendo: (a) administrar um polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional à cavidade vítrea de um olho do indivíduo com um descolamento de pelo menos uma porção de tecido retinal; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o hidrogel dá suporte ao tecido retinal durante recolocação da porção do tecido retinal, o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila);  $R^1$  é um ligante contendo éster, e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

[0074] Em certas modalidades, o método compreende:

(a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível selecionado do grupo consistindo em:

i. um polímero termosensível selecionado de uma hidroxibutil quitosana, carboximetil quitosana, quitosana – (D)-glicose fosfato, polímero de (quitosana)-(hidroxipropilmetil celulose)-(glicerina), polímero de quitosana-(beta-glicerofosfato)-hidroxietil celulose, copolímero de (ácido hialurônico)-(polietileno glicol hiper-ramificado), poloxâmero, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polímero de (ácido poli(láctico))-(poloxâmero)-(ácido poli(láctico)), copolímero de (polietileno glicol) –polialanina, polímero de (polietileno glicol)-(policaprolactona)-(polietileno glicol), copolímero de (polietileno glicol)-(poliéster de uretana), [poli(beta-benzil L-aspartato)]-(polietileno glicol)-[poli(beta-benzil L-aspartato)], polímero de policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona, ácido poli(láctico-co-glicólico)-(polietileno glicol)-(ácido poli(láctico-co-glicólico)), copolímero de polimetacrilamida – polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana, gelana tiolada, poloxamina acrilada, poli(N-isopropilacrilamida), poli(fosfazeno), copolímero de colágeno-(ácido poli(glicólico)), polímero de (glicosaminoglicano)-(polipeptídeo), polímero de (ulvano)-(poli-isopropilacrilamida), uma mistura de poloxâmeros, uma mistura de ácido hialurônico e (policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona), e suas misturas;

ii. um polímero nucleofuncional selecionado de uma N-O carboximetil quitosana, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polietileno glicol, copolímero de (ácido hialurônico)-(ácido poligalacturônico), polímero de (ácido hialurônico)-(gelatina)-(polietileno glicol), polímero de (ácido hialurônico)-(colágeno)-

(sericina), copolímero de (ácido hialurônico)-dextrano, polietileno glicol estrela, copolímero de (polietileno glicol estrela)-dextrano, polietileno glicol funcionalizado com lisina, polímero de (polietileno glicol)-(lisina dendrítica), copolímero de polietileno glicol-polilisina, gelana tiolada, amido-sulfobetaína acilada, poloxamina acrilada, dendrímero de poliamidoamina, copolímero de (dendrímero de poliamidoamina)-dextrano, copolímero de quitosana-dextrano, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de (carboximetil quitosana)-(carboximetil celulose), ácido hialurônico, polimetileno glicol substituído com tetra-succinimidila, polimetileno glicol substituído com tetra-tiol e misturas dos mesmos;

iii. um polímero eletrofuncional selecionado de um polímero de (polietileno glicol)-(tioéster dendrítico), polímero de quatro braços acrilado contendo (óxido de poli(p-fenileno)-(polietileno glicol)-(óxido de poli(p-fenileno)), copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana, copolímero de quitosana-polilisina, ácido hialurônico e suas misturas;

iv. um polímero sensível ao pH selecionado de copolímero de (polietileno glicolil)-poliaspartil-hidrazida, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de quitosana-(goma gelana) e suas misturas;

v. um polímero sensível a íon selecionado de um polímero de alginato-quitosana-genipina, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de quitosana-(goma gelana), copolímero de goma gelana-carragenana kappa e suas misturas;

vi. um polímero fotossensível selecionado de um (polietileno glicol)-lactídeo, polímero de (polietileno glicolila)-fibrinogênio, acrilato-(polietileno glicolil)-acrilato, alginato, gelatina, pHEMA-co-APMA – poliamidoamina, poli(6-aminoexil propileno fosfato), carboximetil quitano, ácido hialurônico e suas misturas;

vii. um polímero reativo à enzima selecionado de um polímero

de (polilisina)-(polietileno glicol)-tiramina, gelatina, pululano, copolímero de óxido de poli(fenileno)-polietileno glicol, copolímero de gelatina-quitosana e suas misturas;

viii. um polímero sensível à pressão selecionado de (polietileno glicol)-di-hidroxiacetona;

ix. polímero sensível a radical livre selecionado de um polímero contendo betaína; e

x. um polímero selecionado de um copolímero de (carboximetilquitosana)-(alginato oxidado), ácido hialurônico, copolímero de (ácido hialurônico)-(alginato reticulado), polímero de (ácido vinil fosfônico)-acrilamida, copolímero de (poli(vinil álcool))- (carboximetilcelulose) e suas misturas; e

xi. suas misturas; e

(b) cura do polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea.

[0075] Em certas modalidades, a cura compreende administrar um agente de cura à cavidade vítrea de um olho do indivíduo para facilitar a cura do polímero biocompatível. Em certas modalidades, o polímero biocompatível é exposto a um agente de cura antes da administração do polímero biocompatível à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero biocompatível e um agente de cura são administrados concomitantemente à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

[0076] O método pode ser ainda caracterizado pela, por exemplo, natureza do descolamento da retina. Em certas modalidades, o descolamento da retina é um descolamento da retina regmatógeno. Em outras modalidades, o indivíduo tem descolamento da retina tracional ou descolamento da retina seroso.

[0077] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional são administrados ao olho do indivíduo em uma

quantidade eficaz para dar suporte ao tecido retinal, dessa maneira facilitando tratamento do descolamento da retina.

[0078] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional é administrado com uma formulação farmacêutica líquida contendo um carreador aquoso farmacêuticamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

[0079] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é administrado ao olho do indivíduo em uma quantidade eficaz para dar suporte ao tecido retinal, dessa maneira facilitando tratamento do descolamento da retina.

[0080] O método pode também ser ainda caracterizado pela, por exemplo, identidade do polímero nucleofuncional, identidade do polímero eletrofuncional, identidade do polímero de poli(etileno glicol), identidade do polímero biocompatível, presença e identidade de um agente de cura, características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas aqui abaixo.

#### **QUARTA MODALIDADE -- TRATAMENTO DE HIPOTONIA**

[0081] Um outro aspecto da invenção provê um método de tratamento de um indivíduo com pressão baixa no olho (isto é, hipotonia), o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador aquoso farmacêuticamente aceitável; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; para dessa maneira tratar o indivíduo com pressão baixa no olho, em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível



substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster, e (iii) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); e em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, o método causa um aumento em pressão de pelo menos cerca de 1 mmHg, 2 mmHg, 5 mmHg, 7 mmHg ou 10 mmHg no olho do indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção provê um método de tratamento de um indivíduo com pressão baixa no olho (isto é, hipotonia), o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de um polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional à cavidade vítrea de um olho do indivíduo; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; para dessa maneira tratar o indivíduo com pressão baixa no olho, em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH, (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster, e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, o método causa um aumento em pressão de pelo menos cerca de 1 mmHg, 2 mmHg, 5 mmHg, 7 mmHg ou 10 mmHg no olho do indivíduo.

[0082] Em certas modalidades, a invenção provê um método de tratamento de um indivíduo com pressão baixa no olho (isto é, hipotonia), o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível descrito aqui à cavidade vítrea de um olho do indivíduo; e (b) cura do polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea; para dessa maneira tratar o indivíduo com pressão baixa no olho. Em certas modalidades, o método causa

um aumento em pressão de pelo menos cerca de 1 mmHg, 2 mmHg, 5 mmHg, 7 mmHg ou 10 mmHg no olho do indivíduo.

[0083] Em certas modalidades, a cura compreende administrar um agente de cura à cavidade vítrea de um olho do indivíduo para facilitar a cura do polímero biocompatível. Em certas modalidades, o polímero biocompatível é exposto a um agente de cura antes da administração do polímero biocompatível à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero biocompatível e um agente de cura são administrados concomitantemente à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

[0084] Em certas modalidades, o indivíduo sofre de uma efusão coroidal (por exemplo, uma efusão coroidal serosa ou efusão coroidal hemorrágica).

[0085] O método pode também ser ainda caracterizado pela, por exemplo, identidade do polímero nucleofuncional, identidade do polímero eletrofuncional, identidade do polímero de poli(etileno glicol), identidade do polímero biocompatível, presença e identidade de um agente de cura, características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas aqui abaixo.

#### **QUINTA MODALIDADE -- TRATAMENTO DE EFUSÃO COROIDAL**

[0086] Um outro aspecto da invenção provê um método de tratamento de uma efusão coroidal, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador aquoso farmacologicamente aceitável, a um olho do indivíduo tendo uma efusão coroidal; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel; para dessa maneira tratar a efusão coroidal, em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma

pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); e em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em algumas modalidades, a invenção provê um método de tratamento de uma efusão coroidal, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de um polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional a um olho do indivíduo tendo uma efusão coroidal; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel; para dessa maneira tratar a efusão coroidal, em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH, (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster, e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

[0087] Em certas modalidades, a invenção provê um método de tratamento de uma efusão coroidal, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível a um olho do indivíduo tendo uma efusão coroidal; e (b) curar o polímero biocompatível para formar um hidrogel; para dessa maneira tratar a efusão coroidal.

[0088] Em certas modalidades, a cura compreende administrar um agente de cura à cavidade vítrea de um olho do indivíduo para facilitar a cura do polímero biocompatível. Em certas modalidades, o polímero biocompatível é exposto a um agente de cura antes da administração do polímero biocompatível à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero biocompatível e um agente de cura são administrados concomitantemente à cavidade vítrea do olho do

indivíduo.

[0089] Em certas modalidades, a efusão coroidal é uma efusão coroidal serosa ou efusão coroidal hemorrágica.

[0090] Em certas modalidades, o método causa um aumento em pressão de pelo menos cerca de 1 mmHg, 2 mmHg, 5 mmHg, 7 mmHg ou 10 mmHg no olho do indivíduo.

[0091] O método pode também ser ainda caracterizado pela, por exemplo, identidade do polímero nucleofuncional, identidade do polímero eletrofuncional, identidade do polímero de poli(etileno glicol), identidade do polímero biocompatível, presença e identidade de um agente de cura, características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas aqui abaixo.

#### **SEXTA MODALIDADE -- MELHORA DO DESEMPENHO VISUAL**

[0092] Um outro aspecto da invenção provê um método de melhora do desempenho visual em um paciente sofrendo de um descolamento da retina, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador aquoso farmacologicamente aceitável; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila); e em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, a invenção provê um método de melhora do desempenho visual em um paciente sofrendo de um descolamento da retina, o método compreendendo: (a)

administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH, (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

[0093] Em certas modalidades, a invenção provê um método de melhora do desempenho visual em um indivíduo sofrendo de um descolamento da retina, o método compreendendo: (a) administrar à cavidade vítrea de um olho do indivíduo uma quantidade eficaz de polímero biocompatível descrito aqui; e (b) cura do polímero biocompatível para formar um hidrogel na cavidade vítrea.

[0094] Em certas modalidades, a cura compreende administrar um agente de cura à cavidade vítrea de um olho do indivíduo para facilitar a cura do polímero biocompatível. Em certas modalidades, o polímero biocompatível é exposto a um agente de cura antes da administração do polímero biocompatível à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero biocompatível e o agente de cura são administrados concomitantemente à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

[0095] O método pode ser ainda caracterizado pela, por exemplo, identidade do indivíduo. Em certas modalidades, o indivíduo pode ter sofrido de um descolamento da retina que é um descolamento da retina regmatógeno. Alternativamente, o descolamento da retina pode ser descolamento da retina tracional ou descolamento da retina seroso.

[0096] O polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional

são administrados ao olho do indivíduo em uma quantidade eficaz para dar suporte ao tecido retinal, tal como uma quantidade que quando da formação do hidrogel, o hidrogel contata o tecido retinal.

[0097] Desempenho visual pertence à qualidade de visão geral do paciente e inclui a habilidade de um paciente em ver claramente, bem como habilidade em distinguir entre um objeto e sua base. Um aspecto de desempenho visual é acuidade visual, que é uma medida da habilidade de um paciente em ver claramente. Acuidade visual pode ser avaliada, por exemplo, usando "gráficos de olho" convencionais, em que acuidade visual é avaliada pela habilidade em discernir letras de um certo tamanho, com cinco letras de um dado tamanho presentes em cada linha (vide, por exemplo, o gráfico de olho "ETDRS" descrito em Murphy, R.P., CURRENT TECHNIQUES IN OPHTHALMIC LASER SURGERY, 3ª Ed., editado por L.D. Singerman e G. Cascas, Butterworth Heinemann, 2000). Avaliação de acuidade visual pode ser também obtida através da medição de velocidade de leitura e tempo de leitura. Acuidade visual pode ser medida para avaliar se administração de um inibidor de necrose e/ou um inibidor de apoptose ao olho afeta preserva ou permite melhora da acuidade visual (por exemplo, visão 20/40 ou visão 20/20). Em certas modalidades, um gráfico Snellen pode ser usado para medir a acuidade visual de um paciente, e a medição pode ser feita sob condições que testam a acuidade visual de baixo contraste ou sob condições que testam a acuidade visual de alto contraste. Também, a medição de acuidade visual pode ser obtida sob condições escotópicas, condições mesópicas e/ou condições fotópicas.

[0098] Um outro aspecto de desempenho visual é sensibilidade a contraste, que é uma medida da habilidade do paciente em distinguir entre um objeto e sua base. A sensibilidade a contraste pode ser medida sob várias condições de luz, incluindo, por exemplo, condições fotópicas, condições mesópicas e condições escotópicas. Em certas

modalidades, a sensibilidade a contraste é medida sob condições mesópicas.

[0099] Em certas modalidades, a melhora em desempenho visual provida pelo método é acuidade visual melhorada. Em certas modalidades, a melhora em desempenho visual provida pelo método é acuidade visual melhorada sob condições escotópicas. Em certas modalidades, a melhora em desempenho visual provida pelo método é acuidade visual melhorada sob condições mesópicas. Em certas modalidades, a melhora em desempenho visual provida pelo método é acuidade visual melhorada sob condições fotópicas. Em certas modalidades, a melhora em acuidade visual é uma melhora de duas linhas na visão do paciente conforme medido usando o gráfico Snellen. Em certas outras modalidades, a melhora em acuidade visual é uma melhora de uma linha na visão do paciente conforme medido usando o gráfico Snellen.

[00100] Em certas modalidades, a melhora em desempenho visual provida pelo método é sensibilidade a contraste melhorada. A melhora em sensibilidade a contraste pode ser medida sob várias condições de luz, tais como condições fotópicas, condições mesópicas e condições escotópicas. Em certas modalidades, a melhora em desempenho visual provida pelo método é sensibilidade a contraste melhorada sob condições fotópicas. Em certas modalidades, a melhora em desempenho visual provida pelo método é sensibilidade a contraste melhorada sob condições mesópicas. Em certas modalidades, a melhora em desempenho visual provida pelo método é sensibilidade a contraste melhorada sob condições escotópicas.

[00101] Os resultados obtidos através dos métodos podem ser caracterizados de acordo com a melhora do paciente em sensibilidade a contraste. Por exemplo, em certas modalidades, a melhora em sensibilidade a contraste é pelo menos uma melhora de 10%, 20%,



30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100% de melhora medido sob condições mesópicas usando um teste reconhecido na técnica, tal como um Holladay Automated Contrast Sensitivity System. Em certas modalidades, a melhora em sensibilidade a contraste é pelo menos uma melhora de 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100% de melhora medida sob condições fotópicas usando um teste reconhecido na técnica, tal como um Holladay Automated Contrast Sensitivity System. Em certas outras modalidades, a melhora em sensibilidade a contraste é pelo menos 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100% de melhora medida sob condições mesópicas ou condições escotópicas usando um teste reconhecido na técnica, tal como um Holladay Automated Contrast Sensitivity System.

[00102] Desempenho visual pode ser também medido através da determinação se há um aumento na espessura da mácula (por exemplo, a espessura da mácula é 15% mais espessa do que, 35% mais espessa do que, 50% mais espessa do que, 60% mais espessa do que, 70% mais espessa do que ou 80% mais espessa do que uma mácula sem o tratamento conforme medido através de tomografia de coerência óptica (OCT); uma melhora da camada de célula receptora ou suas subdivisões como visto na OCT; uma melhora de campo visual (por exemplo, em 10% no desvio padrão médio no Teste de Campo Visual Humphrey; uma melhora de uma eletrorretinografia (ERG), uma medição da resposta elétrica da retina à estimulação de luz, (por exemplo, aumentar a amplitude de ERG em pelo menos 15%); e/ou preservação ou melhora de ERG multifocal, que avalia a resposta da retina à estimulação multifocal e permite caracterização da função de uma área limitada da retina.

[00103] Desempenho visual pode ser também medido através de eletro-oculografia (EOG), que é uma técnica para medição do potencial de repouso da retina. EOG é particularmente útil para a avaliação de



função de RPE. EOG pode ser usada para avaliar se administração de um inibidor de necrose e/ou um inibidor de apoptose à retina do olho afetado preserva ou permite melhora na, por exemplo, razão de Arden (por exemplo, um aumento na razão de Arden de pelo menos 10%).

[00104] Desempenho visual pode ser também avaliado através de imagem de autofluorescência de fundo (AF), que é uma ferramenta clínica que permite avaliação da interação entre células fotorreceptoras e a RPE. Por exemplo, fundo AF aumentado ou fundo AF diminuído foi mostrado ocorrer em AMD e outros distúrbios oculares. Imagem de AF de fundo pode ser usada para avaliar se administração de um inibidor de necrose e/ou um inibidor de apoptose à retina do olho afeta diminui progressão de doença.

[00105] Desempenho visual pode ser também avaliado através de microperimetria, que monitora a função visual da retina contra espessura ou estrutura da retina e a condição da fixação do indivíduo com o tempo. Microperimetria pode ser usada para avaliar se administração de um inibidor de necrose e/ou um inibidor de apoptose à retina do olho afetado preserva ou permite melhora em sensibilidade da retina e fixação.

[00106] O método pode ser também caracterizado ainda pela, por exemplo, identidade do polímero nucleofuncional, identidade de polímero eletrofuncional, identidade do polímero de poli(etileno glicol), identidade do polímero biocompatível, a presença e identidade de um agente de cura, características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas aqui abaixo.

### **SÉTIMA MODALIDADE – SUPORTE DE TECIDO EM OU ADJACENTE À CÂMARA ANTERIOR DO OLHO**

[00107] Um outro aspecto da invenção provê um método de suporte de tecido na ou adjacente à câmara anterior do olho de um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de (i)

um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador aquoso farmacologicamente aceitável à câmara anterior de um olho do indivíduo; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na câmara anterior; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila); e em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, a invenção provê um método de suporte de tecido na ou adjacente à câmara anterior do olho de um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de um polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional à câmara anterior do olho do indivíduo; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na câmara anterior; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo de polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6$  alquila);  $R^1$  é um ligante contendo éster, e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em algumas modalidades, a invenção provê um método de suporte de tecido na ou adjacente à câmara anterior do olho de um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível descrito aqui à câmara anterior de um olho do indivíduo; e (b) cura do polímero biocompatível para formar um hidrogel na câmara anterior. Em certas modalidades, o método dá suporte a um

enxerto na câmara anterior do olho. O hidrogel obtém suporte de tecido na ou adjacente à câmara anterior do olho ao entrar em contato com tal tecido e opcionalmente exercendo uma força (por exemplo, 0,1, 0,5, 1,0 ou 2,0 N) contra tal tecido.

[00108] O método pode também ser caracterizado ainda pela, por exemplo, identidade do polímero nucleofuncional, identidade do polímero eletrofuncional, identidade de polímero de poli(etileno glicol), identidade do polímero biocompatível, presença e identidade de um agente de cura, características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas aqui abaixo.

**OITAVA MODALIDADE -- MANUTENÇÃO OU EXPANSÃO DE UM DUTO NASOLACRIMAL**

[00109] Um outro aspecto da invenção provê um método de manutenção ou expansão de um duto nasolacrimal em um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional e (ii) uma formulação ocular compreendendo um polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e um carreador aquoso farmacologicamente aceitável a um duto nasolacrimal em um indivíduo; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel no duto nasolacrimal; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos -OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais -R<sup>1</sup>-SH em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos -OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); e em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, a invenção provê um método de manutenção ou expansão de um duto nasolacrimal em um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de um polímero nucleofuncional e um polímero eletrofuncional a

um duto nasolacrimal em um indivíduo; e (b) permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel no duto nasolacrimal; em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo de polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquila})$ ;  $R^1$  é um ligante contendo éster, e o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tio. Em algumas modalidades, a invenção provê um método de manutenção ou expansão de um duto nasolacrimal em um indivíduo, o método compreendendo: (a) administrar uma quantidade eficaz de um polímero biocompatível a um duto nasolacrimal em um indivíduo; e (b) curar o polímero biocompatível para formar um hidrogel no duto nasolacrimal. Em certas modalidades, o hidrogel obtém manutenção ou expansão de um duto nasolacrimal ao entrar em contato com tal tecido e opcionalmente exercendo uma força (por exemplo, 0,1, 0,5, 1,0 ou 2,0 N) contra tal tecido.

[00110] Em certas modalidades, o método compreende ainda administrar um agente de cura ao duto nasolacrimal do indivíduo para facilitar cura do polímero biocompatível. Em certas modalidades, o polímero biocompatível é exposto a um agente de cura antes da administração do polímero biocompatível ao duto nasolacrimal do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero biocompatível e um agente de cura são administrados concomitantemente ao duto nasolacrimal do indivíduo.

[00111] O método pode também ser ainda caracterizado pela, por exemplo, identidade do polímero nucleofuncional, identidade do polímero eletrofuncional, identidade do polímero de poli(etileno glicol), identidade do polímero biocompatível, presença e identidade de um

agente de cura, características físicas do hidrogel formado e/ou características descritas aqui abaixo.

**FORMULAÇÃO OCULAR, INJETÁVEL, PARA FORMAÇÃO DE UM HIDROGEL**

[00112] Um outro aspecto da invenção provê uma formulação ocular, injetável, para formação de um hidrogel no olho de um indivíduo, a formulação compreendendo: (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); (b) um polímero de poli(etileno glicol); e (c) um carreador aquoso farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo. Em certas modalidades, a invenção provê uma formulação ocular, injetável, para formação de um hidrogel no olho de um indivíduo, a formulação compreendendo: (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH, (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster; (b) um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol; e (c) um carreador líquido farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção provê uma formulação ocular, injetável, para formação de um hidrogel no olho de um indivíduo, a formulação compreendendo: (a) um polímero biocompatível descrito aqui e (b) um carreador líquido farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo. A formulação pode ser caracterizada ainda pela, por exemplo, identidade do polímero nucleofuncional, identidade do polímero eletrofuncional, identidade do

polímero de poli(etileno glicol), identidade do polímero biocompatível, presença e identidade de um agente de cura, características físicas do hidrogel formado e/ou outras características descritas aqui abaixo.

### **CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS MÉTODOS E FORMULAÇÃO OCULAR INJETÁVEL**

[00113] Características gerais dos métodos e formulações oculares injetáveis são descritas abaixo.

#### **Características do Hidrogel**

[00114] Os métodos terapêuticos e composições para formação de hidrogéis podem ser caracterizados ainda de acordo com características do hidrogel. Características exemplares do hidrogel incluem, por exemplo, índice refrativo, transparência, densidade, tempo de gelação, módulo elástico, viscosidade (por exemplo, viscosidade dinâmica), biodegradação e pressão gerada pelo hidrogel dentro do olho ou outro local no qual os polímeros para formação de um hidrogel são inseridos.

[00115] Em certas modalidades, o hidrogel é formado através da reação do polímero nucleofuncional e do polímero eletrofuncional, e a renovação subsequente de água a partir do indivíduo (por exemplo, o olho do indivíduo). Na modalidade mais específica de um polímero de poli(vinil álcool) tiolado como o polímero nucleofuncional e um poli(etileno glicol) (PEG) contendo grupos reativos a tiol como o polímero eletrofuncional, o hidrogel é formado por uma reação de reticulação de poli(vinil álcool) tiolado (TPVA) com poli(etileno glicol) (PEG) contendo grupos reativos a tiol. O polímero de poli(vinil álcool) tiolado pode ser preparado de acordo com procedimentos descritos na literatura (vide, por exemplo, Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 2016/0009872, que é aqui incorporado a título de referência), de modo que grupos tióis são incorporados a poli(vinil álcool) (PVA) através de acoplamento de funcionalidades tióis aos grupos hidroxila do poli(vinil

álcool) ou através do uso de funcionalidades tióis protegidas com desproteção subsequente. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional pode ser preparado reagindo (a) um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iii) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila) com (b) HOC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos)-SH, sob condições que promovam reação de um grupo hidroxila com HOC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos)-SH para formar uma ligação éster, para dessa forma formar o polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH, (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila); onde –R<sup>1</sup>-SH é –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos)-SH. Um polímero de polialquileno biocompatível exemplar substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH e (ii) pelo menos um grupo polietileno glicolila contemplado para uso no copolímero de enxerto de álcool de polivinila-polietileno glicol tendo um peso molecular ponderal médio de cerca de 45.000 g/mol vendido pela BASF sob a marca registrada KOLLICOAT® IR. Um outro polímero de polialquileno biocompatível exemplar substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iii) uma pluralidade de grupos –OC(O)-(C<sub>1-6</sub> alquila) contemplados para uso é um polímero de álcool de polivinila substituído com polietileno glicol tendo um grau de saponificação de 86,5 a 89,5 por cento em mol e um peso molecular ponderal médio de cerca de 50.000 g/mol vendido pela Gohsenol sob número de produto WO-320R. Um outro polímero de polialquileno biocompatível exemplar substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iii) uma pluralidade de grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila) contemplados para uso é um polímero de álcool de polivinila substituído



com polietileno glicol tendo um grau de saponificação de pelo menos 98,5 por cento em mol e um peso molecular ponderal médio de cerca de 50.000 g/mol vendido pela Gohsenol sob número de produto WO-320N. Certos polímeros de poli(etileno glicol) contendo grupos reativos a tiol (por exemplo, um acrilato, metacrilato, maleimidila ou N-hidroxissuccinimidila) foram descritos na literatura (vide, por exemplo, Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 2016/0009872).

[00116] Reticulação do poli(vinil álcool) tiolado ou do polímero nucleofuncional e do poli(etileno glicol) contendo grupos reativos a tiol ocorre através de uma adição Michael, sem formação de subprodutos e não requer uso de iniciadores tóxicos ou uma fonte de UV. Ainda, não existe nenhuma liberação medicamente significativa de calor durante a reação de reticulação. Além disso, um processo de congelamento-descongelamento não é requerido, como é comumente usado para formar hidrogéis de poli(vinil álcool). Portanto, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional podem ser misturados facilmente em uma sala de operação. Também, até o ponto que não haja qualquer polímero nucleofuncional e/ou polímero eletrofuncional não reagido, o peso molecular desses componentes é desejavelmente baixo o suficiente que eles serão prontamente eliminados do olho através de processos naturais.

[00117] Em algumas modalidades, o hidrogel é formado através da cura do polímero biocompatível (que pode ser facilitada pela exposição do polímero biocompatível a um agente de cura), e a subsequente renovação de água a partir do indivíduo (por exemplo, o olho do indivíduo).

### Índice Refrativo

[00118] Os métodos e composições terapêuticos podem ser caracterizados de acordo com o índice refrativo de hidrogel formado. Por exemplo, em certas modalidades, o hidrogel tem um índice refrativo



maior do que 1,0. Em certas modalidades, o hidrogel tem um índice refrativo na faixa de a partir de cerca de 1,2 a cerca de 1,5. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem um índice refrativo na faixa de a partir de cerca de 1,3 a cerca de 1,4. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem um índice refrativo na faixa de a partir de cerca de 1,30 a cerca de 1,35 ou de a partir de cerca de 1,31 a cerca de 1,36. Métodos e dispositivos para medição do índice refrativo são conhecidos na técnica. Por exemplo, o índice refrativo pode ser medido usando um Atago Pocket Refractometer (PAL-BX/RI) usando procedimentos padrão e conhecidos.

#### Transparência

[00119] Os métodos terapêuticos e composições podem ser caracterizados de acordo com a transparência do hidrogel formado. Por exemplo, em certas modalidades, o hidrogel tem uma transparência de pelo menos 95% para luz no espectro visível quando medido através de hidrogel tendo uma espessura de 2 cm. Em certas modalidades, o hidrogel tem uma transparência de pelo menos 90%, 94% ou 98% para luz no espectro visível quando medido através de hidrogel tendo uma espessura de 2 cm.

#### Densidade

[00120] Os métodos terapêuticos e composições podem ser caracterizados de acordo com a densidade do hidrogel formado. Por exemplo, em certas modalidades, o hidrogel tem uma densidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 1,5 g/mL. Em certas modalidades, o hidrogel tem uma densidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 1,2 g/mL, cerca de 1,1 a cerca de 1,3 g/mL, cerca de 1,2 a cerca de 1,3 g/mL ou cerca de 1,3 a cerca de 1,5 g/mL. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem uma densidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 1,2 g/mL. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem uma densidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 1,1 g/mL.

### Tempo de Gelação

[00121] Os métodos terapêuticos e composições podem ser caracterizados de acordo com o tempo de gelação do hidrogel (isto é, o tempo que leva para o hidrogel se formar uma vez o polímero nucleofuncional tendo sido combinado com o polímero eletrofuncional). O tempo de gelação também pode ser referido como tempo de reticulação. Por exemplo, em certas modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de a partir de cerca de 1 minuto a cerca de 30 minutos após combinação do polímero nucleofuncional e do polímero eletrofuncional. Em certas modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de a partir de cerca de 5 minutos a cerca de 30 minutos após combinação do polímero nucleofuncional e do polímero eletrofuncional. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de a partir de cerca de 5 minutos a cerca de 20 minutos após combinação do polímero nucleofuncional e do polímero eletrofuncional. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de a partir de cerca de 5 minutos a cerca de 10 minutos após combinação do polímero nucleofuncional e do polímero eletrofuncional. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de a partir de cerca de 1 minuto a cerca de 5 minutos após combinação do polímero nucleofuncional e do polímero eletrofuncional. Em algumas modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de a partir de cerca de 2 minutos a cerca de 5 minutos após combinação do polímero nucleofuncional e do polímero eletrofuncional. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de menos do que cerca de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ou 60 minutos. Em algumas modalidades, os métodos terapêuticos e composições podem ser caracterizados de acordo com o tempo que leva para o hidrogel se formar uma vez o polímero biocompatível tendo sido exposto a um agente de cura. Por exemplo, em certas modalidades, o hidrogel tem

um tempo de gelação de a partir de cerca de 1 minuto a cerca de 30 minutos. Em certas modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de a partir de cerca de 5 minutos a cerca de 30 minutos. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de a partir de cerca de 5 minutos a cerca de 20 minutos. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de a partir de cerca de 5 minutos a cerca de 10 minutos. Em certas outras modalidades, o hidrogel tem um tempo de gelação de menos do que cerca de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ou 60 minutos.

#### Módulo Elástico

[00122] Os métodos terapêuticos e composições podem ser caracterizados de acordo com o módulo elástico do hidrogel formado. Por exemplo, em certas modalidades, o hidrogel tem um módulo elástico na faixa de a partir de cerca de 200 Pa a cerca de 15 kPa em uma temperatura de 25° C. Em certas modalidades, o hidrogel tem um módulo elástico na faixa de a partir de cerca de 600 Pa a cerca de 7 kPa em uma temperatura de 25° C.

#### Viscosidade Dinâmica

[00123] Os métodos terapêuticos e composições podem ser caracterizados de acordo com a viscosidade dinâmica do hidrogel formado. Por exemplo, em certas modalidades, o hidrogel tem uma viscosidade dinâmica na faixa de cerca de 20 a 60 cP em uma temperatura de 20° C.

#### Biodegradação

[00124] Os métodos terapêuticos e composições podem ser caracterizados de acordo com se o hidrogel é biodegradável. Portanto, em certas modalidades, o hidrogel é biodegradável. Um hidrogel biodegradável pode ser caracterizado mais de acordo com a taxa na qual o hidrogel sofre biodegradação a partir do olho. Em certas modalidades, o hidrogel sofre biodegradação completa a partir do olho

do indivíduo dentro de cerca de 7 dias a cerca de 30 dias. Em certas modalidades, o hidrogel sofre biodegradação completa a partir do olho do indivíduo dentro de cerca de 1 semana a cerca de 4 semanas. Em certas modalidades, o hidrogel sofre biodegradação completa a partir do olho do indivíduo dentro de cerca de 2 semanas a cerca de 8 semanas. Em certas modalidades, o hidrogel sofre biodegradação completa a partir do olho do indivíduo dentro de cerca de 3 semanas a cerca de 5 semanas. Em certas modalidades, o hidrogel sofre biodegradação completa a partir do olho do indivíduo dentro de cerca de 4 meses a cerca de 6 meses. Em certas modalidades, o hidrogel sofre biodegradação completa a partir do olho do indivíduo dentro de cerca de 3 dias a cerca de 7 dias. Em certas modalidades, o hidrogel sofre biodegradação completa a partir do olho do indivíduo dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 dias. Em certas modalidades, o hidrogel sofre biodegradação completa a partir do olho do indivíduo dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ou 24 semanas. Em certas modalidades, o hidrogel sofre biodegradação completa a partir do olho do indivíduo dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ou 24 meses.

[00125] Em certas modalidades, o hidrogel tem uma meia-vida de biodegradação na faixa de a partir de cerca de 4 dias a cerca de 20 dias quando disposto dentro da cavidade vítrea de um olho. Em certas modalidades, o hidrogel tem uma meia-vida de biodegradação na faixa de a partir de cerca de 1 mês a cerca de 2 meses quando disposto dentro da cavidade vítrea de um olho. Em certas modalidades, o hidrogel tem uma meia-vida de biodegradação na faixa de a partir de cerca de 1 semana a cerca de 3 semanas quando disposto dentro da cavidade vítrea de um olho. Em certas modalidades, o hidrogel tem uma meia-vida de biodegradação na faixa de a partir de cerca de 8 semanas a cerca de 15 semanas quando disposto dentro da cavidade vítrea de

um olho. Em certas modalidades, o hidrogel tem uma meia-vida de biodegradação de menos do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ou 24 semanas quando disposto dentro da cavidade vítrea de um olho. Em certas modalidades, o hidrogel tem uma meia-vida de biodegradação de menos do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ou 24 meses quando disposta dentro da cavidade vítrea de um olho.

[00126] Em ainda outras modalidades, o hidrogel se transforma em líquido após aproximadamente 5 semanas em uma temperatura na faixa de 20° C a 25° C, ou dentro de cerca de 4 semanas a 10 semanas, incluindo todos os valores e faixas. Em modalidades, as ligações éster restantes no hidrogel podem degradar em temperatura ambiente em solução, tal como em solução salina tamponada com fosfato. Em modalidades, a degradação pode começar após alguns dias e o hidrogel podem ser quase que totalmente degradado, isto é, eles formam produtos solúveis e o hidrogel se transforma em líquido em mais ou menos cinco semanas em uma temperatura na faixa de 20° C a 25° C. A taxa de degradação dependerá de vários parâmetros, incluindo densidade de reticulação total, número de ligações éster nas reticulações e especificidades do ambiente.

[00127] Inclusão deliberada de constituintes degradáveis no polímero nucleofuncional, polímero eletrofuncional e/ou polímero biocompatível permite ajuste da degradabilidade e longevidade desses materiais e/ou hidrogel em sua aplicação escolhida. Exemplos de constituintes degradáveis podem estar nos reticulantes, ou em qualquer outro lugar, e podem incluir, por exemplo, qualquer molécula ou grupo que contenha uma ligação éster (por exemplo, carbamato, amida, carbonato, ácido láctico, ácido glicólico, caprolactona ou outros). Em certas modalidades, as características degradáveis podem ser incorporadas em uma quantidade na faixa de 1 a 6 por reticulante.

Similarmente, incorporação de outros grupos funcionais no hidrogel, tal como através de modificação do poli(vinil álcool) ou poli(etileno glicol), provê graus adicionais de ajuste das propriedades do hidrogel.

#### Pressão Gerada Dentro do Olho

[00128] Os métodos terapêuticos e composições podem ser caracterizados de acordo com a quantidade de pressão gerada pelo hidrogel no olho do indivíduo. Por exemplo, em certas modalidades, o hidrogel gera uma pressão dentro do olho de menos do que 25 mmHg. Em algumas modalidades, o hidrogel gera uma pressão dentro do olho de menos do que 35 mmHg. Em certas outras modalidades, o hidrogel gera uma pressão dentro do olho na faixa de a partir de cerca de 10 mmHg a cerca de 25 mmHg. Em algumas modalidades, o hidrogel gera uma pressão dentro do olho na faixa de a partir de cerca de 20 mmHg a cerca de 35 mmHg. Em certas outras modalidades, o hidrogel gera uma pressão dentro do olho de cerca de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 ou 35 mmHg. Métodos e dispositivos para medição de pressão intraocular são conhecidos na técnica e incluem um tonômetro tal como um Tono-Pen.

[00129] É compreendido que quando da formação inicial do hidrogel no olho de um indivíduo, o hidrogel estará em um estado hiperosmótico, onde a concentração de hidrogel é tal que fluido adicional é puxado (se disponível) pelo gel para inchá-lo. Essa abordagem permite que o hidrogel injetado seja enchido passivamente para o tamanho da cavidade, e então puxa mais água para exercer uma pressão de inchamento ativa no interior do olho adequada para o efeito de tamponamento. Em certas modalidades, a quantidade de inchamento do hidrogel é >5% e <20% dentro das primeiras 24 horas de formação inicial. O grau do estado hiperosmótico seria ajustável usando a concentração dos ingredientes ativos. A fonte da água *in vivo* seria a produção aquosa natural no olho, que é conhecida ser produzida em

uma taxa de aproximadamente 2-3  $\mu\text{L}/\text{min}$ .

### **Características do Polímero Nucleofuncional**

[00130] Os métodos terapêuticos, composições e formulações para formação de um hidrogel podem ser caracterizados de acordo com as características do polímero nucleofuncional. Portanto, em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-\text{R}^1\text{-SH}$ . Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível, substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-\text{R}^1\text{-SH}$ . Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível, substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-\text{R}^1\text{-SH}$ , em que o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 85%, 88%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% ou 99%. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível, substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-\text{R}^1\text{-SH}$ , em que o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 85%. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível, substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-\text{R}^1\text{-SH}$ , em que o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 90%. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível, substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-\text{R}^1\text{-SH}$ , em que o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 95%. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível,



substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , em que o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 98%. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível, substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , em que o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 99%.

[00131] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , (iii) pelo menos um grupo polietileno glicolila e (iv) um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquila})$ . Em algumas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  e (ii) pelo menos um grupo de polietileno glicolila.

[00132] Em certas outras modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível, substituído por (i) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  e (ii) pelo menos um grupo polietileno glicolila. Em certas modalidades, o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 80%. Em certas modalidades, o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 85%. Em certas modalidades, o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 90%. Em certas modalidades, o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 95%. Em certas modalidades, o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado é pelo menos 98%. Em certas modalidades, o grau de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado está na faixa de cerca de 85% a cerca de 91%.



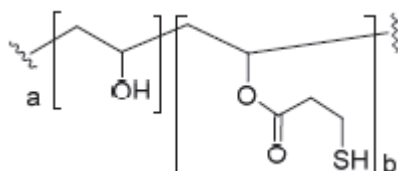
[00133] O polímero nucleofuncional pode ser caracterizado ainda de acordo com o número de grupos de polietileno glicolila no polímero nucleofuncional. Portanto, em certas modalidades, o polímero nucleofuncional contém de a partir de um a dez grupos de polietileno glicolila. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional contém de a partir de um a cinco grupos de polietileno glicolila. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional contém de a partir de um grupo de polietileno glicolila.

[00134] Em certas modalidades, o grupo tiofuncional  $-R^1-SH$  é  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquilenos})-SH$ . Em certas modalidades, o grupo tiofuncional  $-R^1-SH$  é  $-OC(O)-(CH_2CH_2)-SH$ .

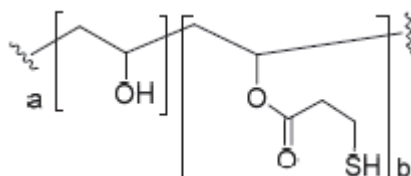
[00135] Como descrito na literatura, poli(vinil álcool) é preparado primeiro polimerizando acetato de vinila para produzir poli(vinil acetato), e então o poli(vinil acetato) é submetido a condições hidrolíticas para clivar a ligação éster do grupo acetato deixando apenas um grupo hidroxila ligado à estrutura principal do polímero. Dependendo das condições hidrolíticas usadas para clivar a ligação éster do grupo acetato, o produto de polímero resultante pode ainda conter alguns grupos acetato. Isto é, nem todos os grupos acetato no polímero são clivados. Por essa razão, de acordo com a nomenclatura comum usada na literatura, o poli(vinil álcool) pode ser caracterizado mais de acordo com se ele é (a) totalmente hidrolisado (isto é, todos os grupos acetato do material de partida poli(vinil acetato) que foram convertidos nos grupos hidroxila)) ou (b) parcialmente hidrolisado (isto é, onde alguma porcentagem de grupos acetato do material de partida poli(vinil acetato) não foi convertida em grupos hidroxila). Um poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado pode ser referido como um poli(vinil álcool-co-vinil acetato)). De acordo com uso comum na literatura, um poli(vinil álcool) que é parcialmente hidrolisado pode ser caracterizado de acordo com o grau de hidrólise (isto é, a porcentagem de grupos acetato a partir

do material de partida poli(vinil acetato) de partida que foi convertido em grupos hidroxila), tal como mais do que cerca de 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%. Em certas modalidades, o grau de hidrólise está na faixa de a partir de cerca de 75% a cerca de 95%, cerca de 80% a cerca de 95%, cerca de 80% a cerca de 90%, cerca de 80% a cerca de 85%, cerca de 85% a cerca de 95% ou cerca de 85% a cerca de 90%. Por questão de clareza, o termo "poli(vinil álcool)" usado aqui compreende ambos um material totalmente hidrolisado (isto é, todos os grupos acetato do material de partida poli(vinil acetato) de partida foram convertidos em grupos hidroxila) e (b) parcialmente hidrolisado (isto é, onde alguma porcentagem de grupos acetato do material de partida poli(vinil acetato) não foram convertidos em grupos hidroxila), a menos que de outro modo indicado.

[00136] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível compreendendo:



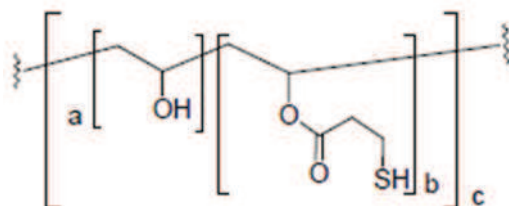
em que a é um inteiro de a partir de 1-20 e b é um inteiro de a partir de 1-20. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível compreendendo (i) um substituinte de polietileno glicolila e (ii)



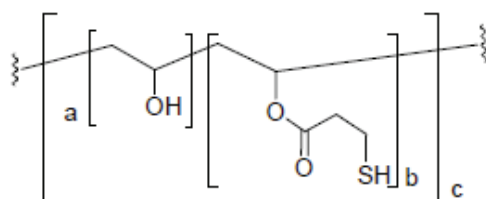
em que a é um inteiro de a partir de 1-20 e b é um inteiro de a partir de 1-20.

[00137] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um

polímero de poli(vinil álcool) compreendendo:

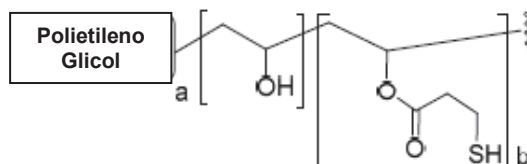


em que a é um inteiro de a partir de 1-20, b é um inteiro de a partir de 1-20 e c é um inteiro de a partir de cerca de 20 a cerca de 500. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível compreendendo (i) um substituinte de polietileno glicolila e (ii)



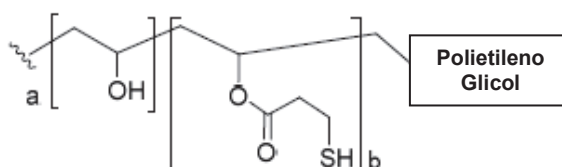
em que a é um inteiro de a partir de 1-20, b é um inteiro de a partir de 1-20 e c é um inteiro de a partir de cerca de 20 a cerca de 500.

[00138] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível compreendendo:



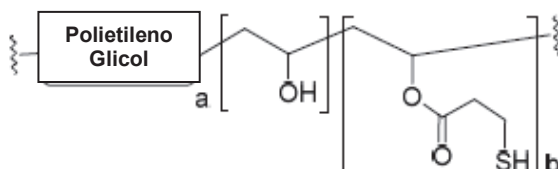
em que a é um inteiro de a partir de 1-20 e b é um inteiro de a partir de 1-20.

[00139] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível compreendendo:



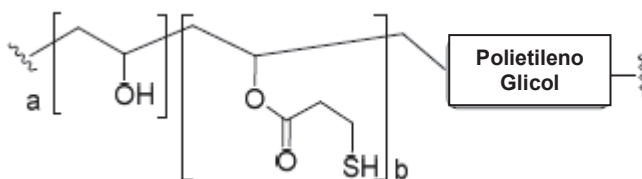
em que a é um inteiro de a partir de 1-20 e b é um inteiro de a partir de 1-20.

[00140] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível compreendendo:



em que a é um inteiro de a partir de 1-20 e b é um inteiro de a partir de 1-20.

[00141] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível compreendendo:



em que a é um inteiro de a partir de 1-20 e b é um inteiro de a partir de 1-20.

[00142] O polímero nucleofuncional pode ser caracterizado mais de acordo com seu peso molecular, tal como o peso molecular ponderal médio do polímero. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 500 g/mol a cerca de 1.000.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 2.000 g/mol a cerca de 500.000 g/mol. Em

certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 4.000 g/mol a cerca de 30.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de menos do que cerca de 200.000 g/mol ou menos do que cerca de 100.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 20.000 g/mol a cerca de 75.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 25.000 g/mol a cerca de 55.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 25.000 g/mol a cerca de 35.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 29.000 g/mol a cerca de 33.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 31.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 26.000 g/mol a cerca de 32.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 29.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 30.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 45.000 g/mol a cerca de 55.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 50.000 g/mol.

[00143] O polímero nucleofuncional pode ser caracterizado ainda de acordo com o peso molecular de qualquer grupo polietileno glicolila. Por exemplo, em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 100

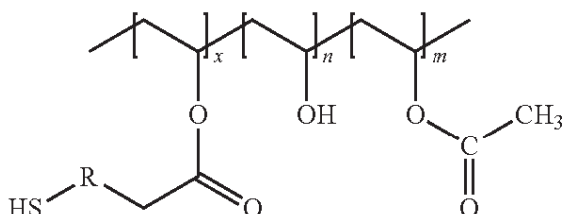
g/mol a cerca de 10.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 100 g/mol a cerca de 1.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 1.000 g/mol a cerca de 2.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 2.000 g/mol a cerca de 3.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 3.000 g/mol a cerca de 4.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 4.000 g/mol a cerca de 5.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 5.000 g/mol a cerca de 6.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 6.000 g/mol a cerca de 7.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 7.000 g/mol a cerca de 8.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 8.000 g/mol a cerca de 9.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 9.000 g/mol a cerca de 10.000 g/mol. Em certas modalidades, o grupo polietileno glicolila tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 5.000 g/mol a cerca de 7.000 g/mol.

[00144] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é um poli(vinil álcool) tiolado que foi totalmente hidrolisado ou parcialmente hidrolisado (por exemplo, hidrólise de cerca de 75% ou mais, incluindo

todos os valores e faixas de a partir de 75% a 99,9%, incluindo 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, etc.). Em certas modalidades, o polímero de poli(vinil álcool) é substancialmente totalmente hidrolisado tendo, por exemplo, menos do que 1,5 grupos acetato restantes. O poli(vinil álcool) tiolado pode ser caracterizado mais de acordo com seu peso molecular, tal como onde o poli(vinil álcool) tiolado tem um peso molecular ponderal médio (Mw) na faixa de 2 kDa a 2.000.000 kDa, incluindo todos os valores e faixas, e tal como 2 kDa a 1.000,000 kDa, 2 kDa a 200 kDa e 30 kDa a 50 kDa, etc. O poli(vinil álcool) tiolado pode ser caracterizado mais de acordo com sua porcentagem de tiolação. Em certas modalidades, o poli(vinil álcool) tiolado tem uma porcentagem de tiolação de até cerca de 30%. Em algumas modalidades, o poli(vinil álcool) tiolado tem uma porcentagem de tiolação de cerca de 1% a cerca de 30%. Em certas modalidades, o poli(vinil álcool) tiolado tem uma porcentagem de tiolação de cerca de 1% a cerca de 25%, cerca de 1% a cerca de 20%, cerca de 1% a cerca de 15%, cerca de 1% a cerca de 10% ou cerca de 1% a cerca de 5%. Em algumas modalidades, o poli(vinil álcool) tiolado tem uma porcentagem de tiolação de cerca de 5% a cerca de 10% ou cerca de 5% a cerca de 7%.

[00145] O poli(vinil álcool) tiolado pode ser preparado reagindo uma gama de grupos funcionais contendo tiol com poli(vinil álcool), como descrito adicionalmente na Publicação do Pedido de Patente U.S. No. 2016/0009872, que é aqui incorporado a título de referência. Em certas modalidades, o poli(vinil álcool) tiolado é preparado reagindo (a) um composto tendo uma funcionalidade tiol e pelo menos um grupo reativo a hidroxila, tal como, por exemplo, um grupo carboxila, representado por HS-R-CO<sub>2</sub>H, onde R pode incluir um alceno, éter insaturado, ou grupo éster, e R inclui de a partir de 1 a 20 carbonos, com (b) um poli(vinil álcool).

[00146] Em certas modalidades, o poli(vinil álcool) tiolado compreende o fragmento que segue:



em que R inclui 1 a 20 carbonos e pode ser um alcano, éter ou éster saturado, e as unidades individuais são aleatoriamente distribuídas ao longo do comprimento da cadeia de poli(vinil álcool). X está na faixa de 0,1-10%, n está na faixa de 80-99,9%, indicando o nível de hidrólise do polímero de poli(vinil álcool) e permitindo solubilidade em água do polímero e m, a quantidade de grupos acetato não hidrolisados, está na faixa de 0,1-20%.

[00147] A quantidade de grupos tióis no poli(vinil álcool) pode ser controlada pelo número de grupos hidroxila no poli(vinil álcool) que sofre reação com o agente de tiolação para gerar o poli(vinil álcool) tiolado. Em certas modalidades, a quantidade de grupos tióis funcionais no poli(vinil álcool) pode ser caracterizada de acordo com a razão molar dos grupos tióis funcionais para polímero de poli(vinil álcool), tal como de a partir de cerca de 0,1:1 a cerca de 10,0:1, incluindo todos os valores e faixas. Ainda, a quantidade de grupos tióis no poli(vinil álcool) pode ser regulada pela temperatura de reação e tempo de reação usado quando reagindo o agente de tiolação com o poli(vinil álcool) para formar o poli(vinil álcool) tiolado. Em certas modalidades, a temperatura de reação pode estar na faixa de 40° C a 95° C, e o tempo de reação pode estar na faixa de 5 horas a 48 horas, incluindo todos os valores e faixas. Por certo, temperaturas de reação mais frias podem ser utilizadas também, tal como na faixa de 20° C até 40° C.

[00148] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é



copolímero de enxerto de polivinil álcool-polietileno glicol substituído por (i) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ , em que  $R^1$  é um ligante contendo éster. Em certas modalidades, o grupo tiofuncional  $-R^1-SH$  é  $-OC(O)-(CH_2CH_2)-SH$ . Em certas modalidades, o polietileno glicol tem um peso molecular ponderal médio na faixa de cerca de 4.000 g/mol a cerca de 8.000 g/mol. Em certas modalidades, o polietileno glicol tem um peso molecular ponderal médio na faixa de cerca de 5.000 g/mol a cerca de 7.000 g/mol. Em certas modalidades, o polietileno glicol tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 6.000 g/mol.

[00149] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 500 g/mol a cerca de 1.000.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 2.000 g/mol a cerca de 500.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 25.000 g/mol a cerca de 75.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 40.000 g/mol a cerca de 60.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 40.000 g/mol a cerca de 50.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 45.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 45.000 g/mol a cerca de 55.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 50.000 g/mol.

[00150] Em certas outras modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal na faixa de a partir de cerca de 4.000 g/mol a cerca de 30.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero

nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de menos do que cerca de 200.000 g/mol ou menos do que cerca de 100.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 26.000 g/mol a cerca de 32.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 29.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 30.000 g/mol.

[00151] Em certas modalidades, o número de grupos hidroxila no polímero nucleofuncional está na faixa de duas vezes ou oito vezes maior do que o número de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  no polímero nucleofuncional. Em certas modalidades, o número de grupos hidroxila no polímero nucleofuncional está na faixa de três vezes ou cinco vezes maior do que o número de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  no polímero nucleofuncional. Em certas modalidades, o número de grupos hidroxila no polímero nucleofuncional está na faixa de cerca de três vezes maior do que o número de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  no polímero nucleofuncional. Em certas modalidades, o número de grupos hidroxila no polímero nucleofuncional é mais ou menos quatro vezes maior do que o número de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  no polímero nucleofuncional.

[00152] Em algumas modalidades, o polímero nucleofuncional é um polivinil álcool substituído com polietileno glicol tendo um grau de saponificação de 86,5 g 89,5 por cento em mol e um peso molecular ponderal médio de cerca de 50.000 g/mol vendido pela Gohsenol sob número de produto WO-320R, em que uma pluralidade dos grupos hidroxila foi convertida em grupos  $-OC(O)CH_2CH_2SH$ . Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional é álcool de polivinila substituído com polietileno glicol tendo um grau de saponificação de pelo menos 98,5 por cento em mol e um peso molecular ponderal médio

de cerca de 50.000 g/mol vendido pela Gohsenol sob número de produto WO-320N, em que uma pluralidade dos grupos hidroxila foi convertida em grupos  $-OC(O)CH_2CH_2SH$ .

[00153] Em algumas modalidades, o polímero nucleofuncional é copolímero de enxerto de polivinil álcool-polietileno glicol tendo um peso molecular ponderal médio de cerca de 45.000 g/mol vendido pela BASF sob a marca registrada KOLLICOAT® IR, em que uma pluralidade dos grupos hidroxila foi convertida em grupos  $-OC(O)CH_2CH_2SH$ .

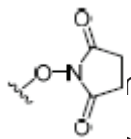
[00154] Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional contendo uma pluralidade de grupos tiofuncionais pode ser preparado com base em procedimentos descritos na literatura, tal como Pedido de Patente U.S. 2016/0009872 em que um polímero tendo grupos nucleofílicos (por exemplo, grupos hidroxila) é reagido com um composto contendo tiol de modo que o polímero resultante contém um grupo tiol ligado à estrutura principal do polímero por meio de um ligante.

### **Características do Polímero Eletrofuncional**

[00155] Os métodos terapêuticos e composições para formação de um hidrogel podem ser caracterizados de acordo com características do polímero eletrofuncional. Portanto, em certas modalidades, o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível selecionado de um polímero de polialquileno e poli-heteroalquileno cada um sendo substituído por pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional é um polímero de poli-heteroalquileno biocompatível substituído por pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional é um polímero de poli(oxialquileno) biocompatível substituído por pelo menos um grupo reativo a tiol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional é um polímero de poli(etileno glicol) biocompatível substituído por pelo menos um grupo reativo a tiol.

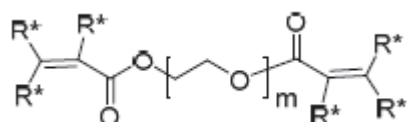
[00156] Em certas modalidades, o grupo reativo a tiol é um éster alfa-

beta insaturado, maleimidila ou



dos quais é opcionalmente substituído por uma ou mais ocorrências de alquila, arila ou aralquila. Em certas modalidades, o grupo reativo a tiol é um éster alfa-beta insaturado opcionalmente substituído por uma ou mais ocorrências de alquila, arila ou aralquila. Em certas modalidades, o grupo reativo a tiol é  $-OC(O)CH=CH_2$ .

[00157] Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional tem a fórmula:



, em que  $R^*$  é independentemente para cada ocorrência hidrogênio, alquila, arila ou aralquila; e  $m$  é um inteiro na faixa de 5 a 15.000. Em certas modalidades,  $R^*$  é hidrogênio. Em ainda outras modalidades,  $m$  é um inteiro na faixa de a partir de cerca de 20 a cerca de 100, cerca de 100 a cerca de 500, cerca de 500 a cerca de 750, cerca de 750 a cerca de 1.000, cerca de 1.000 a cerca de 2.000, cerca de 2.000 a cerca de 5.000, cerca de 5.000 a cerca de 7.500, cerca de 7.500 a cerca de 10.000, cerca de 10.000 a cerca de 12.500, cerca de 12.500 a cerca de 15.000.

[00158] O polímero eletrofuncional pode ser caracterizado ainda de acordo com seu peso molecular, tal como o peso molecular ponderal médio do polímero. Portanto, em certas modalidades, o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 500 g/mol a cerca de 1.000.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 1.000 g/mol a cerca de 100.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 2.000 g/mol a cerca de 8.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero

eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio de menos do que cerca de 200.000 g/mol ou menos do que cerca de 100.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 1.000 g/mol a cerca de 15.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 2.000 g/mol a cerca de 8.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 3.000 g/mol a cerca de 4.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 3.200 g/mol a cerca de 3.800 g/mol. Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 3.400 g/mol. Em algumas modalidades, o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 3.500 g/mol.

[00159] O polímero eletrofuncional pode ser um polímero de cadeia reta ou um polímero de cadeia ramificada. Em ainda outras modalidades, o polímero eletrofuncional pode ser um polímero de múltiplos braços descrito na Patente U.S. No. 9.072.809, que é aqui incorporado a título de referência, tal como pentaeritritol poli(etileno glicol) maleimida (4-BRAÇOSM-PEG-MAL) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000 ou 20.000), pentaeritritol poli(etileno glicol) succinimidil succinato (4BRAÇOS-PEG-SS) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000 ou 20.000), pentaeritritol poli(etileno glicol) succinimidil glutarato (4BRAÇOS-PEG-SG) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000 ou 20.000), pentaeritritol poli(etileno glicol) succinimidil glutaramida (4BRAÇOS-PEG-SGA) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000 ou 20.000),

hexaglicerina poli(etileno glicol) succinimidil succinato (8BRAÇOS-PEG-SS) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000 ou 20.000), hexaglicerina poli(etileno glicol) succinimidil glutarato (8BRAÇOS-PEG-SG) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000, 15.000, 20.000 ou 40.000), hexaglicerina poli(etileno glicol) succinimidil glutaramida (8BRAÇOS-PEG-SGA) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000, 15.000, 20.000 ou 40.000), tripentaeritritol poli(etileno glicol) succinimidil succinato (8BRAÇOS(TP)-PEG-SS) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000 ou 20.000), tripentaeritritol poli(etileno glicol) succinimidil glutarato (8BRAÇOS(TP)-PEG-SG) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000, 15.000, 20.000 ou 40.000) ou tripentaeritritol poli(etileno glicol) succinimidil glutaramida (8BRAÇOS(TP)-PEG-SGA) (peso molecular selecionado de cerca de 5.000 a cerca de 40.000, por exemplo, 10.000, 15.000, 20.000 ou 40.000).

[00160] Em outras modalidades, o polímero eletrofuncional pode ser um poli(etileno glicol) capeado na extremidade com pelo menos dois grupos reativos a tiol. O poli(etileno glicol) pode ser linear, ramificado, um dendrímero ou de múltiplos braços. O grupo reativo a tiol pode ser, por exemplo, um acrilato, metacrilato, maleimidila, haloacetila, piridilditiol ou N-hidroxissuccinimidila. Um poli(etileno glicol) capeado na extremidade exemplar com grupos reativos a tiol podem ser representados pela fórmula  $Y-[-O-CH_2CH_2-]_n-O-Y$  em que cada Y é um grupo reativo a tiol e n está, por exemplo, na faixa de 200 a 20.000. Em uma outra modalidade mais específica, o polímero eletrofuncional pode ser  $CH_2=CHC(O)O-[-CH_2CH_2-O-]_b-C(O)CH=CH_2$ , em que b está, por exemplo, na faixa de cerca de 200 a cerca de 20.000. Alternativamente

ou adicionalmente às modalidades lineares mostradas acima, o poli(etileno glicol) pode ser um dendrímero. Por exemplo, o poli(etileno glicol) pode ser um dendron de 4 a 32 hidroxilas. Em modalidades adicionais, o poli(etileno glicol) pode ser de múltiplos braços. Em tais modalidades, o poli(etileno glicol) pode ser, por exemplo, um de 4, 6 ou 8 braços ou terminado em hidróxi. O peso molecular do poli(etileno glicol) pode ser variado, e em alguns casos um dos grupos reativos a tiol pode ser substituído com outras estruturas para formar cadeias pendentes, ao invés de reticuladas. Em certas modalidades, o peso molecular (Mw) é menos do que 20.000, incluindo todos os valores e faixas de a partir de 200 a 20.000, tal como 200 a 1.000, 1.000 a 10.000, etc. Ainda, o grau de funcionalidade pode ser variado, significando que o poli(etileno glicol) pode ser monofuncional, difuncional ou multifuncional.

[00161] Em certas modalidades, o polímero eletrofuncional pode ser comprado de fontes comerciais ou preparado com base em procedimentos descritos na literatura, tal como através de tratamento de um polímero nucleofuncional com reagente(s) para instalar um ou mais grupos eletrofílicos (por exemplo, através da reação de poli(etileno glicol) com ácido acrílico em uma reação de esterificação para formar diacrilato de poli(etileno glicol)).

#### **Quantidade Relativa de Polímero Nucleofuncional e Polímero Eletrofuncional**

[00162] Os métodos terapêuticos e composições para formação de um hidrogel podem ser caracterizados de acordo com a quantidade relativa de polímero nucleofuncional e polímero eletrofuncional usado. Portanto, em certas modalidades, a razão em mol de (i) grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  para (ii) grupo reativo tiol está na faixa de 10:1 a 1:10. Em certas modalidades, a razão em mol de (i) grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  para (ii) grupos reativos a tiol está na faixa de 5:1 a 1:1. Em



certas modalidades, a razão em mol de (i) grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  para (ii) grupos reativos a tiol está na faixa de 2:1 a 1:1.

[00163] Em certas modalidades, um poli(vinil álcool) tiolado e poli(etileno glicol)-diacrilato são administrados em uma razão de grupos funcionais (mmol/mmol) na faixa de 2:1 a 0,5:1, incluindo todos os valores e faixas, e preferivelmente 1:1. Em algumas modalidades, um poli(vinil álcool) tiolado 6% com uma faixa de cerca de 5%-7% de modificação de tiol (porcentagem de tiolação) e um poli(etileno glicol)-diacrilato 6% são providos e/ou usados em combinação. Ainda, uma vez combinados, a combinação do poli(vinil álcool) tiolado e do poli(etileno glicol)-diacrilato está presente em solução na faixa de cerca de 6 mg/mL a cerca de 250 mg/mL, incluindo todos os valores e faixas, e preferivelmente cerca de 25 mg/mL a cerca de 65 mg/mL, e algumas vezes cerca de 45 mg/mL. A viscosidade do poli(vinil álcool) tiolado e do poli(etileno glicol)-diacrilato, antes da reticulação e gelação, está na faixa de cerca de 0,005 Pa\*s a cerca de 0,35 Pa\*s, incluindo todos os valores e faixas, tal como na faixa de cerca de 0,010 Pa\*s a cerca de 0,040 Pa\*s, e algumas vezes cerca de 0,028 Pa\*s.

#### **Quantidade de Polímero Nucleofuncional na Formulação Ocular ou Composição Farmacêutica**

[00164] Os métodos terapêuticos e composições para formação de um hidrogel podem ser caracterizados de acordo com a quantidade de polímero nucleofuncional na formulação ocular. Portanto, em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 1% p/v a cerca de 10% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 1% p/v a cerca de 3% p/v. Em certas



modalidades, a formulação ocular compreende o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 3% p/v a cerca de 5% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 5% p/v a cerca de 7% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero nucleofuncional em uma quantidade de cerca de 7% p/v a cerca de 9% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 9% p/v a cerca de 11% p/v.

**Quantidade de Polímero Eletrofuncional na Formulação Ocular ou Composição Farmacêutica**

[00165] Os métodos terapêuticos e composições para formação de um hidrogel podem ser caracterizados de acordo com a presença e/ou quantidade de polímero eletrofuncional na formulação ocular. Portanto, em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero eletrofuncional. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 1% p/v a cerca de 10% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 1% p/v a cerca de 3% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 3% p/v a cerca de 5% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 5% p/v a cerca de 7% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 7% p/v a

cerca de 9% p/v.

**Características de Administração de Polímero Nucleofuncional e Polímero Eletrofuncional**

[00166] O método pode ser caracterizado ainda de acordo com se o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados juntos como uma composição única à cavidade vítrea do olho de um indivíduo ou, alternativamente, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados juntos como uma composição única à cavidade vítrea do olho do indivíduo. A composição única pode compreender ainda, por exemplo, um carreador líquido farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo. Em certas modalidades, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados juntos como uma composição farmacêutica líquida aquosa, única, à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

[00167] Em certas outras modalidades, o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Mesmo quando administrado separadamente, o polímero eletrofuncional pode ser administrado como uma formulação ocular líquida compreendendo um carreador farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo. Isso facilita administração fácil do polímero eletrofuncional através de portas cirúrgicas no olho do indivíduo. Similarmente, o polímero eletrofuncional pode ser administrado como uma formulação ocular líquida compreendendo um carreador líquido farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo. Isso facilita administração fácil do polímero eletrofuncional através de portas cirúrgicas no olho do indivíduo. Portanto, em certas modalidades, o

polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional são administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo, em que o polímero nucleofuncional é administrado como uma composição farmacêutica aquosa líquida, única, à cavidade vítrea do olho do indivíduo, e o polímero eletrofuncional é administrado como uma composição farmacêutica aquosa líquida, única, à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

**Polímero de Poli(etileno glicol)**

[00168] Os métodos e formulação ocular podem ser caracterizados ainda de acordo com a identidade e quantidade de polímero de poli(etileno glicol). Portanto, em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 30% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 1% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 1% p/v a cerca de 3% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 3% p/v a cerca de 5% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 5% p/v a cerca de 7% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 7% p/v a cerca de 9% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 10% p/v a cerca de 15% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 15% p/v a cerca de 20% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular

compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 20% p/v a cerca de 25% p/v. Em certas modalidades, a formulação ocular compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 25% p/v a cerca de 30% p/v.

[00169] Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 200 g/mol a cerca de 1.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 200 g/mol a cerca de 300 g/mol. Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 300 g/mol a cerca de 400 g/mol. Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 400 g/mol a cerca de 500 g/mol. Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 500 g/mol a cerca de 600 g/mol. Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 600 g/mol a cerca de 700 g/mol. Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 700 g/mol a cerca de 800 g/mol. Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 800 g/mol a cerca de 900 g/mol. Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 900 g/mol a cerca de 1.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio de cerca de 400 g/mol.

**Características da Formulação Ocular ou Composição Farmacêutica Líquida Aquosa**

[00170] A formulação ocular ou composição farmacêutica líquida

aquosa pode ser caracterizada ainda de acordo com, por exemplo, o pH, osmolalidade e presença e/ou identidade de sais. Em certas modalidades, a formulação tem um pH na faixa de cerca de 7,1 a cerca de 7,7. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa tem um pH na faixa de cerca de 7,3 a cerca de 7,5. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa tem um pH de cerca de 7,4. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa compreende ainda um sal de metal alcalino. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa compreende ainda um sal de haleto de metal alcalino, um sal de haleto de metal alcalino-terroso ou uma combinação dos mesmos. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa compreende ainda cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio ou uma combinação de dois ou mais do acima. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa tem uma osmolalidade na faixa de cerca de 275 mOsm / kg a cerca de 350 mOsm / kg. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa tem uma osmolalidade na faixa de cerca de 275 mOsm / kg a cerca de 315 mOsm / kg. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa tem uma osmolalidade na faixa de cerca de 275 mOsm /kg a cerca de 300 mOsm / kg. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa tem uma osmolalidade na faixa de cerca de 275 mOsm / kg a cerca de 295 mOsm / kg. Em certas modalidades, a formulação ou composição farmacêutica líquida aquosa tem uma osmolalidade de cerca de 290 mOsm / kg.

[00171] Uma formulação líquida ou composição farmacêutica líquida aquosa contendo um polímero nucleofuncional e/ou o polímero eletrofuncional pode ser caracterizada ainda de acordo com a

viscosidade da formulação. Em certas modalidades, a formulação líquida tem uma viscosidade dentro de 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200% ou 300% de água. Em certas modalidades, a formulação líquida tem uma viscosidade de modo que ela pode ser administrada através de uma agulha tendo um gauge de menos do que ou igual a 23 usando uma força de não mais do que 5N. Em algumas modalidades, a formulação líquida tem uma viscosidade de modo que ela pode ser administrada através de uma agulha tendo um gauge de menos do que ou igual a 23 usando uma força de não mais do que 5 lbf ou 22,5N. Em certas modalidades, a formulação líquida tem uma viscosidade de modo que 1-2 mL da formulação líquida podem ser administrados dentro de 3 minutos usando uma agulha tendo um gauge de menos do que ou igual a 23 usando uma força de não mais do que 5N. Em certas modalidades, a formulação líquida tem uma viscosidade de modo que 1-2 mL da formulação líquida podem ser administrados dentro de 3 minutos usando uma agulha tendo um gauge de menos do que ou igual a 23 usando uma força de não mais do que 5 lbf ou 22,5 N.

[00172] Em certas modalidades, um polímero nucleofuncional e/ou o polímero eletrofuncional são providos em uma composição farmacêutica aquosa para administração ao olho. Tais composições farmacêuticas aquosas são desejavelmente líquidas de baixa viscosidade. Em modalidades, os líquidos exibem uma viscosidade na faixa de 0,004 Pa\*s a 0,5 Pa\*s, incluindo todos os valores e faixas, tal como 0,01 Pa\*s a 0,05 Pa\*s. Por exemplo, uma composição farmacêutica aquosa pode compreender desejavelmente poli(etileno glicol) diacrilato em uma concentração de 3 mg/mL a 300 mg/mL, incluindo todos os valores e faixas, tal como na faixa de 10 mg/mL a 50 mg/mL, e valor ainda mais específico de cerca de 30 mg/mL. Uma outra modalidade mais específica é uma solução aquosa de poli(etileno glicol) diacrilato tendo uma viscosidade na faixa de 0,007 Pa\*s a 0,5 Pa\*s,

incluindo todos os valores e faixas, tal como na faixa de 0,01 Pa\*s a 0,05 Pa\*s ou o valor mais específico de cerca de 0,035 Pa\*s.

### **Redução da Quantidade de Oxigênio Dissolvido**

[00173] Foi constatado que redução da quantidade de oxigênio dissolvido em materiais líquidos usados nos métodos terapêuticos pode prover benefícios, tal como redução da degradação do polímero nucleofuncional. Redução da quantidade de oxigênio dissolvido pode minimizar formação de ligações dissulfeto/reticulação de polímeros nucleofuncionais tiolados, por exemplo, poli(vinil álcool) tiolado. Portanto, em certas modalidades, o carreador aquoso farmacologicamente aceitável (por exemplo, aquele usado na formulação ocular) foi tratado para reduzir a quantidade de oxigênio dissolvido. Em certas modalidades, o carreador aquoso farmacologicamente aceitável foi aspergido com um gás de inserção para reduzir a quantidade de oxigênio dissolvido. Em certas modalidades, o carreador aquoso farmacologicamente aceitável foi aspergido com um gás argônio para reduzir a quantidade de oxigênio dissolvido.

[00174] Em certas modalidades, qualquer formulação para administração a um paciente foi tratada para reduzir a quantidade de oxigênio dissolvido. Em certas modalidades, tal formulação foi aspergida com um gás de inserção para reduzir a quantidade de oxigênio dissolvido.

### **Características Adicionais**

[00175] É compreendido que as propriedades e tempos de gelação dos géis formados in situ podem ser regulados pela concentração do polímero nucleofuncional, por exemplo, poli(vinil álcool) tiolado e/ou poli(etileno glicol)-diacrilato, sua razão usada para reticulação e funcionalidade (quantidade de grupos tióis ligados ao polímero nucleofuncional, por exemplo, poli(vinil álcool), e a quantidade de grupos reativos a tiol por molécula de poli(etileno glicol)). Ao mudar a



razão de polímero nucleofuncional (por exemplo, poli(vinil álcool) tiolado) para poli(etileno glicol), pode ser também regulada a fração de cadeias de poli(etileno glicol) pendentes que podem ser usadas para melhorar as propriedades de superfície do hidrogel. Ainda, misturar uma mistura de reticulantes de poli(etileno glicol) monofuncionais e bifuncionais, em que a funcionalidade são os grupos reativos a tiol que permitirão o ajuste da reticulação versus hidrofiliabilidade do hidrogel. Controle do comprimento do reticulante monofuncional e bifuncional ou do tamanho do polímero nucleofuncional de partida (por exemplo, poli(vinil álcool)) permite modificação de propriedades mecânicas, inchamento, lubrificidade, morfologia e hidrofiliabilidade bem como propriedades friccionais e de desgaste.

### **Características do Polímero Biocompatível**

[00176] Os métodos terapêuticos e composições para formação de um hidrogel podem ser caracterizados de acordo com as características do polímero biocompatível. Polímeros biocompatíveis exemplares para uso nos métodos terapêuticos e composições incluem:

xii. um polímero termosensível selecionado de uma hidroxibutil quitosana, carboximetil quitosana, quitosana – (D)-glicose fosfato, polímero de (quitosana)-(hidroxipropilmetil celulose)-(glicerina), polímero de quitosana-(beta-glicerofosfato)-hidroxietil celulose, copolímero de (ácido hialurônico)-(polietileno glicol hiperramificado), poloxâmero, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polímero de (ácido poli(láctico))-(poloxâmero)-(ácido poli(láctico)), copolímero de (polietileno glicol) – polialanina, polímero de (polietileno glicol)-(policaprolactona)-(polietileno glicol), copolímero de (polietileno glicol)-(poliéster de uretana), [poli(beta-benzil L-aspartato)]-(polietileno glicol)-[poli(beta-benzil L-aspartato)], polímero de policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona, ácido poli(láctico-co-glicólico)-(polietileno glicol)-(ácido poli(láctico-co-glicólico)),



copolímero de polimetacrilamida – polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana, gelana tiolada, poloxamina acrilada, poli(N-isopropilacrilamida), poli(fosfazeno), copolímero de colágeno-(ácido poli(glicólico)), polímero de (glicosaminoglicano)-(polipeptídeo), polímero de (ulvano)-(poliisopropilacrilamida), uma mistura de poloxâmeros, uma mistura de ácido hialurônico e (policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona), e suas misturas;

xiii. um polímero nucleofuncional selecionado de uma N-O carboxi-metil quitosana, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polietileno glicol, copolímero de (ácido hialurônico)-(ácido poligalacturônico), polímero de (ácido hialurônico)-(gelatina)-(polietileno glicol), polímero de (ácido hialurônico)-(colágeno)-(sericina), copolímero de (ácido hialurônico)-dextrano, polietileno glicol estrela, copolímero de (polietileno glicol estrela)-dextrano, polietileno glicol funcionalizado com lisina, polímero de (polietileno glicol)-(lisina dendrítica), copolímero de polietileno glicol–polilisina, gelana tiolada, amido-sulfobetaína acilada, poloxamina acrilada, dendrímero de poliamidoamina, copolímero de (dendrímero de poliamidoamina)-dextrano, copolímero de quitosana-dextrano, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de (carboximetil quitosana)–(carboximetil celulose), ácido hialurônico, polietileno glicol substituído com tetra-succinimidila, polietileno glicol substituído com tetra-tiol e misturas dos mesmos;

xiv. um polímero eletrofuncional selecionado de um polímero de (polietileno glicol)-(tioéster dendrítico), polímero de quatro braços acrilado contendo (óxido de poli(p-fenileno)-(polietileno glicol)-(óxido de poli(p-fenileno)), copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana, copolímero de quitosana-polilisina, ácido hialurônico e suas misturas;

xv. um polímero sensível ao pH selecionado de copolímero de (poli-etileno glicol)-poliaspartil-hidrazida, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de quitosana-(goma gelana) e suas misturas;

xvi. um polímero sensível a íon selecionado de um polímero de algi-nato-quitosana-genipina, copolímero de quitosana-alginato, copolímero de quitosana-(goma gelana), copolímero de goma ge-lana-carragenana kappa e suas misturas;

xvii. um polímero fotossensível selecionado de um (polietileno glicol)-lactídeo, polímero de (polietileno glicol)-fibrinogênio, acrilato-(polietileno glicol)-acrilato, alginato, gelatina, pHEMA-co-APMA – poliamidoamina, poli(6-aminoexil propileno fosfato), carboximetil quitano, ácido hialurônico e suas misturas;

xviii. um polímero reativo à enzima selecionado de um polímero de (polilisina)-(polietileno glicol)-tiramina, gelatina, pululano, copolímero de óxido de poli(fenileno)-polietileno glicol, copolímero de gelatina-quitosana e suas misturas;

xix. um polímero sensível à pressão selecionado de (polietileno gli-col)-di-hidroxiacetona;

xx. polímero sensível a radical livre selecionado de um polímero contendo betaína; e

xxi. um polímero selecionado de um copolímero de (carboximetilquitosana)-(alginato oxidado), ácido hialurônico, copolímero de (ácido hialurônico)-(alginato reticulado), polímero de (ácido vinil fosfônico)-acrilamida, copolímero de (poli(vinil álcool))- (carboximetilcelulose) e suas misturas; e

xxii. suas misturas.

[00177] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero termossensível selecionado de uma hidroxibutil quitosana, carboximetil quitosana, quitosana – (D)-glicose fosfato, polímero de (quitosana)-(hidroxipropilmetil celulose)-(glicerina), polímero de

quitosana-(beta-glicerofosfato)-hidroxietil celulose, copolímero de (ácido hialurônico) polietileno glicol) hiper-ramificado, poloxâmero, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polímero de (ácido poli(láctico))-(poloxâmero)-(ácido poli(láctico)), copolímero de (polietileno glicol) –polialanina, polímero de (polietileno glicol)-(policaprolactona)-(polietileno glicol), copolímero de (polietileno glicol)-(poliéster uretana), [poli(beta-benzil L-aspartato)]-(polietileno glicol)-[poli(beta-benzil L-aspartato)], polímero de policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona, ácido poli(láctico-co-glicólico)-(polietileno glicol)-(ácido poli(láctico-co-glicólico)), copolímero de polimetacrilamida – polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-gelana, gelano tiolado, poloxamina acrilada, poli(N-isopropilacrilamida), poli(fosfazeno), copolímero de colágeno-(ácido poli(glicólico)), polímero de (glicosaminoglicano)-(polipeptídeo), copolímero de (ulvano)-(poliisopropilacrilamida), uma mistura de poloxâmeros, uma mistura de ácido hialurônico e (policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona) e suas misturas.

[00178] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero nucleofuncional selecionado de uma N-O-carboximetil quitosana, polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol), polietileno glicol, copolímero de (ácido hialurônico)-(ácido poligalacturônico), polímero de (ácido hialurônico)-(gelatina)-(polietileno glicol), polímero de (ácido hialurônico)-(colágeno)-sericina, copolímero de (ácido hialurônico)-dextrano, polietileno glicol estrela, copolímero de (polietileno glicol estrela)-dextrano, polietileno glicol funcionalizado com lisina, polímero de (polietileno glicol)-(lisina dendrítica), copolímero de polietileno glicol-polilisina, gelana tiolada, amido-sulfobetaina acilada, poloxamina acrilada, dendrímero de poliamidoamina, copolímero de (dendrímero de poliamidoamina)-dextrano, copolímero de quitosana-dextrano, copolímero de quitosana-

alginate, copolímero de (carboximetil quitosana)-(carboximetil celulose), ácido hialurônico, polietileno glicol substituído com tetra-succinimidila, polietileno glicol substituído com tetra-tiol e suas misturas.

[00179] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero eletrofuncional selecionado de um polímero de (polietileno-glicol)-(tioéster dendrítico), polímero de quatro braços acrilado contendo (óxido de poli(p-fenileno))-(polietileno glicol)-(óxido de poli(p-fenileno)), copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana, copolímero de quitosana-polilisina, ácido hialurônico e misturas dos mesmos.

[00180] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero sensível ao pH selecionado de copolímero de (polietileno glicol)-poliaspartil hidrazida, copolímero de quitosana-alginate, copolímero de quitosana-(goma gelana) e suas misturas.

[00181] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero sensível a íon selecionado de um polímero de alginate-quitosana-genipina, copolímero de quitosana-alginate, copolímero de quitosana-(goma gelana), copolímero de goma gelana-kappa carragenana e suas misturas.

[00182] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero fotossensível selecionado de um (polietileno glicol)-lactídeo, polímero de (polietileno glicol)-fibrinogênio, acrilato-(polietileno glicol)-acrilato, alginate, gelatina, pHEMA-co-APMA-poli-amidoamina, poli(6-aminoexil propileno fosfato), carboximetil quitano, ácido hialurônico e suas misturas.

[00183] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero reativo à enzima selecionado de um polímero de (polilisina)-(polietileno glicol)-tiramina, gelatina, pululano, copolímero de óxido de poli(fenileno)-polietileno glicol, copolímero de gelatina-quitosana e suas misturas.

[00184] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero sensível à pressão selecionado de (polietileno glicol)-di-hidroxiacetona.

[00185] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero sensível a radical livre selecionado de um polímero contendo betaína.

[00186] Em certas modalidades, o polímero biocompatível é um polímero selecionado de um copolímero de (carboximetilquitosana)-(alginato oxidado), ácido hialurônico, copolímero de (ácido hialurônico)-(alginato reticulado), polímero de (ácido vinil fosfônico)-acrilamida, copolímero de poli(vinil álcool)-(carboximetil celulose) e suas misturas.

[00187] O polímero biocompatível pode ser caracterizado ainda de acordo com seu peso molecular, tal como o peso molecular ponderal médio do polímero. Em certas modalidades, o polímero biocompatível tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 500 g/mol a cerca de 1.000.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero biocompatível tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 1.000 g/mol a cerca de 500.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero biocompatível tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 1.000 g/mol a cerca de 100.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero biocompatível tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 2.000 g/mol a cerca de 75.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero biocompatível tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 10.000 g/mol a cerca de 75.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero biocompatível tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 25.000 g/mol a cerca de 75.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero biocompatível tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 40.000 g/mol a cerca de 60.000 g/mol. Em certas modalidades, o polímero

biocompatível tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 1.000 g/mol a cerca de 10.000 g/mol.

### **Características do Agente de Cura**

[00188] Os métodos terapêuticos para formação de um hidrogel podem ser caracterizados de acordo com a presença e/ou identidade de um agente de cura usado para facilitar a formação do hidrogel. A identidade do agente de cura é adaptada à identidade do polímero biocompatível, uma vez que polímeros biocompatíveis diferentes formam um hidrogel em resposta a estímulos diferentes.

### **Agente de Cura para Polímeros Termossensíveis**

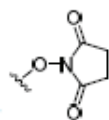
[00189] Quando o polímero biocompatível é um polímero termossensível, um agente de cura pode ser usado, e o dito agente de cura pode ser calor. Em certas modalidades, calor é aplicado para aumentar a temperatura do polímero biocompatível para uma temperatura que é pelo menos 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 ou 25° C acima da temperatura ambiente. Em certas modalidades, calor é aplicado para aumentar a temperatura do polímero biocompatível para uma temperatura que é de a partir de cerca de 3-6, 6-9, 9-12, 12-15, 15-18, 18-21 ou 21-25° C acima da temperatura ambiente.

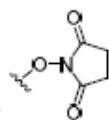
### **Agente de Cura para Polímeros Nucleofuncionais**

[00190] Quando o polímero biocompatível é um polímero nucleofuncional, um agente de cura pode ser usado, e o dito agente de cura pode ser um eletrófilo. Em certas modalidades, o agente de cura é um composto contendo pelo menos dois grupos eletrofílicos. Em certas modalidades, o agente de cura é um composto contendo pelo menos dois grupos funcionais capazes de reação com o polímero nucleofuncional. Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero contendo pelo menos dois grupos eletrofílicos. Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero contendo pelo menos dois grupos funcionais capazes de reagir com o polímero nucleofuncional.

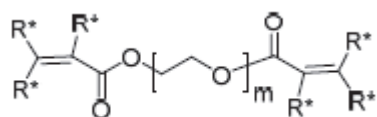
[00191] Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero selecionado de um polímero de polialquileno e polieteroalquileno cada um sendo substituído por pelo menos um grupo eletrofílico. Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero de polieteroalquileno biocompatível substituído por pelo menos um grupo eletrofílico. Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero de poli(oxialquileno) biocompatível substituído por pelo menos um grupo eletrofílico.

[00192] Em certas modalidades, o grupo eletrofílico é um éster alfa-



beta insaturado, maleimidila ou  ou, cada um dos quais é opcionalmente substituído por uma ou mais ocorrências de alquila, arila ou aralquila. Em certas modalidades, o grupo eletrofílicos é um éster alfa-beta insaturado opcionalmente substituído por uma ou mais ocorrências de alquila, arila ou aralquila. Em certas modalidades, o grupo reativo a tiol é  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ .

[00193] Em certas modalidades, o agente de cura tem a fórmula:



em que  $\text{R}^*$  é independentemente para cada ocorrência hidrogênio, alquila, arila ou aralquila; e  $m$  é um inteiro na faixa de 5 a 15.000. Em certas modalidades,  $\text{R}^*$  é hidrogênio. Em ainda outras modalidades,  $m$  é um inteiro na faixa de a partir de cerca de 20 a cerca de 100, cerca de 100 a cerca de 500, cerca de 500 a cerca de 750, cerca de 750 a cerca de 1000, cerca de 1000 a cerca de 2000, cerca de 2000 a cerca de 5000, cerca de 5000 a cerca de 7500, cerca de 7500 a cerca de 10000, cerca de 10000 a cerca de 12500, cerca de 12500 a cerca de 15000.

[00194] O agente de cura pode ser caracterizado ainda de acordo com seu peso molecular, tal como o peso molecular ponderal médio do

agente de cura. Portanto, em certas modalidades, o agente de cura tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 500 g/mol a cerca de 1.000.000 g/mol. Em certas modalidades, o agente de cura tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 1.000 g/mol a cerca de 100.000 g/mol. Em certas modalidades, o agente de cura tem um peso molecular ponderal médio na faixa de a partir de cerca de 2.000 g/mol a cerca de 8.000 g/mol. Em certas modalidades, o agente de cura tem um peso molecular ponderal médio de menos do que cerca de 200.000 g/mol ou menos do que cerca de 100.000 g/mol.

[00195] Em uma outra modalidade específica, o agente de cura pode ser um poli(etileno glicol) de extremidade capeada com pelo menos dois grupos eletrofílicos capazes de reação com um nucleófilo (por exemplo, onde os grupos eletrofílicos são grupos reativos a tiol). O poli(etileno glicol) pode ser linear, ramificado, um dendrímero ou multibraços. O grupo reativo a tiol pode ser, por exemplo, um acrilato, metacrilato, maleimidila, haloacetila, piridilditiol ou N-hidroxissuccinimidila. Um poli(etileno glicol) de extremidade capeada exemplar com grupos eletrofílicos pode ser representado pela fórmula  $Y-[-O-CH_2CH_2-]_n-O-Y$  em que cada Y é um grupo reativo a tiol e n está, por exemplo, na faixa de 200 a 20.000. Em uma outra modalidade mais específica, o agente de cura pode ser  $CH_2=CHC(O)O-[-CH_2CH_2-O-]_b-C(O)CH=CH_2$ , em que b está, por exemplo, na faixa de cerca de 200 a cerca de 20.000. Alternativamente ou adicionalmente às modalidades lineares mostradas acima, o poli(etileno glicol) pode ser um dendrímero. Por exemplo, o poli(etileno glicol) pode ser um dendron de 4 a 32 hidroxilas. Em modalidades adicionais, o poli(etileno glicol) pode ser de múltiplos braços. Em tais modalidades, o poli(etileno glicol) pode ser, por exemplo, de 4, 6 ou 8 braços e terminado em hidróxi. O peso molecular do poli(etileno glicol) pode ser variado e, em alguns casos, um dos



grupos reativos a tiol pode ser substituído com outras estruturas para formar cadeias pendentes, ao invés de reticulações. Em certas modalidades, o peso molecular (Mw) é menos do que 20.000, incluindo todos os valores e faixas de a partir de 200 a 20.000, tal como 200 a 1.000, 1.000 a 10.000, etc. Ainda, o grau de funcionalidade pode ser variado, significando que o poli(etileno glicol) pode ser monofuncional, difuncional ou multifuncional.

#### Agente de Cura para Polímeros Eletrofuncionais

[00196] Quando o polímero biocompatível é um polímero eletrofuncional, um agente de cura pode ser usado, e o dito agente de cura pode ser um nucleófilo. Em certas modalidades, o agente de cura é um composto contendo pelo menos dois grupos nucleofílicos. Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero contendo pelo menos dois grupos funcionais capazes de reação com o polímero eletrofuncional. Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero contendo pelo menos dois grupos nucleofílicos. Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero contendo pelo menos dois grupos funcionais capazes de reação com o polímero eletrofuncional. Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero contendo pelo menos dois grupos nucleofílicos independentes selecionados do grupo consistindo em amino, hidroxila e sulfidril. Em certas modalidades, o agente de cura é um polímero contendo pelo menos dois grupos nucleofílicos independente selecionados do grupo consistindo em amino e hidroxila.

#### Agente de Cura para Polímeros Sensíveis a pH

[00197] Quando o polímero biocompatível é um polímero sensível a pH, um agente de cura pode ser usado, e o dito agente de cura pode ser um ácido ou uma base. Em certas modalidades, o agente de cura é um ácido Bronsted. Em certas modalidades, o agente de cura é um composto ácido carboxílico orgânico. Em certas modalidades, o agente de cura é uma base Bronsted. Em certas modalidades, o agente de cura

é uma amina.

*Agente de Cura para Polímeros Sensíveis a Íon*

[00198] Quando o polímero biocompatível é um polímero sensível a íon, um agente de cura pode ser usado, e o dito agente de cura pode ser um íon. Em certas modalidades, o agente de cura é um cátion. Em certas modalidades, o agente de cura é um ânion. Em certas modalidades, o agente de cura é um composto de sal. Em certas modalidades, o agente de cura é um cátion de metal alcalino (por exemplo, um cátion de sódio ou potássio) ou um cátion de metal alcalino-terroso (por exemplo, um cátion de cálcio ou magnésio).

*Agente de Cura para Polímeros Fotossensíveis*

[00199] Quando o polímero biocompatível é um polímero fotossensível, um agente de cura pode ser usado, e o dito agente de cura pode ser luz. Em certas modalidades, o agente de cura compreende luz visível, luz ultravioleta ou uma mistura das mesmas. Em certas modalidades, o agente de cura é luz visível. Em certas modalidades, o agente de cura é luz ultravioleta.

*Agente de Cura para Polímeros Reativos à Enzima*

[00200] Quando o polímero biocompatível é um polímero reativo à enzima, um agente de cura pode ser usado, e o dito agente de cura pode ser uma enzima. Em certas modalidades, o agente de cura é peroxidase de rábano silvestre.

*Agente de Cura para Polímeros Sensíveis à Pressão*

[00201] Quando o polímero biocompatível é um polímero sensível à pressão, um agente de cura pode ser usado, e o dito agente de cura pode ser mudança em pressão. Em certas modalidades, o agente de cura é um agente que aumenta a pressão experimentada pelo polímero sensível à pressão.

*Agente de Cura para Polímero Sensível a Radical Livre*

[00202] Quando o polímero biocompatível é um polímero sensível a

radical livre, um agente de cura pode ser usado, e o dito agente de cura pode ser um agente que gera um radical livre.

**Combinações Exemplos de Polímero Biocompatível e Agentes de Cura**

[00203] Combinações exemplares de polímeros biocompatíveis e agentes de cura que podem ser usadas para formar hidrogéis para uso nos métodos terapêuticos e formulações oculares são providos nas Tabelas 1-5 abaixo.

**TABELA 1 – Polímero Biocompatível Contendo Quitosana**

<b>Polímero Biocompatível</b>	<b>Técnica de Cura para Formar Hidrogel</b>
hidroxibutil quitosana	Calor
N-O carboximetil quitosana	Reação com (ácido hialurônico-aldeído)
polímero de alginato-quitosana-genipina	Reação com Ca <sup>+2</sup> extracelular
copolímero de gelatina-quitosana	Reticulação enzimática via peroxidase de rábano silvestre e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
carboxilmetil quitosana	Calor
Copolímero de (carboximetilquitosana) - (alginato oxidado)	--
copolímero de quitosana-dextrano	Reticulação química
quitosana-(D)-glicose fosfato	Calor
polímero de quitosana-polilisina	Reticulação via adição Michael
copolímero de quitosana-(goma gelana)	Sensível a pH e íon
copolímero de quitosana-alginato	Reação de base Schiff
polímero de (quitosana)-(hidroxipropilmetil celulose)-(glicerina)	Calor
polímero de quitosana-(beta glicerofosfato)-hidroxietil celulose	Calor
copolímero de (carboximetil quitosana)-(carboximetil celulose)	Reação de base Schiff

TABELA 2 – Polímero Biocompatível Contendo Ácido Hialurônico

Polímero Biocompatível	Técnica de Cura para Formar Hidrogel
Ácido hialurônico	--
	Reticulação de tiodissulfeto via glutatona oxidada
	Fotorreticulação com luz visível
	Reticulação de azida-ciclo-octina por meio de química click
	Reticulação de di-hidrazida adípica - aldeído
	Reticulação de hidroxila fenólica por meio de glicose oxidase e peroxidase de rábano silvestre
copolímero de (ácido hialurônico)-(alginato reticulado)	--
copolímero de (ácido hialurônico)-(ácido poligalacturônico)	Reação de base Schiff
polímero de (ácido hialurônico)-(gelatina)-(polietileno glicol)	Reticulação de tiol-acrilato
copolímero de (ácido hialurônico)-(polietileno glicol hiper-ramificado)	Calor
polímero de (ácido hialurônico)-(colágeno)-(sericina)	Agente químico reticulado por meio de ligação amida amina
copolímero de (ácido hialurônico)-	Reticulação de tiol-vinila
mistura de ácido hialurônico e (policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona)	Calor

TABELA 3 – Polímero Biocompatível Contendo Poloxâmero

Polímero Biocompatível	Técnica de Cura para Formar Hidrogel
poloxâmero	calor
	calor e/ou fotorreticulação usando luz UV
mistura de poloxâmeros (por exemplo, mistura de poloxâmero F127, poloxâmero F68 e poloxâmero P123)	calor
polímero de (poloxâmero)-(sulfato de condroitano)-(polietileno glicol)	calor e/ou reticulação química via reação click

polímero de (ácido poli(láctico))- (poloxâmero)-(ácido poli(láctico))	calor
--	-------

TABELA 4 – Polímero Biocompatível Contendo Polietileno Glicol

Polímero Biocompatível	Técnica de Cura para Formar Hidrogel
polietileno glicol	reticulação de tiol-vinila por meio de adição Michael
	reação de tiol-maleimida
	reticulação química por meio de reação click livre de Cu bio-ortogonal
polietileno glicol estrela	química de base Schiff entre os aldeídos e as aminas
copolímero de (polietileno glicol estrela)-dextrano	reticulação de amina – aldeído
polietileno glicol funcionalizado com lisina	substituição nucleofílica
(polietileno glicol)-lactídeo	fotorreticulação usando luz visível
polímero de (polietileno glicol)-(lisina dendrítica)	substituição nucleofílica
polímero de (polietileno glicol)-(tioéster dendrítico)	troca de tiol-tioéster (ligação química nativa)
polímero de (polietileno glicol)-fibrinogênio	fotorreticulação usando luz UV
(polietileno glicol)-di-hidroxiacetona	reticulação física por afinamento com cisalhamento
copolímero de (polietileno glicol)-poliaspartil-hidrazida	sensível a pH
copolímero de (polietileno glicol) – polialanina	calor
polímero de (polietileno glicol)-(policaprolactona)-(polietileno glicol)	calor
copolímero de (polietileno glicol)-(poliéster uretana)	calor
[poli(beta-benzil L-aspartato)]-(polietileno glicol)-[poli(beta-benzil L-aspartato)]	calor
polímero de (polilisina)-(polietileno glicol)-tiramina	reticulação enzimática
polímero de policaprolactona-(polietileno glicol)-policaprolactona	calor

copolímero de poli(fenileno óxido)-polietileno glicol	reticulação por meio de peroxidase de rábano silvestre
acrilato-(polietileno glicolila)-acrilato	fotorreticulação
copolímero de polietileno glicol-polilisina	substituição nucleofílica
ácido poli(lactico-co-glicólico)-(polietileno glicol)-(ácido poli(lactico-co-glicólico))	calor
polímero de quatro braços acrilado contendo (óxido de poli(p-fenileno))-(polietileno glicol)-(óxido de poli(p-fenileno))	reticulação química com N-hidroxissuccinimida (NHS) para reação com aminas de tecido
polietileno glicol derivatizado de tetra-succinimidila e tetra-tiol	reticulação química

**TABELA 5 – Polímeros Biocompatíveis Adicionais**

<b>Material</b>	<b>Técnica de Cura para Formar Hidrogel</b>
alginato	fotorreticulado com luz visível
gelatina	reticulação enzimática
	fotorreticulação
	reticulação química por meio de reação enzimática
copolímero de polimetacrilamida – polimetacrilato	calor
copolímero de poli(metacrilamida-co-metacrilato)-goma gelana	calor e/ou reticulação de tiol por meio do e oxidação
polímero de goma gelana – carragenana kappa	reticulação ativada por íon
gelana tiolada	calor e/ou reticulação química
copolímero de 2-metacrilóxi-etil fosforilcolina	reticulação física sensível ao pH
amido-sulfobetaina acilada	reação click tipo Michael
composto betaína	radical livre por meio de reticulador dissulfeto
pHEMA-co-APMA-poliamidoamina	Fotorreticulado usando luz UV

polímero de (ácido vinil fosfônico)-acrilamida	--
poli(6-aminoexil propileno fosfato)	fotorreticulado por luz UV
poloxamina acrilada	calor e reticulação por meio de adição Michael
pululano	reticulação enzimática
copolímero de (poli(vinil álcool))- (carboximetil celulose)	--
poli(N-isopropilacrilamida)	calor
poli(fosfazeno)	calor
dendrímico de poliamidoamina	reticulação química por meio de adição de Michael
carboximetil quitano	Fotorreticulação com luz UV
copolímero de colágeno-(ácido poli(glicólico))	calor
copolímero de (dendrímico de poliamidoamina)-dextrano	reticulação por reação de base Schiff
polímero de (glicosaminoglicano)-(polipeptídeo)	calor
copolímero de (ulvano)-(poli-isopropilacrilamida)	calor

### **Quantidade Relativa de Polímero Biocompatível e Agente de Cura**

[00204] Os métodos terapêuticos e composições para formação de um hidrogel podem ser caracterizados de acordo com quantidade relativa de polímero biocompatível e, quando presente, agente de cura usado. Portanto, em certas modalidades, a razão em mol de (i) polímero biocompatível para (ii) agente de cura (quando o agente de cura é um material físico que pode ser quantificado) está na faixa de 10:1 a 1:10. Em certas modalidades, a razão em mol de (i) polímero biocompatível para (ii) agente de cura (quando o agente de cura é um material físico que pode ser quantificado) está na faixa de 5:1 a 1:5. Em certas modalidades, a razão em mol de (i) polímero biocompatível para (ii) agente de cura (quando o agente de cura é um material físico que pode ser quantificado) está na faixa de 2:1 a 1:2.

### **Características de Administração de Polímero Biocompatível e**

**Agente de Cura**

[00205] O método pode ser caracterizado ainda de acordo com se o polímero biocompatível e o agente de cura, quando presentes, são administrados juntos como uma composição única à cavidade vítrea do olho do indivíduo ou, alternativamente, o polímero biocompatível e o agente de cura são administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Em certas modalidades, o polímero biocompatível e o agente de cura são administrados juntos como uma composição única à cavidade vítrea do olho do indivíduo. A composição única pode compreender ainda, por exemplo, um carreador líquido farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo.

[00206] Em certas outras modalidades, o polímero biocompatível e o agente de cura são administrados separadamente à cavidade vítrea do olho do indivíduo. Mesmo quando administrados separadamente, o polímero biocompatível pode ser administrado como uma formulação ocular líquida compreendendo um carreador líquido farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo. Isso facilita administração fácil do polímero biocompatível através de portas cirúrgicas no olho do indivíduo. Similarmente, o agente de cura, quando ele é um material físico, pode ser administrado como uma formulação ocular líquida compreendendo um carreador líquido farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo. Isso facilita administração fácil do agente de cura através de portas cirúrgicas no olho do indivíduo.

[00207] Uma formulação líquida contendo (i) um polímero biocompatível e/ou o agente de cura e (ii) um carreador líquido farmacologicamente aceitável para administração ao olho de um indivíduo podem ser caracterizados ainda de acordo com a viscosidade da formulação. Em certas modalidades, a formulação líquida tem uma



viscosidade centro de 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200% ou 300% de água. Em certas outras modalidades, a formulação líquida tem uma viscosidade de modo que ela pode ser administrada através de uma agulha tendo um gauge de menos do que ou igual a 23 usando uma força de não mais do que 5N. Em certas modalidades, a formulação líquida tem uma viscosidade de modo que 1-2 mL da formulação líquida podem ser administrados dentro de 3 minutos usando uma agulha tendo um gauge de menos do que ou igual a 23 usando uma força de não mais do que 5N.

[00208] Em uma modalidade mais específica, um polímero biocompatível e/ou o agente de cura (quando presente) são providos em uma composição farmacêutica aquosa para administração ao olho. Tais composições farmacêuticas aquosas são desejavelmente líquidas de baixa viscosidade. Em modalidades, os líquidos exibem uma viscosidade na faixa de 0,004 Pa\*s a 0,5 Pa\*s, incluindo todos os valores e faixas, tal como 0,010 Pa\*s a 0,05 Pa\*s.

### **Etapa Adicional de Remoção de Humor Vítreo do Olho**

[00209] Os métodos providos podem compreender ainda opcionalmente a etapa de remoção de humor vítreo do olho antes da administração do polímero nucleofuncional e do polímero eletrofuncional.

## **II. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS OCULARES INJETÁVEIS**

[00210] Composições farmacêuticas compreendendo (i) um polímero nucleofuncional e/ou um polímero eletrofuncional e (ii) um carreador farmacêuticamente aceitável para administração ao olho. Preferivelmente, uma composição farmacêutica líquida é também provida. A invenção também provê composições farmacêuticas compreendendo (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos -OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais -R<sup>1</sup>-SH, (iii) pelo

menos um grupo polietileno glicolila e (iv) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquila})$ ;  $R_1$  é um ligante contendo éster e (b) um carreador farmacologicamente aceitável para administração ao olho são também providos. Preferivelmente, a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica líquida. O carreador farmacologicamente aceitável pode ser água ou qualquer outro líquido adequado para administração ao olho de um indivíduo.

[00211] Um outro aspecto da invenção provê (a) um polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$ , (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos  $-OC(O)-(C_1-C_6 \text{ alquila})$ ; (b) um polímero de poli(etileno glicol); e (c) um carreador farmacologicamente aceitável aquoso para administração ao olho de um indivíduo. Em certas modalidades, a formulação compreende ainda um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol. As características mencionadas na Seção II acima caracterizando, por exemplo, o polímero nucleofuncional, um polímero de poli(etileno glicol) e a formulação são reiteradas aqui.

[00212] Em certas modalidades, a invenção provê composições farmacêuticas compreendendo (i) um polímero biocompatível descrito aqui e (ii) um carreador farmacologicamente aceitável para administração ao olho. Preferivelmente, a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica líquida. O carreador farmacologicamente aceitável pode ser água ou qualquer outro líquido adequado para administração ao olho do indivíduo.

[00213] A composição farmacêutica é estéril e pode conter opcionalmente um conservante, antioxidantes e/ou modificador de viscosidade. Modificadores de viscosidade exemplares incluem, por exemplo, acácia, ágar, ácido algínico, bentonita, carbômeros,

carboximetilcelulose cálcica, carboximetilcelulose sódica, carragenana, ceratonia, álcool de cetoestearila, quitosana, dióxido de silício coloidal, ciclometicona, etilcelulose, gelatina, glicerina, beenato de glicerila, goma guar, hectorita, óleo vegetal hidrogenado tipo I, hidroxietil celulose, hidroxietilmetil celulose, hidroxipropil celulose, amido de hidroxipropila, hipromelose, silicato de magnésio e alumínio, maltodextrina, metilcelulose, polidextrose, poli(etileno glicol), poli(metilvinil éter/anidrido maleico), ftalato de acetato de polivinila, álcool de polivinila, cloreto de potássio, povidona, alginato de propileno glicol, saponita, alginato de sódio, cloreto de sódio, álcool de estearila, sacarose, sulfobutiléter (3-ciclodextrina, tragacanto, goma xantana e seus derivados e misturas. Em algumas modalidades, o modificador de viscosidade é um bioadesivo ou compreende um polímero bioadesivo.

[00214] Em algumas modalidades, a concentração do modificador de viscosidade na composição farmacêutica varia de a partir de 0,1 a 20% em peso. Em certas modalidades, a concentração do modificador de viscosidade na composição farmacêutica varia de a partir de 5 a 20% em peso. Em certas modalidades, a concentração do modificador de viscosidade na composição farmacêutica é menos do que 20%, menos do que 15%, menos do que 10%, menos do que 9%, menos do que 8%, menos do que 7%, menos do que 6%, menos do que 5%, menos do que 4%, menos do que 3%, menos do que 2%, menos do que 1,8%, menos do que 1,6%, menos do que 1,5%, menos do que 1,4%, menos do que 1,2%, menos do que 1%, menos do que 0,9%, menos do que 0,8%, menos do que 0,7%, menos do que 0,6%, menos do que 0,5%, menos do que 0,4%, menos do que 0,3%, menos do que 0,2% ou menos do que 0,1% em peso.

[00215] A composição farmacêutica pode ser caracterizada ainda de acordo com sua viscosidade. Em certas modalidades, a viscosidade da composição farmacêutica é menos do que 4000 cP, menos do que 2000

cP, menos do que 1000 cP, menos do que 800 cP, menos do que 600 cP, menos do que 500 cP, menos do que 400 cP, menos do que 200 cP, menos do que 100 cP, menos do que 80 cP, menos do que 60 cP, menos do que 50 cP, menos do que 40 cP, menos do que 20 cP, menos do que 10 cP, menos do que 8 cP, menos do que 6 cP, menos do que 5 cP, menos do que 4 cP, menos do que 3 cP, menos do que 2 cP, menos do que 1 cP. Em algumas modalidades, a viscosidade da composição farmacêutica é pelo menos 4.000 cP, pelo menos 2.000 cP, pelo menos 1.000 cP, pelo menos 800 cP, pelo menos 600 cP, pelo menos 500 cP, pelo menos 400 cP, pelo menos 200 cP, pelo menos 100 cP, pelo menos 80 cP, pelo menos 60 cP, pelo menos 50 cP, pelo menos 40 cP, pelo menos 20 cP, pelo menos 10 cP, pelo menos 8 cP, pelo menos 6 cP, pelo menos 5 cP, pelo menos 4 cP, pelo menos 3 cP, pelo menos 2 cP, pelo menos 1 cP. Em certas modalidades, a viscosidade da composição farmacêutica é cerca de 4,000 cP, cerca de 2,000 cP, cerca de 1,000 cP, cerca de 800 cP, cerca de 600 cP, cerca de 500 cP, cerca de 400 cP, cerca de 200 cP, cerca de 100 cP, cerca de 80 cP, cerca de 60 cP, cerca de 50 cP, cerca de 40 cP, cerca de 20 cP, cerca de 10 cP, cerca de 8 cP, cerca de 6 cP, cerca de 5 cP, cerca de 4 cP, cerca de 3 cP, cerca de 2 cP, cerca de 1 cP. Em algumas modalidades, a viscosidade da viscosidade da composição farmacêutica é entre cerca de 5 cP e 50 cP.

[00216] A composição farmacêutica pode ser caracterizada ainda de acordo com seu pH. Em certas modalidades, a composição farmacêutica tem um pH na faixa de a partir de cerca de 5 a cerca de 9 ou cerca de 6 a cerca de 8. Em certas modalidades, a composição farmacêutica tem um pH na faixa de a partir de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Em certas modalidades, a composição farmacêutica tem um pH de cerca de 7.

[00217] Em certas modalidades, a composição farmacêutica contém

água, e a formulação tem um pH na faixa de cerca de 7,1 a cerca de 7,7. Em certas modalidades, a composição farmacêutica contém água, e a formulação tem um pH na faixa de cerca de 7,1 a cerca de 7,6, cerca de 7,1 a cerca de 7,5, cerca de 7,1 a cerca de 7,4, cerca de 7,2 a cerca de 7,6, cerca de 7,2 a cerca de 7,5, cerca de 7,2 a cerca de 7,4, cerca de 7,2 a cerca de 7,3, cerca de 7,3 a cerca de 7,7, cerca de 7,3 a cerca de 7,6, cerca de 7,3 a cerca de 7,5, cerca de 7,3 a cerca de 7,4, cerca de 7,4 a cerca de 7,7, cerca de 7,4 a cerca de 7,6 ou cerca de 7,4 a cerca de 7,5. Em certas modalidades, a composição farmacêutica contém água, e a formulação tem um pH na faixa de cerca de 7,3 a cerca de 7,5. Em certas modalidades, a composição farmacêutica contém água, e a formulação tem um pH de cerca de 7,4.

[00218] A composição farmacêutica pode ser caracterizada ainda de acordo com a osmolalidade e a presença e/ou identidade de sais. Por exemplo, em certas modalidades, a composição farmacêutica tem uma osmolalidade na faixa de cerca de 280 mOsm / kg a cerca de 315 mOsm / kg. Em certas modalidades, a composição farmacêutica tem uma osmolalidade na faixa de cerca de 280 mOsm / kg a cerca de 300 mOsm / kg. Em certas modalidades, a composição farmacêutica tem uma osmolalidade na faixa de cerca de 285 mOsm / kg a cerca de 295 mOsm / kg. Em certas modalidades, a composição farmacêutica tem uma osmolalidade de cerca de 290 mOsm / kg. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda um sal de metal alcalino. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda um sal de haleto de metal alcalino, um sal de haleto de metal alcalino-terroso ou uma combinação dos mesmos. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda cloreto de sódio. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio ou uma combinação de dois ou mais dos acima.

[00219] A composição farmacêutica pode ser caracterizada ainda de acordo com as características do polímero nucleofuncional descrito acima.

#### **IV. ESTOJOS (KITS) PARA USO EM APLICAÇÕES MÉDICAS**

[00220] Um outro aspecto da invenção provê um estojo para tratamento de um distúrbio. O estojo compreende: i) instruções para obter um dos métodos descritos aqui (por exemplo, método para contato de tecido retinal no olho de um indivíduo com um hidrogel, métodos para suporte de tecido renal e métodos para tratamento de um indivíduo com um descolamento da retina); e ii) um polímero nucleofuncional descrito aqui, um polímero eletrofuncional descrito aqui e/ou formulação descrita aqui. Em certas modalidades, o estojo compreende: i) instruções para obter um dos métodos descritos aqui (por exemplo, método para contato de tecido renal no olho de um indivíduo com um hidrogel, métodos para suporte de tecido renal e métodos para tratamento de um indivíduo com um descolamento da retina; e ii) um polímero biocompatível descrito aqui e/ou agente de cura (quando presente como um material) descrito aqui. Em certas modalidades, um ou mais dos polímeros descritos aqui para formação de um hidrogel podem ser fornecidos como uma formulação liofilizada que pode ser reconstituída com um diluente antes da administração. Em certas modalidades, a formulação liofilizada dissolve completamente no diluente em cerca de 15 minutos ou menos em temperatura ambiente. Em algumas modalidades, a formulação liofilizada tem uma vida de prateleira de pelo menos 12 meses. Em certas modalidades, o volume de solução de formação de hidrogel administrada ao indivíduo é suficiente para encher a cavidade do olho do indivíduo. Em algumas modalidades, a volume suficiente para encher a cavidade do olho é pelo menos 6 mL. Em certas modalidades, o volume suficiente para encher a cavidade do olho é menos do que 6 mL.

[00221] A descrição acima descreve aspectos e modalidades

múltiplos da invenção. O pedido de patente compreende especificamente todas as combinações e permutas dos aspectos e modalidades.

### **EXEMPLOS**

[00222] A invenção agora sendo descrita de modo geral, será compreendida mais prontamente com referência aos exemplos que seguem, que são incluídos apenas para propósitos de ilustração de certos aspectos e modalidades da presente invenção, e não pretendem limitar a invenção.

### **EXEMPLO 1 – ANÁLISE DE SOLUBILIDADE DE UM POLÍMERO DE POLI(VINIL ÁLCOOL) TIOLADO E PREPARAÇÃO DE HIDROGÉIS EXEMPLARES**

[00223] A habilidade de PEG 400 em reduzir a quantidade de tempo requerida para dissolver um polímero de poli(vinil álcool) tiolado em solução salina tamponada com fosfato foi avaliada. Impacto de PEG 400 sobre formação de um hidrogel a partir de uma solução salina tamponada com fosfato contendo PEG 400, polímero de poli(vinil álcool) tiolado e um diacrilato de poli(etileno glicol) foi avaliada. Procedimentos e resultados experimentais são providos abaixo.

#### **Parte I – Procedimentos Experimentais**

[00224] Polímero de poli(vinil álcool) tiolado tendo um peso molecular ponderal médio de aproximadamente 31.000 g/mol foi adicionado a uma solução de solução salina tamponada com fosfato que continha ou não continha um polímero de poli(etileno glicol) tendo um peso molecular numérico médio de aproximadamente 400 g/mol. A concentração de polímero de poli(vinil álcool) tiolado na solução salina tamponada com fosfato era aproximadamente 8% p/v. A temperatura da solução de solução salina tamponada com fosfato foi mantida ou em temperatura ambiente (R.T.) ou aproximadamente 50° C, e monitorada para determinar o tempo necessário para todo o polímero de poli(vinil álcool)

tiolado dissolver. Uma vez todo o polímero de poli(vinil álcool) tiolado tendo dissolvido na solução de solução salina tamponada com fosfato, as amostras foram testadas para o tempo para reticular com diacrilato de poli(etileno glicol). A solução de PVA foi aquecida para 37° C, diacrilato de poli(etileno glicol) foi adicionado à solução aquecida e o tempo para reticulação foi medido. O diacrilato de poli(etileno glicol) tinha um peso molecular ponderal médio de aproximadamente 3.400 g/mol. A concentração de diacrilato de poli(etileno glicol) na solução aquecida era aproximadamente 4% p/v).

[00225] O polímero de poli(vinil álcool) tiolado é um polímero de poli(vinil álcool) em que uma porção dos grupos hidroxila no polímero foi substituída com  $-OC(O)CH_2CH_2-SH$ . O polímero de poli(vinil álcool) tiolado foi preparado a partir de poli(vinil álcool) com base em procedimentos descritos em Ossipov e outros em *Macromolecules* (2008), vol. 41(11), páginas 3971-3982.

## Parte II – Resultados

[00226] Os resultados do experimento são providos na Tabela 6 abaixo.

TABELA 6

No.	Porcentagem de tiação (em PVA) (%)	Quantidade de PEG 400 na solução de PBS (% p/v)	Tempo para Dissolver PVA Tiolado (min)	Temperatura de Dissolução (°C)	Tempo para Reticulação após Adição de PEG-Diacrilato (min)
1	5,625	0	25	50	2
2	5,625	5	11	50	2,8
3	5,275	0	47	50	2,3
4	5,275	5	19	R.T.	6
5	5,275	5	22	R.T.	7
6	6,125	5	8	R.T.	2,5
7	6,125	0	52	R.T.	2,5
8	NA	5	9	R.T.	3
9	NA	0	41	R.T.	2,5

NA significa dados não disponíveis



## **EXEMPLO 2 – ESPECIFICAÇÃO DE DESEMPENHO PARA HIDROGÉIS EXEMPLARES**

[00227] A tabela que segue provê várias especificações de desempenho para hidrogéis exemplares formados através dos métodos, composições e formulações descritos aqui.

TABELA 7

<b>Necessidade do Usuário</b>	<b>Especificação</b>	<b>Necessidade Exemplar</b>
1. Pode ser provido como um estojo de uso único com todos os materiais necessários para preparar e introduzir de um amaneira estéril hidrogel suficiente para tamponar um olho pós-vitrectomia	1.1 Volume de solução de hidrogel suficiente para encher um olho	≥ 6 ml
	1.1.1 Volume de PVA tiolado após reconstituição	≥ 3 ml
	1.1.2 Volume de diacrilato PEG após reconstituição	≥ 3 ml
	1.2.1 Volume da seringa suficiente para injeção de solução mista	10 ml min
	1.3 Quantidade de diluentes provida é pelo menos 110% de volume requerido para o procedimento	≥ 6,5 ml
	1.4 Dispositivos-acessórios devem ser estéreis	SAL > 10 <sup>-6</sup>
	1.5 Diluente, t-PVA e PEGDA devem ser estéreis	Estéril
	1.6 DI da cânula grande o suficiente para administrar solução de hidrogel	≥ 25 Ga
	1.7 Porosidade do filtro pequena o suficiente para remover bolhas de ar	≤ 5 μm
2. O dispositivo é um hidrogel seguro e biocompatível para tamponar a retina	2.1 Satisfaz as exigências de biocompatibilidade pelo FDA	Passar pelo conjunto de testes ISO 10993

2.1.1 Citotoxicidade	Não citotóxico
2.1.2 Sensibilização	Não sensibilizante
2.1.3 Irritação	Não irritante
2.1.4 Toxicidade Sistêmica Aguda	Não tóxico
2.1.5 Toxicidade Sistêmica Subaguda	Não tóxico
2.1.6 Pirogenicidade Medicada do Material	Sem componentes pirogênicos
2.1.7 Implante	NSD em resposta a tecido comparado com tecido ocular normal
2.1.8 Genotoxicidade	Sem componentes clastogênicos
2.2 Nenhum aumento clinicamente significativo em pressão intraocular	IOP < 35 mmHg
2.3 Limite de endotoxina para hidrogel injetado	< 0,2 EU/mL
2.4 Inchamento máximo	< 50%
2.5 pH de soluções de hidrogel reconstituídas	7,2-7,6
2.6 Osmolalidade de soluções de hidrogel reconstituídas	275-350 mOsm/kg
2.7 Calor de reação	< 2 °C
2.8 Tempo de degradação	> 7 dias, < 30 dias
2.9 Tamanho de componentes de degradação	< 100 kDa
2.10 Esterilidade	Estéril

	2.11 Particulatos	≤50 partículas/mL > 10um, ≤ 2 partículas > 25 um
	2.12 Compatível com IOLs	Nenhuma mudança em transparência IOL
	2.13 Toxicidade sub-retinal	Não tóxico
3. Prover tamponamento para toda a superfície retinal	3.1 Volume de solução de hidrogel suficiente para encher um olho	≥ 6 ml
	3.2 Módulo de Armazenamento G em cura total	> 1000 Pa
	3.3 Inchamento para assegurar enchimento consistente	> 5% & < 20% dentro das primeiras 24 horas
4. O estojo deve ter condições de armazenamento ou manuseamento similares a um fluido intraocular não gasoso	4.1 Condições de armazenamento	Estável em TA (15-25 C)
	4.2 Vida de prateleira	≥ 12 meses
	4.3 Transporte & Distribuição	Nenhuma mudança em propriedades
	4.4 Integridade de Fechamento do Recipiente	Satisfaz ISO 8362
	4.5 Tamanho da embalagem	< 50 pol cu
5. O estojo integra a fluxos de trabalho de cirurgia retinal existentes	5.1 Tempo para preparar o sistema	< 15 minutos
	5.2 Tempo de reticulação	3 ± 2 minutos
	5.3 Vida útil das soluções de polímero	≥ 30 minutos
	6.4 Força para injetar	< 5 N
6. Os componentes do	6.1 Compatibilidade da cânula	25 Ga max

estojo são compatíveis com portas de vitrectomia padrão	6.2 Luer locks em acessórios	Satisfaz os padrões luer
7. Preparação para introdução no olho deve ser fácil	7.1 Os polímeros liofilizados dissolvem rapidamente sem aquecimento	Dissolve em 15 minutos ou menos na temperatura ambiente
	7.2 Fácil de preparar	Enfermeira de preparação " <i>prep nurse</i> " pode preparar soluções para mistura
8. O hidrogel reticula rapidamente após injeção no olho	8.1 Tempo de reticulação	3 ± 2 minutos
9. O hidrogel demonstra não inferioridade a padrão de cuidado	9.1 Taxa de novo descolamento	Não inferior a Padrão de Cuidado
	9.3 Acuidade visual em 7 dias	Não inferior a Padrão de Cuidado
10. O operador é capaz de determinar quando hidrogel suficiente foi introduzido no olho	10.1 Interface ar-líquido visível	RI > 1,0
11. A visão dos operadores da retina permanece desobstruída quando do término do procedimento e no pós-	11.1 Transparência – absorbância no espectro visível	< 10% entre 390 e 700 nm
	11.2 Índice de refração igual para o corpo vítreo	1,32-1,34

operatório	11.3 Particulatos	≤50 partículas/mL > 10um, ≤ 2 partículas > 25 um
	11.4 Bolhas de ar aprisionadas	< 100/ 8 ml
12. Os pacientes com acuidade visual não corrigida permanecem sem ser afetados pós-operatoriamente e durante o tempo de residência	12.1 Índice de Refração igual ao vítreo	1,32-1,34
	12.2 Transparência – absorbância no espectro visível	< 10% entre 390 e 700 nm
	12.3 Particulatos	≤50 partículas/mL > 10um, ≤ 2 partículas > 25 um
	12.4 Degrada sem formação de particulado visível	≤50 partículas/mL > 10um, ≤ 2 partículas > 25 um
13. A pressão intraocular permanece clinicamente segura durante todo o tempo de residência	13.1 IOP	< 35 mm Hg
	13.2 Inchamento	< 50%
14. O hidrogel degrada e difunde a partir do olho e sai do corpo de modo seguro	14.1 Tempo de Degradação	< 30 dias
	14.2 Tamanho dos componentes de degradação	< 100 kDa
		Componentes de degradação não tóxicos

15. O paciente tem recuperação visual não corrigida mais rápida e não precisa ficar com o rosto para baixo no pós-operatório. Quaisquer restrições de posicionamento no pós-operatório ou de viagem aérea devem ser requeridas	15.1 Acuidade Visual Corrigida Habitual	Dentro de 3 linhas de acuidade pós-operatória em 75% dos pacientes em uma semana
16. Remoção é possível	16.1 O hidrogel reticulado pode ser quebrado e aspirado	Corte de vitrectomia e dispositivos de aspiração padrão
17. Não evita que o médico realiza retinopexia com <i>laser</i> através do Hidrogel Pykus	17.1 Transparência – absorbância no espectro visível	< 10% entre 400 e 600 nm

### **INCORPORAÇÃO A TÍTULO DE REFERÊNCIA**

[00228] Todas as referências citadas aqui são aqui incorporadas a título de referência em sua totalidade.

### **EQUIVALENTES**

[00229] A invenção pode ser concretizada em outras formas específicas sem se afastar de seu espírito ou características essenciais. As modalidades acima devem, portanto, ser consideradas em todos os aspectos ilustrativas ao invés de limitantes da invenção descrita aqui. O escopo da invenção é então indicado pelas reivindicações apenas ao invés da descrição acima, e todas as mudanças que estiverem dentro do significado e faixa de equivalência das reivindicações pretendem ser compreendidas aqui.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de contato de tecido da retina em um olho de um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende:

a. administrar à cavidade vítrea do olho do indivíduo uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional, (ii) um polímero nucleofuncional e (iii) um polímero de poli(etileno glicol); e

b. permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea;

em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH e (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais – R<sup>1</sup>-SH, em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster; e

em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem uma descontinuidade física no tecido da retina, um rasgo no tecido da retina, uma ruptura no tecido da retina ou um orifício no tecido da retina.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o tecido da retina é contactado em um indivíduo tendo sofrido cirurgia para um orifício macular, tendo sofrido cirurgia para remover pelo menos uma porção de uma membrana epirretiana, tendo sofrido uma vitrectomia para tração vitreomacular, tendo um descolamento da retina regmatógeno, tendo descolamento da retina tracional ou tendo descolamento seroso da retina.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 200 g/mol a cerca de 1.000 g/mol.

5. Método de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ .

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o polímero de poli(vinil álcool) biocompatível é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado com um grau de hidrólise de pelo menos 85%.

7. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o polímero de poli(vinil álcool) biocompatível é um polímero de poli(vinil álcool) totalmente hidrolisado ou substancialmente totalmente hidrolisado.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o grupo tiofuncional  $-R^1-SH$  é  $-OC(O)-(CH_2CH_2)-SH$ .

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de até cerca 75.000 g/mol.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível selecionado de um polímero de polialquileno e polieteroalquileno, cada um sendo substituído por pelo menos um grupo reativo a tiol.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio de até cerca de 15.000 g/mol.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a razão em mol dos (i) grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  para o (ii) grupo reativo a tiol está



na faixa de 10:1 a 1:10, 5:1 a 1:1 ou 2:1 a 1:1.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o hidrogel tem um índice refrativo maior do que 1,0.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o hidrogel tem uma transparência de pelo menos 95% para luz no espectro visível quando medido através do hidrogel tendo uma espessura de 2 cm.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o hidrogel tem um tempo de gelação de menos do que cerca de 10 minutos após combinar o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional ou de a partir de cerca de 1 minuto a cerca de 5 minutos após combinar o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o hidrogel sofre biodegradação completa do olho do indivíduo dentro de cerca de 3 dias a cerca de 7 dias, cerca de 1 semana a cerca de 4 semanas, cerca de 2 semanas a cerca de 8 semanas ou cerca de 4 semanas a cerca de 6 meses ou dentro de 12 meses ou 24 meses.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o hidrogel tem uma meia-vida de biodegradação na faixa de a partir de cerca de 1 semana a cerca de 3 semanas ou de a partir de cerca de 8 semanas a cerca de 15 semanas quando disposto dentro da cavidade vítrea do olho.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o hidrogel gera uma pressão dentro do olho de menos do que cerca de 35 mmHg ou de a partir de cerca de 20 mmHg a cerca de 35 mmHg.

19. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o polímero eletrofuncional, o polímero nucleofuncional e o polímero de poli(etileno glicol) são cada um administrados como composições farmacêuticas aquosas líquidas separadas ou juntas como uma composição farmacêutica aquosa líquida, única, à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o polímero nucleofuncional e o polímero de poli(etileno glicol) são administrados juntos como uma composição farmacêutica aquosa líquida, única, à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única compreendem o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 30% p/v.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única compreendem o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 22, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única compreendem o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única têm um pH na faixa de cerca de 7,2 a cerca de 7,6 ou têm um pH de cerca de

7,4.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 24, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única compreendem solução salina tamponada com fosfato.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 25, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única têm uma osmolalidade na faixa de cerca de 275 mOsm/kg a cerca de 350 mOsm/kg.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que o polímero de poli(etileno glicol) é PEG 400 ou PEGDA.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  e tendo uma porcentagem de tiolação de até cerca de 30% ou em uma faixa de cerca de 1% a cerca de 10%, cerca de 5% a cerca de 10% ou cerca de 5% a cerca de 7%.

29. Composição farmacêutica injetável, caracterizada pelo fato de que compreende:

a. um polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$  e (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster;

b. um polímero de poli(etileno glicol); e

c. carreador aquoso farmacêuticamente aceitável.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um polímero

eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 30% p/v.

32. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 31, caracterizada pelo fato de que o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 200 g/mol a cerca de 1.000 g/mol.

33. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 32, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v.

34. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 33, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v.

35. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 34, caracterizada pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ .

36. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 35, caracterizada pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível, com um grau de hidrólise de pelo menos 85%.

37. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 36, caracterizada pelo fato de que o grupo tiofuncional  $-R^1-SH$  é  $-OC(O)-(CH_2CH_2)-SH$ .

38. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 37, caracterizada pelo fato de que o polímero nucleofuncional tem um peso molecular numérico médio de até cerca de 75.000 g/mol.

39. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 38, caracterizada pelo fato de que o polímero eletrofuncional é selecionado de um polímero de polialquileno e polieteroalquileno cada um sendo substituído por pelo menos um grupo reativo a tiol.

40. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 39, caracterizada pelo fato de que o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio de até cerca de 15.000 g/mol.

41. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 40, caracterizada pelo fato de que o polímero de poli(etileno) é PEG 400 ou PEGDA.

42. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 41, caracterizada pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  e tendo uma porcentagem de tiolação de até cerca de 30% ou em uma faixa de cerca de 1% a cerca de 10%, cerca de 5% a cerca de 10% ou cerca de 5% a cerca de 7%.

43. Uso de uma quantidade eficaz de:

- (i) um polímero eletrofuncional,
- (ii) um polímero nucleofuncional, e
- (iii) um polímero de poli(etileno glicol);

caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição farmacêutica injetável e/ou um hidrogel no tratamento de uma descontinuidade física no tecido da retina, um rasgo no tecido da

retina, uma ruptura no tecido da retina ou um orifício no tecido da retina em um indivíduo;

em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH e (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais – R1-SH, em que R1 é um ligante contendo éster; e

em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de contato de tecido da retina em um olho de um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende:

a. administrar à cavidade vítrea do olho do indivíduo uma quantidade eficaz de (i) um polímero eletrofuncional, (ii) um polímero nucleofuncional e (iii) um polímero de poli(etileno glicol); e

b. permitir que o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional reajam para formar um hidrogel na cavidade vítrea;

em que o polímero nucleofuncional é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH e (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais – R<sup>1</sup>-SH, em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster; e

em que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem uma descontinuidade física no tecido da retina, um rasgo no tecido da retina, uma ruptura no tecido da retina ou um orifício no tecido da retina.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o tecido da retina é contactado em um indivíduo tendo sofrido cirurgia para um orifício macular, tendo sofrido cirurgia para remover pelo menos uma porção de uma membrana epirretiana, tendo sofrido uma vitrectomia para tração vitreomacular, tendo um descolamento da retina regmatógeno, tendo descolamento da retina tracional ou tendo descolamento seroso da retina.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 200 g/mol a cerca de 1.000 g/mol.

5. Método de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ .

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o polímero de poli(vinil álcool) biocompatível é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado com um grau de hidrólise de pelo menos 85%.

7. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o polímero de poli(vinil álcool) biocompatível é um polímero de poli(vinil álcool) totalmente hidrolisado ou substancialmente totalmente hidrolisado.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o grupo tiofuncional  $-R^1-SH$  é  $-OC(O)-(CH_2CH_2)-SH$ .

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o polímero nucleofuncional tem um peso molecular ponderal médio de até cerca 75.000 g/mol.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o polímero eletrofuncional é um polímero biocompatível selecionado de um polímero de polialquileno e polieteroalquileno, cada um sendo substituído por pelo menos um grupo reativo a tiol.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio de até cerca de 15.000 g/mol.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a razão em mol dos (i) grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  para o (ii) grupo reativo a tiol está



na faixa de 10:1 a 1:10, 5:1 a 1:1 ou 2:1 a 1:1.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o hidrogel tem um índice refrativo maior do que 1,0.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o hidrogel tem uma transparência de pelo menos 95% para luz no espectro visível quando medido através do hidrogel tendo uma espessura de 2 cm.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o hidrogel tem um tempo de gelação de menos do que cerca de 10 minutos após combinar o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional ou de a partir de cerca de 1 minuto a cerca de 5 minutos após combinar o polímero nucleofuncional e o polímero eletrofuncional.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o hidrogel sofre biodegradação completa do olho do indivíduo dentro de cerca de 3 dias a cerca de 7 dias, cerca de 1 semana a cerca de 4 semanas, cerca de 2 semanas a cerca de 8 semanas ou cerca de 4 semanas a cerca de 6 meses ou dentro de 12 meses ou 24 meses.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o hidrogel tem uma meia-vida de biodegradação na faixa de a partir de cerca de 1 semana a cerca de 3 semanas ou de a partir de cerca de 8 semanas a cerca de 15 semanas quando disposto dentro da cavidade vítrea do olho.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o hidrogel gera uma pressão dentro do olho de menos do que cerca de 35 mmHg ou de a partir de cerca de 20 mmHg a cerca de 35 mmHg.

19. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o polímero eletrofuncional, o polímero nucleofuncional e o polímero de poli(etileno glicol) são cada um administrados como composições farmacêuticas aquosas líquidas separadas ou juntas como uma composição farmacêutica aquosa líquida, única, à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o polímero nucleofuncional e o polímero de poli(etileno glicol) são administrados juntos como uma composição farmacêutica aquosa líquida, única, à cavidade vítrea do olho do indivíduo.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única compreendem o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 30% p/v.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única compreendem o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 22, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única compreendem o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única têm um pH na faixa de cerca de 7,2 a cerca de 7,6 ou têm um pH de cerca de

7,4.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 24, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única compreendem solução salina tamponada com fosfato.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 25, caracterizado pelo fato de que as composições farmacêuticas separadas ou a composição farmacêutica única têm uma osmolalidade na faixa de cerca de 275 mOsm/kg a cerca de 350 mOsm/kg.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que o polímero de poli(etileno glicol) é PEG 400 ou PEGDA.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  e tendo uma porcentagem de tiolação de até cerca de 30% ou em uma faixa de cerca de 1% a cerca de 10%, cerca de 5% a cerca de 10% ou cerca de 5% a cerca de 7%.

29. Composição farmacêutica injetável, caracterizada pelo fato de que compreende:

a. um polímero nucleofuncional que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos  $-OH$  e (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  em que  $R^1$  é um ligante contendo éster;

b. um polímero de poli(etileno glicol); e

c. carreador aquoso farmacêuticamente aceitável.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um polímero

eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o polímero de poli(etileno glicol) em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 30% p/v.

32. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 31, caracterizada pelo fato de que o polímero de poli(etileno glicol) tem um peso molecular numérico médio na faixa de a partir de cerca de 200 g/mol a cerca de 1.000 g/mol.

33. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 32, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o polímero nucleofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v.

34. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 33, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o polímero eletrofuncional em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% p/v a cerca de 15% p/v.

35. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 34, caracterizada pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$ .

36. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 35, caracterizada pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) parcialmente hidrolisado, biocompatível, com um grau de hidrólise de pelo menos 85%.

37. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 36, caracterizada pelo fato de que o grupo tiofuncional  $-R^1-SH$  é  $-OC(O)-(CH_2CH_2)-SH$ .

38. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 37, caracterizada pelo fato de que o polímero nucleofuncional tem um peso molecular numérico médio de até cerca de 75.000 g/mol.

39. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 38, caracterizada pelo fato de que o polímero eletrofuncional é selecionado de um polímero de polialquileno e polieteroalquileno cada um sendo substituído por pelo menos um grupo reativo a tiol.

40. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 39, caracterizada pelo fato de que o polímero eletrofuncional tem um peso molecular ponderal médio de até cerca de 15.000 g/mol.

41. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 40, caracterizada pelo fato de que o polímero de poli(etileno) é PEG 400 ou PEGDA.

42. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 41, caracterizada pelo fato de que o polímero nucleofuncional é um polímero de poli(vinil álcool) biocompatível substituído por uma pluralidade de grupos tiofuncionais  $-R^1-SH$  e tendo uma porcentagem de tiolação de até cerca de 30% ou em uma faixa de cerca de 1% a cerca de 10%, cerca de 5% a cerca de 10% ou cerca de 5% a cerca de 7%.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS, FORMULAÇÕES CONTENDO POLÍMERO E COMPOSIÇÕES DE POLÍMERO PARA TRATAMENTO DE DESCOLAMENTO DA RETINA E OUTROS DISTÚRBIOS OCULARES"**.

A presente invenção refere-se a métodos, formulações contendo polímero e composições de polímero para tratamento de descolamento da retina e outros distúrbios oculares, onde os métodos empregam composições de polímero ou formulações contendo polímero que podem formar um hidrogel no olho de um indivíduo. Em certas modalidades, o hidrogel é formado através de reação de (a) um polímero nucleofuncional, que é um polímero de polialquileno biocompatível substituído por (i) uma pluralidade de grupos –OH, (ii) uma pluralidade de grupos tiofuncionais –R<sup>1</sup>-SH em que R<sup>1</sup> é um ligante contendo éster e (iii) opcionalmente um ou mais grupos –OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, tal como um polímero poli(vinil álcool) tiolado e (ii) um polímero eletrofuncional que é um polímero biocompatível contendo pelo menos um grupo reativo a tiol, tal como um polímero de poli(etileno glicol) contendo grupos éster alfa-beta insaturados. Em certas modalidades, o hidrogel é formado através de cura de um polímero biocompatível descrito neste documento, tal como um polímero termossensível, polímero nucleofuncional, polímero eletrofuncional ou polímero sensível ao pH.