202100144

(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 202100144 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：109107480　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 03 月 06 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/045 (2006.01)*　*A61K31/135 (2006.01)*
A61K31/4164 (2006.01)　*A61K31/4174 (2006.01)*
A61K31/4402 (2006.01)　*A61K47/06 (2006.01)*
A61K47/08 (2006.01)　*A61K47/10 (2006.01)*
A61K47/14 (2006.01)　*A61P27/02 (2006.01)*

(30)優先權：2019/03/08　日本　2019-043089
2019/04/03　日本　2019-071396

(71)申請人：日商樂敦製藥股份有限公司 (日本) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.　(JP)
日本

(72)發明人：羽賀雅俊 HAGA, MASATOSHI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：5 項　圖式數：3　共 42 頁

(54)名稱

刺激感經抑制之眼科組合物

(57)摘要

本發明之課題在於提供一種刺激感經抑制之眼科組合物、眼科組合物用刺激抑制劑、抑制眼科組合物之刺激之方法及眼刺激之評估方法。

本發明之問題藉由刺激感經抑制之眼科組合物而解決，其特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少 1 種以及任意含有之(B)TRPA1 促效劑。

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少 1 種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

202100144

【發明摘要】

【中文發明名稱】

刺激感經抑制之眼科組合物

【中文】

本發明之課題在於提供一種刺激感經抑制之眼科組合物、眼科組合物用刺激抑制劑、抑制眼科組合物之刺激之方法及眼刺激之評估方法。

本發明之問題藉由刺激感經抑制之眼科組合物而解決，其特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種以及任意含有之(B)TRPA1促效劑。

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

【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】

刺激感經抑制之眼科組合物

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種刺激感經抑制之眼科組合物、眼科組合物用刺激抑制劑、抑制眼科組合物之刺激之方法及眼刺激之評估方法。

【先前技術】

【0002】

TRP(Transient Receptor Potential，瞬時受體電位)通道係具有跨膜區之陽離子通道，業界認為其作為四聚物發揮功能。TRP通道係於感覺接受之各種方面發揮功能之陽離子通道家族，存在大量應答多樣化刺激之TRP通道分子(非專利文獻1)。TRPM8係與清涼感相關之細胞感測器，TRPA1係與疼痛相關之細胞感測器，TRPV1係與灼熱感相關之細胞感測器。據報告，於眼中TRPA1及TRPV1亦與不快感或疼痛相關(非專利文獻2)。

【0003】

l-薄荷腦為TRPM8促效劑，於滴眼劑等中用作清涼劑，但亦為TRPA1促效劑，因此，已知其給予眼清涼感之同時亦給予眼刺激感。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0004】

[非專利文獻1]生物化學，第81卷，第11號，pp.962-983，2009

[非專利文獻2]Curr. Ophthalmol. Rep. (2015), 3: 111-121

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0005】

本發明之課題在於提供一種刺激感經抑制之眼科組合物、眼科組合物用刺激抑制劑、抑制眼科組合物之刺激之方法及眼刺激之評估方法。

[解決問題之技術手段]

【0006】

本發明人反覆進行了銳意研究，結果發現，含有特定成分之眼科組合物可抑制l-薄荷腦等TRPA1促效劑對眼之刺激感，尤其可一面維持l-薄荷腦等之清涼感一面抑制刺激感，進而可解決上述課題。

【0007】

即，本發明包括以下之各發明。

[1]一種刺激感經抑制之眼科組合物，其特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[2]一種刺激感經抑制之眼科組合物，其特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1

種、以及(B)TRPA1促效劑：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[3]如上述[2]所記載之眼科組合物，其中(B)TRPA1促效劑為l-薄荷腦。

[4]如上述[1]至[3]中任一項所記載之眼科組合物，其中(A-1)解充血成分為選自由四氫唑啉、萘甲唑啉、及其等藥學上容許之鹽所組成之群中之至少1種。

[5]如上述[1]至[3]中任一項所記載之眼科組合物，其中(A-2)抗組織胺成分為選自由氯芬尼拉明、苯海拉明、及其等藥學上容許之鹽所組成之群中之至少1種。

[6]如上述[1]至[3]中任一項所記載之眼科組合物，其中(A-4)局部麻醉成分為氯丁醇。

[7]如上述[1]至[6]中任一項所記載之眼科組合物，其中刺激為源自乾眼症或過敏等之疼痛。

[8]一種眼科組合物用刺激抑制劑，其特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、

檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[9]一種含有(B)l-薄荷腦之眼科組合物用刺激抑制劑，其特徵在於：其係含有(B)l-薄荷腦之眼科組合物用之用以抑制刺激感之劑，且

含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[10]一種用以抑制源自乾眼症或過敏等之疼痛之劑，其特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[11]一種用以抑制源自乾眼症或過敏等之疼痛之眼科組合物，其特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[12]一種抑制源自(B)TRPA1促效劑之眼科組合物之刺激之方法，其特徵在於使含有(B)TRPA1促效劑之眼科組合物進而含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[13]一種利用受驗試樣之眼刺激之評估方法，其特徵在於使受驗試樣與TRPA1表現細胞接觸，測定藉由上述受驗試樣經由TRPA1引起之細胞內鈣離子濃度之變化量。

[14]一種選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種之用途，其係用於製造(B)TRPA1促效劑之刺激感經抑制之眼科組合物：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[15]一種含有(B)TRPA1促效劑之眼科組合物用刺激抑制劑，其特徵在於：其係用於含有(B)TRPA1促效劑之眼科組合物，且用以一面維持(B)TRPA1促效劑之清涼感一面抑制刺激感之劑，且

含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種，以及

藉此，將(B)TRPA1促效劑之清涼感維持為與不含(A)成分之上述眼科組合物同等程度，且較不含(A)成分之上述眼科組合物刺激感進一步得到抑制；

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦，薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[16]一種含有(B)TRPA1促效劑之眼科組合物之刺激抑制方法，其特徵在於：其係用於含有(B)TRPA1促效劑之眼科組合物，且一面維持(B)TRPA1促效劑之清涼感，一面抑制刺激感之方法，且

藉由含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種，

而將上述眼科組合物中之(B)TRPA1促效劑之清涼感維持為與不含(A)成分之上述眼科組合物同等程度，且較不含(A)成分之上述眼科組合物刺激感進一步得到抑制；

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[17]一種選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種之用途，其特徵在於：

其係用於製造含有(B)TRPA1促效劑之眼科組合物之用途，且

上述眼科組合物將(B)TRPA1促效劑之清涼感維持為與不含(A)成分之眼科組合物同等程度，且較不含(A)成分之眼科組合物，(B)TRPA1促效劑之刺激感進一步得到抑制；

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

[發明之效果]

【0008】

本發明之眼科組合物之特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種，進而，可含有(B)TRPA1促效劑，亦可不含，而發揮刺激感得到抑制之效果：(A-1)解充血成分、(A-2)抗組織胺成分、(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及(A-4)局部麻醉成分。

較佳為該刺激感源自眼科組合物中所含之(B)TRPA1促效劑，但包括

眼科組合物中不含(B)TRPA1促效劑之情形在內，該刺激感較佳為被投予眼科組合物之人等動物由乾眼症或過敏等所導致之疼痛症狀、或源自該動物之刺激受體TRPA1被活化。

尤其於眼科組合物中所含之(B)TRPA1促效劑為薄荷腦之情形時，能夠保持清涼感，且抑制刺激感。

又，於本發明中，亦提供一種抑制眼科組合物之刺激之方法及利用受驗試樣之眼刺激之評估方法。

【圖式簡單說明】

【0009】

圖1表示構成本發明之眼科組合物之成分對TRPA1促效劑(l-薄荷腦)之刺激抑制確認試驗之結果。

圖2係將TRPA1抑制效果可視化者，表示利用冰片(參考例)、四氫唑啉鹽酸鹽及胡椒薄荷油(實施例)之結果。

圖3表示利用l-薄荷腦(比較例)與l-薄荷腦及四氫唑啉鹽酸鹽之併用(實施例)之於人中之清涼感及刺激感確認試驗之結果。

【實施方式】

【0010】

本發明之眼科組合物包含選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：(A-1)解充血成分、(A-2)抗組織胺成分、(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及(A-4)局部麻醉成分。較佳為包含選自由(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種作為有效成分。

再者，於本說明書中，只要無特別記載，則含量之單位「%」意指「w/v%」，與「g/100 mL」之含義相同。

【0011】

[(A-1)解充血成分]

作為解充血成分，較佳為使用例如選自由四氫唑啉、萘甲唑啉、羥甲唑啉、或其等之鹽酸鹽、硝酸鹽等咪唑啉系解充血成分、腎上腺素、麻黃鹼、甲基麻黃鹼、去氧腎上腺素及該等之藥學上容許之鹽所組成之群中之至少1種，但不限於該等。

該等解充血成分之中，較佳為例如咪唑啉系解充血成分，更佳為四氫唑啉、萘甲唑啉及其藥學上容許之鹽，進而較佳為四氫唑啉及其藥學上容許之鹽，尤佳為四氫唑啉鹽酸鹽(鹽酸四氫唑啉)。

【0012】

於本發明之眼科組合物包含(A-1)成分之情形時，(A-1)成分之含量並無特別限定，根據(A-1)成分之種類、其他調配成分之種類及含量、眼科組合物之用途及製劑形態等適當設定。作為(A-1)之含量，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，相對於眼科組合物之總量，例如(A-1)成分之總含量之下限較佳為0.0001 w/v%以上、0.0003 w/v%以上、0.0005 w/v%以上。又，進而較佳為0.01 w/v%以上。又，於本發明之眼科組合物包含(A-1)成分之情形時，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，(A-1)成分之含量相對於眼科組合物之總量，例如上限較佳為0.5 w/v%以下、0.3 w/v%以下、0.1 w/v%以下、0.05 w/v%以下。

又，亦可任意組合上述下限與上限。

【0013】

於本發明之眼科組合物包含(A-1)成分之情形時，(A-1)成分相對於(B)成分之含有比率並無特別限定，根據(A-1)成分之種類、其他調配成分之種類及含量、眼科組合物之用途及製劑形態等適當設定。作為(A-1)成分相對於(B)成分之含有比率，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，例如，本案發明之眼科組合物所含之(A-1)成分之總含量相對於(B)成分之總含量1重量份，例如下限通常為0.001重量份以上，較佳為0.01重量份以上，更佳為0.1重量份以上，進而較佳為0.2重量份以上，尤佳為0.5重量份以上。又，(A-1)成分之總含量相對於(B)成分之總含量1重量份，例如上限通常為1000重量份以下，較佳為800重量份以下，更佳為50重量份以下，進而較佳為10重量份以下。

又，亦可任意組合上述下限與上限。

【0014】

[(A-2)抗組織胺成分]

作為抗組織胺成分，較佳為使用例如選自由氯芬尼拉明、苯海拉明、可多替芬、異丙海汀(iproheptine)、左卡巴司汀、奧洛他定及該等之藥學上容許之鹽所組成之群中之至少1種，但不限定於該等。

該等抗組織胺成分之中，較佳可列舉：可多替芬反丁烯二酸鹽、異丙海汀、苯海拉明鹽酸鹽、氯芬尼拉明順丁烯二酸鹽(順丁烯二酸氯芬尼拉明)、左卡巴司汀鹽酸鹽、奧洛他定鹽酸鹽等，更佳可列舉：可多替芬反丁烯二酸鹽、苯海拉明鹽酸鹽、氯芬尼拉明順丁烯二酸鹽、左卡巴司汀鹽酸鹽、奧洛他定鹽酸鹽等，進而較佳可列舉：苯海拉明鹽酸鹽、氯芬尼拉明順丁烯二酸鹽，進而更佳可列舉氯芬尼拉明順丁烯二酸鹽。

【0015】

於本發明之眼科組合物包含(A-2)成分之情形時，(A-2)成分之含量並無特別限定，根據(A-2)成分之種類、其他調配成分之種類及含量、眼科組合物之用途及製劑形態等適當設定。作為(A-2)之含量，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，相對於眼科組合物之總量，例如(A-2)成分之總含量之下限較佳為0.001 w/v%以上、0.003 w/v%以上、0.005 w/v%以上、0.01 w/v%以上。又，於本發明之眼科組合物包含(A-2)成分之情形時，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，(A-2)成分之含量相對於眼科組合物之總量，例如(A-2)成分之總含量之上限較佳為0.5 w/v%以下、0.3 w/v%以下、0.05 w/v%以下、0.03 w/v%以下。

又，亦可任意組合上述下限與上限。

【0016】

於本發明之眼科組合物包含(A-2)成分之情形時，(A-2)成分相對於(B)成分之含有比率並無特別限定，根據(A-2)成分之種類、其他調配成分之種類及含量、眼科組合物之用途及製劑形態等適當設定。作為(A-2)成分相對於(B)成分之含有比率，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，例如，本案發明之眼科組合物所含之(A-2)成分之總含量相對於(B)成分之總含量1重量份，例如下限較佳為0.002重量份以上，更佳為0.004重量份以上，進而較佳為0.01重量份以上，進而更佳為0.05重量份以上，尤佳為0.1重量份以上。又，(A-2)成分之比率相對於(B)成分1重量份，例如上限較佳為50000重量份以下，更佳為5000重量份以下，進而較佳為1000重量份以下，進而更佳為800重量份以下，進而較佳為500重量份以下，進而更佳為100重量份以下，尤佳為10重量份以下。

又，亦可任意組合上述下限與上限。

【0017】

[(A-3)成分]

本發明之眼科組合物包含選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦、乙酸甲酯所組成之群中之至少1種作為(A-3)成分。該等可為d體、l體或dl體之任一者。

【0018】

又，本發明之(A-3)成分可以含有(A-3)成分之精油之形式使用。作為含有(A-3)成分之精油，例如可列舉薄荷油、涼薄荷油、綠薄荷油、胡椒薄荷油、茴香油、桂皮油、香柑油、桉葉油、錫蘭肉桂油、玫瑰油等之1種以上，其中尤佳為薄荷油或涼薄荷油。

【0019】

於本發明之眼科組合物包含(A-3)成分之情形時，(A-3)成分之比率以(A-3)成分之總量計，相對於眼科組合物之總量，例如下限可為0.00001 w/v%以上、0.00005 w/v%以上、0.0001 w/v%以上、0.0003 w/v%以上、0.0005 w/v%以上、0.0007 w/v%以上、0.0008 w/v%以上、0.0009 w/v%以上、0.001 w/v%以上。

又，於本發明之眼科組合物包含(A-3)成分之情形時，(A-3)成分之比率相對於眼科組合物之總量，例如上限可為5 w/v%以下、3 w/v%以下、2 w/v%以下、1.5 w/v%以下、1.2 w/v%以下、1 w/v%以下、0.9 w/v%以下、0.8 w/v%以下、0.7 w/v%以下、0.6 w/v%以下、0.5 w/v%以下、0.3 w/v%以下、0.1 w/v%以下。

又，亦可任意組合上述下限與上限。

尤其是進而(A-3)成分之比率相對於眼科組合物之總量，例如亦可合

計為0.00001 w/v%～2 w/v%(例如，合計為0.00005～1 w/v%)，較佳為合計為0.0001～0.1 w/v%(例如為0.0003～0.05 w/v%)，進而較佳為合計為0.0005～0.02 w/v%(例如合計為0.001～0.01 w/v%)左右。進而，(A-3)成分之比率相對於眼科組合物之總量，例如下限可為0.00000005%以上、0.0000005%以上、0.000001%以上。

(A-3)成分之來源並無特別限定，亦包括源自精油。

【0020】

於本發明之眼科組合物包含(A-3)成分之情形時，(A-3)成分相對於(B)成分之含有比率並無特別限定，根據(A-3)成分之種類、其他調配成分之種類及含量、眼科組合物之用途及製劑形態等適當設定。作為(A-3)成分相對於(B)成分之含有比率，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，相對於(B)成分之總含量1重量份，例如下限亦可為0.000001重量份以上、0.00001重量份以上、0.0001重量份以上、0.001重量份以上、0.005重量份以上、0.01重量份以上、0.1、1重量份以上。又，(A-3)成分之比率相對於(B)成分1重量份，例如上限亦可為500000重量份下、300000重量份以下、15000重量份以下、800重量份以下、500重量份以下、100重量份以下、10重量份以下。

又，亦可任意組合上述下限與上限。

【0021】

[(A-4)成分]

作為局部麻醉成分，較佳為氯丁醇。又，於本發明中，除氯丁醇以外，亦可使用鹽酸普魯卡因或鹽酸利多卡因等本領域中公知之局部麻醉成分代替氯丁醇，或併用氯丁醇與其他公知之局部麻醉成分。

【0022】

尤其是於本發明之眼科組合物包含(A-4)成分之情形時，該比率相對於眼科組合物之總量，例如較佳為0.001～2.5 w/v%，更佳為0.01～1 w/v%，進而較佳為0.05～0.5 w/v%，尤佳為0.1～0.25%。

【0023】

於本發明之眼科組合物包含(A-4)成分之情形時，(A-4)成分相對於(B)成分之含有比率並無特別限定，根據(A-4)成分之種類、其他調配成分之種類及含量、眼科組合物之用途及製劑形態等適當設定。作為(A-4)成分相對於(B)成分之含有比率，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，相對於(B)成分之總含量1重量份，例如下限可為0.01重量份以上、0.1重量份以上、1重量份以上。又，(A-3)成分之比率相對於(B)成分1重量份，例如上限可為5000重量份以下、3500重量份以下、1000重量份以下、500重量份以下、100重量份以下、50重量份以下、10重量份以下。

又，亦可任意組合上述下限與上限。

【0024】

[(A)成分]

於本說明書中，亦存在將(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分彙總統稱為(A)成分之情況。又，(A)成分較佳為組合複數種成分使用，更佳為組合選自由(A-1)～(A-4)所組成之群中之2群以上使用，進而較佳為組合3群以上使用。

【0025】

[(B)成分：TRPA1促效劑]

本發明之眼科組合物較佳為包含TRPA1促效劑。TRPA1促效劑對眼

產生刺激感。作為TRPA1促效劑，較佳為薄荷腦。

薄荷腦只要為醫藥上、藥理學上或生理學上容許者則並無特別限制，可為d體、l體、dl體之任一者，較佳為l-薄荷腦。

【0026】

又，作為薄荷腦，亦可使用含有薄荷腦之精油。

【0027】

本發明之眼科組合物中之薄荷腦之含量相對於眼科組合物之總量，較佳為0.00001～0.5 w/v%，更佳為0.0001～0.25 w/v%，進而較佳為0.0005～0.1 w/v%，進而較佳為0.001～0.08 w/v%。再者，於使用包含薄荷腦之精油之情形時，以包括精油中所含之薄荷腦量在內之薄荷腦量之總和滿足上述比率之方式設定。

【0028】

本發明之眼科組合物藉由包含選自由(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種，而刺激感能夠得到抑制。進而，於本發明之眼科組合物包含(B)TRPA1促效劑之情形時，可抑制眼科組合物中所含之TRPA1促效劑之刺激感，因此尤佳。亦較佳為被投予眼科組合物之人等動物出現因乾眼症或過敏等所導致之疼痛症狀、或該動物之刺激受體TRPA1被活化。

【0029】

本發明之眼科組合物除上述成分以外，亦可進而含有非離子界面活性劑。非離子界面活性劑只要為醫藥上、藥理學上或生理學上容許者，則並無特別限制。作為非離子界面活性劑之具體例，例如可列舉：聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯-

聚氧丙烯嵌段共聚物、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物加成物、聚氧乙烯-聚氧丙烯烷基醚、聚氧乙烯烷基苯醚。

【0030】

作為非離子界面活性劑之更具體之例，例如可列舉：聚氧乙烯(以下亦稱為POE)-聚氧丙烯(以下亦稱為POP)二醇(例如泊洛沙姆(poloxamer)407、泊洛沙姆235、泊洛沙姆188等泊洛沙姆類)；泊洛沙胺(poloxamine)等乙二胺之POE-POP嵌段共聚物加成物；POE(20)山梨醇酐單月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、POE(20)山梨醇酐單油酸酯(聚山梨醇酯80)、POE山梨醇酐單硬脂酸酯(聚山梨醇酯60)、POE山梨醇酐三硬脂酸酯(聚山梨醇酯65)等POE山梨醇酐脂肪酸酯類；POE(5)氫化蓖麻油、POE(10)氫化蓖麻油、POE(20)氫化蓖麻油、POE(40)氫化蓖麻油、POE(50)氫化蓖麻油、POE(60)氫化蓖麻油、POE(100)氫化蓖麻油等POE氫化蓖麻油；POE(3)蓖麻油、POE(10)蓖麻油、POE(35)蓖麻油等POE蓖麻油；POE(9)月桂醚等POE烷基醚類；POE(20)POP(4)十六醚等POE-POP烷基醚類；POE(10)壬基苯醚等POE烷基苯醚類；硬脂酸聚烴氧(40)酯等聚乙二醇單硬脂酸酯類等。再者，括弧內之數字表示POP或POE之平均加成莫耳數。

【0031】

於該等非離子界面活性劑之中，就顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，較佳為POE-POP二醇、POE山梨醇酐脂肪酸酯類、POE氫化蓖麻油、POE蓖麻油及聚乙二醇單硬脂酸酯類，更佳為泊洛沙姆407、POE(20)山梨醇酐單油酸酯(聚山梨醇酯80)、POE(60)氫化蓖麻油(聚氧乙烯氫化蓖麻油60)、POE(40)氫化蓖麻油(聚氧乙烯氫化蓖麻油40)、

POE(3)蓖麻油(聚氧乙烯蓖麻油3)、POE(10)蓖麻油(聚氧乙烯蓖麻油10)、POE(35)蓖麻油(聚氧乙烯蓖麻油35)、硬脂酸聚烴氧(40)酯，尤佳為POE(20)山梨醇酐單油酸酯、POE(60)氫化蓖麻油。

【0032】

該等非離子界面活性劑可藉由公知之方法合成而使用，亦可獲取市售品而使用。非離子界面活性劑可單獨使用1種，亦可任意組合2種以上使用。

非離子界面活性劑之含量可根據非離子界面活性劑之種類、其他成分之種類或量、眼科組合物之用途等適當設定。

【0033】

又，本發明之眼科組合物亦可包含非離子界面活性劑以外之界面活性劑。此種界面活性劑只要為醫藥上、藥理學上或生理學上容許者，則並無特別限制，作為具體例，例如可列舉：聚氧乙烯烷基醚磷酸鹽、聚氧乙烯烷基醚硫酸鹽、烷基苯磺酸鹽、烷基硫酸鹽、N-醯基牛磺酸鹽等陰離子界面活性劑等，或者例如月桂基二甲胺基乙酸甜菜鹼等兩性界面活性劑等。

【0034】

作為一例，界面活性劑相對於眼科組合物之總量之總含量並無限定，例如關於下限，較佳為0.0001 w/v%以上，更佳為0.0005 w/v%以上，進而較佳為0.001 w/v%以上，尤佳為0.005 w/v%以上，最佳為0.01 w/v%以上。又，關於上限，並無限定，較佳為10 w/v%以下，更佳為5 w/v%以下，進而較佳為1 w/v%以下，尤佳為0.5 w/v%以下。又，亦可任意組合上述下限與上限。

【0035】

於本發明中，眼科組合物除上述成分以外，亦可進而含有增黏劑。作為增黏劑，具體而言可列舉：甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素)、羧甲基纖維素及其鹽、羧乙基纖維素及其鹽等纖維素系高分子化合物；硫酸軟骨素及其鹽以及玻尿酸及其鹽等葡糖胺聚醣；聚乙烯醇(完全或部分皂化物)、聚乙烯吡咯啶酮(K17、K25、K30、K90等)、羧基乙烯基聚合物及其鹽等乙烯系高分子；葡聚糖、聚乙二醇6000、聚乙二醇4000、聚乙二醇400等聚乙二醇(Polyethylene Glycol)；結冷膠、海藻酸及其鹽。此處，其鹽並無特別限定，較佳為鈉鹽。

就顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，較佳為葡糖胺聚醣、纖維素系高分子或乙烯系高分子，更佳為葡糖胺聚糖，更佳為硫酸軟骨素、玻尿酸及其等之鹽，進而較佳為軟骨素硫酸鈉(軟骨素硫酸酯鈉)及玻尿酸鈉。該等增黏劑可藉由公知之方法合成而使用，亦可獲取市售品而使用。該等增黏劑可單獨使用1種，或亦可組合2種以上使用。

【0036】

增黏劑之總含量可根據所使用之增黏劑之種類、其他調配成分之種類或調配量、眼科組合物之用途等適當設定。相對於眼科組合物之總量，增黏劑之總含量並無限定，較佳為0.0001 w/v%以上，更佳為0.0005 w/v%以上，進而較佳為0.001 w/v%以上，進而較佳為0.005 w/v%以上，進而更佳為0.01 w/v%以上，最佳為0.05 w/v%以上。又，相對於眼科組合物之總量，增黏劑之總含量並無限定，較佳為5 w/v%以下，更佳為3 w/v%以下，進而較佳為1 w/v%以下，進而更佳為0.5 w/v%以下，最佳為0.3

w/v%以下。相對於眼科組合物之總量，增黏劑之總含量並無限定，較佳為0.0001～5 w/v%，更佳為0.0005～3 w/v%，進而較佳為0.001～1 w/v%，進而更佳為0.005～0.5 w/v%，尤佳為0.01～0.5 w/v%，最佳為0.05～0.3 w/v%。

【0037】

於本發明中，眼科組合物除上述成分以外，亦可進而含有緩衝劑。作為緩衝劑，只要為醫藥上、藥理學上或生理學上容許者，則並無特別限制。作為此種緩衝劑之一例，可列舉：硼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑、碳酸緩衝劑、檸檬酸緩衝劑、乙酸緩衝劑、三羥甲基胺基甲烷緩衝劑、天冬胺酸、天冬胺酸鹽、ε-胺基己酸等。作為緩衝劑，較佳為硼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑、碳酸緩衝劑、檸檬酸緩衝劑。

【0038】

作為更具體之例，並無限定，可例示：作為硼酸緩衝劑之硼酸或其鹽(硼酸鈉、四硼酸鉀、偏硼酸鉀、硼酸銨、硼砂等)；作為磷酸緩衝劑之磷酸或其鹽(磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸三鈉、磷酸二鉀、磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣等)；作為碳酸緩衝劑之碳酸或其鹽(碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸氫鉀、碳酸鎂等)；作為檸檬酸緩衝劑之檸檬酸或其鹽(檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸鈣、檸檬酸二氫鈉、檸檬酸二鈉等)；作為乙酸緩衝劑之乙酸或其鹽(乙酸銨、乙酸鉀、乙酸鈣、乙酸鈉等)；天冬胺酸或其鹽(天冬胺酸鈉、天冬胺酸鎂、天冬胺酸鉀、天冬胺酸鎂-鉀混合物等)。又，作為緩衝劑之製造原料，亦可使用各鹽之水合物。

【0039】

該等緩衝劑可藉由公知之方法合成而使用，亦可獲取市售品而使用。該等緩衝劑可單獨使用1種，亦可任意組合2種以上使用。

【0040】

本發明之眼科組合物中之緩衝劑之含量可根據所使用之緩衝劑之種類、其他調配成分之種類或調配量、眼科組合物之用途等適當設定。作為一例，緩衝劑相對於眼科組合物之總量之總含量並無限定，較佳為0.01 w/v%以上，更佳為0.05 w/v%以上，進而較佳為0.1 w/v%以上，尤佳為0.3 w/v%以上。緩衝劑相對於眼科組合物之總量之總含量並無限定，較佳為10 w/v%以下，更佳為5 w/v%以下，進而較佳為3 w/v%以下，尤佳為2 w/v%以下。緩衝劑相對於眼科組合物之總量之總含量並無限定，較佳為0.01～10 w/v%，更佳為0.05～5 w/v%，進而較佳為0.1～3 w/v%，尤佳為0.3～2 w/v%。

【0041】

於本發明中，眼科組合物除上述成分以外，亦可進而含有等張劑。作為等張劑，只要為醫藥上、藥理學上或生理學上容許者，則並無特別限制。

作為等張劑，具體而言，可列舉：亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鈉、氯化鎂、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、甘油、丙二醇等。該等等張劑之中，就顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，較佳可列舉：氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、甘油及丙二醇。該等等張劑可單獨使用1種，又，亦可任意組合2種以上使用。

【0042】

關於本發明之眼科組合物中之等張劑之含量，可根據所使用之等張

劑之種類、其他調配成分之種類或調配量、眼科組合物之用途等適當設定。作為一例，緩衝劑相對於眼科組合物之總量之總含量並無限定，較佳為0.01～10 w/v%，較佳為0.05～5 w/v%，進而較佳為0.1～3 w/v%。

【0043】

本發明之眼科組合物只要為不損害本發明之效果之範圍，則可根據其用途及製劑形態，依據常規方法，適當選擇各種添加物，併用1種或1種以上而以適當量含有。作為此種添加物，例如可例示醫藥品添加物事典2016(日本醫藥品添加劑協會編輯)或一般用醫藥品製造販賣承認基準2012年版(一般社團法人 Regulatory science學會)中記載之有效成分(藥理活性成分或生理活性成分等)等中記載之各種添加物。作為具有代表性之成分，可列舉以下之添加物。

載體：例如水、含水乙醇等水性溶劑。

螯合劑：例如乙二胺二乙酸(EDDA)、乙二胺三乙酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、N-(2-羥基乙基)乙二胺三乙酸(HEDTA)、二乙三胺五乙酸(DTPA)等。

基劑：例如辛基十二烷醇、氧化鈦、溴化鉀、Plastibase等。

【0044】

pH值調節劑：例如鹽酸、乙酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂、三乙醇胺、二異丙醇胺等。

穩定劑：例如甲醛次硫酸氫鈉(吊白塊)、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、單硬脂酸鋁、單硬脂酸甘油酯、環糊精、單乙醇胺等。

防腐劑、殺菌劑或抗菌劑：例如氯化鋅、鹽酸烷基二胺基乙基甘胺酸、苯甲酸鈉、乙醇、氯化苄烷銨、苄索氯銨、葡萄糖酸洛赫西定、己二

烯酸、己二烯酸鉀、脫氫乙酸鈉、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯、硫酸羥基喹啉、苯乙醇、苄醇、雙胍化合物(具體而言鹽酸聚六亞甲基雙胍等)、Glokill(Rhodia公司製造，商品名)等。

【0045】

糖類：例如葡萄糖、環糊精、α-環糊精等。

糖醇類：例如木糖醇、山梨醇、甘露醇、甘油等。該等可為d體、l體或dl體之任一者。

【0046】

又，本實施形態之刺激感經抑制之眼科用組合物只要不妨礙本發明之效果，則除上述成分以外，亦可組合各種藥理活性成分或生理活性成分而含有適當量。成分並無特別限制，例如可例示一般用醫藥品製造販賣承認基準2012年版(一般社團法人Regulatory science學會監修)中記載之各種醫藥中之有效成分。例如，作為眼科用藥中使用之成分，具體而言，可列舉以下成分。

眼肌調節藥劑：例如甲基硫酸新斯的明、托品醯胺、葉黃素二棕櫚酸酯硫酸阿托品等抗膽鹼酯酶劑等。

維生素類：例如黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、黃素腺嘌呤二核苷酸鈉、吡哆醇鹽酸鹽、氰鈷胺素、乙酸視黃醇酯、棕櫚酸視黃醇酯、泛醇、抗壞血酸、乙酸維生素E酯、乙酸d-α-維生素E酯、琥珀酸維生素E酯、菸鹼酸維生素E酯、次亞麻油酸維生素E酯等。

胺基酸類：例如L-麩胺酸、L-天冬胺酸鉀、L-天冬胺酸鎂-鉀、胺基乙基磺酸(牛磺酸)等。

消炎劑：例如甘草酸、甘草酸二鉀、甘草次酸、水楊酸甲酯、水楊酸乙二醇酯、薁磺酸、薁磺酸鈉、尿囊素、傳明酸、小檗鹼、溶菌酶、鹽酸溶菌酶、氯化小檗鹼、硫酸小檗鹼、硫酸小檗鹼水合物、ε-胺基己酸、吲哚美辛、普拉洛芬、布洛芬、布洛芬吡甲酯、酮洛芬、雙氯芬酸鈉、溴芬酸鈉、聯苯乙酸、芐達酸、匹洛西卡(piroxicam)、丁苯羥酸、氟芬那酸丁酯、硫酸鋅水合物等。

收斂劑：例如氧化鋅、乳酸鋅、硫酸鋅等。該等亦可為水合物。

轉換成分：例如色甘酸鈉、普拉洛芬等。

【0047】

其他：例如磺胺甲噁唑、磺胺甲噁唑鈉、磺胺異噁唑、磺胺二甲異嘧啶鈉、紫根、歐洲七葉樹、及該等之鹽、肌酸酐、泰洛沙泊(tyloxapol)、芝麻油、蓖麻油、二丁基羥基甲苯、苯基乙醇等。

【0048】

於本發明之眼科組合物含有水之情形時，作為水之含量，就更顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，例如，以眼科組合物之總量為基準，水之含量較佳為80 w/v%以上且未達100 w/v%，更佳為85 w/v%以上99.5 w/v%以下，進而較佳為90 w/v%以上99.2 w/v%以下。

【0049】

本發明之眼科組合物中使用之水只要為醫藥上、藥理學上或生理學上容許者即可。作為此種水，例如可列舉：蒸餾水、常水、純化水、殺菌純化水、注射用水及注射用蒸餾水等。其等之定義基於日本藥典第十七修訂版。

【0050】

本發明之眼科組合物可藉由以成為所需濃度之方式添加及混合所需量之選自由(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之1種以上、以及任意含有之(B)TRPA促效劑、進而視需要含有之其他成分而進行製備。例如，可藉由利用純化水使該等成分溶解或分散，調整為特定之pH值及滲透壓，藉由過濾殺菌等進行殺菌處理而進行製備。

再者，本發明之眼科組合物較佳為不含氯化苄烷銨或其鹽、咖啡因或其鹽、50000單位以上之棕櫚酸視黃醇酯，但亦可含有該等。

【0051】

本發明之眼科組合物之pH值只要為醫藥上、藥理學上或生理學上容許之範圍內，則並無特別限定。例如，眼科組合物之pH值可根據眼科組合物之用途、製劑形態、使用方法等適當設定，例如可為4.0～9.5，較佳為4.0～9.0，更佳為4.5～9.0，進而較佳為4.5～8.5，進而更佳為5.0～8.5。

【0052】

本發明之眼科組合物可視需要調節成活體容許之範圍內之滲透壓比。適當之滲透壓比可根據眼科組合物之用途、製劑形態、使用方法等適當設定，例如可設為0.4～5.0，較佳為設為0.6～3.0，更佳為設為0.8～2.2，進而較佳為設為0.8～2.0。滲透壓比基於日本藥典第十七修訂版，設為試樣相對於286 mOsm(0.9 w/v%氯化鈉水溶液之滲透壓)之滲透壓之比，滲透壓參考日本藥典記載之滲透壓測定法(凝固點降低法)進行測定。再者，滲透壓比測定用標準溶液(0.9 w/v%氯化鈉水溶液)可將氯化鈉(日本藥典標準試劑)於500～650℃下乾燥40～50分鐘後，於乾燥器(矽膠)中放置冷卻，準確地稱取其0.900 g，溶解於純化水中而準確地製備為100

mL，或使用市售之滲透壓比測定用標準溶液(0.9 w/v%氯化鈉水溶液)。

【0053】

本發明之眼科組合物之黏度只要為醫藥上、藥理學上或生理學上容許之範圍內，則並無特別限定。例如利用旋轉黏度計(RE550型黏度計，東機產業公司製造，轉子：1° 34'×R24)測得之20℃下之黏度較佳為0.1～10000 mPa・s，更佳為0.1～8000 mPa・s，進而較佳為0.1～1000 mPa・s，進而更佳為0.1～100 mPa・s，尤佳為1～20 mPa・s。

【0054】

本發明之眼科組合物可根據目的採取各種製劑形態。作為此種製劑形態，例如可列舉：液劑、凝膠劑、半固體劑(軟膏等)等。

【0055】

本發明之眼科組合物例如可用作滴眼劑(亦稱為滴眼液或滴眼藥；又，滴眼劑包含於隱形眼鏡配戴中能夠滴眼之滴眼劑)、人工淚液、洗眼劑(亦稱為洗眼液或洗眼藥；又，洗眼劑包含於隱形眼鏡配戴中能夠洗眼之洗眼劑)、隱形眼鏡用組合物[隱形眼鏡安裝液、隱形眼鏡護理用組合物(隱形眼鏡消毒劑、隱形眼鏡用保存劑、隱形眼鏡用洗淨劑、隱形眼鏡用洗淨保存劑)、隱形眼鏡用封裝液等]等。

再者，「隱形眼鏡」包括硬性隱形眼鏡、軟性隱形眼鏡(包含離子性及非離子性兩者，且包含聚矽氧水凝膠隱形眼鏡及非聚矽氧水凝膠隱形眼鏡兩者)。

【0056】

就可更顯著地發揮本發明之效果之方面而言，本發明之眼科組合物較佳為滴眼劑(包含於隱形眼鏡配戴中能夠滴眼之滴眼劑)。於本實施形態

之眼科組合物為滴眼劑之情形時，作為其用法、用量，只要為發揮效果、且副作用較少之用法、用量則並無特別限定，例如於成人(15歲以上)及7歲以上之兒童之情形時，較佳為1次1～7滴，更佳為1次1～3滴、1～2滴或2～3滴。滴眼次數於1次1～3滴、1～2滴、或2～3滴之情形時，可例示1天滴眼5～6次而使用之方法。又，亦可1次4～6滴，1天滴眼3～6次。

【0057】

本發明之眼科組合物收容於任意容器中而提供。關於收容本實施形態之眼科組合物之容器，並無特別限制，例如可為玻璃製，又，亦可為塑膠製。較佳為塑膠製。作為塑膠，例如可列舉：聚對苯二甲酸乙二酯、聚芳酯、聚萘二甲酸乙二酯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯、聚醯亞胺及構成該等之單體之共聚物、以及混合該等2種以上而成者。較佳為聚對苯二甲酸乙二酯。又，收容本實施形態之眼科組合物之容器可為可視認容器內部之透明容器，亦可為難以視認容器內部之不透明容器。較佳為透明容器。此處，「透明容器」包括無色透明容器及有色透明容器兩者。

【0058】

亦可於收容本發明之眼科組合物之容器安裝噴嘴。關於噴嘴之材質並無特別限制，例如可為玻璃製，又，亦可為塑膠製。較佳為塑膠製。作為塑膠，例如可列舉：聚對苯二甲酸丁二酯、聚乙烯、聚丙烯、聚對苯二甲酸乙二酯、聚萘二甲酸乙二酯及構成該等之單體之共聚物、以及混合該等2種以上而成者。

【0059】

收容本發明之眼科組合物之容器可為收容複數次使用量之多劑量型，亦可為收容單次使用量之單一劑量型。

【0060】

[抑制源自乾眼症或過敏等之疼痛用之眼科組合物或疼痛抑制劑]

又，本發明之眼科組合物藉由含有選自由上述(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種，亦可減輕源自由刺激受體TRPA1活化所導致之乾眼症或過敏等之疼痛。

因此，作為本發明之一實施形態，提供一種含有(A)成分之抑制源自乾眼症或過敏等之疼痛用之眼科組合物、及源自乾眼症或過敏等之疼痛抑制劑。

此基於報告有TRPA1亦與由乾眼症所導致之疼痛相關(例如參照Neuroscience. 2015 Apr 2; 290: 204 - 13)。

又，疼痛除源自乾眼症以外，亦可源自過敏。再者，乾眼症除依據乾眼症診斷基準之乾眼症以外，亦包括眼之乾澀等。

【0061】

[眼科組合物用刺激抑制劑]

又，本發明亦提供一種眼科組合物用刺激抑制劑。作為該刺激抑制劑中之(A)成分、(B)成分之調配或形態，如上述關於眼科組合物所說明。

作為本發明之一實施形態，提供一種含有(A)成分作為有效成分、且含有(B)成分之眼科組合物之刺激抑制劑。於TRPA1促效劑為薄荷腦之情形時，可保持清涼感，且抑制眼科組合物之刺激。

【0062】

[抑制眼科組合物之刺激之方法]

又，本發明亦提供一種抑制眼科組合物之刺激之方法，其包括使眼科組合物含有(A)成分及(B)成分。具體而言，其係抑制源自(B)TRPA1促

效劑之眼科組合物之刺激之方法，其特徵在於：使含有(B)TRPA1促效劑之眼科組合物進而含有選自由(A-1)解充血成分、(A-2)抗組織胺成分、(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、萜烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及(A-4)局部麻醉成分所組成之群中之至少1種。

【0063】

[眼刺激之評估方法]

又，本發明亦提供一種眼刺激之評估方法。例如，其係利用受驗試樣之眼刺激之評估方法，其特徵在於：使受驗試樣與TRPA1表現細胞接觸，測定藉由上述受驗試樣經由TRPA1引起之細胞內鈣離子濃度之變化量。

作為本發明之評估方法中使用之受驗試樣，例如可使用(B)TRPA1促效劑與於眼科組合物之領域中通常使用之成分之組合。例如，作為此種成分，可為上述(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分或(A-4)成分，亦可為界面活性劑、增黏劑、緩衝劑、等張劑、載體、螯合劑、基劑、pH值調節劑、穩定劑、防腐劑、殺菌劑或抗菌劑、糖類、糖醇類、眼肌調節藥劑、維生素類、胺基酸類、消炎劑、收斂劑等。

又，(B)TRPA1促效劑亦可用作與受驗試樣之對照(對照試樣)。

TRPA1表現細胞只要為可穩定地保持hTRPA1基因之細胞，則並無特別限定，例如較佳為T-REx-293細胞、HEK293T細胞等。

上述方法中之細胞內鈣離子濃度之變化例如可使用公知之Ca^{2+}濃度指示劑、Fluo-4、Fluo-8或Fluo-2等，藉由市售之微盤讀取器或螢光顯微鏡等進行測定、觀察。

於本發明中，藉由測定細胞內鈣離子濃度之變化量，可獲得眼刺激之有無、眼刺激之強度等資訊。又，藉由調整使受驗試樣或對照試樣與TRPA1表現細胞接觸之時間等，可經時觀察細胞內鈣離子濃度，亦能夠獲得與受驗試樣對TRPA1表現細胞之親和性相關之資訊(例如與受驗試樣之LogP值(分配係數)等之關聯)等。

又，作為使受驗試樣與TRPA1表現細胞接觸之方法，例如可列舉將受驗試樣或其稀釋液、或者包含受驗試樣之人工淚液等添加、滴眼至培養之TRPA1表現細胞或人等動物之方法等。

【0064】

以下示出實施例，更具體地說明本發明，但本發明並不受實施例任何限定。

[實施例]

【0065】

＜使用細胞＞

保持hTRPA1基因之T-REx-293細胞株之製備

自人WI38細胞提取hTRPA1之mRNA(messenger ribonucleic acid，信使核糖核酸)。使hTRPA1穩定地表現之HEK細胞使用Invitrogen公司之四環素控制T-REx表現系統製成。將以hTRPA1 mRNA為模板藉由RT-PCR(Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction，反轉錄聚合酶鏈鎖反應)擴增而成之hTRPA1之cDNA(complementary deoxyribonucleic acid，互補去氧核糖核酸)組入至作為哺乳類細胞用基因表現載體之pcDNA4/TO(invitrogen公司製造)，使用invitrogen公司之基因導入試劑即Lipofectamin 2000 reagent導入至T-REx-293細胞中。於pcDNA4/TO中

組入有吉歐黴素(Zeocin)，於T-REx-293細胞中保持有用以維持T-Rex系統之質體(殺稻瘟菌素耐性基因)。使用作為抗生物質之吉歐黴素500 μg/mL及殺稻瘟菌素10 μg/mL樹立穩定地保持hTRPA1基因之T-REx-293細胞株。

【0066】

＜細胞培養＞

使用包含10%FBS(Fetal Bovine Serum，胎牛血清)、100 unit/mL青黴素、100 mg/mL鏈黴素、250 ng/mL雙性黴素B之DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium，達爾伯克改良伊格爾培養基)培養基，於5%二氧化碳存在下培養保持hTRPA1之T-REx-293細胞。於繼代時加入200 μg/mL吉歐黴素、5 μg/mL殺稻瘟菌素，於最大繼代數為50以下之條件下進行。

具體而言，作為預培養，於60 mm培養皿中以成為半融合之方式培養T-REx-293細胞後，利用PBS(phosphate buffered saline，磷酸緩衝生理鹽水)(-)洗淨。藉由1×胰蛋白酶/EDTA處理而自培養皿剝離細胞，添加DMEM培養基。其後，移至15 mL管中，以800 rpm於室溫下離心分離4分鐘。僅將DMEM培養基抽吸去除，藉由拍擊打散細胞後，添加新DMEM培養基，以成為約40×10^4～50×10^4 cell/mL之方式製成細胞數經調整之細胞懸濁液。此時，為了使受體表現而加入1 μg/mL四環素。將製成之細胞懸濁液以每孔100 μL之方式分注至96孔板，於37℃、5%CO_2保溫箱中培養一晚而用於試驗。

【0067】

[試驗例1]抑制l-薄荷腦之刺激感之確認試驗

已知薄荷腦活化刺激受體TRPA1並產生刺激。因此，將l-薄荷腦與受驗試樣(實施例)投予至上述細胞，確認藉由受驗試樣，因l-薄荷腦所產生之TRPA1活性是否被抑制。

使用Ca^{2+}濃度指示劑(Fluo-4或者Fluo-8(AAT Bioquest, Inc.公司製造)，觀察TRP活性是否變化。使Ca^{2+}濃度指示劑預先吸收至保持hTRPA1之T-REx-293細胞內，藉由微盤讀取器測定螢光量。

具體而言，根據以下之操作流程實施。自保溫箱取出前一天準備(上述細胞培養)之96孔板，藉由傾析去除DMEM培養基。藉由100 μL/孔之緩衝液(pH值7.4，5.37 mM KCl、0.44 mM KH_2PO_4、137 mM NaCl、0.34 mM Na_2HPO_4、5.56 mM D-葡萄糖、20 mM HEPES(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid，4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸)、1 mM $CaCl_2$、0.1%牛血清白蛋白、2.5 mM丙磺舒，剩餘為純化水)輕輕洗淨，將藉由1.5 μM Fluo-8溶解之上述緩衝液以每孔50 μL之方式添加至孔中後，於37℃、5%CO_2保溫箱中處理1小時。進行保溫箱處理後，藉由傾析去除加入有Fluo-8之上述緩衝液，藉由100 μL/孔之上述緩衝液輕輕洗淨。進而，添加180 μL/孔之上述緩衝液，藉由Flexstation II(註冊商標)或Flexstation III(註冊商標)微盤讀取器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)開始測定。於微盤讀取器測定開始30秒後以20 μL/孔之方式添加受驗試樣，測定添加後5秒～120秒之螢光量之最大值，將該值作為螢光量。

【0068】

再者，TRP活性(%)基於以下之式算出。

[數1]

TRP活性(%) ＝ (投予受驗試樣時之螢光量 ／單獨投予l-薄荷腦時之螢光量) ×100

【0069】

比較例2(單獨投予l-薄荷腦時)成為100%。

將下述表1中記載之受驗試樣之TRP活性之算出結果示於圖1。再者，比較例1為對照組(未添加l-薄荷腦之緩衝液(pH值7.4，5.37 mM KCl、0.44 mM KH_2PO_4、137 mM NaCl、0.34 mM Na_2HPO_4、5.56 mM D-葡萄糖、20 mM HEPES、1 mM $CaCl_2$、0.1%牛血清白蛋白、2.5 mM丙磺舒，剩餘為純化水))，比較例2係將l-薄荷腦(TRPA1促效劑)以66.7 μM之濃度溶解於與比較例1相同之緩衝液中而成者。此外，實施例係將l-薄荷腦(66.7 μM)及表1中記載之成分以表2中記載之濃度溶解於與比較例1相同之緩衝液中而成者。

【0070】

[表1]

受驗試樣	化合物名	受驗試樣	化合物名
實施例1	四氫唑啉鹽酸鹽	實施例11	α-蒎烯
實施例2	萘甲唑啉鹽酸鹽	實施例12	β-蒎烯
實施例3	氯芬尼拉明順丁烯二酸鹽	實施例13	(R)-(+)-檸檬烯
實施例4	苯海拉明鹽酸鹽	實施例14	(S)-(-)-檸檬烯
實施例5	d-樟腦	實施例15	新薄荷腦
實施例6	dl-樟腦	實施例16	乙酸甲酯
實施例7	(-)-薄荷酮	實施例17	氯丁醇
實施例8	(+)-異薄荷腦	實施例18	胡椒薄荷油(精油)
實施例9	1,8-桉樹腦	實施例19	桉葉油(精油)
實施例10	薄荷呋喃	-	-

【0071】

[表2]

受驗試樣	(A)成分	成分濃度
實施例1-1、1-2	(A-1)	0.0125%、0.0031%
實施例2-1～2-3	(A-1)	0.003%、0.0008%、0.0002%
實施例3-1～3-3	(A-2)	0.01%、0.001%、0.0001%
實施例4-1～4-3	(A-2)	0.01%、0.001%、0.0001%
實施例5-1～5-3	(A-3)	0.01%、0.0025%、0.0006%
實施例6-1～6-3	(A-3)	0.01%、0.0025%、0.0006%
實施例7-1～7-3	(A-3)	10 μM、1 μM、0.1 μM
實施例8-1～8-3	(A-3)	10 μM、1 μM、0.1 μM
實施例9-1～9-3	(A-3)	10 μM、1 μM、0.1 μM
實施例10-1～10-3	(A-3)	10 μM、1 μM、0.1 μM
實施例11-1～11-2	(A-3)	1 μM、0.1 μM
實施例12	(A-3)	0.1 μM
實施例13-1～13-2	(A-3)	10 μM、0.1 μM
實施例14-1～14-3	(A-3)	10 μM、1 μM、0.1 μM
實施例15-1～15-2	(A-3)	1 μM、0.1 μM
實施例16-1～16-3	(A-3)	10 μM、1 μM、0.1 μM
實施例17-1～17-3	(A-4)	0.05%、0.0125%、0.0031%
實施例18-1～18-3	(A-3)	0.015%、0.0038%、0.0009%
實施例19-1～19-3	(A-3)	0.005%、0.0013%、0.0003%

【0072】

根據圖1之結果，包含作為本發明之(A-1)解充血成分之四氫唑啉鹽酸鹽、萘甲唑啉鹽酸鹽、作為(A-2)抗組織胺成分之氯芬尼拉明順丁烯二酸鹽、苯海拉明鹽酸鹽、作為(A-3)成分之d-樟腦、dl-樟腦、(-)-薄荷酮、(+)-異薄荷腦、1,8-桉樹腦、薄荷呋喃、α-蒎烯、β-蒎烯、(R)-(+)-檸檬烯、(S)-(-)-檸檬烯、新薄荷腦、乙酸甲酯、及作為(A-4)成分之氯丁醇之眼科組合物可抑制由TRPA1促效劑引起之刺激感。又，於包含作為含有(A-3)成分之精油之胡椒薄荷油及桉葉油之眼科組合物中，同樣亦可抑制由TRPA1促效劑引起之刺激感。

【0073】

[試驗例2]l-薄荷腦之TRPA1活化之可視化、經時觀察及結合能力評估

基於與上述試驗例1同樣之原理，使用螢光量對應Ca^{2+}濃度增加之Ca^{2+}濃度指示劑Fluo-8，測定TRP之活化度。使Ca^{2+}濃度指示劑預先吸收至保持hTRPA1基因之T-REx-293細胞內，藉由螢光顯微鏡系統(Leica，LAS AF6000)使螢光量可視化。

【0074】

以每一載玻片20 μL之方式將約60×10^4 cell/mL之保持hTRPA1基因之T-REx-293細胞DMEM懸濁液滴加至覆蓋玻璃上，於37℃、5%CO_2保溫箱培養一晚。將經培養之覆蓋玻璃自保溫箱取出，藉由傾析去除培養基。藉由緩衝液(pH值7.4，5.37 mM KCl、0.44 mM KH_2PO_4、137 mM NaCl、0.34 mM Na_2HPO_4、5.56 mM D-葡萄糖、20 mM HEPES、1 mM $CaCl_2$，剩餘為純化水)將覆蓋玻璃輕輕洗淨後，添加螢光指示劑Fluo-8/緩衝液，於37℃、5%CO_2保溫箱中處理1小時。進行保溫箱處理後，將覆蓋玻璃設置於腔室上，藉由螢光顯微鏡系統(Leica，LAS AF6000)使螢光量可視化並經時觀察。

【0075】

本試驗之流程如下所示。

(1)確認緩衝液中螢光試劑之發光量穩定後，將緩衝液替代為含有l-薄荷腦(66.7 μM)之緩衝液，使TRPA1活化。

(2)已確認TRPA1之活化後，將含有l-薄荷腦(66.7 μM)之緩衝液進而替代為相同濃度之l-薄荷腦與各受驗試樣(四氫唑啉鹽酸鹽0.003125 w/v%、胡椒薄荷油0.015 w/v%)之組合，確認TRPA1活性是否被抑制。

(3)已確認TRPA1活性之抑制效果之後，將含有l-薄荷腦與各受驗試樣之緩衝液更換回(1)中使用之含有l-薄荷腦之緩衝液，確認TRPA1是否被再次活化。

【0076】

將藉由螢光顯微鏡使由l-薄荷腦引起之TRPA1活化可視化之結果示於圖2。使用冰片作為受驗試樣者顯示出TRPA1活性抑制效果後，將試驗液更換回l-薄荷腦後再次顯示出TRPA1活性(參照圖2之參考例)。另一方面，使用作為(A-1)解充血成分之四氫唑啉鹽酸鹽及作為包含(A-3)成分之精油之胡椒薄荷油作為受驗試樣者顯示出TRPA1活性抑制效果後，將試驗液更換回僅薄荷腦者後未見抑制效果或再活化較弱(參照圖2之實施例)。

即，認為本發明之(A-1)成分及(A-3)成分分別可於一段時間內持續對TRPA1受體之抑制效果。

【0077】

[試驗例3]人中之利用四氫唑啉鹽酸鹽抑制刺激感之確認試驗

將使l-薄荷腦(0.01 w/v%)及聚氧乙烯氫化蓖麻油(0.1 w/v%)溶解於人工淚液(ROHTO Pharmaceutical(股)製造之「ROHTO SOFT ONE滴眼液」，含有氯化鉀0.1 w/v%、氯化鈉0.4 w/v%、硼酸、pH值調節劑)所得者(比較例)以及使l-薄荷腦(0.01 w/v%)、聚氧乙烯氫化蓖麻油(0.1 w/v%)及四氫唑啉鹽酸鹽(0.05 w/v%)溶解於上述人工淚液所得者(實施例)分別滴至同一受驗者之左右眼，評估清涼感及刺激感，將其結果示於圖3。再者，受驗者為裸眼或者配戴眼鏡之8名成年男性，評估使用VAS(Visual Analogue Scale，視覺類比量表)量尺(最大刻度：20)數值化而進行。

【0078】

結果顯示，藉由組合l-薄荷腦與作為(A-1)解充血成分之四氫唑啉鹽酸鹽，可維持l-薄荷腦之清涼感，且抑制l-薄荷腦之刺激感。即，於人中亦確認到藉由本發明之(A-1)解充血成分，可抑制由TRPA1促效劑引起之刺激感。

【0079】

[製劑例]

製備下述表4及表5中記載之配方例。添加純化水以使各液劑之總量成為100 mL。

【0080】

[表4]

原料名	配方例1	配方例2	配方例3	配方例4	配方例5	配方例6	配方例7
	g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL
鹽酸四氫唑啉	0.050	0.050	0.050	-	0.025	0.025	0.025
萘甲唑啉鹽酸鹽	-	-	-	0.003	-	-	-
甲基硫酸新斯的明	0.005	0.005	0.005	0.005	-	0.003	0.003
ε-胺基己酸	-	-	-	-	-	-	-
有尿囊素	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200
效 甘草酸二鉀	-	-	-	-	-	-	-
成 順丁烯二酸氯芬尼拉明	0.030	0.030	0.030	0.030	-	0.015	0.015
分 苯海拉明鹽酸鹽	-	-	-	-	0.050	-	-
鹽酸吡哆醇	0.100	0.100	0.100	0.100	0.050	0.100	0.100
泛醇	-	-	-	-	0.050	-	-
牛磺酸	-	-	-	-	0.500	1.000	1.000
L-天冬胺酸鉀	1.000	1.000	0.500	0.500	-	-	-
羥乙基纖維素	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	-	-
羥丙基甲基纖維素	-	-	-	-	-	0.100	0.100
氯化鉀	-	-	0.080	0.080	0.080	0.080	0.080
氯化鈉	-	-	0.440	0.440	0.440	0.440	0.440
氯化鈣	-	-	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
硼酸	1.800	1.800	1.800	1.000	1.000	1.000	1.000
硼砂	0.050	0.050	0.050	0.100	0.100	0.100	0.100
l-薄荷腦	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.010	0.010
添加物 d-樟腦	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.001	-
dl-樟腦	-	-	-	-	-	-	0.005
胡椒薄荷油	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.005
薄荷油	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.005
氯丁醇	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.010
乙二胺四乙酸鈉	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
聚氧乙烯氫化蓖麻油60	0.100	0.100	0.100	0.300	0.300	0.300	-
聚山梨醇酯80	-	-	-	-	-	-	0.100
葡萄糖	0.050	-	0.050	0.050	0.050	0.050	-
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.2	5.2	5.5	5.0	6.0	6.5	6.2

【0081】

[表5]

原料名		配方例8	配方例9	配方例10	配方例11	配方例12	配方例13	配方例14
		g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL	g/100 mL
有效成分	鹽酸四氫唑啉	0.025	0.025	0.050	0.050	-	-	-
	萘甲唑啉鹽酸鹽	-	-	-	-	0.0015	-	-
	甲基硫酸新斯的明	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	-	-
	ε-胺基己酸	-	-	-	-	-	0.250	0.250
	尿囊素	-	-	-	-	-	0.200	-
	甘草酸二鉀	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	-	0.025
	順丁烯二酸氯芬尼拉明	-	-	0.030	0.030	0.030	-	0.003
	苯海拉明鹽酸鹽	0.025	-	-	-	-	-	-
	鹽酸吡哆醇	0.100	0.100	0.100	-	-	0.010	-
	泛醇	-	-	-	-	-	-	-
	牛磺酸	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	-	-
	L-天冬胺酸鉀	-	-	-	-	-	-	0.100
添加物	羥乙基纖維素	-	-	-	0.100	0.100	-	-
	羥丙基甲基纖維素	0.100	0.100	0.200	-	-	-	0.150
	氯化鉀	0.080	0.080	0.100	-	-	-	-
	氯化鈉	0.440	0.440	0.500	-	-	-	-
	氯化鈣	0.005	0.005	0.001	-	-	-	-
	硼酸	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.800	1.500
	硼砂	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.500	0.300
	l-薄荷腦	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.005	0.001
	d-樟腦	-	-	-	-	-	0.005	0.004
	dl-樟腦	0.005	0.005	0.005	0.005	0.001	-	-
	胡椒薄荷油	0.005	0.005	0.001	0.001	0.001	0.0001	0.002
	薄荷油	0.005	0.005	0.001	0.001	0.001	-	-
	氯丁醇	0.010	0.010	0.010	-	-	0.010	0.010
	乙二胺四乙酸鈉	0.005	0.005	0.005	-	-	0.001	0.005
	聚氧乙烯氫化蓖麻油60	0.100	0.100	-	-	0.100	-	0.050
	聚山梨醇酯80	0.100	0.100	0.300	0.300	0.300	0.050	-
	葡萄糖	-	-	-	-	-	-	-
	純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值		5.5	5.2	5.3	6.6	7.0	7.5	8.0

[產業上之可利用性]

【0082】

本發明係關於一種刺激感經抑制之眼科組合物、眼科組合物用刺激抑制劑、抑制眼科組合物之刺激之方法及眼刺激之評估方法。本發明之劑於醫藥品領域中較有用。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種眼科組合物用刺激抑制劑，其特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

【請求項2】

如請求項1之刺激抑制劑，其用於含有(B)l-薄荷腦之眼科組合物，且為用以抑制l-薄荷腦之刺激感之劑。

【請求項3】

一種抑制源自(B)TRPA1促效劑之眼科組合物之刺激之方法，其特徵在於使含有(B)TRPA1促效劑之眼科組合物進而含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：

(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

【請求項4】

一種利用受驗試樣之眼刺激之評估方法，其特徵在於使受驗試樣與

TRPA1表現細胞接觸，測定藉由上述受驗試樣經由TRPA1引起之細胞內鈣離子濃度之變化量。

【請求項5】

一種抑制源自乾眼症或過敏等之疼痛用之眼科組合物，其特徵在於含有選自由以下之(A-1)成分、(A-2)成分、(A-3)成分及(A-4)成分所組成之群中之至少1種：

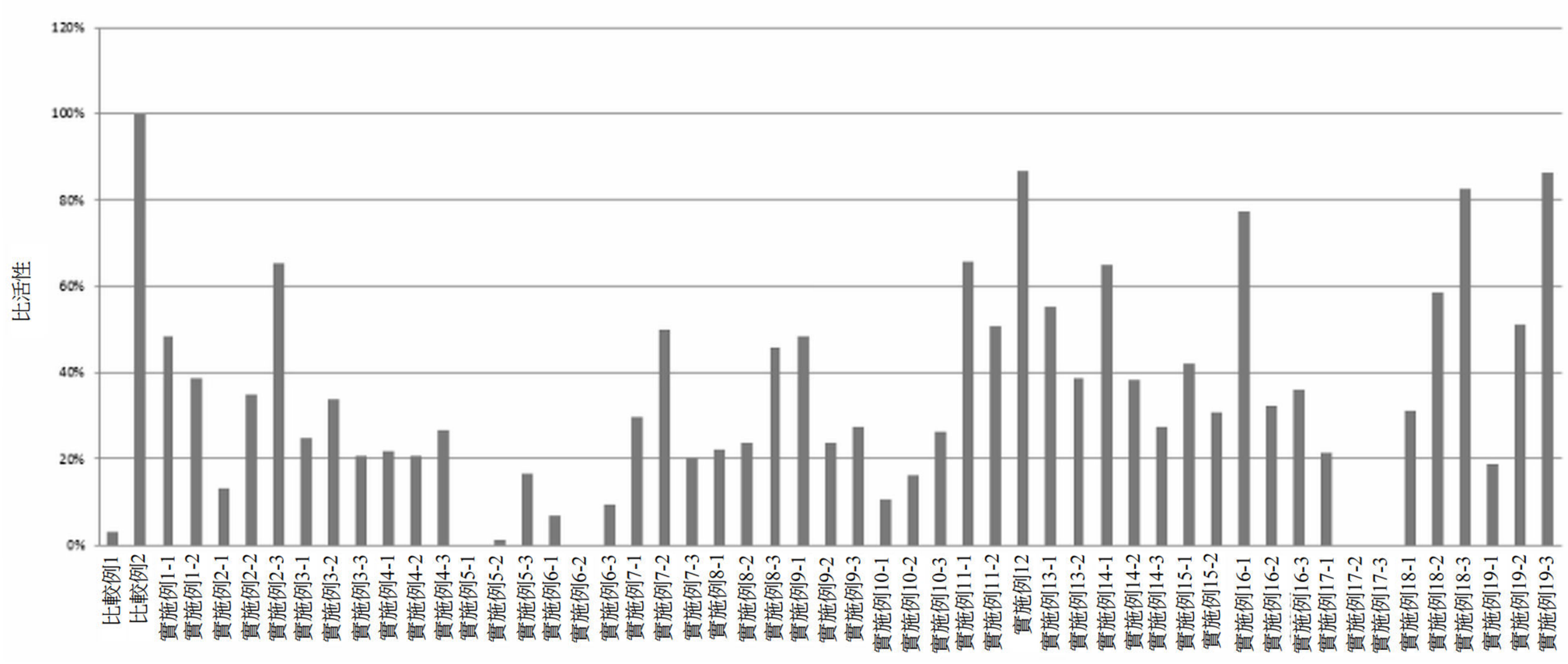
(A-1)解充血成分、

(A-2)抗組織胺成分、

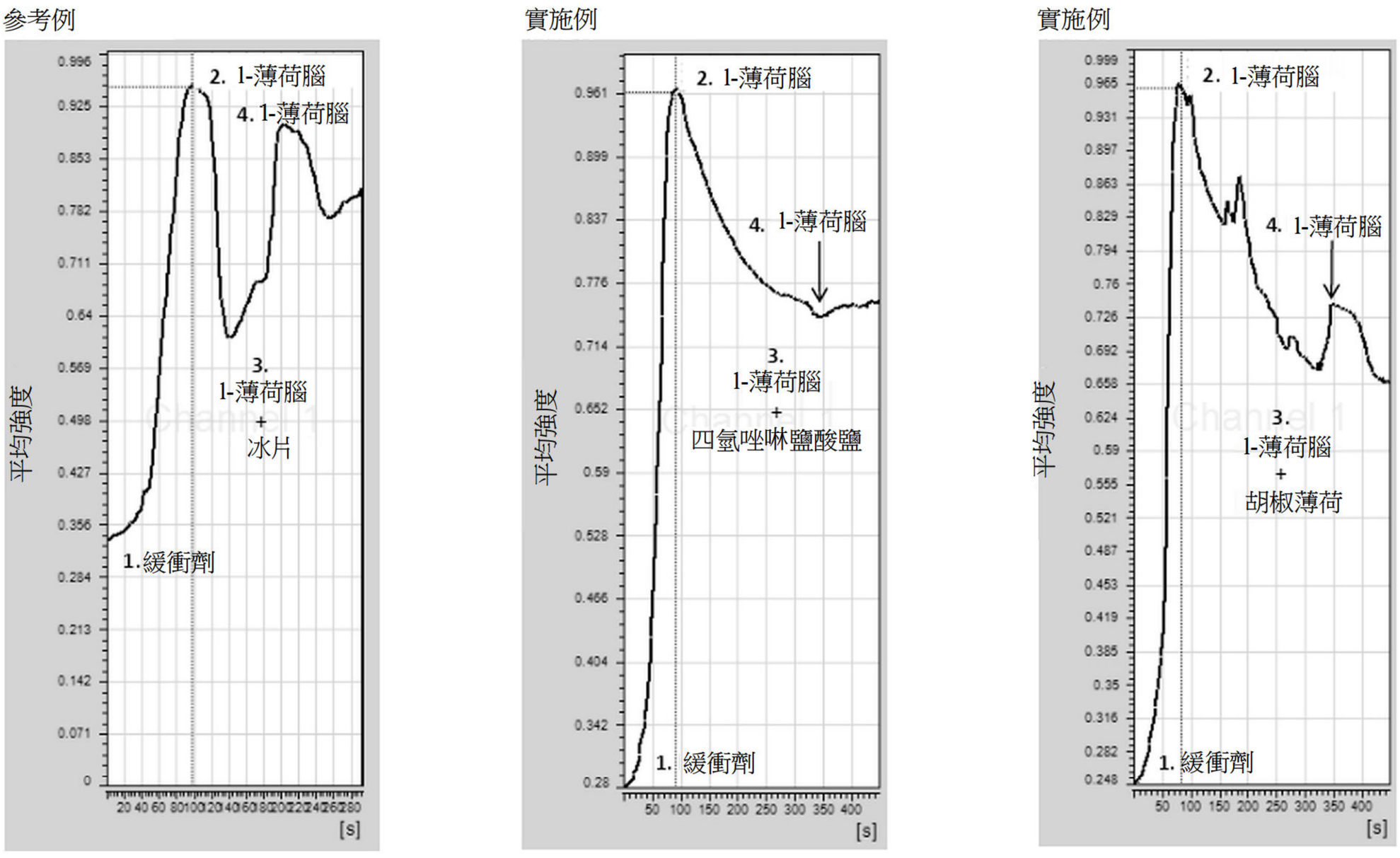
(A-3)選自由樟腦、薄荷酮、異薄荷腦、桉樹腦、薄荷呋喃、蒎烯、檸檬烯、新薄荷腦及乙酸甲酯所組成之群中之至少1種、以及

(A-4)局部麻醉成分。

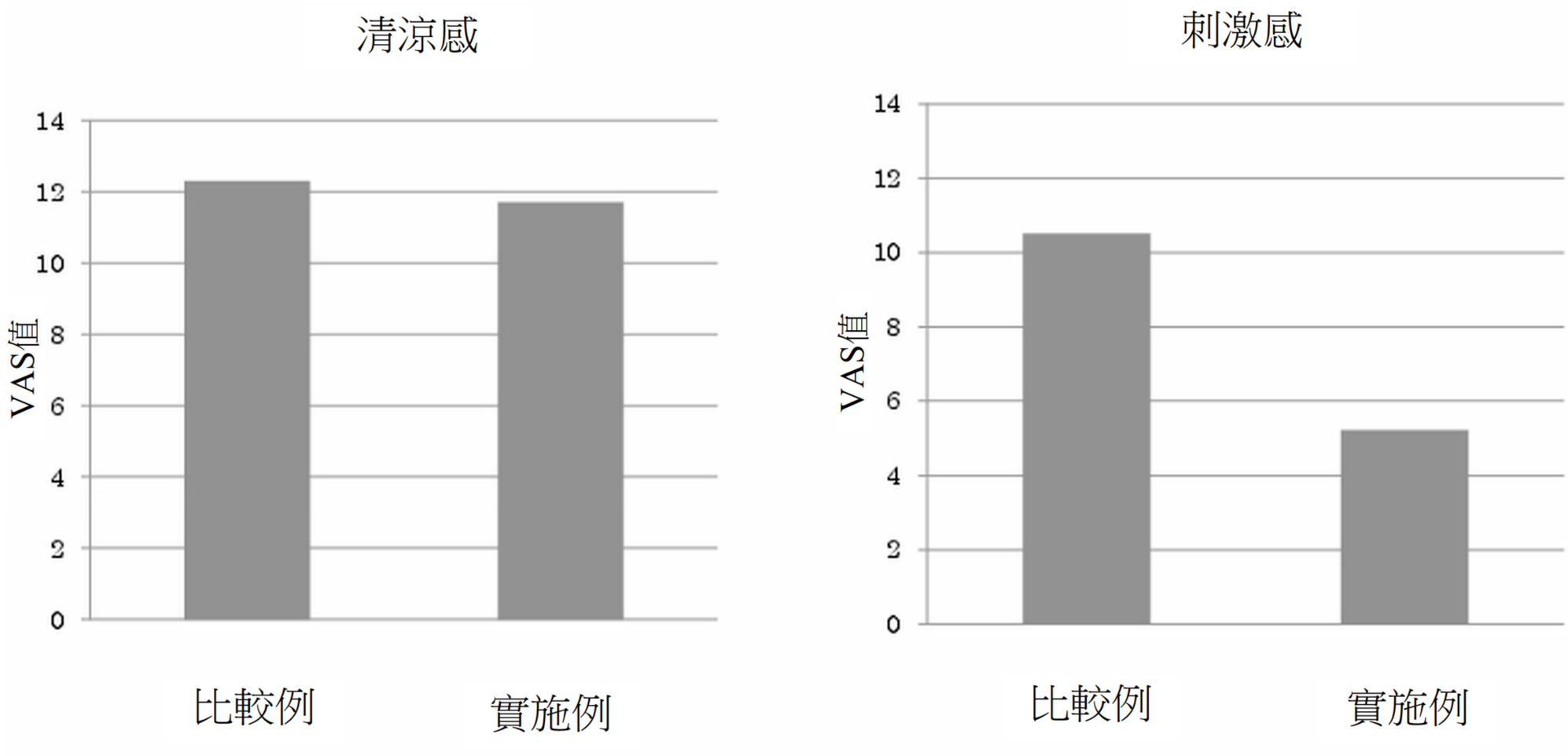
【發明圖式】


比活性
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
比較例1
比較例2
實施例1-1
實施例1-2
實施例2-1
實施例2-2
實施例2-3
實施例3-1
實施例3-2
實施例3-3
實施例4-1
實施例4-2
實施例4-3
實施例5-1
實施例5-2
實施例5-3
實施例6-1
實施例6-2
實施例6-3
實施例7-1
實施例7-2
實施例7-3
實施例8-1
實施例8-2
實施例8-3
實施例9-1
實施例9-2
實施例9-3
實施例10-1
實施例10-2
實施例10-3
實施例11-1
實施例11-2
實施例12
實施例13-1
實施例13-2
實施例14-1
實施例14-2
實施例14-3
實施例15-1
實施例15-2
實施例16-1
實施例16-2
實施例16-3
實施例17-1
實施例17-2
實施例17-3
實施例18-1
實施例18-2
實施例18-3
實施例19-1
實施例19-2
實施例19-3

【圖1】


參考例
實施例
實施例
平均強度
[s]
2. l-薄荷腦
4. l-薄荷腦
3.
l-薄荷腦
+
冰片
1. 緩衝劑
3.
l-薄荷腦
+
四氫唑啉鹽酸鹽
3.
l-薄荷腦
+
胡椒薄荷

【圖2】



【圖3】