

明 細 書

発明の名称：点眼剤

技術分野

[0001] 本発明は、防腐剤成分として点眼剤に配合されるヘキサメチレンピグアニドのソフトコンタクトレンズ及び点眼容器への吸着を抑制する点眼剤に関する。

背景技術

[0002] 従来から、テレビ、コンピュータ、携帯端末などの「見る」行為によって目を酷使することによる瞬きの低下や、冷暖房による空気の乾燥による涙液の蒸発によってドライアイ症状を引き起こすことが広く知られている。また、ソフトコンタクトレンズ装用者は、非装用者と比べて、ソフトコンタクトレンズ表面からの涙液の蒸発量が増大するために、ドライアイ症状を引き起こすことも報告されている（非特許文献1）。そして、ドライアイ症状の緩和・治療には、人工涙液と呼ばれる点眼剤により涙液を補充し、治療を行うことが一般的に行われている。このとき、点眼剤の一定の流通期間中の製品品質を確保するために、ほとんど全ての点眼剤に防腐剤が配合されている（非特許文献1）。

[0003] 点眼剤に配合される防腐剤の代表的なものとして、塩化ベンザルコニウムや塩酸ヘキサメチレンピグアニドなどが挙げられる。その配合量は0.01 W/V（重量／容量）%以下と微量であるものの、塩化ベンザルコニウムや塩酸ヘキサメチレンピグアニドなどはソフトコンタクトレンズへ吸着することが知られている（非特許文献2及び3）。また、角膜細胞へ悪影響を及ぼし、さらには、眼障害を引き起こす可能性があるとの報告がある（非特許文献4）。このため、角膜細胞への悪影響を低減させることを目的とした検討が実施されている（特許文献1、2及び3）。

[0004] 一方で、微量成分である上記防腐剤は、特許文献4及び5が開示しているように、点眼容器等へも吸着することが知られており、そのため、点眼容器

中において、活性を持つ防腐剤量が経時的に減少して防腐効力が低下することもあった。

このため、防腐効力が低下した点眼剤であっても、微生物による眼への汚染等が無いように、点眼剤の添付文書には点眼方法と使用期限厳守の記載がなされている。しかし、使用者が、眼表面に点眼容器ノズル先端を接触させて点眼する例が報告されている（非特許文献5）。この場合、眼表面に点眼容器ノズル先端を接触させることで、点眼容器内に微生物が混入し、眼感染症を発症する恐れが少なからずある。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2006-282586号公報

特許文献2：特開平10-324634号公報

特許文献3：特開平7-166154号公報

特許文献4：特開2010-106015号公報

特許文献5：特開2008-88174号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：小口芳久監修、坪田一男編集、Ocular Surfaceの診断と治療、メディカル葵出版、pp. 83-87、1993

非特許文献2：Charles H. Powell et al、Lipophilic versus hydrodynamic modes of uptake and release by contact lenses of active entities used in multipurpose solutions、Contact Lens & Anterior Eye、33、9-18、2010

非特許文献3：崎元 卓、治療用コンタクトレンズへの防腐剤の吸着、日本コンタクトレンズ学会誌、35、pp. 177-182、1993年

非特許文献4：大橋裕一編、眼科New Insight 2 点眼薬ー常識と非常識ー、メジカルレビュー、pp. 36-43、1994年

非特許文献5：大橋裕一編、眼科New Insight 2 点眼薬－常識と非常識－、メジカルレビュー、pp. 54－65、1994年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 点眼剤に配合される防腐剤のソフトコンタクトレンズへの吸着を抑制して角膜に対する安全性を向上させ、また、点眼剤自体に微生物が混入しても安全に使用できるよう防腐効力を維持させた点眼剤については、いまだ有効なものが得られていない。

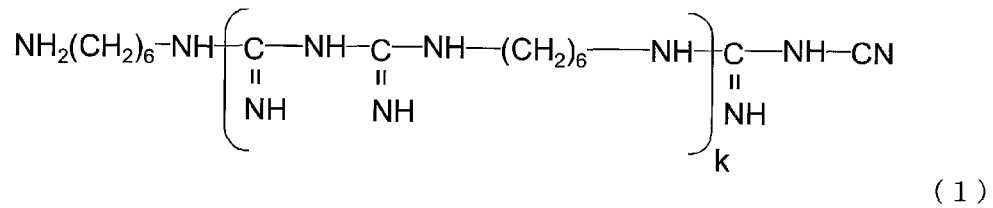
本発明は、防腐剤成分として点眼剤に配合されるヘキサメチレンピグアニドのソフトコンタクトレンズ及び点眼容器への吸着を抑制できる点眼剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意検討した結果、特定構造のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び特定構造の共重合体を含有する点眼剤を開発し、本発明を完成するに至った。

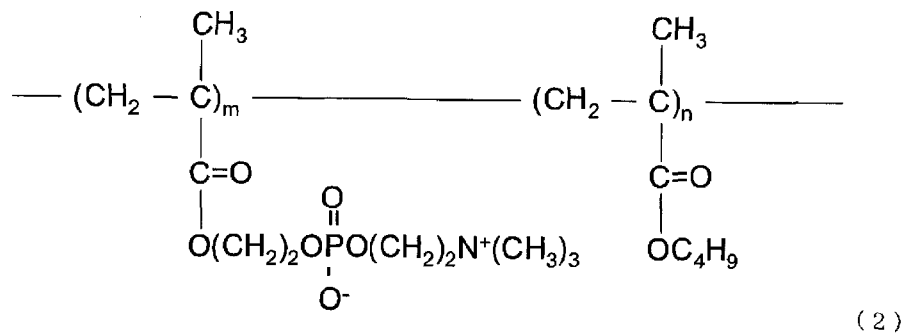
[0009] すなわち、本発明によれば、(A) ヒドロキシプロピルメチルセルロース全量に対して28.0～30.0質量%のメトキシ基、及び7.0～12.0質量%のヒドロキシプロポキシ基を有し、メトキシ基／ヒドロキシプロポキシ基の値が質量比で2.5～4.0であり、20℃における2質量%水溶液の粘度が50～4000 mPa・sである、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、(B) 塩化ナトリウム又は塩化カリウムと、(C) 式(1)に示すヘキサメチレンピグアニド又はその塩と、(D) 式(2)に示す2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体と、(E) 水と、を含有し、点眼剤全量に対する含有量は、前記(A)が0.1～0.2 W/V%、前記(B)が0.01～1.5 W/V%、前記(C)が0.00005～0.00015 W/V%、及び前記(D)が0.05～0.15 W/V%である、点眼剤が提供される。

[化1]



[式(1)中、kは繰り返し単位を示す数字で、3～40の整数である。]

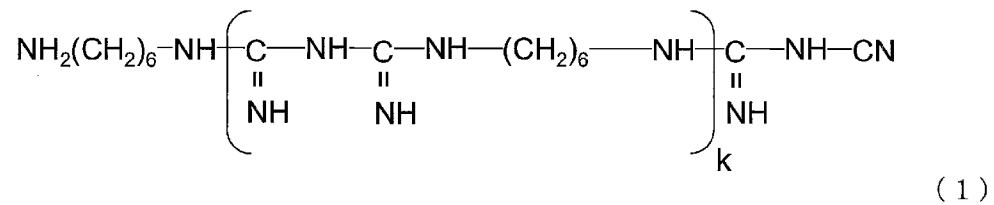
[化2]



(m、nは各構成単位のマール比を示すための数字であり、マール比で $m/n = 70/30 \sim 90/10$ である。)

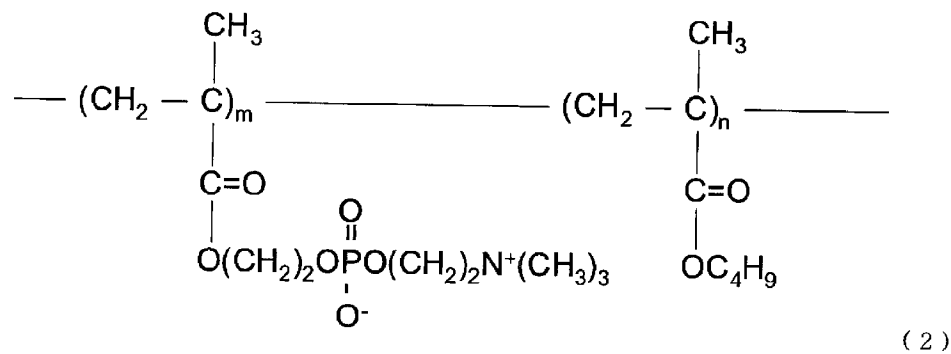
[0010] また、本発明の別の観点による発明として、70～90℃の加熱水中に、
 (A) ヒドロキシプロピルメチルセルロース全量に対して28.0～30.0質量%のメトキシ基、及び7.0～12.0質量%のヒドロキシプロポキシ基を有し、メトキシ基／ヒドロキシプロポキシ基の値が質量比で2.5～4.0であり、20℃における2質量%水溶液の粘度が50～4000 mPa・sである、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースを分散させて分散液を得る工程と、前記分散液を30～50℃に冷却する工程と、当該冷却後、
 (B) 塩化ナトリウム又は塩化カリウム、(C) 式(1)に示すヘキサメチレンビグアニド又はその塩、及び(D) 式(2)に示す2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体を、前記冷却後の分散液に配合する工程を有する、点眼剤の製造方法が提供される。

[化3]



[式(1)中、kは繰り返し単位を示す数字で、3～40の整数である。]

[化4]



(m、nは各構成単位のマール比を示すための数字であり、マール比でm/n = 70/30～90/10である。)

[0011] 本発明のさらに別の観点による発明として、点眼剤中の防腐剤成分がコンタクトレンズ又は点眼容器に吸着するのを抑制する方法であって、コンタクトレンズ又は点眼容器に接触する点眼剤を、70～90℃の加熱水中に、(A) ヒドロキシプロピルメチルセルロース全量に対して28.0～30.0質量%のメトキシ基、及び7.0～12.0質量%のヒドロキシプロポキシ基を有し、メトキシ基/ヒドロキシプロポキシ基の値が質量比で2.5～4.0であり、20℃における2質量%水溶液の粘度が50～4000 mPa・sである、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースを分散させて分散液を得、前記分散液を30～50℃に冷却し、当該冷却後、(B) 塩化ナトリウム又は塩化カリウム、(C) 防腐剤成分として式(1)に示すヘキサメチレンビグアニド又はその塩、及び(D) 式(2)に示す2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体を、前記冷却

後の分散液に配合することを含む工程で調製することを含む、点眼剤中の防腐剤成分がコンタクトレンズ及び点眼容器に吸着するのを抑制する方法が提供される。

発明の効果

[0012] 本発明の点眼剤は、上記ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び共重合体を含む、特定の配合組成とすることにより、防腐剤成分として点眼剤に配合されるヘキサメチレンビグアニドのソフトコンタクトレンズ及び点眼容器への吸着を抑制することができるので、角膜に対する安全性が向上し、また、点眼剤自体に微生物が混入しても安全に使用可能な防腐効力を維持することができる。

また、本発明の製造方法により、ヘキサメチレンビグアニドのソフトコンタクトレンズ及び点眼容器への吸着を抑制することができ、角膜に対する安全性が向上し、及び点眼剤自体に微生物が混入しても安全に使用可能な防腐効力の維持が可能な点眼剤を製造することができる。

発明を実施するための形態

[0013] 以下本発明を詳細に説明する。

本発明の点眼剤は、(A) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、(B) 塩化ナトリウム又は塩化カリウム、(C) 式(1)に示すヘキサメチレンビグアニド又はその塩、(D) 式(2)に示す2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体、及び(E) 水を含有する。以後、上記(A)をA成分、(B)をB成分、(C)をC成分、及び(D)をD成分と称することがある。

[0014] 本発明の点眼剤に用いるA成分は、28.0～30.0質量%のメトキシ基、及び7.0～12.0質量%のヒドロキシプロポキシ基を有し、メトキシ基／ヒドロキシプロポキシ基の値が質量比で2.5～4.0であり、かつ20℃における2質量%水溶液の粘度が50～4000 mPa・sのヒドロキシプロピルメチルセルロースである。好ましくは、メトキシ基／ヒドロキシプロポキシ基の値は質量比で3.0～3.6である。当該質量比が、2.

5未満又は4.0を超えると、防腐剤であるヘキサメチレンピグアニドのソフトコンタクトレンズ及び点眼容器への吸着抑制効果が不十分となるおそれがある。

また、上記粘度が50 mPa・s未満のものは、防腐剤のソフトコンタクトレンズへの吸着抑制効果が不十分となるおそれがあり、4000 mPa・sを超えるものは、点眼剤を製造する際に必要となる無菌ろ過性が悪くなり、点眼剤とすることが困難となるおそれがある。

[0015] なお、メトキシ基及びヒドロキシプロポキシ基の含有率は、セルロースへ導入されたメトキシ基及びヒドロキシプロポキシ基の平均質量百分率を示し、日本薬局方や医薬品添加物規格等に記載の定量法により算出することができる。日本薬局方によれば、次の(1)器具・装置に記載の器具及び装置を用いて、(11)操作法に記載の定量法に従って測定試験を実施し、算出することができる。

[0016] (1) 器具・装置

分解瓶：5 mLの耐圧セラムバイアルで、外径20 mm、高さ50 mm、首部の外径20 mm及び内径13 mm、セプタムは表面がフッ素樹脂で加工されたブチルゴム製で、アルミニウム製のキャップを用いてセラムバイアルに固定して密栓できるものを使用する。又は同等の構造を持つものを使用する。

加熱器：角型金属アルミニウム製ブロックに直径20 mm、深さ32 mmの穴をあけたもので分解瓶の保持に適合する構造であり、マグネチックスターラーを用いて分解瓶の内容物をかき混ぜできる構造のものを使用する。又は当該ブロックを振とう器に取り付けて、毎分100回の往復振とうができるものを使用する。

[0017] (11) 操作法

1) ヒドロキシプロピルメチルセルロース約65 mgを精秤し、分解瓶に入れ、アジピン酸0.06～0.10 g、内標準溶液2.0 mL及びヨウ化水素酸2.0 mLを加え、直ちに密栓し、その質量を精秤する。

2) 次に、分解瓶を角型金属アルミニウム製ブロックにセットし、分解瓶の内容物の温度が $130 \pm 2^\circ\text{C}$ になるようにブロックを加熱しながら、マグネチックスターラー又は振とう器で約1時間攪拌する。マグネチックスターラー又は振とう器の代わりに手で振り混ぜてもよい。この場合は、加熱時間の初めの30分間、5分ごとに手で振り混ぜる。

3) つづいて、室温に冷却後、分解瓶全体の質量を測定し、減量が配合した内容物質量の0.50%以下であるか又は内容物の漏れがないとき、混合物の上層を試料溶液とする。

4) 別途、アジピン酸0.06～0.10g、内標準溶液2.0mL及びヨウ化水素酸2.0mLを別の分解瓶にとり、直ちに密栓し、その質量を精秤し、マイクロシリンジを用いセプタムを通じてヨードメタン45 μL 及びヨウ化イソプロピル15～22 μL を加え、これら各添加成分の添加量（質量）を精秤する。分解瓶をよく振り混ぜた後、内容物の上層を標準溶液とする。

5) 以上の様にして調製した、試料溶液及び標準溶液1～2 μL につき、次に示す条件でガスクロマトグラフィー測定を行い、内標準物質（内標準溶液中のn-オクタン）のピーク面積に対する各物質のピーク面積の比 Q_{Ta} 、 Q_{Tb} 、 Q_{Sa} 、 Q_{Sb} を求める。

[0018] <ガスクロマトグラフィー測定条件>

装置：GC-2014（株式会社島津製作所製）。

検出器：熱伝導度型検出器又は水素炎イオン化検出器。

カラム：内径3～4mm、長さ1.8～3mのガラス管に、ガスクロマトグラフィー用メチルシリコーンポリマーを125～150 μm のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に10～20%の割合で被覆したものを充てんしたもの。例えば、Silicone DC200 chromosorb W 20% 100/120 AW-DMCS（信和化工株式会社製）。

カラム温度：約100 $^\circ\text{C}$ 。

内標準溶液：n-オクタンのo-キシレン溶液（n-オクタンを3V/V%

となるように調製する)。

キャリアーガス：熱伝導度型検出器を用いる場合はヘリウム、水素炎イオン化検出器を用いる場合はヘリウムまたは窒素。

キャリアーガス流量：内標準物質の保持時間が約 10 分になるように調整する。

[0019] 以上の測定から求めた、ピーク面積の比 Q_{Ta} 、 Q_{Tb} 、 Q_{Sa} 、 Q_{Sb} から、メトキシ基の量 (質量%) 及びヒドロキシプロポキシ基の量 (質量%) を下記式により算出する。

$$\text{メトキシ基の量 (質量\%)} = Q_{Ta} / Q_{Sa} \times M_{Sa} / M \times 21.86$$

$$\text{ヒドロキシプロポキシ基の量 (質量\%)} = Q_{Tb} / Q_{Sb} \times M_{Sb} / M \times 44.17$$

7

ここで、各記号は以下の値を示す。

Q_{Ta} ：試料溶液のメトキシ基に対応するピーク面積／内標準物質のピーク面積。

Q_{Sa} ：標準溶液のヨードメタンのピーク面積／内標準物質のピーク面積。

Q_{Tb} ：試料溶液のヒドロキシプロポキシ基に対応するピーク面積／内標準物質のピーク面積。

Q_{Sb} ：標準溶液のヨウ化イソプロピルのピーク面積／内標準物質のピーク面積。

M_{Sa} ：ヨードメタンの採取量 (mg)。

M_{Sb} ：ヨウ化イソプロピルの採取量 (mg)。

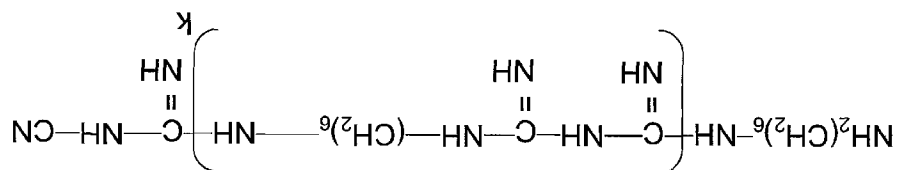
M ：乾燥物に換算したヒドロキシプロピルメチルセルロースの採取量 (mg)。

[0020] 本発明の点眼剤に用いる B 成分である塩化ナトリウム、塩化カリウムは、いずれも公知のものを使用することが出来る。より具体的には、日本薬局方適合品であればいずれも使用することが出来る。B 成分は塩化ナトリウム又は塩化カリウムであるが、この両者が含まれてもよい。

[0021] 本発明の点眼剤に用いる C 成分は、式 (1) に示す化合物で表されるヘキ

サメチレンピグアニドである。

[化5]



(1)

[式(1)中、kは繰り返し単位を示す数字で、3～40の整数である。]

また、ヘキサメチレンピグアニドの塩としては、塩酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩及びクエン酸塩などが挙げられる。市販品としては、例えば、Cosmocil CQ (登録商標) (アーチ・ケミカルズ社製)、BG-1 (三洋化成工業製) が挙げられる。

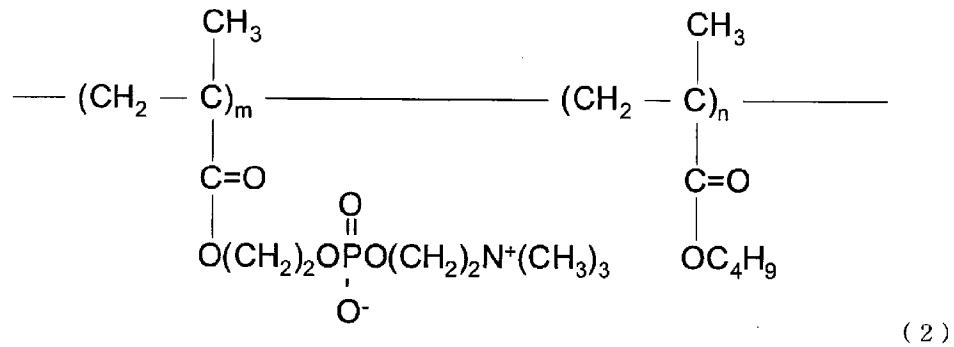
[0022] 使用するヘキサメチレンピグアニド又はその塩の配合量は、点眼剤全量に対して、0.00005～0.00015W/V%である。ヘキサメチレンピグアニド又はその塩の配合量が、0.00005W/V%未満であると、点眼剤としての防腐効果が十分に発揮することができないおそれがあり、0.00015W/V%を超える量を添加しても、防腐効果の向上を期待することができない。

[0023] 本発明の点眼剤に用いるD成分は、2-メタクリロイルオキシエチルホルリルコリン (以後、MPCと称する) とメタクリル酸ブチルとの共重合体であり、式(2)に示す化合物である。MPCとメタクリル酸ブチルのモル比は、70:30～90:10である。

当該共重合体の重量平均分子量(Mw)は、100,000～1,000,000であることが好ましい。

D成分は、後述する細胞毒性を低減する効果を有するが、Mwが100,000未満であると細胞毒性を低減する効果が弱くなる恐れがあり、1,000,000を超えると、点眼剤を製造する際に必要となる無菌ろ過性が悪くなる恐れがある。

[化6]



(m、nは各構成単位のマール比を示すための数字であり、マール比でm/n = 70/30 ~ 90/10である。)

[0024] D成分は、例えば、次のように製造することができる。すなわち、MPCとメタクリル酸ブチルとを、脱気条件下、ラジカル重合開始剤の存在下、あるいは窒素ガス、アルゴンガス、ヘリウムガス、二酸化炭素ガスなどの不活性ガス置換または雰囲気中、水、メタノール、エタノールなどの溶媒中で加熱あるいは光を照射することにより重合させ、製造することができる。

[0025] 本発明の点眼剤は、配合される防腐剤であるヘキサメチレンピグアニドのソフトコンタクトレンズへの吸着を抑制する効果が高く、角膜に対する安全性を高めるものである。ソフトコンタクトレンズは、グループI ~ IV、及びシリコーンハイドロゲルレンズの5つに分類されるが、本発明の点眼剤は、特に、シリコーンハイドロゲルレンズへのヘキサメチレンピグアニドの吸着を顕著に抑制することができる。

[0026] つづいて、本発明の点眼剤の製造方法について説明する。

本発明の点眼剤は、70 ~ 90℃に加熱した熱水中にA成分を分散させた後、これを30 ~ 50℃まで冷却して得られる溶液に、B成分、C成分及びD成分を添加し、混和することにより製造する。B ~ D成分は、この順に混和して製造することが好ましい。ここで、B ~ D成分混和前のA成分含有冷却溶液は、波長500nmにおける光線透過率が90 ~ 100%であることが好ましく、より好ましくは95 ~ 100%、さらに好ましくは98 ~ 100%である。上記製造方法によれば、通常、光線透過率は該範囲内となる。

光線透過率が90%未満の場合は、A成分が十分に溶解できていない恐れがあるため、A成分含有冷却溶液を再調製することが望ましい。

製造における加熱、冷却は溶液全体を均一に加熱、冷却することができれば良く、いずれも公知の器具、装置を用いることができる。また、分散においても分散質を分散媒中に均一に分散することができれば良く、公知の器具、装置を用いることができる。

A成分を水中に均一に分散させるために、70～90℃に加熱することが好ましく、また、均一に分散した後、A成分を均一に溶解させるために、30～50℃へ冷却することが好ましい。

[0027] なお、光線透過率（T）は、単色光が溶液を通過するときにおける、透過光の強さIの入射光の強さI₀に対する比率である透過度（t）を百分率で表したものであり、下式で表される。

$$t = I / I_0$$

$$T = I / I_0 \times 100 = 100 t$$

なお、光線透過率を測定する際に用いる光としては、波長が500nmの単色光を用いる。

光線透過率Tは、0～100%の数値で表され、0%であるとき単色光を全く透過せず、100%であるとき単色光を全て透過することを意味する。

光線透過率は、例えば、紫外可視分光光度計V-550（日本分光株式会社製）などを使用して測定することができる。

[0028] A成分の冷却溶液を調製した後、B成分、C成分及びD成分をこの順に添加することが好ましいが、B、C及びDの添加順がこの順であればよく、例えば、B添加の前、BとCの間、あるいはCとDの間に、A～D成分以外の成分を添加してもよい。

[0029] 本発明の点眼剤は、A～D成分以外として次に示す成分を含有することができる。

まず、眼の乾きを抑え、涙液を補助する目的として水溶性高分子を添加することができる。水溶性高分子としては、眼に刺激を与えるおそれが無いも

のであれば特に限定されない。例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸とその塩、コンドロイチン硫酸とその塩、アルギン酸とその塩、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、MPCのホモポリマー、C成分以外のMPCを用いた共重合体などを挙げることができる。

[0030] また、本発明の効果を損なわない範囲において、次に示す成分を配合することができる。すなわち、界面活性剤、多価アルコール、清涼化剤、金属封鎖剤、無機塩、有機酸の塩、酸、塩基、等張化剤、酸化防止剤、及びピグアニド系以外の防腐剤を添加することができる。

[0031] 界面活性剤としては、例えば、高級脂肪酸又はその塩、アルキル硫酸又はその塩、アルキルスルホン酸又はその塩、ポリオキシエチレンアルキル硫酸又はその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、糖エステル、糖エーテル、糖アミド、イミダゾリン、ベタインなどが挙げられる。多価アルコールとしては、プロピレングリコール、グリセリン、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロースなどが挙げられる。清涼化剤としては、メントール、カンフルなどが挙げられる。金属封鎖剤としては、エチレンジアミン四酢酸、クエン酸、エチドロン酸などが挙げられる。無機塩としては、ホウ砂、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウムなどが挙げられる。有機酸の塩としては、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。酸としては、ホウ酸、リン酸、硫酸、酢酸、塩酸などが挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トロメタモール、モノエタノールアミンなどが挙げられる。なお、これらの成分を2種以上添加してもよい。

実施例

[0032] 以下、本発明について実施例及び比較例により、本発明及びその効果を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

[0033] 1. 点眼剤のpH

各実施例及び比較例の点眼剤のpHは、第16改正日本薬局方 一般試験法 2.54 pH測定法に従い測定した。

[0034] 2. 点眼剤の浸透圧

各実施例及び比較例の点眼剤の浸透圧は、第16改正日本薬局方 一般試験法 2.47 浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）に従い行った。具体的には、氷点測定法によるオズモメーター（Fiske Model 210 マイクロサンプル・オズモメーター）を用いて測定した。

[0035] 3. 点眼剤の光線透過率

各実施例及び比較例の点眼剤の光線透過率は、第16改正日本薬局方 一般試験法 2.24 紫外可視吸光度測定法に従い測定した。

[0036] 使用したA成分であるヒドロキシプロピルメチルセルロースの詳細を表1に示す。

[0037] [表1]

成分名	製品名	メトキシ基 (質量%)	ヒドロキシプロポキシ基(質量%)	メトキシ基/ヒドロキシプロポキシ基 (質量比)	2%水溶液粘度 (mPa·s, 20°C)
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(1)	メトローズ(登録商標) 60SH-50	29.1	8.2	3.5	50
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(2)	メトローズ(登録商標) 60SH-4000	29.0	9.3	3.1	4000
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(3)	メトローズ(登録商標) 65SH-400	28.0	6.0	4.7	400
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(4)	メトローズ(登録商標) 90SH-100SR	22.8	9.3	2.5	100

(注) すべて信越化学工業株式会社製

[0038] 実施例1-1

精製水80gに(A)ヒドロキシプロピルメチルセルロース(1)(メトローズ(登録商標)60SH-50(メトキシ基29.1%、ヒドロキシプロポキシ基8.2%、メトキシ基/ヒドロキシプロポキシ基の比が3.5、20°Cにおける2%水溶液の粘度が50mPa·s))0.1g、(B)塩化ナトリウム0.63g、塩化カリウム0.1g、ホウ酸0.4g、水酸化ナトリウム0.0076g、(C)Cosmocil CQ(登録商標)0.0004g(20%水溶液であるため、ヘキサメチレンピグアニドとしては0.00008gを含む(重量平均分子量は2806であり、換算するこ

とにより、式（１）における繰返し単位である k は平均１４）。）、（Ｄ）薬添 $Lipidure-PMB$ （登録商標）２．０ｇ（５％水溶液であるため、２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体（８０：２０）としては０．１ｇを含む）を順次加え、攪拌した。この後、これに全量１００ｍＬとなるように精製水を加えた。この後、ろ過滅菌を行い、無菌の点眼剤とした。この点眼剤の浸透圧は２９０ｍＯｓｍ／ｋｇ、ｐＨは７．４、外観は無色透明であった。詳細を表２に示す。

[0039] 実施例１－２～１－１０

表２に示す種類及び量の成分を使用した以外は、実施例１－１と同様の手順に従って製造し、無菌の点眼剤とした。各実施例の外観、ｐＨ及び浸透圧を表２に示す。

[0040]

[表2]

		実施例1-1	実施例1-2	実施例1-3	実施例1-4	実施例1-5	実施例1-6	実施例1-7	実施例1-8	実施例1-9	実施例1-10	
配合量 (g)	A成分	0.1		0.1	0.1			0.1			0.1	
		ヒドロキシプロピル メチルセルロース(1)										
		ヒドロキシプロピル メチルセルロース(2)	0.2			0.2	0.2		0.2			
		ヒドロキシプロピル メチルセルロース(3)										
	B成分	0.63 0.10	0.74 0.13	0.63 0.10	0.63 0.10	0.74 0.13	0.74 0.13	0.63 0.10	0.74 0.13	0.70		
		塩化ナトリウム 塩化カリウム										
	C成分	0.0004 (純分: 0.00008)	0.0004 (純分: 0.00008)	0.0004 (純分: 0.00008)	0.0004 (純分: 0.00008)	0.0004 (純分: 0.00008)	0.0004 (純分: 0.00008)	0.0004 (純分: 0.00008)	0.0004 (純分: 0.00008)	0.0004 (純分: 0.00008)	0.0004 (純分: 0.00008)	
		D成分	2.0 (純分:0.1)	2.0 (純分:0.1)	3.0 (純分:0.05)	1.0 (純分:0.15)	3.0 (純分:0.05)	3.0 (純分:0.15)	2.0 (純分:0.1)	2.0 (純分:0.1)	2.0 (純分:0.1)	2.0 (純分:0.1)
	その他	0.4		0.4	0.4					0.4	0.4	
		ホウ酸 ホウ砂										
		エデト酸ナトリウム水和物 リン酸水素ナトリウム水和物	0.05			0.05	0.05		0.43	0.43		
		無水リン酸二水素ナトリウム 水酸化ナトリウム	0.0076 全量100mL とした	0.0058 全量100mL とした	0.0076 全量100mL とした	0.0076 全量100mL とした	0.0058 全量100mL とした	0.0058 全量100mL とした	0.0076 全量100mL とした	0.0076 全量100mL とした	0.0076 全量100mL とした	0.0076 全量100mL とした
性 状	精製水	無色透明 とした	無色透明 とした	無色透明 とした	無色透明 とした	無色透明 とした	無色透明 とした	無色透明 とした	無色透明 とした	無色透明 とした	無色透明 とした	
	外観	7.4	7.2	7.4	7.4	7.2	7.2	7.4	7.2	7.4	7.4	
	pH											
浸透圧(mOsm/kg)		290	278	288	289	281	279	287	273	287	276	
O成分: Osmocil QQ(登録商標)(ヘキサメチレンピグアード塩酸塩の20%水溶液、アーチケミカルス社製) D成分: 薬添Lipidure-PMB(登録商標)(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体液、5%水溶液、日油株式会社製)												

[0041] 比較例 1 ～ 7

表3に示す種類及び量の成分を使用した以外は、実施例1-1と同様の手順に従って製造し、無菌の点眼剤とした。このときの外観、pH及び浸透圧を表3に示す。

「0042」〔表3〕

[illegible]

成分：C8H16O11、C12H22O11、C16H32O11、C20H40O11、C24H48O11、C28H56O11、C32H64O11、C36H72O11、C40H80O11、C44H88O11、C48H96O11、C52H104O11、C56H112O11、C60H120O11、C64H128O11、C68H136O11、C72H144O11、C76H152O11、C80H160O11、C84H168O11、C88H176O11、C92H184O11、C96H192O11、C100H200O11、C104H208O11、C108H216O11、C112H224O11、C116H232O11、C120H240O11、C124H248O11、C128H256O11、C132H264O11、C136H272O11、C140H280O11、C144H288O11、C148H296O11、C152H304O11、C156H312O11、C160H320O11、C164H328O11、C168H336O11、C172H344O11、C176H352O11、C180H360O11、C184H368O11、C188H376O11、C192H384O11、C196H392O11、C200H400O11、C204H408O11、C208H416O11、C212H424O11、C216H432O11、C220H440O11、C224H448O11、C228H456O11、C232H464O11、C236H472O11、C240H480O11、C244H488O11、C248H496O11、C252H504O11、C256H512O11、C260H520O11、C264H528O11、C268H536O11、C272H544O11、C276H552O11、C280H560O11、C284H568O11、C288H576O11、C292H584O11、C296H592O11、C300H600O11、C304H608O11、C308H616O11、C312H624O11、C316H632O11、C320H640O11、C324H648O11、C328H656O11、C332H664O11、C336H672O11、C340H680O11、C344H688O11、C348H696O11、C352H704O11、C356H712O11、C360H720O11、C364H728O11、C368H736O11、C372H744O11、C376H752O11、C380H760O11、C384H768O11、C388H776O11、C392H784O11、C396H792O11、C400H800O11、C404H808O11、C408H816O11、C412H824O11、C416H832O11、C420H840O11、C424H848O11、C428H856O11、C432H864O11、C436H872O11、C440H880O11、C444H888O11、C448H896O11、C452H904O11、C456H912O11、C460H920O11、C464H928O11、C468H936O11、C472H944O11、C476H952O11、C480H960O11、C484H968O11、C488H976O11、C492H984O11、C496H992O11、C500H1000O11、C504H1008O11、C508H1016O11、C512H1024O11、C516H1032O11、C520H1040O11、C524H1048O11、C528H1056O11、C532H1064O11、C536H1072O11、C540H1080O11、C544H1088O11、C548H1096O11、C552H1104O11、C556H1112O11、C560H1120O11、C564H1128O11、C568H1136O11、C572H1144O11、C576H1152O11、C580H1160O11、C584H1168O11、C588H1176O11、C592H1184O11、C596H1192O11、C600H1200O11、C604H1208O11、C608H1216O11、C612H1224O11、C616H1232O11、C620H1240O11、C624H1248O11、C628H1256O11、C632H1264O11、C636H1272O11、C640H1280O11、C644H1288O11、C648H1296O11、C652H1304O11、C656H1312O11、C660H1320O11、C664H1328O11、C668H1336O11、C672H1344O11、C676H1352O11、C680H1360O11、C684H1368O11、C688H1376O11、C692H1384O11、C696H1392O11、C700H1400O11、C704H1408O11、C708H1416O11、C712H1424O11、C716H1432O11、C720H1440O11、C724H1448O11、C728H1456O11、C732H1464O11、C736H1472O11、C740H1480O11、C744H1488O11、C748H1496O11、C752H1504O11、C756H1512O11、C760H1520O11、C764H1528O11、C768H1536O11、C772H1544O11、C776H1552O11、C780H1560O11、C784H1568O11、C788H1576O11、C792H1584O11、C796H1592O11、C800H1600O11、C804H1608O11、C808H1616O11、C812H1624O11、C816H1632O11、C820H1640O11、C824H1648O11、C828H1656O11、C832H1664O11、C836H1672O11、C840H1680O11、C844H1688O11、C848H1696O11、C852H1704O11、C856H1712O11、C860H1720O11、C864H1728O11、C868H1736O11、C872H1744O11、C876H1752O11、C880H1760O11、C884H1768O11、C888H1776O11、C892H1784O11、C896H1792O11、C900H1800O11、C904H1808O11、C908H1816O11、C912H1824O11、C916H1832O11、C920H1840O11、C924H1848O11、C928H1856O11、C932H1864O11、C936H1872O11、C940H1880O11、C944H1888O11、C948H1896O11、C952H1904O11、C956H1912O11、C960H1920O11、C964H1928O11、C968H1936O11、C972H1944O11、C976H1952O11、C980H1960O11、C984H1968O11、C988H1976O11、C992H1984O11、C996H1992O11、C1000H2000O11、C1004H2008O11、C1008H2016O11、C1012H2024O11、C1016H2032O11、C1020H2040O11、C1024H2048O11、C1028H2056O11、C1032H2064O11、C1036H2072O11、C1040H2080O11、C1044H2088O11、C1048H2096O11、C1052H2104O11、C1056H2112O11、C1060H2120O11、C1064H2128O11、C1068H2136O11、C1072H2144O11、C1076H2152O11、C1080H2160O11、C1084H2168O11、C1088H2176O11、C1092H2184O11、C1096H2192O11、C1100H2200O11、C1104H2208O11、C1108H2216O11、C1112H2224O11、C1116H2232O11、C1120H2240O11、C1124H2248O11、C1128H2256O11、C1132H2264O11、C1136H2272O11、C1140H2280O11、C1144H2288O11、C1148H2296O11、C1152H2304O11、C1156H2312O11、C1160H2320O11、C1164H2328O11、C1168H2336O11、C1172H2344O11、C1176H2352O11、C1180H2360O11、C1184H2368O11、C1188H2376O11、C1192H2384O11、C1196H2392O11、C1200H2400O11、C1204H2408O11、C1208H2416O11、C1212H2424O11、C1216H2432O11、C1220H2440O11、C1224H2448O11、C1228H2456O11、C1232H2464O11、C1236H2472O11、C1240H2480O11、C1244H2488O11、C1248H2496O11、C1252H2504O11、C1256H2512O11、C1260H2520O11、C1264H2528O11、C1268H2536O11、C1272H2544O11、C1276H2552O11、C1280H2560O11、C1284H2568O11、C1288H2576O11、C129

[0043] <V79細胞を用いたソフトコンタクトレンズ抽出物細胞毒性試験>

ISO11981に準拠し、ソフトコンタクトレンズを各実施例又は比較例の点眼剤と生理食塩液とで繰返し浸漬し、各実施例又は比較例の点眼剤の配合成分をソフトコンタクトレンズへ吸着させた。

この後、ISO10993-5及び薬食機発0301第20号「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の考え方について」の方法に準拠し、ソフトコンタクトレンズへ吸着した物質を抽出して取り出し、

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79、JCRB0603) を用いた細胞毒性試験 (コロニー形成法) を行った。

[0044] 該細胞毒性試験に使用したソフトコンタクトレンズは、2ウイークアキュビュー (登録商標) (コンタクトレンズ分類: グループ1V) 及びアキュビューオアシス (登録商標) (コンタクトレンズ分類: シリコンハイドロゲルレンズ) (共にジョソソエントジョソソ株式会社製) である。

[0045] 以下に、具体的な試験方法を示す。

1) コンタクトレンズに各実施例又は比較例の点眼剤を1mL、及びソフトコンタクトレンズを入れ、35℃、65%RHで1時間以上浸漬した後、ソフトコンタクトレンズを取り出した。

2) 別にコンタクトレンズアースを用意し、これにISO生理食塩液を1mL入れ、1) で取り出したソフトコンタクトレンズを1時間以内浸漬した。この操作を1回として14回繰返した。

3) この後、2) のコンタクトレンズアースからソフトコンタクトレンズを取り出し、これを牛胎児血清を10vol%添加したEagleのMinimum Essential Medium (MEM10培地) に浸漬し、37℃、5.0%CO₂インキュベーターで24時間保管して、ソフトコンタクトレンズに吸着した物質を抽出した。

4) この抽出した培地を用いてV79細胞を24時間培養した後、メタノールを用いてV79細胞を固定化し、ギムザ染色して、V79細胞のコロニー数を計測して、コロニー形成率を算出した。

5) 新鮮な培地のみでV79細胞を培養した群をコントロール群とし、コントロール群に対するソフトコンタクトレンズ抽出液処理群のコロニー形成率が30%を超えて低下した場合、つまり、コロニー形成率70%以下となったとき、細胞毒性作用有りと評価した。

[0046] V79細胞を用いたソフトコンタクトレンズ抽出物細胞毒性試験結果を、表4及び表5に示す。表4から明らかなように、実施例1-1-10の点眼剤は、細胞毒性作用が低い評価となった。一方、表5から明らかなよう

に、比較例 1～7 の点眼剤については、コロニー形成率が 70%以下となり、細胞毒性作用有りとの評価結果となった。

また、実施例 1-3～1-10 についてはシリコンハイドロゲルレンズであるアキュビューオアシス（登録商標）において、コロニー形成率が高く、より細胞毒性作用が低いことが示された。さらに、実施例 1-1 及び実施例 1-2 については、細胞毒性作用をほぼ示さず、高い安全性を有することが示された。

[0047] [表4]

		実施例 1-1	実施例 1-2	実施例 1-3	実施例 1-4	実施例 1-5	実施例 1-6	実施例 1-7	実施例 1-8	実施例 1-9	実施例 1-10
コロニー 形成率	2ウィークアキュビュー （登録商標）	107%	109%	71%	74%	74%	74%	76%	75%	75%	74%
	アキュビューオアシス （登録商標）	121%	101%	85%	86%	89%	87%	89%	85%	88%	85%

[0048] [表5]

		比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6	比較例 7
コロニー 形成率	2ウィークアキュビュー （登録商標）	51%	53%	50%	30%	28%	26%	29%
	アキュビューオアシス （登録商標）	49%	52%	47%	29%	35%	27%	31%

[0049] 実施例 2-1

精製水 80 g を 80℃ に加温し、これに（A）ヒドロキシプロピルメチルセルロース（1）0.1 g を少しずつ投入してマグネチックスターラーで 30 分間激しく攪拌し、分散体を得た。この分散体の 80℃ での波長 500 nm における光線透過率は 53.0% であった。これを 50℃ まで冷却し、均一に溶解している溶液とした。この溶液の 50℃ での波長 500 nm における光線透過率は 99.4% であった。この後、（B）塩化ナトリウム 0.63 g、塩化カリウム 0.1 g、ホウ酸 0.4 g、水酸化ナトリウム 0.0076 g、（C）Cosmocil CQ（登録商標）0.0004 g（20% 水溶液であるため、ヘキサメチレンピグアニドとしては 0.00008 g を含む）、（D）薬添 Lipidure-PMB（登録商標）2.0 g（5% 水溶液であるため、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・

メタクリル酸ブチル共重合体（８０：２０）としては０．１ｇを含む）を順次加え、攪拌した。この溶液を５０℃のまま、１時間攪拌混合した。この後、これに全量１００ｍＬとなるように精製水を加えた。この溶液の３０℃での波長５００ｎｍにおける光線透過率は１００．０％であった。この後、ろ過滅菌を行い、無菌の点眼剤とした。この点眼剤の浸透圧は２９０ｍＯｓｍ／ｋｇ、ｐＨは７．４、外観は無色透明であった。詳細を表６に示す。

[0050] 実施例２－２

精製水８０ｇを８０℃に加温し、これに（Ａ）ヒドロキシプロピルメチルセルロース（２）（メトロース（登録商標）６０ＳＨ－４０００（メトキシ基２９．０％、ヒドロキシプロポキシ基９．３％、メトキシ基／ヒドロキシプロポキシ基の比が３．１、２０℃における２％水溶液の粘度が４０００ｍＰａ・ｓ））０．２ｇを少しずつ投入してマグネチックスターラーで３０分間激しく攪拌し、分散体を得た。この分散体の８０℃での波長５００ｎｍにおける光線透過率は１．２％であった。これを５０℃まで冷却し、均一に溶解している溶液とした。この溶液の５０℃での波長５００ｎｍにおける光線透過率は９８．３％であった。この後、（Ｂ）塩化ナトリウム０．７４ｇ、塩化カリウム０．１３ｇ、水酸化ナトリウム０．００５８ｇ、エデト酸ナトリウム水和物０．０５ｇ、（Ｃ）Ｃｏｓｍｏｃｉｌ ＣＱ（登録商標）０．０００４ｇ（２０％水溶液であるため、ヘキサメチレンピグアニドとしては０．００００８ｇを含む）、（Ｄ）薬添Ｌｉｐｉｄｕｒｅ－ＰＭＢ（登録商標）２．０ｇ（５％水溶液であるため、２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体（８０：２０）としては０．１ｇを含む）を順次加え、攪拌した。この溶液を５０℃のまま、１時間攪拌混合した。この後、これに全量１００ｍＬとなるように精製水を加えた。この溶液の３０℃での波長５００ｎｍにおける光線透過率は９８．４％であった。この後、ろ過滅菌を行い、無菌の点眼剤とした。この点眼剤の浸透圧は２７８ｍＯｓｍ／ｋｇ、ｐＨは７．２、外観は無色透明であった。結果を表６に示す。

[0051] 実施例2-1及び実施例2-2の点眼剤についての、V79細胞を用いたソフトコンタクトレンズ抽出物細胞毒性試験結果を、表7に示す。表7から明らかなように、実施例2-1及び実施例2-2の点眼剤については、細胞毒性作用をほぼ示さず、高い安全性を有することが示された。

[0052] [表6]

			実施例2-1	実施例2-2
配合量 (g)	A成分	ヒドロキシプロピル メチルセルロース(1)	0.1	
		ヒドロキシプロピル メチルセルロース(2)		0.2
		ヒドロキシプロピル メチルセルロース(3)		
		ヒドロキシプロピル メチルセルロース(4)		
	B成分	塩化ナトリウム	0.63	0.74
		塩化カリウム	0.1	0.13
	C成分		0.0004 (純分:0.00008)	0.0004 (純分:0.00008)
	D成分		2.0 (純分:0.1)	2.0 (純分:0.1)
	その他	ホウ酸	0.4	
		ホウ砂		
		エデト酸ナトリウム水和物		0.05
		リン酸水素ナトリウム水和物		
		無水リン酸二水素ナトリウム		
性 状	精製水		全量100mL とした	全量100mL とした
	光線透過率(80℃)		53.0	1.2
	光線透過率(50℃)		99.4	98.3
	光線透過率(点眼剤, 30℃)		100.0	98.4
	外観		無色透明	無色透明
	pH		7.4	7.2
	浸透圧(mOsm/kg)		290	278

C成分: Casmocil QQ(登録商標)(ヘキサメチレンピグアニド塩酸塩の20%水溶液、アーチケミカルズ社製)

D成分: 薬添Lipidure-PMB(登録商標)(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体液5%水溶液、日油株式会社製)

[0053] [表7]

		実施例 2-1	実施例 2-2
コロニー 形成率	2ウィークアキュビュー (登録商標)	108%	108%
	アキュビューオアシス (登録商標)	123%	104%

[0054] <点眼剤の保存安定性試験>

実施例1-1～1-10、実施例2-1及び実施例2-2で調製した点眼剤をポリエチレンテレフタレート製15mL点眼容器へと充てんし、ICHガイドラインに準じて40℃、75%RHの保管庫内に本発明の製剤を6箇月間保管した。これは室温での3年保管相当となる。充てんしたものにつき

、ヘキサメチレンピグアニドの定量を試験開始時及び6箇月目に実施した。保存安定性試験の試験判定は、試験開始時の対表示量を活性値100%として、6箇月後の活性値が、試験開始時の対表示量に対して90～110%の範囲内であるとき適合とした。保存安定性試験結果を、表8及び表9に示す。

[0055] [表8]

	試験開始時	6箇月目
実施例1-1	100%	94%
実施例1-2	100%	94%
実施例1-3	100%	90%
実施例1-4	100%	91%
実施例1-5	100%	91%
実施例1-6	100%	91%
実施例1-7	100%	90%
実施例1-8	100%	91%
実施例1-9	100%	90%
実施例1-10	100%	90%

[0056] [表9]

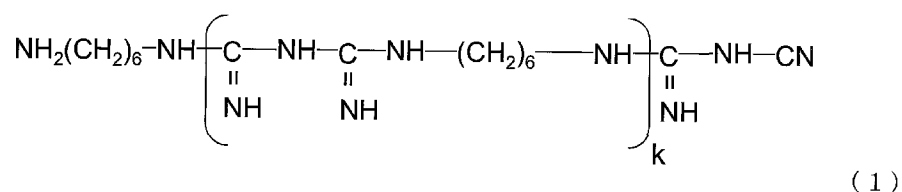
	試験開始時	6箇月目
実施例2-1	100%	99%
実施例2-2	100%	99%

[0057] 実施例1-1～1-10については、6箇月目におけるヘキサメチレンピグアニドの活性値が90～94%となり適合であった。また、実施例2-1及び実施例2-2は、6箇月目における活性値がいずれも99%であり（適合）、ヘキサメチレンピグアニドの減少がほとんど認められず、非常に良好な保存安定性を示した。

請求の範囲

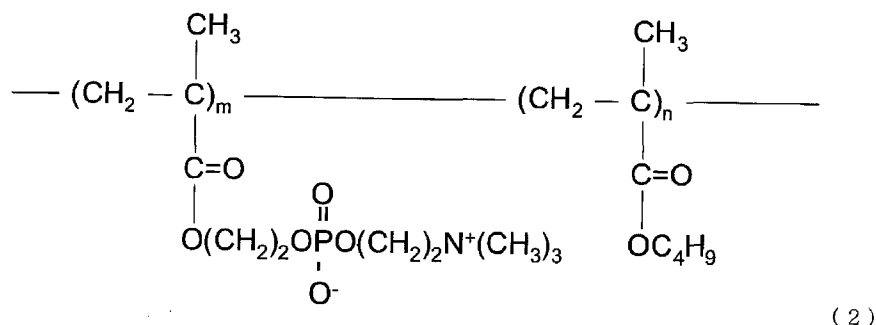
- [請求項1] (A) ヒドロキシプロピルメチルセルロース全量に対して28.0～30.0質量%のメトキシ基、及び7.0～12.0質量%のヒドロキシプロポキシ基を有し、メトキシ基／ヒドロキシプロポキシ基の値が質量比で2.5～4.0であり、20℃における2質量%水溶液の粘度が50～4000 mPa・sである、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、
- (B) 塩化ナトリウム又は塩化カリウムと、
- (C) 式(1)に示すヘキサメチレンピグアニド又はその塩と、
- (D) 式(2)に示す2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体と、
- (E) 水と、を含有し、
- 点眼剤全量に対する含有量は、前記(A)が0.1～0.2 W/V%、前記(B)が0.01～1.5 W/V%、前記(C)が0.00005～0.00015 W/V%、及び前記(D)が0.05～0.15 W/V%である、
- 点眼剤。

[化1]



[式(1)中、kは繰り返し単位を示す数字で、3～40の整数である。]

[化2]



(m、nは各構成単位のマール比を示すための数字であり、マール比でm／n＝70／30～90／10である。)

[請求項2]

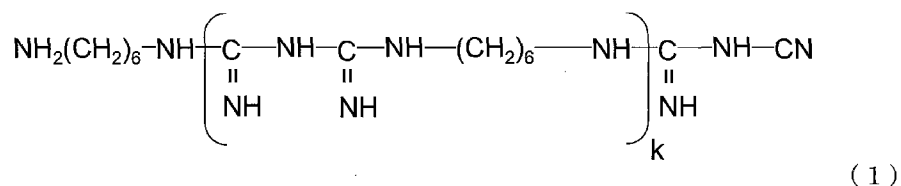
70～90℃の加熱水中に、(A)ヒドロキシプロピルメチルセルロース全量に対して28.0～30.0質量%のメトキシ基、及び7.0～12.0質量%のヒドロキシプロポキシ基を有し、メトキシ基／ヒドロキシプロポキシ基の値が質量比で2.5～4.0であり、20℃における2質量%水溶液の粘度が50～4000mPa・sである、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースを分散させて分散液を得る工程と、

前記分散液を30～50℃に冷却する工程と、

当該冷却後、(B)塩化ナトリウム又は塩化カリウム、(C)式(1)に示すヘキサメチレンビグアニド又はその塩、及び(D)式(2)に示す2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体を、前記冷却後の分散液に配合する工程を有する、

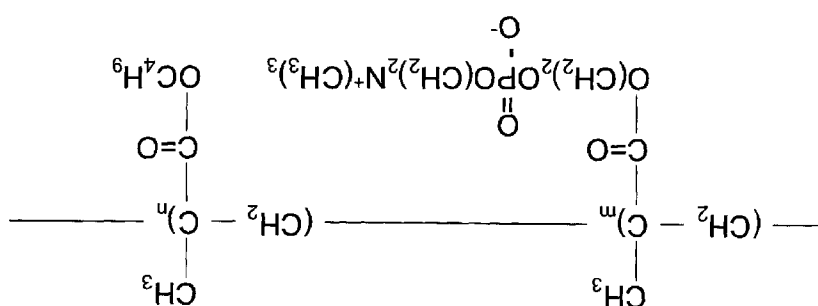
点眼剤の製造方法。

[化3]



[式 (1) 中、k は繰り返し単位を示す数字で、3 ～ 40 の整数である。]

[化4]



(2)

(m、n は各構成単位のモル比を示すための数字であり、モル比で m / n = 70 / 30 ～ 90 / 10 である。)

[請求項3]

点眼剤全量に対する含有量を、前記 (A) が 0.1 ～ 0.2 W / V %、前記 (B) が 0.01 ～ 1.5 W / V %、前記 (C) が 0.005 ～ 0.00015 W / V %、及び前記 (D) が 0.05 ～ 0.15 W / V % となるように配合する、

請求項 2 に記載の点眼剤の製造方法。