

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5009789号  
(P5009789)

(45) 発行日 平成24年8月22日 (2012. 8. 22)

(24) 登録日 平成24年6月8日 (2012. 6. 8)

(51) Int. Cl.

F I

|         |       |            |         |       |
|---------|-------|------------|---------|-------|
| AO 1 N  | 33/08 | (2006. 01) | AO 1 N  | 33/08 |
| A 6 1 L | 2/18  | (2006. 01) | A 6 1 L | 2/18  |
| AO 1 P  | 3/00  | (2006. 01) | AO 1 P  | 3/00  |
| AO 1 N  | 25/02 | (2006. 01) | AO 1 N  | 25/02 |
| GO 2 C  | 13/00 | (2006. 01) | GO 2 C  | 13/00 |

請求項の数 12 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-515190 (P2007-515190)  
 (86) (22) 出願日 平成17年5月19日 (2005. 5. 19)  
 (65) 公表番号 特表2008-500342 (P2008-500342A)  
 (43) 公表日 平成20年1月10日 (2008. 1. 10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/017630  
 (87) 国際公開番号 W02005/115485  
 (87) 国際公開日 平成17年12月8日 (2005. 12. 8)  
 審査請求日 平成20年4月25日 (2008. 4. 25)  
 (31) 優先権主張番号 10/852, 460  
 (32) 優先日 平成16年5月24日 (2004. 5. 24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506076640  
 ボーシュ アンド ローム インコーポレ  
 イティド  
 アメリカ合衆国, ニューヨーク 1460  
 4-2701, ロチェスター, ワン ボー  
 シュ アンド ローム プレイス  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100128495  
 弁理士 出野 知

最終頁に続く

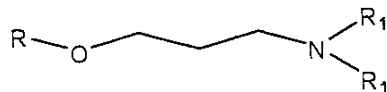
(54) 【発明の名称】 抗菌組成物とその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 種または 2 種以上のエーテルアミン抗菌剤 0.001 ~ 0.1 質量%と、最終浸透圧  
 質量モル濃度 200 ~ 450 mOsm/kg を提供する量で存在する 1 種または 2 種以上の張性  
 剤とを含んでなり、該 1 種または 2 種以上の抗菌剤の少なくとも 1 種が、下記一般式：

【化 1】



10

(上式中、R 基は C<sub>7</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル基であり、そして R<sub>1</sub> 基は同一または異なる C<sub>1</sub>  
 ~ C<sub>2</sub> アルキル基である)

で表される、眼科用組成物。

【請求項 2】

該 1 種または 2 種以上の抗菌剤の少なくとも 1 種が N, N - ジメチルアミノプロピルデ  
 カンエーテルまたは N, N - ジメチルアミノプロピルトリデカンエーテルである、請求項  
 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

20

該１種または２種以上の抗菌剤の量が０．０２５～０．５０質量％の範囲内である、請求項１または２に記載の組成物。

【請求項４】

ＰＥＯ－ＰＰＯ－ＰＥＯ系またはＰＰＯ－ＰＥＯ－ＰＰＯ系の１種または２種以上のポリエーテル剤をさらに含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項５】

リン酸塩緩衝剤、ホウ酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン緩衝剤、ビス（２－ヒドロキシエチル）イミノ－トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン緩衝剤、重炭酸ナトリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール、２－アミノ－２－エチルプロパノール、２－アミノ－１－ブタノールおよび２－アミノ－２－メチル－１－プロパノールからなる群から選択される１種または２種以上の緩衝剤をさらに含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。

10

【請求項６】

該１種または２種以上の張性剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、デキストロース、マンノース、グリセリン、塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムからなる群から選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７】

該１種または２種以上の緩衝剤が、クエン酸塩緩衝剤、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン緩衝剤、ビス（２－ヒドロキシエチル）イミノ－トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン緩衝剤、２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール、２－ジメチルアミノ－２－メチル－１－プロパンジオール、２－アミノ－２－エチルプロパノール、２－アミノ－１－ブタノールおよび２－アミノ－２－メチル－１－プロパノールからなる群から選択される１種または２種以上の緩衝剤をさらに含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。

20

【請求項８】

該１種または２種以上の抗菌剤がＮ，Ｎ－ジメチルアミノプロピルトリデカンエーテルである、請求項１～７のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項９】

請求項１、２または３に記載の組成物にコンタクトレンズを接触させる工程を含む、コンタクトレンズの処理方法。

30

【請求項１０】

該１種または２種以上の抗菌剤がＮ，Ｎ－ジメチルアミノプロピルデカンエーテルである、請求項１～７のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１１】

該コンタクトレンズがソフトコンタクトレンズである、請求項９に記載の方法。

【請求項１２】

コンタクトレンズを消毒するための、請求項１、２または３に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【０００１】

本発明は、消毒と保存を行なうのに有用な組成物における一種又は二種以上の抗菌剤の使用に関する。さらに詳しく述べると、本発明は、コンタクトレンズの摩擦なし洗浄及び眼科用の液剤と装置の保存を実施するのに有用な液剤における一種又は二種以上の抗菌剤の使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

今日広く使用されているコンタクトレンズは、二つの一般的な範疇、すなわちハードとソフトに分類されている。ハードすなわち剛性の角膜タイプのレンズは、ポリ（メタクリル酸メチル）（PMMA）などのアクリル酸エステルを重合させることによって製造された材

50

料で製造される。ゲル、ヒドロゲルのすなわちソフトタイプのレンズは、2-ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）などのモノマーを重合させることによって製造され、又は長期着用レンズの場合は、ケイ素を含有するモノマーもしくはマクロモノマーを重合させることによって製造される。このハードタイプとソフトタイプのコンタクトレンズはともに、日常的に着用されている間に様々な微生物に暴露されるので比較的速く汚れてしまう。したがって、コンタクトレンズは、ハード又はソフトであるにかかわらずに日常的に洗浄消毒する必要がある。コンタクトレンズの日常的な洗浄と消毒を怠ると、当然のことながら、着用しているときの単なる不快感から重篤な眼の感染症まで各種の問題を招くことになる。シュードモナス・エルジノーサ(*Pseudomonas aeruginosa*)などの毒性微生物で起こる眼の感染症は、治療せずに放置したり又は治療を始める前に進行期に到達させてしまうと、感染した眼が失明することがある。

10

#### 【0003】

米国特許第4,758,595号には、ピグアニド又はその水溶性塩を、緩衝剤、好ましくはホウ酸塩緩衝剤、例えばホウ酸、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又はこれらの混合物と組み合わせて含有するコンタクトレンズの消毒剤及び保存剤が開示されている。

#### 【0004】

米国特許第4,361,548号には、分子量が約10,000-100,000の範囲内の、ジメチルジアリルアンモニウムクロリド(DMDAAC)のポリマーの希水溶液を含有するコンタクトレンズ用の消毒剤と保存剤が開示されている。チメロサル、ソルビン酸又はフェニル水銀塩などのエンハンサーとともに使用する場合、0.00001質量%という低い濃度の量のDMDAACホモポリマーが使用されている。レンズが結合し付着している眼の組織のDMDAACによる刺激は低下するが、使用者によっては、望ましい臨床レベルを超えるものであることが見いだされた。

20

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0005】

熱、過酸化水素、ピグアニド類、ピグアニドのポリマー類、第四級アンモニウムポリエステル類、アミドアミン類及び他の化学薬剤などの市販されている各種コンタクトレンズ消毒システムが入手できるにもかかわらず、改良された消毒システムが要望され続けている。かような改良された消毒システムとしては、使用しやすく、多種多様な微生物に対して有効かつ非毒性であり、及びコンタクトレンズの材料との結合が原因の眼の刺激を起こさないシステムがある。コンタクトレンズの消毒及び眼科用組成物の保存の分野では、抗菌性を有する安全かつ有効な化学薬剤が特に要望されている。

30

#### 【0006】

本発明は、コンタクトレンズの摩擦なし洗浄；コンタクトレンズなどの医療装置の消毒；眼用液剤、医薬、人工涙液及び微生物汚染に対する快感点眼薬などの液剤の保存；並びにコンタクトレンズなどの医療装置の保存を実施するのに有用な組成物に関する。本発明の組成物は、剛性の気体通過性コンタクトレンズを含むすべてのタイプのコンタクトレンズに使用するのに適している。摩擦なしコンタクトレンズ洗浄液剤用に配合される本発明の組成物によって、使用者は洗浄中にそのコンタクトレンズを摩擦する必要がなくなるので、コンタクトレンズの消毒が強化されかつ迅速に行なわれる。コンタクトレンズの摩擦無し洗浄と迅速消毒によって、従来のコンタクトレンズ消毒洗浄液剤より、使用者の規則遵守が高まりそして普遍的な魅力が大きくなる。

40

#### 【0007】

本発明の抗菌剤含有組成物は、非毒性で使用しやすくかつ眼を刺激しない液剤を製造するのに有効である。

#### 【0008】

したがって、本発明の一目的は、眼用消毒システムを製造するのに有用な組成物を提供することである。

50

## 【 0 0 0 9 】

本発明の別の目的は、医療装置を消毒するのに組成物を使用する方法を提供することである。

## 【 0 0 1 0 】

本発明の別の目的は、コンタクトレンズを消毒する眼用システムに有用な組成物を提供することである。

## 【 0 0 1 1 】

本発明の別の目的は、眼用システムを微生物に汚染されないように保存するのに有用な組成物を提供することである。

## 【 0 0 1 2 】

本発明の別の目的は、眼の刺激を軽減又は除いてコンタクトレンズを消毒する、眼用システムに有用な組成物を提供することである。

## 【 0 0 1 3 】

本発明の別の目的は、眼用システムに有用な組成物の製造方法を提供することである。

## 【 0 0 1 4 】

本発明のさらに別の目的は、消毒保存剤として有用な組成物の製造方法を提供することである。

## 【 0 0 1 5 】

本発明のこれらの及び他の目的は、そのうちいくつかは具体的に記述され残りは記述されていないが、本願の詳細な説明と特許請求の範囲から明らかになるであろう。

## 【課題を解決するための手段】

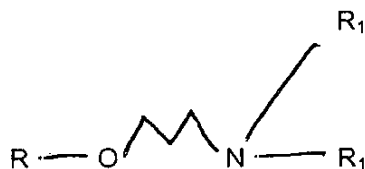
## 【 0 0 1 6 】

本発明の組成物は、剛性及びソフトの気体通過性レンズのみならず従来のハード及びソフトのレンズなどのすべてのコンタクトレンズに使用できる。かような適切なレンズとしては、シリコーン含有レンズ及びフッ素含有レンズのみならずヒドロゲル及び非ヒドロゲルのレンズがある。用語「ソフトコンタクトレンズ」は、本明細書で使う場合、一般に、小さい力で容易に撓むコンタクトレンズを意味する。一般に、ソフトコンタクトレンズは、2-ヒドロエチルメタクリレート及び/又は他の親水性モノマーなどのモノマーから誘導される繰り返し単位を特定の比率で含有し、一般に架橋剤で架橋されたポリマーで製造される。しかし、より新しいソフトレンズ、特に長期着用むけのものは、高Dkのシリコーン含有材料で製造されている。

## 【 0 0 1 7 】

本発明の組成物は、エーテルアミン抗菌剤及び/又は下記式1:

## 【化 1】



式 1

で表される一般構造式のジアルキルエーテルアミンなどのエーテルアミン誘導体抗菌剤を、一種又は二種以上含有している。上記式中、R基はC<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>アルキル基であり例えば限定されないがヘプチル、オクチル又はデシルであり、そしてR<sub>1</sub>基は同じか又は異なっていて

もよい $C_1$ - $C_2$ アルキル基であり、溶解性を得るための基である。本発明の組成物は、組成物の全質量に対して、エーテルアミン抗菌剤及び/又は例えばジアルキルエーテルアミン抗菌剤などのようなエーテルアミン誘導体抗菌剤の一種又は二種以上を、組成物の全質量に対して約0.0001-約5.0質量%しかし好ましくは約0.001-約1.0質量%及び最も好ましくは約0.025-約0.50質量%含有している。適切なエーテルアミン抗菌剤及び/又はエーテルアミン誘導体抗菌剤としては、例えば、限定されないが、N,N-ジメチルアミノプロピルデカンエーテル及びN,N-ジメチルアミノプロピルトリデカンエーテルがある。N,N-ジメチルアミノプロピルデカンエーテル及びN,N-ジメチルアミノプロピルトリデカンエーテルは、米国ウイスコンシン州ミルトン所在のTomah<sup>3</sup> Products, Inc. から市販されている。N,N-ジメチルアミノプロピルデカンエーテル及びN,N-ジメチルアミノプロピルトリデカンエーテルは、眼及び/又は鼻の組織を保湿し軟化させて使用者の快感を増大する働きをする大きな水分結合特性と優れた直接性を有するため、本発明の組成物に使うのに好ましいエーテルエーテルアミン抗菌剤及び/又はエーテルアミン誘導体抗菌剤である。

#### 【0018】

本発明の組成物は、コンタクトレンズを洗浄し消毒する「摩擦なし」方式に有用である。コンタクトレンズ処理用の組成物又は液剤は、the Premarket Notification(510 k) Guidance Document for Contact Lens Care Products, May 1, 1997及びInternational Standards Organization (ISO) 14729, International Standardized Document for Ophthalmic Opticsに基づいた米国食品医薬品局による消毒の規則を遵守する必要がある。これらのガイダンスは、二つのステップ、すなわち独立型消毒の部分(stand-alone disinfection part)と方式テスト法の部分(regimen test procedure part)を利用している。前記独立型の方法で、代表的な微生物の既定の期間における生存の可能性喪失の程度を、下記実施例3に記載されているようにして測定する。前記方式テスト法は、洗浄、すすぎ及び浸漬を含む多機能消毒液剤に適用することができ、製造業者が推奨する方式に基づいて達成される。the FDA 510(k) Guidance Document及びISO 14729が推薦する試験微生物としては、以下の3種類の細菌、すなわちシュードモナス・エルジノーサ(*Pseudomonas aeruginosa*) ATCC 9027、スタヒロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538及びセラチア・マルセッセンス(*Serratia marcescens*) ATCC 13880並びに2種類の真菌すなわちカンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*) ATCC 10231及びフザリウム・ソラニ(*Fusarium solani*) ATCC 36031がある。

#### 【0019】

エーテルアミン抗菌剤及び/又はエーテルアミン誘導体抗菌剤を含有する本発明の組成物は、医療装置を消毒するのに有用である。例えば、主題のエーテルアミン抗菌剤及び/又はエーテルアミン誘導体抗菌剤を含有する組成物は、コンタクトレンズを迅速に消毒するコンタクトレンズ処理用液剤に有用である。本発明の目的を達成するため「迅速に消毒する」ということは、微生物を約1時間で少なくとも1/10に減少することと定義する。本発明の組成物は、好ましくは、コンタクトレンズの表面に付着している有害な微生物を、推奨される最短浸漬時間以内に殺すのに十分な濃度で溶解されている。この推奨される最短浸漬時間は、その液剤の使用法に関する添付説明書に記載されている。用語「消毒液剤」は、その液剤が保存用液剤としても有用であり又はその消毒液剤は主題の組成物を含有する特定の配合によってはコンタクトレンズの毎日の摩擦なし洗浄、すすぎ及び/又は保管などの他の用途に有用である可能性があることを否定するものでない。さらに、本発明の組成物は、必要に応じて他の公知の消毒用又は保存用化合物と組み合わせて使用できる。

#### 【0020】

溶解されている本発明の一種又は二種以上の組成物は、コンタクトレンズに使用するとき生理学的に適合性でありすなわち「眼にとって安全」である。用語「眼にとって安全」は、本願で使用する場合、主題の液剤で又は主題の液剤内で処理されたコンタクトレンズが一般にすぐことなく眼に直接入れるのに適しており安全であることを意味している。主題の液剤は、その液剤でぬらしたコンタクトレンズを介して毎日、眼に接触しても安全

かつ快適である。眼にとって安全な液剤は、眼に適合した張性とpHを有し、かつISOの標準及びU.S.FDAの規則に従って非細胞障害性の物質とその量を含有している。その液剤は、使用する前、微生物の汚染物に汚染されていないことがかような製品に必要な程度に統計的に証明されているように滅菌されていなければならない。

#### 【0021】

一種又は二種以上のエーテルアミン抗菌剤及び/又はエーテルアミン誘導体抗菌剤に加えて、本発明の組成物は、その組成物を含有する液剤の最終pHを調節するため一種又は二種以上の緩衝剤又は緩衝系を含有していてもよい。適切な緩衝剤としては、例えば、限定されないが、リン酸塩緩衝剤、ホウ酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris)緩衝剤、ビス(2-ヒドロキシエチル)イミノ-トリス(ヒドロキシメチル)メタン(ビス-Tris)緩衝剤、重炭酸ナトリウム及びその組合わせがある。適切な緩衝系は、例えば、少なくとも一種のリン酸塩緩衝剤と少なくとも一種のホウ酸塩緩衝剤を含有していてもよく、その緩衝系は、pHを1変化させるために、0.01-0.5mM好ましくは0.03-0.45mMの0.01N HCl及び0.01-0.3mM好ましくは0.025-0.25mMの0.01N NaOHを要する緩衝容量を有している。緩衝容量は、緩衝剤だけの液剤で測定される。かような緩衝剤は、好ましくは組成物の合計質量に対して、合計約0.02-約3.0質量%存在している。他の適切な緩衝剤としては、例えば、限定されないが、モノエタノールアミン(MEA)、ジエタノールアミン(DEA)、トリエタノールアミン(TEA)、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール(AMPD)、2-ジメチルアミノ-2-メチル-1-プロパンジオール(DMAMP)、2-アミノ-2-エチルプロパノール(AEP)、2-アミノ-1-ブタノール(AB)及び2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(AMP)がある。本発明のレンズ処理液剤のpHは、好ましくは5.0-8.0の範囲内に、より好ましくは約6.0-8.0の範囲内に、最も好ましくは約6.5-7.8の範囲内に維持される。

#### 【0022】

本発明の組成物は、同様に、塩化ナトリウムの0.9%溶液又はグリセリンの2.5%溶液に等しい正常な涙液の浸透圧に近づくため一種又は二種以上の張性剤(Tonicity agents)を含有していてもよい。適切な張性剤としては、限定されないが、塩化ナトリウム、塩化カリウム、デキストロース、マンノース、グリセリン、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムがある。これらの薬剤は、一般に、個々に、約0.01-約2.5w/v%の範囲内の量、好ましくは約0.2-約1.5w/v%の範囲内の量で使用される。張性剤は、最終の浸透圧質量モル濃度が、好ましくは約200-約450mOsm/kg、より好ましくは約220-約350mOsm/kgそして最も好ましくは約220-約320mOsm/kgになるような量で使用される。

#### 【0023】

本発明の組成物は、同様に、一種又は二種以上のポリエーテル剤を含有していてもよい。ポリエーテル剤は、主題の組成物中に、組成物の合計質量に対して、合計約0.001-約25.0質量%存在していてもよいが、より好ましくは約0.001-約5.0質量%存在している。適切なポリエーテル剤としては、例えば、限定されないが、ポリ(エチレンオキシド)-ポリ(プロピレンオキシド)-ポリ(エチレンオキシド)に基づいたポリエーテル類すなわち(PEO-PP0-PEO)、又はポリ(プロピレンオキシド)-ポリ(エチレンオキシド)-ポリ(プロピレンオキシド)に基づいたポリエーテル類すなわち(PP0-PEO-PP0)、又はその組合わせがある。PEO-PP0-PEOとPP0-PEO-PP0は商品名 Pluronic(商標)、R-Pluronic(商標)、Tetronics(商標)及びR-Tetronics(商標)(米国ミシガン州ワイアンドット所在のBASF Wyandotte Corp.)で市販され、さらに米国特許第4,820,352号に記載されている。なおこの特許文献は全体を本願に援用するものである。本発明の組成物に使用するのに適切なポリエーテル類は、可溶性でなければならず、濁ってはならずかつ眼の組織を刺激してはならない。

#### 【0024】

本発明の組成物を、下記の諸実施例でより詳細に説明する。

#### 【実施例】

#### 【0025】

#### 実施例1-試料の試験液剤の調製

試験用の試料液剤を、下記表1に記載されている本発明の配合によって調製した。

【 0 0 2 6 】

【表 1】

表 1  
試料の試験液剤

| 成分<br>(w/w %)                    | 試験液剤  |       |       |        |
|----------------------------------|-------|-------|-------|--------|
|                                  | 1     | 2     | 3     | 4      |
| ホウ酸ナトリウム                         | 0.090 | 0.090 | 0.090 | 0.090  |
| ホウ酸                              | 0.850 | 0.850 | 0.850 | 0.850  |
| 塩化ナトリウム                          | 0.450 | 0.450 | 0.450 | 0.450  |
| Tetronic 1107                    | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500  |
| ジメチルエーテルアミン (R=C <sub>10</sub> ) | 0.100 | 0.050 | 0.025 | 0.0125 |
| PH                               | 7.4   | 7.4   | 7.4   | 7.4    |
| 浸透圧質量モル濃度 (mOsm/kg)              | 300   | 300   | 300   | 300    |

10

【 0 0 2 7 】

【表 2】

表 1 続き  
試料の試験液剤

| 成分<br>(w/w %)                    | 試験液剤  |       |       |        |
|----------------------------------|-------|-------|-------|--------|
|                                  | 5     | 6     | 7     | 8      |
| ホウ酸ナトリウム                         | 0.090 | 0.090 | 0.090 | 0.090  |
| ホウ酸                              | 0.850 | 0.850 | 0.850 | 0.850  |
| 塩化ナトリウム                          | 0.450 | 0.450 | 0.450 | 0.450  |
| Tetronic 1107                    | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500  |
| ジメチルエーテルアミン (R=C <sub>13</sub> ) | 0.100 | 0.050 | 0.025 | 0.0125 |
| PH                               | 7.4   | 7.4   | 7.4   | 7.4    |
| 浸透圧質量モル濃度 (mOsm/kg)              | 300   | 300   | 300   | 300    |

20

30

【 0 0 2 8 】

実施例2-5種類のFDA/ISO攻撃微生物に対する試料試験液剤の殺微生物性試験

上記実施例1で調製した試験液剤各々について、5種類のFDA/ISO攻撃微生物すなわち3種類の細菌と2種類の真菌を使って、ISO/FDAの殺微生物効力を試験した。細菌について設定された一次許容基準は、1ml当たり回復する生育可能な細菌の数が、推奨される最短消毒期間内に少なくとも3 log(1/1000)に減少しなければならないと要求している。酵母と糸状菌に設定された一次許容基準は、1ml当たり回復する生育可能な酵母と糸状菌の数が、推奨される最短消毒期間内で少なくとも1.0 log(1/10)の値に減少しなければならず、その推奨される最短消毒期間の4倍の時間が経過した時点でも、±0.5 logの実験誤差の範囲内で増加しないことを要求している。細菌に対する二次許容基準は、推奨される消毒期間内に少なくとも5.0 log(1/100,000)に減少するという3種類のすべての細菌の平均値の総合log減少(combined log reduction)があることを要求している。単一の細菌タイプの許容できる最小の平均log減少は1.0 log(1/10)である。酵母と糸状菌の静止は、推奨される

40

50

最小消毒期間に観察されねばならない。主題の試験液剤のISO/FDA殺微生物効力試験の結果は、下記表2に記載してある。この試験結果は、抗菌剤の濃度が0.0125の場合、すなわち試験液剤4と8は、ISO/FDAの殺微生物効力試験に合格しないことを示している。抗菌剤の濃度が0.0125を超えると、すなわち試験液剤1-3と5-7は、ISO/FDAの殺微生物効力試験に合格している。

【 0 0 2 9 】

【表 3】

表 2  
殺微生物効力

10

| ISO病原微生物                      | 時間 | 試験液剤のlog減少 |      |      |      |
|-------------------------------|----|------------|------|------|------|
|                               |    | 1          | 2    | 3    | 4    |
| スタヒロコッカス・アウレウス<br>(ATCC 6538) | 1  | >4.6       | 3.8  | 1.3  | ND   |
|                               | 4  | >4.6       | >4.6 | 3.1  | ND   |
| シュードモナス・エルジノーサ<br>(ATCC 9027) | 1  | >4.7       | >4.7 | >4.7 | 2.5  |
|                               | 4  | >4.7       | >4.7 | >4.7 | >4.7 |
| セラチア・マルセッセンス<br>(ATCC 13880)  | 1  | >4.6       | >4.6 | 2.5  | ND   |
|                               | 4  | >4.6       | >4.6 | 3.7  | 1.7  |
| カンジダ・アルビカンス<br>(ATCC 10231)   | 1  | >4.7       | >4.7 | >4.7 | 2.3  |
|                               | 4  | >4.7       | >4.7 | >4.7 | 3.6  |
| フザリウム・ソラニ<br>(ATCC 36031)     | 1  | >4.3       | >4.3 | >4.3 | 2.1  |
|                               | 4  | >4.3       | >4.3 | >4.3 | 2.8  |

20

30

ND=データなし (試験不能)

40

【 0 0 3 0 】

【表 4】

表 2 続き  
殺微生物効力

| ISO病原微生物                      | 時間 | 試験液剤のlog減少 |      |      |      |    |
|-------------------------------|----|------------|------|------|------|----|
|                               |    | 5          | 6    | 7    | 8    |    |
| スタヒロコッカス・アウレウス<br>(ATCC 6538) | 1  | >4.6       | >4.6 | 4.6  | 2.5  | 10 |
|                               | 4  | >4.6       | >4.6 | 4.6  | 4.7  |    |
| シュードモナス・エルジノーサ<br>(ATCC 9027) | 1  | >4.7       | >4.7 | 4.3  | >4.7 |    |
|                               | 4  | >4.7       | >4.7 | >4.7 | >4.7 |    |
| セラチア・マルセッセンス<br>(ATCC 13880)  | 1  | 3.8        | 3.9  | 3.1  | 1.8  | 20 |
|                               | 4  | 4.4        | 4.3  | 3.3  | 1.8  |    |
| カンジダ・アルビカンス<br>(ATCC 10231)   | 1  | >4.7       | >4.7 | >4.7 | 4.2  |    |
|                               | 4  | >4.7       | >4.7 | >4.7 | >4.7 |    |
| フザリウム・ソラニ<br>(ATCC 36031)     | 1  | >4.3       | >4.3 | >4.3 | >4.3 | 30 |
|                               | 4  | >4.3       | >4.3 | >4.3 | >4.3 |    |

## 【 0 0 3 1 】

実施例3- 5 種類のISO/FDA攻撃微生物を使って行なう、消毒製品のISO/FDA独立型試験(stand-alone procedure)

10%の有機質土壌を使って、消毒製品についてISO/FDA独立型試験を実施し、試験液剤を、シュードモナス・エルジノーサ(*Pseudomonas aeruginosa*)ATCC 9027、スタヒロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)ATCC 6538、セラチア・マルセッセンス(*Serratia marcescens*)ATCC 13880、カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)ATCC 10231及びフザリウム・ソラニ(*Fusarium solani*)ATCC 36031に対して試験した。細菌について設定された一次許容基準は、1ml当たり回復する生育可能な細菌の数が、推奨される最短消毒期間内に少なくとも $3.0 \log(1/1000)$ に減少しなければならないことを要求している。酵母と糸状菌に設定された一次許容基準は、1ml当たり回復する生育可能な酵母と糸状菌の数が、推奨される最短消毒期間内で少なくとも $1.0 \log(1/10)$ の値に減少しなければならず、推奨される最短消毒期間の4倍の時間が経過した時点でも、 $\pm 0.5 \log$ の実験誤差の範囲内で増加しないことを要求している。細菌に対する二次許容基準は、推奨される消毒期間内に少なくとも $5.0 \log(1/100,000)$ という3種類のすべての細菌の平均値についての総合log減少があることを要求している。単一の細菌タイプの許容できる最小の平均log減少は $1.0 \log$ である。酵母と糸状菌の静止は、推奨される最小消毒期間に観察されなければならない。独立型試験の結果は、下記表3に記載している。その試験結果は、10%の有機質土壌

10

20

30

40

50

が存在すると、すべての攻撃微生物に対する殺微生物効力が低下しないことを確認している。

【 0 0 3 2 】

【 表 5 】

表 3  
ISO/FDAの独立型試験法を利用して  
試験した試験液剤の効力

| 試験                          | 試験液剤  |      |      |
|-----------------------------|-------|------|------|
|                             | 1     | 2    | 3    |
| ISO/FDA独立型試験法<br>(10%有機質土壌) | log減少 |      |      |
| シュードモナス・エルジノーサ              |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | >4.7  | >4.7 | >4.7 |
| 浸漬時間：4時間                    | >4.7  | >4.7 | >4.7 |
| スタヒロコッカス・アウレウス              |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | >4.6  | 3.8  | 1.3  |
| 浸漬時間：4時間                    | >4.6  | >4.6 | 3.1  |
| セラチア・マルセッセンス                |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | >4.6  | >4.6 | 2.5  |
| 浸漬時間：4時間                    | >4.6  | >4.6 | 3.7  |
| カンジダ・アルビカンス                 |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | >4.7  | >4.7 | >4.7 |
| 浸漬時間：4時間                    | >4.7  | >4.7 | >4.7 |
| フザリウム・ソラニ                   |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | >4.3  | >4.3 | >4.3 |
| 浸漬時間：4時間                    | >4.3  | >4.3 | >4.3 |

log減少： $\geq 100\%$ 殺微生物

【 0 0 3 3 】

## 【表 6】

表 3 続き  
ISO/FDA独立型試験法を利用して  
試験した試験液剤の効力

| 試験                          | 試験液剤  |      |      |
|-----------------------------|-------|------|------|
|                             | 4     | 5    | 6    |
| ISO/FDA独立型試験法<br>(10%有機質土壌) | log減少 |      |      |
| シュードモナス・エルジノーサ              |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | 2.5   | >4.7 | >4.7 |
| 浸漬時間：4時間                    | >4.7  | >4.7 | >4.7 |
| スタヒロコッカス・アウレウス              |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | ND    | >4.6 | >4.6 |
| 浸漬時間：4時間                    | ND    | >4.6 | >4.6 |
| セラチア・マルセッセンス                |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | ND    | 3.8  | 3.9  |
| 浸漬時間：4時間                    | 1.7   | 4.4  | 4.3  |
| カンジダ・アルビカンス                 |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | 2.3   | >4.7 | >4.7 |
| 浸漬時間：4時間                    | 3.6   | >4.7 | >4.7 |
| フザリウム・ソラニ                   |       |      |      |
| 浸漬時間：1時間                    | 2.1   | >4.3 | >4.3 |
| 浸漬時間：4時間                    | 2.8   | >4.3 | >4.3 |

ND=データなし（試験不能）

log減少：≥100%殺微生物

10

20

30

【表 7】

表 3 続き  
ISO/FDA独立型方法を利用して  
試験した試験溶液の効力

| 試験                          | 試験液剤  |      |
|-----------------------------|-------|------|
|                             | 7     | 8    |
| ISO/FDA独立型試験法<br>(10%有機質土壌) | log減少 |      |
| シュードモナス・エルジノーサ              |       |      |
| 浸漬時間：1時間                    | 4.3   | >4.7 |
| 浸漬時間：4時間                    | >4.7  | >4.7 |
| スタヒロコッカス・アウレウス              |       |      |
| 浸漬時間：1時間                    | 4.6   | 2.5  |
| 浸漬時間：4時間                    | 4.6   | 4.2  |
| セラチア・マルセッセンス                |       |      |
| 浸漬時間：1時間                    | 3.1   | 1.8  |
| 浸漬時間：4時間                    | 3.3   | 1.8  |
| カンジダ・アルビカンス                 |       |      |
| 浸漬時間：1時間                    | >4.7  | 4.2  |
| 浸漬時間：4時間                    | >4.7  | >4.7 |
| フザリウム・ソラニ                   |       |      |
| 浸漬時間：1時間                    | >4.3  | >4.3 |
| 浸漬時間：4時間                    | >4.3  | >4.3 |

10

20

log減少：≥100%殺微生物

## 【0035】

30

実施例4-生体外ナトリウム-フルオレセイン透過性検定法を使って行なう毒性の評価

角膜上皮細胞の密着接合の喪失及び角膜上皮の統合性の欠如は、生体外ナトリウム-フルオレセイン透過性検定法を使用して評価できる。この試験を行なうために、1ml当たり2×10<sup>5</sup>個の細胞を含有する細胞懸濁液5/10mlを、Millicel HA(商標)(米国マサチューセッツ州ビルリカ所在のMillipore Corporation)の13mmインサートに接種した。そのインサートを、1ウエル当たりダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)が0.5mlずつ入っている24ウエルプレートに移した。次いでそのプレートを、5%二酸化炭素の雰囲気下、37℃で6日間インキュベートした。第2日-第6日に、前記ウエルとインサートに新しい培地を添加した。第6日に、これらインサートを透過性検定に使用した。透過性を検定するため、各インサートを、針無しの10mlシリンジを使って、フェニルレッド無しのハックス均衡塩液剤(HBSS) 1mlで3回ゆるやかにすすいだ。新しい24ウエルプレートに予め入れた別個のインサートに、試験液剤5/10mlを添加した。各試験液剤に対してインサートを3個ずつ使用した。そのインサートを、37℃で100%湿度のチャンバー内で30分間インキュベートした。3個ずつの試料の各シリーズを、処理とそれに続くステップを正確なタイミングで行なえるように続けて処理した。インキュベートした後、各インサートを、針無しの10mlシリンジを使ってハックス均衡塩液剤(HBSS) 1mlで5回すすいだ。そのインサートを個々に、ウエルから取り出し、次いでナトリウム-フルオレセインの量を、540nmで励起及び590nmで放射する蛍光測定器を使って測定した。3種の対照、すなわちHBSS-HBSS(HH)、HBSS-試験液剤(HT)及びMEM-MEM(MM)を上記の順序と時間で試験した。その検定試験の結果を下記表4に記載し図1に図示してある。上記ナトリウム-フルオレセイン透過性検定試験の結果は、ジメチルエー

40

50

テルアミン含有組成物が、角膜上皮細胞の密着接合と上皮細胞の細胞膜を阻害しないか又は僅かしか阻害しないことを示唆している。というのは、角膜上皮細胞の密着接合と上皮細胞の細胞膜は24時間後には回復しているからである。

【 0 0 3 6 】

【表 8】

表 4  
ナトリウム-フルオレセイン検定と  
24時間後の回復

| 試験液剤 | 蛍光単位     |         |         |        |
|------|----------|---------|---------|--------|
| 3    | 348.0000 | 29.0000 | 18.0000 | 0.0000 |
| 4    | 76.0000  | 12.0000 | 16.0000 | 1.0000 |
| 7    | 61.0000  | 19.0000 | 15.0000 | 1.0000 |
| 8    | 38.0000  | 5.0000  | 19.0000 | 1.0000 |
| HBSS | 25.0000  | 5.0000  | 19.0000 | 3.0000 |

10

【 0 0 3 7 】

#### 実施例5-ナトリウム-フルオレセインでの攻撃による検定法

20

角膜上皮細胞の密着接合及び角膜上皮の統合性を、ナトリウム-フルオレセインで攻撃する前に試験液剤とともに30分間ブレインキュベートすることを除いて、実施例4で先に述べたのと同じ生体外ナトリウム-フルオレセイン透過性検定法を使って評価した。その検定結果を表5に記載し、図2に図示してある。本願に記載されている諸実施例の試験結果は、ジメチルエーテルアミン含有組成物が、安全かつ迅速で広範囲にわたる消毒及び/又は保存を行なうことを示唆している。

【 0 0 3 8 】

【表 9】

表 5  
ナトリウム-フルオレセインでの攻撃による検定

30

| 試験液剤 | 蛍光単位     |         |         |        |
|------|----------|---------|---------|--------|
| 3    | 348.0000 | 10.0000 | 13.0000 | 5.0000 |
| 4    | 152.0000 | 14.0000 | 10.0000 | 1.0000 |
| 7    | 110.0000 | 18.0000 | 19.0000 | 1.0000 |
| 8    | 89.0000  | 16.0000 | 12.0000 | 2.0000 |
| HBSS | 33.0000  | 3.0000  | 17.0000 | 3.0000 |

40

【 0 0 3 9 】

エーテルアミン抗菌剤及び/又はエーテルアミン誘導体抗菌剤を含有する本発明の組成物は、コンタクトレンズを摩擦なしで洗浄して迅速に消毒するためのコンタクトレンズ処理液剤として有用である。一種又は二種のエーテルアミン抗菌剤及び/又はエーテルアミン誘導体の抗菌剤の消毒量は、利用される配合物中の微生物の数の少なくとも一部を減らす量である。消毒量とは、代表的な細菌の微生物負荷量を、好ましくは4時間で2 log(1/100)程度に減らし、より好ましくは1時間で1 log(1/10)程度に減らす量である。最も好ましくは、消毒量は、ISO(International Standards for Ophthalmic Optics)/FDA Stand-Alone Procedures for Disinfection Test(ISO/DIS 14729;2001)によって設定された推奨浸漬時間の規定に従って使用すると、コンタクトレンズに対する微生物の負荷を除く量であ

50

る。かような薬剤は、一般に約0.00001-約0.5%質量/容積(w/v)の範囲内の濃度及びより好ましくは約0.00003-約0.5%w/vの範囲内の濃度で存在している。

【0040】

先に述べたように、コンタクトレンズは、手作業で摩擦する必要なしで洗浄され、次いでそのレンズを、本発明の一種又は二種以上の組成物を含有する液剤と接触させることによって迅速に消毒できる。この処理は、数mlの主題の液剤中にコンタクトレンズを単に浸漬することによって達成される。好ましくは、そのレンズは、少なくとも1-4時間、前記液剤中に浸漬される。これらのレンズは、次に、その液剤から取り出し、同一の液剤又は異なる液剤、例えば保存等張食塩液ですすぎ次いで眼に戻す。

【0041】

本発明の組成物を一種又は二種以上含有する液剤は、眼科学の分野で日常的に使用する特定のコンタクトレンズ処理用製品に配合できる。かような製品としては、限定されないが、多目的タイプのレンズ処理液剤及び眼内洗浄コンディショニング液剤のみならず、湿潤液剤、浸漬液剤、洗浄コンディショニング液剤がある。

【0042】

本発明の組成物を一種又は二種以上含有する液剤は、例えば限定されないがコンタクトレンズなどの医療装置を消毒する特定の製品に配合できる。

【0043】

本発明の組成物を一種又は二種以上含有する製品は、例えば限定されないが眼科用液剤、医薬、人口涙液及び快感点眼薬などに、微生物に汚染させずに保存するために配合できる。

【0044】

本発明の組成物を一種又は二種以上含有する液剤は、例えば限定されないがコンタクトレンズ保管用に配合される製品など、医療装置を微生物に汚染させずに保存するための特定の製品に配合できる。

【0045】

本発明を、その具体的実施例と組み合わせて説明してきたが、この実施例は単に例示されているだけである。したがって、多くの代替物、変型及び変化は、前記説明に照らして、当業者にとって明らかであろうから、その説明には、かような代替物、変型及び変化がすべて本願の特許請求の範囲の精神と範囲内にあるように含まれている。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】試験液剤と対照液剤について、ナトリウム-フルオレセイン検定の結果と24時間後の回復を蛍光単位で示すグラフである。

【図2】試験液剤と対照溶液について、ナトリウム-フルオレセインの攻撃による検定の結果を蛍光単位で示すグラフである。

10

20

30

【図 1】

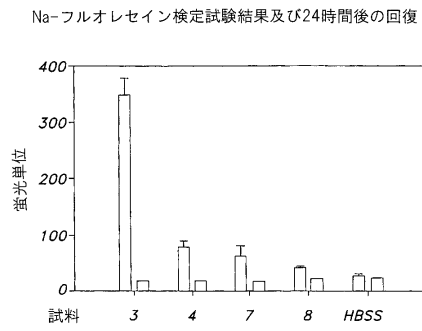


FIG.1

【図 2】

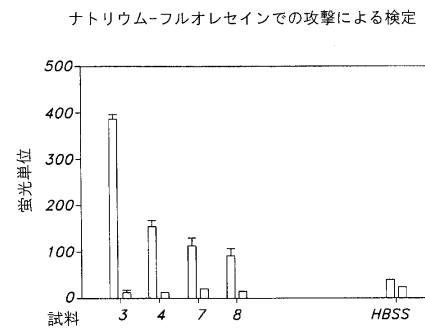


FIG.2

## フロントページの続き

|               |           |               |
|---------------|-----------|---------------|
| (51)Int.Cl.   |           | F I           |
| A 6 1 K 47/18 | (2006.01) | A 6 1 K 47/18 |
| A 6 1 K 47/36 | (2006.01) | A 6 1 K 47/36 |
| A 6 1 K 47/02 | (2006.01) | A 6 1 K 47/02 |
| A 6 1 K 47/10 | (2006.01) | A 6 1 K 47/10 |
| A 6 1 K 47/34 | (2006.01) | A 6 1 K 47/34 |
| A 6 1 P 31/00 | (2006.01) | A 6 1 P 31/00 |

- (72)発明者 シャ,アーニング  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 4 5 2 6 , ペンフィールド, チッペナム ドライブ 9 3
- (72)発明者 ドビー, アリス ケー .  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 4 5 8 9 , ウィリアムソン, タッカハウ ロード 6 9 3 2
- (72)発明者 デニック, ジョン  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 4 5 3 4 , ピッツフォード, トベイ ロード 2 9 0

審査官 神野 将志

- (56)参考文献 特表2004 - 526176 (JP, A)  
特開2003 - 116972 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
A01N 33/08、25/02  
A61K 47/02、47/10、47/18、47/34、47/36