(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 35 963 T2** 2007.01.25

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 190 718 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 35 963.8**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 204 124.0**
(96) Europäischer Anmeldetag: **17.11.1997**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.03.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **24.05.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.01.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 47/18*** (2006.01)
A61L 2/18 (2006.01)
G02C 13/00 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
33079 P **13.12.1996** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Tex., US

(72) Erfinder:
Asgharian, Bahram, Arlington, Texas 76016, US

(74) Vertreter:
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser, 80538 München

(54) Bezeichnung: **Aminoalkohole enthaltende ophthalmische Zusammensetzungen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der Ophthalmologie. Genauer gesagt bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung von Aminoalkoholen mit niedrigem Molekulargewicht in Produkten zum Behandeln von Kontaktlinsen sowie anderen ophthalmischen Produkten. Es wurde festgestellt, dass die in dieser Anmeldung beschriebenen Aminoalkohole zum Konservieren von ophthalmischen Zusammensetzungen brauchbar sind. Es wurde auch festgestellt, dass die Aminoalkohole zum Verstärken der Wirkung von antimikrobiellen Konservierungsmitteln brauchbar sind und dass sie besonders wirksam sind, wenn sie mit Borat- oder Borat-/Polyolpuffersystemen kombiniert sind.

[0002] Ophthalmische Zusammensetzungen müssen im Allgemeinen ein antimikrobielles Mittel enthalten, um eine Verunreinigung der Zusammensetzungen durch Bakterien, Pilze und andere Mikroben zu verhindern. Solche Zusammensetzungen können entweder direkt oder indirekt mit der Hornhaut in Berührung kommen. Die Hornhaut ist besonders empfindlich für exogene chemische Mittel. Folglich ist es zum Minimieren des Potentials für schädliche Wirkungen auf die Hornhaut notwendig, antimikrobielle Mittel zu verwenden, welche für die Hornhaut relativ nichttoxisch sind, und solche Mittel in den niedrigstmöglichen Konzentrationen zu verwenden (d. h. den Mindestmengen, die zum Ausüben ihrer antimikrobiellen Funktionen erforderlich sind). Dieses Ausbalancieren der antimikrobiellen Wirksamkeit und der potentiellen toxikologischen Wirkung von antimikrobiellen Mitteln ist manchmal schwer zu erzielen. Genauer gesagt kann die Konzentration des antimikrobiellen Mittels, die für eine brauchbare Konservierung des ophthalmischen Gebildes oder eine Desinfektion von Kontaktlinsen notwendig ist, das Potential für toxikologische Wirkungen auf die Hornhaut und/oder andere ophthalmische Gewebe erzeugen. Das Verwenden von niedrigeren Konzentrationen der antimikrobiellen Mittel trägt im Allgemeinen dazu bei, das Potential für solche toxikologischen Wirkungen zu verringern, aber die niedrigeren Konzentrationen können für die biozide Wirksamkeit von ophthalmischen Zusammensetzungen weniger effektiv sein. Diese schwächere Wirkung kann das Potential für eine mikrobielle Verunreinigung der Zusammensetzungen und aus solchen Verunreinigungen resultierende ophthalmische Infektionen erzeugen. Dies ist auch ein ernsthaftes Problem, da ophthalmische Infektionen, an denen Pseudomonas aeruginosa oder andere virulente Mikroorganismen beteiligt sind, zum Verlust der Sehfunktion oder sogar zum Verlust des Auges führen können. Somit besteht ein Bedarf für ein Mittel zum Verstärken der Wirkung von antimikrobiellen Mitteln, so dass sehr niedrige Konzentrationen von diesen Mitteln verwendet werden können, ohne das Potential für toxikologische Wirkungen zu erhöhen oder das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung und der daraus resultierenden ophthalmischen Infektionen zu erhöhen.

[0003] Zahlreiche antimikrobielle Mittel wurden im Fachgebiet zum Konservieren von ophthalmischen Zusammensetzungen oder zum Desinfizieren von Kontaktlinsen verwendet oder vorgeschlagen. Zu solchen Mitteln gehören: Benzalkoniumchlorid (BAC), Thimerosal, Chlorhexidin, polymere Biguanide wie Polyhexylmethylbiguanide (PHMB) und polymere quaternäre Ammonium-Mittel wie Polyquaternium-1. Zu weiteren Mitteln gehören Alkylamine wie die Amidoamine, die in den US-Patenten Nr. 5,393,491 (Dassanayake et al.) und 5,573,776 (Dassanayake et al.) beschrieben sind. Wenngleich alle diese Mittel ein gewisses Maß an Brauchbarkeit aufwiesen, hat ihre Verwendung auch zu bestimmten Beschränkungen oder Nachteilen geführt. Zum Beispiel hat Thimerosal, welches Quecksilber enthält, eine schwere Augenreizung verursacht, welche die Folge der Desinfektion von Kontaktlinsen ist; BAC neigt dazu, auf nachteilige Weise mit negativen Ionensorten, die typischerweise in ophthalmischen Zusammensetzungen vorkommen, Komplexe zu bilden, und die polymeren Biguanide und quaternären Ammonium-Mittel weisen eine beschränkte antimikrobielle Wirksamkeit gegen bestimmte Pilzarten, einschließlich Aspergillus fumigatus und Aspergillus niger, auf, wenngleich sie weniger ophthalmisch reizend/toxisch sind. Außerdem werden nun neue Desinfektionsanforderungen der FDA implementiert, welche ein noch größeres Ausmaß der mikrobiellen Abtötung gegen eine größere Zahl von Mikroorganismen erfordern. Somit besteht ein Bedarf zum Verstärken der Wirksamkeit dieser ansonsten nützlichen antimikrobiellen Mittel.

[0004] Zusammensetzungen zum Behandeln von Kontaktlinsen und andere Arten von ophthalmischen Zusammensetzungen werden allgemein als isotonische gepufferte Lösungen formuliert. Eine Vorgehensweise zum Verstärken der antimikrobiellen Wirkung von solchen Zusammensetzungen ist die Aufnahme von multifunktionellen Komponenten in die Zusammensetzungen. Zusätzlich zur Ausübung ihrer primären Funktionen wie das Reinigen oder Benetzen von Kontaktlinsenoberflächen (z. B. oberflächenaktive Substanzen), Puffern der Zusammensetzungen (z. B. Borat) oder Komplexieren von unerwünschten Ionen (z. B. EDTA) dienen diese multifunktionellen Komponenten auch dazu, die antimikrobielle Gesamtwirkung der Zusammensetzungen zu verstärken. Zum Beispiel wurde Ethylendiamintetraessigsäure und das Mononatrium-, Dinatrium- und Trinatriumsalz davon (in dieser Anmeldung kollektiv als "EDTA" bezeichnet) seit vielen Jahren in ophthalmischen Produkten, insbesondere Produkten zum Behandeln von Kontaktlinsen verwendet. Es wurde in solchen Produkten

für verschiedene Zwecke verwendet, aber insbesondere wegen seiner zusätzlichen antimikrobiellen Wirkung und als Chelatbildner. Die Aufnahme von EDTA in Kontaktlinsenpflegeprodukte und andere ophthalmischen Zusammensetzungen verstärkt die antimikrobielle Wirksamkeit von in solchen Zusammensetzungen enthaltenen chemischen Konservierungsmitteln, insbesondere die Wirksamkeit dieser Konservierungsmittel gegen gram-negative Bakterien.

[0005] Boratpuffersysteme werden in verschiedenen Arten von ophthalmischen Zusammensetzungen verwendet. Zum Beispiel enthalten zwei kommerzielle Lösungen zum Desinfizieren von Kontaktlinsen, OPTI-SOFT® (0,001 % Polyquaternium-1) Desinfektionslösung, die von Alcon Laboratories Inc. vermarktet wird, und ReNu® Mehrzwecklösung (0,00005 % Polyhexamethylenbiguanid), die von Bausch & Lomb, Inc. vermarktet wird, Boratpuffersysteme, welche zu der desinfizierenden Wirksamkeit der Lösungen beitragen. Ein verbessertes Boratpuffersystem für ophthalmische Zusammensetzungen ist in den US-Patenten Nr. 5,342,620 (Chowhan) und 5,505,953 (Chowhan) beschrieben. Dieses System verwendet Borat in Kombination mit einem oder mehreren Polyolen, wie etwa Mannitol. Diese Kombination verstärkt die antimikrobielle Wirkung von Zusammensetzungen über die mit Borat allein erhaltene Verstärkung hinaus. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben jedoch herausgefunden, dass der durch das Borat/Polyol gebildete wasserlösliche Komplex auch den pH der Zusammensetzungen signifikant verringert. Als Ergebnis von Anstrengungen, die auf die Lösung dieses oder anderer Probleme gerichtet waren, haben die Erfinder der vorliegenden Erfindung entdeckt, dass bestimmte Aminoalkohole wirksam und sicher verwendet werden können, um eine pH-Pufferung von ophthalmischen Zusammensetzungen zu ergeben und um die antimikrobielle Wirkung der Zusammensetzungen weiter zu verstärken.

[0006] Die Verwendung von Tromethamin in Zusammensetzungen und Verfahren zum Desinfizieren von Kontaktlinsen ist in US-Patent Nr. 5,422,073 (Mowrey-McKee, et al.) beschrieben. Diese Veröffentlichung gibt an, dass eine synergistische Wirkung erhalten wird, wenn Tromethamin mit anderen bekannten Mikrobiziden und Chelatbildnern kombiniert wird. EDTA wird als der bevorzugte Chelatbildner identifiziert.

[0007] Im Hinblick auf das vorstehende besteht ein Bedarf für ein verbessertes Mittel zum Verstärken der Wirkung von antimikrobiellen Mitteln, um ophthalmische Zusammensetzungen vor einer mikrobiellen Verunreinigung zu schützen bzw. zu konservieren und Kontaktlinsen wirksamer zu desinfizieren. Die vorlegende Erfindung ist auf die Befriedigung dieses Bedarfs gerichtet.

[0008] Die vorliegende Erfindung beruht auf einer neuen Verwendung einer spezifischen Gruppe von Aminoalkoholen mit niedrigem Molekulargewicht. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben herausgefunden, dass die in dieser Anmeldung beschriebenen Aminoalkohole die Wirkung von antimikrobiellen Mitteln verstärken, insbesondere wenn sie in Kombination mit Borat- oder Borat-/Polyolpuffersystemen verwendet werden. Die Verstärkung ist mehr als additiv. Somit wird angenommen, dass die Aminoalkohole der vorliegenden Erfindung mit niedrigem Molekulargewicht eine synergistische Verstärkung der antimikrobiellen Wirkung erzeugen, wenngleich die Wirkungsmechanismen nicht vollständig aufgeklärt sind.

[0009] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine ophthalmische Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend einen Aminoalkohol mit einem Molekulargewicht von 60 bis 200, mit der Maßgabe, dass der Aminoalkohol nicht Tromethamin ist.

[0010] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung auch eine ophthalmische Zusammensetzung bereit, umfassend einen Aminoalkohol mit einem Molekulargewicht von 60 bis 200, wobei die Zusammensetzung eine Reinigungs-, Spül- oder Aufbewahrungszusammensetzung für Kontaktlinsen ist.

[0011] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben auch herausgefunden, dass die erfindungsgemäßen Aminoalkohole beim Neutralisieren des sauren pH-Werts von Borat-/Polyol-Komplexen sehr wirksam sind. Diese Pufferungswirkung der Aminoalkohole ist signifikant. Wenngleich herkömmliche Basen, wie Natriumhydroxid, verwendet werden können, um den pH von sauren Lösungen, die Borat-/Polyol-Komplexe enthalten, einzustellen, weisen die in dieser Anmeldung beschriebenen Aminoalkohole eine signifikant höhere Pufferkapazität auf. Diese verstärkte Pufferkapazität ist besonders wichtig, wenn die Zusammensetzungen antimikrobielle Mittel enthalten, welche pH-abhängig sind (z. B. Alkylamidoamine). Wenn der pH von solchen Zusammensetzungen nicht innerhalb des Bereichs gehalten wird, der für eine maximale antimikrobielle Wirkung erforderlich ist, kann die antimikrobielle Gesamtwirkung der Zusammensetzung verringert sein. Die Verwendung eines Borat-/Polyolpuffersystems kann auch die Menge an NaOH signifikant verringern, weiche für die Einstellung des pHs erforderlich ist, und deshalb die Menge an Ionen in den Zusammensetzungen verringern. Dieses Merkmal ist besonders signifikant, wenn ionensensitive antimikrobielle Mittel, wie Polyquaternium-1, einge-

setzt werden.

[0012] Die Aminoalkohole können in verschiedenen Arten von ophthalmischen Zusammensetzungen, insbesondere Zusammensetzungen zum Behandeln von Kontaktlinsen, wie Desinfektionsmitteln, Reinigungsmitteln, Augenkomforttropfen und Benetzungstropfen verwendet werden. Die Aminoalkohole mit niedrigem Molekulargewicht sind insbesondere brauchbar in Zusammensetzungen zum Desinfizieren, Spülen, Aufbewahren und/oder Reinigen von Kontaktlinsen. Wenn diese Verbindungen mit Boratpuffersystemen kombiniert werden, unterstützt die Kombination auch das Konservieren bzw. Schützen der Produkte vor einer mikrobiellen Verunreinigung. Diese antimikrobielle Wirkung der Aminoalkohol/Boratkombination verringert die Menge des antimikrobiellen Mittels, das für Konservierungszwecke erforderlich ist, und in einigen Fällen kann sie das Erfordernis eines herkömmlichen antimikrobiellen Konservierungsmittels völlig eliminieren.

[0013] Die vorliegende Erfindung ist insbesondere gerichtet auf die Bereitstellung von verbesserten Zusammensetzungen zum Desinfizieren von Kontaktlinsen. Die Zusammensetzungen weisen eine signifikant verstärkte antimikrobielle Wirkung auf, bezogen auf Zusammensetzungen des Standes der Technik, welche die gleichen primären Desinfektionsmittel (z. B. Polyquaternium-1) enthalten. Die Verstärkung wird mittels einer Kombination von Formulierungskriterien erzielt, welche die Verwendung eines Borat-/Polyol-Komplexes und eines oder mehrerer Aminoalkohole einschließen, wie es in dieser Anmeldung beschrieben ist. Diese Verstärkung der antimikrobiellen Wirkung ist hochsignifikant. Bevorzugte desinfizierende Zusammensetzungen enthalten auch eine relativ kleine Menge eines Alkylamins. Neue Bestimmungen der Regierungen in einigen Ländern haben in der Tat einen Bedarf für Zusammensetzungen mit einer signifikant größeren antimikrobiellen Wirkung geschaffen. Genauer gesagt erfordern die neuen Bestimmungen, dass Zusammensetzungen zum Desinfizieren von Kontaktlinsen im Stande sind, eine Desinfektion ohne Unterstützung durch andere Zusammensetzungen (z. B. Reinigungszusammensetzungen oder konservierte Kochsalz-Spüllösungen) zu erzielen. Die mittels der vorliegenden Erfindung erzielte Verstärkung der antimikrobiellen Wirkung macht es möglich, dass Kontaktlinsendesinfektionszusammensetzungen diesem Standard genügen.

[0014] Die Aminoalkohole mit niedrigem Molekulargewicht, welche in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind wasserlöslich und haben ein Molekulargewicht im Bereich von ungefähr 60 bis 200. Die folgenden Verbindungen sind repräsentativ für die Aminoalkohole mit niedrigem Molekulargewicht, welche in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können: 2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP), 2-Dimethylamino-2-methyl-1-propanol, 2-Amino-2-ethyl-1,3-propandiol (AEPD), 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (AMPD), 2-Amino-1-butanol (AB). "AMP(95 %)", welches sich auf 95 % reines AMP und 5 % Wasser bezieht, ist der am meisten bevorzugte Aminoalkohol mit niedrigem Molekulargewicht der vorliegenden Erfindung. Diese Aminoalkohole sind von Angus Chemical Company (Buffalo Grove, Illinois) kommerziell erhältlich.

[0015] Die verwendete Menge des Aminoalkohols hängt von dem Molekulargewicht des ausgewählten Aminoalkohols, den anderen Inhaltsstoffen in der Zusammensetzung, d. h. anderen antimikrobiellen Mitteln, Chelatbildnern, Puffersubstanzen, Tonizitätsmitteln und der Funktion der in den ophthalmischen Zusammensetzungen enthaltenen antimikrobiellen Mittel (d. h. der Konservierung von Zusammensetzungen oder der Desinfektion von Kontaktlinsen) ab. Die vorstehend beschriebenen Aminoalkohole werden in einer Konzentration von ungefähr 0,01 bis ungefähr 2,0 Prozent Gewicht/Volumen ("% (w/v)") und vorzugsweise von 0,1 bis 1,0 % (w/v) verwendet. Wenn Borat-/Polyol-Komplexe mit den Aminoalkoholzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, sind die Aminoalkohole im Allgemeinen in einer Menge zugegen, die erforderlich ist, um den pH des Komplexes zu neutralisieren oder um die Zusammensetzung auf einen gewünschten pH zu bringen. Diese Menge ist deshalb eine Funktion des jeweiligen Borat-/Polyol-Gemisches und der Konzentration.

[0016] Die in dieser Anmeldung beschriebenen Aminoalkohole mit niedrigem Molekulargewicht können in verschiedenen Arten von ophthalmischen Zusammensetzungen enthalten sein, um die antimikrobielle Wirkung zu verstärken, oder für die anderen vorstehend erwähnten Zwecke. Zu Beispielen für solche Zusammensetzungen gehören: ophthalmische pharmazeutische Zusammensetzungen wie topische Zusammensetzungen, die bei der Behandlung eines Glaukoms, von Infektionen, Allergien oder einer Entzündung verwendet werden; Zusammensetzungen zum Behandeln von Kontaktlinsen wie Reinigungsprodukte und Produkte zum Verstärken des Augenkomforts von Patienten, die Kontaktlinsen tragen; und verschiedene andere Arten von Zusammensetzungen wie okulare Gleitmittelprodukte, künstliche Tränen, Adstringenzien, usw. Die Zusammensetzungen können wässrig oder nicht wässrig sein, sind aber im Allgemeinen wässrig.

[0017] Zusätzlich zu den vorstehend beschriebenen Aminoalkoholen mit niedrigem Molekulargewicht können die Zusammensetzungen des vorliegenden Erfindung ein oder mehrere antimikrobielle Mittel enthalten, um die

Zusammensetzungen vor einer mikrobiellen Verunreinigung zu schützen bzw. zu konservieren und/oder Kontaktlinsen zu desinfizieren. Zum Beispiel können die Zusammensetzungen das als Polyquaternium-1 oder POLYQUAD® (eingetragene Marke von Alcon Laboratories, Inc.) bekannte antimikrobielle Mittel enthalten; die Verwendung dieses Mittels als ein Konservierungsmittel in ophthalmischen Zusammensetzungen ist im US-Patent Nr. 4,525,346 (Stark) beschrieben. Zu weiteren Beispielen für antimikrobielle Mittel gehören Chlorhexidin, Alexidin, Hexetidin, Polyhexamethylenbiguanid, Benzalkoniumchlorid, Benzododeciniumbromid, Alkylamine, Alkyldi-, triamin und andere antimikrobielle Mittel, die als antimikrobielle Konservierungsmittel oder Desinfektionsmittel in ophthalmischen Zusammensetzungen verwendet werden. Die Aufnahme von einem oder mehreren der vorstehend beschriebenen Aminoalkohole mit niedrigem Molekulargewicht in ophthalmische Zusammensetzungen, die solche antimikrobielle Mittel enthalten, verstärkt die antimikrobielle Gesamtwirkung der Zusammensetzungen. Diese Verstärkung ist besonders augenfällig, wenn die Zusammensetzungen ein Borat- oder Borat-/Polyolpuffersystem enthalten.

[0018] Wie vorstehend angegeben, werden die vorstehend beschriebenen Aminoalkohole mit niedrigem Molekulargewicht vorzugsweise in Kombination mit Borat- oder Borat-/Polyolpuffersystemen verwendet. So wie er in dieser Anmeldung verwendet wird, soll der Begriff Borat sich auf Borsäure, Salze von Borsäure und andere pharmazeutisch unbedenkliche Borate oder Kombinationen davon beziehen. Die folgenden Borate sind besonders bevorzugt: Borsäure, Natriumborat, Kaliumborat, Calciumborat, Magnesiumborat, Manganborat und andere solche Boratsalze. So wie er in dieser Anmeldung verwendet wird, und sofern nichts anderes angegeben ist, soll sich der Begriff Polyol auf eine beliebige Verbindung mit wenigstens zwei benachbarten -OH-Gruppen beziehen, weiche nicht in trans-Konfiguration relativ zueinander stehen. Die Polyole können linear oder zyklisch, substituiert oder unsubstituiert oder Gemische davon sein, solange der resultierende Komplex wasserlöslich und pharmazeutisch unbedenklich ist. Zu Beispielen für solche Verbindungen gehören: Zucker, Zuckeralkohole, Zuckersäuren und Uronsäuren. Bevorzugte Polyole sind Zucker, Zuckeralkohole und Zuckersäuren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Mannitol, Glycerin, Xylital und Sorbitol. Besonders bevorzugte Polyole sind Mannitol und Sorbitol; und am meisten bevorzugt ist Sorbitol. Die Verwendung von Borat-Polyol-Komplexen in ophthalmischen Zusammensetzungen ist in den gemeinsam übertragenen US-Patenten Nr. 5,342,620 (Chowhan) und 5,505,953 (Chowhan) beschrieben; der gesamte Inhalt dieser Patente ist hiermit durch Bezugnahme in die vorliegende Beschreibung aufgenommen. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten vorzugsweise ein oder mehrere Borate in einer Menge von ungefähr 0,01 bis ungefähr 2,0 % (w/v), mehr bevorzugt von ungefähr 0,3 bis 1,2 % (w/v) und ein oder mehrere Polyole in einer Menge von ungefähr 0,01 bis 5,0 % (w/v), mehr bevorzugt von ungefähr 0,6 bis 2,0 % (w/v)

[0019] Wie vorstehend angegeben, sind derzeitige Desinfektionszusammensetzungen nicht in der Lage, die neuen Anforderungen der FDA an die Desinfektionswirksamkeit von Kontaktlinsendesinfektionszusammensetzungen zu erfüllen. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verbessern diese Zusammensetzungen des Standes der Technik durch die Aufnahme von Aminoalkoholen in die Zusammensetzungen. Die am meisten bevorzugten Kontaktlinsendesinfektionszusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen einen oder mehrere Aminoalkohol(e) mit niedrigem Molekulargewicht, einen Borat-Polyol-Puffer, ein antimikrobielles Mittel, wie vorstehend beschrieben, und ein Alkylamin.

[0020] Alkylamine wurden in den im gemeinsamen Eigentum befindlichen US-Patenten Nr. 5,393,491 (Dassanayake et al.) und 5,573,726 (Dassanayake et al.) und der US-Patentanmeldung Seriennummer 08/381,889 beschrieben. Diese Alkylamine besitzen sowohl eine antibakterielle als auch eine antifungale Wirkung. Bevorzugte Alkylamine sind die Amidoamine, wie in den vorstehend erwähnten Dassanayake et al.-Patenten beschrieben. Das am meisten bevorzugte Amidoamin ist Myristamidopropyldimethyl-Amin ("MAPDA").

[0021] Die Menge des Alkylamins in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung schwankt in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie der antimikrobiellen Wirkungsstärke und der potentiellen Toxizität des jeweiligen Alkylamins. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben jedoch herausgefunden, dass die Menge der Alkylamine, insbesondere der Amidoamine, die in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung brauchbar sind, dramatisch niedriger ist, wenn sie mit Zusammensetzungen kombiniert werden, die Boratpuffer umfassen, als wenn die Alkylamine ohne Borate eingesetzt werden. Im Allgemeinen sind die Alkylamine in Konzentrationen von ungefähr 0,00005 bis ungefähr 0,01 % (w/v) vorhanden, wenn sie mit Boraten kombiniert sind.

[0022] Wie dem Fachmann klar ist, können die Konservierungs- oder Desinfektionszusammensetzungen auch eine große Vielfalt von anderen Inhaltsstoffen wie Tonizitätsmittel (z. B. Natriumchlorid oder Mannitol), oberflächenaktive Substanzen (z. B. Alkylethoxylate und Polyoxyethylen/Polyoxypropylen-Copolymere) und Mittel zur Einstellung der Viskosität enthalten. Die vorliegende Erfindung unterliegt keinen Einschränkungen

im Hinblick auf die Arten von ophthalmischen Zusammensetzungen, in welchen die anderen vorstehend beschriebenen Aminoalkohole mit niedrigem Molekulargewicht verwendet werden.

[0023] Alle vorstehend beschriebenen Zusammensetzungen werden so formuliert, dass sie mit dem Auge und/oder Kontaktlinsen, die mit den Zusammensetzungen behandelt werden sollen, verträglich sind. Wie dem Fachmann klar ist, werden die ophthalmischen Zusammensetzungen, die für eine direkte Anwendung am Auge vorgesehen sind, so formuliert, dass sie einen pH und eine Tonizität aufweisen, welche mit dem Auge verträglich sind. Dies erfordert normalerweise einen Puffer, um den pH der Zusammensetzung bei oder nahe dem physiologischen pH (d. h. 7,4) zu halten, und kann ein Tonizitätsmittel erfordern, um die Osmolalität der Zusammensetzung auf einen Wert bei oder nahe 210–320 Milliosmol pro Kilogramm (mOsm/kg) zu bringen. Bei der Formulierung von Zusammensetzungen zum Desinifizieren und/oder Reinigen von Kontaktlinsen gelten ähnliche Überlegungen, sowie Überlegungen, die sich auf die physikalische Wirkung der Zusammensetzungen auf Kontaktlinsenmaterialien und das Potential zum Binden oder zur Absorption der Komponenten der Zusammensetzung durch die Linse beziehen.

[0024] Die folgenden Beispiele werden angegeben, um ausgewählte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung weiter zu veranschaulichen.

Beispiel 1

[0025] Die folgenden Kochsalzlösungen, die verschiedene Aminoalkohole in einer Konzentration von 1,2 % enthaften, wurden zu Vergleichszwecken hergestellt. Die Zusammensetzung der Lösungen ist nachstehend angegeben. Der pH der Lösungen wurde mit Chlorwasserstoffsäure auf 7,4 eingestellt. Die Aminoalkohole bestanden aus 2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP), 2-Dimethylamino-2-methyl-1-propanol, 2-Amino-2-ethyl-1,3-propandiol (AEPD), 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (AMPD) und 1,4-Bis(2-hydroxyethyl)-piperazin (BHP). Die Osmolalitäten der Lösungen betrugen 335, 250, 254, 304 bzw. 208 mOsm/kg.

Inhaltsstoffe	Menge (w/v %)
Aminoalkohol	1,2 %
Natriumchlorid	0,3 %
Dinatriumedetat	0,05 %
Gereinigtes Wasser	QS

[0026] Die antibakterielle Wirkung der vorstehend beschriebenen Kochsalzlösungen gegen S. marcescens wurde bewertet. Die Formulierungen wurden bewertet durch Beimpfen von 20 ml von jeder Lösung mit 0,1 ml einer Mikrobensuspension. Die Endkonzentration war 10^6 koloniebildende Einheiten ("CFUs") pro ml. Zu jedem Zeitpunkt wurden Gussplatten von SCDA hergestellt, die verdünnte Aliquots der verschiedenen Testproben enthielten. Die Bakterien- und Hefeplatten wurden 2 bis 3 Tage bei 30°C bis 35°C inkubiert. Die Schimmelpilzplatten wurden 5 Tage bei 20°C bis 25°C inkubiert. Im Anschluss an den Kolonieinkubationszeitraum wurde die Anzahl der CFUs gezählt und die logarithmische Reduktion der CFUs relativ zu der Ausgangsmenge wurde berechnet.

[0027] Die Ergebnisse bei 6 und 24 Stunden (in logarithmischer Reduktion der Überlebenden) sind in Tabelle 1 nachstehend gezeigt:

Tabelle 1

	logarithmische Reduktion der Überlebenden	
Aminoalkohol	6 Stunden	24 Stunden
AMP	0,1	0,5
DMAMP	0,0	0,7
AEPD	0,0	0,7
AMPD	0,0	0,0
BHP	0,1	0,1

[0028] Wie durch die vorstehenden Daten gezeigt ist, wiesen alle Formulierungen eine minimale Wirkung gegen S. marcescens auf.

Beispiel 2

[0029] Das Folgende ist ein Beispiel für eine Konservierungszusammensetzung der vorliegenden Erfindung (Formulierung A) und eine Vergleichszusammensetzung (Formulierung B). Beide Formulierungen enthalten ein Borat-/Polyolpuffersystem (d. h. Borsäure und Mannitol), unterscheiden sich aber dadurch, dass Formulierung A AMP-95 verwendet und Formulierung B NaOH verwendet, um den pH einzustellen. Die Formulierungen wurden hergestellt, indem zunächst nacheinander Borsäure, Mannitol, Poloxamin und Dinatriumedetat in 90 ml gereinigtem Wasser gelöst wurde. AMP-95 wurde zu Formulierung A zugegeben und das Volumen wurde mit gereinigtem Wasser auf 100 ml eingestellt. Der pH der Formulierung A betrug 7,4. Der pH der Formulierung B wurde mit 6N NaOH auf 7,4 eingestellt und das Volumen der Lösung wurde mit gereinigtem Wasser auf 100 ml eingestellt. Beide Formulierungen hatten eine Osmolalität von ungefähr 200 mOsm/kg.

[0030] Die Zusammensetzungen der zwei Formulierungen sind nachstehend angegeben:

	Menge (w/v %)	
Inhaltsstoffe	Formulierung A	Formulierung B
Borsäure	1,0 %	1,0 %
Mannitol	1,5 %	1,5 %
Dinatriumedetat	0,05 %	0,05 %
Polaxamin	0,1 %	0,1 %
AMP (95 %)	0,56 %	---
Natriumhydroxid	---	pH auf 7,4
Gereinigtes Wasser	QS	QS

[0031] Die antimikrobielle Wirkung der Formulierungen gegen S. marcescens und P. aeruginosa wurde bewertet. Es wurde eine mikrobielle Arbeitsweise eingesetzt, die der Arbeitsweise von Beispiel 1 entspricht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 nachstehend wiedergegeben:

Tabelle 2

Mikroorganismus	Zeit	Formulierung A	Formulierung B
S. marcescens	6 Stunden	0,1	0,0
	24 Stunden	1,1	0,2
	168 Stunden	4,5	1,5
P. aeruginosa	6 Stunden	5,0	1,0
	24 Stunden	6,0	1,4

Anmerkung: unterstrichene Zahlen bedeuten keine Überlebenden.

[0032] Wie durch die vorstehenden Daten gezeigt ist, wies Formulierung A eine signifikant größere antibakterielle Wirkung auf als Formulierung B, welche keinen Aminoalkohol gemäß der vorliegenden Erfindung enthält. Dieses Beispiel zeigt, dass die Wirkung von Aminoalkohol in einer Boratzusammensetzung die antibakterielle Wirkung von EDTA allein (Formulierung B) übersteigt.

Beispiel 3

[0033] Das Folgende ist ein Vergleichsbeispiel für eine konservierende und/oder desinfizierende Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung (Formulierung C) und eine Vergleichszusammensetzung (Formulierung D). Zwei Formulierungen, die den in Beispiel 2 vorstehend beschriebenen entsprechen, aber das antimikrobielle Mittel POLYQUAD® enthalten, wurden hergestellt. Die Formulierungen wurden durch Arbeitsweisen hergestellt, die den in Beispiel 2 vorstehend beschriebenen entsprechen. POLYQUAD® wurde vor der endgültigen pH-Einstellung zugegeben. Der pH der Formulierung C betrug 7,4; der pH der Formulierung D wurde mit 6N NaOH auf pH 7,4 eingestellt. Die Zusammensetzung der Formulierungen ist nachstehend wiedergegeben:

	Menge (w/v %)	
Inhaltsstoffe	Formulierung C	Formulierung D
Borsäure	1,0 %	1,0 %
Mannitol	1,5 %	1,5 %
Dinatriumedetat	0,05 %	0,05 %
Polaxamin	0,1 %	0,1 %
POLYQUAD®	0,0005 %	0,0005 %
AMP (95 %)	0,56 %	---
Natriumhydroxid	---	pH auf 7,4
Gereinigtes Wasser	QS	QS

[0034] Die antimikrobielle Wirkung der Formulierungen gegen S. marcescens, S. aureus und P. aeruginosa wurde bewertet. Es wurden mikrobielle Arbeitsweisen eingesetzt, die der Arbeitsweise von Beispiel 1 entsprechen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 nachstehend wiedergegeben:

Tabelle 3

Mikroorganismus	Zeit	Formulierung C	Formulierung D
S. marcescens	6 Stunden	2,9	2,4
	24 Stunden	3,3	3,0
	168 Stunden	6,1	4,8
S. aureus	6 Stunden	5,1	4,4
	24 Stunden	6,1	5,9
P. aeruginosa	6 Stunden	6,0	5,3
	24 Stunden	6,0	6,0

Anmerkung: die unterstrichenen Zahlen bedeuten keine Überlebenden.

[0035] Diese Ergebnisse zeigen, dass der in Formulierung C enthaltene Aminoalkohol die antimikrobielle Wirkung der Zusammensetzung signifikant verstärkte.

Beispiel 4

[0036] Das Folgende ist eine bevorzugte Mehrzweckzusammensetzung zum Reinigen, Desinfizieren, Spülen und Aufbewahren von weichen hydrophilen Linsen:

Inhaltsstoff	% (w/v)
Polyquaternium-1	0,001
Borsäure	0,6
Sorbitol	1,2
Natriumchlorid	0,1
Natriumcitrat	0,65
Tetronic 1304	0,05
Dinatriumedetat	0,05
Natriumhydroxid	pH 7,8
Chlorwasserstoffsäure	pH 7,8
Gereinigtes Wasser	QS
AMP (95 %)	0,45 %
MAPDA	0,0005 %

[0037] Die antimikrobielle Wirkung der vorstehenden Zusammensetzung gegen A. fumigatus, C. albicans, F. solani, P. aeruginosa, S. marcescens, S. aureus und S. warneri wurde bewertet. Es wurden mikrobielle Arbeitsweisen, die der Arbeitsweise von Beispiel 1 entsprechen, für die verschiedenen Mikroorganismen eingesetzt. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 4 veranschaulicht:

Tabelle 4

Mikroorganismus	Zeit (Stunden)	logarithmische Reduktion
A. fumigatus ATCC 10894	4	2,2
	6	3,1
	24	4,8
	48	4,8
C. albicans ATCC 10231	4	1,5
	6	1,7
	24	2,7
	48	4,0
F. solani ATCC 36031	4	3,8
	6	4,3
	24	5,6
	48	5,8
P. aeruginosa ATCC 9027	4	4,7
	6	5,7
	24	6,1
	48	6,1
S. marcescens ATCC 13880	4	3,3
	6	4,1
	24	6,0
	48	4,7
S. marcescens ATCC 14041	4	2,1
	6	2,7
	24	5,6
	48	5,6
S. aureus ATCC 6538	4	3,7
	6	3,7
	24	5,5
	48	6,1
S. warneri ATCC 17917	4	4,9
	6	5,1
	24	5,9
	48	5,9

Beispiel 5

[0038] Das Folgende ist ein Vergleichsbeispiel für eine Mehrzweckzusammensetzung der vorliegenden Erfindung (Formulierung E) und eine Vergleichszusammensetzung (Formulierung F). Die beiden Formulierungen sind gleich, mit der Ausnahme, dass Formulierung F kein EDTA enthält.

	Formulierung E	Formulierung F
Komponente	Konzentration (% w/v)	
MAPDA	0,0005	0,0005
AMP (95 %)	0,45	0,45
Borsäure	0,6	0,6
Polyquaternium-1	0,001	0,001
Natriumcitrat	0,65	0,65
Natriumchlorid	0,1	0,1
Sorbitol	1,2	1,2
Tetronic 1304	0,05	0,05
Dinatrium-EDTA	0,05	---
NaOH/HCl	pH 7,8	pH 7,8
Gereinigtes Wasser	QS	QS

[0039] Die antimikrobielle Wirkung der vorstehenden Zusammensetzungen gegen P. aeruginosa, S. marcescens, S. aureus und C. albicans wurde unter Verwendung einer Arbeitsweise bewertet, die der Arbeitsweise von vorstehendem Beispiel 1 entspricht. Die logarithmischen Reduktionsdaten sind in nachstehender Tabelle 5 veranschaulicht.

Tabelle 5

Mikroorganismus	Zeit (Stunden)	Formulierung E	Formulierung F
P. aeruginosa	6	4,7	4,7
ATCC 9027	24	<u>6,0</u>	<u>6,0</u>
S. marcescens	6	3,2	3,3
ATCC 13880	24	5,1	4,9
S. aureus	6	3,9	3,6
ATCC 6538	24	4,9	<u>6,1</u>
C. albicans	6	1,1	1,4
ATCC 10231	24	4,3	5,1

Anmerkung: unterstrichene Zahl bedeutet keine Überlebenden

Beispiel 6

[0040] Das Folgende ist ein Beispiel für eine Mehrzweckzusammensetzung, die zum Reinigen, Spülen, Desinfizieren und Konditionieren von starren gasdurchlässigen Linsen (RGP-Linsen) brauchbar ist:

Komponente	Menge
Hydroxypropylmethylcellulose	0,4 %
Tetronic 1304	0,5 %
Borsäure	0,6 %
Sorbitol	1,2 %
Dinatriumedetat	0,01 %
AMP (95 %)	0,4 %
Propylenglycol	0,5 %
Polyquaternium-1	0,0005 %
NaOH/HCl	pH 7,6
Gereinigtes Wasser	QS

[0041] Die antimikrobielle Wirkung der vorstehenden Zusammensetzung gegen S. marcescens, S. aureus und C. albicans wurde unter Verwendung einer Arbeitsweise bewertet, die der Arbeitsweise des vorstehenden Beispiels 1 entspricht. Die logarithmischen Reduktionsdaten sind in nachstehender Tabelle 6 veranschaulicht:

Tabelle 6

Mikroorganismus	Zeit	Log_{10} Reduktion der Überlebenden
C. albicans	4	3,6
	6	4,1
	24	5,3
S. marcescens	4	3,6
	6	2,6
	24	5,5
S. aureus	4	5,1
	6	4,8
	24	6,1

Anmerkung: unterstrichene Zahl bedeutet keine Überlebenden

Beispiel 7

[0042] Das Folgende ist ein Beispiel für eine Desinfektionszusammensetzung, die für weiche hydrophile Linsen brauchbar ist.

Komponente	Menge
Borsäure	0,1 %
Sorbitol	0,2 %
AMP (95 %)	0,07 %
Propylenglycol	1,4 %
DS EDTA	0,01 %
Polyquaternium-1	0,0001 %
NaOH/HCl	pH 7,6
Gereinigtes Wasser	QS

[0043] Die antimikrobielle Wirkung der vorstehenden Zusammensetzung gegen S. marcescens, S. aureus und C. albicans wurde unter Verwendung einer Arbeitsweise bewertet, die der Arbeitsweise des vorstehenden Beispiels 1 entspricht. Die logarithmischen Reduktionsdaten sind in nachstehender Tabelle 7 veranschaulicht:

Tabelle 7

Mikroorganismus	Zeit	Log_{10} Reduktion der Überlebenden
C. albicans	6	1,5
	24	3,0
S. marcescens	6	4,6
	24	6,2
S. aureus	6	2,7
	24	5,1

Anmerkung: unterstrichene Zahl bedeutet keine Überlebenden

Patentansprüche

1. Ophthalmische Zusammensetzung, umfassend 0,01 bis 2,0 % (w/v) eines Aminoalkohols mit einem Molekulargewicht von 60 bis 200, ein Boratpuffersystem oder ein Borat/Polyolpuffersystem und einen ophthalmisch unbedenklichen Träger dafür.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Zusammensetzung um ein okulares Gleitmittel oder eine künstliche Träne handelt.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Boratpuffersystem ein oder mehrere Borate in einer Menge von 0,01 bis 2,0 % (w/v) enthält und das Borat/Polyolpuffersystem ein oder mehrere Borate in einer Menge von 0,01 bis 2,0 % (w/v) und ein oder mehrere Polyole in einer Menge von 0,01 bis 5,0 % (w/v) enthält.

4. Opthalmische Zusammensetzung zum Behandeln von Kontaktlinsen, wobei die Zusammensetzung 0,01 bis 2,0 (w/v) eines Aminoalkohols mit einem Molekulargewicht von 60 bis 200; ein antimikrobielles Mittel in einer zum Desinfizieren einer Kontaktlinse wirksamen Menge; ein Boratpuffersystem oder ein Borat-/Polyolpuffersystem, wobei das Boratpuffersystem ein oder mehrere Borate in einer Menge von 0,01 bis 2,0 % (w/v) enthält und das Borat/Polyolpuffersystem ein oder mehrere Borate in einer Menge von 0,01 bis 2,0 % (w/v) und ein oder mehrere Polyole in einer Menge von 0,01 bis 5,0 % (w/v) enthält; und einen ophthalmisch unbedenklichen Träger dafür umfasst.

5. Verwendung eines Aminoalkohols mit einem Molekulargewicht von 60 bis 200 zum Verstärken der anti-

mikrobiellen Wirkung von ophthalmischen Zusammensetzungen, die ein Boratpuffersystem oder ein Borat-/Polyolpuffersystem umfassen, wobei der Aminoalkohol in einer Menge von 0,01 bis 2 % (w/v) der genannten Zusammensetzung vorliegt.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei es sich bei der ophthalmischen Zusammensetzung um ein okulares Gleitmittel oder eine künstliche Träne handelt.

7. Verwendung nach Anspruch 5 oder 6, wobei die genannte Zusammensetzung ein ionensensitives antimikrobielles Mittel, wie Polyquaternium-1, umfasst.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, wobei die genannte Zusammensetzung zum Behandeln von Kontaktlinsen geeignet ist.

9. Verwendung eines Aminoalkohols mit einem Molekulargewicht von 60 bis 200 zum Herstellen einer ophthalmischen Zusammensetzung, bei der es sich um eine künstliche Träne oder ein okulares Gleitmittel handelt und die ein Boratpuffersystem oder ein Borat/Polyolpuffersystem umfasst, wobei der Aminoalkohol in einer Menge von 0,01 bis 2,0 % (w/v) der genannten Zusammensetzung vorliegt.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 9, wobei der Aminoalkohol aus 2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP), 2-Dimethylamino-2-methyl-1-propanol, 2-Amino-2-ethyl-1,3-propandiol (AEPD), 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (AMPD), 2-Amino-1-butanol (AB) ausgewählt ist.

11. Verwendung eines Aminoalkohols, bei dem es sich um 2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP), 2-Dimethylamino-2-methyl-1-propanol, 2-Amino-2-ethyl-1,3-propandiol (AEPD), 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (AMPD) oder 2-Amino-1-butanol (AB) handelt, zum Verstärken der antimikrobiellen Wirkung einer ophthalmischen Zusammensetzung, bei der es sich um eine künstliche Träne oder ein okulares Gleitmittel handelt, wobei der Aminoalkohol in einer Menge von 0,01 bis 2,0 % (w/v) der Zusammensetzung vorliegt.

12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 10 oder Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 11, wobei die Aminoalkoholkonzentration von 0,1 bis 1,0 (Gewicht/Volumen) beträgt.

13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 10 oder 12 oder Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 12, wobei es sich bei dem Aminoalkohol um 2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP), insbesondere AMP (95 %) handelt.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei die Zusammensetzung weiterhin ein Alkylamin umfasst.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei das Alkylamin in einer Konzentration von 0,00005 bis 0,01 (Gewicht/Volumen) vorliegt.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 14 oder 15, wobei es sich bei dem Alkylamin um ein Amidoamin, wie Myristamidopropyldimethylamin, handelt.

17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–4, 10 oder 12 oder 16 oder Verwendung nach einem der Ansprüche 5–6, 8–9 oder 12–13, sofern nicht von Anspruch 7 oder 11 abhängig, wobei die Zusammensetzung kein zusätzliches antimikrobielles Konservierungsmittel enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen