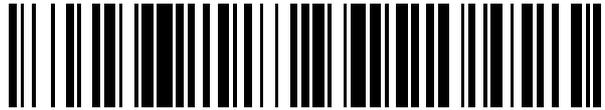


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 510**

51 Int. Cl.:

**A61F 9/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2001 E 01990082 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 1343444**

54 Título: **Solución para eliminar cataratas por medio de licuefractura**

30 Prioridad:

**20.12.2000 US 257715 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.12.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**SHAH, MANDAR, V.;  
SUSSMAN, GLENN;  
COHEN, DONALD, M.;  
DOSHI, UDAY y  
MARKWARDT, KERRY, L.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 435 510 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**

Solución para eliminar cataratas por medio de licuefractura

La presente invención se refiere al campo de la cirugía oftálmica. Más específicamente, la invención se refiere al campo de los procedimientos y productos asociados para retirar el cristalino natural del ojo humano en pacientes cuyos cristalinios han llegado a padecer cataratas u otras afecciones en las que se requiere la eliminación de los cristalinios.

La eliminación de los cristalinios humanos se ha logrado por diversas técnicas quirúrgicas en el pasado. La técnica más prevalente en este momento implica un procedimiento conocido como "facoemulsificación". Este procedimiento implica el uso de una pieza manual con una punta que vibra a una frecuencia ultrasónica. Después de hacer una pequeña incisión en el ojo, el cirujano oftálmico emplea esta pieza manual para emulsionar el cristalino dentro del saco capsular del ojo y después emplea los modos de irrigación y aspiración de la pieza manual para retirar las partículas de cristalino del saco capsular. Millones de pacientes de cataratas han tenido sus cristalinios afectados con cataratas retiradas por medio del procedimiento de facoemulsificación. Aunque los cirujanos oftálmicos han dominado el uso de la pieza manual de facoemulsificación y técnicas quirúrgicas asociadas, el uso de una aguja o punta ultrasónica dentro del ojo presenta riesgos y problemas inherentes. Los cirujanos oftálmicos y otros expertos en la técnica han buscado por lo tanto dispositivos y procedimientos mejorados para retirar los cristalinios humanos.

Un procedimiento de retirada de cristalinios nuevo conocido como "licuefractura" se está siendo desarrollando actualmente por Alcon Research, Ltd. Este procedimiento se describe en la Patente de los EE.UU. N.º: 5.616.120 (Andrew y cols.), la Patente de los EE.UU. N.º: 5.885.243 (Capetan y cols.), la Patente de los EE.UU. N.º: 5.989.212 (Sussman y cols.), la Patente de los EE.UU. N.º: 5.997.499 (Sussman y cols.) y la Patente de los EE.UU. N.º: 6.080.128 (Sussman y cols.), los contenidos completos de las patentes anteriores se incorporan en la presente memoria descriptiva por referencia.

La licuefractura es una técnica nueva en la que el cristalino se disgrega aplicando pulsos calientes de una solución al cristalino por medio de una pieza manual de irrigación/aspiración. La pieza manual, tal como aquellas descritas en las patentes citadas anteriormente, incluye una cámara para calentar la solución y generar pulsos de solución calentada que se expulsan a partir de la pieza manual. La lente se disgrega por medio de una combinación del calor absorbido de la solución y la fuerza de los pulsos de la solución impactando en el tejido del cristalino. La solución utilizada para este propósito se refiere en el presente documento como la "solución de licuefractura".

Debido a la delicadeza de los tejidos intraoculares, tanto el grado al que se puede calentar la solución como la fuerza o velocidad de los pulsos están necesariamente limitados. El documento US 6080128 muestra la posibilidad de variar la fuerza de los pulsos precalentando la solución antes de bombear. Con el fin de evitar el daño a los tejidos circundantes, la corriente de solución caliente, por pulsos está rodeada por una solución de irrigación convencional que disipa tanto el calor como la fuerza de la solución por pulsos después de que impacte en el tejido del cristalino. Esta segunda solución se refiere en el presente documento bien como la "solución de irrigación" o bien como la solución "exterior" o "disipadora", véase por ejemplo el documento US 6080128.

Antes de la presente invención, la solución utilizada tanto para la solución de licuefractura como para la solución de irrigación ha sido una solución salina equilibrada convencional tal como solución de irrigación estéril BSS® (solución salina equilibrada), que está disponible de Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Tejas. Véase por ejemplo el documento US 5 616 120. Aunque este tipo de solución es generalmente adecuado, hay una necesidad de soluciones mejoradas que potencien la disgregación del cristalino con la solución calentada, por pulsos y que faciliten la eliminación de los fragmentos del cristalino tras la disgregación del cristalino. La presente invención está dirigida a satisfacer esta necesidad.

**Sumario de la invención**

La presente invención está basada en el descubrimiento de un medio para potenciar la efectividad de la solución de licuefractura en disgregar el material de cristalinios durante el procedimiento de licuefractura descrito anteriormente. Más específicamente, se ha descubierto que la efectividad de la solución de licuefractura se puede potenciar incrementando la fuerza en pulsos de la solución. La efectividad de la solución de licuefractura puede potenciarse adicionalmente incluyendo un agente que forma un precipitado temporalmente insoluble a las temperaturas utilizadas para formar la solución calentada, por pulsos, dando como resultado de este modo partículas que actúan como agentes abrasivos.

La fuerza en pulsos de la solución de licuefractura está incrementada incluyendo un agente de potenciación de la viscosidad en la solución usada para formar la solución caliente, por pulsos, incrementando de este modo la duración temporal durante la que la solución se retiene en la cámara de calentamiento/expansión de la pieza manual de licuefractura y permitiendo que se almacene más energía en el pulso de fluido. La fuerza en pulsos puede potenciarse adicionalmente incluyendo una cantidad pequeña de un propulsor generador de gas en la solución usada para formar la solución caliente, por pulsos, incrementando por lo tanto la velocidad o fuerza de la solución por pulsos caliente.

En una realización preferida de la presente invención, la efectividad del procedimiento de licuefractura está potenciada adicionalmente incluyendo un agente potenciador de la viscosidad en la solución de irrigación utilizada como la solución externa o disipadora en el procedimiento. La viscosidad potenciada de la solución de irrigación incrementa la capacidad de la solución para disipar el calor absorbido a partir de la solución de licuefractura. Como un resultado, la temperatura o proporción de la solución de licuefractura puede estar incrementada (es decir, en relación a la solución de la irrigación), potenciando adicionalmente por lo tanto la capacidad de la solución de licuefractura para disgregar el material del cristalino.

La fuerza de pulsos incrementada de las soluciones de la presente invención potencia la efectividad del procedimiento de licuefractura, en relación a la velocidad a la que el cristalino se disgrega y al grado al que la licuefractura puede utilizarse para eliminar cristalinios relativamente duros. La inclusión de un agente abrasivo en las soluciones potencia adicionalmente la efectividad de la solución de licuefractura incrementando la capacidad de las soluciones para cortar y disgregar material de cristalinios afectados por cataratas.

### Descripción detallada de la invención

La licuefractura mejorada de la presente invención se ha descubierto como un resultado de un equilibrio cuidadoso de diversos factores. Por ejemplo, la meta deseada de potenciar la capacidad de la solución de licuefractura para disgregar el cristalino debe equilibrarse con otras características físicas requeridas de la solución, tales como la necesidad de la solución para fluir a través de la pieza manual de licuefractura y el equipo quirúrgico asociado durante el procedimiento quirúrgico.

La capacidad de una solución de licuefractura para disgregar una lente afectada por cataratas es directamente dependiente de la fuerza de la solución por pulsos según ella impacta con el tejido del cristalino. Esta fuerza se refiere en el presente documento como la "fuerza de pulsos" de la solución de licuefractura. Como se indica anteriormente, se ha descubierto que la fuerza de pulsos de la solución de licuefractura puede incrementarse potenciando la viscosidad de la solución de licuefractura. Potenciar la viscosidad de la solución de licuefractura incrementa el tiempo de residencia de la solución en la cámara de calentamiento de la pieza manual de licuefractura, incrementando por lo tanto la energía absorbida por la solución e incrementando la fuerza por la que la solución se expulsa de la cámara.

Se pueden utilizar diversos tipos de agentes para potenciar la viscosidad de la solución de licuefractura, tal como condroitín sulfato, hialuronato de sodio u otros proteoglicanos; derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa ("HP- MC"), carboximetilcelulosa ("CMC") e hidroxietilcelulosa ("HEC"); colágeno y colágenos modificados; galactomananos, tales como goma guar, goma garrofín y goma de tara, así como polisacáridos derivados de las gomas naturales precedentes y de gomas naturales o sintéticas similares que contienen restos de manosa y/o de galactosa como los componentes estructurales principales (por ejemplo, hidroxipropil goma guar); goma xantana; gomas de gelán; alginato; quitosanos; alcohol polivinílico; polímeros de carboxivinilo (por ejemplo, carbómeros tales como los polímeros de marca Carbopol™ disponibles de B.F. Goodrich); y diversas otras sustancias viscosas o viscoelásticas, incluyendo pero no limitadas a aquellas descritas en la Patente de los EE.UU. N.º: 5.409.904 (Hecht y cols.), los contenidos completos de las cuales se incorporan de este modo en la presente memoria descriptiva.

Las siguientes publicaciones de patentes pueden referirse para detalles adicionales relativos a los agentes de potenciación de la viscosidad: Patente de los EE.UU. N.º: 4.861.760 (gomas de gelán); Patente de los EE.UU. N.º: 4.255.415 y Publicación de WIPO N.º: WO 94/10976 (alcohol polivinílico); Patente de los EE.UU. N.º: 4.271.143 (polímeros de carboxivinilo); Publicación de WIPO N.º: WO 99/51273 (goma xantana); y Publicación de WIPO N.º: WO 99/06023 (galactomananos). Los contenidos completos de las referencias precedentes pertenecientes a las estructuras, propiedades químicas y propiedades físicas de los agentes potenciadores de viscosidad respectivos descritos anteriormente se incorporan de este modo en la presente memoria descriptiva por referencia.

Como se demuestra en el Ejemplo 8 dado más adelante, se ha encontrado que el uso de fracciones de peso molecular más alto de materiales poliméricos con el agente potenciador de viscosidad es deseable, debido a que las fracciones de peso molecular más alto producen generalmente fuerzas de pulso más grandes que las fracciones de peso molecular más bajo del mismo material. Por lo tanto se prefiere el uso de fracciones de peso molecular más alto.

El agente potenciador de la viscosidad más preferido es HPMC a un peso molecular de 86.000 a 260.000. Como se discute más adelante, HPMC se prefiere como el agente abrasivo transitorio de las soluciones de licuefractura mejoradas descritas en el presente documento.

Los agentes que ajustan viscosidad anteriormente descritos se utilizarán en una cantidad suficiente para proporcionar las soluciones de licuefractura de la presente invención con una viscosidad potenciada. Como se utiliza en el presente documento, la frase "viscosidad potenciada" quiere decir una viscosidad que es mayor que la viscosidad del humor acuoso y de las soluciones de irrigación estándar, ambos de los cuales tienen generalmente viscosidades de aproximadamente 1 centipoise ("cps"). Las soluciones de licuefractura de la presente invención tendrán típicamente viscosidades desde mayores de 1 cps hasta aproximadamente 15 cps, preferentemente desde

aproximadamente 2 hasta aproximadamente 7 cps.

Las soluciones de licuefractura de la presente invención contienen uno o más de los agentes potenciadores de la viscosidad anteriormente descritos en un vehículo oftálmicamente aceptable. Diversos tipos de soluciones se pueden utilizar como un vehículo para la solución de licuefractura; sin embargo, la conductividad de la solución de licuefractura es un factor que debe tomarse en cuenta en referencia a la selección de un vehículo apropiado.

Debido a la resistencia muy alta del agua, que da como resultado conductividad baja, el agua no se calienta suficientemente y así no produce fuerza de pulsos adecuada para procedimientos de licuefractura. Las soluciones iónicas, tales como solución salina equilibrada, tienen resistencia relativamente más baja a electricidad y por lo tanto tienen conductividad más alta. Esta conductividad más alta permite a las soluciones salinas iónicas calentarse suficientemente para utilizarse en licuefractura. Sin embargo, la conductividad de la solución se ha equilibrado con criterios de diseño de instrumentos, tales como la necesidad de evitar corrosión u otro daño a la pieza manual de licuefractura y de evitar obstrucción de la pieza manual u otros canales de fluido en el sistema de operaciones quirúrgicas oftálmicas.

Las soluciones de licuefractura se formulan preferentemente para ser isotónicas. La osmolalidad de la solución es una medida indirecta de conductividad, dado que ambas propiedades son dependientes de la concentración iónica. Las soluciones de licuefractura de la presente invención preferentemente tienen una osmolalidad desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400 milliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg).

Como se indica anteriormente, la fuerza de pulsos de la solución de licuefractura puede potenciarse también por la inclusión de un propulsor en la solución. El propulsor comprende una sustancia de liberación de gas, tal como bicarbonato de sodio o clorato de sodio. En una realización preferida de la presente invención, la solución de licuefractura contiene bicarbonato de sodio o clorato de sodio en una concentración desde aproximadamente el 1,0 hasta aproximadamente el 2,5 % p/v.

La capacidad de las soluciones de licuefractura de la presente invención para cortar y disgregar tejido de cristalinos afectados por cataratas puede mejorarse adicionalmente incluyendo un agente abrasivo transitorio en las soluciones. El agente abrasivo transitorio forma un precipitado temporalmente insoluble cuando se calienta en la pieza manual de licuefractura, creando por lo tanto partículas que facilitan el corte y la disgregación del cristalino afectado por cataratas cuando los pulsos de la solución de licuefractura caliente se aplican al cristalino, pero retorna a la solución según se enfría la solución dentro del ojo, facilitando de este modo la eliminación de la solución por medio de aspiración. Esta formación transitoria, dependiente de temperatura de un precipitado dentro de la solución de licuefractura potencia significativamente la capacidad de la solución para cortar y disgregar el cristalino afectado por cataratas, sin alterar la operación de los modos de irrigación y aspiración de sistemas quirúrgicos oftálmicos. Los materiales que llevan a cabo estas funciones se refieren en el presente documento como "agentes abrasivos transitorios".

Diversos materiales fisiológicamente aceptables se pueden utilizar como el agente abrasivo transitorio. Además de ser fisiológicamente aceptable, generalmente y no tóxico para tejidos intraoculares, específicamente, el agente abrasivo transitorio debe ser: (1) al menos parcialmente soluble en soluciones electrolíticas acuosas a temperatura ambiente y a temperatura corporal (es decir, temperaturas de aproximadamente 25 °C y 37 °C, respectivamente), (2) sustancialmente insoluble a una temperatura mayor de 50 °C y (3) químicamente estable a las temperaturas mencionadas anteriormente. Los materiales que cumplen estos criterios se refieren en el presente documento como que son "un agente oftálmicamente aceptable, abrasivo transitorio".

Los agentes abrasivos transitorios preferidos son derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), carboximetilcelulosa ("CMC") e hidroxietilcelulosa ("HEC"). El derivado de celulosa más preferido es HPMC. HPMC se prefiere en base a su capacidad única para formar un precipitado temporalmente insoluble hasta calentar a temperaturas por encima de 50 °C. Los otros derivados de celulosa mencionados anteriormente formarán también un precipitado insoluble cuando se calienten, pero solamente una porción relativamente pequeña de estos materiales de celulosa llega a ser insoluble.

La selección de una concentración ideal para cada clase o tipo de agente transitorio abrasivo requiere un equilibrio de los factores citados anteriormente. Sin embargo, las concentraciones seleccionadas estarán generalmente en el intervalo desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 0,5 por ciento en peso/volumen (% en p/v).

En una realización preferida de la presente invención, hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC") se utiliza como el agente abrasivo transitorio y también incrementa la viscosidad de la solución de licuefractura, potenciando por lo tanto la fuerza en pulsos y cortando la acción de la solución de licuefractura.

Como se indica anteriormente, es necesario lograr un equilibrio entre potenciar la fuerza de pulsos de la solución de licuefractura y mantener una viscosidad de solución que es aceptable para usar con sistemas de irrigación/aspiración empleados en procedimientos quirúrgicos intraoculares. Si HPMC se usa para potenciar la viscosidad de la solución de licuefractura y también como el agente abrasivo transitorio, después hay una restricción adicional, es decir, la concentración de HPMC no debería ser tal que sus partículas obstruyan la cámara de calentamiento de la pieza manual de licuefractura. El uso de concentraciones de HPMC del 0,2 % o más altas puede

dar como resultado una obstrucción del sistema de irrigación/aspiración. En consecuencia, se prefiere utilizar concentraciones de HPMC de menos del 0,2 % en peso.

5 Se debería destacar que hay intervalo amplio de pesos moleculares para HPMC. Incrementar el peso molecular de HPMC proporcionará una viscosidad más alta al mismo nivel de concentración. Con el fin de lograr la misma viscosidad, se puede usar una concentración más baja de HPMC de peso molecular más alto, dando como resultado un número más bajo de partículas y así, menos potencial para obstrucción. Estos dos aspectos de HPMC deben estar equilibrados para lograr una solución óptima. Sin embargo, el uso de formas de peso molecular relativamente alto de HPMC se prefiere por las razones expuestas anteriormente.

10 En una realización preferida de la presente invención, el funcionamiento general del procedimiento de licuefractura se potencia adicionalmente utilizando una solución de irrigación que tiene una viscosidad potenciada como la solución externa o disipadora. El uso de una solución de viscosidad potenciada incrementa la capacidad de la solución para disipar calor a partir de la solución de licuefractura por pulsos, caliente, haciendo posible de este modo incrementar la temperatura de la solución de licuefractura y/o incrementar la proporción de esa solución, en relación a la solución de irrigación. Los agentes de potenciación de la viscosidad que pueden emplearse para este propósito son los mismos que aquellos que pueden emplearse para potenciar la viscosidad de la solución de licuefractura. Uno o más agentes potenciadores de la viscosidad se utilizan preferentemente en una cantidad suficiente para proporcionar la solución de irrigación con una viscosidad en el intervalo desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 7 cps.

20 Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar adicionalmente las soluciones de licuefractura de la presente invención.

**Ejemplo 1**

Componente	Cantidad (% en p/v)	Función
HPMC (E4M)	0,05 a 0,2	VEA/TAA*
Bicarbonato de sodio	1,5	Propulsor
Ácido clorhídrico	Para ajustar pH	Ajuste de pH
Hidróxido de sodio	Para ajustar pH	Ajuste de pH
Agua para inyección	100 %	Vehículo
*VEA/TAA = agente potenciador de la viscosidad/agente abrasivo transitorio		

25 La formulación antioxidante anteriormente descrita puede prepararse como sigue: Primero, el agua para inyección se lleva cerca de la ebullición o a ebullición. La HPMC se añade después lentamente al agua en agitación continua dispersándose cuidadosamente en el agua. Después la mezcla se deja enfriar lentamente, agitando de forma continua. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla debería comenzar a aclararse. Después la mezcla se almacenó durante toda una noche en un contenedor apropiado hidratando totalmente la HPMC. El día siguiente, los ingredientes que quedan se añaden a la solución de HPMC, se añade agua adicional para inyección si se necesita llevar la solución al volumen final y la solución final se filtra, se envasa en botellas y se somete a autoclave.

30 **Ejemplo 2**

Componente	Cantidad (% en p/v)	Función
HPMC (K100M)	0,05 a 0,2	VEA/TAA
Bicarbonato de sodio	1,5	Propulsor
Ácido clorhídrico	Para ajustar pH	Ajuste de pH
Hidróxido de sodio	Para ajustar pH	Ajuste de pH
Agua para inyección	100 %	Vehículo

La formulación descrita anteriormente puede prepararse utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, anteriormente.

**Ejemplo 3**

Componente	Cantidad (% en p/v)	Función
HPMC (E4M)	0,05 a 0,2	VEA/TAA
Cloruro de sodio	0,9	Agente de tonicidad
Agua para inyección	100 %	Vehículo

5 **Ejemplo 4**

Componente	Cantidad (% en p/v)	Función
HPMC (K100M)	0,05 a 0,2	VEA/TAA
Cloruro de sodio	0,9	Agente de tonicidad
Agua para inyección	100 %	Vehículo

La formulación descrita anteriormente puede prepararse utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, anteriormente.

**Ejemplo 5**

Componente	Cantidad (% en p/v)	Función
HPMC (K100M)	0,01 a 0,2	VEA/TAA
Cloruro de sodio	0,64	Agente de tonicidad
Cloruro de potasio	0,075	Agente de tonicidad
Cloruro de calcio (dihidrato)	0,048	Agente de tamponación
Cloruro de magnesio (hexahidrato)	0,03	Agente de tamponación
Acetato de sodio (trihidrato)	0,39	Agente de tamponación
Citrato de sodio (dihidrato)	0,17	Agente de tamponación
Ácido clorhídrico	Para ajustar pH	Ajuste de pH
Hidróxido de sodio	Hasta 7,0-7,2	Ajuste de pH
Agua para inyección	Cantidad suficiente para 100	Vehículo

La formulación descrita anteriormente puede prepararse utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,

anteriormente.

### Ejemplo 6

Componente	Cantidad (% en p/v)	Función
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0,01 a 0,2	VEA/TAA
Cloruro de sodio	0,744	Agente de tonicidad
Cloruro de potasio	0,0395	Excipiente
Fosfato de sodio dibásico (anhidro)	0,0433	Agente de tamponación
Bicarbonato de sodio	0,219 % + 20 % x	Excipiente
Ácido clorhídrico	Para ajustar pH	Ajuste de pH
Hidróxido de sodio	Hasta 7,0-7,2	Ajuste de pH
Agua para inyección	100 %	Vehículo

5 La formulación descrita anteriormente puede prepararse utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, anteriormente.

### Ejemplo 7

10 Los datos expuestos en la siguiente tabla demuestran la fuerza en pulsos incrementada que se logra por la presente invención. Más específicamente, los datos muestran que la adición de un propulsor generador de gas (es decir, bicarbonato de sodio) potencia la fuerza de pulsos de una solución de licuefractura tras expulsión de la pieza manual de licuefractura y muestran que la adición de un agente potenciador de la viscosidad (es decir, HPMC) a la solución de licuefractura incrementa adicionalmente la fuerza de los pulsos.

**Tabla 1**

Descripción de formulación	Fuerza en pulsos (g)	Flujo pasivo (gramos/minuto)
Agua destilada	0	3,44
BSS®	5-5,5	3,44
BSS PLUS® (Parte 1)	5,5	3,36
NaHCO <sub>3</sub> al 1 %	6,0	3,13
NaHCO <sub>3</sub> al 1 % + HPMC al 0,1 % (calidad E4M)	6,75	3,96
NaHCO <sub>3</sub> al 1,5 % + HPMC al 0,1 % (calidad E4M)	7,1	4,1
NaHCO <sub>3</sub> al 1 % + HPMC al 0,2 % (calidad E4M)	8,0	4,0
NaHCO <sub>3</sub> al 1,5 % + HPMC al 0,05 % (calidad K100M)	8,2	4,4
BSS PLUS Parte I + HPMC 0,1 %	8,5	3,96

15 Las evaluaciones de fuerza en pulsos se llevaron a cabo usando una célula de carga apropiada con una señal análoga a las señales filtradas, usando los siguientes parámetros: 10.000 escaneos/segundo; frecuencia de toma de muestras 2.000 Hz con frecuencia de límite de paso alto de 25 Hz; frecuencia de límite de paso bajo de 2500 Hz y 2.000 puntos recogidos. La fuerza de pulsos de escala total se mide a partir de la línea base a la máxima altura de la señal filtrada, que es una medida relativa y no una absoluta.

El electrodo o motor era uno estándar del tipo descrito en las Patentes de los EE.UU. N.ºs: 5.989.212; 5.997.499; y 6.080.128 (Sussman y cols.), los contenidos de las cuales se incorporarán en el presente documento por referencia. Los electrodos de grafito se ajustaron a una duración de pulsos de 1,7 milisegundos. Durante la medida, se ajustó la presión pasiva de tal forma que la velocidad de flujo pasiva estaba en el intervalo de 3 a 4 gramos por minuto ("gramos/minuto") para funcionamiento óptimo del instrumento.

### Ejemplo 8

El efecto del peso molecular de los agentes potenciadores de la viscosidad en la fuerza de pulsos de las soluciones de licuefractura se evaluó midiendo y comparando las fuerzas de pulsos de soluciones que contienen tres derivados de celulosa diferentes, CMC, HPMC y HEC. Las soluciones que contienen dos pesos moleculares diferentes de cada derivado de celulosa se prepararon usando procedimientos de formulación estándar. La concentración de los polímeros de celulosa se ajustó con el fin de eliminar diferencias en viscosidad entre las soluciones de prueba. Una solución de irrigación oftálmica estándar, solución de irrigación estéril BSS® (solución salina equilibrada), se utilizó como el control frente al que se midieron las soluciones de viscosidad potenciadas. La fuerza de pulsos de las soluciones se determinó por medio de los procedimientos descritos en el Ejemplo 7. Los valores de fuerza de pulsos para las soluciones de prueba se compararon con el valor de fuerza de pulsos para la solución control. Todas las soluciones de prueba demuestran un incremento en fuerza de pulsos, en relación a la solución control. Los resultados, expresados como incremento porcentual en fuerza de pulsos, se presentan en la Tabla 2 más adelante:

**Tabla 2**

<b>Efecto de peso molecular sobre fuerza de pulsos</b>			
<b>Solución</b>	<b>Viscosidad (cps)</b>	<b>Peso molecular</b>	<b>Incremento en fuerza de pulsos (%)</b>
Solución BSS®	1,0	-	--
NaCMC al 0,63 % (7LFPH)	3,0 ± 0,1	90.000	35
NaCMC al 0,18 % (7HFPH)	3,0 ± 0,1	700.000	67
HPMC al 0,2 % (E4M)	2,9 ± 0,1	86.000	45
HPMC al 0,09 % (K100M)	3,0 ± 0,1	260.000	105
HEC al 0,125 % (250M)	3,0 ± 0,1	720.000	75
HEC al 0,075 % (250 HX)	3,0 ± 0,1	1.300.000	82

Los resultados expuestos en la Tabla 2 demuestran que para un derivado de celulosa dado, el uso de una fracción de peso molecular de ese derivado da como resultado una fuerza de pulsos mayor. Esta relación entre peso molecular y fuerza de pulsos puede ser atribuible al hecho de que el material polimérico de peso molecular más alto hace más cohesiva la solución de licuefractura, dando como resultado de este modo una fuerza más concentrada cuando la solución calentada se expulsa desde la pieza manual de licuefractura.

Los resultados en la Tabla 2 muestran que la solución que contiene HPMC a un peso molecular de 260.000 presentó una fuerza de pulsos más alta que las soluciones que contienen CMC y HEC a pesos moleculares más altos (es decir, pesos moleculares de aproximadamente 700.000). Esto se cree que es atribuible al hecho de que HPMC está actuando tanto como un agente potenciador de la viscosidad como como un agente abrasivo transitorio y al hecho de que HPMC es mucho más efectiva que CMC o HEC como un agente abrasivo transitorio, según se analiza anteriormente.

**REIVINDICACIONES**

1. Una solución mejorada para retirar cataratas por medio de licuefractura, que comprende:  
 un agente potenciador de la viscosidad en una cantidad suficiente para incrementar el tiempo de residencia de la solución de licuefractura en la cámara de calentamiento de una pieza manual de licuefractura, cuando dicha solución se calienta en dicha cámara; y un vehículo conductor, oftálmicamente aceptable para dicho agente potenciador de la viscosidad.
2. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el vehículo oftálmicamente aceptable comprende una solución salina equilibrada.
3. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la solución tiene una osmolalidad de 200 to 400 mOsm/kg.
4. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la solución tiene una viscosidad desde mayor que 1 cps hasta 15 cps.
5. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la solución tiene una viscosidad desde 2 hasta 7 cps.
6. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente potenciador de la viscosidad está seleccionado del grupo que consiste en proteoglucanos, derivados de celulosa, colágeno y colágenos modificados, galactomananos, goma xantana, gomas de gelán, alginato, quitosanos, alcohol polivinílico y polímeros de carboxivinilo.
7. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente potenciador de la viscosidad es un derivado de celulosa.
8. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el derivado de celulosa está seleccionado del grupo que consiste en HPMC, CMC y HEC.
9. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el derivado de celulosa comprende HPMC.
10. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la HPMC tiene un peso molecular en el intervalo de 86.000 a 260.000.
11. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la solución comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un agente abrasivo transitorio, oftálmicamente aceptable.
12. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el agente abrasivo transitorio es un derivado de celulosa.
13. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el derivado de celulosa comprende HPMC.
14. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la HPMC tiene un peso molecular en el intervalo de 86.000 a 260.000.
15. Una solución de licuefractura mejorada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la solución comprende adicionalmente una cantidad de un agente generador de gases suficiente para potenciar la fuerza de pulsos de la solución tras la expulsión de la solución de una pieza manual de licuefractura.