

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2001.12.11	(73) Titular(es): ALCON INC.
(30) Prioridade(s): 2000.12.20 US 257570 P	BÖSCH 69, P.O. BOX 62 6331 HÜNENBERG CH
(43) Data de publicação do pedido: 2003.09.17	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2010.03.03 074/2010	WILLIAM H. GARNER US
	MIKHAIL BOUKHNY US
	UDAY DOSHI US
	KERRY L. MARKWARDT US
	MANDAR V. SHAH US
	(74) Mandatário:
	MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
	AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SOLUÇÃO DE IRRIGAÇÃO INTRA-OCULAR COM CARACTERÍSTICAS DE FLUIDEZ APERFEIÇOADAS**

(57) Resumo:

RESUMO**"SOLUÇÃO DE IRRIGAÇÃO INTRA-OCULAR COM CARACTERÍSTICAS DE FLUIDEZ APERFEIÇADAS"**

São descritas soluções de irrigação intra-ocular aperfeiçoadas. As soluções possuem níveis de viscosidade superiores que reduzem o risco de danos nos tecidos intra-oculares durante intervenções cirúrgicas intra-oculares, reduzindo a turbulência das soluções e suavizando o movimento dos fragmentos de tecido e bolhas de ar. As soluções possuem também preferencialmente tensões superficiais modificadas, que se assemelham mais à tensão superficial do humor aquoso.

DESCRIÇÃO

"SOLUÇÃO DE IRRIGAÇÃO INTRA-OCULAR COM CARACTERÍSTICAS DE FLUIDEZ APERFEIÇOADAS"

Antecedentes da invenção

A presente invenção está orientada para o domínio da cirurgia intra-ocular. Mais especificamente, a presente invenção está orientada para a irrigação de tecidos intra-oculares durante a cirurgia da catarata, cirurgia de vitrectomia e outros procedimentos cirúrgicos intra-oculares. A presente invenção proporciona soluções de irrigação intra-oculares com propriedades físicas aperfeiçoadas (por exemplo características de fluidez) relativamente às soluções de irrigação oftálmicas anteriores.

O domínio da cirurgia intra-ocular tem progredido de forma dramática nos últimos vinte anos. Os progressos nesta área têm resultado de aperfeiçoamentos significativos nas áreas das técnicas cirúrgicas, equipamentos cirúrgicos e produtos farmacêuticos associados. Apesar destes progressos, a cirurgia intra-ocular é ainda um processo muito delicado com pouco espaço para erros e grande potencial em termos de danos tanto nos tecidos oculares como, em último caso, na visão do paciente. Deste modo, existe uma constante necessidade de aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e equipamento oftálmico, bem como dos produtos farmacêuticos associados. A presente invenção foi o resultado de um esforço de aperfeiçoamento da dinâmica de

fluidos das soluções de irrigação intra-ocular, de modo a proporcionar maior protecção dos delicados tecidos intra-oculares, intensificando simultaneamente a capacidade dos cirurgiões oftálmicos de realizar procedimentos cirúrgicos com maior eficiência.

Embora anteriormente tenham sido utilizadas várias técnicas para remoção das lentes naturais do olho, designadas cristalino, quando afectadas por uma catarata, a maioria das cirurgias da catarata actuais são executadas utilizando um procedimento conhecido como "facoemulsificação". Este procedimento envolve a utilização de uma peça de mão cirúrgica, com uma ponta que vibra a uma frequência ultrassónica. A ponta vibratória da peça de mão é utilizada para desintegrar ou "emulsionar" a lente afectada pela catarata. O processo gera necessariamente fragmentos de lente ou partículas dentro do olho, os quais podem provocar danos físicos irreparáveis nas células endoteliais da córnea se essas células forem deixadas desprotegidas. As células endoteliais da córnea são normalmente protegidas durante o processo de facoemulsificação por meio de injeção de um material viscoelástico (por exemplo ácido hialurónico) no olho para formar uma barreira protectora sobre as células endoteliais da córnea. No entanto, mesmo com a presença do material viscoelástico, as partículas de lente continuam a mover-se no olho, em particular quando o material viscoelástico é removido por uma peça de mão de irrigação/dispersão combinada na sequência da facoemulsificação da lente, antes da inserção de uma lente artificial.

Devido à irrigação e aspiração contínuas, existe normalmente muita turbulência na câmara anterior, na qual

estão soltos os fragmentos de lente não aspirados. Além disso, as vibrações ultrassónicas produzidas pela ponta da peça de mão de facoemulsificação empurram os fragmentos de lente, afastando-os da ponta e tornando assim difícil a aspiração dos fragmentos pela linha de aspiração, na ponta da peça de mão. O movimento destes fragmentos de lente pode provocar danos nos tecidos envolventes.

Para além dos fragmentos de lente, o fluxo turbulento de fluidos intra-ocularmente as bolas geradas nos fluidos intra-oculares pela peça de mão de facoemulsificação podem provocar danos directos. Tem-se provado que as bolas de ar geradas durante a cirurgia intra-ocular podem provocar lesões graves do endotélio da córnea em apenas vinte segundos. O fluxo turbulento dos fluidos pode também provocar o impacto dos fragmentos de tecido nas delicadas células endoteliais da córnea ou outros tecidos intra-oculares, provocando assim traumas mecânicos desses tecidos.

Para mais informações relativamente a estes problemas, é favor consultar os seguintes artigos: Kim, et al., "Corneal endothelial damage by air bubbles during phacoemulsification", Archives of Ophthalmology, volume 115, páginas 81-88, 1997; Beesley et al., "The effects of prolonged phacoemulsification time on the corneal endothelium", Annals of Ophthalmology, volume 18, nº 6, páginas 216-219, 1986; Kondoh et al., "Quantitative measurement of the volume of air bubbles formed during ultrasonic vibration", Folia Ophthalmologica Japan, volume 45, nº 7, páginas 718-720, 1994 e Kim et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, volume 37, no. 3, S84, 1996.

A dinâmica dos fluidos das soluções de irrigação intra-ocular é também importante durante os procedimentos de vitrectomia e vários outros tipos de procedimentos cirúrgicos intraoculares. A turbulência em fluidos intra-oculares pode também resultar dos movimentos de alternância das peças de mão de vitrectomia, a troca entre os modos de vácuo e irrigação das peças de mão de irrigação/aspiração e movimentos de outras peças de mão cirúrgicas e dispositivos utilizados nestes procedimentos. A eliminação ou redução desta turbulência ajuda a proteger a retina e outros tecidos localizados no segmento posterior do olho, bem como tecidos localizados no segmento anterior do olho, tal como as células endoteliais da córnea.

Tendo em consideração estas potenciais complicações, há necessidade de soluções de irrigação intra-ocular com melhores propriedades físicas que: (1) reduzem o potencial de turbulência dentro das câmaras anterior e posterior do olho, (2) ajudam a conter o movimento dos fragmentos de tecido e bolhas de ar dentro do olho e (3) facilitam a remoção de fragmentos da lente e outros fragmentos de tecido tornando mais fácil ao cirurgião a perseguição dos fragmentos com a ponta da peça de mão cirúrgica. A presente invenção está orientada para o preenchimento desta necessidade. Especificamente, a presente invenção está orientada para o fornecimento de uma solução de irrigação que proporciona maior controlo do movimento dos fragmentos de tecido, bolhas de ar e outras partículas durante a facoemulsificação, vitrectomia e outros procedimentos cirúrgicos intra-oculares. Este controlo do movimento de partículas é fundamentalmente diferente da utilização anteriormente discutida de uma camada de material

viscoelástico para proteger as células endoteliais da córnea por meio de um efeito de amortecimento. A solução de irrigação da presente invenção foi concebida para proporcionar um efeito protector para além do obtido por meio dos agentes viscoelásticos.

Assia et al. (1998) J. Cataract Refract. Surg. 24(1): 78-83 descreve estudos experimentais com visco fluidos para cirurgia intra-ocular.

A GB 2.204.238 apresenta fluidos viscoelásticos para cirurgia intraocular.

A EP 517 970 A1 apresenta um aditivo para uma solução de irrigação ou solução cirúrgica. Este documento não determina a viscosidade das soluções divulgadas.

A US 4.238.482 descreve soluções de irrigação para perfusão intra-ocular e métodos de redução dos danos induzidos pelo stress nas lentes e endotélio da córnea durante a vitrectomia cirúrgica, Vitrectomia, irrigação, aspiração de cataratas e facoemulsificação. EP 938 903 A1 descreve composições oftálmicas com viscosidade regulada que são aplicadas na superfície externa do olho, particularmente soluções para alívio do sintoma de secura no olho e humedificação de lentes de contacto.

A US 5.895.645 revela soluções de lágrima artificial que são aplicadas topicamente na córnea.

Huang et al. (2006) J. Vision 6:653-660 descreve estudos de microflutuações acomodativas e contorno da íris. Silver e Quigley (2004) J. Glaucoma 13: 100-107 investigam o fluxo aquoso através do canal íris-lente e fornecem

estimativas da pressão diferencial entre as câmaras interior e posterior.

Moses (1979) Am. J. Ophthalmol. 88: 585-591 investiga p fluxo circunferencial no canal de Schlemm. James et al. (1984) J. Phys. D: Appl. Phys. 17: 225-230 descreve estudos das viscosidades da água entre o 0 °C e os 60 °C e soluções de sucrose aquosas seleccionadas e discute os dados em relação à calibração do viscosímetro capilar. Beswick e McCulloch (1956) Brit. J. Ophthal. 40: 545-548 investigam o efeito da hialuronidase na viscosidade do humor aquoso.

Fechner e Fechner (1983) Br. J. Ophthalmol. 67: 259-263 descrevem estudos sobre a implantação de lentes utilizando metilcelulose.

Fleming et al. (1959) Arch. Ophthalmol. 61: 565-567 descrevem estudos sobre a acção irritante da metilcelulose. Mueller and Deardorff (1956) J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.) 45: 334-341 investigam veículos oftálmicos, em particular o efeito da metilcelulose na penetração do bromidrato de homatropina através da córnea.

Resumo da invenção

A presente invenção está orientada para o fornecimento de soluções de irrigação intra-oculares que ajudam a prevenir o risco de danos nos tecidos intra-oculares, facilitando simultaneamente a eficiência dos procedimentos cirúrgicos. As soluções de irrigação da presente invenção são soluções de baixa viscosidade que exibem menor turbulência na presença de peças de mão de facoemulsificação e outros dispositivos cirúrgicos

intra-oculares. Estas soluções também limitam o movimento de bolhas de ar e fragmentos de tecido dentro do olho e geralmente atenuam o impacto das peças de mão ultrassônicas, peças de mão de liquefractura, peças de mão de irrigação/aspiração, microtesouras, peças de mão de vitrectomia e outros dispositivos cirúrgicos em tecidos intra-oculares. O movimento limitado de fragmentos de lente dentro do olho protege os tecidos oftálmicos e facilita um procedimento cirúrgico mais eficiente ao permitir ao cirurgião oftálmico localizar e remover fragmentos de lente com maior facilidade.

As soluções de irrigação intra-ocular da presente invenção têm uma viscosidade maior do que a do humor aquoso, mas possuem preferencialmente uma tensão superficial semelhante à do humor aquoso. As soluções de irrigação existentes têm geralmente uma viscosidade semelhante à do humor aquoso, mas possuem uma tensão superficial superior à do humor aquoso.

Os autores da presente invenção descobriram que uma ligeira intensificação da viscosidade das soluções de irrigação intra-oculares geralmente aumenta muito a capacidade dessas soluções para proteger os tecidos intra-oculares contendo o movimento dos fragmentos de tecido e reduzindo geralmente a turbulência dos fluidos intra-oculares, facilitando assim a busca e remoção dos fragmentos por aspiração. O ligeiro aumento da viscosidade da solução de irrigação é igualmente benéfico em procedimentos de vitrectomia, porque reduz o movimento pulsátil do tecido da retina e limita os danos tecidulares colaterais do olho. A redução do movimento pulsátil do tecido da retina é particularmente importante em casos em

que a retina está muito descolada. O desempenho geral das soluções de irrigação da presente invenção pode ser mais intensificado por meio da inclusão de um agente que reduz a tensão superficial a um nível equiparável ao do humor aquoso, tornando assim as soluções mais fisiológicas.

Breve descrição das figuras

A figura 1 é um gráfico que mostra o efeito da viscosidade no caudal e a figura 2 é um gráfico que mostra a relação entre a concentração HPMC e a taxa de acumulação.

Descrição Pormenorizada da Presente Invenção

As soluções de irrigação da presente invenção incluem uma solução salina equilibrada e um agente de ajuste da viscosidade, consistindo essencialmente esse agente de ajuste da viscosidade em hidroxipropilmetilcelulose a uma concentração de 0,1 a 0,3 p/v %.

A solução de electrólitos utilizada na presente invenção é uma solução salina equilibrada, tal como solução de irrigação estéril BSS™ (Balanced Salt Solution - Solução salina equilibrada), produzida pelos laboratórios Alcon Laboratories, Inc., ou solução de irrigação estéril BSS PLUS™ (Balanced Salt Solution), igualmente fabricada pela Alcon Laboratories, Inc. No entanto, a presente invenção não está limitada relativamente aos tipos de soluções salinas equilibradas que podem ser utilizadas como componente para as soluções da presente invenção. Os agentes utilizados para ajustar a viscosidade da solução electrolítica irão compreender um composto compatível com

os tecidos intra-oculares, nomeadamente hidroxipropilmetilcelulose ("HPMC").

As publicações da patente europeia seguintes poderão ser referidas para detalhes adicionais relativamente aos agentes de intensificação da viscosidade: patente norte-americana N° 4.861.760 (gomas de gelan); patente norte-americana N° 4.255.415 e publicação WIPO N° WO 94/10976 (álcool polivinílico); patente norte-americana N° 4.271.143 (polímeros de carboxivinilo); publicação WIPO N° WO 99/51273 (goma de xantana); e publicação WIPO N° WO 99/06023 (galactomananos).

O agente de ajuste da viscosidade anteriormente descrito será utilizado numa quantidade suficiente para proporcionar as soluções de irrigação da presente invenção com uma viscosidade intensificada. Tal como presentemente utilizada, a frase "viscosidade intensificada" significa uma viscosidade que é maior do que a viscosidade do humor aquoso e soluções de irrigação anteriores, possuindo ambas viscosidades de aproximadamente 1 mPas. As soluções de irrigação da presente invenção terão tipicamente viscosidades superiores a 1 mPas até cerca de 15 cps, de preferência desde cerca de 2 a cerca de 7 mPas.

A quantidade de agente de ajuste da viscosidade utilizado irá variar conforme o grau de intensificação da viscosidade desejado e o agente ou agentes específicos seleccionados. No entanto, a concentração do agente de ajuste da viscosidade nas soluções de irrigação da presente invenção irá oscilar entre 0,1 e cerca de 0,3 % peso/volume ("% p/v") para HPMC. De realçar que é necessário atingir um equilíbrio entre: (a) intensificação da viscosidade da

solução e (b) manutenção de uma viscosidade da solução que seja aceitável para a utilização com o sistema de irrigação/aspiração empregue durante os procedimentos cirúrgicos intra-oculares. A figura 1 dos desenhos anexos é um gráfico que mostra o caudal das soluções de irrigação de diferentes viscosidades através de uma ponta de irrigação/aspiração normal do sistema operativo cirúrgico Series 20000 Legacy ("STTL") da Alcon Laboratories, Inc. Durante a criação destes dados, todas as definições no sistema STTL eram definições instrumentais pré-definidas. A figura 1 mostra claramente o efeito do aumento da viscosidade no caudal da solução de irrigação, que flui habitualmente por gravidade.

Durante o procedimento cirúrgico, a aspiração é efectuada por meio da aplicação de vácuo através da ponta da peça de mão cirúrgica. Em geral, a capacidade máxima de vácuo ou de sucção do sistema é suficiente para uma taxa de irrigação superior à taxa de aspiração para manter um fluxo positivo. Por conseguinte, o aumento da viscosidade da solução de irrigação deve ser suficiente para que o caudal permaneça maior que a taxa máxima de aspiração. A figura 2 dos desenhos anexos ilustra este aspecto.

O aumento da concentração do agente de ajuste da viscosidade aumenta a viscosidade da solução, de forma que, com a mesma altura do frasco diminua o caudal de irrigação por gravidade normal no olho. À medida que diminui o débito líquido de irrigação aumenta a taxa de aspiração efectiva, a qual é controlada independentemente pela bomba peristáltica no STTL. Assim, a velocidade de acumulação passa de um valor positivo para um valor negativo. É necessária uma velocidade de irrigação mínima de 1

mililitro/minuto de aspiração para prevenir a secura do tecido. Estes factores concorrentes têm de ser equilibrados. No caso de HPMC, foi determinado que uma concentração de HPMC de 0,27 % p/v proporciona o nível desejado de aumento da viscosidade sem impedir as funções normais de irrigação e aspiração. Convém chamar a atenção para o facto de esta concentração ideal ter sido determinada por HPMC (E4M) associado ao sistema operativo cirúrgico STTL e uma ponta de facoemulsificação normalizada. A concentração ideal pode variar um pouco, dependendo do sistema operativo cirúrgico e da ponta de facoemulsificação utilizada. O agente de ajuste da viscosidade é hidroxipropilmetilcelulose ("HPMC"). Os autores da presente invenção constataram que a adição de HPMC a uma solução salina equilibrada convencional tem como resultado uma significativa redução da turbulência durante as cirurgias intra-oculares, em comparação com a turbulência observada com apenas a solução salina equilibrada. A concentração preferida de HPMC é de cerca de 0,2 a 0,3 % p/v, mas estes limites podem variar ligeiramente, conforme o sistema cirúrgico oftálmico específico utilizado e as definições dos instrumentos desse sistema. As soluções de irrigação contendo esta concentração de HPMC terão uma viscosidade de cerca de 4 a 6 mPas. O agente de ajuste da viscosidade mais preferido é HPMC (E4M) a uma concentração de 0,22 a 0,27 % p/v.

Como anteriormente indicado, as soluções de irrigação da presente invenção incluem também de preferência um agente modificador da tensão superficial das soluções, de modo a assemelhar-se à tensão superficial do humor aquoso. A tensão superficial do humor aquoso é aproximadamente 50

mN/m. As soluções de irrigação da presente invenção terão, assim, preferencialmente uma tensão superficial entre os 40 a 60 mN/m ou um pouco menos.

Convém realçar que, neste caso, a viscosidade pode ser aumentada por um agente apropriado, sem afectar a tensão superficial e que a tensão superficial pode ser reduzida para o nível do humor aquoso/vítreo por meio da inclusão de um agente tensioactivo independentemente da viscosidade. Deste modo, estas duas propriedades físicas das soluções de irrigação são independentes entre si. Contudo, nalguns casos, o agente de ajuste da viscosidade poderá funcionar também como agente redutor da tensão superficial. Será este o caso, relativamente à concretização preferida da presente invenção, em que HPMC é utilizado como agente de ajuste da viscosidade e como agente redutor da tensão superficial.

Noutros casos, poderá ser necessário adicionar um agente separado à solução de irrigação com o objectivo de reduzir a tensão superficial da solução. Os agentes possíveis que podem ser utilizados para este fim incluem: Óleo de castor polioxil 35 (Cremophore™ EL e Cremophore™ EL-P, disponíveis junto da BASF Corp.), óleo de castor hidrogenado polioxil 40 (HCO-40), Solutol™ HS 15 (BASF Corp.), Polissorbato 80, tocofersolano (TPGS) e outros agentes com actividade superficial aceitáveis do ponto de vista oftalmológico.

Os exemplos seguintes são apresentados para ilustrar mais detalhadamente vários aspectos da presente invenção.

Exemplo 1

Componente	Quantidade (% p/v)	Função
------------	--------------------	--------

HPMC (E4M)	0,1 a 0,3	Viscosidade e modificador da tensão superficial
Cloreto de sódio	0,744	Agente de tonicidade
Cloreto de potássio	0,0395	Ião essencial
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,0433	Agente tampão
Bicarbonato de sódio	Exc 0,219 % + 20 %	Tampão fisiológico
Ácido clorídrico	Ajuste do pH	Ajuste do pH
Hidróxido de sódio	Ajuste do pH	Ajuste do pH
Água para injeção	100%	Veículo

A formulação anteriormente descrita pode ser preparada da seguinte forma: Primeiro, leva-se a água para injeção a uma temperatura próxima da ebulição. O HPMC é depois lentamente adicionado à água com agitação contínua para o dispersar cuidadosamente na água. Depois a mistura é deixada arrefecer lentamente, com agitação contínua. Assim que atinge a temperatura ambiente a mistura deverá começar a ficar transparente. Depois a mistura é guardada de um dia para o outro num recipiente apropriado para hidratar completamente o HPMC. No dia seguinte, são adicionados os ingredientes restantes à solução de HPMC, é adicionada água

adicional para injeção se for necessário para a solução atingir o volume final e a solução final é filtrada, embalada em frascos e autoclavada.

Exemplo 2

Componente	Quantidade (% p/v)	Função
HPMC (E4M)	0,1 a 0,3	Viscosidade e modificador de tensão superficial
Cloreto de sódio	0,64	Agente de tonicidade
Cloreto de potássio	0,075	Ião essencial
Cloreto de cálcio (di-hidratado)	0,048	Ião essencial
Cloreto de magnésio (hexa-hidratado)	0,03	Ião essencial
Acetato de sódio (tri-hidratado)	0,039	Agente tampão
Citrato de sódio (di-hidratado)	0,17	Agente tampão
Ácido clorídrico	Ajuste do pH	Ajuste do pH
Hidróxido de sódio	Ajuste do pH	Ajuste do pH

Água para injeção	100%	Veículo
-------------------	------	---------

A formulação anteriormente descrita pode ser preparada por meio do método descrito no exemplo 1 anterior.

Exemplo 3

Foram preparadas três soluções que foram analisadas para avaliar as propriedades físicas das soluções da presente invenção em comparação com as soluções relacionadas. As soluções analisadas e respectivas propriedades físicas das soluções foram as seguintes:

solução	Osmolalidade mOsm/kg	Viscosidade mPa.s	Tensão superficial mN/m
BSS*	304, 305	1,02, 1,06	70, 73
BSS + 0,05% cremophor	305, 305	0,99, 1,01	43, 43
BSS + 0,3% HPMC (grau E4M)	320, 322	6,9, 7,0	48, 49
* Tal como utilizado no quadro anterior, o termo "BSS" refere-se a solução de irrigação estéril BSS™ (solução salina equilibrada) produzida pelos laboratórios Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas.			

Como anteriormente indicado, a adição de 0,3 % HPMC à solução de BSS aumentou a viscosidade desde aproximadamente 1 mPas a 7 mPas e reduziu a tensão superficial de aproximadamente 71,5 mN/m para aproximadamente 48,5 mN/m. Deste modo, a adição desta quantidade de HPMC aumentou a viscosidade da solução salina equilibrada e reduziu a respectiva tensão superficial de acordo com os princípios básicos da presente invenção. Pelo contrário, a adição de 0,05 % de cremophor à solução salina equilibrada não produziu efeito na viscosidade, mas reduziu a tensão superficial da solução salina equilibrada de aproximadamente 71,5 mN/m para 43 mN/m.

As soluções anteriormente identificadas foram experimentadas num modelo de cirurgia intra-ocular simulado para determinar se a adição de cremophor e HPMC à solução salina equilibrada teria afectado o desempenho da solução relativamente à turbulência da solução durante os procedimentos cirúrgicos intra-oculares. Determinou-se que a adição de cremophor à solução salina equilibrada, embora eficaz na redução da tensão superficial da solução, teve pouco efeito no desempenho da solução salina equilibrada. No entanto, a solução contendo HPMC demonstrou muito menos turbulência do que a solução salina equilibrada isolada. Esta turbulência foi avaliada com base no movimento das bolhas de ar e movimento dos fragmentos de lente.

Os movimentos giratórios e rotativos dos fragmentos de lente observados na solução salina equilibrada isolada foram reduzidos significativamente pela inclusão de HPMC à solução. A suavização do movimento das partículas de lente facilitou a remoção das partículas do interior do olho durante a intervenção cirúrgica simulada. Este efeito de

atenuação facilitou uma intervenção cirúrgica mais eficiente e reduziu o tempo necessário para a intervenção.

Em contrapartida, não houve aparentemente diferenças entre a solução salina equilibrada isolada e a solução salina equilibrada contendo cremophor no que se refere à formação de bolhas, caudal ou hidrodinâmica visual das soluções de irrigação.

Os resultados anteriormente apresentados confirmam que a adição de uma pequena quantidade de um agente intensificador da viscosidade reduz a turbulência dos fluidos intra-oculares durante intervenções cirúrgicas, amortece o movimento das bolhas e fragmentos de lente e torna em geral a intervenção mais eficiente.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista das referências citadas pelo requerente serve apenas para conveniência do leitor. Não é parte integrante do documento da patente europeia. Apesar da compilação cuidadosa das referências, os erros ou as omissões não podem ser excluídos e o IEP rejeita toda a responsabilidade a este respeito.

Documentos de patente citados na descrição:

- GB 2204238 A
- EP 517970 A1
- US 4238482 A
- EP 938903 A1
- US 5895645 A
- US 4861760 A
- US 4255415 A
- WO 9410976 A
- US 4271143 A
- WO 9951273 A
- WO 9906023 A

Literatura, não relacionada com patentes, citada na descrição:

- Kim et al. Corneal endothelial damage by air bubbles during phacoemulsification. Archives of Ophthalmology, 1997, vol. 115, 81-88

- Beesley et al. The effects of prolonged phacoemulsification time on the corneal endothelium. *Annals of Ophthalmology*, 1986, vol. 18 (6), 216-219
- Kondoh et al. Quantitative measurement of the volume of air bubbles formed during ultrasonic vibration. *Folia Ophthalmologica Japan*, 1994, vol. 45 (7), 718-720
- Kim et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1996, vol. 37 (3), S84
- Assia et al. *J. Cataract Refract. Surg.*, 1998, vol. 24 (1), 78-83
- Huang et al. *J. Vision*, 2006, vol. 6, 653-660
- Silver; Quigley. *J. Glaucoma*, 2004, vol. 13, 100-107
- Moses. *Am. J. Ophthalmol*, 1979, vol. 88, 585-591
- James et al. *J. Phys. D: Appl Phys.*, 1984, vol. 17, 225-230
- Beswick; McCulloch. *Brit. J. Ophthal*, 1956, vol. 40, 545-548
- Fechner; Fechner. *Br. J. Ophthalmol*, 1986, vol. 67, 259-263
- Fleming et al. *Arch. Ophthalmol.*, 1959, vol. 61, 565-567
- Mueller; Deardorff. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1956, vol. 45, 334-341

REIVINDICAÇÕES

1. Solução farmacêutica oftálmica de irrigação de tecidos oculares durante uma intervenção cirúrgica intra-ocular, compreendendo uma solução salina equilibrada e um agente de ajuste da viscosidade, consistindo essencialmente desse agente de ajuste da viscosidade em hidroxipropilmetilcelulose a uma concentração de 0,1 a 0,3 p/v %.
2. Solução de acordo com a reivindicação 1, em que a concentração de hidroxipropilmetilcelulose na solução é de 0,2 a 0,3 % p/v.
3. Solução de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a solução salina equilibrada é uma solução electrolítica/de nutrientes.
4. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a referida solução possui uma viscosidade superior à viscosidade do humor aquoso.
5. Solução de acordo com a reivindicação 4, em que a viscosidade da solução reduz a turbulência da solução durante uma intervenção cirúrgica intra-ocular.
6. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que a hidroxipropilmetilcelulose é hidroxipropilmetilcelulose E4M.

7. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a hidroxipropilmetilcelulose reduz a tensão superficial da solução.
8. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a tensão superficial da solução é semelhante à do humor aquoso.
9. Utilização de uma solução de irrigação de acordo com a reivindicação 1 para a produção de uma solução farmacêutica destinada à irrigação de tecidos intra-oculares durante uma intervenção cirúrgica oftálmica, em que a viscosidade da solução reduz a turbulência da solução durante a intervenção cirúrgica.
10. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que a concentração de hidroxipropilmetilcelulose na solução é de 0,2 a 0,3 % p/v.
11. Utilização de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que a solução de irrigação é uma solução electrolítica/de nutrientes.
12. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, em que a solução tem uma viscosidade superior à viscosidade do humor aquoso.
13. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, em que a hidroxipropilmetilcelulose é hidroxipropilmetilcelulose E4M.

14. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 13, em que a hidroxipropilmetilcelulose reduz a tensão superficial da solução.
15. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 14, em que a tensão superficial da solução é semelhante à do humor aquoso.

Lisboa, 13/04/2010

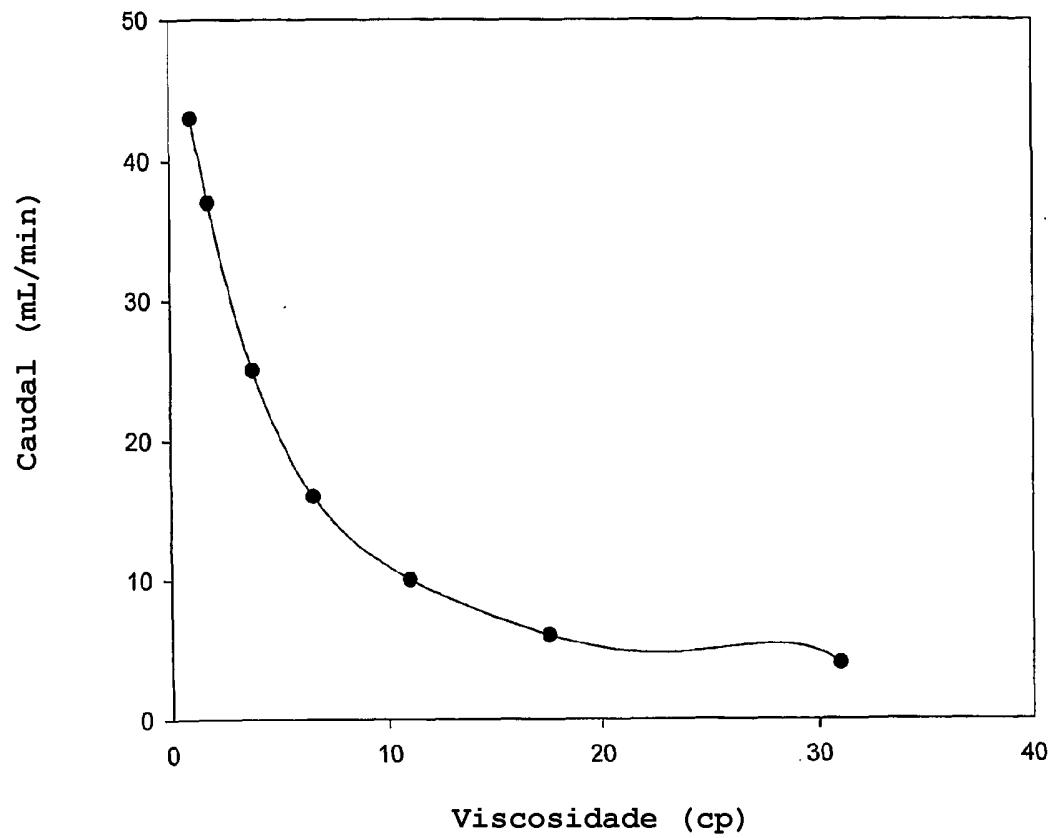


Figura 1 Caudal de soluções de irrigação com diferentes níveis de viscosidade através de uma ponta de irrigação/aspiração, utilizando Legacy 20000 com as definições pré-definidas.

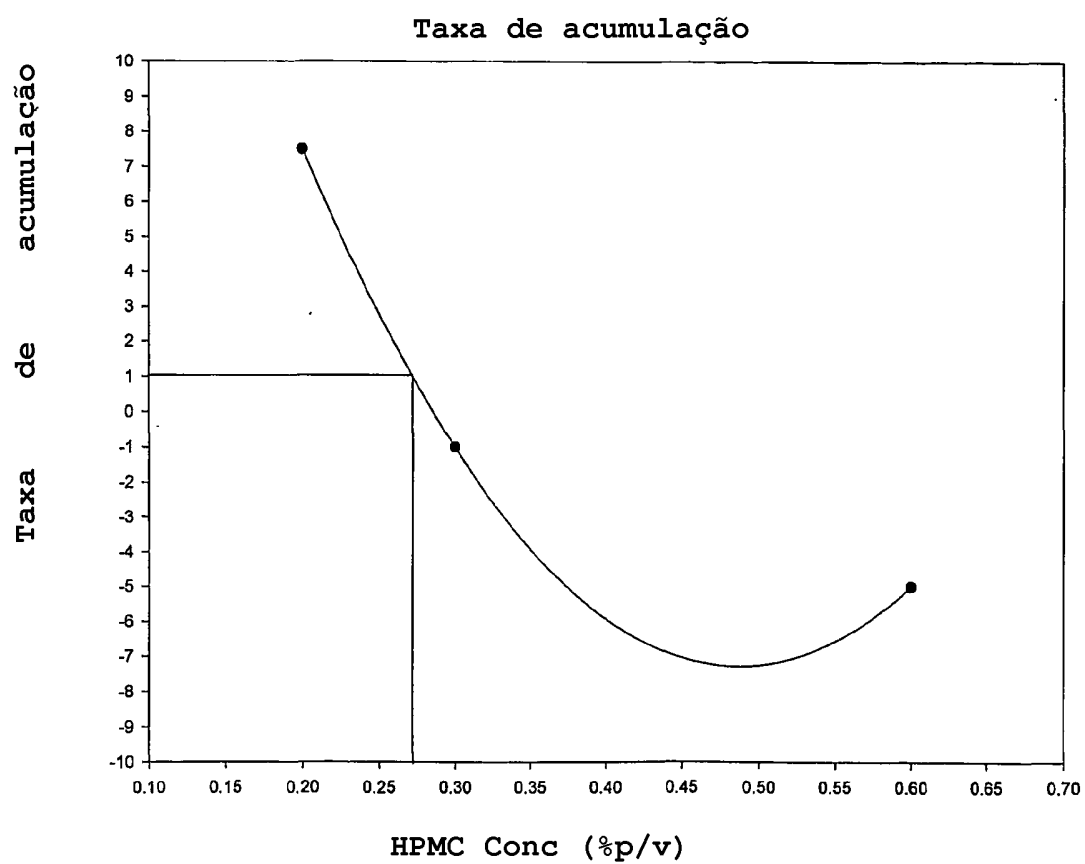


Figura 2 Acumulação da solução de irrigação com as definições pré-definidas do Legacy 20000 e ao nível máximo possível de vácuo.