

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580009680.2

[51] Int. Cl.

A61L 12/14 (2006.01)
A01N 33/04 (2006.01)
A01N 59/00 (2006.01)
A01N 47/44 (2006.01)
A01N 41/08 (2006.01)
A01N 33/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 100512884C

[22] 申请日 2005.3.30

[21] 申请号 200580009680.2

[30] 优先权

[32] 2004.4.7 [33] US [31] 10/820,354

[86] 国际申请 PCT/US2005/010698 2005.3.30

[87] 国际公布 WO2005/099779 英 2005.10.27

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.25

[73] 专利权人 眼力健有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 俞致键

[56] 参考文献

WO 03/053479A2 2003.7.3

CN 1240361A 2000.1.5

EP 1214883A1 2002.6.19

WO 97/28091A1 1997.8.7

CN 1279618A 2001.1.10

WO 01/93684A2 2001.12.13

antimicrobial properties of 2 aliphatic amines
and chlorhexidine in vitro and in saliva. A. M.
SALEM et al. J. CLIN. PERIODONTOLOGY, Vol.
14 No.01. 1987

审查员 赵 莉

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责
任公司

代理人 章社杲

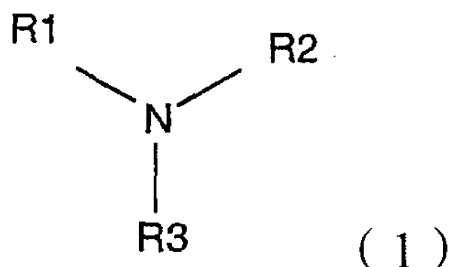
权利要求书 7 页 说明书 31 页

[54] 发明名称

包括作为抗菌剂的烷基胺的眼用和隐形眼镜
护理溶液及其用途

[57] 摘要

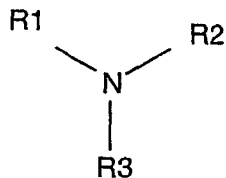
本发明涉及多用途隐形眼镜护理液，其具有高
抗真菌和某些细菌活性，包括：在液体含水介质
中；具有下式(I)的烷基胺，R₁R₂R₃，其中，R₁ 为
C₁₃₋₁₇烷基，并且 R₂ 和 R₃ 各自独立地为 H 或 -
CH₃；以及非离子性表面活性剂。该溶液可以可选
地还包括其他抗菌组分、缓冲组分、粘度诱发组
分、表面活性剂、牛磺酸、丙二醇和/或渗透压组
分。此外该溶液防止配戴隐形眼镜期间眼组织膜完
整性的损失。



1. 一种多用途溶液，包括：

含水液体介质；

具有下式的烷基胺，



其中，R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基，以及 R2 和 R3 各自独立为 H 或 -CH₃；以及

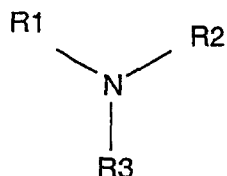
非离子性表面活性剂，以清洗接触所述溶液的隐形眼镜的有效量存在。

2. 根据权利要求 1 所述的溶液，其中，所述烷基胺选自由十四烷基胺和十六烷基胺组成的组。
3. 根据权利要求 1 所述的溶液，其中，所述非离子性表面活性剂为聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。
4. 根据权利要求 1 所述的溶液，进一步包括第二抗菌组分。
5. 根据权利要求 1 所述的溶液，进一步包括所述总溶液的至少 0.05% 至 5.0% w/v 范围内的粘度诱发组分，所述粘度诱发组分选自由纤维素衍生物及其混合物组成的组。
6. 根据权利要求 1 所述的溶液，进一步包括其量低于所述总溶液的 0.05% w/v 的螯合组分。

7. 根据权利要求1所述的溶液,进一步包括以有效量存在的给所述溶液提供等渗性或低渗性渗透压的渗透压组分。
8. 根据权利要求1所述的溶液,进一步包括以有效量存在的将所述溶液的 pH 保持在生理可接受范围内的缓冲组分。
9. 一种用于隐形眼镜护理的多用途溶液, 包括:

含水液体介质;

第一抗菌组分, 以消毒接触所述溶液的隐形眼镜的有效量存在, 所述抗菌组分包括具有下式的烷基胺;



其中 R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基, 以及 R2 和 R3 各自独立为 H 或 -CH₃;

非离子性表面活性剂, 以清洗接触所述溶液的隐形眼镜的有效量存在;

缓冲组分, 以将所述溶液的 pH 保持在生理可接受的范围内的有效量存在;

粘度诱发组分, 选自由纤维素衍生物及其混合物组成的组, 其量在所述总的溶液的至少 0.05% 至 5.0% w/v 的范围内;

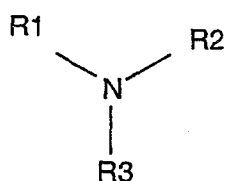
螯合组分, 其量为低于所述总溶液的 0.05% w/v; 以及

渗透压组分, 以给所述溶液提供等渗性或低渗性渗透压的有效量存在。

10. 根据权利要求9所述的溶液, 其中, 所述烷基胺选自由十四烷基胺和十六烷基胺组成的组。

11. 根据权利要求 9 所述的溶液, 其中, 所述非离子性表面活性剂为聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。
12. 根据权利要求 9 所述的溶液, 进一步包括第二抗菌组分。
13. 根据权利要求 12 所述的多用途溶液, 其中, 所述抗菌组分选自由双胍、双胍聚合物、单体季铵化合物、它们的盐及其混合物组成的组。
14. 根据权利要求 12 所述的多用途溶液, 其中, 所述第二抗菌组分以在从 0.1ppm 至 3ppm 范围内的量存在。
15. 根据权利要求 9 所述的多用途溶液, 其中, 所述非离子性表面活性剂选自由聚(环氧乙烷)-聚(环氧丙烷)嵌段共聚物及其混合物组成的组, 并至少在 0.01%至 1.0% w/v 范围内的量存在。
16. 根据权利要求 9 所述的多用途溶液, 其中, 所述非离子性表面活性剂以在至少 0.01%至 1.0% w/v 范围内的量存在。
17. 根据权利要求 9 所述的多用途溶液, 其中, 所述缓冲组分包括硼酸。
18. 根据权利要求 9 所述的多用途溶液, 其中, 所述缓冲组分以在至少 0.01%至 1% w/v 范围内的量存在。
19. 根据权利要求 9 所述的多用途溶液, 其中, 所述粘度诱发组分为羟丙基甲基纤维素。

20. 根据权利要求 9 所述的多用途溶液, 其中, 所述渗透压组分包括氯化钠和氯化钾的组合, 并以在至少 0.4% 至 1.5% w/v 范围内的量存在。
21. 根据权利要求 9 所述的多用途溶液, 其中, 所述螯合组分为 EDTA。
22. 根据权利要求 9 所述的多用途溶液, 进一步包括牛磺酸。
23. 一种含水溶液在制备用于在隐形眼镜配戴期间保持眼组织细胞膜完整性的制剂中的用途, 所述含水溶液包括从 0.1ppm 至 10ppm 的具有下式的烷基胺以及以有效量存在的使所述烷基胺溶于所述含水溶液中的非离子性表面活性剂,



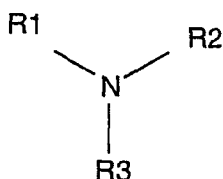
其中 R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基, 以及 R2 和 R3 每个独立为 H 或 -CH₃。

24. 根据权利要求 23 所述的用途, 其中, 所述烷基胺选自由十四烷基胺和十六烷基胺组成的组。
25. 根据权利要求 23 所述的用途, 其中, 所述非离子性表面活性剂为聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物。
26. 根据权利要求 23 所述的用途, 其中, 所述含水溶液进一步包括选自由第二抗菌剂、粘度诱发剂、螯合剂、缓冲剂、牛磺酸以及渗透压组分组成的组的组分。

27. 一种等渗压含水溶液在制备用于在隐形眼镜配戴期间保持眼组织细胞膜完整性的制剂中的用途，所述等渗压含水溶液包括：

含水液体介质；

第一抗菌组分，以消毒接触所述溶液的隐形眼镜的有效量存在，所述抗菌组分包括具有下式的烷基胺；



其中 R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基，以及 R2 和 R3 各自独立为 H 或 -CH₃；

牛磺酸，以保护眼组织细胞膜的有效量存在；

非离子性表面活性剂，以清洗接触所述溶液的隐形眼镜的有效量存在；

缓冲组分，以将所述溶液的 pH 保持在生理可接受范围内的有效量存在；

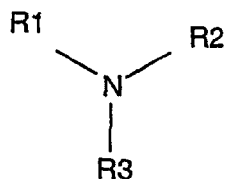
粘度诱发组分，其选自由纤维素衍生物及其混合物组成的组，其量为在所述总溶液的至少 0.05% 至 5.0% w/v 的范围内；

螯合组分，其量为低于所述总的溶液的 0.05% w/v；以及

渗透压组分，以给所述溶液提供等渗性或者低渗性渗透压的有效量存在。

28. 一种含水液体介质在制备减轻眼组织损伤的制剂中的用途，所述含水液体介质包括：

第一抗菌组分，其量为有效消毒接触所述溶液的隐形眼镜，所述抗菌组分包括具有下式的烷基胺；



其中 R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基, 以及 R2 和 R3 各自独立为 H 或 -CH₃;

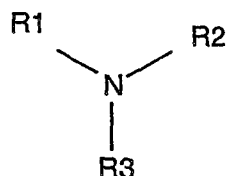
牛磺酸, 以保护眼组织细胞膜的有效量存在; 以及

非离子性表面活性剂, 以清洗接触所述溶液的隐形眼镜的有效量存在。

29. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中, 所述烷基胺选自由十四烷基胺和十六烷基胺组成的组。
30. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中, 将所述含水溶液介质给予使用者的眼使得所述含水液体介质置于所述使用者的眼中。
31. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中, 将所述含水溶液介质给予使用者的眼使得实现将所述含水液体介质摄取入软性隐形眼镜和刚性可透气镜片中的至少一种中。
32. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中, 所述含水液体介质进一步包括第二抗菌组分。
33. 一种多用途的溶液, 包括:

含水液体介质;

第一抗菌剂, 包括具有下式的烷基胺,



其中 R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基, 以及 R2 和 R3 各自独立为 H 或 -CH₃;

第二抗菌剂;

非离子性表面活性剂, 以清洗接触所述溶液的隐形眼镜的有效量存在; 以及

牛磺酸, 以保护眼组织细胞膜的有效量存在。

包括作为抗菌剂的烷基胺的眼用和隐形眼镜护理溶液及其用途

技术领域

本发明涉及用于眼和隐形眼镜护理的组合物和方法。更具体地,本发明涉及眼用组合物,其包含作为用于溶液保存和/或消毒隐形眼镜的净化消毒剂的烷基胺。

背景技术

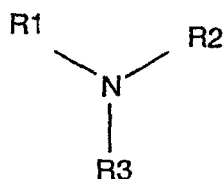
隐形眼镜配戴引起眼组织和泪膜的有害变化。这些变化包括由于低的氧气透气性引起的缺氧所导致的角膜乳酸性酸中毒和后续的角膜肿胀、角膜上皮组织厚度的变化、角膜上皮和内皮细胞形态的变化、上皮表面细胞脱落、充血(红眼)、角膜和结膜细胞膜完整性的有害变化以及泪膜的不稳定。细胞膜完整性的变化通过测量乳酸盐脱氢酶酶释放、荧光素屏障透过率(fluorescein barrier permeability)或其它方法进行临床检测。角膜上皮细胞膜完整性被认为是保持组织屏障功能以防止眼部感染的关键。

眼部组织在隐形眼镜配戴期间的有害变化还可能由于眼部组织暴露于防腐剂、消毒剂、清洗剂以及隐形眼镜护理液中的其它成分而发生。这种有害变化可通过组织接触在使用期间可以直接接触眼部组织的溶液、或者组织接触在用溶液处理隐形眼镜过程中吸附或吸收至隐形眼镜的溶液,并且随后在配戴于眼中期间从隐形眼镜释放出来而发生。

隐形眼镜溶液已成为提供多种功能的多种成分的复合配方。已经作出努力试图改善隐形眼镜和隐形眼镜护理液对眼组织的有害影响，得到各种各样的结论。代表在改变隐形眼镜护理液以改善其对眼组织的有害影响中成功的最好实例为：形成不结合至隐形眼镜表面的聚合物隐形眼镜消毒剂、杀菌剂系统，以及将水溶性聚合物和诸如氯化钾、氯化镁及氯化钙的电解质包含到隐形眼镜多用途与再润湿溶液中。然而，尽管在隐形眼镜护理液组合物上有这些有利的改变，但没有一个提供完美的眼内性能而没有对眼组织有害影响的某些测量。所有目前的隐形眼镜护理液仍然具有对泪膜、组织或细胞膜完整性（诸如角膜上皮细胞膜完整性）的某种程度上的损害。至今，使用者已表现出对聚季铵系统的某些偏爱，该系统将清洗、消毒和漂洗这三个步骤整合成一个步骤。然而，这样的系统通常在抗真菌活性上较差。此外，由于季铵的正电性，其易于被大量地吸收或结合至隐形眼镜材料（其通常为负电性），而引起眼刺激。因此，存在这样的需求：改善隐形眼镜护理产品以提供更简单的使用，同时具有更高的抗菌效能和更少的角膜刺激。

希望形成这样的系统：其比现有系统具有更强的抗真菌性，同时不增加隐形眼镜和隐形眼镜护理液对眼组织的有害影响。

Unhoch 等在标题为“循环水系统的处理（Treatment of Circulating Water Systems）”的美国专利申请第 2003/0189013 A1 号中披露了一种组合物，其包括聚合双胍以及烷基胺佐剂的混合物，其中烷基胺佐剂用于抑制再循环系统中的藻类的生长或杀灭藻类。所述烷基胺具有以下结构：



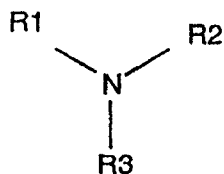
其中，R2 和 R3 各自独立为 H 或可选取代的 C₁₋₄ 烷基，并且 R1 为可选取代的 C₈₋₁₂ 或 C₁₈₋₂₂ 烷基。值得注意的是，Unhoch 将氨基胺描述为用于再循环水系统的“佐剂”，这与抗菌剂不同。另外，对五种微生物面板的抗菌活性试验（因美国 FDA 对隐形眼镜消毒所要求的）表明，具有远不及更加传统的带阳离子电的季铵化合物（如十六烷基吡啶盐）的抗菌活性的十二烷胺（R1=C₁₂；R2、R3=H）不适合用于隐形眼镜护理的消毒剂。

隐形眼镜护理系统和再循环水系统之间的显著不同之处在于，前者需要大量作为清洗剂的表面活性剂存在，而后者由于起泡问题而与表面活性剂不相容。阴离子表面活性剂和聚合/非聚合季铵在水溶液中形成沉淀，因此不能被混合。以清洗剂水平存在的非离子表面活性剂通常会引起非聚合季铵或烷基胺的抗菌活性的显著的（如果不是完全的）损失。事实上，非离子表面活性剂通常用于微生物试验，以在试验过程中终止季铵/烷基胺活性。Unhoch 含蓄地进一步指出，具有 R1=C₁₃₋₁₇ 的烷基胺（包括十四烷胺）由于其不能溶于水而不能用于再循环水系统中的聚合双胍/烷基胺混合物，参见例如试验部分和表 4。因此，Unhoch 参考文献没有对本发明所要求保护的这类氨基胺（其对于隐形眼镜的清洗很有用）给出教导或启示。

鉴于已知的对隐形眼镜护理组合物的限制，很有利地提供隐形眼镜护理组合物及其应用方法，该组合物更易于使用、具有更高的抗菌效能、以及表现出更少的角膜刺激。

具体实施方式

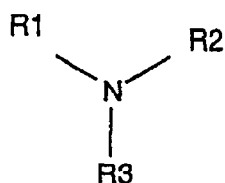
披露了用于处理隐形眼镜的新的组合物。在含水流体介质中的本发明组合物包括非离子表面活性剂以及烷基胺，其中烷基胺具有下式：



其中, R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基, 并且 R2 和 R3 各自独立地为 H 或 -CH₃。在本发明的可替换具体实施方式中, R1 为 C₁₆₋₁₇ 烷基胺, 并且 R2 和 R3 各自独立地为 H 或 -CH₃。作为实例, 当 R1 为 C₁₄, 并且 R2 和 R3 为 H 时, 该烷基胺为十四烷基胺, 而当 R1 为 C₁₆, 并且 R2 和 R3 为 H 时, 该烷基胺为十六烷基胺。

根据本发明的溶液还可以包括一种或多种以下组分: 其他抗菌组分, 优选比通常只使用一种抗菌组分的浓度降低了的浓度; 有效量的缓冲组分, 以将溶液的 pH 保持在生理可接受范围内; 有效量的粘度诱导组分 (viscosity inducing component); 有效量的表面活性剂, 以清洗接触该溶液的隐形眼镜; 和/或有效量的渗透压组分 (tonicity component), 以对溶液提供希望的渗透压。该溶液还可包括牛磺酸。在授予 S. Huth 的标题为“保护眼组织的隐形眼镜组合物及其使用和制备方法 (Contact Lens Care Compositions, Methods of Use, and Preparation which Protect Ocular Tissue)”的系列号为 10/328.641 的美国专利申请中披露了包括牛磺酸的益处, 其全部内容以引用方式结合于此作为参考。这样的溶液提供了所希望的抗菌活性和性能效力, 以及重要地、基本上、优选改进的眼镜佩戴者/使用者舒适性和可接受性的益处。

特别地, 已发现具有下式的烷基胺具有抗真菌和一些细菌的高活性,



其中，R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基，并且 R2 和 R3 各自独立为 H 或 -CH₃。这样的应用由于该类烷基胺在水中缺乏溶解性而受到阻碍。基于下述的因素，上面提及的烷基胺可以在至少约 0.1ppm 或约 0.3ppm 到至少约 7.5ppm 或 10ppm 的范围内的量存在。

有若干个妨碍这种抗菌剂在隐形眼镜清洗消毒应用中的使用的障碍。第一，隐形眼镜清洗和消毒溶液通常含有大量的表面活性剂，以便清洗主要受泪蛋白和脂质污染的隐形眼镜表面。在三种类型的表面活性剂中，非离子型表面活性剂通常用于隐形眼镜的清洗。然而，在微生物试验实验室中，这些表面活性剂也通常用来使基于季铵的抗菌剂失效。因此，必须小心地控制其浓度。

诸如肥皂的阴离子表面活性剂通常与带正电的基于季铵的抗菌剂不相容。换句话说，这是一个常识：阴离子表面活性剂的应用将使基于非聚合的聚季铵（polyquaterniums）的抗菌活性失去。在表面活性剂离子和季铵的阳离子之间的静电相互作用将中和净电荷、消除抗菌活性并由于通过电荷中和失去亲水性而形成沉淀。

阳离子表面活性剂与烷基胺相容，但它们本身就是抗菌剂，因而不能添加足够大的量以溶解烷基胺而不刺激眼。本申请的发明人已出乎意料地发现，烷基胺，尤其是通常在水中不溶的那些烷基胺在特定浓度范围是高活性的并且可用于隐形眼镜消毒。即，假定这样的烷基胺与某种类型的表面活性剂（起稳定剂的作用）一起使用，并且将二者根据特定的混合比加以使用，则这样的烷基胺可用于隐形眼镜消毒。本申请的发明人已进一步发现，以某一混合比使用的某种类型的非离子表面活性剂可溶解这些水不溶的烷基胺，同时保持用于消毒的抗菌效力。此外，如果加入聚合季铵如聚季铵-1、聚[氧乙烯（二甲基亚氨基）乙烯-（二甲基亚氨基）二氯化乙烯]（poly[oxyethylene(dimethyliminio)ethylene-(dimethyliminio)ethylene

dichloride])、以及亚己基双胍聚合物 (hexamethylene biguanide polymer)，则这种隐形眼镜消毒活性显著增加。

可以是多用途溶液的本发明的组合物，具有多种应用，例如，作为消毒、清洗、浸泡、润湿、再润湿、漂洗、贮存、眼中清洗、以及调理组合物用于隐形眼镜护理，同时提供充分的镜片配戴者/使用者的舒适性和可接受性。本发明的组合物还增加使用者依从性，即促进规律和一致的隐形眼镜护理，以及，最终地，导致或有利于更好的眼健康。任何隐形眼镜，例如，传统的硬隐形眼镜、刚性可透气的隐形眼镜以及柔性、亲水或水凝胶的隐形眼镜，可依照本发明进行处理。

在以前，认为上述的烷基胺在含水溶液中是不溶的，从而不希望用于隐形眼镜护理溶液中。本发明人已出乎意料地发现，上述烷基胺可使其溶解在具有非离子表面活性剂的含水溶液中，其中非离子表面活性剂的量为不会使烷基胺抗菌活性失效。优选的非离子表面活性剂包括含有烷基链的任何非离子表面活性剂。用于本发明的一些非离子表面活性剂的实例被披露在，例如，Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd Edition, Vol. 22 (John Wiley E Sons, 1983), Sislet & Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents (Chemical Publishing Co., Inc. 1964), McCutcheon's Emulsifiers & Detergents, North American and International Edition (McCutcheon Division, The MC Publishing Co., 1991), Ash, The Condensed Encyclopedia of Surfactants (Chemical Publishing Co., Inc., 1989), Ash, What Every Chemical Technologist Wants to Know About...Emulsifiers and Wetting Agents, Vol. 1 (Chemical Publishing Co., Inc., 1988), Tadros, Surfactants (Academic Press, 1984), Napper, Polymeric Stabilization of Colloidal Dispersion (Academic Press, 1983) and Rosen, Surfactants & Interfacial Phenomena, 2nd Edition (John Wiley & Sons, 1989)中，其全部内容结合于此作为参考。作为实例，但不作为限制，这样的表面活性剂包括: Makon[®]10 (Stepan Chemical

Company, Chicago, Illinois), Lumulse[®]GR-40 (Lambent Technologies Inc., Norcross, Georgia), Lumulse[®]GRH-40 (Lambent Technologies Inc., Norcross, Georgia), Brij[®]72(Atlas Powder Company, Wilmington, Delaware), Brij[®]76 (Atlas Powder Company, Wilmington, Delaware), Tween[™]80 (Uniquema (ICI Surfancts), Wilmington, Delaware), Tween[®]40 , TPGS[™] (Eastman Chemical Co., Kingsport, TN), Cremophor[®]RH-40 (BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey), Tetronic[®]1304 (BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey), Tetronic[®]1107 (BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey), Pluronic[®]F87 (BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey).

一种上述类别的烷基胺，例如十四烷基胺（“MA”）通常不溶于水或碱性溶液。另外，MA 不能被单独的表面活性剂胶团所溶解。MA 在环境温度下也不溶于酸，即使是在 pH 低于 2 的溶液中也溶解。但是，如果酸和带有烷基链的表面活性剂同时存在于足够的表面活性剂量中并且溶液的 pH 低于 6，则 MA 可以溶于含水溶液中。一旦 MA 已如此被溶解，则溶液的 pH 可增大，例如通过将溶液的 pH 调节至中性，而不会出现 MA 沉淀。

其他抗菌组分可以是任何合适的、优选眼可接受的材料，其与本发明的溶液一起有效消毒隐形眼镜，或可替换地足以保存诸如隐形眼镜再润湿溶液这样的溶液。优选地，其他抗菌组分选自双胍、双胍聚合物、它们的盐及其混合物，并且以在至少约 0.1ppm 至至少约 3ppm 或低于 5ppm (w/v) 的范围内的量存在。作为实施例而不是作为限制，其他抗菌组分可以是单体季铵或双胍化合物，如二葡萄糖酸氯己定（双氯苯双胍己烷，chlorhexidine digluconate）、二乙酸氯己定、氯化苯胺松宁（苜索氯铵）以及十四烷氨基丙基二甲基胺（豆蔻酰胺丙基二甲基胺）。其他抗菌组分也可以是聚合季铵化合物，如聚季铵 RTM.（聚季铵-1）或聚[环氧乙烷（二甲基亚氨基）乙烯-（二甲基亚氨基）二氯化乙烯]（由 Buckman Laboratories,

Inc.以 *WSCP* 商标售出)。已发现优选的相对降低浓度的其他抗菌组分在本发明的组合物中非常有效地用于消毒接触该组合物的隐形眼镜，同时提高隐形眼镜配戴者/使用者舒适性和可接受性。

可使用任何合适的、优选眼可接受的表面活性剂组分，其有效用于清洗隐形眼镜。表面活性剂组分优选为非离子的，并且更优选为选自聚（环氧乙烷）-聚（环氧丙烷）嵌段共聚物及其混合物。

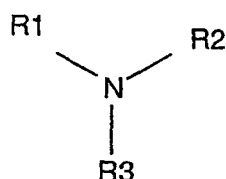
本发明的组合物可包括任何合适的、优选眼可接受的粘度诱发剂或增稠剂。粘度诱发组分优选选自纤维素的衍生物及其混合物，并以在至少约 0.05%或 1.5%到至少约 3%或 5.0%（w/v）的范围内的量存在。在不希望将本发明局限于任何具体的操作理论的情况下，认为粘度诱发组分的存在至少有助于为隐形眼镜配戴者/使用者提供本发明的舒适性和可接受性的益处，其促进规律和一贯的隐形眼镜护理，并最终导致或有利于更好的眼健康。本发明的各个组分（例如包括这样的粘度诱发组分）的组合，有效地提供本文所述的隐形眼镜配戴者/使用者的舒适度和可接受度的益处。

尽管可以使用任何合适的、必要地眼可接受的渗透压组分，但最有用的渗透压组分是氯化钠和氯化钾的组合。

本发明的组合物优选地包括有效量的螯合组分。尽管乙二胺四乙酸（EDTA）、它的盐及其混合物是尤其有效的，但本发明的组合物中可包括任何合适的、优选眼可接受的螯合组分。更优选地，本发明的组合物包括以有效量低于约 0.05%（w/v）并且仍更优选 0.02%（w/v）或更少的螯合组分。本发明的组合物中这种减少量的螯合组分在提供希望的螯合和/或多价螯合功能中保持有效，同时，在眼中具有更好的容忍性，从而降低使用者不舒适和/或眼刺激的危险。

两种或多种上述组分的各种组合可用来提供本文所述益处中的至少一种。因此，每个和每一个这样的组合都包括在本发明的范围内。

在一个具体实施方式中，本发明的组合物包括：液体含水介质；具有下式的烷基胺：



其中，R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基，并且 R2 和 R3 各自独立为 H 或 -CH₃，联合溶液的其他组分，以有效消毒接触该组合物的隐形眼镜的量存在；表面活性剂，通常为非离子表面活性剂组分，以有效清洗接触该组合物的隐形眼镜的量存在；缓冲剂组分，以将组合物的 pH 保持在生理可接受范围内的量存在；有效量的粘度诱发剂；以及有效量的渗透压组分。本发明的组合物优选包括有效量（更优选在低于 0.05%（w/v）的范围内）的螯合或多价螯合组分。以所使用的浓度包括在本发明的溶液和配制成的溶液中的每个组分通常是眼可接受的。另外，以所使用的浓度包括在本发明的溶液中的每个组分（在烷基胺的情形下，结合如上所述的阴离子表面活性剂）通常在液体水介质中是可溶的。该溶液还可以可选地包括其他抗菌组分，其量为联合溶液的其他组分有效消毒接触该组合物的隐形眼镜。

溶液或其组分当其与眼组织相容时为“眼可接受性的”，即，当带入接触眼组织时其不会引起显著或不适当的有害影响。优选地，本发明的组合物的每个组分也与本发明的组合物的其他组分相容。本发明的组合物更优选为基本上对眼是最佳的。眼最优化的组合物是这样的组合物：在组分化学的限制内，其最小化眼部反应，或相反地将眼药的益处传递到配戴隐形眼镜的眼。

本发明有用的其他抗菌组分包括化学品，其通过与细菌或微生物（如污染隐形眼镜的那些）的化学或生理化学相互作用而产生它们的抗菌活性。合适的其他抗菌组分为通常在眼的应用中所使用的那些，包括但不限于在眼的应用中使用的季铵盐，如聚[二甲基亚氨基-2-丁烯-1,4-二基]氯化物、 α -[4-三(2-羟乙基)铵]-二氯化物（化学品登记号为 75345-27-6，可从 Onyx Corporation 以商标 Polyquaternium 1[®] 获得）、卤化苄烷铵、以及双胍，如阿立西定（alexidine）的盐、阿立西定游离碱、氯己定的盐、亚己基胍和它们的聚合物、及其它们的盐、抗菌多肽、二氧化氯前体等及其混合物。通常，环己烷双胍聚合物（PHMB），也称作聚氨基丙基双胍（PAPB），具有达约 100,000 的分子量。这样的化合物是已知的并且备披露在 Ogunbiyi 等的美国专利第 4,759,595 号中，其全部内容以引用方式结合与此作为参考。

通常，抗菌组分以眼可接受或安全浓度存在于液体含水介质中，以便使用者可从液体含水介质将消毒后的隐形眼镜移走，然后直接将隐形眼镜放入眼中以安全和舒适地配戴。可替换地，抗菌组分以眼可接受或安全的浓度存在于液体含水介质中并足以保持保存有效性。可用于本发明的抗菌组分优选以在至少约 0.00001% 至约 0.01% (w/v) 的围内的浓度，并且更优选以在至少约 0.00005% 至约 0.001% (w/v) 的围内的浓度，并且最优选以在至少约 0.00005% 至约 0.0005% (w/v) 的范围内的浓度存在于液体含水介质中。

适合包括在本发明中的其他抗菌组分包括二氧化氯前体。二氧化氯前体的具体实例包括稳定的二氧化氯（SCD）、金属亚氯酸盐，如碱金属和碱土金属亚氯酸盐等及其混合物。工业级亚氯酸钠是非常有用的二氧化氯前体。含有配合物（如二氧化氯与碳酸盐的配合物、二氧化氯与重碳酸盐的配合物及其混合物）的二氧化氯也被包括在本发明中作为二氧化氯前体。许多二氧化氯前体（例如，SCD 和二氧化氯配合物）的准确化学组成还没有完全知晓。在

McNicholas 的美国专利第 3,278,447 号中描述了某些二氧化氯前体的制备或生产，其全部内容结合于此作为参考。有用的 SCD 产品的具体实例包括由 Rio Linda Chemical Company, Inc. 以商标 Dura Klor[®] 销售的产品以及由 International Dioxide, Inc. 以商标 Anthium Dioxide[®] 销售的产品。

如果二氧化氯前体被包括在本发明的组合物中，则其通常以有效防腐或隐形眼镜消毒的量存在。这样的有效防腐或消毒浓度通常在本发明的组合物的至少约 0.002% 至约 0.06% (w/v) 的范围内。可结合其他抗菌组分（如双胍、双胍聚合物、它们的盐及其混合物）一起使用二氧化氯前体。

在将二氧化氯前体作为抗菌组分使用的情况下，本发明的组合物通常具有至少约 200mOsmol/kg 的摩尔渗透压浓度，并被缓冲以保持 pH 在可接受的生理范围内，例如，在至少约 6 至约 10 的范围内。

在一个具体实施方式中，其他抗菌组分是非氧化性的。已发现，本发明中的减少量的非氧化性抗菌组分（例如，在至少约 0.1ppm 至约 3ppm 或低于 5ppm (w/v) 的范围内）有效用于消毒隐形眼镜并减少这样的抗菌剂引起眼不适和/或刺激的危险。在使用的抗菌组分为选自双胍、双胍聚合物、它们的盐及其混合物时，这样的降低浓度的抗菌组分非常有用。

当希望隐形眼镜用本发明的组合物进行消毒时，使用有效消毒隐形眼镜的抗菌组分的总量。通常，这样的有效量的抗菌组分在三小时内将对隐形眼镜的细菌负担或负载减少一个对数级（one log order）。更优选的，有效量的消毒剂在一个小时内将细菌负载减少一个对数级。

缓冲组分以有效量存在，以将组合物或溶液的 pH 保持在希望的范围内，例如，在至少约 6 至约 7.5 或约 8.5 的生理可接受范围内。更具体地，溶液 pH 在至少约 7 至约 8 的范围内。缓冲组分优选包括一种或多种磷酸盐或缓血酸胺（TRIS，2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇）或含硼或硼/硼酸钠缓冲剂，例如，一碱价磷酸盐、二碱价磷酸盐等，或缓血酸胺和氯化缓血酸胺。尤其有用的磷酸盐缓冲剂为选自碱金属和/或碱土金属的磷酸盐的那些磷酸盐缓冲剂。合适的磷酸盐缓冲剂的实例包括一种或多种二碱价磷酸钠（ Na_2HPO_4 ）、单碱价磷酸钠（ NaH_2PO_4 ）以及单碱价磷酸钾（ KH_2PO_4 ）。缓冲组分还可包括氨基酸，如牛磺酸。本发明的缓冲组分经常以在至少约 0.01% 或 0.02% 至约 0.5% 或 1%（w/v）的范围内的量（以磷酸根离子计算）使用。

本发明的组合物通常进一步包括有效量的一种或多种其他组分，如清洁剂或表面活性剂组分；粘度诱发或增稠组分；螯合或多价螯合组分；渗透压组分等；及其混合物。其他组分或成分可选自这样的物质：其已知可用于隐形眼镜护理组合物中并且包含的量有效提供希望的效果或益处。当包括其他组分时，其通常与组合物的其他组分在典型的应用和贮存条件下相容。例如，前述其他组分或成分在本文所述的抗菌剂和缓冲组分存在下是基本稳定的。

表面活性剂组分通常以有效清洗的量存在，即，至少有利于除去、并且优选从接触含表面活性剂的溶液的隐形眼镜有效除去碎片或沉淀物质的量。示例性表面活性剂组分包括但不限于非离子表面活性剂，例如，聚山梨醇酯（如聚山梨醇酯 20，商标名吐温 20）、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯酚/聚(环氧乙烷)聚合物（如以 Tyloxapol 商标出售的聚合物）、聚(环氧乙烷)-聚(环氧丙烷)嵌段共聚物、脂肪酸的乙二醇酯等及其混合物。

表面活性剂组分通常是非离子的，并且通常选自聚(环氧乙烷)-聚(环氧丙烷)嵌段共聚物及其混合物。这样的表面活性剂组分可商业上从 BASF 公司以商标名 Pluronic®和 Teronic®获得。这样的嵌段共聚物可通常描述为以伯羟基基团终端的聚环氧乙烷/聚环氧丙烷缩聚物。它们可以通过首先形成希望分子量的疏水物而合成，其中通过向丙二醇或丙三醇的两个羟基基团控制地加成环氧丙烷而形成希望分子量的疏水物。在合成的第二步，将环氧乙烷加入以将这种疏水物夹在亲水基团之间。

根据本发明更优选的具体实施方式，具有在至少约 2500 至 30,000 道尔顿范围内的分子量的这样的嵌段共聚物是合适的，具有在至少约 6000 至约 15,000 道尔顿范围内的分子量是更加优选的。符合要求的表面活性剂的具体实例包括：泊洛沙姆 108 (poloxamer 108) (BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey)、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 237、泊洛沙姆 238、泊洛沙姆 288、泊洛沙姆 407、Tetronic 1107、Tetronic 1304、Tetronic 1307。泊洛沙姆 237 获得特别良好的结果。

表面活性剂（如果有）存在的量在较宽的范围内变化，这取决于很多因素，例如，使用的烷基胺的浓度、使用的具体表面活性剂或具体的多种表面活性剂、组合物中的其它组分等。表面活性剂的量经常在至少约 0.005%或约 0.01%至约 0.1%或约 0.5%或约 1.0% (w/v) 的范围内。

在本发明的溶液中使用的粘度诱发组分优选为在较低或降低浓度下有效，同时与本发明的溶液的其他组分相容并且为阴离子的。这样粘度诱发组分对于提高和/或延长表面活性剂组分的清洗和润湿活性、和/或调节镜片表面使其更多亲水（更少亲油）、和/或充当眼的缓和剂是有效的。增加溶液的粘度在镜片上提供了薄膜，其

可以有利于所处理的隐形眼镜的舒适佩戴。粘度诱发组分还可用来缓冲在嵌入过程中对眼的冲击以及还用来减轻眼刺激。

合适的粘度诱发组分包括但不限于水溶性天然胶、纤维素衍生的聚合物等。有用的天然树胶包括瓜尔(豆)胶、黄蓍胶等。有用的纤维素衍生的粘度诱发组分包括纤维素衍生的聚合物,如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素等。更优选地,粘度诱发剂选自纤维素衍生物(聚合物)及其混合物。非常有用的粘度诱发组分为羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

使用的粘度诱发组分的量为有效增加溶液粘度,优选在 25℃ 将粘度增加至至少约 1.5cps 至约 30cps 的范围内,或甚至高达约 750cps,其优选通过第 911 号的 USP 试验法(USP 23, 1995)加以确定。为了获得这个范围的粘度增加,优选使用的粘度诱发组分的量为至少约 0.01%至约 5% (w/v),更优选至少约 0.05%至约 0.5%。

优选包括的螯合或多价螯合组分的量为有效提高抗菌组分的效力和/或与金属离子络合(配位)以提供隐形眼镜的更有效的清洗。

较宽范围的有机酸、胺或包括酸基团和胺官能团的化合物能够在本发明的组合物中用作螯合剂。例如,次氮基三乙酸(nitrilotriacetic acid)、二亚乙基三胺五乙酸、羟乙基乙二胺三乙酸、1,2-二胺环己烷四乙酸、羟乙基氨基二乙酸、乙二胺-四乙酸及其盐、多磷酸盐、柠檬酸及其盐、酒石酸及其盐等及其混合物,可用作螯合组分。优选乙二胺四乙酸(EDTA)及其碱金属盐,尤其优选 EDTA 的二钠盐,也称为乙二胺四乙酸二钠。

螯合组分优选以有效量存在,例如,在溶液的至少约 0.01%和约 1% (w/v) 的范围内。

在非常有用的具体实施方式中，尤其当螯合组分为 EDTA、EDTA 的盐及其混合物时，可使用降低的量，例如，在低于约 0.05% (w/v) 或甚至约 0.02% (w/v) 或更低的范围内。已发现这样的降低量的螯合组分在本发明的组合物中有效，同时提供减少的不舒适和/或眼刺激。

对使用的液体含水介质加以选择，以基本上对所处理的镜片、或所处理的镜片的佩带者不具有有害影响。将组成的液体介质设置为允许、甚至有利于用本发明的组合物的镜片处理。液体含水介质有利地具有在至少约 200mOsmol/kg 至约 300 或约 350mOsmol/kg 范围内的重量摩尔渗透浓度 (Osmolality)。液体含水介质更优选为大致等渗性或低渗性 (例如，稍微低渗压的) 和/或眼可接受的。

液体含水介质优选包括有效量的渗透压组分，以便为液体含水介质提供希望的渗透压。这样的渗透压组分可存在于液体水介质中和/或可引入液体含水介质中。在可以使用的合适渗透压调节组分中，是通常在隐形眼镜护理产品中使用的某些渗透压组分，如各种无机盐。氯化钠和/或氯化钾等是非常有用的渗透压组分。包含的渗透压组分的量对于为溶液提供希望程度的渗透压是有效的。例如，这样的量可以在至少约 0.1% 至约 1.5% (w/v) 的范围内。如果使用氯化钠和氯化钾的组合，则优选氯化钠与氯化钾的重量比在至少约 2.5 至约 6 或约 8 的范围内。

可用于本发明的牛磺酸的量可通过客观的临床检测 (如从角膜上皮细胞的泪 LDH 释放或者荧光素屏蔽透过率检测或者其它方法) 来确定，以评价眼部细胞膜完整性，如荧光素或孟加拉玫瑰红染色。又一评价眼部细胞膜完整性的方法为使用共焦显微镜来测量上皮细胞面积。代替将泪 LDH 作为响应因子，可以在眼泪中检测其它炎性介质以表明来自牛磺酸的有益影响。牛磺酸的有用的量还可通过主观性的临床检测如发痒、流泪 (掉泪) 以及舒适性来确定。可

用于本发明的牛磺酸的量通常为从至少约 0.01 w/v%至约 2.0 w/v%。优选的量为 0.05 w/v%至 1.00 w/v%。

利用本文所述的组合物来处理隐形眼镜的方法包括在本发明的范围内。这样的方法包括将隐形眼镜与组合物在有效为隐形眼镜提供希望的处理的条件下进行接触。

接触温度优选为在至少约 0℃至约 100℃的范围内，并且更优选在至少约 10℃至约 60℃的范围内，并且更加优选在至少约 15℃至约 30℃的范围内。在环境温度或约环境温度下的接触是非常方便和有用的。接触优选在大气压力或约大气压力下发生。发生接触的时间优选在至少约 5 分钟或约 1 小时至约 12 小时或更长的时间范围内。

隐形眼镜可通过将镜片浸入介质中而与液体含水介质相接触。在接触的至少部分过程中，可选地，例如，通过摇动容纳液体含水介质和隐形眼镜的容器将容纳隐形眼镜的液体介质加以搅动，以便至少有利于将沉积物质从隐形眼镜除去。在这样的接触步骤之后，可选地可以对隐形眼镜加以手工擦拭，以从隐形眼镜除去另外的沉积物质。清洗方法还可以可选地包括漂洗镜片以在重新戴回佩戴者眼中之前基本上没有液体含水介质。

下面的但不用于限制的实施例是对本发明的示例性描述。

以下是过程步骤，通过其可对各种抗菌剂和溶液在短时间期（通常为 24 小时和更短时间）内减少细菌负载的能力进行试验。该过程为基础微生物学筛选试验（microbiology challenge test），其涉及用已知数量的若干试验微生物的活细胞接种到试验产品等分试样中，以及在不同时间间隔对存活者进行分析。如果需要，结果

可用于计算在浸泡时间内的对数降低(log drop)并建立杀灭曲线(存活者相对时间的曲线)。

白色念珠菌 (*Candida albicans*, ATCC 10231) 是由 FDA 和 ISO/CLI 试验指定用于隐形眼镜消毒剂试验的五种生物中的一种 (FDA Premark Notification (510k) Guidance Document for Contact Lens Care Products, Appendix B, April 1, 1997 and ISO/FDIS 14729: Ophthalmic optics-Contact lens care products-Microbiological requirements and test methods for products and regimens for hygienic management of contact lenses, January 2001)。当隐形眼镜消毒剂用于漂洗、清洗、贮存以及再润湿隐形眼镜时, 它们被称为隐形眼镜多用途溶液。五种 FDA/ISO 指定的试验微生物列出如下:

粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*), ATCC 13880

金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*), ATCC 6538

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), ATCC 9027

白色念珠菌 (*Candida albicans*), ATCC 10231

茄镰孢 (茄病镰刀菌) (*Fusarium solani*), ATCC 36031

白色念珠菌经常是五种微生物中对在隐形眼镜多用途溶液中通常使用的阳离子抗菌剂最具耐受性的一种。因此, 对白色念珠菌获得足够的抗菌活性以通过特定的消毒效力标准经常是最困难的事情。FDA 和 ISO 准则规定了两种消毒效力标准, 表示在下表中:

独立消毒剂（主要）标准：

微生物	在标记浸泡时间处的平均对数降低(log reduction)
粘质沙雷氏菌	3.0 log
金黄色葡萄球菌	3.0 log
铜绿假单胞菌	3.0 log
白色念珠菌	1.0 log
茄镰孢	1.0 log

方式依赖性（Regimen-Dependent）消毒剂（次要）标准：

微生物	在标记浸泡时间处的平均对数降低
粘质沙雷氏菌	每个细菌最低为 1.0 log，所有 3 种细菌
金黄色葡萄球菌	对数降低的和必须大于或等于 5.0 log
铜绿假单胞菌	
白色念珠菌	静态平衡
茄镰孢	静态平衡

用于对五种 FDA/ISO 指定微生物测试抗菌活性的具体试验步骤如下（用白色念珠菌作为具体实例）：将试验样品通过 0.22 微米的无菌过滤器无菌过滤到无菌塑性高密度聚乙烯瓶或塑料长颈瓶中。将试验样品的 10mL 等分样品在无菌条件下转移到无菌聚苯乙烯塑料试管中。将无菌盐水（0.9 w/v% 的 NaCl）与 0.05 w/v% 的聚山梨醇酯 80（SS+吐温（TWEEN））转移到单独的对照试管。所有样品和对照在整个试验期间在 20-25℃ 下加以贮存。

用传统方式制备白色念珠菌 ATCC 10231 的试验培养物。白色念珠菌培养物从最初的冷冻、冻干或“Culti-loop®”的培养物在琼脂斜面进行生长。使用 3mL 的无菌 0.9% 盐水来温和地从琼脂表面移走生长的培养物。将所得的收获物转移到适当的容纳有玻璃珠的螺帽试管并涡旋大约 1 分钟。涡旋的收获物根据需要用无菌 0.9% 盐水稀释，以制备具有 1×10^8 CFU/mL 浓度的培养物接种体（种菌）。将 50 微升的培养物接种体加入到 10.0mL 的每个试验样品和对照中，以使得最终接种体水平在每 mL 的白色念珠菌 ATCC 10231 为

1×10^5 到 1×10^6 CFU (菌落形成单位) 的范围内。每个样品和对照试管短暂地加以涡旋, 以分散接种体。用于测试抗白色念珠菌活性的接触时间间隔通常为 4 或 6 小时, 以符合用于隐形眼镜浸泡时间的预期产品标记规程。

实施需氧平板计数法 (Aerobic Plate Count Method) 以便对试样样品的存活水平加以量化。在适当的分析测定时间, 将 0.5mL 涡旋好的等分试样从样品试管移出并加入到含有 4.5mL Letheen 中和肉汤 (Letheen Neutralizing Broth) 培养基 (Berton, Dickinson and Company, Sparks, Maryland) 的玻璃试管中。在之前确定的、有效的中和时间期之后, 用含有 4.5mL Letheen 中和肉汤培养基的玻璃试管通过系列稀释将这些样品稀释 10 倍。将 0.1mL 的等分试样从每个稀释试管移出并涂布 (spread-plate) 施加到含有 Sabouraud 右旋糖琼脂 (SAB) (Berton, Dickinson and Company, Sparks, Maryland) 的琼脂平板上。测定了 10^1 至 10^4 CFU/mL 存活水平的数量。SS+TWEEN 对照样品只在时间为 0 时利用 3 个系列的 10 倍稀释物测定数量, 以便确定每 mL 样品 (初始接种体) 的测试微生物最初存在的实际水平。回收的琼脂平板在 20-25°C 温育 3-5 天。

对每个可计数的琼脂平板计算菌落形成单位 (CFU) 的数目 (通常对白色念珠菌平板的每个平板为 8-80 个菌落之间)。通过将每个时间间隔的存活总数转换为基于 10 的对数, 并从 SS+TWEEN 对照的最初接种体的基于 10 的对数等效值减去该对数值, 确定每个样品在每个时间间隔以 CFU/mL 为单位的对数降低。可将对数减少值对接触时间 (特定的试验时间间隔) 进行作图或同样进行计算。

实施例 1

如在发明背景部分所指出的, 非离子表面活性剂通常用于微生物学试验, 以终止季铵/烷基胺活性。在隐形眼镜护理系统和再循环

水系统之间的显著不同中的一个，前者要求存在大量的表面活性剂作为清洗剂，而后者由于发泡问题而与表面活性剂不相容。阴离子表面活性剂和聚合/非聚合季铵在含水溶液中形成离子对或沉淀，从而不能混合在一起。以清洗剂水平存在的非离子表面活性剂通常会引起显著的（如果不完全）非聚合季铵或烷基胺的抗菌活性的损失。如表 1 所示，非离子表面活性剂生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（“TPGS”）终止了铵/烷基胺活性。

表 1

配方	w/v%	w/v%
氯化十六烷基吡啶	0.001	0.001
TPGS	0	0.025
牛磺酸	0.05	0.05
丙二醇	0.50	0.50
Tetronic® 1307	0.05	0.05
NaEDTA	0.01	0.01
HPMC	0.15	0.15
Tris	0.021	0.021
Tris.HCl	0.055	0.055
NaCl	0.65	0.65
KCl	0.14	0.14
	对数降低	对数降低
白色念珠菌	4.41	0.12
茄镰孢	>4.08	1.06

实施例 2

对表 2A 所示的配方计算它们对隐形眼镜消毒的抗菌活性。如同可以看出的，该配方显示处非常高的抗菌活性。

表 2A

成分	% w/w	% w/w
十四烷基胺	0.0003	0.0005
Tetronic [®] 1307	0.05	0.05
HPMC	0.15	0.15
丙二醇	0.5	0.5
Tris	0.021	0.021
Tris.HCl	0.055	0.055
NaCl	0.65	0.65
KCl	0.14	0.14
pH 7.8		
	对数降低	对数降低
粘质沙雷氏菌	1.18	2.6
金黄色葡萄球菌	2.87	4.8
铜绿假单胞菌	>4.63	>4.63
白色念珠菌	3.67	4.41
茄镰孢	>4.34	>4.34

从表 2 中的数据很容易地看出，十四烷基胺对白色念珠菌以及其他微生物具有强抗菌活性。

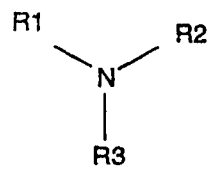
在表 2B 所示的比较中，十二烷基胺（一种水溶性的 C12 伯胺）具有非常弱的抗菌活性，因而不适合作为用于隐形眼镜清洗和消毒的消毒剂。

表 2B

成分	% w/w	% w/w
十二烷基胺	0.0005	0.0003
牛磺酸	0.05	0.05
丙二醇	0.50	0.50
Tetronic® 1307	0.05	0.05
NaEDTA	0.01	0.01
HPMC	0.15	0.15
Tris	0.021	0.021
Tris.HCl	0.055	0.055
NaCl	0.65	0.65
KCl	0.14	0.14
pH 7.8		
	对数降低	对数降低
粘质沙雷氏菌	0.46	0.46
金黄色葡萄球菌	0.12	0.34
铜绿假单胞菌	1.36	1.4
白色念珠菌	1.77	0.91
茄镰孢	0.16	0.09

实施例 3

如通过表 3 的配方以及所得对数减少所示，如果加入一种或多种其他类型的抗菌剂，则具有下式的烷基胺的抗菌活性可以进一步被提高：



其中，R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基，以及 R2 和 R3 各自独立为 H 或-CH₃。

表 3

配方	w/v %	w/v %
十四烷基胺	0.0005	0.0005
WSCP	0.001	0.0
NaClO ₂	0.01	0.0
柠檬酸钠	0.4	0.0
牛磺酸	0.05	0.05
丙二醇	0.50	0.50
T1307	0.05	0.05
HPMC	0.15	0.15
Tris	0.021	0.021
Tris.HCl	0.055	0.055
NaCl	0.65	0.65
KCl	0.14	0.14
	对数降低	对数降低
粘质沙雷氏菌	3.1	1.68
金黄色葡萄球菌	3.74	2.93
铜绿假单胞菌	>4.63	>4.63
白色念珠菌	2.95	3.29
茄镰孢	>4.34	>4.34

将这些结果与表 4 所示的配方和所得的对数降低、以及表 5 所示的配方和所得的对数降低一起加以研究。

表 4

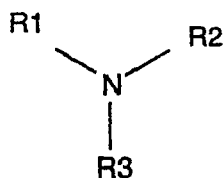
成分	w/v %	w/v %
十四烷基胺	0.0003	0.0003
PHMB	0	0.00003
牛磺酸	0.05	0.05
丙二醇	0.50	0.50
Tetronic 1107	0.05	0.05
HPMC	0.15	0.15
Tris	0.021	0.021
Tris.HCl	0.055	0.055
NaCl	0.65	0.65
KCl	0.14	0.14
pH 7.8		
	对数降低	对数降低
粘质沙雷氏菌	1.18	3.46
金黄色葡萄球菌	2.87	4.21
铜绿假单胞菌	>4.63	>4.63
白色念珠菌	3.67	3.31
茄镰孢	>4.34	>4.34

表 5

成分	w/v %
十四烷基胺	0.0005
聚季铵-1	0.001
柠檬酸钠	0.6
牛磺酸	0.05
丙二醇	0.50
Tetronic [®] 1304	0.05
HPMC	0.15
Tris	0.021
Tris.HCl	0.055
NaCl	0.65
KCl	0.14
pH 7.8	
	对数降低
粘质沙雷氏菌	3.64
金黄色葡萄球菌	4.69
铜绿假单胞菌	>4.63
白色念珠菌	4.52
茄镰孢	>4.34

实施例 4

如上较详细描述讨论，本发明人已发现，某些类型的非离子表面活性剂（一定的混合比）可溶解这些水不溶性烷基胺，同时保持用于消毒的抗菌效力。具体地，具有下式的水不溶性烷基胺可溶解在含水溶液中同时表面活性剂不会使抗菌活性失效，



其中 R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基，以及 R2 和 R3 各自独立为 H 或 -CH₃。表面活性剂与抗菌剂的最大比率（超过这个比率，抗菌活性就会显著失效）取决于表面活性剂的疏水性/亲水性以及抗菌剂的量而变

化。对于具有至少一个烷基链的普通表面活性剂（如吐温 80 和 TPGS）来说，当烷基胺浓度不超过 10ppm 时，表面活性剂与抗菌剂的最大比率为约 7-20。对于基于本文所包括的披露内容的其他表面活性剂，本领域的普通技术人员可确定表面活性剂与烷基胺的最大比率。

表 6 表明，当吐温 80 与 MA 的比率在 7.4 时，10ppm 的 MA 溶液不符合独立标准。对于 TPGS，表面活性剂与 MA 的最大比率为约 20（参见表 8）。然而，在加入另一抗菌剂聚季铵-1 的情况下，该溶液仍然能够为独立消毒剂产品。

表 6

配方	% w/w	% w/w
吐温 80	0.0074	0.0074
十四烷基胺	0.001	0.001
聚季铵-1	0	0.000075
牛磺酸	0.05	0.05
丙二醇	0.5	0.5
Tetronic® 1307	0.05	0.05
Na ₂ EDTA	0.01	0.01
HPMC	0.15	0.15
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	0.12	0.12
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	0.01	0.01
NaCl	0.55	0.55
KCl	0.14	0.14
pH 7.3		
	在 6 小时的对数降低	
粘质沙雷氏菌 36031	1.19	3.12
金黄色葡萄球菌 6538	1.04	3.21
铜绿假单胞菌 9027	>4.58	>4.58
白色念珠菌 10231	>4.67	>4.67
茄镰孢 36031	3.73	3.12

但是，当表面活性剂与烷基胺以比率为 20 存在时，抗真菌活性不会如此降低。表 7 所示的 #5 溶液（与只有 TPGS 含量不相同

的 #6 溶液相比) 含有 (TPGS:MA) 的比率为 20 的表面活性剂和烷基胺。如表 7 所示, 当表面活性剂与烷基胺的比率为 20 时, 保持抗真菌活性 (Ca 和 Fs)。

表 7

配方	# 5	# 6
	w/v %	w/v%
十四烷基胺	5 ppm	5 ppm
TPGS	0.01	0
牛磺酸	0.05	0.05
丙二醇	0.50	0.50
Tetronic® 1307	0.05	0.05
NaEDTA	0.01	0.01
HPMC	0.15	0.15
Tris	0.021	0.021
Tris.HCl	0.055	0.055
NaCl	0.65	0.65
KCl	0.14	0.14
pH 7.8		
	对数降低	对数降低
粘质沙雷氏菌	0.99	2.6
金黄色葡萄球菌	2.57	4.8
铜绿假单胞菌	4.86	4.86
白色念珠菌	4.41	4.41
茄镰孢	2.5	3.43

此外, 如表 8A 所示, 在 TPGS 与 MA 的比率高达 60 时仍然可看出抗真菌活性 (Ca 和 Fs)。然而, 在 TPGS 与 MA 的比率为 40 时抗菌活性明显丧失。因此, 本领域的普通技术人员可小心地将溶液调节到希望的抗菌活性。例如这样的调节可通过控制烷基胺含量或通过将其他抗菌剂加入到溶液中而实现。

表 8A

配方	# 3	# 2	# 4
	% w/w	% w/w	% w/w
十四烷基胺	0.001	0.001	0.001
TPGS	0.06	0.04	0.02
牛磺酸	0.05	0.05	0.05
丙二醇	0.50	0.50	0.50
Tetronic® 1307	0.05	0.05	0.05
NaEDTA	0.01	0.01	0.01
HPMC	0.15	0.15	0.15
Tris	0.021	0.021	0.021
Tris.HCl	0.055	0.055	0.055
NaCl	0.65	0.65	0.65
KCl	0.14	0.14	0.14
pH 7.8			
	对数降低	对数降低	对数降低
粘质沙雷氏菌	0.46	0.67	2.2
金黄色葡萄球菌	0.22	1.31	4.5
铜绿假单胞菌	2.32	3.72	4.26
白色念珠菌	3.72	4.41	4.41
茄镰孢	2.76	2.52	3.73

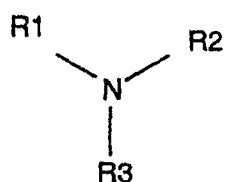
如表 8B 所示，当表面活性剂为 Tetronic®或 Pluronic®时，表面活性剂与抗菌剂的比率可超过 500。这样的比率（或许）可通过这些表面活性剂都不含有烷基链的事实加以解释。

表 8B

	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w
十六烷基胺	0.0001	0.0001	0.000125	0.0003
PHMB	0.00	0.00002	0.00	0.00
硼酸	0.6	0.6	0.6	0.6
NaCl	0.59	0.59	0.59	0.59
HPMC	0.15	0.15	0.15	0.15
乙二胺四乙酸二钠	0.01	0.01	0.01	0.01
牛磺酸	0.05	0.05	0.05	0.05
NaCl	0.59	0.59	0.59	0.59
KCl	0.14	0.14	0.14	0.14
Pluronic [®] F87	0.05	0.05	0.05	0.05
PEG 400	0.2	0.2	0.2	0.2
NaOH 调节 pH 至 7.7				
	对数降低	对数降低	对数降低	对数降低
粘质沙雷氏菌 13880	2.35	4.18	3.76	3.61
金黄色葡萄球菌 6538	4.18	4.81	4.81	4.79
铜绿假单胞菌 9027	4.49	4.43	3.95	4.49
白色念珠菌 10231	2.89	1.51	1.97	2.89
茄镰孢 36031	1.3	1.14	2.76	1.48

实施例 5

本发明的发明人已发现的本发明的另一益处为具有下式的烷基胺比其他类型的季铵或叔胺具有显著更低的隐形眼镜吸收。



其中 R1 为 C₁₃₋₁₇ 烷基，已经 R2 和 R3 各自独立为 H 或 -CH₃。因而，可显著减少眼刺激。

表 9A 中结果示出在将 15ml 溶液-2 个镜片封闭系统在室温下摇动 6 天之后在溶液中留下的残留季铵和叔胺的含量。“无镜片”

栏示出在将相同的 15ml-系统（无镜片）在相同条件下摇动之后，在溶液中留下的残留季铵和叔胺的含量。对这个试验（其包括参照表 9A 的溶液中的残留成分）进行的对照列在表 9B 中。如同本领域的普通技术人员会了解的那样，在摇动期间之后，残留在溶液中的季铵或叔胺含量越低，说明镜片吸收越高。

表 9A

	无镜片	Acuvue	纯视力 (Purevision)
Armeen 12D（十二烷基胺）	44.4 ppm	35.0 ppm	14.1 ppm
十四烷基胺，（TPG 20 倍）	37.9 ppm	34.1 ppm	13.0 ppm
十四烷基氨丙基二甲基胺（豆蔻酰胺丙基二甲基胺）	43.5 ppm	18.2 ppm	4.7 ppm
氯化十六烷基吡啶盐	42.7 ppm	3.3 ppm	1.3 ppm

表 9B

对表 9a 中的溶液的空白对照剂	% w/w
牛磺酸	0.05
丙二醇	0.50
T1307	0.05
HPMC	0.15
Tris	0.021
Tris.HCl	0.055
NaCl	0.65
KCl	0.14
D.I.水（去离子水）	98.38
pH 7.8	

可根据上述实施例的溶液用于，例如，清洗隐形眼镜。在本发明的这个具体实施方式中，将大约三（3）ml 的该溶液引入到含有脂质、油性沉积物负载、亲水或软性隐形眼镜的镜片瓶（lens vial）中。在室温下将隐形眼镜在这种溶液中保持至少约四（4）小时。这种处理对于消毒隐形眼镜是有效的。另外，发现之前在镜片上存在的大部分沉积物已被除去。这表明这种溶液具有基本被动隐形眼

镜清洁能力。被动清洗指的是在隐形眼镜浸泡期间发生的同时没有机械或酶促提高的清洗。

在此之后，将镜片从溶液中取出并放入镜片配戴者的眼中进行安全和舒适的配戴。可替换地，在将镜片从溶液中取出之后，用另外的一定量的该溶液漂洗镜片，然后将漂洗过的镜片放入镜片配戴者的眼中进行安全和舒适的配戴。

可替换地，可将在上面提及的实施例中提供的溶液用来例如，润湿或再润湿隐形眼镜。亲水性隐形眼镜易于配戴。为了便于这样的配戴，在将镜片放入配戴者眼中之前将一滴或两滴上述溶液中的一种溶液直接置于镜片上。配戴该镜片是舒适和安全的。

可替换地，配戴隐形眼镜的镜片配戴者可将一滴或两滴上述溶液中的一种溶液施加到配戴镜片的眼中。这实现了镜片的再润湿并提供舒适和安全的镜片配戴。

尽管本发明已经参照各种具体实施例和具体实施方式进行了描述，但是应当理解，本发明并不局限于此，并且本发明可在所附权利要求的范围内以各种方式加以实施。