

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4580143号
(P4580143)

(45) 発行日 平成22年11月10日(2010.11.10)

(24) 登録日 平成22年9月3日(2010.9.3)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/155	(2006.01) A 61 K 31/155
A 61 K 33/40	(2006.01) A 61 K 33/40
A 61 K 47/18	(2006.01) A 61 K 47/18
A 61 P 27/02	(2006.01) A 61 P 27/02
A 61 L 2/18	(2006.01) A 61 L 2/18

請求項の数 10 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-540667 (P2002-540667)
(86) (22) 出願日	平成13年11月8日 (2001.11.8)
(65) 公表番号	特表2004-512901 (P2004-512901A)
(43) 公表日	平成16年4月30日 (2004.4.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2001/046762
(87) 國際公開番号	W02002/038077
(87) 國際公開日	平成14年5月16日 (2002.5.16)
審査請求日	平成16年10月20日 (2004.10.20)
(31) 優先権主張番号	60/246,689
(32) 優先日	平成12年11月8日 (2000.11.8)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/246,707
(32) 優先日	平成12年11月8日 (2000.11.8)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	506306880 エフエックスエス・ベンチャーズ・エルエルシー
(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】眼科用溶液中のL-ヒスチジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

0.01~1.0重量%のL-ヒスチジン；
 0.0001~0.01重量%の過酸化水素；および
 0.1~500ppmのカチオン性ポリマー防腐剤
 を含むコンタクトレンズ用溶液。

【請求項2】

更に界面活性剤を含む、請求項1記載のコンタクトレンズ用溶液。

【請求項3】

前記界面活性剤はヒドロキシ-エチル化ひまし油である、請求項2記載のコンタクトレンズ用溶液。 10

【請求項4】

前記カチオン性ポリマー防腐剤がポリマービグアナイドを含む、請求項1乃至請求項3のいずれか1項に記載のコンタクトレンズ用溶液。

【請求項5】

前記カチオン性ポリマー防腐剤がポリマーケキサメチレンビグアナイドを含む、請求項1乃至請求項4のいずれか1項に記載のコンタクトレンズ用溶液。

【請求項6】

前記ポリマービグアナイドが1,000から50,000の数平均分子量を有する、請求項4または請求項5に記載のコンタクトレンズ用溶液。

10

20

【請求項 7】

ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、重炭酸ナトリウム、ビス - トリスプロパン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、および Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 および KH_2PO_4 の組合せを含む種々の混合リン酸塩バッファー、ならびにその混合物から選択されたバッファーを更に含む、請求項 1 乃至 請求項 6 のいずれか 1 項に記載のコンタクトレンズ用溶液。

【請求項 8】

エチレンジアミン四酢酸、ニトリロ三酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸、1，2 - ジアミノシクロヘキサン四酢酸、N,N,N',N' 四酢酸中のエチレングリコールビス(- アミノエチルエーテル) (EGTA)、アミノ二酢酸およびヒドロキシエチルアミノ二酢酸、クエン酸ならびにそのモノ - 、ジ - およびトリ - アルカリ金属塩を含むシトレーント；ピロホスフェート、トリホスフェート、テトラホスフェート、トリメタホスフェート、テトラメタホスフェート、ならびにより高度に濃縮された中性もしくは酸性アルカリ金属塩の形態のホスフェート、例えば、ナトリウムおよびカリウム塩ならびにアンモニウム塩を含むポリホスフェート；を含むアミノカルボン酸化合物またはその水溶性塩から選択されたキレート化剤を更に含む、請求項 1 記載のコンタクトレンズ用溶液。

10

【請求項 9】

前記キレート化剤が、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)のジ - 、トリおよびテトラ - ナトリウム塩から選択された、請求項 8 記載のコンタクトレンズ用溶液。

20

【請求項 10】

脂肪酸のポリエチレングリコールエステル、ポリソルベート、高級アルカン (C₁₂ ~ C₁₈) のポリオキシエチレンまたはポリオキシプロピレンエーテルから選択された非 - イオン性界面活性剤を更に含む、請求項 1 から 請求項 9 のいずれか 1 項記載のコンタクトレンズ用溶液。

【発明の詳細な説明】**【0001】****関連出願の相互参照**

本願は、2000年11月8日に出願された米国仮特許出願出願番号 60/246,689 号、2000年11月8日に出願された米国仮特許出願出願番号 60/246,707 号、2000年11月8日に出願された米国仮特許出願出願番号 60/246,708 号、および2000年11月8日に出願された米国仮特許出願出願番号 60/246,709 号の利益を主張する。

30

【0002】**発明の分野**

本発明は眼を処置し、コンタクトレンズを保存し、または眼に使用される医療用具を調整するのに使用される眼科用溶液の分野に関する。このような溶液は周知であり、商業的に入手できる多くの製品と共に広く使用される。特定の用途に依存してこの分野内に幾つかの種類の溶液がある。例えば、コンタクトレンズを殺菌するための特定の溶液、コンタクトレンズを洗浄するための溶液、コンタクトレンズ表面を処置するための溶液、レンズをすすぐための溶液、眼を潤滑させるための溶液等がある。

40

【0003】

これらのレンズの各々はそれらの目的とする用途のために特に製剤化されているが、各溶液は当該溶液が眼に対する感染源のないままでいるように製剤化され取り扱われる。溶液の滅菌、そして汚染の許されない容器中に溶液を入れて包装することを求める方法により、この問題に対して多くの取り組みが使用してきた。微生物増殖を防ぐのに足る濃度で使用される特定の防腐剤が使用してきた。酸化剤ならびに照射方法が使用してきた。化学試剤が使用される場合、製剤中に1種類の防腐剤を使用する傾向がある。二種以上の特定の薬剤を組み合わせると驚いたことに従来の技術水準の単独の防腐剤系よりも溶液を防腐するのにより大きな効果を与え、特に、カチオンポリマー防腐剤、過酸化水素および

50

L-ヒスチジンの組み合わせの使用が真菌汚染に対して向上した防腐効果を与えることが見出された。

【0004】

一定の、しかしすべてではないコンタクトレンズ溶液剤の別の使用によりこの驚くべき効果が達成できる。特に、一定の張性剤(tonicity agents)が、使用されるとき、発明の防腐効果を減少させ、使用されるべきでない。

【0005】

米国特許第4,029,817号明細書に記載されているように、親水性プラスチック物質はソフトコンタクトレンズを作成するために使用される。Seidermanに与えられた米国特許第3,503,393号明細書およびWichterleに与えられた米国特許第2,976,576号明細書は、控えめに架橋したポリマーヒドロゲル構造を有し、弾性で軟質の透明ヒドロゲルである、水性反応媒質中におけるポリヒドロキシエチルメタクリレートからなる親水性ポリマーの製造法を記載する。その他のソフトコンタクトレンズはシリコーンおよび他の適当な材料から製造される。

10

【0006】

水を吸収し、膨潤して良好な機械的強度の軟質塊となるその能力のため、そして眼液や眼から取り去ったときの保存液中で平衡化したとき形と寸法を維持する能力と共にその透明性のために、親水性レンズは眼科学において特に有用である。

【0007】

しかし、ソフトコンタクトレンズのもつ一つの問題はその殺菌と洗浄である。大量の水を吸収できる親水性ソフトコンタクトレンズの特性は、一方、洗浄と殺菌のために使用され得る防腐剤も吸収され後に眼に放出される。さらに、放出は吸収よりもゆっくりである可能性があり、それにより、防腐剤がレンズ中に蓄積する可能性がある。これにより、コンタクトレンズの損傷やしみをもたらしたり、結膜や角膜の過敏な組織に害をもたらす有害結果となり得る。

20

【0008】

米国特許第3,689,673号明細書においてR.E. Pharesにより述べられているように、約0.001~0.01%のクロロヘキシジンを含有する水性溶液中に親水性コンタクトレンズが殺菌されるのに足る時間にわたって浸漬することにより親水性ソフトコンタクトレンズの殺菌を行うことができる。

30

【0009】

その他の米国特許明細書に種々の関連した方法が記載されている。米国特許第3,591,329号明細書は、活性金属銀で含浸されたカチオン樹脂交換物質の使用を開示する。米国特許第3,755,561号明細書は、ポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコールおよびチメロサールの水性溶液を使用することを教示する。米国特許第3,873,696号明細書は、塩化ナトリウムの共存下カリウムペロキシモノサルフェートの組合せを使用することを開示する。米国特許第3,876,768号明細書には、次亜塩素酸塩に類似する塩素化トリナトリウムホスフェートの使用が記載されている。米国特許第3,888,782号明細書はクロロヘキシジンおよびポリビニルピロリドンの使用に関する。米国特許第3,911,107号明細書にヨウ素、ポリビニルアルコールおよびホウ酸を含有するヨードホルム溶液の使用を開示する。米国特許第3,912,450号明細書は界面活性剤を含有するアルコール性グルタルアルデヒド溶液の組合せを超音波発生器具と一緒に使用することを提案する。

40

【0010】

米国特許第3,888,782号明細書は、プラスチック製親水性ソフトコンタクトレンズ用の水性で、実質的に等張性の洗浄用および殺菌用溶液（活性成分として、クロロヘキシジンおよびポリビニルピロリドンを含有する）をより具体的に開示する。この溶液は、ソフトコンタクトレンズの装着者の眼に対して毒性がなく、適量の水溶性ポリヒドロキシエチルメタクリレートの存在下ソフトコンタクトレンズ表面に不透明付着物の蓄積を防ぐといわれている。

【0011】

50

米国特許第4,029,817号明細書は、ソフトコンタクトレンズを、活性成分として有効量の特定の第四級アンモニウム化合物を含有する、水性で、実質的に等張性の滅菌溶液と接触させることによりソフトコンタクトレンズを殺菌できることを開示する。

【0012】

米国特許第4758595号明細書は、バッファシステムと組み合わせた、殺微生物剤としてまたは殺真菌剤として有効量のビグアナイドまたはその水溶性塩を含有する防腐用溶液を教示するが、しかし、広範囲スペクトルの防腐効果を与える必要性を認識していない。

【0013】

米国特許第4361548号明細書は、分子量が約10,000～約1,000,000のジメチルジアリルアンモニウムクロリドを0.00001～0.1重量%含有し、場合により0.5重量%までのエチレンジアミン四酢酸またはその他の増強剤および任意のバッファー等と一緒に含有するコンタクトレンズ用消毒性および/または防腐性溶液を開示し特許請求するが、これも多成分防腐剤を教示しない。

【0014】

米国特許第4354952号明細書は、0.0035～0.04重量%の両性界面活性剤を、0.0005～0.01重量%のクロロヘキシジンおよび0.002～0.025重量%の非-イオン性界面活性剤と組み合わせて、場合により、0.5重量%までのチメロサールまたはその他の増強剤および任意のバッファー等と一緒に含有するコンタクトレンズ用の消毒用および/または防腐用溶液に関する。多成分防腐システムを開示するが、当該システムが累積的利点を有することを教示していない。

10

20

【0015】

米国特許第5741817号明細書は広くアミノ酸の使用を教示するが、具体的には、グリシンと特定の抗微生物防腐剤とを組み合わせて使用することが示されており、本発明に使用される特定の薬剤について何も示していない。

【0016】

米国特許第6022732号明細書は、レンズを消毒するのに使用される有効な過酸化水素系溶液を減少させる必要があることを教示する。特に、この特許明細書は組成物と、このような組成物の使用方法とに向けられており、これらは液体水性媒質中で過酸化水素を破壊するのに有用であり、例えば、コンタクトレンズを消毒するのに使用される。一実施態様では、組成物は過酸化水素破壊性成分（過酸化水素含有液体水性媒質中で放出され、過酸化水素-含有液体水性媒質中に存在する過酸化水素を破壊するか破壊を引き起こす時に有効）と、バリヤー成分（組成物が最初過酸化水素-含有液体水性媒質と接触した後に一定の期間にわたって過酸化水素破壊性成分の放出を実質的に防止するように作用する）とを含有し、バリヤー成分は少なくとも約20,000の分子量を有する水溶性セルロース誘導体およびその混合物からなる群から選択される物質を含む。この組成物は、10,000の分子量を有する類似の物質を含むバリヤー成分を含有する類似の組成物に関連して、（この組成物と類似の組成物の双方が同一の過酸化水素-含有液体水性媒質にさらされその中の過酸化水素を破壊するか破壊を引き起こす時に）泡形成を減少させる。

30

【0017】

同様に指示された米国特許第5660862号明細書は、水性液体媒質と接触したコンタクトレンズを消毒するのに有効な量の過酸化水素を含有する実質的に等張性の水性液体媒質と、水性液体媒質の抗微生物活性を増強するのに有効な量の水性液体媒質中に溶解した過酸化水素減少剤と、を含むコンタクトレンズを消毒するのに有用な組成物を教示する。好ましくは、この組成物は水性液体媒質の抗微生物活性をさらに増強するのに有効な量の遷移金属イオンをさらに含み、そして それは実質的にペロキシダーゼを含まない。

40

【0018】

米国特許第5854303号明細書は眼の病原菌、特に原生動物の増殖を阻止するのに有効な量の多価カチオンキレート化剤を配合するポリマー物質が、アイケア溶液とコンタクトレンズを含有するためのコンタクトレンズケースおよび容器のようなアイケア製品を製造するのに使用できることを教示する。

50

【0019】

米国特許第4,863,900号明細書は感染対象物からのウイルス感染の伝染力を減少させるための組成物を教示し、当該組成物は局所適用できる医薬的に許容できるキャリヤーと殺ウイルス剤として有効な量の24～500のアミノ酸残基をもつポリペプチド（L-ヒスチジンが少なくとも24残基）とを含む。この明細書はL-ヒスチジンがそれらの作用を改善するために他の殺細菌剤と共に使用できるであろうということを示唆しない。

【0020】

米国特許第5741817号明細書は、グリセリンが抗微生物防腐剤の活性を増強し、眼科用溶液に使用でき、EDTAの置換物として有用であることを示す、一方、米国特許第5,494,937号明細書はグリシエンと、ボレート・ポリオール複合体、1種以上のアニオン性または非イオン性界面活性剤、および低分子量アミノ酸（例えば、グリシン）の組合せ物を含有する溶液を教示する。このシステムは一定の抗-微生物界面活性剤と非edtaを要件とし、具体的にグリシンを教示する。10

【0021】

米国特許第5925317号明細書は、さらにレンズの変色を回避するための2段階法におけるヨウ素の中和のためにヒスチジンを使用することを示す。この特許明細書は、「ヒスチジンはコンタクトレンズ用のケア処方の使用のために以前示唆されたことが知られていないが、過剰のヨウ素とのヒスチジンの酸化反応がSchutte, L.,等の, "The Substitution Reaction of Histidine and Some Other Imidazole Derivatives With Iodine," Tetrahedron, Suppl. 7, pp. 295-306 (1965)に検討されている。ヒスチジンのようなイミダゾールを使用することに対する一つの欠点は、褐色の分解生成物に分解する酸化生成物の形成である」と教示する。20

【0022】

米国特許第6,008,195号明細書は、活性成分の側鎖基としてL-ヒスチジンを有するポリマー抗-微生物剤の使用に戻る。

【0023】

発明の概要

本発明は、0.01～約1.0重量%L-ヒスチジン；0.01～0.0001重量%過酸化水素；および真菌微生物に対して特に卓越した防腐効果を与える0.1～500ppmのカチオン性ポリマー防腐剤を含む水性眼科用溶液に関する。これらの溶液は、コンタクトレンズを洗浄し、眼にある間にレンズをすぎ、レンズを保存しそして眼に対する活性医薬剤を送達することを含む種々の方法で使用できる。30

【0024】

本発明は、当業界で公知の界面活性剤から選択される界面活性剤をさらに含むこともできるが、しかし、特に、ヒドロキシ-エチル化ひまし油であり得る。

【0025】

溶液に医薬剤を与え、次いで眼と得られた溶液とを接触させることにより、眼に対する医薬剤を送達するために溶液を使用できる。あるいは、溶液をコンタクトレンズと接触させることにより、コンタクトレンズを洗浄し、処理または保存するのに溶液を使用できる。40

【0026】

本発明の目的の一つは、従来技術水準の溶液よりも大きい割合で殺す、受け入れることのできる溶液を提供することである。

【0027】

別の本発明の目的は、従来技術水準の溶液よりも広範囲の微生物に有効な眼科用溶液を提供することである。

【0028】

詳細な記述

本発明は、0.01～約1.0重量%L-ヒスチジン；0.01～0.001重量%過酸化水素；および真菌微生物に対して特に卓越した防腐効果を与える0.1～500の重量部当たりの部のカチオン性ポリマー防腐剤を含む水性眼科用溶液に関する。これらの溶液50

は、コンタクトレンズを洗浄し、眼中にある間にレンズをすすぎ、レンズを保存し、そして眼に対する活性医薬剤を送達することを含む種々の方法で使用できる。本発明は、当業界で公知の界面活性剤から選択される界面活性剤をさらに含むこともできるが、しかし、特に、ヒドロキシ-エトキシリ化ひまし油であり得る。

【0029】

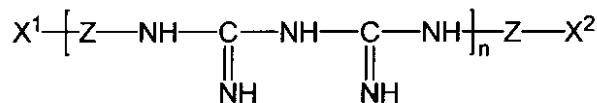
ヒスチジンは化学業界で周知の基本的なアミノ酸であり、多くの商業源から入手できる。ヒスチジンは眼科用軟膏等に使用されることが公知であり、米国特許第5,811,446号明細書に見られるように非常に濃厚な形態で使用される。

【0030】

カチオンポリマー防腐剤には、ポリマーへキサメチレンビグアニド(polymeric hexamethylene biguanides : PHMB)のようなポリマービグアニドおよびその組合せがある。このようなカチオンポリマービグアニド、およびその水溶性塩は、下記のような式を有する。

【0031】

【化1】

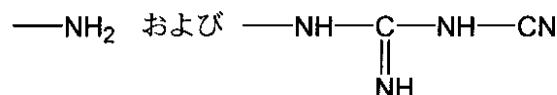


【0032】

(式中、Zはポリマー中同一または異なることができる有機二価橋架基であり、nは平均で少なくとも3、好ましくは平均5~20であり、X¹およびX²は

【0033】

【化2】



【0034】

である。

【0035】

水溶性ポリマービグアニドの一好適基は、数平均分子量が少なくとも1,000、そして、より好ましくは、数平均分子量が1,000~50,000である。遊離塩基の適当な水溶性塩は塩酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩およびクエン酸塩等があるが、これらに限定されない。

【0036】

上記開示したビグアニドおよび製造方法は文献に記載されている。例えば、米国特許第3,428,576号明細書は、ジアミンおよびその塩ならびにジシアニミドのジアミン塩からポリマービグアニドの製造を記載する。

【0037】

最も好適なものはポリマーへキサメチレンビグアニドであり、例えば、塩酸塩としてZene ca (Wilmington, Del.)から商標CosmocilTM CQの下で商業的に入手できる。このようなポリマーおよび水溶性塩はポリヘキサメチレン(polyhexamethylene biguanide: PHMB)またはポリアミノプロピルビグアニド(polyaminopropyl biguanide: PAPB)として呼ばれる。本明細書中で使用されるポリヘキサメチレンビグアニドという用語は、下記の式を有する一種以上のビグアニドを包含することを意味する。

【0038】

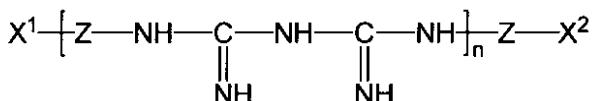
【化3】

10

20

30

40



【0039】

(式中、Z、X¹およびX²は上記定義の通りであり、nは1～500である。) ビグアニドを製造する方法に依存して、上記式の中に入る主化合物は異なるX¹およびX²基または同じ基ができることで、式内にはいる少量の他の化合物を伴う。このような化合物は公知であり、米国特許第4,758,595号明細書や英国特許第1,432,345号明細書に開示されている(これらの特許を本明細書に含める)。好ましくは、水溶性塩は、nが2～15の平均値、最も好ましくは3～12である化合物である。10

【0040】

別の実施態様では、ポリマービグアニドをビス(ビグアニド)化合物と組み合わせて使用する。アレキシジンのようなビスビグアニドと組み合わせたポリマービグアニドは0.0001重量%(0.1ppm)程度の低い濃度で有効である。溶液の殺細菌活性を、このようなポリマービグアニドとアレキシジンもしくは類似のビグアニドとの組み合わせの使用により増強または活性スペクトルを広くできることが見出された。

【0041】

溶液防腐剤として任意の非-ビグアニド消毒剤/殺菌剤を使用できるが、しかし、それは別の殺菌剤の殺微生物活性のスペクトルの効果を高めるか、補足するかまたは広げるよう作用もし得る。これは、約0.00001～約0.5重量%の範囲の濃度、そしてより好ましくは約0.0001～約0.1重量%の濃度で、溶液に相容性があり沈殿しない殺微生物剤として有効量の殺菌剤を含む。適当な補足殺菌剤には、第四級アンモニウム化合物もしくはポリマー、チメロサールもしくはその他のフェニル水銀の塩、ソルビン酸、アルキルトリエタノールアミン、およびその混合物等があるが、それらに限定されない。第四級アンモニウム化合物の代表例はベンザルコニウムハライドから構成される組成物、例えば、n-アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリドの平衡化混合物である。他の例には、ポリ[(ジメチルイミノ)-2-ブテン-1,4-ジイルクロリド]、ONYX Corporationからポリクオータニウム1(r)として一般的に入手できる[4-トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニオ]-2-ブテニル-w-[トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニオ]ジクロリド(化学登録番号75345-27-6)、または米国特許第6,153,568号明細書に記載されているもののような眼科用途に使用されるポリマー第四級アンモニウム等がある。20

【0042】

本発明の製剤に過酸化物源も含有させることができ、それらは、過酸化水素や、過ホウ酸ナトリウムデカハイドレート、過酸化ナトリウム、過酸化尿素および過酢酸、有機ペロキシ化合物のような結果として効果的な量の過酸化水素を与える様な化合物により例示される。

【0043】

本発明の溶液のpHは5.0～8.0の範囲内、より好ましくは、約6.0～8.0の範囲内、最も好ましくは6.5～7.8範囲内に維持されるとよい。適当なバッファー、例えば、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、重炭酸ナトリウム(sodium bicarbonate)、ビス-トリスプロパン、TRIS、および種々の混合リン酸塩バッファー(Na₂HPO₄、NaH₂PO₄およびKH₂PO₄の組合せを含む)、ならびにその混合物、を加えることができる。ホウ酸塩バッファーが、特にPAPBの効率を促進するために好ましい。一般に、バッファーは、約0.05～2.5重量%の範囲内の量、そして好ましくは、0.1～1.5重量%の量で使用し得る。40

【0044】

本発明の溶液は、バッファー、張性剤(tonicity agents)、鎮痛剤、湿潤剤、防腐剤、金属イオン封鎖剤(キレート化剤)、界面活性剤、および酵素(これらに限定されない)を50

含む他の添加剤をさらに含有できる。

【0045】

本発明に有用な眼科学的に許容できるキレート化剤には、アミノカルボン酸化合物またはその水溶性塩等があり、それはエチレンジアミン四酢酸、ニトリロ三酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸、1，2-ジアミノシクロヘキサン四酢酸、N,N,N',N' 四酢酸中のエチレングリコールビス(- アミノエチルエーテル) (EGTA)、アミノ二酢酸およびヒドロキシエチルアミノ二酢酸を含む。これらの酸をそれらの水溶性塩、特にそれらのアルカリ金属塩の形態で使用できる。特に好ましくはキレート化剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)のジ-、トリおよびテトラ-ナトリウム塩、最も好ましくは EDTA ニナトリウム(Disodium Eddate)である。

10

【0046】

シトレイト(citrates)やポリホスフェートのようなその他のキレート化剤も本発明では使用できる。本発明で使用できるシトレイトにはクエン酸ならびにそのモノ-、ジ-およびトリ-アルカリ金属塩等がある。使用できるポリホスフェートにはピロホスフェート、トリホスフェート、テトラホスフェート、トリメタホスフェート、テトラメタホスフェート、ならびにより高度に濃縮された中性もしくは酸性アルカリ金属塩の形態のホスフェート、例えば、ナトリウムおよびカリウム塩ならびにアンモニウム塩のようなものがある。

【0047】

本発明の溶液は、硬質のガス透過性および親水性コンタクトレンズと保存、洗浄、湿潤、浸漬、すすぎおよび殺菌中のその他の眼科用具および器具(ophthalmic devices and instruments)との双方と相容性がある。

20

【0048】

本発明の代表的な水性溶液は、レンズ洗浄または眼に潤滑を与えるのを補助する張性剤、界面活性剤および粘性導入剤のような上述した活性成分の基本的で新規な特性に影響を与えない追加の成分を含有できる。適切な張性剤には塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリンまたはその混合物等がある。溶液の張性は典型的には溶液 1 kg当たりおおよそ 240 ~ 310 ミリオスモル(mOsm/kg)に調整され、溶液を眼組織とそして親水性コンタクトレンズと相容性にする。一実施態様では、溶液は 0.01 ~ 0.35 重量% の塩化ナトリウムを含有する。

【0049】

30

本発明で使用される溶液は、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンノニオン性界面活性剤、例えば、The CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionaryにより採用されたポロキサミンまたはポロキサマーという名称の商業的に入手できる界面活性剤の群から選択することができる界面活性剤も含むことができる。ポロキサミン界面活性剤は、約 7,500 ~ 約 27,000 の分子量の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)アダクトから構成され、ここで、少なくとも 40 重量% の前記アダクトはポリ(オキシエチレン)であり、約 0.01 重量% ~ 約 1.5 重量% の量で使用されるときにコンタクトレンズを条件付けするのに使用される特に利点があることが見出された。このような界面活性剤は、BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich. から "Tetronic" という登録商標で入手できる。ポロキサマーは同類系列の界面活性剤であり、BASF Wyandotte Corp., Parsippany, N.J. 07054 から "Pluronic" という商標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である。

40

【0050】

界面活性剤のHLBはノニオン性界面活性剤の乳化特性を決定する因子であることが知られている。一般に、より低いHLB値の界面活性剤はより親油性であり、より高いHLB値の界面活性剤はより親水性である。BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich. により種々のポロキサミンおよびポロキサマーのHLB値が与えられている。好ましくは、本発明の界面活性剤のHLBは、BASFにより報告された値を基準に好ましくは、少なくとも 1.8 、より好ましくは 1.8 ~ 3.2 である。

【0051】

50

コンタクト用湿潤性または再湿潤性溶液に有用であることが知られている追加の相容性界面活性剤を本発明の溶液に使用できる。界面活性剤は、レンズケア溶液に可溶性であり眼組織に対して非刺激性であるべきである。満足のいく非-イオン性界面活性剤には脂肪酸のポリエチレングリコールエステル（例えば、ココナツ）、ポリソルベート、高級アルカン（C₁₂～C₁₈）のポリオキシエチレンまたはポリオキシプロピレンエーテル等がある。好適な種類の例にはポリソルベート20（ICI Americas Inc., Wilmington, Del. 19897から商標Tween（登録商標）20で入手できる）、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（Myrij（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）等がある。Brij 35, Myrij 52およびAtlas G 2612はICI Americas Inc., Wilmington, Del. 19897の登録商標であり、当該会社から商業的に入手できる。

【0052】

本発明に適したその他の種々の界面活性剤は、The Cosmetic, Toiletry, およびFragrance Association, Washington, D.C.により刊行されたMcCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Editionから、上述の記載に鑑み容易に確かめることができるが、好適な界面活性剤はBASFにより商標Cremaphor RH40（登録商標）で商業的に入手でき、ポリオキシエトキシ化ひまし油である。

【0053】

【実施例】

下記の実施例は本発明を例証するが、本明細書中で特許請求されている本発明者により意図された発明の範囲を完全に示しているわけではない。実施例は一定の点で本発明をいかにして実施するかを例証することを目的としているが、当業者により限定的に解釈されることを意味していない。

【0054】

（実施例1）

ヒスチジン - 過酸化物

水にL-ヒスチジンを溶解することにより配合物を製造した。溶液のpHを1N塩酸で7.3に調整した。過酸化水素（Dequest 2010）およびポリヘキサメチレンビグアニド塩酸塩（polyhexamethylenebiguanide: PHMB）をこれらの溶液に加えた。配合物を水で一定容積に希釈した。これらの各溶液を、2時間露出した後、C. albicans (ATCC 10231)に対するその活性を試験した。活性を開始時の接種から対数減少(log reduction)として表した。各溶液の組成、濃度および活性を下記の表に要約した。

【0055】

【表1】

対数減少	防腐剤	バッファー	過酸化水素	Dequest 2010
1.25	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	無し	0.006%
1.85	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	0.006%	0.006%

【0056】

結果は、C. albicansに対するヒスチジン - 過酸化水素組合せの改良した抗真菌効果を示す。

【0057】

（実施例2）

ヒスチジン - 過酸化物

水にL-ヒスチジンを溶解することにより配合物を製造した。溶液のpHを1N塩酸で7.3に調整した。塩化ナトリウム、過酸化水素（Dequest 2010）およびポリヘキサメチレン

10

20

30

40

50

ビグアニド塩酸塩(polyhexamethylenebiguanide: PHMB)をこれらの溶液に加えた。配合物を水で一定容積に希釈した。これらの各溶液を、2時間露出した後、C. albicans (ATCC 10231)に対するその活性を試験した。活性を開始時の接種から対数減少(log reduction)として表した。各溶液の組成、濃度および活性を下記の表に要約した。

【0058】

【表2】

対数減少	防腐剤	バッファー	塩化ナトリウム	過酸化水素	Dequest 2010
0.50	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	0.4%	無し	0.006%
1.08	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	0.4%	0.006%	0.006%

【0059】

結果は、C. albicansに対するヒスチジン・過酸化水素組合せの改良した抗真菌効果を示す。

【0060】

(実施例3)

ヒスチジン・過酸化物

水にL-ヒスチジンを溶解することにより配合物を製造した。溶液のpHを1N塩酸で7.3に調整した。グリセリン、過酸化水素(Dequest 2010)およびポリヘキサメチレンビグアニド塩酸塩(polyhexamethylenebiguanide: PHMB)をこれらの溶液に加えた。配合物を水で一定容積に希釈した。これらの各溶液を、2時間露出した後、C. albicans (ATCC 10231)に対するその活性を試験した。活性を開始時の接種から対数減少(log reduction)として表した。各溶液の組成、濃度および活性を下記の表に要約した。

【0061】

【表3】

10

20

対数減少	防腐剤	バッファー	グリセリン	過酸化水素	Dequest 2010
1.60	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	無し	無し	無し
2.38	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	無し	0.006%	無し
1.27	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	無し	無し	0.006%
2.25	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	無し	0.006%	0.006%
1.08	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	無し	無し	0.003%
2.04	PHMB 0.0001 %	L-ヒスチジン 0.2%	無し	0.006%	0.003%
1.57	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	0.50%	無し	無し
2.15	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	0.50%	0.006%	無し
1.25	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	0.50%	無し	0.006%
2.04	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	0.50%	0.006%	0.006%
1.08	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	0.50%	無し	0.003%
1.93	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	0.50%	0.006%	0.003%

【0062】

結果は、0.006%の過酸化水素を加えたとき、各対の製剤においてC. albicansに対する改良した抗真菌効果を示す。データは、改良した活性がDequest 2010の存在と無関係であることを示す。

【0063】

(実施例4)

ヒスチジン-過酸化物

水にL-ヒスチジンを溶解することにより配合物を製造した。溶液のpHを1N塩酸で7.3に調整した。過酸化水素(Dequest 2010)およびポリヘキサメチレンビグアニド塩酸塩(polyhexamethylenebiguanide: PHMB)をこれらの溶液に加えた。配合物を水で一定容積に希釈した。これらの各溶液を、2時間露出した後、C. albicans (ATCC 10231)に対するその活性を試験した。活性を開始時の接種から対数減少(log reduction)として表した。各溶液の組成、濃度および活性を下記の表に要約した。

【0064】

【表4】

10

20

30

対数減少	防腐剤	バッファー	過酸化水素	Dequest 2010
2.01	PHMB 0.0001%	ヒスチジン 0.2%	無し	無し
2.42	PHMB 0.0001%	ヒスチジン 0.2%	0.006%	0.003%

0.73 市販製品 1

1.95 市販製品 2

10

* 一般的組成をもつ市販製品1：塩化ナトリウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、リン酸二塩基ナトリウム、リン酸一塩基ナトリウムを含み、そしてエデテート二ナトリウム二水和物0.025%およびポリヘキサニド0.0001%で防腐化された無菌等張性水性溶液。

** 一般的組成をもつ市販製品2：HYDRANATE（ヒドロキシアルキルホスホネート）、ホウ酸、エデテート二ナトリウム、ポロキサミン、ホウ酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを含有し、DYMED（ポリアミノプロピルビグアナイト）0.0001%で防腐した無菌等張性溶液。

20

【0065】

結果は、ヒスチジン・過酸化水素組合せの改良した抗真菌効果を示す。市販製品で見出されたいずれより有効性が優れていた。

【0066】

(実施例5)

ヒスチジン・過酸化物

水にL-ヒスチジンを溶解することにより配合物を製造した。溶液のpHを1N塩酸で7.3に調整した。Cremophor RH40、過酸化水素(Dequest 2010)およびポリヘキサメチレンビグアナイト塩酸塩(polyhexamethylenebiguanide: PHMB)をこれらの溶液に加えた。配合物を水で一定容積に希釈した。これらの各溶液を、2時間露出した後、C. albicans (ATC C 10231)に対するその活性を試験した。活性を開始時の接種から対数減少(log reduction)として表した。各溶液の組成、濃度および活性を下記の表に要約した。

30

【0067】

【表5】

対数減少	防腐剤	バッファー	添加剤	過酸化水素	Dequest 2010
2.51	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	Cremophor RH 40	無し	無し
3.27	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	Cremophor RH 40	0.006%	0.003%

40

【0068】

結果は、C. albicansに対するヒスチジン・過酸化水素組合せの改良した抗真菌効果を示す。

【0069】

(実施例6)

ヒスチジン・過酸化物

水にL-ヒスチジンを溶解することにより配合物を製造した。溶液のpHを1N塩酸で7.3に調整した。張性剤、過酸化水素(Dequest 2010)およびポリヘキサメチレンビグアナイト

50

ド塩酸塩(polyhexamethylenebiguanide: PHMB)をこれらの溶液に加えた。配合物を水で一定容積に希釈した。これらの各溶液を、2時間露出した後、*C. albicans* (ATCC 10231)に対するその活性を試験した。活性を開始時の接種から対数減少(log reduction)として表した。各溶液の組成、濃度および活性を下記の表に要約した。

【0070】

【表6】

対数減少	防腐剤	バッファード	張性剤	湿潤剤	過酸化水素	Dequest 2010
2.42	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	無し	Cremophor RH 40		
3.34	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	無し	Cremophor RH 40	0.006%	0.003%
2.19	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	グリセリン 3%	Cremophor RH 40		
2.94	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	グリセリン 3%	Cremophor RH 40	0.006%	0.003%
2.19	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	プロピレングリコール 3%	Cremophor RH 40		
2.95	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	プロピレングリコール 3%	Cremophor RH 40	0.006%	0.003%
3.36	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	ソルビトル 5%	Cremophor RH 40		
3.92	PHMB 0.0001%	L-ヒスチジン 0.2%	ソルビトル 5%	Cremophor RH 40	0.006%	0.003%

0.68 市販製品 1

2.99 市販製品 2

2.98 市販製品 3 (オプト・フリー エクスプレス)

* 一般的組成をもつ市販製品1: 塩化ナトリウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、リン酸二塩基ナトリウム、リン酸一塩基ナトリウムを含み、そしてエデテート二ナトリウム二水和物0.025%およびポリヘキサニド0.0001%で防腐化された無菌等張性水性溶液。

** 一般的組成をもつ市販製品2: HYDRANATE(ヒドロキシアルキルホスホネート)、ホウ酸、エデテート二ナトリウム、ポロキサン、ホウ酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを含有し、DYMED(ポリアミノプロピルビグアナイド)0.0001%で防腐した無菌等張性溶液。

【0071】

データは、0.006%の過酸化水素をヒスチジンに添加すると*C. albicans*に対する改

10

20

30

40

50

良した抗真菌活性を与えることを示す。Cremophor RH40の存在で、グリセリン、プロピレン glycol、およびソルビトールと矛盾しない結果が見出された。ヒスチジンに加えた希釈過酸化水素を有するすべての製剤は市販製品に匹敵するかそれより優れていた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08

(31)優先権主張番号 60/246,708
(32)優先日 平成12年11月8日(2000.11.8)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/246,709
(32)優先日 平成12年11月8日(2000.11.8)
(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
(72)発明者 スミス , フランシス・ザビエル
アメリカ合衆国ニューハンプシャー州03079 , セーラム , フォックス・ラン・レーン 22

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 特開平02-096531 (JP, A)
特開平08-151326 (JP, A)
特表平08-507701 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
A61K 31/00-31/80
A61K 33/00-33/44
A61K 47/00-47/48
CA/REGISTRY(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)