



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107635565 A

(43)申请公布日 2018.01.26

(21)申请号 201680031796.4

(22)申请日 2016.06.03

(30)优先权数据

2015-114596 2015.06.05 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.30

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2016/066590 2016.06.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/195072 JA 2016.12.08

(71)申请人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

(72)发明人 大下善弘 中泽仁志 松冈功

神村明日香

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 杨宏军

(51)Int.Cl.

A61K 31/7084(2006.01)

A61P 27/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

以向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中滴入的方式使用为特征的干眼症治疗剂

(57)摘要

本发明的课题在于探索对由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化加以治疗的药剂。含有地夸磷索四钠盐、不含苯扎氯铵的滴眼液可对由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化加以治疗。

1. 干眼症治疗剂,其含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述干眼症治疗剂不含苯扎氯铵,所述干眼症治疗剂的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中滴入的方式使用。

2. 如权利要求1所述的治疗剂,其被收纳于单元剂量型容器中。

3. 如权利要求1所述的治疗剂,其被收纳于多剂量型容器中。

4. 如权利要求3所述的治疗剂,其含有苯扎氯铵以外的防腐剂。

5. 如权利要求4所述的治疗剂,其中,苯扎氯铵以外的防腐剂选自由氯己定类、硼酸类、亚氯酸类、对羟基苯甲酸酯类、山梨酸类、氯丁醇及苄索氯铵组成的组中的至少一者。

6. 如权利要求4或5所述的治疗剂,其中,苯扎氯铵以外的防腐剂为氯己定类。

7. 如权利要求1~6中任一项所述的治疗剂,其中,地夸磷索或其盐的浓度为0.5~5% (w/v)。

8. 如权利要求1~7中任一项所述的治疗剂,其中,地夸磷索或其盐的浓度为3% (w/v)。

9. 如权利要求1所述的治疗剂,其中,干眼症是由于佩戴隐形眼镜而引起的。

10. 用于提高泪液层的稳定性的滴眼剂,所述滴眼剂含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼剂不含苯扎氯铵,所述滴眼剂的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

11. 用于治疗伴随佩戴软性隐形眼镜而产生的眼睛干燥感或眼睛不适感的滴眼剂,所述滴眼剂含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼剂不含苯扎氯铵,所述滴眼剂的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

以向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中滴入的方式使用为特征的干眼症治疗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及干眼症治疗剂,其含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述干眼症治疗剂不含苯扎氯铵,所述干眼症治疗剂的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中滴入的方式使用。

背景技术

[0002] 干眼症是始于眼睛发干、干涩等不适感程度的症状,一旦恶化则会给日常生活带来巨大障碍的疾病。干眼症患者的数量随着老龄化社会的到来和个人电脑等VDT(video display terminal,视频显示终端)操作的增多而逐年增加,据报道,美国国内的推算患者数量为1,000万人以上,日本也有800万人以上。

[0003] 虽然对于干眼症的病情还不完全清楚,但认为伴随着泪液分泌的减少、泪液层的稳定性降低而发生的泪液蒸发的亢进是其主要病因。即,上述病因引起了眼睛不适感、眼睛干燥感、眼睛疲劳感、充血、角结膜上皮病变等疾病的症状和/或观察结果。当这些疾病症状和/或观察结果发展时,最终会发生视觉异常,因此,对于干眼症在早期且恰当地进行治疗是极为重要的。

[0004] 由于佩戴软性隐形眼镜会引起泪液层的稳定性的降低,因此,存在因干眼症患者佩戴软性隐形眼镜而导致干眼症症状恶化的情况。另外,也有因佩戴软性隐形眼镜而导致干眼症发病的情况。然而,即使是这样的干眼症患者,也有出于便利性的考量而不希望停止佩戴软性隐形眼镜的情况。

[0005] 另一方面,在日本,并不存在作为治疗由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化的药剂而广为人知的药剂。甚至,对于在日本广泛应用于干眼症患者的“Diquas[®]滴眼液3%”、“Hyalein[®]滴眼液0.1%”、“Hyalein[®]滴眼液0.3%”而言,向软性隐形眼镜佩戴者的应用本身即为其禁忌症。

[0006] 另外,上文所述的“Diquas[®]滴眼液3%”含有浓度为3%(w/v)的地夸磷索四钠盐作为有效成分,其还含有苯扎氯铵作为防腐剂。地夸磷索是也被称为P¹,P⁴-二(尿苷-5')四磷酸或Up₄U的嘌呤受体激动剂,如专利文献1所公开的那样,已知其具有促进泪液分泌的作用。然而,地夸磷索会对由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化带来什么样的效果尚属未知。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1:日本专利第3652707号公报

发明内容

[0010] 发明所要解决的课题

[0011] 因此,探索对由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化加以治疗的

药剂是意义重大的课题。

[0012] 用于解决课题的手段

[0013] 本申请的发明人为探索对由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化加以治疗的药剂而进行了锐意研究,结果发现,向佩戴有软性隐形眼镜的食蟹猴的眼中滴入含有地夸磷索四钠盐、不含苯扎氯铵的滴眼液(以下也称为“本发明滴眼液”)后,呈现出使用人工泪液时观察不到的显著的NIBUT(非侵入性泪膜破裂时间,non-invasive tear break-up time)的上升(即,泪液层的稳定化),从而完成了本发明。如背景技术的内容所述的那样,由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化会引起泪液层的稳定性的降低,因此,泪液层的稳定化有助于软性隐形眼镜佩戴者的干眼症治疗。

[0014] 即,本发明提供以下所述的干眼症治疗剂。

[0015] (1) 干眼症治疗剂(以下也称为“本发明药剂”),其含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述干眼症治疗剂不含苯扎氯铵,所述干眼症治疗剂的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中滴入的方式使用。

[0016] (2) 如(1)所述的治疗剂,其为单元剂量(unit-dose)型。

[0017] (3) 如(1)所述的治疗剂,其为多剂量(multiple dose)型。

[0018] (4) 如(3)所述的治疗剂,其含有苯扎氯铵以外的防腐剂。

[0019] (5) 如(4)所述的治疗剂,其中,苯扎氯铵以外的防腐剂选自由氯己定类、硼酸类、亚氯酸类、对羟基苯甲酸酯(paraben)类、山梨酸类、氯丁醇及苄索氯铵组成的组中的至少一者。

[0020] (6) 如(4)或(5)所述的治疗剂,其中,苯扎氯铵以外的防腐剂为氯己定类。

[0021] (7) 如(1)~(6)中任一项所述的治疗剂,其中,地夸磷索或其盐的浓度为0.5~5%(w/v)。

[0022] (8) 如(1)~(7)中任一项所述的治疗剂,其中,地夸磷索或其盐的浓度为3%(w/v)。

[0023] (9) 如(1)所述的治疗剂,其中,干眼症是由于佩戴隐形眼镜而引起的。

[0024] 另外,本发明还提供以下所述的滴眼剂。

[0025] (10) 用于提高泪液层的稳定性的滴眼剂,其所述滴眼剂含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼剂不含苯扎氯铵,所述滴眼剂的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0026] (11) 用于治疗伴随佩戴软性隐形眼镜而产生的眼睛干燥感或眼睛不适感的滴眼剂,所述滴眼剂含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼剂不含苯扎氯铵,所述滴眼剂的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0027] 另外,本发明还涉及以下内容。

[0028] (12) 用于在干眼症的治疗中使用的滴眼液,所述滴眼液含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼液不含苯扎氯铵,所述治疗包括向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中滴入所述滴眼液。

[0029] (13) 用于在泪液层稳定性的提高中使用的滴眼液,所述滴眼液含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼液不含苯扎氯铵,所述泪液层稳定性的提高包括向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入所述滴眼液。

[0030] (14) 用于在伴随佩戴软性隐形眼镜而产生的眼睛干燥感或眼睛不适感的治疗中使用的滴眼液,所述滴眼液含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼液不含苯扎氯铵,所述治疗包括向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入所述滴眼液。

[0031] 另外,本发明还涉及以下内容。

[0032] (15) 含有地夸磷索或其盐作为有效成分、不含苯扎氯铵的滴眼液在制造用于治疗干眼症的药物中的用途,其特征在于,所述药物以向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中滴入的方式使用。

[0033] (16) 含有地夸磷索或其盐作为有效成分、不含苯扎氯铵滴眼液在制造用于提高泪液层的稳定性的药物中的用途,其特征在于,所述药物以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0034] (17) 含有地夸磷索或其盐作为有效成分、不含苯扎氯铵滴眼液在制造用于治疗伴随佩戴软性隐形眼镜而产生的眼睛干燥感或眼睛不适感的药物中的用途,其特征在于,所述药物以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0035] 另外,本发明还涉及以下内容。

[0036] (18) 干眼症的治疗方法,所述方法包括向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中施予含有治疗有效量的地夸磷索或其盐、不含苯扎氯铵的滴眼液。

[0037] (19) 用于提高泪液层的稳定性的方法,所述方法包括向佩戴有软性隐形眼镜的眼中施予含有治疗有效量的地夸磷索或其盐、不含苯扎氯铵的滴眼液。

[0038] (20) 用于治疗伴随佩戴软性隐形眼镜而产生的眼睛干燥感或眼睛不适感的方法,所述方法包括向佩戴有软性隐形眼镜的眼中施予含有治疗有效量的地夸磷索或其盐、不含苯扎氯铵的滴眼液。

[0039] 另外,本发明还涉及以下内容。

[0040] (21) 用于治疗干眼症的滴眼液,所述滴眼液含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼液不含苯扎氯铵,所述滴眼液的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中滴入的方式使用。

[0041] (22) 用于提高泪液层的稳定性的滴眼液,所述滴眼液含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼液不含苯扎氯铵,所述滴眼液的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0042] (23) 用于治疗伴随佩戴软性隐形眼镜而产生的眼睛干燥感或眼睛不适感的滴眼液,所述滴眼液含有地夸磷索或其盐作为有效成分,所述滴眼液不含苯扎氯铵,所述滴眼液的特征在于,以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0043] 发明效果

[0044] 含有地夸磷索四钠盐、不含苯扎氯铵的干眼症治疗剂可对由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化加以治疗。

附图说明

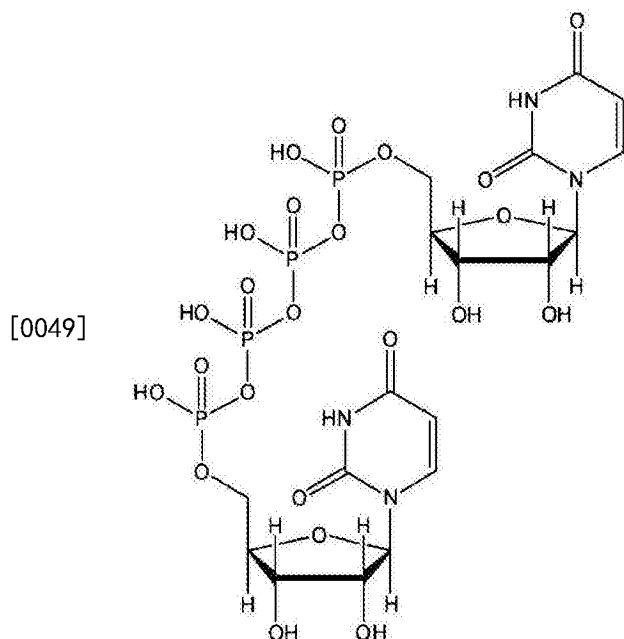
[0045] [图1] 图1为示出药理试验1中的NIBUT上升作用的评价试验的结果的图。

[0046] [图2] 图2为示出药理试验2中的NIBUT上升作用的评价试验2的结果的图。

具体实施方式

[0047] 地夸磷索为下式表示的化合物。

[0048] [化学式1]

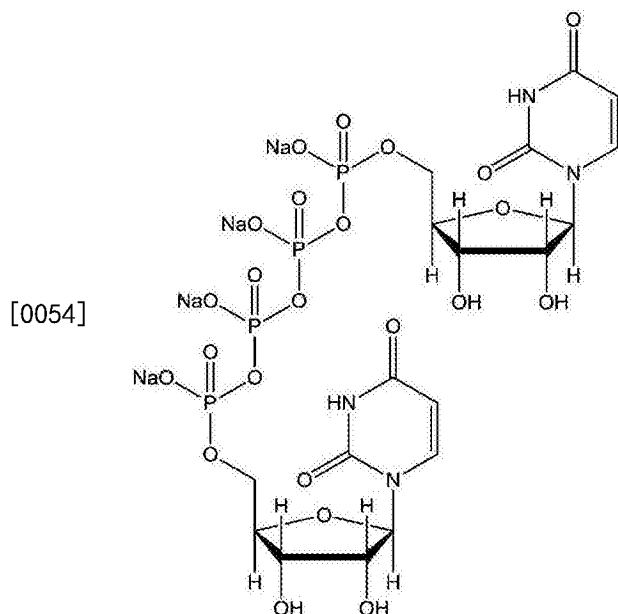


[0050] 地夸磷索可按照有机合成化学领域中的常规方法来制造,还可按照日本特表2001-510484号公报公开的方法来制造。

[0051] 作为地夸磷索的盐,只要是作为药物而被允许的盐即可,没有特别限制,可举出与盐酸、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、葡萄糖酸、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、羟乙基磺酸、乳糖酸、油酸、亚甲基双羟萘酸、多聚半乳糖醛酸、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;与锂、钠、钾等碱金属形成的盐;与钙、镁等碱土金属形成的盐;与铁、锌等形成的金属盐;与氨形成的盐;与三乙二胺、2-氨基乙醇、2,2-亚氨基双(乙醇)、1-脱氧-1-(甲基氨基)-2-D-山梨糖醇、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。

[0052] 作为本发明中的“地夸磷索或其盐”,优选为下式表示的地夸磷索的四钠盐(以下也简称为“地夸磷索钠”)。

[0053] [化学式2]



[0055] 地夸磷索或其盐存在几何异构体或光学异构体时,该异构体或它们的盐也包括在本发明的范围内。另外,地夸磷索或其盐存在质子互变异构体时,该互变异构体或它们的盐也包括在本发明的范围内。

[0056] 地夸磷索或者其盐、水合物或溶剂合物存在多晶型及多晶型组(多晶型体系)时,这些多晶型物及多晶型组(多晶型体系)也包括在本发明的范围内。此处,多晶型组(多晶型体系)是指,根据这些结晶的制造、结晶析出、保存等条件及状态(需要说明的是,此处的状态也包括制剂化后的状态),晶型发生变化时的各阶段的各种晶型及该过程整体。

[0057] 苯扎氯铵是常用于滴眼液中的防腐剂,其由通式: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ 表示。需要说明的是,上述通式中,尤其是R表示烷基、并且该烷基的碳原子数为12的苯扎氯铵(以下也简称为“BAK-C₁₂”)或该烷基的碳原子数为14的苯扎氯铵(以下也简称为“BAK-C₁₄”)被广泛应用于滴眼液中。

[0058] 本发明中,所谓“向佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中滴入”,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入滴眼液。

[0059] 作为软性隐形眼镜,例如,可举出以甲基丙烯酸羟乙酯作为主成分的隐形眼镜或硅水凝胶(silicone hydrogel)隐形眼镜等。

[0060] 对作为本发明的适用对象的软性隐形眼镜的种类没有特别限制,另外,也与离子型或非离子型、含水型或非含水型的区别无关。例如,除了重复使用的镜片以外,也可适用于日抛镜片、周抛镜片、双周抛镜片等目前市售或将来市售的所有软性隐形眼镜。

[0061] 干眼症被定义为“由于各种原因引起的泪液及角结膜上皮的慢性疾病,伴有眼睛不适感、视觉异常的疾病”,干眼症包括干性角结膜炎(KCS)。本发明中,干眼症还包括由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生。

[0062] 干眼症症状中,不仅包括眼睛干燥感、眼睛不适感、眼睛疲劳感、迟钝感、畏光感、眼痛、视力模糊(朦胧视觉)等自诉症状,还包括充血、角结膜上皮病变等体征观察结果。

[0063] 关于干眼症的病因,虽然不明点较多,但已报道了导致干眼症发生的原因有:干燥综合征;先天性无泪腺症;结节病(sarcoidosis);因骨髓移植而导致的移植物抗宿主病(GVHD;Graft Versus Host Disease);眼天疱疮;斯-约二氏综合征(Stevens-Johnson

syndrome);由于沙眼等导致的泪器堵塞;糖尿病;因角膜屈光矫正手术(LASIK:Laser(-assisted) inSituKeratomileusis)等而导致的反射性分泌的降低;睑板腺功能障碍;由于睑缘炎等而导致的油层减少;由于眼球突出、兔眼等而导致的瞬目障碍或眼睑闭合障碍;来自胚细胞的粘蛋白分泌降低;VDT操作;等等。

[0064] 本发明中,所谓“干眼症治疗”,是指通过提高佩戴软性隐形眼镜的眼中的泪液层的稳定性而使得干眼症症状有所改善。需要说明的是,干眼症症状的改善也指由于干眼症患者佩戴软性隐形眼镜而导致恶化的干眼症症状的改善、由于佩戴软性隐形眼镜自身导致发生的干眼症症状的改善。另外,本发明中,“干眼症治疗”也包括“干眼症的预防”。

[0065] 所谓泪液层的稳定性的提高,是指泪液在量或质的方面得到改善。需要说明的是,泪液层的稳定性可通过测定BUT(泪膜破裂时间)来确认。BUT中,将未施加染色液等负担、在更接近自然的状态下测得的结果称为NIBUT(非侵入性泪膜破裂时间)。

[0066] 本发明中,所谓“多剂量型容器”,是指具有容器主体和能够安装于该容器主体的盖的滴眼容器,所述滴眼容器能够自由地进行盖的开封、再次密封。该多剂量型容器中,通常收纳有供使用一段时间的多次量的滴眼液。

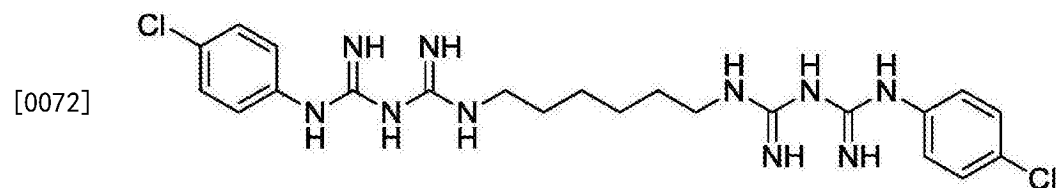
[0067] 本发明中,所谓“单元剂量(unit dose)型容器”,是指以将盖与瓶口部进行熔接密封、并在使用时将该盖与瓶形主体的熔接部断裂开封而进行使用为目的的滴眼容器。该单元剂量型容器中,收纳有可使用一次或多次的量的滴眼液。另外,该单元剂量型容器还包括下述滴眼容器:即使在将盖与瓶口部进行熔接密封并在使用时将该盖与瓶形主体的熔接部断裂而将容器开封后,仍然能够再次完全封盖,所述滴眼容器中收纳有用于一天用完的数次使用量的滴眼液。

[0068] 另外,本发明药剂中可添加苯扎氯铵以外的防腐剂,并且,本发明药剂可以是通常的多剂量型。

[0069] 本发明中,所谓“苯扎氯铵以外的防腐剂”,只要是苯扎氯铵以外的化合物、且已知具有防腐效果的防腐剂即可,没有特别限定,优选为氯己定类、硼酸类、亚氯酸类、对羟基苯甲酸酯类、山梨酸类、氯丁醇、苄索氯铵,进一步优选为氯己定类。

[0070] 本发明药剂含有氯己定类时,“氯己定类”包括氯己定及其盐。氯己定为下述化学结构式表示的化合物,该化合物也被称为1,1'-六亚甲基双[5-(4-氯苯基)双胍]。

[0071] [化学式3]



[0073] 上述氯己定类中,作为“氯己定的盐”,只要是作为药物而被允许的盐即可,没有特别限制,具体而言,可举出有机酸盐[例如,单羧酸盐(乙酸盐、三氟乙酸盐、丁酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐等)、多元羧酸盐(富马酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐等)、羟基羧酸盐(葡糖酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐等)、有机磺酸盐(甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等)等]、无机酸盐(例如,盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐等)、与有机碱形成的盐(例如,与甲胺、三乙胺、三乙醇胺、吗啉、哌嗪、吡咯烷、三吡啶、甲基吡啶等有机胺形成的盐等)、与无机碱形成的盐[例如,铵盐;与碱金属(钠、钾等)、碱土金属(钙、镁等)、铝等金

属形成的盐等]等。这些盐中,可优选举出有机酸盐及/或无机酸盐、更优选举出羟基羧酸盐、单羧酸盐及/或无机酸盐、进一步优选举出葡萄糖酸盐、乙酸盐及/或盐酸盐、特别优选举出葡萄糖酸盐。这些氯己定的盐可单独使用1种,也可以任意组合使用2种以上。

[0074] 氯己定及其盐可利用已知的方法进行合成,也可以以市售品的形式获得。

[0075] 本发明药剂含有氯己定类时,其浓度为0.0001~0.1%,优选为0.0005~0.05% (w/v),特别优选为0.001~0.005% (w/v)。

[0076] 本发明药剂含有硼酸类时,“硼酸类”包括硼酸及其盐。上述硼酸类中,作为“硼酸的盐”,只要是作为药物而被允许的盐即可,没有特别限制,具体而言,可举出硼酸钠、四硼酸钾、甲基硼酸钾、硼酸铵、硼砂等,优选为硼砂。

[0077] 本发明药剂含有亚氯酸类时,“亚氯酸类”包括亚氯酸及其盐。上述亚氯酸类中,作为“亚氯酸的盐”,只要是作为药物而被允许的盐即可,没有特别限制,具体而言,可举出亚氯酸钠、亚氯酸钾、亚氯酸钙、亚氯酸镁等。

[0078] 本发明药剂含有对羟基苯甲酸酯类时,“对羟基苯甲酸酯类”包括对羟基苯甲酸酯及其盐。上述对羟基苯甲酸酯类中,作为“对羟基苯甲酸酯的盐”,只要是作为药物而被允许的盐即可,没有特别限制,具体而言,可举出对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸异丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸异丁酯等,优选为对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯。

[0079] 本发明药剂含有山梨酸类时,“山梨酸类”包括山梨酸及其盐。上述山梨酸类中,作为“山梨酸的盐”,只要是作为药物而被允许的盐即可,没有特别限制,具体而言,可举出山梨酸钾等。

[0080] 本发明药剂的剂型为滴眼液。

[0081] 本发明药剂可含有地夸磷索或其盐以外的有效成分,但优选仅含有地夸磷索或其盐作为唯一的有效成分。

[0082] 本发明药剂可以以优选0.5~5% (w/v)、更优选1%、2%、3%或4% (w/v)、进一步优选3% (w/v)的浓度含有地夸磷索或其盐。

[0083] 本发明药剂可选择使用氯化钠、氯化钾、浓甘油等等渗剂、磷酸钠、乙酸钠、ε-氨基己酸等缓冲剂、聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油等表面活性剂、柠檬酸钠、乙二胺四乙酸钠等稳定剂而进行制备,pH只要在眼科制剂所允许的范围内即可,通常优选在4~8的范围内。可以向本发明药剂中适当添加盐酸、氢氧化钠等pH调节剂。

[0084] 本发明药剂可分成每日1~10次、优选每日2~8次、更优选每日4~6次、进一步优选每日6次进行滴眼。

[0085] 以下,示出药理试验和制剂例的结果,但这些例子仅是为了更好地理解本发明,并不限定本发明的范围。

[0086] 实施例

[0087] [药理试验1]NIBUT上升作用的评价试验

[0088] 对因佩戴软性隐形眼镜而导致泪液层的稳定性降低的眼中的、地夸磷索滴眼液的NIBUT进行了研究。

[0089] (试样制备)

[0090] 作为地夸磷索滴眼液,制备了以下滴眼液1,将其用于试验。

[0091] 滴眼液1:

[0092] 将地夸磷索钠(3g)、磷酸氢钠水合物(0.2g)、氯化钠(0.39g)、氯化钾(0.15g)、乙二醇四乙酸钠水合物(0.01g)及氯己定葡萄糖酸盐(0.0025g)溶解于水中,定容为100mL,添加pH调节剂,将pH调节为7.5。

[0093] (试验方法)

[0094] 使用干眼症观察装置(DR-1,KOWA),测定在向佩戴有软性隐形眼镜(制品名:Menicon Soft MA^(注册商标))的食蟹猴的眼中滴入滴眼液1(20μL/眼)之前的NIBUT、及滴眼15、30、45、60分钟后的NIBUT。作为对照药物,使用了人工泪液(制品名:Soft Santear^(注册商标))(N=10~11眼)。

[0095] (结果)

[0096] 试验结果示于图1。由图1可见,向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入滴眼液1后,在直到滴眼60分钟后为止的全部测定点均确认到较之滴眼前而言显著的NIBUT的上升。另一方面,在人工泪液滴眼中未确认到NIBUT的上升。

[0097] (分析)

[0098] 上述结果表明,本发明药剂可对由于佩戴软性隐形眼镜而导致的泪液层的稳定性的降低加以改善。因此,本发明药剂对于治疗由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化是有用的。即,本发明药剂可滴入佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中,从而治疗干眼症。另外,已报道了佩戴软性隐形眼镜会引起眼睛干燥感、眼睛不适感这样的自诉症状。认为这是由于佩戴软性隐形眼镜导致泪液层变薄,从而使得泪液层的稳定性降低。根据上述的结果可知,本发明药剂可改善由于佩戴软性隐形眼镜而导致的泪液层的稳定性的降低,因此,对于治疗伴随佩戴软性隐形眼镜而产生的眼睛干燥感或眼睛不适感是有用的。

[0099] [药理试验2]NIBUT上升作用的评价试验2

[0100] 对因佩戴软性隐形眼镜而导致泪液层的稳定性降低的眼中的、地夸磷索滴眼液的NIBUT进行了研究。

[0101] (试样制备)

[0102] 作为地夸磷索滴眼液,与药理试验1同样地制备了滴眼液1,将其用于试验。

[0103] (试验方法)

[0104] 使用干眼症观察装置(DR-1,KOWA),测定在向佩戴有软性隐形眼镜(制品名:Menicon Soft MA^(注册商标))的食蟹猴的眼中滴入滴眼液1(20μL/眼)之前的NIBUT、及滴眼5、15、30、45、60分钟后的NIBUT。作为对照药物,使用了人工泪液(制品名:Soft Santear^(注册商标))、透明质酸钠(制品名:Hyalain^(注册商标)0.1%迷你(mini)滴眼液)(N=11眼)。

[0105] (结果)

[0106] 试验结果示于图2。由图2可见,向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入滴眼液1后,在直到滴眼60分钟后为止的全部测定点均确认到较之滴眼前而言显著的NIBUT的上升。另一方面,在人工泪液滴眼中未确认到NIBUT的上升。另外,在透明质酸钠滴眼中,在滴眼5分钟后确认到NIBUT的上升,但该上升作用低于滴眼液1,并且在滴眼15分钟后之后,未确认到NIBUT的上升。

[0107] (分析)

[0108] 上述结果表明,较之透明质酸钠而言,本发明药剂可改善由于佩戴软性隐形眼镜而导致的泪液层的稳定性的降低。

[0109] 本试验结果表明,在滴入佩戴有软性隐形眼镜的干眼症患者的眼中的情况下,较之Hyalain^(注册商标)迷你滴眼液而言,本发明药剂可取得极强的干眼症治疗效果、伴随佩戴软性隐形眼镜而产生的眼睛干燥感或眼睛不适感的治疗效果。

[0110] [药理试验3]NIBUT上升作用的比较试验

[0111] 对因佩戴软性隐形眼镜而导致泪液层的稳定性降低的眼中的、本发明滴眼液和含有苯扎氯铵的滴眼液的NIBUT进行了比较研究。

[0112] (试样制备)

[0113] 滴眼液1:

[0114] 作为本发明滴眼液,与药理试验1同样地制备了滴眼液1。

[0115] 滴眼液2:

[0116] 作为本发明滴眼液,制备了不含防腐剂的滴眼液2。具体而言,将地夸磷索钠(3g)、磷酸氢钠水合物(0.2g)、氯化钠(0.41g)、氯化钾(0.15g)及乙二胺四乙酸钠水合物(0.01g)溶解于水中,定容为100mL,添加pH调节剂,将pH调节为7.5。

[0117] 滴眼液3:

[0118] 作为比较例,制备了含有苯扎氯铵的滴眼液3。具体而言,将地夸磷索钠(3g)、磷酸氢钠水合物(0.2g)、氯化钠(0.41g)、氯化钾(0.15g)及苯扎氯铵(0.0075g)溶解于水中,定容为100mL,添加pH调节剂,将pH调节为7.5。滴眼液1、2及3均为含有相同浓度的有效成分(地夸磷索钠)的滴眼液。另外,滴眼液1和滴眼液3均为符合日本药典的保存效力试验基准、且具有同等的保存效力的滴眼液。

[0119] (试验方法)

[0120] 使用干眼症观察装置(DR-1,KOWA),测定在向佩戴有软性隐形眼镜(制品名:Menicon Soft MA^(注册商标))的食蟹猴的眼中滴入滴眼液1~3(20 μ L/眼)之前的NIBUT、及滴眼30分钟后的NIBUT(N=11眼)。

[0121] (结果)

[0122] 试验结果示于表1。

[0123] [表1]

[0124]

	滴眼液1	滴眼液2	滴眼液3
滴眼前的NIBUT(秒)	3.40	3.23	3.39
滴眼后的NIBUT(秒)	8.20	8.67	6.25

[0125] 对符合日本药典的保存效力试验基准、且具有同等的保存效力的滴眼液1和滴眼液3的滴眼30分钟后的NIBUT进行了测定、比较研究,结果表明,滴眼液1具有比含有苯扎氯铵的滴眼液3高的NIBUT上升作用。另外还表明,不含防腐剂的滴眼液(滴眼液2)也同样具有比含有苯扎氯铵的滴眼液3高的NIBUT上升作用。

[0126] (分析)

[0127] 由此表明,较之含有苯扎氯铵的滴眼液而言,本发明滴眼液可改善由于佩戴软性

隐形眼镜而导致的泪液层的稳定性的降低。

[0128] [制剂例]

[0129] 给出制剂例来进一步具体地说明本发明的药剂,但本发明并不仅限于这些制剂例。

[0130] (制剂例1:滴眼液(3%(w/v)))

100 mL 中

地夸磷索钠	3 g
-------	-----

磷酸氢钠水合物	0.1~0.5 g
---------	-----------

氯化钠	0.01~1 g
-----	----------

[0131] 氯化钾	0.01~1 g
------------	----------

乙二胺四乙酸钠水合物	0.0001~0.1 g
------------	--------------

氯己定葡萄糖酸盐	0.0001~0.1 g
----------	--------------

聚山梨醇酯 80	0.0001~0.1 g
----------	--------------

灭菌纯化水	适量
-------	----

[0132] 向灭菌纯化水中加入地夸磷索钠及除其以外的上述成分,将它们充分混合,由此可制备上述滴眼剂。

[0133] 产业上的可利用性

[0134] 含有地夸磷索四钠盐、不含苯扎氯铵的滴眼液可治疗由于佩戴软性隐形眼镜导致的干眼症症状的发生/恶化。

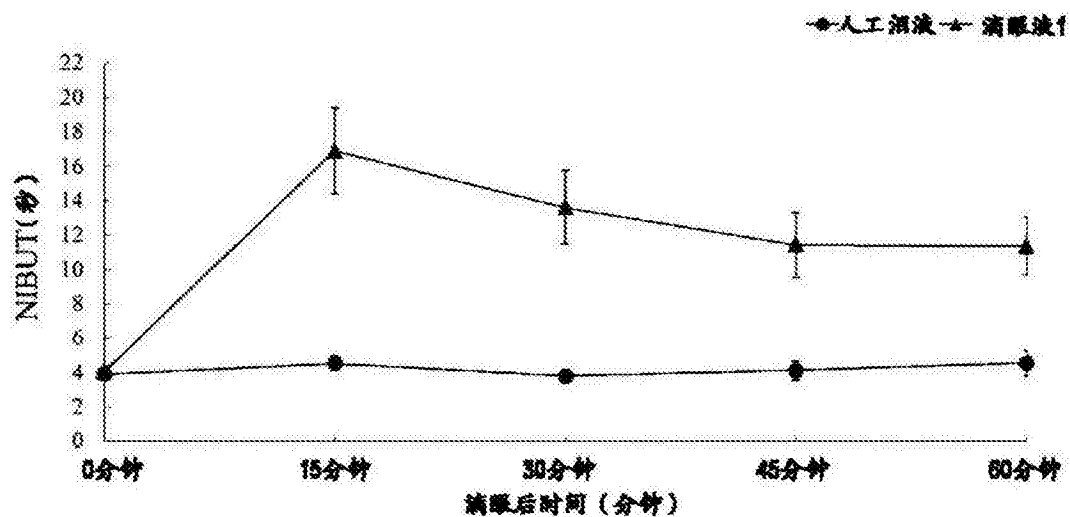


图1

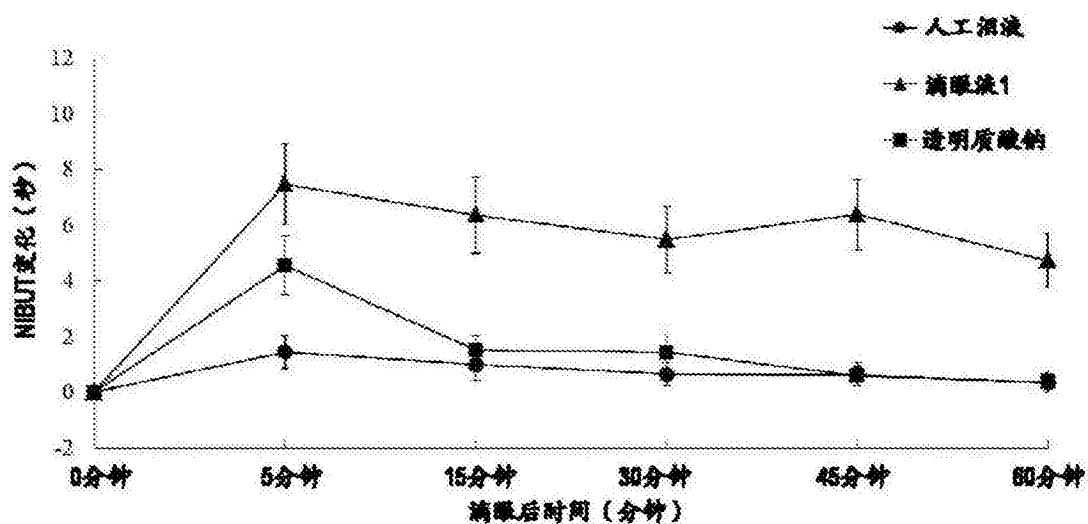


图2