

(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2013-199499

(P2013-199499A)

(43) 公開日 平成25年10月3日(2013.10.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/785 (2006.01)	A 6 1 K 31/785	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2013-144060 (P2013-144060)	(71) 出願人	000115991
(22) 出願日	平成25年7月10日 (2013.7.10)		ロート製薬株式会社
(62) 分割の表示	特願2011-248014 (P2011-248014) の分割		大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
原出願日	平成13年9月28日 (2001.9.28)	(72) 発明者	清林 由佳
(31) 優先権主張番号	特願2000-403501 (P2000-403501)		大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内
(32) 優先日	平成12年12月28日 (2000.12.28)	(72) 発明者	小池 哲央
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内
		F ターム (参考)	4C076 AA12 BB24 CC10 DD08 DD22Z DD23 DD26 DD37 FF18 FF36 FF66 FF67 4C086 AA01 AA02 FA03 MA02 MA05 MA17 MA58 NA06 NA20 ZB35

(54) 【発明の名称】 眼科用組成物

(57) 【要約】

【課題】高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する眼科用組成物、高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する方法及び高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する吸着抑制剤を提供すること。

【解決手段】モノテルペン及び高分子抗菌剤を含有する眼科用組成物、高分子抗菌剤を含有する組成物にモノテルペンを存在させることを特徴とする、該高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する方法、並びにモノテルペンからなる、高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する吸着抑制剤。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

モノテルペン及び高分子抗菌剤を含有する眼科用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、眼科用組成物、高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着抑制方法及び吸着抑制剤に関する。

【背景技術】

【0002】

一般に、広く使用されているコンタクトレンズは、ハードコンタクトレンズとソフトコンタクトレンズの2つのカテゴリーに分けられる。ハードコンタクトレンズは非ガス透過性レンズ、酸素透過性レンズに、ソフトコンタクトレンズは低含水レンズ、高含水レンズ、非含水レンズに分類される。従来、点眼剤やコンタクトレンズケア用組成物の防腐剤として、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン等の低分子抗菌剤が用いられてきた（特許文献1、特許文献2、非特許文献1等）。これらは、抗菌力は高いが、レンズ表面の親水性を弱めたり、レンズ変性を引き起こす場合があり、満足できるものではなかった。さらに、これらの低分子抗菌剤は、酸素透過性ハードコンタクトレンズやソフトコンタクトレンズに吸着し、角結膜障害などの眼障害を起こしやすく、問題があった。特にソフトコンタクトレンズに対して、吸着性が高く、レンズ上で濃縮され、眼障害の原因となるため、同一のコンタクトレンズに繰り返し使用することは安全性の点で問題があった。また、同じく防腐剤として用いられてきたソルビン酸類は、コンタクトレンズに対して吸着性は低い、雑菌が混入した場合の防腐力が低いという問題点があった。

【0003】

そこで近年、眼刺激性が少なく、ソフトコンタクトレンズに対しても吸着の少ない、抗菌力の高い第4級アンモニウムの重合体やピグアニドの重合体等の新規な高分子抗菌剤を含有したコンタクトレンズ用組成物が開発されている（特許文献3～5等）。これらのコンタクトレンズ用組成物は、低分子抗菌剤を含有した組成物に比べ、安全性は高くなったものの、依然として、コンタクトレンズへの吸着に伴う眼障害が報告されている（例えば、非特許文献2）。

【0004】

従って、コンタクトレンズ用組成物において、高分子抗菌剤のコンタクトレンズ表面への結合及び濃縮等の吸着の問題を解決し、眼組織への刺激や眼障害を改善することが望まれている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開平11-130667号公報

【特許文献2】特開平11-180858号公報

【特許文献3】特公平6-49642号公報

【特許文献4】特公平6-49060号公報

【特許文献5】特表平10-505067号公報

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】日コレ誌, 37巻2号154～157頁

【非特許文献2】学術展示P8、P9、第43回日本コンタクトレンズ学会総会のプログラム・抄録集

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

10

20

30

40

50

本発明の目的は、高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する眼科用組成物、高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する方法及び高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する吸着抑制剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記課題を解決するために種々研究を重ねてきたところ、モノテルペンを高分子抗菌剤と併用した際に、コンタクトレンズへの高分子抗菌剤の吸着が抑制されるという全く新しい知見を見出し本発明を完成した。

【0009】

即ち、本発明の要旨は、

〔1〕モノテルペン及び高分子抗菌剤を含有する眼科用組成物、
〔2〕高分子抗菌剤を含有する組成物にモノテルペンを存在させることを特徴とする、該高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する方法、並びに
〔3〕モノテルペンからなる、高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する吸着抑制剤
に関する。

【発明の効果】

【0010】

本発明の眼科用組成物を用いることで、高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を著しく抑制することができ、長期間に渡ってもより安全にコンタクトレンズを使用することができるという効果が奏される。また、本発明の眼科用組成物を用いることで、コンタクトレンズを装用している場合はもちろん、装用していない場合でも、高分子抗菌剤による不快な症状（刺激感、充血、かわき等）をモノテルペンが改善するという効果が奏される。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の眼科用組成物に含有されるモノテルペンとしては、メントール、カンフル、ボルネオール、ゲラニオール、シネオール、アネトール、リモネン、オイゲノール等が挙げられる。これらのモノテルペンは、d体、l体又はd l体のいずれでも構わないが、中でも、清涼感や香りなどの官能面や、安全性の面から、l-メントール、d-メントール、d l-メントール、d-カンフル、d l-カンフル、d-ボルネオール及びd l-ボルネオールが好ましく、ゲラニオール、l-メントール、d-カンフル及びd-ボルネオールが特に好ましい。

【0012】

本発明においては、かかるモノテルペンを後述の高分子抗菌剤と併用することで、コンタクトレンズに対する高分子抗菌剤の吸着を抑制することができる。従って、本発明は、モノテルペンからなる、高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する吸着抑制剤を提供する。

【0013】

また、前記モノテルペンは、精油に含有した状態で使用することもでき、好ましくは、ユーカリ油、ベルガモット油、ペパーミント油、クールミント油、スペアミント油等を使用することもできる。これらのモノテルペンを1種類又は2種類以上組み合わせることもできる。

【0014】

本発明の眼科用組成物におけるモノテルペンの濃度は好ましくは0.00001～0.1重量%、さらに好ましくは0.0001～0.05重量%、最も好ましくは、点眼剤では、0.001～0.05重量%、コンタクトレンズケア用組成物では0.0001～0.03重量%である。該濃度は、眼障害の危険性を抑える観点から、0.1重量%以下が好ましく、十分な抗菌剤吸着抑制効果が得られる観点から、0.00001重量%以上が好ましい。

【0015】

10

20

30

40

50

本発明の眼科用組成物に含有される高分子抗菌剤としては、モノマー型高分子化合物でも、ポリマー型高分子化合物でもよく、平均分子量が約800以上であるものが使用される。好ましくは平均分子量が約1500以上、さらに好ましくは約1500以上50万以下である。また、ポリマー型高分子化合物が重合体の場合は、重合数にバラツキがあってもよく、複数のモノマーを含んでも良い。より具体的には、塩化ポリドロンニウム（ポリクォーテリウム - 1）、ポリ[オキシエチレン（ジメチルイミノオ）エチレン - （ジメチルイミノオ）エチレンジクロリド]、ポリ（ヒドロキシプロピルジアルキルアンモニウムクロリド）、ポリエチレンポリアミン・ジメチルアミンエピクロルヒドリン重縮合物等の第4級アンモニウム化合物又はその塩、ポリヘキサメチレンピグアニド塩酸塩等のピグアニド化合物又はその塩、アルキルポリアミノエチルグリシン等のグリシン型界面活性剤等が挙げられる。例えば、第4級アンモニウム化合物又はその塩は、Glokill PQ（商品名、ポリ（β - ヒドロキシプロピルジメチルアンモニウムクロリド）、ローディア社製）、ユニセンスCP（商品名、ポリ（ジアリルジメチルアンモニウムクロリド）、センカ社製）、WSCP（商品名、ポリ[オキシエチレン（ジメチルイミノオ）エチレン - （ジメチルイミノオ）エチレンジクロリド]を約60重量%含有、バックマン・ラボラトリーズ社製）、BUSAN 1157（商品名、ポリエチレンポリアミン・ジメチルアミンエピクロルヒドリン重縮合物を約50重量%含有、バックマン・ラボラトリーズ社製）、クロクォートL（商品名、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド基を有する、コラーゲン加水分解物由来の第四級アンモニウム置換ポリペプチドを約50重量%含有、クローダ社製）から入手できる。ピグアニド化合物又はその塩は、コスモシルCQ（商品名、ポリヘキサメチレンピグアニド塩酸塩を約20重量%含有、ICI アメリカズ社製）から入手できる。

【0016】

本発明の眼科用組成物中における高分子抗菌剤の濃度としては、0.00001 ~ 0.5 重量%が好ましく、0.00001 ~ 0.01重量%が特に好ましい。該濃度は、十分な殺菌力を得る観点から、0.00001 重量%以上が好ましく、また、モノテルペンによる良好な吸着抑制効果が得られ易く、眼障害の発生を低減しうる観点から、0.5 重量%以下が好ましい。

【0017】

また、本発明の眼科用組成物中における高分子抗菌剤とモノテルペンの配合比（重量比：高分子抗菌剤 / モノテルペン）は、0.0001 ~ 2000が好ましく、0.0005 ~ 500 がより好ましく、0.005 ~ 100 が特に好ましい。該配合比は、モノテルペンの清涼感が強すぎることにによる不快感を感じない観点から、0.0001以上が好ましく、また、高分子抗菌剤の眼障害の発生を低減しうる観点から、2000以下が好ましい。

【0018】

なお、前記モノテルペン、高分子抗菌剤及び所望により用いられる眼科用組成物中の濃度は、眼科用組成物の使用時の濃度を示し、保存時には更に高濃度に調整してもよい。

【0019】

本発明の眼科用組成物には、優れたコンタクトレンズへの吸着抑制効果を得る観点から、無機塩類が配合されることが好ましい。無機塩類としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム等が挙げられる。本発明の眼科用組成物中における無機塩類の濃度としては、好ましくは0.01 ~ 2.0 重量%、より好ましくは0.1 ~ 1.2 重量%である。該濃度は、コンタクトレンズへの高分子抗菌剤の吸着抑制を高める観点より0.01重量%以上が好ましく、コンタクトレンズのパラメーターが変化しないという観点より2.0 重量%以下が好ましい。

【0020】

本発明の眼科用組成物は、さらに高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制するために、界面活性剤を含有することが好ましい。POE・POPブロックコポリマー（例えば、ポロクサマー-407、ポロクサマー-235、ポロクサマー-188、ポロクサマー-403、ポロクサマー-237、ポロクサマー-124等）、モノラウリン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート20）、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート80）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の非イオン性界面活性剤、アルキルジアミノエチルグリシン等のグリシン型、ラウリル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、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、テトラデセンシルホン酸ナトリウム等のシルホン酸塩、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、 α - オレフィンシルホン酸塩等の陰イオン界面活性剤等が挙げられる。P O E はポリオキシエチレン、P O P はポリオキシプロピレンの略である。また、括弧内の数字は付加モル数を示す。

10

【 0 0 2 1 】

本発明の眼科用組成物中における界面活性剤の濃度としては、コンタクトレンズの装着感を高める観点から、0.001 重量 % 以上が好ましく、界面活性剤自体のレンズへの吸着を抑制する観点から、10 重量 % 以下が好ましい。該濃度は、好ましくは 0.001 ~ 10 重量 %、より好ましくは 0.01 ~ 5 重量 %、最も好ましくは、点眼剤では 0.01 ~ 0.3 重量 %、コンタクトレンズケア用組成物では 0.1 ~ 5 重量 % である。

【 0 0 2 2 】

本発明の眼科用組成物は、前記モノテルペン、高分子抗菌剤の他に必要に応じて、医薬活性成分、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、保存剤、清涼化剤、懸濁化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濃度範囲内で適宜配合することができる。以下に具体例を挙げるが、これらに限定されるものではない。

20

【 0 0 2 3 】

前記医薬活性成分は、点眼薬の有効成分として用いられる成分を使用することができ、例えば、充血除去成分、筋調整機能剤、抗炎症・収斂剤、抗ヒスタミン剤、ビタミン類、サルファ剤、抗アレルギー剤、細胞賦活剤等を挙げることができ、具体的には、エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、d l - 塩酸メチルエフェドリン等の充血除去成分、メチル硫酸ネオスチグミン等の筋調整機能剤、イブシロン - アミノカプロン酸、アラントイン、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンシルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、塩化リゾチーム等の消炎・収斂成分、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、シアノコバラミン、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、酢酸トコフェロール、リボフラビン等のビタミン類、スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソキサゾール、スルフイソミジンナトリウム等のサルファ剤、クロモグリク酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェン、アンレキサノクス、ベミロラストカリウム、トラニラスト等の抗アレルギー剤、L - アスパラギン酸カリウム、L - アスパラギン酸マグネシウム、L - アスパラギン酸マグネシウム・カリウム、アミノエチルシルホン酸、コンドロイチン硫酸ナトリウム等の細胞賦活剤が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【 0 0 2 4 】

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、イブシロンアミノカプロン酸、アスパラギン酸塩等が挙げられる。好ましくは、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤及びクエン酸緩衝剤である。中でも、ホウ酸緩衝剤としては、ホウ酸アルカリ金属塩、ホウ酸アルカリ土類金属塩等のホウ酸塩が挙げられる。リン酸緩衝剤としては、リン酸アルカリ金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩等のリン酸塩が挙げられる。また、ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤として、ホウ酸塩又はリン酸塩

50

の水和物を用いてもよい。緩衝剤として、ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤を用いる場合、これらの緩衝剤の本発明の眼科用組成物における濃度は、0.0001～10.0重量％程度であることが好ましい。より具体的には、ホウ酸又はその塩（ホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウム等）、リン酸又はその塩（リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム等）、炭酸又はその塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等）、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム等）が挙げられる。

【0025】

等張化剤としては、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。

10

【0026】

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。

【0027】

キレート剤としては、エデト酸、エデト酸塩類（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、クエン酸等が挙げられる。

20

【0028】

安定化剤としては、前記エデト酸、前記エデト酸塩類、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。

【0029】

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

【0030】

防腐剤及び保存剤としては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリウム、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、パラオキシ安息香酸エチル、グルコン酸クロロヘキシジン、塩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、アルキルジ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。

30

【0031】

清涼化剤としては、カフェイン、メントール、カンフル、ボルネオール、ゲラニオール、シネオール、アネトール、リモネン、オイゲノール、ユーカリ油、ベルガモット油、ペパーミント油、クールミント油、スペアミント油等が挙げられる。

【0032】

本発明の眼科用組成物は、前記モノテルペン及び高分子抗菌剤、必要であれば各種添加剤を適宜配合し、公知の方法に従って製造することができる。例えば、高分子抗菌剤を含む組成物にモノテルペンを配合する方法等が挙げられる。

40

【0033】

本発明の眼科用組成物のpHは、特に制限されるものではないが、眼に対する刺激性等を考慮すれば、好ましくは約5.0～9.0、さらに好ましくは5.5～8.5の範囲に調整することが望ましい。pHの調整は前記pH調整剤を使用することによって行われる。

【0034】

また、眼科用組成物と生理食塩液との浸透圧比（眼科用組成物の浸透圧/生理食塩液の浸透圧）を好ましくは0.5～2.5、より好ましくは0.7～1.5に調整することが望ましい。また、眼科用組成物の浸透圧は、140～700mOsm程度であることが好

50

ましく、より好ましくは200～420mOsmである。なお、浸透圧の測定は、浸透圧計によって行うことができる。

【0035】

本発明の眼科用組成物としては、コンタクトレンズに用時液状で接触することができる組成物であれば良く、例えば、溶液であっても懸濁液であっても、混合又は溶解してコンタクトレンズと接触させる組成物であっても良い。その具体例としては、点眼剤（一般点眼薬、抗菌性点眼薬、コンタクトレンズ用点眼薬、コンタクトレンズ装着液、洗眼液）、コンタクトレンズケア用組成物（コンタクトレンズ用消毒剤、コンタクトレンズ用保存剤、コンタクトレンズ用洗浄剤、コンタクトレンズ用洗浄保存剤）等を挙げることができるが、これらに限定されない。本点眼剤は、コンタクトレンズの装着前、装着時あるいは装用中に、使用しうる。コンタクトレンズケア用組成物は、コンタクトレンズの消毒、保存、洗浄、洗浄保存等に使用しうる。

10

【0036】

本発明の眼科用組成物は、ハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズを含めたあらゆるコンタクトレンズに対して使用出来るが、酸素透過性のハードコンタクトレンズ又はソフトコンタクトレンズは抗菌剤が吸着しやすいため、特に酸素透過性のハードコンタクトレンズ又はソフトコンタクトレンズに使用することが好ましい。

【0037】

本発明の眼科用組成物は、いずれの容器で保管しても良いが、水分透過率の低い容器が好ましく、更には、各成分が吸着しにくい容器を用いることが好ましく、特にモノテルペンが吸着しにくい容器を用いることが好ましい。特に、容器としては、硬質プラスチック製容器を用いることが好ましく、例えば、硬質プラスチック製容器は、ポリカーボネート、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、U-ポリマー、ポリプロピレン又はこれらの群から選択された2種以上を有するプラスチックを含んで形成されることが好ましい。

20

【0038】

眼科用組成物の使用方法としては、該眼科用組成物をコンタクトレンズに接触させる工程を有する公知の方法であれば、特に限定はない。例えば、眼科用組成物が、コンタクトレンズケア用組成物である場合、ケア用容器中に添加した本発明の眼科用組成物に、コンタクトレンズを浸漬する方法が挙げられる。

30

【0039】

本発明の眼科用組成物を用いることで、コンタクトレンズへの高分子抗菌剤の吸着を著しく抑制することができ、長期間に渡ってもより安全にコンタクトレンズを使用することができるという効果が発現される。また、本発明の眼科用組成物には、コンタクトレンズの表面に高分子抗菌剤が吸着しにくいため、コンタクトレンズからの高分子抗菌剤の除去操作（例えば、すすぎ）をさらに行うことなく、そのまま目に装着することができるという優れた利点もある。さらに、高分子抗菌剤の吸着が抑制されているため、コンタクトレンズを装用したままで本発明の眼科用組成物を点眼することができる。

なお、本発明の眼科用組成物は、コンタクトレンズを装用している場合はもちろん、装用していない場合でも、高分子抗菌剤による不快な症状（刺激感、充血、かわき等）をモノテルペンが改善するという効果が得られるため、使用することができる。

40

【0040】

なお、コンタクトレンズに対する高分子抗菌剤の吸着抑制は、後述の実施例に記載の方法に基づいて評価することができる。

【0041】

また、本発明の高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの吸着を抑制する方法は、高分子抗菌剤を含有する組成物にコンタクトレンズを接触させて、該組成物中にモノテルペンを存在させることを特徴とするものである。

【0042】

前記方法において使用される、高分子抗菌剤、コンタクトレンズ及びモノテルペンは

50

ずれも前記眼科用組成物に使用するものと同様のものではよい。高分子抗菌剤、モノテルペン、コンタクトレンズの種類は、それぞれ前記眼科用組成物に使用するものと同様であればよい。また、前記組成物には、前記眼科用組成物に含有される他の添加剤も含有していてもよい。

【0043】

前記方法において、高分子抗菌剤を含有する組成物にコンタクトレンズを接触させる方法としては、特に限定はなく、公知の方法であればよい。例えば、前記方法において、本発明の眼科用組成物を使用することが好ましい。

【実施例】

【0044】

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。

【0045】

実施例1〔コンタクトレンズ用点眼剤の調製〕

ポリヘキサメチレンピグアニド塩酸塩0.00003 g、塩化ナトリウム0.9g、リン酸二水素ナトリウム2.0gを滅菌精製水90 gに溶解し、別にTween80 0.3 gに1-メントール0.05 gを溶解したものを加え、水酸化ナトリウム溶液でpHを7に調整した後、更に滅菌精製水を加えて全量を100 mlとし、コンタクトレンズ用点眼剤を調製した。

【0046】

実施例2〔コンタクトレンズケア用洗浄保存剤の調製〕

塩化ポリドロニウム（平均分子量約1200～3100）0.001 g、ポロクサマー407（POE-POPブロックコポリマー）0.1 g、塩化ナトリウム 0.9 g、クエン酸 1 gを滅菌精製水90 gに溶解し、別にTween80 0.05 gに1-メントール0.001 gを溶解したものを加え、水酸化ナトリウム溶液でpHを8に調整した後、更に滅菌精製水を加えて全量を100 mlとし、コンタクトレンズ用洗浄保存剤を調製した。

【0047】

実施例3〔コンタクトレンズ用装着液の調製〕

ポリヘキサメチレンピグアニド塩酸塩0.0001 g、塩化ナトリウム0.5 g、ホウ酸0.3 g、ホウ砂0.09 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース0.1 gを滅菌精製水90 gに溶解し、別にTween80 0.5 gに1-メントール0.01 gを溶解したものを加え、水酸化ナトリウム溶液でpHを6に調整した後、更に滅菌精製水を加えて全量を100 mlとし、コンタクトレンズ用装着液を調製した。

【0048】

実施例4～9、比較例1、2

表1に示す処方コンタクトレンズ用点眼剤を上記実施例1と同様にして調製し、各点眼剤をそれぞれ硬質プラスチック容器（材質：ポリエチレンテレフタレート）に充填した後、下記の試験法に従って各点眼剤の抗菌剤吸着抑制試験を行い、評価した。

【0049】

10

20

30

【表 1】

点眼剤の処方（単位：g/100mL）

	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	比較例 1	比較例 2
ポリハクシチン酸塩*1	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	—	—	0.0005	—
ポリ[オキシエチレン(ジアルキルエーテル)エーテル (ジアルキルエーテル)エーテル] *2	—	—	—	—	0.001	0.001	—	0.001
メントール	0.03	0.002	0.03	0.03	0.03	0.03	—	—
塩化ナトリウム	—	—	0.9	0.2	—	0.5	—	—
ポリソルベート80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
EDTA	—	—	—	—	0.05	0.05	—	0.05
ホウ酸	0.3	0.3	0.3	0.3	0.15	0.15	0.3	0.15
ホウ砂	0.09	0.09	0.032	0.071	0.2	0.2	0.09	0.2
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
濃グリセリン	2.1	2.1	—	1.8	1.5	1.5	2.1	1.5
pH	7.26	7.26	7.30	7.18	7.7	7.7	7.24	7.7
浸透圧 (mOsm)	295	289	349	289	300	300	293	300
SCL1	阻止円(mm)	0.00	0.00	0.00	1.54	試験せず	試験せず	試験せず
	吸着抑制率(%)	100	100	100	57.5			
	評価	+	+	+	+			
SCL2	阻止円(mm)	1.69	1.49	0.14	1.23	0.80	0.50	2.13
	吸着抑制率(%)	20.7	30.0	93.4	42.3	55.6	72.2	—
	評価	+	+	+	+	+	+	—

なお、眼科用組成物の残部は滅菌精製水である。

*1: コスモシ CQ（平均分子量約2000-2500、以下同じ）を換算して用いた。

*2: WSCPを換算して用いた。

【0050】

試験例 1〔抗菌剤の吸着抑制試験〕

抗菌剤の吸着抑制試験は、薬剤感受性検査法で用いられるディスク法（日本公衆衛生協会発行、細菌・真菌検査「薬剤感受性検査」の項目参考）を応用して行った。試験菌として、Staphylococcus aureus ATCC6583の細菌を用い、使用レンズは、SCL1〔主材料が、メチルメタクリレート＋グリセリルメタクリレート（コンタクトレンズ分類グループⅠに分類される）〕、SCL2〔主材料が、ヒドロキシエチルメタクリレート＋メタクリル酸のもの（コンタクトレンズ分類グループⅣに分類される）〕を使用した。詳細には、次のように行った。

〔1〕調製した試験液（眼科用組成物）30mLをスクリー管（容量50mL、ポリエチレンテレフタレート製）に入れ、水分を軽く拭き取ったレンズ1枚を浸漬し、25℃で保存する。

〔2〕5日目に、新しい試験液30mLを入れたスクリー管にレンズを移し換え、25℃で保存する。

10

20

30

40

50

[3] 11日目にも[2]と同様の操作を行う。

[4] 15日目にレンズを浸漬液から取り出し、粉塵等の出にくい紙で液を吸い取り、S. aureus ATCC6583を 10^6 /ml 接種したミューラーヒントン寒天平板上に載せて、30、72時間培養後、阻止円の直径を測定し、下記の式に基づき、吸着抑制率(%)を算出する。

なお、高分子抗菌剤のコンタクトレンズへの飽和吸着条件(モノテルペン無添加の試験液30mLにコンタクトレンズ1枚を浸漬し、25℃付近の温度条件下で保存する。24時間以上の間隔で新しい試験液に交換する操作を繰り返す。異なる交換回数を施したコンタクトレンズの阻止円を、上記試験例1の[4]の方法で測定し、阻止円の大きさがそれ以上大きくなならない交換回数を飽和吸着条件とする)を目安に、コンタクトレンズの試験液への浸漬日数を適宜、設定する。

【0051】

【数1】

$$\text{吸着抑制率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{試験例の阻止円の直径}}{\text{比較例の阻止円の直径}}\right) \times 100$$

【0052】

評価基準：

＋：阻止円形成が直径として5%以上の割合で抑制され、吸着抑制効果が認められる(吸着抑制率5%以上)。

±：阻止円形成が直径として5%未満の割合で抑制され、わずかに吸着抑制効果が認められる(吸着抑制率5%未満)。

－：阻止円形成が抑制されず、吸着抑制効果は認められない(吸着抑制率0%)。

【0053】

表1の結果より、実施例4～7で得られた点眼剤はモノテルペンを含有していない比較例1の点眼剤に比べて、また実施例8、9で得られた点眼剤はモノテルペンを含有していない比較例2の点眼剤に比べて、良好な高分子抗菌剤吸着抑制効果を示した。また、被験者8名について、片眼に実施例4～7の処方点眼剤を2～3滴点眼し、反対の眼には比較例1の処方点眼剤を2～3滴点眼し、それぞれについて、高分子抗菌剤による不快な症状(刺激感、充血、目のかわき等)を調べた。各点眼剤は1日以上間隔をおいて点眼した。また、実施例8、9及び比較例2の処方点眼剤についても同様に試験を行った。実施例4～9の処方では高分子抗菌剤による不快な症状はなかったが、比較例1及び2の処方では高分子抗菌剤による刺激感、充血、目のかわきが見られた。

【0054】

実施例10～45、比較例3～7

表2～7に示す処方の眼科用組成物を上記実施例1と同様にして調製し、各眼科用組成物をそれぞれの硬質プラスチック容器に充填する。

【0055】

10

20

30

【表 2】

点眼剤の処方 (単位: g/100mL)

	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16	実施例 17	比較例 3
ポリヘキサレンピグメント塩酸塩*1	0.0001	0.00005	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
l-メントール	0.001	—	—	—	—	0.005	0.002	0.002	—
d-カンフル	—	0.003	—	—	—	0.002	0.001	0.001	—
d-ボルネオール	—	—	0.005	—	—	—	0.001	0.001	—
ラニオール	—	—	—	0.0002	—	—	—	—	—
ユーカリ油	—	—	—	—	0.0001	—	—	—	—
ベルガモット油	—	—	—	—	—	—	0.001	—	—
ペーミン油	—	—	—	—	—	—	—	0.001	—
エト酸四ナトリウム	0.001	0.05	—	—	—	0.005	—	—	0.001
塩化ナトリウム	0.7	0.9	0.6	0.3	—	—	0.8	0.8	—
塩化カルウム	—	—	—	—	—	—	0.1	0.1	—
ポリソルベート80	0.2	—	—	—	—	—	0.05	0.05	—
ポリクサマ-407	—	—	—	—	—	0.1	0.1	0.1	—
POE(60) 硬化ヒマシ油	—	—	—	—	—	0.05	—	—	—
ホウ酸	1.0	0.3	0.1	—	—	1.5	—	—	1.0
ホウ砂	適量	適量	適量	—	—	適量	—	—	適量
リン酸	—	—	—	—	—	—	適量	適量	—
リン酸二水素ナトリウム	—	—	—	適量	適量	—	適量	適量	—
リン酸水素二ナトリウム	—	—	—	2.0	0.1	—	0.2	0.2	—
濃グリセリン	—	—	—	—	2.0	—	—	—	2.1
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	—	0.1	0.01	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	—	0.01	—	0.05	0.05	—
ポリビニルピロリドン	—	—	—	—	—	1.0	—	—	—
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
評価 (SCL1)	+	+	+	+	+	+	+	+	—

なお、眼科用組成物の残部は滅菌精製水である。pHは5.5 ~8.5、浸透圧は220 ~400mOsm に調整した。

*1: コスモシロQを換算して用いた。

【 0 0 5 6 】

【表 3】

点眼剤の処方（単位：g/100mL）

	実施例 18	実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24	実施例 25
剤[酢酸エチレン(ジメチルアミノ)エチレン (ジメチルアミノ)エチレンジクロライド] *1	0.0001	0.005	0.001	—	—	—	0.01	0.001
塩化ナトリウム *2	—	—	—	0.001	0.0005	0.0001	—	—
l-メントール	0.005	0.001	0.001	0.005	0.002	0.002	0.00001	0.00001
d-カンフル	0.001	0.003	—	0.002	0.001	0.001	—	—
d-ボルネオール	—	—	0.005	—	0.001	0.001	—	—
グリセロール	—	0.0002	—	—	—	—	—	—
ユーカリ油	—	—	0.0001	—	—	—	—	—
ベルガモット油	—	—	—	—	0.001	—	—	—
ペパーミント油	—	—	—	—	—	0.001	—	—
エド 酸ナトリウム	0.001	0.05	—	0.005	—	—	0.05	0.01
塩化ナトリウム	0.7	0.9	0.6	—	0.8	0.8	0.6	0.7
塩化カルウム	—	—	—	—	0.1	0.1	—	—
剤ソルベート80	0.2	—	—	—	0.05	0.05	0.2	0.1
和クサマ-407	—	—	—	0.1	0.1	0.1	—	0.05
POE(60) 硬化ヒマシ 油	—	—	—	0.05	—	—	—	—
ホウ酸	1.0	0.3	—	1.5	—	—	0.3	—
ホウ砂	適 量	適 量	—	適 量	—	—	適 量	—
リン酸	—	—	—	—	適 量	適 量	—	—
リン酸二水素ナトリウム	—	—	適 量	—	適 量	適 量	—	0.2
リン酸水素二ナトリウム	—	—	2.0	—	0.2	0.2	—	適 量
ヒドロキシethylセルロース	0.1	0.1	0.01	—	—	—	0.01	0.05
ヒドロキシpropylセルロース	—	—	0.01	—	0.05	0.05	0.01	—
ポリビニルピロリドン	—	—	—	0.1	—	—	—	—
塩酸	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量
水酸化ナトリウム	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量
評価 (SCL1)	+	+	+	+	+	+	+	+

眼科用組成物の残部は滅菌精製水である。pHは5.5 ～8.5、浸透圧は170 ～440mOsm に調整した。

*1: WSCP（平均分子量約3500～4000、以下同じ）を換算して用いた。*2: 塩化ナトリウム（平均分子量約1200～3100）

【 0 0 5 7 】

【表 4】

コンタクトレンズケア用組成物の処方 (単位: g/100mL)

	実施例 26	実施例 27	実施例 28	実施例 29	実施例 30	実施例 31	比較例 4	比較例 5
塩化リドニウム *1	0.0011	0.0005	0.0001	—	—	—	0.0001	—
ポリ[1,3-ジエチレン(ジメチルイミノ)エチレン- (ジメチルイミノ)エチレンジクロド] *2	—	—	—	0.0001	0.005	0.001	—	0.0001
1-メントール	0.005	0.0005	0.01	0.003	0.0005	—	—	—
d-カンフル	0.001	—	—	0.0002	—	0.03	—	—
d-ボルネオール	0.0005	—	0.002	0.0002	—	0.001	—	—
ラニオール	—	—	0.002	—	—	0.001	—	—
ユーカリ油	—	0.0001	—	—	0.0001	—	—	—
エト酸ナトリウム	—	0.1	0.001	—	0.005	0.05	—	—
塩化ナトリウム	0.9	0.6	0.3	0.1	0.3	0.6	—	—
塩化カルウム	—	0.1	0.2	—	0.1	—	—	—
ポリソルベート80	0.1	—	—	0.2	—	0.2	—	0.2
ポリクマール407	—	0.05	—	—	0.5	0.05	—	—
POE(60) 硬化ヒマシ 油	—	—	0.1	—	—	—	0.1	—
ホウ酸	0.2	0.5	—	0.5	—	0.2	—	0.5
ホウ砂	適 量	適 量	—	適 量	—	適 量	—	適 量
リン酸	—	—	—	—	適 量	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム	—	—	適 量	—	適 量	—	適 量	—
リン酸水素二ナトリウム	—	—	1.5	—	0.5	—	1.5	—
濃グリセリン	—	—	—	0.8	—	—	2.1	2.1
ヒドロキシエチルセルロース	—	0.005	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	—	0.2	—	—	0.05	0.2	—
ポリビニルピロリドン	—	—	—	0.1	0.05	—	—	0.1
塩酸	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量
水酸化ナトリウム	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量	適 量
評価 (SCL1)	+	+	+	+	+	+	△	△

なお、眼科用組成物の残部は滅菌精製水である。pHは5.5～8.5、浸透圧は170～440mOsm に調整した。
*1: 塩化リドニウム(平均分子量約1200-3100)*2: WSCPを換算して用いた。

【表 5】

コンタクトレンズケア用組成物の処方（単位：g/100mL）

	実施例 32	実施例 33	実施例 34	比較例 6	比較例 7
アルキルアミノエチルグリシン 塩酸塩（分子量約350）	—	—	—	0.0005	—
ポリヘキサメチレンピグアニド塩酸塩*1	0.00005	0.0001	0.0002	—	0.00005
l-メントール	0.003	0.0005	—	—	—
d-カンフル	0.0002	—	0.03	—	—
d-ボルネオール	0.0002	—	0.001	—	—
ラニオール	—	—	0.001	—	—
ユーカリ油	—	0.0001	—	—	—
エデト酸ナトリウム	—	0.005	0.05	—	—
塩化ナトリウム	0.1	0.3	0.6	—	—
塩化カリウム	—	0.1	—	—	—
ポリソルベート80	0.2	—	0.2	0.1	0.2
ポロキサマー407	—	0.5	0.05	—	—
ホウ酸	0.5	—	0.2	0.2	0.5
ホウ砂	適量	—	適量	適量	適量
リン酸	—	適量	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム	—	適量	—	—	—
リン酸水素二ナトリウム	—	0.5	—	—	—
濃グリセリン	1.2	—	—	2.1	2.1
ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	0.05	—	—
ポリビニルピロリドン	0.1	0.05	—	—	—
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
評価（SCL1）	+	+	+	△	△

眼科用組成物の残部は滅菌精製水である。pHは5.5～8.5、浸透圧は170～440mOsmに調整する。

*1: コスモルQを換算して用いた。

【表 6】

コンタクトレンズ用装着液の処方（単位：g/100mL）

	実施例35	実施例36	実施例37
ポリヘキサメチレンピグマニド塩酸塩*1	0.00005	—	—
塩化リチウム	—	0.0001	0.0001
ポリ[オキシエチレン(ジメチルアミノ)エチレン(ジメチルアミノ)エチレンジメチル]	—	—	0.0001
ソルビン酸カリウム	—	0.1	—
1-メントール	0.003	0.0005	—
d-カンフル	0.0002	—	0.03
d-ソルニオール	0.0002	—	0.001
グリニオール	—	—	0.001
ユーカリ油	—	0.0001	—
エドト酸ナトリウム	—	0.005	0.05
塩化ナトリウム	0.1	0.3	0.6
塩化カリウム	—	0.1	—
ポリソルベート80	0.2	—	0.2
ポリクマール407	—	0.5	0.05
ホウ酸	0.5	—	0.2
ホウ砂	—	—	適量
リン酸	—	適量	—
リン酸二水素ナトリウム	—	適量	—
リン酸水素二ナトリウム	—	0.5	—
濃グリセリン	1.6	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	—	0.05
ポリビニルピロリドン	0.1	0.05	—
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
評価 (SCL1)	+	+	+

眼科用組成物の残部は滅菌精製水である。pHは5.5～8.5、浸透圧は170～440mOsmに調整する。

*1: コスモシムCQを換算して用いた。

【表 7】

眼科用組成物の処方（単位：g/100mL）

	実施例38	実施例39	実施例40	実施例41	実施例42	実施例43	実施例44	実施例45
	コンタクトレンズ 用組成物	コンタクトレンズ 用組成物	コンタクトレンズ 用組成物	点眼剤	コンタクトレンズ 用組成物	点眼剤	コンタクトレンズ 用組成物	点眼剤
ポリエチレンオキシド・ ジメチルアミノエチル ヒドロキシ重縮合物*1	0.001	0.05	0.01	0.0001	0.1	0.0003	0.00003	0.00001
l-メントール	0.001	0.0005	0.01	0.0005	0.005	—	0.0005	0.001
d- カンフル	0.001	0.002	—	0.0003	0.03	0.0005	—	—
d- 松葉醇	0.0005	—	—	0.0002	—	—	—	—
ゲラニオール	—	0.0001	0.002	—	0.001	—	0.001	—
ユーカリ油	—	0.0001	—	—	—	—	—	—
ペルギット油	—	—	0.001	—	0.001	—	—	—
ペーメント油	—	—	0.001	—	—	—	0.001	—
塩化ナトリウム	0.7	0.9	0.3	0.1	0.3	—	—	—
塩化カルシウム	—	0.1	—	—	0.1	—	0.1	0.1
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
評価 (SCL1)	+	+	+	+	+	+	+	+

眼科用組成物の残部は滅菌精製水である。pH は5.5 ～8.5、浸透圧は170 ～440 mOsmに調整する。

*1：BUSAN1157（平均分子量約10万～50万）を換算して用いた。

【0061】

実施例10～45の眼科用組成物は、いずれも高分子抗菌剤の吸着抑制効果に優れたものであった。

10

20

30