



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

87522

C (12) Patenti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 9/08, A 61F 9/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	861610
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	16.04.86
(24) Alkupäivä - Löpdag	16.04.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.10.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.10.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
19.04.85 US 725065 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Su, Kai Chiang, 13170 Hopewell Road, Alpharetta, Ga. 30201, USA, (US)
2. Winterton, Lynn, 1445 Parkmont Drive, Roswell, Ga. 30076, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Oftalmiset liuokset
Oftalmiska lösningar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 75991 (A 61K 31/505), EP A 79185 (C 11D 3/00), EP A 1888 (A 61L 13/00),
GB A 2019600 (G 02 13/00), US A 4510065 (C 11D 3/48), US A 4323467 (C 11D 1/44),
US A 4409205 (A 61K 31/74), US A 3689673 (A 61K 27/00), US A 4356100 (C 11D 1/825),
US A 4029817 (A 61K 31/14)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Oftalminen liuos, joka on tarkoitettu parantamaan nestevaihtoa hydrogeelisen piilolinssin ulkopuolisen alueen ja hydrogeelisen piilolinssin alapuolisen alueen välillä, sisältää:

- (a) hydrogeelisen piilolinssin oikaisuaainetta määränä 0,0005 paino-%:sta aina määrään asti, joka on ekvivalenttinen 330 milliosmoolin/kg kanssa, ja mahdollisesti
- (b) oftalmisesti hyväksyttävää ionista suolaa määränä, joka riittää tekemään liuoksen olennaisesti isotoniseksi, sekä
- (c) oftalmisesti hyväksyttävää viskositeettia lisäävää ainetta riittävästi, jotta koostumukselle saadaan suhteellinen Brookfield-viskositeetti 3 - 50 cP.

Keksintöön kuuluu myös menetelmä nestevaihdon parantamiseksi hydrogeelisen piilolinssin ulkopuolisen alueen ja hydrogeelisen piilolinssin alapuolisen alueen välillä ihmisilmässä, jossa menetelmässä silmään lisätään tehokas määrä tällaisia oftalmisia liuoksia.

En oftalmisk lösning för att förbättra utbytet av vätska i området utanför en hydrogelkontaktlinn med vätskan i området under hydrogelkontaktlinnen omfattar:

- (a) ett hydrogelkontaktlinnen utslätande ämne i en mängd av 0,0005 vikt-% till en mängd ekvivalent med 330 milliosmol/kg, och eventuellt
- (b) ett oftalmiskt acceptabelt joniskt salt i en mängd tillräcklig för att göra lösningen huvudsakligen isotonisk, och
- (c) ett oftalmiskt acceptabelt viskositetsförhöjande ämne, vilket räcker att ge kompositionen en relativ Brookfieldviskositet av 3-50 cP.

Uppfinningen avser även ett förfarande för att förbättra utbytet av vätska i området utanför en hydrogelkontaktlinn med vätskan i området under hydrogelkontaktlinnen i ett människoöga, vilket förfarande omfattar införandet i ögat av en effektiv mängd av sådana oftalmiska lösningar.

Oftalmiset liuokset

Tämä keksintö koskee oftalmisia liuoksia, jotka on tarkoitettu piilolinssien käyttäjien turvallisuuden ja mukavuuden parantamiseen. Erityisesti keksintö koskee okulaarisesti yhteensopivan, linssin ulkopuolella olevan nesteen välisen nestevaihdon parantamista.

Piilolinssit ovat osoittautuneet hyväksi vaihtoehdoksi silmälaseille näkövirheiden korjauksessa. Alunperin piilolinssit valmistettiin kovamuovista kuten metyyylimetakrylaattipolymeereistä. Viime aikoina on tullut saataville pehmeitä piilolinssejä, jotka ovat kovia linssejä mukavampia. Pehmeitä piilolinssejä voidaan valmistaa käyttämällä hydrogeelejä, kuten sellaisia, jotka sisältävät hydroksietyylimetakrylaatin polymeereja.

Hydrogeelipiilolinssit voidaan mielivaltaisesti jakaa sellaisiin, jotka sopivat ainoastaan päivittäiseen käyttöön (päiväkäyttöiset linssit) ja sellaisiin, jotka sopivat päiväkäytön lisäksi jatkuvasti käytettäväksi (jatkuvakäyttöiset linssit). Päiväkäyttöiset linssit poistetaan joka päivä puhdistamista varten. Jatkuvakäyttöisiä linssejä voidaan pitää kauemmin kuin yksi päivä, ennenkuin ne poistetaan niiden puhdistamiseksi. Jatkuvakäyttöisiä linssejä voidaan pitää esimerkiksi aina noin 9 kuukauteen asti tai jopa kauemminkin ennen niiden poistamista.

Jatkuvaan käyttöön sopivien hydrogeelilinssien vesipitoisuudet ovat yleensä suuremmat ja/tai ne ovat ohuempia kuin päiväkäyttöön sopivat. Jatkuvakäyttöisten hydrogeelilinssien vesipitoisuus esimerkiksi on tyypillisesti ainakin noin 42%, suositeltavasti ainakin noin 45% ja suositeltavimmin ainakin noin 55% painosta laskettuna ja/tai keskikohdan paksuus alle noin 0,045 mm, suositeltavasti alle noin 0,040 mm ja suositeltavimmin alle noin 0,035 mm. Päiväkäyttöön sopivien hydrogeelipiilolinssien vesipitoi-

suus on tyypillisesti alle noin 55%, suositeltavasti alle noin 45% ja/tai keskikohdan paksuus ainakin noin 0,05 mm, suositeltavasti ainakin noin 0,06 mm.

Piilolinssien sopivuus päiväkäyttöön tai jatkuvaan käyttöön määräytyy niiden käyttäytymisestä eikä niiden koostumuksista tai rakenteesta riippuen. Saadakse Yhdysvaltain terveysviranomaisten (US Food and Drug Administration) hyväksynnän jatkuvaan käyttöön sopivaksi, linssin kanssa tulee voida nukkua turvallisesti. Polsen ja Deckerin artikkelin julkaisussa Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 18 188(1979) mukaan piilolinssien hapen läpäisevyyden tulisi olla 5×10^{-9} ja 15×10^{-9} cm x ml x mmHg avoimille ja vastaavasti suljetuille silmille, jotta sarveiskalvolle saataisiin tarvittava 2 l/cm² / tunti happivirtaus.

Tässä selityksessä ja vaatimuksissa hydrogeelipiilolinsskejä, joiden keskikohdan paksuus on alle noin 0,045 mm, suositeltavasti alle noin 0,040 mm ja suositeltavimmin alle noin 0,035 mm, kutsutaan "ultraohuiksi" linsseiksi. Hydrogeelipiilolinsskejä, joiden vesipitoisuus on ainakin noin 42%, suositeltavasti ainakin noin 45% ja suositeltavimmin noin 55%, kutsutaan "suurivesipitoisiksi" linsseiksi.

Piilolinssien mukavuus silmässä riippuu osaksi nestevaihdosta linssin ulkopuolella olevan alueen ja linssin alla olevan alueen (ts. linssin ja silmän välissä) kanssa. Tämän jälkeen tällaista vaihtoa tullaan kutsumaan "kyynelvaihdoksi".

Koviin piilolinssisiin kohdistuu pumppausvaikutus johtuen yläluomen aiheuttamasta paineesta linssin päälle, joka toimii tukipisteenä. Tämä pumppaus aikaansaa tarpeellisen nestevaihdon.

Pehmeillä piilolinssillä ei kuitenkaan tapahdu tällaista "pumppausta"; kts. Mandel, "Contact Lens Practice" 3rd ed, 1981, sivu 512. Pehmeiden piilolinssien käyttäjien silmissä on siten kyynelvaihto vastaavasti pienempi. Tämä

alentunut kyynelvaihto on epäedullista, koska se estää jätteiden ja jäänteiden poistumisen linssien alapuoliselta alueelta. Nämä jätteet ja jäänteet, joihin kuuluu proteiinit, solut, aineenvaihduntatuotteet, niiden osat, ja vastaavat, tarttuvat kiinni linssin alle. Kiinnitarttuneiden jätteiden ja jäänteiden kerääntyminen vaikuttaa osaltaan käyttäjän epämukavuuteen ja äärimmäisissä tapauksissa voi olla vahingollista silmälle.

Samalla piilolinssin ulkopuolella olevat kyynelnesteen tarpeelliset komponentit eivät pääse kosketukseen linssin alapuolella olevan silmän osan kanssa. Tällaisia komponentteja voi silmässä olla luonnostaan, esim. happea, tai keinotekoisesti, esim. antibiootteja tai muita farmaseuttisesti aktiiveja yhdisteitä.

Vaikkakaan pehmeiden piilolinssien kanssa ei tapahdu kovien piilolinssien tehokasta pumppausvaikutusta, pehmeä piilolinssi liikkuu silti jonkin verran silmässä johtuen yläluomen paineesta linssiin. Tämä liike sallii kyynelvaihtoa tapahtuvan jonkin verran, mutta se ei aina riitä estämään jätteiden ja jäänteiden kerääntymistä linssin alle. Lisäksi tämä linssin tarpeellinen liike pyrkii ajan mukana vähentymään, koska linssi dehydratoituu, kutistuu ja tarttuu tiukemmin silmään.

Isotoniset liuokset pehmeiden piilolinssien käyttömukavuuden parantamiseen ovat tunnettuja. Tällaiset liuokset sisältävät tyypillisesti tiettyjä viskositeettia lisääviä aineita, voiteluaineita, pinta-aktiivisia aineita, puskureita, säilöntäaineita ja suoloja, ja ne lisätään suoraan piilolinssin sisältävään silmään. Esimerkkinä tällaisesta liuoksesta on Clerz, jota valmistaa ja myy Coopervision. Clerzin koostumus sisältää painosta laskettuna 0,1% sorbiinihappoa, 0,1% dinatriumedetaattia, 0,22% natriumboraattia ja 1% poloxamer 407:ää, joka on etyleenioksidin ja propyleenioksidin lohkokopolymeeri.

Shively kuvaa liuoksia, jotka on tarkoitettu sellais-

ten piilolinssien käyttäjien käyttöön, joilla on epäsäännöllisesti rakentuneet kyynelkalvot; kts. Shively, US-patentti 4 409 205. Tällaisten liuosten tulisi olla hypotonisia; kts. Shively, "Development of Clinically Acceptable Artificial Tear Formulations", Symposium: Ophthalmic Drug Delivery Systems, Joseph R. Robinson, ed., Am. Pharm. Assoc., publishers, Kansas City, MO, 1980. Tämän keksinnön liuokset ovat taasen isotonisia ja sen tähden erityisen edullisia piilolinssien käyttäjille, joilla on säännöllisesti rakentuneet kyynelkalvot.

Tunnetut piilolinssin mukavuuden parantamiseen tarkoitettut liuokset eivät ole olleet tyydyttäviä kyynelvaihdon parantamisessa. Itse asiassa eräät tunnetuista liuoksista estävät tällaisen vaihdon aiheuttamalla linssin tarttumisen silmään tiukemmin kuin mitä linssi tekisi ilman liuosta. Linssin tällainen tiukempi tarttuminen silmään vähentää linssin liikettä silmässä ja estää halutun kyynelvaihdon.

Siten on olemassa tarve oftalmisille liuoksille, jotka höllentävät pehmeiden hydrogeelilinssien tartuntaa silmään ja/tai lisäävät linssin liikkumista silmässä sallien siten kyynelvaihdon lisääntymisen.

Tämän keksinnön seuraavassa kuvauksessa ja vaatimuksissa prosentit ovat painoprosentteja ellei muuta ole mainittu.

Tämän keksinnön tarkoitukset saavutetaan oftalmisella liuoksella, joka sisältää olennaisesti linssin oikaisuainetta, joka valitaan ureasta, glyseriinistä, sorbitolista, aminoetanolista ja näiden seoksista, jonka määrä on 0,1-0,5 paino-% päiväkäyttöiselle hydrogeelipiilolinssille, tai 0,0005-0,1 paino-% jatkuvakäyttöiselle hydrogeelipiilolinssille, okulaarisesti hyväksyttävää ionista suolaa määränä joka on riittävä antamaan liuokselle toonisuus, joka on alueella 270 - 330 milliosmoolia/kg mainittua liuosta, okulaarisesti hyväksyttävää viskositeettia lisää-

vää ainetta määränä joka on riittävä antamaan liuokselle suhteellinen Brookfield-viskositeetti, joka on alueella 3 - 50 mPa.s (cps); okulaarisesti hyväksyttävää puskuria määränä joka on 0 % tai tehokas puskuroiva määrä, jolla saadaan liuokselle pH-arvo joka on välillä 6,5 - 8; 0 - 0,5 % okulaarisesti hyväksyttävää säilöntäainetta; 0 - 2 % okulaarisesti hyväksyttävää voiteluainetta; 0 - 1% ei-ionista okulaarisesti hyväksyttävää pinta-aktiivista ainetta; ja vettä.

Olennaista tässä keksinnössä on se yllättävä havainto, että tietyt yhdisteet aiheuttavat pehmeiden hydrogeelipiilolinssien peruskaarevuuden olennaisen suoristumisen. Yhdisteiden, jotka aikaansaavat hydrogeelipiilolinssien oikeneumisen, tiedetään aiheuttavan hydrogeelien turpoamista.

Tämän turpoamisen oletetaan tavallisesti olevan tasainen pitkin piilolinssin peruskaarevuushalkaisijaa ja sagittaalista korkeutta. Tällainen tasainen turpoaminen ei suoristaisi linssin peruskaarevuutta eikä sen voisi olettaa olennaisesti aiheuttavan linssin vapaampaa liikkumista silmän sarveiskalvolla.

Nyt on kuitenkin yllättäen havaittu, että eräät yhdisteet aiheuttavat odottamatta turpoamista ensisijaisesti pitkin linssin peruskaarevuushalkaisijaa suhteessa sagittaaliseen korkeuteen. Tällainen ensisijainen turpomainen aiheuttaa peruskaarevuuden väliaikaisen suoristumisen, mikä aikaansaa linssin tartunnan silmään höltymisen ja linssin suuremman liikkumisen silmässä. Tämä höltyminen ja kasvanut liike aiheuttaa puolestaan suuremman kyynelvaihdon. Nyt kysymyksessä olevilla liuoksilla voidaan saavuttaa normaaliin liikkumiseen verrattuna kaksinkertainen tai jopa suurempi linssin liike.

Silmän luonnolliset nesteet pesevät lopuksi piilolinssin oikaisuaineen pois, jolloin piilolinssi palaa alkupe räiseen muotoonsa. Sinä aikana kun peruskaarevuus on väärästynyt ei näkö normaalisti ole merkittävästi häiriin-

tynyt. Jäteaineen ja jäännösten huuhtoutuminen linssin alapuolelta parantaa mukavuutta ja turvallisuutta. Samaan aikaan linssin alapuolisen alueen ulkopuolella olevat tarpeelliset silmänesteen komponentit kuten happi ja farmaseuttisesti aktiiviset komponentit tulevat kosketukseen linssin alapuolisen silmän alueen kanssa.

Jatkuvakäyttöisiä piilolinsssejä pidetään silmässä pitempiä aikoja kuin päiväkäyttölinsssejä. Vastaavasti tämän keksinnön liuokset sopivat erityisen hyvin jatkuvakäyttöisten piilolinssien käyttäjille.

Kaikkia hydrogeeliä turvottavia aineita, jotka turvottavat hydrogeeliä ensisijaisesti pitkin peruskaarevuuden halkaisijaa ensisijaisesti sagittaalisen korkeuden suhteen, ja jotka sopivat ihmissilmässä käytettäväksi, voidaan käyttää näissä liuoksissa ja menetelmässä piilolinssin oikaisuaineena. Sopivia piilolinssin oikaisuaineita ovat esimerkiksi urea, glyseriini, propyleeniglykoli, sorbitoli, (sekä 1- ja 2-)aminoetanoli ja näiden aineiden seokset. Urea on suositeltava oikaisuaine.

Piilolinssin oikaisuaineen optimikonsentraatio riippuu eri tekijöistä, kuten piilolinssin luonteesta ja käytetyn oikaisuaineen tyypistä. Konsentraatio on normaalisti ainakin 0,0005 paino%, suositeltavasti ainakin 0,005 paino% ja suositeltavimmin ainakin 0,01 paino%. Sellaisessa liuoksessa, jossa on vähemmän kuin olennaisesti isotoninen määrä oikaisuainetta, muita ainesosia käytetään, kuten myöhemmin esitetään, siten, että lopputuote on olennaisesti isotoninen.

Piilolinssin oikaisuaineen maksimikonsentraatio on se määrä, joka on ekvivalenttinen 330:n, suositeltavasti 320:n ja suositeltavimmin 310:n milliosmoolin/kg kanssa.

On havaittu, että piilolinssin oikaisuaineen konsentraatiot, jotka ovat suurempia kuin noin 1 paino%, aikaansaavat viiveen halutussa vaikutuksessa siihen asti kunnes aine on laimentunut silmän normaalitoiminnan vaikutukses-

ta. Siten maksimikonsentraatio on suositeltavasti alle noin 0,5 % ja suositeltavimmin alle noin 0,3 % painosta laskettuna.

Oikaisuaineiden, joita voidaan käyttää edellä määritellyn mukaisten ultraohuiden ja/tai suurivesipitoisten piilolinssien kanssa, jotka yleensä sopivat jatkuvaan käyttöön, optimikonsentraatio on erilainen kuin optimikonsentraatio, jota voidaan käyttää paksummilla, pienempi-vesipitoisilla linseillä, jotka sopivat päiväkäyttöön. Oikaisuaineen, jota voidaan käyttää ultraohuiden ja/tai suurivesipitoisten linssien kanssa, optimikonsentraatio on 0,0005 - 0,1 paino%, suositeltavasti 0,001 - 0,08 paino% ja suositeltavimmin 0,01 - 0,05 paino%.

Oikaisuaineen, jota voidaan käyttää päiväkäyttöisten piilolinssien kanssa, optimikonsentraatio on 0,1 - 0,3 paino%.

Tässä keksinnössä käyttökelpoiset liuokset ovat olennaisesti isotonisia. Olennaisesti isotonisiksi liuoksiksi määritellään nyt kyseessä olevaa tarkoitusta varten sellaiset, jotka sisältävät soluutteen 270 - 330, suositeltavasti 280 - 320 ja suositeltavimmin 290 - 310 milliosmoolia/kg. Toonisuuden säätöainetta käytetään tuomaan lopputuotteen toonisuus määritellyille alueille, ellei se jo ole niillä muiden ainesosien vaikutuksesta.

Suosittelavia isotonisuuden säätöaineita ovat ionisuolat, esim. alkalimetallihalidit, erityisesti natriumkloridi. Keksinnön liuokset sisältävät suositeltavasti ionista suolaa määränä, joka on ekvivalenttinen ainakin 0,3 %:n natriumkloridia kanssa, suositeltavasti ainakin 0,5 %:n ja suositeltavimmin ainakin 0,75 %:n. Määrättäessä toonisuuden säätöaineen konsentraatiota, on otettava huomioon piilolinssin oikaisuaineen ja muiden käytettyjen ainesosien vaikutus toonisuuteen.

Suhteellinen Brookfield-viskositeetti säädetään tässä keksinnössä suositeltavasti 3 - 50:een, suositeltavimmin

5 - 20:een ja suositeltavimmin 6 - 11 mPa.s:een (cps) viskositeettia lisäävää ainetta käyttämällä. Sopivia viskositeettia lisääviä aineita ovat esimerkiksi selluloosapolymeerit kuten hydroksietyyiliselluloosa, metyyiliselluloosa ja karboksimeetyyiliselluloosa; polymeeriset polyalkyleenioksidit kuten polypropyleenioksidi ja polyetylenioksidi; polyoksi-propyleeni-polyoksietylenilohkokopolymeerit; ja polyvinyylialkoholi. Alle 3 mPa.S:n (cps) viskositeetit ovat mahdollisia, mutta oikaisuvaikutuksessa voi olla viivettä sen jälkeen kun liuokset on pantu silmään.

Viskositeettia lisäävän aineen ei tulisi päällystää linssiä. Tämä ongelma esiintyy erityisesti suurimolekyyli-painoisilla viskositeettia lisäävillä aineilla. Erityisen sopiva viskositeettia lisäävä aine on hydroksietyyiliselluloosa, jota Union Carbide myy nimellä QP40, ja jonka 2%:n liuoksella on suhteellinen Brookfield viskositeetti 80 - 125 mPa.s (cps) mitattuna numero 1:n akselilla ja 30:llä kierroksella minuutissa.

Näiden liuosten kanssa käytettäväksi sopivat hydrogeeli-piilolinssit ja menetelmät ovat tavallisia "pehmeitä" piilolinsssejä, jotka ovat ennestään hyvin tunnettuja ja kuluttajien yleisesti hyväksymiä. Tällaisia linssejä valmistetaan yleensä esim. polymeerisesta hydroksietyyli-metakrylaatista, etyleeniglykolidimetakrylaatista, vinyyli-pyrrolidonista, ja näiden seoksista. Tunnetaan myös muita hydrogeelisiä aineita.

Tämän keksinnön liuoksissa on myös mahdollista käyttää muita ainesosia kuten säilöntäaineita, puskureita, pinta-aktiivisia aineita ja voiteluaineita.

Tässä keksinnössä käytettävien säilöntäaineiden ei tulisi ärsyttää silmiä. Säilöntäaineen vahva sitoutuminen linssiin ei myöskään ole toivottavaa, koska se aiheuttaa säilöntäaineen kerääntymisen silmään. Tästä syystä kloori-heksidiinin ja kvaternaarisia ammoniumyhdisteitä sisältävien aineiden kuten bentsalkoniumkloridin ja elohopeaa

sisältävien organoyhdisteiden kuten timerosalnatrium ja fenyyliimerkuriasetaatin kaltaiset säilöntäaineet ovat epäedullisia, ja niitä ei suositeltavasti käytetä liuoksissa.

Tässä keksinnössä käytettäväksi ovat suositeltavia kaikki tehokkaat, ei-ärsyttävät säilöntäaineet, jotka sopivat yhteen hydrogeelien kanssa. Eräitä sopivia säilöntäaineita ovat sorbiinihappo ja EDTA. Suositeltu säilöntäaine on sorbiinihappo.

Kaikkia biostaattisia säilöntäainemääriä, jotka estävät liuosten saastumisen, voidaan käyttää. Eräitä sopivia säilöntäainekonsentraatioita ovat 0,001 - 0,5 %, suositeltavasti 0,1 - 0,25 %.

Tämän keksinnön liuokset puskuroidaan suositeltavasti pH:hon 6,5 - 8, suositeltavasti pH:hon 7 - 7,6, ja suositeltavammin pH:hon 7,3 - 7,4 ja suositeltavimmin pH:hon 7,3. Eräitä sopivia puskureita ovat boraatti, asetaatti, sitraatti- ja fosfaattipuskurisysteemit.

Boraattipuskurit ovat suositeltavia, koska yllättäen on havaittu, että piilolinssien liikkumista edistävät aineet, ja erityisesti urea, ovat tehokkaampia boraattipuskurien läsnäollessa. Puskurisysteemiä käytetään konsentraationa, joka antaa halutun pH:n. Boorihapon ja natriumtetraboraattidekahydraatin, suositeltujen boraattipuskurikomponenttien, yhdistetty konsentraatio on keksinnön valmiissa liuoksessa tyypillisesti 0,2 - 0,6 %.

Tässä keksinnössä käytettävät pinta-aktiiviset aineet eivät ärsytä silmää ja ovat suositeltavasti ei-ionisia. Eräitä sopivia esimerkkejä pinta-aktiivisista aineista ovat etyleenioksidi-propyleenioksidilohkokopolymeerit kuten poloksameerisarjan jäsenet, esim. Poloxamer 407, Poloxamer 338 ja Poloxamer 288. Suositeltava on Poloxamer 407, jota BASF Wyndotte myy nimellä Pluronic 127.

Muita sopivia pinta-aktiivisia aineita ovat polyetyleenioksidit kuten Union Carbiden WSRN 10, WSRN 12K ja WSRN 60K.

Kolmas sopiva pinta-aktiivinen aine on Tyloxapol, joka on oksietyloitu tertiaarinen oktyylifenoliformaldehydipolymeeri.

Pinta-aktiivisen aineen määrä voi olla esimerkiksi noin 0,01 - 1 % ja suositeltavasti 0,1 - 0,5 %.

Eräitä sopivia voiteluaineita ovat esimerkiksi hydroksietyyliiselluloosa, polyvinyylialkoholi ja polyvinyylipyrrolidoni.

Voiteluaineita voi olla läsnä määränä 0,01 - 2 % ja suositeltavasti 0,1 - 1 %.

Tähän keksinnön mukaisen liuoksen annostus silmiin voi tapahtua kaikilla sopivilla menetelmillä, esimerkiksi tippoina tavanomaisesta annostuslaitteesta. Käsittelyt toistetaan tavallisesti useita kertoja päivässä, esim. 2 - 5 kertaa. Tippojen lukumäärä riippuu liuoksen konsentraatiosta. Sopiva määrä on tyypillisesti 1- 5 tippaa.

Kun keksintöä on nyt kuvattu sen yleisessä muodossa, voidaan siitä saada täydellisempi käsitys oheisista tiedeistä spesifisistä esimerkeistä, jotka on tarkoitettu ainoastaan havainnollistamistarkoituksiin, eikä niitä siten ole tarkoitettu rajoittamaan keksintöä, ellei muuta ole mainittu.

Esimerkki 1

Seuraavat liuokset sopivat käytettäväksi tässä keksinnössä.

(a) 0,2 %	boorihappoa	boraattipuskuri
0,33 %	natriumtetraboraatti-	pH 7,6
	dekahydraattia	
0,2 %	etyleenidiamiinitetra-	
	asetaattia (EDTA)	
0,1 %	sorbiinihappoa	
0,7 %	hydroksietyyliiselluloosaa	
0,2 %	Poloxamer 407:ää	
1,14 %	ureaa	

- (b) 0,20 % boorihappoa boraattipuskuri
0,33 % natriumtetraboraatti-
dekahydraattia pH 7,6
0,25 % EDTA:aa
0,15 % sorbiinihappoa
1,0 % hydroksietyyliselluloosaa
0,8 % Tyloxapol:ia
0,25 % ureaa
0,41 % natriumkloridia
- (c) 0,37 % boorihappoa boraattipuskuri
0,06 % natriumtetraboraatti-
dekahydraattia pH 7,4
0,2 % EDTA:aa
0,1 % sorbiinihappoa
0,7 % hydroksietyyliselluloosaa
0,76 % glyserolia
- (d) 0,2 % boorihappoa boraattipuskuri
0,33 % natriumtetraboraatti-
dekahydraattia pH 7,6
0,2 % EDTA:aa
0,1 % sorbiinihappoa
0,7 % hydroksietyyliselluloosaa
0,2 % Poloxamer 407:ää
0,001% ureaa
0,56 % natriumkloridia

- (e) 0,16 % boorihappoa boraattipuskuri
0,38 % natriumtetraboraatti- pH 7,3
dekahydraattia
0,2 % dinatrium-EDTA:aa
0,15 % sorbiinihappoa
0,7 % hydroksietyyliselluloosaa
0,2 % Poloxamer 407:ää
0,03 % ureaa
0,52 % natriumkloridia
- (f) 0,16 % boorihappoa boraattipuskuri
0,38 % natriumtetraboraatti- pH 7,3
dekahydraattia
0,2 % dinatrium-EDTA:aa
0,15 % sorbiinihappoa
0,7 % hydroksietyyliselluloosaa
0,2 % Poloxamer 407:ää
0,02 % ureaa
0,44 % natriumkloridia

Esimerkki 2

Linssin oikenemista havainnollistetaan in vitro mit-
taamalla peruskaarevuushalkasija (D) Nikon Profile Pro-
jector Model V-12:lla ja sagittaalinen korkeus (S) Jones
and Lamson Profile Projector:illa. Alempi suhde S/D mer-
kitsee tasaisempaa linssiä.

Tulokset:

Linssi	Koe	Ennen käsittelyä			Urean 0,56 % vesiliuoksella käsittelyn jälkeen		
		D (mm)	S (mm)	S/D	D (mm)	S (mm)	S/D
AO-SO ¹	1	14,296	4,196	0,294	15,102	3,606	0,239
	2	14,059	4,127	0,294	15,051	3,633	0,241
Hydrocurve II ²	1	14,325	4,083	0,285	16,404	4,013	0,245
	2	14,210	4,077	0,287	17,225	4,343	0,252
CibaSoft ³	1	13,755	3,578	0,260	14,182	3,660	0,258
	2	14,301	3,573	0,259	14,301	3,613	0,253

(1) Linssi on the American Optical Companyn AO-SO pehmeä piilolinssi, joka sisältää hydroksietyylimetakrylaatin ja polyvinyyliipyrrolidonin kopolymeeria sekä 55 % vettä.

(2) Linssi on Barns-Hindin Hydrocurve II pehmeä piilolinssi, joka sisältä hydroksietyylimetakrylaatin ja polyvinyyliipyrrolidonin kopolymeeria sekä 45 % vettä.

(3) Linssi on Ciba Vision Caren CibaSoft piilolinssi, joka sisältää hydroksietyylimetakrylaattia sekä 38 % vettä.

Esimerkki 3

Erilaisten linssien kanssa käytettäväksi sopivia luoksia.

Päiväkäyttöisiä sfäärisiä hydrogeelilinssejä

Kauppanimi	Valmistaja	Materiaali	% H ₂ O	Paksuus (mm)	Halkai- sijat	Peruskaarevuudet	Voimakkuudet	Liuos ¹
AOSOFT	American Optical	HEMA/NVP/ MMA	42,5	0,12 0,04	13,0 13,8	7,8 - 9,0 (0,3) 8,3, 8,6, 8,9	-10 - +6,50 -7,75 - PLANO	D D
AQUAFLEX	CooperVision	HEMA/NVP/ MMA	42,5	0,10 0,05 0,42	13,0 13,8 13,8	7,8 - 9,0 (0,3) 8,2 - 9,1 (0,3) 8,2 - 9,4 (0,3)	-9,75 - PLANO -20 - +10 +10 - +20	D D D
CIBASOFT	Ciba	HEMA	37,5	0,09 0,09 0,03	13,8 14,5 13,8	8,3 - 9,2 (0,3) 8,6, 8,9, 9,2 8,3, 8,6, 8,9	-6 - PLANO -10 - PLANO -6 - -1	D D D tai E
C.S.I	Syntex	GMA/HMA	38,5	0,05 0,05	13,8 14,8	8,0, 8,3, 8,6 8,6, 8,9, 9,35	-20 - +8 -20 - PLANO	D D
CUSTOM EYES	C.I.L.	HEMA (Tinted)	38	0,06 0,07 0,11	14,0 13,5, 14,5 14,5	8,4, 8,7 Spin Cast Spin Cast	-8 - +5 -7 - +5 -2 - PLANO	D D D
HYDROCURVE	Barnes-Hind	HEMA/ Acrylamide	45	0,05 0,05 0,05	13,5 14,5 15,5, 16,0	8,3, 8,6 8,9 9,2 - 10,1 (0,3)	-12 - +7 -12 - +7 -20 - +20	D D D
HYDRON	American Hydron	HEMA	38	0,12 0,06 0,04	13,0 14,0 13,8	8,1 - 9,1 (0,2) 8,4, 8,7, 9,0 8,6	-20 - +8 -10 - PLANO -6 - PLANO	D D D
HYDROSIGHT	National Contact Lenses	HEMA/BMA	43	0,14 0,06	13,5 13,8	7,8 - 9,2 (0,2) 8,3, 8,6, 8,9	-10 - +5 -12 - PLANO	D D
NATURAL TINT	Bausch & Lomb	HEMA (Tinted)	38		13,5 14,5		-6 - PLANO -6 - PLANO	D D

Multifokaalisia pehmeitä linssejä

Kaupanimi	Valmistaja	Materiaali	% H ₂ O	Halkai- sijat	Peruskaare- vuudet	Voimak- kuudet	Lisäys	Liuos ¹
AO MULTIIVUE	American Optical	HEMA	38	13,8	8,3, 8,6, 8,9			D
BI-SOFT	Ciba	HEMA	38	13,8	8,3, 8,6, 8,9	-8 - +8	+1,50 +3,00	D

Afakisia jatkuvakäyttöisiä

Kaupanimi	Valmistaja	Materiaali	% H ₂ O	Halkai- sijat	Peruskaare- vuudet	Voimakkuu- det	Liuos ¹
C.W. 79	Bausch & Lomb	HMA/NVP	79	14,4	8,1, 8,4, 8,7	+10 - +20	E
HYDROCURVE II	Barnes-Hind	HEMA/ Acrylamide	45	13,5	8,3, 8,6, 8,9	+7 - +20	E
HYDROCURVE II _{ss}	Barnes-Hind	HEMA/ Acrylamide	55	14,0 14,5 15,5,16,0	8,5 8,8 9,2 - 10,1(0,3)	+7 - +20	E E E
PERMALENS	Cooper Vision		71	14,0,14,5	8,0 - 8,9(0,3)	+8 - +20	E
SAUFLON P.W.	Vision Tech	HMA/NVP	79	14,4 13,7	8,1, 8,4, 8,7 7,5, 7,8	PLANO - +20 +20 - +35	E E
SOFTICON	American Optical	HEMA/PVP	55	14,0,14,5	7,8 - 8,7(0,3)	+8 - +18	D tai E ²

Kosmeettisia jatkuvakäyttöisiä

Kaupan nimi	Valmistaja	Materiaali	% H ₂ O	Halkai- sijat	Peruskaare- vuudet	Voimakkuu- det	Liuos ¹
B & L 70	Bausch & Lomb	MMA/NVP	70	14,3	8,4, 8,7, 9,0	-6 - PLANO	E
O ₃ , O ₄	Bausch & Lomb	HEMA	38	13,5, 14,0	Spin Cast	-6 - PLANO	D tai E ²
CSI-I	Syntex	GMA	38	13,8	8,3, 8,6	-7 - PLANO	D
				14,8	8,6, 8,9, 9,3	-7 - PLANO	D
HYDROCURVE	Barnes-Hind	HEMA/	55	14,0	8,5	-12 - PLANO	D tai E ²
IIss		Acrylamide		14,5	8,8	-12 - PLANO	D tai E ²
HYDROCURVE II							
TORIC (vrt. tooristen ryhmää)							
GENESIS IV	Channel	MMA/NVP	70	14,3	8,4, 8,7, 9,0	-8 - PLANO	E
HYDROSIGHT 70	National	MMA/NVP	70	14,3	8,4, 8,7, 9,0	-8 - +6	E
PDC 70	P.D.C.	MMA/NVP	70	14,4	8,7, 9,0	-8 - PLANO	E
PERMALENS	Cooper Vision		71	13,5, 14,2	7,7 - 8,6 (0,3)	-20 - PLANO	E
				14,0	7,7 - 8,6 (0,3)	PLANO - +8	E
PERMAFLEX	Cooper Vision		74	14,4	8,7	-12 - +8	E
SAUFLO 70	Vision Tech	MMA/NVP	70	14,3	8,4, 8,7, 9,0	-12 - +8	E
SOFTCON	American Optical	HEMA/PVP	55	14,0, 14,5	7,8 - 8,7 (0,3)	-8 - +8	D tai E
CSI	Syntex	GMA	38	14,8	8,6, 8,9, 9,35	-7 - PLANO	D
SAUFLO PW	Vision Tech	MMA/NVP	79	14,4	8,1, 8,4, 8,7	PLANO - +20	E
SOFTLENS	Bausch & Lomb	HEMA	38	12,5 13,5 14,5	U U ₃ O ₄ , B ₄	-9 - PLANO	E
SOFTCON	American Optical		55	14, 14,5	7,8 to 8,7 (0,3)	-8 - +18	D tai E

1. D edustaa liuosta, joka sopii päiväkäyttöiselle linsille, kuten selityksessä tai esimerkissä 1(b) on kuvattu. E edustaa liuosta, joka sopii jatkuvakäyttöiselle linssille, kuten selityksessä tai esimerkissä 1(d) on kuvattu.
2. Suositeltu

Edellisessä taulukossa materiaalien merkitys on:

BMA = butyyylimetakrylaatti
GMA = glyseryyylimetakrylaatti
HEMA = hydroksietyyylimetakrylaatti
MMA = metyyylimetakrylaatti
NVP = N-vinyylipyrrolidoni
PVP = polyvinyylipyrrolidoni

Patenttivaatimukset:

1. Intraokulaariseen käyttöön päiväkäyttöisten hydrogeelipiilolinssien tai jatkuvakäyttöisten hydrogeelipiilolinssien kanssa tarkoitettu oftalmisen tippaliuos mukavuuden ja

I) mainitun linssin ja silmän, johon linssi on kiinnitetty, välissä olevan okulaarisen nesteen ja

II) okulaarisesti yhteensopivan, linssin ulkopuolella olevan nesteen välisen nestevaihdon parantamiseksi, t u n n e t t u siitä, että liuos sisältää olennaisesti

a) linssin oikaisuainetta, joka valitaan ureasta, glyseriinistä, sorbitolista, aminoetanolista ja näiden seoksista, jonka määrä on 0,1-0,5 paino-% päiväkäyttöiselle hydrogeelipiilolinssille, tai 0,0005-0,1 paino-% jatkuvakäyttöiselle hydrogeelipiilolinssille,

b) okulaarisesti hyväksyttävää ionista suolaa määränä joka on riittävä antamaan liuokselle toonisuus, joka on alueella 270 - 330 milliosmoolia/kg mainittua liuosta,

c) okulaarisesti hyväksyttävää viskositeettia lisäävää ainetta määränä joka on riittävä antamaan liuokselle suhteellinen Brookfield-viskositeetti, joka on alueella 3 - 50 mPa.s (cps);

d) okulaarisesti hyväksyttävää puskuria määränä joka on 0 % tai tehokas puskuroiva määrä, jolla saadaan liuokselle pH-arvo joka on välillä 6,5 - 8;

e) 0 - 0,5 % okulaarisesti hyväksyttävää säilöntäainetta;

f) 0 - 2 % okulaarisesti hyväksyttävää voiteluainetta;

g) 0 - 1% ei-ionista okulaarisesti hyväksyttävää pintaaktiivista ainetta; ja

h) vettä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että oikaisuaine on urea.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että oikaisuainetta on läsnä määränä, joka on 0,1 - 0,4, mieluummin 0,15 - 0,3 paino-%.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että oikaisuainetta on läsnä määränä, joka on 0,001-0,08, mieluummin 0,01-0,05 paino-%.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että suhteellinen Brookfield-viskositeetti on 3 - 20, mieluummin 6 - 11 mPa.s (cps).

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että viskositeettia lisäävä aine on hydroksietyyli-selluloosa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että ionista suolaa on läsnä määränä, joka osmooli-suuden suhteen on ekvivalenttinen 0,3 paino-%, mieluummin 0,5 paino-%, ja erityisesti 0,75 paino-% natriumkloridia sisältävän liuoksen kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että ioninen suola on natriumkloridi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että säilöntäainetta on läsnä määränä, joka on 0,001 - 0,5, mieluummin 0,1 - 0,25 paino-% sanotusta liuoksesta.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että säilöntäaine on sorbiinihappo.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että liuoksen pH on 7,0 - 7,6, mieluummin 7,3.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että puskuri on boraattipuskuri.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää oleellisesti 0,2 paino-% ureaa, 0,44 paino-% NaCl, 0,16 paino-% boorihappoa, 0,38 paino-% Na-tetraboraatti-dekahydraattia, 0,2 paino-% dinatrium-EDTA, 0,15 paino-% sorbiinihappoa, 0,7 paino-% hydroksietyyliselluloosaa, 0,2 paino-% etyleenioksidi-propyleenioksidi-kopolymeeria, kuten Poloxamer[®] 407, ja vettä.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää oleellisesti 0,03 paino-% ureaa, 0,52 paino-% NaCl, 0,16 paino-% boorihappoa, 0,38 paino-% Na-tetraboraatti-dekahydraattia, 0,2 paino-% dinatrium-EDTA, 0,15 paino-% sorbiinihappoa, 0,7 paino-% hydroksietyyliselluloosaa, 0,2 paino-% etyleenioksidi-propyleenioksidi-kopolymeeria, kuten Poloxamer[®] 407, ja vettä.

Patentkrav:

1. Oftalmisk dropplösning för intraokulärt bruk för användning med hydrogelkontaktlinser för dagligt bruk och för hydrogelkontaktlinser för kontinuerligt bruk, för att förbättra vätskeutbytet mellan

I) okulär vätska mellan nämnda lins och ett öga till vilken nämnda lins applicerats, och

II) en okulärt kompatibel vätska på den yttre sidan av linsen, k ä n n e t e c k n a d därav, att lösningen innehåller väsentligen

a) ett linsuträtande medel vilket valts bland urea, glycerin, sorbitol, aminoetanol och blandningar av dessa, varvid mängden är 0,1 - 0,5 vikt-% för en hydrogelkontaktlinns för dagligt bruk, eller 0,0005 - 0,1 vikt-% för en hydrogelkontaktlinns för kontinuerligt bruk,

b) ett okulärt acceptabelt joniskt salt i en mängd som är tillräcklig för att ge lösningen en tonicitet inom området 270 - 330 milliosmol per kilogram av nämnda lösning,

c) ett okulärt acceptabelt viskositetsökande medel i en mängd som är tillräcklig för att ge nämnda lösning en relativ Brookfield-viskositet inom området 3 - 50 mPa.s (cps),

d) en okulärt acceptabel buffer i en mängd av 0 % eller en effektiv buffrande mängd för att ge lösningen ett pH-värde som är mellan 6,5 - 8,

e) 0 - 0,5 % av ett okulärt acceptabelt konserveringsmedel,

f) 0 - 2 % av ett okulärt acceptabelt smörjmedel,

g) 0 - 1 % av ett icke-joniskt okulärt acceptabelt yttaktivt medel, och

h) vatten.

2. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-

n a d därav, att uträtningsmedlet är urea.

3. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att uträtningsmedlet är närvarande i en
mängd som är 0,1 - 0,4, företrädesvis 0,15 - 0,3 vikt-%.

4. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att uträtningsmedlet är närvarande i en
mängd som är 0,001 - 0,08, företrädesvis 0,01 - 0,05
vikt-%.

5. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att den relativa Brookfield-viskositeten är
3 - 20, företrädesvis 6 - 11 mPa.s (cps).

6. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att det viskositetsförhöjande medlet är
hydroxietylcellulosa.

7. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att joniskt salt är närvarande i en mängd
vilken är ekvivalent i osmolitet till en lösning innehåll-
lande 0,3 vikt-%, företrädesvis 0,5 vikt-%, och speciellt
0,75 vikt-% natriumklorid.

8. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att det joniska saltet är natriumklorid.

9. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att konserveringsmedel är närvarande i en
mängd som är 0,001 - 0,5, företrädesvis 0,1 - 0,25 vikt-%
av sagda lösning.

10. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att konserveringsmedlet är sorbinsyra.

11. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-

n a d därav, att lösningens pH är 7,0 - 7,6, företrädesvis 7,3.

12. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att buffern är en boratbuffer.

13. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att den innehåller väsentligen 0,2 vikt-%
urea, 0,44 vikt-% NaCl, 0,16 vikt-% borsyra, 0,38 vikt-%
Na-tetraborat-dekahydrat, 0,2 vikt-% dinatrium-EDTA, 0,15
vikt-% sorbinsyra, 0,7 vikt-% hydroxietylcellulosa, 0,2
vikt-% etylenoxid-propylenoxidkopolymer, såsom Poloxamer®
407, och vatten.

14. Lösning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att den innehåller väsentligen 0,03 vikt-%
urea, 0,52 vikt-% NaCl, 0,16 vikt-% borsyra, 0,38 vikt-%
Na-tetraborat-dekahydrat, 0,2 vikt-% dinatrium-EDTA, 0,15
vikt-% sorbinsyra, 0,7 vikt-% hydroxietylcellulosa, 0,2
vikt-% etylenoxid-propylenoxidkopolymer, såsom Poloxamer®
407, och vatten.