

(11) Número de Publicação: **PT 2576701 E**

(51) Classificação Internacional:
C09B 67/00 (2016.01) **A61K 9/00** (2016.01)
A61K 47/06 (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2011.06.03	(73) Titular(es): FLUORON GMBH	
(30) Prioridade(s): 2010.06.02 DE 102010022567	MAGIRUS-DEUTZ-STRASSE 10 89077 ULM DE	
(43) Data de publicação do pedido: 2013.04.10	(72) Inventor(es): NADINE HAGEDORN	DE
(45) Data e BPI da concessão: 2016.03.23 121/2016	STANISLAO RIZZO,	IT
	EDUARDO RODRIGUES	BR
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO	
	R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO EM OFTALMOLOGIA E CIRURGIA DA RETINA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO DIZ RESPEITO A UMA PREPARAÇÃO CONTENDO UM CORANTE PARA SER UTILIZADA EM OFTALMOLOGIA E EM CIRURGIA DA RETINA.

Resumo

"Prepara'2o para utiliza'2o em oftalmologia e cirurgia da retina"

A inven'2o diz respeito a uma prepara'2o contendo um corante para ser utilizada em oftalmologia e em cirurgia da retina.

Descrição

"Preparação para utilização em oftalmologia e cirurgia da retina"

Campo da Invenção

A invenção diz respeito a uma preparação contendo corante para ser utilizada em oftalmologia e em cirurgia da retina.

Antecedentes da Invenção

O olho dos vertebrados é um órgão importante e também sensível. Se a sua função estiver limitada, ou faltar completamente, os animais selvagens deixam frequentemente de poder sobreviver. Apesar de danos na capacidade de visão do vertebrado ser humano, não ser decisivo para a vida, dispor de olhos saudáveis representa uma parte importante da qualidade de vida e independência. Por este motivo as operações oftalmológicas que mantêm a capacidade de visão tornam-se cada vez mais significativas.

As possibilidades de tratamento de doenças oftalmológicas, em particular da retina, como por ex. do descolamento de retina ou alteração da retina aumentaram muito nos últimos anos. Uma parte do tratamento deste tipo é na maior parte das vezes a remoção cirúrgica do corpo vítreo (vitrectomia). Para remover o corpo vítreo são efectuados três pequenos cortes na esclerótica que vão até à câmara posterior do olho, na qual se encontra o corpo vítreo. Através dos cortes podem ser introduzidos no interior do olho os instrumentos para a operação correspondentes. Durante a intervenção a área da operação é lavada, em regra com soro fisiológico, uma vez que é

compatível com a água do corpo vítreo, de modo que uma troca de ambos os fluidos pode ocorrer sem problemas. Para que o olho não perca a forma, devido à perda de pressão durante a aspiração do corpo vítreo que confere a estabilidade e não sofra danos secundários, é introduzida na cavidade no lugar do corpo vítreo um fluido de substituição que mantém constante a pressão interna. Todos os agentes intraoperatórios utilizados no interior do olho, como infusões, soluções de lavagem e aquelas soluções intraoperatórias que são introduzidas no olho para estabilizar a retina e evitar a sua curvatura e descolamento, mesmo de ser fisiologicamente aceitáveis, serão fáceis de introduzir e serem novamente fáceis de retirar.

A WO 03/079927 propõe a utilização de alcanos perfluorados como fluido de substituição e preparados tamponados em intervenções cirúrgicas aos olhos, em particular em intervenções na retina. Os alcanos perfluorados possuem a vantagem, devido às suas densidades elevadas que se situam frequentemente na gama de 1,8 a 2,0 g/cm³, de se acumularem especialmente na parte inferior do corpo vítreo e assim facilitarem o tratamento do cirurgião à retina. Preenchem assim o espaço do corpo vítreo da retina posterior. Os alcanos perfluorados distinguem-se através de uma hidrofobia e lipofobia, isto é, eles não são solúveis nem em óleo nem em água e por isso não se misturam com o sangue ou fluidos corporais, de modo que mantém a sua elevada transparência e deixam o local da operação permanentemente limpo para o operador. Os alcanos perfluorados não são igualmente absorvidos pelo corpo e ainda também não são metabolizados. Nenhum sistema enzimático do corpo humano, ou animal tem a capacidade de cindir e decompor alcanos perfluorados. Os alcanos perfluorados são por isso fluidos intraoperatórios preferidos.

No documento DE -C1-19719280, assim como DE -A1-19536504 são aplicadas entre outras também misturas de alcanos perfluorados ou parcialmente perfluorados em oftalmologia.

A RU -C2- 2232001 (ver o seu resumo na base de dados da Thomson Scientific, Londres) descreve um processo cirúrgico para o tratamento de uma forma grave do descolamento da retina, no qual se utiliza o corante verde de indocianina e PFOS (perfluorocetanosulfonato).

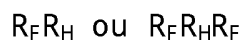
O tratamento de descolamentos de retina complicados é em regra efectuado da forma seguinte: após uma vitrectomia completa, ou parcial bem sucedida, a retina é novamente colocada, através de fluidos densos, i.e. hidrocarbonetos perfluorados, ou alcanos perfluorados como por ex. perfluoro octano ou perfluoro decalina. Devido às baixas viscosidades pode-se instilar com cânulas padrão de 20 a 23 G directamente sobre a papila óptica. Devido às suas densidades elevadas os perfluorocarbonos descem sobre a retina posterior e enchem lentamente a partir de baixo a câmara do corpo vítreo. Estas elevadas densidades tornam os perfluorocarbonos instrumentos intraoperatórios excelentes para as futuras manipulações da retina. Após a intervenção cirúrgica e da estabilização da retina o perfluoro octano ou perfluoro decalina é novamente aspirado para fora da câmara do corpo vítreo e substituído pelos tradicionais gases ou fluidos de tamponamento interno. Para não por em risco o sucesso da intervenção cirúrgica é por isso importante remover completamente os fluidos intraoperatórios, tal como os alcanos perfluorados da câmara do corpo vítreo, após uma operação com sucesso. Se permanecerem filmes finos ou pequenas gotas de alcanos perfluorados na retina isto pode conduzir a efeitos secundários indesejados, como reacções inflamatórias, ou deficiências visuais. Devido à elevada transparência dos

alcanos perfluorados, a remoção completa dos mesmos do local de operação é frequentemente difícil. Além disso, é possível devido a uma boa miscibilidade ajustar a cor da preparação a cada caso individual.

É por isso objectivo da invenção disponibilizar uma preparação para ser utilizada em oftalmologia, em particular em cirurgia da retina que facilite a intervenção cirúrgica e evite danos secundários. É ainda um objectivo disponibilizar uma preparação que seja segura na sua aplicação, que possa ser utilizada de forma eficaz e que possua ainda a vantagem que sem turvar a visão da área da operação possa ser visualizada, de modo a que uma verificação da sua presença, ou ausência, possa ser verificada facilmente.

O objectivo é atingido, através de uma preparação como é definida na reivindicação 1. As reivindicações dependentes contêm concretizações vantajosas.

Foi constatado surpreendentemente que uma preparação que contém pelo menos um alcano perfluorado, pelo menos um alcano semi-fluorado e pelo menos um corante dissolvido no alcano semi-fluorado, em que o alcano semi-fluorado é seleccionado a partir de compostos com as fórmulas seguintes:



em que R_F é um grupo alquilo perfluorado linear ou ramificado com 3 a 20 átomos de carbono e R_H é um grupo alquilo linear ou ramificado com 1 a 20 átomos de carbono, em que a cadeia de átomos de carbono possui um total de 4 a 30, preferencialmente de 8 a 20 átomos de carbono e em que a proporção entre o alcano perfluorado e o alcano semi-fluorado vai de 95:5 até 5:95 adequa-se de forma óptima como fluido intraoperatório.

A prepara o de acordo com a inven o pode ser facilmente produzida sem um grande esfor o t cnico, em que todos os seus componentes podem ser facilmente obtidos. A prepara o distingue-se, atrav s de uma elevada tolerabilidade fisiol gica e um potencial de irrita o m nimo e possui uma toxicidade suficientemente pequena para poder ser utilizada no interior sens vel do olho sem problemas. Devido   elevada compatibilidade estrutural dos alcanos perfluorados e alcanos semi-fluorados pode ser preparada uma larga gama de misturas a partir de ambos estes componentes que se distinguem atrav s da sua homogeneidade e fase  nica. Neste contexto os alcanos perfluorados, assim como os alcanos semi-fluorados podem por sua vez ser respectivamente uma mistura de alcanos perfluorados ou alcanos semi-fluorados. A transpar ncia da prepara o n o   prejudicada desvantajosamente, uma vez que os alcanos perfluorados e alcanos semi-fluorados se misturam uns com os outros em qualquer propor o de forma homog nea e a mistura da prepara o apresenta uma s  fase e   transparente surpreendentemente tamb m quando se adiciona um corante de acordo com a inven o.

Al m disso, atrav s da combina o de acordo com a inven o de alcanos perfluorados com alcanos semi-fluorados pode-se ajustar de forma  ptima a densidade da prepara o. Isto   essencial, uma vez que a densidade de muitos alcanos perfluorados   considerada como sendo demasiado elevada, e na sua utiliza o   exercida demasiada press o na retina que pode sofrer danos. De acordo com a inven o   preferida uma densidade elevada da prepara o, isto   uma densidade superior a $1,33 \text{ g/cm}^3$, preferencialmente superior a $1,5 \text{ g/cm}^3$ e em particular superior a $1,7 \text{ g/cm}^3$, uma vez que garante uma descida mais r pida da prepara o na retina e a estabiliza o e conseqentemente acelera a interven o cir rgica. Por outro lado, uma densidade nesta gama n o  

t²o elevada que a retina seja danificada, através de uma pressão demasiado elevada. A densidade das soluções pode ser determinada à temperatura ambiente (20-25°C) por ex., através do método do corpo oscilante.

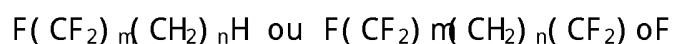
Os alcanos perfluorados devido às suas propriedades físicas não podem ser corados directamente, por isso de acordo com a invenção é disponibilizada uma preparação, que permite a coloração dos alcanos perfluorados, na qual é combinada pelo menos um alcano perfluorado com pelo menos um alcano semi-fluorado e um corante nele dissolvido. Resulta uma solução monofásica corada. Isto é devido tanto à solubilidade da substância corante no alcano semi-fluorado como também à solubilidade do alcano semi-fluorado no alcano perfluorado e é essencial à preparação de acordo com a invenção.

A coloração da preparação é importante, para se poder verificar que na aspiração da dita preparação intra-operatória todos os restos da preparação foram completamente lavados. Resíduos remanescentes podem conduzir a irritações ou inflamações e em casos graves ao deslocamento da retina. A preparação de acordo com a invenção possibilita devido às suas propriedades físicas, e em particular devido à sua inércia tanto química como fisiológica e biológica e à sua densidade uma estabilização óptica da retina antes, durante ou após a intervenção cirúrgica no interior do olho, também em particular antes da introdução do corpo vítreo tamponado. Ela permite simultaneamente a sua separação sem deixar resíduos do interior do olho, o que pode prevenir ou evitar efeitos secundários após a operação. Uma vez que os componentes contidos na preparação de acordo com a invenção dispõem tanto de uma elevada estabilidade química como de uma elevada estabilidade física, a preparação é também passível

de ser bem esterilizada, o que é importante, para que germes não provoquem danos no interior do olho.

Entende-se por uma preparação intra-operatória no âmbito da invenção um fluido que serve para estabilizar a retina antes, durante e após uma intervenção cirúrgica, também por exemplo após a aspiração do corpo vítreo para evitar o encurvamento, ou o deslocamento completo da retina antes da introdução do corpo vítreo tamponado na câmara do corpo vítreo do olho.

Alcanos semi-fluorados são conhecidos na oftalmologia e são por ex. descritos na EP 0 859 751, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência. Entende-se em geral por alcanos semi-fluorados, compostos que apresentam um bloco de um alcano linear ou ramificado e um ou dois blocos de um alcano perfluorado. Os alcanos semi-fluorados utilizados de acordo com a invenção apresentam assim uma estrutura em blocos onde os blocos dos resíduos alquilo perfluorados existem na vizinhança dos resíduos alquilo não fluorados saturados. Os alcanos semi-fluorados lineares possuem por isso as seguintes estruturas em di blocos ou tri blocos:



em que m e o representam números inteiros de 3 a 20, preferencialmente de 3 a 8 e n é um número inteiro de 1 a 20, preferencialmente de 4 a 8, em que o comprimento total da cadeia de hidrocarbonetos vai de 4 até 30, preferencialmente de 8 até 20 átomos de carbono. Os alcanos semi-fluorados são frequentemente conhecidos pelas suas abreviaturas com o número dos átomos de C substituídos com F e com H, por ex. F₆H₆ representa C₆F₁₃C₆H₁₃ ou perfluorohexilhexano.

Alcanos semi-fluorados ramificados podem apresentar ainda na fracção perfluorada para além das unidades

estruturais mencionadas acima unidades FCX adicionais e na fracção alcano unidades HCY adicionais, em que X é novamente um resíduo alquilo perfluorado e apresenta preferencialmente de 1 a 8 átomos de carbono e especialmente preferido de 2 a 4 átomos de carbono. Igualmente os grupos terminais F_3C e H_3C podem estar substituídos por FCX_2 ou por grupos F_2CX ou HCY_2 ou H_2CY , em que X e Y apresentam uma estrutura X e Y como já apresentado acima. Como para os alcanos lineares semi-fluorados é também válido para os alcanos semi-fluorados ramificados que a soma dos átomos de carbono não ultrapasse preferencialmente 20. Através de modificações deste tipo podem ser preparados alcanos individuais semi-fluorados que podem ser variadas de acordo com a área de aplicação. Através dos resíduos alquílicos não substituídos os alcanos semi-fluorados distinguem-se, através de uma lipofilia mínima a média, isto é possuem a capacidade de dissolverem em solventes lipofílicos adequados ou de dissolver componentes lipofílicos. Isto é essencial para a presente invenção, uma vez que se deve a esta lipofilia é que é possível conferir cor - preparação de acordo com a invenção, através da solubilização da substância que dá cor, igualmente lipofílica.

Os alcanos semi-fluorados são líquidos transparentes que são compatíveis fisiologicamente, podem ser obtidos comercialmente e não são tóxicos. Distinguem-se ainda por um baixo potencial de irritabilidade. São inertes, também não reagem no local da operação com fluidos corporais existentes e com as células e também não são metabolizados e podem por isso ser utilizados de forma ótima como componentes de líquidos intraoperatórios na cirurgia da retina.

Alcanos perfluorados no âmbito da invenção são alcanos cíclicos saturados lineares, ramificados, ou cíclicos com

ligações C-F. Alcanos perfluorados adequados são conhecidos dos peritos no estado da técnica por ex. da WO 03/079927 e compreendem preferencialmente aqueles com 4 a 20 e especialmente preferidos com 4 a 12 átomos de carbono, por ex. C₄F₁₀, C₅F₁₂, C₆F₁₄, C₇F₁₆, C₈F₁₈, C₉F₂₀, C₁₀F₁₈ ou C₁₀F₂₂, C₁₁F₂₄ ou C₁₂F₂₆ ou suas misturas. É especialmente preferida a perfluoro decalina e o perfluoro octano. Também são adequadas misturas de isômeros e/ou misturas de alcanos perfluorados de diferentes comprimentos de cadeia, por ex. uma mistura de perfluoro heptano, perfluoro octano e perfluoro nonano. Adequadas de acordo com a invenção são alcanos perfluorados líquidos, que apresentam um elevado índice de refração e uma elevada transparência e se distinguem ainda, através de uma viscosidade que os torna fáceis de introduzir no espaço vítreo e novamente de os retirar. Isto é importante para se possível não deixar danos nas intervenções cirúrgicas, por ex. na esclerótica do olho, através da intervenção em que o fluido intraoperatório deve ser introduzido que é preferencialmente efectuada, através de uma agulha muito fina de 20 a 23 ou até de 25 Gauge.

Os alcanos perfluorados são utilizados na cirurgia da retina devido às suas elevadas densidades e por serem inertes. Os alcanos perfluorados devido à sua excelente hidrofobia e lipofobia não podem ser misturados com outras substâncias óleas. Como já referido é necessária uma fração elevada de alcano perfluorado para ajustar a densidade da mistura para um valor que faça a preparação descer completamente e sem um atraso substancial sobre a retina e estabilize de forma definitiva a retina. Para se conseguir este efeito positivo é necessário que a proporção da mistura em volume seja de 95:5 a 5:95 de alcano perfluorado para alcano semi-fluorado. Quanto mais elevada for a fração de alcano perfluorado, mais elevada será a

densidade da prepara o total e mais rapidamente e completamente a prepara o vai descer sobre a retina no interior do olho e a estabiliza. A propor o da mistura   assim escolhida de modo a que as propriedades positivas anteriormente referidas possam ser atingidas. Contudo,   necess ria uma determinada frac o de alcano semi-fluorado para disponibilizar a cora o da prepara o de acordo com a inven o. Atrav s de experi ncias de rotina simples, o perito no estado da t cnica poder  encontrar a propor o  ptima dependendo dos componentes utilizados.

Os alcanos perfluorados e os alcanos semi-fluorados (SFA) s o misc veis em todas as propor es, a escolha dos compostos a misturar n o   por isso cr tica, desde que sejam l quidos   temperatura ambiente (i.e. a cerca de 25 C) e   temperatura do corpo (i.e. a cerca de 37 C). Combina es preferidas s o alcanos perfluorados com 8 a 10  tomos de carbono com alcanos semi-fluorados com 8 a 16  tomos de carbono. Misturas vantajosas s o por exemplo obtidas a partir de perfluoro decalina e/ou perfluoro octano com $C_4F_9C_5H_{11}$, $C_6F_{13}C_6H_{13}$ e/ou $C_6F_{13}C_8H_{17}$.

Preferencialmente a frac o de alcano semi-fluorado   de 5 a 60% vol. relativamente ao volume total da prepara o de acordo com a inven o, preferencialmente de 7 a 50% vol., mais preferencialmente de 10 a 40% vol. e especialmente preferido de 10 a 30% vol. Se a frac o de alcano semi-fluorado se situar no dom nio indicado, pode-se dissolver nele a subst ncia que confere cor numa quantidade suficiente para que a prepara o de acordo com a inven o apresente no seu todo uma intensidade de cor bem vis vel visualmente, que no local de aplica o possa ser bem detectada. Uma frac o inferior a 5% vol. n o   em regra suficiente para se conseguir uma cora o suficiente. Para frac es de mais do que 60 % vol. de alcano semi-fluorado, a densidade da prepara o total desce para um valor para o

qual j^o n^o é possível a preparação estabilizar suficientemente a retina localmente. A preparação flutua na câmara do corpo vítreo e existe o perigo que durante a lavagem acima da área de operação seja simplesmente arrastada.

Um outro componente essencial da invenção é o corante como substância que confere cor que se dissolve no alcano semi-fluorado. Por corante entende-se em geral substâncias que ao contrário dos pigmentos se dissolvem em solventes. Entende-se ainda por corantes ou substâncias que conferem cor no âmbito da invenção, aquelas substâncias que reflectem a luz na gama do visível, isto é, a cerca de 350 a 750 nm e/ou, que através de excitação com energia por ex. na forma de calor ou luz podem ser estimuladas a reflectir a luz num comprimento de onda do visível.

São adequadas para a presente invenção corantes de solventes e substâncias lipocrômicas, desde que sejam solúveis nos alcanos semi-fluorados utilizados no âmbito da presente invenção e sejam compatíveis do ponto de vista fisiológico. É designada como substância corante de solvente uma substância que dispõe de cor própria na gama do espectro de radiação electromagnética do visível e que é solúvel em solventes apropriados, lipofílicos. Ela distingue-se na maior parte das vezes, através de uma estrutura de base igualmente lipofílica e também por isso dissolve-se bem nos alcanos semi-fluorados utilizados no âmbito da presente invenção. São designados como substâncias lipocrômicas, corantes solúveis em gorduras e em óleos, isto é, corantes que se dissolvem em solventes lipofílicos. Exemplos de uma substância lipocrômica são corantes da classe do sud^o, como por ex. sud^o I, sud^o II, sud^o III e sud^o IV.

O corante utilizado de acordo com a invenção pode ser um corante fluorescente, isto é, um corante que através da

acção de energia, especialmente na forma de calor ou de luz - radiação em geral, para a transmissão de luz e é estimulado na gama espectral do visível e é então fluorescente. Também no caso dos corantes fluorescentes é essencial uma solubilidade suficiente no alcano semi-fluorado, uma vez que de outro modo não se consegue uma coloração da preparação global de acordo com a invenção.

De acordo com a invenção consideram-se aqueles corantes que se dissolvem numa determinada medida nos alcanos semi-fluorados, de modo a que a solução se torne visivelmente corada. Por `visivelmente corada` entende-se que a olho nu se pode reconhecer que a solução apresenta cor, por ex. quando é observada contra um fundo branco. Por `dissolver` entende-se que uma substância que confere cor dissolve-se à temperatura ambiente no alcano semi-fluorado pelo menos numa quantidade necessária para se conseguir uma coloração suficiente da preparação total sem o surgimento de uma segunda fase. Na prática dissolve-se uma quantidade de substância que confere cor no alcano semi-fluorado até após a utilização com a quantidade desejada de alcano perfluorado seja conseguida uma intensidade de cor da preparação total à temperatura no local de operação (em regra cerca de 35 a 37°C). Uma vez que no que diz respeito à miscibilidade não são colocadas fronteiras, a proporção pode ser ajustada de forma ótima, i.e. a intensidade da cor pode ser ajustada individualmente de acordo com local de aplicação, operador, condições luminosas etc. A intensidade da cor pode ser alterada variando a proporção do corante que é dissolvido no alcano semi-fluorado e/ou a proporção de alcano semi-fluorado corado na preparação total. Eventuais fracções não dissolvidas de substância que confere a cor, podem ser filtradas antes do processamento subsequente da preparação de acordo com a invenção. A intensidade da cor pode ser facilmente determinada com os

meios conhecidos do perito no estado da técnica, por ex., através de espectroscopia de UV-VIS ou outros processos fotométricos adequados.

Em princípio pode ser utilizado qualquer corante solúvel no alcano semi-fluorado, quando não é tóxico na concentração utilizada e dispõe de uma biocompatibilidade suficiente, é inerte do ponto de vista fisiológico e químico e possui um baixo potencial de irritação, de modo a que os tecidos não sejam danificados nas intervenções cirúrgicas. A solubilidade da substância que confere cor utilizada de acordo com a invenção é tão elevada a temperatura do local de operação que não se formam duas fases por precipitação da substância que confere cor.

Preferencialmente é utilizado um determinado corante que nas menores quantidades possíveis disponibiliza uma cor ainda visível. Exemplos especialmente adequados de corantes no âmbito da invenção, mas que não são limitativos são corantes seleccionados a partir do grupo que consiste em Solvent Blue 36, Solvent Blue 35, Solvent Green 5, Solvent Violet 13, Solvent Blue 8, Solvent Blue 18, Solvent Blue 63, Solvent Green 3, Solvent Green 7, Solvent Violet 10, Solvent Violet 12, Solvent Violet 26, Solvent Red 27, Solvent Yellow 56, Solvent Green 3, Solvent Yellow 33, Solvent Red 19, Solvent Red 1, Solvent Yellow 16, em que Solvent Blue 36, Solvent Blue 35, Solvent Green 5, Solvent Violet 13, assim como Sudão I a IV são preferidos devido à sua excelente compatibilidade fisiológica e boas propriedades de solubilidade nos alcanos semi-fluorados. Também podem ser utilizadas misturas de corantes, por ex. quando dever ser conseguido um tom de cor especial. Preferencialmente é utilizado apenas um corante na preparação.

O corante de acordo com a invenção é utilizado numa quantidade para conferir uma cor suficiente. As respectivas quantidades adequadas dependem do corante

respectivo utilizado e pode ser determinada facilmente pelo perito no estado da técnica, através de experiências de rotina. É em regra suficiente, em particular especialmente para os corantes acima referidos como preferidos utilizar quantidades inferiores a 0,08 g/L para se obter uma cor suficientemente visível da preparação. Preferencialmente o corante é utilizado numa quantidade de 0,08 a 0,001 g/L, preferencialmente de 0,07 a 0,003 g/L, por exemplo de 0,06 g/L (=0,006%) a 0,006 g/L (=0,0006%). Neste caso as quantidades indicadas dizem respeito ao peso total da preparação pronta.

A preparação de acordo com a invenção pode conter para além dos componentes acima mencionados componentes adicionais de princípios activos de medicamentos como substâncias com acção antibiótica, por ex. ciclosporina, glucocorticoides como triamcinolona, dexametason ou princípio activo como indometacina, colquicina, heparina e citostáticos. Além disso, podem ser adicionadas antioxidantes solúveis em gordura como luteína, zeaxantina, vitamina E.

A produção da preparação de acordo com a invenção pode ser efectuada misturando homogeneamente a substância que confere cor nas quantidades previstas de alcano semi-fluorado com um auxílio de um instrumento de agitação adequado e seguindo-se a adição do alcano perfluorado. A preparação é guardada de um dia para o outro à temperatura ambiente num recipiente fechado e filtrado antes do processamento subsequente. A preparação de acordo com a invenção pode ser misturada individualmente para cada intervenção. Preferencialmente é preparada uma solução previamente homogeneizada, especialmente na forma de uma solução de infusão.

A preparação de acordo com a invenção é adequada idealmente para utilização oftálmica, especialmente na

cirurgia da retina e é especialmente adequada na vitrectomia ou em intervenções cirúrgicas relacionadas com o deslocamento da retina.

É por isso objecto da invenção a utilização da preparação de acordo com a invenção em oftalmologia, cirurgia da retina, especialmente para a vitrectomia ou para intervenções cirúrgicas relacionadas com deslocamento da retina.

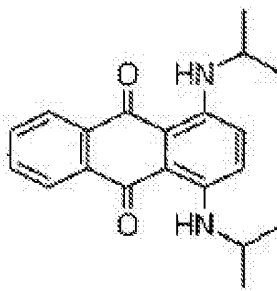
Exemplos

Desde que não indicado de outro modo as quantidades indicadas para o corante referem-se em partes em peso do volume total da preparação. As quantidades indicadas para o solvente são em % vol. e referem-se ao volume total. Para a coloração foram preparadas soluções mãe de corante com uma concentração do corante específico de 0,06 g/L em alcano semi-fluorado. Destas soluções mãe foram retiradas as fracções em volume indicadas na tabela e misturadas com o alcano perfluorado nas quantidades indicadas para a preparação das soluções dos Exemplos.

Exemplo 1

Corante	Teor de alcano semi-fluorado C ₆ F ₁₃ - C ₈ H ₁₇	Teor de alcano perfluorado perfluorooctano	Concentração de corante em g/L	Densidade [g/cm ³]	Intensidade da cor
Solvent Blue 36	10 % vol.	90 % vol.	0,006	1,71	suave
Solvent Blue 36	20 % vol.	80 % vol.	0,012	1,66	leve
Solvent Blue 36	30 % vol.	70 % vol.	0,018	1,62	médica
Solvent Blue 36	60 % vol.	40 % vol.	0,036	1,58	forte

Corante



Solvent Blue 36

Fórmula: $C_{20}H_{22}N_2O_2$

Peso Molecular: 322,41

Perfluorooctano: ponto de ebulição: 105°C

Pressão de vapor: 18,5 mbar a 25°C

Foi preparada uma solução homogênea misturando o alcano semi-fluorado e o corante com um misturador de pás que seguidamente foi misturado homogeneamente com o alcano perfluorado. A densidade das soluções foi determinada à temperatura ambiente (20°C) através do método do corpo oscilante. Foi utilizado o medidor de densidades DA-100M da empresa Mettler-Toledo.

A preparação foi extraída com uma seringa com uma cânula de 25 Gauge e novamente esvaziada. Manteve-se estável durante um tempo de armazenamento de 42 horas a 120°C, o que corresponde a um tempo de armazenamento nas condições ambientes de cerca de 3 anos e 8 meses (com base na equação de van't-Hoff uma velocidade de reação de uma hora a 100°C (refluxo de uma solução aquosa) corresponde a cerca de 32 dias a 20°C). Após este tempo a solução não mostrou nenhuma alteração no microscópio do visível, também nenhuma separação nem turvação. Igualmente a preparação pode ser esterilizada com filtros estériles com tamanho de poro de 0,2 µm sem alterações essenciais observadas visualmente.

Exemplo 2

Corante	Teor de alciano semi-fluorado $C_6F_{13}-C_8H_{17}$	Teor de alciano perfluorado perfluorodecalina	Concentra'ção de corante em g/L	Densidade [g/cm^3]	Intensidade da cor
Solvent Blue 36	10 % vol .	90 % vol .	0,006	1,86	suave
Solvent Blue 36	20 % vol .	80 % vol .	0,012	1,80	leve
Solvent Blue 36	30 % vol .	70 % vol .	0,018	1,73	m'edia
Solvent Blue 36	60 % vol .	40 % vol .	0,036	1,67	forte

Perfluoro decalina: ponto de ebuli'ção: 142°C
Press'ção de vapor: 8 mbar a 25°C

Os referidos componentes foram formulados numa prepara'ção transparente corada como no Exemplo 1. A densidade foi determinada como no Exemplo 1.

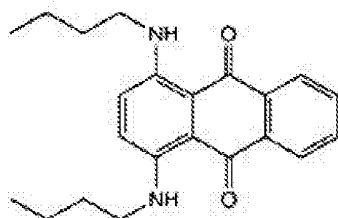
A prepara'ção foi extra'ida com uma seringa com uma c'ñula de 25 Gauge e novamente esvaziada. Manteve-se est'vel durante um tempo de armazenamento de 42 horas a 120°C. Ap's este tempo a solu'ção n'õ mostrou nenhuma altera'ção no microsc'pio do vis'vel, tamb'm nenhuma separa'ção nem turva'ção. A prepara'ção foi esterilizada, atrav's de calor seco a uma temperatura de 135°C durante 5 horas sem que fossem observadas visualmente altera'ões.

Exemplo 3

Corante	Teor de alciano semi-fluorado $C_6F_{13}-C_8H_{17}$	Teor de alciano perfluorado perfluoro octano	Concentra'ção de corante em g/L	Densidade [g/cm^3]	Intensidade da cor
Solvent Blue 35	10 % vol .	90 % vol .	0,006	1,71	suave
Solvent Blue 35	20 % vol .	80 % vol .	0,012	1,66	leve
Solvent Blue 35	30 % vol .	70 % vol .	0,018	1,62	m'edia
Solvent Blue 35	60 % vol .	40 % vol .	0,036	1,58	forte

Corante

Solvent Blue 35



Foi preparada uma solução homogênea misturando o alcano semi-fluorado e o corante com um misturador de pás que seguidamente foi misturada homogeneamente com o alcano perfluorado. A densidade das soluções foi determinada à temperatura ambiente (20°C) através do método do corpo oscilante. Foi utilizado o medidor de densidades DA-100M da empresa Mettler-Toledo.

A preparação foi extraída com uma seringa com uma cânula de 25 Gauge e novamente esvaziada. Manteve-se estável durante um tempo de armazenamento de 42 horas a 120°C, não mostrou nenhuma alteração no microscópio do visível, também nenhuma separação nem turvação. Igualmente a preparação pode ser esterilizada com filtros estériles com tamanho de poro de 0,2 µm sem alterações essenciais observadas visualmente.

Exemplo 4

Corante	Teor de alcano semi-fluorado C ₆ F ₁₃ -C ₈ H ₁₇	Teor de alcano perfluorado perfluoro decalina	Concentração de corante em g/L	Densidade [g/cm ³]	Intensidade da cor
Solvent Blue 35	10 % vol.	90 % vol.	0,006	1,86	suave
Solvent Blue 35	20 % vol.	80 % vol.	0,012	1,80	leve
Solvent Blue 35	30 % vol.	70 % vol.	0,018	1,73	média
Solvent Blue 35	60 % vol.	40 % vol.	0,036	1,67	forte

Os referidos componentes foram formulados numa prepara o transparente corada como no Exemplo 1. A densidade foi determinada como no Exemplo 1.

A prepara o foi extra da com uma seringa com uma c nula de 25 Gauge e novamente esvaziada. Manteve-se est vel durante um tempo de armazenamento de 42 horas a 120 C. Ap s este tempo a solu o n o mostrou nenhuma altera o no microsc pio do vis vel, tamb m nenhuma separa o nem turva o. A prepara o foi esterilizada, atrav s de calor seco a uma temperatura de 135 C durante 5 horas sem que fossem observadas visualmente altera es.

Exemplo 5

Corante	Teor de alcano semi-fluorado C ₆ F ₁₃ -C ₈ H ₁₇	Teor de alcano perfluorado perfluorooctano	Concentra�o de corante em g/L	Densidade [g/cm ³]	Intensidade da cor
Solvent Violet 13	10 % vol.	90 % vol.	0,006	1,71	suave
Solvent Violet 13	20 % vol.	80 % vol.	0,012	1,66	leve
Solvent Violet 13	30 % vol.	70 % vol.	0,018	1,62	m�di a
Solvent Violet 13	60 % vol.	40 % vol.	0,036	1,58	forte

Foi preparada uma solu o homog nea misturando o alcano semi-fluorado e o corante com um misturador de p s que seguidamente foi misturado homogeneamente com o alcano perfluorado. A densidade das solu es foi determinada   temperatura ambiente (20 C) atrav s do m todo do corpo oscilante. Foi utilizado o medidor de densidades DA-100M da empresa Mettler-Toledo.

A prepara o foi extra da simplesmente com uma seringa com uma c nula de 25 Gauge e novamente esvaziada. Manteve-se est vel durante um tempo de armazenamento de 42 horas a

120°C não mostrou nenhuma alteração no microscópio do visível, também nenhuma separação nem turvação. Igualmente a preparação pode ser esterilizada com filtros estériles com tamanho de poro de 0,2 µm sem alterações essenciais observadas visualmente.

Exemplo 6

Corante	Teor de alcano semi-fluorado C ₆ F ₁₃ - C ₈ H ₁₇	Teor de alcano perfluorado perfluoro decalina	Concentração de corante em g/L	Densidade [g/cm ³]	Intensidade da cor
Solvent Violet 13	10 % vol.	90 % vol.	0,006	1,86	suave
Solvent Violet 13	20 % vol.	80 % vol.	0,012	1,80	leve
Solvent Violet 13	30 % vol.	70 % vol.	0,018	1,73	médica
Solvent Violet 13	60 % vol.	40 % vol.	0,036	1,67	forte

Foi preparada uma solução homogênea misturando o alcano semi-fluorado e o corante com um misturador de plástico que seguidamente foi misturada homogeneamente com o alcano perfluorado. A densidade das soluções foi determinada à temperatura ambiente (20°C) através do método do corpo oscilante. Foi utilizado o medidor de densidades DA-100M da empresa Mettler-Toledo.

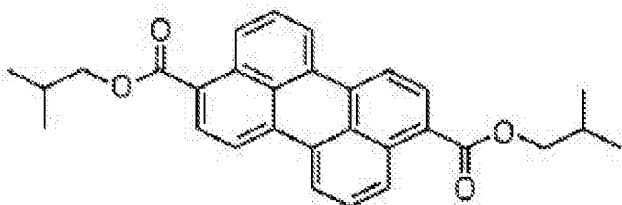
A preparação foi extraída com uma seringa com uma cânula de 25 Gauge e novamente esvaziada. Manteve-se estável durante um tempo de armazenamento de 42 horas a 120°C não mostrou nenhuma alteração no microscópio do visível, também nenhuma separação nem turvação. Igualmente a preparação pode ser esterilizada aquecendo a 135°C durante 5 horas sem que fossem observadas visualmente alterações.

Exemplo 7

Corante	Teor de alceno semi-fluorado C ₆ F ₁₃ -C ₈ H ₁₇	Teor de alceno perfluorado perfluoro octano	Densidade [g/cm ³]	Intensidade da cor
Solvent Green 5	30 % vol.	70 % vol.	1,62	nada
Solvent Green 5	60 % vol.	40 % vol.	1,58	nada

Corante: Solvent Green 5 (Keyplast Yellow Green 7G)

Diisobutil 3,9-perilenedicarboxilato " corante fluorescente



Fórmula: C₃₀H₂₈O₄ Peso Molecular: 452,54

Perfluoro octano F6H8

Foi produzida uma preparação com o corante fluorescente Solvent Green 5. Com este fim os referidos componentes foram formulados numa preparação transparente corada como no Exemplo 1. A densidade foi determinada como no Exemplo 1.

A preparação foi extraída com uma seringa com uma cunha de 25 Gauge e novamente esvaziada. Manteve-se estável durante um tempo de armazenamento de 42 horas a 120°C. Após este tempo a solução não mostrou nenhuma alteração no microscópio do visível, também nenhuma separação nem turvação. A preparação pode ser esterilizada com filtros estériles com tamanho de poro de 0,2 µm sem alterações essenciais observadas visualmente.

Exemplo 8

Corante	Teor de alceno semi-fluorado C ₆ F ₁₃ -C ₈ H ₁₇	Teor de alceno perfluorado perfluoro decalina	Densidade [g/cm ³]	Intensidade da cor
Solvent Green 5	30 % vol.	70 % vol.	1,74	mídi a
Solvent Green 5	60 % vol.	40 % vol.	1,68	mídi a

Foi produzida uma prepara²o com o corante fluorescente Solvent Green 5. Com este fim os referidos componentes foram formulados numa prepara²o transparente corada como no Exemplo 1. A densidade foi determinada como no Exemplo 1.

A prepara²o foi extra^oda com uma seringa com uma c^onula de 25 Gauge e novamente esvaziada. Manteve-se est^ovel durante um tempo de armazenamento de 42 horas a 120⁺C. Ap^os este tempo a solu²o n^o mostrou nenhuma altera²o no microsc^opio do vis^ovel, tamb^om nenhuma separa²o nem turva²o. A prepara²o p^ode ser esterilizada com calor seco a 135⁺C durante 5 horas sem que fossem observadas visualmente altera²es.

Exemplo 9

Corante	Teor de alceno semi-fluorado C ₄ F ₉ -C ₅ H ₁₁	Teor de alceno perfluorado perfluoro decalina	Concentra ² o de corante em g/L	Densidade [g/cm ³]	Intensidade da cor
Solvent Violet 13	10 % vol.	90 % vol.	0,006	1,86	suave

Foi produzida uma prepara²o com o corante Solvent Violet 13. Com este fim os referidos componentes foram formulados numa prepara²o transparente corada como no Exemplo 1. A densidade foi determinada como no Exemplo 1.

Exemplo 10

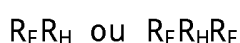
Corante	Teor de alceno semi-fluorado $C_6F_{13}-C_6H_{13}$	Teor de alceno perfluorado perfluoro decalina	Concentra'2o de corante em g/L	Densidade [g/cm ³]	Intensidade da cor
Solvent Violet 13	10 % vol.	90 % vol.	0,006	1,87	suave

Foi produzida uma prepara'2o com o corante Solvent Violet 13. Com este fim os referidos componentes foram formulados numa prepara'2o transparente corada como no Exemplo 1. A densidade foi determinada como no Exemplo 1.

Lisboa, 16 de Junho de 2016.

Reivindicaciones

1. Preparación para ser utilizada en oftalmología o cirugía da retina contendo pelo menos um alcano perfluorado, pelo menos um alcano semi-fluorado e pelo menos uma substância corante dissolvida no alcano semi-fluorado, em que o alcano semi-fluorado é seleccionado a partir de:



em que R_F é um grupo alquilo perfluorado linear ou ramificado com 3 a 20 átomos de carbono, e R_H é um grupo alquilo saturado ramificado ou linear com 1 a 20 átomos de carbono, em que o comprimento total da cadeia é de 4 a 30 átomos de carbono, e

em que a proporção entre o alcano perfluorado e o alcano semi-fluorado, em relação ao volume, é de 95:5 para 5:95.

2. Preparación para ser utilizada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a substância corante ser um corante solúvel em solventes ou uma substância lipocrística.

3. Preparación para ser utilizada de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizada por o corante ser um corante que se dissolve em solventes, que é seleccionado a partir do grupo que consiste em Solvent Blue 36, Solvent Blue 35, Solvent Green 5, Solvent Violet 13, Solvent Blue 8, Solvent Blue 18, Solvent Blue 63, Solvent Green 3, Solvent Green 7, Solvent Violet 10, Solvent Violet 12, Solvent Violet 26, Solvent Red 27, Solvent Yellow 56,

Solvent Green 3, Solvent Yellow 33, Solvent Red 19, Solvent Red 1, Solvent Yellow 16.

4. Prepara²o para ser utilizada de acordo com as reivindica³es 1 ou 2, caracterizada por o corante ser uma subst^oncia lipocr^omica seleccionada a partir do grupo constitu^odo por: Sud^o I, Sud^o II, Sud^o III, Sud^o IV.

5. Prepara²o para ser utilizada de acordo com qualquer uma das reivindica³es anteriores, caracterizada por o corante fluorescer, reflectir a luz no comprimento de onda do vis^ovel ou poder ser excitado para reflectir luz possuindo um comprimento de onda na gama de comprimentos de onda do vis^ovel, atrav^es de excita²o com energia.

6. Prepara²o para ser utilizada de acordo com qualquer uma das reivindica³es anteriores, caracterizada por o corante se encontrar presente na prepara²o acabada numa quantidade de 0,08 a 0,001 g/L, preferencialmente de 0,07 a 0,003 g/L, por exemplo, 0,06 g/L a 0,006 g/L.

7. Prepara²o para ser utilizada de acordo com qualquer uma das reivindica³es anteriores, caracterizada por o alcano perfluorado ser seleccionada a partir do grupo constitu^odo por: C₄F₁₀, C₅F₁₂, C₆F₁₄, C₇F₁₆, C₈F₁₈, C₉F₂₀ e C₁₀F₂₂.

8. Prepara²o para ser utilizada de acordo com qualquer uma das reivindica³es anteriores, caracterizada por a prepara²o possuir uma densidade superior a 1 g/cm³, em que a densidade ρ medida a temperatura ambiente de 20-25^oC.

9. Prepara²o para ser utilizada de acordo com qualquer uma das reivindica³es anteriores, caracterizada por a prepara²o possuir uma densidade superior a 1,33 g/cm³, e

preferencialmente de mais do que $1,5 \text{ g/cm}^3$, em que a densidade ρ medida à temperatura ambiente de 20-25°C.

10. Preparação para ser utilizada de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por a quantidade de alcano semi-fluorado ser de 5 a 60% vol., preferencialmente de 10 a 40, e ainda mais preferencialmente de 10 a 20% vol. relativamente ao volume total da preparação.

11. Preparação para ser utilizada de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo ainda um princípio activo ou um antioxidante lipossolúvel.

12. Preparação para ser utilizada de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em oftalmologia, ou cirurgia da retina, especialmente para vitrectomia ou procedimentos cirúrgicos relacionados com o deslocamento da retina.

13. Preparação para ser utilizada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 como fluido de infusão na cirurgia da retina.

14. Processo de preparação de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, compreendendo misturar homogeneamente uma substância corante com um alcano semi-fluorado e adição de um alcano perfluorado.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, compreendendo ainda o armazenamento da preparação e a filtração da preparação antes do processamento posterior.