



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 08 F 226/02
A 61 L 2/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

641 818

⑮① Gesuchsnummer: 3918/79

⑮② Anmeldungsdatum: 26.04.1979

⑮③ Priorität(en): 26.04.1978 GB 16577/78

⑮④ Patent erteilt: 15.03.1984

⑮⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.03.1984

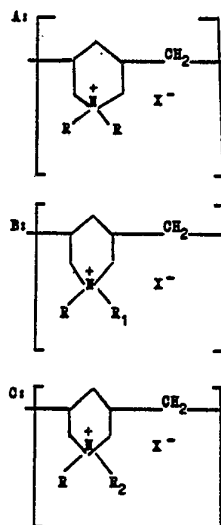
⑮⑦ Inhaber:
Smith & Nephew Pharmaceuticals Limited,
Welwyn Garden City/Herts (GB)

⑮⑦ Erfinder:
John Kenneth Andrews, Harlow/Essex (GB)
John Gordon Bernard Howes, Hertford
Heath/Herts (GB)
Rupert Aleck Selway, Harlow/Essex (GB)

⑮⑦ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

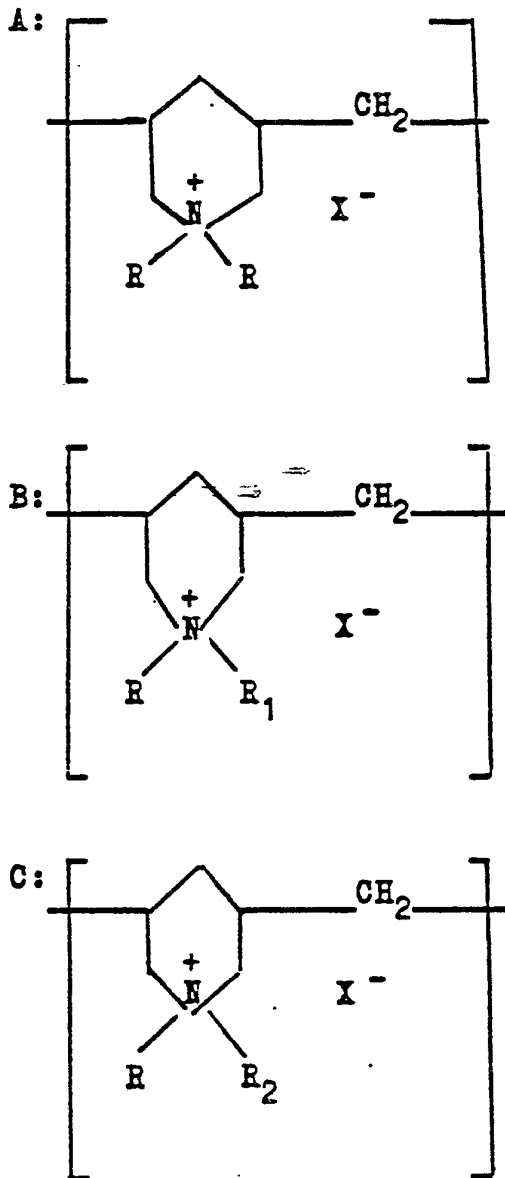
⑮④ Wasserlösliche Copolymere.

⑮⑦ Die wasserlöslichen Copolymere bestehen zu wenigstens 90 Gew.-% aus Monomer-Einheiten der Formeln A, B und C, worin die Substituenten die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und zu 0 - 10 Gew.-% aus Einheiten, die von einem oder mehreren copolymerisierbaren Monomeren stammen. Von jeder der Monomer-Einheiten der Formeln A, B und C sind mindestens 2 Gew.-% enthalten. Zweckmässig enthalten die Copolymere keine Copolymermoleküle mit einem Molekulargewicht von weniger als 10'000. Diese Copolymere zeigen überraschende bakterizide Wirkung, durchdringen Haut und ähnliche Membranen nicht und sind gegenüber dem menschlichen Körper nichttoxisch. Sie werden in wässriger Lösung, zur Sterilisierung von Oberflächen, insbesondere Kontaktlinsen verwendet.



PATENTANSPRÜCHE

1. Copolymer, das wasserlöslich ist, dadurch gekennzeichnet, dass es zu wenigstens 90 Gew. % aus Monomer-Einheiten A, B und C und zu 0–10 Gew. % aus Einheiten, die von einem oder mehreren copolymerisierbaren Monomeren stammen besteht, und von jeder der A-, B- und C-Einheiten mindestens 2 Gew. % enthalten sind und die A-, B- und C-Einheiten sich von folgenden Formeln ableiten:



wobei X ein Anion ist, dass Wasserlöslichkeit zulässt, R unsubstituiertes Alkyl oder Monohydroxyalkyl ist und die Alkylgruppe in jedem Fall ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, R₁ entweder (a) unsubstituiertes Alkyl oder Monohydroxyalkyl ist und die Alkylgruppe in jedem Fall wenigstens sechs Kohlenstoffatome enthält oder (b) eine carbocyclische oder heterocyclische mononucleare unsubstituierte Arylgruppe ist, die durch eine unsubstituierte Alkylengruppe von dem Stickstoffatom getrennt ist und insgesamt bis zu sechs Kohlenstoffatome enthält, und R₂ von R₁ verschieden ist und (1) wenn R₁ gemäss (a) ausgebildet ist, entweder gemäss (b) ausgebildet oder unsubstituiertes Alkyl oder Monohydroxyalkyl ist, wobei die Alkylgruppe in diesem Fall mindestens acht Kohlenstoffatome und stets mindestens ein Kohlenstoff-

atom mehr als R₁ gemäss (a) enthält, oder (2) wenn R₁ gemäss (b) ausgebildet ist, gemäss (a) ausgebildet ist.

2. Copolymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Terpolymer ist.

3. Copolymer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass alle R Methyl sind.

4. Copolymer nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ für unsubstituierte C₆ bis C₂₀-Alkyl-Gruppen stehen.

5. Copolymer nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ n-Octyl ist.

6. Copolymer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ für unsubstituierte C₈ bis C₂₀ n-Alkyl-Gruppen steht.

7. Copolymer nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ n-Lauryl oder n-Cetyl ist.

8. Copolymer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X⁻ Cl⁻ ist.

9. Copolymer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es frei ist von Copolymermolekülen mit einem Molekulargewicht kleiner als 10 000.

10. Copolymer nach einem der Ansprüche 1–8, dadurch gekennzeichnet, dass es frei ist von Copolymermolekülen mit einem Molekulargewicht kleiner als 20 000.

11. Copolymer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen R, R₁-substituierten Monomer-Einheiten und R, R₂-substituierten Einheiten 5:1 bis 0,333:1 beträgt.

12. Copolymer nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis 3:1 bis 0,5:1 beträgt.

13. Copolymer nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis 2:1 bis 1:1 beträgt.

14. Copolymer nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass R Methyl, R₁ Octyl und R₂ Lauryl ist.

15. Copolymer nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es 55 Gew. % B-Einheiten, worin R Methyl, und R₁ Octyl bedeuten, und 27,5 Gew. % C-Einheiten, worin R Methyl, und R₂ Lauryl bedeuten, enthält.

16. Copolymer nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass es je 20 Gew. % der genannten B und C-Einheiten enthält.

17. Verwendung von Copolymeren nach Anspruch 1 zur Sterilisierung einer Oberfläche, wobei diese mit einer wässrigen Lösung des Copolymers in Berührung gebracht wird.

18. Verwendung nach Anspruch 17 zur Sterilisierung einer Kontaktlinse, wobei diese für nicht mehr als vier Stunden mit einer wässrigen Lösung des Copolymers in Berührung gebracht wird, die nicht mehr als 0,1 Gew. % des Copolymers enthält, wobei R Methyl, R₁ n-Octyl und R₂ n-Lauryl oder n-Cetyl ist.

19. Verwendung nach Anspruch 17 in einer Sterilisierungslösung, die nicht mehr als 0,1 Gew. % des Copolymers enthält.

20. Verwendung nach Anspruch 18 in einer Kontaktlinsen-Sterilisierungslösung, die nicht mehr als 0,05 Gew. % des Copolymers enthält.

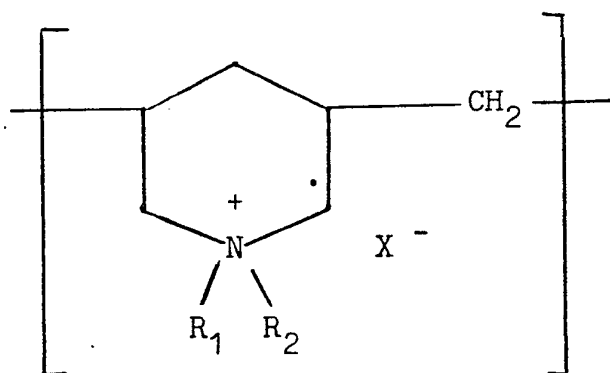
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf wasserlösliche Copolymere und auf deren Verwendung zur Sterilisierung und Desinfektion. Die Erfindung befasst sich also mit einer neuen Art von wasserlöslichen Polymermaterialien, die vierbindige, quaternäre Ammoniumgruppen aufweisen, und mit der Ausnützung der bakteriziden Eigenschaften dieser Materialien bei der Herstellung von Sterilisierungslösungen, beispielsweise für die Lagerung von Prothesen, wie Kontaktlinsen.

Kontaktlinsen werden seit vielen Jahren aus hartem Polymermaterial hergestellt, das vornehmlich auf polymerem Methylmetacrylat beruht. Neuerdings werden Linsen auch aus weichem Material hergestellt, das entweder gummiartiges hydrophobes Material, wie bei den Linsen auf Siliconbasis, oder hydrophiles Material wie bei den Linsen auf Gelbasis ist, wobei z.B. Hydroxyäthylmetacrylat oder ähnliche Monomere verwendet werden, um allein daraus oder zusammen mit verträglichen Comonomeren ein wasserschwellbares Polymer zu bilden.

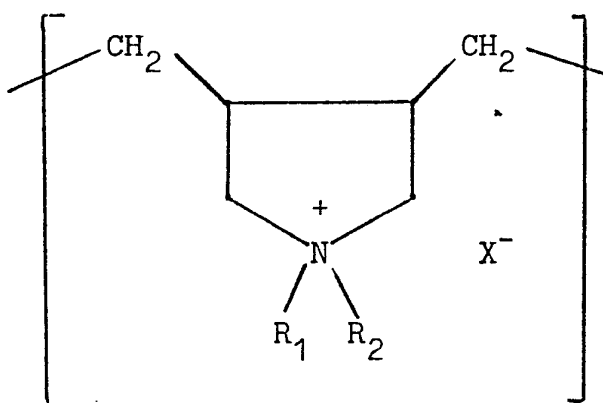
Diese Linsen werden jede Nacht entfernt und in eine Sterilisierungslösung gelegt. Für harte Linsen oder für hydrophobe weiche Linsen ist die Hauptanforderung an eine solche Lösung, dass sie Sterilität zumindest insoweit aufrechterhält, als dieser Ausdruck bezüglich Augen zu verstehen ist. Bei hydrophilen weichen Linsen jedoch kommen weitere Anforderungen hinzu; so soll die Lösung nicht derart sein, dass sie den Wassergehalt der Linse und damit deren Abmessungen beeinflusst, und, was weit wichtiger ist, soll die Lösung keinerlei gelöste Stoffe enthalten, die von der Linse absorbiert werden können und zu Reizungen oder Schäden führen, wenn die Linse danach getragen wird.

Leider haben gebräuchliche bakterizide Materialien, wie z.B. Chlorhexidin oder Benzalkonium-Chlorid, die Neigung, sich in weichen Kontaktlinsen anzusammeln, was eine Reizung beim Träger zur Folge hat. Deshalb ist die obere praktische Konzentration, die ohne unannehmable Reizung anwendbar ist, derart, dass ihre bioziden Wirkungen beträchtlich vermindert sind, was weiter unten erläutert wird.

Es ist eine wasserlösliche polymerische quaternäre Ammoniumverbindung bekannt (US-PS 35 39 684), die gegen *Aerobacter* Ärogenes wirksam ist und zur Sterilisierung in Kühlwassertürmen, Teichen, Speichern und Schwimmbecken geeignet ist, wobei sie Algen- oder Bakterienwachstum verhindert. Diese Verbindungen basieren angeblich auf Monomereinheiten der Formel



obwohl daran Zweifel bestehen, und es ist das andere fünf-gliedrige Ringgebilde



vorgeschlagen worden. Nichtsdestotrotz wird der Einfachheit wegen auch das weiter oben angegebene sechsgliedrige Ringgebilde dazu verwendet, um die neuen Erzeugnisse der Erfindung zu definieren.

In der Formel bedeutet X irgendein geeignetes Anion und grundsätzlich ist R_1 eine kleine Alkylgruppe (z.B. CH_3) und R_2 eine grosse Alkylgruppe (z.B. C_8). Es sind auch Copolymere von zwei solchen Monomeren möglich und zwar eines, bei dem R_1 und R_2 beide kleine Alkylgruppen sind, und ein anderes, bei dem die eine dieser Gruppen klein und die andere gross ist.

In einer Hinsicht besteht die Erfindung darin, dass durch eine so weitgehende Änderung eines solchen Polymergebildes, dass ein Terpolymer (oder ein Copolymer höheren Grades) mit drei identifizierbaren verschiedenen Paaren von Substituenten am Stickstoffatom geschaffen ist, ein neues wasserlösliches Polymer herstellbar ist, das z.B. in einer Sterilisierungslösung für Kontaktlinsen, besonders für weiche hydrophile Kontaktlinsen brauchbar ist, das aber auch für die anderen Verwendungsmöglichkeiten geeignet ist, die hier beschrieben sind.

Gegenstand der Erfindung sind die im Patentanspruch 1 definierten, wasserlöslichen Copolymere.

Die nachstehend aufgeführten Substituenten beziehen sich auf die im Anspruch 1 angegebenen Struktureinheiten der Formeln A, B und C.

Die R-Gruppen können gleich oder verschieden sein. Sie sind vorzugsweise alle gleich und alle Methyl.

Die R_1 -Gruppen werden vorzugsweise aus unsubstituierten C_6 bis C_{20} n-Alkyl-Gruppen gewählt und zwar insbesondere aus den C_6 bis C_{10} -Gruppen. Besonders bevorzugt für R_1 ist eine unsubstituierte n-Octyl-Gruppe.

Die R_2 -Gruppen werden vorzugsweise aus unsubstituierten C_8 bis C_{20} n-Alkyl-Gruppen und insbesondere aus den C_8 bis C_{16} -Gruppen ausgewählt und sind vornehmlich unsubstituierte n-Lauryl- (C_{12}) oder n-Cetyl- (C_{16})-Gruppen.

X^- ist z.B. BF_4^- , Cl^- , Br^- , I^- , CH_3SO_4^- oder CH_3COO^- , jedoch vorzugsweise Cl^- .

Das Copolymer ist vorzugsweise ein ausgeprägtes Terpolymer, d.h. kein Copolymer höherer Ordnung.

Der Gehalt an A-Einheiten kann sehr gering sein, z.B. bis zu 15 Gew. % hinunter; oft beträgt er mindestens 40 Gew. %; er beträgt z.B. von 50 bis 90 Gew. %.

Das Gew. %-Verhältnis zwischen B und C liegt gewöhnlich zwischen 5:1 und 1:1; es sind auch von 5:1 bis 0,333:1 brauchbar; von 3:1 bis 0,5:1 sind bevorzugt und von 2:1 bis 1:1 sind optimal.

Der Gehalt an B-Einheiten liegt gewöhnlich über 3 Gew. % und beträgt z.B. von 5 bis 30 Gew. % oder mehr. Der Gehalt an C-Einheiten liegt gewöhnlich über 3 Gew. % und zwar insbesondere von 3 bis 25 Gew. %; 5 bis 20 Gew. % sind jedoch besonders brauchbar. Dies sind jedoch nur rohe Anhaltspunkte und es sind auch ausserhalb dieser beschränkten Grenzen liegende entwicklungsfähige Terpolymere brauchbar.

Obzwar die vorher beschriebene Art von Copolymer ein primärer Gesichtspunkt der Erfindung ist, liegt ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt der Erfindung in der Verwendung des Copolymers in wässriger Lösung als sterilisierendes Agens z.B. für Kontaktlinsen, oder zur Desinfektion lebender menschlicher Haut.

Die Erfindung besteht daher weiterhin in der Verwendung der Copolymeren in Form einer wässrigen Sterilisierungslösung, besonders, jedoch nicht ausschliesslich für Kontaktlinsen und zwar besonders für hydrophile weiche Kontaktlinsen, die eines oder mehr der erfindungsgemässen wasserlöslichen, linearen Copolymere enthalten. In der wirtschaftlichen Praxis sind 0,01 Gew. % besonders bevorzugt, wobei aber der Betrag

so sein sollte, dass er seine Wirkung während einer brauchbaren Nacht-Sterilisations-Zeit, z.B. während maximal 4 Stunden, ausübt. Daher sind auch 0,02 Gew.-%ige oder sogar 0,05 Gew.-%ige Lösungen noch wertvoll, insbesondere weil festgestellt worden ist, dass das aktive biozide Agens dieser Lösung eine verringerte Neigung hat, in das Linsenmaterial zu wandern und sich dort zu binden; das beruht vermutlich auf der im Vergleich mit Chlorhexidin oder Benzalkonium-Chloriden ausgedehnten molekularen Grösse. Da es auch ohne Verursachung von Reizungen in höheren Konzentrationen verwendbar ist, zeigt es auch Wirkungen gegen Pilze, wobei kein mikrobisches Antipilz-Agens, d.h. kein organisches Quecksilberpräparat verwendet werden muss.

Besonders sind die erfindungsgemässen neuen Terpolymere hervorzuheben. Bei der Verwendung für die hier dargelegten Zwecke ist es in den meisten Fällen ratsam und in vielen Fällen notwendig, niedermolekulargewichtige Terpolymere oder Terpolymere, die einen niedermolekulargewichtigen Anteil enthalten, zu vermeiden. Somit besteht eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemässen Verwendung, besonders für Desinfektionszwecke, in einem vorher beschriebenen Terpolymer, das frei ist von Copolymermolekülen eines Molekulargewichtes kleiner als 10 000 oder vorzugsweise eines Molekulargewichtes kleiner als 20 000. Eine erforderliche Entfernung von niedermolekulargewichtigen Arten lässt sich mit Hilfe von üblichen Verfahren, z.B. der Dialyse, durchführen. Die Freiheit von den niedermolekulargewichtigen Copolymermolekülen ergibt vermutlich die erwünschten Eigenschaften der Nichteinschlussung in Kontaktlinsen vom Gel-Typ.

Die Herstellung und Verwendung von erfindungsgemässen Copolymeren werden nachfolgend in Beispielen weiter beschrieben. Das erste Beispiel beschreibt eine typische Herstellungsweise und im übrigen vergleicht es die Eigenschaften des vorstehend definierten Terpolymers mit denen von verschiedenen Zweikomponenten-Copolymeren oder mit ausserhalb der Erfindung liegenden Terpolymeren.

Vorbereitendes Beispiel

Vorbereitung eines typischen polyquaternären Copolymeres, das Methyl- und n-Lauryl-Gruppen enthält.

Diallyl-methyloctyl-ammoniumchlorid (3,0 g), Diallyl-methyl-lauryl-ammoniumchlorid (1,5 g) und Diallyl-dimethyl-ammonium-Chlorid (5,5 g) werden in destilliertem Wasser (10 ml) in einer 100 ml-Flasche gelöst; es wird t-Butyl-

hydroperoxid (0,6 g) hinzugegeben; die sich ergebende Lösung wird für 45 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre auf 75 °C gehalten.

Die so erhaltene viskose Lösung wird unter Rühren langsam in Aceton (1,2 l) gegossen und das halbfeste Präparat mit frischem Aceton vermahlen, bis es ganz fest ist; sodann wird es gefiltert und bei 100 °C getrocknet. Der sich ergebende Feststoff wird wieder in Wasser (13 ml) gelöst; die Lösung wird in ein geschlossenes Röhrchen während 24 Stunden gegen 200 ml destilliertes Wasser dialysiert. Dieses Vorgehen wird wiederholt, wobei 4 weitere 200 ml-Proben verwendet werden, während welcher Zeit in dem Dialysat kein Material nachgewiesen werden konnte. Die sich ergebende Lösung wird gefriergetrocknet, wobei sich 6,2 gm eines hellen lederfarbenen festen Polymers ergeben.

Der Einfachheit wegen wird das Polymer als «30:1,5-Octyl/Lauryl» bezeichnet, um die Gewichtsprozentage an fettigen quaternären Monomeren, die angewendet sind, anzugeben.

Beispiele von Eigenschaften der Materialien.
Alle hergestellten Erzeugnisse werden durch einen die Mikroben betreffenden «Absterbe»-Versuch geprüft, bei dem eine wässrige Lösung des Prüfpolymeres mit einer 10^6 Organismen/ml-Testmenge von einem von vier Testorganismen geimpft wird. 2,4 bzw. 24 Stunden nach der Impfung wird eine Prüfmenge der Testlösung weggenommen und in einem Wiedergewinnungsmedium als Nebenkultur weitergezüchtet, um sie auf überlebende Organismen zu überprüfen.

Beispiel 1

Alle erfindungsgemässen Terpolymere und die typischen Vergleichs-Terpolymere und Bipolymere sind gegen eine 10^6 Organismen/ml-Testmenge der folgenden Bakterien bakterizid:

Staphylococcus aureus NCTC 6571 (st.a)

Escherichia coli NCTC 86 (E.c)

Pseudomonas aerugin NCTC 6750 (Ps.a)

Tabelle 1 zeigt die frühesten Prüfzeiten, bei denen keine lebensfähige Bakterie aus der Testlösung im Bereich der Polymere entfernt wird.

In diesem und in allen nachfolgenden erfindungsgemässen Beispielen werden Terpolymere verwendet, deren sich wiederholenden Einheiten unsubstituierte n-Alkyl-Gruppen, z.B. 1 = Methyl, 8 = n-Octyl, 12 = n-Lauryl, 16 = n-Cetyl enthalten.

Tabelle 1
Monomer-Einheiten

Gewicht – Prozente

A	(R,R)	B	(R,R1)	C	(R,R2)	St.a	E.c.	Ps.a
75	1,1	25	1,12	0	–	<2	<2	<2
50	1,1	50	1,12	0	–	<2	<2	<2
85	1,1	10	1,8	5	1,12	<2	<2	<2
70	1,1	20	1,8	10	1,12	<2	<2	<2
62,5	1,1	25	1,8	12 1/2	1,12	<2	<2	<2

Es zeigen also alle Terpolymere und Vergleichs-Bipolymere gemäss Tabelle 1 bei Prüfung als 0,1 Gew.-%ige wässrige Lösung gute bakterizide Wirksamkeit. Da alle diese Materialien solch gute bakterizide Wirksamkeit zeigen, werden weitere Beispiele verglichen, in denen der Hefe Candida Albicans (London School of Hygiene and Tropical Medicine No. 3153) verwendet wird, der für Vergleichszwecke ein besserer Prüforganismus ist.

Beispiel 2

Verschiedene erfindungsgemässe Terpolymere werden mit einer 10^6 /Organismen/ml-Testmenge des Candida Albicans wie im Beispiel 1 geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Testlösung	Monomer-Einheiten Gewicht-Prozente						Prüfzeit (h.) nach der Impfung		
(Gew./Vol)	A	(R,R) B	(R,R1)	C	(R,R2)		2	4	24
0,1%	85	1,1	5	1,8	10	1,12	+	+	—
0,05%							+	+	—
0,1%	85	1,1	10	1,8	5	1,12	+	+	—
0,05%							+	+	—
0,1%	85	1,1	7,5	1,8	7,5	1,12	+	+	—
0,05%							+	+	—
0,1%	85	1,1	12	1,8	3	1,12	+	+	—
0,05%							+	+	—
*0,1%	80	1,1	15	1,8	5	1,12	+	—	—
0,05%							+	+	—
0,1%	77,5	1,1	15	1,8	7,5	1,12	+	+	—
0,05%							+	+	+
0,1%	70	1,1	20	1,8	10	1,12	+	—	—
0,05%							+	±	—
*0,1%	65	1,1	20	1,8	15	1,12	+	—	—
0,05%							+	+	—
*0,1%	62,5	1,1	25	1,8	12,5	1,12	—	—	—
0,05							+	—	—
*0,1%	55	1,1	30	1,8	15	1,12	+	—	—
0,05%							+	±	—
0,1%	50	1,1	25	1,8	25	1,12	+	+	—

+ = lebensfähige Impfororganismen werden entdeckt

± = einige Impfororganismen werden entdeckt

— = keine lebensfähigen Impfororganismen werden entdeckt

Alle geprüften Beispiele zeigen einige Antipilz-Wirksamkeit, wobei einige beachtlich stärker aktiv sind als andere, was in Tabelle 2 durch * angezeigt ist.

Beispiel 3

Verschiedene erfindungsgemässe Terpolymere werden mit einer 10^6 Organismen/ml-Impfung von *Candida Albicans* geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3

Prüf- Lösungs- Konzentration	Monomer-Einheiten Gewicht - Prozente						Prüfzeit (h.) nach der Impfung		
Gew./Vol.	A	(R,R) B	(R,R1)	C	(R,R2)		2	4	24
0,1%	85	1,1	10	1,8	5	1,16	+	+	—
0,05%							+	+	—
0,1%	85	1,1	7,5	1,8	7,5	1,16	+	±	—
0,1%	85	1,1	12	1,8	3	1,16	+	±	±
0,1%	70	1,1	20	1,8	10	1,16	+	+	—
0,05%							+	+	—
0,1%	62,5	1,1	25	1,8	12,5	1,16	+	+	—
0,05%							+	+	—

Es gelten die gleichen Erklärungen wie zu Tabelle 2.
Alle geprüften Beispiele zeigen einige Wirksamkeit gegen

Pilz, die aber nicht so markant ist wie die einiger Terpolymere gemäss Tabelle 2.

Bei diesem Beispiel bedeutet «HE», dass das 2-Hydroxyethyl-Radikal anstelle des Radikals R_2 herausgegeben wird. Somit ist das fragliche Terpolymer unzulänglich, da es kein echtes R_2 -Radikal besitzt.

«PEG» bezeichnet ein Polyäthylen-glykol-Radikal $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, wobei n im Durchschnitt 4,72 ist. Dies erfüllt die Definition von R_2 , R_1 oder R ebenfalls nicht.

«PEG» bezeichnet ein Polyäthylen-glykol-Radikal $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, wobei n im Durchschnitt 4,72 ist. Dies erfüllt die Definition von R_2 , R_1 oder R ebenfalls nicht.

Monomer-Einheiten

Alle Beispiele werden als 0,1%ige Lösung geprüft. Es zeigt sich nur leichte Antipilz-Wirkung.

Alle Beispiele werden als 0,1%ige Lösung geprüft. Es zeigt sich nur leichte Antipilz-Wirkung.

den gegen eine $10^6/\text{ml}$ -Impfung mit *Candida Albicans* geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 angegeben.

Andere Bipolymere, die n-Octyl-Gruppen enthalten, wer-

Monomer-Einheiten

1 gew.%ige wässrige Lösung ge-
wirksamkeit gegen Pilz. 24 Stunden
dem Prüf-Bipolymer ausgesetzt
sfähigen Organismen mehr fest-
zu reproduzieren. Dies erfolgt, indem die eine oder andere
substituierte Einheit weggelassen wird und deren Gewicht
durch die verbleibende Einheit ersetzt wird. Die Copolymere
und Ergebnisse bei einer 10^6 -Candida Albicans-Impfung sind
in Tabelle 8 gezeigt. Dort betreffen die Zeilen 1 und 2 zwei Bi-
polymere, die einander und dem Polymer äquivalent sind, das
in Zeile 1 von Tabelle 5 beschrieben ist. Die Bipolymere ge-
mäss Zeile 3 und 4 sind dem gemäss Zeile 2, Tabelle 5 äquiva-
lent; diejenigen gemäss Zeilen 5 und 6 sind dem gemäss Zeile
3 äquivalent; und diejenigen gemäss Zeilen 7 und 8 sind dem
gemäss Zeile 4 von Tabelle 5 äquivalent.

zu reproduzieren. Dies erfolgt, indem die eine oder andere substituierte Einheit weggelassen wird und deren Gewicht durch die verbleibende Einheit ersetzt wird. Die Copolymere und Ergebnisse bei einer 10^6 -Candida Albicans-Impfung sind in Tabelle 8 gezeigt. Dort betreffen die Zeilen 1 und 2 zwei Bipolymere, die einander und dem Polymer äquivalent sind, das in Zeile 1 von Tabelle 5 beschrieben ist. Die Bipolymere gemäss Zeile 3 und 4 sind dem gemäss Zeile 2, Tabelle 5 äquivalent; diejenigen gemäss Zeilen 5 und 6 sind dem gemäss Zeile 3 äquivalent; und diejenigen gemäss Zeilen 7 und 8 sind dem gemäss Zeile 4 von Tabelle 5 äquivalent.

polymer, das in Tabelle 1 als 1-1-System äquivalent ist, das in Zeile 1 von Tabelle 5 beschrieben ist. Die Bopolymere gemäss Zeile 3 und 4 sind dem gemäss Zeile 2, Tabelle 5 äquivalent; diejenigen gemäss Zeilen 5 und 6 sind dem gemäss Zeile 3 äquivalent; und diejenigen gemäss Zeilen 7 und 8 sind dem gemäss Zeile 4 von Tabelle 5 äquivalent.

polymer, das in Tabelle 1 als 1-1-System äquivalent ist, das in Zeile 1 von Tabelle 5 beschrieben ist. Die Bopolymere gemäss Zeile 3 und 4 sind dem gemäss Zeile 2, Tabelle 5 äquivalent; diejenigen gemäss Zeilen 5 und 6 sind dem gemäss Zeile 3 äquivalent; und diejenigen gemäss Zeilen 7 und 8 sind dem gemäss Zeile 4 von Tabelle 5 äquivalent.

Prüf- Lösungs- Konzentration Gew. %/Vol.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	

[illegible]

(Fortsetzung)

Tabelle 8
Prüf-
Lösungs-
Konzentration
Gew. %/Vol.

	Monomer-Einheiten Gewicht-Prozente			Prüfzeit (h.)					
	A	(R,R)	B	(R,R1)	C	(R,R2)	2	4	24
0,01	50,83	1,1	0	1,8	49,17	1,12	+	+	—
0,02							+	—	—
0,10							.	—	—
0,01	44,06	1,1	55,94	1,8	0	1,12	+	+	—
0,02							+	+	—
0,05							+	+	—
0,10							+	+	—
0,01	57,09	1,1	0	1,8	42,91	1,12	.	.	—
0,02							—	—	—
0,05							—	—	—
0,10							—	—	—
0,01	59,56	1,1	40,44	1,8	0	1,12	+	+	—
0,02							+	+	—
0,10							+	+	—
0,01	67,22	1,1	0	1,8	32,78	1,12	+	+	—
0,02							+	+	—
0,10							.	.	—

Aus einem Vergleich der Tabellen 8 und 5 lässt sich ableiten, dass das «Octyl/Lauryl»-Terpolymer stets aktiver ist als das «Octyl»-Bipolymer und gewöhnlich aktiver ist als das entsprechende «Lauryl»-Bipolymer; hiervon sind das 3:1 Terpolymer und andere weniger bevorzugte Bereiche ausge-

nommen. Die hier beschriebene Erfindung und insbesondere die numerischen Begrenzungen und deren Beziehung zu den durch Tests ermittelten Ergebnissen werden nun unter Bezugnahme auf die Zeichnung umfassender beschrieben. In der Zeichnung zeigt

Fig. 1 eine graphische Darstellung der Gewichtsprozente von R, R₁-Monomer-Einheiten im Vergleich mit den von R, R₂-Monomer-Einheiten und

Fig. 2 bis 7 jeweils eine graphische Darstellung der Ergebnisänderung bei Verwendung von Terpolymeren unter verschiedenen Bedingungen.

In Fig. 1 ist jedes Terpolymer durch einen ausgezogenen Kreis, ein Dreieck oder ein Quadrat gekennzeichnet, wobei dann, wenn zwei oder mehr Polymere der gleichen Gewichtsverhältnisse vorliegen, diese gleichmässig rund um ihre wahre Stellung, dieser gegenüber etwas verschoben dargestellt sind. Kreise bezeichnen «Octyl/Lauryl»-Terpolymere, Dreiecke bezeichnen «Octyl/Cetyl» und Quadrate bedeuten «Lauryl/Cetyl».

Aus den Tabellen lässt sich ersehen, dass alle bzw. nahezu alle Terpolymere aktiv genug sind, um alle Impforanismen binnen 24 Stunden abzutöten; das ist also in der graphischen Darstellung nicht abgebildet. Aus den Tabellen lässt sich weiterhin ersehen, dass die strengsten Bedingungen, die überhaupt gemessen worden sind, die für Terpolymer in 0,10 gew.-%iger Konzentration während 4 Stunden sind. In den Fällen, bei denen dies zu einer vollständigen oder im wesentlichen vollständigen Abtötung des Candida-Organismus führt, ist die Punktstelle von einer Umschliessung der gleichen Gestalt umgeben. Somit lässt sich klar ersehen, dass das «Octyl/Lauryl»-Terpolymer (Kreis) das wirksamste Polymer ist, beson-

ders bei höheren «Octyl»- oder «Lauryl»-Gehalten; einige «Octyl/Cetyl»-Terpolymere (Dreiecke) oder «Lauryl/Cetyl»-Terpolymere (Quadrate) sind wirksam, jedoch üblicherweise bei geringen Gehalten an diesen Bestandteilen.

Die Fig. 2 bis 7 sind graphische Darstellungen, die angeben, wie sich die Ergebnisse ändern, wenn Terpolymere, die durch Punkte in Fig. 1 bestimmt sind, in verschiedenen Stärken und für verschiedene Zeiten verwendet werden. Fig. 2 bis 7 zeigen in einem verkleinerten Massstab nur die Beispiele, die bei einer Änderung anderer Bedingungen aktiv sind. Bei 0,01 Gew. % während 4 Stunden sind drei Beispiele aktiv (Fig. 2); bei 0,02 Gew. % für 4 Stunden sind vier Beispiele aktiv (Fig. 3); und bei 0,05 Gew. % während 4 Stunden sind neun Beispiele aktiv (Fig. 4). In ähnlicher Weise sind bei 0,02 Gew. % während 2 Stunden nur zwei Beispiele aktiv (Fig. 5); zwei Beispiele sind bei 0,05 Gew. % aktiv (Fig. 6); und bei 0,01 Gew. % während 2 Stunden sind vier Beispiele aktiv (Fig. 7). Versuchsweise können wir daher aus den graphischen Darstellungen zusammenfassen, dass die Berührungszeit mehr Einfluss hat als die Konzentration. Mit anderen Worten: Bei wünschenswert schwachen Lösungen ist eine Zeitpause von vier Stunden, die bei einer Linsensterilisation über Nacht durchaus zur Verfügung steht, vollauf genügend.

Der Vollständigkeit wegen wird vermerkt, dass bei 0,10 Gew. % und 4 Stunden 13 Verbindungen aktiv sind, wogegen bei 0,01 Gew. % und 2 Stunden nur eine Verbindung aktiv ist und zwar das 55:27,5-«Octyl/Lauryl»-Terpolymer.

Die gezeigten Verbindungen und deren Wirksamkeiten sind nicht ziellos verteilt und scheinen eine Gruppe oder einen Haufen zu bilden. Dies kann durch Bezugnahme entweder auf die absolute Zusammensetzung des Polymers oder vorzugsweise auf die relativen Verhältnisse seiner Bestandteile begrenzt werden. Im Hinblick auf die erste Bezugnahme ist bereits festgestellt, dass der Gehalt an B gewöhnlich über 3 Gew. %, vorzugsweise 5–30 Gew. % beträgt und der Gehalt an C gewöhnlich mehr als 3 Gew. %, vorzugsweise 3–25 Gew. %, insbesondere 5–20 Gew. % beträgt. So lässt sich bei

einer Betrachtung von Fig. 1 ersehen, dass das Rechteck DEFG einen üblichen Bereich von Verbindungen begrenzt und das Rechteck HJKL einen bevorzugten Bereich begrenzt. Jedoch gibt es auch ausserhalb dieser Bereiche brauchbare und aktive Verbindungen.

Der Anteil von A beträgt gewöhnlich, jedoch nicht immer wenigstens 40 Gew. %, vorzugsweise 50 bis 90 Gew. %. Diese Grenzen sind in der graphischen Darstellung durch die diagonalen Linien MN, PQ bzw. RS angegeben.

Im Hinblick auf die zweite Bezugnahme sind die relativen, gewichtsmässigen Gehalte an B und C als Linien dargestellt, die vom Nullpunkt schräg geneigt ansteigen. OQ bedeuten 5:1, OT bedeuten 3:1, OV 2:1, OW 1:1, OX 0,5:1 und OP bedeuten 0,333:1. Ursprünglich war vermutet, dass die Erfindung auf ein 5:1 bis 1:1-Verhältnis beschränkt ist; jetzt aber gilt, dass die Begrenzung von 5:1 bis 0,333:1 auch eine brauchbare Definition darstellt. Und tatsächlich zeigen die Figuren 2 bis 7 das Trapez PRSQ, das durch das Verhältnis 5:1 bis 0,333:1 für BC und durch 50–90 Gew. % A definiert ist, als einen überall bevorzugten Bereich. Aber dies schliesst

nicht andere aktive Verbindungen aus. Innerhalb der angegebenen Bereiche sind die Gewichtsverhältnisse von 3:1 bis 0,5:1 bevorzugt, insbesondere die von 2:1 bis 1:1, welche die meisten der wertvollen Verbindungen enthalten.

Die im Vorhergehenden definierten und mit Beispielen belegten Terpolymere, die für sich gesehen neu sind, besitzen im allgemeinen die folgenden Vorteile:

a) Sie häufen sich in weichen Kontaktlinsen nicht in einem unerwünschten, zu Reizungen führenden Umfang an und zwar sogar bei Konzentrationen von 0,1 Gew. %, was wohl auf der molekularen Grösse und Gestalt beruht; weiterhin sind viele Ausführungsformen während vier Stunden bei 0,05 Gew. % oder weniger wirksam, was beachtlich schwächere Lösungen sind als die für Chlorhexidin oder Benzalkoniumsalze benutzen.

b) Sie werden im allgemeinen durch die lebende Haut und andere biologische Membranen nicht absorbiert, was wiederum vermutlich auf der molekularen Grösse und Gestalt beruht; somit ist die Gefahr einer Körpergiftigkeit in einem grossen Umfang vermindert.

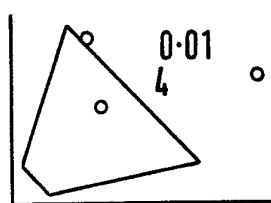
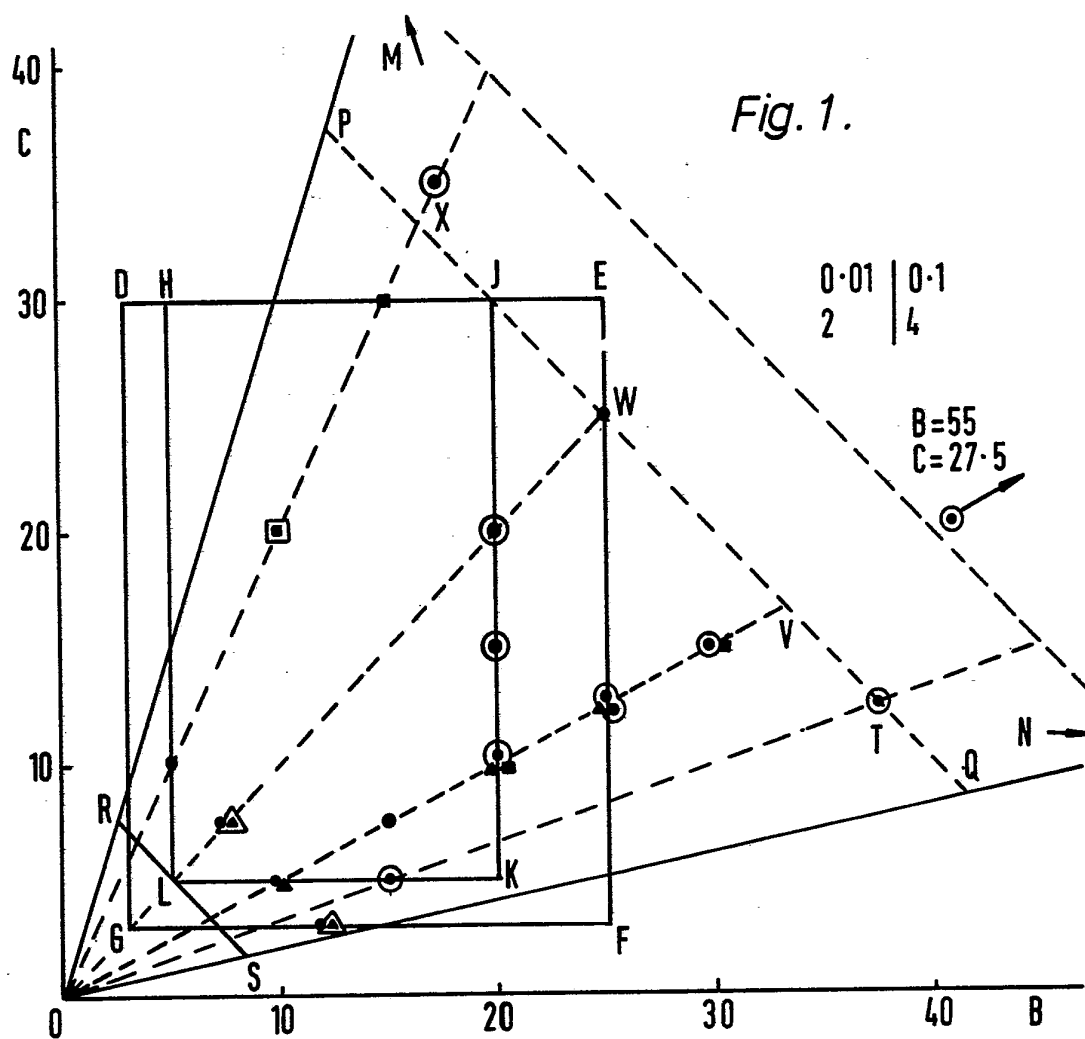


Fig. 2.

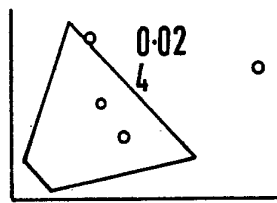


Fig. 3.

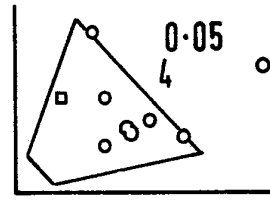


Fig. 4.

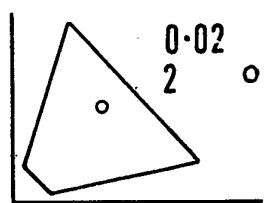


Fig. 5.

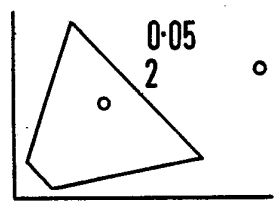


Fig. 6.

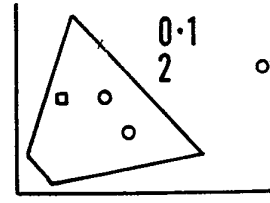


Fig. 7.