

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 830104 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 830104

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.01.1983

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 12.01.1983

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 14.07.1983

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

13.01.1982 US 339,218

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •The Procter & Gamble Company, 301 East Sixth Street, Cincinnati, Ohio 45202, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Lucas, Donald Steven, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Mustacich, Robert Vincent, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Stone, Roger Lee, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Hydrofiilisten kontaktlinssien desinfektioliuoksia.

Desinfektionslösningar för hydrofila kontaktlinser.

Hydrofiilisten kontaktilinssien desinfektioliuoksia

Keksintö koskee hydrofiilisten, pehmeiden kontaktilinssien puhdistamiseen, desinfioimiseen ja säilyttämiseen käytettäviä vesiliuoksia.

Pehmeiden kontaktilinssien valmistukseen käytetään hydrofiilista tai osittain hydrofiilista muovimateriaalia. Esimerkiksi US-patenttijulkaisuis-
sa 3 503 393 ja 2 976 576 on kuvattu menetelmiä kolmi-
dimensioisten hydrofiilisten polyhydroksietyyli-
metakrylaattipolymeerien valmistamiseksi vesipitoisissa reaktio-
väliaineissa; näiden polymeerien hydrogeelirakenteen
verkkoutumisaste on alhainen, ja ne ovat elastisia,
pehmeitä ja läpinäkyviä hydrogeelejä. Pehmeitä kontak-
tilinssejä on valmistettu myös silikoneista ja muista
optisesti sopivista taipuisista materiaaleista. Pehmei-
den kontaktilinssien suosio on jatkuvasti kasvamassa.
Näiden linssien pääasialliset edut ovat niiden pehmeys
(käyttäjälle mukava), kaasujen läpäisevyys ja optinen
sopivuus. Hydrofiiliset linssit ovat varsinkin sopi-
via oftalmologisiin käyttötarkoituksiin johtuen niiden
kyvystä absorboida vettä samalla turvoten pehmeäksi,
mekaanisesti erittäin lujaksi materiaaliksi, niiden täy-
dellisestä läpinäkyvyydestä ja niiden kyvystä säilyttää
muotonsa ja dimensionsa niitä tasapainotettaessa sopi-
vassa nesteessä.

Eräänä perusongelmana pehmeiden kontaktilinssien
käytössä on sopivan, turvallisen ja tehokkaan desinfek-
tio- ja puhdistusmenetelmän kehittäminen. Se seikka, et-
tä nämä linssit ovat hydrofiilisiä (verrattuna koviin
kontaktilinssihin) tekee ne hyväksi kasvualustaksi
mikrobeille; tästä syystä linssit on ennen jokaista käyt-
töä desinfioitava hyvin. Linsseihin käytettyjen poly-
meerien ominaisuudet aiheuttavat tavanomaisten, muuten
puhdistamiseen ja desinfioimiseen käytettävien säilön-

täaineiden ja antimikrobisten aineiden absorboitumisen ja konsentroitumisen linsseihin, joista ne myöhemmin kontaktilinssin ollessa silmässä vapautuvat. Tällaisen antimikrobisten ja säilöntäaineiden vapautuminen
 5 tapahtuu yleensä huomattavasti hitaammin kuin absorboituminen, minkä johdosta nämä aineet kerääntyvät linsseihin. Tämä kerääntyminen saattaa lopulta vaikuttaa linssien fysikaalisiin ominaisuuksiin, kuten dimensioon ja väriin. Lopputuloksena saattaa olla itse kontakti-
 10 linssin viottuminen tai värjäytyminen ja/tai silmän herkün sidekalvon tai sarveiskalvon vaurioituminen.

Kovat kontaktilinssit eivät absorboi merkittäviä määriä vettä (vain noin 0,1-0,4 %), tästä syystä tavanomaisten säilöntäaineiden ja antimikrobisten aineiden
 15 käyttö ei yleensä aiheuta ongelmia kovien kontaktilinsien ollessa kysymyksessä. Pehmeiden kontaktilinssien desinfiointi suoritetaan uusien keittämällä linssejä normaalissa suolaliuoksessa, mikä on hankalaa ja vaivalloista. Lisäksi pehmeiden kontaktilinssien käyttäjiä
 20 varoitetaan usein kovalle kontaktilinsseille tarkoitettujen liuosten käytöstä, koska näiden liuosten sisältämät säilöntäaineet absorboituvat ja jopa konsentroituvat pehmeisiin kontaktilinsseihin ja voivat vakavasti vioittaa kontaktilinssejä ja/tai käyttäjän silmiä.

25 Timerosaali (natriumetyylimerkuritisalisylaatti) ja klooriheksidiini ovat hyvin tunnettuja säilöntäaineita, joita usein käytetään kontaktilinssien desinfiointiliuoksissa. Katso esim. Handbook of Nonprescription Drugs, 5. painos, American Pharmaceutical
 30 Association, 1977, sivut 236-247, ja US-reissue-patenttijulkaisu 29 693 (Phares, julkaistu uudelleen 04.07.1978). Tiettyjen orgaanisten happojen käyttö kontaktilinssien puhdistusliuosten aineosana on tunnettu. JP-hakemusjulkaisussa 78-28 922 (Allergan Pharmaceuticals,
 35 julk. 17.08.1978) on kuvattu polyoksietyleenistearaattia

sisältäviä kontaktilinssien puhdistusliuoksia. FR-patenttijulkaisussa 2 400 906 (julk. 23.03.1979) on kuvattu askorbiinihapon ja natriumaskorbaatin käyttö ontaktilinssien puhdistusliuoksissa.

5 C₅-C₁₂-rasvahappojen ja rasvahapposuolojen tiedetään olevan tehokkaita antimikrobisia ja antifungaalisia aineita. Keeney, Bull. Johns Hopkins Hosp. 78, 333 (1946), ilmoittaa käyttäneensä 20-%:ista natriumkaprylaatin vesiliuosta pH-arvossa 7,4 menestyksellä moni-
10 liaasin käsittelyyn. US-patenttijulkaisussa 2 466 663 (Russ et al., Julk. 05.04. 1949) on esitetty kapryylihappoa ja kapryylihapon suoloja, varsinkin sinkki- tai natriumkaprylaattia sisältäviä vesiliuoksia, joiden pH on 4,5-10,5. Näiden liuosten ilmoitetaan olevan
15 käyttökelpoisia homeiden ja muiden sienien kasvunestämiseen ruuassa ja muissa ravintoaineissa. Theodore, Jama 143, 226 (1950), esittää, että alempien rasvahappojen on osoitettu olevan vaikuttavia silmien ulkoisten tulehdusten käsittelyssä. Erityisesti natriumpropionaatti todettiin tehokkaaksi tavallisia silmien bakteeri- ja sieni-
20 infektoiden aiheuttajia vastaan, esimerkiksi Staphylococcus-lajeja ja Pseudomonas aeruginosaa vastaan. CA-patenttijulkaisu 1 098 039 (Stone, julkaistu 24.03.1981) kuvaa oktaanihapon käyttöä suonensisäisesti annettavien liuosten, ravintoliuosten ja dialyysiliuosten laajaspektrisenä antimikrobisena aineena; nämä liuokset sisältävät tyypillisesti elektrolyyttejä, kuten natriumkloridia. Liuosten pH:n pitäminen arvossa noin 3,5-6,0 ilmoitetaan olevan antimikrobisesti edullista.
30

Nyt on keksitty, että käytettäessä C₅-C₁₂-rasvahappoja pehmeiden kontaktilinssien desinfiointiliuoksissa (alalla käytetään myös nimitystä sterilointiliuos),
näillä liuoksilla saadaan laajaspektrinen antimikrobinen
35 aktiviteetti, liuokset ovat yhteensopivia hydrofiilisen

pehmeän kontaktilinssimateriaalin kanssa, ja antimikro-
 binen aine desorboituu erittäin nopeasti ja täydelli-
 sesti kontaktilinssimateriaalista siten minimoiden edel-
 lä käsiteltyt silmien ärsyyntymis- ja herkistymisongel-
 mat.

Keksinnön kohteena on siten pehmeiden kontakti-
 linssien tehokas puhdistus-, desinfektio- ja säilytys-
 liuos, jolle on tunnusomaista, että sen sisältämä anti-
 mikrobinen aine desorboituu linssista nopeasti ja täy-
 dellisesti.

Keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä hydro-
 fiilisten pehmeiden kontaktilinssien puhdistamiseen,
 desinfioimiseen ja säilyttämiseen käytettävän, C_5 - C_{12} -
 rasvahappoja sisältävän vesiliuoksen valmistaminen.

Edelleen keksinnön kohteena on menetelmä hydro-
 fiilisten pehmeiden kontaktilinssien puhdistamiseksi ja
 desifioimiseksi käyttäen C_5 - C_{12} -rasvahappoja.

Erityisesti esillä olevan keksinnön kohteena
 ovat isotoniset vesiliuokset, joiden pH on 3,5-6,5, ja
 jotka soveltuvat hydrofiilisten, pehmeiden kontakti-
 linssien puhdistamiseen, desinfioimiseen ja säilyttä-
 miseen, ja joilla on seuraava koostumus:

(a) noin 0,001 - 3 % C_5 - C_{12} -rasvahappoa, erityi-
 sesti oktaanihappoa,

(b) sellainen määrä ainakin yhtä vesiliukoista
 suolaa, joka on yhteensopiva silmien kudoksen kanssa,
 että liuoksen suolapitoisuudeksi tulee noin 0,5-1,8 %
 natriumkloridia vastaava määrä,

(c) noin 0,01-2 % kalsiumin kelatoijaa, erityi-
 sesti etyleenidiamiinitetraetikkahappoa tai sen farma-
 seuttisesti hyväksyttäviä suoloja, ja

(d) loppuosa vettä.

Keksintö koskee myös menetelmää hydrofiilisten
 pehmeiden kontaktilinssien puhdistamiseksi ja desinfi-
 oimiseksi saattamalla linssit kosketuksiin tehokkaan

määrän kanssa C_5-C_{12} -rasvahappoa, varsinkin oktaanihappoa.

Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset ovat isotonisia vesiliuoksia, jotka sisältävät kolme peruskomponenttia: (1) C_5-C_{12} -rasvahappoa tai tällaisten happojen seosta; (2) vesiliukoista silmäkudoksen kanssa yhteensopivaa suolaa; ja (3) kalsiumin kelatoijaa. Nämä komponentit liuotetaan veteen, joka on käsitelty sellaiseksi, että se sopii käytettäväksi silmiin (esim. pyrogeenivapaa vesi). Formuloituina ja käytettyinä edellä kuvatulla tavalla näillä liuoksilla saadaan nykyisin käytettyihin pehmeiden kontaktilinssien desinfiointiliuoksiin verrattuna seuraavat edut: (1) nopea ja laaja-spektrinen mikrobisidinen aktiviteetti; (2) nopea ja täydellinen antimikrobisen aineen desorptio kontaktilinssimateriaalista, jolloin silmien herkistysmis- ja ärsyyntymisongelmat ovat mahdollisimman vähäiset; ja (3) käytön joustavuus, koska keksinnön mukaisia liuoksia voidaan käyttää vaihdellen sekä kuumaan että kylmään sterilointiin ilman, että linssit samenevat.

Ilmaisu "turvallinen ja tehokas määrä" tarkoittaa tässä yhteydessä sellaista määrää kulloinkin käytetyn rasvahapon vapaan happomuodon rasvahappokomponenttia, jonka konsentraatio vesiliuoksessa on vähintään tappava halutun antimikrobisen vaikutuksen kannalta niissä käyttöolosuhteissa, joissa hydrofiilisiä pehmeitä kontaktilinssejä liotetaan ja desinfioidaan ja joka ei samalla ylitä määrää, joka vielä on yhteensopiva keksinnön mukaisen koostumuksen kanssa ja turvallinen käytettäväksi silmän kudosten yhteydessä.

Ilmaiset "farmaseuttisesti hyväksyttävä" tai farmakologisesti hyväksyttävä" tarkoittavat, että koostumuksissa käytetty rasvahappoyhdiste ja muut aineosat soveltuvat käytettäväksi ihmisen kudosten kanssa kosketuksissa, varsinkin silmäkudosten kanssa ilman haitallista

myrkyllisyyttä, ärsytystä, allergisia reaktioita ym., kohtuullisella hyöty/riski-suhteella.

Tässä käytetty ilmaisu "sisältää" tarkoittaa, että keksinnön mukaisessa koostumuksessa voidaan käyttää samanaikaisesti useita erilaisia toistensa kanssa yhteensopivia komponentteja, edellytyksellä, että kriittisiä rasvahappoyhdisteitä käytetään keksinnön mukaisesti. Ilmaisu "sisältää" käsittää siten rajoittavammat ilmaiset "koostuu" ja "koostuu olennaisesti".

Tässä käytetty ilmaisu "yhteensopiva" tarkoittaa, että esillä olevan keksinnön komponentit voidaan sekoittaa ilman, että ne vaikuttavat toisiinsa tavalla, joka tavallisissa käyttöolosuhteissa olennaisesti alentaisi rasvahappojen tehoa.

Kaikki prosentit ja osat tarkoittavat painoprosentteja ja paino-osia, jollei muuta ilmoiteta.

Esillä olevassa keksinnössä käytettävät rasvahapot sisältävät noin 5-12 hiiliatomia; tämän alueen ulkopuolella olevien karboksyylihappojen antimikrobinen teho on merkitsevästi vähäisempi. C_5 - C_{12} -rasvahapot ovat sinänsä tunnettuja. Esimerkiksi oktaanihappo on öljymäinen neste, jonka kiehumispiste on $239,7^{\circ}\text{C}$ ja sulamispiste $16,7^{\circ}\text{C}$; se on niukkaliukoinen veteen ($0,068\text{ g}/100\text{ g } 20^{\circ}\text{C}$:ssa) ja liukenee hyvin alkoholiin, kloroformiin, rikkihiileen, petrolieetteriin ja jääetikkaan. Oktaanihappo voidaan valmistaa 1-hepteenistä (Dupont et al., Compt. Rend. 240, 628 (1955)) tai happettamalla oktanolista (Langenbeck et al., Ber. 89, 202 (1956)). Oktaanihapon valmistus on kuvattu US-patenttijulkaisussa 2 821 532 (GAF, julkaistu 1958) ja US-patenttijulkaisussa 3 053 869 (Standard Oil of Indiana, julkaistu 1960). Katso myös: Fatty Acids, osa 1, K.S.Merkley (toim.), Interscience, New York, 2. painos, 1960, sivut 34-38. Dekaanihappo on kiteinen kiinteä aine, jonka sulamispiste on $31,4^{\circ}\text{C}$; se on käytännöl-

lisesti katsoen veteen liukenematon. Katso: Fatty Acids, osa 1 (supra), sivut 34-39. Dekaanihappo voidaan valmistaa oktyylibromidista (Shishido et al., J. Am. Chem. Soc. 81, 5817 (1959), US-patenttijulkaisu 2 918 494 (Ethyl Corp. 1959).

Keksinnön mukaisesti käytettävä C_5-C_{12} -rasvahappo on edullisesti ei-aromaattinen, kuten n-pentaani-, n-heksaani-, n-heptaani-, n-oktaani-, n-nonaani-, n-dekaani-, n-undekaani- tai n-dodekaanihappo. Edullisesti keksinnössä käytettäviä rasvahappoja ovat 6-10 hiiliatomia sisältävät hapot, joista varsinkin oktaani- ja dekaanihappo ovat edullisimpia. Voidaan käyttää myös edellä olevien rasvahappojen seoksia ja rasvahappojen suoloja sillä edellytyksellä, että koostumuksen pH on edellä määritellyllä alueella.

Keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät noin 0,001 - 3 %, edullisesti noin 0,01-1,5 % rasvahappoyhdisteitä. Koostumukset formuloidaan siten, että niiden pH on korkeintaan noin 6,5 ja vähintään noin 3,5, edullisesti pH on noin 5-6,5. Tämän pH-alueen yläpuolella koostumuksen antimikrobinen teho laskee huomattavasti ja on ilmeistä, että pH:n ollessa liian alhainen (hapan) koostumus ei sovi käytettäväksi silmien yhteydessä. Yhteensopivia happamia tai emäksisiä aineita voidaan käyttää pH:n säätämiseen halutulle alueelle.

Keksinnön mukaisten liuosten tulee sisältää myös vähintään yhtä vesiliukoista suolaa, joka on yhteensopiva silmän kudosten kanssa, sellaisena määränä, että liuoksen suolapitoisuudeksi saadaan noin 0,5-1,8 %:n natriumkloridikonsentraatiota vastaava määrä. Tämän vesiliukoisen suolan tarkoituksena on tehdä liuos isotoniseksi. Hypotoniset liuokset (esim. vesijohtovesi) aiheuttavat kontaktilinssin liian tiiviin tarttumisen sarveiskalvoon, ja hypertoniset liuokset (esim. liikaa suolaa sisältävät liuokset) aiheuttavat silmien kirve-

lyä, kyynelehtimistä ja punoitusta. Voidaan käyttää myös vesiliukoisten suolojen seoksia edellyttäen, että liuos pysyy isotonisena. Esimerkkejä keksinnössä käytettävistä vesiliukoisista suoloista ovat natriumkloridi, natriumsitraatti, natriumlaktaatti, natriumfosfaatti ja edellä määriteltujen rasvahappojen natrium-suolat (esim. natriumoktanoaatti) ja näiden seokset; edullisesti käytetään natriumkloridia.

Keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät myös noin 0,01-2 %, edullisesti noin 0,05-1,5 % kalsiumin kelatoijaa. Tätä kelatoijaa käytetään estämään metalli-ionien, kuten kalsiumionien kiinnittymistä kontakti-linssien pintaan ja linssien pintaan jo kiinnittyneiden metalli-ionien poistamiseen. Kalsiumionien kertyminen linsseille saattaa aiheuttaa silmien ärsyyntymistä. Sopivia kelatointiaineita ovat esimerkiksi aminopolykarboksyylihapot (esim. hydroksietyyli-iminodietikkahappo, nitrilotrietikkahappo, etyleenidiamiinitetraetikkahappo, hydroksietyylietyleenidiamiinitrietikkahappo ja dietyleenitriamiinipentaetikkahappo), alfahydroksihapot (esim. sitruunahappo, viinihappo ja glukonihappo) ja kondensoidut fosfaatit ja fosfonaatit. Keksinnön mukaisesti edullisesti käytettäviä kelatointiaineita ovat etyleenidiamiinitetraetikkahappo ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, varsinkin natriumetyleenidiamiinitetra-asetatti. Muita käyttökelpoisia kalsiumin kelatoijia ovat etaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, metaanidifosfonihappo, hydroksimetaanidifosfonihappo ja näiden seokset.

Muita kontaktilinssien desinfiointi- ja liotusliuoksissa tavallisesti käytettyjä komponentteja, kuten puskureita, pinta-aktiivisia aineita ja viskositeettia säättäviä aineita, voidaan sisällyttää keksinnön mukaisiin koostumuksiin tällaisissa koostumuksissa tavallisesti käytettyinä määrinä. Koostumukset voivat näin ollen

sisältää noin 0,01-5 % farmakologisesti hyväksyttävää puskuria. Esimerkkejä keksinnön mukaisesti käytettävistä oftalmologis-fysiologisesti hyväksyttävistä puskureista ovat boorihapon ja sen natriumsuolan yhdistelmät, fosforihapon ja sen natriumsuolojen yhdistelmät, sitruunahapon ja sen natriumsuolojen yhdistelmät, maitohapon ja sen natriumsuolan yhdistelmät aminohappojen (esim. glysiini tai glutamiinihappo) ja niiden natriumsuolojen yhdistelmät ja maleiinihapon ja sen natriumsuolan yhdistelmät. Edullisesti keksinnön mukainen koostumus sisältää vielä noin 0,01-5 % farmakologisesti hyväksyttävää viskositeettia säätävää ainetta, kuten polyvinyylialkoholia, metyyliiselluloosaa, hydroksietyyliiselluloosaa, hydroksipropyliiselluloosaa, liukoista polyhydroksietyyliimetakrylaattia (tunnetaan nimellä polyhema), polyvinyylipyrrolidonia tai näiden seoksia.

Keksinnön mukaiset liuokset voivat lisäksi sisältää noin 0,01-5 % farmakologisesti ja oftalmologisesti hyväksyttävää pinta-aktiivista ainetta, varsinkin ei-ionista pinta-aktiivista ainetta. Tällaiset pinta-aktiiviset aineet ovat erityisen käyttökelpoisia, kun liuosten on steriloinnin lisäksi tarkoitus puhdistaa linssit. Käytettäväksi sopivien pinta-aktiivisten aineiden tulee olla täysin veden kanssa sekoittuvia käytettyinä konsentraatioina, ja niiden liuosten tulee olla kirkkaita. Lisäksi pinta-aktiivisten aineiden tulee olla pysyviä desinfiointiolosuhteissa, ne eivät saa vaikuttaa haitallisesti kontaktilinsseihin eivätkä muihin liuoksessa oleviin aineisiin, eivätkä ne saa ärsyttää silmiä. Edullisesti pinta-aktiivinen aine ei absorboidu pehmeän kontaktilinssin materiaaliin, se liuottaa edullisesti linsseille adsorboituneen proteiini- ja lipidimateriaalin ja lisäksi estää tällaisen materiaalin uudelleenkiinnittymisen steriloinnin ja sitä seuraavan säilytyksen aikana. Sopivat ei-ioniset pinta-aktiiviset aineet ovat

alalla tunnettuja; sellaisia ovat hydroksialkyloidut ja polyokksialkyloidut pinta-aktiiviset aineet, kuten C_{10} - C_{18} -rasvahappojen, edullisesti C_{12} - C_{14} -rasvahappojen (joissa on 0-1 olefiini tyydyttymätöntä sidosta ainoana tyydyttymättömyytenä; edullisesti ne ovat tyydyttyneitä) n-hydroksialkyloidut karboksamidit. Näissä yhdisteissä olevat hydroksialkyyli-ryhmät ovat yleensä C_2 - C_3 -hydroksialkyyli-ryhmiä, jotka voivat olla samoja tai erilaisia.

Polyokksialkyloidut ei-ioniset pinta-aktiiviset aineet voivat koostua pelkästään etoksi- tai propoksi-ryhmistä, tai niissä voi olla polyokksialkyleeniketju liittyneenä suoraan tai epäsuorasti alifaattiseen C_{10} - C_{18} -ketjuun. Alkyylin sisältävä ryhmä voi olla sorbitaaniesteri, alkyyli-fenyyli, alkyyli, karboksyyli-happo tms. Polyokksialkyleeniketju voi olla homo-oligomeeri tai ko-oligomeeri, jolloin homo-oligomeeri käsittää normaalisti etyleenioksidiryhmiä ja ko-oligomeeri etyleenioksidi- ja propyleenioksidiryhmiä satunnais- tai möhkäleko-oligomeerina. Näitä erilaisia ei-ionisia pinta-aktiivisiä aineita on kaupallisina tuotteina useilla eri nimillä, kuten "Tween", "Igepal", "Pluronic", "Brij" ja "Myrj". Alkyleenioksidiketju sisältää yleensä keskimäärin noin 5-60 oksialkyleeniyksikköä. Käytettäväksi sopivissa amfolyyttisissä pinta-aktiivisissä aineissa, kuten betaiineissa on noin C_{10} - C_{18} -alifaattinen ketju, edullisesti noin C_{10} - C_{14} -ketju liittyneenä typpi-atomiin. Erityisen edullisia pinta-aktiivisiä aineita keksinnön tarkoituksiin ovat polyoksietyleenit, oktyylifenoksipolyoksietanolit, polysorbaatit ja näiden seokset.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä hydrofiilisten pehmeiden kontaktilinssien puhdistamiseksi ja desinfioimiseksi saattamalla linssit kosketuksiin turvallisen ja tehokkaan määrän kanssa C_5 - C_{12} -rasvahappoa. Tämän

menetelmän toteutuksessa rasvahapot ovat yleensä vesiliuoksina, joissa vapaan rasvahapon karboksylaattisuolan (anionin) konsentraatio on noin 1-200, edullisesti noin 1-175 mmoolia/litra. Antimikrobisen C_5 - C_{12} -karboksylaatin mikrobisidiaktiviteetti on suoraan riippuvainen liuoksessa olevasta vapaasta haposta. Vapaan karboksyylihapon konsentraatio liuoksessa on päinvastoin kuin karboksylaattimuodon konsentraatio riippuvainen liuoksen pH:sta. Karboksyylihapposuoloja voidaan käyttää keksinnön mukaisessa menetelmässä, mutta vain sen verran, että liuoksen pH pysyy happamella alueella ja että vapaata happoa on läsnä minimi-tappava-konsentraatio (MLC). Hapon ja sen suolan konsentraatio vaihtelee siten jossain määrin pH:sta riippuen. Tietyllä pH-arvolla hapon tai sen suolan määrä, jolla saadaan MLC, riippuu hapon pK_a -arvosta. Kun tietyn hapon pK_a ja MLC tunnetaan, ja liuoksen pH on määrätty, niin hapon tai sen suolan määrä voidaan helposti laskea. Seuraavassa annetaan joidenkin happojen MLC-arvoja: C_5 (0,11 M), C_6 (30 mM), C_7 (9 mM), C_8 (3 mM) ja C_9 (1 mM). Menetelmässä käytetään edullisesti edellä kuvattuja koostumuksia. Kontaktilinssit saatetaan yleensä kosketuksiin rasvahappokomponenttien kanssa noin 5 minuutista noin 12 tuntiin, vaikka joissakin tapauksissa voidaan käyttää myös pitempiä tai lyhyempiä aikoja.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaisia koostumuksia ja menetelmiä; ne eivät rajoita keksinnön suojapiiriä.

Esimerkki 1

Keksinnön mukainen hydrofiilisten kontaktilinsien desinfiointiliuos valmistettiin seuraavalla koostumuksella:

5	Oktaanihappo, konsentraatio	40 mM
	pH	5,0
	Natriumkloridi	32 mM
	Etyleenidiamiinitetraetikkahapon di-Na-suola	0,1 %
10	Yksiemäksinen natriumfosfaatti	50,4 mM
	Kaksiemäksinen natriumfosfaatti	4,6 mM

Seuraavat ainemäärät mitattiin 100 ml:n mittapulloon: 0,943 g natriumoktanoaattia, 0,696 g yksiemäksistä natriumfosfaattia, 0,123 g kaksiemäksistä natriumfosfaattia, 0,1 g etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuolaa ja 0,187 g natriumkloridia. Nämä aineet liuotettiin 100 ml:aan tislattua vettä. Liuoksen pH mitattuna 23°C:ssa oli 6,0.

Keksinnön mukaiset koostumukset voidaan formuloida myös sellaisiksi, että ne sisältävät edellä esitettyssä koostumuksessa 0,5 % pinta-aktiivista ainetta, kuten polyoksietyyleeniä, polysorbaatti 80, oktyylifenoksi (oksietyyleeni)etanolia tai näiden seoksia. Edellä esitettyyn koostumukseen voidaan myös lisätä noin 0,5 % viskositeettia säättävää ainetta, kuten polyvinyylialkoholia, metyyliiselluloosaa, hydroksietyyliiselluloosaa, hydroksipropyliiselluloosaa, liukoista polyhemiaa, polyvinyylipyrrolidonia tai näiden seoksia.

Keksinnön mukaiset koostumukset voidaan myös formuloida siten, että natriumoktanoaatti edellä olevassa koostumuksessa korvataan ekvivalenttisella määrällä natriumpentanoaattia, natriumheksanoaattia, natriumheptanoaattia, natriumnonanoaattia, natriumdekanoaattia, natriumundekanoaattia tai natriumdodekanoaattia.

Esimerkki 2

Bausch & Lomb Soflens kontaktilinssien keksinnön mukaisesta desinfiointiliuoksesta absorboima oktanoaattimäärä sekä nopeus, jolla oktanoaatti desorboitui linsseistä, määritettiin seuraavasti:

Tässä menetelmässä käytetty koeliuos oli esimerkiksi 1 kuvattu liuos, jossa kuitenkin natriumoktanoaatti oli merkitty hiili-14:lla, jonka radiokemiallinen puhtausaste oli 98,5 %, kemiallinen puhtausaste yli 99 % ja ominaisaktiviteetti 164 mCi/g. Valmistettiin 35 ml koeliuosta. Tätä liuosta täytettiin 4:ään skintillaatioputkeen $5,03 \pm 0,03$ ml kuhunkin. Toiset 4 putkea täytettiin $2,51 \pm 0,03$ ml kuhunkin. Toiset 4 putkea täytettiin $2,51 \pm 0,03$ ml:lla liuosta. Kaksi putkea kummassakin 4 putken sarjasta pantiin syrjään radiokoetta varten. Jäljelle jääneisiin 4:ään putkeen upotettiin kuhunkin kontaktilinssi (Bausch & Lomb Soflens). 4 tunnin kuluttua jokainen linssi poistettiin putkesta hienoilla pihdeillä. Linssejä painettiin heikosti putken sisäseinämään ylimääräisen nesteen poistamiseksi, mutta niitä ei huuhdottu. Linssit siirrettiin sitten välittömästi putkiin, jotka sisälsivät 2,5 ml 0,9-%:ista natriumkloridiliuosta, jossa niitä varovasti huuhdottiin.

15 sekunnin kuluttua linssit siirrettiin jälleen toisiin putkiin, jotka sisälsivät 2,5 ml 0,9-%:ista natriumkloridiliuosta. Tätä menettelyä jatkettiin seuraavassa esitetyn linssinsiirto-ohjelman mukaisesti.

	<u>Käsittelyn järjestysluku</u>	<u>Prosessi</u>	<u>Putken sisältö</u>	<u>Upotusaika</u>
	1.	Sorptio	Oktanoaattiliuos (esim. 1)	1 tuntia
	2.	Desorptio	0,9 % NaCl	15 sek
5	3.	Desorptio	0,9 % NaCl	15 sek
	4.	Desorptio	0,9 % NaCl	30 sek
	5.	Desorptio	0,9 % NaCl	1 min
	6.	Desorptio	0,9 % NaCl	3 min
	7.	Desorptio	0,9 % NaCl	5 min
10	8.	Desorptio	0,9 % NaCl	15 min
	9.	Desorptio	0,9 % NaCl	35 min

Kaikille tässä kokeessa käytetyille putkille suoritettiin radiokoe. Radiokoe suoritettiin myös kahdelle käyttämättömälle 2,5 ml:n näytteelle 0,9-%:ista natriumkloridiliuosta. Viimeisen siirron jälkeen linssit jätettiin putkiin ja tutkittiin radiokokeella.

Jos desorptioputkien (suolaliuos) ja alkuperäisen sorptioputken (C-14 oktaanihappoa sisältävä liuos) radioaktiivisuuksien summa oli alle 95 % käyttämättömien C-14 oktaanihappoputkien radioaktiivisuudesta, niin linssi siirrettiin vielä kerran uuteen putkeen viikon kuluessa kokeen alkamisesta. Linssin säilytykseen tänä aikana käytetylle putkelle tehtiin sitten radiokoe. Jollei tämän radioaktiivisuus nostanut koko radioaktiivisuutta vähintään 95 %:iin, niin tässä siirrossa käytetty linssi siirrettiin säilytysputkeen, joka sisälsi 2,5 ml 0,9-%:ista natriumkloridiliuosta. Jos linssejä ei tarvittu radioaktiivisuustaseen saamiseen hyväksyttäväksi, niin linsseille suoritettiin radiokoe niihin jääneen vähäisen radioaktiivisuuden osoittamiseksi.

Edellä kuvattu menetelmä toistettiin neljällä näytteellä, ja tulosten keskiarvot laskettiin. Alla olevaan taulukkoon on koottu kontaktilinssimateriaaliin jääneen natrium-hiili-14-oktanoaatin keskimääräinen %-määrä desorptioajan funktiona.

Natriumoktanoaatin keskimääräinen adsorptio linssiä kohti oli $0,546 \pm 0,031$ mg.

Natriumoktanoaatin desorptio

	<u>Desorptio intervalli</u>	<u>Kumulatiivinen desorptioaika (min)</u>	<u>Jäljelle jäänyt %-määrä (Na-C¹⁴-oktanoaatti)</u>
5	15 sek	0,25	70,6
	15 sek	0,50	58,2
	30 sek	1,0	44,1
	1 min	2,0	30,4
10	3 min	5,0	14,8
	5 min	10,0	5,7
	15 min	25,0	1,0
	35 min	60,0	0,5

Nämä tulokset osoittavat natriumoktanoaatin desorboituvan kontaktilinssimateriaalista erittäin nopeasti ja täydellisesti. Valituilla linsseillä tehdyt radiokokeet osoittivat kuhunkin niistä jääneen oktanoaattia alle 2 $\mu\text{g}/\text{linssi}$ + sen säilytysputki. Tätä määrää ei pidetä kertymistä aiheuttavana, koska määrä alle 2 $\mu\text{g}/\text{linssi}$ on suunnilleen se taso, joka aiheutuu linssin siirron yhteydessä mukana tulleen nesteen sarjalaimennuksesta. Toistettaessa edellä kuvattu absorptio/desorptiokoe samoilla linsseillä ei akkumulaatiota esiintynyt. Nämä tulokset ovat erityisen merkittäviä, kun niitä verrataan samanlaisiin klooriheksiidiinillä suoritettuihin desorptio kokeisiin Bausch & Lomb kontaktilinsseistä, joiden kokeiden tulokset nähdään seuraavassa taulukossa. Nämä koetulokset on saatu Richardson'in et al. artikkelista lehdessä J. Pharm. Pharmac., 30, 469-475 (1978)

Klooriheksidiiniglukonaatin desorptio kylläste-
tyistä Poly HEMA linsseistä

	Kumulatiivinen desorptio intervalli (vrk)	mg vapautunut vuorokaudessa	Jäljelle jäänyt %-määrä (kumu- latiivinen)
5	1	0,060	90
	2	0,005	89
	3	0,029	84
	4	0,046	76
	5	0,081	62
10	6	0,024	58

Esimerkki 3

Noudattamalla esimerkissä 2 kuvattua menetelmää ja käyttämällä esimerkissä 1 kuvattua koostumusta määritettiin esillä olevan keksinnön mukaisen koostumuksen desorptio-ominaisuudet erilaisista hydrofiilisistä pehmeistä kontaktilinsseistä. Seuraavia linssejä kokeiltiin:

"Soflens", valmistettu "Polymacon"-polymeerista;

"Hydron", valmistettu "Polymacon"-polymeerista;

"Durasoft", valmistettu "Phemfilcon A" polymeerista;

"A0 Soft", valmistettu "Tetrafilcon A" polymeerista;

ja "Hydrocurve II", valmistettu "Bifilcon A" polymeerista.

Koe suoritettiin noudattaen esimerkissä 2 kuvattua menetelmää muuten paitsi koskien Bausch & Lomb Soflens pehmeillä kontaktilinsseillä suoritettuja kokeita. Bausch & Lomb linssejä käytettiin kokeisiin kuusi. Kahdelle linssille suoritettiin tavallinen koemenetelmä noudattamatta kuitenkaan sen siirto-ohjelmaa; näiden kahden linssin desorptio suoritettiin seuraavalla siirto-ohjelmalla: 5 minuuttia, 5 minuuttia, 10 minuuttia ja 30 minuuttia. Toiselle pehmeiden linssien parille suoritettiin 7 vuorokauden desorptio 4 tunnin sijasta. 7 vuorokauden kuluttua nämä linssit desorboitiin noudattaen tavallista desorptio-ohjelmaa. Jäljelle jääneet kaksi linssiä pantiin koeliuoksen kanssa Bausch & Lomb

Lensgard-säilytyskoteloon valmistajan suosituksen mukaisesti. Tämä tehtiin, kun linssejä ensin oli pidetty 4 tuntia koeliuoksessa. Lensgard-kotelossa olevat lins-
 5 sit ja liuokset kuumasteriloitiin Bausch & Lomb desinfiointiyksikössä II valmistajan suosittamalla menetelmällä. Yksikkö sai jäähtyä ja seistä yön yli, ja linssit desorboitiin noin 24 tunnin kuluttua sorption alusta laskien käyttäen tavallista desorptiosiiirto-ohjelmaa. Kahdelle viimeiselle linssille ei kokeessa käytetty
 10 radioaktiivista merkitsijää, koska oli odotettavissa haihtumishäviöitä kuumasteriloinnissa. Edellä kuvattujen käsittelyiden ei osoitettu merkitsevästi vaikuttavan desorptioaikaan tai desorption täydellisyyteen Bausch & Lomb linsseistä.

15 Keksinnön mukaisella koostumuksella useilla eri pehmeillä kontaktilinssimateriaaleilla saadut desorptioominaisuudet on koottu seuraavaan taulukkoon.

	Linssi	Polymeeri	Vapautunut kokonaismäärä $\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$	Vapautunut määrä %:ina		
				1	10	25
20	Soflens ^R	Polymacon	558 $\pm 53(8)$	52	90	98
	Hydron ^R	Polymacon	472 $\pm 33(2)$	39	88	97
	Durasoft ^R	Phenfilcon A	639 $\pm 21(2)$	22	57	82
	A0 Soft ^R	Tetrafilcon A	536 $\pm 54(2)$	35	76	93
25	Hydro-curve II ^R	Bufileon A	469 $\pm 14(2)$	47	88	98

Kaikilla kokeilluilla linsseillä Durasoft-linssiä lukuunottamatta saatiin 1 tunnin kohdalla alkava vaaka-
 30 suora desorptiokäyrä, mikä osoittaa täydellistä desorptiota. Durasoft-linssi, joka on ei-polaarista akryylihartsia, oli kinetiikaltaan hitaampi, mutta myös siitä desorptio tapahtui täydellisesti. Kaikissa tapauksissa esillä olevan keksinnön mukaisella koostumuksella saatiin
 35 sekä täydellinen että nopea desorptio verrattuna

klooriheksidiinillä saatuun (koe suoritettu samoin kuin esimerkissä 2), joka on kontaktilinssien desinfioinnissa tavallisesti käytetty antimikrobinen aine.

Olennaisesti samanlaisia tuloksia (so. tuloksia, jotka ovat selvästi parempia kuin tavanomaisilla klooriheksidiinipitoisilla desifiointiliuoksilla saadut) saadaan, kun edellä olevassa esimerkissä natriumoktanoaatti kokonaan tai osaksi korvataan ekvivalenttisella määrällä n-pentaanihappoa, n-heksaanihappo, n-heptaanihappoa, n-oktaanihappoa, n-nonaanihappoa, n-dekaanihappoa, n-undekaanihappoa, n-dodekaanihappoa, näiden happojen natriumsuoloja tai seoksia. Samankaltaisia tuloksia saadaan myös korvattaessa isotonisuuden aikaansaamiseksi käytetty natriumkloridi kokonaan tai osaksi natriumsitraatilla, natriumlaktaatilla, natriumfosfaatilla tai näiden seoksilla. Olennaisesti samanlaisia tuloksia saadaan, kun liuoksen puskuri (so. mono- ja dinatriumfosfaattikomponentit) korvataan kokonaan tai osaksi boorihapon ja sen Na-suolan, sitruunahapon ja sen Na-suolan, maitohapon ja sen Na-suolan, glysiinin tai glutamiinihapon ja niiden Na-suolojen, maleiinihapon ja sen Na-suolan yhdistelmällä, tai näiden seoksilla. Etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuola voidaan yhtä hyvin tuloksin korvata kokonaan tai osaksi etaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihapolla, metaanidifosfonihapolla, hydroksimetaanidifosfonihapolla ja näiden seoksilla.

Esimerkki 4

Keksinnön mukaisen 4 mM oktaanihappoliuoksen tehokkuus kokeiltiin käyttäen koemenetelmää: U.S. Food and Drug Administration, Bureau of Medical Devices' 1980 monograph on class II contact lens product guidelines for contact lens solution testing". Koeliuoksen pH oli 6,0 ja liuos sisälsi seuraavat komponentit 500 ml:ssa tislattua vettä:

- 4,715 g natriumoktanoaattia
 3,480 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
 0,615 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
 0,500 g Na_2EDTA
 5 0,935 g natriumkloridia.

- Koostumuksen antimikrobinen teho ilmoitettiin D-arvoina useita eri mikro-organismeja vastaan, jotka on määriteltä U.S. FDA:ssa sellaisiksi, joiden suhteen luokan II kontaktilinssiliuoksen tulisi olla tehokas.
 10 D-arvo ilmoittaa ajan, joka tarvitaan tappamaan 90 % mikro-organismikannasta. Tässä tutkimuksessa D-arvo laskettiin aikamäärästä, joka tarvittiin koko noin 10^5 organismia/ml käsittävän kannan täydelliseen tappamiseen. Tämän kokeen tulokset nähdään seuraavassa taulukossa.

15	<u>Mikro-organismi</u>	<u>D-arvo (minuutteja)</u>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ATCC 15442	0,10
	<i>Serratia marcescens</i> , ATCC 17917	1,00
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , ATCC 14041	2,30
	<i>Candida albicans</i> , ATCC 10231	<0,03
20	<i>Aspergillus fumigatus</i> -itiöt, ATCC 10894	4,0

- Vertailuun käytetyn kaupallisen kontaktilinssi-desinfioimisliuoksen (markkinoi Allergan) D-arvot samoissa koeolosuhteissa olivat yli 10 minuuttia *Serratia marcescens*'ia vastaan ja yli 2 tuntia *Aspergillus*
 25 *fumigatus*-itiöitä vastaan. Edellä olevalla liuoksella saastuneita linssejä käyttäen suoritettu suora tehokkuuskoe osoitti linssien puhdistuvan 2 tunnissa tai alle, kun kaupallisesti saatavissa olevilla liuoksilla vastaavissa kokeissa tulos oli vähintään 4 tuntia. Kau-
 30 pallisilla liuoksilla saatiin vain vähäinen tai olematon elinkelpoisten *A. fumigatus*-itiöiden luvun vähene-
 minen 4 tunnissa. Nykyisin saatavissa olevien phemeiden kontaktilinssien kylmädesinfiointiliuosten antibakteerista tehokkuutta, jota voidaan erityisesti käyttää ver-
 35 tailuun tässä esitettyjen koetulosten kanssa, on käsitelty teoksessa: Sibley, Soft Lens Cold Disinfection

Solutions: A Comparative Study, Contact Lens Forum, joulukuu 1981, sivulta 41 eteenpäin.

Olennaisesti samankaltaisia tuloksia saadaan, kun edellä olevassa esimerkissä käytetty natriumok-
5 tanoaatti korvataan kokonaan tai osaksi ekvivalentti-
sella määrällä n-pentaanihappoa, n-heksaanihappoa, n-hep-
taanihappoa, n-oktaanihappoa, n-nonaanihappoa, n-dekaa-
nihappoa, n-undekaanihappoa, n-dodekaanihappoa, näiden
happojen natriumsuoloja tai seoksia. Samanlaisia tulok-
10 sia saadaan, kun isotonisuuden aikaansaamiseksi käytet-
ty natriumkloridi kokonaan tai osaksi korvataan natrium-
sitraatilla, natriumlaktaatilla, natriumfosfaatilla
tai näiden seoksilla. Olennaisesti samanlaisia tuloksia
saadaan, kun liuoksen puskurina käytetyt fosfaatit
15 (mono- ja dinatriumfosfaatit) korvataan kokonaan tai
osaksi seuraavilla yhdistelmillä: boorihappo ja sen
natriumsuola, sitruunahappo ja sen natriumsuola, maito-
happo ja sen natriumsuola, glysiini tai glutamiinihappo
ja niiden natriumsuolat, maleiinihappo ja sen natrium-
20 suola tai näiden seokset. Etyleenidiamiinitetraetikka-
hapon dinatriumsuola voidaan myös tulosten olennaisesti
muuttumatta korvata kokonaan tai osaksi etaani-1-hydrok-
si-1,1-difosfonihapolla, metaanodifosfonihapolla, hydrok-
simetaanidifosfonihapolla tai näiden seoksilla.

25

Patenttivaatimukset

1. Hydrofiilisten pehmeiden kontaktilinssien puhdistukseen, desinfiointiin ja säilytykseen käytettävä vesipitoinen isotoninen liuos, jonka pH on 3,5-6,5, t u n n e t t u siitä, että se sisältää:
- (a) 0,001 - 3 % C_5-C_{12} -rasvahappoa;
 - (b) sellaisen määrän ainakin yhtä vesiliukoista, silmäkudoksen kanssa yhteensopivaa suolaa, jolla liuoksen suolapitoisuus saadaan vastaamaan 0,5-1,8 %:n natriumkloridipitoisuutta;
 - (c) 0,01-2 % kalsiumin kelatoijaa; ja
 - (d) loppuosaa vettä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että rasvahappo on oktaanihappo, dekaanihappo tai näiden seos.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että rasvahappo on oktaanihappo.
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että sen pH on 5-6,5.
5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se lisäksi sisältää 0,01-5 % farmakologisesti hyväksyttävää puskuria.
6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se lisäksi sisältää 0,01-5 % farmakologisesti hyväksyttävää pintaaktiivista ainetta.
7. Menetelmä hydrofiilisten kontaktilinssien puhdistamiseksi ja desinfioimiseksi, t u n n e t t u siitä, että linssit saatetaan kosketuksiin turvallisen ja tehokkaan määrän kanssa C_5-C_{12} -rasvahappoa.
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että rasvahappo on vesiliuokses-

sa, jonka pH on 3,5-6,5.

9. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vapaan rasvahapon ja hapon karboksylaattimuodon seoksen konsentraatio vesiliuoksessa on 1-200 mM/l.

Patentkrav

1. Vattenhaltig, isotonisk lösning med ett pH mellan 3,5 och 6,5 och lämplig för rengöring, desinfektion och uppbevaring av hydrofila, mjuka kontaktlinser, k ä n n e t e c k n a d därav, att den består av
- (a) 0,001 - 3 % av en C₅-C₁₂-fettsyra;
 - (b) en tillräcklig mängd av åtminstone ett vattenlösligt salt, vilket lämpar sig för ögonvävnad, för åstadkommande av ett saltinnehåll som är ekvivalent med 0,5-1,8 % natriumklorid;
 - (c) 0,01-2 % av en kalciumkelator; och
 - (d) återstoden vatten.
2. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att fettsyran valts bland oktansyra, dekansyra och blandningar därav.
3. Komposition enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att fettsyran är oktansyra.
4. Komposition enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a d av ett pH av 5-6,5.
5. Komposition enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a d därav, att den ytterligare innehåller 0,01 - 5 % av ett farmakologiskt godtagbart buffertmedel.
6. Komposition enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a d därav, att den ytterligare innehåller 0,01-5 % av ett farmakologiskt godtagbart, ytaktivt medel.
7. Förfarande för rengöring och desinfektion av hydrofila, mjuka kontaktlinser, k ä n n e t e c k n a d därav, att linserna kontaktas med en ofarlig och effektiv mängd av en C₅-C₁₂-fettsyra.
8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a d därav, att linserna kontaktas med en ofarlig och effektiv mängd av en C₅-C₁₂-fettsyra.

t e c k n a d därav, att fettsyran föreligger i
en vattenlösning med ett pH av 3,5-6,5.

5 9. Förfarande enligt patentkravet 7 eller 7,
k ä n n e t e c k n a t därav, att koncentrationen
av en blandning av den fria fettsyran och
karboxilatformen av syran i vattenlösningen uppgår
till 1-200 millimol.

10 10. Förfarande enligt något av patentkraven 7-9,
k ä n n e t e c k n a t därav, att fettsyran är
oktansyra.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

—

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI —

CH —

DE —

DK —

FR —

GB —

NO —

SE —

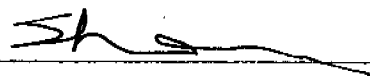
US P 2466663 (424-289), P 4259202 (CIID 1/66)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP H 22289 (A01N 37/02)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:



Allekirjoitus