(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107614018 A
(43)申请公布日 2018.01.19

(21)申请号 201680026871.8

(22)申请日 2016.05.24

(30)优先权数据
2015-108837 2015.05.28 JP
2015-193310 2015.09.30 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.11.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2016/065317 2016.05.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/190306 JA 2016.12.01

(71)申请人 乐敦制药株式会社
地址 日本大阪府

(72)发明人 松村泰子

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002
代理人 张晶 谢顺星

(51)Int.Cl.
A61K 47/06(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)
A61K 47/12(2006.01)
A61K 47/14(2006.01)
A61K 47/16(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/22(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/34(2017.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/44(2017.01)
A61P 27/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书39页

(54)发明名称

水性眼科组合物

(57)摘要

本发明涉及一种水性眼科组合物，其含有(A)凡士林和(B)选自由乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油组成的组中的一种以上。

CN 107614018 A

1.一种水性眼科组合物，其含有(A)凡士林和(B)选自由乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油组成的组中的一种以上。

2.根据权利要求1所述的水性眼科组合物，其中，

糖类为甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、透明质酸、硫酸软骨素、海藻酸、葡聚糖、结冷胶及它们的盐、以及葡萄糖；

乙烯基类高分子化合物为聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮及羧基乙烯基聚合物；

聚氧乙烯聚氧丙烯二醇为泊洛沙姆188及泊洛沙姆407；

多元醇为甘油、丙二醇、聚乙二醇及甘露糖醇；

无机盐类为氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化锌及硫酸镁；

植物油为芝麻油及蓖麻油；

氨基酸为天冬氨酸、氨基乙磺酸及它们的盐；

维生素为黄素腺嘌呤二核苷酸钠、泛醇、泛酸钠、泛酸钙、维生素B_6盐酸盐、氰钴胺素、乙酸视黄醇酯、棕榈酸视黄醇酯及醋酸生育酚；

眼肌调节药成分为新斯的明及其盐；

血管收缩剂为四氢唑啉、萘唑啉及它们的盐；

防腐剂为烷基二氨基乙基甘氨酸盐酸盐、苯扎氯铵、苄索氯铵、葡萄糖酸氯己定、氯丁醇、山梨酸、山梨酸钾、脱氢乙酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯及双胍化合物；

稳定剂为二丁基羟基甲苯、氨丁三醇及单乙醇胺，而且，

磺胺剂为磺胺甲噁唑及磺胺甲噁唑钠。

3.根据权利要求1或2所述的水性眼科组合物，其进一步包含(C)非离子表面活性剂。

4.根据权利要求1～3中任一项所述的水性眼科组合物，其进一步包含(D)缓冲剂。

5.根据权利要求1～4中任一项所述的水性眼科组合物，其中，以水性眼科组合物的总量为基准，(A)凡士林的含量为0.00001～10w/v%。

6.根据权利要求1～5中任一项所述的水性眼科组合物，其中，相对于1质量份的(A)成分的总含量，(B)成分的总含量为0.00001～50000质量份。

7.根据权利要求1～6中任一项所述的水性眼科组合物，其中，相对于水性眼科组合物的总量，含有50质量%以上的水。

8.根据权利要求1～7中任一项所述的水性眼科组合物，其被收纳于塑料制容器中。

9.根据权利要求1～8中任一项所述的水性眼科组合物，其用于隐形眼镜。

10.根据权利要求1～9中任一项所述的水性眼科组合物，其用于改善眼部的不适感。

水性眼科组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种水性眼科组合物。

背景技术

[0002] 作为眼部的不适感的原因，认为有：干眼症及异物的侵入；隐形眼镜配戴者中，由污渍、及花粉、药用成分等在隐形眼镜上的吸附等导致的异物感等，为了改善这些不适感的原因，公开有各种技术。

[0003] 例如，对于干眼症公开了一种医药组合物，所述医药组合物将由重组酵母产生的人血清白蛋白作为有效成分，所述重组酵母通过利用编码人血清白蛋白的基因将酵母转化而得到(专利文献1)。此外，关于佩戴隐形眼镜，公开了一种硅水凝胶镜片用眼科组合物，其能够在离子性的硅水凝胶镜片中抑制吸附于隐形眼镜上的花粉蛋白质的蓄积，所述硅水凝胶镜片用眼科组合物同时使用了维生素B_{12}类和选自由氯苯那敏、甘草酸及它们的盐组成的组中的至少一种(专利文献2)。

[0004] 然而，仍强烈需求一种能够更有效地改善眼部的不适感的方法。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1：日本特开2014-205705号公报

[0008] 专利文献2：日本特开2014-205717号公报

发明内容

[0009] 本发明要解决的技术问题

[0010] 本发明的目的在于提供一种能够改善眼部的不适感及不协调感的水性眼科组合物。

[0011] 解决技术问题的技术手段

[0012] 为了解决上述技术问题，本申请的发明人反复进行了深入研究，结果首次发现：眼表面的泪液等液体的流动性与眼部的不适感密切相关，提高该流动性与降低眼表面的不适感有关。

[0013] 此外，本申请的发明人发现了下述新的技术问题：若将凡士林单独用作水性眼科组合物的成分，则动态接触角(也称为前进角)上升，液体的流动性降低，从而导致眼部的不适感、尤其是使佩戴着隐形眼镜时的不适感增强。

[0014] 进一步，本申请的发明人还意外地发现了：通过将(A)凡士林和(B)选自由乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油组成的组中的一种以上组合用作水性眼科组合物的成分，动态接触角可得到改善，液体的流动性得到提高，并可有效地改善眨眼时等的眼部的不适感。本发明是基于该见解而完成的。

[0015] 本发明例如涉及以下的各发明。

[0016] [1]一种水性眼科组合物，其含有(A)凡士林和(B)选自由乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油组成的组中的一种以上。

[0017] [2]根据[1]所述的水性眼科组合物，其中，(A)凡士林为白色凡士林。

[0018] [3]根据[1]或[2]所述的水性眼科组合物，其进一步包含(C)非离子表面活性剂。

[0019] [4]根据[1]～[3]中任一项所述的水性眼科组合物，其进一步包含(D)缓冲剂。

[0020] [5]根据[1]～[4]中任一项所述的水性眼科组合物，其中，以水性眼科组合物的总量为基准，(A)凡士林的含量为0.00001～10w/v％。

[0021] [6]根据[1]～[5]中任一项所述的水性眼科组合物，其用于隐形眼镜。

[0022] [7]根据[1]～[6]中任一项所述的水性眼科组合物，其用于改善眼部的不适感。

[0023] [8]根据[7]所述的水性眼科组合物，其用于改善佩戴着隐形眼镜时的不适感。

[0024] [9]根据[1]～[8]中任一项所述的水性眼科组合物，其中，

[0025] 糖类为甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、透明质酸、硫酸软骨素、海藻酸、葡聚糖、结冷胶(gellan gum)及它们的盐、以及葡萄糖；

[0026] 乙烯基类高分子化合物为聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮及羧基乙烯基聚合物；

[0027] 聚氧乙烯聚氧丙烯二醇为泊洛沙姆(Poloxamer)188及泊洛沙姆407；

[0028] 多元醇为甘油、丙二醇、聚乙二醇及甘露糖醇；

[0029] 无机盐类为氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化锌及硫酸镁；

[0030] 植物油为芝麻油及蓖麻油；

[0031] 氨基酸为天冬氨酸、氨基乙磺酸及它们的盐；

[0032] 维生素为黄素腺嘌呤二核苷酸钠、泛醇、泛酸钠、泛酸钙、维生素B_6盐酸盐、氰钴胺素、乙酸视黄醇酯、棕榈酸视黄醇酯及醋酸生育酚(tocopherol acetate)；

[0033] 眼肌调节药成分为新斯的明及其盐；

[0034] 血管收缩剂为四氢唑啉(tetrahydrozoline)、萘唑啉及它们的盐；

[0035] 防腐剂为烷基二氨基乙基甘氨酸盐酸盐(alkyldiaminoethylglycine hydrochloride)、苯扎氯铵、苄索氯铵、葡萄糖酸氯己定(chlorhexidine gluconate)、氯丁醇、山梨酸、山梨酸钾、脱氢乙酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯及双胍化合物；

[0036] 稳定剂为二丁基羟基甲苯、氨丁三醇及单乙醇胺，而且，

[0037] 磺胺剂为磺胺甲噁唑及磺胺甲噁唑钠。

[0038] [10]根据[1]～[9]中任一项所述的水性眼科组合物，其中，相对于1质量份的(A)成分的总含量，(B)成分的总含量为0.00001～50000质量份。

[0039] [11]根据[1]～[10]中任一项所述的水性眼科组合物，其中，相对于水性眼科组合物的总量，含有50质量％以上的水。

[0040] [12]根据[1]～[11]中任一项所述的水性眼科组合物，其被收纳于塑料制容器中。

[0041] 发明效果

[0042] 本发明的水性眼科组合物由于组合了(A)凡士林和(B)选自由乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩

剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油组成的组中的一种以上，因此动态接触角得到改善，眼表面的液体的流动性得到提高，因而能够发挥更有效地改善眨眼时等的眼部的不适感、尤其是佩戴着隐形眼镜时的不适感的作用。

具体实施方式

[0043] 以下，对用于实施本发明的方式详细地进行说明。但是，本发明并不受以下的实施方式的限定。

[0044] 本说明书中，水性眼科组合物是指含有水的眼科组合物。相对于水性眼科组合物的总量，该水性眼科组合物优选含有20质量％以上的水，更优选含有30质量％以上，进一步优选含有50质量％以上，进一步更优选含有70质量％以上，进一步还更优选含有80质量％以上，更加优选含有85质量％以上，还更加优选含有90质量％以上，进一步更加优选含有95质量％以上，特别优选含有97.5质量％以上。另外，“质量％”与“w/v％”同义。

[0045] 本说明书中，除非有特别记载，否则含量的单位“％”表示“w/v％”，与“g/100mL”同义。

[0046] 本说明书中，除非有特别记载，否则缩写符号“POE”表示聚氧乙烯。

[0047] 本说明书中，除非有特别记载，否则缩写符号“POP”表示聚氧丙烯。

[0048] [1.水性眼科组合物]

[0049] 本实施方式涉及的水性眼科组合物含有(A)凡士林(有时也简写作“(A)成分”)和(B)选自由乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油组成的组中的至少一种以上(有时也简写作“(B)成分”)。

[0050] 本说明书中，“凡士林”包含下述两者：将从石油中得到的烃类的混合物进行精制而成的“黄色凡士林”、及进行脱色从而精制而成的“白色凡士林”。

[0051] 作为凡士林，可以没有特别限制地使用市售的凡士林。作为凡士林的具体例，例如可列举出Perfecta、Protopet Alba、Protopet White 1S、White Fonoline、Protopet White 2L、Protopet White 3C、Yellow Fonol ine、Protopet Yellow 1E、Protopet Yellow 2A、Protopet Super White(以上，Witco,Inc.制造)、Penreco Ultima、Penreco Super、Penreco S now、Penreco Regent、Penreco Lily、Penreco Cream、Penreco Royal、Penreco Blond、Penreco Amber、Penreco4650、Penreco Snow V、Oint ment BaseNo.4、No.6、No.8(以上，Penreco公司制造)、Perlatum330、Perlatum310/410、Perlatum320/420、Perlatum321、Perlatum325/425、Per latum325/415(以上，IGI公司制造)、Snowwhite Spetial、Snowwhite A4等Snow white系列、Microwax MA、Sonnecone CM、Sonnecone D M、White Fonoline H、White Protopet1SH(以上，Sonneborn公司制造)、日本药典白色凡士林(Maruishi Pharmaceutical Co.,Ltd制造，N IKKO Pharmaceutical Co.,Ltd制造等)、日本药典黄色凡士林(Maruis hi Pharmaceutical Co.,Ltd制造，NIKKO Pharmaceutical Co.,Ltd制造等)、CROLATUM V(Croda Japan KK制造)、SunWhite P-1、SunW hite P-150、SunWhite P-200、SunWhite S-200(以上，NIKKO Pharmac eutical Co.,Ltd制造)、NOMUCOAT W(The Nisshin OilliO Group,Ltd.制造)、PROPETO(Maruishi Pharmaceutical Co.,Ltd制造)、白色凡士林(Crompton公司制造)等，也可以使用进一步精制而成的凡士林。

这些凡士林可以单独使用一种，也可以任意地组合使用两种以上。

[0052] 其中，从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，优选满足第十六次修订的日本药典的规格的白色凡士林。

[0053] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(A)成分的含量没有特别限定，可根据水性眼科组合物的用途及制剂形态等进行适当设定。从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，作为(A)成分的含量的下限值，例如，以水性眼科组合物的总量为基准，(A)成分的总含量可以为0.00001w/v％以上，优选为0.0001w/v％以上，更优选为0.0005w/v％以上，进一步优选为0.001w/v％以上。关于(A)成分的含量的上限值虽然没有特别限制，但是例如以水性眼科组合物的总量为基准，(A)成分的总含量可以为5w/v％以下，优选为1w/v％以下，更优选为0.5w/v％以下，进一步优选为0.25w/v％以下，进一步更优选为0.1w/v％以下，特别优选为0.05w/v％以下。这些上限值及下限值可以进行任意组合。

[0054] 作为(A)成分的具体含量的范围，从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，例如以水性眼科组合物的总量为基准，(A)成分的总含量可以为0.00001～10w/v％，优选为0.0001～5w/v％，更优选为0.0001～1w/v％，进一步优选为0.0005～0.5w/v％，进一步更优选为0.0005～0.25w/v％，进一步还更优选为0.001～0.1w/v％，特别优选为0.001～0.05w/v％。

[0055] (B)成分为选自由乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油组成的组中的一种以上。(B)成分可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0056] 从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，(B)成分中，优选乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、无机盐类、防腐剂，更优选乙烯基类高分子化合物、糖类，进一步优选糖类。

[0057] 作为本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(B)成分的含量，从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，例如以水性眼科组合物的总量为基准，(B)成分的总含量通常为0.0000001～25w/v％，优选为0.0000001～10w/v％，更优选为0.000001～8w/v％，进一步优选为0.000005～5w/v％，进一步更优选为0.00001～3w/v％，特别优选为0.0001～2w/v％，最优选为0.0001～1w/v％。

[0058] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(B)成分相对于(A)成分的含有比没有特别的限定，可根据(A)成分及(B)成分的种类等进行适当设定。作为(B)成分相对于(A)成分的含有比，从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，例如相对于本实施方式涉及的水性眼科组合物所含有的(A)成分的总含量1质量份，(B)成分的总含量通常为0.00001～50000质量份，优选为0.0001～50000重量份，更优选为0.0001～30000重量份，进一步优选为0.0001～20000质量份，进一步更优选为0.0001～10000质量份，特别优选为0.0001～5000质量份，最优选为0.001～5000质量份。

[0059] 作为乙烯基类高分子化合物，例如可列举出聚乙烯醇(完全或部分皂化物)等乙烯醇类高分子、聚乙烯吡咯烷酮等乙烯吡咯烷酮类高分子及羧基乙烯基聚合物等。也可使用市售的乙烯基类高分子化合物。

[0060] 乙烯基类高分子化合物中，从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，优选聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25、聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙烯吡咯烷酮K90、聚乙

烯醇(部分皂化物)或羧基乙烯基聚合物,更优选聚乙烯吡咯烷酮K25、聚乙烯吡咯烷酮K90或羧基乙烯基聚合物,进一步优选聚乙烯吡咯烷酮K25、聚乙烯吡咯烷酮K90。

[0061] 乙烯基类高分子化合物可以单独使用一种,或者也可以组合使用两种以上。

[0062] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的乙烯基类高分子化合物的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。作为乙烯基类高分子化合物的含量,从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发,例如以水性眼科组合物的总量为基准,乙烯基类高分子化合物的总含量通常为0.001～25w/v%,优选为0.001～10w/v%,更优选为0.005～5w/v%,进一步优选为0.01～3w/v%。

[0063] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果,因此在将聚乙烯吡咯烷酮用作(B)成分的情况下,作为聚乙烯吡咯烷酮的含量,例如以水性眼科组合物的总量为基准,通常为0.001～25/v%,优选为0.001～10w/v%,进一步优选为0.01～3w/v%。

[0064] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果,因此在将羧基乙烯基聚合物用作(B)成分的情况下,作为羧基乙烯基聚合物的含量,例如以水性眼科组合物的总量为基准,通常为0.001～3w/v%,优选为0.001～1w/v%,进一步优选为0.01～0.5w/v%。

[0065] 作为糖类,例如可列举出多糖类(例如,纤维素类高分子化合物、酸性粘多糖、葡聚糖、结冷胶及它们的盐)、寡糖(例如,环糊精)、单糖类(例如,葡萄糖)。也可以使用市售的糖类。糖类可以单独使用一种,或者也可以组合使用两种以上。

[0066] 在将糖类用作(B)成分的情况下,从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发,优选多糖类、葡萄糖,其中,更优选纤维素类高分子化合物、酸性粘多糖、葡聚糖、结冷胶、葡萄糖。

[0067] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的糖类的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。作为糖类的含量,从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发,例如以水性眼科组合物的总量为基准,糖类的总含量通常为0.00001～25w/v%,优选为0.00005～10w/v%,更优选为0.0001～10w/v%,进一步优选为0.0005～7w/v%,进一步更优选为0.001～5w/v%。

[0068] 作为纤维素类高分子化合物,可使用将纤维素的羟基用其他官能团进行取代而得到的纤维素类高分子化合物。作为取代纤维素的羟基的官能团,例如可列举出甲氧基、乙氧基、羟基甲氧基、羟基乙氧基、羟基丙氧基、羧基甲氧基及羧基乙氧基。也可使用市售的纤维素类高分子化合物。

[0069] 作为纤维素类高分子化合物,例如可列举出甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(hypromellose)、羧甲基纤维素、羧乙基纤维素及它们的盐。此处,作为盐,只要为医药上、药理学(制药上)或生理学上被容许的盐即可,其中,优选碱金属盐,更优选钠盐、钾盐等。

[0070] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发,纤维素类高分子化合物中,优选甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(2208、2906、2910等)、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素或它们的盐,更优选羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或羧甲基纤维素钠,进一步更优选羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠。此外,由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果,因此羟丙基甲基纤维素优选为羟丙基甲基纤维素2906、羟丙基甲基纤维素2910。

[0071] 纤维素类高分子化合物可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0072] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的纤维素类高分子化合物的含量可根据化合物的种类及分子量等进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为纤维素类高分子化合物的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，纤维素类高分子化合物的总含量通常为0.0001～25w/v%，优选为0.001～10w/v%，更优选为0.001～5w/v%，进一步优选为0.002～4w/v%，进一步更优选为0.01～2w/v%。

[0073] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将羟丙基甲基纤维素用作(B)成分的情况下，作为羟丙基甲基纤维素的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～5w/v%，优选为0.0005～4w/v%，更优选为0.001～3w/v%，进一步优选为0.002～2w/v%，进一步更优选为0.01～1.5w/v%。

[0074] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将羟乙基纤维素用作(B)成分的情况下，作为羟乙基纤维素的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～3w/v%，优选为0.001～1w/v%，更优选为0.01～0.8w/v%。

[0075] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将羧甲基纤维素或其盐用作(B)成分的情况下，作为羧甲基纤维素钠的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～3w/v%，优选为0.001～1.5w/v%，更优选为0.01～0.5w/v%。

[0076] 作为酸性粘多糖，例如可列举出透明质酸、硫酸软骨素及海藻酸。

[0077] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此酸性粘多糖中，优选透明质酸或其盐、硫酸软骨素或其盐、海藻酸或其盐，更优选硫酸软骨素或其盐及海藻酸或其盐，进一步优选硫酸软骨素或其盐。作为透明质酸的盐、硫酸软骨素的盐或海藻酸的盐，只要为医药上、药理学(制药上)或生理学上被容许的盐即可，没有特别的限制。作为透明质酸的盐、硫酸软骨素的盐或海藻酸的盐，例如优选碱金属盐，更优选钠盐、钾盐等，进一步优选钠盐。

[0078] 酸性粘多糖可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0079] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的酸性粘多糖的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为酸性粘多糖的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，酸性粘多糖的总含量通常为0.00001～5w/v%，优选为0.00005～3w/v%，更优选为0.0001～2w/v%，进一步优选为0.0005～1w/v%，进一步更优选为0.001～0.6w/v%。

[0080] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将透明质酸或其盐用作(B)成分的情况下，作为透明质酸或其盐的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.00001～1w/v%，优选为0.00005～0.5w/v%，更优选为0.0001～0.1w/v%，进一步优选为0.0005～0.05w/v%，进一步更优选为0.001～0.02w/v%。

[0081] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将硫酸软骨素或其盐用作(B)成分的情况下，作为硫酸软骨素或其盐的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～5w/v%，优选为0.005～3w/v%，更优选为0.05～1w/v%。

[0082] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将海藻酸或其盐用作(B)成分的情况下，作为海藻酸或其盐的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～3w/v%，优选为0.001～1w/v%，更优选为0.01～0.1w/v%。

[0083] 作为葡聚糖，例如可列举出葡聚糖40、葡聚糖70，特别优选葡聚糖70。

[0084] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将葡聚糖用作(B)成分的情况下，作为葡聚糖的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～1w/v%，优选为0.001～0.1w/v%，更优选为0.005～0.05w/v%。

[0085] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将结冷胶用作(B)成分的情况下，作为结冷胶的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～1w/v%，优选为0.001～0.6w/v%，更优选为0.005～0.1w/v%。

[0086] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将葡萄糖用作(B)成分的情况下，作为葡萄糖的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～3w/v%，优选为0.005～0.5w/v%，更优选为0.01～0.1w/v%。

[0087] 作为氨基酸及其盐，例如可列举出甘氨酸、丙氨酸，γ-氨基丁酸，γ-氨基戊酸等一氨基一羧酸；天冬氨酸、谷氨酸等一氨基二羧酸及它们的盐；精氨酸、赖氨酸等二氨基一羧酸及它们的盐；氨基乙磺酸(牛磺酸)等的衍生物及它们的盐等。也可使用市售的氨基酸及其盐。作为氨基酸及其盐，为L体、D体、DL体中的任一者均可，可例示出L-天冬氨酸钾、L-天冬氨酸镁及L-天冬氨酸镁·钾等量混合物等。

[0088] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，在氨基酸中，优选天冬氨酸、氨基乙磺酸、它们的盐，更优选L-天冬氨酸钾、L-天冬氨酸镁、L-天冬氨酸镁·钾等量混合物、氨基乙磺酸。

[0089] 氨基酸可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0090] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的氨基酸及其盐的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为氨基酸及其盐的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，氨基酸及其盐的总含量通常为0.0001～3w/v%，优选为0.001～2w/v%，更优选为0.01～1w/v%。

[0091] 作为多元醇，例如可列举出甘油、丙二醇、乙二醇、二乙二醇、聚乙二醇(300、400、4000、6000)等直链醇或乳糖、麦芽糖、果糖、山梨糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、木糖醇、海藻糖等糖醇等。多元醇可利用公知的方法合成而使用，也可购得市售商品而使用。多元醇为D体及L体中的任一者均可。

[0092] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，多元醇中，优选直链醇、糖醇，更优选甘油、丙二醇、聚乙二醇、甘露糖醇，进一步更优选甘油、丙二醇、聚乙二醇、D-甘露糖醇。此外，由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此聚乙二醇优选为聚乙二醇400、聚乙二醇4000。

[0093] 多元醇可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0094] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的多元醇的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为多元醇的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，多元醇的总含量通常为0.00005～8w/v%，优选为0.0001～5w/v%，更优选为0.005～4w/v%。

[0095] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将聚乙二醇用作(B)成分的情况下，作为聚乙二醇的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～8w/v%，优选为0.001～5w/v%，更优选为0.01～1w/v%。

[0096] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将丙二醇用作(B)成分的情况下，作为丙二醇的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～8w/v%，优选为0.001～5w/v%，更优选为0.01～1w/v%。

[0097] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将D-甘露糖醇用作(B)成分的情况下，作为D-甘露糖醇的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～8w/v%，优选为0.001～5w/v%，更优选为0.01～3.5w/v%。

[0098] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将甘油用作(B)成分的情况下，作为甘油的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～5w/v%，优选为0.001～3w/v%，更优选为0.01～1w/v%。

[0099] 作为防腐剂，例如可列举出烷基二氨基乙基甘氨酸盐酸盐、苯甲酸钠、乙醇、苯扎氯铵、苄索氯铵、葡萄糖酸氯己定、氯丁醇、山梨酸、山梨酸钾、脱氢乙酸钠、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、羟基喹啉硫酸盐(oxyquinoline sulf ate)、苯乙醇、苯甲醇、双胍化合物(具体而言，聚六亚甲基双胍等)、Glokill(罗地亚公司制造，商品名称)等。也可使用市售的防腐剂。

[0100] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，防腐剂中，优选烷基二氨基乙基甘氨酸盐酸盐、苯扎氯铵、苄索氯铵、葡萄糖酸氯己定、氯丁醇、山梨酸、山梨酸钾、脱氢乙酸钠、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、双胍化合物；更优选烷基二氨基乙基甘氨酸盐酸盐、苯扎氯铵、葡萄糖酸氯己定、氯丁醇、山梨酸、山梨酸钾、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、双胍化合物；进一步优选烷基二氨基乙基甘氨酸盐酸盐、苯扎氯铵、葡萄糖酸氯己定、双胍化合物；进一步更优选苯扎氯铵、葡萄糖酸氯己定、聚六亚甲基双胍。

[0101] 防腐剂可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0102] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的防腐剂的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为防腐剂的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，防腐剂的总含量通常为0.0000001～0.5w/v%，优选为0.0000001～0.2w/v%，更优选为0.000001～0.05w/v%，进一步优选为0.00001～0.01w/v%。

[0103] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将聚六亚甲基双胍用作(B)成分的情况下，作为聚六亚甲基双胍的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0000001～0.001w/v%，优选为0.000001～0.0005w/v%，更优选为0.00001～0.0001w/v%。

[0104] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将苯扎氯铵用作(B)成分的情况下，作为苯扎氯铵的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.00001～0.2w/v%，优选为0.0001～0.05w/v%，更优选为0.001～0.01w/v%。

[0105] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将葡萄糖酸氯己定用作(B)成分的情况下，作为葡萄糖酸氯己定的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.00001～0.2w/v%，优选为0.0001～0.05w/v%，更优选为0.001～0.01w/v%。

[0106] 作为磺胺剂，例如可列举出磺胺甲噁唑或其盐等。也可使用市售的磺胺剂。

[0107] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，磺胺剂中，优选磺胺甲噁唑、磺胺

甲噁唑钠，更优选磺胺甲噁唑钠。

[0108] 磺胺剂可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0109] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的磺胺剂的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为磺胺剂的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，磺胺剂的总含量通常为0.01～6w/v％，优选为0.1～5w/v％，更优选为1～4w/v％。

[0110] 作为维生素，例如可列举出维生素B_1、维生素B_2(黄素腺嘌呤二核苷酸)、维生素B_3(烟酸及烟酰胺)、泛酸、泛醇、维生素B_6(吡哆素，吡哆醛及吡哆胺)、生物素、叶酸及维生素B_{12}(氰钴胺素、羟钴胺素、甲基钴胺素及腺苷钴胺素)以及它们的盐等水溶性维生素；维生素E类(d-α-生育酚、dl-α-生育酚、β-生育酚、γ-生育酚、δ-生育酚等)及维生素A类(视黄醛、视黄醇、视黄酸、胡萝卜素、脱氢视网膜醛、番茄红素等)以及它们的衍生物等脂溶性维生素。这些维生素可以为盐的形态，可例示出黄素腺嘌呤二核苷酸钠、维生素B_6盐酸盐、泛酸钙及泛酸钠等。此外，这些维生素还可以为衍生物，可例示出醋酸生育酚、乙酸视黄醇酯、棕榈酸视黄醇酯等。也可使用市售的维生素。

[0111] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，维生素中，优选黄素腺嘌呤二核苷酸钠、泛醇、泛酸钠、泛酸钙、维生素B_6盐酸盐、氰钴胺素、乙酸视黄醇酯、棕榈酸视黄醇酯、醋酸生育酚，特别优选维生素B_6盐酸盐、氰钴胺素、棕榈酸视黄醇酯、醋酸生育酚。

[0112] 此外，从其他的角度出发，优选脂溶性维生素，更优选视黄醇、生育酚或它们的衍生物，更优选乙酸视黄醇酯、棕榈酸视黄醇酯、醋酸生育酚，进一步更优选为棕榈酸视黄醇酯、醋酸生育酚。

[0113] 维生素可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0114] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的维生素的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为维生素的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，维生素的总含量通常为0.00001～1w/v％，优选为0.00005～0.5％，更优选为0.0001～0.1w/v％。

[0115] 在将水溶性维生素用作(B)成分的情况下，作为水溶性维生素的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，水溶性维生素的总含量通常为0.0001～1w/v％，优选为0.0002～0.5w/v％，更优选为0.0005～0.1w/v％，进一步优选为0.001～0.1w/v％。

[0116] 在将维生素B_6盐酸盐用作(B)成分的情况下，作为维生素B_6盐酸盐的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，维生素B_6盐酸盐的总含量通常为0.0001～1w/v％，优选为0.0005～0.1w/v％，更优选为0.001～0.1w/v％。

[0117] 在将脂溶性维生素用作(B)成分的情况下，作为脂溶性维生素的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，脂溶性维生素的总含量通常为0.00001～0.5w/v％，优选为0.00005～0.15w/v％，更优选为0.0005～0.05w/v％。

[0118] 在将生育酚用作(B)成分的情况下，作为生育酚的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，生育酚的总含量通常为0.0001～0.5w/v％，优选为0.0005～0.15w/v％，更优选为0.0005～0.05w/v％。

[0119] 在将视黄醇用作(B)成分的情况下，作为视黄醇的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，视黄醇的总含量通常为1～20万I.U./100mL，优选为500～10万I.U./100mL，更

优选为5000～5万I.U./100mL。

[0120] 作为维生素A类，例如可列举出DSM公司制造的棕榈酸视黄醇酯等，其中，0.550μg的所述棕榈酸视黄醇酯相当于1I.U.的维生素A。另外，I.U.是指利用第十六次修订的日本药典的维生素A定量法等中记载的方法而求得的国际单位。

[0121] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将氰钴胺素用作(B)成分的情况下，作为氰钴胺素的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～0.1w/v%，优选为0.0002～w0.05/v%，更优选为0.001～0.02w/v%。

[0122] 作为无机盐类，例如可列举出氯化钙、氯化镁、氯化钠、氯化钾、氯化铵、氯化锌等金属的氯化物；硫酸钙、硫酸镁、硫酸钠、硫酸钾、硫酸铵等金属的硫酸盐，优选氯化钠、氯化钾、氯化钙、硫酸镁、氯化锌。也可使用市售的无机盐类。

[0123] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，无机盐类中，优选金属的氯化物、金属的硫酸盐，优选氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化锌、硫酸镁，特别优选氯化钠、氯化锌、硫酸镁。

[0124] 无机盐类可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0125] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的无机盐类的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为无机盐类的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，无机盐类的总含量通常为0.00001～8w/v%，优选为0.0001～5w/v%，更优选为0.0001～1w/v%。

[0126] 在将氯化钙、氯化镁、氯化钠、氯化钾、氯化铵、硫酸钙、硫酸镁、硫酸钠、硫酸钾、硫酸铵用作(B)成分的情况下，通常为0.0001～8w/v%，优选为0.0005～5w/v%，更优选为0.001～1w/v%。

[0127] 在将氯化锌用作(B)成分的情况下，通常为0.00001～0.1w/v%，优选为0.0001～0.03w/v%，更优选为0.0001～0.003w/v%。

[0128] 作为眼肌调节药成分，例如可列举出类似于乙酰胆碱的、具有活性中心的胆碱酯酶抑制剂，具体而言可列举出甲基硫酸新斯的明、托吡卡胺(tropicamide)、堆心菊素、硫酸阿托品等。也可使用市售的眼肌调节药成分。

[0129] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，眼肌调节药成分中，优选新斯的明或其盐，更优选甲基硫酸新斯的明。

[0130] 眼肌调节药成分可单独使用一种，或者也可组合使用两种以上。

[0131] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的眼肌调节药成分的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为眼肌调节药成分的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，眼肌调节药成分的总含量通常为0.0001～0.05w/v%，优选为0.0005～0.01w/v%，更优选为0.001～0.005w/v%。

[0132] 作为血管收缩剂(解充血药)，例如可列举出四氢唑啉、萘唑啉、肾上腺素，麻黄素，甲基麻黄素，苯肾上腺素及它们的盐等。也可使用市售的血管收缩剂。

[0133] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，血管收缩剂中，优选四氢唑啉、萘唑啉或它们的盐，更优选盐酸四氢唑啉、盐酸萘甲唑啉、硝酸萘甲唑啉，进一步更优选盐酸四氢唑啉、盐酸萘甲唑啉，特别优选盐酸萘甲唑啉。

[0134] 血管收缩剂(解充血药)可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0135] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的血管收缩剂的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。作为血管收缩剂的含量，从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，例如以水性眼科组合物的总量为基准，血管收缩剂的总含量通常为0.0001～0.1w/v%，优选为0.0005～0.05w/v%，更优选为0.0005～0.005w/v%。

[0136] 作为稳定剂，例如可列举出二丁基羟基甲苯(BHT)、氨丁三醇、甲醛合次硫酸氢钠(吊白块)、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、单乙醇胺、单硬脂酸铝、单硬脂酸甘油酯等。也可使用市售的稳定剂。

[0137] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，稳定剂中，优选二丁基羟基甲苯、氨丁三醇、单乙醇胺，更优选二丁基羟基甲苯。

[0138] 稳定剂可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0139] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的稳定剂的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为稳定剂的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，稳定剂的总含量通常为0.000001～3w/v%，优选为0.000001～2w/v%，更优选为0.00001～1.5w/v%，进一步优选0.0001～1w/v%，进一步更优选为0.0001～0.05w/v%。

[0140] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将二丁基羟基甲苯用作(B)成分的情况下，作为二丁基羟基甲苯的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.000001～0.1w/v%，优选为0.00001～0.01w/v%，更优选为0.0001～0.005w/v%。

[0141] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将氨丁三醇用作(B)成分的情况下，作为氨丁三醇的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～3w/v%，优选为0.001～2w/v%，更优选为0.01～1w/v%。

[0142] 由于可更进一步显著地发挥本发明产生的效果，因此在将单乙醇胺用作(B)成分的情况下，作为单乙醇胺的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，通常为0.0001～2w/v%，优选为0.001～1.5w/v%，更优选为0.01～0.5w/v%。

[0143] 作为聚氧乙烯聚氧丙烯二醇，例如可列举出POE(196)POP(67)二醇(泊洛沙姆407、普朗尼克F-127)、POE(200)POP(70)二醇、POE(120)POP(40)二醇(普朗尼克F-87)、POE(160)POP(30)二醇(普朗尼克F-68、泊洛沙姆188)、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇(普朗尼克P-85、泊洛沙姆235)、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇(普朗尼克L-44、泊洛沙姆124)、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇(普朗尼克P123、泊洛沙姆403)等。也可使用市售的聚氧乙烯聚氧丙烯二醇。

[0144] 聚氧乙烯聚氧丙烯二醇中，优选POE(160)POP(30)二醇(普朗尼克F-68、泊洛沙姆188)、POE(196)POP(67)二醇(泊洛沙姆407、普朗尼克F127)。

[0145] 聚氧乙烯聚氧丙烯二醇可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0146] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的聚氧乙烯聚氧丙烯二醇的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为聚氧乙烯聚氧丙烯二醇的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，聚氧乙烯聚氧丙烯二醇的总含量通常为0.00001～10w/v%，优选为0.0001～8w/v%，更优选为0.001～5w/v%，进一步优选为0.01～0.1w/v%。

[0147] 作为植物油，可列举出芝麻油、蓖麻油、橄榄油、大豆油、花生油、杏仁油、小麦胚芽

油、山茶油、玉米油、菜子油、向日葵油、棉子油及椰子油等。植物油可使用市售商品。

[0148] 从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，植物油中，优选芝麻油、蓖麻油，更优选芝麻油。

[0149] 植物油可以单独使用一种，或者也可以组合使用两种以上。

[0150] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中的植物油的含量可根据化合物的种类及分子量进行适当设定。从更进一步提高本发明产生的效果的角度出发，作为植物油的含量，例如以水性眼科组合物的总量为基准，植物油的总含量通常为0.00001～3w/v%，优选为0.0001～1w/v%，更优选为0.001～0.1w/v%。

[0151] 本实施方式涉及的水性眼科组合物优选进一步含有(C)非离子表面活性剂(也简单记作“(C)成分”)。通过进一步含有(C)成分，能够更显著地发挥本发明产生的效果。

[0152] 作为(C)非离子表面活性剂，只要为医药上、药理学(制药上)或生理学上被容许的物质即可，没有特别的限制。作为(C)非离子表面活性剂，具体而言，例如可列举出POE(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯(聚山梨酯20)、POE(20)失水山梨糖醇单油酸酯(聚山梨酯80)、POE失水山梨糖醇单硬脂酸酯(聚山梨酯60)、POE失水山梨糖醇三硬脂酸酯(聚山梨酯65)等POE失水山梨糖醇脂肪酸酯；POE氢化蓖麻油5、POE氢化蓖麻油10、POE氢化蓖麻油20、POE氢化蓖麻油40、POE氢化蓖麻油50、POE氢化蓖麻油60、POE氢化蓖麻油100等POE氢化蓖麻油；POE蓖麻油3、POE蓖麻油4、POE蓖麻油6、POE蓖麻油7、POE蓖麻油10、POE蓖麻油13.5、POE蓖麻油17、POE蓖麻油20、POE蓖麻油25、POE蓖麻油30、POE蓖麻油35、POE蓖麻油50等POE蓖麻油；聚乙二醇单硬脂酸酯(2E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(4E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(9E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(10E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(23E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(25E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(32E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(40E.O.、硬脂酸-40-聚烃氧基酯)、聚乙二醇单硬脂酸酯(45E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(55E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(75E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(140E.O.)等聚乙二醇单硬脂酸酯；泊洛沙胺(Poloxamine)等乙二胺的POE-POP嵌段共聚物加成物；POE(9)月桂基醚等POE烷基醚；POE(20)POP(4)鲸蜡基醚等POE·POP烷基醚；POE(10)壬基苯基醚等POE烷基苯基醚；泰洛沙泊(tyloxapol)等。另外，括弧内的数字表示加成摩尔数。

[0153] 本实施方式涉及的水性眼科组合物更优选含有两种以上的(C)非离子表面活性剂。(C)非离子表面活性剂的组合没有特别限制，但从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，优选组合一种以上的(C-1)HLB值为10以上的非离子表面活性剂(也简单记作“(C-1)成分”)、一种以上的(C-2)HLB值小于10的非离子表面活性剂(也简单记作“(C-2)成分”)。该情况下，作为(C-1)成分，优选HLB值为11以上，更优选HLB值为13以上。作为(C-2)成分，优选HLB值为8以下，更优选HLB值为6以下。

[0154] 作为(C-1)成分，例如可列举出POE(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯(聚山梨酯20)、POE(20)失水山梨糖醇单油酸酯(聚山梨酯80)、POE失水山梨糖醇单硬脂酸酯(聚山梨酯60)、POE失水山梨糖醇三硬脂酸酯(聚山梨酯65)等POE失水山梨糖醇脂肪酸酯；POE氢化蓖麻油20、POE氢化蓖麻油40、POE氢化蓖麻油50、POE氢化蓖麻油60、POE氢化蓖麻油100等的环氧乙烷的平均加成摩尔数为20以上的POE氢化蓖麻油；POE蓖麻油25、POE蓖麻油30、POE蓖麻油35、POE蓖麻油50等的环氧乙烷的平均加成摩尔数为23以上的POE蓖麻油；聚乙二醇单硬脂酸酯(9E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(10E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(23E.O.)、聚乙二醇

单硬脂酸酯(25E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(32E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(40E.O.、硬脂酸-40-聚烃氧基酯)、聚乙二醇单硬脂酸酯(45E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(55E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(75E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(140E.O.)等的环氧乙烷的平均加成摩尔数为7以上的聚乙二醇单硬脂酸酯;泊洛沙胺;POE(20)POP(4)鲸蜡基醚;POE(10)壬基苯基醚,其中,从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发,优选POE(20)失水山梨糖醇单油酸酯(聚山梨酯80)、POE氢化蓖麻油40、POE氢化蓖麻油60、POE蓖麻油35、硬脂酸-40-聚烃氧基酯,更优选POE(20)失水山梨糖醇单油酸酯(聚山梨酯80)、POE氢化蓖麻油60。

[0155] 作为(C-2)成分,例如可列举出POE氢化蓖麻油5、POE氢化蓖麻油10等的环氧乙烷的平均加成摩尔数小于20的POE氢化蓖麻油;POE蓖麻油3、POE蓖麻油4、POE蓖麻油6、POE蓖麻油7、POE蓖麻油10、POE蓖麻油13.5、POE蓖麻油17、POE蓖麻油20等的环氧乙烷的平均加成摩尔数小于23的POE蓖麻油;聚乙二醇单硬脂酸酯(2E.O.)、聚乙二醇单硬脂酸酯(4E.O.)等的环氧乙烷的平均加成摩尔数小于7的聚乙二醇单硬脂酸酯,其中,从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发,优选环氧乙烷的平均加成摩尔数小于20的POE氢化蓖麻油、环氧乙烷的平均加成摩尔数小于23的POE蓖麻油,更优选环氧乙烷的平均加成摩尔数小于23的POE蓖麻油,进一步优选POE蓖麻油3、POE蓖麻油10,特别优选POE蓖麻油3。

[0156] 使用(C)成分的情况下,本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(C)成分的含量没有特别的限定,可根据水性眼科组合物的用途及制剂形态等进行适当设定。从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发,作为(C)成分的含量的下限值,例如以水性眼科组合物的总量为基准,(C)成分的总含量可以为0.0001w/v%以上,优选为0.001w/v%以上,更优选为0.01w/v%以上,进一步优选为0.1w/v%以上。关于(C)成分的含量的上限值没有特别的限制,例如以水性眼科组合物的总量为基准,(C)成分的总含量可以为20w/v%以下,优选为10w/v%以下,更优选为5w/v%以下,进一步优选为1w/v%以下,特别优选为0.5w/v%以下。

[0157] 从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发,作为(C)成分的具体的含量的范围,例如以水性眼科组合物的总量为基准,(C)成分的总含量可以为0.0001～20w/v%,优选为0.001～10w/v%,更优选为0.01～5w/v%,进一步优选为0.1～1w/v%。

[0158] 在将(C-1)成分与(C-2)成分组合的情况下,从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发,作为(C-1)成分及(C-2)成分的含量,可例示出以下的含量。

[0159] (C-1)成分:以水性眼科组合物的总量为基准,(C-1)成分的总含量可以为0.0001～10w/v%,优选为0.001～7w/v%,更优选为0.01～4w/v%,进一步优选为0.01～1w/v%,特别优选为0.01～0.5%。

[0160] (C-2)成分:以水性眼科组合物的总量为基准,(C-2)成分的总含量可以为0.0001～10w/v%,优选为0.001～8w/v%,更优选为0.005～5w/v%,进一步优选为0.01～0.5w/v%。

[0161] 从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发,对于本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(A)成分及(C)成分的比例而言,例如相对于1质量份的(A)成分的总量,(C)成分以总量计可以为0.0001～1000000质量份,优选为0.001～100000质量份,更优选为0.001～50000重量份,进一步优选为0.01～10000质量份。

[0162] 在将(C-1)成分与(C-2)成分组合的情况下,从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发,作为(A)成分及(C)成分的比例,可例示出以下的比例。

[0163] 对于本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(C-1)成分及(C-2)成分的比例而言，例如相对于1质量份的(C-1)成分的总量，(C-2)成分以总量计可以为0.001～1000质量份，优选为0.01～100质量份，更优选为0.1～10质量份。

[0164] 从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，对于本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(A)成分及(C-1)成分的比例而言，例如相对于1质量份的(A)成分的总量，(C-1)成分以总量计可以为0.0001～1000000质量份，优选为0.001～100000质量份，更优选为0.001～50000重量份，进一步优选为0.01～10000质量份。

[0165] 从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，对于本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(A)成分及(C-2)成分的比例而言，例如相对于1质量份的(A)成分的总量，(C-2)成分以总量计可以为0.0001～1000000质量份，优选为0.001～100000质量份，更优选为0.001～50000质量份，进一步优选为0.01～10000。

[0166] 本实施方式涉及的水性眼科组合物优选进一步包含(D)缓冲剂(也简单记作“(D)成分”)。通过进一步包含(D)成分，能够更显著地发挥本发明产生的效果。

[0167] 作为(D)缓冲剂，只要为医药上、药理学(制药上)或生理学上被容许的缓冲剂即可，没有特别的限制。作为(D)缓冲剂，具体而言，例如可列举出硼酸缓冲剂、磷酸缓冲剂、碳酸缓冲剂、柠檬酸缓冲剂、醋酸缓冲剂等。其中，优选硼酸缓冲剂、磷酸缓冲剂、碳酸缓冲剂及柠檬酸缓冲剂。

[0168] 作为硼酸缓冲剂，例如可列举出硼酸、硼酸碱金属盐、硼酸碱土类金属盐等硼酸盐。作为磷酸缓冲剂，例如可列举出磷酸、磷酸碱金属盐、磷酸碱土类金属盐等磷酸盐。作为碳酸缓冲剂，例如可列举出碳酸、碳酸碱金属盐、碳酸碱土类金属盐等碳酸盐。作为柠檬酸缓冲剂，例如可列举出柠檬酸、柠檬酸碱金属盐、柠檬酸碱土类金属盐等。作为硼酸缓冲剂或磷酸缓冲剂，可使用硼酸盐或磷酸盐的水合物。作为更具体的例子，作为硼酸缓冲剂，例如可例示出硼酸或其盐(硼酸钠、四硼酸钾、甲基硼酸钾、硼酸铵、硼砂等)，作为磷酸缓冲剂，例如可例示出磷酸或其盐(磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、磷酸三钠、磷酸二钾、磷酸一氢钙、磷酸二氢钙等)，作为碳酸缓冲剂，例如可例示出碳酸或其盐(碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸铵、碳酸钾、碳酸钙、碳酸氢钾、碳酸镁等)，作为柠檬酸缓冲剂，例如可例示出柠檬酸或其盐(柠檬酸钠、柠檬酸钾、柠檬酸钙、柠檬酸二氢钠、柠檬酸二钠等)，作为醋酸缓冲剂，例如可例示出醋酸或其盐(醋酸铵、醋酸钾、醋酸钙、醋酸钠等)等。这些缓冲剂可以单独使用一种，也可以任意地组合使用两种以上。

[0169] 上述缓冲剂中，从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，特别优选硼酸缓冲剂及磷酸缓冲剂。作为硼酸缓冲剂，优选硼酸与其盐的组合，更优选硼酸与硼酸的碱金属盐和/或碱土类金属盐的组合，进一步优选硼酸与硼酸的碱金属盐的组合，进一步更优选硼酸与硼砂的组合。作为磷酸缓冲剂，优选第一磷酸盐与第二磷酸盐的组合，更优选第一磷酸的碱金属盐与第二磷酸的碱金属盐的组合，进一步优选磷酸二氢钠与磷酸氢二钠的组合。

[0170] 使用(D)成分的情况下，本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(D)成分的含量虽没有特别的限定，但可根据水性眼科组合物的用途及制剂形态等进行适当设定。从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，作为(D)成分的含量的下限值，例如以水性眼科组合物的总量为基准，(D)成分的总含量可以为0.001w/v%以上，优选为0.01w/v%以上，更优选为0.1w/v%以上。关于(D)成分的含量的上限值没有特别的限制，例如以水性眼科组合物的

总量为基准，(D)成分的总含量可以为10w/v％以下，优选为5w/v％以下，更优选为3w/v％以下。

[0171] 从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，作为(D)成分的具体的含量的范围，例如以水性眼科组合物的总量为基准，(D)成分的总含量可以为0.001～10w/v％，优选为0.01～5w/v％，更优选为0.1～3w/v％。

[0172] 从更显著地发挥本发明产生的效果的角度出发，对于本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(A)成分及(D)成分的比例而言，例如相对于1质量份的(A)成分的总量，(D)成分以总量计可以为0.0001～30000质量份，优选为0.001～30000质量份，更优选为0.01～20000重量份。

[0173] 本实施方式涉及的水性眼科组合物优选进一步包含(E)萜类化合物(也简单记作“(E)成分”)。作为(E)成分，只要为医药上、药理学(制药上)或生理学上被容许的成分，则没有特别的限制。作为(E)成分，具体而言，例如可列举出薄荷醇，樟脑，冰片，香叶醇，桉树脑，香茅醇，薄荷酮，香芹酮，茴香脑，丁子香酚，苧烯，里哪醇，乙酸里哪醇酯及它们的衍生物等。(E)成分为d体、l体或dl体中的任一者均可。此外，作为(E)成分，也可使用含有(E)成分的精油。作为这样的精油，例如可列举出桉树油，香柠檬油，薄荷油(peppermint oil)，凉薄荷油(cool mint oil)，留兰香油，薄荷油(ハッカ油)，小茴香油，肉桂油和玫瑰油等。这些(E)成分可以单独使用一种，也可以任意地组合使用两种以上。

[0174] 由于能够更显著地发挥本发明产生的效果，因此(E)成分中，优选dl-薄荷醇、l-薄荷醇、dl-樟脑、d-樟脑、d-冰片或香叶醇。作为含有它们的精油，例如可列举出凉薄荷油、薄荷油(peppermint oil)、薄荷油(ハッカ油)及樟脑油等。作为(E)成分，更优选dl-薄荷醇、l-薄荷醇、dl-樟脑、d-樟脑、d-冰片、香叶醇，进一步优选l-薄荷醇、d-樟脑、dl-樟脑，进一步更优选l-薄荷醇。

[0175] 在使用(E)成分的情况下，本实施方式涉及的水性眼科组合物中的(E)成分的含量根据使用的(E)成分的种类、其他成分的种类及量、水性眼科组合物的用途及制剂形态等而不同，虽然无法进行统一规定，但例如以水性眼科组合物的总量为基准，(E)成分的总含量可以为0.00001～10w/v％，优选为0.0001～10w/v％，更优选为0.0005～5w/v％，进一步优选为0.001～3w/v％，进一步更优选为0.001～1w/v％。

[0176] 本实施方式涉及的水性眼科组合物的pH只要在医药上、药理学(制药上)或生理学上被允许的范围内即可，没有特别的限定。作为本实施方式涉及的水性眼科组合物的pH，例如可以为4.0～9.5，优选为4.0～9.0，更优选为4.5～9.0，进一步优选为4.5～8.5，进一步更优选为5.0～8.5。

[0177] 对于本实施方式涉及的水性眼科组合物而言，可根据需要调节为生物体所允许的范围内的渗透压比。适宜的渗透压比根据适用部位、剂型等而不同，例如可以调节为0.4～5.0，优选调节为0.6～3.0，更优选调节为0.8～2.0。可使用无机盐、多元醇等，利用该技术领域中已知的方法进行渗透压的调节。基于第十六次修订的日本药典，将渗透压比定义为相对于286mOsm(0.9w/v％氯化钠水溶液的渗透压)的试样的渗透压的比，参考日本药典记载的渗透压测定法(凝固点降低法)来测定渗透压。另外，渗透压比测定用标准液(0.9w/v％氯化钠水溶液)可以按下述方式制备，或者，可以使用市售的渗透压比测定用标准液(0.9w/v％氯化钠水溶液)，所述方式为：将氯化钠(日本药典标准试剂)于500～650℃下干燥40～

50分钟，然后，在干燥器(硅胶)中放冷，并精密量取0.900g，将其溶于净化水中，并精确地定容至100mL。

[0178] 除上述成分以外，本实施方式涉及的水性眼科组合物可以在不损害本发明的效果的范围内，组合含有适当量的选自各种药理活性成分及生理活性成分中的成分。该成分没有特别的限制，例如可例示出一般用医薬品製造販売承認基準2012年版(SOCIETY FOR REGULATORY SCIENCE OF MEDICAL PRODUCTS主编)中所记载的眼科用药中的有效成分。作为眼科用药中使用的成分，具体而言，例如可列举出如下所述的成分。

[0179] 抗组胺剂：例如异丙海汀(iproheptin)、苯海拉明、马来酸氯苯那敏、富马酸酮替芬、盐酸奥洛他定、盐酸左卡巴斯汀等。

[0180] 抗过敏剂：例如色甘酸钠、曲尼司特、吡嘧司特钾等。

[0181] 类固醇剂：例如丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松(Fluticasone furoate)、糠酸莫米松、丙酸倍氯米松、氟尼缩松等。

[0182] 消炎剂：例如甘草亭酸、甘草酸、普拉洛芬、水杨酸甲酯、水杨酸乙二醇酯、尿囊素、氨甲环酸、ε-氨基已酸、小檗碱、奠磺酸钠、溶菌酶、甘草等。

[0183] 收敛剂：例如氧化锌、乳酸锌、硫酸锌等。

[0184] 局部麻醉剂：例如利多卡因等。

[0185] 其他：例如硫代异噁唑、磺胺索嘧啶及它们的盐等。

[0186] 只要在不损害本发明的效果的范围内，本实施方式涉及的水性眼科组合物可以根据其用途及制剂形态，按照常法适当选择各种各样的添加物，并以适当量含有一种或同时使用一种以上。作为这样的添加物，例如可例示出医薬品添加物事典2007(日本医药品添加剂协会编辑)中记载的各种添加物。作为代表性成分可列举出以下的添加物。

[0187] 载体：例如水、含水乙醇等水性溶剂。

[0188] 螯合剂：例如乙二胺二乙酸(EDDA)、乙二胺三乙酸、乙二胺四乙酸(乙底酸、EDTA)、N-(2-羟乙基)乙二胺三乙酸(HEDTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)等。

[0189] 基剂：例如辛基十二烷醇、氧化钛、溴化钾、液体石蜡和聚乙烯的复合软膏基质(plastibase)、液体石蜡、轻质液体石蜡、精制羊毛脂等。

[0190] 另外，本实施方式涉及的水性眼科组合物优选实质上不含有卵磷脂作为添加物，更优选不含有卵磷脂。由此，成为没有卵磷脂特有的令人不快的气味的水性眼科组合物，能够更进一步显著地发挥本发明产生的效果。

[0191] 本实施方式涉及的水性眼科组合物中所使用的水只要为医药上、药理学(制药上)或生理学上被允许的水即可。作为这样的水，例如可列举出蒸馏水、普通水、净化水、灭菌净化水、注射用水及注射用蒸馏水等。这些定义基于第十六次修订的日本药典。

[0192] 本实施方式涉及的水性眼科组合物可通过将所需量的(A)成分、(B)成分、及根据需要的其他成分，以成为所需的浓度的方式进行添加及混合来制备。例如，可通过利用净化水来溶解或分散这些成分，调节成规定的pH及浸透压，利用过滤灭菌等进行灭菌处理来制备。关于(A)成分及其他疏水性高的成分的溶解，可以预先将其与(C)成分、(D)成分或具有溶解辅助作用的成分一起进行搅拌，然后进一步加入净化水使其溶解。

[0193] 本实施方式涉及的水性眼科组合物可根据目的采用各种制剂形态。作为制剂形态，例如可列举出液剂、凝胶剂、半固体剂(软膏等)等。本实施方式涉及的水性眼科组合物

优选为液剂。

[0194] 本实施方式涉及的水性眼科组合物，例如可以用作滴眼剂(也称为滴眼液或滴眼药。此外，滴眼剂包括可在佩戴着隐形眼镜时向眼中滴入的滴眼剂)、人工泪液、洗眼剂(也称为洗眼液或洗眼药。此外，洗眼剂包括可在佩戴着隐形眼镜时清洗眼睛的洗眼剂)、隐形眼镜佩戴液、隐形眼镜护理用剂(包括隐形眼镜消毒剂、隐形眼镜用保存剂、隐形眼镜用清洗剂、隐形眼镜用清洗保存剂等)等。另外，“隐形眼镜”包括硬性隐形眼镜、软性隐形眼镜(包含离子性及非离子性这二者，并包含硅水凝胶隐形眼镜及非硅水凝胶隐形眼镜这二者)。

[0195] 其中，由于滴眼剂使用方便，因此当感受到眨眼时等的眼部的不适症状时，可在其使用方法的允许的范围内快速地加药。参考该效果，本实施方式涉及的水性眼科组合物可适宜地用作滴眼剂。

[0196] 本实施方式涉及的水性眼科组合物被收纳至任意的容器中而被提供。关于收纳本实施方式涉及的水性眼科组合物的容器没有特别的限制，例如可以为玻璃制或者也可以为塑料制。优选为塑料制。作为塑料，例如可列举出聚对苯二甲酸乙二醇酯、多芳基化合物、聚萘二甲酸乙二醇酯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯、聚酰亚胺及构成它们的单体的共聚物、以及将它们中的两种以上混合而成的塑料。优选聚对苯二甲酸乙二醇酯。此外，收纳本实施方式涉及的水性眼科组合物的容器可以为可目视确认到容器内部的透明容器，也可以为难以目视确认到容器内部的不透明容器。优选为透明容器。此处，所谓“透明容器”包括无色透明容器及有色透明容器这二者。

[0197] 上述容器中可安装有管嘴。关于管嘴的材质没有特别限制，例如可以为玻璃制或者也可以为塑料制。优选为塑料制。作为塑料，例如可列举出聚对苯二甲酸丁二醇酯、聚乙烯、聚丙烯及构成它们的单体的共聚物、以及将它们中的两种以上混合而成的塑料。优选为聚乙烯。

[0198] 对于本实施方式涉及的水性眼科组合物而言，凡士林可以被乳化，也可以被溶解。对于本实施方式涉及的水性眼科组合物而言，优选凡士林未发生分离。应注意，“未发生分离”是指即使在静置了1小时的情况下，包含凡士林的油相与水相也未发生分离。此外，优选本实施方式涉及的水性眼科组合物显示出高的光透过率。因此，作为以可目视确认到光透过率高的制剂的方式收纳本实施方式涉及的水性眼科组合物的容器，优选地使用透明容器。制剂的光透过率高、并收纳于透明容器中，因此能够通过目视容易地实施异物检查等。因此，作为本发明的水性眼科组合物的使用形态，进一步优选特别是需要异物检查的滴眼剂、洗眼剂，特别优选滴眼剂。

[0199] 作为本实施方式涉及的水性眼科组合物的光的透过率，例如波长为660nm的光的透过率可以为70％以上，优选为75％以上，更优选为80％以上，进一步优选为85％以上，进一步更优选为90％以上，特别优选为95％以上。

[0200] 对于本实施方式涉及的水性眼科组合物而言，由于动态接触角降低，液体的流动性升高，因此能够期待眨眼的难易度的改善效果、视野的清晰度的改善效果(眼睛的朦胧的改善效果)、感染症的预防效果、视觉功能的改善效果。

[0201] [2.眼部的不适感的抑制]

[0202] 对于本实施方式涉及的水性眼科组合物而言，由于动态接触角(前进角)得到了改

善，因此眼部表面的液体的流动性得到提高，例如在基于眨眼或泪液交换等的运动时，相对于眼睑、角膜或隐形眼镜等固体的润湿容易扩散。因而，本实施方式涉及的水性眼科组合物发挥改善眼部的不适感、尤其是发挥改善佩戴着隐形眼镜时的不适感的效果。

[0203] 因此，作为本发明的一个实施方式，提供一种由水性眼科组合物形成的眼部不适感的改善剂(优选为佩戴着隐形眼镜时的不适感的改善剂)，所述水性眼科组合物含有(A)凡士林和(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的至少一种以上。作为本发明的一个实施方式，提供一种用于改善眼部的不适感的(优选用于改善佩戴着隐形眼镜时的不适感)水性眼科组合物，所述水性眼科组合物含有(A)凡士林和(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的至少一种以上。此外，作为本发明的一个实施方式，提供用于制造水性眼科组合物的下述物质的使用，即(A)凡士林以及(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的至少一种以上，其中，所述水性眼科组合物用于改善眼部的不适感(优选用于改善佩戴着隐形眼镜时的不适感)。进一步，作为本发明的一个实施方式，提供一种为水性眼科组合物赋予改善眼部的不适感的作用(优选为改善佩戴着隐形眼镜时的不适感的作用)的方法，其包括使水性眼科组合物含有(A)凡士林以及(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的一种以上的工序。更进一步，作为本发明的一个实施方式，提供一种改善佩戴着隐形眼镜时的不适感的方法，其包括将含有(A)凡士林以及(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的至少一种以上的水性眼科组合物适用于隐形眼镜的步骤。另外，该方法中，水性眼科组合物对隐形眼镜的适用可以在佩戴着隐形眼镜时进行，也可以在佩戴隐形眼镜时进行。

[0204] 另外，关于上述各实施方式中的(A)成分及(B)成分的种类及含量等、其他成分的种类及含量等、水性眼科组合物的制剂形态及用途等，与在[1.水性眼科组合物]中所说明的相同。此外，在本实施方式中，由于能更进一步显著地发挥改善佩戴着隐形眼镜时的不适感的效果，因此优选水性眼科组合物为隐形眼镜用。

[0205] [3.眼干涩、眼疲劳的改善]

[0206] 本实施方式涉及的水性眼科组合物发挥改善眼干涩(包括蒸发过强型干眼症)、眼疲劳的效果。

[0207] 因此，作为本发明的一个实施方式，提供一种由水性眼科组合物形成的眼干涩(蒸发过强型干眼症等)和/或眼疲劳的改善剂(优选为佩戴着隐形眼镜时的眼干涩(蒸发过强型干眼症等)和/或眼疲劳的改善剂)，所述水性眼科组合物含有(A)凡士林和(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的至少一种以上。作为本发明的一个实施方式，提供一种用于眼干涩(蒸发过强型干眼症等)和/或眼疲劳的改善(优选为佩戴着隐形眼镜时的眼干涩(蒸发过强型干眼症等)和/或眼疲劳的改善剂)的水性眼科

组合物，所述水性眼科组合物含有(A)凡士林和(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的至少一种以上。此外，作为本发明的一个实施方式，提供用于制造水性眼科组合物的下述物质的使用，即(A)凡士林以及(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的至少一种以上，其中，所述水性眼科组合物用于眼干涩(蒸发过强型干眼症等)和/或眼疲劳的改善(优选用于改善佩戴着隐形眼镜时的眼干涩(蒸发过强型干眼症等)和/或眼疲劳)。进一步，作为本发明的一个实施方式，提供一种为水性眼科组合物赋予改善眼干涩(蒸发过强型干眼症等)和/或眼疲劳的作用(优选为改善佩戴着隐形眼镜时的眼干涩(蒸发过强型干眼症等)和/或眼疲劳的作用)的方法，其包括使水性眼科组合物含有(A)凡士林以及(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的至少一种以上的工序。更进一步，作为本发明的一个实施方式，提供一种改善佩戴着隐形眼镜时的眼干涩(蒸发过强型干眼症等)和/或眼疲劳的方法，其包括将含有(A)凡士林以及(B)选自乙烯基类高分子化合物、糖类、氨基酸、多元醇、防腐剂、磺胺剂、维生素、无机盐类、眼肌调节药成分、血管收缩剂、稳定剂、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及植物油中的至少一种以上的水性眼科组合物适用于隐形眼镜的步骤。另外，该方法中，水性眼科组合物对隐形眼镜的适用可以在佩戴着隐形眼镜时进行，也可以在佩戴隐形眼镜时进行。

[0208] 另外，关于上述各实施方式中的(A)成分及(B)成分的种类及含量等、其他成分的种类及含量等、水性眼科组合物的制剂形态及用途等，与在[1.水性眼科组合物]中所说明的相同。此外，在本实施方式中，由于能更进一步显著地发挥改善佩戴着隐形眼镜时的不适感的效果，因此优选水性眼科组合物为隐形眼镜用。

[0209] 实施例

[0210] 以下，基于试验例对本发明进行具体地说明，但本发明并不限定于此。

[0211] 另外，实施例中使用的水性眼科组合物的波长为660nm的光的透过率全部为99.0％以上。

[0212] [试验例1:动态接触角(前进角)的评价1]

[0213] 按照表1～3所记载的配方，制备了各水性眼科组合物(滴眼剂)(表1～3中的各成分量的单位为w/v％)。使用接触角计DM-501(Kyowa Interface Science Co.,LTD.制造)测定了各滴眼剂的动态接触角。动态接触角为固体与液体的界面进行运动时的接触角。

[0214] 按照基于同接触角计的扩张/收缩法的动态接触角(前进角)的测定步骤进行了动态接触角的测定。首先，将新品的硬性隐形眼镜(Clear Blue(I类、PMMA原材料)，Alpha Corporation制造)用净化水充分地冲洗，擦掉表面的水分后置于接触角计的台面上。将试验液(滴眼剂)设置于接触角计的分配器中。在室温下，将1μL的试验液的液滴滴加至硬性隐形眼镜上，使滴液呈半球状。接着，讯速地使分配器的液体吐出部的前端插入于试验液的半球上部。在该状态下，以6μL/秒的吐出速度连续地吐出试验液，从侧面对液滴的形状每0.1秒进行了15次拍照。利用接触角计的解析软件FAMAS对拍摄的图像进行解析，由各图像求出了接触角。此处，接触角是指，从硬性隐形眼镜的表面、试验液及空气的接触点P向试验液引

出的切线、与从该接触点P向硬性隐形眼镜的表面引出的切线所呈的角度中的、包含试验液的一侧的角度。对各液滴而言存在左右2个接触点P，算出了2个点的接触角的平均值。接着，以拍摄图像的顺序排列接触角(2个点的平均值)并选择连续的5个接触角，算出了标准偏差。即，可在1次测定中算出11个标准偏差。将连续的5个接触角的标准偏差中最初成为2.5°以下的最初的接触角作为动态接触角。关于所有的试验液，在标准偏差最初成为2.5°以下之后，没有观察到大于2.5°的标准偏差。

[0215] 关于各试验液，反复进行3次上述测定和计算，求出了测定的动态接触角的标准偏差和平均值。所有的试验液中，3个动态接触角的标准偏差均小于5.0°。接下来，利用下式算出了各试验例相对于对应的比较例的动态接触角的改善率。将算出的结果示于表1～3。

[0216] 改善率(%)＝{1-(各试验例的动态接触角的平均值/对应的比较例的动态接触角的平均值)}×100

[0217] 对应的比较例是指不含有(A)成分与(B)成分这二者的水性眼科组合物。具体而言，对于比较例1-1-2～比较例1-1-5及实施例1-1-1～实施例1-1-3而言为比较例1-1-1；对于比较例1-2-2、比较例1-2-3及实施例1-2-1而言为比较例1-2-1；对于比较例1-3-2、比较例1-3-3及实施例1-3-1而言为比较例1-3-1。

[0218] 此外，关于比较例1-3-1～比较例1-3-3及实施例1-3-1，使用了下述样品：在制备试验例的制剂后，将其以每次5mL的方式填充至10mL容量的玻璃制顶空瓶中，并于50℃下静置6天，即，使用了进行了热陈化的样品。

[0219] [表1]

[0220]

	比较例1-1-1	比较例1-1-2	比较例1-1-3	实施例1-1-1	比较例1-1-4	实施例1-1-2	比较例1-1-5	实施例1-1-3
白色凡士林	-	0.001	-	0.001	-	0.001	-	0.001
聚乙烯吡咯烷酮K90	-	-	0.1	0.1	-	-	-	-
羟丙基甲基纤维素2906	-	-	-	-	0.1	0.1	-	-
透明质酸钠	-	-	-	-	-	-	0.002	0.002
硼酸	1	1	1	1	1	1	1	1
硼砂	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	7	7	7	7	7
改善率(%)	-	-2.7	-9.8	2.9	-1.1	6	-9.2	0.5

[0221] [表2]

[0222]

	比较例1-2-1	比较例1-2-2	比较例1-2-3	实施例1-2-1
白色凡士林	-	0.001	-	0.001
聚乙烯吡咯烷酮K25	-	-	3	3
磷酸氢二钠十二水合物	1	1	1	1
磷酸二氢钠二水合物	0.06	0.06	0.06	0.06
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	0.2	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	7
改善率（%）	-	-11.2	-5.3	2.5

[0223] [表3]

[0224]

	比较例1-3-1	比较例1-3-2	比较例1-3-3	实施例1-3-1
白色凡士林	-	0.001	-	0.001
硫酸软骨素钠	-	-	0.5	0.5
硼酸	1	1	1	1
硼砂	0.08	0.08	0.08	0.08
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	0.2	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	7
改善率（%）	-	-10.4	-2.9	8.2

[0225] 在各自单独使用了(A)成分及(B)成分(聚乙烯吡咯烷酮K90、羟丙基甲基纤维素、透明质酸钠、聚乙烯吡咯烷酮K25、硫酸软骨素钠)的情况下，无论是在进行了试验例的制剂的热陈化的情况下还是在没有进行热陈化的情况下，与同时不包含(A)成分及(B)成分的滴眼剂相比，动态接触角的改善率均降低，即，发现了下述新的技术问题：单独使用(A)成分或(B)成分的情况下，存在对滴眼剂赋予使不适感恶化的作用的情况。

[0226] 另一方面，完全意外地确认到：与不同时包含(A)成分及(B)成分的滴眼剂相比，在组合使用(A)成分及(B)成分的情况下，动态接触角的改善率提高，即，液体的流动性得到改善，由滴眼带来的不适感的改善效果得到了提高。

[0227] [试验例2：动态接触角(前进角)的评价2]

[0228] 除了将表4～9中记载的水性眼科组合物(滴眼剂)用作试验液以外，完全以与试验例1相同的方式进行了动态接触角的评价(表4～9中的各成分量的单位为w/v%)。

[0229] 关于对应的比较例，对于实施例2-1-1～实施例2-1-9而言是指比较例2-1-1；对于实施例2-2-1～实施例2-2-4而言是指比较例2-2-1；对于实施例2-3-1～实施例2-3-4而言是指比较例2-3-1；对于实施例2-4-1而言是指比较例2-4-1；对于实施例2-5-1～实施例2-5-2而言是指比较例2-5-1；对于实施例2-6-1～实施例2-6-2而言是指比较例2-6-1。

[0230] 此外，关于比较例2-5-1及实施例2-5-1～实施例2-5-2，使用了下述样品：在制备试验例的制剂后，将其以每次5mL的方式填充至10mL容量的玻璃制顶空瓶中，并于50℃下静置23天后的样品。关于比较例2-6-1及实施例2-6-1～实施例2-6-2，使用了下述样品：在制备试验例的制剂后，将其以每次5mL的方式填充至10mL容量的玻璃制顶空瓶中，并于75℃下静置5天后的样品。

[0231] [表4]

[0232]

	比较例2-1-1	实施例2-1-1	实施例2-1-2	实施例2-1-3	实施例2-1-4	实施例2-1-5	实施例2-1-6	实施例2-1-7	实施例2-1-8	实施例2-1-9
白色凡士林	-	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
羧基乙烯基聚合物	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-
羟乙基纤维素	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-
海藻酸				0.1						
苯扎氯铵	-	-	-	-	0.01	-	-	-	-	-
聚六亚甲基双胍	-	-	-	-	-	0.0001	-	-	-	-
维生素 B_6 盐酸盐	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-
甲基硫酸新斯的明	-	-	-	-	-	-	-	0.005	-	-
盐酸萘甲唑啉	-	-	-		-	-	-	-	0.003	-
泊洛沙姆407										0.1
硼酸	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
硼砂	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
改善率（%）	-	2	2.3	2.4	2.3	2.7	1.6	3	2.9	2.4

[0233] [表5]

[0234]

	比较例 2-2-1	实施例 2-2-1	实施例 2-2-2	实施例 2-2-3	实施例 2-2-4
白色凡士林	-	0.001	0.001	0.001	0.001
棕榈酸视黄醇酯	-	5 万 IU	-	-	-
醋酸生育酚	-	-	0.05	-	-
二丁基羟基甲苯	-	-	-	0.005	-
芝麻油	-	-	-	-	0.05
硼酸	1	1	1	1	1
硼砂	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
聚氧乙烯氢化蓖麻油 60	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	7	7
改善率（%）	-	2.2	5	2.6	3.8

[0235] [表6]

[0236]

	比较例 2-3-1	实施例 2-3-1	实施例 2-3-2	实施例 2-3-3	实施例 2-3-4
白色凡士林	-	0.001	0.001	0.001	0.001
氯化钠	-	0.6	-	-	-
氯化钾	-	-	0.1	-	-
氯化钙	-	-	-	0.05	-
氯化锌	-	-	-	-	0.0025
聚氧乙烯氢化蓖麻油 60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	7	7
改善率（%）	-	6.2	1.8	3.4	6.3

[0237] [表7]

[0238]

	比较例 2-4-1	实施例 2-4-1
白色凡士林	-	0.001
L-天冬氨酸钾	-	1
磷酸氢钠	1	1
磷酸二氢钠	0.08	0.08
聚氧乙烯氢化蓖麻油 60	0.2	0.2
盐酸	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分
pH	7	7
改善率（%）	-	1.5

[0239] 另外，在比较例2-4-1及实施例2-4-1中，将磷酸氢二钠十二水合物用作磷酸氢钠，将磷酸二氢钠二水合物用作磷酸二氢钠。

[0240] [表8]

[0241]

	比较例 2-5-1	实施例 2-5-1	实施例 2-5-2
白色凡士林	-	0.001	0.001
葡萄糖	-	0.05	-
牛磺酸	-	-	1
硼酸	1	1	1
硼砂	0.08	0.08	0.08
聚氧乙烯氢化蓖麻油 60	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7
改善率（%）	-	3.9	5.6

[0242] [表9]

[0243]

	比较例2-6-1	实施例2-6-1	实施例2-6-2
白色凡士林	-	0.001	0.001
丙二醇	-	0.5	-
聚乙二醇4000	-	-	0.5
硼酸	1	1	1
硼砂	0.08	0.08	0.08
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7
改善率（%）	-	2.3	2

[0244] 确认到：在将羧基乙烯基聚合物、羟乙基纤维素、海藻酸、苯扎氯铵、聚六亚甲基双胍、维生素B_6盐酸盐、甲基硫酸新斯的明、盐酸萘甲唑啉、泊洛沙姆407、棕榈酸视黄醇酯、醋酸生育酚、二丁基羟基甲苯、芝麻油、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化锌、L-天冬氨酸钾、葡萄糖、牛磺酸、丙二醇、聚乙二醇4000用作(B)成分的情况下，与试验例1同样地，虽然与同时不包含(A)成分及(B)成分的滴眼剂相比，在各自单独使用(A)成分及(B)成分时，动态接触角的改善率降低，但是与同时不包含(A)成分及(B)成分的滴眼剂相比，在组合使用(A)成分及(B)成分时，动态接触角的改善率提高，即，液体的流动性得到改善，由滴眼带来的不适感的改善效果得到提高。

[0245] 另外，除了使用了培养的角膜细胞来代替硬性隐形眼镜以外，在进行了与试验例1、试验例2相同的试验的情况下也获得了同样的结果。

[0246] [试验例3：人滴眼试验]

[0247] 按照表10及表11所记载的配方，制备各水性眼科组合物(滴眼剂)，并向内容积为14.2mL的聚对苯二甲酸乙二醇酯制滴眼容器中填充了13mL(表10及表11中的各成分量的单位为w/v%)。填充后，在滴眼容器上安装了聚乙烯制管嘴。向6名受试者各自的左右眼中分别滴加1滴各滴眼剂，利用VAS(Visual analog scale：视觉模拟评分法)评价了关于表10及表11中记载的症状的滴眼后的实际感受。6名受试者中，3名佩戴了软性隐形眼镜(SCL)(2名佩戴了ACUVUE OASYS(I类、s enofilcon A)Johnson&Johnson K.K.制造，1名佩戴了AIR OPTIX AQU A(I类、lotrafilcon B)日本爱尔康制造)，3名为裸眼。

[0248] 以如下所述的方式进行了基于VAS的评价。在画有100mm的线的自觉症状调查表上，将完全感觉不到与表10及表11中记载的与感官相关的项目的情况设定为0mm、将强烈感觉到的情况设定为100mm，在受试者感受到的项目的程度的位置上附上标记。将该长度(mm)作为了VAS值。即，VAS值越高，各感官的自觉分值越高。

[0249] [表10]

[0250]

			比较例 3-1	实施例 3-1
白色凡士林			-	0.001
羟丙基甲基纤维素 2906			0.1	0.1
氯化钠			0.4	0.4
硼酸			1	1
硼砂			0.08	0.08
聚氧乙烯氢化蓖麻油 60			0.2	0.2
盐酸			适量	适量
氢氧化钠			适量	适量
净化水			剩余部分	剩余部分
pH			7.2	7.2
VAS 值（与比较例 3-1 的差）	刚滴眼后	感觉不适感得到了改善	-	59.5
		感觉容易眨眼	-	76.7
		眨眼时感受到顺滑性	-	77.5
		感觉视野清晰	-	65.1
	滴眼 15 分钟后	感觉不适感得到了改善	-	55.1
		感觉容易眨眼	-	53
		眨眼时感受到顺滑性	-	56.6
		感觉视野清晰	-	52.3
		感受到干燥感	-	-42.2
		感受到眼部的疲劳	-	-43.9

[0251] [表11]

[0252]

			实施例 3-2	实施例 3-3
白色凡士林			0.001	0.001
盐酸四氢唑啉			-	0.05
甲基硫酸新斯的明			-	0.005
ε-氨基己酸			-	1
甘草酸二钾			-	0.2
L-天冬氨酸钾			-	1
牛磺酸			1	-
硫酸软骨素钠			0.5	-
维生素 B_6 盐酸盐			-	0.1
苯扎氯铵			-	0.01
葡聚糖 70			0.1	-
丙二醇			-	0.2
氯化钠			0.3	-
氯化钾			0.1	-
氯化钙			0.015	-
硼酸			0.5	0.5
硼砂			0.07	0.03
柠檬酸			-	0.05
乙底酸钠			0.1	0.05
l-薄荷醇			-	0.02
d-樟脑			-	0.01
d-冰片			-	0.005
聚氧乙烯氢化蓖麻油 60			0.2	0.2
聚山梨酯 80			-	0.2
氯丁醇			-	0.2
净化水			剩余部分	剩余部分
pH			6.9	5.4
渗透压比			1	1.2
VAS 值	刚滴眼后	感觉不适感得到了改善	91.2	91
		感觉容易眨眼	88.4	90.5
		眨眼时感受到顺滑性	89	87.1
		感觉视野清晰	81.5	91.6
	滴眼 15 分钟后	感觉不适感得到了改善	90.3	89.5
		感觉容易眨眼	83.9	82.7
		眨眼时感受到顺滑性	75.6	79.1
		感觉视野清晰	73.9	86.6
		感受到干燥感	9.8	13
		感受到眼部的疲劳	10.8	7.5

[0253] 由表10及表11的结果确认到：与仅包含(B)成分的滴眼剂相比，在组合使用(A)成分及(B)成分的情况下，刚滴眼后的眼部的不适感、眨眼的难易度、眨眼时的顺滑性、视野的

清晰度、滴眼15分钟后的眼部的不适感、眨眼的难易度、眨眼时的顺滑性、视野的清晰度、干燥感、眼部的疲劳的指标存在显著地得到改善的倾向。

[0254] 另外，仅在SCL佩戴者中确认到更显著地发挥效果的倾向。具体而言，仅在SCL佩戴者中，就VAS值(与比较例3-1的差)而言，实施例3-1中“感觉不适感得到了改善”为86.4、“滴眼15分钟后感觉不适感得到了改善”为70.5，就VAS值而言，实施例3-2中“感觉不适感得到了改善”为95.9、“滴眼15分钟后感觉不适感得到了改善”为95.9，实施例3-3中，“感觉不适感得到了改善”为98.4、“滴眼15分钟后感觉不适感得到了改善”为95.1。

[0255] [试验例4:动态接触角(前进角)的评价3]

[0256] 按照表12及表13中记载的配方，制备了各水性眼科组合物(滴眼剂)(表12及表13中的各成分量的单位为w/v%)。使用接触角计DM-501(Kyowa Interface Science Co.,LTD.制造)测定了各滴眼剂相对于细胞的动态接触角。动态接触角为固体与液体的界面进行运动时的接触角。

[0257] 使用了培养的角膜细胞作为细胞。以成为1.0×10^5个/孔的方式将人角膜上皮细胞株HCE-T(Riken BioResource Center,No.RCB2280)接种于2孔培养平皿(2-well cultureslide)(Thermo Fisher Scientific Inc.制造,LAB-TEKIIRS Glass)中，在37℃、5%CO_2、湿度为90%的条件下培养了72小时。使用了包含5容量%FCS(牛胎儿血清)的DMEM/F-12培养基(GIBCO)作为培养液。培养后，以使细胞浸水的方式向各孔中加入净化水(2mL/孔)后，立刻将净化水吸引去除，将该操作反复进行2次，进行了清洗。清洗后，将2孔培养平皿的腔室取出，于室温下静置30分钟后，用于接触角的评价。

[0258] 按照同接触角计的液滴法的测定步骤进行了接触角的评价。首先，将培养了细胞的培养平皿置于接触角计的台面上。将试验液(滴眼剂)设置于接触角计的分配器中。在室温下，将1μL的试验液的液滴滴加至细胞上，使滴液呈半球状。细胞上的液滴随着时间的经过而扩散，形状及接触角发生了变化。形成半球状的滴液(着滴)之后立刻从侧面对液滴的形状每0.1秒进行了15次拍照。利用接触角计的解析软件FAMAS对拍摄的图像进行解析，由各图像求出了接触角。此处，接触角是指，从细胞的表面、试验液及空气的接触点P向试验液引出的切线、与从该接触点P向细胞的表面引出的切线所呈的角度中的、包含试验液的一侧的角度。对各液滴而言存在左右2个接触点P，算出了2个点的接触角的平均值。接着，以拍摄图像的顺序排列接触角(2个点的平均值)并选择连续的5个接触角，算出了标准偏差。即，可在1次测定中算出11个标准偏差。将连续的5个接触角的标准偏差中最初成为1.0°以下的最初的接触角作为动态接触角。关于所有的试验液，在标准偏差最初成为1.0°以下之后，没有观察到大于1.0°的标准偏差。

[0259] 关于各试验液，反复进行3次上述测定和计算，求出了测定的动态接触角的标准偏差和平均值。所有的试验液中，3个动态接触角的标准偏差均小于1.5°。接下来，利用下式算出了各试验例相对于对应的比较例的动态接触角的改善率。将算出的结果示于表12及表13。

[0260] 改善率(%)＝{1-(各试验例的动态接触角的平均值/对应的比较例的动态接触角的平均值)}×100

[0261] 对应的比较例是指不含有(A)成分与(B)成分这二者的水性眼科组合物。具体而言，对于比较例4-1-2及实施例4-1-1～实施例4-1-7而言为比较例4-1-1；对于实施例4-2-1

而言为比较例4-2-1。

[0262] [表12]

[0263]

	比较例4-1-1	比较例4-1-2	实施例4-1-1	实施例4-1-2	实施例4-1-3	实施例4-1-4	实施例4-1-5	实施例4-1-6	实施例4-1-7
白色凡士林	-	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
羟丙基甲基纤维素2906	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-
聚乙烯吡咯烷酮K25	-	-	-	1	-	-	-	-	-
硫酸软骨素钠	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-
丙二醇	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-
聚六亚甲基双胍	-	-	-	-	-	-	0.00008	-	-
苯扎氯铵	-	-	-	-	-	-	-	0.01	-
泊洛沙姆407	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	7	7	7	7	7	7
改善率（%）	-	-2.5	9.8	3.5	3.7	9.3	8.6	3.1	9.9

[0264] [表13]

[0265]

	比较例4-2-1	实施例4-2-1
白色凡士林	-	0.001
甲基硫酸新斯的明	-	0.005
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	0.2	0.2
盐酸	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分
pH	5	5
改善率（%）	-	3.5

[0266] 确认到：在各自单独使用了(A)成分及(B)成分(羟丙基甲基纤维素2906、聚乙烯吡咯烷酮K25、硫酸软骨素钠、丙二醇、聚六亚甲基双胍、苯扎氯铵、泊洛沙姆407)的情况下，与同时不包含(A)成分及(B)成分的滴眼剂相比，相对于角膜细胞，动态接触角的改善率也降低。另一方面，在组合使用了(A)成分及(B)成分的情况下，与同时不包含(A)成分及(B)成分的滴眼剂相比，相对于角膜细胞，动态接触角的改善率也提高，即，液体的流动性得到改善，由滴眼(裸眼时)带来的不适感的改善效果得到了提高。

[0267] [试验例5：动态接触角(前进角)的评价4]

[0268] 除了将表14～18中记载的水性眼科组合物(滴眼剂)用作试验液以外，完全以与试验例1相同的方式进行了动态接触角的评价(表14～18中的各成分量的单位为w/v%)。另

外，所有的试验液中，3个动态接触角的标准偏差均小于2.0°。

[0269] 关于对应的比较例，对于比较例5-1-2及实施例5-1-1～实施例5-1-5而言是指比较例5-1-1；对于比较例5-2-2及实施例5-2-1～实施例5-2-3而言是指比较例5-2-1；对于比较例5-3-2及实施例5-3-1而言是指比较例5-3-1；对于比较例5-4-2及实施例5-4-1～实施例5-4-3而言是指比较例5-4-1；对于实施例5-5-1及实施例5-5-2而言是指比较例5-5-1；对于实施例5-6-1及实施例5-6-2而言是指比较例5-6-1；对于实施例5-7-1及实施例5-7-2而言是指比较例5-7-1；对于实施例5-8-1及实施例5-8-2而言是指比较例5-8-1；对于实施例5-9-1而言是指比较例5-9-1；对于实施例5-10-1而言是指比较例5-10-1。

[0270] [表14]

[0271]

	比较例5-1-1	比较例5-1-2	实施例5-1-1	实施例5-1-2	实施例5-1-3	实施例5-1-4	实施例5-1-5
白色凡士林	-	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
葡萄糖酸氯己定	-	-	0.01	-	-	-	-
D-甘露糖醇	-	-	-	3.5	-	-	-
羧甲基纤维素钠	-	-	-	-	0.1	-	-
羟丙基甲基纤维素2910	-	-	-	-	-	1.5	-
氰钴胺素	-	-	-	-	-	-	0.02
硼酸	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
硼砂	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
聚山梨酯80	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
硬脂酸-40-聚烃氧基酯	-	-	-	-	-	0.05	-
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	7	7	7	7
改善率（%）	-	-10.7	4.4	4.2	10.1	8.9	17.1

[0272] 羧甲基纤维素钠:AGガムM(DKS Co.Ltd.)

[0273] 羟丙基甲基纤维素2910:METOLOSE TC-5E(Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.)

[0274] [表15]

[0275]

	比较例5-2-1	比较例5-2-2	实施例5-2-1	实施例5-2-2	实施例5-2-3	比较例5-3-1	比较例5-3-2	实施例5-3-1
白色凡士林	-	0.001	0.001	0.001	0.001	-	0.001	0.001
磺胺甲噁唑钠	-	-	4	-	-	-	-	-
结冷胶	-	-	-	0.08	-	-	-	-
聚乙二醇 400	-	-	-	-	0.4	-	-	-
单乙醇胺	-	-	-	-	-	-	-	0.5
硼酸	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8
硼砂	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
聚山梨酯 80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.5	0.5	0.5
乙底酸钠	-	-	-	0.08	-	-	-	-
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	8	8	8	8	8	6.2	6.2	6.2
改善率（%）	-	-6.5	5.9	2.8	8.4	-	-6.0	3.7

[0276] [表16]

[0277]

	比较例5-4-1	比较例5-4-2	实施例5-4-1	实施例5-4-2	实施例5-4-3	比较例5-5-1	实施例5-5-1	实施例5-5-2
白色凡士林	-	0.001	0.001	0.001	0.001	-	0.001	0.001
葡聚糖 70	-	-	0.05	-	-	-	-	-
牛磺酸	-	-	-	0.1	-	-	-	-
苯扎氯铵	-	-	-	-	0.0001	-	-	-
泊洛沙姆 188	-	-	-	-	-	-	5	-
氨丁三醇	-	-	-	-	-	-	-	1
硼酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	-	-
硼砂	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-	-	-
聚山梨酯 80	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1	1	1
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	7	7	7
改善率（%）	-	-2.5	4.3	9.2	10.1	-	8.1	9.1

[0278] [表17]

[0279]

	比较例5-6-1	实施例5-6-1	实施例5-6-2	比较例5-7-1	实施例5-7-1	实施例5-7-2	比较例5-8-1	实施例5-8-1	实施例5-8-2
白色凡士林	-	0.05	0.05	-	0.1	0.1	-	0.25	0.25
芝麻油	-	0.25	0.25	-	0.5	0.5	-	1.25	1.25
硫酸软骨素钠	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-
羟丙基甲基纤维素2906	-	-	-	-	-	0.05	-	-	-
盐酸萘甲唑啉	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03
硼酸	0.7	0.7	0.7	0.4	0.4	0.4	2	2	2
硼砂	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
聚山梨酯80	1	1	1	2	2	2	5	5	5
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	-	-	-	0.5	0.5	0.5	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻油10	1	1	1	2	2	2	5	5	5
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	8	8	8	5.2	5.2	5.2
改善率（%）	-	2.3	7.7	-	5.6	9.0	-	6.5	10.4

[0280] [表18]

[0281]

	比较例5-9-1	实施例5-9-1	比较例5-10-1	实施例5-10-1
白色凡士林	-	0.001	-	0.001
甘油	-	0.5	-	-
硫酸镁				0.015
硼酸	1	1	-	-
硼砂	0.08	0.08	-	-
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	0.2	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量
净化水	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分
pH	7	7	7	7
改善率（%）	-	8.2	-	3.9

[0282] 确认到：将葡萄糖酸氯己定、D-甘露糖醇、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素2910、氰钴胺素、磺胺甲噁唑钠、结冷胶、聚乙二醇400、单乙醇胺、葡聚糖70、牛磺酸、苯扎氯铵、泊洛沙姆188、氨丁三醇、甘油、硫酸镁用作(B)成分的情况下，也与试验例1同样地，虽然与同时不包含(A)成分及(B)成分的滴眼剂相比，各自单独使用(A)成分及(B)成分时，动态接触角的改善率降低，但是与同时不包含(A)成分及(B)成分的滴眼剂相比，组合使用(A)成分及(B)成分时，动态接触角的改善率提高，即，液体的流动性得到改善，由滴眼带来的不适感的改善效果得到提高。

[0283] [试验例6：人滴眼试验2]

[0284] 除了将表19及表20中记载的水性眼科组合物(滴眼剂)用作试验液以外，完全以与

试验例3相同地方式进行了基于VAS的评价(表19及表20中的各成分量的单位为w/v%)。另外,对应的比较例是指从各实施例的配方中除去(A)成分,利用盐酸及氢氧化钠对pH进行了调节的配方(剩余部分为净化水)。

[0285] [表19]

[0286]

			实施例 6-1	实施例 6-2
白色凡士林			0.005	0.005
聚乙烯吡咯烷酮 K25			2	-
丙二醇			-	1
硼酸			0.8	0.6
硼砂			0.01	0.01
聚山梨酯 80			1	1
氯化钠			0.5	-
盐酸			适量	适量
氢氧化钠			适量	适量
净化水			剩余部分	剩余部分
pH			8	6.1
VAS 值(与对应的比较例的差)	刚滴眼后	感觉不适感得到了改善	58.6	56.9
		感觉容易眨眼	55.8	50.8
		眨眼时感受到顺滑性	51.1	42.8
		感觉视野清晰	51.7	41.3
	滴眼 15 分钟后	感觉不适感得到了改善	57.4	58.2
		感觉容易眨眼	51.5	43.6
		眨眼时感受到顺滑性	48.7	48.0
		感觉视野清晰	48.1	43.9
		感受到干燥感	-42.6	-38.0
		感受到眼部的疲劳	-39.2	-32.0

[0287] [表20]

[0288]

			实施例 6-3	实施例 6-4
白色凡士林			0.005	0.005
氰钴胺素			0.02	-
甲基硫酸新斯的明			-	0.005
硼酸			-	0.8
硼砂			-	0.01
磷酸氢二钠十二水合物			1.3	-
磷酸二氢钠二水合物			0.1	-
聚山梨酯 80			1	1
氯化钠			0.6	0.2
盐酸			适量	适量
氢氧化钠			适量	适量
净化水			剩余部分	剩余部分
pH			6.2	5.2
VAS 值（与对应的比较例的差）	刚滴眼后	感觉不适感得到了改善	45.9	39.2
		感觉容易眨眼	33.9	25.4
	滴眼 15 分钟后	感觉不适感得到了改善	45.4	40.2
		感觉容易眨眼	39.1	35.4
		感受到干燥感	-37.9	-35.1
		感受到眼部的疲劳	-41.7	-42.8

[0289] 由表19及表20的结果确认到：与仅包含(B)成分的滴眼剂相比，在组合使用(A)成分及(B)成分的情况下，刚滴眼后的眼部的不适感、眨眼的难易度、眨眼时的顺滑性、视野的清晰度、滴眼15分钟后的眼部的不适感、眨眼的难易度、眨眼时的顺滑性、视野的清晰度、干燥感、眼部的疲劳的指标存在显著地得到改善的倾向。

[0290] [制剂例]

[0291] 按照表21～23中记载的配方制备滴眼剂。表中的单位全部为(w/v%)。将在制剂例1～24中制备而成的滴眼剂填充至聚对苯二甲酸乙二醇酯制容器中，安装聚乙烯制的管嘴。

[0292] [表21]

[0293]

	制剂例1	制剂例2	制剂例3	制剂例4	制剂例5	制剂例6	制剂例7	制剂例8
白色凡士林	0.1	1	0.005	0.001	0.001	0.001	0.01	0.01
盐酸四氢唑啉	-	-	-	0.05	0.03	-	0.05	-
盐酸萘甲唑啉	-	0.003	-	-	-	-	-	-
甲基硫酸新斯的明	-	-	-	-	-	0.005	0.005	-
色甘酸钠	-	-	-	-	-	-	-	1
马来酸氯苯那敏	-	-	-	0.03	0.03	0.01	0.03	0.015
普拉洛芬	-	-	-	-	-	-	-	0.05
ε-氨基己酸	-	1	0.9	0.9	1.5	0.7	0.8	-

尿囊素	-	-	-	-	-	-	0.3	-
奠磺酸钠	0.004	-	-	-	0.02	-	-	-
甘草酸2K	0.05	-	-	-	0.2	0.1	0.1	-
硫酸锌	-	-	-	0.1	-	-	0.05	-
黄素腺嘌呤二核苷酸钠	-	0.005	-	-	-	-	-	-
氰钴胺素	-	-	-	0.02	-	-	0.01	-
维生素B_6盐酸盐	-	-	-	0.05	0.1	0.1	0.1	-
醋酸-d-α-生育酚	-	-	-	-	-	-	0.05	-
泛醇	-	-	-	-	0.1	0.1	-	-
天冬氨酸钾	-	-	-	1	-	-	1	-
天冬氨酸镁	0.5	0.01	-	-	-	-	-	-
氨基乙磺酸	-	-	-	1	0.1	1	0.5	-
硫酸软骨素钠	-	3	-	0.5	-	0.5	0.1	0.5
聚乙烯醇	-	1	-	-	-	-	-	-
聚乙烯吡咯烷酮K25	-	-	-	-	-	-	-	1
聚乙烯吡咯烷酮K90	0.05	-	-	-	-	-	-	-
聚乙二醇6000	-	-	-	-	-	-	0.5	-
聚乙二醇4000	0.5	-	-	-	-	-	-	-
聚乙二醇400	-	1	-	-	-	-	-	-
羟乙基纤维素	-	-	-	-	-	0.2	-	-
羟丙基甲基纤维素	-	-	-	0.01	-	-	-	0.2
羧甲基纤维素钠	-	0.01	-	-	-	-	-	-
l-薄荷醇	-	-	-	0.002	-	0.001	0.04	-
d-樟脑	-	-	-	0.008	-	-	-	-
dl-樟脑	-	-	-	-	-	0.015	0.02	-
d-冰片	-	-	-	-	-	0.01	-	0.02
香叶醇				0.005		0.005		
桉树油	-	-	-	-	-	0.005	-	-
香柠檬油	-	-	-	0.002	-	-	-	-
凉薄荷油	-	-	-	-	0.01	-	-	-
薄荷油(ハッカ油)	-	-	-	-	-	0.016	-	-
透明质酸钠	-	-	0.3	0.001	-	-	-	-
海藻酸	-	-	-	-	0.1	-	-	-
硼酸	-	-	0.15	-	2	0.5	0.7	1.6
硼砂	-	-	0.005	-	0.4	0.01	0.03	0.28
磷酸二氢钠二水合物	0.5	-	0.05	-	-	-	-	-
磷酸氢二钠十二水合物	-	0.2	0.5	-	-	-	-	-
结冷胶	-	-	-	-	-	-	-	0.02
丙二醇	2	1	0.3	-	-	-	0.8	-

氯化钠	-	-	0.2	0.5	0.2	0.1	-	-
氯化钾	-	-	0.01	-	0.02	-	-	-
碳酸氢钠	0.2	-	-	-	-	-	-	-
硫酸镁	0.001	-	-	-	-	-	-	-
10%烷基聚氨基乙基甘氨酸溶液	-	-	-	-	-	-	-	0.1
苯扎氯铵	0.01	0.01	0.003	0.01	-	0.01	0.0001	0.001
葡萄糖酸氯己定			0.002					
山梨酸钾	-	-	-	-	-	-	-	0.01
氯丁醇	-	-	-	0.2	-	-	0.3	-
乙底酸钠	-	-	0.005	0.08	0.05	0.008	0.08	0.06
二丁基羟基甲苯	-	-	-	-	-	-	-	0.005
苯乙醇	-	-	-	0.05	-	-	-	-
乙醇	-	-	0.5	-	-	-	-	
聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇油酸酯	0.5	0.5	-	0.2	-	0.2	0.5	0.3
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	0.5	0.5	-	-	0.5	-	0.8	0.4
聚氧乙烯蓖麻油10	-	-	-	-	-	-	1	-
聚氧乙烯蓖麻油35	-	-	1	-	-	-	-	-
聚氧乙烯(200)聚氧丙烯(70)嵌段共聚物	-	-	-	-	-	-	-	0.1
聚乙二醇单硬脂酸酯4	0.8	-	-	-	-	-	-	-
聚乙二醇单硬脂酸酯140	-	0.05	2	-	-	-	-	-
芝麻油	-	-	-	-	-	0.08	-	-
蓖麻油	0.001	-	-	-	-	-	-	-
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH	8.8	4.5	7	6	8.8	5.5	5.2	7

[0294] [表22]

[0295]

	制剂例9	制剂例10	制剂例11	制剂例12	制剂例13	制剂例14	制剂例15	制剂例16
白色凡士林	0.005	0.05	0.01	0.1	0.003	0.01	0.005	0.01
盐酸四氢唑啉	-	-	0.01	-	-	-	-	-
甲基硫酸新斯的明	-	-	0.005	-	-	-	-	-
色甘酸钠	2	-	-	-	-	-	-	-
马来酸氯苯那敏	0.03	-	0.03	-	0.003	-	-	-

普拉洛芬	0.05	-	-	-	-	-	-	-
ε-氨基己酸	0.5	-	3	-	-	-	-	-
甘草酸2K	-	-	-	-	0.025	0.25	-	-
硫酸小檗碱	-	-	-	-	0.01	-	-	-
氰钴胺素	-	-	-	-	0.006	-	-	-
维生素B_6盐酸盐	-	-	0.03	-	0.01	-	-	-
醋酸-d-α-生育酚	-	-	0.05	-	0.005	-	-	-
棕榈酸视黄醇酯	-	-	35000单位	-	-	-	-	-
天冬氨酸钾	0.1	-	0.2	-	0.1	-	-	-
氨基乙磺酸	-	0.5	0.1	0.1	0.1	1	-	-
硫酸软骨素钠	0.5	0.5	0.05	-	0.01	-	-	-
聚乙烯吡咯烷酮K25	-	-	-	1.8	-	-	2.5	-
聚乙二醇400	-	-	-	1	-	-	-	-
羟乙基纤维素	0.01	-	-	-	-	-	-	-
羟丙基甲基纤维素	-	0.02	-	-	0.2	-	-	-
羧基乙烯基聚合物	0.01	-	-	-	-	-	-	-
羧甲基纤维素钠	-	-	-	0.4	-	-	-	-
l-薄荷醇	-	0.01	0.005	-	0.004	0.01	-	-
d-樟脑	-	-	-	-	0.004	-	-	-
dl-樟脑	-	-	0.005	-	0.008	0.005	-	-
d-冰片	-	-	0.005	-	0.005	0.005	-	-
桉树油	-	-	0.005	-	-	-	-	-
香柠檬油	0.002	-	-	-	0.001	-	-	-
透明质酸钠	-	0.005	-	-	0.005	-	-	-
海藻酸	-	-	-	1	-	-	-	-
硼酸	0.8	0.1	1.4	0.4	1.6	1	0.9	-
硼砂	-	0.1	-	0.03	0.04	0.03	0.5	-
磷酸二氢钠二水合物	-	-	-	-	-	-	-	0.1
磷酸氢二钠十二水合物	-	0.3	-	-	-	-	-	1.5
柠檬酸钠水合物	-	0.5	-	-	-	-	-	-
无水柠檬酸	-	0.01	-	-	-	-	-	-
氨丁三醇	0.01	-	0.1	-	-	1	-	0.5
葡萄糖	-	0.001	-	-	-	-	-	-
丙二醇	1.5	-	0.3	2.4	0.1	0.5	-	-
甘油	-	-	-	-	0.1	2.1	0.8	0.1
D-山梨糖醇	-	-	-	0.5	-	-	-	-
氯化钠	-	0.4	0.2	-	-	-	-	-
氯化钾	-	0.1	-	-	-	-	-	-

氯化钙	-	0.016	-	-	-	-	-	-
硫酸镁	-	0.01	-	-	-	-	-	-
10％烷基聚氨基乙基甘氨酸溶液	-	-	0.05	-	-	-	-	-
聚六亚甲基双胍盐酸盐	-	0.00002	-	0.00008	-	-	-	-
苯扎氯铵	-	-	0.01	-	-	0.01	0.005	0.01
山梨酸钾	-	0.01	-	-	-	-	-	-
氯丁醇	-	-	0.3	-	-	0.2	-	-
氯化锌	-	-	-	0.0004	-	-	-	-
乙底酸钠	0.08	0.13	0.1	-	0.01	0.1	0.05	-
二丁基羟基甲苯	0.005	-	0.005	-	-	-	-	-
聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇油酸酯	0.6	0.2	0.05	0.3	0.01	1	0.3	1
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	-	0.4	0.5	-	0.4	-	-	-
聚氧乙烯氢化蓖麻油40	-	0.2	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻油3	-	-	-	0.1	-	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻油35	-	-	-	-	-	0.6	-	-
聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)嵌段共聚物	-	0.01	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯(200)聚氧丙烯(70)嵌段共聚物	-	-	3	-	-	-	-	-
聚乙二醇单硬脂酸酯40	-	-	-	1	-	-	-	-
富马酸酮替芬	-	-	-	-	-	0.069	-	-
曲尼司特	-	-	-	-	-	-	0.5	-
吡嘧司特钾	-	-	-	-	-	-	-	0.1
环糊精	-	-	0.1	-	-	-	-	-
D-甘露糖醇	-	-	-	-	-	1	-	-
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH	7.2	7.5	6.5	6.5	6	5.3	7.5	7.8

[0296] [表23]

[0297]

	制剂例17	制剂例18	制剂例19	制剂例20	制剂例21	制剂例22	制剂例23	制剂例24
白色凡士林	0.05	0.01	0.05	0.1	0.01	0.005	0.1	0.05
ε-氨基己酸	-	-	3	-	-	-	-	-

聚乙烯吡咯烷酮K25	1.2	-	-	-	-	-	-	
聚乙烯吡咯烷酮K30	-	-	-	-	-	-	0.5	-
羟乙基纤维素	-	0.8	-	0.4	-	-	-	-
羧基乙烯基聚合物	-	-	-	-	-	-	-	0.1
硼酸	1.7	-	-	0.4	-	1	1.4	-
硼砂	0.2	-	-	-	-	-	0.3	-
磷酸二氢钠二水合物	-	-	-	0.01	0.2	0.06	-	-
磷酸氢二钠十二水合物	-	-	-	0.1	0.8	0.7	-	-
柠檬酸钠水合物	-	-	-	1	-	-	-	-
无水柠檬酸	-	-	-	0.1	-	-	-	-
氨丁三醇	-	-	-	2.5	-	-	-	-
丙二醇	-	-	0.3	1	-	-	-	-
甘油	-	-	-	1.5	-	-	-	-
氯化钠	-	0.9	-	0.2	0.5	0.1	-	0.2
苯扎氯铵	-	0.01	-	0.005	0.01	-	0.01	0.01
氯丁醇	-	-	0.4	-	-	-	-	-
乙底酸钠	-	-	-	0.1	-	0.05	0.01	0.1
单乙醇胺	-	-	1	-	-	-	-	-
聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇油酸酯	0.5	1	0.5	0.5	1	1	1	1
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	1	-	0.5	1	-	-	-	1
聚氧乙烯蓖麻油10	0.1	-	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻油35	-	-	0.01	0.01	-	-	-	-
氨来占诺	0.25	-	-	-	-	-	-	-
异丁司特	-	0.01	-	-	-	-	-	-
阿扎司特	-	-	0.1	-	-	-	-	-
盐酸左卡巴斯汀	-	-	-	0.025	-	-	-	-
盐酸奥洛他定	-	-	-	-	0.7	-	-	-
盐酸依匹斯汀	-	-	-	-	-	0.05	-	-
溴芬酸钠	-	-	-	-	-	-	0.1	-
奈帕芬胺	-	-	-	-	-	-	-	0.1
D-甘露糖醇	-	-	-	2	-	-	-	4
泰洛沙泊	-	-	-	-	-	-	-	0.05
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
净化水	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH	7.3	6.2	5.3	7	7	7	8.3	7.4