



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8502002

Nederland

⑲ NL

⑤④ Contactlensvloeistof.

⑤① Int.Cl.: A61L2/18, A01N57/02, C07F9/09.

⑦① Aanvrager: ICN Pharmaceuticals Holland B.V. te Zoetermeer.

⑦④ Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②① Aanvraag Nr. 8502002.

②② Ingediend 11 juli 1985.

③② --

③③ --

③① --

⑥② --

④③ Ter inzage gelegd 2 februari 1987.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

- Contactlensvloeistof -

De uitvinding heeft betrekking op een contactlensvloeistof, die

- a) een oppervlakactieve verbinding,
- b) natriumchloride,
- c) bufferende stoffen,
- 5 d) EDTA,
- e) een conserveermiddel en desgewenst
- f) een dikmakend middel bevat.

Dergelijke contactlensvloeistoffen zijn algemeen bekend.

Bij de contactlensvloeistoffen kan men onderscheid maken in de
10 zogenaamde meervoudige oplossingen en de "alles-in-een oplossing".
Bij de meervoudige oplossing gebruikt men verschillende oplossingen
voor het in het oog aanbrengen van de contactlens en het bewaren van
de ooglens, bij de alles-in-een oplossing wordt dezelfde oplossing
toegepast.

15 Een enkelvoudige oplossing wordt beschreven in het Amerikaanse
octrooischrift 4.126.587, waarin een mengsel van vetzuuramiden wordt
beschreven.

Ook het Amerikaanse octrooischrift 4.048.122 beschrijft een
reinigingsvloeistof voor zachte en siliconencontactlenzen, waarbij
20 eenzelfde vetzuur als bovenbeschreven wordt toegepast. tezamen met
een in water oplosbaar polyalkyleenoxy gemodificeerd dimethylsilicon-
hars.

Contactlensvloeistoffen zijn oplossingen bedoeld om een lang-
durig en comfortabel gebruik van lenzen mogelijk te maken. Omdat de
25 vloeistof direkt in contact kan komen/komt met een van de meest
gevoelige organen van het menselijk lichaam - het oog - moeten het
steriele produkten zijn. Teneinde de steriliteit te garanderen
tijdens het gebruik, kunnen twee alternatieven worden overwogen. Ten
eerste kunnen de oplossingen in zogenaamde single-dose units
30 afgeleverd worden. Dit is echter een duur alternatief. Ten tweede kan
aan het produkt een geschikte antimicrobieel actieve verbinding
worden toegevoegd. De overgrote meerderheid van de fabrikanten van
contactlensvloeistoffen heeft voor deze oplossing gekozen.

De fabrikant is aan zekere beperkingen gehouden t.a.v. de keuze
35 van het te gebruiken conserveermiddel.

De bereide contactlensvloeistof dient aan bepaalde minimumeisen
ten aanzien van de antimicrobiele werking te voldoen. Voor een zoge-

8502002

naamde alles-in-een vloeistof, dat wil zeggen een produkt dat is bedoeld voor desinfectie, reiniging, bewaren en inzetten van de lenzen, kunnen de volgende eisen worden gesteld:

- 5 - voor bacteriën moet in zes uur tijd een reductie van het aantal levende kiemen met ten minste een factor 1000 worden bereikt. In de vakliteratuur wordt dit vaak op twee andere manieren uitgedrukt, namelijk: ten minste drie decimale reducties c.q. een reductie met drie logcycli, moeten worden bereikt.
- 10 - voor gisten en schimmels moet binnen twee weken tijd een reductie met ten minste een factor 100 (twee decimale reducties, c.q. twee logcycli) worden bereikt.

Aan de tot dusverre gebruikte conserveermiddelen waren bezwaren verbonden.

15 Gevonden werd nu, dat men een zogenaamde alles-in-een vloeistof kan bereiden, die geen oogirritatie oplevert echter goed stabiel is en die leidt tot bekleding van het preparaat door als conserveermiddel een quarternaire fosforverbinding met de formule 1 van het formuleblad op te nemen, waarin

R een amido-aminorest met de formule 2 is, waarbij in de formule 2,

20 R₁ een alkyl-, alkenyl-, alkoxy- of hydroxyalkylgroep met 5-22 koolstofatomen, of een aryl- of alkarylgroep van ten hoogste 20 koolstofatomen,

R₂ een waterstofatoom of alkyl-, hydroxyalkyl-, of alkenylgroep met ten hoogste 6 koolstofatomen elk of een cycloalkylgroep met ten
25 hoogste 6 koolstofatomen of een polyoxyalkyleengroep met ten hoogste 10 koolstofatomen,

R₃ en R₄ die al dan niet gelijk zijn een alkyl-, hydroxyalkyl-,
30 carboxyalkylgroep van ten hoogste 6 koolstofatomen in elke alkylrest of een polyoxyalkyleengroep van ten hoogste 10 koolstofatomen voorstellen, waarbij R₃ en R₄ tezamen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden en heterocyclische stikstofbevattende ring kunnen voorstellen, en n een geheel getal van 2-12 is en X een anion voorstelt.

35 Bij voorkeur past men een verbinding toe met de formule 3, waarin R een alkylrest met 5-17 koolstofatomen voorstelt.

De verbindingen met de formules 1 tot 3 zijn reeds bekend en wel uit het Amerikaanse octrooischrift 4.209.449, waarin vermeld wordt, dat zij een uitstekende schuimende, viscositeit opbouwende, bevochtigende, reinigende, detergerende, antistatisch makende, emulgerende en bacteriologische eigenschappen hebben. Deze zeer stabiele verbindingen wordt door het menselijk weefsel goed verdragen en vertonen een lage orale toxiciteit en geringe irritatie van het oog. Aangegeven wordt, dat deze daardoor uitstekend geschikt zijn voor toepassing voor cosmetische doeleinden als wel voor toepassing in de industrie.

Voor toepassing in een zogenaamde alles-in-één vloeistof zijn de te stellen eisen echter veel hoger en moeten de in het voorgaande gestelde eisen worden gehaald. Dat van het groot aantal mogelijke verbindingen juist de onderhavige verbinding tot veel betere resultaten leidt, viel niet te verwachten.

Doelmatig bevat de samenstelling component a) in een concentratie van ten hoogste 10 gew.%, bij voorkeur ten hoogste 5 gew.%. Een geschikte component a) is dipluronic (poloxamer). Dit wordt bij voorkeur toegepast in een hoeveelheid van ten hoogste 1,0 gew.% dipluronic, zeer in het bijzonder 0,2 - 0,6 gew.% dipluronic. Het natriumchloride is doelmatig in een concentratie van ten hoogste 2 gew.% aanwezig. Als bufferende stof wordt bij voorkeur ten hoogste 17 gew.% borax (dinatriumboraat), tezamen met ten hoogste 10 gew.% boorzuur toegepast. Als EDTA wordt bij voorkeur dinatrium EDTA toegepast in een concentratie van ten hoogste 3 gew.%. De voorkeur verdient een gehalte aan 0,5 gew.% dinatrium EDTA.

Het gehalte natriumchloride is bij voorkeur ten hoogste 0,5 gew.%, terwijl het gehalte aan boorzuur bij voorkeur 0,5-2,5 gew.% bedraagt. Het gehalte aan natriumboraat bedraagt bij voorkeur 0,05-5 gew.% in het bijzonder 0,01-0,8 gew.%.

Bijzonder goede resultaten worden verkregen indien in de contactlensvloeistof tevens ten minste 0,0001 gew.% en ten hoogste 0,06 gew.% thiomersal (ethylthiomercurisalycilaat) aanwezig is.

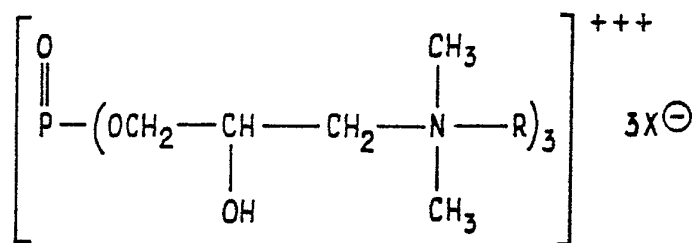
CONCLUSIES

1. Contactlensvloeistof, die
- a) een oppervlakactieve verbinding,
 - b) natriumchloride,
 - c) bufferende stoffen,
 - 5 d) EDTA,
 - e) een conserveermiddel en desgewenst
 - f) een dikmakend middel bevat, gekenmerkt, doordat deze als conserveermiddel een quarternaire fosforverbinding met de formule 1 bevat, waarin
- 10 R een amido-aminorest met de formule 2 is, waarbij in de formule 2, R₁ een alkyl-, alkenyl-, alkoxy- of hydroxyalkylgroep met 5-22 koolstofatomen, of een aryl- of alkarylgroep van ten hoogste 20 koolstofatomen,
- R₂ een waterstofatoom of alkyl-, hydroxyalkyl-, of alkenylgroep met
- 15 ten hoogste 6 koolstofatomen elk of een cycloalkylgroep met ten hoogste 6 koolstofatomen of een polyoxyalkyleengroep met ten hoogste 10 koolstofatomen,
- R₃ en R₄ die al dan niet gelijk zijn een alkyl-, hydroxyalkyl-, carboxyalkylgroep van ten hoogste 6 koolstofatomen in elke alkyl-
- 20 rest of een polyoxyalkyleengroep van ten hoogste 10 koolstofatomen voorstellen, waarbij R₃ en R₄ tezamen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden en heterocyclische stikstofbevattende ring kunnen voorstellen, en n een geheel getal van 2-12 is en X een anion voorstelt.
- 25 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als conserveermiddel een verbinding met de formule 3, toepast, waarvan R alkylrest met 5-17 koolstofatomen voorstelt.
3. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1, gekenmerkt, doordat deze component a) in een concentratie van ten hoogste 10 gew.%,
- 30 bevat.
4. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1-3, gekenmerkt, doordt deze ten hoogste 5 gew.% component a) bevat.
5. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1-4, gekenmerkt, doordat deze natriumchloride in een concentratie van ten hoogste 2
- 35 gew.% bevat.

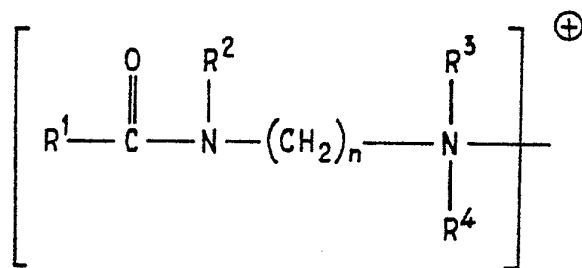
8502002

6. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1-8, gekenmerkt, doordat deze ten hoogste 0,5 gew.% natriumchloride bevat.
7. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1-6, gekenmerkt, doordat deze als bufferende stof ten hoogste 17 gew.% borax (dinatriumboraat), tezamen met ten hoogste 10 gew.% boorzuur bevat.
- 5 8. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1-7, gekenmerkt, doordat deze ten hoogste 3 gew.% EDTA, bij voorkeur dinatrium EDTA, bevat.
9. Contactlensvloeistof volgens conclusie 7, gekenmerkt, doordat
10 het EDTA dinatrium EDTA is.
10. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1-7, gekenmerkt, doordat deze 0,1 gew.% dinatrium EDTA bevat.
11. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1-8, gekenmerkt, doordat deze ten minste 0,0001 gew.% en ten hoogste 0,06 gew.% thiomersal (ethylmercurithiosalicylaal) bevat.
- 15 12. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1-11, gekenmerkt, doordat deze als component ten hoogste 1,0 gew.% dipluronic bevat.
13. Contactlensvloeistof volgens conclusie 12, gekenmerkt, doordat deze 0,2-0,6 gew.% dipluronic bevat.
- 20 14. Contactlensvloeistof volgens conclusies 1-13, gekenmerkt, doordat deze 0,5-2,5 gew.% boorzuur bevat.
15. Contactlensvloeistof volgens conclusie 1-14, gekenmerkt, doordat deze 0,05-5 gew.% natriumboraat bevat.
- 25 16. contactlensvloeistof volgens conclusie 1-15, gekenmerkt, doordat deze 0,01-0,8 gew.% natriumboraat bevat.

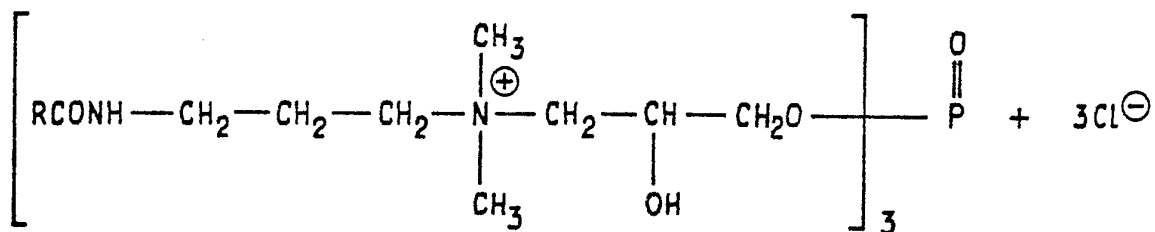
1.



2.



3.



8502002