(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 940976 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 940976

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
G02C 7/04
G02C 13/00
A61L 2/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.03.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.03.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.09.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

02.03.1993 US 25018

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Johnson & Johnson Vision Products Inc.,** 4500 Salisbury Road, Suite 300, Jacksonville, FL 32216, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Vanderlaan, Douglas G.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Brown-Skrobot, Susan K.,** Hamilton Square, NJ 08619, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Schultz, Clyde L.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Antitoksiinia sisältävä oftalminen linssi

Oftalmisk lins som innehåller antitoxin

L 4

Antitoksiinia sisältävä oftalminen linssi

Keksinnön tausta

Tämä keksintö koskee oftalmista linssiä, jonka parannetut ominaisuudet sopivat erityisesti pitkitetyn käytön sovellutuksiin. Yksityiskohtaisemmin sanottuna se koskee oftalmista linssiä, joka sisältää yhdisteen, joka pystyy estämään tai vähentämään bakteeriperäisten toksiinien vapautumista silmään.

Oftalmisen linssin teknologiassa on tapahtunut suuri muutos viimeisen vuosikymmenen aikana, ja tämän teknologian parannukset ovat johtaneet muutoksiin tavassa, jolla potilas voi käyttää oftalmisia linssejä. Teknologian edistyttyä on nyt mahdollista käyttää oftalmisia linssejä pitkitettyjä ajanjaksoja, jopa nukkuessa. Näin on tapahtunut, koska nämä linssit, erityisesti piilolinssit, ovat muuttuneet sopivammiksi herkälle silmäkudokselle. Sen seurauksena potilaan mukavuus on kasvanut siihen pisteeseen, jossa potilas voi käyttää linssiä pitkitettyjä aikoja tuntematta huomattavaa epämukavuutta. Piilolinssityyppi, joka läheisimmin liittyy pitkitetyn käytön sovellutuksiin, on pehmeä hydrogeelilinssi, joka sisältää hydrofiilistä polymeeriä, joka on turvotettu huomattavalla määrällä vettä.

Valitettavasti oftalmisten linssien pitkitetty käyttö ei ole ollut ongelmatonta. On esimerkiksi raportoitu sarveiskalvon bakteeritulehduksia. Kun pieni vaurio on kohdistunut sarveiskalvon ulkopintaan (epithelium), bakteeri voi mennä sarveiskalvon sisään ja lopuksi haavoittaa sitä (haavainen sarveiskalvontulehdus), tilanne, joka huonosti hoidettuna voi aiheuttaa sarveiskalvossa näkökykyä uhkaavan vaurion.

Vaikka on yritetty tehdä piilolinssejä, jotka voivat yleensä torjua bakteeri-infektiot, vähän on tehty sellaisen linssin suunnittelemiseksi, joka voi estää haavaista sarveiskalvontulehdusta aiheuttavaa toksiinien vapautu-

mista tai vähentää sitä. Yleinen lähestymistapa on ollut linssin kyllästäminen laajavaikutteisilla antimikrobisilla aineilla. Meslard et al. (Polym. Prepr. Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem. 30 (1989) 488 - 489) kuvaavat indometasiinin, anti-inflammatorisen aineen, reversiibelin kemiallisen immobilisaation oftalmiseen hydrogeeliin. Silmässä lääke irtoaa hydrolyyttisesti ja vapautuu linssistä. Schwartz et al. (Am. J. Opthalmol., 109, 701 - 704) kuvaavat kollageenista muodostettujen piilolinssien, jotka vapauttavat antifungaalista ainetta, amfoterisiini B:tä, käyttöä kanin silmissä. US-patenttihakemusjulkaisussa 4 931 279 kuvataan ioninvaihtohartsin avulla tehty linssi ja lääkeaineen, kuten pilokarpiinin, joka on antiglaukomaaine, vapautumista silmään. Lopuksi, laajemmassa merkityksessä EP-hakemusjulkaisu 219 207 kuvaa hydrofiilisten polymeerien käyttöä lääkeaineiden vapauttajina. Tällaisesta hydrofobisesta polymeeristä on mahdollista tehdä oftalmisia linssejä.

Tunnettujen tekniikoiden yrityksillä minimoida ja eliminoida tauteja, jotka liittyvät oftalmisten linssien pitkitettyyn käyttöön, on kaikilla huomattavia haittoja. Vaikka laajavaikutteisten antimikrobisten aineiden käyttö saattaa torjua ei-toivottuja bakteereja, se myös todennäköisesti tappaa silmässä olevan kyynelnesteen normaalin bioottisen ympäristön. "Hyvien" bakteerien poistaminen voi itsessään aiheuttaa ei-toivottuja sivuvaikutuksia, mikä on seurausta silmän oman immuunipuolustusjärjestelmän tuhoutumisesta. Lisäksi suuren mittakaavan bakteerituho silmässä saattaa johtaa päinvastaisiin reaktioihin bakteerien lyysiin liittyvän toksiinien vapautumisen johdosta.

Toinen lähestymistapa sarveiskalvontulehdusten vahingollisten vaikutusten estämiseksi on kuvattu US-patenttihakemusjulkaisussa 4 485 029. Tämä patenttihakemusjulkaisu kuvaa glyseryylimonolauraattivesiliuoksen käytettäväksi piilolinssien puhdistus-, desinfiointi- ja säilöntä-

järjestelmänä. Niin kauan kuin tämä linssi on tässä liuoksessa se voi suojella linssiä pitemmän ajan kuin muuten olisi mahdollista, tämä tekniikka ei estä tai vähennä bakteeritoksiinien vapautumista, kun linssi käyttäjän silmässä joutuu alttiiksi tälläisille toksiineille. Tämä siksi, että epähuomiossa glyseryylimonolauraatin määrä, joka absorboituu linssiin tai linssille, on riittämätön estämään tai vähentämään bakteeritoksiinien vapautumista.

Tunnettujen tekniikoiden puutosten valossa olisi edullista kehittää oftalminen linssi, joka voi linssin jouduttua alttiiksi bakteereille estää tai vähentää bakteeritoksiinien muodostusta. Lisäksi olisi erityisen edullista, mikäli voitaisiin kehittää sellainen linssi, jolla on spesifistä aktiivisuutta bakteeriperäiseen sarveiskalvontulehdukseen liittyvien haavoja muodostavien toksiinien eliminoimiseksi.

Keksinnön yhteenveto

Keksintö on silmän ulkopinnalle asetettava oftalminen linssi. Linssi on kyllästetty tai sen pinta on päällystetty polyhydrisen alifaattisen alkoholin esterillä ja rasvahapolla. Esteriä on sellainen määrä, joka on riittävä estämään tai vähentämään bakteeritoksiinien vapautumista, kun linssi joutuu alttiiksi näille toksiineille. Esteri voidaan valita mistä tahansa seuraavasta ryhmästä:

a) polyhydrisen alifaattisen alkoholin ja rasvahapon monoesterit, jotka sisältävät 8 - 18 hiiliatomia ja jossa mainitulla monoesterillä on ainakin yksi hydroksyyliryhmä liittyneenä sen alifaattiseen alkoholitähteeseen, ja

b) polyhydrisen alifaattisen alkoholin ja rasvahapon diesterit, jotka sisältävät 8 - 18 hiiliatomia ja jossa kyseisellä diesterillä on ainakin yksi hydroksyyliryhmä liittyneenä sen alifaattiseen alkoholitähteeseen, ja

c) näiden monoesterien ja diesterien seokset.

Hämmästyttävää kyllä esterien inkorporoituminen oftalmiseen linssiin vähentää ja estää huomattavasti bakteeritoksiinien vapautumista, kun linssi joutuu alttiiksi näille toksiineille käyttäjän silmässä. Lisäksi rasvahappoesteri on edullisesti selektiivinen estäessään tai vähentäessään niiden bakteeritoksiinien vapautumista, jotka saattavat liittyä haavaiseen sarveiskalvontulehdukseen. Tällä tavoin tämän keksinnön mukaiset oftalmiset linssit voivat estää näiden toksiinien vahingollisia vaikutuksia oleellisesti vaikuttamatta kyynelnesteen normaaliin flooraan ja ilman laajavaikutteisista antibiooteista aiheutuvia muita mahdollisia sivuvaikutuksia.

Tämän keksinnön mukaisia oftalmisia linssejä voidaan käyttää mihin tahansa käyttötarkoitukseen, johon potilas käyttää oftalmista linssiä, mutta se on erityisen sopiva käytetäväksi pitkitettyjä ajanjaksoja, jopa silloin kun linssi jää silmään nukkuessa.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Määritelläksemme tätä keksintöä oftalminen linssi voi olla mikä tahansa linssi, joka on suunniteltu asetettavaksi silmän ulkopinnalle. Edullisesti oftalminen linssi on piilolinssi tai sarveiskalvon sidoslinssi. Edullisin linssi on piilolinssi, erityisesti pehmeä hydrogeelipiilolinssi. Pehmeä hydrogeelilinssi on linssi, jota yleisimmin käytetään pitkitetyn käytön sovellutuksissa.

Edullinen hydrogeelipiilolinssi on synteettinen polymeerilinssi. Edullisesti polymeeri, josta linssi tehdään on muodostettu polymerisoimalla monomeeri akryylihapon tai metakryylihapon hydroksiesterien luokasta. Edullinen monomeeri on hydroksietyylimetakrylaatti (HEMA). Ristireagoiva aine lisätään edullisesti monomeerikoostumukseen, josta polymeerinen linssi on peräisin, linssin mekaanisen kestävyyden ja siis sen käsittelyominaisuuksien edistämiseksi. Ristireagoivat aineet, joita voidaan käyt-

tää, ovat polyfunktionaalisia monomeereja, kuten etyleeniglykolidimetakrylaatti (EGDMA).

Linssi voidaan sorvaamalla leikata polymeerisestä linssikappaleesta tai se voidaan polymerisoida linssin muotoisessa muotissa, ilman inerttiä laimenninta tai sen kanssa. Kummassakin tapauksessa hydrogeelilinssi edullisesti turvotetaan vedessä siten, että linssin koostumus on ainakin 30-painoprosenttisesti vettä.

Esteri, jota käytetään oftalmisen linssin kyllästämiseksi tai sen pinnan päällystämiseksi, on monoesteri tai diesteri, jossa on ainakin yksi reagoimaton hydroksyyliryhmä, kun polyhydrisen alifaattisen alkoholin annetaan reagoida rasvahapon kanssa.

Rasvahapolla on edullisesti 8 - 18 hiiliatomia. Edellä mainittujen monoesterien ja diesterien rasvahappo-osa voi olla peräisin kapryyli-, kapriini-, lauriini-, myristiini-, palmitiini- ja steariinihapoista, jotka ovat tyydyttyneitä rasvahappoja, joiden ketjujen pituudet ovat C_8, C_{10}, C_{12}, C_{14}, C_{16} ja C_{18}, tässä järjestyksessä. Edellä mainittujen monoesterien ja diesterien rasvahappo-osa voi olla peräisin yhtä hyvin tyydyttymättömistä rasvahapoista, joiden hiiliketjun pituus on myös C_8 - C_{18}, joista tyydyttymättömistä rasvahapoista eräs esimerkki on oleiinihappo. Edullinen rasvahappo käytettäväksi esillä olevassa keksinnössä on lauriinihappo, tyydytetty rasvahappo, jonka kemiallinen kaava on $C_{11}H_{23}COOH$.

Käytettynä tässä spesifikaatiossa ja oheisissa patenttivaatimuksissa termillä "alifaattinen" on yleisesti orgaanisessa kemiassa käytetty merkitys ts. "alifaattinen" viittaa orgaanisiin yhdisteisiin, joille on tunnusomaista suora, tai haaroittunut, toisiaan seuraavien hiiliatomien ketjujärjestys.

Käytettynä tässä spesifikaatiossa ja oheisissa patenttivaatimuksissa termi "polyhydrinen" viittaa siihen, että kemiallisessa yhdisteessä on ainakin kaksi hydroksyy-

li(OH)ryhmää. Siten polyhydrinen alifaattinen alkoholi on sellainen, jossa on ainakin kaksi hydroksyyliryhmää ja jossa hiilirakenne on joko suora tai haaroittunut.

Polyhydriset alkoholit, jotka ovat sopivia muodostamaan monoestereitä ja/tai diestereitä esillä olevan keksinnön tarkoituksiin, ovat 1,2-etaanidioli, 1,2,3-propaanitrioli (glyseroli), 1,3-propaanidioli, 1,4-butaanidioli, 1,2,4-butaanitrioli ja vastaavat. Edullinen polyhydrinen alifaattinen alkoholi monoesterien ja diesterien muodostamiseksi käytettäväksi esillä olevassa keksinnössä on 1,2,3-propaanitrioli (yleisesti glyseroliksi kutsuttu), jonka kaava on $HOCH_2CH(OH)CH_2OH$.

Estereillä, jotka ovat erityisen edullisia esillä olevassa keksinnössä käytettäviksi, on ainakin yksi hydroksyyliryhmä alifaattiseen alkoholitähteeseen liittyneenä. Näin on ymmärrettävää, että 1,2-etaanidiolin monoesteriä ja yhtä edellä mainittua rasvahappoa saatetaan käyttää esillä olevassa keksinnössä, koska mainitulla esterillä, jonka yleinen kaava on

$$C_nH_{2n+1}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-CH_2-CH_2OH$$

on ainakin yksi hydroksyyliryhmä (ts. hydroksyyliryhmä aivan edellä esitetyn rakennekaavan oikeassa päässä) siinä esterin osassa, joka on peräisin alifaattisesta alkoholista, 1,2-etaanidiolista. Toisaalta on ymmärrettävää, että olisi epäedullista käyttää 1,2-etaanidiolin diesteriä ja erästä edellä mainituista rasvahapoista esillä olevassa keksinnössä, koska esterillä, jonka yleinen kaava on

$$C_nH_{2n+1}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-CH_2-CH_2O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-C_nH_{2n+1}$$

ei ole tuota yhtä hydroksyyliryhmää siinä osassa esteriä, joka on peräisin 1,2-etaanidiolista. Näillä diestereillä

ja muilla estereillä, joilla ei ole hydroksyyliryhmää alkoholitähteessään, ei ole havaittu olevan haluttua määrää antibakteriaalista aktiivisuutta.

Glyserolin ja erään mainitun rasvahapon monoesteriä käytetään edullisesti esillä olevassa keksinnössä, koska tällä esterillä on kaksi glyserolista peräisin olevaa hydroksyyliryhmää liittyneenä. Glyserolin ja erään mainitun rasvahapon diesteriä voidaan myös käyttää, koska tällä esterillä on yksi alifaattisesta alkoholista, glyserolista, peräisin oleva hydroksyyliryhmä liittyneenä. Tosiasiassa glyseryylimonolauraatin ja glyserolidilauraatin seoksia voidaan käyttää esillä olevassa keksinnössä.

Edullisia estereitä käytettäväksi esillä olevassa keksinnössä ovat glyseryylimonolauraatti (GML), glyseryylidilauraatti ja niiden seokset.

Erityisen edullinen on glyseryylimonolauraatti, jota Henkel Corporation myy tavaramerkillä "Monomuls 90 L-12". Tämä yhdiste sisältää noin 96 paino-% glyseryylimonolauraattia. Glyseryylimonolauraatti on FDA:n "Generally Recognized As Safe" (GRAS) -luetteloima yhdiste elintarvikkeessa emulgoivana aineena käytettäväksi.

Muita edullisia estereitä käytettäväksi esillä olevan keksinnön mukaisesti ovat C_3-alkanolien monolauraattijohdannaiset, kuten 2-hydroksyyli-1-propyylilauraatti ja 3-hydroksi-1-propyylilauraatti. C_3-alkanolien dilauraattijohdannaisten, kuten glyseroli-1,3-dilauraatin, glyseroli-1,2-dilauraatin, oletetaan myös vähentävän muodostuvien bakteeritoksiinien määrää. Etyleeniglykolijohdannaisten, kuten etyleeniglykolimonolauraatin sekä polyetyleeniglykolilautaattien, esim. dietyleeniglykolimonolauraatin ja trietyleeniglykolimonolauraatin oletetaan myös olevan aktiivisia. Tietyillä polymeereillä oletetaan myös olevan toksiineja vähentävää aktiivisuutta, esim. polyetyleeniglykoli(200MW)monolauraatilla, polyetyleeniglykoli(400 MW)monolauraatilla, polyetyleeniglykoli(1000 MW)monolau-

raatilla ja polypropyleeniglykolilauraateilla, kuten polypropyleeniglykolimonolauraatilla.

Muita tämän keksinnön mukaisia oftalmisia linssejä varten olevia rasvahappoestereitä, joiden uskotaan olevan aktiivisia bakteeritoksiineja vastaan, ovat: glyseryylimonokaprylaatti, glyseryylikapraatti, glyseryylimonokaprylaatin ja glyseryylikapraatin seos, glyseryylimonomyristaatti, glyseryylimonopalmitaatti, glyseryylimonostearaatti ja glyseryylimono-oleaatti.

Linssi voidaan kyllästää rasvahappoesterillä käyttäen konventionaalisia menetelmiä. Esimerkiksi linssi voidaan upottaa liuottimeen, joka turvottaa linssin ja liuottaa esterin. Edullisia liuottimia ovat haihtuvat, lyhytketjuisten alkoholien liuokset, esim. etanoli. Liuos on edullisesti laimea vesiliuos, jossa esterin pitoisuus on alueella noin 0,1 - 10 paino-%, mutta edullisesti noin 1 paino-%. Linssi jätetään alkoholin vesiliuokseen ajaksi, joka on riittävä esterin ja liuottimen tunkeutumiseksi linssiin ja linssin turvottamiseksi ja edelleen linssin tasapainottamiseksi. Tyypillisesti tämä ajanjakso voi kestää kahdesta kolmeen tuntiin. Sen jälkeen linssi poistetaan liuoksesta ja liuotin poistetaan yksinkertaisesti antamalla linssin kuivua ilmassa.

Vaihtoehtoisesti linssi voidaan kyllästää ravistamalla linssiä ainakin useita minuutteja suspensiossa, joka on veteen tai puskuroituun fysiologiseen suolaliuokseen liuennut esteri.

On myös mahdollista päällystää linssin pinta rasvahappoesterillä. Tämä saattaa olla erityisen edullista, kun linssi on kova linssi tai pehmeä hydrofobinen linssi. Näiden linssien ulkopintojen päällystäminen voidaan suorittaa käyttäen konventionaalisia menetelmiä, kuten suihkuttamista, kastamista tai telalla päällystämistä.

Rasvahappoesterin määrä, joka on tehokas bakteeritoksiinituotannon estämiseksi tai alentamiseksi, johtuu

lukuisista tekijöistä, kuten kohteena olevasta spesifisestä toksiinista ja olemassa olevan infektion laajuudesta, mikäli sellaista on. Tämä määrä voidaan helposti määrittää kokeellisesti. Useimmissa tapauksissa ja erityisesti, kun esterin halutaan estävän tai alentavan bakteeritoksiinituotantoa, joka saattaa aiheuttaa sarveiskalvontulehdukseen liittyvää haavautumista ja arpeutumista, linssiin imeytyneen tai sen pintaa päällystävän esterin määrän tulisi olla noin 0,05 - 5,0 % linssin painosta. Mikäli esterin määrä olisi alle noin 0,05 paino-%, haluttua bakteeritoksiinituotannon estämistä tai alenemista ei tapahtuisi. Jos esterin määrä olisi suurempi kuin noin 5,0 paino-%, rasvahappoesteri saattaa vaikuttaa linssin optisiin ominaisuuksiin tai esteri saattaa epäedullisesti kiteytyä silmään tai pakkaukseensa. Rasvahappoesterin määrä on edullisesti noin 0,5 - 1,0 paino-%.

Lukuisat muut suoritusmuodot kuuluvat esillä olevan keksinnön suojapiiriin ja tämän alan ammattimiehet saattavat helposti havaita ne. Seuraavat esimerkit on tarkoitettu vain valaisemaan esillä olevan keksinnön edullisia suoritusmuotoja eikä niitä ole tarkoitettu edustamaan kaikkia suoritusmuotoja, jotka kuuluvat oheisten patenttivaatimusten suojapiiriin.

Esimerkit

Näytteen valmistus

105 Acuvue^{R}-piilolinssit pannaan liuokseen, jossa on 1,0 grammaa glyseryylimonolauraattia (GML) sadassa grammassa reagenssiluokan etanolia. 16 tunnin liotuksen jälkeen linssit poistetaan puhdistuspuikolla ja asetetaan silikonikumialustalle kuivumaan 6 tunniksi. Kontrollilinssit kastetaan reagenssiluokan etanoliin, jossa ei ole GLM:ää, ja ne kuivataan samalla tavalla. Toiset kontrollilinssit tehtiin kastamalla ACUVUE-linssit isopropyylialkoholiin (IPA) ja kuivaamalla.

Esimerkki 1

Steriileissä kertakäyttöisissä sentrifuugiputkissa, jotka sisältävät 1,0 ml steriilillä proteiinilla rikastettua Brain Heart -infuusiolientä (BHI), oli joko käsittelemätön tai GLM:llä käsitelty piilolinssi tai ei piilolinssiä lainkaan (kontrolli). TSST-1:tä tuottavaa S. aureusta (FRI-1169) kasvatettiin 24 tuntia BHI-liemessä staattisissa olosuhteissa 37 °C:ssa, jona aikana 10^8 CFU:n ympit lisättiin kuhunkin vesikkeliin. Putkia inkuboitiin staattisissa olosuhteissa 37 °C:ssa. 24 tunnin kuluttua putkista analysoitiin sekä elävät solut että toksiinin muodostus. TSST-1-pitoisuudet määritettiin Enzyme Linked Immuno 25624 (ELISA) -menetelmällä, jonka ovat julkaisseet Resiser et al., Applied and Environmental Microbiology, joulukuu 1982, sivut 1349 - 1355, kun taas elävät solut laskettiin käyttämällä konventionaalisia kaatolevytekniikoita.

Tämän kokeen tulokset esitetään taulukossa 1. Tulokset osoittavat, että GML sisällytettynä piilolinsseihin vähensi tehokkaasti 99 % TSST-1-muodostusta.

Taulukko 1

GML-piilolinssien vaikutus S. Aureuksen endotoksiinituotantoon

Kuvaus	Elävien S. Aureus -solujen pitoisuus (Log_{10}CFU/ml)	TSST-1:n pitoisuus (ng/ml)	Väheneminen (%)
S. aureus 1169 (vain ymppi)	9,80	1,750,93	--
Kontrollilinssit	9,80	4,044,63	--
IPA-linssit	9,72	954,83	--
GML-linssit	8,71	< 10	99

Esimerkki 2

Steriileissä kertakäyttöisissä sentrifuugiputkissa, jotka sisältävät 1,0 ml steriiliä BHI-lientä, oli joko piilolinssi (käsittelemätön tai GLM:llä käsitelty) lisättynä alustaan tai ei piilolinssiä lainkaan (kontrolli) neljänä rinnakkaisena. 24 tunnin kasvatus eksotoksiini A:ta tuottavaa S. aureusta (FRI-100) ympättiin BHI-liemeen staattisissa pitoisuuksissa 37 °C:ssa, jona aikana 10^8 CFU:ta lisättiin kuhunkin vesikkeliin. Putkia inkuboitiin staattisissa olosuhteissa 37 °C:ssa. 24 tunnin kuluttua putkista analysoitiin sekä elävät solut että eksotoksiinin muodostus. Enterotoksiini A -pitoisuudet määritettiin ELISA-menetelmällä, kun taas elävät solut laskettiin käyttämällä konventionaalista kaatolevytekniikkaa.

Tulokset taulukossa 2 osoittavat 99 %:n alenemisen enterotoksiini A:n tuotannossa GML:ää sisältävillä piilolinsseillä.

04.08.94 04:07

Taulukko 2

GML-piilolinssien vaikutus enterotoksiini (ENT) A -tuotantoon

Näyte	Elävien S. Aureus -solujen pitoisuus (Log_{10} CFU/ml)	Muodostuneen ENT A:n pitoisuus (ng/ml)	Väheneminen (%)
FRI-100 ymppi	9,77	1,647	--
Piilolinssit (Kontrolli)	9,83	1,160	--
IPA-piilolinssi	9,84	1,488	--
GML-piilolinssi	7,91	19	99

n = 4

Esimerkki 3

Steriileissä kertakäyttöisissä sentrifuugiputkissa, jotka sisältävät 1,0 ml steriiliä BHI-lientä, oli joko piilolinssi (käsittelemätön tai GLM:llä käsitelty) ja lisäksi (kontrolli). 24 tunnin kasvatus enterotoksiini B:ta tuottavaa S. aureusta (MnHoch) kasvatettiin BHI-liemessä staattisissa olosuhteissa 37 °C:ssa, jona aikana 10^8 CFU:ta lisättiin kuhunkin vesikkeliin. Putkia inkuboitiin staattisissa olosuhteissa 37 °C:ssa. 24 tunnin kuluttua putkista analysoitiin sekä elävät solut että eksotoksiinin muodostus. Enterotoksiini B -pitoisuudet määritettiin ELISA-menetelmällä, kun taas elävät solut laskettiin käyttämällä konventionaalista kaatolevytekniikkaa.

Tulokset taulukossa 3 osoittavat 99 %:n alenemisen enterotoksiini B:n tuotannossa GML:ää sisältävillä piilolinsseillä.

Taulukko 3

GML-piilolinssien vaikutus enterotoksiini B -tuotantoon

Näyte	Elävien S. Aureus -solujen pitoisuus (Log_{10} CFU/ml)	Muodostuneen ENT B:n pitoisuus (ng/ml)	Väheneminen (%)
Mn Hoch Ymppi	10,15	19,317	--
Piilolinssi (Kontrolli)	10,06	15,601	--
IPA-piilolinssi	9,85	20,336	--
GML-piilolinssi	7,80	18	99

n = 4

Esimerkki 4

Steriileissä kertakäyttöisissä sentrifuugiputkissa, jotka sisältävät 1,0 ml steriiliä BHI-lientä, oli joko piilolinssi (käsittelemätön tai GLM:llä käsitelty) alustaan lisättynä tai ei linssiä lainkaan (kontrolli) neljänä rinnakkaisena. 24 tunnin kasvatus enterotoksiini C:tä tuottavaa S. aureusta (MnDon) kasvatettiin BHI-liemessä staattisissa olosuhteissa 37 °C:ssa. 24 tunnin kuluttua putkista analysoitiin sekä elävät solut että enterotoksiinin tuotanto. Enterotoksiini C -pitoisuudet määritettiin ELISA-menetelmällä, kun taas elävät solut laskettiin käyttämällä konventionaalista kaatolevytekniikkaa.

Tulokset taulukossa 4 osoittavat 99 %:n alenemisen enterotoksiini C:n muodostuksessa GML:ää sisältävillä piilolinsseillä.

04.05.94 940976

Taulukko 4

GML-piilolinssien vaikutus enterotoksiini C -tuotantoon

Näyte	Elävien S. Aureus -solujen pitoisuus (Log_{10} CFU/ml)	Muodostuneen ENT C:n pitoisuus (ng/ml)	Väheneminen (%)
Mn Don Ymppi	10,08	4,454	--
Piilolinssi (Kontrolli)	10,05	6,421	--
IPA-piilolinssi	10,07	7,630	--
GML-piilolinssi	7,31	15	99

n = 4

Patenttivaatimukset: L5

1. Silmän ulkopinnalle asetettava oftalminen linssi, t u n n e t t u siitä, että linssi on kyllästetty tai sen pinta on päällystetty polyhydrisen alifaattisen alkoholin esterillä ja rasvahapolla, jota esteriä on sellainen määrä, joka on tehokas estämään tai vähentämään bakteeritoksiinien vapautumista, kun mainittu linssi joutuu alttiiksi näille toksiineille, ja mainittu esteri valitaan ryhmästä, joka koostuu:

a) polyhydrisen alifaattisen alkoholin ja rasvahapon monoestereistä, jotka sisältävät 8 - 18 hiiliatomia ja joissa mainitulla monoesterillä on ainakin yksi hydroksyyliryhmä liittyneenä sen alifaattiseen alkoholitähteeseen,

b) polyhydrisen alifaattisen alkoholin ja rasvahapon diestereistä, jotka sisältävät 8 - 18 hiiliatomia ja joissa mainitulla diesterillä on ainakin yksi hydroksyyliryhmä liittyneenä sen alifaattiseen alkoholitähteeseen, ja

c) näiden monoesterien ja diesterien seokset.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että linssi on piilolinssi tai sarveiskalvon sidoslinssi.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että linssi on piilolinssi.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että linssi on pehmeä hydrogeelipiilolinssi.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että linssi on kyllästetty mainitulla esterillä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittua esteriä on määrä, joka on noin 0,05 - 5,0 % mainitun linssin painosta.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittua esteriä on määrä, joka on noin 0,5 - 1,0 paino-%.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu rasvahappo on lauriinihappo.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu polyhydrinen alkoholi on glyseroli.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu esteri on glyseryylimonolauraatti.

11. Patenttivaatimuksen 7 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu esteri koostuu glyseryylimonolauraatin ja glyseryylidilauraatin seoksesta.

12. Patenttivaatimuksen 7 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu esteri on glyseryylimonokaprylaatti.

13. Patenttivaatimuksen 7 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu esteri on glyseryylikapraatti.

14. Patenttivaatimuksen 7 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu esteri koostuu glyseryylimonokaprylaatin ja glyseryylikapraatin seoksesta.

15. Patenttivaatimuksen 7 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu esteri on glyseryylimonomyristaatti.

16. Patenttivaatimuksen 7 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu esteri on glyseryylimonopalmitaatti.

17. Patenttivaatimuksen 7 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu esteri on glyseryylimonostearaatti.

18. Patenttivaatimuksen 7 mukainen linssi, t u n n e t t u siitä, että mainittu esteri on glyseryylimonooleaatti.