



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 735**

51 Int. Cl.:
A61L 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05726035 .8**

96 Fecha de presentación : **22.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1732620**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Composición viscoelástica que comprende un nuevo fagocito de radical libre; métodos de utilización y empaquetado.**

30 Prioridad: **29.03.2004 US 812551**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **BAUSCH & LOMB INCORPORATED**
One Bausch & Lomb Place
Rochester, New York 14604-2701, US

72 Inventor/es: **Bucolo, Claudio;**
Cro, Melina, G.;
Maltese, Adriana, L. A. y
Jani, Dharmendra, M.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 309 735 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición viscoelástica que comprende un nuevo fagocito de radical libre; métodos de utilización y empaquetado.

5

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición viscoelástica, a un método de uso y a un dispositivo relacionado utilizado en aplicaciones visco-quirúrgicas y más en particular, a una composición viscoelástica utilizada en una aplicación quirúrgica oftálmica como, por ejemplo, cirugía de eliminación de cataratas.

Descripción de la técnica relacionada

15

En la década pasada, los avances en la tecnología de la cirugía ocular han supuesto que el tratamiento quirúrgico de las enfermedades y deformidades oculares sea más atractivo que las terapias alternativas. La eliminación de las cataratas constituye uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes. Las cataratas son opacidades de las lentes oculares, que se producen por lo general en las personas de edad. Típicamente, la cirugía de las cataratas implica la eliminación de las lentes afectadas de cataratas de la bolsa capsular y el reemplazo de la lente con cataratas por una lente intraocular sintética. Actualmente, este procedimiento implica la realización de una incisión a través de la esclerótica en la cámara anterior del ojo del paciente. Se realiza otra incisión en la bolsa capsular. Se fractura la lente con cataratas en la bolsa capsular a través de procedimientos como facoemulsificación y se extrae de la bolsa capsular a través de procedimientos, como por ejemplo aspiración. A continuación, se inserta una lente intraocular en la bolsa capsular y se despliega dentro.

25

El procedimiento global es traumático potencialmente para la bolsa capsular y el tejido que circunda la cámara anterior. Resulta ventajoso reducir el grado de traumatismo en cualquier tejido vivo del ojo del paciente durante el procedimiento quirúrgico. En particular, las células endoteliales de la lente de la bolsa capsular son sensibles a la lesión. Frecuentemente, la lesión de las células endoteliales de la lente suele ser permanente. Las lesiones graves pueden causar la pérdida de la vista y el fracaso del procedimiento quirúrgico.

30

Por otra parte, el proceso de facoemulsificación produce radicales libres y/o oxidantes. Los radicales libres y/o oxidantes son inestables y reaccionan en cierto modo de manera indiscriminada con las moléculas biológicas del tejido. Por ejemplo, los radicales libres y/o oxidantes que se producen en la facoemulsificación pueden dañar las proteínas, la pared celular o incluso el ADN de una célula. Resulta ventajoso reducir la lesión causada por estos radicales libres y/o iones altamente reactivos.

35

Durante la cirugía, se inyectan composiciones viscoelásticas en la cámara anterior del ojo y la bolsa capsular para proteger el tejido de traumas físicos. Las composiciones viscoelásticas proporcionan una barrera física o cojín entre los instrumentos y el tejido. Por otra parte, las composiciones viscoelásticas mantienen la forma de la cavidad durante la operación, incluyendo la cámara anterior y la bolsa capsular. Se sabe que las composiciones viscoelásticas contienen agentes que son barredores de radicales libres y/o antioxidantes.

40

La selección de los ingredientes de la composición viscoelástica para controlar la actividad de los radicales libres y/o oxidantes, requiere que se satisfagan varios criterios. El ingrediente no puede afectar negativamente a las propiedades viscoelásticas ni irritar el tejido o causar una respuesta inmune adversa. El ingrediente debe ser efectivo como barredor de radicales libres y/o antioxidante en condiciones de osmolalidad y un pH deseables. Naturalmente, la efectividad del barredor de radicales libres para disminuir la actividad de los radicales libres constituye un factor importante.

45

En la patente EE.UU. N° 5.880.107 se describe una composición viscoelástica para su uso en cirugía ocular. La composición viscoelástica contiene ácido hialurónico como ingrediente principal, para proporcionar una viscoelasticidad apropiada. La composición contiene además una sal de ácido cítrico, típicamente citrato tri-sódico, un antioxidante tolerado por los tejidos intraoculares y un tampón fosfato. El antioxidante se selecciona del grupo que comprende glucosa, sulfuros, superóxido dismutasa (SOD), cisteína y derivados de los mismos. Por otra parte, otros antioxidantes que se podrían utilizar incluyen antioxidantes, que tienen al menos un grupo -SH o -CHO, péptidos y enzimas.

55

En la patente EE.UU. N° 6.086.597 se describe una composición viscoquirúrgica de hialuronato sódico que contiene un compuesto como barredor que incluye superóxido dismutasa, manitol y glutatona.

60

En la patente EE.UU. N° 5.631.243 se describe una composición viscoquirúrgica a base de colágeno. La composición tiene una solubilidad superior a valores de pH cercanos a un pH neutro. Se aumenta la osmolaridad utilizando solutos no iónicos incluyendo glicerol, sorbitol, xilitol, treitol, manitol, etc.

65

Tris[hidroximetil]-aminometano es un compuesto de amonio cuaternario que se incluye como ingrediente en un sistema de tampón en formulaciones oftálmicas tópicas. Ver publicación EE.UU. N° 2003-0232089 y WO 03/072081.

ES 2 309 735 T3

Si bien se han realizado significativas mejoras en las propiedades reológicas de composiciones viscoelásticas, existe aún la necesidad de contar con una composición que reduzca la actividad de apagado de los radicales libres y/o oxidantes sin afectar de manera negativa a las propiedades viscoelásticas de la composición viscoelástica. La presente invención aborda esta y otras necesidades.

5

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a una composición viscoelástica que comprende una solución acuosa que tiene un mínimo de aproximadamente 0,01% p/v y un máximo de aproximadamente 20% p/v de un polímero viscoelástico en función del volumen total de la composición viscoelástica. Típicamente, la composición viscoelástica contiene además tris[hidroximetil]aminometano. Preferiblemente, la composición viscoelástica y el polímero viscoelástico son viscoquirúrgicamente puros.

10

En un modo de realización, la composición viscoelástica comprende además un polialcohol, incluyendo alcoholes pentahidroxílicos, alcoholes hexahidroxílicos y alcoholes heptahidroxílicos y mezclas de ellos. En un modo de realización, el polialcoholes manitol o sorbitol o mezclas de ellos.

15

En otro modo de realización, se proporciona un paquete para una composición viscoelástica, comprendiendo el paquete una jeringuilla que contiene una composición viscoelástica con arreglo a cualquiera de los modos de realización, aspectos, características, combinaciones y conceptos que se describen en el presente documento.

20

Descripción detallada de la invención

Introducción

25

La presente invención se refiere a una composición viscoelástica que comprende una solución acuosa que tiene como mínimo aproximadamente 0,01% p/v y como máximo aproximadamente 20% p/v de un polímero viscoelástico en función del volumen total de la composición viscoelástica. Típicamente, la composición viscoelástica contiene además tris[hidroximetil]aminometano. La presente invención incluye asimismo métodos de uso y un dispositivo.

30

Definiciones

Viscoquirúrgicamente puro, según se refiere a una composición viscoelástica o ingrediente de la misma, se define como un nivel de pureza suficientemente libre de impurezas como para satisfacer o exceder las normas de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos en lo que se refiere a un viscoelástico viscoquirúrgico efectivo en el momento en el que se registra la presente solicitud.

35

Los polisacáridos se definen como sacáridos que tienen 10 o más unidades de monómero de sacárido.

40

Viscosidad de cizalla cero se define como la extrapolación de la viscosidad de un líquido para una velocidad de cizalla cero a partir de las medidas de la viscosidad a medida que la velocidad de cizalla se acerca a cero medido en una placa y un reómetro cónico a 34°C.

45

La viscosidad de alta cizalla se define como la viscosidad de un líquido medido en una placa y un reómetro cónico a 34°C con una velocidad de cizalla de 300 s⁻¹.

Un material pseudoplástico se define como un material que tiene una viscosidad relativamente alta en condiciones de baja cizalla y viscosidad relativamente baja en condiciones de alta cizalla.

50

La expresión “eliminar sustancialmente todo”, en lo que se refiere a lentes y fragmentos de lente, se define como la eliminación de una cantidad suficiente de manera que no se inhiba después una implantación efectiva de una lente ocular. De acuerdo con un modo de realización, una eliminación efectiva de la lente requiere un mínimo de 90% p/v de la lente, 95% p/v de la lente o 98% p/v de la lente.

55

Una cánula se define como cualquier elemento tubular que tiene un paso que está configurado para penetrar en el tejido y suministrar un dispositivo a través del paso.

Un polialcohol para los propósitos de la presente solicitud se define como un hidrocarburo que tiene un grupo hidroxilo unido a cada uno de los átomos de carbono del hidrocarburo.

60

Un alcohol pentahidroxílico se define como un polialcohol lineal que tiene cinco átomos de carbono.

Un alcohol hexahidroxílico se define como un polialcohol lineal que tiene seis átomos de carbono.

65

Un alcohol heptahidroxílico se define como un polialcohol lineal que tiene seis átomos de carbono.

ES 2 309 735 T3

El porcentaje de apagado, tal como se describe en la presente solicitud, exceptuando los ejemplos, se define como la cantidad en porcentaje con la que se previene la actividad de radicales libres, tal como se evalúa según el método de oxidación con 2-desoxi-D-ribose (2-DR). Se trata de un método convencional de detección de radicales OH que se forman a través de la reacción de Fenton, radiación o ultrasonido. Se basa en su reacción con 2-DR. El producto de degradación obtenido tras la reacción termoactivada con ácido tiobarbitúrico (TBA), produce un cromógeno rosa que se cuantifica por HPLC.

Formulación

De acuerdo con un modo de realización de la presente invención, se proporciona una composición viscoelástica que comprende una solución acuosa que tiene como mínimo aproximadamente 0,01% p/v y como máximo aproximadamente 20% p/v de un polímero viscoelástico en función del volumen total de la composición viscoelástica. Típicamente, la composición viscoelástica contiene además tris[hidroximetil]aminometano.

En uno de los modos de realización, la composición viscoelástica tiene una concentración de tris[hidroximetil]aminometano que es como máximo aproximadamente 50 mM y como mínimo de aproximadamente 0,1 mM en función del peso total de la composición viscoelástica. Típicamente, la concentración del tris[hidroximetil]aminometano es como máximo aproximadamente 30 mM y como mínimo aproximadamente 0,5 mM en función del volumen total de la composición viscoelástica. Preferiblemente, la concentración de tris[hidroximetil]aminometano es como mínimo aproximadamente 0,5 mM, aproximadamente 0,7 mM o aproximadamente 0,9 mM y/o como máximo aproximadamente 15 mM, aproximadamente 20 mM o aproximadamente 25 mM en función del volumen de la composición viscoelástica según un aspecto de la invención.

En un modo de realización, la composición viscoelástica contiene también un polialcohol. El polialcohol, en la composición viscoelástica, se selecciona del grupo que comprende alcoholes pentahidroxicos, alcoholes hexahidroxicos, alcoholes heptahidroxicos y mezclas de ellos. Preferiblemente, el polialcohol es un alcohol hexahidroxicos. Más preferiblemente, el polialcohol es xilitol, manitol y/o sorbitol.

La composición viscoelástica tiene una concentración del polialcohol, que incluye alcoholes pentahidroxicos, alcoholes hexahidroxicos y alcoholes heptahidroxicos y mezclas de ellos, de como mínimo aproximadamente 0,1% p/v y/o como máximo aproximadamente 15% p/v en función del volumen total de la composición viscoelástica. Típicamente, la concentración del polialcohol, que incluye alcoholes pentahidroxicos, alcoholes hexahidroxicos y alcoholes heptahidroxicos y mezclas de ellos, es como mínimo aproximadamente 0,3% p/v, aproximadamente 0,5% p/v o aproximadamente 1% p/v y/o como máximo aproximadamente 10% p/v, aproximadamente 6% p/v o aproximadamente 4% p/v en función del volumen total de la composición viscoelástica. Opcionalmente, la concentración de xilitol, manitol y/o sorbitol se encuentra en una o más de las concentraciones en los intervalos descritos aquí para los polialcoholes.

La composición viscoelástica de uno de los modos de realización de la presente invención tiene una relación de viscosidad de la composición viscoelástica a la viscosidad de una composición viscoelástica comparable, que no tiene polialcohol ni tris[hidroximetil]aminometano, que se encuentra en un mínimo de aproximadamente 1 y un máximo de aproximadamente 2,5. Una composición viscoelástica comparable se define como una composición viscoelástica que tiene los mismos ingredientes químicos que la composición viscoelástica en las mismas concentraciones, a excepción de que no tiene polialcohol ni tris[hidroximetil]aminometano. Típicamente, la relación de la viscosidad de la composición viscoelástica a la viscosidad de una composición viscoelástica comparable es como mínimo aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, y aproximadamente 1,2 y como máximo aproximadamente 2,5, aproximadamente 2,2 y aproximadamente 2.

La composición viscoelástica de otro modo de realización más apaga de forma eficaz los barredores químicos, siendo el porcentaje de apagado como mínimo aproximadamente 75%. Típicamente, el porcentaje de apagado es superior a aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 87%, aproximadamente 90%, o aproximadamente 92%, dependiendo del método de ensayo, según el ejemplo 9 del presente documento.

La composición viscoelástica comprende uno o más polímeros viscoelásticos que son útiles y conocidos como dispositivos viscoquirúrgicos. En un modo de realización, el polímero viscoelástico se selecciona del grupo que comprende ácido hialurónico, hidroxipropil metil celulosa, poli(ácido acrílico), carbopol, polialcohol vinílico, polivinil pirrolidona, sulfato de condroitina, policarbofilo, metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, óxidos de polietileno, alginato, pectina, goma de xantana, dextranos, colágeno y otros derivados de los mismos, así como sales de los mismos y combinaciones de ellos.

En un modo de realización, el peso molecular medio del polímero viscoelástico, que incluye un polisacárido, es como mínimo aproximadamente 20 kD y como máximo aproximadamente 5.000 kD. Generalmente, el peso molecular medio del polímero viscoelástico, que incluye polisacárido, es como mínimo aproximadamente 30 kD, aproximadamente 50 kD, aproximadamente 70 kD, aproximadamente 400 kD, aproximadamente 500 kD, aproximadamente 750 kD o aproximadamente 1000 kD. Típicamente, el peso molecular medio del polímero viscoelástico, que incluye polisacárido, es como máximo aproximadamente 50 kD, aproximadamente 80 kD, aproximadamente 100 kD, aproximadamente 200 kD, aproximadamente 400 kD, aproximadamente 500 kD, aproximadamente 1.000 kD, o aproximadamente 3.000 kD.

ES 2 309 735 T3

Típicamente, existen dos clases generales de composiciones viscoelásticas. Una composición viscoelástica de dispersión tiene propiedades en virtud de las cuales se dispersa o recubre el tejido perfectamente y se adhiere perfectamente a las paredes del tejido. Una composición viscoelástica de dispersión (también conocida como “composición viscoelástica adhesiva”) tiene típicamente un bajo peso molecular. Una composición viscoelástica cohesiva es mejor para mantener el espacio en la cavidad del tejido humano y son menos las probabilidades de que se filtre desde la cavidad en condiciones de cizalla bajas o cero. Típicamente, una composición viscoelástica cohesiva tiene un alto peso molecular.

En un modo de realización, el peso molecular medio de un polímero viscoelástico de la composición viscoelástica de dispersión es como mínimo aproximadamente 20 kD, 30 kD, aproximadamente 50 kD o aproximadamente 70 kD. Típicamente, el peso molecular medio de un polímero viscoelástico de una composición viscoelástica de dispersión es como máximo aproximadamente 50 kD, aproximadamente 80 kD, aproximadamente 100 kD, aproximadamente 200 kD, aproximadamente 400 kD o aproximadamente 500 kD.

En un modo de realización, el peso molecular medio de un polímero viscoelástico en una composición viscoelástica cohesiva es como mínimo aproximadamente 400 kD, aproximadamente 500 kD, aproximadamente 750 kD, o aproximadamente 1.000 kD. Típicamente, el peso molecular medio de un polímero viscoelástico en una composición viscoelástica cohesiva es como máximo aproximadamente 1.000 kD, 3.000 kD, o aproximadamente 5.000 kD.

La concentración del polímero viscoelástico es como mínimo una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v y como máximo una cantidad de aproximadamente 20% p/v, en función del peso total de la composición viscoelástica en un modo de realización. Típicamente, la concentración del polímero viscoelástico es como mínimo aproximadamente 0,1% p/v, aproximadamente 0,2% p/v, aproximadamente 1,0 o aproximadamente 2,0% p/v, y como máximo aproximadamente 0,3% p/v, aproximadamente 0,5% p/v, aproximadamente 1% p/v, aproximadamente 2% p/v, aproximadamente 3% p/v, aproximadamente 5% p/v, o aproximadamente 15% p/v, en función del peso total de la composición viscoelástica.

En otro modo de realización más, el polímero viscoelástico comprende una mezcla de ácido hialurónico y/o sales del mismo e hidroxipropil metil celulosa.

La concentración del ácido hialurónico y/o sales del mismo es como mínimo aproximadamente 0,1% p/v y como máximo aproximadamente 6% p/v, en función del volumen de la composición viscoelástica en un modo de realización. Típicamente, la concentración del ácido hialurónico y/o sales del mismo es como mínimo aproximadamente 0,3% p/v, aproximadamente 0,6% p/v o aproximadamente 1% p/v y/o como máximo aproximadamente 6% p/v, aproximadamente 4% p/v o aproximadamente 2% p/v o aproximadamente 2% p/v en función del volumen de la composición viscoelástica.

El peso molecular medio del ácido hialurónico y/o sales del mismo es como mínimo aproximadamente 500 kD y/o como máximo aproximadamente 5.000 kD en un modo de realización. Típicamente, el peso molecular medio del ácido hialurónico y/o sales del mismo es como mínimo aproximadamente 500 kD, aproximadamente 700 kD o aproximadamente 1.000 kD y/o como máximo aproximadamente 4.000 kD, aproximadamente 3.000 kD o aproximadamente 2.000 kD.

La concentración de hidroxipropil metil celulosa es como mínimo aproximadamente 0,05% p/v y/o como máximo aproximadamente 5% p/v en función del volumen de la composición viscoelástica en un modo de realización. Típicamente, la concentración de hidroxipropil metil celulosa es como mínimo aproximadamente 0,2% p/v, aproximadamente 0,4% p/v o aproximadamente 0,8% p/v y/o como máximo aproximadamente 5% p/v, aproximadamente 3% p/v o aproximadamente 1% p/v en función del volumen de la composición viscoelástica.

El peso molecular medio de hidroxipropil metil celulosa es como mínimo aproximadamente 10 kD y/o como máximo aproximadamente 120 kD con arreglo a uno de los modos de realización. Típicamente, el peso molecular medio de hidroxipropil metil celulosa es como mínimo aproximadamente 10 kD, aproximadamente 12 kD o aproximadamente 20 kD y/o como máximo aproximadamente 120 kD, aproximadamente 90 kD o aproximadamente 86 kD.

En un modo de realización, el polímero viscoelástico comprende un polisacárido. En otro modo de realización, el polímero viscoelástico es preferiblemente un polisacárido seleccionado del grupo que comprende ácido hialurónico, hidroxipropil metil celulosa, sulfato de condroitina, metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, alginato, pectina, dextranos, colágeno, proteoglucanos, carragenanos de queratina y derivados de los mismos y sales del mismo, así como combinaciones de ellos.

El polímero viscoelástico comprende alginato en uno de los modos de realización. Típicamente, la concentración del alginato es como mínimo aproximadamente 0,05% p/v y/o como máximo aproximadamente 9% p/v en función del volumen de la composición viscoelástica. Opcionalmente, la concentración mínima de alginato es aproximadamente 1% p/v, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 2% p/v, aproximadamente 3% p/v o aproximadamente 4% p/v en función del peso total de la composición viscoelástica. Opcionalmente, la concentración de alginato máxima es aproximadamente 10% p/v, aproximadamente 8% p/v, aproximadamente 6% p/v, aproximadamente 4% p/v, aproximadamente 3% p/v o aproximadamente 2% p/v, en función del peso total de la composición viscoelástica. Pre-

ES 2 309 735 T3

feriblemente, la concentración mínima de alginato es aproximadamente 2% p/v y/o como máximo aproximadamente 5,25% p/v.

5 En un modo de realización, el peso molecular medio del alginato es como mínimo aproximadamente 50 kD y/o como máximo aproximadamente 5.000 kD. Típicamente, el peso molecular medio del alginato es como mínimo aproximadamente 100 kD, aproximadamente 200 kD, aproximadamente 500 kD o aproximadamente 1.000 kD. Típicamente, el peso molecular medio del alginato es como máximo aproximadamente 2.000 kD, aproximadamente 1.000 kD, aproximadamente 750 kD o aproximadamente 500 kD.

10 La composición viscoelástica presenta una o más propiedades que incluyen osmolalidad, pH, viscosidad de cizalla cero y viscosidad de alta cizalla. La osmolalidad de la composición viscoelástica es como mínimo aproximadamente 200 mOsmol/Kg y como máximo aproximadamente 400 mOsmol/kg en un modo de realización. Típicamente, la osmolalidad de la composición viscoelástica es como mínimo aproximadamente 220 mOsmol/Kg, aproximadamente 260 mOsmol/kg, aproximadamente 280 mOsmol/Kg, aproximadamente 300 mOsmol/Kg o aproximadamente 320 mOsmol/Kg y como máximo aproximadamente 400 mOsmol/kg, aproximadamente 380 mOsmol/kg, aproximadamente 380 mOsmol/Kg, aproximadamente 360 mOsmol/Kg o aproximadamente 340 mOsmol/Kg.

20 La viscosidad de cizalla cero de la composición viscoelástica es como mínimo aproximadamente $6 \cdot 10^4$ cps y como máximo aproximadamente $4 \cdot 10^6$ cps. Generalmente, la viscosidad de cizalla cero de la composición viscoelástica es como mínimo aproximadamente 6×10^4 cps, aproximadamente 4×10^5 cps o aproximadamente 8×10^5 cps y/o como máximo aproximadamente $3,5 \times 10^6$ cps, aproximadamente $1,8 \times 10^6$ cps o aproximadamente $1,2 \times 10^6$ cps.

25 La viscosidad de alta cizalla de la composición viscoelástica es como mínimo aproximadamente 500 cps y/o como máximo aproximadamente 2.000 cps. Generalmente, la viscosidad de alta cizalla de la composición viscoelástica es como mínimo aproximadamente 500 cps, aproximadamente 600 cps o aproximadamente 700 cps y/o como máximo aproximadamente 2.000 cps, aproximadamente 1.500 cps o aproximadamente 1.000 cps.

30 El pH de la composición viscoelástica en un modo de realización es como mínimo aproximadamente 5 y como máximo aproximadamente 8. En un modo de realización, el pH de la composición viscoelástica es como mínimo aproximadamente 5,5, aproximadamente 6 o aproximadamente 6,5 y/o como máximo aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,2 o aproximadamente 7.

La composición viscoelástica de un modo de realización presenta la formulación que se expone en la tabla 1.

TABLA 1

| Componente o propiedad de la composición viscoelástica | Cantidad |
|---|--------------------|
| 1,0 x10 ⁶ - 3 x 10 ⁶ peso molecular ácido hialurónico o forma sal del mismo | 0,5% p/v a 3% p/v |
| 20.000-200.000 peso molecular hidroxipropil metil celulosa | 0,1% p/v a 2% p/v |
| Sorbitol | 0,1% p/v a 20% p/v |
| Tris[hidroximetil]aminometano | 1 mM a 100 mM |
| Tamponado a pH | 6,9 a 7,5 |
| Osmolalidad ajustada a | *290-350 mOsm/Kg |

60 En un modo de realización preferible, la composición viscoelástica comprende lo siguiente:

2,3% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

65 0,8% p/v hidroxipropil metil celulosa (PM 86.000)

4,4% p/v sorbitol

ES 2 309 735 T3

20 mM tris[hidroximetil]aminometano

agua purificada, c.s. para 100 ml

5 pH 7,3

335 mOsm/Kg

10 En otro modo de realización preferible, la composición viscoelástica comprende lo siguiente:

2% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

15 0,8% p/v hidroxipropil metil celulosa (PM 86.000)

4,4% p/v sorbitol

20 mM tris[hidroximetil]aminometano

20 agua purificada, c.s. para 100 ml

pH 7,3

25 335 mOsm/Kg

En otro modo de realización preferible, la composición viscoelástica comprende lo siguiente:

30 2% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

1% p/v hidroxipropil metil celulosa (PM 86.000)

4,4% p/v sorbitol

35 20 mM tris[hidroximetil]aminometano

agua purificada, c.s. para 100 ml

40 pH 7,3

335 mOsm/Kg

En otro modo de realización preferible, la composición viscoelástica comprende lo siguiente:

45 5,25% p/v de alginato

4,4% p/v sorbitol

50 20 mM tris[hidroximetil]aminometano

agua purificada, c.s. para 100% p/v

55 En otro modo de realización preferible, la composición viscoelástica comprende lo siguiente:

1,4% p/v ácido hialurónico

60 0,6% p/v hidroxipropil metil celulosa

4,4% p/v sorbitol

20 mM tris[hidroximetil]aminometano

65 pH 7,3

agua purificada, c.s. para 100% p/v

ES 2 309 735 T3

La composición viscoelástica según uno o más de los anteriores modos de realización, conceptos o aspectos, incluyendo combinaciones y variaciones de los anteriores modos de realización puede utilizarse tal como se describe a continuación.

5 La composición viscoelástica se puede utilizar v.g. en un método para mantener el espacio en una cavidad de tejido humano. El método comprende la etapa de inyectar, en la cavidad, una composición viscoelástica según cualquiera de los modos de realización, aspectos, características, combinaciones o conceptos aquí descritos. A continuación, se extrae la composición viscoelástica de la cavidad. Preferiblemente, la cavidad es la cámara anterior del ojo o la bolsa capsular.

10 La composición viscoelástica se puede utilizar v.g. en un método para proteger el tejido de trauma durante un procedimiento quirúrgico. El método comprende la etapa de recubrir al menos una porción del tejido con una composición viscoelástica según cualquiera de los modos de realización, aspectos, características, combinaciones o conceptos aquí descritos. Preferiblemente, el tejido que se cubre se encuentra en la cámara anterior del ojo y/o la bolsa capsular.
15 A continuación, se lleva a cabo un procedimiento quirúrgico cerca del tejido. Una vez completado el procedimiento quirúrgico, se extrae al menos una porción de la composición viscoelástica desde el tejido.

La composición viscoelástica se puede utilizar también v.g., en un método para reemplazar una lente natural del ojo. En las patentes EE.UU. N° 3.589.363 (cirugía de cataratas), 3.693.613 (facoemulsificación) y 5.718.676 (proceso para utilización de aguja de microflujo), que se incorporan en el presente documento en su totalidad como referencia, se incluyen, sin limitarse sólo a ellos, ejemplos de procedimientos para extraer una lente del ojo del paciente. El proceso incluye generalmente proporcionar un paso a través de la esclerótica o la córnea hacia la cámara anterior del ojo. El proceso implica la realización de una pequeña incisión en la esclerótica o la córnea. Alternativamente, o adicionalmente, se utiliza una cánula o trocar para crear un paso a través de la esclerótica o la córnea. Preferiblemente, la incisión o paso es lo más reducido posible. Preferiblemente, la incisión o paso es inferior a aproximadamente 5 mm, aproximadamente 4 mm o aproximadamente 3 mm. A continuación, se elimina el humor acuoso o se separa de otro modo de la cámara anterior del ojo.

30 La composición viscoelástica también puede insertarse en la cámara anterior, v.g., La composición viscoelástica mantiene el espacio en la cámara anterior. La composición viscoelástica recubre el tejido de la pared de la cámara anterior.

De acuerdo con un modo de realización, se proporciona un paquete para una composición viscoelástica que incluye un dispositivo de suministro. El dispositivo suministra la composición viscoelástica en la cámara anterior del ojo del paciente. El dispositivo incluye una jeringuilla que contiene una composición viscoelástica según un modo de realización, aspecto, combinación, concepto o característica aquí descritos.

La jeringuilla comprende además un puerto de salida y, opcionalmente, una cánula configurada para conectarse por sellado con el puerto de salida. La cánula tiene un diámetro interior máximo de aproximadamente 2 mm. Típicamente, el diámetro interior máximo es de aproximadamente 1,8 mm, aproximadamente 1,5 mm o aproximadamente 1 mm. Generalmente, el diámetro interior mínimo es de aproximadamente 0,8 mm, aproximadamente 0,6 mm o aproximadamente 0,4 mm.

En un modo de realización, la composición viscoelástica requiere una fuerza máxima de 30 N para pasar a través de la cánula de acero inoxidable que tiene una longitud de 2,2 cm y un diámetro interior de 0,5 mm a una velocidad de suministro de 0,02 ml/seg. Preferiblemente, la composición viscoelástica requiere una fuerza máxima de aproximadamente 27 N, aproximadamente 25 N, aproximadamente 20 N o aproximadamente 18 N para pasar a través de la cánula de acero inoxidable que tiene una longitud de 2,2 cm y un diámetro interior de 0,5 mm a una velocidad de suministro de 0,02 ml/seg.

Una vez insertada la composición viscoelástica en la cámara anterior, se extrae la lente de la córnea. La técnica para extraer la lente incluye la realización de una incisión casulorhexis y la descomposición de la lente en piezas más pequeñas a través de facoemulsificación y otras técnicas conocidas. A continuación, se sacan las piezas, por ejemplo, por aspiración.

Se inserta la composición viscoelástica en la bolsa capsular con el fin de mantener el espacio. Por otra parte, la composición viscoelástica recubre la bolsa capsular y la protege para las etapas adicionales del procedimiento quirúrgico.

60 La lente intraocular puede insertarse también en la bolsa capsular. Típicamente, existe un método para insertar una lente intraocular en la bolsa capsular del ojo. El método comprende proporcionar un dispositivo de inserción de lente que comprende una cámara cargable configurada para recibir la lente intraocular, un conducto cónico que tiene un primer extremo conectado con una cámara cargable y un segundo extremo. El segundo extremo está configurado para penetrar a través del paso en la lente córnea y hacia la bolsa capsular. Un ejemplo de dispositivo de inserción de lente es el que se describe en la patente EE.UU. N° 6.558.419, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. El dispositivo de inserción de lente está configurado además con un accionador deslizable. El accionador deslizable de uno de los modos de realización está configurado para accionar la lente intraocular a través del conducto pasado el segundo extremo. Típicamente, el segundo extremo del conducto cónico tiene un diá-

ES 2 309 735 T3

metro interior de aproximadamente 5 mm como máximo. Preferiblemente, el segundo extremo del conducto cónico tiene un diámetro interior como máximo de aproximadamente 4 mm, aproximadamente 3,5 mm, aproximadamente 3 mm o aproximadamente 2,8 mm. Preferiblemente, se requiere una fuerza máxima de aproximadamente 30 N para suministrar la lente intraocular a través de la cánula. Más preferiblemente, se requiere una fuerza máxima de aproximadamente 27 N, aproximadamente 25 N o aproximadamente 18 N para suministrar la lente intraocular a través de la cánula.

Antes del despliegue, se recubre al menos una porción de la lente intraocular con una composición viscoelástica con arreglo a cualquiera de los modos de realización, aspectos, conceptos, combinaciones o características de la presente invención. Se carga la lente intraocular en la cámara cargable ya sea antes o después de ser recubierta. Se inserta el conducto a través del paso. El actuador fuerza la lente intraocular a través del paso y hacia la bolsa capsular. Después de desplegar la lente intraocular, se saca el conducto del paso.

Típicamente, se extrae al menos una porción de la composición viscoelástica de la bolsa capsular y/o la cámara anterior. A continuación, se utiliza la solución fisiológica para rellenar la cámara anterior. Se sutura la esclerótica y/o córnea para cerrar el paso.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de formulación 1

Se preparó la siguiente mezcla y se etiquetó como formulación 1:

2,3% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

0,8% p/v hidroxipropil metil celulosa (PM 86.000)

4,4% p/v sorbitol

20 mM tris[hidroximetil]aminometano ("tris")

agua purificada, c.s. para 100 ml

pH 7,3

335 mOsm/Kg

Ejemplo 2

Preparación de formulación 2

Se preparó la siguiente mezcla y se etiquetó como formulación 2.

2% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

0,8% p/v hidroxipropil metil celulosa (PM 86.000)

4,4% p/v sorbitol

20 mM tris

agua purificada, c.s. para 100 ml

pH 7,3

335 mOsm/Kg

ES 2 309 735 T3

Ejemplo 3

Preparación de formulación 3

5 Se preparó la siguiente mezcla y se etiquetó como formulación 3:

2% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

10 1% p/v hidroxipropil metil celulosa (PM 86.000)

4,4% p/v sorbitol

20 mM tris

15 agua purificada, c.s. para 100 ml

pH 7,3

20 335 mOsm/Kg

Ejemplo 4

Preparación de formulación 4

25 Se preparó la siguiente formulación y se etiquetó como formulación 4:

2,3% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

30 0,8% p/v hidroxipropil metil celulosa (PM 86.000)

4,4% p/v sorbitol

35 agua purificada, c.s. para 100 ml

pH 7,3

40 335 mOsm/Kg

Ejemplo 5

Preparación de formulación 5

45 Se preparó la siguiente formulación y se etiquetó como formulación 5.

2,3% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

50 0,8% p/v hidroxipropil metil celulosa (PM 86.000)

agua purificada, c.s. para 100 ml

pH 7,3

55 335 mOsm/Kg

Ejemplo 6

Preparación de formulación 6

Se preparó la siguiente formulación y se etiquetó como formulación 6:

65 2,3% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

0,8% p/v hidroxipropil metil celulosa (PM 86.000)

20 mM tris

ES 2 309 735 T3

agua purificada, c.s. para 100 ml

pH 7,3

5 335 mOsm/Kg

Ejemplo 7

10 *Preparación de formulación 7*

Se preparó la siguiente formulación y se etiquetó como formulación 7:

15 2,3% p/v ácido hialurónico (PM $1,98 \times 10^6$)

4,4% p/v sorbitol

20 mM tris

20 agua purificada, c.s. para 100 ml

pH 7,3

25 335 mOsm/Kg

Ejemplo 8

30 *Preparación de formulación 8*

Se etiquetó una muestra comercial de Viscoat® como preparación 8.

Ejemplo 9

35

Medida de los radicales libres de las formulaciones 1-8

Se evaluó la actividad de barrido de OH de las sustancias viscoelásticas a través del método de oxidación de 2-desoxi-D-ribosa (2-DR). Se trata de un método convencional de detección de radicales OH que se forman a través de la reacción Fenton, radiación o ultrasonido. Se basa en su reacción con 2DR, que lleva a la acumulación de productos de degradación de 2-DR, especialmente malondialdehído (MDA). El producto obtenido, tras la reacción termo-activada con ácido tiobarbitúrico (TBA), produce un cromógeno rosa cuantificado por HPLC.

Se prepararon soluciones de reserva de 2-DR (40 mM), Fe²⁺/EDTA (10 mM), H₂O₂ (10 mM) en agua (en la que se introducen burbujas con N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente) inmediatamente antes del experimento y se almacenan en hielo. Se añadió una parte alícuota (500 µl) de las formulaciones 1 a 8 y agua (utilizada como control) a 900 µl de solución de tampón fosfato (0,1 M, pH 7,4) y se agitó en torbellino hasta que se formó una solución homogénea. A continuación, se añadieron 200 µl de 2-DR, 200 µl de Fe²⁺/EDTA y 200 µl de H₂O₂ y se agitó la solución en torbellino durante 1 minuto. Se incubaron las soluciones de muestra durante 1 hora a 37°C y a continuación se les añadió 1 ml de TBA (2% en tampón fosfato 0,1 M, pH 7,4) y 1 ml de TCA (2% en tampón fosfato 0,1 M, pH 7,4). Se volvieron a incubar de nuevo las muestras a 100°C durante 30 minutos y se enfriaron en hielo. Se diluyeron 100 µl de las muestras derivadas de las formulaciones 1 a 8 hasta 1 ml de volumen con la fase móvil y se inyectó en HPLC.

Se cromatografiaron las formulaciones 1 a 8 procesadas sobre una columna C18 para detectar el producto cromógeno rosa (complejo TBA-MDA) utilizando un detector UV-VIS a 532 nm. Se compararon los cromatogramas para las formulaciones 1 a 8 con el cromatograma para el patrón comparativo. Se comparó el porcentaje de producción del complejo TBA-MDA en las formulaciones 1 a 8 con la solución patrón (control), calculado, tal como se muestra en la tabla 2. La ausencia de producción de complejo TBA-MDA se correspondió con un cien por cien de apagado de la actividad de radicales libres. La cantidad de complejo TBA-MDA en el patrón comparativo (control) representa un cero por ciento, ya que no se produjo ningún apagado en absoluto de la actividad de radicales libres. Cada una de las formulaciones que contenían tris[hidroximetil]aminometano y/o sorbitol presentaron un mayor apagado de radicales libres que las muestras sin ninguno de ellos. Tris[hidroximetil]aminometano y sorbitol tienen individualmente propiedades de apagado de radicales libres. La combinación de tris[hidroximetil]aminometano y sorbitol presenta las mejores propiedades de apagado de radicales libres.

ES 2 309 735 T3

TABLA 2

Porcentaje de apagado de actividad de radicales libres

| Formulaciones | % p/v HA ($\mu\text{m } 1,98 \times 10^6$) | % p/v HPMC ($\mu\text{m } 8,6 \times 10^4$) | % p/v sorbitol | Tris (mM) | % de apagado |
|---------------|---|--|----------------|-----------|--------------|
| 1 | 2,3 | 0,8 | 4,4 | 20 | 92 |
| 2 | 2 | 0,8 | 4,4 | 20 | 82 |
| 3 | 2 | 1,0 | 4,4 | 20 | 80 |
| 4 | 2,3 | 0,8 | 4,4 | - | 90 |
| 5 | 2,3 | 0,8 | - | - | 80 |
| 6 | 2,3 | 0,8 | - | 20 | 87,6 |
| 7 | 2,3 | - | 4,4 | 20 | 94 |
| 8 | - | - | - | - | 79 |
| control | - | - | - | - | 0 |

ES 2 309 735 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición viscoelástica que comprende una solución acuosa que tiene un mínimo de aproximadamente 0,01% y un máximo de aproximadamente 20% p/v de un polímero viscoelástico en función del volumen total de la composición viscoelástica y que tiene además tris[hidroximetil]aminometano.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la concentración de tris[hidroximetil]aminometano es como máximo aproximadamente 50 mM y como mínimo aproximadamente 0,1 mM en función del peso total de la composición viscoelástica.
3. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un polialcohol.
- 15 4. La composición de la reivindicación 3, en la que al menos uno de los polialcoholes se selecciona del grupo que consiste en alcoholes pentahidroxílicos, alcoholes hexahidroxílicos y alcoholes heptahidroxílicos y mezclas de ellos.
- 20 5. La composición de la reivindicación 4, en la que el polialcohol es un alcohol hexahidroxílico.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que el polialcohol es manitol.
7. La composición de la reivindicación 5, en la que el polialcohol es sorbitol.
- 25 8. La composición de la reivindicación 3, en la que la concentración del polialcohol es como mínimo aproximadamente 0,1% p/v y como máximo aproximadamente 15% p/v en función del volumen total de la composición viscoelástica.
- 30 9. La composición de la reivindicación 1, en la que la concentración de tris[hidroximetil]aminometano es como mínimo aproximadamente 0,5 mM y como máximo aproximadamente 30 mM.
10. La composición de la reivindicación 1, siendo la relación entre la viscosidad de la composición viscoelástica y la viscosidad de una composición viscoelástica comparable que no tiene polialcohol ni tris[hidroximetil]aminometano como mínimo aproximadamente 1 y como máximo aproximadamente 2,5.
- 35 11. La composición de la reivindicación 1, siendo el porcentaje de apagado como mínimo aproximadamente 45%.
12. La composición de la reivindicación 1, seleccionándose el polímero viscoelástico del grupo que consiste en ácido hialurónico, hidroxipropil metil celulosa, poli(ácido acrílico), carbopol, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, sulfato de condroitina, policarbofilo, metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, óxidos de polietileno, alginato, pectina, goma de xantana, dextranos, colágeno y derivados de los mismos, así como sales de los mismos y combinaciones de ellos.
- 40 13. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero viscoelástico comprende un polisacárido.
- 45 14. La composición de la reivindicación 13, seleccionándose el polisacárido del grupo que comprende ácido hialurónico, hidroxipropil metil celulosa, sulfato de condroitina, metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, etilcelulosa, alginato, pectina, dextranos, colágeno, proteoglucanos, polivinil pirrolidona, carragenanos de queratina y derivados de ellos, y sales de los mismos y combinaciones de los mismos.
- 50 15. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero viscoelástico comprende alginato.
- 55 16. La composición de la reivindicación 15, en la que la concentración de alginato es como mínimo aproximadamente 0,05% p/v y como máximo aproximadamente 9% p/v en función del volumen de la composición viscoelástica.
17. La composición de la reivindicación 15, siendo el peso molecular medio de la composición de alginato como mínimo aproximadamente 50 kD y como máximo aproximadamente 5.000.
- 60 18. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero viscoelástico comprende una mezcla de ácido hialurónico y/o sales del mismo e hidroxipropil metil celulosa.
19. La composición de la reivindicación 18, siendo la concentración del ácido hialurónico y/o sales del mismo como mínimo aproximadamente 0,1% p/v y como máximo aproximadamente 6% p/v en función del volumen de la composición viscoelástica.
- 65 20. La composición de la reivindicación 19, siendo el peso molecular medio del ácido hialurónico y/o sales del mismo, como mínimo aproximadamente 500 kD y como máximo aproximadamente 5.000 kD.

ES 2 309 735 T3

21. La composición de la reivindicación 18, siendo la concentración de la composición de hidroxipropil metil celulosa como mínimo aproximadamente 0,05% p/v y como máximo aproximadamente 5% p/v en función del volumen de la composición viscoelástica.
- 5 22. La composición de la reivindicación 21, siendo el peso molecular medio de la composición de hidroxipropil metilcelulosa como mínimo aproximadamente 10 kD y como máximo aproximadamente 120 kD.
23. La composición de la reivindicación 1, siendo el peso molecular medio del polímero viscoelástico como mínimo aproximadamente 20 kD y como máximo aproximadamente 5.000 kD.
- 10 24. La composición de la reivindicación 1, siendo la osmolalidad de la composición viscoelástica como mínimo aproximadamente 200 mOsmol/Kg y como máximo aproximadamente 400 mOsmol/Kg.
- 15 25. La composición de la reivindicación 1, siendo la viscosidad de cizalla cero de la composición viscoelástica como mínimo aproximadamente $6 \cdot 10^4$ cps y como máximo aproximadamente $4 \cdot 10^6$ cps.
26. La composición de la reivindicación 1, siendo la viscosidad de alta cizalla de la composición viscoelástica como mínimo aproximadamente 500 cps y como máximo aproximadamente 2.000 cps.
- 20 27. La composición de la reivindicación 1, siendo el pH de la composición viscoelástica como mínimo aproximadamente 5 y como máximo aproximadamente 8.
28. Un paquete para una composición viscoelástica, comprendiendo dicho paquete una jeringuilla que contiene la composición viscoelástica de la reivindicación 1.
- 25 29. El paquete de la reivindicación 28, teniendo la jeringuilla un puerto de salida, y comprendiendo además el paquete una cánula configurada para conectar por sellado el puerto de salida que tiene un diámetro interior máximo de aproximadamente 2 mm.
- 30 30. El paquete de la reivindicación 28, requiriendo la composición viscoelástica una fuerza máxima de 30 N para pasar a través de la cánula.

35

40

45

50

55

60

65