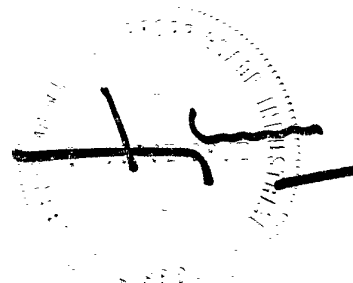


92 170



CIBA-GEIGY AG

"MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA SOLUÇÃO PARA AEROSSOL ESTÉRIL, SEM
CONSERVANTE, CONTENDO PERÓXIDO DE HIDROGÉNIO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

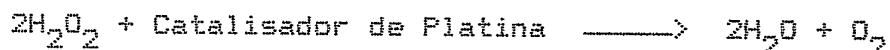
Descreve-se um método para a produção de um produto aerossol estéril sem conservante, por exemplo uma solução para lentes de contacto, compreendendo: o enchimento asséptico de um recipiente aerossol pré-esterilizado com uma solução a ser administrada conservada com peróxido de hidrogénio suficiente; introdução asséptica no recipiente de meios, tal como um catalisador, para conversão do peróxido de hidrogénio em substâncias inertes ou inactivas uma das quais é um propulsor apropriado; e selagem e armazenamento do recipiente durante um tempo suficiente para permitir a inactivação completa do peróxido de hidrogénio e criação de propulsor suficiente.

Este invento relaciona-se com um método para a produção de um produto de solução aerosol, estéril sem conservante, e.g. para ser utilizado por aqueles que usam lentes de contacto, tal como um produto de solução salina aerosol, sem conservante, e relaciona-se mais particularmente com um método que utiliza um conservante juntamente com meios para a conversão do conservante numa substancia inerte que será o propulsor do produto aerosol.

Aqueles que usam lentes de contacto devem enxaguar regularmente as suas lentes com solução salina antes de as introduzir para uso contínuo. Por exemplo, as lentes de contacto devem ser lavadas depois de serem submetidas a uma variedade de sistemas de desinfecção química necessários para libertar as lentes de micro-organismos patogénicos. A solução salina tem tipicamente a mesma tonicidade que as lágrimas humanas (isotonicidade) para minimizar irritação ocular ao utente. A lavagem das lentes com uma solução salina normal fará desaparecer produtos químicos potencialmente prejudiciais e irritantes ainda presentes nas lentes como resultado de um sistema de desinfecção.

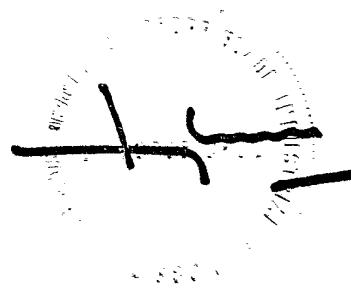
Utentes de lentes de contacto geralmente reagem desfavoravelmente, ao sofrerem reacções incomodas, à presença de uma variedade de conservantes usualmente utilizados em soluções de lentes de contacto, incluindo soluções salinas normais. É, por isso desejável ter a capacidade de produzir produtos para lentes de contacto, incluindo soluções salinas normais, que sejam estéris, e ao mesmo tempo livres de conservantes. Tais soluções tem de ser estereis para não introduzirem micro-organismos prejudiciais para os olhos do utente das lentes de contacto.

É do conhecimento da arte anterior (ver Patente U.S. No. 3,912,451) a colocação numa embalagem de uma solução salina preservada com peróxido de hidrogénio juntamente com um disco revestido com platina. A platina reage como um catalizador com o peróxido de hidrogénio fazendo com que este conservante se torne inerte desintegrando-o em água (H_2O) e gás oxigénio (O_2). A reacção completa é a seguinte:



O método da técnica anterior que utiliza a reacção anterior implica que o utente das lentes de contacto adicione a solução preservada com peróxido de hidrogénio para um recipiente não estéril, colocando o disco com superfície de platina no interior do recipiente, colocando as lentes de contacto no recipiente e deixando as lentes embeber a solução durante a noite, para que na manhã seguinte, o peróxido de hidrogénio fique convertido em água inerte e as lentes fiquem embebidas em solução salina pura. O utente de lentes de contacto pode então simplesmente introduzir as lentes de contacto sem algum risco de irritação devido aos conservantes químicos. Este método de arte anterior, é de qualquer modo incómodo, grosseiro e demoroso. Mais um método de arte anterior (ver Patente U.S. No. 4,585,488) utiliza catalase num método de duas etapas, mas muito parecido.

É também do conhecimento na arte anterior de modificar o método sobredito utilizando piruvato de sódio para decompor o peróxido de hidrogénio (ver Patente U.S. No. 4,521,375). O



piruvato de sódio reage com o peróxido de hidrogénio para produzir derivados inertes incluindo água e dióxido de carbono.

É também do conhecimento na arte anterior de encher uma lata aerosol com solução salina normal e um propulsor, e depois de submeter a lata de aerosol selada a uma esterilização terminal irradiando-a com raios gamma. Isto resulta num produto aerosol estéril contendo solução salina normal, e livre de qualquer conservante químico. Esses produtos aerosol da arte anterior requerem a adição de um propulsor, como por exemplo nitrogénio, para atingir os níveis de pressão necessários para o devido funcionamento do aerosol. As desvantagens dos produtos aerosol irradiados da arte anterior são bastantes. Em primeiro lugar é muito caro conduzir esterilização terminal pela irradiação utilizando raios gamma. Em segundo lugar, existem preocupações quanto à segurança e por esse motivo são também preocupações políticas em relação ao uso de radiação para esterilizar produtos para uso pelo corpo humano. Por último, existem alguns problemas práticos quanto ao uso de radiação, incluindo a necessidade de irradiar o produto aerosol pouco tempo após o recipiente aerosol ter sido cheio e o facto que o uso de radiação em alguns produtos químicos causar os produtos químicos a se desintegrarem. Isto limita quais os produtos químicos que podem ser utilizados nestes produtos a serem esterilizados por radiação.

Um problema suplementar presente nos produtos aerosol na arte anterior estabelece relação entre a dificuldade de obter a aprovação do United States Federal Drug Administration para o empacotamento aseptico de soluções não preservadas para uso oftálmico ou aprovação equivalente num outro país.

É desejável ter produtos oftálmicos estéril, sem conservante em recipientes aerosol para distribuição para manter o produto estéril durante o uso. Devido ao recipiente aerosol estar sobre pressão, existe risco mínimo dos microorganismos serem capazes de entrar no ambiente estéril dentro do aerosol durante a sua utilização. Soluções oftálmicas mantidas dentro de garrafas de plástico de ar comprimido podem ficar facilmente contaminadas durante a sua utilização, devido à acção de refluxo do líquido durante a distribuição da solução pelo utente das lentes de contacto. Como resultado das desvantagens sobreditas, há necessidade para uma solução salina económica, segura e oftálmicamente eficaz num pacote aerosol, o qual deve estar livre de conservantes químicos na altura do uso da solução pelo utente das lentes de contacto, sem a solução ser submetida a uma exposição de radiação.

Presentemente as únicas soluções de lentes de contacto postas à venda ou são empacotadas e cheias por válvula ou são sujeitas a uma esterilização terminal por irradiação. A técnica de enchimento por válvula é utilizada hoje em dia para o empacotamento aseptico de soluções não preservadas dado o facto do processo não envolver intervenção humana. Quando da utilização de esterilização terminal, o produto não é cheio asepticamente mas é sim o produto empacotado que é sujeito a esterilização por irradiação com raios gamma o que destruirá toda a actividade microbiológica.

Numa operação convencional do enchimento numa garrafa, intervenção humana numa sala limpa impede a aprovação da FDA para o empacotamento de soluções asepticamente não preservadas.

O presente método da invenção dominou os problemas da arte anterior utilizando o método do invento aqui descrito.

No seu aspecto mais amplo, este invento ensina a maneira como combinar um conservante e um produto a ser distribuído num recipiente aerosol com meios para converter o conservante numa substancia inerte ou inactiva, sendo esta substancia apropriada para agir como um propulsor do produto aerosol a ser distribuído.

O presente invento não contempla apenas o método aqui descrito, mas contempla também o produto final, nomeadamente um produto aerosol sem conservante quando preparado pelo método aqui descrito.

É preferível que o conservante seja peróxido de hidrogénio. É ainda mais preferível que o recipiente seja uma embalagem de apenas uma camara no qual o fluido a ser administrado esteja em contacto íntimo com o conservante, e.g. misturado com o conservante, sendo de preferencia peróxido de hidrogénio, de tal modo que o propulsor, sendo um dos produtos da reacção química do conservante, de preferencia peróxido de hidrogénio, com meios para converter o conservante numa substancia inerte ou inactiva, apropriada para agir como um propulsor, está em contacto íntimo com o fluido a ser administrado.

Preferivelmente este invento fornece um método para produzir um produto aerosol estéril sem conservante compreendendo:

(a) o enchimento aseptico de um recipiente aerosol pre-esterilizado com uma soluçao a ser administrada preservada com peróxido de hidrogénio suficiente;

(b) introdução aseptica no recipiente de meios, tal como um catalizador, para conversão do peróxido de hidrogénio em substancias inertes ou inactivas uma das quais é um propulsor;

(c) selagem e

(d) armazenagem do recipiente aerosol durante um tempo suficiente para permitir a inactivação completa do peróxido de hidrogénio e criação de propulsor suficiente para administrar a soluçao do referido recipiente aerosol, no qual a sequencia de etapas (b) e (c) pode ser invertida onde for apropriado.

Preferivelmente, o produto aerosol a ser distribuido é uma soluçao salina, e.g. uma soluçao salina de 0,7 a 1,1% de cloreto de sódio, preferivelmente de 0,8 a 1,0% de cloreto de sódio, o mais preferivel é que seja uma soluçao isotónica de cloreto de sódio ("soluçao salina normal").

Mais particularmente este invento fornece um método para a produçao de uma soluçao salina aerosol estéril sem conservante a abranger os seguintes aspectos: a) encher asepticamente um recipiente aerosol pre-esterilizado com uma soluçao salina a ser administrada preservada com suficiente peróxido de hidrogénio; b) introduzir asepticamente no interior do recipiente aerosol meios para a conversão do peróxido de hidrogénio em substancias inertes ou inactivas uma das quais é um propulsor apropriado; c) selagem e d) manter o recipiente aerosol durante

um tempo suficiente para permitir a inactivação completa do peróxido de hidrogénio e a criação de propulsor suficiente para administrar a solução salina do recipiente aerosol, no qual a sequencia de etapas b) e c) podem ser invertidas quando for apropriado, e.g. quando da utilização da catalase como meio para a decomposição do peróxido de hidrogénio. Geralmente é preferível selar o recipiente depois da etapa b). De qualquer modo, se o propulsor, por reacção de peróxido de hidrogénio com os meios para o converter, é criado quase imediatamente depois de contactar ambos os compostos, o processo inverso é apropriado e por isso recomendável.

O invento é particularmente aplicável para a produção de produtos para uso pelos utentes de lentes de contacto incluindo soluções salinas. Além disso, deve ser notado que este invento tem aplicações além da preparação de soluções para lentes de contacto. Por exemplo, este invento é ainda aplicável para a preparação de pulverizadores medicinais asepticos para queimaduras (ou outro pulverizador medicinal) e produtos alimentares aerosol (onde o produto alimentar é compatível com peróxido de hidrogénio). Para além disto o invento é aplicável à preparação de produtos cosmeticos sem conservante em aerosol ou recipientes do tipo de atomizador.

Os meios utilizados para a conversão de peróxido de hidrogénio em derivados inertes podem ser bastantes. É altamente recomendável o uso de ou um catalizador e/ou um agente de redução. É evidente para os conhecedores da arte quais as substancias apropriadas para serem convertidas em peróxido de hidrogénio ou os catalizadores para a decomposição ou quais os agentes de redução. É preferível utilizar a platina que age como catalizador

para converter peróxido de hidrogénio em água e gás oxigénio. é também preferível o uso da enzima catalase como meio para a conversão de peróxido de hidrogénio em substâncias inertes. Suficiente peróxido de hidrogénio tem de ser utilizado para fornecer preservação aceitável da solução e além disso para produzir suficiente derivado de gás oxigénio para agir como propulsor da solução no produto aerossol. Uma orientação geral juntamente com um exemplo específico para o cálculo do que pode ser compreendido por peróxido de hidrogénio suficiente e gás oxigénio suficiente é visto no exemplo 3.

Outros meios para a conversão de peróxido de hidrogénio em substâncias inertes incluem o uso de ácido pirúvico ou um sal do ácido pirúvico, e.g. um sal de metal alcalino, como piruvato de sódio. Quando o piruvato de sódio é utilizado, o propulsor resultante é o gás dióxido de carbono.

Na sua execução preferida o invento utiliza peróxido de hidrogénio e platina.

O peróxido de hidrogénio é adicionado asepticamente à solução salina normal ou outro tipo de solução num recipiente do tipo aerossol o qual é frequentemente uma lata. O catalisador platina pode ser utilizado numa variedade de maneiras incluindo um revestido de platina e comercialmente disponível e conhecido como o AO Disc (marca registada por CIBA Vision Corporation). Suficiente peróxido de hidrogénio tem de ser adicionado para obter as características de preservação desejáveis. Além disso, o peróxido de hidrogénio deve estar presente em quantidades suficientes para fornecer suficiente gás oxigénio (ou outro gás apropriado) para agir como propulsor do produto aerossol

fundamental. Quantidades suficientes de propulsor devem estar presentes para expulsar substancialmente, a alta pressão, todo o conteúdo do aerosol ou outro tipo de produto pulverizador. O catalizador de platina quando utilizado como um disco revestido de platina pode ser introduzido no recipiente aerosol onde se pode mover livremente com o resto do conteúdo quando o recipiente é agitado. Como catalizador, a platina é utilizada na reacção química sem contaminar a solução que será o produto final da reacção resultante da inactivação do peróxido de hidrogénio.

Depois de todos os ingredientes componentes terem sido incluídos no recipiente, este é selado asepticamente e mantido durante tempo suficiente para permitir que quer a inactivação do peróxido de hidrogénio seja completada quer a criação de suficiente propulsor, tudo isto antes do produto ser utilizado pelo utente das lentes de contacto (se o caso assim for).

Está dentro da divulgação do presente invento que tais produtos aerosol não devem ser restritos simplesmente a substâncias convencionalmente chamadas de "soluções", mas sim podem incluir espumas, uma variedade de emulsões ou qualquer outro líquido ou composição de semi-líquido compatíveis com um aerosol ou outro género de produto do tipo de pulverizador.

Além disso, deve ser observado que este invento tem aplicações além da preparação de soluções de lentes de contacto. Por exemplo, produtos para queimaduras são preferidos em forma de aerosol, para fornecer uma aplicação uniforme e indolor à área da queimadura. Utilizando os métodos do presente invento, é possível fornecer um pulverizador aerosol para queimaduras que seja estéril, sem conservante da seguinte maneira:



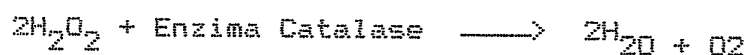
1



Estará também dentro do âmbito deste invento que o método de acordo com o invento aqui descrito pode funcionar com outros conservantes sem ser peróxido de hidrogénio, desde que tais conservantes sejam capazes de reagir para produzir substâncias inertes uma das quais seja um propulsor.

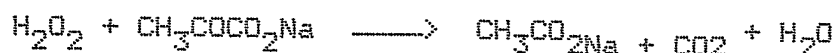
De acordo com exemplos a seguir apresentados, há variações no método do invento e também nos calculos utilizados para determinar as quantidades de conservante a serem usadas.

Exemplo 1: Quando utilizamos a enzima catalase para inactivar peroxido de hidrogénio, tem lugar a seguinte reacção quimica:



A enzima catalase promove a decomposição do peroxido de hidrogénio em água e gás oxigénio. As enzimas catalase estão ao nosso dispor numa variedade de fontes tal como animais, plantas, bacterias e fungos. Devido ao facto da catalase reagir imediatamente com o peroxido de hidrogénio, quando a catalase é utilizada a seguinte maneira de actuação é recomendada. A embalagem deverá ser fechada depois de cheia com peroxido de hidrogénio e solução salina normal (ou outra substancia). A partir daqui a catalase pode ser injectada pela válvula para o interior da embalagem de preferencia utilizando uma técnica aseptica numa sala limpa.

Exemplo 2: Quando empregamos o piruvato de sódio é na realização do método do invento, ocorre a seguinte reacção quimica:



Será evidente da reacção quimica acima descrita, que o uso de piruvato de sódio para inactivar o peroxido de hidrogénio resulta no propulsor ser gás de dióxido de carbono em vez de oxigénio.

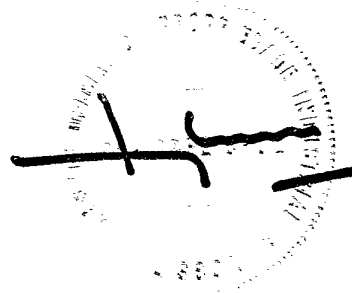
Exemplo 3: Os cálculos seguintes ilustram a quantidade de peróxido de hidrogénio necessária para pressurizar uma embalagem aerosol contendo uma solução salina.

- suponha que a embalagem tem um volume interno de 560 ml,
- se a embalagem for cheia com 360 ml de solução, o volume da embalagem vazia será de 200 ml,
- suponha que o oxigénio produzido pela decomposição do peróxido de hidrogénio se comporta como um gás ideal,
- então a lei dos gases ideais ($pV = nRt$) é aplicável, onde:
 - p = pressão (atmosferas)
 - V = volume (cm^3)
 - n = quantidade de gás (gramas moles)
 - T = temperatura (Kelvin)

$$R = \text{constante dos gases perfeitos } 82,05 \left[\frac{\text{cm}^3 \cdot \text{atm}}{\text{g} \cdot \text{mole} \cdot \text{K}} \right]$$

- suponha as seguintes condições:
 - $V = 200$ ml, $p = 90$ psig (6,12 atm), $T = 20^\circ\text{C}$ (293 K), pela lei de gás ideal ou perfeito, $n = 0,509$ g.moles de oxigénio,
- baseado na estequiometria da reacção, a quantidade de peróxido de hidrogénio necessária é 0,102 g.moles; o que se converte em 3,46 g de oxigénio,
- tipicamente, o peróxido de hidrogénio está em solução na percentagem de 35 % (peso/volume) de solução,
- por isso o volume de solução necessário é 9,9 ml.

Este calculo demonstra que para por uma lata de 560 ml sobre pressão, cheia até 360 ml de solução, a uma pressão interna



de 90 psig a 20°C, um volume de 9,9 ml de 35% (peso/volume) solução de peróxido de hidrogénio deve ser adicionado à solução salina. Experiências demonstram que estes cálculos são uma representação exacta da presente reacção.



Reivindicações

1a. - Método para produzir um produto aerossol estéril sem conservante, caracterizado por compreender:

(a) o enchimento asséptico de um recipiente aerossol pré-esterilizado com uma solução a ser administrada conservada com peróxido de hidrogénio suficiente;

(b) a introdução asséptica no recipiente de meios, tal como um catalisador, para conversão do peróxido de hidrogénio em substâncias inertes ou inactivas uma das quais é um propulsor;

(c) a selagem e

(d) o armazenamento do recipiente aerossol durante um tempo suficiente para permitir a inactivação completa do peróxido de hidrogénio e a criação de propulsor suficiente para administrar a solução do referido recipiente aerossol, no qual a sequência de etapas (b) e (c) pode ser invertida quando apropriado.

2a. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os meios para a conversão de peróxido de hidrogénio em substâncias inertes ou inactivas serem um catalisador ou um agente de redução.

3a. - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o catalisador ser a platina.

4a. - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o catalisador ser a catalase, e o recipiente ser selado antes da introdução da catalase no recipiente.

5a. - Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o recipiente ser uma lata aerossol com uma válvula e a catalase ser introduzida no interior da lata selada injectando-a para dentro da lata através da válvula.

6a. - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o agente de redução ser piruvato de sódio.

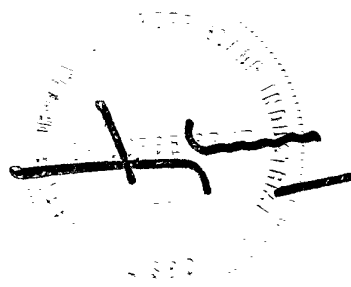
7a. - Método para produzir uma solução salina para aerossol estéril sem conservante, caracterizado por compreender:

(a) o enchimento asséptico de um recipiente aerossol pré-esterilizado com uma solução salina a ser administrada conservada com peróxido de hidrogénio suficiente;

b) a introdução asséptica no interior do recipiente aerossol de meios para converter peróxido de hidrogénio em substâncias inactivas ou inertes uma das quais é um propulsor apropriado;

c) a selagem e

d) o armazenamento do recipiente aerossol durante tempo suficiente para permitir a inactivação completa do peróxido de hidrogénio e a criação de propulsor suficiente para administrar a solução salina do referido recipiente aerossol, no qual a sequência de passos b) e c) pode ser invertida quando apropriado.



8a. - Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por os meios para a conversão de peróxido de hidrogénio em substâncias inactivas ou inertes serem um catalisador ou um agente de redução.

9a. - Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se utilizar uma solução de cloreto de sódio de 0,8 a 1,0%.

10a. - Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o catalisador ser a platina.

11a. - Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o catalisador ser a catalase e o recipiente ser selado antes da introdução da catalase no recipiente.

12a. - Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o recipiente ser uma lata aerossol com válvula e a catalase ser introduzida no interior da lata selada injectando-a para dentro da lata através da válvula.

13a. - Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por agente de redução ser o piruvato de sódio.

14a. - Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o produto aerossol conter solução salina normal, e o catalisador ser a platina.

15a. - Método de acordo com as reivindicações 3, 4 ou

6, caracterizado por o produto aerossol conter uma atomização medicinal, um alimento ou um cosmético.

Lisboa, 2 de Novembro de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA