

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-32393  
(P2013-32393A)

(43) 公開日 平成25年2月14日(2013.2.14)

(51) Int.Cl.

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

F 1

A 61 K 9/08  
A 61 K 47/34  
A 61 K 47/18  
A 61 K 47/10  
A 61 P 27/02

テーマコード(参考)

4C076

審査請求有 請求項の数 4 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2012-247190 (P2012-247190)

(22) 出願日

平成24年11月9日 (2012.11.9)

(62) 分割の表示

特願2010-50461 (P2010-50461)

の分割

原出願日

平成9年12月18日 (1997.12.18)

(71) 出願人

ロート製薬株式会社

大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号

(74) 代理人

100127926

弁理士 結田 純次

(74) 代理人

100140132

弁理士 竹林 則幸

(72) 発明者

小池 哲央

大阪府松原市丹南5-5-1

(72) 発明者

山口 香

大阪府泉佐野市大西2-2-45 エルテ

ノン泉佐野702

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 DD07E DD13E  
DD22 DD23D DD29 DD34W DD37W

DD41R EE23E EE32 EE49E FF11

FF56 FF70 GG41

(54) 【発明の名称】清涼化剤を含有するコンタクトレンズ用点眼剤

## (57) 【要約】

【課題】 コンタクトレンズ装用中に使用できる、レンズ装用時の異物感や痒みなどを解消するための点眼剤。

【解決手段】 清涼化剤と、1種又はそれ以上の界面活性剤とを含有することを特徴とするコンタクトレンズ用点眼剤。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

メントール、カンフル及びボルネオールからなる群より選択される1種以上の清涼化剤を含有する点眼剤に、非イオン界面活性剤及びグリシン型両性界面活性剤からなる群より選択される1種以上を含有させることを特徴とし、該非イオン界面活性剤がポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックコポリマー及び／又はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、該グリシン型両性界面活性剤がアルキルポリアミノエチルグリシンより選択される、ソフトコンタクトレンズ用点眼剤の製造方法。

**【請求項 2】**

メントール、カンフル及びボルネオールからなる群より選択される1種以上の清涼化剤のソフトコンタクトレンズへの吸着が防止された、請求項1に記載のソフトコンタクトレンズ用点眼剤の製造方法。 10

**【請求項 3】**

ソフトコンタクトレンズ用点眼剤に清涼化剤と共に含有させる界面活性剤であって、該界面活性剤がポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びアルキルポリアミノエチルグリシンからなる群より選択される1種以上を含むことを特徴とする、ソフトコンタクトレンズへの清涼化剤の吸着防止剤。

**【請求項 4】**

清涼化剤がメントール、カンフル及びボルネオールからなる群より選択される1種以上である、請求項3に記載の吸着防止剤。 20

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、清涼化剤を含有するコンタクトレンズ用点眼剤に関し、更に詳しくは、コンタクトレンズ装用時に点眼することができる点眼剤に関する。

**【背景技術】****【0002】**

コンタクトレンズ装用時の不快感を解消するために、様々な人工涙液型点眼剤が市販されているが、これらの多くは、無機塩類や金属キレート剤を含んでいることから、涙液の減少に伴う目の乾燥感の解消には有用であっても、コンタクトレンズ装用者がしばしば訴える装用時の異物感や痒みなどの不快感を解消する効果はない。 30

**【0003】**

コンタクトレンズは、薬物特に有機化合物を非常に吸着しやすく、レンズに蓄積しやすい性質をもち、また、コンタクトレンズに適用される用剤のpHや浸透圧により、レンズの物理的パラメーターが著しく影響を受けることが知られている。このような特殊性から、コンタクトレンズ装用時に適用しうる点眼剤には、通常、無機塩類のみが配合されている。しかし、そのような点眼剤では、既述のごとく、涙液補充による目の乾燥感は解消又は緩和されても装用時の異物感や痒みなどの不快感はなんら解消されない。従って、コンタクトレンズ装用者がよく訴える装用時の異物感や痒みなどの不快感を解消し、コンタクトレンズの快適な装用に有用なコンタクトレンズ用点眼剤が必要とされていた。 40

**【0004】**

通常、点眼剤にメントール等を清涼化剤や香料として配合することは公知であり、特開平7-118147号公報や特開平9-132526号公報でも開示されている。しかしながら、これらの点眼剤は、コンタクトレンズ装用時の使用を前提としていることから、上記の課題を解決しうるものではない。即ち、清涼化剤はコンタクトレンズに吸着しやすく、レンズの物理化学的パラメーターを変化させたり、濡れ性を低下させる等の影響が大きいために、通常、清涼化剤を配合した点眼剤はコンタクトレンズ装用時の使用には不適切とされている。一方、ソフトコンタクトレンズへの成分の吸着を防ぐ方法として、特公昭55-15008号公報にはソフトコンタクトレンズへの殺菌剤の吸着を防止しうる

10

20

30

40

50

殺菌剤組成物が開示されている。該公報には、非イオン性界面活性剤が、クロロヘキシジン、パラオキシ安息香酸エステル類及び4級アンモニウム塩類のコンタクトレンズへの吸着を防止することが示されているが、清涼化剤含有点眼剤によるコンタクトレンズの物理化学的パラメーターの変化及び／又は濡れ性の低下を防止する方法については、なんら示唆されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

コンタクトレンズ装用者は乾燥感のみでなく、装用時の異物感や痒みなども訴えるが、従来の涙液型点眼剤では異物感や痒みまで解消することは困難であった。このような不快感を解消する手段として、清涼化剤を配合した点眼剤の開発が考えられるが、そのような清涼化剤は、コンタクトレンズの物理的パラメータを変化させたり、濡れ性を低下させる等、コンタクトレンズの性能に悪影響を及ぼすことから、清涼化剤を含有するコンタクトレンズ用点眼剤の実用化は困難であった。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記課題を解決するべく、鋭意研究を重ねた結果、点眼剤に一定の条件下で清涼化剤を配合することにより、コンタクトレンズの物理化学的パラメーターの変化等の悪影響を及ぼさず、しかもレンズの濡れ性の良好なコンタクトレンズ用点眼剤を得ることに成功し、本発明を完成するに至った。

20

【0007】

即ち、本発明は清涼化剤を含有することを特徴とするコンタクトレンズ用点眼剤を提供するものである。

【0008】

本発明の点眼剤は1種又はそれ以上の界面活性剤を含有しており、非イオン性界面活性剤及び／又は両性界面活性剤を含有することが好ましく、これらを同時に含有することが特に好ましい。

【0009】

本発明は、メントール等の清涼化剤を含有する点眼剤に、特定の界面活性剤を配合すると、該点眼剤を用いたときコンタクトレンズの物理化学的パラメーターが変化せず、レンズの濡れ性の低下を防ぎ、むしろ向上させることができるという知見に基づいている。

30

【0010】

本発明の点眼剤に含有される清涼化剤として、1-メントール、d-メントール、d1-メントール、d-カンフル、d1-カンフル、d-ボルネオール、d1-ボルネオール、ゲラニオール、ユーカリ油、ベルガモット油、ウィキョウ油、ハッカ油、ローズ油、クールミントが例示され、本発明の点眼剤は、これらを1又はそれ以上含有していてよい。

【0011】

これらの化合物は、レンズの物理化学的パラメーターを変化させず、点眼時に眼刺激を生じることのない濃度で配合されることが好ましく、そのような濃度は、コンタクトレンズの材質等により変動するが、通常、0.0001～0.05%の範囲で使用され、0.001～0.01%の範囲であることが好ましい。0.0001%未満の低濃度では、清涼化効果を期待できず、コンタクトレンズ装用時の不快感を解消することができない。

40

【0012】

本発明の点眼剤に用いることができる界面活性剤としては、当該技術分野で既知的眼科的に許容される非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤等から、コンタクトレンズに悪影響を及ぼさないことを条件として任意に選択できる。

【0013】

非イオン界面活性剤としてはポリオキシエチレン(POE)・ポリオキシプロピレン(POP)・プロックコポリマー、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POE(60)硬化ヒマシ油等のPOE硬化ヒマシ油、POE(9)ラウ

50

リルエーテル等の P O E アルキルエーテル類、P O E(20) P O P(4)セチルエーテル等の P O E・P O P アルキルエーテル類、P O E(10)ノニルフェニルエーテル等の P O E アルキルフェニルエーテル類等が挙げられる。

#### 【0014】

両性界面活性剤としては、アルキルポリアミノエチルグリシン等のグリシン型、ラウリジメチルアミノ酢酸ベタイン等の酢酸ベタイン型、イミダゾリン型等の両性界面活性剤等が挙げられる。

#### 【0015】

また陰イオン界面活性剤としては、P O E(10)ラウリルエーテルリン酸ナトリウム等の P O E アルキルエーテルリン酸及びその塩、ラウロイルメチルアラニンナトリウム等の N-アシルアミノ酸塩、アルキルエーテルカルボン酸塩、N-ココイルメチルタウリンナトリウム等の N-アシルタウリン塩、テトラデセンスルホン酸ナトリウム等のスルホン酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸塩、P O E(3)ラウリルエーテル硫酸ナトリウム等の P O E アルキルエーテル硫酸塩、-オレフィンスルホン酸塩等が挙げられる。

10

#### 【0016】

本発明に用いる界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤と両性界面活性剤の組合せが好ましい。配合する量は、清涼化剤がコンタクトレンズに及ぼす物理的パラメータの変化を防止しうるに十分な量であれば、特に限定されない。通常、清涼化剤に対して 10 から 100 倍となるように配合でき、10 から 50 倍となるように配合することが好ましい。10 倍未満の量ではレンズの物理的パラメータが変化してしまい、100 倍より多くなると界面活性剤自体がレンズに吸着する可能性があるので好ましくない。

20

#### 【0017】

本発明の点眼剤には、更に無機塩類、充血除去剤、消炎剤、收れん剤、抗ヒスタミン剤、ビタミン類、アミノ酸類、細胞賦活剤、抗菌剤等の有効成分や、緩衝剤、等張化剤、増粘剤、キレート剤、安定化剤、pH 調節剤、防腐剤等の各種添加剤をコンタクトレンズの物理化学的パラメーターに影響を及ぼさず、眼刺激等の問題がない範囲内で適宜配合することができる。

20

#### 【0018】

緩衝剤としては、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、イプシロンアミノカプロン酸、アスパラギン酸塩等、等張化剤としては塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、プロピレングリコール、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール等が挙げられる。

30

#### 【0019】

増粘剤としては、アラビアゴム末、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ソルビトール、デキストラン 70、トラガント末、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マクロゴール 4000 等が挙げられる。これらのうち、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンは低濃度でも適切な粘度の溶液が得られる点で優れており、更に、ヒドロキシエチルセルロース又はポリビニルピロリドンはコンタクトレンズへの影響が無く、安全性が高い点で好ましいが、特に限定されるものではない。これらの増粘剤を配合することにより、目の表面での滞留性が増し、保湿効果が高まるとともに、界面活性剤によるレンズの水濡れ効果を持続させることができる。

40

#### 【0020】

キレート剤としては、エデト酸、エデト酸塩（エデト酸二ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸四ナトリウム）、ニトリロ三酢酸及びその塩、トリヒドロキシメチルアミノメタン、ヘキサメタリン酸ソーダ、クエン酸等、安定化剤としては、エデト酸塩類、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。

#### 【0021】

50

pH調節剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸等が挙げられる。

#### 【0022】

また、防腐剤又は保存剤としては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、グルコン酸クロロヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロロブタノール等が挙げられる。

#### 【0023】

本発明のコンタクトレンズ用点眼剤は、上記pH調整剤等を用いてpHを約5.0~9.0、好ましくは6.5~8.5の範囲に調整する。ソフトコンタクトレンズに適用する場合は、特に5.5~8.0の範囲で調整する。また、浸透圧比は上記の等張化剤等を用いて0.5~2.0、より好ましくは1.0付近に調整する。

#### 【0024】

以下に、実施例を挙げて、本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【実施例】

#### 【0025】

##### 実施例1~6

以下の表1に記載の処方に従って、本発明のコンタクトレンズ用点眼剤を調製する。

【表1】

(w/v%)

		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
清涼化剤	1-メントール	0.005	0.002	0.005	0.005	0.01	0.002
	d-カンフル	—	—	—	0.002	—	—
	d-ボルネオール	—	—	—	—	—	0.002
界面活性剤	TO-10 <sup>1)</sup>	0.10	—	0.10	—	0.30	0.10
	ホロクサマ-407 <sup>2)</sup>	—	0.10	—	0.30	—	—
	Tego-51 <sup>3)</sup>	0.01	—	0.01	0.01	0.01	0.01
塩化ナトリウム	0.44	0.50	0.43	0.44	0.35	0.44	
塩化カリウム	0.08	—	0.07	—	—	0.08	
ホウ酸	0.30	0.73	0.73	0.80	1.00	0.30	
ホウ砂	0.035	0.05	0.05	0.04	0.004	0.035	
ヒドロキシエチルセルロース	—	0.10	0.10	0.10	—	—	
リルビン酸カリウム	—	0.10	—	—	—	—	
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	
pH	7.1	7.2	7.2	6.7	5.8	7.1	

注 1) モノオレイン酸POE(20)ソルビタン

2) POE・POPブロックコポリマー

3) アルキルポリアミノエチルグリシン

#### 【0026】

##### 比較例1

10

20

30

40

50

100ml中

塩化ナトリウム	0.44g
塩化カリウム	0.08g
ホウ酸	0.30g
ホウ砂	0.035g
滅菌精製水	適量
全量	100ml

以上を無菌的に調合充填し、人工涙液型点眼剤とする。

### 【0027】

#### 試験例1 水濡れ効果

##### (接触角の測定方法)

10

20

30

40

本発明の点眼剤のコンタクトレンズ表面の水濡れ効果を下記の実験系を用いて評価した。即ち、固体平面に液滴を一滴のせたときに、その固体材質と液滴及び空気層の組み合わせによって、液滴が固体平面上半球状になる。そのとき液滴の表面が固体面と交差する点で、水面に引いた切線と平面のなす角度（液滴を含む角）を測定する。その角度をシータ（と略称する）で表すと、が小さいほど、液滴の固体表面への親和性が大きく、液滴を構成する液体（例、点眼薬）が固体に対して、いわゆる濡れやすい溶液であること、または、コンタクトレンズ表面が濡れやすい状態であることを意味する。以下の実験例では、本発明の目的に沿ってこの評価法をさらに発展させた実験系を用いる。具体的には、コンタクトレンズを水平に静置させてそのフロントカーブ（角膜と接触しない側）上に点眼薬の液滴を一滴のせ、そのを測定することにより水濡れ効果を評価する。なお、コンタクトレンズ自体が一定の曲率を有する球の一部であるので、コンタクトレンズに由来する角度を予め測定しておき（ $a$ とする）、後にコンタクトレンズ上で測定した液滴の角度（ $b$ とする）から差し引いて補正する必要がある。（ $= b - a$ ）

### 【0028】

の測定は、コンタクトレンズ上にのせた液滴を側面から写真撮影する方法やビデオカメラを用いる画像処理装置を用いる方法で、容易に行うことができる。

### 【0029】

##### (試験方法)

表2に記載の処方で実施例7～9と、比較例2の点眼剤を調製し、試験液とした。また、試験にはシードA-1（シード社製、酸素透過性ハードコンタクトレンズ）を用いた。

試験開始前に、蒸留水を1滴レンズ上にのせ、上記の評価法に従いを測定した。その後、試験液5mlを15ml共栓付きガラス瓶に入れ、レンズを浸漬させ、34の水槽中で70回／分、24時間浸とうした。浸とう後レンズを取り出し、蒸留水を1滴レンズ上にのせ、再び上記の評価法に従いを測定した。の測定は画像処理装置を用いて行い、試験開始前（浸漬前）及び浸漬後のを比較して、水濡れ効果の評価を行った。

### 【0030】

##### (結果)

結果を表2に示す。実施例7の点眼剤では、浸漬前に比べて浸漬後のが低下しており、濡れ性がかなり向上していることがわかる。また、実施例8、9の点眼剤ではほとんど変化はなかった。それに対して比較例2の点眼剤では、がかなり上昇しており、濡れ性が悪くなっている。

【表2】

(処方中の数値はw/v %)

	実施例7	実施例8	実施例9	比較例2
1-メントール	0.005	0.005	0.005	0.005
モノレイン酸 POE(20)ソルビタン	0.1	0.1	—	—
アリキルポリアミノエチルガリシン	0.01	—	0.01	—
ホウ酸	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ砂	0.035	0.035	0.035	0.035
塩化ナトリウム	0.44	0.44	0.44	0.44
塩化カリウム	0.08	0.08	0.08	0.08
pH	7.1	7.1	7.0	7.0
浸透圧比	1.1	1.1	1.1	1.1
浸漬前θ(°)	91.07	89.94	90.21	90.35
浸漬後θ(°)	82.74	90.42	90.02	98.61
浸漬後-浸漬前θ(°)	-8.33	+0.48	-0.19	+8.26

10

20

30

40

## 【0031】

試験例2 官能試験

## (試験方法)

実施例1のコンタクトレンズ用点眼剤及び比較例1の人工涙液型点眼剤を調製し、酸素透過性ハードコンタクトレンズ装用者21名に対して、コンタクトレンズ装用時の乾燥感、痒み、異物感、疲れ目改善効果に関する官能試験を実施した。試験期間中に症状が現れた回答者数に対し、何らかの改善効果があったと評価した回答者数の割合で評価した。

## 【0032】

## (結果)

結果を表3に示す。その結果、実施例1の点眼剤が眼乾燥感以外の全ての項目において比較例1の点眼剤よりも高い改善率を示し、本発明の点眼剤はコンタクトレンズ装用中の痒み、異物感、疲れ目などに対して優れた改善効果を有することが明らかとなった。

## 【表3】

	改善率(%)	
	実施例1	比較例1
眼乾燥感	100	100
痒み	85.7	42.8
異物感	87.5	62.5
疲れ目	90.5	38.1

## 【0033】

試験例3

## コンタクトレンズのサイズに及ぼす影響

## (試験方法)

表4に記載の処方で、実施例10、11及び比較例3の1-メントールと界面活性剤と

50

を含有する点眼剤を調製して試験液とした。

試験には、メニコンEX（メニコン社製）、オーツーフレッシュ（ニチコン社製）、ボシュロムEX-02（ボシュロム社製）、ホヤハード／58（HOYA社製）、シードA1（シード社製）を用いた。

各点眼剤にレンズ1枚を浸漬し、34で1ヶ月振とうした。なお試験液は、1週間毎に交換した。浸漬後、レンズを取り出してレンズサイズを万能投影機（V-12A（NIKON社製））で測定し、試験開始時のサイズと比較することにより、変化の有無を観察した。視力補正用コンタクトレンズ基準に準じ、試験開始時と終了時のレンズサイズの変化が±0.05mm以上の場合に変化有りと判定した。

【0034】

10

（結果）

結果を表4に示す。比較例3の点眼剤ではサイズ変化が認められたが、実施例10及び11の点眼剤では認められなかった。

【表4】

（处方はw/v%）

	実施例10	実施例11	比較例3
1-メントール	0.010	0.030	0.025
モノレイン酸POE(20)ソルビタン	0.300	0.300	—
塩化ナトリウム	0.350	0.350	0.350
ホウ酸	1.000	1.000	1.000
ホウ砂	0.004	0.004	0.004
pH	5.8	5.8	5.8
浸透圧(mOsm)	276	278	278
メニコンEX	変化無し	変化無し	変化有り
オーツーフレッシュ	変化無し	変化無し	変化有り
ボシュロムEX-02	変化無し	変化無し	変化有り
ホヤハード／58	変化無し	変化無し	変化有り
シードA-1	変化無し	変化無し	変化有り

20

30

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

A 6 1 P 27/04

F I

(2006.01)

A 6 1 P 27/04

テーマコード(参考)