(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101980728 B
(45)授权公告日 2014.08.27

(21)申请号 200980111316.5
(22)申请日 2009.03.25
(30)优先权数据
61/042,186 2008.04.03 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2010.09.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2009/038152 2009.03.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2009/123890 EN 2009.10.08
(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 R·德苏萨
N·L·达萨纳亚克 M·E·卢克
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 黄革生 陈润杰
(51)Int.Cl.
A61L 12/14(2006.01)
(56)对比文件
CN 101932301 A,2010.12.29, 说明书第0011-0025段.
审查员 冯吉

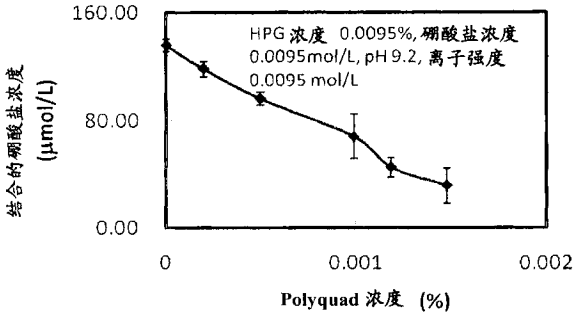
权利要求书1页 说明书9页 附图2页

(54)发明名称

用不稳定阴离子聚电解质交互控制阳离子杀生物剂

(57)摘要

描述了抑制阳离子杀生物剂摄取到医疗装置如隐形眼镜和植入剂中的方法。描述了稳定含有阳离子杀生物剂的乳液的方法。特别是,本发明提供聚合物充当不稳定阴离子聚电解质以可逆结合阳离子杀生物剂的用途。该可逆性结合可以减少阳离子杀生物剂的有害作用,同时保持杀生物活性。优选的聚合物包括半乳甘露聚糖和聚乙烯醇。



HP-Guar/硼酸盐与 Polyquad®的相互作用的胶体滴定

CN 101980728 B

1. 含顺式 - 二醇的聚合物用于抑制阳离子杀生物剂摄取到水凝胶生物材料中的用途，其中向含有阳离子杀生物剂和硼酸盐的组合物加入摄取 - 抑制量的含顺式 - 二醇的聚合物，其中所述组合物的 pH 大于 7。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中所述阳离子杀生物剂是聚合季铵化合物。

3. 根据权利要求 2 的用途，其中所述聚合季铵化合物是聚季铵盐 -1。

4. 根据权利要求 1 的用途，其中所述顺式 - 二醇聚合物选自聚乙烯醇和半乳甘露聚糖。

5. 根据权利要求 4 的用途，其中所述半乳甘露聚糖选自瓜尔胶、刺槐豆胶、他拉胶及它们化学改性的衍生物。

6. 根据权利要求 4 的用途，其中所述半乳甘露聚糖包括羟丙基瓜尔胶。

7. 根据权利要求 4 的用途，其中所述半乳甘露聚糖在所述组合物中的量为 0.01 ～ 1％重量 / 体积。

用不稳定阴离子聚电解质交互控制阳离子杀生物剂

[0001] 本申请要求于 2008 年 4 月 3 日提交的美国临时专利申请序列号 61/042,186 的权益，其公开内容通过引用明确并入本文。

发明领域

[0002] 本发明涉及可逆结合溶液中的阳离子杀生物剂 (cationic biocide) 以便将其有害作用降至最低的方法。特别是，本发明涉及抑制阳离子杀生物剂摄取到医疗装置例如隐形眼镜和植入剂中的方法，和稳定含有阳离子杀生物剂的乳液的方法。已经发现，在某些条件下，顺式 - 二醇聚合物可以充当不稳定阴离子聚电解质，可逆结合阳离子杀生物剂，且抑制其摄取到隐形眼镜中。该方法包括向含有硼酸盐和阳离子杀生物剂如聚季铵盐 -1(polyquaternium-1) 的组合物加入顺式 - 二醇聚合物。

[0003] 发明背景

[0004] 由于阳离子杀生物剂具有抗多种微生物的杀菌活性并且在使用它们的应用中通常具有较低的毒性，所以其用于各种生物医学产品。阳离子杀生物剂的实例包括表面活性季铵化合物例如苯扎氯铵，以及聚季铵化合物如聚季铵盐 -1。尽管阳离子杀生物剂广泛地用作眼用溶液和隐形眼镜护理液中的防腐剂和抗微生物剂，但是它们可能具有有害作用，因此存在与其用途有关的权衡。例如，在任何特定的配方中，足够量的阳离子杀生物剂必须存在以有效地杀死 / 抑制抗微生物剂的生长，但是甚至没有考虑到增加由正常使用而导致的毒性作用和 / 或不适的可能性。此外，由于其离子电荷，阳离子杀生物剂可以引起与其它配方组分的相容性问题。例如，在液滴稳定性是关键性的复合配方例如乳液中，带负电荷的液滴将在阳离子分子的存在下聚集，由此限制在其它方面有效的杀生物剂类在这些配方类型中的用途。

[0005] 可用于清洁、消毒和调节镜片 (lens) 的多功能护理液 (multipurposesolution) 是可用的，并且越来越受到隐形眼镜使用者喜爱。与通常需要檫拭步骤以便达到指定杀菌性能水平的传统隐形眼镜清洁或消毒溶液相比，某些多功能护理液可以胜任作为使用时无需檫拭的“化学消毒液 (ChemicalDisinfecting Solution)”。通常，这些溶液类型将需要更强的杀生物活性水平，由此需要更有效的杀生物剂或更高的杀生物剂浓度。在某些情况下，在将隐形眼镜放入眼睛之前不需要将这些溶液漂洗，而在其它情况下，隐形眼镜使用者在嵌入之前可以不经常勤于漂洗他们的镜片，以至于溶液可以直接接触眼表面。在这些配方类型中，使阳离子杀生物剂毒性作用的可能性降至最低是尤其关键的。

[0006] 在软式隐形眼镜的情况下，特别关注的是杀生物剂被吸收到水凝胶镜片材料中或被吸收到镜片表面上的倾向，通常被称为杀生物剂“摄取 (uptake)”的效应。通常地，当镜片位于含有杀生物剂的镜片护理液中时发生摄取。在将镜片放回眼睛后，所吸收的杀生物剂可能从镜片释放到眼睛组织，可能持续刺激敏感性眼组织。因为可能戴镜片一段时间，这种持续性的释放可能具有使杀生物剂的任何潜在毒性或刺激性效应放大的作用，因为镜片有效地充当持续释放杀生物剂的储库。

[0007] 提供含有阳离子杀生物剂但杀生物剂摄取到水凝胶生物材料如隐形眼镜中的程

度减少的组合物将是有利的。因此，用阳离子杀生物剂保存的组合物，包括例如直接用于眼睛且无檫拭的眼和镜片护理组合物以及用于与软式隐形眼镜一起使用的其他镜片护理液，可安全地使用，无需考虑增加的毒性或不适。对于某些药用乳液，使用阳离子杀生物剂作为防腐剂也将是有利的，不影响液滴稳定性。本发明涉及实现这些目标。

[0008] 发明概述

[0009] 在第一组实施方案中，本发明提供了抑制阳离子杀生物剂摄取到水凝胶生物材料中的方法，所述方法包括向含有阳离子杀生物剂的含水组合物加入摄取－抑制量的不稳定阴离子聚电解质。在另一个实施方案中，该方法包括向含有阳离子杀生物剂和硼酸盐的组合物加入摄取－抑制量的含顺式－二醇的聚合物。在优选的实施方案中，该阳离子杀生物剂是聚合季铵化合物，而该含顺式－二醇的聚合物是半乳甘露聚糖。在另一个优选的实施方案中，该阳离子杀生物剂是聚合季铵化合物，而该含顺式－二醇的聚合物是聚乙烯醇。

[0010] 在第二组实施方案中，本发明提供了增加含有阳离子杀生物剂的乳液的稳定性的方法，所述方法包括向该乳液加入乳液－稳定量的不稳定阴离子聚电解质。在另一个实施方案中，本发明的方法包括向含有阳离子杀生物剂和硼酸盐的乳液加入乳液－稳定量的含顺式－二醇的聚合物。

[0011] 附图简述

[0012] 图 1 是羟丙基瓜尔胶硼酸盐 (HPG- 硼酸盐) 片段的图示。

[0013] 图 2 是硼酸盐离子与含二醇聚合物反应的示意图。

[0014] 图 3 是 HP-Guar/ 硼酸盐与 Polyquad 相互作用的胶体滴定图示。

[0015] 定义

[0016] 术语不稳定阴离子聚电解质是指具有非永久固定于聚合物上的阴离子电荷的聚合物。

[0017] 术语顺式－二醇聚合物是指具有多个羟基的聚合物，该羟基均定向于相同方向。示例性的顺式－二醇聚合物包括瓜尔胶和聚乙烯醇。

[0018] 术语阳离子杀生物剂是指具有确定正电荷且为单体或聚合物的抗微生物剂。示例性的阳离子杀生物剂包括具有季铵基团的那些例如聚季铵盐和具有磷鎓基团的那些。

[0019] 术语摄取－抑制量是指足以抑制存在于组合物中的阳离子杀生物剂摄取至水凝胶生物材料的顺式－二醇聚合物的量。利用本发明的教导，基于在整体上组合物的所需特性，确定相对于组合物中其它组分的特定量的顺式－二醇聚合物，在本领域技术人员的技能范围之内。

[0020] 术语乳液－稳定量是指基于本领域已知的乳液稳定性测试方法，相对于含有参比阳离子杀生物剂且不含顺式－二醇聚合物的乳液，足以增加含有阳离子杀生物剂的乳液的稳定性的顺式－二醇聚合物的量。

[0021] 术语“pHEMA-MAA”是指包含聚 (甲基丙烯酸 2- 羟乙基酯－共－甲基丙烯酸) 的隐形眼镜。示例性的 pHEMA-MAA 镜片包括“**Acuvue®** 2”(Johnson & Johnson)。

[0022] 术语“有效保护的量”是指有效产生所需保护本文所述的溶液免受微生物污染的作用的抗微生物剂的量，优选足以满足美国药典 (“USP”) 防腐效力要求的单独或与一种或多种其它抗微生物剂组合的量。

[0023] 术语“有效消毒的量”是指通过显著减少存在于镜片上的存活微生物的数目而有

效产生所需的消毒隐形眼镜的作用的抗微生物剂的量，优选有效的单独或与一种或多种其它抗微生物剂组合的量。

[0024] 术语“眼科可接受的载体”是指具有与眼组织生理学上相容的物理性质（例如 pH 和 / 或重量摩尔渗透压浓度）的药学组合物。

[0025] 除非另有说明，否则组分量％的指示相当于重量 / 体积％。

[0026] 发明详述

[0027] 在一个实施方案中，本发明的方法是抑制阳离子杀生物剂摄取到隐形眼镜中的方法，所述方法包括向含有阳离子杀生物剂和硼酸盐的隐形眼镜护理组合物提供摄取 - 抑制量的含顺式 - 二醇的聚合物。在优选的实施方案中，含顺式 - 二醇的聚合物是半乳甘露聚糖。

[0028] 尽管不希望受限于理论，但是认为，半乳甘露聚糖和具有顺式 - 二醇部分的其它聚合物如聚乙烯醇，在 pH 高于 7、在硼酸盐存在下将成为不稳定的阴离子聚电解质，产生聚电解质与具有正电荷的其它溶质和表面、例如阳离子杀生物剂之间的静电相互作用。但是，由于阴离子电荷的不稳定性质，静电相互作用不是固定的。令人惊讶的是，这种不稳定性的一个作用是，尽管发现相互作用有效地减少阳离子杀生物剂摄取到水凝胶生物材料、包括隐形眼镜中，但是溶液中的阳离子杀生物剂仍然保持有效的抗微生物活性。

[0029] 本发明的某些实施方案优选利用半乳甘露聚糖。半乳甘露聚糖是多种含有顺式 - 二醇部分的多糖之一。可以用于本发明的半乳甘露聚糖的类型通常衍生自瓜尔胶、刺槐豆胶和他拉胶 (tara gum)。如本文所用，术语“半乳甘露聚糖”指衍生自上述含有甘露糖或半乳糖部分或者两者作为主要结构组分的天然胶或类似天然或合成胶的多糖。优选的本发明半乳甘露聚糖由通过 (1-6) 键连接的 (1-4)-β-D- 吡喃甘露糖基单位与 α-D- 吡喃半乳糖基单位的直链组成。对于优选的半乳甘露聚糖，D- 半乳糖与 D- 甘露糖的比率是变化的，但是通常为约 1 ： 2 至 1 ： 4。最优选 D- 半乳糖 :D- 甘露糖的比率约 1 ： 2 的半乳甘露聚糖。

[0030] 此外，多糖的其它化学改性变体也包括在“半乳甘露聚糖”定义中。例如，可以对本发明的半乳甘露聚糖进行羟乙基、羟丙基和羧甲基羟丙基取代。特别优选半乳甘露聚糖的非离子变化，例如含有烷氧基和烷基 (C1-C6) 的那些，例如羟丙基取代。最优选非顺式羟基位置的取代。本发明半乳甘露聚糖的非离子取代的实例是羟丙基瓜尔胶，其优选被至多取代约 0.6 摩尔比率。

[0031] 本发明的半乳甘露聚糖可以得自多种来源。这类来源包括瓜尔胶、刺槐豆胶和他拉胶，如下文进一步所述。此外，半乳甘露聚糖还可以通过经典合成途径获得，或者可以通过对天然存在的半乳甘露聚糖化学改性获得。

[0032] 瓜尔胶是瓜尔豆 (Cyamopsis tetragonolobus(L.)Taub) 的磨碎胚乳 (ground endosperm)。水溶性部分 (85％) 被称为“guaran”(分子量为 220,000)，其由通过 (1-6) 键连接的 (1-4)-β-D- 吡喃甘露糖基单位与 α-D- 吡喃半乳糖基单位的直链组成。guaran 中的 D- 半乳糖与 D- 甘露糖的比率为约 1 ： 2。这种胶已在亚洲栽培长达数个世纪，且由于其增稠性质而主要用于食品和个人护理产品中。它的增稠能力是淀粉的 5 ～ 8 倍。它的衍生物如含有羟丙基或羟丙基三甲基氯化铵 (trimonium chloride) 取代的那些，已经销售了十余年。瓜尔胶可以得自例如 Rhone-Polulenc(Cranbury,N.J.)、Hercules 公司 (Wilmington,

Del.）和 TIC Gum 公司 (Belcamp，Md.)。

[0033] 刺槐豆胶或角豆树胶是角豆树 (ceratonia siliqua) 种子的精制胚乳。对于这种类型的胶，半乳糖与甘露糖的比率为约 1 ： 4。角豆树的栽培是古老的，并且在本领域中众所周知。这种类型的胶市售可得，且可以得自 TICGum 公司 (Bekamp，Md.) 和 Rhone-Polulenc(Cranbury，NJ.)。

[0034] 他拉胶衍生自他拉树 (tara tree) 的精制种子胶。半乳糖与甘露糖的比率为约 1 ： 3。他拉胶在美国没有商业化生产，但是可以从美国之外的各种来源获得。

[0035] 还可以利用化学改性的半乳甘露聚糖如羟丙基瓜尔胶。具有各种取代度的改性半乳甘露聚糖从 Rhone-Poulenc(Cranbury，N.J.) 商购可得。特别优选具有低摩尔 (例如小于 0.6) 取代的羟丙基瓜尔胶。

[0036] HP-Guar 的结构示于图 1 中。通常，对于每个半乳糖有约两个甘露糖单位；但是，详细的半乳糖含量由瓜尔属植物确定。瓜尔胶的分子量是半乳糖含量和聚甘露糖链长的函数，在加工过程中可以其下降。

[0037] 已知 HP-Guar 与硼酸之间的反应产物产生交联，并且影响聚合物溶液的粘度。硼酸是路易斯酸，其与水反应得到硼酸盐离子并释放质子：$B(OH)_3+H_2O \rightarrow B(OH)_4^-+H^+$。反应的 pKa 为 9-9.2。如图 2 所示，硼酸盐离子可以缩合到两个顺式 - 二醇基团上。当这种情况发生时，阴离子电荷被加至链中并形成交联。烷基代硼酸例如甲基代硼酸和苯基代硼酸也与一些碳水化合物结合，但是，仅有一个反应位点，它们并不产生交联，因此不促进胶凝化。然而，它们可以加入阴离子电荷到聚合物中。部分基于下述的试验，认为：瓜尔胶在 pH 高于 7、在硼酸盐存在下变成阴离子聚电解质。但是，由于这些交联的不稳定性，电荷不是固定的。

[0038] 本发明的某些其它实施方案优选利用聚乙烯醇 (PVA)。PVA 通常经由水解去除聚醋酸乙烯酯的缩醛基团来制备。多种等级的 PVA 是可用的，每种的聚合度、水解百分比和残留醋酸盐含量均不同。这种差异影响不同等级的物理和化学行为。PVA 可以分成两个主要分类，即完全水解型和部分水解型。含有 4％或更少的残留醋酸盐含量的那些 PVA 被称为完全水解型。部分水解的等级通常包含 20％或更多的残留醋酸盐。PVA 的分子量可以由 20,000 至 200,000 变化。PVA 通常用作粘度增强剂，并且可以用于 RGP 产物以便改善 RGP 产物的舒适和戴用时间。PVA 还用作药学眼用组合物如滴眼剂、凝胶或眼用嵌入剂的粘度增强剂。一般而言，用于眼用产物的 PVA 的平均分子量范围为 30,000 ～ 100,000，残留醋酸盐为 11％～ 14％。

[0039] 尽管组合物中顺式 - 二醇聚合物的精确量将根据聚合物和配方而变化，但是本发明的组合物通常包含浓度为约 0.01％至约 1％ w/v、优选约 0.025％至约 0.25％ w/v、更优选约 0.05 至 0.15％ w/v 的顺式 - 二醇聚合物。

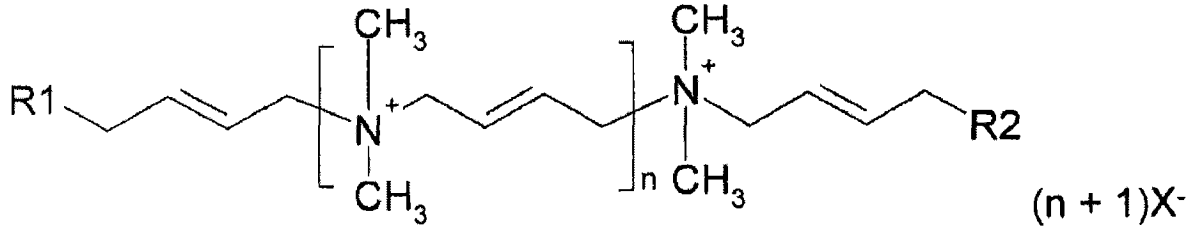
[0040] 可以用于本发明组合物的硼酸盐包括硼酸和其它可药用盐，例如硼酸钠 (硼砂) 和硼酸钾。如本文所用，术语“硼酸盐”指硼酸盐的所有药学上适合的形式，以及偏硼酸盐。由于在生理 pH 下的良好缓冲容量和众所周知的安全性和与多种药物和防腐剂的相容性，硼酸盐是眼用配方中常见的赋形剂。硼酸盐还具有固有的抑菌和抑制真菌性质，其提供改善的防腐系统。

[0041] 用于本发明的组合物包含阳离子抗微生物剂和任选地一种或多种其它杀生物剂，假如对于最佳的防腐或消毒所需。阳离子抗微生物剂是具有确定正电荷且可以是单体或

聚合物的化合物，通过与微生物的化学或物理化学相互作用获得抗微生物活性。优选的聚合阳离子杀生物剂包括：聚季铵盐-1和聚季铵盐-40（聚（二甲基二烯丙基氯化铵），其为聚合季铵化合物。这些优选的抗微生物剂分别在授予Stark的美国专利号4,407,791和4,525,346以及授予Smith等人的美国专利号4,361,548和4,443,429中公开。前述出版物的全部内容特此通过引用并入本说明书中。适合于本发明的组合物和方法的其它阳离子抗微生物剂包括：其它季铵化合物，例如卤化苄烷铵、卤化苄乙铵、溴棕三甲铵、季磷酸盐(phosphate quaternary)化合物例如在美国专利号4,503,002和4,503,002(Mayhew等人)中描述的那些、在美国专利号4,215,064中描述的磷酸酯甜菜碱(phosphobetaine)、吡啶鎓盐杀生物剂如卤化西吡铵和其它具有确定正电荷的杀生物剂。如有需要可以存在的其它杀生物剂可以是任何适用于局部眼科或镜片护理配方的杀生物剂，包括例如双胍类如聚亚己基双胍(PHMB)、聚氨丙基双胍(PAPB)和稳定的氧基氯化合物(oxychloro compounds)例如**Purite®**。

[0042] 本发明特别优选的阳离子杀生物剂是以下结构的聚合季铵化合物：

[0043]



(I)

[0044] 其中：

[0045] R1和R2可以相同或不同，且选自：

[0046] $N^{+}(CH_2CH_2OH)_3X^{-}$、

[0047] $N(CH_3)_2$或OH；

[0048] X是可药用阴离子，优选氯离子；且

[0049] n＝1至50的整数。

[0050] 该结构最优选的化合物是聚季铵盐-1，其也称为Onamer M™(Onyx Chemical公司的注册商标）或**Polyquad®**(Alcon Laboratories公司的注册商标）。聚季铵盐-1是上述所提及化合物的混合物，其中X是氯且R1、R2和n如上所定义。

[0051] 上述抗微生物剂按照政府管理机构例如美国食品和药物管理局的要求、以有效地基本上消除或显著减少存在于隐形眼镜上的存活微生物的数目的量用于本发明方法。对本说明书来说，所述量被称为“有效消毒的量”或“抗微生物有效的量”。所用抗微生物剂的量根据以下因素变化，例如其中利用本方法的镜片护理方案的类型。例如，在镜片护理方案中使用有效的日常清理器可以显著减少沉积在镜片上的材料、包括微生物的量，由此减少消毒镜片所需的抗微生物剂的量。一般而言，可以使用浓度范围为约0.000001％至约0.05％重量的一种或多种上述抗微生物剂。最优选的式(I)聚合季铵化合物的浓度为约0.0001％至0.001％重量。

[0052] 可以与本发明组合物使用的材料的类型包括各种水凝胶生物材料。水凝胶生物材料是在其水合态中含水的聚合物链网状结构或交联聚合系统。常规的水凝胶镜片材料

由此类亲水单体甲基丙烯酸 2- 羟乙基酯 (HEMA)、甲基丙烯酸甘油酯和 N- 乙烯基吡咯烷酮 (NVP) 制得。这些材料通常提供高度的柔性和显著水含量，以多种方法模拟 (emulative) 生物组织。聚硅氧烷水凝胶代表另一类水凝胶材料。所有这些和其它各种类型的水凝胶生物材料用于组成隐形眼镜。所有前述水凝胶类型存在于各种类型的软式隐形眼镜中。本发明可以用于多种类型的隐形眼镜，例如硬式、软式、刚性透气性和软式透气性、以及聚硅氧烷镜片。另一种类型的隐形眼镜是刚性隐形眼镜，包括刚性透气性 (RPG) 材料。

[0053] 用于本发明的组合物将包含其它成分。此类成分可以包括抗微生物剂 / 防腐剂、张力调节剂、缓冲剂和螯合剂。对于特定加工处理来说，也可以加入其它聚合物或单体例如聚乙二醇和丙三醇。可用于本发明组合物的张力调节剂可以包括盐类例如氯化钠、氯化钾和氯化钙，和多醇类例如甘露醇和山梨醇 ；非离子型张力调节剂可以包括丙二醇和丙三醇 ；螯合剂可以包括 EDTA 及其盐 ；pH 调节剂可以包括盐酸、三羟甲基氨基甲烷、三乙醇胺和氢氧化钠。适合的抗微生物剂 / 防腐剂在下面更详细地描述。上述实例列表只是说明性，并不代表全部。可用于上述目的的其他成分的实例在眼用护理配方和隐形眼镜护理配方中是众所周知的，也为本发明所涵盖。

[0054] 下列实施例进一步举例说明本发明的各种实施方案。提供这些实施例用于理解本发明，并非解释为限制本发明。

[0055] 实施例 1

[0056] 支持 HP-Guar/ 硼酸盐与阳离子杀生物剂**(Polyquad®)**之间相互作用的胶体滴定

[0057] 使用具有 Mutek PCD 03 泳动电流检测器 (SCD) 的 Mutek PCD T3 滴定器进行泳动电势滴定。该检测器具有圆柱形的池和由聚四氟乙烯 (PTFE) 制成的活塞。样品中的聚电解质吸附到池壁和活塞表面上。活塞在池中垂直振动，挤压流体。通过产生泳动电势的流动，将聚电解质与抗衡离子分离，通过池壁上的两个金电极检测泳动电势。聚电解质通过具有抗衡电荷的聚电解质来滴定。在典型的实验中，将 10mL 样品装载到圆柱形池中，使用 0.001mol/1 聚 (二烯丙基二甲基氯化铵)(PDADMAC) 作为滴定剂。所有实验在 25℃和 pH 9.2 进行三次。用 HP Guar、硼酸盐和**Polyquad®**进行的实验的结果示于图 3 中。结果表明，由于加入**Polyquad®**，结合的硼酸盐浓度下降 (沿 x 轴显示)，这显示 HP-Guar/ 硼酸盐与**Polyquad®**之间的相互作用增加。这些结果支持这样的结论 ：结合的硼酸盐浓度降低反映了**Polyquad®**与 HP-Guar 硼酸盐结合位点结合。

[0058] 实施例 2

[0059] 使用 HP-Guar 减少**Polyquad®**摄取到聚甲基丙烯酸羟乙基酯 - 甲基丙烯酸酯 (pHEMA-MAA)Acuvue 2 镜片

[0060] 表 1 显示用于探讨 HP-Guar 对于**Polyquad®**摄取到 Acuvue 2 镜片中的剂量响应的载体。

[0061] 表 1. 用于镜片摄取研究的配方载体的组成

[0062]

配方化学品	% wt/vol
Polyquad®	0.0002
羟丙基瓜尔胶 8A	0.025-0.1
山梨醇	0.4
丙二醇	1.0
氯化钠	0.3
Tetronic 1304®	0.1
十水硼酸钠	0.6
EDTA	0.05
pH	8.0

[0063] 镜片摄取数据示于表 2。调整配方形式 D、E、F 和 A，增加 HP-Guar 浓度从 0.025% 增至 0.1%，使用 2ppm 的靶向**Polyquad®**浓度和 pH 8.0。HP-Guar 从 0.025% 增至 0.1%，使 Acuvue 2 镜片中的**Polyquad®**摄取从 0.7 μg/ 镜片减至 0.34 μg/ 镜片。在表 2 中提供这些数据。

[0064] 表 2. 2 个循环后 HP-Guar 对**Polyquad®**镜片摄取的作用

[0065]

配方	HP-8A 浓度	Acuvue 2 镜片摄取（μg/ 镜片）
D	0.025	0.7
E	0.05	0.6
F	0.074	0.5
A	0.1	0.34

[0066] 这些结果表明：HP-Guar 可以用于降低 Acuvue 2（组 IV）镜片材料中**Polyquad®**的摄取。摄取减少表明适合的结果：即 HP-Guar 在硼酸盐存在下充当阴离子聚电解质。

[0067] 实施例 3

[0068] HP-Guar 对**Polyquad®**的消毒活性和镜片摄取的作用

[0069] 进行另外的研究以便探讨进一步通过增加 HP-Guar 浓度来降低镜片摄取值。表 3 显示 0.1%、0.12% 和 0.14% 的 HP-Guar 浓度的摄取数据分别为 0.33 μg/ 镜片、0.29 μg/ 镜片和 0.24 μg/ 镜片。

[0070] 消毒筛选数据也在表 3 中提供。对照配方 G 是市售的**Opti-Free®**漂洗、消毒和贮存溶液。数据显示满足第二筛选消毒标准。

[0071] 表 3. HP-Guar 对含**Polyquad®**消毒溶液的消毒筛选和镜片摄取的作用

[0072]

组分	A	B	C	G[a]
Polyquad®	0.00025	0.00025	0.00025	
TETRONIC 1304®	0.1	0.1	0.1	
HP Guar 8A	0.1	0.12	0.14	
丙二醇	1.0	1.0	1.0	
EDTA	0.05	0.05	0.05	
山梨醇	1.0	1.0	1.0	
氯化钠	0.3	0.3	0.3	
硼酸钠	0.6	0.6	0.6	
pH	8.0	8.0	8.0	
摄取(Acuvue 2) 2 个循环(μg/镜片)	0.33	0.29	0.24	

[0073]

生物体	时间(小时)	A	B	C	G
白色念珠菌	6	0.2	0.1	0.1	0.00
1.5×10^{6}[b]	24	1.6	1.6	1.5	0.9
粘质沙雷氏菌	6	3.9	3.4	3.0	1.3
(*S. marcescens*)					
9.0×10^{5}	24	4.5	<u>6.0</u>	3.6	2.4
金黄色葡萄球菌	6	3.1	2.9	2.9	2.4
8.2×10^{2}	24	4.1	3.6	3.3	4.1

[0074] [a] **Opti-Free®**漂洗、消毒和贮存溶液。

[0075] [b] 接种物对照计数

[0076] [c] 加下划线的数字表示未回收导存活物（＜ 10CFU/mL）。

[0077] 实施例 4

[0078] **Polyquad®**在 PVA 和硼酸盐存在下、在 pH 7.8 于 Acuvue 2 镜片中的摄取与山梨醇浓度的关系

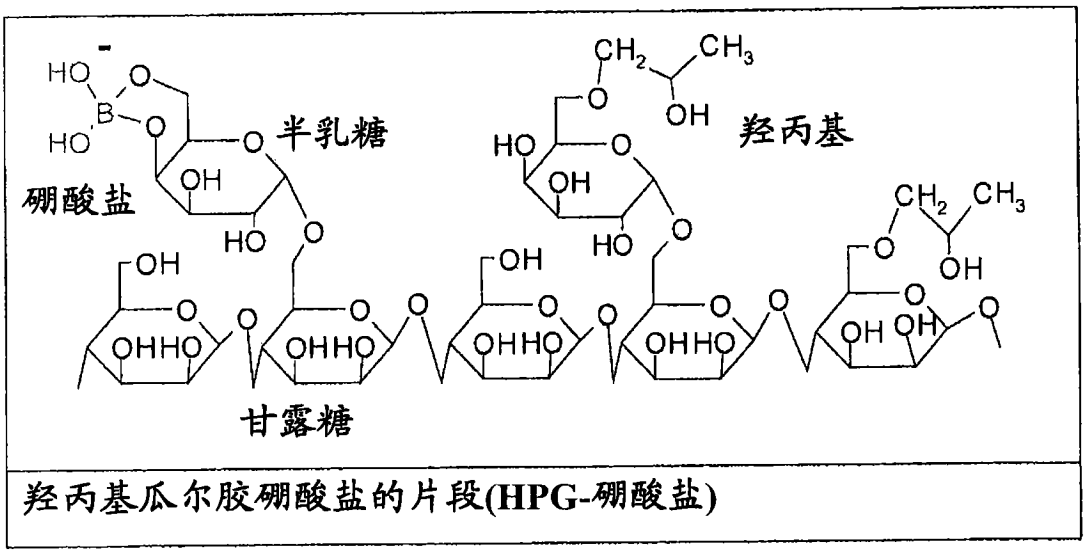
[0079] 在示于表 IV 的配方系列中，评价了一种也与硼酸盐反应的不同聚合物即聚乙烯醇 (PVA) 的用途，以及山梨醇对 PVA 与**Polyquad®**的结合的影响。山梨醇与 PVA 竞争，并影响 PVA- 硼酸盐相互作用。预期增加山梨醇浓度引起硼酸盐与 PVA 的反应减少，并且引起相应的**Polyquad®**镜片摄取的增加。配方 A 是不含 PVA 的对照溶液。使用该溶液的镜片摄取为 2.3μg/ 镜片。在加入 0.05% PVA 后，摄取降至 1.0。

[0080] 表 4. **Polyquad®**在聚乙烯醇和硼酸盐存在下、在 pH 7.8 于 Acuvue 2 镜片中的摄取与山梨醇浓度的关系

[0081]

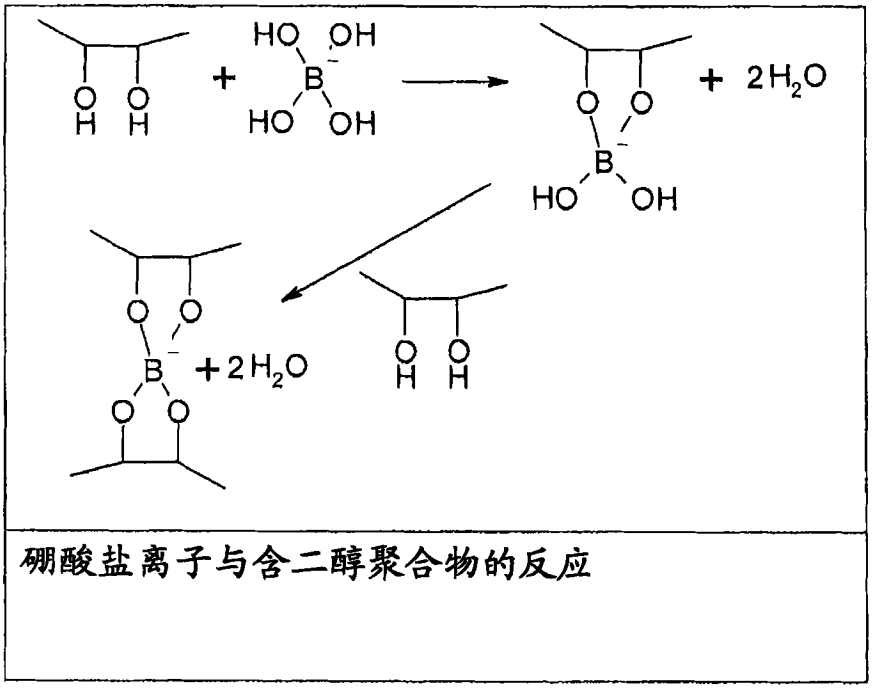
化学品(%wt/%vol)	A	B	C	D
Polyquad	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
AL-6289	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
丙二醇	1.0	1.0	1.0	1.0
硼酸	0.4	0.4	0.4	0.4
氯化钠	0.3	0.3	0.3	0.3
山梨醇	1	0	0.5	0.75
Tetronic 1304	0.05	0.05	0.05	0.05
EDTA	0.05	0.05	0.05	0.05
PVA 47K	-	0.05	0.05	0.05
pH	7.79	7.79	7.8	7.8
观察 36 小时/浊度	澄清	混浊	轻度混浊	略微混浊
Polyquad 摄取，μg/镜片	2.3	1.0	1.8	2.1

[0082] 已经根据某些优选的实施方案对本发明进行了描述；然而应当理解的是，可不背离本发明的精神或基本特征而形成本发明的其它具体形式或变体。因此，上述实施方案被认为是在各个方面的举例说明，而非对本发明范围的限制，其中本发明的范围通过所附的权利要求而非上述描述来确定。



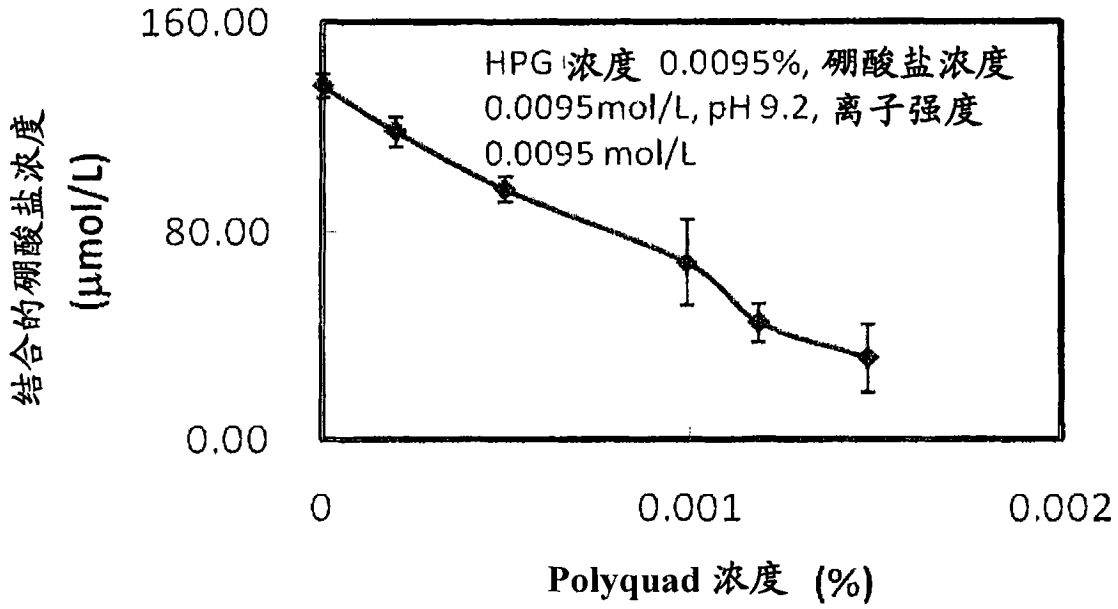
羟丙基瓜尔胶硼酸盐的片段(HPG-硼酸盐)

图 1



硼酸盐离子与含二醇聚合物的反应

图 2



HP-Guar/硼酸盐与 Polyquad®的相互作用的胶体滴定

图 3