



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101611127 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 17

(21) 申请号 200780045617. 3

(22) 申请日 2007. 12. 10

(30) 优先权数据

60/869, 513 2006. 12. 11 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 06. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/087012 2007. 12. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02008/073909 EN 2008. 07. 31

(73) 专利权人 爱尔康研究有限公司

地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 H·A·克特尔森 N·D·麦奎因

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C11D 3/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5773396 A1, 1998. 06. 30,

US 2002/141899 A1, 2002. 10. 03,

WO 03/043668 A3, 2003. 05. 30,

审查员 郑红蕾

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

PEO-PBO 嵌段共聚物在眼用组合物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)嵌段共聚物在用于改变隐形眼镜和其它医疗装置的表面的药物组合物中的应用。本发明在一定程度上基于一个发现,即该类化合物对润湿疏水性表面例如硅酮水凝胶隐形眼镜和其它类型的眼用镜片的表面特别有效。所述化合物也可以用于清洁目的。因此所述化合物作为表面活性剂在各种类型的用于处理隐形眼镜的组合物中的应用代表了本发明的优选实施方案。

1. 包含有效量的至少一种具有在 500-100000 道尔顿范围内的分子量的聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)嵌段共聚物和可眼用的介质的用于处理眼用装置表面的组合物,所述嵌段共聚物的有效量为 0.001-1 重量/体积百分比。

2. 根据权利要求 1 的组合物,其中聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)嵌段共聚物具有式 (EO)_m(BO)_n,其中 m 是平均值为 10-1000 的整数,n 是平均值为 5-1000 的整数,E0 指氧基亚乙基,BO 指氧基亚丁基。

3. 根据权利要求 2 的组合物,其中 m 大于 n。

4. 根据权利要求 3 的组合物,其中 m 与 n 的比率在 2 : 1 至 10 : 1 范围内。

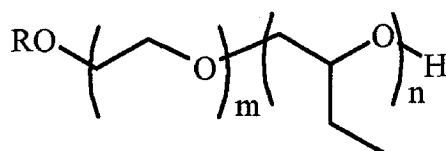
5. 根据权利要求 4 的组合物,其中 m 与 n 的比率在 3 : 1 至 6 : 1 范围内。

6. 根据权利要求 5 的组合物,其中 m 的平均值是 45, n 的平均值是 10。

7. 根据权利要求 1 的组合物,其中聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)嵌段共聚物的分子量在 1000-50000 道尔顿范围内。

8. 根据权利要求 7 的组合物,其中聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)嵌段共聚物的分子量在 2000-10000 道尔顿范围内。

9. 根据权利要求 1 的组合物,其中聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)嵌段共聚物具有下式



其中 R 选自氢、甲基、乙基、丙基和丁基 ;m 是平均值为 10-1000 的整数 ;n 是平均值为 5-1000 的整数。

10. 根据权利要求 9 的组合物,其中 R 是甲基 ;m 的平均值是 45 ;n 的平均值是 10。

11. 根据权利要求 1 的组合物,还包含有效量的聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)嵌段共聚物。

12. 根据权利要求 11 的组合物,其中聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)嵌段共聚物包括泊洛沙胺。

13. 根据权利要求 1 的组合物,其中该组合物是用于处理隐形眼镜的无菌水性溶液,所述溶液具有 200-400 毫渗透分子/千克的重量摩尔渗透压浓度。

14. 根据权利要求 13 的组合物,还包含消毒隐形眼镜有效量的可眼用的抗微生物剂。

15. 根据权利要求 14 的组合物,其中所述抗微生物剂包括聚季铵盐-1。

16. 根据权利要求 1 的组合物,其中嵌段共聚物的浓度为 0.05% -0.5% w/v。

17. 根据权利要求 16 的组合物,其中嵌段共聚物的浓度为 0.1% -0.2% w/v。

18. 根据权利要求 17 的组合物,其中嵌段共聚物的浓度为 0.1% w/v。

19. 处理隐形眼镜来改变镜片的表面性质或清洁镜片的方法,其包括将根据权利要求 1-18 中任意一项的组合物应用于镜片。

PEO-PBO 嵌段共聚物在眼用组合物中的应用

发明领域

[0001] 本发明涉及包含被称作(聚氧乙烯)-(聚氧丁烯)嵌段共聚物(“PEO-PBO”)的一种或多种嵌段共聚物的眼用组合物。本发明尤其涉及 PEO-PBO 共聚物作为润湿剂和/或清洁剂在用于处理隐形眼镜的组合物中的应用。

[0002] 发明背景

[0003] 水凝胶是水溶胀的三维聚合网络,被用于包括药物递送剂、假器官装置和隐形眼镜在内的多种生物学应用。非常确定的是,水凝胶的表面性质是由高分子的疏水性和亲水性部分的定位确定的。例如见 Ketelson 等,Colloids and Surfaces B:Biointerfaces, 第 40 卷,第 1-9 页(2005)。

[0004] 因为隐形眼镜与角膜表面和人泪液膜(其由蛋白质、脂类、无机阳离子(例如钙)和粘蛋白构成)密切接触,所以镜片的生物相容性会直接被用于形成镜片的水凝胶材料的表面润湿性质所影响。评价镜片材料的表面润湿性质是重要的,因为这种性质影响泪液膜的稳定性。为了维持稳定的泪液膜,隐形眼镜材料必须具有亲水表面性质。如果隐形眼镜材料变成疏水性的,泪液膜则可能被破坏。为了测定水溶液例如人泪液即眼泪对表面的润湿性,测量接触角。含水液体在表面上的扩散表明表面是亲水性的,因此导致接触角小。如果含水液滴不扩散,则表面是疏水性的,因此导致接触角大。

[0005] 隐形眼镜材料的新家族,硅酮水凝胶(“SiH”)正逐步替代传统水凝胶作为长期佩戴的软性隐形眼镜的材料选择。由于存在硅氧烷官能团,与传统软性镜片水凝胶相比,硅酮水凝胶材料具有显著较高的透氧性。此外, SiH 材料中硅氧烷基团的存在导致镜片表面具有疏水性质。SiH 镜片的实例有 Johnson&Johnson 销售的 Acuvue Advance®隐形眼镜。

[0006] 为了提供生物相容的、亲水的和可润湿的镜片表面,已经运用了各种各样技术,例如,等离子表面处理和镜片材料中加入多种分子。尽管表面改性能改善生物相容性,但是已有报道称一些硅酮水凝胶材料随时间累积脂质,这种累积会导致硅酮水凝胶镜片材料和表面的润湿性降低。

[0007] 隐形眼镜表面的润湿性质也可以通过减少表面上的疏水化的量来改善。表面活性剂已经被用于现有的用于处理隐形眼镜的组合物中,例如泊洛沙姆类和泊洛沙胺(poloxamine)类,例如商标为 Pluronic®和 Tetronic®的表面活性剂,其是聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)(“PEO-PP0”)嵌段共聚物,在用于处理隐形眼镜的现有产品中已被广泛使用。

[0008] 英国专利 722,746(Lundsted)公开了衍生自较高的 α , β 亚烷基氧化物的表面活性化合物。

[0009] 美国专利 2,828,345(Spriggs)公开了聚氧化丁二醇的羟基聚乙二醚。

[0010] 美国专利 4,360,451(Schmolka)公开了包含聚氧丁烯-聚氧乙烯嵌段共聚物的两性表面活性剂凝胶。

[0011] 考虑到前述内容,人们需要用于修饰硅酮水凝胶镜片材料以在佩戴期间赋予改善的表面润湿性和生物相容性的新方法和组合物。本发明旨在满足该需求。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及应用称作(聚氧乙烯)-(聚氧丁烯)嵌段共聚物(“PEO-PBO”)的嵌段共聚物来改变眼用医疗装置的表面性质,以便提高装置的润湿性,并且使装置容易清洁。本文描述的 PEO-PBO 嵌段共聚物可以被包含在用于处理医疗装置的各种类型的组合中,例如润湿溶液、浸泡溶液、清洁和舒适溶液、以及消毒溶液。本发明尤其涉及 PEO-PBO 共聚物在所述用于处理隐形眼镜、特别是 SiH 镜片的组合中的应用。

[0014] PEO-PBO 嵌段共聚物在本发明组合中的主要功能是处理医疗装置、尤其是眼用装置的表面,例如隐形眼镜或人工晶状体的表面。这种处理使装置容易润湿和/或使装置容易清洁。已经发现,这种表面处理对于提高 SiH 隐形眼镜的表面润湿性是尤其有效的。

[0015] 所述嵌段共聚物也可以被用于:(a) 增强眼用组合物的抗微生物活性;(b) 预防或减少隐形眼镜摄取杀微生物剂;(c) 稳定泪液膜;(d) 促进从隐形眼镜表面的除去蛋白质和/或脂类;(e) 预防蛋白质和脂类沉积物形成;(f) 稳定眼用乳剂;(g) 预防或减少将杀微生物剂或药物摄取到隐形眼镜中或容器表面上的;(h) 作为药物增溶剂;(i) 增加药物渗透;(j) 作为舒适和缓冲剂;和/或(k) 减少微生物在隐形眼镜或其它医疗装置表面的粘附。本发明嵌段共聚物的所有上述用途都依赖于所用的嵌段化学,即亲水性(PEO)对疏水性(PBO)片段的比率。所述共聚物在低浓度是有效的,可以被直接滴入眼睛,并且是与用于保护含水药物组合物免受微生物污染和/或消毒隐形眼镜的抗微生物剂相容的。

[0016] 本发明在某种程度上是基于这样一个发现,即 PEO-PBO 嵌段共聚物在低浓度可以被用于有效地改变隐形眼镜表面性质。更具体而言,已经发现本文描述的 PEO-PBO 嵌段共聚物能有效地保留在疏水性表面上,并由此有效地改变所述表面的润湿性,这表现为改良的和更好的润湿性质。

[0017] 尽管对于运用 PEO-PBO 嵌段共聚物在表面化学中这种改变可能有多种原因,但是我们相信通过使用聚(氧丁烯)作为疏水性嵌段,表面活性性质与目前用于镜片养护产品的那些表面活性剂(例如泊洛沙姆和泊洛沙胺)显著不同。研究表明,与已知的 PEO-PP0 嵌段共聚物例如 Pluronic®和/或 Tetronic®嵌段共聚物相比,PEO-PBO 嵌段共聚物在降低界面的表面张力中显示优越性,在界面的更有效地排布(pack),具有较低的临界胶束浓度,且能以高纯度(低多分散性)制备。通过应用更多的疏水性嵌段,即氧基(亚丁基)对氧基(亚丙基),可以制备出具有显著疏水性质的分子量较低的嵌段共聚物。氧基亚丁基的疏水性质提供了改善的界面性质。这些性质导致在界面或基质的高速分散,以及在疏水性表面上的更多的保留/改善的亲水性(substantivity),并且使得可以使用较低的浓度来获得需要的性质,该浓度是与已经被广泛地应用于现有的用于处理隐形眼镜的组合物中的 PEO-PP0 嵌段共聚物例如商标为 Pluronic®和 Tetronic®的表面活性剂所需的浓度相比。PEO-PBO 嵌段共聚物的上面描述的性质提供了显著超越其它已知嵌段共聚物的优势。

[0018] 本发明的第一个实施方案涉及改变隐形眼镜表面的方法,包括将镜片放置在足以覆盖镜片量的本文描述类型的隐形眼镜处理溶液中,并将镜片浸泡在该溶液中。另一个实施方案涉及用所述水性溶液润湿隐形眼镜的方法,并涉及硅酮水凝胶隐形眼镜,其中聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)嵌段共聚物被吸收在镜片基质中和/或吸附在镜片表面。

[0019] 另一个实施方案涉及包含至少一种本文描述类型的聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)嵌段共聚物和可眼用的介质的眼用组合物。可以制备所述组合物,以便实现隐形眼镜的润

湿、隐形眼镜的清洁或者隐形眼镜的润湿和清洁两者。

[0020] 借助下文的图表和详细说明更完全地讨论本发明。

[0021] 通过参考下述详细说明,本发明将被更好地理解。

[0022] 发明详述

[0023] 除非另外指明,下述缩略语和术语当在本文中使用时,应当被理解为具有如下含义:

[0024] 缩略语“SiH”指硅酮水凝胶。

[0025] 缩略语“PEO-PP0”指聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)。

[0026] 缩略语“PEO-PB0”指聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)。

[0027] 缩略语“PEO-PB0-PE0”指聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)-聚(氧乙烯)。

[0028] 缩略语“PEG”指聚乙二醇。

[0029] 缩略语“b. d. l.”指低于检测限。

[0030] 缩略语“PHMB”指聚六亚甲基双胍。

[0031] 缩略语“mOsm/kg”指毫渗透分子/千克水。

[0032] 缩略语“pHEMA”指聚(甲基丙烯酸 2-羟乙酯)。

[0033] 缩略语“HLB”指亲水亲油平衡值。

[0034] 缩略语“EO”指氧基亚乙基。

[0035] 缩略语“BO”指氧基亚丁基。

[0036] 术语“接触角”是液体对固体的润湿的定量量度,在几何学上被定义为在液相、气相和固相相交处由液体形成的角。作为选择地,可以用于本文的相关术语包括“润湿角”或“前进接触角”。

[0037] 术语“亲水”指对水具有强亲和力。作为选择地,可以用于本文的相关术语包括“亲水性”。

[0038] 术语“疏水”指对水几乎没有或者没有亲和力。作为选择地,可以用于本文的相关术语包括“疏水性”。

[0039] 术语“pHEMA-MAA”指隐形眼镜包含甲基丙烯酸 2-羟乙酯-甲基丙烯酸共聚物。pHEMA-MAA 隐形眼镜的实例包括“Acuvue® 2”(Johnson&Johnson)。

[0040] 术语“表面活性剂”指能够降低液体例如水或水性溶液的表面张力的物质,该物质溶解于所述液体中。

[0041] 术语“润湿”指将疏水性表面转化为亲水性表面,液体(例如水)在疏水性表面上不扩散,因为液体具有增加的表面张力,液体在亲水性表面上容易扩散,因为表面张力降低,这一点已通过接触角实验确认。作为选择地,可以用于本文的相关术语包括“润湿性”。

[0042] 术语“摄取”指被隐形眼镜或其它医疗装置吸收和/或吸附的表面活性剂的量。可以用于本文的作为选择的术语包括“摄取浓度”、“表面活性剂摄取”、“摄取结果”、“摄取数据”和“表面活性剂的摄取浓度”。

[0043] 术语“氧基亚乙基”指与氧原子连接的两个碳亚烷基,例如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$ 。

[0044] 术语“氧基亚丁基”指与氧原子连接的四个碳亚烷基,例如 $-\text{[OCH}_2\text{C(CH}_2\text{CH}_3\text{)H]}-$ 。

[0045] 术语“嵌段共聚物”是具有至少一种第一种单体的均聚物链和至少一种第二种单体的另外的均聚物链的聚合物。所述嵌段共聚物的示例性结构包括分枝的、星状、二嵌段、

三嵌段和环状,其中环状结构是优选的。

[0046] 术语“均聚物”指从单一单体形成的聚合物,例如由乙烯均聚合形成的聚乙烯。

[0047] 术语“防腐有效量”指能有效产生保护本文描述的溶液免受微生物污染的预期效果的抗微生物剂的量,优选为当单独或与一种或多种另外的抗微生物剂联合使用时,足以满足美国药典(“USP”)的防腐有效性要求的量。

[0048] 术语“消毒有效量”指能有效地通过实质上减少存在于镜片上的活微生物数目产生使隐形眼镜消毒的预期效果的抗微生物剂的量,优选为当单独或与一种或多种另外的抗微生物剂联合使用时足以产生上述效果的量。

[0049] 术语“清洁有效量”指有助于从用包含组合物的清洁剂接触的隐形眼镜除去、并且优选有效的除去残余物或沉积物的清洁剂的量。

[0050] 术语“可眼用的介质”指具有与眼组织生理相容的物理性质(例如 pH 和 / 或重量摩尔渗透压浓度)的药物组合物。

[0051] 本文使用的嵌段共聚物包括包含亲水性和疏水性片段的化合物,应用公知的阴离子聚合技术,片段可以被改变来控制嵌段共聚物的 HLB(亲水亲油平衡值)、分子量和其它性质。更具体而言,本发明的嵌段共聚物是包含聚(氧乙烯)嵌段作为亲水部分和聚(氧丁烯)嵌段作为疏水部分的那些。这些嵌段共聚物可以是 PEO-PBO 表示的二嵌段共聚物的形式, PEO-PBO-PEO 或 PBO-PEO-PBO 表示的三嵌段共聚物的形式,或其它嵌段类型的结构。除非有明确相反的说明,否则本文中所有关于“PEO-PBO 嵌段共聚物”的引用包括所有前述形式。这些共聚物也可以以各自重复基团的近似值或平均值的方式来描述。例如, $(EO)_{20}(BO)_5$, 其中氧基亚乙基基团的平均值是 20, 氧基亚丁基基团的平均值是 5。

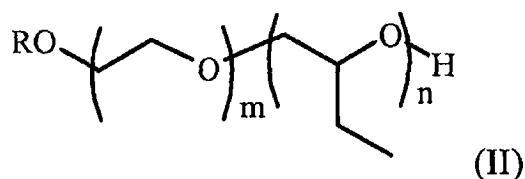
[0052] 本发明的优选聚合物是具有下述通式的二嵌段共聚物:

[0053] $(EO)_m(BO)_n$ (I)

[0054] 其中 m 是平均值为 10-1000 的整数, n 是平均值为 5-1000 的整数。

[0055] 具有下述通式的 PEO-PBO 二嵌段共聚物是特别优选的:

[0056]



[0057] 其中 R 选自氢、甲基、乙基、丙基和丁基; m 是平均值为 10-1000 的整数; n 是平均值为 5-1000 的整数。

[0058] 最优选的是式 (II) 的共聚物, 其中 R 是甲基; m 具有 45 的平均值; 且 n 具有 10 的平均值。

[0059] 本发明使用的 PEO-PBO 嵌段共聚物具有在 1000- 约 100000 道尔顿范围的分子量; 且更优选在 1000- 约 15000 道尔顿范围内。

[0060] 维持合适的亲水亲油平衡值 (HLB) 赋予了本发明 PEO-PBO 嵌段共聚物组合物特定的性质。例如, 用于本发明组合物的嵌段共聚物的 HLB 与本发明组合物的溶解度、表面润湿性、界面的表面活性性质直接相关。

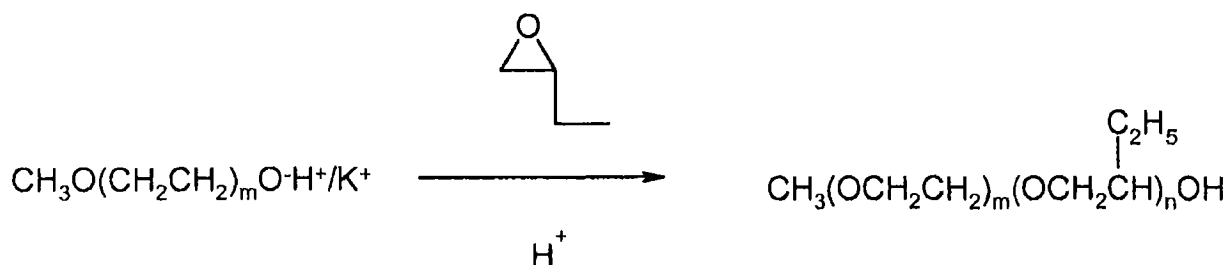
[0061] 式 (I) 嵌段共聚物的 BO 部分是疏水性的, 并且是影响本文描述的组合物的润湿性

质的主要原因。该聚合物的 E0 部分为组合物提供了亲水性,但是更重要的是,正是共聚物的该部分决定了共聚物的水溶性。尽管在本发明组合物中可以使用增溶剂,在此情况下 E0 对 B0 片段的比率在一定程度上是不太至关重要的,但是优选使用不需要增溶剂的共聚物,因为这些增溶化合物会干扰或改变 HLB,其反过来会不利地影响组合物的润湿性质,导致眼刺激或产生其它令人担忧的情况。因此,优选的式 (I) 共聚物是其中 E0 比 B0 占优势的那些。即在上述式 (I) 和式 (II) 中可变的“m”值优选大于可变的“n”值。PEO-PBO 嵌段共聚物将优选具有约 2 : 1-约 10 : 1 的 E0 比 B0 片段的比率,最优选的比率为约 3 : 1-约 6 : 1。

[0062] 前述 PEO-PBO 共聚物可以通过应用或调整文献中描述的已知方法来制备,例如,描述于 Nace, V. M. J. Am. Oil Chem. Soc. 1996, 73, 1; Yang, Z. ; Pickard, S. ; Deng, N. -J. ; Barlow, R. J. ; Attwood, D. ; Booth, C. Macromolecules 1994, 27, 2371; Yang, Y. -W. ; Deng, N. -J. ; Yu, G. -E. ; Zhou, Z. -K. ; Attwood, D. ; Booth, C. Langmuir 1995, 11, 4703; Yu, G. -E. ; Yang, Y. -W. ; Yang, Z. ; Attwood, D. ; Booth, C; Nace, V. M. Langmuir 1996, 12, 3404; Ch aibundit, C; Mai, S. -M. ; Heatley, F. ; Booth, C. Langmuir 2000, 16, 9645; Bedells, A. D. ; Arafteh, R. M. ; Yang, Z. ; Attwood, D. ; Heatley, F. ; Pedget, J. C; Price, C; Booth, C. J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1993, 89, 1235; 和 Kellarakis, A. ; Havredaki, V. ; Yu, G. -E. ; Derici, L. ; Booth, C. Macromolecules 1998, 31, 944, 上述每篇文献的全部内容都在此引入本说明书作为参考。前述 PEO-PBO 嵌段共聚物也可以通过应用或调整在美国专利 2, 828, 345 (Spriggs) 和 2, 174, 761 (Schuette 等) 中描述的已知方法来制备, 上述每篇专利的全部内容都在此引入本说明书作为参考。

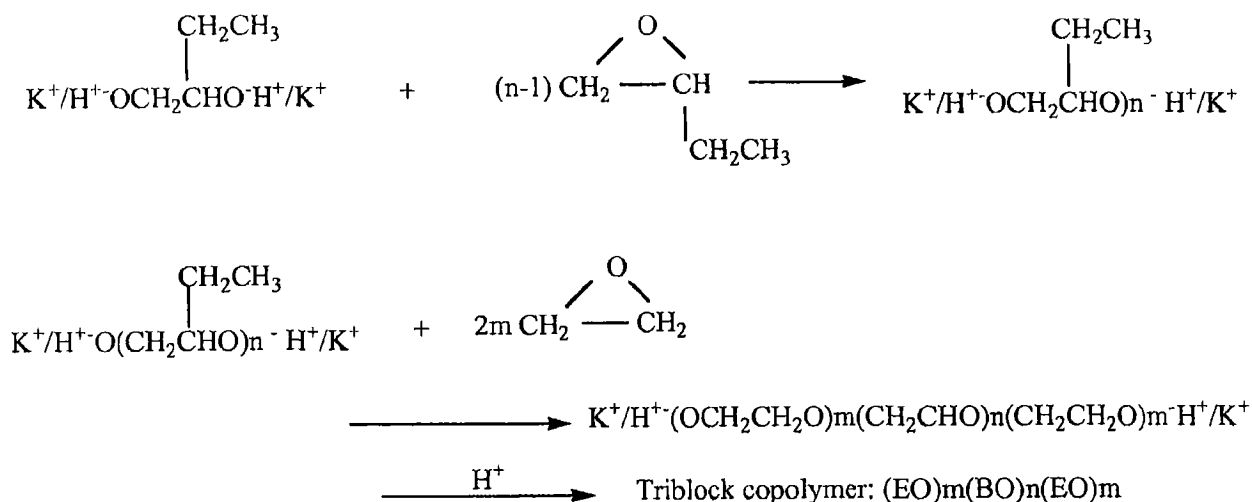
[0063] 上述 PEO-PBO 嵌段共聚物可以应用完全确定的聚乙二醇 (PEG) 聚合物通过向所述 PEG 聚合物的伯羟基基团受控地加入氧基亚丁基来合成。例如, PEO-PBO 二嵌段共聚物 (EO)₄₅(BO)₁₀ 可以按照下述反应流程来制备:

[0064]



[0065] 也可以利用本领域技术人员容易获得的和公知的技术和方法制备嵌段化学结构的其它变体。例如,下述反应过程可以用于制备 $(EO)_m(BO)_n(EO)_m$ 形式的三嵌段共聚物:

[0066]



[0067] 上述嵌段共聚物和它们的变体可以用于互相组合,或与其它类型的聚合物组合。例如,当合适时,PEO-PBO 嵌段共聚物和它们的变体可以用于与非离子表面活性剂(例如泊洛沙姆和泊洛沙胺嵌段共聚物,例如可购自 BASF 的商标为 Tetronic®的表面活性剂)组合来提供另外的或协同的效果。在优选的实施方案中,本发明的 PEO-PBO 嵌段共聚物被用于与泊洛沙胺嵌段共聚物组合。PEO-PBO 嵌段共聚物也可以用特定末端基团官能化,用于特定表面反应来将聚合物共价地结合至表面或制备新的聚合物质。可以用于本发明的 PEO-PBO 嵌段共聚物不限定结构或分子量,只要该嵌段共聚物在本文描述的那些量级的浓度能溶于水性溶液并且对眼组织无毒即可。

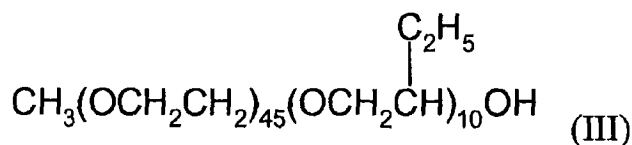
[0068] 本发明组合物中所需的 PEO-PBO 嵌段共聚物的量将随着所选的特定嵌段共聚物和应用嵌段共聚物的目的或功能（例如，隐形眼镜的清洁、隐形眼镜的润湿和 / 或抑制脂质或其它生物分子的摄取）以及其它变量例如组合物中其它成分的本质和物理性质而变化。给定组合物中特定共聚物的理想浓度的确定可以通过常规实验进行。本文中，这些浓度通过 PEO-PBO 嵌段共聚物所执行的功能来表示，例如“清洁有效量”、“有效提高润湿性的量”、“抑制生物分子摄取有效量”等等。

[0069] 包含在本发明组合物中的 PEO-PBO 嵌段共聚物的总量通常在 0.001-约 1 重量/体积百分比 (“w/v%”) 范围内, 优选约 0.05-0.5w/v%, 更优选 0.1-0.2w/v%。

[0070] 本发明的嵌段共聚物也可以与通常用于处理隐形眼镜的产品的其它成分组合,例如流变改性剂、酶、抗微生物剂、表面活性剂、螯合剂、缓冲剂或它们的组合。

[0071] 该组合物也可以包含一种或多种聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)嵌段共聚物例如泊洛沙姆或泊洛沙胺共聚物(例如泊洛沙胺 1304,其能够以商品名“**Tetronic®** 1304”购得)。泊洛沙姆,商品名为 Pluronic™,是由位于侧面的两个聚(氧乙烯)的亲水链、中央的聚(氧丙烯)的疏水链构成的非离子嵌段共聚物。泊洛沙胺(poloxamine),商品名为 Tetronic™,是包含与中央亚乙基二胺部分的氮原子结合的四个聚环氧乙烷(PEO)-聚环氧丙烷(PP0)链的四官能嵌段共聚物。本发明特别优选的实施方案是包含下式的嵌段共聚物和泊洛沙胺 1304 的组合物。

[0072]



[0073] 一种或多种上面描述的聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)嵌段共聚物可以以有效促进隐形眼镜的润湿和/或清洁的量包含在本发明组合物中,其在本文中被称作“有效量”。该量通常在0.001-约1重量/体积百分比(“w/v%”),优选约0.05-0.5w/v%,更优选0.1-0.2w/v%。

[0074] 本发明组合物可以包含一种或多种可眼用的抗微生物剂,其量为能有效保护溶液免受溶液中微生物污染的量,或者其量为通过实质性减少镜片上存在的活微生物数目有效消毒隐形眼镜的量。所需用来保护眼用组合物免受微生物污染或消毒隐形眼镜的抗微生物活性的水平是本领域技术人员公知的,基于个人经验和官方公布的标准,例如那些在美国药典(“USP”)中有关防腐效力的内容和EN ISO 14729:2001中有关隐形眼镜消毒的内容以及类似出版物的内容。

[0075] 本发明不限制可使用的抗微生物剂的类型。优选的杀微生物剂包括:烷基酰胺基胺类、聚六亚甲基双胍聚合物(“PHMB”)、聚季铵盐-1和氨基双胍类,例如美国专利6,664,294描述的那些。最优的抗微生物系统是聚季铵盐-1和聚季铵盐-1与肉豆蔻酰胺丙基二甲胺(“MAPDA”)的组合。

[0076] 酰胺基胺类和氨基醇类也可以被用于提高本文描述的组合物抗微生物活性。优选的酰胺基胺是MAPDA和描述于美国专利5,631,005(Dassanayake等)中的相关的化合物。优选的氨基醇是2-氨基-2-甲基-1-丙醇(“AMP”)和描述于美国专利6,319,464的其它氨基醇类。'005和'464专利的全部内容在此被引入本说明书作为参考。

[0077] 适于处理隐形眼镜的本发明组合物可以包括加强镜片的清洁或消毒的物质。所述物质可以包括多羧酸酯类,例如柠檬酸酯,如美国专利5,370,744和5,037,647所述,它们的全部内容在此引入本说明书作为参考。

[0078] 所述组合物必须是无菌、含水和生理可相容的。该组合物通常具有6.0-约9.0范围的pH值,优选范围为6.5-8.0。尽管氢氧化钠可以被用于增加制剂的pH值,但也可以使用其它碱例如三乙醇胺、2-氨基-1-丁醇、2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)和三(羟甲基)氨基甲烷。

[0079] 多种缓冲剂可以被用于本发明组合物中,例如硼酸钠、硼酸、柠檬酸钠、柠檬酸、碳酸氢钠、磷酸盐缓冲剂和它们的组合。硼酸盐和多元醇系统也可以被用于提供缓冲、增加抗微生物活性、或同时提供缓冲和增加抗微生物活性、或者其它对本发明组合物有用的性质。可以使用的硼酸盐和多元醇系统包括描述于美国专利6,849,253;6,503,497;6,365,636;6,143,799;5,811,466;5,505,953;和5,342,620的那些,它们的全部内容在此被引入本说明书作为参考。

[0080] 本发明的眼用组合物通常被制成具有约200-约400毫渗透分子/千克水(“mOsm/kg”)的重量摩尔渗透压浓度和生理相容的pH值的无菌水性溶液。溶液的重量摩尔渗透压浓度可以通过常规物质调节,例如无机盐(例如NaCl)、有机盐(例如柠檬酸钠)、多元醇(例如丙二醇或山梨醇)或它们的组合。

[0081] 上述组合物可以按照本领域技术人员已知的方法用于处理隐形眼镜或其它装置。

更具体而言,首先将镜片从患者的眼中取出,然后将其浸泡在本发明的组合物中达足以获得预期效果(例如增加润湿性、清洁和/或预防杀微生物剂摄取)的时间。该浸泡通常通过将镜片浸泡在溶液中从数小时(例如大约两至四小时)至过夜(例如大约六至八小时)的时间段来完成。然后镜片将被冲洗并放置在眼睛中。在浸泡入所述组合物之前,镜片也优选被冲洗来促进清洁。然而,本发明组合物也可以被制成润湿滴眼液,将其直接滴至由人类患者佩戴着的隐形眼镜。该组合物也可以被用作隐形眼镜包装溶液,即从生产直至销售至隐形眼镜佩戴者的期间在其中贮存隐形眼镜的溶液。

[0082] 通过参考下述实施例本发明可以被更好的理解,提供这些实施例来进一步解释某些本发明的优选实施方案,并不应以任何方式解释为限制本发明的范围。在下述实施例中,本领域技术人员已知的各种方法可以被用于测量对于根据本发明的镜片的接触角。示例性方法包括但不限于停泡法或捕泡法。

[0083] 实施例 1

[0084] 对照镜片的接触角测量:无预先浸泡

[0085] 按本实施例 1 的描述,测量 pHEMA-MAA 镜片 (Acuvue2®) 和硅酮水凝胶镜片 (Acuvue Advance®, O₂ Optix® 和 Pure Vision®) 的接触角,它们都未经过在表面活性剂溶液中的预浸泡处理。接触角结果报告在下面表 1 中,下文中将被称作“对照镜片结果”。

[0086] 在测量接触角之前,将四个不同品牌的隐形眼镜(一个 pHEMA-MAA 镜片类型: Acuvue 2®;三个硅酮水凝胶镜片类型:Acuvue Advance®, O₂Optix® 和 Pure Vision®) 在 Unisol® 盐水溶液中浸泡过夜来除去包装溶液污染物。然后在室温,即 23°C ± 0.5, 按照如下描述的停泡法测量每个镜片的接触角。结果见下面表 1。

[0087] 停泡法

[0088] 使用基于来自 Future Digital Scientific 的接触角测量系统 (OCA 20) 的使用 SCA20 软件 (版本 2.1.5 Build16) 的摄像机。运用加速方法来评价经特定时间段的镜片表面润湿性。使 pHEMA-MAA 镜片相继经历润湿和暴露于空气的周期来模拟临床上在正常眨眼过程中隐形眼镜的湿润和干燥状况。一个“周期”指将镜片浸泡在盐水溶液中 5 分钟,然后将镜片暴露在空气中 1.5 分钟。在每个周期后 10 秒内测量水液滴在 pHEMA-MAA 表面的接触角。在所有测量中,测定了左接触角和右接触角,使用这些接触角的平均值。对于每个液体图像,进行三次独立的拟合测量,对相同的液滴图像提供接触角的三个平均值。确定这三个接触角的平均值,精确度在 ±3° 以内。在三个新的 pHEMA-MAA 镜片上重复该步骤来确证该方法的重现性。

[0089] 表 1

[0090]

周期数	各种类型镜片的接触角测量值 (°)			
	Acuvue 2®	Acuvue Advance®	O ₂ Optix®	Pure Vision®
0	69	103	30	90
1	83	105	32	94
2	102	109	40	95
3	95	107	44	95
4	101	108	51	96
5	101	103	50	95
6	94	102	56	93
7	109	106	60	96
8	112	106	57	93

[0091] 上述数据表明,当周期数目增加时,所有类型镜片的接触角增加。由 Acuvue 2 ®、Acuvue Advance ®和 Pure Vision ®观察到的高接触角表明,这些镜片是疏水性的并且对水时显示差的润湿性。

[0092] 实施例 2

[0093] 在表面活性剂溶液 A、B 和 C 中预浸泡后,由 pHEMA-MAA (Acuvue2 ®) 和硅酮水凝胶 (Acuvue Advance ®) 镜片摄取的 Tetronic ® 1304 和 (EO)₄₅-(BO)₁₄ 的量

[0094] 将所有隐形眼镜浸泡在 Unisol ® 盐水溶液中过夜来除去残留的包装溶液污染物。通过将如下面表 2 所示的每种制剂成分溶解在水中来制备表面活性剂溶液 A、B 和 C。从包装中直接取出每种类型一个镜片 (即一个 Acuvue 2 ®, 一个 Acuvue Advance ®) 放入干净的玻璃瓶中,并在 10ml 的每种表面活性剂溶液中预先浸泡 24 小时。然后从溶液中取出镜片并将其吸干。然后通过将镜片浸泡在 Unisol ® 盐水溶液 (10mL) 中来洗涤,将其从瓶中取出、拍干并储存在玻璃瓶中。然后应用 Ketelson 等, Colloids and Surfaces Biointerfaces, 第 40 卷, 第 1-9 页 (2005) 中报道的染色方法测量摄取浓度。用制剂 A 处理的 Acuvue Advance ® 硅酮水凝胶镜片中 Tetronic ® 1304 的摄取浓度低于检测限 (b. d. L)。其它结果显示在下面表 2 中。

[0095] 表 2

[0096] 隐形眼镜对 Tetronic ® 1304 和 (EO)₄₅-(BO)₁₄ 的摄取

[0097]

制剂成分	表面活性剂溶液 (%重量/%体积)		
	A	B	C
Polyquad®	0.0002	0.00025	0.00025
(EO) ₄₅ -(BO) ₁₄	-	0.04	0.09
Tetronic® 1304	0.1	-	-
山梨醇	1.0	1.0	1.0
EDTA	0.05	0.05	0.05
氯化钠	0.3	0.3	0.3
硼酸钠	0.6	0.6	0.6
丙二醇	1.0	1.0	1.0
纯净水	QS	QS	QS
pH值	8.0	8.0	8.0

[0098]

镜片类型	表面活性剂的摄取浓度 (µg/镜片)		
	A	B	C
Acuvue 2®	6.3	6.0	10.2
Acuvue Advance®	b.d.l	18.6	25.9

[0099] 上述数据表明,在 Acuvue 2 ®和 Acuvue Advance ®镜片中都测量到了显著水平的 Tetronic ® 1304 和 (EO)₄₅-(BO)₁₄。尤其是,发现 AcuvueAdvance ® (硅酮水凝胶) 镜片显著摄取 (EO)₄₅-(BO)₁₄,如由制剂 B 和 C 获得的结果所证明,然而用制剂 A 处理的 Acuvue Advance ®硅酮水凝胶镜片没有检测到对 Tetronic ® 1304 的摄取。

[0100] 实施例 3

[0101] 在 0.1% 的 (EO)₄₅-(BO)₁₄ 溶液 (在 Unisol ®中) 中预先浸泡后, Acuvue2 ® (pHEMA-MAA) 和各种硅酮水凝胶镜片的接触角测量将所有隐形眼镜浸泡在 Unisol ®盐水溶液中过夜来除去残留的包装溶液污染物。然后将镜片在 0.1% 的 (EO)₄₅-(BO)₁₄ 溶液 (在 Unisol ®中) 中预浸泡 24 小时。然后按照实施例 1 上述停泡法,在室温,即 23°C ±0.5, 测量每个镜片的接触角。

[0102] 表 3

[0103]

周期数目	各种类型镜片的接触角测量值 (^o)			
	Acuvue 2 [®]	Acuvue Advance [®]	O ₂ Optix [®]	Pure Vision [®]
0	0	0	0	0
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	34	0
4	12	0	40	0
5	50	0	44	0
6	40	0	45	0
7	33	0	46	0
8	75	0	39	0

[0104] 上述数据表明,相对于对照镜片(见上述实施例1),所有类型镜片的接触角降低。镜片在在Unisol[®]盐水中的0.1% (EO)₄₅-(BO)₁₄中的预浸泡降低了接触角,表明与所有类型镜片最初的表面性质相比,它们的表面更易被水润湿。

[0105] 实施例4

[0106] 在包含0.1% (EO)₄₅-(BO)₁₄和0.1% Tetronic[®] 1304的二元表面活性剂溶液(在Unisol[®]中)中预浸泡后,Acuvue 2[®] (pHEMA-MAA)和各种硅酮水凝胶镜片的接触角测量

[0107] 将所有隐形眼镜浸泡在Unisol[®]盐水溶液中过夜来除去残留的包装溶液污染物。然后将镜片在包含0.1% (EO)₄₅-(BO)₁₄和0.1% Tetronic[®] 1304的二元表面活性剂溶液(在Unisol[®]盐水中)中预浸泡24小时。然后按照实施例1中所述停泡法,在室温,即23℃ ±0.5,测量每个镜片的接触角。

[0108] 表4

[0109]

周期数目	各种类型镜片的接触角测量值 (°)			
	Acuvue 2®	Acuvue Advance®	O ₂ Optix®	Pure Vision®
0	0	0	0	0
1	0	0	0	0
2	0	0	16	0
3	0	0	14	0
4	0	0	26	0
5	0	0	30	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	14	0

[0110] 上述数据表明,与对照镜片相比(见实施例1),所有类型镜片的接触角降低。镜片在包含 (EO)₄₅-(BO)₁₄ 和 0.1% Tetronic ® 1304 的二元溶液中的预浸泡导致所有类型镜片的接触角的显著降低,从而改善了镜片的润湿性。

[0111] 实施例 5

[0112] 在表面活性剂溶液 A、B、C 和 D 中预浸泡后,由 pHEMA-MAA (Acuvue2 ®) 和硅酮水凝胶 (Acuvue Advance ®、O₂ Optix ® 和 Pure Vision ®) 镜片摄取的 Tetronic ® 1304、Tetronic ® 1107、(EO)₄₅-(BO)₁₄ 和 (EO)₂₀-(BO)₅ 的量将每种类型三个镜片浸泡在 Unisol ® 盐水溶液中过夜来除去残留的包装溶液污染物。通过将下面表 5 显示的每种制剂成分溶解在 Unisol ® 盐水溶液中来制备表面活性剂溶液 A、B、C 和 D。从包装中直接取出每种类型(即 Acuvue 2 ®、Acuvue Advance ®、O₂ Optix ® 和 Pure Vision ®) 的三个镜片放入干净的玻璃瓶中,并在 10ml 的每种表面活性剂溶液中预先浸泡。然后从溶液中取出镜片并将其吸干。然后通过将镜片浸泡在 Unisol ® 盐水溶液 (10mL) 中来洗涤,将其从瓶中移去、拍干并储存在玻璃瓶中(每瓶 3 个镜片)。然后应用上述实施例 2 中确定的染色方法测定摄取浓度。报告的摄取浓度是每种材质类型的 3 个镜片的平均值。摄取结果(表 5)显示,与含有聚(氧丙烯)作为疏水嵌段的 Tetronic 嵌段共聚物相比,应用 (EO)₄₅-(BO)₁₄ 时,硅酮水凝胶镜片的摄取显著增加。

[0113] 表 5

[0114]

表面活性剂	表面活性剂溶液 (%重量/%体积)			
	A	B	C	D
Tetronic® 1304	0.1	-	-	-
Tetronic® 1107	-	0.1	-	-
(EO) ₄₅ -(BO) ₁₄	-	-	0.1	-
(EO) ₂₀ (BO) ₅	-	-	-	0.1
Unisol®	QS	QS	QS	QS

[0115]

镜片类型	表面活性剂的摄取浓度 (µg/镜片)			
	A	B	C	D
Acuvue Advance	9	16	36	9
O ₂ Optix	3	2	2	3
Pure Vision	2	3	16	8
Acuvue 2	10	5	6	11

[0116] 上述数据表明,在应用 (EO)₄₅-(BO)₁₄ 时,大多数疏水性硅酮水凝胶镜片 (Pure Vision ®和 Acuvue Advance ®) 的摄取显著增加。这些结果表明了 PEO-PBO 嵌段共聚物与疏水性表面强烈反应的能力。认为硅酮水凝胶镜片的润湿性的改善 (见实施例 3 和 4) 反映在 PEO-PBO 嵌段共聚物在镜片材料表面的存在。

[0117] 实施例 6

[0118] 在包含 0.1% (EO)₄₅-(BO)₁₄ 和 0.05% Tetronic ® 1304 的二元表面活性剂溶液 (在 Unisol ®中) 中预浸泡后, Acuvue 2 ® (pHEMA-MAA) 和 Acuvue Advance ®的接触角测量

[0119] 将所有隐形眼镜浸泡在 Unisol ®盐水溶液中过夜来除去残留的包装溶液污染。然后将镜片在包含 0.05% Tetronic ® 1304 (制剂 A); 或 0.1% (EO)₄₅-(BO)₁₄ 和 0.05% Tetronic ® 1304 (制剂 B) 的表面活性剂溶液中预浸泡 24 小时。然后按照实施例 1 所述停泡法,在室温,即 23℃ ±0.5,测量每个镜片的接触角。

[0120] 表 6

[0121]

制剂成分	表面活性剂溶液 (%重量 / %体积)	
	A	B
Polyquad®	0.001	0.001
ALDOX®	0.0005	0.0005
(EO) ₄₅ -(BO) ₁₀	-	0.1
Tetronic® 1304	0.05	0.05
山梨醇	1.2	1.2
EDTA	0.05	0.05
硼酸	0.6	0.6
柠檬酸钠	0.65	0.65
氯化钠	0.1	0.1
EDTA	0.05	0.05
AMP-95	0.45	0.45
纯净水	QS	QS
pH值	7.8	7.8

[0122]

周期数目	各种类型镜片的接触角测量 (°)			
	Acuvue 2®		Acuvue Advance®	
	制剂 A	制剂 B	制剂 A	制剂 B
0	0	0	0	0
1	0	0	0	0
2	0	0	76	0
3	0	0	76	0
4	0	0	76	0
5	0	0	47	0
6	0	0	93	0
7	0	0	82	0
8	0	0	88	0

[0123] 上述数据表明,相对于对照镜片,对制剂 A 和 B 而言, Acuvue2 类型镜片的接触角都降低。然而, Acuvue Advance 镜片在包含 0.05% Tetronic ® 1304 (制剂 A) 中的预浸泡显示相对升高的接触角。相对而言,在包含 0.1% (EO)₄₅-(BO)₁₄ 和 0.05% Tetronic ® 1304 的二元溶液 (制剂 B) 中浸泡的 Acuvue Advance 镜片的接触角显著降低,从而改善了

镜片的润湿性。