



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202206084 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 16 日

(21) 申請案號：110111992 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 31 日
(51) Int. Cl. : *A61K31/737 (2006.01)* *A61P27/02 (2006.01)*
(30) 優先權：2020/04/30 日本 JP2020-079971
(71) 申請人：日商樂敦製藥股份有限公司 (日本) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本
(72) 發明人：安藤達也 ANDO, TATSUYA (JP)；三口陽子 MITSUGUCHI, YOKO (JP)；松本幸
子 MATSUMOTO, SACHIKO (JP)；中田温子 NAKATA, ATSUKO (JP)
(74) 代理人：閻啓泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：1 共 52 頁

(54) 名稱

眼科組成物

(57) 摘要

本發明關於一種眼睛乾澀抑制用眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為 3 萬～5 萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種。

無



202206084

【發明摘要】

【中文發明名稱】 眼科組成物

【英文發明名稱】 無

【中文】

本發明關於一種眼睛乾澀抑制用眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為3萬~5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種。

【英文】

無

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 眼科組成物

【英文發明名稱】 無

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種眼科組成物。

【先前技術】

【0002】 眼睛乾澀（乾眼症）係由使用空調所導致之空氣乾燥、長時間操作電腦所導致之眨眼次數減少、佩戴隱形眼鏡等原因引發，並伴有感覺眼睛疼痛等各種不適症狀。針對眼睛乾澀，例如可藉由頻繁地向眼內滴入人工淚液來緩解症狀，但關於用以預防眼睛乾澀之眼科製劑則知之甚少。

【0003】 硫酸軟骨素或其鹽為一種酸性黏多醣，被摻合於眼科製劑中，以促進能量代謝；促進新陳代謝或細胞呼吸來消除眼睛疲勞；補給淚液成分等（例如專利文獻1）。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0004】 專利文獻1：日本特開2011-148791號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0005】 本發明之目的在於提供一種能夠抑制眼睛乾澀之眼科組成物。

[解決課題之技術手段]

【0006】 本發明者等人意外地發現，具有特定之重量平均分子量之硫酸軟

骨素鈉不僅顯著抑制因眼睛乾澀引起之角膜病症，並且與隱形眼鏡之親和性較高而亦抑制隱形眼鏡之乾燥。

【0007】 本發明提供例如以下之各發明。

[1]

一種眼睛乾澀抑制用眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種。

[2]

一種隱形眼鏡之乾燥抑制用眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種。

[3]

如[1]或[2]記載之眼科組成物，其進而含有選自由消炎劑、維生素A類、維生素B類、維生素E類、胺乙基磺酸及其鹽、天冬胺酸及其鹽、新斯的明及其鹽、以及纖維素系高分子化合物所組成之群中之至少一種。

【0008】 本發明另外提供例如以下之各發明。

[2-1]

一種眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種、與選自由維生素A類以及胺乙基磺酸及其鹽所組成之群中之至少一種。

[2-2]

一種眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種、與選自由消炎劑、維生素A類、維生素B類、維生素E類、胺乙基磺酸及其鹽、天冬胺酸及其鹽、新斯的明及其鹽、以及纖維素系高分子化合物所組成之群中之至少一種。

[發明之效果]

【0009】 根據本發明，可提供一種能夠抑制眼睛乾澀之眼科組成物。又，根據本發明，可提供一種能夠抑制隱形眼鏡之乾燥之眼科組成物。

【圖式簡單說明】

【0010】

[圖1]係表示試驗例1之結果之圖表。

【實施方式】

【0011】 以下，對用以實施本發明之形態進行詳細說明。但本發明並不限定於以下之實施形態。

【0012】 本說明書中，只要無特別記載，含量之單位「%」表示「w/v%」，與「g/100 mL」同義。

【0013】 本實施形態之眼科組成物含有選自由重量平均分子量為3萬~5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種（亦簡記為「(A)成分」）。

【0014】 硫酸軟骨素及其鹽只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學所容許者，則無特別限制。

【0015】 作為硫酸軟骨素之鹽，例如可例舉：鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽。作為鹼金屬鹽，例如可例舉：鈉鹽、鉀鹽。作為鹼土金屬鹽，例如可例舉：鎂鹽、鈣鹽。

【0016】 作為硫酸軟骨素及其鹽，較佳為硫酸軟骨素及硫酸軟骨素之鹼金屬鹽，更佳為硫酸軟骨素及硫酸軟骨素鈉，進而較佳為硫酸軟骨素鈉。

【0017】 硫酸軟骨素及其鹽可為天然物，亦可為合成物，一般而言，較佳地使用源自作為天然物之動物（較佳為哺乳類、魚類、軟體動物等；更佳為牛、鯊魚、烏賊等；進而較佳為鯊魚）的硫酸軟骨素及其鹽，尤佳地使用源自鯊魚

之硫酸軟骨素。

【0018】 硫酸軟骨素及其鹽亦可使用市售者。可單獨使用一種硫酸軟骨素及其鹽，或可組合使用兩種以上。

【0019】 本說明書中，所謂「重量平均分子量」，意指基於硫酸軟骨素及其鹽之極限黏度，根據下述算式算出之值（*Biol. Rev* (1967), 42,499-551)。又，極限黏度可藉由日本藥典第十七修訂版之一般試驗法中記載之黏度測定法進行測定。藉由上述方法算出之硫酸軟骨素及其鹽之重量平均分子量只要為3萬～5萬之範圍，則無特別限制，較佳為3萬1000～4萬9000，更佳為3萬2000～4萬8000。

<重量平均分子量之算式>

硫酸軟骨素C之情形時：

$$[\eta] = 5.8 \times 10^{-4} M^{-7.4}$$

硫酸軟骨素A或B之情形時：

$$[\eta] = 3.1 \times 10^{-4} M^{-7.4}$$

再者，上述式中， η 表示極限黏度、M表示重量平均分子量。

【0020】 本實施形態之眼科組成物中之（A）成分之含量並無特別限定，根據其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，以眼科組成物之總量為基準，（A）成分之含量例如通常為0.001～5 w/v%，較佳為0.005～5 w/v%，更佳為0.008～4 w/v%，進而較佳為0.01～3 w/v%，進而更佳為0.05～2 w/v%，尤佳為0.1～1 w/v%，最佳為0.3～1 w/v%。

【0021】 本實施形態之眼科組成物可進而含有選自由消炎劑、維生素A類、維生素B類、維生素E類、胺乙基磺酸及其鹽、天冬胺酸及其鹽、新斯的明及其鹽、以及纖維素系高分子化合物所組成之群中之至少一種（亦簡記為「（B）成分」）。藉由使眼科組成物含有（B）成分而更顯著地發揮本發明之效果。

【0022】 又，如後述試驗例中進行確認的那樣，本實施形態之含有（A）成分與（B）成分之眼科組成物亦發揮如下效果：抑制向容器內填充時或送液時液體殘留於配管之效果、提昇保存效力之效果、無論製劑進入眼內時之黏度如何（即便為高黏度製劑）均易於眨眼之效果、無論製劑進入眼內時之黏度如何（即便為高黏度製劑）均抑制眨眼時之不適感之效果、抑制日光引起之黏度變化之效果、抑制含有成分之析出（白色殘留物）之效果、抑制日光引起之製劑著色之效果、抑制紫外線引起之製劑著色之效果、抑制熱引起之外觀（透明度）變化之效果、提高細胞存活率之效果、抑制因外界刺激（眨眼、隱形眼鏡引起（戴上或取下時、戴著時）之刺激、揉眼、異物混入（花粉、大氣污染物、眼睫毛、眼妝相關異物、其他異物等））引起之眼睛細胞損傷之效果、及減少使用後液體於容器中之殘留之效果。

【0023】 [消炎劑]

消炎劑係具有抗發炎作用或消炎作用之化合物及其鹽。消炎劑只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學所容許者，則無特別限制。

【0024】 作為消炎劑之具體例，可例舉： ϵ -胺基己酸（epsilon aminocaproic acid）、尿囊素、小蘗鹼、萹類（萹、萹磺酸、母菊萹（chamazulene）、瓜甘菊萹（guaiazulene）等）、甘草酸、鋅鹽、溶菌酶、氯化溶菌酶（lysozyme chloride）、塞來昔布（celecoxib）、羅非昔布（rofecoxib）、吲哚美辛（indometacin）、雙氯芬酸（diclofenac）、溴芬酸（bromfenac）、吡羅昔康（piroxicam）、美洛昔康（meloxicam）、水楊酸甲酯、水楊酸乙二醇酯、傳明酸（tranexamic acid）、伊布洛芬、伊布洛芬吡甲酯（ibuprofenpiconol）、丁苯羥酸（bufexamac）、氟芬那酸丁酯（butyl flufenamic acid）、苜達酸（bendazac）、酮洛芬（ketoprofen）、聯苯乙酸（felbinac）、普拉洛芬（pranoprofen）、及其等之鹽。作為消炎劑，較佳為尿囊素、甘草酸及其鹽、鋅鹽，更佳為尿囊素、甘草酸及其鹽。作為甘草酸及

其鹽，較佳為甘草酸之鹼金屬鹽或銨鹽，更佳為甘草酸二鉀及甘草酸單銨，進而較佳為甘草酸二鉀。作為鋅鹽，較佳為硫酸鋅或乳酸鋅，更佳為硫酸鋅。又，鋅鹽亦可為水合物（例如七水合硫酸鋅）。

【0025】 消炎劑亦可使用市售者。可單獨使用一種消炎劑，或可組合使用兩種以上。

【0026】 於使用消炎劑作為（B）成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之消炎劑之含量並無特別限定，根據消炎劑之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為消炎劑之含量，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，以眼科組成物之總量為基準，消炎劑之總含量較佳為0.0001~10 w/v%，更佳為0.001~5 w/v%，進而較佳為0.005~3 w/v%，進而更佳為0.01~1 w/v%，尤佳為0.03~0.5 w/v%。又，消炎劑之總含量亦可為0.25 w/v%。

【0027】 於使用消炎劑作為（B）成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之消炎劑相對於（A）成分之含有比率並無特別限定，根據（A）成分及消炎劑之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為消炎劑相對於（A）成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之（A）成分之總含量1質量份，消炎劑之總含量較佳為0.0002~1000質量份，更佳為0.001~500質量份，進而較佳為0.01~100質量份，進而更佳為0.05~50質量份，進而更佳為0.05~30質量份，尤佳為0.1~10質量份。又，相對於（A）成分之總含量1質量份的消炎劑之總含量亦可為0.5質量份。

【0028】 [維生素A類]

維生素A類只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學所容許者，則無特別限制。作為維生素A類，具體而言，可例舉：視黃醇、視黃醛、視黃酸及其等之

衍生物、以及其等之鹽。

【0029】 作為維生素A類之衍生物，例如可例舉：軟脂酸視黃醇酯、乙酸視黃醇酯、丁酸視黃醇酯、丙酸視黃醇酯、辛酸視黃醇酯、月桂酸視黃醇酯、油酸視黃醇酯及亞麻酸視黃醇酯等與一元羧酸之酯。

【0030】 作為維生素A類之鹽，例如可例舉：有機酸鹽[例如單羧酸鹽（乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丁酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽等），多元羧酸鹽（反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、丙二酸鹽等），羧基羧酸鹽（乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽等），有機磺酸鹽（甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽（tosilate）等）等]；無機酸鹽（例如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽等）；與有機鹼之鹽（例如與甲基胺、三乙胺、三乙醇胺、味啉、哌啶、吡咯啉、三吡啶、甲吡啶等有機胺之鹽等）；與無機鹼之鹽[例如銨鹽，與鹼金屬（鈉、鉀等）、鹼土金屬（鈣、鎂等）、鋁等金屬之鹽等]。

【0031】 作為維生素A類，較佳為視黃醇之衍生物，更佳為視黃醇與一元羧酸之酯，進而較佳為軟脂酸視黃醇酯及乙酸視黃醇酯，進而更佳為軟脂酸視黃醇酯。

【0032】 作為維生素A類，可使用合成物，或可使用由天然物獲得之萃取物（例如維生素A油等）。所謂維生素A油係自含有視黃醇之動物之組織等獲得之脂肪油、或其濃縮物、或於其等中適當添加植物油而成者。維生素A類亦可使用市售者。可單獨使用一種維生素A類，或可組合使用兩種以上。

【0033】 關於本實施形態之眼科組成物中之維生素A類之含量，以眼科組成物之總量為基準，維生素A類之總含量較佳為0.1萬~30萬IU/100 mL，更佳為0.5萬~30萬IU/100 mL，進而較佳為1萬~10萬IU/100 mL，進而更佳為3萬~5.5萬IU/100 mL，進而更佳為3.5萬~5.5萬IU/100 mL，尤佳為4.5萬~5.5萬IU/100 mL。

【0034】 所謂「IU」，意指藉由日本藥典第十七修訂版維生素A定量法等中記載之手法求出之國際單位。例如據日本藥典第十七修訂版之醫藥品各條目中記載，乙酸視黃醇酯每1 g含維生素A 250萬單位以上、軟脂酸視黃醇酯每1 g含維生素A 150萬單位以上。

【0035】 於使用維生素A類作為（B）成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之維生素A類相對於（A）成分之含有比率並無特別限定，根據（A）成分及維生素A類之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為維生素A類相對於（A）成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之（A）成分之總含量1質量份，維生素A類之總含量較佳為0.1萬～300萬IU/g，更佳為1萬～100萬IU/g，進而較佳為3.5萬～55萬IU/g，進而更佳為4.5～55萬IU/g。

【0036】 [維生素B類]

維生素B類只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學所容許者，則無特別限制。

【0037】 作為維生素B類之具體例，可例舉：黃素腺嘌呤二核苷酸及其鹽（黃素腺嘌呤二核苷酸鈉等）、鈷胺素類（氰鈷胺、甲鈷胺等）、泛酸及其鹽（例如泛酸鈉、泛酸鉀、泛酸鈣、泛酸鎂等）、泛醇（panthenol）、吡哆醇或其鹽（鹽酸吡哆醇等）、吡哆醛及其鹽（磷酸吡哆醛等）。作為維生素B類，較佳為泛醇、吡哆醇或其鹽。

【0038】 作為維生素B類，亦可使用市售者。可單獨使用一種維生素B類，或可組合使用兩種以上。

【0039】 於使用維生素B類作為（B）成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之維生素B類之含量並無特別限定，根據維生素B類之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為維生素B類

之含量，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，以眼科組成物之總量為基準，維生素B類之總含量較佳為0.0001~5 w/v%，更佳為0.0005~1 w/v%，進而較佳為0.001~1 w/v%，進而更佳為0.005~0.5 w/v%，尤佳為0.01~0.1 w/v%。

【0040】 於使用維生素B類作為(B)成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之維生素B類相對於(A)成分之含有比率並無特別限定，根據(A)成分及維生素B類之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為維生素B類相對於(A)成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之(A)成分之總含量1質量份，維生素B類之總含量較佳為0.00002~1000質量份，更佳為0.0001~500質量份，更佳為0.001~100質量份，進而較佳為0.005~50質量份，進而更佳為0.01~30質量份，尤佳為0.05~1質量份。

【0041】 [維生素E類]

維生素E類只要為醫藥上、藥理學(製藥上)或生理學所容許者，則無特別限制。作為維生素E類之具體例，例如可例舉：生育酚、生育三烯酚及其等之衍生物、以及其等之鹽。生育酚及生育三烯酚可為 α -、 β -、 γ -及 δ -任意形態，或亦可為d體及dl體任意形態。

【0042】 作為維生素E類之衍生物，例如可例舉：乙酸生育酚酯、琥珀酸生育酚酯、菸鹼酸生育酚酯、亞麻酸生育酚酯等與有機酸之酯。

【0043】 作為維生素E類之鹽，例如可例舉：有機酸鹽(乳酸鹽、乙酸鹽、丁酸鹽、三氟乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽等)；無機酸鹽(例如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽等)；與有機鹼之鹽(例如與甲基胺、三乙胺、三乙醇胺、味啉、哌啶、吡咯啉、胺基酸、三吡啶、甲吡啶等有機胺之鹽等)；與無機鹼之鹽(例如鉍鹽，與鈉、鉀

等鹼金屬、鈣、鎂等鹼土金屬、鋁等金屬之鹽等)。

【0044】 作為維生素E類，較佳為d- α -生育酚、dl- α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、維生素E乙酸酯（例如乙酸生育酚酯）、維生素E菸鹼酸酯、維生素E琥珀酸酯、維生素E亞麻酸酯，更佳為乙酸生育酚酯（例如乙酸d- α -生育酚酯、乙酸dl- α -生育酚酯等）。

【0045】 維生素E類可為天然品、合成品之任意者。維生素E類亦可使用市售者。可單獨使用一種維生素E類，或可組合使用兩種以上。

【0046】 關於本實施形態之眼科組成物中之維生素E類之含量，以眼科組成物之總量為基準，維生素E類之總含量較佳為0.0001~0.5 w/v%，更佳為0.001~0.1 w/v%，進而較佳為0.005~0.05 w/v%，進而更佳為0.01~0.05 w/v%。

【0047】 於使用維生素E類作為（B）成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之維生素E類相對於（A）成分之含有比率並無特別限定，根據（A）成分及維生素E類之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為維生素E類相對於（A）成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之（A）成分之總含量1質量份，維生素E類之總含量較佳為0.0001~50質量份，更佳為0.001~20質量份，進而較佳為0.005~10質量份，進而更佳為0.01~5質量份，尤佳為0.01~0.5質量份。

【0048】 [胺乙基磺酸及其鹽]

胺乙基磺酸（牛磺酸）及其鹽只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學所容許者，則無特別限制。

【0049】 作為胺乙基磺酸之鹽，例如可例舉：與有機鹼之鹽（例如與甲基胺、三乙胺、三乙醇胺、味啉、哌啶、吡咯啉、三吡啶、甲吡啶等有機胺之鹽）；與無機鹼之鹽[例如銨鹽，與鹼金屬（鈉、鉀等）、鹼土金屬（鈣、鎂等）、鋁等

金屬之鹽]。

【0050】 作為胺乙基磺酸及其鹽，較佳為胺乙基磺酸。

【0051】 胺乙基磺酸及其鹽亦可使用市售者。可單獨使用一種胺乙基磺酸及其鹽，或可組合使用兩種以上。

【0052】 關於本實施形態之眼科組成物中之胺乙基磺酸及其鹽之含量，以眼科組成物之總量為基準，胺乙基磺酸及其鹽之總含量較佳為0.001~10 w/v%，更佳為0.01~5 w/v%，進而較佳為0.05~3 w/v%，進而更佳為0.1~2 w/v%。

【0053】 於使用胺乙基磺酸及其鹽作為(B)成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之胺乙基磺酸及其鹽相對於(A)成分之含有比率並無特別限定，根據(A)成分及胺乙基磺酸及其鹽之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為胺乙基磺酸及其鹽相對於(A)成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之(A)成分之總含量1質量份，胺乙基磺酸及其鹽之總含量較佳為0.001~1000質量份，更佳為0.01~200質量份，進而較佳為0.05~100質量份，進而更佳為0.1~20質量份，尤佳為0.1~10質量份。

【0054】 [天冬胺酸及其鹽]

天冬胺酸係作為酸性胺基酸公知之化合物，又名2-胺基丁二酸。作為天冬胺酸及其鹽，只要為醫藥上、藥理學(製藥上)或生理學所容許者，則無特別限制。天冬胺酸可為L體、D體、DL體任意者，較佳為L體。

【0055】 作為天冬胺酸之鹽，例如可例舉：與無機鹼之鹽(例如銨鹽；與鹼金屬(鈉、鉀等)、鹼土金屬(鈣、鎂等)、鋁等金屬之鹽等)、與有機鹼之鹽(例如與甲基胺、三乙胺、三乙醇胺、味啉、哌啶、吡咯啉、三吡啶、甲吡啶等有機胺之鹽等)等。作為天冬胺酸及其鹽，較佳為天冬胺酸與無機鹼之鹽，更佳為天冬胺酸之鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽，進而較佳為天冬胺酸鉀、天冬胺酸

鎂及天冬胺酸鎂鉀。

【0056】 天冬胺酸及其鹽亦可使用市售者。可單獨使用一種天冬胺酸及其鹽，或可組合使用兩種以上。

【0057】 本實施形態之眼科組成物中之天冬胺酸及其鹽之含量並無特別限定，根據其他摻合成分之種類及含量、製劑形態等適當設定。作為天冬胺酸或其等之鹽之含量，例如以眼科組成物之總量為基準，天冬胺酸或其鹽之總含量較佳為0.001~10 w/v%，更佳為0.01~5 w/v%，進而較佳為0.05~3 w/v%，進而更佳為0.1~2 w/v%。

【0058】 於使用天冬胺酸及其鹽作為(B)成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之天冬胺酸及其鹽相對於(A)成分之含有比率並無特別限定，根據(A)成分及天冬胺酸及其鹽之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為天冬胺酸及其鹽相對於(A)成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之(A)成分之總含量1質量份，天冬胺酸及其鹽之總含量較佳為0.001~1000質量份，更佳為0.01~300質量份，進而較佳為0.05~200質量份，進而更佳為0.1~50質量份，尤佳為0.1~20質量份。

【0059】 [新斯的明及其鹽]

新斯的明及其鹽只要為醫藥上、藥理學(製藥上)或生理學所容許者，則無特別限制。作為新斯的明之鹽，例如可例舉：新斯的明甲基硫酸鹽。作為新斯的明及其鹽，較佳為新斯的明甲基硫酸鹽。

【0060】 新斯的明及其鹽亦可使用市售者。可單獨使用一種新斯的明及其鹽，或可組合使用兩種以上。

【0061】 作為本實施形態之眼科組成物中之新斯的明及其鹽之含量，以眼科組成物之總量為基準，新斯的明及其鹽之總含量較佳為0.0001~0.05 w/v%，

更佳為0.0005~0.01 w/v%，進而較佳為0.0008~0.008 w/v%，進而較佳為0.001~0.005 w/v%。

【0062】 於使用新斯的明及其鹽作為（B）成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之新斯的明及其鹽相對於（A）成分之含有比率並無特別限定，根據（A）成分及新斯的明及其鹽之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為新斯的明及其鹽相對於（A）成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之（A）成分之總含量1質量份，新斯的明及其鹽之總含量較佳為0.0001~5質量份，更佳為0.0001~1質量份，進而較佳為0.0005~0.8質量份，進而更佳為0.001~0.5質量份，尤佳為0.001~0.05質量份。

【0063】 [纖維素系高分子化合物]

纖維素系高分子化合物只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學所容許者，則無特別限制。

【0064】 作為纖維素系高分子化合物，例如可例舉：甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素（Hypromellose）、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、及其等之鹽。作為纖維素系高分子化合物，較佳為羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、及其等之鹽，更佳為羥丙基甲基纖維素及其鹽。作為此種鹽，例如可例舉：與有機鹼之鹽（胺鹽、精胺酸等鹼性銨鹽等）、與無機鹼之鹽（銨鹽、鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽，鈣鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽，鋁鹽等）等，其中，更佳為鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽，尤佳為鈉鹽。

【0065】 作為纖維素系高分子化合物，亦可使用市售者。可單獨使用一種纖維素系高分子化合物，或可組合使用兩種以上。

【0066】 於使用纖維素系高分子化合物作為（B）成分之情形時，本實施

形態之眼科組成物中之纖維素系高分子化合物之含量並無特別限定，根據纖維素系高分子化合物之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為纖維素系高分子化合物之含量，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，以眼科組成物之總量為基準，纖維素系高分子化合物之總含量較佳為0.0001~10 w/v%，更佳為0.001~5 w/v%，進而較佳為0.005~3 w/v%，進而更佳為0.01~2 w/v%。

【0067】 於使用纖維素系高分子化合物作為(B)成分之情形時，本實施形態之眼科組成物中之纖維素系高分子化合物相對於(A)成分之含有比率並無特別限定，根據(A)成分及纖維素系高分子化合物之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為纖維素系高分子化合物相對於(A)成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之(A)成分之總含量1質量份，纖維素系高分子化合物之總含量較佳為0.0001~500質量份，更佳為0.001~100質量份，進而較佳為0.005~50質量份，進而更佳為0.01~30質量份。

【0068】 本實施形態之眼科組成物可進而含有(C)界面活性劑(亦稱為「(C)成分」)。藉由使眼科組成物進而含有(C)成分，更顯著地發揮本發明之效果。界面活性劑只要為醫藥上、藥理學(製藥上)或生理學所容許者，則無特別限制，可為非離子性界面活性劑、兩性界面活性劑、陰離子性界面活性劑、陽離子性界面活性劑任意者。

【0069】 作為非離子性界面活性劑，例如可例舉：POE(20)山梨醇酐單月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、POE(20)山梨醇酐單棕櫚酸酯(聚山梨醇酯40)、POE(20)山梨醇酐單硬脂酸酯(聚山梨醇酯60)、POE(20)山梨醇酐三硬脂酸酯(聚山梨醇酯65)、POE(20)山梨醇酐單油酸酯(聚山梨醇酯80)等POE山梨醇酐脂肪酸酯；POE(40)氫化蓖麻油(聚氧乙炔氫化蓖麻油40)、POE(60)氫化蓖麻油(聚氧

乙基氫化蓖麻油60)等POE氫化蓖麻油；POE(3)氫化蓖麻油(聚氧乙基氫化蓖麻油3)、POE(10)蓖麻油(聚氧乙基蓖麻油10)、POE(35)蓖麻油(聚氧乙基蓖麻油35)等POE蓖麻油；POE(9)月桂醚等POE烷基醚；POE(20)POP(4)鯨蠟醚等POE-POP烷基醚；POE(196)POP(67)二醇(泊洛沙姆(Poloxamer)407、普朗尼克(Pluronic)F127)、POE(200)POP(70)二醇等聚氧乙基-聚氧丙基嵌段共聚物等。再者，上述中例示之化合物中，POE表示聚氧乙基、POP表示聚氧丙基、括弧內之數字表示加成莫耳數。

【0070】 作為兩性界面活性劑，例如可例舉：烷基二胺基乙基甘胺酸或其鹽(例如鹽酸鹽等)等。

【0071】 作為陰離子性界面活性劑，例如可例舉：烷基苯磺酸鹽、烷基硫酸鹽、聚氧乙基烷基硫酸鹽、脂肪族 α -磺甲基酯、 α -烯烴磺酸等。

【0072】 作為陽離子性界面活性劑，例如可例舉：氯化十六烷基吡啶、氯化烷基二甲基苄基銨、氯化苯索寧等。

【0073】 該等界面活性劑之中，較佳為非離子性界面活性劑，更佳為POE山梨醇酐脂肪酸酯、POE氫化蓖麻油、POE-POP嵌段共聚物。界面活性劑亦可使用市售者。可單獨使用一種界面活性劑，或可組合使用兩種以上。

【0074】 本實施形態之眼科組成物中之(C)成分之含量並無特別限定，根據(C)成分之種類、眼科組成物之用途及製劑形態等來適當設定。作為(C)成分之含量，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，例如以眼科組成物之總量為基準，(C)成分之總含量較佳為0.001~3 w/v%，更佳為0.005~2 w/v%，進而較佳為0.01~1 w/v%，尤佳為0.05~1 w/v%。

【0075】 本實施形態之眼科組成物中之(C)成分相對於(A)成分之含有比率並無特別限定，根據(A)成分及(C)成分之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為(C)成分相對於(A)

成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之（A）成分之總含量1質量份，（C）成分之總含量較佳為0.001質量份～30質量份，更佳為0.005～20質量份，進而較佳為0.01～10質量份，尤佳為1～10質量份。

【0076】 本實施形態之眼科組成物較佳為進而含有（D）緩衝劑（亦稱為「（D）成分」）。藉由使眼科組成物進而含有（D）成分，更顯著地發揮本發明之效果。緩衝劑只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學所容許者，則無特別限制。作為緩衝劑，例如可例舉：作為源自無機酸之緩衝劑之無機緩衝劑、及作為源自有機酸或有機鹼之緩衝劑之有機緩衝劑。

【0077】 作為無機緩衝劑，例如可例舉：硼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑、碳酸緩衝劑等。作為硼酸緩衝劑，可例舉：硼酸或其鹽（硼酸鹼金屬鹽、硼酸鹼土金屬鹽等）。作為磷酸緩衝劑，可例舉：磷酸或其鹽（磷酸鹼金屬鹽、磷酸鹼土金屬鹽等）。作為碳酸緩衝劑，可例舉：碳酸或其鹽（碳酸鹼金屬鹽、碳酸鹼土金屬鹽等）。又，作為硼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑或碳酸緩衝劑，亦可使用硼酸鹽、磷酸鹽或碳酸鹽之水合物。關於更具體之例，作為硼酸緩衝劑，可例示：硼酸或其鹽（硼酸鈉、四硼酸鉀、偏硼酸鉀、硼酸銨、硼砂等）；作為磷酸緩衝劑，可例示：磷酸或其鹽（磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸三鈉、磷酸三鉀、磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣等）；作為碳酸緩衝劑，可例示：碳酸或其鹽（碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸氫鉀、碳酸鎂等）等。

【0078】 作為有機緩衝劑，例如可例舉：檸檬酸緩衝劑、乙酸緩衝劑、乳酸緩衝劑、琥珀酸緩衝劑、Tris（三羥甲基胺基甲烷）緩衝劑、AMPD緩衝劑等。作為檸檬酸緩衝劑，可例舉：檸檬酸或其鹽（檸檬酸鹼金屬鹽、檸檬酸鹼土金屬鹽等）。作為乙酸緩衝劑，可例舉：乙酸或其鹽（乙酸鹼金屬鹽、乙酸鹼土金屬鹽等）。作為乳酸緩衝劑，可例舉：乳酸或其鹽（乳酸鹼金屬鹽、乳酸鹼土金

屬鹽等)。作為琥珀酸緩衝劑，可例舉：琥珀酸或其鹽（琥珀酸鹼金屬鹽等）。又，作為檸檬酸緩衝劑、乙酸緩衝劑、乳酸緩衝劑或琥珀酸緩衝劑，亦可使用檸檬酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽或琥珀酸鹽之水合物。關於更具體之例，作為檸檬酸緩衝劑，可例示：檸檬酸或其鹽（檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸鈣、檸檬酸二氫鈉、檸檬酸二鈉等）；作為乙酸緩衝劑，可例示：乙酸或其鹽（乙酸銨、乙酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈣等）；作為乳酸緩衝劑，可例示：乳酸或其鹽（乳酸鈉、乳酸鉀、乳酸鈣等）；作為琥珀酸緩衝劑，可例示：琥珀酸或其鹽（琥珀酸單鈉、琥珀酸二鈉等）等。作為Tris緩衝劑，例如可例舉：胺丁三醇（trometamol）或其鹽（胺丁三醇鹽酸鹽等）。作為AMPD緩衝劑，例如可例舉：2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇或其鹽。

【0079】 作為緩衝劑，較佳為硼酸緩衝劑（例如硼酸與硼砂之組合等）、磷酸緩衝劑（例如磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉之組合等）、Tris緩衝劑（例如胺丁三醇），更佳為硼酸緩衝劑，進而較佳為硼酸及其鹽，進而更佳為硼酸與硼砂之組合。

【0080】 緩衝劑亦可使用市售者。可單獨使用一種緩衝劑，或可組合使用兩種以上。

【0081】 本實施形態之眼科組成物中之（D）成分之含量並無特別限定，根據（D）成分之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為（D）成分之含量，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，例如以眼科組成物之總量為基準，（D）成分之總含量較佳為0.01～10 w/v%，更佳為0.05～5 w/v%，進而較佳為0.1～3 w/v%。

【0082】 本實施形態之眼科組成物中之（D）成分相對於（A）成分之含有比率並無特別限定，根據（A）成分及（D）成分之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等適當設定。作為（D）成分相對於（A）

成分之含有比率，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如相對於本實施形態之眼科組成物所含之（A）成分之總含量1質量份，（D）成分之總含量較佳為0.01~100質量份，更佳為0.05~50質量份，進而較佳為0.1~30質量份。

【0083】 本實施形態之眼科組成物之pH只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學容許之範圍內，則無特別限定。作為本實施形態之眼科組成物之pH，例如可為4.0~9.5，較佳為4.0~9.0，更佳為4.5~9.0，進而較佳為4.5~8.5，進而更佳為5.0~8.5，尤佳為5.0~8.0，進而尤佳為5.3~7.5，最佳為5.3~7.0。

【0084】 本實施形態之眼科組成物視需要可調節至生物體容許範圍內之滲透壓比。適宜之滲透壓比可根據眼科組成物之用途、製劑形態、使用方法等適當設定，例如可設為0.4~5.0，較佳設為0.6~3.0，更佳設為0.8~2.2，進而較佳設為0.8~2.0。滲透壓比係基於日本藥典第十七修訂版，採用試樣之滲透壓相對於286 mOsm（0.9 w/v%氯化鈉水溶液之滲透壓）之比，滲透壓係參考日本藥典記載之滲透壓測定法（凝固點降低法）進行測定。再者，滲透壓比測定用標準液（0.9 w/v%氯化鈉水溶液）可藉由如下方式製備：將氯化鈉（日本藥典標準試劑）於500~650°C乾燥40~50分鐘後，於乾燥器（矽膠）中放冷，精確稱取其0.900 g，溶解於純化水，精確製備為100 mL，或可使用市售之滲透壓比測定用標準液（0.9 w/v%氯化鈉水溶液）。

【0085】 本實施形態之眼科組成物之黏度只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學容許之範圍內，則無特別限定。作為本實施形態之眼科組成物之黏度，例如利用旋轉黏度計（TV-20型黏度計，東機產業公司製造，轉子：1°34'×R24）測定之於20°C之黏度較佳為1~10000 mPa·s，更佳為1~8000 mPa·s，進而較佳為1~1000 mPa·s，進而更佳為1~100 mPa·s，尤佳為1~20 mPa·s，最佳為1.5~10 mPa·s。

【0086】 只要處於無損本發明之效果之範圍，本實施形態之眼科組成物亦

可以組合之方式含有適量之選自上述成分以外之各種藥理活性成分及生理活性成分中之成分。該成分並無特別限制，例如可例示需指導・一般用醫藥品製造銷售許可基準2017年版（一般社團法人Regulatory Science學會監修）記載之眼科用藥中之有效成分。作為眼科用藥中可使用之成分，具體而言，可例舉例如以下之成分。

抗過敏劑：例如色甘酸鈉（sodium cromoglicate）、曲尼司特（tranilast）、吡嘧司特鉀（pemirolast potassium）、阿紮司特（acitazanolast）、胺來咕諾（amlexanox）、異丁司特（ibudilast）等。

抗組織胺劑：例如苯海拉明或其鹽（例如鹽酸苯海拉明）、異丙海汀（iproheptine）或其鹽（例如鹽酸異丙海汀）、氯菲安明或其鹽（例如順丁烯二酸氯菲安明）、左卡巴司汀（levocabastine）或其鹽（例如鹽酸左卡巴司汀）、酮替芬（ketotifen）或其鹽（例如反丁烯二酸酮替芬）、吡嘧司特鉀（pemirolast potassium）、奧洛他定（olopatadine）或其鹽（例如鹽酸奧洛他定）等。

類固醇劑：例如氟替皮質醇丙酸酯、糠酸氟替卡松（fluticasone furoate）、糠酸莫美他松、二丙酸倍氯米松（beclometasone dipropionate）、氟尼縮松（flunisolide）等。

充血去除劑：例如鹽酸四氫唑啉（tetrahydrozoline hydrochloride）、硝酸四氫唑啉（tetrahydrozoline nitrate）、鹽酸萘甲唑啉、硝酸萘甲唑啉、腎上腺素、鹽酸腎上腺素、鹽酸麻黃素、鹽酸去氧腎上腺素、dl-鹽酸甲基麻黃素等。

眼肌調節藥劑：例如具有與乙醯膽鹼類似之活性中心之膽鹼酯酶抑制劑，具體而言，托品醯胺、土木香素（helenien）、硫酸阿托品（atropine sulfate）、鹽酸毛果芸香鹼（pilocarpine hydrochloride）等。

維生素類：例如抗壞血酸、抗壞血酸鈉等。

胺基酸類：例如L-精胺酸、麩胺酸、甘胺酸、丙胺酸、離胺酸、 γ -胺基丁酸、

γ -戊胺酸、三甲基甘胺酸及其等之鹽等。

收斂劑：例如鋅白等。

其他：例如磺胺甲噁唑、磺胺異噁唑、磺胺二甲嘧啶及其等之鹽等。

【0087】 於本實施形態之眼科組成物中，在無損本發明之效果之範圍內，亦可根據其用途及製劑形態，而依據常規方法適當選擇各種添加物，並含有適量之1種或併用2種以上且含有適量。作為此種添加物，例如可例示醫藥品添加物辭典2016（日本醫藥品添加劑協會編輯）中記載之各種添加物。作為代表性成分，可例舉以下之添加物。

載體：例如水、含水乙醇等水性溶劑。

螯合劑：例如乙二胺二乙酸（EDDA）、乙二胺三乙酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、N-(2-羥基乙基)乙二胺三乙酸（HEDTA）、二伸乙基三胺五乙酸（DTPA）等。

基劑：例如辛基十二烷醇、氧化鈦、溴化鉀、樹脂基質（Plastibase）等。

pH調節劑：例如鹽酸、乙酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂、三乙醇胺、單乙醇胺、二異丙醇胺等。

香料或清涼劑：例如薄荷腦、薄荷酮、樟腦、冰片、香葉草醇、桉葉素、香茅醇、香旱芹酮、茴香腦、丁香油酚、檸檬烯、沉香醇、乙酸沉香酯、瑞香酚、異丙基甲苯（cymene）、松油醇、蒎烯、蒎烯、異蒎醇、葑烯、橙花醇、香葉烯、香葉烯醇、乙酸沉香醇酯、薰衣草醇、桉油、香柑油、薄荷油（peppermint oil）、涼薄荷油、綠薄荷油、薄荷油（mentha oil）、小茴香油、桂皮油、玫瑰油、樟腦油等。其等可為d體、l體或dl體中之任一種。

增黏劑：例如聚乙烯吡咯啶酮、聚乙烯醇等聚乙烯系高分子化合物；羧基乙烯基聚合物；瓜爾膠；羥丙基瓜爾膠；阿拉伯膠；刺梧桐膠；三仙膠；洋菜；海藻酸及其鹽（鈉鹽等）；肝素類似物、肝素、硫酸肝素、硫酸乙醯肝素、類肝

素 (heparinoid)、玻尿酸及其鹽 (鈉鹽等) 之黏多醣類；澱粉；幾丁質及其衍生物；幾丁聚醣及其衍生物；角叉菜膠；葡萄糖等單醣類等。

穩定化劑：例如乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸鹽類 (乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸鈣二鈉、乙二胺四乙酸三鈉、乙二胺四乙酸四鈉)、甲醛次硫酸鈉 (sodium formaldehyde sulphonylate) (Rongalit)、單硬脂酸鋁、單硬脂酸甘油酯、環糊精、單乙醇胺、二丁基羥基甲苯、亞硫酸氫鈉、偏二亞硫酸鈉等。

防腐劑：例如烷基聚胺基乙基甘胺酸類四級銨鹽 (例如氯化烷基二甲基苄基銨、氯化苯索寧 (benzethonium chloride) 等)、葡萄糖酸洛赫西定、泊利氯銨 (polidronium chloride)、氯化鋅、苯甲酸鈉、乙醇、氯丁醇、山梨酸、山梨酸鉀、去氫乙酸鈉、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸乙酯、對羥苯甲酸丙酯、對羥苯甲酸丁酯、硫酸羥基喹啉、苯乙醇、苄醇、雙胍化合物 (具體而言，鹽酸聚六亞甲基雙胍 (polyhexamethylene biguanide hydrochloride)、雙胍啉 (alexidine) 等)、Glokill ((商品名) Rhodia Japan.Ltd製造) 等。

等張劑：例如氯化鉀、氯化鈣、氯化鈉、氯化鎂、乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、甘油、丙二醇、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉等。

糖醇類：例如木糖醇、山梨糖醇、甘露醇、甘油等。其等可為d體、l體或dl體中之任一種。

油類：例如芝麻油、蓖麻油、大豆油、橄欖油等植物油；角鯊烷等動物油；液態石蠟、凡士林等礦物油等。

【0088】 就可顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，本實施形態之眼科組成物較佳為不含0.01%以上之選自由香葉草醇、乙酸沉香酯、檸檬烯、檸檬醛及沉香醇所組成之群中之至少一種，更佳為不含。

【0089】 於本實施形態之眼科組成物含有水之情形時，作為水之含量，就

更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，例如以眼科組成物之總量為基準，水之含量較佳為80 w/v%以上未達100 w/v%，更佳為85 w/v%以上99.5 w/v%以下，進而較佳為90 w/v%以上99.2 w/v%以下。

【0090】 本實施形態之眼科組成物中使用之水只要為醫藥上、藥理學（製藥上）或生理學所容許者即可。作為此種水，例如可例舉：蒸餾水、常水、純化水、滅菌純化水、注射用水及注射用蒸餾水等。其等之定義基於日本藥典第十七修訂版。

【0091】 本實施形態之眼科組成物可藉由以成為所需濃度之方式添加所需量之（A）成分及視需要之（B）成分等其他成分進行混合而製備。例如可藉由如下方式製備：使該等成分溶解或分散於純化水，調整至規定之pH及滲透壓，利用過濾滅菌等進行滅菌處理。

【0092】 本實施形態之眼科組成物根據目的而可採用各種製劑形態。作為製劑形態，例如可例舉：液劑、凝膠劑、半固體劑（軟膏等）等。

【0093】 本實施形態之眼科組成物例如可用作滴眼劑（亦稱為滴眼液或滴眼藥。又，滴眼劑包括戴隱形眼鏡時可滴用之滴眼劑）、人工淚液、洗眼劑（亦稱為洗眼液或洗眼藥。又，洗眼劑包括戴隱形眼鏡時可洗眼之洗眼劑）、隱形眼鏡用組成物[隱形眼鏡佩戴液、隱形眼鏡護理用組成物（隱形眼鏡消毒劑、隱形眼鏡用保存劑、隱形眼鏡用清潔劑、隱形眼鏡用清潔保存劑）、隱形眼鏡封裝液等]。再者，「隱形眼鏡」包括硬性隱形眼鏡、軟性隱形眼鏡（包括離子性者及非離子性者兩種，包括聚矽氧水凝膠隱形眼鏡及非聚矽氧水凝膠隱形眼鏡兩種）。

【0094】 本實施形態之眼科組成物發揮抑制眼睛乾澀之效果，故可較佳地用作眼睛乾澀抑制用之眼科組成物。因此，作為本發明之一實施形態，提供一種眼睛乾澀抑制用眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種。再者，認為本說明書中之「抑制眼

睛乾澀之效果」之實現並非基於促進淚液分泌之作用，而是基於減輕因乾燥引起之眼睛細胞損傷之作用、提昇與隱形眼鏡之親和性之作用等。

【0095】 又，作為本發明之一實施形態，提供一種抑制眼睛乾澀之方法，其使用選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種。進而，作為本發明之一實施形態，提供一種選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一者之用途，其用於製造眼睛乾澀抑制用眼科組成物。

【0096】 本實施形態之眼科組成物能夠抑制眼睛乾澀及隱形眼鏡之乾燥。因此，能夠改善因該等症狀引起之各種症狀。即，本實施形態之眼科組成物藉由抑制眼睛乾澀及隱形眼鏡之乾燥，能夠減輕伴隨眼睛乾澀及隱形眼鏡之乾燥而產生之眨眼時之摩擦、流淚、眼睛疲勞、充血、眼睛模糊、視功能降低、發炎、發癢、眼睛之摩擦感、異物感、疼痛、畏光、眼睛之不適感（例如戴硬性隱形眼鏡或軟性隱形眼鏡時之不適感）、乾燥壓力引起之眼睛表面之損傷、光或其他光線引起之眼睛表面之損傷、眼皮之遲鈍感（眼皮沉重）、目光無法集中等症狀。

【0097】 本實施形態之眼科組成物與隱形眼鏡之親和性較高，發揮抑制隱形眼鏡之乾燥之效果，故可較佳地用作隱形眼鏡之乾燥抑制用之眼科組成物。再者，於該實施形態中，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，隱形眼鏡較佳為軟性隱形眼鏡，更佳為聚矽氧水凝膠隱形眼鏡。

【0098】 又，作為本發明之一實施形態，提供一種抑制隱形眼鏡之乾燥之方法，其使用選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種。進而，作為本發明之一實施形態，提供一種選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一者之用途，其用於製造隱形眼鏡之乾燥抑制用眼科組成物。

【0099】 就可更顯著地發揮本發明之效果之方面而言，本實施形態之眼科組成物較佳為滴眼劑（包括戴隱形眼鏡時可滴用之滴眼劑）。於本實施形態之眼科組成物為滴眼劑之情形時，關於其用法、用量，只要為發揮效果、副作用較少之用法、用量，則無特別限定，例如於成人（15歲以上）及7歲以上之兒童之情形時，可例示如下滴用方法：1次1~3滴、1~2滴或2~3滴，1日2~4次或5~6次。

【0100】 本實施形態之眼科組成物係收容於任意之容器而提供。收容本實施形態之眼科組成物之容器並無特別限制，例如可為玻璃製或塑膠製。較佳為塑膠製。作為塑膠，例如可例舉：聚對苯二甲酸乙二酯（PET）、聚芳酯、聚萘二甲酸乙二酯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯、聚醯亞胺、及構成其等之單體之共聚物、以及將其等2種以上混合而成者。較佳為聚對苯二甲酸乙二酯。又，收容本實施形態之眼科組成物之容器可為能夠看清容器內部之透明容器，亦可為難以看清容器內部之不透明容器。較佳為透明容器。此處，所謂「透明容器」，包括無色透明容器及有色透明容器兩種。

【0101】 收容本實施形態之眼科組成物之容器上可安裝噴嘴。噴嘴之材質並無特別限制，例如可為玻璃製或塑膠製。較佳為塑膠製。作為塑膠，例如可例舉：聚對苯二甲酸丁二酯、聚乙烯、聚丙烯、聚對苯二甲酸乙二酯、聚萘二甲酸乙二酯、及構成其等之單體之共聚物、以及將其等2種以上混合而成者。作為噴嘴之材質，就進一步提高本發明之效果之觀點而言，較佳為聚丙烯、聚乙烯、聚對苯二甲酸乙二酯、聚對苯二甲酸丁二酯、聚萘二甲酸乙二酯，更佳為聚乙烯。

【0102】 收容本實施形態之眼科組成物之容器可為收容數次使用量之多劑量型，亦可為收容單次使用量之單劑量型。

【0103】 本實施形態之眼科組成物較佳為填充於內容積為4~30 mL之容

器中，更佳為填充於內容積為5~20 mL之容器中，進而較佳為填充於內容積為6~16 mL之容器中，進而更佳為填充於內容積為10~15 mL之容器中。又，可填充於內容積為0.1~3 mL之容器中，亦可填充於內容積為0.2~1 mL之容器中。

[實施例]

【0104】 以下，基於試驗例來具體地說明本發明，但本發明並不限定於其等。又，下述試驗例中使用之硫酸軟骨素鈉全部源自鯊魚。

【0105】 [試驗例1：使用兔之乾燥壓力試驗]

使重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉（MARUHA NICHIRO股份有限公司；日本藥典外藥品標準之硫酸軟骨素鈉）或重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉（生化學工業股份有限公司；N-K級）以分別成為0.5 w/v%或3 w/v%之方式溶解於生理鹽水（大塚製藥工場股份有限公司），而製備各試驗樣品。

依據長野等人之方法（新眼科, 13 (2), 267-270, 1996），對分成5組（n=5）之兔（日本白色家兔（KITAYAMA LABES））實施全身麻醉後，將手套之指部剪成環狀後佩戴於左右眼球，強制打開眼瞼。向剛打開眼瞼後之各組之兔之兩眼，以每眼100 μ L之方式滴試驗樣品，於眼瞼打開狀態下放置3小時。於眼表面滴50 μ L之1%亞甲基藍溶液以進行染色，用生理鹽水洗淨。自眼表面摘取角膜後，萃取亞甲基藍色素，使用微盤讀取器Multiskan GO（Thermo Fisher Scientific股份有限公司）測定於660 nm之吸光度。結果示於圖1。再者，由於眼睛乾澀導致形成角膜病症，附著於角膜表面上之色素量會增加，故而可以評價為，吸光度之值越高，眼睛越乾澀。

【0106】 根據圖1確認到，與重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉相比，重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之吸光度明顯較小（**p<0.01，Tukey型多重比較檢定），抑制因眼睛乾澀引起之角膜病症。

【0107】 [試驗例2：隱形眼鏡之潤濕性試驗]

按照表1所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，以作為試驗溶液。表1中之各成分之單位為w/v%。再者，試驗例2及以下之試驗例中，硫酸軟骨素鈉使用重量平均分子量約2萬者（生化學工業股份有限公司；ND-K級）及約4萬者（生化學工業股份有限公司；N-K級）。

於12孔板（BD Falcon，No.35-3043）每孔分注4 mL磷酸緩衝生理鹽水（氯化鈉0.60%、磷酸氫鈉（十二水合物）0.60%、磷酸二氫鈉（二水合物）0.05%，pH7.4±0.1）。於各孔中分別浸漬1片隱形眼鏡（ACUVUE OASYS（Johnson & Johnson股份有限公司）），於室溫靜置4小時以上。於12孔板每孔分注4 mL磷酸緩衝生理鹽水及各試驗溶液。用無絨紙（lint free paper）輕輕拭去隱形眼鏡之水分後浸漬於各孔內，靜置15分鐘。向燒杯內分注100 mL磷酸緩衝生理鹽水。用磷酸緩衝生理鹽水輕輕涮洗預先經過浸漬之隱形眼鏡，使用無絨紙（lint free paper）去除水分。將隱形眼鏡置於載玻片上，使用接觸角測定裝置（固液界面解析系統DropMaster500（協和界面科學股份有限公司）），測定滴下3 μ l磷酸緩衝生理鹽水後0.10秒時之接觸角。結果示於表1。再者，可以評價為，接觸角越低，隱形眼鏡之潤濕性越良好，而與隱形眼鏡之親和性越高。

【0108】

[表1]

	試驗溶液 1	試驗溶液 2	試驗溶液 3
硼酸	1.7	1.7	1.7
硼砂	0.2	0.2	0.2
硫酸軟骨素鈉（約 2 萬）	-	0.5	-
硫酸軟骨素鈉（約 4 萬）	-	-	0.5
純化水	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL
接觸角（°）	113.4	118.1	78.2

【0109】 包含重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液2表現出與不含硫酸軟骨素鈉之試驗溶液1大致同程度之接觸角。另一方面，確認到，相較於包含重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液2，包含重量平均分

子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液3其接觸角明顯較小，潤濕性顯著提高，與隱形眼鏡之親和性較高。

【0110】 又，針對試驗溶液3-1（溶液組成：除了將試驗溶液3之硫酸軟骨素鈉（重量平均分子量約4萬）之含量設為1 w/v%以外，組成與試驗溶液3相同）、以及試驗溶液3-2（溶液組成：於試驗溶液3-1中含有5萬單位之軟脂酸視黃醇酯、0.35 w/v%之聚氧乙烯氫化蓖麻油60、0.2 w/v%之聚氧乙烯蓖麻油10），藉由與試驗例2相同之方法測定接觸角（°），結果試驗溶液3-1為67.4°、試驗溶液3-2為44.2°。

【0111】 [試驗例3：隱形眼鏡之乾燥試驗]

於12孔板（BD Falcon，No.35-3043）每孔分注4 mL磷酸緩衝生理鹽水（氯化鈉0.60%、磷酸氫鈉（十二水合物）0.60%、磷酸二氫鈉（二水合物）0.05%，pH7.4±0.1）。於各孔中分別浸漬2片隱形眼鏡（ACUVUE OASYS（Johnson & Johnson股份有限公司）），於室溫靜置4小時以上。用無絨紙輕輕拭去隱形眼鏡之水分後，將隱形眼鏡分別浸漬於每孔分注4 mL磷酸緩衝生理鹽水及上述表1記載之各試驗溶液之12孔板內，於室溫靜置24小時。將隱形眼鏡用無絨紙輕輕拭去水分，浸漬於每孔分注有2 mL氯化鈷（II）之顏色之比較原液（和光純藥工業股份有限公司，銷售商代碼：031-19041）之12孔板內，於室溫、200 rpm之條件下振盪5分鐘。用無絨紙輕輕拭去隱形眼鏡之水分，置於覆蓋玻璃上，觀察軟性隱形眼鏡於剛放置後（0分鐘）、放置5分鐘後、放置15分鐘後及放置30分鐘後各時間點之著色。再者，於本試驗例中，隱形眼鏡若乾燥則呈藍色。根據下述基準，評價有無著色，並將結果示於表2。

A：無著色

B：輕微著色（未達隱形眼鏡表面整體之30%）

C：明顯著色（隱形眼鏡表面整體之30%以上）

【0112】

[表2]

	試驗溶液 1	試驗溶液 2	試驗溶液 3
0 分鐘	A	A	A
5 分鐘	A	A	A
15 分鐘	B	B	A
30 分鐘	C	C	B

【0113】 不含硫酸軟骨素鈉之試驗溶液1、及包含重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液2於15分鐘後觀察到輕微著色，相對於此，包含重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液3於15分鐘後之時間點無著色，於30分鐘後之時間點觀察到輕微著色。因此，確認相較於重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉，重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉抑制隱形眼鏡之乾燥。

【0114】 [試驗例4：隱形眼鏡之潤濕性試驗]

按照表3所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。除表中明確記載者以外，表3中各成分之單位為w/v%。再者，試驗例4及以下之試驗例中，軟脂酸視黃醇酯係使用174萬IU/g者。用無絨紙將於生理鹽水2 mL中浸漬4小時以上之隱形眼鏡（ACUVUE ADVANCE（Johnson & Johnson股份有限公司））表面之水分擦拭乾淨後，滴下所製備之各眼科組成物之液滴（約1 μ L），使用自動接觸角計（固液界面解析系統DropMaster，DM-A501（協和界面科學股份有限公司）），測定滴下後0.1秒時與隱形眼鏡之接觸角（靜態接觸角）。對各眼科組成物進行3次接觸角之測定，算出其平均值作為各眼科組成物之接觸角。結果示於表3。再者，接觸角越低，可謂隱形眼鏡之潤濕性越良好，與隱形眼鏡之親和性越高。

【0115】

[表3]

成分名	試驗 溶液 4	試驗 溶液 5	試驗 溶液 6	試驗 溶液 7	試驗 溶液 8	試驗 溶液 9	試驗 溶液 10	試驗 溶液 11	試驗 溶液 12	試驗 溶液 13	試驗 溶液 14	試驗 溶液 15
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
新斯的明甲基 硫酸鹽	-	-	0.005	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿囊素	-	-	-	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-
甘草酸二鉀	-	-	-	-	0.25	-	-	-	-	-	-	-
鹽酸吡哆醇	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-
泛醇	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-
乙酸 d- α -生育 酚酯	-	-	-	-	-	-	-	0.05	-	-	-	-
軟脂酸視黃醇 酯	-	-	-	-	-	-	-	-	2.5 萬 單位	-	-	-
L-天冬胺酸鉀	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
牛磺酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
羥丙基甲基纖 維素	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化 蓖 麻 油 (HCO-60)	-	0.35	-	-	-	-	-	0.35	0.35	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻 油 (CO-10)	-	0.2	-	-	-	-	-	0.2	0.2	-	-	-
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
接觸角 (°)	85.5	73.7	73.5	76.5	81.0	79.9	76.5	67.5	48.0	38.3	62.3	78.8

【0116】 相較於試驗溶液4，試驗溶液6~10及13~15之接觸角明顯較小，潤濕性顯著提高。又，相較於試驗溶液5，試驗溶液11及12之接觸角明顯較小，潤濕性顯著提高。即，確認相較於僅包含重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液，分別含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與新斯的明硫酸鈉、尿囊素、甘草酸二鉀、鹽酸吡哆醇、泛醇、乙酸d- α -生育酚酯、軟脂酸視黃醇酯、L-天冬胺酸鉀、牛磺酸或羥丙基甲基纖維素之試驗溶液之接觸角明顯較小，潤濕性顯著提高，與隱形眼鏡之親和性較高。

【0117】 [試驗例5：不鏽鋼管中之接觸角之測定]

按照表4所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。表4中之各成分之單位為w/v%。向不鏽鋼製金屬板（套圈蓋（ferrule cap）TypeCLF-B）滴下所製備之各眼科組成物之液滴（約1 μ L），使用自動接觸角計（固液界面解析系統Drop Master，DM-A501（協和界面科學股份有限公司）），測定滴下後0.1秒時與金屬之接觸角（靜態接觸角）。對各眼科組成物進行3次接觸角之測定，算出其平均值作為各眼科組成物之接觸角。結果示於表4。

【0118】

[表4]

成分名	試驗溶液 4	試驗溶液 15
硫酸軟骨素鈉（約 4 萬）	0.5	0.5
羥丙基甲基纖維素	-	0.1
硼酸	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1
鹽酸	適量	適量
純化水	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5
接觸角（°）	65.0	72.2

【0119】 相較於試驗溶液4，試驗溶液15之接觸角明顯增大。即，確認相較於僅包含重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液，含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與羥丙基甲基纖維素之試驗溶液對不鏽鋼管之親和性明顯較低。生產線之填充管係由不鏽鋼之類的金屬構成，因此，可想而知，能夠減少於向容器內填充眼科組成物時附著於填充管之端部之液滴，易實現填充量之均勻化。

【0120】 [試驗例6：保存效力有關試驗]

按照表5所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。除表中明確記載者以外，表5中各成分之單位為w/v%。將金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）(ATCC6538)接種於大豆-酪蛋白-消化物斜面培養基之

表面，於33°C培養24小時。使用鉑圈無菌採集培養菌體，使其懸浮於適量之滅菌生理鹽水中，製備約含 1×10^7 CFU/mL之活菌之細菌懸浮液。再者，懸浮液之活菌數係另外培養、計測而得。其次，於PET材質之15 mL之錐形管（CORNING公司）內各填充10 mL所製備之各眼科組成物。於該等各眼科組成物中以活菌數（最終濃度）成為約 10^5 CFU/mL之方式接種金黃色葡萄球菌液（生理鹽水懸浮液），充分攪拌，作為試樣。將包含菌體之試樣於23°C遮光保存3天。其後，將包含菌體之試樣調整成適於計數之濃度，於3M™Petrifilm™活菌數迅速測定用培養盤（RAC培養盤）上接種1 mL，於33°C培養2天後，計數所觀察到之菌落數，藉此求出活菌數。將剛接種後之活菌數與保存3天後之試樣中之活菌數進行比較，以對數減少量（Log Reduction）之形式計算菌數之減少量。進而，針對算出之對數減少量，依據下述評價基準，判定是否具有充分之保存效力。再者，用於進行初期菌數計數之菌體之培養係於33°C實施2天。結果示於表5。

[評價基準]

對數減少量 < 0.7 : D

$0.7 \leq$ 對數減少量 < 0.8 : C

$0.8 \leq$ 對數減少量 < 0.9 : B

$0.9 \leq$ 對數減少量 : A

【0121】

[表5]

成分名	試驗溶液 16	試驗溶液 17	試驗溶液 7	試驗溶液 8	試驗溶液 12	試驗溶液 14
硫酸軟骨素鈉 (約 2 萬)	0.5	0.5	-	-	-	-
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	-	-	0.5	0.5	0.5	0.5
尿囊素	-	-	0.3	-	-	-
甘草酸二鉀	-	-	-	0.25	-	-
軟脂酸視黃醇酯	-	-	-	-	2.5 萬單位	-
牛磺酸	-	-	-	-	-	1
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60	-	0.35	-	-	0.35	-
聚氧乙烯蓖麻油 10	-	0.2	-	-	0.2	-
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
評價基準	D	D	A	A	A	A

【0122】 確認相較於包含重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液16及17，含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與尿囊素之試驗溶液7、含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與甘草酸二鉀之試驗溶液8、含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液12、及含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與牛磺酸之試驗溶液14之保存效力進一步提高。即，確認相較於包含重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液，包含重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液之保存效力提高，藉由進而含有尿囊素、甘草酸二鉀、軟脂酸視黃醇酯或牛磺酸，保存效力進一步提高。

【0123】 [試驗例7：黏度之測定]

按照表6所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。除表中明確記載者以外，表6中各成分之單位為w/v%。關於製備後之各眼科組成物（600 μ L）之黏度，利用流變儀（MCR302（AntonPaar公司製造）），使用錐板型測定輔具（CP50-1，d：0.102 mm），測定於34°C相對於剪切速率之黏度。關於剪切速率10000（1/s）時之黏度（mPa·s），根據下述式，算出試驗溶液12相對於試驗溶液5（單獨摻合硫酸軟骨素鈉之製劑）、試驗溶液13相對於試驗溶液4（單

獨摻合硫酸軟骨素鈉之製劑)之黏度降低率。再者，所謂黏度降低表示於施加應力之情形時黏度降低，從而可對眨眼時之黏度變化進行評價。因此，所謂眨眼時之黏度降低表示易於眨眼、或眨眼時不易感到不適。再者，剪切速率10000 (1/s) 係假定眨眼速度。

(式) 黏度降低率 (%) = (1 - 試驗溶液12或13之黏度/對應之試驗溶液之黏度) × 100

再者，關於對應之試驗溶液，試驗溶液12對應試驗溶液5，試驗溶液13對應試驗溶液4。

結果示於表6。

【0124】

[表6]

成分名	試驗溶液 4	試驗溶液 5	試驗溶液 12	試驗溶液 13
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	0.5	0.5	0.5	0.5
軟脂酸視黃醇酯	-	-	2.5 萬單位	-
L-天冬胺酸鉀	-	-	-	1
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60	-	0.35	0.35	-
聚氧乙烯蓖麻油 10	-	0.2	0.2	-
鹽酸	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5	5.5	5.5
黏度降低率 (%)	-	-	17.4	29.9

【0125】 相較於試驗溶液5及4，包含軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液12及包含L-天冬胺酸鉀之試驗溶液13之黏度明顯降低。此處，經由本發明者等人確認，使用重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液4於製備後利用旋轉黏度計測定之黏度係比於試驗溶液4中除使用重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉代替重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉以外組成相同之試驗溶液之黏度更高。於滴眼時眼科組成物之黏度較高之情形時，有產生難以眨眼、易感到不適

等問題之情況。故可謂若高剪切速率時之黏度較低，則滴眼後易於眨眼，不易感到不適。因此，確認相較於僅含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之眼科組成物，含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與軟脂酸視黃醇酯或L-天冬胺酸鉀之眼科組成物於滴眼後易於眨眼，不易感到不適。

【0126】 [試驗例8：光照射條件下之黏度穩定性試驗]

按照表7所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。除表中明確記載者以外，表7中各成分之單位為w/v%。於容量10 mL之頂空玻璃瓶（GL Science Inc.公司）中分別填充10 mL各眼科組成物，利用光穩定性試驗裝置（LT-120A-WCD（NAGANO SCIENCE公司製造）），光源採用D65螢光燈，於室溫25°C以照度4000 lx/h進行照射直至累計照度達120萬lx。對於照射前後之各眼科組成物（600 μL），利用流變儀（MCR302（AntonPaar公司）），使用錐板型測定輔具（CP50-1，d：0.102 mm），測定於34°C相對於剪切速率（1~10000（1/s））之黏度。進而，採用剪切速率1000（1/s）時之黏度（mPa·s），根據下述式，評價試驗前後之黏度穩定性。結果示於表7。再者，黏度變化率之值越小，表示越不會因光產生黏度變化，眼科組成物越可保持同等物性。

（式）黏度變化率（%）= {（各眼科組成物之光照射前黏度－各眼科組成物之光照射後黏度）/各眼科組成物之光照射前黏度} ×100

【0127】

[表7]

成分名	試驗溶液 16	試驗溶液 17	試驗溶液 4	試驗溶液 5	試驗溶液 6	試驗溶液 11	試驗溶液 12	試驗溶液 13	試驗溶液 14
硫酸軟骨素鈉 (約 2 萬)	0.5	0.5	-	-	-	-	-	-	-
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	-	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
新斯的明甲基硫酸鹽	-	-	-	-	0.005	-	-	-	-
乙酸 d- α -生育酚酯	-	-	-	-	-	0.05	-	-	-
軟脂酸視黃醇酯	-	-	-	-	-	-	2.5 萬單位	-	-
L-天冬胺酸鉀	-	-	-	-	-	-	-	1	-
牛磺酸	-	-	-	-	-	-	-	-	1
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60	-	0.35	-	0.35	-	0.35	0.35	-	-
聚氧乙烯蓖麻 10	-	0.2	-	0.2	-	0.2	0.2	-	-
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
剪切速率 1000 (1/s) 時之黏度變化率 (%)	0.4	5.8	26.5	23.9	0.8	2.6	4.3	1.4	0.5

【0128】 包含重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液16及17未因光照射產生黏度變化，但包含重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液4及5則出現了因光照射產生黏度變化之課題。然而，確認含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與新斯的明硫酸鈉之試驗溶液6、含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與乙酸d- α -生育酚酯之試驗溶液11、含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液12、含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與L-天冬胺酸鉀之試驗溶液13、及含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與牛磺酸之試驗溶液14其黏度變化率顯著降低，光照射下之眼科組成物之穩定性提高。再者，於以剪切速率100 (1/s) 測定黏度時亦得到相同傾向。

【0129】 [試驗例9：析出抑制試驗]

按照表8所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。表8中各成分之單位為w/v%。於24孔板（CORNING公司）每孔添加1 mL各眼科組成物，於乾熱乾燥機（池田理化公司）中以60°C保管2天後，目視觀察板內之各孔中之析出情形，依據以下之評價基準，對析出物之產生情況進行評價。結果示於表8。

〈析出物產生情況之評價基準〉

孔之底面存在可清楚確認之析出物，析出物於底面所占比率為1/2以上：++

孔之底面存在可清楚確認之析出物，析出物於底面所占比率為1/3以上未達1/2：++

孔之底面存在可清楚確認之析出物，析出物於底面所占比率未達1/3：+

無析出物：-

【0130】

[表8]

成分名	試驗溶液 18	試驗溶液 13
硫酸軟骨素鈉（約 2 萬）	0.5	-
硫酸軟骨素鈉（約 4 萬）	-	0.5
L-天冬胺酸鉀	1	1
硼酸	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1
鹽酸	適量	適量
純化水	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL
析出	+++	+

【0131】 相較於含有重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉與天冬胺酸鉀之試驗溶液18，含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與天冬胺酸鉀之試驗溶液13中之析出發生情況得到顯著抑制。

【0132】 [試驗例10：光照射條件下之外觀（顏色）之變化抑制試驗]

按照表9所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。除

表中明確記載者以外，表9中各成分之單位為w/v%。於容量10 mL之頂空玻璃瓶中分別填充10 mL各眼科組成物，利用光穩定性試驗裝置（LT-120A-WCD（NAGANO SCIENCE公司製造）），光源採用D65螢光燈，於室溫25°C以照度4000 lx/h進行照射直至累計照度達120萬lx。試驗後，利用分光測色計（CM3500d：柯尼卡美能達公司製造）對光照射前後之各眼科組成物測定色差變化（b*值），根據下述式1，算出光照射前後之眼科組成物之外觀（顏色）之變化（色差變化度： Δb^* 值），進而根據下述式2，算出色差變化降低率。結果示於表9。再者， Δb^* 值越小，表示眼科組成物之外觀（顏色）之變化（著色）越得到抑制。

（式1） $\Delta b^* =$ 光照射前之各眼科組成物之b*值－光照射後之各眼科組成物之b*值

（式2）色差變化降低率（%）= { 1－（試驗溶液12之 Δb^* /試驗溶液19之 Δb^* ） } ×100

【0133】

[表9]

成分名	試驗溶液 19	試驗溶液 12
硫酸軟骨素鈉（約 2 萬）	0.5	-
硫酸軟骨素鈉（約 4 萬）	-	0.5
軟脂酸視黃醇酯	2.5 萬單位	2.5 萬單位
硼酸	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60	0.35	0.35
聚氧乙烯蓖麻油 10	0.2	0.2
鹽酸	適量	適量
純化水	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5
色差變化降低率（%）	-	32.3

【0134】 確認到相較於含有重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉與軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液19，含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與軟脂酸

視黃醇酯之試驗溶液12因光照射引起之色差變化度 (Δb^*) 較小，光照射引起之著色得到抑制。再者，試驗溶液19於光照射前後之著色程度之差異、及光照射後之試驗溶液19與試驗溶液12之間的著色程度之差異目視亦可見。

【0135】 [試驗例11：紫外線照射條件下之外觀（顏色）之變化抑制試驗]

按照表10所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，以作為試驗溶液。關於表10中各成分之單位，除表中明確記載者以外，均為w/v%。於玻璃瓶（10 mL）中填充10 mL各眼科組成物，於35°C，使用SUNTESTER XLS+（東洋精機公司製造，1700 W空冷氙氣燈光源），以紫外光照度765 (W/m²) 照射96小時。其後，使各眼科組成物充分保持25°C之恆溫，使用分光測色計（CM3500d：柯尼卡美能達公司製造），測定紫外線照射前後之各眼科組成物之色差變化 (b^* 值)，根據下述式1，算出紫外線照射前後之眼科組成物之外觀（顏色）之變化（色差變化度： Δb^* 值），進而根據下述式2，算出色差變化降低率。結果示於表9。再者， Δb^* 值越小，表示眼科組成物之外觀（顏色）之變化（著色）越得到抑制。

(式1) $\Delta b^* = \text{紫外線照射前之 } b^* \text{ 值} - \text{紫外線照射後之 } b^* \text{ 值}$

(式2) 色差變化降低率 (%) = $\{ 1 - (\text{試驗溶液9或12之 } \Delta b^* / \text{對應之試驗溶液之 } \Delta b^*) \} \times 100$

再者，關於對應之試驗溶液，試驗溶液9對應試驗溶液20，試驗溶液12對應試驗溶液19。

【0136】

[表10]

成分名	試驗溶液 20	試驗溶液 19	試驗溶液 9	試驗溶液 12
硫酸軟骨素鈉 (約 2 萬)	0.5	0.5	-	-
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	-	-	0.5	0.5
鹽酸吡哆醇	0.1	-	0.1	-
軟脂酸視黃醇酯	-	2.5 萬單位	-	2.5 萬單位
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60	-	0.35	-	0.35
聚氧乙烯蓖麻油 10	-	0.2	-	0.2
鹽酸	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5	5.5	5.5
色差變化降低率 (%)	-	-	23.0	38.7

【0137】 確認到相較於含有重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉與鹽酸吡哆醇之試驗溶液20、及含有重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉與軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液19，含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與鹽酸吡哆醇之試驗溶液9、及含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液12因紫外線照射引起之色差變化度 (Δb^*) 較小，紫外線照射引起之著色得到抑制。

【0138】 [試驗例12：熱條件下之外觀（透明度）之變化抑制試驗]

按照表11所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，以作為試驗溶液。關於表11中各成分之單位，除表中明確記載者以外，均為w/v%。於容量10 mL之頂空玻璃瓶中填充10 mL各眼科組成物，於60°C恆溫箱中靜置保管3周（熱加速試驗）。其後，使各眼科組成物充分保持25°C之恆溫，使用分光測色計（CM3500d：柯尼卡美能達公司製造），測定熱加速試驗前後之各眼科組成物之色差變化 (L^* 值)，根據下述式1，算出熱加速試驗前後之眼科組成物之外觀（透明度）之變化 (ΔL^*)，進而根據下述式2，算出透明度差變化降低率。結果示於表11。再者，採用 L^* 值作為表示透明度之指標。因此， ΔL^* 值越小，表示製劑之外觀（透明度）之變化越得到抑制。

(式1) $\Delta L^* = \text{熱加速試驗前之} L^* \text{值} - \text{熱加速試驗後之} L^* \text{值}$

(式2) 透明度變化降低率 (%) = $\{1 - (\text{試驗溶液11或12之} \Delta L^* / \text{對應之試驗溶液之} \Delta L^*)\} \times 100$

再者，關於對應之試驗溶液，試驗溶液11對應試驗溶液21，試驗溶液12對應試驗溶液19。

【0139】

[表11]

成分名	試驗溶液 21	試驗溶液 19	試驗溶液 11	試驗溶液 12
硫酸軟骨素鈉 (約 2 萬)	0.5	0.5	-	-
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	-	-	0.5	0.5
乙酸 d- α -生育酚酯	0.05	-	0.05	-
軟脂酸視黃醇酯	-	2.5 萬單位		2.5 萬單位
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60	0.35	0.35	0.35	0.35
聚氧乙烯蓖麻油 10	0.2	0.2	0.2	0.2
鹽酸	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5	5.5	5.5
透明度變化降低率 (%)	-	-	82.1	61.5

【0140】 確認相較於含有重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉與乙酸 d- α -生育酚酯之試驗溶液21、及含有重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉與軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液19，含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與乙酸 d- α -生育酚酯之試驗溶液11、及含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液12因熱引起之透明度變化明顯較小，抑制熱引起之外觀（透明度）之變化。

【0141】 [試驗例13：細胞乾燥試驗]

按照表12所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。除表中明確記載者以外，表12中各成分之單位為w/v%。於96孔板（CORNING

公司) 各孔以 1×10^5 cells/mL之濃度接種100 μ L人角膜上皮細胞株HCE-T細胞，於設定成37°C、濕度90%、5%CO₂濃度之CO₂培養箱中培養至融合狀。作為增殖培養基，使用於DMEM/F12 (ThermoFisher公司) 中添加FCS (DS Pharma公司) 5%、DMSO(和光純藥公司)0.5%、重組人表皮生長因子(recombinant human EGF) (R&D公司) 10 ng/mL、人胰島素溶液 (insulin solution human) (SIGMA公司) 5 μ g/mL而成者。2~4天後，若細胞呈現融合狀 (confluent)，則自各孔吸除增殖培養基，於各孔分別添加50 μ L各眼科組成物，於37°C、5%CO₂之條件下培養15分鐘。自各孔吸除各眼科組成物後，於無菌無塵工作台 (clean bench) 內放置20分鐘，藉此施加乾燥壓力，其後，評價活細胞數。活細胞數之評價藉由如下方式進行：於各孔中，相對於培養基100 μ L，添加10 μ L細胞數測定試劑Cellcountingkit-8 (同仁化學公司)，於37°C、5%CO₂、濕度90%之條件下培養2~3小時後，使用吸光度計MOLECULAR DEVICES公司)，於450 nm測定。再者，吸光度之值越大，表示活細胞數越多。結果示於表12。

【0142】

[表12]

成分名	試驗溶液 4	試驗溶液 5	試驗溶液 8	試驗溶液 11	試驗溶液 12	試驗溶液 13	試驗溶液 14	試驗溶液 22
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
甘草酸二鉀	-	-	0.25	-	-	-	-	-
乙酸 d- α -生育酚酯	-	-	-	0.05	-	-	-	-
軟脂酸視黃醇酯	-	-	-	-	2.5 萬單位	-	-	-
L-天冬胺酸鉀	-	-	-	-	-	1	-	-
牛磺酸	-	-	-	-	-	-	1	-
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60	-	0.35	-	0.35	0.35	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻油 10	-	0.2	-	0.2	0.2	-	-	-
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
PH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
吸光度	0.50	0.52	0.74	0.63	0.67	0.70	0.64	0.95

【0143】 確認相較於包含硫酸軟骨素鈉之試驗溶液4，含有硫酸軟骨素鈉與甘草酸二鉀之試驗溶液8、含有硫酸軟骨素鈉與天冬胺酸鎂之試驗溶液13、及含有硫酸軟骨素鈉與牛磺酸之試驗溶液14中之活細胞數顯著增加，可顯著抑制乾燥壓力導致之細胞死亡。又，確認相較於包含硫酸軟骨素鈉之試驗溶液5，含有乙酸d- α -生育酚酯之試驗溶液11及含有軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液12中之活細胞數顯著增加，可顯著抑制乾燥壓力導致之細胞死亡。進而，根據試驗溶液4及22之結果，確認硫酸軟骨素鈉為1%時亦使活細胞數顯著增加。

【0144】 [試驗例14：細胞損傷試驗]

按照表13所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。表13中各成分之單位為w/v%。於24孔板(CORNING公司)各孔以 1×10^5 cells/mL之濃度接種500 μ L人角膜上皮細胞株HCE-T細胞，於設定成37°C、5%CO₂濃度之CO₂培養箱中培養。作為增殖培養基，使用於DMEM/F12(ThermoFisher公司)中添加FCS(DS Pharma公司)5%、DMSO(和光純藥公司)0.5%、重組人表皮

生長因子 (R&D公司) 10 ng/mL、人胰島素溶液 (SIGMA公司) 5 µg/mL而成者。2~4天後，若細胞呈現融合狀，則自各孔吸除增殖培養基，於各孔分別添加50 µL各眼科組成物，於37°C、5%CO₂之條件下培養15分鐘。各孔放入3或4粒玻璃珠 (AS ONE公司)，使用微盤振盪器 (microplate shaker, Heidolph Instruments GmbH & Co.KG公司)，以450 rpm振盪1分鐘。去除上清液與玻璃珠，添加500 µL培養基 (使細胞數測定試劑Cellcountingkit-8 (同仁化學公司) 與培養基按1:10混合而成者)，於CO₂培養箱中培養2小時後，使用吸光度計 (MOLECULAR DEVICES公司)，測定於450 nm之吸光度。根據下述式算出細胞存活率。

$$(\text{式}) \text{細胞存活率}(\%) = (\text{各配方時之吸光度} / \text{對照組之吸光度}) \times 100$$

結果示於表13。

【0145】 [表13]

成分名	對照組	試驗溶液 16	試驗溶 液 4	試驗溶 液 7	試驗溶 液 8	試驗溶 液 9	試驗溶液 10
硫酸軟骨素鈉 (約 2 萬)	-	0.5	-	-	-	-	-
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	-	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
尿囊素	-	-	-	0.3	-	-	-
甘草酸二鉀	-	-	-	-	0.25	-	-
鹽酸吡哆醇	-	-	-	-	-	0.1	-
泛醇	-	-	-	-	-	-	0.1
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
將對照組設為 100 時之 存活率 (%)	-	96.0	113.7	277.4	159.5	133.4	122.3

【0146】 確認相較於包含重量平均分子量約2萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液16，包含重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液4之細胞存活率較高。又，確認相較於試驗溶液4，含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與尿囊素之試驗溶液7、含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與甘草酸二鉀

之試驗溶液8、含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與鹽酸吡哆醇之試驗溶液9、及含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與泛醇之試驗溶液10之細胞存活率顯著較高。因此，期待於滴用含有重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉與尿囊素、甘草酸二鉀、鹽酸吡哆醇或泛醇之眼科組成物後，即便於眼睛受到外界刺激之情形時（例如用手揉眼睛之情形時，眨眼、戴上/取下隱形眼鏡時，眼睛與隱形眼鏡發生摩擦、眼中混入異物（花粉、大氣污染物、眼睫毛、眼妝、其他異物）之情形時），亦抑制眼睛之細胞損傷。

【0147】 [試驗例15：滴眼瓶內之殘液量之測定試驗]

按照表14所示之組成，依據常規方法製備各眼科組成物，作為試驗溶液。表14中各成分之單位為w/v%。測定容量10 mL之PET製滴眼瓶之包裝重量後，填充5 mL各眼科組成物。繼而，將填充之各眼科組成物清除後，測定各滴眼瓶之重量，根據下述式1及2，算出殘液量（g）及相對於試驗溶液22之殘液量而言之殘液量之改善率（%）。

（式1）殘液量（g）＝將眼科組成物清除後之滴眼瓶之重量－滴眼瓶之包裝重量

（式2）殘液量之改善率（%）＝{1－（各試驗溶液之殘液量/試驗溶液22之殘液量）}×100

【0148】 [表14]

成分名	試驗溶液 22	試驗溶液 4	試驗溶液 5	試驗溶液 6	試驗溶液 11	試驗溶液 12	試驗溶液 14
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
新斯的明甲基硫酸鹽	-	-	-	0.005	-	-	-
牛磺酸	-	-	-	-	-	-	1
乙酸 d- α -生育酚酯	-	-	-	-	0.05	-	-
軟脂酸視黃醇酯	-	-	-	-	-	2.5 萬單 位	-
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
硼砂	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 (HCO-60)	-	-	0.35	-	0.35	0.35	-
聚氧乙烯蓖麻油(CO-10)	-	-	0.2	-	0.2	0.2	-
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
PH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
殘液量之改善率 (%)	-	23.6	32.2	27.6	34.1	37.7	25.8

【0149】 相較於不含重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液22，包含重量平均分子量約4萬之硫酸軟骨素鈉之試驗溶液4及5儘管黏度增大，但殘液量減少。又，確認於試驗溶液4中含有新斯的明硫酸鈉之試驗溶液6及於試驗溶液4中含有牛磺酸之試驗溶液14、於試驗溶液5中含有乙酸d- α -生育酚酯之試驗溶液11及於試驗溶液5中含有軟脂酸視黃醇酯之試驗溶液12之殘液量顯著減少，滴眼瓶中之眼科組成物易被用完。

【0150】 [製劑例]

按照下述表15~17記載之配方，藉由常規方法製備滴眼劑。再者，除表中明確記載者以外，下述表15~17中各分量之單位為w/v%。

【0151】

[表15]

成分名	製劑例 1	製劑例 2	製劑例 3	製劑例 4	製劑例 5	製劑例 6	製劑例 7	製劑例 8	製劑例 9	製劑例 10
硫酸軟骨素鈉	0.5	0.5	3.0	0.5	3.0	0.3	1	0.1	0.5	1
鹽酸四氫唑啉	0.01	-	-	-	-	-	-	-	0.05	-
新斯的明甲基硫酸鹽	-	0.001	-	-	-	-	-	-	0.005	-
ε-胺基己酸	-	-	-	-	0.5	-	-	-	1	2
尿囊素	-	-	0.3	-	-	-	-	-	-	0.1
甘草酸二鉀	0.25	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.15
順丁烯二酸氯菲安明	0.03	0.02	-	-	0.03	-	-	-	-	0.03
黃素腺嘌呤二核苷酸鈉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.05
軟脂酸視黃醇酯	-	3.5 萬單位	-	-	5 萬單位	-	-	-	5 萬單位	-
鹽酸吡哆醇	0.1	0.05	0.05	-	-	-	-	0.1	0.05	0.1
乙酸 d-α-生育酚酯	-	0.035	-	-	0.05	-	-	0.03	-	0.05
L-天冬胺酸鉀	-	-	-	-	-	-	1.000	-	1	-
L-天冬胺酸鎂、鉀	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	-
牛磺酸	-	1	0.5	-	-	0.5	-	0.5	1	-
氯化鉀	-	-	-	0.08	-	0.08	0.1	-	-	-
氯化鈉	-	-	-	0.45	-	0.4	0.3	-	-	-
l-薄荷腦	0.01	-	0.04	0.015	0.02	0.008	0.05	0.002	0.002	-
d-樟腦	0.005	-	0.01	-	-	-	-	-	0.003	-
d-冰片	0.003	-	-	0.015	-	-	-	-	-	-
香葉草醇	-	0.005	0.003	-	-	-	0.002	-	-	-
桉油	-	-	-	-	0.001	-	-	0.002	-	-
香柑油	-	-	-	-	0.001	-	-	-	-	-
薄荷油 (mentha oil)	-	0.001	-	-	-	-	-	0.002	-	-
聚氧乙烯氯化蓖麻油	-	0.2	-	-	0.5	0.3	-	-	0.1	-
聚氧乙烯蓖麻油	0.1	-	-	0.3	-	0.1	-	-	-	-
聚山梨醇酯 80	0.5	-	0.3	-	0.2	-	0.3	0.5	-	-
硬脂酸聚氧伸乙基酯 (polyoxyl stearate)	-	-	-	-	-	0.05	-	-	-	-
聚氧乙烯聚氧丙烯二醇	-	0.1	-	0.1	-	-	0.05	-	-	-
氯化烷基二甲基苄基銨	-	-	0.01	-	-	-	-	0.01	0.01	-
氯化苯索寧	-	-	-	-	0.01	-	-	-	-	-
葡萄糖酸洛赫西定	-	-	-	-	-	-	0.02	-	-	-
鹽酸聚六亞甲基雙胍	-	-	-	-	-	1 ppm	-	-	-	1.5 ppm
氯丁醇	-	-	0.15	-	-	-	-	-	-	0.3
氯化鋅	-	0.00025	-	-	-	-	-	-	-	-
乙二胺四乙酸鈉	0.01	0.05	-	-	0.05	-	0.01	0.01	0.05	0.05
硼酸	1.5	1.8	1	-	1.5	1	-	1	0.4	1
硼砂	0.5	0.35	-	-	0.3	0.2	-	0.1	0.1	0.2
磷酸氫鈉	-	-	-	-	-	-	0.15	-	-	-
磷酸二氫鈉	-	-	-	-	-	-	0.2	-	-	-
檸檬酸	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-
芝麻油	-	-	-	0.1	-	0.05	0.05	-	-	-
丙二醇	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-
濃甘油	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-
玻尿酸鈉	-	-	0.1	-	0.02	0.3	-	0.1	-	-
L-精胺酸	-	-	1	-	-	-	-	0.5	-	-
聚乙烯吡咯啉酮	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-
羥乙基纖維素	-	-	-	0.25	-	0.05	0.6	-	-	0.1
羥丙甲纖維素 (Hypromellose)	-	-	-	0.25	-	-	-	-	-	-
羧基乙烯基聚合物	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-
二丁基羥基甲苯	-	-	-	-	0.01	-	-	-	0.005	-
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量

總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
PH	7.0	6.5	5.7	7.2	6.9	7.0	7.5	7.3	7.0	5.5

【0152】

[表16]

成分名	製劑例 11	製劑例 12	製劑例 13	製劑例 14	製劑例 15	製劑例 16	製劑例 17	製劑例 18	製劑例 19	製劑例 20
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	0.5	1	0.1	0.25	0.1	0.5	0.25	0.4	0.25	0.15
鹽酸四氫嘧啶	0.01	0.03	0.1	0.01	0.01	0.02	-	-	-	0.02
新斯的明甲基硫酸鹽	-	0.005	-	0.005	0.005	-	-	-	-	0.0025
ε-胺基己酸	-	1	1	1	1	-	-	-	1	-
尿囊素	0.1	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-
甘草酸二鉀	-	0.1	0.25	-	-	0.25	0.1	-	-	0.25
萹 磺 酸 鈉 (azulene sodium sulfonate)	-	-	-	-	-	-	-	0.02	-	-
氯化小蘗鹼	-	-	-	-	-	0.01	-	0.01	-	-
硫酸鋅	-	0.05	-	-	-	-	0.1	-	-	0.1
順丁烯二酸氯菲安明	-	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.01	0.03	-	-
黃素腺嘌呤二核苷酸鈉	-	-	0.05	-	-	-	-	0.01	0.05	-
氰鈷胺	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-
軟脂酸視黃醇酯	-	5 萬單位	-	10 萬單位	5 萬單位	1 萬單位	-	15 萬單位	-	-
鹽酸吡哆醇	-	0.05	0.1	-	0.01	0.08	-	-	0.01	-
乙酸 d-α-生育酚酯	0.03	-	-	0.05	0.03	-	0.025	0.01	-	-
L-天冬胺酸鉀	0.5	0.5	0.5	-	0.8	-	-	0.1	1	-
L-天冬胺酸鎂、鉀	-	-	-	0.800	-	-	1	-	2	-
牛磺酸	0.5	0.5	1	0.5	1	-	0.5	0.1	1	-
氯化鉀	-	0.008	-	-	-	-	-	-	-	-
氯化鈉	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-
l-薄荷腦	0.02	0.01	-	0.005	0.008	0.001	0.005	-	0.0045	-
d-樟腦	-	0.001	-	-	-	-	-	-	0.001	-
d-冰片	-	0.001	-	0.001	-	-	-	-	-	-
香葉草醇	0.001	-	0.002	-	-	-	0.0001	0.003	-	-
桉油	0.001	-	-	0.001	-	-	-	0.003	-	-
香柑油	-	-	-	0.001	-	0.0005	-	-	-	-
薄荷油(mentha oil)	-	-	-	-	0.001	0.0005	-	-	-	0.001
聚氧乙烯氯化蓖麻油	-	-	0.3	0.3	0.4	-	-	-	0.2	-
聚氧乙烯蓖麻油	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-
聚山梨醇酯 80	0.2	-	-	0.2	0.2	-	0.3	0.5	0.1	0.25
硬脂酸聚氧伸乙基酯	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-
聚氧乙烯聚氧丙稀二醇	0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-
氯化烷基二甲基苄基銨	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-
葡萄糖酸洛赫西定	-	-	-	-	-	-	-	-	0.005	-
鹽酸聚六亞甲基雙胍	1 ppm	-	1 ppm	-	-	-	-	-	-	-
氯丁醇	0.1	0.2	0.1	-	-	-	0.2	-	-	-
氯化鋅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.001
乙二胺四乙酸鈉	0.01	0.05	0.01	0.05	0.05	-	0.01	0.01	0.05	0.05
硼酸	1.2	0.2	0.3	0.1	0.5	0.3	0.1	1	0.4	0.1
硼砂	0.3	0.1	0.05	0.025	-	-	0.01	0.1	0.1	0.2
磷酸氫鈉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.15
磷酸二氫鈉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2
檸檬酸	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-
胺丁三醇	-	-	-	-	0.3	-	-	-	-	-
芝麻油	-	-	-	-	-	-	0.001	-	-	-
丙二醇	-	-	-	-	0.2	-	-	-	-	-
濃甘油	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
玻尿酸鈉	0.005	0.002	-	-	-	-	-	-	-	0.01
聚葡萄糖	-	-	-	0.05	-	-	-	-	-	-
L-精胺酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1
聚乙烯吡咯啶酮	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-
羥乙基纖維素	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-
羥丙基甲基纖維素	0.1	-	-	-	-	-	0.2	-	0.01	-
二丁基羥基甲苯	-	-	-	0.01	0.01	-	-	-	-	-
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量

純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	5.8	6.5	5.7	6.2	5.8	7	5.3	6	7	5.5

【0153】

[表17]

成分名	製劑例 21	製劑例 22	製劑例 23	製劑例 24	製劑例 25	製劑例 26
硫酸軟骨素鈉 (約 4 萬)	0.2	1	0.5	0.3	0.5	0.5
L-天冬胺酸鉀	-	-	1	-	0.5	0.5
L-天冬胺酸鎂、鉀	-	1	-	-	0.5	-
牛磺酸	-	0.5	-	1	-	0.5
氯化鉀	-	-	0.08	-	-	0.05
氯化鈉	0.6	0.4	0.1	0.3	0.45	0.4
l-薄荷腦	0.04	0.002	0.005	0.015	-	0.005
d-樟腦	0.01	-	-	0.003	-	0.003
香葉草醇	0.003	-	-	-	-	-
桉油	-	0.002	-	-	-	-
香柑油	-	-	-	0.001	-	-
薄荷油	-	0.002	-	-	-	-
聚氧乙烯氫化蓖麻油	-	-	0.1	0.1	-	-
聚氧乙烯蓖麻油	-	-	-	-	0.3	-
聚山梨醇酯 80	0.3	0.2	-	-	-	0.2
硬脂酸聚氧伸乙基酯	-	-	-	-	0.1	-
聚氧乙烯聚氧丙烯二醇	-	-	-	-	0.05	-
氯化烷基二甲基苄基銨	-	0.01	0.01	-	-	-
葡萄糖酸洛赫西定	-	-	-	-	0.02	-
鹽酸聚六亞甲基雙胍	1 ppm	-	-	1 ppm	-	-
氯丁醇	0.15	-	-	-	-	-
氯化鋅	-	-	-	-	-	0.0001
乙二胺四乙酸鈉	-	0.005	0.05	0.005	0.01	0.05
硼酸	1.5	1	0.4	1	-	1
硼砂	-	0.1	0.1	0.2	-	0.2
磷酸氫鈉	-	-	-	-	0.15	-
磷酸二氫鈉	-	-	-	-	0.1	-
檸檬酸	-	-	0.1	-	-	0.1
芝麻油	-	-	-	-	0.05	-
濃甘油	-	-	-	-	-	0.1
玻尿酸鈉	-	0.02	-	-	-	-
L-精胺酸	-	0.5	-	-	-	-
聚乙烯吡咯啉酮	-	-	0.5	0.1	-	-
羥乙基纖維素	0.07	-	-	-	0.2	-
羥丙基甲基纖維素	-	-	0.1	-	0.2	0.3
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量

純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	6.5	7.2	6.8	7	7.5	6.2

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種眼睛乾澀抑制用眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種。

【請求項2】一種隱形眼鏡之乾燥抑制用眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種。

【請求項3】一種眼科組成物，其含有選自由重量平均分子量為3萬～5萬之硫酸軟骨素及其鹽所組成之群中之至少一種、與選自由消炎劑、維生素A類、維生素B類、維生素E類、胺乙基磺酸及其鹽、天冬胺酸及其鹽、新斯的明（neostigmine）及其鹽、以及纖維素系高分子化合物所組成之群中之至少一種。

【請求項4】如請求項3之眼科組成物，其中，消炎劑為選自由尿囊素及其鹽、以及甘草酸及其鹽所組成之群中之至少一種，維生素B類為選自由泛醇（panthenol）、以及吡哆醇及其鹽所組成之群中之至少一種，纖維素系高分子化合物為選自由羥丙基甲基纖維素及其鹽所組成之群中之至少一種。

【發明圖式】

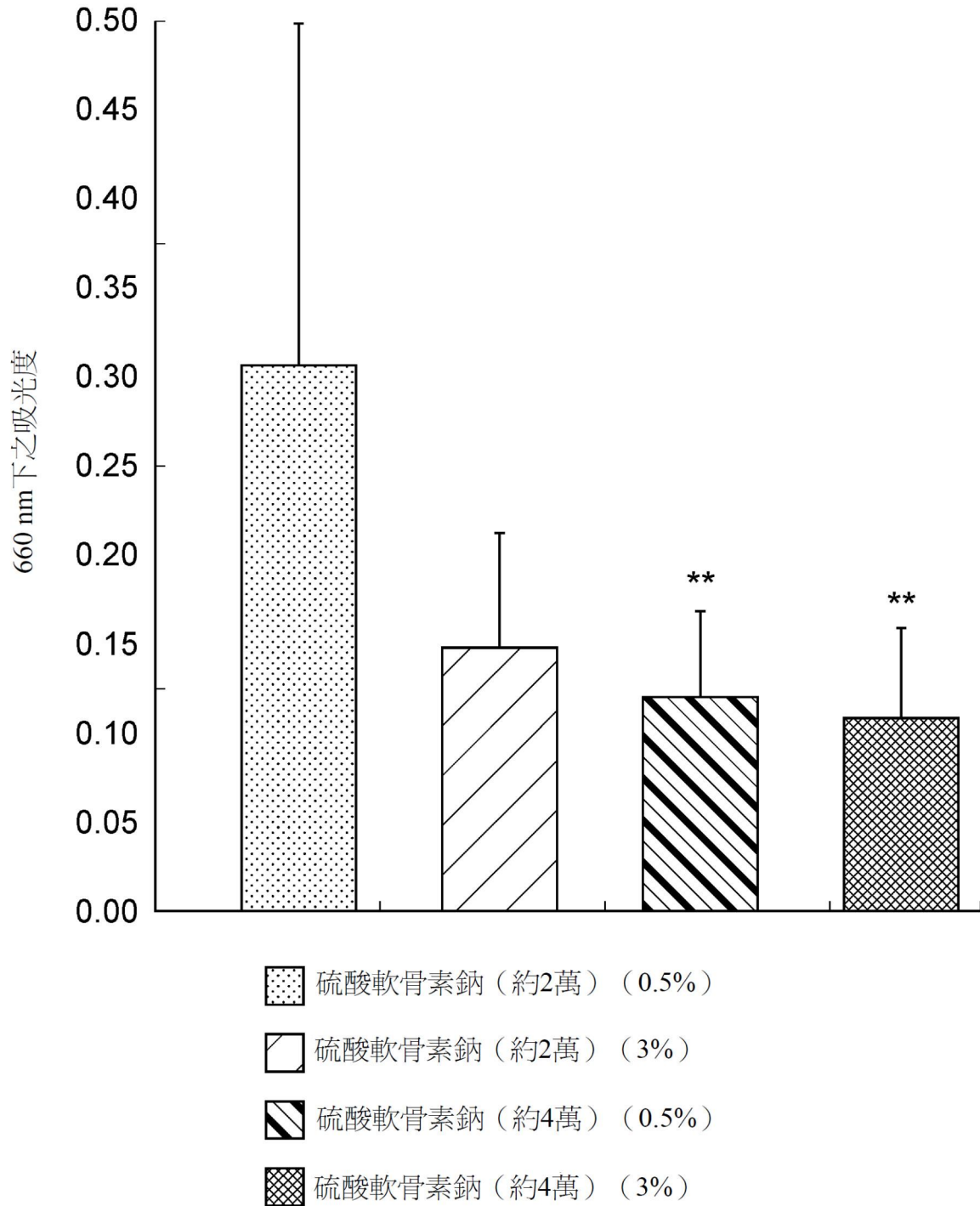


圖1