



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0608645-4 A2**



* B R P I 0 6 0 8 6 4 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 06/04/2006
(43) Data da Publicação: 19/01/2010
(RPI 2037)

(51) *Int.Cl.:*
A61L 12/14 (2010.01)

(54) Título: **MISTURAS DE BORATO-POLIOL COMO UM SISTEMA DE TAMPONAMENTO**

(30) Prioridade Unionista: 11/04/2005 US 11/104,233

(73) Titular(es): ADVANCED MEDICAL OPTICS, INC.

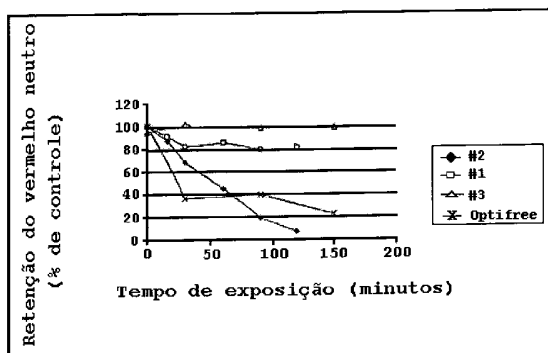
(72) Inventor(es): Diane M. Croner, Zhi-Jian Yu

(74) Procurador(es): Magnus Aspeby/Claudio Marcelo Szabas

(86) Pedido Internacional: PCT US2006012886 de 06/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/110482de 19/10/2006

(57) Resumo: MISTURAS DE BORATO-POLIOL COMO UM SISTEMA DE TAMPONAMENTO. Um sistema de tamponamento possuindo um PK_a que pode ser selecionado tomando por base o ambiente em que se pretende utilizar a solução. Soluções contendo o sistema de tamponamento de acordo com a presente invenção incluem complexos de borato-poliol como os agentes principais de tamponamento, e pode incluir um ou mais dos seguintes: um meio líquido aquoso; um componente antimicrobiano; um componente surfactante; um componente indutor de viscosidade; e/ou um componente de tonicidade. O sistema de tamponamento borato-poliol pode ser formulado de modo a possuir um PK_a menor do que o dos sistemas tradicionais.



"MISTURAS DE BORATO-POLIOL COMO UM SISTEMA DE TAMPONAMENTO"**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**5 **1. Campo da Invenção**

A presente invenção se refere a composições e métodos para formular e utilizar as mesmas, e mais particularmente a composições contendo misturas de borato-poliol como agentes primários de tamponamento.

10

2. Descrição da arte relacionada

Lentes de contato devem ser desinfetadas e limpas para matar microorganismos nocivos que podem estar presentes ou se desenvolver sobre as mesmas, e para remover qualquer acúmulo que possa ter crescido sobre as lentes. Alguns dos mais populares produtos para desinfetar lentes são soluções multi-propósito que podem ser utilizadas para limpar, desinfetar e umedecer lentes de contato, seguida pela inserção direta (colocação no olho) sem enxágüe.

20 A habilidade para utilizar uma única solução para a preservação da lente de contato é uma vantagem para muitos usuários. Tal solução deve ser potente o suficiente para matar microorganismos nocivos que podem estar presentes ou crescerem sobre as lentes. Ela também deve ser particularmente suave para os olhos, visto que pelo menos alguma solução permanecerá sobre a lente quando a mesma for colocada e, portanto, entrará em contato com o olho. Tal solução também deve ser compatível com todos os materiais da lente de contato, particularmente os materiais de

silicone hidrogel, que representam os materiais de lente de contato do estado da arte.

Um significativo desafio para melhorar a eficácia de desinfecção de uma solução é, simultaneamente, melhorar ou
5 manter a compatibilidade e o conforto do material da lente de contato. Um componente importante de composições oftálmicas é o tampão, que ajuda a manter o pH da composição dentro de uma faixa fisiologicamente aceitável.

Tampões convencionais que são normalmente utilizados
10 em composições oftálmicas sofrem ou com os problemas da interação com antimicrobianos a base de amônio quaternário, que reduzem sua eficácia antimicrobiana (como o tampão de fosfato), ou com problemas referentes aos seus valores de pK_a (a habilidade de um grupo ionizável doar um próton em
15 um meio aquoso), que tipicamente caem fora da faixa fisiológica aceitável. Por exemplo, tampões de borato possuem um pK_a de 9,0, o que está claramente fora da faixa de pH oftálmico desejada (7,0-7,8). Enquanto isto pode ser superado aumentando a concentração do dito tampão, este
20 aumento na concentração pode não ser desejável para os usuários do ponto de vista fisiológico.

Problemas similares estão presentes com soluções para reumidificação de lente e lágrimas artificiais.

É conhecido do estado da técnica o uso de complexos
25 de borato-poliol como agentes antimicrobianos, conforme divulgado por Chowhan *et al.* na patente americana US 6.849.253. Contudo, este documento não revela especificamente um sistema de tamponamento possuindo um pK_a que pode ser selecionado de modo a possuir uma

compatibilidade fisiológica que toma por base o uso para o qual a solução resultante será utilizada.

Portanto, seria desejável desenvolver um sistema de tamponamento que possa ser projetado de modo a possuir um pK_a que seja adaptado à capacidade fisiológica. Em soluções oftálmicas, por exemplo, seria desejável possuir um sistema de tamponamento com um pK_a que fornecesse uma capacidade de tamponamento do pH dentro da faixa fisiológica normal (aproximadamente 7,0 a 7,8). Tal sistema poderia ser utilizado em qualquer composição na qual um tampão possuindo uma capacidade de tamponamento do pH dentro daquela faixa pudesse ser empregado, incluindo, mas não limitado a, por exemplo, soluções multi-propósito de lente de contato, reumedecedores e lágrimas artificiais.

15

DESCRIÇÃO DETALHADA

Um sistema de tamponamento borato-poliol que pode ser projetado de modo a possuir um pK_a que é significativamente menor do que o do bórico/borato. Composições associadas e métodos empregando este sistema de tamponamento de acordo com a presente invenção garantem soluções e tratamentos melhorados, fisiologicamente aceitáveis, e pela facilidade na formulação as mesmas soluções e tratamentos.

O pK_a do sistema de tamponamento de acordo com a presente invenção pode ser selecionado tomando por base o ambiente no qual a solução é planejada para ser utilizada. De um modo geral, quanto maior a razão molar do polioliol para ácido bórico, maior a complexação. Visto que a capacidade de tamponamento é fornecida pelo complexo bórico-polioliol, a quantidade do complexo em solução afeta o valor geral do

30

pK_a. Isto é, quanto maior a quantidade de complexos, menor o valor de pK_a. Da mesma forma, quanto menor a quantidade do complexo, maior o valor do pK_a. Assim, o valor de pK_a pode ser ajustado mudando a quantidade e a razão do ácido bórico e do poliol. Deste modo, o tampão de acordo com a presente invenção é específico porque pode fornecer uma larga faixa de capacidades de tamponamento em torno do pH fisiológico (cerca de 6-9).

Como utilizado neste pedido, um poliol é um composto orgânico possuindo dois ou mais grupos hidroxila (-OH) adjacentes um ao outro.

Como utilizado no presente documento, o termo "ácido bórico" é utilizado com o significado de ácido bórico (H₃BO₃), sais de metal de ácido bórico (MH₂BO₃), e borato (M₂B₄O₇), dos quais todos formarão complexo com polióis. Sal de sódio de ácido bórico é um exemplo de um sal de metal de ácido bórico. Borato de sódio é um exemplo de borato. Quando o ácido bórico está complexado com o poliol, é um complexo borato-poliol. A concentração do complexo borato-poliol nas soluções de acordo com a presente invenção varia na faixa de cerca de 0,005 a cerca de 2% p/p, preferencialmente de cerca de 0,01% a cerca de 0,5% p/p, e mais preferencialmente de cerca de 0,04% a cerca de 0,4% p/p.

O componente tampão está presente em uma quantidade eficaz para manter o pH da composição ou solução na faixa desejada, por exemplo, em uma faixa fisiologicamente aceitável de cerca de 4 a cerca de 5, ou cerca de 6 a cerca de 8, ou cerca de 9 a cerca de 10. Em particular, a solução

possui um pH, preferencialmente, na faixa de cerca de 6 a cerca de 8.

Preferencialmente, as presentes composições compreendem, adicionalmente, quantidades eficazes de um ou mais componentes suplementares, como um ou mais agente(s) antimicrobiano(s); detergente ou componente surfactante; um indutor de viscosidade ou componente espessante; um surfactante; um quelante ou componente sequestrante; um componente de tonicidade; e os similares e misturas dos mesmos. Composições de acordo com a presente invenção também podem incluir aminoácidos benéficos. O(s) componente(s) adicional(is) pode(m) ser selecionado(s) a partir dos materiais que são conhecidos como sendo úteis em composições para a preservação de lente de contato, e são incluídos em quantidades eficazes para garantir o efeito ou benefício desejados. Quando um componente adicional é incluído, é preferencialmente compatível, sob condições típicas de uso e estocagem, com os outros componentes da composição. Por exemplo, o(s) componente(s) adicional(is) supramencionado(s) é(são), preferencialmente, substancialmente estável(is) na presença dos componentes antimicrobianos e tampão descritos na presente invenção.

As composições e métodos da presente invenção podem ser utilizados para garantir padrões de desinfecção auto-suficientes contra quatro dos cinco organismos do painel de desinfecção de lente de contato da FDA (P. aeruginosa, S. aureus, S. marcescens e F. solani) e sistema de desinfecção contra o quinto organismo, C. albicans.

Componentes antimicrobianos que podem ser utilizados em associação com o sistema de tamponamento de acordo com a

presente invenção incluem produtos químicos cuja atividade antimicrobiana decorre da sua interação química ou físico-química com micróbios ou microorganismos, como os que contaminam uma lente de contato. Componentes antimicrobianos adicionais apropriados incluem, mas não são limitados, àqueles normalmente empregados em aplicações oftálmicas, tais como sais quaternários de amônio, como cloreto poli[dimetilimino-2-buteno-1,4-diil], dicloreto de alfa-[4-tris(2-hidroxietyl)amônio (número de registro químico 75345-27-6), disponível sob a marca registrada Poliquaternium 1®, da Onyx Corporation), haletos de benzalcônio, e biguanidas, como os sais de alexidina, base livre de alexidina, sais de clorexidina, hexametileno biguanida e seus polímeros, e sais dos mesmos, polipeptídeos antimicrobianos, precursores de dióxido de cloro, e os similares e misturas dos mesmos. Geralmente, os polímeros de hexametileno biguanida (PHMB), também referidos como poliaminopropil biguanida (PAPB), possuem peso moleculares de até cerca de 100.000. Tais compostos são conhecidos e foram divulgados por Ogunbiyi *et al.* no documento de patente US 4.759.595, e, por isso, a divulgação do mesmo é incorporada em sua integridade neste pedido como referência.

Geralmente, o componente antimicrobiano está presente no meio líquido aquoso a uma concentração aceitável ou segura oftalmicamente, de modo que o usuário possa remover a lente desinfetada do meio líquido aquoso e, em seguida, colocá-la diretamente dentro do olho para um uso seguro e confortável. Alternativamente, o componente antimicrobiano está presente no meio líquido aquoso a uma concentração

aceitável ou segura oftalmicamente, e suficiente para manter a eficiência como conservante. Os componentes antimicrobianos adicionais úteis na presente invenção estão presentes preferencialmente no meio líquido aquoso em concentrações na faixa de cerca de 0,00001% a cerca de 0,01% (p/p), e mais preferencialmente em concentrações na faixa de cerca de 0,00005% a cerca de 0,001% (p/p), e mais preferencialmente ainda em concentrações na faixa de cerca de 0,00005% a cerca de 0,0005% (p/p).

10 Componentes antimicrobianos apropriados para inclusão na presente invenção incluem precursores de dióxido de cloro. Exemplos específicos de precursores de dióxido de cloro incluem dióxido de cloro estabilizado (SCD), cloretos de metal, como cloretos de metal alcalino e metal alcalino terroso, assim como os similares e as misturas dos mesmos. 15 Cloreto de sódio grau técnico é um precursor de dióxido de cloro muito útil. Dióxido de cloro contendo complexos tais como complexos de dióxido de cloro com carbonato, dióxido de cloro com bicarbonato e misturas dos mesmos também são 20 incluídos como precursores de dióxido de cloro. A composição química exata de muitos precursores de dióxido de cloro, por exemplo, SCD e os complexos de dióxido de cloro, não é entendida completamente. A manufatura ou produção de certos precursores de dióxido de cloro é 25 descrita em McNicholas, documento de patente US 3.278.447, que é incorporado em sua integridade neste pedido como referência. Exemplos específicos de produtos SCD úteis incluem os vendidos sob a marca registrada Dura Klor®, pela Rio Linda Chemical Company, Inc., e os vendidos sob a marca

registrada Anthium Dioxide® pela International Dioxide, Inc.

O poliquaternium-1 que pode ser utilizado na presente invenção pode estar na forma de um líquido puro, um concentrado líquido, um sal, ou um sal em uma solução aquosa. Uma forma particularmente útil de poliquaternium-1 é cloreto de poliquaternium-1 em solução aquosa. Da mesma forma, o PHMB que pode ser utilizado na presente invenção pode estar na forma de um líquido puro, um concentrado líquido, um sal, ou um sal em uma solução aquosa. Uma forma particularmente útil do PHMB é um sal de hidrocloreto em solução aquosa entre 1 e 20% p/p.

Se um precursor do dióxido de cloro é incluído nas presentes composições, este normalmente está presente em uma quantidade eficaz como conservante ou desinfetante de lente de contato. Tais concentrações eficazes como conservantes ou desinfetante normalmente estão na faixa de cerca de 0,002 a cerca de 0,06% (p/p) das presentes composições. Os precursores do dióxido de cloro podem ser utilizados em combinação com outros componentes antimicrobianos, como biguanidas, polímeros de biguanida, sais e misturas dos mesmos.

Nos casos em que precursores de dióxido de cloro são empregados como componentes antimicrobianos, as composições normalmente possuem uma osmolalidade de pelo menos cerca de 200 mOsmol/kg e são tamponadas com o objetivo de manter o pH dentro da faixa fisiológica aceitável, por exemplo, uma faixa de cerca de 6 a cerca de 10.

Em uma realização, o componente antimicrobiano adicional é não-oxidativo. Notou-se que quantidades

reduzidas de componentes antimicrobianos não-oxidativos, por exemplo, em uma faixa de cerca de 0,1 ppm a cerca de 3 ppm, ou menos do que 5 ppm (p/p), são eficazes, nas presentes composições, para desinfetar lentes de contato e
5 reduzir o risco de que tais componentes antimicrobianos provoquem desconforto ocular e/ou irritação. Tal concentração reduzida de componente antimicrobiano é muito útil quando o componente antimicrobiano empregado é selecionado de biguanidas, polímeros de biguanida, sais e
10 misturas dos mesmos.

Cloreto de cetilpiridínio (CPC) é um exemplo de um agente antimicrobiano que pode ser utilizado em conjunção com o sistema de tamponamento de acordo com a presente invenção. Um dos presentes inventores demonstrou
15 previamente que cloreto de cetilpiridínio (CPC) a baixas concentrações, em combinação com um surfactante não-iônico do copolímero em bloco poli(oxipropileno)-poli(oxietileno), pode ser eficaz como um agente de desinfecção de lente de contato. Tal eficiência pode ser observada em concentrações
20 variando de valores tão baixos quanto 0,1 ppm ou 0,3 ppm a cerca de 8 ppm, 9 ppm ou 10 ppm. Os benefícios que podem ser alcançados através do uso de CPC são divulgados no pedido de patente americana US 10/820.486, de Zhin-Jian Yu et al., intitulado "Cetylpyridinium Chloride as an
25 Antimicrobial Agent", que é incorporado neste documento como referência.

Os componentes indutores de viscosidade que podem ser empregados nas presentes soluções são eficazes, preferencialmente, a concentrações baixas ou reduzidas, são
30 compatíveis com os outros componentes das presentes

soluções e são não-iônicos. Tais componentes indutores de viscosidade são eficientes para aumentar e/ou prolongar a atividade limpante e umedecedora do componente surfactante e/ou para condicionar uma superfície da lente de contato, tornando-a mais hidrofílica (menos lipofílica) e/ou para agir como um demulcente sobre o olho. Aumentando a viscosidade da solução produz-se um filme sobre a lente que pode facilitar o uso confortável da lente de contato tratada. Quando o presente sistema de tamponamento é incorporado em uma solução multi-propósito ou para reumidificação, o componente indutor de viscosidade também pode agir para amortecer o impacto sobre a superfície do olho durante a colocação da lente e também serve para aliviar a irritação do olho.

Componentes indutores de viscosidade adequados incluem, mas não são limitados, a gomas naturais solúveis em água, gelatina, polióis (como exemplo, e não como limitação, incluindo glicerina e propileno glicol), polímeros derivados de celulose e os similares. Gomas naturais úteis incluem goma guar, goma tragacanta e os similares. Componentes indutores de viscosidade úteis derivados da celulose incluem polímeros derivados da celulose, como hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, metil celulose, hidroetil celulose, hialuronato (HA) e os similares. Polietileno glicol 300, Polietileno glicol 400, e polisorbato 80 também são úteis. Mais preferencialmente, o agente indutor de viscosidade é selecionado de derivados de celulose (polímeros) e misturas dos mesmos. Um componente indutor de viscosidade muito útil é hidroxipropilmetil celulose (HPMC).

Demulcentes adicionais incluem, mas não são limitados, aos demulcentes oftálmicos aprovados descritos em "United States Ophthalmic Demulcents Monograph" (vide 21 CFR 349,12 (2003)).

5 A presente invenção também pode incluir ácido hialurônico (por exemplo, hialuronato de sódio) como o ingrediente demulcente ativo principal. Como deve ser do conhecimento de um técnico no assunto, um demulcente é um agente (normalmente um polímero solúvel em água) que é
10 aplicado topicamente ao olho para proteger e lubrificar as superfícies da membrana da mucosa e aliviar a secura e irritação. Nesta realização da presente invenção, o ácido hialurônico possui, preferencialmente, um peso molecular de cerca de 200.000 a cerca de 4.000.000 daltons.
15 Preferencialmente, a faixa é de cerca de 750.000 a cerca de 2.000.000 daltons. Mais preferencialmente, a faixa é de cerca de 800.000 a cerca de 1.750.000 daltons, ou de cerca de 900.000 a cerca de 1.500.000 daltons. Em uma realização, a concentração do ácido hialurônico é de cerca de 0,005% a
20 cerca de 0,5% (p/p). Preferencialmente, a concentração do ácido hialurônico varia de cerca de 0,01 a cerca de 0,3% p/p. Em uma realização mais preferida, a concentração do ácido hialurônico varia de cerca de 0,02 a cerca de 0,2% p/p. Em uma outra realização preferida, a concentração
25 do ácido hialurônico é de cerca de 0,05% a cerca de 2% p/p, e mais preferencialmente de cerca de 0,1 a cerca de 0,5% p/p.

O componente indutor de viscosidade é utilizado em uma quantidade eficaz para aumentar a viscosidade da
30 solução, preferencialmente para uma viscosidade na faixa de

cerca de 1,5 a cerca de 30, ou mesmo tão alta quanto cerca de 75 cps a 25°C, preferencialmente como determinado pelo teste USP método nº 911 (USP 23, 1995). Para garantir esta faixa de aumento na viscosidade, uma quantidade de
5 componente indutor de viscosidade de cerca de 0,01% a cerca de 5% (p/p) é empregado preferencialmente, com quantidades de cerca de 0,05% a cerca de 0,5%, ou 0,2 a cerca de 2,5, sendo mais preferidas.

Um complexo de óxi-cloro estabilizado pode ser
10 utilizado como um agente conservante. Preferencialmente, a concentração do complexo de óxi-cloro estabilizado varia de cerca de 0,0015 a cerca de 0,05% p/p. Mais preferencialmente, a concentração do complexo de óxi-cloro estabilizado varia de cerca de 0,0025 a cerca de 0,03% p/p.
15 Uma outra concentração preferida do complexo de óxi-cloro estabilizado varia de cerca de 0,003 a cerca de 0,02% p/p. Em uma realização preferida adicional, a concentração do óxi-cloro estabilizado varia de cerca de 0,0035 a cerca de 0,01% p/p. Mais preferencialmente, a concentração do
20 complexo de óxi-cloro estabilizado varia de cerca de 0,004 a cerca de 0,009% p/p.

Como utilizado neste documento, a expressão "complexo de óxi-cloro estabilizado" é uma expressão ampla utilizada em seu sentido comum. A expressão inclui, sem limitação,
25 uma solução estável que compreende um precursor de dióxido de cloro ou um precursor de dióxido de cloro em equilíbrio com dióxido de cloro. Precursores de dióxido de cloro incluem, mas não são limitados, aos componentes clorito, tais como cloritos de metal, por exemplo, cloritos de metal
30 alcalino e de metal alcalino terroso. Um clorito de metal

particularmente preferido é o clorito de sódio. Complexo de
óxi-cloro estabilizado como dióxido de cloro estabilizado é
disponível comercialmente como OCUPUREtm, da Advanced
Medical Optics, Inc., PURITE®, da Allergan, Inc., e
5 PUROGENE, da Biocide, Inc.

Como utilizado neste documento, concentrações do
complexo de óxi-cloro estabilizado são medidas em função do
potencial do dióxido de cloro. Potencial do dióxido de
cloro é uma expressão ampla utilizada no seu sentido comum.
10 Como tal, um significado da expressão se refere à
quantidade de dióxido de cloro potencialmente fornecida se
todo o precursor de dióxido de cloro, como o clorito de
sódio, fosse convertido a dióxido de cloro. Uma forma de
converter clorito de sódio a dióxido de cloro é dissolver o
15 cloreto de sódio e acidificar a solução resultante. Um
técnico no assunto conhecerá as outras formas de converter
clorito de sódio a dióxido de cloro, incluindo, mas não
limitado, à exposição a metais de transição.

O meio líquido aquoso inclui, preferencialmente, uma
20 quantidade efetiva de um componente de tonicidade para
fornecer ao meio líquido a tonicidade desejada. Entre os
componentes de ajuste de tonicidade adequados que podem ser
empregados estão aqueles convencionalmente utilizados em
produtos para o tratamento de lente de contato, como vários
25 sais inorgânicos e polióis não-iônicos (como um técnico no
assunto entenderá, quando um poliol não-iônico for
utilizado, as concentrações do sistema de tamponamento
terão que ser ajustadas). Cloreto de sódio e/ou cloreto de
potássio e os similares são componentes de tonicidade muito
30 úteis, assim como propileno glicol, glicerina, sorbitol,

manitol e os similares. A quantidade do componente de tonicidade incluído é efetiva para fornecer o grau desejado de tonicidade à solução. Tal quantidade pode, por exemplo, estar na faixa de cerca de 0,4% a cerca de 1,5% (p/p). Se
5 uma combinação de cloreto de sódio e cloreto de potássio é empregada, recomenda-se que a razão em peso de cloreto de sódio a cloreto de potássio esteja na faixa de cerca de 3 a cerca de 6, ou cerca de 8.

Em uma outra realização da invenção, a solução pode
10 compreender sais balanceados. Tais sais incluem, preferencialmente, NaCl, KCl, CaCl₂, e MgCl₂ em uma razão que proporciona uma faixa de osmolalidade na faixa de cerca de 140 a cerca de 400, preferencialmente cerca de 240 a cerca de 330 mOsm/kg, e ainda mais preferencialmente cerca
15 de 260 a cerca de 300 mOsm/kg, com a osmolalidade mais preferida de aproximadamente 270 mOsm/kg. Em uma realização, NaCl varia de cerca de 0,1 a cerca de 1% p/p, preferencialmente de cerca de 0,2 a cerca de 0,8% p/p, e ainda mais preferencialmente cerca de 0,39% p/p, KCl varia
20 de cerca de 0,02 a cerca de 0,5% p/p, preferencialmente de cerca de 0,05 a cerca de 0,3% p/p, mais preferencialmente cerca de 0,14% p/p, CaCl₂ varia de cerca de 0,0005 a cerca de 0,1% p/p, preferencialmente de cerca de 0,005 a cerca de 0,08% p/p, mais preferencialmente cerca de 0,06% p/p, e
25 MgCl₂ varia de cerca de 0,0005 a cerca de 0,1% p/p, preferencialmente de cerca de 0,005 a cerca de 0,08% p/p, mais preferencialmente cerca de 0,06% p/p.

Um componente quelante ou sequestrante é incluído, preferencialmente, em uma quantidade eficaz para aumentar a
30 efetividade do componente antimicrobiano e/ou para formar

um complexo com íons metálicos, proporcionando uma limpeza mais eficaz da lente de contato.

Uma larga faixa de ácidos orgânicos, amins ou compostos que incluem um grupo ácido, e uma função amina, são capazes de atuar como componentes quelantes nas presentes composições. Por exemplo, ácido nitrilotriacético, ácido dietilenotriaminopentacético, ácido hidroxietil-etilenodiaminotriacético, ácido 1,2-diaminociclohexano tetracético, ácido hidroxi-etilaminodiacético, ácido etilenodiamino-tetracético e seus sais, polifosfatos, ácido cítrico e seus sais, ácido tartárico e seus sais, e os similares e misturas dos mesmos, são úteis como componentes quelantes. Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e seus sais de metal alcalino são preferidos, com sal dissódico de EDTA, também conhecido como edetato dissódico, sendo particularmente preferido.

O componente quelante está presente, preferencialmente, em uma quantidade eficaz, por exemplo, em uma faixa de cerca de 0,01% E cerca de 1% (p/p) da solução.

Em uma realização muito útil, particularmente quando o componente quelante é EDTA, sais e misturas do mesmo, uma quantidade reduzida é empregada, por exemplo, na faixa de menos do que cerca de 0,05% (p/p), ou mesmo cerca de 0,02% (p/p) ou menos. Tais quantidades reduzidas de componente quelante mostraram-se eficazes nas presentes composições ao passo que, simultaneamente, garantem uma redução no desconforto e/ou irritação ocular.

Aminoácidos benéficos também podem ser incluídos nas presentes composições. Como uma forma de exemplificação, e não de limitação, taurina, glicina e serina podem ser incluídas. Taurina, que já mostrou a sua utilidade como uma membrana protetora para tecidos oculares, pode ser incluída naquelas realizações da presente invenção que serão utilizadas dentro do olho. A quantidade de aminoácidos que pode ser adicionada às composições de acordo com a presente invenção é, normalmente, de cerca de 0,0001% p/p a cerca de 0,1% p/p.

Os benefícios de incluir taurina são divulgados por S. Huth no pedido de patente americano US 10/328.641, intitulado "Contact Lens Care Compositions, Methods of Use, and Preparation which Protect Ocular Tissue", que é incorporado no presente pedido como referência. A quantidade de taurina útil na presente invenção para manter a integridade da membrana da célula do tecido ocular, particularmente durante a utilização da lente de contato, pode ser determinada por medidas clínicas objetivas, como liberação de LDH da lágrima das células epiteliais da córnea, ou por medidas de permeabilidade da barreira de fluoresceína, ou outro meio de medir a integridade da membrana da célula, tal como coloração com fluoresceína ou rosa bengala. Ainda um outro meio de avaliar a integridade da membrana da célula ocular é o uso de microscópio confocal para a área da célula epitelial. Em lugar de utilizar LDH na lágrima como um fator de resposta, um outro mediador inflamatório pode ser medido nas lágrimas para indicar um efeito benéfico da taurina. Quantidades úteis de taurina também podem ser determinadas por medidas clínicas

subjetivas, tais como, comichão, lacrimação e conforto. A quantidade de taurina útil na presente invenção é normalmente de cerca de 0,01 a cerca de 2,0% p/p, e pode ser de cerca de 0,05 a cerca de 1,00% p/p.

5 Um componente surfactante está presente, preferencialmente, em uma quantidade eficaz para limpeza, isto é, para pelo menos facilitar a remoção e, preferencialmente, eficaz para remover resíduos ou depósitos de material de uma lente de contato tratada com a
10 solução contendo o surfactante.

O componente surfactante é, preferencialmente, não-iônico, e é selecionado, mais preferencialmente, de copolímeros em bloco de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) e misturas dos mesmos. Tais componentes surfactantes podem
15 ser obtidos comercialmente da BASF Corporation, sob as marcas registradas Plurônico® ou Tetronic®. Copolímeros em bloco de Plurônico® podem ser normalmente descritos como polímeros de condensação de polioxietileno/polioxipropileno com grupos hidroxila primários terminais. Eles podem ser
20 sintetizados criando primeiramente um hidrófobo de peso molecular desejado pela adição controlada de óxido de propileno aos dois grupos hidroxila do propileno glicol ou glicerina. Na segunda etapa da síntese, óxido de etileno é adicionado para encaixar este hidrófobo entre os grupos
25 hidrófilos. Surfactantes Tetronic® também são conhecidos como poloxaminas e são copolímeros em bloco simétricos de etileno diamina com polioxietileno e polioxipropileno.

Exemplos de alguns surfactantes não-iônicos para uso na presente invenção são divulgados, por exemplo, em:

- Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", 3rd Edition, Vol. 22 (John Wiley & Sons, 1983);
- Sislet & Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents" (Chemical Publishing Co., Inc. 1964);
- 5 - "McCutcheon's Emulsifiers & Detergents", North American and International Edition (McCutcheon Division, The MC Publishing Co., 1991);
- Ash, "The Condensed Encyclopedia of Surfactants" (Chemical Publishing Co., Inc., 1989);
- 10 - Ash, "What Every Chemical Technologist Wants to Know About Emulsifiers and Wetting Agents", Vol. 1 (Chemical Publishing Co., Inc. 1988);
- Tadros, "Surfactants" (Academic Press, 1984);
- Napper, "Polymeric Stabilization of Colloidal
15 Dispersion" (Academic Press, 1983); e
- Rosen, "Surfactants & Interfacial Phenomena, 2nd Edition (John Wiley & Sons, 1989), todos incorporados aqui como referência.

De acordo com uma realização mais preferida da
20 invenção, tais copolímeros em bloco possuindo pesos moleculares na faixa de cerca de 2500 a 13.000 daltons são adequados, com um peso molecular na faixa de cerca de 6000 a 12.000 daltons sendo ainda os mais preferidos. Exemplos específicos de surfactantes que são satisfatórios incluem:
25 poloxâmero 108, poloxâmero 188, poloxâmero 237, poloxâmero 238, poloxâmero 288, poloxâmero 407, Tetronic® 1107, Tetronic® 1304 (peso molecular 10.500), e Tetronic® 1307. Particularmente, bons resultados são obtidos com o poloxâmero 237 e Tetronic® 1304. Poloxâmero 237 é também
30 conhecido como Plurônico F87.

Exemplos alternativos de componentes surfactantes incluem, mas não são limitados, a surfactantes não-iônicos, por exemplo, polisorbatos (como polisorbato 20, da marca registrada Tween 20), succinato de tocoferol polietileno glicol ("TPGS"), polietileno glicol (PEG)-400, polímeros de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol/poli(oxietileno) (como os polímeros vendidos sob a marca registrada Tyloxapol), copolímeros em bloco de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno), e os similares e misturas dos mesmos.

10 A quantidade de componente surfactante, se presente, varia em uma larga faixa, dependendo de vários fatores, por exemplo, do surfactante, ou surfactantes, específico sendo utilizado, dos outros componentes na composição e do próprio surfactante. Geralmente, a quantidade de 15 surfactante está na faixa de cerca de 0,005% ou cerca de 0,01% a cerca de 0,1% ou cerca de 0,5% ou cerca de 1,0% (p/p). A concentração preferida de surfactante está entre cerca de 0,05% e 0,20% (p/p).

Quando o presente sistema de tamponamento é utilizado 20 como uma solução oftálmica, tal como uma solução multi-propósito, reumedecedor ou lágrima, o meio líquido aquoso utilizado é selecionado de forma a não ter efeitos nocivos substanciais sobre a lente que está sendo tratada, ou sobre o usuário da lente tratada. O meio líquido é estabelecido 25 para permitir, e até facilitar, o(s) tratamento(s) da lente pelas presentes composições. O meio líquido aquoso vantajosamente possui uma osmolalidade na faixa de pelo menos cerca de 200 mOsmol/kg a cerca de 300 ou 350 mOsmol/kg. O meio líquido aquoso mais preferencialmente

é isotônico ou hipotônico (por exemplo, levemente hipotônico) e/ou é oftalmicamente aceitável.

Em uma realização, as presentes composições compreendem: um meio líquido aquoso, um tampão borato-
5 poliol em uma quantidade efetiva para manter o pH da composição dentro de uma faixa fisiologicamente aceitável, um agente antimicrobiano em uma quantidade efetiva para, em associação com o restante da solução, desinfetar uma lente de contato com a composição; um componente surfactante não-
10 iônico em uma quantidade efetiva para limpar uma lente de contato mantida em contato com a solução; uma quantidade efetiva de um componente indutor de viscosidade; e uma quantidade efetiva de um componente de tonicidade. As presentes composições também podem incluir uma quantidade
15 efetiva de um componente quelante ou sequestrante, mais preferencialmente em uma faixa de menos do que 0,5% (p/p). Cada um dos componentes, na concentração empregada, incluídos nas soluções e nas soluções formuladas da presente invenção geralmente são oftalmicamente aceitáveis.
20 Ademais, cada um dos componentes, na concentração empregada, incluído nas presentes soluções normalmente é solúvel no meio líquido aquoso.

Uma solução ou componente da mesma é "oftalmicamente aceitável" quando é compatível com o tecido ocular, isto é,
25 não causa efeitos prejudiciais significativos ou indevidos quando em contato com o tecido ocular. Preferencialmente, cada componente das presentes composições também é compatível com os outros componentes das presentes composições. As presentes composições são mais
30 preferencialmente substancialmente otimizadas

oftalmicamente. Uma composição otimizada oftalmicamente é aquela que, dentro das limitações dos componentes químicos, minimiza a resposta ocular ou, ao invés disso, proporciona benefícios oftálmicos ao olho dos usuários de lente.

5 Quando se deseja desinfetar uma lente de contato com as presentes composições, uma quantidade de um componente(s) antimicrobiano eficaz para desinfetar a lente é adicionado às presentes composições. Preferencialmente, tal quantidade eficaz do componente antimicrobiano reduz o
10 peso ou a carga microbiana na lente de contato por uma ordem de grandeza exponencial em três horas. Mais preferencialmente, uma quantidade efetiva do desinfetante reduz a carga microbiana por uma ordem de grandeza exponencial em uma hora.

15 Os componentes antimicrobianos adicionais úteis para o presente pedido incluem produtos químicos que derivam a sua atividade antimicrobiana através de uma interação química ou físico-química com micróbios ou microorganismos, como aqueles que contaminam uma lente de contato.
20 Componentes antimicrobianos apropriados são aqueles normalmente empregados em aplicações oftálmicas e incluem, mas não são limitados a: sais quaternários de amônio utilizados em aplicações oftálmicas, como cloreto de α -4-[1-tris(2-hidroxi-etilamônio-2-butenil)poli[1-dimetilamônio-
25 2-butenil]- ω -tris(2-hidróxi-etil)amônio, (disponível sob a marca registrada Onamer M® da Onyx Chemical Company, Jersey City, NJ; também conhecida como Polyquad® (Alcon Laboratories), Inc., Ft. Worth, Tx); também conhecido como poliquaternium-1), haletos de benzalcônio, e biguanidas,
30 como os sais de alexidina, base livre de alexidina, sais de

clorexidina, hexametileno biguanidas e seus polímeros, e sais dos mesmos, polipeptídeos antimicrobianos, e os similares e misturas dos mesmos. Geralmente, polímeros de hexametileno biguanida (PHMB), também chamado de poliaminopropil biguanida (PAPB), possuem pesos moleculares de até cerca de 100.000. Tais compostos são conhecidos e foram revelados por Ogunbiyi et al. no documento de patente US 4.759.595, a divulgação do qual é incorporada no presente pedido em sua integridade por referência.

10 Os componentes antimicrobianos úteis na invenção ora em tela estão presentes, preferencialmente, em meio líquido aquoso em concentrações na faixa de cerca de 0,00001% a cerca de 0,05% (p/p), ou de cerca de 0,0001% a cerca de 0,3% p/p.

15 Mais preferencialmente, a solução é formulada de tal modo que um usuário possa remover a lente desinfetada do meio líquido aquoso e em seguida colocar a lente diretamente no olho para o uso seguro e confortável da mesma, com a mínima necessária incidência de pontuação da 20 córnea epitelial com corante de fluoresceína.

Componente(s) tampão adicional(is) pode(m) ser incluído(s) em solução. Tal(is) componente(s) tampão adicional(is) pode(m) incluir um ou mais tampões fosfato ou trimetamina (TRIS, 2-amino-2-hidróximetil-1,3-propanodiol), 25 por exemplo, combinações de fosfatos monobásicos, fosfatos dibásicos e os similares, ou trometamina ou hidrocloreto de trometamina. Particularmente, tampões fosfato úteis são aqueles selecionados dos sais fosfato de metais alcalino e/ou alcalino terrosos. Exemplos de tampões fosfato 30 apropriados incluem um ou mais de fosfato de sódio dibásico

(Na_2HPO_4), fosfato de sódio monobásico (NaH_2PO_4) e os correspondentes sais de fosfato de potássio. O componente tampão também pode incluir ácido bórico e seu sal e/ou borato de sódio. O componente tampão também pode incluir um aminoácido, como taurina. Os componentes tampões da invenção são freqüentemente utilizados em quantidades na faixa de cerca de 0,01% ou cerca de 0,02% a cerca de 0,5% (p/p), tomando por base o sal de tampão.

Quando o tampão de acordo com a presente invenção é utilizado em uma formulação planejada para tratar uma lente de contato, a formulação é selecionada de tal modo que não produza nenhum efeito nocivo sobre a lente que está sendo tratada, ou sobre o usuário da lente tratada. O meio líquido é constituído para permitir, e até facilitar, o(s) tratamento(s) pelas composições da invenção. Vantajosamente, o meio líquido aquoso possui uma osmolalidade na faixa de pelo menos cerca de 200 mOsm/kg, por exemplo, cerca de 300 ou cerca de 350 a cerca de 400 mOsm/kg. O meio líquido aquoso mais preferencialmente é substancialmente isotônico ou hipotônico (por exemplo, levemente hipotônico) e/ou é oftalmicamente aceitável.

Métodos para tratar uma lente de contato utilizando as composições aqui descritas são incluídos dentro do escopo da invenção. Tais métodos compreendem inserir uma lente de contato na referida composição em condições eficazes para garantir o tratamento desejado à mesma.

A temperatura de contato está preferencialmente na faixa de cerca de 0°C a cerca de 100°C, e mais preferencialmente na faixa de cerca de 10 °C a cerca de 60°C, e ainda mais preferencialmente na faixa de cerca de

15°C a cerca de 30°C. O contato a, ou próximo da temperatura ambiente, é muito conveniente e útil. O contato ocorre preferencialmente a, ou próximo da temperatura ambiente. O contato ocorre preferencialmente por um tempo na faixa de
5 aproximadamente 5 minutos ou cerca de 1 hora a cerca de 12 horas, ou mais.

Uma lente de contato pode ser tratada com uma solução contendo um tampão de acordo com a presente invenção imergindo-a na solução. Durante pelo menos uma parte do
10 contato, o meio líquido contendo a lente de contato pode ser agitado, por exemplo, sacudindo o recipiente que contém o meio líquido aquoso e a lente de contato para, pelo menos, facilitar a remoção de depósitos de materiais da mesma. Após tal etapa de contato, a lente pode ser
15 esfregada manualmente para a remoção de depósito de material superficial. O método de limpeza também pode incluir o enxágüe da lente com o meio líquido aquoso ou substancialmente livre do meio líquido aquoso antes que a lente seja novamente colocada no olho do usuário. Contudo,
20 o método também pode ser tão simples quanto manter uma lente em contato com uma solução, e colocá-la diretamente dentro do olho.

Várias combinações de dois ou mais dos componentes apontados acima podem ser utilizadas para garantir pelo
25 menos um dos benefícios descritos neste documento. Assim, cada e toda e qualquer combinação é incluída dentro do escopo da presente invenção.

Os seguintes exemplos, não limitantes, ilustram certos aspectos da presente invenção.

EXEMPLO 1

Como discutido acima, o sistema de tamponamento de borato-poliol de acordo com a presente invenção pode ser planejado para que o pK_a seja significativamente menor do que os conhecidos no estado da arte até o momento. Figuras 1A e 1B mostram curvas de tamponamento do pH para misturas de sorbitol e ácido bórico. As formulações detalhadas são listadas na Tabela 1.

Nota-se que a zona de tamponamento do pH para Formulação#1, que possui uma menor concentração de borato-poliol, está na faixa de 4,1 a 9,0, e a zona de tamponamento do pH para Formulação#2, que possui uma maior concentração de borato-poliol, está na faixa de 6,5 a 9,7. Os valores de pK_a da duas formulações são 6,6 e 8,1, respectivamente (vide Tabela 1).

O sistema de tamponamento mostrado nestas soluções podem ser prontamente comparado com o tampão tradicional de ácido bórico, que tem sido largamente utilizado em preparações oftálmicas. A fraqueza do tampão de ácido bórico é tal que seu pK_a (9,0) está longe da faixa do pH fisiológico. Para superar este valor alto de pK_a , preparações oftálmicas requerem normalmente 10x mais tampão ácido bórico/borato. Tais concentrações altas do tampão tradicional de ácido bórico podem resultar em uma maior citotoxicidade para as células da córnea.

O tampão borato/poliol apresentado acima mostra valores de pK_a desviados para baixo, para um valor próximo ao do pH fisiológico. Deste modo, a concentração do borato/ácido bórico em solução pode ser menor do que 0,06% e ainda assim mostrar uma forte capacidade de tamponamento

a um pK_a próximo das faixas fisiologicamente aceitáveis, como ilustrado nas Figuras 1 e 2.

Tabela 1.

Formulações	#1	#2
Componente	% p/p	% p/p
Ácido Bórico	0,115	0,06
Sorbitol	0,365	0,2
HPMC	0,2	0,2
NaCl	0,59	0,59
KCl	0,14	0,14
EDTA	0,01	0,01
Taurina	0,05	0,05
Glicina	0,0019	0,0019
Serina	0,0033	0,0033
F87	0,05	0,05
PEG 400	0,1	0,1
CPC	0,0002	0,0002
Água deionizada	Q_s	Q_s
pK_a	6,6	8,1

5

EXEMPLO 2

O tampão do complexo borato/poliol de acordo com a presente invenção possui uma larga faixa de zona de tamponamento e um valor de pK_a que pode ser ajustado de modo a se adequar a qualquer tamponamento do pH necessário às composições fisiológicas.

A Tabela 2 mostra a mudança na osmolalidade quando o ácido bórico e o sorbitol formam complexos. A osmolalidade foi medida utilizando técnicas bem conhecidas no estado da arte. Para exemplificar, a osmolalidade pode ser medida utilizando um osmômetro, como o de multi-amostragem da marca Advanced® 2020 (Advanced Instruments, Inc., Norwood, Massachusetts, USA).

A terceira coluna da Tabela 2 mostra a redução na osmolalidade da solução, o que indica a formação de um

20

complexo entre o ácido bórico/borato e o sorbitol. Assumindo uma razão de complexação do ácido bórico para o sorbitol de 1:1 ou 1:2 (vide a quarta e a quinta colunas da Tabela 2, respectivamente), a percentagem do ácido bórico que complexa com o poliol é uma pequena porção do ácido bórico total disponível. Quanto maior a razão molar do sorbitol para o ácido bórico, maior a complexação. Tendo em vista que a capacidade de tamponamento é fornecida pelo complexo borato-sorbitol, a quantidade do complexo em solução afeta o valor global do pK_a . Isto é, quanto maior a quantidade de complexos, menor o valor de pK_a . Analogamente, quanto menor a quantidade do complexo, maior o valor do pK_a . Assim, o valor do pK_a pode ser ajustado variando a quantidade e a razão do ácido bórico e do sorbitol. Deste modo, o tampão de acordo com a invenção é específico, já que pode prover uma larga faixa de capacidades de tamponamento em torno do pH fisiológico 6-9.

Tabela 2.

	Osmolalidade (mOsm)	Perda de osmolalidade (mOsm)	% de Bórico complexado (Complexação 1:1)	% de Bórico complexado (Complexação 1:2)
(Nenhum ajuste de pH)				
3,64% Sorbitol	204			
0,61% Ácido bórico	96			
0,61% Ácido bórico + Sorbitol	184	14,1	14,7	7,3
0,61% Ácido bórico + Sorbitol	278	21,7	22,6	11,3
(pH ajustado a 8,0 com 0,5N de NaOH)				
3,64% Sorbitol	204			
1,82% Sorbitol	99			
0,61% Ácido bórico	99,5			
0,61% Ácido bórico + Sorbitol	173	25,5	25,6	12,8
0,61% Ácido bórico + Sorbitol	267	36,5	36,7	18,3

EXEMPLO 3

A desvantagem de um tampão tradicional de ácido bórico para a limpeza, desinfecção e reumidificação de lente de contato, e/ou como solução para armazenamento é que o mesmo pode provocar intumescência (inchaço) em alguns tipos de lente de contato. Um exemplo de tal lente de contato são as lentes da Aquavision (as antigas lentes Actisoft (Bahrain Optics Co W. L. L.)). Com a lente da Aquavision acreditava-se que o tampão de borato (sozinho ou misturado ao ácido bórico) fosse o responsável pelo intumescimento da lente de contato contendo grupos poliols nos seus materiais.

Ao contrário dos tampões de ácido bórico tradicionais, os tampões do complexo borato-poliol de acordo com a presente invenção não provocam intumescimento em qualquer uma das lentes de contato atualmente no mercado.

A Tabela 3 ilustra os efeitos de cinco soluções na lente Actisoft: As 3 primeiras contêm um tampão de ácido bórico tradicional, enquanto as 2 últimas contêm um tampão de acordo com a presente invenção. Como mostrado pela Solução 3, um tampão de ácido bórico pode provocar intumescimento em lente em torno de 0,57 mm. Borato de sódio também provoca intumescimento em lente da Aquavision® de 0,3 mm (Solução 1). Embora na terceira coluna 0,1% de glicerina tenha sido adicionada ao complexo com borato, a quantidade em excesso de borato na solução ainda resultou em um intumescimento significativo na lente.

O critério da FDA para a manutenção da solução de lente de contato é que a mudança no diâmetro da lente

esteja dentro de 0,2 mm. Isto limita a utilização do ácido bórico para propósitos de manutenção de lente de contato.

Na Tabela 3, Soluções 4 e 5 podem ser comparadas com Soluções 1-3. Soluções 4 e 5 mostram que um sistema tampão borato-poliol sem um excesso significativo de borato/ácido bórico não provoca intumescimento na lente de contato da Aquavision®.

Tabela 3

	1.	2.	3.	4.	5.
Componente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Na ₂ B ₄ O ₇ *10H ₂ O	0,76	0,76	0,0	0,0	0,0
Ácido Bórico	0,0	0,0	0,60	0,12	0,06
NaOH (1N)	0,0	0,0	0,68	0,69	0,69
NaCl	0,6	0,6	0,59	0,59	0,59
Glicerina	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Sorbitol	0,0	0,0	0,0	0,2	0,364
PEG 400	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1
KCl	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
EDTA	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001
Taurina	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Plurônico F87	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Glicina	0,0019	0,0019	0,0019	0,0019	0,0019
Serina	0,0033	0,0033	0,0033	0,0033	0,0033
HPMC	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Lentes Actisoft®					
Intumescência (mm)	0,3	0,28	0,57	0,06	-0,02

10

EXEMPLO 4

O tampão do complexo borato-poliol de acordo com a presente invenção é não-citotóxico. A Figura 3 mostra os resultados de citotoxicidade de 4 formulações, três das quais são listadas na Tabela 4. A quarta formulação é a Opti-free® (Alcon Laboratories, Forth Worth, TX, USA), disponível comercialmente. A solução Opti-free é conhecida por conter um tampão de ácido bórico.

A retenção do vermelho neutro é uma medida das células vivas de mamíferos quando em contato com o produto.

Grandes quantidades de complexos de borato-poliol (maiores do que 0,5%) são conhecidas por apresentaram
5 atividade microbiana. Contudo, esta atividade microbiana é uma espada de dois gumes. Ao passo em que pode ser efetiva contra micróbios indesejáveis, ela também pode induzir citotoxicidade às células da córnea. Esta citotoxicidade é ilustrada pela formulação#2 e Opti-free (vide Figura 3),
10 que contém mais do que 0,5% de manitol-borato. Como pode ser visto, a retenção do vermelho neutro para a formulação#2 e Opti-free nitidamente diminui bastante, mesmo na primeira hora de exposição.

O tampão de borato-poliol de acordo com a presente
15 invenção (Formulação#3) mostra muito pouca citotoxicidade, menor até mesmo do que a do ácido bórico sozinho (Formulação#1). Portanto, era esperado que o sistema tampão borato-poliol de acordo com a presente invenção seria não-irritante nas preparações oftálmicas com uma forte
20 capacidade de tamponamento.

EXEMPLO 5

Duas formulações distintas utilizando o sistema de tamponamento borato-poliol de acordo coma presente invenção
25 foram preparadas dissolvendo os ingredientes listados na Tabela 5 em água deionizada.

Tabela 4

Formulação	#1 % p/p	#2 % p/p	#3 % p/p
Ácido Bórico	0,6	0,6	0,06
Borato de sódio	0,035	0,035	5
Sorbitol			0,2
Glicerina		1	
KCl	0,14	0,14	0,14
Plurônico F87			0,05
Tween-80	0,25	0,25	
Edetato dissódico			0,01
Poliquaternium-1			0,00006
Cetilpiridínio			10
Cloreto			0,000125
NaCl	para ajuste da osmolalidade		
Osmolalidade	286	263	255
pH	7,4	7,7	7,7

O pH resultante para ambas as soluções foi de 7,7 e a osmolalidade da solução esteve entre 250-270 mOsm/kg. A atividade antimicrobiana foi testada em relação ao procedimento da FDA para desinfecção de lente de contato utilizando técnicas que são bem conhecidas no estado da arte. Reduções de ordem de grandeza exponencial para um contato de 6 horas com a solução são reportadas na Tabela 6. Como pode ser visto, ambas as soluções cumpriram os padrões de eficácia para desinfecção auto-suficiente.

Note que neste e nos outros exemplos, as concentrações do ingrediente são expressas como %p/p. Contudo, considerando que a densidade da solução multipropósito no presente pedido é essencialmente igual a 1,00 gm/mL, estas concentrações em %p/p são essencialmente iguais às concentrações em %v/v.

Tabela 5. Tampão de borato-sorbitol em soluções para limpeza, desinfecção, armazenagem e reumidificação.

Solução	1	2
Componente	% p/p	% p/p
CPC	0,00015	0,0002
Hialuronato de sódio	0,075	
HPMC		0,2
Taurina	0,05	0,05
PEG 400	0,1	0,1
F87	0,05	0,05
EDTA	0,01	0,01
Ácido Bórico	0,06	0,06
Sorbitol	0,2	0,2
NaOH (5N)	0,12	0,12
Glicina	0,0019	0,0019
Serina	0,0033	0,0033
NaCl	0,59	0,59
KCl	0,14	0,14
Água deionizada	Q _s	Q _s
pH	7,7	7,7

Tabela 6: Eficácia antimicrobiana das soluções da Tabela 5

5 Redução de ordem de grandeza exponencial após 6 horas

<i>S. marcescens</i> 13880	3,49	4,02
<i>S. aureus</i> 6538	4,19	3,41
<i>P. aeruginosa</i> 9027	4,83	4,83
<i>C. albicans</i> 10231	2,72	3,85
<i>F. solani</i> 36031	1,61	2,13

EXEMPLO 6

Um solução é preparada misturando os componentes fornecidos na Tabela 5, solução 1. Aproximadamente três (3) 10 mL desta solução é introduzida em um estojo de lente contendo uma lente de contato hidrofílica ou macia impregnada de um depósito de lipídio, oleoso e com proteína. A lente de contato é mantida nesta solução à temperatura ambiente por cerca de, pelo menos quatro (4) 15 horas. Este tratamento é efetivo para desinfetar a lente de contato. Além disso, sabe-se que uma porção substancial dos

depósitos previamente presentes sobre a lente é removida. Isto demonstra que esta solução possui substancial habilidade para limpeza passiva de lente de contato. Limpeza passiva se refere à limpeza que ocorre durante o encharcamento de uma lente de contato, sem melhoramento mecânico ou enzimático.

Após este tempo, a lente é removida da solução e é colocada no olho do usuário da lente, garantindo um uso seguro e confortável. Alternativamente, após a lente ser removida da solução, ela é enxaguada com uma outra quantidade desta solução e a lente enxaguada é então colocada no olho do usuário, garantindo um uso seguro e confortável.

15 **EXEMPLO 7**

O Exemplo 6 é repetido, exceto pelo fato da lente ser friccionada e enxaguada com uma quantidade diferente da solução antes de ser disposta no frasco da lente. Este tratamento é eficaz para desinfetar a lente de contato. Além disso, sabe-se que uma porção substancial dos depósitos previamente presentes sobre a lente é removida. Após cerca de, pelo menos quatro (4) horas, a lente é removida da solução. A mesma é então colocada na lente no olho do usuário para uma utilização segura e confortável.

25

EXEMPLO 8

A solução do Exemplo 6 é utilizada como um meio de encharque, em longo prazo, para uma lente de contato hidrofílica. Portanto, aproximadamente três (3) mL desta solução é disposta em uma frasco e uma lente de contato é

30

mantida na solução à temperatura ambiente por aproximadamente sessenta (60) horas. Após este período de encharque, a lente é removida da solução e colocada na lente no olho do usuário para uma utilização segura e confortável. Este tratamento é efetivo para desinfetar a lente de contato. Além disso, sabe-se que uma porção substancial dos depósitos previamente presentes sobre a lente é removida. Alternativamente, depois que a lente é removida da solução, ela é enxaguada com uma outra quantidade desta solução e a lente enxaguada é então colocada na lente no olho do usuário para uma utilização segura e confortável.

EXEMPLO 9

Uma lente de contato hidrofílica está pronta para o uso. De modo a facilitar tal uso, uma ou duas gotas da solução do Exemplo 6 são dispostas sobre a lente imediatamente antes de colocá-la na lente no olho do usuário. O uso desta lente é confortável e seguro.

20

EXEMPLO 10

Um usuário de lente utilizando uma lente de contato aplica uma ou duas gotas da solução do Exemplo 6 no olho onde está a lente. Isto resulta em uma reumidificação da lente e garante um uso confortável e seguro no uso da mesma.

A invenção acima foi descrita com uma ênfase no uso na área oftálmica. Tal descrição de uso é fornecida apenas por meio de exemplo. Contudo, um técnico no assunto entenderá que o sistema de tamponamento de acordo com a

30

presente invenção é apropriado para a utilização em uma variedade de situações distintas e em uma variedade de tipos diferentes de soluções. Portanto, embora esta invenção tenha sido descrita com relação a vários exemplos e realizações específicos, deve-se entender que a invenção não está limitada aos mesmos e que ela pode ser amplamente modificada dentro do escopo das seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Uma solução compreendendo:

um meio líquido aquoso; e

5 cerca de 0,005% p/p a cerca de 0,47% p/p de um componente de tamponamento compreendendo um complexo borato-poliol.

2. A solução de acordo com a reivindicação 1, em que a mesma compreende de cerca de 0,01 a cerca de 0,3% p/p do complexo de borato-poliol.

10 3. A solução de acordo com a reivindicação 1, em que a mesma compreende de cerca de 0,04 a cerca de 0,4% p/p do complexo de borato-poliol.

15 4. A solução de acordo com a reivindicação 1, em que o complexo de borato-poliol possui um pK_a que está na faixa de 6-9.

5. A solução de acordo com a reivindicação 1, em que o complexo de borato-poliol possui um pK_a que é selecionado através do controle da quantidade do complexo de borato-poliol na solução.

20 6. A solução de acordo com a reivindicação 1, em que o polioliol é sorbitol.

25 7. A solução de acordo com a reivindicação 1, compreendendo adicionalmente um surfactante em uma quantidade efetiva para limpar uma lente de contato com a dita solução.

8. A solução multipropósito da reivindicação 1, em que o dito surfactante é selecionado do grupo consistindo de copolímeros em bloco de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) e misturas dos mesmos, e está presente em uma quantidade na
30 faixa de cerca de 0,01% a cerca de 1,0% (p/p).

9. A solução como na reivindicação 1, compreendendo adicionalmente um componente indutor de viscosidade selecionado do grupo que consiste de derivados celulósicos e misturas dos mesmos na faixa de cerca de 0,05% a cerca de 5,0% (p/p) da solução total.

10. A solução multipropósito da reivindicação 1, em que o dito componente indutor de viscosidade é hidróxipropilmetil celulose.

11. A solução como na reivindicação 1, compreendendo adicionalmente um componente quelante em uma quantidade menor do que 0,05% (p/p) da solução total.

12. A solução multipropósito da reivindicação 1, em que o dito componente quelante é EDTA.

13. A solução como na reivindicação 1, compreendendo adicionalmente um componente de tonicidade em uma quantidade efetiva para fornecer a desejada tonicidade à dita solução.

14. A solução multipropósito da reivindicação 1, em que o dito componente de tonicidade compreende uma combinação de cloreto de sódio e cloreto de potássio e está presente em uma faixa de cerca de 0,4% a cerca de 1,5% (p/p).

15. A solução da reivindicação 1, compreendendo adicionalmente ácido hialurônico em uma quantidade variando entre cerca de 0,005% a cerca de 1,5% (p/p).

16. Uma solução compreendendo:
um meio líquido aquoso; e
um componente de tamponamento compreendendo um complexo borato-poliol, em que um pK_a do componente de tamponamento está na faixa de pH de cerca de 6 a cerca de 9 e, além

disso, onde o pK_a é determinado por uma quantidade do complexo de borato-poliol na solução.

17. A solução de acordo com a reivindicação 16, em que a solução compreende de cerca de 0,01 a cerca de 5 0,3% p/p do complexo de borato-poliol.

18. A solução de acordo com a reivindicação 16, em que a solução compreende de cerca de 0,04 a cerca de 0,4% p/p do complexo de borato-poliol.

19. A solução de acordo com a reivindicação 16, em 10 que o polioliol é sorbitol.

20. A solução como na reivindicação 16, compreendendo adicionalmente um surfactante em uma quantidade efetiva para limpar uma lente de contato com a dita solução.

15 21. A solução multipropósito da reivindicação 16, em que o dito surfactante é selecionado do grupo consistindo de copolímeros em bloco de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) e misturas dos mesmos, e está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,01% a cerca de 20 1,0% (p/p).

22. A solução como na reivindicação 16, compreendendo adicionalmente um componente indutor de viscosidade selecionado do grupo que consiste de derivados celulósicos e misturas dos mesmos na faixa de cerca de 25 0,05% a cerca de 5,0% (p/p) da solução total.

23. A solução multipropósito da reivindicação 16, em que o dito componente indutor de viscosidade é hidróxipropilmetil celulose.

24. A solução como na reivindicação 16, compreendendo adicionalmente um componente quelante em uma quantidade menor do que 0,05% (p/p) da solução total.

25. A solução da reivindicação 16, em que o dito
5 componente quelante é EDTA.

26. A solução como na reivindicação 16, compreendendo adicionalmente um componente de tonicidade em uma quantidade efetiva para fornecer a desejada tonicidade à dita solução.

10 27. A solução da reivindicação 16, em que o dito componente de tonicidade compreende uma combinação de cloreto de sódio e cloreto de potássio e está presente na faixa de cerca de 0,4% a cerca de 1,5% (p/p).

15 28. A solução da reivindicação 16, compreendendo adicionalmente ácido hialurônico em uma quantidade variando entre cerca de 0,005% a cerca de 1,5% (p/p).

29. Um método de formular uma solução contendo um sistema de tamponamento que possui um pK_a selecionado, o método compreendendo:

20 combinar ácido bórico e um poliol em uma solução aquosa para formar um sistema de tamponamento borato-poliol, em que o pK_a do sistema de tamponamento é selecionado controlando uma quantidade do complexo de borato-poliol na solução.

25 30. O método de acordo com a reivindicação 29, em que o pK_a selecionado está na faixa de 6-9.

31. A solução de acordo com a reivindicação 29, onde o sistema de tamponamento gera uma capacidade de tamponamento no pH na faixa de 6-9.

32. O método de acordo com a reivindicação 29, onde o poliol é sorbitol.

33. O método de acordo com a reivindicação 29, onde a concentração do complexo de borato-poliol em solução é de
5 cerca de 0,01% p/p a cerca de 1% p/p.

34. O método de acordo com a reivindicação 29, onde a razão do borato:poliol da mistura em solução é de cerca de 100:1 a cerca de 0,01:1.

DESENHOS

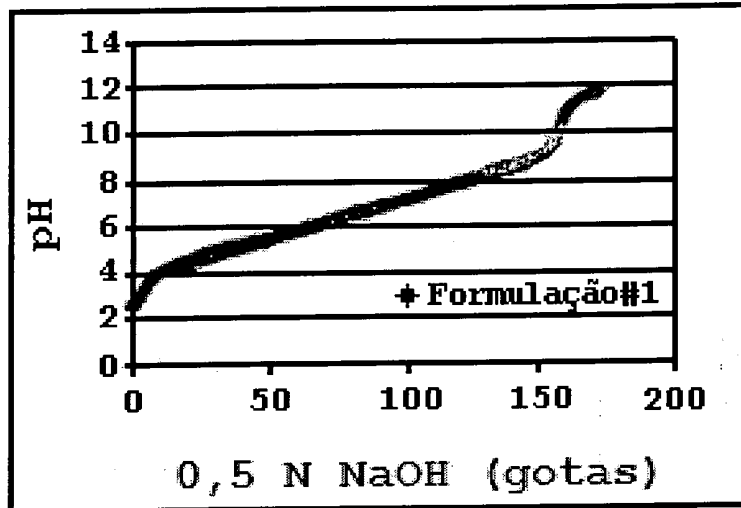


FIGURA 1

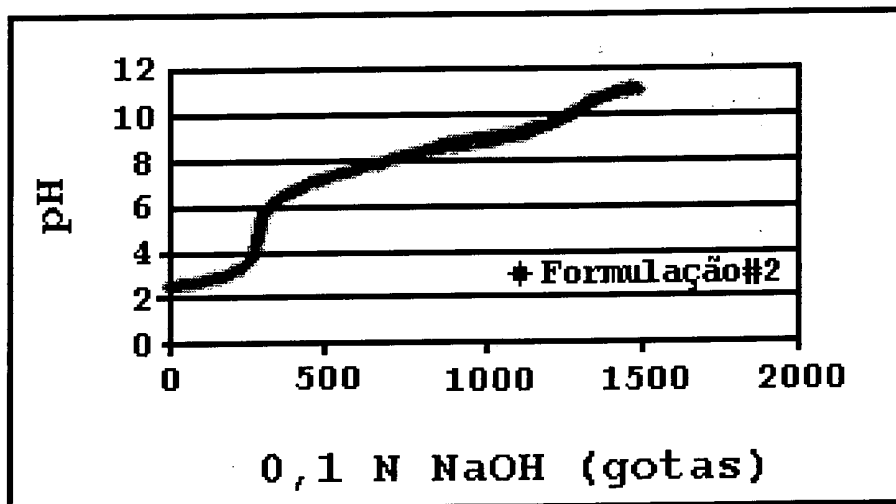


FIGURA 2

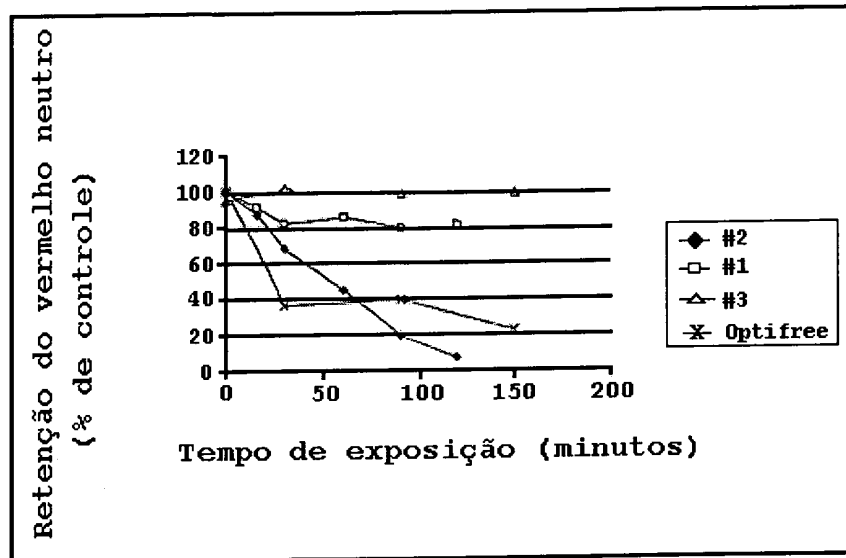


FIGURA 3

RESUMO

"MISTURAS DE BORATO-POLIOL COMO UM SISTEMA DE TAMPONAMENTO"

Um sistema de tamponamento possuindo um pK_a que pode
5 ser selecionado tomando por base o ambiente em que se
pretende utilizar a solução. Soluções contendo o sistema de
tamponamento de acordo com a presente invenção incluem
complexos de borato-poliol como os agentes principais de
tamponamento, e pode incluir um ou mais dos seguintes: um
10 meio líquido aquoso; um componente antimicrobiano; um
componente surfactante; um componente indutor de
viscosidade; e/ou um componente de tonicidade. O sistema de
tamponamento borato-poliol pode ser formulado de modo a
possuir um pK_a menor do que o dos sistemas tradicionais.