

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.809

REQUERENTE: CIBA-GEIGY AG., suíça, industrial, Klybekstrasse
141, 4002 Basel, Suíça

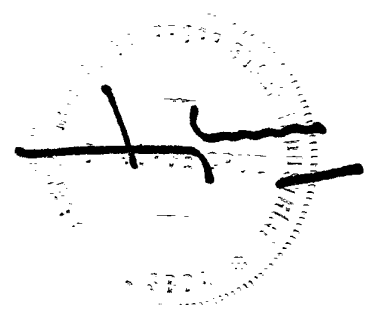
EPÍGRAFE: "LENTE DE CONTACTO DE ALCOOL POLIVINILICO ESTÁ-
VEL E MÉTODO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

INVENTORES: ROBERT A.JANSSEN, ELLEN M.AJELLO

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

31 de Agosto de 1990 No.576,624 nos Estados Unidos da
América do Norte

98 909



CIBA-GEIGY AG

"LENTE DE CONTACTO DE ÁLCOOL POLIVINÍLICO ESTÁVEL E MÉTODO PARA A
SUA PREPARAÇÃO"

=====

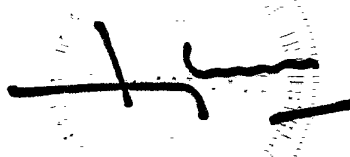
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a uma lente de contacto de hidrogel dimensionalmente estável, que tem um teor em água no equilíbrio entre cerca de 70 a cerca de 80 por cento em peso, com base do peso total da lente intumescida. A referida lente foi recozida num molde essencialmente em conformidade com as dimensões da lente de contacto, sob condições de repouso não secas substancialmente ambientais, na presença de um solvente promotor de recozimento orgânico-aquoso, durante um período de tempo substancialmente suficiente para atingir o equilíbrio de recozimento.

Este invento relaciona-se com lentes de contacto macias de álcool de polivinilo e com a sua utilização, que foram tornadas maleáveis sob condições substancialmente ambientais, na presença de um solvente promotor de maleabilidade. Este invento ainda se relaciona com um processo para a produção de hidrogéis de álcool de polivinilo de forma maleável, úteis para lentes de contacto.

Filmes e geles de álcool de polivinilo têm sido descritos como enxertos oftálmicos, e.g. no saco conjuntival inferior quando embebido em farmacêuticos como tetraciclina, pilocarpina, atropina e semelhante. Estes materiais estão geralmente na forma de um filme ou gel com ligação cruzada. Ver, por exemplo, Y. F. Maichuk, Ophthalmic Drugs Inserts, Invest. Ophthalmol. 14, 87 - 90 (1975); D. W. Lamberts, Solid Delivery Devices, Int. Ophthalmol. Clinic, 20, No. 3, 68 - 69 (1980); e Y. E. Maichuk, Antibiotik, 12, No. 4, 432 - 5 (1967). Na patente dos E.U. No. 3.408.423, álcool de polivinilo com ligação cruzada com glioxal foi proposto como um material para lentes de contacto de hidrogel. Na Patente dos E.U. No. 4.559.186, materiais de lentes de contacto de hidrogel com ligações cruzadas com um borato são descritos. Na Patente dos E.U. No. 4.6129.793, álcool de polivinilo é tornado maleável de modo a aumentar a sua cristalinidade e intumescência, num solvente de intumescência. Esta maleabilidade é conduzida, inter alia, por evaporação de um gel de álcool de polivinilo aquoso/plastificador ou aquoso, através de tensão a alta pressão que induz cristalização do álcool de polivinilo no estado sólido, ou por maleabilidade térmica do álcool de polivinilo opcionalmente plastificado a temperaturas elevadas, em cada caso para a formação de replica de lentes de álcool de polivinilo e depois intumescência da replica num solvente de intumescência, como água, para a formação de lentes de hidrogel intumescentes. Porque as lentes finais estão intumescentes, a configuração das replicas



das lentes maleáveis, por exemplo, deve ser calculada na base da extensão de intumescência prevista, que ocorre subsequentemente no passo de replica das lentes. Na Patente dos E.U. No. 4.874.562, está exemplificado um método de cristalização de uma solução de solvente orgânico/álcool de polivinilo aquoso por arrefecimento da solução aos 0°C ou a inferior, preferencialmente a cerca de -20°C, para cristalizar o álcool de polivinilo e imersão do gel resultante em água. Contudo, estes geles geralmente provocam uma variação na dimensão desde cerca de 15 a cerca de 30 por cento, quando os solventes são permutados com água ou com uma solução salina.

É um objectivo do presente invento fornecer lentes de contacto de geles de álcool de polivinilo que podem ser economicamente preparadas em moldes que substancialmente têm em conformação as dimensões das lentes de contacto, quando usadas por um paciente.

É ainda um outro objectivo do invento fornecer processos para a preparação destas lentes.

É ainda outro objectivo do invento fornecer um método de correcção da visão nos pacientes em necessidade, através de utilização destas lentes na superfície da córnea.

O presente invento fornece lentes de contacto de hidrogel dimensionalmente estáveis de álcool de polivinilo, que têm um teor em água no equilíbrio entre cerca de 70 a cerca de 80 por cento em peso, na base do peso total das lentes intumescentes, sendo as referidas lentes tornadas maleáveis num molde essencialmente em conformação com as dimensões das lentes de contacto, sob condições de repouso não secas ambientais na presença de um solvente promotor de maleabilidade aquoso -

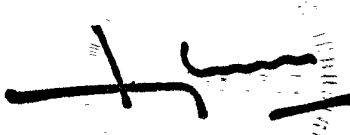
orgânico, durante um período de tempo substancialmente suficiente para atingir o equilíbrio de maleabilidade.

Por conseguinte, o álcool de polivinilo tem um peso molecular médio de pelo menos de cerca de 10.000. Como um limite superior, o álcool de polivinilo tem um peso molecular médio até 300.000.

Álcool de polivinilo é vulgarmente preparado por hidrólise do acetato de polivinilo correspondente. Num modo de realização preferido, o álcool de polivinilo contém menos do que 1 por cento em moles de unidades de acetato de polivinilo.

Vulgarmente, o álcool de polivinilo predominantemente possui uma estrutura de poli(2-hidroxi)etileno. Contudo, o material de partida de álcool de polivinilo pode também conter uma quantidade menor de grupos de hidroxilo na forma de 1,2-glicóis, como unidades de copolímero de 1,2-di-hidroxietileno na cadeia obtida por exemplo, por hidrólise alcalina de copolímeros de acetato de vinilo - carbonato de vinileno. Vantajosamente, um desses copolímeros contém menos do que 20 % em moles dessas unidades, preferencialmente menos do que 10 % em moles dessas unidades.

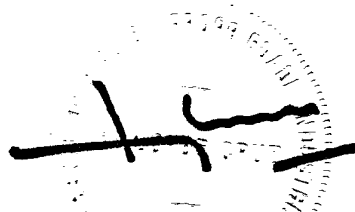
Além disso, o álcool de polivinilo pode conter quantidades menores das unidades de copolímero de etileno, propileno, acrilamida, dimetacrilamida, hidroxietilmetacrilato, metil-metacrilato, metil-acrilato, etil-acrilato, vinil-pirrolidona, hidroxietilacrilato, álcool de alilo, e semelhante. Preferencialmente, o polímero deve conter não mais do que 5 % em moles de unidades diferentes das de álcool de vinilo. Mais preferencialmente, o álcool de polivinilo contém menos do que 1 % em moles dessas unidades de copolímero.



Resina de álcool de polivinilo comercial pode ser usada, como ELVANOL 71-30 manufacturado por DuPont, ou Vinol 125 manufacturado por Air Products, Inc.

Prefrencialmente, o álcool de polivinilo a ser tornado maleável é substancialmente insolúvel em água até os 50°C, mais preferencialmente até os 60°C.

O solvente promotor de maleabilidade aquoso/orgânico pode ser um solvente promotor de maleabilidade orgânico líquido ou uma solução de solventes aquoso-orgânico que contém água e o promotor de maleabilidade orgânico. Foi descoberto que plastificadores convencionais e as suas soluções aquosas servem como promotores de maleabilidade excelentes. Promotores adequados incluem poliois, como etileno-glicol, propileno-glicol e glicerina; aminas, como piridinas, trimetilamina e etanolamina; éteres, como éter de etileno-glicol mono- e di-metilo; polialcilenoglicóis, como polietileno-glicol; tetra-hidrofurano, formamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou em solução aquosa, sais de etanolamina que incluem acetato de trietanolamina e hidrocloreto de trietanolamina, e semelhante. Poliois e éteres são preferidos, especialmente poliois, e.g. glicerina. A quantidade do promotor empregue dependerá da natureza particular do promotor escolhido e afetará o período de tempo necessário para atingir substancialmente o equilíbrio de maleabilidade. De acordo, enquanto se pode usar uma solução que consiste somente no promotor, é geralmente conveniente empregar uma solução aquosa do promotor, preferencialmente contendo pelo menos cerca de 5 por cento em peso, mais preferencialmente pelo menos 10 por cento em peso, do promotor e o restante ser água. De modo a evitar a necessidade de remoção de quantidades residuais de promotor, é preferível empregar um promotor substancialmente não tóxico, como glicerina, polietileno-glicol ou suas misturas. Também, quantidades elevadas de

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The signature consists of a large 'A' followed by a stylized 'L' and a horizontal line. The circular stamp contains some illegible text and a central emblem.

alguns promotores, como glicerina, pode resultar em lentes com uma aparência nublada. Isto pode ser evitado por diluição do promotor com água, se necessário.

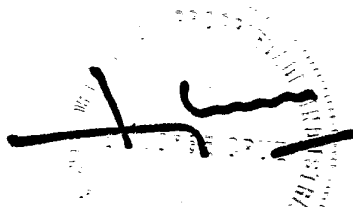
Condições substancialmente ambientais são geralmente empregues, preferencialmente uma temperatura entre cerca de 10° e cerca de 40°C, mais preferencialmente entre cerca de 15°C a cerca de 30°C.

Enquanto que a quantidade de tempo necessária para o gel de álcool de polivinilo substancialmente atingir o equilíbrio de maleabilidade variará, dependendo das condições exactas empregues, esse equilíbrio é vulgarmente atingido entre cerca de 20 horas e cerca de 45 dias. Em equilíbrio substancial de maleabilidade, a armazenagem adicional tem um pequeno efeito no teor em água das lentes após a colocação numa solução salina aquosa, como evidenciado pelos exemplos em apêndice.

Soluções de fusão, que contêm o álcool de polivinilo, opcionalmente água, e o promotor de maleabilidade são colocados num molde e deixados ficar a repousar. Estas soluções geralmente contêm cerca de 18 a 35 % de álcool de polivinilo, preferencialmente cerca de 18 a cerca de 30 % em peso de álcool de polivinilo, e mais preferencialmente cerca de 18 a cerca de 25 % em peso do álcool de polivinilo.

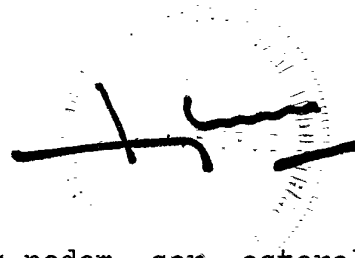
Num modo de realização preferido, a solução de fusão contém desde cerca de 10 % a cerca de 60 % em peso do promotor de maleabilidade, preferencialmente glicerina, cerca de 18 a cerca de 30 % em peso de álcool de polivinilo, e o restante água.

A solução de fusão é convenientemente preparada por combinação do álcool de polivinilo, promotor de maleabilidade e

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The signature consists of a series of loops and a long horizontal stroke. The stamp is faint and circular, with some illegible text around the perimeter.

água, preferencialmente a temperaturas elevadas, e.g. entre cerca de 50° e cerca de 120°C para a promoção da dissolução do álcool de polivinilo, para a obtenção de uma solução límpida. A solução é depois colocada num molde de lentes de contacto, preferencialmente a uma temperatura entre cerca de 100°C e a temperatura ambiente, que substancialmente conforma com a forma e dimensão das lentes de contacto desejadas como as equilibradas com uma solução salina de lentes de contacto, e o deixar a solução repousar à temperatura ambiente até que o equilíbrio de maleabilidade seja substancialmente atingido. Como as lentes no equilíbrio substancial de maleabilidade são aproximadamente das mesmas dimensões, e.g. em cerca de 1 a cerca de 3 % na base do teor em água das lentes, das lentes intumescentes em solução salina, os moldes podem convenientemente ter a mesma dimensão do produto final de lentes desejado. Os moldes são geralmente de polipropileno, poliestireno ou de policarbonato ou de combinação de cada um, e podem opcionalmente serem tratados com um agente de libertação convencional. Depois das lentes serem tornadas maleáveis, são removidas do molde, lavadas com uma solução aquosa, como água ou uma solução salina, para a remoção do promotor, e colocadas numa solução salina para armazenagem.

Durante o processo de maleabilidade, a solução é transformada em gel dimensionalmente estável. De modo a evitar o colapso da estrutura do gel durante o repouso do gel é importante que nenhuma secagem substancial do gel ocorra, porque isto pode adversamente afetar a dimensão e as propriedades do produto das lentes finais. Este objectivo pode ser mais convenientemente atingido por colocação da solução num sistema fechado ou substancialmente fechado, ou em alternativa por ajustamento da pressão de vapor acima da solução de modo a evitar substancialmente a evaporação do sistema de solvente.

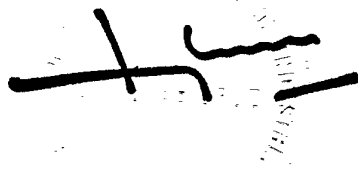


Se desejado, as lentes podem ser esterelizadas por irradiação das mesmas a uma força de radiação entre cerca de 2 a cerca de 6 Mrads. Enquanto que alguma ligação cruzada pode ocorrer, a radiação não substancialmente afeta o teor em água ou as propriedades de força dimensional das lentes, do que aumentar a resistência térmica das lentes irradiadas.

Os exemplos seguintes são dados para fins de ilustração e não devem ser entendidos como limitadores do invento. Todas as partes são em peso a menos que de outro modo seja indicado. As temperaturas são dadas em graus Centrigados.

Exemplo 1: 20 g de álcool de polivinilo hidrolizado a 99 - 100 % em moles (Elvanol^R 71-30, manufacturado por DuPont) são misturados com 35 g de glicerina e com 45 g de água destilada para a formação de uma lama. A lama é depois aquecida num dispensor de piston em cilindro a uma temperatura final de 110°C que é mantida durante 18 horas. Disto resultou um material de gel derretido límpido. O material derretido é deixado arrefecer aos 90°C a partir do qual é depois disperso em moldes de polipropileno que gera a forma de uma lente de contacto. Os moldes cheios são depois armazenados à temperatura ambiente (22°C) num gancho fixo de modo a reter a forma das lentes.

Os moldes das lentes são depois abertos a tempos de maleabilidade específicos, até um tempo total de 3 dias. As lentes são removidas dos moldes e colocadas numa solução salina tamponizada com fosfato, para a remoção de glicerina. Teores de água das lentes são depois obtidas por pesagem das lentes húmidas e secas. O quadro 1 sumariza os resultados:



Tempo de armazenagem no molde	Teor em água nas lentes
1 hora	91 %
2 horas	86 %
24 horas	79 %
48 horas	78 %
72 horas	79 %

O álcool de polivinilo, quando maleável ao seu valor de equilíbrio, gera uma lente com um teor em água aproximado de 79 %. O tempo de maleabilidade para atingir este estado de equilíbrio é de aproximadamente 24 horas.

Exemplo 2: Um gel derretido de álcool de polivinilo é preparado como no Exemplo 1. Moldes de lentes de polipropileno são depois cheias com o gel e é deixado tornar-se maleável durante 5 dias, aos 22°C. Na conclusão deste tempo de maleabilidade as lentes são removidas dos moldes, extractadas com solução salina tamponizada com fosfato e irradiadas com raios gama a uma dosagem total na gama de 2,5 a 4,0 Mrads, enquanto na solução salina. O quadro seguinte sumariza as propriedades das lentes resultantes.

Teor em água:	80,2 %
Módulos novos:	86×10^5 dynes/cm ²
Força de torsão:	200×10^5 dynes/cm ²
Elongação até quebrar:	389 %
Oxigénio dissolvido :	$40,7 \times 10^{10} \frac{\text{cm}^3 \text{ mm}}{\text{cm}^2 \text{ seg mmHg}}$
Permeabilidade aos 34°C	

Exemplo 3: 25 g de Elvanol^R 71-30 (álcool de polivinilo hidrolizado a 99 - 100 % em moles manufacturado por DuPont) são misturados com 25 g de glicerina e com 50 g de água desionizada. A lama foi colocada num dispensador de piston em cilindro e lentamente aquecida aos 110°C e mantida a essa temperatura durante 18 horas. O gel derretido límpido é disperso aos 90°C em moldes de polipropileno mantido no lugar em ganchos fixos, à temperatura ambiente (22°C), durante duas semanas, para retenção da forma de uma lente de contacto. As lentes são removidas dos ganchos fixos em cada dia e o teor em água é avaliado. Estes dados estão sumarizados no Quadro 2:

<u>Tempo de Armazenagem</u>	<u>Teor em H₂O (percentagem)</u>
1 hora	95
6 horas	89
9 horas	84
24 horas	78
46 horas	75
3 dias	74
8 dias	74
14 dias	74

Uma lente de contacto com um teor em água de aproximadamente 74 % é gerado depois de 3 dias de maleabilidade aos 22°C.

Exemplo 4: Um gel PVA derretido é preparado de acordo com o Exemplo 3. Os moldes são deixados tornarem-se maleáveis à temperatura ambiente (22°C), durante 5 dias. As lentes são removidas dos moldes e extractadas em solução salina tamponizada com fosfato. Depois de extracção, as lentes são colocadas em frascos de vidro com solução salina tamponizada com fosfato e



irradiadas com raios gama a uma gama de dosagem de 2,5 a 4,0 Mrads. A composição do gel é a seguinte: PVA 25 %, glicerina 25 % e água 50 % (percentagem em peso). Os resultados do teste das lentes estão sumarizadas no Quadro 3:

Teor em água:	76,3 %
Módulos novos:	117×10^5 dynes/cm ²
Força de torsão:	246×10^5 dynes/cm ²
Elongação até quebrar:	395 %
Oxigénio dissolvido :	$25,4 \times 10^{10} \frac{\text{cm}^3 \text{ mm}}{\text{cm}^2 \text{ seg mmHg}}$
Permeabilidade aos 34°C	

Exemplo 5: 25 g de Elvanol^R 71 - 30 são misturados com 12,5 g de polietileno-glicol de peso molecular 600 e com 12,5 g de glicerina e com 50 g de água desionizada. O material é aquecido a uma temperatura de 105°C durante 18 horas, arrefecido aos 90°C e disperso em moldes de polipropileno. Os moldes são armazenados aos 22°C e as lentes são removidas dos moldes em intervalos pré-determinados. As lentes são depois colocadas em solução salina tamponizada com fosfato a partir do qual o seu teor em água é determinado. O quadro seguinte sumariza os resultados:

Tempo de armazenamento nos moldes	Teor em água nas lentes
5 horas	81 %
24 horas	76 %
48 horas	76 %
72 horas	74 %

Os dados mostram que a adição de polietileno-glicol à composição do Exemplo 3 reduz o tempo de maleabilidade desde 3 dias a cerca de 1 dia.

Exemplo 6: Modelo segundo o Exemplo 3, as 50 g de água desionizada são substituídas com 50 g de solução salina tamponizada com fosfato. Os dados estão sumarizados no Qudro 4:

<u>Tempo de armazenamento</u>	<u>Teor em H₂O (percentagem)</u>
24 horas	77
48 horas	74,5
72 horas	74
96 horas	74

Como com o Exemplo 3, o mesmo teor em água é produzido nas lentes de contacto, depois de aproximadamente 3 dias de maleabilidade.

REIVINDICAÇÕES

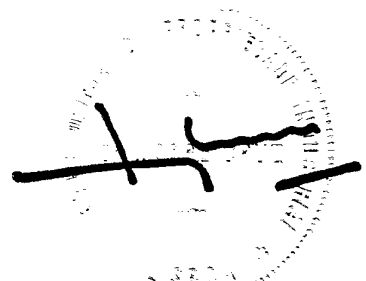
1ª. - Lente de contacto de hidrogel dimensionalmente estável de álcool polivinílico, que tem um teor em água no equilíbrio desde cerca de 70 a cerca de 80 por cento em peso, com base do peso total das lentes intumescida, caracterizada por ter sido recozida num molde essencialmente em conformidade com as dimensões da lente de contacto, sob condições de repouso não secas essencialmente ambientais, na presença de um solvente promotor de recozimento orgânico-aquoso, durante um período de tempo substancialmente suficiente para atingir o equilíbrio de recozimento.

2ª. - Lente de contacto de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser recozida a uma temperatura entre cerca de 15°C a cerca de 30°C, durante entre cerca de 20 horas e cerca de 45 dias.

3ª. - Lente de contacto de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a solução de fusão consistir essencialmente em 10 % a cerca de 60 % em peso de promotor de recozimento, cerca de 18 a cerca de 30 % em peso de álcool polivinílico e o restante ser água.

4ª. - Lente de contacto de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por o promotor de recozimento ser glicerina.

5ª. - Método para a preparação de uma lentes de contacto dimensionalmente estável de álcool polivinílico, que tem um teor em água no equilíbrio entre 70 a cerca de 80 por cento em peso, com base do peso da lente intumescida, caracterizado por compreender o fornecimento de uma solução de fusão que contém



desde cerca de 18 a cerca de 35 % de álcool polivinílico, num solvente promotor de recozimento orgânico-aquoso, a colocação da referida solução num molde essencialmente em conformidade com a dimensão final da lente de contacto, sob condições de repouso não secas substancialmente ambientais, durante um período de tempo suficiente para atingir o equilíbrio de recozimento, remoção do solvente promotor de recozimento orgânico por lavagem da lente com uma solução aquosa, e a recuperação da lente de contacto.

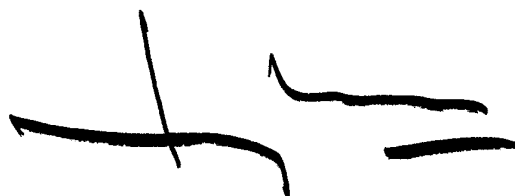
6ª. - Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a lente ser recozida a uma temperatura entre cerca de 15°C e cerca de 30°C, durante entre cerca de 20 horas e cerca de 45 dias.

7ª. - Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a solução de fusão consistir essencialmente em cerca de 10 % a cerca de 60 % em peso do promotor de recozimento, cerca de 18 a cerca de 30 % em peso de álcool polivinílico e a parte restante de água.

8ª. - Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o promotor de recozimento ser glicerina.

9ª. - Lente de contacto, caracterizada por ser obtida de acordo com o método da reivindicação 5.

Lisboa, 29 de Agosto de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA