

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2024年9月19日(19.09.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/190860 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/785 (2006.01) A61K 47/60 (2017.01)  
A61K 47/59 (2017.01) A61P 27/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/009965
- (22) 国際出願日: 2024年3月14日(14.03.2024)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2023-042003 2023年3月16日(16.03.2023) JP
- (71) 出願人: 日油株式会社 (NOF CORPORATION)  
[JP/JP]; 〒1506019 東京都渋谷区恵比寿四  
丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 鷺見 梓 (SUMI, Azusa); 〒2100865 神奈  
川県川崎市川崎区千鳥町3-3 日油株式  
会社内 Kanagawa (JP). 笹木 友美子 (SASAKI,  
Yumiko); 〒2100865 神奈川県川崎市川崎区  
千鳥町3-3 日油株式会社内 Kanagawa  
(JP). 原 真佐夫 (HARA, Masao); 〒2100865 神  
奈川県川崎市川崎区千鳥町3-3 日油  
株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 田口 昌浩, 外 (TAGUCHI, Masahiro et  
al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門三丁目  
2番2号 虎ノ門 E S ビル 8階 ダイ  
ヤ特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,  
CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,  
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,  
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,  
KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,  
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保  
護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS,  
MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,  
TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,  
IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT,  
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: EYE DROPS

(54) 発明の名称: 点眼剤

(57) Abstract: Eye drops according to the present invention contain: (A) 0.02-0.15 w/w% of a copolymer of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine, dimethylacrylamide, and stearyl methacrylate represented by formula (1) where the molar ratio of each constituent unit is a:b:c = 100:10-400:2-50; (B) 0.000001-0.0001 w/w% of a polyhexamethylene biguanide or a salt thereof represented by formula (2); and (C) 0.02-2.0 w/w% of a polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, the eye drops having the sodium chloride content of 0.3 w/w% or less. The present invention can provide eye drops having good preservative efficacy and reduced eye irritation while imparting lubricity to the corneal surface.

(57) 要約: 本発明の点眼剤は、(A) 式(1)で示される各構成単位のもル比率が a : b : c = 100 : 10 ~ 400 : 2 ~ 50 である 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・ジメチルアクリルアミド・メタクリル酸ステアリル共重合体 0.02 w/w% 以上 0.15 w/w% 以下と、(B) 式(2)で示されるポリヘキサメチレンビグアニドまたはその塩 0.000001 w/w% 以上 0.0001 w/w% 以下と、(C) ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを 0.02 w/w% 以上 2.0 w/w% 以下を含有し、塩化ナトリウムの含有量が 0.3 w/w% 以下である。本発明によれば、角膜表面に対して潤滑性を付与しながら、十分な保存効力を有し、さらに眼刺激性の低い点眼剤を提供することができる。

WO 2024/190860 A1

## 明 細 書

発明の名称：点眼剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、点眼剤に関する。

### 背景技術

[0002] 近年、コンタクトレンズの装用やスマートフォンやパソコン作業などによるドライアイ患者が急増している。このようなドライアイの要因としては、瞬目回数の低下による涙液蒸発量の増加や、瞬目時に生じる眼瞼結膜と眼表面の摩擦、マスクから漏れる息による眼の乾燥などが挙げられる。そのため、ドライアイに用いられる点眼剤には、涙液の蒸発を抑制する保湿性や、瞬目時の摩擦を低減する潤滑性が求められている。

[0003] 一般的に、点眼剤は開封後、数週間にわたり繰り返し使用することから、容器内での菌の汚染を防ぐために防腐剤が配合されている。この点、点眼剤に用いられる防腐剤は、十分な保存効力を発揮することが重要であり、例えば、防腐剤としてポリヘキサメチレンピグアニド等が頻用される。

[0004] また、ホスホリルコリン基含有重合体を点眼剤に配合することで、潤滑性や保湿性を向上させる技術が知られている。例えば、特許文献1には、ホスホリルコリン基含有重合体を配合した点眼剤が開示されている。この特許文献1に記載の点眼剤を用いることで、角膜表面の潤滑性が向上し、瞬目時の眼瞼結膜と眼表面の摩擦が低減する。また、特許文献2には、ホスホリルコリン基含有重合体とポリヘキサメチレンピグアニドを配合した点眼剤が開示されている。この特許文献2に記載の点眼剤を用いることで、十分な保存効力を有し、眼あるいはコンタクトレンズ表面に素早く伸展し、保湿・潤滑効果を発揮する。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開2016/140242号

特許文献2：特開2021-20856号公報

## 非特許文献

[0006] 非特許文献1：あたらしい眼科28巻3号、伊勢ノ海一之他、株式会社メディカル葵出版、2011年3月31日発行、第421～424頁

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0007] ところで、特許文献1ではホスホリルコリン基含有重合体を点眼剤に配合することで十分な潤滑性を付与したことが報告されているが、保存効力については明記されていない。特許文献2では、ホスホリルコリン基含有重合体、ポリヘキサメチレンピグアニド、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを配合した点眼剤で、潤滑性および保湿性を付与し、十分な保存効力を発揮する方法が開示されている。しかし、潤滑性向上に大幅に寄与する三元共重合体のみを十分量配合した場合については明記されておらず、塩化ナトリウムに関する記述もなかった。点眼剤の保湿性・潤滑性を向上させるために、特許文献1および2に記載の潤滑性向上に大幅に寄与する特定の三元共重合体を十分量配合し、防腐剤にポリヘキサメチレンピグアニドを用いると、十分な保存効力が得られない場合がある。

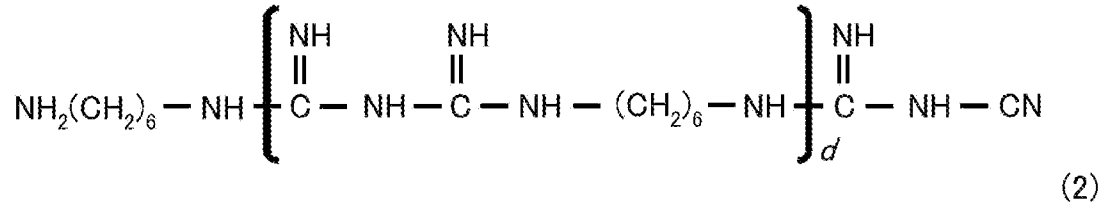
また、ポリヘキサメチレンピグアニドは前述の通り十分な保存効力を有しているものの、ドライアイにより涙液量が低下し、バリア機能が低下したまたは傷ついた角膜にポリヘキサメチレンピグアニドを配合したマルチパーパスソリューションで洗浄したコンタクトレンズを装用すると、角膜障害や角膜感染を引き起こす可能性がある（例えば、非特許文献1参照）。具体的には、マルチパーパスソリューションに限らず、バリア機能が低下したまたは傷ついた角膜では、保存効力の高い防腐剤を配合した点眼剤であっても、場合によっては一部の患者において、刺激を感じる可能性がある。そのため、バリア機能が低下したまたは傷ついた角膜においても点眼可能な眼刺激性の低い点眼剤が求められている。

すなわち、ドライアイ治療には、潤滑性が高く、十分な保存効力を有し、



[式(1)中、a、b、cは各構成単位のリル比を示す。]

[0012] [化2]



[式(2)中、dは繰り返し単位を示す数字で、3以上40以下の整数である。]

### 発明の効果

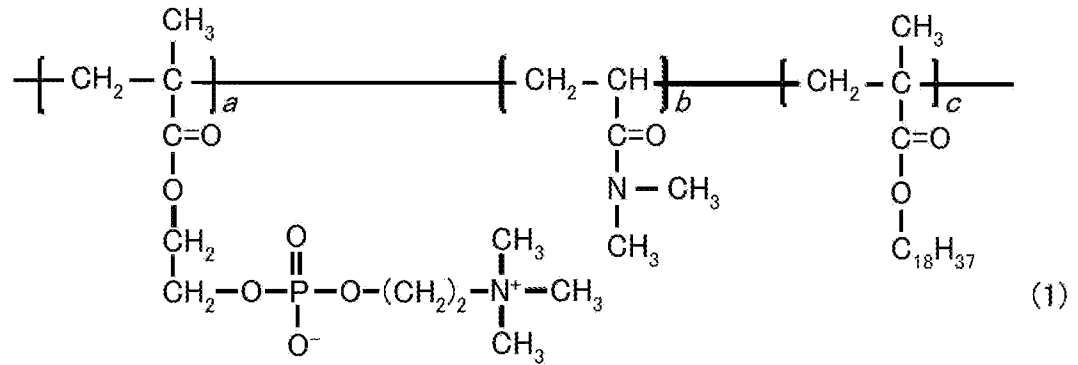
[0013] 本発明の点眼剤は、ホスホリルコリン基を含有する三元共重合体、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・ジメチルアクリルアミド・メタクリル酸ステアリル共重合体と、ポリヘキサメチレンビグアニドと、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとを含み、塩化ナトリウムの含有量が0.3w/w%以下であるので、角膜に潤滑性を付与しながら、十分な保存効力を発揮するとともに、眼刺激性を低下することができる。すなわち、本発明により、優れた潤滑性と十分な保存効力を有し、眼刺激性の低い点眼剤を提供することができる。

### 発明を実施するための形態

[0014] 本発明の点眼剤は、(A)成分として、式(1)で示される各構成単位のリル比率がa:b:c=100:10~400:2~50である2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・ジメチルアクリルアミド・メタクリル酸ステアリル共重合体0.02w/w%以上0.15w/w%以下と、(B)成分として、式(2)で示されるポリヘキサメチレンビグアニドまたはその塩0.000001w/w%以上0.0001w/w%以下と、(C)成分として、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール0.02w/w%以上2.0w/w%以下とを含有し、塩化ナトリウムの含有量が0.3w/w%以下である。

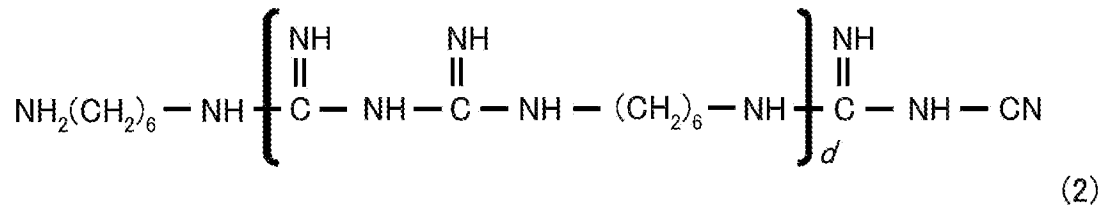
[0015]

[化3]



[式(1)中、a、b、cは各構成単位のリール比率を示す。]

[0016] [化4]



[式(2)中、dは繰返し単位を示す数字で、3以上40以下の整数である。]

[0017] 本発明の点眼剤に用いる(A)成分は、上記式(1)で示す2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、ジメチルアクリルアミド、メタクリル酸ステアリルの3つの構成単位を有し、各構成単位のリール比率a : b : c = 100 : 10~400 : 2~50である。点眼剤が(A)成分を含むことにより、潤滑性が向上し、かつ眼刺激性が低下する。

[0018] 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンのリール数aを100としたときの、ジメチルアクリルアミドのリール数bは、b/a = 10/100以上400/100以下であり、好ましくは30/100以上250/100以下である。ジメチルアクリルアミドのリール数が大きすぎる場合には、点眼剤を製造する際に必要な無菌濾過が困難となるおそれがあり、小さすぎる場合には潤滑性向上効果が見込めない。

[0019] 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンのリール数aを100と

したときの、メタクリル酸ステアリルのモル数  $c$  は、 $c/a = 2/100$  以上  $50/100$  以下であり、好ましくは  $5/100$  以上  $25/100$  以下である。メタクリル酸ステアリルのモル数が大きすぎる場合には、共重合体（P）の親水性が低下することで水溶性への溶解度が低下し、点眼剤の製造が難しくなる。メタクリル酸ステアリルのモル数が小さすぎる場合には、潤滑性向上効果の持続が十分でなくなる。

[0020] また、共重合体（P）の重量平均分子量は、5,000～2,000,000である。重量平均分子量が5,000未満の場合は、重合体のコンタクトレンズ表面への吸着力が十分でないため、潤滑性向上が見込めないおそれがあり、2,000,000を超える場合は、点眼剤を製造する際に必要となる無菌濾過が困難となるおそれがある。また、潤滑性向上の観点から、共重合体（P）の重量平均分子量は、好ましくは100,000～1,500,000である。なお、前記重量平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）により測定されたポリエチレングリコール（PEG）換算の値を意味することとする。

[0021] 式（1）で表される共重合体（P）は、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、ジメチルアクリルアミド、及びメタクリル酸ステアリルに由来する各構成単位を有するが、共重合体（P）中の各構成単位の配列は特に限定されるものではなく、ランダムであってもよいしブロックであってもよい。

[0022] （A）成分の共重合体（P）は、例えば、次のように製造することができる。2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンとジメチルアクリルアミドとメタクリル酸ステアリルを、ラジカル重合開始剤の存在下、かつ窒素、二酸化炭素、アルゴン、ヘリウム等の不活性ガス置換または雰囲気下において、ラジカル重合により製造することができる。重合方法は、塊状重合、懸濁重合、乳化重合、溶液重合等の公知の方法により行うことができる。共重合体（P）の精製は、再沈殿法、透析法、限外濾過法等の公知の方法により行うことができる。

- [0023] 本発明の点眼剤中の（A）成分の配合量は $0.02\text{ w/w\%}$ 以上 $0.15\text{ w/w\%}$ 以下である。これが $0.02\text{ w/w\%}$ 未満であると、潤滑性を十分に発揮できないおそれがあり、 $0.15\text{ w/w\%}$ より大きいと、防腐剤による保存効力を妨げるおそれがある。防腐剤の保存効力と潤滑性を発揮するという観点から、（A）成分の配合量は、好ましくは $0.075\text{ w/w\%}$ 以上 $0.125\text{ w/w\%}$ 以下である。
- [0024] （B）成分は、上記式（2）で示される化合物であり、ポリヘキサメチレンビグアニドと称される。また、その塩であってもよい。上記式（2）中の $d$ は繰り返し単位を表す数字で、3以上40以下の整数である。 $d$ の値が3未満もしくは40より大きいと、点眼剤としての保存効力が十分に発揮できなくなるおそれがある。より十分な保存効力を発揮するという観点から、 $d$ の値は、好ましくは10以上18以下である。
- [0025] ポリヘキサメチレンビグアニドの塩とは、例えば、塩酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩またはクエン酸塩が挙げられる。その具体例としては、例えば、Arch UK Biocides社製のCosmocil CQ（登録商標）や、あるいはVantcil IB（登録商標）や、三洋化成工業（株）製のBG-1等の市販品が挙げられる。これらは、1種類を選択して単独で使用してもよく、2種類以上を任意に組み合わせて使用してもよい。
- [0026] 本発明の点眼剤中の（B）成分の配合量は $0.000001\text{ w/w\%}$ 以上 $0.0001\text{ w/w\%}$ 以下である。これが $0.000001\text{ w/w\%}$ 未満であると、点眼剤としても保存効力が十分に発揮できないおそれがあり、 $0.0001\text{ w/w\%}$ より大きくても、配合量に見合った保存効力の向上が期待できず、かつ細胞生存率が低下するおそれがある。配合量に見合った保存効力の向上と細胞生存率を低下させないという観点から、ポリヘキサメチレンビグアニドまたはその塩の配合量は、好ましくは $0.00001\text{ w/w\%}$ 以上 $0.00002\text{ w/w\%}$ 以下である。
- [0027] （C）成分のポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールは、通

常の医薬品に使用されるものであればよく、例えば日本薬局方収載品を使用することができる。その具体例としては、例えば、日油（株）製のユニルーブ（登録商標）70DP-950Bや、日油（株）製の薬添規プロノン（登録商標）188P、あるいは三洋化成工業（株）製のニューポール（登録商標）PE-68等の市販品が挙げられる。

[0028] 本発明の点眼剤中の（C）成分の配合量は、0.02w/w%以上2.0w/w%以下である。（C）成分の配合量が0.02w/w%未満であると、保存効力が低下するおそれがあり、2.0w/w%より大きくても、保存効力が低下し、かつ細胞生存率が低下するおそれがある。保存効力を低下させず、細胞生存率を低下させないという観点から、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの配合量は、好ましくは0.1w/w%以上1.0w/w%以下である。

[0029] 本発明の点眼剤中の塩化ナトリウムの含有量は0.3w/w%以下である。塩化ナトリウムの含有量が0.3w/w%を超えると、保存効力が低下するおそれがある。なお、本発明の点眼剤には、塩化ナトリウムは含まれなくてもよいが、塩化ナトリウムの含有量は0.1w/w%以上0.3w/w%以下の場合、さらに眼刺激性が低下する。

[0030] 本発明の点眼剤は、上記（A）～（C）成分以外のその他の成分を含んでもよい。その他の成分としては、例えば、多価アルコール、清涼化剤、無機塩、有機酸の塩、酸、塩基、酸化防止剤を挙げることができる。

多価アルコールとしては、例えば、プロピレングリコール、グリセリン、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロースが挙げられる。

清涼化剤としては、例えば、メントール、カンフルが挙げられる。

無機塩としては、例えば、塩化カリウム、ホウ砂、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウムが挙げられる。

有機酸の塩としては、例えば、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

酸としては、例えば、ホウ酸、リン酸、クエン酸、硫酸、酢酸、塩酸が挙げられる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トロメタモール、モノエタノールアミンが挙げられる。

酸化防止剤としては、例えば、酢酸トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエンが挙げられる。

## 実施例

[0031] 以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は以下の実施例の範囲に限定されない。

[0032] 以下の実施例または比較例で使用した共重合体および単体重合体は、以下の通りである。

共重合体 (P)

重合体 1 : 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC)、ジメチルアクリルアミドおよびメタクリル酸ステアリの共重合体 (MPC、ジメチルアクリルアミドおよびメタクリル酸ステアリの共重合組成比 [MPC/ジメチルアクリルアミド/メタクリル酸ステアリル (モル比)] = 10/9/1]、重量平均分子量 : 100,000)

重合体 2 : 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC)、ジメチルアクリルアミドおよびメタクリル酸ステアリの共重合体 (MPC、ジメチルアクリルアミドおよびメタクリル酸ステアリの共重合組成比 [MPC/ジメチルアクリルアミド/メタクリル酸ステアリル (モル比)] = 5/4/1]、重量平均分子量 : 100,000)

[0033] 共重合体 (Q) : 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) およびメタクリル酸ブチルの共重合体 (MPC およびメタクリル酸ブチルの共重合組成比 [MPC/メタクリル酸ブチル (モル比)] = 4/1]、重量平均分子量 : 600,000)

[0034] [点眼剤の調製]

(実施例 1)

精製水約50gを45℃に加熱し、これに、塩化カリウム0.1g、ホウ酸0.4g、ホウ砂0.04g、(B)成分としてCosmocil CQ (登録商標) 0.00008g (20%水溶液であるため、塩酸ポリヘキサニド [ポリヘキサメチレンピグアニドの塩酸塩] としては0.000016gを含む)、濃グリセリン1.8g、(C)成分としてユニーブ70DP-950B 0.2g、(A)成分として共重合体(P) 10g (1%水溶液であるため、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・ジメチルアクリルアミド・メタクリル酸ステアリル共重合体としては0.1gを含む)を順次加え、攪拌した。その後、これに全量100gとなるよう精製水を加えた。この後、濾過滅菌を行い、無菌の点眼剤とした。

なお、上記Cosmocil CQ (登録商標) は、式(2)で表される化合物であり、d=14である。

[0035] (実施例2~10)

表1に示す種類および量の成分を使用し、実施例1と同様の手順で製造した。

[0036] (比較例1~11)

表2に示す種類および量の成分を使用し、実施例1と同様の手順で製造した。なお、ヒアルロン酸は、BIO-SODIUM HYALURONATE POWDER (MMW) 粉末 (HYUNDAI BIOLAND社製) を使用した。

[0037] [表1]

表1

配合成分(w/w%)	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	
塩化カリウム	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	
塩化ナトリウム					0.30						
共重合体(P)	重合体1	0.10		0.10	0.10	0.10	0.10	0.15	0.02	0.10	0.02
	重合体2		0.10								
ホウ酸	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	
ホウ砂	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	
塩酸ポリヘキサニド	0.000016	0.000016	0.000016	0.0001	0.000016	0.000001	0.000016	0.000016	0.000016	0.000001	
濃グリセリン	1.80	1.80	1.80	1.80	1.60	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	
ユニーブ70DP-950B	0.20	0.20	0.02	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	2.00	0.20	
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	

[0038]

[表2]

表2

配合成分(w/w%)	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10	比較例11
塩化カリウム	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
塩化ナトリウム			0.60								
共重合体(P) 重合体1	0.10	0.10	0.10	0.01	0.50	0.10	0.01			0.10	0.01
共重合体(Q)				0.09							
ヒアルロン酸								0.10			
ホウ酸	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
ホウ砂	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
塩酸ポリヘキサニド	0.000016	0.001	0.000016	0.000016	0.000016		0.000016	0.000016	0.000016	0.000016	0.00000015
濃グリセリン	1.80	1.80		1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
ユニループ70DP-950B		0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20		0.20	5.00	10.00
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部

## [0039] [評価]

上記実施例および比較例について、下記の通りに評価を行った。

## [0040] (1) 潤滑性の評価

実施例1～10および比較例1～11の点眼剤に浸漬したゲル板を、指で擦ったときの滑り性について、官能評価により評価した。

## [0041] (ゲル板の作製)

(1) 褐色スクリー管に、2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) (三菱ケミカル (株) 製) 19.8166 g、メタクリル酸 (MAA) (東京化成工業 (株) 製) 0.2011 g、エチレングリコールジメタクリレート (東京化成工業 (株) 製) 0.1429 g、2,2-アゾビス (イソブチロニトリル) (富士フィルム和光純薬 (株) 製) 0.1005 g を加え、ウェーブローターで1時間攪拌混合した。

(2) 板材作製用セルヘピペッターで分注した。

(3) 100℃1時間の条件で硬化した。

(4) 硬化後のゲルをISO生理食塩水に浸漬させ、HEMA-MAAゲルを得た。

[0042] 実施例1～10および比較例1～11の点眼剤約50mLにゲル板を浸漬させた後、ゲル板を取り出し、指で擦ったときの滑り性を下記評価基準により評価した。パネラー7名の評価点の平均点を算出し、下記判定基準により、潤滑性の評価を行った。

(評価基準)

ゲル板の滑り性が良い：3点

ゲル板の滑り性がやや良い：2点

ゲル板の滑り性がやや悪い：1点

ゲル板の滑り性が悪い：0点

(判定基準)

評価点の平均点が2点以上3点未満の場合は良好「A」、1.5点以上2点未満の場合は可「B」、0点以上1.5点未満の場合は不可「C」とした。

[0043] 表3に試験結果を示す。共重合体(P)を配合しない比較例9と比較して、共重合体(P)を配合した実施例1~10はゲル板の滑り性は良好であった。以上より、本発明の点眼剤は、優れた潤滑性を示す。

[0044] [表3]

表3

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
評点(点)	2.4	2.3	2.1	2.3	2.3	2.2	2.8	1.8	2.5	1.6
判定	A	A	A	A	A	A	A	B	A	B

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10	比較例11
評点(点)	2.0	2.3	2.4	1.4	3.0	2.4	0.9	2.6	1.2	2.7	1.3
判定	A	A	A	C	A	A	C	A	C	A	C

[0045] (2) 保存効力試験

保存効力試験は、「第18改正 日本薬局方 参考情報 保存効力試験法」の項に従い、実施した。細菌として、Escherichia coli (大腸菌、以下E. c. と略記) (NBRC3972)、Pseudomonas aeruginosa (緑膿菌、以下P. a. と略記) (NBRC13275)、Staphylococcus aureus (黄色ブドウ球菌、以下S. a. と略記) (NBRC13276) の3種を用い、真菌として、Candida albicans (カンジダ菌、以下C. a. と略記) (NBRC1594)、Aspergillus brasiliensis (クロコウジカビ、以下A. b. と略記) (NBRC9455) の2種を用いた。

上記、E. c.、P. a.、S. a.、C. a.、A. b. のBIOBALL (登録商標) (バイオメリュー・ジャパン (株) 製) を再溶解し、1 mL あたり $10^8$ CFU (Colony Forming Unit、コロニーを形成する能力がある単位数) とし、試験菌液とした。この試験菌液を、1 v / v %となるように実施例1~10および比較例1~11に対して添加し、接種菌数が1 mLあたり $10^6$ CFUとなるように調整し、25°Cで保管した。

接種から14日後、28日後にサンプリングを行い、培養して生菌数を測定した。28日後にコロニーが発生しなかったものは良好「A」、28日後にコロニーが発生したが、28日後の菌数が14日後の菌数から増加しなかったものは可「B」、28日後の菌数が14日後の菌数から増加したものは不可「C」として判定した。

また、総合評価は、28日後に全ての菌種でコロニーが発生しなかったものを良好「A」、28日後に少なくとも2菌種以上でコロニーが発生したが、14日後の菌数より少なかったものを可「B」、少なくとも1菌種以上で28日後の菌数が14日後の菌数より増加したものを不可「C」として判定した。

[0046] 表4に結果を示す。実施例1~10ではいずれの細菌、真菌でも判定基準を満たした。以上より、本発明の点眼剤は十分な保存効力を有する。

[0047]

[表4]

表4

	判定					総合評価
	E.c.	P.a.	S.a.	C.a.	Ab.	
実施例1	A	A	A	A	B	A
実施例2	A	A	A	A	B	A
実施例3	A	A	A	B	B	B
実施例4	A	A	A	A	A	A
実施例5	A	A	A	A	B	A
実施例6	B	B	B	B	B	B
実施例7	A	B	A	B	B	B
実施例8	A	A	A	A	A	A
実施例9	A	A	A	A	B	A
実施例10	B	B	B	B	B	B

	判定					総合評価
	E.c.	P.a.	S.a.	C.a.	Ab.	
比較例1	B	C	A	A	C	C
比較例2	A	A	A	A	A	A
比較例3	A	C	A	A	C	C
比較例4	A	A	A	A	A	A
比較例5	C	C	C	C	C	C
比較例6	C	C	C	C	C	C
比較例7	A	A	A	A	A	A
比較例8	A	A	A	A	A	A
比較例9	A	A	A	A	A	A
比較例10	B	C	C	B	B	C
比較例11	C	C	C	C	C	C

## [0048] (3) 細胞生存率の評価

ウサギ角膜上皮細胞 (SIRC細胞) を用いて、細胞生存率の評価を行った。10 v / v % FBS (ウシ胎児血清) 添加ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) にて予め前培養したSIRC細胞をトリプシン処理し、 $1.0 \times 10^5 \text{ cells/mL}$  の細胞懸濁液を調整した。96wellプレートに細胞懸濁液を0.1 mL / well ずつ播種し、24時間培養して細胞を接

着させた後、実施例1～10および比較例1～11を各0.1 mL/well添加し、さらに24時間培養した。培地を除去し、50 μg/mLのニュートラルレッド溶液を添加して生細胞にニュートラルレッドを取り込ませた。3時間後、細胞をPBS（リン酸緩衝生理食塩水）で洗浄し、1 v/v%酢酸/50 v/v%エタノール水溶液にてニュートラルレッドを抽出し、540 nmの吸光度を測定した。試料溶液を無添加の場合の吸光度を細胞生存率100%として、実施例1～10および比較例1～11を添加したものの細胞生存率を算出し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）を計算した。IC<sub>50</sub>が50%以上100%未満の場合は、細胞生存率が高いとして「A」、IC<sub>50</sub>が40%以上50%未満の場合は細胞生存率が中程度として「B」、IC<sub>50</sub>が0%より大きく40%未満の場合は、細胞生存率が低いとして「C」と判定した。

[0049] 表5に結果を示す。共重合体（P）を配合していない比較例9や、共重合体（P）の配合量が少ない比較例11と比較して、共重合体（P）を配合した実施例1～10で、細胞生存率は高かった。以上より、本発明の点眼剤は眼刺激性がより少ない。

[表5]

表5

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
IC <sub>50</sub> (%)	58	55	56	42	60	61	64	45	46	48
判定	A	A	A	B	A	A	A	B	B	B

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10	比較例11
IC <sub>50</sub> (%)	59	39	59	50	68	61	43	39	30	36	34
判定	A	C	A	A	A	A	B	C	C	C	C

[0050] (4) 点眼後における細胞生存率の評価

点眼後の細胞生存率を評価するため、本発明の点眼剤が涙液と混和した点眼後の状態を模倣し、実施例1～10および比較例1～11の点眼液に塩化ナトリウム0.55 gを添加した試料溶液について、ヒト重層化角膜上皮モデル（角膜モデル）（（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング製）を用いて、細胞生存率の評価を行った。予めアッセイ培地（（株）ジャパン

・ティッシュ・エンジニアリング製)で培養した角膜モデルに、試料溶液を各0.1mL添加し、24時間培養した。その後、LDH Cytotoxicity Detection kit (タカラバイオ(株)製)の反応液を加えた。30分後に反応停止液を加え、490nmの吸光度を測定した。吸光度から、障害を受けた細胞数の指標となるLDH活性値を算出し、点眼後の細胞生存率を評価した。LDH活性値が500Unit/L未満の場合、点眼後の細胞生存率が高いとして「A」、LDH活性値が500以上1,000Unit/L未満の場合、点眼後の細胞生存率が中程度として「B」、LDH活性値が1,000Unit/L以上の場合、点眼後の細胞生存率が低いとして「C」とした。

[0051] 表6に結果を示す。実施例1~10で、LDH活性値は低かった。また、実施例1では、塩酸ポリヘキサニドを含まない比較例6と同程度の結果であった。以上より、本発明の点眼剤は、涙液と混和することで眼刺激性がさらに低下する。

[表6]

表6

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
LDH活性値(Unit/L)	320	360	330	490	310	300	290	780	650	550
判定	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10	比較例11
LDH活性値(Unit/L)	320	495	450	380	250	300	890	1200	1300	1100	950
判定	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C	B

[0052] 表7に全試験項目の結果を示す。以上の結果から、本発明の点眼剤は、角膜表面に対して潤滑性を付与しながら、十分な保存効力を有し、眼刺激性が少ないことが分かった。

[表7]

表7

試験項目	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
潤滑性試験	A	A	A	A	A	A	A	B	A	B
保存効力試験	A	A	B	A	A	B	B	A	A	B
細胞生存率の評価	A	A	A	B	A	A	A	B	B	B
点眼後の細胞生存率	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B

試験項目	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10	比較例11
潤滑性試験	A	A	A	C	A	A	C	A	C	A	C
保存効力試験	C	A	C	A	C	C	A	A	A	C	C
細胞生存率の評価	A	C	A	A	A	A	B	C	C	C	C
点眼後の細胞生存率	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C	B

### 産業上の利用可能性

[0053] 本発明によれば、角膜表面に対して潤滑性を付与しながら、十分な保存効力を有し、さらに眼刺激性の低い点眼剤を得ることができる。

## 請求の範囲

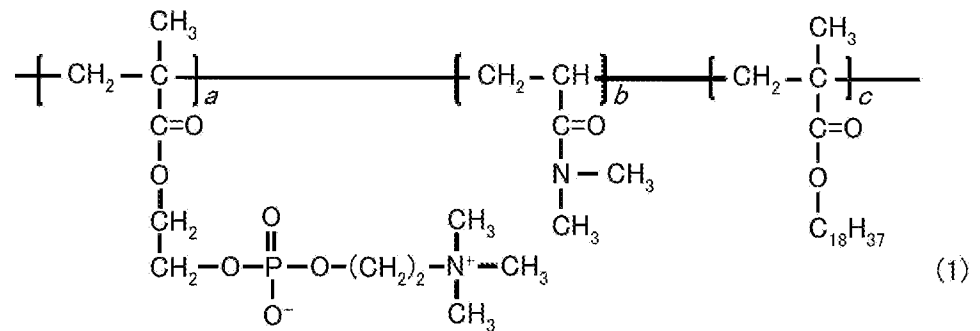
[請求項1]

(A) 式(1)で示される各構成単位のリモル比が  $a : b : c = 100 : 10 \sim 400 : 2 \sim 50$ である2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・ジメチルアクリルアミド・メタクリル酸ステアリル共重合体0.02w/w%以上0.15w/w%以下と、

(B) 式(2)で示されるポリヘキサメチレンピグアニドまたはその塩0.000001w/w%以上0.0001w/w%以下と、

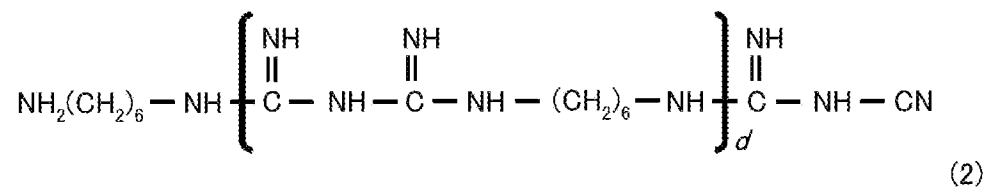
(C) ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール0.02w/w%以上2.0w/w%以下を含有し、塩化ナトリウムの含有量が0.3w/w%以下である点眼剤。

[化1]



[式(1)中、a、b、cは各構成単位のリモル比を示す。]

[化2]



[式(2)中、dは繰り返し単位を示す数字で、3以上40以下の整数である。]

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/009965

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>A61K 31/785</b>(2006.01)i; <b>A61K 47/59</b>(2017.01)i; <b>A61K 47/60</b>(2017.01)i; <b>A61P 27/02</b>(2006.01)i  FI: A61K31/785; A61K47/59; A61K47/60; A61P27/02</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/785; A61K47/59; A61K47/60; A61P27/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2021-020856 A (NOF CORPORATON) 18 February 2021 (2021-02-18) entire text, all drawings	1
A	WO 2016/140242 A1 (NOF CORPORATON) 09 September 2016 (2016-09-09) entire text, all drawings	1
A	WO 2022/113970 A1 (UNIV KINKI) 02 June 2022 (2022-06-02) entire text, all drawings	1
A	WO 2015/029717 A1 (NOF CORPORATON) 05 March 2015 (2015-03-05) entire text, all drawings	1
P, A	JP 2023-038930 A (UNIV KINKI) 17 March 2023 (2023-03-17) entire text, all drawings	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>07 May 2024</b>		Date of mailing of the international search report <b>28 May 2024</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

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

International application No.

**PCT/JP2024/009965**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2021-020856	A	18 February 2021	(Family: none)	
WO	2016/140242	A1	09 September 2016	US 2018/0043024	A1 entire text, all drawings
				EP 3266468	A1
WO	2022/113970	A1	02 June 2022	CN 116568287	A entire text, all drawings
WO	2015/029717	A1	05 March 2015	US 2016/0199526	A1 entire text, all drawings
				EP 3040085	A1
				CN 105492029	A
				KR 10-2016-0048189	A
JP	2023-038930	A	17 March 2023	US 2023/0355512	A1 entire text, all drawings

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/785(2006.01)i; A61K 47/59(2017.01)i; A61K 47/60(2017.01)i; A61P 27/02(2006.01)i FI: A61K31/785; A61K47/59; A61K47/60; A61P27/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/785; A61K47/59; A61K47/60; A61P27/02 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922 - 1996年 日本国公開実用新案公報 1971 - 2024年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2024年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2024年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2021-020856 A (日油株式会社) 18.02.2021 (2021 - 02 - 18) 全文, 全図	1
A	WO 2016/140242 A1 (日油株式会社) 09.09.2016 (2016 - 09 - 09) 全文, 全図	1
A	WO 2022/113970 A1 (学校法人近畿大学) 02.06.2022 (2022 - 06 - 02) 全文, 全図	1
A	WO 2015/029717 A1 (日油株式会社) 05.03.2015 (2015 - 03 - 05) 全文, 全図	1
P, A	JP 2023-038930 A (学校法人近畿大学) 17.03.2023 (2023 - 03 - 17) 全文, 全図	1
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	07.05.2024	国際調査報告の発送日 28.05.2024
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  工藤 友紀 4C 1153  電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/009965

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2021-020856 A	18.02.2021	(ファミリーなし)	
WO 2016/140242 A1	09.09.2016	US 2018/0043024 A1 全文, 全図 EP 3266468 A1	
WO 2022/113970 A1	02.06.2022	CN 116568287 A 全文, 全図	
WO 2015/029717 A1	05.03.2015	US 2016/0199526 A1 全文, 全図 EP 3040085 A1 CN 105492029 A KR 10-2016-0048189 A	
JP 2023-038930 A	17.03.2023	US 2023/0355512 A1 全文, 全図	