〔19〕中华人民共和国专利局

〔11〕公开号 CN 1060868A

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 91109960.3

〔51〕 Int.Cl[5]

C11D 7/44

〔43〕公开日 1992年5月6日

〔22〕申请日 91.10.22

〔30〕优先权

〔32〕90.10.22 〔33〕US 〔31〕602,447

〔71〕申请人 博士伦有限公司

地址 美国纽约州

〔72〕发明人 N·C·迪 D·J·海勒尔

D·A·马什

S·F·格勒明格

〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 姜建成 魏金玺

G02C 13/00

说明书页数: 10 附图页数:

〔54〕发明名称 清洗隐形镜片的方法和组合物

〔57〕摘要

通过使镜片与含有有效数量的一种或几种环糊精的组合物相接触来清洗隐形镜片。该组合物也可以在高温下使用，或是含有合适的抗微生物剂以同时清洗和消毒镜片。

权　利　要　求　书

1。一种隐形镜片清洗组合物，其特征在于，该组合物含有有效数量的一种或几种环糊精作为清洗剂。

2。权利要求1的组合物，其中环糊精是α－环糊精、β－环糊精和γ－环糊精。

3。权利要求1的组合物，其中环糊精的含量是0.0001%至约10%（重量）。

4。权利要求3的组合物，其中环糊精的含量是约0.01%至约2.0%（重量）。

5。权利要求1的组合物，该组合物含有一种或多种附加组分，选自抗微生物剂、缓冲剂、螯合剂、多价螯合剂、渗透压当量调节剂和表面活性剂。

6。一种清洗隐形镜片的方法，该方法包括使镜片与作为清洗剂的一种组合物接触一段足以清洗镜片的时间，组合物中含有有效数量的一种或多种环糊精。

7。一种同时清洗和消毒隐形镜片的方法，该方法包括使镜片与含有效数量的一种或多种环糊精的组合物水溶液在至少约60℃的温度下接触至少约10分钟，以清洗和消毒镜片。

8。权利要求7的方法，其中环糊精选自β－环糊精、羟丙基β－环糊精、甲基环糊精和羟乙基β－环糊精，其含量为约0.01%至约2.0%（重量）。

9。一种用于一步清洗和消毒隐形镜片的组合物，该组合物的pH约为6.5-8.5，其中含有0.0001%至10%（重量）的一种或多种环糊精和0.00001%至0.5%（重量）的合适的抗微生物剂。

10。一种同时清洗和消毒隐形镜片的方法，该方法包括使镜片与一种组合物水溶液接触一段足以清洗和消毒镜片的时间。该组合物含有0。0001%至10。0%（重量）的一种或几种环糊精和0。00001%至0。5%（重量）的抗微生物剂。

说　　明　　书

清洗隐形镜片的方法和组合物

本发明一般地涉及清洗隐形镜片的方法和组合物。一方面，本发明涉及用环糊精清洗隐形镜片的方法和组合物，另一方面，本发明涉及一种同时清洗和消毒隐形镜片的方法，其作法是使镜片在高温或在抗微生物剂存在下与含环糊精的组合物接触。

在隐形镜片的正常佩戴过程中，泪膜和由蛋白类的、油性的、脂肪性的、及有关的有机物构成的碎屑会在镜片表面上沉积和积累。作为例行的正确养护方法的一部分，必须清洗隐形镜片以除掉这些泪膜沉积物和碎屑。如果这些沉积物未被适当地除掉，镜片的润湿性和光学透明性都要显著降低，使佩戴者感到不适。

通常，清洗隐形镜片是用两大类清洗剂中的一类或两类来进行的。表面活性剂清洗剂因为它们受欢迎的日常应用而常被称为“日用清洗剂”，它们能有效地除掉大多数碳水化合物和油脂衍生物。但是，它们对于除掉象溶菌酶之类的蛋白类物质则不是同样有效。一般是使用得自植物、动物和微生物的蛋白酶来除掉蛋白类沉积物。这些“酶”清洗剂通常应每周使用，使用时通常要把含酶的药片溶在合适的溶液中。这两种清洗剂目前都被推荐用于正确养护隐形镜片，尤其是用亲水性材料制成的隐形镜片。

环糊精为人所知已近100年。它最初是由淀粉的降解产物中分离出来的。它们是由淀粉酶促降解得到的环状低聚糖。所用的降解酶通常是由各种微生物（例如杆菌）产生的。一般说来，环糊精已大批地

用于制药工业作为包涵剂或捕集剂，以便增溶较不易溶解的化合物、防止挥发性化合物蒸发、稳定挥发物或热不稳定化合物、提高某些药物的生物利用率，还有其它的有关用途。因此，环糊精的常规用途包括将活性化合物在使用前包藏在环糊精的分子结构之中和用环糊精作为活性化合物的释放剂。

现已发现，环糊精组合物可以在室温下和高温下使用，以除去在正常佩戴期间粘附在隐形镜片上的多种沉积物，包括通常最难除去的蛋白类物质沉积物。这些组合物含有空腔内未结合上活性物质的环糊精。另外还意外地发现，连续地和有规律地使用环糊精清洗组合物，是一种防止蛋白类沉积物在隐形镜片上积累的有效方法。

本发明提供了一种清洗隐形镜片的方法，包括使镜片与含有0.0001%至约10%(重量)的一种或几种环糊精的组合物接触一段足够清洗镜片的时间。还提供了一种隐形镜片清洗组合物，其中含有0.0001%至约10%(重量)的一种或几种环糊精。

本发明还提供了一种同时清洗和消毒隐形镜片的方法，包括使镜片与一种组合物在至少约60℃的温度下接触一段足以清洗和消毒镜片的时间，该组合物中含有0.0001%至约10%(重量)的一种或几种环糊精。

本发明还提供了另一种同时清洗和消毒隐形镜片的方法，包括使镜片与一种组合物接触一段足以清洗和消毒镜片的时间，组合物中含有0.0001%至约10%(重量)的一种或几种环糊精和一种消毒数量的抗微生物剂。

本发明可用于所有隐形镜片，例如常规的硬镜片、软镜片、刚性透气镜片和聚硅氧烷镜片，但是最好是用于软镜片，例如通常称为水

凝胶镜片的软镜片，它们是由诸如甲基丙烯酸羟乙基酯、乙烯基吡咯烷酮、甘油甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸或其酯等单体制成。水凝胶镜片通常吸收大量的水，例如4％到80％（重量）的水。

本发明所用的组合物含有至少一种或几种在合适载体中的环糊精。在清洗组合物中还可以使用其它的活性或非活性组分。

如上所述，本发明中使用的环糊精是用淀粉酶促降解法制得的环状低聚糖，含有多个葡萄糖或吡喃葡萄糖单元，通常是6－8个单元。根据所用的具体制备反应条件，环糊精一般含有六、七或八个由α－（1，4）键连接的这种单元。六、七或八单元的环糊精通常分别称作α－、β－和γ－环糊精。

环糊精具有截锥形状，伯羟基和仲羟基位于环面的两端。葡糖基－O－桥指向分子的中心，伯羟基从一个外缘伸出，而仲羟基从另一边缘伸出。结果是分子具有相对疏水的中心和亲水的外表面。这样的形状和亲水／疏水区域结构保证了将外来分子包藏或结合到分子的中心之中。

环糊精是公知的，工业上用淀粉酶促降解法制造。例如，β－环糊精是环糊精转葡糖基酶和经γ－淀粉酶预处理的淀粉溶液之间反应的主产物。

本发明中所用的“环糊精”一词包括所有的环糊精衍生物，例如环糊精碳酸酯、醚、酯和聚醚；聚合环糊精的聚合物或共聚物，例如聚合的β－环糊精；以及取代的环糊精，例如有些官能团与一个或多个羟基相键合的那些环糊精。合适的官能团包括但不限于：甲基、乙基、羟乙基、羟丙基和乙酰基。

当环糊精组合物是在高温下使用时，优选的环糊精是β－环糊精，

最优选的是选自β－环糊精、羟丙基β－环糊精、甲基β－环糊精和羟乙基β－环糊精的β－环糊精。

本发明使用有效数量的环糊精来清洗镜片。有效数量是指在合理的时间内除掉正常佩戴隐形镜片过程中沉积的大部分蛋白类沉积物所需要的数量。配制有效的清洗剂所需要的环糊精的准确数量取决于几个因素，包括环糊精的类型、沉积在镜片上的蛋白类物质的数量、预定的浸泡时间、构成镜片的材料的具体类型等。另外，本领域技术人员应该理解，用于本发明的环糊精浓度应随着除去蛋白类物质所允许的时间、组合物中的其它组分以及先前所述的其它因素而进行调节。但是，环糊精的数量一般是约0.0001%至约10%(重量)，优选约0.01%至约2.0%。

本发明的组合物可以含有对环糊精的活性无任何明显不利影响的各种附加组分。可以加到组合物中的组分的说明性实例包括一种或多种合适的抗微生物剂、缓冲剂、螯合剂和/或多价螯合剂、渗透压当量调节剂和表面活性剂。

环糊精组合物可以含有防腐或消毒数量的一种或多种抗微生物剂，它们与环糊精或其它组分相容，对其活性无不良影响。在用于本发明中时，“合适的化学抗微生物剂”一词包括眼科中使用的季铵盐和聚合物，例如聚〔(二甲亚氨合)-2-丁烯-1,4-二基二氯〕、〔4-三(2-羟乙基)氨合〕-2-丁烯基-W-〔三(2-羟乙基)氨合〕二氯化物(化学文摘登记号75345-27-6)，通常可以由ONYX公司以Polyquaternium 1的名称购得；卤苄烷铵；卤化三烷基铵；双胍，例如双胍啶的盐、双胍啶游离碱、洗必太的盐、六亚甲基双胍和它们的聚合物等。双胍啶和洗必太的盐可以是有机盐或无机盐，通常

是葡糖酸盐、硝酸盐、乙酸盐、磷酸盐、硫酸盐、卤化物等。

合适的氧化性抗微生物剂一词在用于本发明时包括任何能在溶液中产生活泼氧的过氧化物源和能在溶液中产生防腐或消毒数量碘化合物的任何碘释放源。这些试剂的实例包括过氧化氢及其碱金属盐；碱金属过硼酸盐和过硫酸盐；碱金属碳酸盐过氧化物；过二间苯二甲酸；过氧二磷酸盐；氨基羟基过氧化铝钠；碘和碘递体。优选的氧化性抗微生物剂是过氧化物和碘递体。

抗微生物剂也可以在用环糊精组合物清洗之后使用。在这样使用时，清洗步骤之后应该按常规方式进行消毒步骤。

防腐数量的抗微生物剂是指能基本上抑制微生物群落生长的数量，而消毒数量是指能减少微生物群落的数量。最好是，防腐数量的抗微生物剂能在微生物群落暴露于环境空气中之后至少３０天内基本上抑制其生长。消毒数量的抗微生物剂最好是在４小时内将微生物含量减少约两个数量级，在１小时内降低约１个数量级则更好。通常，这些试剂浓度范围是约０.０００１％至约０.５％（W／V），更为优选的是约０.０００３％至约０.０５％（W／V）。

本发明的组合物可以制备成各种物理形式，例如液体、固体、乳状液或胶体悬浮液。例如，可以将环糊精和附加成分溶解或悬浮在合适的溶剂中，例如水、甘油、丙二醇等。另外，组合物也可以是粉末或片状，后者通常含有粘合剂或制片工业中常用的其它赋形剂。另外，环糊精可以掺入到脂质体、微海绵体、微球和其它药物释放体系中。

也可以将清洗组合物配制成用于隐形镜片加热消毒装置中，而不是在本发明组合物中加入消毒数量的抗微生物剂。这种装置是公知的，

可以从许多公司购得。这些装置通常将其槽内的组合物的温度象消毒隐形镜片所要求的那样升至约６０℃－100℃，保持２０－６０分钟。

在本发明一项实施方案的正常实施期间，将污脏的镜片放在清洗组合物中约１５分钟至１２小时，事先可以擦或不擦（象目前对日用清洗剂所建议的）。在镜片浸泡适当时间后，将镜片取出，用诸如升温或消毒溶液等常规方法消毒。

在本发明另一项实施方案中，组合物可以含有有效数量的抗微生物剂。于是组合物能用来在所要求的浸泡时间内同时清洗和消毒镜片。在氧化性抗微生物剂的情形，在将镜片放入眼中之前必须将保留在镜片上的残余抗微生物剂中和。这类中和剂和中和方法是工艺上公知的。在化学抗微生物剂的情形，一般不需要中和步骤。

在本发明的一项优选实施方案中，将清洗组合物放在隐形镜片热消毒装置内，该装置能将组合物的温度升至至少６０℃保持至少约10分钟或是消毒镜片所需的其它时间。于是将污脏的隐形镜片在装置内的清洗组合物中放置足以清洗和消毒镜片的一段时间。一般说，清洗和消毒过程需时不到约６０分钟，这取决于所用的具体装置，通常需要约１５－４０分钟。已知的用于消毒隐形镜片的常规热消毒装置都适合用环糊精组合物进行清洗和消毒。有利的是，镜片在从溶液中取出后可以直接放入眼中而无需另外的消毒或中和步骤。在将镜片放入眼中之前，也可以视需要用合适的等渗水溶液冲洗镜片。

列出以下的详细实施例以说明本发明。室温清洗及热（高温）清洗效力实验均用沉积了蛋白质的第IV 类隐形镜片和环糊精组合物进行。下面的所有百分含量均指重量。

将第IV 类镜片（etafilcon，58%水）在３７℃（近似角膜

温度）浸泡18小时进行沉积。浸泡液含有四种主要的泪蛋白：溶菌酶、清蛋白、乳铁蛋白和粘蛋白，以及电解质，其浓度均为在人类眼泪中的报导值。最终的浸泡液含0.1%粘蛋白、0.17%溶菌酶、0.05%乳铁蛋白、0.085% 清蛋白、0.7%氯化钠、0.005%氯化钙和0.05%磷酸氢二钠。浸泡液的其余成分含有去离子的蒸馏水，其pH 用1N 盐酸调节至7.2。在浸泡18小时后擦拭各镜片，用等渗盐水轻轻冲洗以除去未粘合的蛋白溶液。

将1.0%选定的环糊精混入含0.3%水合磷酸氢二钠和0.9%氯化钠的等渗磷酸盐缓冲盐水溶液中，制得各个环糊精组合物。溶液的其余成分是去离子的蒸馏水，用1N 盐酸调节pH 至7.2 。

实施例1

将10个沉积了蛋白质的镜片按每个镜片10毫升浸泡在环糊精组合物中。4小时后从试验溶液中取出镜片，放在等渗的磷酸盐缓冲盐水中浸泡约10分钟以除去多余的溶液。用适用于亲水性隐形镜片的标准茚三酮比色测定蛋白质法分析镜片，测定清洗后粘结在镜片上的蛋白质残留总量。

茚三酮试剂按Shibata和Matoba在“改进的茚三酮比色分析肽酶法”(Analytical Biochemistry, 1981;118:173-184）中所介绍的方法制备。将0.5摩尔乙酸和0.1摩尔柠檬酸用10N氢氧化钠调节 pH 至5.0，制成柠檬酸盐－乙酸盐缓冲液。茚三酮试剂的制备方法是：在10毫升甲基溶纤素（乙二醇单甲醚）中溶解20毫克氯化亚锡和200毫克茚三酮，然后再加10毫升柠檬酸盐－乙酸盐缓冲液。

将镜片放在1毫升2.5N NaCl溶液中于100℃加热2小时，使

粘结在镜片上的蛋白质水解成它们的氨基酸组分。取几份水解溶液试样（每份0.015毫升）置于一次性聚苯乙烯培养管中。在进行分析之前，用2.5N的NaOH稀释样品。为了中和氢氧化钠，向各培养管中加入冰乙酸(0.050毫升)，并转动培养管。各管中加入茚三酮试剂（0.40毫升），接着转动之。

将聚苯乙烯管加盖，在水浴中于90℃加热20分钟，在此期间显色。20分钟后将样品转移到冰浴中并用1.0毫升50%2－丙醇水溶液稀释。

用分光光度计在570内米处记录各样品的吸光率。用已知数量的溶菌酶标准，经同样的分析步骤，制作在0.0－ 15.0微克范围内的标准蛋白质校正曲线（吸光度与蛋白质浓度关系）。蛋白质标准是用溶菌酶（Ⅰ级，得自鸡卵清，三次结晶、渗析和冷冻干燥；Sigma化学公司）制备的。将已知数量的溶菌酶加到培养管中溶于1.0毫升2.5N NaOH中。将装有镜片和溶菌酶标准样的培养管盖紧，放在预热至100℃的加热装置中。将样品水解2小时，从加热装置中取出，冷却至室温。

将吸光度读数与溶菌酶标准曲线比较，确定蛋白质浓度，并根据相应的稀释因子计算出各镜片的蛋白质浓度。结果示于表1。

实施例2

将沉积了蛋白质的镜片放入盛有3毫升环糊精组合物的Bausch & Lomb 白色镜片携带盒中。镜片盒在Bausch & Lomb DUIV热消毒装置中经过一次消毒循环。此装置的典型的加热型式将溶液温度升至60℃以上约20分钟，70℃以上约10分钟。这种加热型式被公认为是消毒隐形镜片所必需的。在完成此循环过程之后，将各

镜片放在等渗的磷酸盐缓冲盐水溶液中浸泡以除去粘附在镜片上的所有残留的环糊精组合物，然后按照与实施例1所述相似的步骤分析蛋白质总量。

用10片镜片测得对照镜片蛋白质含量，这些镜片用上述方式沉积上蛋白质，但它们在分析前未经清洗。清洗百分数由对照值与试验值之差除以对照值来确定。此数字乘以100即换算成百分数。结果列在表1。

如表1所示，环糊精组合物在室温和高温下均显示出清洗活性。

因此，对于本领域技术人员，显然本发明不限于上述的实施例，具体的组合物的使用可以由说明书确定而不背离这里所公开和叙述的本发明。应该清楚，本发明的范围包括了处在所附权利要求书范围内的所有修改和变动。

表 1

隐形镜片的室温清洗及热清洗

实施例1 （室温）

化合物 *	残留在镜片上的蛋白质平均量(微克)	标准差 (N=10)	清洗百分数
对照样	1115.1	+/- 73.5	
α－环糊精	891.5	+/- 111.2	20.0
γ－环糊精	934.8	+/- 73.1	16.1
β－环糊精	993.0	+/- 69.1	10.9
甲基－β－环糊精	1042.8	+/- 46.0	6.5
羟丙基－β－环糊精，MS=0.6	1079.4	+/- 105.2	3.2
羟乙基－β－环糊精，MS=0.6	1127.6	+/- 120.7	-1.0

实施例2 （加热）

化合物 *	残留在镜片上的蛋白质平均量(微克)	标准差 (N=10)	清洗百分数
对照样	1115.1	+/- 73.5	
α－环糊精	939.0	+/- 106.9	15.8
γ－环糊精	991.1	+/- 76.4	11.1
β－环糊精	925.7	+/- 71.2	17.0
甲基－β－环糊精	860.1	+/- 65.3	27.9
羟丙基－β－环糊精，MS=0.6	826.5	+/- 15.8	25.9
羟乙基－β－环糊精，MS=0.6	908.5	+/- 24.6	18.5

* 由Wacker-Chemie,GmbH 公司购得