

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-502392  
(P2005-502392A)

(43) 公表日 平成17年1月27日(2005.1.27)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>		F 1	テーマコード (参考)
<b>A61L</b>	<b>2/18</b>	A 61 L 2/18	2 HOO 6
<b>AO1N</b>	<b>25/00</b>	AO1N 25/00	4 C058
<b>AO1N</b>	<b>25/02</b>	AO1N 25/02	4 C076
<b>AO1N</b>	<b>25/30</b>	AO1N 25/30	4 HOO 3
<b>AO1N</b>	<b>47/44</b>	AO1N 47/44	4 HO11
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 83 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2002-584692 (P2002-584692)	(71) 出願人	591018268 アラーガン、インコーポレイテッド A L L E R G A N, I N C O R P O R A T E D
(86) (22) 出願日	平成14年4月26日 (2002. 4. 26)		アメリカ合衆国 92612 カリフォルニア 州アーヴィン、デュポン・ドライブ 252 5 番
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月31日 (2003. 10. 31)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/013252	(74) 代理人	100083356 弁理士 柴田 康夫
(87) 國際公開番号	W02002/087326	(74) 代理人	100103230 弁理士 高山 裕貴
(87) 國際公開日	平成14年11月7日 (2002. 11. 7)		
(31) 優先権主張番号	60/287, 430		
(32) 優先日	平成13年4月30日 (2001. 4. 30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	10/131, 848		
(32) 優先日	平成14年4月24日 (2002. 4. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ビタミン系界面活性剤含有組成物およびその使用方法

## (57) 【要約】

コンタクトレンズおよび眼をケアする組成物は、液体水性媒体、および界面活性剤として有効な量で組成物に存在するビタミン誘導体成分を含有する。該組成物は、コンタクトレンズを、洗浄し、浸漬し、再湿润し、殺菌剤を含有して殺菌するのに使用することができる。さらに、該組成物は、人工涙および洗眼液剤としても有効である。コンタクトレンズケアおよび眼をケアする方法も開示する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

コンタクトレンズを殺菌するのに有効な組成物であって、

液体水性媒体；

該組成物に接触するコンタクトレンズを殺菌するのに有効な量で、該組成物に存在する殺菌成分；および

界面活性剤として有効な量で、該組成物に存在するビタミン誘導体成分を含んで成る組成物。

**【請求項 2】**

ビタミン誘導体成分が該液体水性媒体に可溶性である請求項1に記載の組成物。 10

**【請求項 3】**

ビタミン誘導体成分が、ビタミンA、ビタミンA2、ビタミンC、ビタミンD1、ビタミンD2、ビタミンD3、ビタミンD4、ビタミンE、ビタミンK1、ビタミンK2、葉酸およびそれらの混合物から選択される1つまたはそれ以上のビタミン誘導体を含有する請求項1に記載の組成物。

**【請求項 4】**

ビタミン誘導体成分が、少なくとも1つのビタミンE非アニオン誘導体を含有する請求項1に記載の組成物。

**【請求項 5】**

ビタミン誘導体成分が、1つまたはそれ以上のアミド誘導体を含有する請求項1に記載の組成物。 20

**【請求項 6】**

多目的コンタクトレンズケア液剤の形態の請求項1に記載の組成物。

**【請求項 7】**

該殺菌成分が非酸化性殺菌剤である請求項1に記載の組成物。

**【請求項 8】**

該殺菌成分が、1つまたはそれ以上のビグアニドを含有する請求項1に記載の組成物。

**【請求項 9】**

該殺菌成分が、ポリヘキサメチレンビグアニドを含有する請求項1に記載の組成物。

**【請求項 10】**

ビタミン誘導体成分が、該組成物に接触するコンタクトレンズから付着物を除去するのを少なくとも補助するのに有効な量で存在する請求項1に記載の組成物。 30

**【請求項 11】**

ビタミン誘導体成分が、ビタミンE TPGSを含有する請求項1に記載の組成物。

**【請求項 12】**

ビタミン誘導体成分が、ビタミンE TPGSAを含有する請求項1に記載の組成物。

**【請求項 13】**

眼内使用に有効な組成物であって、

液体水性媒体；および

界面活性剤として有効な量で、該組成物に存在するビタミン誘導体成分； 40  
を含んで成り、

該組成物が、眼科用に許容され、コンタクトレンズ再湿潤剤、眼内コンタクトレンズ洗浄剤、人工涙組成物、洗眼成分または灌注組成物としての使用に適合した組成物。

**【請求項 14】**

コンタクトレンズ再湿潤剤の形態の請求項13に記載の組成物。

**【請求項 15】**

眼内コンタクトレンズ洗浄剤の形態の請求項13に記載の組成物。

**【請求項 16】**

人工涙組成物の形態の請求項13に記載の組成物。

**【請求項 17】**

50

洗眼組成物の形態の請求項13に記載の組成物。

【請求項 18】

灌注組成物の形態の請求項13に記載の組成物。

【請求項 19】

ステロイド性抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤、サルファ剤、および低溶解性眼用剤を実質的に含有しない請求項13に記載の組成物。

【請求項 20】

ビタミン誘導体成分が、該液体水性媒体に可溶性である請求項13に記載の組成物。

【請求項 21】

ビタミン誘導体成分が、ビタミンA、ビタミンA2、ビタミンC、ビタミンD1、ビタミンD2、  
ビタミンD3、ビタミンD4、ビタミンE、ビタミンK1、ビタミンK2、葉酸およびそれらの混合物から選択される1つまたはそれ以上のビタミン誘導体を含有する請求項13に記載の組成物。 10

【請求項 22】

ビタミン誘導体成分が、少なくとも1つのビタミンE非アニオン誘導体を含有する請求項13に記載の組成物。

【請求項 23】

ビタミン誘導体成分が、1つまたはそれ以上のアミド誘導体を含有する請求項13に記載の組成物。

【請求項 24】

ビタミン誘導体成分が、ビタミンE TPGSを含有する請求項13に記載の組成物。 20

【請求項 25】

ビタミン誘導体成分が、ビタミンE TPGSAを含有する請求項13に記載の組成物。

【請求項 26】

有効量の保存剤成分を含有する請求項13に記載の組成物。

【請求項 27】

該保存剤成分が安定化二酸化塩素を含有する請求項26に記載の組成物。

【請求項 28】

コンタクトレンズを殺菌する方法であって、コンタクトレンズを殺菌するのに有効な条件において、コンタクトレンズを請求項1に記載の組成物に接触させることを含んで成る方法。 30

【請求項 29】

コンタクトレンズを殺菌する方法であって、コンタクトレンズを殺菌するのに有効な条件において、コンタクトレンズを請求項5に記載の組成物に接触させることを含んで成る方法。

【請求項 30】

コンタクトレンズを殺菌する方法であって、コンタクトレンズを殺菌するのに有効な条件において、コンタクトレンズを請求項6に記載の組成物に接触させることを含んで成る方法。

【請求項 31】

コンタクトレンズを殺菌する方法であって、コンタクトレンズを殺菌するのに有効な条件において、コンタクトレンズを請求項11に記載の組成物に接触させることを含んで成る方法。 40

【請求項 32】

コンタクトレンズを殺菌する方法であって、コンタクトレンズを殺菌するのに有効な条件において、コンタクトレンズを請求項12に記載の組成物に接触させることを含んで成る方法。

【請求項 33】

コンタクトレンズを処置する方法であって、コンタクトレンズに必要とされる処置を与えるのに有効な条件において、コンタクトレンズを請求項6に記載の組成物に接触させるこ 50

とを含んで成る方法。

【請求項 3 4】

コンタクトレンズを洗浄する方法であって、タンパク質付着物を有するコンタクトレンズからタンパク質付着物を除去するのに有効な条件において、タンパク質付着物を有するコンタクトレンズを請求項10に記載の組成物に接触させることを含んで成る方法。

【請求項 3 5】

コンタクトレンズを再湿潤する方法であって、コンタクトレンズを再湿潤するのに有効な条件において、コンタクトレンズを請求項16に記載の組成物に接触させることを含んで成る方法。

【請求項 3 6】

眼内のコンタクトレンズを洗浄する方法であって、コンタクトレンズを洗浄するのに有効な条件において、コンタクトレンズを請求項13に記載の組成物に接触させることを含んで成る方法。

【請求項 3 7】

有効量の請求項16に記載の組成物を眼に投与することを含んで成る眼の処置法。

【請求項 3 8】

有効量の請求項17に記載の組成物を眼に投与することを含んで成る眼の洗浄法。

【請求項 3 9】

有効量の請求項18に記載の組成物を眼に投与することを含んで成る眼の灌注法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、コンタクトレンズケアおよび眼のケア用の組成物に関する。本発明は特に、そのような組成物中の界面活性剤として有用なビタミン誘導体を含有する組成物、およびそのような組成物を使用するコンタクトレンズケアおよび眼のケアの方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

非ニオン界面活性剤は、カチオン、両性およびアニオン界面活性剤と比較して、コンタクトレンズポリマーおよび眼組織との比較的少ない有害相互作用により、コンタクトレンズケアおよび眼のケア用途に使用するのが好ましい。非ニオン界面活性剤は、コンタクトレンズ多目的液剤に一般に使用されるポリヘキサメチレンビグアニド（PHMB）のようなカチオン殺菌剤との有害な相互作用を最小限にするという点からも好ましい。

【0 0 0 3】

コンタクトレンズ多目的液剤、再湿潤液剤および眼内洗浄液剤に使用される現在の界面活性剤の例は、米国特許第4836986号に開示されている界面活性剤である。この特許は、使用の際に、好ましい中性または非イオン性界面活性剤が、洗浄特性およびコンディショニング特性を付与し、一般に約15wt%までの量で存在することを開示している。該界面活性剤は、レンズケア溶液に可溶性で、眼組織に非刺激性であり、一般に約12.4～約18.8の親水性／親油性バランス（HLB）を有していなければならない。満足できる非ニオン界面活性剤は、脂肪酸のポリエチレングリコールエステル、例えば、ココナツ、ポリソルベート、高級アルカン（C<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>）のポリオキシエチレンまたはポリオキシプロピレンエーテルを包含するが、これらに限定されない。

【0 0 0 4】

非ニオン界面活性剤の1つの群、付加物の少なくとも約40wt%がポリ（オキシエチレン）であり、分子量約7,500～約27,000を有するエチレンジアミンのポリ（オキシプロピレン）-ポリ（オキシエチレン）付加物は、約0.01～約15wt%の量で使用した場合に、ソフトおよびハードコンタクトレンズの両方の洗浄およびコンディショニングに使用するのに特に有効であることが見出された。この群の界面活性剤についての、CTFA Cosmetic Ingredient Dictionaryでの採用名は、ポロキサミンである。そのような界面活性剤は、BASF Wyandotte Corp., Mich.から登録商標「Tetronic」として入手可能である。類

10

20

30

40

50

似した界面活性剤系列は、ポロキサマー系列であり、それらは、BASF Wyandotte Corp., Parsippany, NJ 07054から商標「Pluronic」として入手可能なポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレンブロックポリマーである。

#### 【0005】

米国特許第4820352号は、一般にビグアニド殺菌剤と組み合わせる洗浄剤としての、ポロキサミン界面活性剤の使用を開示している。米国特許第5817277号、第5593637号および第5422073号は、界面活性剤チロキサポール、ポロキサミンまたはポロキサマーと組み合わせてポリヘキサメチレンビグアニド(PHMB)殺菌剤を含んで成る、コンタクトレンズの洗浄および殺菌用のコンタクトレンズ多目的液剤を開示している。

#### 【0006】

現在のコンタクトレンズケア、眼内再湿潤、人工涙液および洗眼組成物、およびその中の界面活性剤についての1つの関心事は、眼組織における有益作用の不足に関する。即ち、現在の界面活性剤は、充分に機能し、例えば洗浄するが、それらが接触する眼組織に付加的利益を与えない。現在の界面活性剤に関するもう1つの関心事は、全身吸収に関する。眼に投与されたあらゆる液剤の有意量は、例えば鼻涙管を通って胃腸管に洗い流され、そこで全身吸収が生じうる。現在の界面活性剤は、レンズケア液剤と適合性があり、眼に快適であるにもかかわらず、代謝的に分解するかまたは有用であるかが分かっていない。

#### 【0007】

多くの特許は、ビタミンE誘導体を開示しており、それらのいくつかは界面活性剤である。米国特許第5179122号は、ビタミンE、ビタミンE界面活性剤および不活性担体を含有する栄養補助食品を開示している。米国特許第5235073号は、界面活性剤活性を有するポリエトキシリ化ビタミンEを開示している。

#### 【0008】

いくつかの特許は、コンタクトレンズケアおよび眼科用途に使用されるのと同じ種類の保存剤と組み合わしたビタミンEまたはその誘導体を開示している。米国特許第5653695号および第6046143号は、水溶性潤滑剤を有する面および水溶性潤滑剤を有する医療装置を開示し、該潤滑剤は、微生物の増殖を抑制するシリコーン界面活性剤、ビタミンEまたはその誘導体およびポリヘキサメチレンビグアニドから成る。ビタミンEおよびその誘導体は、潤滑系の潤滑性を増加させる油性製品として開示されている。ビタミンE界面活性剤を包含する水溶性のビタミンE誘導体は開示されていない。

#### 【0009】

米国特許第5603929号および第5653972号は、酸性薬剤、ポリマー第四級アンモニウム化合物および硼酸を含んで成る保存された保存安定性眼科用組成物、およびそのような組成物を使用して眼炎症を抑制する方法を開示している。ビタミンEトコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネートが配合成分として開示されている。米国特許第5886030号は、ビタミンEトコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネートを包含するビタミンEトコフェリル誘導体の、抗炎症性眼科用組成物における使用を開示している。眼に刺激性の眼科用治療薬を含有する組成物において、眼炎症を治療または抑制し、快適性を増し、刺激を減少させる方法が開示されている。該組成物は、塩化ベンザルコニウム、Polyquad(商標)およびDymed(商標)(ポリヘキサメチレンビグアニド)のような保存剤を含有してよい。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

例えば眼の組織および/または組成物が眼に投与されたヒトまたは動物に全身的に、1つまたはそれ以上の付加的利益を与える界面活性剤を含有する、コンタクトレンズケア組成物、および眼内使用組成物、およびそのような組成物の使用法を提供することが有利であると考えられる。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0011】

10

20

30

40

50

10  
例えばコンタクトレンズの殺菌および／または洗浄および／またはその他の処置に使用され、および／または眼内使用される新規眼科用組成物、およびそのような組成物の使用方法が見出された。本発明は一般に、そのような組成物、例えば、コンタクトレンズを殺菌し、洗浄し、濯ぎ、再湿潤し、保存し、その他の処置を行うのに有用な多目的コンタクトレンズ組成物、好ましくは液剤に含有された、ビタミン系界面活性剤に関する。さらに、そのようなビタミン系界面活性剤は、眼内のコンタクトレンズを再湿潤させるのに有効な眼内液剤または組成物、および人工涙組成物、洗眼組成物、灌注組成物等のような眼内適用に有効な他の組成物に含有させることができる。そのような組成物は、該組成物中の界面活性剤として非常に有効なビタミン系界面活性剤と共に使用した場合に、非常に有効であることが見出された。重要なことに、ビタミン系界面活性剤は、本発明組成物で処置したコンタクトレンズを眼に装着しているかまたは本発明組成物が眼に存在する個体、例えばヒトまたは動物に、付加的利益、例えばビタミンに関連した利益を与えることができる。本発明組成物は、簡単であり、眼科用に許容され、製造および使用が比較的容易である。

【0012】

1つの態様において、コンタクトレンズを殺菌するのに有効な組成物を提供する。そのような組成物は、液体水性媒体；組成物に接触するコンタクトレンズを殺菌するのに有効な量で組成物に存在する殺菌成分；および、組成物中の界面活性剤として有効な量で存在するビタミン誘導体成分を含んで成る。

【0013】

ビタミン誘導体成分は、本発明組成物の液体水性媒体に可溶性であるのが好ましい。あらゆるビタミンの誘導体を本発明に使用しうるが、そのようなビタミン誘導体が本発明組成物中の界面活性剤として有効であることを条件とし、特に有効なビタミン誘導体成分は、ビタミンA、ビタミンA2、ビタミンC、ビタミンD1、ビタミンD2、ビタミンD3、ビタミンD4、ビタミンE、ビタミンK1、ビタミンK2およびそれらの混合物から選択される1つまたはそれ以上のビタミン誘導体である。特に有用なビタミン誘導体成分は、少なくとも1つのビタミンE誘導体を含有する。非常に有用な態様において、本発明のビタミン誘導体成分は、ビタミンEトコフェリルポリエチレンスクシネート、例えば、ビタミンEトコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート（以下に、ビタミンE TPGSと称す）を含有する。

【0014】

30  
他の非常に有用な態様において、本発明のビタミン誘導体成分は、ビタミンEトコフェリルポリエチレングリコールスクシンアミド、例えば、ビタミンEトコフェリルポリエチレン1000スクシンアミド（以下に、ビタミンE TPGSAと称す）を含有し、それにおいて、ビタミンE TPGS中のポリエチレングリコールと琥珀酸とのエステル結合がアミド結合で置き換わっている。

【0015】

1つの態様において、本発明組成物は、多目的コンタクトレンズケア液剤の形態である。あらゆる好適なコンタクトレンズ殺菌成分を本発明に使用しうるが、殺菌成分は非酸化性殺菌剤であるのが好ましい。1つの有用な態様において、殺菌成分は、1つまたはそれ以上のビグアニドを含んで成る。非常に有用な殺菌成分は、ポリヘキサメチレンビグアニドを含んで成る。

【0016】

1つの態様において、本発明組成物は、コンタクトレンズを洗浄するのに有効である。そのような態様において、組成物に接触するコンタクトレンズから付着物を除去するのを少なくとも補助するのに有効な量、より好ましくは除去するのに有効な量で、ビタミン誘導体成分が存在するのが好ましい。

【0017】

本発明の他の広い局面において、眼内使用に有効な組成物を提供し、該組成物は、液体水性媒体、および組成物中の界面活性剤として有効な量で存在するビタミン誘導体成分を含んで成る。そのような組成物は、眼科用に許容され、1つまたはそれ以上の眼内適用に使

用されるように適合される。好ましくは、そのような組成物は、コンタクトレンズ再湿潤剤、眼内洗浄剤、人工涙組成物、洗眼組成物、眼に使用される灌注組成物、例えば、手術の間の灌注剤として有効な組成物等の1つまたはそれ以上として使用されるように適合される。

【0018】

好ましくは、本発明組成物は、ステロイド性抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤、サルファ剤および低溶解性眼用剤を実質的に含有しない。本発明組成物は、治療効果を与えるどのような医薬的に活性な成分も実質的に含有しなくてよい。

【0019】

1つの有用な態様において、眼内適用に使用される本発明組成物は、有効量の保存剤（防腐剤）成分を含有し、それらの多くは一般的であり、当分野でよく知られている。あらゆる好適な保存剤成分を本発明組成物に使用しうるが、非常に有効な保存剤成分は亜塩素酸塩、例えば安定化二酸化塩素を含んで成る。安定二酸化塩素は、本発明組成物中の保存剤として非常に有効である。さらに、安定二酸化塩素は、組成物または組成物を投与された眼に対して、有害作用を有するとしても極僅かに有するにすぎない。

【0020】

コンタクトレンズを殺菌する方法も提供する。そのような方法は、コンタクトレンズを殺菌するのに有効な条件において、本発明の殺菌成分含有組成物にコンタクトレンズを接触させることを含んで成る。

【0021】

さらに、コンタクトレンズを処置する方法も提供し、該方法は、コンタクトレンズのまたはコンタクトレンズへの所望の処置を与えるのに有効な条件において、コンタクトレンズを本発明組成物に接触させることを含んで成る。例えば、コンタクトレンズを洗浄する方法を提供し、該方法は、付着物、例えばタンパク質付着物を、付着物を有するコンタクトレンズから除去するのに有効な条件において、付着物を有するコンタクトレンズを本発明組成物に接触させることを含んで成る。

【0022】

眼を処置する方法を提供し、該方法は、有効量の本発明組成物を眼に投与することを含んで成る。

【0023】

本明細書に開示されている各特徴および全ての特徴、ならびにそのような特徴の2つまたはそれ以上の各組み合わせおよび全ての組み合わせは、本発明に含まれ、但し、そのような組み合わせに含まれる特徴が相互に矛盾しないものとする。

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

ソフト、硬質およびソフトまたは軟質透過性、シリコーンヒドロゲル、シリコーン非ヒドロゲルおよび従来のハードコンタクトレンズのような全てのコンタクトレンズと共に使用することを目的とした液剤に、本発明を使用することができる。人工涙、洗眼組成物、灌注組成物等のような、コンタクトレンズを目的としていない眼用液剤に、本発明を使用することができる。

【0025】

1つの態様において、本発明組成物は、コンタクトレンズケア用の多目的組成物として有用である。本明細書において使用される多目的組成物は、眼から外している間にコンタクトレンズを洗浄し、濯ぎ、殺菌し、再湿潤し、保存し、またはそれ以外の処置をするのに有用である。そのような多目的組成物は、眼にレンズを装着している間に、コンタクトレンズを、再湿潤し、洗浄するにも有用である。レンズを眼に装着している間に、コンタクトレンズを再湿潤し、洗浄するのに有用な製品は、再湿潤剤（re-wetter）または「眼内」（in-the-eye）洗浄剤と称されることが多い。本発明組成物は、再湿潤剤または「眼内」洗浄剤としても有用である。本明細書において使用される「洗浄」という用語は、指操作の使用または不使用、および液剤を攪拌する補助装置の使用または不使用において

10

20

30

40

50

、付着物および他の汚染物をコンタクトレンズから放すおよび／または除去することを含む。本明細書において使用される「再湿潤」という用語は、コンタクトレンズの少なくとも前表面の、少なくとも一部分、例えば少なくとも実質部分に、水を添加することを意味する。

#### 【0026】

本発明組成物は、ドライアイおよび他の眼の不快症状の軽減に使用される人工涙として有用である。本発明は、洗眼薬および灌注組成物、例えば液剤または眼用ローション剤として有用であり、それらは、化学物質または異物のような外来存在物への暴露後に、眼を洗浄し、浸し、洗い流し、または濯ぐのに使用することができる。これに関連した外来存在物は、赤み、かゆみ、焼灼感などのアレルギー反応を引き起こす花粉、ダスト、ブタクサおよび他の外来抗原の1つまたはそれ以上を包含するが、これらに限定されない。単純食塩水点眼薬の使用は、季節性アレルギー性結膜炎の30～35%に有効であることが示された。好都合にも、本発明のビタミン誘導体成分は、季節性アレルギー性結膜炎の症状を軽減し、治療し、または抑制することにおいて、単純食塩水の効果より優れている。

#### 【0027】

本発明の組成物および方法に有用なビタミン誘導体成分は、眼の中および外の両方におけるコンタクトレンズの非常に有効な湿潤化および／または洗浄、および露出眼組織の眼内湿潤および／または洗浄を与える。本発明のビタミン誘導体成分は、眼に対して実質的に非毒性および／または非刺激性および／または非損傷性であり、眼の細胞および組織に細胞および組織保護機能を与えることができ、眼および全身の吸収の際に、代謝的に有用なビタミン源を与えることができる。

#### 【0028】

本明細書において使用する場合、ビタミン誘導体成分またはビタミン系界面活性剤成分は、得られる成分が本発明の組成物および／または方法における界面活性剤として有効であるような化学構造物によって誘導体化されたビタミンを包含する。本発明をいかなる特定の作用理論にも限定するものではないが、本発明のビタミン誘導体成分は、ミセルを形成し、臨界ミセル濃度を有すると考えられる。そのような成分は、眼の中または外のコンタクトレンズの洗浄を少なくとも補助することができ、異物微粒子、屑、抗原などを眼から除去することを少なくとも補助することができ、好ましくは除去することができ、眼科用に許容され、および／または眼に対して実質的に非毒性である。

#### 【0029】

本発明によるビタミン系界面活性剤は、単独か、または相互に組み合わせるかまたは混合して、使用することができる。ビタミンA、A2、C、D1、D2、D3、D4、E、K1、K2および葉酸は、誘導体化して本発明の界面活性剤を形成することができる好ましいビタミンである。本明細書に記載するように機能する、例えば界面活性剤として機能するのに有効であることを条件として、あらゆる好適なビタミン誘導体を使用することができる。そのような誘導体の例は、ビタミンA(レチノール)の琥珀酸エステルまたはアミドを包含するが、これらに限定されず、それらは、例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、それらの混合物等から選択されるポリアルキレングリコールを使用して製造することができ、次に、さらにエステル化するかまたはアミド化(例えば、アミド結合との結合)して、好適な界面活性剤を形成する。ポリエチレングリコール1000は、1つの非常に有用なポリアルキレングリコールである。ビタミンD1、D2、D3またはD4もエステル化するかまたはアミド化して、好適な界面活性剤を形成することができる。ビタミンK1およびK2のジヒドロ誘導体を製造することができ、次に、琥珀酸およびポリアルキレングリコール、例えばポリエチレングリコール1000を使用してエステル化するかまたはアミド化する。葉酸は、その2個の遊離カルボン酸根のどちらかにおいて、ポリアルキレングリコール、例えばポリエチレングリコール1000によって、エステル化するかまたはアミド化することができる。非アニオンビタミンE誘導体が特に好ましい。

#### 【0030】

2つの非常に有用なビタミンE誘導体に基づく界面活性剤は、D- - -トコフェリルポリエ

10

20

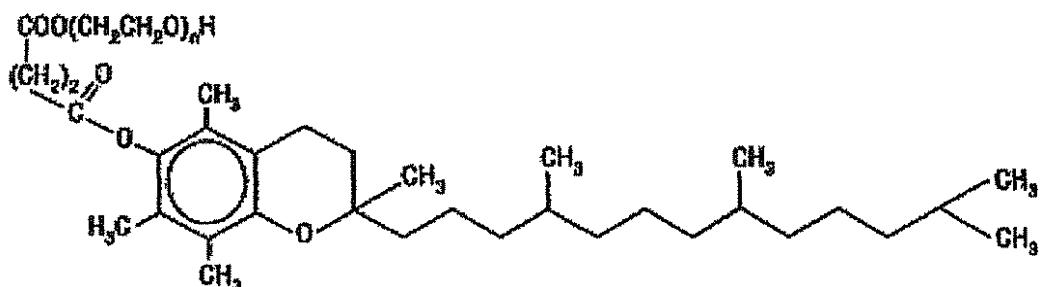
30

40

50

チレングリコール1000スクシネット（ビタミンE TPGS）、およびそのアミド類似体（ビタミンE TPGSA）である。ビタミンE TPGSの構造は、下記の式によって示される：

【化 1】



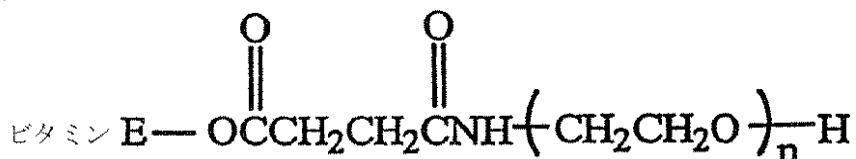
10

[ 0 0 3 1 ]

ビタミンE TPGSは、D- - - トコフェリル酸スクシネートのポリエチレングリコール(PEG)エステルであり、該ポリエチレングリコール(PEG)の分子量は約1000である。次に、D- - - トコフェリル酸スクシネートは、D- - - トコフェロール、ビタミンEの琥珀酸エステルである。ビタミンE TPGSAは、PEG鎖と遠位琥珀酸遊離酸根の間にアミド結合を有するD- - - トコフェリル酸スクシネートのポリエチレングリコール(PEG)アミドであり、該PEGの分子量は約1000である。TPGSAの構造は下記の式によって示される：

【化 2】

20



( 0 0 3 2 )

ビタミンE TPGSは、高水溶性であり、全身的に投与した場合に、生物学的に活性なビタミンEの優れた源である。ビタミンE TPGSは、両親媒性を有し、分子のPEG部分は親水性であり、ビタミンEスクシネット構造物は疎水性である。この両親媒性を考慮すれば、ビタミンE TPGSは、表面活性剤（界面活性剤）であり、水ならびに泡中にミセルおよび／または種々の液体結晶相を形成すると考えられる。ビタミンE TPGSは、非ニオン界面活性剤のポリエチレングリコール種の1つである。それは、約13.2の親水性／親油性バランス（HLB）有する。ビタミンE TPGSは、優れた乳化剤および洗浄剤である。水中における臨界ミセル濃度（CMC）（それより高い界面活性剤濃度でミセルが形成される濃度）は、ビタミンE TPGSについて37で約0.02w/v%である。

30

( 0 0 3 3 )

使用される界面活性剤濃度は、使用される特定の界面活性剤成分の臨界ミセル濃度を超えるのが好ましい。

( 0 0 3 4 )

40

ビタミン誘導体成分は、本発明組成物中の界面活性剤として作用するのに有効な量で、本発明組成物に存在する。そのような量は、実際に使用される1つまたはそれ以上のビタミン誘導体、組成物を使用する用途、組成物の化学構成などに基づいて広範囲に変化しうる。そのようなビタミン誘導体成分は、組成物の重量に基づいて約0.01%～約0.5%、より好ましくは約0.01%～約0.5%～約1.0%、さらに好ましくは約0.02%～約0.20%の量で使用するのが好都合である。

[ 0 0 3 5 ]

他のビタミンEに基づく界面活性剤成分も本発明に使用しうる。-トコフェロールの生物学的活性の少なくとも一部を示す全ての天然ビタミンE化合物、およびそれらの対応する合成形態を使用して、本発明に使用される界面活性剤を形成することができる。本発明で有用なビタミンE化合物は、-、-、-および-トコフェノール、および-

50

、 - 、 - および - トコトリエノールを包含するが、これらに限定されない。これらの全ての化合物は、種々の異性体として存在する。商業的に入手可能なビタミンEの合成形態は、 - トコフェロールの8つの立体異性形のほぼ同量の混合物を含んで成る。現在の有用な界面活性剤は、単一のビタミン異性体またはビタミン異性体混合物に基づくことができる。

#### 【 0 0 3 6 】

ビタミン、例えばビタミンEまたは他のビタミンの、種々の界面活性剤形態を形成することができ、それらは本発明で有用である。これらの界面活性剤は、既知の合成化学法、例えば、ポリエチレングリコールのような界面活性剤鎖を使用するトコフェロールのフェノールOH基の直接エステル化またはアミド化、またはビタミンEスクシネートのような第一級エステル中間体の第二エステル化またはアミド化によって製造できる。トコフェロールのフェノールOH基のエステル化は、好ましい化学合成経路である。ビタミンに基づくエステルは、本発明の界面活性剤として使用するのに好ましい。エステルまたはアミド結合は、酵素、例えば、生物学的に活性なビタミンの生成を直接的に生じる生体内エステラーゼまたはアミドース活性を有する酵素によって、容易に加水分解される。眼組織は、眼科用プロドラッグにおいてエステルおよびアミド結合をそれぞれ加水分解するエステラーゼおよびアミドースを含有することが知られている。このように、眼組織エステラーゼまたはアミドースは、例えば、ビタミンE TPGSおよび他のエステルに基づくビタミン界面活性剤のエステルまたはアミド結合に作用して、生物学的な活性なビタミンを組織に放出する。

#### 【 0 0 3 7 】

エステル構造を有するビタミン系界面活性剤は、多くの場合、本発明の水性組成物、例えば溶液中で、界面活性剤活性を実質的かつ効果的に維持するのに充分に安定である。生物学的に活性なビタミンの生成も生じる他の生体内不安定結合を有する他の種類の界面活性剤を、その界面活性剤が、許容される水準の界面活性剤活性を与えるのに充分な、水溶液中の安定性を有するならば、製造することができる。例えば、アミド結合は、エステル結合より数オーダーの大きさでより加水分解安定性であると推定される。非ニオン界面活性剤が好ましい。ある条件では、例えば、殺菌剤の活性が減少せず、眼内安定性および快適性が維持される場合には、カチオン、両性およびアニオン界面活性剤も使用しうる。種々の非ニオン界面活性剤種、例えばポリエチレングリコール界面活性剤を、ビタミン先駆物質に基づいて製造し、本発明において使用しうる。現在の有用なビタミン系界面活性剤成分に対応する他の非ニオン界面活性剤種は、ポリオキシエチル化直鎖アルコール、ノノキシノール、オクトキシノール、ポリオキシエチル化ドデシルアミン、ソルビタンモノエステル等およびそれらの混合物を包含するが、これらに限定されない。

#### 【 0 0 3 8 】

本発明で有用な界面活性剤は、単独でまたは混合物として使用する場合に、水溶性であるのが有利である。そのような界面活性剤は、単独で使用する場合に、約12～約13のHLB値を有するのが好ましい。加えて、使用される界面活性剤は、好ましくは、本発明の透明溶液を与える。

#### 【 0 0 3 9 】

ビタミンE TPGSは、酸性およびアルカリ性pH条件への暴露の際に、加水分解に不安定性であることが知られている。不安定性は、エステル結合の酸または塩基触媒加水分解によるものである。緩衝された溶液においてpHが中性に近づくにつれ、ビタミンE TPGSはより安定性になる。pH7.5がヒトの涙のpH7.45に近いので眼の快適性により最適である故に、これはいくつかの組成物において問題となりうる。従って、本発明組成物は、保存の間の加水分解に対して界面活性剤エステルをさらに安定化するために、ビタミンE界面活性剤エステル結合加水分解の加水分解生成物も場合により含有しうる。安定化のメカニズムは、既知の化学平衡および動力学理論、特にルシャトリエの法則として既知の原理に基づくと考えられる。従って、琥珀酸およびポリエチレングリコール1000のような化合物は、ビタミンE TPGSのエステル結合加水分解の加水分解生成物であるが故に、それらをそれぞれ単独でまたは組み合わせて使用して、水溶液中のビタミンE TPGSを安定化することができる

10

20

30

40

50

。同様に、他のビタミン系界面活性剤のエステル形態の加水分解生成物を使用して、界面活性剤を安定化し、付加的ビタミン源を与えることができる。

#### 【0040】

ビタミンE TPGSの、ビタミンEトコフェロールヘミスクシネットおよびポリエチレングリコールへの加水分解は、ポリヘキサメチレンビグアニド（PHMB）のような殺菌剤と不相溶性の溶液を生じうる。この理由は、形成されたビタミンEトコフェロールヘミスクシネット陰イオンの量が、陽イオンPHMBと実質的にイオン対を形成する場合があり、それによって、PHMBの抗微生物活性が減少されるかまたは中和されることが見出されたからである。水溶液中のビタミンE TPGSの加水分解は極めて遅く、ほとんどの場合、ppm濃度の加水分解生成物を生じる。それにもかかわらず、これは、PHMBのような殺菌剤または他の陽イオン抗微生物剤を不活性化するのに充分であると考えられる。そのような場合、他のアミド系界面活性剤、例えば、ビタミンE TPGSAを使用するのが好都合であると考えられる。ビタミンE TPGSの加水分解を抑制することが有効な場合もある。そのような抑制は、ルシャトリエの法則によって、少量のポリエチレングリコール、例えばPEG1000、および琥珀酸を使用し、溶液を弱酸性のpH約6.8～6.9で緩衝し、立体障害非錯体生成緩衝剤、例えば、Bistris、2-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-(ヒドロキシ-メチル)-1,3-プロパンジオールを使用して行うことができる。Bistrisの比較的大きい親水性ヒドロキシエチル基は、塩基性窒素を保護する作用をして、この緩衝剤がエステル加水分解の塩基触媒として作用するのをより困難にする。一般的な量（例えば、約0.5ppm～約1ppm）のPHMBを含有する組成物において、より安定なアミドに基づくビタミン界面活性剤を使用するのが好ましく、そうしなければ、そのような組成物は不安定なビタミンE TPGSを生じうる。10  
20

#### 【0041】

本発明のビタミン系界面活性剤は、一般的な非ビタミン界面活性剤、例えば、ノニオン、カチオン、アニオンおよび両性非ビタミン界面活性剤と一緒に使用することもできる。ビタミン系界面活性剤は、1つまたはそれ以上の非ビタミン界面活性剤と組み合わせて使用する場合、ノニオン非ビタミン界面活性剤と一緒に使用するのが好ましい。

#### 【0042】

液体水性媒体または他の物質は、眼組織に適合性であり、即ち、眼組織に接触した際に有意なまたは不当な有害作用を生じない場合に、「眼科用に許容性」である。好ましくは、眼科用に許容される物質は、本発明組成物の他の成分とも適合性である。30

#### 【0043】

本発明組成物は、殺菌成分をさらに含有してよく、好ましくは含有する。液体水性媒体中に存在する殺菌成分の量は、組成物に接触させたコンタクトレンズを殺菌するのに有効な量である。

#### 【0044】

殺菌成分を本発明組成物に含ませる必要がある場合、殺菌成分は酸化性または非酸化性であってよい。

#### 【0045】

特に有効な酸化性殺菌成分は、過酸化水素および／または1つまたはそれ以上のペルオキシ含有化合物、例えば1つまたはそれ以上の過酸化物である。40

#### 【0046】

過酸化水素については、水性液体媒体中に例えば0.5% (w/v) の濃度が、多くの場合、殺菌成分として有効である。少なくとも約1.0%または約2.0% (w/v) の過酸化水素を使用するのが好ましく、その濃度は、0.5% (w/v) の過酸化物濃度の場合より、殺菌時間を短縮する。殺菌成分が、処置されるコンタクトレンズ、または処置したコンタクトレンズの装用者の眼に、実質的な有害作用を有すべきでないという点で制限される以外は、本発明に使用しうる過酸化水素の量に上限はない。

#### 【0047】

他の過酸化物に関しては、有効な殺菌濃度でそれらを使用すべきである。50

## 【0048】

酸化性殺菌剤を本発明に使用する場合、酸化性殺菌剤、例えば過酸化水素を、実質的に全て化学的に還元するかまたは中和するのに充分な量の、還元または中和成分を使用する。

## 【0049】

そのような還元または中和成分は、酵素成分含有錠剤に組み込むのが好ましい。還元剤は一般にどのような非毒性還元剤であってもよい。還元成分は、SH(基)含有水溶性低級アルコール、有機アミンおよびそれらの塩、アミノ酸およびジまたはトリペプチド、例えば、システインヒドロクロリドエチルエステル、グルチオン、ホモシステイン、カルバモイルシステイン、システイニルグリシン、2-メルカプトプロピオン酸、2-メルカプトプロピオニルグリシン、2-メルカプトエチルアミンヒドロクロリド、システイン、n-アセチルシステイン、-メルカプトエタノール、システインヒドロクロリド、ジチオトレイトール、ジチオエリトリトール、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ尿素、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸塩および亜ニチオン酸塩、例えば、亜硫酸、ピロ亜硫酸および亜ニチオン酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えば、リチウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩、およびそれらの混合物を包含する。チオールが好ましく、N-アセチルシステインが特に有効である。10

## 【0050】

一般に、還元成分は、液体媒体の約0.5%～約10%(w/v)の量で使用される。

1つの態様において、還元剤の全てまたは一部を、過酸化水素のような酸化性殺菌成分の中和または分解を触媒する作用をするカタラーゼ成分で置き換える。そのようなカタラーゼ成分は、例えば、存在するなら還元剤と一緒に、液体媒体中に存在する全ての酸化性殺菌成分を破壊するかまたは分解するのに有効な量で、バリア成分被覆錠剤のコアに含有させることができる。そのようなカタラーゼ成分を使用して、酸化性殺菌成分を破壊する速度を増加するのが好都合であると考えられる。20

## 【0051】

殺菌成分は、実質的に非酸化性の殺菌成分であるのが好ましい。本発明において使用される非酸化性殺菌成分は、細菌または微生物との化学的または生理化学的相互作用によって抗微生物活性を得る実質的に非酸化性の有機化学物質を包含する。好適な非酸化性殺菌成分は、眼科用途に一般に使用される非酸化性殺菌成分であり、下記のものを包含するがそれらに限定されない：眼科用途に使用される第四級アンモニウム塩、例えば、ポリ[ジメチルイミノ-2-ブテン-1,4-ジイル]クロリド、-[4-トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム]-ジクロリド(化学登録番号75345-27-6、Onyx Corporationから商標Polyquaternium 1(登録商標)として入手可能)、ハロゲン化ベンザルコニウム、およびビグアニド、例えば、アレキシジンの塩、アレキシジン遊離塩基、クロルヘキシジンの塩、ヘキサメチレンビグアニドおよびそれらのポリマー、抗微生物ポリペプチド等、およびそれらの混合物。特に有効な実質的に非酸化性の殺菌成分は、下記の1つまたはそれ以上(混合物)から選択される：トロメタミン(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)、ポリヘキサメチレンビグアニド(PHMB)、N-アルキル-2-ピロリドン、クロルヘキシジン、Polyquaternium-1、ヘキセチジン、プロノポール、アレキシジン、極低濃度の過酸化物、眼科用に許容されるそれらの塩等。30

## 【0052】

アレキシジンおよびクロルヘキシジンの塩は、有機または無機であってよく、一般に、殺菌グルコン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、磷酸塩、硫酸塩、ハロゲン化物等である。一般に、ポリアミノプロピルビグアニド(PAPB)またはポリヘキサメチレンビグアニド(PHMB)とも称されるヘキサメチレンビグアニドポリマーは、約100,000までの分子量を有する。そのような化合物は既知であり、米国特許第4758595号に開示されている。40

## 【0053】

本発明に有用な非酸化性殺菌成分は、液体水性媒体中に約0.00001%～約2%(w/v)の濃度で存在するのが好ましい。

## 【0054】

1020304050

より好ましくは、非酸化性殺菌成分は、使用者が液体水性媒体から消毒したレンズを取り出し、その直ぐ後に安全かつ快適にレンズを眼に装着しうるような、眼科用に許容されるかまたは安全な濃度で、水性媒体に存在する。

#### 【0055】

殺菌成分でコンタクトレンズを消毒する必要がある場合、レンズを消毒するのに有効な量の殺菌剤が使用される。好ましくは、そのような有効量の殺菌剤は、コンタクトレンズの微生物負荷を3時間で1対数程度減少させる。より好ましくは、有効量の殺菌剤は、微生物負荷を1時間で1対数程度減少させる。

#### 【0056】

本発明の殺菌成分は、好ましくは、液体水性媒体に供給され、より好ましくは、液体水性媒体に可溶性である。10

#### 【0057】

本発明組成物は、有効量の1つまたはそれ以上の付加的成分、例えば、付加的洗浄成分、例えば酵素成分等；コンディショニング成分；潤滑成分；装用性改善成分；緩衝成分；張度調整成分等；およびそれらの混合物をさらに含んでいてよい。コンタクトレンズケア組成物に有用であることが知られており、必要とされる作用または利益を与えるのに有効な量で含有される物質から、付加的成分を選択しうる。付加的成分を含有する場合、該成分は、一般的な使用および保存条件において、組成物の他の成分と適合性であるのが好ましい。例えば、殺菌成分を含有する場合、前記の付加的成分は、殺菌剤の存在下に実質的に安定であるのが好ましい。20

#### 【0058】

付加的成分が存在する場合、各付加的成分は、本発明組成物の個体形態または液体形態中に存在しうる。付加的成分が固体として存在する場合、それらは、散剤または圧縮錠剤におけるように緊密に混合することができ、またはそれらは、カプセルに入れたペレット剤または錠剤におけるように、同じ粒子中であるが、実質的に分離させることができる。ビタミン系界面活性剤成分と付加的成分との組み合わせが液体形態である場合、それらは一般に、液体水性媒体に可溶性である。ビタミン系界面活性剤成分および付加的成分の1つまたは両方が、使用するまで固体形態であることができ、使用の際に、コンタクトレンズ表面に効果的に接触させるために、それらを液体水性媒体に溶解させることができる。

#### 【0059】

付加的洗浄成分を本発明組成物に含有させる場合、洗浄成分は、コンタクトレンズからの堆積物または付着物の除去を少なくとも促進するのに有効な量、好ましくは除去するのに有効な量で存在すべきである。洗浄成分の例は、洗剤または界面活性剤、例えばノニオン界面活性剤、例えば、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート20 - 商標 Tween 20 )、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールポリマー（例えば、商標 Tyloxapolとして市販されているポリマー）、エチレンオキシド/プロピレンオキシドブロックコポリマー、脂肪酸のグリコールエステル等、アニオン界面活性剤、例えばアルキルエーテルスルフェート等、およびそれらの混合物である。30

#### 【0060】

界面活性剤成分が存在する場合、その量は、多くの因子、例えば、使用される特定のビタミン系界面活性剤成分、特定の1つまたはそれ以上の非ビタミン界面活性剤（使用される場合）、組成物中の他の成分等に依存して、広範囲に変化する。多くの場合、界面活性剤成分の合計量は、液体媒体の約0.005% ~ 約0.1%または約0.5% (w/v) である。40

#### 【0061】

洗浄酵素も使用してよい。洗浄酵素成分は、コンタクトレンズからの付着物の除去を少なくとも促進するのに有効な量で添加しうる。コンタクトレンズに付着しうる付着物または堆積物の種類は、タンパク質、脂質、および炭水化物に基づくかまたはムチンに基づく堆積物である。1種またはそれ以上の堆積物が、特定レンズに存在しうる。

#### 【0062】

使用される洗浄酵素成分は、コンタクトレンズの酵素的洗浄に一般に使用される酵素から50

選択してよい。好ましい酵素は、プロテアーゼ、リパーゼ等である。酵素の例は、Huthらの米国特許第32672 RE、およびKarageozianらの米国特許第3910296号に開示されており、それらに開示の内容は参照として本明細書に組み入れられる。

#### 【0063】

好ましいタンパク質分解酵素は、酸化性殺菌剤の活性酸素と反応して酵素を不活性にしうるスルフヒドリル基またはジスルフィド結合を実質的に含有しない。二価の金属イオンを含有する酵素、メタロプロテアーゼも使用しうる。

#### 【0064】

より好ましいタンパク質分解酵素群は、セリンプロテアーゼ、例えば、バチルス属およびストレプトミセス属細菌ならびにアスペルギルス属糸状菌に由来するセリンプロテアーゼである。この種の酵素のうち、より好ましい酵素は、一般にサブチリシン酵素と称されるアルカリプロテアーゼに由来する酵素である。

#### 【0065】

この用途に好ましい他の酵素は、パンクレアチン、トリプシン、コラゲナーゼ、ケラチナーゼ、カルボキシラーゼ、アミノペプチダーゼ、エラスターーゼ、およびアスペルギロペプチダーゼAおよびB、プロナーゼE(S. griseus由来)およびジスパーーゼ(Bacillus polymyxia由来)を包含する。

#### 【0066】

1つの態様において、そのような洗浄酵素成分を含有する液体水性媒体は、1つのレンズ処置に対して、0.001～約3アンソング単位、より好ましくは約0.01～約1アンソング単位を与えるのに充分な酵素を有するのが好ましい。しかし、より多いまたはより少ない量を使用してもよい。さらに、酵素活性はpH依存性があるので、酵素の好ましいpH範囲は、当業者なら決めることができる。

#### 【0067】

特に注目すべき本発明組成物の態様は、タンパク質分解酵素を実質的に含有しない。そのような配合物は、洗浄後にレンズを灌いで酵素をレンズから除去する必要のない有効なコンタクトレンズ洗浄を与える。

#### 【0068】

本発明の組成物は、防腐剤、安定剤、過酸化水素分解の色指示薬、可塑剤、増粘剤等も含有しうる。

本発明組成物における、これらの付加的成分の許容される有効濃度は、当業者に明らかである。

#### 【0069】

本発明組成物は、有効量の防腐剤成分を含有しうる。あらゆる好適な防腐剤、または防腐剤の組み合わせを使用しうる。好適な防腐剤の例は、塩化ベンザルコニウム、メチルおよびエチルパラベン、ヘキセチジン、フェニル水銀塩等、およびそれらの混合物を包含するがそれらに限定されない。本発明組成物に含有される防腐剤成分の量は、組成物を保存するのに有効な量であり、使用される特定の防腐剤成分およびそれを含有する特定の組成物等の要因に依存して変化しうる。防腐剤の濃度は、組成物の約0.00001%～約0.05%または約0.1%(w/v)である場合が多い。

#### 【0070】

本発明における防腐剤成分の非常に有用な例は、亜塩素酸塩成分を包含するがそれに限定されない。本発明の防腐剤として有用な亜塩素酸塩成分の特定の例は、安定化二酸化塩素(SCD)、金属亜塩素酸塩、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属亜塩素酸塩等、およびそれらの混合物である。工業グレード(またはUSPグレード)の亜塩素酸塩ナトリウムは、極めて有用な防腐剤成分である。多くの亜塩素酸塩成分、例えばSCDの正確な化学組成は、充分にはわかっていない。特定の亜塩素酸塩成分の調製または製造は、McNicholasの米国特許第3278447号に開示されており、それに開示の内容は全て参照として本明細書に組み入れられる。有用なSCD製品の特定の例は、商標Dura KlorでRio Linda Chemical Company, Inc.によって市販されている製品、および商標Anthium DioxideでInternati

10

20

30

40

50

onal Dioxide, Inc.によって市販されている製品である。特に有用なSCDは、商標Purite(登録商標)でBio-Cide International, Inc.によって市販されている製品である。

#### 【0071】

使用される液体水性媒体は、処理されるレンズ、または処理したレンズの装用者、または本発明組成物を眼に投与されたヒトまたは動物に、実質的に有害な作用を有さないように選択される。液体媒体は、即時レンズ処理または眼内使用を可能にし、促進さえするよう構成される。液体水性媒体は、約5または約6～約8または約10のpH、および少なくとも約150mOsmol/kg、例えば約300または約350～約400mOsmol/kgの重量オスモル濃度を有するのが有利である。液体水性媒体は、実質的に等張性または低張性(例えば、僅かに低張性)および/または眼科用に許容されるのがより好ましい。液体水性媒体は、液体媒体に所望の張度を与えるのに有効な量の張度調整成分を含有するのが好ましい。本発明の液体水性媒体は、該媒体のpHを所望の範囲に維持するのに有効な量で存在する緩衝成分を含有するのが好ましい。そのような張度調整成分および緩衝成分は、液体水性媒体に存在してよく、および/または液体水性媒体に導入してよい。

10

20

30

40

50

#### 【0072】

特に有用な媒体は、塩水、例えば、一般的な食塩水、または緩衝食塩水から誘導される。さらに、液体水性媒体は、例えば本明細書の他の部分に記載するような、1つまたはそれ以上の他の物質を、そのような媒体に接触するコンタクトレンズおよび/または眼組織を処置する(例えば、コンタクトレンズおよび/または眼組織に有利な特性を付与する)のに有効な量で含有してよい。

#### 【0073】

本発明組成物は、下記のような粘度調整剤を含有してよい：ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、エチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースを包含するセルロースポリマー；カルボマー(例えば、カルボポール、RTM)；ポリビニルアルコール；ポリビニルピロリドン；アルギン酸塩；カラゲナン；および、グアル、カラヤ、アガロース、ローカストビーン、トラガカントおよびキサンタンガム。そのような粘度調整剤の濃度は、約0.01～約5%w/vである。

#### 【0074】

本発明組成物は緩衝剤を含有してよい。種々の一般的緩衝剤、例えば、磷酸、硼酸、クエン酸、酢酸、ヒシチジン、トリス、ビス・トリス等を使用してよい。硼酸緩衝剤は、硼酸およびその塩、例えば、硼酸ナトリウムまたはカリウムを包含する。溶液中で硼酸またはその塩を生成する四硼酸カリウムまたはメタ硼酸カリウムも使用しうる。硼酸ナトリウム十水和物のような水和塩も使用しうる。磷酸緩衝剤は、磷酸およびその塩、例えば $M_2HPO_4$ および $MH_2PO_4$ [Mは、NaおよびKのようなアルカリ金属塩である]を包含する。 $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ および $NaH_2PO_2 \cdot H_2O$ のような水和塩も使用しうる。「磷酸」という用語は、溶液中で磷酸またはその塩を生成する化合物も包含する。さらに、前記緩衝剤の有機対イオンも使用しうる。緩衝剤の濃度は一般に約0.05～約2.5w/v%、より好ましくは約0.05～約0.5w/v%である。緩衝剤の種類および量は、配合物が溶液の機能性能基準、例えば界面活性剤安定性、抗微生物有効性および緩衝能を満たすように選択される。緩衝剤は、眼および使用を目的としたあらゆるコンタクトレンズに適合性のpHを与えるようにも選択される。一般に、ヒトの涙のpH7.45に近いpHが極めて有効であるが、約5.0～約8.5、より好ましくは約6.0～約8.0、最も好ましくは約6.8～約7.8の広いpH範囲も許容される。1つの態様において、本発明組成物は約7.0のpHを有する。

#### 【0075】

ある場合には、本発明の溶液に金属イオン封鎖剤を含有して、金属イオンと結合させることができ望ましく、そうしなければ金属イオンが微生物の細胞膜を安定化し、それによって至適殺菌活性を妨げる場合がある。または、金属イオンと結合して、溶液中の他の種との相互作用を防止することが望ましい場合もある。金属イオン封鎖剤は、一般に、約0.01～約0.2w/v%の量で添加される。金属イオン封鎖剤の例は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA

) およびそのカリウムまたはナトリウム塩、および低分子量有機酸、例えばクエン酸、酒石酸およびそれらの塩、例えばナトリウム塩である。

**【0076】**

一般に、本発明の水溶液を張度調整剤で調節して、塩化ナトリウムの0.9w/v%溶液に相当する通常の涙液の浸透圧に近づける。好適な張度調整剤の例は下記のものであるがそれらに限定されない：塩化ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム、デキストロース、グリセリンおよびプロピレングリコール。これらの調整剤は一般に、それぞれ約0.001～約2.5w/v%の量で使用される。好ましくは、溶液は、約0.14w/v%の塩化カリウム、ならびに各0.006w/v%の塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムを含有し、後者の2つの化合物は可能であれば金属封鎖剤の不存在下に存在する。これらの量は、眼組織の完全性を維持するのに最適であることが見出された。好ましくは、調度調整剤は、最終浸透圧値約150～約450mOsm/kg、より好ましくは約250～約350mOsm/kg、最も好ましくは約270～約320mOsm/kgを与える量で使用される。10

**【0077】**

本明細書に開示した組成物を使用してコンタクトレンズを処理する方法は、本発明に含まれる。そのような方法は、コンタクトレンズに所望の処理を与えるのに有効な条件において、コンタクトレンズをそのような組成物に接触させることを含んで成る。

**【0078】**

接触温度は、好ましくは約0～約100、より好ましくは約10～約60、さらに好ましくは約15～約30である。室温またはほぼ室温での接触が極めて一般的であり、有効である。接触は、大気圧またはほぼ大気圧で行うのが好ましい。接触は、約5分間または約1時間～約12時間またはそれ以上で行うのが好ましい。20

**【0079】**

コンタクトレンズは、液体水性媒体にレンズを浸すことによって、液体水性媒体に接触させることができる。接触時間の少なくとも一部の時間にわたって、例えば液体水性媒体およびコンタクトレンズを含有する容器を振とうすることによって、コンタクトレンズを含有する液体媒体を攪拌して、レンズからの付着物の除去を少なくとも促進することができる。そのような接触段階後に、コンタクトレンズを手でこすって、レンズからさらに付着物を除去してよい。該洗浄法は、レンズを装用者の眼に戻す前に、液体水性媒体を実質的に有さないレンズを灌ぐことも含みうる。30

**【0080】**

さらに、例えば外科処置の前、その間および/またはその後に、人工涙を適用または投与し、洗眼し、眼組織を灌注する方法も、本発明に含まれる。好適な化学構造を有する本発明組成物は、これらの各方法において、および他の眼内適用において有用である。これらの組成物は、一般的なよく知られた方法によって、眼内適用に使用しうる。言い換えれば、本発明組成物は、従来の組成物を同一適用に使用するのと実質的に同じ方法によって、眼内適用に使用することができる。本明細書の他の部分で記載した本発明組成物の1つまたはそれ以上の利点は、そのような眼内使用の結果として付与される。

**【0081】**

下記の非制限的実施例は、本発明の特定の局面を例示するものである。40

**【0082】**

本発明の溶液中の界面活性剤、または他の成分または構成要素の量は、溶液を製造する際に、処方され、溶液に導入される量を意味する。

**[実施例1]**

**【0083】**

ビタミンE TPGSを含有するコンタクトレンズ多目的液剤

0.06w/v%のビタミンE TPGS濃度は、CMC濃度より高く、従って、多目的液剤中の界面活性剤のFDA条件を満たすので、ただ1つの界面活性剤洗浄剤としてコンタクトレンズ多目的液剤に組み込むのに選択する。多目的液剤の配合を表1に示す。

**【表1】**

成 分	% w / v 濃 度
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.15
エデト酸二ナトリウム	0.02
塩化ナトリウム	0.79
塩化カリウム	0.14
ビタミンE TPGS	0.06
ポリヘキサメチレンビグアニド	0.00011
ニ塩基性燐酸ナトリウム・7H <sub>2</sub> O	0.12
一塩基性燐酸ナトリウム・H <sub>2</sub> O	0.01
精製水	100にする量

10

## 【 0 0 8 4 】

ポリヘキサメチレンビグアニド (PHMB) は、この配合物における殺菌剤である。表1の配合は、ビタミンE TPGSを含有せず、ノニオン界面活性剤Poloxamer 237を0.05w / v%で含有する対照殺菌配合物と実質的に同じである。この対照配合物は現在Allergan, Inc.によってComplete (登録商標) Comfort Plus (商標) Multi - Purpose Solutionとして市販されている。

## 【 0 0 8 5 】

表1に示した液剤は、ガラス容器中の約65%の精製水に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を先ず添加し、これを激しく攪拌しながら50℃に加熱することによって調製する。約20分後、溶液が45℃に冷却された時に、この溶液に、ビタミンE TPGS (Eastman Chemical Company, Kingsport, TN) を添加する。加熱を停止し、溶液を攪拌しながら一晩で冷却させる。PHMB以外の残りの成分を、約35%の精製水に室温で添加し、次の成分を添加する前に各成分を溶解させる。HPMCおよびビタミンE TPGSを含有する溶液に、この溶液を添加する。溶液を灌ぎ、定量的に移すために、少量の精製水を使用する。混合溶液のpHは7.18であり、これは調整を必要としない。適量のPHMB保存溶液を0.0503w / v%で添加して、最終PHMB濃度0.00011w / v%にする。抗微生物活性試験用に、最終溶液を0.22ミクロンの酢酸セルロース濾膜に通して滅菌濾過する。

20

## 【 0 0 8 6 】

コンタクトレンズ多目的液剤の殺菌有効性を測定する工業規格法を使用して、表1に示した配合物および前記対照液剤を評価する。この方法は、FDA Contact Lens Disinfection Panelを代表する5種類の微生物それぞれの約10<sup>5</sup> ~ 10<sup>6</sup>コロニー形成ユニット (CFU) / mLの接種物で、液剤を攻撃することを含む。種々の時間にわたって液剤に接触させ、次に、残留殺菌剤を中和し、残留生存微生物を培養する。残留生存微生物を、特定接觸時間における採取 (cfu / mL) として示す。最後に、生存微生物の減少を、初期接種物からの対数 (底10; log<sub>10</sub>) 減少として、各接觸時間について算出する。

30

## 【 0 0 8 7 】

2つの液剤を、初期スクリーニングパネルとして約10<sup>5</sup> ~ 10<sup>6</sup>CFU / mL濃度のS. aureusおよびC. albicansで先ず攻撃し、2時間および4時間で評価した。Complete (登録商標) Comfort Plus (商標) Multi - Purpose Solutionについては、最低4時間の浸漬が、殺菌およびタンパク質除去に関して現在承認され推奨されている。結果を表2に示す。

40

## 【表 2】

微生物および接種時間 <i>S. aureus</i> ATCC 6538 $8.3 \times 10^5$ 接種物	組成物 1		対照	
	採取 (cfu/mL)	対数減少	採取 (cfu/mL)	対数減少
2時間	$5.5 \times 10^3$	2.1	$1.2 \times 10^3$	2.7
4時間	$7.0 \times 10^2$	3.0	$3.3 \times 10^2$	3.3
<i>C. albicans</i> ATCC 10231 $8.0 \times 10^5$ 接種物	採取 (cfu/mL)	対数減少	採取 (cfu/mL)	対数減少
	$2.0 \times 10^5$	0.5	$2.2 \times 10^5$	0.4
4時間	$2.7 \times 10^5$	0.4	$1.6 \times 10^5$	0.6

10

## 【0088】

どの所定時間においても試験変動が対数減少の数10分の1 (several tenths) である場合が多いことを考慮すれば、2つの液剤の抗微生物活性が本質的に同等であることを、結果は示している。これらの有利な結果を考慮して、試験微生物の全抗微生物パネルを使用して抗微生物有効性試験を繰り返す。結果を表3に示す。

## 【表3】

微生物および接種時間 <i>S. marcescens</i> ATCC 13880 $3.5 \times 10^5$ 接種物	組成物 1		対照	
	採取 (cfu/mL)	対数減少	採取 (cfu/mL)	対数減少
2時間	<10	5.5	<10	5.5
4時間	<10		<10	
6時間	<10		<10	
<i>S. aureus</i> ATCC 6538 $4.9 \times 10^5$ 接種物	採取 (cfu/mL)	対数減少	採取 (cfu/mL)	対数減少
	$2.0 \times 10^3$		$4.0 \times 10^2$	
4時間	$3 \times 10^1$	4.2	<10	5.7
6時間	<10		<10	
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 $3.1 \times 10^5$ 接種物	採取 (cfu/mL)	対数減少	採取 (cfu/mL)	対数減少
	<10	5.5	<10	5.5
4時間	<10		<10	
6時間	<10		<10	
<i>C. albicans</i> ATCC 10231 $3.5 \times 10^5$ 接種物	採取 (cfu/mL)	対数減少	採取 (cfu/mL)	対数減少
	$2.4 \times 10^5$	0.1	$1.7 \times 10^5$	0.3
6時間	$1.5 \times 10^5$		$1.1 \times 10^5$	
24時間	$2.1 \times 10^4$		$9.7 \times 10^4$	
<i>F. solani</i> ATCC 36031 $1.5 \times 10^5$ 接種物	採取 (cfu/mL)	対数減少	採取 (cfu/mL)	対数減少
	$1.0 \times 10^4$		$2.6 \times 10^4$	
4時間	$3.5 \times 10^3$	1.7	$3.4 \times 10^3$	1.7
6時間	$1.0 \times 10^3$		$4.0 \times 10^4$	

20

30

40

## 【表4】

微生物および試験数	4時間における平均対数減少	
	組成物1	対照
S. marcescens ATCC 13880 (n=1)	5.5	5.5
S. aureus ATCC 6538 (n=2)	3.6	4.5
P. aeruginosa ATCC 9027 (n=1)	5.5	5.5
C. albicans ATCC 10231 (n=1)	0.3	0.5
F. solani ATCC 36031 (n=1)	1.7	1.7

## 【0089】

10

これらの結果は、最初の抗微生物有効性試験を確認するものである。表4は、4時間の接触時間における、2つの抗微生物剤の有効性試験の概要を示す。結果は、組成物1を対照液剤と比較した場合、S. aureusについての活性において0.9対数減少を示すが、この場合、3.0を越えるS. aureusのどのような対数減少でも許容されると考えられるので、これは重大でないと考えられる。

## [実施例2]

## 【0090】

ビタミンE TPGSを含有するコンタクトレンズ多目的液剤

3つの濃度のビタミンE TPGSを、2つのpH値で含有する、4種のコンタクトレンズ多目的液剤を調製して、抗微生物剤の殺菌有効性、細胞毒性および安定性を評価する。5番目の液剤をビタミンE TPGSを使用せずに調製して、対照液剤とする。この液剤は、標準ノニオン界面活性剤Pluronic F87 (Poloxamer 237としても知られる)を含有する。

20

## 【0091】

下記のように液剤を製造する：0.90w/v% HPMC、F4Mグレードの保存溶液3Lを製造する。精製水約2Lを、激しく攪拌しながら70℃に加熱する。HPMC27.0gを添加し、溶液を攪拌し、約2~3時間で60~70℃に加熱する。加熱を停止し、溶液を最終容量3Lに調整し、溶液を使用するまで攪拌を継続する。10.0gのビタミンE TPGS (Eastman Chemical Company, Kingsport, TN)を精製水約900mLに激しく攪拌しながら45℃で添加することによって、ビタミンE TPGSの1.0w/v%保存溶液を製造する。ビタミンE TPGSが充分に溶解するまで、溶液を40~45℃で加熱しながら4時間攪拌する。加熱を停止し、溶液を一晩静置する。精製水をビタミンE TPGS溶液に添加して、合計容量を1Lに調整する。4リットルのガラスフラスコを使用して、表5に示した最終液剤配合物各3Lを製造する。各塩を計量し、次の塩を添加する前に、表5に示した順序で各フラスコ中の精製水約2Lに添加し、溶解させる。Pluronic F87を計量し、グリセリンの添加前に、液剤配合物1に添加する。次に、HPMC保存溶液500mLを配合物1に添加する。次に、PHMBの0.1032w/v%保存溶液3.198mLを、液剤配合物1に添加する。最後に、精製水を使用して、溶液を最終容量3.000Lに調整する。

30

## 【0092】

同様の方法でビタミンE TPGS溶液を製造するが、但し、ビタミンE TPGSをHPMCの後に添加する。ビタミンE TPGS保存溶液180mLを、各配合物2および3に添加する。90mLおよび300mLのビタミンE TPGS保存溶液をそれぞれ、配合物4および5に添加する。PHMB保存溶液3.198mLを、各配合物2~5に添加し、溶液を最終容量3.000Lに調整する。

40

## 【0093】

さらに試験するために、全ての溶液を0.22ミクロンの酢酸セルロース濾膜に通して滅菌濾過する。安定性評価のために、液剤配合物1~3を4オンスの高密度ポリエチレンプラスチックボトルに充填する。液剤配合物4および5を、透明プラスチック容器またはガラス容器に保存する。表5は、配合物ならびに初期の物理的および化学的アッセイの結果を示す。

## 【表5】

賦形剤 (w/v%)	配合物1	配合物2	配合物3	配合物4	配合物5
対照					
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	0.12	0.12	0.08	0.08	0.08
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O	0.01	0.01	0.028	0.028	0.028
NaCl	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69
KCl	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
グリセリン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
HPMC	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
ビタミンE-TPGS		0.06	0.06	0.03	0.1
Pluronic F87	0.05				
PHMB	0.00011	0.00011	0.00011	0.00011	0.00011
pH、必要であれば調整*	7.5	7.5	7	7	7
精製水	100に する量	100に する量	100に する量	100に する量	100に する量
PHMB 時間(0)測定値	1.12 ppm	1.09 ppm	0.81 ppm	0.97 ppm	0.97 ppm
pH 時間(0)測定値	7.52	7.53	6.95	6.94	6.95
重量オスモル濃度 時間(0) (mosm/kg)	293	289	284	281	282
表面張力 時間(0)**	41.2	40.8	41.6	41.4	40.3

\*1N NaOHまたは1N HClでpH調整 ; \*\*ダイイン/cm

10

20

30

#### 【0094】

3つの濃度 (0.03、0.06および0.10w/v%) のビタミンE TPGSを評価した。液剤の2つのpH値 (pH7.5およびpH7.0) を評価した。pH7.5はヒトの涙のpH7.45により近いので、眼の快適性にとって好ましい。pH7.0はビタミンE TPGSの水性安定性に好都合である。製造後約1週間で試験した表5の配合物のコンタクトレンズ殺菌有効性を、表6および7に示す。F. solaniについては、これらの全ての配合物がこの微生物に対して許容される活性を示すと考えられるので、試験しない。

#### 【表6】

微生物及び接觸時間	配合物1	配合物2	配合物3	配合物4	配合物5
S. marcescens ATCC 13880 4.6 x 10e5接種物	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)
2時間	1.0 x 10 <sup>2</sup>	2.7 x 10 <sup>2</sup>	2.9 x 10 <sup>2</sup>	9.0 x 10 <sup>1</sup>	1.0 x 10 <sup>2</sup>
4時間	<10	4.5 x 10 <sup>2</sup>	1.0 x 10 <sup>2</sup>	1.0 x 10 <sup>1</sup>	<10
6時間	<10	<10	<10	<10	<10
S. aureus ATCC 6538 6.5 x 10e5接種物	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)
2時間	2.3 x 10 <sup>3</sup>	2.2 x 10 <sup>3</sup>	1.2 x 10 <sup>3</sup>	1.3 x 10 <sup>3</sup>	6.4 x 10 <sup>2</sup>
4時間	1.6 x 10 <sup>2</sup>	4.0 x 10 <sup>1</sup>	6.0 x 10 <sup>1</sup>	2.6 x 10 <sup>2</sup>	1.7 x 10 <sup>2</sup>
6時間	5.0 x 10 <sup>1</sup>	<10	3.0 x 10 <sup>1</sup>	2.0 x 10 <sup>1</sup>	9.0 x 10 <sup>1</sup>
P. aeruginosa ATCC 9027 3.0 x 10e5接種物	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)
2時間	<10	<10	<10	4.0 x 10 <sup>1</sup>	<10
4時間	<10	<10	<10	<10	<10
6時間	<10	<10	<10	<10	<10
C. albicans ATCC 10231 2.8 x 10e5接種物	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)	採取(cfu/ml)
2時間	5.7 x 10 <sup>4</sup>	7.8 x 10 <sup>4</sup>	6.0 x 10 <sup>4</sup>	6.2 x 10 <sup>4</sup>	6.0 x 10 <sup>4</sup>
4時間	4.0 x 10 <sup>4</sup>	5.0 x 10 <sup>4</sup>	5.0 x 10 <sup>4</sup>	3.7 x 10 <sup>4</sup>	4.0 x 10 <sup>4</sup>
6時間	2.7 x 10 <sup>4</sup>	1.5 x 10 <sup>4</sup>	2.0 x 10 <sup>4</sup>	2.5 x 10 <sup>4</sup>	2.5 x 10 <sup>4</sup>

【表7】

微生物及び接觸時間	SA* 4時間	SA 4時間	SA 6時間	CA*** 4時間	CA 6時間	CA 6時間
結果	対数減少	D値**	対数減少	対数減少	対数減少	D値
配合物1 対照	3.61	66.5	4.11	0.85	1.02	352.9
配合物2 0.06% TPGS	4.21	57.0	5.81	0.75	1.27	283.5
配合物3 0.06% TPGS	4.03	60.0	4.34	0.75	1.15	313.0
配合物4 0.03% TPGS	3.40	70.6	4.51	0.88	1.05	342.9
配合物5 0.1% TPGS	3.58	67.0	3.86	0.85	1.05	342.9

\*SA = S. aureus

\*\*少數減少値 = 攻撃を1対数減少させる時間(分)

\*\*\*CA = C. albicans

## 【0095】

表6および7の結果は、ビタミンE TPGSを含有する配合物2～5の抗微生物活性が、対照液剤、配合物1と同等であることを示す。全ての液剤は、適切な殺菌活性より高い活性を有する。

## 【0096】

表5の配合物の細胞毒性を、いくつかの標準細胞毒性アッセイによって評価する。これらは、細胞膜損傷を評価するニュートラルレッド保持アッセイ、および代謝活性の阻害を評

10

20

30

40

50

価するAlamar Blueアッセイを包含する。これらのアッセイの結果は、全ての液剤が非細胞毒性であることを示す。これらの結果は、コンタクトレンズ装用者に一般に快適なコンタクトレンズ多目的液剤と一致する。

#### 【0097】

表5の配合物1~3の化学的安定性を、物理的および化学的アッセイによって、重量オスモル濃度、pH、PHMB、ビタミンE TPGS分解および表面張力について、1ヶ月間にわたって評価する。ビタミンE TPGSを定量するHPLCアッセイによって、ビタミンE TPGS分解を監視する。安定性試験用試料を25、40、50、60および70で保存する。

#### 【0098】

重量オスモル濃度は、4週間目で、配合物1、2および3が、301、297および295mOsm/kgへの僅かな増加を示した70以外の全ての温度において、実質的に一定に維持される。この増加は、3つの液剤に関して、それぞれ8、8および11mOsm/kgにすぎない。これらの増加は、この高温でのボトルからの蒸散による水の減少によると考えられる。

#### 【0099】

液剤pHは、60および70で保存した試料以外は、最初のpH値の0.1pH単位内に維持される。配合物1、2および3は、4週間の保存後に、60で7.42、7.31および6.85のpH値、および70で7.17、7.18および6.74のpH値をそれぞれ有していた。pHの減少は、これらの温度における配合物1のPluronic F87、および配合物2および3のビタミンE TPGSの加水分解と一致する。

#### 【0100】

PHMB濃度は、4週間の保存後に、25、40および50において、本質的に変化なく維持される。配合物1、2および3におけるPHMB濃度は、4週間の保存後に、それぞれ、60において0.56、0.58および0.77ppmに減少し、70において0.36、0.22および0.33ppmに減少した。これらの減少は、これらの配合物へのそのような高温ストレスに関して予期されることではない。現在のいくつかのコンタクトレンズ多目的液剤におけるPHMBの保存期間規格値は0.6~1.2ppmであり、室温に対する分解速度加速係数は60で容易に>18になりうる故に、データは抗微生物活性が妥当な保存期間にわたって維持されることを示す。

#### 【0101】

0時間において、配合物3はpH7.0であり、配合物2はpH7.5であるので、ビタミンE TPGSは、予想されるように、配合物2より配合物3においてより安定である。ビタミンE TPGSは、70で4週間後に、配合物2においては0.0344%の濃度に達し、配合物3においては0.0479%に達する。25または40において、配合物2または3のいずれにおいても、ビタミンE TPGS濃度の変化は観測されなかった。50および60において、両配合物におけるいくらかの濃度変化が観測された。配合物2についての50、60および70からのデータを使用して、ビタミンE TPGS分解のアレニウス分析を行った。ビタミンE TPGSの少ない突出減少は驚くべきであり、そのような液剤におけるビタミンE TPGSの機能安定性を裏づけるものである。

#### 【0102】

表面張力の変化も、主として高温において観測される。組成物に使用される特定のビタミン系界面活性剤の量は、製品の保存期間中に減少する界面活性剤の量を考慮すべきである。界面活性剤の量は、製品の保存期間中に臨界ミセル濃度(CMC)より高く維持されるような量にすべきである。

#### [実施例4]

#### 【0103】

#### 人工涙および洗眼液剤

種々の成分をブレンドすることによって、本発明の人工涙および洗眼液剤を調製する。この液剤は、表8に示す組成を有する。

#### 【表8】

10

20

30

40

成分	% w/v 濃度	
ナトリウム	0.50	
カルボキシメチルセルロース		
塩化ナトリウム	0.39	
硼酸	0.60	
硼酸ナトリウム十水和物	0.035	
塩化カリウム	0.14	
塩化カルシウム(二水和物)	0.006	
塩化マグネシウム(六水和物)	0.006	
ビタミンE TPGS	0.06	
Purite*	0.0050	10
水酸化ナトリウム 1N	pH 7.2	
塩酸 1N	pH 7.2	
精製水	100にする量	

\* Puriteは、安定化二酸化塩素の商標である

#### 【0104】

この液剤を試験すると、ヒトに人工涙を与えるのに有効であり、ヒト用洗眼剤として有効であることがわかる。

#### [実施例5]

#### 【0105】

#### ビタミンAポリエチレングリコール1000スクシネート(ビタミンA RPGS)を含有するコンタクトレンズ多目的液剤

ビタミンAポリエチレングリコール1000スクシネート、ビタミンA RPGSは、一般的な合成化学法によって、レチノールの遊離アルコール基においてレチノールを琥珀酸でエステル化し、次に、琥珀酸の残りの遊離カルボン酸根をポリエチレングリコール1000でエステル化することによって製造される。

#### 【0106】

種々の成分をブレンドすることによる多目的コンタクトレンズケア液剤の調製において、このビタミンA RPGSを使用する。この液剤の組成を表9に示す。

#### 【表9】

成分	% w/v 濃度	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.15	
エデト酸二ナトリウム	0.02	
塩化ナトリウム	0.79	
塩化カリウム	0.14	
ビタミンA RPGS	0.10	
ポリヘキサメチレンビグアニド	0.00011	
二塩基性磷酸ナトリウム・7H <sub>2</sub> O	0.12	
一塩基性磷酸ナトリウム・H <sub>2</sub> O	0.01	
精製水	100にする量	40

#### 【0107】

この液剤を試験すると、コンタクトレンズのケアに有効であることがわかる。

#### [実施例6]

#### 【0108】

#### 人工涙および洗眼液剤

種々の成分をブレンドすることによって、本発明の人工涙および洗眼液剤を製造する。この液剤は、表10に示す組成を有する。

#### 【表10】

成分	% w/v 濃度	
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.50	
塩化ナトリウム	0.39	
硼酸	0.60	
硼酸ナトリウム十水和物	0.035	
塩化カリウム	0.14	
塩化カルシウム（二水和物）	0.006	
塩化マグネシウム（六水和物）	0.006	
ビタミンA RPGS	0.10	
Purite	0.0050	
水酸化ナトリウム 1N	pH 7.2	10
塩酸 1N	pH 7.2	
精製水	100にする量	

## 【0109】

この液剤を試験すると、ヒトに人工涙を与えるのに有効であり、ヒト用洗眼剤として有効であることがわかる。

## [実施例7]

## 【0110】

葉酸ポリエチレングリコール1000を含有する人工涙および洗眼液剤

20

葉酸ポリエチレングリコールは、一般的な合成化学法によって、1個または両方の遊離酸根をポリエチレングリコール1000でエステル化することによって製造される。

## 【0111】

種々の成分をブレンドすることによる本発明の人工涙および洗眼液剤の調製において、この葉酸ポリエチレングリコールを使用する。この液剤は、表11に示す組成を有する。

## 【表11】

成分	% w/v 濃度	
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.50	
塩化ナトリウム	0.39	
硼酸	0.60	
硼酸ナトリウム十水和物	0.035	30
塩化カリウム	0.14	
塩化カルシウム（二水和物）	0.006	
塩化マグネシウム（六水和物）	0.006	
葉酸	0.10	
ポリエチレングリコール 1000		
Purite	0.0050	
水酸化ナトリウム 1N	pH 7.2	
塩酸 1N	pH 7.2	
精製水	100にする量	

40

## 【0112】

この液剤を試験すると、ヒトに人工涙を与えるのに有効であり、ヒト用洗眼剤として有効であることがわかる。

## [実施例8]

## 【0113】

ビタミンE TPGSを含有する他のコンタクトレンズ多目的液剤

0.05w/v% ビタミンE TPGSA（アミド）の濃度は、CMC濃度より高く、従って、多目的液剤中の界面活性剤のFDA条件を満たすので、ただ1つの界面活性剤洗浄剤としてコンタクトレンズ多目的液剤に組み込むのに選択する。多目的液剤の配合を表12に示す。

50

## 【表12】

成分	% w/v濃度	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.15	
タウリン	0.05	
エデト酸二ナトリウム	0.01	
塩化ナトリウム	0.71	
塩化カリウム	0.14	
ビタミンE TPGSA(アミド)	0.05	
ポリヘキサメチレンビグアニド	0.00014	
ビスートリス	0.73	
PEG 1000	0.10	10
精製水	100にする量	
pH	6.8	

## 【0114】

この組成物の抗微生物有効性は、請求項1の液剤の抗微生物有効性と同等かまたはそれより優れている。

## 【0115】

種々の特定の実施例および態様に関して本発明を説明したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、請求の範囲内で変更を加えて実施しうるものと理解される。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/087326 A1(51) International Patent Classification<sup>5</sup>: A01N 25/30, A61L 12/08

(21) International Application Number: PCT/US02/13252

(22) International Filing Date: 26 April 2002 (26.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/287,430 30 April 2001 (30.04.2001) US  
10/131,848 24 April 2002 (24.04.2002) US

(71) Applicant: ALLERGAN, INC. [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).



(72) Inventors: HUTH, Stanley, W.; 1975 Port Laurent Place, Newport Beach, CA 92660 (US). FRANCO, Gerry; 20962 Shadow Rock Lane, Trabuco Canyon, CA 92679 (US). CHADWICK, Richard; 2515 Villa Vista Way, Orange, CA 92867 (US).

(74) Agents: FISHER, Carlos, A. et al.; c/o Allergan, Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).

(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/087326 A1

(54) Title: COMPOSITIONS INCLUDING VITAMIN-BASED SURFACTANTS AND METHODS FOR USING SAME

(57) Abstract: Compositions for caring for contact lenses and eyes include a liquid aqueous medium and a vitamin derivative component present in an amount effective as a surfactant in the composition. The compositions can be used to clean, soak, re-wet and, with the inclusion of a disinfectant, disinfect contact lenses. In addition, the compositions are effective as artificial tears and eye wash solutions. Methods for contact lens care and eye care are also disclosed.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

COMPOSITIONS INCLUDING VITAMIN-BASED  
SURFACTANTS AND METHODS FOR USING SAME.

Related Application

This application claims benefit of Provisional Application Serial No. 60/287,430 filed April 30, 2001.

Background of the Invention:

The present invention relates to compositions and methods for contact lens care and eye care. More particularly, the invention relates to compositions which 5 include Vitamin derivatives useful as surfactants in such compositions and to methods of contact lens care and eye care using such compositions.

Nonionic surfactants are preferred for use in the contact lens care and eye care applications due to their 10 relatively lower adverse interaction with contact lens polymers and ocular tissues than cationic, amphoteric and anionic surfactants. Nonionic surfactants are also preferred from the perspective of minimizing adverse interaction with cationic disinfecting agents, such as 15 polyhexamethylene biguanide (PHMB) and the like, commonly employed in contact lens multi-purpose solutions.

Current surfactants used in contact lens multi-purpose 20 solutions, re-wetting and in-the-eye cleaning solutions are exemplified by the surfactants disclosed in U.S. Patent No. 4,836,986. This patent discloses that when used, the preferred neutral or non-ionic surfactants impart cleaning 25 and conditioning properties and are usually present in amounts up to about 15 weight percent. The surfactant should be soluble in the lens care solution, non-irritating to eye tissues and usually have a hydrophilic-lipophile

WO 02/087326

PCT/US02/13252

2

balance (HLB) of about 12.4 to about 18.8. Satisfactory non-ionic surfactants include, without limitation, polyethylene glycol esters of fatty acids, e.g. coconut, polysorbate, polyoxyethylene or polyoxypropylene ethers of 5 high alkanes ( $C_{12}$  -  $C_{18}$ ).

One group of non-ionic surfactants, poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene) adducts of ethylene diamine having a molecular weight about 7,500 to about 10 27,000 wherein at least about 40 weight percent of the adducts is poly(oxyethylene), have been found to be particularly advantageous for use in cleaning and conditioning both soft and hard contact lenses when used in amounts from about 0.01 to about 15 weight percent. The 15 CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary's adopted name for this group of surfactants is poloxamines. Such surfactants are available from BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich., under the registered trademark "Tetronic". An analogous series of surfactants is the poloxamer series, which are polyoxyethylene, polyoxypropylene block polymers available 20 from BASF Wyandotte Corp., Parsippany, NJ 07054 under the trademark "Pluronic".

U.S. Patent No. 4,820,352 discloses the use of poloxamine surfactants in general as cleaning agents in combination with biguanide disinfectants. U.S. Patent Nos. 25 5,817,277, 5,593,637 and 5,422,073 disclose a contact lens multi-purpose solution comprising a polyhexamethylene biguanide (PHMB) disinfectant in combination with the surfactants tyloxapol, poloxamine, or poloxamer for cleaning and disinfecting contact lenses.

30 One concern with current contact lens care, in-the-eye rewetting, artificial tear solutions and eye wash compositions, and the surfactants therein, pertains to a

WO 02/087326

PCT/US02/13252

3

lack of beneficial effects on ocular tissues. That is to say, existing surfactants perform, e.g. clean, well, but do not provide additional benefits to the ocular tissues with which they come in contact. Another concern with current 5 surfactants pertains to systemic absorption. A significant amount of any solution, which is placed into the eye, is washed out, for example, through the naso-lacrimal ducts into the gastrointestinal tract, where systemic absorption can occur. Current surfactants, despite being compatible 10 with lens care solutions and comfortable to the eye, are not known to be metabolically degraded or useful.

A number of patents disclose Vitamin E derivatives, some of which are surfactants. U.S. Patent No. 5,179,122 discloses a nutritional supplement containing Vitamin E, a 15 Vitamin E surfactant and an inert carrier. U.S. Patent No. 5,235,073 discloses polyethoxylated Vitamin E with surfactant activity.

Several patents disclose Vitamin E or its derivatives in combination with preservatives of the same type utilized 20 in contact lens care and ophthalmic applications. U.S. Patent Nos. 5,653,695 and 6,046,143 disclose a medical device having a surface with a water soluble lubricant thereon and a water-soluble lubricant, the lubricant consisting of a silicone surfactant, Vitamin E or its 25 derivatives and polyhexamethylenebiguanide to inhibit microbial growth. Vitamin E and its derivatives are disclosed as being oily products, which enhance the lubricity of the lubrication system. Water-soluble derivatives of Vitamin E, including Vitamin E surfactants, 30 are not disclosed.

U.S. Patent Nos. 5,603,929 and 5,653,972 disclose preserved, storage-stable ophthalmic compositions

WO 02/087326

PCT/US02/13252

4

comprising acidic drugs, a polymeric quaternary ammonium compound and boric acid, and methods for controlling ocular inflammation using such compositions. Vitamin E tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate is disclosed as a 5 formulation component. U.S. Patent No. 5,886,030 discloses the use of Vitamin E tocopheryl derivatives, including Vitamin E tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, in anti-inflammatory ophthalmic compositions. Methods are disclosed for treating or controlling ocular inflammation 10 and for improving comfort and reducing irritation in compositions containing ophthalmic therapeutic agents, which are irritating to the eye. The compositions may include preservatives such as benzalkonium chloride, Polyquad™ and Dymed™ (polyhexamethylenebiguanide).  
15 It would be advantageous to provide contact lens care compositions and compositions for use in the eye, and methods for using such compositions, including surfactants which provide one or more additional benefits, for example, to ocular tissues and/or systemically to the human or 20 animal in whose eye the composition is placed.

Summary of the Invention

New ophthalmic compositions, for example, for use in disinfecting and/or cleaning and/or otherwise treating contact lenses, and/or for in the eye use, and methods for using such compositions have been discovered. In general, the present invention involves vitamin-based surfactants included in such compositions, for example, multi-purpose 25 contact lens care compositions, preferably solutions, useful for disinfecting, cleaning, rinsing, re-wetting, storing and otherwise treating contact lenses. In 30

WO 02/087326

PCT/US02/13252

5

addition, such vitamin-based surfactants, can be included in in-the-eye solutions or compositions useful for re-wetting contact lenses in the eye and in other compositions useful for in-the-eye applications, such as artificial tear compositions, eye wash compositions, irrigating compositions and the like. Such compositions have been found to be very effective in use with the vitamin-based surfactants being very effective as surfactants in such compositions. Importantly, the vitamin-based surfactants have been found to provide additional benefits, for example, vitamin-related benefits to the individual, for example human or animal, in whose eye a contact lens treated with the present composition is worn or in whose eye the present composition is placed. The present compositions are straightforward, ophthalmically acceptable, relatively easy to manufacture and use.

In one embodiment, compositions effective for disinfecting a contact lens are provided. Such compositions comprise a liquid aqueous medium; a disinfectant component present in the composition in an amount effective to disinfect contact lenses contacted with the composition and a vitamin derivative component present in an amount effective as a surfactant in the composition.

The vitamin derivative components preferably are soluble in the liquid aqueous medium of the present compositions. Although derivatives of any vitamin may be employed in accordance with the present invention, provided that such vitamin derivative is effective as a surfactant in the present compositions, particularly useful vitamin derivative components include one or more derivatives of a vitamin selected from Vitamin A, Vitamin A2, Vitamin C, Vitamin D1, Vitamin D2, Vitamin D3, Vitamin D4, Vitamin E,

WO 02/087326

PCT/US02/13252

## 6

Vitamin K1, Vitamin K2 and mixtures thereof. A particularly useful vitamin derivative component includes at least one derivative of Vitamin E. In a very useful embodiment, the present vitamin derivative component 5 includes Vitamin E tocopheryl polyethylene succinate, for example, Vitamin E tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, hereinafter Vitamin E TPGS.

In another very useful embodiment, the present vitamin derivative component includes Vitamin E tocopheryl 10 polyethylene glycol succinamide, for example, Vitamin E tocopheryl polyethylene 1000 succinamide, hereinafter Vitamin E TPGSA, wherein the ester bond between polyethylene glycol and succinic acid in Vitamin E TPGS is replaced with an amide bond.

15 In one embodiment, the present compositions are in the form of multi-purpose contact lens care solutions.

Although any suitable contact lens disinfectant component may be employed in accordance with the present invention, the disinfectant component preferably is a non-oxidative disinfectant. In one useful embodiment, the disinfectant component comprises one or more biguanides. 20 A very useful disinfectant component comprises polyhexamethylene biguanide.

The present compositions, in one embodiment, are 25 useful for cleaning contact lenses. In such embodiments, the vitamin derivative component preferably is present in an amount effective to at least assist in removing, more preferably in an amount effective to remove, deposit material from a contact lens contacted with the composition.

30 In another broad aspect in the present invention, compositions effective for in-the-eye use are provided and

WO 02/087326

PCT/US02/13252

7

comprise a liquid aqueous medium; and a vitamin derivative component present in the amount effective as a surfactant in the composition. Such compositions are ophthalmically acceptable and adapted for use in one or more in-the-eye applications. Preferably, such compositions are adapted for use as one or more of contact lens re-wetters, in-the-eye cleaners, artificial tear compositions, eye wash compositions, irrigating compositions for use in the eye, for example, compositions useful as irrigants during surgery, and the like.

Preferably, the present compositions are substantially free of steroidal anti-inflammatory agents, nonsteroidal anti-inflammatory agents, sulfa drugs and poorly soluble ophthalmic agents. The present compositions may be substantially free of any pharmaceutically active component effective to provide a therapeutic effect.

In one useful embodiment, the present compositions useful for in-the-eye applications include an effective amount of a preservative component, many of which are conventional and well known in the art. Although any suitable preservative component may be employed in the present compositions, a very useful preservative component comprises a chlorite, such as stabilized chlorine dioxide. Stabilized chlorine dioxide is very effective as a preservative in the present compositions. In addition, stabilized chlorine dioxide has few if any harmful side effects to either the composition or the eye in which the composition is placed.

Methods for disinfecting contact lenses are also provided. Such methods comprise contacting a contact lens with the present disinfectant component containing

WO 02/087326

PCT/US02/13252

8

compositions at conditions effective to disinfect the contact lens.

In addition, methods for treating contact lenses are provided and comprise contacting a contact lens with a composition in accordance with the present invention at conditions effective to provide the desired treatment of or to the contact lens. For example, methods for cleaning contact lenses are provided and comprise contacting a deposit material-containing contact lens with a composition in accordance with the present invention at conditions effective to remove deposit material, for example, proteinaceous deposit material, from the deposit material-containing contact lens.

Methods for treating an eye are provided and comprise administrating an effective amount of the present compositions to the eye.

Each and every feature described herein, and each and every combination of two or more of such features, is included within the scope of the present invention provided that the features included in such a combination are not mutually inconsistent.

**Detailed Description**

The present invention can be used in solutions intended for use with all contact lenses such as soft, rigid and soft or flexible gas permeable, silicone hydrogel, silicone non-hydrogel and conventional hard contact lenses. The present invention can be used in ocular solutions not intended for contact lenses, such as artificial tear, eyewash compositions, irrigating compositions and the like.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

In one embodiment, the present compositions are useful as multi-purpose compositions for contact lens care. A multi-purpose composition, as used herein, is useful for cleaning, rinsing, disinfecting, rewetting, storing or otherwise treating a contact lens, while out of the eye. Such multi-purpose compositions are also useful for re-wetting and cleaning contact lenses, while the lenses are in the eye. Products useful for re-wetting and cleaning contact lenses while the lenses are in the eye are often termed re-wetters or "in-the-eye" cleaners. The present compositions are also useful as re-wetters or "in-the-eye" cleaners. The term "cleaning" as used herein includes the loosening and/or removal of deposits and other contaminants from a contact lens with or without digital manipulation and with or without an accessory device that agitates the solution. The term "re-wetting" as used herein refers to the addition of water over at least a part, for example, at least a substantial part, of at least the anterior surface of a contact lens.

The present compositions are useful as artificial tear compositions, which are used to relieve dry eye and other symptoms of ocular discomfort. The present compositions are useful as eyewash and irrigating compositions, for example, solutions and eye lotions, which can be used to wash, bathe, flush or rinse the eye following exposure to a foreign entity, such as a chemical material or a foreign body. Foreign entities in this context include, without limitation, one or more of pollen, dust, ragweed and other foreign antigens, which cause allergic reactions such as redness, itching and burning, and the like. The use of simple saline eye drops has been shown to be effective in 30-35% of cases of seasonal allergic conjunctivitis. The

WO 02/087326

PCT/US02/13252

10

vitamin derivative components of the present compositions advantageously exceed the effects of simple saline in relieving or treating or managing the symptoms of seasonal allergic conjunctivitis.

5       The vitamin derivative components useful in the compositions and methods of the present invention provide very effective wetting and/or cleaning of contact lenses both in and out of the eye and in- eye wetting and/or cleaning of exposed ocular tissues. The vitamin derivative  
10 components of the present invention are substantially non-toxic and/or non-irritating and/or non-damaging to the eye, can provide a cell and tissue protective function for ocular cells and tissues, and can provide metabolically useful sources of vitamins upon ocular and systemic  
15 absorption.

As used herein, a vitamin derivative component or vitamin-based surfactant component includes a vitamin derivatized with a chemical structure such that the resulting moiety is effective as a surfactant in the  
20 present compositions and/or methods. Without wishing to limit the invention to any particular theory of operation, it is believed that the vitamin derivative components of the present invention form micelles and have a critical  
25 micelle concentration. Such components can at least assist in cleaning contact lenses in or out of the eye, can at least assist in removing, preferably can remove foreign particulates, debris, antigens and the like from the eye and are ophthalmically acceptable and/or substantially non-toxic to the eye.

30       Vitamin-based surfactants in accordance with the present invention can be used alone or in combination or mixtures with one another. Vitamins A, A2, C, D1, D2, D3,

WO 02/087326

PCT/US02/13252

11

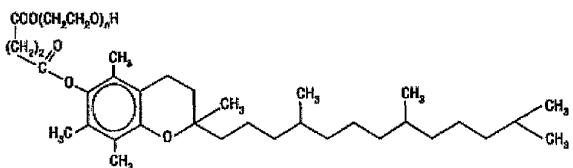
D<sub>4</sub>, E, K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub> and folic acid are preferred vitamins which can be derivatized to form surfactants in accordance with the present invention. Any suitable vitamin derivative can be employed provided such derivative is effective to function as described herein, for example, as a surfactant. Examples of such derivatives include, but not limited to, the succinic acid ester or amide of Vitamin A (retinol), which can be prepared and then further esterified or amidated (e.g., coupled with an amide bond) with a polyalkylene glycol, for example, selected from polyethylene glycols, polypropylene glycols, mixtures thereof and the like, to form a suitable surfactant. Polyethylene glycol 1000 is one very useful polyalkylene glycol. Vitamins D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> or D<sub>4</sub> can be similarly esterified or amidated to form suitable surfactants. The dihydro derivatives of Vitamins K<sub>1</sub> and K<sub>2</sub> can be prepared and thereafter esterified or amidated with succinic acid and polyalkylene glycol, e.g., polyethylene glycol 1000. Folic acid can be esterified or amidated at either of its two free carboxylic acid groups by polyalkylene glycol, e.g., polyethylene glycol 1000. Non-anionic Vitamin E derivatives are particularly preferred.

Two very useful Vitamin E derivative-based surfactants are D - alpha- tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (Vitamin E TPGS), and its amide analogue (Vitamin E TPGSA). The structure of Vitamin E TPGS is represented as follows:

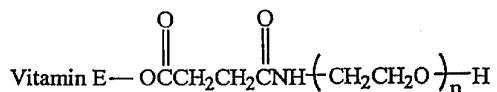
WO 02/087326

PCT/US02/13252

12



Vitamin E TPGS is a polyethylene glycol (PEG) ester of D - alpha - tocopheryl acid succinate, where the polyethylene glycol (PEG) molecular weight is about 1000. D - alpha - tocopheryl acid succinate is, in turn, a succinic acid ester of D - alpha - tocopherol, Vitamin E. Vitamin E TPGSA is a polyethylene glycol (PEG) amide of D-alpha-tocopheryl acid succinate, containing an amide bond between the PEG chain and the distal succinic acid free acid group, and where the PEG molecular weight is about 1000. The structure of TPGSA is represented as follows.



Vitamin E TPGS is highly soluble in water and is an excellent source of biologically active Vitamin E when given systemically. It has an amphiphilic nature, where the PEG part of the molecule is hydrophilic and the Vitamin E

WO 02/087326

PCT/US02/13252

13

succinate structure is hydrophobic. Given this amphiphilic nature, Vitamin E TPGS is a surface-active agent (surfactant) and is believed to form micelles and/or various liquid crystalline phases in water as well as foam.

5 Vitamin E TPGS is a member of the polyethylene glycol class of nonionic surfactants. It has a hydrophilic/lipophilic (HLB) balance of about 13.2. Vitamin E TPGS is an excellent emulsifier and cleaning agent. The critical micelle concentration (CMC), the concentration of a surfactant 10 above which micelles form, in water is about 0.02 w/v% at 37 °C for Vitamin E TPGS.

The surfactant concentration employed preferably exceeds the critical micelle concentration of the particular surfactant component used.

15 The vitamin derivative component is present in the compositions of the present invention in an amount effective to act as a surfactant in the present compositions. Such amount can vary widely based on the actual vitamin derivative or derivatives being used, the 20 application for which the composition is being provided, the chemical make-up of the composition and the like factors. Such vitamin derivative components advantageously are employed in an amount about 0.01% to about 0.5%, more preferably about 0.01% to about 0.5% to about 1.0%, and 25 still more preferably about 0.02% to about 0.20%, by weight of the composition.

Other Vitamin E-based surfactant components can also be used in the present invention. All of the naturally occurring Vitamin E compounds that exhibit at least part of 30 the biological activity of  $\alpha$ -tocopherol and their corresponding synthetic forms can be used to form surfactants for use in the present invention. Vitamin E

WO 02/087326

PCT/US02/13252

14

compounds useful for the present invention include, without limitation,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, and  $\delta$ -tocopherol and  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, and  $\delta$ -tocotrienol. All these compounds occur as a variety of isomers. The commercially available synthetic forms of Vitamin E comprise an approximately equal mixture of eight stereoisomeric forms of  $\alpha$ -tocopherol. The presently useful surfactants can be based on a single vitamin isomer or a mixture of vitamin isomers.

A variety of surfactant forms of vitamins such as Vitamin E or other vitamins, can be produced and are useful in the present invention. These surfactants can be produced with known synthetic chemistry methodology, for example, direct esterification or amidation of the phenolic OH group of tocopherol with a surfactant chain such as polyethylene glycol or a second esterification or amidation of a primary-ester intermediate such as Vitamin E succinate. Esterification of the phenolic OH group of tocopherol is a preferred chemical synthetic path. The vitamin-based esters are preferred for use as surfactants in accordance with the present invention. Ester or amide bonds are readily hydrolyzed by enzymes, such as enzymes, with esterase or amidase activity in-vivo, which leads directly to the production of biologically active vitamins. Ocular tissues are known to contain esterases and amidases which hydrolyze ester and amide bonds, respectively in ocular prodrugs. Thus, ocular tissue esterases or amidases can act upon the ester or amide bonds in, for example, Vitamin E TPGS and other ester-based vitamin surfactants to release biologically active vitamins to tissues.

Vitamin-based surfactants which have ester structures are often sufficiently stable to substantially and effectively maintain surfactant activity in the aqueous

WO 02/087326

PCT/US02/13252

15

compositions, e.g., solutions, of the present invention. Other types of surfactants can be produced with other in-vivo labile bonds which also lead to the production of biologically active vitamins, provided that such 5 surfactants have sufficient stability in aqueous solution to provide an acceptable level of surfactant activity. Amide bonds, as an example, are estimated to be several orders of magnitude more hydrolytically stable than ester bonds. Nonionic surfactants are preferred. Under certain 10 conditions, for example, where the activity of the disinfecting agent is not compromised and in-eye safety and comfort can be maintained, cationic, amphoteric and anionic surfactants can also be employed. A variety of nonionic surfactant classes may be produced based on a vitamin 15 precursor and used in the present invention, such as the polyethylene glycol surfactants. Other nonionic surfactant classes corresponding to the presently useful vitamin-based surfactant components include, without limitation, the polyoxyethylated linear alcohols, nonoxynols, octoxynols, 20 polyoxyethylated dodecylamines, sorbitan monoesters and the like and mixtures thereof.

The surfactants useful in the present invention advantageously are water-soluble when used alone or as a mixture. Such surfactants preferably have HLB values of 25 about 12 to about 13 when used alone. In addition, the surfactant or surfactants employed preferably produce a clear solution in accordance with the present invention.

Vitamin E TPGS is known to be unstable with respect to hydrolysis upon exposure to acidic and alkaline pH 30 conditions. The instability is due to acid- or base-catalyzed hydrolysis of the ester linkages. As pH approaches neutrality in buffered solutions, Vitamin E TPGS

WO 02/087326

PCT/US02/13252

16

becomes more stable. This can be problematic for some compositions, as pH 7.5 is more optimal for ocular comfort, since it is closer to the human tear pH of 7.45. Therefore, compositions of the present invention can also optionally 5 include the hydrolysis products of Vitamin E surfactant ester bond hydrolysis, to further stabilize the surfactant ester against hydrolysis during shelf storage. The mechanism of stabilization is believed to be based upon known chemical equilibrium and kinetic theory and more 10 particularly, a principle known as Le Chatelier's Principle. Thus, compounds such as succinic acid and polyethylene glycol 1000 can each be employed alone or in combination to stabilize Vitamin E TPGS in aqueous solution, as such compounds are hydrolysis products of 15 ester bond hydrolysis of Vitamin E TPGS. Hydrolysis products of ester forms of other vitamin-based surfactants can also be used in a similar manner to stabilize the surfactant as well as provide an additional source of vitamin.

20 Hydrolysis of Vitamin E TPGS to Vitamin E tocopherol hemisuccinate and polyethylene glycol can result in a solution which is incompatible with disinfecting agents such as polyhexamethylene biguanide (PHMB). This is because it has been found that in some cases the amount of 25 Vitamin E tocopherol hemisuccinate anion which forms can substantially ion-pair the cationic PHMB, thus reducing or neutralizing PHMB antimicrobial activity. Hydrolysis of Vitamin E TPGS in aqueous solution is quite slow and in most cases results in part-per-million concentrations of 30 hydrolysis products. Nonetheless, this may be sufficient to inactivate a disinfecting agent such as PHMB or other cationic antimicrobial agents. In such cases, an

WO 02/087326

PCT/US02/13252

17

alternative amide-based surfactant, such as Vitamin E TPGSA, may be advantageously employed. It may be useful to suppress hydrolysis of the Vitamin E TPGS. Such suppression may be achieved by using Le Chatelier's Principle, 5 employing small amounts of polyethylene glycol, for example, PEG 1000, and succinic acid, buffering the solution at a slightly acidic pH of about 6.8-6.9, and using a sterically-hindered, non-complexing buffer, such as Bistris, 2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-2(hydroxy-methyl)-  
10 1,3-propanediol. The relatively bulky hydrophilic hydroxyethyl groups of Bistris act to shield the basic nitrogen and make it more difficult for this buffer to serve as a base-catalyst for ester hydrolysis. It is preferred to use more stable amide-based vitamin surfactant  
15 in compositions containing conventional amounts of PHMB (for example, about 0.5 ppm to about 1 ppm) where such compositions may otherwise result in unstable Vitamin E TPGS.

The vitamin-based surfactants of the present invention 20 can also be used together with conventional non-vitamin surfactants, for example, nonionic, cationic, anionic and amphoteric non-vitamin surfactants. The vitamin-based surfactants, if used in combination with one or more non-vitamin surfactants are preferably used with nonionic non-  
25 vitamin surfactants.

A liquid aqueous medium or other material is "ophthalmically acceptable" when it is compatible with ocular tissue, that is, it does not cause significant or undue detrimental effects when brought into contact with 30 ocular tissue. Preferably, the ophthalmically acceptable material is also compatible with other components of the present compositions.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

18

The present compositions may, and preferably do, further comprise a disinfectant component. The amount of the disinfectant component present in the liquid aqueous medium is effective to disinfect a contact lens placed in 5 contact with the composition.

When a disinfectant component is desired to be included in an instant composition, it may be oxidative or non-oxidative.

Particularly useful oxidative disinfectant components 10 are hydrogen peroxide and/or one or more other peroxy-containing compounds, for example, one or more other peroxides.

For hydrogen peroxide, a 0.5% (w/v) concentration, for 15 example, in an aqueous liquid medium is often effective as a disinfectant component. It is preferred to use at least about 1.0% or about 2.0% (w/v) hydrogen peroxide which concentrations reduce the disinfecting time over that of the 0.5% (w/v) peroxide concentration. No upper limit is placed on the amount of hydrogen peroxide which can be used 20 in this invention except as limited in that the disinfectant component should have no substantial detrimental effect on the contact lens being treated or on the eye of the wearer of the treated contact lens. An aqueous solution containing about 3% (w/v) hydrogen peroxide is very useful.

So far as other peroxides are concerned, they should be used in effective disinfecting concentrations.

When an oxidative disinfectant is used in the present 30 invention, a reducing or neutralizing component in an amount sufficient to chemically reduce or neutralize substantially all of the oxidative disinfectant, for example, hydrogen peroxide, present is employed.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

19

Such reducing or neutralizing components are preferably incorporated into the enzyme component-containing tablet. The reducing agent is generally any non-toxic reducing agent. Reducing components include SH 5 (group)-containing water-soluble lower alcohols, organic amines and salts thereof, amino acids and di-or tripeptides, e.g., cysteine hydrochloride ethyl ester, glutathione, homocysteine, carbamoyl cysteine, cysteinylglycine, 2-mercaptopropionic acid, 2-mercaptopropionylglycine, 2-mercaptopethylamine hydrochloride, cysteine, n-acetylcysteine, beta mercaptethanol, cysteine hydrochloride, dithiothreitol, dithioerythritol, sodium bisulfate, sodium metabisulfite, thio urea, sulfites, pyrosulfites and dithionites such as 15 the alkali metal salts or alkaline earth metal salts of sulfurous acid, pyrosulfurous acid and dithionious acid, e.g., lithium, sodium, calcium and magnesium salts and mixtures thereof. The thiols are preferred, with N-acetylcysteine being particularly useful.

In general, the reducing component is used in amounts 20 in the range of about 0.5% to about 10% (w/v) of the liquid medium.

In one embodiment, all or a portion of the reducing component is replaced by a catalase component which acts to 25 catalyze the neutralization or decomposition of the oxidative disinfectant component, such as hydrogen peroxide. Such catalase component can be included, for example, in the core of a barrier component coated tablet, in an amount effective to, together with the reducing 30 component, if any, destroy or cause the destruction of all the oxidative disinfectant component present in the liquid medium. Some catalase component may be advantageously used

WO 02/087326

PCT/US02/13252

20

to increase the rate at which the oxidative disinfectant component is destroyed.

The disinfectant component is preferably a substantially non-oxidative disinfectant component. As used herein, non-oxidative disinfectant components include effectively non-oxidative organic chemicals which derive their antimicrobial activity through a chemical or physiochemical interaction with the microbes or microorganisms. Suitable non-oxidative disinfectant components are those generally employed in ophthalmic applications and include, but are not limited to, quaternary ammonium salts used in ophthalmic applications such as poly[dimethylimino-2-butene-1,4-diyl] chloride, alpha-[4-tris(2-hydroxyethyl) ammonium]-dichloride (chemical registry number 75345-27-6, available under the trademark Polyquaternium 1® from Onyx Corporation), benzalkonium halides, and biguanides such as salts of alexidine, alexidine-free base, salts of chlorhexidine, hexamethylene biguanides and their polymers, antimicrobial polypeptides, and the like and mixtures thereof. A particularly useful substantially non-oxidative disinfectant component is selected from one or more (mixtures) of tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1, 3 propanediol), polyhexamethylene biguanide (PHMB), N-alkyl-2-pyrrolidone, chlorhexidine, Polyquaternium-1, hexetidine, bronopol, alexidine, very low concentrations of peroxide, ophthalmically acceptable salts thereof, and the like.

The salts of alexidine and chlorhexidine can be either organic or inorganic and are typically disinfecting gluconates, nitrates, acetates, phosphates, sulphates, halides and the like. Generally, the hexamethylene biguanide polymers, also referred to as polyaminopropyl

WO 02/087326

PCT/US02/13252

21

biguanide (PAPB) or polyhexamethylene biguanide (PHMB), have molecular weights of up to about 100,000. Such compounds are known and are disclosed in U.S. Patent No. 4,758,595.

5 The non-oxidative disinfectant components useful in the present invention are preferably present in the liquid aqueous medium in concentrations in the range of about 0.00001% to about 2% (w/v).

More preferably, the non-oxidative disinfectant 10 component is present in the liquid aqueous medium at an ophthalmically acceptable or safe concentration such that the user can remove the disinfected lens from the liquid aqueous medium and thereafter directly place the lens in the eye for safe and comfortable wear.

15 When a contact lens is desired to be disinfected by a disinfectant component, an amount of disinfectant effective to disinfect the lens is used. Preferably, such an effective amount of the disinfectant reduces the microbial burden on the contact lens by one log order, in three 20 hours. More preferably, an effective amount of the disinfectant reduces the microbial load by one log order in one hour.

The disinfectant component in accordance with the 25 present invention is preferably provided in the liquid aqueous medium, and is more preferably soluble in the liquid aqueous medium.

The present compositions may further comprise 30 effective amounts of one or more additional components, such as an additional cleaning component, for example, an enzyme component and the like; a conditioning component; a wetting component; a wearability component, a buffer component, a tonicity adjustor component; and the like and

WO 02/087326

PCT/US02/13252

22

mixtures thereof. The additional component or components may be selected from materials which are known to be useful in contact lens care compositions and are included in amounts effective to provide the desired effect or benefit.

5 When an additional component is included, it is preferably compatible under typical use and storage conditions with the other components of the composition. For instance, when a disinfectant component is provided, the aforesaid additional component or components are preferably .  
10 substantially stable in the presence of the disinfectant.

Each of the additional components, if any, may be present in either the solid or liquid form of the present compositions. When the additional component or components are present as a solid, they can either be intimately  
15 admixed such as in a powder or compressed tablet or they can be substantially separated, although in the same particles, as in an encapsulated pellet or tablet. When the combination of vitamin-based surfactant component and additional component or components is in liquid form, they  
20 are typically soluble in the liquid aqueous medium. One or both of the vitamin-based surfactant component and the additional component or components can be in solid form until desired to be used, whereupon they can be dissolved in the liquid aqueous medium in order to effectively  
25 contact the surface of a contact lens.

When an additional cleaning component is included in the present compositions, the cleaning component should be present in an amount effective to at least facilitate removing, and preferably effective to remove, debris or  
30 deposit material from a contact lens. Exemplary cleaning components include detergents or surfactants such as nonionic surfactants, for example, polysorbates (such as

WO 02/087326

PCT/US02/13252

23

polysorbate 20-T<sub>rademark</sub> Tween 20), 4-(1, 1, 3, 3-tetramethylbutyl) phenol polymers (such as the polymer sold under the trademark Tyloxapol), ethylene oxide/ propylene oxide block copolymers, glycolic esters of fatty acids and the like, anionic surfactants, for example, alkyl ether sulfates and the like, and mixtures thereof.

The amount of surfactant component, if any, present varies over a wide range depending on a number of factors, for example, the specific vitamin-based surfactant component being used, the specific non-vitamin surfactant or surfactants, if any, being used, the other components in the composition and the like. Often the total amount of surfactant component is in the range of about 0.005% to about 0.1% or about 0.5% (w/v) of the liquid medium.

Cleaning enzymes may also be employed. A cleaning enzyme component can be provided in an amount effective to at least facilitate removing deposit material from the contact lens. Types of deposit material or debris which may be deposited on the lens include proteins, lipids, and carbohydrate-based or mucin-based debris. One or more types of debris may be present on a given lens.

The cleaning enzyme component employed may be selected from enzymes conventionally employed in the enzymatic cleaning of contact lenses. Among the preferred enzymes are proteases, lipases, and the like. Exemplary enzymes are described by Huth et al U.S. Patent No. 32,672 RE and Karageozian et al U.S. Patent No. 3,910,296, which disclosures are incorporated herein by reference.

Preferred proteolytic enzymes are those substantially free of sulphhydryl groups or disulfide bonds, the presence of which may react with active oxygen of the oxidative disinfectant, rendering the enzyme inactive.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

24

Metalloproteases, enzymes which contain a divalent metal ion, may also be used.

Yet a more preferred group of proteolytic enzymes are the serine proteases, such as those derived from Bacillus and Streptomyces bacteria and Aspergillus molds. Of this class of enzymes, still more preferred enzymes are those derived from alkaline proteases, generically referred to as subtilisin enzymes.

Other enzymes preferred for this application include 10 pancreatin, trypsin, collagenase, keratinase, carboxylase, aminopeptidase, elastase, and aspergillopeptidase A and B, pronase E (from S. griseus) and dispase (from Bacillus polymyxa).

In one embodiment, a liquid aqueous medium containing 15 such a cleaning enzyme component preferably has sufficient enzyme to provide about 0.001 to about 3 Anson units of activity, more preferably about 0.01 to about 1 Anson units, per single lens treatment. However, higher or lower amounts may be used. Moreover, since enzyme activity is pH dependent, the preferred pH range for an enzyme can be determined by the skilled practitioner.

A particularly noteworthy embodiment of the present 20 compositions is substantially free of proteolytic enzyme. Such a formulation provides for effective contact lens cleaning without the need to rinse the lens after cleaning to free the lens of the enzyme.

Compositions of the invention can also include 25 preservatives, stabilizers, color indicators of hydrogen peroxide decomposition, plasticizers, thickening agents and the like.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

25

Acceptable effective concentrations for these additional components in the compositions of the invention are readily apparent to the skilled practitioner.

The present compositions may include an effective amount of a preservative component. Any suitable preservative or combination of preservatives may be employed. Examples of suitable preservatives include, without limitations, benzalkonium chloride, methyl and ethyl parabens, hexetidine, phenyl mercuric salts and the like and mixtures thereof. The amounts of preservative components included in the present compositions are such to be effective in preserving the compositions and can vary based on the specific preservative component employed, the specific composition involved and the like factors. Preservative concentrations often are in the range of about 0.00001% to about 0.05% or about 0.1% (w/v) of the composition.

Very useful examples of preservative components in the present invention include, but are not limited to, chlorite components. Specific examples of chlorite components useful as preservatives in accordance with the present invention include stabilized chlorine dioxide (SCD), metal chlorites such as alkali metal and alkaline earth metal chlorites, and the like and mixtures thereof. Technical grade (or USP grade) sodium chlorite is a very useful preservative component. The exact chemical composition of many chlorite components, for example, SCD, is not completely understood. The manufacture or production of certain chlorite components is described in McNicholas U.S. Patent 3,278,447, which is incorporated in its entirety herein by reference. Specific examples of useful SCD products include that sold under the trademark Dura Klor by

WO 02/087326

PCT/US02/13252

26

Rio Linda Chemical Company, Inc., and that sold under the trademark Anthium Dioxide by International Dioxide, Inc. An especially useful SCD is a product sold under the trademark Purite® by Bio-Cide International, Inc.

5       The liquid aqueous medium used is selected to have no substantial deleterious effect on the lens being treated, or on the wearer of the treated lens or on the human or animal in whose eye the present composition is placed. The liquid medium is constituted to permit, and even  
10 facilitate, the instant lens treatment or treatments or in-the-eye applications. The liquid aqueous medium advantageously has a pH in the range of about 5 or about 6 to about 8 or about 10, and an osmolality in the range of at least about 150 mOsmol/kg, for example, about 300 or  
15 about 350 to about 400 mOsmol/kg. The liquid aqueous medium more preferably is substantially isotonic or hypotonic (for example, slightly hypotonic) and/or is ophthalmically acceptable. The liquid aqueous medium preferably includes an effective amount of a tonicity adjusting component to  
20 provide the liquid medium with the desired tonicity. The liquid aqueous medium of the present invention preferably includes a buffer component which is present in an amount effective to maintain the pH of the medium in the desired range. Such tonicity adjusting components and buffer  
25 components may be present in the liquid aqueous medium and/or may be introduced into the liquid aqueous medium.

Particularly useful media are those derived from saline, e.g., a conventional saline solution, or buffered saline solution. In addition, the liquid aqueous media may  
30 include one or more other materials, for example, as described elsewhere herein, in amounts effective to treat the contact lens and/or ocular tissues (for example,

WO 02/087326

PCT/US02/13252

27

provide a beneficial property to the contact lens and/or ocular tissues) contacted with such media.

The compositions of the present invention may include viscosity modifying agents such as cellulose polymers, including hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxyethyl cellulose (HEC), ethyl hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose and carboxymethyl cellulose; carbomers(e.g. carbopol. RTM); polyvinyl alcohol; polyvinyl pyrrolidone; alginates; carrageenans; 10 and guar, karaya, agarose, locust bean, tragacanth and xanthan gums. The concentration of such viscosity modifiers will vary between about 0.01 to about 5 % w/v.

The compositions of the present invention may include a buffer. A variety of conventional buffers may be employed, such as phosphate, borate, citrate, acetate, histidine, tris, bis-tris and the like. Borate buffers include boric acid and its salts, such as sodium or potassium borate. Potassium tetraborate or potassium metaborate, which produce boric acid or its salt in solution, may also be employed. Hydrated salts such as sodium borate decahydrate can also be used. Phosphate buffers include phosphoric acid and its salts, for example,  $M_2HPO_4$  and  $MH_2PO_4$ , wherein M is an alkali metal salt such as Na and K. Hydrated salts can also be used, such as  $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$  and  $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ . The term phosphate also includes compounds that produce phosphoric acid or its salt in solution. Additionally, organic counter-ions for the above buffers may also be employed. The concentration of buffer generally varies from about 0.05 to about 2.5 w/v% and more preferably varies from about 0.05 to about 0.5 w/v %. The type and amount of buffer are selected so that the formulation meets the functional performance criteria of

WO 02/087326

PCT/US02/13252

28

the solution, such as surfactant stability, antimicrobial efficacy and buffer capacity. The buffer is also selected to provide a pH, which is compatible with the eye and any contact lenses with which it is intended for use.

5 Generally, a pH close to that of human tears, pH 7.45, is very useful, although a wider pH range from about 5.0 to about 8.5, more preferably about 6.0 to about 8.0 and most preferably about 6.8 to about 7.8 is also acceptable. In one embodiment, the present composition has a pH of about

10 7.0.

It is desirable in some instances to include sequestering agents in the present solutions in order to bind metal ions, which might otherwise stabilize cell membranes of microorganisms and thus interfere with optimal disinfection activity. Alternatively, it is desirable in some instances to bind metal ions to prevent their interaction with other species in solution. Sequestering agents are usually added in amounts ranging from about 0.01 to about 0.2 w/v%. Examples include Ethylene-diaminetetraacetic acid (EDTA) and its potassium or sodium salts and low molecular weight organic acids such as citric and tartaric acids and their salts, e.g., sodium salts.

Typically, the aqueous solutions of the present invention are adjusted with tonicity agents, to approximate the osmotic pressure of normal tear fluid, which is equivalent to a 0.9 w/v% solution of sodium chloride. Examples of suitable tonicity adjusting agents include, but are not limited to: sodium, potassium, calcium and magnesium chloride, dextrose, glycerin and propylene glycol. These agents are typically used individually in amounts ranging from about 0.001 to about 2.5 w/v%. Preferably, the solutions will contain about 0.14 w/v%

WO 02/087326

PCT/US02/13252

29

potassium chloride and about 0.006 w/v% each of calcium and magnesium chloride, the latter two compounds in the absence of sequestering agents, if possible. These amounts have been found to be optimal for maintaining ocular tissue integrity. Preferably, the tonicity agent(s) will be employed in an amount to provide a final osmotic value of about 150 to about 450 mOsm/kg, more preferably between about 250 to about 350 mOsm/kg and most preferably between about 270 to about 320 mOsm/kg.

10 Methods for treating a contact lens using the herein described compositions are included within the scope of the invention. Such methods comprise contacting a contact lens with such a composition at conditions effective to provide the desired treatment to the contact lens.

15 The contacting temperature is preferred to be in the range of about 0°C to about 100°C, and more preferably in the range of about 10°C to about 60°C and still more preferably in the range of about 15°C to about 30°C. Contacting at or about ambient temperature is very 20 convenient and useful. The contacting preferably occurs at or about atmospheric pressure. The contacting preferably occurs for a time in the range of about 5 minutes or about 1 hour to about 12 hours or more.

25 The contact lens can be contacted with the liquid aqueous medium by immersing the lens in the medium. During at least a portion of the contacting, the liquid medium containing the contact lens can be agitated, for example, by shaking the container containing the liquid aqueous medium and contact lens, to at least facilitate removal of 30 deposit material from the lens. After such contacting step, the contact lens may be manually rubbed to remove further deposit material from the lens. The cleaning

WO 02/087326

PCT/US02/13252

30

method can also include rinsing the lens substantially free of the liquid aqueous medium prior to returning the lens to a wearer's eye.

In addition, methods of applying or administering artificial tears, washing eyes and irrigating ocular tissue, for example, before, during and/or after surgical procedures, are included within the scope of the present invention. The present compositions, having suitable chemical make-ups, are useful in each of these, and other, in-the-eye applications. These compositions can be used in in-the-eye applications in conventional and well known manners. In other words, a composition in accordance with the present invention can be used in an in-the-eye application in a substantially similar way as a conventional composition is used in the identical application. One or more of the benefits of the present compositions, as discussed elsewhere herein, are provided as the result of such in-the-eye use.

The following non-limiting examples illustrate certain aspects of the present invention.

The amount of the surfactant or other components or ingredients in solution according to the present invention refers to the amount formulated and introduced into the solution at the time the solution is made.

25

**EXAMPLE 1**

Contact Lens Multi-Purpose Solution with Vitamin E TPGS

A concentration of 0.06 w/v % Vitamin E TPGS is selected to incorporate into a contact lens multi-purpose solution as the only surfactant cleaner, as this

WO 02/087326

PCT/US02/13252

31

concentration exceeds the CMC concentration and thus meets the FDA requirement for surfactants in multi-purpose solutions. The multi-purpose solution formulation is represented in Table 1.

5 Table 1.

Ingredient	% w/v	Conc.
Hydroxypropylmethylcellulose	0.15	
Disodium Eddate	0.02	
Sodium Chloride	0.79	
Potassium Chloride	0.14	
Vitamin E TPGS	0.06	
Polyhexamethylene biguanide	0.00011	
Sodium Phosphate Dibasic	0.12	
7H <sub>2</sub> O		
Sodium Phosphate Monobasic	0.01	
H <sub>2</sub> O		
Purified Water	qs ad 100	

20 Polyhexamethylene biguanide (PHMB) is the disinfecting agent in this formulation. The formulation in Table 1 is substantially similar to a control disinfection formulation without Vitamin E TPGS and which contains a nonionic surfactant, Poloxamer 237 at 0.05 w/v%. This control formula is currently marketed by Allergan, Inc. as Complete® Comfort Plus™ Multi-Purpose Solution.

25 The solution set forth in Table 1 is prepared by first adding the hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) to about 65% of the purified water in a glass vessel and heating this to 50 °C while vigorously stirring. Vitamin E TPGS (Eastman Chemical Company, Kingsport, TN) is added to this solution 30 after about 20 minutes when the solution has been allowed to cool to 45 °C. The heat is turned off and the solution is allowed to cool while stirring overnight. The remaining components, except the PHMB, are added to about 35% of the

WO 02/087326

PCT/US02/13252

32

purified water at room temperature, allowing each to dissolve before adding the next. This solution is added to the solution containing the HPMC and the Vitamin E TPGS. A small amount of purified water is used for rinsing and 5 quantitatively transferring the solution. The pH of the mixed solution is determined to be 7.18, which does not require adjustment. The appropriate amount of a PHMB stock solution at 0.0503 w/v% is added to a final PHMB concentration of 0.00011 w/v%. The final solution is 10 sterile filtered through a 0.22 micron cellulose acetate filtration membrane for antimicrobial activity testing.

Antimicrobial activity of the formulation set forth in Table 1 and the aforementioned control solution is assessed using an industry-standard method for measuring 15 disinfection efficacy of a contact lens multi-purpose solution. This method involves challenging the solution with an inoculum of approximately  $10^5$  to  $10^6$  colony forming units (CFU)/ml of each of five microorganisms representing the FDA Contact Lens Disinfection Panel. Various periods of 20 contact time with the solution are allowed, followed by neutralizing the remaining disinfectant and culturing remaining viable organisms. The remaining viable organisms are represented as recovery in cfu/ml at a particular contact time. Lastly, the reduction in viable organisms is 25 calculated for each contact time as a base-10 log drop from the initial inoculum.

The two solutions were initially challenged with approximately  $10^5$  to  $10^6$  CFU/ml level of *S. aureus* and *C. albicans* as the initial screening panel and assayed at 2 30 and 4 hours. A minimum of a 4 hour soak is currently approved and recommended for disinfection and protein

WO 02/087326

PCT/US02/13252

33

removal for Complete® Comfort Plus™ Multi-Purpose Solution.  
The results are presented in Table 2.

Table 2.

	Organism & Contact Time	Composition 1		Control	
		Recovery cfu/ml	Log drop	Recovery cfu/ml	Log drop
5	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 $6.3 \times 10^5$ inoculum	$5.5 \times 10^2$	2.1	$1.2 \times 10^2$	2.7
		2 hour			
	<i>C. albicans</i> ATCC 10231 $6.0 \times 10^5$ inoculum	$7.0 \times 10^2$	3.0	$3.3 \times 10^2$	3.3
		4 hour			
10	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 $6.3 \times 10^5$ inoculum	Recovery cfu/ml	Log drop	Recovery cfu/ml	Log drop
		$2.0 \times 10^2$	0.5	$2.2 \times 10^2$	0.4
	<i>C. albicans</i> ATCC 10231 $6.0 \times 10^5$ inoculum	$2.7 \times 10^2$	0.4	$1.6 \times 10^2$	0.6
		4 hour			

15 The results show that the antimicrobial activity of the two solutions is essentially identical, given that test variation is often several tenths of a log drop at any given test time. Given these favorable results, 20 antimicrobial efficacy is repeated using the full antimicrobial panel of test organisms. The results are presented in Table 3.

Table 3.

	Organism and Contact Time	Composition 1		Control	
		Recovery cfu/ml	Log drop	Recovery cfu/ml	Log drop
5	<i>S. marcescens</i> ATCC 13880 $3.5 \times 10^5$ inoculum	<10	5.5	<10	5.5
		2 hour			
		4 hour	<10	<10	
		6 hour	<10	<10	
10	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 $4.9 \times 10^5$ inoculum	Recovery cfu/ml	Log drop	Recovery cfu/ml	Log drop
		2 hour	$2.0 \times 10^3$	$4.0 \times 10^2$	
		4 hour	$3 \times 10^1$	4.2	<10
		6 hour	<10	<10	
15	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 $3.1 \times 10^5$ inoculum	Recovery cfu/ml	Log drop	Recovery cfu/ml	Log drop
		2 hour	<10	5.5	<10
		4 hour	<10	<10	
		6 hour	<10	<10	
20	<i>C. albicans</i> ATCC 10231 $3.5 \times 10^5$ inoculum	Recovery cfu/ml	Log drop	Recovery cfu/ml	Log drop
		2 hour	<10	5.5	
		4 hour	$2.4 \times 10^3$	0.1	$1.7 \times 10^5$
		6 hour	$1.5 \times 10^4$		$1.1 \times 10^5$
25	<i>F. solani</i> ATCC 36031 $1.5 \times 10^5$ inoculum	Recovery cfu/ml	Log drop	Recovery cfu/ml	Log drop
		24 hour	$2.1 \times 10^4$		$9.7 \times 10^4$
		2 hour	$1.0 \times 10^4$		$2.6 \times 10^4$
		4 hour	$3.5 \times 10^3$	1.7	$3.4 \times 10^3$
30		6 hour	$1.0 \times 10^3$		$4.0 \times 10^4$

Table 4.

Organism and Number of Tests	Average log reduction at 4 hours	
	Composition 1	Control
<i>S. marcescens</i> ATCC 13880 (n=1)	5.5	5.5
<i>S. aureus</i> ATCC 6538 (n=2)	3.6	4.5
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 (n=1)	5.5	5.5
<i>C. albicans</i> ATCC 10231 (n=1)	0.3	0.5
<i>F. solani</i> ATCC 36031 (n=1)	1.7	1.7

These results confirm the first antimicrobial efficacy test. Table 4 presents a summary of the two antimicrobial efficacy tests at the 4 hour contact time. The results show a 0.9 log reduction in activity for Composition 1 vs the control solution for *S. aureus*, which in this case is not considered significant, as any log reduction of *S. aureus* exceeding 3.0 is considered acceptable.

#### EXAMPLE 2

##### Contact Lens Multi-Purpose Solutions with Vitamin E TPGS

A series of 4 contact lens multi-purpose solutions containing 3 concentrations of Vitamin E TPGS at 2 different pH values are prepared to evaluate antimicrobial disinfection efficacy, cytotoxicity and stability. A fifth solution is prepared without Vitamin E TPGS to serve as a control. This solution contains a standard nonionic surfactant, Pluronic F87, also known as Poloxamer 237.

The solutions are prepared as follows: 3 liters of a stock solution of 0.90 w/v% HPMC, F4M grade is prepared. Approximately 2 liters of purified water is heated to 70 °C while vigorously stirring. 27.0 grams of HPMC is added and

WO 02/087326

PCT/US02/13252

36

the solution is stirred and heated at between 60-70 °C for about 2-3 hours. The heat is turned off, the solution is adjusted to a final volume of 3 liters and stirring is continued until the solution is used. A 1.0 w/v% stock 5 solution of Vitamin E TPGS is prepared by adding 10.0 grams of Vitamin E TPGS (Eastman Chemical Company, Kingsport, TN) to about 900 ml of purified water at 45 °C while stirring vigorously. The solution is stirred for 4 hours with heating at 40-45 °C until the Vitamin E TPGS is completely 10 dissolved. The heat is turned off and the solution is allowed to stand overnight. Purified water is added to the Vitamin E TPGS solution to adjust the total volume to 1 liter. 4-liter glass flasks are used to make 3 liters of each of the final solution formulas listed in Table 5. The 15 individual salts are weighed, added and dissolved in approximately 2 liters of purified water in each flask in the order listed in Table 5 before adding the next salt. Pluronic F87 was weighed and added to solution Formula 1 prior to adding the glycerine. Thereafter, 500 ml of the 20 HPMC stock solution is added to formula 1. 3.198 ml of a 0.1032 w/v % stock solution of PHMB is then added to the Formula 1 solution. Lastly, the solution is adjusted to a final volume of 3.000 liters with purified water.

The Vitamin E TPGS solutions are made in a similar 25 manner, with the exception that the Vitamin E TPGS is added after the HPMC. 180 ml of the Vitamin E TPGS stock solution is added to each of formulas 2 and 3. 90 and 300 ml of the Vitamin E TPGS stock solution, respectively, are added to formulas 4 and 5. 3.198 ml of the PHMB stock solution are 30 added to each of formulas 2-5 and the solutions is adjusted to a final volume of 3.000 liters.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

37

All solutions are sterile filtered through a 0.22 micron cellulose acetate filtration membrane for further testing. Solution Formulas 1-3 are filled into 4 oz. high density polyethylene plastic bottles for stability evaluation. Solution Formulas 4 and 5 are stored in clear plastic containers or glass. Table 5 summarizes the formulations and initial physical and chemical assay results.

Table 5.

	Excipient (w/v%)	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
	control					
10	Na2HPO4.7H2O	0.12	0.12	0.08	0.08	0.08
	NaH2PO4.H2O	0.01	0.01	0.028	0.028	0.028
	NaCl	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69
15	KCl	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
	Glycerine	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	HPMC	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
20	Vitamin E-TPGS		0.06	0.06	0.03	0.1
	Pluronic F87	0.05				
	PMB	0.00011	0.00011	0.00011	0.00011	0.00011
25	pH, adj if necess.*	7.5	7.5	7	7	7
	Purified Water	qs ad 100				
	PMB t(c) meas.	1.12 ppm	1.09 ppm	0.81 ppm	0.97 ppm	0.97 ppm
	pH t(c) meas.	7.52	7.53	6.95	6.94	6.95
	Osm t(c) mosm/kg	293	289	284	281	282
	Surface tension	41.2	40.8	41.6	41.4	40.3
	t(c)**					

\* adjust pH with 1N NaOH or 1N HCl; \*\*dyne/cm

Three concentrations of Vitamin E TPGS were evaluated:  
 30 0.03, 0.06 and 0.10 w/v%. Two solution pH values were evaluated, one at pH 7.5 and the other at pH 7.0. pH 7.5 preferred for ocular comfort, as it is closer to the human tear pH of 7.45. pH 7.0 is advantageous for aqueous stability of Vitamin E TPGS. Contact lens disinfection  
 35 efficacy of the formulations in Table 5 tested approximately 1 week after manufacture is summarized in Tables 6 and 7. *F. solani* is not tested as all of these

WO 02/087326

PCT/US02/13252

38

formulations are expected to achieve acceptable activity against this organism.

Table 6.

	Organism and Contact	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
	Time	Recovery	Recover	Recovery	Recovery	Recovery
5	<i>S. marcescens</i> ATCC 13880	cfu/ml	y cfu/ml	cfu/ml	cfu/ml	cfu/ml
	4.6 x 10 <sup>5</sup> inoculum					
	2 hour	1.0 x 10 <sup>2</sup>	2.7 x 10 <sup>2</sup>	2.9 x 10 <sup>2</sup>	9.0 x 10 <sup>1</sup>	1.0 x 10 <sup>2</sup>
10	4 hour	<10	4.5 x 10 <sup>2</sup>	1.0 x 10 <sup>3</sup>	1.0 x 10 <sup>4</sup>	<10
	6 hour	<10	<10	<10	<10	<10
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	Recovery	Recover	Recovery	Recovery	Recovery
	6.5 x 10 <sup>5</sup> inoculum	cfu/ml	y cfu/ml	cfu/ml	cfu/ml	cfu/ml
	2 hour	2.3 x 10 <sup>3</sup>	2.2 x 10 <sup>3</sup>	1.2 x 10 <sup>3</sup>	1.3 x 10 <sup>3</sup>	6.4 x 10 <sup>2</sup>
15	4 hour	1.6 x 10 <sup>2</sup>	4.0 x 10 <sup>1</sup>	6.0 x 10 <sup>1</sup>	2.6 x 10 <sup>2</sup>	1.7 x 10 <sup>2</sup>
	6 hour	5.0 x 10 <sup>1</sup>	<10	3.0 x 10 <sup>1</sup>	2.0 x 10 <sup>1</sup>	9.0 x 10 <sup>1</sup>
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	Recovery	Recover	Recovery	Recovery	Recovery
	3.0 x 10 <sup>5</sup> inoculum	cfu/ml	y cfu/ml	cfu/ml	cfu/ml	cfu/ml
20	2 hour	<10	<10	<10	4.0 x 10 <sup>1</sup>	<10
	4 hour	<10	<10	<10	<10	<10
	6 hour	<10	<10	<10	<10	<10
25	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	Recovery	Recover	Recovery	Recovery	Recovery
	2.8 x 10 <sup>5</sup> inoculum	cfu/ml	y cfu/ml	cfu/ml	cfu/ml	cfu/ml
	2 hour	5.7 x 10 <sup>4</sup>	7.8 x 10 <sup>4</sup>	6.0 x 10 <sup>4</sup>	6.2 x 10 <sup>4</sup>	6.0 x 10 <sup>4</sup>
	4 hour	4.0 x 10 <sup>4</sup>	5.0 x 10 <sup>4</sup>	5.0 x 10 <sup>4</sup>	3.7 x 10 <sup>4</sup>	4.0 x 10 <sup>4</sup>
	6 hour	2.7 x 10 <sup>4</sup>	1.5 x 10 <sup>4</sup>	2.0 x 10 <sup>4</sup>	2.5 x 10 <sup>4</sup>	2.5 x 10 <sup>4</sup>

Table 7.

Organism & Contact Time	SA* 4hr	SA 4hr	SA 6hr	CA** 4hr	CA 6hr	CA 6hr
	Result	log drop	D-value**	log drop	log drop	D-value
Formula 1 Control	3.61	66.5	4.11	0.85	1.02	352.9
Formula 2 .06 % TPGS	4.21	57.0	5.81	0.75	1.27	283.5
Formula 3 .06 % TPGS	4.03	60.0	4.34	0.75	1.15	313.0
Formula 4 .03 % TPGS	3.40	70.6	4.51	0.88	1.05	342.9
Formula 5 0.1 % TPGS	3.58	67.0	3.86	0.85	1.05	342.9

10 \* SA = *S. aureus*; \*\* Decimal reduction value = time in minutes to reduce challenge by 1 log; \*\*\* CA = *C. albicans*

The results in Tables 6 and 7 show that the antimicrobial activity of Formulas 2-5 containing Vitamin E TPGS is equal to that of the control solution, Formula 1. 15 All solutions possess more than adequate disinfection activity.

Cytotoxicity of the formulations in Table 5 is evaluated with several standard cytotoxicity assays. These include the neutral red retention assay to evaluate cellular membrane damage and the Alamar Blue assay to evaluate inhibition of metabolic activity. The results of these assays indicate that all of the solutions are non-cytotoxic. These results are consistent with contact lens multi-purpose solutions which are generally comfortable for 20 contact lens wearers.

25 The chemical stability of formulations 1-3 in Table 5 are evaluated over a 1 month period with physical and chemical assays for osmolality, pH, PHMB, Vitamin E TPGS degradation and surface tension. Vitamin E TPGS

WO 02/087326

PCT/US02/13252

40

degradation is monitored with an HPLC assay which quantified Vitamin E TPGS. Stability samples are stored at 25, 40, 50, 60 and 70°C.

Osmolality remains substantially constant at all 5 temperatures with the exception of 70°C, where at 4 weeks time, Formulas 1, 2 and 3 had slight increases to 301, 297 and 295 mOsm/kg. This increase is only 8, 8 and 11 mOsm/kg for the three solutions, respectively. These increases are believed to be due to water loss via transpiration through 10 the bottles at this high temperature.

Solution pH remains within 0.1 pH units of the original values, with the exception of samples stored at 15 60° and 70°C. Formulas 1, 2 and 3 had pH values of 7.42, 7.31 and 6.85 at 60°C and pH values of 7.17, 7.18 and 6.74 at 70°C, respectively, after 4 weeks storage. The drop in pH is consistent with the hydrolytic degradation of the Pluronic F87 in Formula 1 and Vitamin E TPGS in Formulas 2 and 3 at these temperatures.

PHMB concentration remains essentially unchanged at 20 25, 40 and 50°C after 4 weeks storage. The concentration of PHMB in Formulas 1, 2 and 3 dropped to 0.56, 0.58 and 0.77 ppm at 60 °C and 0.36, 0.22 and 0.33 ppm at 70°C, respectively, after 4 weeks storage. These losses are not unexpected for such high temperature stresses for these 25 formulations. The data indicate that antimicrobial activity will be maintained over a reasonable shelf life, since the shelf life specification for PHMB in some current contact lens multi-purpose solutions is 0.6 - 1.2 ppm and the degradation rate acceleration factor vs room temperature can easily be > 18 at 60°C.

Vitamin E TPGS is more stable in Formula 3 than in 30 Formula 2, as expected, since Formula 3 is at pH 7.0 and

WO 02/087326

PCT/US02/13252

41

Formula 2 is at pH 7.5 at time zero. Vitamin E TPGS reaches a concentration of 0.0344% in Formula 2 and 0.0479% in Formula 3 after 4 weeks at 70°C. No change in Vitamin E TPGS concentration was observed at 25° or 40°C in either 5 Formula 2 or 3. Some changes in concentration were observed at 50° and 60°C in both formulas. An Arrhenius analysis of Vitamin E TPGS degradation was completed using the data from 50, 60 and 70 °C for Formula 2. The small projected loss of Vitamin E TPGS is surprising and confirms the 10 functional capability of Vitamin E TPGS in such a solution.

Changes in surface tension are observed, again principally at the higher temperatures. The amount of a particular vitamin-based surfactant to use in a composition should take into account how much of the surfactant is lost 15 during the product shelf life. The amount of surfactant should be such as to remain above the critical micelle concentration (CMC) during the shelf life of the product.

**EXAMPLE 4**

Artificial Tear and Eyewash Solution

20 An artificial tear and eyewash solution in accordance with the present invention is prepared by blending together the various ingredients. This solution has a composition as set forth in Table 8.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

42

Table 8.

Ingredient	%w/v Conc.
Sodium Carboxymethylcellulose	0.50
Sodium Chloride	0.39
Boric Acid	0.60
Sodium Borate Decahydrate	0.035
Potassium Chloride	0.14
Calcium Chloride (Dihydrate)	0.006
Magnesium Chloride (Hexahydrate)	0.006
Vitamin E TPGS	0.06
Purite*	0.0050
Sodium Hydroxide 1N	pH 7.2
Hydrochloric Acid 1N	pH 7.2
Purified Water	qs ad 100

\*Purite is a trademark for stabilized chlorine dioxide

This solution is tested and found to be effective to provide artificial tears to a human and as an eye wash for a human.

**EXAMPLE 5**

Contact Lens Multi-Purpose Solution with Vitamin A Polyethyleneglycol 1000 Succinate (Vitamin A RPGS).

Vitamin A polyethyleneglycol 1000 succinate, Vitamin A RPGS, is prepared via conventional synthetic chemistry methodology by esterifying Retinol with succinic acid at the free alcohol group of Retinol and thereafter esterifying the remaining free carboxylic acid group of succinic acid with polyethyleneglycol 1000.

This Vitamin A RPGS is used in producing a multi-purpose contact lens care solution by blending together the various ingredients. The composition of this solution is shown in Table 9.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

43

Table 9.

Ingredient	% w/v Conc.
Hydroxypropylmethylcellulose	0.15
Disodium Eddate	0.02
Sodium Chloride	0.79
Potassium Chloride	0.14
Vitamin A RPGS	0.10
Polyhexamethylene biguanide	0.00011
Sodium Phosphate Dibasic 7H <sub>2</sub> O	0.12
Sodium Phosphate Monobasic H <sub>2</sub> O	0.01
Purified Water	qs ad 100

This solution is tested and is found to be effective  
in caring for contact lenses.

EXAMPLE 6

## Artificial Tear and Eyewash Solution

An artificial tear and eyewash solution in accordance  
with the present invention is prepared by blending together  
the various ingredients. This solution has a composition  
as set forth in Table 10.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

44

Table 10.

	Ingredient	%w/v Conc.
	Sodium Carboxymethylcellulose	0.50
5	Sodium Chloride	0.39
	Boric Acid	0.60
	Sodium Borate Decahydrate	0.035
	Potassium Chloride	0.14
10	Calcium Chloride (Dihydrate)	0.006
	Magnesium Chloride (Hexahydrate)	0.006
	Vitamin A RPGS	0.10
	Purite	0.0050
15	Sodium Hydroxide 1N	pH 7.2
	Hydrochloric Acid 1N	pH 7.2
	Purified Water	qs ad 100

This solution is tested and found to be effective to provide artificial tears to a human and as an eye wash for a human.

20 **EXAMPLE 7**

Artificial Tear and Eyewash Solution  
with Folic Acid Polyethyleneglycol 1000

Folic acid polyethylene glycol is prepared via conventional synthetic chemistry methodology by esterifying 25 one or both of the free acid groups with polyethylene glycol 1000.

This folic acid polyethyleneglycol is used in producing an artificial tear and eye wash solution in accordance with the present invention by blending together 30 the various ingredients. This solution has a composition as set forth in Table 11.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

45

Table 11.

	Ingredient	%w/v Conc.
	Sodium Carboxymethylcellulose	0.50
5	Sodium Chloride	0.39
	Boric Acid	0.60
	Sodium Borate Decahydrate	0.035
	Potassium Chloride	0.14
10	Calcium Chloride (Dihydrate)	0.006
	Magnesium Chloride (Hexahydrate)	0.006
	Folic Acid	0.10
	Polyethyleneglycol 1000	
15	Purite	0.0050
	Sodium Hydroxide 1N	pH 7.2
	Hydrochloric Acid 1N	pH 7.2
	Purified Water	qs ad 100

This solution is tested and found to be effective to provide artificial tears to a human and as an eye wash for a human.

**EXHIBIT 8**

Another contact Lens Multi-Purpose Solution with Vitamin E TPGS.

A concentration of 0.05 w/v % Vitamin E TPGSA (amide) is selected to incorporate into a contact lens multi-purpose solution as the only surfactant cleaner, as this concentration exceeds the CMC concentration and thus meets the FDA requirement for surfactants in multi-purpose solutions. The multi-purpose solution formulation is represented in Table 12.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

Table 12.

Ingredient	% w/v
	Conc.
Hydroxypropylmethylcellulose	0.15
Taurine	0.05
Diosodium Eddetate	0.01
Sodium Chloride	0.71
Potassium Chloride	0.14
Vitamin E TPGSA (amide)	0.05
Polyhexamethylene biguanide	0.00014
Bis-tris	0.73
PEG 1000	0.10
Purified Water	qs ad 100
pH	6.8

The antimicrobial efficacy of this composition is  
 15 equal to or greater than the antimicrobial efficacy of the  
 solution of claim 1.

While this invention has been described with respect  
 to various specific examples and embodiments, it is to be  
 understood that the invention is not limited thereto and  
 20 that it can be variously practiced within the scope of the  
 following claims.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

47

What is claimed is:

1. A composition effective for disinfecting a contact lens comprising:
  - a liquid aqueous medium;
  - a disinfectant component present in said composition in an amount effective to disinfect a contact lens contacted with said composition; and
  - a vitamin derivative component present in an amount effective as a surfactant in said composition.
2. The composition of claim 1 wherein the vitamin derivative component is soluble in said liquid aqueous medium.
3. The composition of claim 1 wherein the vitamin derivative component includes one or more derivatives of a vitamin selected from the group consisting of Vitamin A, Vitamin A2, Vitamin C, Vitamin D1, Vitamin D2, Vitamin D3, Vitamin D4, Vitamin E, Vitamin K1, Vitamin K2, folic acid and mixtures thereof.
4. The composition of claim 1 wherein the vitamin derivative component includes at least one non-anionic derivative of Vitamin E.
5. The composition of claim 1 wherein the vitamin derivative component includes one or more amide derivatives.
6. The composition of claim 1 in the form of a multi-purpose contact lens care solution.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

48

7. The composition of claim 1 wherein said disinfectant component is a non-oxidative disinfectant.

8. The composition of claim 1 wherein the disinfectant component includes one or more biguanides.

9. The composition of claim 1 wherein the disinfectant component includes polyhexamethylene biguanide.

10. The composition of claim 1 wherein the vitamin derivative component is present in an amount effective to at least assist in removing deposit material from a contact lens contacted with said composition.

11. The composition of claim 1 wherein the vitamin derivative component includes Vitamin E TPGS.

12. The composition of claim 1 wherein the vitamin derivative component includes Vitamin E TPGSA.

13. A composition effective for in-the-eye use comprising:  
a liquid aqueous medium; and  
a vitamin derivative component present in an amount effective as a surfactant in said composition, said composition being ophthalmically acceptable and adapted for use as a contact lens re-wetter or in-the-eye contact lens cleaner or an artificial tear composition or an eye wash component or an irrigating composition.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

49

14. The composition of claim 13 in the form of a contact lens re-wetter.

15. The composition of claim 13 in the form of an in-the-eye contact lens cleaner.

16. The composition of claim 13 in the form of an artificial tear composition.

17. The composition of claim 13 in the form of an eye wash composition.

18. The composition of claim 13 in the form of an irrigating composition.

19. The composition of claim 13 which is substantially free of steroidal anti-inflammatory agents, non-steroidal anti-inflammatory agents, sulfa drugs and poorly soluble ophthalmic agents.

20. The composition of claim 13 wherein the vitamin derivative component is soluble in said liquid aqueous medium.

21. The composition of claim 13 wherein the vitamin derivative component includes one or more derivatives of a vitamin selected from the group consisting of Vitamin A, Vitamin A2, Vitamin C, Vitamin D1, Vitamin D2, Vitamin D3, 5 Vitamin D4, Vitamin E, Vitamin K1, Vitamin K2, folic acid and mixtures thereof.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

50

22. The composition of claim 13 wherein the vitamin derivative component includes at least one non-anionic derivative of Vitamin E.

23. The composition of claim 13 wherein the vitamin derivative component includes one or more amide derivatives.

24. The composition of claim 13 wherein the vitamin derivative component includes Vitamin E TPGS.

25. The composition of claim 13 wherein the vitamin derivative component includes Vitamin E TPGSA.

26. The composition of claim 13 which includes an effective amount of a preservative component.

27. The composition of claim 26 said preservative component includes stabilized chlorine dioxide.

28. The method of disinfecting a contact lens comprising contacting a contact lens with the composition of claim 1 at conditions effective to disinfect said contact lens.

29. A method of disinfecting a contact lens comprising contacting a contact lens with a composition of claim 5 at conditions effective to disinfect said contact lens.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

51

30. A method of disinfecting a contact lens comprising contacting a contact lens with a composition of claim 6 at conditions effective to disinfect said contact lens.

31. The method of disinfecting a contact lens comprising contacting a contact lens with the composition of claim 11 at conditions effective to disinfect said contact lens.

32. The method of disinfecting a contact lens comprising contacting a contact lens with the composition of claim 12 at conditions effective to disinfect said contact lens.

33. A method for treating a contact lens comprising contacting a contact lens with the composition of claim 6 at conditions effective to provide the desired treatment to said contact lens.

34. A method for cleaning a contact lens comprising contacting a proteinaceous deposit material-containing contact lens with the composition of claim 10 at conditions effective to remove proteinaceous deposit material from  
5 said proteinaceous deposit material-containing contact lens.

35. A method of re-wetting a contact lens comprising contacting a contact lens with the composition of claim 16 at conditions effective to re-wet said contact lens.

WO 02/087326

PCT/US02/13252

52

36. A method of cleaning a contact lens in-the-eye comprising contacting a contact lens with the composition of claim 13 at conditions effective to clean said contact lens.

37. A method for treating an eye comprising administering to the eye an effective amount of the composition of claim 16.

38. A method of washing an eye comprising administering to the eye an effective amount of the composition of claim 17.

39. A method of irrigating an eye comprising administering to the eye an effective amount of the composition of claim 18.

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/US 02/13252
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A01N25/30 A61L12/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A01N A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, X	ES 2 166 306 A (MOUJIR MOUJIR LEILA; BORGES RODRIGUEZ ANDRES ANTONI) 1 April 2002 (2002-04-01)  the whole document	1, 2, 6, 7, 10, 13-20, 26, 28-30, 33-36
X	EP 0 848 055 A (BECTON DICKINSON CO) 17 June 1998 (1998-06-17)  the whole document	1-4, 6, 7, 10, 13-22, 26, 28-30, 33-36
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
*W* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
*E* earlier document but published on or after the international filing date		
*L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the priority date of another claim or for special reasons (as specified)		
*C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the International search  1 August 2002		Date of mailing of the International search report  07/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Bertrand, F

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 02/13252
---

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 734 732 A (A C OBBENS BEHEER B V) 2 October 1996 (1996-10-02)  the whole document	1,2,6,7, 10, 13-20, 26, 28-30, 33-36
X	WO 93 04706 A (ALLERGAN INC) 18 March 1993 (1993-03-18)  the whole document	1,2,6,7, 10, 13-20, 26, 28-30, 33-36
X	EP 0 358 447 A (SHERMAN LAB INC) 14 March 1990 (1990-03-14)  the whole document	1-3,6,7, 10, 13-21, 26, 28-30, 33-36
X	US 4 367 157 A (SHERMAN GUY J) 4 January 1983 (1983-01-04)  the whole document	1-3,6,7, 10, 13-21, 26, 28-30, 33-36
X	WO 99 26607 A (FUISZ TECHNOLOGIES LTD) 3 June 1999 (1999-06-03) page 10 -page 11; examples	1-7,10, 11,13-26
X	WO 96 14829 A (ALCON LAB INC) 23 May 1996 (1996-05-23) page 1, paragraph 1; example 1	1-39
A	WO 00 59475 A (LIPOCINE INC) 12 October 2000 (2000-10-12) page 28, line 5 - line 7	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 02/13252

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES 2166306	A	01-04-2002	ES 2166306 A1	01-04-2002
EP 0848055	A	17-06-1998	US 5712229 A AU 722804 B2 AU 4760697 A BR 9706245 A CA 2221928 A1 EP 0848055 A1 JP 10179721 A SG 60166 A1	27-01-1998 10-08-2000 11-06-1998 01-06-1999 09-06-1998 17-06-1998 07-07-1998 22-02-1999
EP 0734732	A	02-10-1996	EP 0734732 A1	02-10-1996
WO 9304706	A	18-03-1993	AT 156367 T AU 653432 B2 AU 2557392 A BR 9205382 A CA 2095022 A1 DE 69221463 D1 DE 69221463 T2 DE 555464 T1 DK 555464 T3 EP 0555464 A1 ES 2106882 T3 FI 931940 A GR 3024488 T3 HU 64240 A2 IL 102905 A JP 6501643 T JP 3234600 B2 JP 2002082055 A KR 256116 B1 MX 9204912 A1 NZ 243749 A PL 299186 A1 PL 172353 B1 PT 100825 A ,B RU 2114638 C1 WO 9304706 A1 US 5578240 A US 5989847 A ZA 9206522 A	15-08-1997 29-09-1994 05-04-1993 08-03-1994 01-03-1993 11-09-1997 05-03-1998 15-02-1996 09-02-1998 18-08-1993 16-11-1997 29-04-1993 28-11-1997 28-12-1993 14-11-1996 24-02-1994 04-12-2001 22-03-2002 01-06-2000 01-02-1993 25-11-1994 27-12-1993 30-09-1997 28-02-1994 10-07-1998 18-03-1993 26-11-1996 23-11-1999 28-04-1993
EP 0358447	A	14-03-1990	CA 1330923 A1 EP 0358447 A2 US 5141665 A US 5322667 A	26-07-1994 14-03-1990 25-08-1992 21-06-1994
US 4367157	A	04-01-1983	US 4356100 A US 4401582 A	26-10-1982 30-08-1983
WO 9926607	A	03-06-1999	US 5891845 A AU 1301199 A CA 2309836 A1 EP 1032373 A1 JP 2001523705 T WO 9926607 A1	06-04-1999 15-06-1999 03-06-1999 06-09-2000 27-11-2001 03-06-1999

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 02/13252

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9614829	A	23-05-1996	US 5603929 A AT 203897 T AU 686917 B2 AU 4162296 A CA 2180554 A1 DE 69522094 D1 DE 69522094 T2 DK 739197 T3 EP 0739197 A1 ES 2160722 T3 JP 2954356 B2 JP 9503791 T PT 739197 T WO 9614829 A1 US 5653972 A	18-02-1997 15-08-2001 12-02-1998 06-06-1996 23-05-1996 13-09-2001 22-11-2001 29-10-2001 30-10-1996 16-11-2001 27-09-1999 15-04-1997 28-12-2001 23-05-1996 05-08-1997
WO 0059475	A	12-10-2000	US 6383471 B1 AU 3763700 A EP 1165048 A1 WO 0059475 A1	07-05-2002 23-10-2000 02-01-2002 12-10-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

page 2 of 2

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/08	A 6 1 K 47/08	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 P 27/04	A 6 1 P 27/04	
G 0 2 C 13/00	G 0 2 C 13/00	
// C 1 1 D 1/68	C 1 1 D 1/68	
C 1 1 D 1/70	C 1 1 D 1/70	
C 1 1 D 3/26	C 1 1 D 3/26	
C 1 1 D 3/48	C 1 1 D 3/48	
C 1 1 D 10/02	C 1 1 D 10/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P,L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 スタンリー・ダブリュー・ハス

アメリカ合衆国 9 2 6 6 0 カリフォルニア州ニューポート・ビーチ、ポート・ローレント・プレイス 1 9 7 5 番

(72)発明者 ジェリー・フランコ

アメリカ合衆国 9 2 6 7 9 カリフォルニア州トラブコ・キャニオン、シャドー・ロック・レイン 2 0 9 6 2 番

(72)発明者 リチャード・チャドウィック

アメリカ合衆国 9 2 8 6 7 カリフォルニア州オレンジ、ビラ・ビスタ・ウェイ 2 5 1 5 番

F ターム(参考) 2H006 DA08

4C058 AA09 BB07 JJ06 JJ21
4C076 AA12 BB24 DD37F DD40F DD59F DD60F
4H003 AC02 BA12 DA16 EA11 EA19 EB12 EB16 EB42 ED02 FA21
FA34
4H011 AA02 BA01 BA05 BB11 BC03 BC05 BC06 BC08 BC09 BC18
BC19 DA13 DD07 DH03 DH10