[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
G02C 7/04
A61L 12/14

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94104083.6

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1099605C

[22] 申请日 1994.3.2 [21] 申请号 94104083.6
[30] 优先权
[32] 1993. 3. 2 [33] US [31] 25018
[71] 专利权人 庄臣及庄臣视力产品有限公司
地址 美国佛罗里达州
[72] 发明人 D·G·范德兰
S·K·布朗 一施克罗波特
C·L·舒尔茨
审查员 方慧聪

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 魏金玺

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 具有抗毒剂的眼镜片

[57] 摘要

本发明公开了一种置于眼睛前表面的眼镜片。该镜片中浸渍有或其表面上涂覆着一种多元脂族醇和脂肪酸的酯，在该酯的醇基至少具有一个羟基。该酯存在的量在该镜片暴露于毒素时能有效地防止或减少那些细菌毒素的释放。 该镜片特别适于柔软的水凝胶接触式镜片，并能有利于消灭，减少或防止角膜炎。 细菌性角膜炎是一种眼角膜的炎症，它可能发生在长时间地戴镜片的期间，并可能导致角膜溃疡。

ISSN1008-4274

1.一种置于眼睛前表面的眼镜片，所述镜片中浸有或在其表面涂覆有一种多元醇和脂族酸的酯，所述酯的含量占镜片重量的0.05-5%，所述酯选自下组：

a)一种多元脂族酸和一种含有8—18个碳原子的脂族酸的单酯，其中所述单酯具有至少一个连接在它的脂族醇基上的羟基；

b)一种多元脂族醇和一种含有8—18个碳原子的脂肪酸的双酯，其中所述双酯具有至少一个连接在它的脂族醇基上的羟基；和

c)所述单酯和双酯的混合物，其中所述多元醇含有1—4个碳原子。

2．权利要求1的镜片，其特征在于该镜片是一种接触式镜片或一种角膜绷带式镜片。

3．权利要求2的镜片，其特征在于该镜片是一种接触式镜片。

4．权利要求3的镜片，其特征在于该接触式镜片是一种柔软的水凝胶接触式镜片。

5．权利要求4的镜片，其特征在于该镜片是用所述酯浸渍过的。

6．权利要求1的镜片，其特征在于所述酯的含量为0.5—1.0%重量。

7．权利要求6的镜片，其特征在于所述脂肪酸

是月桂酸。

8．权利要求 7 的镜片，其特征在于所述多元醇是甘油。

9．权利要求 8 的镜片，其特征在于所述酯是单月桂酸甘油酯。

10．权利要求 6 的镜片，其特征在于所述酯包括单月桂酸甘油酯和双月桂酸甘油酯的混合物。

11．权利要求 6 的镜片，其特征在于所述酯是单辛酸甘油酯。

12．权利要求 6 的镜片，其特征在于所述酯是癸酸甘油酯。

13．权利要求 6 的镜片，其特征在于所述酯包括单辛酸甘油酯和癸酸甘油酯的混合物。

14．权利要求 6 的镜片，其特征在于所述酯是单肉豆蔻酸甘油酯。

15．权利要求 6 的镜片，其特征在于所述酯是单棕榈酸甘油酯。

16．权利要求 6 的镜片，其特征在于所述酯是单硬脂酸甘油酯。

17．权利要求 6 的镜片，其特征在于所述酯是单油酸甘油酯。

18．权利要求 1 的镜片，其特征在于所述多元醇是二元醇或三元醇。

19．权利要求 1 的镜片，其特征在于所述多元醇是 1,2－乙二醇、甘油、1,3－丙二醇、1,4-丁二醇或 1,2,4－丁三醇。

具有抗毒剂的眼镜片

本发明涉及一种特别适于长时间戴用的具有改进性能的眼镜片。具体地讲它涉及一种含有能够防止或减少细菌毒素释放到眼睛中的化合物的眼镜片。

在过去的十年中眼镜片技术发生了惊人的变化，镜片技术的改进能使患者戴眼镜片的方式发生变化。由于技术的改进，眼镜片可以长时间地戴着，甚至在睡觉的时间。出现这种情况是由于这些镜片，特别是接触式镜片已经能更好地与精细的眼组织相容。因此患者的舒适感增加了，以至患者可以长时间戴镜片而没有明显的不适。与长时间戴用最有关的接触式眼镜片是一种柔软的水凝胶镜片，它是由用大量水溶胀的亲水性聚合物构成的。

不幸的是，使用长时间戴着的眼镜片不是不存在问题。例如，报导指出的角膜细菌感染。在角膜（上皮）的外表面有微小创伤时，细菌就可能进入并最终使角膜发生溃烂（溃疡性角膜炎），如果不妥善治疗，就会导致角膜产生威胁视力的损害。

人们一直在试图制造出能够排除一般的细菌感染的接触式镜片，但在设计能够防止或减少导致溃疡性角膜炎的毒素释放的镜片的工作中几乎没有取得什么成功。一般的方法一直是用一种广谱抗菌剂来浸渍镜片。Meslard 等人（Polym. Prepr. Am. Chem. Soc.，Div. Polym. Chem. 30 p. 488—489 (1989)）介

绍了一种把消炎痛（一种消炎药剂）可逆地化学固定在眼镜水凝胶上。该药水解分解，并从镜片释放到眼睛上。Schwartz 等人（Am. J. Ophthalmol.，109，701—704 页）介绍了使用胶原蛋白制造接触式眼镜，把两性霉素 B（一种抗真菌剂）释放到兔子的眼睛上。美国专利 4，931，279 描述了由一种离子交换树脂和一种如毛果芸香碱（一种抗青光药剂）之类的用于释放到眼睛上的药物制造的一种接触式眼镜片。最后，欧洲专利申请 219207 在更广泛的意义上描述了使用疏水性聚合物作为药物的供给体。这类疏水性聚合物可以用来制造眼镜片。

现有的用于减少或消除与长时间戴眼镜片有关的疾病的尝试都存在着明显的缺陷。尽管用广谱抗菌素可以防止不希望有的细菌，但它也可能杀死存在于眼中泪液里的正常生物群体。“好”细菌的消灭本身可能造成由于眼睛自身免疫防护系统损害，从而导致有害的副作用。除此之外，眼中细菌的大量破坏可能引起不利的反应，这是由于细菌尸体释放出毒素所致。

美国专利 4，485，029 披露了另一种防止角膜炎有害影响的方法。这个专利描述了使用一种单月桂酸甘油酯的水溶液作为接触式眼镜片的清洗、消毒和保存体系。把镜片浸泡在这种溶液中可比用其它可能的方法使镜片保存更长的时间，但当在戴镜者的眼睛暴露于细菌毒素时，这种技术并不能防止或减少细菌毒素的释放。这是由于偶然地吸收到镜片内或镜片上的单月桂酸甘油酯的量不足以防止或减少细菌毒素的释放。

从现有技术的不足来看，希望制造出一种眼镜片，当其暴露于细菌时它可以防止或减少细菌毒素的产生。此外，更为希望的是是否能制造出一种具有消灭与细菌性角膜炎有关的溃疡性毒素的特殊活性的镜片。

本发明是一种置于眼睛前表面的眼镜片。该镜片中浸渍进，或其表面涂覆着一种多元脂族醇和脂肪酸的酯。这种酯存在的量足以在镜片暴露于细菌毒素时防止或减少那些毒素的释放。这类酯可以从下述任一组中选择：

a) 一种多元脂族醇和含有 8 至 18 个碳原子的脂肪酸的单酯，且其中所述单酯具有至少一个与其脂族醇基相连的羟基；

b) 一种多元脂族醇和含有 8 至 18 个碳原子的脂肪酸的双酯，且其中所述双酯具有至少一个与其脂肪醇基相连的羟基，和

c) 所述单酯和双酯的混合物。

出乎意料地发现，当镜片暴露于戴镜者眼中的细菌毒素时，结合进上述酯的眼镜片显著地减少或防止了那些毒素的释放。而且，该脂肪酸酯在防止或减少那些可能与溃疡性角膜炎有关的细菌毒素的释放中是一种优越的选择。用这种方法，本发明的眼镜片可以防止这些毒素的有害影响，而对泪液中的正常生物群体没有实质上的影响，也没有来自广谱抗菌素的其它可能的副作用。

本发明的眼镜片可在患者戴眼镜的任何场合下使用，但它特别适于长时间戴用，甚至在睡觉时也可以保留在眼睛中。

现详细说明本发明，眼镜片可以是设计放置在眼睛前表面的任何镜片。优选的眼镜片是接触式镜片或角膜绷带式镜片(Corneal bandage lens)。更优选的镜片是接触式镜片，特别是柔软的水凝胶接触式镜片。该柔软水凝胶镜片是长时戴用最常用的镜片。

优选的水凝胶接触镜片是一种合成聚合物镜片。最好制造

镜片的聚合物是由来自丙烯酸或异丁烯酸的羟基酯类的单体聚合而成的。优选的单体是羟乙基异丁烯酸酯（HEMA）。最好是在制造聚合物镜片的单体组合物中加入一种交联剂，以便提高镜片的机械强度及从而提高其加工特性。可用的交联剂是多官能单体，例如乙二醇二异丁烯酸酯(EGDMA)。

镜片可以由聚合物镜片毛坯车削制造，或可以在有或没有惰性稀释剂存在下在一个制成镜片形状的模具中聚合而成。在两种情况下，该水凝胶镜片都需要在水中泡胀，使其组成至少含 30%（重量）的水。

用于浸渍眼镜片的，或涂覆其表面的酯是一种单酯或双酯，其中在多元脂族醇与脂肪酸反应时至少有一个未反应的羟基。

脂肪酸最好是具有 8 至 18 个碳原子。上述单酯和双酯的脂肪酸部分可以是由辛酸，癸酸，月桂酸，肉豆蔻酸，棕榈酸和硬脂酸衍生，它们是链长分别为 C_8，C_{10}，C_{12}，C_{14}，C_{16}和 C_{18}的饱和脂肪酸。上述单酯和双酯的脂肪酸部分也可以由碳链长同样在 C_8 至 C_{18}的不饱和脂肪酸衍生，这种不饱和脂肪酸的一个例子是油酸。本发明中使用的优选的脂肪酸是月桂酸，它是一种化学式为 $C_{11}H_{23}COOH$ 的饱和脂肪酸。

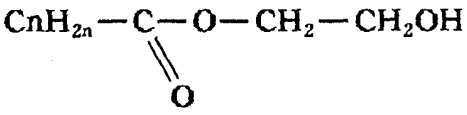
如在本说明书和附属权利要求书中所用的“脂族的”一词具有通常用于有机化学中的意义，即“脂族的”是指特征在于碳原子组成是直链或支链排列的有机化合物。

如在本说明书和附属权利要求书中所用的“多羟基的”一词是指一种化学化合物中至少存在两个羟基(OH)。因此一个多元脂族醇是一种至少有两个羟基的脂族醇，且其中的碳链或是直链的，或是支链的。

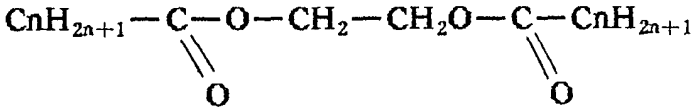
适合形成用于本发明的单酯和/或双酯的多元醇是 1，2—

乙二醇；1，2，3—丙三醇（甘油）；1，3—丙二醇；1，4—丁二醇；1，2，4—丁三醇和其它类似物。较好的适合形成用于本发明的单酯和双酯的多元脂族醇是1，2，3—丙三醇（通常称甘油），其化学式为 $HOCH_2CH(OH)CH_2OH$。

在本发明中特别有用的酯在其脂族醇基连有至少一个羟基。这样当然1，2—乙二醇和一种上述脂肪酸的单酯可以用于本发明，因为所述的酯的通式为：



在其由脂族醇1，2—乙二醇衍生酯的那部分中具有至少一个羟基（即在上面所示的结构式的最右端有一个羟基）。另一方面，当然1，2—乙二醇和上述脂肪酸的双酯是不适合用于本发明的，因为该酯的通式为：



在其由1，2—乙二醇衍生酯的那部分中不具有至少一个羟基。这些双酯和在其醇基上不具有一个羟基的其他酯类被发现不具有所要求的优点或抗菌活性。

在本发明中希望使用甘油和一种选定脂肪酸的单酯，因为这种酯具有同时连接在由甘油衍生部分的两个羟基。甘油和一种选定的脂肪酸的双酯也可以使用，因为该酯具有同时连接在

由脂族醇甘油衍生部分的一个羟基。实际上，单月桂酸甘油酯和二月桂酸甘油酯的混合物可以用于本发明。

优选的用于本发明的酯是单月桂酸甘油酯（GML）、二月桂酸甘油酯及其混合物。

特别优选的是 Henkel 公司制造的，以商品名“Monomuls 90 L-12”销售的单月桂酸甘油酯。这种化合物含有大约 96%（重量）的单月桂酸甘油酯。单月桂酸甘油酯是由 FDA 登记的一般认为是安全（Generally Recognized As Safe (GRAS)）的用作食品乳化剂的化合物。

根据本发明其它可用的优选的酯包括 C_3 链烷醇的单月桂酸酯衍生物，例如：2—羟基—1—丙基月桂酸酯和 3—羟基—1—丙基月桂酸酯。C_3 链烷醇的二月桂酸酯衍生物，例如甘油—1，3—二月桂酸酯，甘油—1，2—二月桂酸酯也被预期减少细菌毒素产生的量。1，2—亚乙基二醇衍生物，例如单月桂酸乙二醇酯，以及聚乙二醇月桂酸酯，如二甘醇一月桂酸酯和三甘醇一月桂酸酯也被认为具有活性。某些聚合物也被认为具有减毒活性，例如，聚—乙二醇（200MW）一月桂酸酯、聚乙二醇（400MW）一月桂酸酯、聚乙二醇（1000MW）一月桂酸酯，以及聚丙二醇月桂酸酯，如聚丙二醇一月桂酸酯。

其它被认为对本发明眼镜片具有抗细菌毒素活性的脂肪酸酯是：单辛酸甘油酯、癸酸甘油酯、单辛酸甘油酯和癸酸甘油酯的混合物，单肉豆蔻酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯和单油酸甘油酯。

可以用通常的方法以脂肪酸酯浸渍镜片。例如可以在泡胀镜片和溶解酯的溶剂中浸泡镜片。较好的溶剂是挥发性的短链醇溶液，例如乙醇。该溶液最好是酯的浓度在约 0.1—10%（重

量）范围内，但更好是约 1%（重量）的稀水溶液。使镜片在醇的水溶液中停留足够的时间，为使酯和溶剂渗入和泡胀镜片，随后使镜片平衡。这段时间一般在 2 至 3 小时范围内。此后把镜片从溶液中取出，简单地让镜片在空气中干燥以除去溶剂。

作为选择，可以把镜片在熔融酯在水或缓冲盐水中的悬浮液中搅拌至少数分钟来浸渍镜片。

也可以用脂肪酸酯涂覆镜片的表面。当镜片是一种硬质镜片或一种软质疏水性镜片时，这种方法可能是最好的了。这些镜外表面的涂覆可以用通常的方法来完成，例如用喷雾，浸涂或用辊子涂覆。

能够有效地防止或减少细菌毒素产生的脂肪酸酯的量是取决于多种因素，例如对抗某种特定的毒素和现存感染的程度，如果有的话。根据实验可以容易地测得这种量。在大多数情况下，以及特别是当需要防止或减少可能引起溃疡和与角膜炎有关的伤疤的细菌毒素的产生时，浸入镜片或在其表面涂覆的酯的量应在镜片重量的约 0.05%至约 5.0%的范围之间。如果酯的量少于约 0.05%（重量），那么就不会有所希望的防止或减少产生的细菌毒素的效果。如果酯的量大于约 5.0%（重量），那么脂肪酸酯可能会干扰镜片的光学特性，或酯在眼睛中或其包装中产生不希望有的结晶。最好，脂肪酸酯的量为约 0.5—1.0%（重量）。

本技术领域的技术人员可以容易地理解在本发明的范围内有许多另外的实施例。以下的实施例只是试图用以说明本发明的优选的实施例。而不是试图用来代表附属权利要求书范围内的全部实施例。

实施例

样品的制备

把 105 Acuvue [R] 接触式镜片置于 1.0 克的单月桂酸甘油酯（GML）在 100 克的试剂级乙醇的溶液中。浸泡 16 小时后用拭子把镜片取出并放在一个硅橡胶片上，空气干燥 6 小时。把对比镜片在没有 GML 的试剂级乙醇中浸泡并用同样的方法干燥。在异丙醇（IPA）中浸泡并干燥 ACUVUE 镜片，制备另一组对比镜片。

实施例 1

在装有 1.0ml 富含 Brain Heart Infusion 肉汤（BHI）的无菌蛋白质的无菌处理的离心试管中有一个未处理过的接触式镜片，或是一个用 GML 处理过的镜片，或是根本没有镜片（对比）。产生 TSST—1 的 S. aureus（FRI—1169）的 24 小时培养在 BHI 肉汤中以固定条件在 37℃下进行，在此时在每个小穴中加入 10^8CFU 接种体。以固定条件在 37℃下对试管接种。24 小时后分析试管中细胞的生存能力和毒素的产量。TSST—1 的浓度用 Resiser 等人在 Applied and Environmental Microbiology，1982。12，pp. 1349—1355 中报导的酶标记免疫 25624（ELISA）方法测定，有存活能力细胞数量用通常的倾倒平板技术测定。

试验的结果列于表 1。数据表明在接触式镜片内含的 GML 有效地使 TSST—1 形成减少 99%。

表 1

GML 接触式镜片对 S. AUREUS
外毒素产量的影响

样 品	存活的 S. Aureus 细胞的浓度 (log_{10}CFU/ml)	TSST—1 的浓度 (ng/ml)	减 少 (%)
S. aureus 1169 (仅有接种体)	9.80	1, 750.93	—
对比镜片	9.80	4, 044.63	—
IPA 镜片	9.72	954.83	—
GML 镜片	8.71	<10	99

实施例 2

在装有 1.0ml 的无菌 BHI 肉汤的无菌处理的离心试管中一式四份地有放在培养基中的接触式镜片（未处理过的或是用 GML 处理过的）或是根本没有镜片（对比）。产生外毒素 A 的 S. aureus（FRI 100）以固定的浓度在 37℃接种在 BHI 肉汤中进行 24 小时培养，在这时把 10^8CFU 加入每个小穴。以固定的条件在 37℃下对试管进行接种。24 小时后分析试管中细胞的生存能力和外毒素的产量。肠毒素 A 的浓度用 ELISA 测定，而细胞的生存能力用常用的倾倒平板技术测定。

表 2 中的结果表明在含 GML 的接触式镜片存在时产生的肠毒素 A 减少 99%。

表 2

GML 接触式镜片对肠毒素

(ENT) A 产量的影响

样 品	存活的 S. Aureus 细胞的浓度 ($Log_{10}CUF/ml$)	产生的 ENT A 的浓度 (ng/ml)	减 少 (%)
FRI—100 接种体对比镜片 (对比)	9.77	1，647	—
	9.83	1，160	—
IPA 接触式镜片	9.84	1，488	—
GML 接触式镜片	7.91	19	99

n=4

实施例 3

在装有 1.0ml 的无菌 BHI 肉汤的无菌处理的离心试管中有放到培养基中的接触式镜片（未处理过的或用 GML 处理过的）或是根本没有镜片（对比）。产生肠毒素 B 的 S. aureus (MnHoch) 以固定条件在 37℃下在 BHI 肉汤中生长，进行 24 小时的培养，在此时对每个小穴加入 10^8CFU。以固定条件在 37℃下对试管进行接种。24 小时后分析试管中细胞的生存能力和外毒素产量。肠毒素 B 的浓度用 ELISA 测定，用常用的倾倒平板技术测定细胞的生存能力。

表 3 中的结果表明在含 GML 的接触式镜片存在时肠毒素 B 的产生减少 99%。

表 3

GML 接触式镜片对

肠毒素 B 产量的影响

样 品	存活的 S. aureus 细胞的浓度 ($Log_{10}CFU/ml$)	产生的 ENT B 的浓度 (ng/ml)	减 少 (%)
Mn Hoch 接种体	10.15	19，317	—
接触式镜片（对比）	10.06	15，601	—
IPA 接触式镜片	9.85	20，336	—
GML 接触式镜片	7.80	18	99

n＝4

实施例 4

在装有 1.0ml 的无菌 BHI 肉汤的无菌处理的离心试管中有放到培养基中的接触式镜片（未处理过的或是用 GML 处理过的）或根本没有镜片（对比），样品一式四份。产生肠毒素 C 的 S. aureus（Mn Don）以固定条件在 37℃下在 BHI 肉汤中生长，进行 24 小时培养。24 小时后分析试管中细胞的生存能力和肠毒素的产量。肠毒素 C 的浓度用 ELISA 测定，细胞的生存能力用常用的倾倒平板技术测定。

表 4 中的结果表明在含 GML 接触式镜片存在时，肠毒素 C 的产生减少 99%。

表 4

GML 接触式镜片对
肠毒素 C 产量的影响

样 品	存活的 S. aureus 细胞的浓度 ($Log_{10}CFU/ml$)	产生的 ENT C 的浓度 (ng/ml)	减 少 (%)
Mn Hoch 接种体	10.08	4，454	—
接触式镜片 (对比)	10.05	6，421	—
IPA 接触式镜片	10.07	7，630	—
GML 接触式镜片	7.31	15	99

n＝4