FI000101849B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 101849 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.09.1998

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

A 01N 33/12, A 61K 47/18
G 02C 13/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 904616

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 19.09.1990

(24) Alkupäivä - Löpdag 19.09.1990

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 22.03.1991

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

21.09.1989 CH 3446/89 P

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(73) Haltija - Innehavare

1. **Novartis AG**, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Kis, Gyoergy Lajos**, Keberlistrasse 21, 8273 Triboldingen, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab**, Iso Roobertinkatu 4-6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

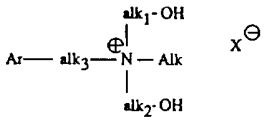
Antimikrobiset koostumukset ja niiden käyttö silmälääkkeiden säilömiseksi ja piilolinssien hoitamiseksi
Antimikrobiella sammansättningar och användning av dessa för att konservera ögonläkemedel och för att behandla kontaktlinser

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

---

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

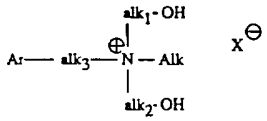
Esitetään antimikrobisia oftalmisia koostumuksia, jotka sisältävät kaavan I



(I)

mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa symboleilla Ar, Alk, alk_1, alk_2, alk_3 ja $X^{\ominus}$ on selityksessä esitetyt merkitykset, sekä näiden kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttöä silmälääkkeiden säilömiseksi ja piilolinssien hoitamiseksi.

Man beskriver antimikrobiella oftalmiska sammansättningar, som innehåller föreningar med formeln I



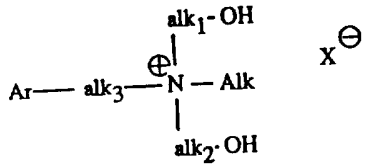
(I)

där Ar, Alk, alk_1, alk_2, alk_3 och $X^{\ominus}$ har de i beskrivningen angivna betydelserna, och användning av dessa föreningar med formeln I för att konservera ögonläkemedel och för att behandla kontaktlinser.

Antimikrobiset koostumukset ja niiden käyttö silmälääkkeiden säilömiseksi ja piilolinssien hoitamiseksi - Antimikrobiella sammansättningar och användning av dessa för att konservera ögonläkemedel och för att behandla kontaktlinser

Keksinnön kohteena ovat antimikrobiset koostumukset, jotka sisältävät säilöntäaineena määrättyjä kvaternaarisia ammoniumsuoloja, sekä koostumuksen käyttö silmälääkkeiden säilömiseksi ja piilolinssien hoitamiseksi.

Keksinnön kohteena ovat etenkin piilolinssien hoitoliuokset, jotka sisältävät vähintään yhtä kaavan I



(I)

mukaista yhdistettä, jossa kaavassa Ar merkitsee aryyliä, Alk merkitsee alkyyliä, alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät toisistaan riippumatta alkyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia, ja yhtä tai useampaa piilolinssien suhteen sopivaa apuainetta.

Keksinnön kohteena on toisaalta näiden määrättyjen kvaternaaristen ammoniumsuolojojen käyttö piilolinssien ja silmälääkkeiden säilömiseksi.

Silmän sairauksien hoitoon käytetyt lääkeaineet muodostetaan usein nestemäisessä muodossa ja niitä käytetään tippojen muodossa. Silmätippojen yhteydessä useimmissa eurooppalaisissa ja muissa maissa on määrätty valmisteiden säilöntä, s.o. suoja mikro-organismeja ja tämän jälkeistä mikro-organismien lisääntymistä vastaan lisäämällä niihin vähintään yhtä komponenttia, joka pystyy estämään sekundaarisen saastumisen tai ainakin hillitsemään sitä. Edelleen silmälääkkeet muodostetaan usein geeleiksi. Vesipitoisten geelien kohdalla pätee sama säilönnän suhteen.

On tunnettua, että N-alkyyli-N-aryylialkyyli-N,N-bis-(hydroksialkyyli)-ammoniumsuoloja voidaan käyttä desinfiointiaineina. Etenkin bentsoksoniumkloridia (= N-bentsyyli-N-(n-dodekyyli)-N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammoniumkloridia) on käytetty desinfinointiin useilla alueilla jo yli 30 vuotta [ks. Arzneimittelforschung 9, 622 - 625 (1959)]. Bentsoksoniumkloridia käytetään esimerkiksi kurlausliuoksina suun ja nielun desinfiointiin, kurkunpään ja henkitorven tulehduksessa, hammasplakkia vastaan, kariesta vastaan, ihon, etenkin käsien desinfioimiseksi kirurgiassa, dermatologis-kosmeettisiin tarkoituksiin ja sairaalassa, esim. lääketieteellisten instrumenttien desinfiointiin. Tämän lisäksi bentsoksoniumkloridia käytetään veterinäärisenä antiseptinä, esim. utareiden fungisidinä ja bakterisidinä tai hevosten dermatomykoosissa (sienitaudissa). Bentsoksoniumkloridin muita käyttöalueita ovat: desinfiointi elintarvike- ja juomateollisuudessa, viiniteollisuudessa ja teurastamoissa, eläinten ihon desinfiointi, tekstiilikuitujen bakterisidi ja sokerijuurikkaiden bakterisidi ja fungisidi.

Edelleen on tunnettua säilöä silmälääkkeitä kvaternaarisilla ammoniumsuoloilla (ks. esim. EP-A-306 984). Käytännössä silmälääkkeiden säilömiseksi on käytetty ainoastaan hyvin harvoja kvaternaarisia ammoniumsuoloja - ilmeisesti moninaisten vaatimusten johdosta, jotka niiden on täytettävä -, nimittäin etenkin kolmea julkaisussa EP-A-306 984 erityisesti mainittua ainetta: setyylitrimetyyliammoniumbromidia, setyylipyridiniumkloridia ja bentsalkoniumkloridia (vrt. myös EP-A-242 328). Silmälääkkeisiin tällä hetkellä valittu säilöntäaine on aivan selvästi viimeksi mainittu bentsalkoniumkloridi (ks. esim. EP-A-306 984, s. 2, rivit 31 - 33), jonka rakenne on seuraava: N-bentsyyli-N-(C_8-C_{18}-alkyyli)-N,N-dimetyyliammoniumkloridi.

Silmälääkeaineiden säilöntään käytettävien kvaternaaristen ammoniumsuolojen pienen määrän vastapainona on useita tun-

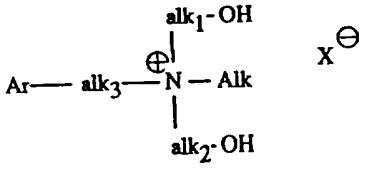
nettuja kvaternaarisia ammoniumsuoloja ("kvatteja", Quats), joita käytetään muilla aloilla säilöntään.

Tämän keksinnön tehtävänä on löytää muita kvaternaarisia ammoniumsuoloja, jotka sopiva silmälääkkeiden säilömiseksi. Siten laajennettaisiin silmälääkkeiden valmistajan mahdollisten säilöntäaineiden hyvin pientä valikoimaa ja valmistajalla olisi enemmän vaihtoehtoja valmisteiden säilömiseksi. Mainitun tehtävän ratkaisee se havainto, että kaavan I mukaiset N-alkyyli-N-aryylialkyyli-N,N-bis-(hydroksialkyyli)-ammoniumsuolat, joihin myös bentsoksoniumkloridi kuuluu, sopivat erinomaisesti silmälääkkeiden säilömiseksi. Tämä havainto ei ole mitenkään helposti käsitettävä, sillä yleisesti tunnetaan satoja kvaternaarisia ammoniumsuoloja desinfiointiin, joista yllättävästi hyvin pieni ryhmä, nimittäin kaavan I mukaiset yhdisteet, ovat osoittautuneet sopiviksi silmälääkkeiden säilömiseksi. Kuten yllä mainittiin, kaavan I mukaista yhdistettä, bentsoksoniumkloridia, on käytetty jo yli 30 vuoden ajan useilla aloilla desinfiointitarkoituksiin. Sitä ei ole kuitenkaan koskaan ehdotettu silmälääkkeiden säilöntään. Tästä syystä ei voitu olettaa, että kaavan I mukaisia yhdisteitä, mukaanlukien bentsoksoniumkloridia, voitaisiin käyttää silmälääkkeiden säilöntään.

Keksinnön toisena tehtävänä on löytää määrättyjä kvaternaarisia ammoniumsuoloja, jotka soveltuvat paremmin kuin bentsalkoniumkloridi silmälääkkeiden säilöntään. Kuten yllä jo selitettiin, bentsalkoniumkloridi lienee klorheksidiinin, tiomersaalin ja klorobutanolin lisäksi tällä hetkellä maailmanlaajuisesti käytetyin silmälääkkeiden säilöntäaine. Kuitenkaan ei bentsalkoniumkloridi ole mitenkään ihanteellisin ja joka suhteessa tyydyttävä. Etenkin pitkäaikaiskäytössä, jota voidaan tarvita esim. glaukooman, kataraktin tai "kuivan silmän" hoidossa, esiintyy sieto-ongelmia silmässä, esim. sarveiskalvo- ja sidekalvo-

epiteelin muutoksia, ja silmäluomissa. Tehtävä silmälääkkeiden paremman siedettävyyden omaavien säilöntäaineiden löytämiseksi pitkäaikaiskäyttöä varten ratkaistaan valmistamalla silmälääkkeitä, jotka sisältävät säilöntää varten kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Tämän keksinnön kohteena on siten kaavan I mukaisen yhdisteen



(I)

käyttö silmälääkkeiden säilömiseksi sekä piilolinssien hoitamiseksi, jossa kaavassa Ar merkitsee aryyliä, Alk merkitsee alkyyliä, alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät toisistaan riippumatta alkyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia.

Aryyli on esim. fenyyli tai naftyyli, kuten 1- tai 2-naftyyli. Fenyyli- ja naftyyli-tähteet voivat olla substituoimattomia tai substituoituja, etenkin seuraavassa fenyylin yhteydessä esitetyllä tavalla substituoituja. Aryyli on etenkin fenyyli, joka on substituoimaton tai alempialkyylillä, alempialkoksilla, halogeenilla ja/tai trifluorimetyylillä substituoitu, ja etenkin se on fenyyli.

Alempialkyyli merkitsee C_1-C_7-alkyyliä, esim. n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyyliä, isobutyyliä, sek-butyyliä, tert-butyyliä, n-pentyyliä, neopentyyliä, n-heksyyliä tai n-heptyyliä, etenkin etyyliä ja ennen kaikkea metyyliä.

Alempialkoksi merkitsee C_1-C_7-alkoksia, esim. n-propoksia, isopropoksia, n-butoksia tai tert-butoksia, etenkin etoksia ja ennen kaikkea metoksia.

Halogeeni merkitsee etenkin fluoria, klooria tai bromia, mutta se voi merkitä myös jodia.

Alkyyli- ja alkyleeniryhmät Alk, alk_1, alk_2 ja alk_3 ovat edullisesti suoraketjuisia, mutta ne voivat olla myös haarautuneita.

Alkyyliryhmä Alk merkitsee esim. C_1-C_{26}-alkyyliä ja se on esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, n-butyyli, sek-butyyli, n-pentyyli, n-heksyyli, n-heptyyli, n-nonadekyyli, n-eikosyyli, n-heneikosyyli, n-dokosyyli, n-trikosyyli, n-tetrakosyyli tai n-heksakosyyli, etenkin n-oktyyli, n-nonyyli, n-dekyyli, n-undekyyli, n-tridekyyli, n-tetradekyyli, n-pentadekyyli, n-heksadekyyli, n-heptadekyyli tai n-oktadekyyli ja ensisijaisesti n-dodekyyli.

Alkyyliryhmä Alk merkitsee edullisesti C_1-C_{20}-alkyyliä, etenkin C_1-C_{18}-alkyyliä ja ensisijaisesti C_8-C_{18}-alkyyliä.

"Seka-C_8-C_{18}-alkyyli" merkitsee seosta, joka koostuu olennaisesti n-oktyylistä, n-dekyylistä, n-dodekyylistä, n-tetradekyylistä, n-heksadekyylistä ja n-oktadekyylistä ja joka sisältää 40 - 60 %, etenkin n. 50 % n-dodekyylikomponenttia.

Alkyleeniryhmät alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät esim. C_1-C_7-alkyleeniä ja ne merkitsevät esim. metyleeniä, 1,2-etyleeniä, 1,3-propyleeniä, 1,4-butyleeniä, 2,4-butyleeniä, 1,5-pentyleeniä, 1,6-heksyleeniä tai 1,7-heptyleeniä.

Alkyleeniryhmät Alk_1 ja Alk_2 merkitsevät toisistaan riippumatta edullisesti C_2-C_4-alkyleeniä, ne ovat ensisijaisesti keskenään identtisiä ja merkitsevät ennen kaikkea 1,2-etyleeniä.

Alkyleeniryhmä Alk_3 merkitsee edullisesti C_1-C_4-alkyleeniä ja etenkin metyleeniä.

Anioni $X^{\ominus}$ johtuu oftalmisesti hyväksyttävästä haposta. Oftalmisesti hyväksyttäviä happoja ovat esim. vahvat mineraalihapot, kuten suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo tai fosforihappo, tai orgaaniset hapot, etenkin alifaattiset tai aromaattiset karboksyylihapot, esim. etikka-, propioni-, maito-, viini-, sitruuna-, maleiini-, fumaari-, hydroksimaleiini-, fenyylietikka-, glukoni- tai nikotiinihappo, tai muut happamat orgaaniset aineet, esim. askorbiinihappo. Edelleen kysymykseen tulevat esim. myös aminohapot, kuten arginiini tai lysiini. Edullisesti anioni $X^{\ominus}$ merkitsee bromidia ja etenkin kloridia.

Kaavan I mukaisille yhdisteille on tunnusomaista silmälääkkeiden säilöntäaineena mm. se, että niillä on erinomainen säilövä vaikutus ja silmä sietää niitä hyvin myös pitkäaikaiskäytössä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden säilövä vaikutus selviää esim. seuraavan säilöntäainekuormitustestin tuloksista:

Säilöntäainekuormitustesti, aine: bentsoksoniumkloridi, 0,1 mg/ml, pH 6

Kosketusaika mikro-organismin kanssa	Kuormitus mikro-organismeilla: E. coli $1{,}5 \cdot 10^6$/ml	St. aureus $1{,}4 \cdot 10^6$/ml	Ps. aeruginosa $1{,}1 \cdot 10^6$/ml	C. albicans $9{,}9 \cdot 10^5$/ml
10 min.	99,99 %	k.W.	k.W.	99,97 %
6 tuntia	k.W.	k.W.	k.W.	k.W.
24 tuntia	k.W.	k.W.	k.W.	k.W.

Arvot %:eina: kasvun väheneminen
k.W.: ei kasvua

Kaavan I mukaisten yhdisteiden yllättävästi parantunut siedettävyys silmän suhteen bentsalkoniumkloridiin verrat-

tuna selviää esim. seuraavassa selitetyn, eläimellä suoritetun 5-päiväisen sietokokeen tuloksista: Verrattiin kulloinkin 0,01%:isia bentsoksoniumkloridin ja bentsalkoniumkloridin liuoksia. Näitä liuoksia tiputettiin 5 päivän ajan 5 kertaa (90 minuutin välein) kaniinin sidekalvopussiin. Kokeen lopussa käsitellyt silmät tutkittiin kliinisten löydösten, kuten esim. sidekalvojen punoitusten, sarveiskalvosamentumien, erityksen ja sidekalvoturvotusten suhteen. Tällöin saatiin seuraavat tulokset:

- bentsoksoniumkloridi (= kaavan I mukainen yhdiste), 0,01 %, 5 tiputusta/eläin/päivä kulloinkin 90 minuutin välein — ei löydöksiä

- bentsalkoniumkloridi (= vertailuyhdiste), 0,01 %, 5 tiputusta/eläin/päivä kulloinkin 90 minuutin välein — 4 löydöstä

Kaavan I mukaisten yhdisteiden parempi siedettävyys silmän suhteen verrattuna bentsalkoniumkloridiin selviää esim. myös seuraavassa selitetyn, kaniinilla suoritetun 4 viikkoa kestävän okulaarisen, paikallisen sietotutkimuksen tuloksista: Verrattiin kulloinkin N-bentsyyli-N-(seka-C_8-C_{18}-alkyyli)-N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammoniumkloridin ja bentsalkoniumkloridin 0,01%:isia liuoksia. Koe-eläiminä käytettiin pigmentoituneita Himalaja-kaniineja. Näille annettiin 4 viikon ajan 10 kertaa päivässä (45 minuutin välein) kulloinkin 50 µl vastaavaa liuosta oikean silmän sidekalvopussiin. Kontrollia varten vasempaan silmään tiputettiin kulloinkin vertailuliuosta, joka ei sisältänyt säilöntäainetta. Eläimet tutkittiin ensimmäisenä ja viidentenä käsittelypäivänä oftalmologisesti. Kokeen päätyttyä koe-eläimet tutkittiin lisäksi histopatologisesti ja saatiin seuraavat tulokset: Keksinnön mukaisella liuoksella käsitellyissä eläimissä, jotka saivat N-bentsyyli-N-(seka-C_8-C_{18}-alkyyli)-N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammonium-

kloridia, ei havaittu mitään silmävammoja. Sitä vastoin neljässä kuudesta bentsalkoniumkloridiliuoksella käsitellystä eläimestä havaittiin sidekalvovammoja ja akantoosi ja hyperkeratoosi oikean alasilmäluomen reunassa. Bentsalkoniumkloridi sai siten aikaan muutoksia sidekalvoepiteelissä, joita ei esiintynyt keksinnön mukaisen liuoksen kohdalla. Siten on osoitettu selvästi, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on bentsalkoniumkloridiin verrattuna yllättävästi parempi pitkäaikaissiedettävyys silmässä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä lisätään silmälääkkeeseen normaalisti 0,0001 - 0,10 %:n [kulloinkin paino/tilavuus (G/V)], etenkin 0,001 - 0,02 %:n ja ennen kaikkea 0,002 - 0,015 %:n konsentraatiossa.

Säilöttävä oftalminen koostumus voi erityisesti sisältää yllä määriteltyä kaavan I mukaista yhdistettä ja EDTA:ta tai sen suolaa, esim. dinatriumEDTA:ta. Mikäli koostumukseen sisältyy EDTA:ta tai sen suolaa, sen konsentraatio on edullisesti 0,01 - 0,2 % (G/V), etenkin n. 0,05 - 0,1 % (G/V).

Silmälääkkeisiin lisättävillä kaavan I mukaisilla yhdisteillä on oltava oftalmisiin tarkoituksiin riittävä puhtaus. Etenkin esim. käytetty bentsoksoniumkloridi sisältää korkeintaan 2,5 paino-% sivutuotteita, jolloin jokaista yksittäistä sivutuotetta saa esiintyä korkeintaan ainoastaan 0,5 paino-%.

Silmälääkeaineet voivat sisältää säilöntäaineen lisäksi esim. seuraavia aineosia:
(a) mahdollisesti yhtä tai useampaa farmaseuttisesti vaikuttavaa ainetta, esim. steroidaalisia, tulehdusta estäviä aineita, esim. fluorimetolonia, ei-steroidaalisia tulehdusta estäviä aineita, esim. diklofenaakkia tai sen oftalmologisesti hyväksyttäviä suoloja, etenkin diklofenaakki-

natriumia (diklofenaakki-Na), antibiootteja, esim. kinolonia, kloramfenikolia tai gentamysiiniä, glaukoomaa ehkäiseviä vaikuttavia aineita, esim. pilokarpiini-hydrokloridia tai pirbuteroli-hydrokloridia, keratolyyttisesti vaikuttavia aineita, esim. A-vitamiinihappoa, verisuonia supistavia aineita (vasokonstriktoreita), esim. nafatsoliininitraattia, tetrahydrotsoliinia (= tetrytsoliinia), fenylefriiniä tai ksylometatsoliinia, antiallergisia aineita, esim. isospaglumiinihappoa tai spaglumiinihappoa ja niiden magnesium- tai natriumsuoloja, adstringoivia (supistavia) aineita, esim. sinkkisulfaattia, antikataraktisesti vaikuttavia aineita, esim. metosorbiniiliä (= (2R,4S)-2-metyyli-6-fluori-spiro[kromaani-4,4'-imidatsolidiini]-2',5'-dionia) tai myös esim. lääkekasviuutteita, esim. silmäruohotinktuuraa.

Silmälääkkeinä, jotka eivät sisällä farmaseuttista vaikuttavaa ainetta, mainittakoon esimerkiksi määrätyt kyynelten korvikevalmisteet ("keinotekoiset kyyneleet", "artificial tears").

Edelleen silmälääkkeet sisältävät oftalmisesti sopivia apuaineita, esim.
(b) mahdollisesti yhtä tai useampaa puskuriainetta, esim. boorihappoa, boraatteja, esim. booraksia ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$), fosfaatteja, esim. $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O/NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$-puskureiden fosfaatteja, trometamolia (= 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propaanidiolia = TRIS), tai orgaanisia happoja, esim. askorbiini-, etikka-, propioni- tai sitruunahappoa,
(c) mahdollisesti yhtä tai useampaa isotonisointiainetta, esim. natriumkloridia, sorbitolia (= d-sorbiittia), mannitolia tai glyserolia,
(d) mahdollisesti yhtä tai useampaa liuokoiseksi tekevää ainetta, esim. rasvahappoglyseroli-polyglykoliestereitä, rasvahappopolyglykoliestereitä, polyetyleeniglykoleja, glyserolieettereitä tai näiden yhdisteiden seoksia. Eräänä

erityisenä esimerkkinä erittäin edullisesta liukoiseksi tekevästä aineesta mainittakoon risiiniöljyn ja etyleenioksidin reaktiotuotteet, esimerkiksi kaupallinen tuote Cremophor® EL (= Polyoxyl 35 Castor Oil). Risiiniöljyn ja etyleenioksidin reaktiotuotteet ovat osoittautuneet erittäin hyviksi liukoiseksi tekeviksi aineiksi, joilla on erinomainen sopivuus silmän suhteen.

Muina liukoiseksi tekevien aineiden esimerkkeinä mainittakoon Luviquat® FC 905 (= vinyyli-imidatsolium-metokloridin ja vinyylipyrrolidonin 95:5-kopolymeraatti, valmistaja BASF), Solutol® HS 15 (= polyetyleeniglykoli-660-12-hydroksistearaatti, valmistaja BASF) ja Macrogol 400 (= polyetyleeniglykoli 400, Lutrol® E 400, valmistaja BASF).

(e) mahdollisesti liuottimia valmisteen määrättyjen komponenttien, esim. vaikuttavan aineen tai hajusteena käytettyjen eteeristen öljyjen liuottamiseksi. Esimerkkeinä mainittakoon: absoluuttinen etanoli, polypropyleeniglykoli tai polyetyleeniglykoli 400 (= Macrogol 400, ks. liukoiseksi tekevien aineiden kohdalta),

f) mahdollisesti antioksidantteja, esim. α-tokoferoliasetaattia tai BHA:ta (= 3-tert-butyyli-4-hydroksi-anisolia),

g) mahdollisesti sakeuttimia, jotka parantavat valmisteen viskositeettiä, esim. metyylihydroksipropyyliselluloosaa, esim. Methocel F4M® (valmistaja Dow Chemicals), tai hyaluronihapon natriumsuolaa,

h) mahdollisesti voimakkaita sakeuttimia, jotka johtavat geelin muodostumiseen, esim. polyakryylihappoa, Carbopol® 934 P (= karboksivinyylipolymeeri, valmistaja BF Goodrich), Polymer JR 30 M® (= polymeerinen kvaternaarinen ammoniumsuola, joka saadaan saattamalla hydroksietyyliselluloosa reagoimaan trimetyyliammonium-substituoidun epoksi-

din kanssa, vrt. US-patentti 3,472,840, valmistaja Union Carbide), alginaatteja tai polyvinyylipyrrolidonia,

i) mahdollisesti kompleksinmuodostajia, esim. keksinnön mukaisen säilöntäaineen säilövän vaikutuksen lisäämiseksi ja/tai mahdollisten raskasmetalliepäpuhtauksien kompleksoimiseksi ja siten niiden naamiomiseksi, esim. EDTA:ta tai sen suoloja, kuten dinatrium-EDTA:ta,

j) mahdollisesti hajusteita, esim. appelsiininkukkaöljyä, laventeliöljyä tai hamamelisvettä,

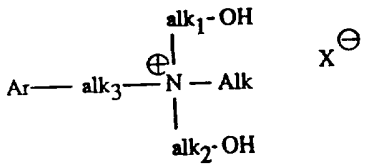
k) mahdollisesti pH-arvoon vaikuttavia aineita, esim. suolahappoa tai natriumhydroksidia,

l) mahdollisesti väriaineita, esim. fluoreseiini-natriumia, ja

m) normaalisti injektioon sopivaa vettä tai vast. demineralisoitua vettä.

Normaalisti silmälääkkeet pyritään sovittamaan isotonisesti ihmisen kyynelnesteen mukaisesti (= 270 - 330 mOsmoolia/kg, etenkin 300 mOsmoolia/kg). Voi esiintyä kuitenkin myös poikkeustapauksia, joissa silmälääkkeiden osmoottisuus on esitetyn alueen ulkopuolella.

Keksinnön kohteena on vähintään yhden kaavan I



(I)

mukaisen yhdisteen käyttö silmälääkkeen säilömiseksi, jossa kaavassa Ar merkitsee aryyliä, Alk merkitsee alkyyliä, alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät toisistaan riippumatta al-

kyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia.

Etenkin keksinnön kohteena on vähintään yhden kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö silmälääkkeen säilömiseksi, jossa kaavassa Ar merkitsee fenyyliä, joka on substituoimaton tai alempialkyylillä, alempialkoksilla, halogeenilla tai trifluorimetyylillä substituoitu, Alk merkitsee C_1-C_{20}-alkyyliä, alk_1 ja alk_2 merkitsevät toisistaan riippumatta C_2-C_4-alkyleeniä, alk_3 merkitsee C_1-C_4-alkyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia.

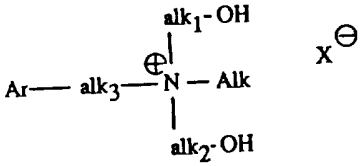
Erityisesti keksinnön kohteena on vähintään yhden kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö silmälääkkeen säilömiseksi, jossa kaavassa Ar merkitsee fenyyliä, Alk merkitsee C_1-C_{18}-alkyyliä, alk_1 ja alk_2 merkitsevät 1,2-etyleeniä, alk_3 merkitsee metyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee bromidia tai kloridia.

Aivan erityisesti keksinnön kohteena on vähintään yhden kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö silmälääkkeen säilömiseksi, jossa kaavassa Ar merkitsee fenyyliä, Alk merkitsee C_8-C_{18}-alkyyliä, alk_1 ja alk_2 merkitsevät 1,2-etyleeniä, alk_3 merkitsee metyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee kloridia.

Ensisijaisesti keksinnön kohteena on N-bentsyyli-N-(n-dodekyyli)-N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammoniumkloridin tai N-bentsyyli-N-(seka-C_8-C_{18}-alkyyli)-N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammoniumkloridin käyttö silmälääkkeiden säilömiseksi.

Ennen kaikkea keksinnön kohteena on N-bentsyyli-N-(n-dodekyyli)-N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammoniumkloridin käyttö silmälääkkeiden säilömiseksi.

Keksinnön kohteena ovat edelleen liuokset piilolinssien hoitamiseksi, jotka liuokset sisältävät vähintään yhtä kaavan I



(I)

mukaista yhdistettä, jossa kaavassa Ar merkitsee aryyliä, Alk merkitsee alkyyliä, alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät toisistaan riippumatta alkyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia, ja yhtä tai useampaa piilolinssien suhteen sopivaa apuainetta.

Piilolinssien hoitoliuoksilla tarkoitetaan etenkin (a) piilolinssien puhdistusliuoksia ja (b) kaasunläpäisevien ja kovien piilolinssien kosteudensäätöaineita (conditioners).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden edulliset alaryhmät ovat tässä samat kuin yllä on esitetty kaavan I mukaisia yhdisteitä sisältävien silmälääkkeiden säilöntäaineiden yhteydessä.

Etenkin keksinnön kohteena ovat siten esim. piilolinssien hoitoliuokset, jotka sisältävät vähintään yhtä kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Ar merkitsee fenyyliä, Alk merkitsee C_1-C_{18}-alkyyliä, alk_1 ja alk_2 merkitsevät 1,2-etyleeniä, alk_3 merkitsee metyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee kloridia.

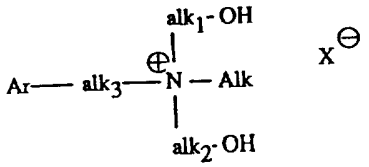
Eräs edullinen keksinnön mukainen piilolinssien puhdistusliuos sisältää: (a) kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Ar merkitsee fenyyliä, Alk merkitsee C_8-C_{18}-alkyyliä, alk_1 ja alk_2 merkitsevät 1,2-etyleeniä, alk_3 merkitsee metyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee kloridia 0,005 - 0,8 %:n konsentraatiossa (G/V), (b) isotonisointiainetta, esim. natriumkloridia, (c) puskuriainetta, esim. fosfaatti-puskuria, (d) kompleksinmuodostajaa, esim. EDTA:ta tai sen suolaa, (e) liukoi-

seksi tekevää ainetta, esim. amiinioksidi-detergenttejä, esim. Varox® 365 (valmistaja Sherex Chemical), tai Röhm & Haasin Triton®-sarjaa (= polyetyleeniglykoli-p-iso-oktyylifenyylieettereitä), etenkin Triton® X-100:aa, ja mahdollisesti (f) sakeutinta, esim. nopeasti liukenevaa hydroksietyyliselluloosaa, esim. Cellosize® QP-40 HEC:iä (valmistaja Union Carbide).

Eräs edullinen keksinnön mukainen piilolinssien kosteudensäätöaine (conditioner) sisältää: (a) kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Ar merkitsee fenyyliä, Alk merkitsee C_8-C_{18}-alkyyliä, alk_1 ja alk_2 merkitsevät 1,2-etyleeniä, alk_3 merkitsee metyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee kloridia 0,002 - 0,8 %:n konsentraatiossa, (b) kostutusainetta, esim. polyvinyylialkoholia, esim. Vinol® 350 PVA:ta (valmistaja Air Products, Inc.), tai polyvinyylialkoholin ja polyvinyylipyrrolidonin seoksia (esim. Vinol® 350 PVA + Plasdone K-90 PVP, valmistaja GAF), (c) puskuriainetta, esim. fosfaattipuskuria, (d) isotonisointiainetta, esim. natriumkloridia ja mahdollisesti (e) kompleksinmuodostajaa, esim. EDTA:ta tai sen suolaa.

Yllä piilolinssien edullisen puhdistusliuoksen tai vast. edullisen kosteudensäätöaineen yhteydessä kohdissa (b) - (f) tai vast. (b) - (e) esitetyt komponentit ovat esimerkkejä piilolinssien suhteen sopivista apuaineista.

Keksinnön kohteena on edelleen vähintään yhden kaavan I



(I)

mukaisen yhdisteen käyttö piilolinssien säilyttämiseksi, jossa kaavassa Ar merkitsee aryyliä, Alk merkitsee alkyyliä, alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät toisistaan riippumatta

alkyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden edulliset alaryhmät ovat tässä samat kuin yllä on esitetty kaavan I mukaisia yhdisteitä sisältävien silmälääkkeiden yhteydessä.

Etenkin keksinnön kohteena on siten esim. vähintään yhden kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö piilolinssien säilyttämiseksi, jossa kaavassa Ar merkitsee fenyyliä, Alk merkitsee C_1-C_{18}-alkyyliä, alk_1 ja alk_2 merkitsevät 1,2-etyleeniä, alk_3 merkitsee metyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee kloridia.

Keksinnön mukaisesti käytettävät antimikrobiset oftalmiset koostumukset sisältävät edullisesti kvaternaarisia ammoniumsuoloja, jotka on valittu kaavan I mukaisten yhdisteiden määrätyistä alaryhmistä. Nämä kaavan I mukaisten yhdisteiden edulliset alaryhmät ovat samat kuin yllä on esitetty kaavan I mukaisia yhdisteitä sisältävien silmälääkkeiden yhteydessä.

Valmistettaessa silmälääkkeitä - kuten myös piilolinssien hoitoon tarkoitettuja liuoksia - toimitaan keksinnön mukaisesti siten, että vaikuttava, s.o. säilöntään riittävä määrä yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä ja muut aineosat sekoitetaan keskenään tavanomaisilla menetelmillä.

Seuraavat valmistusesimerkit havainnollistavat keksintöä lähemmin:

Esimerkki 1: Diklofenaakki-Na:ta sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
diklofenaakki-Na:ta		1,00 mg
Cremophor® EL		10,00 mg
Luviquat® FC 905		5,00 mg
trometamolia		6,00 mg
boorihappoa		19,50 mg
dinatrium-EDTA:ta		1,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 2: Nafatsoliininitraattia ja sinkkisulfaattia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
nafatsoliininitraattia		0,050 mg
sinkkisulfaattia		0,200 mg
natriumkloridia		4,050 mg
bentsoksoniumkloridia		0,100 mg
metyylihydroksipropyyliselluloosaa		3,000 mg
hamamelisvettä		40,000 mg
appelsiininkukkaöljyä		5,00 µg
laventeliöljyä		1,80 µg
silmäruohotinktuuraa		0,800 mg
abs. etanolia		1,393 mg
suolahappoa 1 N		0,100 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,000 ml

Esimerkki 3: Nafatsoliininitraattia ja sinkkisulfaattia sisältävät silmätipat

Aineosa	Määrä
nafatsoliininitraattia	0,0525 mg
sinkkisulfaattia	0,200 mg
boorihappoa	7,000 mg

trometamolia		5,000 mg
suolahappoa 1 N		34,000 mg
bentsoksoniumkloridia		0,100 mg
metyylihydroksipropyyliselluloosaa		3,000 mg
hamamelisvettä		40,000 mg
appelsiininkukkaöljyä		5,00 µg
laventeliöljyä		1,80 µg
silmäruohotinktuuraa		0,800 µg
abs. etanolia		1,393 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,000 ml

Esimerkki 4: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
kloramfenikolia		6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
Macrogol 400		80,00 mg
trometamolia		0,10 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
Cremophor® EL		4,00 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 5: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
kloramfenikolia		6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
Macrogol 400		80,00 mg
trometamolia		0,10 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
α-tokoferoliasetaattia		10,00 mg
Solutol® HS 15		5,00 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 6: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
kloramfenikolia		6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
Macrogol 400		80,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 7: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
kloramfenikolia		6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
Macrogol 400		80,00 mg
trometamolia		0,10 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 8: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
kloramfenikolia		6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
Macrogol 400		80,00 mg
α-tokoferoliasetaattia		10,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 9: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa	Määrä
kloramfenikolia	6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta	0,10 mg
Macrogol 400	80,00 mg
Cremophor® EL	4,00 mg

bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 10: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
kloramfenikolia		6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
Macrogol 400		80,00 mg
trometamolia		0,10 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
Solutol® HS 15		5,00 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 11: A-vitamiinihappoa sisältävä silmägeeli, kyynelten korvike

Aineosa		Määrä
Polymer JR 30 M®		12,80 mg
A-vitamiinihappoa		0,15 mg
dinatrium-EDTA:ta		1,00 mg
Luviquat® FC 905		5,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
α-tokoferoliasetaattia		10,00 mg
trometamolia		0,50 mg
polypropyleeniglykolia		60,00 mg
Cremophor® EL		30,00 mg
BHA:ta		0,15 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 12: A-vitamiinihappoa sisältävä silmägeeli, kyynelten korvike

Aineosa		Määrä
Polymer JR 30 M®		12,80 mg
A-vitamiinihappoa		0,15 mg

dinatrium-EDTA:ta		1,00 mg
Luviquat® FC 905		5,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,20 mg
α-tokoferoliasetaattia		10,00 mg
trometamolia		0,50 mg
polypropyleeniglykolia		60,00 mg
Cremophor® EL		30,00 mg
BHA:ta		0,15 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 13: A-vitamiinihappoa sisältävä silmägeeli, kyynelten korvike

Aineosa		Määrä
Polymer JR 30 M®		12,00 mg
A-vitamiinihappoa		0,15 mg
dinatrium-EDTA:ta		1,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
trometamolia		0,40 mg
natriumkloridia		6,00 mg
Solutol® HS 15		20,00 mg
BHA:ta		0,15 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 14: A-vitamiinihappoa sisältävä silmägeeli, kyynelten korvike

Aineosa	Määrä
Polymer JR 30 M®	12,00 mg
A-vitamiinihappoa	0,15 mg
dinatrium-EDTA:ta	1,00 mg
bentsoksoniumkloridia	0,10 mg
trometamolia	0,40 mg
natriumkloridia	6,00 mg
Solutol® HS 15	20,00 mg
Luviquat® FC 905	5,00 mg

α-tokoferoliasetaattia		10,00 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 15: A-vitamiinihappoa sisältävä silmägeeli, kyynelten korvike

Aineosa		Määrä
Polymer JR 30 M®		12,00 mg
A-vitamiinihappoa		0,15 mg
dinatrium-EDTA:ta		1,00 mg
Luviquat® FC 905		5,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
trometamolia		0,40 mg
natriumkloridia		6,00 mg
Solutol® HS 15		20,00 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 16: A-vitamiinihappoa sisältävä silmägeeli, kyynelten korvike

Aineosa		Määrä
Polymer JR 30 M®		12,00 mg
A-vitamiinihappoa		0,15 mg
dinatrium-EDTA:ta		1,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
trometamolia		0,40 mg
natriumkloridia		6,00 mg
Solutol® HS 15		20,00 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 17: Silmägeeli, kyynelten korvike

Aineosa	Määrä
Polymer JR 30 M®	12,00 mg
sorbitolia	43,00 mg
dinatrium-EDTA:ta	1,00 mg

Luviquat® FC 905		5,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 18: Silmägeeli, kyynelten korvike

Aineosa		Määrä
polyakryylihappoa		4,00 mg
sorbitolia		43,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		1,00 mg
natriumhydroksidia (10%:nen vesiliuos)		1,50 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 19: A-vitamiinihappoa sisältävä silmägeeli, kyynelten korvike

Aineosa		Määrä
polyakryylihappoa		5,00 mg
A-vitamiinihappoa		0,15 mg
dinatrium-EDTA:ta		1,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
natriumkloridia		6,00 mg
Solutol® HS 15		20,00 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 20: Nafatsoliininitraattia ja sinkkisulfaattia sisältävät silmätipat

Aineosa	Määrä
nafatsoliininitraattia	0,0525 mg
sinkkisulfaattia	0,200 mg
boorihappoa	7,000 mg
trometamolia	5,000 mg
suolahappoa 1 N	34,000 mg
N-bentsyyli-N-(seka-C_8-C_{18}-alkyyli)-	

N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammonium-kloridia		0,100 mg
metyylihydroksipropyyliselluloosaa		3,000 mg
hamamelisvettä		40,000 mg
appelsiininkukkaöljyä		5,00 µg
laventeliöljyä		1,80 µg
silmäruohotinktuuraa		0,800 µg
abs. etanolia		1,393 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,000 ml

Esimerkki 21: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
kloramfenikolia		6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
Macrogol 400		80,00 mg
trometamolia		0,10 mg
N-bentsyyli-N-(seka-C_8-C_{18}-alkyyli)-N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammonium-kloridia		0,10 mg
Cremophor® EL		4,00 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 22: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
kloramfenikolia		6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
Macrogol 400		80,00 mg
trometamolia		0,10 mg
N-bentsyyli-N-(seka-C_8-C_{18}-alkyyli)-N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammonium-kloridia		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 23: Kloramfenikolia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
kloramfenikolia		6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
Macrogol 400		80,00 mg
N-bentsyyli-N-(seka-C_8-C_{18}-alkyyli)-N,N-bis-(2-hydroksietyyli)-ammonium-kloridia		0,10 mg
Solutol® HS 15		5,00 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 24: Pirbuteroli-hydrokloridia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
pirbuteroli-hydrokloridia		3,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
natriumkloridia		8,25 mg
natriumhydroksidia (10%:nen vesiliuos)		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 25: Pirbuteroli-hydrokloridia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
pirbuteroli-hydrokloridia		5,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
natriumkloridia		7,50 mg
natriumhydroksidia (10%:nen vesiliuos)		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 26: Pirbuteroli-hydrokloridia sisältävät silmätipat

Aineosa		Määrä
pirbuteroli-hydrokloridia		8,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		0,10 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
natriumkloridia		6,75 mg
natriumhydroksidia (10%:nen vesiliuos)		0,10 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 27: Diklofenaakki-Na:ta ja gentamysiiniä sisältävä silmägeeli

Aineosa		Määrä
diklofenaakki-Na:ta		1,00 mg
gentamysiiniä		3,00 mg
Cremophor® EL		10,00 mg
dinatrium-EDTA:ta		1,00 mg
bentsoksoniumkloridia		0,10 mg
booraksia ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$)		1,50 mg
boorihappoa		13,00 mg
Polymer JR-30®		12,50 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 28: Diklofenaakki-Na:ta ja gentamysiiniä sisältävä silmägeeli

Aineosa	Määrä
diklofenaakki-Na:ta	1,00 mg
gentamysiiniä	3,30 mg
Cremophor® EL	50,00 mg
boorihappoa	13,00 mg
trometamolia	6,00 mg
dinatrium-EDTA:ta	1,00 mg
bentsoksoniumkloridia	0,10 mg

natriumkloridia		2,80 mg
injektioon sopivaa vettä	ad	1,00 ml

Esimerkki 29: Piilolinssien puhdistusliuos

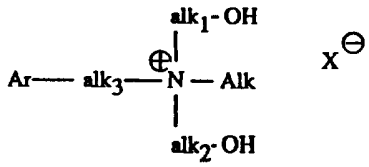
Aineosa		Määrä
bentsoksoniumkloridia		0,01 g
natriumkloridia		0,36 g
Na_2HPO_4		0,73 g
$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$		0,21 g
dinatrium-EDTA:ta		0,10 g
Varox® 365		1,00 ml
Triton® X-100		0,33 ml
Cellosize® QP-40 HEC		1,50 g
demineralisoitua vettä	ad	100,00 ml

Esimerkki 30: Kaasunläpäisevien ja kovien piilolinssien kosteudensäätöliuos (conditioning solution)

Aineosa		Määrä
bentsoksoniumkloridia		0,005 g
Vinol® 350 PVA		0,500 g
Plasdone K-90 PVP		1,000 g
Na_2HPO_4		0,720 g
$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$		0,220 g
natriumkloridia		0,440 g
dinatrium-EDTA:ta		0,100 g
demineralisoitua vettä	ad	100,00 ml

Patenttivaatimukset:

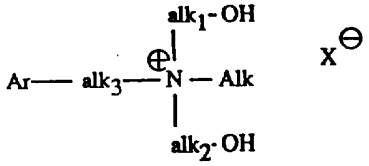
1. Vähintään yhden kaavan I



(I)

mukaisen yhdisteen käyttö silmälääkkeiden säilömiseksi, jossa kaavassa Ar merkitsee aryyliä, Alk merkitsee alkyyliä, alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät toisistaan riippumatta alkyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia.

2. Liuos piilolinssien hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että liuos sisältää vähintään yhtä kaavan I



(I)

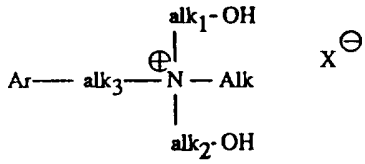
mukaista yhdistettä, jossa kaavassa Ar merkitsee aryyliä, Alk merkitsee alkyyliä, alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät toisistaan riippumatta alkyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia, ja yhtä tai useampaa piilolinssien suhteen sopivaa apuainetta.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen piilolinssien puhdistusliuos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää
(a) kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Ar merkitsee fenyyliä, Alk merkitsee C_8-C_{18}-alkyyliä, alk_1 ja alk_2 merkitsevät 1,2-etyleeniä, alk_3 merkitsee metyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee kloridia, 0,005 - 0,8 %:n konsentraatiossa (paino/tilavuus),
(b) isotonisointiainetta,
(c) puskuriainetta,

(d) kompleksinmuodostajaa,
(e) liukoiseksi tekevää ainetta, ja mahdollisesti
(f) sakeutusainetta.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen piilolinssien kosteudensäätöaine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää
(a) kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Ar merkitsee fenyyliä, Alk merkitsee C_8-C_{18}-alkyyliä, alk_1 ja alk_2 merkitsevät 1,2-etyleeniä, alk_3 merkitsee metyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee kloridia, 0,002 - 0,8 %:n konsentraatiossa (paino/tilavuus),
(b) kostutusainetta,
(c) puskuriainetta,
(d) isotonisointiainetta, ja mahdollisesti
(e) kompleksinmuodostajaa.

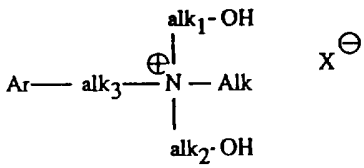
5. Vähintään yhden kaavan I



(I)

mukaisen yhdisteen käyttö piilolinssien säilyttämiseksi, jossa kaavassa Ar merkitsee aryyliä, Alk merkitsee alkyyliä, alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät toisistaan riippumatta alkyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia.

6. Menetelmä oftalmisten koostumusten säilömiseksi, t u n n e t t u siitä, että oftalmisiin koostumuksiin lisätään vähintään yhtä kaavan I

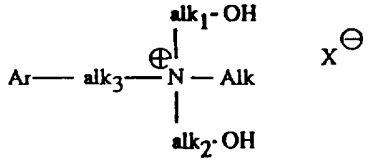


(I)

mukaista yhdistettä, jossa kaavassa Ar merkitsee aryyliä, Alk merkitsee alkyyliä, alk_1, alk_2 ja alk_3 merkitsevät toisistaan riippumatta alkyleeniä ja $X^{\ominus}$ merkitsee oftalmisesti hyväksyttävää anionia.

Patentkrav

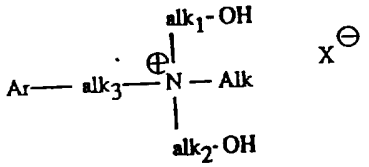
1. Användning av åtminstone en förening med formeln I



(I)

för konservering av ögonläkemedel, i vilken formel Ar betecknar aryl, Alk betecknar alkyl, alk_1, alk_2 och alk_3 betecknar oberoende av varandra alkylen och $X^{\ominus}$ betecknar en oftalmiskt godtagbar anjon.

2. Lösning för skötsel av kontaktlinser, k ä n n e t e c k n a d därav, att lösningen innehåller åtminstone en förening med formeln I



(I)

i vilken formel Ar betecknar aryl, Alk betecknar alkyl, alk_1, alk_2 och alk_3 betecknar oberoende av varandra alkylen och $X^{\ominus}$ betecknar en oftalmiskt godtagbar anjon, och en eller flera med avseende på kontaktlinser lämpliga hjälpmedel.

3. Rengöringslösning för kontaktlinser enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller

(a) en förening med formeln I, i vilken Ar betecknar fenyl, Alk betecknar C_8-C_{18}-alkyl, alk_1 och alk_2 betecknar 1,2-etylen, alk_3 betecknar metylen och $X^\ominus$ betecknar klorid i en koncentration av 0,005 - 0,8 % (vikt/volym),

(b) ett isotoniseringsmedel,

(c) ett buffertmedel,

(d) en komplexbildare,

(e) ett upplösningsmedel, och eventuellt

(f) ett förtjockningsmedel.

4. Fuktregleringsmedel för kontaktlinser enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller

(a) en förening med formeln I, i vilken formel Ar betecknar fenyl, Alk betecknar C_8-C_{18}-alkyl, alk_1 och alk_2 betecknar 1,2-etylen, alk_3 betecknar metylen och $X^\ominus$ betecknar klorid i en koncentration av 0,002 - 0,8 % (vikt/volym),

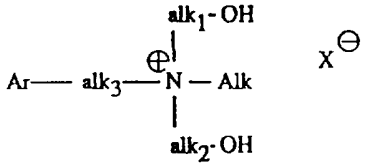
(b) ett fuktningsmedel,

(c) ett buffertmedel,

(d) ett isotoniseringsmedel, och eventuellt

(e) en komplexbildare.

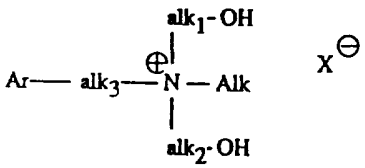
5. Användning av åtminstone en förening med formeln I



(I)

för konservering av kontaktlinser, i vilken formel Ar betecknar aryl, Alk betecknar alkyl, alk_1, alk_2 och alk_3 betecknar oberoende av varandra alkylen och $X^\ominus$ betecknar en oftalmiskt godtagbar anjon.

6. Förfarande för konservering av oftalmiska sammansättningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att oftalmiska sammansättningar tillsättas åtminstone en förening med formeln I



(I)

i vilken formel Ar betecknar aryl, Alk betecknar alkyl, alk_1, alk_2 och alk_3 betecknar oberoende av varandra alkylen och $X^{\ominus}$ betecknar en oftalmiskt godtagbar anjon.