(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5476365号
(P5476365)

(45)発行日　平成26年4月23日(2014.4.23)　(24)登録日　平成26年2月14日(2014.2.14)

(51)Int.Cl.		F I		
A01N 25/00	(2006.01)	A01N	25/00	101
A01N 33/12	(2006.01)	A01N	33/12	101
A01N 61/00	(2006.01)	A01N	61/00	D
A01P 3/00	(2006.01)	A01P	3/00	
B01J 13/00	(2006.01)	B01J	13/00	A

請求項の数 7　(全 15 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2011-503036 (P2011-503036)
(86)(22)出願日	平成21年3月25日 (2009.3.25)
(65)公表番号	特表2011-518129 (P2011-518129A)
(43)公表日	平成23年6月23日 (2011.6.23)
(86)国際出願番号	PCT/US2009/038152
(87)国際公開番号	WO2009/123890
(87)国際公開日	平成21年10月8日 (2009.10.8)
審査請求日	平成24年3月12日 (2012.3.12)
(31)優先権主張番号	61/042,186
(32)優先日	平成20年4月3日 (2008.4.3)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　508185074
アルコン　リサーチ,　リミテッド
アメリカ合衆国　テキサス　７６１３４,　フォート　ワース,　サウス　フリーウェイ　６２０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　ケテルソン,　ホワード　アレン
アメリカ合衆国　テキサス　７５２３５,　ダラス,　ブラッドフォード　ドライブ　５０１８

最終頁に続く

(54)【発明の名称】不安定な陰イオン性高分子電解質を使用する陽イオン性殺生剤の相互作用制御

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ヒドロゲル生物材料への陽イオン性抗菌剤の取り込みを抑止するための、シスージオール含有ポリマーの使用であって、該使用において、陽イオン性抗菌剤およびボレートを含有する組成物に、取り込み抑止量のシスージオール含有ポリマーが添加され、該陽イオン性抗菌剤が、ポリマー性第四級アンモニウム化合物である、使用。

【請求項２】

前記組成物のｐＨが７より高い、請求項１に記載の使用。

【請求項３】

前記ポリマー性第四級アンモニウム化合物がポリクオタニウム－１である、請求項１に記載の使用。

【請求項４】

前記シスージオールポリマーが、ポリビニルアルコールおよびガラクトマンナンからなる群より選択される、請求項１に記載の使用。

【請求項５】

前記ガラクトマンナンが、グアーガム、イナゴマメガム、タラガム、ヒドロキシエチルグアーガム、ヒドロキシエチルイナゴマメガム、ヒドロキシエチルタラガム、ヒドロキシプロピルグアーガム、ヒドロキシプロピルイナゴマメガム、ヒドロキシプロピルタラガム、カルボキシメチルヒドロキシプロピルグアーガム、カルボキシメチルヒドロキシプロピルイナゴマメガム、およびカルボキシメチルヒドロキシプロピルタラガムからなる群より

選択される、請求項４に記載の使用。
【請求項６】
前記ガラクトマンナンがヒドロキシプロピルグアーを含む、請求項４に記載の使用。
【請求項７】
前記組成物中のガラクトマンナンの量が、０．０１重量／体積％～１重量／体積％である、請求項４に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、２００８年４月３日に出願された米国仮特許出願第６１／０４２，１８６号の利益を主張する。この米国仮特許出願の開示は、本明細書中に参考として明白に援用される。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、溶液中の陽イオン性殺生剤に可逆的に結合して、これらの陽イオン性殺生剤の有害な影響を最小にする方法に関する。特に、本発明は、陽イオン性殺生剤の、医療デバイス（例えば、コンタクトレンズおよび移植物）内への取り込みを抑止する方法、ならびに陽イオン性殺生剤を含有するエマルジョンを安定化させる方法に関する。特定の条件下では、シス－ジオールポリマーが、不安定な陰イオン性高分子電解質として働き、陽イオン性殺生剤に可逆的に結合し、そしてこれらの陽イオン性殺生剤のコンタクトレンズへの取り込みを抑止し得ることが発見された。これらの方法は、シス－ジオールポリマーの、ボレートおよび陽イオン性殺生剤（例えば、ポリクオタニウム－１）を含有する組成物への添加を包含する。
【背景技術】
【０００３】
（発明の背景）
陽イオン性殺生剤は、広範な微生物に対するそれらの殺生活性、およびこれらが使用される用途における一般的に低い毒性に起因して、種々の生物医学的製品において利用されている。陽イオン性殺生剤の例としては、表面活性第四級アンモニウム化合物（例えば、ベンザルコニウムクロリド）およびまた、ポリ第四級アンモニウム化合物（例えば、ポリクオタニウム－１）が挙げられる。陽イオン性殺生剤は、眼科用溶液およびコンタクトレンズケア溶液において、防腐剤および抗菌剤として広範に使用されているが、これらの陽イオン性殺生剤は、有害な影響を有し得、従って、これらの使用に関連する妥協が存在する。例えば、任意の特定の処方物において、抗細菌の殺傷／増殖阻害において有効であるために充分な量の陽イオン性殺生剤が存在しなければならず、依然として、通常の使用において毒性の影響および／または不快さの可能性を増加させるほどには多くてはならない。さらに、陽イオン性殺生剤は、それらのイオン性電荷に起因して、他の処方成分との適合性の問題を引き起こし得る。例えば、複雑な処方物（例えば、液滴の安定性が重要であるエマルジョン）において、負に荷電した液滴は、陽イオン性分子の存在下で凝集し、従って、これらの型の処方物における、その他の点では有効なこのクラスの殺生剤の使用を制限する。
【０００４】
レンズを洗浄し、消毒し、そして調整するために使用され得る多目的溶液が入手可能であり、そしてコンタクトレンズの使用者に次第に人気が出ている。いくつかの多目的溶液は、擦ることなく使用するための「化学的消毒溶液」とみなされ得、これは、指定されたレベルの殺生性能を達成する目的で代表的に擦る工程を必要とする従来のコンタクトレンズ洗浄溶液または消毒溶液とは異なる。一般に、これらの型の溶液は、より強いレベルの殺生活性を必要とし、従って、より効力のある殺生剤、またはより高濃度の殺生剤のいずれかを必要とする。いくつかの例においては、眼に装着される前にこれらの溶液がコンタクトレンズからすすがれる必要がなく、そして他の場合においては、コンタクトレンズの

使用者は、挿入前に自分のレンズをすすぐことに関して常に熱心ではないかもしれず、その結果、この溶液が眼表面に直接接触し得る。これらの型の処方物において、陽イオン性殺生剤の毒性の影響の可能性が最小にされることが、特に重要である。

【０００５】

ソフトコンタクトレンズの場合における特別な問題は、殺生剤がヒドロゲルレンズ材料に吸収されるか、またはレンズ表面に吸着される傾向（一般に殺生剤「取り込み」と称される効果）である。代表的に、取り込みは、殺生剤を含有するレンズケア溶液中にレンズがある際に起こる。レンズが眼に再度装着された後に、吸収された殺生剤が、レンズから眼組織へと放出され得、敏感な眼組織の継続する刺激の可能性を有する。これらのレンズがいくらかの時間にわたって装着される場合、この継続する放出は、この殺生剤の任意の潜在的に毒性または刺激性の影響を増幅する効果を有し得る。なぜならこの場合、このレンズは、殺生剤の連続的な放出のためのレザバとして効果的に働くからである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

陽イオン性殺生剤を含有し、依然としてヒドロゲル生物材料（例えば、コンタクトレンズ）への殺生剤取り込みの程度が減少している組成物を提供することが、有利である。この方法で、陽イオン性殺生剤で防腐処理された組成物（例えば、眼への直接の応用が意図される眼用組成物およびレンズケア組成物、ならびにソフトコンタクトレンズでの使用が意図される擦らない溶液および他のレンズケア溶液が挙げられる）は、増加した毒性または不快さの問題なしに、安全に使用され得る。陽イオン性殺生剤を、特定の薬学的エマルジョンのための防腐剤として、液滴の安定性に影響を与えずに使用することもまた、有利である。本発明は、これらの目的を達成することに関する。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明は、例えば、以下を提供する：

（項目１）

ヒドロゲル生物材料への陽イオン性殺生剤の取り込みを抑止する方法であって、該方法は、陽イオン性殺生剤を含有する水性組成物に、取り込み抑止量の不安定な陰イオン性高分子電解質を添加する工程を包含する、方法。

（項目２）

上記不安定な陰イオン性高分子電解質が、ボレート－シスジオールポリマー複合体を含む、項目１に記載の方法。

（項目３）

ヒドロゲル生物材料への陽イオン性殺生剤の取り込みを抑止する方法であって、該方法は、陽イオン性殺生剤およびボレートを含有する組成物に、取り込み抑止量のシス－ジオール含有ポリマーを添加する工程を包含する、方法。

（項目４）

上記組成物のｐＨが７より高い、項目３に記載の方法。

（項目５）

上記陽イオン性殺生剤が、ポリマー性第四級アンモニウム化合物である、項目１～３のいずれか１項に記載の方法。

（項目６）

上記ポリマー性第四級アンモニウム化合物がポリクオタニウム－１である、項目５に記載の方法。

（項目７）

上記シス－ジオールポリマーが、ポリビニルアルコールおよびガラクトマンナンからなる群より選択される、項目２または３のいずれか一項に記載の方法。

（項目８）

上記ガラクトマンナンが、グアーガム、イナゴマメガム、タラガム、およびその化学修

飾された誘導体からなる群より選択される、項目７に記載の方法。
（項目９）
上記ガラクトマンナンがヒドロキシプロピルグアーを含む、項目７に記載の方法。
（項目１０）
陽イオン性殺生剤のバイオアベイラビリティを調節する方法であって、該方法は、陽イオン性殺生剤を含有する組成物に、バイオアベイラビリティ調節量の不安定な陰イオン性高分子電解質を添加する工程を包含する、方法。
（項目１１）
上記組成物中のガラクトマンナンの量が、約０．０１重量／体積％～１重量／体積％である、項目７に記載の方法。
（項目１２）
陽イオン性殺生剤を含有するエマルジョンの安定性を増加させる方法であって、該方法は、該エマルジョンに、エマルジョン安定化量の不安定な陰イオン性高分子電解質を添加する工程を包含する、方法。
（項目１３）
陽イオン性殺生剤およびボレートを含有するエマルジョンの安定性を増加させる方法であって、該方法は、該エマルジョンに、エマルジョン安定化量のシス－ジオール含有ポリマーを添加する工程を包含する、方法。
（発明の要旨）
本発明は、第一群の実施形態において、ヒドロゲル生物材料への陽イオン性殺生剤の取り込みを抑止する方法を提供し、この方法は、陽イオン性殺生剤を含有する水性組成物に、取り込み抑止量の不安定な陰イオン性高分子電解質を添加する工程を包含する。別の実施形態において、この方法は、陽イオン性殺生剤およびボレートを含有する組成物に、取り込み抑止量のシス－ジオール含有ポリマーを添加する工程を包含する。好ましい実施形態において、この陽イオン性殺生剤は、ポリマー性第四級アンモニウム化合物であり、そしてこのシス－ジオール含有ポリマーは、ガラクトマンナンである。別の好ましい実施形態において、この陽イオン性殺生剤は、ポリマー性第四級アンモニウム化合物であり、そしてこのシス－ジオール含有ポリマーは、ポリビニルアルコールである。
【０００８】
本発明は、第二群の実施形態において、陽イオン性殺生剤を含有するエマルジョンの安定性を増加させる方法を提供し、この方法は、このエマルジョンに、エマルジョン安定化量の不安定な陰イオン性高分子電解質を添加する工程を包含する。別の実施形態において、本発明の方法は、陽イオン性殺生剤およびボレートを含有するエマルジョンに、エマルジョン安定化量のシス－ジオール含有ポリマーを添加する工程を包含する。
【図面の簡単な説明】
【０００９】
【図１】図１は、ヒドロキシプロピルグアーボレート（ＨＰＧ－ボレート）のセグメントの図である。
【図２】図２は、ホウ酸イオンとジオール含有ポリマーとの反応の概略図である。
【図３】図３は、ＨＰ－グアー／ボレートとＰｏｌｙｑｕａｄとの相互作用のコロイド滴定のグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
（定義）
用語「不安定な陰イオン性高分子電解質」とは、ポリマーに永続的に固定されているわけではない陰イオン性電荷を有するポリマーを意味する。
【００１１】
用語「シス－ジオールポリマー」とは、複数のヒドロキシル基を有するポリマーであって、これらのヒドロキシル基が同じ方向で配向しているポリマーを意味する。例示的なシス－ジオールポリマーとしては、グアーおよびポリビニルアルコールが挙げられる。

【００１２】
用語「陽イオン性殺生剤」とは、固定された正電荷を有し、そしてモノマー性またはポリマーのいずれかである、抗菌剤を意味する。例示的な陽イオン性殺生剤としては、第四級アンモニウム基を有するもの（例えば、ポリクオタニウム）、およびホスホニウム基を有するものが挙げられる。
【００１３】
用語「取り込み抑止量」とは、組成物中に存在する陽イオン性殺生剤の、ヒドロゲル生物材料への取り込みを抑止するために充分な、シス－ジオールポリマーの量を意味する。本発明の教示を利用して、組成物全体としての所望の特徴に基づいて、この組成物の他の成分に関連して、シス－ジオールポリマーの具体的な量を決定することは、当業者の技術の範囲内である。
【００１４】
用語「エマルジョン安定化量」とは、当該分野において公知であるエマルジョン安定性試験方法に基づいて、シス－ジオールポリマーを含有しない、参照陽イオン殺生剤含有エマルジョンに対して、陽イオン性殺生剤を含有するエマルジョンの安定性を増加させるために充分な、シス－ジオールポリマーの量を意味する。
【００１５】
用語「ｐＨＥＭＡ－ＭＡＡ」とは、ポリ（メタクリル酸２－ヒドロキシエチル－ｃｏ－メタクリル酸）からなるコンタクトレンズを意味する。例示的なｐＨＥＭＡ－ＭＡＡレンズとしては、「Ａｃｕｖｕｅ（登録商標）２」（Ｊｏｈｎｓｏｎ　＆　Ｊｏｈｎｓｏｎ）が挙げられる。
【００１６】
用語「防腐処理するために有効な量」とは、本明細書中に記載される溶液が微生物汚染されないように防腐処理するために望ましい効果を生じるために有効な、抗菌剤の量を意味し、好ましくは、単独でかまたは１種以上のさらなる抗菌剤との組み合わせのいずれかで、米国薬局方（「ＵＳＰ」）の防腐効力要件を満たすために充分な量を意味する。
【００１７】
用語「消毒するために有効な量」とは、レンズ上に存在する生存可能な微生物の数をかなり減少させることによって、コンタクトレンズを消毒する所望の効果を生じるために有効な、抗菌剤の量を意味し、好ましくは、単独でかまたは１種以上のさらなる抗菌剤と組み合わせてのいずれかで充分である量を意味する。
【００１８】
用語「眼科的に受容可能なビヒクル」とは、眼組織と生理学的に適合性である物理特性（例えば、ｐＨおよび／または重量モル濃度）を有する薬学的組成物を意味する。
【００１９】
他に記載されない限り、成分の％の量の指示は、重量／体積％に対応する。
【００２０】
（発明の詳細な説明）
本発明の方法は、１つの実施形態において、コンタクトレンズへの陽イオン性殺生剤の取り込みを抑止する方法であり、この方法は、陽イオン性殺生剤およびボレートを含有するコンタクトレンズケア組成物に、取り込み抑止量のシス－ジオール含有ポリマーを供給する工程を包含する。好ましい実施形態において、このシス－ジオール含有ポリマーは、ガラクトマンナンである。
【００２１】
理論により束縛されることを望まないが、ガラクトマンナンおよび他のシス－ジオール部分を有するポリマー（例えば、ポリビニルアルコール）は、７より高いｐＨにおいて、ボレートの存在下で不安定な陰イオン性高分子電解質になり、この高分子電解質と、他の溶質と、正電荷を有する表面（例えば、陽イオン性殺生剤）の間に静電相互作用を生じると考えられる。しかし、この静電相互作用は、この陰イオン性電荷の不安定な性質に起因して、固定されない。驚くべきことに、この不安定性の１つの効果は、この相互作用がヒ

ドロゲル生物材料（コンタクトレンズが挙げられる）への陽イオン性殺生剤の取り込みを減少させる際に有効であることが見出されながら、溶液中の陽イオン性殺生剤がそれにもかかわらず、効果的な抗菌活性を維持することである。

【００２２】

本発明の特定の実施形態は、好ましくは、ガラクトマンナンを利用する。ガラクトマンナンは、シス－ジオール部分を含む多数の多糖類のうちの１つである。本発明において使用され得るガラクトマンナンの型は、代表的に、グアーガム、イナゴマメガムおよびタラガム（ｔａｒａ　ｇｕｍ）から誘導される。本明細書中で使用される場合、用語「ガラクトマンナン」とは、上記天然ガムまたは類似の天然ガムもしくは合成ガムから誘導された、マンノース部分またはガラクトース部分あるいはこれらの両方の基を主要な構造成分として含む、多糖類をいう。本発明の好ましいガラクトマンナンは、α－Ｄ－ガラクトピラノシル単位が（１－６）結合により結合している、（１－４）－β－Ｄ－マンノピラノシル単位の線状鎖から作製される。好ましいガラクトマンナンに関して、Ｄ－ガラクトース対Ｄ－マンノースの比は変動するが、一般に、約１：２～１：４である。約１：２のＤ－ガラクトース：Ｄ－マンノースの比を有するガラクトマンナンが、最も好ましい。さらに、他の化学修飾された多糖類のバリエーションもまた、「ガラクトマンナン」の定義に含まれる。例えば、ヒドロキシエチル置換、ヒドロキシプロピル置換およびカルボキシメチルヒドロキシプロピル置換が、本発明のガラクトマンナンに対してなされ得る。ガラクトマンナンに対する非イオン性バリエーション（例えば、アルコキシ基および（Ｃ１～Ｃ６）アルキル基を含むもの）が特に好ましい（例えば、ヒドロキシプロピル置換）。非シスヒドロキシル位における置換が、最も好ましい。本発明のガラクトマンナンの非イオン性置換の例は、ヒドロキシプロピルグアーであり、これは好ましくは、約０．６モル比までが置換される。

【００２３】

本発明のガラクトマンナンは、多数の源から得られ得る。このような源としては、以下にさらに記載されるように、グアーガム、イナゴマメガムおよびタラガムが挙げられる。さらに、ガラクトマンナンはまた、古典的な合成経路により得られ得るか、または天然に存在するガラクトマンナンの化学修飾により得られ得る。

【００２４】

グアーガムは、Ｃｙａｍｏｐｓｉｓ　ｔｅｔｒａｇｏｎｏｌｏｂｕｓ（Ｌ．）Ｔａｕｂの基底胚乳である。その水溶性画分（８５％）は、「グアラン」（分子量２２０，０００）と呼ばれ、これは、α－Ｄ－ガラクトピラノシル単位が（１－６）結合により結合している、（１－４）－β－Ｄ－マンノピラノシル単位の線状鎖からなる。グアランにおけるＤ－ガラクトース対Ｄ－マンノースの比は約１：２である。このガムは、数世紀にわたってアジアで栽培されており、そしてその増粘特性に起因して、主として食品およびパーソナルケア製品において使用されている。これは、デンプンの５倍～８倍の増粘力を有する。その誘導体（例えば、ヒドロキシプロピル置換またはヒドロキシプロピルトリモニウムクロリド置換を含む誘導体）は、１０年間にわたって市販されている。グアーガムは、例えば、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｌｕｌｅｎｃ（Ｃｒａｎｂｕｒｙ，Ｎ．Ｊ．）、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，Ｄｅｌ．）およびＴＩＣ　Ｇｕｍ，Ｉｎｃ．（Ｂｅｌｃａｍｐ，Ｍｄ．）から入手され得る。

【００２５】

イナゴマメガム（ｌｏｃｕｓｔ　ｂｅａｎ　ｇｕｍ）またはイナゴマメガム（ｃａｒｏｂ　ｂｅａｎ　ｇｕｍ）は、イナゴマメの木であるｃｅｒａｔｏｎｉａ　ｓｉｌｉｑｕａの種子の精製した内乳である。この型のガムのガラクトース対マンノースの比は、約１：４である。イナゴマメの木の栽培は古く、そして当該分野において周知である。この型のガムは、市販されており、そして、ＴＩＣ　Ｇｕｍ，Ｉｎｃ．（Ｂｅｋａｍｐ，Ｍｄ）およびＲｈｏｎｅ－Ｐｏｌｕｌｅｎｃ（Ｃｒａｎｂｕｒｙ，Ｎ．Ｊ．）から入手され得る。

【００２６】

タラガムは、タラの木の精製された種子のガムから誘導される。ガラクトース対マンノ

ースの比は、約１：３である。タラガムは、米国では商業的に製造されていないが、このガムは、米国外の種々の供給源から得られ得る。

【００２７】

化学修飾されたガラクトマンナン（例えば、ヒドロキシプロピルグアー）もまた利用され得る。種々の程度の置換の修飾ガラクトマンナンが、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ（Ｃｒａｎｂｕｒｙ，Ｎ．Ｊ．）から市販されている。低モル置換（例えば、０．６未満）を有するヒドロキシプロピルグアーが特に好ましい。

【００２８】

ＨＰ－グアーの構造が、図１に示されている。代表的に、１個のガラクトースごとに約２個のマンノース単位が存在する。しかし、詳細なガラクトース含有量は、グアープラントにより決定される。グアーの分子量は、ガラクトース含有量およびポリマンノース鎖長の関数であり、加工中に低下し得る。

【００２９】

ＨＰ－グアーとホウ酸との間の反応生成物は、架橋を生じ、そしてポリマー溶液の粘度に影響を与えることが公知である。ホウ酸は、ルイス酸であり、水と反応してホウ酸イオンを与え、プロトンを放出する：$B(OH)_3 + H_2O \rightarrow B(OH)_4^- + H^+$。この反応物のｐＫａは、９～９．２である。ホウ酸イオンは、図２に示されるように、２つのシス－ジオール基に縮合し得る。これが起こる際に、陰イオン性電荷がこの鎖に付与され、そして架橋が形成される。ボロン酸アルキル（例えば、メチルボロン酸）およびフェニルボロン酸もまた、いくらかの炭水化物に結合するが、反応部位が１つのみであるので、これらは架橋を与えず、従って、ゲル化を促進しない。しかし、これらはポリマーに陰イオン性電荷を付与し得る。以下に記載される実験に部分的に基づいて、グアーは、７より高いｐＨにおいて、ボレートの存在下で、陰イオン性高分子電解質になると考えられる。しかし、これらの架橋の不安定性に起因して、これらの電荷は固定されない。

【００３０】

本発明の他の特定の実施形態は、好ましくは、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）を利用する。ＰＶＡは、代表的に、ポリ酢酸ビニルのアセタール基を加水分解により除去することによって、調製される。ＰＶＡは、多数の等級で入手可能であり、各々が、重合度、加水分解の百分率、および残留アセテート含有量が異なる。このような違いは、異なる等級の物理的挙動および化学的挙動に影響を与える。ＰＶＡは、２つの広いカテゴリー（すなわち、完全に加水分解されたものと部分的に加水分解されたもの）に分けられ得る。４％以下の残留アセテート含有量を含むものは、完全に加水分解されているといわれる。部分的に加水分解された等級は、通常、２０％以上の残留アセテートを含む。ＰＶＡの分子量は、２０，０００から２００，０００まで変動し得る。ＰＶＡは、通常、粘度増強剤として使用され、そしてＲＧＰ製品の快適さおよび装着時間を改善する目的で、ＲＧＰ製品において使用され得る。ＰＶＡはまた、薬学的眼用組成物（例えば、点眼薬、ゲルまたは眼用挿入物）のための粘度増強剤として使用される。一般に、眼用製品において使用されるＰＶＡは、３０，０００～１００，０００の範囲の平均分子量を有し、１１％～１４％の残留アセテートを含む。

【００３１】

組成物中のシス－ジオールポリマーの正確な量は、そのポリマーおよび処方に従って変動するが、本発明の組成物は、一般に、シス－ジオールポリマーを、約０．０１％ｗ／ｖ～約１％ｗ／ｖ、好ましくは、約０．０２５％ｗ／ｖ～約０．２５％ｗ／ｖ、より好ましくは、約０．０５％ｗ／ｖ～約０．１５％ｗ／ｖの濃度で含有する。

【００３２】

本発明の組成物において使用され得るボレートとしては、ホウ酸および他の薬学的に受容可能な塩（例えば、ホウ酸ナトリウム（ホウ砂）およびホウ酸カリウム）が挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ボレート」とは、ボレートの全ての薬学的に適切な形態、およびメタボレートをいう。ボレートは、生理学的ｐＨにおける良好な緩衝能力、ならびに周知の安全性および広範な薬物および防腐剤との適合性に起因して、眼用処方

物における通常の賦形剤である。ボレートはまた、固有の静菌特性および静真菌特性を有し、これは、改善された防腐系を提供する。

【００３３】

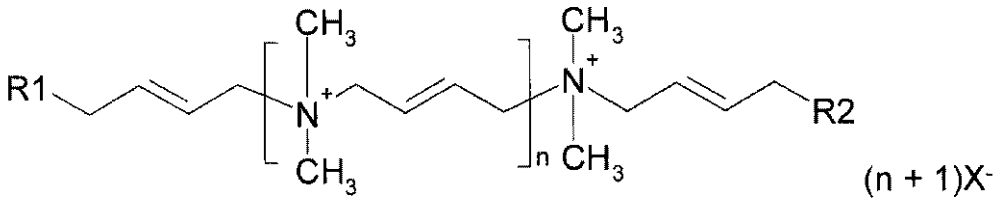
本発明において使用される組成物は、陽イオン性抗菌剤、および必要に応じて、１種以上のさらなる殺生剤（最適な防腐または消毒のために必要とされる場合）を含有する。陽イオン性抗菌剤は、固定された正電荷を有する化合物であり、モノマー性であってもポリマー性であってもいずれでもよく、そしてそれらの抗菌活性を、微生物との化学的相互作用または物理化学的相互作用によって誘導する。好ましいポリマー性陽イオン性殺生剤としては、ポリクオタニウム－１およびポリクオタニウム－４０（ポリ（ジメチルジアリルアンモニウムクロリド）が挙げられ、これらは、ポリマー性第四級アンモニウム化合物である。これらの好ましい抗菌剤は、それぞれ、Ｓｔａｒｋに対して発行された米国特許第４，４０７，７９１号および同第４，５２５，３４６号、ならびにＳｍｉｔｈらに対して発行された米国特許第４，３６１，５４８号および同第４，４４３，４２９号に開示されている。上記刊行物の全内容は、本明細書中に参考として援用される。本発明の組成物および方法において適切な他の陽イオン性抗菌剤としては、他の第四級アンモニウム化合物（例えば、ベンザルコニウムハロゲン化物、ベンゼトニウムハロゲン化物、セトリミド、ホスフェート第四級化合物（例えば、米国特許第４，５０３，００２号および同第４，５０３，００２号（Ｍａｙｈｅｗら）に記載されるもの）、ホスホベタイン（米国特許第４，２１５，０６４号に記載されるような）、ピリジニウム殺生剤（例えば、セチルピリジニウムハロゲン化物）、ならびに固定された正電荷を有する他の殺生剤）が挙げられる。必要とされる場合に存在し得るさらなる殺生剤は、局所眼用処方物またはレンズケア処方物において使用するために適切な任意のものであり得、例えば、ビグアニド（例えば、ポリヘキサメチレンビグアニド（ＰＨＭＢ）、ポリアミノプロピルビグアニド（ＰＡＰＢ））および安定化オキシクロロ化合物（例えば、Ｐｕｒｉｔｅ（登録商標））が挙げられる。

【００３４】

本発明の特に好ましい陽イオン性殺生剤は、以下の構造：

【００３５】

【化１】



(I)

のポリマー性第四級アンモニウム化合物であり、この構造において、

Ｒ１およびＲ２は、同じであっても異なっていてもよく、そして

$N^{+}(CH_2CH_2OH)_3X^{-}$、

$N(CH_3)_2$またはＯＨ

から選択され；

Ｘは、薬学的に受容可能な陰イオンであり、好ましくは、塩化物であり；そして

ｎは、１～５０の整数である。

この構造の最も好ましい化合物は、ポリクオタニウム－１であり、これは、Ｏｎａｍｅｒ Ｍ^{TM}（Ｏｎｙｘ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの登録商標）またはＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）（Ａｌｃｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．の登録商標）としてもまた公知である。ポリクオタニウム－１は、Ｘが塩化物であり、そしてＲ１、Ｒ２およびｎが上で定義されたとおりである、上で参照された化合物の混合物である。

【００３６】
上記抗菌剤は、本発明の方法において、政府の規制機関（例えば、米国食品医薬品局）の要件に従って、コンタクトレンズ上に見出される生存可能な微生物を実質的に排除するか、または数を有意に減少させるために効果的な量で、利用される。本明細書の目的で、この量は、「消毒するために有効な量」または「抗菌有効量」であると記載される。使用される抗菌剤の量は、その方法が利用されるレンズケア計画の型などの要因に依存して変動する。例えば、レンズケア計画における効力のある毎日のクリーナーの使用は、レンズ上に堆積する物質（微生物を含む）の量をかなり減少させ得、これによって、これらのレンズを消毒するために必要とされる抗菌剤の量を少なくする。一般に、約０．０００００１重量％～約０．０５重量％の範囲の濃度の、１種以上の上記抗菌剤が、使用される。式（Ｉ）のポリマー性第四級アンモニウム化合物の最も好ましい濃度は、約０．０００１重量％～０．００１重量％である。

【００３７】
本発明の組成物が使用され得る材料の型としては、種々のヒドロゲル生物材料が挙げられる。ヒドロゲル生物材料とは、その水和状態において水を含む、ポリマー鎖網目構造または架橋ポリマー系である。従来のヒドロゲルレンズ材料は、メタクリル酸２－ヒドロキシエチル（ＨＥＭＡ）、メタクリル酸グリセリルおよびＮ－ビニルピロリドン（ＮＶＰ）などの親水性モノマーから作製される。これらの材料は、代表的に、高度な可撓性およびかなりの含水量を提供し、多くの様式で、生物学的組織に匹敵する。シリコーンヒドロゲルは、別のクラスのヒドロゲル材料を代表する。全てのこれらおよび他の種々の型のヒドロゲル生物材料は、コンタクトレンズを構成するために使用される。上記ヒドロゲルの型の全ては、種々の型のソフトコンタクトレンズにおいて見出される。本発明は、種々の型のコンタクトレンズ（例えば、ハードレンズ、ソフトレンズ、ガス透過性ハードレンズおよびガス透過性ソフトレンズ、ならびにシリコーンレンズ）と一緒に使用され得る。別の型のコンタクトレンズは、ハード型であり、ガス透過性ハード（ＲＰＧ）材料を含む。

【００３８】
本発明において使用される組成物は、他の成分を含有する。このような成分としては、抗菌／防腐剤、張度調整剤、緩衝剤およびキレート剤が挙げられ得る。他のポリマー薬剤またはモノマー性薬剤（例えば、ポリエチレングリコールおよびグリセロール）もまた、特別な加工のために添加され得る。本発明の組成物において有用な張度調整剤としては、塩（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウム）、ならびにポリオール（例えば、マンニトールおよびソルビトール）が挙げられ得る。非イオン性張度剤としては、プロピレングリコールおよびグリセロールが挙げられ得る。キレート剤としては、ＥＤＴＡおよびその塩が挙げられ得る。そしてｐＨ調整剤としては、塩酸、Ｔｒｉｓ、トリエタノールアミンおよび水酸化ナトリウムが挙げられ得る。適切な抗菌剤／防腐剤は、以下でより充分に議論される。上記例のリストは、説明の目的で与えられており、網羅的であることは意図されない。上記目的のために有用な他の薬剤の例は、眼用処方物およびコンタクトレンズケア処方物において周知であり、本発明により想定される。

【００３９】
以下の実施例は、本発明の種々の実施形態をさらに説明する。これらの実施例は、本発明の理解を補助するために提供されるのであり、本発明の限定であると解釈されるべきではない。

【実施例】

【００４０】
（実施例１）
（ＨＰ－グアー／ボレートと陽イオン性殺生剤（Ｐｏｌｙｑｕａｄ（登録商標））との間の相互作用を支持するコロイド滴定）
流動電位滴定を、Ｍｕｔｅｋ　ＰＣＤ　０３流動電流検出器（ＳＣＤ）を備えたＭｕｔｅｋ　ＰＣＤ　Ｔ３滴定装置を使用して実施した。この検出器は、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）から作製された円筒形セルおよびピストンを有する。サンプル中の高

分子電解質が、このセルの壁およびピストン表面に吸着される。このピストンは、このセル内を垂直に振動して、流体を加圧する。高分子電解質は、この流れにより対イオンから分離され、これが流動電位を生じ、これがセルの壁の２つの金電極により検出される。高分子電解質は、逆の電荷を有する高分子電解質により滴定される。代表的な実験において、１０ｍＬのサンプルを、０．００１ｍｏｌ／ｌのポリ（ジアリルジメチルアンモニウムクロリド）（ＰＤＡＤＭＡＣ）を滴定剤として使用して、円筒形セルに入れた。全ての実験を、２５℃で９．２のｐＨで３回実施した。ＨＰグアー、ボレートおよびＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）を使用して実施した実験の結果を、図３に示す。これらの結果は、Ｐｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）の添加により、結合したボレート濃度が低下することを示し（ｘ軸に沿って示される）、ＨＰ－グアー／ボレートとＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）との間の増加する相互作用を示す。これらの結果は、結合したボレート濃度の低下が、Ｐｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）がＨＰグアーのボレート結合部位に結合することの反映であるという結論を支持する。

【００４１】

（実施例２）

（ＨＰ－グアーを使用するメタクリル酸ポリヒドロキシエチル－メタクリレート（ｐＨＥＭＡ－ＭＡＡ）Ａｃｕｖｕｅ２レンズへのＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）取り込みの減少）

表１は、Ａｃｕｖｕｅ２レンズへのＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）取り込みに対するＨＰ－グアーの用量応答を調査するために使用したビヒクルを示す。

【００４２】

表１．レンズ取り込み研究のための処方ビヒクルの組成

【００４３】

【表１】

処方物の化学物質	% wt/vol
Polyquad®	0.0002
ヒドロキシプロピルグアー 8A	0.025-0.1
ソルビトール	0.4
プロピレングリコール	1.0
塩化ナトリウム	0.3
Tetronic 1304®	0.1
ホウ酸ナトリウム十水和物	0.6
EDTA	0.05
pH	8.0

レンズ取り込みデータを、表２に示す。処方物サービスＤ、Ｅ、ＦおよびＡを、ＨＰ－グアー濃度を０．０２５％から０．１％まで増加させることにより改変し、２ｐｐｍの目標Ｐｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）濃度およびｐＨ８．０を使用した。ＨＰ－グアーを０．０２５％から０．１％まで増加させることにより、Ａｃｕｖｕｅ２レンズへのＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）取り込みが、０．７μｇ／レンズから０．３４μｇ／レンズまで減少した。このデータを表２に提供する。

【００４４】

表２．２サイクル後のＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）レンズ取り込みに対するＨＰ－グアーの効果

【００４５】

【表２】

処方物	HP-8A 濃度	Acuvue 2 レンズ取り込み (μg/ﾚﾝｽﾞ)
D	0.025	0.7
E	0.05	0.6
F	0.074	0.5
A	0.1	0.34

これらの結果は、ＨＰグアーがＡｃｕｖｕｅ２（ＩＶ群）レンズ材料へのＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）取り込みを低下させるために使用され得ることを実証する。実証された取り込み減少は、おそらく、ＨＰ－グアーがボレートの存在下で陰イオン性高分子電解質として働くことから生じる。

【００４６】

（実施例３）

（消毒活性およびＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）のレンズ取り込みに対するＨＰ－グアーの効果）

ＨＰ－グアー濃度を増加させることによってレンズ取り込み値をさらに低下させることを調査する目的で、さらなる研究を続けた。表３は、０．１％、０．１２％および０．１４％のＨＰ－グアー濃度についての取り込みデータが、それぞれ０．３３μｇ／レンズ、０．２９μｇ／レンズおよび０．２４μｇ／レンズであったことを示す。

【００４７】

消毒スクリーンデータもまた表３に提供する。コントロール処方物Ｇは、販売されているＯｐｔｉ－Ｆｒｅｅ（登録商標）洗浄、消毒、保存液である。これらのデータは、二次スクリーン消毒基準が満たされたことを示す。

【００４８】

表３．Ｐｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）を含む消毒溶液の消毒スクリーンおよびレンズ取り込みに対するＨＰ－グアーの効果

【００４９】

【表３－１】

成分	A	B	C	G[a]
Polyquad®	0.00025	0.00025	0.00025	
TETRONIC 1304®	0.1	0.1	0.1	
HP グアー8A	0.1	0.12	0.14	
プロピレングリコール	1.0	1.0	1.0	
EDTA	0.05	0.05	0.05	
ソルビトール	1.0	1.0	1.0	
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	
ホウ酸ナトリウム	0.6	0.6	0.6	
pH	8.0	8.0	8.0	
取り込み(Acuvue 2)				
2 サイクル μg/ﾚﾝｽﾞ	0.33	0.29	0.24	

【００５０】

【表３－２】

生物	時間(時間)	A	B	C	G
C. albicans 1.5×10^{6}[b]	6	0.2	0.1	0.1	0.00
	24	1.6	1.6	1.5	0.9
S. marcescens 9.0×10^{5}	6	3.9	3.4	3.0	1.3
	24	4.5	6.0	3.6	2.4
S. aureus 8.2×10^{2}	6	3.1	2.9	2.9	2.4
	24	4.1	3.6	3.3	4.1

[a]Ｏｐｔｉ－Ｆｒｅｅ（登録商標）洗浄、消毒、保存液。
[b]接種材料コントロール計数。
[c]下線付きの数字は、生存物（＜１０ＣＦＵ／ｍＬ）が回収されなかったことを示す。

【００５１】

（実施例４）

（ソルビトール濃度の関数としての、ｐＨ７．８におけるＰＶＡおよびボレートの存在下でのＡｃｕｖｕｅ２レンズへのＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）の取り込み）

表ＩＶに示される処方物シリーズにおいて、異なるポリマー（ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）であり、これもまたボレートと反応する）の使用を、Ｐｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）とのＰＶＡ結合に対するソルビトールの影響と一緒に評価した。ソルビトールは、ＰＶＡと競合し、そしてＰＶＡ－ボレート相互作用に影響を与える。ソルビトールの濃度の上昇は、ボレートとＰＶＡとの反応が減少することをもたらし、そしてＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）レンズ取り込みの対応する増加をもたらすと予測された。処方物Ａは、ＰＶＡを含まないコントロール溶液である。この溶液を使用するレンズ取り込みは、２．３μｇ／レンズであった。０．０５％のＰＶＡの添加後、この取り込みは１．０まで減少した。

【００５２】

表４．ソルビトール濃度の関数としての、ｐＨ７．８におけるポリビニルアルコールおよびボレートの存在下でのＡｃｕｖｕｅ２レンズへのＰｏｌｙｑｕａｄ（登録商標）の取り込み

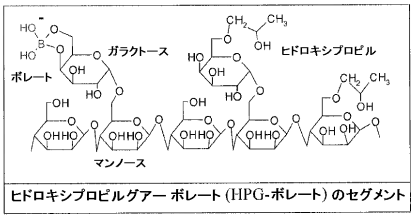
【００５３】

【表４】

化学物質 (% wt/% vol)	A	B	C	D
Polyquad	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
AL-6289	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
ﾌﾟﾛﾋﾟﾚﾝｸﾞﾘｺｰﾙ	1.0	1.0	1.0	1.0
ホウ酸	0.4	0.4	0.4	0.4
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3
ソルビトール	1	0	0.5	0.75
Tetronic 1304	0.05	0.05	0.05	0.05
EDTA	0.05	0.05	0.05	0.05
PVA 47K	-	0.05	0.05	0.05
pH	7.79	7.79	7.8	7.8
36 時間で観察された濁度	透明	かすみ	わずかなかすみ	かすかなかすみ
Polyquad 取り込み,μg/ﾚﾝｽﾞ	2.3	1.0	1.8	2.1

本発明は、特定の好ましい実施形態を参照することにより記載された。しかし、本発明は、他の特定の形態またはそのバリエーションで、その趣旨または本質的な特徴から逸脱することなく実施され得ることが理解されるべきである。従って、上に記載された実施形態は、全ての目的で説明であって限定ではないとみなされ、本発明の範囲は、上記説明によるよりむしろ、添付の特許請求の範囲によって示される。

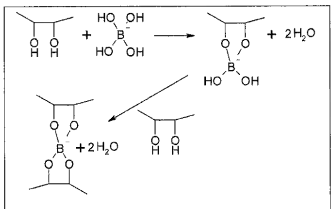
【図１】



ヒドロキシプロピルグアー ボレート (HPG-ボレート) のセグメント

FIG. 1

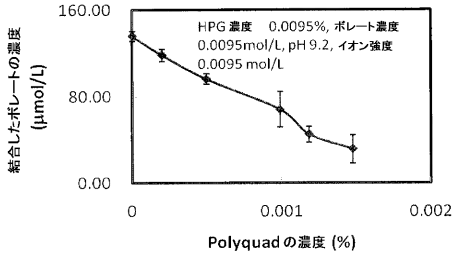
【図２】



ホウ酸イオンとジオール含有ポリマーとの反応。

FIG. 2

【図３】



HP-グアー/ボレートとPolyquad®との相互作用のコロイド滴定。

FIG. 3

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
B01F 17/52	***(2006.01)***	Ｂ０１Ｆ	17/52
B01F 17/56	***(2006.01)***	Ｂ０１Ｆ	17/56
A61L 2/18	***(2006.01)***	Ａ６１Ｌ	2/18

(72)発明者 デソーサ, ライアン
アメリカ合衆国 テキサス ７６１１６, フォート ワース, ドミニー レーン ３６２５, アパートメント ６２１
(72)発明者 ダサナヤーケ, ニサンク エル.
アメリカ合衆国 テキサス ７６１０７, フォート ワース, ドネリー アベニュー ４３０１
(72)発明者 ラック, メリー イー.
アメリカ合衆国 テキサス ７６１７９, フォート ワース, ウィンディング ホロー ドライブ ４７２１

審査官 太田 千香子

(56)参考文献 特表２０００－５１６３００（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ０１Ｎ ２５／００
Ａ０１Ｎ ３３／１２
Ａ０１Ｎ ６１／００