



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

## CARTA PATENTE N.º PI 0317653-3

*Patente de Invenção*

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0317653-3

(22) Data do Depósito : 17/12/2003

(43) Data da Publicação do Pedido : 15/07/2004

(51) Classificação Internacional : C11D 3/00; C11D 1/10; C11D 1/88

(30) Prioridade Unionista : 23/12/2002 US 60/436,163

(54) Título : COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA AQUOSA, ESTÉRIL, USO DE AGENTES TENSOATIVOS E MÉTODO PARA A LIMPEZA DE LENTES DE CONTATO.

(73) Titular : Alcon, Inc., Sociedade Suíça. Endereço: Bosch 69, CH-6331 Hunenberg, Suíça (CH).

(72) Inventor : DAVID L. MEADOWS. Endereço: 714 Saddlebrook Drive, Colleyville, TX 76034, Estados Unidos. Cidadania: Norte Americana.; BOR-SHYUE HONG. Endereço: 3920 Cross Bend Drive, Arlington - TX 76016, Estados Unidos. Cidadania: Norte Americana.; HOWARD ALLEN KETELSON. Endereço: 333 Throckmorton Street, Apt. 810, Fort Worth - TX 76102, Estados Unidos. Cidadania: Canadense.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 27/05/2014, observadas as condições legais.

Expedida em : 27 de Maio de 2014.

Assinado digitalmente por  
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira  
Diretor de Patentes

75 de Novembro  
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
de 1889

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA AQUOSA, ESTÉRIL, USO DE AGENTES TENSOATIVOS E MÉTODO PARA A LIMPEZA DE LENTES DE CONTATO**".

Antecedentes da Invenção

5 A presente invenção refere-se a composições aquosas para limpeza de lentes de contato, particularmente lentes de contato macias.

Depósitos tais como proteínas, lipídeos, e cálcio são formados sobre lentes de contato quando estas lentes são usadas sobre o olho. Proteínas adsorvem a quase todas superfícies e a minimização ou eliminação de adsorção de proteína tem sido o objeto de numerosos estudos e tecnologias. A remoção de proteínas de uma lente de contato é requerida devido à irritação e desconforto que resultam do desenvolvimento de depósitos sobre a superfície da lente.

Várias composições e processos têm sido utilizados para limpeza de lentes de contato antes da presente invenção. As composições e processos anteriores incluíram agentes de limpeza tais como tensoativos, agentes quelantes e enzimas proteolíticas. A presente invenção é particularmente direcionada à remoção de depósitos de proteína de lentes de contato. O principal componente de tais depósitos é lisozima.

20 Lisozima é um dos principais componentes protéicos em lágrimas humanas. Ela é uma enzima que atua como um agente antimicrobial através de degradação de ligações glicosídicas entre ácido N-acetil murâmico e unidades N-acetil glucosamina da parede de célula microbial. Assim, a presença de lisozima em lágrimas humanas é um mecanismo de defesa natural contra infecções oculares. Infelizmente, quando lentes de contato são colocadas sobre o olho , prolongado banho das lentes pelas lágrimas conduz a depósitos de lisozima sobre as lentes. Lisozima é uma proteína, e os depósitos de lisozima sobre lentes de contato são tipicamente compostos por uma mistura de proteínas, lipídeos e outros materiais. Estes depósitos tornam-se ligados às lentes, e conseqüentemente são de remoção muito difícil.

O uso de enzimas proteolíticas (por exemplo, pancreatina) para

remoção de depósitos de lentes de contato tem sido bastante efetivo. Entretanto, o tratamento de lentes de contato com composições de limpeza contendo enzimas proteolíticas é considerado por alguns usuários de lentes de contato ser indesejável, em vista de custo, conveniência e outros fatores.

5 Conseqüentemente, o uso de produtos de enzima proteolítica para remoção de depósitos de proteína de lentes de contato declinou grandemente na década passada. Os produtos enzima foram grandemente substituídos por agentes complexantes contidos em soluções "multipropósitos" que são usadas para limpar e desinfetar lentes de contato em uma base diária. Por

10 exemplo, a patente US 5 858 937 (Richard, et al.) descreve o uso de fosfonatos em soluções multipropósitos para remoção de depósitos de proteína. Embora soluções multipropósitos contendo tais agentes complexantes tenham sido bem sucedidas comercialmente, existe uma necessidade de soluções aperfeiçoadas, particularmente soluções que sejam mais efetivas em

15 prevenção e remoção de depósitos de proteína. A presente invenção é endereçada a esta necessidade.

#### Sumário da Invenção

A presente invenção é baseada na verificação de que certos tipos de tensoativos aniônicos são particularmente úteis na remoção de depósitos de lentes de contato. Os tensoativos aniônicos utilizados na presente

20 invenção têm ambas propriedades tensoativas e quelantes, e por isso são referidos como sendo "multifuncionais".

A combinação de propriedades hidrofóbicas e seqüestrantes torna os tensoativos aniônicos multifuncionais aqui descritos particularmente

25 efetivos para remoção de material protéico insolúvel, sais de cálcio inorgânicos e lipídeos de lentes de contato.

Foi verificado que mesmo em baixos níveis, os agentes multifuncionais aqui descritos proporcionam superiores propriedades de limpeza em relação a tensoativos comuns e agentes quelantes (por exemplo, tensoativos

30 copolímeros de bloco não-iônico, tais como as poloxaminas comercializadas sob a marca registrada "Tetronic<sup>®</sup>" e os poloxâmeros comercializados sob a marca registrada "Pluronic<sup>®</sup>", e agentes quelantes como EDTA, ácido 1-

hidroxietilideno-1,1-difosfônico, e citrato de sódio). Em adição, os agentes multifuncionais preferivelmente têm suficiente hidrofobicidade para conferirem propriedades antimicrobiais à molécula.

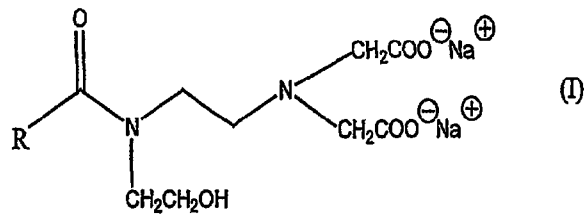
Os agentes de limpeza multifuncionais aqui descritos podem  
5 estar contidos em vários tipos de composições para tratamento de lentes de contato, tais como soluções umectantes, soluções de encharcamento, soluções de limpeza, soluções de conforto, e soluções multipropósitos. A função primária dos tensoativos aniônicos multifuncionais nas composições da presente invenção é facilitar limpeza de lente de contato, mas estes agentes  
10 também podem servir para aperfeiçoamento de atividade antimicrobial das composições, prevenção ou redução de tomada de biocidas pelas lentes, e aperfeiçoamento de capacidade de umedecimento das lentes. A aperfeiçoada atividade antimicrobial pode ser útil em prevenção de contaminação microbial das composições aqui descritas (isto é, uma função preservativa antimicrobial), ou para matar microorganismos encontrados sobre lentes de  
15 contato (isto é, uma função desinfetante).

As vantagens dos agentes multifuncionais incluem superiores propriedades de quelação, eficácia em baixas concentrações, uma habilidade para remover todos os tipos de depósitos de lentes (proteína, cálcio e  
20 lipídeo), e compatibilidade com as propriedades de desinfecção da formulação.

#### Descrição Detalhada da Invenção

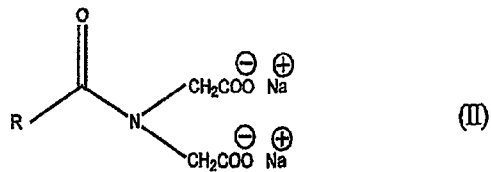
Os agentes multifuncionais utilizados na presente invenção são compostos de dissociação aniônicos que contêm grupos principais dissociantes hidrofílicos. Os grupos principais têm de ser capazes de dissociação  
25 em níveis de pH fisiológico. Os compostos têm um comprimento de cadeia hidrocarboneto de C8 a C18. Os grupos aniônicos podem ser derivados de ácidos, como carboxílico, sulfônico ou fosfônico. Exemplos de estruturas para agentes multifuncionais transportando grupos acetato incluem:

(1) anfoglicinatos da seguinte fórmula:



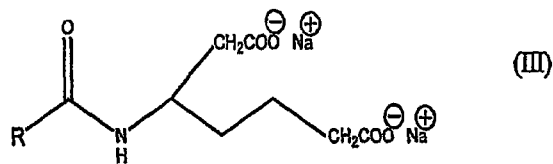
onde R é um grupo alquila ou alquênica reto ou ramificado contendo um total de 8 a 18 átomos de carbono;

(2) imino diacetatos de alquila da seguinte fórmula:



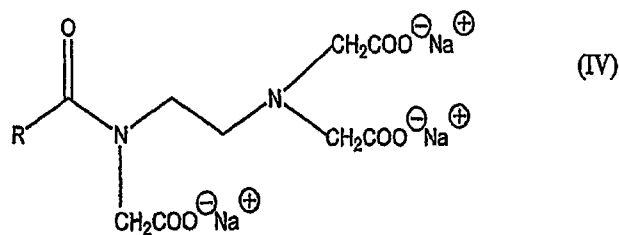
5 onde R é um grupo hidrocarboneto, como definido acima;

(3) glutamatos de alquila da seguinte fórmula:



onde R é um grupo hidrocarboneto, como definido acima; e

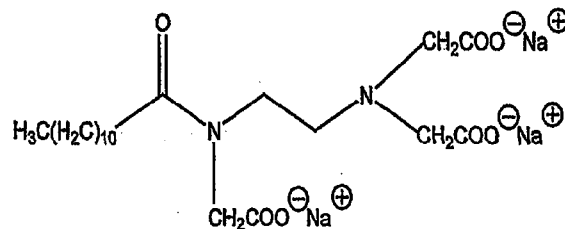
(4) diamino triacetatos de etileno da seguinte fórmula:



onde R é um grupo hidrocarboneto, como definido acima.

Os agentes multifuncionais preferidos são aqueles onde R é um grupo alquila contendo nove ou dez átomos de carbono ("C9 ou C10").

A classe mais preferida de agentes multifuncionais são os diamino triacetatos de etileno de fórmula (IV), acima. Estes agentes são referidos aqui pelo termo "ED3A". O diamino triacetato de etileno mais preferido é lauril diamino triacetato de etileno (também conhecido como "LED3A"), que tem a seguinte fórmula:



LED3A – lauril diamino triacetato de etileno, pH fisiológico –  
10 aniônico

Os agentes multifuncionais de fórmulas (I) – (IV) acima são conhecidos e são comercialmente disponíveis. Por exemplo, o diamino triacetato de etileno LED3A é disponível de Hampshire Chemical Corporation sob a marca registrada "Hampshire LED3A", e coco anfodiacetato de alquil imino diacetatos de di-sódio e Lauro anfodiacetato de di-sódio são disponíveis de  
15 Goldschmidt Chemical Corporation sob as marcas registradas "REWOTERIC AM2C NM" (referido abaixo por meio do termo "REW AM2C") e REWOTERIC AM2L, respectivamente.

As seguintes publicações podem ser referidas para ainda detalhes com relação a propriedades e usos dos agentes multifuncionais ED3A  
20 descritos acima:

Crudden, J.J., Parker, B.A., Lazzaro, J.V., "The Properties and Applications of N-Acyl ED3A Chelating Surfactants", 4<sup>th</sup> World Surfactant Congress, Barcelona, pages 139-158 (1996);

Crudden, J.J., Parker, B.A., "The Irritancy and Toxicology of N-Acyl ED3A Chelating Surfactants", 4<sup>th</sup> World Surfactant Congress, Barcelona, pages 52-66 (1996);

US Patent No. 5,177,243;

U.S. Patent No. 5,191,081;

U.S. Patent No. 5,191,106;

U.S. Patent No. 5,250,728;

U.S. Patent No. 5,284,972; and

U.S. Patent No. 6,057,277.

Os inteiros conteúdos das publicações citadas acima pertencentes à estrutura e propriedades físicas de agentes multifuncionais ED3A são aqui incorporados no presente relatório descritivo por referência.

5 A quantidade de agente multifuncional contida nas composições da presente invenção dependerá do particular agente selecionado, o tipo de formulação na qual o agente está contido, e a função ou funções a serem realizadas pelos agentes (isto é, limpeza, aperfeiçoamento de atividade antimicrobiana e/ou prevenção de tomada de biocida pelas lentes de contato), e outros fatores que serão aparentes para aqueles versados na técnica. A  
10 quantidade de agente multifuncional requerida para obtenção de limpeza de lentes de contato é aqui referida como uma "quantidade efetiva para limpar".

A quantidade de agente multifuncional requerida para aperfeiçoar atividade antimicrobial é referida como "uma quantidade efetiva para aperfeiçoar atividade antimicrobial". A quantidade de agente multifuncional requerida para prevenir tomada de biocidas por lentes de contato é referida como "uma  
5 quantidade efetiva para prevenir tomada de biocida". As composições da presente invenção tipicamente conterão um ou mais agentes multifuncionais em uma concentração na faixa de 0,001 a cerca de 1 por cento em peso/volume ("% w/v"), preferivelmente cerca de 0,05 a 0,5% em peso/volume, e mais preferivelmente entre 0,1 e 0,2% em peso/volume.

10 Os agentes multifuncionais da presente invenção também podem ser combinados com outros componentes comumente utilizados em produtos para tratamento de lentes de contato, tais como modificadores de reologia, enzimas, agentes antimicrobiais, tensoativos, agentes quelantes ou suas combinações. Os tensoativos preferidos incluem tensoativos aniônicos,  
15 tais como RLM 100, ou tensoativos não-iônicos, como poloxaminas e poloxâmeros. Além disso, uma variedade de agentes tamponantes podem ser adicionados como borato de sódio, ácido bórico, citrato de sódio, ácido cítrico, bicarbonato de sódio, tampões fosfato e suas combinações.

O pH das soluções preferivelmente deve ser cerca de 7,0-8,0.  
20 Embora hidróxido de sódio possa ser usado para aumentar o pH das formulações, outras bases tais como 2-amino-2-metil-1-propanol ("AMP"), trietanolamina, 2-amino-butanol e Tris(hidroximetil) aminometano também podem ser usadas. Como será apreciado por aqueles versados na técnica, as propriedades micelares e outras tensoativas de tensoativos iônicos são dependentes de vários fatores, como o grau de ligação do contra-íon, e consequentemente o tipo de base usada pode ser importante. Propriedades de  
25 contra-íon tais como valência, capacidade de polarização, e hidrofobicidade são fatores requerendo consideração quando escolhendo bases para ajustar o pH de tensoativos para condições fisiológicas.

30 As composições oftálmicas da presente invenção podem conter um ou mais agentes antimicrobiais oftalmicamente aceitáveis em uma quantidade efetiva para prevenir contaminação microbial das composições (aqui

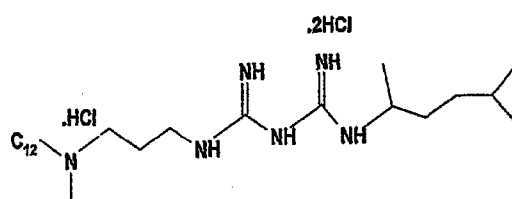
referida como "uma quantidade efetiva para preservar"), ou em uma quantidade efetiva para desinfetar lentes de contato através de redução substancial de número de microorganismos viáveis presentes sobre as lentes (aqui referida como "uma quantidade efetiva para desinfetar").

5 Os níveis de atividade antimicrobial requeridos para preservar composições oftálmicas de contaminação microbial ou para desinfetar lentes de contato são bem conhecidos por aqueles versados na técnica, baseado em experiência pessoal e oficial, padrões publicados, tais como aqueles mostrados na United States Pharmacopoeia ("USP") e publicações similares  
10 em outros países.

A invenção não é limitada em relação aos tipos de agentes antimicrobiais que podem ser utilizados. Os biocidas preferidos incluem: chlorhexidine, polímeros de polihexa metileno biguanida ("PHMB"), polyquaternium-1, e as amino biguanidas descritas em pedido de patente US  
15 copendente Serial No. 09/581 952 e correspondente publicação internacional (PCT) No. WO 99/32158, os inteiros conteúdos da qual são aqui incorporados por referência.

Amidoaminas e amino álcoois também podem ser utilizados para aperfeiçoar a atividade antimicrobial das composições aqui descritas. As  
20 preferidas amidoaminas são miristamidopropil dimetilamina ("MAPDA") e compostos relacionados descritos na patente US 5 631 005 (Dassanayake, et al.). Os aminoálcoois preferidos são 2-amino-2-metil-1-propanol ("AMP") e outros amino álcoois descritos na patente US 6 319 464. Os inteiros conteúdos das patentes '005 e '464 são aqui incorporados por referência.

25 A amino biguanida mais preferida é identificada no pedido de patente US 09/581 952 como "Composto Número 1". Este composto tem a seguinte estrutura:



Ele é referido abaixo por meio do número de código "AL-8496".

Os agentes antimicrobiais mais preferidos para uso em soluções multipropósitos para tratamento de lentes de contato são polyquaternium-1 e MAPDA.

5 As composições oftálmicas da presente invenção genericamente serão formuladas como soluções aquosas estéreis. As composições têm de ser formuladas de modo a serem compatíveis com tecidos oftálmicos e materiais de lentes de contato. As composições genericamente terão uma osmolalidade de cerca de 200 a cerca de 400 miliosmol/quilograma de água  
10 ("mOsm/kg") e um pH fisiologicamente compatível.

A limpeza de proteínas de superfícies foi previamente realizada via várias composições químicas (por exemplo, tensoativos, agentes quelantes, e enzimas). Embora não desejando estar preso por qualquer teoria, é acreditado que a eficácia dos tensoativos aniônicos multifuncionais aqui  
15 descritos é o resultado de uma combinação de propriedades autoquelantes e hidrofóbicas.

As composições da presente invenção e a habilidade destas composições limparem lentes de contato são ainda ilustradas nos exemplos que se seguem.

#### 20 Exemplo 1

As formulações mostradas na Tabela 1 abaixo foram testadas para avaliar a habilidade dos tensoativos multifuncionais descritos acima para remoção de depósitos de proteína (isto é, lisozima) de lentes de Grupo IV. A performance de limpeza foi comparada a agentes de limpeza convencionais. Os procedimentos de teste são descritos abaixo, e os resultados de  
25 limpeza são mostrados na parte inferior de Tabela 1.

#### Materiais/Métodos

Os materiais e métodos utilizados na avaliação foram como se segue:

#### 30 Solução Salina Tamponada Com Fosfato ("PBS")

Os materiais e processos utilizados na avaliação foram como se segue: 1,311 g de fosfato mono básico de sódio (monoidrato), 5,74 g de

fosfato dibásico de sódio (anidro), e 9,0 g de cloreto de sódio foram dissolvidos em água deionizada e o volume foi levado para 1000 mL com água deionizada após dissolução completa de solutos e ajustando pH (se necessário). As concentrações finais de fosfato de sódio e cloreto de sódio foram  
5 0,05 M e 0,9% em peso/volume, respectivamente. O pH final 7,4.

#### Solução de Lisozima

Uma solução de lisozima 1,0 mg/mL foi preparada por dissolução de 500 mg de lisozima em 500 mL de solução salina tamponada com fosfato.

#### 10 Solução de Extração de Lente (ACN/TFA)

Uma solução de extração de lente foi preparada através de mistura de 1,0 mL de ácido trifluor acético com 500 mL de acetonitrila em 500 mL de água deionizada. O pH da solução variou de 1,5 a 2,0.

#### Procedimento de Deposição de Lente (Modelo de Deposição Fisiológica)

15 Cada lente foi imersa com 5 mL de solução de lisozima em, um frasco de amostra de vidro Wheaton. O frasco foi fechado com uma tampa plástica e incubado em um banho de água de temperatura constante a 37°C por 24 horas. Após incubação, as lentes depositadas foram removidas do frasco e rinsadas por imersão em três béqueres consecutivos contendo 50  
20 mL de água deionizada para remoção de qualquer excesso da solução de deposição. A lente foi então levemente borrada com uma toalha de laboratório (Kaydry EX-L, de Kimberly-Clark). Estas lentes foram usadas como lentes sujas para a avaliação de eficácia de limpeza das soluções testes.

#### Procedimento de Deposição de Lente (Modelo de Combinação Fisiológica/-

#### 25 Térmica)

As lentes foram imersas em um frasco de amostra de vidro Wheaton contendo 5 mL de solução salina UNISOL<sup>®</sup> 4. O frasco foi fechado com uma tampa plástica mantida segura com uma braçadeira de metal para evitar que a tampa soltasse durante o tratamento térmico. O frasco foi então  
30 aquecido em um esterilizador de lente de contato profissional a 90°C por 15 minutos. Após resfriamento para temperatura ambiente, a lente foi removida do frasco e rinsada por imersão uma vez em uma solução recente de UNI-

SOL<sup>®</sup>4 e manchada suavemente com uma toalha de laboratório (Kaydry EX-L). Estas lentes foram adotadas como as lentes sujas de modelo de combinação fisiológico/térmico para a avaliação de eficácia de limpeza.

#### Procedimento de Limpeza

- 5 Cada lente suja foi encharcada e agitada com 5 mL da solução teste em um frasco de cintilação em temperatura ambiente por 12 horas. Após o período de encharcamento, as lentes foram removidas de suas respectivas soluções testes e rinsadas através de imersão em três béqueres consecutivos contendo 20 mL de solução de UNISOL<sup>®</sup> 4. Nenhuma esfrega-
- 10 ção mecânica foi aplicada ao regime de limpeza. As lentes limpas foram então submetidas ao procedimento de extração descrito abaixo, e a quantidade de lisozima presente nas soluções de encharcamento foi medida com um espectrofotômetro de fluorescência.

#### Extração e Determinação de Extração de Lisozima

- 15 As lentes limpas foram extraídas com 5 mL de solução de extração ACN/TFA em um frasco de cintilação de vidro de tampa de rosca. A extração foi conduzida através de agitação do frasco com um agitador rotatório (Red Rotor) em temperatura ambiente por pelo menos 2 horas (usualmente por toda noite).

#### 20 Determinação de Lisozima

- Uma determinação quantitativa da quantidade de lisozima na solução de extrato de lente e soluções de encharcamento de lente foi realizada por um espectrofotômetro de fluorescência com interface com um amostrador e um computador. A intensidade de fluorescência de uma alí-
- 25 quota de 2 mL de cada solução amostra foi medida por fixação de comprimento de onda de excitação/emissão em 280 nm/346 nm com fendas de excitação/emissão de 2,5 nm/10 nm, respectivamente, e a sensibilidade do fotomultiplicador foi fixada em 950 volts.

- Uma curva padrão de lisozima foi estabelecida através de dilui-
- 30 ção de solução estoque de lisozima para concentrações variando de 0 a 60 µg/mL com solução de ACN/TFA ou OPTI-FREE<sup>®</sup> Rinsing, Disinfecting and Storage Solution (Alcon Laboratories, Inc.) e medindo a intensidade de fluo-

rescência usando as mesmas fixações instrumentais como aquelas usadas para os extratos de lente e soluções de encharcamento de lente. As concentrações de lisozima para todas as amostras foram calculadas baseadas na inclinação desenvolvida a partir da curva padrão de lisozima linear.

## 5 Eficácia de Limpeza

A porcentagem de eficácia de limpeza das soluções testes foi calculada através de divisão de quantidade de lisozima presente na solução de encharcamento pela soma das quantidades presentes na solução de extrato de lente e a solução de encharcamento, e multiplicando o resultante quociente por 100.

A eficácia de limpeza das formulações descritas na Tabela 1 abaixo foi avaliada baseado nos procedimentos descritos acima. A Tabela 1 mostra os resultados de eficácia de limpeza usando um veículo tampão sorbitol/ácido bórico/cloreto de sódio. A eficácia de limpeza do veículo controle (formulação E) foi 14,3%, enquanto as eficácias de limpeza de soluções contendo os agentes multifuncionais aqui descritos variaram de 39,4% a 67,1%.

Tabela 1  
Demonstração de Eficácia de Limpeza

Componente	Concentração (% peso/volume)				
	A	B	C	D	E
Polyquaternium-1	-	-	0,0011%	-	0,0011%
REW AM2C	-	-	-	0,5	-
LED3A	0,1	0,2	0,5	-	-
Sorbitol	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Ácido Bórico	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Cloreto de sódio	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Água	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%
Osmolalidade	-	-	275	-	-
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
% Eficácia de limpeza	39,4 +/- 0,7	67,1 +/- 1,5	66,4 +/- 2,2	52,3 +/- 0,7	14,3 +/- 0,4

## 20 Exemplo 2

Um segundo estudo de limpeza in vitro foi conduzido para ainda

avaliar as eficácias de limpeza das composições da presente invenção. Os procedimentos de teste foram os mesmos como descritos no Exemplo 1. A Tabela 2 abaixo mostra as formulações que foram avaliadas e os resultados obtidos:

5

Tabela 2

Comparação de formulações de limpeza da presente invenção e controles veículos tampões

Componente	Concentração (% peso/volume)						
	A	B	C	D	E	F	G
Imino diacetato de laurila	-		0,2	-	-	-	-
Glutamato de laurila	-	-	-	0,2	0,5	-	-
REW AM2C	-	-	-	-	-	-	0,5
REW AMC	-	-	-	-	-	0,5	-
Sorbitol	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Ácido Bórico	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Cloreto de sódio	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
EDTA dissódio	-	0,2	-	-	-	-	-
Água	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
% de eficácia de limpeza	7,6 +/- 0,1	19,4 +/- 0,9	3,03 +/- 1,8	28,4 +/- 1,0	77,2 +/- 2,2	15,4 +/- 0,6	52,3 +/- 0,7

A Formulação A foi utilizada como uma solução controle. Ela conteve o veículo sorbitol/ácido bórico/cloreto de sódio utilizado em todas as composições testadas, mas sem qualquer agente de limpeza. A porcentagem de eficácia de limpeza ("% CE") de formulação A foi 7,6%. A Formulação B foi utilizada como uma segunda solução controle. Ela foi idêntica a formulação A, exceto pela adição de EDTA em uma concentração de 0,2% em peso/volume.

15

EDTA é amplamente usado em produtos de cuidados com lente de contato. O tensoativo multifuncional LED3A é similar a EDTA, exceto pela substituição do grupo ácido acético por um grupo acila (isto é, uma cadeia

C<sub>12</sub> no caso de LED3A). Uma comparação dos resultados obtidos com a solução de EDTA (isto é, formulação B) aos resultados obtidos com as soluções de LED3A (ver Tabela 1 – Formulações A e B) mostra que a eficácia de limpeza usando EDTA em uma concentração de 0,2% foi de 19,4%, enquanto as eficácias de limpeza das soluções de LED3A em concentrações de 0,1 e 0,2% foram 39,4% e 67,1%, respectivamente.

Uma comparação de um segundo par de soluções foi realizada para avaliar a importância do número de grupos carbonila presentes sobre o grupo principal dos tensoativos multifuncionais utilizados na presente invenção. A Formulação G (Tabela 2) conteve um dos tensoativos preferidos da presente invenção, REWAM2C, enquanto a formulação F (Tabela 2) conteve um tensoativo relacionado que não cai dentro do escopo da presente invenção, (isto é, REW AMC).

REW AMC tem uma estrutura similar a REW AM2C, exceto que um de seus grupos carboximetila está substituído com um próton (ligado ao átomo de nitrogênio). Os resultados na Tabela 2 mostram que eficácia de limpeza aumentou de 15,4% (formulação F) para 52,3% (formulação G) quando o número de grupos carboximetila sobre o grupo principal aumentou de um para dois. Estes resultados demonstram a importância de ter-se pelo menos 2 grupos aniônicos.

Dois outros tensoativos multifuncionais, imino diacetato de laurila (formulação C – Tabela 2) e glutamato de laurila (formulações D e E – Tabela 2) também foram avaliados para suas propriedades de eficácia de limpeza devido à presença de grupos principais diacetato. As eficácias de limpeza para formulações C, D e E foram 30,3%, 28,4% e 77,2%, respectivamente. Estes resultados mostram que os tensoativos multifuncionais aperfeiçoaram significativamente eficácia de limpeza (isto é, em relação ao controle, formulação A).

### Exemplo 3

Um estudo de limpeza in vitro também foi conduzido para avaliar a eficácia de limpeza de composições onde o tensoativo multifuncional LED3A foi combinado com citrato de sódio, na ausência de cloreto de sódio.

As formulações testadas e os dados de limpeza são providos na Tabela 3 abaixo:

Tabela 3

Componente	Concentração (% peso/volume)				Veículo de controle
	9819-44C	9819-44D	9819-44E	9819-44G	
LED3A	0,03%	0,075	0,1	0,2	-
Sorbitol	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
Borato de sódio	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Citrato de sódio	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
Propileno de glicol	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
EDTA dissódio	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Água	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%	Qs 100%
pH	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
% eficácia de limpeza	29,5	47,5	56,0	60,2	22

Os dados na Tabela 3 mostram a resposta a dose de adição de LED3A a um veículo tamponado com borato contendo 0,6% de citrato de sódio. O veículo contendo citrato sem LED3A tem uma eficácia de limpeza de 22%. A adição de LED3A em concentrações de 0,03 e 0,075% aumentou a eficácia de limpeza das formulações para 29,5% e 47,5%, respectivamente. Aumento de concentração do LED3A para 0,1% e 0,2% ainda aperfeiçoou os níveis de limpeza para 56,0 e 60,2%, respectivamente.

#### Exemplo 4

Um estudo de limpeza in vitro também foi conduzido para avaliar a eficácia de limpeza de agentes multifuncionais ED3A preferidos tendo tensoativos de comprimentos de cadeia alquila C9 e C10 (isto é, C10-ED3A e C9-ED3A). As tensões superficiais e eficácias de limpeza de soluções contendo os agentes foram avaliadas de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1. Os resultados são apresentados na Tabela 4, abaixo:

Tabela 4

Formulação química (% peso/% volume)	Concentração (% peso/volume)		
	A	B	C
AL-8496*	0,0004	0,0004	0,0004
C9-ED3A	-	-	0,2
C10-ED3A	-	0,2	-
Sorbitol	0,4	0,4	0,4
Borato de sódio	0,2	0,2	0,2
Citrato de sódio	0,6	0,6	0,6
Propileno de glicol	1,0	1,0	1,0
Edetato de dissódio	0,05	0,05	0,05
Água purificada	QS	QS	QS
pH	7,8	7,8	7,8
% de eficiência de limpeza	20,8	40,1	39,8
Tensão superficial (mNm <sup>-1</sup> )	-	53,3	60,8

\*como base

Os resultados mostram que as soluções contendo os tensoativos multifuncionais C9-ED3A (isto é, formulação C) e C10-ED3A (isto é, formulação B) exibiram uma eficácia de limpeza significativamente maior que a solução controle (isto é, formulação A).

#### Exemplo 5

As formulações descritas na Tabela 5 abaixo representam exemplos do uso de tensoativos multifuncionais tais como uso de C9-ED3A e C10-ED3A em soluções contendo o agente antimicrobial Polyquad (polyquaternium-1). Foi determinado que a atividade antimicrobial de polyquaternium-1 não foi comprometida pelos tensoativos multifuncionais utilizados na presente invenção.

Tabela 5

Componente		Concentração (% peso/volume)					
		9979-74A	9979-74B	9979-74C	9979-74D	9979-74E	9979-74F
Polyquaternium-1		0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
Ensaio (ppm)		1,9	2,4	1,8	1,8	1,8	2,3
Poloxamine 1304		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Propileno glicol		1,0	0,8	1,0	0,6	1,0	0,8
Cloreto de sódio			0,3		0,3		0,3
Sorbitol		0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Borato de sódio		0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
C <sub>9</sub> -ED3A				0,2	0,2		
C <sub>10</sub> -ED3A						0,1	0,1
pH		7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
Microor- ganismo	Tempo (horas)	9979-74A	9979-74B	9979-74C	9979-74D	9979-74E	9979-74F
<i>C. albi-</i> <i>cans</i>	6	2,3	1,7	2,4	1,5	2,2	1,4
	24	3,2	2,4	2,8	1,8	2,8	1,9
<i>S. mar-</i> <i>cescens</i>	6	<u>6,1</u> *	3,6	5,4	4,4	5,4	4,9
	24	<u>6,1</u>	<u>6,1</u>	<u>6,1</u>	5,4	<u>6,1</u>	<u>6,1</u>
<i>S. aureus</i>	6	<u>5,9</u>	4,1	4,5	4,7	4,3	3,1
	24	<u>5,9</u>	<u>5,9</u>	<u>5,9</u>	<u>5,9</u>	4,3	<u>5,9</u>

\* número sublinhado indica nenhuma sobrevivente recuperado (<10 CFU/mL)

#### Exemplo 6

#### 5 Redução de tomada de lente de LA-8496 usando C9-ED3A

A tabela 6 abaixo mostra que a tomada de lente após 2 ciclos usando 4 ppm de AL-8496 pode ser reduzida usando C9-ED3A. As soluções controles (isto é, 9979-65H e 9979-65I renderam tomadas de lente de 17,4 µg/lente e 14,0 µg/lente, respectivamente. Aumento da concentração de C9-ED3A de 0,1% para 0,2% conduziu a significantes reduções de tomada de lente em relação a estes controles.

Tabela 6

Componente	Concentração (% peso/volume)			
	9979-65B	9979-65C	9979-65D	9979-65H
AL-8496*	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
Análise	3,8	3,9	3,9	3,9
C9ED3A	0,1	0,15	0,2	-
Ácido Bórico	-	-	-	-
Propileno Glicol	1,0	1,0	1,0	1,0
Citrato de sódio	0,6	0,6	0,6	0,6
Sorbitol	0,4	0,4	0,4	0,4
Borato de sódio	0,2	0,2	0,2	0,2
Poloxamine 1304	0,05	0,05	0,05	0,05
Edetato de dissódio	0,05	0,05	0,05	0,05
Água purificada	QS	QS	QS	QS
pH	7,8	7,8	7,8	7,8
Tomada (Acuvue: 2 ciclos) µg/lente	13,4	11,2	10,4	17,4

\* Como base

#### Exemplo 7

#### Redução de tomada de lente de AL-8496 usando C10-ED3A

- 5                    A Tabela 7 abaixo mostra que a tomada de lente após 2 ciclos usando 4 ppm de AL-8496 pode ser reduzida usando o tensoativo multifuncional C10-ED3A. As soluções controles ((isto é, 9979-65G e 9979-65H) renderam tomadas de lente de 13,8 µg/lente e 13,2 µg/lente, respectivamente. Aumento de concentração de C10-ED3A de 0,05% para 0,1% conduziu a significantes reduções de tomada de lente em relação a estes controles.
- 10

Tabela 7

Componente	Concentração (% peso/volume)			
	9979-67A	9979-67B	9979-67C	9979-67G
AL-8496*	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
C10ED3A	0,05	0,075	0,1	-
Propileno glicol	1,0	1,0	1,0	1,0
Citrato de sódio	0,6	0,6	0,6	0,6
Sorbitol	0,4	0,4	0,4	0,4
Borato de sódio	0,2	0,2	0,2	0,2
Polaxamine 1304	0,05	0,05	0,05	0,05
Edetato de dissódio	0,05	0,05	0,05	0,05
Água purificada	QS	QS	QS	QS
pH	7,8	7,8	7,8	7,8
Tomada (Acuvue: 2 ciclos) µg/lente	9,4	7,8	7,0	13,8

Como base

#### Exemplo 8

- 5 A formulação mostrada na Tabela 8 abaixo é ainda um exemplo de uma solução multipropósito preferida para limpeza, rinsagem, desinfecção, e estocagem de lentes de contato:

Componente	Concentração (% peso/volume)
Polyquaternium-1	0,001
MAPDA	0,0005
C9-ED3A	0,1
Sorbitol	1,2
Ácido Bórico	0,6
Citrato de sódio	0,65
Cloreto de sódio	0,1
Poloxamine 1304	0,1
EDTA	0,05
AMP (95%)	0,45
Água purificada	QS
pH	7,8

Solução descrita acima pode ser preparada como se segue:

1. Em um vaso de composição de tamanho apropriado adicionar os seguintes ingredientes ao vaso de composição seguido pela adição de 80% de volume de batelada final de água purificada com mistura:

- 5
- a. Poloxamine 1304
  - b. sorbitol
  - c. borato de sódio
  - d. ácido bórico
  - e. citrato de sódio

- 10
- f. C9-ED3A
  - g. cloreto de sódio
  - h. AMP (95%)

2. Continua misturando por um mínimo de 10 minutos até C9-ED3A ter dissolvido.

15

3. Pipetar na correta quantidade das soluções estoques de polyquaternium-1 e MAPDA. Ajustar para 90% do volume final com água purificada.

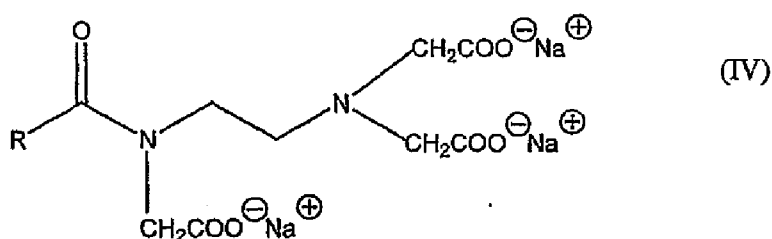
4. Verificar pH e se necessário, ajustar pH para 7,8 +/- 0,05 com solução de ácido clorídrico 6N ou hidróxido de sódio 6N e misturar (nenhuma  
20 deve ser requerida). Anotar pH.

5. Adicionar água purificada para levar batelada para 100% do volume e misturar.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição oftálmica aquosa, estéril, para limpeza de lentes de contato, caracterizada pelo fato de que compreende um tensoativo aniônico:

5 (d) diaminotriacetatos de etileno da seguinte fórmula:



na qual R é um grupo alquila ou alquênica reto ou ramificado contendo um total de 8 a 18 átomos de carbono.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que R é C9 ou C10 alquila.

10 3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o diaminotriacetato de etileno compreende lauril diaminotriacetato de etileno (LED3A).

15 4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente antimicrobiano oftalmicamente aceitável para prevenir a contaminação microbiana da composição.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o referido agente antimicrobiano compreende poliquaternium-1

20 6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o agente antimicrobiano compreende miristamidopropil dimetilamina.

25 7. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o referido agente antimicrobiano compreende um polímero de poliexametileno biguanida.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um tensoativo não-iônico.

5 9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o referido tensoativo não-iônico é um tensoativo de poloxamina.

10 10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o referido tensoativo de poloxamina compreende poloxamina 1304.

11. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que compreende C9- diaminotriacetato de etileno (C9-ED3A) e poloxamina 1304.

15 12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que contém o referido tensoativo aniônico a uma concentração de 0,001 a 1% em p/v.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que contém o referido tensoativo aniônico a uma concentração de 0,05 a 0,5% em p/v.

20 14. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que contém o referido tensoativo aniônico a uma concentração de 0,1 a 0,2 % em p/v.

15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que apresenta uma osmolalidade de 200 a 400 mOsm/Kg.

25 16. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que compreende um tampão, e o pH da composição é de 7,0 a 8,0.

30 17. Uso de um tensoativo aniônico como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a limpeza das lentes de contato.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R é C9 ou C10 alquila.

19. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o diaminotriacetato de etileno compreende LED3A.

20. Método de limpeza de lentes de contato, caracterizado pelo fato de que compreende enxaguar as lentes em uma solução aquosa compreendendo água e um composto de dissociação aniônico para limpeza de lentes como definido na reivindicação 1.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que R é um grupo alquila contendo um total de 9 ou 10 átomos de carbono.

22. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto de dissociação aniônico compreende lauril diamino triacetato de etileno.

23. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a referida solução aquosa compreende ainda um agente antimicrobiano oftalmicamente aceitável para preservar a solução da contaminação microbiana.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o referido agente antimicrobiano compreende poliquaternium-1.

25. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o referido agente antimicrobiano compreende um polímero de poliexametileno biguanida.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 25, caracterizado pelo fato de que a referida solução aquosa compreende ainda um tensoativo não-iônico.

27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o referido tensoativo é um tensoativo de poloxamina.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o referido tensoativo de poloxamina compreende poloxamina 1304.

29. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a referida solução aquosa compreende C9-ED3A e

poloxamina 1304.

30. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o referido composto de dissociação aniônico está presente na referida solução aquosa em uma concentração de 0,001 a 1% em p/v.

- 5                    31. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a referida solução aquosa é uma solução multiuso estéril apresentando um pH fisiologicamente compatível e uma osmolalidade de 200 a 400 mOsm/Kg, e o referido composto de dissociação aniônico está presente na referida solução aquosa em uma concentração de 0,05 a 0,5 %  
10 em p/v.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA AQUOSA, ESTÉRIL, USO DE AGENTES TENSOATIVOS E MÉTODO PARA A LIMPEZA DE LENTES DE CONTATO"**.

- 5                    Composição oftálmica aquosa, estéril, para limpeza de lentes de contato, compreendendo um tensoativo aniônico, particularmente diaminotriacetatos de etileno. Refere-se ainda ao uso do referido tensoativo aniônico para a limpeza das lentes de contato. Por fim, o presente pedido refere-se a um método de limpeza de lentes de contato compreendendo
- 10 enxaguar as lentes em uma solução aquosa compreendendo água e um composto de dissociação aniônico para limpeza de lentes.