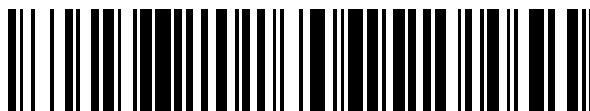


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 850**

51 Int. Cl.:

**C09B 67/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2011 E 11738602 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2576701**

54 Título: **Preparación para su uso en oftalmología y cirugía de la retina**

30 Prioridad:

**02.06.2010 DE 102010022567**

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

**11.07.2016**

73 Titular/es:

**FLUORON GMBH (100.0%)  
Magirus-Deutz-Straße 10  
89077 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**HAGEDORN, NADINE;  
RIZZO, STANISLAO y  
RODRIGUES, EDUARDO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 576 850 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

Preparación para su uso en oftalmología y cirugía de la retina

**Campo de la invención**

La invención se refiere a una preparación que contiene colorante para su uso en oftalmología y cirugía de la retina.

**5 Antecedentes de la invención**

El ojo de los vertebrados es un órgano importante y asimismo sensible. Si su capacidad funcional está limitada o está completamente ausente, entonces los animales en libertad a menudo ya no pueden sobrevivir. Aunque en el "vertebrado ser humano" la alteración de la capacidad visual ya no es de importancia vital, disponer de ojos sanos sí que significa disponer de una gran calidad de vida y autonomía. Debido a esto, las operaciones oculares que conservan la capacidad visual son cada vez más significativas.

Las posibilidades de tratamiento de enfermedades en el ojo, en particular la retina, como por ejemplo desprendimiento de retina o alteración de la retina, han aumentado enormemente en los últimos años. En la mayoría de los casos, una parte de un tratamiento de este tipo es la retirada operatoria del humor vítreo (vitrectomía). Para la retirada del humor vítreo se realizan tres pequeños cortes en la esclerótica del ojo, que llegan hasta la cámara posterior del ojo, en la que se encuentra el humor vítreo. Entonces pueden introducirse en el interior del ojo a través de los cortes los instrumentos de operación correspondientes. Durante la intervención se lava el campo operatorio, por regla general con solución salina, ya que esta es compatible con el agua del humor vítreo, de modo que puede tener lugar un intercambio de ambos líquidos sin problemas. Para que el ojo, debido a la pérdida de presión durante la succión del humor vítreo que proporciona la estabilidad, no pierda la forma y sufra daños secundarios, en lugar del humor vítreo se introduce un líquido sustitutivo en la cavidad, que mantiene la presión interna constante. Todos los medios interoperatorios utilizados en el interior del ojo, tales como disoluciones para infusión, disoluciones de lavado y aquellas disoluciones interoperatorias, que se introducen en el ojo para estabilizar la retina e impedir su curvatura y desprendimiento, tienen que ser fisiológicamente compatibles, ser fáciles de introducir y poder retirarse de nuevo fácilmente.

El documento WO 03/079927 propone el uso de alcanos perfluorados como líquido de recambio y preparación de taponamiento en el caso de intervenciones quirúrgicas en el ojo, en particular para intervenciones operatorias en la retina. Los alcanos perfluorados tienen la ventaja de que debido a su alta densidad, que en la mayoría de los casos se encuentra en un intervalo de desde 1,8 hasta 2,0 g/cm<sup>3</sup>, se acumulan especialmente en la parte inferior del humor vítreo y por consiguiente facilitan el tratamiento para el cirujano en la retina. A este respecto llenan la cavidad vítrea desde la retina posterior. Los alcanos perfluorados se caracterizan por una hidrofobicidad y lipofobicidad pronunciadas, es decir, no son solubles ni en aceite ni en agua y por tanto tampoco se mezclan con la sangre o líquidos corporales, de modo que mantienen una alta transparencia y siempre permiten ver el sitio de operación al cirujano sin enturbiarlo. Igualmente, los perfluoroalcanos no los absorbe el cuerpo y además tampoco se metabolizan. Ningún sistema enzimático presente en el cuerpo humano o animal puede disgregar y descomponer los alcanos perfluorados. Por tanto, los perfluoroalcanos son líquidos interoperatorios preferidos.

En los documentos DE-C1-19719280 y DE-A1-19536504 se usan en oftalmología entre otros también mezclas de alcanos parcialmente fluorados o perfluorados.

El documento RU-C2-2232001 (véase su resumen en la base de datos de Thomson Scientific, Londres) describe un procedimiento quirúrgico para el tratamiento de una forma grave de desprendimiento de retina, en el que se utiliza el colorante verde de indocianina y PFOS (sulfonato de perfluorooctano).

El tratamiento de desprendimientos de retina complicados se estructura por regla general de la siguiente manera: tras haber realizado la vitrectomía parcial o completa se aplica de nuevo la retina por medio de líquidos pesados, es decir perfluorocarbonos o perfluoroalcanos, como por ejemplo perfluorooctano o perfluorodecalina. Debido a la baja viscosidad puede instilarse con cánulas convencionales de desde 20 hasta 23 G directamente a través de la papila óptica. Debido a su alta densidad, los perfluorocarbonos se hunden hasta la retina posterior y llenan desde abajo lentamente la cavidad vítrea. Esta alta densidad convierte a los perfluorocarbonos en instrumentos intraoperatorios excelentes para las manipulaciones de la retina pendientes. Tras la intervención quirúrgica y la estabilización de la retina se succionan de nuevo el perfluorooctano o la perfluorodecalina de la cavidad vítrea y se sustituyen por taponamientos endoculares gaseosos o líquidos tradicionales. Por tanto, para no poner en peligro el éxito de la intervención operatoria, es importante retirar de nuevo el líquido interoperatorio, tal como los perfluoroalcanos, tras haberse realizado la operación completamente de la cavidad vítrea. Si quedan películas delgadas o pequeñas gotitas de alcano perfluorado en la retina, entonces esto puede conducir a efectos secundarios no deseados, tales como reacciones inflamatorias o deficiencias visuales secundarias. Debido a la alta transparencia de los perfluoroalcanos, a menudo es difícil eliminarlos completamente del sitio de operación. Además, debido a la buena miscibilidad es posible ajustar la coloración de la preparación individualmente para cada caso individual.

Por tanto, un objetivo es proporcionar una preparación para su uso en oftalmología, en particular en la cirugía de la retina, que facilite la intervención operatoria y evite daños secundarios. Además, un objetivo es proporcionar una

preparación que pueda usarse de manera segura, pueda introducirse de manera dirigida y además conlleve la ventaja de que pueda visualizarse sin enturbiar la visión sobre el campo operatorio, de modo que pueda realizarse fácilmente una comprobación de su presencia o ausencia.

5 El objetivo se alcanza mediante una preparación, tal como se define en la reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes contienen perfeccionamientos ventajosos.

Sorprendentemente se encontró que una preparación, que contiene al menos un alcano perfluorado, al menos un alcano semifluorado y al menos un colorante disuelto en el alcano semifluorado, seleccionándose el alcano semifluorado de compuestos de la siguiente fórmula



10 en la que  $R_F$  es un grupo perfluoroalquilo lineal o ramificado con de 3 a 20 átomos de carbono y  $R_H$  es un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, con de 1 a 20 átomos de carbono, presentando la cadena de carbonos en total de 4 a 30, preferiblemente de 8 a 20 átomos de carbono y ascendiendo la razón del alcano perfluorado con respecto al alcano semifluorado a de 95:5 a 5:95, es adecuada de manera óptima como líquido interoperatorio.

15 La preparación según la invención puede producirse fácilmente sin un gran esfuerzo técnico, pudiéndose obtener bien todos sus componentes. La preparación se caracteriza por una alta compatibilidad fisiológica y un bajo potencial de irritación y tiene una toxicidad suficientemente reducida, de manera que puede utilizarse en el sensible interior del ojo sin vacilar. Debido a la alta compatibilidad estructural del perfluoroalcano y el semifluoroalcano pueden producirse a partir de estos dos componentes mezclas en grandes intervalos, que se caracterizan por su homogeneidad y carácter monofásico. A este respecto, tanto el perfluoroalcano como el semifluoroalcano puede ser  
20 en cada caso a su vez una mezcla de perfluoroalcanos o semifluoroalcanos. La transparencia de la preparación no se ve perjudicada negativamente, ya que los perfluoroalcanos y los alcanos semifluorados pueden mezclarse entre sí de manera homogénea en cualquier razón y la mezcla de la preparación es monofásica y transparente, y sorprendentemente también sigue siendo transparente en el caso de añadir un colorante según la invención.

25 Además, mediante la combinación según la invención de alcano perfluorado con alcano semifluorado puede ajustarse de manera óptima la densidad de la preparación. Eso es fundamental, ya que la densidad de algunos perfluoroalcanos se considera demasiado elevada, y en el caso de usarlos se ejercería demasiada presión sobre la retina, que entonces puede sufrir daños. Una alta densidad de la preparación, es decir una densidad de más de  $1,33 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente de más de  $1,5 \text{ g/cm}^3$  y en particular de más de  $1,7 \text{ g/cm}^3$  es preferible según la invención, ya que esto garantiza un rápido hundimiento de la preparación sobre la retina y acelera la estabilización y  
30 con ello la intervención operatoria. Por otro lado, una densidad en este intervalo tampoco es tan alta, como para que la retina se dañe por una presión demasiado elevada. La densidad de las disoluciones puede determinarse a temperatura ambiente ( $20\text{-}25^\circ\text{C}$ ) por ejemplo por medio del método de los cuerpos vibratorios.

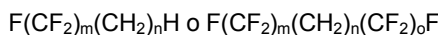
35 Los alcanos perfluorados no pueden colorearse directamente debido a sus propiedades físicas, por tanto, según la invención se proporciona una preparación que permita una coloración de los perfluoroalcanos, al combinarse al menos un alcano perfluorado con al menos un alcano semifluorado y un colorante disuelto en el mismo. Se obtiene una disolución monofásica, coloreada. Esto es atribuible tanto a la solubilidad de la sustancia colorante en el alcano semifluorado como a la solubilidad del alcano semifluorado en el perfluoroalcano y es fundamental para la preparación según la invención.

40 La coloración de la preparación es importante para poder comprobar, durante el lavado de dicha preparación interoperatoria, si también se han lavado completamente todos los restos de la preparación. Los restos que queden podrían por otra parte conducir a irritaciones o inflamaciones y en casos graves al desprendimiento de retina. La preparación según la invención posibilita, debido a sus propiedades físicas, y en particular a su cualidad inerte desde el punto de vista químico, fisiológico y biológico y a su densidad, con ello una estabilización óptima de la retina antes, durante o tras la intervención operatoria en el interior del ojo, es decir en particular antes de la introducción  
45 del taponamiento del humor vítreo. Posibilita al mismo tiempo una retirada sin restos de la misma del interior del ojo, con lo que se previenen o se evitan daños secundarios tras la operación. Dado que los componentes contenidos en la preparación según la invención disponen de una alta estabilidad química y física, la preparación también puede esterilizarse bien, lo que es importante para no provocar daños en el interior del ojo debido a gérmenes.

50 Por una preparación interoperatoria en el sentido de la invención se entiende un líquido, que sirve para la estabilización de la retina antes, durante o después de una intervención operatoria, es decir, por ejemplo tras la succión del humor vítreo para impedir la curvatura o el desprendimiento completo de la retina antes de la introducción del taponamiento del humor vítreo en la cavidad vítrea del ojo.

55 Los alcanos semifluorados se conocen en oftalmología y se describen, por ejemplo, en el documento EP 0 859 751, a cuyo contenido se hace referencia expresamente en este punto. Por el término alcanos semifluorados se entienden en general compuestos, que presentan un bloque de un alcano lineal o ramificado saturado y uno o dos bloques de un alcano perfluorado. Por consiguiente, los alcanos semifluorados usados según la invención presentan una estructura en bloques, en la que hay bloques de restos alquilo perfluorados en la proximidad de restos alquilo saturados no fluorados. Por tanto, los alcanos semifluorados lineales tienen la siguiente estructura de dos bloques o

de tres bloques:



5 en la que m y o son en cada caso números enteros de desde 3 hasta 20, preferiblemente desde 3 hasta 8 y n es un número entero de desde 1 hasta 20, preferiblemente desde 4 hasta 8, ascendiendo la longitud total de la cadena de carbonos a de 4 a 30, preferiblemente de 8 a 20 átomos de carbono. Los alcanos semifluorados se nombran con frecuencia de manera abreviada con el número de los átomos de C que portan F y que portan H, por ejemplo F6H6 para  $C_6F_{13}C_6H_{13}$  o perfluorohexilhexano.

10 Los alcanos semifluorados ramificados, además de los componentes estructurales mencionados anteriormente, también pueden presentar en la parte perfluorada unidades FCX adicionales y en la parte de alcano unidades HCY adicionales, siendo X a su vez un resto perfluoroalquilo y presentando preferiblemente de 1 a 8 y de manera especialmente preferible de 2 a 4 átomos de carbono y siendo Y un resto alquilo con preferiblemente de 1 a 8 y de manera especialmente preferible de 2 a 4 átomos de carbono. De la misma manera, los grupos  $F_3C$  y  $H_3C$  marginales pueden estar sustituidos por  $FCX_2$  o  $F_2CX$  o grupos  $HCY_2$  o grupos  $H_2CY$ , presentando X e Y una estructura tal como la explicada anteriormente. Al igual que para los alcanos semifluorados lineales, también es aplicable para los alcanos semifluorados ramificados que la suma de átomos de carbono preferiblemente no supera los 20. Mediante tales modificaciones pueden producirse alcanos semifluorados individuales, que pueden variar según el campo de aplicación. Debido a la parte de alquilo no sustituida, los alcanos semifluorados se caracterizan por una lipofiliidad de reducida a media, es decir, que pueden disolverse en disolventes lipófilos adecuados o disolver en sí mismos componentes lipófilos. Esto es fundamental para la presente invención, ya que sólo debido a esta lipofiliidad es posible conferir color a la preparación según la invención mediante la disolución de la sustancia colorante igualmente lipófila.

20 Los alcanos semifluorados son en sí mismos líquidos transparentes, que son fisiológicamente compatibles, pueden obtenerse en el mercado y no tóxicos. Además se caracterizan por un bajo potencial de irritación. Son inertes, es decir no reaccionan con los líquidos corporales y las células presentes en el sitio de operación, y tampoco se metabolizan y por tanto pueden utilizarse de manera óptima como componente en líquidos interoperatorios en la cirugía de la retina.

30 Los alcanos perfluorados, en el sentido de la invención, son alcanos lineales, ramificados o cíclicos saturados con enlaces C-F. El experto en la técnica conoce perfluoroalcanos adecuados, por ejemplo, por el documento WO 03/079927 y estos comprenden preferiblemente aquellos con de 4 a 20 y de manera especialmente preferible de 4 a 12 átomos de carbono, por ejemplo  $C_4F_{10}$ ,  $C_5F_{12}$ ,  $C_6F_{14}$ ,  $C_7F_{16}$ ,  $C_8F_{18}$ ,  $C_9F_{20}$ ,  $C_{10}F_{22}$  o  $C_{10}F_{22}$ ,  $C_{11}F_{24}$  o  $C_{12}F_{26}$  o mezclas de los mismos. Se prefieren especialmente la perfluorodecalina y el perfluorooctano. También son adecuadas mezclas de isómeros y/o mezclas de perfluoroalcanos con diferente longitud de cadena, por ejemplo una mezcla de perfluoroheptano, perfluorooctano y perfluorononano. Según la invención son adecuados los perfluoroalcanos líquidos, que presentan un alto índice de refracción y una alta transparencia y se caracterizan además por una viscosidad, que hace que puedan introducirse fácilmente en la cavidad vítrea y retirarse de nuevo de la misma. Esto es importante para no dejar ningún daño durante la intervención operatoria, por ejemplo, en la esclerótica del ojo, a través de la que debe introducirse el líquido interoperatorio, lo que tiene lugar preferiblemente por medio de una aguja muy fina de calibre desde 20 hasta 23 o incluso 25.

40 Los perfluoroalcanos se utilizan en la cirugía de la retina debido a su alta densidad y cualidad inerte. Sin embargo, los perfluoroalcanos no pueden mezclarse con otras sustancias útiles debido a su hidrofobicidad y lipofobicidad pronunciadas. Como ya se ha expuesto, se requiere un alto porcentaje de alcano perfluorado para llevar la densidad de la preparación hasta un valor, de modo que la preparación se hunda completamente y sin un retardo de tiempo considerable sobre la retina y estabilice con ello de manera óptima la retina. Para conseguir este efecto positivo, es necesario que la razón de mezclado ascienda, en volumen, a de 95:5 a 5:95 de perfluoroalcano con respecto a alcano semifluorado. Cuando mayor sea el porcentaje de perfluoroalcano, mayor será la densidad de la preparación total y más rápidamente y de manera más completa se hundirá la preparación sobre la retina en el interior del ojo y la estabilizará. Es decir, la razón de mezclado se selecciona de tal manera que se consiguen las propiedades positivas mencionadas anteriormente de la composición total. Sin embargo es necesario un determinado porcentaje de alcano semifluorado para proporcionar la coloración de la preparación según la invención. Mediante ensayos rutinarios, el experto en la técnica puede averiguar la razón óptima en función de los componentes usados.

55 Los perfluoroalcanos y los alcanos semifluorados (SFA) se mezclan en cualquier razón, por tanto la selección de los compuestos que deben mezclarse en cada caso no es crítica, siempre que sean líquidos a temperatura ambiente (es decir a aproximadamente 25°C) y a la temperatura corporal (es decir a aproximadamente 37°C). Combinaciones preferidas son perfluoroalcanos con 8 ó 10 átomos de carbono con alcanos semifluorados con de 8 a 16 átomos de carbono. Se obtienen mezclas ventajosas, por ejemplo, a partir de perfluorodecalina y/o perfluorooctano con  $C_4F_9C_5H_{11}$ ,  $C_6F_{13}C_6H_{13}$  y/o  $C_6F_{13}C_8H_{17}$ .

Preferiblemente, el porcentaje de alcano semifluorado asciende a del 5 al 60% en volumen con respecto al volumen total de la preparación según la invención, preferiblemente del 7 al 50% en volumen, más preferiblemente del 10 al 40% en volumen y de manera especialmente preferible del 10 al 30% en volumen. Si el porcentaje de alcano

semifluorado se encuentra en el intervalo indicado, entonces puede disolverse en el mismo una cantidad suficiente de sustancia colorante, de modo que la preparación según la invención presenta en total una intensidad cromática que puede verse bien visualmente, que puede apreciarse bien en el sitio de aplicación. Por regla general, un porcentaje de menos del 5% en volumen no es suficiente para conseguir una coloración suficiente. En el caso de porcentajes de más del 60% en volumen de alcano semifluorado, la densidad de la preparación total disminuye hasta un valor, en el que la preparación posiblemente ya no puede estabilizar la retina de manera suficiente en su sitio. La preparación flota en la cavidad vítrea y existe el riesgo de que durante el lavado por encima del espacio de operación simplemente también se lave.

Otro componente fundamental para la invención adicional es un colorante como sustancia colorante, que se disuelve en el alcano semifluorado. Por colorantes se entienden en general sustancias, que a diferencia de los pigmentos se disuelven en disolventes. Además, por colorantes o sustancias colorantes se entienden, en el sentido de la invención, aquellas sustancias que reflejan luz en la región de longitud de onda visible, es decir desde aproximadamente 350 hasta 750 nm, y/o pueden excitarse mediante la excitación por medio de energía por ejemplo en forma de calor o luz para reflejar luz de una longitud de onda en la región de longitud de onda visible.

Para la presente invención son adecuados colorantes al disolvente y colorantes grasos, siempre que sean solubles en los alcanos semifluorados usados según la invención y sean fisiológicamente compatibles. Se denomina "colorante al disolvente" a una sustancia, que dispone de color propio en la región espectral visible de la luz y es soluble en disolventes lipófilos apróticos. Se caracteriza en la mayoría de los casos por una estructura de base igualmente lipófila y por tanto también es muy soluble en los alcanos semifluorados usados según la invención. Se denominan colorantes grasos habitualmente a los colorantes solubles en grasa o aceite, es decir colorante que se disuelven en disolvente lipófilos. Ejemplos de un colorante graso son colorantes de la clase Sudán, como por ejemplo Sudán I, Sudán II, Sudán III y Sudán IV.

El colorante usado según la invención puede ser un colorante fluorescente, es decir, un colorante, que tras el efecto de energía, en particular en forma de calor o luz, en general radiación, se excita para emitir luz en la región espectral visible y entonces fluoresce. También en el caso de los colorantes fluorescentes es fundamental una solubilidad suficiente en el alcano semifluorado, ya que de lo contrario no puede conseguirse ninguna coloración de la preparación total según la invención.

Según la invención se tienen en cuenta aquellos colorantes que se disuelven en alcanos semifluorados en tal medida, que la disolución está coloreada de manera visible. A este respecto, por "coloreada de manera visible" se entiende que a simple vista puede reconocerse que la disolución presenta un color, por ejemplo cuando se observa delante de un fondo blanco. Por "disolver" se entiende que se disuelve de manera homogénea al menos tanto de la sustancia colorante a temperatura ambiente en el alcano semifluorado, que se consigue una coloración suficiente de la preparación en total y no se produce la formación de una segunda fase. En la práctica se disuelve tanta sustancia colorante en alcano semifluorado, hasta que tras el mezclado con la cantidad deseada de alcano perfluorado se consigue una intensidad de color suficiente de la preparación total a la temperatura en el sitio de operación (por regla general aproximadamente de 35 a 37°C). Dado que no existen límites con respecto a la miscibilidad, la razón puede ajustarse en cada caso de manera óptima, es decir la intensidad de color puede adaptarse individualmente al sitio de aplicación, cirujano, condiciones de luz, etc. La intensidad de color puede variarse variando el porcentaje de colorante, que está disuelto en el alcano semifluorado, y/o variando el porcentaje de alcano semifluorado coloreado en la preparación total. Los posibles porcentajes no disueltos de sustancia colorante tienen que eliminarse por filtración antes del procesamiento adicional de la preparación según la invención. La intensidad de color puede determinarse fácilmente con medios conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo por medio de espectroscopía UV-VIS u otros procedimientos fotométricos adecuados.

En principio puede usarse cualquier colorante soluble en el alcano semifluorado, si no es tóxico en la concentración empleada y dispone de una biocompatibilidad suficiente, de cualidad inerte desde el punto de vista fisiológico y químico y de un bajo potencial de irritación, de modo que el tejido no se dañe durante la intervención operatoria. La solubilidad de la sustancia colorante usada según la invención es tan alta a la temperatura que predomina en el sitio de operación, que no se produce la formación de una segunda fase, por ejemplo por la precipitación de la sustancia colorante.

Preferiblemente se usa un colorante tal, que con la menor cantidad posible todavía proporciona una coloración visible. Ejemplos de colorantes especialmente adecuados, pero no limitados a los mismos, en el sentido de la invención son los colorantes, seleccionados del grupo que consiste en: Azul Solvente 36, Azul Solvente 35, Verde Solvente 5, Violeta Solvente 13, Azul Solvente 8, Azul Solvente 18, Azul Solvente 63, Verde Solvente 3, Verde Solvente 7, Violeta Solvente 10, Violeta Solvente 12, Violeta Solvente 26, Rojo Solvente 27, Amarillo Solvente 56, Verde Solvente 3, Amarillo Solvente 33, Rojo Solvente 19, Rojo Solvente 1, Amarillo Solvente 16, prefiriéndose Azul Solvente 36, Azul Solvente 35, Verde Solvente 5, Violeta Solvente 13, así como Sudán I a IV debido a su compatibilidad fisiológica y propiedades de disolución realmente buenas en alcanos semifluorados. También pueden usarse mezclas de colorantes, por ejemplo cuando debe conseguirse un tono de color especial. Preferiblemente, para la preparación se usa en cada caso solo un colorante.

El colorante según la invención se usa en una cantidad, que produce una coloración suficiente. La cantidad

5 adecuada en cada caso depende del colorante usado en cada caso y puede determinarse de manera sencilla por parte del experto en la técnica con ensayos rutinarios. Por regla general, en particular en el caso de los colorantes mencionados anteriormente como preferidos, es suficiente una cantidad de menos de 0,08 g/l, para obtener una coloración suficientemente visible de la preparación. Preferiblemente se utiliza el colorante en una cantidad de desde 0,08 hasta 0,001 g/l, más preferiblemente de 0,07 a 0,003 g/l, por ejemplo de 0,06 g/l (=0,006%) a 0,006 g/l (=0,0006%). A este respecto, las cantidades indicadas en cada caso se refieren al peso total de la preparación terminada.

10 La preparación según la invención puede contener, además de los componentes descritos anteriormente, además componentes con efecto farmacológico tales como sustancias con efecto antibiótico, por ejemplo ciclosporina, glucocorticoides tales como triamcinolona, dexametasona o principios activos tales como indometacina, colchicina, heparina y agentes citostáticos. Además pueden añadirse a la mezcla antioxidantes liposolubles tales como luteína, zeaxantina, vitamina E.

15 La producción de la preparación según la invención puede tener lugar mezclando de manera homogénea la sustancia colorante en la cantidad prevista de alcano semifluorado con la ayuda de un aparato de agitación adecuado y añadiendo a continuación el perfluoroalcano. La preparación se conserva durante la noche a temperatura ambiente en un recipiente cerrado y se filtra antes del procesamiento adicional. La preparación según la invención puede mezclarse individualmente para cada intervención. Preferiblemente se proporciona una disolución mezclada previamente, de manera especialmente preferible en forma de una disolución para infusión.

20 La preparación según la invención es adecuada de manera ideal para su uso en oftalmología, en particular en la cirugía de la retina, y es especialmente adecuada en vitrectomía o para intervenciones quirúrgicas en relación con desprendimiento de retina.

Por tanto, también es objeto de la invención el uso de la preparación según la invención en oftalmología, en la cirugía de la retina, en particular para vitrectomía o intervenciones quirúrgicas en relación con desprendimiento de retina.

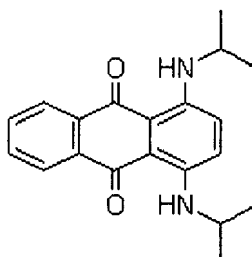
25 **Ejemplos**

Siempre que no se indique lo contrario, los datos de cantidades para el colorante se refieren a partes en peso con respecto al volumen total de la preparación. Los datos de cantidades para los disolventes son en % en volumen y se refieren al volumen total. Para la coloración se utilizaron disoluciones de base de colorante, que contenían en cada caso un colorante específico en una concentración de 0,06 g/l en alcano semifluorado. De estas disoluciones de base se tomaron entonces para la producción de las disoluciones de los ejemplos en cada caso los porcentajes en volumen indicados en las tablas y se mezclaron con perfluoroalcano en la cantidad indicada.

Ejemplo 1

Colorante	Contenido de alcano semifluorado C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Contenido de alcano perfluorado perfluorooctano	Concentración de colorante en g/l	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
Azul Solvente 36	10% en volumen	90% en volumen	0,006	1,71	tenue
Azul Solvente 36	20% en volumen	80% en volumen	0,012	1,66	suave
Azul Solvente 36	30% en volumen	70% en volumen	0,018	1,62	media
Azul Solvente 36	60% en volumen	40% en volumen	0,036	1,58	intensa

Colorante



35 Azul Solvente 36

Fórmula: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 322,41

Perfluorooctano: Punto de ebullición: 105°C

Presión de vapor: 18,5 mbar a 25°C

A partir del alcano semifluorado y el colorante se produjo mediante mezclado con un agitador de paletas una disolución homogénea, que a continuación se mezcló de manera homogénea con el alcano perfluorado. Se determinó la densidad de las disoluciones a temperatura ambiente (20°C) por medio del método de los cuerpos vibratorios. En este sentido se usó el densímetro DA-100M de la empresa Mettler-Toledo.

Se llenó simplemente una jeringuilla con una cánula de calibre 25 con la preparación y se vació de nuevo la misma. Fue estable durante un tiempo de almacenamiento de 42 horas a 120°C, lo que corresponde a un tiempo de almacenamiento en las condiciones ambientales de aproximadamente 3 años y 8 meses (teniendo en cuenta la ecuación de van't Hoff una velocidad de reacción de una hora a 100°C (reflujo de una disolución acuosa) corresponde a aproximadamente 32 días a 20°C). Tras este tiempo, la disolución no mostraba visualmente ningún cambio bajo el microscopio, es decir ni separación ni turbidez. Igualmente, la preparación pudo esterilizarse sin cambios fundamentales visualmente apreciables mediante esterilización por medio de filtros estériles con un tamaño de poro de 0,2 µm.

Ejemplo 2

Colorante	Contenido de alcano semifluorado C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Contenido de alcano perfluorado perfluorodecalina	Concentración de colorante en g/l	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
Azul Solvente 36	10% en volumen	90% en volumen	0,006	1,86	tenue
Azul Solvente 36	20% en volumen	80% en volumen	0,012	1,80	suave
Azul Solvente 36	30% en volumen	70% en volumen	0,018	1,73	media
Azul Solvente 36	60% en volumen	40% en volumen	0,036	1,67	intensa

Perfluorodecalina: Punto de ebullición: 142°C

Presión de vapor: 8 mbar a 25°C

Dichos componentes se formularon como en el ejemplo 1 para dar una preparación coloreada transparente. La densidad se determinó como en el ejemplo 1.

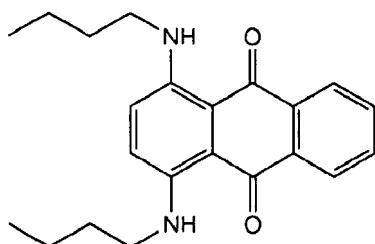
Se llenó una jeringuilla con una cánula de calibre 25 con la preparación y se vació de nuevo la misma. Fue estable durante un tiempo de almacenamiento de 42 horas a 120°C. Tras este tiempo, la disolución no mostraba visualmente ningún cambio bajo el microscopio, es decir ni separación ni turbidez. Se esterilizó la preparación por medio de calor seco a una temperatura de 135°C durante 5 horas, no cambiando de manera visualmente apreciable.

Ejemplo 3

Colorante	Contenido de alcano semifluorado C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Contenido de alcano perfluorado perfluorooctano	Concentración de colorante en g/l	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
Azul Solvente 35	10% en volumen	90% en volumen	0,006	1,71	ninguna
Azul Solvente 35	20% en volumen	80% en volumen	0,012	1,66	suave
Azul Solvente 35	30% en volumen	70% en volumen	0,018	1,62	media
Azul Solvente 35	60% en volumen	40% en volumen	0,036	1,58	intensa

Colorante

Azul Solvente 35



A partir del alcano semifluorado y el colorante se produjo mediante mezclado con un agitador de paletas una disolución homogénea, que a continuación se mezcló de manera homogénea con el alcano perfluorado. Se determinó la densidad de las disoluciones a temperatura ambiente (20°C) por medio del método de los cuerpos vibratorios. En este sentido se usó el densímetro DA-100M de la empresa Mettler-Toledo.

Se llenó simplemente una jeringuilla con una cánula de calibre 25 con la preparación y se vació de nuevo la misma. Fue estable durante un tiempo de almacenamiento de 42 horas a 120°C, no mostraba visualmente ningún cambio bajo el microscopio, es decir ni separación ni turbidez. Igualmente, la preparación pudo esterilizarse sin cambios fundamentales visualmente apreciables mediante esterilización por medio de filtros estériles con un tamaño de poro de 0,2 µm.

5

Ejemplo 4

Colorante	Contenido de alcano semifluorado C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Contenido de alcano perfluorado perfluorodecalina	Concentración de colorante en g/l	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
Azul Solvente 35	10% en volumen	90% en volumen	0,006	1,86	tenue
Azul Solvente 35	20% en volumen	80% en volumen	0,012	1,80	suave
Azul Solvente 35	30% en volumen	70% en volumen	0,018	1,73	media
Azul Solvente 35	60% en volumen	40% en volumen	0,036	1,67	intensa

Dichos componentes se formularon como en el ejemplo 1 para dar una preparación coloreada transparente. La densidad se determinó como en el ejemplo 1.

Se llenó una jeringuilla con una cánula de calibre 25 con la preparación y se vació de nuevo la misma. Fue estable durante un tiempo de almacenamiento de 42 horas a 120°C. Tras este tiempo, la disolución no mostraba visualmente ningún cambio bajo el microscopio, es decir ni separación ni turbidez. Se esterilizó la preparación por medio de calor seco a una temperatura de 135°C durante 5 horas, no cambiando de manera visualmente apreciable.

10

Ejemplo 5

Colorante	Contenido de alcano semifluorado C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Contenido de alcano perfluorado perfluorooctano	Concentración de colorante en g/l	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
Violeta Solvente 13	10% en volumen	90% en volumen	0,006	1,71	tenue
Violeta Solvente 13	20% en volumen	80% en volumen	0,012	1,66	suave
Violeta Solvente 13	30% en volumen	70% en volumen	0,018	1,62	media
Violeta Solvente 13	60% en volumen	40% en volumen	0,036	1,58	intensa

A partir del alcano semifluorado y el colorante se produjo mediante mezclado con un agitador de paletas una disolución homogénea, que a continuación se mezcló de manera homogénea con el alcano perfluorado. Se determinó la densidad de las disoluciones a temperatura ambiente (20°C) por medio del método de los cuerpos vibratorios. En este sentido se usó el densímetro DA-100M de la empresa Mettler-Toledo.

15

Se llenó simplemente una jeringuilla con una cánula de calibre 25 con la preparación y se vació de nuevo la misma. Fue estable durante un tiempo de almacenamiento de 42 horas a 120°C, no mostraba visualmente ningún cambio bajo el microscopio, es decir ni separación ni turbidez. Igualmente, la preparación pudo esterilizarse sin cambios fundamentales visualmente apreciables mediante esterilización por medio de filtros estériles con un tamaño de poro de 0,2 µm.

20

Ejemplo 6

Colorante	Contenido de alcano semifluorado C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Contenido de alcano perfluorado perfluorodecalina	Concentración de colorante en g/l	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
Violeta Solvente 13	10% en volumen	90% en volumen	0,006	1,86	tenue
Violeta Solvente 13	20% en volumen	80% en volumen	0,012	1,80	suave
Violeta Solvente 13	30% en volumen	70% en volumen	0,018	1,73	media
Violeta Solvente 13	60% en volumen	40% en volumen	0,036	1,67	intensa

A partir del alcano semifluorado y el colorante se produjo mediante mezclado con un agitador de paletas una disolución homogénea, que a continuación se mezcló de manera homogénea con el alcano perfluorado. Se determinó la densidad de las disoluciones a temperatura ambiente (20°C) por medio del método de los cuerpos vibratorios. En este sentido se usó el densímetro DA-100M de la empresa Mettler-Toledo.

25

Se llenó simplemente una jeringuilla con una cánula de calibre 25 con la preparación y se vació de nuevo la misma. Fue estable durante un tiempo de almacenamiento de 42 horas a 120°C, no mostraba visualmente ningún cambio bajo el microscopio, es decir ni separación ni turbidez. Igualmente, la preparación pudo esterilizarse sin cambios fundamentales visualmente apreciables mediante calentamiento hasta 135°C durante 5 horas.

30

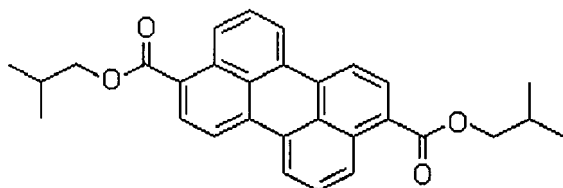


Ejemplo 7

Colorante	Contenido de alcano semifluorado C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Contenido de alcano perfluorado perfluorooctano	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
Verde Solvente 5	30% en volumen	70% en volumen	1,62	media
Verde Solvente 5	60% en volumen	40% en volumen	1,58	media

Colorante: Verde Solvente 5 (Keyplast Yellow Green 7G)

3,9-Perilenodocarboxilato de diisobutilo → colorante fluorescente



5 Fórmula: C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>      Peso molecular: 452,54

Perfluorooctano F6H8

Se produjo una preparación con el colorante fluorescente Verde Solvente 5. Para ello, dichos componentes se formularon como en el ejemplo 1 para dar una preparación coloreada transparente. La densidad se determinó como en el ejemplo 1.

10 Se llenó una jeringuilla con una cánula de calibre 25 con la preparación y se vació de nuevo la misma. Fue estable durante un tiempo de almacenamiento de 42 horas a 120°C. Tras este tiempo, la disolución no mostraba visualmente ningún cambio bajo el microscopio, es decir ni separación ni turbidez. Pudo esterilizarse la preparación sin cambios fundamentales visualmente apreciables mediante esterilización por medio de filtros estériles con un tamaño de poro de 0,2 μm.

15 Ejemplo 8

Colorante	Contenido de alcano semifluorado C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Contenido de alcano perfluorado perfluorodecalina	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
Verde Solvente 5	30% en peso	70% en peso	1,74	media
Verde Solvente 5	60% en peso	40% en peso	1,68	media

Se produjo una preparación con el colorante fluorescente Verde Solvente 5. Para ello, dichos componentes se formularon como en el ejemplo 1 para dar una preparación coloreada transparente. La densidad se determinó como en el ejemplo 1.

20 Se llenó una jeringuilla con una cánula de calibre 25 con la preparación y se vació de nuevo la misma. Fue estable durante un tiempo de almacenamiento de 42 horas a 120°C. Tras este tiempo, la disolución no mostraba visualmente ningún cambio bajo el microscopio, es decir ni separación ni turbidez. Se esterilizó la preparación por medio de calor seco a una temperatura de 135°C durante 5 horas, no cambiando de manera visualmente apreciable.

Ejemplo 9

Colorante	Contenido de alcano semifluorado C <sub>4</sub> F <sub>9</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Contenido de alcano perfluorado perfluorodecalina	Concentración de colorante en g/l	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
Violeta Solvente 13	10% en volumen	90% en volumen	0,006	1,86	tenue

25 Se produjo una preparación con el colorante Violeta Solvente 13. Para ello, dichos componentes se formularon como en el ejemplo 1 para dar una preparación coloreada transparente. La densidad se determinó como en el ejemplo 1.

Ejemplo 10

Colorante	Contenido de alcano	Contenido de alcano	Concentración de colorante	Densidad [g/cm <sup>3</sup> ]	Intensidad de color
-----------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------------------------------	---------------------

## ES 2 576 850 T3

	semifluorado C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	perfluorado perfluorodecalina	en g/l		
Violeta Solvente 13	10% en volumen	90% en volumen	0,006	1,87	tenue

Se produjo una preparación con el colorante Violeta Solvente 13. Para ello, dichos componentes se formularon como en el ejemplo 1 para dar una preparación coloreada transparente. La densidad se determinó como en el ejemplo 1.

## REIVINDICACIONES

1. Preparación para su uso en oftalmología o cirugía de la retina que contiene al menos un alcano perfluorado, al menos un alcano semifluorado y al menos una sustancia colorante disuelta en el alcano semifluorado, seleccionándose el alcano semifluorado de:
 

5  $R_F R_H$  o  $R_F R_H R_F$

en los que  $R_F$  es un grupo perfluoroalquilo lineal o ramificado con de 3 a 20 átomos de carbono y  $R_H$  es un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, con de 1 a 20 átomos de carbono, ascendiendo la longitud de cadena total a de 4 a 30 átomos de carbono y ascendiendo la razón del alcano perfluorado con respecto al alcano semifluorado, en volumen, a de 95:5 a 5:95.
- 10 2. Preparación para su uso según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia colorante es un colorante al disolvente o colorante graso.
3. Preparación para su uso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el colorante es un colorante al disolvente, seleccionado del grupo que consiste en: Azul Solvente 36, Azul Solvente 35, Verde Solvente 5, Violeta Solvente 13, Azul Solvente 8, Azul Solvente 18, Azul Solvente 63, Verde Solvente 3, Verde Solvente 7, Violeta Solvente 10, Violeta Solvente 12, Violeta Solvente 26, Rojo Solvente 27, Amarillo Solvente 56, Verde Solvente 3, Amarillo Solvente 33, Rojo Solvente 19, Rojo Solvente 1, Amarillo Solvente 16.
- 15 4. Preparación para su uso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el colorante es un colorante graso, seleccionado del grupo que consiste en: Sudán I, Sudán II, Sudán III, Sudán IV.
5. Preparación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el colorante fluoresce, refleja la luz en la región de longitud de onda visible o puede excitarse mediante la excitación por medio de energía para reflejar luz de una longitud de onda en la región de longitud de onda visible.
- 20 6. Preparación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el colorante en la preparación terminada está contenido en una cantidad de desde 0,08 hasta 0,001 g/l, más preferiblemente de 0,07 a 0,003 g/l, por ejemplo de 0,06 g/l a 0,006 g/l.
- 25 7. Preparación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el perfluoroalcano se selecciona del grupo que consiste en:  $C_4F_{10}$ ,  $C_5F_{12}$ ,  $C_6F_{14}$ ,  $C_7F_{16}$ ,  $C_8F_{18}$ ,  $C_9F_{20}$  y  $C_{10}F_{22}$ .
8. Preparación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, presentando la preparación una densidad de más de 1 g/cm<sup>3</sup>, midiéndose la densidad a una temperatura ambiente de 20-25°C.
9. Preparación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la preparación presenta una densidad de más de 1,33 g/cm<sup>3</sup> y preferiblemente de más de 1,5 g/cm<sup>3</sup>, midiéndose la densidad a una temperatura ambiente de 20-25°C.
- 30 10. Preparación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la cantidad de alcano semifluorado asciende a del 5 al 60% en volumen, preferiblemente del 10 al 40, y de manera especialmente preferible del 10 al 20% en volumen con respecto al volumen total de la preparación.
- 35 11. Preparación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, que contiene además un componente con efecto farmacológico o antioxidante liposoluble.
12. Preparación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores para su uso en oftalmología o cirugía de la retina, en particular para vitrectomía o intervenciones quirúrgicas en relación con desprendimiento de retina.
- 40 13. Preparación para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como líquido de infusión en la cirugía de la retina.
14. Procedimiento para la producción de una preparación según una de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende mezclar de manera homogénea la sustancia colorante con un alcano semifluorado y añadir un perfluoroalcano.
- 45 15. Procedimiento según la reivindicación 14, que comprende además conservar la preparación y filtrar la preparación antes del procesamiento adicional.