

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4580649号
(P4580649)

(45) 発行日 平成22年11月17日(2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月3日(2010.9.3)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 L 2/18 (2006.01)	A 6 1 L 2/18
G 0 2 C 13/00 (2006.01)	G 0 2 C 13/00
C 1 1 D 3/48 (2006.01)	C 1 1 D 3/48

請求項の数 7 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2003-559359 (P2003-559359)	(73) 特許権者	502335936
(86) (22) 出願日	平成14年12月20日(2002.12.20)		アルコン、インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2005-514153 (P2005-514153A)		スイス国、フネンベルク、ボシュ 69、
(43) 公表日	平成17年5月19日(2005.5.19)		ビー、オー、ボックス 62
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/041246	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開番号	W02003/059193		弁理士 浅村 皓
(87) 国際公開日	平成15年7月24日(2003.7.24)	(74) 代理人	100072040
審査請求日	平成17年10月5日(2005.10.5)		弁理士 浅村 肇
(31) 優先権主張番号	60/342,779	(74) 代理人	100102897
(32) 優先日	平成13年12月21日(2001.12.21)		弁理士 池田 幸弘
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100097870
			弁理士 梶原 斎子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナノ粒子を殺生物剤の担体として眼科用組成物に使用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

殺生物剤含有水性組成物をコンタクトレンズに適用した時の前記レンズによる殺生物剤の取り込みを防止又は低減する方法であって、前記組成物は、殺生物剤の取り込みを防止又は低減するに十分な量であって、妥当な抗菌活性レベルを維持する量である、0.000001 - 0.1 w/v % の範囲の無機ナノ粒子を含み、前記組成物は、生理学的に適合する 7.0 - 7.8 の pH を有し、殺生物剤が陽イオン性抗菌剤である、前記方法。

【請求項 2】

殺生物剤と、コンタクトレンズによる前記殺生物剤の取り込みを防止又は低減するに十分な量であって、妥当な抗菌活性レベルを維持する量である、0.000001 - 0.1 w/v % の範囲の量の無機ナノ粒子とを含み、生理学的に適合する 7.0 - 7.8 の pH を有し、殺生物剤が陽イオン性抗菌剤である、コンタクトレンズ処理用組成物。

【請求項 3】

前記組成物がコンタクトレンズを消毒するために使用される水性溶液である請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記殺生物剤がピグアニドである請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記殺生物剤がアミノピグアニドである請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

10

20

前記殺生物剤が第四級アンモニウム化合物である請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記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 6 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、眼科用医薬品、特にコンタクトレンズに直接適用し得る医薬品の分野に関する。コンタクトレンズを洗浄し、消毒し、使用感を高め、またその他の処理を施すために適用される製品は、一般に「コンタクトレンズ用ケア製品」又は「CLC製品」と呼ばれる。

10

【0002】

本発明は、特に、細菌、真菌又はその他の微生物による製剤の汚染を防止するための、1種又は複数の化学物質を含むCLC製品及びその他のタイプの眼科用製剤を提供することに関する。このような物質を、本明細書では「抗菌性保存剤」と言う。また本発明は、ヒトが装着している時及び手で扱う時にコンタクトレンズ表面に蓄積し得る細菌、真菌又はその他の微生物を死滅させるための、1種又は複数の化学物質を含むCLC製品にも関する。このような物質を、本明細書では「消毒剤」と言う。そして、抗菌性保存剤と消毒剤の両者を含めて、本明細書では「殺生物剤」という。

【0003】

20

本発明は、種々のタイプの眼科用医薬組成物に広く適用できるが、CLC製品の分野、特にソフトコンタクトレンズ処理用製品の分野において特に有用である。

【0004】

一般に、コンタクトレンズに関して使用する「ソフト」及び「ハード」という用語は、各種レンズの相対的硬さだけでなく、レンズを形成する高分子材料の種類にも関連している。「ソフト」という用語は、一般に、ヒドロキシエチルメタクリレートすなわち「HEMA」などの親水性高分子材料で形成されるコンタクトレンズを意味し、「ハード」という用語は、一般にポリメチルメタクリレートすなわち「PMMA」などの疎水性高分子材料で形成されるレンズを意味する。ハードレンズとソフトレンズの界面化学及び多孔率はまったく異なる。ソフトレンズは一般に大量の水を含み、極めて多孔質であり、レンズの露出面にイオン電荷を持つ。一方、ハードレンズはそれほど多孔質ではなく、一般に表面イオン電荷を持たない。

30

【0005】

ソフトコンタクトレンズはイオン化している表面を有し多孔性であるので、CLC製品又はその他の眼科用医薬組成物と接触すると、該レンズと該組成物の1つ又は複数の成分との間の化学的及び/又は物理的相互作用が原因となって重大な問題が生じることがある。例えば、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、ポリクオタニウム - 1 及びポリヘキサメチレンピグアニド(「PHMB」)などの陽イオン性抗菌剤は、ソフトコンタクトレンズの表面に結合する傾向があり、かつ/又は多孔質レンズマトリクスに取り込まれることが知られている。この結合又は取り込みによって、高濃度の殺生物剤が、レンズ表面及び/又はレンズマトリクス内に蓄積することがある。この殺生物剤の蓄積はまた、目の刺激を起こすことがある。したがって、コンタクトレンズに直接適用されるCLC製品及びその他の眼科用製品は、それらの製品の成分とレンズとの化学的又は物理的相互作用が起こらないように処方されなければならない。

40

【背景技術】

【0006】

上記問題を解決又は回避するための1つの従来方法が、米国特許第5,037,647号(Chowhan他)に記載されている。Chowhan他の上記特許には、陽イオン性抗菌剤ポリクオタニウム - 1 とソフトコンタクトレンズとの結合を阻止又は低減するために、錯化剤(すなわちクエン酸塩)を使用することが記載されている。Chowhan

50

他の上記特許の発明は、Alcon Laboratories, Inc. (米国テキサス州Fort Worth)によって数年前から販売されている、オプティフリー(登録商標)洗浄、消毒及び保存液に使用されている。

【0007】

Chowhan他の'647号特許の発明者らは、クエン酸塩を使用し、負に帯電したクエン酸塩イオンと正に帯電したポリクオタニウム-1分子との間に可溶性かつ可逆性の錯体を形成することにより、レンズとポリクオタニウム-1との結合を阻止できることを見出した。しかし、このポリクオタニウム-1/クエン酸塩錯体の形成によってポリクオタニウム-1の抗菌作用が低下することも分かった。このように、陰イオン性錯化剤はコンタクトレンズによる陽イオンの取り込みを防止するのに使用できるが、生じる錯体が抗菌剤の活性を抑制する可能性がある。

10

【0008】

利用する抗菌剤の化学的構造及び特性は、考慮しなければならないもう1つのファクターである。抗菌剤の中には、コンタクトレンズの材料とイオン性相互作用及び疎水性相互作用の双方を示すものがある。このような抗菌剤のレンズ取り込みを防止するためにイオン性錯化剤を使用しても、疎水相互作用に起因する取り込みの問題を解決するための取り組みとはならない。したがって、抗菌剤とコンタクトレンズ材料との間の疎水相互作用に起因する取り込みを防止する手段が必要とされている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0009】

Chowhan他の'647号特許明細書に記載されている発明の成功にもかかわらず、CLC製品及びその他の眼科用製品の成分のソフトコンタクトレンズ表面又はソフトコンタクトレンズ内での結合又は取り込みを防止するための、別の処方方法が必要とされている。特に、製剤の保存効果又は抗菌殺菌効果を弱めることなく、殺生物剤のコンタクトレンズ内への取り込みを最小に抑える又は排除する製剤化技術、並びに、陽イオン性抗菌剤及びその他の種類の抗菌剤に適用可能な技術が必要とされている。本発明は、これら要件を満足するべくなされたものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

30

本発明は、コンタクトレンズ消毒液などのCLC製品及びその他の各種眼科用組成物などに利用される殺生物剤の担体又はデポー剤(deposit)として作用する無機ナノ粒子を利用することによって上記で述べた要求にとり組むものである。

【0011】

ナノ粒子サイズの寸法を有する合成スメクタイト粒子が、以前より医薬組成物に利用されている。しかし、ナノ粒子を薬剤として利用して、コンタクトレンズケア時の殺生物剤の取り込みを防止するという概念は、従来技術では開示も提案もされていない。

【0012】

米国特許第6,177,480B1号(Tsuzuki他)には、コンタクトレンズ用湿潤剤として、また、界面活性剤によるコンタクトレンズからの脂質沈着物の除去を助長するために、合成粘土材料(すなわちLaponite(商標))を使用することが記載されている。

40

【0013】

米国特許第6,015,816号(Kostyniak他)には、スメクタイト粘土鉱物などのコロイド粒子を、抗菌活性を有するリガンドの基質として使用して、材料表面での微生物増殖を制御する、改良された方法が記載されている。リガンドは、基質表面に強く結合しており、したがって抗菌剤の浸出性(leachability)は制限をうける。

【0014】

医薬組成物で合成粘土材料を使用することに関するさらなる背景については、以下の刊

50

行物を参照することができよう。

【0015】

Plaizier - Vercammen, 「Rheological properties of Laponite XLG, a synthetic purified hectorite」, Pharmazie, 47巻、頁856、1992年、

Grandolini他、「Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with anti-inflammatory agents: I. Intercalation and in vitro release of ibuprofen」, International Journal of Pharmaceutics, 220巻、第1 - 2、頁23 ~ 32、2001年6月4日、及び

米国特許第5,585,108号(Ruddy他)「Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays」。

【0016】

本発明は、ナノ粒子材料を使用することによって眼科用組成物の製剤化、特にコンタクトレンズの消毒に適合させた抗菌性組成物の製剤化を容易にすることを基本とするものである。ナノ粒子は、殺生物剤及びその他の眼科用組成物の成分の化学的に不活性な担体又は貯留槽として機能する。

【0017】

水溶液中非常に低濃度では、溶液の透明性を維持しながらナノ粒子を溶液中に分散できることが判明した。また、該粒子は殺生物剤分子及びその他眼科用医薬組成物の成分の担体として機能できることが判明した。また該粒子は、殺生物剤の抗菌作用を弱めることなく殺生物剤の担体として利用できることも判明した。

【0018】

本発明の好ましい実施形態においては、上記合成無機ナノ粒子を利用してコンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズによる殺生物剤の取り込みを防止する。種々の殺生物剤が、CLC製品の抗菌性保存剤又は消毒剤として使用することができる。しかし、より有効な殺生物剤の多くは、コンタクトレンズ内に殺生物剤が蓄積することが原因となって、角膜に刺激を起こすことがある。この問題は、「ヒドロゲル」と呼ばれる水分含有量の高い材料で形成されるソフトコンタクトレンズにおいて特に広まっている。

【0019】

本発明は、適宜緩衝液で処理した媒体中にナノ粒子を分散させることが、コンタクトレンズによる殺生物剤の取り込みの低減又は防止に有効であるという知見に基づくものである。ナノ粒子は、殺生物剤分子の担体として作用すると考えられている。この方法を使うことによって、殺生物剤の抗菌作用を弱めることなくコンタクトレンズによる殺生物剤の取り込みが最小に抑えられる。

【0020】

したがって、本発明によって、コンタクトレンズのメンテナンスがより安全になり、より刺激の少ない溶液が提供される。さらに、ナノ粒子は微小なので、本発明の溶液は透明なままであり、曇ることがない。このことは、眼科用組成物、特にコンタクトレンズの処理に利用される組成物にとって非常に重要なことである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

本発明で利用するナノ粒子は無機材料から形成される。前記粒子はコロイドの寸法を有し、表面積が大きくかつイオン交換能が高い。これら粒子を、以後、本明細書では一般に「無機ナノ粒子」と呼ぶ。合成無機ナノ粒子を利用することが好ましい。

【0022】

本発明で使用するナノ粒子の寸法は、好ましくは、分布の標準偏差を10%未満とし、

100ナノメートル(「nm」)未満かつ1nmを上回る。これらナノ粒子の形態は球形に限られず、平板状、立方体、楕円形又はその他の粒子形状であっても有用である。粒子の表面積は、30～1000平方メートル/グラム(「m²/g」)の範囲であり、pH 6.0～7.8の範囲において全体として表面が負に帯電している。粒子は、本明細書に記載の濃度範囲では、ニュートン粘性挙動を示す。

【0023】

無機ナノ粒子は、その用途及び安定性の要件によっては表面修飾されていてもよい。異なる種類のナノ粒子を組み合わせ、製剤特性を最適化してもよい。

【0024】

本発明で使用する無機ナノ粒子は、水溶液中で膨潤する粘土(クレイ)から形成することが好ましい。この種の粘土を本明細書では「含水」していると言う。合成含水粘土のナノ粒子を使用することは、これら材料の入手可能性、純度、並びに明確に規定されている化学組成及び物理特性のゆえに、好ましい。さらに、合成粘土ナノ粒子は天然に存在する粘土から形成される無機ナノ粒子に比べて容易に製剤化でき、また、容易に無色透明のゲルを形成することができる

【0025】

特に有用な合成無機ナノ粒子としては、商標名Laponite(登録商標)(Southern Clay Products、米国テキサス州ゴンザレス)で市販されている合成スメクタイト粘土が挙げられる。Laponite(登録商標)は、単純シリケートから調製される層状含水珪酸マグネシウムである。Laponite(登録商標)の物理特性及び作用の詳細については、以下の刊行物を参照されたい。Laponite Technical Bulletin、「Laponite-synthetic layered silicate-its chemistry, structure and relationship to natural clays」、L204/01g。別の合成珪酸アルミニウムマグネシウム材料も、商標名OPTIGEL(登録商標)SH(Sud-Chemie、ケンタッキー州ルイビル)で市販されている。

【0026】

天然に生じる含水粘土から形成される無機ナノ粒子は、合成粘土と組み合わせ、又は単独で利用できる。好適な天然存在の粘土の例としては、アリタイト(alietite)、バイデライト、ペントナイト、ヘクトライト、カオリナイト、マガダイト、モンモリロナイト、ノントロナイト、サボナイト、ソーコナイト、スティープンサイト、フォルコンスカイト(volkonskoite)が挙げられる。

【0027】

各種粘土ナノ粒子の物理的特性、並びにこれら材料をイオン交換材料、粘度調整剤及び膜形成剤として使用する方法に関する詳細は、下記の刊行物を参照することができる。

【0028】

Gieseking, J. E. 「Mechanism of Cation Exchange in the Mont-Morillonite-Beidellite-Nontronite Type of Clay Minerals」、Soil Science、47巻、頁1～14、1939年、

Theng, B. K. G. 「Formation and Properties of Clay-Polymer Complexes」、Elsevier、アムステルダム、1979年、及び

H. van Olphen、「Clay Colloid Chemistry」、Krieger Publishing Company、フロリダ、第2版、1991年。

【0029】

前記粘土ナノ粒子の代わりに又はそれらと組み合わせ利用することができるその他の無機ナノ粒子材料の例としては、ゼオライト、シリカ、酸化アルミニウム、酸化セリウム、酸化チタン及び酸化亜鉛などが挙げられる。例えば、Nalco社(例えば、Nalc

o (登録商標) 115 及び 1140) 及び EKA Chemicals 社 (NYACOL (登録商標) 標準商品) 供給のナノメートルサイズのシリカ粒子なども容易に入手できる。その他の金属を基材とする鉱物性の酸化物 (mineral oxide) ナノ粒子も市販されている。例えば、十分に定義されているナノ寸法を有する鉱物性の酸化物 (例えば、酸化アルミニウム、酸化セリウム、酸化チタン及び酸化亜鉛) が、「NanoTek (登録商標)」の商標名で Nanophase Technologies (米国イリノイ州 Romeoville) から入手できる。

【0030】

上記で示したように、前記無機ナノ粒子が眼科用組成物中で殺生物剤の担体として機能することができることを見出した。一般に殺生物剤は、細菌及び真菌などの微生物による組成物の汚染を防止するために、眼科用組成物中で使用される。この目的で利用される殺生物剤は、一般に「抗菌性保存剤」と呼ばれている。

10

【0031】

本発明は、ナノ粒子を、例えば緑内障又はその他の眼科疾患治療用医薬組成物、人口涙組成物、眼科用充血除去薬又は収れん薬などの種々の眼科用組成物における抗菌性保存剤の担体としての使用に適用できる。しかし、本発明は特に、本明細書で「CLC製品」と呼ぶコンタクトレンズの処理に使用される製品において、ナノ粒子を使用することに関するものである。

【0032】

前記無機ナノ粒子が、CLC製品中又はその他の眼科用組成物中で、それら組成物に含有される殺生物剤の抗菌活性を阻害又は妨害することなく、殺生物剤の担体又は貯留槽として作用することができることが判明した。さらに重要なことに、本発明の組成物をコンタクトレンズに適用すると、無機ナノ粒子が、組成物からのレンズによる殺生物剤の取り込み防止に非常有効であることも判明した。この知見は、一般に少量の溶液に数時間又はそれ以上の時間コンタクトレンズをつけておくことによってレンズを消毒するのに利用されるコンタクトレンズ消毒溶液などの、長時間レンズと接触したままになる組成物の場合は特に重要である。

20

【0033】

特定の眼科用製剤で利用されるナノ粒子の濃度は、主として選択される抗菌剤及び利用される抗菌剤の濃度によって決まる。特定の製剤に対してナノ粒子が理想的濃度であるかどうかは、本明細書に記載の明細事項及び考慮事項に従って行われる、日常の実験によって決定することができる。

30

【0034】

溶液中の殺生物剤の濃度は、直接同溶液中のナノ粒子の濃度に依存する。ナノ粒子の濃度が高すぎると、殺生物剤の抗菌活性は著しく低下する。逆に、ナノ粒子の濃度が低すぎると、コンタクトレンズによる殺生物剤の取り込みを防止することができない。したがって、特定の製剤に対してナノ粒子の濃度が理想的であるかどうかは、殺生物剤及びナノ粒子それぞれの濃度を調製した一連の製剤をテストすることによって決定することができ、それら製剤は抗菌活性レベル及びコンタクトレンズによる殺生物剤の取り込みの両方に関して評価される。ナノ粒子の理想的濃度とは、コンタクトレンズによる殺生物剤の取り込みがほとんどない又はまったくない状態で、妥当な抗菌活性レベルを維持している濃度である。このような濃度を、本明細書では「有効量」と言う。

40

【0035】

殺生物剤の濃度に対するナノ粒子の濃度の好適な比は、また、各溶液の表面張力を測定することによってモニターすることができる。本明細書中に記載される好ましい殺生物剤を含め、多くの殺生物剤が界面活性である。したがって、ある溶液にナノ粒子を添加することによってその溶液の表面張力が増大したならば、このことは、有意な量の殺生物剤が無機ナノ粒子に結合したことの明確な指標になる。

【0036】

適当な濃度の無機ナノ粒子の選定については、後述の実施例1で論ずる実験室テストに

50

よってさらに詳しく説明する。このようなテストの結果選定される理想的な濃度は、利用されているナノ粒子の種類、含まれる殺生物剤及び当業者には明らかであろうその他の要因などに基づき、製剤毎に有意に異なるが、一般に、0.000001～0.1重量/体積パーセント(「w/v%」)の範囲内である。

【0037】

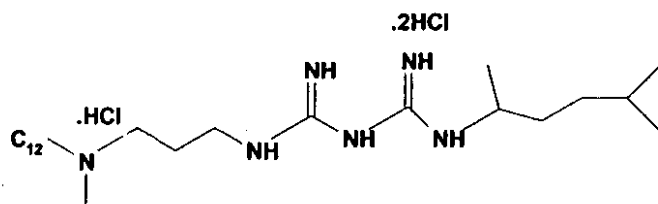
本発明は、使用される殺生物剤の種類に関して限定されることはない。好ましい殺生物剤の例としては、同時係属の米国特許願第09/581,952番及び対応する国際公開特許(PCT)WO99/32158に記載のクロルヘキシジン、ポリヘキサメチレンピグアニドポリマー(「PHMB」)、ポリクオタニウム-1及びアミノピグアニドなどが挙げられ、それらの内容すべてが参照によって本明細書に組み込まれる。表面活性な殺生物剤を利用することが好ましい。

10

【0038】

好ましい抗菌剤は、米国特許願第09/581,952番及び対応する国際公開特許(PCT)WO99/32158に記載のポリクオタニウム-1及びアミノピグアニドである。最も好ましいアミノピグアニドは、米国特許願第09/581,952番及び対応する国際公開特許(PCT)において「化合物1」として扱われており、下記の構造を有している。

【化1】



20

本化合物は、以後コード番号「AL8496」を用いて言及する。

【0039】

本発明の眼科用組成物は、眼用として許容できる殺生物剤を1種又は複数、微生物による組成物の汚染の防止に有効な量又はコンタクトレンズ表面に存在する生菌数を実質的に減らすことによってレンズを消毒するのに有効な量含む。

30

【0040】

眼科用組成物を微生物の汚染から防止するのに必要とされる、又はコンタクトレンズを消毒するのに必要とされる抗菌活性レベルについては、個々の経験から、又はISO14729:2001(E)に規定されているコンタクトレンズの「独立」消毒基準(“stand alone” disinfection standard)を含めた、米国薬局方(「USP」)及び他の国々の同様の刊行物に規定されている基準などの、公的かつ正式に発表されている基準に基づいて当業者に良く知られている。

【0041】

先に示したように、好ましい無機ナノ粒子は、商標名「Laponite(登録商標)」で市販されている合成スメクタイト粘土類であり、また、好ましい殺生物剤は、ポリクオタニウム-1及びAL8496などのアミノピグアニドである。本明細に記載するテストに基づいて、コンタクトレンズ消毒溶液用のAL8496に対するLaponite(登録商標)の最適比は、重量で5:1～12:1であることが明らかになった。

40

【0042】

本発明の眼科用組成物は一般に、殺菌(sterile)水溶液として処方される。それら組成物は、眼の組織及びコンタクトレンズの材質と適合するように処方されなければならない。また一般に、それら組成物のオスモル濃度は約200～約400ミリオスモル/キログラム(「mOsm/kg」)であり、pHは生理学的に適合する値を取る。

【0043】

50

本発明の眼科用組成物は、前記無機ナノ粒子及び殺生物剤に加えて、界面活性剤、緩衝剤及び粘度調整剤などの種々の物質を含有して良い。それら組成物は、例えば、米国特許第6,143,799号(C how h a n 他)に記載されているような硼酸塩/ポリオール錯体(例えば硼酸塩/ソルビトール)、米国特許第6,319,464号(A s g h a r i a n)に記載されているような低分子量アミノアルコール(例えばAMP)、又は米国特許第5,741,817号(C how h a n 他)に記載されているような低分子量アミノ酸(例えばグリシン)などの、その抗菌活性を高めるための成分を1種又は複数含んでいても良い。前記参照特許の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0044】

上記無機ナノ粒子の、コンタクトレンズによる殺生物剤の取り込みを低減する能力を、以下の実施例で実証する。

【実施例1】

【0045】

ナノ粒子の、コンタクトレンズによる殺生物剤の取り込みを低減する能力を評価するために、サイクルモデルレジメンを使用して研究を開始した。

【0046】

本研究では9つの製剤について評価した。各製剤の組成は、下記表1に示す。各製剤を下記のとおり1リットル(「L」)のバッチに調製した。まず、粘土ナノ粒子(L a p o n i t e (登録商標) X L S)を、3翼H e i d o l p h 攪拌機を用い800回転/分(「r p m」)で30分間攪拌し、600ミリリットル(「m L」)の精製水(室温)に分散した。30分後、粘土分散液に界面活性剤T e t r o n i c (登録商標)(ポロキサミン)の10%原液を必要量添加した。この界面活性剤を含有する分散液を400r p mでさらに30分間混合し、オートクレーブ滅菌するためにとっておいた。オートクレーブ滅菌を摂氏121度(「」)で30~35分間行い、その後室温まで放冷した。予め殺菌済みの電磁攪拌機を、オートクレーブ滅菌した分散液を入れた容器に入れ、緩衝ビヒクル濃縮物350m Lを調製しながら分散液を混合した。攪拌中の分散液に緩衝ビヒクルを滴下した。p H調整後、殺生物剤(すなわち「A L 8 4 9 6」)を適当な濃度で添加した。最終工程で十分な精製水を添加し、100%バッチ規模の製剤を作製した。

【0047】

本研究ではA C C U V U E (登録商標)ブランドのコンタクトレンズを使用した。レンズは以下のように処理した。10m Lのテスト溶液中に2枚のレンズを入れた。このレンズを1日2回10サイクル処理した。1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル(10m L)でレンズを抽出し、40 で2時間ソニケーション(s o n i c a t i o n)を行った。レンズに取り込まれた殺生物剤の量を、レンズ当たりのマイクログラム数(「μ g / レンズ」)として算出した。これら計算結果を下記表1に示す。

【0048】

10

20

30

【表 1】

表 1

レンズ取り込み及びAL8496含有Laponite(登録商標)XLS製剤の抗菌活性

成 分	濃 度 (% w/v)								
	9319-64E	9319-64G	9319-64H	9319-64I	9319-64K	9319-64L	9319-64M	9319-64O	9319-64P
Laponite(登録商標)XLS	7.5×10^{-3}	7.5×10^{-3}	7.5×10^{-3}	5.0×10^{-3}	5.0×10^{-3}	5.0×10^{-3}			
AL8496A	0.0004	0.0004	0.0006	0.0004	0.0004	0.0006	0.0004	0.0004	0.0006
柿酸ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
クエン酸ナトリウム	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
ソルビトール	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Tetronic(登録商標)1304	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
フッ化リンゴ酸リコール	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
EDTA	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
pH	7.0	7.8	7.8	7.0	7.8	7.8	7.0	7.8	7.8

微生物名	時間 (時)	Log ₁₀ 生存微生物減少量								
		9319-64E	9319-64G	9319-64H	9319-64I	9319-64K	9319-64L	9319-64M	9319-64O	9319-64P
C.albicans	6	0.8	1.1	2.3	0.9	1.7	3.0	1.5	2.8	3.2
	24	2.5	4.4	<u>6.0</u>	2.7	5.0	<u>6.0</u>	3.6	4.1	<u>6.0</u>
S.marcescens	6	4.3	4.3	4.5	3.4	2.7	3.1	3.5	2.5	2.6
	24	4.4	4.4	3.6	3.9	3.3	4.2	5.1	3.3	<u>6.1</u>
S.aureus	6	3.1	4.1	4.6	3.3	4.1	4.5	5.2	4.0	<u>5.9</u>
	24	4.3	<u>5.9</u>	<u>5.9</u>	4.9	<u>5.9</u>	<u>5.9</u>	<u>5.9</u>	<u>5.9</u>	<u>5.9</u>
取り込み (サイクル)μg/レンズ		29.1	8.1	26.1	39.3	20.4	37.5	85.5	66.3	105.3

* 下線を施した数字はいずれの残存微生物 (<10 CFU/mL) も再生しなかったことを示す。

【0049】

表1のデータから、粘土ナノ粒子を含有しない対照溶液が、非常に高い殺生物剤取り込みレベルを示していたことが明らかである。サイクルモデルを使って、対照溶液中(9319-64M、9319-64O及び9319-64P)のAL8496取り込み値は、それぞれ85μg/レンズ、66.3μg/レンズ及び105.3μg/レンズと測定された。しかし本発明によれば、粘土ナノ粒子を低レベルで含有する分散液の場合、AL8496取り込み量の低減は顕著であった。

【0050】

例えば、 7.5×10^{-3} (w/v%) のLaponite(登録商標)XLSと4ppm(9319-64G)又は6ppm(9319-64H)いずれかのAL8496とを含有するpH7.8の分散液の場合、取り込み値はそれぞれ8.1μg/レンズ及び26.1μg/レンズと測定された。これらの値は、AL8496の取り込みがそれぞれ89%及び80%低減した量と一致する。

【0051】

5.0×10^{-3} (w/v%) 濃度のLaponite(登録商標)XLSを使用した場合も同様の傾向が見られた。例えば、サイクルモデルを使用した場合、AL8496濃度4ppm及び6ppmにおいて、製剤9319-64K及び9319-64Lはそれぞれ20.4μg/レンズ及び37.5μg/レンズという取り込み値の低減を示した。これらの値はAL8496の取り込みがそれぞれ76%及び74%低減した量に一致する。表1にはpH7.0におけるデータも示されている、そのデータからLaponite(登録商標)分散液を使用してもAL8496の取り込みが低減したことが分かる。

【0052】

上記表1が示す結果を、AL8496/Laponite(登録商標)XLS比に対するレンズ取り込み値をプロットした、図1及び図2のグラフにも示す。図1及び図2は、濃度4ppm及び6ppmそれぞれのAL8496の取り込みへのLaponite(登録商標)XLSの影響を図に表したものである。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

図 1 及び図 2 には、粘土ナノ粒子の濃度の取り込みへの影響がはっきり現れている。すなわち、粘土ナノ粒子の濃度の減少とともに取り込み値が増大している。

【 0 0 5 4 】

先に説明したように、特定の殺生物剤に対する粘土ナノ粒子の理想的な濃度は、ルーチンな実験法によって選定することができる。粘土ナノ粒子の濃度は、殺生物剤の取り込みを完全になくすか又は殺生物剤の取り込みを許容レベルにまで低減するかのいずれかに対して有効なレベルでなければならない。しかし、粘土ナノ粒子の濃度が高すぎると、粒子は殺生物剤を結合させてその抗菌活性を減じてしまう。

【 0 0 5 5 】

A L 8 4 9 6 又はその他の殺生物剤を含有する L a p o n i t e (登録商標)の最適濃度を決定する 1 つの方法は、殺生物剤存在下での L a p o n i t e (登録商標)分散液の表面張力を測定することである。表面張力が高いということは、一般に溶液中の殺生物剤のレベルが低いということである(すなわち、殺生物剤が粘土粒子の表面に結合し、その結果殺生物剤が水の表面張力を減じるために利用できなくなる)。表面張力が低下するということは、水の表面張力を低下させる原因である、バルク溶液に利用できる殺生物剤が過剰であるということである。図 3 には、左側の y 軸を種々の A L 8 4 9 6 含有 L a p o n i t e (登録商標) X L S 分散液の表面張力とし、右側の y 軸を L a p o n i t e (登録商標) X L S 存在下でのレンズの A L 8 4 9 6 取り込みデータとする 2 つのプロットのグラフを示す。

【 0 0 5 6 】

図 3 は、L a p o n i t e (登録商標) X L S / A L 8 4 9 6 比が増加するにつれて表面張力が増大することを示している。この傾向は予想どおりである。なぜならば、特定の殺生物剤の濃度に対して溶液中の粘土の濃度が高ければ、抗菌活性に役立つ溶液中の殺生物剤の濃度が低くなるからである。図 3 はまた、L a p o n i t e (登録商標) X L S / A L 8 4 9 6 比の増加につれてレンズによる取り込みが著しく減少したことも示している。

【 0 0 5 7 】

実用性の観点からみると、図 3 は、(レンズによる取り込みの点で妥協せずに)消毒基準を満たすために十分な A L 8 4 9 6 が利用できるような最適な L a p o n i t e (登録商標) X L S / A L 8 4 9 6 比が存在することを示している。図 3 は、低レベルの L a p o n i t e (登録商標)種のナノ粒子を殺生物剤の存在下で使用することで、レンズによる殺生物剤の取り込みが制御できることを示しているが、この制御は粘土粒子に吸着される殺生物剤の量と直接関係がある。

【 0 0 5 8 】

上記表 1 は、A L 8 4 9 6 含有 L a p o n i t e (登録商標) X L S 製剤の、3 種の微生物(C . a l b i c a n s 、 S . m a r c e s c e n s 、 S . a u r e u s)に対する 6 時間及び 2 4 時間経過時の抗菌活性を示している。

【 0 0 5 9 】

表 1 の pH 7 . 8 におけるデータは、A L 8 4 9 6 濃度が 4 p p m (9 3 1 9 - 6 4 O) 及び 6 p p m (9 3 1 9 - 6 4 P) の 2 つの対照製剤(L a p o n i t e (登録商標) X L S を含まない)が、3 種のテスト微生物すべてに対して良好な抗菌性を発揮することを示している。A L 8 4 9 6 濃度が 4 p p m 及び 6 p p m のこれら製剤において L a p o n i t e (商標)を使用すると、抗菌活性が増大している(特に S . m a r c e s c e n s の場合)こと以外は同様であることが分かった。例えば、製剤 9 3 1 9 - 6 4 H 及び 9 3 1 9 - 6 4 L は独立消毒基準を満たしていた。表 1 に示す抗菌データは、低濃度の粘土ナノ粒子(すなわち L a p o n i t e (登録商標) X L S)存在下で有効レベルの抗菌活性を保持していたことを立証している。

【 0 0 6 0 】

特定の L a p o n i t e (登録商標) X L S / A L 8 4 9 6 比を使用した場合について

10

20

30

40

50

、図3でさらに詳しく説明する。例えば、製剤9319-64Gの上記比は18.75であり、図3によればその製剤は殺生物剤の取り込みが非常に低いと同時に表面張力が強い。それに比べて、製剤9319-64H及び9319-64LのLaponite（登録商標）XLS/AL8496比はそれぞれ12.5及び8.3である。図3に示すように、これらの製剤では、溶液中のAL8496の利用可能性を反映する表面張力が弱い。製剤9319-64H及び9319-64Lに関して見られるAL8496のレンズによる取り込みは、製剤9319-64Gに関して見られる取り込みより強いが、レンズによる取り込みレベルと抗菌活性レベルの間には歩み寄りがあり、それはLaponite（登録商標）及び殺生物剤の両方の濃度を変えることによって制御することができる。

【実施例2】

10

【0061】

上記したナノ粒子の殺生物剤取り込みを低減させる能力は、AL8496などのアミノビグアニド殺生物剤に限定されない。ナノ粒子が殺生物剤の取り込みを低減できるという発見は、ポリクオタニウム-1、クロルヘキシジン、アレキシジン、ヘキセチジン（hexetidine）、ポリヘキサメチレンビグアニド、塩化ベンザルコニウム、アルキルアミン及びその他、保存剤又は消毒剤として眼科用製品に使用される抗菌剤などの、その他の殺生物剤にも適用できる。

【0062】

ナノ粒子を他の殺生物剤と併用することをさらに説明するために、Laponite（登録商標）XLSと、良く知られているアルキル第4級アンモニウム殺生物剤である、塩化ベンザルコニウム（「BAC」）を製剤した。下記表2に、レンズによる取り込み（実施例1に記載のサイクルモデルを使用）とBACを濃度50ppm~100ppmに変えて含有するLaponite（登録商標）分散液（ 7.5×10^{-3} w/v %）の抗菌有効性を示す。

20

【0063】

【表 2】

表 2

BAC含有Laponite(登録商標)XLS製剤の抗菌活性

成 分		濃 度 (% w/v)					
		9319-80B	9319-80C	9319-80D	9319-80J	9319-80K	9319-80L
Laponite XLS ^a		0.0075	0.0075	0.0075			
塩化ベンザルコニウム		0.005	0.007	0.01	0.005	0.007	0.01
Tetronic 1304		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ソルビトール		0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
ホウ酸ナトリウム		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
クエン酸ナトリウム		0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
プロピレングリコール		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
EDTA		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
pH		7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8
オスモル濃度		217, 213	208, 211	201, 204	223, 220	209, 208	212, 209
微生物名	時 間 (時)	Log ₁₀ 生存微生物減少量					
		9319-80B	9319-80C	9319-80D	9319-80J	9319-80K	9319-80L
		01-716	01-717	01-718	01-722	01-723	01-724
C. albicans	6	0.0	0.0	0.5	-0.2	0.6	1.3
	24	0.0	1.2	2.3	1.1	2.5	3.3
S. marcescens	6	1.5	3.2	4.1	3.6	3.3	5.5
	24	2.5	<u>6.2</u> ^c	<u>6.2</u>	4.2	3.1	<u>6.2</u>
S. aureus	6	-0.1	2.3	4.3	3.7	4.6	4.7
	24	1.3	<u>6.0</u>	<u>6.0</u>	<u>6.0</u>	<u>6.0</u>	<u>6.0</u>
9204:031(STS)							
取り込み (サイクル)		10.8	22.8	44.4	28.2	56.4	83.4
μg/Acuvueレンズ							

^a Lot 99/310^b Research Microbiology テスト品番号^c 下線を施した数字はいずれの残存微生物(<10 CFU/mL)も再生しなかったことを示す。

【0064】

表2の取り込みデータは、上記実施例1に記載のLaponite(登録商標)/AL8496製剤に関して得た取り込み値と同様の傾向を示している。 7.5×10^{-3} w/v % Laponite(登録商標)XLSの存在下、BACをそれぞれ50 ppm、70 ppm及び100 ppm含有する製剤9319-80B、9319-80C及び9319-80Dのレンズ取り込みデータは、それぞれ10.8 μg/レンズ、22.8 μg/レンズ及び44.4 μg/レンズと測定された。それに比べて、Laponite(登録商標)が存在しないBAC製剤のレンズ取り込みデータの測定値はかなり高かった。BACをそれぞれ50 ppm、70 ppm及び100 ppm含有する製剤9319-80J、9319-80K及び9319-80Lのレンズ取り込み値は、実施例1で略述したサイクリングモデルを使って、それぞれ28.2 μg/レンズ、56.4 μg/レンズ及び83.4 μg/レンズと測定された。この値はLaponite(商標)粒子を含有する、相当する製剤に関して見られる値と比べると、およそ2倍である。したがって、これら製剤に合成無機ナノ粒子(すなわちLaponite(登録商標))を使用することによって、BAC取り込みがおよそ50%低下する結果となった。

【0065】

10

20

30

40

50

また表2のデータは、抗菌活性の結果も示している。BAC濃度がそれぞれ50及び70ppmである対照製剤(9319-80J、9319-80K及び9319-80L)は6時間の経過時間において*C. albicans*に対して無視できるほどの活性しか示さなかったが、100ppmの濃度(9319-80L)では1.3対数減少が得られた。BACは保存剤として良くしられており、そのカビ類に対する有効性はそれほど高くない。したがって、製剤9319-80Lに関しては、*C. albicans*に対して1logオーダーを上回る減少を得る能力は予測できないものであった。

【0066】

製剤9319-80C及び9319-80Dの6時間経過後の*C. albicans*に対する活性は無視できるほどのものでしかなかった。一方、70及び100ppm濃度のBACを含有するLaponite(登録商標)製剤の抗菌活性の結果は、6時間経過後24時間経過後ともテストした細菌(*S. marcescens*及び*S. aureus*)に対して非常に良好な有効性を示した。

【0067】

上記データは、レンズによる取り込みの少ない有効な抗菌製剤を調製するためにLaponite(登録商標)とBACを併用することをサポートするものである。

【実施例3】

【0068】

6種類の異なるレンズを使ってLaponite(登録商標)存在下でのAL8496の取り込みを調べた。製剤を下記表3に記載し、取り込みデータは表4に記載する。

【0069】

【表3】

表 3
AL8496 製剤

製剤薬品 (%wt/ %vol)	9591-14A ¹	9591-14B
AL8496	0.0006	0.0006
Laponite(登録商標)XLG (lot 00/213)	7.5×10^{-3}	-
Tetronic 1304	0.1	0.1
ソルビトール	0.4	0.4
ホウ酸ナトリウム	0.2	0.2
クエン酸ナトリウム	0.6	0.6
プロピレングリコール	1.0	1.0
EDTA	0.05	0.05
精製水	QS	QS
pH	7.8	7.8

【0070】

【表 4】

表 4

Laponite(登録商標)XLG/AL 8496 存在下における各種レンズに関する取り込みデータ

レンズ群	レンズ/成 分	ポリマーの 種 類	9591-14A $\mu\text{g}/\text{レンズ}^*$	9591-14B $\mu\text{g}/\text{レンズ}^*$
I	CS I(登録商標)(クロフィルコンA 38% H ₂ O) W/J	非イオン性	7.2	42.8
II	Soflens(商標)66(アルファフィルコンA 66% H ₂ O) B&L	非イオン性	7.8	40
III	DuraSoft(登録商標)2(フェミフィルコンA 38% H ₂ O) W/J	イオン性	30.4	108.4
III	Pure Vision(商標)(ハ [*] ラフィルコン, 36% H ₂ O) B&L	イオン性	71.0	162
IV	Surevue(登録商標)(イータフィルコンA 58% H ₂ O) J/J	イオン性	28.2	114
IV	DuraSoft(登録商標)3(フェミフィルコンA 55% H ₂ O) W/J	イオン性	47.6	147.2
IV	Acuvue (登録商標)(イータフィルコン 58% H ₂ O) J/J	イオン性	24.2	104

10

【0071】

濃度 7.5×10^{-3} w/v % の L a p o n i t e (登 録 商 標) X L S を 6 p p m の A L 8 4 9 6 と 併 用 (9 5 9 1 - 1 4 A) し、上記サイクルモデルを用いて種々のレンズに関してその取り込みを評価した。製剤 9 5 9 1 - 1 4 A が示す取り込みを、L a p o n i t e (登 録 商 標) を 含 有 し な い 対 照 溶 液 (9 5 9 1 - 1 4 B) と 比 較 し た。

20

【0072】

上記表 4 のデータから、製剤 9 5 9 1 - 1 4 A に関して得られたレンズによる取り込み値は、L a p o n i t e (登 録 商 標) を 含 有 し な い 対 照 溶 液 (9 5 9 1 - 1 4 B) に 関 し て 見 ら れ る 値 に 比 べ て 著 し く 低 い こ と が 分 か る。表 4 のデータから、レンズによる取り込みを低減するために殺生物剤中に L a p o n i t e (登 録 商 標) 含 む こ と は 特 定 の レ ン ズ の 種 類 に 限 定 さ れ な い こ と が 分 か る。

【実施例 4】

【0073】

ナノシリカ粒子 (N y a c o l (登 録 商 標)) を 使 用 し て 2 サ イ ク ル 後 の、A c u v u e I I による濃度 2 p p m 及び 4 p p m の A L 8 4 9 6 の取り込みを調べた。テストした組成とそれに対応する取り込みデータを表 5 に示す。各製剤は実施例 1 に記載の手順に従って調製した。取り込みの手順は実施例 1 の場合と同様である。

30

【0074】

【表 5】

表 5

AL8496製剤及びNyacol(登録商標)を使用して2サイクル後の取り込みデータ

製 剤 薬 品 (% wt. % vol)	9736-79A	9736-79B	9736-79C	9736-79D	9736-79E	9736-79F
AL-8496A	0.0002	0.0004	0.0002	0.0004	0.0002	0.0004
Nyacol(登録商標)1430	-	-	0.005	0.005	0.025	0.025
クエン酸ナトリウム	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
プロピレングリコール	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ソルビトール	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Tetronic 1304	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
EDTA	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
酢酸ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
pH	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8
取り込み($\mu\text{g}/\text{レンズ}^*$)(2サイクル)	9.4	16	5.8	8.2	3.0	6.0

【0075】

上記表5のデータから、それぞれ濃度2ppm及び4ppmのAL8496を含有する製剤に関して得られたレンズ取り込み値は、Nyacol(登録商標)1430を使用した時の方が低かった。対照製剤(9736-79A及び9736-79B)の取り込み値は、それぞれ9.4 $\mu\text{g}/\text{レンズ}$ 及び16 $\mu\text{g}/\text{レンズ}$ であった。Nyacol(登録商標)を含有する製剤(9736-79C及び9736-79D)とこれらの値を比較すると、およそ40～50%の取り込みの低下が達成されていたことが分かる。このように、表5に示されたデータは、シリカナノ粒子(Nyacol(登録商標))をAL8496製剤に含めることによって、コンタクトレンズによる殺生物剤の取り込みが低下することを立証するものである。

【図面の簡単な説明】

【0076】

【図1】ある特定の殺生物剤(濃度4ppmのAL8496)のレンズによる取り込みの減少を殺生物剤に対するナノ粒子の比の関数として示すグラフである。

【図2】ある特定の殺生物剤(濃度6ppmのAL8496)のレンズによる取り込みの減少を殺生物剤に対するナノ粒子の比の関数として示すグラフである。

【図3】表面張力及びレンズによる取り込みを殺生物剤に対するナノ粒子の比の関数として示すグラフである。

10

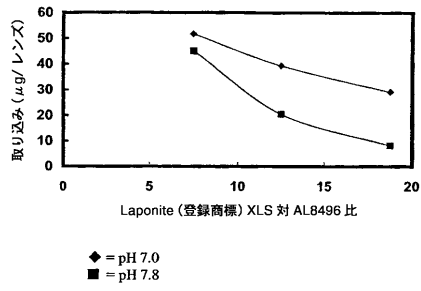
20

30

40

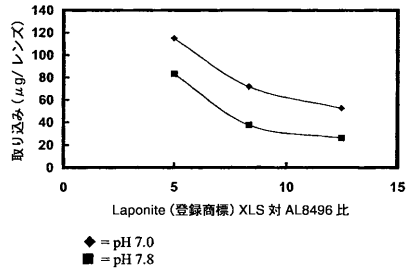
【図 1】

AL8496 (4ppm) / Laponite (登録商標) XLS 製剤使用時に
見られるレンズ取込み



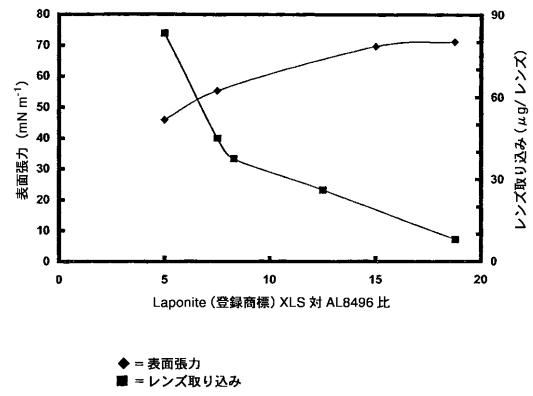
【図 2】

AL8496 (6ppm) / Laponite (登録商標) XLS 製剤使用時に
見られるレンズ取込み



【図 3】

ナノ粒子 / 殺生物剤比に対する表面張力とレンズ取込みの関係



フロントページの続き

- (72)発明者 ケテルソン、ハワード、アレン
アメリカ合衆国、テキサス、フォート ワース、 ウェスト フォース ストリート 222、ア
パートメント 507
- (72)発明者 ダッサンアヤケ、ニッサンケ、エル.
アメリカ合衆国、テキサス、アーリングトン、 ホリス ストリート 1106エイ
- (72)発明者 ケアリー、トーマス、クリストファー
アメリカ合衆国、テキサス、フォート ワース、 ドネリー アベニュー 4301
- (72)発明者 メドウズ、デーヴィッド、エル.
アメリカ合衆国、テキサス、コリーヴィル、 サドルブロック ドライブ 714

審査官 北村 龍平

- (56)参考文献 特開平11-281937(JP,A)
特開2001-190644(JP,A)
特表平02-502733(JP,A)
特開平09-285529(JP,A)
特表2005-514429(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61L 2/00 - 2/26
11/00