

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

熱凝膠化人工淚液

HEAT GELLING ARTIFICIAL TEARS

【技術領域】

【0001】 本發明是關於在人的體溫附近的溫度會增稠、但對已增稠的組成物施加力則可提高流動性的水性組成物。再詳細而言，是關於以甲基纖維素為主要藥劑、可用於治療乾眼症等的熱凝膠化人工淚液。

【先前技術】

【0002】 淚液是在上眼瞼外側的淚腺製造，使眼睛的表面濕潤，由眼角的淚點往鼻腔深處排出。淚液的構造以前被認為是由眼睛的表面向角膜有油層、水層，黏蛋白層的三層構造。但是近年來，變為水層與黏蛋白層間無分隔、黏蛋白在水層中形成濃度梯度的混雜概念。現在的概念則是油層與混雜黏蛋白的水層之二層構造。在該二層構造的任一層產生異常時會變成乾眼症。

由淚液的油層異常產生的「蒸發亢進型乾眼症」中，有瞼板腺功能異常(Meibomian gland dysfunction, MGD)、眼瞼炎。在由淚液的水層的異常產生的「淚液減少型乾眼症」，有修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)、史蒂芬強森症候群(Steven-Johnson Syndrome, SJS)等。

【0003】 乾眼症研究會在 2016 年，將乾眼症定義為

「由種種的因素引起淚液層的安定性降低的疾病，產生眼睛不舒服感及視功能異常，有伴隨眼睛表面的障礙的情況」。

乾眼症治療的最大的目的，在於將淚液的構造恢復正常，改善角結膜上皮障礙及自覺症狀。

實際上用於乾眼症的治療的點眼藥中，有人工淚液，含有玻尿酸鈉、軟骨素硫酸鈉、黃素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide)的水性點眼液，血清點眼液及油性點眼液等，近年有地夸磷索(diquafosol)鈉及瑞巴派特(rebamipide)等乾眼症治療劑的販賣。輕症的乾眼症時，在日本國內可容易獲得做為人工淚液的以彌補淚液(眼睛的乾燥)做為效能・效果的 OTC(over the counter，不需醫生處方可購買的)的眼科用藥。

人工淚液的角色就是，將不足的淚液由外部給予補充而謀求淚液的增加的方法。已有正常人的淚液量是 $6.5 \pm 0.3 \mu\text{L}$ 、乾眼症患者為 $4.8 \pm 0.4 \mu\text{L}$ 的報告，結膜囊的容量是 20 至 $30 \mu\text{L}$ ，點眼液 1 滴是約 $50 \mu\text{L}$ ，所以正常人、乾眼症患者的任一者對一隻眼睛，點人工淚液 1 滴則結膜囊內會被水分充滿。

做為人工淚液而言，可舉添加無機鹽類的水性點眼劑。但是，這樣的水性點眼劑在點眼後會產生經由鼻淚管迅速被排出、或由眼睛表面蒸發等現象。因此，為了要維持眼睛表面的水分，或為了要減輕自覺症狀，需要每次點眼 2 至 3 滴、每日點眼 5 至 6 次之頻繁點眼(非專利文獻 1 至

3)。

【0004】 以延遲這種人工淚液由眼睛表面排出及補給更大量的水分做為目的，而有市售調配水溶性高分子的高黏度的點眼劑。做為水溶性高分子，而將羥丙基甲基纖維素(Hypromellose, HPMC)，羥乙基纖維素(HEC)或玻尿酸及其藥學上可容許的鹽等做為黏稠劑而添加。但是，已知這種點眼劑因黏性高而在投與時滴下量的調節有困難，或點眼後伴隨視覺模糊(blurred vision)為首的不舒服感等。

【0005】 已知水溶性高分子中，纖維素衍生物的甲基纖維素是角膜表層保護藥，含有 0.5%甲基纖維素的生理食鹽水對角膜表面賦予保水性，會形成類似淚液的性質的薄膜(非專利文獻 4)。

又，已知由含有 0.6%及 1.2%甲基纖維素的生理食鹽水，看到對豬的眼球的角膜上皮創傷有治癒效果(非專利文獻 5)。

但是，在該等含有甲基纖維素生理食鹽水，並沒有在溶液上確認甲基纖維素特有的因熱引起凝膠化的性質，完全沒有考慮凝膠化的效果。

【0006】 做為含有甲基纖維素的水性醫藥組成物而言，有記述將含有甲基纖維素及玻尿酸及其藥學上可容許的鹽的熱凝膠化製劑，或含有甲基纖維素、Macrogol 4000及檸檬酸鈉的熱凝膠化人工淚液，做為在體溫附近凝膠化而增大淚液量、對眼睛表面補給水分、保護淚液油層之目的而使用(專利文獻 1,2)。

另一方面，有揭示以新喹啉酮系抗菌劑做為有效成分的凝膠化溫度充分低的熱凝膠化水性醫藥組成物。又有做為前述組成物的 Ofloxacin(歐信)凝膠化點眼液 0.3%「Wakamoto」對角膜上皮障礙有效的報告(專利文獻 3，非專利文獻 6)。

前述是在含有抗菌劑的凝膠化點眼液中，不過是確認含有 1 種甲基纖維素、會凝膠化的點眼液的效果者。在該等專利文獻所揭示的前述水性醫藥組成物，在室溫保存時，組成物緩緩凝膠化，在點眼前會失去以液體容易投與的特徵，所以通常設想在低溫下保存。人工淚液時，如前所述通常是需要點眼多次，但因可逆性熱凝膠化水性組成物有需要在低溫下保存，所以不適於攜帶。

有揭示做為含有甲基纖維素、聚乙二醇及檸檬酸鈉以及含有糖醇、乳糖、羧甲基纖維素(carmellose)或環狀糊精的任一者的水性醫藥組成物，即使在室溫凝膠化，如輕輕搖動等施加輕弱的力時，會急速降低黏度而恢復液體狀的組成物，亦即具有搖變性的水性組成物(專利文獻 4)。

有揭示在由含有羥乙基纖維素以及甲基纖維素或羥丙基甲基纖維素(hypromellose)水溶液所成的水性組成物，在人的體溫附近不會瞬時增黏而凝膠化，施加輕輕搖動等的弱力時急速降低黏度而提高流動性的組成物(專利文獻 5)。

如此可攜帶的熱凝膠化製劑，在投與後不會產生異物感的水性組成物等著眼於製品的流通及生活品質(quality of

life, QOL)而有進行改良。但是，對於由反覆溶膠-凝膠相轉移而可再現搖變性的水性組成物則沒有揭示。

【0007】 如以上所述，以特定的比率將不同規格的甲基纖維素組合而成的水性組成物，雖在體溫附近會凝膠化，但加上物理性的刺激會轉移為溶膠，而顯示再現性者，則完全未知。

【0008】 又，以特定的比率將不同規格的甲基纖維素組合而成的水性組成物，藉由在體溫附近凝膠化而具有角膜保護作用或減輕角膜上皮障礙的作用者，是完全未知。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0009】

[專利文獻 1]日本特開 2003-342197 號公報

[專利文獻 2]日本特開 2003-95924 號公報

[專利文獻 3]WO 02/011734

[專利文獻 4]WO 2005/042026

[專利文獻 5]WO 2009/001899

[非專利文獻]

【0010】

[非專利文獻 1]眼科 Care 2010 年冬季增刊(通卷 148 號)，股份公司 Medica 出版，木下茂等編輯，145-147

[非專利文獻 2]Ocular Surface 的診斷及治療-乾眼症，Medical 葵出版，小口芳久監修

[非專利文獻 3]乾眼症研究會網頁(<http://www.dryeye.ne.jp/>)

[非專利文獻 4]第十七改正日本藥局方解說書，東京廣川書店刊行

[非專利文獻 5]Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Volume 15, Number 1, 1999, 59-63

[非專利文獻 6]眼科臨床紀要 4 (2), 2011, 132-137

【發明內容】

[發明要解決的課題]

【0011】 本發明要解決的課題，是提供在室溫附近(例如 25℃ 附近)時會維持低黏度，但在體溫附近的熱黏度會急速增加而可在眼睛表面保持淚液的眼科用水性組成物。

又，本發明的課題是提供角膜保護用、角膜上皮障礙減輕用或角膜損傷恢復用眼科用水性組成物。

又，本發明的課題是提供用於調製角膜保護用、角膜上皮障礙減輕用或角膜損傷恢復用眼科用水性組成物的甲基纖維素的使用。

[解決課題的手段]

【0012】 本發明是基於含有甲基纖維素、聚乙二醇、聚乙烷基吡咯酮、及檸檬酸或其藥學上可容許的鹽水溶液，藉由組合 2 種以上不同規格(例如，黏度)的甲基纖維素，而可達成上述課題的發現而完成。亦即藉由本發明，可提供以下的眼科用水性組成物：角膜保護用、角膜上皮障礙減輕用或由角膜障礙恢復用眼科用水性組成物；及用於調

製角膜保護用、角膜上皮障礙減輕用或角膜障礙恢復用眼科用水性組成物的甲基纖維素的使用。

1. 一種眼科用水性組成物，其特徵為：含有(A)至少 2 種類的甲基纖維素、(B)聚乙二醇、(C)聚乙烯吡咯酮、及 (D)檸檬酸或其藥學上可容許的鹽，而會凝膠化者。

2. 如前述第 1 項所述的眼科用水性組成物，其中(A)成分是 2 種類的甲基纖維素。

3. 如前述第 2 項所述的眼科用水性組成物，其中 2 種類的甲基纖維素是以 1:30 至 30:1 的質量比被含有。

4. 如前述第 1 項至第 3 項中任一項所述的眼科用水性組成物，其中(A)成分是 2w/v %水溶液在 20℃ 的黏度是 4 至 400mPa•s 的甲基纖維素。

5. 如前述第 1 項至第 3 項中任一項所述的眼科用水性組成物，其中(A)成分是由 2w/v %水溶液在 20℃ 的黏度為 4mPa•s、15mPa•s、25 mPa•s、100 mPa•s、400mPa•s、1500mPa•s 或 4000 mPa•s 的甲基纖維素所組成的群組選出之 2 種。

6. 如前述第 1 項至第 5 項中任一項所述的眼科用水性組成物，其中(B)成分是由 PEG8000、PEG4000、PEG800、PEG400 及 PEG300 所組成的群組選出的至少 1 種。

7. 如前述第 1 項至第 6 項中任一項所述的眼科用水性組成物，其中(C)成分是由 PVP K17、PVP K25、PVP K30、PVP K90 所組成的群組選出的至少 1 種。

8. 如前述第 1 項至第 7 項中任一項所述的眼科用水性

組成物，其為熱凝膠化人工淚液。

9. 一種角膜保護用、角膜上皮障礙減輕用或角膜障礙恢復用眼科用水性組成物，其係含有(A)至少 2 種類的甲基纖維素、(B)聚二乙醇、(C)聚吡咯酮、及(D)檸檬酸或其藥學上可容許的鹽。

10. 一種至少 2 種類的甲基纖維素之用途，其係與聚乙二醇、聚乙炔基吡咯酮、及檸檬酸或其藥學上可容許的鹽組合，而用於調製角膜保護用、角膜上皮障礙減輕用或角膜障礙恢復用眼科用水性組成物。

[發明的效果]

【0013】 本發明的眼科用水性組成物可做為用於乾眼症等角膜上皮障礙的治療藥或淚液補充的人工淚液使用，這時，可作為適用於哺乳類、尤其是人的眼睛的點眼劑使用。該組成物若對人等的生體投與時由於其體溫而容易增稠。又，本發明的組成物因地域及季節等而置於高溫度的環境時也會增稠，但因有搖變性，藉由輕輕搖動混合即可提高組成物的流動性(也就是說，會變化為溶膠)，可反覆進行溶膠-凝膠相轉移，因而可容易在生體上投與。

【圖式簡單說明】

【0014】

第 1 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示凝膠化溫度之圖。

第 2 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示搖變性之圖。

第 3 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示對熱的回應性之圖。

第 4 圖係在本發明的實施例中，表示對熱的回應性之圖。

第 5 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示凝膠化舉動(第 1 次)之圖。

第 6 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示對凝膠化的再現性(第 5 次)的圖。

第 7 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示對凝膠化的再現性(第 10 次)的圖。

第 8 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示評定角膜保護作用的結果之圖。

第 9 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示評定角膜保護作用的結果之圖。

第 10 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示評定角膜保護作用的結果之圖。

第 11 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示評定眼睛表面滯留性的結果之圖。

第 12 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示測定淚液量的結果之圖。

第 13 圖係在本發明的實施例及比較例中，表示評定角膜障礙恢復作用的結果之圖。

第 14 圖係在本發明的實施例及比較例的投與開始起第 12 日觀察角膜障礙的照片。

【實施方式】

【0015】

(A)至少 2 種甲基纖維素

本發明所使用的甲基纖維素(以下，也稱為 MC)，可適宜使用市售做為醫藥品添加物者。例如以黏度表示時 2w/v%水溶液在 20℃ 下的黏度是 12000mPa•s (毫帕斯卡秒) 以下即可，以 120mPa•s 以下者較佳。甲氧基的含有率以在 26 至 33%的範圍為佳。再者 MC 是由其水溶液的黏度加以區別，例如，在市售品的品種有標示黏度 4、15、25、100、400、1500、4000 (數字是表示 2w/v%水溶液在 20℃ 下的黏度(單位是 mPa•s)。以下，單以「黏度」或以「標示黏度」記述時亦同。例如，「標示黏度為 4」是 2w/v%水溶液在 20℃ 的黏度是 4 mPa•s 的意思)者，可容易入手。標示黏度 4 至 400 的 MC 因容易操作所以較佳。由標示黏度為 4、15、25、100、400、1500 及 4000 所組成的群組選出的 2 種 MC 為較佳。標示黏度為 4 的 MC、標示黏度為 15 的 MC、標示黏度為 400 的 MC 為更佳，特別是標示黏度為 4 的 MC 及標示黏度為 15 的 MC 的組合、標示黏度為 4 的 MC 及標示黏度為 400 的 MC 的組合、及標示黏度為 15 的 MC 及標示黏度為 400 的 MC 的組合為佳。尤其是，標示黏度為 4 的 MC 及標示黏度為 15 的 MC 的組合為佳。關於 MC 的簡介、規格、用途、使用量及商品名等，在醫藥品添加物辭典(日本醫藥品添加物協會編輯，藥事日報社發行)中有詳細的記述。又，MC 是在根據日本、美國、歐洲

的三藥局方的調查協議而規定的第十七改正日本藥局方中做為醫藥品各條記述。MC 的規格的大部分是三藥局方共通者。又，MC 的黏度，可遵照第十七改正日本藥局方所述的方法測定。

【0016】

(B)聚乙二醇

本發明所使用的聚乙二醇(以下，也稱為 PEG)，是做為醫藥品添加物而市售者，例如，以 PEG-200、-300、-400、-600、-1000、-1500、-1540、-2000、-4000、-6000、-8000、-20000、-50000、-500000、-2000000 及 -4000000 的商品名由和光純藥工業(股)販售，以 Macrogol-200、-400、-1500、-4000、-6000 或 -20000 的商品名由三洋化成工業(股)販售，再者，以 CARBOWAX (登錄商標)PEG 200、300、400、540、600、1000、1450、3350、4000、4600、8000 的商品名由 DOW CHEMICAL COMPANY 販賣。本發明的基劑所使用的 PEG 的重量平均分子量以 300 至 50000 為佳，300 至 8000 為特佳。重量平均分子量是 300 以上時容易由體溫引起溶膠-凝膠相轉移，重量平均分子量是 50000 以下時在液體狀態的黏度不會過高因此為佳。尤其是重量平均分子量是 4000 或 8000 的 PEG 為佳。又，將 2 種以上的 PEG 混合而將重量平均分子量調整為上述的最適範圍內也可以。關於 PEG 的簡介、規格、用途、使用量及商品名等，在醫藥品添加物事典(日本醫藥品添加物協會編輯，藥事日報社發行)有詳細的記述。又，PEG 的簡介、規格，在美國藥局方(2018

U.S, Pharmacopeia National Formulary, USP41 NF36, 以下稱為 USP41(NF36))有詳細記述。又, PEG-400、-4000、-6000 及 -20000 的重量平均分子量, 可遵照第十七改正日本藥局方所述的方法測定。重量平均分子量為 200 至 8000 的 PEG, 可遵照 USP41(NF36)測定黏度, 有規定黏度範圍。

• 聚丙二醇

可使用聚丙二醇代替 PEG 或在 PEG 之外進行追加。由於含有聚丙二醇, 可將本發明的組成物的黏度調整在適度的範圍。在本發明可使用的聚丙二醇是以重量平均分子量 200 至 40000 者為佳, 200 至 1200 者較佳, 200 至 700 者由於對水的溶解性高因而更佳, 200 至 400 為特佳。又, 聚丙二醇 2000 的重量平均分子量, 可遵照醫藥品添加物規格 2013 (藥事日報社發行)所述的方法測定。聚丙二醇, 例如以 Uniol(登錄商標)D-200、D-250、D-400、D-700、D-1000、D-1200、D-2000、D-4000 的商品名由日油股份公司販賣。前述 Uniol D 系列的重量平均分子量、動黏度在油化製品綜合目錄(日油股份公司油化事業部)有記述。

【0017】

(C)聚乙炔吡咯酮

本發明所使用的聚乙炔吡咯酮(以下, 也稱為 PVP), 可適宜使用市售做為醫藥品添加物者。具體而言, 可舉 PVP K17、PVP K25、PVP K30、PVP K90 等。本發明所使用的 PVP 的重量平均分子量以 2500 至 250000 為佳, 20000 至 150000 為特佳。由 PVP K17、PVP K25、PVP K30、PVP K90

所組成的群組選出的至少 1 種為佳。尤其是以 PVP K25 為佳。

關於 PVP 的簡介、規格、用途、使用量及商品名等，在醫藥品添加物事典(日本醫藥品添加物協會編輯，藥事日報社發行)有詳細記述。PVP K25，PVP K30 及 PVP K90 是做為聚維酮(povidone)而在第十七改正日本藥局方有收錄。

聚維酮是根據日本、美國、歐洲的三藥局方的調查協議而規定，在第十七改正日本藥局方做為醫藥品各條有記述。聚維酮的規格大部分是三藥局方共通的。又，在本書中有時將 PVP K25 表示為 PVP k25。

【0018】

(D)檸檬酸或其在藥理學上可容許的鹽

做為本發明所使用的檸檬酸而言，可舉檸檬酸水合物及檸檬酸在藥學上可容許的鹽。

做為前述檸檬酸的藥學上可容許的鹽而言，可例示鈉鹽、鉀鹽等。做為鈉鹽，可舉檸檬酸鈉水合物(別名：檸檬酸鈉(日局)，以下，稱為檸檬酸鈉)、檸檬酸二氫鈉、檸檬酸二鈉等。做為鉀鹽而言，可舉檸檬酸鉀(檸檬酸鉀一水合物)。

本書所言的檸檬酸鈉，在第十七改正日本藥局方中做為檸檬酸鈉水合物而有詳細記述簡介、規格及用途。又，做為檸檬酸鈉、檸檬酸鈉 2 水合物的簡介及規格，在 USP41(NF36)有詳細的記述。

【0019】 在本發明的眼科用水性組成物中 MC 的合計的濃度是以 0.2 至 5w/v% 為佳。MC 的合計濃度是 0.2w/v% 以上時，在眼睛表面的溫度本發明的組成物容易凝膠化因而為佳。又 MC 的合計的濃度是 5w/v% 以下時，可調整黏度在容易操作的範圍因而為佳。較佳者是 0.5w/v% 以上，更佳者是 1w/v% 以上。又，較佳者是 4w/v% 以下，更佳者是 3 w/v % 以下。

【0020】 做為本發明的眼科用組成物的實施態樣者，也可將 3 種類以上不同規格的 MC 混合，混合 3 種類以上的 MC 而成的組成物，比 1 種類的 MC 的組成物在人的體溫附近(34 至 38℃)的增稠快速因而為佳。將 2 種類的 MC 混合而成的組成物，在室溫(1 至 30℃)中容易調整黏性使其可以液體(溶膠)狀態保存因而更佳。

MC 的組合是 2 種類時，在前述組成物中，1 種類的 MC 的濃度是以 0.1 至 3w/v% 為佳。MC 的濃度是 0.1w/v% 以上時，在人的體溫附近(34 至 38℃)的增稠是在人的體溫附近(34 至 38℃)增稠因而為佳。又 MC 的濃度是 3w/v% 以下時，在室溫(1 至 30℃)下容易調製黏性低的水溶液因而為佳。較佳者是 0.1 w/v% 以上，更佳者是 0.2 w/v% 以上。較佳者是 2.5w/v% 以上。

MC 的組合是 2 種類時，將不同規格(較佳者是黏度)的 MC，以質量比 1：30 至 30：1 的比率混合為佳，較佳者是 1：24 至 24：1 的比率，再佳者是 1：4 至 4：1。尤其是將標示黏度為 4 的 MC 及標示黏度為 15 的 MC 的組合、

標示黏度為 4 的 MC 及標示黏度為 400 的 MC 的組合、以及標示黏度為 15 的 MC 及標示黏度為 400 的 MC 的組合，以上述的質量比併用為佳。尤其是將標示黏度為 4 的 MC 及標示黏度為 15 的 MC 的組合，以上述的質量比併用為佳，其中，以 1：4 至 4：1 的質量比併用為佳。

【0021】 做為本發明的眼科用水性組成物的實施態樣者，就 MC 以外的成分而言以下述的濃度範圍較佳。

PEG 的濃度是 0.5 至 4.0w/v%的範圍，濃度低於 0.5w/v%時在局部不容易生成凝膠因而缺乏實用性，又，高於 4w/v%時凝膠化溫度變低而不佳。

聚丙二醇的濃度是在 0.1 至 4w/v%的範圍，濃度比 4 w/v%高時有刺激眼睛之點而不佳。

PVP 的濃度是 0.5 至 4.0w/v%的範圍，濃度低於 0.5w/v%時在局部不容易生成凝膠因而缺乏實用性，又，高於 4 w/v%則溶膠的黏度高而不佳。

檸檬酸的濃度是 1.0 至 4.0 w/v%的範圍，濃度低於 1.0 w/v%時在局部不容易生成凝膠因而缺乏實用性，又，高於 4 w/v%則有刺激眼睛之點而不佳。

本發明的組成物最宜含有：

(A) 標示黏度為 4 的 MC 及標示黏度為 15 的 MC 以質量比 1：4 至 4：1、合計濃度成為 0.2 至 5 w/v%的量，及

(B) 0.5 至 4.0 w/v%的重量平均分子量是 4000 或 8000 的 PEG，及

(C) 0.5 至 4.0w/v%的 PVP K25，及

(D) 1.0 至 4.0 w/v%的檸檬酸或其鈉鹽。該組成物的 pH 調整劑以氫氧化鈉或硫酸為佳。

【0022】 由於本發明的眼科用水性組成物被要求在哺乳類的體溫附近的溫度會凝膠化，故本發明的眼科用水性組成物的凝膠化溫度(引起由溶膠至凝膠的相轉移的溫度)以約 30℃ 至 40℃ 為佳，34℃ 至 40℃ 為較佳。本發明的眼科用水性組成物係做為可在室溫(1 至 30℃)即時投與的液劑而可在室溫下保存。由調整前述(B)至(D)成分的濃度，可精細調整凝膠化溫度。

本發明的眼科用組成物可做為乾眼症等角膜上皮障礙治療藥使用。

本發明的眼科用水性組成物也可做為對於乾性角結膜炎、淚液減少症補充淚液用的人工淚液，做為對於配戴隱形眼鏡時因淚液不足的不舒服感、眼睛的乾燥、眼睛的疲勞、眼睛的模糊補充淚液用的人工淚液，做為對於由於眼睛的乾燥的有刺痛感的症狀、受刺激時補充淚液用的人工淚液使用。

本發明的眼科用水性組成物也可做為抑制角膜的乾燥、保護角膜用的人工淚液或做為增大淚液量的人工淚液使用。

本發明的眼科用水性組成物也可做為在眼睛表面滯留、減輕角膜上皮障礙的人工淚液使用。

本發明的眼科用水性組成物也可做為因使角膜損傷早期恢復而能由角膜障礙恢復的人工淚液使用。

【0023】 在本發明的眼科用水性組成物中做為對乾眼症的有效成分或做為人工淚液的有效成分者，也可在氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、碳酸氫鈉、碳酸鈉、乾燥碳酸鈉、硫酸鎂、磷酸氫鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀等無機鹽類之外，調配葡萄糖等糖類、L-天門冬酸鉀、L-天門冬酸鎂、L-天門冬酸鎂·鉀[等量混合物]、胺基乙基磺酸(以下，也稱為牛磺酸(taurine))、軟骨素硫酸鈉等胺基酸類或其藥學上可容許的鹽、聚乙烯醇、玻尿酸及其藥學上可容許的鹽、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(hypromellose)等高分子化合物。該等有效成分的調配量如為可得到所期待藥效的濃度則沒有特別的限制。

【0024】 本發明的眼科用水性組成物通常調整為 pH3 至 10，尤其是由刺激眼睛之點而言，以調整為 pH5 至 8 為佳。為了調整本發明的人工淚液的 pH，也可以使用通常添加的各種 pH 調整劑。例如，可舉酸類、鹼類、胺基酸類等。做為酸類而言，例如，可舉鹽酸、硫酸、磷酸、硼酸、乙酸、乳酸、葡萄糖酸、抗壞血酸等。做為鹼類而言，例如，可舉氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鈉、氫氧化鎂、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。做為胺基酸類而言，可舉甘胺酸、組胺酸、 ϵ -胺基己酸等。

【0025】 本發明的眼科用水性組成物，視必要亦可含有藥學上可容許的等張化劑、可溶化劑、保存劑及防腐劑等。做為等張化劑而言可舉木糖醇、甘露糖醇、葡萄糖等糖類、丙二醇、甘油、氯化鈉、氯化鉀等。做為可溶化

劑而言，可舉聚山梨醇酯 80，聚氧乙烯硬化蓖麻籽油及環狀糊精。

【0026】 做為保存劑而言，可使用氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride，以下，也稱為 BAC)、氯化本索寧(benzethonium chloride)、氯化鯨蠟吡啶(cetylpyridinium chloride)等離子系保存劑，葡萄糖酸氯己定(chlorhexidine gluconate)、氯己定(chlorhexidine)鹽酸鹽、1,1-二甲基雙胍鹽酸鹽、聚六亞甲基雙胍、alexidin、氯己啞啉(hexetidine)、N-烷基-2-吡咯烷酮等雙胍系保存劑，泊利氯銨(polidronium chloride)等聚季銨鹽(polyquarternium)系保存劑，對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯等對苯甲酸酯類，氯丁醇、苯基乙醇、溴硝醇(Bronopol)及苄醇等醇類，去氫乙酸鈉、山梨酸及山梨酸鉀等有機酸及其鹽類。

在點眼液中屬於高汎用性防腐劑的氯化烷基二甲基苄基銨，是以通式 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ 表示。又，在前述通式中，R 表示烷基。在本發明的組成物中，氯化烷基二甲基苄基銨是使用由岡見化學工業股份公司販賣者。

【0027】 又，做為其他的添加劑而言可舉羥乙基纖維素、聚乙烯醇、聚丙二醇、二乙二醇、玻尿酸及其藥學上可容許的鹽、軟骨素硫酸鈉或聚丙烯酸鈉等增稠劑，EDTA(乙二胺四乙酸)及該等的藥學上可容許的鹽、生育酚及其衍生物、亞硫酸鈉等安定化劑。

【0028】 做為本發明的眼科用水性組成物的製法是

沒有特別的限制，例如，將甲基纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯酮及檸檬酸在約 60 至 70℃ 的熱水中分散，冷卻至 10℃ 以下。視必要在其中添加無機鹽類、其他的有效成分、添加劑等使其溶解並充分混合。將所得溶液的 pH 視必要以 pH 調整劑調整，以滅菌精製水加滿到規定容量而調製本發明的眼科用水性組成物。將前述組成物滅菌後，充填於塑膠製點眼瓶，而可供利用。本發明的眼科用水性組成物，可做為適用於哺乳類、尤其是人的眼睛的點眼劑。

【0029】 以下揭示實施例更詳細說明本發明，但本發明不僅限定於該等實施例。

【0030】

<試驗例 1A>

將甲基纖維素(信越化學工業(股)製、Metolose(登錄商標)SM-4 及 SM-15)、聚乙二醇(CARBOWAX(登錄商標)PEG 8000, Dow Chemical 社製)、聚乙烯吡咯酮(PVP k25)及檸檬酸鈉以預定量混合，添加於加熱到 60 至 70℃ 的滅菌精製水，攪拌使其分散。確認分散均勻後，在攪拌中冷卻至 10℃ 以下。確認全體透明後，添加預定量氯化烷基二甲基苄基銨使其溶解。再者，以 1M 的氫氧化鈉水溶液或 1M 的硫酸水溶液將 pH 調整為 7.0 後，以滅菌精製水補足預定容量，調製成本發明的眼科用水性組成物（實施例 1 及 2）。將處方內容示於第 1 表。

又，表中，各成分的調配量均以 w/v% 表示。

【0031】 [第 1 表]

(w/v%)	實施例 1	實施例 2
甲基纖維素 (SM-4)	1.3	1.3
甲基纖維素 (SM-15)	1.2	1.2
檸檬酸鈉水合物	2.2	2.2
PVP k25	2.5	2.0
聚乙二醇 8000	2.0	2.0
氯化烷基二甲基苄基銨	0.005	0.005
pH 調整劑	適量	適量
pH	7.0	7.0

【0032】 做為比較例，將專利文獻 1 的實施例 3 及 4、專利文獻 4 的實施例 7、以及專利文獻 3 的實施例 5 以各專利文獻所述的方法調製（比較例 1 至 4）。將處方內容示於第 2 表。

【0033】 [第 2 表]

(w/v%)	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
	專利文獻 1 實施例-3	專利文獻 1 實施例 4	專利文獻 4 實施例-7	專利文獻 3 實施例 5
甲基纖維素(SM-4)	3.0	2.0	1.2	4.0
玻尿酸 Na	0.1	0.1	-	-
檸檬酸鈉	2.0	3.53	3.5	3.5
聚乙二醇 4000	-	2.0	2.0	4.0
β -環糊精	-	-	0.8	-
氯化烷基二甲基苄基銨	0.005	0.005	-	-
歐信(ofloxacin)	-	-	-	0.3
pH 調整劑	適量	適量	適量	適量
pH	6.5	6.5	7.0	6.5

【0034】 為了調查第 1 表、第 2 表所示的實施例或比較例的溫度及黏度的關係，觀察各水性組成物的黏度舉動。

測定實施例 1、2 及比較例 1 至 4 的組成物在 20℃ 至 40℃ 的黏度，評定溫度與黏度的關係。以 Anton Paar 公司製流變計(Modular Compact Rheometer 102) 測定黏度。將所調製的本發明的組成物約 1mL 安置於直徑約 50mm 的平行盤與溫度控制用熱電元件之間。熱電元件與平行盤之間隙設定為 0.5mm。在測定開始前將試料在 5℃ 保冷 5 分鐘。由測定開始，緩緩升溫至各測定溫度。在各測定溫度保持 240 秒鐘測定黏度。結果示於第 1 圖。

【0035】 本發明的組成物的實施例 1 及 2 是維持低黏度至 32℃，34℃ 起到 40℃ 之間黏度急速上升。比較例 1 由 34℃ 至 40℃ 之間黏度有少許上升，但全部在低黏度移行。在比較例 2 及 3 黏度由 32℃ 上升，在比較例 4 則黏度在 25℃ 附近突然上升。

比較例 2 及 3 之凝膠化溫度比本發明的組成物接近於室溫，比較例 4 在室溫大幅增稠，顯示難在室溫下儲存。另一方面，本發明的眼科用水性組成物顯示可做為在室溫 (1 至 30℃) 即時投與的液劑保存。

【0036】

<試驗例 1B>

與前述的實施例 1 及 2 同樣調製如下所述之實施例 4 至 39。將甲基纖維素(SM-4、SM-15 及 SM-400)、聚乙二醇(PEG 800、PEG 4000，PEG 400 及 PEG 300)、聚乙烯基吡咯酮(PVP k25、PVP k30 及 PVP k90)及檸檬酸鈉以預定量混合，調製第 6 表的實施例時再將硼酸或玻尿酸以預定量混合，添加於已加熱至 60 至 70℃ 的滅菌精製水中，攪拌使其分散。確認均勻分散後，在攪拌中冷卻至 10℃ 以下。確認全部透明後，添加第 3 表至第 7 表所示的預定量其他成分使其溶解。再以 1M 的氫氧化鈉水溶液或 1M 的硫酸水溶液調整 pH 後，以滅菌精製水補足預定容量，調製成本發明的眼科用水性組成物。

與實施例同樣的程序調製比較例 A。

將處方內容示於第 3 表至第 7 表。

【0037】 測定實施例 4 至 39 及比較例 A 的組成物在 20℃ 至 40℃ 的黏度，評定溫度及黏度的關係。以 Anton Paar 公司製流變計 (Modular Compact Rheometer 102) 測定黏度。將所調製的本發明的組成物約 1mL 安置在直徑約 50mm 的平行盤與溫度控制用熱電元件之間。熱電元件與平行盤之間隙是設定為 0.5mm。在測定開始前將試料在 5℃ 保冷 5 分鐘。從測定開始，緩緩升溫至各測定溫度。在各測定溫度保持 240 秒鐘測定黏度。結果示於第 3 表至第 7 表。

【0038】 [第 3 表]

(w/v%)		實施例 4	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8	實施例 9	實施例 10	比較例 A
甲基纖維素 (SM-4)		1.0	1.2	1.25	1.5	2.4	—	—	—
甲基纖維素 (SM-15)		1.5	1.3	1.25	1.0	0.1	2.4	2.0	—
甲基纖維素 (SM-400)		—	—	—	—	—	0.1	0.5	2.5
檸檬酸鈉水合物		2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
PVP k25		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
氯化烷基二甲基苄基銨		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
聚乙二醇 8000		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
pH調整劑		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
黏度 (mPa·s)	pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
	20℃	38.6	22.5	22.8	20.2	11.6	78.2	99.1	1260
	24℃	32.0	19.5	19.8	17.7	9.94	63.8	80.7	1040
	28℃	30.9	17.4	17.9	16.1	8.9	66.1	69.6	916
	32℃	56.0	20.5	22.1	22.1	9.8	119	103	2000
	34℃	176	62.1	76.4	90.1	24.8	258	290	5300
	36℃	522	410	548	552	359	1060	1170	6470
	38℃	744	648	601	647	430	1260	1270	9820
	40℃	828	741	605	657	492	1350	1440	3420

【0039】 [第 4 表]

(w/v%)		實施例 11	實施例 12	實施例 13	實施例 14	實施例 15	實施例 16	實施例 17	實施例 18	實施例 19	實施例 20	實施例 21
甲基纖維素 (SM-4)		1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.0	1.3	1.5	2.0	1.0	1.5
甲基纖維素 (SM-15)		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.0	1.2	1.5	2.0	1.0	1.5
檸檬酸鈉水合物		2.2	2.2	2.2	1.0	2.2	1.0	2.2	2.2	1.0	2.2	2.0
PVP k25		0.5	2.0	2.0	2.0	0.5	—	—	—	—	—	—
PVP k30		—	—	—	—	—	2.0	—	2.0	2.5	0.5	2.5
PVP k90		—	—	—	—	—	—	0.5	—	—	—	—
氯化烷基二甲基苄基銨		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
聚乙二醇 8000		2.0	0.5	4.0	4.0	4.0	2.0	2.0	0.5	2.0	4.0	0.5
pH調整劑		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
黏度 (mPa·s)	pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
	20℃	17.5	17.5	27.3	26.6	24.0	14.6	26.4	26.8	64.2	16.4	28.7
	24℃	15.1	15.2	23.6	23.1	19.3	12.6	22.6	23.3	55.3	14.1	24.7
	28℃	13.1	13.4	21.6	20.5	16.9	11.1	19.9	21	49	12.8	22.2
	32℃	12.3	12.5	29.7	20.2	24.1	10.0	22.5	28.3	50	14.3	24.6
	34℃	15.5	14.6	403	26.7	78.6	10.3	56.3	79.2	92.9	42.1	60.6
	36℃	67.5	45.3	1350	62.9	375	19.5	321	487	427	178	315
	38℃	857	299	804	188	619	42.8	514	742	1520	395	1440
	40℃	870	512	727	712	773	107	926	905	2260	507	1300

【0040】 [第 5 表]

(w/v%)		實施例 22	實施例 23	實施例 24	實施例 25
甲基纖維素 (SM-4)		1.3	1.3	1.3	1.3
甲基纖維素 (SM-15)		1.2	1.2	1.2	1.2
檸檬酸鈉水合物		2.2	2.2	2.2	2.2
PVP k25		2.0	2.0	2.0	2.0
氯化本索寧		0.005	—	—	—
葡萄糖酸氯己定(chlorhexidine)		—	0.002	—	—
泊利氯銨(polidronium chloride)		—	—	0.005	—
對羥基苯甲酸甲酯		—	—	—	0.026
對羥基苯甲酸丙酯		—	—	—	0.014
聚乙二醇 8000		2.0	2.0	2.0	2.0
pH調整劑		適量	適量	適量	適量
pH		7.0	7.0	7.0	5.0
黏度 (mPa·s)	20℃	20.4	23.4	26.3	23
	24℃	17.7	19.9	22	20.9
	28℃	15.4	18.6	30.2	22.6
	32℃	14.8	34.2	44.4	61
	34℃	22.5	125	111	161
	36℃	184	463	283	512
	38℃	1160	689	640	666
	40℃	797	872	824	775

【0041】 [第 6 表]

(w/v%)		實施例 26	實施例 27	實施例 28	實施例 29	實施例 30	實施例 31	實施例 32	實施例 33
甲基纖維素 (SM-4)		0.5	2.0	1.25	1.25	1.25	1.25	1.3	1.3
甲基纖維素 (SM-15)		2.0	0.5	1.25	1.25	1.25	1.25	1.2	1.2
檸檬酸鈉水合物		2.5	2.5	3.0	3.0	3.0	3.0	2.2	2.2
PVP k25		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.0	2.0
硼酸		—	—	0.5	—	—	—	—	—
牛磺酸		—	—	—	0.7	—	—	—	—
玻尿酸		—	—	—	—	0.02	—	—	—
胺基丁三醇(trometamol)		—	—	—	—	—	1.0	—	—
氯化烷基二甲基苄基胺		0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
聚乙二醇 4000		1.0	2.0	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—
聚乙二醇 400		—	—	—	—	—	—	2.0	—
聚乙二醇 300		—	—	—	—	—	—	—	2.0
pH調整劑		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH		7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
黏度 (mPa·s)	20℃	30	14.8	22.1	23.2	30.1	18.3	20.8	24.2
	24℃	26	12.9	18.2	21.2	25.5	14.1	18.7	19.5
	28℃	23.2	12	16.9	21.4	25.1	12.2	18.9	20.5
	32℃	27.4	17.9	23	38.3	124	13.7	25.1	28.1
	34℃	78.9	181	110	451	572	51	59.9	52.0
	35℃	498	488	538	659	629	297	166	148
	38℃	590	563	655	651	599	516	563	392
	40℃	749	529	676	686	487	500	649	603

【0042】 [第 7 表]

(w/v%)		實施例 34	實施例 35	實施例 36	實施例 37	實施例 38	實施例 39
甲基纖維素 (SM-4)		1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
甲基纖維素 (SM-15)		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
檸檬酸鈉水合物		2.2	1.0	2.2	1.0	2.2	1.0
PVP k25		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
NaCl		0.3	0.5	—	—	—	—
KCl		—	—	0.2	0.6	—	—
碳酸氫鈉		—	—	—	—	0.1	0.7
氯化烷基二甲基苄基銨		0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
聚乙二醇 4000		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
pH調整劑		適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH		7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
黏度 (mPa·s)	20℃	19.6	18.3	25.3	19.9	20.3	16.4
	24℃	16.9	15.9	21.4	16.1	17.2	14.2
	28℃	15.1	13.9	18.1	15.6	16.7	12.5
	32℃	16.3	12.7	37.5	20.8	22.2	11.4
	34℃	48.7	13.4	44.4	51	52.2	12.2
	36℃	851	21.7	163	60.3	196	18.6
	38℃	932	71.6	646	145	713	76.0
	40℃	649	327	757	290	746	443

【0043】 由第 3 表至第 7 表，本發明的組成物的實施例 4 至 39，到 32℃ 為止維持低黏度，34℃ 至 40℃ 之間黏度急速上升。

由第 3 表，顯示本發明的組成物是不論 MC 的種類都可調製，具有熱凝膠的特性。

比較第 3 表的實施例 8 與實施例 9 時，標示黏度大的 MC 的比率越增多在低溫的黏度越大。

由第 4 表，顯示不論 PVP 的種類以及重量平均分子量，可調製本發明的組成物，具有熱凝膠的特性。

比較第 4 表的實施例 13 與實施例 14 時，檸檬酸鈉的濃度較低的組成物在 34 至 40℃ 的黏度上升較緩慢。

比較第 4 表的實施例 12 與實施例 13 時，聚乙二醇的濃度較低的組成物在 34 至 40℃ 的黏度上升較緩慢。

比較第 4 表的實施例 13 與實施例 15 時，PVP 的濃度較低的組成物在 34 至 40℃ 的黏度上升較緩慢。

由第 5 表，可知在本發明的組成物中可添加各種防腐劑，對熱凝膠的特性沒有影響。

由第 6 表，在本發明的組成物中可添加硼酸等酸類，玻尿酸等增稠劑，胺基丁三醇(trometamol)等鹼類，牛磺酸(taurine)等胺基酸，對熱凝膠的特性沒有影響。

由第 6 表，顯示不論聚乙二醇的種類以及重量平均分子量，可調製本發明的組成物，具有熱凝膠的特性。

由第 7 表，可知在本發明的組成物中可添加各種無機鹽類，對熱凝膠的特性沒有影響。

【0044】 由第 4 表，可知檸檬酸鈉及聚乙二醇對本發明的組成物受熱的黏度的上升有影響。

由第 4 表，可知雖未達前述檸檬酸鈉或聚乙二醇的程度，但 PVP 對本發明的組成物的因熱的黏度的上升有影響。

由第 5 表，顯示不限定防腐劑的種類均可添加，因此顯示本發明適於做為水性醫藥用組成物。

由第 6 表及第 7 表，顯示本發明的組成物適於做為人工淚液用組成物。

由第 3 表至第 7 表，顯示本發明的組成物可做為在室溫(1 至 30℃)即時投與的液劑保存。

由第 3 表至第 7 表，暗示本發明的組成物適於眼科用水性組成物，對投與後的眼睛表面的溫度反應，即時增稠

而有滯留性。

<試驗例 1C>

與前述的實施例 1 及 2 同樣的程序調製實施例 40 至 52，測定在 20℃ 至 40℃ 的黏度。將處方內容及測定結果示於第 8 表。

[第 8 表]

(w/v%)	實施例 40	實施例 41	實施例 42	實施例 43	實施例 44	實施例 45	實施例 46	實施例 47	實施例 48	實施例 49	實施例 50	實施例 51	實施例 52
甲基纖維素 (SM-4)	0.3	0.5	1.5	1.5	1.0	0.8	2.0	2.0	1.0	1.0	1.3	1.3	1.3
甲基纖維素 (SM-15)	0.3	0.5	1.5	1.5	1.0	0.8	2.0	2.0	1.0	1.0	1.2	1.2	1.2
檸檬酸鈉水合物	4.0	4.0	2.2	2.2	3.5	4.0	0.5	0.8	2.0	2.0	2.2	2.2	2.2
PVP K25	4.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	4.0	4.0	2.0	2.0	2.0
聚乙二醇 8000	0.5	0.5	2.0	2.0	1.0	0.5	4.0	4.0	1.0	2.0	—	—	1.0
聚乙二醇 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0	—
聚丙二醇 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.0	1.0	1.0
氯化烷基二甲基季銨	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
pH調節劑	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.0	7.0	6.0	8.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
黏度 (mPa·s)	20℃	7.74	5.56	30.7	32.6	15.2	10.3	88.5	82.3	17.5	20.7	17.0	16.0
	24℃	7.48	4.75	26.3	27.7	12.1	8.15	71.4	67.9	14.5	17.5	14.6	15.3
	28℃	5.48	4.25	22.1	24.6	10	6.79	62.2	60.5	13.2	15.6	12.6	13.3
	32℃	5.73	7.59	22.0	35.8	12.1	18	60.4	80.7	14.6	19.7	10.9	12.3
	34℃	11.0	40.2	57.0	135.0	52.9	95.1	65.5	289	16.2	58.2	11.2	15.8
	36℃	33.1	75.3	180.0	1280.0	197	100	209	1340	45.5	240	14.4	59.8
	38℃	24.3	45.8	1120.0	1990.0	255	81.6	619	2480	125	791	69.9	430.8
	40℃	21.9	37.6	1720.0	1050.0	222	78.8	3470	2210	368	701	435.0	1180

實施例 40、42、46 是在 20 至 32℃ 附近的黏度低，在 36 至 40℃ 的體溫附近黏度上升。

實施例 49、51、52、53 是在 30 至 34℃ 黏度低，在 38、40℃ 黏度急速上升。

以在本試驗的黏度測定觀察到的黏度舉動，由於具有與本發明之其他實施例同樣的黏度推移，顯示實施例 40 至 52 也具備本發明的特徵。

【0045】

<試驗例 2>

對於在第 1 表所示的實施例 2 及第 2 表所示的比較例

2 至 4，檢討凝膠化時的搖變性。

對於實施例 2 及比較例 2 至 4 的組成物，使用 Anton Paar 公司製流變計 (Modular Compact Rheometer 102) 對凝膠化後的組成物求剪切應力及應變的關係。增加剪切應力時如有與應變的比例關係消失之點就評定為有搖變性。

將所調製的本發明及比較例的組成物約 1mL 裝置於直徑約 50 mm 的平行盤與溫度控制用熱電元件之間。熱電元件與平行盤的間隙是設定為 0.5mm，在測定開始前將測定試料在 5℃ 保冷 5 分鐘。從測定開始起在 36℃ 保持約 10 分鐘。隨後在 25℃ 保持 240 秒鐘後，以振動測定求取在頻率 1(Hz)、剪切應力在 0.01 至 10Pa 變化時的應變。結果示於第 2 圖。

【0046】 在本發明的組成物的實施例及比較例 2 及 3 的任一者，都存在剪切應力與應變之比例關係消失的時點 (降伏應力)，顯示具有搖變性之結果。在比較例 4 時本試驗條件下降伏應力不存在，顯示沒有搖變性。

【0047】

<試驗例 3A>

對於第 1 表所示的實施例 1、2 及第 2 表示的比較例 1 至 3，在一定期間反覆加熱及冷卻測定黏度，評定再現性。

對本發明的組成物、實施例 2，評定反覆調節 20℃ 及 36℃ 的溫度時的黏度變化。以 Anton Paar 公司製流變計 (Modular Compact Rheometer 102) 測定黏度。將所調製的本發明的組成物約 1mL 設置於直徑約 50 mm 的平行盤與

溫度控制用熱電元件之間。

熱電元件與平行盤之間隙是設定為 0.5mm。測定試料在測定開始前在 5℃ 保冷 10 分鐘。由測定開始起，在升溫至 36℃ 保持 240 秒鐘後測定黏度，其次冷卻至 20℃ 保持 240 秒鐘後測定黏度。將此在 36℃ 及 20℃ 的操作反覆 4 次半。比較例 4 在 36℃ 的黏度非常高，不能與其他的試料同條件測定。因此，實施例 1、2 及比較例 1 至 3 的結果示於第 3 圖。

【0048】 本發明的組成物、實施例 1 及 2 是在第 2 次至第 5 次的操作中在 36℃ 時黏度上升顯示為 300 至 600mPa's，20℃ 時黏度顯示為 100mPa•s 以下。反覆加熱及冷卻的操作 4 次以上也維持對熱的回應性。本發明的組成物在 36℃ 的增稠性，顯示維持比比較例 1 至 3 強的狀態。

【0049】

<試驗例 3B>

對於第 3 表所示的實施例 9、10，在一定期間反覆加熱及冷卻測定黏度，評定再現性。

試驗操作是與試驗例 3A 同樣。結果示於第 4 圖。

【0050】 由試驗例 3B 的試驗結果，顯示本發明的實施例經反覆加熱及冷卻操作也維持對熱的回應性。

【0051】

<試驗例 4>

檢討第 1 表所示的實施例 2 及第 2 表所示的比較例 1 至 4 的溫度與溶液狀態(溶膠及凝膠)的關係，求各水性組

成物的凝膠化再現性。

評定實施例 2 及比較例 1 至 4 的組成物的由 30℃ 升溫至 36℃ 時的溶液狀態(溶膠及凝膠)的關係，及在 30℃ 凝膠構造破壞後的凝膠化再現性。使用 Anton Paar 公司製流變計(Modular Compact Rheometer 102)以振動測定測定成為凝膠化指標的儲藏彈性率(G')及損失彈性率(G'')，求得由 G''/G' 的式可求得的損失正切($\tan(\delta)$)的值。一般而言，表示 $\tan(\delta)>1$ 者為溶膠，表示 $\tan(\delta)<1$ 者為凝膠(“凝膠—控制凝膠的高明製造法的凝膠化的抑制—”，2009 年 6 月，發行：股份公司情報機構)。

將所調製的本發明的實施例及比較例約 1mL 分別設置於直徑約 50mm 的平行盤與溫度控制用熱電元件之間。熱電元件與平行盤之間隙是設定為 0.5mm。測定試料在測定開始前在 5℃ 保冷 10 分鐘。從測定開始起約 1 分鐘升溫至 30℃ 後保持 30 秒鐘左右。以頻率 1(Hz)、應變 5%的試驗條件進行振動測定，其次將測定試料在約 30 秒鐘升溫至 36℃，在其狀態維持溫度 150 秒鐘左右。然後，以 30℃、剪切應力 10Pa 的條件旋轉平行盤破壞凝膠構造。再度升溫至 36℃ 同時測定，將該等操作反覆 10 次。第 1 次的凝膠化舉動，及在凝膠化再現性的評定中的第 5 次及第 10 次的結果示於第 5 圖至第 7 圖。

【0052】 在第 1 次的凝膠化的測定中，獲知比較例 4 最快成為 $\tan(\delta)<1$ 而凝膠化。然後，依比較例 3、實施例 2、比較例 2 之順序凝膠化，比較例 1 在此時間內不會引起

凝膠化。凝膠化的順序是與試驗例 1 在 36℃ 的黏度大略一致。

在凝膠化再現性的評定時，比較例 1 至 4 對溶膠的轉移係隨操作次數的增加而惡化。實施例 2 對溶膠的轉移雖變弱，但第 10 次的操作中比起比較例也維持溶膠狀態較長時間。

由本發明的實施例，將 2 種類甲基纖維素以適當的比率混合則凝膠化再現性變好，是由此結果顯示。

【0053】 由試驗例 3A、3B 及 4 的結果，本發明的特徵是將各種不同標示黏度的 MC 混合調製而得。

【0054】

<試驗例 5A 角膜保護作用的評定>

(1)試料溶液

將第 9 表的實施例 3、比較例 5 及比較例 6 與試驗例 1 同樣調製。增加生理食鹽液(光製藥)做為對照。

【0055】 [第 9 表]

(w/v%)	實施例 3	比較例 5	比較例 6
		在專利文獻 4 的處方 No.1 添加 BAC	在專利文獻 5 的實施 例-3 添加 BAC
甲基纖維素(SM-4)	1.3	1.2	-
甲基纖維素(SM-15)	1.2	-	-
甲基纖維素(SM-100)	-	-	0.5
甲基纖維素(SM-400)	-	-	0.1
羥乙基纖維素	-	-	2.0
聚二乙醇 4000	-	2.0	-
聚二乙醇 8000	2.0	-	-
檸檬酸鈉	2.2	3.5	-
PVP k25	2.0	-	3.0
D-甘露糖醇	-	0.8	-
pH 調整劑	適量	適量	適量
氯化烷基二甲基苄基銨	0.002	0.002	0.002
pH	7.0	7.0	7.0
凝膠化溫度	34	28	-
搖變性	有	有	-

【0056】

(2)試驗方法

使有色家兔(系統;Kbt:Dutch,進貨時體重 1.5 至 2.0kg ,
Biotech)安樂死後採取角膜 (n=3)。然後,將所採取的角膜
在 35℃ 的恆溫箱內乾燥 40 分鐘。乾燥開始後起,在室溫

保存的實施例 3 及生理食鹽液及在 5℃ 保存後在使用前恢復至室溫的比較例 5 及比較例 6，在所採取的角膜上以 1 分鐘間隔分別滴下 10 μ L $\times$ 6 次(計 60 μ L)。乾燥後，將角膜以生理食鹽液清洗，使用 1%亞甲藍(Nacalai Tesque)染色，在 400 μ L 的萃取液(丙酮(和光純藥工業)：飽和硫酸鈉(和光純藥工業)水溶液=7：3，容量比)浸漬一晝夜以上萃取在角膜殘留的亞甲藍，測定各萃取液在 660nm 的吸光度。

結果示於第 8 圖。

【0057】 本發明的實施例 3 的吸光度，比起比較例 5 及比較例 6 或生理食鹽液有較低的結果。

【0058】 由試驗例 5A 的結果，顯示比生理食鹽液或比較例 5 及比較例 6 般現有的熱凝膠化製劑，本發明的實施例 3 較有抑制角膜乾燥的特徵。

因此，暗示本發明的組成物具有角膜保護作用。

【0059】

<試驗例 5B 角膜保護作用的評定 2>

(1)試料溶液

將第 9 表的比較例 5、第 4 表的實施例 17 及第 6 表的實施例 32 與試驗例 1 同樣調製。增加生理食鹽液(光製藥)做為對照。

【0060】

(2)試驗方法

使有色家兔(系統；Kbt: Dutch，進貨時體重 1.5 至 2.0kg，Biotech)安樂死後採取角膜。然後，在所採取的角膜滴下

實施例 17、實施例 32 及比較例 5 各 150 μ L，在 35 $^{\circ}$ C 的恆溫箱內乾燥 40 分鐘。乾燥後，將角膜以生理食鹽液清洗，使用 1%亞甲藍(Nacalai Tesque)染色，在 400 μ L 的萃取液(丙酮(和光純藥工業)：飽和硫酸鈉(和光純藥工業)水溶液=7:3，容量比)浸漬一晝夜以上萃取在角膜殘留的亞甲藍，測定各萃取液在 660nm 的吸光度。結果示於第 9 圖。

【0061】 本發明的實施例 17 及實施例 32 顯示比起比較例 5 或生理食鹽液有較低的吸光度。

【0062】 由試驗例 5B 的結果，顯示比生理食鹽液或比較例 5 般現有的熱凝膠化製劑，本發明的實施例較有抑制角膜乾燥的特徵。

因此，暗示本發明的組成物具有角膜保護作用。

【0063】

<試驗例 6 本發明及現有製品的角膜保護作用的比較>

(1)試料溶液

做為實施例，將第 9 表的實施例 3 與試驗例 1 同樣調製。

做為比較例，將 Novartis Pharmaceuticals 股份公司製的 SYSTANE(登錄商標)ULTRA 做為比較例 A。或將該公司製的 SYSTANE(登錄商標)GEL DROPS 做為比較例 B 使用。增加生理食鹽液(光製藥)做為對照。

【0064】

(2)試驗方法

使白色家兔(系統；Kbs：JW，體重 3.5kg 以上，

KITAYAMA LABES CO., LTD)安樂死採取角膜(n=3 至 7)後，在角膜上將生理食鹽液、實施例 3、比較例 A 及比較例 B 分別滴下 150 μ L。滴下後，將角膜在 35 $^{\circ}$ C 的恆溫箱內乾燥 40 至 50 分鐘。乾燥後，將角膜以生理食鹽液清洗，使用 1%亞甲藍(Nacalai Tesque)染色，在 400 μ L 的萃取液(丙酮(和光純藥工業):飽和硫酸鈉(和光純藥工業)水溶液=7:3，容量比)浸漬一晝夜以上萃取在角膜殘留的亞甲藍，測定各萃取液在 660nm 的吸光度。

結果示於第 10 圖。

【0065】 本發明的實施例 3 的吸光度比比較例 A 低，與比較例 B 同等以上。

【0066】 由試驗例 6 的結果，暗示本發明的眼科用水性組成物與非黏性水性製劑比較具有同等或其以上的障礙防止效果。

【0067】

<試驗例 7 本發明及市售品在眼睛表面的滯留性的比較>

(1)試料溶液

做為實施例，將第 1 表的實施例 2 與試驗例 1 同樣調製，充填於點眼瓶。

做為比較例，與試驗例 6 同樣使用比較例 A 及比較例 B。

在該等試料溶液添加 Fluorecite(登錄商標)靜脈注射液(500mg)使其成為 1mg/mL。

【0068】

(2)試驗方法

將白色家兔(系統；Kbs：JW，KITAYAMA LABES CO., LTD)的眼瞼緩緩由眼球拉開，在角膜上將實施例 2、比較例 A 及比較例 B 分別滴下 30 μ L 後，輕輕抓住上下兩眼瞼強制使其閉眼 30 秒鐘。點眼 30 分鐘後將眼睛表面以生理食鹽液 100 μ L 充分沖洗後，回收清洗液做為檢體。同時，對於點眼後在強制眨眼下的眼睛表面的清洗液的回收也依照以下的程序實施。將眼瞼緩緩由眼球拉開，在角膜上滴下 30 μ L 後，將上下兩眼瞼輕輕抓住強制閉眼 30 秒鐘，以每 10 秒 1 次的頻率強制眨眼。在點眼 30 分鐘後將眼睛表面以生理食鹽水 100 μ L 充分沖洗後，回收清洗液做為檢體。

測定各檢體的 480nm(激發波長)及 520nm(吸收波長)，算出螢光色素濃度。

將結果示於第 11 圖。

【0069】 比較眼睛表面清洗液中的螢光色素濃度時，不論有無眨眼，本發明的實施例 2 顯示與比較例 A 同等的螢光色素濃度、顯示比起比較例 B 有較高的螢光色素濃度。

【0070】 由試驗例 7 的結果，暗示本發明的組成物在眼睛表面的滯留性比水溶液的製劑較優。

【0071】

<試驗例 8 淚液量的測定>

【0072】

(1)試料溶液

做為實施例，將第 1 表的實施例 2 與試驗例 1 同樣調製，充填於點眼瓶。

做為對照，使用磷酸緩衝生理食鹽水(GIBCO(登錄商標)PBS buffers, Life Technologies Corporation)。

將規定量的氯化烷基二甲基苄基銨[烷基的碳數：14](氯化苄二甲基十四基銨水合物，東京化成工業股份公司)溶解於微量的乙醇後，以生理食鹽水補足規定容量調製成 0.1(w/v)BAC 溶液。

【0073】

(2) 試驗方法

將 0.1(w/v)%BAC 溶液在白色家兔(系統；Kbs：JW，KITAYAMA LABES CO.,LTD)的兩眼以微管投與每次各 20 μ L，每日 2 次(早、晚)連續投與 2 週。

與前述錯開投與時間，早上傍晚之間，每隔 3 小時，將實施例 2 或磷酸緩衝生理食鹽水各 30 μ L 在兩眼，每日 3 次，連續投與 2 週。實施例 2 是以點眼瓶投與。磷酸緩衝生理食鹽水是以微吸管投與。在試驗開始前與 1 週後及 2 週後使用 Schirmer 試驗紙(Ayumi 製藥股份公司)採取淚液。結果示於第 12 圖及第 10 表。

【0074】 [第 10 表]

投與群	淚液量 (mm)*	
	1 週	2 週
被驗物質非投與群	-0.5±2.8	-4.2±4.0
磷酸緩衝生理食鹽水投與群	-0.8±3.5	0.4±2.7
實施例 2 投與群	2.5±4.6	3.5±2.2

*平均值±標準偏差

【0075】 在實施例及對照的任一者都未投與的被驗物質非投與群時，在 2 週後可看到淚液量的降低。

在磷酸緩衝生理食鹽水投與群時，2 週後可看到淚液量的少量增加。

另一方面，在本發明的實施例 2 投與群時，可看到隨時間的淚液量增加。

【0076】 由試驗例 8 的結果，可明白由實施例 2 的每日投與，可抑制隨 BAC 水溶液的點眼導致的淚液量降低，更增加淚液量。

【0077】

<試驗例 9 對角膜損傷的效果>

【0078】

(1)試料溶液

做為實施例，將第 9 表的實施例 3 與試驗例 1 同樣調製。

做為對照，使用生理食鹽水(大塚生理食鹽液注(500mL)

(登錄商標)，大塚製藥股份公司)。

做為比較例，將 Novartis Pharmaceuticals 公司製的 SYSTANE(登錄商標)ULTRA 做為比較例 A。

將規定量的氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride，東京化成股份公司)溶解於微量的乙醇後，以生理食鹽水補足容量調製成 0.1(w/v)%BAC 溶液。

【0079】

(2)試驗方法

本試驗方法是參考 Yuqiu Zhang 等的方法(Drug and chemical toxicology 2016.39(4) 455-460)。

每日 3 次(早上到傍晚每隔 4 小時)，將 0.1(w/v)%BAC 溶液在白色家兔(系統；Kbs：JW，KITAYAMA LABESCO., LTD)的兩眼以微吸管各 20mL，每日投與。投與期間是包含投與日設定為 42 日。在投與前及 42 日間投與後使用“興和”手持式裂隙燈(portable slit lamp)SL-17(興和股份公司製，以下稱為 SL-17)觀察角膜表面的障礙程度。

將 0.1(w/v)%BAC 溶液投與 42 日後，每日 4 次(早上到傍晚每隔 2.5 至 3 小時)，將實施例 3、比較例 A 及生理食鹽水分別以微吸管每日各 30 μ L 在白色家兔的兩眼(1 群各 5 隻，n=10 眼)投與。投與期間是包含投與日設定為 12 日。角膜以螢光素染色經過 3 分鐘後以生理食鹽水清洗。使用 SL-17 觀察角膜表面的障礙程度。對各群，算出角膜損傷評分，結果示於第 13 圖、第 14 圖。在第 14 圖中，顯示無處置(Control)、生理食鹽水、實施例 3 或比較例 A 從

投與開始起第 12 日觀察角膜障礙的照片。

【0080】 由 0.1%BAC 溶液的反復投與，確認有重度的角膜障礙。BAC 溶液投與終了後，在無處置(Control)群及生理食鹽水投與群，顯示角膜障礙緩慢恢復。又，比較例 A 投與群，顯示比無處置及生理食鹽水投與群之角膜障礙的恢復程度較良好。再者，本發明的實施例 3 投與群顯示比起任一群其角膜障礙恢復較良好。

【0081】 由試驗例 9 的結果，暗示由實施例 3 的反復投與，角膜障礙可早期恢復。

[產業上的利用可能性]

【0082】 將在體溫附近的溫度下會急速增稠之本發明的眼科用水性組成物在生體投與時，在投與部位迅速凝膠化而滯留，所以可保持眼睛表面的淚液。又，因地域及季節等而在 30℃ 以上的溫度增稠時，只對組成物加上微弱的力就能容易變化成流動性高的組成物，所以無需冷藏保存，可以攜帶。

【符號說明】

無

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

熱凝膠化人工淚液

HEAT GELLING ARTIFICIAL TEARS

【中文】

本發明是一種眼科用水性組成物，其係含有 2 種類的甲基纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯酮、及檸檬酸或其藥學上可容許的鹽。本發明的組成物在室溫附近維持低黏度，且其黏度因體溫附近的熱而急速增加，即使凝膠化也具有搖變性。

【英文】

The present invention is an aqueous ophthalmic composition including two kinds of methyl cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, and citric acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The composition of the present invention maintains a low viscosity at around room temperature, but its viscosity rapidly increases due to the heat near body temperature, while it has thixotropy even when it has gelled.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 3 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

該代表圖無元件符號及其代表之意義。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

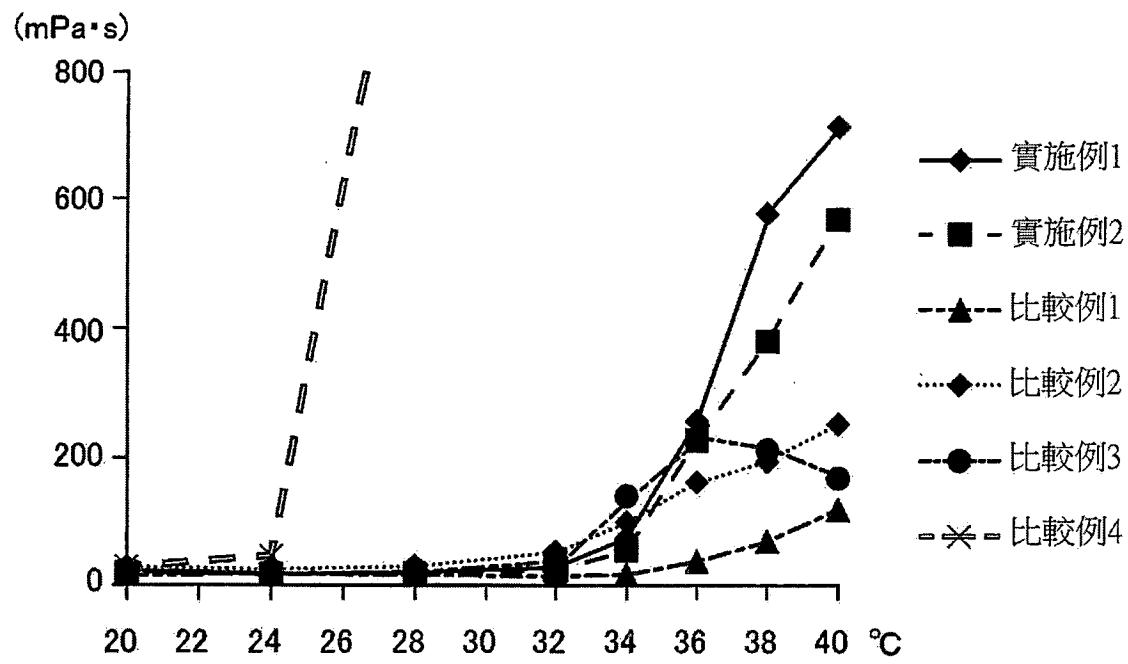
本案無化學式。

申請專利範圍

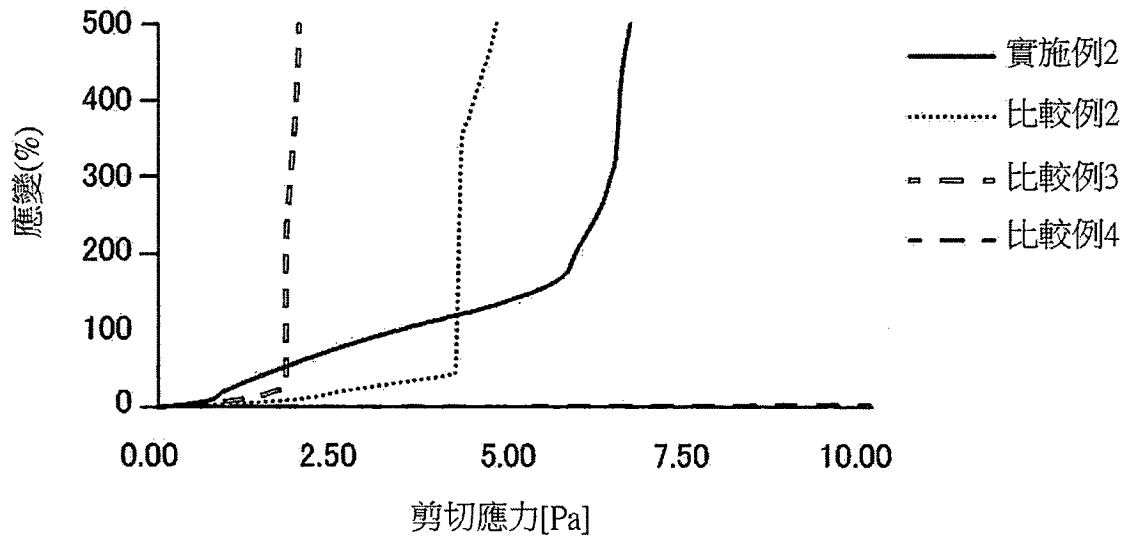
1. 一種眼科用水性組成物，其特徵為：含有(A)至少 2 種類的甲基纖維素、(B)聚乙二醇、(C)聚乙烯吡咯酮、及(D)檸檬酸或其藥學上可容許的鹽，而會凝膠化者。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的眼科用水性組成物，其中，(A)成分是 2 種類的甲基纖維素。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的眼科用水性組成物，其中，2 種類的甲基纖維素是以 1:30 至 30:1 的質量比被含有。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述的眼科用水性組成物，其中，(A)成分是 2w/v %水溶液在 20℃的黏度為 4 至 400mPa•s 的甲基纖維素。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述的眼科用水性組成物，其中，(A)成分是由 2w/v%水溶液在 20℃的黏度為 4m mPa•s、15 mPa•s、25 mPa•s、100 mPa•s、400 mPa•s、1500 mPa•s 或 4000 mPa•s 的甲基纖維素所組成的群組選出的 2 種。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述的眼科用水性組成物，其中，(B)成分是由 PEG8000、PEG4000、PEG800、PEG400 及 PEG300 所組成的群組選出的至少 1 種。
7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項所述的眼科用水性組成物，其中，(C)成分是由 PVP K17、PVP K25、PVP K30 及 PVP K90 所組成的群組選出的至少 1 種。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項所述的眼科用水性組成物，其為熱凝膠化人工淚液。
9. 一種角膜保護用、角膜上皮障礙減輕用或角膜障礙恢復用眼科用水性組成物，其係含有：(A)至少 2 種類的甲基纖維素、(B)聚乙二醇、(C)聚乙烯吡咯酮、及(D)檸檬酸或其藥學上可容許的鹽。
10. 一種至少 2 種類的甲基纖維素之用途，其係與聚乙二醇、聚乙烯基吡咯酮、及檸檬酸或其藥學上可容許的鹽組合，而用於調製角膜保護用、角膜上皮障礙減輕用或角膜障礙恢復用眼科用水性組成物。

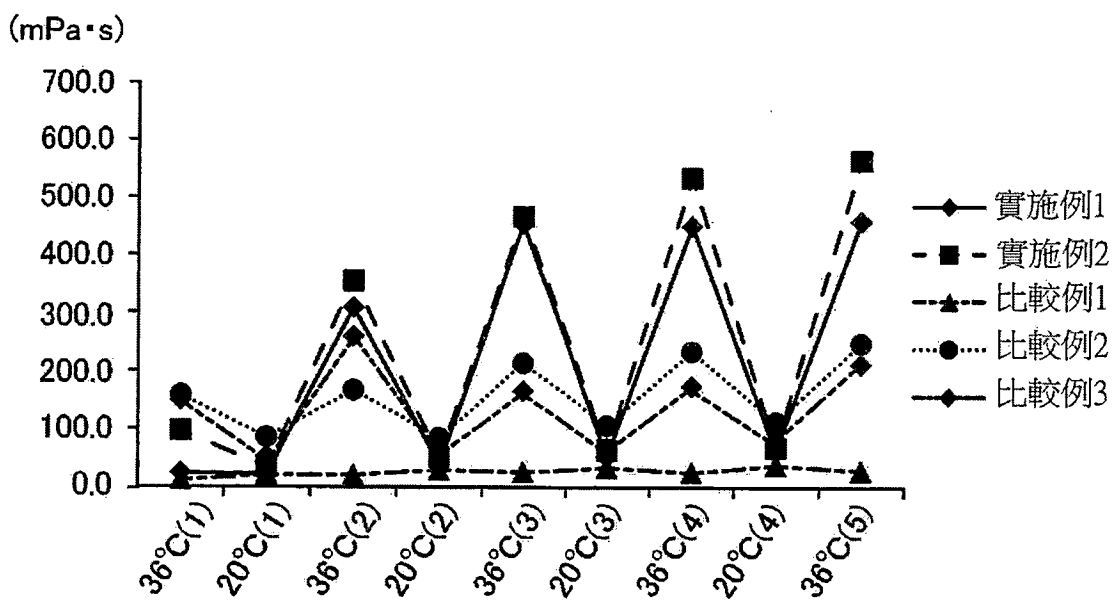
【發明圖式】



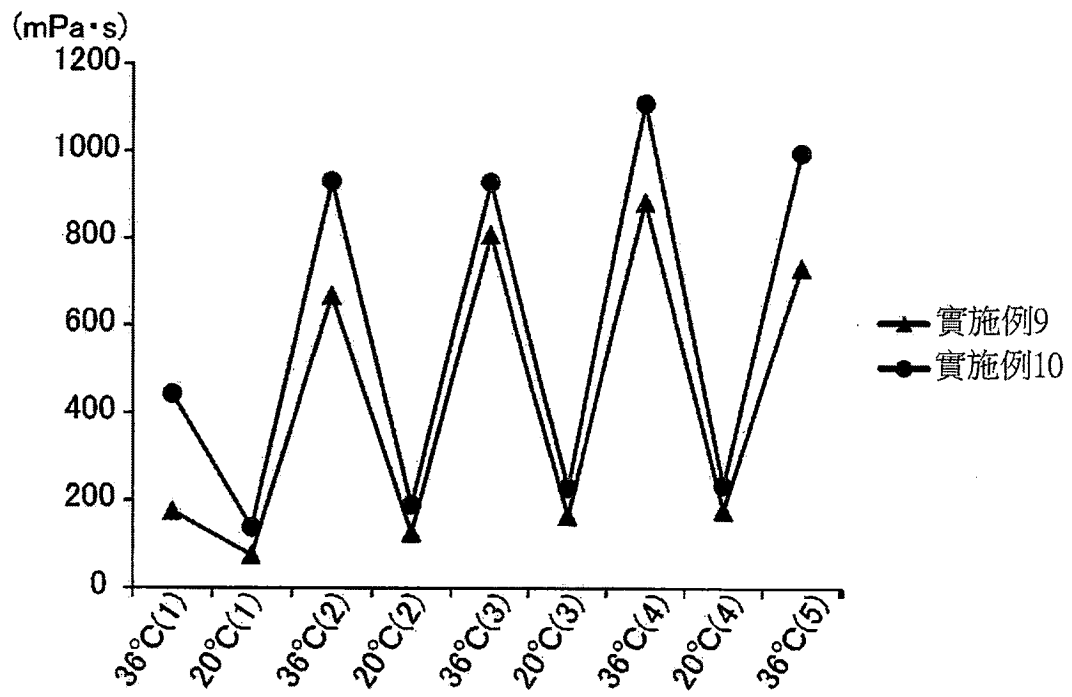
【第1圖】



【第2圖】

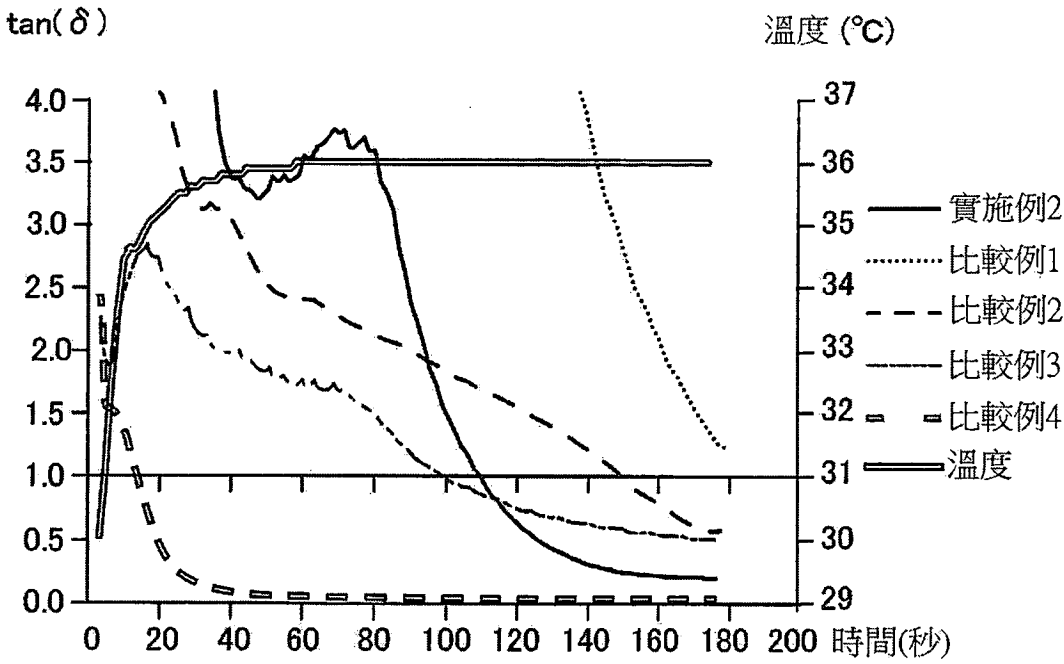


【第3圖】



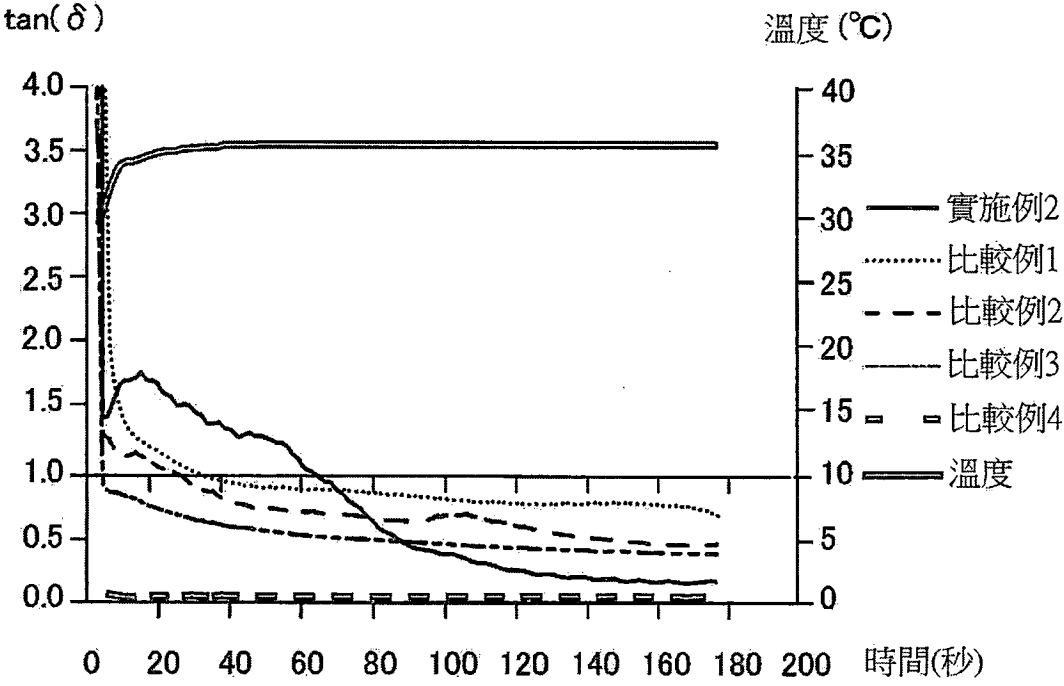
【第4圖】

第1次凝膠化

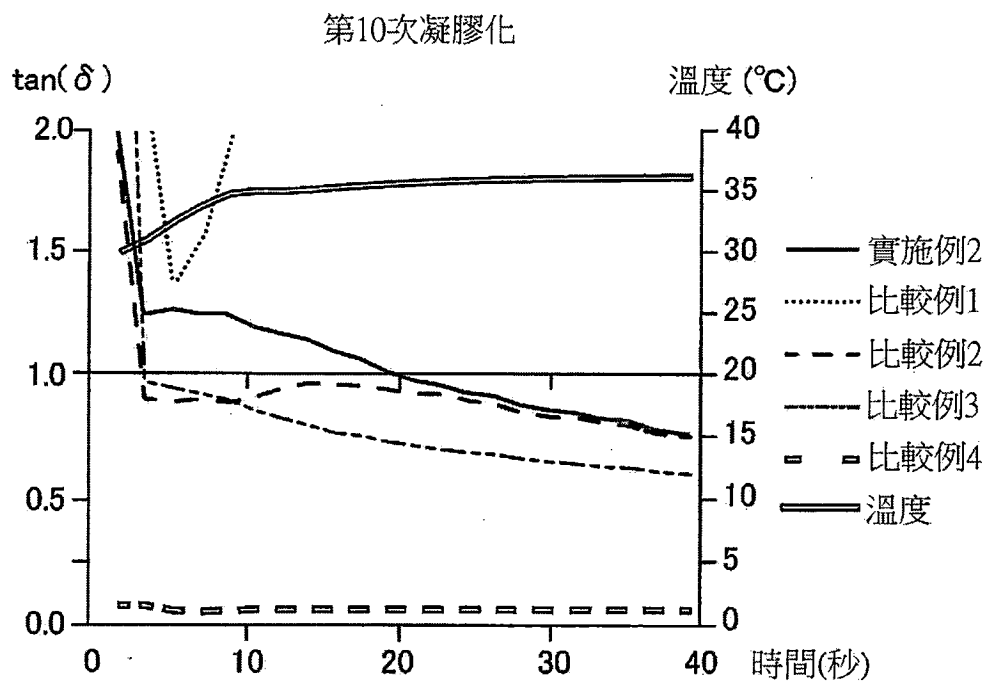


【第5圖】

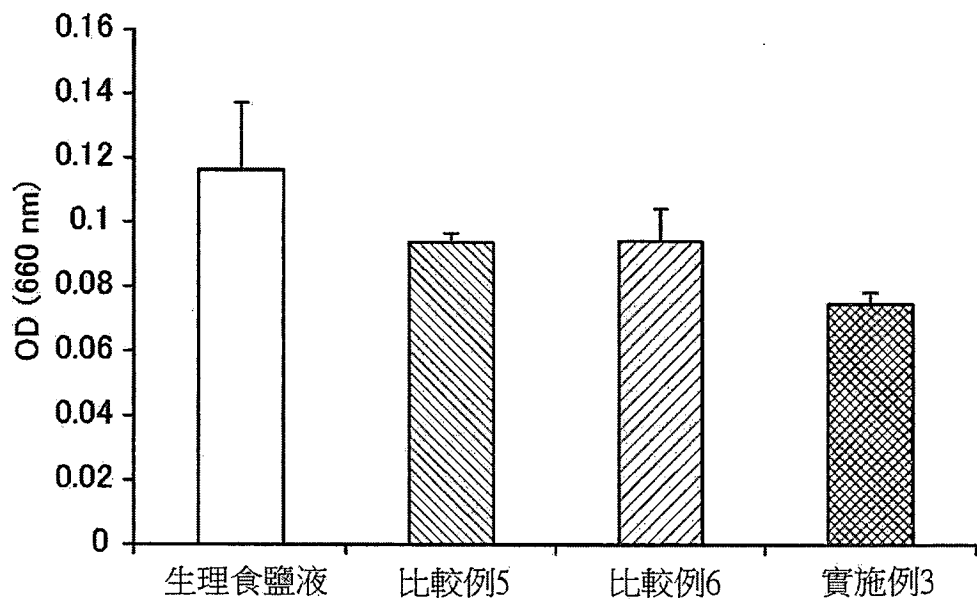
第5次凝膠化



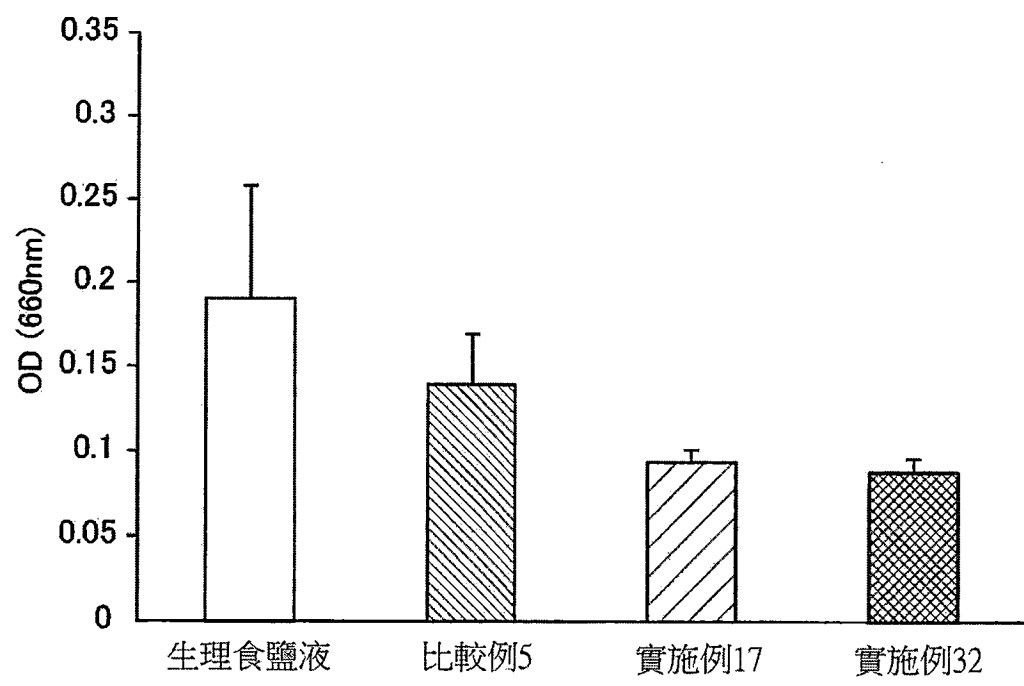
【第6圖】



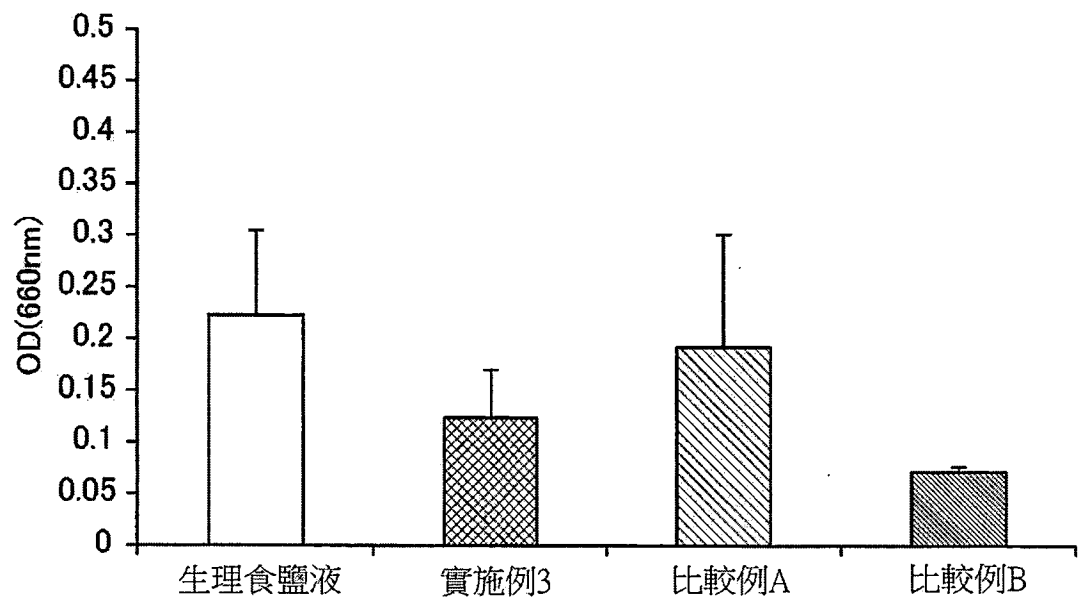
【第7圖】



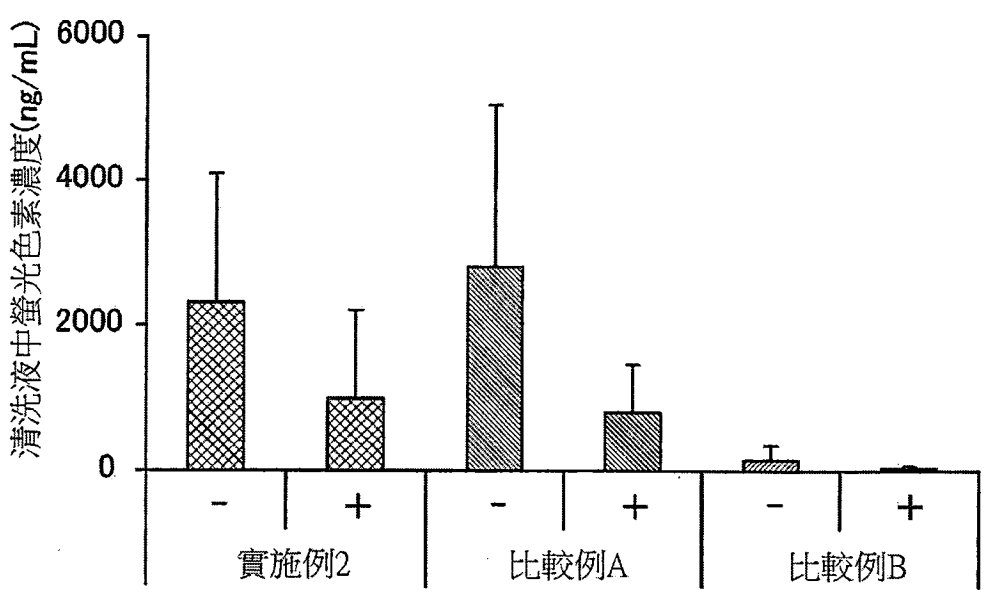
【第8圖】



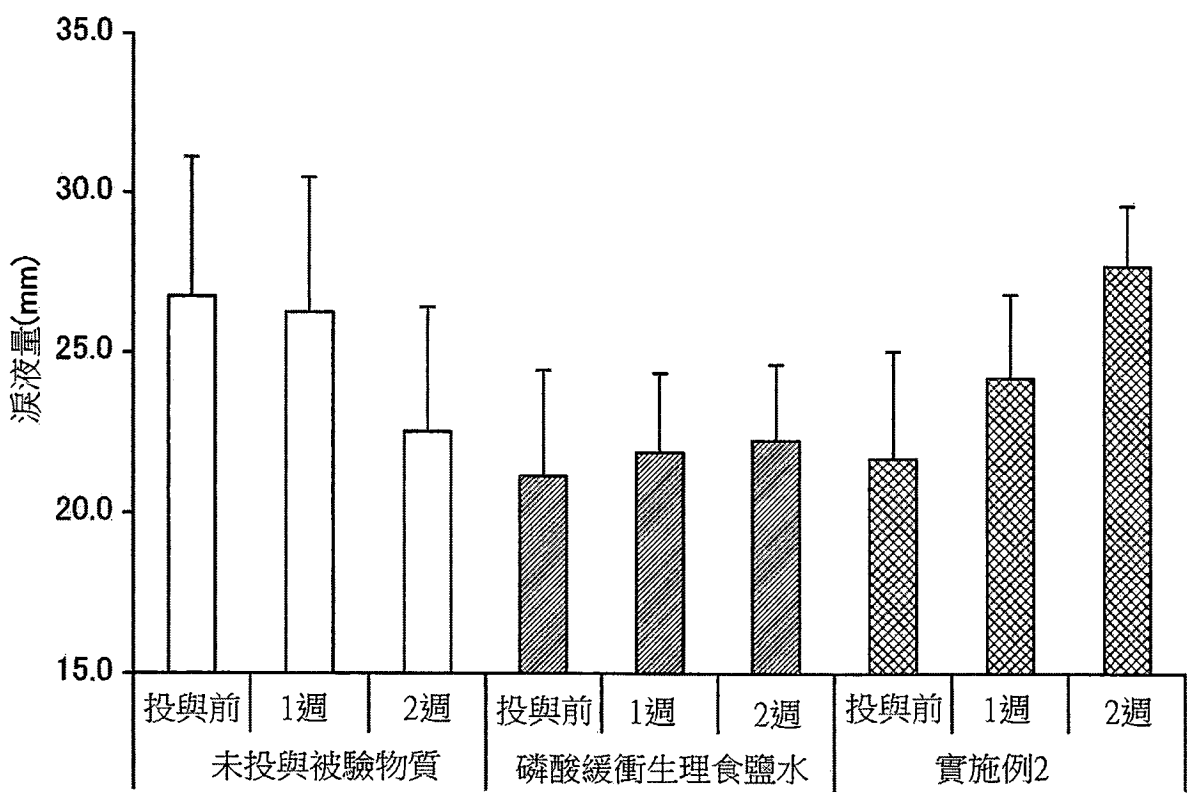
【第9圖】



【第10圖】



【第11圖】



【第12圖】

