



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 355**

51 Int. Cl.:  
**A61L 31/04** (2006.01)  
**A61L 24/04** (2006.01)  
**A61L 24/08** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05818937 .4**  
96 Fecha de presentación : **28.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1817065**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.08.2007**

54 Título: **Soluciones viscoelásticas que contienen hialuronato de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa.**

30 Prioridad: **30.11.2004 FR 04 12662**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.08.2011**

73 Titular/es: **CORNEAL INNOVATION**  
**3 rue Marivaux**  
**75002 Paris, FR**

72 Inventor/es: **Lebreton, Pierre**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

**ES 2 364 355 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

Soluciones viscoelásticas que contienen hialuronato de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa

5 La presente invención tiene por objeto nuevas soluciones viscoelásticas que contienen hialuronato de sodio (NaHA) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Se trata de soluciones acuosas biocompatibles, convenientes muy en particular como auxiliares y/o implantes quirúrgicos temporales. La presente invención tiene por objeto igualmente la preparación y el uso de dichas soluciones como dispositivos auxiliares y/o implantes quirúrgicos temporales y como implantes de hidratación.

10 Todas las invasiones quirúrgicas son dañinas para los tejidos. Para reducir al mínimo los daños implicados, sobre todo en zonas en las que los tejidos son especialmente frágiles y/o irremplazables, se conoce el uso de soluciones viscoelásticas como dispositivos auxiliares quirúrgicos. Dichas soluciones protegen los tejidos de los instrumentos quirúrgicos y ayudan a la manipulación de dichos tejidos. Se usan igualmente para mantener espacios o volúmenes, para evitar coalescencias de tejidos que suprimen estos espacios o volúmenes. Se usan soluciones de este tipo muy en particular en cirugía oftalmológica, más específicamente en cirugía de cataratas.

En referencia a dicha cirugía de cataratas, se han propuesto ya los productos comerciales siguientes:

- 20 - Viscoat<sup>®</sup> de la compañía Alcon Surgical, Inc, que contiene hialuronato de sodio (NaHA) y sulfato de condroitina. Este producto es en la actualidad líder en el mercado;
- Healon<sup>®</sup> y Healon GV<sup>®</sup> comercializados actualmente por la compañía A.M.O., Amvisc<sup>®</sup> y Amvisc Plus<sup>®</sup> comercializados actualmente por la compañía Bausch & Lomb, Vitrax<sup>®</sup> comercializado actualmente por la compañía A.M.O. y Viscornéal<sup>®</sup> y Biocornéal<sup>®</sup> comercializados por el Solicitante, que contienen hialuronato de sodio (NaHA);
- 25 - Orcolon<sup>®</sup> por la compañía Optical Radiation Corporation, que contenía una poliacrilamida, hoy en día no disponible;
- y
- Occucoat<sup>®</sup> por la compañía Storz, que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

30 Cada uno de estos productos comerciales presenta ventajas e inconvenientes. Así, Viscoat<sup>®</sup> tiene un muy buen rendimiento para adherir y proteger los tejidos, sobre todo el endotelio corneal. Sin embargo, al final de la intervención, resulta delicado retirar este producto de la cámara anterior y para la inserción de lentillas intraoculares, existen otros productos de mejor rendimiento que este.

Se han descrito igualmente productos del mismo tipo:

- 35 - en la solicitud WO-A-95/07085. En este documento se describen con más precisión soluciones oftalmológicas de mucopolisacárido modificado, que contienen una fracción viscoelástica consistente en ácido hialurónico sustituido por grupos acilo de 3 a 20 átomos de carbono, ácido hialurónico (HA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o mezclas de estos compuestos. Dicha fracción no contiene sulfato de condroitina. Se describen soluciones HA (de masa molecular baja o elevada)/HPMC (de masa molecular baja o elevada), más concretamente soluciones de este tipo que contienen el 2% en peso de HPMC y el 1% en peso de HA. Estas soluciones se han preparado y ensayado a escala de laboratorio;
- 40 - en la solicitud WO-A-96/32929. En este documento se describen con más precisión soluciones que contienen una sustancia viscosa o viscoelástica, en un vehículo acuoso de pH y osmolalidad controlados. Dicha sustancia puede elegirse entre ácido hialurónico o una de sus sales y mezclas de ácido hialurónico o una de sus sales/celulosa modificada o colágeno modificado. El ácido hialurónico o una de sus sales intervienen en proporción del 0,1 al 5%, para una masa molecular comprendida entre  $0,5 \cdot 10^6$  y  $2,5 \cdot 10^6$ ; la celulosa o el colágeno modificado en proporción del 0,1 al 5% igualmente. Las soluciones descritas no están identificadas realmente (no se suministra ninguna precisión sobre la masa molecular del colágeno modificado o de la celulosa modificada, susceptible de intervenir (el autor de la invención ha puesto de relieve la importancia de la masa molecular de la hidroxipropilmetilcelulosa en las calidades, sobre todo ópticas, de las soluciones de la invención (véase el ejemplo 5 más adelante))... no se ofrece ninguna información sobre la verdadera naturaleza de los compuestos asociados en los ejemplos 3 a 6... no se ofrece ninguna información sobre los modos de preparación y el procedimiento de purificación de los productos) y sólo se han preparado y ensayado visiblemente a escala de laboratorio.

55 Además, el documento WO-A-03/059391 describe un procedimiento quirúrgico en el curso del cual intervienen sucesivamente:

- 60 - un agente viscoelástico a base de un primer ingrediente (hialuronato), y después
- una solución de irrigación, muy fluida, que contiene un segundo ingrediente. No propone, para el uso en el marco de dicho procedimiento quirúrgico, soluciones que incluyan dichos dos ingredientes.

Las mezclas ensayadas en los ejemplos, representativos de mezclas realizadas *in situ* (en el interior del ojo) no son soluciones en el sentido de la invención (la solución de irrigación simplemente modifica las propiedades superficiales del agente viscoelástico). Las mezclas realizadas *in situ* no son mezclas homogéneas y, además, se generan

inexorablemente *a priori* microburbujas en la interfaz entre agente viscoelástico/solución de irrigación.

Las enseñanzas del documento WO-A-03/059391 no anticipan ni sugieren el objeto de la presente invención (soluciones, caracterizadas por la naturaleza de sus constituyentes, sus concentraciones y masas moleculares respectivas (véase más adelante), listas para su empleo). Por el contrario, se puede considerar objetivamente que alejan de dicho objeto al experto en la materia. Dichas enseñanzas, de usar sucesivamente dos ingredientes, están lejos de sugerir la posibilidad de preparar previamente (industrialmente) soluciones que incorporen estos dos tipos de ingredientes.

10 El documento "*Physical Properties of Hyaluronic Acid and Hydroxypropylmethylcellulose in Solution: Evaluation of Coating Ability*" de F. Silver y col. (Journal of Applied Biomaterials, Vol. 5, 89-98, 1994) describe: soluciones acuosas viscoelásticas biocompatibles a base de mezclas de ácido hialurónico y de hidroxipropilmetilcelulosa que tienen una baja masa molecular y que se usan en cirugía oftalmológica.

15 En dicho contexto, se proponen, de acuerdo con la invención, nuevas soluciones viscoelásticas que son eficaces, en términos de viscosidad, de elasticidad, de adhesión, de presentación y de recubrimiento de los tejidos; y que es posible obtener, presentando una grande calidad óptica, en condiciones industriales interesantes.

20 Las soluciones de la invención son soluciones acuosas viscoelásticas biocompatibles a base de una mezcla de hialuronato(s) de sodio (NaHA) y de hidroxipropilmetilcelulosa(s) (HPMC). De hecho contienen al menos un hialuronato de sodio (NaHA) de una masa molecular media dada y al menos una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de una masa molecular media dada; contienen generalmente hialuronato de sodio (NaHA) de una masa molecular media dada e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de una masa molecular media dada.

25 De forma característica, las soluciones acuosas viscoelásticas biocompatibles de la invención contienen:

- del 1 al 2% en peso, ventajosamente de más del 1 al 2% en peso, de al menos un hialuronato de sodio cuya masa molecular media está comprendida entre  $1 \cdot 10^6$  g/mol y  $3,5 \cdot 10^6$  g/mol; y

30 - del 0,2 al 1% en peso, ventajosamente del 0,2 a menos del 1% en peso, de al menos una hidroxipropilmetilcelulosa cuya masa molecular media está comprendida entre 10.000 g/mol y 110.000 g/mol.

El hialuronato de sodio (NaHA) interviene principalmente con referencia a las propiedades reológicas mientras que la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) interviene principalmente con referencia a las propiedades de superficie.

35 De forma totalmente inesperada, en el seno de las soluciones de la invención:

- dicha HPMC desarrolla dichas propiedades de superficie, interviniendo con baja concentración ( $\leq 1\%$  en peso, ventajosamente  $< 1\%$  en peso) y con una baja masa molecular ( $\leq 110.000$  g/mol). La intervención de dicha HPMC, de baja masa molecular, con baja concentración, facilita la obtención de soluciones de la invención a escala industrial. Los problemas de filtración y de calidad óptica del producto (transparencia, ausencia de burbujas) se mantienen, en estas condiciones, como totalmente manejables;

40 - se observa un efecto de sinergia, con dicha HPMC, en la viscosidad. Esto resulta especialmente interesante en un contexto de uso de soluciones para mantener espacios o volúmenes. En efecto, cuanto más viscoso es el producto y menor es la necesidad de usarlo para llenar un volumen, se usa menos y es menos susceptible de quedarse en el ojo después de la intervención. El experto en la materia no ignora los riesgos inherentes a la no evacuación de la totalidad del producto introducido en el ojo, sobre todo el riesgo de elevación de la presión intraocular.

Las variantes ventajosas anteriores pueden considerarse independientemente una de otra y, ventajosamente, en combinación una con la otra.

50 En los ejemplos siguientes se muestran las propiedades interesantes de las composiciones de la invención.

De forma preferida, las soluciones acuosas viscoelásticas de la invención contienen:

55 - del 1,2 al 1,8% en peso de al menos un hialuronato de sodio cuya masa molecular media está comprendida entre  $1,6 \cdot 10^6$  g/mol y  $3 \cdot 10^6$  g/mol; y

- del 0,35 al 0,8% en peso de al menos una hidroxipropilmetilcelulosa cuya masa molecular media está comprendida entre 10.000 g/mol y 50.000 g/mol.

60 De forma general, y también en el marco de esta variante preferida, a las más bajas concentraciones se les asocian ventajosamente las masas moleculares más elevadas, y a la inversa (se hace así intervenir ventajosamente un NaHA con el 1,2%, de masa molecular media de aproximadamente  $3 \cdot 10^6$  g/mol o un NaHA con el 1,8%, de masa molecular media de aproximadamente  $1,6 \cdot 10^6$  g/mol).

65 Se recuerda aquí, para todos los fines útiles, que las soluciones de la invención son totalmente susceptibles de

5 contener al menos dos hialuronatos de sodio, de masas moleculares medias diferentes (comprendidas entre  $1 \cdot 10^6$  g/mol y  $3,5 \cdot 10^6$  g/mol) y/o al menos dos hidroxipropilmetilcelulosas, de masas moleculares medias diferentes (comprendidas entre 10.000 g/mol y 110.000 g/mol). Sin embargo, contienen generalmente un hialuronato de sodio de una masa molecular adecuada (comprendida entre  $1 \cdot 10^6$  g/mol y  $3,5 \cdot 10^6$  g/mol, ventajosamente entre  $1,6 \cdot 10^6$  g/mol y  $3 \cdot 10^6$  g/mol) y una hidroxipropilmetilcelulosa de una masa molecular adecuada (comprendida entre 10.000 g/mol y 110.000 g/mol, ventajosamente entre 10.000 g/mol y 50.000 g/mol).

En el marco de las variantes ventajosas, las soluciones de la invención contienen:

10 - el 1,2% en peso de un hialuronato de sodio cuya masa molecular media es de aproximadamente  $3 \cdot 10^6$  g/mol; o  
 - el 1,37% en peso de al menos un hialuronato de sodio cuya masa molecular media está comprendida entre  $2 \cdot 10^6$  y  $3 \cdot 10^6$  g/mol; o  
 - el 1,8% en peso de un hialuronato de sodio cuya masa molecular media es de aproximadamente  $1,6 \cdot 10^6$  g/mol.

15 En el marco de otra variante ventajosa, que ha de considerarse independientemente o en combinación con las variantes ventajosas anteriores, las soluciones de la invención contienen: el 0,57% en peso de una hidroxipropilmetilcelulosa cuya masa molecular media es de aproximadamente 20.000 g/mol.

20 Las soluciones de la invención, biocompatibles, están tamponadas ventajosamente a pH fisiológico (pH = 7). El tampón involucrado es ventajosamente un tampón fosfato.

Para la preparación de las soluciones de la invención, se preconiza proceder de la manera siguiente:

25 - preparar el hialuronato de sodio purificado, de masa(s) molecular(es) adecuada(s);  
 - preparar una solución purificada adecuada (en referencia a la concentración) de hidroxipropilmetilcelulosa(s), de masa(s) molecular(es) adecuada(s);  
 - disolver una cantidad adecuada (en referencia a la concentración) de dicho hialuronato de sodio purificado en dicha solución;  
 - homogeneizar la solución resultante;  
 30 - quitar de dicha solución resultante los posibles aglomerados que contiene, por filtración.

Dicho procedimiento constituye el segundo objeto de la presente invención.

35 El hialuronato de sodio (de una masa molecular media adecuada, comprendida entre  $1 \cdot 10^6$  g/mol y  $3,5 \cdot 10^6$  g/mol o de al menos dos masas moleculares medias adecuadas, comprendidas entre  $1 \cdot 10^6$  g/mol y  $3,5 \cdot 10^6$  g/mol), interviene generalmente en el estado de fibras mientras que la hidroxipropilmetilcelulosa (de una masa molecular media adecuada, comprendida entre 10.000 g/mol y 110.000 g/mol o de al menos dos masas moleculares medias adecuadas, comprendidas entre 10.000 g/mol y 110.000 g/mol) interviene generalmente en el estado de polvo.

40 Las purificaciones se llevan independientemente de una a la otra en el marco del procedimiento de la invención. Se concretan a continuación variantes ventajosas de implementación de dichas purificaciones, en particular adaptadas a la naturaleza de los productos involucrados.

45 La etapa de filtración de la mezcla se lleva ventajosamente en al menos un filtro de 5  $\mu$ m.

Esta etapa de filtración puede implementarse en cualquier estado de situación en condiciones y con plazos razonables, a la vista de la baja concentración y masa molecular de la o las hidroxipropilmetilcelulosas presentes en la solución.

50 Para la obtención del hialuronato de sodio purificado, se preconiza, a la vista de la alta viscosidad de las soluciones que contienen este producto, la implementación anterior de la purificación. De forma ventajosa, se preconiza proceder del modo siguiente.

55 Se disuelven fibras de NaHA (de masa(s) molecular(es) adecuada(s)) de baja concentración. Se filtran las soluciones diluidas obtenidas en filtros cada vez más finos. Se preconiza sobre todo filtrarlos sucesivamente en filtros de 5  $\mu$ m, 1  $\mu$ m y 0,22  $\mu$ m.

60 Las soluciones purificadas se tratan a continuación de manera que en su interior precipite el NaHA, purificado. La precipitación se lleva a cabo generalmente en alcohol. Después de un secado se recuperan las fibras de NaHA purificado. El experto en la materia conoce este procedimiento de purificación del hialuronato de sodio.

Un procedimiento de este tipo es difícilmente aplicable a la hidroxipropilmetilcelulosa que no presente las mismas características de solubilidad que el hialuronato de sodio. Para su precipitación, debe calentarse; lo que, en medio industrial, puede conllevar una proliferación bacteriana, fuente de endotoxinas.

65

Además, este procedimiento de purificación no resuelve en absoluto los fenómenos de opalescencia.

Para la preparación de soluciones purificadas de hidroxipropilmetilcelulosa (soluciones precursoras), se preconiza, de acuerdo con la invención, proceder por filtración. Se disuelve la materia prima, se homogeneiza la solución obtenida y después se filtra. En realidad se somete a filtraciones sucesivas, en filtros cada vez más finos. Se recuerda aquí que de dichas soluciones son difíciles de filtrar y que, muy evidentemente, la dificultad aumenta con la concentración de hidroxipropilmetilcelulosa.

Se preconiza el filtrado sucesivo en filtros de 5  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$  y 0,22  $\mu\text{m}$ .

Así, de manera especialmente ventajosa, las soluciones de la invención se obtienen del modo siguiente:

- la materia prima (fibras) NaHA se ha purificado previamente (por filtración de una solución diluida de esta, en filtros de 5  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$  y 0,22  $\mu\text{m}$ );
- la materia prima (polvo) HPMC se ha disuelto en una solución acuosa adecuada. Dicha solución se filtra sucesivamente en filtros de 5  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$  y 0,22  $\mu\text{m}$ ;
- el NaHA purificado se añade, en cantidad adecuada, a la solución filtrada; esta se homogeneiza;
- la solución homogeneizada es filtrada finalmente en un filtro de 5  $\mu\text{m}$ .

Este procedimiento de preparación de soluciones de la invención se ha implementado sobre todo para la preparación de las soluciones de los ejemplos siguientes.

Además se puede mejorar ventajosamente la calidad de la solución obtenida implementando en esta una desgasificación. Dicha desgasificación está dirigida a limpiar la solución viscoelástica obtenida de las pequeñas burbujas de gas, que es susceptible de contener.

A continuación se acondiciona generalmente la solución obtenida y después se esteriliza. En general se acondiciona en jeringas.

Se observa aquí de paso que la esterilización implementada es susceptible de modificar algo las masas moleculares de los NaHA y HPMC presentes en la solución.

De acuerdo con su tercer objeto, la presente invención se refiere al uso de las soluciones de la invención como auxiliares y/o implantes quirúrgicos temporales y como implantes de hidratación.

Se ha hablado de auxiliares y/o de implantes quirúrgicos temporales en la introducción del presente texto. Las soluciones de la invención son especialmente eficaces en este contexto de uso, y en particular son especialmente eficaces en un contexto de cirugía de cataratas. En dicho contexto de uso, las soluciones de la invención se inyectan, cumplen su función, y después se recuperan al final de la intervención.

El ámbito de dichas soluciones no se limita a este contexto. Se adecuan asimismo perfectamente como implantes de hidratación, en un contexto, por ejemplo, de mesolifting. Dichos implantes de hidratación se inyectan, cumplen su función y desaparecen en su sitio de inyección. Son metabolizados en el mismo.

Las soluciones de la invención se usan generalmente tal cual, aunque no se excluye que se añada al menos un aditivo, que se carguen en al menos un principio activo... Los implantes (de cirugía o de hidratación) y/o dispositivos auxiliares mencionados anteriormente consisten así o consisten así esencialmente en las soluciones de la invención.

A continuación se propone ilustrar la invención y de anticipar el interés mediante los ejemplos siguientes.

Los ejemplos 1, 2 y 3 muestran la sinergia anunciada anteriormente en la viscosidad. La viscosidad dinámica de los geles sometidos a ensayo se ha medido mediante un reómetro de restricción impuesta CARIMED CSL 500 (de TA Instruments), a una temperatura de 25°C, con un dispositivo de medida cónico/plano (4 cm, 2°). La viscosidad dinámica en reposo se determina mediante una medida del equilibrio con una restricción de 1 Pa.

El ejemplo 4 ilustra los problemas encontrados en la filtración de soluciones de HPMC.

El ejemplo 5 muestra la importancia de los parámetros: concentración y masa molecular del HPMC usado, en la calidad óptica de la solución.

### **Ejemplo 1**

Se han preparado tres soluciones acuosas a partir de los ingredientes siguientes:

- fibras de NaHA, de masa molecular  $M_w \sim 2,5 \cdot 10^6$  g/mol;

- polvo de HPMC, comercializado por DOW, conocido con la denominación de Metocel, con la referencia E4M, de masa molecular  $M_w \sim 86 \cdot 10^3$  g/mol.

5 La primera solución, que contenía el NaHA, a una concentración del 1,28% en peso, presentaba una viscosidad en reposo de  $234 \pm 10$  Pa.s.

10 La segunda, que contenía HPMC, a una concentración del 2% en peso (por debajo, las soluciones tienen una viscosidad tan baja que no es posible medir su viscosidad con el procedimiento empleado), presentaba una viscosidad en reposo de 4 Pa.s.

15 La tercera solución, solución de la invención, que contenía el mismo NaHA a la concentración del 1,28% en peso y la misma HPMC a la concentración del 0,32%, presentaba una viscosidad en reposo de  $417 \pm 12$  Pa.s. Se observa así una variación de + 183 Pa.s mientras que la HPMC sólo contribuye normalmente de forma débil a la viscosidad (véase los 4 Pa.s enunciados anteriormente, para una concentración aproximadamente 6 veces mayor).

**Ejemplo 2**

De la misma forma, se han preparado tres soluciones acuosas a partir de los ingredientes siguientes:

20 - fibras de NaHA, de masa molecular  $M_w \sim 3 \cdot 10^6$  g/mol;  
- polvo de HPMC, comercializado por Dow, conocido con la denominación de Metocel, con referencia E 50, de masa molecular  $M_w \sim 20 \cdot 10^3$  g/mol.

25 La primera solución, que contenía el NaHA, a una concentración del 1,21% en peso, presentaba una viscosidad en reposo de  $213 \pm 9$  Pa.s.

La segunda, que contenía HPMC, a una concentración del 2% en peso, presentaba una viscosidad en reposo de 0,05 Pa.s.

30 La tercera solución, solución de la invención, que contenía el mismo NaHA con la concentración del 1,21% en peso y la misma HPMC con la concentración del 0,47% en peso, presentaba una viscosidad en reposo de  $234 \pm 8$  Pa.s. El aumento de viscosidad observada en este caso la hace superior a la esperada (sinergia), aunque es más mesurada que la observada en el ejemplo precedente.

**Ejemplo 3**

De la misma forma, se han preparado tres soluciones acuosas a partir de los ingredientes siguientes:

40 - fibras de NaHA, de masa molecular  $M_w \sim 2,5 \cdot 10^6$  g/mol;  
- polvo de HPMC, comercializado por DOW, conocido con la denominación de Metocel, con referencia E50, de masa molecular  $M_w \sim 20.000$  g/mol.

45 La primera solución, que contenía el NaHA, a una concentración del 1,5% en peso, presentaba una viscosidad en reposo de  $161 \pm 2$  Pa.s.

La segunda, que contenía el HPMC, a una concentración del 2% en peso, presentaba una viscosidad en reposo de 0,05 Pa.s.

50 La tercera solución, solución de la invención, que contenía el mismo NaHA con la concentración del 1,5% en peso y la misma HPMC con la concentración del 0,57%, presentaba una viscosidad en reposo de  $185 \pm 7$  Pa.s. El efecto de sinergia se observa aún en este contexto.

**Ejemplo 4**

55 Se obtienen soluciones homogéneas de HPMC por disolución de cantidades adecuadas de polvos (Metocel comercializado por DOW) en soluciones de tampón fosfato.

La homogeneización se obtiene por agitación mecánica, a temperatura ambiente. Después de 48 h de agitación, las soluciones se purifican, por filtraciones sucesivas, hasta una filtración en filtros de  $0,2 \mu\text{m}$ .

60 Se ha medido la cantidad de solución filtrada en función del tiempo. En la tabla siguiente se indican los resultados obtenidos, con HPMC, de masa molecular  $y/a$  a concentraciones diferentes.

HPMC	Concentración	Tipo filtración cantidad/tiempo
------	---------------	---------------------------------

HPMC 20.000 g/mol	0,57%	Filtro 0,2 µm 4.000 ml en 10 min
HPMC 20.000 g/mol	2,0%	Filtro 1,2 µm 115 ml en 20 min
HPMC 86.000 g/mol	1,5%	Filtro 1,2 µm 2 ml en 30 min

Las cifras anteriores confirman que cuanto más elevada es la concentración en HPMC y/o la masa molecular de HPMC, más difícil es la filtración. El interés económico de la invención es evidente.

- 5 Se observa de paso que la operación final de filtración debe implementarse, en el marco de la invención, en soluciones que contengan además de HPMC, NaHA.

**Ejemplo 5**

- 10 Se ha preparado una solución de la invención que contiene:

- el 1,2% en peso de NaHA de  $M_w \sim 3 \cdot 10^6$  g/mol; y
- el 1% en peso de HPMC de  $M_w \sim 110.000$  g/mol.

- 15 La solución presenta fenómenos de opalescencia, todavía tolerables, pero ineluctables.

En estas condiciones límites de la invención, en referencia a la HPMC (límites superiores en concentración y en masa molecular), no se obtiene un producto de calidad óptima. Se recuerda que dicho producto está destinado generalmente a un uso en oftalmología...

- 20 Se aprovecha aquí todo el interés de las soluciones de la invención con respecto a las de la técnica anterior descritas en los documentos WO-A-95/07085 y WO-A-96/32929, generalmente más concentradas en HPMC, en su caso de masa molecular más elevadas (preparadas solamente a escala de laboratorio).

## REIVINDICACIONES

1. Solución acuosa viscoelástica biocompatible a base de una mezcla de hialuronato(s) de sodio (NaHA) y de hidroxipropilmetilcelulosa(s) (HPMC), caracterizada porque contiene:
  - 5 - del 1 al 2% en peso, ventajosamente de más del 1 al 2% en peso, de al menos un hialuronato de sodio cuya masa molecular media está comprendida entre  $1 \cdot 10^6$  g/mol y  $3,5 \cdot 10^6$  g/mol; y
  - del 0,2 al 1% en peso, ventajosamente del 0,2 a menos del 1% en peso, de al menos una hidroxipropilmetilcelulosa cuya masa molecular media está comprendida entre 10.000 g/mol y 110.000 g/mol.
- 10 2. Solución de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque contiene:
  - del 1,2 al 1,8% en peso de al menos un hialuronato de sodio cuya masa molecular media está comprendida entre  $1,6 \cdot 10^6$  g/mol y  $3 \cdot 10^6$  g/mol; y
  - del 0,35 al 0,8% en peso de al menos una hidroxipropilmetilcelulosa cuya masa molecular media está comprendida entre 10.000 g/mol y 50.000 g/mol.
- 15 3. Solución de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque contiene hialuronato de sodio de una masa molecular adecuada e hidroxipropilmetilcelulosa de una masa molecular adecuada.
4. Solución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene:
  - el 1,2% en peso de un hialuronato de sodio cuya masa molecular media es de aproximadamente  $3 \cdot 10^6$  g/mol; o
  - el 1,37% en peso de al menos un hialuronato de sodio cuya masa molecular media está comprendida entre  $2 \cdot 10^6$  y  $3 \cdot 10^6$  g/mol; o
  - 20 - el 1,8% en peso de un hialuronato de sodio cuya masa molecular media es de aproximadamente  $1,6 \cdot 10^6$  g/mol.
5. Solución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque contiene: el 0,57% en peso de una hidroxipropilmetilcelulosa cuya masa molecular media es de aproximadamente 20.000 g/mol.
- 25 6. Solución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está tamponada a pH fisiológico.
7. Solución de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque está tamponada por un tampón fosfato.
8. Procedimiento de preparación de una solución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende:
  - 30 - la preparación de hialuronato(s) de sodio purificado(s), de masa(s) molecular(es) media(s) comprendida(s) entre  $1 \cdot 10^6$  g/mol y  $3,5 \cdot 10^6$  g/mol;
  - la preparación de una solución purificada de hidroxipropilmetilcelulosa(s) de masa(s) molecular(es) media(s) comprendida(s) entre 10.000 g/mol y 110.000 g/mol; conteniendo dicha solución dicha(s) hidroxipropilmetilcelulosa(s) en una concentración que permite, después de la implementación de la etapa de disolución indicada a continuación, la obtención de la concentración que se precisa a continuación;
  - 35 - la disolución de una cantidad de dicho(s) hialuronato(s) de sodio purificado(s) para la obtención de una solución que contiene del 1 al 2% en peso, ventajosamente de más del 1 al 2% en peso, de al menos un hialuronato de sodio purificado y del 0,2% al 1% en peso, ventajosamente del 0,2 al 1% en peso, de al menos una hidroxipropilmetilcelulosa;
  - 40 - la homogeneización de la solución resultante; seguida de
  - la filtración de dicha solución resultante.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque dicha preparación de hialuronato(s) de sodio purificado(s) comprende la disolución, con baja concentración, de hialuronato(s) de sodio, filtraciones sucesivas en filtros cada vez más finos de la solución obtenida y después la precipitación de dicho(s) hialuronato(s) de sodio así purificado(s).
- 45 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, caracterizado porque dicha preparación de la solución purificada de hidroxipropilmetilcelulosa(s) comprende filtraciones sucesivas en filtros cada vez más finos.
11. Dispositivos auxiliares y/o implantes quirúrgicos temporales, caracterizados porque consisten en o consisten esencialmente en una solución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o en una solución preparada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.
- 50 12. Implantes de hidratación, caracterizados porque consisten en o consisten esencialmente en una solución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o en una solución preparada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.