



(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 202241449 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：110148529

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 23 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/55 (2006.01)**A61K9/06 (2006.01)**A61K9/107 (2006.01)**A61K47/06 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/14 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)**A61P27/02 (2006.01)**A61P27/14 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/12/24 日本

2020-215231

2021/09/09 日本

2021-146903

(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：小倉直樹 OGURA, NAOKI (JP)；梶原悠 KAJIWARA, YU (JP)；藤澤幸史  
FUJISAWA, KOUSHI (JP)；江崎善彦 ESAKI, YOSHIHIKO (JP)；阪中浩二  
SAKANAKA, KOJI (JP)；藤澤豐実 FUJISAWA, TOYOMI (JP)；刀祢祐子 TONE,  
YUKO (JP)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 49 頁

(54) 名稱

含有依匹斯汀(EPINASTINE)或其鹽之塗敷投與用醫藥組合物

(57) 摘要

本發明提供一種含有 0.05 ~ 1%(w/w) 濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之塗敷投與用醫藥組合物，其即便為低濃度之投與量，亦能夠長時間維持眼組織中之有效成分之濃度。

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

含有依匹斯汀(EPINASTINE)或其鹽之塗敷投與用醫藥組合物

### 【中文】

本發明提供一種含有0.05~1%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之塗敷投與用醫藥組合物，其即便為低濃度之投與量，亦能夠長時間維持眼組織中之有效成分之濃度。

### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

含有依匹斯汀(EPINASTINE)或其鹽之塗敷投與用醫藥組合物

### 【技術領域】

#### 【0001】

本發明係關於一種含有依匹斯汀或其鹽之塗敷投與用醫藥組合物(以下亦稱為「本發明之醫藥組合物」)。

### 【先前技術】

#### 【0002】

目前作為含有依匹斯汀或其鹽之醫藥品，例如市售有作為過敏性結膜炎治療劑之以依匹斯汀鹽酸鹽作為有效成分之Alesion<sup>(註冊商標)</sup>LX滴眼液0.1%，該滴眼液通常以1次1滴、1天滴眼2次之用法、劑量使用(非專利文獻1)。於滴眼液中，就服藥依從性之觀點而言，認為較理想為減少滴眼次數，但若減少滴眼次數，則存在無法維持眼組織中之有效濃度而降低藥效之可能性，為了發揮藥效，需要維持眼組織中之有效濃度。作為維持眼組織中之有效濃度之方法，有增大有效成分之調配濃度之方法，但若增大有效成分之調配濃度，則存在產生副作用之風險提高之可能性。實際上，於非專利文獻1中，提示越提高依匹斯汀鹽酸鹽之調配濃度越會產生眼刺激性，而認為滴眼液中能夠安全投與之有效成分之可調配之濃度存在上限。

#### 【0003】

因此，近年來，作為維持眼組織中之有效濃度之嘗試，研究選擇滴眼以外之投與方法。例如專利文獻1中記載有一種眼疾治療用經皮吸收型製劑(具體而言為貼附劑)，其具有於支持體上設置有含有眼疾治療藥之膏

體層之結構，用於貼附於包括眼瞼之前表面在內之皮膚表面，將膏體層中之眼疾治療藥實質上不經由全身血流而藉由皮膚透過投與至眼之局部組織。又，關於依匹斯汀或其鹽，亦報告有眼科用經皮吸收型製劑作為滴眼液以外之製劑(專利文獻2)。專利文獻2中報告有與包含0.05%(w/v)之鹽酸依匹斯汀之滴眼劑相比，包含10%(w/w)之高濃度之鹽酸依匹斯汀的貼附劑應用組長時間表現出抗過敏效果。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

**【0004】**

[專利文獻1]WO2004/064817

[專利文獻2]WO2007/007851

[非專利文獻]

**【0005】**

[非專利文獻1]Alesion<sup>(註冊商標)</sup>LX滴眼液0.1%醫藥品概要說明書

**【發明內容】**

[發明所欲解決之問題]

**【0006】**

經皮吸收型之製劑大致分為貼附劑、塗敷劑、氣溶膠劑等，其中貼附劑由於將含有有效成分之基劑長時間黏著於皮膚表面，故而適於經由皮膚表面之患部或皮膚表面而將有效成分持續傳遞至局部患部。另一方面，貼附劑由於長時間與皮膚接觸，故而存在引起皮膚炎(斑疹)等之情形，尤其是若皮膚為較薄且對刺激敏感之眼瞼皮膚，則存在該擔憂進一步提高之可能性。又，於專利文獻1中記載有如下內容：作為塗敷劑之一種之眼軟

膏與滴眼液相比，藥效之持續性良好，但難以準確地調整有效成分之投與量；並且於施用時會引起視力下降，表明為於眼疾之治療中產生副作用之風險較高之製劑。進而，作為塗敷劑之一種之軟膏劑由於僅包含油脂性基劑，故而存在黏膩，難以水洗去除，於皮膚上難以擴展，於使用感之方面並不充分，作為塗敷劑之一種之乳霜劑與軟膏劑相比較滑，容易水洗去除，於皮膚上容易擴展，使用感優異，但由於含有親水性物質，故而包含防腐劑或界面活性劑等各種添加劑，因此擔憂皮膚刺激性。

### 【0007】

鑒於以上情況，於開發經皮吸收型之製劑、例如塗敷投與用製劑之方面，就副作用之觀點而言，期待降低有效成分之調配濃度，且就服藥依從性之觀點而言，亦期待進一步減少投與次數。然而，目前皮膚刺激性較低、以低濃度且1天投與1次而發揮效果之塗敷投與用過敏性結膜炎治療劑尚屬未知，亦未作為醫藥品而上市。

### 【0008】

因此，深感興趣之課題在於提供一種以低濃度且1天投與1次而發揮效果之塗敷投與用過敏性結膜炎治療劑、尤其是含有依匹斯汀或其鹽作為有效成分之新醫藥組合物。

[解決問題之技術手段]

### 【0009】

本發明人等於對含有依匹斯汀或其鹽作為有效成分之新醫藥組合物進行銳意研究之過程中，發現於將含有低濃度之依匹斯汀或其鹽之醫藥組合物投與至眼瞼皮膚之情形時，滯留於眼瞼皮膚組織中之有效成分逐漸轉移至眼組織，藉此長時間維持眼組織中之有效成分之濃度，進而發揮作為

過敏性結膜炎治療劑之治療效果。並且發現，含有低濃度之依匹斯汀或其鹽之醫藥組合物之皮膚刺激性較低，即便為對皮膚較薄且對刺激敏感之眼瞼皮膚之投與，亦可將對安全性方面之擔憂最小化，又，藉由調整製劑黏度，使用感優異，從而完成本發明。

### 【0010】

具體而言，本發明提供以下。

(1)一種塗敷投與用醫藥組合物，其含有0.05~1%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分。

(2)如(1)所記載之醫藥組合物，其係用於對眼瞼皮膚之投與。

(3)如(1)或(2)所記載之醫藥組合物，其特徵在於：以對患者1天投與1次之方式使用。

(4)如(1)至(3)中任一項所記載之醫藥組合物，其係用於治療過敏性結膜炎。

(5)如(1)至(4)中任一項所記載之醫藥組合物，其於20°C具有150 Pa·s以下之黏度。

(6)如(1)至(5)中任一項所記載之醫藥組合物，其為軟膏劑、乳霜劑或凝膠劑。

(7)如(1)至(5)中任一項所記載之醫藥組合物，其為乳霜劑。

(8)如(1)至(7)中任一項所記載之醫藥組合物，其為油包水型乳液。

(9)如(1)至(8)中任一項所記載之醫藥組合物，其為0.05%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽。

(10)如(1)至(8)中任一項所記載之醫藥組合物，其為0.5%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽。

(11)如(1)至(10)中任一項所記載之醫藥組合物，其中依匹斯汀或其鹽為依匹斯汀鹽酸鹽。

(12)如(1)至(10)中任一項所記載之醫藥組合物，其中依匹斯汀或其鹽為依匹斯汀。

(13)如(1)至(12)中任一項所記載之醫藥組合物，其含有選自由烴、蠟、油脂、脂肪族羧酸或其鹽、脂肪酸酯及高級醇所組成之群中之1種以上油成分。

(14)如(1)至(12)中任一項所記載之醫藥組合物，其含有界面活性劑。

(15)如(14)所記載之醫藥組合物，其中界面活性劑為甘油脂肪酸酯。

(16)如(14)或(15)所記載之醫藥組合物，其中界面活性劑具有3.0~6.0之HLB。

(17)如(1)至(16)中任一項所記載之醫藥組合物，其不含對羥基苯甲酸酯類。

(18)一種醫藥組合物，其為油包水型乳液之乳霜劑，其特徵在於：其係含有0.05~0.5%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之塗敷投與用醫藥組合物，且以對眼瞼皮膚1天投與1次之方式使用。

(19)一種醫藥組合物，其為油包水型乳液之乳霜劑，其特徵在於：其係含有0.5%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之塗敷投與用醫藥組合物，且以對眼瞼皮膚1天投與1次之方式使用。

(20)一種醫藥組合物之投與方法，其係藉由將含有0.05~1%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之醫藥組合物投與至眼瞼皮膚，而使治療有效量之依匹斯汀轉移至眼組織。

(21)一種醫藥組合物之投與方法，其係藉由將含有0.05~1%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之醫藥組合物投與至眼瞼皮膚，而使治療有效量之依匹斯汀自眼瞼皮膚緩釋至眼組織。

(22)如(20)或(21)所記載之方法，其特徵在於：以對患者1天投與1次之方式使用。

(23)如(20)至(22)中任一項所記載之方法，其中眼組織為結膜。

#### **【0011】**

進而，本發明提供以下。

(24)一種過敏性結膜炎之治療方法，其特徵在於：對需要治療之患者投與治療有效量之如(1)至(19)中任一項所記載之醫藥組合物。

(25)一種如(1)至(19)中任一項所記載之醫藥組合物之用途，其係用以製造用於治療過敏性結膜炎之醫藥。

#### **【0012】**

再者，上述(1)至(25)之各構成可任意選擇兩者以上加以組合。

[發明之效果]

#### **【0013】**

根據本發明，可提供一種低濃度且即便減少投與次數亦具有充分之治療效果之含有依匹斯汀或其鹽作為有效成分之塗敷投與用醫藥組合物。

#### **【0014】**

本發明可以低濃度使用依匹斯汀，因此作為醫藥品而可擔保充分之安全性。又，本發明之皮膚刺激性較低，故而即便投與至對刺激敏感之組織(例如眼瞼皮膚)，亦可將對安全性方面之擔憂最小化。

#### **【0015】**

本發明藉由調整醫藥組合物之黏度，例如將20°C下之黏度設為150 Pa·s以下，而可使醫藥組合物之使用感變得良好。

**【實施方式】**

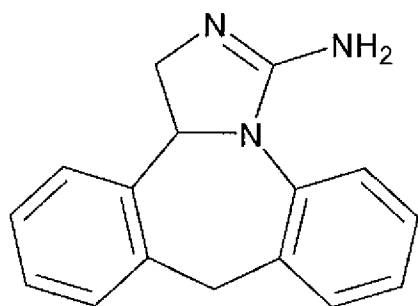
**【0016】**

以下，對本發明進行詳細說明。

**【0017】**

於本發明中，「依匹斯汀」係以化學名(±)-3-胺基-9,13b-二氫-1H-二苯并[c,f]咪唑并[1,5-a]氮呋所表示之化合物，又，為下述式：

[化 1]



所表示之化合物。

**【0018】**

於本發明之醫藥組合物中，所含有之依匹斯汀可為外消旋體，亦可為光學異構物。

**【0019】**

於本發明之醫藥組合物中，所含有之依匹斯汀可為鹽，只要為作為醫藥所容許之鹽，則無特別限制。作為鹽，例如可例舉：與無機酸之鹽、與有機酸之鹽等。

**【0020】**

作為與無機酸之鹽，可例舉：與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫

酸、磷酸等之鹽。

#### 【0021】

作為與有機酸之鹽，可例舉：與乙酸、草酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、蘋果酸、檸檬酸、酒石酸、己二酸、葡萄糖酸、葡庚糖酸、葡萄糖醛酸、對苯二甲酸、甲磺酸、丙胺酸、乳酸、馬尿酸、1,2-乙二磺酸、羥乙磺酸、乳糖酸、油酸、沒食子酸、雙羥萘酸、聚半乳糖醛酸、硬脂酸、鞣酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺基水楊酸等之鹽。

#### 【0022】

作為依匹斯汀之鹽，尤佳為一鹽酸鹽(依匹斯汀鹽酸鹽)。

#### 【0023】

於本發明之醫藥組合物中，所含有之依匹斯汀或其鹽亦可採用水合物或溶劑合物之形態。

#### 【0024】

於製備本發明之醫藥組合物之情形時，該醫藥組合物中之依匹斯汀之形態可為依匹斯汀之鹽，但為了更高效地提高經皮吸收性，更佳為游離形之依匹斯汀。於本發明之醫藥組合物之製造步驟中，可使用游離形之依匹斯汀製備醫藥組合物，亦可使用依匹斯汀之鹽(例如依匹斯汀鹽酸鹽)與適量之鹼(例如氫氧化鈉)，於步驟中進行脫鹽，而使該醫藥組合物中產生游離形之依匹斯汀。

#### 【0025】

於本發明之醫藥組合物中，依匹斯汀或其鹽為對於發揮作為醫藥所需之治療效果而言充分之量即可，但若含量過低，則難以獲得所需之藥

效。又，若含量過高，則例如於對皮膚投與之情形時，因大量成分滯留於投與部位之皮膚組織中導致產生未預期之副作用之風險提高，並且於產生副作用之情形時，不易去除滯留於皮膚組織中之成分。關於依匹斯汀或其鹽之含量，其下限例如為0.01%(w/w)，較佳為0.03%(w/w)，更佳為0.05%(w/w)。其上限例如為3%(w/w)，較佳為2%(w/w)，更佳為1%(w/w)或未達1%(w/w)。又，於本發明之醫藥組合物中，依匹斯汀或其鹽之含量較佳為0.03~2%(w/w)，更佳為0.05~1%(w/w)或0.05~未達1%(w/w)，進而較佳為0.05~0.5%(w/w)，尤佳為0.1~0.5%(w/w)。進而，依匹斯汀或其鹽之含量具體而言，較佳為0.05%(w/w)、0.1%(w/w)、0.2%(w/w)、0.25%(w/w)、0.3%(w/w)、0.4%(w/w)、0.5%(w/w)、0.6%(w/w)、0.7%(w/w)、0.75%(w/w)、0.8%(w/w)、0.9%(w/w)、或1%(w/w)，尤佳為0.5%(w/w)。

#### 【0026】

再者，於本發明中，「%(w/w)」意指本發明之醫藥組合物100 g中所含之對象成分之質量(g)。於本發明中，於含有依匹斯汀之鹽之情形時，該值為依匹斯汀之鹽之含量。又，於本發明中，於依匹斯汀或其鹽採用水合物或溶劑合物之形態進行調配之情形時，該值為依匹斯汀或其鹽之水合物或溶劑合物之含量。以下，只要無特別說明，則為同樣。

#### 【0027】

本發明之醫藥組合物較佳為藉由利用塗敷之經皮投與(塗敷投與)而使用，亦可藉由塗敷投與以外之經皮投與等非經口(例如局部)投與而使用。

#### 【0028】

本發明之醫藥組合物可以外用劑之形式製備，又，亦可以經皮投與

用外用劑之形式製備。本發明之醫藥組合物較佳為以塗敷投與用外用劑之形式製備。進而，本發明之醫藥組合物較佳為眼科用外用劑，更佳為眼科用經皮吸收型製劑，進而較佳為眼科用塗敷投與用製劑。

### 【0029】

本發明之醫藥組合物之劑型只要為可用作醫藥品者，則無特別限制，例如可例舉：軟膏劑、乳霜劑、凝膠劑、外用液劑(洗劑、擦劑)、外用固體劑(外用散劑)等。本發明之醫藥組合物較佳為軟膏劑、乳霜劑、凝膠劑及外用液劑，更佳為軟膏劑、乳霜劑及凝膠劑，尤佳為乳霜劑。

### 【0030】

該等可依照該技術領域中之通常之方法而製造。

### 【0031】

本發明之醫藥組合物較佳為投與至眼之附近。「眼之附近」係上眼瞼、下眼瞼等眼瞼及其附近、或眼窩之周圍，亦包括眼瞼皮膚及其附近之皮膚、或眼窩周圍之皮膚。對眼之附近之投與例如包括對上眼瞼、下眼瞼或其兩者之眼瞼皮膚及其附近之塗敷、或對眼窩周圍之皮膚之塗敷。再者，眼瞼緣可包括於眼之附近，但由於因眨眼使得投與至眼瞼緣之醫藥組合物之一部分接觸敏感之眼表面導致容易產生眼刺激性之可能性提高，故而更佳為不對眼瞼緣投與，又，亦進而較佳為不對眼內投與。

### 【0032】

於將本發明之醫藥組合物投與至眼之附近之情形時，眼瞼皮膚之組織非常薄且柔軟，又，若強力按壓眼瞼皮膚，則有引起位於正下方之眼球之疼痛或對視野造成影響之虞。因此，於投與本發明之醫藥組合物之情形時，較佳為並非一邊強力按壓一邊於眼瞼皮膚上擴展塗敷，而藉由平滑擴

展而可容易且均勻地塗敷至眼瞼皮膚上。又，於藥液為例如水般之液體之情形時，無需按壓即可容易地塗敷至眼瞼皮膚，另一方面，因藥液垂滴導致進入眼或口中，而有感到刺激或不適之虞。因此，本發明之醫藥組合物較佳為具有即便投與至眼瞼皮膚亦不會垂滴之程度之黏度。

### 【0033】

於本發明之醫藥組合物中，20℃下之黏度例如為300 Pa·s(帕斯卡·秒)以下，較佳為200 Pa·s以下，更佳為150 Pa·s以下，進而較佳為100 Pa·s以下，尤佳為80 Pa·s以下。又，例如為0.001 Pa·s以上，較佳為0.01 Pa·s以上，更佳為0.1 Pa·s以上，進而較佳為1 Pa·s以上，尤佳為10 Pa·s以上。又，例如為0.001~300 Pa·s，較佳為0.01~200 Pa·s，更佳為0.1~150 Pa·s，進而較佳為1~100 Pa·s，尤佳為10~80 Pa·s。又，例如亦更佳為5~150 Pa·s、5~100 Pa·s、10~150 Pa·s、10~100 Pa·s。

再者，本發明之醫藥組合物之黏度例如可藉由日本藥典第十七修訂版之一般試驗法所記載之黏度測定法進行測定。

### 【0034】

本發明之醫藥組合物可視需要使用醫藥品之添加劑，例如可添加pH值調節劑、緩衝劑、等張劑、增稠劑、穩定劑、抗氧化劑、防腐劑、界面活性劑、清涼劑、油成分等。該等可分別單獨使用，又，可適當組合2種以上使用，可調配適量。

### 【0035】

於本發明之醫藥組合物中調配pH值調節劑之情形時之pH值調節劑可適當調配能夠用作醫藥品之添加劑之pH值調節劑。作為pH值調節劑，例

如有酸或鹼。作為酸，例如可例舉：鹽酸、磷酸、乙酸、檸檬酸、該等之鹽等，作為鹼，例如可例舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等。又，該等亦可為水合物或溶劑合物。再者，若為鹼，則亦可以將依匹斯汀之鹽進行脫鹽生成依匹斯汀之游離體為目的而添加。

#### 【0036】

本發明之醫藥組合物之pH值處於作為醫藥品所容許之範圍內即可，例如為4.0~8.5或4.0~8.0之範圍內，較佳為6.0~8.0，更佳為6.5~7.5。尤佳之pH值為6.7~7.3。例如該pH值亦可為6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2或7.3。

#### 【0037】

於本發明之醫藥組合物中調配緩衝劑之情形時之緩衝劑可適當調配能夠用作醫藥品之添加劑之緩衝劑。作為緩衝劑，例如可例舉：磷酸或其鹽、硼酸、硼砂、胺丁三醇、有機酸或其鹽等，亦可為該等之水合物或溶劑合物。

#### 【0038】

作為磷酸或其鹽，例如可例舉：磷酸、磷酸鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸鉀、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀等。

#### 【0039】

作為有機酸，例如可例舉：檸檬酸、乙酸、 $\epsilon$ -胺基己酸、葡萄糖酸、富馬酸、乳酸、抗壞血酸、琥珀酸、馬來酸、蘋果酸、胺基酸類等，作為其鹽，例如可例舉：鈉鹽、鉀鹽等。

#### 【0040】

於本發明之醫藥組合物中調配緩衝劑之情形時之緩衝劑之含量可根

據緩衝劑之種類等而適當調整，例如為0.01~5%(w/w)，較佳為0.05~3%(w/w)，更佳為0.1~2%(w/w)，進而較佳為0.1~1%(w/w)，於亦具有緩衝劑以外之作用之情形時不限於此。又，於在本發明之醫藥組合物中調配緩衝劑之情形時，可一起使用1種或2種以上之緩衝劑。

**【0041】**

於本發明之醫藥組合物中所調配之磷酸或其鹽及有機酸或其鹽存在具有作為pH值調節劑及緩衝劑之作用之情況。

**【0042】**

於本發明之醫藥組合物中調配等張劑之情形時之等張劑可適當調配能夠用作醫藥品之添加劑之等張劑。作為等張劑，例如可例舉：離子性等張劑、非離子性等張劑等。較佳為離子性等張劑。

**【0043】**

作為離子性等張劑，例如可例舉：氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂等，亦可為該等之水合物或溶劑合物。

**【0044】**

作為非離子性等張劑，例如可例舉：甘油(濃甘油)、丙二醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇、山梨醇、甘露醇、海藻糖、麥芽糖、蔗糖、木糖醇等，亦可為該等之水合物或溶劑合物。

**【0045】**

於本發明之醫藥組合物中調配等張劑之情形時之等張劑之含量可根據等張劑之種類等而適當調整，例如為0.01~5%(w/w)，較佳為0.05~3%(w/w)，更佳為0.1~2%(w/w)，進而較佳為0.1~1%(w/w)，於亦具有等張劑以外之作用之情形時不限於此。又，於在本發明之醫藥組合物中調

配等張劑之情形時，可一起使用1種或2種以上之等張劑。

#### 【0046】

於本發明之醫藥組合物中調配增稠劑之情形時之增稠劑可適當調配能夠用作醫藥品之添加劑之增稠劑。作為增稠劑，例如可例舉：纖維素系高分子、聚乙烯吡咯啉酮、羧基乙烯基聚合物、黏多糖類或多元醇，進而亦可為該等之鹽、該等之水合物或溶劑合物。作為纖維素系高分子，例如可例舉：甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羧甲基乙基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素等。作為羧基乙烯基聚合物，例如可例舉：卡波姆等。作為多元醇，例如可例舉：聚乙烯醇、聚乙二醇等。作為黏多糖類，例如可例舉：玻尿酸、玻尿酸鈉、硫酸軟骨素等。較佳為纖維素系高分子。

#### 【0047】

於本發明之醫藥組合物中調配增稠劑之情形時之增稠劑之含量可根據增稠劑之種類等而適當調整，例如為0.01~20%(w/w)，較佳為0.1~10%(w/w)，更佳為1~10%(w/w)，於亦具有增稠劑以外之作用之情形時不限於此。又，若本發明之醫藥組合物之劑型為凝膠劑，則例如亦可含有20%(w/w)以上。又，於在本發明之醫藥組合物中調配增稠劑之情形時，可一起使用1種或2種以上之增稠劑。

#### 【0048】

於本發明之醫藥組合物中調配穩定劑之情形時之穩定劑可適當調配能夠用作醫藥品之添加劑之穩定劑。作為穩定劑，例如可例舉：乙二胺四

乙酸或其鹽、環糊精等，進而亦可為該等之水合物或溶劑合物。較佳為乙二胺四乙酸或其鹽。

#### 【0049】

作為乙二胺四乙酸或其鹽，例如可例舉：乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸二鈉(乙二胺四乙酸鈉)、乙二胺四乙酸四鈉等。

#### 【0050】

於本發明之水性醫藥組合物中調配穩定劑之情形時之穩定劑之含量可根據穩定劑之種類等而適當調整，例如為0.01~5%(w/w)，較佳為0.01~3%(w/w)，更佳為0.01~1%(w/w)，於亦具有穩定劑以外之作用之情形時不限於此。又，於在本發明之醫藥組合物中調配穩定劑之情形時，可一起使用1種或2種以上之穩定劑。

#### 【0051】

於本發明之醫藥組合物中調配抗氧化劑之情形時之抗氧化劑可適當調配能夠用作醫藥品之添加劑之抗氧化劑。作為抗氧化劑，例如可例舉：抗壞血酸、抗壞血酸鈉、生育酚、生育酚乙酸酯、檸檬酸、檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、二丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯、半胱胺酸、N-乙醯半胱胺酸、甲硫胺酸、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、苯并三唑、2-巰基苯并咪唑等，進而亦可為該等之水合物或溶劑合物。又，於所含有之抗氧化劑具有手性中心之情形時，該等可為外消旋體，亦可為光學異構物。較佳為二丁基羥基甲苯、2-巰基苯并咪唑。

#### 【0052】

於本發明之水性醫藥組合物中調配抗氧化劑之情形時之抗氧化劑之含量可根據抗氧化劑之種類等而適當調整，例如為0.01~2%(w/w)，較佳

為0.01~1%(w/w)，更佳為0.01~0.5%(w/w)，於亦具有抗氧化劑以外之作用之情形時不限於此。又，於在本發明之醫藥組合物中調配抗氧化劑之情形時，可一起使用1種或2種以上之抗氧化劑。

### 【0053】

於本發明之醫藥組合物中調配防腐劑之情形時之防腐劑可適當調配能夠用作醫藥品之添加劑之防腐劑，例如可例舉：氯化苄烷銨、溴化苄烷銨、苄索氯銨、葡萄糖酸洛赫西定、鹽酸洛赫西定、對羥基苯甲酸酯、亞氯酸鈉、苯氧基乙醇、瑞香草酚、山梨酸或氯丁醇等。

作為對羥基苯甲酸酯，可例舉：對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯等。

### 【0054】

於本發明之醫藥組合物中調配防腐劑之情形時之防腐劑之含量可根據防腐劑之種類等而適當調整，例如為0.001~1%(w/w)，於亦具有防腐劑以外之作用之情形時不限於此。又，於在本發明之醫藥組合物中調配防腐劑之情形時，可一起使用1種或2種以上之防腐劑。

### 【0055】

於本發明之醫藥組合物即便不含防腐劑亦可發揮醫藥品所要求之防腐效能之情形時，較佳為不調配防腐劑，例如較佳為不調配對羥基苯甲酸酯。醫藥品所要求之防腐效能例如按照日本藥典第十七修訂版中各製劑區分確定判定基準，各製劑只要滿足該判定基準，則認為具有防腐效能。又，依匹斯汀或其鹽根據所調配之濃度發揮防腐效能，因此本發明之醫藥組合物根據該製劑之種類，即便不調配對羥基苯甲酸酯，亦可發揮所需之防腐效能。所需之防腐效能例如係指適配於日本藥典第十七修訂版所記載

之防腐效能試驗法。又，藉由不含防腐劑，可降低將本發明之醫藥組合物塗敷於皮膚之情形時之刺激性。

#### 【0056】

於本發明之醫藥組合物中調配界面活性劑之情形時之界面活性劑可適當調配能夠用作醫藥品之添加劑之界面活性劑。作為界面活性劑，例如可例舉：陽離子性界面活性劑、陰離子性界面活性劑、非離子性界面活性劑等。

#### 【0057】

作為陽離子性界面活性劑，例如可例舉：烷基胺鹽、烷基胺聚氧乙炔加成物、脂肪酸三乙醇胺單酯鹽、醯基胺基乙基二乙胺鹽、脂肪酸多胺縮合物、烷基咪唑啉、1-醯基胺基乙基-2-烷基咪唑啉、1-羥基乙基-2-烷基咪唑啉等。

#### 【0058】

作為陰離子性界面活性劑，例如可例舉：烷基苯磺酸鈉、十二烷基硫酸鈉、卵磷脂等磷脂質等。

#### 【0059】

作為非離子性界面活性劑，例如可例舉：聚氧乙炔脂肪酸酯、山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙炔山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙炔氫化蓖麻油、聚氧乙炔蓖麻油、聚氧乙炔聚氧丙炔二醇、聚氧乙炔聚氧丙炔鯨蠟基醚、聚氧乙炔烷基醚、甘油脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯等。

作為聚氧乙炔脂肪酸酯，例如可例舉：硬脂酸聚氧乙炔40、硬脂酸聚氧乙炔45、硬脂酸聚氧乙炔55、聚乙二醇肉豆蔻酸酯、聚乙二醇單油酸酯、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚乙二醇單異硬脂酸酯、聚乙二醇單月桂酸酯等。

作為山梨醇酐脂肪酸酯，例如可例舉：山梨醇酐辛酸酯、山梨醇酐月桂酸酯、山梨醇酐硬脂酸酯、山梨醇酐異硬脂酸酯、山梨醇酐三硬脂酸酯、山梨醇酐山萘酸酯、山梨醇酐三山萘酸酯、山梨醇酐油酸酯、山梨醇酐三油酸酯等。

作為聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯，例如可例舉：聚山梨糖醇酯80、聚山梨糖醇酯60、聚山梨糖醇酯40、聚山梨糖醇酯20、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、聚山梨糖醇酯65等。

作為聚氧乙烯氫化蓖麻油，例如可例舉：聚氧乙烯氫化蓖麻油5、聚氧乙烯氫化蓖麻油10、聚氧乙烯氫化蓖麻油20、聚氧乙烯氫化蓖麻油40、聚氧乙烯氫化蓖麻油50、聚氧乙烯氫化蓖麻油60、聚氧乙烯氫化蓖麻油100等。

作為聚烴氧蓖麻油，例如可例舉：聚烴氧5蓖麻油、聚烴氧9蓖麻油、聚烴氧15蓖麻油、聚烴氧35蓖麻油、聚烴氧40蓖麻油等。

作為聚氧乙烯聚氧丙烯二醇，例如可例舉：聚氧乙烯(3)聚氧丙烯(17)乙二醇、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)乙二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)乙二醇、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)乙二醇、聚氧乙烯(120)聚氧丙烯(40)乙二醇、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)乙二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)乙二醇等。

作為聚氧乙烯聚氧丙烯鯨蠟基醚，例如可例舉：聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(4)鯨蠟基醚、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(8)鯨蠟基醚等。

作為聚氧乙烯烷基醚，例如可例舉：聚氧乙烯鯨蠟基醚、聚氧乙烯月桂醚、聚氧乙烯山萘醚、聚氧乙烯花生醚等。

作為甘油脂肪酸酯，例如可例舉：單辛酸甘油酯、二辛酸甘油酯、

三辛酸甘油酯、單辛酸聚甘油酯、二辛酸聚甘油酯、三辛酸聚甘油酯、單癸酸甘油酯、二癸酸甘油酯、三癸酸甘油酯、單癸酸聚甘油酯、二癸酸聚甘油酯、三癸酸聚甘油酯、單月桂酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、單月桂酸聚甘油酯、二月桂酸聚甘油酯、三月桂酸聚甘油酯、單肉豆蔻酸甘油酯、二肉豆蔻酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、單肉豆蔻酸聚甘油酯、二肉豆蔻酸聚甘油酯、三肉豆蔻酸聚甘油酯、單棕櫚酸甘油酯、二棕櫚酸甘油酯、三棕櫚酸甘油酯、單棕櫚酸聚甘油酯、二棕櫚酸聚甘油酯、三棕櫚酸聚甘油酯、單硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、單硬脂酸聚甘油酯、二硬脂酸聚甘油酯、三硬脂酸聚甘油酯、單異硬脂酸甘油酯、二異硬脂酸甘油酯、三異硬脂酸甘油酯、單異硬脂酸聚甘油酯、二異硬脂酸聚甘油酯、三異硬脂酸聚甘油酯、單山萮酸甘油酯、二山萮酸甘油酯、三山萮酸甘油酯、單山萮酸聚甘油酯、二山萮酸聚甘油酯、三山萮酸聚甘油酯、單油酸甘油酯、二油酸甘油酯、三油酸甘油酯、單油酸聚甘油酯、二油酸聚甘油酯、三油酸聚甘油酯、單亞麻油酸甘油酯、二亞麻油酸甘油酯、三亞麻油酸甘油酯、單亞麻油酸聚甘油酯、二亞麻油酸聚甘油酯、三亞麻油酸聚甘油酯、單次亞麻油酸甘油酯、二次亞麻油酸甘油酯、三次亞麻油酸甘油酯、單次亞麻油酸聚甘油酯、二次亞麻油酸聚甘油酯、三次亞麻油酸聚甘油酯、單蓖麻油酸甘油酯、二蓖麻油酸甘油酯、三蓖麻油酸甘油酯、單蓖麻油酸聚甘油酯、二蓖麻油酸聚甘油酯、三蓖麻油酸聚甘油酯、縮合蓖麻油酸聚甘油酯(亦稱為聚蓖麻油酸聚甘油酯、縮合蓖麻醇酸聚甘油酯或聚蓖麻醇酸聚甘油酯)、單花生四烯酸甘油酯、二花生四烯酸甘油酯、三花生四烯酸甘油酯、單花生四烯酸聚甘油酯、二花生四烯酸聚甘油酯、三花生四烯酸聚甘油酯等。

作為蔗糖脂肪酸酯，例如可例舉：蔗糖硬脂酸酯、蔗糖棕櫚酸酯、蔗糖油酸酯等。

更佳為非離子性界面活性劑，進而較佳為甘油脂肪酸酯。例如為縮合蓖麻油酸聚甘油酯。

### 【0060】

於本發明之醫藥組合物中調配界面活性劑之情形時之界面活性劑之含量可根據界面活性劑之種類等而適當調整，例如為0.1~20%(w/w)，較佳為0.5~10%(w/w)，更佳為1~5%(w/w)，於亦具有界面活性劑以外之作用之情形時不限於此。又，於在本發明之醫藥組合物中調配界面活性劑之情形時，可一起使用1種或2種以上之界面活性劑，又，亦可以2種以上界面活性劑之混合物之形式使用。

界面活性劑藉由該等分子之親水性部分與親油性部分之平衡而被賦予特性，具有親水性-親油性平衡(HLB)數。HLB伴隨親水性之增加而增加，即便成分名相同，亦存在因製造公司導致HLB不同之情況。

關於在本發明之醫藥組合物中調配界面活性劑之情形時之界面活性劑之HLB，只要可作為塗敷投與用之製劑而製備，則無特別限制，例如為1~20，較佳為1.0~10.0，更佳為2.0~8.0，進而較佳為3.0~6.0。又，較佳為HLB1.0~10.0之非離子性界面活性劑，更佳為2.0~8.0之非離子性界面活性劑，進而較佳為3.0~6.0之非離子性界面活性劑。又，較佳為HLB1.0~10.0之甘油脂肪酸酯，更佳為2.0~8.0之甘油脂肪酸酯，進而較佳為3.0~6.0之甘油脂肪酸酯。HLB3.0~6.0之甘油脂肪酸酯例如可列舉：單硬脂酸甘油酯、單硬脂酸二甘油酯(硬脂酸聚甘油酯-2)、單硬脂酸四甘油酯(硬脂酸聚甘油酯-4)、單異硬脂酸甘油酯、單異硬脂酸二甘油酯

(異硬脂酸聚甘油酯-2)、五硬脂酸十甘油酯(五硬脂酸聚甘油酯-10)、五異硬脂酸十甘油酯(五異硬脂酸聚甘油酯-10)、肉豆蔻酸甘油酯、蓖麻油酸聚甘油酯、縮合蓖麻油酸聚甘油酯、單油酸二甘油酯(油酸聚甘油酯-2)、單油酸四甘油酯(油酸聚甘油酯-4)、五油酸十甘油酯(五油酸聚甘油酯-10)等。

#### 【0061】

於本發明之醫藥組合物中調配清涼劑之情形時之清涼劑可適當調配能夠用作醫藥品之添加劑之清涼劑。作為清涼劑，例如可例舉：類萜、含有類萜之精油等。

#### 【0062】

作為類萜，例如可例舉：薄荷腦、樟腦、龍腦、香葉草醇、橙花醇、桉樹腦、香茅醇、香茅芹酮、大茴香腦、丁香油酚、檸檬烯、沈香醇、乙酸沈香酯等，可為d體、l體及dl體之任一者。

#### 【0063】

作為含有類萜之精油，例如可例舉：桉葉油、香柑油、胡椒薄荷油、茴香油、玫瑰油、桂皮油、綠薄荷油、樟腦油、涼薄荷、薄荷油等。

#### 【0064】

於本發明之醫藥組合物中調配清涼劑之情形時之清涼劑之含量可根據清涼劑之種類等而適當調整，例如為0.001~1%(w/w)。又，於在本發明之醫藥組合物中調配清涼劑之情形時，可一起使用1種或2種以上之清涼劑。

#### 【0065】

於本發明之醫藥組合物中調配油成分之情形時之油成分之含量可適

當調配能夠用作醫藥品之添加劑之油成分。作為油成分，例如可例舉：  
烴、蠟、油脂、脂肪族羧酸或其鹽、脂肪酸酯、中長鏈三酸甘油酯  
(MCT)、高級醇等。

#### 【0066】

作為烴，例如可例舉：凡士林、白凡士林、液態石蠟(輕質液態石  
蠟、重質液態石蠟)、固態石蠟(石蠟)、角鯊烯、角鯊烷、地蠟、微晶蠟  
等，亦可為該等之混合物，例如可例舉石蠟與微晶蠟之混合物等。

#### 【0067】

作為蠟，例如可例舉：蜂蠟、白蜂蠟、羊毛脂等。

#### 【0068】

作為油脂，例如可例舉：橄欖油、蓖麻油、芝麻油、大豆油等。

#### 【0069】

作為脂肪族羧酸，例如可例舉：丁酸、戊酸、己酸等短鏈脂肪酸  
類；辛酸、癸酸等中鏈脂肪酸類；月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、  
山萹酸、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、蓖麻油酸(蓖麻醇酸)、花生四烯  
酸等長鏈脂肪酸類；琥珀酸、戊二酸、己二酸、癸二酸等脂肪族二羧酸類  
等，亦包括分支之脂肪族羧酸。作為脂肪族羧酸之鹽，例如可例舉該等之  
鈉鹽等。

#### 【0070】

於本發明中，脂肪酸酯係指脂肪族羧酸之羧基與醇進行酯鍵結而成  
之化合物。作為可與脂肪族羧酸之羧基進行酯鍵結之醇，例如可例舉：甲  
醇、乙醇、正丙醇、正丁醇、正戊醇、正己醇、正庚醇、正辛醇、異丙  
醇、異丁醇、第二丁醇、異戊醇等一元醇；乙二醇、二乙二醇、丙二醇、

丁二醇、甘油等多元醇；二聚乙二醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、二甘油、三甘油、聚甘油等多元醇之多聚體(聚合物)等。例如可例舉：月桂酸聚乙二醇、肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸辛酯、棕櫚酸乙二醇酯、聚乙二醇硬脂酸酯、油酸異丙酯、亞麻油酸丙二醇酯、次亞麻油酸乙酯、蓖麻油酸(蓖麻醇酸)乙二醇酯、己二酸二異丙酯等。於脂肪族酯具有2個以上酯鍵之情形時，構成該酯鍵之醇可相同亦可不同。

#### 【0071】

作為高級醇，例如可例舉：月桂醇、肉豆蔻醇、棕櫚醇(鯨蠟醇)、硬脂醇、山萘醇、油醇、亞麻醇、次亞麻醇、辛基十二烷醇等。

#### 【0072】

於在本發明之醫藥組合物中所調配之油成分具有作為界面活性劑之作用之情形時，亦可將油成分改稱為界面活性劑。

#### 【0073】

於在本發明之醫藥組合物中所調配之油成分具有作為溶解劑(助溶劑)之作用之情形時，亦可將油成分改稱為溶解劑。

#### 【0074】

於本發明之醫藥組合物中調配油成分之情形時之油成分之含量可根據油成分之種類等而適當調整，例如為0.1~50%(w/w)，較佳為1~40%(w/w)，更佳為10~30%(w/w)，若本發明之醫藥組合物之劑型為軟膏劑，則例如可包含50%(w/w)以上。又，於在本發明之醫藥組合物中調配油成分之情形時，可一起使用1種或2種以上之油成分。

#### 【0075】

本發明之醫藥組合物可進而包含溶劑及/或分散介質。包含溶劑及/或

分散介質之本發明之醫藥組合物可為構成成分全部溶解或一部分懸浮，又，亦可為乳液或半固體狀之形態。溶劑及/或分散介質並無限定，可例舉：水、乙醇、多元醇(例如甘油(glycerol)、丙二醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇、聚乙二醇等)等。

#### 【0076】

於本發明之醫藥組合物中調配溶劑及/或分散介質之情形時之溶劑及/或分散介質之含量可根據該等之種類等而適當調整，例如相對於醫藥組合物之總重量，較佳為10%(w/w)以上，更佳為30%(w/w)以上。又，於在本發明之醫藥組合物中調配溶劑及/或分散介質之情形時，溶劑及/或分散介質可使用1種或一起使用2種以上。

#### 【0077】

於以乳液之形式使用本發明之醫藥組合物之情形時，本發明之醫藥組合物可為水包油型乳液(將水相製成連續相而包含水相與分散之油性液滴之乳液)，亦可為油包水型乳液(將油相製成連續相而包含油與分散之水性液滴之乳液)。本發明之醫藥組合物較佳為油包水型乳液。

#### 【0078】

油性液滴或水性液滴之平均尺寸例如為20~3000 nm，較佳為50~2000 nm，更佳為100~1000 nm，進而較佳為200~800 nm。

#### 【0079】

本發明之醫藥組合物可依照該技術領域中通用之通常之方法而製造。例如除了有效成分以外，可混合穩定劑、抗氧化劑、防腐劑、界面活性劑、油成分等添加劑及水等溶劑及/或分散介質而製造。又，可視需要依照該技術領域中所通用之通常之滅菌方法而製造為無菌製劑。作為滅菌

方法，只要為製造步驟中能夠使用之方法，則無特別限制，例如為高壓蒸汽滅菌、過濾滅菌、乾熱滅菌、電子束(EB)滅菌、 $\gamma$ 射線滅菌、環氧乙烷氣體(EOG)滅菌、過氧化氫氣體滅菌。

#### 【0080】

本發明之醫藥組合物只要無特別說明，則亦可包含依匹斯汀或其鹽以外之醫藥活性成分。作為其他醫藥活性成分，例如可例舉：抗炎症劑、抗菌劑、抗病毒劑、維生素劑、血管收縮劑、擴瞳劑、縮瞳劑、降眼壓劑、乾眼症治療劑、局部麻醉劑等。又，本發明之醫藥組合物可包含依匹斯汀或其鹽作為唯一之有效成分。

#### 【0081】

本發明之醫藥組合物尤其可用作過敏性結膜炎之治療劑。於本發明中，「過敏性結膜炎之治療」包括過敏性結膜炎及其症狀之所有治療(例如改善、減輕、進展之抑制等)及其預防。

#### 【0082】

於本發明中，「眼組織」例如可例舉：結膜、角膜、淚液、房水、前房等。尤其是為了治療過敏性結膜炎，較佳為依匹斯汀或其鹽轉移至結膜中。

#### 【0083】

於本發明中，「患者」不限於人類，亦意指其他動物、例如犬、貓、馬等。患者較佳為哺乳動物，更佳為人類。於本發明中，「治療有效量」係指與未治療對象相比帶來疾病及其症狀之治療效果之量、或帶來疾病及其症狀之進展之延遲的量等。

#### 【0084】

本發明之醫藥組合物較佳為1天投與1次使用，只要對於發揮所需之藥效而言充分，則用法劑量並無特別限制。

### 【0085】

於使用本發明之醫藥組合物作為軟膏劑、乳霜劑或凝膠劑之情形時，其投與量只要對於發揮所需之藥效而言充分，則無特別限制，又，亦依所含有之有效成分之含量或患者而不同。例如若為乳霜劑，則例如於成人之情形時，可對皮膚每次塗敷適量而投與，具體而言為約1 mg～約5 g，較佳為約5 mg～約1 g，更佳為約10 mg～約500 mg，尤佳為約20 mg～約100 mg。例如其投與量為30 mg。作為投與之一例，於使用本發明之醫藥組合物作為眼科用塗敷投與用製劑之情形時，患者自身用手指取適量、例如約20～約40 mg醫藥組合物，以各大約一半之方式對單眼之上眼瞼皮膚及下眼瞼皮膚分配並分別塗敷，對於另一單眼亦同樣塗敷。再者，於實際之使用中，可不稱量醫藥組合物，而以單眼每次之上述投與量為標準，由患者自身以估量取出醫藥組合物而使用。又，亦取決於收容本發明之醫藥組合物之容器之尺寸或形狀，但作為投與量之標準，可以於成人之食指指尖至第1關節載置藥劑之量作為1FTU(1指尖單位)，例如取出0.5FTU或1FTU而使用。

### 【0086】

塗敷於皮膚之情形時之施用時間較佳為0.5～24小時，更佳為2～12小時，進而較佳為4～8小時。於經過施用時間後，即便去除皮膚上之醫藥組合物，於皮膚組織中亦滯留有充分量之有效成分，由於其緩釋，可期待藥效之持續。作為用法之一例，於就寢前將本發明之醫藥組合物投與至眼瞼皮膚，於起床後去除，藉此即便白天不投與，亦可期待治療及預防過敏

性結膜炎之效果之持續。

#### 【0087】

於使用本發明之醫藥組合物作為軟膏劑、乳霜劑或凝膠劑之情形時，所收容之容器並無特別限制，可收容於管、瓶、罐等任一者中。容器之材質並無特別限制，可為：聚乙烯(PE)製、聚丙烯(PP)製、聚對苯二甲酸乙二酯(PET)製、聚對苯二甲酸丁二酯(PBT)製、聚丙烯-聚乙烯共聚物製、聚氯乙烯製、丙烯酸樹脂製、聚苯乙烯製、聚環狀烯烴共聚物製等樹脂製容器；鋁等金屬製容器；將樹脂、紙、鋁箔等複數種材料貼合併加工而成之層壓容器。又，若樹脂製容器之材質例如為聚乙烯，則聚乙烯根據其密度而分類，可使用低密度聚乙烯(LDPE)製、直鏈狀低密度聚乙烯(LLDPE)製、中密度聚乙烯(MDPE)製、高密度聚乙烯(HDPE)製等容器。

#### 【0088】

本發明之醫藥組合物於戴有硬性隱形眼鏡時或戴有軟性隱形眼鏡時均可使用。

#### 【0089】

以下，示出製劑例及實施例，但該等係為了更好地理解本發明，並不對本發明之範圍進行限定。

#### 【0090】

於以下之實施例中，縮合蓖麻醇酸聚甘油酯、聚氧乙烯花生醯-硬脂醇混合物、單硬脂酸甘油酯、單油酸聚甘油酯、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油60及聚山梨糖醇酯80使用下述者，但本發明並不限定於該等。

- 縮合蓖麻醇酸聚甘油酯：NIKKOL Hexaglyn PR-15

- 聚氧乙烯花生醯-硬脂醇混合物：NIKKOL WAX230
- 單硬脂酸甘油酯：FUJIFILM Wako Chemical公司製造之單硬脂酸

甘油酯

- 單油酸聚甘油酯：NIKKOL DGMO-CV
- 聚乙二醇單硬脂酸酯：NIKKOL MYS-2V
- 聚氧乙烯氫化蓖麻油60：NIKKOL HCO-60
- 聚山梨糖醇酯80：NIKKOL TO-10MV

### 【0091】

#### 製劑例

以下示出本發明之代表性之製劑例。再者，於下述製劑例中，各成分之調配量為製劑100 g中之含量。又，「%(w/w)」意指製劑100 g中之各成分之含量(g)。

### 【0092】

#### [製劑例1]

依匹斯汀	1.0 g
角鯊烷	5.0 g
輕質液態石蠟	5.0 g
地蠟	3.0 g
白凡士林	10.0 g
白蜂蠟	1.0 g
甘油脂肪酸酯	5.0 g
二丁基羥基甲苯	0.1 g
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.5 g

濃甘油	15.0 g
精製水	適量

**【0093】**

## [製劑例2]

依匹斯汀鹽酸鹽	0.75 g
鯨蠟醇	0.5 g
白凡士林	8.0 g
肉豆蔻酸異丙酯	4.0 g
聚山梨糖醇酯80	0.5 g
二丁基羥基甲苯	0.2 g
2-巰基苯并咪唑	0.05 g
丙二醇	5.0 g
氫氧化鈉	適量
精製水	適量

**【0094】**

## [製劑例3]

依匹斯汀鹽酸鹽	0.5 g
鯨蠟醇	2.0 g
角鯊烷	10.0 g
甘油脂肪酸酯	4.0 g
聚氧乙烯氫化蓖麻油	0.5 g
2-巰基苯并咪唑	0.3 g
辛基十二烷醇	5.0 g

乙二胺四乙酸鈉水合物 0.5 g

氫氧化鈉 適量

精製水 適量

**【0095】**

進而，將製劑例4~19示於表1及表2。

[表1]

成分[%(w/w)]	製劑例							
	4	5	6	7	8	9	10	11
依匹斯汀鹽酸鹽	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
白凡士林	15	5.0	10	8.0	10	10	8.0	5.0
輕質液態石蠟	3.0	5.0	5.0	8.0	10	8.0	13	8.0
角鯊烷	5.0	5.0	8.0	8.0	-	8.0	3.0	8.0
石蠟與微晶蠟之混合物	3.5	4.0	3.5	2.5	5.0	3.0	5.0	3.0
白蜂蠟	1.0	1.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0
縮合蓖麻醇酸聚甘油酯	4.0	5.5	5.0	4.5	5.5	5.0	6.0	4.0
2-巰基苯并咪唑	0.05	0.1	-	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05
二丁基羥基甲苯	2.0	-	2.0	-	1.0	-	-	-
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.1	0.05	0.03	0.05	0.03	0.1	0.05	0.03
濃甘油	10	15	10	12	10	8.0	15	13
氯化鈉	0.5	0.25	0.3	0.4	0.2	0.5	0.45	0.35
氫氧化鈉	適量							
精製水	適量							

[表2]

成分[% (w/w)]	製劑例							
	12	13	14	15	16	17	18	19
依匹斯汀鹽酸鹽	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
白凡士林	10	10	15	5.0	8.0	10	15	15
輕質液態石蠟	5.0	8.0	-	10	8.0	5.0	5.0	-
角鯊烷	8.0	-	8.0	5.0	-	5.0	3.0	5.0
白蜂蠟	1.0	1.0	1.0	-	2.0	2.0	2.0	2.0
硬脂酸聚氧40	5.0	-	-	5.0	-	-	-	-
聚氧乙炔氫化蓖麻油60	-	5.0	5.0	-	-	-	-	-
聚氧乙炔(20)聚氧丙炔(4) 鯨蠟基醚	1.0	-	3.0	3.0	-	-	-	-
山梨醇酐油酸酯	-	-	-	-	4.0	-	-	-
硬脂酸甘油酯	-	-	-	-	-	5.0	-	-
單油酸聚甘油酯	-	-	-	-	-	-	5.0	5.0
2-巰基苯并咪唑	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	1.0
二丁基羥基甲苯	2.0	2.0	2.0	-	2.0	2.0	2.0	-
鯨蠟醇	5.0	8.0	8.0	8.0	8.0	-	-	5.0
乙二胺四乙酸鈉水合物	-	-	-	0.05	0.05	0.05	1.0	1.0
濃甘油	5.0	-	-	-	15	20	10	20
聚乙二醇400	20	20	20	20	-	-	-	-
氯化鈉	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	0.5
檸檬酸鈉水合物	0.5	0.5	0.5	0.5	-	-	-	-
氫氧化鈉	適量							
精製水	適量							

## 【0097】

## 實施例

## 1. 使用過敏性結膜炎模型之藥效評價試驗(1)

為了對針對過敏性結膜炎之抗過敏作用進行評價，而使用豚鼠製作過敏性結膜炎模型，對本發明之醫藥組合物之治療效果進行研究。

## (1) 試驗製劑之製備

使用通用之方法，將作為有效成分之依匹斯汀鹽酸鹽與白凡士林、輕質液態石蠟、角鯊烷、石蠟與微晶蠟之混合物、白蜂蠟、甘油脂肪酸酯之油成分以及乙二胺四乙酸鈉水合物、2-巰基苯并咪唑、氫氧化鈉、氯化

鈉、濃甘油及精製水加以混合，製備油包水型乳液之形態之試驗製劑1～3。試驗製劑1～3之作為有效成分之依匹斯汀鹽酸鹽之量以分別成為0.005%(w/w)、0.05%(w/w)、0.5%(w/w)之方式進行調整，氫氧化鈉之添加量根據依匹斯汀鹽酸鹽之量適當進行調整，其餘添加劑於各製劑中各添加相同之量。又，除了添加依匹斯汀鹽酸鹽及氫氧化鈉以外，使用與試驗製劑1～3同樣之方法，製備不含依匹斯汀鹽酸鹽及氫氧化鈉之油包水型乳液之形態之試驗製劑4。又，使用日本上市之「Alesion<sup>(註冊商標)</sup>LX滴眼液0.1%」作為試驗製劑5。

### 【0098】

#### (2)結膜炎模型之製作及評價試驗方法

將豚鼠(雄性，Hartley系)隨機分類為乳液之試驗製劑投與組(試驗製劑1～4之投與組)及滴眼液之試驗製劑投與組(試驗製劑5之投與組)(各組：複數隻)。於乳液之試驗製劑投與組(試驗製劑1～4之投與組)中，對豚鼠肌內投與Ketalar及Celactal之混合麻醉液而實施全身麻醉，利用剪毛器及電動剃刀剃除右眼瞼周圍之體毛。對各試驗製劑投與組中之豚鼠之右眼滴加組織胺溶液而引發結膜炎，從而製作過敏性結膜炎模型。

於乳液之試驗製劑投與組(試驗製劑1～4之投與組)中，對豚鼠實施全身麻醉後，於滴加組織胺溶液之24小時前對右眼之上下眼瞼各塗敷15 μL試驗製劑，並佩戴伊麗莎白頸圈(Elizabethan collar)。另一方面，於滴眼液之試驗製劑投與組(試驗製劑5之投與組)中，於滴加組織胺溶液之8小時前，對豚鼠之右眼滴加試驗製劑10 μL。於滴加組織胺溶液之前，於異氟醚吸入麻醉下對各試驗製劑投與組之豚鼠耳靜脈內投與伊凡氏藍溶液。

於滴加組織胺溶液之後，於異氟醚吸入麻醉下將各試驗製劑投與組

之豚鼠安樂死，摘除右眼球及眼瞼組織。測定各摘除組織之重量後，將摘除組織浸漬於色素提取液(含有硫酸鈉之丙酮溶液)中而提取色素。

將浸漬有摘除組織之色素提取液進行離心分離，以上清液作為樣品，使用分光光度計測定620 nm之吸光度。利用通用之方法求出各試驗製劑投與組中之單位結膜組織重量之色素漏出量( $\mu\text{g/g}$ )之平均值及標準誤差。

### 【0099】

#### (3)試驗結果及探討

將試驗結果示於表3。

[表3]

投與組	色素漏出量( $\mu\text{g/g}$ )
試驗製劑1	10.9 $\pm$ 0.3
試驗製劑2	7.3 $\pm$ 0.3
試驗製劑3	3.7 $\pm$ 0.1
試驗製劑4	13.8 $\pm$ 0.1
試驗製劑5	6.0 $\pm$ 0.1

### 【0100】

相對於不含作為有效成分之依匹斯汀或其鹽之試驗製劑4，塗敷於眼瞼皮膚之試驗製劑1~3之色素漏出量均降低，表明試驗製劑1~3具有過敏結膜炎之治療效果。

又，於試驗製劑5之滴眼投與後8小時之時點與試驗製劑2及3之塗敷投與後24小時之時點表現出相同程度以上之治療效果。即，表明試驗製劑2及3之治療效果與試驗製劑5相比會長時間持續。

因此，鑒於實際上作為過敏性結膜炎治療劑所使用之試驗製劑5之滴眼次數為1天2次，提示本發明之醫藥組合物藉由1天1次之塗敷投與而充分發揮出作為過敏性結膜炎治療劑之效果。

## 【0101】

## 2.使用過敏性結膜炎模型之藥效評價試驗(2)

與上述「1.使用過敏性結膜炎模型之藥效評價試驗(1)」同樣地，對本發明之醫藥組合物之治療效果進行研究。

## (1)試驗製劑之製備

使用通用之方法，以成為下表4之濃度之方式，將作為有效成分之依匹斯汀鹽酸鹽與各添加劑成分及精製水加以混合，而製備試驗製劑6～13。再者，試驗製劑6、7、10及11為油包水型乳液之形態，又，試驗製劑8、9、12及13為水包油型乳液之形態。

[表4]

成分[%(w/w)]	試驗製劑							
	6	7	8	9	10	11	12	13
依匹斯汀鹽酸鹽	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
白凡士林	3.0	5.0	3.0	3.0	-	5.0	-	-
輕質液態石蠟	-	8.0	-	5.0	13	8.0	-	-
角鯊烷	-	-	5.0	-	-	8.0	-	-
石蠟與微晶蠟之混合物	-	-	-	-	-	3.0	-	-
白蜂蠟	-	-	-	-	-	30	-	-
縮合蓖麻醇酸聚甘油酯	5.0	4.0	-	-	-	-	-	-
中長鏈三酸甘油酯	5.0	-	-	-	-	-	20	-
聚氧乙烯花生酰-硬脂醇混合物	-	-	5.0	-	-	-	-	-
單硬脂酸甘油酯	-	-	-	5.0	-	-	-	-
單油酸聚甘油酯	-	-	-	-	-	4	-	-
聚乙二醇單硬脂酸酯	-	-	-	-	5	-	-	-
癸二酸二乙酯	-	-	-	-	-	-	-	20
聚氧乙烯氫化蓖麻油60	-	-	-	-	-	-	5.0	-
聚山梨糖醇酯80	-	-	-	-	-	-	-	5.0
卡波姆	-	-	-	-	-	-	2.0	-
羥乙基纖維素	-	-	-	-	-	-	-	5.0
濃甘油	15	13	15	15	-	13	-	-
1,3-丁二醇	-	-	-	-	15	-	10	10
氫氧化鈉	適量							
精製水	適量							

**【0102】****(2)結膜炎模型之製作及評價試驗方法**

依照與上述「1.使用過敏性結膜炎模型之藥效評價試驗(1)」同樣之方法，製作過敏性結膜炎模型(各試驗製劑：複數隻)，求出關於試驗製劑6~13之單位結膜組織重量之色素漏出量( $\mu\text{g/g}$ )之平均值及標準誤差。

**【0103】****(3)試驗結果及探討**

將試驗結果示於表5。

[表5]

投與組	色素漏出量( $\mu\text{g/g}$ )
試驗製劑6	3.9 $\pm$ 0.2
試驗製劑7	3.3 $\pm$ 0.3
試驗製劑8	3.9 $\pm$ 0.2
試驗製劑9	5.0 $\pm$ 0.3
試驗製劑10	3.7 $\pm$ 0.2
試驗製劑11	5.1 $\pm$ 0.4
試驗製劑12	7.6 $\pm$ 0.4
試驗製劑13	5.2 $\pm$ 0.2

**【0104】**

與上述關於試驗製劑4(不含作為有效成分之依匹斯汀或其鹽之製劑)之色素漏出量( $\mu\text{g/g}$ )進行比較，表明塗敷於眼瞼皮膚之試驗製劑6~13雖然添加物之成分不同，但色素漏出量均降低。因此，提示本發明之醫藥組合物藉由1天1次之塗敷投與而充分發揮出作為過敏性結膜炎治療劑之效果。

**【0105】****3.皮膚刺激性評價試驗**

使用兔子，對將含有依匹斯汀或其鹽作為有效成分之組合物投與至

眼瞼皮膚時之皮膚刺激性之有無進行研究。

#### (1)試驗製劑之製備

作為試驗製劑，使用試驗製劑3及試驗製劑4、以及藉由與上述「1.使用過敏性結膜炎模型之藥效評價試驗(1)」同樣之方法所製備之油包水型乳液之形態之試驗製劑14。試驗製劑3及4係藉由與上述「1.使用過敏性結膜炎模型之藥效評價試驗(1)」同樣之方法再次製備，試驗製劑14係以成為1%(w/w)之方式調整依匹斯汀鹽酸鹽之量，氫氧化鈉之添加量根據依匹斯汀鹽酸鹽之量適當進行調整，關於其餘添加劑，各添加與試驗製劑3及試驗製劑4相同之量而製備。

#### 【0106】

#### (2)評價試驗方法

對適當進行馴化之兔子(雄性，Kbl：JW)肌內投與Ketalar及Celactal之混合麻醉液而實施全身麻醉後，使用剪毛器、電動剃刀或剃眉刀，剃除與兔子之眼瞼緣相距約5 mm之上眼瞼之部位之毛。進而，去除存在與睫毛或投與部位接觸之可能性之毛。對該等兔子佩戴伊麗莎白頸圈，分配至無處置組、試驗製劑3、4及14之各投與組。於各投與組中，使用MICROMAN將各試驗製劑30 μL塗敷於上眼瞼上。定期觀察兔子之狀態，並且於投與後約3、6、及24小時依照藉由Draize法之皮膚反應判定基準對試驗物質塗敷部位之皮膚反應進行判定。

#### 【0107】

再者，藉由Draize法之皮膚反應之判定基準係基於下述症狀進行評分。

<紅斑結痂形成(紅斑得分)>

- 0：無紅斑
- 1：極輕度之紅斑(勉強可見之程度)
- 2：明顯之紅斑
- 3：中等程度至較嚴重之紅斑
- 4：於深紅色較強之紅斑形成輕度結痂(損傷為深部)

<浮腫形成(浮腫得分)>

- 0：無浮腫
- 1：極輕度之浮腫(勉強可見之程度)
- 2：明顯之浮腫(能夠與周圍明顯地區分)
- 3：中等程度浮腫(鼓起1 mm左右)
- 4：較嚴重之浮腫(鼓起1 mm以上，亦擴展至周圍)

**【0108】**

(3)試驗結果及探討

關於無處置組(n=2)及試驗製劑4之投與組(n=4)，各時點(投與後3、6及24小時)之紅斑得分及浮腫得分為0，未觀察到表現出皮膚刺激性之明確之跡象。因此，表明關於本試驗所使用之油包水型乳液之形態的製劑之基劑，對安全性之擔憂極低。

於試驗製劑3之投與組(n=5)中，各時點(投與後3、6及24小時)之浮腫得分為0，投與後3及6小時之紅斑得分為0，但於投與後24小時於1個眼瞼觀察到紅斑得分1。於試驗製劑14之投與組(n=5)中，各時點(投與後3、6及24小時)之浮腫得分為0，但於投與後3、6、及24小時於5個眼瞼全部觀察到紅斑得分1。

**【0109】**

因此表明於將含有依匹斯汀或其鹽作為有效成分之組合物投與至眼瞼皮膚之情形時，有依匹斯汀或其鹽之濃度越高越表現出皮膚刺激性之傾向，就安全性之觀點而言較佳為依匹斯汀或其鹽之濃度未達1%(w/w)，並且依匹斯汀或其鹽之濃度尤佳為0.5%(w/w)。再者，由於試驗製劑3及14中所觀察到之皮膚刺激性均為輕度，故而認為兩製劑於臨床上對安全性之擔憂均較低。

### 【0110】

#### 4. 人類中之藥效評價試驗

為了對針對人類之過敏性結膜炎之抗過敏作用進行評價，而實施臨床試驗，對本發明之醫藥組合物之治療效果進行研究。

##### (1) 試驗製劑之製備

使用通用之方法，將作為有效成分之依匹斯汀鹽酸鹽與白凡士林、輕質液態石蠟、角鯊烷、石蠟與微晶蠟之混合物、白蜂蠟、甘油脂肪酸酯之油成分以及乙二胺四乙酸鈉水合物、2-巯基苯并咪唑、氫氧化鈉、氯化鈉、濃甘油及精製水加以混合，而製備乳霜製劑1及2。乳霜製劑1及2之作為有效成分之依匹斯汀鹽酸鹽之量以分別成為0.05%(w/w)及0.5%(w/w)之方式進行調整，氫氧化鈉之添加量根據依匹斯汀鹽酸鹽之量適當進行調整，其餘添加劑於各製劑中各添加相同之量。又，除了添加依匹斯汀鹽酸鹽及氫氧化鈉以外，使用與乳霜製劑1及2同樣之方法，製備不含依匹斯汀鹽酸鹽及氫氧化鈉之安慰劑用之乳霜製劑3。

### 【0111】

##### (2) 試驗方法

以因杉花粉抗原誘發而觀察到過敏反應之健康成人志願者(各組8人)

作為對象，預先確定各試驗者之最佳抗原濃度後，左右隨機分配乳霜製劑(組1：乳霜製劑1、組2：乳霜製劑2)或安慰劑用之乳霜製劑3。於雙盲試驗法下對單眼瞼(上下眼瞼)塗敷乳霜製劑1或2，對另一眼瞼(上下眼瞼)塗敷安慰劑用之乳霜製劑3，於塗敷後25小時(相當於1天投與1次之情形時之投與間隔)進行抗原誘發。

### 【0112】

#### (3)藉由抗原誘發之過敏症狀之評價方法

藉由對於眼搔癢感及結膜充血(眼球結膜充血及眼瞼結膜充血)，使用基於症狀之重度之判定基準進行評分而進行評價。再者，眼搔癢感之得分為0~4之5個等級，結膜充血之得分為0~6(眼球結膜充血0~3與眼瞼結膜充血0~3之合計得分)之7個等級。

### 【0113】

#### (4)試驗結果及探討

將抗原誘發後之3個時點(3分鐘、5分鐘及10分鐘後)之平均之眼搔癢感得分、及抗原誘發後之3個時點(5分鐘、10分鐘及20分鐘後)之平均之結膜充血得分示於表6。再者，表中之平均值、標準偏差係藉由通用之統計處理所算出者。

[表6]

組	投與組	平均值(標準偏差)	
		眼搔癢感得分	結膜充血得分
1	乳霜製劑1	0.63(0.653)	2.50(1.808)
	乳霜製劑3(安慰劑)	1.17(0.873)	3.00(0.617)
2	乳霜製劑2	0.71(0.375)	1.67(1.425)
	乳霜製劑3(安慰劑)	1.92(0.154)	3.00(0.713)

### 【0114】

如表6所示，乳霜製劑1及2於相當於1天1次之投與中，眼搔癢感得分

及結膜充血得分均觀察到與乳霜製劑3(安慰劑)之差異，尤其是含有0.5%(w/w)依匹斯汀鹽酸鹽之乳霜製劑2之兩得分均顯著表現出較大差異。

因此表明本發明之醫藥組合物於人類中具有作為過敏性結膜炎治療劑之效果。又，於本試驗中，任一試驗製劑於塗敷於眼瞼時均未見表現出副作用，為作為醫藥品可充分耐受者。

### 【0115】

過敏性結膜炎係因花粉等過敏原而於結膜、即覆蓋眼瞼之背面側與眼白之部分之黏膜引起炎症之疾病。並且，目前之過敏性結膜炎之治療基本上為將滴眼藥直接投與至眼之表面。另一方面，眼瞼皮膚係自面部皮膚連續而上下覆蓋眼球並保持之器官，如上述試驗結果所示，令人驚訝的是，即便於將含有低濃度之依匹斯汀或其鹽之乳霜劑以1天1次之方式投與至眼瞼皮膚之情形時，亦作為過敏性結膜炎之治療劑而發揮出治療效果，並且，即便投與至皮膚較薄且對刺激敏感之眼瞼皮膚，亦可將對安全性方面之擔憂最小化。

### 【0116】

#### 5.製劑特性評價試驗

著眼於使用本發明之醫藥組合物作為眼科用塗敷投與用製劑之情形時之製劑之使用感，實施本發明之醫藥組合物之製劑特性之評價。

##### (1)試驗製劑之製備

作為試驗製劑，使用上述「2.使用過敏性結膜炎模型之藥效評價試驗(2)」之試驗製劑6~13。進而，使用通用之方法，以成為下表7~9之濃度之方式，將作為有效成分之依匹斯汀鹽酸鹽與各添加劑成分及精製水加以

混合，而製備油包水型乳液之形態之試驗製劑15~20及水包油型乳液之形態之試驗製劑21~29。

[表7]

成分[%(w/w)]	試驗製劑					
	15	16	17	18	19	20
依匹斯汀鹽酸鹽	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
白凡士林	-	-	-	5.0	5.0	5.0
輕質液態石蠟	13	13	13	8.0	8.0	8.0
角鯊烷	-	-	-	8.0	8.0	8.0
石蠟與微晶蠟之混合物	10	20	30	3.0	3.0	3.0
白蜂蠟	-	-	-	5.0	10	20
聚乙二醇單硬脂酸酯	5.0	5.0	5.0	-	-	-
單油酸聚甘油酯	-	-	-	4.0	4.0	4.0
濃甘油	-	-	-	13	13	13
1,3-丁二醇	15	15	15	-	-	-
氫氧化鈉	適量					
精製水	適量					

## 【0117】

[表8]

成分[%(w/w)]	試驗製劑					
	21	22	23	24	25	26
依匹斯汀鹽酸鹽	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
白凡士林	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
輕質液態石蠟	5.0	5.0	5.0	-	-	-
角鯊烷	-	-	-	5.0	5.0	5.0
石蠟與微晶蠟之混合物	-	25	-	-	-	-
白蜂蠟	-	-	25	-	-	-
聚氧乙烯氫化蓖麻油60	5.0	5.0	5.0	-	-	-
聚氧乙烯花生醚-硬脂醇混合物	-	-	-	5.0	5.0	5.0
鯨蠟醇	-	-	-	10	20	30
羥乙基纖維素	10	5.0	10	-	-	-
濃甘油	10	10	10	15	15	15
氫氧化鈉	適量					
精製水	適量					

## 【0118】

[表9]

成分[%(w/w)]	試驗製劑		
	27	28	29
依匹斯汀鹽酸鹽	0.5	0.5	0.5
白凡士林	3.0	-	-
輕質液態石蠟	-	13	-
角鯊烷	5.0	-	-
中長鏈三酸甘油酯	-	-	20
聚氧乙烯氫化蓖麻油60	4.0	4.0	4.0
濃甘油	13	13	15
氫氧化鈉	適量		
精製水	適量		

## 【0119】

## (2)評價試驗方法

由於眼瞼皮膚之組織非常薄且柔軟，又，若強力按壓眼瞼皮膚，則有引起位於正下方之眼球之疼痛或對視野造成影響之虞，故而假定將本發明之醫藥組合物投與至眼瞼皮膚之情形，以4名試驗者為對象，對將各試驗製劑塗敷於人工皮膚時之使用感進行評價。又進而，測定各試驗製劑之黏度。

試驗者以食指取出適量(以米粒大小為標準)裝入軟膏罐中之各試驗製劑，以2 cm×2 cm左右之範圍於人工皮膚左右擴展而實施塗敷操作。對於塗敷時之使用感，分別以下述3個等級分別對按壓之強度與製劑之擴展容易性進行評分，將合計得分所得之值作為各試驗製劑中之評價分。評價分最大為16分(每名試驗者最大4分×4名)。再者，關於試驗製劑27~29，設為最大為8分(每名試驗者最大4分×試驗者2名之評價)。

<按壓之強度>

2分：不按壓即可塗敷

1分：稍微按壓即可塗敷

0分：藉由強力按壓而可塗敷/強力按壓亦無法塗敷

<製劑之擴展容易性>

2分：可容易地均勻地塗敷

1分：可均勻地塗敷

0分：無法均勻地塗敷

### 【0120】

試驗所使用之人工皮膚係作為感覺最接近眼瞼皮膚之柔軟性之基材，而使用市售之Spacerail L988。

關於各試驗製劑之黏度，依照日本藥典第十七修訂版之一般試驗法所記載之黏度測定法，使用圓錐-平板形旋轉黏度計(錐板型黏度計)，將溫度設為 $20^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 進行測定。

### 【0121】

#### (3)試驗結果及探討

將試驗結果示於表10(按照黏度之順序重新排列)。

[表10]

試驗製劑	評價分	黏度(Pa · s)
27	8/8分	0.0033
28	8/8分	0.0035
29	8/8分	0.0040
9	16/16分	0.30
10	16/16分	0.64
12	16/16分	0.67
8	16/16分	0.96
26	16/16分	3.8
13	16/16分	10.6
24	16/16分	11.0
15	16/16分	16.4
25	12/16分	17.7
16	12/16分	32.5
6	16/16分	42.9
19	14/16分	62.4
17	11/16分	83.9
18	13/16分	93.9
21	14/16分	103
7	14/16分	132
11	7/16分	152
20	11/16分	155
23	2/16分	160
22	6/16分	255

## 【0122】

如表10所示，提示有如下傾向：若試驗製劑之黏度較低，則塗敷於人工皮膚時之使用感良好，反之，若試驗製劑之黏度變高，則塗敷於人工皮膚時之使用感變差。眼瞼皮膚與其他部位之皮膚相比非常薄且柔軟，因此不易塗敷，又，由於眼球處於眼瞼皮膚組織之正下方，故而無法一面施加強力之按壓一面進行塗敷。因此認為，於使用本發明之醫藥組合物作為眼科用塗敷投與用製劑之情形時，作為不會對眼球產生刺激、且能夠容易地均勻地塗敷於眼瞼皮膚之製劑特性，較佳為製劑黏度較低，例如更佳為具有150 Pa · s以下之黏度之製劑。

[產業上之可利用性]

**【0123】**

本發明提供一種即便以低濃度且減少投與次數亦具有充分之治療效果、將對安全性方面之擔憂最小化、且使用感優異之含有依匹斯汀或其鹽作為有效成分之塗敷投與用醫藥組合物。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種塗敷投與用醫藥組合物，其含有0.05~1%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分。

### 【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其係用於對眼瞼皮膚之投與。

### 【請求項3】

如請求項1或2之醫藥組合物，其係以對患者1天投與1次之方式使用。

### 【請求項4】

如請求項1至3中任一項之醫藥組合物，其係用於治療過敏性結膜炎。

### 【請求項5】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其於20℃具有150 Pa·s以下之黏度。

### 【請求項6】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其為軟膏劑、乳霜劑或凝膠劑。

### 【請求項7】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其為乳霜劑。

### 【請求項8】

如請求項1至7中任一項之醫藥組合物，其為油包水型乳液。

### 【請求項9】

如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其為0.05%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽。

**【請求項10】**

如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其為0.5%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽。

**【請求項11】**

如請求項1至10中任一項之醫藥組合物，其中依匹斯汀或其鹽為依匹斯汀鹽酸鹽。

**【請求項12】**

如請求項1至10中任一項之醫藥組合物，其中依匹斯汀或其鹽為依匹斯汀。

**【請求項13】**

如請求項1至12中任一項之醫藥組合物，其含有選自由烴、蠟、油脂、脂肪族羧酸或其鹽、脂肪酸酯及高級醇所組成之群中之1種以上油成分。

**【請求項14】**

如請求項1至12中任一項之醫藥組合物，其含有界面活性劑。

**【請求項15】**

如請求項14之醫藥組合物，其中界面活性劑為甘油脂肪酸酯。

**【請求項16】**

如請求項14或15之醫藥組合物，其中界面活性劑具有3.0~6.0之HLB。

**【請求項17】**

如請求項1至16中任一項之醫藥組合物，其不含對羥基苯甲酸酯類。

**【請求項18】**

一種醫藥組合物，其係油包水型乳液之乳霜劑，其特徵在於：其為含有0.05~0.5%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之塗敷投與用醫藥組合物，且以對眼瞼皮膚1天投與1次之方式使用。

**【請求項19】**

一種醫藥組合物，其係油包水型乳液之乳霜劑，其特徵在於：其為含有0.5%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之塗敷投與用醫藥組合物，且以對眼瞼皮膚1天投與1次之方式使用。

**【請求項20】**

一種醫藥組合物之投與方法，其係藉由將含有0.05~1%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之醫藥組合物投與至眼瞼皮膚，而使治療有效量之依匹斯汀轉移至眼組織。

**【請求項21】**

一種醫藥組合物之投與方法，其係藉由將含有0.05~1%(w/w)濃度之依匹斯汀或其鹽作為有效成分之醫藥組合物投與至眼瞼皮膚，而使治療有效量之依匹斯汀自眼瞼皮膚緩釋至眼組織。

**【請求項22】**

如請求項20或21之方法，其中以對患者1天投與1次之方式使用。

**【請求項23】**

如請求項20至22中任一項之方法，其中眼組織為結膜。