

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-46480
(P2009-46480A)

(43) 公開日 平成21年3月5日(2009.3.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 P 27/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/04	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2008-190724 (P2008-190724)	(71) 出願人	000115991 ロート製薬株式会社 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(22) 出願日	平成20年7月24日 (2008.7.24)	(72) 発明者	赤木 第子 大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2007-193950 (P2007-193950)	(72) 発明者	森 千夏 大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内
(32) 優先日	平成19年7月25日 (2007.7.25)	Fターム(参考)	4C076 AA12 BB24 CC10 DD01 DD22 DD23 DD37T EE23F EE30 EE36 EE37 FF43 FF52 FF56 FF57 FF61
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

(54) 【発明の名称】 眼科用組成物

(57) 【要約】

【課題】低粘度（温度20 での粘度3 . 0 mPa・s未満）でも、メントール及び界面活性剤が共存することにより発生する刺激感を軽減し、安全性が高く、心地よいと感じる程度の清涼感の持続が増し、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態においても好適に用いられる眼科用組成物を提供する。

【解決手段】眼科用組成物は、メントール及び界面活性剤に加えて、デキストランを含有する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

- (A) デキストラン、
(B) メントール、及び
(C) 界面活性剤

を含有する眼科用組成物。

【請求項 2】

さらに、(E) ヒアルロン酸、アルギン酸、及びそれらの塩からなる群より選ばれる 1 種以上を含有する、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、デキストラン、メントール及び界面活性剤を含有する眼科用組成物等に関する。

【背景技術】**【0002】**

点眼剤、洗眼剤、コンタクトレンズ装着液やコンタクトレンズケア用剤などの眼科用組成物には、眼適用時の清涼感や爽快感を付与することを目的として、メントールに代表される清涼化剤が配合される。清涼化剤の配合は、快適な強さの清涼感を不快な刺激を伴うことなく付与できるよう処方設計することが重要であり、常時起こっている涙液交換、すなわち涙液による希釈と排出を被っても適度な強さの清涼感を付与できる高濃度の清涼化剤の配合が必要になる。

20

【0003】

また、眼科用組成物には、種々の界面活性剤が配合されている。例えば、水溶性が低いメントール等の配合成分の水溶性を高めるために非イオン性界面活性剤などが配合され、防腐力を高めるために陽イオン性界面活性剤や両性界面活性剤などが配合されている。

【0004】

他方、近年、エアコンディショナなどによる空気乾燥下での作業、コンタクトレンズの長時間装着、パーソナルコンピュータやテレビジョン(TV)画面の長時間凝視などにより、本人の自覚が無いまま、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態になっていることがしばしば起こりうる。そのような状態で、普段使用している点眼薬を用いると、通常であれば心地よい清涼感として感じる濃度のメントールを配合した点眼剤であっても、不快な刺激として感じてしまい、さらにメントール及び界面活性剤を組み合わせる事により、点眼剤の刺激感が助長される傾向にある(尚、本明細書中、患者とは、特定の眼疾患に罹患する者に限られず、眼科用組成物を使用する者一般を指す)。

30

【0005】

従来、点眼剤に配合されるメントール等の清涼化剤の刺激を緩和する様々な方法が提案されている。例えば、クロロブタノール及びエタノールを配合する方法(特許文献1)や、クロロブタノールやリドカイン等の局所麻酔剤及び水溶性高分子を配合する方法(特許文献2)などが提案されている。しかし、クロロブタノール等の局所麻酔剤は、添加濃度によっては細胞毒性が懸念されたり、製剤上の制約などの問題点があった。また、刺激が無く清涼感や爽快感を長時間に亘り持続する組成物として、清涼化成分と共に粘稠化剤を含有し、温度20における絶対粘度が3~15 mPa・sである点眼剤などが提案されている(特許文献3)。しかし、高粘度では製造時のろ過等で取り扱いが困難となる場合や、患者の嗜好としてより低粘度の眼科用組成物を好む場合もある。低粘度(温度20での粘度3.0 mPa・s未満)でも、メントール及び界面活性剤による刺激感を軽減し、安全性が高く、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態においても好適に用いられる眼科用組成物はこれまでに見出されていない。

40

【0006】

50

従って、このように、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態において、低粘度（温度20 での粘度3.0mPa・s未満）でも、メントール及び界面活性剤が共存することにより発生する刺激感を軽減し、安全性が高く、心地よいと感じる程度の清涼感が持続する眼科用組成物の開発が望まれていた。

【特許文献1】特開2006-176501号公報

【特許文献2】特開2003-183157号公報

【特許文献3】特開2002-97129号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、低粘度（温度20 での粘度3.0mPa・s未満）でも、メントール及び界面活性剤が共存することにより発生する刺激感を軽減し、安全性が高く、心地よいと感じる程度の清涼感の持続が増し、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態においても好適に用いられる眼科用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、前記課題を達成するため鋭意検討した結果、メントール及び界面活性剤に加えてデキストランを組み合わせて用いると、低粘度（温度20 での粘度3.0mPa・s未満）でも、メントール及び界面活性剤が共存することにより発生する刺激感を軽減し、安全性が高く、心地よいと感じる程度の清涼感の持続が増し、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態においても好適に用いられる眼科用組成物が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明は、下記(1)～(19)に掲げる眼科用組成物である。

(1)(A)デキストラン、(B)メントール、及び(C)界面活性剤を含有する眼科用組成物。

(2)20 での粘度が3.0mPa・s未満である、(1)に記載の眼科用組成物。

(3)さらに、(D)アミノエチルスルホン酸及びその塩からなる群より選ばれる1種以上を含有する、(1)又は(2)に記載の眼科用組成物。

(4)さらに、(E)ヒアルロン酸、アルギン酸及びそれらの塩からなる群より選ばれる1種以上を含有する、(1)乃至(3)のいずれかに記載の眼科用組成物。

(5)(B)メントールの配合割合が0.005～0.1(w/v)%であり、且つ点眼剤である(1)乃至(4)のいずれかに記載の眼科用組成物。

(6)コンタクトレンズ装着液、洗眼剤又はコンタクトレンズケア用剤である、(1)乃至(4)のいずれかに記載の眼科用組成物。

(7)デキストランを組成物全体に対して0.0001～10(w/v)%で含有する、(1)乃至(6)のいずれかに記載の眼科用組成物。

(8)デキストランが、重量平均分子量20000以上1000000以下のデキストランである、(1)乃至(7)のいずれかに記載の眼科用組成物。

(9)デキストランが、デキストラン70である、(1)乃至(8)のいずれかに記載の眼科用組成物。

(10)メントールが、1-メントールである請求項(1)乃至(9)記載のいずれかに記載の眼科用組成物。

(11)界面活性剤を組成物全体に対して0.0001～10(w/v)%で含有する、(1)乃至(10)のいずれかに記載の眼科用組成物。

(12)界面活性剤が、非イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤及び両性界面活性剤からなる群より選ばれる1種以上である、(11)に記載の眼科用組成物。

(13)非イオン性界面活性剤を組成物全体に対して0.001～1(w/v)%で含有する、(12)に記載の眼科用組成物。

(14)非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ

10

20

30

40

50

油 60 及びポロクサマー 407 からなる群より選ばれる 1 種以上である、(12) 又は (13) に記載の眼科用組成物。

(15) 陽イオン性界面活性剤を組成物全体に対して 0.0001 ~ 0.1 (w/v) % で含有する、(12) に記載の眼科用組成物。

(16) 陽イオン性界面活性剤が、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン及び塩酸クロルヘキシジンからなる群より選ばれる 1 種以上である、(12) 又は (15) に記載の眼科用組成物。

(17) 両性界面活性剤を組成物全体に対して 0.0001 ~ 0.1 (w/v) % で含有する、(12) に記載の眼科用組成物。

(18) 両性界面活性剤が、塩酸アルキルジアミノエチルグリシンである (12) 又は (17) に記載の眼科用組成物。

(19) さらに、エチレンジアミン酢酸誘導体またはその塩からなる群より選ばれる 1 種以上を含有する、(1) 乃至 (18) のいずれかに記載の眼科用組成物。

【0010】

また本発明者らは、デキストランを用いることにより、エチレンジアミン酢酸誘導体及び/又はその塩に起因する目への刺激を軽減する効果が得られることを見出した。従って、本発明は、下記(20) ~ (21) に掲げる眼科用組成物をも提供する。

(20) (A) デキストランと (F) エチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩からなる群より選ばれる 1 種以上とを含有し、且つ、組成物全体に対して (F) エチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩からなる群より選ばれる 1 種以上を 0.005 ~ 0.04 % 含有する、眼科用組成物。

(21) (A) デキストランの総量 1 重量部に対して、(F) エチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩からなる群より選ばれる 1 種以上を総量として 0.01 ~ 0.04 重量部の割合で含有する、眼科用組成物。

なお、本明細書中、特に言及しない場合、% は w/v % を意味するものとする。

また、本明細書中でコンタクトレンズとは、ハード、ソフト、酸素透過型ハード、カラーなどのあらゆるタイプのコンタクトレンズを包含する。

【発明の効果】

【0011】

本発明の眼科用組成物は、メントール及び界面活性剤に加えてデキストランを含有することによって、低粘度(温度 20 での粘度 3.0 mPa·s 未満)でも、メントール及び界面活性剤が共存することにより発生する刺激感を軽減し、安全性が高く、心地よいと感じる程度の清涼感の持続が増した眼科用組成物を提供することができる。また、本発明の効果は、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態において、より好適に発揮できる。

また別の実施形態において、本発明の眼科用組成物は、デキストランと共にエチレンジアミン酢酸誘導体及び/又はその塩を含有することにより、該エチレンジアミン酢酸誘導体及び/又はその塩に起因する目への刺激を効果的に軽減することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明の眼科用組成物に用いるデキストラン(以下、単に(A)成分と表記することもある)は、市販のものを利用することができるほか、例えば *Leuconostoc mesenteroides* が生産する高分子デキストランを部分的に加水分解し、分画、精製する事により得たものを使用することができる。デキストランとしては、種々の分子量のデキストランを用いることができるが、本発明の効果をより一層高めるためには、重量平均分子量 20000 以上のデキストランが好ましく、重量平均分子量 30000 以上のデキストランがさらに好ましく、重量平均分子量 50000 以上のデキストランが特に好ましい。また、デキストランの重量平均分子量の上限は、本願効果を奏し得る限り特に限定されないが、重量平均分子量 1000000 以下のデキストランが好ましく、重量平均分子量 100000 以下のデキストランがより好ましい。好ましいデキストランの例としては、デキストラン 70 (

10

20

30

40

50

重量平均分子量約70000)、及びデキストラン40(重量平均分子量約40000)からなる群より選ばれる1種以上であり、特に好ましくはデキストラン70である。

【0013】

本発明において眼科用組成物中のデキストランの含有量は、本願効果が奏され得る限り特に限定されないが、デキストランの総量として、組成物全体に対して一般には0.0001~10%、通常0.001~5%、好ましくは0.003~3%、より好ましくは0.01~2%、さらに好ましくは0.05~1%である。デキストランの含有量が少なすぎると刺激感の軽減や心地よい清涼感の持続効果が期待できず、多すぎるとべたつき感の発生や、製造上の過がし難くなるなどの問題点がある。

【0014】

本発明の眼科用組成物に用いるメントール(以下、単に(B)成分と表記することもある)としては、l-メントール、d-メントール、dl-メントールなどを用いることができ、特にl-メントールが好ましい。また、メントールは、精油に含有した状態で組成物に配合することもでき、好ましくは、ペパーミント油、ハッカ油が用いられる。これらのメントール及びメントールを含有した精油からなる群より選ばれる1種又は2種以上を組み合わせ用いることもできる。尚、精油を組成物に配合する場合、メントールの含有量は、精油中に存在するメントールそのものの含有量として算出する。

10

【0015】

本発明において眼科用組成物中のメントールの含有量は、メントールの総量として、組成物全体に対して通常0.0005~0.1%、好ましくは0.005~0.05%、より好ましくは0.005~0.03%、さらに好ましくは0.01~0.02%である。

20

【0016】

より具体的に、眼科用組成物が点眼剤の場合、組成物中のメントールの含有量は、メントールの総量として、組成物全体に対して通常0.005~0.1%、好ましくは0.005~0.05%、より好ましくは0.005~0.03%、さらに好ましくは0.01~0.02%である。眼科用組成物がコンタクトレンズ装着液又はコンタクトレンズケア用剤の場合、組成物中のメントールの含有量は、メントールの総量として、組成物全体に対して通常0.0001~0.1%、好ましくは0.0005~0.03%、より好ましくは0.001~0.02%、さらに好ましくは0.001~0.01%である。眼科用組成物が洗眼剤の場合通常0.001~0.1%、好ましくは0.005~0.05%、より好ましくは0.005~0.03%、さらに好ましくは0.01~0.02%である。眼科用組成物が点眼剤の場合、メントールの含有量が0.005%より少ないと、さほどメントール及び界面活性剤による刺激を感じることはない為問題となる事が少なく、0.1%より多いと、刺激が強すぎ、メントール及び界面活性剤による刺激を軽減する事ができない恐れがある。また、眼科用組成物がコンタクトレンズ装着液、洗眼剤、又はコンタクトレンズケア用剤の場合、点眼剤よりもメントール及び界面活性剤による刺激をより感じ易い傾向があるため、メントールが上記濃度範囲内であれば、本発明の効果をより一層向上させる事が可能である。尚、精油を組成物に配合する場合、メントールの含有量は、精油中に存在するメントールそのものの含有量として算出する。

30

【0017】

本発明の眼科用組成物に用いる界面活性剤(以下、単に(C)成分と表記することもある)としては、通常当業者が眼科用組成物に利用しうるものを用いることができ、非イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤及び両性界面活性剤からなる群より選ばれる1種以上が好ましい。

40

【0018】

本発明の眼科用組成物において界面活性剤の含有量は、界面活性剤の種類などによって異なるので一概に規定できないが、界面活性剤の総量として、組成物全体に対して通常0.0001~10%、好ましくは0.001~5%、より好ましくは0.005~1%、特に好ましくは0.05~0.5%である。

【0019】

50

非イオン性界面活性剤としては、通常当業者が眼科用組成物に利用しうるものを用いることができ、例えばポリオキシエチレン（以下、POEともいう。）-ポリオキシプロピレン（以下、POPともいう。）ブロックコポリマー（例えば、ポロクサマー-407、ポロクサマー-235、ポロクサマー-188など）；ポロキサミンなどのエチレンジアミンのPOE-POPブロックコポリマー付加物；モノラウリル酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート20），モノオレイン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート80），POEソルビタンモノステアレート（ポリソルベート60），POEソルビタントリステアレート（ポリソルベート65）などのPOEソルビタン脂肪酸エステル類；POE硬化ヒマシ油5，POE硬化ヒマシ油10，POE硬化ヒマシ油20，POE硬化ヒマシ油40，POE硬化ヒマシ油50、POE硬化ヒマシ油60，POE硬化ヒマシ油100などのPOE硬化ヒマシ油類；POE(9)ラウリルエーテルなどのPOEアルキルエーテル類；POE(20)POP(4)セチルエーテルなどのPOE・POPアルキルエーテル類；POE(10)ノニルフェニルエーテルなどのPOEアルキルフェニルエーテル類などが挙げられる。これらの非イオン性界面活性剤は、単独で又は2種以上を組み合わせる使用できる。なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。

10

【0020】

好ましい非イオン性界面活性剤としては、デキストランによる刺激軽減効果が奏され易い点から、POE-POPブロックコポリマー、POEソルビタン脂肪酸エステル類及びPOE硬化ヒマシ油類から選ばれる一種以上であり、特に好ましくは、ポロクサマー-407、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60である。

20

【0021】

本発明の眼科用組成物において非イオン性界面活性剤の含有量は、非イオン性界面活性剤の種類などによって異なるので一概に規定できないが、非イオン性界面活性剤の総量として、組成物全体に対して通常0.001~1%、好ましくは0.005~0.8%、より好ましくは0.01~0.5%、特に好ましくは0.05~0.3%である。

【0022】

陽イオン性界面活性剤としては、通常当業者が眼科用組成物に利用しうるものを用いることができ、アルキルアミン塩；アルキル4級アンモニウム塩（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなど）；塩化ポリドロニウム；Glokil（例えば、商品名、Glokil PQ、ローディア社製）；ポリジアリルジメチルアンモニウムクロライド；ポリ[オキシエチレン（ジメチルイミノ）エチレン-（ジメチルイミノ）エチレンジクロリド]；ポリエチレンポリアミン；ジメチルアミンエピクロルヒドリン重縮合物（例えば、商品名、Busan1157、バックマン・ラボラトリーズ社製）；アルキルピリジニウム塩（例えば、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウムなど）；クロルヘキシジン塩（例えば、グルコン酸クロルヘキシジン、塩酸クロルヘキシジンなど）などが挙げられる。これらの陽イオン性界面活性剤は、単独で又は2種以上を組み合わせる使用できる。

30

【0023】

好ましい陽イオン性界面活性剤としては、デキストランによる刺激軽減効果が奏され易い点から、アルキル4級アンモニウム塩、クロルヘキシジン塩であり、より好ましくは、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩酸クロルヘキシジンであり、特に好ましくは、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジンである。

40

【0024】

本発明の眼科用組成物において陽イオン性界面活性剤の含有量は、陽イオン性界面活性剤の種類などによって異なるので一概に規定できないが、陽イオン性界面活性剤の総量として、組成物全体に対して通常0.0001~0.1%、好ましくは0.0005~0.08%、より好ましくは0.001~0.05%、特に好ましくは0.002~0.03%である。

【0025】

両性界面活性剤としては、通常当業者が眼科用組成物に利用しうるものを用いることが

50

でき、アルキルポリアミノエチルグリシン及び/又はその塩などのグリシン型両性界面活性剤などが挙げられる。アルキルポリアミノエチルグリシンの塩は、生理学的に許容されることを限度として、特に制限されるものではない。このような塩としては、例えば、塩酸塩、塩化物、硫酸塩などが挙げられる。中でも、デキストランによる刺激軽減効果が奏され易い点から、アルキルジアミノエチルグリシン及び/又はその塩が好ましく、特に塩酸アルキルジアミノエチルグリシンが好ましい。両性界面活性剤は、単独で又は2種以上を組み合わせて使用できる。

【0026】

本発明の眼科用組成物において両性界面活性剤の含有量は、両性界面活性剤の種類などによって異なるので一概に規定できないが、両性界面活性剤の総量として、組成物全体に対して通常0.0001~0.1%、好ましくは0.0005~0.05%、より好ましくは0.001~0.02%である。

10

【0027】

また、デキストランの総量とメントール及び界面活性剤の総量との重量比は、デキストランによる刺激軽減効果が奏され得る限り特に限定されないが、好ましくは、デキストランの総量1重量部に対して、メントール及び界面活性剤の総量が0.0001~10重量部、より好ましくは0.0005~5重量部、特に好ましくは0.001~1重量部とするのがよい。

【0028】

本発明の眼科用組成物は、メントール及び界面活性剤による刺激感が特に低粘度において生じやすいことから、低粘度の眼科用組成物である場合において、特に有用である。具体的には、20における粘度が、1mPa・s以上、3.0mPa・s未満であることが好ましく、1mPa・s以上、2.5mPa・s以下であることがさらに好ましく、1mPa・s以上、2.0mPa・s以下であることが特に好ましい。

20

【0029】

本発明の眼科用組成物には、本発明の効果をより一層高めるために、さらにアミノエチルスルホン酸及びその塩からなる群より選ばれる1種以上を配合することが好ましい。アミノエチルスルホン酸の塩は、生理学的に許容されることを限度として、特に制限されるものではない。このような塩としては、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩などが挙げられ、好ましい塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩である。特に好ましくは、アミノエチルスルホン酸である。

30

【0030】

本発明の眼科用組成物において、アミノエチルスルホン酸及びその塩からなる群より選ばれる1種以上の含有量は、総量として、組成物全体に対して通常0.001~3%、好ましくは0.01~1%である。具体的には、眼科用組成物が点眼剤またはコンタクトレンズ装着液又はコンタクトレンズケア用剤の場合には、好ましくは0.1~1%、さらに好ましくは0.2~1%であり、眼科用組成物が洗眼剤の場合には、好ましくは0.01~0.1%、さらに好ましくは0.02~0.1%である。

【0031】

本発明の眼科用組成物には、本発明の効果をより一層高めるために、さらにヒアルロン酸、アルギン酸、及びそれらの塩から選ばれる1種以上(以下、単に酸性多糖類と記載することもある。)を配合することが好ましい。ヒアルロン酸またはアルギン酸の塩としては、例えば、アルカリ金属塩などが挙げられ、好ましい塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩である。本発明に用いる酸性多糖類としては、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムが特に好ましい。また、酸性多糖類を含有する眼科用組成物は、眼適用時(例えば、点眼時、洗眼時、コンタクトレンズケア用剤で処理後のレンズの装着時、など)に、瞬きのし難さを感じられる事があるが、酸性多糖類を含む本発明の眼科用組成物においては、そのような瞬きのし難さをも軽減する効果がある。

40

【0032】

さらに、本発明の眼科用組成物に酸性多糖類を配合することにより、目のかわきに対し

50

て顕著に高い予防及び/又は治療効果を発揮することができる。従って、酸性多糖類を含む本発明の眼科用組成物は、目がかわく症状を有する患者（例えば、ドライアイ患者）に特に有利に使用され得る。目のかわきに対して高い予防及び/又は治療効果を得るためには、好ましくは、酸性多糖類としてヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムが使用され、より好ましくは、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウムが使用され、特に好ましくはヒアルロン酸ナトリウムが使用される。

【0033】

本発明の眼科用組成物において、酸性多糖類の含有量は、総量として、組成物全体に対して通常0.0001~5%、好ましくは0.001~1%である。具体的には、眼科用組成物が点眼剤またはコンタクトレンズ装着液又はコンタクトレンズケア用剤の場合には、好ましくは0.01~0.4%、さらに好ましくは0.01~0.1%であり、眼科用組成物が洗眼剤の場合には、好ましくは0.001~0.1%、さらに好ましくは0.001~0.05%である。

10

【0034】

本発明の眼科用組成物には、本発明の効果をより一層高めるために、さらに緩衝剤を配合することが好ましい。本発明に用いる緩衝剤としては、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、HEPES緩衝剤、MOPS緩衝剤などが挙げられる。より具体的には、ホウ酸、ホウ砂、ホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウム、リン酸、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、炭酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、HEPES、MOPSなどの化合物や、これらの群から選ばれる2種以上の化合物の組み合わせ等が挙げられる。

20

好ましい緩衝剤は、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤である。

特に好ましい緩衝剤は、ホウ酸緩衝剤である。

【0035】

本発明の眼科用組成物において緩衝剤の含有量は、緩衝剤の種類などによって異なるので一概に規定できないが、緩衝剤として用いる化合物の総量として、組成物全体に対して通常0.0001~10%、好ましくは0.001~7%、さらに好ましくは0.01~5%、特に好ましくは0.05~3%である。

【0036】

本発明の眼科用組成物には、本発明の効果をより一層高めるために、さらに粘稠化剤を配合することが好ましい。粘稠化剤としては、通常当業者が眼科用組成物に利用しうるものを用いることができ、例えば、セルロース系高分子、ビニル系高分子、デンプン系高分子、ゼラチン類等が挙げられる。本発明に用いる粘稠化剤としては、セルロース系高分子、ビニル系高分子が好ましく、中でも水溶性のものが好ましい。セルロース系高分子としては、例えば、メチルセルロース類（メチルセルロース、メチルエチルセルロースなど）、エチルセルロース類（エチルセルロース、エチルメチルセルロース、エチルプロピルセルロースなど）などのアルキルセルロース類；ヒドロキシエチルセルロース類（ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルヒドロキシプロピルセルロースなど）、ヒドロキシプロピルセルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロースなど）、カルボキシアルキルセルロース類（カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース又はこれらの塩（ナトリウム塩など）など）などのヒドロキシアルキルセルロース類；ビニル系高分子としては、例えば、ポリビニルピロリドンなどのビニルピロリドン系高分子；ポリビニルアルコールなどのビニルアルコール系高分子；ポリビニルメチルエーテルなどのビニルアルキルエーテル系高分子；カルボキシビニルポリマーなど、デンプン系高分子としては、例えばデンプン（溶性）など、ゼラチン類としては、例えばゼラチン、ゼラチン加水分解物などが例示できる。これらの粘稠化剤は単独で又は2種以上を組み合わせ使用できる。

30

40

50

【0037】

本発明の効果を奏するために、好ましい粘稠化剤は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールであり、特に好ましくは、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコールである。

【0038】

本発明の眼科用組成物において、粘稠化剤の含有量は、粘稠化剤の分子量や種類などによって異なるので一概に規定できず、本発明の組成物の粘度が、温度20において1 mPa・s以上、3.0 mPa・s未満、好ましくは1 mPa・s以上、2.5 mPa・s以下、より好ましくは1 mPa・s以上、2.0 mPa・s以下となるように粘稠化剤の配合量を適宜選択することができる。例えば、粘稠化剤を、総量として、組成物全体に対して、通常0.001~5%、好ましくは0.005~3%、さらに好ましくは0.01~1%、特に好ましくは0.01~0.3%となるように配合し、組成物の粘度が前述の範囲になるよう調整する。

10

【0039】

本発明の眼科用組成物は、メントール及び界面活性剤による刺激感が好適に軽減されているため、さらにメントール以外の清涼化成分を含有させる事が可能である。本発明に用いる清涼化成分としては、カンフル、ボルネオール、ゲラニオール、リュウノウ、ウイキョウ油、ベルガモット油、ユーカリ油、ローズ油などが挙げられ、これらはd体、l体又はdl体のいずれでもよい。特に、デキストランによる刺激軽減効果が奏され易い点から、d-カンフル、dl-カンフル、d-ボルネオール、ゲラニール、ベルガモット油、ユーカリ油が好ましい。これらの清涼化剤は単独で又は2種以上を組み合わせ使用できる。

20

【0040】

本発明の眼科用組成物において、メントール以外の清涼化剤の含有量は、メントール以外の清涼化剤の総量として、組成物全体に対して、通常0.0001~0.2%、好ましくは0.0005~0.1%、さらに好ましくは0.001~0.05%、特に好ましくは0.001~0.01%である。

【0041】

本発明の眼科用組成物は、眼科用組成物に配合する成分の安定化の為に、さらにエチレンジアミン酢酸誘導体またはその塩を含有する事が可能である。本発明に用いるエチレンジアミン酢酸誘導体またはその塩としては、例えば、エデト酸(エチレンジアミン四酢酸, EDTA)、エチレンジアミン二酢酸(EDDA)、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン三酢酸(HEDTA)などが例示できる。これらは、1種又は2種以上配合でき、薬理的に又は生理学的に許容される塩(例えば、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム等)として使用してもよい。なかでも好ましくは、エチレンジアミン四酢酸またはその塩であり、例えばエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム・二水和物(以下、これらをエデト酸ナトリウムともいう。)である。

30

【0042】

本発明の眼科用組成物中におけるエチレンジアミン酢酸誘導体またはその塩の含有量は分子量や種類などによって異なるので一概に規定できないが、エチレンジアミン酢酸誘導体又はその塩の総量として、組成物全体に対して通常0.00005~2%、好ましくは0.0001~1%、より好ましくは0.0005~0.5%、さらに好ましくは0.001~0.3%、特に好ましくは0.002~0.1%である。

40

【0043】

なお、エチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩は、後述の試験例6に示すように、目に刺激を与えることが本発明者らの研究により明らかとなっている。本発明によれば、このエチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩に起因する目への刺激をもデキストランにより効果的に軽減することができる。この本発明の実施形態において、エチレンジアミン酢酸誘

50

導体及びその塩は、好ましくは、エチレンジアミン四酢酸またはその塩であり、例えばエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム・二水和物である。

【0044】

エチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩に起因する刺激に対して、デキストランによる刺激軽減効果を得るためには、本発明の眼科用組成物中におけるエチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩の含有量を通常、総量として、組成物全体に対して0.005~0.04%、好ましくは0.01~0.03%とする必要がある。また、エチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩に起因する刺激に対して、デキストランによる刺激軽減効果を得るためには、通常、デキストランの総量1重量部に対して、エチレンジアミン四酢酸及びその塩の総量を0.01~0.04重量部、好ましくは0.01~0.03重量部とする必要がある。

10

【0045】

本発明の点眼剤には、更に、無機塩類；糖類；充血除去剤、眼筋調節剤、消炎剤及び/又は収れん剤、抗ヒスタミン剤及び/又は抗アレルギー剤、ビタミン類、アミノ酸類、抗菌剤等の有効成分；緩衝剤、等張化剤、キレート剤、安定化剤、pH調節剤、防腐剤等を適宜添加することができる。有効成分を配合する場合には、有効成分の使用量は、例えば、0.0001~30%、好ましくは0.0005~10%、より好ましくは0.001~5%程度の範囲から選択することができる。

【0046】

無機塩類としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム等が挙げられる。これらの無機塩類は、緩衝剤成分や等張化剤成分として使用される場合がある。

20

【0047】

糖類としては、例えば、グルコース、ラクトース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール等が挙げられる。これらの糖類は、等張化剤成分として使用される場合がある。

【0048】

充血除去剤としては、エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸メチルエフェドリン等が挙げられる。

30

【0049】

眼筋調節剤としては、メチル硫酸ネオスチグミン等が挙げられる。

【0050】

消炎剤及び/又は収れん剤としては、イブシロンアミノカブロン酸、アラントイン、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、塩化リゾチーム、プラノプロフェン、ジクロフェナック、ロメフロキサシ、ノルフロキサシン、オフロキサシン等が挙げられる。

【0051】

抗ヒスタミン剤及び/又は抗アレルギー剤としては、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、イブジラスト、トシル酸スプラタスト、ペミロラスト、トラニラスト、フマル酸ケトチフェン等が挙げられる。

40

【0052】

ビタミン類としては、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、シアノコバラミン、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、酢酸トコフェロール等が挙げられる。

【0053】

アミノ酸類としては、L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム

50

、L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム（等量混合物）、コンドロイチン硫酸ナトリウム等が挙げられる。

【0054】

抗菌剤としては、スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソキサゾール、スルフィソミジンナトリウム、オフロキサシン、ノルフロキサシン等が挙げられる。

【0055】

さらに、用途に応じて必要であれば、局所麻酔剤（オキシプロカイン、リドカイン、塩酸リドカインなど）、近視治療・予防剤（トロピカミド、シクロペントレート、エンドセリンなど）、眼圧降下剤（塩酸ピロカルピン、イソプロピルウノプロストン、臭化ジスチグミン、カルバコマル、塩酸カルテオロール、塩酸ベフノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ジピペフリン、ヨウ化エコチオパート、ジクロフェナミドなど）、無痛化剤（塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）などの種々の活性成分を、安全性に問題を生じない程度の濃度で用いてもよい。

10

【0056】

緩衝剤としては、前述したものの他、例えば、酒石酸緩衝剤、イブシロンアミノカプロン酸、アスパラギン酸塩等が挙げられる。

【0057】

等張化剤としては、例えば、糖類（ソルビトール、グルコース、マンニトールなど）、多価アルコール類（グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなど）、無機塩類（塩化ナトリウム、塩化カリウムなど）などが挙げられる。

20

【0058】

キレート剤としては、ニトリロ三酢酸又はその塩、ヘキサメタリン酸ソーダ、クエン酸等が挙げられる。

【0059】

安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。

【0060】

pH調節剤としては、塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩又は炭酸水素塩など）、酸（酢酸、クエン酸などの有機酸、塩酸、リン酸などの無機酸）等が挙げられる。

30

【0061】

防腐剤としては、前述したものの他、例えば、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸エステル（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルなど）、クロロブタノール、ポリヘキサメチレンピグアニド等が挙げられる。

【0062】

本発明の眼科用組成物のpHは、メントール及び界面活性剤による刺激を効果的に軽減させる目的から、またエチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩による刺激を効果的に軽減させる目的から、通常、4～9、好ましくは5～8.5、より好ましくは、5.5～7.5に調整される。浸透圧は、メントール及び界面活性剤による刺激を効果的に軽減させる目的から、またエチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩による刺激を効果的に軽減させる目的から、通常、150～450mOsmであり、生理食塩水に対する浸透圧比は通常0.6～2.0、好ましくは0.7～1.7、より好ましくは、0.8～1.5である。

40

【0063】

また、本発明の眼科用組成物は、発明の効果を利用するものであればその使用用途は特定されず、医薬品、医薬部外品、雑品等の各種分野において利用することができる。眼科用組成物としては、例えば、点眼剤（コンタクトレンズを装用中にも使用することができる点眼剤を含む、また、点眼液、点眼薬ともいう。）、洗眼剤（コンタクトレンズを装用中にも使用することができる洗眼剤を含む、また、洗眼液、洗眼薬ともいう。）、眼軟膏剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズケア用剤（洗浄液、保存液、殺菌液、消

50

毒液{マルチパーパスソリューションを含む}など)などが挙げられ、好ましくは、点眼剤、コンタクトレンズ装着液、洗眼剤又はコンタクトレンズケア用剤であり、特に好ましくは、点眼剤、コンタクトレンズ装着液、洗眼剤である。

【0064】

本発明の眼科用組成物は、メントール及び界面活性剤に加えてデキストランを含有することによって、低粘度(温度20℃での粘度3.0mPa・s未満)でも、メントール及び界面活性剤が共存することにより発生する刺激感を軽減し、安全性が高く、心地よいと感じる程度の清涼感の持続が増し、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態においても好適に用いられる眼科用組成物を提供することができる。また別の実施形態において、本発明の眼科用組成物は、エチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩に加えてデキストランを含有することによって、該エチレンジアミン酢酸誘導体及びその塩により発生する目への刺激感を軽減することができる。それゆえ、点眼のみならず、組成物が洗眼剤の場合は、洗眼により眼に入る組成物についても、本発明の効果が奏される。また、組成物がコンタクトレンズ装着液またはコンタクトレンズケア用剤の場合は、コンタクトレンズを眼に装着する際に、レンズを介して眼に入る組成物についても、本発明の効果が奏される。また、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態である時には、結膜充血、目の疲れ、目のかゆみ、目のかわき、目のかすみ等の症状がしばしば発現する。よって、本願の眼科用組成物は、結膜充血、目の疲れ、目のかゆみ、目のかわき、目のかすみ等を生じている患者に、好適に適用される。とりわけ、酸性多糖類を含む本発明の眼科用組成物においては、目のかわきを生じている患者に好適に使用され得る。

10

20

【0065】

本発明の眼科用組成物は、慣用の方法により調整できる。例えば、点眼剤、コンタクトレンズ装着液、洗眼剤又はコンタクトレンズケア用剤の場合、蒸留水で前記成分を溶解又は懸濁させ、所定のpH及び浸透圧に調整し、濾過滅菌処理することにより調製できる。

【実施例】

【0066】

以下に、試験例及び実施例に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

粘度の測定方法

粘度測定方法は円すい-平板形回転粘度計を用いる方法(第十四改正日本薬局法に記載の、一般試験法、4.5粘度測定法、第2法回転粘度計法、「(3)円すい-平板形回転粘度計」の項に記載の方法)に従った。具体的には、市販の円すい-平板形回転粘度計と適宜選択されたロータとを用いて測定した。

30

【0067】

粘度の測定においては、市販の粘度計、例えば、E型粘度計[トキメック(TOKIMEC)製、東機産業(日本)から販売]、シンクロレトリックPC型(ブルックフィールド、米)、フェランティシャーリー(フェランティ、英)、ロートビスコR(ハーケ、独)、IGKハイシャーレオメーター(石田技研、日本)、島津レオメーターR(島津製作所、日本)、ワイセンベルグレオゴニオメーター(サンガモ、英)、メカニカルスペクトロメーター(レオメトリックス、米)等を利用できる。そして、これらの市販の粘度計とロータを適宜選択し、被検試料測定毎にJIS Z 8809により規定されている石油系の炭化水素油(ニュートン流体)を校正用標準液として適宜調整することにより、20℃における粘度を測定することができる。

40

【0068】

具体的には、円すいと平板との間の角度θの隙間に試料を入れ、円すい又は平板を一定の角速度ω若しくはトルクTで回転させ、定常状態に達したときの平板又は円すいが受けるトルク若しくは角速度を測定し、試料の粘度ηを次式により算出することによって粘度を測定した。

$$\eta = 100 \times \left(\frac{3}{2} R^3 \right) \cdot \left(\frac{T}{\omega} \right)$$

η: 試料の粘度 (mPa・s) (Pa・s = 10³ mPa・s)

50

: 平円板と円すいがなす角度 (rad)
 : 円周率
 R : 円すいの半径 (cm)
 T : 平円板又は円すい面に作用するトルク ($10^{-7} \text{ N} \cdot \text{m}$)
 : 角速度 (rad/s)

【0069】

本試験における各実施例、各比較例の粘度は、E型粘度計の1種であるTVE-20L形粘度計コーンプレートタイプ(トキメック(TOKIMEC)製、東機産業(日本))を用いて、以下の測定条件の下で測定を行った。尚、本発明における粘度は、絶対粘度とも言う。

測定条件：

TVE-20L形粘度計コーンプレートタイプに付属の標準コーンロータ(図1における円すい1に相当)(平円板と円すいがなす角度 = $1^{\circ}34'$ 、半径(R) = 2.4 cm)をフルスケール・トルク $673.7 \times 10^{-7} \text{ Nm}$ のスプリングを介してモータで回転させる。測定時、粘度計は回転軸が水平面に対して垂直になるように設置する。

被検試料1 mlをコーンロータの所定の位置(平円板)に載置し、温度が20 になるまで放置する。次いで、装置を被検試料の粘度に応じた回転数で回転させ、表示された粘度を読み取る。高精度の測定結果を得るために、被検試料測定前に、JIS Z 8809により規定されている石油系の炭化水素油(ニュートン流体)を校正用標準液として用い、測定値が標準液の粘度に一致するように調整する。なお、TVE-20L形粘度計コーンプレートタイプ以外の市販の機種を用い、上記と同様にコーンロータを選択して実施し、適宜校正することにより、同等の結果を得ることもできる。

使用ローター：標準ローター ($1^{\circ}34'$ 、R = 2.4 cm)

回転数 : 100 rpm

試料量 : 1 ml

測定温度 : 20

時間 : 3分後の粘度を測定値とした。

【0070】

試験例1：刺激の評価

表1に記載する実施例1、2、比較例1、2の点眼剤を常法に従って調整し、プラスチック製容器に充填した。これらの点眼剤を、軽い結膜充血又は目のかゆみ等の症状が見られる被験者(通常よりも外的刺激に敏感になっている被験者)5名に点眼して、点眼直後の眼刺激(痛み、シミなどの不快な刺激)を評価した。実施例と比較例の両方を比較し、刺激が強いと感じるものを0点、刺激が弱いと感じるものを2点、全く刺激を感じないものを4点として評価した。

被験者全員の評価点を平均して、その平均値が2点未満をx、2点以上3点未満を、3点以上をとした。

結果を表1に示す。比較例に比して実施例は、眼刺激が顕著に改善されていることが確認された。また、結膜充血や目のかゆみの悪化もなく、安全性の高い点眼剤である事が確認された。

10

20

30

40

【表 1】

g/100mL	実施例 1	比較例 1	実施例 2	比較例 2
ホウ酸	1	1	1	1
ホウ砂	0.2	0.2	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.4	0.4	0.4	0.4
トメントール	0.01	0.01	0.005	0.005
d-カンフル	—	—	0.005	0.005
ポリソルベート80	0.05	0.05	—	—
HCO-60	—	—	0.05	0.05
デキストラン70	1	—	1	—
精製水	適量	適量	適量	適量
pH	7.4	7.4	7.4	7.4
浸透圧比	1.1	1.1	1.1	1.1
粘度(mPa・s)	1.4	1.1	1.4	1.1
眼刺激の評価	◎	×	◎	×

10

20

試験例 2：清涼感の持続の評価

表1に記載する実施例1、2、比較例1、2の点眼剤を常法に従って調整し、プラスチック製容器に充填した。これらの点眼剤を、軽い結膜充血又は目のかゆみ等の症状が見られる被験者（通常よりも外的刺激に敏感になっている被験者）5名に点眼して、点眼後の清涼感の持続を評価した。

清涼感が弱すぎてほとんど感じない場合をレベル0、強すぎも弱すぎもしない心地よい清涼感を感じる場合をレベル1、清涼感が強すぎて不快な場合をレベル2として3段階評価し、心地よい清涼感であるレベル1の持続時間を評価した。

試験後、心地よい清涼感が持続した時間（レベル1と評価された持続時間）を被験者全員で平均した結果を表2に示す。比較例に比して実施例は心地よいレベルの清涼感が長時間持続していることが確認された。

【表 2】

	実施例 1	比較例 1	実施例 2	比較例 2
心地よい清涼感の持続時間(分)	3.8	2.0	3.3	2.7
心地よい清涼感の持続時間の延長率(%)	192		125	

30

40

試験例 3：刺激評価及び清涼感持続試験 2

表3に記載する実施例3～6、比較例3～6の点眼剤を常法に従って調整し、プラスチック製容器に充填した。これらについて、試験例1と同様に評価した。

その結果、実施例3～6についても、それぞれ対応する比較例3～6と比較して良好な結果が得られた。

また、比較例3、4の点眼剤では、瞬きがし難いかったが、実施例3、4については、瞬きが滑らかになると言う効果も奏した。

【表 3】

g/100mL	実施例 3	比較例 3	実施例 4	比較例 4	実施例 5	比較例 5	実施例 6	比較例 6
ホウ酸	1	1	1	1	1	1	1	1
ホウ砂	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
l-メントール	0.02	0.02	0.015	0.015	0.0075	0.0075	0.01	0.01
d-カンフル	—	—	0.005	0.005	—	—	0.002	0.002
ゲラニオール	—	—	—	—	0.002	0.002	0.001	0.001
ポリソルベート80	0.1	0.1	—	—	0.3	0.3	0.05	0.05
HCO-60	—	—	0.2	0.2	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	0.02	0.02
デキストラン70	1	—	1	—	1	—	1	—
アルキン酸	0.1	0.1	—	—	—	—	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	—	—	0.02	0.02	—	—	—	—
アミエチルスルホン酸	—	—	—	—	0.5	0.5	—	—
精製水	適量							
pH	7.1	7.1	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
浸透圧比	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
粘度(mPa·s)	2.5	2.1	2.0	1.6	1.4	1.1	1.4	1.1

実施例3の粘度実測値=2.49mPa·s

10

20

試験例 4 : 刺激評価及び清涼感持続試験 3

表 4 に記載する実施例 7 及び比較例 7 のコンタクトレンズ装着液、実施例 8 及び比較例 8 の洗眼剤、実施例 9 及び比較例 9 のコンタクトレンズ消毒液（マルチパーパスソリューション）を常法に従って調整し、プラスチック製容器に充填した。これらについて、試験例 1、2 と同様に評価した。尚、コンタクトレンズ装着液の場合は、本発明のコンタクトレンズ装着液 1 ~ 2 滴でソフトコンタクトレンズの両面を濡らした後、レンズを装着して使用した。同様に、酸素透過性ハードコンタクトレンズについても試験を実施した。洗眼剤の場合は、市販の洗眼剤に付属するアイカップに本発明の洗眼剤を 5 mL 入れ、アイカップを目に当てて洗眼剤を目に接触させ、瞬きを数回繰り返して使用した。コンタクトレンズ消毒液（マルチパーパスソリューション）の場合は、ソフトコンタクトレンズを手のひらにのせて本発明のコンタクトレンズ消毒液（マルチパーパスソリューション）を数滴つけてレンズの両面を指で軽くこすりながら洗い、洗ったレンズを本発明のコンタクトレンズ消毒液（マルチパーパスソリューション）ですすぎ、コンタクトレンズケースに本発明のコンタクトレンズ消毒液（マルチパーパスソリューション）を 8 ~ 10 分目まで入れ、その中にレンズを浸して 4 時間放置し、レンズを装着して使用した。同様に、酸素透過性ハードコンタクトレンズについても試験を実施した。

その結果、実施例 7 ~ 9 についても、それぞれ対応する比較例 7 ~ 9 と比較して良好な結果が得られた。

30

【表 4】

g/100mL	実施例 7	比較例 7	実施例 8	比較例 8	実施例 9	比較例 9
ホウ酸	0.8	0.8	1.8	1.8	0.6	0.6
ホウ砂	0.15	0.15	0.3	0.3	0.12	0.12
塩化ナトリウム	0.4	0.4	0.5	0.5	0.7	0.7
l-メントール	0.002	0.002	0.005	0.005	0.002	0.002
ポリソルベート80	0.05	0.05	0.08	0.08	0.08	0.08
デキストラン70	0.2	—	0.5	—	0.1	—
アルギン酸	0.05	0.05	0.02	0.02	0.01	0.01
ヒアルロン酸ナトリウム	0.03	0.03	0.03	0.03	0.01	0.01
アミノエチルスルホン酸	0.1	0.1	0.05	0.05	0.02	0.02
エデト酸ナトリウム	0.03	0.03	0.01	0.01	0.05	0.05
ポリヘキサメチレンピクアミド塩酸塩	—	—	—	—	0.0001	0.0001
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量

10

【0071】

以上のように、本発明では、メントール及び界面活性剤を含有する眼科用組成物において、デキストランを含有させることにより、低粘度（温度20℃での粘度3.0mPa・s未満）でも、メントール及び界面活性剤が共存することにより発生する刺激感を軽減し、安全性が高く、心地よいと感じる程度の清涼感の持続が増す効果が得られた。また、本発明の組成物は、患者の角結膜表面が通常よりも外的刺激に敏感な状態においても好適に用いる事ができた。

20

【0072】

試験例5：目のかわきに対する改善効果の評価

目のかわきに対する改善効果を、ドライアイ解析システムTSAS（Tear Stability Analysis System）を用いて評価した。具体的には、オートレフトポグラファ（TOMEY RT-6000機器；（株）トーマコーポレーション製）と涙液安定性解析ソフトTSAS（（株）トーマコーポレーション製）を用いて、評価を行った。オートレフトポグラファと涙液安定性解析ソフトTSASは、添付された使用説明書に準じて使用することにより実験を行った。

30

まず、下記の表5に記載する実施例10、比較例10-1、10-2、10-3の点眼剤を常法に従って調整し、プラスチック製容器に充填した。点眼前に、被験者に10秒間開眼させて、TSASにより1秒間隔で角膜のマイヤーリング像を撮影し、その像の歪みが生じた時間と面積をカラーコードマップとして映像化したブレイクアップ・マップを用いて涙液安定性の評価を行った。次いで、各実施例・比較例の点眼剤を被験者に点眼させた。点眼から5分後、上記と同様にして、被験者に10秒間開眼させて、TSASにより1秒間隔で角膜のマイヤーリング像を撮影し、その結果得られたブレイクアップ・マップを用いて涙液安定性を評価した。

【表 5】

g / 100 mL	実施例 10	比較例 10-1	比較例 10-2	比較例 10-3
デキストラン70	1.000	—	1.000	1.000
メントール	0.010	0.010	—	0.010
ポリソルベート80	0.050	0.050	—	0.050
ヒアルロン酸ナトリウム	0.020	0.020	0.020	—
ホウ酸	1.000	1.000	1.000	1.000
ホウ砂	0.200	0.200	0.200	0.200
塩化ナトリウム	0.400	0.400	0.400	0.400
精製水	適量	適量	適量	適量
pH	7.5	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1.06	1.02	1.04	1.02
粘度 (mPa・s)	2.09	1.67	1.93	1.32

10

【0073】

得られたブレイクアップ・マップを、図2～7に示す。図中、右手のカラーバーの横の数字は、測定開始からのマイヤーリング像の歪みが生じた秒数を示す。ブレイクアップ・マップでは、涙液層が不安定な場合には、角膜上に投影されたマイヤーリング像が早くから歪む為マップは暖色系に色付けられ、逆に涙液層が安定な状態である場合には寒色系に色付けられる。よって、マップの色合いの変化により、涙液層の安定性の改善度を調べることが可能である。図4に示されるように、実施例10の点眼剤を使用した場合には、点眼前(図2)よりも寒色系の色合い(濃青)の占有面積が増加し、涙液層の安定性が著しく改善されていることが明らかであった。一方、比較例10-1～10-3の点眼剤を使用した場合には、点眼前(図2)と同程度の色合いで改善が認められないか(比較例10-2;図6)、逆に暖色系の色合いが増えて涙液層が不安定化されることが示された(比較例10-1、10-3;図5、7)。以上の結果より、デキストランとメントールと界面活性剤と酸性多糖類とを併用することにより、涙液層の安定性の著しい改善が認められることが明らかとなった。

20

30

【0074】

試験例6：エデト酸ナトリウムに起因する刺激への軽減効果の評価

表6に記載する実施例11、比較例11の点眼剤を常法に従って調整し、プラスチック製容器に充填した。これらの点眼剤を、軽い結膜充血又は目のかゆみ等の症状が見られる被験者(通常よりも外的刺激に敏感になっている被験者)に点眼して、点眼直後の眼刺激(痛み、シミなどの不快な刺激)を評価した。実施例と比較例の両方を比較し、刺激が強いと感じるものを0点、刺激が弱いと感じるものを2点、全く刺激を感じないものを4点として評価した。被験者全員の評価点を平均して、その平均値が2点未満を×、2点以上3点未満を○、3点以上を△とした。

40

結果を表6に示す。比較例に比して実施例は、眼刺激が顕著に改善されていることが確認された。

【表 6】

g / 100 mL	実施例 1 1	比較例 1 1
ホウ酸	1.000	1.000
ホウ砂	0.200	0.200
塩化ナトリウム	0.400	0.400
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム・二水和物	0.020	0.020
デキストラン70	1.000	—
精製水	適量	適量
pH	7.4	7.4
浸透圧比	1.07	1.06
粘度 (mPa·s)	1.31	1.07
眼刺激の評価	◎	×

10

【0075】

20

処方例 1 - 60

下表 7 - 14 に記載の処方で、点眼剤（処方例 1 - 19、47 - 60）、洗眼剤（処方例 20 - 28）、コンタクトレンズ装着液（処方例 29 - 35）、コンタクトレンズ消毒液（マルチパーパスソリューション）（処方例 36 - 46）を調製した。

【0076】

【表 7】

単位: g/100mL	処方例 1	処方例 2	処方例 3	処方例 4	処方例 5	処方例 6	処方例 7	処方例 8	処方例 9	処方例 10
デキストラン40	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1	0.5
デキストラン70	0.1	1	0.5	0.5	0.2	1	1	0.1	—	—
l-メントール	0.01	0.01	0.005	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.005	0.03
d-カンフル	0.002	—	0.001	—	—	0.01	0.01	0.005	0.005	0.01
d-ホルネオール	0.002	0.002	—	—	—	—	—	—	0.001	—
ゲラニオール	—	—	—	—	—	0.002	0.002	—	—	—
ペパーミント油	—	0.002	—	0.005	0.005	—	—	—	—	—
ハッカ油	—	—	0.002	—	—	—	—	0.002	—	0.005
ベルカモット油	—	—	—	0.005	0.005	—	—	—	—	0.005
ユーカリ油	0.005	—	—	—	—	0.002	0.002	—	—	—
ポリソルベート80	0.2	—	0.1	0.4	0.4	—	—	0.2	—	0.4
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	—	0.2	—	—	—	0.2	0.2	—	0.1	—
ポロキサマー407	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
塩化ベンザルコニウム50	0.01	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—
グルコン酸クロロヘキシジン	—	—	0.05	—	—	—	—	—	—	—
塩酸アルキルジアミノエチルグリシン	—	0.05	—	—	—	—	—	—	—	0.05
クロロブタノール	0.1	—	—	0.1	0.1	—	0.1	—	—	—
エデト酸ナトリウム	0.005	—	0.005	—	—	0.03	0.05	0.005	0.02	0.005
ヒドロキシエチルセルロース	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	0.03
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	—	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	—	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—
メチルセルロース	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	—	—	0.1	—	0.001	—	—	0.05	—	—
アルギン酸	—	0.05	—	0.001	—	—	0.01	—	—	—
ホウ酸	1.5	1.5	1	0.9	0.9	—	1	1.5	1.5	1
ホウ砂	0.3	0.6	0.008	0.1	0.1	—	0.1	0.3	0.4	0.05
塩化ナトリウム	—	—	0.2	0.2	0.2	0.5	0.2	—	—	0.2
リン酸水素ナトリウム	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム(二水和物)	—	—	—	—	—	0.2	—	—	—	—
ブドウ糖	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05
テトラヒドロリン塩酸塩	0.01	0.02	—	0.05	0.05	—	0.05	0.02	0.01	0.05
ナファゾリン塩酸塩	—	—	0.003	—	—	0.003	—	—	—	—
メチル硫酸ネオスチグミン	—	—	—	0.005	0.005	0.005	0.005	—	0.005	0.005
イプシロン-アミノカプロン酸	—	—	—	—	—	1	1	—	5	—
アラントイン	—	—	0.3	0.3	0.3	—	—	—	—	0.3
アズレンスルホン酸ナトリウム	—	0.02	—	—	—	—	—	—	—	—
グリチルリチン酸2カリウム	0.25	—	—	—	—	0.25	0.25	0.05	—	—
クロルフェニラミン・マレイン酸塩	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.015	0.015	0.03	0.03	0.03
ヒドキシジン塩酸塩	0.1	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.05
パンテノール	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—	—
酢酸トコフェロール	—	—	—	—	—	—	0.05	—	—	—
L-アスパラギン酸カルシウム	—	—	—	1	—	—	—	—	1	1
アミノエチルスルホン酸	1	—	0.5	—	1	—	—	0.2	—	—
コントロイシン硫酸ナトリウム	—	—	—	—	—	0.5	0.1	—	—	—
塩酸	適量									
水酸化ナトリウム	適量									
精製水	適量									
pH	7	7.6	5.2	6.2	6	7	6.1	7.3	7.2	5.8
浸透圧比	1	1.2	0.9	1.0	0.9	1.1	0.9	1.0	1.1	0.9

10

20

30

40

【表 8】

単位: g/100mL	処方例 11	処方例 12	処方例 13	処方例 14	処方例 15	処方例 16	処方例 17	処方例 18	処方例 19
デキストラン40	—	—	—	—	1	—	—	—	—
デキストラン70	0.1	2	1	1	—	0.05	1	1	2
l-メントール	0.03	0.01	0.02	0.025	0.005	0.01	0.01	0.005	0.005
d-カンフル	0.01	—	0.01	0.01	0.005	0.01	0.005	—	—
d-ボルネオール	—	—	—	—	0.005	0.005	—	—	—
ゲラニオール	—	—	0.005	0.005	—	—	—	—	—
ハッカ油	0.005	0.005	—	—	—	—	0.002	—	—
ベルガモット油	—	0.005	—	—	—	—	0.005	—	—
ユーカリ油	0.002	—	—	—	—	0.005	—	—	—
ホリソルベート80	—	0.2	0.3	0.3	—	—	0.3	0.1	0.1
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.4	—	—	—	0.1	0.4	—	—	—
塩化ベンザルコニウム50	—	—	—	—	0.01	—	—	0.02	0.02
グルコン酸クロルヘキシジン	—	0.03	0.005	—	—	—	0.05	—	—
塩酸アルキルジアミノエチルグリシン	0.05	—	—	—	—	0.05	—	—	—
クロロブタノール	—	—	—	0.2	—	0.1	—	—	—
エデト酸ナトリウム	0.005	0.02	0.005	0.02	0.005	—	0.005	0.01	0.01
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	0.03	—	0.2	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1
メチルセルロース	—	—	—	—	0.1	—	—	—	—
カルボキシメチルセルロースナトリウム	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	0.05	—	—	0.1	—	—	0.5	—	—
アルキン酸	—	—	—	—	—	—	—	0.1	0.05
ホウ酸	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.1	0.1
ホウ砂	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.1	0.2	0.1	0.1
塩化ナトリウム	0.3	0.4	0.3	—	0.5	0.3	0.2	—	—
ブドウ糖	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—
テトラヒドロゾリン塩酸塩	0.05	0.05	—	0.05	—	—	—	—	—
ナファゾリン塩酸塩	—	—	0.003	—	—	—	—	—	—
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	—	—	—	—	—	—	—	—
イプシロン-アミノカプロン酸	—	2.5	—	—	—	—	—	2	2
アズレンスルホン酸ナトリウム	0.02	—	—	—	—	—	—	—	—
グリチルリチン酸2カリウム	—	—	—	0.05	—	—	—	0.2	0.2
硫酸亜鉛	—	—	0.01	—	—	—	—	—	—
クロルフェニラミン・マレイン酸塩	0.03	0.01	0.015	0.03	—	—	—	0.03	0.03
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	—	—	—	—	0.02	—	—	—	—
シアノコバラミン	—	—	—	—	0.02	—	—	—	—
パルミチン酸レチノール	—	—	—	—	—	—	50000*	—	—
ピリドキシン塩酸塩	0.05	0.1	0.05	0.1	0.06	0.1	—	—	—
酢酸トコフェロール	—	—	—	—	—	0.05	0.05	—	—
L-アスパラギン酸カリウム	—	0.5	1	1	1	1	1	—	—
アミノエチルスルホン酸	—	0.5	—	—	—	0.5	—	—	—
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	—	0.5	0.5	0.5	0.25	0.1	—	—
スルファメキサゾールナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	4	4
塩酸	適量								
水酸化ナトリウム	適量								
精製水	適量								
pH	5.9	6.3	6.9	6.8	5.4	6	7.5	8.4	8.9
浸透圧比	0.8	1.0	1.2	1.2	0.9	1.0	0.9	1.3	1.4

*パルミチン酸レチノールの単位は、IU（国際単位）／100mL。

【表 9】

単位: g/100mL	処方例 20	処方例 21	処方例 22	処方例 23	処方例 24	処方例 25	処方例 26	処方例 27	処方例 28
デキストラン40	—	2	—	0.01	—	0.5	—	0.1	—
デキストラン70	1	—	0.01	—	2	—	0.5	—	1
l-メントール	0.01	0.02	0.005	0.005	0.003	0.003	0.01	0.005	0.003
d-カンフル	0.01	—	—	0.01	—	—	0.01	—	—
dl-カンフル	—	—	0.02	—	—	—	—	0.05	—
d-ホルネオール	0.005	—	—	0.002	—	—	0.005	—	—
ゲラニオール	—	0.005	—	—	0.002	0.002	—	—	0.002
ペパーミント油	0.005	—	—	—	0.002	0.002	0.005	—	0.002
ハッカ油	—	—	0.002	—	—	—	—	0.002	—
ベルガモット油	—	—	0.002	—	—	—	—	0.002	—
ユーカリ油	—	—	—	0.002	0.002	0.002	—	—	0.002
ホリソルベート80	—	0.1	—	—	0.2	0.2	—	—	0.1
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.05	—	0.1	0.1	—	—	0.05	0.2	—
ホロクサマー407	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—
グルコン酸クロルヘキシジン	—	0.05	—	—	—	—	—	—	—
塩酸アルキルジアミノエチルグリシン	0.05	—	0.02	—	0.02	0.02	—	—	—
クロロブタノール	—	—	—	0.2	—	—	—	—	—
エト酸ナトリウム	0.002	0.005	—	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	—	—	0.05	—	—	0.2	—	0.05	0.1
メチルセルロース	—	—	—	—	0.1	—	—	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	—	0.002	—	—	0.005	—	0.01	—	0.04
アルキン酸	0.005	—	0.002	0.05	—	—	—	0.01	—
ホウ酸	1.5	1	—	1.1	—	1.1	1.5	1.5	1.5
ホウ砂	0.3	0.2	—	0.5	—	0.5	0.3	0.3	0.3
塩化ナトリウム	—	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	—	—	—
リン酸水素ナトリウム	—	—	1	—	1	—	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム(二水和物)	—	—	0.2	—	0.2	—	—	—	—
イプシロン-アミノカプロン酸	0.5	0.2	—	0.1	0.1	0.1	0.5	—	0.1
グリチルリチン酸2カリウム	0.025	0.01	0.025	—	—	—	0.005	0.005	—
硫酸亜鉛	—	0.015	—	—	—	—	—	—	—
クロルフェニラミン・マレイン酸塩	0.003	0.003	—	—	0.003	0.003	0.003	—	0.003
ピリドキシン塩酸塩	—	0.01	0.005	0.01	0.01	0.01	—	0.01	0.01
パンテノール	—	—	0.005	—	0.01	—	—	—	—
酢酸トコフェロール	—	—	0.005	0.005	—	—	—	0.005	0.005
L-アスパラギン酸カリウム	0.1	—	0.1	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1
アミノエチルスルホン酸	—	0.1	—	0.05	—	0.1	—	0.02	—
コントロイチン硫酸ナトリウム	—	—	0.04	—	0.05	0.05	—	0.01	0.01
塩酸	適量								
水酸化ナトリウム	適量								
精製水	適量								
pH	7.3	7.5	7.1	7.8	7	7.8	7.3	7.3	7.2
浸透圧比	1.1	0.9	1.0	1.0	1.1	1.2	1.0	0.9	0.9

10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

【表 10】

単位: g/100mL	処方例 29	処方例 30	処方例 31	処方例 32	処方例 33	処方例 34	処方例 35
デキストラン40	—	—	—	0.5	0.1	1	—
デキストラン70	2	0.1	1	—	—	—	0.5
トメントール	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.001	0.001
d-カンフル	—	—	—	—	0.001	—	—
ポリソルベート80	0.05	0.05	0.05	0.05	—	0.05	—
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	—	—	—	—	0.02	—	0.05
ポロキサマー407	—	0.05	—	—	0.05	—	—
グルコン酸クロルヘキシジン	—	0.01	—	—	—	—	0.05
クロロブタノール	—	—	—	—	—	—	—
ソルビン酸カリウム	0.05	—	0.1	—	—	0.1	—
エデト酸ナトリウム	0.02	0.05	0.05	—	0.1	0.005	—
ヒドロキシエチルセルロース	0.05	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	—	—	0.1	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	—	—	—	0.03	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208	—	—	—	—	—	—	—
カルボキシメチルセルロースナトリウム	—	—	—	—	—	—	—
ポリビニルアルコール	0.5	0.8	1	—	—	0.5	0.8
ポリビニルピロリドン	—	—	—	0.5	0.8	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	—	0.05	—	—	0.02	—	0.005
アルギン酸	0.02	—	—	0.05	—	0.08	—
ホウ酸	—	—	—	1	1	—	—
ホウ砂	—	—	—	0.2	0.2	—	—
塩化ナトリウム	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4
塩化カリウム	0.05	0.08	—	0.05	0.05	0.05	0.08
リン酸水素ナトリウム	0.5	0.5	0.5	—	—	0.5	0.5
リン酸二水素ナトリウム(二水和物)	0.1	0.1	0.1	—	—	0.1	0.1
プロピレングリコール	—	—	—	—	—	—	—
グリセリン	—	—	1	—	—	—	—
L-アスパラギン酸カリウム	—	—	0.1	1	1	—	—
アミノエチルスルホン酸	—	—	1	—	0.5	—	0.3
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.5	—	0.05	0.5	—	0.5	—
塩酸	適量						
水酸化ナトリウム	適量						
精製水	適量						
pH	7.2	7.1	7	7.4	7.4	7.2	7.1
浸透圧比	1.1	0.9	1.2	1.4	1.55	1.2	1.0

【0080】

10

20

30

40

【表 1 1】

単位:g/100mL	処方例 36	処方例 37	処方例 38	処方例 39	処方例 40
デキストラン40	—	—	1	—	0.5
デキストラン70	1	2	—	0.5	—
l-メントール	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
d-カンフル	—	—	—	—	—
ポリソルベート80	0.05	0.05	—	0.05	—
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	—	—	0.05	—	0.05
ポリクサマー407	—	0.05	0.05	0.05	0.05
グルコン酸クロルヘキシジン	—	—	—	—	—
クロロブタノール	—	—	—	—	—
ソルビン酸カリウム	—	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム	0.05	0.05	—	0.05	0.01
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	—	0.1	—	0.2	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208	—	—	—	—	—
カルボキシメチルセルロースナトリウム	—	—	—	—	0.01
ポリビニルアルコール	—	—	—	—	—
ポリビニルピロリドン	—	—	—	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	0.002	—	0.005	—	0.1
アルギン酸	—	0.002	—	0.03	—
ホウ酸	—	—	—	—	1
ホウ砂	—	—	—	—	0.2
塩化ナトリウム	0.7	0.7	0.7	0.7	0.3
塩化カリウム	0.07	0.07	0.07	0.07	0.03
リン酸水素ナトリウム	0.4	0.4	0.4	0.4	—
リン酸二水素ナトリウム(二水和物)	0.04	0.03	0.03	0.03	—
プロピレングリコール	—	—	—	—	—
グリセリン	—	—	—	—	—
L-アスパラギン酸カリウム	—	—	—	—	—
アミノエチルスルホン酸	0.01	—	1	0.05	—
コントロイチン硫酸ナトリウム	—	—	—	—	—
ポリヘキサメチレンピグアニド塩酸塩	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.7	7.6	7.4	7.1	7.5
浸透圧比	1.0	1.1	1.0	1.1	1.0

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

【表 1 2】

単位:g/100mL	処方例 41	処方例 42	処方例 43	処方例 44	処方例 45	処方例 46
デキストラン40	—	0.2	—	—	0.1	—
デキストラン70	0.5	—	0.1	0.5	—	1
l-メントール	0.005	0.002	0.001	0.005	0.005	0.005
d-カンフル	—	—	—	—	—	—
ホリスルベート80	0.05	—	0.05	0.05	—	0.05
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	—	0.05	—	—	0.05	—
ホロクサマー407	—	0.05	—	0.05	0.01	0.01
グルコン酸クロルヘキシジン	—	—	—	—	—	—
クロプロタノール	—	—	—	—	—	—
ソルビン酸カリウム	—	—	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム	0.01	0.05	0.01	0.05	0.05	0.01
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	0.1	0.05	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	—	0.1	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208	0.1	—	—	—	0.05	—
カルボキシメチルセルロースナトリウム	—	—	—	—	—	0.05
ポリビニルアルコール	—	—	—	—	—	—
ポリビニルピロリドン	—	—	—	—	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	—	—	—	—	—	0.01
ホウ酸	1	—	1	—	1.5	1
ホウ砂	0.3	—	0.2	—	0.1	0.4
塩化ナトリウム	0.3	0.7	0.3	0.7	0.3	0.3
塩化カリウム	0.03	0.07	0.03	0.07	0.03	0.03
リン酸水素ナトリウム	—	0.4	—	0.4	—	—
リン酸二水素ナトリウム(二水和物)	—	0.03	—	0.15	—	—
プロピレングリコール	—	—	—	—	—	—
グリセリン	—	—	—	—	—	—
L-アスパラギン酸カリウム	—	—	—	—	—	—
アミノエチルスルホン酸	—	—	—	—	—	—
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—
ポリヘキサメチレンピグアニト塩酸塩	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.9	7.2	7.5	6.8	6.8	7.8
浸透圧比	1.2	1.0	1.1	1.0	1.3	1.0

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

【表 1 3】

単位: g/100mL	処方例 47	処方例 48	処方例 49	処方例 50	処方例 51	処方例 52	処方例 53
デキストラン40	-	-	-	-	2	1	1
デキストラン70	1	0.2	0.1	1	-	-	-
l-メントール	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.007
d-カンフル	-	-	-	0.005	-	-	0.001
d-ホルネオール	-	-	-	0.002	-	-	-
ケラニオール	-	-	-	-	-	-	0.002
ハッカ油	-	-	-	0.002	-	-	-
ポリソルベート80	0.1	-	-	0.2	0.05	-	0.1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	-	0.02	-	-	-	0.05	-
ポリクサマー407	-	0.02	0.1	-	-	0.01	0.01
グルコン酸クロルヘキシジン	-	-	-	-	0.002	-	-
クロロブタノール	-	-	-	0.2	-	-	-
ソルビン酸カリウム	-	-	-	-	-	0.1	0.1
エデト酸ナトリウム	0.05	-	0.005	-	-	0.05	-
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	-	-	-	-	-	0.1	-
カルボキシメチルセルロースナトリウム	-	-	-	-	-	-	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム	0.1	-	0.05	-	0.02	-	-
アルキン酸	-	0.05	-	0.02	-	-	-
ホウ酸	1	1	1	1	1	1	1
ホウ砂	0.005	0.2	0.01	0.007	0.01	0.01	0.02
塩化ナトリウム	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
塩化カリウム	0.08	-	-	0.08	-	-	0.08
塩化カルシウム(2水和物)	-	-	-	-	0.005	-	0.005
炭酸水素ナトリウム	-	-	-	-	-	0.05	-
L-アスパラギン酸カリウム	-	-	-	-	1	-	-
アミノエチルスルホン酸	0.3	-	-	1	-	0.5	1
コンドロイチン硫酸ナトリウム	-	0.5	-	-	-	0.5	-
塩酸	適量						
水酸化ナトリウム	適量						
精製水	適量						
pH	5.9	7.5	7	6.1	6.5	7	6.5
浸透圧比	1.1	1.2	1.0	1.4	1.3	1.1	1.2

10

20

30

【 0 0 8 3 】

【表 1 4】

単位:g/100mL	処方例 54	処方例 55	処方例 56	処方例 57	処方例 58	処方例 59	処方例 60
デキストラン40	-	-	-	-	0.1	1	-
デキストラン70	0.5	0.5	0.05	1	-	-	2
l-メントール	0.005	0.02	0.03	0.01	0.02	0.025	0.015
d-カンフル	-	0.02	-	0.02	0.02	0.005	0.01
d-ホルネオール	-	-	-	0.001	-	-	-
ペパーミント油	-	-	-	-	0.001	-	-
ホリソルベート80	0.05	-	-	0.1	-	-	0.1
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	-	0.1	0.1	-	0.2	0.2	-
ホロクサマー407	-	-	0.1	-	-	0.05	0.1
塩化ベンザルコニウム50	-	-	0.01	-	-	-	-
グルコン酸クロルヘキシジン	-	-	-	0.005	-	-	0.01
ソルビン酸カリウム	-	-	-	-	-	0.1	-
エデト酸ナトリウム	0.005	-	-	-	0.1	0.05	0.01
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	-	-	-	0.2	-
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	0.2	-	-	0.1	-	-	-
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208	-	-	-	-	-	-	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム	0.01	-	-	-	-	-	0.1
ホウ酸	1	1	1	-	1	1	1
ホウ砂	0.25	0.2	0.005	-	0.3	0.1	0.1
塩化ナトリウム	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4
塩化カリウム	0.08	0.08	0.08	0.08	-	0.08	0.08
炭酸水素ナトリウム	-	-	0.02	-	-	-	-
リン酸水素ナトリウム	-	-	-	1.1	-	-	-
リン酸二水素ナトリウム(二水和物)	-	-	-	0.2	-	-	-
ブドウ糖	-	-	0.05	-	-	0.05	-
L-アスパラギン酸カリウム	-	-	-	-	0.1	-	-
アミノエチルスルホン酸	-	-	-	-	0.5	-	-
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.1	-	-	-	0.1	-	-
塩酸	適量						
水酸化ナトリウム	適量						
精製水	適量						
pH	7.5	7.5	6.5	7.1	7.6	6.5	7.1
浸透圧比	1.2	1.2	1.1	1.0	1.4	1.1	1.0

【図面の簡単な説明】

【0084】

【図1】円すい-平板形回転粘度計の説明図である。

【図2】目のかわきに対する改善効果の評価において、点眼前の右目の状態を解析したブレイクアップ・マップである。

【図3】目のかわきに対する改善効果の評価において、点眼前の左目の状態を解析したブレイクアップ・マップである。

【図4】目のかわきに対する改善効果の評価において、実施例10を点眼してから5分後の右目の状態を解析したブレイクアップ・マップである。

【図5】目のかわきに対する改善効果の評価において、比較例10-1を点眼してから5

10

20

30

40

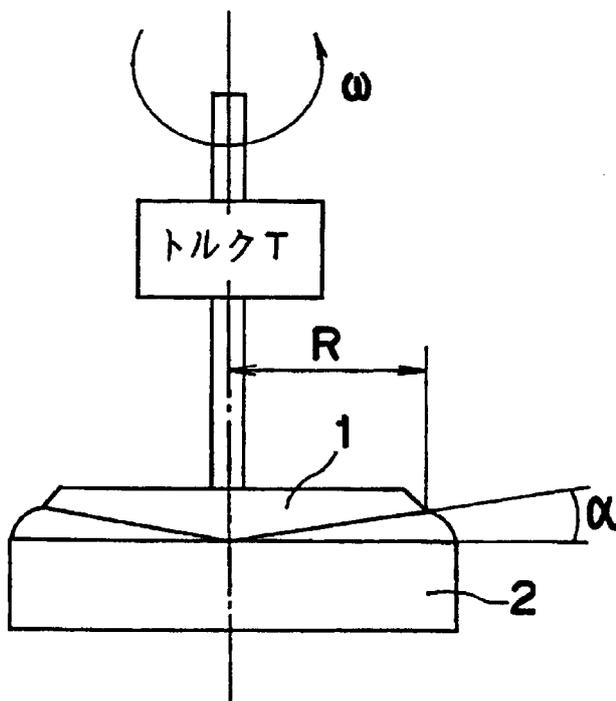
50

分後の左目の状態を解析したブレイクアップ・マップである。

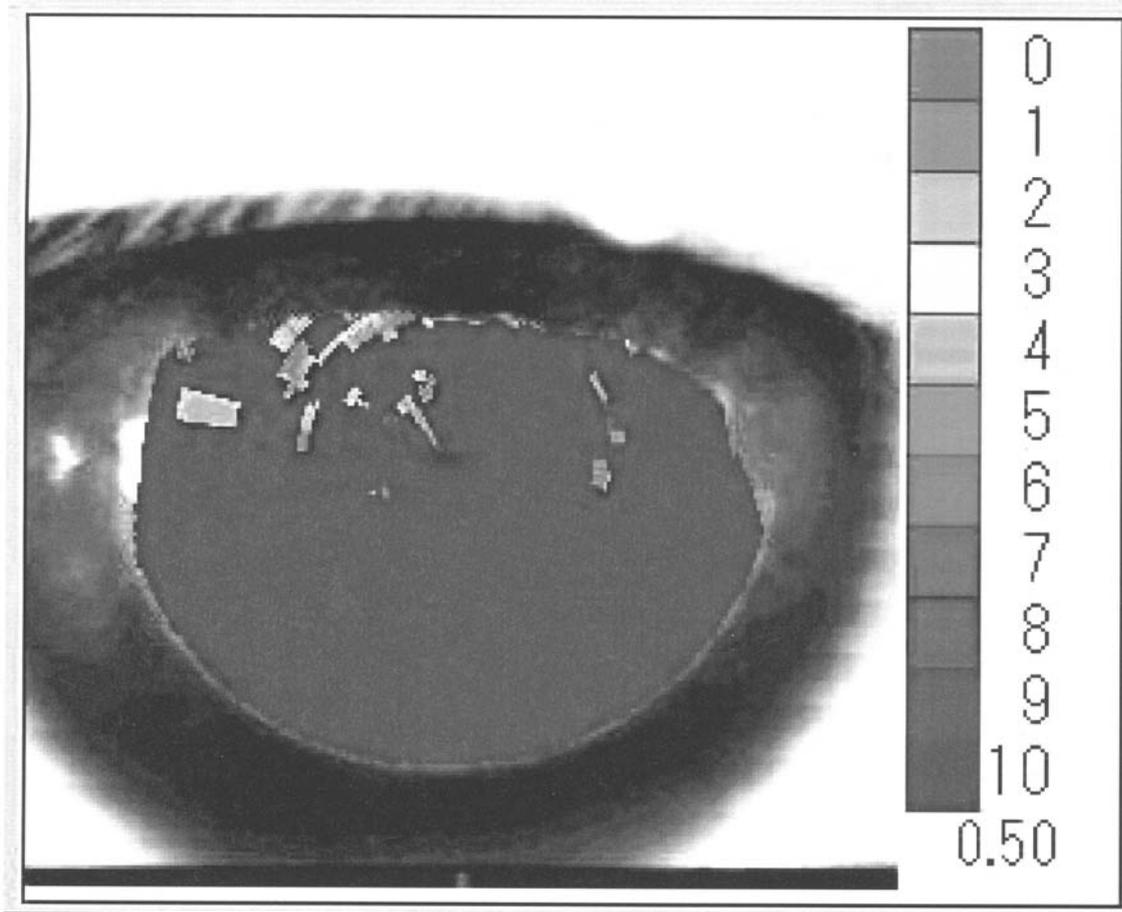
【図6】目のかわきに対する改善効果の評価において、比較例10-2を点眼してから5分後の右目の状態を解析したブレイクアップ・マップである。

【図7】目のかわきに対する改善効果の評価において、比較例10-3を点眼してから5分後の左目の状態を解析したブレイクアップ・マップである。

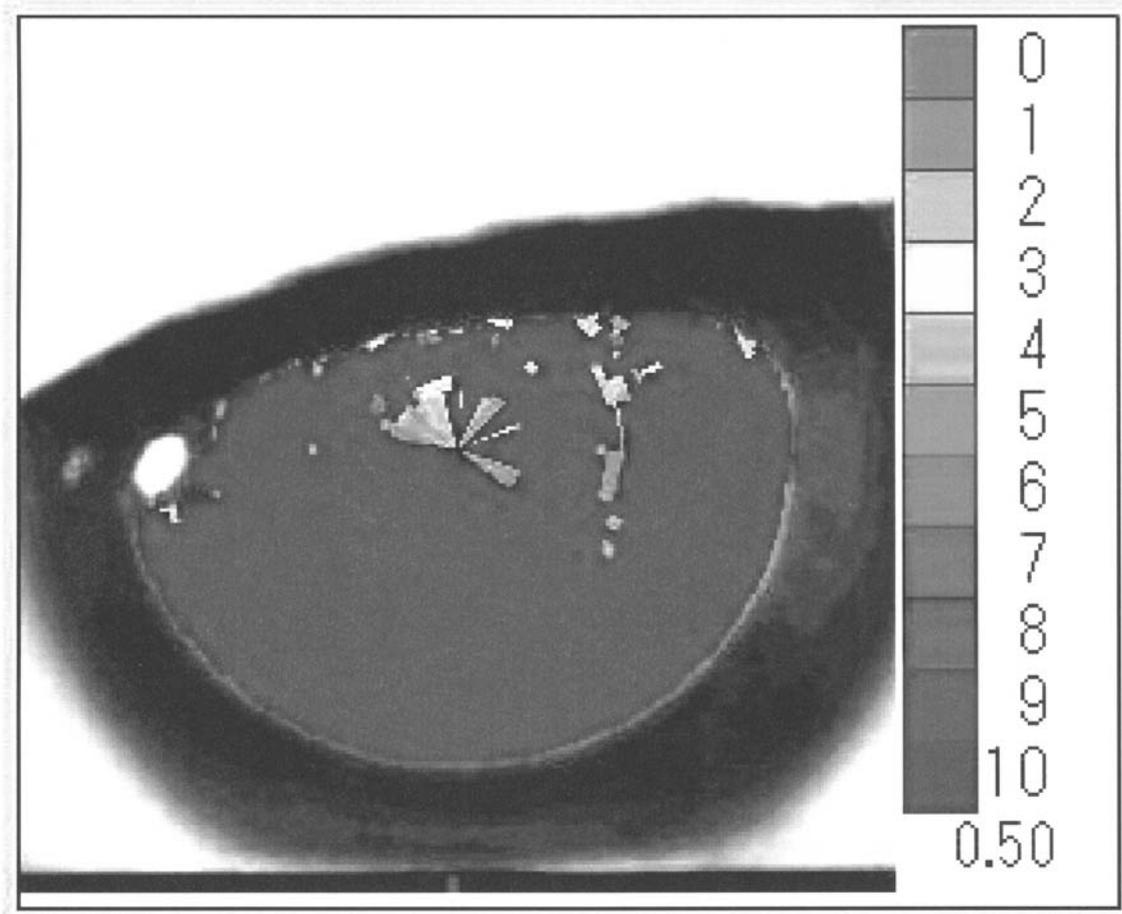
【図1】



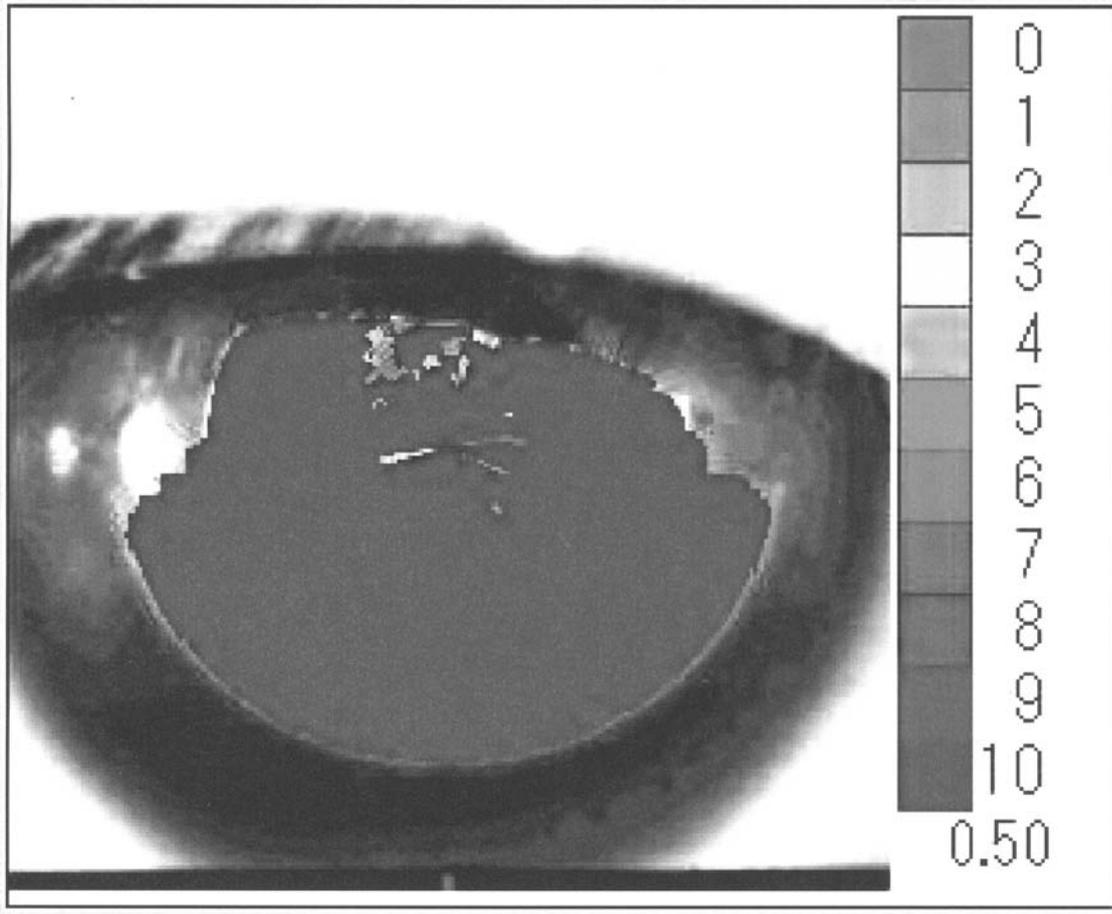
【 図 2 】



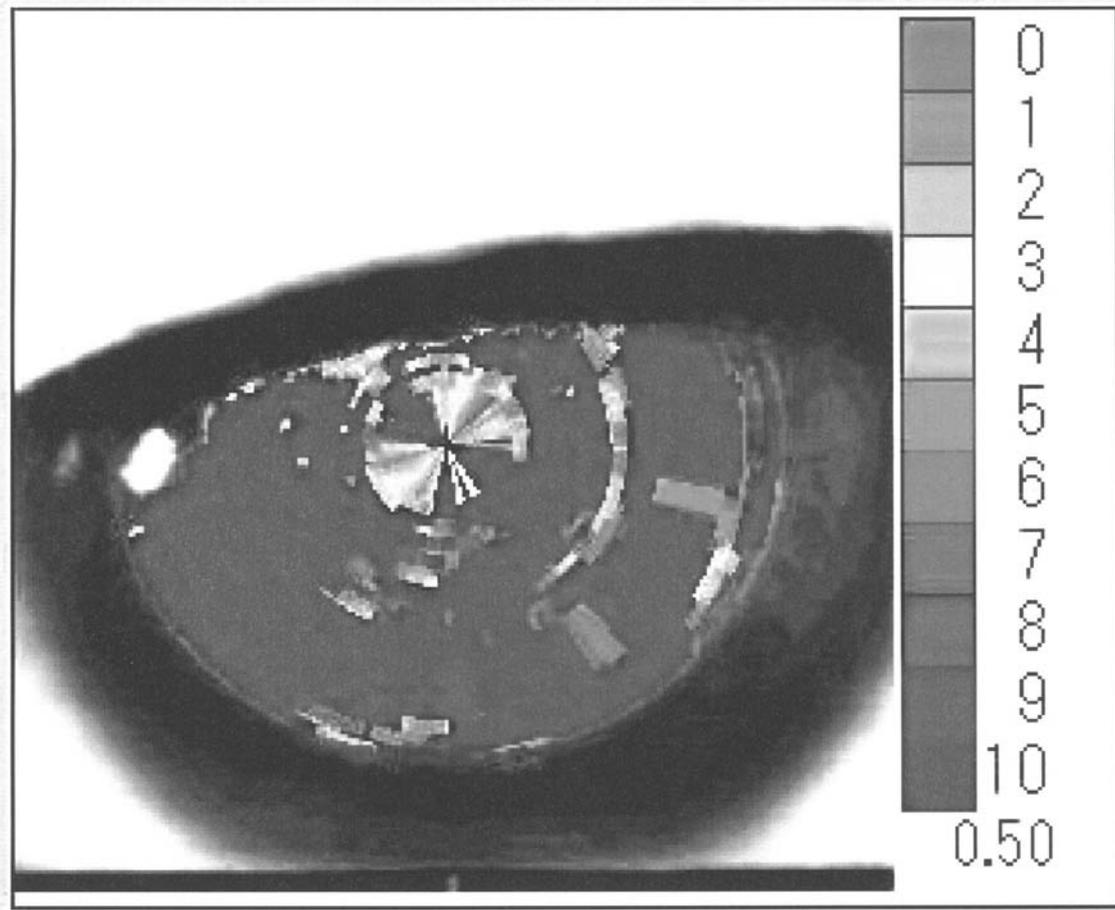
【 図 3 】



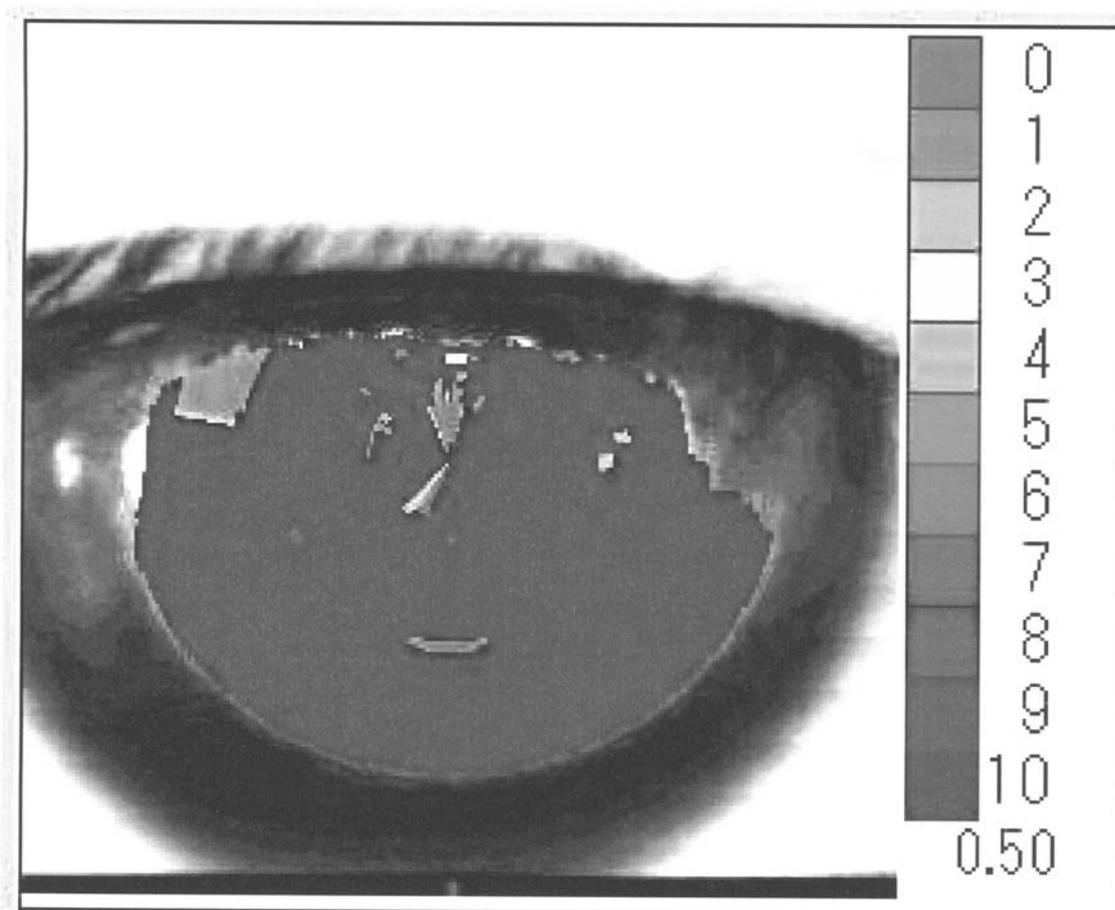
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】

