

(11) Número de Publicação: **PT 954341 E**

(51) Classificação Internacional:
A61L 27/54 (2006.01) **A61F 2/16** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1997.12.15	(73) Titular(es): IOLTECHNOLOGIE-PRODUCTION 10, AVENUE PAUL LANGEVIN 17180 PERIGNY FR
(30) Prioridade(s): 1996.12.13 FR 9615356	
(43) Data de publicação do pedido: 1999.11.10	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.02.28 005/2007	(72) Inventor(es): JEAN-MARC AIACHE FR GILBERT SERPIN FR SAID EL MESKI FR PHILIPPE TOURRETTE FR
	(74) Mandatário: MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA RUA ARCO DA CONCEIÇÃO, N.º 3, 1º ANDAR 1100-028 LISBOA PT

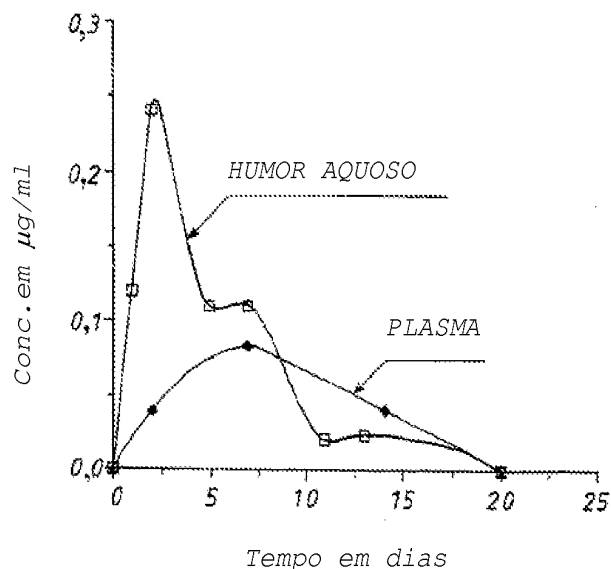
(54) Epígrafe: **LENTE INTRA-OCULAR CONTENDO UM MEDICAMENTO QUE SE LIBERTA.**

(57) Resumo:

RESUMO

LENTE INTRA-OCULAR CONTENDO UM MEDICAMENTO QUE SE LIBERTA

A lente intra-ocular de acordo com a invenção, em matéria dura ou flexível, destinada a ser implantada no olho de um sujeito, nomeadamente para substituir um cristalino defeituoso no decurso de uma operação cirúrgica, realiza-se num polímero tendo uma dada taxa de hidrofília que contém, disperso na sua massa, um produto medicamentoso com efeitos apropriados às circunstâncias da operação, nomeadamente inibição pelo menos parcial das reacções pós-operatórias do olho, estando a associação do polímero e do produto medicamentoso apta a libertar progressivamente o produto no humor aquoso. A figura anexada mostra a evolução do teor em indometacina do humor aquoso e do plasma de um coelho ao qual se implantou uma lente em poli-HEMA contendo na sua massa esse anti-inflamatório. Clinicamente, as reacções inflamatórias tinham desaparecido antes do segundo dia.



DESCRIÇÃO

LENTE INTRA-OCULAR CONTENDO UM MEDICAMENTO QUE SE LIBERTA

A invenção refere-se a uma lente destinada a ser implantada no olho de um sujeito, para substituir um cristalino defeituoso no decurso de uma operação cirúrgica, lente que se realiza num polímero hidrófilo.

Essas lentes, ditas lentes intra-oculares, em abreviatura "LIO", ou cristalinos artificiais, são largamente utilizadas nomeadamente para remediar a opacificação do cristalino dito áfaco.

O sucesso dessas intervenções necessita, tendo em conta o próprio acto cirúrgico, bem como a natureza dos produtos utilizados, da administração concomitante de diversos medicamentos para limitar e atenuar os riscos de inflamação.

O tratamento correspondente compreende a instilação (2 a 4 vezes por dias, por vezes mais) no olho, de medicamentos adaptados, nomeadamente anti-inflamatórios, durante um período de tempo prolongado, indo até um mês.

Dado que as membranas externas do olho, córnea e esclerótica, representam barreiras à passagem dos produtos medicamentosos, somos levados a administrar medicamentos de posologia muito mais elevada, sendo os excedentes perdidos ou, o que é mais grave, drenados pelo líquido lacrimal para passar em seguida para a circulação sistémica e portanto aumentar os efeitos indesejáveis e tóxicos.

A invenção tem como objectivo aproveitar o facto de, aquando da implantação, a esclerótica ser lancetada para dar lugar à

passagem da lente, para otimizar a terapêutica por diminuição das tomas medicamentosas e dos riscos de efeitos secundários, libertando os princípios activos sobre os próprios locais de acção.

Foi proposto [Journal of Cataract & Refractive Surgery, vol. 21, Nº 5, 1995, (Nishi e al.): "Effect of Indomethacin coated posterior chamber intraocular lenses on postoperative inflammation and posterior capsule opacification" EP-A-0.563.984 (Unitika Ltd)] formar um depósito superficial de um polímero contendo anti-inflamatórios ou análogos sobre uma LIO, para fazer agir esse medicamento no local preciso onde a sua acção é requerida. Mas o medicamento está em quantidade fraca (a espessura da cobertura é necessariamente fraca), e é libertado no humor aquoso praticamente extemporaneamente, e a sua acção não se prolonga mais do que a de um medicamento injectado directamente neste humor aquoso aquando da intervenção. Os autores visam minimizar as reacções imediatas do olho à implantação. Estes tratamentos de superfície não dispensam um tratamento pós-operatório clássico, com os seus inconvenientes evocados acima.

Para atingir este objectivo a invenção propõe uma lente destinada a ser implantada no olho de um sujeito, nomeadamente para substituir um cristalino defeituoso no decurso de uma operação cirúrgica, lente que se realiza num polímero para lente flexível tendo uma dada taxa de hidrofília, caracterizada por o polímero conter, disperso na sua massa, em quantidade eficaz, um produto medicamentoso com efeitos apropriados, nomeadamente de inibição pelo menos parcial das reacções pós-operatórias do olho, estando a associação do polímero e do produto medicamentoso disperso apta a libertar progressivamente o produto no humor aquoso e

tecidos intra-oculares e por a lente estar em condição esterilizada.

Como os polímeros utilizados para realizar as lentes são hidrófilos, o produto medicamentoso vai libertar-se progressivamente no humor aquoso e estará assim à disposição imediata nos seus locais de acção.

Por polímero hidrófilo, entende-se aqui um polímero susceptível de conter uma certa taxa de água interna para permitir a libertação dos produtos activos no humor aquoso. A taxa em peso de água interna, ou taxa de hidrofilia, deve ser pelo menos de 0,20% e, de preferência, de pelo menos 0,25%.

O documento EP-A-0 594 984 descreve um implante capaz de libertar um medicamento apropriado na órbita ou no globo ocular. Este implante, que tem uma forma alongada em anel aberto, é constituído por um polímero biodegradável na massa do qual foi incorporado um medicamento. A libertação deste medicamento resulta de uma biodegradação. Este modo de funcionamento é manifestamente incompatível com a sua incorporação numa lente intra-ocular que é implantada para durar e não deve portanto sofrer degradação. Observar-se-á que este documento EP-A-0 594 984 pretende que o implante que ele descreve poderia ser utilizado como elemento de construção de uma lente intra-ocular. É claro que um tal elemento não pode constituir um elemento funcional da lente (óptico e tácteis ou ansas) devido ao seu carácter biodegradável e portanto essencialmente temporário.

O documento EP-A-0.335.785 descreve polímeros previstos para constituírem lentes de contacto que comportam constituintes clássicos de um hidrogel e um monómero que contém produto

activo copolimerizável com os referidos constituintes, comportando o referido monómero um radical arilo cuja função fenol é esterificada por um composto com função ácida do tipo da indometacina que constitui o referido produto activo. Este monómero pode ser em particular a indometacina de metacrilamido-4-fenol.

A publicação "Drug Uptake and Release by an Hydrogel intraocular Lens and Human Crystalline Lens (Heyrman T.P. et al.) surgida no Journal of Cataract & Refractive Surgery, vol. 15, N° 2, 1989, estuda o comportamento de LIO em polimetilmetacrilato, comparado com olhos de seres vivos (coelhos e homens), em relação a medicamentos, nomeadamente anti-inflamatórios, utilizados para o tratamento operatório e pós-operatório da cirurgia da catarata. Os ensaios, *in vitro* e (somente em coelhos) *in vivo*, mostram que o hidrogel absorve os medicamentos em quantidade e a uma velocidade muito próximas das que absorvem os cristalinos dos olhos e que as libertações no humor aquoso (e vítreo) se operam em condições semelhantes. Os autores concluem que as LIO estudadas não podem operar como reservas significativas de medicamentos no olho.

A publicação "Drug Interaction with Intraocular Lens of Different Materials" (J.M. Chapman e al.), surgida no Journal of Cataract & Refractive Surgery, vol. 18, N° 5 (1992), completa os estudos anteriores sobre as interacções de medicamentos com LIO em PMMA e poli-hidroxietilmetacrilato (como na publicação precedente), considerando outros materiais e outros medicamentos. Esta publicação conclui que as LIO não podem levar quantidades suficientes de medicamento para o olho para modificar de modo sensível a cinética dos

medicamentos em aplicações tópicas, sub-conjuntivais e intravenosas, e substituir os tratamentos clássicos.

A comunicação "Use of Methyl Polymethacrylate (PMMA) as a Drug Support" El Meski, Beyssac e Aiache; Proc. 1st World Meeting APGI/APV, Budapeste 9/11 Maio de 1995, páginas 323-324, ensina um processo de incorporação de um medicamento em PMMA, comportando uma secagem do polímero, uma absorção de uma solução de medicamento num veículo água/etanol a 57% em massa de etanol e uma secagem final (5 dias a 110°C) para evacuar o veículo.

A passagem dos ensinamentos desta comunicação ao processo definido acima necessitou, por um lado, que se considerasse, de forma original, a utilização de material constitutivo de uma lente intra-ocular dura como reservatório de um produto medicamentoso que se pode libertar no humor aquoso e nos tecidos oculares vizinhos e, por outro lado, de forma imprevisível, que o polímero tratado segundo os ensinamentos da comunicação pré-citada permitiria dispor de uma lente óptica e cirurgicamente apta a substituir um cristalino, e isto de modo durável.

A comunicação constatava que a difusão do veículo no polímero induzia transformações profundas de estrutura do implante, passagem do estado vítreo duro para um estado elástico análogo ao da borracha aquando da impregnação, depois retorno ao estado vítreo por evaporação do veículo.

Além disso, a transposição do tratamento de uma matéria para lente dura para a de uma matéria para lente flexível, que é implantada no estado dilatado, apresentava incógnitas sérias, devido ao diferente comportamento dos polímeros em relação a

solventes susceptíveis de constituir veículos e às diferenças de velocidade de difusão e de libertação próprias desses tipos de polímeros.

Os trabalhos dos requerentes fizeram surgir que, para uma realização eficaz do objecto da invenção, convinha adaptar certas operações do processo à natureza do polímero utilizado para a lente.

Assim, no caso de um polímero para lente dura, convinha efectuar a impregnação nomeadamente a temperatura elevada sobre um esboço que é em seguida conformado ou trabalhado em lente intra-ocular, para ter uma parte óptica sem imperfeições de superfície e partes tácteis não fragilizadas.

No caso de um polímero para lente flexível, convém esterilizar a lente conformada numa solução isotónica de concentração escolhida em produto medicamentoso.

Esta esterilização pode permitir, por si só, a impregnação. Numa variante, a impregnação precede a esterilização. A concentração do produto medicamentoso é escolhida em função da carga desejada da lente em produto medicamentoso e das propriedades recíprocas do polímero e do produto medicamentoso.

Características secundárias e vantagens da invenção emergirão aliás da descrição que se vai seguir, conjunto de exemplos e em referência à figura única anexada.

Esta figura única representa a variação no decurso do tempo da concentração em indometacina no humor aquoso e no plasma

de um coelho ao qual se implantou uma lente intra-ocular de acordo com a invenção.

Os primeiros ensaios de realização da invenção visaram lentes intra-oculares em polímero para lentes duras, a saber, PMMA. A impregnação de lentes intra-oculares, seguindo os princípios expostos na comunicação pré-citada de El Meski, Beyssac e Aiache, na sua conformação definitiva, fez surgir uma fragilização das ansas tácteis e defeitos das superfícies dióptricas, de modo que as lentes apresentavam qualidades insuficientes.

A invenção é definida pelas reivindicações independentes versando sobre lentes intra-oculares flexíveis e duras e sobre processos de as preparar.

EXEMPLO 1. Preparação de lentes duras em PMMA

Operou-se portando sobre esboços em forma de discos ou paletas que sofreram o tratamento seguinte:

- Secagem dos esboços em estufa a 110°C durante 24 horas, para evacuar a água interna;
- Imersão, a temperatura elevada, durante 24 horas, numa solução de um veículo água/etanol a 57% em peso de etanol, saturada em diclofenac, contida num recipiente opaco e mantida a 50°C;
- Enxaguamento numa mistura água/álcool a 50%;
- Secagem a 110°C durante 5 dias;
- Corte por acabamento em lentes intra-oculares conformadas;
- Polimento das superfícies dióptricas;
- Limpeza e esterilização.

EXEMPLO 2. Preparação de lentes impregnadas em indometacina

Esboços em PMMA sofreram o mesmo tratamento do que no exemplo 1, a diferença é que o veículo água/etanol a 57% de etanol estava saturado em indometacina. Quanto ao resto as operações foram idênticas.

Diversos ensaios, efectuados por libertação *in vitro* sobre esboços tratados, mas não conformados em LIO, fizeram surgir que as doses de produto medicamentoso contidas nos esboços eram da ordem de grandeza necessária e que a velocidade de libertação numa solução isotónica (comparável em comportamento ao humor aquoso (vítreo) devia assegurar períodos de actividade de duração conveniente.

EXEMPLO 3. Cinética de libertação no coelho

Implantaram-se três lentes intra-oculares em PMMA impregnadas de indometacina seguindo o exemplo 2, cada uma em substituição do cristalino num olho de um coelho, devendo o olho controlateral servir de testemunha.

Retirou-se o humor aquoso dos olhos tratados aos D0 (antes da implantação), D7, D14, D21 e D28, ou seja cinco tomas por coelho.

A indometacina foi doseada por cromatografia líquida de alta resolução.

Clinicamente, os exames mostram que, desde o décimo dia de implantação, as reacções inflamatórias desapareceram e que o olho tratado estava idêntico ao olho testemunha.

Na prática, os doseamentos de indometacina nas tomas de humor aquoso não deram resultados quantificáveis; apenas as tomas 3 e 4 de um coelho (segunda e terceira semanas) fizeram surgir traços apreciáveis, da ordem de 0,25 µg/ml.

Pode portanto concluir-se que os resultados são satisfatórios enquanto que as doses libertadas ou absorvidas após libertação são da mesma ordem que o limite quantificável. Este exemplo vem sublinhar o interesse em localizar a distribuição do produto medicamentoso na proximidade imediata dos locais de acção, a fim de limitar as doses de produto instilado no olho e de evitar que esse produto possa ter uma acção indesejável nas partes não interessadas do organismo.

Os exemplos seguintes referem-se a lentes intra-oculares flexíveis, nomeadamente em poli-HEMA (poli-hidroxietilmetacrilato).

EXEMPLO 4. Impregnação de poli-HEMA (este exemplo não compreende a etapa de esterilização tal como definida nas reivindicações):

Uma lente intra-ocular em poli-HEMA (contendo 38% em peso de água), pronta para a implantação, é extraída do seu estojo de fornecimento, pesada e seca em estufa a 50°C durante 75 minutos. A sua massa não é mais que 62% da sua massa de origem, mostrando que a água contida é sensivelmente toda evacuada.

A lente é então imersa num veículo água/etanol a 57% em massa de etanol, saturado em indometacina, e mantido a 50°C. Após 15 minutos de imersão, a massa da lente é de 115% da massa de origem (185% da massa no estado seco); após 35 minutos, de

130% da massa de origem (200% da massa no estado seco); após 45 minutos, de 150% da massa de origem (240% da massa no estado seco).

Ensaio similares, sobre lentes secas durante períodos mais curtos, mostraram que a percentagem de dilatação no veículo água/etanol saturado em produto medicamentoso é função da duração e da taxa de secagem. É assim possível regular a quantidade de produto medicamentoso fixado na lente.

EXEMPLO 5. Preparação de uma implantação

Uma lente intra-ocular impregnada como no exemplo 4 é lavada numa solução tampão a 0,9% de NaCl (solução isotónica), a pH 7,0, saturada em indometacina, depois colocada num estojo individual de transporte contendo a solução tampão precedente, saturada em indometacina. O estojo contendo a lente é esterilizado em autoclave a 120°C durante 30 minutos.

O controle das lentes no fim da preparação mostra que elas não sofreram alteração; todavia elas apresentam uma tonalidade amarela que é uma prova da presença de indometacina.

EXEMPLO 6. Cinética de libertação no coelho

Implantou-se uma lente preparada como no exemplo 5 na câmara anterior do olho de um coelho. Retira-se, a intervalos arbitrários, amostras de humor aquoso (cerca de 150 µl) e de plasma (2 ml aproximadamente). Nestas amostras, a indometacina é doseada por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Os resultados destes doseamentos são indicados sobre a curva da figura única anexada.

Constata-se que a indometacina é detectável até ao vigésimo dia. A concentração em indometacina no humor aquoso apresenta um pico principal (0,25 µg/ml, aproximadamente) ao terceiro dia e um pico secundários pouco pronunciado (0,11 µg/ml, aproximadamente) ao sétimo dia. No plasma, a concentração cresce progressivamente até ao sétimo dia (0,9 µg/ml, aproximadamente), para decrescer em seguida regularmente até ao vigésimo dia.

As constatações clínicas mostraram que as lentes eram bem toleradas e que as reacções inflamatórias desapareciam pelo menos tão rapidamente como no exemplo 3.

Encetaram-se ensaios análogos com lentes intra-oculares flexíveis noutros polímeros, tais como "polímero acrílico". Por "polímero acrílico", entende-se aqui o polímero correntemente designado assim no domínio das lentes intra-oculares.

Podem mesmo considerar-se polímeros em silicones. Por "silicones", entende-se polímeros utilizados no domínio intra-ocular e que apresentam uma taxa mínima de hidrofilia, por exemplo pelo menos 0,20%. Para este fim, o polímero à base de silicone sofre uma transformação físico-química a fim de encurtar as cadeias, de modo a que o polímero sob forma de líquido permita a impregnação do produto medicamentoso. Daí decorre que o polímero assim impregnado deverá em seguida ser conformado em lente intra-ocular.

Constatou-se que a impregnação, após uma secagem apropriada para evacuar a água interna, podia ser realizada durante a

esterilização, as lentes estão contidas em estojos de transporte contendo, como veículo, uma solução isotónica tamponada a pH 7,2, e a concentração escolhida em produto medicamentoso.

A esterilização é então efectuada em autoclave a 120°C, durante 25 minutos.

EXEMPLO7(este exemplo não compreende a etapa de esterilização tal como definida nas reivindicações):

Procuraram-se as condições nas quais introduzir quantidades eficazes de medicamento nas LIO flexíveis em poli-HEMA.

Num primeiro momento, impregnaram-se LIO flexíveis por imersão numa solução saturada em diclofenac (1,8 mg/ml, preparada dissolvendo diclofenac sódico numa solução de NaCl a 0,9%), à temperatura ambiente durante 72 horas, cuidadosamente enxaguadas, depois colocadas a libertar em 1 ml de uma solução de NaCl a 0,9%. Após as durações de 6, 24 e 96 horas, o diclofenac é doseado numa solução de libertação por HPLC, depois a LIO é enxaguada e para as durações intermédias, posta de novo a libertar numa nova solução.

Tempos	Quantidades fixadas em µg/ml	Quantidades acumuladas em µg/ml
6 horas	127	127
24 horas	95	222
96 horas	111	333

EXEMPLO 8:

Retomou-se o ensaio do exemplo 7 deixando as LIO na solução saturada 7 dias em vez de 3. Efectuaram-se os controles a 6 e 24 horas de libertação.

Tempos	Quantidades fixadas em $\mu\text{g/ml}$	Quantidades acumuladas em $\mu\text{g/ml}$
6 horas	122	122
24 horas	109	231

Constatou-se que o prolongamento da duração de impregnação na solução saturada de 3 para 7 dias praticamente não influenciou as quantidades libertadas, o que significa que a 72 horas à temperatura ambiente a LIO está praticamente saturada.

Os ensaios seguintes tiveram como objectivo determinar de maneira mais precisa a cinética de libertação do diclofenac (ensaio *in vitro*).

Como anteriormente, as medidas das quantidades libertadas efectuaram-se retirando o meio de libertação (solução neutra de NaCl 0,9%) em intervalos para doseamento e renovando-o para um novo intervalo. As tomas tiveram lugar a 6 horas, 24 horas, depois todas as 24 horas durante 14 dias no total. Para estar mais próximo das condições de utilização projectada, a libertação efectuou-se a 35°C.

A impregnação das LIO realizou-se por dois métodos diferentes. Para um primeiro ensaio, introduziram-se as LIO na solução saturada em diclofenac, depois esterilizou-se o

conjunto a 122°C durante 30 minutos. Um segundo ensaio foi conduzido sem esterilização, permanecendo as LIO na solução de diclofenac durante 24 horas.

As quantidades libertadas foram sensivelmente as mesmas, mais ou menos próximas de 10%, e são dadas na tabela seguinte, em hora (H), dia (D) e em µg/ml.

T	6	24	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	H	H	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Q	95	80	40	30	20	18	12	10	10	11	12	14	16	18	20

Constatou-se assim que a quantidade de diclofenac em saturação é praticamente independente da temperatura de impregnação, sendo a saturação à temperatura ambiente atingida em menos de 3 dias como resulta dos ensaios precedentes. Todavia, esta saturação é atingida muito mais rapidamente a temperatura elevada o que autoriza a efectuar simultaneamente a esterilização e a impregnação. Por fim, confirmando os ensaios *in vitro* relatados anteriormente, a cobertura terapêutica prolongar-se-ia por pelo menos 15 dias, prevenindo assim as inflamações pós-operatórias de modo satisfatório.

De um modo geral, os ensaios mostraram que a natureza do produto medicamentoso não tinha praticamente influência na impregnação, desde que seja suficientemente solúvel num veículo apto a difundir-se na massa do polímero.

Assim, além dos anti-inflamatórios não esteroidianos tais como o diclofenac e a indometacina, efectuaram-se ensaios com anti-inflamatórios esteroidianos tais como a dexametasona.

A impregnação é igualmente considerada para outros produtos medicamentosos tais como antibióticos, anti-mitóticos ? e outros anti-infecciosos, aptos a tratar tecidos oculares ou outros.

Compreender-se-á também que o produto medicamentoso pode comportar qualquer princípio activo que seja necessário, tendo em conta o estado do sujeito aquando da operação.

Daí decorre no entanto que as operações de tratamento das lentes e dos esboços, nomeadamente a esterilização, não devem conduzir à destruição ou à desnaturação dos produtos medicamentosos e deverão ser adaptadas a esses produtos tão frágeis.

Além das temperaturas elevadas utilizadas aquando da impregnação, podem ser consideradas temperaturas baixas quando, por razões de estabilidade do medicamento (dexametasona, mitomicina ou certas enzimas), a impregnação a temperaturas inferiores à temperatura ambiente (por exemplo de 0 a 10°C) para preservar a actividade dos produtos.

A impregnação após esterilização é igualmente possível no caso em que o implante estéril é posto em contacto com a solução medicamentosa alguns minutos, mesmo algumas horas, antes da implantação, sendo isto verdade para os implantes de elevado poder de hidratação em poli-HEMA ou polímero acrílico. Do mesmo modo, a esterilização efectua-se antes da impregnação, o que impedirá qualquer desnaturação do produto medicamentoso e nomeadamente dos susceptíveis de se desnaturarem a temperaturas elevadas.

Por fim, entre os solventes susceptíveis de serem utilizados como veículo de impregnação, podem citar-se, além dos descritos nos exemplos e nos ensaios acima, no grupo dos solventes orgânicos, o álcool isopropílico e o acetonitrilo ou, no grupo dos solventes aquosos, soluções salinas complexas tais como soluções de irrigação intra-ocular e, nomeadamente, a BSS.

18-05-2007

REIVINDICAÇÕES

1. Lente destinada a ser implantada no olho de um sujeito, nomeadamente para substituir um cristalino defeituoso no decurso de uma operação cirúrgica, lente que se realiza em polímero para lente flexível tendo uma dada taxa de hidrofília, caracterizada por o polímero conter, disperso na sua massa, em quantidade eficaz, um produto medicamentoso com efeitos apropriados, nomeadamente de inibição pelo menos parcial das reacções pós-operatórias do olho, estando a associação do polímero e do produto medicamentoso disperso apta a libertar progressivamente o produto no humor aquoso e tecidos intra-oculares, e por a lente estar em condição esterilizada.

2. Lente intra-ocular de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o produto medicamentoso, em quantidade eficaz, ter efeitos de inibição pelo menos parcial das reacções pós-operatórias do olho.

3. Lente intra-ocular de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por o produto medicamentoso ser um anti-inflamatório.

4. Lente intra-ocular de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por o produto medicamentoso ser escolhido entre a indometacina, o diclofenac e a dexametasona.

5. Lente intra-ocular de acordo com uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada por o polímero ser um poli-HEMA, polímero acrílico ou polímeros em silicones.

6. Lente intra-ocular de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizada por o polímero apresentar uma taxa de hidrofília de pelo menos 0,20% em peso.

7. Lente intra-ocular de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizada por o polímero apresentar uma taxa de hidrofília de pelo menos 0,25% em peso.

8. Lente intra-ocular de acordo com uma qualquer das reivindicações 1, 5 a 7, caracterizada por o produto medicamentoso ser um antibiótico, anti-mitótico ou outro anti-infeccioso.

9. Processo de preparação de uma lente intra-ocular com um produto medicamentoso que se liberta após implantação no olho de um sujeito, caracterizado por se preparar um esboço de um polímero em matéria de lente dita dura e tendo uma dada taxa de hidrofília, em se evacuar a maior parte da água absorvida do polímero e em se imergir o esboço do polímero no seio de uma solução doseada do produto medicamentoso num veículo apto a impregnar o polímero hidrófilo, até absorção substancial da solução nesse polímero, por após impregnação do esboço se conformar o polímero em lente intra-ocular própria a ser implantada num olho do sujeito, de modo que o produto medicamentoso se liberte progressivamente no humor aquoso e nos tecidos intra-oculares, e em esterilizar a lente.

10. Processo de preparação de uma lente intra-ocular de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a esterilização da lente ser efectuada após impregnação.

11. Processo de preparação de uma lente intra-ocular de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se enxaguar

o implante com uma solução do referido produto medicamentoso no referido veículo.

12. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 9 a 11, caracterizado por a imersão do esboço na referida solução ser executada a uma temperatura apropriada em função das características físico-químicas do produto medicamentoso.

13. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 9 a 12, caracterizado por o veículo ser constituído por uma mistura de água e de um solvente orgânico, nomeadamente alcoólico, ou uma solução salina.

14. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 9 a 13, caracterizado por o veículo ser constituído por uma mistura de água e de etanol, sendo a proporção mássica do etanol no veículo de 57%.

15. Processo de acordo com a reivindicação 9 a 14, caracterizado por após a conformação do esboço em lente intra-ocular ela ser desembaraçada das imperfeições de superfície e, em seguida, lavada e esterilizada.

16. Lente intra-ocular realizada de acordo com uma qualquer das reivindicações 9 a 15.

17. Processo de preparação de uma lente intra-ocular em polímero hidrófilo para lente flexível com um produto medicamentoso que se liberta após implantação no olho de um sujeito, de acordo com a reivindicação 1 a 8, no qual se imerge a lente no seio de uma solução doseada de um produto medicamentoso num veículo apto a impregnar o polímero

hidrófilo, até absorção substancial da solução no polímero da lente, e se esteriliza a lente.

18. Processo de preparação de uma lente intra-ocular de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por a esterilização ser efectuada aquando da imersão da lente na solução.

19. Processo de preparação de uma lente intra-ocular de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por a esterilização ser efectuada após esterilização, sendo o polímero de elevada taxa de hidratação, tal como poli-HEMA ou polímero acrílico.

20. Processo de preparação de uma lente intra-ocular de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por a impregnação ser efectuada antes da esterilização.

18-05-2007

1/1

