

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C11D 3/00

C11D 3/22

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94194740.8

[45] 授权公告日 2001 年 4 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1064706C

[22] 申请日 1994. 12. 28 [24] 颁证日 2000. 12. 22

[21] 申请号 94194740.8

[30] 优先权

[32] 1993. 12. 29 [33] US [31] 08/175,097

[86] 国际申请 PCT/US94/14962 1994. 12. 28

[87] 国际公布 WO95/18204 英 1995. 7. 6

[85] 进入国家阶段日期 1996. 6. 28

[73] 专利权人 博士伦有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 S·F·格勒明格 R·彭尼库齐

[56] 参考文献

EP462460 1991. 12. 27 C11D3/386

EP482525 1992. 4. 29 C11D3/22 17/00

审查员 刘俊香

[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 罗才希

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于接触镜片清洗和杀菌的糖类组合物
及使用方法

[57] 摘要

介绍一种接触镜片的清洗液,它包括一种糖类,这种糖类是一种单糖或二糖,它的醇类或部分水解的酯类,或它们的混合物。优选的糖类是山梨糖醇,葡萄糖,麦芽糖,蔗糖,半乳糖醇,葡聚糖,糊精,甘露糖醇,麦芽糖醇或甘露糖,为清洗接触镜片最好是用一种 0.001—10 重量%的水溶液。一种优选的用于清洗接触镜片的组合物包含以大约 0.1—11 重量%含量存在于一种水溶液中的山梨糖醇。介绍一种用所说的糖类清洗液清洗接触镜片的方法,并且为同时进行接触镜片的和清洗和杀菌,可将此方法和一种化学抗微生物剂或热杀菌方法结合起来。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种用于清洗接触镜片的组合物，包含糖类以及抗微生物剂、缓冲剂、螯合剂、多价螯合剂、肌肉张力调节剂、表面活性剂或它们的混合物，其中所述糖类是山梨糖醇、葡萄糖、麦芽糖、蔗糖、半乳糖醇、葡聚糖、糊精、麦芽糖醇、甘露糖醇、甘露糖或它们的混合物，其含量为 0.001-10 重量%；所说组合物的特征是从中排除了酶类。

2. 权利要求 1 的组合物，其中所说的缓冲剂是硼酸盐。

3. 权利要求 1 的组合物，其中所说的缓冲剂是磷酸盐。

4. 权利要求 1 的组合物，其中所说的糖类是以 0.1-10 重量% 存在于水溶液中的山梨糖醇。

5. 权利要求 1 的组合物，其中所说的组合物是粉末状的。

6. 权利要求 1 的组合物，其中所说的组合物是片剂状的。

7. 权利要求 1 的组合物，所说的组合物包含 0.00001-0.5 重量% 每单位体积的抗微生物剂。

8. 权利要求 7 的组合物，其中所说的抗微生物剂是一种季铵盐或聚合缩二胍。

9. 一种清洗有蛋白质污染物的接触镜片的方法，包括：

使所说接触镜片和一种组合物接触，所述组合物包含糖类以及抗微生物剂、缓冲剂、螯合剂、多价螯合剂、肌肉张力调节剂、表面活性剂或它们的混合物，其中所述糖类是山梨糖醇、葡萄糖、麦芽糖、蔗糖、半乳糖醇、葡聚糖、糊精、麦芽糖醇、甘露糖醇、甘露糖或它们的混合物，其含量为 0.001-10 重量%；其中所说组合物的特征是从中排除了酶类。

10. 权利要求 9 的方法，其中所说的清洗在至少 60℃ 的温度下

进行。

11. 权利要求 9 的方法，它还包括将所说镜片用杀菌手段处理以对该镜片进行清洗和杀菌，其中所说的组合物是含水组合物。

12. 权利要求 11 的方法，其中所说的杀菌手段包括将接触所说镜片的所述含水组合物的温度提高到超过 60℃。

13. 权利要求 12 的方法，其中所说糖类是山梨糖醇，并且所说温度为至少 60℃，维持至少 10 分钟。

14. 权利要求 12 的方法，其中所说山梨糖醇以所说溶液的至少 0.1 重量%的含量存在。

说明书

用于接触镜片清洗和杀菌的糖类 组合物及使用方法

发明背景

发明领域

本发明的领域是用糖类组合物清洗接触镜片。更具体地说本发明涉及组合物和使用方法，它们将使用某些糖类进行的清洗和接触镜片的热或化学杀菌过程结合起来。

有关技术的叙述

在正常戴用接触镜片的过程中，由蛋白质，油质，脂肪质和相关的有机物质组成的泪膜和碎屑有在镜片表面附着和聚集的倾向。作为日常保养程序的一部分，必须清洗接触镜片以除去这些沉积膜和碎屑。若不进行适当的清洗并除去沉积物，镜片的润湿性和光学质量会降低，分别造成戴用者不适和视觉清晰度降低。

另外接触镜片，特别是那些由亲水材料制成的镜片必须经常进行杀菌，以杀死在镜片表面聚集或生成的有害微生物。已经使用了许多接触镜片杀菌的方法，例如使镜片经受高温，氧化性化学物质或各种抗微生物剂的作用。

按常规接触镜片的清洗是用基于表面活性剂或酶类这两类通用型清洗剂中的一类或两类来完成的。表面活性清洗剂对于清除某些糖类和类酯衍生物是有效的，并且一般推荐为每日使用。但是这类清洗剂对于清除蛋白质物，例如眼泪的一种主要成分溶菌酶只略微有效。一般用由植物，动物或微生物得到的蛋白酶物来清除蛋白质沉积物。一般推荐每周一次在室温下用这类酶清洗剂来清洗镜片。

接触镜片的清洗和杀菌过程通常要求两个或更多的步骤。清洗一般要求在室温下浸泡在一种表面活性剂或酶的清洗液中足够长的周期，以便有效地清除沉积物。杀菌过程包括使镜片在室温下和一种包含抗微生物剂的溶液接触，或使在一种水溶液中的镜片在提高的温度下经过一段足够长的时间以完成杀菌。

那些正在开发中的接触镜片养护品试图简化镜片戴用者所用的镜片保养方法。如前所述，一种镜片保养方法通常包括许多互相结合的步骤；必须遵循这些步骤才能有效地进行清洗和杀菌。通常知道镜片戴用者经常不能遵循复杂的清洗和杀菌方法。由于过程中所用的许多化学药品以及污染的微生物对眼睛是有害的，相容性是一个重要的考虑。此外还有一个目标是在一步法的终点，将清洗和杀过菌的镜片保存在一种事实上是等渗的溶液中，溶液的性质使镜片可以不再经擦拭和漂洗以除去可能有害的物质，就直接放入眼中。理想中接触镜片的清洗和杀菌方法可以简化到单纯一步。但是由于所包括的竞争反应和通常使用的化学药品的性质，已经证明将清洗和杀菌结合在单纯一步中是难以实现的。

从接触镜片上清洗蛋白质沉积物主要已发展为使用酶类，它们能有效的清除粘附在镜片表面的这类污染物。由于在镜片清洗结束时酶类进入眼睛可能是不安全的，在戴用以前必须将其清除或使其失活。因为酶清洗剂事实上不对镜片进行杀菌，在此方法中必须有一个杀菌步骤。如前所述，杀菌步骤可以在本质上是化学法的或在提高温度下进行。

在化学杀菌完成时通常需要从镜片表面中和或漂洗掉残留的化学药品，才能安全地将镜片放入眼中。例如在 Huth 等的 U.S.Re 32,672 中接触镜片被放入一种含有一种酶和过氧化氢的

溶液中，同时进行清洗和杀菌。在清洗和杀菌循环完成时，在将镜片放入眼中以前必须将残余的过氧化氢分解或中和掉。在中和以后作为将清洗并杀过菌的镜片放入眼中之前的最后一步，往往建议采用一个擦拭和用一种等渗缓冲食盐溶液漂洗的步骤。

在 U.S. 5,096,607 中使镜片和一种含有能起杀菌作用剂量的抗微生物剂，例如一种聚合季铵盐或缩二胍，以及有效量的一种蛋白酶的水溶液体系接触，以便同时进行接触镜片的清洗和杀菌。该体系的渗透值被调整到使抗微生物剂的活性不被抑制。尽管镜片不需要一个单独的化学中和步骤，但在放入眼中以前必须用一种适合的等渗水溶液来漂洗，以便从中清除任何残留的酶。

另一种通常被接受的接触镜片在清洗后的杀菌技术采用一种热杀菌方法，它将镜片放入一种溶液中，并提高温度经过一个足够长的时间以实现杀菌。在 Qgunbiyi 等的 U.S. 4,614,549 中将镜片放入一种包含在大约室温下溶解在水中的一种蛋白酶的溶液中，然后将溶液和镜片加热到大约 60 - 100 °C 的温度下大约 60 分钟或短一些，同时完成清洗和杀菌。提高温度首先将酶活化以完成清洗。随着过程的进行，酶失去活性，而被清除的蛋白质变性形成一种悬浮的散粒状沉淀物。在放入眼中之前必须擦拭和漂洗镜片，以便从中清除任何沉淀的蛋白质。当然热杀菌技术要求一种特殊的电杀菌设备。

对于能允许采用简单清洗过程的新的清洗和杀菌组合物和方法有着持续的需求。配制一步法的清洗和杀菌体系，使得可以不预先漂洗或擦拭而直接将清洗和杀过菌的镜片放入眼中总是一个主要目标。

发明概述

现已令人意外地发现某些对用于人眼是安全的糖类清洗液能有效地清洗接触镜片上的蛋白质沉积物。优选的糖类是某些单糖或二糖，或这些糖化物的一种醇或一种部分水解的酯或它们的混合物。这些优选的糖类包括但不局限于以有效含量存在于水溶液中的山梨糖醇，葡萄糖，麦芽糖，蔗糖，半乳糖醇，葡聚糖，糊精，甘露糖醇，麦芽糖醇，甘露糖或它们的混合物。

本发明所说糖类在水溶液中的有效含量为大约 0.001-10 重量%。该溶液可包含缓冲化合物，例如硼酸盐或磷酸盐缓冲剂以调节 pH 值。一种优选的清洗用组合物包含在水溶液中以大约 0.1-1 重量%含量存在的山梨糖醇。

本发明还包括一种同时进行接触镜片清洗和杀菌的方法，它包括使所说的镜片和一种含糖类的组合物接触，该糖类是一种单糖或二糖，或这种糖化物的一种醇或一种部分水解的酯或它们的混合物。所说的糖类最好包括山梨糖醇，葡萄糖，麦芽糖，蔗糖，半乳糖醇，葡聚糖，糊精，甘露糖醇，麦芽糖醇或甘露糖，其中组合物包含大约 0.001-10 重量%的所说糖类，同时所说的镜片与组合物接触一个足够长的时间，以便有效地清洗所说的镜片。在清洗完成以后，最好接着将放有镜片的溶液提高到至少约 60 °C 的温度，经过一个足够长的时间以便完成镜片的清洗和杀菌。

在本方法的另一种实施方案中为同时进行接触镜片的清洗和杀菌，使镜片和一种含有上面提到的糖类和能起杀菌作用剂量的一种抗微生物剂的溶液接触一段足以进行镜片清洗和杀菌的时间，例如维持至少约 10 分钟。

发明详述

本发明可用于所有的接触镜片，例如硬的，软的，刚性透气

的以及聚硅氧烷镜片，并特别有利于进行软镜片的清洗和杀菌，例如那样通常被称为水凝胶镜片的。水凝胶镜片一般由例如羟乙基甲基丙烯酸酯，乙烯基吡咯烷酮，甲基丙烯酸甘油酯，甲基丙烯酸或酸性酯类等单体制造。水凝胶能吸收显著量的水，例如约 4 - 80 重量%，并且比其它种类的镜片能粘附高得多数量的污染蛋白质。

在此用于清洗接触镜片的组合物含有一种（或多种）糖类，它是一种单糖或二糖，或这种糖化物的一种糖醇或一种部分水解的酯或它们的混合物。优选的糖类是山梨糖醇，葡萄糖，麦芽糖，蔗糖，半乳糖醇，葡聚糖，糊精，甘露糖醇，麦芽糖醇或甘露糖。最优选的组合物包含山梨糖醇。

本发明以有效量使用所选择的糖类或它们的混合物来清洗镜片。有效量是为在一段合理的时间内在正常戴用接触镜片过程中产生的绝大部分蛋白质沉积物除去所需的剂量。本发明的糖类以大约 0.001-10 % 的剂量使用时是有效的。优选的剂量是大约 1.0 重量% 的含水清洗液。为有效地清洗接触镜片所需糖类的确切量决定于许多因素，包括所选择的糖类，镜片上蛋白质沉积物的数量，要求的浸泡周期，构成镜片的材料的特殊种类，其它的清洗液和杀菌组份等。通常为本领域技术人员所满意的是将糖类的有效浓度调整到在一段要求的时间中实现蛋白质污染物的清除。

本发明的组合物可包含对所选择的糖类清洗剂不产生显著不利影响的其它组分。一般用在眼科溶液中的这类组分的例子包括一种或多种合适的抗微生物剂，缓冲剂，螯合或多价螯合剂，一种肌肉张力调节剂以及表面活性剂。

糖类组合物可含有起防腐或杀菌作用剂量的一种或几种抗微生物剂，它们和糖类或其它组分相容，并且不对后者的活性产

生不利影响。合适的化学抗微生物剂在这里作为一个术语包括在眼科操作中使用的季铵盐类和聚合物，例如聚〔(二甲基亚氨基(iminio)) - 2 - 丁烯 - 1,4 - 二基氯化物〕，通常可以从 Onyx 公司作为 Polyquaternium 1®买到的〔4 - 三(2 - 羟乙基)铵(ammomo)] - 2 - 丁烯基 - 和 - (- W -)〔三(2 - 羟乙基)铵〕二氯化物，苄基铵卤化物(benzylkomum halides)，三烷基铵卤化物，缩二胍类例如六亚甲基缩二胍类和它们的聚合物，氧化剂等。优选的起杀菌作用的抗微生物剂是一种在单独或配合使用时能在 1 小时内将微生物含量降低大约 1 个对数量级的药剂，最好是能在 4 小时内将其降低 2 个对数量级。一般这类药剂的浓度在大约 0.00001-0.5(w/v)范围，最好在 0.00003-0.05%(w/v)范围中。

作为一种替代的方法，本发明的杀菌过程靠热方式来实现，习惯上使用一种适合的热杀菌设备，例如 Qgunbiyi 等在 U.S. 4,614,549 中讲述的设备，在此将其引为参考。

本发明的组合物可被制成各种物理形态，例如液体，固体，乳剂或胶态悬浮体。例如可将糖类和其它眼科配合剂溶解或悬浮在一种合适的溶剂中，例如水，甘油，丙二醇或其它同类溶剂等，只要这些载液和配合剂适合于直接放入眼中，这是预期的情况。按另一种方法组合物可以成粉末或片剂形式，其中后者一般含有粘合剂或其它片剂赋形剂。

下面通过详细的实例来说明本发明。室温和热清洗过程都是对指定的按食品医药管理局 (FDA) 分组特性标记的镜片进行的。

实例 1

将 10 片 Sola/Barnes-Hind 公司用水含量为 45 % 的 Bufileon

A 聚合物制成的 SoftMate® B 镜片 (FDA 第Ⅲ类) 在 37℃ 的溶菌酶中浸泡 1 小时, 模仿镜片戴用过程在镜片上沉积蛋白质。然后将每个镜片放入热杀菌单元 (TDU) 中的一种试验清洗液中, 完成一个 TDU 的杀菌循环。溶菌酶浸泡和 TDU 杀菌/清洗循环被重复 7 次。在最后一次循环以后将每个镜片在 10ml 硼酸盐缓冲的食盐水中浸泡 1 小时, 接着采用 G.Minno, L.Eckel, S.Groemminger, B.Minno 和 T.Wrgasek 在《视力测定和视觉科学》, Vol.68, No.1, pp.865-872 的文章“亲水接触镜片上蛋白质沉积物的定量分析”中叙述的水合茚三酮法分析蛋白质总量。

每种试验溶液都是用硼酸盐缓冲的食盐水配制的, pH 为 7.0-7.2, 渗透压为 290-310mOsm/kg 水。硼酸盐缓冲盐水由 0.85% 硼酸, 0.09% 硼酸钠和 0.45% 氯化钠组成。清洗结果在表 1 中报告。

表 1

Bafilcon 第Ⅲ类接触镜片的同时清洗和热杀菌试验			
清洗化合物	浓度〔%〕	镜片上的残余蛋白 质 (μg/镜片)	比对照物增加的 清除量〔%〕
山梨糖醇	1 %	10.69	58.4
葡萄糖	1 %	18.76	27.1
硼酸盐缓冲 盐水 (对照物)	-	25.72	-

实例 2

对 10 片 Johnson 视觉产品公司用水含量为 58 % 的 Etafioon A 聚合物制造的新型 Vistamarc 接触镜片 (FDA 第Ⅳ类) 进行七循环室温清洗效力试验。将镜片在 37℃ 的溶菌酶中浸泡 1 小时,

模仿镜片戴用过程在镜片上沉积蛋白质。将每个镜片放入 10ml 试验清洗液中浸泡 4 小时。在每次循环以后将残留在镜片上的蛋白质加热固定。蛋白质沉积和清洗工况被重复 7 个循环。缓冲体系或是基于硼酸盐（与例 1 相同），或是基于磷酸盐。磷酸盐缓冲盐水由 0.30% 二代磷酸钠，0.03 % 一代磷酸钠和 0.85 % 氯化钠组成。清洗效力结果在表 2 中报告。

表 2

Vistamarc 镜片（FDA 第 IV 类）在室温下的接触镜片清洗效力试验

清洗化合物	镜片上的残余 蛋白质 [μg]	比对照物增加 的清除量(%)
对照物 (BBS) *	780	-
BBS 中 1 % 的山梨糖醇	721	7.6
BBS 中 1 % 的半乳糖醇	654	16.2
PBS 中 1 % 的山梨糖醇**	481	38.3
PBS 中 1 % 的半乳糖醇	509	34.7

*BBS=硼酸盐缓冲盐水

**PBS = 磷酸盐缓冲盐水

表 2 中的结果表明缓冲剂的选择可能会影响清洗效率，这取决于所选择的糖类清洗剂。

实例 3

对本发明的一种包含 1 重量 % 山梨糖醇的硼酸盐缓冲盐水清洗液重复例 1 的步骤，来清洗各种 FDA 分组镜片。如例 1 所述，所有配方都用硼酸盐缓冲盐水（BBS）配制，pH 为 7.0-7.3，渗透压力为 280-320mOsm/kg。清洗结果在表 3 中报告。

表 3

对各种 FDA 分组镜片的接触镜片清洗效力试验

试验化合物	FDA 镜 片分组	μg 蛋白质 /镜片	比对照物增 加的清除量 (%)
BBS 中 1 % 的山梨糖醇	II	13	32
BBS 对照物	II	19	-
BBS' 中 1 % 的山梨糖醇	III	5	54
BBS 对照物	III	11	-
BBS 中 1 % 的山梨糖醇	IV	682	18
BBS 对照物	IV	827	-
BBS 中 1 % 山梨糖醇 + 0.025%EDTA2	III	7	36
BBS 对照物和 EDTA	III	11	-

1. 硼酸盐缓冲盐水

2. 乙二胺四乙酸二钠盐

实例 4

将 SoftMate® B 接触镜片浸泡在 37 ℃ 的一种含 0.1% 母鸡/溶菌酶的蛋白质沉积溶液中 1 小时。将镜片从蛋白质溶液中取出，在一种含指定试验清洗化合物的缓冲等渗溶液中进行热清洗和杀菌。在热循环完成后将镜片从试验溶液中取出。沉积/清洗循环被重复总共七次。用水合茚三酮法测定残留在镜片上的蛋白质总量。每种清洗液用 10 片镜片进行试验。硼酸盐缓冲溶液的结果在表 4 中报告。

表 4

本发明的一些糖类对第 III 类镜片的蛋白质清洗效力的评价

清洗化合物	镜片上残余的蛋 白质 ($\mu\text{g}/\text{镜片}$)	比对照物增 加的清除量 [%]
BBS*对照物	8.4	-
1 % 糊精	6.1	27
1 % 葡聚糖	5.5	34
1 % 山梨糖醇	4.0	52
0.1 % 山梨糖醇	5.5	34
1 % 甘露糖醇	6.1	27
BBS 对照物	12.5	-
1 % 麦芽糖	7.7	38
1 % 甘露糖	13.8	0
1 % 蔗糖	9.2	26
1 % 半乳糖醇	6.4	49

*硼酸盐缓冲盐水

实例 5

对 FDA 第 I 类镜片重复例 1 的步骤。每个镜片与指定的试验溶液接触，并进行 7 次蛋白质沉积和热清洗循环。其结果在表 5 中报告。

表 5

一些通用的糖类对第 1 类镜片的蛋白质清洗效力评价

清洗化合物	缓冲剂	残余蛋白 质 $\mu\text{g}/\text{镜片}$ 试验溶液	残余蛋白 质 $\mu\text{g}/\text{镜片}$ 对照物	比对照物增加 的清除量 (%)
1 % 山梨糖醇	BBS	0.8	3.2	75
1 % 甘露糖醇	BBS	2.9	3.3	12
1 % 麦芽糖醇	BBS	3.2	3.3	4
1 % 甘露糖	BBS	3.2	3.3	4
1 % 蔗糖	BBS	2.1	2.9	28
1 % 葡聚糖	BBS	2.0	3.2	38
1 % 糊精	BBS	1.5	3.2	53
1 % 山梨糖醇	PBS	0.8	3.2	75
1 % 甘露糖醇	PBS	3.2	3.3	4
1 % 麦芽糖醇	PBS	2.7	3.3	18
1 % 甘露糖	PBS	3.1	3.3	6
1 % 蔗糖	PBS	2.2	2.9	24
1 % 葡聚糖	PBS	1.0	3.2	69
1 % 糊精	PBS	1.3	3.2	59

对于本领域的技术人员来说很明显的是本发明并不局限于上述实例，根据本说明，不离开在这里所公开和叙述的本发明内容就可以确定一些特别的组合物的使用。应该认为本发明的范围包括了在所附权利要求范围内所做的所有修改和变更。