

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3706216号
(P3706216)

(45) 発行日 平成17年10月12日(2005.10.12)

(24) 登録日 平成17年8月5日(2005.8.5)

(51) Int. Cl.⁷ F I
A 6 1 L 2/18 A 6 1 L 2/18
G 0 2 C 13/00 G 0 2 C 13/00
// **C 1 1 D 7/32** C 1 1 D 7/32
C 1 1 D 7/42 C 1 1 D 7/42

請求項の数 4 (全 22 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平8-324977 (22) 出願日 平成8年12月5日(1996.12.5) (65) 公開番号 特開平10-155880 (43) 公開日 平成10年6月16日(1998.6.16) 審査請求日 平成15年12月1日(2003.12.1)</p>	<p>(73) 特許権者 000222473 株式会社トーマー 愛知県名古屋市西区則武新町2丁目11番 33号 (72) 発明者 茨木 敬子 愛知県名古屋市西区則武新町二丁目11番 33号 トーマーテクノロジー株式会社内 (72) 発明者 水野 秀人 愛知県名古屋市西区則武新町二丁目11番 33号 トーマーテクノロジー株式会社内 (72) 発明者 前澤 希咲 愛知県名古屋市西区則武新町二丁目11番 33号 トーマーテクノロジー株式会社内 審査官 金 公彦</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

最終頁に続く

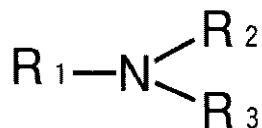
(54) 【発明の名称】 コンタクトレンズ用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化1：

【化1】



〔ここで、R₁ は、炭素数が4～18のアルキル基、牛脂アルキル、ヤシ油アルキル、またはR₄NHR₅-（但し、R₄ は、炭素数が4～18のアルキル基、牛脂アルキルまたはヤシ油アルキルであり、R₅ は、炭素数が1～3のアルキレン基である）であり、R₂ およびR₃ は、Hまたは炭素数が1～3のアルキル基である〕

10

にて表されるアルキルアミン化合物またはその塩を、殺菌有効成分として含有することを特徴とするコンタクトレンズ用剤。

【請求項2】

前記アルキルアミン化合物またはその塩を、0.01～1000ppmの範囲で含有する請求項1に記載のコンタクトレンズ用剤。

【請求項3】

ホウ酸塩緩衝剤を更に含有している請求項1又は請求項2に記載のコンタクトレンズ用剤

20

。

【請求項 4】

pH 5 ~ 9 の範囲に調節されてなる、液状形態とされた請求項 1 乃至請求項 3 の何れかに記載のコンタクトレンズ用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

本発明は、コンタクトレンズ用剤に係り、特に、優れた防腐乃至は殺菌効果を発揮すると共に、眼に対する安全性をも十分に備え、且つコンタクトレンズの物性にも何等影響を与えることのない、コンタクトレンズの洗浄、濯ぎ、保存、消毒等の処理に好適に使用することの出来るコンタクトレンズ用剤に関するものである。

10

【0002】

【背景技術】

一般に、コンタクトレンズを装用していると、涙液や眼脂に由来する、蛋白質や脂質等の汚れが、コンタクトレンズに付着する。そして、そのような汚れによって、装用感が悪化するばかりでなく、視力の低下や、更には結膜充血といった眼障害が惹起されることがある。また、コンタクトレンズを継続して使用する場合には、コンタクトレンズを目から外して保存している間に、コンタクトレンズ表面に付着した細菌等の微生物が増殖するおそれがあり、それらの微生物によっても、眼に対して感染症等の悪影響がもたらされることがある。

20

【0003】

そこで、コンタクトレンズを安全且つ快適に装用するためには、定期的に洗浄・消毒等の手入れを行なうことが必要となるが、そのようなコンタクトレンズの手入れの一般的な方法は、次のようなものである。先ず、目から外したコンタクトレンズを界面活性剤入りの洗浄剤で擦り洗いすることにより、コンタクトレンズに付着した脂質汚れを洗浄する。また、蛋白質汚れの除去も必要とする場合には、蛋白分解酵素を含有した洗浄剤に浸漬することにより、蛋白質の除去を行なう。その後、すすぎ液ですすいでから、保存液で満たしたケース内にコンタクトレンズを浸漬し、その状態で保存する、というものである。また、特に、含水性コンタクトレンズの手入れの場合には、そのような含水性コンタクトレンズの表面に対して微生物が付着、増殖し易いことから、上記の一般的な手入れの他に、更に、煮沸器具を用いて、コンタクトレンズを収容するケースごと、煮沸消毒をする必要がある。

30

【0004】

このように、コンタクトレンズに対する手入れの作業は煩雑であり、また、その手入れの為には、洗浄液、保存液、煮沸器具等、数種の液剤や器具を揃えなければならず、その使用や維持にかかる手間やコストは、コンタクトレンズの使用者にとって大きな負担となるものであった。

【0005】

そのような問題を解決するために、近年では、より簡便で、低コストなコンタクトレンズの手入れの方法として、保存液中に、界面活性剤や蛋白除去剤、殺菌剤を添加することにより、液剤 1 本で、コンタクトレンズに必要な手入れを全て行ない得るようにした、コンタクトレンズ用液剤を用いる手入れの方法が、幾つか提案されている。そして、そのようなコンタクトレンズ用液剤を用いた手入れの方法における消毒処理には、上記のような煮沸器具を必要とする熱消毒法ではなく、消毒剤を用いた化学消毒法が採用されているところから、従来のように、専用の器具を用いた煮沸操作が不要とされるのであり、これによって、使用者のコンタクトレンズの手入れに対する手間が大幅に改善されるのである。

40

【0006】

そして、化学消毒効果をもつ殺菌液として用いられると同時に、保存液としても用いられ得る、このようなコンタクトレンズ用液剤には、その特性として、高い殺菌効果を持つものであることが必要とされるのは勿論のこと、その液剤中にコンタクトレンズが長時間浸漬

50

せしめられることから、眼に対する毒性の低いものであることや、コンタクトレンズの物性に影響を与えないものであることも必要とされている。

【0007】

ところで、現在上市されているコンタクトレンズ用化学消毒剤に用いられている殺菌剤には、チメロサル、クロルヘキシジン、第4級アンモニウム塩類（例として塩化ベンザルコニウム）等が使用されている。例えば、特開昭52-109953号公報、特開昭62-153217号公報、特開昭63-59960号公報等においては、塩化ベンザルコニウムを0.001～0.2%の範囲で使用する、コンタクトレンズ殺菌剤やコンタクトレンズ用剤、また、クロルヘキシジンを0.01～0.05%の範囲で使用するソフトコンタクトレンズ用消毒剤が提案されている。しかしながら、最近になって、そのような殺菌剤がアレルギー増感剤として働き、眼に害を及ぼすといった事例が報告されており、より眼に対して安全なコンタクトレンズ用剤が求められているのである。

10

【0008】

【解決課題】

ここにおいて、本発明は、かかる事情を背景として為されたものであって、その解決課題とするところは、十分な殺菌効力を有しながらも、眼に対する毒性が低く、なお且つコンタクトレンズの物性にも何等影響を与えることのない、安全に使用出来るコンタクトレンズ用剤を提供することにある。

【0009】

【解決手段】

そして、上記の如き課題を解決するために、本発明者等は、コンタクトレンズ用剤における殺菌剤について鋭意研究を重ねた結果、従来より、防食（防錆）剤等として知られている所定のアルキルアミン化合物若しくはその塩類が、眼に対する毒性が低く、コンタクトレンズ用剤の防腐・殺菌成分として使用するに十分な安全性を持つものであることを知見したのであり、そして更に検討を進めた結果、かかるアルキルアミン化合物若しくはその塩類を、防腐・殺菌剤としてコンタクトレンズ用剤に含有せしめれば、コンタクトレンズ用剤として使用するに十分な殺菌効果と安全性とを兼ね備えたものとなることを見出し、本発明を完成するに至ったのである。

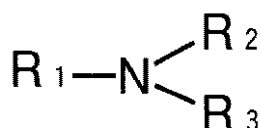
20

【0010】

すなわち、本発明は、上記の如き課題を解決するために、下記化2：

30

【化2】



〔ここで、 R_1 は、炭素数が4～18のアルキル基、牛脂アルキル、ヤシ油アルキル、または R_4-NH-R_5 -（但し、 R_4 は、炭素数が4～18のアルキル基、牛脂アルキルまたはヤシ油アルキルであり、 R_5 は、炭素数が1～3のアルキレン基である）であり、 R_2 および R_3 は、Hまたは炭素数が1～3のアルキル基である〕

40

にて表されるアルキルアミン化合物またはその塩を、殺菌有効成分として含有することを特徴とするコンタクトレンズ用剤を、その要旨とするものである。

【0011】

このように、本発明に従うコンタクトレンズ用剤にあっては、所定のアルキルアミン化合物若しくはその塩類を防腐若しくは殺菌のための有効成分として含有するものであり、その特徴として、幅広い抗菌スペクトルを有する殺菌作用を持ち、しかも、眼に対する毒性が低いものであり、またコンタクトレンズの物性に対しても影響を及ぼさないものであることから、優れた防腐・殺菌効果と高い安全性を併せ持つ特長を發揮するものである。

【0012】

50

なお、かかる本発明に従うコンタクトレンズ用剤にあっては、有利には、前記アルキルアミン化合物またはその塩が、 $0.01 \sim 1000$ ppmの範囲で含有せしめられることとなる。

【0013】

また、本発明に従うコンタクトレンズ用剤において、その好ましい態様の一つによれば、それは、 $pH 5 \sim 9$ の範囲に調節されてなる、液状形態とされるものであり、そして、この範囲にコンタクトレンズ用剤の水素イオン濃度を安定せしめるために、有利には、ホウ酸塩緩衝剤が更に含有せしめられることとなる。このホウ酸塩緩衝剤の更なる含有によって、 pH の安定性が向上せしめられ得るのである。

【0014】

【発明の実施の形態】

要するに、本発明は、殺菌効果と眼に対する安全性に優れた、所定の構造(化2)を有するアルキルアミン化合物若しくはその塩類を、コンタクトレンズ用剤の防腐乃至は殺菌成分として用いることを特徴とするものであり、また、そのようなコンタクトレンズに対する手入れを簡便に行ない得るコンタクトレンズ用剤を得ることを、その目的とするものである。

【0015】

ところで、本発明に従うコンタクトレンズ用剤に用いられる、前記化2にて表されるアルキルアミン化合物は、従来より、防食(防錆)剤、粉体コーティング剤、帯電防止剤、乳化剤、乳化破壊剤、浮遊選鉱剤等として用いられてきたものである。そのような前記化2にて表されるアルキルアミン化合物において、 R_1 は、炭素数が $4 \sim 18$ のアルキル基、牛脂アルキル、ヤシ油アルキルまたは $R_4 N H R_5$ とされ、その中で好ましい炭素数は $6 \sim 14$ である。また、 R_2 及び R_3 は、 H 又は炭素数 $1 \sim 3$ のアルキル基とされ、好ましくは H である。なお、 R_4 は、炭素数が $4 \sim 18$ のアルキル基、牛脂アルキルまたはヤシ油アルキルであり、好ましい炭素数は $6 \sim 14$ である。また、 R_5 は、炭素数が $1 \sim 3$ のアルキレン基である。更に、前記化2にて表されるアルキルアミン化合物の塩類としては、酢酸、乳酸、クエン酸等の有機酸との塩や、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸との塩を挙げることが出来、それらの中で好ましいのは、酢酸又は塩酸との塩である。このようにして規定されたアルキルアミン化合物またはその塩が、本発明に従うコンタクトレンズ用剤の殺菌成分として、好適に用いられるのである。

【0016】

そして、このようなアルキルアミン化合物またはその塩としては、具体的には、例えば、前記化2において、 R_1 が炭素数 14 のアルキル基とされ、その塩が酢酸塩である、テトラデシルアミン酢酸塩があり、また、 R_1 が炭素数 12 のアルキル基とされ、その塩が酢酸塩である、ラウリルアミン酢酸塩がある。更に、それらの他にも、ラウリルアミン塩酸塩、ステアリルアミン塩酸塩、オレイルアミン塩酸塩、オクタデシルアミン塩酸塩、牛脂アルキルプロピレンジアミン酢酸塩、ヤシ油アルキルプロピレンジアミン酢酸塩等を挙げることが出来る。そして、本発明においては、これらアルキルアミン化合物及びそれらの塩のうちの1種若しくは2種以上が組み合わせられて、用いられることとなるのである。

【0017】

なお、このようなアルキルアミン化合物若しくはその塩の中でも特に好ましいものは、テトラデシルアミン酢酸塩である。このテトラデシルアミン酢酸塩を含有する商品は、既に市販されており、例えば「ニッサンカチオンMA」の名称にて、日本油脂株式会社から、防食(防錆)剤、殺菌剤、殺藻類剤、粉体コーティング剤、帯電防止剤、乳化剤等として市販されている。本発明にあっては、そのような商品を好適に利用することが出来るのである。

【0018】

また、上記のアルキルアミン化合物またはその塩は、その使用濃度が $0.01 \sim 1000$ ppmの範囲で有効な効果を示し、そして好ましくは $0.1 \sim 200$ ppmの範囲で用いることにより、特に有効な防腐乃至は殺菌効果を示す。けだし、かかるアルキルアミン化

10

20

30

40

50

合物またはその塩の濃度が0.01ppmよりも低くなると、目的とする十分な防腐・殺菌効果が得られ難くなるからであり、またその濃度が1000ppm以上と、高くなると、人体に対して悪影響を及ぼすおそれが生じるからである。

【0019】

さらに、本発明に従うコンタクトレンズ用剤を使用するに適したpHの値としては、5~9、好ましくは6~9の範囲が効果的である。けだし、かかるpHの値が5よりも低い場合や、9よりも高い場合には、眼に対する刺激の原因となり、障害を惹起する恐れがあるからである。

【0020】

そして、そのようなコンタクトレンズ用剤のpHを、有効に且つ眼に対して安全な範囲に保つためには、一般に、少なくとも1種の緩衝剤が添加されるのであるが、この緩衝剤としては、従来から公知の各種のものの中から適宜に選択されて用いられることとなる。具体的には、ホウ酸塩緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、トリス緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤等が挙げられ、中でも、ホウ酸塩緩衝剤又はトリス緩衝剤との組み合わせで用いられることが好ましく、更に好ましくはホウ酸塩緩衝剤との組み合わせで用いられる。なお、かかる緩衝剤の配合割合は、一般に、0.05~3.0w/v%とされ、好ましくは0.1~1.5w/v%とされる。けだし、緩衝剤の濃度が、0.05w/v%より低い場合には、コンタクトレンズ用剤のpHを一定に保つことが難しくなるからであり、また、3.0w/v%より高くても、pHの安定性がより向上せしめられるというわけではないからである。

【0021】

また、本発明に従うコンタクトレンズ用剤にあつては、コンタクトレンズに付着した眼脂等の汚れの除去効果を向上させるために、所定の界面活性剤が有利に添加、含有せしめられることとなる。この界面活性剤としては、生体への安全性が高く、またコンタクトレンズの素材への影響がないものであれば、従来から公知のアニオン性、カチオン性、両性、或いは非イオン性の各種界面活性剤の何れを選択することも可能である。

【0022】

さらに、本発明においては、より一層高い殺菌効果を得るために、他の殺菌剤と併用することも可能である。そのような、本発明に従うアルキルアミン化合物若しくはその塩との併用が可能な殺菌剤としては、具体的には、カチオン性界面活性剤でもあるグアニジン系殺菌剤、第4アンモニウム塩系殺菌剤、チアゾリン系殺菌剤、両性界面活性剤でもあるグリシン系殺菌剤等が挙げられ、これらの殺菌剤と組み合わせられることにより、それぞれの殺菌剤による殺菌効果が相乗的に高められ、かかるアルキルアミン化合物若しくはその塩を単独で用いた場合よりも、より一層優れた殺菌効果を引き出すことが出来る。

【0023】

加えて、その他の添加成分として、キレート化剤、増粘剤、等張化剤、蛋白除去剤等も挙げられ、それらは、生体に対して安全であり且つコンタクトレンズの素材に対して悪影響を与えないものであれば、従来より公知の如何なるものも用いることが出来、それらを、必要に応じて、アルキルアミン化合物又はその塩類の殺菌効果を阻害しない量的範囲において組み合わせ、コンタクトレンズ用剤中に含有せしめることも可能である。具体的には、その含有せしめられるキレート化剤としては、エデト酸ナトリウム、トリヒドロキシメチルアミノメタン等があり、更に増粘剤としては、プロピレングリコール、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、増粘多糖類等が挙げられる。また、本発明に従うコンタクトレンズ用剤を、すすぎ液として、又は保存液として用いる場合には、眼に対する刺激を和らげるために、等張化剤を用いることが望ましく、その場合には、一般に150~400mosm程度、好ましくは200~350mosm程度の浸透圧に調製される。そのような等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、重炭酸ナトリウム等を用いることが出来る。更に、蛋白質汚れに対する洗浄効果を持たせたい場合には、セリンプロテアーゼ、チオールプロテアーゼ、金属プロテアーゼ、カルボキシルプロテアーゼ等の蛋白除去剤(蛋白分解酵素)の中から、適宜選択して含有せしめることが可能である。

10

20

30

40

50

【0024】

ところで、本発明に従うアルキルアミン化合物またはその塩類は、固体、或いは液体の何れの状態において供給することも可能であるが、固体として供給される場合には、使用時の調製の際に、通常の水溶液を調製する場合と同様に、適当な希釈液を用いて溶解すればよいものである。また、そのようにして得られるコンタクトレンズ用剤は澄明であり、必要に応じて無菌濾過等を行なうことも出来る。

【0025】

そして、以上のようにして得られた本発明に従うコンタクトレンズ用剤を用いて、コンタクトレンズの手入れを行なうに際しては、具体的には、下記のような手法に従って行なわれることとなる。まず、眼から外したコンタクトレンズに対して、本発明に従うコンタクトレンズ用剤を数滴、滴下し、その後、かかるコンタクトレンズを親指と人指し指の間、或いは掌の上に保持しながら、数十秒間、擦り洗する。次いで、かかるコンタクトレンズ用剤を用いて、コンタクトレンズをすすいだ後、該コンタクトレンズ用剤で満たした保存ケース中に10分から24時間、好ましくは30分から4時間浸漬することにより、保存消毒を行なうのである。但し、これは、あくまでも例示であって、本発明の剤を用いたコンタクトレンズの手入れの方法は、上記に限定されるものではないことが理解されるべきである。

10

【0026】

このような一連の操作によって、従来のように煮沸器具等の特別な器具を用いることなく、コンタクトレンズを、効果的に、且つ簡便に消毒することが出来ることとなったのである。また、それと同時に、殺菌成分であるアルキルアミン化合物が、眼に対する毒性が低く、なお且つコンタクトレンズの物性にも何等影響を与えることのないものであるところから、コンタクトレンズを上記コンタクトレンズ用剤に長時間浸漬する場合においても、眼に対する障害を惹起するようなことがなく、安全にコンタクトレンズの消毒処理が出来るのである。

20

【0027】

【実施例】

以下に、本発明を更に具体的に明らかにするために、本発明の幾つかの実施例を示すこととするが、本発明が、そのような実施例の記載によって、何等の制約をも受けるものでないことは、言うまでもないところである。また、本発明には、以下の実施例の他にも、更には上記の具体的記述以外にも、本発明の趣旨を逸脱しない限りにおいて、当業者の知識に基づいて種々なる変更、修正、改良等を加え得るものであることが、理解されるべきである。

30

【0028】

実施例 1

殺菌効果試験：緩衝剤の影響

下記の処方に従い、ホウ酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、及びトリス緩衝剤を調製した。

—ホウ酸塩緩衝剤の成分—

ホウ酸・・・・・・・・・・・・・・・・・・1.16%

ホウ砂・・・・・・・・・・・・・・・・・・0.11%

塩化ナトリウム・・・・・・・・・・0.31%

—クエン酸塩緩衝剤の成分—

クエン酸（無水）・・・・・・・・・・0.019%

クエン酸ナトリウム・・・・・・・・・・2.91%

10

—トリス緩衝剤の成分—

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-

1,3-プロパンジオール・・・・・・・・0.061%

塩化ナトリウム・・・・・・・・・・0.59%

塩酸・・・・・・・・・・・・・・・・・・適量

【0029】

供試菌として、黄色ブドウ球菌（St.a.:*Staphylococcus aureus* ATCC 6538）及びカンジダ・アルビカンス（C.a.:*Candida albicans* ATCC 10231）を用い、St.a.については、ソイビーン・カゼイン培地で35 × 24時間培養したものを、またC.a.については、ブドウ糖ペプトン培地で23 × 48時間培養したものを、それぞれ、生理食塩水にて懸濁して、 10^8 c f u / m L の供試菌液となるように調製した。

20

【0030】

一方、本発明例1～3及び比較例1～3の各種のコンタクトレンズ用剤を、下記表1に示される成分組成において調製すると共に、そのpHが7となるように調整した。次いで、この調製された各種コンタクトレンズ用剤の10mLを、それぞれ、別の滅菌済み試験管に取り、そこへ、上記の供試菌液の0.05mLを加えた。その後、それら各種の供試菌液配合液を23の恒温槽中にて保管し、そして該配合液の調製から2、4、及び24時間後に、各配合液の一定量を取り出し、それぞれの配合液について、滅菌済み生理食塩水を用いて希釈し、混釈平板法によって生菌数を調べた。この混釈平板法における培養条件は、St.a.については、ソイビーン・カゼイン培地を用いて35 × 3日間とし、C.a.については、ブドウ糖ペプトン培地で23 × 5日間とした。

30

【0031】

上記の方法により、接種直後の生菌数と、配合液の調製から2、4、及び24時間後の生菌数とから、それぞれの時点での菌の減少率を求め、その結果を併せて表1に示した。なお、テトラデシルアミン酢酸塩としては、「ニッサンカチオンMA」（日本油脂株式会社製）を用いた。以下の実施例についても同様に、テトラデシルアミン酢酸塩として、「ニッサンカチオンMA」を用いている。

40

【0032】

表1

		本 発 明 例			比 較 例			
		1	2	3	1	2	3	
テトラデシルアミン酢 酸塩 (ppm)		5	5	5	0	0	0	
ホウ酸塩緩衝剤		○	—	—	○	—	—	
クエン酸塩緩衝剤		—	○	—	—	○	—	
トリス緩衝剤		—	—	○	—	—	○	
減 少 率	St. a. (%)	2時間後	99.998	94.84	99.84	14.89	28.57	0
		4時間後	100	99.98	99.98	13.80	21.42	0
		24時間後	100	99.89	100	36.10	30.71	0
	C. a. (%)	2時間後	99.99	—	99.97	12.65	—	5.06
		4時間後	100	—	99.97	16.45	—	15.18
		24時間後	100	—	100	10.12	—	0

【0033】

上記の結果より、何れの緩衝剤との組み合わせにおいても殺菌効果があり、特にホウ酸塩緩衝剤、トリス緩衝剤との組み合わせにおいては、より有効な殺菌効果が発揮せしめられ、最も好ましい組み合わせは、ホウ酸塩緩衝剤との組み合わせである。

【0034】

実施例 2

殺菌効果試験：pHの影響

供試菌として、黄色ブドウ球菌 (St. a.) を用いて、実施例 1 と同様にして、 10^8 cfu/mL の供試菌液を調製する一方、本発明例 4 ~ 6 の各種のコンタクトレンズ用剤を、下記表 2 に示される成分組成において調製すると共に、その pH を調整した。次いで、こ

10

20

30

40

50

の調製された各種コンタクトレンズ用剤と供試菌液とを用いて、実施例 1 と同様にして、それらの配合液を調製し、該配合液の調製から 2、4、及び 24 時間後に、各配合液の一定量を取り出し、それぞれの配合液について生菌数を調べ、それぞれの時点での減少率を求め、その結果を表 2 に併せて示した。

【 0 0 3 5 】

表 2

		本 発 明 例		
		4	5	6
テトラデシルアミン酢酸塩 (ppm)		5	5	5
ホウ酸塩 緩衝剤	ホウ酸 (%)	1.23	1.17	0.86
	ホウ砂 (%)	0.02	0.11	0.57
	塩化ナトリウム (%)	0.31	0.31	0.29
pH		6.0	7.0	8.0
St. a. 減少率 (%)	2時間後	82.92	99.96	99.97
	4時間後	99.78	100	99.99
	24時間後	100	100	100

【 0 0 3 6 】

上記の結果より、本発明に係るコンタクトレンズ用剤は、pH 6.0 ~ 8.0 の、眼科領域で許容され得る広い水素濃度範囲に亘り、高い殺菌効果を持つものであることが分かる。

【 0 0 3 7 】

実施例 3

殺菌効果試験：カビに対する効果

供試菌としてアスペルギルス・ニガー (A.n.: *Aspergillus niger* ATCC 16404) を用い、ブドウ糖ペプトン培地で 23 × 7 日間培養したものを、ポリソルベート 80 を 0.05 % 含む生理食塩水にて懸濁した後、滅菌ポリプロピレン製綿にて濾過することにより得た孢子懸濁液を 10^8 cfu/mL となるように調製したものを、供試菌液とした。

【 0 0 3 8 】

一方、本発明例 6、7 及び比較例 4 の各種のコンタクトレンズ用剤を、下記表 3 に示され

る成分組成において調製した。次いで、この調製された各種コンタクトレンズ用剤の10 mLを、それぞれ、別の滅菌済み試験管に取り、そこへ、上記の供試菌液の0.05 mLを加えた。その後、それら各種の供試菌液配合液を23の恒温槽中にて保管し、そして該配合液の調製から2、4、及び24時間後に、各配合液の一定量を取り出し、それぞれの配合液について、滅菌済み生理食塩水を用いて希釈し、混釈平板法によって生菌数を調べた。この混釈平板法における培養には、ブドウ糖ペプトン培地を用いて23 × 5日間の条件で培養を行なう方法を採用した。

【0039】

上記の方法により、接種直後の生菌数と、配合液の調製から2、4、及び24時間後の生菌数とから、それぞれの時点での菌の減少率を求め、その結果を併せて表3に示した。

【0040】

表3

		本 発 明 例		比較例
		6	7	4
テトラデシルアミン酢酸塩 (ppm)		5	10	0
ホウ酸塩 緩衝剤	ホウ酸 (%)	0.86	0.86	0.86
	ホウ砂 (%)	0.57	0.57	0.57
	塩化ナトリウム (%)	0.29	0.29	0.29
A. n. 減少率 (%)	2時間後	99.11	99.99	1.26
	4時間後	99.92	100	32.91
	24時間後	100	100	35.44

【0041】

上記の結果より、本発明に係るコンタクトレンズ用剤は、カビに対しても、高い殺菌効果を発揮するものであることが分かる。

【0042】

実施例 4

殺菌効果試験：カビ、酵母に対する、現行製品との比較

供試菌にアスペルギルス・ニガー (A.n.) 及びカンジダ・アルピカンス (C.a.) を用い、A.n. については、実施例3と同様にして、またC.a. については、実施例1と同様にして、それぞれ、 10^8 cfu/mLの供試菌液を調製した。

【0043】

10

20

30

40

50

次いで、実施例 3 にて用いた本発明例 6 のコンタクトレンズ用剤と、比較例 5 ~ 11 とし、下記表 4 に示すような、現在上市されているソフトコンタクトレンズ用化学消毒剤とを用意した。

【0044】

上記で用意した各コンタクトレンズ用剤と供試菌液を用いて、A.n.については実施例 3 と同様にして、またC.a.については実施例 1 と同様にして、それらの配合液を調製し、それを 23 の恒温槽中に保管し、そして該配合液の調製から 4 時間後に、各試験液の一定量を取り出して生菌数を調べ、それぞれの減少率を求め、その結果を表 4 に併せて示した。

【0045】

表 10

	製造会社	使用殺菌剤	殺菌剤濃度 (ppm)	減少率 (%)	
				A. n.	C. a.
比較例	5 A社	ポリヘキサメチレンピグアニド	0.5	増加	99.759
	6 B社	ポリクアテリウム-1	11	増加	37.349
	7 C社	ポリヘキサメチレンピグアニド	5	増加	45.833
	8 D社	ポリヘキサメチレンピグアニド	1	98.461	31.740
	9 E社	クロルヘキシジングルコネート	50	99.666	99.851
	10 F社	クロルヘキシジングルコネート	10	55.769	66.666
	11 G社	ポリヘキサメチレンピグアニド	1	増加	43.393
本発明例	6	テトラデシルアミン酢酸塩	5	99.92	99.98 ~ 100

【0046】

上記の結果より、本発明例に係るコンタクトレンズ用剤は、他社の製品と比較して、カビ、酵母の両者に対して、明らかに高い殺菌力を有するものであることが分かる。

【0047】

実施例 5

増殖阻害効果試験：他の殺菌剤との組み合わせによる影響

アルキルアミン化合物に他の殺菌剤を組み合わせた場合の、細菌に対する増殖阻害効果を

10

20

30

40

50

調べるために、日本化学療法学会のMIC測定法に準じて、以下の様にして、菌の増殖の有無を観察した。即ち、緑膿菌（P.a.：Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027）及び黄色ブドウ球菌（St.a.）を用い、それぞれを、ソイビーン・カゼイン培地にて35 × 24時間培養したものを生理食塩水にて懸濁し、 10^7 cfu/mLの供試菌液となるように調製した。

【0048】

続いて、下記表5～7に示される成分組成となるように、アルキルアミン塩であるテトラデシルアミン酢酸塩に対して、グリシン系殺菌剤であるアルキルアミノエチルグリシン塩酸塩、又は4級アンモニウム塩系殺菌剤であるヘキサデシルトリメチルアンモニウム塩を組み合わせた試験溶液を、ミューラー・ヒントン培地で調製し、その試験溶液1mLに対して、前記供試菌液を0.01mL加え、35 × 24時間培養した後、菌の増殖の有無を観察した。その結果を、P.a.に対する効果については表6に示し、またSt.a.に対する効果については表5、7に示した。なお、評価の基準は、下記の通りである。

+++：菌の増殖による濁りが著しく観察された。

++：菌の増殖による濁りが観察された。

＋：菌の増殖による濁りが僅かに観察された。

－：菌の増殖が観察されなかった。

【0049】

ここで、テトラデシルアミン酢酸塩としては「ニッサンカチオンMA」（日本油脂株式会社製）を、また、アルキルアミノエチルグリシン塩酸塩としては「テゴ-51」（日本商事製）、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム塩としては「PB-300」（日本油脂株式会社製）を使用した。

【0050】

表5

	①	②	③	④
テトラデシルアミン酢酸塩 (ppm)	3.13	3.13	1.56	0
アルキルアミノエチルグリシン塩酸塩 (ppm)	0	2.35	9.4	9.4
菌 (St.a.) の増殖	+	－	－	++

【0051】

表6

	①	②	③	④
テトラデシルアミン酢酸塩 (ppm)	6.25	6.35	1.56	0
アルキルアミノエチルグリシン塩酸塩 (ppm)	0	18.8	37.5	37.5
菌 (P.a.) の増殖	+	-	-	+++

10

【0052】

表7

	①	②	③	④
テトラデシルアミン酢酸塩 (ppm)	1.56	1.56	0.78	0
ヘキサデシルトリメチル アンモニウム塩 (ppm)	0	1.56	1.56	1.56
菌 (St.a.) の増殖	+	-	-	+++

20

30

【0053】

上記の結果より明らかな如く、アルキルアミン化合物を他の殺菌剤と組み合わせた場合には、それぞれを単独で使用する場合よりも、より抗菌効果が高まることが確認出来る。

【0054】

実施例 6

殺菌効果試験：洗浄助長剤の添加による影響

供試菌として黄色ブドウ球菌 (St.a.) 及びカンジダ・アルビカンス (C.a.) を用い、実施例 1 と同様にして、 10^8 cfu/mL の供試菌液を調製する一方、本発明例 8 ~ 10 の各種のコンタクトレンズ用剤を、下記表 8 に示される成分組成において調製すると共に、その pH を調整した。次いで、この調製された各種コンタクトレンズ用剤と供試菌液とを用いて、実施例 1 と同様にして、それらの配合液を調製し、該配合液の調製から、黄色ブドウ球菌については 1、2、4、及び 24 時間後に、またカンジダ・アルビカンスについては 4 及び 24 時間後に、各配合液の一定量を取り出し、それぞれの配合液について生菌数を調べ、それぞれの時点での減少率を求め、その結果を表 8 に併せて示す。

40

【0055】

ここで、ノニオン系界面活性剤としては「F-127」(ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体；BASF社製)を、また増粘剤としては「PVPK-90」(ポリビニルピロリドン；和光純薬工業株式会社製)を、またキレート化剤としてはエチレン

50

ジアミン四酢酸二ナトリウムを、下記表 8 に示す割合にて添加している。

【 0 0 5 6 】

表 8

		本 発 明 例			
		8	9	10	
テトラデシルアミン酢酸塩 (ppm)		5	5	5	
ホウ酸塩 緩衝剤	ホウ酸 (%)	0.32	0.32	0.32	
	ホウ砂 (%)	0.23	0.23	0.23	
	塩化ナトリウム (%)	0.643	0.643	0.643	
F-127 (%)		—	0.1	—	
PVPK-90 (%)		—	—	0.1	
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (%)		0.05	0.05	0.05	
菌減少率 (%)	St. a.	1時間後	99.996	99.992	99.989
		2時間後	100	100	100
		4時間後	100	100	100
		24時間後	100	100	100
	C. a.	4時間後	99.97	99.998	99.999
		24時間後	100	100	100

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

上記の結果より、本発明に係るコンタクトレンズ用剤においては、洗浄助長剤としての、ノニオン性界面活性剤、増粘剤、キレート化剤が存在しても、殺菌効力が阻害されないものであることが確認できる。

【 0 0 5 8 】

実施例 7

細胞毒性試験：ソフトコンタクトレンズへの影響

本発明例のコンタクトレンズ用剤を用いて、以下のように細胞毒性試験を行ない、安全性に対する評価を行なった。

【 0 0 5 9 】

10
先ず、実施例 1 で用いた、本発明例 1、2 に係るコンタクトレンズ用剤と、下記表 9 に示される成分組成において調製された本発明例 1 1、1 2 及び比較例 1 2、1 3 の各種のコンタクトレンズ用剤を、それぞれ試験液として用意した。なお、ここで用いられる緩衝剤は、実施例 1 における組成に従うものである。そして、各試験液 2.0 mL 中に、含水性ソフトコンタクトレンズであるメニコンソフト MA (株式会社メニコン製)、含水性ソフトコンタクトレンズであるメニコンソフト 7 2 (株式会社メニコン製)、及びハードコンタクトレンズであるメニコンスーパー EX (株式会社メニコン製) を、それぞれ 1 枚ずつ 24 時間浸漬して、それらを供試レンズとして用意した。

【 0 0 6 0 】

20
一方、37 °C の CO₂ インキュベーター内において 3 日間培養した L-929 細胞を、トリプシン/EDTA 溶液を用いてフラスコから剥がし、MEM イーグル培地を用いて、約 2×10^5 cell/mL の細胞浮遊液とした。この細胞浮遊液を、60 mm × 15 mm のシャーレに 4.5 mL ずつまき、再び、37 °C の CO₂ インキュベーター内で 48 時間培養した。その後、古い培地を捨て、ここに重層用寒天培地を 4.5 mL 流し、固まったことを確認した後、更に、ニュートラルレッド溶液を加え、37 °C の CO₂ インキュベーター内で 1 時間培養した後、余分なニュートラルレッド溶液を捨てた。そして、その上に、前記供試レンズを乗せ、そのまま、37 °C の CO₂ インキュベーター内で 48 時間培養した後、死細胞による退色ゾーンの大きさを肉眼にて観察することにより、毒性の評価を行なった。観察結果を下記表 9 に併せて示した。

【 0 0 6 1 】

10

20

30

表9

	本 発 明 例				比 較 例	
	1	2	11	12	12	13
テトラデシルアミン酢 酸塩 (ppm)	5	5	1	20	—	—
ホウ酸塩緩衝剤	○	—	○	○	—	—
クエン酸緩衝剤	—	○	—	—	—	—
グルコン酸クロルヘキ シジン (ppm)	—	—	—	—	20	—
塩化ナトリウム (%)	—	—	—	—	—	0.9
メニコンソフトMA (mm)	0	0	—	0	1.0 ~ 1.5	0
メニコンソフト72 (mm)	0	0	—	0	1.5 ~ 2.0	0
メニコンスーパーEX (mm)	0	0	0	0	—	0

【0062】

上記の結果より、本発明例1、2、11及び12に係るコンタクトレンズ用剤においては、何れのコンタクトレンズに対しても、死細胞による退色が皆無であったことから、それら本発明例に係るコンタクトレンズ用剤については、細胞に対する毒性が認められず、目に対して安全性の高いものであることが分かる。これに対して、比較例12で用いられたグルコン酸クロルヘキシジンに代表される、従来から用いられている殺菌剤には、細胞に対する毒性が認められ、眼に対して必ずしも安全とは言えないものであることが分かる。

【0063】

実施例 8

脂質除去効果試験

10

20

30

40

50

実施例 6 における、本発明例 8 及び 9 のコンタクトレンズ用剤について、以下のようにして、洗浄効果確認試験を行なった。

【 0 0 6 4 】

先ず、かかる洗浄効果確認試験に用いるために、ソルビタンモノオレイン酸エステル：6 w / v %、ヒマシ油：16 w / v %、ラノリン：35 w / v %、オレイン酸：5 w / v %、ソルビタントリオレイン酸エステル：4 w / v %、セチルアルコール：2 w / v %、コレステロール：2 w / v %、及び酢酸コレステロール：30 w / v %を溶解し、攪拌によって均一化された人工脂質液 2 . 5 部と、生理食塩水 9 7 . 5 部とを混合して、人工脂質溶液を調製した。

【 0 0 6 5 】

ハードコンタクトレンズ（メニコンスーパー EX；株式会社メニコン製）を供試レンズとして用意し、その表面に前記人工脂質溶液を 5 μ L ずつ、レンズ両面に均一に付着させて、人工脂質汚れ付着レンズを得た。そして、この得られた人工脂質汚れ付着レンズを掌に取り、これに試験溶液をコンタクトレンズの片面あたり 3 滴（1 枚あたり 6 滴）滴下し、指先で 5 秒間擦ることにより、コンタクトレンズの洗浄処理を行なった。

【 0 0 6 6 】

かかる洗浄処理の後、コンタクトレンズの外観を観察したところ、コンタクトレンズに付着せしめられた人工脂質汚れは、何れのレンズにおいても完全に除去されていた。この結果からも明らかのように、本発明に従うコンタクトレンズ用剤は、その優れた殺菌作用に加えて、優れた洗浄作用も有するのである。

【 0 0 6 7 】

実施例 9

蛋白洗浄効果試験

下記の各成分を精製水に溶解してその全量を 1 L とし、更に、得られた水溶液を 1 N 水酸化ナトリウムを用いて pH 7 . 0 に調整したものを、人工涙液として得た。

牛製アルブミン	3 . 8 8 g
- グロブリン	1 . 6 1 g
卵白リゾチーム	1 . 2 0 g
塩化ナトリウム	9 . 0 g
塩化カルシウム二水和物	0 . 1 5 g
リン酸二水素ナトリウム二水和物	1 . 0 4 g

【 0 0 6 8 】

次に、試験用のコンタクトレンズとして、ハードコンタクトレンズ（メニコンスーパー EX；株式会社メニコン製）を用意し、それを前記人工涙液中に浸漬したまま、80 \times 30 分の熱処理を施し、その後、水道水で濯いだ。この操作を 5 回繰り返した後、レンズ表面が完全に白濁していることを確認して、これらの人工白濁レンズを試験レンズとした。

【 0 0 6 9 】

一方、蛋白分解酵素として、ピオブラーゼ（ナガセ生化学工業株式会社製）を含有する、本発明例 1 3 ~ 1 5 及び比較例 1 4 ~ 2 0 の各種のコンタクトレンズ用剤を、下記表 1 1 ~ 1 3 に示される成分組成において調製し、それら各試験液 1 mL 中に、前記試験レンズを室温にて 4 時間浸漬することにより蛋白質汚れの洗浄を行なった。その後、暗視野実体顕微鏡（オリンパス光学社製）を用いて 20 倍に拡大して、蛋白質汚れの除去の程度を観察することにより、その洗浄力に対する評価を行なった。その結果を下記表 1 1 ~ 1 3 に併せて示した。なお、評価の基準は、下記の通りである。

- ：レンズ表面の蛋白質汚れが完全に除去された
- ：レンズ表面の蛋白質汚れが僅かに残っている
- ：レンズ表面の蛋白質汚れが残っている

【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

表11

		本 発 明 例			比較例
		13	14	15	14
テトラデシルアミン酢酸塩 (ppm)		5	10	20	0
ホウ酸塩 緩衝剤	ホウ酸 (%)	0.32	0.32	0.32	0.32
	ホウ砂 (%)	0.23	0.23	0.23	0.23
	塩化ナトリウム (%)	0.643	0.643	0.643	0.643
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (%)		0.05	0.05	0.05	0.05
ピオプララーゼ (%)		0.1	0.1	0.1	0.1
洗 浄 効 果		○	○	○	○

【 0 0 7 1 】

10

20

30

表12

		比較例		
		15	16	17
ポリヘキサメチレンピグアニド (ppm)		5	10	20
ホウ酸塩 緩衝剤	ホウ酸 (%)	0.32	0.32	0.32
	ホウ砂 (%)	0.23	0.23	0.23
	塩化ナトリウム (%)	0.643	0.643	0.643
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (%)		0.05	0.05	0.05
ピオプラゼ (%)		0.1	0.1	0.1
洗 浄 効 果		△	▲	▲

【 0 0 7 2 】

10

20

30

表13

		比較例		
		18	19	20
クロルヘキシジングルコネート (ppm)		5	10	20
ホウ酸塩 緩衝剤	ホウ酸 (%)	0.32	0.32	0.32
	ホウ砂 (%)	0.23	0.23	0.23
	塩化ナトリウム (%)	0.643	0.643	0.643
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (%)		0.05	0.05	0.05
ビオプラゼ (%)		0.1	0.1	0.1
洗 浄 効 果		○	△	△

【0073】

上記の結果より、殺菌剤として、ポリヘキサメチレンピグアニドやクロルヘキシジンを含むものは、蛋白分解酵素による洗浄効果を濃度依存的に阻害するが、本発明に係る、テトラデシルアミン酢酸塩を含むものは、蛋白分解酵素による洗浄効果に対する阻害が認められない。

【0074】

実施例 10

ハードコンタクトレンズへの水濡れ性への影響

試験液として、実施例6で用いた本発明例8に係るコンタクトレンズ用剤と、生理食塩水とを試験液として準備し、それぞれの試験液2mL中に、試験レンズとして、水濡れ性の良好なハードコンタクトレンズ(メニコンスーパーEX; 株式会社メニコン製)を浸漬し、35℃で1日放置した。その後、コンタクトレンズを取り出し、それらの水濡れ性を観察した。

【0075】

その結果、本発明例8に係るコンタクトレンズ用剤に浸漬したコンタクトレンズは、表面全体が均一に濡れており、良好な状態が保たれていることを示した。また、生理食塩水に浸漬したコンタクトレンズは、その周縁部において僅かに水をはじくようになり、若干の水濡れ性の悪化が見られた。従って、本発明に係るコンタクトレンズ用剤は、コンタクトレンズの水濡れ性に対して、何等影響を与えないものであることが分かる。

【0076】

【発明の効果】

以上の説明より明らかな如く、本発明に従うコンタクトレンズ用剤によれば、殺菌成分としてアルキルアミン化合物又はその塩を用いていることにより、他の殺菌剤を使用したコンタクトレンズ用剤と比較して、殺菌効果に優れたものであると言える。また、眼に対する安全性の面においても、従来より用いられているものと比較して、有利に優れているのであり、加えて、コンタクトレンズの水濡れ性等の物性に対しても、何等影響を与えないのである。更に、かかるアルキルアミン化合物又はその塩は、他の殺菌剤とも組み合わせることが可能であり、そのような他の殺菌剤との組み合わせ方によっては、それぞれの殺菌剤の持つ殺菌効果を相乗的に高め合い、より有効な殺菌効果を発揮せしめ得ることとなるのである。

【 0 0 7 7 】

特に、本発明に従うコンタクトレンズ用剤にあつては、蛋白分解酵素による蛋白除去効果を阻害しないものであるところから、所定の蛋白分解酵素を含有せしめることにより、消毒処理と共に、蛋白質の洗浄処理を同時に行なうことが有利に為され得るものであり、更に他の添加成分を含有せしめることにより、本発明に従うコンタクトレンズ用剤1つで、ソフトコンタクトレンズ及びハードコンタクトレンズの何れに対しても、洗浄、消毒、すすぎ、保存の各処理が有利に実施され得、コンタクトレンズの手入れにおける装用者の負担を極力抑えることが出来るのである。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平06 - 239997 (JP, A)
特開平08 - 194191 (JP, A)
特開平06 - 118354 (JP, A)
特開平08 - 027486 (JP, A)
特開平08 - 152584 (JP, A)
特開昭50 - 060243 (JP, A)
特開平09 - 322928 (JP, A)
特開平10 - 071190 (JP, A)
特開昭63 - 102760 (JP, A)
特開平08 - 165492 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61L 2/00- 2/26
A61L 11/00
G02C 1/00-13/00
C11D 1/00-19/00