

明 細 書

発明の名称： ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着が抑制されているソフトコンタクトレンズ用医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0002] ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの不快感などを軽減するために、涙液類似の成分組成を有するソフトコンタクトレンズ用医薬組成物が種々検討されている。涙液は、主涙腺から分泌された涙腺分泌液に、4種以上の副涙腺から分泌された物質が混合されたものであり、無機成分としてNa、K、Ca、Cl等を含み、有機成分としてブドウ糖、アスコルビン酸、クエン酸、尿素、アンモニア、アミノ酸、タンパク質などを含む。個人差もあるが、涙液に含まれるブドウ糖の濃度は大凡0.001～0.01w/v%程度である。しかし、眼科用の水性液剤においてブドウ糖は、栄養成分として、涙液よりも高濃度で配合されることがある。例えば、特許文献1～4に開示の眼科用水性液剤におけるブドウ糖濃度は、0.1w/v%程度である。一方、細菌の中には、ブドウ糖を代謝してピルビン酸を生成し、エネルギーを得るものがあり、ブドウ糖はかかる細菌の増殖を促進してしまうことがある。よって、特に保存剤や防腐剤の含有量が低減された眼科用水性液剤では、涙液よりも低濃度のブドウ糖を配合するのが一般的である。

[0003] ブドウ糖の濃度を低減しても、保存などのため医薬組成物には防腐剤が配合される。しかし点眼剤は目に直接投与されるものであることから、防腐剤が副作用を示すことがある。例えば非特許文献1～5には、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤が細胞を障害することや、皮膚に刺激を与えること等が記載され、ポビドンヨードが最も毒性が低く、アルキルジアミノエチルグリシ

ンの毒性は中程度であることが示されている。特許文献1～4にも、アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩を含む眼科用組成物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2001-302518号公報

特許文献2：特開2001-302545号公報

特許文献3：特開2009-46480号公報

特許文献4：特開2005-336153号公報

非特許文献

[0005] 非特許文献1：高橋信夫ら，日本の眼科，58：10号，pp. 945～950（1987）

非特許文献2：辻明良ら，日環感，Vol. 11，No. 3，pp. 207～220（1996）

非特許文献3：あじさい，Vol. 12，No. 4，pp. 67～73（2003）

非特許文献4：中島啓二ら，日病薬誌，Vol. 40，No. 12，pp. 1559～1562（2004）

非特許文献5：白石正，日本内科学会雑誌，Vol. 99，No. 8，pp. 166～172（2010）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着が抑制されているソフトコンタクトレンズ用医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた。その結果、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物に低濃度のアルキルジアミノエチルグリ

シン塩酸塩を配合すると、特にソフトコンタクトレンズにアルキルジアミノエチルグリシンが吸着する傾向があるが、更に金属塩化物を配合することによりかかる吸着が抑制されることを見出して、本発明を完成した。

以下、本発明の一態様を示す。

[0008] [1] 0.001 w/v%以上、0.008 w/v%以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩、および、金属塩化物を含有するソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[2] 0.001 w/v%以上、0.0075 w/v%以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩を含有する上記[1]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[3] 0.001 w/v%以上、0.005 w/v%以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩を含有する上記[1]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[4] 金属塩化物が、アルカリ金属の塩化物、および、第2族金属の塩化物からなる群より選択される1以上の塩である上記[1]～[3]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[5] 金属塩化物が塩化ナトリウムおよび/または塩化カリウムである上記[1]～[3]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[6] 0.05 w/v%以上、5.0 w/v%以下の金属塩化物を含有する上記[1]～[5]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[7] 0.1 w/v%以上、2.0 w/v%以下の金属塩化物を含有する上記[1]～[5]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[8] 更にブドウ糖を含有する上記[1]～[7]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[9] 0.001 w/v%以上、0.01 w/v%以下のブドウ糖を含有する上記[1]～[8]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

有する上記〔８〕に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

〔１０〕 ０．００２ｗ／ｖ％以上、０．００８ｗ／ｖ％以下のブドウ糖を含有する上記〔８〕に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

〔１１〕 ０．００１ｗ／ｖ％以上、０．００５ｗ／ｖ％以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩、および、０．５ｗ／ｖ％以上、１ｗ／ｖ％以下の金属塩化物を含有する上記〔１〕～〔１０〕のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

〔１２〕 ０．００１ｗ／ｖ％以上、０．００５ｗ／ｖ％以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩、

０．５ｗ／ｖ％以上、１ｗ／ｖ％以下の金属塩化物、および、

０．００２ｗ／ｖ％以上、０．００８ｗ／ｖ％以下のブドウ糖を含有する上記〔１〕～〔１１〕のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

〔１３〕 更に非イオン界面活性剤を含有する上記〔１〕～〔１２〕のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

〔１４〕 非イオン界面活性剤が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノ長鎖脂肪酸エステル、モノ長鎖脂肪酸ポリエチレングリコール、および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からなる群より選択される１以上の非イオン界面活性剤である上記〔１３〕に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

〔１５〕 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０である上記〔１４〕に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

〔１６〕 非イオン界面活性剤の濃度が０．００１ｗ／ｖ％以上、０．５ｗ／ｖ％以下である上記〔１３〕～〔１５〕のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

〔１７〕 非イオン界面活性剤の濃度が０．００１ｗ／ｖ％以上、０．１ｗ／ｖ％以下である上記〔１３〕～〔１５〕のいずれかに記載のソフトコン

タクトレンズ用医薬組成物。

[18] 非イオン界面活性剤の濃度が0.005 w/v%以上、0.05 w/v%以下である上記[13]～[15]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[19] 更に緩衝剤を含有する上記[1]～[18]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[20] 緩衝剤が、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、HEPES緩衝剤、およびMOPS緩衝剤からなる群より選択される1以上の緩衝剤である上記[19]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[21] 緩衝剤がホウ酸および／またはホウ砂である上記[19]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[22] 0.05 w/v%以上、5.0 w/v%以下の緩衝剤を含有する上記[19]～[21]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[23] 0.1 w/v%以上、1.0 w/v%以下の緩衝剤を含有する上記[19]～[21]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[24] 更に粘稠剤を含有する上記[1]～[23]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[25] 粘稠剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記[24]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[26] 0.01 w/v%以上、1 w/v%以下の粘稠剤を含有する上記[24]または[25]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[27] 0.05 w/v%以上、0.5 w/v%以下の粘稠剤を含有する上記[24]または[25]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[28] 更にアミノ酸を含有する上記[1]～[27]のいずれかに記

載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[29] アミノ酸が、タウリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グリシン、アラニン、アルギニン、リジン、 γ -アミノ酪酸、 γ -アミノ吉草酸、およびこれらの塩からなる群より選択される1以上のアミノ酸である上記[28]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[30] アミノ酸がタウリンである上記[28]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[31] 0.01 w/v%以上、1.0 w/v%以下のアミノ酸を含有する上記[28]～[30]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[32] 0.05 w/v%以上、0.5 w/v%以下のアミノ酸を含有する上記[28]～[30]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[33] 0.001 w/v%以上、0.005 w/v%以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩、

0.1 w/v%以上、2.0 w/v%以下の金属塩化物、

0.002 w/v%以上、0.008 w/v%以下のブドウ糖、

0.005 w/v%以上、0.05 w/v%以下のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、

0.1 w/v%以上、2.0 w/v%以下の緩衝剤、

0.05 w/v%以上、0.5 w/v%以下の粘稠剤、および、

0.05 w/v%以上、0.5 w/v%以下のアミノ酸を含有する上記[1]～[31]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[34] 更にpH調整剤を含有する上記[1]～[33]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[35] pHが5.0以上、8.5以下である上記[1]～[34]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[36] pHが5.5以上、8.0以下である上記[1]～[34]の

いずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[37] pHが6.5以上、7.5以下である上記[1]～[34]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[38] 更にモノテルペンを含有する上記[1]～[37]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[39] モノテルペンが、メントール、カンフル、およびボルネオールからなる群より選択される1以上のモノテルペンである上記[38]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[40] モノテルペンが1-メントールである上記[38]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[41] 0.0005w/v%以上、0.1w/v%以下のモノテルペンを含有する上記[38]～[40]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[42] 0.001w/v%以上、0.035w/v%以下のモノテルペンを含有する上記[38]～[40]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[43] 更にキレート剤を含有する上記[1]～[42]のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[44] キレート剤がエチレンジアミン四酢酸またはその塩である上記[43]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[45] 0.001w/v%以上、0.1w/v%以下のキレート剤を含有する上記[43]または[44]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[46] 0.005w/v%以上、0.05w/v%以下のキレート剤を含有する上記[43]または[44]に記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[47] 0.001w/v%以上、0.005w/v%以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩、

0.5 w/v %以上、1.0 w/v %以下の金属塩化物、
0.002 w/v %以上、0.008 w/v %以下のブドウ糖、
0.005 w/v %以上、0.05 w/v %以下の非イオン界面活性剤、
0.1 w/v %以上、2.0 w/v %以下の緩衝剤、
0.05 w/v %以上、0.5 w/v %以下の粘稠剤、
0.05 w/v %以上、0.5 w/v %以下のアミノ酸、
0.001 w/v %以上、0.035 w/v %以下のモノテルペン、および、

0.005 w/v %以上、0.05 w/v %以下のキレート剤を含有する
上記 [1] ~ [46] のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[48] 0.001 w/v %以上、0.005 w/v %以下のアルキル
ジアミノエチルグリシン塩酸塩、

0.5 w/v %以上、1.0 w/v %以下の金属塩化物、
0.002 w/v %以上、0.008 w/v %以下のブドウ糖、
0.005 w/v %以上、0.05 w/v %以下の非イオン界面活性剤、
0.1 w/v %以上、2.0 w/v %以下の緩衝剤、
0.05 w/v %以上、0.5 w/v %以下の粘稠剤、
0.05 w/v %以上、0.5 w/v %以下のアミノ酸、
0.001 w/v %以上、0.035 w/v %以下のモノテルペン、および、

0.005 w/v %以上、0.05 w/v %以下のキレート剤を含有し、
pHが6.5以上、7.5以下である上記 [1] ~ [46] のいずれかに
記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

[49] 眼科用である上記 [1] ~ [48] のいずれかに記載のソフト
コンタクトレンズ用医薬組成物。

[50] 水性液剤である上記 [1] ~ [48] のいずれかに記載のソフト
コンタクトレンズ用医薬組成物。

〔51〕 点眼剤である上記〔1〕～〔48〕のいずれかに記載のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物。

〔52〕 0.001w/v%以上、0.008w/v%以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩を含む医薬組成物においてアルキルジアミノエチルグリシンのソフトコンタクトレンズに対する吸着を抑制するための金属塩化物の使用。

〔53〕 0.001w/v%以上、0.008w/v%以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩を含む医薬組成物においてアルキルジアミノエチルグリシンのソフトコンタクトレンズに対する吸着が抑制された医薬組成物を製造するための金属塩化物の使用。

〔54〕 ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着を抑制する方法であって、

ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物におけるアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩の含有量が0.001w/v%以上、0.008w/v%以下であり、

ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物に金属塩化物を配合することを特徴とする方法。

〔55〕 ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物に更にブドウ糖を配合する上記〔54〕に記載の方法。

上記の使用および方法に、上記〔1〕～〔51〕の規定事項を適用することができる。

発明の効果

〔0009〕 本発明に係るソフトコンタクトレンズ用医薬組成物は、アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩を含むが、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着が抑制されている。

発明を実施するための形態

〔0010〕 上述したように、医薬組成物は種々開発されており、その保存安定性のため、点眼剤には防腐剤が配合される。医薬組成物に用いられる防腐剤の内、

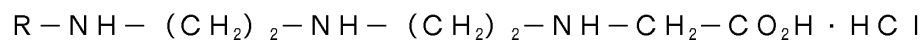
アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩の細胞毒性などは、塩化ベンザルコニウム等より比較的低いといえる。

[0011] しかし本発明者は、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物に比較的低濃度のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩を配合すると、アルキルジアミノエチルグリシンがソフトコンタクトレンズに吸着する傾向があることを見出した。そこでかかる吸着を抑制する成分を検討したところ、金属塩化物が有効であることを見出した。

[0012] 本発明に係るソフトコンタクトレンズ用医薬組成物は、 0.001 w/v 以上、 0.008 w/v 以下のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩、および、金属塩化物を含有する。

[0013] 以下、アルキルジアミノエチルグリシンを「ADG」、ソフトコンタクトレンズを「SCL」と略記する場合がある。

[0014] 「アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩」は、以下の化学構造を有する化合物であり、従来、主に防腐剤成分として用いられている。



[式中、Rは $\text{C}_8\text{H}_{17}\sim\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ のアルキル基を示し、主に $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ および $\text{C}_{14}\text{H}_{29}$ である。]

[0015] 本発明者は、細胞毒性などが低いソフトコンタクトレンズ用医薬組成物を提供するため、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物におけるアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩の配合量を、 0.001 w/v 以上、 0.008 w/v 以下と比較的低く設定した。当該濃度が 0.001 w/v 以上であれば、防腐作用がより確実に発揮される。一方、当該濃度が 0.008 w/v 以下であれば、細胞毒性などがより確実に抑制され、また、本発明者は、アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩の濃度が低い程、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着率が高まることを実験的に見出している。当該濃度としては、 0.002 w/v 以上が好ましく、また、 0.005 w/v 以下が好ましく、 0.003 w/v 以下がより好ましい。

- [0016] 「金属塩化物」とは、金属カチオンと塩化物イオン (Cl^-) との塩をいい、本発明においては、ソフトコンタクトレンズへのアルキルジアミノエチルグリシンの吸着を阻害する成分として配合される。金属塩化物としては、例えば、塩化ナトリウムや塩化カリウム等のアルカリ金属塩化物；塩化カルシウムや塩化マグネシウム等の第2族金属塩化物が挙げられ、塩化カルシウム等のアルカリ土類金属塩化物が好ましく、水に可溶であるものが好ましい。
- 「水に可溶」とは、被検物を100号（目開き：150 μm ）ふるいを通して細末とした後、1gを水中に入れ、20℃で5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶解するために要する水の量が10mL未満であることをいう。
- [0017] ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物における金属塩化物の濃度は、上記吸着効果が有効に発揮される範囲で適宜調整すればよいが、例えば0.05w/v%以上、5.0w/v%以下とすることができる。濃度が当該範囲内であれば、上記吸着効果がより確実に発揮される。当該濃度としては、0.1w/v%以上が好ましく、0.5w/v%以上がより好ましく、また、2.0w/v%以下が好ましく、1.0w/v%以下がより好ましい。
- [0018] 金属塩化物は、1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。2種以上の金属塩化物を用いる場合、上記濃度は合計濃度とする。
- [0019] 「ブドウ糖」は、式 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ で表されるアルドヘキソースの一つであり、グルコースともいい、天然にはD-グルコースが存在し、呼吸系を持つ動物では電子伝達系と共役して多量のATPを生成し、涙液中には0.001w/v%以上、0.01w/v%以下程度存在する。
- [0020] 本発明では、金属塩化物によるソフトコンタクトレンズへのアルキルジアミノエチルグリシンの吸着抑制効果を補助するためにブドウ糖を配合することが好ましい。本発明に係るソフトコンタクトレンズ用医薬組成物には、0.001w/v%以上、0.01w/v%以下のブドウ糖を配合することが好ましい。当該割合が0.001w/v%以上であれば、金属塩化物による上記吸着抑制効果をより確実に保護することができ、当該割合が0.01w

／v %以下であれば、点眼剤の安定性をより確実に確保できる。当該割合としては、0.002 w／v %以上がより好ましく、0.004 w／v %以上がより更に好ましく、また、0.008 w／v %以下がより好ましく、0.006 w／v %以下がより更に好ましい。

[0021] 「非イオン界面活性剤」は、水に溶解されてもイオンに解離することのない界面活性剤であり、一般にはポリオキシエチレン鎖や水酸基が親水性基として働き、長鎖アルキル基が疎水性基となる。非イオン界面活性剤は、点眼剤の安定性に寄与する。非イオン界面活性剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノ長鎖脂肪酸エステル、モノ長鎖脂肪酸ポリエチレングリコール、および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からなる群より選択される1以上の非イオン界面活性剤が挙げられる。

[0022] ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油とは、硬化ヒマシ油をポリオキシエチレン鎖でエーテル化した化合物である。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油におけるポリオキシエチレン鎖のエチレンオキサイドの付加モル数は、例えば、5以上、100以下とすることができる。当該数としては、10以上または20以上が好ましく、30以上がより好ましく、40以上がより更に好ましく、また、90以下が好ましく、80以下がより好ましく、70以下がより更に好ましい。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等を用いることができ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を好適に用いることができる。なお、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の後の数字は、エチレンオキサイドの付加モル数を表す。

[0023] ポリオキシエチレンソルビタンモノ長鎖脂肪酸エステルは、ポリソルベートともいわれ、ソルビトールと長鎖脂肪酸をアルカリ触媒下で加熱反応させることによって生成するソルビタン長鎖脂肪酸エステルに、エチレンオキシドを縮合反応させることによって得られるソルビタン脂肪酸エステルのポリオキシエチレンエーテルである。通常、1分子あたり合計で18分子以上、

22分子以下程度のエチレンオキシドが結合している。長鎖脂肪酸の炭素数は、一般的に10以上、20以下程度であり、長鎖脂肪酸としては、例えば、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸などが挙げられる。ポリオキシエチレンソルビタンモノ長鎖脂肪酸エステルとしては、例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80を用いることができ、ポリソルベート80が好ましい。

[0024] モノ長鎖脂肪酸ポリエチレングリコールは、長鎖脂肪酸とポリエチレングリコールとのエステルであり、長鎖脂肪酸としてはステアリン酸が挙げられ、ポリエチレングリコールの重合度は10以上、60以下程度である。モノ長鎖脂肪酸ポリエチレングリコールとしては、ステアリン酸ポリオキシシル40が好ましい。

[0025] 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は、酸化プロピレンと酸化エチレンの共重合体である。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としては、例えば、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（ポロキサマー188）、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール（ポロキサマー407）、ポロキサマー235等が挙げられる。

[0026] 医薬組成物における非イオン界面活性剤の濃度は適宜調整すればよいが、例えば0.001w/v%以上、0.5w/v%以下とすることができる。濃度が当該範囲内であれば、医薬組成物の安定化効果がより確実に発揮される。当該濃度としては、0.005w/v%以上が好ましく、0.008w/v%以上がより好ましく、また、0.1w/v%以下が好ましく、0.05w/v%以下がより好ましく、0.02w/v%以下がより更に好ましい。

[0027] 「緩衝剤」とは、主に外部物質によるpHの変化を和らげるための化合物をいい、例えば、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、HEPES緩衝剤、およびMOPS緩衝剤からなる群より選択される1以上の緩衝剤が挙げられる。緩衝剤としては、ホウ酸緩衝剤が

好ましく、ホウ酸および／またはホウ砂がより好ましい。ホウ酸とホウ砂は、防腐剤としても用いられ、結膜囊の消毒作用も示す。

[0028] ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物における緩衝剤の濃度は適宜調整すればよいが、例えば0.05 w/v %以上、5.0 w/v %以下とすることができる。濃度が当該範囲内であれば、緩衝剤による緩衝作用がより確実に発揮される。当該濃度としては、0.1 w/v %以上が好ましく、0.5 w/v %以上がより好ましく、また、2.0 w/v %以下が好ましく、1.0 w/v %以下がより好ましい。

[0029] 「粘稠剤」とは、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物の粘度を高め、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物の拙速な蒸発の抑制や、液切れ性の向上、滴下量のばらつき抑制、使用感の向上などに貢献する成分である。医薬組成物では、ブドウ糖は等張化剤や粘稠化剤としても配合されるが、本発明においてブドウ糖は金属塩化物によるソフトコンタクトレンズへのアルキルジアミノエチルグリシンの吸着抑制効果を補助するための成分として配合されるため、便宜上、本発明においては粘稠剤の範疇からブドウ糖を除外するものとする。

[0030] 本発明に係るソフトコンタクトレンズ用医薬組成物の粘度は、適宜調整すればよいが、例えば、1.0 mPa・s以上、200 mPa・s以下とすることができる。当該粘度としては、50 mPa・s以下または30 mPa・s以下が好ましく、10 mPa・s以下がより好ましく、3.0 mPa・s以下がより更に好ましい

[0031] 粘稠剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。

[0032] ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物における粘稠剤の濃度は適宜調整すればよいが、例えば0.01 w/v %以上、1.0 w/v %以下とすることができる。濃度が当該範囲内であれば、粘稠剤による上記作用がより確実に

発揮される。当該濃度としては、0.05 w/v %以上が好ましく、0.08 w/v %以上がより好ましく、また、0.5 w/v %以下が好ましく、0.2 w/v %以下がより好ましい。

[0033] 「アミノ酸」とは、1分子内にカルボキシ基やスルホン酸基 ($-\text{SO}_3\text{H}$) などの酸性基とアミノ基とを有する化合物であって、20種のいわゆるタンパク質構成アミノ酸に限定されない。アミノ酸は、主に目への栄養分となり、疲れ目の軽減に寄与する。アミノ酸としては、例えば、タウリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グリシン、アラニン、アルギニン、リジン、 γ -アミノ酪酸、 γ -アミノ吉草酸、およびこれらの塩からなる群より選択される1以上のアミノ酸が挙げられる。アミノ酸塩としては、ナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩が挙げられる。アミノ酸としては、タウリンが好ましい。タウリンは栄養成分である他、代謝促進作用も示すといわれている。

[0034] ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物におけるアミノ酸の濃度は適宜調整すればよいが、例えば0.01 w/v %以上、1.0 w/v %以下とすることができる。濃度が当該範囲内であれば、個々のアミノ酸による作用がより確実に発揮される。当該濃度としては、0.05 w/v %以上が好ましく、0.08 w/v %以上がより好ましく、0.1 w/v %以上がより更に好ましく、また、0.5 w/v %以下が好ましく、0.2 w/v %以下がより好ましい。

[0035] 本発明に係るソフトコンタクトレンズ用医薬組成物のpHは、生体、特に目に適用可能な範囲に調整される。当該pHとしては、例えば5.0以上、8.5以下とすることができ、5.5以上が好ましく、6.0以上がより好ましく、6.5以上がより更に好ましく、また、8.0以下が好ましく、7.5以下がより好ましい。本発明において、金属塩化物によるソフトコンタクトレンズへのアルキルジアミノエチルグリシンの吸着抑制効果は、pHが6.5以上、7.5以下の範囲で特に顕著に発揮されることが実験的に証明されている。ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物のpHは、前述した緩衝

剤により調整してもよいし、pH調整剤により調整してもよい。

[0036] pH調整剤は、生体、特に目に適用可能なものであれば特に制限されないが、例えば、塩酸、ホウ酸などの無機酸；酢酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸；水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基；トリエタノールアミン、モノエタノールアミン等の有機塩基が挙げられる。pH調整剤の種類や配合量は、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物の調整すべきpHに応じて決定すればよい。

[0037] 「モノテルペン」は、2つのイソプレン単位からなり、 $C_{10}H_{16}$ の分子式を有する化合物であり、本発明では主に清涼作用を示す単環式モノテルペンを用いる。モノテルペンとしては、例えば、メントール、カンフル、およびボルネオールからなる群より選択される1以上のモノテルペンが挙げられる。メントールとしては、l-メントールとd-メントールのいずれも用い得るが、l-メントールが好ましい。カンフルとボルネオールは、d体とd-l体のいずれも用い得るが、d体が好ましい。

[0038] ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物におけるモノテルペンの濃度は適宜調整すればよいが、例えば0.0005w/v%以上、0.1w/v%以下とすることができる。濃度が当該範囲内であれば、適度な清涼感がより確実に得られる。当該濃度としては、0.001w/v%以上が好ましく、0.0015w/v%以上がより好ましく、また、0.02w/v%以下が好ましく、0.01w/v%以下がより好ましい。

[0039] 「キレート剤」は、カルシウムイオン等の金属イオンを封鎖し、その不溶金属塩の生成を抑制すること等により、点眼剤の安定性を改善するものである。キレート剤としては、生体、特に目に適用可能であり、且つかかる作用を有するものであれば特に制限されないが、例えば、エチレンジアミン四酢酸（エデト酸）、アスコルビン酸、クエン酸、およびその塩が挙げられる。エチレンジアミン四酢酸塩の塩としては、例えば、エチレンジアミン四酢酸四ナトリウムやエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムが挙げられる。

[0040] ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物におけるキレート剤の濃度は適宜調

整すればよいが、例えば0.001 w/v%以上、0.2 w/v%以下とすることができる。濃度が当該範囲内であれば、キレート剤による安定化効果がより確実に得られる。当該濃度としては、0.002 w/v%以上が好ましく、0.005 w/v%以上がより好ましく、また、0.2 w/v%以下が好ましく、0.05 w/v%以下がより好ましく、0.02 w/v%以下がより更に好ましい。

[0041] 本発明に係るソフトコンタクトレンズ用医薬組成物には、本発明の効果を損なわない範囲において特に限定されないが、アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩以外の保存剤または防腐剤を添加してもよい。保存剤または防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン塩酸塩、クロルヘキシジングルコン酸塩、クロルヘキシジン酢酸塩、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸またはその塩、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、デヒドロ酢酸またはその塩、塩化亜鉛、塩化ポリドロニウム、チメロサル、ジブチルヒドロキシルエン、亜塩素酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂などが挙げられる。これらの保存剤または防腐剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0042] なお、上記各成分は、それぞれ1種のみを用いてもよいし、2種以上を適宜併用してもよい。

[0043] ソフトコンタクトレンズは、FDA（米国食品医薬品局）により4種に分類されている。即ち、グループⅠ：含水率が50%未満で非イオン性であるもの、グループⅡ：含水率が50%以上で非イオン性であるもの、グループⅢ：含水率が50%未満でイオン性であるもの、グループⅣ：含水率が50%以上でイオン性であるものに分類され、原材料ポリマーの構成モノマーのうち陰イオンを有するモノマーのモル%が1%以上であるものをイオン性、1%未満であるものを非イオン性とされる。本開示におけるソフトコンタクトレンズは、上記ソフトコンタクトレンズのいずれの種類であって

もよく、イオン性または非イオン性、含水性または非含水性の別を問わない。

[0044] また、本開示において「ソフトコンタクトレンズ」は、例えば、2-ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）、EGDMA、SiMAA2、mPDMS1000、CE-PDMS、TRIS、EMA、メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、TrisVC、MMA、MA、ポリエチレングリコールモノメタクリレート（PEGMA）、グリセロールメタクリレート（GMA）、N,N-ジメチルアクリルアミド（DMA）、ビニルアルコール（VA）、N-ビニルピロリドン（NVPまたはVP）、メタクリル酸（MAA）、フッ素系含有メタクリレート系化合物、ケイ素含有メタクリレート系化合物、シリコーンハイドロゲル、シクロアルキルメタクリレート等を主成分とするソフトコンタクトレンズ等が挙げられる。

[0045] 本開示におけるソフトコンタクトレンズは、上記のいずれの材質であってもよいが、好ましくは、2-ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）を主成分とするソフトコンタクトレンズが挙げられ、より好ましくは2-ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）およびEGDMAを主成分とするソフトコンタクトレンズ、又は、HEMAおよびメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを主成分とするソフトコンタクトレンズが挙げられる。

[0046] ソフトコンタクトレンズの種類は特に限定されず、使い捨てソフトコンタクトレンズ、定期交換ソフトコンタクトレンズ、従来型のソフトコンタクトレンズ、シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ、カラーコンタクトレンズのいずれにも使用できる。

[0047] シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズは、シリコーンハイドロゲル素材のコンタクトレンズである。

[0048] カラーコンタクトレンズとは、色付きコンタクトレンズともいい、目の装飾や美観などの美容を目的とした着色が施されたものである。例えば、カラーコンタクトレンズは、コンタクトレンズを装用していない状態よりも虹彩

や角膜の色の領域を大きく見せる、より具体的には、虹彩や角膜の外周より大きな領域を着色するために用いられる。このような着色を施したコンタクトレンズをサークルレンズと呼ぶこともある。

[0049] カラーコンタクトレンズの着色に用いられる色素としては、無機系色素、有機系色素など、公知の色素が用いられる。このような色素としては、例えば、アゾ系色素、フタロシアニン系色素、ジケトピロロピロール系色素、アントラキノン系色素、トリフェノジオキササン系色素、ピオラントロン系色素、イソインドリン系色素、カルバゾール系色素、キノリン系色素、金属酸化物系色素、カーボンブラック等が挙げられ、カラーコンタクトレンズの色彩やデザイン等に応じて、1種または2種以上を組合せて用いることができる。本開示においては、顔料や染料と呼ばれる物質であっても、公知の手段により用いることが可能である。なお、カラーソフトコンタクトレンズでないソフトコンタクトレンズであっても、クリアコンタクトレンズであっても、洗浄液などの溶液に浸漬されている場合に容易に目視判別できる程度に、薄い色を着色されていることがある。

[0050] 本発明に係るソフトコンタクトレンズ用医薬組成物は、常法により製造することができる。例えば、溶媒としての水に、各成分を溶解すればよい。溶媒としての水は、例えば蒸留水、精製水、滅菌水など、不純物、細菌、ウィルス、真菌などが検出限界未満であるか或いは十分に少ない清明なものをを用いる。

[0051] 本発明のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物を収容する容器は、特に制限されず、従来点眼容器として使用されているものであればよく、ガラス製であってもよく、またプラスチック製であってもよい。本発明のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物を収容する容器として、プラスチック製を使用する場合、該プラスチック容器の構成材質は特に制限されないが、例えば、ポリエチレンナフタレート、ポリアリレート、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリイミドのいずれか1種、または2種以上の混合体が挙げられる。ソフトコンタクト

レンズ用医薬組成物の安定性をより確実に確保する観点から、容器本体、即ちソフトコンタクトレンズ用医薬組成物を収容する収容部を形成している部材の材質としては、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、またはポリエチレンが好ましく、ポリエチレンテレフタレートがより好ましい。

[0052] 本発明に係るソフトコンタクトレンズ用医薬組成物におけるソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着の抑制は、ソフトコンタクトレンズを浸漬した後のソフトコンタクトレンズ用医薬組成物に含まれるアルキルジアミノエチルグリシンのソフトコンタクトレンズへの吸着率が、金属塩化物を含まない以外は同組成の液のソフトコンタクトレンズ浸漬後におけるアルキルジアミノエチルグリシンのソフトコンタクトレンズへの吸着率よりも低いことで評価される。ソフトコンタクトレンズの浸漬は、例えば、25℃において、ソフトコンタクトレンズを浸漬した液を24時間振盪することにより行うことができる。アルキルジアミノエチルグリシンの量は、例えばエオシンYのような発色剤とアルキルジアミノエチルグリシンを反応させた液の波長光の吸光度や、高速液体クロマトグラフィー等により測定することができる。

[0053] 本発明に係るソフトコンタクトレンズ用医薬組成物は、涙液を補助するものであり、ソフトコンタクトレンズを装着しているときの不快感、目の乾き、目の疲れ、目のかすみ等の軽減に有効である。

[0054] 本発明の医薬組成物は、目的に応じて内服あるいは外用のいずれの形態でも使用することができる。内服の形態としては、内科用など、外用の形態としては、眼科用、歯科用、耳鼻科用、皮膚科用など、様々な用途の局所投与液剤として提供することができる。特に好ましくは眼科用である。

[0055] 「眼科用の医薬組成物」とは、眼科用途の医薬組成物を意味する。医薬組成物としては、特に溶媒として水を含有する水性液剤を挙げることができる。「水性液剤」とは、溶媒として水を含む液状の医薬組成物を意味する。水性液剤は、溶媒である水に各成分を溶解または分散させるなど、常法に従って調製でき、溶液であってもよいし、懸濁液や乳液であってもよいが、溶液

である水性液剤が好ましい。

- [0056] 眼科用の医薬組成物としては、例えば、点眼剤（ソフトコンタクトレンズを装用したまま使用可能な点眼剤を含む、また、点眼液、点眼薬ともいう。）、洗眼剤（ソフトコンタクトレンズを装用中にも使用することができる洗眼剤を含む、また、洗眼液、洗眼薬ともいう。）、眼軟膏剤、ソフトコンタクトレンズ装着液、ソフトコンタクトレンズケア用剤（洗浄液、保存液、殺菌液、消毒液 {マルチパーパスソリューションを含む} 等）などが挙げられ、好ましくは、点眼剤、コンタクトレンズ装着液、洗眼剤またはソフトコンタクトレンズケア用剤であり、特に好ましくは点眼剤である。
- [0057] 本発明の医薬組成物には、ソフトコンタクトレンズを装用したまま使用可能な点眼剤が含まれる。即ち、本発明の医薬組成物は、ソフトコンタクトレンズを装用したままの眼に適用することができる。ソフトコンタクトレンズの種類は特に限定されず、使い捨てソフトコンタクトレンズ、定期交換ソフトコンタクトレンズ、従来型のソフトコンタクトレンズ、シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ、カラーコンタクトレンズのいずれにも使用できる。シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズは、シリコーンハイドロゲル素材のコンタクトレンズである。
- [0058] 本発明の点眼剤の用法・用量は、患者の症状、年齢などにより変動するが、通常、1日あたり1回以上、6回以下、1回あたり1滴以上、3滴以下を点眼すればよい。
- [0059] 本発明の医薬組成物に使用される容器は、常法に従って滅菌処理される。滅菌方法は、一般的に用いられる方法であれば特に限定されず、乾熱滅菌、電子線滅菌、ガンマ線滅菌、エチレンガス滅菌などが挙げられる。1つの実施形態において、滅菌処理は電子線滅菌である。
- [0060] 本発明は、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着を抑制する方法であって、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物におけるアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩の含有量が0.001w/v%以上、0.008w/v%以下であり、ソフトコンタクトレンズ用医薬

組成物に金属塩化物を配合することを特徴とする方法にも関する。当該方法において、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着は、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物にアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩と金属塩化物に加えてブドウ糖を配合することによって、更に有効に抑制される。

[0061] 上記の吸着抑制方法において、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物におけるアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩の含有量を $0.001\text{ w/v}\%$ 以上、 $0.008\text{ w/v}\%$ 以下に限定したのは、かかる低濃度範囲でソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着率が高まることによる。

[0062] 上記の吸着抑制方法において、使用するアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩、金属塩化物、ブドウ糖、およびその他の任意成分の種類や濃度などについては、前記ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物に関する種類や濃度を単独で又は組み合わせて採用してもよい。また、ソフトコンタクトレンズ用医薬組成物の pH や容器などについても、同様である。

[0063] 本願は、2019年11月29日に出願された日本国特許出願第2019-217422号に基づく優先権の利益を主張するものである。2019年11月29日に出願された日本国特許出願第2019-217422号の明細書の全内容が、本願に参考のため援用される。

実施例

[0064] 以下、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はもとより下記実施例によって制限を受けるものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更を加えて実施することも勿論可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。

[0065] 試験例1： ソフトコンタクトレンズへの吸着性試験

定量用アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩液（「レボンLAG-40」三洋化成工業社製）を精製水で希釈し、ホウ酸（Borax Franc a i s 社製）とホウ砂（小堺製薬社製）を加え、塩酸を用いて pH を 7 に調

整し、表 1 に示す組成の溶液を調製した。なお、表中の数値は $w/v\%$ である。グループ I に属するソフトコンタクトレンズ（「シード 1 d a y F i n e U V p l u s」シード社製）を精製水で洗浄した。上記水溶液（3 mL）をバイアル瓶に量り取り、精製水で洗浄したソフトコンタクトレンズ 1 枚を浸漬し、25℃で24時間振盪し、SCL 浸漬液とした。また、別にソフトコンタクトレンズを浸漬しない水溶液についても、25℃で24時間振盪し、対照試験液とした。以上の試験は2例ずつ実施した。表中、「ADG」はアルキルジアミノエチルグリシンを表す。

別途、定量用アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩液（62.5 mg）を精密に量り、水を加えて総容量を正確に100 mLとした。この液（2 mL）を精密に量り、水を加えて総容量を正確に20 mLとし、標準溶液とした。SCL 浸漬液と標準溶液（50 μ L）を精密に量り、以下の条件の液体クロマトグラフィーにより、アルキルジアミノエチルグリシンのピークの面積の和を求めた。

カラム： 内径4.6 mm×長さ15 cm シアノプロピルシリル化シリカゲル（「CN12S05-1546WT」ワイエムシィ社製）

検出器： 紫外吸光光度計

測定波長： 210 nm

移動相： 水/液体クロマトグラフィー用メタノール/リン酸混液（750/250/1）

測定された ADG ピーク面積和から、下記式により、SCL 浸漬液中の ADG 含量を求め、更に ADG のソフトコンタクトレンズへの吸着率を算出した。結果を表 1 に示す。

SCL 浸漬液または対照試験液中の ADG 塩酸塩含量（ μ g/mL）＝
定量用 ADG 塩酸塩液の秤取量（mg）×定量用 ADG 塩酸塩液の含量（ $w/v\%$ ）
／100／1.03／ $S_s \times S_T$

[式中、1.03 は定量用 ADG 塩酸塩液の密度（ g/cm^3 ）を示し、 S_s は標準溶液の ADG ピーク面積和を示し、 S_T は SCL 浸漬液または対照試験液

中のADGピーク面積和を示す。]

また、下記式より、ADGのソフトコンタクトレンズへの吸着率を算出した。結果を表1に示す。

$$\text{ADG塩酸塩の吸着率 (\%)} = 100 - [(C_{\text{TAV}} / C_{\text{CAV}}) \times 100]$$

[式中、 C_{TAV} はSCL浸漬液中のADGの平均含量 ($\mu\text{g/mL}$) を示し、 C_{CAV} は対照試験液中のADGの平均含量 ($\mu\text{g/mL}$) を示す。]

[0066] [表1]

	参考例1	参考例2	参考例3	参考例4	参考例5
ADG塩酸塩	0.001%	0.0025%	0.005%	0.0075%	0.01%
ホウ酸	0.5%				
ホウ砂	0.04%				
吸着率	39.2%	35.6%	28.9%	25.2%	18.9%

[0067] 表1に示される結果の通り、ADG濃度が低いほど、ソフトコンタクトレンズに吸着するADGの割合が高くなる傾向が認められた。

[0068] 試験例2： ソフトコンタクトレンズの素材の検討

試験例1の参考例2を比較例1とし、参考例2に0.55w/v%の塩化ナトリウム（マナック社製）を配合した製剤を実施例1とし、試験例1と同様の条件で、表2に示すグループⅠ～Ⅴの各ソフトコンタクトレンズのSCL浸漬液および対照試験液を得た。この試験は、3例ずつ実施した。なお、グループⅠ～Ⅴは、FDA（米国食品医薬品局）による分類であり、グループⅠは含水率50%未満で且つ非イオン性、グループⅡは含水率50%以上で且つ非イオン性、グループⅢは含水率50%未満で且つイオン性、グループⅣは含水率50%以上で且つイオン性である。

別途、定量用アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩液（「レボンLAG-40」三洋化成工業社製）（62.5mg）を精密に量り、水を加えて総容量を正確に100mLとした。この液（5mL）に、ホウ酸（Borax Français社製）（0.5g）およびホウ砂（小塚製薬社製）（40mg）を水に溶解して総容量を50mLとした添加溶液（25mL）を加え、更に水を加えて総容量を正確に50mLとし、これを標準溶液とした。また、添加溶液（10mL）に水を加えて総容量を正確に20mLとし、こ

れを対照溶液とした。

SCL浸漬液、対照試験液、標準溶液および対照溶液（2 mL）に、リン酸二水素カリウム（富士フィルム和光純薬社製）（3.4 g）およびエオシンY（富士フィルム和光純薬社製）（24 mg）を水に溶解して総容量を100 mLに調整したエオシン溶液（4 mL）をそれぞれ混合して攪拌し、これらの液につき、波長545 nmにおける吸光度を測定し、下記式からSCL浸漬液および対照試験液に含まれるADGの量を求め、更に参考例1と同様に吸着率を求めた。また、吸着抑制率も算出した。結果を表2に示す。なお、表2中、「SHCL」はシリコンを含むシリコーンハイドロゲルコンタクトレンズを示し、また、グループIVの「ワンデーアキュビューモイスト」（ジョンソン・エンド・ジョンソン社製）を用いた場合にはSCLが変形したが、他と同様に測定を行った。

SCL浸漬液および対照試験液中のADG塩酸塩量（w/v%）＝定量用ADG塩酸塩液の秤取量（mg）／1.03×M／100×（ $A_T - A_C$ ）／（ $A_S - A_C$ ）

[式中、1.03は定量用ADG塩酸塩液の密度（g/cm³）を示し、Mは定量用ADG塩酸塩の濃度（w/v%）を示し、 A_T はSCL浸漬液または対照試験液の吸光度を示し、 A_C は対照溶液の吸光度を示し、 A_S は標準溶液の吸光度を示す。]

吸着抑制率（%）＝〔（比較例1のADG吸着率（%）－実施例1のADG吸着率（%））／比較例1のADG吸着率（%）〕×100

[0069]

[表2]

FDA分類	SCL				吸着率		吸着抑制率
	製品名	製造元又は販売元	素材		比較例1	実施例1	
I	シード1dayFine	シード	2-HEMA, EGDMA		72.6%	20.8%	71.3%
	ワンデー アキュビュー オアシス (SHCL)	ジョンソン・エンド・ジョンソン	2-HEMA, DMA, SIMAA2, mPDMS1000及びメタクリレート系架橋剤		71.2%	53.1%	25.4%
	デイリーズ1-タータルワン (SHCL)	Alcon	CE-PDMS, DMA, TRIS		70.3%	59.1%	15.9%
	2WEEK メニコン フレミオ (SHCL)	メニコン	N,N-ジメチルアクリルアミド, ヒドロキシ系化合物, ケイ素含有メタクリレート系化合物, ケイ素含有アクリレート系化合物, エチレングリコールジメタクリレート		50.4%	47.4%	6.0%
II	プロクリア ワンデー	クーハ・セージン	2-ヒドロキシエチルメタクリレート, メタクリロイルオキシエチルオスフォルコリン		74.2%	15.4%	79.2%
	デイリーズ アクアコンフォートプラス	Alcon	改良ポリビニルアルコール		43.3%	0%	100%
	ハイオククルー ワンデー	ボシヨロム	2-HEMA, NVP		37.3%	24.0%	35.7%
	2WEEK メニコン デュオ	メニコン	N,N-ジメチルアクリルアミド, N-ビニルピロリドン, アルキルメタクリレート系化合物, エチレングリコールジメタクリレート		24.9%	18.5%	25.7%
III	ボシヨロム マダリスト フレゾコフアイツ (SHCL)	ボシヨロム	TrisVC, NVP		88.9%	84.9%	4.5%
IV	シード1dayPure UP	シード	2-HEMA, MMA, EGDMA, 4級アゼニウム基含有メタクリレート系化合物, カルボキシ基含有メタクリレート系化合物		17.2%	13.0%	24.4%
	ワンデー アキュビュー モイスト	ジョンソン・エンド・ジョンソン	2-HEMA, MAA, 及びメタクリレート系架橋剤		79.1%	34.4%	56.5%

[0070] 表2に示す結果の通り、ソフトコンタクトレンズを0.0025w/v%という低濃度のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩溶液中に浸漬すると、アルキルジアミノエチルグリシンがソフトコンタクトレンズに吸着する傾向が認められた。

しかし低濃度のアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩に加えて塩化ナトリウムを配合すると、アルキルジアミノエチルグリシンの吸着が押し並べて抑制されることが明らかとなった。かかる吸着抑制効果は、特にソフトコンタクトレンズの素材にメタクリル酸ヒドロキシエチル（HEMA）が含まれる場合に高いことが分かった。

[0071] 試験例3：ブドウ糖の添加効果

試験例1と同様の条件で、アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩に加えてホウ酸とホウ砂を配合した製剤（比較例1）および、更に塩化ナトリウム、或いは塩化ナトリウムとブドウ糖（サンエイ糖化社製）を配合した表3に示す組成の製剤（実施例1～3）を用い、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着率と、比較例1の製剤に対する吸着抑制率を求めた。この試験は、ソフトコンタクトレンズとしてシード社製の「シード1dayFine UV plus」を用い、2例ずつ実施した。結果を表3に示す。

[0072] [表3]

	比較例1	実施例1	実施例2	実施例3
ADG塩酸塩	0.0025%			
塩化ナトリウム	—	0.55%		
ブドウ糖	—	—	0.005%	0.09%
ホウ酸	0.5%			
ホウ砂	0.04%			
吸着率	35.6%	25.7%	23.0%	24.1%
吸着抑制率	—	27.8%	34.8%	32.1%

[0073] 表3に示される結果の通り、アルキルジアミノエチルグリシンの吸着は塩化ナトリウムにより抑制されるが、更にブドウ糖を併用することによりかかる吸着抑制効果は向上することが明らかとなった。

また、上記のブドウ糖による効果は、比較的低濃度の配合により特に高い

ことが認められた。

[0074] 試験例 4 : 塩化ナトリウム以外の金属塩化物の添加効果

試験例 1 と同様の条件で、塩化ナトリウム、或いは塩化ナトリウムに代えて塩化カリウム（赤穂化成社製）または塩化カルシウム（富田製薬社製）を配合した表 4 に示す組成の製剤を用い、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着率と、アルキルジアミノエチルグリシンのみ含む比較例 1 の製剤に対する吸着抑制率を求めた。この試験は、ソフトコンタクトレンズとしてシード社製の「シード 1 day Fine UV plus」を用い、2 例ずつ実施した。結果を表 4 に示す。

[0075] [表4]

	比較例1	実施例1	実施例4	実施例5	実施例6
ADG塩酸塩	0.0025%				
塩化ナトリウム	—	0.55%	—	—	—
塩化カリウム	—	—	0.55%	0.15%	—
塩化カルシウム	—	—	—	—	0.55%
ホウ酸	0.5%				
ホウ砂	0.04%				
吸着率	68.6%	23.8%	22.7%	31.8%	20.0%
吸着抑制率	—	65.3%	66.9%	53.6%	70.8%

[0076] 表 4 に示される結果の通り、ソフトコンタクトレンズへのアルキルジアミノエチルグリシンの吸着は、塩化ナトリウムのみならず、塩化カリウムや塩化カルシウムといった他の金属塩化物でも抑制されることが明らかになった。

[0077] 試験例 5 : 塩化ナトリウム濃度の検討

試験例 1 と同様の条件で、塩化ナトリウムの濃度を変更した表 5 に示す組成の製剤を用い、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着率と、アルキルジアミノエチルグリシンのみ含む比較例 1 の製剤に対する吸着抑制率を求めた。この試験は、ソフトコンタクトレンズとしてシード社製の「シード 1 day Fine UV plus」を用い、2 例ずつ実施した。結果を表 5 に示す。

[0078]

[表5]

	比較例1	実施例7	実施例1	実施例8	実施例9
ADG塩酸塩	0.0025%				
塩化ナトリウム	—	0.8%	0.55%	0.3%	0.1%
ホウ酸	0.5%				
ホウ砂	0.04%				
吸着率	68.6%	20.9%	23.8%	25.4%	39.8%
吸着抑制率	—	69.5%	65.3%	63.0%	42.0%

[0079] 表5に示される結果の通り、ソフトコンタクトレンズへのアルキルジアミノエチルグリシンの吸着は、0.1～0.8 w/v %の塩化ナトリウムにより抑制され、0.1 w/v %の場合にはその吸着抑制効果は少し低下したものの、0.3～0.8 w/v %の範囲では吸着抑制効果はほぼ同等であった。

[0080] 試験例6： アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩濃度の検討

試験例1と同様の条件で、アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩の濃度を変更した表6に示す組成の製剤を用い、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着率と、塩化ナトリウムを含まず且つ同一濃度のアルキルジアミノエチルグリシンを含む製剤に対する吸着抑制率を求めた。この試験は、ソフトコンタクトレンズとしてシード社製の「シード1 day Fine UV plus」を用い、3例ずつ実施した。結果を表6に示す。

[0081]

[表6]

	比較例2	実施例10	実施例11	比較例3	実施例12	実施例13	比較例4	実施例14	実施例15	比較例5	実施例16	実施例17
ADG塩酸塩		0.05%			0.01%			0.005%			0.001%	
塩化ナトリウム	—	0.55%		—	0.55%		—	0.55%		—	0.55%	
ブドウ糖	—	—	0.0075%	—	—	0.0075%	—	—	0.0075%	—	—	0.0075%
ホウ酸						0.5%						
ホウ砂						0.04%						
吸着率	11.6%	13.5%	13.7%	24.7%	23.2%	23.3%	30.1%	23.4%	23.3%	40.3%	23.3%	22.8%
吸着抑制率	—	-16.4%	-18.1%	—	6.1%	5.7%	—	22.3%	22.6%	—	42.2%	43.4%

[0082] 表6に示される結果の通り、ソフトコンタクトレンズへのアルキルジアミノエチルグリシンの吸着は、アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩の濃度が低いほど塩化ナトリウムにより効果的に抑制され、特にアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩の濃度が0.005w/v%以下の場合に効果的に抑制されることが分かった。

[0083] 試験例7：色付きソフトコンタクトレンズに対する効果の確認

試験例1と同様の条件で、表7に示す組成の製剤を用い、シード社製の「シード1dayFine UV plus」と同様の素材からなる色付きソフトコンタクトレンズであるフロムアイズ社製の「ワンデーリフレアビジュアール」とビューフロンティア社製の「トロンプルイユ ワンデー」に対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着率と、塩化ナトリウムを含まず且つ同一濃度のアルキルジアミノエチルグリシンを含む製剤（比較例4）に対する吸着抑制率を求めた。この試験は、3例ずつ実施した。結果を表7に示す。

[0084] [表7]

	シード1dayFine UV plus			ワンデーリフレアビジュアール			トロンプルイユ ワンデー		
	比較例4	実施例14	実施例15	比較例4	実施例14	実施例15	比較例4	実施例14	実施例15
ADG塩酸塩	0.005%			0.005%			0.005%		
塩化ナトリウム	—	0.55%		—	0.55%		—	0.55%	
ブドウ糖	—	—	0.0075%	—	—	0.0075%	—	—	0.0075%
ホウ酸	0.5%								
ホウ砂	0.04%								
吸着率	29.9%	22.8%	22.8%	46.3%	26.2%	26.2%	21.9%	17.8%	17.7%
吸着抑制率	—	23.7%	23.7%	—	43.4%	43.4%	—	18.7%	19.2%

[0085] 表7に示される結果の通り、塩化ナトリウムによるソフトコンタクトレンズへのアルキルジアミノエチルグリシンの吸着抑制効果は、色付きソフトコンタクトレンズ（カラーコンタクトレンズ）に対しても発揮されることが明らかにされた。

[0086] 試験例8：pHの検討

試験例1と同様の条件で、塩酸または水酸化ナトリウム水溶液によりpHを調整した表8に示す組成の製剤を用い、ソフトコンタクトレンズに対するアルキルジアミノエチルグリシンの吸着率と、塩化ナトリウムを含まず且つ同一濃度のアルキルジアミノエチルグリシンを含む製剤に対する吸着抑制率

を求めた。この試験は、ソフトコンタクトレンズとしてはシード社製の「シード1dayFine UV plus」を用い、3例ずつ実施した。結果を表8に示す。

[0087]

[表8]

	比較例6	実施例18	実施例19	比較例7	実施例20	実施例21	比較例8	実施例22	実施例23	比較例9	実施例24	実施例25
ADG塩酸塩					0.005%							
塩化ナトリウム	—	0.55%		—	0.55%			0.55%		—	0.55%	
ブドウ糖	—	—	0.0075%	—	—	0.0075%	—	—	0.0075%	—	—	0.0075%
ホウ酸					0.5%							
ホウ砂					0.04%							
pH		5.5			6.5			7.5			8.5	
吸着率	23.3%	20.4%	19.9%	27.9%	23.0%	20.0%	27.7%	22.1%	21.6%	24.5%	24.2%	22.7%
吸着抑制率	—	12.4%	14.6%	—	17.6%	28.3%	—	20.2%	22.0%	—	1.2%	7.3%

[0088] 表 8 に示される結果の通り、塩化ナトリウムによるソフトコンタクトレンズへのアルキルジアミノエチルグリシンの吸着抑制効果は、pH が 6.5 ～ 7.5 の範囲で特に顕著に発揮されることが明らかにされた。