

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-535239

(P2010-535239A)

(43) 公表日 平成22年11月18日(2010.11.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 5 8
A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K 47/16	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-520168 (P2010-520168)	(71) 出願人	506076640
(86) (22) 出願日	平成20年7月31日 (2008. 7. 31)		ボーシュ アンド ローム インコーポレ
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月29日 (2010. 3. 29)		イティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/071675		アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 4 6 0
(87) 国際公開番号	W02009/032433		4-2701, ロチェスター, ワン ボー
(87) 国際公開日	平成21年3月12日 (2009. 3. 12)		シュ アンド ローム プレイス
(31) 優先権主張番号	60/953, 535	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成19年8月2日 (2007. 8. 2)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	12/180, 694		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成20年7月28日 (2008. 7. 28)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100111903
			弁理士 永坂 友康
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 カルボキシル修飾されたフルクタンまたはその塩を含む眼科用組成物

(57) 【要約】

カルボキシル修飾されたフルクタンまたはその塩を含む眼科用組成物。この眼科用組成物は、目のケア製品またはコンタクト・レンズ・ケア製品（例えばコンタクト・レンズ・パッケージング溶液またはコンタクト・レンズ殺菌溶液）で利用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カルボキシル修飾されたフルクタンまたはその塩を含んでいて、浸透圧モル濃度が200mOsmol/kg ~ 400mOsmol/kgの範囲である眼科用組成物。

【請求項 2】

-[4-トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウムクロリド-2-ブテニル]ポリ[1-ジメチルアンモニウムクロリド-2-ブテニル]- -トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウムクロリド、ハロゲン化ベンズアルコニウム、アレキシジンとその塩、ヘキサメチレンピグアニドとその塩、これらのポリマー、これらの混合物からなるグループの中から選択したカチオン性殺菌成分をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項 3】

上記カチオン性殺菌成分の選択が、0.2ppm ~ 2ppmの割合で存在するポリ(ヘキサメチレンピグアニド)、2ppm ~ 15ppmの割合で存在する -[4-トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウムクロリド-2-ブテニル]ポリ[1-ジメチルアンモニウムクロリド-2-ブテニル]- -トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウムクロリド、これらの任意の混合物からなるグループの中からはなされる、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項 4】

上記カルボキシル修飾されたフルクタンまたはその塩が、カルボキシアルキルイヌリンまたはその塩である、請求項1 ~ 3のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項 5】

上記カルボキシアルキルイヌリンの選択が、カルボキシメチルイヌリンとその塩、カルボキシエチルイヌリンとその塩からなるグループの中からはなされる、請求項4に記載の組成物。

【請求項 6】

上記カルボキシル修飾されたフルクタンが、アンヒドロフルクトース単位1つにつき0.3 ~ 3個のカルボキシル基を含む、請求項1 ~ 5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

上記カルボキシアルキルイヌリンが、アンヒドロフルクトース単位1つにつき0.3 ~ 3個のカルボキシル基を含む、請求項4または5に記載の組成物。

30

【請求項 8】

ヒアルロン酸とアルギン酸塩からなるグループの中から選択した1種類以上のバイオポリマーとその任意の誘導体をさらに含む、請求項1 ~ 7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

デキспанテノール、ソルビトール、これらの任意の混合物のいずれかをさらに含む、請求項1 ~ 8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 10】

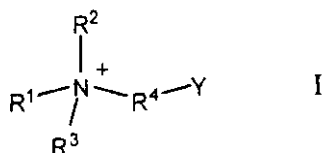
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルゲアルのいずれかをさらに含む、請求項1 ~ 9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

一般式 (I) :

40

【化 1】



のベタイン界面活性剤またはスルホベタイン界面活性剤をさらに含む（ただし、R¹はRま

50

たは $-(CH_2)_n-NHC(O)R$ (ここにRは、場合によってはヒドロキシルで置換された $C_8 \sim C_{30}$ アルキルであり、nは、2、3、4のいずれかである) であり； R^2 と R^3 は、それぞれ独立に、水素と $C_1 \sim C_4$ アルキルからなるグループの中から選択され； R^4 は、場合によってはヒドロキシルで置換された $C_2 \sim C_8$ アルキレンであり；Yは CO_2^- または SO_3^- である)、請求項1～10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項12】

R^1 がRであり； R^2 と R^3 が、それぞれ独立に $C_1 \sim C_4$ アルキルの中から選択され； R^4 が $C_2 \sim C_4$ アルキレンであり；Yが SO_3^- である、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

コンタクト・レンズ再湿潤化用液滴、コンタクト・レンズ・パッケージング溶液、コンタクト・レンズ殺菌溶液からなるグループの中から選択した目のケア製品またはコンタクト・レンズ・ケア製品において請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物を使用する方法

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カルボキシル修飾されたフルクタンまたはその塩を含む眼科用組成物と、その組成物を利用してコンタクト・レンズを殺菌または包装する方法と、ヒリヒリする目を快適にしたり、コンタクト・レンズを再び湿らせたりするための点眼製品としてその組成物を使用する方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

コンタクト・レンズは、普通に使っている間に、レンズの性能を低下させる可能性のあるさまざまな化合物によって汚れる。例えばコンタクト・レンズは、生物材料(例えば涙液の中に存在していてレンズの表面に固着するタンパク質や脂質)によって汚れた状態になる。また、コンタクト・レンズを手で取り扱うと、皮脂(皮膚の油)または化粧品その他の材料がコンタクト・レンズを汚す可能性がある。これらの生物性汚染物質と外部汚染物質は、見えやすさと患者の快適さに影響を与える可能性がある。したがって、継続して快適な状態で使用するには、1種類以上のクリーニング成分を含むレンズ・ケア溶液を用いてレンズの表面からあらゆるゴミを除去することが重要である。

30

【0003】

レンズ・ケア溶液にされた眼科用組成物は、1種類以上の殺菌成分を含んでいなければならない。現在のところ、最もよく使われている2つの殺菌成分は、ポリ(ヘキサメチレンピグアニド)(PHMBまたはPAPBと呼ばれることもある)とポリクワテルニウム-1である。

【0004】

PHMBをベースとしたケア溶液は、他の大半の殺菌成分と比べて患者の快適さと殺菌効果を大きく改善する。しかしあらゆる殺菌成分と同様、溶液中の殺菌成分の濃度と患者が感じる快適さの間にはトレードオフが残る。PHMBは市場で広く受け入れられているため、PHMBを化学的に修飾して殺菌効率または患者の快適さのレベルを改善することを目的として多大な努力が続けられてきた。

40

【0005】

患者の快適さを改善する別の方法は、快適化剤または水和剤をレンズ・ケア溶液に導入することであった。例えばアメリカ合衆国特許第7,135,442号には、デクスパンテノールを糖アルコールであるソルビトールと組み合わせて使用することが記載されている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、カルボキシル修飾されたフルクタンまたはその塩を含む眼科用組成物に関する。この眼科用組成物は、目のケア製品やコンタクト・レンズ・ケア製品(例えばコンタクト・レンズ・パッケージング溶液やコンタクト・レンズ殺菌溶液)で利用できる。

50

【発明を実施するための形態】

【0007】

ボシュ&ロムの出願人らは、レンズ・ケア溶液として用いる多数の眼科用組成物をこれまで開発してテストしてきた。上述のように、このようなレンズ・ケア溶液は、多数の機能的特性を満たさねばならない。第1に、この溶液は、涙の変性したタンパク質と涙の脂質のほか、他の外部汚染物質を除去する清掃能力を持たねばならない。第2に、この溶液は、多数のさまざまな細菌と真菌に対する大きな殺菌能力を持たねばならない。第3に、この溶液は、コンタクト・レンズを装着している患者にとってチクチクする感じをできるだけ少なくして快適な状態を維持するとともに、目の表面をさらに快適にする、または保護するための土台を提供せねばならない。第4に、この溶液は、多くの異なるコンタクト・レンズ材料の大きな収縮または膨張を引き起こしてはならない。そうすると、見やすさが損なわれたり、望ましくないレンズの移動や顕著なレンズの移動につながったりする可能性があるからである。

10

【0008】

本発明は、カルボキシル修飾されたフルクタンまたはその塩を含む眼科用組成物に関する。この明細書では、“フルクタン”という用語には、多数のアンヒドロフルクトース単位を有するあらゆるオリゴ糖と多糖が含まれるものと理解する。フルクタンは、さまざまな長さの鎖を持つことができ、直鎖または分岐鎖が可能である。フルクタンは、主に、レバンにおけるような -2,6結合と、イヌリンにおけるような -2,1結合を含んでいる。この明細書では、“眼科用組成物”という用語は、目で使用するための組成物、または目と接触して配置される装置（例えばコンタクト・レンズ）を処理するための組成物を意味する。

20

【0009】

多くの実施態様では、カルボキシル修飾されたフルクタンは、アンヒドロフルクトース単位1つにつき0.3~3個のカルボキシル基を含んでいる。カルボキシル修飾されたフルクタンは、特に、アンヒドロフルクトース単位1つにつき少なくとも0.8個のカルボキシル基、例えばアンヒドロフルクトース単位1つにつき1~2.2個のカルボキシル基を含んでいる。カルボキシル基は、カルボキシアルキル基（例えばカルボキシメチル基、カルボキシエチル基、ジカルボキシメチル基、カルボキシエトキシカルボニル基）の形態で存在することができる。カルボキシル修飾されたフルクタンは、従来技術でよく知られた合成法を利用してフルクタンをエーテル化することによって得られる。さらに、カルボキシル基は、ヒドロキシメチレン基またはヒドロキシメチル基が酸化された形態で存在することもできる。さまざまなカルボキシル修飾されたフルクタンの任意の1つの混合物も使用できる。また、カルボキシル修飾されたフルクタンは、混合されたカルボキシ誘導体でもよい。カルボキシ誘導体は、フルクタンをエーテル化してカルボキシメチル化された形態にすることによって調製できる。その後、そのカルボキシメチル化された形態を酸化する。一連の反応を逆にすることも可能である。カルボキシメチルイヌリン（CMI）は、より好ましいカルボキシル修飾されたフルクタンの1つである。

30

【0010】

DS（置換度）が0.15~2.5のカルボキシメチルイヌリン（CMI）が、WO 95/15984と、Ver raest D.L.らの「カルボキシメチルイヌリン：炭酸カルシウムを沈殿させるための新しい阻害剤」、Journal of the American Oil Chemists' Society、第73巻、55~62ページ、1996年に開示されている。そこに記載されているように、CMIは、イヌリンの濃縮溶液を高温でクロロ酢酸ナトリウムと反応させることによって調製できる。カルボキシエチルイヌリン（CEI）は、WO 96/34017に開示されている。イヌリンの酸化は、WO 91/17189およびWO 95/12619（ジカルボキシイヌリン（DCI）になるC3~C4酸化）と、WO 95/07303（C6酸化）に開示されている。

40

【0011】

カルボキシル修飾されたフルクタンは、鎖の平均長（重合度DP）が少なくとも3単糖単位（すなわち3~1000単糖単位）である。鎖の平均長は、6~60単糖単位のことが多い。

50

【0012】

いくつかの場合には、フルクタンそのものを最初に修飾することによってカルボキシル修飾されたフルクタンを調製できる。例えばフルクタンは、カルボキシル化の前に鎖の長さを酵素によって延長することができる。あるいはフルクタンは、加水分解反応によって鎖の長さを短くすることもできる。次に、鎖の長さが選択された範囲にあるフルクタンを分別によって分離することができる。フルクタン（例えばイヌリン）の分別は、例えば、低温結晶化（WO 94/01849参照）、カラム・クロマトグラフィ（WO 94/12541参照）、膜濾過（EP-A 440 074とEP-A 627 490参照）、アルコールを用いた選択的沈殿のいずれかによって実現できる。より短いフルクタンを生成させるための加水分解は、例えば酵素（エンド-イヌリナーゼ）によって、化学的に（水と酸）、不均一系触媒（酸カラム）によって

10

【0013】

眼科用組成物は、カルボキシル修飾されたフルクタンに加え、他のバイオポリマーやバイオポリマーの誘導体も含むことができる。これらバイオポリマーのうちの1つ以上が、目の表面を保護する、および/または患者の快適さを増大させる、および/または水和したレンズ表面を維持するのを助けると考えられている。組成物中のバイオポリマーの濃度は、0.05%w/v ~ 0.6%w/v、または0.05%w/v ~ 0.3%w/vである。

【0014】

眼科関係者の間で目のヒリヒリ感を緩和すると認識されているそのような1つのバイオポリマーは、ヒアルロン酸である。ヒアルロン酸は、D-グルクロン酸とN-アセチル-D-グルコサミンが（1-3）グリコシド結合と（1-4）グリコシド結合によって結合した繰り返しの二糖単位によって形成された直線状の多糖（長鎖バイオポリマー）である。ヒアルロン酸は、タンパク質への共有結合とスルホン基がないことで他のグリコサミノグリカンから区別される。ヒアルロン酸は動物の体内に遍在しており、軟組織で最大濃度になっている。ヒアルロン酸は、体内において力学的な目的と輸送の目的の両方で重要な役割を果たしている。ヒアルロン酸は例えば関節に弾性を与え、脊椎動物の層板を堅固にしている。ヒアルロン酸は、目の硝子体の重要な成分でもある。

20

【0015】

ヒアルロン酸は、眼科関係者の間で、生物の組織または細胞を圧縮力から保護できる化合物として受け入れられている。したがってヒアルロン酸は、白内障手術のための粘弾性眼科用組成物の1つの成分として提案されてきた。ヒアルロン酸の粘弾性特性（すなわち静的条件下では硬い弾性を有するが、小さな剪断力下では粘性がより小さくなること）により、ヒアルロン酸が基本的に細胞と組織の衝撃吸収材として機能できる。ヒアルロン酸は、水を吸収して保持する能力も比較的大きい。ヒアルロン酸のここに述べた特性は、分子量、溶液の濃度、生理的pHに依存する。低濃度では個々の鎖が絡まり、溶液中で連続なネットワークを形成する。するとこの系に興味深い特性が与えられる。それは例えば、低濃度の水溶性ポリマーに独自の顕著な粘弾性や擬可塑性である。

30

【0016】

組成物に含まれるヒアルロン酸またはその塩の濃度は、例えば0.05%w/v ~ 0.5%w/v、または0.05%w/v ~ 0.2%w/vである。ヒアルロン酸またはその塩の平均分子量は、500kD ~ 5000kD、または1000kD ~ 3000kDである。

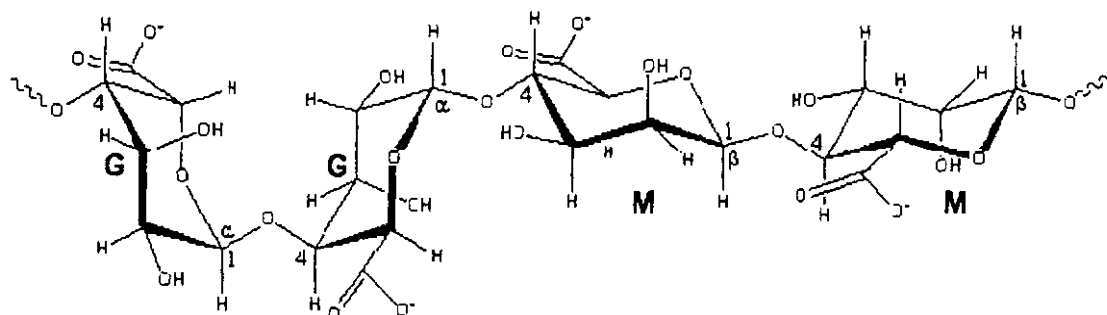
40

【0017】

アルギン酸塩は、さまざまな微生物と海藻によって生産される非イオン性バイオポリマーである。アルギン酸塩は、ベータ-D-マンヌロン酸単位と-L-グルクロン酸単位を含む多糖である。いくつかのアルギン酸塩ポリマーは、グルクロン酸（または塩）単位のブロックがマンヌロン酸（または塩）単位のブロックと交互になったブロック・コポリマーであり、その一部を以下に示す。

【0018】

【化 1】



10

【0019】

アルギン酸塩分子の中には、グルクロン酸（または塩）単位と、マンヌロン酸（または塩）単位が交互になっているものがある。マンヌロン単位とグルクロン単位の比と分布は、平均分子量とともに、コポリマーの物理的特性と化学的特性に影響を与える。Haug, A. 他、Acta Chem. Scand., 183~190ページ、1966年を参照のこと。アルギン酸塩ポリマーは、いくつかの医学的用途に適した粘弾性流動特性とそれ以外の特性を有する。Klock, G. 他、「マンヌロン酸を豊富に含むアルギン酸塩の生体適合性」、Biomaterials、第18巻、第10号、707~713ページ、1997年を参照のこと。眼科における局所的な用途の増粘剤としてアルギン酸塩を用いることは、アメリカ合衆国特許第6,528,465号、アメリカ合衆国特許出願公開2003/0232089に開示されている。アメリカ合衆国特許第5,776,445号では、アルギン酸塩が、目に局所的に適用する薬送達剤として用いられている。アメリカ合衆国特許出願公開2003/0232089では、アルギン酸塩を含む2種類のポリマー成分を含有するドライ-アイ用製剤が教示されている。

20

【0020】

本発明の組成物で用いられるアルギン酸塩は、一般に、数平均分子量が約20kDa~2000kDa、または約100kDa~約1000kDaであり、例えば約325kDaである。アルギン酸塩の濃度は、約0.01質量%~約2.0質量%である。より一般には、アルギン酸塩の濃度は、約0.1質量%~約0.5質量%である。

30

【0021】

キチンは、甲殻類（例えばエビ、カニ、ロブスター）の殻に見られる天然のバイオポリマーであり、これらの殻から、強酸性または強アルカリ性の水溶液を用いて分離することができる。キチンは、N-アセチル-D-グルコサミン・モノマーの(1,4)グリコシド結合を通じて形成される直線状ポリマーである。このような供給源から得られるキチンは、通常は中性pHの水溶液に溶けないため、キチンの溶解度を大きくするためにさまざまな化学的修飾がなされてきた。例えばキチンを脱アセチル化してキトサンを取得することができる。キトサンは水性組成物に比較的溶ける。

【0022】

したがって本発明の組成物は、pHが6.5~8.5の水溶液に溶ける1種類以上の非イオン性キトサン誘導体を含むことができる。非イオン性キトサン誘導体は、1つ以上の非イオン性官能基（例えばスルフィルキトサン、ホスホリルキトサン、カルボキシメチルキトサン、ジカルボキシメチルキトサン、スクシニルキトサン）を有する。好ましい1つのキトサン誘導体は、カルボキシメチルキトサンである。キトサン・ポリマーは、1kD~10,000kDの範囲の数平均分子量を持つことができる。

40

【0023】

本発明の組成物で用いられるキトサン誘導体のいくつかは市場で入手すること（例えばカルボキシメチルキトサンは、甲陽ケミカル株式会社（東京、日本）から入手できる）、または学術文献に記載されている方法で調製すること（例えばRyoichi SenjuとSatoshi O

50

kimasu、日本農芸化学会誌、第23巻、4324～4337ページ、1950年；Keisuke Kurita、J. Synthetic Organic Chemistry Japan、第42巻、567～574ページ、1984年；Seiichi Tokura、Norio Nishi、Akihiro Tsutsumi、Oyin Somorin、Polymer J.、第15巻、485～489ページ、1983年）ができる。

【0024】

本発明の組成物で利用できる他のタイプの非イオン性バイオポリマーとして、カルボキシメチルセルロースとその塩、カルボキシメチルとカルボキシメチルヒドロキシエチルデンプンの塩、他のグルコアミノグリカン（例えば硫酸コンドロイチン、硫酸デルマタン、ヘパリン、硫酸ヘパリン、硫酸ケラチン）などがある。

【0025】

当業者には、本発明の組成物が、上記の1種類以上の非イオン性バイオポリマー（例えばヒアルロン酸とアルギニン酸塩の混合物）を含んでいてもよいことが理解されよう。

【0026】

上述のように、本発明の組成物は、第四級アンモニウム化合物（小分子も含む）、ポリマー、低分子量のビグアニド、高分子量のビグアニドの中から選択した殺菌成分も含むことになる。例えばビグアニドとして、アレキシジンの遊離塩基または塩、クロルヘキシジンの遊離塩基または塩、ヘキサメチレンビグアニドの遊離塩基または塩、これらのポリマー、これらの組み合わせがある。アレキシジンの塩とクロルヘキシジンの塩は有機でも無機でもよく、グルコン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ハロゲン化物などがある。

【0027】

好ましい一実施態様では、組成物は、ポリ(ヘキサメチレンビグアニド)（PHMBまたはPAPB）として知られていてゼネカ社（ウィルミントン、デラウェア州）から商品名Cosmocil（登録商標）CQで市販されているポリマー・ビグアニドを含んでいる。PHMBは、組成物中に0.2ppm～5ppm、または0.5ppm～2ppm存在する。

【0028】

より一般的な第四級アンモニウム化合物の1つは、-[4-トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウムクロリド-2-ブテニル]ポリ[1-ジメチルアンモニウムクロリド-2-ブテニル]-トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウムクロリドであり、ポリクワテルニウム-1とも呼ばれる。より一般的な第四級アンモニウム化合物は、一般に“ポリクワテルニウム”殺菌剤と呼ばれており、この名称の後に続く特定の数字によって特定される。例えばポリクワテルニウム-1、ポリクワテルニウム-10、ポリクワテルニウム-42がある。ポリクワテルニウム-1は、眼科用組成物の中に0.5ppm～15ppm存在している。

【0029】

ポリクワテリナム-42も、より好ましいポリクワテリナム殺菌剤の1つである。アメリカ合衆国特許第5,300,296号を参照のこと。ポリクワテリナム-42は、眼科用組成物の中に5ppm～50ppm存在している。

【0030】

当業者には、本発明の組成物に上記の1種類以上の殺菌化合物が含まれていてよいことが理解されよう。例えば一実施態様では、眼科用組成物は、ポリクワテルニウム-1をビグアニド殺菌成分（例えばポリ(ヘキサメチレンビグアニド)）と組み合わせて含んでいる。ポリクワテルニウム-1は、Opti-Free（登録商標）とOpti-Free（登録商標）Replenishの両方に含まれるポリクワテルニウム-1の濃度の報告値と比べて少ない0.5ppm～5ppmの低濃度で存在している。出願人は、ポリクワテルニウム-1とPHMBが組み合わせられて眼科用組成物の殺菌効率を向上させることができると考えている。

【0031】

コンタクト・レンズのケア組成物

【0032】

コンタクト・レンズのケア溶液は、緩衝系を含むことが非常に多い。“緩衝液”または“緩衝系”という用語は、緩衝能力、すなわち元のpHをほとんど、またはまったく変える

10

20

30

40

50

ことなく、限度内で酸または塩基（アルカリ）を中和する能力を示す緩衝系を溶液の中に提供する化合物を意味する。一般に、緩衝化合物は、0.05% (w/v) ~ 2.5% (w/v)、または0.1% (w/v) ~ 1.5% (w/v) 存在している。

【0033】

“緩衝能力”という用語は、1リットル（標準単位）の緩衝溶液に添加したときにpHを1単位だけ変えるのに必要な強酸または強塩基（すなわち、それぞれ水素イオンまたは水酸化イオン）のミリモル（mM）数を意味すると定義される。緩衝能力は、緩衝成分のタイプと濃度に依存する。緩衝能力は、pHが6~8、好ましくは7.4~8.4から出発して測定される。

【0034】

ホウ酸塩緩衝液として、例えばホウ酸とその塩（例えばホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム）がある。ホウ酸塩緩衝液としては、溶液中でホウ酸またはその塩を生成させるテトラホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウムなどの化合物もある。ホウ酸塩緩衝液は、いくつかのポリマー・ビグアニドの効率を増大させることが知られている。例えばOgunbiyiらに付与されたアメリカ合衆国特許第4,758,595号には、PHMBを含むコンタクト・レンズ溶液は、ホウ酸塩緩衝液と組み合わせると効果を大きくできることが記載されている。

【0035】

リン酸塩緩衝系は、一塩基リン酸塩、二塩基リン酸塩などを1種類以上含むことが好ましい。特に有用なリン酸塩緩衝系は、アルカリ金属および/またはアルカリ土類金属のリン酸塩の中から選択したものである。適切なリン酸塩緩衝系の例として、1種類以上のリン酸一水素ナトリウム（ Na_2HPO_4 ）、リン酸二水素ナトリウム（ NaH_2PO_4 ）、リン酸二水素カリウム（ KH_2PO_4 ）などがある。リン酸塩緩衝成分は、リン酸塩イオンとして計算して0.01% (w/v) ~ 0.5% (w/v) の量が使用されることがしばしばある。

【0036】

他の公知の緩衝化合物（例えばクエン酸塩、クエン酸、炭酸水素ナトリウム、トリスなど）を場合によってはレンズ・ケア組成物に添加することができる。溶液中の他の成分（例えばプロピレングリコール、グリセリン）は、他の機能も有するが、緩衝能力にも影響を与えることができる。

【0037】

好ましい緩衝系は、ホウ酸/ホウ酸塩、一塩基および/または二塩基リン酸塩/リン酸、ホウ酸塩/リン酸塩組み合わせ緩衝系をベースとしている。例えばホウ酸/リン酸塩組み合わせ緩衝系は、ホウ酸/ホウ酸ナトリウムと一塩基/二塩基リン酸塩の混合物から調製できる。ホウ酸/リン酸塩組み合わせ緩衝系の中では、リン酸塩緩衝液は、（合計で）0.004~0.2M（モル）、好ましくは0.04~0.1Mの濃度で使用される。ホウ酸塩緩衝液は、（合計で）0.02~0.8M（モル）、好ましくは0.07~0.2Mの濃度で使用される。

【0038】

レンズ・ケア溶液は、界面活性成分、粘性誘導成分または増粘成分、キレート化成分または金属イオン封止成分、張性成分のいずれかを有効量含むことができる。追加成分は、コンタクト・レンズ・ケア溶液において有用であることが知られている材料の中から選択することができ、望む機能的特性を提供するのに有効な量が含まれる。

【0039】

適切な界面活性剤としてカチオン性または非イオン性のものが可能であり、一般に（個別に、または組み合わせで）2% w/vまでの量が存在している。好ましい1つのクラスの界面活性剤は非イオン性界面活性剤である。界面活性剤はレンズ・ケア溶液に溶けねばならず、目の組織を刺激してもならない。多くの非イオン性界面活性剤は、オキシアルキレン（-O-R-）繰り返し単位（ただしRは2~6個の炭素原子を有する）を含む1つ以上の鎖またはポリマー成分を含んでいる。好ましい非イオン性界面活性剤は、異なる2種類以上のオキシアルキレン繰り返し単位からなるブロック・ポリマーを含んでおり、その異なる繰り返し単位の比が界面活性剤のHLBを決めている。満足のゆく非イオン性界面活性剤として、脂肪酸のポリエチレングリコールエステル（例えばヤシ油）、ポリソルベート、高級ア

10

20

30

40

50

ルカン ($C_{12} \sim C_{18}$) のポリオキシエチレンエーテルまたはポリオキシプロピレンエーテルなどがある。このクラスの例として、ポリソルベート20 (Tween (登録商標) 20の商品名で入手可能)、ポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテル (Brij (登録商標) 35)、ポリオキシエチレン(40)ステアレート (Myrj (登録商標) 52)、ポリオキシエチレン(25)プロピレングリコールステアレート (Atlas (登録商標) G 2612) などがある。

【0040】

エチレンジアミンのポリ(オキシプロピレン)-ポリ(オキシエチレン)付加物(分子量約6,000~約24,000ダルトン)からなる特別な非イオン性界面活性剤が、ソフトなコンタクト・レンズとハードなコンタクト・レンズの両方の清掃と調整に用いるのに特に有利であることがわかった。このグループの界面活性剤に関してCTFA化粧品成分事典で採用されている名称はポロキサミンである。このような界面活性剤は、BASFワイアンドット社(ワイアンドット、ミシガン州)からTetronic(登録商標)の名称で入手できる。ポロキサミン1107またはポロキサミン1304を用いると特に優れた結果が得られる。上記のポリ(オキシプロピレン)-ポリ(オキシエチレン)ブロック・ポリマー界面活性剤は、一般に、0.0~2%w/v、または0.~1%w/v、または0.2~0.8%w/vの合計量で存在している。

10

【0041】

レンズ・ケア組成物で使用する同様の一連の界面活性剤は、Pluronic(登録商標)(BASF社から入手可能)の名称で入手できるポリ(オキシエチレン)ポリ(オキシプロピレン)ブロック・ポリマーという一連のポロキサマーである。レンズ・ケア組成物の一実施態様によれば、ポリ(オキシプロピレン)-ポリ(オキシエチレン)ブロック・コポリマーは、分子量が2500~13,000ダルトン、または6000~約12,000ダルトンである。満足のゆく界面活性剤の具体例として、ポロキサマー108、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー288、ポロキサマー407がある。ポロキサマー237またはポロキサマー407を用いると特に優れた結果が得られる。上記のポリ(オキシエチレン)ポリ(オキシプロピレン)ブロック・ポリマー界面活性剤は、一般に、0.0~2%w/v、または0.~1%w/v、または0.2~0.8%w/vの合計量で存在している。

20

【0042】

本発明の組成物は、両性界面活性剤も含むことができる。適切な両性界面活性剤として、ベタイン界面活性剤、スルホベタイン界面活性剤、ならびにこれらの誘導体がある。ベタイン界面活性剤またはスルホベタイン界面活性剤は、細菌の細胞壁の透過率を増大させ、そのことによって殺菌剤が細胞内に入れるようにすることで、組成物の殺菌特性に寄与すると考えられている。

30

【0043】

一般式(1)の両性界面活性剤は、酸性とアルカリ性の両方の特性を有する界面活性化合物である。一般式(1)の両性界面活性剤として、ベタインとして知られるクラスの化合物がある。ベタインは、完全に四級化された窒素原子を特徴としており、アルカリ溶液中でアニオン特性を示さない。これは、中性pHの近くではベタインが両性イオンとしてだけ存在することを意味する。

【0044】

どのベタインも、完全に四級化された窒素を特徴とする。アルキルベタインでは、四級化された窒素のアルキル基の1つは、8~30個の炭素原子を持つアルキル鎖である。ベタインの1つのクラスは、アルキルベタインのカルボキシル基がスルホン酸塩で置換されたスルホベタインまたはヒドロキシスルホベタインである。ヒドロキシスルホベタインでは、ヒドロキシ基が、四級化された窒素からスルホン酸塩へと延びるアルキレンの炭素群の中の1つの炭素上に位置している。アルキルアミノベタインでは、アミド基が、疎水性 $C_8 \sim C_{30}$ アルキル鎖と四級化された窒素の間に挿入されて両者をつないでいる。

40

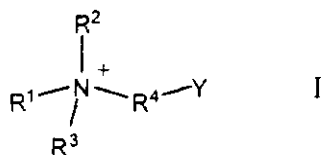
【0045】

したがって本発明は、ビグアニド、ポリマー・ビグアニド、第四級アンモニウム化合物、これらの任意の1つの混合物からなるグループの中から選択したカチオン性殺菌成分をppm~50ppmと；アニオン性バイオポリマーを0.005質量%~2質量%と；一般式(1)の両性

50

界面活性剤：

【化 2】



10

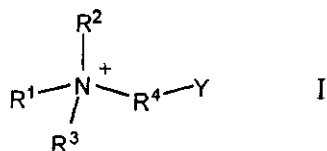
を0.01質量%～2質量%含む眼科用組成物に関する。ただし R^1 は R または $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ （ここに R は、場合によってはヒドロキシルで置換された $\text{C}_8 \sim \text{C}_{30}$ アルキルであり、 n は、2、3、4のいずれかである）であり； R^2 と R^3 は、それぞれ独立に、水素と $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルからなるグループの中から選択され； R^4 は、場合によってはヒドロキシルで置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキレンであり； Y は CO_2^- または SO_3^- である。

【0046】

一実施態様では、アニオン性バイオポリマーはヒアルロン酸であり、0.002質量%～0.04質量%が存在し、カチオン性殺菌成分はポリ(ヘキサメチレンピグアニド)である。したがってより好ましい組成物の1つは、0.5ppm～3.0ppmのポリ(ヘキサメチレンピグアニド)と；0.002質量%～0.04質量%のヒアルロン酸と；0.01質量%～2質量%の一般式（I）：

20

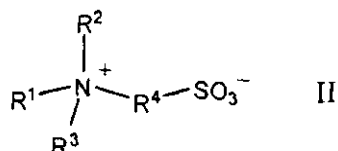
【化 3】



の両性界面活性剤を含んでいる。ただし、 R^1 は R または $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ （ここに R は、場合によってはヒドロキシルで置換された $\text{C}_8 \sim \text{C}_{30}$ アルキルであり、 n は、2、3、4のいずれかである）であり； R^2 と R^3 は、それぞれ独立に、水素と $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルからなるグループの中から選択され； R^4 は、場合によってはヒドロキシルで置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキレンであり； Y は CO_2^- または SO_3^- である。多くの実施態様において、一般式（I）の両性界面活性剤は、一般式（II）：

30

【化 4】



40

のスルホベタインである。ただし、 R^1 は $\text{C}_8 \sim \text{C}_{30}$ アルキルであり； R^2 と R^3 は、それぞれ独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルの中から選択され； R^4 は $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキレンである。

【0047】

一般式（II）のいくつかのスルホベタインは、他のものより好ましい。例えばカルバイオケム社から入手できるZwittergent（登録商標）3-10は、一般式（I）において、 R^1 が、10個の炭素原子を有する直鎖飽和アルキルであり、 R^2 と R^3 がそれぞれメチルであり、 R^4 が-

50

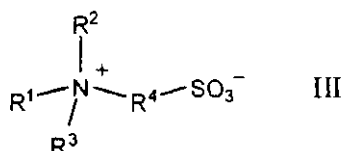
CH₂CH₂CH₂- (3個の炭素) であるスルホベタインである。眼科用組成物で利用できる他のスルホベタインとして、対応するZwittergent (登録商標) 3-08 (R¹は、8個の炭素原子を有する直鎖飽和アルキルである)、Zwittergent (登録商標) 3-12 (R¹は、12個の炭素原子を有する直鎖飽和アルキルである)、Zwittergent (登録商標) 3-14 (R¹は、14個の炭素原子を有する直鎖飽和アルキルである)、Zwittergent (登録商標) 3-16 (R¹は、16個の炭素原子を有する直鎖飽和アルキルである) などがある。したがってより好ましい眼科用組成物のいくつかは、一般式 (II) において、R¹がC₈~C₁₆アルキルであり、R²とR³がメチルであるスルホベタインを含んでいる。

【0048】

別の一実施態様では、一般式 (I) の両性界面活性剤は、一般式 (III) :

10

【化5】



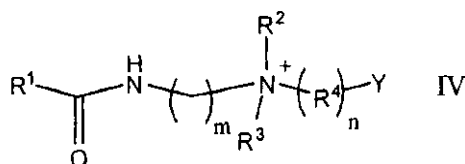
のヒドロキシスルホベタインである。ただし、R¹は少なくとも1個のヒドロキシルで置換されたC₈~C₃₀アルキルであり；R²とR³は、それぞれ独立にC₁~C₄アルキルの中から選択され；R⁴は、少なくとも1個のヒドロキシルで置換されたC₂~C₈アルキレンである。

20

【0049】

別の一実施態様では、両性界面活性剤は、一般式 (IV) のアルキルアミドベタイン :

【化6】



30

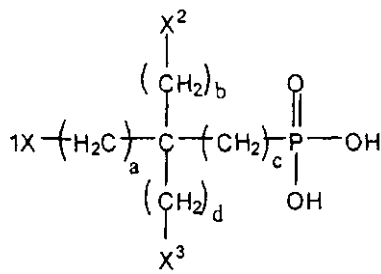
である。ただし、R¹はC₈~C₃₀アルキルであり、mとnは、2、3、4、5の中から独立に選択され；R²とR³は、それぞれ独立に、場合によってはヒドロキシルで置換されたC₁~C₄アルキルの中から選択され；R⁴は、場合によってはヒドロキシルで置換されたC₂~C₈アルキレンであり；YはCO₂⁻またはSO₃⁻である。最も一般的なアルキルアミドベタインは、アルキルアミドプロピルベタイン (例えばココアミドプロピルジメチルベタイン、ラウロイルアミドプロピルジメチルベタイン) である。

40

【0050】

レンズ・ケア溶液は、一般式 :

【化 7】



10

で表わされるホスホン酸またはその生理学的に適合性のある塩も含むことができる。ただし、a、b、c、dはどれも、0～4の整数の中から独立に選択され、0または1であることが好ましく；X¹は、ホスホン酸基（すなわちP(OH)₂O）、ヒドロキシ、アミン、水素のいずれかであり；X²とX³は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミン、カルボキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、置換されたフェニル、置換されていないフェニル、メチルからなるグループの中から独立に選択される。フェニル上の置換基の例は、ハロゲン基、および／またはヒドロキシ基、および／またはアミン基、および／またはカルボキシ基、および／またはアルキル基である。特に好ましい1つの化合物は、a、b、c、dがゼロのものであり、特に1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸の四ナトリウム塩（エチドロロン酸四ナトリウムとも呼ばれ、モンサント社からDeQuest（登録商標）2016ジホスホン酸ナトリウム塩またはホスホン酸塩として市販されている）である。

20

【0051】

レンズ・ケア溶液は、パントテン酸のアルコールであるデクспанテノール（プロビタミンB5、D-パントテニルアルコール、D-パンテノールとも呼ばれる）を含むことができる。デクспанテノールは、目の表面にコンタクト・レンズを配置した後に目の表面の涙膜を安定化させる際にある役割を果たしていると言われてきた。デクспанテノールは、0.2～5%w/v、または0.5～3%w/v、または1～2%w/vの量が溶液中に存在していることが好ましい。

30

【0052】

コンタクト・レンズ・ケア溶液は、糖アルコール（例えばソルビトール、キシリトール）も含むことができる。一般に、デクспанテノールは糖アルコールと組み合わせて使用される。糖アルコールは、0.4～5%w/v、または0.8～3%w/vの量がレンズ・ケア組成物の中に存在している。

【0053】

レンズ・ケア溶液は、1種類以上の中性アミノ酸または塩基性アミノ酸も含むことができる。中性アミノ酸として、アルキル基含有アミノ酸（例えばアラニン、イソロイシン、バリン、ロイシン、プロリン）；ヒドロキシ基含有アミノ酸（例えばセリン、トレオニン、4-ヒドロキシプロリン）；チオ基含有アミノ酸（例えばシステイン、メチオニン、アスパラギン）がある。塩基性アミノ酸の例として、リシン、ヒスチジン、アルギニンがある。これら1種類以上の中性アミノ酸または塩基性アミノ酸が、0.1～3%w/vの合計濃度で組成物の中に存在している。

40

【0054】

レンズ・ケア溶液は、グリコール酸、またはアスパラギン酸、またはこれら2つの任意の混合物を、0.001%（w/v）～4%（w/v）、または0.01%（w/v）～2.0%（w/v）の合計濃度で含むこともできる。それに加え、1種類以上のアミノ酸とグリコール酸および／またはアスパラギン酸を組み合わせて使用すると、レンズ溶液の中に入れた後の膨張・収縮によるコンタクト・レンズのサイズ変化を小さくすることができる。

50

【0055】

眼科用組成物は、モノテルペン、および／またはセスキテルペン、および／またはジテルペン、またはこれらの誘導体も含むことができる。非環式、および／または単環式、および／または二環式のモノテルペン、および／またはセスキテルペン、および／またはジテルペンと、環の数がより多いものも使用できる。この明細書では、テルペンの“誘導体”は、1つ以上の官能基を有するテルペン炭化水素を意味するものと理解する。それは例えば、テルペンアルコール、テルペンエーテル、テルペンエステル、テルペンアルデヒド、テルペンケトンなどと、これらの組み合わせである。ここでは、トランス異性体とシス異性体の両方とも適している。誘導体に含まれるテルペンとテルペン部分は6～約100個の炭素原子を含むことができ、約10～約25個の炭素原子が好ましい。

10

【0056】

眼科用組成物は、ジグリシン、グリシン、トリグリシン、テトラグリシン、ペンタグリシンからなるグループの中から選択した少なくとも1種類の上皮細胞安定剤も含むことができる。上皮細胞安定剤は、組成物中に、一般に0.01%w/w～4%w/w、例えば0.1%w/w～2.5%w/w、または0.1%w/w～1%w/wの濃度で存在している。

【0057】

正常な結膜と角膜は、三重層の涙膜によって保護されている。三重層とは、マイボーム腺からの外側油性層と、涙腺からの水性層と、主として結膜杯細胞に由来する粘液からなる内側層である。安定な涙膜は、病原性微生物の侵入を防ぐ上で極めて重要である可能性がある。上皮の欠陥、不安定な涙膜、汚染されたコンタクト・レンズによって微生物の侵入が容易になる可能性がある。安定な眼球前部の涙膜は、多くの因子に依存する。そのような因子として、例えば涙の諸成分の正確な量と品質、角膜上皮の完全さなどがある。環境汚染、喫煙、目薬の頻繁な使用によって涙のタンパク質（例えばリゾチーム、ラクトフェリン）の変性が起こる可能性がある。涙の変性したタンパク質は、涙膜の不安定化、着色、密な結合の喪失、ドライ・アイなどを引き起こす可能性がある。上皮細胞安定剤を用いて涙のタンパク質を安定化させ、そのことによって涙膜を安定化させることを助ける。

20

【0058】

レンズ・ケア溶液は、カルボキシル修飾されたフルクタンに加えて1種類以上の快適化成分またはクッション成分も含むことができる。快適化成分は、界面活性成分の清掃活性と湿潤化特性を増大および／または延長させること、および／またはレンズ表面の状態をより親水性にする（親油性をより小さくする）こと、および／または目の表面の粘滑薬として機能することができる。快適化成分は、レンズを装着している間の目の表面に対する衝撃を和らげるとともに、目のヒリヒリ感を緩和するのに役立つと考えられている。

30

【0059】

適切な快適化成分として、水溶性の天然ゴム、セルロース由来のポリマーなどが挙げられる。有用な天然ゴムとして、グアル・ゴム、トラガカント・ゴムなどがある。セルロース由来の有用な快適化成分として、セルロース由来のポリマー（例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど）がある。非常に有用な1つの快適化成分は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。いくつかの非セルロース快適成分として、ヒドロキシプロピルグアル、プロピレングリコール、グリセリンなどがある。快適成分は、溶液中に、一般に0.01%（w/v）～1%（w/v）存在している。

40

【0060】

角膜表面が水和した状態を維持すると考えられる好ましい1つの快適化剤は、ポリビニルピロリドン（PVP）である。PVPは、直線状またはほぼ直線状のホモポリマーであり、1-ビニル-2-ピロリドン・モノマーに由来する繰り返し単位を少なくとも90%含んでいる。このモノマー組成物の残りとして、中性モノマー（例えばビニルまたは酢酸塩）が可能である。PVPの他の同意語として、ポビドン、ポリビドン、1-ビニル-2-ピロリドン、1-エチニル-2-ピロリオノン（CAS登録番号9003-39-8）がある。PVPは、質量平均分子量が10,000～250,000または30,000～100,000であることが好ましい。このような材料はさまざまな企

50

業が販売しており、その中にISPテクノロジーズ社の商品名PLASDONE（登録商標）K-29/32、BASF社の商品名KOLLIDON（登録商標）（例えばKOLLIDON（登録商標）K-30またはK-90）がある。薬理グレードのPVPを用いることも好ましい。

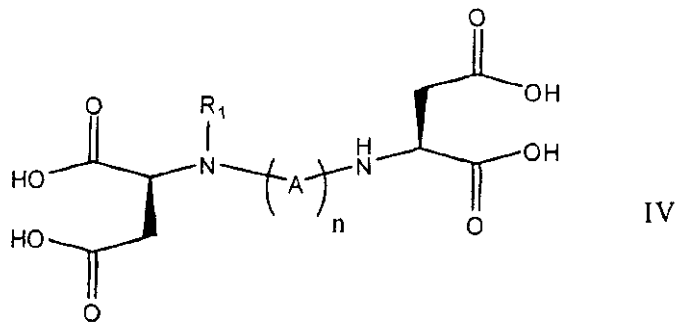
【0061】

レンズ・ケア溶液は、毎日使用した後にレンズの表面から堆積した脂質とタンパク質を除去するのを助ける1種類以上のキレート化成分も含むことができる。一般に、眼科用組成物は、比較的少量（例えば0.005% (w/v) ~ 0.05% (w/v)）のエチレンジアミン四酢酸（EDTA）またはその対応する金属塩（例えば二ナトリウム塩であるNa₂EDTA）を含んでいる。

【0062】

キレート化剤Na₂EDTAに代わる可能なもの、またはNa₂EDTAと組み合わせることが可能なものは、一般式（IV）：

【化8】



のジコハク酸塩、または対応する塩である。ただし、R₁の選択は、水素、アルキル、-C(O)アルキルの中からなされ（ただしアルキルは、1~12個の炭素を持ち、場合によっては1個以上の酸素原子も有する）、Aは、メチレン基またはオキシアルキレン基であり、nは2~8である。一実施態様では、ジコハク酸塩は、ジコハク酸S,S-エチレンジアミン（S,S-EDDS）、または対応する塩である。市販されている1つのS,S-EDDSはOctaquest（登録商標）E30であり、オクテル社から市販されている。S,S-EDDSの三ナトリウム塩の化学構造を以下に示す。この塩には、アルカリ土類金属（例えばカルシウム、マグネシウム）の塩も含まれる。ジコハク酸塩の亜鉛塩または銀塩も眼科用組成物で使用できる。

【0063】

キレート化剤のさらに別のクラスとして、エチレンジアミン三酢酸アルキル（例えばエチレンジアミン三酢酸ノナイル）がある。このようなキレート化剤のより完全な説明については、アメリカ合衆国特許第6,995,123号を参照のこと。

【0064】

レンズ・ケア溶液は、一般に、有効量の張性調節成分を含んでいる。使用可能な適切な張性調節成分として、コンタクト・レンズ・ケア製品で通常用いられているもの（例えば無機塩）がある。塩化ナトリウムおよび/または塩化カリウムなどが非常に有用な張性調節成分である。張性調節成分の量は、溶液に望む程度の張性を与えるのに有効である。

【0065】

レンズ・ケア溶液は、一般に、浸透圧モル濃度が少なくとも約200mOsmol/kg（例えば約300、または約350、または約400mOsmol/kg）である。レンズ・ケア溶液は、実質的に等張性または高張性（例えばわずかに高張性）であり、眼科学的に許容できる。

【0066】

この明細書の眼科用組成物は、このタイプの製剤にとって一般的な任意の方法において、必要な量の必須成分と好ましい成分を適切な任意の順番で組み合わせることによって調製できる。一般に、このような組成物は、活性成分または機能成分を、これらの成分が溶

10

20

30

40

50

けるか分散されて水性組成物になる条件下で、脱イオン水に添加することによって調製できる。

【0067】

本発明の組成物は、コンタクト・レンズの殺菌溶液、保存溶液、パッケージング溶液のいずれかとして使用される。コンタクト・レンズとしては、(1)アクリル酸エステル(例えばメタクリル酸ポリメチル(PMMA))の重合によって調製した材料から形成されたハードなレンズ、(2)アクリル酸シリコーンとメタクリル酸フルオロシリコーンから形成された硬いガス透過性(RGP)レンズ、(3)ソフトなヒドロゲル製レンズ、(4)非ヒドロゲルエラストマー製レンズが挙げられる。

【0068】

したがって本発明は、コンタクト・レンズを保存、殺菌、清掃するための方法にも関する。一般に、このような方法は、レンズを眼科用組成物に接触させる操作を含んでいる。このような接触は、単にレンズを眼科用組成物に浸すことによって実現できるが、数滴の組成物を最初にレンズのそれぞれの面に載せてある時間(例えば20秒間)にわたってレンズをこすると、おそらく保存、殺菌、清掃がよりうまくいく。次に、レンズを深さ数mmのこの組成物に浸すとよい。レンズは、組成物の中に少なくとも4時間浸しておけることが好ましい。さらに、レンズは、何らかのこするステップを実施した後、組成物に再び浸した後に、新鮮な組成物でリンスすることが好ましい。次にレンズを組成物から取り出し、同じ液体または異なる液体(例えば保存しておいた等張生理食塩溶液)でリンスし、目の表面に装着する。

【0069】

一例として、ソフトなヒドロゲル製コンタクト・レンズは、ヒドロゲル・ポリマー材料から製造される。ヒドロゲルは、平衡状態の水を含む架橋したポリマー系として定義される。一般に、ヒドロゲルは、優れた生体適合特性を示す。すなわち、生きた組織の中で毒性応答、傷害応答、免疫応答を発生させため生物学的、または生化学的な適合性があるという特性を示す。従来の代表的なヒドロゲル製コンタクト・レンズ材料は、少なくとも1種類の親水性モノマー(例えば(メタ)アクリル酸、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、N,N-ジメタクリルアミド、N-ビニルピロリドン(NVP))を含むモノマー混合物を重合させることによって製造される。シリコーン・ヒドロゲルの場合には、コポリマーを構成するためのモノマー混合物は、親水性モノマーに加えてシロキシ含有モノマーをさらに含んでいる。一般に、モノマー混合物は、架橋用モノマー、すなわち少なくとも2つの重合可能な基を有するモノマー(例えばジメタクリル酸エチレングリコール、ジメタクリル酸テトラエチレングリコール、ビニル炭酸メタクリルオキシエチル)を含んでいる。あるいはシロキシ含有モノマーまたは親水性モノマーが架橋剤として機能することができる。

【0070】

眼科用組成物は、ドライ・アイと診断された患者の治療にも使用できる。患者は、目、瞼、目の周囲の皮膚のいずれかに眼科用組成物を投与することになる。したがってこの組成物は、コンタクト・レンズが患者の目の中に存在しているかどうかに関係なく、目のヒリヒリ感や乾きを緩和するのに役立つとともに、目を潤滑にする。

【0071】

眼科用組成物は、人工的な涙として機能させ、必要に応じて目のヒリヒリ感や不快感を一時的に緩和するために使用することができる。例えば多くの人が、目の涙システムが十分な体積の涙を出すことができない、または目をヒリヒリさせる環境汚染物質(例えばダスト、花粉など)の除去に必要な涙膜を安定にできないという一時的または慢性的な眼科疾患に苦しんでいる。慢性ドライ・アイに苦しむ人では、目の表面の膜が不連続になる傾向がある。本発明の眼科組成物を用いて上記の疾患を治療できる。

【0072】

組成物の実施例

【0073】

組成物に関する以下の実施例では、いくつかの化学成分を以下の略号で表わす。言及する各成分の量は、ppmで示してあるものを除き、質量%で表わす。

EDTA：エチレンジアミン四酢酸

PHMB：ポリ(ヘキサメチレンピグアニド)

Dequest（登録商標）は、ホスホン酸ヒドロキシアルキルの30質量%水溶液である。

Dequest（登録商標）PBは、カルボキシメリルイヌリンの水溶液である。

Tetronic（登録商標）1107は、BASF社から市販されている界面活性剤である。

Pluronic（登録商標）P123は、BASF社から市販されている界面活性剤である。

Pluronic（登録商標）F127は、BASF社から市販されている界面活性剤である。

【0074】

【表1】

表1

実施例	1	2	3	4	5
ホウ酸	0.85	0.85	0.85	0.85	0.85
リン酸二水素ナトリウム	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31
リン酸一水素ナトリウム	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
クエン酸	-	-	-	-	0.15
Dequest（登録商標）PB	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
Tetronic（登録商標）1107	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ゲラニオール	0.0001	-	-	-	-
α-テルピネオール	-	0.0001	-	0.0001	-
1-テルペン-4-オール	-	-	0.0001	-	0.0001
ポリクワテルニウム-1	-	-	-	0.008	0.008
PHMB	0.0001	0.0001	0.0001	-	-
精製水	100%になる までの残量	100%になる までの残量	100%になる までの残量	100%になる までの残量	100%になる までの残量

【0075】

【表2】

表2

実施例	比較例1	6	比較例2	7
ホウ酸	0.85	0.85	0.85	0.85
リン酸二水素ナトリウム	0.15	0.15	0.15	0.15
リン酸一水素ナトリウム	0.31	0.31	0.31	0.31
塩化ナトリウム	0.19	0.19	0.19	0.19
クエン酸	0.15	0.15	-	-
Dequest（リン酸塩）	0.03	-	0.03	-
Dequest（登録商標）PB（CMI）	-	0.03	-	0.03
Tetronic（登録商標）1107	1.00	1.00	1.00	1.00
ポリクワテルニウム-1	0.0008	0.0008	-	-
PHMB	-	-	0.0001	0.0001
精製水	100%になる までの残量	100%になる までの残量	100%になる までの残量	100%になる までの残量

【 0 0 7 6 】

【 表 3 】

表 3

実施例	8	9	10	11	12
クエン酸ナトリウム	0.26	-	0.6	-	-
塩化ナトリウム	0.35	0.1	0.1	0.3	0.25
ホウ酸ナトリウム	0.15	-	0.60	0.33	-
ホウ酸	0.45	-	-	0.45	-
リン酸一水素ナトリウム	-	0.45	-	-	0.45
ジグリシン	-	-	-	0.26	-
プロピレングリコール	-	-	1.00	0.6	0.6
HPMC E15LV	0.15	-	-	0.15	0.15
Dequest (登録商標) PB (CMI)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Tetronic (登録商標) 1304	0.1	-	0.10	0.1	-
Pluronic (登録商標) F127	-	0.2	-	-	0.35
ソルビトール	-	1.6	-	-	-
デクспанテノール	-	2.0	-	-	-
トロメタミン	-	0.35	-	-	-
Na ₂ EDTA	0.1	0.05	-	-	0.08
ノナノイル EDTA	-	-	0.20	0.2	-
ポリクワテルニウム-1 (ppm)	10	-	10	10	-
PHMB (ppm)	-	1.2	-	-	1.2

10

20

【 0 0 7 7 】

【 表 4 】

表 4

実施例	13	14
塩化ナトリウム	0.4	0.15
ホウ酸ナトリウム	0.18	0.18
ホウ酸	0.45	0.45
リン酸一水素ナトリウム	-	0.3
リン酸二水素ナトリウム	-	0.02
プロピレングリコール	-	0.3
HPMC E15LV	0.15	0.15
Dequest (登録商標) PB (CMI)	0.05	0.05
Tetronic (登録商標) 1107	0.2	0.2
Na ₂ EDTA	0.1	0.08
ポリクワテルニウム-1 (ppm)	5	5
PHMB (ppm)	0.8	0.8

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/071675

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61L12/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/64143 A (COOPERATIE COSUN U A [NL]; KUZEE HENDRIKA CORNELIA [NL]; RAAIJMAKERS) 16 December 1999 (1999-12-16) abstract page 1, lines 24-33 page 3, lines 27,28,33; claims 1,3-5,7-10	1,4-7
X	WO 98/25972 A (COOPERATIE COSUN U A [NL]; KUZEE HENDRIKA CORNELIA [NL]; BOLKENBAAS MA) 18 June 1998 (1998-06-18) abstract page 4, line 31 - page 5, line 5 claims; examples	1,4-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

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)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 2008

Date of mailing of the international search report

11/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nissen, Vagn

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/071675

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No. ✓
X	WO 01/00771 A (COOPERATIE COSUN U A [NL]; BOLKENBAAS MARIETTE ELLEN BOUK [NL]; RAAIJM) 4 January 2001 (2001-01-04) abstract page 2, lines 10-14 page 3, lines 12-21; claims 5,6,8,10; examples	1,4-7
A	WO 2006/038080 A (CLEARLAB PTE LTD [SG]; NEWMAN STEPHEN D [SG]; GLASBEY TREVOR O [AU] CL) 13 April 2006 (2006-04-13) the whole document	1-13
A	WO 96/06644 A (ALLERGAN INC [US]) 7 March 1996 (1996-03-07) the whole document	1-13
A	US 2004/034042 A1 (TSUJI MASAO [JP] ET AL) 19 February 2004 (2004-02-19) the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/071675

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964143	A	16-12-1999	AT 246958 T	15-08-2003
			AU 747446 B2	16-05-2002
			AU 4293999 A	30-12-1999
			CA 2334653 A1	16-12-1999
			DE 69910395 D1	18-09-2003
			DE 69910395 T2	24-06-2004
			DK 1094890 T3	03-11-2003
			EP 1094890 A1	02-05-2001
			ES 2203204 T3	01-04-2004
			JP 2002517563 T	18-06-2002
			NL 1009379 C2	15-12-1999
			NZ 508680 A	25-10-2002
			PT 1094890 T	31-12-2003
			US 6559301 B1	06-05-2003
WO 9825972	A	18-06-1998	AU 5345798 A	03-07-1998
			NL 1004738 C2	11-06-1998
WO 0100771	A	04-01-2001	AT 281509 T	15-11-2004
			AU 5856300 A	31-01-2001
			CA 2377312 A1	04-01-2001
			DE 60015540 D1	09-12-2004
			DE 60015540 T2	06-07-2006
			EP 1190034 A1	27-03-2002
			ES 2231215 T3	16-05-2005
			JP 2003503583 T	28-01-2003
			NL 1012482 C2	03-01-2001
WO 2006038080	A	13-04-2006	EP 1802357 A2	04-07-2007
WO 9606644	A	07-03-1996	AU 693601 B2	02-07-1998
			AU 3462095 A	22-03-1996
			CA 2198748 A1	07-03-1996
			EP 0778782 A1	18-06-1997
			JP 10505067 T	19-05-1998
			US 5696171 A	09-12-1997
US 2004034042	A1	19-02-2004	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/18 (2006.01)		A 6 1 K 47/18	
A 6 1 L 2/18 (2006.01)		A 6 1 L 2/18	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100128495

弁理士 出野 知

(74)代理人 100093665

弁理士 蛸谷 厚志

(72)発明者 マクレオド, スティーブン ケー.

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 4 4 6 7, ヘンリエッタ, ポートフィノ サークル 2 2

Fターム(参考) 4C058 AA09 BB07 JJ08

4C076 AA12 BB24 CC31 DD10 DD19 DD22 DD26 DD37 DD38 DD43
DD48 DD52 EE13 EE20 EE23 EE25 EE30A EE32 EE36A EE37A
EE48 EE49