

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 33/00

A61K 31/02 A61K 31/409

A61K 9/08 A61K 47/02

G02C 7/04 G02C 13/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01801847.5

[43]公开日 2002年12月4日

[11]公开号 CN 1383383A

[22]申请日 2001.6.28 [21]申请号 01801847.5

[30]优先权

[32]2000.6.29 [33]JP [31]195804/00

[86]国际申请 PCT/JP01/05542 2001.6.28

[87]国际公布 WO02/00228 日 2002.1.3

[85]进入国家阶段日期 2002.2.28

[71]申请人 老笃制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72]发明人 西原亨 副岛义臣 车田寿树

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

权利要求书2页 说明书23页 附图1页

[54]发明名称 眼科用含氧组合物

[57]摘要

一种含氧和/或供氧物质的眼科用富氧组合物,其特征在于每升眼科用组合物中含氧和/或供氧物质中氧的量在10mg以上,或饱和溶氧浓度的90%以上,有助于因低氧引起的眼,特别是角膜的疾患、损害的预防、缓解和治疗。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 含氧量高的眼科用组合物。
2. 如权利要求 1 所述的眼科用组合物, 它含有防治因氧不足所致眼科疾患
5 的充足的溶氧和/或供氧物质。
3. 如权利要求 2 所述的眼科用组合物, 其特征在于溶氧和/或供氧物质中的
氧量为 1 升眼科用组合物 10mg 以上。
4. 如权利要求 1 或 2 所述的眼科用组合物, 其特征在于溶氧和/或供氧物质
中的氧量在 1 大气压、20°C 下为 1 升眼科用组合物 8.84mg 以上。
- 10 5. 如权利要求 1 或 2 所述的眼科用组合物, 其特征在于含有 1 大气压空气
存在下饱和溶氧浓度 90%以上的氧。
6. 如权利要求 1~5 中任一项所述的眼科用组合物, 为眼药水、洗眼剂或隐
形眼镜佩戴剂。
7. 如权利要求 2~6 中任一项所述的眼科用组合物, 其特征在于供氧物质是
15 捕捉了氧的氧载体。
8. 如权利要求 7 所述的眼科用组合物, 其中所述氧载体是碳氟化物。
9. 如权利要求 7 所述的眼科用组合物, 其中所述氧载体是选自以下物质的一
种以上物质: (a) 血红蛋白或其聚合物、(b) 改性血红蛋白或其聚合物、(c) 卟
啉络合物或其聚合物及(d) 内包着血红蛋白或其聚合物、改性血红蛋白或其聚
合物或卟啉络合物或其聚合物的脂质体。
20
10. 如权利要求 1~9 中任一项所述的眼科用组合物, 其特征在于含有至少
一种选自无机盐、糖类、维生素、氨基酸、上皮细胞增殖因子及活性氧除去剂
的物质。
11. 如权利要求 1~10 中任一项所述的眼科用组合物, 它保存在不透氧性容
25 器或低透氧性容器中。
12. 如权利要求 1~10 中任一项所述的眼科用组合物, 其特征在于被收容在
透氧性容器中, 再被不透氧性包围体或低透氧性包围体所包围。
13. 如权利要求 12 所述的眼科用组合物, 其特征在于容器与包围体之间形
成的空间被氧置换。
- 30 14. 如权利要求 11~13 中任一项所述的眼科用组合物, 其特征在于不透氧
性容器, 低透氧性容器, 不透氧性包围体或低透氧性包围体含有至少一种选自乙

烯-乙烯醇共聚物、聚萘二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯的物质。

15. 如权利要求 11~14 中任一项所述的眼科用组合物，其包装是单位剂量容器。

16. 如权利要求 1~15 中任一项所述的眼科用组合物，用于防治点状表面角
5 膜症、角膜血管新生、角膜上皮糜烂、急性角膜上皮浮肿、角膜浸润或角膜内皮
损害。

17. 权利要求 1 所述的眼科用组合物制备用的氧载体。

眼科用含氧组合物

5 技术领域

本发明涉及提高了含氧量的眼科组合物。更详细地，涉及用于防治由低氧引起的眼科疾患的组合物。

背景技术

10 大多数的身体组织和器官是靠血液循环来供给其机能不可缺少的氧的，但对角膜来说因不存在血管，氧主要由泪液来供给。但泪液中的氧，一部分由结膜轮部血管供给，另一部分为溶解在泪液中的大气中的氧，因此泪液供氧受到内因及外因的影响。角结膜处于低氧状态时，首先引起充血症状和角膜浮肿等症状、长期的话就能引起血管向角膜浸润、点状表面角膜症、角膜血管新生、角膜上皮糜烂、急性角膜上皮浮肿、角膜浸润或角膜内皮病症等
15 各种各样的眼疾患。因此，在维持眼睛，特别是角膜的正常方面，必须稳定地供氧。

裸眼的状态下，角膜表面被泪液膜所覆盖。泪液中的溶氧量可以氧的分压表示，在开睑时的泪液氧分压约为 155mmHg，闭睑时约为 55mmHg(日本接触
20 镜片学会志 29:23-30, 1987)。角膜根据泪液的氧分压获取泪液中的溶氧。泪液量一减少，溶氧的总量也减少，角膜不能充分获得所需的氧。因泪液分泌不全引起眼科疾患、因年龄增长造成泪液分泌降低、无空调环境下温度降低、长时间读书、用电脑、凝视等造成泪液蒸发增加，及佩戴接触镜片等，是泪液量减少的原因。一般而言，干眼有时显示出因泪液的质或量的异常所引起的角结膜上皮病症或眼球干燥症候群之类疾患，有时显示出泪液量的减少使
25 眼睛感到干燥这样的症状。不论哪种情况，如果眼干的话，由于泪液量的减少或质的变化，眼睛表面就不能被泪液充分保护，向角膜、结膜的供氧不足，容易引起结膜和角膜的病症，容易发生结膜充血或角膜浮肿或角膜膨润。

佩戴隐形眼镜伴随的眼干，其原因是眨眼时泪液交换率明显降低，水分
30 从镜片表面蒸发等。作为硬质接触镜片的对策，把镜片材质从不透氧的 PMMA(聚甲基丙烯酸甲酯)变成透氧性的镜片(RGP 镜片、O₂ 镜片)，把镜片做得小型化，

促进镜片边缘的泪液交换，虽然进行了这些改进，尚不能提供能完全防止上述问题的隐形眼镜。另一方面，软性隐形眼镜因其大小覆盖全部角膜而且非常适合眼睛的形状，所以从镜片边缘的泪液交换率比硬质隐形眼镜更低，容易引起氧不足。隐形眼镜内的水分还从隐形眼镜表面蒸发，其结果产生了使角膜表面泪液量减少的问题。而且据称软性隐形眼镜和角膜之间存在的水分不能完全移动，这更加助长了对角膜的供氧量不足。于是，软性隐形眼镜的镜片内部含有的水分和镜片与角膜之间的水分都很少移动，补充角膜细胞消耗掉的氧要花费时间，所以有容易陷入角膜供氧不足状态的倾向。

10 如上所述，隐形眼镜带来角膜氧不足的影响，尤其长期佩戴时很有可能引起因氧不足造成的角膜浮肿和血管浸润等角膜病症。

为了消除眼干和戴隐形眼镜时的不舒服，以及为了补充泪液，一般点眼药水或人造泪液。但是通常的眼药水或人造泪液不能让充足的氧到达角膜以积极地防治角膜浮肿等异常。

15 本发明的目的是提供有用的眼科用组合物，它能向角膜和结膜供应充足的氧，防治由于氧不足引起的眼疾患和眼科症状。

本发明的目的是提供有用的眼科用组合物，它能向角膜供给充足的氧，防治角膜膨润和角膜浮肿等角膜的病症。

即本发明提供提高了氧含量的眼科用组合物。更详细地，本发明提供：

- (1) 含氧量高的眼科用组合物，
- 20 (2) (1)所记载的眼科用组合物，它含有为防治因氧不足引起的眼科疾患的充足的溶氧和/或供氧物质，
- (3) (1)或(2)记载的眼科用组合物，其特征在于溶氧和/或供氧物质中的氧量相当于1升眼科用组合物10mg以上，
- (4) (1)或(2)记载的眼科用组合物，其特征在于溶氧和/或供氧物质中的
25 氧量在1大气压、20℃下相当于1升眼科用组合物8.84mg以上。
- (5) (1)或(2)记载的眼科用组合物，其特征在于含有1大气压空气存在下饱和溶氧浓度90%以上的氧，
- (6) (1)~(5)任一项记载的眼科用组合物，为眼药水、洗眼剂或隐形眼镜佩戴剂，
- 30 (7) (2)~(6)任一项记载的眼科用组合物，其特征在于供氧物质是捕捉了氧的氧载体，

(8) (7)记载的眼科用组合物, 其中氧载体是碳氟化合物,

(9) (7)记载的眼科用组合物, 其中氧载体是从(a)血红蛋白或其聚合物、(b)改性血红蛋白或其聚合物、(c)卟啉络合物或其聚合物、及(d)内包着血红蛋白或其聚合物、改性血红蛋白或其聚合物或者卟啉络合物或其聚合物的脂质体这四类物质中选出的一种以上物质,

(10) (1)~(9)任一项记载的眼科用组合物, 其特征在于含有至少一种选自无机盐、糖类、维生素、氨基酸、上皮细胞增殖因子及活性氧消除剂的物质,

(11) (1)~(10)任一项记载的眼科用组合物, 它保存在不透氧性容器或低透氧性容器里,

(12) (1)~(10)任一项记载的眼科用组合物, 其特征在于被收容在透氧性容器中, 再被不透氧性或低透氧性的包围体所包围,

(13) (12)记载的眼科用组合物, 其特征在于容器与包围体之间形成的空间被氧置换,

(14) (11)~(13)任一项记载的眼科用组合物, 其特征在于不透氧性容器、低透氧性容器、不透氧性包围体或低透氧性包围体含有至少一种选自乙烯-乙醇共聚物、聚萘二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯的物质,

(15) (11)~(14)任一项记载的眼科用组合物, 其包装是单位给药量容器,

(16) (1)~(15)任一项记载的眼科用组合物, 用于防治点状表面角膜症、角膜血管新生、角膜上皮糜烂、急性角膜上皮浮肿、角膜浸润或角膜内皮病, 以及

(17) 制备前述(1)记载的眼科用组合物的氧载体。

附图的简单说明

图 1 为佩戴着 PMMA 接触镜片的家兔, 每 30 分钟用生理食盐水滴眼 10 滴, 6 小时后摘除角膜, 用 HE 染色(苏木紫曙红染色)在光学显微镜下观察的结果, 光学显微镜照片的复制图。

图 2 为佩戴着 PMMA 接触镜片的家兔, 如图 1 的情形一样, 用本发明的眼科用组合物(20℃时溶氧为 40mg/L)滴眼时的兔角膜光学显微镜照片的复制图。

实施发明的最佳形式

关于本发明的眼科用组合物，所谓“提高了含氧量”是指积极地(人为地)去增加组合物中的含氧量、换言之，是指同一条件下，比通常状态下的溶氧更多的氧、即含有过量氧的眼科用组合物。此处所谓常温是指 15~25℃，常压是指约 1 大气压。本说明书中，本发明的含氧量高的组合物称为“富氧眼科用组合物”，或简单地称为“富氧组合物”。

本发明的眼科用组合物较佳为含有 1 大气压空气存在下时饱和溶氧浓度 90%以上的氧，更佳为含有 1 大气压空气存在下时饱和溶氧浓度以上的氧。20℃、1 大气压的空气存在下时水的饱和溶氧浓度约 8.84mg/L，而通常的眼科用组合物的溶氧浓度约为 5mg/L。

10 “供氧物质”是指下面定义的氧载体处于捕捉了氧的状态的物质。

“氧载体”是指具有捕捉运输氧的能力的化合物。这样的载体最好当氧分压高时捕捉氧，而氧分压低时释放氧。氧载体可以用眼科上容许为条件的任意的供氧物质，如可例举出(a)碳氟化合物、(b)血红蛋白或其聚合物、(c)改性血红蛋白或其聚合物、(d)卟啉络合物或其聚合物，或(e)内包着血红蛋白或其聚合物、改性血红蛋白或其聚合物或者卟啉络合物或其聚合物的脂质体等有输氧功能的化合物。它们可以单独使用，也可以两种以上组合起来使用。

“不透氧性容器”指没有透氧性的容器。“低透氧性容器”指透氧性低的容器。这样的容器可例举出用高气体屏蔽性的原材料形成的容器、用高气体屏蔽性的原材料构成的容器或含有高气体屏蔽性原材料的容器等。在不影响本发明效果的范围内，作为含有高气体屏蔽性原材料的容器的例子有聚乙烯等塑料与高气体屏蔽性原材料多层形成的容器。

“不透氧性包围体”或“低透氧性包围体”可例举出由铝箔或高气体屏蔽性原材料形成的包围体、这些原材料构成的包围体、含有高气体屏蔽性原材料的包围体等。包围体也可以是单层或多层的膜。包围体也可以是在聚乙烯醇系原材料及聚酰胺系原材料的薄膜上喷镀涂覆铝、氧化铝等金属氧化物或二氧化硅等陶瓷，或者涂覆聚 1,1-偏二氯乙烯也可。在不影响本发明效果的范围内，含有高气体屏蔽性原材料的包围体可例举出由聚乙烯等塑料与高气体屏蔽性原材料多层形成的包围体。

30 “透氧性容器”指用透氧性原材料形成的容器，透过氧而不含高气体屏蔽性的原材料。透氧性原材料可例举出聚四乙烯树脂、聚苯乙烯、聚乙烯或

聚丙烯等。

“高气体屏蔽性原材料”最好是无透氧性或低透氧性。具体地说，透氧量为 $0\sim 2000\text{ml}/\text{m}^2\cdot\text{天}\cdot\text{MPa}$ (厚度 $20\mu\text{m}$, 20°C 及 65% 相对湿度下测定) 为宜, $0\sim 500\text{ml}/\text{m}^2\cdot\text{天}\cdot\text{MPa}$ (厚度 $20\mu\text{m}$, 20°C 及 65% 相对湿度下测定) 更好, 特别好的是 $0\sim 100\text{ml}/\text{m}^2\cdot\text{天}\cdot\text{MPa}$ (厚度 $20\mu\text{m}$, 20°C 及 65% 相对湿度下测定)。热塑性塑料材质特别适于作为高气体屏蔽性原材料, 例如聚酰胺(尼龙 610 等)、EVOH(乙烯-乙烯醇共聚物), PVDC(聚偏氯乙烯)、PEN(聚萘二甲酸乙二醇酯)、PET(聚对苯二甲酸乙二醇酯)等。其中, 以 EVOH、PET、PEN 为佳。还可进一步将提高气体屏蔽性的这些材料延展。

10 本发明中令人满意的容器或包围体是①不透氧性容器、②含有高气体屏蔽性原材料的低透氧性容器、③透氧性容器和不透氧性包围体的组合, 或是透氧性容器与低透氧性包围体的组合。低透氧性容器或低透氧性包围体可列举出仅由高气体屏蔽性的原材料构成的容器、由聚乙烯等塑料和高气体屏蔽性的原材料形成多层的容器、由高气体屏蔽性原材料混炼的树脂构成的容器等。

本发明的眼科用富氧组合物使含有的氧到达角膜的适宜剂形并无特别限定, 水性制剂是适宜的、水溶液、悬浮液或乳液更加适宜。水溶液特别适宜。

含氧和/或供氧物质的本发明组合物中的含氧量为每升组合物约 8.84mg 以上, 较佳为 $8.84\text{mg}\sim 225\text{mg}$, 更佳为约 $10\sim 220\text{mg}$, $14\text{mg}\sim 180\text{mg}$ 左右则还要好。通常, 组合物中的溶氧及供氧物质中的氧合计起来, 每升中以含氧 10mg 以上为好。

1 大气压、 20°C 下, 每升本发明的眼科用富氧组合物中含有大于 8.84mg 的氧是适宜的。更好的是 1 大气压、 20°C 下含氧 $8.84\sim 225\text{mg}$, 还要的好是含氧 $10\sim 220\text{mg}$, 特别好的是含氧 $14\sim 180\text{mg}$ 。

25 本发明的眼科用富氧组合物与通常的眼科用组合物相比, 含有 1.5 倍以上的氧是适宜的。

眼科用富氧组合物的制造方法

为了使组合物含有过量的氧所用的任意方法都能用来制备本发明的眼科用富氧组合物, 但上述的往氧载体中添加捕捉了氧的供氧物质, 或者用使氧气过量溶解的方法都可简单适宜地制备。例如, 用在低温或/和高氧分压气氛下使氧溶解的方法能制备含有比常温常压下饱和溶氧浓度高的氧的眼科用富

氧组合物。本发明的眼科用富氧组合物可用任一制剂化工序来灭菌，例如用众所周知的过滤灭菌法等。灭菌后宜在无菌环境下制备眼科用富氧组合物。

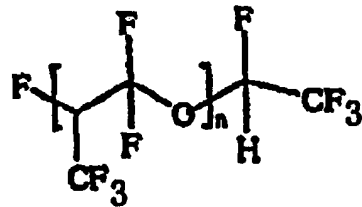
(1) 含有供氧物质的眼科用组合物的制备

使用各种氧载体的方法如下例所示。

5 (A) 氧载体为碳氟化合物

碳氟化合物是有机化合物的一部分或全部氢被氟原子置换了的化合物，有运氧能力，是从生理学上能容许的化合物中选出来的。碳氟化合物即使在体内吸收也不参与代谢，会与呼气一起从肺里排出，所以是生理学上能容许的物质。

10 作为本发明可利用的碳氟化合物，可举出以式(1)



(式中 $n=4$) 表示的全氟丁基四氢吡喃 ($C_8F_{16}O_6$)、全氟醚、全氟化碳或全氟叔胺等。也可用它们两种以上的组合。

15 作为全氟化碳可举出如全氟环烷、全氟烷基环烷、或全氟烷烃等。碳原子数以 5~20 为宜，碳原子数 9~11 更好。

20 全氟烷基环烷代替环烷时，可有多环的化合物，如可例举出全氟甲基丙基环己烷、全氟丁基环己烷、全氟三甲基环己烷、全氟乙基丙基环己烷、全氟萘烷或者全氟甲基萘烷等全氟 $C_{3\sim5}$ 烷基环己烷；全氟己基四氢吡喃等全氟 $C_{4\sim6}$ 烷基四氢吡喃；全氟戊基四氢吡喃、全氟己基四氢吡喃或全氟庚基四氢吡喃之类全氟 $C_{5\sim7}$ 烷基四氢吡喃等。

作为全氟叔胺可例举出全氟叔烷基胺、全氟-N- $C_{4\sim6}$ 烷基哌啶，或全氟-N- $C_{5\sim7}$ 烷基吗啉等。碳原子数以 3~20 为宜，碳原子数 9~11 更好。

25 全氟叔烷基胺可例举出全氟-N,N-二丁基一甲基胺、全氟-N,N-二乙基戊基胺、全氟-N,N-二乙基己基胺、全氟-N,N-二丙基丁基胺，或者全氟三丙基胺之类全氟三烷基胺；全氟-N,N-二乙基环己基胺之类全氟-N,N-二烷基环烷基胺等。

本发明中作为氧载体的碳氟化合物以在生理能容许的水性溶剂中形成稳定的乳状液或在使用时能以乳状液的形式使用为宜。例如将碳氟化合物和乳

化剂、必要时还有助乳化剂，再必要时还有盐类、醇类、丙二醇等溶解辅助剂、稳定剂、缓冲剂、水或 pH 调节剂等加到蒸馏水、生理食盐水或 PBS(磷酸缓冲生理食盐水)等生理上容许的水性溶剂中，用公知的或标准的方法形成乳状液，分散到眼科组合物中。

5 乳状液的平均粒径以约 0.05~0.3 μm 为宜。

本发明组合物的制备可用市售的碳氟化合物及碳氟化合物配合物。市售的碳氟化物可举出インナート液体 FC-43、FC-75、FC-77、FC-78、FC-88(Minnesota Mining and Manufacturing Co. 制)等，市售的碳氟化合物乳液可举出フルオゾレ^(R)(ミドリ十字株式会社制)等。

10 用液状碳氟化合物时，它们可用例如特开平 02-271907 号公报记载的方法等公知的或标准的方法来制备。

把碳氟化合物作为氧载体的眼科组合物的灭菌以不影响碳氟化合物乳状液分散性等的方法为宜。碳氟化合物的乳状液或液状碳氟化物以使氧被碳氟化合物捕捉之前进行灭菌为宜。加热灭菌时，碳氟化合物会冷凝，为防止这一点可用已知的方法(例如特开昭 48-26912 记载的方法)灭菌处理。

15 使氧被碳氟化合物捕捉的工序可在制剂化的全过程的任意阶段进行，但以灭菌处理后，在无菌环境下进行为佳。为了使氧被碳氟化合物捕捉，可用在氧分压高的气氛下将氧溶于碳氟化合物乳状液的方法，或将氧气鼓泡法等公知的或标准的方法进行。

20 碳氟化物的比重为 1.5~2.5，所以含有碳氟化物的眼科用组合物在使用时要振摇为宜。

(B) 氧载体为血红蛋白或其聚合物，或者是改性的血红蛋白或其聚合物(以下称为“血红蛋白等”)

25 血红蛋白并无特别限定，以人或动物(特别是哺乳类动物，具体地讲是牛、猪等)的红血球或浓缩红血球组合物作原料，根据如特开平 11-046759 号公报记载的方法等公知的方法或标准的方法可得到。血红蛋白也可以是聚合物，该聚合物可公知的方法或标准方法来制备。

30 改性血红蛋白可例举出将血红蛋白与聚环氧乙烷或聚乙二醇等结合所得的改性血红蛋白、或把戊二醛或富马酸双(3,5-二溴水杨)酯等作为交联剂所得的改性血红蛋白，具体地说，选择性地结合了血红蛋白的 α 链的改性血红蛋白或结合血红素白蛋白等。使血红蛋白捕捉氧的方法以众所周知的方法或标

准的方法进行。

例如将血红蛋白等溶于生理食盐水、PBS 或乳酸复方 Ringer 液等本领域一直使用的溶剂中，通过提高该溶剂的氧分压，氧就能被血红蛋白等所捕捉。氧分压根据眼科用组合物中希望的溶氧适当调整，但以约 40mmHg~150mmHg 为宜。

以血红蛋白为氧载体的眼科用组合物的灭菌可以公知的方法进行。

在本方法中，例如在制备已捕捉了氧的血红蛋白时或使用前的储藏时间内，血红蛋白被氧化成高铁血红蛋白，即失去结合的氧能力和输送氧的能力。

可用公知的方法来抑制这种输氧能力有缺陷的载体的出现。血红蛋白的氧化速度取决于温度和 pH 等，维持低温和/或 pH 约 6.5~9.0 可抑制血红蛋白等的氧化。在低温(约 0~4℃)和/或一定的 pH(约 6.5~9.0)范围内制备和储藏血红蛋白等是适宜的。

通过添加抗坏血酸等对人体无害的还原剂也能抑制血红蛋白的氧化。大家还知道用酶来还原血红蛋白的方法 (Biochimica et Biophysica Acta 310:309-316、Archives of Biochemistry and Biophysics 77:478~492)，添加特定的醇使血红蛋白等的氧化减少 (Biotechnology and Applied Biochemistry 18:25-36)，这些方法都可以用。

本发明还可利用在血红蛋白等的氧结合部位接上适当的保护配体来抑制血红蛋白等的氧化的方法。保护配体可例举出一氧化氮(NO)等气态保护配体、或一氧化碳的“衍生物”、如亚硝基化合物和异氰化物等非气态的竞争性配体。

本发明中的氧载体也可把上述的血红蛋白内包在脂质体内。

脂质体在形态上可分成由许多脂质膜构成的多层脂质体 (Multilamellar Liposome 或 Vesicle (MLV))、由单层构成的小脂质体 (Single Compartment Liposome 或 Small Unilamellar Vesicle (SUV))、由单层构成的大脂质体 (Large Unilamellar Vesicle (LUV))，但本发明以小脂质体(单层小胞体)为宜。构成小胞体的脂质只要眼科容许就可任选，但可例举出磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰肌醇(PI)、溶血卵磷脂(LPG)、神经节苷脂(G)、心磷脂(CL)、鞘磷脂(SM)、二棕榈酰卵磷脂(DPPC)、二肉豆蔻酰卵磷脂(DMPC)、二硬脂酰卵磷脂(DSPC)、磷脂酸(PA)、或磷脂酰甘油(PG)、或者将它们按常规方法加氢处理的产物等。

根据情况，可以往脂质里适当添加本行业中使用的公知物质，例如从胆固醇(CHOL)、磷酸三十二烷酯(DCP)、硬脂胺(SA)、或聚乙二醇(PEG)等中选

5 5 所以这些作为电荷给予物质，可用来调节脂质体与细胞的接触。聚乙二醇用于防止脂质体之间的凝集。

在脂质体形成时，也可添加维生素 E 的同系物。维生素 E 是具有非特异抗氧化作用，作为机体成分的抗氧化剂，给予脂质体膜或血红蛋白稳定性。尤其对含有不饱和脂质的脂质体，成为重要的构成成分。

10 10 为了抑制血红蛋白等变成高铁血红蛋白，将高铁化抑制剂掺合到脂质体内是适宜的。高铁化抑制剂可列举出构成厌氧糖解体系的糖类，高铁化抑制前体等。具体地说，构成厌氧糖解体系的糖类可列举苹果酸。高铁化抑制前体可列举细胞色素 b5，NADH-细胞色素 b5 还原酶，NADH-黄素还原酶、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶或谷胱甘肽过氧化物酶等活性酶除去物质。

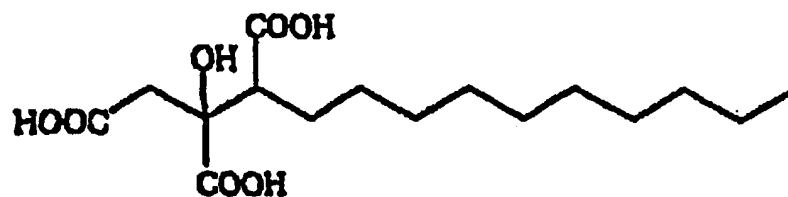
15 15 也能使脂质体含有血红蛋白的变构因子。将血红蛋白等内包在脂质体中时，能使脂质体内的水相含有高浓度的血红蛋白等，优点是结果使眼科组合物的粘度和胶体渗透压降低。但是，内包有精制血红蛋白等的脂质体与氧的亲合力要比红血球高得多，与氧的结合能力非常高，所以氧分压低时，恐怕难以释放出氧来(Circulatory Shock, 31, 431 (1990))，输氧功能(供氧能

20 20 力)差。为避免这样的情况，把血红蛋白的变构因子与血红蛋白等一起内包到脂质体中，使血红蛋白等在低氧分压下的氧亲和力降低、能提高含血红蛋白等的脂质体作为氧载体的能力。

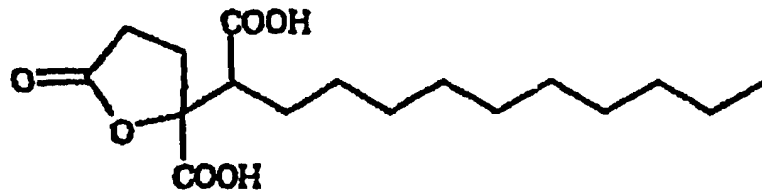
血红蛋白的变构因子可列举出 2, 3-二磷酸甘油酸、肌醇六磷酸(IHP)、聚碳酸或缩合磷酸等。还能使用 Cl^- 作为阴离子的电解质以及有机磷酸衍生物。

25 25 Cl^- 作为阴离子的电解质可列举出 NaCl ， KCl ， CaCl_2 或 MgCl_2 ，磷酸衍生物可列举出腺苷三磷酸(ATP)、腺苷二磷酸(APD)或吡哆醛-5-磷酸(PLP)。

作为变构因子的例子，式(2)可举出如式(2)表示的化合物



或式(3)表示的化合物式(3)



以及它们的生理学上容许的碱加成盐。这些化合物(2)和(3)都有两个不对称碳原子，所以存在多个立体异构体(非对映异构体和光学异构体)。本发明的
5 组合物不仅可以用纯异构体，还可以用任意异构体以任何比例混合起来的化合物，外消旋体、非对映体的混合物。式(2)及式(3)所示化合物可单独或以任意比率组合起来使用。式(2)及式(3)化合物的生理学上可容许的碱加成盐可例举出钠盐、钾盐或钙盐等碱金属或碱土金属的盐；铵盐；甲胺盐、乙胺盐、或三甲胺盐等有机碱的盐。

10 大家都知道以上式(2)和式(3)表示的化合物，可从市售原料入手以公知的方法或标准的方法制备。

脂质体的制备方法是已知的，并无特别的限定，虽可按通常方法来制备，但考虑到血红蛋白等由于温度、光、 H^+ 浓度、溶解的气体或金属离子等的影响容易变成无输氧能力的高铁血红蛋白，可利用玻璃珠搅拌法、胆酸除去法、
15 逆相蒸发法、フレンプレス法、 Ca^{2+} 熔融法、パールボンピング法、或脱水-再水合法等。

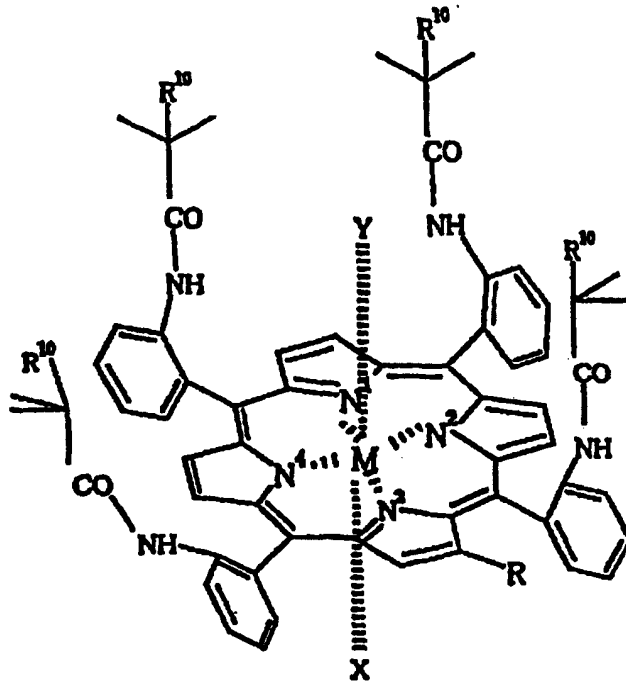
将所得的脂质体溶解在生理食盐水、PBS 或乳酸复方 Ringer 液等本领域一直使用的溶剂中，通过提高该溶剂的氧分压，使血红蛋白或改性血红蛋白捕捉氧。氧分压根据眼科用组合物中希望的溶氧量适当调整，但通常以约
20 40mmHg~150mmHg 为宜。

包有本发明组合物氧载体血红蛋白的脂质体以冻结保存为宜。冻结保存时，为了长期稳定地保存，以加入例如糖或甘油作冻结保护剂为宜。又，将长链烷基与低聚糖键合成酯的低聚糖脂质，或将长链烷基在低聚糖末端差向异构位键合成醚。酰胺或酯键合的糖脂质也有抑制脂质体凝集和融合的效果，
25 所以也可作为脂质体稳定化剂添加进去进行冻结保存。

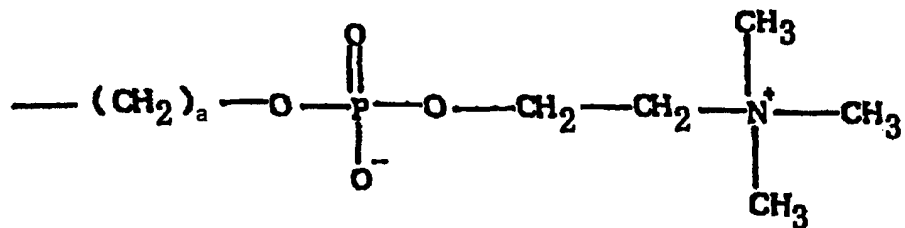
(C)氧载体为卟啉络合物

本发明组合物中用作氧载体的卟啉络合物是将存在于血红蛋白或肌红蛋白中的 $Fe(II)$ 卟啉络合物为提高在室温下的稳定性而改良了的络合物，以式(4)

表示：



- [式中，R 表示氢或取代基、M 表示第 4~5 周期的过渡金属离子。当过渡金属离子不存在时，表示以 N² 及 N⁴ 表示的氮原子与氢原子键合的状态。R¹⁰ 为 C_{1~18} 烷基或以式 (5) 表示的取代基：



(式(5)中 n 表示亚甲基的数目，为 1~20 的整数)。X 及 Y 表示过渡金属离子的配体。]

式(4)中的 M 以 Fe²⁺或 Fe³⁺或 Co²⁺为宜。

- 10 以式(4)所示的卟啉络合物中，M 为 Fe²⁺，X 及 Y 是 H、R¹⁰ 为甲基的 5, 10, 15, 20-四(α, α, α, α-o-三甲基乙酰胺苯基)卟啉铁(II)络合物与轴碱如 1-烷基咪唑或 1-烷基-2-甲基咪唑等共存，在苯、甲苯或 N,N-二甲基甲酰胺等有机溶剂中，室温下能与氧分子可逆地结合。为了适合于本发明的眼科用组合物，络合物以内包在上面(B)所记载的脂质体中为宜。这样的话，这种卟啉络合物就能在生理条件下(水相体系，pH 约为 7.4，约 40℃以下)也能发挥与氧可逆结合的能力(氧吸附，脱附能力)，具有本发明中作为氧载体的功能。

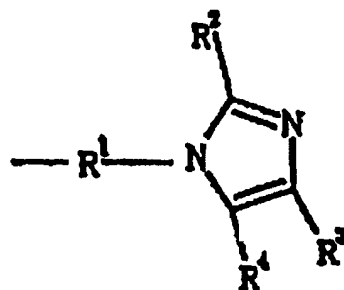
具有式(5)表示的 R₁₀ 取代基和类似磷脂结构的卟啉络合物(4)，与磷脂一

起分散在水中时形成了双分子膜的脂质体。该脂质体中卟啉络合物层以均匀分散在疏水层一侧的形态被包埋，所以在水性介质中也有氧吸附脱附可逆结合的能力，是本发明适宜的氧载体。也可进一步将这种具有磷脂类似结构的卟啉络合物内包在脂质体内。内包在脂质体内能长时间稳定地反复吸附氧和脱氧。

式(4)所示的卟啉络合物的卟啉环 2 位上的取代基 R 可例举出 $-R'-CHO$ 、 $-R'-COOH$ 、 $-R'-COO-R''$ 、 $-COO-R''$ 、 $-R'-NH_2$ 、 $-R'-SO_3H$ 、 $C_6 \sim C_{20}$ 芳基、羟基、卤素、甲酰基、羰基、胺基、砜基、叠氮基、オキシカルボニルクロニド、或咪唑衍生物。这里 R' 或 R'' 表示链状脂肪烃基。 R' 的碳原子数以 1~10、 R'' 的碳原子数以 1~20 为宜。 R' 与 R'' 相同或不同都可以。链状的脂肪族烃基，直链的或支链的都可以，饱和的或不饱和的都可以。具体地可例举出如甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、己基、1,1-二甲基丙基或 3-甲基-3-丁烯基等烷基；如乙烯基，烯丙基，1-丙烯基、异丙烯基、2-丁烯基、1,3-丁间二烯基、或 2-戊烯基等链烯基；如乙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基或 2-丁炔基等炔基。象 2-戊烯-4-炔基这样的在一个取代基中既有双键又有三键存在的也可以。 R'' 以碳原子数 1~18 的直链脂肪族烃基为宜。该链状的脂肪族烃基被卤原子取代也可以。只要该取代基的位置和数目在化学上是容许的即可，并无特别限定。

$[C_{6 \sim 20}$ 的芳基]是碳原子数 6~20 的芳烃基、一部分饱和也可以。例如苯基、苄基、联苯基、茛基、萘基或它们的部分饱和基如 2,3-二氢茛基或 1,2,3,4-四氢萘基等。

作为取代基的咪唑衍生物以通式(6)所示



[式中， R^1 为可被 $-OCONH-$ 、 $-CONH-$ 或 $-NHCO-$ 间隔的 $C_{1 \sim 20}$ 亚烷基， R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同，各自表示 H 或 $C_{1 \sim 6}$ 烷基]。

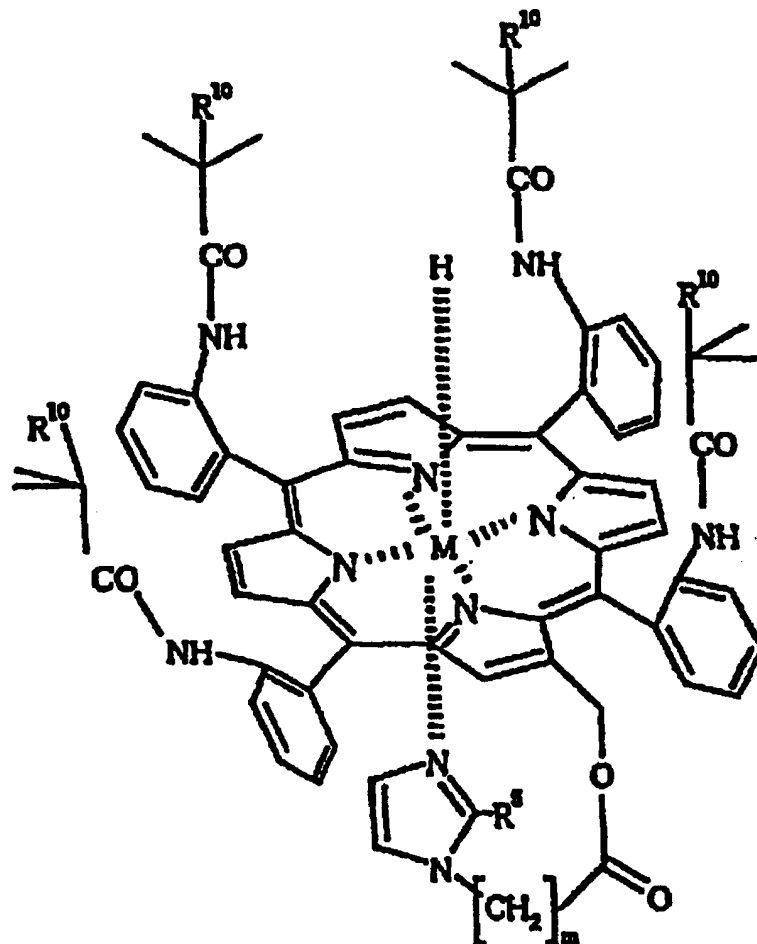
咪唑衍生物，如上所述，作为轴碱可以与卟啉络合物独立地添加到组合物中去。但是，咪唑衍生物过量存在时，其本身的药理作用和毒性恐怕会再

现出来，且被内包在脂质体内时，恐怕成为脂质体形态不稳定化的一个主要原因。因此，由于引入了分子内以共价键结合的咪唑基团作为取代基，就能大大减少轴碱的添加量。

卟啉环的 2 位上导入合适的取代基就可能与脂溶性高的物质形成共价键。
5 例如，与脂肪酸的酯或酰胺键合可提高卟啉络合物的脂溶性，所以容易溶解于脂质体的疏水区，也容易内包在脂质体内。

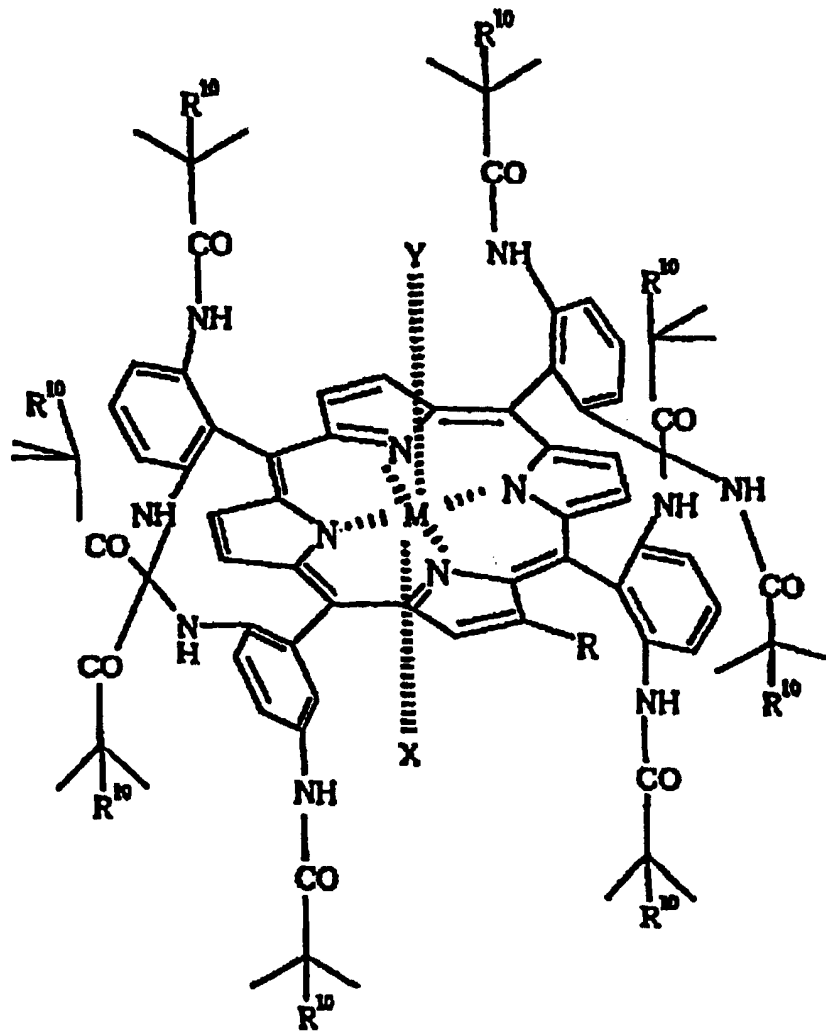
在以式(4)表示的卟啉络合物中，当 M 是+2 价金属时，X 和 Y 通常是两个氢配位结合，但通过对它们的一个或两个配体用咪唑衍生物取代，就有能使轴碱的添加量减少到最少的优点。

10 例如，式(4)中处于卟啉环中心的过渡金属离子 M 上以 1 摩尔卟啉对 1 摩尔的比例结合上咪唑衍生物形成酯键，产生了如式(7)所示的卟啉络合物。



(式中，m 为 7~17 的整数，R⁵ 为 H 或甲基，M 及 R¹⁰ 与前述定义相同)。该络合物具有能使轴碱的添加量减少到最少的优点。

15 也可用如式(8)表示的化合物，在卟啉环的两面导入了体积大的取代基。



(式中，M、X、Y 和 R^{10} 与前面的定义相同)。这时，仅环的一面有大体积取代基的卟啉络合物形成了 μ -dioxo 二聚体，被氧化成了不具备与氧结合能力的 Fe(III) 卟啉络合物，所以不适宜作为本发明的氧载体。

5 式(7)和式(8)所示的卟啉络合物能被内包在上述的脂质小胞体里。

本发明中用作氧载体的卟啉络合物能按照如特开昭 59-162924 号公报记载的方法等公知的方法来制备。

10 本发明中作为氧载体的卟啉络合物除了以上述式(4)、(7)或(8)所示的卟啉络合物外，也可以是与存在于血红蛋白或肌红蛋白的 Fe(II) 卟啉络合物类似的具有吸附氧、脱附氧的已知的合成 Fe(II) 卟啉络合物(J. P. Collman, Accounts of Chemical Research, 1977, 10, 265; Basolo, B.M. Hoffman, J. A. Ibers, *ibid*, 1975, 8, 384)。

本发明的氧载体也可以是上述卟啉络合物的聚合物。该聚合物可通过公知或标准的方法将卟啉络合物进行聚合来制备。

把上述的各种卟啉络合物或其聚合物溶解在本领域技术人员知道的眼科上容许的溶剂中，例如生理食盐水等，然后通入高压氧气等公知的或标准的方法使其捕捉氧。

5 这样制得的含有供氧物质的乳状液或溶液可以作为本发明的眼科用组合物加以使用，进一步根据需要也可进行灭菌，用蒸馏水或生理食盐水稀释，或再添加下述成分。

(2) 不含有供氧物质的眼科用组合物

10 本发明的眼科用富氧组合物可以不使用供氧物质而使溶氧浓度增加的办法来制备。这样的方法可举出在氧气气氛下使被眼科用组合物包含的方法，具体地可举出向组合物鼓氧气泡的方法、使氧在高压氧气气氛下溶于组合物中的方法、在高压氧气气氛下将氧气往眼科用组合物中鼓泡的方法等。此处所述高压约为 1.2~5 大气压。

15 因为温度越低，氧在水中的溶解量越多，所以也可在低温条件下制备本发明的眼科用富氧组合物。温度以约 0~5℃为宜。也可在低温下实施上述的方法。即在低温和氧气气氛下直接将氧气往眼科用组合物中鼓泡的方法。或者在低温和高压氧气气氛下，使眼科组合物溶解氧的方法等。所制得的组合物根据需要进行灭菌过滤等灭菌处理。灭菌处理在空气气氛下或氧气气氛下进行都可以、但后者可抑制溶氧的减少，所以是令人满意的。

20 以上述(1)或(2)的方法制得的含有过量溶氧的组合物，最后要充填入透氧性容器中，再用不透氧性或低透氧性包围体将该容器包围起来，同时用氧气置换该容器与该包围体之间形成的空间、密封，能得到制备时的溶氧量几乎能维持恒定或根据情况有所增加的眼科用富氧组合物。

25 本发明的眼科用富氧组合物还可以含有眼科组合物通常含有的任意成分，其条件是对含氧量无坏的影响，如可以以眼科常用比例含有无机盐类、糖类、维生素、氨基酸、上皮细胞增殖因子、活性氧除去剂、组织活化剂或新陈代谢促进剂、角膜上皮层障碍症治疗剂或角膜上皮层伸展促进剂、辅酶或细胞分化促进剂。

无机盐可列举出 KCl、CaCl₂、NaCl、NaHCO₃、Na₂CO₃、MgSO₄、Na₂HPO₄、NaH₂PO₄、KH₂PO₄等。

30 糖类可列举出葡萄糖等单糖类，蔗糖等二糖类，或葡聚糖、环糊精或透明质酸等多糖类等。

维生素可例举出烟酸、辅酶 I (NAD)、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)、维生素 D 类 (较佳为维生素 D₃)、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂、泛醇、泛酸钙、泛酸钠、维生素 A 乙酸盐、维生素 E 乙酸盐或棕榈酸视黄醇等。

氨基酸可例举出天冬氨酸、L-天冬氨酸镁钾、L-天冬氨酸钾或 L-天冬氨酸镁等的天冬氨酸及其盐，或硫酸软骨素钠等。

上皮细胞增殖因子可例举出牛磺酸 (氨基乙磺酸)。活性氧除去剂可例举出 SOD 或类 SOD 活性物质。组织活化剂或新陈代谢促进剂可举出天冬氨酸及其盐等。

角膜上皮层障碍症治疗剂或角膜上皮层伸展促进剂可举出多糖类的透明质酸等、作为机体能源的葡萄糖等。

辅酶可例举出 NAD 或 FAD 等维生素。细胞分化促进剂可例举出维生素 D 类 (较佳为维生素 D₃) 等。

其中，适宜加到本发明的眼科用富氧组合物中的是无机盐类、糖类、维生素、氨基酸、上皮细胞增殖因子和活性氧除去剂，特别适宜的成分是葡萄糖、透明质酸、辅酶 I (NAD)、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)、维生素 D 类、天冬氨酸及其盐、牛磺酸、SOD 或类 SOD 活性物质。

又本发明的眼科用组合物还能含有通常使用量的其他通常眼科组合物中使用的成分。例如，根据需要也可含有以下成分。

(a) 例如肾上腺素、盐酸肾上腺素、盐酸麻黄素、盐酸四氢唑啉 (テトラヒドロゾリン)、盐酸萘唑啉、硫酸萘唑啉、盐酸苯福林或盐酸甲基麻黄素等减充血成分。

(b) 例如甲基硫酸新斯的明。

(c) 例如甘草酸二钾、 ϵ -氨基己酸、尿囊素、盐酸小檗碱、硫酸小檗碱、甘菊环磺酸钠、硫酸锌、乳酸锌或氯化溶菌酶等抗炎剂。

(d) 例如盐酸苯海拉明或者马来那敏等抗组胺剂。

(e) 例如苯扎氯铵或苜索氯铵等季铵盐型防腐剂；盐酸氯己定、葡糖酸氯己定、十二烷基胍盐酸盐、或 6-乙酰氧基-2, 4-二甲基间二噁烷等胍类防腐剂，或氯丁醇等防腐剂。

(f) 例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或甲基纤维素等增稠剂。

(g) 例如硼酸等缓冲剂。

- (h) 例如硼砂等 pH 调节剂。
- (i) 例如聚氧乙烯硬化蓖麻油等助溶剂。
- (j) 乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐。
- (k) 樟脑或薄荷醇等清凉成分。

5 本发明的眼科组合物的 pH 以调整到约 4~9 为宜。但是,如上所述,当氧载体是血红蛋白等时,为了抑制氧化,pH 最好维持在 6.5~9.0。

本发明的富氧组合物在密闭容器内虽可维持高的含氧量,但要长期(通常一个月至三年)、确切而又稳定地向角膜供氧,为了避免氧量随时间变化而减少,以将组合物收容在上面定义过的不透氧性容器或低透氧性容器中为宜。

10 更进一步要用上面定义过的不透氧性包围体或低透氧性包围体包围密封起来为好。根据情况,将眼科用富氧组合物装入透氧性容器中,再用上面定义过的不透氧性包围体或低透氧性包围体包围密封起来也可以。这样一来可更切实地维持有效氧浓度。

在任何一种情况下,将眼科用富氧组合物充装到容器中时,充装了的容
15 器的空隙要用氧来置换,充装时容器的空隙率以 10%以下为宜。

在将收容了眼科用富氧组合物或照常规方法制备的眼科用组合物的透氧性容器用不透氧性包围体或低透氧性包围体包围密封的同时,通过用氧气来置换该容器与该包围体之间形成的空间容积,就能容易地将眼科用富氧组合物制备且安全地保存起来。即,通过包围体中的氧向透气性容器内的渗透,
20 容器空隙中的氧分压升高,组合物中的溶氧量增加。而且,在防止组合物中的溶氧的减少这一点上是方便的。

在透氧性容器与不透氧性包围体或低透氧性包围体之间的空间里充氧的量需充足以维持密闭环境中空间部位的氧气气氛与眼科用组合物中的溶氧之间所要求的平衡状态。把空间容积的一半以上用氧气置换是适宜的。这样的话,容器周围空间的氧气气氛与眼科用组合物的溶氧之间可达成平衡状态。
25 所以可长期地维持溶氧量。

用包围体包围容器时,本发明的眼科用组合物可通过诸如以下工序来制备,例如(1)将含有氧载体的眼科用组合物或通常的眼科用组合物充装到容器中的工序,(2)使前述眼科用组合物含氧的工序,(3)将前述容器盖紧,用不透氧性包围体或低透氧性包围体包围起来的工序,(4)将氧充到该容器与包围体间的空间部位、密封的工序。
30

或者通过(1)使通常的眼科组合物含氧的工序，(2)将按(1)制备的眼科用富氧组合物充装到容器中去的工序，(3)将前述容器盖紧，用不透氧性包围体或低透氧性包围体包围起来的工序，(4)将氧充到该容器与包围体间的空间部位、密封的工序。

- 5 眼科用组合物的灭菌工序在第(1)~第(4)工序的任一工序之前或之后进行都可以，但前者的方法中是在第(2)工序前，后者的方法中是在第(1)工序之前为宜。灭菌之后，各工序宜在无菌环境下进行为宜。还有在第(3)步盖紧容器的工序前设置空隙部的氧置换是适宜的。

10 本发明中将富氧组合物充装在不透氧性容器或低透氧性容器中是特别适宜的。

收容组合物的容器形状、大小等并无特别限制，但一般是长方形或圆筒形，其内容量一般采用约0.2ml至30ml、本发明也用这样的容器。

- 15 特别，(blow fill seal) ブローフ、ルシールの容器密封性好。尤其是含有气体屏蔽性原料のブローフ、ルシール容器能长期地稳定地保存眼科用富氧组合物。

包围体的形状和大小以能收容上述的容器为前提，并无特别限制。在包围体与容器间的空间部位充氧时，以将容器收容到包围体中后能形成充分的空间能将氧气封到与容器之间的空间的形状、大小为宜、一般说来，以上述塑料制容器的约1.2~2倍容量大小为宜。

- 20 在收容到包围体中时，本发明的富氧组合物以包围体包围含有组合物单位剂量的容器为宜。

本发明的富氧组合物制备时，充装到容器之前的工序及充装到容器里的工序以在低温和氧气气氛下进行为宜。灭菌之后，以在无菌环境下向容器进行充装为宜。

- 25 本发明的眼科用组合物作为如眼药水、洗眼剂或接触镜片的佩戴剂使用。本发明的眼科用组合物用作眼药水或洗眼剂时，在硬质接触镜片或软性接触镜片等隐形眼镜佩戴的前后或过程中都能使用。

- 30 本发明的眼科用富氧组合物对伴随低氧的眼疾患，例如点状表面角膜症等点状损害，或角膜血管新生、角膜上皮糜烂或急性角膜上皮浮肿等面角膜上皮损害等角膜上皮损害，还有其他角膜浸润或角膜内皮损害等的防治是有用的。不论原因如何，本发明的组合物对上述疾患都是有效的，尤其对与

隐性眼镜使用者和电脑使用者的眼干有关的眼科疾患的防治是有用的。也能用作泪液的补充。

以下举出实施例来进一步详细说明本发明，但这些实施例并不限定本发明。

5

实施例 1 眼药水

NaCl	0.700 克
KCl	0.100 克
硼酸	1.000 克
硼砂	0.200 克
EDTA 钠	0.050 克
山梨酸	0.1 克
0.1N NaOH 水溶液	适量
0.1N 盐酸	适量
灭菌精制水	适量
总量	100ml

将 EDTA Na 慢慢溶于 80ml 水中。将硼酸及硼砂溶于该 EDTA Na 水溶液中。接着将 NaCl 和 KCl 溶于该溶液中。再将山梨酸加进去溶解、用 0.1N NaOH 水溶液和 0.1N 盐酸将 pH 调至约 7.4，总量调至 100ml。随后在 1 大气压、20℃
 10 和氧气气氛下，将氧吹到该溶液中，进行鼓泡 30 分钟，使溶氧达过饱和。再在氧气气氛下，用孔径 0.2 μ m 的醋酸纤维素滤膜进行过滤，充装到灭菌塑料容器(聚萘二甲酸乙二醇酯制)后，进行空隙部位的氧置换，用聚丙烯制的盖子盖紧，再用以聚偏氯乙烯为主体的复合膜的包围体来覆盖，进行该容器与该包围体间的空间部位的氧置换，热封法密闭，得到与本发明的眼药水。
 15 20℃时的溶氧量是 40mg/l，是饱和溶氧量的约 4.5 倍。

实施例 2 眼药水

使用与实施例 1 同样的成分和方法制备溶液。在氧气气氛、1 大气压及 20℃下将氧吹入该溶液进行氧气鼓泡 30 分钟，使溶氧达到过饱和。接着在空气
 20 气氛下，用孔径 0.2 μ m 的醋酸纤维素滤膜过滤，充装到灭菌塑料容器(聚萘二甲酸乙二醇酯制)后，进行空隙部位的氧置换，用聚丙烯制的填料再用铝制螺

盖盖紧，得到本发明的眼药水。20℃时的溶氧量为 9ml/l。

实施例 3 眼药水

使用与实施例 1 同样的成分和方法制备溶液。在 1 大气压、5℃和氧气气氛下，将氧气吹入该溶液进行氧气鼓泡 30 分钟，使溶氧达到过饱和。用孔径 0.2 μ m 的醋酸纤维素滤膜过滤。充装到灭菌塑料容器(聚对苯二甲酸乙二醇酯制)中后，热封密闭，得到本发明的眼药水，5℃时的溶氧量为 10mg/l。

实施例 4 眼药水

10 使用与实施例 1 同样的成分和方法制备溶液。在氧气气氛、5 大气压及 5℃下将氧气吹入该溶液进行氧气鼓泡 30 分钟，使溶氧达到过饱和。在 5℃、氧气气氛下，用孔径 0.2 μ m 的醋酸纤维素滤膜过滤该溶液，充装到灭菌塑料容器(EVOH 制)中后，与实施例 1 同样，得到本发明的眼药水，20℃时的溶氧量为 180mg/l，为饱和溶氧量的约 20 倍。

15

实施例 5 眼药水

把 2.5 克甘油及 1.5 克聚氧乙烯硬化蓖麻油(日光ケミカルズ株式会社制)加到 60ml 蒸馏水中，加热至 65℃，使溶解。

20 往该溶液中一边激烈搅拌一边慢慢加入 20 克加热到 60℃的碳氟化合物(インナー液体 FC-75, Minnesota Mining and Manufacturing Company 制)得到粗乳化液。

将 0.05 克 EDTA Na 慢慢加到 20ml 水中使溶解。将 1.0 克硼酸和 0.2 克硼砂溶于该 EDTA Na 溶液中。接着将 0.7 克 NaCl 和 0.1 克 KCl 溶于该溶液。再加入 0.1 克山梨酸溶液，用 0.1N NaOH 水溶液和 0.1N 盐酸调节 pH 至 7.4 左右。

25 将此溶液加到上述粗乳化液中，用 0.1N NaOH 水溶液及 0.1N 盐酸将 pH 调至 7.4 左右。接着加蒸馏水使总量为 100ml。将该乳化液在高压乳化机(マントレーガウリン乳化机)中，450 大气压加压下循环 5 分钟进行乳化。接着在 1 大气压、20℃下将氧吹入该溶液进行氧气鼓泡，使氧被氧载体インナー液体 FC-75(Minnesota Mining and Manufacturing Company 制)捕捉。捕捉到的氧量是 15mg/l。接着，在氧气气氛下，用孔径 0.2 μ m 的醋酸纤维素滤

膜过滤，充装到灭菌塑料容器(聚萘二甲酸二醇乙酯制)中后，用以聚偏氯乙烯为主体的复合薄膜的包围体覆盖，进行该容器与该包围体间空间部位的氧置换，热封法密闭，得到本发明的眼药水。

5 试验例 1 角膜浮肿抑制试验

把与兔角膜相配的 PMMA(聚甲基丙烯酸甲酯)材质的接触镜片给白色家兔戴上。每 30 分钟用实施例 1~3 制备的眼药水滴眼 10 滴，5 小时后摘出角膜制成切片。将此切片进行 HE 染色(苏木紫曙红染色)，在光学显微镜下观察。

另一方面，作为比较例，每 30 分钟用生理食盐水滴眼 10 滴，与上述同样地对角膜进行 HE 染色后在光学显微镜下观察。结果如图 1、2 所示。如图 1 所示，滴生理食盐水时，观察到角膜的实质部分有浮肿，相对于此，如图 2 所示，用实施例 1 制备的眼药水滴眼时，几乎看不到浮肿。又用实施例 2 和 3 制备的眼药水时，与实施例 1 同样，也几乎看不到浮肿。

从这些结果可知，本发明的眼科组合物对角膜的氧不足是有效的，能够预防、缓和或治疗因氧不足产生的角膜损害。

试验例 2 含氧眼科用组合物的保存试验

将 3 升生理食水冷却至 4℃，用压缩氧气鼓泡 30 分钟，用分配器将其充装入各容器中。充装后，用带聚丙烯制填料的铝制螺旋盖盖紧玻璃容器将其密闭，制备成眼科用组合物。将塑料容器口部热压密闭，制备成眼科用组合物。各组合物保存在 20℃和 60%的湿度下，测定各组合物中 20℃下的溶氧量经时变化。结果如下面的表 1 所示。作为塑料容器，使用聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)制容器、聚乙烯(PE)制容器、聚萘二甲酸乙二醇酯(PEN)制容器和乙烯-乙烯醇聚合物(EVOH)制的容器。溶氧用 B505 溶氧仪(饭岛电子工业制)测定。

表 1

溶氧量(mg/l; 空隙部的氧置换未进行)

	刚充装后	1天	3天	7天	15天	30天
玻璃容器	19.20	19.12	19.08	19.03	19.11	19.22
EVOH 制容器	19.18	19.61	19.05	18.82	16.05	15.40
PET 制容器	19.61	19.56	19.03	18.13	16.13	15.21
PEN 制容器	19.56	19.26	19.48	18.95	16.29	15.87
PE 制容器	19.20	19.20	10.33	7.93	5.36	5.02

虽然玻璃容器、EVOH 制容器、PET 制容器、PEN 制容器在充装 1~2 天后可测得溶氧量的降低，但其后的溶氧量保持恒定，30 天后还保持了 20℃饱和溶氧量(8.84mg/l)近 2 倍的浓度。而 PE 制容器在 7 天以后已变得低于 20 时的饱和溶氧量。

用与上面同样的方法制备充装后，进行容器中空隙部位的氧置换，然后密闭处理，制备成完成了氧置换的眼科用组合物。

10

表 2

溶氧量(mg/l; 进行了空隙部的氧置换)

	刚充装后	1天	3天	7天	15天	30天	90天	300天
玻璃容器	19.32	20.18	20.03	19.88	20.13	20.06	20.03	20.10
EVOH 制容器	19.21	19.87	18.96	19.45	19.38	19.19	19.10	19.20
PET 制容器	19.33	20.89	20.17	19.66	19.07	19.04	19.02	19.00
PEN 制容器	19.43	20.14	20.11	19.87	19.96	19.16	19.13	19.12
PE 制容器	19.22	17.10	12.67	10.73	7.83	5.11	-	-

玻璃容器、EVOH 制容器、PET 制容器和 PEN 制容器中的溶氧量在 30 天后与充装时相比几乎不变、保持了近 2 倍于 20℃下饱和溶氧量(8.84mg/l)的浓度。另一方面，PE 制的容器中的溶氧量在 15 天后已变成低于 20℃下的饱和溶氧量了。

试验例 3 对角膜膨润的保护作用

以焦点调节功能为指标检查对因眼睑闭合引起的角膜膨润的保护效果。对十名健康志愿者进行试验。将 5ml 试验液倒入洗眼杯中，洗双眼 10 秒钟后，
5 闭上眼睑。15 分钟后睁开双眼，根据上述判断基准，与滴眼前比较焦点调节功能。比较后继续闭上眼睑。滴眼 30 分钟后睁开双眼，根据上述判断基准，与滴眼前比较焦点调节功能。间隔 6 小时以上的时间，用对照液进行同样的试验。

试验液：将 3 升生理食盐水冷却至 4℃，用压缩氧气鼓泡 30 分钟，将其
10 充装入聚对苯二甲酸乙二醇酯醇制的容器(100ml 容量)，作为试验液。试验前的溶氧量为 19.5mg/l。

对照液：将生理食盐水充装入聚对苯二甲酸乙二醇酯制的容器(100ml 容量)制备成对照液。试验前的溶氧量为 5.4mg/l。

判断基准：5=与滴眼前比较，焦点调节需要的时间变短、容易看得见。4=
15 与滴眼前比较，焦点调节需要的时间稍短些，稍容易看得见。3=与滴眼前比较，焦点调节需要的时间和看得见这两方面都无变化。2=与滴眼前比较，焦点调节需要的时间稍长些，稍难些看得见。1=与滴眼前比较，焦点调节需要的时间变长，难看得见。结果如表 3 所示。

20

表 3

	滴眼药水 15 分钟后	滴眼药水 30 分钟后
试验液	2.8	2.5
对照液	2.1	1.1

产业上利用的可能性

用本发明的眼科用富氧组合物能够预防、缓和或治疗因角膜缺氧引起的障碍和疾病。能有效地预防及处理与接触镜片(特别是软性接触镜片)的佩戴、
25 电脑等的使用造成的以干眼等为代表的角膜缺氧相关的疾患。

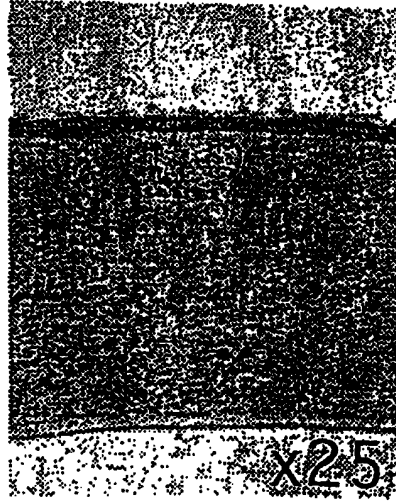


图 1

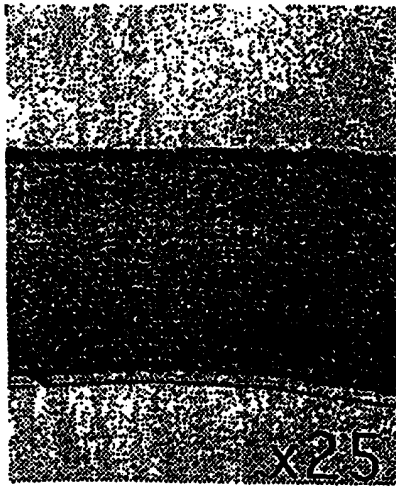


图 2