(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119236081 A
(43)申请公布日 2025.01.03

(21)申请号 202411383513.5
(22)申请日 2019.10.30
(30)优先权数据
2018-205215 2018.10.31 JP
(62)分案原申请数据
201980071142.8 2019.10.30
(71)申请人 参天制药株式会社
地址 日本大阪府
(72)发明人 森本隆司 稻垣孝司 小川敏弘 桃川雄介
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 李国卿
(51)Int.Cl.
A61K 45/00(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 33/22(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书15页

(54)发明名称

花粉破裂抑制剂在制造用于治疗及/或预防过敏性疾病的药物中的用途

(57)摘要

本发明提供花粉破裂抑制剂在制造用于治疗及/或预防过敏性疾病的药物中的用途,其中,花粉破裂抑制剂含有依匹斯汀或其盐、硼酸或其盐,依匹斯汀或其盐的浓度为0.1%(w/v),过敏性疾病为过敏性结膜炎。

CN 119236081 A

1.花粉破裂抑制剂在制造用于治疗及/或预防过敏性疾病的药物中的用途,其中,花粉破裂抑制剂含有依匹斯汀或其盐、硼酸或其盐,依匹斯汀或其盐的浓度为0.1%(w/v),过敏性疾病为过敏性结膜炎。

2.如权利要求1所述的用途,其中,花粉破裂抑制剂为水性组合物。

3.如权利要求1所述的用途,其中,花粉破裂抑制剂含有等渗剂及pH调节剂。

4.如权利要求3所述的用途,其中,等渗剂为氯化钠。

5.如权利要求3所述的用途,其中,pH调节剂为稀盐酸及/或氢氧化钠。

6.如权利要求1所述的用途,其中,硼酸或其盐为选自由硼酸、硼酸钠及硼酸钾组成的组中的至少1者以上。

7.如权利要求1所述的用途,其中,硼酸或其盐为硼酸及硼酸钠。

8.如权利要求1所述的用途,其中,硼酸或其盐的浓度为0.01～2%(w/v)。

9.如权利要求1所述的用途,其中,花粉破裂抑制剂不含有苯扎氯铵。

10.如权利要求1所述的用途,其中,花粉破裂抑制剂不含有磷酸或其盐。

11.如权利要求1所述的用途,其中,花粉破裂抑制剂的pH为6.5～7.5。

12.如权利要求1所述的用途,其特征在于,以每只眼一天滴2次、每次1滴或2滴的方式使用。

花粉破裂抑制剂在制造用于治疗及/或预防过敏性疾病的药物中的用途

[0001] 本申请是申请日为2019年10月30日、申请号为201980071142.8(PCT/JP2019/042590)、发明名称为“抑制软性隐形眼镜变质的眼科用组合物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及含有硼酸或其盐以及依匹斯汀或其盐的、抑制软性隐形眼镜变质的眼科用组合物。另外,涉及含有硼酸或其盐以及依匹斯汀或其盐、且硼酸或其盐的浓度为0.01～2%(w/v)的花粉破裂抑制剂。

背景技术

[0003] 对于设想重复使用的、包含水等溶剂的眼科用组合物而言,为了防止菌类等的繁殖,要求一定程度以上的防腐对策。因此,这样的眼科用组合物中通常配合有防腐剂。例如,若为滴眼液,则在大多情况下,使用苯扎氯铵作为防腐剂。苯扎氯铵为水溶性,化学上稳定,与其他防腐剂相比防腐效力也高。但是,已知苯扎氯铵有细胞毒性,还会吸附于软性隐形眼镜。若苯扎氯铵吸附于软性隐形眼镜,则不仅会导致软性隐形眼镜的变色、变形,而且随着与角膜的接触时间变长,引起角膜上皮损伤的可能性也增大。因此,包含防腐剂的滴眼液未被用于佩戴软性隐形眼镜的情况。

[0004] 非专利文献1中记载了目前作为过敏性结膜炎治疗剂而在日本上市的、以依匹斯汀盐酸盐为有效成分的Alesion(注册商标)滴眼液0.05%。已知该滴眼液在佩戴软性隐形眼镜时也能够滴加,其原因在于:未使用苯扎氯铵作为防腐剂,因而不引起软性隐形眼镜的变质。

[0005] 并不知晓:根据眼科用组合物中包含的有效成分、添加剂的种类及它们的含量的组合的不同,即使是不含有苯扎氯铵等防腐剂的眼科用组合物,有时也会对软性隐形眼镜的变质造成影响。此外,并不知晓:依匹斯汀或其盐会引起软性隐形眼镜的变质,而且硼酸或其盐具有抑制依匹斯汀或其盐所引起的软性隐形眼镜变质的效果。

[0006] 另外,近年来,对过敏疾病进行了各种研究,关于其发病机制也逐渐明确。例如,根据非专利文献2及非专利文献3,认为杉树花粉所导致的过敏性结膜炎是由于飞散的花粉颗粒侵入结膜囊内之后,花粉外壁因泪液而破裂,溶出的过敏原转移至结膜组织中,并与肥大细胞上的抗体结合,因而引起发病。花粉外壁在泪液中容易发生破裂,这教导了对花粉外壁的破裂产生影响的因素中,除了pH、温度这样的物理化学性影响以外,还有泪液中的成分(溶菌酶、蛋白质、各种分解酶等)的影响。另外,还教导了在各种抗过敏滴眼液中,根据其种类的不同,除了以往的药理作用外,也可能对花粉外壁的破裂、过敏原的溶出有影响。

[0007] 根据非专利文献4,教导了滴眼液中包含的添加剂也可能对花粉外壁的破裂、过敏原的溶出有影响,例如,PBS(磷酸缓冲生理盐水)可能促进花粉外壁的破裂。

[0008] 现有技术文献

[0009] 非专利文献

[0010] 非专利文献1:Alesion(注册商标)滴眼液0.05%附带说明书

[0011] 非专利文献2:过敏・免疫(日文:アレルギー・免疫)2010,Vol.17,No.2,124-129

[0012] 非专利文献3:过敏・免疫(日文:アレルギー・免疫)2011,Vol.18,No.2,82-87

[0013] 非专利文献4:过敏・免疫(日文:アレルギー・免疫)2016,Vol.23,No.2,124-130

发明内容

[0014] 发明要解决的课题

[0015] 因此,提供带来抑制软性隐形眼镜变质的效果且即使在佩戴软性隐形眼镜的状态下也能够安全地使用的、含有依匹斯汀或其盐的眼科用组合物是有意义的课题。此外,本发明的目的在于提供含有特定浓度的硼酸或其盐、和依匹斯汀或其盐的花粉破裂抑制剂。

[0016] 用于解决课题的手段

[0017] 本申请的发明人针对含有依匹斯汀或其盐的眼科用组合物进行了深入研究,结果发现,依匹斯汀或其盐本身会引起软性隐形眼镜的变质,而且通过含有依匹斯汀或其盐和硼酸或其盐,能够抑制软性隐形眼镜的变质。此外,发现通过含有特定浓度的硼酸或其盐、和依匹斯汀或其盐,可抑制花粉的破裂,过敏性疾病的治疗效果优异,从而完成了本发明。

[0018] 具体而言,本发明提供以下的方案。

[0019] (1)眼科用组合物,其为含有硼酸或其盐的、抑制软性隐形眼镜变质的眼科用组合物,所述眼科用组合物含有依匹斯汀或其盐,上述软性隐形眼镜为最长能够佩戴1个月的软性隐形眼镜。

[0020] (2)如(1)所述的眼科用组合物,其中,依匹斯汀或其盐的浓度为0.1%(w/v)以下。

[0021] (3)如(1)或(2)所述的眼科用组合物,其中,依匹斯汀或其盐的浓度为0.05%(w/v)。

[0022] (4)如(1)~(3)中任一项所述的眼科用组合物,其中,硼酸或其盐的浓度为0.01~2%(w/v)。

[0023] (5)如(1)~(4)中任一项所述的眼科用组合物,其不含有苯扎氯铵。

[0024] (6)如(1)~(5)中任一项所述的眼科用组合物,其还含有缓冲剂。

[0025] (7)如(1)~(6)中任一项所述的眼科用组合物,其还含有等渗剂。

[0026] (8)如(1)~(7)中任一项所述的眼科用组合物,其还含有稳定剂。

[0027] (9)如(8)所述的眼科用组合物,其中,稳定剂为乙二胺四乙酸或其盐。

[0028] (10)如(9)所述的眼科用组合物,其中,乙二胺四乙酸或其盐的浓度为0.005~0.1%(w/v)。

[0029] (11)如(1)~(10)中任一项所述的眼科用组合物,其为滴眼剂。

[0030] (12)如(1)~(11)中任一项所述的眼科用组合物,其以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0031] (13)如(1)~(11)中任一项所述的眼科用组合物,其以向未佩戴软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0032] (14)如(1)~(13)中任一项所述的眼科用组合物,其以每只眼一天滴2次~4次、每次1滴或2滴的方式使用。

[0033] (15)如(1)~(14)中任一项所述的眼科用组合物,其中,软性隐形眼镜是被分类为

组I、组II、组III及组IV中的任一者的软性隐形眼镜。

[0034] (16)眼科用组合物,其为含有0.05～1%(w/v)的浓度的硼酸或其盐、0.01～0.05%(w/v)的浓度的乙二胺四乙酸或其盐、以及等渗剂的、抑制软性隐形眼镜变质的眼科用组合物,所述眼科用组合物还含有0.05%～0.1(w/v)的浓度的依匹斯汀或其盐,上述软性隐形眼镜为最长能够佩戴1个月的软性隐形眼镜。

[0035] (17)抑制软性隐形眼镜变质的方法,其通过将含有硼酸或其盐、以及依匹斯汀或其盐的眼科用组合物施予至佩戴有软性隐形眼镜的眼来抑制软性隐形眼镜的变质。

[0036] (18)花粉破裂抑制剂,其含有硼酸或其盐、以及依匹斯汀或其盐,上述硼酸或其盐的浓度为0.01～2%(w/v)。

[0037] (19)如(18)所述的花粉破裂抑制剂,其中,依匹斯汀或其盐的浓度为0.05%(w/v)以上。

[0038] (20)如(18)所述的花粉破裂抑制剂,其中,依匹斯汀或其盐的浓度为0.1%(w/v)。

[0039] (21)如(18)～(20)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其不含有苯扎氯铵。

[0040] (22)如(18)～(21)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其还含有缓冲剂。

[0041] (23)如(18)～(22)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其还含有等渗剂。

[0042] (24)如(18)～(23)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其还含有pH调节剂。

[0043] (25)如(18)～(24)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其还含有稳定剂。

[0044] (26)如(18)～(25)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其用于滴眼。

[0045] (27)如(18)～(26)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0046] (28)如(18)～(26)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其以向未佩戴软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0047] (29)如(18)～(28)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其以每只眼一天滴2次～4次、每次1滴或2滴的方式使用。

[0048] (30)花粉破裂抑制剂,其含有硼酸或其盐、依匹斯汀或其盐、以及等渗剂,上述硼酸或其盐的浓度为0.05～1%(w/v),上述依匹斯汀或其盐的浓度为0.05%～0.1(w/v)。

[0049] (31)抑制花粉破裂的方法,其特征在于,使含有依匹斯汀或其盐、以及0.01～2%(w/v)的浓度的硼酸或其盐的眼科用组合物与花粉接触。

[0050] (32)眼科用组合物,其特征在于,为含有硼酸或其盐、以及依匹斯汀或其盐的眼科用组合物,依匹斯汀或其盐的浓度为0.1%(w/v)以下,所述眼科用组合物以向佩戴有软性隐形眼镜的眼中滴入的方式使用。

[0051] (33)如(32)所述的眼科用组合物,其中,依匹斯汀或其盐的浓度为0.1%(w/v)。

[0052] (34)如(32)所述的眼科用组合物,其中,依匹斯汀或其盐的浓度为0.05%(w/v)。

[0053] (35)如(32)～(34)中任一项所述的眼科用组合物,其中,硼酸或其盐的浓度为0.01～2%(w/v)。

[0054] (36)如(32)～(35)中任一项所述的眼科用组合物,其不含有苯扎氯铵。

[0055] (37)如(32)～(36)中任一项所述的眼科用组合物,其还含有缓冲剂。

[0056] (38)如(32)～(37)中任一项所述的眼科用组合物,其还含有等渗剂。

[0057] (39)如(32)～(38)中任一项所述的眼科用组合物,其还含有稳定剂。

[0058] (40)如(39)所述的眼科用组合物,其中,稳定剂为乙二胺四乙酸或其盐。

[0059] (41)如(40)所述的眼科用组合物,其中,乙二胺四乙酸或其盐的浓度为0.005～0.1%(w/v)。

[0060] (42)如(32)～(41)中任一项所述的眼科用组合物,其为滴眼剂。

[0061] (43)如(32)～(42)中任一项所述的眼科用组合物,其中,软性隐形眼镜为最长能够佩戴1个月的软性隐形眼镜。

[0062] (44)眼科用组合物,其为含有硼酸或其盐、以及依匹斯汀或其盐的眼科用组合物,依匹斯汀或其盐的浓度为0.1%(w/v)以下。

[0063] (45)如(44)所述的眼科用组合物,其中,依匹斯汀或其盐的浓度为0.1%(w/v)。

[0064] (46)如(44)所述的眼科用组合物,其中,依匹斯汀或其盐的浓度为0.05%(w/v)。

[0065] (47)如(44)～(46)中任一项所述的眼科用组合物,其中,硼酸或其盐的浓度为0.01～2%(w/v)。

[0066] (48)如(44)～(47)中任一项所述的眼科用组合物,其不含有苯扎氯铵。

[0067] (49)如(44)～(48)中任一项所述的眼科用组合物,其还含有缓冲剂。

[0068] (50)如(44)～(49)中任一项所述的眼科用组合物,其还含有等渗剂。

[0069] (51)如(44)～(50)中任一项所述的眼科用组合物,其还含有稳定剂。

[0070] (52)如(51)所述的眼科用组合物,其中,稳定剂为乙二胺四乙酸或其盐。

[0071] (53)如(52)所述的眼科用组合物,其中,乙二胺四乙酸或其盐的浓度为0.005～0.1%(w/v)。

[0072] (54)如(44)～(53)中任一项所述的眼科用组合物,其为滴眼剂。

[0073] (55)眼科用组合物,其为含有硼酸或其盐、以及依匹斯汀或其盐的眼科用组合物,依匹斯汀或其盐的浓度为0.1%(w/v)。

[0074] (56)如(55)所述的眼科用组合物,其中,硼酸或其盐的浓度为0.01～2%(w/v)。

[0075] (57)如(55)或(56)所述的眼科用组合物,其含有硼酸或其盐作为缓冲剂。

[0076] (58)如(55)～(57)中任一项所述的眼科用组合物,其仅含有硼酸或其盐作为缓冲剂。

[0077] (59)如(55)～(58)中任一项所述的眼科用组合物,其不含有苯扎氯铵。

[0078] (60)如(55)～(59)中任一项所述的眼科用组合物,其不含有磷酸或其盐。

[0079] (61)如(55)～(60)中任一项所述的眼科用组合物,其为滴眼剂。

[0080] (62)如(55)～(61)中任一项所述的眼科用组合物,其用于治疗过敏性结膜炎。

[0081] (63)如(55)～(62)中任一项所述的眼科用组合物,其特征在于,以每只眼1天滴2次、每次1滴或2滴的方式使用。

[0082] 需要说明的是,上述(1)至(63)的各构成可以任意地选择两者以上而组合。

[0083] 此外,本发明还提供以下的方案。

[0084] (64)治疗及/或预防过敏性疾病的方法,其特征在于,向需要治疗的患者施予治疗上有效量的(18)～(30)中任一项所述的花粉破裂抑制剂。

[0085] (65)如(18)～(30)中任一项所述的花粉破裂抑制剂,其用于过敏性疾病的治疗及/或预防。

[0086] (66)(18)～(30)中任一项所述的花粉破裂抑制剂在制造用于治疗及/或预防过敏

性疾病的药物中的用途。

[0087] (67)如(64)所述的方法、(65)所述的花粉破裂抑制剂或(66)所述的用途,其中,过敏性疾病为过敏性结膜炎。

[0088] (68)治疗及/或预防过敏性疾病的方法,其特征在于,向需要治疗的患者施予治疗上有效量的(1)~(16)及(32)~(61)中任一项所述的眼科用组合物。

[0089] (69)如(1)~(16)及(32)~(61)中任一项所述的眼科用组合物,其用于过敏性疾病的治疗及/或预防。

[0090] (70)(1)~(16)及(32)~(61)中任一项所述的眼科用组合物在制造用于治疗及/或预防过敏性疾病的药物中的用途。

[0091] (71)如(68)所述的方法、(69)所述的眼科用组合物或(70)所述的用途,其中,过敏性疾病为过敏性结膜炎。

[0092] (72)如(68)所述的方法、(69)所述的眼科用组合物或(70)所述的用途,其特征在于,以每只眼1天滴2次、每次1滴或2滴的方式使用。

[0093] 发明的效果

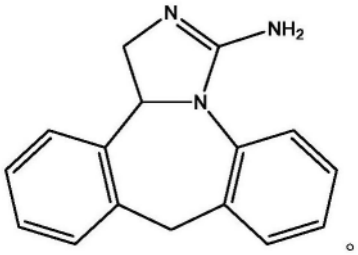
[0094] 本发明能够得到带来抑制软性隐形眼镜变质的效果且即使在佩戴有软性隐形眼镜的状态下也能够安全地使用的、含有依匹斯汀或其盐的眼科用组合物。另外,通过含有特定浓度的硼酸或其盐、和依匹斯汀或其盐,能够得到花粉破裂抑制剂。

具体实施方式

[0095] 以下,对本发明详细地进行说明。需要说明的是,本说明书中,“眼科用组合物”也可以替换为“花粉破裂抑制剂”。

[0096] 本发明的眼科用组合物中,“依匹斯汀”是指由化学名(±)-3-氨基-9,13b-二氢-1H-二苯并[c,f]咪唑并[1,5-a]氮杂卓表示的化合物,另外,为下述式表示的化合物:

[0097] [化学式1]

[0098] 

[0099] 本发明的眼科用组合物中,含有的依匹斯汀可以为外消旋体,也可以为光学异构体。

[0100] 本发明的眼科用组合物中,含有的依匹斯汀可以为盐,只要是作为药品可接受的盐即可,没有特别限定。作为盐,例如,可举出与无机酸的盐、与有机酸的盐等。

[0101] 作为与无机酸的盐,可举出与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等的盐。

[0102] 作为与有机酸的盐,可举出与乙酸、草酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、葡糖酸、葡庚糖酸、葡糖醛酸、对苯二甲酸、甲磺酸、丙氨酸、乳酸、马尿酸、1,2-乙二磺酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、油酸、没食子酸、亚甲基双羟萘酸、多聚半乳糖醛酸、硬脂酸、丹宁酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺基

水杨酸等的盐。

[0103] 作为依匹斯汀的盐,特别优选一盐酸盐(依匹斯汀盐酸盐)。

[0104] 本发明的眼科用组合物中,含有的依匹斯汀或其盐可以采取水合物或溶剂合物的形态。

[0105] 本发明的眼科用组合物中,作为有效成分的依匹斯汀或其盐的含量优选小于0.15%(w/v),更优选为0.1%(w/v)以下。例如,其含量为0.1%(w/v)。另外,就作为有效成分的依匹斯汀或其盐的含量而言,浓度低时,为了获得充分的药效效果,必须增加滴眼量、滴眼次数,因此作为其下限,优选为0.05%(w/v),更优选为0.05%(w/v)以上。

[0106] 需要说明的是,本发明中,“%(w/v)”是指本发明的眼科用组合物100mL中包含的对象成分的质量(g)。本发明中,含有依匹斯汀的盐的情况下,其值为依匹斯汀的盐的含量。另外,本发明中,依匹斯汀或其盐采取水合物或溶剂合物的形态进行配合的情况下,其值为依匹斯汀或其盐的、水合物或溶剂合物的含量。以下,只要没有特别说明,则同样。

[0107] 本发明的眼科用组合物中,硼酸或其盐有助于抑制软性隐形眼镜变质,还具有作为医药品的添加剂、例如缓冲剂、防腐剂、稳定剂、pH调节剂等的作用。因此,硼酸或其盐可以用作医药品的添加剂。另外,本发明中,通过使含有依匹斯汀或其盐的眼科用组合物含有硼酸或其盐,从而还能够提高药效效果。

[0108] 作为硼酸或其盐,可举出硼酸、硼酸钠、硼酸钾等,可以为它们的水合物,优选为硼酸。

[0109] 本发明的眼科用组合物中,硼酸或其盐的含量可适当调节,可以为0.001~5%(w/v),优选为0.01~2%(w/v),更优选为0.05~1%(w/v),进一步优选为0.1~0.5%(w/v)。另外,还进一步优选为0.1%(w/v)、0.2%(w/v)、0.3%(w/v)、0.4%(w/v)、0.5%(w/v)。

[0110] 本发明的眼科用组合物中,可以根据需要进一步使用医药品的添加剂。具体而言,可以加入缓冲剂、等渗剂、增稠剂、表面活化剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、pH调节剂等。这些可以各自单独使用,另外,也可以适当组合两种以上而使用,可以适量配合。

[0111] 本发明的眼科用组合物中配合缓冲剂时的缓冲剂可以适当配合能够用作医药品的添加剂的缓冲剂。作为缓冲剂,例如,可举出三羟甲基氨基甲烷、磷酸或其盐、碳酸或其盐或者有机酸或其盐等,可以为它们的水合物或溶剂合物。

[0112] 作为磷酸或其盐,可举出磷酸、磷酸三钠、磷酸二氢钠、磷酸氢钠(磷酸氢二钠)、磷酸三钾、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾等,可以为它们的水合物。

[0113] 作为碳酸或其盐,可举出碳酸钠、碳酸氢钠等,可以为它们的水合物。

[0114] 作为有机酸或其盐,可举出柠檬酸、乙酸、ε-氨基己酸、葡糖酸、富马酸、乳酸、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、苹果酸、氨基酸类或它们的钠盐、钾盐等,可以为它们的水合物。

[0115] 作为本发明的眼科用组合物中配合缓冲剂时的缓冲剂,更优选为磷酸或其盐,特别优选为磷酸二氢钠、磷酸氢钠。

[0116] 在本发明的眼科用组合物中配合缓冲剂时,可以并用两种以上的缓冲剂。

[0117] 本发明的眼科用组合物中配合缓冲剂时的缓冲剂的含量可以根据缓冲剂的种类等进行适当调节,优选为0.001~10%(w/v),更优选为0.01~5%(w/v),进一步优选为0.1~5%(w/v),特别优选为0.1~1%(w/v)。

[0118] 本发明的眼科用组合物中配合等渗剂时的等渗剂可以适当配合能够用作医药品

的添加剂的等渗剂。作为等渗剂,例如,可举出离子性等渗剂、非离子性等渗剂等。

[0119] 作为离子性等渗剂,可举出氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁等。

[0120] 作为非离子性等渗剂,可举出甘油、丙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、甘露糖醇、海藻糖、麦芽糖、蔗糖、木糖醇等。

[0121] 作为本发明的眼科用组合物中配合等渗剂时的等渗剂,更优选为离子性等渗剂,特别优选为氯化钠。

[0122] 在本发明的眼科用组合物中配合等渗剂时,可以并用两种以上的等渗剂。

[0123] 本发明的眼科用组合物中配合等渗剂时的等渗剂的含量可以根据等渗剂的种类等而适当调节,优选为0.001～10%(w/v),更优选为0.01%～5%(w/v),进一步优选为0.1～3%(w/v),特别优选为0.5～2%(w/v)。

[0124] 本发明的眼科用组合物中配合增稠剂时的增稠剂可以适当配合能够用作医药品的添加剂的增稠剂。作为增稠剂,例如,可举出甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、透明质酸钠等。

[0125] 本发明的眼科用组合物中配合增稠剂时,可以并用两种以上的增稠剂。

[0126] 本发明的眼科用组合物中配合增稠剂时的增稠剂的含量可以根据增稠剂的种类等而适当调节,优选为0.001～5%(w/v),更优选为0.01%～3%(w/v),进一步优选为0.1～2%(w/v)。

[0127] 本发明的眼科用组合物中配合表面活化剂时的表面活化剂可以适当配合能够用作医药品的添加剂的表面活化剂。作为表面活化剂,例如,可举出阳离子性表面活化剂、阴离子性表面活化剂、非离子性表面活化剂等。

[0128] 作为阳离子性表面活化剂,可举出烷基胺盐、烷基胺聚氧乙烯加成物、脂肪酸三乙醇胺单酯盐、酰基氨基乙基二乙基胺盐、脂肪酸多胺缩合物、烷基咪唑啉、1-酰基氨基乙基-2-烷基咪唑啉、1-羟乙基-2-烷基咪唑啉等。但是,虽然苯扎氯铵具有阳离子性表面活化剂的性质,但不包括在其中。

[0129] 作为阴离子性表面活化剂,可举出卵磷脂等磷脂等。

[0130] 作为非离子性表面活化剂,可举出硬脂酸聚烃氧40酯等聚氧乙烯脂肪酸酯;聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯40、聚氧乙烯山梨醇酐单月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯、聚山梨醇酯65等聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯;聚氧乙烯氢化蓖麻油10、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50、聚氧乙烯氢化蓖麻油60等聚氧乙烯氢化蓖麻油;蓖麻油聚烃氧酯5、蓖麻油聚烃氧酯9、蓖麻油聚烃氧酯15、蓖麻油聚烃氧酯35、蓖麻油聚烃氧酯40等蓖麻油聚烃氧酯;聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇等聚氧乙烯聚氧丙二醇;蔗糖硬脂酸酯等蔗糖脂肪酸酯;生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(维生素E TPGS)等。

[0131] 本发明的眼科用组合物中配合表面活化剂时,可以并用两种以上的表面活化剂。

[0132] 本发明的眼科用组合物中配合表面活化剂时的表面活化剂的含量可以根据表面

活化剂的种类等而适当调节,优选为0.01～1%

[0133] (w/v),更优选为0.05～0.5%(w/v),进一步优选为0.05%～0.2%(w/v)。

[0134] 本发明的眼科用组合物中配合稳定剂时的稳定剂可以适当配合能够用作医药品的添加剂的稳定剂。作为稳定剂,例如,可举出乙二胺四乙酸或其盐等。

[0135] 作为乙二胺四乙酸或其盐,可举出乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸四钠等。

[0136] 本发明的眼科用组合物中配合稳定剂时,可以并用两种以上的稳定剂。

[0137] 本发明的眼科用组合物中配合稳定剂时的稳定剂的含量可以根据稳定剂的种类等而适当调节,优选为0.001～1%(w/v),更优选为0.005%～0.1%(w/v),进一步优选为0.01～0.05%(w/v)。另外,还进一步优选为0.01%(w/v)、0.02%(w/v)、0.03%(w/v)、0.04%(w/v)、0.05%(w/v)。

[0138] 本发明的眼科用组合物中配合抗氧化剂时的抗氧化剂可以适当配合能够用作医药品的添加剂的抗氧化剂。作为抗氧化剂,例如,可举出抗坏血酸、生育酚、二丁基羟基甲苯、亚硫酸钠等。

[0139] 本发明的眼科用组合物中配合抗氧化剂时,可以并用两种以上的抗氧化剂。

[0140] 本发明的眼科用组合物中配合抗氧化剂时的抗氧化剂的含量可以根据抗氧化剂的种类等而适当调节,优选为0.001～5%(w/v),更优选为0.01%～3%(w/v),进一步优选为0.1～2%(w/v)。

[0141] 本发明的眼科用组合物中配合防腐剂时的防腐剂可以适当配合能够用作医药品的添加剂的防腐剂。

[0142] 本发明中,作为防腐剂,例如,可举出逆性皂类、对羟基苯甲酸酯类、醇类、以及有机酸或其盐。

[0143] 作为逆性皂类,例如为苯扎氯铵、苯扎溴铵、苄索氯铵、苄索溴铵、葡糖酸氯己定、盐酸氯己定。

[0144] 作为对羟基苯甲酸酯类,例如为对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯。

[0145] 作为醇类,例如,为氯丁醇。

[0146] 作为有机酸或其盐,例如,为山梨酸或其盐、脱氢乙酸钠,其中,作为山梨酸或其盐,例如,为山梨酸钠、山梨酸钾。

[0147] 本发明的眼科用组合物中配合防腐剂时的防腐剂的含量可以根据防腐剂的种类等而适当调节。防腐剂的含量只要为不对安全性造成不良影响的程度的量即可,其上限例如为1%(w/v),优选为1%(w/v)以下,更优选为0.5%(w/v)以下,进一步优选为0.1%(w/v)以下,更进一步优选为0.01%(w/v)以下。另外,只要为能够发挥防腐作用的量即可,其下限例如为0.0001%(w/v),优选为0.0001%(w/v)以上,更优选为0.001%(w/v)以上。作为防腐剂的含量,优选为0.0001～1%(w/v),更优选为0.001～0.5%(w/v),进一步优选为0.001～0.1%(w/v)。

[0148] 通常,防腐剂会给软性隐形眼镜的变质带来影响,因此,虽然本发明的眼科用组合物可以在软性隐形眼镜不变质的范围内含有防腐剂,但更优选不含有防腐剂,特别优选不含有苯扎氯铵。

[0149] 另外,本发明的眼科用组合物中,为了抑制软性隐形眼镜变质而含有硼酸或其盐,硼酸或其盐还具有作为防腐剂的作用,因此可以不含有上述的防腐剂。

[0150] 本发明的眼科用组合物中配合pH调节剂时的pH调节剂可以适当配合能够用作医药品的添加剂的pH调节剂,例如,为酸或碱,作为酸,例如,可举出盐酸、磷酸、柠檬酸、乙酸等,作为碱,例如,可举出氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠等。

[0151] 本发明的眼科用组合物的pH只要在作为医药品可接受的范围内即可,例如在4.0~8.5或4.0~8.0的范围内,优选为6.0~8.0,更优选为6.5~7.5。特别优选的pH为6.7~7.3,也进一步更优选为6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3。

[0152] 本发明的眼科用组合物的浸透压比只要在作为医药品可接受的范围内即可,例如为0.5~2.0,优选为0.7~1.6,更优选为0.8~1.4,进一步优选为0.9~1.2。

[0153] 本发明的眼科用组合物可以用于未佩戴隐形眼镜的眼,在佩戴硬性隐形眼镜时、佩戴软性隐形眼镜时也均可以使用。

[0154] 按照日本平成11年(1999年)3月31日医药审定(日文:医薬審)第645号“有关软性隐形眼镜及软性隐形眼镜用消毒剂的制造(进口)许可申请时应附加的资料的处理等(ソフトコンタクトレンズ及びソフトコンタクトレンズ用消毒剤の製造(輸入)承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について)”,软性隐形眼镜被分为4类。即,被分类为组I(含水率小于50%且为非离子性的物质)、组II(含水率为50%以上且为非离子性的物质)、组III(含水率小于50%且为离子性的物质)、组IV(含水率为50%以上且为离子性的物质),将原材料聚合物的构成单体中具有阴离子的单体的摩尔%为1%以上的物质作为离子性、小于1%的物质作为非离子性。另外,作为软性隐形眼镜,例如,可举出以甲基丙烯酸2-羟基乙酯(HEMA)、(聚乙二醇)单甲基丙烯酸酯(PEGMA)、甲基丙烯酸甘油酯(GMA)、N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、乙烯醇(VA)、N-乙烯基吡咯烷酮(NVP或VP)、甲基丙烯酸(MAA)、含氟系的甲基丙烯酸酯系化合物、含硅的甲基丙烯酸酯系化合物、有机硅水凝胶、甲基丙烯酸环烷酯等为主成分的软性隐形眼镜等。

[0155] 本发明中的软性隐形眼镜可以是上述的任意材质,另外,也可以是被分类为上述四种软性隐形眼镜中的任意种类,无论离子性或非离子性、含水性或非含水性均可。

[0156] 软性隐形眼镜根据其佩戴方式,分为整日佩戴(早上起床时佩戴在眼睛上,睡前取下)的眼镜和连续佩戴的(在规定的期间内睡觉中也佩戴)眼镜,本发明中的软性隐形眼镜可以为上述中的任意分类的眼镜。

[0157] 软性隐形眼镜根据其更换的周期而被分类为传统眼镜、一次性(使用后丢弃)眼镜、频繁更换眼镜、定期更换眼镜。一次性眼镜是一旦从眼取下后便不再佩戴的隐形眼镜,有日抛眼镜、周抛眼镜等。频繁更换眼镜是每天取下眼镜时进行眼镜护理并保存,若在规定的期间内则能够再次佩戴的眼镜,其更换期限通常为1周或2周。定期更换眼镜是与频繁更换眼镜同样地通过进行眼镜护理而能够再次佩戴的眼镜,其更换期限通常为1个月或3个月。本发明中的软性隐形眼镜可以为上述的任意分类的眼镜。本发明的眼科用组合物由于抑制软性隐形眼镜变质,因此虽然也优选用于向佩戴有日抛眼镜的眼滴入,但更优选用于向佩戴有能够佩戴2天以上的一次性眼镜、频繁更换眼镜或定期更换眼镜的眼滴入,另外,更优选用于向佩戴有能够佩戴1周以上、2周以上或1个月的软性隐形眼镜的眼中滴入。

[0158] 本发明中,“软性隐形眼镜的变质”是指软性隐形眼镜发生变形、变色等。就隐形眼

镜变质的原因而言,例如可举出依匹斯汀或其盐等有效成分、苯扎氯铵等添加剂吸附于软性隐形眼镜表面等。

[0159] 作为对软性隐形眼镜是否因本发明的眼科用组合物而变质进行确认的方法,例如,可举出直接向软性隐形眼镜滴加的方法、对软性隐形眼镜进行浸渍的方法等。从本发明的眼科用组合物与软性隐形眼镜的接触时间的观点考虑,与直接向软性隐形眼镜滴加的方法相比,对软性隐形眼镜进行浸渍的方法更加使软性隐形眼镜变质。对软性隐形眼镜进行浸渍的情况下,浸渍的时间例如为5分钟或10分钟,时间越长,则软性隐形眼镜越容易变质。

[0160] 本发明的眼科用组合物中,其构成成分可以全部溶解或者一部分悬浮,更优选为构成成分全部溶解的液状。

[0161] 只要没有特别说明,本发明的眼科用组合物可以包含依匹斯汀或其盐以外的在滴眼剂中使用的有效成分。

[0162] 本发明的眼科用组合物由于含有依匹斯汀或其盐,因此能够用于过敏性结膜炎及其症状的所有治疗(例如,改善、减轻、抑制加剧等)及其预防,无论是对于佩戴软性隐形眼镜的眼还是对于未佩戴软性隐形眼镜的眼都可以使用。

[0163] 本发明的眼科用组合物能够用作眼科用制剂,就其剂型而言,若为能够用作医药品的剂型,则没有特别限制。作为剂型,例如,可举出滴眼剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、经皮吸收型制剂、贴附剂、注射剂等。特别优选为滴眼剂。

[0164] 本发明的眼科用组合物优选一天分2次～4次适量施予。特别在眼科用组合物为滴眼剂的情况下,优选以每只眼一天分2次～4次、每次1滴或2滴的方式进行滴眼,进一步优选以每只眼一天分2次～4次、每次1滴的方式进行滴眼。需要说明的是,在一天分2次～4次滴加本发明的眼科用组合物的情况下,其滴眼间隔可以为至少1小时以上,优选为2小时以上,更优选为3小时以上。1滴通常为约0.01～约0.1mL,优选为约0.015～约0.07mL,更优选为约0.02～约0.05mL,特别优选为约0.03mL。

[0165] 收纳本发明的眼科用组合物的容器可以为多剂量型容器、1次用完的单剂量型容器或PFMD(无防腐剂多剂量,Preservative Free Multi Dose)容器中的任意。需要说明的是,容器的原材料没有特别限定,只要为一般通用的滴眼剂的容器即可,优选为树脂制容器,例如,可以使用聚乙烯(PE)制、聚丙烯(PP)制、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)制、聚对苯二甲酸丁二醇酯(PBT)制、聚丙烯-聚乙烯共聚物制、聚氯乙烯制、丙烯酸制、聚苯乙烯制、聚环状烯烃共聚物制等的容器。另外,树脂制容器的材质例如为聚乙烯时,聚乙烯根据其密度被分类,可以使用低密度聚乙烯(LDPE)制、中密度聚乙烯(MDPE)制、高密度聚乙烯(HDPE)制等的容器。

[0166] 本发明的眼科用组合物可以利用通用的方法来制备。例如,通过下述方式制备:使各成分溶解或悬浮于蒸馏水中,将浸透压、pH等调节至规定的范围内,进行过滤灭菌或加热灭菌处理。

[0167] 本发明的眼科用组合物具有抑制粘膜上存在的花粉破裂、有效地抑制由花粉引起的过敏症状产生的效果,因此能够用作花粉破裂抑制剂。使用本发明的眼科用组合物作为花粉破裂抑制剂的情况下,本发明的眼科用组合物作为过敏性疾病、特别是过敏性结膜炎的治疗剂有用。

[0168] 本发明中,“过敏性疾病”是指因花粉外壁的破裂而由针对来自外部的抗原的免疫

反应引起的疾病或其症状。作为过敏性疾病的例子,可举出过敏性结膜炎,但不仅限定于此。本发明中,过敏性疾病的治疗是指过敏性疾病或其症状的所有治疗(例如,治愈、改善、减轻、抑制加剧等)及其预防。另外,也包括阻止过敏性疾病的复发。

[0169] 本发明中,所谓“患者”,不仅限于人类,也指其他动物、例如狗、猫、马等。患者优选为哺乳动物,更优选为人类。本发明中,“治疗上有效量”是指:与未治疗对象相比,带来疾病及其症状的治疗效果的量、或者带来延缓疾病及其症状加剧的量等。

[0170] 实施例

[0171] 以下,示出制剂例及试验例,但这些是用于更好地理解本发明,并不限定本发明的范围。

[0172] 制剂例

[0173] 以下,示出本发明的代表性制剂例。需要说明的是,下述制剂例中,各成分的配合量为制剂100mL中的含量。

[0174] 制剂例1

依匹斯汀盐酸盐	0.05g
硼酸	0.05g
磷酸二氢钠二水合物	1.0g
氯化钠	0.5g

[0175]

稀盐酸	适量
氢氧化钠	适量
纯化水	适量
pH	7.0

[0176] 制剂例2

依匹斯汀盐酸盐	0.1g
硼酸	0.1g
磷酸二氢钠二水合物	0.3g
磷酸氢钠十二水合物	1.0g

[0177]

氯化钠	0.5g
稀盐酸	适量
氢氧化钠	适量
纯化水	适量
pH	7.0

[0178] 制剂例3

依匹斯汀盐酸盐	0.1g
硼酸	0.1g
磷酸二氢钠二水合物	0.3g
磷酸氢钠十二水合物	1.0g
乙二胺四乙酸钠	0.01g
氯化钠	0.5g
稀盐酸	适量
氢氧化钠	适量
纯化水	适量
pH	7.0

[0179]

[0180] 制剂例4

依匹斯汀盐酸盐	0.1g
硼酸	1.0g
氯化钠	0.5g
稀盐酸	适量
氢氧化钠	适量
纯化水	适量
pH	7.0

[0181]

试验例

[0182] 1.基于滴加的软性隐形眼镜(SCL)变形试验

[0183] (1)受试制剂的制备

[0184] 以含有的依匹斯汀盐酸盐的浓度成为0.1%(w/v)的方式,将依匹斯汀盐酸盐、磷酸盐、氯化钠溶解于水中,加入pH调节剂(盐酸及/或氢氧化钠)和水,使总量为10mL,进行过滤灭菌,由此制备组合物1的受试制剂(pH7.0)。另外,除了使依匹斯汀盐酸盐的浓度为0.15%(w/v)以外,利用与组合物1的受试制剂同样的方法,制备组合物2的受试制剂(pH7.0)。需要说明的是,组合物2的受试制剂中含有的磷酸盐及氯化钠的量与组合物1的受试制剂为相同的量。

[0185] (2)试验方法

[0186] 在软性隐形眼镜的凸面上滴加各受试制剂1滴,使其遍布整个软性隐形眼镜。将多余的抖掉,4分钟后用生理盐水进行冲洗而洗涤。将其作为1个循环,重复7个循环。测定软性隐形眼镜的直径及基弧,以直径变形量及基弧变形量在-0.20~+0.20的范围设为适合。需要说明的是,使用的软性隐形眼镜为被分类为组IV的2Week Acuvue(注册商标)(Johnson&Johnson株式会社)。

[0187] 直径变形量及基弧变形量利用以下的计算式算出。

[0188] 直径变形量(mm)＝(7个循环后的直径)-(使用前的直径)基弧变形量(mm)＝(7个循环后的基弧)-(使用前的基弧)

[0189] (3)试验结果及讨论

[0190] 将试验结果示于表1。

[0191] [表1]

[0192]

受试制剂	组合物1	组合物2
直径变形量(mm)	0.09	0.28
基弧变形量(mm)	0.07	-0.04
判定	适合	不适合

[0193] 如表1所示,即使将组合物1反复滴加至软性隐形眼镜,也未观察到软性隐形眼镜的变形,但关于组合物2,观察到因反复的滴加而导致软性隐形眼镜变形。

[0194] 2.基于浸渍的软性隐形眼镜(SCL)变形试验

[0195] (1)受试制剂的制备

[0196] 利用与组合物1的制备方法同样的方法,制备组合物3～8的受试制剂。各受试制剂中包含的各成分的浓度如表2所示。需要说明的是,各受试制剂中含有的磷酸盐及氯化钠的量在各受试制剂之间没有差别,以相同的量被含有。

[0197] [表2]

[0198]

受试制剂	组合物					
	3	4	5	6	7	8
依匹斯汀盐酸盐[%(w/v)]	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
硼酸[%(w/v)]	0.05	0.1	0.5	1	-	-
苯扎氯铵[%(w/v)]	-	-	-	-	-	0.003
乙二胺四乙酸钠[%(w/v)]	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
磷酸盐	适量					
氯化钠	适量					
稀盐酸/氢氧化钠	适量					
纯化水	适量					
pH	7.0					

[0199] (2)试验方法

[0200] 于室温将软性隐形眼镜在各受试制剂中浸渍10分钟并取出。对软性隐形眼镜的直径及基弧进行测定,将直径变形量及基弧变形量在-0.20～+0.20的范围设为适合。需要说明的是,使用的软性隐形眼镜是被分类为组IV的2Week Acuvue(注册商标)(Johnson&Johnson株式会社)。

[0201] 直径变形量及基弧变形量利用以下的计算式算出。

[0202] 直径变形量(mm)＝(浸渍后的直径)-(浸渍前的直径)

[0203] 基弧变形量(mm)＝(浸渍后的基弧)-(浸渍前的基弧)

[0204] (3)试验结果及讨论

[0205] 将试验结果示于表3。

[0206] [表3]

[0207]

受试制剂	组合物3	组合物4	组合物5	组合物6	组合物7	组合物8
直径变形量(mm)	0.01	0.00	0.00	0.02	-0.49	0.44
基弧变形量(mm)	-0.04	0.05	0.14	-0.20	0.90	0.53
判定	适合	适合	适合	适合	不适合	不适合

[0208] 如表3所示,关于不含有硼酸的组合物7、不含有硼酸而含有苯扎氯铵的组合物8,确认到因浸渍于受试制剂中而软性隐形眼镜变形。另一方面,关于含有硼酸的组合物3～6,即使浸渍于受试制剂中,也未观察到软性隐形眼镜的变形。

[0209] 根据以上的结果教导了,含有依匹斯汀或其盐、硼酸或其盐的组合物具有抑制软性隐形眼镜变形的作用。

[0210] 3.花粉外壁的破裂抑制试验(1)

[0211] (1)受试制剂的制备

[0212] 作为受试制剂,使用了上述的“2.基于浸渍的软性隐形眼镜(SCL)变形试验”中所使用的组合物5～7的受试制剂。

[0213] (2)试验方法

[0214] 每次采集约3μL的杉树花粉粒子,接种至96孔微孔板。然后,向各孔中滴加受试制剂50μL,然后立即使用血细胞计数板在光学显微镜下测定总花粉数。此外,同样地,在显微镜下对经时滴加5分钟后及10分钟后破裂的花粉数进行测量。

[0215] 花粉破裂率由以下的计算式算出。

[0216] 花粉破裂率(%)＝(滴加5分钟后或10分钟后为止破裂的花粉数)/(刚滴加受试制剂后的总花粉数)×100

[0217] (3)试验结果及讨论

[0218] 将试验结果示于表4。

[0219] [表4]

[0220]

受试制剂	组合物5	组合物6	组合物7
5分钟后的花粉破裂率	21%	20%	28%
10分钟后的花粉破裂率	36%	41%	66%

[0221] 如表4所示,与不含有硼酸的组合物7相比,含有硼酸的组合物5及组合物6显示出抑制花粉外壁破裂的效果。因此教导了,通过使依匹斯汀或其盐中含有硼酸或其盐,具有提高依匹斯汀或其盐所具有的药效作用的效果。

[0222] 4.花粉外壁的破裂抑制试验(2)

[0223] (1)受试制剂的制备

[0224] 利用与组合物1的制备方法同样的方法,制备组合物9～14的受试制剂。各受试制剂中包含的各成分的浓度如表5所示。需要说明的是,各受试制剂中含有的磷酸盐及氯化钠的量在各受试制剂之间没有差别,以相同的量被含有。

[0225] [表5]

[0226]

受试制剂	组合物					
	9	10	11	12	13	14
依匹斯汀盐酸盐[%(w/v)]	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
硼酸[%(w/v)]	0.05	0.5	0.5	0.5	2	2
乙二胺四乙酸钠[%(w/v)]	-	-	0.01	0.01	-	0.01
磷酸盐	适量	适量	适量	-	-	-
氯化钠	适量					
稀盐酸/氢氧化钠	适量					
纯化水	适量					
pH	7.0					

[0227] (2)试验方法

[0228] 利用与上述的“3.花粉外壁的破裂抑制试验(1)”同样的方法,算出花粉破裂率。

[0229] (3)试验结果及讨论

[0230] 将试验结果示于表6。

[0231] [表6]

[0232]

受试制剂	组合物9	组合物10	组合物11	组合物12	组合物13	组合物14
5分钟后的花粉破裂率	17%	3%	3%	0.4%	0.2%	1%
10分钟后的花粉破裂率	42%	16%	13%	1%	1%	3%

[0233] 如表6所示,含有0.1%(w/v)的浓度的依匹斯汀或其盐、以及硼酸或其盐的组合物显示出抑制花粉外壁破裂的效果。

[0234] 另外,由表4及表6显示,与含有0.05%(w/v)的浓度的依匹斯汀或其盐、以及硼酸或其盐的组合物相比,含有0.1%(w/v)的浓度的依匹斯汀或其盐、以及硼酸或其盐的组合物更抑制花粉外壁的破裂。

[0235] 产业上的可利用性

[0236] 本发明提供含有硼酸或其盐以及依匹斯汀或其盐的、抑制软性隐形眼镜变质的眼科用组合物。此外,还提供含有硼酸或其盐以及依匹斯汀或其盐、且硼酸或其盐的浓度为0.01～2%(w/v)的花粉破裂抑制剂。