



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111757742 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 26

(21) 申请号 201980015357.8
 (22) 申请日 2019.02.27
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 111757742 A
 (43) 申请公布日 2020.10.09
 (30) 优先权数据
 2018-035578 2018.02.28 JP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2020.08.25
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/JP2019/007542 2019.02.27
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02019/168023 JA 2019.09.06
 (73) 专利权人 参天制药株式会社
 地址 日本大阪府
 (72) 发明人 高桥恭平 浅田博之 神村明日香
 森岛健司 桃川雄介 远藤健一
 (74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
 11256
 专利代理师 牛蔚然

(51) Int.Cl.
 A61K 31/7072 (2006.01)
 A61K 9/08 (2006.01)
 A61K 9/10 (2006.01)
 A61K 47/32 (2006.01)
 A61K 47/34 (2017.01)
 A61K 47/36 (2006.01)
 A61K 47/42 (2017.01)
 A61P 27/02 (2006.01)

(56) 对比文件
 CN 106456536 A, 2017.02.22
 JP 2018028673 A, 2018.02.22
 WO 2006088758 A2, 2006.08.24
 CN 104203254 A, 2014.12.10
 CN 107582605 A, 2018.01.16
 CN 106456791 A, 2017.02.22
 段辉. 药物载体. 《眼科临床药物手册》. 辽宁
 科学出版社, 2007, 第2页.
 孙刚等. 双氯芬酸钠滴眼液刺激性的缓解.
 《药学研究》. 2013, 第32卷(第1期), 全文. (续)

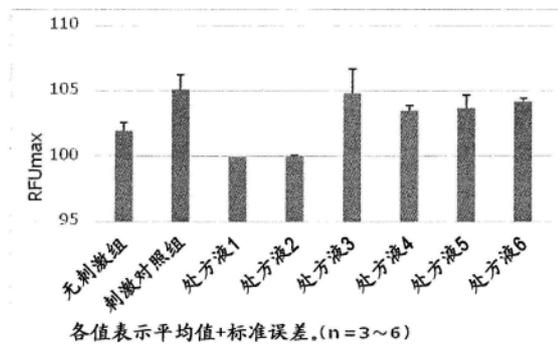
审查员 杨玥

权利要求书1页 说明书17页 附图1页

(54) 发明名称
 含有地夸磷索及阳离子性聚合物的眼科用
 组合物

(57) 摘要
 眼科用组合物, 其是含有地夸磷索或其盐、
 以及阳离子性聚合物的眼科用组合物, 该阳离子
 性聚合物为选自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、阳离
 子性(甲基)丙烯酸酯共聚物、阳离子性有机硅聚
 合物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物、阳离
 子性水解角蛋白、阳离子性水解丝、阳离子性水
 解胶原蛋白、阳离子性水解酪蛋白、阳离子性水
 解大豆蛋白、阳离子性乙烯基吡咯烷酮共聚物、
 聚乙烯基吡咯烷酮、二甲基二烯丙基氯化铵的均
 聚物、己二酸·二甲氨基羟丙基二亚乙基三胺共
 聚物、己二酸·环氧丙基二亚乙基三胺共聚物及

丙烯酸胺·β-甲基丙烯酰氧基乙基三甲基铵甲
 基硫酸盐共聚物组成的组中的至少一种。



CN 111757742 B

[接上页]

(56) 对比文件

Shizuka Koh .Clinical utility of 3% diquafosol ophthalmic solution in the treatment of dry eyes.《Clin Ophthalmol》.2015,第9卷全文.

Moshe Ehrenberg et al..Combining Sodium Hyaluronate and

Polyvinylpyrrolidone Therapies for the Rabbit Cornea: A New Approach to Relief of the Human Dry Eye Syndrome.《Current Eye Research》.2014,第40卷(第9期),摘要,第4页最后一段.

边德换等.干眼的药物治疗现状及进展.《当代医学》.2009,(第24期),全文.

1. 眼科用组合物,其含有地夸磷索或其盐、以及K值为90的聚乙烯基吡咯烷酮。
2. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其中,所述聚乙烯基吡咯烷酮的浓度为0.00001~10% (w/v)。
3. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其中,所述地夸磷索或其盐的浓度为0.0001~10% (w/v)。
4. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其中,所述地夸磷索或其盐的浓度为0.01~5% (w/v)。
5. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其中,所述地夸磷索或其盐的浓度为1~5% (w/v)。
6. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其中,所述地夸磷索或其盐的浓度为3% (w/v)。
7. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其是滴眼剂。
8. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其是水性的。
9. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其是悬浮型或溶解型。
10. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其粘度于25℃为1~500mPa·s。
11. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其粘度于25℃为1~100mPa·s。
12. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其中,所述地夸磷索的盐为地夸磷索钠。
13. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其用于干眼症的预防或治疗。
14. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其特征在于,以1天1~6次、每次1~5滴的方式滴眼施予。
15. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其特征在于,以1天2~4次、每次1~2滴的方式滴眼施予。
16. 根据权利要求1所述的眼科用组合物,其特征在于,以1天3次或4次、每次1~2滴的方式滴眼施予。

含有地夸磷索及阳离子性聚合物的眼科用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含有地夸磷索或其盐、以及阳离子性聚合物的眼科用组合物。

背景技术

[0002] 地夸磷索(Diquafosol)是也被称作 P^1, P^4 -二(尿昔-5')四磷酸或Up4U的嘌呤受体激动剂,具有促进泪液分泌的作用,并且作为含有浓度为3% (w/v)的地夸磷索四钠盐的滴眼液(制品名:DIQUAS^(注册商标)滴眼液3%)而使用于干眼症的治疗(专利文献1、非专利文献1)。地夸磷索四钠盐极易溶于水,DIQUAS^(注册商标)滴眼液3%是无色澄清的无菌水性滴眼剂(非专利文献1)。

[0003] 另一方面,阳离子性聚合物是指含有1个或多个在溶解于水时成为阳离子的取代基的聚合物,其被使用于各种用途中。例如在日本特开2006-321757号公报(专利文献2)中记载了下述内容:在从对整发料清洁剂进行冲洗时起、经过洗发剂处理等而使毛发干燥为止的毛发润湿的阶段中,阳离子性聚合物发挥防止干涩感、黏腻感、打结的效果,还有助于对干燥时的毛发赋予光泽、柔软感、顺滑感、滋润感及易打理性等的效果。

[0004] 另外,作为阳离子性聚合物的一种的聚乙烯基吡咯烷酮在眼科用组合物的领域中被用作例如悬浮剂、针对难溶性化合物的增溶剂等(专利文献3)。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:日本专利第3652707号公报

[0008] 专利文献2:日本特开2006-321757号公报

[0009] 专利文献3:日本特开平1-294620号公报

[0010] 非专利文献

[0011] 非专利文献1:DIQUAS(注册商标)滴眼液3%附件文献

发明内容

[0012] 发明要解决的课题

[0013] 本发明的课题在于发现含有地夸磷索或其盐的新型眼科用组合物。

[0014] 用于解决课题的手段

[0015] 本申请的发明人进行深入研究的结果发现,下述的眼科用组合物具有高的泪液量增加作用,所述眼科用组合物是含有地夸磷索或其盐、以及阳离子性聚合物的眼科用组合物,该阳离子性聚合物为选自自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、阳离子性(甲基)丙烯酸酯共聚物、阳离子性有机硅聚合物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物、阳离子性水解角蛋白、阳离子性水解丝、阳离子性水解胶原蛋白、阳离子性水解酪蛋白、阳离子性水解大豆蛋白、阳离子性乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、二甲基二烯丙基氯化铵的均聚物、己二酸·二甲氨基羟丙基二亚乙基三胺共聚物、己二酸·环氧丙基二亚乙基三胺共聚物及丙烯酰胺· β -甲基丙烯酰氧基乙基三甲胺甲基硫酸盐共聚物组成的组中的至少一种,并且发现

阳离子性聚合物具有地夸磷索或其盐的代谢稳定性效果。而且,本申请的发明人发现:含有地夸磷索或其盐、以及作为阳离子性聚合物的一种的聚乙烯基吡咯烷酮的眼科用组合物不显示神经刺激性,能够改善滴眼液的舒适感,并且具有高的泪液量增加作用。以下,也将这些眼科用组合物称作“本组合物”。即,本发明涉及以下内容。

[0016] 本组合物为含有地夸磷索或其盐、以及阳离子性聚合物的眼科用组合物,其特征在于,该阳离子性聚合物为选自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、阳离子性(甲基)丙烯酸酯共聚物、阳离子性有机硅聚合物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物、阳离子性水解角蛋白、阳离子性水解丝、阳离子性水解胶原蛋白、阳离子性水解酪蛋白、阳离子性水解大豆蛋白、阳离子性乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、二甲基二烯丙基氯化铵的均聚物、己二酸·二甲氨基羟丙基二亚乙基三胺共聚物、己二酸·环氧丙基二亚乙基三胺共聚物及丙烯酰胺· β -甲基丙烯酰氧基乙基三甲基铵甲基硫酸盐共聚物组成的组中的至少一种。

[0017] 在本组合物中,前述阳离子性聚合物优选为选自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物及聚乙烯基吡咯烷酮组成的组中的至少一种。

[0018] 在本组合物中,前述阳离子性聚合物优选为聚乙烯基吡咯烷酮。

[0019] 本组合物优选包含K值为17以上的聚乙烯基吡咯烷酮。

[0020] 本组合物优选包含K值为17~90的聚乙烯基吡咯烷酮。

[0021] 本组合物优选包含K值为30的聚乙烯基吡咯烷酮。

[0022] 本组合物优选包含K值为90的聚乙烯基吡咯烷酮。

[0023] 在本组合物中,前述阳离子性聚合物更优选为选自由壳聚糖及壳聚糖衍生物组成的组中的至少一种。

[0024] 在本组合物中,前述阳离子性聚合物的浓度优选为0.00001~10% (w/v)。

[0025] 在本组合物中,前述地夸磷索或其盐的浓度优选为0.0001~10% (w/v)。

[0026] 在本组合物中,前述地夸磷索或其盐的浓度更优选为0.01~5% (w/v)。

[0027] 在本组合物中,前述地夸磷索或其盐的浓度进一步优选为1~5% (w/v)。

[0028] 在本组合物中,前述地夸磷索或其盐的浓度更进一步优选为3% (w/v)。

[0029] 本组合物优选为滴眼剂。

[0030] 本组合物优选为水性。

[0031] 本组合物优选为悬浮型或溶解型。

[0032] 本组合物的粘度优选于25℃为1~500mPa·s。

[0033] 本组合物的粘度更优选于25℃为1~100mPa·s。

[0034] 在本组合物中,前述地夸磷索的盐优选为地夸磷索钠。

[0035] 本组合物优选为用于干眼症的预防或治疗的组合物。

[0036] 本组合物优选以1天1~6次、每次1~5滴的方式进行滴眼施予。

[0037] 本组合物更优选以1天2~4次、每次1~2滴的方式进行滴眼施予。

[0038] 本组合物进一步优选以1天3次或4次、每次1~2滴的方式进行滴眼施予。

[0039] 另外,本发明还提供含有地夸磷索或其盐、以及聚乙烯基吡咯烷酮的眼科用组合物。

[0040] 本组合物优选包含K值为17以上的聚乙烯基吡咯烷酮。

[0041] 本组合物优选包含K值为17~90的聚乙烯基吡咯烷酮。

[0042] 本组合物优选包含K值为30的聚乙烯基吡咯烷酮。

[0043] 本组合物优选包含K值为90的聚乙烯基吡咯烷酮。

[0044] 另外,本发明还提供含有地夸磷索或其盐、以及阳离子性聚合物的干眼症治疗剂。此处,该阳离子性聚合物为选自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、阳离子性(甲基)丙烯酸酯共聚物、阳离子性有机硅聚合物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物、阳离子性水解角蛋白、阳离子性水解丝、阳离子性水解胶原蛋白、阳离子性水解酪蛋白、阳离子性水解大豆蛋白、阳离子性乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、二甲基二烯丙基氯化铵的均聚物、己二酸·二甲氨基羟丙基二亚乙基三胺共聚物、己二酸·环氧丙基二亚乙基三胺共聚物及丙烯酰胺· β -甲基丙烯酰氧基乙基三甲基铵甲基硫酸盐共聚物组成的组中的至少一种。

[0045] 另外,本发明还提供含有地夸磷索或其盐、以及聚乙烯基吡咯烷酮的干眼症治疗剂。

[0046] 另外,本发明还提供干眼症的预防或治疗方法,其包括对患者施予含有地夸磷索或其盐、以及阳离子性聚合物的眼科用组合物的步骤。此处,该阳离子性聚合物为选自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、阳离子性(甲基)丙烯酸酯共聚物、阳离子性有机硅聚合物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物、阳离子性水解角蛋白、阳离子性水解丝、阳离子性水解胶原蛋白、阳离子性水解酪蛋白、阳离子性水解大豆蛋白、阳离子性乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、二甲基二烯丙基氯化铵的均聚物、己二酸·二甲氨基羟丙基二亚乙基三胺共聚物、己二酸·环氧丙基二亚乙基三胺共聚物及丙烯酰胺· β -甲基丙烯酰氧基乙基三甲基铵甲基硫酸盐共聚物组成的组中的至少一种。

[0047] 另外,本发明还提供干眼症的预防或治疗方法,其包括对患者施予含有地夸磷索或其盐、以及聚乙烯基吡咯烷酮的眼科用组合物的步骤。

[0048] 另外,本发明还提供用于干眼症的预防或治疗的含有地夸磷索或其盐、以及阳离子性聚合物的眼科用组合物。此处,该阳离子性聚合物为选自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、阳离子性(甲基)丙烯酸酯共聚物、阳离子性有机硅聚合物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物、阳离子性水解角蛋白、阳离子性水解丝、阳离子性水解胶原蛋白、阳离子性水解酪蛋白、阳离子性水解大豆蛋白、阳离子性乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、氯化二甲二烯丙基铵的均聚物、己二酸·二甲氨基羟丙基二亚乙基三胺共聚物、己二酸·环氧丙基二亚乙基三胺共聚物及丙烯酰胺· β -甲基丙烯酰氧基乙基三甲基铵甲基硫酸盐共聚物组成的组中的至少一种。

[0049] 另外,本发明还提供用于干眼症的预防或治疗的含有地夸磷索或其盐、以及聚乙烯基吡咯烷酮的眼科用组合物。

[0050] 另外,本发明还提供含有地夸磷索或其盐以及阳离子性聚合物的眼科用组合物在用于制造用于预防或治疗干眼症的医药品中的用途。此处,该阳离子性聚合物为选自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、阳离子性(甲基)丙烯酸酯共聚物、阳离子性有机硅聚合物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物、阳离子性水解角蛋白、阳离子性水解丝、阳离子性水解胶原蛋白、阳离子性水解酪蛋白、阳离子性水解大豆蛋白、阳离子性乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、二甲基二烯丙基氯化铵的均聚物、己二酸·二甲氨基羟丙基二亚乙基三胺共聚物、己二酸·环氧丙基二亚乙基三胺共聚物及丙烯酰胺· β -甲基丙烯酰氧基乙基三甲基铵甲基硫酸盐共聚物组成的组中的至少一种。

[0051] 另外,本发明还提供含有地夸磷索或其盐以及聚乙烯基吡咯烷酮的眼科用组合物在用于制造用于预防或治疗干眼症的医药品中的用途。

[0052] 发明效果

[0053] 由后述的试验结果也可知:本组合物具有高的泪液量增加作用。而且,本组合物中所含有的阳离子性聚合物具有地夸磷索或其盐的代谢稳定性效果。因此,本组合物相较于滴眼施予现有的DIQUAS^(注册商标)滴眼液的情况而言能够期待更强的干眼症治疗效果。另外,现有的DIQUAS^(注册商标)滴眼液需要1天滴眼6次,还存在因滴眼依从性(adherence)不良而不能得到预期效果的患者,而本组合物对于干眼症具有充分的治疗效果,并且降低滴眼次数,可期待滴眼依从性的改善。进而,现有的DIQUAS^(注册商标)滴眼液含有浓度为3% (w/v)的地夸磷索四钠盐,本组合物可期待以更低浓度发挥相同程度或其以上的干眼症治疗效果。另外,由于含有地夸磷索或其盐、以及作为阳离子性聚合物的一种的聚乙烯基吡咯烷酮的眼科用组合物不显示神经刺激性,因此能够改善滴眼液的舒适感。

附图说明

[0054] 图1是表示添加地夸磷索钠后的最大荧光强度(RFU_{max})的图。

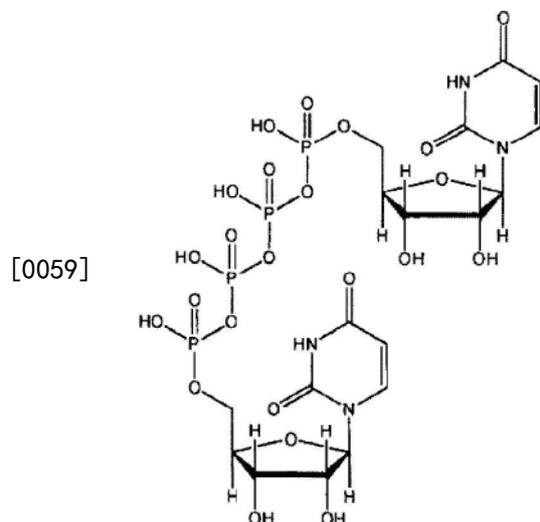
具体实施方式

[0055] 关于本发明,进行更详细地说明。

[0056] 在本说明书中,“(w/v)%”,是指100mL的本发明的眼科用组合物中所包含的对象成分的质量(g)。

[0057] “地夸磷索”为下述化学结构式所示的化合物。

[0058] [化学式1]



[0060] 作为“地夸磷索的盐”,只要是作为医药品允许的盐,则并无特别限制,可列举与锂、钠、钾、钙、镁、锌等形成的金属盐;与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等无机酸形成的盐;与乙酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、葡糖酸、葡庚糖酸、葡糖醛酸、对苯二甲酸、甲磺酸、乳酸、马尿酸、1,2-乙二磺酸、羟乙磺酸、乳糖酸、油酸、帕莫酸(pamoic acid)、聚半乳糖醛酸、硬脂酸、鞣酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸月桂基酯、硫酸二甲酯、萘磺酸、磺基水杨酸等有机酸形成的盐;与溴甲烷、碘甲烷等形成的季铵

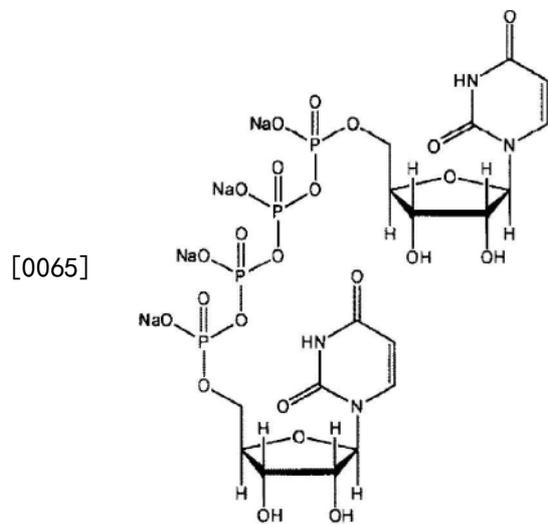
盐；与溴离子、氯离子、碘离子等卤素离子形成的盐；与氨形成的盐；与三亚乙基二胺、2-氨基乙醇、2,2-亚氨基二(乙醇)、1-脱氧-1-(甲基氨基)-2-D-山梨醇、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇、普鲁卡因、N,N-双(苯基甲基)-1,2-乙二胺等有机胺形成的盐；等等。

[0061] 本发明中，“地夸磷索或其盐”中还包含地夸磷索(游离体)或其盐的水合物及有机溶剂合物。

[0062] 地夸磷索或其盐中存在多晶型及多晶型组(多晶型体系)的情况下，上述多晶型体及多晶型组(多晶型体系)也包含在本发明的范围内。此处所谓多晶型组(多晶型体系)，是指根据上述结晶的制备、结晶、保存等条件及状态，晶型发生变化时的各阶段中各晶型及其过程整体。

[0063] 作为本发明的“地夸磷索或其盐”，优选的是地夸磷索的钠盐，特别优选下述化学结构式所示的地夸磷索四钠盐(在本说明书中，也简称为“地夸磷索钠”)。

[0064] [化学式2]



[0066] 关于地夸磷索或其盐，可以利用日本特表2001-510484号公报中公开的方法等来制造。

[0067] 本组合物还可以含有地夸磷索或其盐以外的有效成分，但优选含有地夸磷索或其盐作为唯一的有效成分。

[0068] 本组合物中的地夸磷索或其盐的浓度并无特别限定，例如，优选为0.0001~10% (w/v)，更优选为0.001~5% (w/v)，进一步优选为0.01~5% (w/v)，更进一步优选为0.1~5% (w/v)，更加优选为1~5% (w/v)，特别优选为3% (w/v)。更具体而言，优选为0.001% (w/v)、0.002% (w/v)、0.003% (w/v)、0.004% (w/v)、0.005% (w/v)、0.006% (w/v)、0.007% (w/v)、0.008% (w/v)、0.009% (w/v)、0.01% (w/v)、0.02% (w/v)、0.03% (w/v)、0.04% (w/v)、0.05% (w/v)、0.06% (w/v)、0.07% (w/v)、0.08% (w/v)、0.09% (w/v)、0.1% (w/v)、0.2% (w/v)、0.3% (w/v)、0.4% (w/v)、0.5% (w/v)、0.6% (w/v)、0.7% (w/v)、0.8% (w/v)、0.9% (w/v)、1% (w/v)、1.5% (w/v)、2% (w/v)、2.5% (w/v)、3% (w/v)、3.5% (w/v)、4% (w/v)、4.5% (w/v)或5% (w/v)。

[0069] 在本发明中，所谓“阳离子性聚合物”，是指含有1个或多个在溶解于水时成为阳离子的取代基的聚合物。

[0070] 在阳离子性聚合物中，作为在溶解于水时成为阳离子的取代基，并无特别限定，可

列举例如伯氨基、仲氨基或叔氨基、亚氨基、酰亚胺基、酰胺基及季铵基。

[0071] 作为阳离子性聚合物,并无特别限定,可列举选自自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、阳离子性(甲基)丙烯酸酯共聚物、阳离子性有机硅聚合物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物、阳离子性水解角蛋白、阳离子性水解丝、阳离子性水解胶原蛋白、阳离子性水解酪蛋白、阳离子性水解大豆蛋白、阳离子性乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、二甲基二烯丙基氯化铵的均聚物、己二酸·二甲氨基羟丙基二亚乙基三胺共聚物、己二酸·环氧丙基二亚乙基三胺共聚物、丙烯酰胺· β -甲基丙烯酰氧基乙基三甲基铵甲基硫酸盐共聚物组成的组中的至少一种。其中,本组合物中的阳离子性聚合物优选为选自自由壳聚糖、壳聚糖衍生物、二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物及聚乙烯基吡咯烷酮组成的组中的至少一种,更优选为选自自由壳聚糖、壳聚糖衍生物及聚乙烯基吡咯烷酮组成的组中的至少一种。

[0072] 壳聚糖是实质上由(A)单体的 $\beta(1\rightarrow4)$ -D-葡糖胺键单元及(B)单体的 $\beta(1\rightarrow4)$ -N-乙酰基-D-葡糖胺键单元构成的多糖类。此处,前述(A)与(B)的数量的比率优选的是(A)为约50~约99%、(B)为约1~约50%。此处,也将(A)的数量的比率称作“脱乙酰化度”。另外,壳聚糖的1%水溶液的粘度评价价值优选为约1~约3,000mPa·s。

[0073] 壳聚糖中也包含盐酸盐等壳聚糖盐。

[0074] 作为壳聚糖衍生物,可列举例如壳聚糖-N-乙酰基半胱氨酸等。

[0075] 作为阳离子性(甲基)丙烯酸酯共聚物,可列举例如乙烯基吡咯烷酮·二烷基氨基(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物、由乙烯基吡咯烷酮·二甲氨基甲基丙烯酸酯共聚物与硫酸二甲酯生成的季铵化衍生物、丙烯酸氨基乙酯磷酸盐·(甲基)丙烯酸酯共聚物等。

[0076] 作为阳离子性有机硅聚合物,可列举例如阳离子性硅氧烷衍生物等。

[0077] 作为二烯丙基季铵盐·丙烯酰胺共聚物,可列举例如二甲基二烯丙基氯化铵·丙烯酰胺共聚物等。

[0078] 作为阳离子性水解角蛋白,可列举例如N-[2-羟基-3-(三甲基)丙基]氯化铵水解角蛋白等。

[0079] 作为阳离子性水解丝,可列举例如N-[2-羟基-3-(椰油烷基二甲基)丙基]氯化铵水解丝等。

[0080] 作为阳离子性水解胶原蛋白,可列举例如N-[2-羟基-3-(椰油烷基二甲基)丙基]氯化铵水解胶原蛋白等。

[0081] 作为阳离子性水解酪蛋白,可列举例如N-[2-羟基-3-(椰油烷基二甲基)丙基]氯化铵水解酪蛋白等。

[0082] 作为阳离子性水解大豆蛋白,可列举例如N-[2-羟基-3-(椰油烷基二甲基)丙基]氯化铵水解大豆蛋白等。

[0083] 作为阳离子性乙烯基吡咯烷酮共聚物,可列举例如乙烯基吡咯烷酮·咪唑与季铵盐的共聚物等。

[0084] 本组合物可以含有一种阳离子性聚合物,也可以含有两种以上的阳离子性聚合物,但优选仅含有1种阳离子性聚合物。

[0085] 本组合物中的阳离子性聚合物的浓度并无特别限定,例如优选为0.00001~10%(w/v),更优选为0.0001~5%(w/v),进一步优选为0.001~5%(w/v),更进一步优选为0.01~5%(w/v),进一步优选为0.01~3%(w/v)。

[0086] 在本发明中,所谓聚乙烯基吡咯烷酮,是指N-乙烯基-2-吡咯烷酮聚合而成的高分子化合物,是阳离子性聚合物的一种。本发明中所使用的聚乙烯基吡咯烷酮的K值优选为17以上,更优选为17~90,进一步优选为25~90,更进一步优选为30~90。可列举例如聚乙烯基吡咯烷酮K17、聚乙烯基吡咯烷酮K25、聚乙烯基吡咯烷酮K30、聚乙烯基吡咯烷酮K40、聚乙烯基吡咯烷酮K50、聚乙烯基吡咯烷酮K60、聚乙烯基吡咯烷酮K70、聚乙烯基吡咯烷酮K80、聚乙烯基吡咯烷酮K85、聚乙烯基吡咯烷酮K90、聚乙烯基吡咯烷酮K120等。需要说明的是,聚乙烯基吡咯烷酮的K值是与分子量相关的粘性特性值,是将利用毛细管粘度计测定的相对粘度值(25℃)应用于下述的Fikentscher的式(1)而算出的数值。

[0087] [数学式1]

$$[0088] \quad K = \frac{1.5 \log \eta_{rel} - 1}{0.15 + 0.003c} + \frac{[300c \log \eta_{rel} + 2(c + 1.5 \log \eta_{rel})]^{1/2}}{0.15c + 0.003c^2} \quad (1)$$

[0089] 式(1)中, η_{rel} 为聚乙烯基吡咯烷酮水溶液相对于水而言的相对粘度,c是聚乙烯基吡咯烷酮水溶液中的聚乙烯基吡咯烷酮浓度(%)。

[0090] 在本发明中,聚乙烯基吡咯烷酮可以单独使用一种,另外,也可以任意地组合使用K值不同的两种以上的聚乙烯基吡咯烷酮。

[0091] 本组合物中的聚乙烯基吡咯烷酮的浓度并无特别限定,例如优选为0.0001~10% (w/v),更优选为0.001~5% (w/v),进一步优选为0.01~5% (w/v),更进一步优选为0.01~3% (w/v),特别优选为0.1~3% (w/v)。

[0092] 在本组合物中,能够使用通用的技术并根据需要进一步添加制药学上所允许的添加剂。可以根据需要选择并添加例如:磷酸钠、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、乙酸钠、 ϵ -氨基己酸等缓冲剂;氯化钙、氯化钠、氯化钾、浓甘油等等渗剂;依地酸钠等稳定剂;聚山梨酯等表面活性剂;抗坏血酸等抗氧化剂;苯扎氯铵、葡萄糖酸氯己定等防腐剂;盐酸、氢氧化钠等pH调节剂;等等。这些添加剂可以单独使用一种,另外,也可以任意地组合使用两种以上。

[0093] 本组合物的pH只要是作为医药品所允许的范围,则不限定于特定的值。然而,本组合物的pH优选为8以下,更优选为4~8的范围,进一步优选为5~8的范围,更进一步优选为6~8的范围,特别优选为7左右。

[0094] 在本发明中,所谓“眼科用组合物”,是指用于在眼部疾病等的预防和/或治疗中使用的组合物。作为其剂型,可列举例如滴眼剂、眼软膏、注射剂、软膏(例如,能够施予至眼睑皮肤)等,优选为滴眼剂。此处,滴眼剂与滴眼液或滴眼药含义相同,隐形眼镜用滴眼剂也包含在滴眼剂的定义中。

[0095] 本组合物优选为将水作为溶剂(基剂)的水性眼科用组合物,更优选为水性滴眼剂。

[0096] 就本组合物而言,根据有效成分、添加剂的性质、含量等,可以为溶解型滴眼剂,也可以为悬浮型滴眼剂。

[0097] 就本组合物的粘度而言,以使其成为优选1~500mPa·s的范围、更优选1~100mPa·s的范围、进一步优选1~50mPa·s的范围、更进一步优选为1~30mPa·s的范围、特别优选为1~20mPa·s的范围的方式进行调节,并利用旋转粘度计(25℃;50s⁻¹的剪切速度)进行测定。

[0098] 本组合物的渗透压只要是作为医药品所允许的范围,则并不限于特定的值。然

而,本组合物的渗透压优选为2以下,更优选为0.5~2的范围,进一步优选为0.7~1.6的范围,更进一步优选为0.8~1.4的范围,特别优选为0.9~1.2。

[0099] 本组合物能够收纳于由各种原材所制造的容器中来保存。能够使用例如聚乙烯制、聚丙烯制等的容器。在本组合物为滴眼剂的情况下,收纳于滴眼容器中,更详细而言,收纳于“多剂量型滴眼容器”或“单位剂量型滴眼容器”中。

[0100] 在本发明中,所谓“多剂量型滴眼容器”,是指具备容器主体和能够安装于该容器主体的盖体的滴眼容器,并且所述滴眼容器的盖体能够自由地打开、再密封。在该多剂量型滴眼容器中收纳有通常用于在一定期间使用的多次量的滴眼液。另一方面,所谓“单位剂量型滴眼容器”是指出于下述目的的滴眼容器:在瓶口部熔接密封有盖体,并且在使用时使该盖体与瓶形主体的熔接部断裂打开而使用。在该单位剂量型滴眼容器中收纳有一次量或数次使用量的滴眼液。

[0101] 本组合物的用法能够根据剂型、应施予的患者的症状的轻重、年龄、体重、医生的判断等而适当变化,例如在选择滴眼剂作为剂型的情况下,能够以1次量1~5滴、优选1~3滴、更优选1~2滴、特别优选1滴的方式、1天1~6次、优选1天1~4次、更优选1天1~2次、每天~每周进行滴眼施予。更具体而言,此处滴眼次数例如优选为1天6次、1天5次、1天4次、1天3次、1天2次或1天1次,更优选为1天6次、1天4次、1天3次或1天2次,更进一步优选为1天4次或1天3次,特别优选为1天3次。

[0102] 另外,在本组合物中的地夸磷索或其盐的浓度为3% (w/v)的情况下,能够以1次量1~5滴、优选1~3滴、更优选1~2滴、特别优选1滴的方式、1天6次、1天5次、1天4次、1天3次、1天2次或1天1次、优选1天6次、1天4次、1天3次或1天2次、更优选1天4次或1天3次、特别优选1天3次进行滴眼施予。

[0103] 另外,1滴优选为约0.1~30 μ L,更优选为约0.5~20 μ L,进一步优选为约1~15 μ L。

[0104] 本组合物对于干眼症的预防或治疗有效。干眼症定义为“因各种因素所致的泪液及角膜结膜上皮的慢性疾病,且为伴随眼不适感、视觉异常的疾病”,干燥性角膜结膜炎(KCS:keratoconjunctivitis sicca)包含在干眼症中。在本发明中,由于软性隐形眼镜的佩戴而引起的干眼症症状的产生也包含在干眼症中。

[0105] 在干眼症症状中,除眼干燥感、眼不适感、眼疲劳感、沉重感、畏光感、眼痛、视觉模糊(朦胧)等自觉症状外,还包括充血、角膜结膜上皮损伤等客观表现。

[0106] 关于干眼症的病因,不清楚的方面还很多,但报告有以下原因:休格伦氏症候群(Sjogren's syndrome);先天性无泪腺症;结节病;因骨髓移植引起的移植物抗宿主病(GVHD:Graft Versus Host Disease);眼天疱疮(ocular pemphigoid);蒂芬斯-强森症候群(Stevens-Johnson syndrome);因沙眼等引起的泪道阻塞;糖尿病;因角膜屈光矫正手术(LASIK:Laser(-assisted)in Situ Keratomileusis)等引起的反射性分泌的下降;睑板腺功能不全;因眼睑炎等引起的油层减少;因眼球突出、兔眼等引起的眨眼功能障碍或眼睑闭合功能障碍;来自胚细胞的粘蛋白分泌下降;VDT(Visual Display Terminals)作业;等等。

[0107] 另外,本组合物能够对佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼睛进行滴眼。此处,所谓对佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼睛进行滴眼,是指在干眼症患者的角膜上佩戴有软性隐形眼镜的状态下滴加滴眼液。

[0108] 实施例

[0109] 以下,示出药理试验的结果及制剂例,这些例子是用于更好地理解本发明,并不限定本发明的范围。

[0110] [试验1]

[0111] 使用正常雄性白色家兔,对将含有地夸磷索钠及阳离子性聚合物的眼科用组合物滴眼后的泪液量的经时变化进行了评价。

[0112] (药物制备方法)

[0113] 滴眼液1:

[0114] 按照表1所示的处方表,制备滴眼液1(表1中,单位为g/100mL)。即,将地夸磷索钠3g、氯化钙(CaCl₂)1g及壳聚糖(70/200)(HEPPE MEDICAL CHITOSAN GmBH公司的Product Line:Chitoceuticals的Chitosan70/200(Product No.24205))溶液40mL溶解于灭菌纯化水中,添加pH调节剂,制备成100mL的滴眼液1。需要说明的是,关于壳聚糖(70/200)溶液,一边对使用稀盐酸而制成酸性的灭菌纯化水进行加热,一边使壳聚糖(70/200)1.5g溶解,添加pH调节剂,制备成100mL。此处,所谓壳聚糖(70/200),表示脱乙酰化度为70%、1%水溶液的粘度评价值为约200mPa·s的壳聚糖。

[0115] 滴眼液2、3:

[0116] 按照表1所示的处方表,与滴眼液1同样地制备滴眼液2、3的各滴眼液。

[0117] [表1]

[0118]

滴眼液	1	2	3
地夸磷索钠	3	3	-
壳聚糖(70/200)	0.6	0.6	0.6
氯化钙	1.0	0.6	1.0
pH调节剂	q.s.	q.s.	q.s.
pH	6.4	6.6	6.2
渗透压比	1	1	1
粘度(mPa·S)	16.8	2.4	13.8

[0119] 滴眼液4:

[0120] 作为滴眼液4,使用被用作干眼症治疗药的“DIQUAS^(注册商标)滴眼液3%”(参天制药株式会社制)。就滴眼液4而言,于水1mL中含有作为有效成分的地夸磷索钠30mg,并且含有作为添加剂的氯化钾、氯化钠、葡萄糖酸氯己定溶液、磷酸氢钠水合物、依地酸钠水合物、pH调节剂。

[0121] 滴眼液5:

[0122] 作为滴眼液5,使用滴眼液4的基剂。

[0123] 需要说明的是,所制备出的滴眼液1~3的粘度使用旋转粘度计Kinexus pro+在温度25℃、剪切速度50s⁻¹的条件下进行测定。

[0124] (试验方法及药物施予方法)

[0125] 对正常雄性白色家兔(合计44只88眼)滴加BENOXIL^(注册商标)滴眼液0.4%(参天制药株式会社制),实施局部麻醉。在3分钟后向下眼睑插入Schirmer试纸(AYUMI Pharmaceutical Corporation制),在插入1分钟后将其抽出,读取所润湿的部分的长度(泪液量)。将其作为前值。接着,将各滴眼液1~5进行1次滴眼(一组4只8眼)。在向下眼睑插入

Schirmer试纸 (AYUMI Pharmaceutical Corporation制) 的3分钟前, 滴加BENOXIL^(注册商标) 滴眼液0.4% (参天制药株式会社制), 实施局部麻醉。在各滴眼液滴眼30分钟后, 向下眼睑插入Schirmer试纸 (AYUMI Pharmaceutical Corporation 制), 在插入1分钟后将其抽出, 读取所润湿的部分的长度 (泪液量)。

[0126] (评价方法)

[0127] 将滴眼液滴眼前后的泪液量的变化作为 Δ 泪液量 (mm/分钟) 而算出。

[0128] (试验结果)

[0129] 将在各测定时间的 Δ 泪液量 (mm/分钟) 示于表2。需要说明的是, 各值为8眼的平均值。

[0130] [表2]

	滴眼后30分钟的 Δ 泪液量 (mm/分钟)
[0131] 滴眼液1	1 2 . 3 8
滴眼液2	8 . 9 4
滴眼液3	3 . 0 6
滴眼液4	4 . 1 9
滴眼液5	0 . 6 3

[0132] (考察)

[0133] 在使用作为阳离子性聚合物的壳聚糖作为添加剂的情况下 (滴眼液1、2), 即使在滴眼30分钟后也显示高 Δ 泪液量, 由此显示出含有地夸磷索钠及阳离子性聚合物的眼科用组合物具有优异的泪液量增加作用。

[0134] [试验2]

[0135] 与试验1同样地使用正常雄性白色家兔, 对将含有地夸磷索钠及阳离子性聚合物的眼科用组合物滴眼后的泪液量进行了评价。

[0136] (药物制备方法)

[0137] 滴眼液6:

[0138] 按照表3所示的处方表, 制备滴眼液6 (表3中, 单位为g/100mL)。即, 将地夸磷索钠3g、壳聚糖 (低聚物) (HEPPE MEDICAL CHITOSAN GmBH公司的Product Line: Chitoceuticals的Chitosan Oligomer (Product No.44009))1g、氯化钠0.51g溶解于灭菌纯化水中, 制成100mL, 添加pH调节剂, 制备成滴眼液6。滴眼液6中使用的壳聚糖 (低聚物) 的脱乙酰化度为75%以上, 壳聚糖的1%水溶液的粘度评价值为约5mPa·s以下。

[0139] 滴眼液7、8:

[0140] 按照表3所示的处方表, 与滴眼液6同样地制备滴眼液7、8的各滴眼液。滴眼液7、8中使用的壳聚糖N-乙酰基半胱氨酸 (Poly Sci Tech (注册商标) 公司的Kitopure N-Acetyl-Cysteine Conjugated Chitosan (Catalog No.KIT0-7)) 的脱乙酰化度为75~85%, 1%水溶液的粘度评价值为约5mPa·s以下。

[0141] [表3]

[0142]	滴眼液	6	7	8
	地夸磷索钠	3	3	-
	壳聚糖(低聚物)	1	-	-
	壳聚糖N-乙酰基半胱氨酸	-	1	1
	NaCl	0.51	0.11	0.45
	pH调节剂	q.s.	q.s.	q.s.
	pH	6	5.7	5.7
	渗透压比	1	1	1
	粘度(mPa·S)	未测定	未测定	未测定

[0143] 滴眼液4及5:

[0144] 还使用了试验1所示的滴眼液4及5。

[0145] (试验方法及药物施予方法)

[0146] 对正常雄性白色家兔(合计18只36眼)滴加BENOXIL^(注册商标)滴眼液0.4%(参天制药株式会社制),实施局部麻醉。在3分钟后向下眼睑插入Schirmer试纸(AYUMI Pharmaceutical Corporation制),在插入1分钟后将其抽出,读取所润湿的部分的长度(泪液量)。将其作为前值。

[0147] 接着,将各滴眼液4~8进行1次滴眼(一组3只6眼或4只8眼)。在向下眼睑插入Schirmer试纸(AYUMI Pharmaceutical Corporation制)的3分钟前,滴加BENOXIL^(注册商标)滴眼液0.4%(参天制药株式会社制),实施局部麻醉。在各滴眼液滴眼30分钟后,向下眼睑插入Schirmer试纸(AYUMI Pharmaceutical Corporation制),在插入1分钟后将其抽出,读取所润湿的部分的长度(泪液量)。

[0148] (评价方法)

[0149] 将滴眼液滴眼前后的泪液量的变化作为 Δ 泪液量(mm/分钟)算出。

[0150] (试验结果)

[0151] 将在各测定时间的 Δ 泪液量(mm/分钟)示于表4中。需要说明的是,各值为6或8眼的平均值。

[0152] [表4]

	滴眼后30分钟的 Δ 泪液量(mm/分钟)
[0153] 滴眼液6	7.44
滴眼液7	7.38
滴眼液8	-0.92
滴眼液4	3.25
滴眼液5	0.92

[0154] (考察)

[0155] 在使用作为阳离子性聚合物的壳聚糖、壳聚糖N-乙酰基半胱氨酸作为添加剂的情况下(滴眼液6、7),即使在滴眼30分钟后也显示高 Δ 泪液量,由此显示出含有地夸磷索钠及

阳离子性聚合物的眼科用组合物具有优异的泪液量增加作用。

[0156] [试验3]

[0157] 对各添加剂对地夸磷索钠的代谢稳定性带来的影响进行了研究。

[0158] (试样制备方法)

[0159] 滴眼液9:

[0160] 按照表5所示的处方表,制备滴眼液9(表5中,单位为g/100mL)。即,将地夸磷索钠1g、氯化钠3.22g、壳聚糖(SIGMA ALDRICH公司的Chitosan low molecular weight (Catalog No.448869))溶液80mL溶解于灭菌纯化水中,添加pH调节剂,制成100mL,制备滴眼液9。需要说明的是,关于壳聚糖溶液,一边对使用稀盐酸而制成酸性的灭菌纯化水进行加热,一边使壳聚糖1g溶解,添加pH调节剂,制备成100mL。滴眼液9中使用的壳聚糖的脱乙酰化度为75~85%,1%水溶液的粘度评价值为约20~约300mPa·s。

[0161] 滴眼液10~20:

[0162] 按照表5所示的处方表,与滴眼液9同样地制备滴眼液10~20的各滴眼液。

[0163] [表5]

滴眼液	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
地夸磷索钠	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
壳聚糖	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
硫酸胍基丁胺	-	2.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
精胺	-	-	2.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-
氨丁三醇	-	-	-	1.21	-	-	-	-	-	-	-	-
ϵ -氨基己酸	-	-	-	-	1.31	-	-	-	-	-	-	-
葡甲胺	-	-	-	-	-	1.95	-	-	-	-	-	-
L-精氨酸盐 酸盐	-	-	-	-	-	-	2.11	-	-	-	-	-
硼酸	-	-	-	-	-	-	-	0.62	-	-	-	-
多聚L-赖氨酸	-	-	-	-	-	-	-	-	1.25	-	-	-
赖氨酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.46	-	-
乙二胺四乙酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-
氯化钠	3.22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH调节剂	q. s.	-										
pH	5.7	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	未测定

[0164] [表5]

[0165] (试验方法)

[0166] 将家兔血浆90 μ L和纯化水90 μ L在培养箱中于37 $^{\circ}$ C保持的状态下,向家兔血浆90 μ L和纯化水90 μ L中分别各混合10 μ L滴眼液9~20。反应6小时后,添加10%甲酸溶液0.3mL,使其充分涡旋混合。然后,取反应液100 μ L,与900 μ L的800mM磷酸钾/甲醇溶液混合,使用0.45 μ

m过滤器进行过滤。使用HPLC对滤液进行分析。

[0167] (评价方法)

[0168] 由HPLC分析结果算出地夸磷索钠的残留率、分解抑制率。残留率、分解抑制率分别利用以下的式子来计算。

[0169] • 残留率(%) = (血浆中地夸磷索钠的浓度/水中地夸磷索钠的浓度) × 100

[0170] • 分解抑制率(%) = (滴眼液9~19的残留率/滴眼液20的残留率) × 100

[0171] (试验结果)

[0172] 将各滴眼液的残留率及分解抑制率示于表6中。

[0173] [表6]

滴眼液	添加剂	残留率(%)	分解抑制率(倍)
滴眼液9	壳聚糖	44	1.6
滴眼液10	硫酸胍基丁胺	24	0.9
滴眼液11	精胺	27	1.0
滴眼液12	氨丁三醇	26	1.0
滴眼液13	ε-氨基己酸	26	1.0
滴眼液14	葡甲胺	27	1.0
滴眼液15	L-精氨酸盐酸盐	26	1.0
滴眼液16	硼酸	36	1.3
滴眼液17	多聚L-赖氨酸	13	0.5
滴眼液18	赖氨酸	25	0.9
滴眼液19	乙二胺四乙酸	11	0.4
滴眼液20	无	27	1.0

[0175] (考察)

[0176] 在使用作为阳离子性聚合物的壳聚糖作为添加剂的情况下,抑制了地夸磷索钠的代谢分解,由此显示出阳离子性聚合物具有地夸磷索钠的代谢稳定性效果。

[0177] [试验4]

[0178] 对在作为阳离子性聚合物的一种的PVP共存下的地夸磷索钠对末梢神经的刺激性进行了研究。需要说明的是,“PVP”是指聚乙烯基吡咯烷酮。“CMC-Na”是指羧甲基纤维素钠。“HPMC”是指羟丙基甲基纤维素。“CVP”是指羧基乙烯基聚合物。

[0179] (试样制备方法)

[0180] 处方液1:

[0181] 按照表7所示的处方表,制备处方液1(表7中,单位为g/100mL)。即,将氯化钠(8.5g)、磷酸氢钠水合物(2g)溶解于灭菌纯化水中,添加pH调节剂,将pH调节为7.5,然后,将总量调节为100mL,得到10倍缓冲液。将PVP K30(16g)溶解于灭菌纯化水中,将总量调节为200mL,得到8%PVP K30水溶液。量取10倍缓冲液2mL、8%PVP K30水溶液5mL,用灭菌纯化水将总量调节为20mL,使用pH调节剂将pH调节为7.5,得到处方液1。

[0182] 处方液2:

[0183] 按照表7所示的处方表,制备处方液2。即,将氯化钠(8.5g)、磷酸氢钠水合物(2g)溶解于灭菌纯化水,添加pH调节剂,将pH调节为7.5后,将总量调节为100mL,得到10倍缓冲

液。将10倍缓冲液2mL、PVP K90 (0.4g) 溶解于灭菌纯化水中,使用pH调节剂,将pH调节为7.5,将总量设为20mL,得到处方液2。

[0184] 处方液3:

[0185] 按照表7所示的处方表,制备处方液3。即,将氯化钠(8.5g)、磷酸氢钠水合物(2g)溶解于灭菌纯化水中,添加pH调节剂,将pH调节为7.5后,将总量调节为100mL,得到10倍缓冲液。将10倍缓冲液2mL、硫酸软骨素钠(0.06g)添加于灭菌纯化水中,使用pH调节剂将pH调节为7.5,确认溶解后,将总量调节为20mL,得到处方液3。

[0186] 处方液4~6:

[0187] 按照表7所示的处方表,与处方液3同样地制备处方液4~6。

[0188] [表7]

[0189]

处方液	1	2	3	4	5	6
氯化钠	0.85	0.85	0.85	0.85	0.80	0.85
磷酸氢钠水合物	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
PVP K30	2.00	-	-	-	-	-
PVP K90	-	2.00	-	-	-	-
硫酸软骨素钠	-	-	0.30	-	-	-
HPMC	-	-	-	0.30	-	-
CVP	-	-	-	-	0.30	-
CMC-Na	-	-	-	-	-	0.30
pH调节剂	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

[0190] (试验方法)

[0191] 将所培养的末梢神经细胞(大鼠背根神经节神经元,自LONZA JAPAN购入)在包含细胞内钙荧光指示色素的缓冲液(FLIPR Calcium 6 Assay Kit, Molecular Devices公司)中进行孵育。将缓冲液总量的40%置换成上述的各处方液。需要说明的是,在无刺激组及刺激对照组中,代替处方液而对缓冲液进行了同样地处置。在室温下静置后,使用荧光读板机(fluorescence plate reader),开始进行钙指示色素的经时荧光测定。在开始起60秒后添加地夸磷索钠(终浓度:0.3%),继续进行荧光强度的测定。

[0192] (评价方法)

[0193] 将马上添加地夸磷索钠之前的荧光强度(RFU)设为100%,算出添加后的最大荧光强度(RFU_{max})。

[0194] (试验结果)

[0195] 将结果示于图1中。在刺激对照组及处方液3~6中,在添加地夸磷索钠后,RFU上升,记录到103.5%以上的RFU_{max}。另一方面,在含有PVP的处方液1及2的各组中,RFU_{max}均小于101%。

[0196] (考察)

[0197] 接受了某些刺激的末梢神经细胞产生活动电位而成为兴奋状态,转化为活动电位的刺激信号随后向中枢神经系传达。所谓活动电位,是指包含钙离子的阳离子向细胞内流入而产生的细胞膜电位变化。因此,神经细胞内钙离子浓度的上升在实验上被广泛地用

作表示神经细胞的兴奋状态的指标。显示为：若使地夸磷索钠暴露于末梢神经细胞，则可观察到细胞内钙离子的荧光强度快速上升，神经细胞接受作为刺激的地夸磷索钠，变成兴奋状态。在作为比较例的不包含PVP的聚合物处方液3~6的各组中，也确认到同样的刺激应答，硫酸软骨素钠、HPMC、CVP及CMC-Na的各聚合物对地夸磷索钠的神经刺激性未产生任何影响。相对于此，在包含PVP的处方液1及2中，未显示出添加地夸磷索钠后的神经细胞内钙离子信号的上升。即，暗示着与PVP共存下的地夸磷索钠未显示神经刺激性，通过添加PVP，改善了地夸磷索钠滴眼剂的舒适感。

[0198] [试验5]

[0199] 使用正常雄性白色家兔，对本组合物的滴眼后的泪液量的经时变化进行了评价。

[0200] (药物制备方法)

[0201] 滴眼液A：

[0202] 按照表8所示的处方表，制备滴眼液A(表8中，单位为g/100mL)。即，将地夸磷索钠(9g)、磷酸氢钠水合物(0.6g)、依地酸钠水合物(0.03g)及氯化钠(1.35g)溶解于灭菌纯化水中，制成50mL，得到6倍浓缩液。另外，将6倍浓缩液10mL和灭菌纯化水5mL混合后，适当添加pH调节剂，将pH调节为7，添加灭菌纯化水，制成20mL，得到3倍浓缩液。将PVP K90(4g)溶解于灭菌纯化水中，将总量设为100g后，进行高压蒸气灭菌(121℃、20分钟)，制成4.00% (w/w) PVP K90溶液。向4.00% (w/w) PVP K90溶液6.0g中添加3倍浓缩液4mL，添加灭菌纯化水，总量调节为12mL，然后，适当添加pH调节剂，将pH调节为7，由此制备滴眼液A。

[0203] 滴眼液B：

[0204] 按照表8所示的处方表，制备滴眼液B。即，将地夸磷索钠(9g)、磷酸氢钠水合物(0.6g)、依地酸钠水合物(0.03g)及氯化钠(1.35g)溶解于灭菌纯化水中，制成50mL，得到6倍浓缩液。另外，将6倍浓缩液10mL和灭菌纯化水5mL混合后，溶解PVP K30(1.2g)，然后，适当添加pH调节剂，将pH调节为7，添加灭菌纯化水，制成20mL，得到3倍浓缩液。向3倍浓缩液4mL中添加灭菌纯化水，总量调节为12mL后，适当添加pH调节剂，将pH调节为7，由此制备滴眼液B。

[0205] 滴眼液C：

[0206] 按照表8所示的处方表，制备滴眼液C。即，将地夸磷索钠(9g)、磷酸氢钠水合物(0.6g)、依地酸钠水合物(0.03g)及氯化钠(1.35g)溶解于灭菌纯化水中，制成50mL，得到6倍浓缩液。另外，将6倍浓缩液10mL和灭菌纯化水5mL混合后，适当添加pH调节剂，将pH调节为7，添加灭菌纯化水，制成20mL，得到3倍浓缩液。向3倍浓缩液4mL中添加灭菌纯化水，总量调节为12mL后，适当添加pH调节剂，将pH调节为7，由此制备滴眼液C。

[0207] 需要说明的是，所制备的滴眼液A~C的粘度使用旋转粘度计Kinexus pro+在温度25℃、剪切速度50s⁻¹的条件下进行测定。

[0208] (试验方法及药物施予方法)

[0209] 对正常雄性白色家兔(合计12只24眼)滴加BENOXIL^(注册商标)滴眼液0.4%(参天制药株式会社制)，实施局部麻醉。在3分钟后向下眼睑插入Schirmer试纸(AYUMI Pharmaceutical Corporation制)，在插入1分钟后将其抽出，读取所润湿的部分的长度(泪液量)。将其作为前值。接着，将各滴眼液A~C进行1次滴眼(一组4只8眼。其中，只有滴眼液C是12只24眼)。在向下眼睑插入Schirmer试纸(AYUMI Pharmaceutical Corporation制)的3

分钟前,滴加BENOXIL^(注册商标)滴眼液0.4% (参天制药株式会社制),实施局部麻醉。在各滴眼液滴眼60分钟后,向下眼睑插入Schirmer试纸 (AYUMI Pharmaceutical Corporation制),在插入1分钟后将其抽出,读取所润湿的部分的长度(泪液量)。

[0210] (评价方法)

[0211] 将滴眼液滴眼前后的泪液量的变化作为 Δ 泪液量(mm/分钟)而算出。

[0212] (试验结果)

[0213] 将在滴眼后60分钟的 Δ 泪液量(mm/分钟)示于表8中(各值为8眼的平均值,其中,只有滴眼液C是24眼的平均值)。另外,按照以下的基准评价了本组合物的泪液量增加作用。

[0214] +++:滴眼后60分钟的 Δ 泪液量(mm/分钟)为4mm/分钟以上

[0215] ++:滴眼后60分钟的 Δ 泪液量(mm/分钟)为1mm/分钟以上且小于4mm/分钟

[0216] +:滴眼后60分钟的 Δ 泪液量(mm/分钟)为大于0mm/分钟且小于1mm/分钟

[0217] -:滴眼后60分钟的 Δ 泪液量(mm/分钟)为0mm/分钟以下

[0218] [表8]

滴眼液	A	B	C
地夸磷索钠	3	3	3
PVP K30	-	2	-
PVP K90	2	-	-
磷酸氢钠水合物	0.2	0.2	0.2
依地酸钠水合物	0.01	0.01	0.01
氯化钠	0.45	0.45	0.45
pH调节剂	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.0	7.0	7.0
粘度(mPa·S)	7.4	1.4	1.0
滴眼后60分钟的 Δ 泪液量(mm/分钟)	4.4	0.4	0.3
评价	+++	+	+

[0220] 如上述表8的结果所示,含有作为阳离子性聚合物的一种的PVP、尤其是PVP K90的滴眼液(滴眼液A)具有高的泪液量增加作用。

[0221] [制剂例]

[0222] 列举制剂例对本发明的药剂进行更具体地说明,但是,本发明并不限定于这些制剂例。

[0223] (处方例1:滴眼剂(3% (w/v)))

[0224] 100mL中

地夸磷索钠 3g

壳聚糖 0.6g

[0225] 氯化钙 1.0g

灭菌纯化水 适量

[0226] 向灭菌纯化水中添加地夸磷索钠及其以外的上述成分,将它们充分混合,由此能

够制备上述滴眼剂。

[0227] (处方例2:滴眼剂(3% (w/v)))

[0228] 100mL中

	地夸磷索钠	3g
	磷酸氢钠水合物	0.01 ~ 0.5g
	依地酸钠水合物	0.0001 ~ 0.1g
[0229]	聚乙烯基吡咯烷酮	0.0001 ~ 10g
	氯化钠	0.01 ~ 1g
	pH 调节剂	适量

[0230] 向灭菌纯化水中添加地夸磷索钠及其以外的上述成分,将它们充分混合,由此能够制备上述滴眼剂。

[0231] 产业上的可利用性

[0232] 本组合物具有高的泪液量增加作用。进而,本组合物中所含有的阳离子性聚合物具有地夸磷索或其盐的代谢稳定性效果。因此,可期待本组合物相较于滴眼施予现有的DIQUAS^(注册商标)滴眼液的情况而言更强的干眼症治疗效果。另外,现有的DIQUAS^(注册商标)滴眼液需要1天滴眼6次,还存在因滴眼依从性不良而不能得到预期效果的患者,本组合物对于干眼症具有充分的治疗效果,并且降低滴眼次数,可期待滴眼依从性的改善。进而,现有的DIQUAS^(注册商标)滴眼液含有浓度为3% (w/v)的地夸磷索四钠盐,但可期待本组合物以更低浓度发挥相同程度或其以上的干眼症治疗效果。另外,由于含有地夸磷索或其盐以及作为阳离子性聚合物的一类的聚乙烯基吡咯烷酮的眼科用组合物不显示神经刺激性,因此能够改善滴眼液的舒适感。

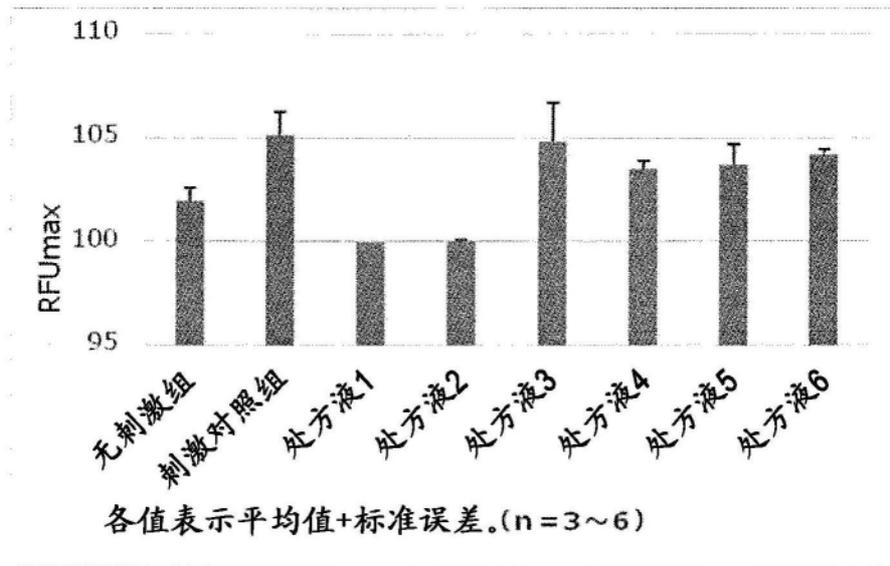


图1