(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 32 806 T2** 2004.05.19

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 050 313 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 32 806.5**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 202 511.2**
(96) Europäischer Anmeldetag: **09.02.1994**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.11.2000**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **04.06.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.05.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61L 12/12**

(30) Unionspriorität:
17232 **12.02.1993** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Advanced Medical Optics, Inc., Santa Ana, Calif., US

(72) Erfinder:
Cook, James N., Mission Viejo, US; Worsley, John L., Irvine, US

(74) Vertreter:
Patentanwälte Wallach, Koch & Partner, 80339 München

(54) Bezeichnung: **Zusammensetzung und Verfahren zur Zersetzung von Wasserstoffperoxid**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Ausgangspunkt der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft die Herstellung von Zusammensetzungen zur Zerstörung von Wasserstoffperoxid, insbesondere von Wasserstoffperoxid, das zur Desinfektion von Kontaktlinsen verwendet wird. Die Erfindung betrifft insbesondere Zusammensetzungen und Verfahren, die zur raschen und wirksamen Zerstörung von Wasserstoffperoxid und zum Desinfizieren und vorzugsweise Reinigen solcher Linsen von Nutzen sind, während die durch das Desinfizieren der Linsen verursachte Augenreizung reduziert wird.

[0002] Kontaktlinsen sollten periodisch vom Benutzer desinfiziert und gereinigt werden, um eine Infektion oder andere schädliche Wirkungen auf die Gesundheit des Auges zu vermeiden, die mit dem Tragen einer Kontaktlinse verbunden sein können. Gegenwärtig existieren mehrere unterschiedliche herkömmliche Systeme und Verfahren, die es dem Benutzer ermöglichen, seine/ihre Kontaktlinsen zwischen dem Tragen zu reinigen und zu desinfizieren. Diese herkömmlichen Reinigungs- und Desinfektionssysteme können in „warme" und „kalte" Systeme eingeteilt werden. Warme Systeme erfordern die Anwendung von Wärme bzw. Hitze, um die Kontaktlinsen zu desinfizieren, wohingegen kalte Systeme chemische Desinfektionsmittel bei Umgebungstemperaturen anwenden, um die Linsen zu desinfizieren.

[0003] Innerhalb des Gebiets der kalten Desinfektionssysteme befinden sich Wasserstoffperoxid-Desinfekionssysteme. Desinfizierende Wasserstoffperoxidlösungen sind zum Abtöten der Bakterien und Pilze wirksam, die Kontaktlinsen kontaminieren können. Jedoch kann restliches Wasserstoffperoxid auf einer desinfizierten Kontaktlinse eine Reizung, Brennen oder eine Verletzung des Auges verursachen, solange dieses Wasserstoffperoxid nicht zerstört ist, d. h. abgebaut, neutralisiert, inaktiviert oder chemisch reduziert ist. Deswegen ist die Zerstörung des restlichen Wasserstoffperoxids im flüssigen Medium, das die desinfizierte Kontaktlinse enthält, notwendig, um ein sicheres und komfortables Tragen der desinfizierten Kontaktlinse zu ermöglichen. Flüssige Medien (die kein Wasserstoffperoxid enthalten), die zum Desinfizieren von Kontaktlinsen verwendet werden, sollten, beispielsweise für das menschliche Auge, im wesentlichen isotonisch und vorzugsweise ophthalmisch verträglich sein, so dass die Wahrscheinlichkeit von Problemen, die durch das Anordnen der desinfizierten Kontaktlinsen im Auge des Trägers verursacht werden, reduziert wird.

[0004] Katalase, insbesondere Rinder-Katalase, beispielsweise Katalase, die aus Rinderleber gewonnen wird, wurde effektiv zur Förderung der Zerstörung des restlichen Wasserstoffperoxids des Kontaktlinsen-Desinfektionsmittels verwendet. Siehe beispielsweise Giefer, U.S. Patent 4 585 488. Die Verwendung von Katalase im Kontext einer Kontaktlinse ist ebenfalls in der WO-A-90/11786 und in der WO 92/11041 offenbart. In beiden Fällen weisen die in den Beispielen offenbarten Katalse-Tabletten Rinder-Katalase auf. Während Rinder-Katalase bei dieser Kontaktlinsen-bezogenen, Wasserstoffperoxid-Zerstörungsleistung von Nutzen ist, wäre es vorteilhaft, ein noch aktiveres und/oder stabileres Mittel zu verwenden, um die Zerstörung des Wasserstoffperoxid-Kontaktlinsen-Desinfektionsmittels zu erleichtern.

[0005] Andere Katalasen, d. h. Katalasen, die aus anderen Quellen als aus Rindern gewonnen werden, sind beispielsweise als Mittel bekannt, die zum Abbau relativ geringer Konzentrationen (im Bereich von Teile pro Million (parts per million = ppm)) von Wasserstoffperoxid in industriellen Abwässern von Nutzen sind. U.S. Patent Nr. 2 635 069 auf den Namen Baker offenbart Katalase, die aus Pilzen wie beispielsweise Penicillum chrysogenum, Penicillum notatum und Aspergillus niger gewonnen wurden, zum Abbau von Wasserstoffperoxid unter industriellen Bedingungen, wie beispielsweise in der Herstellung von Fellen, Schaumstoffen, Textilien, Federn, Seifen und Nahrungsmitteln. U.S. Patent Nr. 3 123 539 auf den Namen Beers, Jr., offenbart Katalase, die aus bakteriellen Quellen, wie beispielsweise von Micrococcus lysodeikticus, gewonnen wird, die wirksamer als die aus anderen Quellen erzeugte Katalase ist. Dieses Patent offenbart keine spezielle Anwendung für die Katalase.

[0006] WO-A-93/17721 (Genencor), die ein früheres Prioritätsdatum als die vorliegende Anmeldung hat, offenbart die Verwendung von Katalse-R von Aspergillus niger. Zu den Verwendungen, die offenbart sind, zählt der Abbau von Wasserstoffperoxid, das nach der Kontaktlinsendesinfektion zurückbleibt. Eine Tabletten, die aus 1 mg A. niger Katalase-R und einem Sorbitol-Träger besteht, wird offenbart.

[0007] Die japanische Patentanmeldung JP 03 143598 A (Kurita Water Ind. Ltd.) offenbart die Verwendung von Bakterien, die eine Katalase-Aktivität aufweisen (nänlich Micrococcus luteus oder E. coli) zum Abbau von Wasserstoffperoxid in Abwasser. Jedoch existiert zumindest in der Zusammenfassung kein Hinweis darauf, dass die Katalase in einer isolierten Form verwendet werden sollte noch ein Hinweis darauf, dass die Bakterien oder irgendeine daraus isolierte Katalase in der Kontaktlinsendesinfektion verwendet werden sollte.

[0008] Zum gegenwärtigen Wissensstand des Erfinders jedoch offenbarte der Stand der Technik die Verwendung irgendeiner Nicht-Säugetier abgeleiteten Katalase in der Kontaktlinsen-Desinfektionsbehandlung nicht und legt diese auch nicht nahe. Es besteht ein fortwährender Bedarf für ein Kontaktlinsen-Pflegesystem, das eine Kontaktlinse rasch und effektiv desinfiziert und vorzugsweise reinigt, so dass die desinfizierte Linse sicher und bequem getragen werden kann.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] In einem ersten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Tablettenzusammensetzung bereit, die zum Zerstören des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids geeignet ist, das nach dem Desinfizieren einer Kontaktlinse mit einer Wasserstoffperoxid-Lösung zurückbleibt, wobei die Zusammensetzung eine komprimierte Tablette ist, die eine Nicht-Säugetier abstammende Katalase enthält, jedoch ausgenommen Tabletten, die aus 1 mg A. niger Katalase-R und einem Sorbitol-Träger bestehen; wobei das Verfahren das Unterwerfen der Katalase unter Kompressionstablettierungsbedingungen umfasst, so dass eine komprimierte Tablette erzeugt wird, in der die Katalase-Aktivität der Katalase größer als die Katalase-Aktivität von Rinderleber-Katalase ist, wenn diese demselben Kompressionstablettieren unterworfen wird.
[0010] In einem weiteren Grundgedanken stellt die Erfindung eine komprimierte Tablettenzusammensetzung bereit, die zum Zerstören des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids geeignet ist, das nach dem Desinfizieren einer Kontaktlinse mit einer Wasserstoffperoxid-Lösung zurückbleibt, wobei die komprimierte Tablettenzusammensetzung eine von einem Nicht-Säugetier abgeleitete Katalase enthält, und wobei die von einem Nicht-Säugetier abgeleitete Katalase in der komprimierten Tablette stabiler als Rinder-Katalase in Tabletten ist, die durch dieselben Kompressionstablettierungsbedingungen erzeugt wurden; wobei die Tablette einen Barrierebestandteil aufweist, der zur Verzögerung der Freisetzung der Katalase in der Wasserstoffperoxidlösung wirksam ist.
[0011] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Zerstörung von Wasserstoffperoxid bereit, das nach einem Desinfizieren einer Kontaktlinse mit Wasserstoffperoxid zurückbleibt, wobei das Verfahren die Verwendung einer Tablettenzusammensetzung wie hierin vorstehend definiert umfasst.
[0012] Die Erfindung stellt ebenfalls ein Verfahren zum Desinfizieren einer Kontaktlinse bereit, wobei das Verfahren ein in Berührung Bringen der Linse mit Wasserstoffperoxid, wobei das in Berührung Bringen bei Bedingungen eintritt, die zum Desinfizieren der Kontaktlinse wirksam sind, und danach eine Zerstören des restlichen Wasserstoffperoxids unter Verwendung einer wie hierin vorstehend definierten Tablettenzusammensetzung, umfasst.
[0013] Neue Zusammensetzungen und Verfahren, die beim Desinfizieren und vorzugsweise Reinigen einer Linse, vorzugsweise einer Kontaktlinse, und beim Zerstören von restlichem Wasserstoffperoxid-Desinfektionsmittel von Nutzen sind, wurden entdeckt. Diese Zusammensetzungen und Verfahren machen sich die Vorteile der verbesserten Eigenschaften bestimmter Nicht-Säugetier-abgeleiteter Katalasen, beispielsweise bezüglich Rinder-Katalase, zu eigen. Nicht nur sind die gegenwärtig nützlichen Nicht-Säugetier-abgeleiteten Katalasen, die hierin nachstehend als NMDC's bezeichnet werden, oftmals aktiver bzw. wirksamer als Rinder-Katalase in dieser Funktion, sondern es hat sich herausgestellt, dass solche NMDC's eine verbesserte Stabilität bezüglich Rinder-Katalase aufweisen.
[0014] Diese verbesserte Stabilität erleichtert die kommerzielle Produktion und Distribution von Kontaktlinsen-Pflegeprodukten, die solche NMDC's einschließen. Beispielsweise weisen die NMDC's der vorliegenden Erfindung oftmals eine gesteigerte Aktivitäts-Stabilität während des Herstellens auf, wie beispielsweise während der Herstellung von Tabletten, die solche NMDC's enthalten. Ebenfalls ermöglicht die gesteigerte Stabilität der NMDC's der Erfindung eine längere effektive Produktlagerfähigkeit. Weiterhin sind die vorliegenden NMDC's bei erhöhten Temperaturen und/oder über einen breiteren pH-Bereich vorzugsweise stabiler als Rinder-Katalase. Dieser Stabilitätsvorteil ermöglicht eine größere Freiheit bei der Auswahl der Bedingungen, bei der die Kontaktlinse desinfiziert werden soll. Tatsächlich können solche Bedingungen ausgewählt werden, dass eine rasche und wirksame Linsendesinfektion sichergestellt wird, und zwar mit weniger Sorgen, dass solche Zustände die Wirkungen der Katalase stören werden. Überdies sind die vorliegenden nützlichen NMDC's gegenüber einer Deaktivierung in hohen Konzentrationen von Wasserstoffperoxid weniger anfällig (wie beispielsweise denjenigen, die bei der Kontaktlinsendesinfektion verwendet werden), als Rinder-Katalase. Dieses Merkmal kann eine rasche Zerstörung von Wasserstoffperoxid bezüglich derselben anfänglich aktiven Menge von Rinder-Katalase zur Folge haben oder kann vergleichbare Wasserstoffperoxid Zerstörungsergebnisse mit NMDC-Mengen zur Folge haben, die bezüglich der Menge an Rinder-Katalase, die zur Erreichung derselben Ergebnisse erforderlich ist, reduziert sind.
[0015] In einer breiten Ausführungsform, wie sie in den hierzu beigefügten Ansprüchen definiert ist, schließt die vorliegende Erfindung Verfahren zum Zerstören von Wasserstoffperoxid unter Verwendung der NMDC-Tablettenzusammensetzungen der Erfindung ein. Solche Verfahren umfassen das In Berührung Bringen einer Kontaktlinse mit einem flüssigen Medium, das Wasserstoffperoxid enthält, in Gegenwart einer NMDC, in einer Menge, die zur Förderung der Zerstörung des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids in einem flüssigen Medium wirksam ist. Die in den vorliegenden Verfahren verwendeten NMDC's werden aus solchen gewonnen, die als Folge der Wirkung von Mikroorganismen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bakterien, Pilzen, z. B. Schimmelpilzen und Gemischen hiervon, gewonnen wurden. Besonders nützliche NMDC's schliessen solche ein, die als Folge der Wirkung von Micrococcus luteus, Aspergillus niger und Gemischen hiervon gewonnen werden. Die Kontaktlinse, die in den In Berührung Bringen-Schritt eingeschlossen ist, wird

vorzugsweise durch die Wirkung des Wasserstoffperoxids während oder vor dem In Berührung Bringen desinfiziert.

[0016] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verfahren zum Desinfizieren einer Kontaktlinse, wie hierin vorstehend definiert, bereitgestellt. Solche Verfahren umfassen ein In Berührung Bringen einer Kontaktlinse mit einem ersten flüssigen Medium, das eine Kontaktlinsen desinfizierende Menge an Wasserstoffperoxid enthält. Dieses In-Kontakt-Bringen bzw. In Berührung Bringen tritt bei Bedingungen ein, die zum Desinfizieren der Kontaktlinse wirksam sind. Die desinfizierte Linse wird mit einem zweiten flüssigen Medium, das Wasserstoffperoxid enthält, in Gegenwart der NMDC in einer Menge in Berührung gebracht, die zur Förderung der Zerstörung des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids im zweiten flüssigen Medium wirksam ist. In einer besonders brauchbaren Ausführungsform sind das erste flüssige Medium und das zweite flüssige Medium das gleiche flüssige Medium, vorzugsweise ein wässriges, im Wesentlichen isotonisches flüssiges Medium. In einer Ausführungsform treten beide der oben erwähnten In Berührung Bringen-Schritte zumindest teilweise zum selben Zeitpunkt ein.

[0017] Die vorliegende Erfindung ist insbesondere auf komprimierte Tablettenzusammensetzungen gerichtet. Die Zusammensetzungen können zur Bildung eines wässrigen, im Wesentlichen isotonischen, vorzugsweise ophthalmisch verträglichen flüssigen Mediums, das NMDC enthält, verwendet werden. Das wässrige, im Wesentlichen isotonische, vorzugsweise ophthalmisch verträgliche flüssige Medium schließt vorzugsweise eine wirksame, pH kontrollierende Menge eines Pufferbestandteils ein. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Zusammensetzungen bereitgestellt, die ein flüssiges Medium umfassen, das eine Kontaktlinse und eine Kontaktlinsen-desinfizierende Menge an Wasserstoffperoxid enthält. In diesen Zusammensetzungen wird NMDC in einer menge bereitgestellt, die wirksam ist, die Zerstörung des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids im flüssigen Medium zu fördern, nachdem es in das flüssige Medium freigesetzt wurde.

[0018] Die Zusammensetzungen können eine NMDC umfassen, die zur Förderung der Zerstörung von Wasserstoffperoxid wirksam ist; und einen Barrierebestandteil, der dazu wirksam ist, die Freisetzung der NMDC in ein Wasserstoffperoxid enthaltendes flüssiges Medium zu verzögern, hierin nachstehend als HPLM bezeichnet, für eine Zeitspanne, nachdem die Zusammensetzung anfänglich mit dem HPLM in Berührung gebracht wird. Die NMDC liegt in einer Menge vor, die zur Förderung der Zerstörung des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids, das in dem HPLM vorliegt, in der die Zusammensetzung freigesetzt wird, wirksam ist.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0019] Die vorliegende Erfindung ist dort von Wert, wo Wasserstoffperoxid zum Desinfizieren aller Arten von Linsen, beispielsweise von Kontaktlinsen, verwendet wird, die aus einer periodischen Desinfizierung Vorteile ziehen. Solche Linsen können aus irgendeinem geeigneten Material oder einer Kombination von Materialien hergestellt sein und können irgendeinen geeigneten Aufbau aufweisen, der durch Wasserstoffperoxid, die vorliegenden Zusammensetzungen oder die vorliegenden Verfahren im Wesentlichen nicht nachteilig beeinflusst wird.

[0020] Die vorliegende Erfindung zieht Nutzen aus der Entdeckung, dass Nicht-Säugetierabgeleitete Katalase (NMDC) ein oder mehrere beträchtliche Vorteile, beispielsweise eine gesteigerte Stabilität, bezüglich Rinder-Katalase bei der Zerstörung von Wasserstoffperoxid-Kontaktlinsen-Desinfektionsmitteln, und insbesondere eine verbesserte Stabilität während dem Kompressionstablettieren bereitstellt. NMDC, die als Ergebnis der Wirkung eines oder mehrere Mikroorganismen gewonnen wurden, vorzugsweise ausgewählt aus Bakterien, Pilzen und Gemischen hiervon, sind besonders nützlich. Ausgezeichnete Ergebnisse werden mit den NMDC's erzielt, die als Folge der Wirkung von Mikroorganismen, ausgewählt aus Micrococcus luteus, Aspergillus niger und Gemischen hiervon, gewonnen werden.

[0021] In einer Ausführungsform werden Verfahren zum Zerstören von Wasserstoffperoxid unter Verwendung der Tablettenzusammensetzungen der Erfindung bereitgestellt. Diese Verfahren umfassen ein In Berührung Bringen einer Kontaktlinse mit einem flüssigen Medium, vorzugsweise einem wässrigen flüssigen Medium, das Wasserstoffperoxid enthält, in Gegenwart der NMDC in einer wirksamen Menge, um, die Zerstörung des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids im flüssigen Medium vorzugsweise innerhalb von ungefähr drei Stunden oder ungefähr vier Stunden nach dem Beginn des Schritts des In Berührung Bringens, zu fördern.

[0022] Die vorliegenden Verfahren schließen vorzugsweise ein, dass die Kontaktlinse im flüssigen Medium durch die Wirkung von Wasserstoffperoxid beispielsweise während oder vor dem In Berührung Bringen desinfiziert wird.

[0023] In einer anderen Ausführungsform werden Verfahren zum Desinfizieren von Kontaktlinsen bereitgestellt, wie hierin vorstehend definiert. Solche Verfahren umfassen ein In Berührung Bringen einer Kontaktlinse mit einem ersten flüssigen Medium, das eine Kontaktlinsen desinfizierende Menge an Wasserstoffperoxid enthält. Dieses In Berührung Bringen tritt bei Bedingungen ein, die zum Desinfizieren der Kontaktlinse wirksam sind. Die desinfizierte Linse wird mit einem zweiten flüssigen Medium, vorzugsweise einem wässrigen flüssi-

gen Medium, das Wasserstoffperoxid enthält, in Gegenwart von NMDC in einer zur Förderung der Zerstörung des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids im zweiten flüssigen Medium wirksamen Menge in Berührung gebracht. Wenn einmal das im Wesentlichen gesamte Wasserstoffperoxid zerstört wurde, kann die desinfizierte Kontaktlinse aus dem zweiten flüssigen Medium entfernt und direkt in das Auge zum sicheren und komfortablen Tragen angeordnet werden. Alternativ kann die desinfizierte Kontaktlinse aus dem zweiten flüssigen Medium entfernt, mit einer Salzlösung oder einem anderen geeigneten flüssigen Medium zur Entfernung restlicher Katalase von der Linse gespült und dann im Auge zum sicheren und komfortablen Tragen angeordnet werden. Vorzugsweise ist das erste flüssige Medium und das zweite flüssige Medium gleich oder sind zumindest von demselben flüssigen Medium abgeleitet.

[0024] Die Zusammensetzungen der Erfindung können zur Bildung eines wässrigen, im Wesentlichen isotonischen, flüssigen Mediums verwendet werden, das NMDC enthält. Vorzugsweise schließt ein solches wässriges, im Wesentlichen isotonisches, flüssiges Medium eine wirksame pH-kontrollierende Menge eines Puffer-Bestandteils ein, der insbesondere zur Kontrolle bzw. Steuerung des pHs des flüssigen Mediums im Bereich von ungefähr 3 bis ungefähr 10, beispielsweise ungefähr 6 bis ungefähr 8 wirksam ist.

[0025] Zusammensetzungen, die ein flüssiges Medium, wie es beispielsweise hierin an anderer Stelle beschrieben ist, eine Kontaktlinse und NMDC umfassen, werden ebenfalls bereitgestellt. Das flüssige Medium enthält eine Kontaktlinsen desinfizierende Menge an Wasserstoffperoxid. Die NMDC liegt vorzugsweise in einer Menge vor, die zur Förderung der Zerstörung des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids im flüssigen Medium wirksam ist, nachdem sie in das flüssige Medium freigesetzt wird.

[0026] In einer besonders brauchbaren Ausführungsform werden Zusammensetzungen bereitgestellt, die eine verzögerte Freisetzung der NMDC zur Folge haben. In dieser Ausführungsform ist NMDC in einer Menge eingeschlossen, die zur Förderung des Abbaus von Wasserstoffperoxid wirksam ist. Ein Barrierebestandteil, der zur Verzögerung der Freisetzung des NMDC in ein HPLM für eine Zeitspanne, nachdem die Zusammensetzung anfänglich mit dem HPLM in Kontakt gebracht wird, wirksam ist, wird bereitgestellt. In dieser Ausführungsform liegt die NMDC in einer Menge vor, die zur Förderung der Zerstörung des im Wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids wirksam ist, das im HPLM vorliegt, in das die Zusammensetzung freigesetzt wird.

[0027] Obwohl irgendeine Anzahl von NMDC-Katalasen gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann wird bevorzugt, dass die NMDC als Ergebnis der Wirkung eines oder mehrerer Mikroorganismen, besonders bevorzugt eines oder mehrerer Mikroorganismen ausgewählt aus Baktereien, Pilzen und Gemischen hiervon, gewonnen wird.

[0028] Die Herstellung der NMDC's der Erfindung kann unter Verwendung herkömmlicher und wohl bekannter Verfahren und Techniken erreicht werden. Deswegen wird eine ausführliche Beschreibung solcher Herstellungsverfahren und Techniken hierin nicht präsentiert und wird nicht als Teil der vorliegenden Erfindung betrachtet.

[0029] Ausgezeichnete Ergebnisse werden erreicht, wenn die NMDC als Folge der Wirkung von Micrococcus luteus, Aspergillus niger und Gemischen hiervon gewonnen wird.

[0030] Die Menge an NMDC, die verwendet wird, ist vorzugsweise ausreichend, das gesamte in der HPLM vorliegende Wasserstoffperoxid zu zerstören, in das die NMDC freigesetzt wird. Überschüssige Mengen an NMDC können verwendet werden. Jedoch sollten sehr große Überschüsse an NMDC, beispielsweise mehr als ungefähr 300% der zur Zerstörung des gesamten Wasserstoffperoxids, das in der HPLM vorliegt, notwendigen Menge vermieden werden, weil solche überschüssigen Mengen an NMDC Probleme mit den desinfizierten Linsen und/oder mit dem Vermögen des sicheren und komfortablen Tragens solcher desinfizierten Linsen verursachen können. Die NMDC liegt vorzugsweise in einer Menge von ungefähr 10 bis ungefähr 1000, besonders bevorzugt ungefähr 20 bis ungefähr 800 Einheiten Katalase-Aktivität pro ml flüssigem Medium vor. Die Menge an NMDC, die verwendet wird, hängt nicht nur von der Menge des zu zerstörenden Wasserstoffperoxids, sondern auch von der speziellen verwendeten NMDC ab. Beispielsweise wird in einer wässrigen Lösung, die ungefähr 3% (g/v) Wasserstoffperoxid enthält, ungefähr 100 bis ungefähr 1000 Katalase-Aktivitätseinheiten/ml Lösung vorzugsweise verwendet, wenn die Katalase durch die Wirkung von Micrococcus luteus gewonnen wird; und ungefähr 10 bis ungefähr 200 Katalase-Aktivitätseinheiten/ml Lösung wird vorzugsweise verwendet, wenn die Katalase durch die Wirkung von Aspergillus niger gewonnen wird.

[0031] In der vorliegenden Erfindung wird Wasserstoffperoxid vorzugsweise in einer desinfizierenden Menge verwendet. Eine desinfizierende Menge bedeutet vorzugsweise eine solche Menge, wie sie die mikrobielle Belastung in 3 Stunden um einen log reduzieren wird. Besonders bevorzugt wird eine Wasserstoffperoxidmenge verwendet, so dass die mikrobielle Belastung um eine log-Größenordnung in 1 Stunde reduziert wird. Insbesondere bevorzugt sind solche Mengen, die die mikrobielle Belastung in 10 Minuten oder weniger um eine log-Einheit reduzieren. Wässrige Wasserstoffperoxidlösungen, die vorzugsweise ungefähr 0,5% bis ungefähr 6% Wasserstoffperoxid enthalten, sind bekanntermaßen für desinfizierende Lösungen für Kontaktlinsen wirksam. Diese Lösungen sind zum Abtöten von Bakterien und Pilzen und anderen Mikroorganismen wirksam, die auf Kontaktlinsen zu finden sind.

[0032] Die verwendeten flüssigen Medien werden so ausgewählt, dass sie keine im Wesentlichen schädliche

Wirkung auf die zu behandelnde Linse und auf den Träger der behandelten Linse aufweisen. Die flüssigen Medien werden so erzeugt, dass sie die vorliegende Linsenbehandlung oder Behandlung ermöglichen und vorzugsweise sogar erleichtern. Die flüssigen Medien sind vorzugsweise Medien auf Wasserbasis und sind insbesondere wässrige, im Wesentlichen isotonische flüssige Medien. Besonders brauchbare wässrige flüssige Medien sind solche, die aus Salzlösung, beispielsweise aus einer konventionellen Salzlösung oder gepufferter Salzlösung, gewonnen werden. Während des desinfizierenden In Berührung Bringens wird bevorzugt, dass das wässrige flüssige Medium einen pH im Bereich von ungefähr 2 oder 3 bis ungefähr 9 aufweist. Während der Zeit, in der restliches Wasserstoffperoxid-Desinfektionsmittel zerstört wird, ist der pH des wässrigen flüssigen Mediums vorzugsweise ungefähr 3 oder mehr, beispielsweise ungefähr 10, oder ungefähr 6 bis ungefähr 8.

[0033] Ein bedeutender Vorteil der NMDC's der vorliegenden Erfindung, beispielsweise von Katalase, die durch die Wirkung von Aspergillus niger gewonnen wird, liegt in der Fähigkeit, effektiv zur Zerstörung von Wasserstoffperoxid über einen breiteren pH-Bereich bezüglich des effektiven pH-Bereichs von Rinder-Katalase zu dienen. Dieses Merkmal ermöglicht, dass die Desinfektion unter sauren Bedingungen eintritt, was oftmals bevorzugt wird und ermöglicht, dass die Wasserstoffperoxid-Zerstörung bei denselben sauren Bedingungen beginnt. Somit wird die Zeit, die zum Zerstören des gesamten Wasserstoffperoxids erforderlich ist, reduziert, weil es nicht notwendig ist zu warten, bis der pH des flüssigen Mediums nach oben eingestellt wurde, bevor die HPLM mit der NMDC in Berührung gebracht wird. Zu dem Zeitpunkt, zu dem die Zerstörung des Wasserstoffperoxids abgeschlossen ist, wird bevorzugt, dass der pH des flüssigen Mediums sich im Bereich von ungefähr 6 bis ungefähr 8 bewegt.

[0034] Die flüssigen Medien, beispielsweise wässrigen flüssigen Medien, die verwendet werden schließen vorzugsweise einen Pufferbestandteil ein, der in einer zur Aufrechterhaltung des pHs des flüssigen Mediums in einem erwünschten Bereich einer wirksamen Menge vorliegt. Dieser Pufferbestandteil kann im flüssigen Medium vorliegen und/oder kann in das flüssige Medium beispielsweise entweder getrennt oder in Kombination mit einem oder mehreren der anderen gegenwärtig nützlichen Bestandteile, beispielsweise mit der NMDC, in das flüssige Medium eingebracht werden. Zu geeigneten Pufferbestandteilen oder Puffermitteln, die verwendet werden können, zählen solche, die herkömmlich in Kontaktlinsen-Pflegeprodukten verwendet werden. Beispiele für brauchbare Pufferbestandteile schließen solche mit Karbonat-Funktionalitäten, Bikarbonat-Funktionalitäten, Phosphat-Funktionalitäten, Borat-Funktionalitäten und dergleichen und Gemische hiervon ein. Die Puffer können Alkalimetall- und Erdalkalimetall-Salze, insbesondere Natrium und Kalium sein.

[0035] In einer Ausführungsform können feste Zusammensetzungen, die vorzugsweise zu Anfang mit dem HPLM im Wesentlichen zum selben Zeitpunkt wie die zu desinfizierende Linse in Berührung gebracht werden, eine wirksame Linsendesinfektion bereitstellen und zusätzlich das restliche Wasserstoffperoxid, das im flüssigen Medium verbleibt wirksam zerstören, so dass die desinfizierte Kontaktlinse aus dem flüssigen Medium entfernt und in das Auge zum sicheren und komfortablen Tragen angeordnet werden kann. Solche festen Zusammensetzungen können einen beschichteten Anteil, beispielsweise einen Kern wie beispielsweise eine Kerntablette und eine Barriere oder einen Freisetzungsverzögerungsbestandteil einschließen. Der beschichtete Anteil oder Kern schließt die NMDC ein. Der Barrierebestandteil dient dazu, die Freisetzung der NMDC aus dem beschichteten Anteil im HPLM für eine Zeitspanne zu verzögern, die vorzugsweise ausreichend ist, um die Desinfektion der Linse zu ermöglichen. Vorzugsweise umgibt der Barrierebestandteil den beschichteten Anteil im Wesentlichen oder beschichtet diesen.

[0036] Die verzögerte Freisetzung der NMDC in das flüssige Medium kann auf irgendeinem von mehreren geeigneten Wegen erfolgen, von denen mehrere konventionell und in der Technik wohl bekannt sind. Beispielsweise kann der Barrierebestandteil durch Beschichtung einer Kerntablette, die die NMDC enthält, mit einem sich langsam auflösenden Material bereit gestellt werden, das letztendlich im flüssigen Medium vollständig oder teilweise löslich ist, oder durch Einschluss der NMDC in eine Matrix, aus der sie langsam austreten kann. Die Matrix kann ebenfalls mit einem sich langsam auflösenden Material beschichtet sein, so dass der Start der langsamen Freisetzung verzögert wird. Die verzögerte Freisetzungsform der NMDC ist vorzugsweise derartig, dass im Wesentlichen keine Freisetzung während einer Verzögerungszeitspanne eintritt, gefolgt von einer raschen und im Wesentlichen vollständigen Freisetzung der NMDC am Ende der Verzögerungsperiode. Ein solches Ergebnis kann durch Beschichten der NMDC mit einer sich langsam auflösenden Beschichtung erzielt werden.

[0037] Barrierebestandteile, die als Beschichtungen oder Matrizes geeignet sind, schließen wasserlösliche Vinylpolymere, wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol und Polyethylenglycol; wasserlösliche Proteine; Polysaccharid und Zellulosederivate wie beispielsweise Methylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose; Alginsäure und deren Salze und andere Derivate; und dergleichen und Gemische hiervon ein.

[0038] Vielschichtige Tabletten oder Pillen, die einen Kern und Hüllschichten einschliessen, werden bervorzugt. Die verzögerte Freisetzungstechnologie ist in der Technik wohl bekannt, beispielhaft dargestellt durch den Text Controlled Drug Delivery, 2. Ausgabe, Joseph R. Robinson & Vincent H. L. Lee, Herausgeber, Marcel

Dekker, Inc., New York 1987.

[0039] Die verwendete Menge des Barrierebestandteils ist in der vorliegenden Erfindung nicht entscheidend, vorausgesetzt, dass ein solcher Barrierebestandteil, wie hierin beschrieben, funktioniert. Der Barrierebestandteil oder die Barrierebestandteile können in einem Bereich von ungefähr 1% bis ungefähr 5% bis ungefähr 1000% oder mehr auf Grundlage des Gewichtes der NMDC vorliegen.

[0040] Die vorliegenden festen Zusammensetzungen werden unter Verwendung von Kompressions-Tablettierungsmethoden hergestellt. Beim Tablettieren einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung können herkömmliche Tablettierungsadditive bzw. -zusatzstoffe, wie beispielsweise Trägerstoffe auf Zuckerbasis, beispielsweise Lactose, Tenside, wie beispielsweise Natriumlaurylsulfat, Polyoxyethylenglykolmonoalkylether, Alkyl-Aryl-Ethoxylate oder Saccharidester, und wasserlösliche Polymere, wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon und Polyethylenglycol verwendet werden.

[0041] In einer besonders nützlichen Ausführungsform schließen die vorliegenden Zusammensetzungen weiterhin zumindest ein Enzym ein, das zur Entfernung von Debris bzw. Zellbruchstücken von einer Kontaktlinse wirksam ist. Zu diesen Typen von Debris, die sich auf einer Kontaktlinse während der normalen Verwendung bilden, zählen Debris auf Protein-Basis, Debris auf Muzin-Basis, Debris auf Lipid-Basis und Debris auf Kohlenhydrat-Basis. Eine oder mehrere Typen der Debris können auf einer einzigen Kontaktlinse vorliegen.

[0042] Das verwendete Enzym kann aus Peroxid-aktiven Enzymen ausgewählt werden, die konventionell in der enzymatischen Reinigung von Kontaktlinsen verwendet werden. Beispielsweise sind viele der in Huth et. al. U.S. Reissue Patent (erneute Erteilung) 32 672 und Karageozian et. al. U.S. Patent Nr. 3 910 296 offenbarten Enzyme in der vorliegenden Erfindung von Nutzen. Diese Patente sind in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme hierin mit aufgenommen. Zu den nützlichen Enzymen zählen solche, die aus proteolytischen Enzymen, Lipasen und Gemischen hiervon ausgewählt sind. Bevorzugte proteolytische Enzyme sind solche, die im Wesentlichen frei von Sulfhydryl-Gruppen oder Disulfid-Brücken sind, deren Gegenwart mit dem aktiven Sauerstoff im HPLM reagieren kann, zum Nachteil der Aktivität des Enzyms. Metalloproteasen, d. h. solche Enzyme, die ein zweiwertiges Metallion, wie beispielsweise Calcium, Magnesium oder Zink, gebunden an das Protein, enthalten, können ebenfalls verwendet werden.

[0043] Eine bevorzugtere Gruppe an proteolytischen Enzymen sind die Serinproteasen, d. h. insbesondere solche, die von Bazillus- und Streptomycesbakterien und Aspergillus-Schimmelpilzen abgeleitet sind. Innerhalb dieser Gruppierung sind die noch mehr bevorzugten Enzyme die abgeleiteten alkalischen Proteasen, die im Allgemeinen als Subtilisin-Enzyme bezeichnet werden. Es wird Bezug genommen auf Deayl, L., Moser, P. W. und Wildi, B. S., „Proteases of the Genus Bacillus. II Alkaline Proteases", Biotechnology and Bioengineering, Band XII, Seiten 213 bis 249 (1970) und Keay, L. und Moser, P. W., „Differentiation of Alkaline Proteases from Bacillus Species" Biochemical and Biophysical Research Comm., Band 34, Nr. 5, Seiten 600 bis 604, (1969).

[0044] Die Subtilisin-Enzyme werden in zwei Unterklassen unterteilt, nämlich Subtilisin A und Subtilisin B. In der Subtilisin A Gruppierung befinden sich Enzyme, die von solchen Spezies wie B. subtilis, B. licheniformis und B. pumilis abgeleitet sind. Die Organismen in dieser Unterklasse erzeugen wenig oder keine neutrale Protease oder Amylase. Die Subtilisin B Unterklasse besteht aus Enzymen solcher Organismen, wie B. subtilis, B. subtilis var. amylosacchariticus, B. amyloliquefaciens und B. subtilis NRRL B3411. Diese Organismen erzeugen neutrale Proteasen und Amylasen in einer Konzentration, die ungefähr mit ihrer alkalischen Protease-Produktion vergleichbar ist. Ein oder mehrere Enzyme aus der Subtilisin A Unterklasse sind besonders nützlich.

[0045] Zusätzlich sind andere bevorzugte Enzyme beispielsweise Pancreatin, Trypsin, Collagenase, Keratinase, Carboxylase, Aminopeptidase, Elastase und Aspergillo-Peptidase A und B, Pronase E (von S. griseus) und Dispase (von Bazillus Polymyxa).

[0046] Eine wirksame Enzymmenge muss bei der Ausübung dieser Erfindung verwendet werden. Eine solche Menge wird diejenige Menge sein, die eine Entfernung in einer vernünftigen Zeitspanne (beispielsweise über Nacht) der Gesamtheit von zumindest einem Typ an Debris von einer Linse, die auf normales Tragen zurückzuführen ist, bewirkt. Dieser Standard wird bezüglich Kontaktlinsen-Trägern mit einer Geschichte eines normalen Musters eines Debris-Wachstums festgestellt, nicht für die sehr kleine Gruppe, die zum einen oder anderen Zeitpunkt eine signifikant erhöhte Rate eines Debris-Anwachsens aufweist, so dass eine Reinigung jeden Tag, alle zwei oder drei Tage empfohlen wird.

[0047] Die Enzymmenge, die zur Herstellung eines wirksamen Reinigers erforderlich ist, hängt von mehreren Faktoren ab, einschließlich der dem Enzym eigenen Aktivität und dem Ausmaß seiner Wechselwirkung mit dem vorliegenden Wasserstoffperoxid.

[0048] Als grundlegender Maßstab sollte die Arbeitslösung ausreichend Enzym enthalten, um ungefähr 0,001 bis ungefähr 3 Anson-Aktivitätseinheiten der Aktivität, vorzugsweise ungefähr 0,01 bis 1 Anson-Einheiten, pro einzelner Linsenbehandlung bereitzustellen. Höhere oder geringere Mengen können verwendet werden.

[0049] Die Enzymaktivität ist für jedes vorgegebene Enzym pH-abhängig und es existiert ein spezieller pH-Bereich, in dem das Enzym am besten funktionieren wird. Die Bestimmung eines solchen Bereiches kann

durch bekannte Techniken in einfacher Weise durchgeführt werden.

[0050] Die vorliegenden festen Zusammensetzungen, die solche Linsenreinigungsenzyme einschließen, können so strukturiert sein, dass sie das Enzym in das flüssige Medium, das mit der Zusammensetzung in Berührung steht, zu jedem Zeitpunkt bezüglich des anderen Bestandteils oder Bestandteile der Zusammensetzung freisetzt, vorausgesetzt, dass das freigesetzte Enzym bei den im flüssigen Medium zur Durchführung der Reinigungsfunktion, wie hierin beschriebenen, Bedingungen wirksam ist. In einer besonders brauchbaren Ausführungsform wird das Reinigungsenzym in das flüssige Medium vor oder im Wesentlichen zur selben Zeit wie die NMDC freigesetzt.

[0051] Unter Verwendung der vorliegenden Zusammensetzungen kann das Desinfizieren und vorzugsweise Reinigen einer Kontaktlinse durch In Berührung Bringen der zu desinfizierenden Linse mit der Zusammensetzung erreicht werden, falls die Zusammensetzung ein flüssiges Medium einschließt oder mit einer Kombination der Zusammensetzung und eines flüssigen Mediums bei Bedingungen, die zum effektiven Desinfizieren der Linse wirksam sind.

[0052] In dem Fall, dass ein Debris entfernendes Enzym in der Zusammensetzung vorliegt, wird die Kontaktlinse im flüssigen Medium ebenfalls effektiv von solcher Debris gereinigt. Die Reinigungswirkung kann eintreten, bevor die Linse desinfiziert wird, zum Zeitpunkt, zu dem die Linse desinfiziert wird oder nachdem die Linse desinfiziert wird.

[0053] Es wird bevorzugt, dass die NMDC nicht in das flüssige Medium freigesetzt wird, bis die Linse mit dem flüssigen Medium, beispielsweise in dieses eingetaucht, für eine Zeitspanne in Berührung gebracht wird, die ausreicht, die Linse wirksam zu desinfizieren, besonders bevorzugt im Bereich von ungefähr 1 Minute bis ungefähr 4 Stunden und noch mehr bevorzugt im Bereich von ungefähr 5 Minuten bis ungefähr 1 Stunde. Es wird ebenfalls bevorzugt, dass das im Wesentlichen gesamte restliche Wasserstoffperoxid im flüssigen Medium in weniger als ungefähr 3 oder ungefähr 4 Stunden, besonders bevorzugt, in weniger als ungefähr 1 Stunde, noch mehr bevorzugt, in weniger als ungefähr 30 Minuten zerstört wird, nachdem die NMDC anfänglich in das flüssige Medium freigesetzt wird.

[0054] Das desinfizierende In Berührung Bringen tritt vorzugsweise in einer Menge von ungefähr 5 ml bis ungefähr 15 ml eines HPLM in einer Temperatur ein, um das flüssige Medium im Wesentlichen flüssig zu halten. Es wird bevorzugt, dass die Temperatur des In Berührung Bringens im Bereich von ungefähr 0°C bis ungefähr 100°C und besonders bevorzugt im Bereich von ungefähr 10°C bis ungefähr 60°C und noch mehr bevorzugt im Bereich von ungefähr 15°C bis ungefähr 30°C stattfindet. Ein In Berührung Bringen bei oder ungefähr bei Umgebungstemperatur ist sehr bequem und nützlich. Das In Berührung Bringen tritt vorzugsweise für eine Zeitspanne ein, um die Linse, die behandelt wird, effektiv zu desinfizieren.

[0055] Nach diesem desinfizierenden In Berührung Bringen kann die NMDC in das flüssige Medium freigesetzt werden, um das restliche Wasserstoffperoxid zu zerstören. Dieses in Berührung Bringen zur „Wasserstoffperoxid-Zerstörung" kann bei denselben Temperaturbedingungen eintreten, bei denen das desinfizierende in Berührung Bringen eintrat. Dieses in Berührung Bringen tritt für eine Zeitspanne ein, um das gesamte Wasserstoffperoxid, das im flüssigen Medium vorliegt, zu zerstören. Die NMDC kann in einer verzögerten Freisetzungsform vorliegen, wie es an anderer Stelle hierin beschrieben ist. Alternativ kann die desinfizierte Linse aus dem HPLM entfernt und in einer getrennten Menge, beispielsweise ungefähr 5 ml bis ungefähr 15 ml eines flüssigen Mediums, das NMDC enthält, angeordnet oder mit diesem in Berührung gebracht werden, um das von der desinfizierten Linse mit sich gebrachte Wasserstoffperoxid zu zerstören. Dieses „getrennte" in Berührung Bringen kann bei denselben Temperaturbedingungen eintreten, bei denen das desinfizierende in Berührung Bringen eintrat. Dieses in Berührung Bringen tritt für eine Zeitspanne auf, die ausreicht, das gesamte im flüssigen Medium vorliegende Wasserstoffperoxid zu zerstören, beispielsweise in weniger als ungefähr 3 Stunden oder ungefähr 4 Stunden und bevorzugt weniger als 1 Stunde oder ungefähr 30 Minuten.

[0056] Nach einem solchen in Berührung Bringen schließt das flüssige Medium vorzugsweise im Wesentlichen kein Wasserstoffperoxid mehr ein und die desinfizierte Linse kann aus diesem flüssigen Medium entfernt und direkt in das Auge zum sicheren und komfortablen Tragen angeordnet werden. Alternativ kann die desinfizierte Linse gespült werden, beispielsweise mit einer Salzlösung, um die Linse von Enzym oder Enzymen zu befreien, bevor die desinfizierte Linse im Auge angeordnet wird.

[0057] Die nachfolgenden nicht einschränkenden Beispiele veranschaulichen bestimmte Aspekte der vorliegenden Erfindung.

Beispiele 1 und 2

[0058] Eine Reihe von Proben von NMDC's wurde getestet, um zu bestimmen, welche Auswirkung das Tablettenpressen auf die Aktivität der Katalase hat.

[0059] Katalase, die durch die Wirkung von Micrococcus luteus gewonnen wurde, wurde als erste Zusammensetzung ausgewählt (Beispiel 1). Die Mengen dieser Katalase aus vier (4) getrennten Produktionschargen dieses Produktes, das von Solvay Enzyms, Inc. angeboten wird, wurde herkömmlichen Verpress- bzw. Kom-

pressionstablettierungsbedingungen unterworfen, die dazu verwendet wurden, Katalasetabletten aus Rinder-Katalase zu erzeugen, um Wasserstoffperoxid Kontaktlinsen-Desinfektionsmittel zu zerstören. Diese Katalase wies ein Molekulargewicht von 225.000 bis 250.000 und eine spezifische Aktivität von mehr als 65.000 internationalen Einheiten (IU)/mg auf. Dieses Produkt wies eine Proteinreinheit von mehr als 97% auf.

[0060] In ähnlicher Weise wurde Katalase, die durch die Wirkung von Aspergillus niger gewonnen wurde, als zweite Zusammensetzung ausgewählt (Beispiel 2). Mengen dieser Katalase aus zwei (2) getrennten Produktionschargen dieses Produktes, bezogen von Genencor Corporation und von zwei (2) getrennten Produktionschargen dieses Produktes, bezogen von Purified Protein, Inc. wurden einem Verpressungstablettieren, wie oben beschrieben, unterworfen. Diese Katalasen wiesen ein Molekulargewicht von ungefähr 323.000, eine spezifische Aktivität von ungefähr 7.000 bis 12.000 IU/mg und eine Proteinreinheit von mehr als 97% auf.

[0061] Katalase aus Rinderleber, die herkömmlicherweise zur Zerstörung von Wasserstoffperoxid Kontaktlinsen-Desinfektionsmittel verwendet wird, weist ein Molekulargewicht von ungefähr 240.000, eine spezifische Aktivität von mehr als 65.000 IU/mg und eine Proteinreinheit von mehr als 97% auf.

[0062] Die theoretische Aktivität jeder der oben erwähnten acht (8) Mengen an Katalase wurde berechnet. Eine Tablette, die aus jeder dieser acht Quantitäten von Katalase hergestellt wurde, wurde unter Verwendung herkömmlicher Verfahren getestet, um die tatsächliche Katalase-Aktivität der Tablette zu bestimmen.

[0063] Die Ergebnisse dieser Tests waren wie folgt:

Beispiel 1	Theoretische Aktivität	Tatsächliche Aktivität	Verlust %
Tablette A	7704	6880	10,7
Tablette B	5910	5118	13,4
Tablette C	5501	5533	0
Tablette D	7020	6450	8,1
			Ø 8,0
Beispiel 2			
Tablette A	875	651	25,6
Tablette B	1686	1653	2,0
Tablette C	1228	1160	5,5
Tablette D	2606	2234	14,3
			Ø 11,8

[0064] Unter ähnlichen Bedingungen verlor Katalase, die aus Rinderleber gewonnen wurde, durchschnittlich 24% ihrer theoretischen Aktivität.

[0065] Diese Ergebnisse zeigen, dass sowohl Micrococcus luteus-Katalase als auch Aspergillus niger-Katalase beträchtlich stabiler als Katalase ist, die aus Rinderleber gewonnen wird, wenn diese Kompressionstablettierungsbedingungen unterworfen wurden. Solche Kompressionstablettierungsbedingungen sind für die Bedingungen repräsentativ, denen Katalase bei der Herstellung von Kontaktlinsen-Desinfektionsmittel zerstörenden Zusammensetzungen unterworfen wird. Tatsächlich zeigen diese Ergebnisse, dass solche NMDC's in einer komprimierten Tablette wirksamer und effizienter als Rinder-Katalase verwendet werden können, um Wasserstoffperoxid Kontaktlinsen-Desinfektionsmittel zu zerstören.

Beispiele 3 bis 4

[0066] Tabletten, die durch die Wirkung von Micrococcus luteus und Aspergillus niger und Rinder-Katalase gewonnene Katalase enthielten, wurden bei 45°C für eine Zeitspanne von 90 Tagen aufrecht erhalten. Einige dieser Tabletten wurden zu Beginn des Test, 30 Tage im Test, 60 Tage im Test und 90 Tage im Test getestet, um die Katalase-Aktivität zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Tests sind wie folgt:

Ausgangsmaterialquelle	Zeit, Tage 0 0 30 60 90			
	Aktivität (% der anfänglichen Aktivität)			
Micrococcus luteus	5018 (100 %)	3508 (70 %)	2997 (60 %)	2177 (43 %)
A. niger	2120 (100 %)	1464 (69 %)	1221 (58 %)	729 (34 %)
Rinderleber	5319 (100 %)	2242 (42 %)	634 (12 %)	404 (7,6 %)

[0067] Diese Tests zeigen, dass die Stabilität der NMDC's wesentlich größer als die Stabilität von Rinder-Katalase ist. Somit weist die Katalase, die durch die Wirkung von Micrococcus luteus und Aspergillus niger gewonnen wird, eine erhöhte wirksame Lagerfähigkeit auf, wodurch diese Materialien für Endverbraucherprodukte sehr brauchbar gemacht werden, beispielsweise für Kontaktlinsen bezogene Produkte.

Beispiel 5

[0068] Eine Schichttablette mit einer Kerntablette, umgeben von einer Schicht mit einer verzögerten Freisetzung, wird hergestellt. Die Schichttablette weist die folgende Zusammensetzung auf:

Kerntablette	
Natriumchlorid	89,4 mg
Dinatriumphosphat (wasserfrei)	12,5 mg
Mononatriumphosphat-Monohydrat (wasserfrei)	0,87 mg
Polyethylenglycol (Molekulargewicht von ungefähr 3.350)	1,05 mg
gefriergetrocknete Katalase gewonnen von Micrococcus luteus	7020 Einheiten
Hüllschicht	
Hydroxypropylmethylzellulose	8 mg

[0069] Diese Schichttablette wird zum Desinfizieren einer herkömmlichen weichen Kontaktlinse wie folgt verwendet:

[0070] 10 ml einer 3%igen (g/v) wässrigen Lösung von Wasserstoffperoxid wird bei Raumtemperatur bereitgestellt. Die zu desinfizierende Kontaktlinse und die Schichttablette werden in der Lösung zum selben Zeitpunkt angeordnet. Für ungefähr 45 Minuten bleibt die Lösung im Wesentlichen ruhig, d. h. im Wesentlichen findet keine Blasenbildung (Gasbildung) statt. Für die nächsten ungefähr 2 Stunden perlt die Lösung. Nach dieser Zeitspanne wird und bleibt die Lösung ruhig. 3 Stunden, nachdem die Kontaktlinse zum ersten Mal in die Lösung eingebracht wurde, wird sie aus der Lösung entfernt, mit Salzlösung von Katalase freigewaschen und

im Auge des Trägers angeordnet. Es wird herausgefunden, dass die Kontaktlinse wirksam desinfiziert wird. Auch erfährt der Kontaktlinsen-Träger kein Unbehagen oder Augenreizung vom Tragen der desinfizierten Kontaktlinse. Die Blasenbildung der Lösung stellt einen Hinweis bereit, dass die Wasserstoffperoxidzerstörung eintritt, ein Hinweis darauf, dass die Peroxidzerstörung vollständig ist, besteht darin, dass die Blasenbildung aufhört.

Beispiel 6

[0071] Eine Schichttablette wird wie in Beispiel 5 hergestellt, außer dass ausreichend Subtilisin A als Außenschicht eingeschlossen wird, um die Tablette mit 10 ppm (pro Gewicht) dieses Enzyms zu versehen.
[0072] Diese Reinigungsenzyme enthaltende Tablette wird zum Desinfizieren und Reinigen einer weichen Kontaktlinse, die mit Debris auf Proteinbasis belastet ist, verwendet. 10 ml einer 3%igen (g/v) wässrigen Lösung von Wasserstoffperoxid wird bei Raumtemperatur bereitgestellt. Die zu desinfizierende und zu reinigende Kontaktlinse und die reinigende Enzyme enthaltende Schichttablette werden in der Lösung zum selben Zeitpunkt angeordnet. Für ungefähr 45 Minuten bleibt die Lösung im Wesentlichen ruhig. Für die nächsten ungefähr 2 Stunden perlt die Lösung. Nach dieser Zeitspanne wird und bleibt die Lösung ruhig. 10 Stunden, nachdem die Kontaktlinse zum ersten Mal in die Lösung eingebracht wurde, wird diese aus der Lösung entfernt, mit einer Salzlösung von Enzymen freigespült und in das Auge des Trägers angeordnet. Es stellt sich heraus, dass die Kontaktlinse wirksam desinfiziert und von Debris auf Proteinbasis gereinigt wird. Der Linsenträger erfährt kein Unbehagen oder Augenreizung vom Tragen der desinfizierten und gereinigten Kontaktlinse.

Beispiel 7

[0073] Eine Schichttablette mit einer Kerntablette, umgeben von einer Schicht mit verzögerter Freisetzung wird hergestellt. Die Schichttablette weist die folgende Zusammensetzung auf:

Kerntablette	
Natriumchlorid	89,4 mg
Dinatriumphosphat (wasserfrei)	12,5 mg
Mononatriumphosphat (wasserfrei)	0,87 mg
Polyethylenglycol (Molekulargewicht von ungefähr 3350)	1,05 mg
gefriergetrocknete Katalase gewonnen von Aspergillus niger	500 Einheiten
Hüllschicht	
Hydroxypropylmethylzellulose	8 mg

[0074] Diese Schichttablette wird zum Desinfizieren einer herkömmlichen weichen Kontaktlinse wie folgt verwendet:
[0075] 10 ml einer 3%igen (Gewicht/Volumen) wässrigen Lösung von Wasserstoffperoxid wird bei Raumtemperatur bereitgestellt. Die zu desinfizierende Kontaktlinse und die Schichttablette werden in der Lösung zum selben Zeitpunkt angeordnet. Für ungefähr 45 Minuten bleibt die Lösung im Wesentlichen ruhig. Für die nächsten ungefähr zwei Stunden perlt die Lösung. Nach dieser Zeitspanne wird und bleibt die Lösung ruhig. 3 Stunden, nachdem die Kontaktlinse zum ersten Mal in die Lösung eingebracht wurde, wird diese aus der Lösung entfernt, mit Salzlösung von Katalase freigespült und im Auge des Trägers angeordnet. Es stellt sich heraus, dass die Kontaktlinse effektiv desinfiziert ist. Ebenfalls erfährt der Linsenträger kein Unbehagen oder Augenreizung durch das Tragen der desinfizierten Kontaktlinse.

Beispiel 8

[0076] Eine Schichttablette wird wie in Beispiel 8 hergestellt, außer dass ausreichend Subtilisin A als Außenschicht eingeschlossen wird, um die Tablette mit 10 ppm (pro Gewicht) des Enzyms zu versehen.
[0077] Diese Reinigungsenzyme enthaltende Tablette wird zum Desinfizieren und Reinigen einer weichen Kontaktlinse mit einer Debrisbelastung auf Proteinbasis verwendet. 10 ml einer 3 %igen (g/v) wässrigen Lösung von Wasserstoffperoxid wird bei Raumtemperatur bereitgestellt. Die zu desinfizierende und zu reinigende Kontaktlinse und die reinigende Enzyme enthaltende Schichttablette werden in der Lösung zum selben Zeitpunkt angeordnet. Für ungefähr 45 Minuten bleibt die Lösung im Wesentlichen ruhig. Für die nächsten ungefähr 2 Stunden perlt die Lösung. Nach dieser Zeitspanne wird und bleibt die Lösung ruhig. 10 Stunden, nachdem die Kontaktlinse zum ersten Mal in die Lösung eingebracht wurde, wird diese aus der Lösung entfernt, mit Salzlösung frei von Enzymen gespült und direkt in das Auge des Trägers angeordnet. Es stellt sich heraus, dass die Kontaktlinse von Debris auf Proteinbasis wirksam desinfiziert und gereinigt wird. Der Linsenträger erfährt kein Unbehagen oder Augenreizung durch das Tragen der desinfizierten und gereinigten Kontaktlinse.
[0078] Während diese Erfindung bezüglich verschiedener spezieller Beispiele und Ausführungsformen beschrieben wurde, sollte klar sein, dass die Erfindung nicht hierauf beschränkt ist und in verschiedener Weise im Umfang der nachfolgenden Ansprüche praktiziert werden kann.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Tablettenzusammensetzung, die zur Zerstörung des im wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids geeignet ist, das nach der Desinfektion einer Kontaktlinse mit einer Wasserstoffperoxid-Lösung zurückbleibt, wobei die Tablettenzusammensetzung eine komprimierte Tablette ist, die eine von einem Nicht-Säugetier abstammende Katalase enthält, jedoch ausgenommen Tabletten, die aus 1 mg A. Niger Katalase-R und einem Sorbitolträger bestehen; wobei das Verfahren das Unterwerfen der Katalase unter Kompressionstablettierungsbedingungen umfasst, um eine komprimierte Tablette zu erzeugen, in der die Katalaseaktivität der Katalase größer als die Katalaseaktivität von Rinderleberkatalase ist, wenn sie demselben Kompressionstablettieren unterworfen wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Tablettenzusammensetzung einen beschichteten Anteil und einen Barriere- oder Freisetzungsverzögerungsbestandteil einschließt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die komprimierte Tablette eine Kerntablette ist und den Schritt einschließt, die Kerntablette mit einem Barrierebestandteil zur Verzögerung der Freisetzung der Katalase zu beschichten.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder Anspruch 3, wobei der Barrierebestandteil aus wasserlöslichen Vinylpolymeren, wasserlöslichen Proteinen, Polysaccharid- und Zellulosederivaten, Alginsäure und deren Salzen und Derivaten, und Gemischen hiervon ausgewählt ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der Barrierebestandteil Hydroxypropylmethylzellulose ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die komprimierte Tablette herkömmliche Tablettierungsadditive enthält, die aus Trägerstoffen auf Zuckerbasis, Tensiden und wasserlöslichen Polymeren ausgewählt sind.

7. Tabletten-Zusammensetzung, die nach einem der vorhergehenden Ansprüche hergestellt worden ist.

8. Komprimierte Tabletten-Zusammensetzung, die zur Zerstörung des im wesentlichen gesamten Wasserstoffperoxids geeignet ist, das nach der Desinfektion einer Kontaktlinse mit einer Wasserstoffperoxid-Lösung zurückbleibt, wobei die komprimierte Tabletten-Zusammensetzung eine von einem Nicht-Säugetier abstammende Katalase enthält, wobei die von einem Nicht-Säugetier abstammende Katalase in der komprimierten Tablette stabiler als Rinder-Katalase in Tabletten ist, die durch die selben Kompressionstablettierungsbedingungen erzeugt wurden; wobei die Tablette einen Barrierebestandteil aufweist, der zur Verzögerung der Freisetzung der Katalase in die Wasserstoffperoxid-Lösung wirksam ist.

9. Komprimierte Tabletten-Zusammensetzung nach Anspruch 8, die eine Kerntablette umfasst, die mit dem Barrierebestandteil beschichtet ist.

10. Komprimierte Tabletten-Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die weiterhin zumindest ein Enzym einschließt, das zur Entfernung von Gewebsresten von einer Kontaktlinse wirksam ist.

11. Verfahren zur Zerstörung von Wasserstoffperoxid, das nach dem Desinfizieren einer Kontaktlinse mit Wasserstoffperoxid zurückbleibt, wobei das Verfahren die Verwendung einer Tablettenzusammensetzung umfasst, wie sie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert ist.

12. Verfahren zum Desinfizieren einer Kontaktlinse, wobei das Verfahren ein in Berührung bringen der Linse mit Wasserstoffperoxid, wobei das in Berührung bringen bei Bedingungen erfolgt, die zum Desinfizieren der Kontaktlinse wirksam sind und danach ein Zerstören von restlichem Wasserstoffperoxid unter Verwendung einer wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definierten Tabletten-Zusammensetzung umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen