



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2022 00386**

(22) Data de depozit: **05/07/2022**

(41) Data publicării cererii:
30/01/2024 BOPI nr. **1/2024**

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL DE CHIMIE ORGANICĂ ȘI
SUPRAMOLECULARĂ "COSTIN D.
NENIȚESCU", SPAIUL INDEPENDENȚEI
NR.202B, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **JERCA FLORICA ADRIANA, BD.UNIRII,
NR.37, BL.A4, SC.4, ET.4, AP.89,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **JERCA VALENTIN VICTOR, BD.UNIRII,
NR.37, BL.A4, SC.4, ET.4, AP.89,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **Ghibu Emilian, BD.CHIȘINĂU, NR.26,
BL.M15, SC.B, ET.2, AP.67, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **BANU DORIANA NICOLETA,
STR.RĂSCOALA 1907, NR.10, BL.14, SC.1,
ET.2, AP.11, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO**

(54) **HIDROGELURI POLIMERICE FOTOSENSIBILE ȘI
DEGRADABILE PE BAZĂ DE POLI(2-IZOPROPENIL-
2-OXAZOLINĂ) ȘI AGENȚI TERAPEUTICI ȘI PROCEDEU
DE OBTINERE AL ACESTORA**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor hidrogeluri polimerice pe bază de poli(2-izopropenil-2-oxazolină) (PiPOx) și agenți terapeutici utilizate în aplicații oftalmologice. Procedeu, conform invenției, constă în amestecarea fizică a 3 soluții apoase de:

(I) 25% procente de masă PiPOx cu grad de polimerizare de 100...350 și modificată chimic cu 1...5% molar azobenzen 2,6,2',6'-tetrametoxi-substituit, de

(II) agent de reticulare 0,05...0,2 echivalenți față de grupările 2-oxazolină care poate include, dar nu se rezumă la acid malic sau tartric, clorhidrați de acid aspartic sau glutamic și de

(III) agent terapeutic 0,5...2% procente de masă față de cantitatea de PiPOx modificat, care poate include clorhidrat de propanol, fosfat disodic de dexametazonă sau fosfat disodic de betametazonă, urmată de reticularea termică la temperatura de 60°C, rezultând hidrogeluri polimerice cu profil resorbabil, utilizate ca sisteme oculare de eliberare controlată a agentul terapeutic încorporat.

Revendicări: 4



HIDROGELURI POLIMERICE FOTOSENSIBILE ȘI DEGRADABILE PE BAZĂ DE POLI(2-IZOPROPENIL-2-OXAZOLINĂ) ȘI AGENȚI TERAPEUTICI ȘI PROCEDEU DE OBTINERE AL ACESTORA

Florica Adriana JERCA, Valentin Victor JERCA, Emilian GHIBU, Nicoleta Doriană BANU

1. Domeniul tehnic în care poate fi folosită invenția

Prezenta invenție se referă la dezvoltarea unor hidrogeluri polimerice pe bază de poli(2-izopropenil-2-oxazolină) (PiPOx) și agenți terapeutici, ce posedă biocompatibilitate, degradabilitate și proprietăți mecanice adecvate, ce pot fi folosite pentru tratamentul bolilor ce afectează segmentul posterior al ochiului, sub formă de implant ocular degradabil. Principiul de eliberare al agentului terapeutic este bazat atât pe difuzia acestuia în timpul degradării fizice al implantului, dar după caz, eliberarea poate fi asistată de fotostimulare cu lumină verde sau roșie. Implanturile oculare sunt dispozitive invazive de administrare a agenților terapeutici care penetrează sclera sau rezidă în structurile oculare mai profunde pentru a elibera agentul terapeutic cât mai aproape de țesutul afectat, prin reducerea dozei datorită eliberării localizate, pe o perioadă cuprinsă între 1–3 ani. Acest tip de sistem de eliberare de agent terapeutic este adecvat pentru afecțiuni ale retinei, cum ar fi degenerescenta maculară (AMD) și bolile neovasculare oculare asociate.

2. Descrierea stadiului actual

La nivel global, se estimează că aproximativ 1,3 miliarde de persoane trăiesc cu o formă de deficiență de vedere. [1] În ceea ce privește vederea la distanță, 217 milioane de persoane au o deficiență de vedere moderată până la severă, în timp ce alte 826 milioane trăiesc cu o deficiență de vedere de aproape. Principalele cauze ale deficienței vederii sunt erorile de refracție necorectate, cataracta, degenerescenta maculară legată de vârstă, glaucomul, retinopatia diabetică, opacitatea corneei și trahomul. [2] Aproximativ 80% dintre tulburările de vedere înregistrate la nivel global sunt considerate evitabile, în timp ce doar 40% dintre tulburările de vedere pot fi tratate. În

tratamentul tulburărilor care afectează atât segmentul anterior cât și pe cel posterior al ochiului, se utilizează sisteme sau dispozitive oculare de administrare a agenților terapeutici. [3-6] În tratamentul segmentului anterior al ochiului (corneea, conjunctivă, sclera, uvee anterioară) se utilizează în general formulări oftalmice topice convenționale aprobate de agențiile (inter)naționale pentru medicamente. [6] Însă, aceste formulări oftalmice topice pot avea rezultate inconsecvente asupra pacienților, în funcție de o multitudine de factori, cum ar fi vârsta, progresul și stadiul bolii, sau diferitele bariere anatomice și fiziologice ale ochiului. Barierele naturale ale ochiului ridică cele mai mari probleme în administrarea topică oculară a agentului terapeutic, ce sunt legate de drenajul nazolacrimar, penetrarea scăzută a epitelului corneei și barierele de vascularizare oculare. Astfel că, furnizarea și menținerea unei concentrații adecvate de medicament în zona precorneană devine dificilă. Pentru a crește disponibilitatea oculară și a prelungi timpul de retenție pe suprafața oculară, au fost dezvoltate numeroase sisteme oftalmice, cum ar fi: soluții vâscoase, suspensii, emulsii, unguente și geluri apoase. [7] În ciuda tuturor soluțiilor existente, medicamentele aplicate local nu pătrund în segmentul posterior al ochiului (retină, vitros, coroidă). De asemenea, acceptarea tratamentului în rândul pacienților care suferă de boli cronice oculare este problematică. Aproape 50% dintre pacienții cu glaucom au întrerupt orice terapie topică hipotensivă oculară în decursul a 6 luni. [8] Anatomia și fiziologia unică a ochiului și barierele sale de protecție împiedică pătrunderea medicamentelor administrate în țesuturile afectate din segmentul posterior al ochiului. Prin urmare, pentru a obține o eliberare susținută de lungă durată a medicamentelor în segmentul posterior al ochiului, eforturile sunt concentrate în prezent pe dezvoltarea diferitelor inserții și implanturi oculare, cu eliberare de agent terapeutic adecvat tipului de afecțiune al ochiului. [2] În prezent, materialele de tip hidrogel sunt considerate cele mai relevante structuri biochimice datorită hidrofiliei inerente, a proprietăților mecanice reglabile, a biocompatibilității și a asemănării acestora cu mediile tisulare și celulare. [9]

Recent, s-a dezvoltat un protocol versatil utilizat în sintetiza materialelor de tip hidrogel cu proprietăți mecanice controlabile ce prezintă un potențial ridicat în aplicațiile oftalmologice. [10] Pentru a obține materialul de tip hidrogel, metoda propusă folosește poli(2-izopropenil-2-oxazolina) (PiPOx), un polimer hidrosolubil, hidrofil și biocompatibil, [11, 12] care poate fi reticulat cu acizi dicarboxilici alifatici printr-o reacție de deschidere de inel, ce nu generează produși secundari de reacție. Aspectul cheie care diferențiază protocolul propus spre brevetare de studiile anterioare este că reacția de reticulare a polimerului PiPOx poate fi efectuată în apă, la

temperatură moderată pentru a permite înglobarea de la început a agentului terapeutic în materialul implantabil fără a-l deteriora termic pe durata reacției de reticulare. Aceste avantaje semnificative, împreună cu gama largă disponibilă de acizi dicarboxilici solubili în apă, conduc la obținerea de hidrogeluri cu proprietăți mecanice controlabile, biocompatibile și degradabile în contact cu fluidele oculare. Cunoscând proprietățile de material ale PiPOx, hidrogelurile țintă pot fi adaptate cu ușurință astfel încât să îndeplinească mai multe criterii de performanță în vederea implantării și eliberării de agent terapeutic la cerere (*on demand*).

3. Problema tehnică

În funcție de tulburarea oculară țintă și de agentul terapeutic conținut, în prezent, Ozurdex®, Surodex®, Novadur™ sunt implanturi biodegradabile aprobate pentru administrare intravitreană. [2, 13] Aceste implanturi au la bază copolimeri degradabili, de tip poli(acid lactic-co-glicolic) PLGA, care se degradează în contact cu apa și dioxidul de carbon din fluidele fiziologice. Rata de eliberare a agentului terapeutic din aceste implanturi este controlată exclusiv de raportul dintre cei doi co-monomeri din polimer. Deși aceste sisteme degradabile oferă avantajul eliminării fiziologice a tuturor componentelor sistemului în timp, și nu necesită o intervenție post-operatorie de extragere a dispozitivului după epuizarea agentului terapeutic, modificările proprietăților sistemului cu degradarea polimerului fac eliberarea agentului terapeutic dificil de controlat și de dozat local.

4. Soluția tehnică

Soluția tehnică propusă are principalul avantaj că hidrogelurile cu profil resorbabil dezvoltate aici, pot elibera agentul terapeutic încorporat la cerere prin stimularea cu lumină verde sau roșie, având un control suplimentar din exterior, atunci când tratamentul stagnează sau regresează. Această caracteristică sporește relevanța biomedicală și elimină din dezavantajele actuale ale dispozitivelor oculare biodegradabile existente.

În continuare sunt prezentate punctual rolurile componentelor sistemului de eliberare propus:

- a) Prin folosirea de compuși organici netoxici în procedeul de sinteză al hidrogelurilor: (i) PiPOx modificat cu comutator optic de tip azobenzen; (ii) reticulant: amino/hidroxiacizi; (iii)

agenți terapeutici hidrosolubili; (iv) solvent: apă distilată, *biocompatibilitatea* hidrogelurilor polimerice sintetice este adecvată domeniului biomedical de interes. În timpul degradării implantului în fluidele corporale, acești compuși organici pot fi asimilați și excretați de organism cu ușurință, fără a provoca reacții adverse.

b) *Capacitatea de absorbție a apei* din mediul fiziologic al hidrogelurilor, se datorează caracterului puternic hidrofil al inelelor de oxazolină nereacționate din catena laterală a polimerului PiPOx (ingredientul principal), influențând considerabil procesul principal de difuzie a agentului terapeutic în fluidele oculare și țesutul afectat, și concomitent pătrunderea fluidelor oculare înspre interiorul implantului ce inițiază degradarea structurală.

c) *Stabilitatea vs. Degradabilitatea* sistemului pe bază de PiPOx se datorează prezenței punților de reticulare esterice rezultate în urma reacției de reticulare cu amino/hidroxiacizi (ingredientul secundar). Acestea asigură în prima fază o integritate structurală *semipermanentă* și proprietăți mecanice adecvate hidrogelurilor, iar ulterior implantării punțile de reticulare sunt rupte în prezența fluidelor fiziologice printr-un proces de hidroliză chimică și/sau enzimatică. Proprietățile mecanice și implicit capacitatea de absorbție a apei pot fi ajustate cu precizie din raportul inițial de polimer : agent de reticulare.

d) *Fotosensibilitatea* și implicit mecanismul de eliberare a agentului terapeutic asistat de fotostimulare este asigurat de matrice: polimerul fiind modificat cu unități fotosensibile în catena laterală (PiPOx modificat chimic cu un comutator optic de tip azobenzen).

e) Folosirea unui mediu apos în procesul de obținere a acestor materiale implantabile simplifică considerabil procesul tehnologic de producție, eliminându-se etapa de purificare a materialului purtător și încărcarea sa ulterioară cu agent terapeutic.

5. Avantajele invenției în raport cu stadiul tehnicii

În continuare sunt prezentate detaliat principalele avantaje ale sistemului de eliberare propus:

1. *Versatilitate* în obținerea hidrogelurilor de interes prin folosirea *unei singure etape de sinteză*. Protocolul implică amestecarea fizică a tuturor ingredientelor de la început în diferite proporții (polimer modificat cu derivat de azobenzen, agent de reticulare, agent terapeutic) în apă distilată pentru a regla caracteristicile dorite. Amestecurile obținute sunt supuse ulterior procesului de reticulare termică. Practic, acest protocol permite folosirea unei game variate de agenți de

reticulare ceea ce conduce la reglarea facilă a vitezei de degradare și a gradul de reticulare a hidrogelului, permițând totodată încorporarea de compuși bioactivi ce vizează diverse afecțiuni ale ochiului.

2. *Reproductibilitate.* Simplitatea, accesibilitatea și versatilitatea protocolului de sinteză într-o singură etapă garantează reproductibilitate de la compoziția inițială până la proprietățile de material finale: *specificațiile dorite ale produsului.*

3. *Dimensionarea facilă a implantului.* După omogenizarea amestecului de reacție se obține o soluție viscoasă prelucrabilă ce se poate doza și turna în orice formă, urmată de încălzire la 60°C pentru a lua formă în vederea procesării, sterilizării, stocării și ambalării. Implanturile de interes au o greutate de ordinul sutelor de miligrame, fiind ușor de produs la scară mare.

4. *Costuri reduse.* Din punct de vedere tehnologic, avantajele sunt asociate cu un proces simplu bazat pe amestecarea fizică de componente hidrosolubile interschimbabile, turnare în formă, și reticulare chimică la temperatura moderată 60 °C.

5. *Biocompatibilitate.* Toxicitatea materialelor implantabile finale este minimizată, precum și riscurile de a promova răspunsuri nedorite în timpul proceselor de degradare, datorită utilizării de compuși netoxici și hidrosolubili: polimerul PiPOx modificat cu colorantul sensibil la lumina verde sau roșie, amino/hidroxiacizi, agenți terapeutici activi și apă.

6. *Caracter resorbabil.* Materialele de tip hidrogel dezvoltate conțin punți de reticulare ce au în componența lor legături esterice ce sunt susceptibile la hidroliză chimică și/sau enzimatică în mediu bazic sau acid. Viteza de degradare în contact cu fluidele corporale este dictată de natura chimică a agentului de reticulare și reprezintă factorul esențial în obținerea unui profil resorbabil lent (ani) sau rapid (luni).

7. *Transparență optică.* Hidrogelurile sunt transparente și ușor colorate după terminarea reacției, iar apa este transparentă în domeniul lungimilor de undă din infraroșu apropiat; astfel că materialele odată obținute pot fi stimulate cu lumină verde sau roșie.

8. *Lumina verde/roșie.* Majoritatea compușilor organici fotostimulabili încorporați în materiale folosesc lumina UV pentru a declanșa răspunsul țintă. Însă, lumina UV are o adâncime de penetrare scăzută a țesuturilor și poate provoca apoptoză celulară. Folosirea luminii verzi sau roșii reprezintă o soluție avantajoasă de a stimula eliberarea agentului terapeutic, datorită caracterului său neinvaziv, adâncimii mari de penetrare și a toleranței ridicate de către țesuturile vii.

6. Descriere

În vederea obținerii unor hidrogeluri polimerice eficiente și personalizate pentru tratamentul bolilor ce afectează segmentul posterior al ochiului, sub formă de implant ocular degradabil, au fost realizate 54 tipuri de compoziții pe bază de PiPOx cu grad de polimerizare cuprins între 100÷350, având grade de modificare cu azocolorant cuprinse între 1-5% molar și acizi amino/hidroxi dicarboxilici ce vizează un profil resorbabil lent sau rapid, care au la bază același procedeu de obținere după cum urmează:

Într-un balon cu fund rotund se prepară o soluție 25% masic PiPOx modificat cu un derivat de azobenzen 2,6,2',6'-tetrametoxi-substituit, în apă distilată. Pentru solubilizare și omogenizare completă, soluția se lasă la amestecat la temperatura ambiantă peste noapte într-un agitator orbital cu o viteză de rotație de 1000-1500 rpm. Peste soluția astfel obținută se adaugă o soluție concentrată de reticulant, urmată de o soluție concentrată de agent terapeutic și apă distilată astfel încât concentrația de PiPOx modificat în soluția polimerică finală să fie de 20% procente masice. Agenții de reticulare hidrosolubili folosiți pot fi: acidul malic, acidul tartric, acidul succinic, clorhidrat de acid aspartic, clorhidrat de acid glutamic, clorhidrat de acid 3-hidroxi aspartic și clorhidrat de cisteină. Pentru a ajusta gradul de degradare și proprietățile mecanice ale hidrogelurilor țintă s-a variat raportul molar între grupările oxazolinice și carboxil între 1:0,05 și 1:0,2. Agenții terapeutici hidrosolubili care pot fi încorporați sunt: clorhidratul de propanolol, fosfatul disodic de dexametazonă, și fosfatul disodic de betametazonă. Cantitatea de agent terapeutic a fost variată între 0,5-2% procente masice față de cantitatea de PiPOx modificat.

Amestecul obținut este omogenizat viguros cu ajutorul unui agitator orbital timp de 15 min și apoi turnat sau injectat în forma dorită (recipiente hidrofobizate de sticlă sau plastic termorezistent) și supus reticulării termice într-o etuvă termostată la 60°C timp de 24 de ore. Astfel, se obțin hidrogeluri sintetice de diferite forme și dimensiuni ce încorporează agentul terapeutic, cu un profil degradabil diferit. În vederea procesării și depozitării acestea se usucă lent la temperatura camerei sau printr-un procedeu de liofilizare.

În continuare sunt prezentate exemple de realizare a invenției:

Exemplu 1

Într-un flacon de 4 mL se prepară o soluție din 0,35 g de PiPOx modificat (cu grad de polimerizare mediu de 200) în 1 mL de apă distilată. Soluția se lasă la amestecat la temperatura ambiantă peste noapte într-un agitator orbital cu o viteză de rotație de 1000-1500 rpm. Peste soluția astfel obținută se adaugă 0,211 mL soluție 0,75 mol/L de acid malic în apa distilată, urmată de 0,046 mL soluție 0,51 M de clorhidrat de propranolol și 0.143 mL de apă distilată. Amestecul obținut este omogenizat viguros cu ajutorul unui agitator orbital timp de 15 min și injectat într-o matriță și supus reticulării termice într-o etuvă termostată la 60°C timp de 24 de ore. Se obțin hidrogeluri cu eliberare de agent terapeutic în tratamentul AMD și cu profil resorbabil rapid.

Exemplu 2

Într-un flacon de 4 mL se prepară o soluție din 0,35 g de PiPOx modificat (cu grad de polimerizare mediu de 150) în 1 mL de apă distilată. Soluția se lasă la amestecat la temperatura ambiantă peste noapte într-un agitator orbital cu o viteză de rotație de 1000-1500 rpm. Peste soluția astfel obținută se adaugă 0,210 mL soluție 0,75 mol/L de acid tartric în apa distilată, urmată de 0,067 mL soluție 0,1 M de fosfat disodic de dexametazonă și 0,123 mL de apă distilată. Amestecul obținut a fost omogenizat viguros cu ajutorul unui agitator orbital timp de 15 min și injectat într-o matriță și supus reticulării termice într-o etuvă termostată la 60°C timp de 24 de ore. Se obțin hidrogeluri cu eliberare de agent terapeutic pentru tratamentul bolilor neovasculare oculare și cu profil resorbabil moderat.

Exemplu 3

Într-un flacon de 4 mL se dizolvă 0,35 g de PiPOx modificat (cu grad de polimerizare mediu de 100) în 1 mL de apă distilată. Soluția se lasă la amestecat la temperatura ambiantă peste noapte într-un agitator orbital cu o viteză de rotație de 1000-1500 rpm. Peste soluția astfel obținută se adaugă 0,105 mL soluție 0,75 mol/L de acid glutamic în apa distilată, urmată de 0,175 mL soluție 0,039 M de fosfat disodic de betametazonă și 0,015 mL de apă distilată. Amestecul obținut a fost omogenizat viguros cu ajutorul unui agitator orbital timp de 15 min și injectat într-o matriță și supus reticulării termice într-o etuvă termostată la 60°C timp de 24 de ore. Se obțin hidrogeluri cu eliberare de agent terapeutic pentru tratamentul bolilor neovasculare oculare și cu profil resorbabil lent.

REFERINȚE

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>.
2. Gote, V., et al., Ocular Drug Delivery: Present Innovations and Future Challenges. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2019: p. jpet.119.256933.
3. Achouri, D., et al., Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2013. 39(11): p. 1599-1617.
4. Kompella, U.B., R.S. Kadam, and V.H. Lee, Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Therapeutic Delivery*, 2010. 1(3): p. 435-456.
5. Noriyuki, K. and F. Shinobu, Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems. *Polymers*, 2011. 3(1): p. 193-221.
6. Venkata Kashyap, Y. and P. Srinath, Recent Advances in Topical Ocular Drug Delivery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2016. 32(2): p. 67-82.
7. Souza, J.G., et al., Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2014. 66(4): p. 507-530.
8. Nordstrom, B.L., et al., Persistence and Adherence With Topical Glaucoma Therapy. *American Journal of Ophthalmology*, 2005. 140(4): p. 598.e1-598.e11.
9. Zhu, C. and C.J. Bettinger, Light-Induced Disintegration of Robust Physically Cross-Linked Polymer Networks. *Macromolecular Rapid Communications*, 2013. 34(18): p. 1446-1451.
10. Jerca, F.A., et al., Poly(2-isopropenyl-2-oxazoline) Hydrogels for Biomedical Applications. *Chemistry of Materials*, 2018. 30(21): p. 7938-7949.
11. Jerca, F.A., et al., Poly(2-isopropenyl-2-oxazoline) as a versatile platform towards thermoresponsive copolymers. *Polymer Chemistry*, 2018. 9(25): p. 3473-3478.
12. Kroneková, Z., et al., Ex Vivo and In Vitro Studies on the Cytotoxicity and Immunomodulative Properties of Poly(2-isopropenyl-2-oxazoline) as a New Type of Biomedical Polymer. *Macromolecular Bioscience*, 2016. 16(8): p. 1200-1211.
13. Morrison, P.W. and V.V. Khutoryanskiy, Advances in ophthalmic drug delivery. *Therapeutic Delivery*, 2014. 5(12): p. 1297-1315.

HIDROGELURI POLIMERICE FOTOSENSIBILE ȘI DEGRADABILE PE BAZĂ DE POLI(2-IZOPROPENIL-2-OXAZOLINĂ) ȘI AGENȚI TERAPEUTICI ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE AL ACESTORA

Florica Adriana Jerca, Valentin Victor Jerca, Emilian Ghibu, Nicoleta Doriană Banu

Revendicări

Prin prezentul brevet solicităm dreptul de protecție asupra:

1. *Hidrogelurilor fotosensibile și degradabile dezvoltate* pentru tratamentul bolilor ce afectează segmentul posterior al ochiului **caracterizate prin aceea că:** prezintă un caracter resorbabil lent sau rapid având o compoziție pe bază de: (i) *ingredient principal:* poli(2-izopropenil-2-oxazolina) cu grad de polimerizare cuprins între 100-350, modificată chimic cu 1÷5% molar azobenzen 2,6,2',6'-tetrametoxi-substituit; (ii) *ingredient secundar:* acid malic, tartric, sau succinic, clorhidrați de acid aspartic, de acid glutamic, de acid 3-hidroxi aspartic sau de cisteină; (iii) *agenți terapeutici:* clorhidrat de propanolol, fosfat disodic de dexametazonă, sau fosfat disodic de betametazonă, sau unul din amestecurile lor; (iv) *solvent:* apă distilată.
2. *Hidrogelurilor fotosensibile și degradabile dezvoltate* conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** pot elibera agentul terapeutic prin difuzie în contact cu fluidele fiziologice sau la cerere prin fotostimulare cu lumina verde sau roșie. Azoderivatul legat chimic în catena laterală a polimerului modifică proprietățile sistemului ca răspuns la fotostimulare.
3. *Procedului de obținere al hidrogelurilor fotosensibile și degradabile dezvoltate* conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** pot fi obținute într-o singură etapă de sinteză oferind versatilitate și reproductibilitate în compoziția chimică. Viteza de degradare (caracterul resorbabil lent sau rapid) și gradul de reticulare pot fi controlate foarte ușor prin varierea naturii chimice a reticulantului și sau a raportului polimer/agent de reticulare, permițând încorporarea de compuși bioactivi ce vizează diverse afecțiuni ale ochiului.
4. *Procedului de obținere al hidrogelurilor fotosensibile și degradabile dezvoltate* conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** pot fi dimensionate în orice formă și greutate, prezentând adaptabilitate în funcție de vârsta pacientului, progresul și stadiul afecțiunii oculare.