



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 15 191 T2** 2007.11.22

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 576 081 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 15 191.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/40427**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 814 179.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/058929**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.12.2003**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **15.07.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.09.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **25.07.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.11.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C11D 3/00** (2006.01)

**C11D 1/10** (2006.01)

**C11D 1/88** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**436163 P**      **23.12.2002**      **US**

(73) Patentinhaber:

**Alcon Inc., Hünenberg, CH**

(74) Vertreter:

**Lederer & Keller, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR**

(72) Erfinder:

**KETELSON, Howard Allen, Fort Worth, TX 76102,  
US; MEADOWS, David L., Colleyville, TX 76034,  
US; HONG, Bor-Shyue, Arlington, TX 76016, US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON MULTIFUNKTIONELLEN TENSIDENZUR REINIGUNG VON KONTAKTLIN-  
SEN**

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 eingelegt, 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

### Hintergrund der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft wässrige Zusammensetzungen zur Reinigung von Kontaktlinsen, insbesondere weichen Kontaktlinsen.

**[0002]** Ablagerungen wie Proteine, Lipide und Calcium bilden sich auf Kontaktlinsen, wenn diese Linsen im Auge getragen werden. Proteine adsorbieren an fast allen Oberflächen und die Minimierung oder Eliminierung der Proteinadsorption war Gegenstand zahlreicher Studien und Technologien. Die Entfernung von Proteinen von einer Kontaktlinse ist notwendig wegen der Reizungen und Beschwerden, die durch auf der Oberfläche der Linsen aufgebaute Ablagerungen entstehen.

**[0003]** Vor der vorliegenden Erfindung wurden verschiedene Zusammensetzungen und Methoden angewendet, um Kontaktlinsen zu reinigen. Die früheren Zusammensetzungen und Methoden beinhalteten Reinigungsmittel wie Tenside, Chelatbildner und proteolytische Enzyme. Die vorliegende Erfindung ist speziell auf die Entfernung von Proteinablagerungen von Kontaktlinsen gerichtet. Der Hauptbestandteil von solchen Ablagerungen ist Lysozym.

**[0004]** Lysozym ist eine der Hauptproteinbestandteile in menschlichen Tränen. Es ist ein Enzym, das durch Abbau glykosidischer Bindungen zwischen N-Acetylmuraminsäure und N-Acetylglucosamineinheiten der mikrobiellen Zellwand als antimikrobielles Mittel wirkt. Somit ist die Anwesenheit von Lysozym in menschlichen Tränen ein natürlicher Abwehrmechanismus gegen Infektionen des Auges. Wenn Kontaktlinsen im Auge platziert werden, führt anhaltendes Umspülen der Linsen durch die Tränen unglücklicherweise zu Lysozymablagerungen auf den Linsen. Lysozym ist ein Protein und die Lysozymablagerungen auf Kontaktlinsen setzen sich typischerweise aus einem Gemisch von Proteinen, Lipiden und anderen Materialien zusammen. Diese Ablagerungen werden an die Linsen gebunden und sind folglich sehr schwierig zu entfernen.

**[0005]** Die Verwendung von proteolytischen Enzymen (z.B. Pankreatin) zur Entfernung von Proteinablagerungen von Kontaktlinsen war ziemlich wirksam. Die Behandlung von Kontaktlinsen mit Reinigungszusammensetzungen, die proteolytische Enzyme enthalten, wird jedoch von einigen Kontaktlinsenbenutzern in Hinblick auf Kosten, Annehmlichkeit und andere Faktoren als nicht wünschenswert erachtet. Folglich ist die Verwendung proteolytischer Enzymprodukte zur Entfernung von Proteinablagerungen auf Kontaktlinsen während der letzten zehn Jahre stark zurückgegangen. Die Enzymprodukte wurden weitgehend ersetzt durch Komplexbildner, die in „Mehrzweck“-Lösungen enthalten sind, die verwendet werden, um Kontaktlinsen täglich zu reinigen und zu desinfizieren. Zum Beispiel beschreibt das U.S. Patent Nr. 5.858.937 (Richard, et al.) die Verwendung von Phosphonaten in Mehrzwecklösungen zur Entfernung von Proteinablagerungen. Obwohl Mehrzwecklösungen die solche Komplexbildner enthalten, kommerziell erfolgreich waren, gibt es einen Bedarf für verbesserte Lösungen, insbesondere für Lösungen, die effektiver im Verhindern und Entfernen von Proteinablagerungen sind. Die vorliegende Erfindung erfüllt dieses Bedürfnis.

**[0006]** US Patent Nr. 4.738.790 beschreibt Detergencombinationen, die ein anionisches oder amidoaminartiges ampholytisches Tensid und Thioharnstoff oder ein Reduktionsmittel enthalten.

### Zusammenfassung der Erfindung

**[0007]** Die vorliegende Erfindung basiert auf dem Erkenntnis, dass bestimmte Arten anionischer Tenside besonders geeignet sind für die Entfernung von Ablagerungen auf Kontaktlinsen. Die anionischen Tenside, die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, haben sowohl oberflächenaktive als auch chelatbildende Eigenschaften und werden deshalb als „multifunktional“ bezeichnet.

**[0008]** Die Kombination von hydrophoben und komplexbildenden Eigenschaften macht die hier beschriebenen multifunktionellen anionischen Tenside besonders wirksam, um unlösliches proteinhaltiges Material, anorganische Calciumsalze und Lipide von Kontaktlinsen zu entfernen.

**[0009]** Es wurde gefunden, dass sogar bei niedrigen Konzentrationen die hier beschriebenen multifunktionellen Mittel hervorragende Reinigungseigenschaften aufweisen, im Vergleich zu herkömmlichen Tensiden und chelatbildenden Mitteln (z.B. nichtionischen Block-Copolymertensiden, wie Poloxamine, erhältlich unter dem Handelsnamen Tetronic® und Poloxamere, erhältlich unter dem Handelsnamen Pluronic® und chelatbildende Mittel, wie EDTA, 1-Hydroxyethyliden-1,1-diphosphonsäure und Natriumcitrat). Zusätzlich sind die multifunkti-

onellen Mittel vorzugsweise ausreichend hydrophob, um dem Molekül antimikrobielle Eigenschaften zu verleihen.

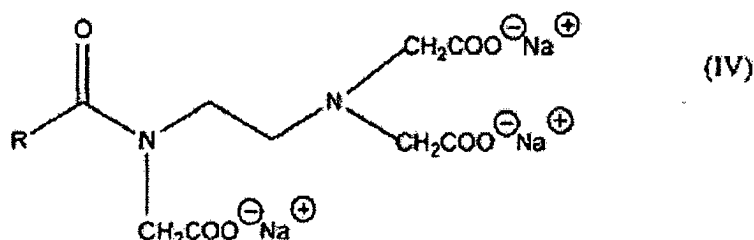
**[0010]** Die hier beschriebenen multifunktionellen Reinigungsmittel können in unterschiedlichen Arten von Zusammensetzungen zur Behandlung von Kontaktlinsen enthalten sein, wie in Benetzungslösungen, Einweichlösungen, Reinigungslösungen, Lösungen, die den Tragekomfort erhöhen und Mehrzwecklösungen. Der Hauptzweck der multifunktionellen anionischen Tenside in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung ist es, die Reinigung der Kontaktlinsen zu erleichtern, aber diese Mittel können auch dazu dienen, die antimikrobielle Aktivität dieser Zusammensetzungen zu steigern, der Aufnahme von Bioziden durch die Linse vorzubeugen oder sie zu reduzieren, und die Benetzungsfähigkeit der Linsen zu verbessern. Die gesteigerte antimikrobielle Aktivität kann nützlich sein, um mikrobieller Kontamination der hier beschriebenen Zusammensetzungen vorzubeugen (das heißt eine antimikrobielle Konservierungsmittelfunktion), oder die auf Kontaktlinsen gefundenen Mikroorganismen abzutöten (das heißt eine desinfizierende Funktion).

**[0011]** Die Vorteile des multifunktionellen Mittels schließen hervorragende Chelatbildungseigenschaften, Wirksamkeit bei niedrigen Konzentrationen, die Fähigkeit alle Arten von Linsenablagerungen zu entfernen (Proteine, Calcium und Lipid) und Verträglichkeit mit den desinfizierenden Eigenschaften der Formulierung, ein.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0012]** Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten multifunktionellen Mittel sind anionische dissoziierende Verbindungen, die hydrophile dissoziierende Kopfgruppen enthalten. Die Kopfgruppen müssen zur Dissoziation in physiologischen pH-Bereichen fähig sein. Die Verbindungen haben eine Kohlenwasserstoffkettenlänge von C8 bis C18. Die anionischen Gruppen können aus Säuren wie Carbonsäuren stammen. Beispiele für Strukturen von multifunktionellen Mitteln, die Acetatgruppen aufweisen, schließen ein:

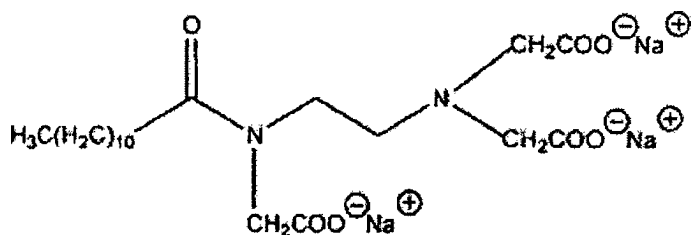
Ethylendiamintriacetate der folgenden Formel:



worin R eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, die insgesamt 8 bis 18 Kohlenstoffatome enthält.

**[0013]** Die bevorzugten multifunktionellen Mittel sind solche, bei denen R eine Alkylgruppe ist, die neun oder zehn Kohlenstoffatome enthält („C9 oder C10“).

**[0014]** Die Gruppe multifunktioneller Mittel, die gemäß dieser Erfindung verwendet werden, sind die Ethylendiamintriacetate der oben beschriebenen Formel (IV). Diese Mittel werden hier mit dem Ausdruck „ED3A“ bezeichnet. Das am meisten bevorzugte Ethylendiamintriacetat ist Laurylethylendiamintriacetat (auch bekannt als „LED3A“) mit der folgenden Formel:



LED3A – Laurylethylendiamintriacetat, physiologischer pH-anionisch Die multifunktionellen Mittel obiger Formel IV sind bekannt und kommerziell erhältlich. Zum Beispiel ist das Ethylendiamintriacetat LED3A erhältlich von der Hampshire Chemical Corporation unter dem Namen „Hampshire LED3A“.

**[0015]** Die folgenden Veröffentlichungen werden für weitere Details bezüglich der Eigenschaften und Verwen-

dungen der oben beschriebenen multifunktionellen ED3A-Mittel angeführt:

Crudden, J.J., Parker, B.A., Lazzaro, J.V., „The Properties and Applications of N-Acyl ED3A Chelating Surfactants“, 4<sup>th</sup> World Surfactant Congress, Barcelona, Seiten 139-158 (1996);

Crudden, J.J., Parker, B.A., „The Irritancy and Toxicology of N-Acyl ED3A Chelating Surfactants“, 4<sup>th</sup> World Surfactant Congress, Barcelona, Seiten 52-66 (1996);

U. S. Patent No. 5.177.243;

U.S. Patent No. 5.191.081;

U. S. Patent No. 5.191.106;

U. S. Patent No. 5.250.728;

U. S. Patent No. 5.284.972; und

U. S. Patent No. 6.057.277.

**[0016]** Der Gesamtinhalt der oben zitierten Veröffentlichungen bezüglich Struktur und physikalischer Eigenschaften von multifunktionellen ED3A-Mitteln wird hiermit in der vorliegenden Patentschrift durch Bezugnahme mit eingeschlossen.

**[0017]** Die Menge an multifunktionellem Mittel, die in der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung enthalten ist, hängt von dem jeweilig ausgewählten Mittel, der Art der Formulierung in der das Mittel enthalten ist, und der oder den Funktionen, denen das Mittel dienen soll (d.h. Reinigen, Steigern der antimikrobiellen Aktivität, und/oder Vorbeugung der Aufnahme von Biociden durch Kontaktlinsen) und weiteren Faktoren, die für den Fachmann offensichtlich sind, ab. Die Menge an multifunktionellem Mittel, die erforderlich ist, um die Reinigung der Kontaktlinsen zu erreichen, wird nachstehend als „eine Menge, um wirksam zu reinigen“ bezeichnet. Die Menge an multifunktionellem Mittel, die erforderlich ist, um die antimikrobielle Aktivität zu steigern, wird nachstehend als „eine Menge zur Steigerung der antimikrobiellen Aktivität“ bezeichnet. Die Menge an multifunktionellem Mittel, die erforderlich ist, um der Aufnahme von Biociden durch Kontaktlinsen vorzubeugen, wird als „eine Menge, um die Aufnahme von Biociden zu verhindern“ bezeichnet. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden normalerweise ein oder mehrere multifunktionelle Mittel in einer Konzentration im Bereich von 0,001 bis ungefähr 1 Prozent Gewicht/Volumen (G/V%) enthalten, bevorzugt ungefähr 0,05 bis 0,5 G/V% und mehr bevorzugt zwischen 0,1 bis 0,2 G/V%.

**[0018]** Die multifunktionellen Mittel der vorliegenden Erfindung können auch kombiniert werden mit anderen Komponenten, die üblicherweise in Produkten zur Behandlung von Kontaktlinsen eingesetzt werden, wie Modifikatoren von Fließigenschaften, Enzyme, antimikrobielle Mittel, Tenside, chelatbildende Mittel oder Kombinationen davon.

**[0019]** Die bevorzugten Tenside schließen anionische Tenside, wie RLM 100, oder nichtionische Tenside, wie Poloxamine und Poloxamere ein. Darüber hinaus können verschiedene Puffersubstanzen wie Natriumborat, Borsäure, Natriumcitrat, Zitronensäure, Natriumbicarbonat, Phosphatpuffer und Kombinationen davon zugegeben werden.

**[0020]** Der pH-Wert der Lösungen soll bevorzugt etwa 7,0 bis 8,0 sein. Obwohl Natriumhydroxid verwendet werden kann, um den pH-Wert der Formulierung zu erhöhen, können auch andere Basen wie 2-Amino-2-methyl-1-propanol („AMP“), Triethanolamin, 2-Aminobutanol, und Tris(hydroxymethyl)aminomethan eingesetzt werden. Wie von Fachleuten anerkannt, sind mizellare und andere oberflächenaktive Eigenschaften ionischer Tenside von unterschiedlichen Faktoren, wie vom Grad der Bindung des Gegenions abhängig, und somit kann die Art der Base wichtig sein. Eigenschaften des Gegenions wie Wertigkeit, Polarisierbarkeit und Hydrophobie sind Faktoren, die in Betrachtung gezogen werden müssen bei der Auswahl von Basen, um den pH-Wert von Tensiden auf physiologische Bedingungen einzustellen.

**[0021]** Die ophthalmischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können ein oder mehrere ophthalmisch annehmbare antimikrobielle Mittel in einer Menge enthalten, um mikrobieller Kontamination der Zusammensetzungen vorzubeugen (hier bezeichnet als „in einer Menge, um wirksam zu konservieren“), oder in einer Menge, um Kontaktlinsen durch wesentliche Reduzierung der Anzahl lebensfähiger Mikroorganismen die auf den Linsen vorhanden sind, zu desinfizieren (nachstehend bezeichnet als „eine Menge, die wirksam ist, um zu desinfizieren“).

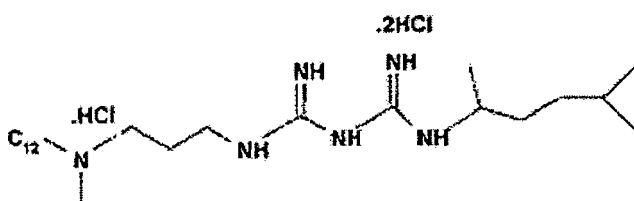
**[0022]** Der Grad an antimikrobieller Aktivität, der notwendig ist, um ophthalmische Zusammensetzungen vor mikrobieller Kontamination zu schützen oder Kontaktlinsen zu desinfizieren, ist dem Fachmann wohlbekannt und beruht sowohl auf persönlichen Erfahrungen als auch auf offiziellen, veröffentlichten Standards, wie zum Beispiel jenen, die in der Pharmacopöe der Vereinigten Staaten („USP“) und ähnlichen Publikationen anderer

Staaten dargelegt sind.

**[0023]** Die Erfindung ist nicht beschränkt bezüglich der Arten an antimikrobiellen Mitteln, die verwendet werden können. Die bevorzugten Biocide schließen ein: Chlorhexidin, Polyhexamethylenbiguanidpolymere („PHMB“), Polyquaternium-1, und Aminobiguanide, die in der gleichzeitig schwebenden U.S. Patentanmeldung, Aktenzeichen 09/581.952 und der dazugehörigen Internationalen (PCT) Veröffentlichung Nr. WO99/32158 beschrieben werden, deren gesamter Inhalt hiermit in die vorliegende Beschreibung durch Bezugnahme mit eingeschlossen wird.

**[0024]** Amidoamine und Aminoalkohole können auch verwendet werden, um die antimikrobielle Aktivität der hier beschriebenen Zusammensetzungen zu steigern. Die bevorzugten Amidoamine sind Myristamidopropyl-dimethylamin („MAPDA“) und ähnliche Verbindungen die in U.S. Patent Nr. 5.631.005 (Dassanayake, et al.) beschrieben werden. Die bevorzugten Aminoalkohole sind 2-Amino-2-methyl-1-propanol („AMP“) und weitere Aminoalkohole die in U.S. Patent Nr. 6.319.464 beschrieben werden. Der gesamte Inhalt der Patente '005 und '464 wird hiermit in die vorliegenden Beschreibung durch Bezugnahme eingeschlossen.

**[0025]** Das am meisten bevorzugte Aminobiguanid ist in der U.S. Patentanmeldung Aktenzeichen Nr. 09/581.952 als „Verbindung Nummer 1“ bezeichnet. Diese Verbindung weist folgende Struktur auf:



**[0026]** Sie wird nachstehend mittels der Codenummer „AL-8496“ bezeichnet.

**[0027]** Die am meisten bevorzugten antimikrobiellen Mittel zur Verwendung in Mehrzwecklösungen zur Behandlung von Kontaktlinsen sind Polyquaternium-1 und MAPDA.

**[0028]** Die ophthalmischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden im Allgemeinen als sterile wässrige Lösungen formuliert. Die Zusammensetzungen müssen derart formuliert sein, dass sie mit ophthalmischen Geweben und Kontaktlinsenmaterialien kompatibel sind. Die Zusammensetzungen haben im Allgemeinen eine Osmolalität von ungefähr 200 bis ungefähr 400 Milliosmol/Kilogramm Wasser („mOsm/kg“) und einen physiologisch verträglichen pH-Wert.

**[0029]** Die Entfernung von Proteinen von Oberflächen wurde bisher mit verschiedenen chemischen Zusammensetzungen durchgeführt (z.B. Tenside, Chelatbildner und Enzyme). Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, geht man davon aus, dass die überragende Reinigungswirkung der hier beschriebenen multifunktionellen anionischen Tenside das Ergebnis einer Kombination von selbstchelatbildenden und hydrophoben Eigenschaften ist.

**[0030]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung und die Fähigkeit dieser Zusammensetzungen Kontaktlinsen zu reinigen, werden in den folgenden Beispielen weiter erläutert.

#### Beispiel 1

**[0031]** Die in nachstehender Tabelle 1 gezeigten Formulierungen wurden untersucht, um die Fähigkeit der oben beschriebenen multifunktionellen Tenside Proteinablagerungen (d.h. Lysozym) von Gruppe IV Linsen zu entfernen, zu evaluieren. Die Reinigungsleistung wurde mit herkömmlichen Reinigungsmitteln verglichen. Die Testverfahren sind nachstehend beschrieben und die Reinigungsergebnisse sind am Ende von Tabelle 1 angegeben.

#### Materialien/Methoden

**[0032]** Die Materialien und Methoden, die zur Evaluierung verwendet wurden, waren wie folgt:

Phosphatgepufferte Kochsalzlösung („PBS“)

**[0033]** Die Materialien und Methoden, die zur Evaluierung verwendet wurden, waren wie folgt: 1,311 g Natri-

umdihydrogenphosphat (Monohydrat), 5,74 g Dinatriumhydrogenphosphat (wasserfrei), und 9,0 g Natriumchlorid wurden in deionisiertem Wasser gelöst und mit deionisiertem Wasser auf das Volumen von 1000 ml gebracht, nachdem die gelösten Stoffe vollständig gelöst und (falls erforderlich) der pH-Wert eingestellt worden war. Die Endkonzentrationen an Natriumphosphat und Natriumchlorid waren 0,05 M beziehungsweise 0,9 %G/V. Der endgültige pH-Wert war 7,4.

#### Lysozymlösung

**[0034]** Eine 1,0 mg/ml Lysozymlösung wurde durch Lösen von 500 mg Lysozym in 500 ml phosphatgepufferter Kochsalzlösung hergestellt.

#### Linsenextraktionslösung (ACN/TFA)

**[0035]** Eine Linsenextraktionslösung wurde durch Mischen von 1,0 ml Trifluoressigsäure mit 500 ml Acetonitril und 500 ml deionisiertem Wasser hergestellt. Der pH-Wert der Lösung lag zwischen 1,5 und 2,0.

#### Linsenablagerungsverfahren (Modell für physiologische Ablagerung)

**[0036]** Jede Linse wurde in einer Wheaton Glasampulle in 5 ml Lysozymlösung eingetaucht. Die Ampullen wurden mit einem Plastikschnappverschluss verschlossen und in einem Wasserbad mit konstanter Temperatur bei 37°C 24 Stunden inkubiert. Nach der Inkubation wurde die Linse mit Ablagerungen aus der Ampulle genommen und gespült durch Tauchen in drei aufeinander folgende Becher, die 50 ml deionisiertes Wasser enthielten, um jeglichen Überschuss der Ablagerungslösung zu entfernen. Die Linse wurde dann vorsichtig mit einem Labortuch (Kaydry EX-L, von Kimberly-Clark) abgetupft. Diese Linsen wurden als verschmutzte Linsen benutzt, um die Reinigungswirksamkeit der Testlösungen zu evaluieren.

#### Linsenablagerungsverfahren (Physiologisches/Thermisches Kombinationsmodell)

**[0037]** Die Linse wurde in eine Wheaton Glasampulle eingetaucht, die 5 ml UNISOL<sup>®</sup>4 Kochsalzlösung enthielt. Die Ampulle wurde verschlossen mit einem Plastikschnappverschluss und mit einer Metallklammer gesichert, um zu verhindern, dass die Kappe während der Wärmebehandlung aufsprang. Die Ampulle wurde dann in einem professionellen Kontaktlinsendesinfektionsgerät bei 90°C 15 Minuten lang erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Linse aus der Ampulle genommen und einmal durch Tauchen in 50 ml frische U-NISOL<sup>®</sup>4 Lösung gespült und vorsichtig mit einem Labortuch (Kaydry EX-L) abgetupft. Diese Linsen wurden als verschmutzte Linsen des physiologisch/thermischen Kombinationsmodells eingesetzt, um die Reinigungswirksamkeit zu evaluieren.

#### Reinigungsverfahren

**[0038]** Jede verschmutzte Linse wurde mit 5 ml Testlösung in einer Szintillationsampulle bei Raumtemperatur 12 Stunden eingeweicht und geschüttelt. Nach der Einweichzeit wurden die Linsen aus ihren jeweiligen Versuchslösungen genommen und durch Tauchen in drei aufeinander folgende Becher, die jeweils 20 ml UNISOL<sup>®</sup>4 Lösung enthielten, gespült. Bei der Reinigung wurde kein mechanisches Reiben angewandt. Die sauberen Linsen wurden dann der nachstehend beschriebenen Extraktionsprozedur unterzogen und die Menge an Lysozym in den Einweichlösungen mit einem Fluoreszenz-Spektrophotometer bestimmt.

#### Extraktion und Bestimmung des Lysozymextraktes

**[0039]** Die sauberen Linsen wurden mit 5 ml der ACN/TFA Extraktionslösung in einem Szintillationsglasfläschchen mit Schraubdeckel extrahiert. Die Extraktion wurde durch Schütteln der Glasfläschchen mit einem Rotationsschüttler (Red Rotor) bei Raumtemperatur über mindestens zwei Stunden (gewöhnlich über Nacht) durchgeführt.

#### Bestimmung des Lysozyms

**[0040]** Eine quantitative Bestimmung der Menge an Lysozym in der Linsenextraktionslösung und den Linsen-einweichlösungen wurde mit einem Fluoreszenz-Spektrophotometer durchgeführt, das mit einem automatischen Probennehmer und einem Computer gekoppelt war. Die Intensität der Fluoreszenz eines 2 ml Aliquots von jeder Probenlösung wurde gemessen durch Einstellen der Anregungs-/Emissionswellenlänge auf 280 nm/346 nm mit Anregungs-/Emissionsspaltbreiten von 2,5 nm beziehungsweise 10 nm, die Empfindlichkeit des

Photomultipliers war auf 950 Volt eingestellt.

**[0041]** Eine Lysozymstandardkurve wurde erstellt, durch Verdünnen der Lysozym-Stammlösung auf Konzentrationen von 0 bis 60 µg/ml, entweder mit ACN/TFA-Lösung oder OPTI-FREE® Spül-, Desinfektions- und Aufbewahrungslösung (Alcon Laboratories, Inc.) und Bestimmen der Intensität der Fluoreszenz mit den gleichen Einstellungen der Messvorrichtung, die für die Linsenextraktions- und die Linseneinweichlösungen verwendet wurden. Die Lysozymkonzentrationen für alle Proben wurden mit Hilfe der Steigung aus der linearen Lysozymstandardkurve berechnet.

#### Reinigungswirksamkeit

**[0042]** Die prozentuale Reinigungswirkung der Testlösungen wurde berechnet, indem die Lysozymmenge in der Einweichlösung durch die Summe der in der Linsenextraktionslösung und der Einweichlösung vorhandenen Mengen geteilt wurde, und der resultierende Quotient mit 100 multipliziert wurde.

**[0043]** Die Reinigungswirkung der nachstehend in Tabelle 1 beschriebenen Formulierungen, wurde auf Grund der oben beschriebenen Methoden bewertet. Tabelle 1 zeigt die Reinigungswirkungsergebnisse bei Verwendung eines Sorbit/Borsäure/Natriumchlorid-Puffer-Mediums. Die Reinigungswirkung eines Kontrollmediums (Formulierung E) lag bei 14,3%, wohingegen die Reinigungswirkung von Lösungen, die den multifunktionellen Wirkstoff enthielten, der hier beschrieben wird, zwischen 39,4% und 67,1% lag.

Tabelle 1

#### Beweis der Reinigungswirkung

Komponente	Konzentration (% G/V)				
	A	B	C	D*	E
Polyquaternium-1	-	-	0,0011%	-	0,0011%
REW AM2C	-	-	-	0,5	-
LED3A	0,1	0,2	0,5	-	-
Sorbit	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Borsäure	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Natriumchlorid	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Wasser	auf 100%	auf 100%	auf 100%	auf 100%	auf 100%
Osmolalität (mOsm kg <sup>-1</sup> )	-	-	275	-	-
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
% Reinigungswirkung	39,4 +/- 0,7	67,1 +/- 1,5	66,4 +/- 2,2	52,3 +/- 0,7	14,3 +/- 0,4

\* Vergleichsbeispiel

#### Beispiel 2

**[0044]** Eine zweite in vitro Reinigungsstudie wurde durchgeführt, um die Reinigungswirkung der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindungen weiter zu evaluieren. Die Testverfahren waren identisch mit den in Beispiel 1 beschriebenen. Die nachstehende Tabelle 2 zeigt die Formulierungen, die evaluiert wurden und die erzielten Resultate:

Tabelle 2

Vergleichs-Reinigungsformulierungen und Puffermediumkontrollen.

Komponente	Konzentration (%G/V)						
	A	B	C	D	E	F	G
Laryliminodiacetat	-	-	0,2	-	-	-	-
Laurylglutamat	-	-	-	0,2	0,5	-	-
REW AM2C	-	-	-	-	-	-	0,5
REW AMC	-	-	-	-	-	0,5	-
Sorbit	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Borsäure	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Natriumchlorid	0,32	0,32	0,32	0,32	0,3	0,32	0,32
Dinatrium EDTA	-	0,2	-	-	-	-	-
Wasser	auf 100%	auf 100%	auf 100%	auf 100%	auf 100%	auf 100%	auf 100%
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
% Reinigungswirkung	7,6 +/- 0,1	19,4 +/- 0,9	30,3 +/- 1,8	28,4 +/- 1,0	77,2 +/- 2,2	15,4 +/- 0,6	52,3 +/- 0,7

**[0045]** Formulierung A wurde als Kontrolllösung verwendet. Sie enthielt das Sorbit/Borsäure/Natriumchlorid-medium das in allen getesteten Zusammensetzungen verwendet wurde, aber ohne ein Reinigungsmittel. Die prozentuale Reinigungswirkung („% RW“) der Formulierung A war 7,6%. Formulierung B wurde als zweite Kontrolllösung verwendet. Sie war identisch mit Formulierung A, mit Ausnahme der Zugabe von EDTA in einer Konzentration von 0,2% G/V.

**[0046]** EDTA wird häufig in Pflegeprodukten für Kontaktlinsen verwendet. Das multifunktionelle Tensid LED3A ist EDTA ähnlich, mit Ausnahme der Substitution der Essigsäuregruppe durch eine Acylgruppe (d.h. eine C<sub>12</sub>-Kette im Fall von LED3A). Ein Vergleich der Ergebnisse, die mit der EDTA-Lösung erhalten wurden (d.h. Formulierung B) mit den Ergebnissen, die mit den LED3A-Lösungen erhalten wurden (siehe Tabelle 1 – Formulierungen A und B) zeigt, dass die Reinigungswirkung bei Verwendung von EDTA in einer Konzentration von 0,2% bei 19,4% lag, während die Reinigungswirkungen der LED3A-Lösungen in Konzentrationen von 0,1 und 0,2% bei 39,4% beziehungsweise 67,1% lagen.

## Beispiel 3

**[0047]** Durchgeführt wurde auch eine in vitro Reinigungsstudie um die Reinigungswirkung von Zusammensetzungen, in denen das multifunktionelle Tensid LED3A mit Natriumcitrat kombiniert war, in Abwesenheit von Natriumchlorid, zu evaluieren. Die getesteten Formulierungen und die Reinigungsdaten sind in nachstehender Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3

Komponente	Konzentration(% w/v)				
	9819-44C	9819-44D	9819-44E	9819-44G	Kontrollmedium
LED3A	0,03%	0,075	0,1	0,2	-
Sorbit	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
Natriumborat	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Natriumcitrat	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
Propylenglykol	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Dinatrium-EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Wasser	auf 100%	auf 100%	auf 100%	auf 100%	auf 100%
pH	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
% Reinigungswirkung	29,5	47,5	56,0	60,2	22

**[0048]** Die Daten in Tabelle 3 zeigen die Dosis-Wirkung der Zugabe von LED3A zu einem boratgepufferten Medium das 0,6% Natriumcitrat enthält. Das Medium, das Citrat ohne LED3A enthält hat eine Reinigungswirkung von 22%. Die Zugabe von LED3A in Konzentrationen von 0,03 bzw. 0,075% erhöhte die Reinigungswirkung der Formulierungen auf 29,5%, beziehungsweise 47,5%. Eine Erhöhung der Konzentration des LED3A auf 0,1% und 0,2% steigerte die Reinigungsleistung auf 56,0, beziehungsweise 60,2%.

#### Beispiel 4

**[0049]** Durchgeführt wurde auch eine in vitro Reinigungsstudie, um die Reinigungswirkung der bevorzugten multifunktionellen ED3A-Tenside mit C9- und C10-Alkylkettenlängen (d.h. C10-ED3A und C9-ED3A) zu evaluieren. Die Oberflächenspannungen und Reinigungswirkungen von Lösungen, welche die Mittel enthalten wurden gemäß der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren evaluiert. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 4 dargelegt:

Tabelle 4

Chemische Formulierung (% G/V)	Konzentration (% G/V)		
	A	B	C
AL-8496	0,0004	0,0004	0,0004
C9-ED3A	-	-	0,2
C10-ED3A	-	0,2	-
Sorbit	0,4	0,4	0,4
Natriumborat	0,2	0,2	0,2
Natriumcitrat	0,6	0,6	0,6
Propylenglykol	1,0	1,0	1,0
Dinatrium-EDTA	0,05	0,05	0,05
gereinigtes Wasser	QS	QS	QS
pH	7,8	7,8	7,8
% Reinigungswirkung	20,8	40,1	39,8
Oberflächenspannung ( $\text{mNm}^{-1}$ )	-	53,3	60,8

\* als Base

**[0050]** Die Ergebnisse zeigen, dass die Lösungen, welche die multifunktionellen Tenside C9-ED3A (d.h. Formulierung C) und C10-ED3A (d.h. Formulierung B) enthalten, eine wesentlich höhere Reinigungswirkung aufweisen als die Kontrolllösung (d.h. Formulierung A).

#### Beispiel 5

**[0051]** Die in nachstehender Tabelle 5 beschriebenen Formulierungen stellen Beispiele der Verwendung von multifunktionellen Tensiden dar, wie die Verwendung von C9-ED3A und C10-ED3A in Lösungen, die den antimikrobiellen Mittel Polyquad® (Polyquaternium-1) enthalten. Es wurde festgestellt, dass die antimikrobielle Aktivität von Polyquaternium-1 durch die in der vorliegenden Erfindung verwendeten multifunktionellen Tenside nicht beeinträchtigt wurde.

Tabelle 5

		Konzentration(% G/V)					
Komponente		9979-74A	9979-74B	9979-74C	9979-74D	9979-74E	9979-74F
Polyquaternium-1		0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
Gehalt (ppm)		1,9	2,4000	1,8	1,8	1,8	2,3000
Poloxamin 1304		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Propylenglykol		1,0	0,8	1,0	0,6	1,0	0,8
Natriumchlorid			0,3		0,3		0,3
Sorbit		0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Natriumborat		0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
C9-ED3A				0,2	0,2		
C10-ED3A						0,1	0,1
pH		7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
Mikroorganismus	Zeit (h)						
<i>C. albicans</i>	6	2,3	1,7	2,4	1,5	2,2	1,4
	24	3,2	2,4	2,8	1,8	2,8	1,9
<i>S. marcescens</i>	6	<u>6,1*</u>	3,6	5,4	4,4	5,4	4,9
	24	<u>6,1</u>	<u>6,1</u>	<u>6,1</u>	<u>5,4</u>	<u>6,1</u>	<u>6,1</u>
<i>S. aureus</i>	6	<u>5,9</u>	4,1	4,5	4,7	4,3	3,1
	24	<u>5,9</u>	<u>5,9</u>	<u>5,9</u>	<u>5,9</u>	<u>4,3</u>	<u>5,9</u>

\* Unterstrichene Zahl weist darauf hin, dass keine Überlebenden gefunden wurden (< 10 CFU/ml)

#### Beispiel 6

Reduzierung der AL-8496 Ablagerung auf der Linse durch Verwendung von C9-ED3A

**[0052]** Nachstehende Tabelle 6 zeigt, dass die Aufnahme auf der Linse nach zwei Zyklen mit 4 ppm AL-8496 bei Verwendung von C9-ED3A verringert werden kann. Die Kontrolllösungen (d.h. 9979-65H und 9979-65I) ergaben Linsenablagerungen von 17,4 µg/Linse beziehungsweise 14,0 µg/Linse. Erhöhung der C9-ED3A Konzentration von 0,1% auf 0,2% führte zu signifikanter Reduzierung der Linsenablagerungen im Vergleich zu diesen Kontrollen.

Tabelle 6

Komponente	Konzentration (% G/V)			
	9979-65B	9979-65C	9979-65D	9979-65H
AL-8496*	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
Analyse	3,8	3,9	3,9	3,9
C9-ED3A	0,1	0,15	0,2	-
Borsäure	-	-	-	-
Propylenglykol	1,0	1,0	1,0	1,0
Natriumcitrat	0,6	0,6	0,6	0,6
Sorbit	0,4	0,4	0,4	0,4
Natriumborat	0,2	0,2	0,2	0,2
Poloxamin 1304	0,05	0,05	0,05	0,05
Dinatrium EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05
gereinigtes Wasser	QS	QS	QS	QS
pH	7,8	7,8	7,8	7,8
Ablagerung (Acuvue: 2 Zyklen) µg/Linse	13,4	11,2	10,4	17,4

\* als Base

#### Beispiel 7

Reduzierung der AL-8496 Ablagerung auf der Linse durch Verwendung von C10-ED3A

**[0053]** Nachstehende Tabelle 7 zeigt, dass die Aufnahme auf der Linse nach zwei Zyklen mit 4 ppm AL-8496 bei Verwendung des multifunktionellen Tensids C10-ED3A verringert werden kann. Die Kontrolllösungen (d.h. 9979-65G und 9979-65H) ergaben Linsenablagerungen von 13,8 µg/Linse beziehungsweise 13,2 µg/Linse. Erhöhung der C10-ED3A Konzentration von 0,05% auf 0,1% führte zu signifikanter Reduzierung der Linsenablagerungen im Vergleich zu diesen Kontrollen.

Tabelle 7

Komponente	Konzentration (% G/V)			
	9979-67A	9979-67B	9979-67C	9979-67G
AL-8496*	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
C10-ED3A	0,05	0,075	0,1	-
Propylenglykol	1,0	1,0	1,0	1,0
Natriumcitrat	0,6	0,6	0,6	0,6
Sorbit	0,4	0,4	0,4	0,4
Natriumborat	0,2	0,2	0,2	0,2
Poloxamin 1304	0,05	0,05	0,05	0,05
Dinatrium EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05
gereinigtes Wasser	QS	QS	QS	QS
pH	7,8	7,8	7,8	7,8
Ablagerung (Acuvue: 2 Zyklen) µg/Linse	9,4	7,8	7,0	13,8

\* als Base

#### Beispiel 8

**[0054]** Die in nachstehender Tabelle 8 dargestellte Formulierung ist ein weiteres Beispiel für eine bevorzugte Mehrzwecklösung für Reinigung, Spülung, Desinfektion und Aufbewahrung von Kontaktlinsen:

Tabelle 8

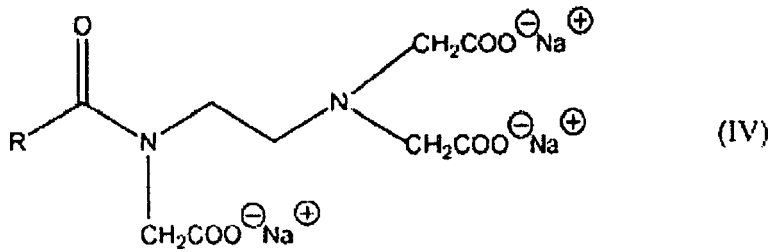
Komponente	Konzentration (% G/V)
Polyquaternium-1	0,001
MAPDA	0,0005
C9-ED3A	0,1
Sorbit	1,2
Borsäure	0,6
Natriumcitrat	0,65
Natriumchlorid	0,1
Poloxamin 1304	0,1
EDTA	0,05
AMP (95%)	0,45
gereinigtes Wasser	QS
pH	7,8

**[0055]** Die oben beschriebene Lösung kann wie folgt hergestellt werden:

1. In einem Mischbehälter geeigneter Größe werden die folgenden Inhaltsstoffe in den Mischbehälter gegeben und anschließend unter Rühren durch Zugabe von 80% an gereinigtem Wasser auf das endgültige Ansatzvolumen gebracht.
  - a. Poloxamin 1304
  - b. Sorbit
  - c. Natriumborat
  - d. Borsäure
  - e. Natriumcitrat
  - f. C9-ED3A
  - g. Natriumchlorid
  - h. AMP (95%)
2. Mindestens 10 Minuten wird weiter gerührt, bis sich das C9-ED3A gelöst hat.
3. Die korrekte Menge an Polyquaternium-1 und MAPDA Stammlösung wird pipettiert. Mit gereinigtem Wasser wird auf 90% des Endvolumens eingestellt.
4. Überprüfen des pH-Werts und falls notwendig den pH auf  $7,80 \pm 0,05$  entweder mit 6n Salzsäure oder 6n Natronlauge einstellen und mischen (sollte nicht erforderlich sein). Protokollieren des pH-Werts.
5. Gereinigtes Wasser zugeben, um den Ansatz auf 100% des Volumens zu bringen und mischen.

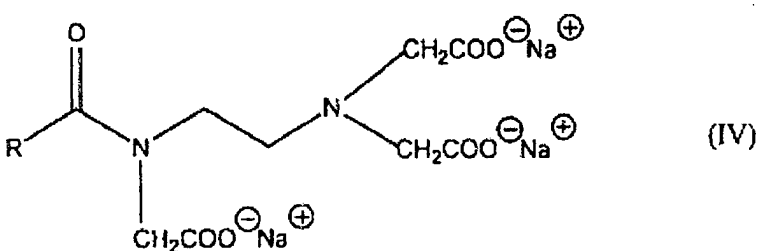
#### Patentansprüche

1. Sterile wässrige ophthalmische Zusammensetzung zum Reinigen von Kontaktlinsen enthaltend eine wirksame Menge eines anionischen Tensids ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethylendiamintriacetaten der folgenden Formel:



worin R eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, die insgesamt 8 bis 18 Kohlenstoffatome enthält.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin R C9- oder C10-Alkyl ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das Ethylendiamintriacetat LED3A enthält.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, die weiterhin ein ophthalmisch annehmbares antimikrobielles Mittel in einer Menge enthält, das wirksam ist, um eine mikrobielle Kontamination der Zusammensetzung zu verhindern.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei das antimikrobielle Mittel Polyquaternium-1 enthält.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei das antimikrobielle Mittel weiterhin Myristamidopropyl-dimethylamin enthält.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei das antimikrobielle Mittel ein Polyhexamethylenbiguanidpolymer enthält.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, die weiterhin ein nichtionisches Tensid enthält.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, wobei das nichtionische Tensid ein Poloxamintensid ist.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Zusammensetzung das anionische Tensid in einer Konzentration von 0,001 bis 1% G/V enthält.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei die Zusammensetzung das anionische Tensid in einer Konzentration von 0,05 bis 0,5% G/V enthält.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei die Zusammensetzung das anionische Tensid in einer Konzentration von 0,1 bis 0,2% G/V enthält.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei die Zusammensetzung eine Osmolalität von 200 bis 400 mOsm/kg hat.
14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, die einen Puffer enthält und wobei der pH-Wert der Zusammensetzung 7,0 bis 8,0 ist.
15. Verwendung eines anionischen Tensids ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethylendiamintriacetaten der folgenden Formel



worin R eine gerade oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, die insgesamt 8 bis 18 Kohlenstoffatome enthält, um Kontaktlinsen zu reinigen.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei R C9- oder C10-Alkyl ist.
17. Verwendung nach Anspruch 15, wobei das Ethylendiamintriacetat LED3A enthält.
18. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei das anionische Tensid mit einem nichtionischen Tensid kombiniert ist.
19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei das nichtionische Tensid Poloxamin ist.
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei das anionische Tensid weiterhin dazu dient, die Benetzbarkeit der Kontaktlinsen zu verbessern.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen