



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202038974 A

(43) 公開日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：109122007

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 03 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/7084(2006.01)**A61K9/02 (2006.01)**A61K47/18 (2006.01)**A61P27/04 (2006.01)*

(30) 優先權：2015/06/05 日本

2015-114595

(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：稻垣孝司 INAGAKI, KOJI (JP)；松本直樹 MATSUMOTO, NAOKI (JP)；小川敏
弘 OGAWA, TOSHIHIRO (JP)；若林祐喜久 WAKABAYASHI, YUKIHISA (JP)；
神村明日香 KAMIMURA, ASUKA (JP)；大下善弘 OSHITA, YOSHIHIRO (JP)；
中澤仁志 NAKAZAWA, HITOSHI (JP)；松岡功 MATSUOKA, ISAO (JP)

(74) 代理人：丁國隆；黃政誠

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：3 共 32 頁

(54) 名稱

使水性點眼液中之洛赫西定類安定化之方法

(57) 摘要

本發明係關於含有 0.1 ~ 10%(w/v)之濃度的地夸磷索(diquafosol)或其鹽、及 0.0001 ~ 0.1%(w/v)之濃度的洛赫西定(chlorhexidine)類的水性點眼液。

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使水性點眼液中之洛赫西定類安定化之方法

【中文】

本發明係關於含有 0.1 ~ 10% (w/v) 之濃度的地夸磷索 (diquafosol) 或其鹽、及 0.0001 ~ 0.1% (w/v) 之濃度的洛赫西定 (chlorhexidine) 類的水性點眼液。

【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使水性點眼液中之洛赫西定類安定化之方法

【技術領域】

【0001】本發明係關於水性點眼液，其為含有 0.1 ~ 10% (w/v) 之濃度的地夸磷索(diquafosol)或其鹽的水性點眼液(以下，亦稱為地夸磷索點眼液)，且為含有 0.0001 ~ 0.1% (w/v) 之濃度的洛赫西定(chlorhexidine)類的水性點眼液。

【先前技術】

【0002】一般而言，點眼液有在開封後一定期間多次使用之型式(多劑量型點眼液)與一次使用完之型式(單劑量型點眼液)。尤其，為了防止使用時因微生物污染等所致之製品的腐敗且確保點眼液的保存安定性，在多劑量型點液中通常包含防腐劑。

【0003】就防腐劑而言，已廣泛使用具有優異防腐效果的氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)(以下，亦稱為 BAK)。另一方面已知，高濃度使用 BAK 時，有引起角膜障礙的可能性。又，亦被指摘於將含有 BAK 的點眼液滴入使用者戴著軟性隱形眼鏡中的眼睛時，BAK 與隱形眼鏡接觸而有使軟性隱形眼鏡本身變形等之不良影響。因此，於戴著軟性隱形眼鏡中滴入含有 BAK 的點眼液通常係被禁止的。

【0004】此外，地夸磷索係亦稱為 P¹,P⁴-二(尿苷-5')四磷酸、Up₄U 等的嘌呤受體激動劑，於日本，作為含有 3% (w/v) 之濃度的地夸磷索鈉的點眼液(製品名：Diquas^(註冊商標)點眼液

3%)，已被使用於乾眼症治療。於此 **Diquas**^(註冊商標) 點眼液 3%，因上述理由而包含 **BAK**。

【0005】又，於專利文獻 1 已揭示含有 0.1~10%(w/v)之濃度的地夸磷索或其鹽及 0.0001~1%(w/v)之濃度的螯合劑的水性點眼液。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻 1]日本特開 2013-227291 號公報

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0007】本發明之課題係提供不含 **BAK**，安全性更高的地夸磷索點眼液。再者，本發明之課題係提供含有於點眼液之調製時且長期保存時，物理化學性安定的防腐劑之地夸磷索點眼液。

[用以解決課題之手段]

【0008】本發明者們為了解決上述課題而進行專心研究的結果，發現含有 0.1~10%(w/v)之濃度的地夸磷索或其鹽、及 0.0001~0.1%(w/v)之濃度的洛赫西定類的水性點眼液(以下，亦稱為本點眼液)，具有優異的保存效力者，而完成本發明。再者，本發明者們發現本點眼液抑制軟性隱形眼鏡的變形。又，本發明者們發現，本點眼液較含有 **BAK** 的點眼液及不含有地夸磷索或其鹽且含有洛赫西定類的點眼液，於培養不死化人類角膜上皮細胞，顯示較高活細胞活性。又，本發明者們發現，本點眼液於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中，顯著地使 **NIBUT**(非侵

襲淚液層破壞時間)上升，亦即，於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛，使淚液層安定化。另一方面，以人工淚液未觀察到如此效果。由於戴著軟性隱形眼鏡的乾眼症症狀之發生/惡化係因起因於淚液層的安定性降低，本點眼液所致的淚液層之安定化有用於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的乾眼症之預防及/或治療。又，本點眼液亦有用於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的眼乾燥感及/或眼不適感之預防及/或治療。再者，本發明者們發現含有特定之濃度範圍，亦即 $0.001 \sim 0.005\%$ (w/v) 之濃度的洛赫西定類之地夸磷索點眼液係點眼液調製時維持高洛赫西定類之殘存率，且該點眼液中之洛赫西定類具有優異的長期安定性。

【0009】即，本發明係提供以下所揭示之水性點眼液。

(1) 一種水性點眼液，其含有 $0.1 \sim 10\%$ (w/v) 之濃度的地夸磷索或其鹽、及 $0.0001 \sim 0.1\%$ (w/v) 之濃度的洛赫西定類。

(2) 如(1)所記載的水性點眼液，其中洛赫西定類為葡萄糖酸洛赫西定(chlorhexidine gluconate)。

(3) 如(1)或(2)所記載的水性點眼液，其中點眼液中之洛赫西定類的濃度為 $0.0005 \sim 0.05\%$ (w/v)。

(4) 如(1)或(2)所記載的水性點眼液，其中點眼液中之洛赫西定類的濃度為 $0.001 \sim 0.005\%$ (w/v)。

(5) 如(1)或(2)所記載的水性點眼液，其中點眼液中之洛赫西定類的濃度為大於 0.001% (w/v) 至 0.005% (w/v) 以下。

(6) 如(1)或(2)所記載的水性點眼液，其中點眼液中之洛赫西定類的濃度為 $0.0015 \sim 0.005\%$ (w/v)。

(7) 如(1)或(2)所記載的水性點眼液，其中點眼液中之洛赫西定類的濃度為 $0.002 \sim 0.005\%$ (w/v)。

(8)如(1)~(7)中任一項所記載的水性點眼液，其中點眼液中之地夸磷索或其鹽的濃度為 3% (w/v)。

(9)如(1)~(8)中任一項所記載的水性點眼液，其進一步含有螯合劑。

(10)如(9)所記載的水性點眼液，其中螯合劑為四乙酸乙二胺(edetic acid)或其鹽。

(11)如(1)~(10)中任一項所記載的水性點眼液，其為軟性隱形眼鏡用。

(12)如(11)所記載的水性點眼液，其中軟性隱形眼鏡為矽水膠(silicone hydrogel)隱形眼鏡。

【0010】又，本發明提供以下揭示之抑制軟性隱形眼鏡的變形之方法。

(13)一種抑制軟性隱形眼鏡的變形之方法，其利用如(1)~(12)之任一項所記載的水性點眼液。

【0011】再者，本發明亦關於以下。

(14)一種乾眼症之預防及/或治療用之水性點眼液，其含有 0.1 ~ 10% (w/v) 之濃度的地夸磷索或其鹽、及 0.0001 ~ 0.1% (w/v) 之濃度的洛赫西定類。

(15)一種水性點眼液之乾眼症之預防及/或治療中的用途，其含有 0.1 ~ 10% (w/v) 之濃度的地夸磷索或其鹽、及 0.0001 ~ 0.1% (w/v) 之濃度的洛赫西定類。

(16)一種預防及/或治療乾眼症之方法，其包含投予含有 0.1 ~ 10% (w/v) 之濃度的地夸磷索或其鹽、及 0.0001 ~ 0.1% (w/v) 之濃度的洛赫西定類的水性點眼液。

【0012】又，本發明係提供以下揭示的水性點眼液。

(17)如(1)~(12)中任一項所記載的水性點眼液，其係於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中，用於乾眼症之預防及/或治療。

(18)如(1)~(12)中任一項所記載的水性點眼液，其係於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中，用於提升淚液層之安定性。

(19)如(1)~(12)中任一項所記載的水性點眼液，其係於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中，用於眼乾燥感或眼不適感之預防或治療。

(20)如(17)~(19)中任一項所記載的水性點眼液，其中軟性隱形眼鏡為矽水膠隱形眼鏡。

【0013】又，本發明係提供以下揭示的方法。

(21)一種抑制水性點眼液中之洛赫西定類的殘存率降低之方法，其於含有 0.1~10%(w/v)之濃度的地夸磷索或其鹽、及洛赫西定類的水性點眼液之調製，藉由使用 0.0001~0.005%(w/v)之濃度的洛赫西定類，而抑制該水性點眼液中之洛赫西定類的殘存率的降低。

(22)一種方法，其係將含有 0.1~10%(w/v)之濃度的地夸磷索或其鹽、及洛赫西定類的水性點眼液中之洛赫西定類安定化之方法，該洛赫西定類的濃度為大於 0.001%(w/v)至 0.1%(w/v)以下。

[發明之效果]

【0014】由後述的試驗例之結果清楚可知，本點眼液係具有優異的保存效力。再者，本點眼液因抑制軟性隱形眼鏡之變形，可使用於軟性隱形眼鏡用。又，本點眼液較含有 BAK 的點眼液及不含有地夸磷索或其鹽且含有洛赫西定類的點眼液，於培養的不死化人類角膜上皮細胞顯示較高的活細胞活性。據

此，本點眼液係對活體，尤其對角結膜上皮的安全性為較高，有用於如乾眼症之類的角結膜上皮不安定的疾病中的使用。又，本點眼液係於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛，顯著地使 NIBUT 上升。另一方面，以人工淚液未觀察到如此的效果。亦即，本點眼液係於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛，使淚液層安定化。因戴著軟性隱形眼鏡所致的乾眼症症狀之發生/惡化因係起因於淚液層之安定性的降低，本點眼液所致的淚液層之安定化係於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的乾眼症之預防及/或治療為有用的。又，本點眼液亦有用於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的眼乾燥感及/或眼不適感之預防及/或治療。再者，含有特定之濃度範圍，亦即含有 0.001 ~ 0.005% (w/v) 之濃度的洛赫西定類的地夸磷索點眼液係於點眼液調製時維持高洛赫西定類之殘存率，且該點眼液中之洛赫西定類具有優異的長期安定性。

【圖式簡單說明】

【0015】

[圖 1]圖 1 係呈示於試驗例 3 中利用角膜上皮細胞之細胞毒性試驗的結果的圖。

[圖 2]圖 2 係呈示於試驗例 4 中 NIBUT 上升作用之評價試驗 1 的結果的圖。

[圖 3]圖 3 係呈示於試驗例 5 中 NIBUT 上升作用之評價試驗 2 的結果的圖。

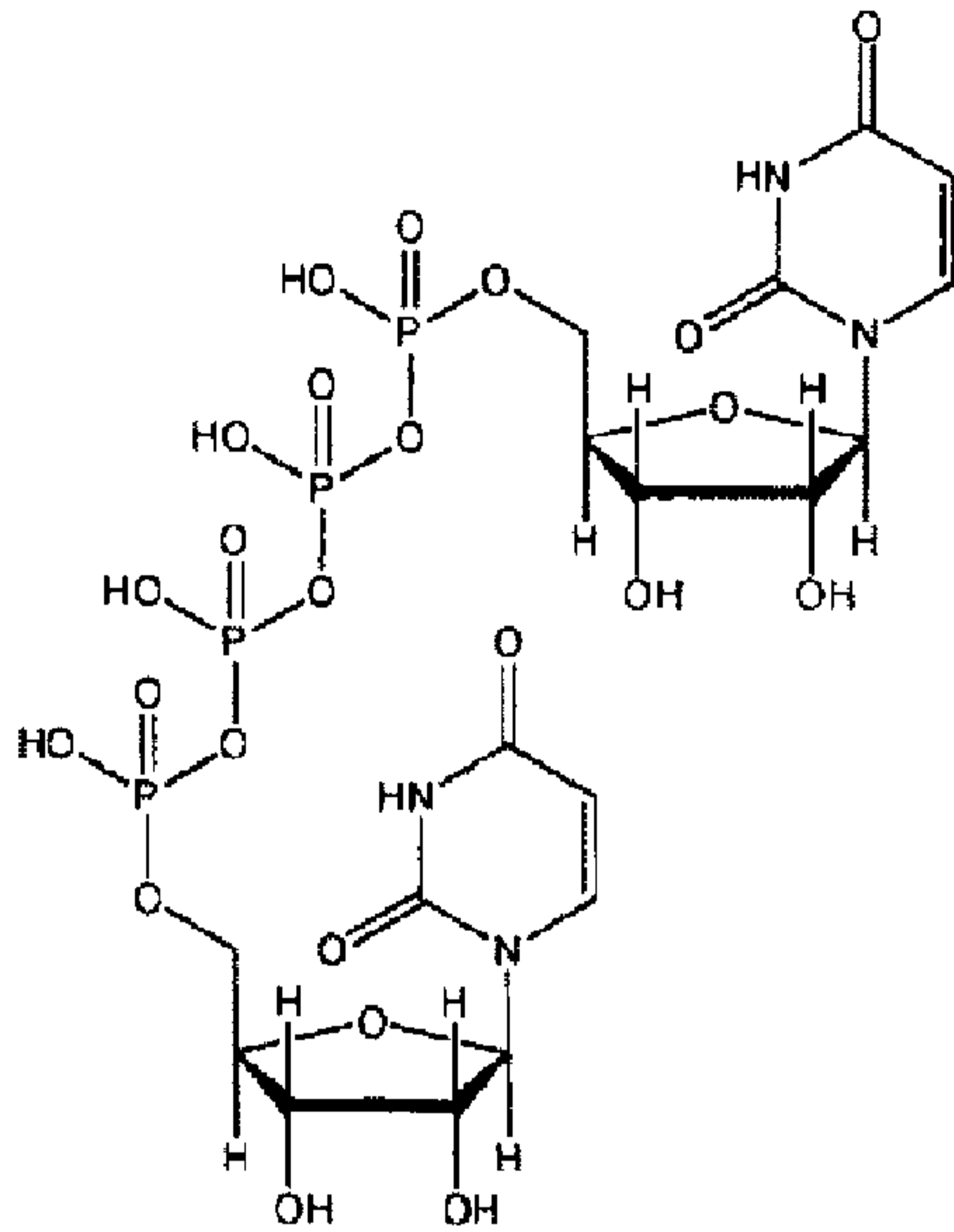
【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0016】進一步詳細說明與本發明有關者。

【0017】地夸磷索係下述化學結構式所示的化合物。

【0018】



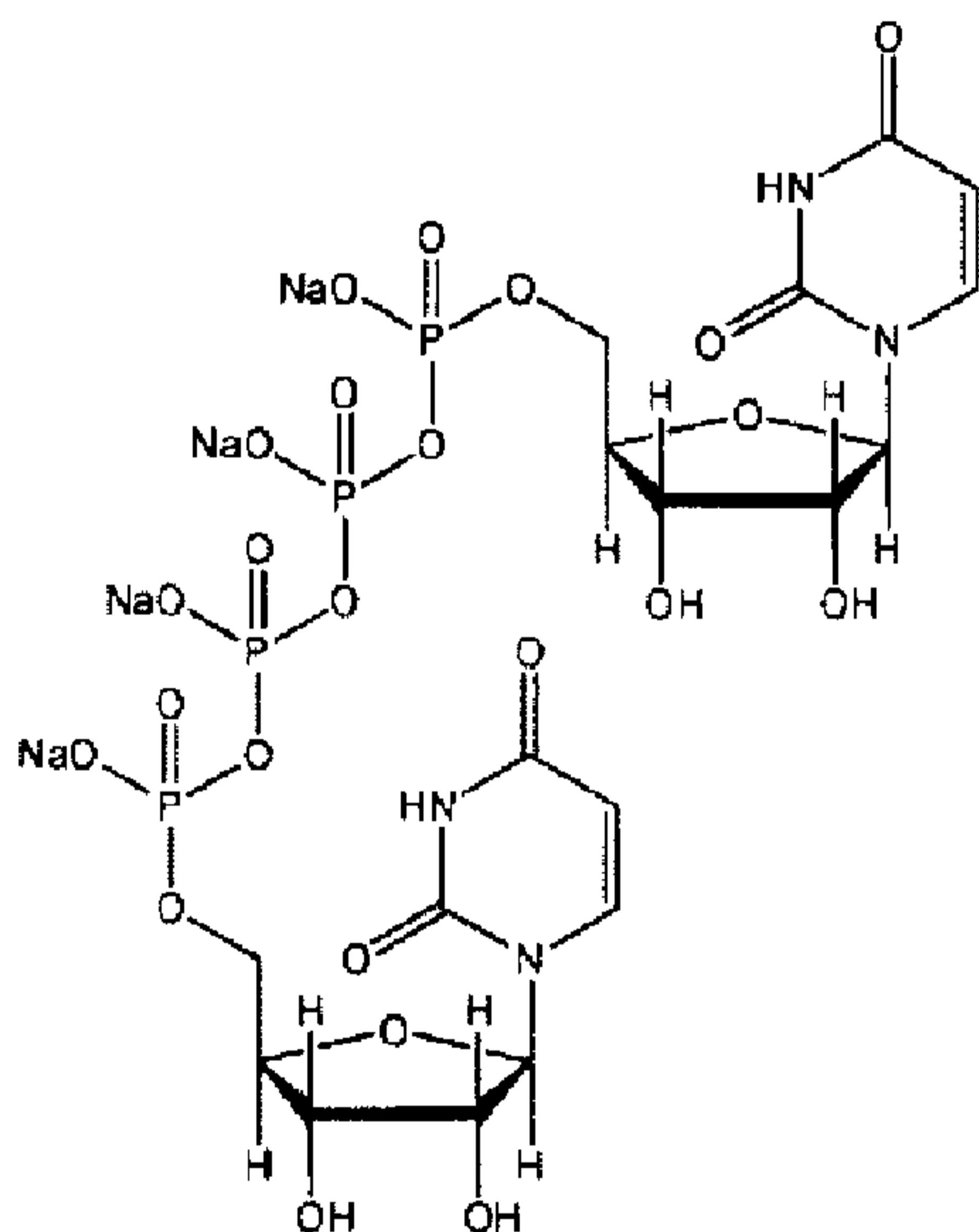
【0019】就「地夸磷索之鹽」而言，若為醫藥可容許的鹽則未特別限制，可列舉與鋰、鈉、鉀、鈣、鎂、鋅等之金屬鹽；與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等無機酸之鹽；與乙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸、酒石酸、己二酸、葡糖酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖醛酸、對苯二甲酸、甲烷磺酸、乳酸、馬尿酸、1,2-乙烷二磺酸、羥乙磺酸、乳糖酸、油酸、羥萘酸、聚半乳糖醛酸、硬脂酸、單寧酸、三氟甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺柳酸等有機酸之鹽；與溴甲烷、碘甲烷等之四級銨鹽；與溴離子、氯離子、碘離子等之鹵素離子之鹽；與氨之鹽；與三仲乙二胺、2-胺基乙醇、2,2-亞胺基雙(乙醇)、1-去氧-1-(甲基胺基)-2-D-山梨糖醇、2-胺基-2-(羥基甲基)-1,3-丙烷二醇、普羅卡因、N,N-雙(苯基甲基)-1,2-乙烷胺二胺等有機胺之鹽等。

【0020】於本發明，「地夸磷索或其鹽」中亦包含地夸磷索(游離體)或其鹽之水合物及有機溶劑合物。

【0021】於地夸磷索或其鹽存有多晶型及多晶型組(多晶型系統)的情形，該等之多晶型體及多晶型組(多晶型系統)亦包含於本發明之範圍。於本文中，多晶型組(多晶型系統)係意指藉由該等結晶之製造、結晶、保存等之條件及狀態，結晶形有變化的情形之各階段中的各個結晶形及其過程全體。

【0022】作為本發明之「地夸磷索或其鹽」之較佳地夸磷索之鈉鹽，下述化學結構式所示的地夸磷索四鈉鹽(以下，亦僅稱為「地夸磷索鈉」)為特佳。

【0023】



【0024】關於地夸磷索或其鹽，可藉由日本特表 2001-510484 號公報揭露的方法等來製造。

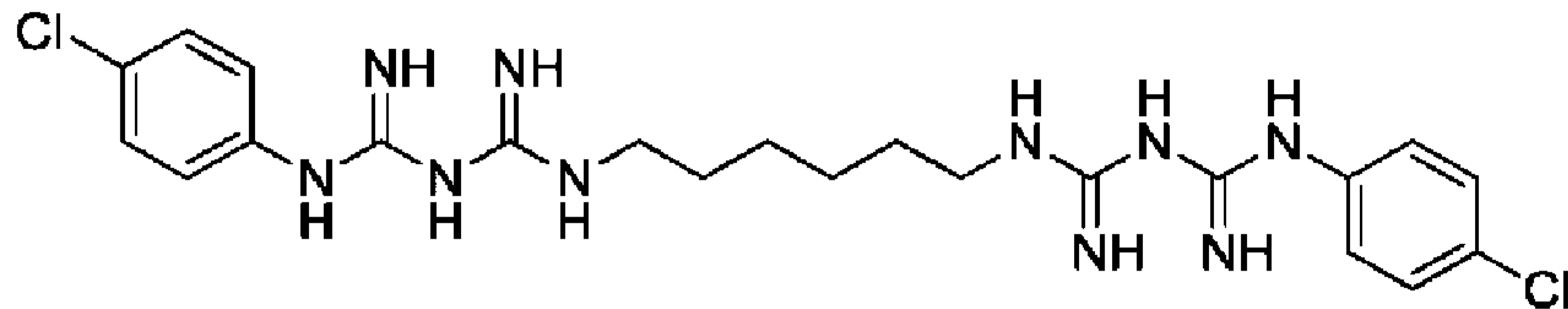
【0025】本點眼液亦可含有地夸磷索或其鹽以外之有效成分，但較佳為含有地夸磷索或其鹽作為唯一之有效成分。

【0026】本點眼液中之地夸磷索或其鹽之濃度為 0.1 ~ 10% (w/v)，但 1 ~ 10% (w/v) 為較佳，3% (w/v) 為特佳。

【0027】於本發明，「水性點眼液」意指將水作為溶劑(基劑)的點眼液。

【0028】於本發明，「洛赫西定類」中包含洛赫西定及其鹽。洛赫西定係下述化學結構式所示的化合物，亦稱為 1,1'-六亞甲基雙[5-(4-氯苯基)雙胍]的化合物。

【0029】



【0030】於本發明，上述洛赫西定類之內，就「洛赫西定之鹽」而言，只要為作為醫藥可容許的鹽則未特別限制，具體而言，可列舉有機酸鹽[例如，單羧酸鹽(乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丁酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽等)、多元羧酸鹽(反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、丙二酸鹽等)、羥基羧酸鹽(葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽等)、有機磺酸鹽(甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)、甲苯磺酸鹽(tosylate)等)等]、無機酸鹽(例如，鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽等)、與有機鹼之鹽(例如，與甲基胺、三乙基胺、三乙醇胺、味啉、哌啶、吡咯啉、三吡啶、甲吡啶等之有機胺之鹽等)、與無機鹼之鹽[例如，銨鹽；與鹼金屬(鈉、鉀等)、鹼土類金屬(鈣、鎂等)、鋁等之金屬之鹽等]等。此等之鹽尤列舉較佳為有機酸鹽及/或無機酸鹽，更較佳為羥基羧酸鹽、單羧酸鹽及/或無機酸鹽，進一步較佳為葡萄糖酸鹽、乙酸鹽及/或鹽酸鹽，特佳為葡萄糖酸鹽。此等之洛赫西定之鹽可以1種單獨使用，亦可將2種以上任意組合來使用。

【0031】洛赫西定及其鹽可藉由周知方法來合成，亦可作為市售品而取得。

【0032】本點眼液中之洛赫西定類的濃度係 0.0001 ~ 0.1% ， 但 0.0005 ~ 0.05%(w/v) 為較佳， 0.001 ~ 0.005%(w/v) 或大於 0.001%(w/v) 至 0.005%(w/v) 以下， 0.0015 ~ 0.005%(w/v) 為較佳， 0.002 ~ 0.005%(w/v) 為更佳。更具體而言， 0.0015(w/v)% 、 0.0020(w/v)% 、 0.0025(w/v)% 、 0.0030(w/v)% 、 0.0035(w/v)% 、 0.0040(w/v)% 、 0.0045(w/v)% 、 0.0050(w/v)% 為較佳。

【0033】於本發明，「螯合劑」係只要為將金屬離子螯合化的化合物即可，則未特別限制，但可列舉例如，四乙酸乙二胺(伸乙二胺四乙酸)、四乙酸乙二胺一鈉、四乙酸乙二胺二鈉、四乙酸乙二胺三鈉、四乙酸乙二胺四鈉、四乙酸乙二胺二鉀、四乙酸乙二胺三鉀、四乙酸乙二胺四鉀等之四乙酸乙二胺或其鹽；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、檸檬酸三鉀等之檸檬酸或其鹽；偏磷酸、偏磷酸鈉、偏磷酸鉀等之偏磷酸或其鹽；焦磷酸、焦磷酸四鈉、焦磷酸四鉀等之焦磷酸或其鹽；聚磷酸、多磷酸鈉、多磷酸鉀等之多磷酸或其鹽；蘋果酸一鈉、蘋果酸二鈉、蘋果酸一鉀、蘋果酸二鉀等之蘋果酸或其鹽；酒石酸鈉、酒石酸鉀、酒石酸鉀鈉等之酒石酸或其鹽；植酸(phytic acid)鈉、植酸鉀等之植酸或其鹽等。又，於本發明，「四乙酸乙二胺、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」中亦包含各自之游離體或該等之鹽之水合物及有機溶劑合物。

【0034】於本發明，螯合劑係四乙酸乙二胺、四乙酸乙二胺之鹽(四乙酸乙二胺鹽)、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)為較佳，四乙酸乙二胺之鈉鹽(包含四乙酸乙二胺二鈉水合物等之水合物)、檸檬酸(包含檸檬酸一水合物等之水合物)、偏磷酸之鈉鹽(偏磷酸鈉)、多磷酸之鈉鹽(多磷酸鈉)為特佳。

【0035】於本發明，就四乙酸乙二胺鹽中最佳者為四乙酸乙二胺二鈉水合物(disodium edetate hydrate)(以下，亦僅稱為「四乙酸乙二胺鈉水合物」)。

【0036】又，此等之螯合劑可以 1 種單獨使用，亦可將 2 種以上任意組合來使用。

【0037】本點眼液中之螯合劑的濃度係例如 0.0001 ~ 1%(w/v)，但 0.0005 ~ 0.5%(w/v)為較佳，0.001 ~ 0.1%(w/v)為特佳。

【0038】本發明中的水性點眼液中，因應必要可摻合非離子性界面活性劑。就非離子性界面活性劑而言，若為醫藥可容許的範圍內則未特別限制，但可列舉例如，聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、蔗糖脂肪酸酯等。就聚氧乙烯脂肪酸酯而言，可列舉硬脂酸聚乙二醇 40(polyoxyl 40 stearate)等，就聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯而言，可列舉聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 40、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯、聚山梨醇酯 65 等，就聚氧乙烯蓖麻油衍生物而言，可列舉聚氧乙烯硬化蓖麻油 10、聚氧乙烯硬化蓖麻油 40、聚氧乙烯硬化蓖麻油 50、聚氧乙烯硬化蓖麻油 60、聚乙二醇 5 蓖麻油、聚乙二醇 9 蓖麻油、聚乙二醇 15 蓖麻油、聚乙二醇 35 蓖麻油、聚乙二醇 40 蓖麻油等，就聚氧乙烯

聚丙二醇而言，可列舉聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇等。

【0039】於本發明，就非離子性界面活性劑而言，可列舉例如聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯，較佳為聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 40、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯、聚山梨醇酯 65 等，特佳為聚山梨醇酯 80。

【0040】又，此等之非離子性界面活性劑可以 1 種單獨使用，亦可將 2 種以上任意組合來使用。

【0041】本點眼液中之非離子性界面活性劑的濃度係例如 0.0001~10% (w/v)，但 0.0005~1% (w/v) 為較佳，0.0005~0.1% (w/v) 為特佳。

【0042】本點眼液中，可使用廣泛使用的技術，因應必要添加製藥上可容許的添加劑，例如，可因應必要選擇、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等。

【0043】本點眼液之 pH 若為眼科製劑可容許的範圍內即可，通常 4~8 之範圍內為較佳。本點眼液中可適宜添加鹽酸或氫氧化鈉等之 pH 調節劑。

【0044】本點眼液亦可使用於作為軟性隱形眼鏡用之戴著軟性隱形眼鏡時。就軟性隱形眼鏡而言，例如，可列舉將羥基乙基甲基丙烯酸酯作為主成分的隱形眼鏡或矽水膠隱形眼鏡等。

【0045】關於本點眼液之成為適用對象的軟性隱形眼鏡之種類並未特別限制，又，不論是離子性或非離子性、含水性或非含水性皆可。例如，除了可重複使用的鏡片之外，可適用於1日使用拋棄的鏡片、1週使用拋棄的鏡片、2週使用拋棄的鏡片等之目前市售或將來市售的全部之軟性隱形眼鏡。

【0046】本點眼液、本點眼液之用法可因應劑型、應投予患者之症狀的輕重、年齡、體重、醫師之判斷等加以適宜變換，例如，選擇點眼劑作為劑型的情形，可分成1日1~10次，較佳為1日2~8次，更佳為1日4~6次，對眼局部投予。

【0047】依據乾眼症為「由於各種因素所致的淚液及角結膜上皮的慢性疾病，且伴隨眼不適感或視覺異常的疾病」的定義，乾性角結膜炎(KCS)包含於乾眼症中。於本發明，以戴著軟性隱形眼鏡為原因的乾眼症症狀之發生亦包含於乾眼症。

【0048】於乾眼症症狀，除了包含眼乾燥感、眼不適感、眼疲勞感、沉重感、畏光感、眼痛、視力模糊(blurring vision)等之主觀症狀之外，亦包含充血、角結膜上皮障礙等之客觀所見者。

【0049】關於乾眼症之病因，不明的點亦為多的，但已有報告以修格連氏症候群(Sjogren syndrome)；先天性無淚腺症；類肉瘤病(sarcoidosis)；骨髓移植所致的移植片對宿主病(GVHD：Graft Versus Host Disease)；眼類天疱瘡；史蒂芬斯-強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)；砂眼等為原因的淚器閉塞；糖尿病；角膜屈光矯正手術(LASIK：Laser(-assisted) in Situ Keratomileusis，雷射輔助原位角膜成型術)等為原因的反射性分泌的降低；瞼腺(meibomian gland)功能

不全；以眼瞼炎等為原因的油層減少；以眼球突出、兔眼等為原因的眨眼不全或閉瞼不全；因胚細胞之黏液素(mucin)分泌降低；VDT 作業等為其原因。

【0050】本點眼液可使用於「乾眼症之預防及/或治療」。

【0051】於本發明，「乾眼症之預防及/或治療」係與預防及/或治療或改善伴隨乾眼症的病的症狀及/或所見的定義有關，不僅意指伴隨乾眼症的眼乾燥感、眼不適感、眼疲勞感、沉重感、畏光感、眼痛、視力模糊(blurring vision)等之主觀症狀之預防及/或治療或改善，亦包含伴隨乾眼症的充血、角結膜上皮障礙等之預防及/或治療或改善。又，「乾眼症之預防及/或治療」中亦包含藉由戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的淚液層的安定性提升而使預防及/或治療或改善乾眼症症狀。又，乾眼症症狀之預防及/或治療或改善亦意指乾眼症患者為帶軟性隱形眼鏡而至惡化的乾眼症症狀之預防及/或治療或改善、因帶軟性隱形眼鏡而至發生的乾眼症症狀之預防及/或治療或改善。

【0052】於本發明，淚液層之安定性的提升係意指淚液為量或質的改善。又，淚液層之安定性可藉由測定 BUT(淚液層破壞時間)來確認。BUT 之中尤其將以未有染色液等之負荷，接近更自然狀態的測定者稱為 NIBUT(非侵襲淚液層破壞時間)。

【0053】於本發明，「戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的眼乾燥感或眼不適感之預防或治療」係意指伴隨由於戴著軟性隱形眼鏡所致的淚液層之不安定化的眼乾燥感或眼不適感之預防或治療或以前述不安定化為原因的角結膜上皮障礙所引起的眼乾燥感或眼不適感之預防或治療。

【0054】本發明係提供於含有 0.1~10%(w/v)之濃度的地

夸磷索或其鹽、及洛赫西定類的水性點眼液之調製，藉由使用 0.005% (w/v) 以下之濃度的洛赫西定類，而抑制該水性點眼液中之洛赫西定類之殘存率的降低的方法。其中，使用的洛赫西定類之濃度係 0.005% (w/v) 以下，或 0.0001 ~ 0.005% (w/v) 為較佳。

【0055】本發明係提供將含有 0.1 ~ 10% (w/v) 之濃度的地夸磷索或其鹽、及洛赫西定類的水性點眼液中之洛赫西定類進行安定化之方法。其中，該洛赫西定類之濃度係大於 0.001% (w/v)、或大於 0.001% (w/v) 至 0.1% (w/v) 以下為較佳。

[實施例]

【0056】以下，呈示保存效力試驗、軟性隱形眼鏡之變形抑制評價試驗、利用角膜上皮細胞之細胞毒性試驗、NIBUT 上升作用之評價試驗、NIBUT 上升作用之比較試驗、葡萄糖酸洛赫西定之殘存率測定試驗及葡萄糖酸洛赫西定之長期安定性試驗的結果，但此等之例係用於更為理解本發明，並非限定本發明之範圍。又，CL 為隱形眼鏡的縮寫，SCL 為軟性隱形眼鏡的縮寫。

【0057】

試驗例 1. 保存效力試驗

於表 1 所示的處方之點眼液 1 ~ 6，進行保存效力試驗。

【0058】

(試料調製)

點眼液 1：

按照表 1 所示處方，調製點眼液 1。具體而言，將地夸磷索

鈉(3g)、磷酸氫鈉水合物(0.2g)、氯化鈉(0.39g)、氯化鉀(0.15g)、四乙酸乙二胺鈉水合物(0.01g)、聚山梨醇酯80(0.0005g)及葡萄糖酸洛赫西定(0.002g)溶解於水中，作成100mL，添加pH調節劑，作成pH7.2。

【0059】

點眼液 2～6：

按照表 1 所示的處方，與點眼液 1 同樣地調製點眼液 2～6 之各點眼液。

【0060】

[表 1]

(單位：g/100mL)

	點眼液 1	點眼液 2	點眼液 3	點眼液 4	點眼液 5	點眼液 6
地夸磷索鈉	3	3	3	3	3	3
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
氯化鈉	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
氯化鉀	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
四乙酸乙二胺鈉水合物	0.01	0.01	0.01	0.01	0.007	0.01
聚山梨醇酯 80	0.0005	0.0005	0.0005	-	-	-
葡萄糖酸洛赫西定	0.002	0.0025	0.002	0.0025	0.002	0.002
pH	7.2	7.5	7.8	7.5	7.2	7.2

【0061】

(試驗方法)

保存效力試驗係按照第十六版日本藥典之保存效力試驗法來進行。於本試驗，使用大腸桿菌(*E.coli*)、綠膿桿菌(*P.aeruginosa*)、金黃色葡萄球菌(*S.aureus*)、白色念珠菌(*C.albicans*)及巴西麴菌(*A.brasiliensis*)作為試驗菌。

【0062】

(試驗結果)

將試驗結果示於表 2。

【0063】[表 2]

		點眼液 1	點眼液 2	點眼液 3	點眼液 4	點眼液 5	點眼液 6
大腸桿菌	2 週	>4.3	>5.6	>4.3	>5.7	>4.6	>4.3
	4 週	>4.3	>5.6	>4.3	>5.7	>4.6	>4.3
綠膿桿菌	2 週	>4.7	>5.8	>4.7	>5.6	>4.6	>4.7
	4 週	>4.7	>5.8	>4.7	>5.6	>4.6	>4.7
金黃色葡萄球菌	2 週	>4.9	>6.0	>4.9	>5.6	>4.5	>4.9
	4 週	>4.9	>6.0	>4.9	>5.6	>4.5	>4.9
白色念珠菌	2 週	>4.5	>5.7	>4.5	>5.4	>4.5	4.5
	4 週	>4.5	>5.7	>4.5	>5.4	>4.5	>4.5
巴西麴菌	2 週	1.7	1.3	1.7	1.0	0.7	1.4
	4 週	2.4	1.7	2.5	1.7	0.9	1.5
判定(JP)		適合	適合	適合	適合	適合	適合

【0064】又，表 2 之試驗結果，以對數下降值 (log reduction) 表示檢查時的生菌數與所接種的菌數相比，減少了多少程度，例如，在「1」的情形，表示檢查時的生菌數減少至接種菌數的 10%。

【0065】如表 2 所示，點眼液 1~6 顯示符合日本藥典之保存效力試驗基準。

【0066】

(考察)

由上述之結果顯示本點眼液具有優異的保存效力。

【0067】試驗例 2. 軟性隱形眼鏡之變形抑制評價試驗使用點眼液 4，研討對軟性隱形眼鏡的影響。

【0068】

(試料調製)

按照表 1 所示處方，與點眼液 1 同樣地調製點眼液 4。

【0069】

(試驗方法)

依表 3 所示的 FDA 的隱形眼鏡分類中，將該當第 IV 群的隱形眼鏡(2 週 ACUVUE^(註冊商標))浸漬於點眼液 4 中 24 小時，算出前後之隱形眼鏡的直徑、基礎曲線之變化量，研討是否滿足以下之表 4 所示的判定基準。又，觀察試驗結束後之各隱形眼鏡的性狀。又，當該判定基準係基於厚生勞動省告示第 349 號 視力補正用隱形眼鏡基準(平成 13 年 10 月 5 日)而設定。

【0070】[表 3]

分類 ¹⁾	性質
第 I 群	含水率小於 50%、 非離子性
第 II 群	含水率小於 50%、 非離子性
第 III 群	含水率為 50%以上、 離子性
第 IV 群	含水率為 50%以上、 離子性

¹⁾美國食品藥物管理局(FDA)分類

【0071】

(判定基準)

【0072】[表 4]

直徑	容許差係顯示的直徑之 ± 0.20 mm 以內。
基礎曲線	容許差係顯示的基礎曲線之 ± 0.20 mm 以內。
性狀	無內部之氣泡、不純物、變色、表面的傷，且為邊緣平滑圓形的形狀。

【0073】

(結果)

將結果示於表 5。

【0074】[表 5]

項目	結果
直徑(mm)	+0.02
基礎曲線(mm)	+0.02
性狀	無變化
判定	滿足基準

【0075】如表 5 所示，長時間浸漬後之隱形眼鏡滿足判定基準。據此，點眼液 4 顯示抑制軟性隱形眼鏡之變形。

【0076】

(考察)

由上述結果，本點眼液因抑制軟性隱形眼鏡之變形，可使用於軟性隱形眼鏡用。

【0077】試驗例 3. 利用角膜上皮細胞之細胞毒性試驗

為了研討本點眼液對角膜上皮細胞的影響，進行利用角膜上皮細胞之細胞毒性試驗。

【0078】

(試料調製)

按照表 6 所示處方，與點眼液 1 同樣地調製點眼液 7、8、9、10。

【0079】

[表 6]

(單位：g/100mL)

	點眼液 7	點眼液 8	點眼液 9	點眼液 10
地夸磷索鈉	3	-	3	-
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2	0.2	0.2
氯化鈉	0.39	0.39	0.41	0.41
氯化鉀	0.15	0.15	0.15	0.15
四乙酸乙二胺鈉水合物	0.01	0.01	0.01	0.01
氯化苄烷銨 ¹⁾	-	-	0.002	0.002
葡萄糖酸洛赫西定	0.0025	0.0025	-	-
pH	7.5	7.5	7.5	7.5

¹⁾ BAK、化學結構式為[C₆H₅CH₂N(CH₃)₂C₁₂H₂₅]Cl。

【0080】

(試驗方法)

將 SV40 不死化人類角膜上皮細胞(HCE-T：理化學研究

所、生物資源中心，細胞編號：RCB2280)接種於 96 孔盤 (1×10^4 細胞/孔)，以含有 10% FBS 的 D-MEM/F12 培養基培養 1 日。翌日，將培養基與點眼液 7、點眼液 8、點眼液 9 或點眼液 10 交換後，培養前述角膜上皮細胞 15 分鐘。使用 Cell Proliferation Assay Kit)(Promega 公司製，目錄編號：G3580)，測量活細胞活性(相當於 490nm 之吸光度)。

【0081】

(結果)

將試驗結果示於圖 1。

【0082】由圖 1 清楚可知，含有葡萄糖酸洛赫西定的地夸磷索點眼液(點眼液 7)較含有 BAK 的點眼液(點眼液 9、點眼液 10)及不含有地夸磷索或其鹽且含有洛赫西定類的點眼液(點眼液 8)，於培養的不死化人類角膜上皮細胞顯示更高的活細胞活性。

【0083】

(考察)

本點眼液因於培養的不死化人類角膜上皮細胞顯示高的活細胞活性，對於活體，尤其是對角結膜上皮的安全性為較高，有用於乾眼症之類的角結膜上皮為不安定的疾病中使用。

【0084】試驗例 4.NIBUT 上升作用之評價試驗 1

藉由戴著軟性隱形眼鏡，研討淚液層之安定性降低的眼中的地夸磷索點眼液之 NIBUT。

【0085】

(試料調製)

按照表 1 所示處方，與點眼液 1 同樣地調製點眼液 4。

【0086】

(試驗方法)

以乾眼症觀察裝置(DR-1、KOWA)測定於戴著軟性隱形眼鏡(製品名：Menicon Soft MA^(註冊商標))的食蟹猴之眼睛滴入點眼液 4(20 μ L/眼)之前、及點眼 15、30、45、60 分鐘後之 NIBUT。使用人工淚液(製品名：Soft Santear^(註冊商標))作為對照藥(N=10~11 眼)。

【0087】

(結果)

將試驗結果示於圖 2。由圖 2 清楚可知，於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛滴入點眼液 4 時，至於點眼 60 分鐘後之全部測定點，與點眼前比較觀察到顯著的 NIBUT 之上升。另一方面，於人工淚液點眼並未觀察到 NIBUT 之上升。

【0088】

(考察)

由上述之結果顯示本點眼液改善由於戴著軟性隱形眼鏡所致的淚液層之安定性的降低。本點眼液之此種效果即使與一般用於乾眼症治療的人工淚液作比較，亦為顯著的。據此，本點眼液係有用於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的乾眼症之預防及/或治療。又，本點眼液亦有用於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的眼乾燥感及/或眼不適感之預防及/或治療。

【0089】試驗例 5.NIBUT 上升作用之評價試驗 2

藉由戴著軟性隱形眼鏡，研討淚液層之安定性降低的眼中的地夸磷索點眼液之 NIBUT。

【0090】

(試料調製)

按照表 1 所示處方，與點眼液 1 同樣地調製點眼液 4。

【0091】

(試驗方法)

以乾眼症觀察裝置(DR-1、KOWA)測定於戴著軟性隱形眼鏡(製品名：Menicon Soft MA^(註冊商標))的食蟹猴之眼睛中，滴入點眼液 4(20 μ L/眼)之前、及點眼 5、15、30、45、60 分鐘後之 NIBUT。使用人工淚液(製品名：Soft Santear^(註冊商標))、透明質酸鈉(製品名：Hyalein^(註冊商標)Mini 點眼液 0.1%)作為對照藥(N=11 眼)。

【0092】

(結果)

將試驗結果示於圖 3。由圖 3 清楚可知，於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中滴入點眼液 4 時，於至點眼 60 分鐘後之全測定點，與點眼前作比較，觀察到顯著的 NIBUT 之上升。另一方面，於人工淚液點眼未觀察到 NIBUT 之上升。又，於透明質酸鈉點眼，雖於點眼 5 分鐘後觀察到 NIBUT 之上升，但其上升作用較點眼液 4 更低，且點眼 15 分鐘以後未觀察到 NIBUT 之上升。

【0093】

(考察)

由上述之結果，顯示本點眼液改善由於戴著軟性隱形眼鏡所致的淚液層之安定性的降低。本點眼液之此種效果即使與一般用於乾眼症治療的人工淚液及透明質酸鈉點眼液比較，亦為顯著的。據此，本點眼液係有用於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的乾眼症之預防及/或治療。又，本點眼液亦有用於戴著軟性隱

形眼鏡的眼睛中的眼乾燥感及/或眼不適感之預防及/或治療。

【0094】

試驗例 6.NIBUT 上升作用之比較試驗

比較研討由於戴著軟性隱形眼鏡，淚液層之安定性降低的眼中的本點眼液與含有 BAK 的點眼液(含有地夸磷索鈉及 BAK 的點眼液)之 NIBUT。

【0095】

(試料調製)

按照表 1 所示處方，與點眼液 1 同樣地調製點眼液 4。

又，作為比較例，調製含有 BAK 的點眼液 11 替代點眼液 4 之葡萄糖酸洛赫西定。具體而言，將地夸磷索鈉(3g)、磷酸氫鈉水合物(0.2g)、氯化鈉(0.41g)、氯化鉀(0.15g)及 BAK(0.0075g)溶解於水中，作成 100mL，添加 pH 調節劑，作成 pH7.5。點眼液 4 與點眼液 11 皆為含有同一濃度之有效成分(地夸磷索鈉)的點眼液。又，點眼液 4 與點眼液 11 皆符合日本藥典之保存效力試驗基準，為具有同等之保存效力的點眼液。

【0096】

(試驗方法)

以乾眼症觀察裝置(DR-1、KOWA)測定於戴著軟性隱形眼鏡(製品名：Menicon Soft MA^(註冊商標))的食蟹猴之眼中滴入點眼液 4、點眼液 11(20 μ L/眼)之前、及點眼 30 分鐘後之 NIBUT(N=11 眼)。

【0097】

(結果)

將試驗結果示於表 7。

【0098】

[表 7]

	點眼液 4	點眼液 11
點眼前之 NIBUT(sec)	3.40	3.39
點眼 30 分鐘後之 NIBUT(sec)	8.20	6.25

【0099】 符合日本藥典之保存效力試驗基準，且具有同等之保存效力之本點眼液(點眼液 4)與含有 BAK 的點眼液(點眼液 11)之測定點眼 30 分鐘後的 NIBUT，作比較研討的結果，顯示本點眼液較含有 BAK 的點眼液具有較高的 NIBUT 上升作用。

【0100】

(考察)

由上述之結果顯示，本點眼液較含有 BAK 的點眼液更改善戴著軟性隱形眼鏡所致的淚液層之安定性的降低。

【0101】 試驗例 7. 葡萄糖酸洛赫西定之殘存率測定試驗

研討葡萄糖酸洛赫西定的濃度對於地夸磷索點眼液調製後的葡萄糖酸洛赫西定之殘存率的影響。

【0102】

(試料調製)

點眼液 12：

按照表 8 所示的處方，調製點眼液 12。具體而言，如以下調製。

- 1) 調製 0.5% (w/v) 葡萄糖酸洛赫西定溶液。
- 2) 調製含有 0.4% (w/v) 磷酸氫鈉水合物、0.78% (w/v) 氯化鈉、0.3% (w/v) 氯化鉀及 0.02% (w/v) 四乙酸乙二胺鈉水合物的水溶液(2 倍濃稠液)。

3)於水中添加 1)所調製的溶液，進一步添加 2)所調製的溶液。

4)使用磁力攪拌器而攪拌後，添加地夸磷索鈉，進一步添加 pH 調節劑(氫氧化鈉或鹽酸)，並調節為 pH 7.5。

5)以成為如表 8 所示濃度的方式，以水將全量作調整。

6)使用 0.22 μ m 過濾器過濾，調製點眼液 12。

點眼液 13、點眼液 14：

與點眼液 12 同樣地調製點眼液 13、點眼液 14。

【0103】

[表 8]

(單位：g/100mL)

	點眼液 12	點眼液 13	點眼液 14
地夸磷索鈉	3	3	3
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2	0.2
氯化鈉	0.39	0.39	0.39
氯化鉀	0.15	0.15	0.15
四乙酸乙二胺鈉水合物	0.01	0.01	0.01
葡萄糖酸洛赫西定	0.0025	0.005	0.01
pH	7.5	7.5	7.5

【0104】

(試驗方法)

測定上述點眼液 12~14 中之葡萄糖酸洛赫西定的含量，算出其殘存率。

【0105】

(結果)

將試驗結果示於表 9。

【0106】 [表 9]

	點眼液 12	點眼液 13	點眼液 14
殘存率(%)	98.1	97.9	92.4

【0107】

(考察)

如表 9 所示清楚得知，於使用 0.01% (w/v) 之濃度的葡萄糖酸洛赫西定的點眼液 14 中，點眼液調製後，葡萄糖酸洛赫西定的殘存率降低。另一方面，於使用 0.0025% (w/v)、0.005% (w/v) 之濃度的葡萄糖酸洛赫西定的點眼液 12 及點眼液 13，於點眼液調製後亦維持高的葡萄糖酸洛赫西定之殘存率。由以上顯示，於含有葡萄糖酸洛赫西定的地夸磷索點眼液之調製，使用 0.005% (w/v) 以下之濃度的葡萄糖酸洛赫西定為較佳。

【0108】試驗例 8. 葡萄糖酸洛赫西定之長期安定性試驗

研討地夸磷索點眼液中的葡萄糖酸洛赫西定之長期安定性。

【0109】

(試料調製)

與試驗例 7 同樣地，按照表 10 所示的處方，調製點眼液 15 ~ 17。

【0110】

[表 10]

	點眼液 15	點眼液 16	點眼液 17
地夸磷索鈉	3	3	3
磷酸氫鈉水合物	0.2	0.2	0.2
氯化鈉	0.39	0.39	0.39
氯化鉀	0.15	0.15	0.15
四乙酸乙二胺鈉水合物	0.01	0.01	0.01
葡萄糖酸洛赫西定	0.001	0.0025	0.01
pH	7.0	7.0	7.0

【0111】

(試驗方法)

將點眼液 15~17 於 40°C/20%RH 各自保存 6 個月為止時之葡萄糖酸洛赫西定的含量使用高速液體層析(HPLC)而定量，算出其殘存率(%)。

【0112】

(結果)

將試驗結果示於表 11。

[表 11]

	點眼液 15	點眼液 16	點眼液 17
殘存率(%)	92.8	97.6	100.0

【0113】

(考察)

含有 0.0025%(w/v)、0.01%(w/v)之濃度的葡萄糖酸洛赫西定的點眼液 16、點眼液 17 係較含有 0.001%(w/v)之濃度的葡萄糖酸洛赫西定的點眼液 15，更維持於 40°C/20%RH 中 6 個月間之高葡萄糖酸洛赫西定之殘存率，且顯示具有優異的長期安定性。亦即，於將地夸磷索點眼液中之葡萄糖酸洛赫西定安定化，顯示該葡萄糖酸洛赫西定之濃度大於 0.001%(w/v)者為較佳。

【0114】以上，由試驗例 7、8 之結果，顯示含有特定之濃度範圍，亦即含有 0.001~0.005%(w/v)之濃度的洛赫西定類的地夸磷索點眼液，於點眼液調製時維持高的赫西定類之殘存率，且該點眼液中之洛赫西定類具有優異的長期安定性。因此，該點眼液係如試驗例 1 所示，亦被期待具有長期間優異的保存效力。

【0115】

[製劑例]

列舉製劑例以更具體說明本發明之藥劑，但本發明並未僅限定於此等之製劑例。

【0116】

(處方例 1：點眼劑(3%(w/v)))

100mL 中

地夸磷索鈉	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
四乙酸乙二胺鈉水合物	0.0001 ~ 0.1 g
葡萄糖酸洛赫西定	0.0001 ~ 0.1 g
滅菌純水	適量

於滅菌純水中添加地夸磷索鈉及其以外之上述成分，藉由將此等充分混合，可調製上述點眼劑。

【0117】

(處方例 2：點眼劑(3%(w/v)))

100mL 中

地夸磷索鈉	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
四乙酸乙二胺鈉水合物	0.0001 ~ 0.1 g
葡萄糖酸洛赫西定	0.0001 ~ 0.1 g
聚山梨醇酯 80	0.0001 ~ 0.1 g

滅菌純水

適量

於滅菌純水中添加地夸磷索鈉及其以外之上述成分，藉由將此等充分混合，可調製上述點眼劑。

[產業上利用之可能性]

【0118】本點眼液具有優異的保存效力。再者，本點眼液因抑制軟性隱形眼鏡之變形，可使用作為軟性隱形眼鏡用。又，本點眼液係較含有 BAK 的點眼液及不含地夸磷索或其鹽且含有洛赫西定類的點眼液，於培養的不死化人類角膜上皮細胞顯示更高的活細胞活性。因此，本點眼液係對活體，尤其對角結膜上皮具更高安全性，有用於如乾眼症之類的角結膜上皮為不安定的疾病。又，本點眼液係於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中顯著地使 NIBUT 上升。另一方面，以人工淚液並未觀察到如此效果。亦即，本點眼液係於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛使淚液層安定化。因由於戴著軟性隱形眼鏡所致的乾眼症症狀之發生/惡化係起因於淚液層之安定性降低，本點眼液所致的淚液層之安定化係有用於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的乾眼症之預防及/或治療。又，本點眼液亦有用於戴著軟性隱形眼鏡的眼睛中的眼乾燥感及/或眼不適感之預防及/或治療。再者，含有特定之濃度範圍，亦即含有 0.001 ~ 0.005% (w/v) 之濃度的洛赫西定類的地夸磷索點眼液係於點眼液調製時維持高的洛赫西定類之殘存率，且該點眼液中之洛赫西定類具有優異的長期安定性。

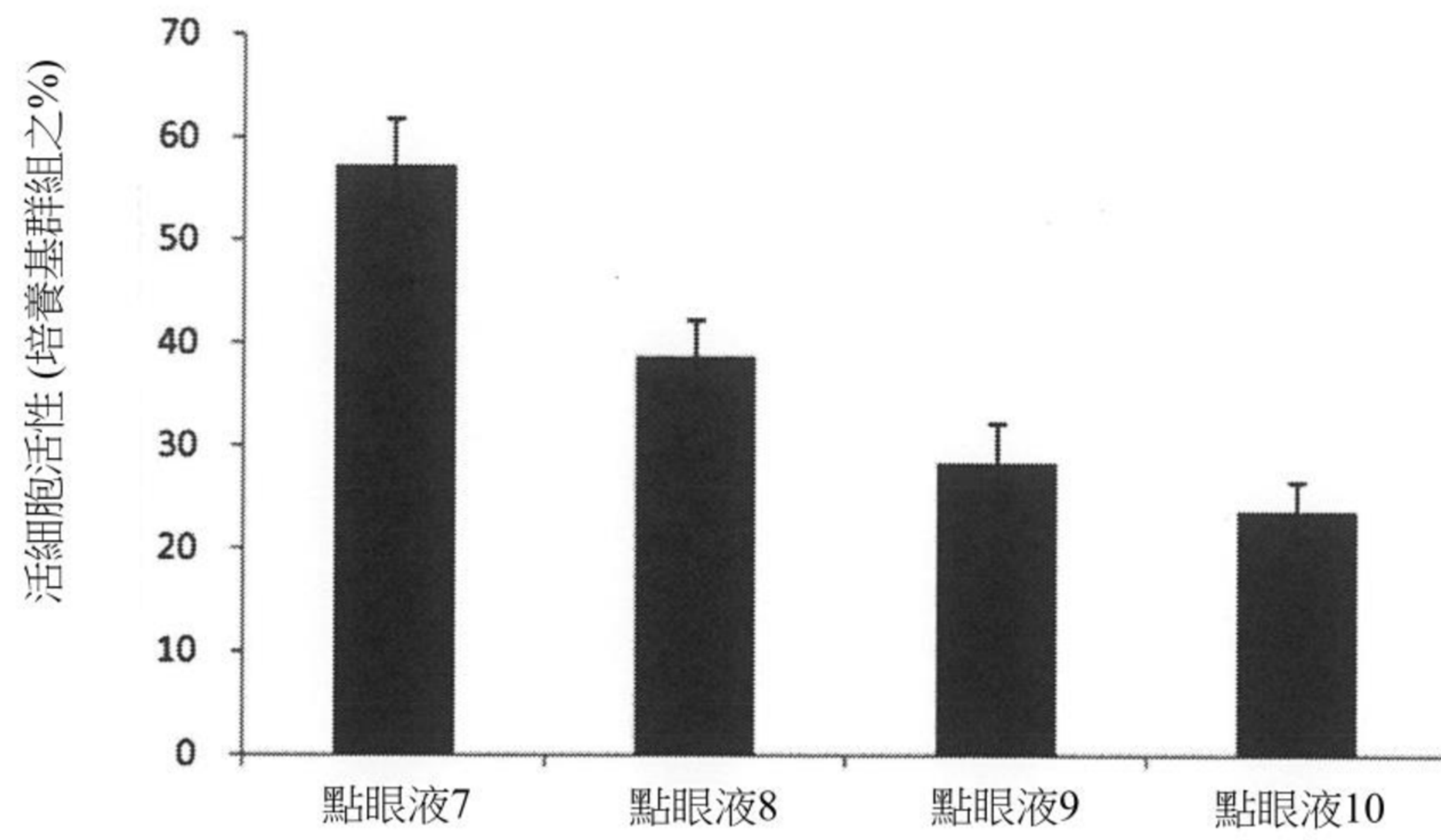
【符號說明】

無。

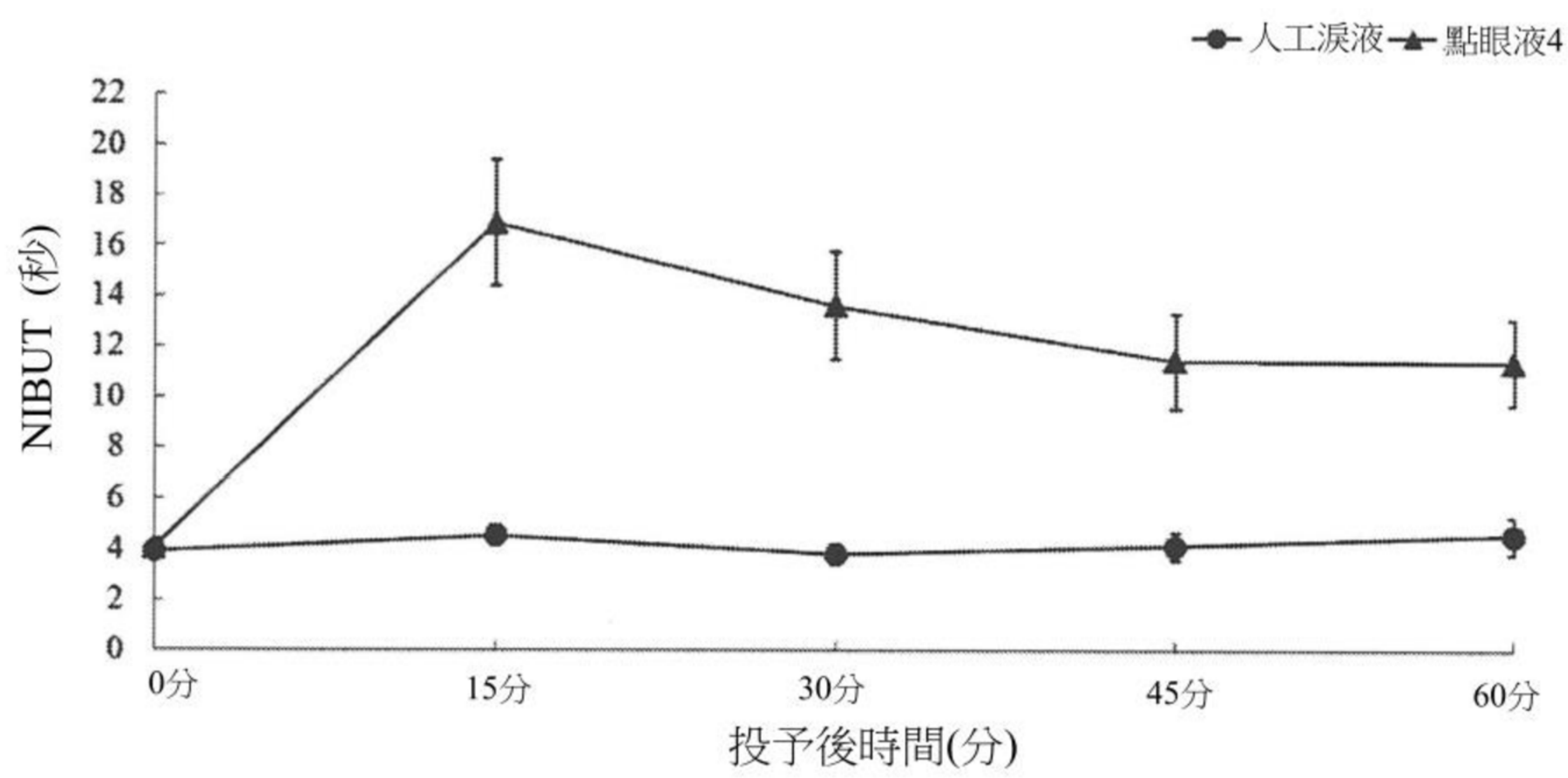
【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種使水性點眼液中之洛赫西定(chlorhexidine)類安定化之方法，該水性點眼液係含有 0.1~10%(w/v)之濃度的地夸磷索(diquafosol)或其鹽、及洛赫西定類，該洛赫西定類之濃度為大於 0.001%(w/v)至 0.1%(w/v)以下。

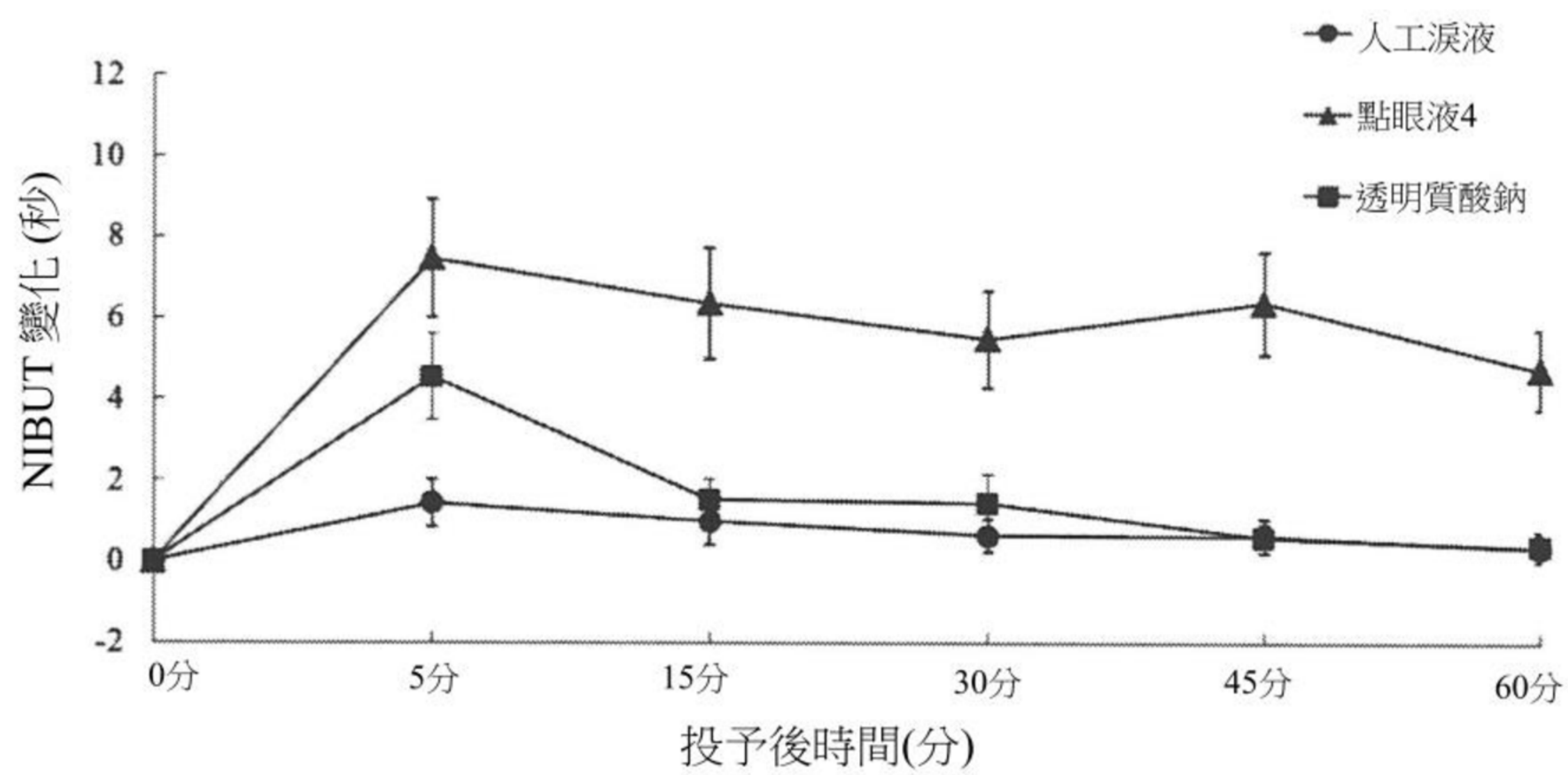
【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】



【圖 3】