



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I757799 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 11 日

- (21)申請案號：109124203 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 25 日
- (51)Int. Cl. : *A61K31/7084 (2006.01)* *A61K47/12 (2006.01)*
A61K9/00 (2006.01) *A61K9/08 (2006.01)*
A61P27/02 (2006.01)
- (30)優先權：2012/03/26 日本 2012-069157
- (71)申請人：日商參天製藥股份有限公司(日本) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本
- (72)發明人：坂谷明子 SAKATANI, AKIKO (JP)；池井辰夫 IKEL, TATSUO (JP)；稻垣孝司
INAGAKI, KOJI (JP)；中村雅胤 NAKAMURA, MASATSUGU (JP)；細井一弘
HOSOI, KAZUHIRO (JP)；齊藤美貴子 SAITO, MIKIKO (JP)；園田雅樹 SONODA,
MASAKI (JP)；福井陽子 FUKUI, YOKO (JP)；桑野光明 KUWANO, MITSUAKI
(JP)
- (74)代理人：黃政誠；丁國隆
- (56)參考文獻：
CN 101181237A CN 101461778A
US 2003/0186927A1
- 審查人員：吳祖漢
- 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：2 共 32 頁

(54)名稱

水性點眼液之製造方法

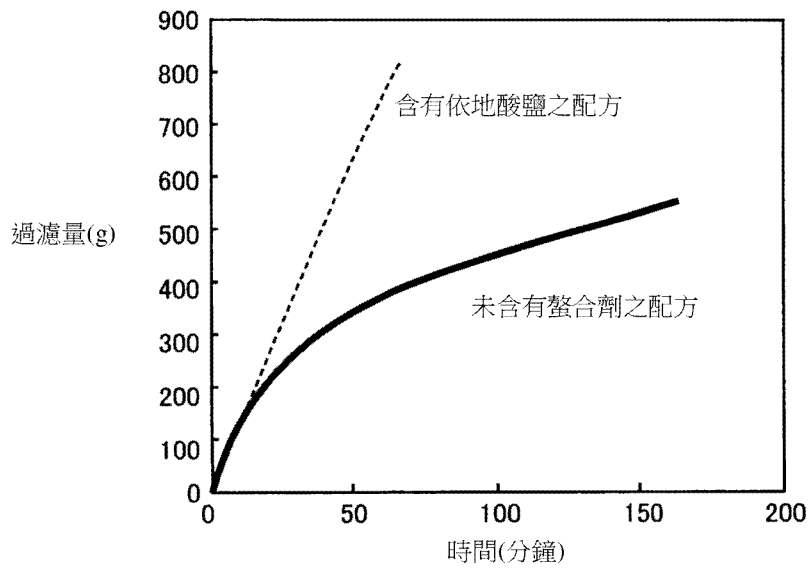
(57)摘要

含有濃度 0.0001~1%(w/v)之螯合劑的迪夸弗索點眼液，可抑制於迪夸弗索點眼液所確認之保存時不溶性析出物之產生、以及製造過程(過濾滅菌過程)中過濾性之降低。又，亦已確認含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，相較於未含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，其眼刺激性減輕及保存效力增強。因此，本發明除於製造及流通過程、以及藉由患者之保存過程中具有安定之物理化學性質之外，亦已確認其眼刺激性減輕及保存效力增強。尤其，含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，由於可抑制在製造過程(過濾滅菌過程)中過濾性之降低，故可於製造過程中進行有效率之過濾滅菌，而有助於抑制製造成本。

A diquafosol ophthalmic solution containing chelating agent with a concentration of 0.0001 ~ 1%(w/v) restrains the formation of insoluble precipitates observed during storage of ophthalmic solution containing diquafosol and the lowering of filtration property in the production process (filtration/sterilization process). By comparing with the ophthalmic solution containing diquafosol but not chelating agent, it is also confirmed that the diquafosol ophthalmic solution containing chelating agent shows a low eye irritation and an improved ability to retain the effect during storage. Accordingly, the present invention, wherein a low eye-irritation and an improved ability to retain the effect during storage have been also confirmed, has stable physiochemical property in the course of production, distribution and storage by patients. In particular, the diquafosol ophthalmic solution containing chelating agent is able to suppress the reduction of filterability

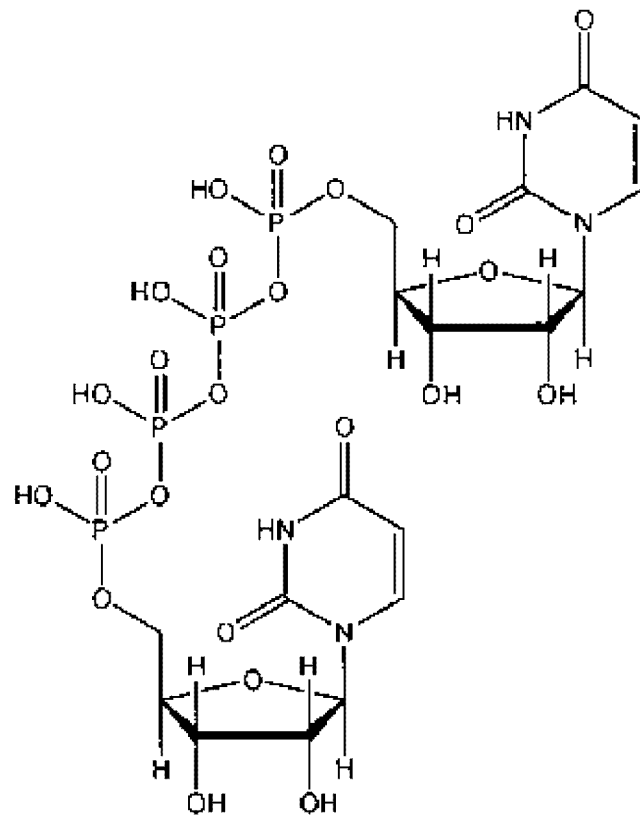
in the production process (filtration/sterilization process), and, therefore, enables efficient filtration/sterilization in the production process that will be helpful to reduce production costs.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



I757799

【發明摘要】

【中文發明名稱】

水性點眼液之製造方法

【英文發明名稱】

MANUFACTURING METHOD OF AQUEOUS
OPHTHALMIC SOLUTION

【中文】

含有濃度 0.0001~1%(w/v)之螯合劑的迪夸弗索點眼液，可抑制於迪夸弗索點眼液所確認之保存時不溶性析出物之產生、以及製造過程(過濾滅菌過程)中過濾性之降低。又，亦已確認含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，相較於未含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，其眼刺激性減輕及保存效力增強。因此，本發明除於製造及流通過程、以及藉由患者之保存過程中具有安定之物理化學性質之外，亦已確認其眼刺激性減輕及保存效力增強。尤其，含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，由於可抑制在製造過程(過濾滅菌過程)中過濾性之降低，故可於製造過程中進行有效率之過濾滅菌，而有助於抑制製造成本。

【英文】

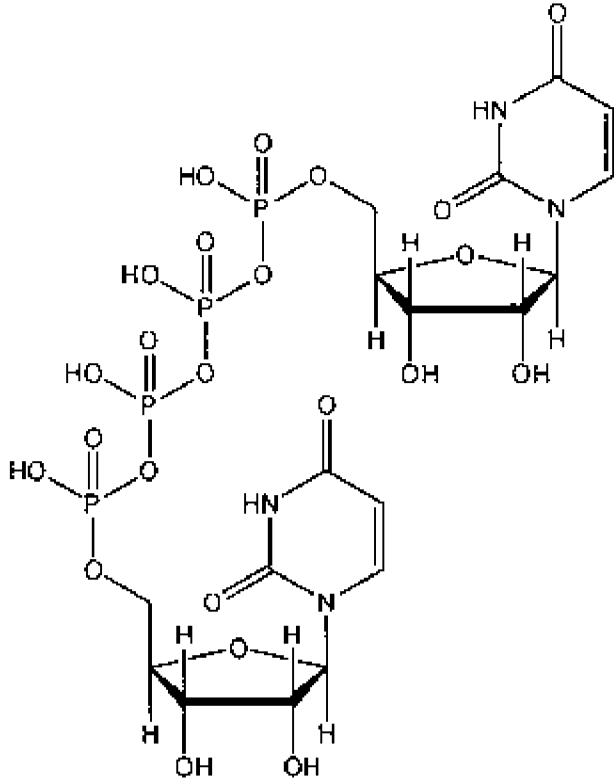
A diquafosol ophthalmic solution containing chelating agent with a concentration of 0.0001 ~ 1% (w/v) restrains the formation of insoluble precipitates observed during storage of ophthalmic solution containing diquafosol and the lowering of filtration property in the production process (filtration/sterilization process). By comparing with the ophthalmic solution containing diquafosol but not chelating agent, it is also confirmed that the diquafosol ophthalmic solution containing chelating agent shows a low eye irritation and an improved ability to retain the effect during storage. Accordingly, the present invention, wherein a low eye-irritation and an improved ability to retain the effect during storage have been also confirmed, has stable physiochemical property in the course of production, distribution and storage by patients. In particular, the diquafosol ophthalmic solution containing chelating agent is able to suppress the reduction of filterability in the production process (filtration/sterilization process), and, therefore, enables efficient filtration/sterilization in the production process that will be helpful to reduce production costs.

【指定代表圖】圖 1。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

水性點眼液之製造方法

【英文發明名稱】

MANUFACTURING METHOD OF AQUEOUS
OPHTHALMIC SOLUTION

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種水性點眼液、及其製造方法，該水性點眼液含有濃度 0.1~10%(w/v)之迪夸弗索或其鹽及濃度 0.0001~1%(w/v)之螯合劑。又，本發明亦關於藉由於含有濃度 0.1~10%(w/v)之迪夸弗索或其鹽之水性點眼液(以下亦簡稱為「迪夸弗索點眼液」)中，添加濃度 0.0001~1%(w/v)之螯合劑，而抑制該水性點眼液中之不溶性析出物之產生的一種方法；減輕該水性點眼液之眼刺激性的一種方法；及提升該水性點眼液之保存效力的一種方法。

【先前技術】

【0002】迪夸弗索係亦稱作 P^1, P^4 -二(尿苷-5')四磷酸或 Up_4U 之嘌呤受體拮抗劑(agonist)，如日本專利第 3652707 號公報(專利文獻 1)所揭露，已知其具有淚液分泌促進作用。又，*Cornea*, 23(8), 784-792(2004)(非專利文獻 1)中記載，藉由點眼投予含有迪夸弗索四鈉鹽之點眼液，而改善乾眼症患者的角膜上皮損傷。實際上，於日本國內，已使用含有濃度 3%(w/v)之迪夸弗索四鈉鹽之點眼液作為乾眼症治療藥(商品名：DIQUAS(註冊商標)點眼液 3%)。

【0003】另一方面，就點眼液而言，在製造及流通過程、以及藉由患者之保存過程中皆需有安定的物理化學性質。特別

是如在流通過程、或藉由患者保存時會產生析出物之點眼液，由於無法在事後去除析出物，因此作為點眼液並不理想。又，於製造過程中產生析出物時，雖可於將點眼液過濾滅菌的過程去除析出物，但由於會在過濾中引起過濾器之網孔阻塞，使得過濾滅菌之效率變差，而有製造成本增加的問題。

【0004】 作為抑制點眼液中產生析出物之方法，日本特開 2007-182438 號公報(專利文獻 2)中雖已揭露於點眼液中添加甘油之方法等，但亦如該文獻所記載，析出物之性質或狀態因有效成分或添加物之種類而分別有所不同，而理所當然地，抑制析出物產生之方法亦因點眼液之不同而異。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻 1]日本專利第 3652707 號公報

[專利文獻 2]日本特開 2007-182438 號公報

[非專利文獻]

【0006】

[非專利文獻 1]Cornea, 23(8), 784-792(2004)

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0007】 如上所述，探究具有安定的物理化學性質之迪夸弗索點眼液及其製造方法為富饒興趣之課題。

[用以解決課題之手段]

【0008】 本發明人等戮力研究之結果，發現了迪夸弗索點眼液於保存時會歷時地產生不溶性析出物，進一步，藉由添加

濃度 0.0001~1%(w/v)之螯合劑，可抑制該不溶性析出物之產生而達成本發明。又，本發明人等亦發現了藉由於迪夸弗索點眼液中添加濃度 0.0001~1%(w/v)之螯合劑，除了減輕該點眼液之眼刺激性，並可提升其保存效力。

【0009】即，本發明為一種含有濃度 0.1~10%(w/v)之迪夸弗索或其鹽及濃度 0.0001~1%(w/v)之螯合劑的水性點眼液(以下亦簡稱為「本點眼液」)。

【0010】本點眼液中之螯合劑，較佳為至少一種選自包含依地酸、檸檬酸、偏磷酸、焦磷酸、多磷酸、蘋果酸、酒石酸、植酸及該等之鹽的群組，更佳為至少一種選自包含依地酸、檸檬酸、偏磷酸、多磷酸及該等之鹽的群組，特佳為依地酸之鹽。

【0011】又，本點眼液係以點眼液中之該螯合劑的濃度為 0.0005~0.5%(w/v)較佳，0.001~0.1%(w/v)特佳。

【0012】又，於本點眼液中，迪夸弗索或其鹽之濃度較佳為 1~10%(w/v)，特佳為 3%(w/v)。

【0013】又，本點眼液，係以螯合劑為依地酸之鹽，點眼液中之該螯合劑的濃度為 0.001~0.1%(w/v)，點眼液中之迪夸弗索或其鹽之濃度為 3%(w/v)較佳。

【0014】又，本點眼液較佳為進一步含有防腐劑。

又，本發明亦提供一種製造方法(以下亦簡稱為「本製造方法」)，其為含有濃度 0.1~10%(w/v)之迪夸弗索或其鹽之水性點眼液的製造方法，係包含將迪夸弗索或其鹽、以及使該水性點眼液中之螯合劑的最終濃度成為 0.0001~1%(w/v)之量的螯合劑混合，而得到不溶性析出物之產生受抑制之水溶液的步

驟。

【0015】又，本製造方法較佳為包含將所得到之水溶液以孔徑 $0.1 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 之過濾滅菌濾器予以過濾之步驟。

【0016】本發明進一步亦提供一種方法，其係藉由在含有濃度 $0.1 \sim 10\%(\text{w/v})$ 之迪夸弗索或其鹽之水性點眼液中，添加濃度 $0.0001 \sim 1\%(\text{w/v})$ 之螯合劑而抑制該水性點眼液中不溶性析出物的產生。

【0017】本發明進一步亦提供一種方法，其係藉由在含有濃度 $0.1 \sim 10\%(\text{w/v})$ 之迪夸弗索或其鹽之水性點眼液中，添加濃度 $0.0001 \sim 1\%(\text{w/v})$ 之螯合劑而減輕該水性點眼液之眼刺激性。

【0018】本發明進一步亦提供一種方法，其係藉由在含有濃度 $0.1 \sim 10\%(\text{w/v})$ 之迪夸弗索或其鹽之水性點眼液中，添加濃度 $0.0001 \sim 1\%(\text{w/v})$ 之螯合劑而提升該水性點眼液之保存效力。

[發明之效果]

【0019】由後述之保存安定性試驗及過濾性能試驗之結果可知：本點眼液可抑制在未含有螯合劑之迪夸弗索點眼液所確認之保存時不溶性析出物之產生、以及製造過程(過濾滅菌過程)中過濾性之降低。又，如後述之眼刺激性評價試驗及保存效力試驗之結果所示，亦確認本點眼液相較於未含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，眼刺激性的減輕及保存效力的增強。因此，本點眼液除於製造及流通過程、以及藉由患者之保存過程中具有安定之物理化學性質之外，眼刺激性亦減輕，同時並具有優異之保存效力。尤其，本點眼液由於可抑制在製造過程(過濾滅菌

過程)中過濾性之降低，因此可於製造過程中進行有效率之過濾滅菌，而有助於抑制製造成本。

【圖式簡單說明】

【0020】

圖 1 係表示含有依地酸鹽之配方、未含有依地酸鹽之配方，分別於迪夸弗索點眼液之過濾性能試驗的結果之圖，縱軸為過濾量(g)、橫軸為時間(分鐘)。

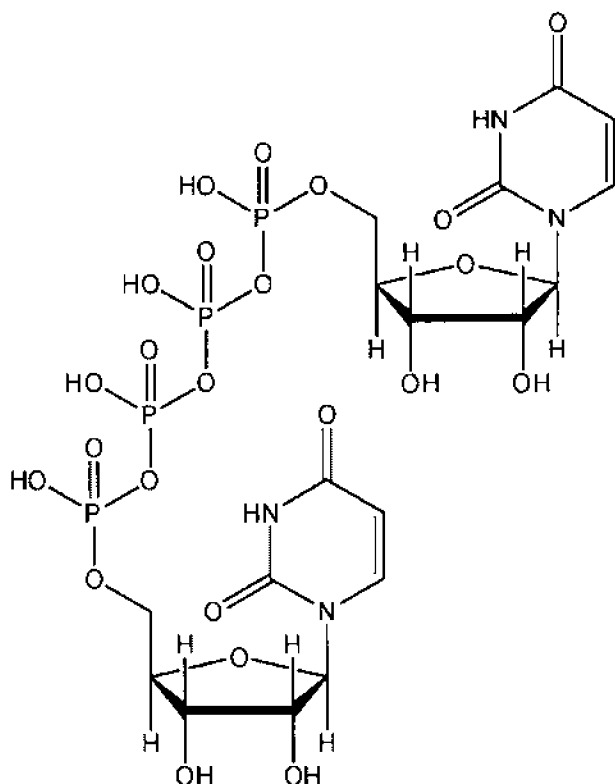
圖 2 係表示未含有螯合劑之配方、或含有依地酸鹽、檸檬酸、偏磷酸鹽或多磷酸鹽之配方，分別於迪夸弗索點眼液之過濾性能試驗的結果之圖，縱軸表示每單位有效過濾面積的過濾量(g/cm^2)，橫軸表示時間(分鐘)。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0021】 迪夸弗索係下述結構式所示之化合物。

【0022】



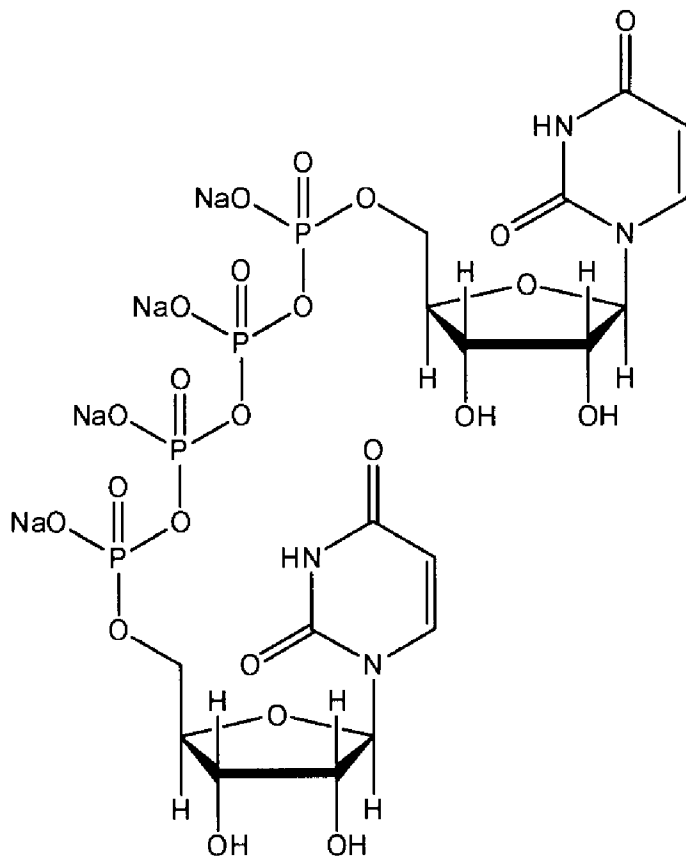
【0023】作為「迪夸弗索之鹽」，只要是醫藥上容許之鹽並未特別限制，可列舉與鋰、鈉、鉀、鈣、鎂、鋅等之金屬鹽；與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等無機酸之鹽；與乙酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、檸檬酸、酒石酸、己二酸、葡萄糖酸、葡萄糖庚酸、葡糖醛酸、對苯二甲酸、甲磺酸、乳酸、馬尿酸、1,2-乙二磺酸、2-羥乙磺酸、乳糖醛酸、油酸、亞甲基雙羥萘酸(pamoic acid；撲酸)、聚半乳糖醛酸、硬脂酸、單寧酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺柳酸等有機酸之鹽；與溴甲烷、碘甲烷等之四級銨鹽；與溴離子、氯離子、碘離子等鹵素離子之鹽；與氨之鹽；與三乙基二胺、2-胺基乙醇、2,2-亞胺基雙(乙醇)、1-去氧-1-(甲胺基)-2-D-山梨醇、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇、普羅卡因(procaine)、N,N-雙(苯甲基)-1,2-乙烷二胺等有機胺之鹽等。

【0024】本發明中，「迪夸弗索或其鹽」亦包含迪夸弗索(自由體)或其鹽之水合物及有機溶劑合物。

【0025】於迪夸弗索或其鹽中存在結晶多形及結晶多形群(結晶多形系)時，此等結晶多形體及結晶多形群(結晶多形系)亦包含於本發明之範圍內。在此，結晶多形群(結晶多形系)意指：根據此等結晶之製造、結晶化、保存等之條件及狀態，結晶形發生變化時之各階段中的各個結晶形及其整體過程。

【0026】作為本發明之「迪夸弗索或其鹽」，較佳為迪夸弗索之鈉鹽，特佳為下述結構式所示之迪夸弗索四鈉鹽(以下亦簡稱為「迪夸弗索鈉」)。

【0027】



【0028】關於迪夸弗索或其鹽，可根據日本特表 2001-510484 號公報所揭露之方法等而製造。

【0029】本點眼液亦可含有迪夸弗索或其鹽以外的有效成分，但較佳為含有迪夸弗索或其鹽作為唯一的有效成分。

【0030】本點眼液中之迪夸弗索或其鹽的濃度為 0.1 ~ 10% (w/v)，但較佳為 1 ~ 10% (w/v)，特佳為 3% (w/v)。

【0031】本製造方法中之迪夸弗索或其鹽的使用量為根據本製造方法所製得之水性點眼液中之迪夸弗索或其鹽的最終濃度係成為 0.1 ~ 10% (w/v) 的量，但較佳為該濃度係成為 1 ~ 10% (w/v) 的量，特佳為該濃度係成為 3% (w/v) 的量。

【0032】本發明中「水性點眼液」意指以水作為溶劑之點眼液。

本發明中「螯合劑」，只要係將金屬離子螯合化之化合物並未特別限制，可列舉例如：依地酸(乙二胺四乙酸)、依地酸一鈉、依地酸二鈉、依地酸三鈉、依地酸四鈉、依地酸二鉀、依地酸三鉀、依地酸四鉀等依地酸或其鹽；檸檬酸、檸檬酸一鈉、檸檬酸二鈉、檸檬酸三鈉、檸檬酸一鉀、檸檬酸二鉀、檸檬酸三鉀等檸檬酸或其鹽；偏磷酸、偏磷酸鈉、偏磷酸鉀等偏磷酸或其鹽；焦磷酸、焦磷酸四鈉、焦磷酸四鉀等焦磷酸或其鹽；多磷酸、多磷酸鈉、多磷酸鉀等多磷酸或其鹽；蘋果酸一鈉、蘋果酸二鈉、蘋果酸一鉀、蘋果酸二鉀等蘋果酸或其鹽；酒石酸鈉、酒石酸鉀、酒石酸鉀鈉等酒石酸或其鹽；植酸鈉、植酸鉀等植酸或其鹽等。此外，本發明中，「依地酸、檸檬酸、偏磷酸、焦磷酸、多磷酸、蘋果酸、酒石酸、植酸及其等之鹽」亦包含各自之自由體或該等之鹽的水合物及有機溶劑合物。

【0033】本發明中，較佳之螯合劑為依地酸、依地酸之鹽

(依地酸鹽)、檸檬酸、檸檬酸之鹽(檸檬酸鹽)、偏磷酸、偏磷酸之鹽(偏磷酸鹽)、多磷酸、多磷酸之鹽(多磷酸鹽)，特佳為依地酸之鈉鹽(包含依地酸二鈉水合物等之水合物)、檸檬酸(包含檸檬酸單水合物等之水合物)、偏磷酸之鈉鹽(偏磷酸鈉)、多磷酸之鈉鹽(多磷酸鈉)。

【0034】本發明中，作為依地酸鹽，最佳為依地酸二鈉水合物(以下亦簡稱為「依地酸鈉水合物」)。

【0035】本點眼液中之螯合劑的濃度為 0.0001 ~ 1%(w/v)，但較佳為 0.0005 ~ 0.5%(w/v)，特佳為 0.001 ~ 0.1%(w/v)。

【0036】本製造方法中之螯合劑的使用量為根據本製造方法所製得之水性點眼液中之螯合劑的最終濃度係成為 0.0001 ~ 1%(w/v)的量，但較佳為該螯合劑之最終濃度係成為 0.0005 ~ 0.5%(w/v)的量，特佳為該螯合劑之最終濃度係成為 0.001 ~ 0.1%(w/v)的量。

【0037】本點眼液可進一步含有防腐劑。此外，作為本發明中之「防腐劑」，可列舉氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨、氯己定葡萄糖酸鹽、對羥基苯甲酸酯(paraben)、山梨酸、氯丁醇、硼酸、亞氯酸鹽等，但特佳為氯化烷基二甲基苄基銨。

【0038】作為本點眼液中所添加之氯化烷基二甲基苄基銨，最佳為其通式： $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ 中烷基 R 之碳數為 12 之氯化烷基二甲基苄基銨(以下簡稱為「BAK-C₁₂」)。

【0039】又，本製造方法中，將迪夸弗索或其鹽及螯合劑予以混合之際，亦可進一步添加前述防腐劑。

【0040】本點眼液進一步含有防腐劑時，該防腐劑濃度只要係可發揮指定之保存效力的濃度並未特別限制，而該防腐劑為氯化烷基二甲基苄基銨時，較佳為 0.0001~0.1%(w/v)，更佳為 0.0005~0.01%(w/v)，特佳為 0.001~0.005%(w/v)。

【0041】本製造方法中進一步使用防腐劑時，該防腐劑的使用量只要係可發揮指定之保存效力的量並未特別限制，而該防腐劑為氯化烷基二甲基苄基銨時，較佳為藉由本製造方法所製得之水性點眼液中之該防腐劑的最終濃度係成為 0.0001~0.1%(w/v)的量，更佳為該濃度係成為 0.0005~0.01%(w/v)的量，特佳為該濃度係成為 0.001~0.005%(w/v)的量。

【0042】對於本點眼液，可使用通用技術，並因應需要添加藥劑學上容許之添加劑，例如可因應需要選擇、添加磷酸鈉、磷酸氫鈉、磷酸二氫鈉、乙酸鈉、 ϵ -胺基己酸等之緩衝劑；氯化鈉、氯化鉀、濃甘油等之等張化劑；聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚乙二醇 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油等之界面活性劑等。本點眼液之 pH 只要於眼科製劑所容許之範圍內即可，通常較佳為 4~8 之範圍內。

【0043】又，本製造方法中，將迪夸弗索及螯合劑混合之際，亦可進一步添加前述添加劑。

【0044】本點眼液可進行過濾滅菌或其他滅菌處理，而此等經滅菌之本點眼液亦包含於本發明之範圍內。

【0045】本製造方法中，可對於將迪夸弗索或其鹽及螯合劑予以混合所得到之水溶液進一步進行滅菌處理。滅菌方法只要係可對於所得到之水溶液進行滅菌之方法並未特別限定，較佳為過濾滅菌。

【0046】本發明中之「過濾滅菌」，只要係可對於水溶液進行過濾滅菌之方法並未特別限定，但較佳者為使用孔徑 0.1 ~ 0.5 μm 的過濾滅菌濾器進行過濾。

【0047】本發明中之「不溶性析出物」，意指本點眼液之製造、流通及/或保存過程中所產生之無法再溶解之雜質。此外，本發明中之「不溶性析出物之產生」意指以下兩者或其中之一：(a)點眼液中產生肉眼可見之雜質；及(b)點眼液中雖未產生肉眼可見之雜質，但於過濾滅菌中發生過濾性降低。

【0048】本發明中之「不溶性析出物之產生受抑制」，意指就含有指定濃度之迪夸弗索或其鹽之點眼液而言，其相較於含有相同濃度之迪夸弗索或其鹽且未添加螯合劑之點眼液，係為以下兩者或其中之一：(a)可降低點眼液剛製造後或保存時所確認之肉眼可見之點眼液中的雜質之產生頻率及/或量(亦包含完全未確認有肉眼可見之雜質的情況)；以及(b)過濾滅菌時之過濾性降低受抑制(亦包含完全未產生過濾性降低之情況)。

【0049】本發明進一步亦提供一種方法，其係藉由於含有迪夸弗索或其鹽之水性點眼液中，添加濃度 0.0001 ~ 1% (w/v) 之螯合劑，而抑制該水性點眼液中之不溶性析出物之產生。本發明中之「抑制不溶性析出物之產生」，係與前述「不溶性析出物之產生受抑制」相同定義。又，於不溶性析出物之產生之抑制方法中，各用語之定義係如上述，關於較佳形態亦與上述相同。

【0050】本發明進一步亦提供一種方法，其係藉由於含有迪夸弗索或其鹽之水性點眼液中，添加濃度 0.0001 ~ 1% (w/v) 之螯合劑，而減輕該水性點眼液之眼刺激性。本發明中之「減

輕眼刺激性」，意指針對乾眼症患者施點含有指定濃度之迪夸弗索或其鹽之點眼液時，作為副作用之眼刺激感的表現頻率(表現率)，相較於含有同一濃度之迪夸弗索或其鹽、且未含有螯合劑之點眼液有所減少。又，於眼刺激性之減輕方法中，其他用語之定義係如上述，關於較佳形態亦與上述相同。

【0051】本發明進一步亦提供一種方法，其係藉由於含有迪夸弗索或其鹽之水性點眼液中，添加濃度 0.0001~1%(w/v)之螯合劑，而提升該水性點眼液之保存效力。本發明中之「提升保存效力」，意指就含有指定濃度之迪夸弗索或其鹽之點眼液而言，相較於含有相同濃度之迪夸弗索或其鹽、且未含有螯合劑之點眼液，為通過保存效力試驗所必須添加之防腐劑的量有所減少。又，於保存效力之提升方法中，其他用語之定義係如上述，關於較佳形態亦與上述相同。

【0052】以下揭示保存安定性試驗、過濾性能試驗、眼刺激性評價試驗及保存效力試驗之結果、以及製劑例，但此等實例係用以更充分理解本發明，而非限定本發明之範圍。

[實施例]

【0053】

[保存安定性試驗]

以目視確認迪夸弗索點眼液於保存時有無性狀變化，並探討作為螯合劑之依地酸鹽對於該性狀變化所及之影響。

【0054】

(試料調製)

· 未含有螯合劑之配方

將 3g 迪夸弗索鈉、0.2g 磷酸氫鈉水合物、0.41g 氯化鈉、

0.15g 氯化鉀、及 0.0075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 100mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.5、滲透壓比 1.0。

【0055】

· 含有 0.001 或 0.1%(w/v)依地酸鹽之配方

將 3g 迪夸弗索鈉、0.2g 磷酸氫鈉水合物、0.41g 氯化鈉、0.15g 氯化鉀、0.001g 或 0.1g 依地酸鈉水合物、及 0.002g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 100mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.5、滲透壓比 1.0。

【0056】

(試驗方法)

將上述未含有螯合劑之配方及含有 0.001 或 0.1%(w/v)依地酸鹽之配方於玻璃容器中、25°C下保存 3 個月後，以目視確認有無發生其性狀之變化。

【0057】

(試驗結果)

試驗結果係示於表 1。

【0058】 [表 1]

配方	性狀之變化
未含有螯合劑之配方	產生不溶性析出物(白色微粒子)
含有 0.001%(w/v)依地酸鹽之配方	無
含有 0.1%(w/v)依地酸鹽之配方	無

【0059】由表 1 可知，關於未含有螯合劑之配方，確認其於保存時產生肉眼可見之不溶性析出物。另一方面，含有依地酸鹽之配方則可抑制此等不溶性析出物之產生。

【0060】

(討論)

關於含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，顯示於流通過程及藉由患者之保存過程中都不產生不溶性析出物、或降低該析出物之產生頻率及量。

【0061】

[過濾性能試驗]

確認迪夸弗索點眼液於過濾滅菌時之過濾性能的歷時變化，並探討作為螯合劑之依地酸鹽對該變化所及之影響。

【0062】

(試料調製)

- 未含有螯合劑之配方

將 30g 迪夸弗索鈉、2g 磷酸氫鈉水合物、4.1g 氯化鈉、1.5g 氯化鉀、及 0.075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 1000mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.5、滲透壓比 1.0。

【0063】

- 含有 0.001%(w/v)依地酸鹽之配方

將 30g 迪夸弗索鈉、2g 磷酸氫鈉水合物、4.1g 氯化鈉、1.5g 氯化鉀、0.01g 依地酸鈉水合物、及 0.075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 1000mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.5、滲透壓比 1.0。

【0064】

(試驗方法)

將各調製物以兩段式使用作為過濾器之親水性 PVDF 膜過濾器(日本 PALL 公司製，FluorodyneII disk filter ϕ 47mm，孔徑 0.2 μ m(型式 FTKDFL)，並以過濾壓力 200kPa 於室溫下進行過濾。量測當時的過濾時間與過濾量，並將其關係繪圖。

【0065】

(試驗結果)

圖 1 係表示含有依地酸鹽之配方、未含有螯合劑之配方，分別於迪夸弗索點眼液之過濾性能試驗的結果之圖，縱軸為過濾量(g)、橫軸為過濾時間(分鐘)。由圖 1 可知：關於未含有螯合劑之配方，可確認其於過濾滅菌時過濾量之降低(過濾率降低)；另一方面，含有依地酸鹽之配方則顯示過濾率之降低完全受抑制。

【0066】

(討論)

關於含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，結果顯示：由於製造過程(過濾滅菌過程)中過濾率之降低完全受抑制，相較於未含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，係可有效率地進行過濾滅菌。此外，於未含有螯合劑之迪夸弗索點眼液所確認的過濾率之降低，可推測其原因為不溶性析出物(亦包含無法目視者)阻塞網孔。

【0067】

[過濾性能試驗-2]

比較探討依地酸鹽及依地酸鹽以外之螯合劑對迪夸弗索點眼液於過濾滅菌時之過濾性能的歷時變化所及之影響。

【0068】

(試料調製)

· 未含有螯合劑之配方

將 30g 迪夸弗索鈉、2g 磷酸氫鈉水合物、4.1g 氯化鈉、1.5g 氯化鉀、及 0.075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成

1000mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.5、滲透壓比 1.0。

【0069】

· 含有 0.01% (w/v) 依地酸鹽之配方

將 30g 迪夸弗索鈉、2g 磷酸氫鈉水合物、4.1g 氯化鈉、1.5g 氯化鉀、0.1g 依地酸鈉水合物、及 0.075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 1000mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.5、滲透壓比 1.0。

【0070】

· 含有 0.01% (w/v) 檸檬酸之配方

將 30g 迪夸弗索鈉、2g 磷酸氫鈉水合物、4.1g 氯化鈉、15g 氯化鉀、0.1g 檸檬酸單水合物、及 0.075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 1000mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.5、滲透壓比 1.0。

【0071】

· 含有 0.01% (w/v) 偏磷酸鹽之配方

將 30g 迪夸弗索鈉、2g 磷酸氫鈉水合物、4.1g 氯化鈉、1.5g 氯化鉀、0.1g 偏磷酸鈉、及 0.075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 1000mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.5、滲透壓比 1.0。

【0072】

· 含有 0.01% (w/v) 多磷酸鹽之配方

將 30g 迪夸弗索鈉、2g 磷酸氫鈉水合物、4.1g 氯化鈉、1.5g 氯化鉀、0.1g 多磷酸鈉、及 0.075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 1000mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.5、滲透壓比 1.0。

【0073】

(試驗方法)

將各調製物以兩段式使用作為過濾器之親水性 PVDF 膜過濾器(日本 PALL 公司製, FluorodyneII disk filter ϕ 47mm, 孔徑 0.2 μ m(型式 FTKDFL), 並以過濾壓力 200kPa 於室溫下進行過濾。量測當時的過濾時間與每單位有效過濾面積的過濾量, 將其關係繪圖。

【0074】

(試驗結果)

圖 2 係表示未含有螯合劑之配方、或含有依地酸鹽、檸檬酸、偏磷酸鹽或多磷酸鹽之配方, 其各自於迪夸弗索點眼液之過濾性能試驗的結果之圖, 縱軸表示每單位有效過濾面積的過濾量(g/cm^2), 橫軸表示過濾時間(分鐘)。由圖 2 可知: 關於未含有螯合劑之配方, 可確認其於過濾滅菌時過濾量之降低(過濾率降低); 另一方面, 含有檸檬酸、偏磷酸鹽或多磷酸鹽之配方則顯示, 與含有依地酸鹽之配方相同地, 過濾率之降低完全受抑制。

【0075】

(討論)

關於含有螯合劑之迪夸弗索點眼液, 結果顯示: 由於製造過程(過濾滅菌過程)中過濾率之降低完全受抑制, 相較於未含有螯合劑之迪夸弗索點眼液, 係可有效率地過濾滅菌。

【0076】

[眼刺激性評價試驗]

係不含螯合劑之迪夸弗索點眼液的「DIQUAS(註冊商標)

點眼液 3%」的仿單上記載，於使用該點眼液之乾眼症患者的 6.7% 確認有為其副作用之眼刺激感。因此，使用如同乾眼症患者角膜上皮受損傷之 n-庚醇角膜上皮剝離模型，探討螯合劑之添加對於迪夸弗索點眼液之眼刺激性是否造成何種影響。

【0077】

(試料調製)

- 含有 3%(w/v)迪夸弗索鈉/未含有螯合劑之配方

將 3g 迪夸弗索鈉、0.2g 磷酸氫鈉水合物、0.41g 氯化鈉、0.15g 氯化鉀、及 0.0075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 100mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.2~7.8、滲透壓比 1.0~1.1。

【0078】

- 含有 3%(w/v)迪夸弗索鈉/含有依地酸鹽之配方

將 3g 迪夸弗索鈉、0.2g 磷酸氫鈉水合物、0.41g 氯化鈉、0.15g 氯化鉀、0.01g 依地酸鈉水合物、及 0.002g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 100mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.2~7.8、滲透壓比 1.0~1.1。

【0079】

- 含有 8%(w/v)迪夸弗索鈉/未含有螯合劑之配方

將 8g 迪夸弗索鈉、0.2g 磷酸氫鈉水合物、及 0.0075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 100mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.2~7.8、滲透壓比 1.0~1.1。

【0080】

- 含有 8%(w/v)迪夸弗索鈉/含有依地酸鹽之配方

將 8g 迪夸弗索鈉、0.2g 磷酸氫鈉水合物、0.01g 依地酸鈉

水合物、及 0.002g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 100mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.2~7.8、滲透壓比 1.0~1.1。

【0081】

· 基劑

將 0.2g 磷酸氫鈉水合物、0.75g 氯化鈉、0.15g 氯化鉀、及 0.0075g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 100mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.2~7.8、滲透壓比 1.0~1.1。

【0082】

(試驗方法)

針對兔左眼角膜進行 n-庚醇處置(1 分鐘)後，將角膜上皮剝離，於其 16~18 小時後，施點 1 次基劑、含有 3%(w/v)迪夸弗索鈉/未含有螯合劑之配方、或含有 3%(w/v)迪夸弗索鈉/含有依地酸鹽之配方(50 μ L/眼)，並量測施點後 1 分鐘之眨眼次數及觀察施點時之疼痛相關症狀。其後持續觀察至施點 5 分鐘後之閉目及闔半眼等疼痛相關之症候(1 組 4 例)。

【0083】上述觀察後，相距約 1 小時之間隔，針對經施點基劑、含有 3%(w/v)迪夸弗索鈉/未含有螯合劑之配方、或含有 3%(w/v)迪夸弗索鈉/含有依地酸鹽之配方之兔子左眼，分別施點 1 次基劑、含有 8%(w/v)迪夸弗索鈉/未含有螯合劑之配方、或含有 8%(w/v)迪夸弗索鈉/含有依地酸鹽之配方(50 μ L/眼)，並進行相同之觀察。

【0084】

(試驗結果)

試驗結果示於表 2 及表 3。

【0085】[表 2]

配方		基劑	含有3%(w/v)迪夸弗素鈉 /未含有螯合劑之配方	含有3%(w/v)迪夸弗素鈉 /含有依地酸鹽之配方
例數		4	4	4
眨眼次數 (施點後1分鐘)	眨眼次數(次/分鐘) (mean±SD)	1.0±1.2	2.5±2.4	1.8±1.5
	疼痛相關症狀 (施點1分鐘～5分鐘後)	-	闔半眼2例(10秒、3秒) 闔半眼·閉目 4例(間斷性)	-
		1例(15秒)		1例(10秒)

【0086】[表 3]

配方		基劑	含有8%(w/v)迪夸弗素鈉 /未含有螯合劑之配方	含有8%(w/v)迪夸弗素鈉 /含有依地酸鹽之配方
例數		4	4	4
眨眼次數 (施點後1分鐘)	眨眼次數(次/分鐘) (mean±SD)	1.5±1.7	2.8±1.7	2.0±2.4
	疼痛相關症狀 (施點1分鐘～5分鐘後)	-	闔半眼2例(10秒×5次、6秒) 闔半眼·閉目 3例(間斷性或持續性)	-
		1例(5秒)		-

【0087】由表 2 及表 3 可知：關於未含有螯合劑之配方，不論施點 3%(w/v)或 8%(w/v)迪夸弗索鈉之任一者的情形，均可確認於施點後 1 分鐘之間 4 例中有 2 例闔半眼，且本傾向於施點 1 分鐘～5 分鐘後係更為顯著。在另一方面，關於含有依地酸鹽之配方，則確認僅於施點 3%(w/v)迪夸弗索鈉時，在施點 1 分鐘～5 分鐘後，4 例中有 1 例闔半眼、閉目，但就表現頻率而言係與基劑施點組相同程度。

【0088】

(討論)

以上結果顯示：迪夸弗索點眼液在如同乾眼症患者角膜上皮受損傷之 n-庚醇角膜上皮剝離模型中，係以高頻率引發闔半眼、閉目之疼痛相關症候，而另一方面，藉由於該點眼液添加螯合劑，此等現象之表現頻率係減輕至基劑程度。亦即，認為針對乾眼症患者施點未含有螯合劑之迪夸弗索點眼液時，以一定頻率被確認作為副作用的眼刺激，係藉由螯合劑之添加而有所減輕。

【0089】

[保存效力試驗]

為確認螯合劑對於迪夸弗索點眼液之保存效力所造成的影響，而進行保存效力試驗。

【0090】

(試料調製)

· 未含有螯合劑之配方

將 3g 迪夸弗索鈉、0.2g 磷酸氫鈉水合物、0.41g 氯化鈉、0.15g 氯化鉀、及 0.0036g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製

成 100mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.2~7.8、滲透壓比 1.0~1.1。

【0091】

· 含有 0.01% (w/v) 依地酸鹽之配方

將 3g 迪夸弗索鈉、0.2g 磷酸氫鈉水合物、0.41g 氯化鈉、0.15g 氯化鉀、0.01g 依地酸鈉水合物、及 0.0024g 氯化烷基二甲基苄基銨溶解於水製成 100mL，並添加 pH 調節劑，使 pH7.2~7.8、滲透壓比 1.0~1.1。

【0092】

(試驗方法)

保存效力試驗係根據第十五修訂日本藥局方之保存效力試驗法進行。本試驗中，作為試驗菌，係使用大腸桿菌 *Esherichia Coli*(*E. coli*)、綠膿桿菌 *Pseudomonas aeruginosa*(*P. aeruginosa*)、金黃色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*(*S. aureus*)、白色念珠菌 *Candida albicans*(*C. albicans*)、及巴西麴菌 *Aspergillus braziliensis*(*A. braziliensis*)。

【0093】

(試驗結果)

試驗結果示於表 4。

【0094】[表 4]

成分		未含有螯合劑之配方	含有依地酸鹽之配方	
迪夸弗索鈉		3%	3%	
磷酸氫鈉水合物		0.2%	0.2%	
氯化鈉		0.41%	0.41%	
氯化鉀		0.15%	0.15%	
依地酸鈉水合物		-	0.01%	
氯化烷基二甲基苄基銨		0.0036%	0.0024%	
試驗結果 (log reduction)	<i>E. coli</i>	2週	N. D.	N. D.
		4週	N. D.	N. D.
	<i>P. aeruginosa</i>	2週	N. D.	N. D.
		4週	4.2	N. D.
	<i>S. aureus</i>	2週	N. D.	N. D.
		4週	N. D.	N. D.
	<i>C. albicans</i>	2週	5.6	>4.3
		4週	N. D.	N. D.
	<i>A. brasiliensis</i>	2週	3.0	2.9
		4週	5.1	>4.4
判定		不符合*	符合	

N. D.：未檢出

*於未含有螯合劑之配方，*P. aeruginosa*因於第4週確認有增殖故不符合

【0095】此外，表 4 的試驗結果係將「檢查時之生菌數相較於接種菌數之減少若干程度」以「log reduction」表示，例如為「1」時，係表示檢查時之生菌數減少至接種菌數的 10%。

【0096】如表 4 所示，於未含有螯合劑之配方，即使在係防腐劑之氯化烷基二甲基苄基銨的摻合濃度為 0.0036%(w/v)時，亦不符合日本藥局方之保存效力試驗基準(類別 IA)。另一方面，於含有依地酸鹽之配方，則顯示即使氯化烷基二甲基苄基銨的摻合濃度為 0.0024%(w/v)亦符合前述基準。因此，係顯示相較於未含有螯合劑之配方，含有依地酸鹽之配方其保存效力大幅增強。

【0097】

(討論)

由上述結果顯示：藉由於迪夸弗索點眼液添加螯合劑，其保存效力係顯著提升。亦即，有關本點眼液，相較於未含有螯

合劑之迪夸弗索點眼液，係可降低點眼液中之防腐劑濃度。

【0098】

[製劑例]

列舉製劑例以進一步具體說明本發明之藥劑，但本發明並未僅限定為此等製劑例。

【0099】

(配方例 1：點眼劑(3%(w/v)))

100ml 中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.1 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
氯化鉀	0.01 ~ 1 g
依地酸鈉水合物	0.0001 ~ 0.1 g
滅菌純化水	適量

可藉由於滅菌純化水添加迪夸弗索鈉及除此之外的上述成分，並將此等充分混合，而調製上述點眼劑。

【0100】

(配方例 2：點眼劑(3%(w/v)))

100ml 中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.1 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
氯化鉀	0.01 ~ 1 g
BAK-C ₁₂	0.1 ~ 10 g
依地酸鈉水合物	0.0001 ~ 0.1 g

滅菌純化水 適量

可藉由於滅菌純化水添加迪夸弗索鈉及除此之外的上述成分，並將此等充分混合，而調製上述點眼劑。

【0101】

(配方例 3：點眼劑(3%(w/v)))

100ml 中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.1 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
氯化鉀	0.01 ~ 1 g
BAK-C ₁₂	0.1 ~ 10 g
檸檬酸單水合物	0.0001 ~ 0.1 g
滅菌純化水	適量

可藉由於滅菌純化水添加迪夸弗索鈉及除此之外的上述成分，並將此等充分混合，而調製上述點眼劑。

【0102】

(配方例 4：點眼劑(3%(w/v)))

100ml 中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.1 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
氯化鉀	0.01 ~ 1 g
BAK-C ₁₂	0.1 ~ 10 g
偏磷酸鈉	0.0001 ~ 0.1 g
滅菌純化水	適量

可藉由於滅菌純化水添加迪夸弗索鈉及除此之外的上述成分，並將此等充分混合，而調製上述點眼劑。

【0103】

(配方例 5：點眼劑(3%(w/v)))

100ml 中

迪夸弗索鈉	3 g
磷酸氫鈉水合物	0.1 ~ 0.5 g
氯化鈉	0.01 ~ 1 g
氯化鉀	0.01 ~ 1 g
BAK-C ₁₂	0.1 ~ 10 g
多磷酸鈉	0.0001 ~ 0.1 g
滅菌純化水	適量

可藉由於滅菌純化水添加迪夸弗索鈉及除此之外的上述成分，並將此等充分混合，而調製上述點眼劑。

[產業上利用之可能性]

【0104】 含有濃度 0.0001 ~ 1%(w/v)之螯合劑的迪夸弗索點眼液，可抑制於迪夸弗索點眼液所確認的保存中之不溶性析出物之產生、及製造過程(過濾滅菌過程)中過濾性之降低。又，亦已確認含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，相較於未含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，其眼刺激性減輕及保存效力增強。因此，本發明除於製造及流通過程、以及藉由患者之保存過程中具有安定之物理化學性質之外，可減輕眼刺激性，並具有優異之保存效力。尤其是，由於含有螯合劑之迪夸弗索點眼液，在製造過程(過濾滅菌過程)中之過濾性的降低被抑制，而於製造過程中可有效率地過濾滅菌，係有助於抑制製造成本。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種抑制水性點眼液中不溶性析出物之產生的方法，其係藉由於含有濃度 0.1~10%(w/v)之迪夸弗索或其鹽之水性點眼液，添加濃度 0.0001~1%(w/v)之螯合劑。

【請求項 2】如請求項 1 之方法，其中螯合劑為至少一種選自包含依地酸、檸檬酸、偏磷酸、焦磷酸、多磷酸、蘋果酸、酒石酸、植酸及此等之鹽的群組。

【請求項 3】如請求項 1 之方法，其中螯合劑為至少一種選自包含依地酸、檸檬酸、偏磷酸、多磷酸及此等之鹽的群組。

【請求項 4】如請求項 1 之方法，其中螯合劑為依地酸之鹽。

【請求項 5】如請求項 1 至 4 中任一項之方法，其中點眼液中之該螯合劑的濃度為 0.0005~0.5%(w/v)。

【請求項 6】如請求項 1 至 4 中任一項之方法，其中點眼液中之該螯合劑的濃度為 0.001~0.1%(w/v)。

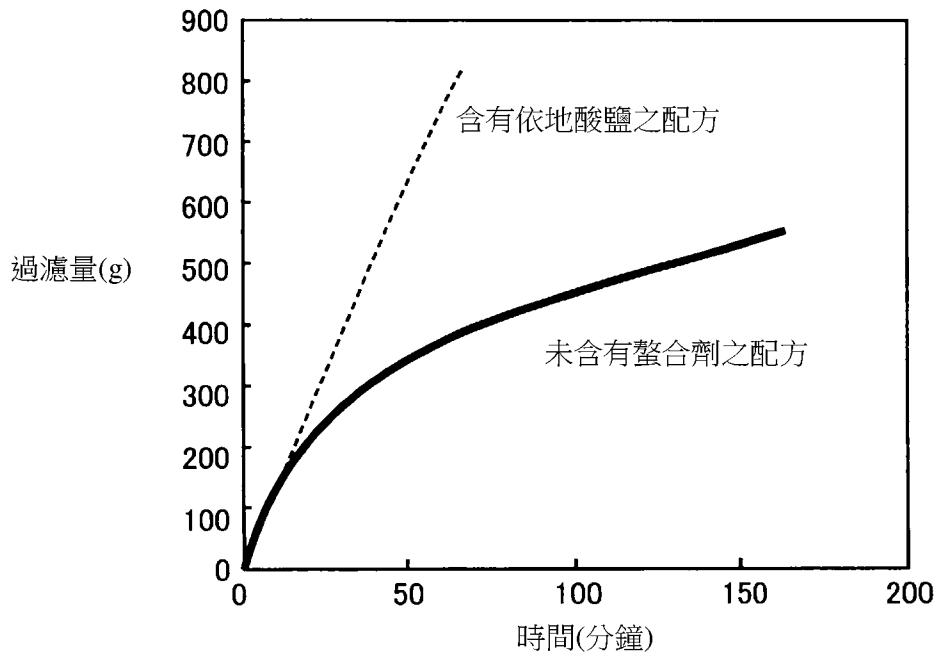
【請求項 7】如請求項 1 至 4 中任一項之方法，其中點眼液中之迪夸弗索或其鹽的濃度為 1~10%(w/v)。

【請求項 8】如請求項 1 至 4 中任一項之方法，其中點眼液中之迪夸弗索或其鹽的濃度為 3%(w/v)。

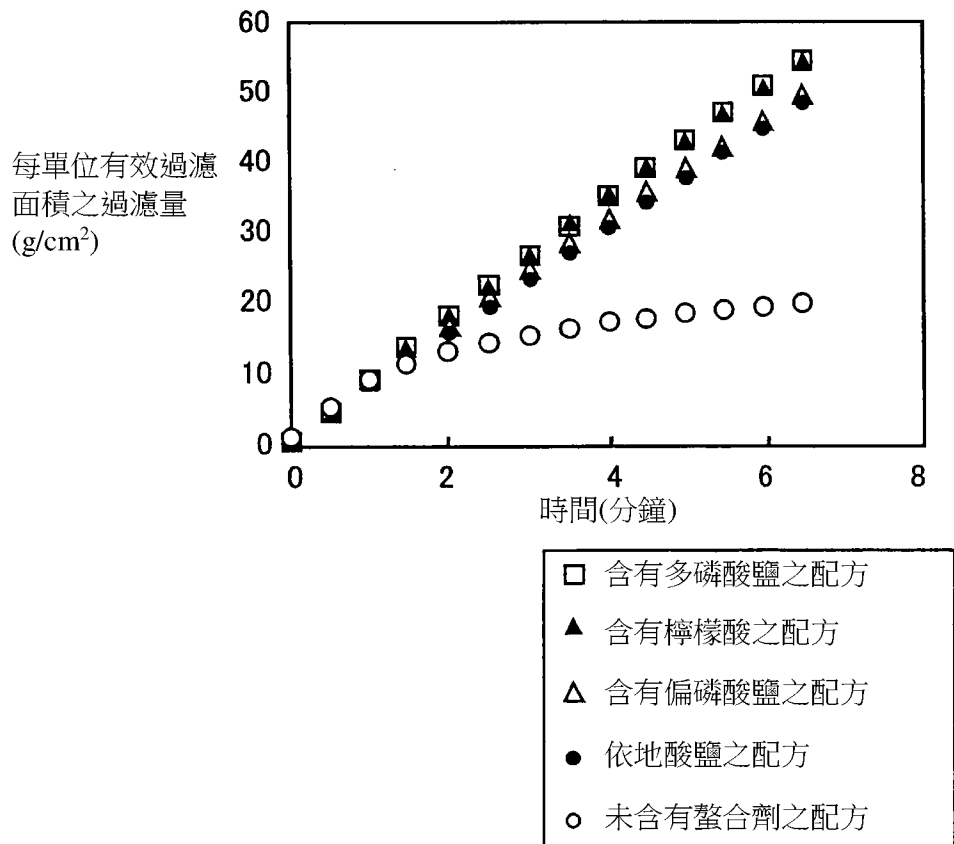
【請求項 9】如請求項 1 之方法，其中螯合劑為依地酸之鹽、點眼液中之該螯合劑的濃度為 0.001~0.1%(w/v)、點眼液中之迪夸弗索或其鹽的濃度為 3%(w/v)。

【請求項 10】如請求項 1 之方法，其中進一步含有防腐劑。

【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】