



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I848171 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：109128895

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 25 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/7072 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K47/02 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/27

日本

2019-154525

(71)申請人：日商參天製藥股份有限公司 (日本) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：森島健司 MORISHIMA, KENJI (JP)；淺田博之 ASADA, HIROYUKI (JP)；桃川雄
介 MOMOKAWA, YUSUKE (JP)；神村明日香 KAMIMURA, ASUKA (JP)；遠藤
健一 ENDO, KENICHI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2012090994A1

審查人員：藍昇軒

申請專利範圍項數：61 項 圖式數：3 共 79 頁

(54)名稱

含有迪夸弗索(DIQUAFOSOL)或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物

(57)摘要

本發明係一種含有迪夸弗索或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物。本發明之用於預防或治療乾眼症之水性眼科用組合物含有 3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、K 值為 90 之聚乙烯吡咯烷酮及硝酸銀，其特徵在於：其係以 1 次 1～2 滴、1 天 2～4 次滴眼投予之方式使用。本發明之用於預防或治療乾眼症之水性眼科用組合物含有 3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、聚乙烯吡咯烷酮及硝酸銀，且黏度於 25℃ 下為 3～30 mPa·s，其特徵在於：其係以 1 次 1～2 滴、1 天 2～4 次滴眼投予之方式使用。

指定代表圖：





I848171

【發明摘要】

【中文發明名稱】

含有迪夸弗索(DIQUAFOSOL)或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物

【中文】

本發明係一種含有迪夸弗索或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物。本發明之用於預防或治療乾眼症之水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、K值為90之聚乙烯吡咯烷酮及硝酸銀，其特徵在於：其係以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。本發明之用於預防或治療乾眼症之水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、聚乙烯吡咯烷酮及硝酸銀，且黏度於25℃下為3～30 mPa·s，其特徵在於：其係以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含有迪夸弗索(DIQUAFOSOL)或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種含有迪夸弗索或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物。

【先前技術】

【0002】

迪夸弗索係亦被稱為 P^1, P^4 -二(尿苷-5')四磷酸或Up4U之嘌呤受體促效劑，具有淚液分泌促進作用，作為其鹽之迪夸弗索鈉係作為「DIQUAS^(註冊商標)滴眼液3%」(以下，亦稱為「DIQUAS^(註冊商標)滴眼液」)而用於治療乾眼症(日本專利第3652707號公報(專利文獻1)、DIQUAS^(註冊商標)滴眼液3% 附件(非專利文獻1))。DIQUAS^(註冊商標)滴眼液之用法用量通常為1次1滴、1天6次滴眼(非專利文獻1)，但亦存在即便以既定之用法用量使用亦無法獲得充分之治療效果之嚴重之乾眼症患者。進而，於日常生活中，有難以每天規律地頻繁地滴眼之狀況，因此亦存在因滴眼依從性不良而無法獲得所期待之效果之患者。又，亦存在即便低頻率亦因使用DIQUAS^(註冊商標)滴眼液而訴說眼睛刺激感等副作用之患者(非日本專利文獻1)。

【0003】

作為對具有更高之淚液量增加作用之新穎乾眼症治療劑進行探索之

嘗試，已知將迪夸弗索或其鹽與既有之乾眼症治療劑併用。於日本專利特開2012-077080號公報(專利文獻2)中揭示有藉由將迪夸弗索或其鹽及作為乾眼症治療劑之玻尿酸併用，而協同促進淚液分泌。於日本專利特開2015-160826號公報(專利文獻3)中揭示有藉由將迪夸弗索或其鹽及作為乾眼症治療劑之瑞巴派特併用，而協同促進淚液分泌。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0004】

[專利文獻1]日本專利第3652707號公報

[專利文獻2]日本專利特開2012-077080號公報

[專利文獻3]日本專利特開2015-160826號公報

[非專利文獻]

【0005】

[非專利文獻1]DIQUAS(註冊商標)滴眼液3% 附件

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0006】

提供可增強迪夸弗索或其鹽之藥效，且減少眼睛刺激性等副作用之水性眼科用組合物係有趣之課題。

[解決問題之技術手段]

【0007】

本發明者等人進行銳意研究，結果發現，含有迪夸弗索或其鹽、及聚乙炔吡咯烷酮之水性眼科用組合物(以下，亦稱為「本組合物」)表現出

螢光素染色評分之顯著改善，即，表現出顯著之角膜上皮損傷改善作用，從而明確了聚乙烯吡咯烷酮使迪夸弗索或其鹽之藥效增強。此外，發明者等人亦發現，藉由含有具有一定K值之聚乙烯吡咯烷酮而具有一定黏度之本組合物以少於既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液之滴眼次數發揮與既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液同等或其以上之治療效果。又，亦發現，本組合物表現出高活細胞活性，針對角結膜上皮之安全性較高。又，亦發現，本組合物不顯示神經刺激性，可更加改善滴眼液之舒適感。進而，亦發現，即便使本組合物含有銀鹽，銀鹽亦穩定，具有銀鹽之本組合物表現出優異之保存效力。

【0008】

即，本發明係關於以下內容。

(1)一種水性眼科用組合物，其含有迪夸弗索或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮。

【0009】

(2)如(1)所記載之水性眼科用組合物，其進而含有銀鹽。

(3)如(2)所記載之水性眼科用組合物，其中銀鹽包含硝酸銀。

【0010】

(4)如(1)至(3)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其用於預防或治療乾眼症。

【0011】

(5)如(4)所記載之水性眼科用組合物，其含有1～5%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值超過30且為120以下之聚乙烯吡咯烷酮。

【0012】

(6)如(4)所記載之水性眼科用組合物，其含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值超過30且為120以下之聚乙烯吡咯烷酮。

【0013】

(7)如(4)所記載之水性眼科用組合物，其含有1~5%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉，且黏度於25℃下為1.5~30 mPa·s。

【0014】

(8)如(4)所記載之水性眼科用組合物，其含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉，且黏度於25℃下為1.5~30 mPa·s。

【0015】

(9)如(5)至(8)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其係以1天2~4次滴眼投予之方式使用。

【0016】

(10)如(5)至(8)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【0017】

(11)如(9)或(10)所記載之水性眼科用組合物，其係以1次1~2滴滴眼投予之方式使用。

【0018】

(12)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在單一劑量型滴眼容器中填充有0.1~1 mL之如(1)所記載之水性眼科用組合物。

【0019】

(13)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在單一劑量型滴眼容器中填充有0.3~0.5 mL之如(1)所記載之水性眼科用組合物。

【0020】

(14)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在多劑量型滴眼容器中填充有1～10 mL之如(1)至(3)中任一項所記載之水性眼科用組合物。

【0021】

(15)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在多劑量型滴眼容器中填充有5 mL之如(1)至(3)中任一項所記載之水性眼科用組合物。

【0022】

(16)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在PFMD(Preservative Free Multi Dose，無防腐劑多劑量)容器中填充有1～10 mL之如(1)所記載之水性眼科用組合物。

【0023】

(17)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在PFMD容器中填充有5 mL之如(1)所記載之水性眼科用組合物。

【0024】

(18)如(12)至(17)中任一項所記載之眼科醫藥用製品，其用於預防或治療乾眼症。

【0025】

(19)如(18)所記載之眼科醫藥用製品，其中水性眼科用組合物含有1～5%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值超過30且為120以下之聚乙烯吡咯烷酮。

【0026】

(20)如(18)所記載之眼科醫藥用製品，其中水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值超過30且為120以下之聚乙烯吡咯

烷酮。

【0027】

(21)如(18)所記載之眼科醫藥用製品，其中水性組合物含有1～5%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉，且於25℃下具有1.5～30 mPa·s之黏度。

【0028】

(22)如(18)所記載之眼科醫藥用製品，其中水性組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉，且於25℃下具有1.5～30 mPa·s之黏度。

【0029】

(23)如(19)至(22)中任一項所記載之眼科醫藥用製品，其係以1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0030】

(24)如(19)至(22)中任一項所記載之眼科醫藥用製品，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【0031】

(25)如(23)或(24)所記載之眼科醫藥用製品，其係以1次1～2滴滴眼投予之方式使用。

【0032】

(26)如(1)至(4)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其包含K值為17以上之聚乙烯吡咯烷酮。

【0033】

(27)如(1)至(4)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其包含K值為17～120之聚乙烯吡咯烷酮。

【0034】

(28)如(1)至(4)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其包含K值超過30且為120以下之聚乙烯吡咯烷酮。

【0035】

(29)如(1)至(4)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其包含K值為90之聚乙烯吡咯烷酮。

【0036】

(30)如(1)至(11)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述聚乙烯吡咯烷酮之濃度為0.001%(w/v)以上。

【0037】

(31)如(1)至(4)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索或其鹽之濃度為0.0001～10%(w/v)。

【0038】

(32)如(1)至(4)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索或其鹽之濃度為0.01～5%(w/v)。

【0039】

(33)如(1)至(4)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索或其鹽之濃度為1～5%(w/v)。

【0040】

(34)如(1)至(4)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索或其鹽之濃度為3%(w/v)。

【0041】

(35)如(1)至(11)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述水性眼科用組合物之pH值為6～8之範圍。

【0042】

(36)如(1)至(11)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述水性眼科用組合物之pH值為7～8之範圍。

【0043】

(37)如(1)至(11)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述水性眼科用組合物為無菌水性滴眼液。

【0044】

(38)如(1)至(11)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其能夠於室溫下保存。

【0045】

(39)如(1)至(6)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述水性眼科用組合物之黏度於25℃下為1.5～30 mPa·s。

【0046】

(40)如(1)至(4)中任一項所記載之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索之鹽為迪夸弗索鈉。

【0047】

(41)一種水性眼科用組合物，其用於預防或治療乾眼症，含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、K值為90之聚乙烯吡咯烷酮及硝酸銀，其特徵在於：其係以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0048】

(42)一種水性眼科用組合物，其用於預防或治療乾眼症，含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、聚乙烯吡咯烷酮及硝酸銀，且黏度於25℃下為3～30 mPa·s，其特徵在於：其係以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投

予之方式使用。

【0049】

(43)如(41)或(42)所記載之水性眼科用組合物，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【0050】

(44)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在單一劑量型滴眼容器中填充0.1～1 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予上述水性眼科用組合物之方式使用。

【0051】

(45)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在單一劑量型滴眼容器中填充0.1～1 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，上述水性眼科用組合物於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0052】

(46)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在多劑量型滴眼容器中填充1～10 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予上述水性眼科用組合物之方式使用。

【0053】

(47)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在多劑量型滴眼容器中填充1～10 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，上述水性眼科用組合物於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0054】

(48)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在PFMD容器中填充1～10 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予上述水性眼科用組合物之方式使用。

【0055】

(49)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在PFMD容器中填充1～10 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，上述水性眼科用組合物於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0056】

(50)如(44)至(49)中任一項所記載之眼科醫藥用製品，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【0057】

(51)如(46)或(47)中任一項所記載之眼科醫藥用製品，其進而含有硝酸銀。

【0058】

又，本發明亦係關於以下內容。

(A-1)一種乾眼症之治療方法，其包括將單一劑量型滴眼容器中所填充之水性眼科用組合物1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予至患者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮，且在上述單一劑量型滴眼容器中填充有0.1～1 mL之上述水性眼科用組合物。

【0059】

(A-2)一種乾眼症之治療方法，其包括將單一劑量型滴眼容器中所填充之水性眼科用組合物1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予至患者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮，於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，且在上述單一劑量型滴眼容器中填充有0.1～1 mL之上述水性眼科用組合物。

【0060】

(A-3)一種乾眼症之治療方法，其包括將多劑量型滴眼容器中所填充之水性眼科用組合物1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予至患者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮，且在上述多劑量型滴眼容器中填充有1～10 mL之上述水性眼科用組合物。

【0061】

(A-4)一種乾眼症之治療方法，其包括將多劑量型滴眼容器中所填充之水性眼科用組合物1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予至患者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮，於25

℃下具有3~30 mPa·s之黏度，且在上述多劑量型滴眼容器中填充有1~10 mL之上述水性眼科用組合物。

【0062】

(A-5)一種乾眼症之治療方法，其包括將PFMD容器中所填充之水性眼科用組合物1次1~2滴、1天2~4次滴眼投予至患者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙炔吡咯烷酮，且在上述PFMD容器中填充有1~10 mL之上述水性眼科用組合物。

【0063】

(A-6)一種乾眼症之治療方法，其包括將PFMD容器中所填充之水性眼科用組合物1次1~2滴、1天2~4次滴眼投予至患者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙炔吡咯烷酮，且於25℃下具有3~30 mPa·s之黏度，且在上述PFMD容器中填充有1~10 mL之上述水性眼科用組合物。

【0064】

(A-7)如(A-1)至(A-6)中任一項所記載之乾眼症之治療方法，其包括將水性眼科用組合物1次1~2滴、1天3次滴眼投予至患者。

【0065】

(B-1)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其用於預防或治療乾眼症，係在單一劑量型滴眼容器中填充0.1~1 mL之水性眼科用組合物而成者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙炔吡咯烷酮，且以1次1~2滴、1天2~4次滴眼投予之方式使用。

【0066】

(B-2)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其用於預防或治療乾眼症，係在單一劑量型滴眼容器中填充0.1～1 mL之水性眼科用組合物而成者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮，於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0067】

(B-3)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其用於預防或治療乾眼症，係在多劑量型滴眼容器中填充1～10 mL之水性眼科用組合物而成者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0068】

(B-4)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其用於預防或治療乾眼症，係在多劑量型滴眼容器中填充1～10 mL之水性眼科用組合物而成者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮，於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0069】

(B-5)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其用於預防或治療乾眼症，係在PFMD容器中填充1～10 mL之水性眼科用組合物而成者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0070】

(B-6)一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其用於預防或治療乾眼症，係在PFMD容器中填充1~10 mL之水性眼科用組合物而成者，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮，且於25℃下具有3~30 mPa·s之黏度，且以1次1~2滴、1天2~4次滴眼投予之方式使用。

【0071】

(B-7)如(B-1)至(B-6)中任一項所記載之眼科醫藥用製品，其以1次1~2滴、1天3次滴眼投予水性眼科用組合物之方式使用。

【0072】

(C-1)一種水性眼科用組合物之用途，其特徵在於：其用以製造用於預防或治療乾眼症之醫藥，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮，在單一劑量型滴眼容器中填充0.1~1 mL之上述水性眼科用組合物，且以1次1~2滴、1天2~4次滴眼投予之方式使用。

【0073】

(C-2)一種水性眼科用組合物之用途，其特徵在於：其用以製造用於預防或治療乾眼症之醫藥，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮，且於25℃下具有3~30 mPa·s之黏度，在單一劑量型滴眼容器中填充0.1~1 mL之上述水性眼科用組合物，且以1次1~2滴、1天2~4次滴眼投予之方式使用。

【0074】

(C-3)一種水性眼科用組合物之用途，其特徵在於：其用以製造用於預防或治療乾眼症之醫藥，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之

迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮，在多劑量型滴眼容器中填充1～10 mL之上述水性眼科用組合物，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0075】

(C-4)一種水性眼科用組合物之用途，其特徵在於：其用以製造用於預防或治療乾眼症之醫藥，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮，且於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，在多劑量型滴眼容器中填充1～10 mL之上述水性眼科用組合物，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0076】

(C-5)一種水性眼科用組合物之用途，其特徵在於：其用以製造用於預防或治療乾眼症之醫藥，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮，在PFMD容器填充1～10 mL之上述水性眼科用組合物，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0077】

(C-6)一種水性眼科用組合物之用途，其特徵在於：其用以製造用於預防或治療乾眼症之醫藥，上述水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮，且於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，在PFMD容器中填充1～10 mL之上述水性眼科用組合物，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【0078】

(C-7)如(C-1))至(C-6)中任一項所記載之水性眼科用組合物之用途，

其中以1次1～2滴、1天3次滴眼投予水性眼科用組合物之方式使用。

【0079】

(D-1)一種對含有迪夸弗索或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物賦予保存效力之方法，其包括使上述水性眼科用組合物含有銀鹽。

【0080】

(D-2)一種維持含有迪夸弗索或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物之保存效力之方法，其包括使上述水性眼科用組合物含有銀鹽。

【0081】

再者，上述本發明之各構成可任意選擇2個以上進行組合。

[發明之效果]

【0082】

本組合物由於具有較高之淚液量增加作用，故而期待本組合物與將既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液滴眼投予之情形相比更強之乾眼症治療效果。因此，亦期待本組合物以低於既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液之濃度發揮同程度或其以上之乾眼症治療效果。又，既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液需要1天6次滴眼，亦存在因滴眼依從性不良而無法獲得期待之效果之患者，但藉由含有具有一定K值之聚乙烯吡咯烷酮而具有一定黏度之本組合物以少於既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液之滴眼次數發揮與既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液同等或其以上之治療效果，故而期待滴眼依從性提高。

【0083】

進而，期待本組合物表現出高活細胞活性，針對角結膜上皮之安全性較高，以及不表現出神經刺激性，可改善滴眼液之舒適感。

【0084】

又，即便使本組合物含有銀鹽，銀鹽亦穩定，表現出優異之保存效力。

【圖式簡單說明】**【0085】**

圖1係表示角膜之螢光素染色評分之圖表。

圖2係表示利用角膜上皮細胞所進行之細胞損傷性試驗之結果之圖。

圖3係表示添加迪夸弗索鈉後之最大螢光強度(RFU_{max})之圖。

【實施方式】**【0086】**

對本發明進一步詳細地進行說明。

於本說明書中，「(w/v)%」意指100 mL之本發明之水性眼科用組合物中所含之對象成分之質量(g)。

【0087】

於本說明書中，「PVP」意指聚乙烯吡咯烷酮。

於本說明書中，「HEC」意指羥乙基纖維素。

【0088】

於本說明書中，「CMC-Na」意指羧甲基纖維素鈉。

【0089】

於本說明書中，「HPMC」意指羥丙基甲基纖維素。

【0090】

於本說明書中，「CVP」意指羧基乙烯基聚合物。

於本說明書中，「迪夸弗索滴眼液」意指含有迪夸弗索或其鹽之水性

滴眼液。

【0091】

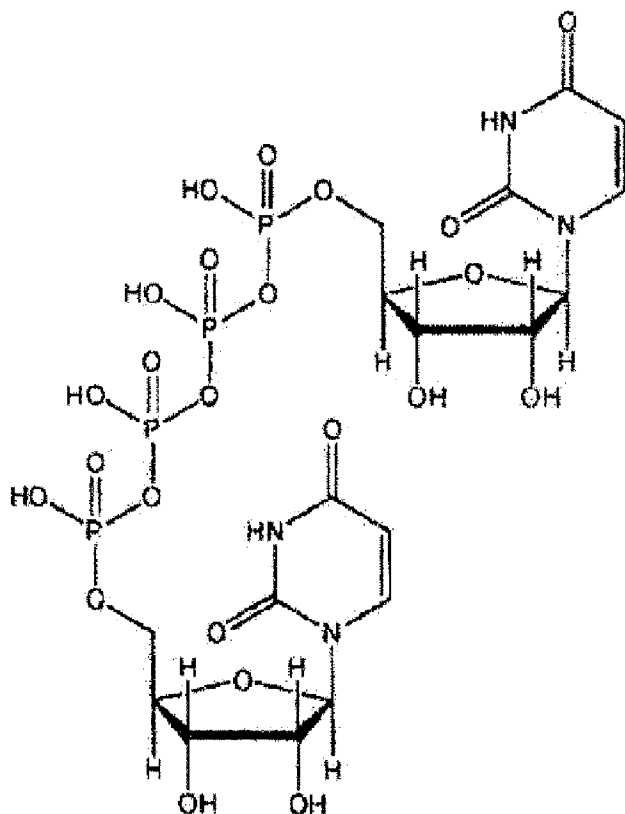
於本說明書中，「迪夸弗索鈉滴眼液」意指含有迪夸弗索鈉之水性滴眼液。

【0092】

「迪夸弗索」係下述化學結構式所表示之化合物。

【0093】

[化1]



【0094】

作為「迪夸弗索之鹽」，只要為醫藥上所容許之鹽，則無特別限制，可列舉：與鋰、鈉、鉀、鈣、鎂、鋅等之金屬鹽；與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等無機酸之鹽；與乙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸、酒石酸、己二酸、葡萄糖酸、葡庚糖酸、葡萄糖醛

酸、對苯二甲酸、甲磺酸、乳酸、馬尿酸、1,2-乙二磺酸、羥乙磺酸、乳糖酸、油酸、撲酸、聚半乳糖醛酸、硬脂酸、鞣酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺基水楊酸等有機酸之鹽；與溴甲烷、碘甲烷等之四級銨鹽；與溴離子、氯離子、碘離子等鹵離子之鹽；與氨之鹽；與三仲乙基二胺、2-胺基乙醇、2,2-亞胺基雙(乙醇)、1-去氧-1-(甲基胺基)-2-D-山梨醇、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇、普魯卡因、N,N-雙(苯基甲基)-1,2-乙二胺等有機胺之鹽等。

【0095】

於本發明中，「迪夸弗索或其鹽」亦包含迪夸弗索(游離體)或其鹽之水合物及有機溶劑合物。

【0096】

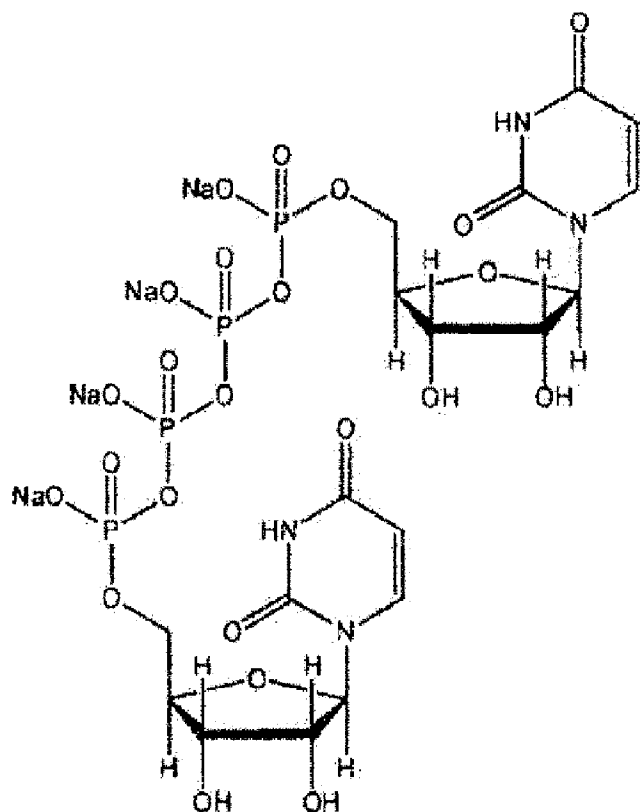
於「迪夸弗索或其鹽」存在多晶型及多晶型群(多晶型系統)之情形時，該等多晶型體及多晶型群(多晶型系統)亦包含於本發明之範圍內。此處，多晶型群(多晶型系統)意指晶形根據該等結晶之製造、晶化、保存等條件及狀態而變化之情形時的各階段中之各個晶形及其整個過程。

【0097】

作為本發明之「迪夸弗索或其鹽」，較佳為迪夸弗索之鈉鹽，尤佳為下述化學結構式所表示之迪夸弗索四鈉鹽(於本說明書中，亦簡稱為「迪夸弗索鈉」)。

【0098】

[化2]



【0099】

關於迪夸弗索或其鹽，可藉由日本專利特表2001-510484號公報所揭示之方法等而製造。

【0100】

本組合物亦可含有除了迪夸弗索或其鹽以外之有效成分，亦可含有迪夸弗索或其鹽作為唯一有效成分。

【0101】

於本發明中，迪夸弗索或其鹽之濃度並無特別限定，例如，較佳為0.0001~10%(w/v)，更佳為0.001~5%(w/v)，進而較佳為0.01~5%(w/v)，進而更佳為0.1~5%(w/v)，進一步較佳為1~5%(w/v)，尤佳為3%(w/v)。更具體而言，較佳為0.001%(w/v)、0.002%(w/v)、0.003%(w/v)、0.004%(w/v)、0.005%(w/v)、0.006%(w/v)、0.007%(w/v)、0.008%(w/v)、0.009%(w/v)、0.01%(w/v)、0.02%(w/v)、

0.03%(w/v)、0.04%(w/v)、0.05%(w/v)、0.06%(w/v)、0.07%(w/v)、
 0.08%(w/v)、0.09%(w/v)、0.1%(w/v)、0.2%(w/v)、0.3%(w/v)、
 0.4%(w/v)、0.5%(w/v)、0.6%(w/v)、0.7%(w/v)、0.8%(w/v)、
 0.9%(w/v)、1%(w/v)、1.5%(w/v)、2%(w/v)、2.5%(w/v)、3%(w/v)、
 3.5%(w/v)、4%(w/v)、4.5%(w/v)或5%(w/v)。

【0102】

於本發明中，「聚乙炔吡咯烷酮」係使N-乙炔基-2-吡咯烷酮聚合而成之高分子化合物，通常作為增稠劑使用。聚乙炔吡咯烷酮亦稱為普維酮。本發明所使用之聚乙炔吡咯烷酮之K值較佳為17以上，更佳為17～120，進而較佳為25～120，進而更佳為30～120，進一步較佳為超過30且為120以下，進一步更佳為40～120，特佳為60～120，尤佳為60～90，更尤佳為90。例如可列舉：聚乙炔吡咯烷酮K17、聚乙炔吡咯烷酮K25、聚乙炔吡咯烷酮K30、聚乙炔吡咯烷酮K40、聚乙炔吡咯烷酮K50、聚乙炔吡咯烷酮K60、聚乙炔吡咯烷酮K70、聚乙炔吡咯烷酮K80、聚乙炔吡咯烷酮K85、聚乙炔吡咯烷酮K90、聚乙炔吡咯烷酮K120等。再者，聚乙炔吡咯烷酮之K值係與分子量相關之黏性特性值，係將藉由毛細管黏度計所測得之相對黏度值(25℃)套用於下述之Fikentscher之式(1)計算出之數值。

【0103】

[數1]

$$K = \frac{1.5 \log \eta_{rel} - 1}{0.15 + 0.003c} + \frac{[300c \log \eta_{rel} + 2(c + 1.5 \log \eta_{rel})]^{1/2}}{0.15c + 0.003c^2} \quad (1)$$

【0104】

式(1)中， η_{rel} 係聚乙炔吡咯烷酮水溶液相對於水之相對黏度， c 係聚

乙烯吡咯烷酮水溶液中之聚乙烯吡咯烷酮濃度(%)。

【0105】

此處，按照與日本藥典第十七修訂版「普維酮」之K值相關之記載，K值為顯示K值之90~108%，因此，例如「K90」係指套用於上述式(1)所計算出之黏性特性值(K值)為81~97.2之範圍者。

【0106】

於本發明中，聚乙烯吡咯烷酮可單獨使用1種，又，亦可任意組合不同K值之2種以上之聚乙烯吡咯烷酮使用。

【0107】

於本發明中，聚乙烯吡咯烷酮之濃度並無特別限定，例如為0.001%(w/v)以上，較佳為0.001~10%(w/v)，更佳為0.01~10%(w/v)，進而較佳為0.05~10%(w/v)，進而更佳為0.1~10%(w/v)，特佳為0.1~5%(w/v)，尤佳為1~5%(w/v)。

【0108】

本組合物可視需要進一步添加製藥學上所容許之防腐劑。例如可列舉：硝酸銀等銀鹽、氯化苄烷銨、溴化苄烷銨、苄索氯銨、葡萄糖酸洛赫西定鹽、硼酸、硼砂、山梨酸、山梨酸鉀、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇、泊利氯銨、鹽酸聚六亞甲基雙胍等。

【0109】

由下述試驗結果明確，含有銀鹽之本組合物具有優異之保存效力，因此本發明中之較佳之防腐劑為銀鹽。作為銀鹽，例如可列舉：硝酸銀、硫酸銀、氯化銀、溴化銀、氧化銀、乙酸銀、碳酸銀、檸檬酸銀、乳酸銀、磷酸銀、草酸銀、硫代硫酸銀、蛋白銀等，較佳為硝酸銀。

【0110】

於本發明中，銀鹽之濃度並無特別限定，例如，只要為0.00000001～1%(w/v)之範圍內，則無特別限定。具體而言，作為其下限值，例如較佳為0.00000001%(w/v)以上、0.0000001%(w/v)以上、0.000001%(w/v)以上、0.0000025%(w/v)以上、0.000004%(w/v)以上、0.000005%(w/v)以上、0.000008%(w/v)以上、0.00001%(w/v)以上、0.000016%(w/v)以上、0.000025%(w/v)以上、0.00004%(w/v)以上、0.00005%(w/v)以上、0.00008%(w/v)以上、或0.0001%(w/v)以上。又，作為其上限值，例如較佳為1%(w/v)以下、0.5%(w/v)以下、0.1%(w/v)以下、0.05%(w/v)以下、0.01%(w/v)以下、0.005%(w/v)以下、或0.001%(w/v)以下。

【0111】

於本組合物中除了添加上述聚乙炔吡咯烷酮或防腐劑以外，亦可視需要進一步添加製藥學上所容許之添加劑。例如可視需要選擇如下添加劑進行添加：磷酸鈉、磷酸氫鈉、磷酸氫鈉水合物、磷酸二氫鈉、乙酸鈉、 ϵ -氨基己酸等緩衝劑；氯化鈣、氯化鈉、氯化鉀、濃甘油等等張劑；乙二胺四乙酸鈉、乙二胺四乙酸鈉水合物、檸檬酸水合物、檸檬酸鈉水合物等穩定劑；聚山梨醇酯等界面活性劑；抗壞血酸等抗氧化劑；羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等增稠劑(亦稱為增黏劑)；鹽酸、氫氧化鈉等pH值調節劑等。該等添加劑可單獨使用1種，又，亦可任意組合2種以上使用。再者，本組合物亦可不包含羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等作為增稠劑之纖維素系高分子。

【0112】

本組合物之pH值只要為醫藥上所容許之範圍，則不限定於特定之

值。但本組合物之pH值較佳為8以下，更佳為4~8之範圍，進而較佳為5~8之範圍，進而更佳為6~8之範圍，特佳為7~8之範圍，尤佳為7左右。更具體而言，例如，pH值較佳為6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、及8.0，更佳為7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、及8.0。

【0113】

於本發明中，「眼科用組合物」係指用於預防及/或治療眼病等之組合物。作為其劑型，例如可列舉：滴眼劑、眼藥膏、注射劑、軟膏(例如，可投予至眼瞼皮膚)等，較佳為滴眼劑。此處，滴眼劑係與滴眼液或滴眼藥相同含義，隱形眼鏡用滴眼劑亦包含於滴眼劑之定義中。

【0114】

於本發明中，「水性眼科用組合物」係將水作為溶劑(基劑)之水性之眼科用組合物，更佳為水性滴眼劑。

【0115】

根據有效成分或添加物之性質、含量等，本組合物可為溶解型滴眼劑，亦可為懸浮型滴眼劑。

【0116】

本組合物較佳為無菌水性滴眼液。此處，無菌係指微生物被殺滅或去除之狀態，具體而言，例如，係指符合日本藥典第十七修訂版所記載之保存效力試驗基準之狀態。

【0117】

本組合物較佳為能夠於室溫下保存。

本組合物之黏度只要為醫藥上所容許之範圍，則並無特別限定，例如，調整成較佳為 $1 \sim 500 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，更佳為超過1.4且為 $100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下之範圍內，進而較佳為 $1.5 \sim 100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，進而更佳為 $1.5 \sim 50 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，進一步較佳為 $1.5 \sim 30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，進一步更佳為 $1.5 \sim 20 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，特佳為 $1.5 \sim 10 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，更特佳為 $2 \sim 10 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，尤佳為 $3 \sim 10 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，更尤佳為 $5 \sim 10 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，進而尤佳為 $7 \sim 10 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內。又，本組成之黏度亦可調整成 $1.5 \sim 30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，較佳為 $2 \sim 30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，更佳為 $3 \sim 30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，進而較佳為 $5 \sim 30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內，尤佳為 $7 \sim 30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 之範圍內。作為本組合物之黏度之下限值，例如較佳為 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以上、 $1.5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以上、 $2 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以上、 $3 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以上、 $5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以上、或 $7 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以上。又，作為其上限值，例如較佳為 $500 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下、 $100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下、 $50 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下、 $30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下、 $20 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下、或 $10 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下。又，本組合物之黏度藉由旋轉黏度計(25°C ； 50 s^{-1} 之剪切速度)進行測定。

【0118】

本組合物之滲透壓只要為醫藥上所容許之範圍，則不限定於特定之值。但本組合物之滲透壓較佳為2以下，更佳為 $0.5 \sim 2$ 之範圍，進而較佳為 $0.7 \sim 1.6$ 之範圍，進而更佳為 $0.8 \sim 1.4$ 之範圍，尤佳為 $0.9 \sim 1.2$ 。

【0119】

本組合物可填充至氣密容器、具體而言滴眼容器中進行保存。作為填充本組合物之滴眼容器，例如可列舉：「多劑量型滴眼容器」或「單一劑量型滴眼容器」。

【0120】

於本發明中，「眼科醫藥用製品」係指滴眼容器中填充本組合物而成之眼科醫藥用製品。此處，作為「眼科醫藥用製品」，例如可列舉滴眼劑製品。再者，本發明之「眼科醫藥用製品」中之各用語之定義與「本組合物」中之各用語之定義相同。

【0121】

於本發明中，「多劑量型滴眼容器」係指具備容器本體及可安裝於該容器本體之蓋，可自由進行蓋之開封、再密封之滴眼容器。於該多劑量型滴眼容器中通常收容有複數次份之滴眼液用以於一定期間內使用。又，於本組合物不含有氯化苄烷銨等防腐劑之情形時，本組合物亦可收容於PFMD(Preservative Free Multi Dose)容器中。又，填充至多劑量型滴眼容器或PFMD容器中之本組合物之填充量例如較佳為1～20 mL，更佳為1～15 mL，進而較佳為1～10 mL，進而更佳為2.5～10 mL，尤佳為5 mL。

【0122】

另一方面，「單一劑量型滴眼容器」係指蓋熔合密封於瓶口部，以使用時將該蓋與瓶形本體之熔合部斷裂開封進行使用為目的之滴眼容器。於該單一劑量型滴眼容器中收容有一次或數次使用份之滴眼液。再者，收容至單一劑量型滴眼容器中之滴眼液通常不含有氯化苄烷銨等防腐劑。又，填充至單一劑量型滴眼容器之本組合物之填充量例如較佳為0.1～1 mL，更佳為0.1～0.5 mL，進而較佳為0.3 mL～0.5 mL，尤佳為0.3 mL或0.4 mL。

【0123】

本組合物之用法可根據劑型、應投予之患者之症狀之輕重、年齡、體重、醫生之判斷等而適當改變，例如，於劑型選擇滴眼劑之情形時，可每天～每週以1天1～6次，較佳為1天1～4次，更佳為1天2～4次，進而較佳為1天3次滴眼投予1次量1～5滴，較佳為1～3滴，更佳為1～2滴，尤佳為1滴。此處，滴眼次數更具體而言，例如較佳為1天6次、1天5次、1天4次、1天3次、1天2次或1天1次，更佳為1天6次、1天4次、1天3次或1天2次，進而較佳為1天4次、1天3次或1天2次，尤佳為1天3次。

【0124】

又，於本組合物中之迪夸弗索或其鹽之濃度為3%(w/v)之情形時，可1天6次、1天5次、1天4次、1天3次、1天2次或1天1次，較佳為1天6次、1天4次、1天3次或1天2次，更佳為1天4次或1天3次，尤佳為1天3次滴眼投予1次量1～5滴，較佳為1～3滴，更佳為1～2滴，尤佳為1滴。

【0125】

又，1滴較佳為10～50 μL ，更佳為20～50 μL ，尤佳為40～50 μL 。

【0126】

本組合物用於預防或治療乾眼症，作為乾眼症之預防或治療劑有效。乾眼症被定義為「由各種因素所引起之淚液及角結膜上皮之慢性疾病，伴隨眼睛不適感或視覺異常之疾病」，乾性角結膜炎(KCS: keratoconjunctivitis sicca)包含於乾眼症中。於本發明中，由佩戴軟性隱形眼鏡所導致之乾眼症症狀之發生亦包含於乾眼症中。

【0127】

於乾眼症症狀中除了眼睛乾澀感、眼睛不適感、眼睛疲勞感、鈍重感、畏光、眼痛、霧視(視物模糊)等自覺症狀以外，亦包含充血、角結膜

上皮損傷等他覺所見。再者，於本發明中，「預防或治療乾眼症」亦包含改善上述自覺症狀及/或他覺所見。

【0128】

關於乾眼症之病因，不明確方面亦較多，報告其原因有乾燥綜合征；先天性無淚腺症；類肉瘤病；由骨髓移植所引起之移植物抗宿主病(GVHD：Graft Versus Host Disease)；眼類天疱瘡；史蒂芬-強生綜合征；由沙眼等所導致之淚道阻塞；糖尿病；由角膜屈光矯正手術(LASIK：Laser(-assisted) in Situ Keratomileusis)等所導致之反射性分泌之降低；瞼板腺功能障礙；由眼瞼炎等所導致之油層減少；由眼球突起、兔眼症等所導致之瞬目不全或眼瞼閉合不全；來自胚細胞之黏蛋白分泌降低；VDT(Visual Display Terminals，視覺顯示終端)作業等。

【0129】

又，本組合物可滴眼至佩戴有軟性隱形眼鏡之乾眼症患者之眼。此處，滴眼至佩戴有軟性隱形眼鏡之乾眼症患者之眼意指於在乾眼症患者之角膜上佩戴有軟性隱形眼鏡之狀態下，滴入滴眼液。

[實施例]

【0130】

以下，表示藥理試驗之結果及製劑例，但其等係用於更好地理解本發明者，並不限定本發明之範圍。

【0131】

[試驗1]

使用正常雄性白兔，對本組合物滴眼後之淚液量之經時變化進行了評價。

【0132】

(試樣製備方法)

滴眼液1：

依據表1所示之配方表，製備滴眼液1。即，使迪夸弗索鈉(9 g)、磷酸氫鈉水合物(0.6 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.03 g)及氯化鈉(1.35 g)溶解於殺菌純化水中製成50 mL而獲得6倍濃液。又，將6倍濃液10 mL與殺菌純化水5 mL混合後，適當添加pH值調節劑將pH值調整至7，添加殺菌純化水製成20 mL而獲得3倍濃液。使PVP K90(4 g)溶解於殺菌純化水中，將總量製成100 g後進行高壓蒸氣殺菌(121℃ 20分鐘)，製成4.00%(w/w)PVP K90溶液。將3倍濃液4 mL添加至4.00%(w/w)PVP K90溶液6.0 g中，添加殺菌純化水調整至總量12 mL後，適當添加pH值調節劑將pH值調整至7，藉此製備滴眼液1。

【0133】

滴眼液2：

依據表1所示之配方表，製備滴眼液2。即，使迪夸弗索鈉(9 g)、磷酸氫鈉水合物(0.6 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.03 g)及氯化鈉(1.35 g)溶解於殺菌純化水中製成50 mL而獲得6倍濃液。又，將6倍濃液10 mL與殺菌純化水5 mL混合後，使PVP K30(1.2 g)溶解後，適當添加pH值調節劑將pH值調整至7，添加殺菌純化水製成20 mL而獲得3倍濃液。於3倍濃液4 mL中添加殺菌純化水，調整至總量12 mL後，適當添加pH值調節劑將pH值調整至7，藉此製備滴眼液2。

【0134】

滴眼液3：

依據表1所示之配方表，製備滴眼液3。即，使迪夸弗索鈉(9 g)、磷酸氫鈉水合物(0.6 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.03 g)及氯化鈉(1.35 g)溶解於殺菌純化水中製成50 mL而獲得6倍濃液。又，將6倍濃液10 mL與殺菌純化水5 mL混合後，適當添加pH值調節劑將pH值調整至7，添加殺菌純化水製成20 mL而獲得3倍濃液。使羥乙基纖維素(15 g)溶解於殺菌純化水1500 mL中，進行高壓蒸氣殺菌(121°C 20分鐘)，製成1.00%(w/w)羥乙基纖維素溶液。於1.00%(w/w)羥乙基纖維素溶液3.6 g中添加3倍濃液4 mL，添加殺菌純化水調整至總量12 mL後，適當添加pH值調節劑將pH值調整至7，藉此製備滴眼液3。

【0135】

滴眼液4：

依據表1所示之配方表，製備滴眼液4。即，使迪夸弗索鈉(9 g)、磷酸氫鈉水合物(0.6 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.03 g)及氯化鈉(1.35 g)溶解於殺菌純化水中製成50 mL而獲得6倍濃液。又，將6倍濃液10 mL與殺菌純化水5 mL混合後，適當添加pH值調節劑將pH值調整至7，添加殺菌純化水製成20 mL而獲得3倍濃液。於3倍濃液4 mL中添加殺菌純化水調整至總量12 mL後，適當添加pH值調節劑將pH值調整至7，藉此製備滴眼液4。

【0136】

滴眼液5：

依據表1所示之配方表，製備滴眼液5。即，將迪夸弗索鈉(18 g)、磷酸氫鈉水合物(1.2 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.06 g)溶解於殺菌純化水中製成100 mL而獲得6倍濃液。又，將6倍濃液2.5 mL與殺菌純化水5 mL

混合後，使PVP K60 45%水溶液(0.67 g)與氯化鈉(0.068 g)溶解，其後適當添加pH值調節劑將pH值調整至7，添加殺菌純化水製成15 mL，藉此製備滴眼液5。

【0137】

再者，所製備之滴眼液1～5之黏度係依據日本藥典第十七修訂版、2.53 黏度測定法、第2法 旋轉黏度計法、2.1.3 圓錐-平板形旋轉黏度計(錐板型黏度計)所記載之方法進行測定。具體而言，使用Kinexus pro+(Malvern製造)，測定條件如下所示進行設定。(測定條件)

轉子角度：1°

轉子直徑：50 mm

試樣量：0.57 mL

測定溫度：25°C

剪切速度：50 s⁻¹

測定時間：每2秒對黏度進行測定，將1分鐘之平均值設為黏度。

【0138】

(試驗方法及藥物投予方法)

將Benoxil^(註冊商標)滴眼液0.4%(參天製藥股份有限公司製造)滴眼至正常雄性白兔(共計16隻32眼)，實施了局部麻醉。3分鐘後將Schirmer試紙(AYUMI Pharmaceutical股份有限公司製造)插入至下眼瞼，插入1分鐘後抽出，讀取濕潤部分之長度(淚液量)。將其設為前值。其次，將各滴眼液1～5滴眼1次(一群4隻8眼、僅滴眼液4為12隻24眼)。將Schirmer試紙(AYUMI Pharmaceutical股份有限公司製造)插入至下眼瞼之3分鐘前，滴眼Benoxil^(註冊商標)滴眼液0.4%(參天製藥股份有限公司製造)，實施了局部麻

醉。各滴眼液滴眼60分鐘後，將Schirmer試紙(AYUMI Pharmaceutical股份有限公司製造)插入至下眼瞼，插入1分鐘後抽出，讀取濕潤部分之長度(淚液量)。

【0139】

(評價方法)

計算出滴眼液滴眼前後之淚液量之變化作為 Δ 淚液量(mm/分鐘)。

【0140】

(試驗結果)

將滴眼後60分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)示於表1、2(各值為8眼之平均值。其中，僅滴眼液4為24眼之平均值)。又，依據以下之基準評價本組合物之淚液量增加作用。

+++：滴眼後60分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)為4 mm/分鐘以上

++：滴眼後60分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)為1 mm/分鐘以上且未達4 mm/分鐘

＋：滴眼後60分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)超過0 mm/分鐘且未達1 mm/分鐘

-：滴眼後60分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)為0 mm/分鐘以下

【0141】

[表1]
(表1中，單位為g/100 mL)

滴眼液	1	2	3	4
迪夸弗索鈉	3	3	3	3
PVP K30	-	2	-	-
PVP K90	2	-	-	-
HEC	-	-	0.3	-
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2	0.2	0.2
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.01	0.01	0.01	0.01
氯化鈉	0.45	0.45	0.45	0.45
pH值調節劑	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH值	7.0	7.0	7.0	7.0
黏度(mPa•s)	7.4	1.4	26.9	1.0
滴眼後60分鐘之Δ淚液量(mm/分鐘)	4.4	0.4	-0.6	0.3
評價	+++	+	-	+

【0142】

如上述表1之結果所示，含有PVP K30之滴眼液(滴眼液2)與不含有PVP K30之滴眼液(滴眼液4)同樣未確認到滴眼後60分鐘之淚液量增加作用。又，通常HEC亦作為增黏劑使用，但儘管含有HEC之滴眼液(滴眼液3)具有相對較高之黏度，但與滴眼液4同樣未確認到滴眼後60分鐘之淚液量增加作用。相對於此，含有PVP K90之滴眼液(滴眼液1)相較滴眼液2～4，表現出極高之淚液量增加作用。

【0143】

[表2]

(表2中，單位為g/100 mL)

滴眼液	5
迪夸弗索鈉	3
PVP K60	2
磷酸氫鈉水合物	0.2
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.01
氯化鈉	0.45
pH值調節劑	q.s.
pH值	7.0
黏度(mPa•s)	3.0
滴眼後60分鐘之Δ淚液量(mm/分鐘)	4.4
評價	+++

【0144】

如上述表2之結果所示，即便PVP之K值為60，含有PVP之滴眼液(滴眼液5)亦具有較高之淚液量增加作用。

【0145】

(探討)

聚乙烯吡咯烷酮使含有迪夸弗索或其鹽之水性組合物之黏度上升，使迪夸弗索或其鹽之藥效增強，特別是於添加K值超過30之聚乙烯吡咯烷酮之情形，或於藉由添加聚乙烯吡咯烷酮而使水性組合物之黏度超過1.4之情形時，表現出迪夸弗索或其鹽之藥效顯著增強。

【0146】

[試驗2]

大鼠眼窩外淚腺摘除模型係通用作對由乾眼症所導致之角膜上皮損傷之治療效果進行評價之模型，又，亦用作對P2Y₂受體促效劑之治療效果進行評價之模型(Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42(1), 96-100 (2001))。使用該乾眼症模型，研究是否可藉由滴眼投予本組合物而獲得

角膜上皮損傷之改善效果。

【0147】

(乾眼症模型之製作方法)

使用雄性SD大鼠，依據Fujihara等人之方法(Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42(1), 96-100(2001))製作大鼠眼窩外淚腺摘除模型。即，投予Somnopentyl實施全身麻醉後，摘除眼窩外淚腺，誘發角膜上皮損傷。

【0148】

(試樣製備方法)

滴眼液A：

使磷酸氫鈉水合物(0.2 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.01 g)、氯化鈉(0.45 g)、硝酸銀(0.00004 g)、聚乙烯吡咯烷酮K90(2 g)、迪夸弗索鈉(3 g)溶解於殺菌純化水中製成100 mL，添加pH值調節劑(q.s.)，製成pH值7.5。

【0149】

滴眼液B：

使磷酸氫鈉水合物(0.2 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.01 g)、氯化鈉(0.45 g)、硝酸銀(0.00004 g)、聚乙烯吡咯烷酮K90(4 g)溶解於殺菌純化水中製成100 mL，添加pH值調節劑(q.s.)，製成pH值7.5。

【0150】

滴眼液X：

作為滴眼液X，使用用作乾眼症治療藥之「DIQUAS^(註冊商標)滴眼液3%」(參天製藥股份有限公司製造)。滴眼液X於水1 mL中，含有30 mg之迪夸弗索鈉作為有效成分，含有氯化鉀、氯化鈉、葡萄糖酸洛赫西定鹽

液、磷酸氫鈉水合物、乙二胺四乙酸鈉水合物、pH值調節劑作為添加物。

【0151】

再者，所製備之滴眼液A、B及X之黏度係依據日本藥典第十七修訂版、2.53 黏度測定法、第2法 旋轉黏度計法、2.1.3 圓錐-平板形旋轉黏度計(錐板型黏度計)所記載之方法進行測定。具體而言，使用Kinexus pro+(Malvern製造)，測定條件如下所示進行設定。

(測定條件)

轉子角度：1°

轉子直徑：50 mm

試樣量：0.57 mL

測定溫度：25°C

剪切速度：50 s⁻¹

測定時間：每2秒對黏度進行測定，將1分鐘之平均值設為黏度。

【0152】

各滴眼液之所測定之黏度如下所示。

滴眼液A：7.9 mPa · s

滴眼液B：28.0 mPa · s

滴眼液X：0.9 mPa · s

(試驗方法及藥物投予方法)

對於誘發了上述角膜上皮損傷之大鼠如下所示投予滴眼液A、滴眼液B、滴眼液X。

・滴眼液A、1天3次投予群：將滴眼液A以1天3次滴眼於雙眼，共4

週。(一群6隻12眼)

- ・滴眼液B、1天3次投予群：將滴眼液B以1天3次滴眼於雙眼，共4

週。(一群6隻12眼)

- ・滴眼液X、1天6次投予群：將滴眼液X以1天6次滴眼於雙眼，共4

週。(一群6隻12眼)

再者，未誘發上述角膜上皮損傷之大鼠中，將4週內未進行滴眼者設為無滴眼群(一群4隻8眼)。

【0153】

滴眼開始4週後，藉由螢光素染色角膜之損傷部分，依據村上等人之方法(新眼科，21(1)，87-90(2004))判定角膜上皮損傷。即，對於角膜之上部、中間部及下部之各者，依據下述基準對利用螢光素所進行之染色之程度進行評分判定，計算出該等評分之合計之平均值。再者，於0、1、2及3之各評分之間設置0.5作為中間值。

【0154】

(判定基準)

0：未染色；

1：染色稀疏，各點狀之染色部分分離；

2：染色為中程度，點狀之染色部分之一部分鄰接；

3：染色密集，各點狀之染色部分鄰接。

【0155】

(結果)

將計算出之各群之螢光素染色評分圖表化，示於圖1。再者，評分為各8或12例之平均值＋標準誤差。

【0156】

由圖1可知，於滴眼液A之1天3次投予群中，自滴眼開始2週後，與滴眼液B之1天3次投予相比確認到螢光素染色評分之改善。於滴眼液X之1天6次投予群中，自滴眼開始4週後，與滴眼液B之1天3次投予相比確認到螢光素染色評分之改善。於滴眼4週後，滴眼液A之1天3次投予群與滴眼液X之1天6次投予群表現出相同程度之效果。

【0157】

(探討)

滴眼液X係作為「DIQUAS^(註冊商標)滴眼液3%」而用於治療乾眼症，其滴眼次數為1天6次。關於添加有聚乙烯吡咯烷酮K90之本組合物，明確了針對乾眼症，以1天3次滴眼具有充分之治療效果，特別是於滴眼開始2週後，確認到超過「DIQUAS^(註冊商標)滴眼液3%」之1天6次滴眼之治療效果。因此，表示本組合物以少於既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液之滴眼次數而發揮與既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液同等或其以上之治療效果。特別是若考慮試驗1之試驗結果，則提示添加有K值超過30之聚乙烯吡咯烷酮之本組合物、或藉由添加聚乙烯吡咯烷酮而使黏度超過1.4之本組合物之1天2～4次滴眼發揮與既有之「DIQUAS^(註冊商標)滴眼液3%」之1天6次滴眼同等或其以上之治療效果。

【0158】

[試驗3]

為了對於本組合物對角膜上皮細胞造成之影響進行研究，進行針對角膜上皮細胞之細胞損傷性之試驗。

【0159】

(試樣製備方法)

按照表3所示之配方，製備滴眼液Y、C及D。

【0160】

滴眼液Y：

按照表3所示之配方，製備滴眼液Y之滴眼液。具體而言，使磷酸氫鈉水合物(0.2 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.01 g)、氯化鈉(0.45 g)、硝酸銀(0.00004 g)、迪夸弗索鈉(3 g)溶解於殺菌純化水中製成100 mL，添加pH值調節劑(q.s.)，製成pH值7.5。

【0161】

滴眼液C及D：

按照表3所示之配方，以與滴眼液Y相同之方式製備滴眼液C及D之各滴眼液。

【0162】

再者，所製備之滴眼液Y、C及D之黏度係依據日本藥典第十七修訂版、2.53 黏度測定法、第2法 旋轉黏度計法、2.1.3 圓錐-平板形旋轉黏度計(錐板型黏度計)所記載之方法進行測定。具體而言，使用Kinexus pro+(Malvern製造)，測定條件如下所示進行設定。

(測定條件)

轉子角度：1°

轉子直徑：50 mm

試樣量：0.57 mL

測定溫度：25°C

剪切速度：50 s⁻¹

測定時間：每2秒對黏度進行測定，將1分鐘之平均值設為黏度。

【0163】

[表3]

(表3中，單位為g/100 mL)

滴眼液	Y	C	D
迪夸弗索鈉	3	3	3
PVP K90	-	2	4
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2	0.2
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.01	0.01	0.01
硝酸銀	0.00004	0.00004	0.00004
氯化鈉	0.45	0.45	0.45
pH值調節劑	q.s.	q.s.	q.s.
pH值	7.5	7.5	7.5
黏度(mPa · s)	1.0	8.1	27.2

【0164】

(試驗方法)

將SV40永生人類角膜上皮細胞(HCE-T：理化學研究所、Bio-Resource Center、Cell No.：RCB2280)接種於96孔培養盤(1×10⁴細胞/孔)，藉由含10%FBS之D-MEM/F12培養基培養1天。第二天，將培養基換成滴眼液Y、滴眼液C或滴眼液D後，培養上述角膜上皮細胞5、10及15分鐘。使用細胞增殖檢測套組(Cell Proliferation Assay Kit)(Promega公司製造、目錄序號：G3580)，測定活細胞活性(相當於490 nm之吸光度)。

【0165】

(結果)

將試驗結果示於圖2。

【0166】

由圖2可知，含有聚乙烯吡咯烷酮之迪夸弗索滴眼液(滴眼液C及D)於

培養15分鐘後，仍於永生人類角膜上皮細胞中維持高存活率。另一方面，不含有聚乙烯吡咯烷酮之迪夸弗索滴眼液(滴眼液Y)存活率經時地降低。

【0167】

(探討)

由於含有聚乙烯吡咯烷酮之迪夸弗索滴眼液於所培養之永生人類角膜上皮細胞中表現出高活細胞活性，故而針對角結膜上皮之安全性高，對用於乾眼症之類之角結膜上皮不穩定之疾病有用。

【0168】

[試驗4]

對PVP共存下之迪夸弗索鈉對末梢神經之刺激性進行研究。

【0169】

(試樣製備方法)

配方液1：

按照表4所示之配方表，製備配方液1。即，使氯化鈉(8.5 g)、磷酸氫鈉水合物(2 g)溶解於殺菌純化水中，添加pH值調節劑，將pH值調整至7.5後，將總量調整至100 mL，獲得10倍緩衝液。使PVP K30(16 g)溶解於殺菌純化水中，將總量調整至200 mL，獲得8%PVP K30水溶液。量取2 mL 之10倍緩衝液、5 mL 之8%PVP K30水溶液，藉由殺菌純化水將總量調整至20 mL，使用pH值調整劑將pH值調整至7.5，獲得配方液1。

【0170】

配方液2：

按照表4所示之配方表，製備配方液2。即，使氯化鈉(8.5 g)、磷酸氫鈉水合物(2 g)溶解於殺菌純化水中，添加pH值調節劑，將pH值調整至

7.5後，將總量調整至100 mL，獲得10倍緩衝液。使10倍緩衝液2 mL、PVP K90(0.4 g)溶解於殺菌純化水中，使用pH值調整劑將pH值調整至7.5，將總量製成20 mL，獲得配方液2。

【0171】

配方液3：

按照表4所示之配方表，製備配方液3。即，使氯化鈉(8.5 g)、磷酸氫鈉水合物(2 g)溶解於殺菌純化水中，添加pH值調節劑，將pH值調整至7.5後，將總量調整至100 mL，獲得10倍緩衝液。將10倍緩衝液2 mL、軟骨素硫酸鈉(0.06 g)添加至殺菌純化水中，使用pH值調整劑將pH值調整至7.5，確認溶解並將總量調整至20 mL，獲得配方液3。

【0172】

配方液4～6：

按照表4所示之配方表，以與配方液3相同之方式製備配方液4～6。

【0173】

[表4]

(表4中，單位為g/100 mL)

配方液	1	2	3	4	5	6
氯化鈉	0.85	0.85	0.85	0.85	0.80	0.85
磷酸氫鈉水合物	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
PVP K30	2.00	-	-	-	-	-
PVP K90	-	2.00	-	-	-	-
軟骨素硫酸鈉	-	-	0.30	-	-	-
HPMC	-	-	-	0.30	-	-
CVP	-	-	-	-	0.30	-
CMC-Na	-	-	-	-	-	0.30
pH值調整劑	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH值	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

【0174】

(試驗方法)

將所培養之末梢神經細胞(大鼠背根神經節神經元、自LONZA Japan 購買)於包含細胞內鈣指示螢光色素之緩衝液(FLIPR鈣6檢測套組(FLIPR Calcium 6 Assay Kit)、Molecular Devices公司)中進行培養。將緩衝液總量之40%置換成上述各配方液。再者，對於無刺激群及刺激對照群，以緩衝液代替配方液同樣進行處理。於室溫下靜置後，使用螢光讀板儀，開始鈣指示色素之經時性螢光測定。開始60秒後，添加迪夸弗索鈉(最終濃度：0.3%)，繼續進行螢光強度之測定。

【0175】

(評價方法)

將即將添加迪夸弗索鈉前之螢光強度(RFU)設為100%，計算出添加後之最大螢光強度(RFUmax)。

【0176】

(試驗結果)

將結果示於圖3。於刺激對照群及配方液3～6中，於添加迪夸弗索鈉後，RFU上升，記錄下103.5%以上之RFUmax。另一方面，於含有PVP之配方液1及2之各群中，RFUmax全部未達101%。

【0177】

(探討)

接受了某些刺激之末梢神經細胞產生動作電位而成為興奮狀態，轉換成動作電位之刺激之信號於其後傳遞至中樞神經系統。動作電位係藉由包含鈣離子之陽離子流入細胞內所產生之細胞膜電位變化。因此，神經細胞內鈣離子濃度之上升作為表示神經細胞之興奮狀態之指標而於實驗上廣泛使用。若對末梢神經細胞暴露迪夸弗索鈉，則看到細胞內鈣離子之螢光

強度快速上升，表示神經細胞接受迪夸弗索鈉作為刺激，而成為興奮狀態。於作為比較例之不包含PVP之聚合物配方液3～6之各群中，亦確認到同樣之刺激應答，軟骨素硫酸鈉、HPMC、CVP及CMC-Na之各聚合物對迪夸弗索鈉之神經刺激性未造成任何影響。相對於此，於包含PVP之配方液1及2之下，未表現出添加迪夸弗索鈉後之神經細胞內鈣離子訊號之上升。即，提示與PVP共存下之迪夸弗索鈉不表現出神經刺激性，藉由添加PVP而改善迪夸弗索鈉滴眼液之舒適感。

【0178】

[試驗5]

對於本組合物對防腐劑之穩定性造成之影響進行研究。

【0179】

(試樣製備方法)

滴眼液6：

按照表5所示之配方，製備滴眼液6。具體而言，使迪夸弗索鈉(3 g)、葡萄糖酸洛赫西定鹽(0.0025 g)、羥乙基纖維素(0.2 g)、磷酸氫鈉水合物(0.2 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.01 g)、氯化鈉(0.45 g)溶解於水中製成100 mL，添加pH值調節劑(q.s.)，製成pH值7.5。

【0180】

滴眼液7～10：

按照表5所示之配方，以與滴眼液6相同之方式製備滴眼液7～10。

【0181】

[表5]

(表5中，單位為g/100 mL)

滴眼液	6	7	8	9	10
迪夸弗索鈉	3	3	3	3	3
葡萄糖酸洛赫西定鹽 (防腐劑)	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	-
硝酸銀(防腐劑)	-	-	-	-	0.00008
PVP K30	-	2	-	-	2
PVP K90	-	-	2	4	-
HEC	0.2	0.2	-	-	0.25
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
氯化鈉	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
濃甘油	-	-	1.2	1.2	-
pH值調節劑	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH值	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

【0182】

(試驗方法)

使用高效液相層析法(HPLC)對將滴眼液6及7於60℃下分別保存了4週時之葡萄糖酸洛赫西定鹽之含量進行定量，計算出其殘存率(%)。使用高效液相層析法(HPLC)對將滴眼液8及9於60℃下分別保存了2週時之葡萄糖酸洛赫西定鹽之含量進行定量，計算出其殘存率(%)。使用高頻感應耦合電漿發射分光分析法(ICP-AES)對將滴眼液10於60℃下保存了4週時之硝酸銀之含量進行定量，計算出其殘存率(%)。

【0183】

(試驗結果)

將穩定性試驗之結果示於表6。

【0184】

[表6]

滴眼液	6	7	8	9	10
殘存率(%)	90.1	20.4	26.7	8.0	100

【0185】

(探討)

於含有迪夸弗索或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物(本組合物)中，於含有葡萄糖酸洛赫西定鹽作為防腐劑之情形時，其殘存率顯著降低(滴眼液7~9)。另一方面，於含有作為銀鹽之硝酸銀作為防腐劑之情形時，其殘存率較高(滴眼液10)。根據以上內容，表示本組合物使葡萄糖酸洛赫西定鹽不穩定化，另一方面使銀鹽穩定化。

【0186】

[試驗6]

對於含有銀鹽之本組合物之保存效力進行研究。

【0187】

(試樣製備方法)

滴眼液11：

按照表7所示之配方，製備滴眼液11。具體而言，使迪夸弗索鈉(3 g)、硝酸銀(0.00008 g)、磷酸氫鈉水合物(0.2 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.01 g)、聚乙烯吡咯烷酮K30(2 g)、濃甘油(1.2 g)、羥乙基纖維素(0.25 g)溶解於殺菌純化水中製成100 mL，添加pH值調節劑(q.s.)，製成pH值7.5。

【0188】

滴眼液12~15：

按照表7所示之配方，以與滴眼液11相同之方式製備滴眼液12～15之各滴眼液。

【0189】

[表7]
(表7中，單位為g/100 mL)

滴眼液	11	12	13	14	15
迪夸弗索鈉	3	3	3	3	3
硝酸銀	0.00008	0.00004	0.000016	0.000008	0.000004
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
PVP K30	2	2	2	2	2
氯化鈉	-	0.45	0.45	0.45	0.45
濃甘油	1.2	-	-	-	-
HEC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
pH值調節劑	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
pH值	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

【0190】

(試驗方法)

保存效力試驗係依據日本藥典第十七修訂版之保存效力試驗法而進行。於本試驗中，使用大腸桿菌(E.coli)、綠膿桿菌(P.aeruginosa)、金黃色葡萄球菌(S.aureus)、白色念珠菌(C.albicans)及黑曲黴菌(A.brasiliensis)作為試驗菌。

【0191】

(試驗結果)

將試驗結果示於表8。

【0192】

[表8]
(單位：對數去除率)

滴眼液		11	12	13	14	15
E.coli	1週	4.6	4.7	4.7	4.7	4.7
	2週	4.6	4.7	4.7	4.7	4.7
	4週	4.6	4.7	4.7	4.7	4.7
P.aeruginosa	1週	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
	2週	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
	4週	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
S.aureus	1週	4.7	4.6	3.1	2.3	1.8
	2週	4.7	4.6	4.6	4.6	4.6
	4週	4.7	4.6	4.6	4.6	4.6
C.albicans	1週	4.3	3.9	3.1	2.6	2.0
	2週	4.6	4.8	4.8	4.8	4.2
	4週	4.6	4.8	4.8	4.8	4.8
A.brasiliensis	1週	3.2	0.5	0.2	0.2	0.2
	2週	4.3	0.7	0.3	0.2	0.2
	4週	4.3	1.1	0.4	0.4	0.3
判定		符合	符合	符合	符合	符合

【0193】

再者，表8之試驗結果係使用對數去除率(log reduction)表示檢查時之活菌數與接種之菌數相比減少了何種程度，例如，於為「1」之情形時，表示檢查時之活菌數減少至接種菌數之10%。

【0194】

如表8所示，表示含有銀鹽之本組合物符合日本藥典之保存效力試驗基準。

【0195】

(探討)

由上述結果表示，含有銀鹽之本組合物具有優異之保存效力。

【0196】

[試驗7]

使用正常雄性白兔，對本組合物之滴眼後90分鐘之淚液量之經時變化進行評價。

【0197】

(試樣製備方法)

滴眼液16：

作為滴眼液16，使磷酸氫鈉水合物(0.2 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.01 g)、氯化鈉(0.45 g)、硝酸銀(0.00004 g)、聚乙烯吡咯烷酮K90(2 g)、迪夸弗索鈉(3 g)溶解於殺菌純化水中製成100 mL，添加pH值調節劑(q.s.)，製成pH值7.5。

【0198】

滴眼液17：

作為滴眼液17，使用用作乾眼症治療藥之「DIQUAS^(註冊商標)滴眼液3%」(參天製藥股份有限公司製造)。滴眼液17於水1 mL中，含有30 mg之迪夸弗索鈉作為有效成分，含有氯化鉀、氯化鈉、葡萄糖酸洛赫西定鹽液、磷酸氫鈉水合物、乙二胺四乙酸鈉水合物、pH值調節劑作為添加物。

【0199】

(試驗方法及藥物投予方法)

將Benoxil^(註冊商標)滴眼液0.4%(參天製藥股份有限公司製造)滴眼至正常雄性白兔(共計12隻24眼)，實施了局部麻醉。3分鐘後將Schirmer試紙(AYUMI Pharmaceutical股份有限公司製造)插入至下眼瞼，插入1分鐘後抽出，讀取濕潤部分之長度(淚液量)。將其設為前值。其次，將各滴眼液16、17滴眼1次(一群6隻12眼)。將Schirmer試紙(AYUMI Pharmaceutical

股份有限公司製造)插入至下眼瞼之3分鐘前，滴眼Benoxil^(註冊商標)滴眼液0.4%(參天製藥股份有限公司製造)，實施了局部麻醉。各滴眼液滴眼90分鐘後，將Schirmer試紙(AYUMI Pharmaceutical股份有限公司製造)插入至下眼瞼，插入1分鐘後抽出，讀取濕潤部分之長度(淚液量)。

【0200】

(評價方法)

計算出滴眼液滴眼前後之淚液量之變化作為 Δ 淚液量(mm/分鐘)。

【0201】

(試驗結果)

將滴眼後90分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)示於表9(各值為12眼之平均值)。又，依據以下之基準評價本組合物之淚液量增加作用。

+++：滴眼後90分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)為4 mm/分鐘以上

++：滴眼後90分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)為1 mm/分鐘以上且未達4 mm/分鐘

＋：滴眼後90分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)超過0 mm/分鐘且未達1 mm/分鐘

-：滴眼後90分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)為0 mm/分鐘以下

【0202】

[表9]

滴眼液	16	17
滴眼後90分鐘之 Δ 淚液量(mm/分鐘)	2.0	-0.3
評價	++	-

【0203】

如上述表9之結果所示，本組合物即便於滴眼後90分鐘，亦表現出較高之淚液量增加作用。

【0204】

[試驗8]

對於含有銀鹽之本組合物之保存效力進行研究。

【0205】

(試樣製備方法)

滴眼液18：

按照表10所示之配方，製備滴眼液18。具體而言，使迪夸弗索鈉(3 g)、硝酸銀(0.00003 g)、磷酸氫鈉水合物(0.2 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.01 g)、聚乙烯吡咯烷酮K90(2 g)、氯化鈉(0.45 g)溶解於殺菌純化水中製成100 mL，添加pH值調節劑(q.s.)，製成pH值7.0。

【0206】

滴眼液19：

按照表10所示之配方，以與滴眼液18相同之方式製備滴眼液19。

【0207】

[表10]

(表10中，單位為g/100 mL)

滴眼液	18	19
迪夸弗索鈉	3	3
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.01	-
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2
PVP K90	2	2
硝酸銀	0.00003	0.00003
氯化鈉	0.45	0.45
pH值調節劑	q.s	q.s
pH值	7.0	7.0

【0208】

(試驗方法)

保存效力試驗係依據日本藥典第十七修訂版之保存效力試驗法而進

行。於本試驗中，使用大腸桿菌(E.coli)、綠膿桿菌(P.aeruginosa)、金黃色葡萄球菌(S.aureus)、白色念珠菌(C.albicans)及黑曲黴菌(A.brasiliensis)作為試驗菌。

【0209】

(試驗結果)

將試驗結果示於表11。

【0210】

[表11]

(單位：對數去除率)

滴眼液		18	19
E.coli	1週	4.1	4.1
	2週	4.1	4.1
	4週	4.1	4.1
P.aeruginosa	1週	3.2	4.4
	2週	4.4	4.4
	4週	4.4	4.4
S.aureus	1週	4.4	4.4
	2週	4.4	4.4
	4週	4.4	4.4
C.albicans	1週	4.2	4.2
	2週	4.2	4.2
	4週	4.2	4.2
A.brasiliensis	1週	0.4	0.4
	2週	0.3	0.3
	4週	0.6	0.8
判定		符合	符合

【0211】

再者，表11之試驗結果係使用對數去除率(log reduction)表示檢查時之活菌數與接種之菌數相比減少了何種程度，例如，於為「1」之情形時，表示檢查時之活菌數減少至接種菌數之10%。

【0212】

如表11所示，表示無論有無EDTA，含有銀鹽之本組合物均符合日本

藥典之保存效力試驗基準。

【0213】

(探討)

由上述結果表示，含有銀鹽之本組合物具有優異之保存效力。

【0214】

[試驗9]

對於含有銀鹽之本組合物之保存效力進行研究。

【0215】

(試樣製備方法)

滴眼液20：

按照表12所示之配方，製備滴眼液20。具體而言，使迪夸弗索鈉(3 g)、硝酸銀(0.00004 g)、磷酸氫鈉水合物(0.2 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.01 g)、聚乙烯吡咯烷酮K90(2 g)、氯化鈉(0.45 g)溶解於殺菌純化水中製成100 mL，添加pH值調節劑(q.s.)，製成pH值7.5。

【0216】

滴眼液21～23：

按照表12所示之配方，以與滴眼液20相同之方式製備滴眼液21～23之各滴眼液。

【0217】

[表12]

(表12中，單位為g/100 mL)

滴眼液	20	21	22	23
迪夸弗索鈉	3	3	3	3
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.01	-	0.01	0.01
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2	0.2	0.2
PVP K90	2	2	2	2
硝酸銀	0.00004	0.00004	-	-
磷酸銀	-	-	0.0000328	-
氯化銀	-	-	-	0.0000337
氯化鈉	0.45	0.45	0.45	0.45
pH值調節劑	q.s	q.s	q.s	q.s
pH值	7.5	7.5	7.5	7.5

【0218】

(試驗方法)

保存效力試驗係依據日本藥典第十七修訂版之保存效力試驗法而進行。於本試驗中，使用大腸桿菌(E.coli)、綠膿桿菌(P.aeruginosa)、金黃色葡萄球菌(S.aureus)、白色念珠菌(C.albicans)及黑曲黴菌(A.brasiliensis)作為試驗菌。

【0219】

(試驗結果)

將試驗結果示於表13。

【0220】

[表13]
(單位：對數去除率)

滴眼液		20	21	22	23
E.coli	1週	4.9	4.9	4.9	4.9
	2週	4.9	4.9	4.9	4.9
	4週	4.9	4.9	4.9	4.9
P.aeruginosa	1週	4.8	4.8	4.8	4.8
	2週	4.8	4.8	4.8	4.8
	4週	4.8	4.8	4.8	4.8
S.aureus	1週	4.8	4.8	4.8	4.8
	2週	4.8	4.8	4.8	4.8
	4週	4.8	4.8	4.8	4.8
C.albicans	1週	3.7	3.3	3.6	3.8
	2週	4.6	4.6	4.5	4.6
	4週	4.6	4.6	4.6	4.6
A.brasiliensis	1週	0.4	0.3	0.3	0.5
	2週	0.5	0.5	0.6	0.8
	4週	0.6	0.7	1.0	1.0
判定		符合	符合	符合	符合

【0221】

再者，表13之試驗結果係使用對數去除率(log reduction)表示檢查時之活菌數與接種之菌數相比減少了何種程度，例如，於為「1」之情形時，表示檢查時之活菌數減少至接種菌數之10%。

【0222】

如表13所示，表示無論有無EDTA，含有銀鹽之本組合物均符合日本藥典之保存效力試驗基準。又，表示除了包含硝酸銀作為銀鹽以外，於包含磷酸銀或氯化銀作為銀鹽之滴眼液中亦符合日本藥典之保存效力試驗基準。

【0223】

(探討)

由上述結果表示，含有銀鹽之本組合物具有優異之保存效力。

【0224】

[試驗10]

對於本組合物對防腐劑之穩定性造成之影響進行研究。

【0225】

(試樣製備方法)

滴眼液24：

使迪夸弗索鈉(3 g)、乙二胺四乙酸鈉水合物(0.01 g)、磷酸氫鈉水合物(0.2 g)、氯化鈉(0.45 g)、聚乙烯吡咯烷酮K90(2 g)、硝酸銀(0.00004 g)溶解於水中製成100 mL，添加pH值調節劑(q.s.)，製成pH值7.5，製備滴眼液24。

【0226】

(試驗方法)

使用高頻感應耦合電漿發射分光分析法(ICP-AES)對將滴眼液24於40℃下保存了6個月時之硝酸銀之含量進行定量，計算出其殘存率(%)。

【0227】

(試驗結果)

將穩定性試驗之結果示於表14。

【0228】

[表14]

	殘存率(%)
40℃6個月	97.0

【0229】

(探討)

於含有作為銀鹽之硝酸銀作為防腐劑之情形時，其殘存率較高。根

據以上內容，表示於本組合物中，銀鹽穩定。

【0230】

[製劑例]

列舉製劑例，進一步具體地說明本發明之藥劑，但本發明並不僅限定於該等製劑例。

【0231】

(配方例1：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01～0.5 g
氯化鈉	0.01～1 g
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.0001～0.1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K90	0.0001～10 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1～10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器或PFMD容器，製造眼科醫藥用製品。又，亦可將0.1～1 mL之上述滴眼液填充至單一劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼液能夠於室溫下保存。

【0232】

(配方例2：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
-------	-----

磷酸氫鈉水合物	0.01 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.0001 ~ 0.1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K60	0.0001 ~ 10 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1~10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器或PFMD容器，製造眼科醫藥用製品。又，亦可將0.1~1 mL之上述滴眼液填充至單一劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼液能夠於室溫下保存。

【0233】

(配方例3：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中	
迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.0001 ~ 0.1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K40	0.0001 ~ 10 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1~10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器或PFMD容器，製造眼科醫藥用製品。又，亦可將0.1~1 mL之上述滴眼液填充至單一劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。

品。再者，上述滴眼液能夠於室溫下保存。

【0234】

(配方例4：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01～0.5 g
氯化鈉	0.01～1 g
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.0001～0.1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K90	0.0001～10 g
硝酸銀	0.00000001～1 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1～10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

【0235】

(配方例5：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01～0.5 g
氯化鈉	0.01～1 g
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.0001～0.1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K60	0.0001～10 g

硝酸銀	0.00000001 ~ 1 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1~10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼液能夠於室溫下保存。

【0236】

(配方例6：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中	
迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.0001 ~ 0.1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K40	0.0001 ~ 10 g
硝酸銀	0.00000001 ~ 1 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1~10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

【0237】

(配方例7：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K90	0.0001 ~ 10 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌精製液中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1 ~ 10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器或PFMD容器，製造眼科醫藥用製品。又，亦可將0.1 ~ 1 mL之上述滴眼液填充至單一劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

【0238】

(配方例8：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中	
迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K60	0.0001 ~ 10 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1 ~ 10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器或PFMD容器，製造眼科醫藥用製品。又，亦可將0.1 ~ 1 mL之上述滴眼液填充至單一劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

【0239】

(配方例9：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01～0.5 g
氯化鈉	0.01～1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K40	0.0001～10 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1～10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器或PFMD容器，製造眼科醫藥用製品。又，亦可將0.1～1 mL之上述滴眼液填充至單一劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

【0240】

(配方例10：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01～0.5 g
氯化鈉	0.01～1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K90	0.0001～10 g
硝酸銀	0.00000001～1 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將

其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1~10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

【0241】

(配方例11：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01~0.5 g
氯化鈉	0.01~1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K60	0.0001~10 g
硝酸銀	0.00000001~1 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1~10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

【0242】

(配方例12：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01~0.5 g
氯化鈉	0.01~1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K40	0.0001~10 g

硝酸銀	0.00000001 ~ 1 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1~10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

【0243】

(配方例13：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中	
迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
檸檬酸水合物	0.0001 ~ 0.1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K90	0.0001 ~ 10 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1~10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器或PFMD容器，製造眼科醫藥用製品。又，亦可將0.1~1 mL之上述滴眼液填充至單一劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

【0244】

(配方例14：無菌水性滴眼液(3%(w/v))

100 mL中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.01 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
檸檬酸水合物	0.0001 ~ 0.1 g
聚乙烯吡咯烷酮 K90	0.0001 ~ 10 g
硝酸銀	0.00000001 ~ 1 g
pH值調節劑	適量

藉由於殺菌純化水中添加迪夸弗索鈉及除其以外之上述成分，並將其等充分混合，可製備上述滴眼液。可將1~10 mL之上述滴眼液填充至多劑量型滴眼容器，製造眼科醫藥用製品。再者，上述滴眼劑能夠於室溫下保存。

[產業上之可利用性]

【0245】

既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液需要1天6次滴眼，但亦存在即便以既定之用法用量使用亦無法獲得充分之治療效果的嚴重之乾眼症患者。進而，亦存在因滴眼依從性不良而無法獲得期待之效果之患者。本組合物發揮強於既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液之乾眼症治療效果，除此以外，亦期待藉由減少滴眼次數而提高滴眼依從性。又，亦期待本組合物以低於既有之DIQUAS^(註冊商標)滴眼液之濃度發揮同程度或其以上之乾眼症治療效果。

【0246】

進而，期待本組合物表現出高活細胞活性，針對角結膜上皮之安全性較高，以及不表現出神經刺激性，可改善滴眼液之舒適感。

【0247】

又，即便使本組合物中含有銀鹽，銀鹽亦穩定，表現出優異之保存效力。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種水性眼科用組合物，其係填充於多劑量型滴眼容器中之含有迪夸弗索或其鹽、及聚乙烯吡咯烷酮者，該水性眼科用組合物之填充量為1～10 mL。

【請求項2】

如請求項1之水性眼科用組合物，其進而含有銀鹽。

【請求項3】

如請求項2之水性眼科用組合物，其中銀鹽包含硝酸銀。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其用於預防或治療乾眼症。

【請求項5】

如請求項4之水性眼科用組合物，其含有1～5%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值超過30且為120以下之聚乙烯吡咯烷酮。

【請求項6】

如請求項4之水性眼科用組合物，其含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值超過30且為120以下之聚乙烯吡咯烷酮。

【請求項7】

如請求項4之水性眼科用組合物，其含有1～5%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉，且黏度於25℃下為1.5～30 mPa·s。

【請求項8】

如請求項4之水性眼科用組合物，其含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索

鈉，且黏度於25℃下為1.5～30 mPa·s。

【請求項9】

如請求項5之水性眼科用組合物，其係以1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項10】

如請求項6之水性眼科用組合物，其係以1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項11】

如請求項7之水性眼科用組合物，其係以1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項12】

如請求項8之水性眼科用組合物，其係以1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項13】

如請求項5之水性眼科用組合物，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【請求項14】

如請求項6之水性眼科用組合物，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【請求項15】

如請求項7之水性眼科用組合物，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【請求項16】

如請求項8之水性眼科用組合物，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【請求項17】

如請求項9之水性眼科用組合物，其係以1次1～2滴滴眼投予之方式使用。

【請求項18】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在多劑量型滴眼容器中填充有1～10 mL之如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物。

【請求項19】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在多劑量型滴眼容器中填充有5 mL之如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物。

【請求項20】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在PFMD容器中填充有1～10 mL之如請求項1之水性眼科用組合物。

【請求項21】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：在PFMD容器中填充有5 mL之如請求項1之水性眼科用組合物。

【請求項22】

如請求項20或21之眼科醫藥用製品，其用於預防或治療乾眼症。

【請求項23】

如請求項22之眼科醫藥用製品，其中水性眼科用組合物含有1～5%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值超過30且為120以下之聚乙炔吡咯烷酮。

【請求項24】

如請求項22之眼科醫藥用製品，其中水性眼科用組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值超過30且為120以下之聚乙烯吡咯烷酮。

【請求項25】

如請求項22之眼科醫藥用製品，其中水性組合物含有1～5%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉，且於25℃下具有1.5～30 mPa·s之黏度。

【請求項26】

如請求項22之眼科醫藥用製品，其中水性組合物含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉，且於25℃下具有1.5～30 mPa·s之黏度。

【請求項27】

如請求項23之眼科醫藥用製品，其係以1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項28】

如請求項24之眼科醫藥用製品，其係以1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項29】

如請求項25之眼科醫藥用製品，其係以1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項30】

如請求項26之眼科醫藥用製品，其係以1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項31】

如請求項23之眼科醫藥用製品，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

用。

【請求項32】

如請求項24之眼科醫藥用製品，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【請求項33】

如請求項25之眼科醫藥用製品，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【請求項34】

如請求項26之眼科醫藥用製品，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【請求項35】

如請求項27之眼科醫藥用製品，其係以1次1～2滴滴眼投予之方式使用。

【請求項36】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其包含K值為17以上之聚乙烯吡咯烷酮。

【請求項37】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其包含K值為17～120之聚乙烯吡咯烷酮。

【請求項38】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其包含K值超過30且為120以下之聚乙烯吡咯烷酮。

【請求項39】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其包含K值為90之聚
乙烯吡咯烷酮。

【請求項40】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述聚乙烯吡咯
烷酮之濃度為0.001%(w/v)以上。

【請求項41】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索或
其鹽之濃度為0.0001～10%(w/v)。

【請求項42】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索或
其鹽之濃度為0.01～5%(w/v)。

【請求項43】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索或
其鹽之濃度為1～5%(w/v)。

【請求項44】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索或
其鹽之濃度為3%(w/v)。

【請求項45】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述水性眼科用
組合物之pH值為6～8之範圍。

【請求項46】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述水性眼科用
組合物之pH值為7～8之範圍。

【請求項47】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述水性眼科用組合物為無菌水性滴眼液。

【請求項48】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其能夠於室溫下保存。

【請求項49】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述水性眼科用組合物之黏度於25℃下為1.5～30 mPa·s。

【請求項50】

如請求項1至3中任一項之水性眼科用組合物，其中上述迪夸弗索之鹽為迪夸弗索鈉。

【請求項51】

一種水性眼科用組合物，其用於預防或治療乾眼症，含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、K值為90之聚乙烯吡咯烷酮及硝酸銀，其特徵在於：其係以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項52】

一種水性眼科用組合物，其用於預防或治療乾眼症，含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、聚乙烯吡咯烷酮及硝酸銀，且黏度於25℃下為3～30 mPa·s，其特徵在於：其係以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項53】

如請求項51或52之水性眼科用組合物，其係以1天3次滴眼投予之方

式使用。

【請求項54】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在單一劑量型滴眼容器中填充0.1～1 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予上述水性眼科用組合物之方式使用。

【請求項55】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在單一劑量型滴眼容器中填充0.1～1 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，上述水性眼科用組合物於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項56】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在多劑量型滴眼容器中填充1～10 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予上述水性眼科用組合物之方式使用。

【請求項57】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在多劑量型滴眼容器中填充1～10 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，上述水性眼科用組合物於25℃下具有3～30 mPa·s之黏度，且以1次1～2滴、1天2

第 8 頁(發明申請專利範圍)

C231878PBX20230621C.docx

～4次滴眼投予之方式使用。

【請求項58】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在PFMD容器中填充1～10 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉、及K值為90之聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予上述水性眼科用組合物之方式使用。

【請求項59】

一種眼科醫藥用製品，其特徵在於：其係在PFMD容器中填充1～10 mL之含有3%(w/v)之濃度之迪夸弗索鈉及聚乙烯吡咯烷酮之水性眼科用組合物而成的用於預防或治療乾眼症之眼科醫藥用製品，上述水性眼科用組合物於25℃下具有3～30 mPa・s之黏度，且以1次1～2滴、1天2～4次滴眼投予之方式使用。

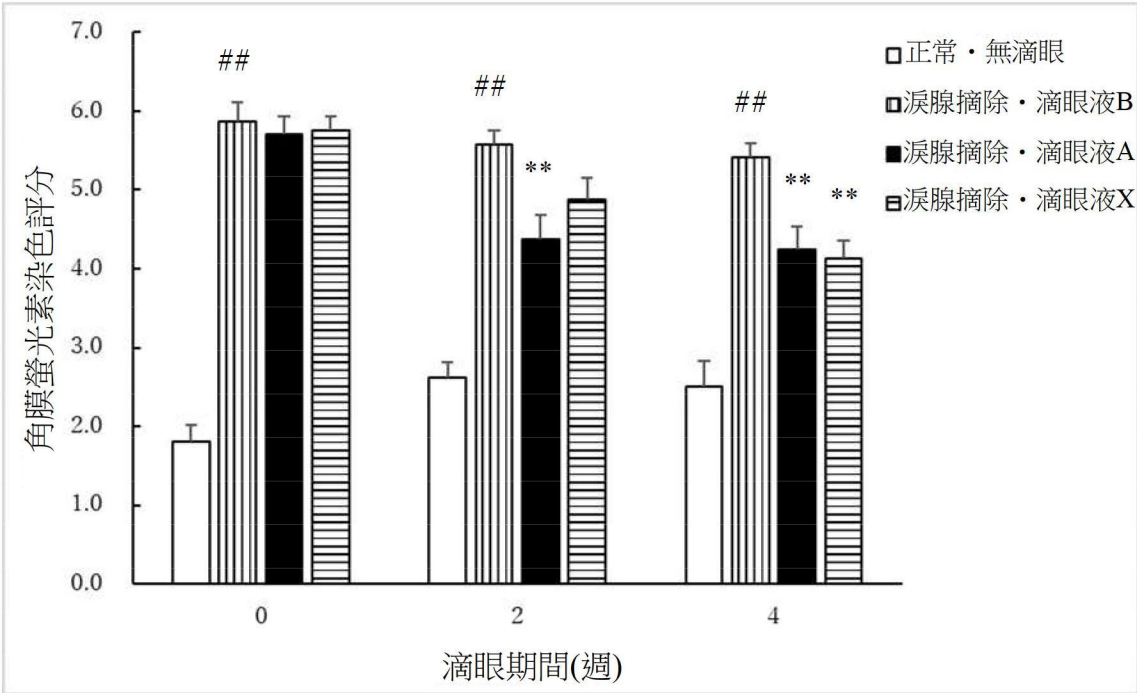
【請求項60】

如請求項54至59中任一項之眼科醫藥用製品，其係以1天3次滴眼投予之方式使用。

【請求項61】

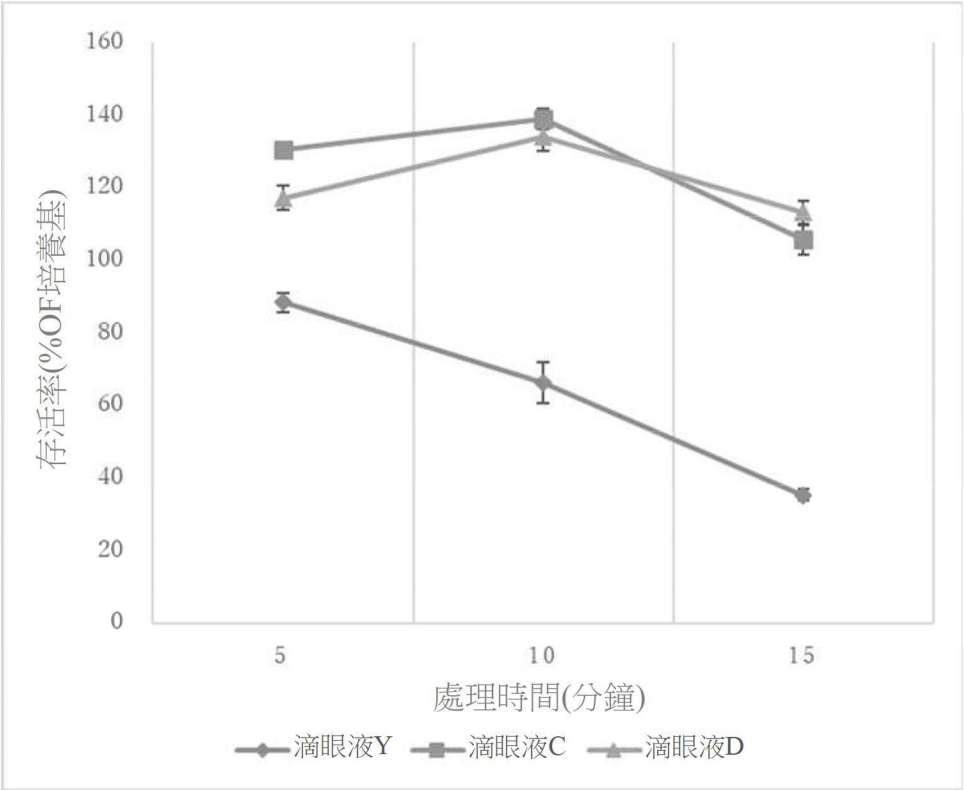
如請求項56或57之眼科醫藥用製品，其進而含有硝酸銀。

【發明圖式】

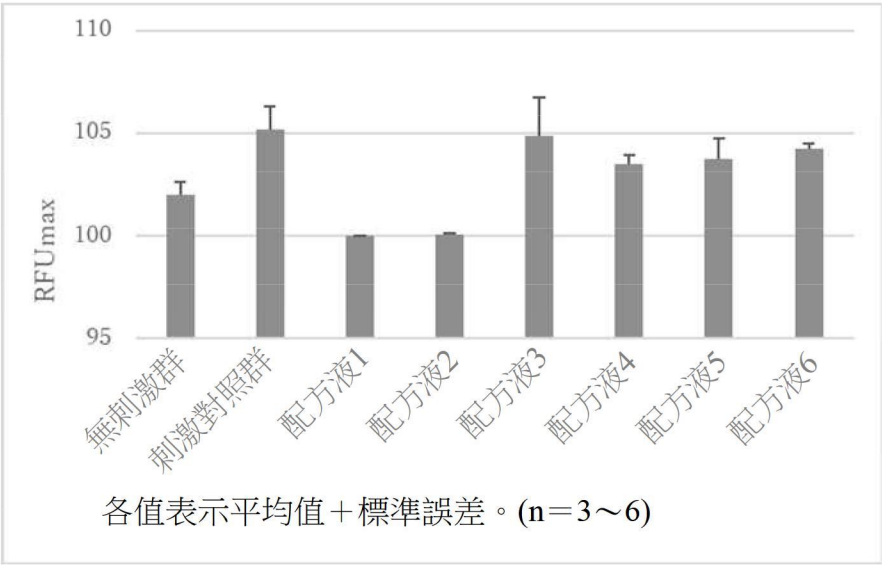


平均值 + SE(n=8或12)
** : $p < 0.01$ vs 淚腺摘除・滴眼液B群(Dunnett之多重比較檢定)
: $p < 0.01$ vs 正常・無滴眼群(Student之t檢定)

【圖1】



【圖2】



【圖3】