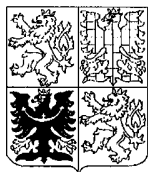


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.03.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.03.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/MI000555**
(33) Země priority: **IT**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/01624**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/47120**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3407

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/08
A 61 K 31/715
A 61 P 27/02

(71) Přihlašovatel:

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A. C. R. A. F. S. P. A., Roma, IT;

(72) Původce:

Cavallo Giovanni, Ostia, IT;
Campana Alberto, Roma, IT;
Marchitto Leonardo, Cupra Marittima, IT;
Pinza Mario, Corsico, IT;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Oční roztok obsahující glykogen

(57) Anotace:

Je popsán oční roztok obsahující sterilní vodný roztok
glykogenového polysacharidu.

Oční roztok obsahující glykogen

Oblast techniky

Tento vynález se týká zvlhčovacího a lubrikačního roztoku pro oftalmologické použití, který je založen na glykogenovém polysacharidu.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že v některých případech je indikována instilace zvlhčovacích a lubrikačních roztoků do oka. Všechny tyto roztoky jsou tím účinnější, čím více napodobují funkce přirozené slzné tekutiny.

Popisovaný typ zvlhčovacího a lubrikačního roztoku má proto název „umělé slzy“, i když jeho kapacita napodobovat přirozenou slznou tekutinu není úplně vyhovující.

Umělé slzy se používají například pro zmírnění příznaků suché keratokonjunktivitidy (keratoconjunctivitis sicca), expozičních keratopatií (indukovaných dráždivými látkami) a jiných situací vedoucích k indukci syndromu suchého oka. Tyto umělé slzy jsou navíc vhodné pro osoby používající kontaktní čočky, zejména tvrdé kontaktní čočky.

Jedna vlastnost, která je u umělých slz vyžadována, je, aby vytvářely pocit pohodlí a svěžesti, která přetrvává po dostatečnou dobu.

V minulosti se předpokládalo, že pro dosažení tohoto cíle měly mít umělé slzy vysokou viskozitu, čehož se

dosahovalo přidáváním polymerů, jako jsou estery celulózy, polyethylenglykol, polystyrensulfonat nebo kyselina polyvinyllová.

Nicméně takovéto umělé slzy nenapodobují uspokojujícím způsobem vlastnosti přirozené slzné tekutiny, která má, jak je známo, spíše nízkou viskozitu (mezi 0,1 a 0,006 Pa.s; J. M. Tiffany, International Ophtalmology, 15, 371 až 376 (1991), H. Botner, T. Waaler a O. Wik, Drug Development and Industrial Pharmacy, 16(5), 755 až 768 (1990)).

Navíc se ukázalo, že viskozita vyšší než 0,02 Pa.s je obecně vnímána jako nepohodlná při pohybu očních víček (J. I. Greaves, O. Olejnik a C. G. Wilson, Pharma. Sciences, 2(1), 13 až 31 (1992)). Viskozity přesahující 0,04 až 0,05 Pa.s mohou také vést k okluzi slzného kanálku a zapříčinit, že pacient má nepřetržitý pocit cizího tělíska v oku (M. Amorosa, Principi di Tecnica Farmaceutica (Principles of pharmaceutical technology), 399 (1983)).

US patent 4 039 662 navrhuje, že tato nevýhoda by měla být odstraněna prostřednictvím očního roztoku s nízkou viskozitou, který obsahuje dextran nebo arabinogalaktan společně s benzylalkoniumchloridem. Výše uvedený patent navíc konkrétně specifikuje, že polysacharidová složka sama o sobě, bez benzylalkoniumchloridu, nemůže zůstat adsorbována na rohovku během dostatečně dlouhého časového úseku (sloupec 3, řádky 9 až 13). Předpokládá se, že vysvětlením tohoto chování je, že se polysacharidové částice popsané ve výše zmíněném patentu kombinují s roztokem benzylakoniumchloridu prostřednictvím elektrostatických sil. Tím, jak se zdá, vzniká komplex

mající elektronový náboj zapříčiňující, že je makromolekula adsorbována na povrch rohovky (sloupec 3, řádky 19 až 37).

Dále je z odborné literatury známo, že vodné roztoky dextranu mají onkotický tlak značně vyšší než přirozené slzy (F. J. Holly a E. D. Esquivel, Colloid Osmotic Pressure of Artificial Tears, Journal of Ocular Pharmacology, 1, 327 až 336 (1985)). Navzdory faktu, že tento poznatek kontrastuje s principem, podle kterého by měly být fyzikální vlastnosti umělých slz co možná nejblížší fyzikálním vlastnostem přirozených slz, Holly a kol. připisují lepší snášenlivost umělých slz založených na dextranu specificky zmíněnému vyššímu onkotickému tlaku.

Nyní bylo překvapivě nalezeno, že glykogenové polysacharidy poskytují oční roztok s nízkou viskozitou a nízkým onkotickým tlakem a vyvolávají na rohovce příjemný lubrikační a zvlhčovací efekt, dokonce bez přítomnosti benzylalkoniumchloridu (tabulka I).

Proto je předmětem přítomného vynálezu poskytnout oční roztok charakterizovaný tím, že obsahuje sterilní vodný roztok glykogenového polysacharidu.

Glykogenový polysacharid je s výhodou ten, který je popsán v patentu EP-B-0 654 048.

Bylo rovněž nalezeno, že navíc k delšímu přetrvávání v oku, může být vodný roztok glykogenových polysacharidů filtrován na velikost částic 0,2 μm , čímž může poskytnout sterilní roztoky s koncentrací až 12 % hmot./objem. Tyto roztoky mají navíc nízkou viskozitu a nízký onkotický tlak.

Množství glykogenového polysacharidu v očním roztoku podle přítomného vynálezu je obvykle 0,1 až 12 % hmot./objem.

S výhodou je toto množství 1 až 6 % hmot./objem. Ještě výhodněji je toto množství 2 až 4 % hmot./objem.

Oční roztok podle přítomného vynálezu má viskozitu obvykle mezi 0,001 a 0,009 Pa.s. S výhodou má viskozitu mezi 0,002 a 0,007 Pa.s. Ještě výhodněji má viskozitu mezi 0,002 a 0,006 Pa.s.

Oční roztok podle přítomného vynálezu má onkotický tlak obvykle nižší než 0,67 kPa, s výhodou má onkotický tlak nižší než 0,40 kPa.

Oční roztok podle přítomného vynálezu může také obsahovat další běžné složky, jako jsou antioxidační přípravky, pufrovací přípravky, sloučeniny udržující roztok izotonický se slznou tekutinou, stabilizační přípravky, barvidla a přípravky těmto podobné.

Typickými příklady antioxidačních přípravků jsou cystein, kyselina askorbová a taurin. Poslední uvedený je rovněž obzvláště výhodný pro jeho účinky proti volným radikálům.

Množství antioxidačního přípravku v očním roztoku podle přítomného vynálezu se může velmi měnit v závislosti na zvoleném prostředku. V konkrétním příkladu pro taurin bude množství s výhodou 0,1 až 0,6 % hmot./objem, a výhodněji 0,2 až 0,4 % hmot./objem.

Typickými příklady pufovacích přípravků jsou boratové, hydrogenuhličitanové, acetatové a fosfátové pufovací přípravky, a jejich množství bude zvoleno tak, aby bylo pH očního roztoku podle přítomného vynálezu regulováno na hodnotu 5 až 8. Pufovací přípravek bude s výhodou fosfátový pufr a pH očního roztoku podle přítomného vynálezu bude přizpůsobeno na hodnotu mezi 6,5 a 7,5.

Typickými příklady sloučenin vhodných pro zajištění izotonicity očního roztoku podle přítomného vynálezu s přirozenou slznou tekutinou jsou glycerin, chlorid sodný a mannitol.

Množství těchto sloučenin v očním roztoku podle přítomného vynálezu se bude široce měnit v závislosti na předem zvoleném prostředku. Konkrétně v případě mannitolu bude množství s výhodou 0,5 až 3 % hmot./objem. Ještě výhodněji bude množství 1,5 až 2 % hmot./objem.

Prostředek podle přítomného vynálezu může také obsahovat jeden nebo více konzervačních prostředků vybraných ze skupiny obsahující benzylalkoniumchlorid, thimerosal, methylparabeny, ethylparabeny, propylparabeny a butylparabeny.

Glykogenový polysacharid používaný v příkladech níže se extrahuje z organismů *Mytilus edulis* nebo *Mytilus gallus provincialis* způsobem popsáním v EP-B-0 654 048, a má následující vlastnosti:

C: 44,44 %

N: není přítomen⁽¹⁾

redukuující sacharidy⁽²⁾: nejsou přítomny

$[\alpha]_D^{20}$: $198 \pm 1,0$ ($c = 1$, voda)

průměrné povrchové napětí⁽³⁾:

3% vodný roztok při teplotě 25 °C: 66,29 mN/m

6% vodný roztok při teplotě 25 °C: 61,04 mN/m

3% vodný roztok při teplotě 37 °C: 59,19 mN/m

6% vodný roztok při teplotě 37 °C: 58,20 mN/m

kontaktní úhel se sklem⁽⁴⁾ při teplotě místnosti
(porovnávací test s vodou poskytl výsledek 42°):

3% vodný roztok: 32°

6% vodný roztok: 18°.

Poznámky:

(1) stanoví se způsobem podle Kjeldahla;

(2) stanoví se v souladu se způsobem popsáním v publikaci F. D. Snell a Snell, Colorimetric Method of Analysis, New York, svazek III., stránka 204 (1954);

(3) stanoví se za použití Laudova přístroje pro měření napětí;

(4) stanoví se za použití přístroje k měření kontaktního úhlu firmy Face Contact Angle Meter, Kyowa Kaimenkagaki Co. Ltd., typ Nordtest.

Následující příklady jsou uvedeny pro ilustraci přítomného vynálezu, aniž by ho jakýmkoliv způsobem limitovaly.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava očního roztoku obsahujícího glykogenový polysacharid (roztok A)

<u>Složky</u>	<u>Množství (g)</u>
glykogenový polysacharid	3
D-mannitol	1,8
taurin	0,3
monohydrogenfosforečnan sodný · H ₂ O	0,2
dihydrogenfosforečnan sodný · 12 H ₂ O	1,5
destilovaná voda podle potřeby	do 100 ml

Výše zmíněný oční roztok se připraví rozpuštěním výše vyčtených složek v předepsaném množství vody při teplotě 18 až 25 °C. Produkt se potom, pro sterilizaci přípravku, přefiltruje za použití filtru 0,22 µm.

Roztok připravený tímto způsobem (tedy roztok A) se rozdělí na dávky o objemu 0,4 ml do ampulek o objemu 1 ml pro jedno použití. Roztok připravený tímto způsobem má následující vlastnosti:

pH	7,18
osmolarita ⁽⁵⁾	272
hustota ⁽⁶⁾ (g/ml) při teplotě 25 °C	1,024
hustota ⁽⁶⁾ (g/ml) při teplotě 37 °C	1,016
viskozita ⁽⁷⁾ (Pa.s)	0,005
onkotický tlak ⁽⁸⁾ (kPa)	0,27
sterilita	sterilní
průměrné povrchové napětí ⁽³⁾ (m/Nm)	
při teplotě 25 °C	61,80
při teplotě 37 °C	61,90

Poznámky:

⁽⁵⁾ stanoví se za použití přístroje Knauer Automatic Osmometer;

- (6) stanoví se za použití hustoměru Ken Da-310 M Mettler;
(7) stanoví se za použití rheometru Mettler Rheomat Rm-180;
(8) stanoví se za použití přístroje Osmomat 050 Colloid Osmometer firmy Gonotec.

Za uvedených podmínek je onkotický tlak 3% hmot./hmot. roztoku dextranu 2,19 kPa.

Příklad 2

Příprava roztoku B

Postupuje se způsobem podobným postupu popsanému v příkladu 1 výše, a připraví se druhý roztok obsahující:

<u>Složky</u>	<u>Množství (g)</u>
glykogenový polysacharid	3
mannitol	1,8
chlorid sodný	0,070
fosfátový pufr	pH 7,1 až 7,4
destilovaná voda podle potřeby	do 100 ml.

Připraví se roztok, který má následující charakteristiky:

sterilita	sterilní
onkotický tlak ⁽⁸⁾ (kPa)	0,27
průměrné povrchové napětí ⁽³⁾ (m/Nm)	
při teplotě 25 °C	61,43
při teplotě 37 °C	60,02

Poznámky:

⁽³⁾ stanoví se jako v poznámce ⁽³⁾ uvedené výše;

⁽⁸⁾ stanoví se jako v poznámce ⁽⁸⁾ uvedené výše.

Příklad 3

Příprava očního roztoku obsahujícího glykogenový polysacharid (roztok C)

Postupuje se způsobem podobným postupu popsanému v příkladu 1 výše, a připraví se třetí roztok, který obsahuje:

<u>Složky</u>	<u>Množství (g)</u>
glykogenový polysacharid	3
D-mannitol	1,8
taurin	0,3
monohydrogenfosforečnan sodný · H ₂ O	0,2
dihydrogenfosforečnan sodný · 12 H ₂ O	1,5
destilovaná voda podle potřeby	do 50 ml

Roztok připravený tímto způsobem (roztok C) má následující vlastnosti:

pH	7,30
hustota ⁽⁶⁾ (g/ml) při teplotě 20 °C	1,02252
sterilita	sterilní
průměrné povrchové napětí ⁽³⁾ (m/Nm)	
při teplotě 25 °C	72,81 ± 1,86
při teplotě 37 °C	69,97 ± 0,39

Kontaktní úhel při teplotě 25 °C⁽⁴⁾:

sklo	methy- akrylat	poly- ethylen	parafino- vý vosk	teflon	králičí rohovka
12,3 ± 1,9	60,9 ± 4,1	45,3 ± 5,7	94,3 ± 8,5	58,2 ± 6,0	40,1 ± 13,0

Kontaktní úhel při teplotě 37 °C⁽⁴⁾:

sklo	methy- akrylat	poly- ethylen	parafino- vý vosk	teflon	králičí rohovka
16,1 ± 3,3	60,2 ± 1,9	57,5 ± 7,0	95,6 ± 4,0	65,3 ± 7,5	38,8 ± 12,9

Poznámky:

⁽³⁾ stanoví se způsobem podle Fergusona a Kenneyho (1932) (J. M. Tiffany, N. Winter, G. Bliss, Curr. Eye Res., 8, 507 až 515 (1989));

⁽⁴⁾ stanoví se způsobem podle Tiffanyho (1990) (J. M. Tiffany, Acta Ophtalmol., 68, 182 až 187 (1990));

⁽⁶⁾ stanoví se za použití hustoměru u Ken Da-310 M Mettler--Toledo.

Příklad 4

Příprava roztoku E

Postupem obdobným postupu popsáném v příkladu 1 výše se připraví čtvrtý roztok, který obsahuje:

Složky

Množství (g)

glykogenový polysacharid	1
D-mannitol	1,8
taurin	0,3
monohydrogenfosforečnan sodný · H ₂ O	0,2
dihydrogenfosforečnan sodný · 12 H ₂ O	1,5
destilovaná voda podle potřeby	do 50 ml

Roztok připravený tímto způsobem (roztok E) má následující vlastnosti:

pH	7,32
hustota ⁽⁶⁾ (g/ml) při teplotě 20 °C	1,01602
sterilita	sterilní
průměrné povrchové napětí ⁽³⁾ (m/Nm)	
při teplotě 25 °C	72,94 ± 0,61
při teplotě 37 °C	70,08 ± 0,22

Kontaktní úhel při teplotě 25 °C⁽⁴⁾:

sklo	methy- akrylat	poly- ethylen	parafino- vý vosk	teflon	králičí rohovka
11,3 ± 2,3	44,3 ± 10,7	55,6 ± 4,3	78,4 ± 2,6	67,9 ± 4,0	43,4 ± 14,2

Kontaktní úhel při teplotě 37 °C⁽⁴⁾:

sklo	methy- akrylat	poly- ethylen	parafino- vý vosk	teflon	králičí rohovka
13,9 ± 4,0	51,3 ± 7,9	39,3 ± 5,8	88,7 ± 7,5	60,2 ± 12,9	19,8 ± 7,7

Poznámky:

⁽³⁾ stanoví se způsobem podle Fergusona a Kenneyho (1932), (J. M. Tiffany, N. Winter, G. Bliss, Curr. Eye Res., 8, 507 až 515 (1989));

⁽⁴⁾ stanoví se způsobem podle Tiffanyho (1990), (J. M. Tiffany, Acta Ophtalmol., 68, 182 až 187 (1990));

⁽⁶⁾ stanoví se za použití hustoměru Ken Da-310 M Mettler--Toledo.

Příklad 5

Příprava roztoku F

Postupem podobným postupu popsanému v příkladu 1 výše, se připraví pátý roztok, který obsahuje:

Složky	Množství (g)
glykogenový polysacharid	6
D-mannitol	1,8
taurin	0,3
monohydrogenfosforečnan sodný · H ₂ O	0,2
dihydrogenfosforečnan sodný · 12 H ₂ O	1,5
destilovaná voda podle potřeby	do 50 ml

Roztok připravený tímto způsobem (roztok F) má následující vlastnosti:

pH	7,38
hustota ⁽⁶⁾ (g/ml) při teplotě 20 °C	1,03173
sterilita	sterilní
průměrné povrchové napětí ⁽³⁾ (m/Nm)	
při teplotě 25 °C	73,76 ± 0,91
při teplotě 37 °C	73,66 ± 0,74

Kontaktní úhel při teplotě 25 °C⁽⁴⁾:

sklo	methy- akrylat	poly- ethylen	parafino- vý vosk	teflon	králičí rohovka
10,7 ± 2,1	60,4 ± 4,9	65,6 ± 6,9	99,9 ± 5,2	80,7 ± 6,7	98,9 ± 7,6

Kontaktní úhel při teplotě 37 °C⁽⁴⁾:

sklo	methy- akrylat	poly- ethylen	parafino- vý vosk	teflon	králičí rohovka
17,6 ± 3,7	66,8 ± 2,7	52,8 ± 4,1	95,3 ± 3,6	81,7 ± 11,2	28,8 ± 10,8

Poznámky:

⁽³⁾ stanoví se způsobem podle Fergusona a Kenneyho (1932) (J. M. Tiffany, N. Winter, G. Bliss, Curr. Eye Res., 8, 507 až 515 (1989));

⁽⁴⁾ stanoví se způsobem podle Tiffanyho (1990) (J. M. Tiffany, Acta Ophtalmol., 68, 182 až 187 (1990));

⁽⁶⁾ stanoví se za použití hustoměru Ken Da-310 M Mettler--Toledo.

Příklad 6

Příprava roztoku G

Postupem obdobným postupu popsaném v příkladu 1 výše, se připraví šestý roztok, který obsahuje:

Složky	Množství (g)
--------	--------------

glykogenový polysacharid	9
D-mannitol	1,8
taurin	0,3
monohydrogenfosforečnan sodný · H ₂ O	0,2
dihydrogenfosforečnan sodný · 12 H ₂ O	1,5
destilovaná voda podle potřeby	do 50 ml

Roztok připravený tímto způsobem (roztok G) má následující vlastnosti:

pH	7,27
hustota ⁽⁶⁾ (g/ml) při teplotě 20 °C	1,04122
sterilita	sterilní
průměrné povrchové napětí ⁽³⁾ (m/Nm)	
při teplotě 25 °C	74,37 ± 0,26
při teplotě 37 °C	72,63 ± 0,95

Kontaktní úhel při teplotě 25 °C⁽⁴⁾:

sklo	methy- akrylat	poly- ethylen	parafino- vý vosk	teflon	králičí rohovka
12,8 ± 2,2	55,8 ± 4,1	54,3 ± 5,2	100,3 ± 3,0	87,3 ± 1,9	35,5 ± 9,9

Kontaktní úhel při teplotě 37 °C⁽⁴⁾:

sklo	methy- akrylat	poly- ethylen	parafino- vý vosk	teflon	králičí rohovka
15,2 ± 3,3	54,0 ± 3,1	59,8 ± 4,6	94,4 ± 1,5	76,3 ± 4,6	20,7 ± 4,3

Poznámky:

⁽³⁾ stanoví se způsobem podle Fergusona a Kenneyho (1932) (J. M. Tiffany, N. Winter, G. Bliss, Curr. Eye Res., 8, 507 až 515 (1989));

⁽⁴⁾ stanoví se způsobem podle Tiffanyho (1990) (J. M. Tiffany, Acta Ophthalmol., 68, 182 až 187 (1990));

⁽⁶⁾ stanoví se za použití hustoměru Ken Da-310 M Mettler--Toledo.

Test 1

S roztokem A se provede dvojitý slepý pokus, za použití očního roztoku DacriosolTM společnosti Alcon (roztok D), jako přípravku pro porovnání, který obsahuje 0,1 % dextranu a 0,3 % hydroxypropylmethylcelulózy jako účinné složky.

Pokus se provede na 11 zdravých osobách, ze kterých 2 jsou postiženy mírným zarudnutím obou očí v důsledku časté práce s počítačem, zatímco 1 osoba má zarudnutí, opět obou očí, jako důsledek počínající rýmy alergické povahy.

Do levého oka každé osoby se instiluje jedna kapka (ekvivalentní přibližně 0,05 ml) roztoku A a do pravého oka se instiluje jedna kapka roztoku D.

Za 10 až 15 minut po aplikaci jsou osoby požádány, aby popsaly své pocity na dotazník tak, že umístí křížek na 90mm linku počínající od minimálního (0 - úplná absence pocitu) po maximální (výrazný) pocit. Vzdálenost křížku od počátku vyjádřená v milimetrech vyjadřuje skóre pro příslušný pocit.

V úvahu jsou vzaty následující parametry:

- a) pocit pohodlí v očích;
- b) pocit svěžesti v očích;
- c) pocit vlhka;
- d) viskozita;
- e) pálení;
- f) bolest;
- g) slzení;
- h) pocit přítomnosti cizího tělíska;
- i) zamlžené vidění; a
- j) zarudnutí spojivky.

Z tabulek I a II vyplývá, že oba roztoky jsou dobře tolerovány, a že po počáteční fázi, kdy žádná z osob neuváděla rozdíl v pocitu, po asi 5 až 10 minutách navodí roztok A větší pocit pohodlí, svěžesti a vlhkosti, menší pocit viskozity a slzení, s následným menším pocitem cizího tělíska a zamlženým viděním. Toto subjektivní stanovení se potvrdí měřením viskozit obou přípravků (0,00202 Pa.s pro roztok A a 0,0076 Pa.s pro roztok D). Tři osoby postižené zarudnutím očí vykazaly výraznější redukci zarudnutí v případě použití roztoku A.

Výše popsany pokus se rozšíří o dalších 23 osob. I zde se opět berou v úvahu následující parametry:

- a) pocit pohodlí v očích;
- b) pocit svěžesti v očích;
- c) pocit vlhka;
- d) viskozita;
- e) pálení;
- f) bolest;

- g) slzení;
- h) pocit přítomnosti cizího tělíska;
- i) zamlžené vidění; a
- j) zarudnutí spojivky.

Tento experiment vede k zisku údajů obdobných těm,
které jsou uvedeny tabulkách I a II.

Tabulka I
Účinky roztoku A po jediné aplikaci

Č.	Oko	Po- hod- lí	Svěžest	Vlhkost	Vis- kozi- ta	Pálení	Bolest	Slzení	Cizí těleso	Zamlž. vidění	Za- rud- nutí
1	L	2,5	5,1	3,0	0,5	0	0	0	0	0	0
2	L	1,5	3,9	3,8	6,2	0	0	0	0	0	*
3	L	1,0	3,7	1,0	0	0	0	0	0	0	0
4	L	2,8	2,8	2,8	0,5	0	0	0,4	0	0	0
5	L	0,3	0,3	0	0,8	0	0	0	0	0	0
6	L	7,7	7,7	7,9	0	0	0	0	0	0	0
7	L	7,3	7,3	7,2	0	0	0	0	0	0	*
8	L	4,0	4,0	4,0	0	0	0	0	0	0	0
9	L	6,5	6,5	9,0	6,7	0	0	0	0	0	**
10	L	6,0	6,1	5,5	0	0	0	0	0	0	0
11	L	6,2	6,7	4,6	0	0	0	1,9	0	0	0
	Prům.	4,2	4,9	4,4	1,3	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0
	±	2,68	2,23	2,83	2,55	0,00	0,00	0,57	0,00	0,00	0,00

* mírná redukce zarudnutí, které bylo přítomno před aplikací
 ** značná redukce zarudnutí, které bylo přítomno před aplikací

Tabulka II

Účinky roztoku D po jediné aplikaci

Č.	Oko	Po- hod- lí	Svěžest	Vlhkost	Vis- kozi- ta	Pálení	Bolest	Slzení	Cizí těleso	Zamlž. vidění	Za- rud- nutí
1	R	2,8	3,7	5,7	0,4	0	0	1,5	0	0	0
2	R	4,5	4,6	4,6	1,8	0	0	0	0	0	*
3	R	1,0	1,9	0,9	6,8	0	0	0	0,5	2,8	0
4	R	2,8	2,7	5,2	6,9	0	0	0,5	0	3	0
5	R	1,7	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	R	4,8	8,0	8,0	0	1,0	0	1,1	0	0	*
7	R	3,0	2,9	2,9	7,7	0	0	0	0	0	0
8	R	4,0	1,7	0,9	0	0	0	0	0	0	*
9	R	6,5	1,5	0,0	1,6	0	0	0	0	0	0
10	R	6,1	8,1	7,0	0,7	0,7	0,7	1,4	0,9	0,7	0
11	R	1,1	1,1	2,8	1,3	6,7	0	1,7	2,7	0	0
	Prům.	3,5	3,4	3,5	2,5	0,8	0,1	0,6	0,4	0,6	0,0
	±	1,88	2,51	2,83	3,07	2,00	0,21	0,71	0,83	1,16	0,00

* mírná redukce zarudnutí, které bylo přítomno před aplikací

P A T E T O V É N Á R O K Y

1. Oční roztok, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sterilní vodný roztok glykogenového polysacharidu.

2. Oční roztok podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství glykogenového polysacharidu je 0,1 až 12 % hmot./objem.

3. Oční roztok podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství glykogenového polysacharidu je 1 až 6 % hmot./objem.

4. Oční roztok podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství glykogenového polysacharidu je 2 až 4 % hmot./objem.

5. Oční roztok podle kteréhokoliv z výše uvedených nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje antioxidační přípravek.

6. Oční roztok podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že antioxidační přípravek je taurin.

7. Oční roztok podle kteréhokoliv z výše uvedených nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje přípravek pro regulaci izotonicity.

8. Oční roztok podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravkem pro regulaci izotonicity je mannitol.

9. Oční roztok podle kteréhokoliv z výše uvedených nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho pH je pufrováno na hodnotu mezi 5 a 8.

10. Oční roztok podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho pH je pufrováno na hodnotu mezi 6,5 a 7,5.

11. Oční roztok podle kteréhokoliv z výše uvedených nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho viskozita je 0,001 až 0,009 Pa.s.

12. Oční roztok podle kteréhokoliv z výše uvedených nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho onkotický tlak je menší než 0,67 kPa.

13. Oční roztok podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho onkotický tlak je menší než 0,40 kPa.

14. Oční roztok podle kteréhokoliv z výše uvedených nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje konzervační přípravek vybraný ze skupiny sestávající z benzylakoniumchloridu, thimerosalu, methylparabenů, ethylparabenů, propylparabenů a butylparabenů.