



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104136017 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201380011319. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 02. 25

A61K 31/121 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/08 (2006. 01)

2012-040729 2012. 02. 27 JP

A61K 47/04 (2006. 01)

A61P 27/02 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/054782 2013. 02. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/129319 JA 2013. 09. 06

(71) 申请人 日本乐敦制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 宫野贵之 黑濑孝弘

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 金龙河 穆德骏

权利要求书1页 说明书17页

(54) 发明名称

眼科用组合物

(57) 摘要

包含香叶基香叶基丙酮及磷酸缓冲剂的眼科用组合物在长期保存时香叶基香叶基丙酮的含有率的降低极少。认为这是由于抑制了香叶基香叶基丙酮向眼科用容器壁吸附的缘故。此外,包含香叶基香叶基丙酮及磷酸缓冲剂的眼科用组合物中,香叶基香叶基丙酮向角膜接触镜的吸附少。此外,包含香叶基香叶基丙酮及磷酸缓冲剂的眼科用组合物即使在低温下保存也不易产生白浊。

1. 一种眼科用组合物,其包含香叶基香叶基丙酮及磷酸缓冲剂。
2. 如权利要求 1 所述的眼科用组合物,其中,眼科用组合物的 pH 为 6 ~ 8。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的眼科用组合物,其中,以换算成无水物计,磷酸缓冲剂的浓度相对于组合物的总量为 0.001 ~ 10 重量%。
4. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的眼科用组合物,其中,磷酸缓冲剂为选自磷酸及磷酸的碱金属盐组成的组中的至少 1 种。
5. 如权利要求 1 ~ 4 中任一项所述的眼科用组合物,其中,香叶基香叶基丙酮的含量相对于组合物的总量为 0.00001 ~ 10 重量%。
6. 一种抑制眼科用组合物中的香叶基香叶基丙酮的含有率降低的方法,其包括如下步骤:通过向收容于眼科用容器的包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而抑制眼科用组合物中的香叶基香叶基丙酮的含有率降低。
7. 一种抑制香叶基香叶基丙酮在低温保存时的白浊的方法,其包括如下步骤:通过向包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而抑制香叶基香叶基丙酮在低温保存时的白浊。
8. 一种抑制香叶基香叶基丙酮向角膜接触镜吸附的方法,其包括如下步骤:通过向包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而抑制香叶基香叶基丙酮向角膜接触镜吸附。
9. 一种香叶基香叶基丙酮的稳定化方法,其包括如下步骤:通过向包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而使香叶基香叶基丙酮稳定化。
10. 一种抑制香叶基香叶基丙酮向眼科用容器壁吸附的方法,其包括如下步骤:通过向收容于眼科用容器的包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而抑制香叶基香叶基丙酮向眼科用容器壁吸附。

眼科用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物。

背景技术

[0002] 替普瑞酮（卫材公司）是以 3:2 的重量比含有 5E, 9E, 13E 香叶基香叶基丙酮（以下有时称为“全反式体”）和 5Z, 9E, 13E 香叶基香叶基丙酮（以下有时称为“5Z 单顺式体”）的混合物。替普瑞酮作为口服给药用的消化性溃疡治疗剂被广泛使用。

[0003] 此外，还提出了将替普瑞酮在眼科领域使用的方案。例如专利文献 1 教导了使用替普瑞酮作为干眼症、眼疲劳或眼干涩的预防或治疗剂的有效成分。

[0004] 此外，专利文献 2 公开了包含替普瑞酮、磷脂质、合成表面活性剂及水的澄清滴眼剂。

[0005] 但是，专利文献 1、2 的眼科用组合物中，香叶基香叶基丙酮的稳定性在实用上并不充分。

[0006] 在此，一般而言，为了提高眼科用组合物的有效成分对光或热的稳定性，通常使用硼酸缓冲剂（专利文献 3～6）。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献 1：日本特开平 8-133967

[0010] 专利文献 2：日本特开 2000-319170

[0011] 专利文献 3：日本专利第 2929274

[0012] 专利文献 4：日本专利第 3146218

[0013] 专利文献 5：日本特开 2006-151969

[0014] 专利文献 6：日本特开 2008-94780

发明内容

[0015] 发明所要解决的问题

[0016] 本发明的课题在于提供包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物，其为使香叶基香叶基丙酮在实用上充分稳定化的组合物。

[0017] 用于解决问题的方法

[0018] 本发明人为了解决上述问题而反复进行了研究，意外地发现：通过向包含香叶基香叶基丙酮（以下有时称为“GGA”）的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂，可以使 GGA 对热及光的稳定性良好，并且可以抑制眼科用组合物在低温保存时的白浊。此外，还发现：通过在收容于眼科用容器的包含 GGA 的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂，可以有效地抑制 GGA 向眼科用容器壁及角膜接触镜吸附。

[0019] 本发明基于上述见解而完成，其提供下述的眼科用组合物。

[0020] 第 1 项．一种眼科用组合物，其包含香叶基香叶基丙酮及磷酸缓冲剂。

- [0021] 第 2 项. 如第 1 项所述的眼科用组合物, 其中, 眼科用组合物的 pH 为 6 ~ 8。
- [0022] 第 3 项. 如第 1 项或第 2 项所述的眼科用组合物, 其中, 以换算成无水物计, 磷酸缓冲剂的浓度相对于组合物的总量为 0.001 ~ 10 重量%。
- [0023] 第 4 项. 如第 1 ~ 3 项中任一项所述的眼科用组合物, 其中, 磷酸缓冲剂为选自由磷酸及磷酸的碱金属盐组成的组中的至少 1 种。
- [0024] 第 5 项. 如第 1 ~ 4 项中任一项所述的眼科用组合物, 其中, 香叶基香叶基丙酮的含量相对于组合物的总量为 0.00001 ~ 10 重量%。
- [0025] 第 6 项. 一种抑制眼科用组合物中的香叶基香叶基丙酮的含有率降低的方法, 其包括如下步骤: 通过向收容于眼科用容器的包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而抑制眼科用组合物中的香叶基香叶基丙酮的含有率降低。
- [0026] 第 7 项. 一种抑制香叶基香叶基丙酮在低温保存时的白浊的方法, 其包括如下步骤: 通过向包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而抑制香叶基香叶基丙酮在低温保存时的白浊。
- [0027] 第 8 项. 一种抑制香叶基香叶基丙酮向角膜接触镜吸附的方法, 其包括如下步骤: 通过向包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而抑制香叶基香叶基丙酮向角膜接触镜吸附。
- [0028] 第 9 项. 一种香叶基香叶基丙酮的稳定化方法, 其包括如下步骤: 通过向包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而使香叶基香叶基丙酮稳定化。
- [0029] 第 10 项. 一种抑制香叶基香叶基丙酮向眼科用容器壁吸附的方法, 其包括如下步骤: 通过向收容于眼科用容器的包含香叶基香叶基丙酮的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂而抑制香叶基香叶基丙酮向眼科用容器壁吸附。
- [0030] 第 11 项. 香叶基香叶基丙酮及磷酸缓冲剂在制造眼科用组合物中的组合应用。
- [0031] 第 12 项. 包含香叶基香叶基丙酮及磷酸缓冲剂的组合物作为眼科用组合物的应用。

[0032] 发明效果

[0033] 一般而言, 包含 GGA 的眼科用组合物容易因保存而使含有率降低, 但是, 本发明的眼科用组合物在长期保存时 GGA 的含有率的降低极少。本发明的眼科用组合物的 GGA 的含有率的变化根据眼科用容器材质而存在差异, 因此认为, 通过含有磷酸缓冲剂, 可以抑制 GGA 向眼科用容器内壁吸附。此外, 对于本发明的眼科用组合物而言, 该组合物中的 GGA 对光及热极为稳定。

[0034] 此外, 一般而言, 包含 GGA 的眼科用组合物在低温保存时容易产生白浊。因此, 在寒冷地区流通及保存时, 制剂产生白浊, 商品价值低。就这一点而言, 本发明的眼科用组合物即使在低温下保存也不易产生白浊。因此, 本发明的眼科用组合物在任意地区均可流通, 商品价值高。

[0035] 此外, 一般而言, GGA 容易吸附于角膜接触镜上。若眼科用组合物的成分吸附在角膜接触镜上, 则该成分的效果减小, 并且污染角膜接触镜而遮挡视野或伤害眼睛, 但是, 本发明的眼科用组合物可以抑制此类情况。

具体实施方式

[0036] 以下对本发明进行详细说明。

[0037] 本发明的眼科用组合物是包含 GGA 及磷酸缓冲剂的眼科用组合物。

[0038] 香叶基香叶基丙酮

[0039] (1) 几何异构体的种类

[0040] GGA 存在 8 种几何异构体。具体为如下 8 种：

[0041] (5E, 9E, 13E)-6, 10, 14, 18- 四 甲 基 -5, 9, 13, 17- 十 九 碳 四 烯 -2- 酮
(5E, 9E, 13EGGA) (全反式体)、

[0042] (5Z, 9E, 13E)-6, 10, 14, 18- 四 甲 基 -5, 9, 13, 17- 十 九 碳 四 烯 -2- 酮
(5Z, 9E, 13EGGA) (5Z 单顺式体)、

[0043] (5Z, 9Z, 13E)-6, 10, 14, 18- 四 甲 基 -5, 9, 13, 17- 十 九 碳 四 烯 -2- 酮
(5Z, 9Z, 13EGGA) (13E 单反式体)、

[0044] (5Z, 9Z, 13Z)-6, 10, 14, 18- 四 甲 基 -5, 9, 13, 17- 十 九 碳 四 烯 -2- 酮
(5Z, 9Z, 13ZGGA) (全顺式体)、

[0045] (5E, 9Z, 13E)-6, 10, 14, 18- 四 甲 基 -5, 9, 13, 17- 十 九 碳 四 烯 -2- 酮
(5E, 9Z, 13EGGA) (9Z 单顺式体)、

[0046] (5E, 9Z, 13Z)-6, 10, 14, 18- 四 甲 基 -5, 9, 13, 17- 十 九 碳 四 烯 -2- 酮
(5E, 9Z, 13ZGGA) (5E 单反式体)、

[0047] (5E, 9E, 13Z)-6, 10, 14, 18- 四 甲 基 -5, 9, 13, 17- 十 九 碳 四 烯 -2- 酮
(5E, 9E, 13ZGGA) (13Z 单顺式体)、以及

[0048] (5Z, 9E, 13Z)-6, 10, 14, 18- 四 甲 基 -5, 9, 13, 17- 十 九 碳 四 烯 -2- 酮
(5Z, 9E, 13ZGGA) (9E 单反式体)。

[0049] 在本发明中, GGA 可以为这些几何异构体中的 1 种或任意 2 种以上的组合。在 2 种以上组合的情况下, 混合比率并无特别限定。

[0050] 其中, 优选全反式体、单顺式体 (尤其是 5Z 单顺式体) 及它们的混合物。

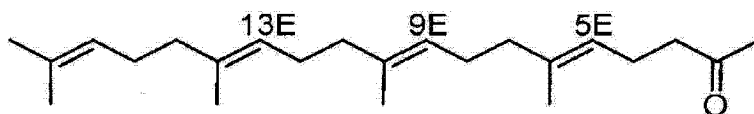
[0051] 在 GGA 为全反式体与单顺式体 (尤其是 5Z 单顺式体) 的混合物时, 全反式体的比率优选为 80 重量%以上, 更优选为 82 重量%以上, 进一步优选为 84 重量%以上, 更进一步优选为 86 重量%以上, 更进一步优选为 88 重量%以上, 更进一步优选为 90 重量%以上, 更进一步优选为 92 重量%以上, 更进一步优选为 94 重量%以上, 更进一步优选为 96 重量%以上, 更进一步优选为 98 重量%以上, 更进一步优选仅由全反式体构成。若为上述范围, 则可以抑制低温下的白浊。

[0052] 此外, 在 GGA 为全反式体与单顺式体 (尤其是 5Z 单顺式体) 的混合物时, 还优选单顺式体 (尤其是 5Z 单顺式体) 的比率非常高的 GGA。

[0053] (2) 全反式体和 5Z 单顺式体

[0054] 5E, 9E, 13E 香叶基香叶基丙酮 (全反式体) 为以下的结构式所示的化合物。

[0055]

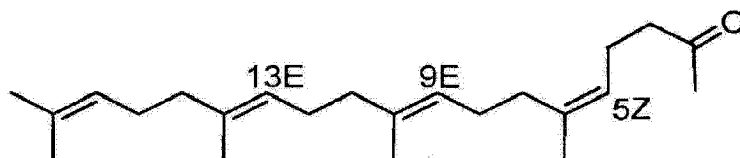


[0056] 全反式体例如可以购自 Rionlon 公司。

[0057] 此外,全反式体也可以通过将市售替普瑞酮(卫材公司、和光纯药、阳进堂)利用例如使用正己烷:乙酸乙酯=9:1的流动相的硅胶柱色谱法与5Z单顺式体分离而得到。市售替普瑞酮的5Z单顺式体与全反式体的分离也可委托例如神户天然物化学公司来进行。

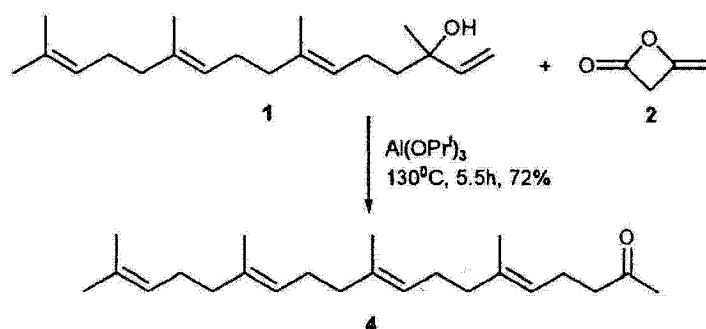
[0058] 通过市售替普瑞酮的分离,也可得到5Z,9E,13E香叶基香叶基丙酮(5Z单顺式体)。5Z单顺式体为以下的结构式所示的化合物。

[0059]



[0060] 此外,全反式体可以利用例如Bull.Korean Chem. Soc., 2009, Vol. 30, No. 9, 215-217中记载的方法来合成。在该文献中记载了例如下述合成路线所示的方法。

[0061]



[0062] 具体而言,在上述反应式中,将香叶基芳樟醇1、化合物2和异丙醇铝混合,将该混合物缓缓升温至130℃,使其发生反应。反应结束后,将残余的化合物2除去,并将反应混合物用5%碳酸钠进行稀释,使残余的丙醇铝淬灭。由此得到全反式体。进而,可以利用使用二氯甲烷作为洗脱液的硅胶柱色谱法等对全反式体进行纯化。

[0063] (3) 全反式体与5Z单顺式体的混合物

[0064] 全反式体与5Z单顺式体的混合物可以通过在市售替普瑞酮中添加全反式体或5Z单顺式体而得到。

[0065] GGA的含量

[0066] GGA的含量相对于组合物的总量优选为0.00001重量%以上,更优选为0.0001重量%以上,进一步优选为0.001重量%以上。此外,可以为0.01重量%以上,也可以为0.1重量%以上,还可以为1重量%以上。若为上述范围,则可以充分得到GGA的药理作用。

[0067] 此外,眼科用组合物中的GGA的含量相对于组合物的总量优选为10重量%以下,更优选为5重量%以下,进一步优选为3重量%以下。若为上述范围,则可更澄清且不易产生雾视。

[0068] 作为眼科用组合物中的GGA的含量,相对于组合物的总量,可列举约0.00001重量%~约10重量%、约0.00001重量%~约5重量%、约0.00001重量%~约3重量%、约0.0001重量%~约10重量%、约0.0001重量%~约5重量%、约0.0001重量%~约3重量%、约0.001重量%~约10重量%、约0.001重量%~约5重量%、约0.001重量%~约3重量%。

3 重量%、约 0.01 重量%~约 10 重量%、约 0.01 重量%~约 5 重量%、约 0.01 重量%~约 3 重量%、约 0.1 重量%~约 10 重量%、约 0.1 重量%~约 5 重量%、约 0.1 重量%~约 3 重量%、约 1 重量%~约 10 重量%、约 1 重量%~约 5 重量%、约 1 重量%~约 3 重量%。

[0069] 磷酸缓冲剂

[0070] 磷酸缓冲剂可以单独使用 1 种或组合使用 2 种以上。

[0071] 磷酸缓冲剂并无特别限定,例如可列举:磷酸;磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸三钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾及磷酸三钾之类的磷酸的碱金属盐;磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸一镁、磷酸二镁(磷酸氢镁)、磷酸三镁之类的磷酸的碱土金属盐;磷酸氢二铵、磷酸二氢铵之类的磷酸的铵盐等。磷酸缓冲剂可以是无水物或水合物中的任意一种。

[0072] 其中,优选使用选自磷酸及磷酸的碱金属盐组成的组中的至少一种,更优选使用选自磷酸及磷酸的钠盐组成的组中的至少一种。

[0073] 作为磷酸缓冲剂的优选组合,可列举:磷酸、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠和磷酸三钠的组合;磷酸、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠的组合;磷酸、磷酸氢二钠和磷酸三钠的组合;磷酸、磷酸二氢钠和磷酸三钠的组合;磷酸氢二钠、磷酸二氢钠和磷酸三钠的组合;磷酸和磷酸氢二钠的组合;磷酸和磷酸二氢钠的组合;磷酸和磷酸三钠的组合;磷酸氢二钠和磷酸二氢钠的组合;磷酸氢二钠和磷酸三钠的组合;磷酸二氢钠和磷酸三钠的组合。

[0074] 其中,优选:磷酸、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠的组合;磷酸和磷酸氢二钠的组合;磷酸和磷酸二氢钠的组合;磷酸氢二钠和磷酸二氢钠的组合。更优选磷酸氢二钠和磷酸二氢钠的组合。

[0075] 以换算为无水物计,磷酸缓冲剂的含量相对于组合物的总量优选为 0.001 重量%以上,更优选为 0.005 重量%以上,进一步优选为 0.01 重量%以上,更进一步优选为 0.05 重量%以上。若为上述范围,则可以充分得到 GGA 的稳定化效果、抑制低温白浊的效果、抑制 GGA 向容器壁及角膜接触镜吸附的效果。

[0076] 此外,以换算为无水物计,磷酸缓冲剂的含量相对于组合物的总量优选为 10 重量%以下,更优选为 7 重量%以下,进一步优选为 5 重量%以下,更进一步优选为 3 重量%以下。若为上述范围,则对眼睛的刺激小。

[0077] 作为磷酸缓冲剂的含量,以换算为无水物计,相对于眼科用组合物的总量,可列举约 0.001 重量%~约 10 重量%、约 0.001 重量%~约 7 重量%、约 0.001 重量%~约 5 重量%、约 0.001 重量%~约 3 重量%、约 0.005 重量%~约 10 重量%、约 0.005 重量%~约 7 重量%、约 0.005 重量%~约 5 重量%、约 0.005 重量%~约 3 重量%、约 0.01 重量%~约 10 重量%、约 0.01 重量%~约 7 重量%、约 0.01 重量%~约 5 重量%、约 0.01 重量%~约 3 重量%、约 0.05 重量%~约 10 重量%、约 0.05 重量%~约 7 重量%、约 0.05 重量%~约 5 重量%、约 0.05 重量%~约 3 重量%。

[0078] 此外,以换算为无水物计,磷酸缓冲剂的含量相对于 1 重量份 GGA 优选为 0.0005 重量份以上,更优选为 0.001 重量份以上,进一步优选为 0.005 重量份以上,更进一步优选为 0.01 重量份以上。若为上述范围,则可以充分得到 GGA 的稳定化效果、抑制低温白浊的效果、抑制 GGA 向容器壁及角膜接触镜吸附的效果。

[0079] 此外,以换算为无水物计,磷酸缓冲剂的含量相对于 1 重量份 GGA 优选为 5000 重量份以下,更优选为 1000 重量份以下,进一步优选为 500 重量份以下,更进一步优选为 200

重量份以下。若为上述范围,则对眼睛的刺激小。

[0080] 作为磷酸缓冲剂的含量,以换算为无水物计,相对于 1 重量份 GGA,可列举约 0.0005 重量份~约 5000 重量份、约 0.0005 重量份~约 1000 重量份、约 0.0005 重量份~约 500 重量份、约 0.0005 重量份~约 200 重量份、约 0.001 重量份~约 5000 重量份、约 0.001 重量份~约 1000 重量份、约 0.001 重量份~约 500 重量份、约 0.001 重量份~约 200 重量份、约 0.005 重量份~约 5000 重量份、约 0.005 重量份~约 1000 重量份、约 0.005 重量份~约 500 重量份、约 0.005 重量份~约 200 重量份、约 0.01 重量份~约 5000 重量份、约 0.01 重量份~约 1000 重量份、约 0.01 重量份~约 500 重量份、约 0.01 重量份~约 200 重量份。

[0081] 制剂

[0082] 眼科用组合物只要为液体状、流动状、凝胶状或半固体状的组合物即可。一般而言,液体状或流动状的组合物容易引起成分向容器壁的吸附,因此,在本发明中,液体状或流动状的眼科用组合物成为适合的对象。此外,认为水性组合物容易引起 GGA 向容器壁的吸附,因此,水性组合物成为适合的对象。

[0083] 眼科用组合物的种类并无特别限定。例如,可以采用滴眼剂、洗眼剂、角膜接触镜配戴液、角膜接触镜用液(洗涤液、保存液、消毒液、多功能护理液、包装护理液)、移植用角膜等摘除的眼组织的保存剂、手术时的灌注液、眼软膏(水溶性眼软膏、油溶性眼软膏)及眼内注射剂(例如玻璃体内注射剂)等。其中,优选滴眼剂、洗眼剂、眼软膏及眼内注射剂。

[0084] 眼科用制剂的制备方法已熟知。可以通过将 GGA 与药学上容许的基剂或载体、根据需要添加的药学上容许的眼科用制剂用添加剂及其他有效成分(除 GGA 以外的生理活性成分或药理活性成分)混合来制备。

[0085] <基剂或载体>

[0086] 作为基剂或载体,例如可列举:水;极性溶剂之类的水性溶剂;多元醇;植物油;油性基剂等。作为眼内注射剂的基剂或载体,可列举注射用蒸馏水或生理盐水。

[0087] 基剂或载体可以单独使用 1 种或组合使用 2 种以上。

[0088] <添加剂>

[0089] 作为添加剂,例如可列举表面活性剂、香料或清凉剂、防腐剂、杀菌剂或抗菌剂、pH 调节剂、等渗剂、螯合剂、其他缓冲剂、稳定剂、抗氧化剂及增稠剂等。在眼内注射剂中可以含有助溶剂、助悬剂、等渗剂、缓冲剂、无痛化剂、稳定剂及防腐剂等。

[0090] 添加剂可以单独使用 1 种或组合使用 2 种以上。

[0091] 以下例示出添加剂的具体例。

[0092] 表面活性剂:例如,聚氧乙烯(以下有时也称为“POE”)-聚氧丙烯(以下有时也称为“POP”)嵌段共聚物(例如 Poloxamer407、Poloxamer235、Poloxamer188)、乙二胺的 POE-POP 嵌段共聚物加成物(例如 Poloxamine)、POE 山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80(TO-10 等))、POE 硬化蓖麻油(例如 POE(60) 硬化蓖麻油(HCO-60 等))、POE 蓖麻油、POE 烷基醚(例如聚氧乙烯(9)月桂基醚、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(4)鲸蜡基醚)及聚乙二醇硬脂酸酯之类的非离子性表面活性剂;

[0093] 甘氨酸型两性表面活性剂(例如烷基二氨基乙基甘氨酸、烷基多氨基乙基甘氨酸)及甜菜碱型两性表面活性剂(例如月桂基二甲基氨基乙酸甜菜碱、咪唑啉鎓甜菜碱)之类的两性表面活性剂;以及

[0094] 烷基季铵盐（例如苯扎氯铵、苄索氯铵）之类的阳离子表面活性剂等。

[0095] 另外，括号内的数字表示加成摩尔数。

[0096] 香料或清凉剂：例如，樟脑、冰片、萜烯类（它们可以为 d 体、l 体或 dl 体中的任意一种）、薄荷水、桉叶油、香柠檬油、茴香脑、丁香酚、香叶醇、薄荷醇、柠檬烯、薄荷油、椒样薄荷油及玫瑰油之类的精油等。

[0097] 防腐剂、杀菌剂或抗菌剂：例如，泊利氯铵、盐酸烷基二氨基乙基甘氨酸、苯甲酸钠、乙醇、苯扎氯铵、苄索氯铵、葡萄糖酸氯己定、氯丁醇、山梨酸、山梨酸钾、脱氢乙酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、硫酸羟基喹啉、苯乙醇、苯甲醇、双胍化合物（具体为聚六亚甲基双胍或其盐酸盐等）及 Glokill (Rhodia 公司制) 等。

[0098] pH 调节剂：例如，盐酸、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、三乙醇胺、单乙醇胺、二异丙醇胺、硫酸及磷酸等。

[0099] 等渗剂：例如，亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、氯化钾、氯化钙、氯化钠、氯化镁、乙酸钠、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、甘油及丙二醇等。

[0100] 螯合剂：例如，抗坏血酸、乙二胺四乙酸四钠、乙二胺四乙酸钠及柠檬酸等。

[0101] 其他缓冲剂：例如，磷酸缓冲剂；柠檬酸、柠檬酸钠之类的柠檬酸缓冲剂；乙酸、乙酸钠之类的乙酸缓冲剂；碳酸氢钠、碳酸钠之类的碳酸缓冲剂；硼酸、硼砂之类的硼酸缓冲剂；牛磺酸、天冬氨酸及其盐类（钾盐等）、 ϵ -氨基己酸之类的氨基酸缓冲剂等。

[0102] 这些物质可以在不损害磷酸缓冲剂的效果的范围内进行添加。

[0103] 稳定剂：缓血酸胺、甲醛次硫酸钠（吊白块）、生育酚、焦亚硫酸钠、单乙醇胺、单硬脂酸铝及单硬脂酸甘油酯等。

[0104] 抗氧化剂：抗坏血酸、抗坏血酸衍生物（抗坏血酸-2-硫酸二钠、抗坏血酸钠、抗坏血酸-2-磷酸镁、抗坏血酸-2-磷酸钠等）、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠等的水溶性抗氧化剂。

[0105] 抗氧化剂可以是脂溶性抗氧化剂。通过使本发明的眼科用组合物含有脂溶性抗氧化剂，可以更有效地抑制眼科用组合物向容器壁吸附，进而可以更有效地抑制组合物中的 GGA 的含有率降低。此外，可以抑制 GGA 向角膜接触镜吸附，使 GGA 对热及光的稳定性也提高。

[0106] 作为脂溶性抗氧化剂，例如可列举：丁基羟基甲苯（BHT）、丁基羟基茴香醚（BHA）之类的含丁基酚；去甲二氢愈创木酸（NDGA）；抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、氨基丙醇抗坏血酸磷酸酯、抗坏血酸生育酚磷酸酯、抗坏血酸三磷酸酯、抗坏血酸棕榈酸酯磷酸酯之类的抗坏血酸酯； α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚之类的生育酚；乙酸生育酚、烟酸生育酚、琥珀酸生育酚之类的生育酚衍生物；没食子酸乙酯、没食子酸丙酯、没食子酸辛酯、没食子酸十二烷酯之类的没食子酸酯；没食子酸丙酯；3-丁基-4-羟基喹啉-2-酮；大豆油、菜籽油、橄榄油、芝麻油之类的植物油；叶黄素、虾青素之类的类胡萝卜素类；花青素类、儿茶素、单宁酸、姜黄素等多酚类；视黄醇、视黄醇酯（视黄醇乙酸酯、视黄醇丙酸酯、视黄醇丁酸酯、视黄醇辛酸酯、视黄醇月桂酸酯、视黄醇硬脂酸酯、视黄醇肉豆蔻酸酯、视黄醇油酸酯、视黄醇亚麻酸酯、视黄醇亚油酸酯、视黄醇棕榈酸酯等）、视黄醛、视黄

醛酯（视黄醛乙酸酯、视黄醛丙酸酯、视黄醛棕榈酸酯等）、视黄酸、视黄酸酯（视黄酸甲酯、视黄酸乙酯、视黄醇视黄酸酯、生育酚视黄酸酯等）、脱氢视黄醇、脱氢视黄醛、脱氢视黄酸、前维生素 A（ α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素、 γ -胡萝卜素、 δ -胡萝卜素、番茄红素、玉米黄质、 β -隐黄质、海胆酮等）、维生素 A 等维生素 A 类；CoQ10 等。这些化合物已市售。

[0107] 其中，优选含丁基酚、NDGA、抗坏血酸酯、生育酚、生育酚衍生物、没食子酸酯、没食子酸丙酯、3-丁基-4-羟基喹啉-2-酮、植物油、维生素 A 类。其中，优选含丁基酚、生育酚、生育酚衍生物、植物油、维生素 A 类，更优选含丁基酚、植物油、视黄醇或视黄醇酯，进一步优选 BHT、BHA、芝麻油、视黄醇棕榈酸酯。

[0108] 脂溶性抗氧化剂可以单独使用 1 种或组合使用 2 种以上。

[0109] 眼科用组合物中的脂溶性抗氧化剂的含量相对于组合物的总量优选为 0.00001 重量%以上，更优选为 0.00005 重量%以上，进一步优选为 0.0001 重量%以上，更进一步优选为 0.0005 重量%以上。若为上述范围，则可以充分得到由添加脂溶性抗氧化剂带来的抑制 GGA 向容器壁吸附的效果（抑制 GGA 的含有率降低的效果）、抑制 GGA 向角膜接触镜吸附的效果、以及提高 GGA 对热及光的稳定性的效果。

[0110] 此外，眼科用组合物中的脂溶性抗氧化剂的含量相对于组合物的总量优选为 10 重量%以下，更优选为 5 重量%以下，进一步优选为 2 重量%以下，更进一步优选为 1 重量%以下。若为上述范围，则对眼睛的刺激也小。

[0111] 作为眼科用组合物中的脂溶性抗氧化剂的含量，相对于眼科用组合物的总量，可列举约 0.00001 重量%~约 10 重量%、约 0.00001 重量%~约 5 重量%、约 0.00001 重量%~约 2 重量%、约 0.00001 重量%~约 1 重量%、约 0.00005 重量%~约 10 重量%、约 0.00005 重量%~约 5 重量%、约 0.00005 重量%~约 2 重量%、约 0.00005 重量%~约 1 重量%、约 0.0001 重量%~约 10 重量%、约 0.0001 重量%~约 5 重量%、约 0.0001 重量%~约 2 重量%、约 0.0001 重量%~约 1 重量%、约 0.0005 重量%~约 10 重量%、约 0.0005 重量%~约 5 重量%、约 0.0005 重量%~约 2 重量%、约 0.0005 重量%~约 1 重量%。

[0112] 此外，眼科用组合物中的脂溶性抗氧化剂的含量相对于 1 重量份 GGA 优选为 0.0001 重量份以上，更优选为 0.001 重量份以上，进一步优选为 0.005 重量份以上，更进一步优选为 0.01 重量份以上。若为上述范围，则可以充分得到由添加脂溶性抗氧化剂带来的抑制 GGA 向容器壁吸附的效果（抑制 GGA 的含有率降低的效果）、抑制 GGA 向角膜接触镜吸附的效果、以及提高 GGA 对热及光的稳定性的效果。

[0113] 此外，眼科用组合物中的脂溶性抗氧化剂的含量相对于 1 重量份 GGA 优选为 100 重量份以下，更优选为 50 重量份以下，进一步优选为 10 重量份以下，更进一步优选为 5 重量份以下。若为上述范围，则对眼睛的刺激也小。

[0114] 作为眼科用组合物中的脂溶性抗氧化剂的含量，相对于 1 重量份 GGA，可列举约 0.0001 重量份~约 100 重量份、约 0.0001 重量份~约 50 重量份、约 0.0001 重量份~约 10 重量份、约 0.0001 重量份~约 5 重量份、约 0.001 重量份~约 100 重量份、约 0.001 重量份~约 50 重量份、约 0.001 重量份~约 10 重量份、约 0.001 重量份~约 5 重量份、约 0.005 重量份~约 100 重量份、约 0.005 重量份~约 50 重量份、约 0.005 重量份~约 10 重量份、约 0.005 重量份~约 5 重量份、约 0.01 重量份~约 100 重量份、约 0.01 重量份~约 50 重量份、约 0.01 重量份~约 10 重量份、约 0.01 重量份~约 5 重量份。

[0115] 增稠剂：瓜尔胶、羟丙基瓜尔胶、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠之类的纤维素类高分子化合物、阿拉伯胶、刺梧桐树胶、黄原胶、琼脂、海藻酸、 α -环糊精、糊精、葡聚糖、肝素、类肝素、硫酸肝素、硫酸乙酰肝素、透明质酸、透明质酸盐（钠盐等）、硫酸软骨素钠、淀粉、壳多糖及其衍生物、壳聚糖及其衍生物、角叉菜胶、山梨糖醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸乙酯之类的聚乙烯类高分子化合物、聚丙烯酸的碱金属盐（钠盐及钾盐等）、聚丙烯酸的胺盐（单乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐等）、聚丙烯酸的铵盐之类的羧基乙烯基聚合物、酪蛋白、明胶、胶原、果胶、弹性蛋白、神经酰胺、液体石蜡、甘油、聚乙二醇、聚乙二醇（macrogol）、聚乙烯亚胺海藻酸盐（钠盐等）、海藻酸酯（丙二醇酯等）、黄蓍胶粉末以及三异丙醇胺等。

[0116] ＜其他的药理活性成分或生理活性成分＞

[0117] 除 GGA 以外的药理活性成分或生理活性成分可以单独使用 1 种或组合使用 2 种以上。

[0118] 作为药理活性成分或生理活性成分，例如可列举视网膜疾病的预防或治疗成分、神经营养因子、解充血成分、眼肌调节药成分、抗炎药成分或收敛药成分、抗组胺药成分或抗过敏药成分、维生素类、氨基酸类、抗菌药成分或杀菌药成分、糖类、高分子化合物、纤维素或其衍生物、以及局部麻醉药成分等。以下例示出这些成分的具体例。

[0119] 视网膜疾病的预防或治疗成分：例如，前列素类药剂（拉坦前列素、曲伏前列素、他氟前列素等）、前列腺酰胺（prostamide）类药剂（比马前列素等）、前列酮类药剂（异丙基乌诺前列酮）之类的前列腺素 F₂ α 衍生物； β 阻断药（马来酸噻吗洛尔、凝胶化噻吗洛尔、盐酸卡替洛尔、凝胶化卡替洛尔等）、 β 1 阻断药（盐酸倍他洛尔等）、 α β 阻断药（盐酸左布诺洛尔、尼普地洛、盐酸布那唑嗪等）、 α 2 阻断药（溴莫尼定酒石酸盐）之类的交感神经阻断药；盐酸匹鲁卡品、溴地斯的明之类的副交感神经激动药；肾上腺素、肾上腺素酒石酸氢盐（epinephrine hydrogen tartrate）、盐酸地匹福林之类的交感神经激动药；多佐胺盐酸盐、布林佐胺之类的碳酸酐酶抑制剂；SNJ-1656、K-115 之类的 ROCK（Rho-associated coiled coil forming protein kinase, Rho- 相关螺旋卷曲形成蛋白激酶）的特异性抑制剂；洛美利嗪盐酸盐之类的钙拮抗剂；DE-117 之类的 EP2 促效剂；OPA-6566 之类的腺苷 A_{2a} 受体激动剂；VEGF 适体（哌加他尼钠）、VEGF 抑制剂（兰尼单抗、贝伐单抗）之类的老年黄斑变性症治疗剂等。

[0120] 神经营养因子：例如，神经营养因子（NGF：Nerve growth factor）、脑源性神经营养因子（BDNF：brain-derived nerve growth factor）及胶质细胞源性神经营养因子（GDNF：glial cell line-derived neurotrophic factor）等。

[0121] 此外，由于血清包含以神经营养因子为代表的营养因子，因此也可添加从患者采集的血清而制成用于该患者的制剂。

[0122] 解充血成分：例如， α -类肾上腺素激动药，具体为肾上腺素、盐酸肾上腺素、盐酸麻黄碱、盐酸羟甲唑啉、盐酸四氢唑啉、盐酸萘唑啉、盐酸苯肾上腺素、盐酸甲基麻黄碱、肾上腺素酒石酸氢盐及硝酸萘唑啉等。它们可以为 d 体、l 体或 dl 体中的任意一种。

[0123] 眼肌调节药成分：例如，具有与乙酰胆碱类似的活性中心的胆碱酯酶抑制剂，具体为甲基硫酸新斯的明、托吡卡胺、土木香素及硫酸阿托品等。

[0124] 抗炎药成分或收敛药成分：例如，硫酸锌、乳酸锌、尿囊素、 ϵ -氨基己酸、吡哆美

辛、氯化溶菌酶、硝酸银、普拉洛芬、羧磺酸钠、甘草酸二钾、甘草酸二铵、双氯芬酸钠、溴芬酸钠、氯化小檗碱及硫酸小檗碱等。

[0125] 抗组胺药成分或抗过敏药成分：例如，阿扎司特、苯海拉明或其盐酸盐等盐、马来酸氯苯那敏、富马酸酮替芬、左卡巴斯汀或其盐酸盐等、氨来咕诺、异丁司特、他扎司特、曲尼司特、奥沙米特、甲磺司特或其对甲苯磺酸盐等盐、色甘酸钠及吡嘧司特钾等。

[0126] 维生素类：例如，视黄醇乙酸酯、视黄醇棕榈酸酯、盐酸吡哆醇、黄素腺嘌呤二核苷酸钠、磷酸吡哆醛、氰钴胺素、泛醇、泛酸钙、泛酸钠、抗坏血酸、乙酸生育酚、烟酸生育酚、琥珀酸生育酚、琥珀酸生育酚钙及泛醌衍生物等。

[0127] 氨基酸类：例如，氨基乙基磺酸（牛磺酸）、谷氨酸、肌酸酐、天冬氨酸钠、天冬氨酸钾、天冬氨酸镁、天冬氨酸镁钾混合物、谷氨酸钠、谷氨酸镁、 ϵ -氨基己酸、甘氨酸、丙氨酸、精氨酸、赖氨酸、 γ -氨基丁酸、 γ -氨基戊酸及硫酸软骨素钠等。它们可以为 d 体、l 体或 dl 体中的任意一种。

[0128] 抗菌药成分或杀菌药成分：例如，烷基多氨基乙基甘氨酸、氯霉素、磺胺甲噁唑、磺胺异噁唑、磺胺甲噁唑钠、磺胺异噁唑二乙醇胺、磺胺异噁唑单乙醇胺、磺胺甲基异噁唑钠、磺胺二甲异噁唑钠、氧氟沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星、盐酸洛美沙星及阿昔洛韦等。

[0129] 糖类：例如，单糖类、二糖类，具体为葡萄糖、麦芽糖、海藻糖、蔗糖、环糊精、木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇等。

[0130] 高分子化合物：例如，海藻酸、海藻酸钠、糊精、葡聚糖、果胶、透明质酸、软骨素硫酸、聚乙烯醇（完全皂化物或部分皂化物）、聚乙烯吡咯烷酮、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇（macrogol）及其药学上容许的盐类等。

[0131] 纤维素或其衍生物：例如，乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧乙基纤维素、硝基纤维素等。

[0132] 局部麻醉药成分：例如，氯丁醇、盐酸普鲁卡因、盐酸利多卡因等。

[0133] pH

[0134] 眼科用制剂的 pH 优选为 4 以上，更优选为 5.5 以上，进一步优选为 6 以上，更进一步优选为 6.5 以上。若为上述范围，则成为 GGA 对热及光的稳定性良好的制剂。

[0135] 此外，眼科用制剂的 pH 优选为 9 以下，更优选为 8.5 以下，进一步优选为 8 以下，更进一步优选为 7.5 以下。若为上述范围，则可以抑制对眼睛的刺激。

[0136] 使用方法

[0137] 本发明的眼科用组合物的使用方法根据剂型而异，只要根据剂型设定给药途径即可。

[0138] 例如，在本发明的组合物为滴眼剂时，只要将以上述浓度含有 GGA 的滴眼剂以例如每次约 1 滴～约 2 滴、每天约 1 次～约 5 次、优选每天约 1 次～约 3 次的方式进行滴眼即可。

[0139] 此外，在本发明的组合物为洗眼剂时，只要将以上述浓度含有 GGA 的洗眼剂以例如每次使用约 1mL～约 20mL、每天约 1 次～约 10 次、优选每天约 1 次～约 5 次的方式进行洗眼即可。

[0140] 此外，在本发明的组合物为眼软膏时，只要将以上述浓度含有 GGA 的眼软膏以例

如每次约 0.001g ~ 约 5g、每天约 1 次 ~ 约 5 次、优选每天约 1 次 ~ 约 3 次的方式涂布于眼即可。

[0141] 此外,在本发明的组合物为眼内注射剂时,只要将以上述浓度含有 GGA 的注射剂以每次约 0.005mL ~ 约 1mL、1 ~ 14 天约 1 次 ~ 约 3 次、优选 1 ~ 14 天 1 次的方式进行注入即可。

[0142] 此外,在本发明的组合物为角膜接触镜用液(洗涤液、保存液、消毒液、多功能护理液、包装护理液)、移植用角膜等摘除的眼组织的保存剂或手术时的灌注液时,只要将以上述浓度含有 GGA 的组合物按照这些制剂的通常的用法用量进行使用即可。

[0143] 此外,在本发明的组合物为缓释性角膜接触镜制剂时,只要将含有上述量的 GGA 的角膜接触镜以例如 1 ~ 14 天约 1 次 ~ 约 3 次、优选 1 ~ 14 天 1 次的方式进行换新即可。

[0144] 此外,在本发明的组合物为缓释性眼内植入剂时,只要在植入含有上述量的 GGA 的植入剂后约 1 天 ~ 约 14 天后,根据需要植入新的植入剂即可。

[0145] 给药时间根据疾病的种类、阶段、年龄、体重、性别、给药途径等而异,例如可以在约 1 天 ~ 30 年的范围内进行适当选择。在本发明的眼科用组合物利用视网膜保护作用来抑制视网膜疾病的发展时,也有连续给药的情况。

[0146] 其他

[0147] 本发明包括:向收容于眼科用容器的含有 GGA 的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂的、抑制眼科用组合物中 GGA 的含有率降低的方法;向收容于眼科用容器的含有 GGA 的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂的、抑制 GGA 向眼科用容器壁吸附的方法;向含有 GGA 的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂的、抑制 GGA 在低温保存时的白浊的方法;向含有 GGA 的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂的、抑制 GGA 向角膜接触镜吸附的方法;以及向含有 GGA 的眼科用组合物中添加磷酸缓冲剂的、GGA 的稳定化方法。

[0148] 本发明的各方法中,眼科用组合物的成分、其使用量、组合物的性状、剂型等如针对本发明的眼科用组合物所说明的那样。

[0149] 此外,眼科用容器的材料只要是能够用作眼科用容器的材料即可,并无特别限定。例如可列举至少与眼科用组合物的接触面的一部分或全部由选自聚烯烃、丙烯酸树脂、对苯二甲酸酯、2,6-萘二甲酸酯、聚碳酸酯、聚甲基砵烯、氟树脂、聚氯乙烯、聚酰胺、ABS 树脂、AS 树脂、聚缩醛、改性聚苯醚、聚芳酯、聚砒、聚酰亚胺、纤维素乙酸酯、可以被卤素原子取代的烃、聚苯乙烯、聚丁二酸丁二醇酯、铝及玻璃中的至少 1 种材料构成的眼科用容器。

[0150] 作为聚烯烃,可列举聚乙烯(包括高密度聚乙烯、低密度聚乙烯、超低密度聚乙烯、直链状低密度聚乙烯、超高分子量聚乙烯等)、聚丙烯(包括等规聚丙烯、间规聚丙烯、无规聚丙烯等)及乙烯-丙烯共聚物等。

[0151] 作为丙烯酸树脂,可列举丙烯酸甲酯之类的丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸环己酯、甲基丙烯酸叔丁基环己酯之类的甲基丙烯酸酯等。

[0152] 作为对苯二甲酸酯,可列举聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯等。

[0153] 作为 2,6-萘二甲酸酯,可列举聚萘二甲酸乙二醇酯、聚萘二甲酸丁二醇酯等。

[0154] 作为氟树脂,可列举氟取代的聚乙烯(聚四氟乙烯、聚氯三氟乙烯等)、聚偏氟乙烯、聚氟乙烯、全氟烷氧基氟树脂、四氟乙烯-六氟丙烯共聚物、乙烯-四氟乙烯共聚物、乙

烯-氯三氟乙烯共聚物等。

[0155] 作为聚酰胺,可列举尼龙等。

[0156] 作为聚缩醛,可列举仅由氧亚甲基单元构成的聚缩醛、以及部分包含氧亚乙基单元的聚缩醛。

[0157] 作为改性聚苯醚,可列举聚苯乙烯改性聚苯醚等。

[0158] 作为聚芳酯,可列举非晶质聚芳酯等。

[0159] 作为聚酰亚胺,可列举芳香族聚酰亚胺,例如使苯均四甲酸二酐与 4,4'-二氨基二苯基醚聚合而得到的聚酰亚胺。

[0160] 作为纤维素乙酸酯,可列举纤维素二乙酸酯、纤维素三乙酸酯等。

[0161] 作为可以被卤素原子取代的烃,可例示:甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、乙烯、丙烯、1-丁烯、2-丁烯、1,3-丁二烯等烃;被氟原子取代的烃、被氯原子取代的烃、被溴原子取代的烃、被碘原子取代的烃等。

[0162] 实施例

[0163] 以下,列举实施例对本发明更详细地进行说明,但本发明并不受这些实施例的限制。

[0164] (1) 香叶基香叶基丙酮的制备

[0165] 购入市售的替普瑞酮(和光纯药公司)(全反式体:5Z 单顺式体(重量比)=6:4),利用硅胶柱色谱法纯化全反式体。

[0166] 作为具体的条件,将硅胶(PSQ60B,富士硅化学制)填充到玻璃制管中,利用流动相(正己烷:乙酸乙酯=9:1)进行分级纯化。分级后,将各级分进行浓缩及减压干燥,再分别利用 GC 及 ¹H-NMR(溶剂:氘代氯仿、内标:四甲基硅烷)确认全反式体的纯化度及结构(收率为约 20%)。

[0167] < GC 测定条件 >

[0168] 色谱柱:DB-1(J&Wscientific、0.53mm×30m、膜厚 1.5 μm)

[0169] 柱温:200℃→5℃/分钟→300℃(10 分钟)

[0170] 气化室温度:280℃

[0171] 检测器温度:280℃

[0172] 载气:氦气

[0173] 氢气压力:60kPa

[0174] 空气压力:50kPa

[0175] 补充气体压力:75kPa(氮气)

[0176] 总流量:41mL/分钟

[0177] 色谱柱流量:6.52mL/分钟

[0178] 线速度:58.3cm/秒

[0179] 分流比:5:1

[0180] 注入量:注入 0.1g/100mL(乙醇溶液)的试样 1 μL

[0181] (2)GGA 浓度的测定方法

[0182] 以日本药典“替普瑞酮标准品(全反式体:5Z 单顺式体=重量比约 6:4,一般财团法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団制)”或替普瑞酮(和光纯药公司)

作为标准品,依据药食审查发第 0412007 号“替普瑞酮 100mg/g 细粒”中记载的溶出试验的测定条件,在以下的 HPLC 测定条件下,由 5Z 单顺式体的面积值 (Ac) 及全反式体的面积值 (At) 测定各滴眼剂中所含的 GGA 的浓度。另外,计算替普瑞酮 (全反式体 :5Z 单顺式体=重量比 3:2) 中的全反式体及 5Z 单顺式体的总量作为 GGA 含量。

[0183] < HPLC 测定条件 >

[0184] 检测器 :紫外吸光光度计 (测定波长 :210nm)

[0185] 色谱柱 :YMC-Pack ODS-A (内径 4.6mm、长度 15cm、粒径 3 μ m)

[0186] 柱温 :30℃

[0187] 流动相 :90% 乙腈溶液

[0188] 流量 :1.2 ~ 1.3mL/ 分钟 (以 5Z 单顺式体、全反式体的顺序溶出)

[0189] 注入量 :注入 0.05g/100mL 的试样 5 μ L

[0190] (3) 光稳定性试验

[0191] 按照以下方式制备分别含有市售的替普瑞酮及利用上述方法纯化的全反式体的滴眼剂。将各滴眼剂的组成示于后文公开的表 1、表 2 中。

[0192] 具体而言,在加热到 65℃ 的表面活性剂 (聚山梨醇酯 80 及 POE 蓖麻油等) 中投入替普瑞酮或全反式体、或者进一步投入 BHT,在 65℃ 的热水浴中搅拌溶解 2 分钟,再加入 65℃ 的水,之后,混合搅拌各缓冲液,制成均匀溶液,利用盐酸和 / 或氢氧化钠调节 pH 及渗透压。将该溶液用孔径 0.2 μ m 的膜滤器 (赛默飞世尔公司制造,瓶顶过滤器) 进行过滤,制成澄清的无菌滴眼剂。另外,在各操作中,在预先利用后述的 HPLC 确认到 GGA 不会因吸附于器具等而使含量降低后,制备无菌滴眼剂。

[0193] 将制备的滴眼剂以满量的 8mL 无菌填充到聚对苯二甲酸乙二醇酯制容器 (乐敦制药,Rohto Dryaid EX 用容器) 中。在以下的条件下对各滴眼剂进行光照射,对刚制造后及照射后的试样中的替普瑞酮或全反式体含量进行定量,从而算出残留率 (%)。

[0194] 照射装置 :LTL-200A-15WCD (Nagano Science 制)

[0195] 光源 :D-65 灯

[0196] 总照射量 :130 万 lx · 小时 (4000lx × 325 小时)

[0197] 温湿度 :25℃ 60% RH

[0198] 光照射方向 :在使容器直立于容器内旋转盘的状态下从上方照射

[0199] 结果如表 1、表 2 所示。

[0200] (4) 热稳定性试验

[0201] 按照上述制备法制备下述表 2 所示组成的滴眼剂并对其进行过滤,将其无菌填充至上述的聚对苯二甲酸乙二醇酯制容器 (8mL) 或容量为 10mL 的透明玻璃制容器 (日电理化硝子制) 中。在使容器直立的状态下,在 40℃、50℃ 或 60℃ 下、10 天或 20 天的条件下对这些滴眼剂实施稳定性试验。利用上述条件的 HPLC 条件,在刚制造后及静置预定时间后,对滴眼剂中的替普瑞酮或全反式体含量 (g/100mL) 进行定量,从而算出各自的残留率 (%)。

[0202] 结果如表 2 所示。

[0203] [表 1]

[0204]

g/100mL	实施例 1	实施例 2	实施例 3	比较例 1
全反式体	0.005	0.005	0.005	0.005
磷酸二氢钠二水合物	2.000	1.400	0.300	—
磷酸氢二钠十二水合物	0.400	1.400	3.200	—
硼酸	—	—	—	1.400
硼砂	—	—	—	0.300
POE蓖麻油	0.002	0.002	0.002	0.002
聚山梨醇酯 80	0.050	0.050	0.050	0.050
盐酸	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量
纯化水	适量	适量	适量	适量
pH	5.7	6.5	7.5	7.5
渗透压 mOsm	270	260	260	240
残留率(%) 130 万 lx·小时	89.4	89.1	90.5	86.1

[0205] [表 2]

[0206]

g/100mL		实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	比较例 2	比较例 3
全反式体		0.050	0.050	0.050	—	—	—	0.050	—
全反式体:5Z 单顺式体 重量比(6:4)		—	—	—	0.050	0.050	0.050	—	0.050
磷酸二氢钠二水合物		2.000	1.400	0.300	2.000	1.400	0.300	—	—
磷酸氢二钠十二水合物		0.400	1.400	3.200	0.400	1.400	3.200	—	—
硼酸		—	—	—	—	—	—	1.400	1.400
硼砂		—	—	—	—	—	—	0.300	0.300
POE蓖麻油		0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
聚山梨醇酯 80		0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
盐酸		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH		5.7	6.5	7.5	5.7	6.5	7.5	7.5	7.5
渗透压 mOsm		270	260	260	270	260	260	240	240
保存条件		残留率 (%)							
130 万 lx·小时	PET	91.3	91.9	92.8	90.6	91.8	91.9	89.0	88.4
40℃ 20 天	玻璃	99.9	99.7	100.1	99.5	99.9	99.6	—	—
	PET	98.4	98.0	99.5	97.3	98.3	99.1	96.7	97.1
50℃ 20 天	玻璃	97.9	99.0	99.3	96.5	97.5	98.9	—	—
	PET	91.9	94.3	99.6	90.2	94.6	99.4	72.4	83.4
60℃ 10 天	玻璃	97.9	101.3	101.7	96.0	100.5	98.3	—	—
	PET	84.8	90.7	97.2	85.6	91.8	96.9	72.5	81.5
60℃ 20 天	PET	67.3	81.1	91.2	67.4	81.6	89.2	48.5	59.3

[0207] 由表 1、表 2 可知,与使用硼酸缓冲剂的情况相比,使用磷酸缓冲剂时,GGA 对光及热的稳定性更高。

[0208] (5) 抑制在低温下的白浊的试验

[0209] 在加热到 65℃ 的表面活性剂(聚山梨醇酯 80)中投入替普瑞酮或全反式体,在 65℃ 的热水浴中搅拌溶解 2 分钟,再加入 65℃ 的水,之后,混合搅拌各缓冲液,制成均匀溶液,利用盐酸和 / 或氢氧化钠调节 pH 及渗透压。将该溶液用孔径 0.2 μm 的膜滤器(赛默飞世尔公司制造,瓶顶过滤器)进行过滤,制备下述表 3 及表 4 所示组成的滴眼剂。

[0210] 将这些滴眼剂以满量(以无空隙的方式)填充到容量为 10mL 的透明玻璃制容器

(日电理化硝子制)中,将其盖严后,在4℃下直立静置保存。对于刚制备后、在4℃下保存3天或14天的保存品,利用玻璃制刻度移液管各分注0.2mL至96孔板(平底、聚苯乙烯制)上,利用酶标仪(分子仪器公司制,VersaMax)测定660nm(装置内温度20~25℃)的吸光度。参照JIS K0101(工业用水试验方法透射光浊度测定),将各试样在660nm下的吸光度作为白浊的指标(浊度)。

[0211] 另外,试验操作快速进行,在预先确认到在4℃保管中及吸光度测定中未出现GGA含量降低后实施试验。

[0212] 结果如表3及表4所示。

[0213] [表3]

[0214]

g/100mL	实施例10	实施例11	实施例12	实施例13	实施例14	实施例15	比较例4	比较例5
全反式体	0.050	0.050	0.050	—	—	—	0.050	—
全反式体:5Z单顺式体重量比(6:4)	—	—	—	0.050	0.050	0.050	—	0.050
磷酸二氢钠二水合物	2.000	1.400	0.300	2.000	1.400	0.300	—	—
磷酸氢二钠十二水合物	0.400	1.400	3.200	0.400	1.400	3.200	—	—
硼酸	—	—	—	—	—	—	1.400	1.400
硼砂	—	—	—	—	—	—	0.300	0.300
聚山梨醇酯80	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH	5.7	6.5	7.5	5.7	6.5	7.5	7.5	7.5
渗透压 mOsm	270	260	260	270	260	260	240	240
4℃ 3天 660nm	0.0762	0.0734	0.0717	0.1250	0.1164	0.1056	0.1826	0.2302

[0215] 作为对照的水的吸光度(660nm)为0.0353。

[0216] [表4]

[0217]

g/100mL	实施例16	实施例17	实施例18	实施例19	比较例6	比较例7
全反式体	0.050	0.050	—	—	0.050	—
全反式体:5Z单顺式体重量比(6:4)	—	—	0.050	0.050	—	0.050
磷酸二氢钠二水合物	2.000	0.300	2.000	0.300	—	—
磷酸氢二钠十二水合物	0.400	3.200	0.400	3.200	—	—
硼酸	—	—	—	—	1.400	1.400
硼砂	—	—	—	—	0.300	0.300
聚山梨醇酯80	0.350	0.350	0.350	0.350	0.350	0.350
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水	适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH	5.7	7.5	5.7	7.5	7.5	7.5
渗透压 mOsm	270	260	270	260	240	240
4℃ 14天 660nm	0.0400	0.0417	0.0709	0.0690	0.1080	0.2358

[0218] 作为对照的水的吸光度(660nm)为0.0374。

[0219] 由表3、表4可知,与使用硼酸缓冲剂的情况相比,使用磷酸缓冲剂时更能抑制4℃

保存时的白浊。

[0220] 如表 2 所示,GGA 的残留率的变化因收容滴眼剂的容器的种类不同而存在差异,由此可知,抑制 GGA 向容器壁吸附有助于磷酸缓冲剂抑制 GGA 的残留率降低。

[0221] (6) 向角膜接触镜的吸附试验

[0222] 在加热到 65℃的表面活性剂(聚山梨醇酯 80 或进一步加入的 POE 蓖麻油)中投入替普瑞酮或全反式体或 BHT,在 65℃的热水浴中搅拌溶解 2 分钟,再加入 65℃的水,之后,混合搅拌各缓冲液,制成均匀溶液,利用盐酸和 / 或氢氧化钠调节 pH 及渗透压。将该溶液用孔径 0.2 μm 的膜滤器(赛默飞世尔公司制造,瓶顶过滤器)进行过滤,制备下述表 5 所示组成的滴眼剂。将这些滴眼剂填充 4mL 到容量为 4mL 的透明玻璃制容器(日电理化硝子制)中。

[0223] 在每 4mL 的各滴眼剂中浸渍 1 片软性角膜接触镜(以下称为 SCL)、ACUVUE OASIS(Johnson&Johnson 制,认证编号 21800BZY10252000、基弧 8.4mm、直径 14.0mm、度数 -3.00D)或 ACUVUE ADVANCE(Johnson&Johnson 制,认证编号 21800BZY10251000、基弧 8.3mm、直径 14.0mm、度数 -3.00D),在 25℃、60% RH 的条件下直立静置保存 8 小时、14 小时或 24 小时(浸渍液)。另外,SCL 使用从包装液中取出后、将每 1 片 SCL 在 10mL 生理盐水(大塚生食注)中浸渍过夜而初始化后的软性角膜接触镜。

[0224] 将未浸渍 SCL 的滴眼剂(空白液)4mL 在与浸渍 SCL 后的滴眼剂(浸渍液)相同的条件下进行操作。利用 HPLC 对空白液和浸渍液中的替普瑞酮或全反式体含量进行定量,由其含量差算出向 SCL 吸附的吸附量(μg/片)(各 n = 2)。

[0225] 吸附量(μg/片) = [空白液中的替普瑞酮含量或全反式体含量(g/100mL) - 浸渍液中的替普瑞酮含量或全反式体含量(g/100mL)] / 100 × 4 × 1000 × 1000

[0226] ACUVUE OASIS 的结果如表 5 所示,ACUVUE ADVANCE 的结果如表 6 所示。

[0227] [表 5]

[0228]

g/100mL	实施例 20	实施例 21	实施例 22	实施例 23	比较例 8	比较例 9
全反式体	0.05	0.05	—	—	0.05	—
全反式体:5Z 单顺式体 重量比 (6:4)	—	—	0.05	0.05	—	0.05
磷酸二氢钠二水合物	2.00	0.30	2.00	0.30	—	—
磷酸氢二钠十二水合物	0.40	3.20	0.40	3.20	—	—
硼酸	—	—	—	—	1.40	1.40
硼砂	—	—	—	—	0.30	0.30
聚山梨醇酯 80	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水	适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH	5.7	7.5	5.7	7.5	7.5	7.5
渗透压 mOsm	270	260	270	260	240	240
吸附量 (μg/片)	152.8	146.4	137.4	148.6	222.4	208.8
浸渍 14 小时	132.8	156.3	143.1	159.1	219.7	207.8

[0229] [表 6]

[0230]

g/100mL	实施例 24	实施例 25	实施例 26	实施例 27	比较例 10	比较例 11
全反式体	0.05	0.05	—	—	0.05	—
全反式体:5Z 单顺式体 重量比(6:4)	—	—	0.05	0.05	—	0.05
磷酸二氢钠二水合物	2.00	0.30	2.00	0.30	—	—
磷酸氢二钠十二水合物	0.40	3.20	0.40	3.20	—	—
硼酸	—	—	—	—	1.400	1.400
硼砂	—	—	—	—	0.300	0.300
POE蓖麻油	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
聚山梨醇酯80	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
二丁基羟基甲苯	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水	适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH	5.7	7.5	5.7	7.5	7.5	7.5
渗透压 mOsm	270	260	270	260	240	240
吸附量($\mu\text{g}/\text{片}$)	85.3	71.2	84.1	83.7	112.4	120.1
浸渍 8 小时	89.7	85.3	96.1	85.5	111.0	133.9
吸附量($\mu\text{g}/\text{片}$)	229.1	209.5	251.9	243.3	287.1	328.4
浸渍 24 小时	212.9	213.6	254.6	235.5	298.1	345.8

[0231] 由表 5 及表 6 可知,与使用硼酸缓冲剂的情况相比,使用磷酸缓冲剂时,GGA 向角膜接触镜的吸附更少。

[0232] 产业上的可利用性

[0233] 对于本发明的眼科用组合物而言,GGA 的稳定性优良,并且可以显著抑制 GGA 向容器壁及角膜接触镜吸附,在实用上极为有用。