(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 931940 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 931940

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61L 12/08
G01N 31/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.08.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.04.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.04.1993**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **25.08.1992 PCT/US1992/007195**

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

30.08.1991 US 752320 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Advanced Medical Optics, Inc.,** 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Park, John Y.,** Santa Ana, CA 92705, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Cook, James N.,** Mission Viejo, CA 92692, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •**Dziabo, Jr., Anthony J.,** El Toro, CA 92630, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Koostumuksia ja menetelmiä liuoksen identifioimiseksi
Kompositioner och förfaranden för identifiering av en lösning

Koostumus peroksidin neutraloimiseksi ja menetelmä peroksidin puuttumisen osoittamiseksi sekä oftalmisesti turvallinen koostumus

Tämä keksintö kohdistuu oftalmisesti vaarattomiin koostumuksiin liuoksen identifioimiseksi. Esillä oleva keksintö kohdistuu erityisesti koostumuksiin ja menetelmiin, jotka ovat käyttökelpoisia silmää ärsyttävän peroksidin läsnäolon liuoksessa osoittamisen helpottamiseksi nopeasti ja tehokkaasti.

Käyttäjä puhdistaa ja desinfioi piilolasejaan määräajoin infektion tai muiden vahingollisten vaikutusten silmänterveyteen estämiseksi. Yleisesti on olemassa useita erilaisia konventionaalisia järjestelmiä ja menetelmiä, jotka mahdollistavat sen, että käyttäjä puhdistaa ja desinfioi piilolasit käyttöaikojen välissä. Eräässä menetelmässä käyttäjä poistaa linssit silmistään ja suorittaa sitten puhdistusmenetelmän käyttäen liuosta, joka sisältää puhdistusainetta ja suolaliuoshuuhteluaineen. Sitten linssit sijoitetaan desinfiointiliuokseen sopivaksi ajanjaksoksi, esim. yön ajaksi, siten, että kun käyttäjä herää, linssit ovat puhdistuneet ja desinfioituneet ja ovat valmiit silmiin sijoitettaviksi, edullisesti uudelleen suolaliuoksella huuhtelemisen jälkeen. Kaikki mainitut liuokset ovat kirkkaita, joten on mahdollista sekaantua niissä.

Konventionaaliset puhdistus- ja desinfiointijärjestelmät voidaan jakaa "kuumiin" ja "kylmiin" järjestelmiin. Kuumissa järjestelmissä täytyy käyttää kuumuutta piilolasien desinfiointiin, kylmissä järjestelmissä lasien desinfioimiseen käytetään kemiallisia desinfiointiaineita ympäristön lämpötiloissa.

Kylmiin desinfiointijärjestelmiin kuuluvat vetyperoksididesinfiointijärjestelmät. Desinfioivat vetyperoksidit tappavat tehokkaasti bakteerit ja sienet, jotka voivat kontaminoida piilolaseja. Kun bakteerit ja sienet on tapettu, jää liuokseen toisinaan jäljelle reagoimatonta vetyperoksidia. Kun linssit sitten poistetaan liuoksesta, linssien pinnalla voi olla vety-

peroksidia. Tällainen desinfioiduissa piilolaseissa oleva jäännösvetyperoksidi voi aiheuttaa ärsytystä, kirvelyä tai vaurioita silmään, jollei vetyperoksidia neutraloida. Siten tarvitaan desinfioidut piilolasit sisältävässä nestemäisessä väliaineessa olevan jäännösvetyperoksidin neutraloimista desinfioitujen piilolasien riittävän turvalliseen ja mukavaan pitämiseen.

Vesipitoiset vetyperoksidia sisältävät liuokset, joita käytetään yleisesti piilolasien desinfiointiaineena, sisältävät suhteellisen suuria vetyperoksidikonsentraatioita, esimerkiksi luokkaa 3 paino-% tilavuuteen. Tällaisia suuria vetyperoksidikonsentraatioita käytetään, jotta piilolasit voidaan desinfioida kohtuullisessa ajanjaksossa, esimerkiksi 10 minuutissa.

Olisi edullista saada aikaan piilolasien desinfiointijärjestelmä, jossa olisi helposti silmin tunnistettavissa, kun desinfioidut piilolasit sisältävässä nestemäisessä väliaineessa jäännösperoksidia ei ole enää läsnä.

Tyypillinen piilolasien puhdistusjärjestelmä sisältää kirkkaan suolaliuoksen, kirkkaan päivittäin käytettävän puhdistusaineen, kirkkaan desinfiointiaineen, joka sisältää 3 % vetyperoksidia, ja neutraloivat tabletit, jotka sisältävät vetyperoksidin neutralointikatalaasia. Katso US-patentti 4 585 488, Giefer.

Yleisesti järjestelmässä käytetään seuraavia vaiheita:

1. Linssien puhdistaminen kirkkaalla steriilillä suolaliuoksella ja kirkkaalla päivittäin käytettävällä puhdistusaineliuoksella;
2. Puhtaiden linssien sijoittaminen kirkkaaseen desinfiointiliuokseen ja linssien antaminen liota vähintään 10 minuutista yli yön ajan; ja
3. Neutralointitablettien lisääminen kirkkaaseen liuokseen kaiken jäännösperoksidin neutraloimiseksi saadun liuoksen ollessa myös kirkas.

Eräs erityinen tähän järjestelmään liittyvä ongelma on se seikka, että kaikki käytetyt liuokset ovat kirkkaita. Täten liuokset voidaan sotkea helposti etenkin, jos käyttäjä on väsynyt. Jos käyttäjä ei ole tietoinen, että hän erheellisesti jättää neutraloimatta desinfiointiliuoksessa olevan jäännösperoksidin, käyttäjä voi ottaa linssit desinfiointiliuoksesta ja sijoittaa ne suoraan silmiinsä ja aiheuttaa siten silmänärsytystä. Koska jäännösperoksidia sisältävä desinfiointiliuos ja neutraloitua peroksidia sisältävä liuos ovat kumpikin kirkkaita, on kummankin liuoksen sekoittaminen helppoa. Siten olisi edullista saada aikaan piilolasien desinfiointijärjestelmä, jossa käyttäjä voi erottaa silmin helposti peroksidia sisältävän liuoksen ja sen, joka joko ei sisällä peroksidia, tai sen, josta peroksidi on neutraloitu.

US-patentissa 4 863 627, Davies, selostetaan kiinteässä muodossa olevaa veteen lisättäväksi tarkoitettua piilolasien desinfiointiainetta, joka sisältää piilolasien desinfiointiaineen, joka on vetyperoksidilähde, kun se on vedessä, inaktivointiainetta vetyperoksidilähteen neutraloimiseksi ja värinmuutosindikaattorin, kuten fenoliftaleiini, joka muuttuu värillisestä vetyperoksidiliuoksessa ollessaan värittömäksi oleellisesti neutraaleissa liuoksissa. Fenoliftaleiini ei kuitenkaan sovi yhteen piilolasien kanssa, koska se värjää linssit liotettaessa.

Spectrumin toukokuu 1990 sisältää artikkelin, jonka otsikko on "Vitamin and Polymers in the Treatment of Ocular Surface Disease", jossa kuvataan keinotekoinen kyynelten muodostus, jota nimitetään "Nutratear"iksi ja joka sisältää suunnilleen 0,5 % (paino/til.) tai suunnilleen 500 ppm vitamiini B-12:ta. Artikkelissa selostetaan, että vitamiini B-12 antaa formuloinnille ruusunpunaisen värin, muttei värjää vaatteita eikä piilolaseja. Vitamiini B-12 -formulointia levitetään tooppisesti silmään päästön saamiseksi kuivasta silmästä. Vitamiini B-12:n on osoitettu myös palauttavan tai jopa eliminoivan merkittävästi epiteelivamman, joka on yleisesti havaittu tekijä silmän pinnan sairauksissa.

Allergan France levittää myös Ranskassa keinotekoista kyyneltuotetta, jota nimitetään "Dulcis"iksi ja joka sisältää 0,05 % vitamiini B-12:ta.

Tunnetaan erilaisia aikavapauttavia tabletteja, joissa on ydin, joka sisältää vetyperoksidia tuhoavaa komponenttia, kuten katalaasia ja jossa on hidastetun vapauttamisen saava päällyste ytimen päällä. Katso esimerkiksi Schafer et al., Eurooppalainen patenttihakemus ja Kaspar US-patenttihakemus 4 568 517.

Esillä oleva keksintö kohdistuu oftalmisesti vaarattomaan koostumukseen ja menetelmään liuoksen identifioimiseksi ja erityisemmin oftalmisesti vaarattomaan koostumukseen ja menetelmään peroksidin neutraloinnista peräisin olevassa liuottimessa olevan jäännösperoksidin poissaolon osoittamiseksi tällaisessa liuottimessa peroksidaasilla. Esillä olevassa keksinnössä käytetään oftalmisesti vaaratonta ruusunpunaista väriä indusoivaa vitamiini B-12:ta indikaattorina.

Keksinnön oleelliset tunnusmerkit on esitetty oheisissa patenttivaatimuksissa.

Esillä oleva keksintö käsittää yleisesti oftalmisen liuoksen, joka käsittää laimentimen, kuten vesi, tehokkaan määrän vitamiini B-12:ta, ja se sisältää lisäksi jonkin valittuna ryhmästä, joka käsittää peroksidia neutraloivan aineen, puhdistusaineen, desinfiointiaineen ja suolan, kuten natriumkloridin.

Keksinnön toinen kohde käsittää oftalmisen tabletin, joka käsittää tehokkaan määrän vitamiini B-12:ta ja funktionaalisen komponentin, kuten esimerkiksi peroksidia neutraloivan aineen, puhdistusaineen tai desinfiointiaineen.

Esillä olevan keksinnön erityisessä kohteessa selostetaan oftalmisesti turvallinen koostumus peroksidin läsnäolon osoittamiseksi. Koostumus sisältää peroksidia neutraloivaa komponent-

tia ja vitamiini B-12:ta, edullisesti tablettimuodossa ja optionaalisesti päällystettynä aikavapauttavalla päällysteellä.

Esillä olevan keksinnön vielä eräässä kohteessa saadaan aikaan oftalmisesti vaaraton menetelmä sen osoittamiseksi, onko peroksidia läsnä liuoksessa. Menetelmä käsittää vaiheet, joissa formuloidaan koostumus, joka sisältää peroksidia neutraloivaa yhdistettä ja tehokkaan määrän vitamiini B-12:ta; saadun koostumuksen lisäämisen liuokseen, joka sisältää peroksidia; ja liuoksen värin havaitsemisen.

Esillä olevalla keksinnöllä on arvoa silloin, kun on erityisen tärkeää identifioida erityinen liuos ja erottaa tämä liuos muista liuoksista, joita käytetään silmänhoitojärjestelmässä tai muissa järjestelmissä, joissa liuokset tulevat kosketuksiin elävien organismien kanssa. Esillä olevalla keksinnöllä on erityistä arvoa helpotettaessa peroksidista vapaan liuoksen havainnointia.

Esillä olevalla keksinnöllä on etua havainnosta, että vitamiini B-12 on oftalmisesti turvallista ja liuos on ruusunpunaisen väristä. Tällainen ruusunpunainen väri voi toimia liuoksen indikaattorina, johon vitamiini B-12 on liuennut. Yhdistämällä vitamiini B-12:een funktionaalinen komponentti, kuten katalaasi tai desinfiointiaine, voidaan määrittää helposti, onko funktionaalista komponenttia lisätty kirkkaaseen liuokseen.

Eräässä suoritusmuodossa esillä oleva keksintö käsittää vitamiini B-12:n käyttämisen vaarattomuuden indikaattorina linssinhoitomenetelmissä, joissa käytetään vetyperoksidia. Erityisesti linssinhoitojärjestelmissä, joissa käytetään vetyperoksidia, linssi sijoitetaan tyypillisesti liuokseen, joka sisältää suunnilleen 10 ml 3 paino-% tilavuuteen vetyperoksidia. Tämä liuos on kirkas. Sen jälkeen kun linssiä on liotettu vetyperoksidiliuoksessa 10 minuutista yön yli, linssi on desinfioitu, kuitenkin liuoksessa voi olla jäljellä jäännösvetyperoksidia. Käyttäjä ei voi kuitenkaan kertoa, onko tällaista

jäännösvetyperoksidia jäänyt, sillä liuos pysyy kirkkaana. Tällaisissa hoitojärjestelmissä käyttäjä lisää liuokseen vetyperoksidia neutraloivaa yhdistettä, kuten katalaasia. Tavallisesti katalaasi on vesiliuoksen tai tabletin muodossa ja se on optionaalisesti päällystetty aikavapauttavalla päällysteellä. Vitamiini B-12:ta voidaan yhdistää tablettiin siten, että tabletti sisältää sopivan tason katalaasia jäännösvetyperoksidin neutraloimiseksi, ja määrän vitamiini B-12:ta, joka on tehokas muuttamaan liuoksen värin kirkkaasta ruusunpunaisen väriseksi.

Kun käyttäjä lisää liuoksen tai tabletin, joka sisältää katalaasia ja vitamiini B-12:ta liuokseen, liuos tulee vaalean punaiseksi tai ruusunpunaiseksi. Tällainen väri osoittaa käyttäjälle, että vetyperoksidia neutraloivaa yhdistettä sisältävä tabletti on lisätty vetyperoksidiliuokseen, joka sisältää desinfioitavan linssin. Mikä tahansa sopiva vetyperoksidia neutraloiva komponentti voidaan sisällyttää esillä oleviin koostumuksiin. Tällaisen vetyperoksidia neutraloivan komponentin tulee tuhota tehokkaasti jäännösvetyperoksidi, eikä sillä tule olla mitään kohtuuttomia haittavaikutuksia desinfioituun linssiin tai silmään, johon desinfioitu linssi asetetaan. Käyttökelpoisiin vetyperoksidia neutraloiviin komponentteihin kuuluvat vetyperoksidia pelkistävät aineet, entsyymit, jotka ovat käyttökelpoisia vetyperoksidin tuhoamiseen, kuten peroksidaasit ja katalaasi, ja niiden seokset.

Esimerkkejä vetyperoksidia pelkistävistä aineista, jotka ovat käyttökelpoisia esillä olevassa keksinnössä, ovat alkalimetallit, erityisesti natriumsulfiitit, tiosulfaatit, tiourea, tioglyseroli, N-asetyylikysteiini, alkalimetalli-, erityisesti natriumformiaatit, arkorbiinihappo, isoaskorbiinihappo, glyoksyylihappo, palorypälehappo, oftalmisesti hyväksyttävät suolat, kuten tällaisten happojen alkalimetalli- ja erityisesti natriumsuolat, niiden seokset ja niiden kaltaiset. Erityisesti käyttökelpoinen vetyperoksidia neutraloiva komponentti on katalaasi, koska se on usein tehokasta vetyperoksidin oleelliseen eliminoimiseen nestemäisestä väliaineesta kohtuullisessa ajanjaksossa, esimerkiksi luokkaa noin 1 minuutista noin 12

tuntiin, edullisesti noin 5 minuutista noin 1 tuntiin, sen jälkeen kun se on ensin vapautettu vetyperoksidia sisältävään väliaineeseen.

Käytetyn vetyperoksidia neutraloivan komponentin määrä on edullisesti riittävä tuhoamaan kaiken vetyperoksidin, jota on läsnä vetyperoksidia sisältävässä väliaineessa, johon vetyperoksidia neutraloiva komponentti sijoitetaan. Suuria ylimääriä vetyperoksidia neutraloivaa komponenttia on vältettävä, koska vetyperoksidia neutraloiva komponentti voi itsessään aiheuttaa ongelmia desinfioitujen piilolasien ja/tai kyvyn turvallisesti ja mukavasti käyttää tällaista desinfioitua piilolasia kanssa. Jos vetyperoksidia neutraloivana komponenttina käytetään katalaasia, sitä on edullisesti läsnä määränä noin 100 - noin 1000, edullisemmin noin 150 - noin 7500 katalaasiaktiivisuusyksikköä millilitraa nesteväliainetta kohti. Esimerkiksi erityisen edullinen katalaasin määrä käytettäväksi vesiliuoksessa, joka sisältää noin 3 % (paino/til.) vetyperoksidia, on noin 520 katalaasiaktiivisuusyksikköä/ml liuosta.

Vetyperoksidia neutraloivaan komponenttiin voidaan yhdistää yhtä tai useampaa muuta komponenttia, esimerkiksi esillä olevan keksinnön mukaisesti seostetun tabletin ytimessä. Tällaiset muut komponentit käsittävät esimerkiksi täyteaineet, sideaineet, jänteysaineet, piilolasin hoito/kostutusaineet, puskurointiaineet, voiteluaineet ja niiden kaltaiset. Jokaista näistä komponenteista voi olla läsnä, jos niitä on ollenkaan, määränä, joka on tehokas sen suunnitellun toiminnan tai toimintojen suorittamiseksi. Esimerkit tämäntyyppisistä komponenteista ovat konventionaalisia ja alalla hyvin tunnettuja. Siten tällaisten komponenttien yksityiskohtaista kuvausta ei ole esitetty tässä.

Esimerkinomaisella vitamiini B-12:ta ja vetyperoksidia neutraloivaa komponenttia sisältävällä tabletilla voi olla seuraava koostumus:

	paino-%
Vetyperoksidia neutraloiva komponentti	1-30
Vitamiini B-12	0,005-1,0
Täyteaine	15-90
Jänteysaine	1-90
Puskurointiaine	1-50
Voiteluaine	0-30

Käyttökelpoiset jänteysaineet käsittävät, mutteivät rajoitu niihin, natriumkloridin, kaliumkloridin, mannitolin, dekstroosin, glyseriinin, propyleeniglykolin ja niiden seokset.

Käyttökelpoiset piilolasien hoito/kostutusaineet käsittävät, mutteivät rajoitu niihin, polyvinyylialkoholin, polyoksameerit, polyvinyylipyrrolidonin, hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja niiden seokset. Tietyillä esillä olevilla päällystekomponenteilla, jotka on selostettu jäljempänä, voidaan saada yksi tai useampia käyttökelpoisia toimintoja sen jälkeen kun ne on liuotettu vetyperoksidia sisältävään väliaineeseen.

Tyypillisten fysikaalisten suolaliuosten pH on alueella noin 6-8 ja ne käsittävät puskurikomponentin, jota on läsnä määränä, joka on tehokas pH:n pitämiseksi suolaliuoksessa halutulla alueella. Sopiviin puskurikomponentteihin tai puskurointiaineisiin, joita voidaan käyttää, kuuluvat ne, joita käytetään konventionaalisesti piilolasien hoitotuotteissa. Esimerkit, jotka on tarkoitettu käytettäviksi puskurikomponentteihin, käsittävät ne, joissa on karbonaattifunktionaalisuuksia, fosfaattifunktionaalisuuksia, boraattifunktionaalisuuksia ja niiden kaltaisia sekä niiden seoksia. Puskurit voivat olla alkalimetalli- ja maa-alkalimetallisuoloja, erityisesti natriumia ja kaliumia. Happoja ja emäksiä voidaan käyttää esillä olevien koostumusten pH:n säätämiseen tarvittaessa.

Sopivat voiteluaineet käsittävät, mutteivät rajoitu niihin, polyalkyleeniglykolit, kuten polyetyleeniglykolit, joiden molekyylipainot ovat edullisesti alueella noin 500 - noin 10000.

Esillä olevan keksinnön mukaisessa tabletissa voidaan käyttää muita materiaaleja, joita on käytetty konventionaalisesti voiteluaineina oftalmisesti hyväksyttävissä tableteissa.

Yhden tai useamman tällaisen muun komponentin sisällyttäminen esillä oleviin koostumuksiin voi olla tärkeää tällaisten koostumusten ja esillä olevien menetelmien toiminnan helpottamiseksi. Esimerkiksi nestemäisen väliaineen pH:n ja osmolaattisuuden pitäminen tietyillä alueilla voi olla toivottavaa esimerkiksi edullisten entsyymiaktiivisuuksien, päällystekoostumuksen liukoisuuden ja/tai fysiologisen hyväksyttävyyden saamiseksi. Yhtä tai useampaa tällaista komponenttia voidaan sisällyttää seokseen, jota käytetään ytimeen ja joka pysyy päällysteessä. Esillä oleviin koostumuksiin voidaan sisällyttää tällaista muuta komponenttia tai tällaisia muita komponentteja erilleen ja eroon päällystetystä ytimestä.

On huomattava, että kun katalaasitabletti lisätään liuokseen, jossa on jäännösvetyperoksidia, katalaasi reagoi vetyperoksidin kanssa vapauttaen happea. Se mitä käyttäjä näkee, on kupliva ja vaahtoava liuos, joka lämpenee hieman. Kun kupliminen ja vaahtoaminen on asettunut, katalaasin ja vetyperoksidin välinen neutralointireaktio on täydellinen. Linssit voidaan sijoittaa sen jälkeen turvallisesti silmiin, vaikkakin ne huuhdotaan edullisesti ensin isotonisella suolaliuoksella.

Esillä olevan keksinnön toisessa suoritusmuodossa vitamiini B-12 voidaan lisätä itse asiassa mihin tahansa oftalmiseen liuokseen, joka muuttaa liuoksen vaaleanpunertavaksi tai ruusunpunaiseksi. Tällä tavalla voidaan erityinen liuos identifioida ja erottaa muista liuoksista. Esimerkiksi tehokas määrä vitamiini B-12:ta voidaan lisätä isotoniseen suolaliuokseen muuttaen siten liuos vaaleanpunertavaksi. Tällä tavalla suolaliuos voidaan erottaa muista liuoksista. Vitamiini B-12:ta voidaan lisätä myös peroksidin vesiliuokseen peroksidin tuottaessa kiinteät annostusmuodot, kuten perboraatit ja persulfaatit, kaikki yhdessä puhdistus- ja desinfiointiliuoksissa ja kiinteissä annostusmuodoissa ja tavallisesti mihin tahansa kemial-

liseen desinfiointiliuokseen ja/tai kiinteisiin annostusmuotoihin mukaan lukien kaikki puhdistus- ja/tai desinfiointiliuokset ja -tabletit. Erityiset kaupalliset esimerkit käsittävät vitamiini B-12:n lisäyksen Optifree™:hin (polykvaternaarinen amiini) ReNu™:hun, Oxysept 1 ™:iin (vetyperoksidi), Liquid Enzyme, Oxysept 2:een (katalaasi) ja Ultrazyme™:iin ja Heat Enzymeen (subtilisiini).

Vaihtoehtoisesti vitamiini B-12:ta voidaan lisätä desinfiointiliuokseen, joka sisältää kemiallista desinfiointiainetta, kuten Miramine tai WSCP. Vitamiini B-12:ta voidaan lisätä esimerkiksi Allergan's® Hydrocare® Cleaning and Disinfecting Solutioniin, joka sisältää 0,013 % Miramine [tris-(2-hydroksietyyli)taliammoniumkloridi]; 0,002 % timerosalia; bis-(2-hydroksi-etyyli)taliammoniumkloridia; natriumbikarbonaattia; natriumfosfaattia, kaksiemäksinen, vedetön; natriumfosfaattia, yksiemäksinen; propyleeniglykolia; polysorbaattia, polyhema; ja kloorivetyhappoa steriilissä isotonisessa puskuroidussa liuoksessa. Tämä liuos tulee sitten ruusunpunaiseksi liuokseksi, joka voidaan erottaa normaaleista isotonisista suolaliuoksista, jotka pysyvät kirkkaina. Täten esillä oleva keksintö saa aikaan oftalmisesti vaarattoman menetelmän liuoksen identifioimiseksi lisäämällä tehokas määrä vitamiini B-12:ta liuokseen liuoksen värin muuttamiseksi kirkkaasta ruusunpunaiseksi ja havainnoimalla saadun liuoksen väri.

Vitamiini B-12, jota voidaan käyttää esillä olevaan keksintöön, voi olla joko syankobalamiinia tai mitä tahansa kobalamiinijohdannaista, kuten metyylikobalamiinia, hydroksikobalamiinia ja desoksiadenosyylikobalamiinia, edellyttäen, että tällaiset johdannaiset ovat oftalmisesti vaarattomia ja saavat aikaan vesiliuoksen muuttumisen havaittavissa olevan väriseksi. Edullisesti käytetään syankobalamiinia.

Esillä olevan keksinnön yhteydessä käytetyn vitamiini B-12:n määrä on vähintään sellainen, jossa on vesiliuokseen liuenneena havaittava värin muutos ja edullisesti värin muutos ruusunpunaiseksi tai vaaleanpunaiseksi. Vitamiini B-12:n määrä

liuoksessa on yleensä edullisesti alueella 5-50 miljoonasosaa 8-10 miljoonasosan ollessa edullisempi.

Jäljempänä on esitetty esillä olevan keksinnön mukaisesti formuloitujen vetyperoksidia neutraloivien tablettien esimerkkejä rajoittamatta keksinnön piiriä.

Esimerkki 1

(Ei hidastetusti vapauttavaa päällystettä)

Aineosat	**Mg/tabletti**
Catalase Chrystalline Boehringer Grade 1	1,5
Natriumkloridi	89,40
Natriumhydraatti, kaksiemäksinen, vedetön, USP	12,50
Polyetyleeniglykoli 3350	1,05
Natriumfosfaatti, yksiemäksinen monohydraatti USP	1,00
Syankobalamiini	0,081

Esimerkki 2

(Hidastetusti vapauttavalla päällysteellä)

Aineosat	**Mg/tabletti**
Catalase Chrystalline Boehringer Grade 1	1,5
Natriumkloridi	89,40
Natriumhydraatti, kaksiemäksinen, vedetön, USP	12,50
Polyetyleeniglykoli 3350	1,05
Natriumfosfaatti, yksiemäksinen monohydraatti USP	1,00
Syankobalamiini	0,081
Methocel E15LV Premium (päällyste)	5,00

Esimerkki 3

(Hidastetusti vapauttavalla päällysteellä ja puhdistusentsyymillä)

Aineosat	**Mg/tabletti**
Catalase Chrystalline Boehringer Grade 1	1,5
Natriumkloridi	89,40
Natriumhydraatti, kaksiemäksinen, vedetön, USP	12,50
Polyetyleeniglykoli 3350	1,05
Natriumfosfaatti, yksiemäksinen monohydraatti USP	1,00
Syankobalamiini	0,081
Subtilisiini A (päällysteessä)	0,0031
Methocel E15LV Premium (päällyste)	5,00

Lisätyn katalaasin määrä määritettiin käytetyn tuotteen eräteestillä. Edellä valmistetut tabletit sisälsivät noin 5000 katalaasiaktiivisuusyksikköä.

Tyypillisessä järjestelmässä yksi esimerkkien mukaisesti formuloitu tabletti voidaan lisätä 10 ml:aan 3-%:ista vetyperoksidiliuosta sen jälkeen kun piilolaseja on liotettu vähintään 10 minuuttia peroksidiliuoksessa. Kun saadun liuoksen kupliminen on asettunut, esim. noin 10 minuuttia, liuos on vaaleanpunainen ja linssit on desinfioitu vielä suhteellisesti vapaaksi jäännösperoksidista.

Esimerkin 2 mukaista aikavapauttavasti päällystettyä tablettia käytetään konventionaalisen pehmeän piilolasin desinfioimiseen seuraavasti. 10 ml 3-%:ista (paino/til.) vetyperoksidin vesiliuosta tehdään huoneenlämpötilassa. Desinfioitava piilolasi ja kerrostettu tabletti sijoitetaan liuokseen samanaikaisesti. Suunnilleen kymmenen (10) minuuttia liuos on oleellisesti rauhallinen, so. oleellisesti ei mitään kuplimista (kaasun kehittymistä) tapahdu ja liuos pysyy kirkkaana. Seuraavat 20-25 minuuttia liuos kuplii. Tämän ajanjakson kuluttua liuoksesta tulee rauhallinen ja se pysyy rauhallisena ja liuoksen väri muuttuu vaalean ruusunpunaiseksi. Kahden tunnin kuluttua piilolasi viedään ensin liuokseen, se poistetaan liuoksesta ja sijoitetaan suoraan käyttäjän silmään. On havaittu, että yhden tunnin kuluttua piilolasi on desinfioitu tehokkaasti. Myöskään

lasin käyttäjä ei koe mitään epämukavuutta tai silmän ärsytystä käyttäessään desinfioitua piilolasia. Liuoksen kupliminen osoittaa, että vetyperoksidin hajoaminen tapahtuu. Osoitus, että peroksidin hajoaminen on täydellinen, saadaan, kun kupliminen pysähtyy ja liuos on ruusunpunainen.

Esimerkin 3 mukaista päällystettyä tablettia käytetään proteiiniperustaisilla jätteillä panostuneiden piilolinssien desinfioimiseen ja puhdistamiseen seuraavasti. 10 ml 3-%:sta (paino/til.) vetyperoksidin vesiliuosta saadaan aikaan huoneenlämpötilassa. Desinfioitava ja puhdistettava piilolasi ja entsyymiä sisältävä päällystetty tabletti sijoitetaan liuokseen samanaikaisesti. Liuos pysyy oleellisesti rauhallisena suunnilleen kymmenen (10) minuuttia. Seuraavat suunnilleen 20-25 minuuttia liuos kuplii ja tulee vaaleanpunaiseksi. Tämän ajanjakson jälkeen liuos rauhoittuu ja pysyy rauhallisena. Kahden tunnin kuluttua piilolasi viedään ensin liuokseen, se poistetaan liuoksesta, huuhdellaan fysiologisella suolaliuoksella subtilisiini A:n poistamiseksi ja sijoitetaan käyttäjän silmään. On havaittu, että tunnin kuluttua piilolasi on desinfioitu ja puhdistettu tehokkaasti proteiiniperustaisista jätteistä. Lasin käyttäjä ei koe minkäänlaista epämukavuutta tai silmänärsytystä käyttäessään desinfioitua ja puhdistettua piilolasia.

Vitamiini B-12 voidaan lisätä suoraan liuokseen tai se voi olla läsnä tabletissa, kuten edellä selostettiin esimerkiksi tabletin, kapselien, tai yhden tai useamman kiinteän partikkelin tai niiden kaltaisten muodossa, joka sisältää päällystetyn osan, esimerkiksi ytimen, kuten ydintabletin, joka sisältää vitamiini B-12:ta ja esimerkiksi katalaasia sekä sulkukomponenttipäällysteen. Sulkukomponentti voi toimia viivyttäen katalaasin ja vitamiini B-12:n vapautumista ydinosasta ajanjakson ajan, edullisesti sellaisen, joka on riittävä mahdollistamaan linssin desinfioitumisen.

Vitamiinin B-12 ja/tai katalaasin viivästetty vapautuminen nesteväliaineeseen voidaan suorittaa millä tahansa monista ta-

voista, joista monet ovat konventionaalisia ja alalla hyvin tunnettuja. Esimerkiksi sulkukomponentti, esimerkiksi päällyste, voi koostua hitaasti liukenevasta päällystemateriaalista.

Sulkukomponentit, jotka sopivat joko päällysteeksi tai matriisiksi, käsittävät veteen liukenevat vinyylipolymeerit, kuten polyvinyylipyrrolidonin, polyvinyylialkoholin ja polyetyleeniglykolin; veteen liukenevan proteiinin; polysakkaridin ja selluloosajohdannaiset, kuten metyyliselluloosan, hydroksipropyylimetyyliselluloosan, natriumkarboksimetyyliselluloosan; algiinihapon ja sen suolat ja muut johdannaiset; ja niiden kaltaiset ja niiden seokset.

Käytetyn sulkukomponentin määrä ei ole kriittinen esillä olevassa keksinnössä edellyttäen, että tällainen sulkukomponentti toimii tässä kuvatusti. Sulkukomponentti tai -komponentit voivat olla sopivasti läsnä alueella noin 1 % - noin 60 % lasketttuna katalaasin ja vitamiini B-12:n painosta.

Edullinen viivästetysti vapauttava päällyste tai sulkupäällyste johdetaan seoksesta, joka käsittää veden, ketonikomponentin ja veteen liukenevan päällystekomponentin. Tämä seos levitetään vetyperoksidia neutraloivaa komponenttia sisältävään ytimeen määränä, joka on riittävä ytimen päällystämiseksi, erityisesti oleellisesti koko ytimen päällystämiseksi ja esipäällystetyn ytimen muodostamiseksi. Vähintään osa vedestä ja ketonikomponentista poistetaan esipäällystetyltä ytimeltä päällystetyn ytimen muodostamiseksi, so. ytimen, jossa on sulkupäällyste, muodostamiseksi.

Esillä olevassa keksinnössä käyttökelpoiset veteen liukenevat päällystekomponentit käsittävät ne päällystekomponentit, jotka liukenevat veteen ajanjakson aikana. Käytettäväksi valitu(i)ssa päällystekomponentissa tai -komponenteissa ei tule olla mitään haitallisia vaikutuksia käsiteltyyn linssiin, linssin desinfiointiin ja puhdistamiseen tai henkilöön, jonka silmään desinfioitu/puhdistettu linssi sijoitetaan. Esillä olevissa sulkupäällysteissä käytetty päällystekoostumus tai

-koostumukset ja sulkupäällysteen määrä tai paksuus valitaan edullisesti siten, että sulkupäällyste liukenee vetyperoksidia sisältävään väliaineeseen ajanjakson aikana, joka on riittävä siihen, että vetyperoksidi desinfioi vetyperoksidia sisältävään väliaineeseen sijoitetun linssin.

Veteen liukeneva(t) päällysteainekomponentti tai -komponentit voidaan valita oftalmisesti hyväksyttävistä materiaaleista, edullisesti polymeerimateriaaleista, jotka toimivat tässä kuvatusti. Erityisen käyttökelpoiset päällystekomponentit käsittävät veteen liukenevat selluloosajohdannaiset, veteen liukenevat metakrylaattiperustaiset polymeerit, veteen liukenevat pyrrolidoniperustaiset polymeerit ja niiden seokset. Metyylivinyylieetterin ja maleiinihappoanhydridin sekapolymeerejä ja polyvinyylialkoholeja voidaan myös käyttää.

Veteen liukenevat metakrylaattiperustaiset polymeerit käsittävät metakryylihaposta ja/tai metakryylihappoestereistä johdetut polymeerit. Esillä olevassa keksinnössä käyttökelpoiset veteen liukenevat vinyylipyrrolidoniperustaiset polymeerit käsittävät polymeerit, jotka on johdettu kokonaan tai osittain vinyylipyrrolidonista, kuten polyvinyylipyrrolidonista, polyvinyylipyrrolidonijohdannaisista, kuten eettereistä ja estereistä ja niiden seoksista. Erityinen esimerkki käyttökelpoisista veteen liukenevista vinyylipyrrolidoniperustaisista polymeereistä on polyvinyylipyrrolidoniasetaatti, kuten tuote, jota BASF myy tavaramerkillä Kollidon VA-64. Veteen liukenevat metakrylaattiperustaiset polymeerit, veteen liukenevat vinyylipyrrolidonipolymeerit ja niiden seokset ovat täysin käyttökelpoisia.

Edullisemmat veteen liukenevat päällystekomponentit käsittävät vähintään yhden veteen liukenevan selluloosajohdannaisen.

Esillä olevassa keksinnössä käyttökelpoiset veteen liukenevat selluloosajohdannaiset voidaan saada johtamalla selluloosa halutun vesiliukoisuustason saavuttamiseksi. Hiilivetyryhmistä valitut substituenttiryhmät ja substituoidut hiilivetyryhmät

ovat erityisen käyttökelpoisia sisällytettäväksi esillä oleviin selluloosajohdannaisiin. Tällaiset substituentit, jotka sisältävät 1 - noin 10 hiiliatomia, ja tällaiset ryhmät, jotka sisältävät polaarisen ryhmän, kuten hydroksyyliryhmän, karbonyyliryhmän, karboksyyliryhmän ja niiden kaltaiset, ovat hyvin tehokkaita saataessa aikaan selluloosajohdannaisia, joiden veteen liukenevuus on haluttu. Tällaisia veteen liukenevia selluloosajohdannaisia voidaan valmistaa käyttämällä konventionaalisia ja hyvin tunnettuja orgaanisen synteesin tekniikoita.

Veteen liukenevat selluloosajohdannaiset voidaan valmistaa veteen liukenevista selluloosaeettereistä, veteen liukenevista selluloosaestereistä ja niiden seoksista, edullisesti veteen liukenevista selluloosaestereistä ja niiden seoksista. Esimerkit veteen liukenevista selluloosaestereistä käsittävät selluloosa-asetaattiftalaatin, hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatin ja niiden kaltaiset.

Veteen liukenevat selluloosan alkyyliesterit ja/tai hydroksialkyylieetterit kuuluvat veteen liukeneviin selluloosaeettereihin, joita voidaan käyttää. Alkyyliryhmissä on edullisesti 1 - noin 6, edullisemmin 1 - noin 3 tai 4 hiiliatomia. Erityiset esimerkit käyttökelpoisista veteen liukenevista selluloosaeettereistä käsittävät hydroksipropyylimetyyliselluloosan, etyyliselluloosan, metyyliselluloosan, hydroksietyylimetyyliselluloosan, hydroksipropyyliselluloosan, hydroksietyyliselluloosan, metallin, erityisesti alkalimetallin, selluloosaeetterien suolat, kuten natriumkarboksimetyyliselluloosan, ja niiden kaltaiset sekä niiden seokset. Erityisesti käyttökelpoinen veteen liukeneva selluloosajohdannainen on hydroksipropyylimetyyliselluloosa.

Käyttökelpoinen (-set) ketonikomponentti tai -komponentit valitaan tehokkaiden sulkupäällysteiden aikaansaamiseksi ja siten, ettei niillä ole mitään oleellisesti haitallista vaikutusta vetyperoksidia neutraloivan komponentin aktiivisuuteen, erityisesti katalaasiin, tai puhdistavan (-vien) entsyymin tai entsyymien aktiivisuuteen, jos niitä on läsnä esil-

lä olevassa koostumuksessa. Ketonikomponentilla tai -komponenteilla on luonteenomainen ketonirakenne ja ne valitaan edullisesti ketoneista, joissa on noin 3 - noin 6 hiiliatomia molekyylissä. Ketonikomponentti tai -komponentit voivat sisältää yhden tai useampia substituenttiryhmiä edellyttäen, että tällainen ryhmä tai tällaiset ryhmät eivät häiritse oleellisesti ketonikomponentin tai -komponenttien toimintaa esillä olevassa keksinnössä. Erityiset esimerkit käyttökelpoisista ketonikomponenteista käsittävät asetonin, metyylietyyliketonin, metyyli-isobutyyliketonin ja niiden kaltaiset sekä niiden seokset.

Käytetyn veden, ketonikomponentin ja veteen liukenevan päällystekoostumuksen suhteelliset määrät valitaan edullisesti siten, että saavutetaan tehokkaita sulkupäällysteitä, joissa on vähän tai ei ollenkaan hajoamista vetyperoksidia neutraloivan komponentin ja puhdistavan entsyymin tai puhdistavien entsyymien, jos niitä on läsnä, aktiivisuudessa.

Vettä on edullisemmin läsnä seoksessa pienenä määränä, so. alle noin 50 % (paino/til.), ja ketonikomponenttia on läsnä seoksessa suurempana määränä, so. yli noin 50 % (paino/til.), seoksessa olevan veden ja ketonikomponentin kokonaismäärästä. Suhteellisesti suurilla vesikonsentraatioilla on havaittu olevan haitallista vaikutusta vetyperoksidia neutraloivan komponentin, erityisesti katalaasin, vaikutukseen erässä tai erissä. Tästä syystä on edullisempaa sisällyttää vettä seokseen korkeintaan noin 20 % (paino/til.). Kuitenkin riittävästi vettä on edullisesti läsnä seoksessa sen varmistamiseksi, että veteen liukenevat päällystekomponentit liukenevat täydellisesti seokseen. Kun päällystekomponentti on liuennut täydellisesti seokseen, sulkupäällysteessä on hyvä samankaltaisuus, esimerkiksi oleellisesti yhtäläinen paksuus, ja siinä on luotettavat ja ennakoitavissa olevat viivästetyn vapauttamisen piirteet. Päällystetyillä ytimillä, jotka on valmistettu seoksista, joissa ei ole vettä, on taipumus olla vähemmän yhdenmukaisia sulkupäällysteitä ja olla vähemmän luotettavia ja ennakoitavissa olevia viivästetyn vapauttamisen piirteitä.

Seokseen sisällytetyn veteen liukenevan päällystekomponentin määrä on sellainen, että se muodostaa sulkupäällyksen ytimelle, jossa on halutut hidastetun vapauttamisen piirteet. Tällaisen päällystekomponentin määrä on edullisesti sellainen, että se liukenee täydellisesti seokseen. Eräässä suoritusmuodossa seoksessa läsnäolevan päällystekomponentin määrä on alueella noin 0,1 % - noin 20 %, edullisesti noin 0,2 % - noin 10 %, ja edullisemmin noin 0,5 % - noin 5 % (paino/til.) kokonaisseoksesta.

Erityisen edullinen seos sisältää 3 % (paino/til.) hydroksipropyylimetyyliselluloosaa seoksessa, jossa on 90 % (til./til.) asetonia ja 10 % (til./til.) vettä.

Seos voi sisältää yhtä tai useampaa muuta komponenttia, joka toimii esimerkiksi helpottaen seoksen levittämistä ytimelle, helpottaen veden ja/tai ketonikomponentin tai -komponenttien poistamista esipäällystetyltä ytimeltä ja/tai saaden aikaan sulkupäällysteen, jossa on yksi tai useampia käyttökelpoisia ominaisuuksia, ja/tai komponentteja, jotka ovat käyttökelpoisia linssin käsittelemiseksi, kun ne vapautuvat vetyperoksidia sisältävään väliaineeseen. Seos voi sisältää esimerkiksi yhtä tai useampaa voiteluainetta ja/tai sakkautumisen estoainetta, jotka auttavat sulkupäällysteen yhtenäisyyden ylläpitämisessä ja vähentävät sakanmuodostusta nestemäisessä vesiväliaineessa, jossa koostumusta käytetään.

Tietyissä tapauksissa, esim. kun päällystekoostumus on suhteellisen hydroskooppista, lopullinen suojaava päällyste, joka käsittää esimerkiksi yhtä tai useampaa veteen liukenevaa selluloosajohdannaista, voidaan levittää päällystetylle tai ulkopuolelta päällystetylle erälle tai erille, erityisesti käyttäen esillä olevan keksinnön mukaisia menetelmiä päällystetyn tai ulkopuolelta päällystetyn esineen tai esineiden suojaamiseksi esimerkiksi varastoinnin aikana. Tämä suojaava päällyste, joka on usein suhteellisen ohutta, liukenee nestemäiseen vesiväliaineeseen hyvin nopeasti, edullisesti oleellisesti vä-

littömästi sen jälkeen kun suojattu(-tut) erä tai erät on saatettu ensin kosketuksiin nestemäisen vesiväliaineen kanssa.

Seos, edullisesti nestemäinen liuos, voidaan levittää sulkuaineella päällystetylle ytimelle käyttäen mitä tahansa käytettyä konventionaalista tekniikkaa esimerkiksi viivästetysti vapauttavan päällysteen nestemäisen prekursorin levittämiseksi erälle, kuten tabletille, pillerille, mikrogranulalle, jauheelle ja niiden kaltaisille. Seos voidaan levittää esimerkiksi sulkuaineella päällystetylle ytimelle. Vaihtoehtoisesti sulkuaineella päällystetty ydin voidaan kastaa seokseen. Voidaan myös käyttää konventionaalisia leijukerrostekniikoita.

Sulkuaineella päällystetty ydin voidaan alistaa olosuhteisiin, jotka poistavat tehokkaasti, esim. haihduttavat, vähintään osan vedestä ja ketonikomponentista sulkuaineella päällystetystä ytimestä ja muodostavat päällystetyn ytimen. Tällaiset olosuhteet käsittävät esimerkiksi ympäristön tai hieman korotetut lämpötilat.

Esillä olevan keksinnön toisessa suoritusmuodossa vitamiini B-12 voidaan lisätä koostumukseen, jonka tiedetään tehokkaasti poistavan tiettyjä jätteitä piilolasista synnyttäen siten ruusunpunaisen liuoksen, kun tällaisia koostumuksia käytetään nestemäisessä väliaineessa.

Erityisen käyttökelpoisessa suoritusmuodossa tällaiset koostumukset sisältävät vähintään yhden entsyymin, joka poistaa tehokkaasti jätteen piilolasista. Muihin jätetyyppeihin, jotka muodostuvat piilolasille normaalin käytön aikana, kuuluvat proteiiniperustaiset jätteet, musiiniperustaiset jätteet, lipidiperustaiset jätteet ja hiilihydraattiperustaiset jätteet. Yhdessä piilolasissa voi olla läsnä yhden tai useamman tyyppistä jätettä.

Käytetty entsyymi voidaan valita peroksidiaktiivisista entsyymeistä, joita käytetään konventionaalisesti piilolasien entsymaattiseen puhdistamiseen. Esimerkiksi monet Huth et

al.:n virheellisen US-patentin sijasta annetussa uudessa patentissa 32 672 ja Karageozian et al.:n US-patentissa 3 910 296 selostetut entsyymit ovat käyttökelpoisia esillä olevassa keksinnössä. Nämä patentit on sisällytetty tähän kokonaisuudessaan viitteeksi. Käyttökelpoisia entsyymeitä ovat ne, jotka on valittu proteolyyttisistä entsyymeistä, lipaaseista ja niiden seoksista.

Edullinen proteolyyttisten entsyymien ryhmä ovat johdetut alkaliset proteaasit, joita nimitetään geneerisesti subtilisiinientsyymeiksi. Viitataan Deayl, L., Moser, P.W, ja Vildi, P.S., "Proteases of the Genus Bacillus. II Alkaline Proteases", Biotechnology and Bioengineering, Vol. XII, s. 213-249 (1979) ja Keay, L. ja Moser, P.W., "Differentiation of Alkaline Proteases from Bacillus Species" Biochemical and Biophysical Research Com., Vol. 34, No. 5, s. 600-604 (1969).

Subtilisiinientsyymit jakautuvat kahteen alaluokkaan, subtilisiini A ja subtilisiini B. Subtilisiini B -luokituksessa ovat entsyymit, jotka on johdettu sellaisesta lajista, kuten B. subtilis, B. licheniformis ja B. pumilis. Tämän alaluokan organismit tuottavat vähän tai ei ollenkaan neutraalia proteaasia tai amylaasia. Subtilisiini B -alaluokka on tehty entsyymeistä, jotka ovat peräisin sellaisista organismeista kuin B. subtilis, B. subtilis var. amylosacchariticus, B. amyloliquefaciens ja B. subtilis NRRL B3411. Nämä organismit tuottavat neutraaleita proteaaseja ja amylaaseja tasolla, joka on verrattavissa niiden alkalisen proteaasin tuotantoon. Yksi tai useampi subtilisiini A -alaluokasta peräisin oleva entsyymi on erityisen käyttökelpoinen.

Lisäksi muita edullisia entsyymejä ovat esimerkiksi pankreatiini, trypsiini, kollagenaasi, keratinaasi, karboksylaasi, aminopeptidaasi, elastaasi ja aspergillopeptidaasi A ja B, pronaasi E (S. griseuksesta) ja dispaasi (Bacillus polymuxasta).

Esillä olevan keksinnön tämän aspektin toteuttamisessa käytetään tehokas määrä entsyymiä. Tällainen määrä on sellainen määrä, joka saa aikaan oleellisesti kaiken tai vähintään yhdentyyppisen normaalista käytöstä johtuvan jätteen poistumisen linssistä kohtalaisessa ajassa (esimerkiksi yön aikana). Tämä standardi on määrätty viitaten piilolasien käyttäjiin, joilla on linssin jätekasaantumisen normaalin kuvion historia ja joka ei ole kovin pieni ryhmä, jolla voi olla toisinaan merkittävästi lisääntynyt jätteiden kasaantuminen siten, että puhdistamista suositellaan joka päivä tai joka toinen tai kolmas päivä.

Entsyymin määrä, jota tarvitaan tehokkaan puhdistusaineen tekemiseksi, riippuu useista tekijöistä mukaan lukien entsyymin luontainen aktiivisuus ja sen vuorovaikutuksen laajuus läsnäolevan vetyperoksidin kanssa.

Perusmittapuuna työliuoksen tulee sisältää riittävästi entsyymiä noin 0,001 - 3 Anson-yksikön aktiivisuutta, edullisesti noin 0,1 - noin 1 Anson-yksikön saamiseksi yhtä linssin käsittelyä kohti. Voidaan käyttää suurempia tai pienempiä määriä.

Entsyymiaktiivisuus on pH:sta riippuvainen minkä tahansa entsyymin yhteydessä, on olemassa erityinen pH-alue, jolla tämä entsyymi toimii parhaiten. Tällaisen alueen määrittäminen voidaan tehdä helposti tunnetuilla tekniikoilla.

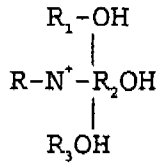
Vielä eräässä keksinnön suoritusmuodossa vitamiini B-12 voidaan lisätä identifioivana väriä tuottavana komponenttina tabletteihin tai liuoksiin, jotka sisältävät desinfiointi- tai mikrobeja tuhoavia aineita, kuten kvaternaarisia ammoniumsuoloja, joita käytetään oftalmisissa käytöissä, kuten poly[(dimetyyli-iminio)-2-buteeni-1, 4-diyyli-kloridi, alfa-[4-tris-(2-hydroksietyyli)ammonium-2-butenyyli-w-tris(2-hydroksietyyli)ammonium]-dikloridi (kemiallinen rekisterinumero 75345-27-6), jota on yleisesti saatavissa Polyquaternium 1®;nä ONYX Corporationista, ja bentsalkoniumhalogenidit, WSCP, WSCP/Croquat, klooridioksidi, ja biguanidit, kuten aleksidii-

nin suolat, aleksidiinista vapaa emäs, klooriheksidiinin suolat, heksametyleenibiguanidit ja niiden polymeerit. Katso US-patentti nro 4 758 595, joka on sisällytetty tähän.

Aleksidiinin ja klooriheksidiinin suolat voivat olla joko orgaanisia tai ei-orgaanisia ja ne ovat tyypillisesti desinfioivia nitraatteja, asetaatteja, fosfaatteja, sulfaatteja, halogenidejä ja niiden kaltaisia. Edulliset mikrobeja tappavat aineet käsittävät biguanidit heksametyleenibiguanidien kanssa, niiden polymeerien ja veteen liukenevien suolojen ollessa edullisimpia. Yleensä heksametyleenibiguanidipolymeerien, joita nimitetään myös polyaminopropyylibiguanidiksi (PAPB), molekyylipainot ovat noin 100000 saakka. Tällaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja niitä selostetaan US-patentissa 4 758 595, joka on sisällytetty tähän viitteeksi.

Toinen yhdiste, joka täyttää edellä olevat kriteerit, kun se on tehty myrkyttömäksi, on yhdiste, jolla on rakennekaava A. Katso US-patentti nro 4 029 817, joka on siirretty Allergan Inc:lle ja joka on sisällytetty tähän viitteeksi.

Kaava A:



jossa R on alkyyli- tai alkenyyliradikaali, jossa on 12-20 hiiliatomia ja edullisesti taliradikaali, so. se on koostettu $-C_{17}H_{34}$:n ja $-C_{17}H_{35}$:n seoksista, ja R_1, R_2 ja R_3 ovat samanlaiset tai erilaiset ja ne ovat alkyyliradikaaleja, joissa on 1-3 hiiliatomia. Tätä yhdistettä tulee käyttää yhdessä myrkynpoistavan määrän ei-toksista yhdistettä kanssa, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu veteen liukenevasta polyhydroksietyylimetakrylaatista, karboksimetyyliselluloosasta, ei-ionisista pinta-aktiivisista aineista, kuten polyoksietyleenisorbitaanirasvahappoestereistä ja polyoksietyleenieettereistä, polyvi-

nyylipyrrolidonista, polyvinyylialkoholista, hydroksipropyylimetyyliselluloosasta ja niiden seoksista.

Edellä annetun kaavan A mukainen edullinen yhdiste on alkyylitrietanoliammoniumkloridi, jossa alkyyliryhmä on taliradikaali. Tämä yhdiste tunnetaan Miramine TA-30®:nä ja se on saatavissa kaupallisesti Miranol Chemical Companysta. Edullinen yhdiste voidaan saada 30-%:isena happamana vesiliuoksena. Yhdiste on kohtalaisen vakaata happamassa pH:ssa, mutta sillä on taipumusta saostua liuoksesta emäksenä alkalisissa olosuhteissa.

Nyt kun keksintö on selostettu kokonaan, alan ammattimiehelle on ilmeistä, että monia muutoksia ja modifiointeja voidaan tehdä poikkeamatta keksinnön hengestä tai piiristä.

Patenttivaatimukset

1. Oftalmisesti hyväksyttävä koostumus jäännösperoksidin neutraloimiseksi ja tällaisen peroksidin puuttumisen osoittamiseksi, **tunnettu** siitä, että koostumus käsittää:
peroksidia neutraloivan yhdisteen ja
tehokkaan määrän B12-vitamiinia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen oftalmisesti hyväksyttävä koostumus, **tunnettu** siitä, että peroksidia neutraloiva yhdiste on katalaasi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen oftalmisesti hyväksyttävä koostumus, **tunnettu** siitä, että siinä on läsnä 0,005-1,0 paino-% B12-vitamiinia.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen oftalmisesti hyväksyttävä koostumus, **tunnettu** siitä, että se sisältää lisäksi hitaasti vapauttavaa päällystettä, joka peittää katalaasin.

5. Oftalmisesti turvallinen menetelmä peroksidin liuoksesta puuttumisen osoittamiseksi, joka johtuu peroksidia neutraloivan prosessin loppuun viemisestä tällaisessa liuoksessa peroksidia neutraloivalla yhdisteellä, **tunnettu** siitä, että menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

muodostetaan yksittäinen annoskoostumus, jossa on määrä 1-30 paino-% peroksidia neutraloivaa ainetta, joka riittää neutraloimaan ennalta valitun määrän peroksidista, ja tehokas määrä noin 0,005-1,0 paino-% B12-vitamiinia;
lisätään saatu koostumus liuokseen, joka sisältää peroksidia, jolloin B12-vitamiini vapautuu annoksesta siten, että liuoksen väri muuttuu kirkkaasta ruusunpunaiseksi jäljellä olevan peroksidin neutraloituessa;
havaitaan liuoksen väri; ja
odotetaan ennalta määrätty ajanjakso, joka alkaa hetkestä jolloin liuoksen havaitaan vaihtavan väriä kirkkaasta ruusunpunaiseksi.

13. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, **tunnettu** siitä, että toinen komponentti on natriumkloridi.

14. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, **tunnettu** siitä, että toinen komponentti on biguanidi.

15. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, **tunnettu** siitä, että toinen komponentti on klooridioksidi.

16. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, **tunnettu** siitä, että toinen komponentti on WSCP.

17. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, **tunnettu** siitä, että toinen komponentti on WSCP:n ja kroquatin seos.

18. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, **tunnettu** siitä, että komponentit ovat läsnä kiinteässä muodossa.

19. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, **tunnettu** siitä, että komponentit ovat läsnä liuoksena.

20. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, **tunnettu** siitä, että komponentit ovat läsnä jauhemaisessa muodossa.

Patentkrav

1. Oftalmiskt acceptabel komposition för att neutralisera restperoxid och för att indikera avsaknad av en dylik peroxid, **kännetecknad** av att kompositionen innefattar:
en förening som neutraliserar peroxid och
en effektiv mängd B12-vitamin.

2. Oftalmiskt acceptabel komposition enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att föreningen som neutraliserar peroxid är katalas.

3. Oftalmiskt acceptabel komposition enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att 0,005-1,0 vikt-% B12-vitamin finns närvarande.

4. Oftalmiskt acceptabel komposition enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att den dessutom innehåller en långsamt frigörande beläggning, som täcker katalasen.

5. Ett oftalmiskt säkert förfarande för att indikera avsaknaden av peroxid i en lösning, som beror på genomförande av en process som neutraliserar peroxid i en dylik lösning med en förening som neutraliserar peroxid, **kännetecknad** av att förfarandet innefattar följande skeden:

att bilda en enskild doskomposition, som innehåller en mängd mellan 1-30 vikt-% av ett ämne som neutraliserar peroxid som räcker för att neutralisera en på förhand vald mängd peroxid, och en effektiv mängd mellan ca 0,005-1,0 vikt-% B12-vitamin;
att tillsätta den erhållna komposition till en lösning som innehåller peroxid, varvid B12-vitamin frigörs från dosen så att lösningens färg ändras från klar till rosenröd då resten av peroxiden neutraliseras;
att observera lösningens färg; och
att vänta en på förhand bestämd tidsperiod, som börjar från det ögonblick då man observerar att lösningens färg ändras från klar till rosenröd.

6. Förfarande enligt patentkrav 5, **kännetecknad** av att närvarande finns 5-50 ppm B12-vitamin som tillsats i lösningen.

7. Oftalmiskt säker komposition, **kännetecknad** av att den innefattar en effektiv mängd B12-vitamin och en andra komponent, som är vald ur en grupp bestående av en förening som producerar peroxid, peroxidneutraliseringsmedel, ett rengöringsmedel, salt, ett desinficeringsmedel som valts i en grupp bestående av kvaternära ammoniumsalter, bensalkoniumhalid, WSCP, klordioxid, biguanider, föreningar med formeln

$$N^{+}R\ (R_1OH)\ (R_2OH)\ (R_3OH)$$

varvid R är en alkyl- eller alkenylradikal med 12-20 kolatomer och R_1, R_2 och R_3 är likadana eller olika och är alkylradikaler, med 1-3 kolatomer, och deras blandningar.

8. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att peroxidens neutraliseringsmedel väljs och peroxidneutralisringsmedlet är katalas.

9. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att rengörningsmedlet väljs och rengörningsmedlet är subtilisin A.

10. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att desinficeringsmedlet väljs och desinficeringsmedlet är Miramine.

11. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att den andra komponenten är väteperoxid.

12. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att den andra komponenten är kvaternärt ammoniumsalt.

13. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att den andra komponenten är natriumklorid.

14. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att den andra komponenten är biguanid.

15. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att den andra komponenten är klordioxid.

16. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att den andra komponenten är WSCP.

17. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att den andra komponenten är en blandning av WSCP och croquat.

18. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att komponenterna är närvarande i fast form.

19. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att komponenterna är närvarande i lösning.

20. Komposition enligt patentkrav 7, **kännetecknad** av att komponenterna är närvarande i pulverform.