



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94191163.2

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1104912C

[22] 申请日 1994.2.9 [21] 申请号 94191163.2

[30] 优先权

[32] 1993. 2. 12 [33] US [31] 08/017,232

[86] 国际申请 PCT/US94/01428 1994. 2. 9

[87] 国际公布 WO94/17833 英 1994. 8. 18

[85] 进入国家阶段日期 1995. 8. 11

[71] 专利权人 先进医用光学公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 J · N · 库克 J · L · 沃斯利

[56] 参考文献

WO9211041A 1992. 07. 09 A01N25/00

WO9217571A 1992. 10. 15 D06M16/00

审查员 魏春宝

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 姜建成

权利要求书 4 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 破坏过氧化氢的组合物和方法

[57] 摘要

公开了破坏过氧化氢例如接触透镜消毒量之过氧化氢的组合物和方法。本发明利用非哺乳动物衍生的过氧化氢酶例如诸如藤黄微球菌、黑曲霉或其混合物等一种或多种微生物的作用所得到的过氧化氢酶,促进过氧化氢的破坏。这种非哺乳动物衍生的过氧化氢酶相对于常规用于这类与接触透镜相关的应用的牛过氧化氢酶来说具有改善的稳定性等实质性优点。

1. 一种破坏过氧化氢的方法，该方法包括：

在其量可有效地促进液体介质中基本上所有过氧化氢的除去的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶存在下，使接触透镜与含有过氧化氢的液体介质接触，其中所说的过氧化氢酶衍生于选自藤黄微球菌（*Micrococcus luteus*）、黑曲霉（*Aspergillus niger*）及其混合物的一种或多种微生物。

2. 根据权利要求1的方法，其中所说的非哺乳动物过氧化氢酶衍生于黑曲霉、所说的液体介质基本上是等渗的，所说的接触发生在可有效破坏所说液体介质中，基本上所有过氧化氢的条件下，从而破坏所说液体介质中基本上所有的过氧化氢，且所说的非哺乳动物过氧化氢酶相对于牛过氧化氢酶来说具有改善的活性稳定性。

3. 一种破坏在用过氧化氢消毒接触透镜后余留的过氧化氢的方法，该方法包括：

在有效地促进消毒所说的接触透镜后残留的基本上所有过氧化氢的破坏的条件下，使过氧化氢消毒过的接触透镜与基本上是等渗的且含有有效量的衍生于藤黄微球菌的非哺乳动物过氧化氢酶的液体介质接触。

4. 一种消毒接触透镜的方法，该方法包括：

使接触透镜与含有接触透镜消毒量的过氧化氢的第一液体介质接触，所说的接触发生在可有效消毒所说的接触透镜的条件下，从而消毒所说的接触透镜；以及

在有效促进消毒所说的接触透镜后残留的基本上所有过氧化氢的破坏的条件下，使消毒过的透镜与含有有效量的衍生于藤黄

微球菌的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶的第二液体介质接触，所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶最初以压制成的片剂的形式与所说的第二液体介质接触。

5. 一种消毒接触透镜的方法，该方法包括：

使接触透镜与含有接触透镜消毒量的过氧化氢的第一液体介质接触，所说的接触发生在有效消毒所说的接触透镜的条件下；以及

在有效促进含有过氧化氢的第二液体介质中基本上所有过氧化氢的破坏的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶存在下，使所说的消毒过的透镜与所说的第二液体介质接触，其中所述过氧化氢酶衍生于选自藤黄微球菌、黑曲霉及其混合物等一种或多种微生物。

6. 根据权利要求5的方法，其中所说的第一液体介质和所说的第二液体介质是相同的液体介质。

7. 一种消毒接触透镜的方法，该方法包括：

使接触透镜与含有接触透镜消毒量的过氧化氢的液体介质接触，所说的接触发生在可有效消毒所说的接触透镜的条件下，从而消毒所说的接触透镜；以及

在有效地促进消毒所说的接触透镜后残留的基本上所有过氧化氢的破坏的条件下，使所说的液体介质与有效量的压片形式的衍生于藤黄微球菌的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶接触。

8. 根据权利要求7的方法，其中两个接触步骤至少部分地发生在同一时间。

9. 根据权利要求5的方法，其中所说的两个接触步骤至少部分地发生在同一时间。

10. 一种含有基本上等渗的含水液体介质的组合物，其中所说的液体介质含有衍生于选自藤黄微球菌、黑曲霉及其混合物的

一种或多种微生物的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶。

1 1. 根据权利要求 1 0 的组合物，其中所说的基本上等渗的含水液体介质包含 P H 控制有效量的缓冲成分。

1 2. 根据权利要求 1 1 的组合物，其中所说的基本上等渗的含水液体介质的 P H 值在约 6 至约 8 的范围内。

1 3. 一种包含下述成分的压制片剂组合物：

衍生于藤黄微球菌的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶，其量足以有效地促进在含过氧化氢的液体介质中消毒接触透镜后余留的基本上所有过氧化氢的破坏，在所说的压制片剂中的所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶在经受压制片剂后，相对于在相似压片条件下制药的片剂的牛过氧化氢酶来说，活性损失减少。

1 4. 一种包含下列成分的组合物：

含有接触透镜和接触透镜消毒量的过氧化氢的液体介质；和

衍生于选自藤黄微球菌、黑曲霉及其混合物的一种或多种微生物的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶，在释放于所说的液体介质中后，其量可有效地促进所说的液体介质中基本上所有过氧化氢的破坏。

1 5. 根据权利要求 1 4 的组合物，其中所说的液体介质基本上是等渗的，并且所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶相对于牛过氧化氢酶而言过氧化氢消除活性提高。

1 6. 根据权利要求 1 4 的组合物，其中所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶呈压制片剂的形式，并且呈所说压制片剂形式的所说非哺乳动物衍生的过氧化氢酶在经受压片条件之后，相对于经受相似压片条件的牛过氧化氢酶来说，活性损失减少。

1 7. 根据权利要求 1 4 的组合物，该组合物进一步含有与所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶结合存在的屏蔽成分，该屏蔽成

分在所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶与所说屏蔽成分的结合物开始与所说的液体介质接触后可有效地使所说非哺乳动物衍生的过氧化氢酶自所说的液体介质中的释放延迟一段时间。

1 8. 一种包含下列成分的组合物:

可有效地促进过氧化氢分解的衍生于选自藤黄微球菌、黑曲霉及其混合物的一种或多种微生物的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶; 和

在所说的组合物开始与含过氧化氢的液体介质接触后可有效地使所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶向含过氧化氢的液体介质中的释放延迟一段时间的屏蔽成分。

1 9. 根据权利要求 1 8 的组合物, 其中所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶的存在量可有效地促进释放有所说组合物的含过氧化氢的液体介质中其中上所有过氧化氢的破坏。

2 0. 根据权利要求 1 3 的组合物, 该组合物进一步包含一种屏蔽成分, 该成分在所说的压制片剂组合物开始与所说的液体介质接触后可有效地使所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶向所说的液体介质中的释放延迟一段时间的屏蔽成分。

2 1. 根据权利要求 5 的方法, 其中所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶最初以压制片剂的形式与所说的第二液体介质接触, 并且在所说的压制片剂中的所说的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶在经受压片条件之后, 相对于经受相似压片条件的牛过氧化氢酶来说, 活性损失减少。

破坏过氧化氢的组合物和方法

发明的背景

本发明涉及破坏过氧化氢，例如用于消毒接触透镜等透镜的过氧化氢。具体地说，本发明涉及用于快速和有效地破坏过氧化氢并消毒，且最好是清洁这些透镜，同时减少因消毒透镜所引起的眼睛刺激作用的组合物与方法。

使用者应定期消毒和清洁接触透镜，以防止可能同带接触透镜有关的感染或对眼睛的其他有害影响。目前，有几种可使使用者在带用期间清洁和消毒他（她）的接触透镜的不同的常规体系和方法。这些常规清洁和消毒体系可以分为“热”和“冷”体系。热体系需要利用加热消毒接触透镜，而冷体系则在室温下使用化学消毒剂来消毒透镜。

属于冷消毒体系的是过氧化氢消毒体系。消毒过氧化氢溶液能有效地杀死可能污染接触透镜的细菌和真菌。但是，如果不破坏即分解、中和、失活或化学还原残留的过氧化氢，这些残留在消毒后的接触透镜上的过氧化氢即可引起对眼睛的刺激、灼伤或创伤。因此，为了让使用者能够安全和舒适地带用经消毒的接触透镜，有必要破坏在含消毒后的接触透镜的液体介质中残留的过氧化氢。用于消毒接触透镜的液体介质（不包括含在其中的过氧化氢）应是基本上等渗的，例如与人眼睛等渗压，并且优选为眼科学上可接受的，从而减少因在使用者眼内放置消毒透镜而出现问题的机会。

过氧化氢酶、特别是牛过氧化氢酶（例如得自牛肝的过氧化氢酶）已被有效地用于促进接触透镜消毒剂中残留过氧化氢的破坏（例如参

见 Giefer 的美国专利 4,585,488)。虽然牛过氧化氢酶在这种与接触透镜相关的过氧化氢分解中是很有用的,但利用一种更富活性和/或稳定的制剂来促进破坏过氧化氢接触透镜消毒剂将是有利的。

由非牛来源得到的其他过氧化氢酶是已知的,例如用于分解工业废水中较低浓度(百万分之几范围(ppm))过氧化氢的制剂。Baker 的美国专利 2,635,069 中公开了使用得自霉菌,如黄青霉、青霉菌和黑曲霉的过氧化氢酶,在例如制造皮衣、泡沫橡胶、纺织品、服饰、肥皂和食品等的工业条件下分解过氧化氢。Beers, Jr. 的美国专利 3,123,539 中公开了得自细菌如 *Micrococcus lysodeikticus* 的过氧化氢酶比得自其他来源的过氧化氢酶更富活性。该专利并没有公开过氧化氢酶的任何特定用途。然而,据本发明人所知,现有技术没有公开或提示任何非哺乳动物衍生的过氧化氢酶在接触透镜消毒中的应用。

一直需要有一种接触透镜保养体系,用于迅速而有效地消毒、优选清洁接触透镜,以使消毒后的透镜能够安全而舒适地带用。

发明概要

已发现了可用于消毒、优选清洁透镜、优选接触透镜,以及可用于破坏残留过氧化氢消毒剂的组合物和方法。相对于例如牛过氧化氢酶,这些组合物和方法具有非哺乳动物衍生的过氧化氢酶的改善的性能的优点。目前有用的非哺乳动物衍生的过氧化氢酶—以下称为 NMD C 不仅在这种应用中比牛过氧化氢酶活性更高,而且已发现这种 NMD C 较牛过氧化氢酶稳定性更好。

这种改善的稳定性有利于商业化生产和销售包含这些 NMD C 的接触透镜保养产品。例如,在制造期间,如在生产含 NMD C 的片剂

期间，NMDC常常具有改善的活性稳定性。另外，NMDC的改善的稳定性使之有更长的有效产品贮存寿命。再者，本发明的NMDC优选在高温下和更宽的pH范围内比牛过氧化氢酶更为稳定。这一稳定性优点使人们在选择消毒接触透镜的条件时有更多的余地。实际上，可以选择这些条件以确保迅速而有效地进行透镜消毒，而不必过多考虑这些条件对过氧化氢酶的作用的干扰。还有，目前有用的NMDC与牛过氧化氢酶相比在高浓度过氧化氢（如用于接触透镜消毒的过氧化氢）中不易失活。相对于同样起始活性量的牛过氧化氢酶来说，这一特征使其更迅速地破坏过氧化氢，或者相对于达到某一效果所需的牛过氧化氢酶的量，使用较小量的NMDC即可得到差不多的过氧化氢分解效果。

在一宽范围的实施方案中，本发明涉及破坏过氧化氢的方法。这种方法包括在其量可有效地促进液体介质中基本上所有的过氧化氢的破坏的NMDC存在下，使透镜与含有过氧化氢的液体介质接触。用于本发明方法的NMDC优选由微生物（例如选自细菌、真菌如霉菌，及其混合物的微生物）的作用的得到过氧化氢酶。特别有用的NMDC包括由藤黄微球菌、黑曲霉及其混合物的作用得到的过氧化氢酶。接触步骤中的接触透镜优选在接触期间或接触之前经过过氧化氢的作用而消毒。

本发明的另一个宽范围的方案提供了消毒接触透镜的方法。该方法包括使接触透镜与含有接触透镜消毒量的过氧化氢的第一液体介质接触。该接触发生在对消毒接触透镜有效的条件下。使消毒后的透镜在NMDC存在下与含有过氧化氢的第二液体介质接触，其中NMDC的量足以有效地促进第二液体介质中基本上所有的过氧化氢的消除。

在一个特别有用的实施方案中，第一液体介质和第二液体介质是同样的液体介质，优选实质上等渗的水成液体介质。在一个实施方案中，上面提到的两接触步骤至少部分地在同一时间发生。

本发明进一步涉及组合物。在一个宽的方面，本发明涉及含有基本上等渗的、优选眼可接受的含NMD C的水成液体介质的组合物。基本上等渗的水成液体介质优选包含p H控制有效量的缓冲成分。在本发明的另一个宽的方面中，提供了包含液体介质的组合物，所说的液体介质中含有接触透镜和接触透镜消毒量的过氧化氢。在这些组合物中，所提供的NMD C的量足以在其释放于液体介质中后有效地促进液体介质中基本上所有的过氧化氢的分解。

在本发明的另一个宽的方面中，提供了含有下述成分的组合物：可有效地促进过氧化氢的破坏的NMD C；和屏蔽成分 (barrier component)，该成分在组合物与含过氧化氢的液体介质（以下称为H P L M）开始接触后可有效地使NMD C在H P L M中的释放延迟一段时间。所存在的NMD C的量优选可有效地促进其中释放有组合物的H P L M中基本上所有过氧化氢的破坏。

对发明的详细说明

本发明在使用过氧化氢消毒受益于定期消毒的所有类型的透镜（例如接触透镜）方面很有益处。这些透镜可由任何适当的材料或复合材料制成，并可以做成基本上不受过氧化氢、本发明组合物或方法的有害影响的任何适当的形状。

本发明利用了如下发现：即非哺乳动物衍生的过氧化氢酶可提供一种或多种实质性优点，例如相对于牛过氧化氢酶，在破坏过氧化氢的接触透镜消毒剂中的稳定性提高。由一种或多种微生物、优选选自细

菌、真菌及其混合物的微生物的作用得到的NMDC是特别有用的。用由选自藤黄微球菌、黑曲霉及其混合物的微生物的作用获得的NMDC可收到极好的效果。

在一个实施方案中提供了破坏过氧化氢的方法。这些方法包括使接触透镜与含有过氧化氢的液体介质、优选水成液体介质在NMDC存在下接触，其中NMDC的量可有效地促进液体介质中基本上所有过氧化氢的破坏，优选在接触步骤开始后大约3或4小时内达到这一点。

本方法优选涉及例如在接触期间或之前，借助过氧化氢的作用消毒液体介质中的接触透镜。

在另一实施方案中，提供了消毒接触透镜的方法。这类方法包括使接触透镜与含有接触透镜消毒量的过氧化氢的第一液体介质接触。该接触发生在可有效地消毒接触透镜的条件下。在促进第二液体介质中基本上所有过氧化氢破坏有效量的NMDC存在下，使经过消毒的透镜与含有过氧化氢的第二液体介质、优选水成液体介质接触。一旦基本上所有过氧化氢均被破坏，即可从第二液体介质中取出已消毒的接触透镜，并直接放入眼中，安全并舒适地带用。另外，还可从第二液体介质中取出消毒后的接触透镜，用盐水溶液或其他适当的液体介质冲洗以除去透镜上残留的过氧化氢酶，然后放入眼中，安全并舒适地带用。优选第一液体介质和第二液体介质相同，或者至少是衍生于相同的液体介质。

在另一个实施方案中，提供了包含基本上等渗的含NMDC的水成液体介质的组合物。这种基本上等渗的水成液体介质优选包含pH控制有效量的缓冲成分，更优选将液体介质的pH有效地控制在大约3至10（例

如大约 6 至 8) 范围内的缓冲成分。

还提供了含有如本文所述的液体介质、接触透镜和 NMD C 的组合物。液体介质含有接触透镜消毒量的过氧化氢。NMD C 的含量可在释放到液体介质中后有效地促进液体介质中基本上所有过氧化氢的破坏。

在一特别有用的实施方案中, 提供了导致 NMD C 缓释的组合物。在该实施方案中, NMD C 的量可有效促进过氧化氢的分解。提供了在组合物开始与 H P L M 接触后可有效地使 NMD C 在 H P L M 中的释放延迟一段时间的屏蔽成分。在该实施方案中, NMD C 的量可有效地促进释放有组合物的 H P L M 中基本上所有过氧化氢的破坏。

虽然按照本发明可以使用任何数目的 NMD C 过氧化氢酶, 但优选该 NMD C 是由一种或多种微生物、优选选自细菌、真菌及其混合物的一种或多种微生物的作用得到的 NMD C。

可使用常规的和众所周知的方法和技术制备这类 NMD C。因此, 本文不再详细描述这些制备方法和技术, 而且它们也不被看作是本发明的一部分。

如果 NMD C 是由藤黄微球菌、黑曲霉及其混合物的作用得到的, 则可达到极好的效果。

所使用的 NMD C 的量优选足以破坏存在于释放有 NMD C 的 H P L M 中的所有过氧化氢。可以使用过量的 NMD C。但应避免太大过量的 NMD C, 例如超过破坏 H P L M 中所有过氧化氢所需量的约 300%, 因为这样太大过量的 NMD C 可能会引起消毒的透镜和 / 或安全与舒适带用这种消毒的透镜方面的问题。NMD C 的量优选为每毫升液体介质大约 10 至约 1000、更优选大约 20 至约 800

个过氧化氢酶活性单位。所使用的NMD C的量不仅取决于欲破坏的过氧化氢的量，而且还取决于所使用的特定NMD C。例如，如果过氧化氢酶是由藤黄微球菌的作用得到的，在含有约3% (w/v) 过氧化氢的水溶液中，每毫升溶液优选使用约100至约1000个过氧化氢酶活性单位；如果过氧化氢酶是由黑曲霉的作用得到的，每毫升溶液优选使用约10至约200个过氧化氢酶活性单位。

在本发明中，优选使用消毒量的过氧化氢。消毒量优选指在3小时内使微生物含量降低1个对数值的量。更优选的是所用过氧化氢的量可在1小时内使微生物负载量降低1个对数级。最优选的是所用过氧化氢量可使微生物负载量在10分钟或更少时间内减少1个对数单位。已知过氧化氢水溶液、优选含有约0.5%至约6%过氧化氢的过氧化氢水溶液是接触透镜的有效消毒溶液。这些溶液能够有效地杀死可见于接触透镜上的细菌和真菌及其他微生物。

选择所用的液体介质使之对被处理的透镜及被处理透镜的带用者无实质性的有害影响。配制液体介质以允许、优选有利于本发明的透镜处理。液体介质优选为水基的，更优选为基本上等渗的水成液体介质。特别有用的水成液体介质是从盐水例如常规盐水溶液或缓冲盐水溶液制得的。在消毒接触期间，水成液体介质的pH优选在大约2或3至9的范围内。在破坏残留的过氧化氢消毒剂期间，水成液体介质的pH优选为大约3或更高，例如大约10或大约6至约8。

某些NMD C（例如由黑曲霉的作用得到的过氧化氢酶）的一个重要优点是能够在相对于牛过氧化氢酶的有效pH范围更宽的pH范围内有效地发挥破坏过氧化氢的功能。这一特征允许在常常是优选的酸性条件下进行消毒，并且在同样的酸性条件下开始破坏过氧化氢。

因此，由于不必等到使H P L M与N M D C接触前上调液体介质的p H，从而减少了破坏所有过氧化氢所需的时间。到破坏过氧化氢的过程完成时，液体介质的p H优选在约6至约8的范围内。

所使用的液体介质（例如水成液体介质）优选含有缓冲成分，其含量可有效地使液体介质的p H保持在所期望的范围内。该缓冲成分可以存在于液体介质中和/或可被引入液体介质中，例如单独地或与一种或多种其他有用的成分如与N M D C合并引入。适用的缓冲成分或可使用的缓冲剂是那些在接触透镜保养产品中常用的缓冲成分或缓冲剂。有用的缓冲成分的例子包括具有碳酸盐官能度、碳酸氢盐官能度、磷酸盐官能度、硼酸盐官能度等的缓冲成分及其混合物。缓冲成分可以是碱金属盐和碱土金属盐，特别是钠盐和钾盐。

在一个实施方案中，优选在被消毒的透镜与H P L M接触的大致同一时间开始与H P L M接触的固体组合物。除了可以有效地消毒透镜外，还可有效地破坏保留在液体介质中的残余过氧化氢，从而可从液体介质中取出经消毒的透镜并放入眼内，安全并舒适地带用。这种固体组合物可以以至少一种剂型存在，如片剂、胶囊剂、一种或多种固体颗粒剂、粒剂等，该组合物包括包衣部分，如核心片剂和屏蔽或缓释成分。包衣部分或核心包含N M D C。屏蔽成分的作用是使N M D C由包衣部分向H P L M中的释放延迟一段时间，优选足以使透镜被消毒的时间。屏蔽成分优选基本上包围或包被着包衣部分。

可利用本领域中常规的和已知的任何一种适当方法实现N M D C向液体介质中的缓释。例如，屏蔽成分的提供方法如下：可以用缓慢溶解的包衣材料包裹含有N M D C的核心片剂、丸剂、粒剂或其他颗粒剂等，其中所说的包衣材料可以最终完全或部分地溶于液体介质中；

或者将NMD C包含在可使其慢慢浸出的母体中。另外，也可以用缓慢溶解的材料包被母体，以便延缓缓慢释放的开始时间。NMD C的缓释形式优选为在延迟期间基本上不发生释放，随后在延迟期间终止时迅速并且基本上完全地释放NMD C。这种效果可通过用缓慢溶解的包衣包裹NMD C而达到。

适于作为包衣或母体的屏蔽成分包括水溶性乙烯基聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇和聚乙二醇；水溶性蛋白质；多糖及纤维素衍生物，如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；藻酸及其盐以及其他衍生物等，以及它们的混合物。

虽然优选多层（包括核心和包被层）片剂或丸剂，但本发明组合物的缓释制剂可以以任何其他适当剂型存在，例如粉末团块、颗粒剂等。缓释技术是本领域中已知的，例如参见 *Controlled Drug Delivery*, 2nd Ed., Joseph R. Robinson & Vincent H. L. Lee, Eds., Marcel Dekker, Inc., New York, 1987。

所用屏蔽成分的量在本发明中并不严格，只要这种屏蔽成分能发挥本文所述的功能即可。屏蔽成分的量以NMD C的重量为基准可以在约1%或约5%至大约1000%或更多的范围内。

可用本领域常规的和已知的许多方法中的任何一种适当的方法来制备本发明的固体组合物。大体上可根据所需的组合物剂型来选择制备方法。在一特别有用的实施方案中，使用压片方法（如常规压片方法）制备片剂形式的本发明固体组合物。在压制本发明组合物的片剂时，可使用各种常规制片添加剂，如糖基赋形剂（例如乳糖）、表面活性剂（如十二烷基硫酸钠、聚氧乙烯二醇单烷基醚、烷芳基乙氧基化物或糖酯），以及水溶性聚合物（如聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇）。

在一个特别有用的实施方案中，本发明组合物进一步包含至少一种可有效地破坏接触透镜上的有机物残渣的酶。在正常使用接触透镜期间，在其上形成的有机物残渣的类型包括基于蛋白蛋的、基于粘蛋白的、基于脂质的和基于碳水化合物的有机物残渣。一个接触透镜上可以存在一种或多种类型的有机物残渣。

所使用的酶可以选自常规用于酶促清洁接触透镜的过氧化氢活性酶。例如在 Huth 等人的美国再公布专利 32,672 和 Karageozian 等人的美国专利 3,910,296 公开的许多酶均可用于本发明。这些专利全文列入本文作为参考文献。有用的酶选自蛋白水解酶、脂酶及其混合物。优选的蛋白水解酶是基本上不含巯氢基或二硫键的酶，因为这些基团可能与 H P L M 中的活性氧反应而破坏酶的活性。也可以使用金属蛋白酶，即那些含有与蛋白质结合的钙、镁或锌等二价金属离子的酶。

一组更优选的蛋白水解酶是丝氨酸蛋白酶，特别是衍生于杆菌和链霉菌属细菌和黑曲霉属霉菌的蛋白水解酶。在该组酶中，更优选的酶是普遍称为枯草杆菌蛋白酶的衍生的碱性蛋白酶。有关参考文献包括 Deayl L., Moser, P. W. and Wildi, B. S., "Proteases of the Genus Bacillus. II Alkaline Proteases", Biotechnology and Bioengineering, Vol. XII, pp. 213-249 (1970) 和 Keay, L. and Moser, P. W., "Differentiation of Alkaliae Proteases from Bacillus Species", Biochemical and Biophysical Research Comm., Vol.34, No. 5, pp. 600-604 (1969)。

枯草杆菌蛋白酶分成两个亚类，即枯草杆菌蛋白酶 A 和枯草杆菌蛋白酶 B。分在枯草杆菌蛋白酶 A 类中的是衍生于枯草芽孢杆菌、地

衣形芽孢杆菌和短小芽孢杆菌的酶。该亚类中的生物体几乎不产生中性蛋白酶或淀粉酶。枯草杆菌蛋白酶B亚类由来自例如枯草芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌淀粉糖化变种 (*B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*)、淀粉液化芽孢杆菌 (*B. amyloliquefaciens*) 和枯草芽孢杆菌 NRRL B3411等生物体的酶构成。这些生物体产生中性蛋白酶和淀粉酶,水平大约与它们的碱性蛋白酶生产水平差不多。其中特别有用的是一种或多种来自枯草杆菌蛋白酶A亚类的酶。

另外,其他优选的酶是例如胰酶、胰蛋白酶、胶原酶、角蛋白酶、羧化酶、氨基肽酶、弹性蛋白酶和曲霉肽酶A与B、链霉蛋白酶E (来自 *S. griseus*) 和 dispase (得自多粘芽孢杆菌)。

本发明的实施中将使用有效量的酶。所说的有效量是可在合理的时间内(例如过夜)从正常带用的透镜上除去基本上所有的至少一种类型的有机物残渣所需的酶量。这一标准是针对有正常透镜上有机物残渣堆积历史的接触透镜带用者,而不是可能在一次或另一次明显地增加了有机物残渣堆积量,从而推荐每天、或每2天或3天清洗的很小数目的带用者人群。

有效的清洗所需的酶量将取决于几个因素,包括酶的固有活性及其与所存在的过氧化氢间相互作用的程度。

作为基本标准,每次透镜处理中工作溶液应含有足够的酶,以提供约 0.001 至约 3 Anson 单位的活性,优选为约 0.01 至约 1 Anson 单位。可以使用更高或较低些的酶量。

酶活性是pH依赖性的,所以对于任何一种给定的酶,都有一个该酶发挥最佳功能的特定pH范围。可使用已知技术很容易地确定所说的pH范围。

可以适当地组构包含这些透镜清洁酶的本发明固体组合物,使组合物在相对于组合物的其他一种或多种成分的任何时间向它所接触的液体介质中释放酶,条件是所释放的酶能在液体介质中当时的条件下有效地完成如本文所述的清洁功能。在一个特别有用的实施方案中,清洁酶是在NMD C被释放之前或基本上同时释放到液体介质中的。

可以通过下述方法利用本发明组合物消毒,优选清洁接触透镜:如果该组合物包含液体介质,使待消毒的透镜与本发明组合物接触,或者可使透镜与组合物和液体介质的混合物在有效地消毒透镜的条件下接触。

在组合物中含有有机物残渣清除酶的情况下,液体介质中接触透镜上的这类有机物残渣也能被有效地清除掉。这种清洁作用可以在透镜被消毒之前,在透镜被消毒之时和被消毒后发生。

优选直到透镜已与液体介质接触如浸在液体介质中足够长时间、优选约1分钟到约4小时、更优选约5分钟到约1小时,NMD C才被释放到液体介质中,以有效地消毒透镜。另外,优选在NMD C开始释放到液体介质中之后小于约3至约4小时之内,优选小于约1小时、更优选小于约30分钟内使液体介质中基本上所有的过氧化氢均被破坏。

消毒接触优选在使液体介质基本上保持液态的温度下,在例如约5至约15 m l HPLM 中进行。接触温度优选为约0℃至约100℃、更优选为约10℃至约60℃、进一步优选为约15℃至约30℃。方便和适宜的接触温度为室温温度左右。接触时间优选能够有效地消毒被处理的透镜。

在此消毒接触之后,NMD C即可被释放到液体介质中以破坏残

留的过氧化氢。该“过氧化氢破坏”接触可以在与消毒接触相同的温度条件下进行。该接触时间要足以破坏存在于液体介质中的所有过氧化氢。NMDC可以以本文中所述的缓释的形式存在。另外，可从HPLM中取出消毒后的透镜，将其置于例如大约5 ml至约15 ml含有NMDC的另一份液体介质中并与之接触，以破坏消毒过的透镜所携带的过氧化氢。这种“单独的”接触可以在与消毒接触相同的温度条件下进行。该接触的时间足以破坏存在于液体介质中的所有过氧化氢，例如少于约3小时或约4小时，优选少于约1小时或约30分钟。

在这样的接触之后，液体介质优选基本上不含过氧化氢，可从该液体介质中取出消毒过的透镜，并直接放在眼睛内，安全并舒适地带用。此外，可以例如使用盐水溶液冲洗经过消毒的透镜，使其在被放入眼中之前除去酶。

下列非限制性实施例是举例说明本发明的某些方面。

实施例 1 和 2

试验一系列NMDC样品以确定压制片剂对过氧化氢酶活性所产生的影响。

选择由藤黄微球菌的作用所得到的过氧化氢酶作为第一组合物（实施例1）。按照从牛过氧化氢酶生产用于破坏过氧化氢接触透镜消毒剂的过氧化氢酶片剂的常规压片条件，对由Solvay Enzymes公司出售的4个不同生产批号的该过氧化氢酶产品作同样的压片处理。该过氧化氢酶的分子量为225,000至250,000，比活性大于65,000国际单位（IU）/mg。该产品的蛋白质纯度在97%以上。

同样，选择由黑曲霉的作用所得到的过氧化氢酶作为第二组合物

(实施例2)。按上述压片处理条件对由 Genencor 公司出售的 2 个不同生产批号的该过氧化氢酶产品, 以及由 Purified Protein 公司出售的 2 个不同生产批号的该过氧化氢酶产品进行压片处理。这些过氧化氢酶的分子量约为 323,000, 比活性为约 7,000 至 12,000 IU/mg, 蛋白质纯度大于 97%。

常规用于破坏过氧化氢接触透镜消毒剂的牛肝过氧化氢酶的分子量约为 240,000, 比活性大于 65,000 IU/mg, 蛋白质纯度大于 97%。

分别计算上述 8 批过氧化氢酶的理论活性。使用常规方法分别试验由这 8 批过氧化氢酶制成的片剂, 确定片剂的实际过氧化氢酶活性。这些试验的结果如下:

实施例 1	理论活性	实际活性	损失, %
片剂 A	7704	6880	10.7
片剂 B	5910	5118	13.4
片剂 C	5501	5533	0
片剂 D	7020	6450	8.1
		平均	8.0

实施例 2	理论活性	实际活性	损失, %
片剂 A	875	651	25.6
片剂 B	1686	1653	2.0
片剂 C	1228	1160	5.5
片剂 D	2606	2234	14.3
		平均	11.8

在相似条件下, 得自牛肝的过氧化氢酶的理论活性损失平均为 24.0%。

这些结果表明，在经受压片条件时，藤黄微球菌过氧化氢酶和黑曲霉过氧化氢酶明显比得自牛肝的过氧化氢酶更加稳定。这种压片条件是在制造接触透镜消毒剂破坏组合物时过氧化氢酶经受的代表性条件。事实上，这些结果表明，上述NMD C可比牛过氧化氢酶更为有效地和充分地以压制片剂形式用于破坏过氧化氢接触透镜消毒剂。

实施例 3 和 4

将含有得自藤黄微球菌和黑曲霉的过氧化氢酶和牛过氧化氢酶的片剂在45℃下保持90天。取这些片剂的各一部分在试验开始时、第30天、60天和90天时分别进行试验，以确定其过氧化氢酶活性。

这些试验的结果如下所示：

原料来源	时间 (天)			
	0	30	60	90
	活 性			
	(占起始活性的百分数)			
藤黄微球菌	5018	3508	2997	2177
	(100%)	(70%)	(60%)	(43%)
黑曲霉	2120	1464	1221	729
	(100%)	(69%)	(58%)	(34%)
牛肝	5319	2242	634	404
	(100%)	(42%)	(12%)	(7.6%)

这些试验表明，NMD C 的稳定性明显大于牛过氧化氢酶的稳定性。因此，由藤黄微球菌和黑曲霉的作用所得到的过氧化氢酶具有更长的有效贮存寿命，进行使之更适于制备消费品，如与接触透镜相关的产品。

实施例 5

使含有由藤黄微球菌的作用所得到的过氧化氢酶和牛过氧化氢酶的水成液体组合物在 45℃ 下保持 90 天。在试验开始时、第 30 天、60 天和 90 天分别取这些材料的样品进行试验，以确定其过氧化氢酶活性。

这些试验的结果如下所示：

原料来源	时间 (天)			
	0	30	60	90
活 性 (占起始活性的百分数)				
藤黄微球菌	244 (100%)	265 (109%)	261 (107%)	253 (104%)
牛肝	500 (100%)	325 (65%)	306 (61%)	176 (35%)

这些结果表明，相对于牛过氧化氢酶，NMD C 在液体介质中的稳定性提高。用于接触透镜保养的某些产品包括存在于液体介质中的过氧化氢酶。这些结果表明，相对于含牛过氧化氢酶的类似液体产品，

这些含有NMDC的液体产品的贮存寿命提高。

从上面的实施例可以清楚地看出,在接触透镜处理中,本发明使用的NMDC比常规使用的牛过氧化氢酶更稳定。

实施例 6

制备具有被缓释层包绕的核心药片的多层片剂。多层片剂的组成如下:

核心药片

氯化钠	89.4 mg
磷酸二氢钠(无水)	12.5 mg
磷酸氢钠一水合物(无水)	0.87 mg
聚乙二醇(分子量约 3350)	1.05 mg
冻干的衍生于藤黄微球菌的过氧化氢酶	7020 单位

包衣层

羟丙基甲基纤维素	8 mg
----------	------

按下述方法用多层片剂消毒常规软接触透镜:

在室温下预备 10ml 3% (w/v) 的过氧化氢的水溶液。将待消毒的接触透镜和多层片剂同时放入溶液中。大约 4 5 分钟内,溶液基本上保持平静,即基本上不冒泡(放出气体)。在继后约 2 小时内,溶液冒泡。过了这段时间后,溶液变得平静并保持这种状态。接触透镜放入溶液中后 3 小时,将其从溶液中取出,用盐水溶液冲洗掉过氧化氢酶并放入带用者眼内。发现接触透镜已被有效地消毒。另外,透镜带用者没有因带用此消毒后的接触透镜而感到不适或眼睛刺激。溶液冒泡即表示发生过氧化氢分解,而冒泡停止时则表示过氧化氢已分解

完毕。

实施例 7

按实施例 6 所述方法制备多层片剂，不同的是包含足够量的枯草杆菌蛋白酶 A 作为外层，以制成含 10 ppm（重量）该酶的片剂。

使用此含有清洁酶的片剂消毒和清洁附带有蛋白质基有机物残渣的软接触透镜。在室温下预备 10ml 3% (w/v) 的过氧化氢水溶液。在同一时间将待消毒和清洁的接触透镜与含清洁用酶的多层片剂放入溶液中。约 45 分钟内，溶液保持平静。在继后的大约 2 小时里，溶液冒泡。这段时间过后，溶液又变得平静并保持。在接触透镜放入溶液中后 10 小时，取出透镜并用盐水溶液将酶洗掉，并放入带用者的眼内。发现接触透镜被有效地消毒并清除了蛋白质基有机物残渣。透镜带用者没有因带用此消毒和清洁过的接触透镜而感到不适或眼睛刺激。

实施例 8

制备核心药片外包有缓释层的多层片剂。此多层片剂的组成如下：

核心药片

氯化钠	89.4 mg
磷酸二氢钠（无水）	12.5 mg
磷酸一氢钠一水合物（无水）	0.87 mg
聚乙二醇（分子量约 3350）	1.05 mg
冻干的衍生于黑曲霉的过氧化氢酶	500 单位

包衣层

羟丙基甲基纤维素	8 mg
----------	------

按下述步骤用该多层片剂消毒常规的软接触透镜：

在室温下预备 10ml 3% (w/v) 的过氧化氢水溶液。将待消毒的接触透镜和多层片剂同时放入溶液中。约 4 5 分钟时间内，溶液基本上保持静止。其后约 2 小时内，溶液冒泡。这段时间过后，溶液复又静止并保持。在接触透镜放入溶液中后 3 小时，取出接触透镜并用盐水溶液洗掉过氧化氢酶，然后放入带用者眼内。发现接触透镜已被有效地消毒了。另外，带用者没有因带用消毒后的接触透镜而感到不适或眼睛刺激。

实施例 9

按实施例 8 所述方法制备多层片剂，不同的是其中加入足够量的枯草杆菌蛋白酶 A 作为片剂外层，以提供含有 1 0 p p m (重量) 该酶的片剂。

用此含清洁酶的片剂消毒并清洁附有蛋白质基有机物残渣的软接触透镜。在室温下预备 10ml 3% (w/v) 的过氧化氢的水溶液。将待消毒的接触透镜和含清洁酶的多层片剂同时放入溶液中。约 4 5 分钟时间内溶液基本上保持静止。继后约 2 小时内溶液冒泡。这段时间过后，溶液复又静止并保持。在接触透镜放入溶液中后 1 0 小时，取出接触透镜，用盐水溶液洗掉酶，并直接放入带用者眼内。发现接触透镜被有效地消毒并清除了粘附的蛋白质基有机物残渣。透镜带用者没有因带用消毒并清洁的接触透镜而感到不适和眼睛刺激。

实施例 10

制备两个单位剂量 (10 ml) 组成如下的组合物:

	<u>组合物 10 A</u>	<u>组合物 10 B</u>
氯化钠	0.85%	0.85%
磷酸二氢钠七水合物	0.402%	0.402%
磷酸一氢钠一水合物	0.091%	0.091%
Disodium Edat	0.100%	0.100%
液体过氧化氢酶 (1)	260单位/ml (由藤黄微球菌的 作用得到)	60 单位/ml (由黑曲霉的 作用得到)
纯化水	加适量	加适量

(1) 这些液体过氧化氢酶各包含 35-45% (重量) 的甘油和 10% (重量) 的乙醇。

按下述方法分别用这些组合物破坏残留的过氧化氢接触透镜消毒剂:

在室温下预备 10ml 3% (w/v) 的过氧化氢的水溶液。将待消毒的接触透镜在溶液中放置约 20 分钟。然后从此过氧化氢溶液中取出已消毒的接触透镜, 并放入 10 ml 组合物 11 A 或组合物 11 B 中。约 10 分钟后, 从溶液内取出消毒的接触透镜, 在盐水溶液中冲洗并放入带用者眼内。透镜带用者没有因带用消毒的接触透镜而感到不适或眼睛刺激。

实施例 1 1

制备组成如下的多次剂量 (1 0 0 m l) 组合物:

	组合物 1 1 A	组合物 1 1 B
氯化钠	0.60%	0.60%
硼酸钠十水合物	0.32%	0.42%
硼酸	0.21%	0.21%
山梨酸	0.10%	0.10%
Disodium Edate	0.20%	0.20%
液体过氧化氢酶 (1)	260单位/ml (得自藤黄 微球菌)	60 单位/ml (得自黑曲霉)
纯化水	加适量	加适量

(1) 这些液体过氧化氢酶各包含 35-45% (重量) 的甘油和 10% (重量) 的乙醇。

按与实施例 1 0 基本上相似的方法, 用各 1 0 m l 组合物除去残留的过氧化氢接触透镜消毒剂。从这些组合物中取出经过消毒的接触透镜后, 用盐水溶液冲洗并放入带用者的眼内。透镜带用者没有因带用此消毒过的接触透镜而感到不适或眼睛刺激。

虽然供助各种具体实施例和实施方案描述了本发明, 但应明确的是, 本发明不仅限于这些实施例, 而且可按本发明的权利要求范围内的各种不同方式实施本发明。