



**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 100 190

REQUERENTE: ALLERGAN, Inc., norte-americana (Estado de Delaware), com sede em 2525 Dupont Drive, P.O. Box 19534 Irvine, CA 92713-9534, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Composições e processo para a limpeza de lentes de contacto"

INVENTORES: Anthony J. Dziabo, Hampar Karageozian, Paul S. Ripley, Sam W. Lam e J. Abraham Espiritu

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América em 4 de Março de 1991 sob o no 07/664 601



PATENTE N° 100 190

RESUMO**"Composições e processo para a limpeza de lentes de contacto"**

O presente invento refere-se a composições e processos para a limpeza de lentes de contacto. Numa concretização, a presente composição comprehende, pelo menos uma enzima capaz de remover detritos de uma lente de contacto e pelo menos um componente destruidor de desinfectante capaz de destruir um desinfectante de lentes de contacto que é incompatível com a referida pelo menos uma enzima. A composição é estruturada de forma que a referida pelo menos uma enzima seja libertada num meio líquido contendo o desinfectante de lentes de contacto substancialmente ao mesmo tempo ou após o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante ser libertado no referido meio líquido, permitindo assim que a referida pelo menos uma enzima remova detritos de uma lente de contacto no meio líquido.

~~CONFIDENTIAL~~MEMÓRIA DESCRIPTIVAPEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

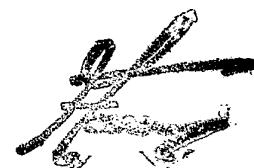
Este pedido de patente é uma continuação em parte de cada um dos seguintes pedidos de patente, co-pendentes: Nº de série 416 074 depositado em 2 de Outubro de 1989; Nº de Série 461 405 depositado em 5 de Janeiro de 1990; e Nº de Série 461 540 depositado em 5 de Janeiro de 1990. Cada um destes pedidos de patente é aqui incorporado na sua totalidade, para referência.

ANTECEDENTES DO INVENTO

Este invento refere-se à limpeza de lentes, tais como lentes de contacto. Em particular, o invento refere-se a composições e processos úteis para limpar enzimaticamente, rápida e eficazmente, lentes de contacto.

As lentes de contacto devem ser periodicamente desinfectadas e limpas para proteger de infecções os olhos do utilizador e para aumentar o conforto do utilizador. É muitas vezes desejável que a desinfecção de lentes seja realizada rapidamente, por exemplo, para comodidade do utilizador. Contudo, os desinfectantes de acção rápida convencionais que são utilizados com lentes de contacto têm um grande potencial para causarem irritação no olho. Um desinfectante que possa ser fácil e eficazmente dissipado após utilização será vantajoso para reduzir a hipótese de irritação no olho.

Para além de ser desinfectada, a lente de contacto deve ser limpa, por exemplo, de detritos à base de proteínas que se acumulam na lente durante a utilização. Tal limpeza da lente é frequentemente realizada na presença de uma ou mais enzimas. Ver, por exemplo, Patente U.S. de Karageozian 3 910 296. Em muitos casos, um procedimento de manutenção de lentes, completo, envolve primeiro uma limpeza enzimática seguida por um passo de desinfecção de lentes separado. Será vantajoso proporcionar a desinfecção e limpeza de lentes de contacto num procedimento de um passo.

SUMÁRIO DO INVENTO

Encontraram-se novas composições e processos para limpar lentes, em particular lentes de contacto. Estas composições e processos são particularmente aplicáveis quando utilizados em conjunto com procedimentos para desinfectar as lentes. Assim, utilizando o presente invento, uma lente de contacto pode ser adequada e eficazmente desinfectada e limpa de uma forma sequencial no mesmo recipiente. O dióxido de cloro mostrou ser um desinfectante de lentes de contacto muito eficaz. O dióxido de cloro é eficaz como um desinfectante de lentes de contacto sem requerer a presença de outros germicidas. Assim, o dióxido de cloro pode ser o único desinfectante de lentes de contacto. Contudo, verificou-se que o dióxido de cloro desinfectante é incompatível com muitas enzimas que podem ser utilizadas para remover (limpar) os detritos de uma lente de contacto. Por outras palavras, o componente desinfectante, algumas vezes mesmo em concentrações inferiores às úteis para ser um desinfectante eficaz, actua para inactivar ou, de outra forma, destruir a eficácia de tais enzimas em serviços de limpeza de lentes de contacto de modo que não é viável a desinfecção/limpeza simultânea de lentes. O presente invento ultrapassa o problema causado por esta incompatibilidade de desinfectante/enzima proporcionando, no entanto, uma desinfecção e limpeza de lentes de contacto segura, eficaz e eficiente.

Num aspecto do presente invento, uma lente de contacto é posta em contacto com, pelo menos, uma enzima capaz de remover detritos, por exemplo, detritos à base de proteínas, de uma lente de contacto, numa quantidade eficaz para remover os detritos da lente de contacto. Este passo de remoção ou limpeza é preferivelmente realizado após a lente ser desinfectada. Assim, numa concretização, o presente processo compreende o contacto de uma lente de contacto, em particular uma lente de contacto desinfectada, com um meio líquido contendo um componente desinfectante na presença de uma composição compreendendo, pelo menos, uma enzima que é incompatível com o componente desinfectante e é capaz de remover os detritos de uma lente de contacto e, pelo menos, um componente destruidor de



desinfectante capaz de destruir o componente desinfectante após ser libertado no meio líquido. A composição é estruturada para libertar a enzima no meio líquido substancialmente ao mesmo tempo ou após o componente destruidor de desinfectante ser libertado no meio líquido. A enzima e o componente destruidor de desinfectante são libertados no meio líquido e os detritos, por exemplo, detritos proteicos, são removidos da lente de contacto no meio líquido. As composições de limpeza de lentes de contacto, por exemplo, as composições estruturadas como descrito acima, estão também no âmbito do presente invento.

Em geral, o presente processo e composições são muito eficazes e fáceis de utilizar. Isto encoraja o utilizador de lentes a desinfectar e limpar as suas lentes de contacto frequentemente, resultando num maior conforto e numa menor irritação dos olhos.

DESCRICAÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O presente sistema é aplicável na limpeza de todos os tipos de lentes, por exemplo, lentes de contacto. Tais lentes, por exemplo, as lentes de contacto rígidas e as lentes de contacto moles convencionais, podem ser feitas de um qualquer material ou combinação de materiais e podem ter uma qualquer configuração adequada.

A lente é submetida à acção de, pelo menos, uma enzima para remover os detritos, preferivelmente após a desinfecção da lente. Este contacto enzima/lente ocorre num meio líquido, preferivelmente num meio líquido aquoso, tal como aqui descrito. Numa concretização particularmente útil, o contacto enzima/lente ocorre no mesmo recipiente que o desinfectante de lentes, mais particularmente no mesmo meio líquido que o desinfectante de lentes. Este sistema de desinfecção/limpeza de "um passo" é eficaz e muito adequado para o utilizador de lentes usar.

De entre os tipos de detritos que se formam na lente de contacto durante a utilização normal estão os detritos à base de proteínas ou proteicos, os detritos à base de mucina, os



detritos à base de lípidos e os detritos à base de hidratos de carbono. Pode estar presente um ou mais tipos de detritos numa única lente de contacto.

A enzima ou enzimas utilizadas são capazes de remover, pelo menos, um tipo de detrito de uma lente de contacto. A quantidade de tal enzima ou enzimas utilizada é preferivelmente eficaz para remover substancialmente todo de, pelo menos, um tipo de detrito de uma lente de contacto carregada de detritos num tempo razoável, preferivelmente em cerca de 12 horas, por exemplo, no intervalo de cerca de 1 minuto a cerca de 12 horas e mais preferivelmente em cerca de 2 horas, por exemplo, de cerca de 1 minuto a cerca de 2 horas. O meio líquido contendo enzima activa contém preferivelmente a enzima suficiente para proporcionar entre cerca de 0,0001 a cerca de 5 unidades Anson de actividade, mais preferivelmente entre cerca de 0,001 ou cerca de 0,01 a cerca de 0,1 ou a cerca de 1 unidade Anson, por um único tratamento das lentes. Podem ser utilizadas maiores ou menores quantidades.

A enzima empregue pode ser seleccionada a partir de enzimas que são convencionalmente empregues na limpeza enzimática de lentes de contacto. Por exemplo, muitas das enzimas descritas na Patente U.S., re-emissão, de Huth et al., 32 672 e na Patente U.S. de Karageozian et al., 3 910 296 são úteis no presente invento. Cada uma destas patentes é aqui incorporada na sua totalidade, para referência. Entre as enzimas úteis estão aquelas seleccionadas a partir de enzimas proteolíticas, lipases e suas misturas. A enzima pode ser uma ou mais enzimas activas por hidrato de carbono ou carbolíticas. Os exemplos específicos de enzimas úteis incluem as proteases, amilases, lipases e suas misturas.

As enzimas proteolíticas preferidas são aquelas que são substancialmente isentas de grupos sulfidrilo ou ligações dissulfureto. Podem também ser utilizadas metalo-proteases, aquelas enzimas que contêm um ião metálico divalente tal como cálcio, magnésio ou zinco ligado à proteína.

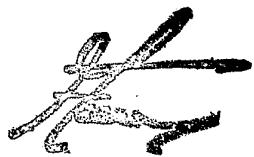


Um grupo mais preferido de enzimas proteolíticas são as serina-proteases, particularmente aquelas derivadas de bactérias Bacillus e Streptomyces e bolores Aspergillus. Neste grupo, as enzimas ainda mais preferidas são as derivadas de proteases alcalinas genericamente denominadas por enzimas subtilisina. Faz-se referência a Deayl, L., Moser, P.W. e Wildi, B.S., "Proteases of the Genus Bacillus. II Alkaline Proteases", Biotechnology and Bioengineering, Vol. XII, pgs 213-249 (1970) e Keay, L. e Moser, P.W., "Differentiation of Alkaline Proteases from Bacillus Species", Biochemical and Biophysical Research Comm., Vol 34, Nº 5, pgs 600-604 (1969).

As enzimas subtilisina são subdivididas em duas sub-classes, subtilisina A e subtilisina B. No grupo subtilisina A estão as enzimas derivadas das espécies B. subtilis, B. licheniformis e B. pumilis. Os organismos desta sub-classe produzem pouca ou nenhuma amilase ou protease neutra. A sub-classe subtilisina B é constituída por enzimas de organismos tais como B. subtilis, B. subtilis var. amylosacchariticus, B. amylolyticus e B. subtilis NRRL B3411. Estes organismos produzem amilases e proteases neutras num nível quase comparável à sua produção de protease alcalina. São particularmente úteis uma ou mais enzimas da sub-classe subtilisina A.

Outras enzimas adicionalmente preferidas são, por exemplo, a pancreatina, tripsina, colaginase, queratinase, carboxilase, aminopeptidase, elastase e aspergilo-peptidase A e B, pronase E (de S. griseus) e dispase (de Bacillus polymyxa).

Deve-se utilizar na prática deste invento uma quantidade eficaz de enzima. Tal quantidade será a que efectua a remoção num tempo razoável (por exemplo durante a noite) de substancialmente todo de, pelo menos, um tipo de detrito de uma lente depositado devido à utilização normal. Este padrão é fixado relativamente aos utilizadores de lentes de contacto com uma história de modelo normal de agregação de detritos em lentes, não ao grupo muito pequeno que numa altura ou noutra têm uma taxa significativamente aumentada de agregação de detritos



nos quais é recomendada a limpeza diária de dois em dois ou de três em três dias.

A quantidade de enzima requerida para realizar uma limpeza de lentes adequada vai depender de vários factores, incluindo a actividade inerente da enzima.

A actividade enzimática é dependente do pH, assim, para qualquer enzima dada há um intervalo de pH particular no qual aquela enzima vai funcionar melhor. A determinação de tal intervalo pode ser rapidamente realizada por técnicas conhecidas.

Verificou-se que muitas das enzimas eficazes para limpar lentes, eficazes, tal como aqui descrito, são inactivadas na presença de certos desinfectantes de lentes de contacto. Por exemplo, um número substancial de tais enzimas é inactivo na presença de quantidades desinfectantes de dióxido de cloro. Uma vez que a utilização de tais desinfectantes de lentes de contacto incompatíveis com enzimas (ou simplesmente incompatíveis) é frequentemente vantajoso no contexto da desinfecção de lentes de contacto, seria nitidamente vantajoso um sistema que permitisse quer a desinfecção quer a limpeza enzimática de lentes de contacto, preferivelmente num passo iniciado pelo utilizador. O presente invento proporciona um tal processo.

A presente composição comprehende uma quantidade removedora de detrito eficaz de, pelo menos, uma enzima capaz de remover o detrito de uma lente de contacto e, pelo menos, um componente destruidor de desinfectante capaz de destruir um desinfectante de lentes de contacto que é incompatível com a enzima, tal como dióxido de cloro. O facto de um qualquer desinfectante de lentes de contacto específico ser ou não compatível com uma qualquer enzima de limpeza de lentes específica, pode ser determinado por simples observação da actividade ou inactividade de limpeza de lentes da enzima na presença do desinfectante. Os outros desinfectantes de lentes de contacto incompatíveis podem incluir, por exemplo, peroximonossulfato de potássio,



desinfectantes quaternários, tais como desinfectantes de amónio quaternários, e semelhantes. Em qualquer caso, a composição é estruturada, tal como numa configuração de libertação retardada, de forma a que a enzima seja libertada num meio líquido contendo o desinfectante substancialmente ao mesmo tempo ou após o componente destruidor de desinfectante ser libertado no meio líquido. Utilizando esta composição, deixa-se a enzima remover os detritos da lente de contacto no meio líquido, sem qualquer interferência substancial do desinfectante.

Numa concretização particularmente útil onde o desinfectante incompatível é o dióxido de cloro, a enzima pode estar presente numa forma de libertação retardada juntamente com um componente destruidor de dióxido de cloro, preferivelmente um componente ou agente redutor de dióxido de cloro, tal como N-acetilcisteína e semelhantes, eficaz para reduzir quimicamente o dióxido de cloro num meio líquido. Nesta concretização, a enzima é libertada após a lente ser desinfectada. Assim, a enzima é libertada substancialmente ao mesmo tempo ou após o componente destruidor de dióxido de cloro e actua limpando a lente desinfectada, sem qualquer interferência substancial do dióxido de cloro.

Pode ser utilizado no presente invento um qualquer componente destruidor de desinfectante adequado, desde que funcione como aqui descrito e não tenha qualquer efeito prenicioso substancial na lente a ser tratada e no utilizador humano da lente tratada. No caso do desinfectante de dióxido de cloro, é preferivelmente incluído no componente destruidor de desinfectante um agente ou componente redutor de dióxido de cloro para reduzir quimicamente o dióxido de cloro, mais preferivelmente substancialmente todo o dióxido de cloro remanescente no meio líquido, particularmente após a lente ser desinfectada.

Pode ser utilizado no presente invento um qualquer agente redutor de dióxido de cloro adequado, desde que funcione como aqui descrito e não tenha qualquer efeito prenicioso substancial na lente a ser tratada e no utilizador humano da lente tratada.

Os exemplos de agentes redutores úteis incluem, mas não estão limitados a alcoóis inferiores solúveis em água contendo (grupo) SH, N-acetilcisteína, acetilcisteína, éster etílico de hidrocloreto de cisteína, glutationa, homocisteína, carbamoilcisteína, cisteína, hidrocloreto de cisteína, ditiotreitol, bisulfito de sódio, tio-ureia, beta-mercaptopropano, cisteinilglicina, ácido 2-mercaptopropiónico, 2-mercaptopropionilglicina, hidrocloreto de 2-mercaptopropano, ditioeritritol, metabissulfito de sódio, sulfitos, pirossulfitos, ditionitos e semelhantes. Um exemplo particularmente útil de um tal agente redutor é a N-acetilcisteína. A quantidade do agente redutor utilizado é a que reduz quimicamente a quantidade desejada de dióxido de cloro. Numa concretização, a quantidade de agente redutor empregue é cerca de 50% a cerca de 150% da quantidade necessária para reduzir quimicamente todo o dióxido de cloro presente no meio líquido quando o agente redutor é libertado no meio líquido. A quantidade de agente redutor utilizado é preferivelmente, pelo menos, a quantidade necessária para reduzir quimicamente todo o dióxido de cloro presente no meio líquido quando o agente redutor é libertado no meio líquido.

Embora sejam preferidos os comprimidos ou pílulas multcamada (incluindo núcleo e camada de revestimento), a forma de libertação retardada das presentes composições pode estar presente num qualquer outro item ou items adequados, tais como aglomerados de pó, grânulos e semelhantes. A tecnologia de libertação retardada é bem conhecida na arte como exemplificado pelo texto Controlled Drug Delivery, 2^a Ed., Joseph R. Robinson & Vincent H.L. Lee, Eds., Marcel Dekker, Inc., New York, 1987.

Os items que libertam os seus ingredientes de uma maneira sequencial e retardada são bem conhecidos e podem ser produzidos utilizando tecnologia convencional. Por consequência, não é apresentada aqui uma descrição detalhada de tais items e uma tal tecnologia de produção. Contudo, tais items são preferivelmente concebidos para permitir a permanência do componente desinfectante durante um certo período de tempo, mais

preferivelmente um período de tempo suficiente para desinfectar a lente no meio líquido, antes de libertar a enzima e o componente destruidor de desinfectante no meio líquido. Por outras palavras, tais componentes são preferivelmente concebidos de modo a que passe um tempo suficiente entre o contacto inicial com o meio líquido e a libertação da enzima e do componente destruidor de desinfectante para permitir que o desinfectante realize a sua função. Tal período de tempo suficiente é preferivelmente de cerca de 6 horas, por exemplo, no intervalo de cerca de 1 minuto a cerca de 6 horas, mais preferivelmente em cerca de 2 horas, por exemplo, no intervalo de cerca de 2 minutos a cerca de 2 horas.

Numa concretização útil, é realizada uma compressão directa da formulação de comprimido de núcleo utilizando equipamento convencional de preparação de comprimidos. Uma solução contendo o componente de libertação prolongada é aplicada, por exemplo, pulverizada, no comprimido de núcleo utilizando equipamento de revestimento convencional, tal como recipientes ou leitos fluidos para revestimento em película. O equipamento de recipiente de revestimento está disponível em Driam da Alemanha Ocidental, Thomas Engineering, Vector Corporation e Key Industries nos E.U.A.. O equipamento de leito fluido está disponível em Glatt Air Techniques, Vector Corporation e Aeromatic, assim como em outras companhias. Utilizando parâmetros de revestimento adequados, que são dependentes, por exemplo, da composição específica da solução contendo o componente de libertação retardada, do equipamento utilizado e do tamanho do comprimido de núcleo, aplica-se no comprimido de núcleo uma quantidade apropriada de componente de libertação retardada que permite o tempo de libertação retardada desejado.

Pode ser empregue um qualquer componente de libertação retardada adequado ou combinações dos componentes de libertação retardada, desde que tal componente ou componentes funcionem como aqui descrito e não tenham qualquer efeito pernicioso substancial na enzima e no componente destruidor de desinfectante, na lente a ser tratada e no utilizador humano da lente

tratada. O componente de libertação retardada é preferivelmente, pelo menos, parcial, mais preferivelmente completamente, solúvel em água. O componente de libertação retardada comprehende preferivelmente uma quantidade principal de, pelo menos, um material polimérico. Os exemplos de componentes de libertação retardada úteis incluem, mas não estão limitados a éteres de celulose solúveis tais como metilcelulose, metil-hidroxipropilcelulose, metil-hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose e carboximetilceluloses de sódio; ésteres de celulose tais como acetato-ftalato de celulose e ftalato de hidroxipropilmetylcelulose; polímeros derivados de, pelo menos, um de ácido acrílico, ésteres de ácido acrílico, ácido metacrílico e ésteres de ácido metacrílico tais como o copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (por exemplo aquele vendido por Rohm Pharma sob a marca registada Eudragit L 100) e os copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de etilo (por exemplo aqueles vendidos por Rohm Pharma sob a marca registada Eudragit L 30D); polímeros derivados de éter metilvinílico e anidrido de ácido maleico; polivinilpirrolidona; poli(alcoóis vinílicos) e semelhantes e suas misturas.

A presente composição pode compreender adicionalmente, por exemplo, como camada ou envólucro exterior num item de libertação retardada, pelo menos, um componente activador, tal como um componente de acidez e/ou um componente de anidrido de ácido orgânico ou um componente de metal de transição quando o desinfectante é o dióxido de cloro. O componente activador está presente numa quantidade eficaz para activar ou promover a formação do componente desinfectante a partir de um precursor de componente desinfectante, por exemplo, dióxido de cloro estabilizado, no meio líquido no qual a composição é utilizada. A composição é estruturada para libertar o componente activador no meio líquido antes da libertação do componente destruidor de desinfectante no meio líquido.

Numa concretização do presente invento, o dióxido de cloro é per se o desinfectante de lentes. A desinfecção é

preferivelmente realizada pelo dióxido de cloro num meio líquido. Assim, o próprio dióxido de cloro, por exemplo, dióxido de cloro gasoso, pode ser dissolvido no meio líquido e utilizado para desinfectar a lente. Contudo, é muitas vezes pouco práctico ou até mesmo impossível dissolver dióxido de cloro gasoso suficiente num meio líquido, por exemplo, solução salina, para ser um desinfectante de lentes de contacto eficaz. Adicionalmente, é muitas vezes rapidamente perdida do meio líquido uma quantidade substancial do dióxido de cloro dissolvido.

De forma a evitar estes problemas, o meio líquido pode, e preferivelmente, inclui inicialmente, pelo menos, um "precursor" de dióxido de cloro. Tais precursores actuam no meio líquido em resposta a um ou mais factores diferentes da presença da lente a ser desinfectada para produzirem dióxido de cloro numa quantidade desinfectante de lentes. O dióxido de cloro per se e não, por exemplo, um precursor de dióxido de cloro, actua como o principal, preferivelmente o único, agente desinfectante para desinfectar a lente. Como aqui utilizado, uma quantidade desinfectante de dióxido de cloro significa uma tal quantidade que vai reduzir o fardo ou carga microbiana numa ordem log em 3 horas ou menos, preferivelmente em 1 hora ou menos, e mais preferivelmente em 10 minutos ou menos.

No caso do meio líquido conter precursor de dióxido de cloro, este meio está preferivelmente isento de quaisquer sais de amónio quaternário e de polímeros catiónicos contendo azoto, positivamente carregados, tais como aqueles que se sabe terem propriedades anti-microbianas ou germicidas em Stockel et al., Patentes U.S. 4 499 077 e 4 654 208. Entre os polímeros catiónicos contendo azoto, positivamente carregados, que têm propriedades anti-microbianas ou germicidas estão os polímeros de amónio quaternário, tais como os copolímeros de, pelo menos, uma amina terciária mono ou di-funcional e um composto orgânico di-halo. Estão também incluídos em tais polímeros catiónicos contendo azoto, positivamente carregados, os compostos amino e/ou imino poliméricos, tais como polidiguanidetos.

Em geral, os precursores de dióxido de cloro úteis no presente invento são aqueles que formam ou produzem dióxido de cloro num meio líquido, preferivelmente num meio aquoso líquido, em resposta a, pelo menos, um factor diferente da presença da lente a ser desinfectada. Por exemplo, tais precursores de dióxido de cloro podem formar ou produzir dióxido de cloro na presença de certos componentes contendo metais de transição ou na presença de certos componentes de anidrido de ácido orgânico ou num meio de pH reduzido. Um processo de produção de dióxido de cloro num meio aquoso compreende o tamponamento do meio entre pH 6-10, isto é a um pH entre cerca de 6 e cerca de 10, e exposição de um precursor de dióxido de cloro estável a, pelo menos, um componente de metal de transição, por exemplo, durante, pelo menos, um minuto.

Pode ser empregue um qualquer componente metal de transição capaz de efectuar a libertação de dióxido de cloro a partir do precursor num meio aquoso a um pH entre 6-10, ou possivelmente mais elevado. O critério principal para um tal componente metal de transição é o de que tenha a capacidade de efectuar a formação de uma quantidade desinfectante de dióxido de cloro a partir dos precursores de dióxido de cloro descritos. Tais componentes metálicos não devem ter também qualquer efeito pernicioso substancial na lente a ser desinfectada.

Prefere-se que o componente metálico esteja presente como um sólido. Em certas concretizações, os metais sólidos podem ser fácil e adequadamente introduzidos ou removidos do meio líquido contendo o precursor de dióxido de cloro, como desejado. Um componente metálico sólido pode ser também rapidamente separado da solução por utilização repetida na desinfecção de lentes. O componente metálico pode ser imobilizado ou ser mantido substancialmente estacionário, relativamente à solução. O componente metálico pode ser posicionado para contactar o meio líquido contendo o precursor de dióxido de cloro quando for introduzido o meio líquido no recipiente no qual a lente de contacto vai ser desinfectada.

Os metais particulares de interesse aqui são os metais de transição e suas misturas, em particular os metais do Grupo III, os metais do Grupo IV, os metais do Grupo V, os metais do Grupo VI, os metais do Grupo VII, os metais do Grupo VIII e suas misturas.

Por causa do seu elevado grau de eficácia, são particularmente úteis os metais do grupo da platina e suas misturas, e especialmente a platina ou o paládio. Os metais do grupo da platina incluem a platina, o paládio, o irídio, o ruténio, o ródio e o ósmio.

O componente ou componentes metálicos podem estar presentes na forma metálica e/ou numa forma combinada como parte de um composto ou complexo orgânico ou inorgânico.

A quantidade de componente metálico necessária para praticar este invento deve ser calculada tendo em vista qual a quantidade ou área superficial que é útil para produzir uma concentração particular de dióxido de cloro num dado período de tempo e tendo em vista a quantidade de precursor presente em solução. Observou-se que o componente metálico não é utilizado no processo de produção de dióxido de cloro. Assim, pode-se presumir que o componente metálico actua como um catalisador para efectuar a formação de dióxido de cloro. Mas a química não foi investigada por outro motivo que não o de observar que o componente metálico não é aparentemente consumido no processo de criação de dióxido de cloro.

Partindo do princípio que o processo é de natureza catalítica, deve-se tomar em consideração a quantidade de área superficial do componente metálico exposta à solução. Os dados de área específica podem ser facilmente determinados por simples exposição de um sal clorito de uma dada concentração a vários componentes metálicos depositados em diferentes áreas superficiais, observando-se então a velocidade de formação de dióxido de cloro. Daqui, podem ser produzidos os presentes parâmetros de trabalho. Os metais de transição úteis aqui podem



também ser dispersos no meio aquoso.

É da maior conveniência colocar os componentes metálicos nalgum dispositivo de suporte. Tais suportes são particularmente úteis se o componente metálico incluir um ou mais metais do grupo da platina, que são bastante caros. O suporte pode ser escolhido de forma a proporcionar a área superficial na qual pode ser colocado o componente de promoção.

Pode ser empregue qualquer material de suporte e, preferivelmente, é substancialmente inerte às condições empregues no presente invento. Os exemplos de materiais de suporte incluem materiais poliméricos (plásticos), metais, aluminas, sílicas, argilas, cerâmicos e semelhantes. O componente de promoção suportado pode ter qualquer forma ou configuração adequada, tal como a de folhas, varetas, extrudidos, comprimidos, pílulas, partículas de forma irregular, esferas, discos e semelhantes. Pode ser empregue uma qualquer de um certo número de técnicas convencionais para depositar o componente contendo metal no material de suporte. Estas técnicas incluem a impregnação, co-precipitação, permuta iônica, mergulho, pulverização, deposições em vácuo e semelhantes.

Durante o contacto com o desinfectante é preferível que o meio aquoso tenha um pH no intervalo de cerca de 6 a cerca de 10, mas mais preferivelmente cerca de 7,5. Tais intervalos de pH mais preferidos são substancialmente compatíveis com o pH fisiológico normal para os humanos. Assim, após desinfecção, a lente desinfectada pode ser colocada directamente no olho.

Esta concretização pode ser praticada a um pH inferior a 6. A esse pH, e abaixo dele, o dióxido de cloro é produzido a partir de cloritos e de muitos dióxidos de cloro estabilizados em virtude do pH mais baixo. Em resumo, o precursor não é estável durante muito tempo a estes pH mais baixos, à temperatura e pressão padrão. Formulando assim uma composição para utilização numa altura qualquer, tal como é frequentemente encontrado em produtos de consumo cuja vida em prateleira do



produto pode ser de muitos meses, verifica-se que este aspecto do invento tem certas limitações de formulação. No entanto, verificou-se que um componente de metal de transição vai aumentar a quantidade de dióxido de cloro produzida a pH mais baixos, assim como a velocidade à qual é produzido. Se forem empregues condições altamente ácidas, pode ser útil um passo de neutralização para neutralizar qualquer resíduo ácido que possa permanecer dentro ou sobre a lente. A neutralização pode ser facilmente realizada por lavagem ou embebimento da lente desinfectada numa solução salina neutra ou ligeiramente básica.

Numa concretização, uma lente a ser desinfectada é posta em contacto com uma composição que inclui um meio líquido, pelo menos, um precursor de dióxido de cloro e, pelo menos, um componente de anidrido de ácido orgânico numa quantidade suficiente para efectuar a formação de dióxido de cloro a partir do precursor. Este contacto resulta na desinfecção da lente. Quando, como é preferível, se prefere um meio líquido aquoso, o pH deste meio pode ser alcalino, neutro ou ácido.

Pode ser empregue um qualquer componente de anidrido de ácido orgânico. O critério principal para este componente é o de que ele tenha a capacidade de efectuar a formação ou produção de dióxido de cloro, preferivelmente quantidades de dióxido de cloro desinfectantes de lentes de contacto, a partir do precursor de dióxido de cloro, num meio líquido. Tais componentes de anidrido de ácido orgânico não devem ter qualquer efeito pernicioso substancial na lente a ser desinfectada.

Os exemplos de componentes de anidrido de ácido orgânico úteis incluem o anidrido succínico, anidrido glutárico, anidrido maleico e semelhantes e suas misturas. O anidrido ou anidridos de ácido orgânico estão preferivelmente presentes durante o contacto de desinfecção numa quantidade no intervalo de cerca de 0,01 mole ou menos a cerca de 1 mole ou mais por mole de dióxido de cloro potencial presente como precursor de dióxido de cloro no meio líquido.

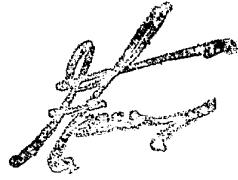


No caso de o contacto de desinfecção utilizando anidrido ou anidridos de ácido orgânico ser realizado num meio ácido, após o contacto de desinfecção a acidez do meio líquido pode ser reduzida num passo de ajuste de acidez, por exemplo, como aqui descrito.

Numa concretização, uma lente a ser desinfectada é posta em contacto com uma composição que inclui um meio líquido e, pelo menos, um precursor de dióxido de cloro, contacto que ocorre na presença de, pelo menos, um componente ácido numa quantidade suficiente para efectuar a formação de dióxido de cloro a partir do precursor. Este contacto resulta na desinfecção da lente. Assim, é efectuada a produção de dióxido de cloro em condições moderadamente ácidas, em particular a um pH inferior a cerca de 6 e especialmente no intervalo de cerca de 3 a cerca de 5.

Pode ser empregue um qualquer componente ácido adequado. O critério principal para um tal componente é o de que ele tenha a capacidade para aumentar a acidez do meio líquido que contém, pelo menos, um precursor de dióxido de cloro suficiente para efectuar a formação de dióxido de cloro a partir de um tal precursor de dióxido de cloro, e preferivelmente suficiente para efectuar a formação de quantidades de dióxido de cloro desinfetantes de lentes a partir dos precursores de dióxido de cloro actualmente úteis. Tais componentes ácidos não devem ter qualquer efeito pernicioso substancial na lente a ser desinfectada.

Os exemplos dos componentes ácidos actualmente úteis incluem ácidos minerais, sais desses ácidos minerais, ácidos carboxílicos, sais desses ácidos carboxílicos e suas misturas. Os ácidos minerais incluem, por exemplo, o ácido nítrico, ácido sulfúrico, halogenetos de hidrogénio, ácido fosfórico e semelhantes. Os ácidos carboxílicos incluem ácidos mono- e poli-, por exemplo, di-, tri- e semelhantes, carboxílicos e incluem, preferivelmente, 1 a cerca de 10 átomos de carbono por molécula. Podem ser ligados ao ácido carboxílico um ou mais grupos não hidrocarbonetos, por exemplo, grupos hidroxilo,

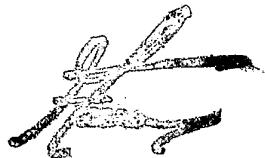


grupos halogeneto e semelhantes. Se for empregue um sal de ácido, é preferível que o sal seja um sal de metal alcalino ou alcalino-terroso, mais preferivelmente um sal de metal alcalino. Um grupo particularmente útil dos componentes ácidos é seleccionado a partir de hidrogenofosfatos de metais alcalinos, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico e suas misturas.

Durante o contacto de desinfecção, prefere-se que o meio líquido aquoso tenha um pH de cerca de 6 ou menos, em particular no intervalo de cerca de 3 a cerca de 5.

Após o contacto de desinfecção, a lente desinfectada é posta em contacto com um meio líquido tendo reduzida acidez relativamente ao meio líquido no contacto de desinfecção. Por exemplo, a acidez do meio líquido utilizado no contacto de desinfecção pode ser reduzida num passo de ajuste de acidez, como aqui descrito. Em qualquer caso, após se reduzir a acidez, a lente desinfectada é preferivelmente apresentada num meio líquido aquoso que tem preferivelmente um pH no intervalo de cerca de 6,5 a cerca de 8 e mais preferivelmente cerca de 7,5. Tais intervalos de pH são substancialmente compatíveis com o pH fisiológico normal para humanos.

O presente passo de ajuste de acidez proporciona preferivelmente uma redução na acidez do meio líquido que contém a lente desinfectada. Assim, se o meio líquido for de base aquosa, o passo de ajuste proporciona preferivelmente um aumento no pH do meio líquido contendo a lente desinfectada. Numa concretização, é introduzido no meio líquido um componente de ajuste de acidez útil para reduzir a acidez do meio líquido, após a lente ter sido desinfectada. Contudo, este componente de ajuste de acidez pode ser introduzido no meio líquido substancialmente ao mesmo tempo a que é introduzido no meio líquido o componente ácido. O componente de ajuste de acidez pode ser incluído numa forma de libertação prolongada, por exemplo, comprimido, pílula ou semelhante concebido para libertar no meio líquido o componente de ajuste de acidez após a pílula ou comprimido serem expostos ao meio líquido. Por



exemplo, o componente de ajuste de acidez pode ser incluído numa composição com o componente ácido com a composição estruturada para libertar o componente de ajuste de acidez no meio líquido após o componente ácido ser libertado no meio líquido.

O componente de ajuste de acidez é preferivelmente seleccionado a partir do grupo constituído por componentes básicos, componentes de tampão e suas misturas. O componente de ajuste de acidez pode ser uma mistura de, pelo menos, um componente básico e, pelo menos um componente tampão. O componente de ajuste de acidez não deve ter qualquer efeito pernicioso na lente a ser tratada. Os exemplos de componentes de ajuste de acidez úteis incluem boratos, fosfatos dibásicos, carbonatos, bicarbonatos, suas misturas e semelhantes. Os componentes de ajuste de acidez são preferivelmente compostos que incluem metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, em particular metais alcalinos, especialmente sódio.

A quantidade empregue do componente ou componentes de ajuste da acidez é suficiente para atingir a redução de acidez desejada no meio líquido contendo a lente, em particular a lente desinfectada.

Entre os precursores de dióxido de cloro preferidos úteis no presente invento está o dióxido de cloro estabilizado. O termo "dióxido de cloro estabilizado" como aqui utilizado significa um ou mais complexos contendo dióxido de cloro e/ou um ou mais componentes contendo clorito e/ou uma ou mais outras entidades capazes de formar dióxido de cloro num meio líquido em resposta a, pelo menos, um factor diferente da presença da lente a ser desinfectada.

Os exemplos de tais componentes contendo clorito incluem cloritos metálicos e em particular cloritos de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos. Um exemplo específico de um componente contendo clorito que é útil como um precursor de dióxido de cloro é o clorito de sódio de grau técnico. Entre os complexos contendo dióxido de cloro preferidos estão os



complexos de dióxido de cloro com carbonato, dióxido de cloro com bicarbonato e suas misturas. Não se conhece bem a composição química exacta de muitos dos precursores de dióxido de cloro, por exemplo, o dióxido de cloro estabilizado, e em particular dos complexos de dióxido de cloro. O fabrico ou produção de certos precursores de dióxido de cloro é descrito na Patente U.S. de McNicholas 3 278 447, que é aqui incorporada na sua totalidade para referência. Os exemplos específicos de fontes de precursores de dióxido de cloro úteis incluem produtos tais como aqueles vendidos sob a marca registada Dura Klor pela Rio Linda Chemical Company, Inc., e aqueles vendidos sob a marca registada Anthium Dioxide pela International Dioxide, Inc.. Uma fonte de precursor de dióxido de cloro especialmente útil é um produto vendido sob a marca registada Purogene pela Bio-Cide International, Inc.. O precursor de dióxido de cloro pode ser incluído num meio líquido a uma concentração predeterminada, por exemplo, uma concentração escolhida para proporcionar uma quantidade desinfectante de dióxido de cloro em resposta a, pelo menos, um factor diferente da presença da lente a ser desinfectada. O meio líquido tem preferivelmente precursor de dióxido de cloro suficiente de forma a ter um potencial de produção de dióxido de cloro no intervalo de cerca de 0,002% a cerca de 3% em peso, com base no peso total do meio líquido incluindo o precursor ou precursores de dióxido de cloro.

Numa concretização, o precursor de dióxido de cloro inclui uma funcionalidade seleccionada a partir de carbonato, borato, sulfato, fosfato e suas misturas.

O meio líquido utilizado é seleccionado para não ter qualquer efeito pernicioso substancial na lente a ser tratada e para permitir, e preferivelmente mesmo facilitar, o presente tratamento ou tratamentos das lentes. O meio líquido é preferivelmente de base aquosa. Um meio aquoso líquido particularmente útil é aquele derivado de solução salina, por exemplo, uma solução salina convencional.

Os contactos de desinfecção e limpeza ocorrem

preferivelmente a uma temperatura que permita manter o meio líquido substancialmente líquido. Por exemplo, quando o meio líquido é de base aquosa, prefere-se que a temperatura de contacto esteja no intervalo de cerca de 0°C a cerca de 100°C, e mais preferivelmente no intervalo de cerca de 10°C a cerca de 60°C. O contacto à ou próximo da temperatura ambiente é muito adequado e útil. Os contactos ocorrem preferivelmente à ou próximo da pressão atmosférica. O contacto de desinfecção ocorre preferivelmente durante um período de tempo suficiente para desinfectar completa e substancialmente a lente a ser tratada. Tais tempos de contacto podem estar no intervalo de cerca de 0,1 hora a cerca de 12 horas ou mais. O contacto de limpeza ocorre preferivelmente durante um período de tempo suficiente para limpar substancialmente a lente de, pelo menos, um tipo de detrito, por exemplo, no intervalo de cerca de 0,2 hora a cerca de 12 horas ou mais.

De forma a assegurar que o pH do meio aquoso líquido é mantido no intervalo desejado durante os procedimentos de desinfecção e limpeza pode-se incluir no meio aquoso líquido, pelo menos, um componente tampão. Embora possa ser empregue um qualquer componente tampão adequado, se for empregue um precursor de dióxido de cloro prefere-se seleccionar um tal componente de forma a não afectar perniciosa e substancialmente a formação desejada de dióxido de cloro. Prefere-se que o componente tampão seja inorgânico.

Entre os componentes tampão preferidos estão aqueles que incluem funcionalidades fosfato, funcionalidades borato, funcionalidades carbonato e suas misturas. São atingidas velocidades particularmente aumentadas de formação de dióxido de cloro, utilizando por exemplo, um componente de metal de transição para promover a produção de dióxido de cloro. Quando o componente tampão inclui funcionalidades fosfato, funcionalidades borato e suas misturas. Os componentes tampão de metal alcalino e metal alcalino-terroso são vantajosamente utilizados no presente invento.

Os exemplos não limitantes seguintes ilustram certos aspectos do presente invento.

EXEMPLO 1

Este exemplo ilustra o efeito da concentração de dióxido de cloro estabilizado na produção de dióxido de cloro.

Foi preparada uma série de soluções utilizando diferentes concentrações de um produto de dióxido de cloro estabilizado, vendido por Bio-cide International, Inc. sob a marca registada Purogene. O produto de dióxido de cloro estabilizado inclui 2,0% em peso de dióxido de cloro potencial (rendimento final) e 0,085% em peso de carbonato de sódio.

Cada uma destas soluções foi preparada como se segue:

- (1) dissolveu-se 0,1% (p/v) de ácido bórico em água desionizada para proporcionar o tamponamento;
- (2) adicionou-se uma quantidade calculada de cloreto de sódio de modo a tornar isotónica a solução final;
- (3) ajustou-se o pH da solução a 7,5;
- (4) adicionou-se a quantidade desejada do produto de dióxido de cloro estabilizado; e
- (5) ajustou-se o volume final da solução utilizando água desionizada.

Cada uma destas soluções foi testada como se segue. Colocou-se uma amostra de 10 ml da solução num recipiente de plástico à temperatura e pressão ambientes. Colocou-se no recipiente, na solução, um disco de plástico contendo platina como óxido de platina. A concentração real de dióxido de cloro na solução foi monitorizada a vários tempos após o disco ser colocado no recipiente.

Os resultados destes testes são os que se seguem:

TABELA 1Concentrações de Produto de ClO₂ Estabilizado, ppm em peso

Tempo (min)	0,0	50	100	250	500	750	1000
----------------	-----	----	-----	-----	-----	-----	------

	<u>Concentração de ClO₂, ppm em peso</u>						
Tempo (min)	0,0	50	100	250	500	750	1000
0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,0	0,74	0,99	1,80	3,76	6,40	6,31
60	0,0	0,94	1,61	5,11	6,11	8,19	10,79
90	0,0	1,09	1,66	3,72	10,93	8,46	12,28
120	0,0	0,90	1,81	4,06	12,08	11,80	12,78
240	0,0	1,13	1,26	4,95	8,10	11,18	19,19
480	0,0	1,00	1,28	4,08	5,17	10,23	13,78

Estes resultados indicam que a concentração de dióxido de cloro atinge um máximo e depois começa a diminuir com o tempo. Além disso, o pH inicial de cada solução foi de cerca de 7,5 e permaneceu substancialmente não modificado durante todo o teste.

Tem sido referido que não é essencialmente detectado qualquer dióxido de cloro numa solução aquosa de cloreto de sódio 0,85%, tamponada com borato, contendo o produto de dióxido de cloro estabilizado indicado acima a um pH de 7,5. Assim, estes resultados demonstram que a platina efectua a formação de dióxido de cloro.

EXEMPLO 2

Preparou-se uma solução contendo água desionizada, 0,85% (p/v) de cloreto de sódio, 0,10% (p/v) de ácido bórico e 50 ppm (p/v) do produto de dióxido de cloro estabilizado identificado no Exemplo 1. Cada uma das concentrações de produto de dióxido de cloro estabilizado descritas nos Exemplos 2 e 3 é referida em termos de dióxido de cloro potencial. Uma porção desta solução foi tamponada a um pH de 7,9, enquanto que a outra porção foi tamponada a um pH de 6,8. Foram adicionadas quantidades variáveis de ácido tartárico a diferentes amostras de cada uma destas porções. As amostras foram então testadas, seguindo o procedimento padrão, para determinar o valor D relativamente a vários microorganismos. O valor D é definido como o período de

tempo requerido para reduzir o fardo ou carga microbiana em uma unidade log.

Os resultados destes testes foram os que se seguem:

TABELA 2

pH = 6,8

Ácido Tartárico, ppm	30	40	50	60	70
----------------------	----	----	----	----	----

Dióxido de Cloro	10,74	17,08	37,94	25,38	32,47
------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Livre, ppm

Microorganismos Valor D Extrapolado a 23°C, min.

<u>S. marcescens</u>	<0,84	<0,84	<0,84	<0,84	<0,84
----------------------	-------	-------	-------	-------	-------

<u>S. aureus</u>	<0,87	<0,87	<0,87	<0,87	<0,87
------------------	-------	-------	-------	-------	-------

<u>P. aeruginosa</u>	<0,85	<0,85	<0,85	<0,85	<0,85
----------------------	-------	-------	-------	-------	-------

<u>A. fumigatus</u>	<0,83	<0,83	<0,83	<0,83	<0,83
---------------------	-------	-------	-------	-------	-------

pH = 7,9

Ácido Tartárico, ppm	30	40	50	60	70
----------------------	----	----	----	----	----

Dióxido de Cloro	0,03	0,11	0,05	0,15	0,23
------------------	------	------	------	------	------

Livre, ppm

Microorganismos Valor D Extrapolado a 23°C, min.

<u>S. marcescens</u>	5,13	<0,85	2,56	<0,85	2,56
----------------------	------	-------	------	-------	------

<u>S. aureus</u>	10,17	2,54	2,54	12,24	2,54
------------------	-------	------	------	-------	------

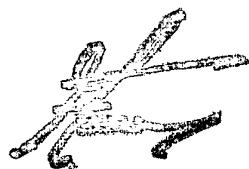
<u>P. aeruginosa</u>	19,48	<0,87	2,6	<0,87	<0,87
----------------------	-------	-------	-----	-------	-------

<u>A. fumigatus</u>	109	109	150	162,2	70,6
---------------------	-----	-----	-----	-------	------

Estes resultados dos Exemplos 1 e 2 indicam que o dióxido de cloro per se pode estar presente numa quantidade suficiente num meio líquido para ser eficaz na desinfecção de lentes de contacto. Assim, estes resultados demonstram que o dióxido de cloro suficiente pode ser fornecido num meio líquido para reduzir o fardo ou carga microbiana numa ordem log num período de tempo que se considera ser geralmente aceitável para desinfectar lentes de contacto.

EXEMPLO 3

Foi fornecido um sistema de desinfecção de lentes que inclui uma solução, um comprimido activador e um comprimido neutralizante.



A solução era de água purificada com os componentes seguintes: 0,85% (p/v) de cloreto de sódio; 0,10% (p/v) de ácido bórico; e 0,005% (p/v) do produto de dióxido de cloro estabilizado identificado no Exemplo 1. O pH desta solução é de cerca de 7,7 a 7,9.

O comprimido activador tinha a composição seguinte: 27,0 mg de ácido tartárico; 10,0 mg de carbonato de sódio anidro; 40,6 mg de ligante/carga à base de açúcar; e 2,4 mg de polietilenoglicol (massa molecular de aproximadamente 3350) (um lubrificante convencional no processo de preparação de comprimidos).

O comprimido neutralizante tinha a composição seguinte: 3,0 mg de ácido tartárico; 21,0 mg de carbonato de sódio; 23,3 mg de ligante/carga à base de açúcar; 1,5 mg de polietilenoglicol (massa molecular de aproximadamente 3350); e 1,2 mg de N-acetilcisteína.

O comprimido activador foi colocado em 10 ml da solução e o material resultante foi monitorizado quanto ao pH e concentração em dióxido de cloro. O dióxido de cloro apareceu ao fim de 28 ± 3 segundos. O pH do material foi registado a $3,6 \pm 0,1$. Passados 5 minutos, a concentração em dióxido de cloro era de $43,62 \pm 0,38$ ppm. Passados 30 minutos, a concentração em dióxido de cloro era de $41,12 \pm 0,92$ ppm.

O comprimido neutralizante foi então colocado no material. O comprimido neutralizante foi dissolvido no material. Por agitação do material, a cor característica do dióxido de cloro que estava presente desapareceu imediatamente. O pH da solução final era de $6,61 \pm 0,03$ e desviou-se para cerca de 7 após 30 minutos. A concentração de dióxido de cloro da solução final é de $0,16 \pm 0,04$ ppm.

A quantidade de dióxido de cloro produzida pela combinação do comprimido activador com a solução é eficaz para matar a maioria dos microorganismos em aproximadamente 10 minutos ou



menos, por exemplo, cerca de 1 a 2 minutos. A desinfecção de lentes de contacto moles pode ser realizada em aproximadamente 1 a 2 minutos. Contudo, neste ponto, a solução tem um odor e cor desagradáveis, um pH baixo e pode conter dióxido de cloro suficiente para causar irritação no olho.

O comprimido neutralizante é adicionado à solução para aumentar o pH até um nível confortável e para consumir o dióxido de cloro. Uma lente de contacto desinfectada podia ser retirada do sistema neutralizado e colocada directamente no olho sem irritação ou desconforto. Alternativamente, a lente de contacto desinfectada podia ser removida da solução contendo dióxido de cloro e posta em contacto, por exemplo, lavada, com uma solução salina tamponada antes de ser colocada no olho.

EXEMPLO 4

É fornecido um sistema de desinfecção de lentes que inclui a solução identificada no Exemplo 3 e um comprimido de tipo núcleo. Este comprimido de tipo núcleo é como um comprimido dentro de um comprimido. O envólucro exterior é o activador e o núcleo interior é o neutralizante. O envólucro de activador tem a composição seguinte: 27 mg de ácido tartárico; 10 mg de carbonato de sódio anidro; 60 mg de um agente de enchimento à base de açúcar convencional - ou sacarose; e 3 mg de polietilenoglicol (massa molecular de aproximadamente 3350). O núcleo neutralizante tem a composição seguinte: 5 mg de ácido tartárico, 35 mg de carbonato de sódio anidro; 3 mg de N-acetilcisteína; 15,2 mg de ligante/carga à base de açúcar e 1,8 mg de polietilenoglicol (massa molecular de aproximadamente 3350).

Quando este comprimido de tipo núcleo é introduzido em 10 ml da solução, o envólucro de activador dissolve-se rapidamente e o pH baixa para de 3 a 4. Produz-se dióxido de cloro. Depois de se ter dissolvido todo o envólucro de activador, por exemplo, em aproximadamente 2 a 5 minutos, o núcleo neutralizante dissolve-se de modo que, noutras 2 a 3 minutos adicionais, substancialmente todo o dióxido de cloro é removido

da solução e o pH aumenta para um nível de cerca de 6,5 a 7,9.

O presente sistema de desinfecção é eficaz na desinfecção de uma lente de contacto mole.

EXEMPLO 5

É fornecido um sistema de desinfecção de lentes que é igual ao do Exemplo 4 com excepção da composição do núcleo neutralizante.

No presente sistema, o núcleo neutralizante tem a composição seguinte: 8,2 mg de ácido tartárico; 57,8 mg de carbonato de sódio anidro; 4,5 mg de N-acetilcisteína; 2,4 mg de polietilenoglicol (massa molecular de aproximadamente 3350); 6,39 mg de ligante/carga à base de açúcar; e 0,71 mg de Subtilisina A (uma enzima convencionalmente utilizada para limpar lentes de contacto).

Este sistema funciona essencialmente da mesma forma que o sistema do Exemplo 4 com a excepção de que a Subtilisina A é libertada com os outros componentes do núcleo neutralizante. Assim, após o pH da solução aumentar para cerca de 6,5 a 7,9, começa a limpeza enzimática das lentes na solução. A enzima pode ser inactivada pelo dióxido de cloro. Contudo, o dióxido de cloro é removido da solução com suficiente rapidez para que a enzima se mantenha eficaz na limpeza da lente.

EXEMPLO 6

É produzido um comprimido de núcleo por compressão directa utilizando equipamento convencional de preparação de comprimidos e que tem a composição seguinte:

	<u>mg</u>
Subtilisina A	0,4
Ligante/tampão à base de açúcar	21,6
N-acetilcisteína	1,0
Carbonato de sódio (anidro)	25,0
Ácido tartárico	10,0
Polietilenoglicol (massa molecular de aproximadamente 3350)	<u>2,0</u>
Total	60,0



Preparou-se uma solução de revestimento de libertação retardada que tem a composição seguinte:

	<u>p/p%</u>
Polímero(1)	6,25
Citrato de trietilo	0,47
Álcool isopropílico	<u>93,28</u>
Total	100,00

(1) Um copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico vendido por Rohm Pharma sob a marca registada Eudragit L 100.

A solução de revestimento é pulverizada no comprimido de núcleo utilizando equipamento convencional de revestimento, tal como um recipiente de revestimento em película. Aplica-se uma quantidade apropriada de material de revestimento no comprimido de núcleo para produzir um comprimido revestido no qual a libertação do comprimido de núcleo numa solução aquosa líquida contendo dióxido de cloro é eficazmente retardada por um tempo suficiente, na ordem de cerca de 30 minutos, após o comprimido revestido ser primeiro introduzido na solução para permitir que o dióxido de cloro realize a desinfecção adequada, por exemplo, de uma lente de contacto. De forma a atingir um prolongamento de aproximadamente 30 minutos para um comprimido de núcleo de 5,2 mm de diâmetro e 2,2 mm de espessura, o comprimido revestido contém cerca de 5 a cerca de 10 mg (por comprimido) de revestimento derivado da solução de revestimento acima descrita.

EXEMPLO 7

Uma lente de contacto é desinfectada e limpa como se segue. Uma lente de contacto e o comprimido revestido produzido no Exemplo 6 são colocados em 10 ml da solução identificada no Exemplo 3, num recipiente. Antes de ser colocada no recipiente a solução é passada através de um peneiro contendo platina para produzir uma quantidade desinfectante eficaz de dióxido de cloro na solução. Aproximadamente 10 minutos ou menos após a lente de contacto e do comprimido serem introduzidos na solução, a lente de contacto é desinfectada. Aproximadamente 30 minutos após a lente de contacto e o comprimido serem introduzidos na solução, o revestimento do comprimido é completamente dissolvido e o

conteúdo do núcleo é libertado na solução para reduzir quimicamente o dióxido de cloro residual na solução e para limpar enzimaticamente a lente de contacto. Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/límpia é removida da solução, é limpa da enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para uma utilização segura e confortável.

EXEMPLO 8

Repete-se o Exemplo 6 com a excepção de que o comprimido de núcleo tem a composição seguinte:

	<u>mg</u>
Subtilisina A	0,5
Ligante/carga à base de açúcar	30,0
N-acetilcisteína	15,0
Carbonato de sódio (anidro)	20,0
Polietilenoglicol (massa molecular de aproximadamente 3350)	<u>2,0</u>
	67,5

Produz-se um comprimido revestido tendo características de libertação retardada similares àquelas descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 9

Repete-se o Exemplo 7 utilizando o comprimido revestido produzido no Exemplo 8 em vez do comprimido revestido produzido no Exemplo 6.

Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/límpia é removida da solução, é limpa de enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para uma utilização segura e confortável.

EXEMPLO 10

Repete-se o Exemplo 6 com a excepção de que a solução de revestimento de libertação retardada tem a composição seguinte:

	<u>p/p%</u>
Hidroxipropilmetylcelulose ⁽¹⁾	3,37
Polietilenoglicol (massa molecular de aproximadamente 300)	0,67
Álcool isopropílico	18,48
Água, purificada	<u>77,48</u>
Total	100,00

(1) Vendida pela Dow Chemical Company sob a marca registada Methocel.

Produz-se um comprimido revestido tendo características de libertação retardada similares àquelas descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 11

Repete-se o Exemplo 7 utilizando o comprimido revestido produzido no Exemplo 10 em vez do comprimido revestido produzido no Exemplo 6.

Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/limpa é removida da solução, é lavada da enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para uma utilização segura e confortável.

EXEMPLO 12

Repete-se o Exemplo 8 com a excepção de ser utilizada a solução de revestimento de libertação retardada identificada no Exemplo 10. Produz-se um comprimido revestido tendo características de libertação retardada similares àquelas descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 13

Repete-se o Exemplo 7 utilizando o comprimido revestido

produzido no Exemplo 12 em vez do comprimido revestido produzido no Exemplo 6.

Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/limpa é removida da solução, é limpa de enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para uma utilização segura e confortável.

EXEMPLO 14

Repete-se o Exemplo 6 com a excepção de que a solução de revestimento de libertação retardada tem a composição seguinte:

	<u>p/p%</u>
Hidroxipropilmetylcelulose ⁽¹⁾	3,5
Polietilenoglicol (massa molecular de aproximadamente 300)	0,7
Água, purificada	<u>95,8</u>
Total	100,0

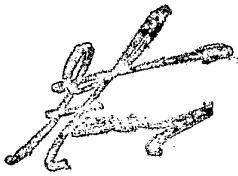
(1) Vendida pela Dow Chemical Company sob a marca registada Methocel.

Produz-se um comprimido revestido tendo características de libertação retardada similares àquelas descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 15

Repete-se o Exemplo 7 utilizando o comprimido revestido produzido no Exemplo 14 em vez do comprimido revestido produzido no Exemplo 6.

Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/limpa é removida da solução, é limpa da enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para uma utilização segura e confortável.


EXEMPLO 16

Repete-se o Exemplo 8 com a excepção de ser utilizada a solução de revestimento de libertação retardada identificada no Exemplo 14. Produz-se um comprimido revestido tendo características de libertação retardada similares àquelas descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 17

Repete-se o Exemplo 7 utilizando o comprimido revestido produzido no Exemplo 16 em vez do comprimido revestido produzido no Exemplo 6.

Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/limpa é removida da solução, é limpa da enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para uma utilização segura e confortável.

EXEMPLO 18

Repete-se o Exemplo 6 com a excepção de que a solução de revestimento de libertação retardada tem a composição seguinte:

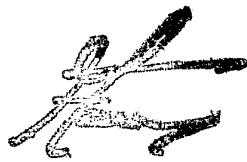
	p/p%
Polímero ⁽¹⁾	50
Citrato de trietilo	2
Água, purificada	48

(1) Um copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico em dispersão aquosa vendido por Rohm Pharma sob a marca registada Eudragit L 30D.

Produz-se um comprimido revestido tendo características de libertação retardada similares àquelas descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 19

Repete-se o Exemplo 7 utilizando o comprimido revestido produzido no Exemplo 18 em vez do comprimido revestido produzido no Exemplo 6.



Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/limpa é removida da solução, é limpa da enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para uma utilização segura e confortável.

EXEMPLO 20

Repete-se o Exemplo 8 com excepção de ser utilizada a solução de revestimento de libertação retardada identificada no Exemplo 18. Produz-se um comprimido revestido tendo características de libertação retardada similares àquelas descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 21

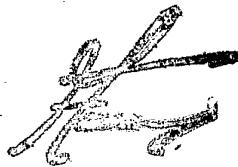
Repete-se o Exemplo 7 utilizando o comprimido revestido produzido no Exemplo 20 em vez do comprimido revestido produzido no Exemplo 6.

Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/limpa é removida da solução, é limpa da enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para uma utilização segura e confortável.

EXEMPLO 22

Repete-se o Exemplo 6 com a excepção de que a solução de revestimento de libertação retardada é pulverizada no comprimido de núcleo de modo a formar um comprimido sub-revestido tendo um revestimento fino do material de revestimento. Repete-se de novo o Exemplo 6 com a excepção de ser utilizado este comprimido sub-revestido em vez do comprimido de núcleo e de ser utilizada a solução de revestimento do Exemplo 14 em vez da solução de revestimento do Exemplo 6.

Produz-se um comprimido revestido tendo características de libertação retardada similares àquelas descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 23

Repete-se o Exemplo 7 utilizando o comprimido revestido produzido no Exemplo 22 em vez do comprimido revestido produzido no Exemplo 6.

Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/limpa é removida da solução, é limpa de enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para utilização segura e confortável.

EXEMPLO 24

Repete-se o Exemplo 22 com a excepção de se utilizar a solução de revestimento do Exemplo 18 em vez da solução de revestimento do Exemplo 6.

Produz-se um comprimido revestido tendo características de libertação retardada similares àquelas descritas no Exemplo 6.

EXEMPLO 25

Repete-se o Exemplo 7 utilizando o comprimido revestido produzido no Exemplo 24 em vez do comprimido revestido produzido no Exemplo 6.

Aproximadamente duas horas após a lente de contacto e o comprimido revestido serem introduzidos na solução, a lente desinfectada/limpa é removida da solução, é limpa da enzima residual e dos depósitos desprendidos com uma solução salina convencional e é colocada no olho do utilizador de lentes para uma utilização segura e confortável.

Embora este invento tenha sido descrito em relação a vários exemplos e concretizações, específicos, dever-se-á compreender que o invento não está limitado a eles e que pode ser variavelmente praticado no âmbito das reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1 - Composição caracterizada por compreender uma quantidade eficaz na remoção de detritos de, pelo menos, uma enzima capaz de remover detritos de uma lente de contacto e, pelo menos, um componente destruidor de dióxido de cloro capaz de destruir o dióxido de cloro, sendo a referida composição estruturada de forma a que seja libertada, pelo menos, a referida pelo menos uma enzima num meio líquido substancialmente ao mesmo tempo ou após ser libertado o referido pelo menos um componente destruidor de dióxido de cloro no referido meio líquido permitindo assim que a referida pelo menos uma enzima remova detritos de uma lente de contacto no referido meio líquido.

2 - Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o referido pelo menos um componente destruidor de dióxido de cloro estar presente numa quantidade eficaz para destruir todo o dióxido de cloro contido no referido meio líquido.

3 - Composição de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por ser estruturada de forma a que nem a referida pelo menos uma enzima nem o referido pelo menos um componente destruidor de dióxido de cloro sejam libertados no referido meio líquido durante um período de tempo após a referida composição ter sido posta inicialmente em contacto com o referido meio líquido, sendo o referido período de tempo suficiente para que uma lente de contacto que é inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido ao mesmo tempo que a referida composição é inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido seja desinfectada antes do tempo em que é libertado no referido meio líquido o referido pelo menos um componente destruidor de dióxido de cloro.

4 - Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser estruturada de forma que a referida pelo menos uma enzima seja libertada, no referido meio líquido, substancialmente ao mesmo tempo que é libertado o referido pelo

menos um componente destruidor de dióxido de cloro.

5 - Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a referida composição estar presente na forma de um comprimido ou pílula.

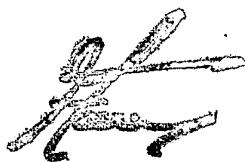
6 - Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a referida pelo menos uma enzima ser seleccionada a partir do grupo constituído por enzimas proteolíticas, enzimas activas em hidratos de carbono, lipases e suas misturas.

7 - Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a referida enzima ser seleccionada a partir do grupo constituído por proteases, amilases, lipases e suas misturas.

8 - Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por compreender adicionalmente pelo menos um componente de libertação retardada numa quantidade eficaz para retardar a libertação no referido meio líquido quer da referida pelo menos uma enzima quer do referido pelo menos um componente destruidor de dióxido de cloro, durante o referido período de tempo após a referida composição ser inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido.

9 - Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por o referido pelo menos um componente de libertação retardada estar presente num revestimento que rodeia substancialmente um ou ambos da referida pelo menos uma enzima e do pelo menos um componente destruidor de dióxido de cloro.

10 - Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por o referido pelo menos um componente de libertação retardada ser seleccionado a partir do grupo constituído por: éteres de celulose, ésteres de celulose, polímeros derivados de, pelo menos, um de ácido acrílico, ésteres de ácido acrílico, ácido metacrílico e ésteres de ácido metacrílico, polímeros derivados de éter metilvinílico e de anidrido de ácido maleico,



polivinilpirrolidona, poli(álcool vinílico) e suas misturas.

11 - Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o referido pelo menos um componente destruidor de dióxido de cloro ser seleccionado a partir do grupo constituído por agentes redutores capazes de reduzir quimicamente o dióxido de cloro no referido meio líquido e suas misturas.

12 - Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender adicionalmente pelo menos um componente activador, numa quantidade eficaz para activar a formação de dióxido de cloro a partir de pelo menos um precursor de dióxido de cloro referido meio líquido, sendo a composição estruturada para libertar o referido pelo menos um componente activador, no referido meio líquido, antes da libertação do referido pelo menos um componente destruidor de dióxido de cloro no referido meio líquido.

13 - Composição caracterizada por compreender, pelo menos, uma enzima capaz de remover detritos de uma lente de contacto e, pelo menos um componente destruidor de desinfectante, capaz de destruir um desinfectante de lentes de contacto, que é incompatível com a referida pelo menos uma enzima, sendo a referida composição estruturada de forma que a referida pelo menos uma enzima seja libertada num meio líquido substancialmente ao mesmo tempo ou após ter sido libertado no referido meio líquido o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante, permitindo assim que a referida pelo menos uma enzima remova detritos de uma lente de contacto no referido meio líquido.

14 - Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante estar presente numa quantidade eficaz para destruir todo o referido desinfectante de lentes de contacto no referido meio líquido.

15 - Composição de acordo com a reivindicação 13, caracte-

rizada por ser estruturada de forma que nem a referida pelo menos uma enzima nem o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante sejam libertados no referido meio líquido durante um período de tempo após a referida composição ser inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido, sendo o referido período de tempo suficiente para que uma lente de contacto que é inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido ao mesmo tempo que a composição é inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido seja desinfectada antes do tempo em que o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante é libertado no referido meio líquido.

16 - Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por ser estruturada de forma que a referida pelo menos uma enzima seja libertada no referido meio líquido após ser também libertado o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante.

17 - Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por a referida composição estar presente na forma de um comprimido ou pílula.

18 - Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por a referida pelo menos uma enzima ser seleccionada a partir do grupo constituído por enzimas proteolíticas, enzimas activas em hidratos de carbono, lipases e suas misturas.

19 - Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por compreender, adicionalmente, pelo menos um componente de libertação retardada numa quantidade eficaz para retardar a libertação no referido meio líquido quer da referida pelo menos uma enzima quer do referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante durante o referido período de tempo após a referida composição ser inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido.

20 - Composição de acordo com a reivindicação 19, caracte-

rizada por o referido pelo menos um componente de libertação retardada estar presente num revestimento que rodeia substancialmente um ou ambos da referida pelo menos uma enzima e do referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante.

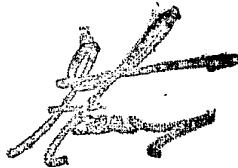
21 - Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada por o referido pelo menos um componente de libertação retardada ser seleccionado a partir do grupo constituído por: éteres de celulose, ésteres de celulose, polímeros derivados de pelo menos um de ácido acrílico, ésteres de ácido acrílico, ácido metacrílico e ésteres de ácido metacrílico, polímeros derivados de éter metilvinílico e de anidrido de ácido maleico, polivinilpirrolidona, poli(álcool vinílico) e suas misturas.

22 - Processo para a remoção de detritos de uma lente de contacto, caracterizado por compreender:

o contacto de uma lente de contacto com um meio líquido contendo pelo menos um componente desinfectante na presença de uma composição compreendendo pelo menos uma enzima que é incompatível com o referido pelo menos um componente desinfectante e é capaz de remover detritos de uma lente de contacto e pelo menos um componente destruidor de desinfectante capaz de destruir o referido pelo menos um componente desinfectante após ter sido libertado no referido meio líquido, sendo a composição estruturada de forma a libertar a referida pelo menos uma enzima no referido meio líquido substancialmente ao mesmo tempo ou após ser libertado no referido meio líquido o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante; e

a libertação da referida pelo menos uma enzima e do referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante no referido meio líquido e a remoção de detritos da referida lente de contacto no referido meio líquido.

23 - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante estar presente numa quantidade eficaz para destruir todo o referido pelo menos um componente desinfectante



no referido meio líquido.

24 - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por a composição ser estruturada de forma que nem a referida pelo menos uma enzima nem o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante sejam libertados no referido meio líquido durante um período de tempo após a referida composição ter sido inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido.

25 - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por o referido período de tempo ser suficiente para que uma lente de contacto que é inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido ao mesmo tempo que a referida composição é inicialmente posta em contacto com o referido meio líquido seja desinfectada antes do tempo em que é libertado o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante no referido meio líquido.

26 - Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por o referido período de tempo ser suficiente para desinfectar a referida lente de contacto por contacto com o referido meio líquido contendo o referido pelo menos um componente desinfectante.

27 - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por a referida pelo menos uma enzima ser libertada no referido meio líquido após ser também libertado o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante.

28 - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por a referida pelo menos uma enzima ser seleccionada a partir do grupo constituído por enzimas proteolíticas, enzimas activas em hidratos de carbono, lipases e suas misturas.

29 - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por o referido pelo menos um componente desinfectante compreender dióxido de cloro.

73 679

16878-CIP(AOC)-Portugal

-41-

30 - Processo de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante compreender um agente redutor capaz de reduzir quimicamente o dióxido de cloro e por a referida pelo menos uma enzima ser libertada no referido meio líquido, substancialmente ao mesmo tempo e ser também libertado o referido pelo menos um componente destruidor de desinfectante.

-4. MAR 1992
Lisboa,

Por ALLERGAN, Inc.

=O AGENTE OFICIAL=

