



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 35 799 T2 2008.04.30

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 242 098 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 35 799.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/FR00/03709

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 990 830.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/049304

(86) PCT-Anmeldetag: 28.12.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 12.07.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 25.09.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 01.08.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 30.04.2008

(51) Int Cl.⁸: A61K 35/08 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9916814 31.12.1999 FR

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Laboratoires Goemar S.A., Saint-Malo, FR

(72) Erfinder:

YVIN, Jean-Claude, F-35400 Saint Malo, FR;

HALLEY, Benedicte Marie, F-14000 Caen, FR;

LEROY, Didier, F-35730 Pleurtuit, FR

(74) Vertreter:

Wablat, W., Dipl.-Chem. Dr.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,
14129 Berlin

(54) Bezeichnung: IONISCHE WÄSSRIGE LÖSUNGEN UND DEREN VERWENDUNGEN INSbesondere IN DER
OPHTALMOLOGIE

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft wässrige ionische Lösungen, wie sie insbesondere aus Meerwasser gewonnen werden, und ihre Verwendungen in der Ophtalmologie.

[0002] Manche dieser wässrigen ionischen Lösungen sind neu. Die Erfindung betrifft sie infolgedessen als neue Industrieprodukte.

[0003] Abgesehen von diesen sind diese aus Meerwasser gewonnenen wässrigen ionischen Lösungen bekannt.

[0004] Man hat bereits vorgeschlagen, sie in der Prävention, Hygiene und Behandlung der Atem- und Mundwege, der Haut und der gynäkologischen Schleimhäute anzuwenden.

[0005] Es handelte sich hierbei nämlich um die einzigen Anwendungen, die für den Fachmann in Betracht kommen zu können schienen.

[0006] Nun ist es der Anmelderin gelungen,

einerseits aufgrund von umfangreichen Forschungsarbeiten festzustellen, dass die betreffenden bereits bekannten Lösungen vorbehaltlich einer Anpassung ihrer Zusammensetzung, ihres pH-Werts und ihrer Osmolalität für die Behandlung und die Hygiene des Auges und seiner Anhangsorgane verwendet werden könnten, und

andererseits wässrige ionische Lösungen der betreffenden Art zu entwickeln, deren quantitative ionische Zusammensetzung, pH-Wert und Osmolalität neu sind.

[0007] Gegenstand der Erfindung ist deshalb die nicht therapeutische Verwendung von aus Meerwasser erhaltenen wässrigen ionischen Lösungen, deren ionische Zusammensetzung, pH-Wert und Osmolalität entsprechend angepasst wurden, für die Hygiene des Auges und seiner Anhangsorgane.

[0008] Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung dieser wässrigen ionischen Lösungen für die Herstellung eines Medikaments, das für die Behandlung des Auges und seiner Anhangsorgane bestimmt ist.

[0009] In qualitativer Hinsicht ist die ionische Zusammensetzung der erfindungsgemäß eingesetzten Lösungen diejenige des Meerwassers.

[0010] Zur Veranschaulichung wird in der nachstehenden Tabelle die Zusammensetzung des Meerwassers angegeben, wie sie auf Seite F 163 des Werks "Handbook of Chemistry and Physics", 63. Ausgabe, 1982-1983, CRC PRESS, angeführt ist.

TABELLE

Element	Menge (ppm)
Cl	18.980
Na	10.561
Mg	1.272
S	884
Ca	400
K	380
Br	65
C (anorganisch)	28
Sr	13
(SiO ₂)	0.01 – 7.0
B	4.6
Si	0.02 – 4.0
C (organisch)	1.2 – 3.0

Al	0.16 – 1.9
F	1.4
N (als Nitrat)	0.001 – 0.7
N (als organischer Stickstoff)	0.03 – 0.2
Rb	0.2
Li	0.1
P (als Phosphat)	>0.001 – 0.10
Ba	0.05
I	0.05
N (als Nitrit)	0.0001 – 0.05
N (als Ammoniak)	>0.005 – 0.05
As (als Arsen)	0.003 – 0,024
Fe	0.002 – 0,02
P (als organischer Phosphor)	0.016
Zn	0.005 – 0.014
Cu	0.001 – 0.09
Mn	0.001 – 0.01
Pb	0.004 – 0.005
Se	0.004
Sn	0.003
Cs	0.002 (annähernd)
U	0.00015 – 0.0016
Mo	0.0003 – 0.002
Ga	0.0005
Ni	0.0001.0.0005
Th	<0.0005
Ce	0.0004
V	0.0003
La	0.0003
Y	0.0003
Hg	0.00003
Ag	0.00015 – 0.0003
Bi	0.0002
Co	0.0001
Sc	0.00004
Au	0.000004 – 0.000008
Fe (in echter Lösung)	<10 ⁻⁹
Ra	2.10 ⁻¹¹ – 3.10 ⁻¹⁰
Ge	Vorhanden
Ti	Vorhanden
W	Vorhanden
Cd	In Meeresorganismen vorhanden

Cr	In Meeresorganismen vorhanden
Ti	In Meeresorganismen vorhanden
Sb	In Meeresorganismen vorhanden
Zr	In Meeresorganismen vorhanden
Pt	In Meeresorganismen vorhanden

[0011] Auf derselben Seite desselben Werks wird angegeben, dass der pH-Wert von Meerwasser 8 – 9 beträgt.

[0012] Man weiß ferner (IFREMER, Department Environnement Littoral et Gestion du milieu marin), dass die Osmolalität von Meerwasser > 1000 mOsm/kg ist.

[0013] In quantitativer Hinsicht ist die ionische Zusammensetzung der betreffenden aus Meerwasser erhaltenen Lösungen so gewählt, dass ihr pH-Wert 4 bis 9, vorzugsweise 7 bis 8, beträgt und dass ihre Osmolalität 150 bis 700, vorzugsweise 250 bis 350 mOsm/kg beträgt.

[0014] Von den Lösungen, die besonders ermutigende Ergebnisse bei der erfindungsgemäßen Verwendung geliefert haben, kann man nennen:

- die wässrigen ionischen Lösungen, die durch insbesondere 2- bis 5-fache Verdünnung von Meerwasser insbesondere mit destilliertem Wasser erhalten werden,
- die wässrigen ionischen Lösungen, die aus Meerwasser durch die unter der Bezeichnung Entsalzung bekannten Techniken erhalten werden und gegebenenfalls mit mindestens einem ihrer Ionen angereichert sind,
- die wässrigen ionischen Lösungen, die künstlich aus Meersalzen erhalten werden.

[0015] Die erfindungsgemäßen wässrigen ionischen Lösungen, die neue Industrieprodukte darstellen und die insbesondere aus Meerwasser erhalten werden, sind gekennzeichnet durch:

- einem pH-Wert vorzugsweise kleiner als oder höchstens gleich den niedrigsten Werten des pH-Werts des Meerwassers,
- eine Osmolalität, die niedriger als diejenige von Meerwasser ist, und
- einer Zusammensetzung in ionischer Hinsicht, die quantitativ und qualitativ diejenige von Meerwasser ist, mit Ausnahme in quantitativer Hinsicht einerseits der Kaliumkonzentration, die höher als diejenige von Meerwasser ist, und andererseits der Konzentrationen an Na, Mg, Ca und Cl, die niedriger als diejenigen des Meerwassers sind, wobei diese Konzentrationen betragen:
 - bei Na^+ , 1300 bis 1500, vorzugsweise 500 bis 1000 mg/l,
 - bei K^+ , 4500 bis 6500, vorzugsweise 5000 bis 6000 mg/l,
 - bei Mg^{++} , 50 bis 1300, vorzugsweise 100 bis 500 mg/l,
 - bei Ca^{++} 20 bis 350, vorzugsweise 40 bis 200 mg/l,
 - bei Cl^- 4000 bis 6000, vorzugsweise 4500 bis 5000 mg/l

[0016] Im Fall von Meerwasser werden die entsprechenden Werte von den Bereichen dargestellt, die die Ergebnisse von 134 Messungen wiedergeben, die an Meerwasser vorgenommen wurden, die vor der Küste von Saint-Malo im August 1998 bis Juli 1999 entnommen wurde, und zwar:

pH	: 7,70 bis 8,30
Osmolalität	: > 1000 mOsm/kg
$[\text{Na}^+]$: 10500 – 11500 mg/l
$[\text{K}^+]$: 365 – 420 mg/l
$[\text{Mg}^{++}]$: 1200 – 1450 mg/l
$[\text{Ca}^{++}]$: 380 – 435 mg/l
$[\text{Cl}^-]$: 18900 – 20500 mg/l

[0017] Die erfindungsgemäßen neuen wässrigen ionischen Lösungen sind insbesondere für die Hygiene des Auges und seiner Anhangsorgane geeignet.

[0018] Ferner sind die erfindungsgemäßen neuen wässrigen ionischen Lösungen für die Herstellung eines Medikaments besonders geeignet, das für die Behandlung des Auges und seiner Anhangsorgane bestimmt ist.

[0019] Die erfindungsgemäßen wässrigen ionischen Lösungen, wie sie oben definiert sind, sind, wenn sie bei der nicht therapeutischen Verwendung für die Hygiene des Auges und seiner Anhangsorgane eingesetzt werden, dadurch bemerkenswert, dass

- sie den pH-Wert und die physiologische Osmolalität der Tränen besitzen und
- dass sie frei von Konservierungsmitteln sind.

[0020] Der letzgenannte Vorteil ist von großer Bedeutung.

[0021] Die in den meisten Medikamenten für das Auge vorhandenen Konservierungsmittel werden nämlich als schädlich für die Hornhaut betrachtet.

[0022] Für die Herstellung der erfindungsgemäßen wässrigen ionischen Lösung hat man Meerwasser verwendet, das von der Küste von Saint-Malo geschöpft wurde und in einer Tiefe von 5 bis 10 Metern in einer Zone mit starken Strömungsbewegungen entnommen wurde; dieses Wasser ist durch einen Salzgehalt über 32 g/l gekennzeichnet; es ist von Natur reich an Kalzium, Magnesium und Oligoelementen.

[0023] Dieses Wasser wird einer selektiven Elektrodialyse unterzogen; in einem ersten Schritt zieht man nur das Natriumchlorid ab, um die gewünschte Osmolalität zu erreichen, dann stellt man die ionischen Konzentrationen in Abhängigkeit von der therapeutischen Verwendung ein; der gesuchte pH-Wert wird vorzugsweise erhalten, indem man die Na^+ -Ionen gegen Protonen austauscht.

[0024] Die selektive Elektrodialyse kann mit einem Gerät vom Typ EUR 6B durchgeführt werden, das von der Firma EURODIA Industrie SA unter der Marke EURODIA vertrieben wird.

[0025] Die verschiedenen Schritte der selektiven Elektrodialyse, die der Einstellung jedes der einzelnen Parameter (pH-Wert, Osmolalität, Innenkonzentration) entsprechen, werden auf bekannte Weise durchgeführt.

BEISPIEL

[0026] Die Merkmale der untersuchten Lösung sind wie folgt:

pH	: 7,45
Osmolalität	: 309 mOsm/kg
$[\text{Na}^+]$: 680 mg/l
$[\text{K}^+]$: 5818 mg/l
$[\text{Mg}^{++}]$: 128 mg/l
$[\text{Ca}^{++}]$: 54 mg/l
$[\text{Cl}^-]$: 4850 mg/l

[0027] Mit Hilfe eines vom Draizetest abgeleiteten Tests hat man nachgewiesen, dass diese Lösung für das Auge wenig reizend und auf jeden Fall weniger reizend als physiologisches Serum ist.

[0028] Der Draizetest gestattet die Messung der Augenreizung nach mehrfachen Anwendungen; er kann am Auge des Albinokaninchens durchgeführt werden.

[0029] Die in diesem Test verwendete Bezugslösung besteht, wie oben angegeben ist, aus physiologischem Serum, d.h. aus einer Natriumchloridlösung (NACl 0,9 %). Physiologisches Serum wird gewöhnlich zum Spülen der Augen im Fall versehentlicher chemischer Spritzer, zum Reinigen der Augen von Säuglingen und auch als Lösungsmittel von künstlicher Tränenflüssigkeit, als Augentropfen oder als ophthalmische Waschlösung verwendet; dies ist die Bezugslösung in der Ophthalmologie für die "Agence Francaise de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé" (französische Behörde für die sanitäre Sicherheit von Gesundheitsprodukten).

[0030] Gemäß dem Draizetest werden 12 Albinokaninchen in zwei Gruppen geteilt (eine Bezugslösung und eine Gruppe für die getestete Lösung).

[0031] Man verabreicht sechsmal mit einem Intervall von einer Stunde in die Bindehauttasche des rechten Auges

- einerseits 50 μl physiologisches Serum im Fall der Kaninchen der Bezugslösung, und
- andererseits 50 μl der getesteten Lösung im Fall der Kaninchen der anderen Gruppe.

[0032] Man untersucht die behandelten Augen der Kaninchen mit Hilfe der Schlitzlampe (Slit lamp AIT-20, Topcon, Topcon Frankreich – F-92300 Levallois-Perret) vor der Instillation und dann 1 Stunde nach der 1. bzw. der 6. Instillation und dann 1, 2 und 3 Tage nach der 6. Instillation.

[0033] Man beobachtet die verursachten Wirkungen auf der Bindehaut, der Iris und der Hornhaut.

[0034] Hinsichtlich der Bindehaut ermittelt man:

- (a) die ödematöse Infiltration, indem man eine Note von 0 bis 4 vergibt, wobei die Note 0 das Fehlen von Infiltration und die Note 4 die vollständige Schließung der Lider bezeichnet,
- (b) den Fluss, indem man eine Note 0 (kein Fluss) bis 3 (Lider und Haare auf einer breiten Fläche um das Auge herum benetzt), vergibt,
- (c) Rötung (c), indem man eine Note von 0 bis 3 vergibt, wobei die Note 0 die normalen Gefäße und die Note 3 eine starke Rötung der Bindehaut bezeichnet.

[0035] Zur Einschätzung der Wirkung auf die Bindehaut nimmt man die durch Anwendung der folgenden Formel erhaltene Zahl:

$$(a + b + c) \times 2.$$

[0036] Im Fall der Iris vergibt man eine Note von 0 bis 2, wobei die Note 0 der normalen Iris entspricht und die Note 2 einer Iris entspricht, die keine Reaktion auf das Licht zeigt, sondern vielmehr Hämorrhagien und tiefe Alterationen aufweist.

[0037] Für die Einschätzung der Wirkung auf die Iris nimmt man die durch die folgende Formel gegebene Zahl:

$$(d) \times 5.$$

[0038] Was schließlich die Hornhaut betrifft, so misst man einerseits die Stärke (e) der Opazität, wobei die Note 0 dem Fehlen von Opazität zugeteilt ist und die Note 4 einer vollständigen Hornhautopazität mit unsichtbarer Iris, und andererseits die Fläche der Opazitäten (f), wobei die Noten von 0 bis 4 gehen, wobei die letzte genannte Note einer Opazifizierung von mehr als 3/4 der Gesamtfläche entspricht.

[0039] Für die Bemessung nimmt man den Wert, der durch die folgende Formel gegeben ist:

$$e \times f \times 5.$$

[0040] Die Summe der Werte, die bei jeder Messung und bei jedem Tier bei der Bindehaut, der Iris und der Hornhaut erhalten werden, stellt den individuellen Augenreizungsindex (IOI) dar, der maximal 110 beträgt.

[0041] Das arithmetische Mittel der bei den 6 Kaninchen gefundenen Werte stellt den mittleren Augenreizungsindex (MOI) dar.

[0042] Der maximale Augenreizungsindex (MOI max) ist der bei jeder Messung erhaltene maximale individuelle Wert.

[0043] Die bei der erfundungsgemäßen Lösung und bei physiologischem Serum erhaltenen Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen I und II zusammengefasst, in denen:

- Tag 1/0 die 1 Tag vor Instillation durchgeführte Messung bezeichnet,
- Tag 1/1 die 1 Stunde nach der 1. Instillation vorgenommenen Messung bezeichnet,
- Tag 1/6 die 1 Stunde nach der 6. Instillation vorgenommenen Messung bezeichnet,
- Tag 2 die 24 Stunden nach der letzten Instillation vorgenommene Messung bezeichnet,
- Tag 3 die 48 Stunden nach der letzten Instillation vorgenommene Messung bezeichnet,
- Tag 4 die 72 Stunden nach der letzten Instillation vorgenommene Messung bezeichnet.

[0044]

TABELLE I

(erfindungsgemäße Lösung)

	Tag 1/0	Tag 1/1	Tag 1/6	Tag 2	Tag 3	Tag 4
MOI	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	0,00
MOI max	0	4	0	0	0	0

TABELLE II

(physiologisches Serum)

	Tag 1/0	Tag 1/1	Tag 1/6	Tag 2	Tag 3	Tag 4
MOI	0,00	0,00	1,00	0,33	0,67	0,00
MOI max	0	0	4	2	2	0

[0045] Vergleicht man diese Werte, so stellt man fest, dass die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Lösung sich schon bei der am Tag 1/6 vorgenommenen Messung manifestiert und an den Tagen 2 und 3 interessant wird, was bedeutet, dass die oben definierte Lösung besonders günstig für nicht therapeutische Verwendungen langer Dauer und für diejenigen ist, die mehrfache Anwendungen erfordern.

[0046] Aufgrund dessen können die insbesondere ophthalmischen Produkte, die unter Verwendung von erfindungsgemäßen wässrigen Lösungen oder allgemeiner von allen aus Meerwasser gewonnenen wässrigen ionischen Lösungen hergestellt werden, beispielsweise in Form von Lotionen zum Waschen der Augen, in Form von Augentropfen, von ophthalmologischen Gels aufgemacht werden oder bei Augeninserts das Wasser ersetzen.

[0047] Die Zusammensetzung einer solchen Lotion kann wie folgt sein:

- wässrige ionische Lösung: q.s. 100 %
- Salicylsäure: 0,1 %
- destilliertes Hamamelis-Wasser 0,4 %

[0048] Die betreffenden Lotionen können verabreicht werden, indem in bevorzugter Weise Vorrichtungen von der Art derjenigen der französischen Patentanmeldung verwendet werden, die im Namen der Anmelderin am 13. Oktober 1999 unter der Nr. 99 12782 mit dem Titel "Vorrichtung zum Waschen und Baden des Auges" eingereicht wurde.

[0049] Beispielsweise wird angegeben, dass man 2 bis 3 Waschungen oder Augenbäder pro Tag vornehmen kann.

Patentansprüche

1. Nicht therapeutische Verwendung von aus Meerwasser erhaltenen wässrigen ionischen Lösungen, deren ionische Zusammensetzung in qualitativer Hinsicht diejenige von Meerwasser ist und in quantitativer Hinsicht so beschaffen ist, dass einerseits ihr pH 4 bis 9, vorzugsweise 7 bis 8, beträgt und dass andererseits ihre Osmolalität 150 bis 700, vorzugsweise 250 bis 350 mOsm/kg, beträgt, für die Hygiene des Auges und der Augenanhangsorgane.

2. Verwendung nach Anspruch 1, bei der die wässrige ionische Lösung durch insbesondere 2 bis 5fache Verdünnung von Meerwasser insbesondere mit destilliertem Wasser erhalten wird.

3. Verwendung nach Anspruch 1, bei der die wässrige ionische Lösung mit Hilfe der unter dem Begriff Entsalzung bekannten Technik aus Meerwasser erhalten und ggf. hinsichtlich mindestens einem ihrer Ionen an-

gereichert wird.

4. Verwendung nach Anspruch 1, bei der die wässrige ionische Lösung künstlich aus Meersalzen erhalten wird.

5. Aus Meerwasser erhaltene wässrige ionische Lösung, gekennzeichnet durch:
einen pH-Wert vorzugsweise kleiner als oder höchstens gleich den niedrigsten Werten des pH-Wert von Meerwasser,
eine Osmolalität, die niedriger als die von Meerwasser ist, und
eine Zusammensetzung in ionischer Hinsicht, die qualitativ und quantitativ diejenige von Meerwasser ist, mit Ausnahme in quantitativer Hinsicht einerseits der Kaliumkonzentration, die höher als diejenige von Meerwasser ist, und andererseits der Konzentrationen an Na, Mg, Ca und Cl, die niedriger als diejenigen des Meerwassers sind, wobei diese Konzentrationen betragen:
– bei Na^+ 1300 bis 1500, vorzugsweise 500 bis 1000 mg/l,
– bei K^+ 4500 bis 6500, vorzugsweise 5000 bis 6000 mg/l,
– bei Mg^{++} 50 bis 1300, vorzugsweise 100 bis 500 mg/l
– bei Ca^{++} 20 bis 350, vorzugsweise 40 bis 200 mg/l
– bei Cl^- 4000 bis 6000, vorzugsweise 4500 bis 5000 mg/l.

6. Augenprodukte für die Hygiene des Auges und der Augenanhängerorgane auf der Basis einer wässrigen ionischen Lösung nach Anspruch 5.

7. Verwendung nach Anspruch 1 der wässrigen ionischen Lösung nach Anspruch 5.

8. Verwendung von aus Meerwasser erhaltenen wässrigen ionischen Lösungen, deren ionische Zusammensetzung in qualitativer Hinsicht diejenige von Meerwasser ist und in quantitativer Hinsicht so beschaffen ist, dass einerseits ihr pH-Wert 4 bis 9, vorzugsweise 7 bis 8, beträgt und dass andererseits ihre Osmolalität 150 bis 700, vorzugsweise 250 bis 350 mOsm/kg beträgt, für die Herstellung eines Medikaments, das für die Behandlung des Auges und der Augenanhängerorgane bestimmt ist.

9. Verwendung von wässriger ionischer Lösung nach Anspruch 5 für die Herstellung eines Medikaments, das für die Behandlung des Auges und der Augenanhängerorgane bestimmt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen