

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 940558 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 940558

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C08F 30/08
C07F 7/10
G02C 7/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 07.02.1994

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 07.02.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 10.08.1994

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.02.1993 US 017374

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Robertson, James Richard, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Antimikrobiset kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävät polymeerit, niitä sisältävät koostumukset ja monomeerit kyseisten polymeerien valmistamiseksi

Antimikroba polymerer innehållande en kvaternär ammoniumgrupp, kompositioner därav, och monomerer för framställning av nämnda polymerer

Antimikrobiset kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävät polymeerit, niitä sisältävät koostumukset ja monomeerit kyseisten polymeerien valmistamiseksi

- 5 Tämä keksintö koskee kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältäviä orgaanisia silikonipolymeerejä ja näiden polymeerien tuottamiseen käytettyjä monomeerejä. Keksintö koskee myös menetelmiä sellaisten polymeerien ja monomeerien tuottamiseksi. Polymeerejä voidaan käyttää useissa sovel-
- 10 lutuksissa antimikrobisina aineina, kuten esimerkiksi piilolinssien desinfiointiliuoksissa, ja tiettyjä näistä polymeereistä voidaan käyttää kiinteiden rakenteiden kuten piilolinssien valmistuksessa.
- 15 Piilolinssit valmistetaan tavallisesti hydrofiilistä ja osittain hydrofiilistä muoviaineista. Näillä aineilla on suuri kyky absorboida vettä ja ne turpoavat pehmeäksi massaksi tai hydrogeeliksi. Tälle hydrogeelille on tunnusomaista erinomaiset mekaaniset ominaisuudet, täydellinen läpinäkyvyys, hyvä muodonpitävyys ja korkea resis-
- 20 tenssi hajoamiselle kiehuvaan veteen. Sellaisia hydrofiilisiä tai osittain hydrofiilisiä muoviaineita kuvailaan patenteissa US-A-2 976 576, US-A-3 499 862 ja US-A-3 503 942. Näissä patenteissa esitetään muun muassa niin
- 25 sanottujen pehmeiden piilolinssien valmistusta.

- Yksi ongelma, joka liittyy edellä mainituista hydrofiilistä aineista valmistettujen pehmeiden piilolinssien puhdistukseen, on sellaisten linssien desinfiointi ja
- 30 puhdistus. Näillä linsseillä on suuri kapasiteetti imeä vettä, so., yli noin 38 paino-% vettä, perustuen hydrogeelin kokonaispainoon. Piilolinssien desinfiointiin käytetyt yhdisteet absorboituvat sen vuoksi usein ja mahdollisesti jopa konsentroituvat linsseihin ja vapautuvat
- 35 myöhemmin, kun pehmeitä piilolinsejä käytetään silmissä. Tämä voi tietenkin vahingoittaa tai värjätä piilolinssit ja vahingoittaa herkkiä silmäkudoksia. Sellaiset säilyttävät tai desinfioivat aineet, joita tavallisesti käyte-

tään piilolinssien desinfiointiin, voivat olla esimerkiksi sellaisia aineita kuin klorheksidiini tai timerosaali.

Näiden ongelmien voittamiseksi linssien desinfiointiin
 5 voidaan käyttää sellaisia aineita kuin kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävät polymeerit, jotka ovat antimikrobisesti aktiivisia. Antimikrobisten polymeerien käyttö on edullista siksi, että niillä on suurempi molekyylikoko ja niiden tunkeutuminen ja imeytyminen pehmeisiin piilo-
 10 linsseihin on todennäköisesti pienempi ja ne ovat yleensä vähemmän toksisia.

Esimerkkejä sellaisista polymeereistä ovat polymeeriset kvaternääriset ammoniumyhdisteet, jotka käsittävät tois-
 15 tuvia vinyylibentseeniammoniumyksiköjä. Sellaisia polymeerejä tuodaan esille US-A-4 482 680:ssä. Nämä polymeerit ovat epäedullisia siksi, että ne liukenevat verrattain heikosti veteen.

20 Toinen esimerkki piilolinssien desinfiointiin käytetyistä polymeereistä käsittää orgaanisten piiyhdisteiden kvaternääriset ammoniumyhdisteet, joita on esitetty US-A-4 615 882:ssa. Näitä polymeerejä tuotetaan hydrolysoituvan ryhmän sisältävän orgaanisen piiyhdisteen kvaternäärisen
 25 ammoniumsuolan reaktiossa vesiliukoisen suurimolekyyli-painoisen orgaanisen polymeerin kuten polyvinyylialkoholin kanssa, joka on reaktiivinen mainitun hydrolysoituvan ryhmän kanssa. US-A-4 615 882:ssa kuvaillut hydrofiiliset polymeerit sisältävät piitä ja kvaternäärisiä ammonium-
 30 komponentteja, joita tämän keksinnön mukaisesti vaaditaan, mutta patentissa esille tuotujen polymeerien synteesi johtaa kuitenkin hydrolyyttisesti pysymättömien sidosten muodostumiseen, esim. pii-happi-hiilisidosten muodostumiseen. Sellaiset Si-O-C-sidokset ovat pysymättömiä,
 35 hajoavat ajan mittaan ja sellaisten sidosten esiintyminen voisi johtaa toksisuusongelmiin.

Tämä keksintö koskee kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältäviä orgaanisten piiyhdisteiden polymeerejä, jotka omavat antimikrobista aktiivisuutta, jotka eivät sisällä pysymättömiä sidoksia, so. pii-happi-hiili-sidoksia patentin US-A-4 615 882 mukaisesti, ja ovat sen vuoksi vapaita toksisuusongelmista, jotka johtuvat näiden yhdisteiden hajoamisesta ajan mittaan.

10 Tämän keksinnön mukaiset antimikrobiset polymeerit ovat sopivia pehmeiden piilolinssien käsittelymiseksi ja ne ovat erityisen sopivia sellaisten linssien puhdistukseen ja desinfiointiin proteiinikertymien poistamiseksi, joita tavallisesti muodostuu ja kehittyy linsseihin käytön ja käsittelyn aikana.

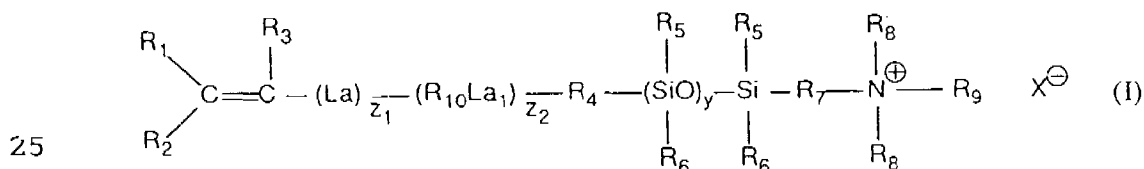
15 Tämän keksinnön mukaisten polymeerien molekyylikoko on sellainen, että ne eivät tunkeudu piilolinssien polymeerimatriisiin niin helposti kuin ei-polymeeriset orgaaniset molekyylit, ja tunkeutuessaan ne ovat vähemmän toksisia kuin mainitut ei-polymeeriset yhdisteet. Niillä on sen vuoksi pienempi alttius vahingoittaa linssejä tai vaurioittaa silmiä, mikä on tyypillistä ei-polymeerisille aineille, jotka tunkeutuvat linsseihin ja voivat uuttautua ja vahingoittaa silmän pehmeitä kudoksia käytön aikana.

25 Tämän keksinnön mukaiset kvaternääriset orgaaniset piiammoniumyhdisteet voidaan tyypillisesti liuottaa tai dispergoida liuokseen, erityisesti vesipitoiseen liuokseen, joita käytetään piilolinssien desinfiointiin, ja niitä käytetään riittävinä määrinä linssien desinfioimiseksi. Tämän keksinnön mukaiset polymeerit ovat edullisia Sheldonin patentissa US-A-4 482 680 julkistettuihin poly(vinyylibentsyyli kvaternäärinen ammonium)haloidirakenteesiin nähden siksi, että ne ovat vesiliukoisempia ja niitä voidaan sen vuoksi helpommin liuottaa vesipitoisiin liuoksiin. Tämän keksinnön mukaiset liuokset ovat edulli-

sesti vesipohjaisia liuoksia, jotka sisältävät satunnaisesti orgaanisia liuottimia, jotka ovat myrkyttömiä silmille, so. ne ovat oftalmisesti turvalliset käyttää.

- 5 Vaikka tämän keksinnön mukaiset kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävät orgaaniset piiyhdisteet ovat erityisen sopivia pehmeiden linssien desinfiointiin, niitä voidaan käyttää myös muihin hyödyllisiin tarkoituksiin, joissa antimikrobiset ominaisuudet ovat tehokkaita, so. hiusten
10 hoitoon ja muissa paikallisissa farmaseuttisissa tuotteissa. Erityiskäyttökohteina voivat olla terapeuttiset ihonhoitovalmisteet ja käyttö deodorantteina tai kehon antimikrobisina aineina jne. Tuotteet voidaan lisäksi formuloida erilaisten puhdistuskomponenttien kanssa de-
15 sinfektioaineiden muodostamiseksi koti- tai sairaalakäyttöön.

- Tämän keksinnön mukaisia kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältäviä orgaanisia piipolymeerejä voidaan valmistaa
20 homo- tai kopolymeroimalla seuraavan kaavan I mukaisen yleisen rakenteen mukainen monomeeri



- jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_7 -alkyyli tai $-COOR_{13}$, jolloin R_{13} on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli; z_1 ja z_2 ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;
30 La on $-C(O)O-$, $-C(O)N(R_a)-$ tai sidos; La_1 on sidos, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R_a)-$, $-O-$, $-OC(O)O-$, $-N(R_a)C(O)N(R_a)-$ tai $-N(R_a)C(O)O-$; jossa kaavassa R_a on vety tai C_1 - C_8 -alkyyli; R_{10} on kaksiarvoinen C_1 - C_{20} alifaattinen ryhmä, C_3 - C_{25} sykloalifaattinen ryhmä tai C_6 - C_{20} -aryyliryhmä, joista
35 jokainen voi olla substituoitu enintään viidellä halogeeniatomilla, tai $(CH_2CH(R_a)O)_j$, jossa kaavassa j on kokonaisluku 1-50 ja R_a on kuten edellä on määriteltä; R_4 ja

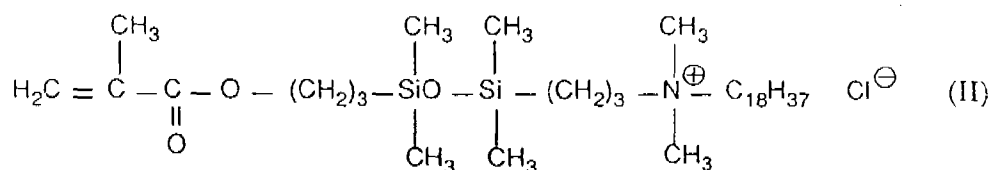
R_7 ovat toisistaan riippumatta kaksiarvoisia ryhmiä, joita ovat C_2-C_{10} alifaattinen ryhmä kuten C_2-C_8 -alkyleeni, C_1-C_4 -alkyleeni-(oksi- C_1-C_4 -alkyleeni)_g, C_1-C_4 -alkyleeni- OCH_2 -(hydroksi- C_1-C_4 -alkyleeni)- CH_2 , enintään 25 hiiliatomia sisältävä sykloalifaattinen ryhmä ja enintään 25 hiiliatomia sisältävä aryyli, jolloin g on kokonaisluku 1-10; y on kokonaisluku 1-10; R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta C_1-C_8 -alkyyli, C_6-C_{25} -aryyli tai C_6-C_{25} sykloalifaattinen ryhmä, jotka voivat olla substituoituja yhdellä tai useammalla halogeenilla, hydroksilla, C_1-C_4 -alkyyllillä, karboksilla tai C_1-C_{12} -perhaloalkyylioryhmillä, tai R_5 ja R_6 voivat olla $-Si(OSiCH_3)_3$; R_8 ja R_9 ovat toisistaan riippumatta C_1-C_{24} -alkyyli, C_3-C_{24} sykloalifaattinen ryhmä tai C_6-C_{25} -aryyli, joista ryhmistä jokainen voi olla substituoitu 1-11 ryhmällä, joita ovat hydroksi, C_1-C_4 -alkyyli, karboksi, C_1-C_{12} -perhaloalkyyli ja halogeeni, tai R_8 ja R_9 voivat olla myös $(CH_2CH_2O)_xH$ -yksikköjä, jossa kaavassa x on kokonaisluku 1-10 ja X on oftalmisesti hyväksyttävä vastaioni.

Oftalmisesti hyväksyttävä vastaioni X on edullisesti esimerkiksi halogeeni, hydroksi, asetaatti, SO_4^{2-} , CO_3^{2-} tai PO_4^{3-} . Ellei toisin ole määriteltä, kaksiarvoinen C_1-C_{20} alifaattinen ryhmä on edullisesti C_1-C_{10} -alkyleeni, edullisemmin C_1-C_6 -alkyleeni. Samalla tavoin sykloalifaattiset ryhmät ovat kaikki edullisesti 3-25 hiiliatomia sisältäviä ryhmiä, edullisemmin 6-10 hiiliatomia sisältäviä sykloalkyylioryhmiä ja edullisemmin 5-7 jäsentä sisältäviä sykloalifaattisia ryhmiä, mukaan lukien esim. sykloalkyylin ja alemman alkyylin yhdistelmät. Edullinen sykloalkyyli on sykloheksyyli. Samalla tavoin aryylioryhmät sisältävät edullisesti 6-25 hiiliatomia, edullisemmin 6-10 hiiliatomia. Edullinen aryylioryhmä on fenyyli. Halogeeni on esim. fluori, kloori tai bromi, joista fluori ja kloori ovat edullisia.

Edullisia kaavan I mukaisia monomeerejä ovat ne, joissa R_1 , R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety tai C_1 - C_4 -alkyyli; z_1 ja z_2 ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1; La on $-C(O)O-$ tai sidos; La_1 on sidos, $-N(R_a)C(O)N(R_a)-$ tai $-N(R_a)C(O)O-$; joissa kaavoissa R_a on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli; R_{10} on kaksiarvoinen C_1 - C_6 -alkyleeni tai fenyyli-ryhmä, R_4 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta kaksiarvoinen C_2 - C_6 -alkyleeni; y on kokonaisluku 1-10, edullisesti 1-5; R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta C_1 - C_4 -alkyyli; R_8 ja R_9 ovat toisistaan riippumatta C_1 - C_{24} -alkyyli ja X on oftalmisesti hyväksyttävä vastaioni.

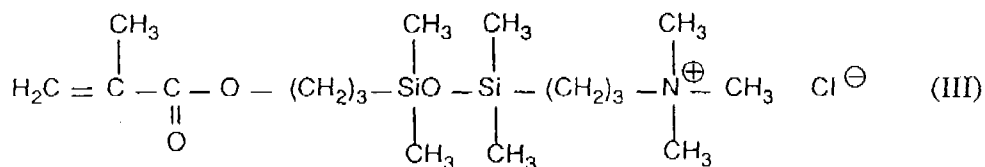
Edellä mainittujen monomeerien tyypilliset ja edulliset rakenteet ovat seuraavien kaavojen mukaisia:

15

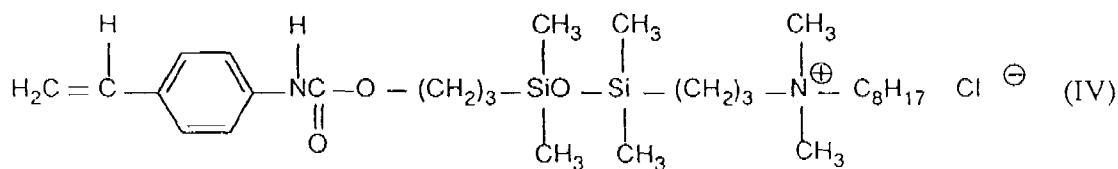


20 3-metakryylioksiipropyylitetrametyylidisiloksanyyliipropyylidimetyylioktadekyyliammoniumkloridi (MADAC),

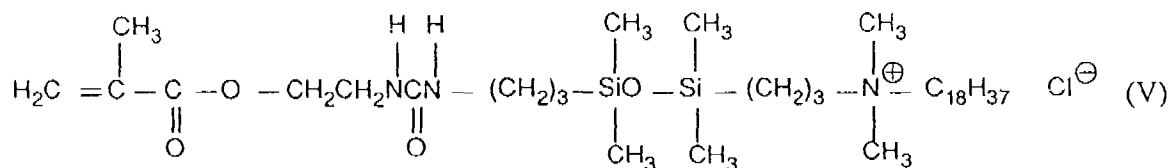
25



30



35

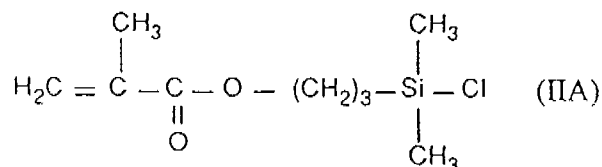


Tämän keksinnön mukaiset uudet monomeerit, joita käytetään orgaanisten piipolymeerien valmistukseen, ovat tämän keksinnön lisäsuoritusmuoto. Kuvaus tyypillisestä menetelmästä näiden uusien monomeerien tuottamiseksi esitetään jäljempänä. Alla esitetään synteesijärjestys kaavan II mukaisen MADAC-monomeerin tuottamiseksi (tyypillinen ja edullinen monomeeri), jota käytetään tämän keksinnön mukaisten vesiliukoisten polymeerien ja piilolinssiaineiden tuottamiseen.

10

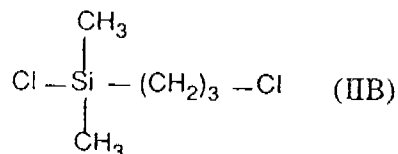
Vaihe 1 Kaavan IIA mukaisen yhdisteen

15



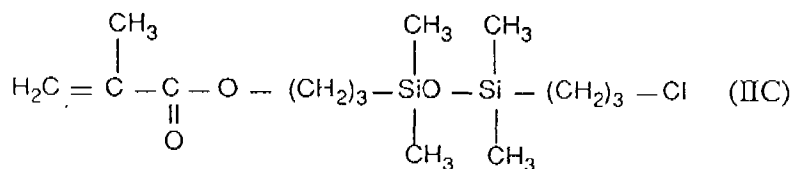
annetaan reagoida kaavan IIB mukaisen yhdisteen kanssa

20



veden läsnäollessa, jolloin muodostuu kaavan IIC mukainen yhdiste

25

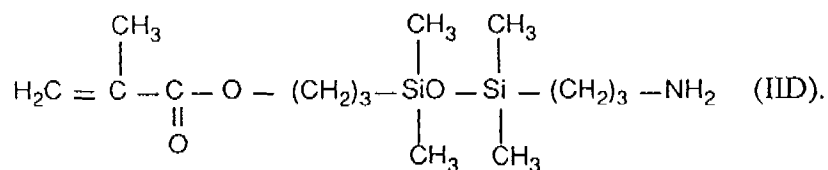


30

ja HCl:ää sivutuotteena.

Vaihe 2 Kaavan (IIC) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida NH_3 -ylimäärän kanssa, jolloin muodostuu kaavan IID mukainen yhdiste

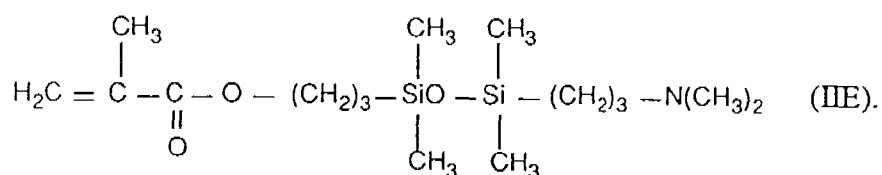
35



5

Vaihe 3 Mainitun kaavan IID mukaisen yhdisteen annetaan reagoida CH_3Br -ylimäärän kanssa, jolloin muodostuu kaavan IIE mukainen yhdiste

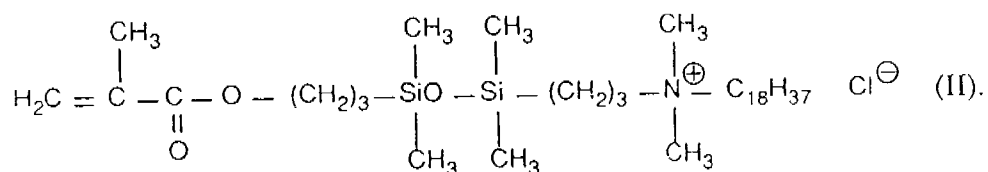
10



15

Vaihe 4 Kaavan IIE mukainen yhdiste tehdään kvaternääri-
seksi $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{Cl}$:n kanssa, jolloin muodostuu kaavan II mukai-
nen yhdiste (MADAC)

20



25

Reaktio-olosuhteita vaiheessa 1 voidaan vaihdella mutta vaihe 1 suoritetaan tavallisesti edullisesti noin ympäristön lämpötiloista noin 40°C :seen vesipitoisessa liuoksessa, joka voi olla lievästi hapan.

30

Reaktio amiinin kanssa vaiheessa 2 suoritetaan edullisesti vesipitoisessa liuoksessa lämpötilan ollessa noin 0°C - noin vallitseva lämpötila ja edullisesti noin 0°C - noin 20°C . Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti ilmaköhän paineessa mutta se voidaan kuitenkin suorittaa korkeassa paineessa jopa korkeammissa lämpötiloissa tarvittaessa.

35

Vaihe 3 suoritetaan reaktiolämpötilan ollessa noin huoneen lämpötilasta enintään noin 40°C :seen sopivassa or-

gaanisessa liuottimessa, erityisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten tolueenissa, bentseenissä jne.

Vaihe 4 voidaan suorittaa liuottimessa, edullisesti huo-
 5 neen tai ympäristön lämpötilassa. Liuottimia ovat sellaiset orgaaniset liuottimet kuin tolueeni, bentseeni ja muut tyypillisesti käytetyt liuottimet. Reaktio-olosuhteet vaihtelevat riippuen reaktanttien luonteesta, käytetyistä liuottimista, paineolosuhteista jne. Edellä maini-
 10 tut olosuhteet edustavat tyypillisiä käytettyjä olosuhteita.

Muut yleisen kaavan (I) mukaiset monomeerit voidaan valmistaa noudattamalla samaa reaktiojärjestystä, jota käytetään MADAC-monomeerin tuottamiseen kuten vaiheissa (1)-
 15 (4) edellä on esitetty.

Edellä esitetyt yleisen kaavan (I) mukaiset kvaternäärisiksi tehdyt monomeerit voidaan homo- tai kopolymeroida
 20 lopullisen polymeerirakenteen tuottamiseksi. Monomeerit polymeroidaan tavallisesti inertissä atmosfäärissä kuten typessä tai argonissa, happivapaasti. Polymerointi voidaan aloittaa initiaattoreiden avulla, kuten peroksidien tai atsobisisobutyronitriilin (AIBN) avulla reaktion
 25 aloittamiseen riittävillä määrillä, so. tyypillisesti noin 0,01-0,5 paino-%, perustuen monomeerin painoon. Reaktio voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa, kuten tolueenin, bentseenin, tetrahydrofuraanin tai ketonin kuten metyylietyyliketonin läsnäollessa. Reaktio voidaan
 30 suorittaa kuumentamalla reaktioliuosta kohotetuissa lämpötiloissa ja edullisesti lämpötilojen ollessa noin 40°C - noin 150°C tai liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa. Lämpötila vaihtelee riippuen monomeereistä ja muista reaktioliuoksessa läsnäolevista aineista.

35

Reaktio voidaan suorittaa myös altistamalla reaktioliuos UV-lähteeseen lopputuotteen tuottamiseksi. Reaktio suori-

tetaan riittävän pitkän ajan kuluessa polymeroitumisen saattamiseksi loppuun, joka reaktio voi jatkua niinkin kauan kuin noin 100 tuntia tai enemmän. Polymeroinnissa käytetty initiaattori on riippuvainen käytetystä energialähdetyypistä ja se voi olla erilainen, jos käytetään UV-lähdettä lämpöenergiälähteen sijasta.

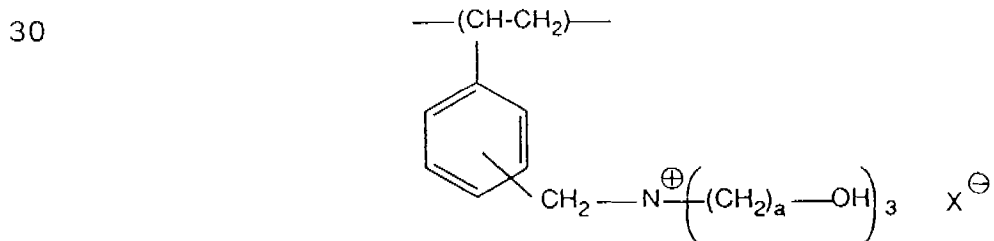
Edellä mainitut kaavan (I) mukaiset monomeerit voidaan homopolymeroida tai ne voidaan kopolymeroida sopivien komonomeerien kanssa. Tämä kopolymerointireaktio käsittää siten kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävien orgaanisten piimonomeerien reaktion yhden tai useamman komonomeerin kanssa.

Kopolymeerit voivat sisältää kopolymeeriyksiköjä, joilla on yleinen, tunnuksella -M-, kuvattu rakenne. Kopolymeriset yksiköt voidaan lisätä haluttujen fysikaalisten ominaisuuksien aikaansaamiseksi, liukoisuuden lisäämiseksi vesipitoisissa tai ei-vesipitoisissa alustoissa, paremman sekoitettavuuden aikaansaamiseksi erilaisiin liuottimiin tai polymeerin dispergoitavuuden parantamiseksi.

Ensimmäisiä M-yksikkötyyppejä ovat aromaattiset vinyyliyhdisteet, esim. styreeni, alemmat alkeenit tai alemmat alkadieenit kuten etyleeni, butadieeni ja vastaavat. Toisia M-yksikkötyyppejä ovat vinyyliasetamidi, vinyyliamiini, vinyyliamiini, joka on tehty kvaternääriseksi hydroksietyleenien tai vastaavien veteen liuottajien avulla tai hydrofobien avulla kuten alkyylien avulla, esim. dodekyylien avulla, tai vinyylibentsyyliamiini, joka on tehty kvaternääriseksi pitkäketjuisen trihydrofobin avulla tai alemman trialkyylin tai hydroksialkyylihydrofiilin avulla. Muita yksiköjä ovat esimerkiksi vinyliasetatti, vinyylialkoholi, akryylihappo, akrylaatti- ja metakrylaattiesterit; akryyliamidi ja akryyliamidijohdannaiset, mukaan lukien kvaternääriseksi tehty akryyliamidi; N-vinyyli-imidatsoli ja sen johdannaiset, mukaan

lukien kvaternääriseksi tehdyt N-vinyyli-imidatsolit; 4-vinyylipyridiini ja sen johdannaiset, mukaan lukien kvaternääriseksi tehdyt 4-vinyylipyridiinit; N-vinyylipyrrolidoni ja sen johdannaiset; polyetyleeniglykolin bent-syylieetterit ja niiden monoalkyylieetterit. Kaikki nämä yksiköt ovat alalla tunnettuja samoin kuin menetelmät niiden liittämiseksi kopolymeereihin. Kahden tai useamman M-yksikön seoksia voidaan tietenkin käyttää. Tämän keksinnön yhteydessä käytetty ilmaus "alempi" määrittelee radikaalit tai ryhmät, jotka sisältävät edullisesti enintään 7 hiiliatomia, edullisemmin enintään 4 hiiliatomia. M-yksiköt voidaan yleisesti ryhmitellä 2-6 hiiltä sisältäviin alkyleeneihin tai alkenyleeneihin, joissa on sivuryhminä 0-2 substituenttiryhmää, joita ovat 6-8 hiiltä sisältävät aryyilit, alkaryylit ja aralkyylit, 1-4 hiiltä sisältävät alkyylit, amidit, hydroksyylit, karboksyylihapot ja niiden esterit, edullisesti alemmat alkyyliesterit, tyyppiä sisältävät 5 tai 6 atomia sisältävät heterosykliset yhdisteet ja amiini- ja eetterisubstituoidut aryyilit, alkaryylit ja aralkyylit.

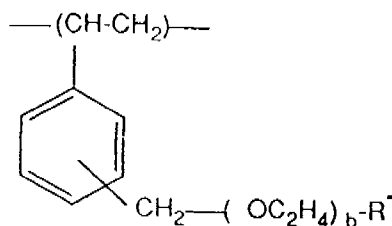
M-kopolymeeriyksiköt voivat olla vinyylibentsyyliamiineja, jotka on tehty kvaternääriseksi hydrofiilisten ryhmien avulla kuten 1-4 hiiliatomia sisältävien hydroksialkyylien avulla, erityisesti vinyylibentsyyliamiineja, jotka on tehty kvaternääriseksi 2-trihydroksietyleenin avulla (so. trietanoliamiinirakenteen avulla). Sellaisia yksikköjä esitetään rakenteella



jossa rakenteessa a on 2-4 ja edullisimmin 2.

Toinen tässä kysymykseen tuleva M-kopolymeeriyksikköryhmä käsittää poly(etyleeniglykolien) vinyylibentsyylietterit tai niiden alemmat monoalkyylietterit, erityisesti metyylietterit. Sellaisia yksikköjä esitetään rakenteella

5



10

jossa rakenteessa b on 1-10, edullisesti 1-4, ja R'' on hydroksi tai alempi alkoksi kuten 1-4 hiiltä sisältävä alkoksi, esim. metoksi, etoksi, propoksi tai butoksi, yleisimmin metoksi.

15

Kuten edellä olevasta voidaan havaita, mikä tahansa yhteensopiva kopolymeeriyksikkö voidaan polymeroida monomeerien (I) kanssa tämän keksinnön mukaisten antimikrobisten kvaternäärisen ryhmän sisältävien orgaanisten piimonomeerien (I) liittämiseksi polymeerirakenteeseen kunhan monomeerit eivät vaikuta haitallisesti tämän keksinnön mukaisiin tavoitteisiin, mikä tarkoittaa ensisijaisesti antimikrobisten vaikutusten aikaansaamista piilolinssien jne. desinfioimiseksi.

25

Tämän keksinnön mukaiset polymeerit voidaan silloittaa erilaisilla silloittajilla. Esimerkkejä tällaisista silloittajista ovat allyyliyhdisteet esim. allyylimetakrylaatti, diallyyli-itakonaatti, monoallyyli-itakonaatti, diallyylimaleaatti, diallyylifumaraatti, diallyylisukki-naatti, diallyyliftalaatti, triallyylisyanuraatti, di-etyleeniglykoli bis-allylikarbonaatti, triallyylifosfaatti, triallyylitrimellitaatti, allyylivinyylietteri, N,N-diallyylimelamiini; vinyyliyhdisteet, esim. divinyylibentseeni, N,N'-metyleeni bis-akryyliamidi, etyleeniglykolidimetakrylaatti, neopentyyliglykolidimetakrylaatti, tet-

30

35

raetyleeniglykolidimetakrylaatti, heksametyleenin bis-maleimidi, divinyyliurea, bisfenoli A bis-metakrylaatti, divinyyliadipaatti, glyserolimetakrylaatti, trimetyllipropaanitriakrylaatti, trivinyyli-trimellitaaatti, 1,5-pentadieeni, 1,3-bis(4-metakryyloksibutyyli)tetrametyyllidisiloksaani, divinyylieetteri ja divinyylisulfonyli; hydroksyyli-reaktiiviset yhdisteet kuten moniarvoiset isosyanaatit, esim. heksametyleenin di-isosyanaatti, isoforonin di-isosyanaatti, tolueenin di-isosyanaatti; polyaldehydit, esim. glutaraldehydi ja glyoksaali; polyhapot, esim. glutaarihappo ja oksaalihappo; polyepoksidit, esim. butaanidiepoksidi, vinyylisykloheksaanididoksidi ja butaanididolidiglysidyylietteri; polyolit (happokatalyyssi), esim. dimetyyliurea ja dietyleeniglykoli.

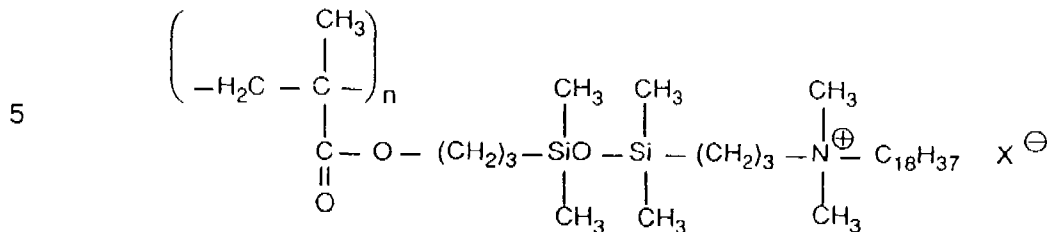
15

Tällaisten silloittajien määrät riippuvat halutusta päämäärästä ja tavallisesti voidaan käyttää noin 0,01-10 paino-% silloittajaa, perustuen monomeerien painoon.

20 Tämän keksinnön mukaisten polymeerien keskimääräiset molekyylipainot vaihtelevat edullisesti alueella noin 2000-
noin 1 000 000 homo- tai kopolymeerin osalta. Tässä käytettynä keskimääräinen molekyylipaino tarkoittaa paino-
keskimääräistä molekyylipainoa (M_w) määritettynä valonsi-
25 rontamittauksella.

Toistuvien yksikköjen lukumäärä, so. meeri-yksikköjen, vaihtelee noin 10 meeristä noin 3000 meeriin kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältäville orgaanisille piimonomeereille tai, kopolymeerien ollessa kysymyksessä kaikkien komonomeeri-yksikköjen kokonaismäärä on alueella 10
30 meeriä - noin 3000 meeriä.

Tämän keksinnön mukaisten monomeerien muodostama homopolymeeri, jota edustaa edellä olevan kaavan (II) mukainen polymeroitunut MADAC-monomeeri, ilmennetään seuraavalla kaavalla:



jossa kaavassa n on kokonaisluku 10 - noin 3000 ja X on
 10 oftalmisesti hyväksyttävä vastaioni. Kuten edellä olevas-
 ta voidaan havaita, polymeroituminen tapahtuu MADAC-mono-
 meerin reaktiivisessa terminaaliosassa. n-
 ryhmä vaihtelee välillä noin 10 meeriä - enintään noin
 3000 meeriä kuten edellä mainittiin. M-komonomeerit rea-
 15 goivat vastaavasti kvaternääriseen ammoniumryhmän sisäl-
 tävän monomeerirakenteen alkeeniosassa.

Edellä käsiteltyt polymerointi- ja kopolymerointimenetel-
 mät koskevat kvaternääriseen ammoniumryhmän sisältävien
 20 organisten piimonomeerien homopolymerointia tai kopolyme-
 rointia, mutta monomeerit voidaan homopolymeroida tai ko-
 polymeroida ennen kvaternääriseksi tekemistä ja sitten
 myöhemmin tehdä kvaternääriseksi. Esimerkiksi vaiheessa 3
 esitetty tuote (ennen kvaternääriseksi tekemistä) voidaan
 25 polymeroida ja tuloksena oleva polymeeri tehdä kvaternää-
 riseksi myöhemmin kuten vaiheessa 4 monomeerin tuottami-
 seksi, kuten edellä on esitetty.

Tämän keksinnön mukaisia polymeerejä käytetään pääasial-
 30 lisesti oftalmisissa liuoksissa linssien, erityisesti
 pehmeiden linssien, puhdistukseen, silloin kun antimikro-
 bisen komponentin tunkeutumista pehmeään geelirakentee-
 seen tulee välttää. Nestemäistä koostumusta voidaan kui-
 tenkin käyttää koviin piilolinssisiin ja mihin tahansa
 35 pintaan, joihin antimikrobisia aineita ja säilytysaineita
 tavallisesti käytetään. Tämän keksinnön mukaisia polyme-
 rejä voidaan lisäksi käyttää piilolinssien tuotantoon,

jotka ovat vahvoja, joustavia, hyvin happea läpäiseviä, kostuvia ja optisesti kirkkaita.

Kun tuotetaan kiinteitä rakenteita kuten piilolinsskejä,
5 käytetään edullisesti molekyylipainoltaan suurempia polymeerejä, ja erityisesti käytetään edullisesti silloitettuja polymeerejä, sellaisia jotka on silloitettu riittävässä määrin, jotta saadaan aikaan halutut edellä käsitellyt ominaisuudet. Siten tuotetuilla valmiilla linss-
10 eillä on riittävät antimikrobiset ominaisuudet, jotka auttavat tuhoamaan bakteereja ja muita mikro-organismeja, jotka kasvavat linssellä, mutta jotka linssit eivät ole toksisia tai haitallisia silmille.

15 Tässä esille tuodut vesipitoiset liuokset esim. pehmeiden piilolinssien desinfiointiin, ovat yhteensopivia farmakologisesti ja kemiallisesti tyyppillisten aineosien kanssa, joita normaalisti sisällytetään antimikrobisiin liuoksiin tai desinfektioliuoksiin piilolinssien hoitoa
20 varten eivätkä ne merkittävästi muuta systeemin toksisuutta. Ne ovat hyvin vähän toksisia nisäkkäille ja ovat kemiallisesti pysyviä, hajuttomia ja haihtumattomia, ja niillä on laaja antibakteerinen aktiivisuus useita mikro-organismeja vastaan, jotka ovat silmille vaaraksi, esi-
25 merkkinä Pseudomonas aeruginosa. Ne ovat myrkyttömiä ja ei-ärsyttäviä silmäkudoksille tässä esitetyissä käyttöpi-toisuuksissa ja -tiheyksissä.

Tämän keksinnön mukaiset koostumukset ovat myös yhteensopivia muiden aineosien kanssa, joita tavallisesti käytetään oftalmologisissa silmienhoitoliuoksissa. Niitä on helppo käsitellä ja käyttää, ne eivät vaahtoa ja ne voivat olla ja ovat kemiallisesti pysyviä laajalla pH-alueella. Liuoksia on kuitenkin edullista käyttää pH 7:ssä,
35 plus tai miinus yksi yksikkö, ja isotonisessa liuoksessa niin, että osmoottisesta paineesta ei ole silmille hait-

tavaikutuksia, jotka johtuvat tasapainottomuudesta liuoksen ionivahvuudessa.

Tämän keksinnön mukaisessa käytännössä, mitä tulee piilolinssien sterilointiin, aktiivinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä organinen piipolymeeri on läsnä liuoksessa riittävässä määrin antamaan antimikrobiset tai desinfioivat ominaisuudet liuokselle patogeeneja vastaan, so. riittävässä määrin tuhoamaan tai inhiboimaan bakteerimikro-organismien kuten Staphylococcus aureuksen, Escherichia colin, Pseudomonas aeruginosan ja Aerobacter aerogeneksen lisääntymistä, aiheuttamatta samalla kuitenkaan silmän ärsytystä tai vaurioita linsseille.

Tämän keksinnön mukaiset antimikrobiset polymeerit voivat olla läsnä pieninä määrinä, kuten esim. 0,001 paino-%, perustuen vesipitoisen desinfektioliuoksen painoon, kun niitä käytetään desinfektioaineina kovien pintojen kuten piilolinssien puhdistamiseen. Ylärajan määräävät tekijät, jotka voivat aiheuttaa silmän ärsytystä pitkien ajanjaksojen kuluessa ja/tai vahingoittaa pehmeitä piilolinssejä, kun niitä käytetään siihen tarkoitukseen. Yläraja on esim. noin 0,5 paino-% mutta käytännöllinen alue on noin 0,002 painoprosenttia - noin 0,1 paino-%, perustuen vesipitoisen desinfektioliuoksen painoon.

Tämän keksinnön mukaisessa käytännössä tyypillinen desinfektioliuos voi aktiivisen aineosan lisäksi sisältää puskureita, stabiloivia aineita ja isotoniseksi tekeviä aineita. Näiden lisäaineiden tulisi olla myrkyttömiä eikä niiden tulisi vääristää tai muutoin vahingoittaa piilolinssejä, eikä niiden tulisi laskea pH:ta alle 5,5 tai yli 8,5, koska tällä voi olla haitallinen vaikutus silmäkudokseen.

Muita desinfektioaineita voidaan käyttää desinfektiokoostumuksissa steriloivien tai desinfioivien vaikutusten lisäämiseksi haluttaessa.

- 5 Tämän keksinnön mukaisia nestemäisiä desinfektiokoostumuksia voidaan käyttää useissa koostumuksissa, joissa halutaan olevan polymeerin antimikrobisia vaikutuksia. Hyötynäkökohtien kuvailua selityksessä ja patenttivaatimuksissa ei tulisi sen vuoksi tulkita sellaisten koostuk-
- 10 sien tai polymeerien hyötyjen poissulkemiseksi käyttöalueilla, jotka ovat muita kuin tässä erityisesti kuvaillut.

- Seuraavat esimerkit esitetään ainoastaan valaisun vuoksi eikä niiden ole tarkoitettu rajoittavan olennaista keksinnöllistä käsitettä, jota tässä on laajasti esitelty.
- 15 Lämpötilat on annettu celsiusasteina. Kolme ensimmäistä esimerkkiä valaisevat konkreettisia menetelmiä tämän keksinnön mukaisten antimikrobisten polymeerien tuottamiseksi.

20

- Esimerkki 1: Kuivaan, 250 millilitran kolmikaulakolviin, joka on varustettu jäähdyttimellä, typen sisäänmenolla ja magneettisekoittajalla, lisätään 10,02 g 50%:ista 3-metakryylioksi-propyyli-tetrametyyli-disiloksanyyli-propyyli-dimetyyli-oktadekyyliammoniumkloridia (MADAC) metanolissa,
- 25 5,01 g N,N-dimetyyliakryyliamidia, 0,10 g 2-hydroksi-2-metyyli-1-fenyyli-propan-1-onia ja 100 ml metanolia. Seosta sekoitetaan ja huuhdellaan viisi minuuttia typellä. Ulostulot suljetaan sitten ja reaktiosysteemi altistetaan ultraviolettivalolle vallitsevassa lämpötilassa 96
- 30 tunnin ajaksi. 96 tunnin kuluttua metanoli poistetaan pyöröhaihdutuksella. Jäännös puhdistetaan sekoittamalla 200 ml:ssa heksaaneja 18 tunnin ajan. Tuloksena saadut kiinteät aineet suodatetaan ja puhdistusprosessi toistetaan vielä kaksi kertaa.
- 35

Esimerkki 2: Kuivaan 250 millilitran kolmikaulaiseen vesivaipalliseen kolviin, joka on varustettu jäähdyttimellä, typen sisäänmenolla, magneettisekoittajalla ja vakio-
 lämpötilavesikierrolla, lisätään 10,02 g 50%:ista 3-met-
 5 kryylioksiipropyyli-tetrametyyli-disiloksanyyli-propyyli-dime-
 tyylioktadekyyliammoniumkloridia (MADAC) metanolissa,
 5,06 g N,N-dimetyyliakryyliamidia, 0,12 g Vazo 52:ta (pe-
 ntaaninitriili-2,4-dimetyyli-2,2-atso-bis) ja 100 ml me-
 tanolia. Seosta sekoitetaan ja huuhdellaan viisi minuut-
 10 tia typellä. Ulosmenot suljetaan sitten ja reaktiosyste-
 mi kuumennetaan 60°C:seen 96 tunnin ajaksi. Reaktion lo-
 pussa metanoli poistetaan pyöröhaihdutuksella. Jäännöstä
 sekoitetaan 200 ml:ssa heksaaneja 18 tunnin ajan. Tulok-
 sena saadut kiinteät aineet suodatetaan ja puhdistus-
 15 prosessi toistetaan vielä kaksi kertaa.

Esimerkki 3: Kuivaan 250 millilitran kolmikaulaiseen vesivaipalliseen kolviin, joka on varustettu jäähdyttimellä, typen sisäänmenolla, magneettisekoittajalla ja vakio-
 20 lämpötilavesikierrolla, lisätään 10,03 g 50%:ista 3-met-
 akryylioksiipropyyli-tetrametyyli-disiloksanyyli-propyyli-dime-
 tyylioktadekyyliammoniumkloridia (MADAC) metanolissa,
 5,03 g N-vinyylipyrrolidonia, 0,10 g Vazo 52:ta ja 100 ml
 metanolia. Seosta sekoitetaan ja huuhdellaan viisi mi-
 25 nuuttia typellä. Ulosmenot suljetaan sitten ja reaktio-
 systeemi kuumennetaan 60°C:seen 96 tunnin ajaksi.
 Reaktion lopussa metanoli poistetaan pyöröhaihdutuksella.
 Jäännöstä sekoitetaan 200 ml:ssa heksaaneja 18 tunnin
 ajan. Tuloksena saadut kiinteät aineet suodatetaan ja
 30 puhdistusprosessi toistetaan vielä kaksi kertaa.

Seuraavat esimerkit 4-6 ovat esimerkkejä, joissa esimerk-
 kien 1-3 mukaisten polymeeriliuosten säilytysteho ja sy-
 totoksisuus testataan. Formulaatiot ja tulokset esitetään
 35 taulukoissa 1 ja vastaavasti 2.

Esimerkit 4-6: Liuokset valmistetaan esimerkeissä 1-3 kuvailluista polymeereistä. Taulukossa 1 esitetään jokaisen liuoksen ja liuottimen pitoisuus. Kustakin liuoksesta testataan säilytysteho ja sytotoksisuus. Mikrobi- ja toksisuustestien tulokset esitetään taulukossa 2.

Taulukko 1 (Esimerkkien 4-6 mukaiset formulaatiot)

	<u>Esimerkki</u>	<u>Polymeeri</u>	<u>Pitoisuus</u>	<u>Liuotin</u>
10	4	Esimerkki 1	0,025 %	Saliini, isoton.
	5	Esimerkki 2	0,025 %	Saliini, isoton.
	6	Esimerkki 3	0,025 %	Saliini, isoton.

15 Taulukko 2 (Sytotoksisuus- ja säilytystestitulokset)

			<u>Ps.aeruginosa*</u>		<u>Asp. fumig.*</u>	
	<u>Esimerkki</u>	<u>Sytotoksisuus</u>	<u>24h</u>	<u>7d</u>	<u>24h</u>	<u>7d</u>
20	4	Negatiivinen	Negat.	Negat.	10 ³	10 ³
	5	Negatiivinen	Negat.	Negat.	10 ³	10 ³
	6	Negatiivinen	Negat.	Negat.	10 ³	10 ³

* Pseudomonas aeruginosa ja Aspergillus fumigatus, alkuympä 10⁶ kaikissa testeissä.

Esimerkki 7 valaisee tyypillistä menetelmää piilolinssien valmistamiseksi tämän keksinnön mukaisista kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävistä organisista piimonomeereistä.

30

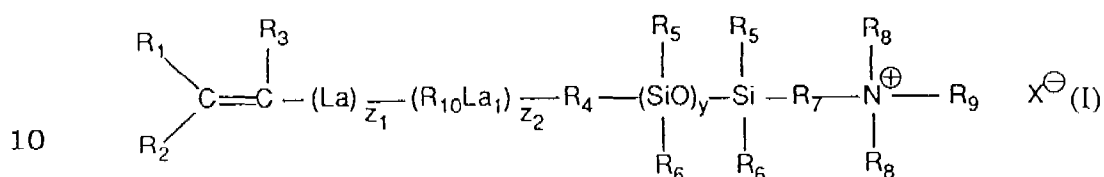
Esimerkki 7: Piilolinssit valmistetaan seuraavasta formulaatiosta: 9,85 g 2-hydroksietyylimetakrylaattia, 0,05 g etyleeniglykolidimetakrylaattia, 0,10 g 3-metakryylioksisipropyylitetrametyylidisiloksanyylipropyylidimetyylioktadekyyliammoniumkloridia (MADAC) ja 0,05 g 2-hydroksi-2-metyyli-1-fenyyli-propan-1-onia. Formulaatiota sekoitetaan liuoksen aikaansaamiseksi ja kovetetaan aktiivisä-

35

teilytyksellä. Kahden tunnin kovetuksen jälkeen tuloksena saadut linssit ovat kirkkaat ja värittömät.

Patenttivaatimukset

1. Antimikrobinen, kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä polymeeri, tunnettu siitä, että se sisältää rakenteessaan kaavan I mukaisia toistuvia monomeeriyksiköjä



- jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_7 -alkyyli tai $-COOR_{13}$, jolloin R_{13} on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli; z_1 ja z_2 ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1; La on $-C(O)O-$, $-C(O)N(R_a)-$ tai sidos; La_1 on sidos, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R_a)-$, $-O-$, $-OC(O)O-$, $-N(R_a)C(O)N(R_a)-$ tai $-N(R_a)C(O)O-$; jossa kaavassa R_a on vety tai C_1 - C_8 -alkyyli; R_{10} on kaksiarvoinen C_1 - C_{20} alifaattinen ryhmä, C_3 - C_{25} sykloalifaattinen ryhmä tai C_6 - C_{20} -aryyliryhmä, joista jokainen voi olla substituoitu enintään viidellä halogeenniatomilla, tai $(CH_2CH(R_a)O)_j$, jossa kaavassa j on kokonaisluku 1-50 ja R_a on kuten edellä on määritelty; R_4 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta kaksiarvoisia ryhmiä, joita ovat C_2 - C_{10} alifaattinen ryhmä kuten C_2 - C_8 -alkyleeni, C_1 - C_4 -alkyleeni-(oksi- C_1 - C_4 -alkyleeni) $_g$, C_1 - C_4 -alkyleeni- OCH_2 -(hydroksi- C_1 - C_4 -alkyleeni)- CH_2 , enintään 25 hiiliatomia sisältävä sykloalifaattinen ryhmä ja enintään 25 hiiliatomia sisältävä aryyli, jolloin g on kokonaisluku 1-10; y on kokonaisluku 1-10; R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta C_1 - C_8 -alkyyli, C_6 - C_{25} -aryyli tai C_6 - C_{25} sykloalifaattinen ryhmä, jotka voivat olla substituoituja yhdellä tai useammalla halogeenilla, hydroksilla, C_1 - C_4 -alkyyllillä, karboksilla tai C_1 - C_{12} -perhaloalkyyli-ryhmillä, tai R_5 ja R_6 voivat olla $-Si(OSiCH_3)_3$; R_8 ja R_9 ovat toisistaan riippumatta C_1 - C_{24} -alkyyli, C_3 - C_{24} sykloalifaattinen ryhmä tai C_6 - C_{25} -aryyli, joista ryhmistä jokainen voi olla substituoitu

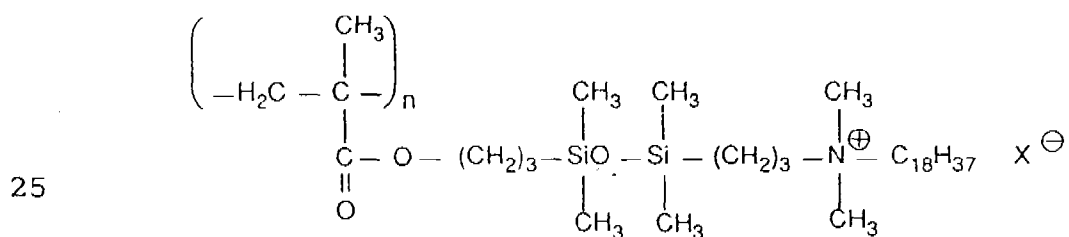
1-11 ryhmällä, joita ovat hydroksi, C₁-C₄-alkyyli, karboksi, C₁-C₁₂-perhaloalkyyli ja halogeeni, tai R₈ ja R₉ voivat olla myös (CH₂CH₂O)_xH-yksikköjä, jossa kaavassa x on kokonaisluku 1-10 ja X on oftalmisesti hyväksyttävä vastaioni.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antimikrobinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä polymeeri, **tunnettu** siitä, että X on halogeeni, hydroksyyli, asetaatti, SO₄²⁻, CO₃²⁻ tai PO₄³⁻.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antimikrobinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä polymeeri, **tunnettu** siitä, että polymeeri on homopolymeeri, joka sisältää kaavan I mukaisia toistuvia monomeeriyksiköitä.

4. Kaavan mukainen patenttivaatimuksen 3 mukainen antimikrobinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä homopolymeeri, **tunnettu** siitä, että

20



25

kaavassa n on kokonaisluku 10 - noin 3000 ja X on oftalmisesti hyväksyttävä vastaioni.

30

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen antimikrobinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä homopolymeeri, **tunnettu** siitä, että X on Cl.

35

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antimikrobinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä polymeeri, **tunnettu**

siitä, että polymeeri on kaavan I mukaisen monomeerin ja vähintään yhden sopivan komonomeerin sisältävä kopolymeeri.

5 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen antimikrobinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä polymeeri, **tunnettu**
siitä, että komonomeeri käsittää aromaattiset vinyyliyhdisteet, alemmat alkeenit, alemmat alkadieenit, vinyyliasetamidin, vinyyliamiinit, vinyyliasetaatin, vinyylialkoholit, akryylihapon, akrylaatin ja metakrylaatin esteerit, akryyliamidit, N-vinyylipyridiinin ja sen johdannaiset, N-vinyylipyrrolidonin ja sen johdannaiset ja polyetyleeniglykolien vinyylibentsyylietterit ja niiden monoalkyylietterit.

15 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antimikrobinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä polymeeri, **tunnettu**
siitä, että polymeeri on silloitettu sopivalla silloittajalla.

20 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen antimikrobinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä polymeeri, **tunnettu**
siitä, että polymeerin painokeskimääräinen molekyylipaino on 2000 - noin 1 000 000.

25 10. Nestemäinen koostumus, **tunnettu** siitä, että se sisältää liuottimen ja antimikrobisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista antimikrobista kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävää polymeeriä.

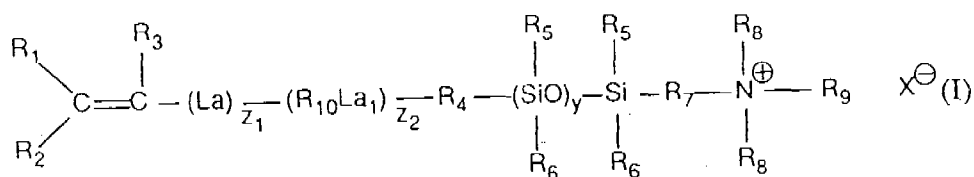
30 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen nestemäinen koostumus, **tunnettu** siitä, että liuotin on vesi.

35 12. Vesipitoinen oftalmiinen liuos, **tunnettu** siitä, että se sisältää antimikrobisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista antimikrobista kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävää polymeeriä.

13) Menetelmä piilolinssien puhdistamiseksi ja desinfioimiseksi, tunnettu siitä, että piilolinssejä käsitellään vesipitoisella liuoksella, joka sisältää antimikrobisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista antimikrobia kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävää polymeeriä.

14. Piilolinssi, tunnettu siitä, että se on valmistettu jonkin patenttivaatimuksista 1, 3, 6 tai 8 mukaisesta antimikrobisesta polymeeristä.

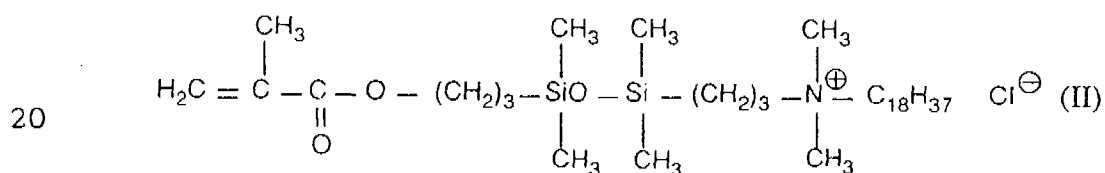
15. Kaavan I mukainen antimikrobinen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävä monomeeri:



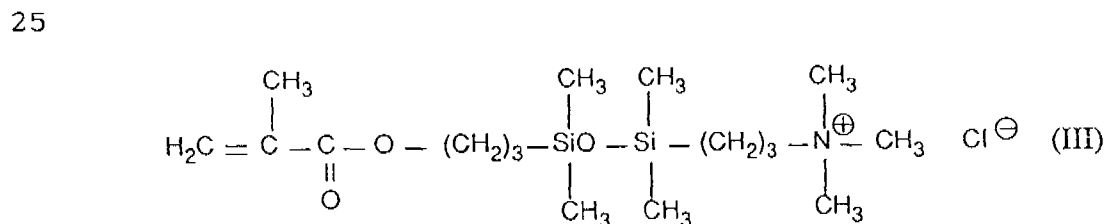
jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_7 -alkyyli tai $-COOR_{13}$, jolloin R_{13} on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli; z_1 ja z_2 ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1; La on $-C(O)O-$, $-C(O)N(R_a)-$ tai sidos; La_1 on sidos, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R_a)-$, $-O-$, $-OC(O)O-$, $-N(R_a)C(O)N(R_a)-$ tai $-N(R_a)C(O)O-$; jossa kaavassa R_a on vety tai C_1 - C_8 -alkyyli; R_{10} on kaksiarvoinen C_1 - C_{20} alifaattinen ryhmä, C_3 - C_{25} sykloalifaattinen ryhmä tai C_6 - C_{20} -aryyliryhmä, joista jokainen voi olla substituoitu enintään viidellä halogeeniatomilla, tai $(CH_2CH(R_a)O)_j$, jossa kaavassa j on kokonaisluku 1-50 ja R_a on kuten edellä on määriteltä; R_4 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta kaksiarvoisia ryhmiä, joita ovat C_2 - C_{10} alifaattinen ryhmä kuten C_2 - C_8 -alkyleeni, C_1 - C_4 -alkyleeni-(oksi- C_1 - C_4 -alkyleeni) $_g$, C_1 - C_4 -alkyleeni- OCH_2 -(hydroksi- C_1 - C_4 -alkyleeni)- CH_2 , enintään 25 hiiliatomia sisältävä sykloalifaattinen ryhmä ja enintään 25 hiiliatomia sisältävä aryyli, jolloin g on kokonaisluku 1-10; y

on kokonaisluku 1-10; R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta C_1 - C_8 -alkyyli, C_6 - C_{25} -aryyli tai C_6 - C_{25} sykloalifaattinen ryhmä, jotka voivat olla substituoituja yhdellä tai useammalla halogeenilla, hydroksilla, C_1 - C_4 -alkyyllillä, karboksilla tai C_1 - C_{12} -perhaloalkyyli-ryhmillä, tai R_5 ja R_6 voivat olla $-\text{Si}(\text{OSiCH}_3)_3$; R_8 ja R_9 ovat toisistaan riippumatta C_1 - C_{24} -alkyyli, C_3 - C_{24} sykloalifaattinen ryhmä tai C_6 - C_{25} -aryyli, joista ryhmistä jokainen voi olla substituoitu 1-11 ryhmällä, joita ovat hydroksi, C_1 - C_4 -alkyyli, karboksi, C_1 - C_{12} -perhaloalkyyli ja halogeeni, tai R_8 ja R_9 voivat olla myös $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H}$ -yksikköjä, jossa kaavassa x on kokonaisluku 1-10 ja X on oftalmisesti hyväksyttävä vastaaini.

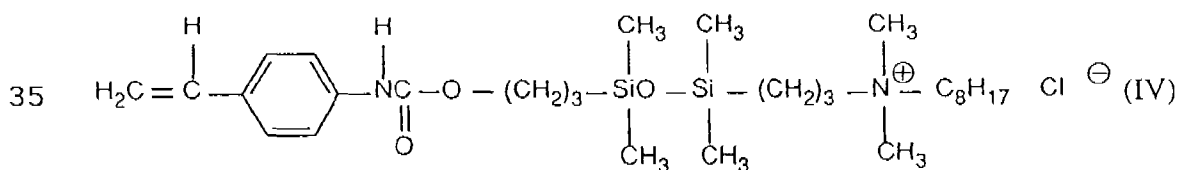
15 16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen antimikrobinen monomeeri, jolla on kaava II



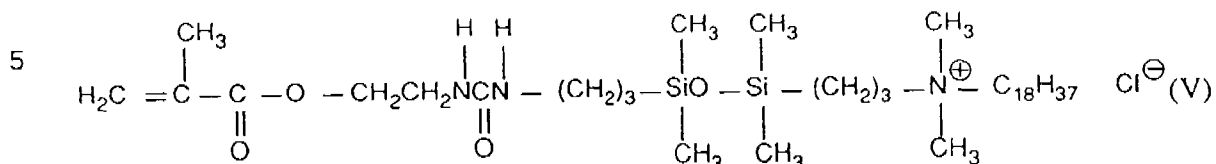
17. Patenttivaatimuksen 15 mukainen antimikrobinen monomeeri, jolla on kaava III



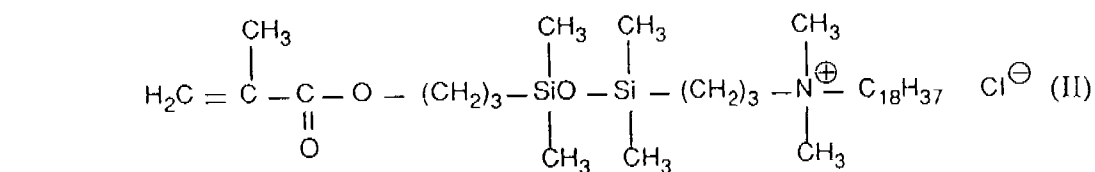
18. Patenttivaatimuksen 15 mukainen antimikrobinen monomeeri, jolla on kaava IV



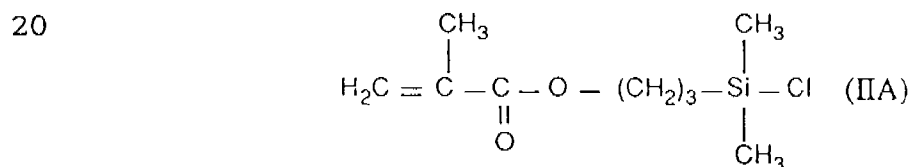
19. Patenttivaatimuksen 15 mukainen antimikrobinen monomeeri, jolla on kaava V



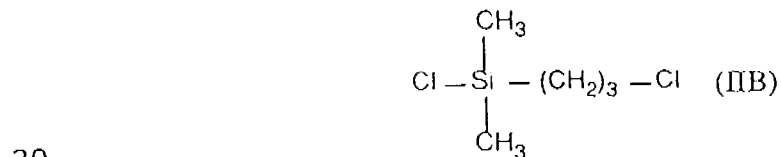
20. Menetelmä kaavan II mukaisen antimikrobisen monomeerin valmistamiseksi



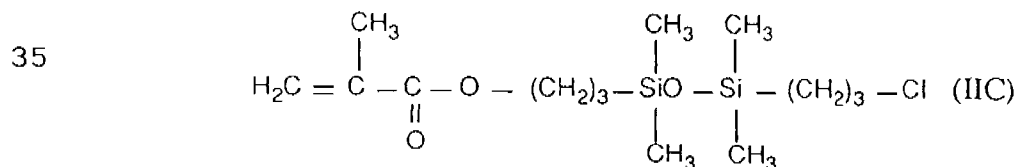
tunnettu siitä, että (1) kaavan IIA mukaisen yhdisteen annetaan reagoida



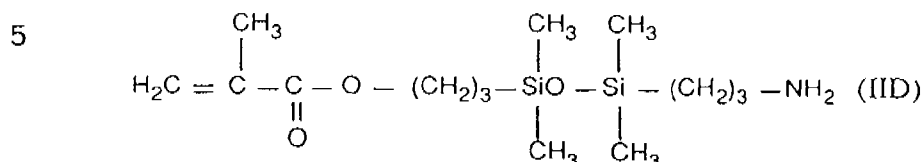
kaavan IIB mukaisen yhdisteen kanssa



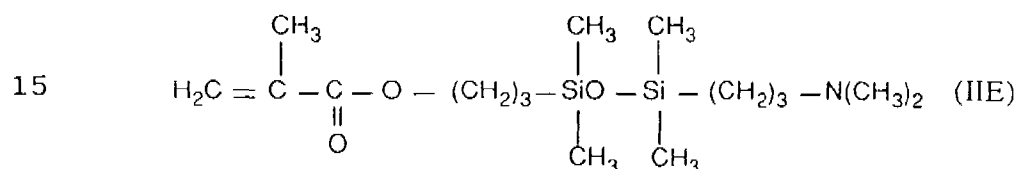
veden läsnäollessa, jolloin muodostuu kaavan IIC mukainen yhdiste



(2) kaavan (IIC) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida NH_3 -ylimäärän kanssa, jolloin muodostuu kaavan IID mukainen yhdiste

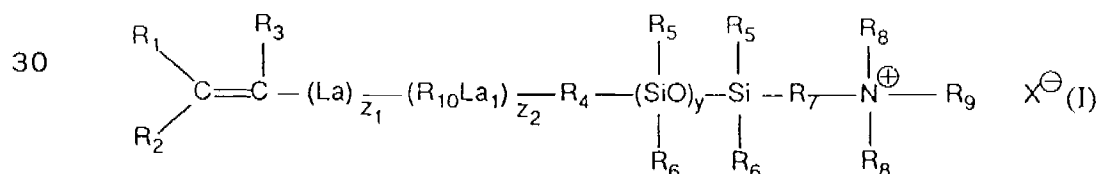


10 (3) kaavan IID mukaisen yhdisteen annetaan reagoida CH_3Br -ylimäärän kanssa, jolloin muodostuu kaavan IIE mukainen yhdiste



20 ja (4) kaavan IIE mukainen yhdiste tehdään kvaternääri-seksi $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{Cl}$:n avulla, jolloin muodostuu kaavan II mukainen yhdiste.

25 **21.** Menetelmä antimikrobisen kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältävän polymeerin tuottamiseksi, **tunnettu** siitä, että se käsittää homopolymeroinnin tai kopolymeroinnin sopivan komonomeerin, kaavan I mukaisen antimikrobisen monomeerin kanssa



35 jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_7 -alkyyli tai $-\text{COOR}_{13}$, jolloin R_{13} on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli; z_1 ja z_2 ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;

La on $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)-$ tai sidos; La_1 on sidos,
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)-$, $-\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)-$
 tai $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$; jossa kaavassa R_a on vety tai $\text{C}_1\text{-C}_8$ -al-
 kyyli; R_{10} on kaksiarvoinen $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alifaattinen ryhmä, $\text{C}_3\text{-}$
 5 C_{25} sykloalifaattinen ryhmä tai $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ -aryylliryhmä, joista
 jokainen voi olla substituoitu enintään viidellä halogee-
 niatomilla, tai $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_a)\text{O})_j$, jossa kaavassa j on koko-
 naisluku 1-50 ja R_a on kuten edellä on määritetty; R_4 ja
 R_7 ovat toisistaan riippumatta kaksiarvoisia ryhmiä, joita
 10 ovat $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alifaattinen ryhmä kuten $\text{C}_2\text{-C}_8$ -alkyleeni, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -
 alkyleeni-(oksi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyleeni) $_g$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyleeni- OCH_2 -(hy-
 droksi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyleeni)- CH_2 , enintään 25 hiiliatomia si-
 sältävä sykloalifaattinen ryhmä ja enintään 25 hiiliato-
 mia sisältävä aryyli, jolloin g on kokonaisluku 1-10; y
 15 on kokonaisluku 1-10; R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta
 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyyli, $\text{C}_6\text{-C}_{25}$ -aryyli tai $\text{C}_6\text{-C}_{25}$ sykloalifaattinen
 ryhmä, jotka voivat olla substituoituja yhdellä tai use-
 amalla halogeenilla, hydroksilla, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyllillä, kar-
 boksilla tai $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -perhaloalkyyli-ryhmillä, tai R_5 ja R_6
 20 voivat olla $-\text{Si}(\text{OSiCH}_3)_3$; R_8 ja R_9 ovat toisistaan riippu-
 matta $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ -alkyyli, $\text{C}_3\text{-C}_{24}$ sykloalifaattinen ryhmä tai $\text{C}_6\text{-}$
 C_{25} -aryyli, joista ryhmistä jokainen voi olla substituoitu
 1-11 ryhmällä, joita ovat hydroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli, karbok-
 si, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -perhaloalkyyli ja halogeeni, tai R_8 ja R_9 voivat
 25 olla myös $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H}$ -yksikköjä, jossa kaavassa x on koko-
 naisluku 1-10 ja X on oftalmisesti hyväksyttävä vastaio-
 ni.