

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

**特開2005-298364  
(P2005-298364A)**

(43) 公開日 平成17年10月27日(2005.10.27)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61K 31/185**  
**A61K 9/08**  
**A61K 47/22**  
**A61K 47/32**  
**A61K 47/36**

F 1

A 6 1 K 31/185  
A 6 1 K 9/08  
A 6 1 K 47/22  
A 6 1 K 47/32  
A 6 1 K 47/36

テーマコード(参考)

4 C O 7 6  
4 C 2 O 6

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2004-113425 (P2004-113425)

(22) 出願日

平成16年4月7日(2004.4.7)

(71) 出願人 000115991

ロート製薬株式会社  
大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号(72) 発明者 車田 寿樹  
大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート  
製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 DD60Q EE16N  
EE16Q EE37N EE37Q FF34 FF37  
FF63  
4C206 AA01 AA02 JA06 MA03 MA05  
MA12 MA28 MA29 MA37 MA78  
NA03 NA11 ZA33 ZB11 ZB13

(54) 【発明の名称】アズレン含有水性液剤

## (57) 【要約】

【課題】 アズレン類を含む水性液剤の光安定性を改善するとともに、不溶性物質の生成を抑制し、安定な水性液剤を得る。さらにアズレン類およびベルベリン類の生体組織移行性を高めた製剤を得る。

【解決手段】 (A) アズレン類、(B) ベルベリン類を含む水性液剤に(C) ポリビニルピロリドンおよび/またはコンドロイチン類を配合する。これにより得られる水性液剤は、光安定性が向上し、不溶性物質の生成を抑制することから長期安定性に優れる。さらに薬理活性成分であるアズレン類、ベルベリン類の脂溶性も向上することから、生体組織移行性も良好であり、外用剤として、とりわけ眼科用製剤として特に有用である。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

(A) アズレン類、(B) ベルベリン類、(C) ポリビニルピロリドンおよび／またはコンドロイチン類を含有することを特徴とする水性液剤。

**【請求項 2】**

眼科用製剤であることを特徴とする請求項 1 記載の水性液剤。

**【請求項 3】**

(A) アズレン類と(C) ポリビニルピロリドンおよび／またはコンドロイチン類を含有する水性液剤に(B) ベルベリン類を含有させ、水性液剤の光安定性を向上させる方法。

10

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、アズレン類を含有する長期安定性に優れた水性液剤に関する。

**【背景技術】****【0002】**

アズレンスルホン酸ナトリウム、グアイアズレンスルホン酸などのアズレン類は、消炎作用、抗アレルギー作用等の広範な作用を有する薬物であり、主として抗炎症剤として経口剤、点眼剤等に繁用されている。しかし、これらアズレン類は光に対して不安定であり、製造や流通の段階でアズレン類は分解しやすい。そして分解に伴い退色することから、製品の色調が変化すると共に品質の低下を来たす。特に水の存在下では光に極めて不安定となるため、製造工程、市場流通工程での安定性を担保することが重要である。

20

**【0003】**

一般に、光に対して不安定な薬理活性物質を含有する組成物を安定に保持する手段としては、組成物を収容する包装材料による遮光手段、例えば、製剤を収容する容器を遮光するための補助的な遮光袋を使用したり、製剤を収容する容器を、褐色容器やアルミニウム容器にするなどの遮光手段が採用されている。しかし、補助的遮光袋を患者が使用しない場合も多く、また一方で、容器や包材を使用できない製造工程において、光による分解が進行する恐れがある。

30

**【0004】**

これまでにアズレン類を含有する水性液剤中のアズレン類の光安定性を改善する方法が種々検討されている。例えば、多価アルコールの存在下で、水溶液中でアズレンスルホン酸ナトリウムを安定化させる方法(特許文献1)や、キサンチン誘導体の存在下で、水溶液中でアズレン類を安定化させる方法(特許文献2)が開示されている。

**【0005】**

一方で、例えばベルベリンや塩化ベンザルコニウムのように四級アンモニウム基を有する物質と溶液中にアズレン類を添加すると、両者の濃度や配合割合によっては不溶性物質を形成し、白濁現象が生じる場合があることも知られている。これを解消する方法としてグリチルリチン酸又はその塩を添加する方法、(特許文献3、特許文献4)、アルキルポリアミノエチルグリシンおよび非イオン性界面活性剤を添加する方法(特許文献5)が知られている。

40

**【0006】**

このように水溶液中のアズレン類の光安定性を向上する方法、アズレン類と四級アンモニウム基を有する化合物との間の不溶性物質の生成を抑制する方法はそれぞれ知られているものの、これらの課題を同時に解決する、すなわちアズレン類を含有する水性液剤について光安定性を向上するとともに、不溶性物質の生成を抑制する方法は知られていない。

**【0007】**

そこで、本発明者はアズレン類を含有する水性液剤の長期安定性を改善すべく鋭意検討したところ、(A) アズレン類を含有する水性液剤に(B) ベルベリン類、および(C) ポリビニルピロリドンおよび／またはコンドロイチン硫酸塩を配合すると、水溶液中のア

50

ズレン類の光安定性が向上し、かつ不溶性物質の生成を抑制し、長期にわたり安定性が改善した水性液剤が得られること、さらにアズレン類およびベルベリン類の生体組織移行性が向上された水性液剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

### 【0008】

【特許文献1】特許第2724943号

【特許文献2】特開2003-128537号公報

【特許文献3】登録第2893807号公報

【特許文献4】特開2004-59479号公報

【特許文献5】特公平8-25874号公報

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

### 【0009】

本発明の目的は、水性液剤中のアズレン類の光安定性を向上し、かつ不溶性物質の生成を抑制することで、長期にわたり安定性に優れた水性液剤を提供することにある。さらには、アズレン類およびベルベリン類の生体組織移行性を高めた水性液剤を提供することにある。本発明の別の目的は、アズレン類の光に対する安定性を改善する方法、ならびにアズレン類およびベルベリン類を含有する水性液剤において不溶性物質の生成を抑制する方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

### 【0010】

本発明は、(A)アズレン類、(B)ベルベリン類、(C)ポリビニルピロリドンおよび/またはコンドロイチン類を含有する安定化された水性液剤、アズレン類およびベルベリン類の生体組織移行性を高めた水性液剤、およびアズレン類を含有する水性液剤の光安定性を向上させる方法、ならびに(A)アズレン類と(B)ベルベリン類を含有する水性液剤に、(C)ポリビニルピロリドンおよび/またはコンドロイチン類を含有させることで不溶性物質の生成を抑制する方法に関する。

### 【0011】

すなわち、本発明は下記に掲げる水性液剤、または光安定性を改善する方法ならびに不溶性物質の生成を抑制する方法である。

(1) (A)アズレン類、(B)ベルベリン類、(C)ポリビニルピロリドンおよび/またはコンドロイチン類を含有する水性液剤、

(2) 眼科用製剤であることを特徴とする(1)記載の水性液剤、さらに、

(3) (A)アズレン類と(C)ポリビニルピロリドンおよび/またはコンドロイチン類を含有する水性液剤に(B)ベルベリン類を含有させ、水性液剤の光安定性を向上させる方法。

【発明の効果】

### 【0012】

本発明では、(A)アズレン類を含有する水性液剤にさらに(C)ポリビニルピロリドンおよび/またはコンドロイチン類、(B)ベルベリン類を含有させてるので、アズレン類を含有する水性液剤であっても、優れた光安定性を有し、不溶性物質の生成が抑制された長期にわたり安定な水性液剤が得られる。さらに本発明では、アズレン類およびベルベリン類の生体組織移行性が向上された水性液剤が得られる。また、本発明の方法では、アズレン類を含有する水性液剤の光安定性が高度に改善できる。

【発明を実施するための最良の形態】

### 【0013】

本発明の水性液剤におけるアズレン類としては、例えば、ジメチルイソプロピルアズレン(グアイアズレン、1,4-ジメチル-7-イソプロピルアズレンともいう)、アズレンスルホン酸(水溶性アズレン、グアイアズレンスルホン酸、1,4-ジメチル-7-イソプロピルアズレン-3-スルホン酸ともいう)、ジメチルエチルアズレン(カマズレン、1,4-ジメチル-

40

50

7-エチルアズレンともいう)、1,4-ジメチル-7-エチルアズレン-3-スルホン酸(カマズレンスルホン酸ともいう)、およびこれらの薬理学的又は生理学的に許容できる塩などが使用できる。

これらの薬理学的又は生理学的に許容できる塩としては、例えば、有機酸塩(例えば、乳酸塩、酢酸塩、酪酸、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、トシリ酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩など)、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など)、有機塩基との塩(例えば、メチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン、アミノ酸、トリピリジン、ピコリンなどの有機アミンとの塩など)、無機塩基との塩(例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムなどの金属との塩など)などが例示できる。

アズレン類は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

#### 【0014】

本発明の水性液剤におけるアズレン類の含有量は、使用するアズレン類やその塩の種類等によって異なるが、0.0001～0.1W/V%(以下、特に言及しない限り「W/V%」を単に「%」で示す)、好ましくは、0.001～0.1%程度であり、例えば、眼科用製剤である場合、通常、0.0004～0.05%、好ましくは、0.001～0.03%、さらに好ましくは0.004～0.02%程度である。また、かかる投与量は患者の体重、症状、投与回数、投与方法等によって増減できることは言うまでもない。

#### 【0015】

本発明の水性液剤におけるベルベリン類としては、ベルベリン又はその塩などが使用できる。ベルベリン又はその塩としては、例えば、硫酸ベルベリンや塩化ベルベリンなどの塩酸塩や硫酸塩などが例示でき、オウバクやオウレンといったベルベリン類を含有する生薬のエキス等を用いてもよい。また、ベルベリン類は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

#### 【0016】

本発明の水性液剤中におけるベルベリン類の含有量は、通常、0.0005～0.5%、好ましくは、0.001～0.1%程度であり、例えば、眼科用製剤である場合、ベルベリン類の組成物中の含有量は、通常、0.001～0.1%、より好ましくは、0.001～0.05%、特に好ましくは0.005～0.025%程度である。オウバク・オウレンのエキス等を用いる場合も、組成物中のベルベリン類の含有量が前記濃度となるように調製して使用することができる。また、かかる投与量は患者の体重、症状、投与回数、投与方法等によって増減できることは言うまでもない。

#### 【0017】

本発明の水性液剤におけるアズレン類に対するベルベリン類の割合は、通常、アズレン類1重量部に対して、ベルベリン類0.1～50重量部、好ましくは0.2～10重量部、さらに好ましくは0.25～7重量部程度の範囲から選択できる。なお、この範囲を著しく外れると、本発明により得られる光安定化効果は低減する傾向にある。

#### 【0018】

本発明の水性液剤におけるコンドロイチン類としては、動物の軟骨又はコラーゲンなどの天然物から得られるコンドロイチン又はその塩類が使用でき、市販品を利用することもできる。生成したコンドロイチンだけでなく、コンドロイチン又はその塩を含有する動物の軟骨粉末やエキス・抽出物として使用することもできる。塩類としては、塩酸塩、硫酸塩など生理学的に許容できる塩であればよい。本発明の効果を妨げない限り、任意のものが使用できるが、精製したコンドロイチン又はコンドロイチン硫酸若しくはその塩は安全性及び吸収性の面からより好ましい。コンドロイチン硫酸の塩としてはコンドロイチン硫酸ナトリウムが好ましい。

#### 【0019】

本発明の水性液剤中におけるコンドロイチン類の含有量は、通常、0.0005～10%。

10

20

30

40

50

0%、好ましくは、0.001~5.0%程度であり、例えば、眼科用製剤である場合、0.001~5.0%、より好ましくは、0.005~1.0%、特に好ましくは0.05~0.5%程度である。また、かかる投与量は患者の体重、症状、投与回数、投与方法等によって増減できることは言うまでもない。

#### 【0020】

本発明の水性液剤におけるポリビニルピロリドンとしては、本発明の効果を妨げない限り、種々の重量平均分子量のものを用いることができる。例えば「PVP K-25」(重量平均分子量 約28,000~34,000)、「PVP K-30」(重量平均分子量 約44,000~45,000)、「PVP K-90」(重量平均分子量 10000,000~15000,000)などが使用でき、好ましくは重量平均分子量10,000~2,000,000程度の範囲である。またポリビニルピロリドンは単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。10

#### 【0021】

本発明の水性液剤中におけるポリビニルピロリドンの含有量は、通常、0.001~10.0%、好ましくは、0.02~5.0%程度であり、例えば、眼科用製剤である場合、0.001~5.0%、好ましくは、0.01%~5.0%さらに好ましい範囲は0.05~3.0%程度である。また、かかる投与量は患者の体重、症状、投与回数、投与方法等によって増減できることは言うまでもない。

#### 【0022】

本発明の水性液剤におけるアズレン類とベルベリン類に対するコンドロイチン類および/またはポリビニルピロリドンの割合は、通常、アズレン類とベルベリン類の合計量1重量部に対して、コンドロイチン類0.1~5.0重量部、ポリビニルピロリドン0.1~3.0重量部、好ましくはコンドロイチン類1~3.5重量部、ポリビニルピロリドン1~2.0重量部、さらに好ましくはコンドロイチン類3~3.5重量部、ポリビニルピロリドン3~2.0重量部程度の範囲から選択できる。なお、この範囲を著しく外れると、本発明により得られる不溶性物質の生成抑制効果は低減する傾向にある。20

#### 【0023】

本発明の水性液剤は、目的に応じて例えば、内服あるいは外用の形態で使用することができる。内服の形態としては、内科用等、外用の形態としては、眼科用、歯科用、耳鼻科用、皮膚科用等、様々な用途の局所投与製剤として提供することができるが、不溶性物質の生成も抑制されることから、異物の発生が特に問題とされる製剤に適しており、特に眼科用製剤として有用である。なお、眼科用製剤としては医薬用の製剤に限らず、コンタクトレンズ用剤などの非医薬用の製剤としても利用できる。例えば、点眼薬(点眼剤とも言う、コンタクトレンズ装用中にも使用できる点眼薬を含む)、洗眼薬(洗眼剤とも言う、コンタクトレンズ装用中にも使用できる点眼薬を含む)、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用剤(洗浄液、保存液、すすぎ液、消毒液、マルチパーパスソリューションなど)などが挙げられる。なお、本明細書において、コンタクトレンズとは、ハードコンタクトレンズ(酸素透過性ハードコンタクトレンズも含む)、ソフトコンタクトレンズなどのあらゆるタイプのコンタクトレンズを包含する。30

#### 【0024】

本発明の水性液剤は、光に対する安定性が高いので、複数回に亘り投与する形態で包装され、かつ使用者が継続的に使用するマルチドーズの水性液剤、例えば、点眼薬、洗眼薬、鼻洗浄液、口腔用薬(口腔咽頭薬、含嗽用薬等)、点耳薬、点鼻薬、液状内服薬(液状胃腸薬、液状風邪薬等)、皮膚外用薬などとしても有用である。40

#### 【0025】

本発明では、本発明の水性液剤は、例えば、点眼薬、洗眼薬の場合、通常pHを3.5~9.0、光安定性を向上させ、不溶性物質の生成を抑制する面から、好ましくは5.0~9.0、より好ましくはpH 6.5~8.5程度である。

#### 【0026】

本発明の光安定性の向上方法によれば、(A)アズレン類と、(C)ポリビニルピロリ50

ドンおよび／またはコンドロイチン類を含有する水性液剤に、(B)ベルベリン類を含有させることでアズレン類の光安定性が向上されることから、ベルベリン類はアズレン類の光安定化剤と定義することができる。

#### 【0027】

また、本発明では、アズレン類、ベルベリン類がある特定の割合や濃度で水性液剤中に含有させることで生じる不溶性物質の発生を、ポリビニルピロリドンおよび／またはコンドロイチン類を含有させることにより抑制でき、長期にわたりより安定化された水性液剤を提供することができる。

#### 【0028】

本発明の水性液剤は、本発明の効果を妨げない限り、アズレン類、ベルベリン類、ポリビニルピロリドン、コンドロイチン類の他に、種々の成分（薬理活性成分や生理活性成分を含む）を組み合わせて含有してもよい。このような成分の種類は特に制限されず、例えば、充血除去成分、眼調節薬成分、抗炎症薬成分または収斂薬成分、抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分、ビタミン類、アミノ酸類、抗菌薬成分、殺菌薬成分、糖類、多糖類またはその誘導体、セルロース又はその誘導体又はそれらの塩、前述以外の水溶性高分子、局所麻酔薬成分、ステロイド成分、縁内障治療薬などが例示できる。本発明において好適な成分としては、例えば、次のような成分が挙げられる。

#### 【0029】

充血除去成分：例えば、 $\alpha$ -アドレナリン作動薬、具体的にはエピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸メチルエフェドリン、酒石酸水素エピネフリン、硝酸ナファゾリンなど。これらはd体、1体又はd1体のいずれでもよい。

#### 【0030】

眼筋調節薬成分：例えば、アセチルコリンと類似した活性中心を有するコリンエステラーゼ阻害剤、具体的にはメチル硫酸ネオスチグミン、トロピカミド、ヘレニエン硫酸アトロピンなど。

#### 【0031】

抗炎症薬成分または収斂薬成分：例えば、グリチルリチン酸類（グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム等）、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、アラントイン、イブシロン-アミノカプロン酸、インドメタシン、塩化リゾチーム、硝酸銀、プラノプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、プロムフェナクナトリウムなど。

#### 【0032】

抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分：例えば、アシタザノラスト、アンレキサノクス、イブジラスト、トラニラスト、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸レボカバストン、フル酸ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、ベミロラストカリウム、マレイン酸クロルフェニラミンなど。

#### 【0033】

ビタミン類：例えば、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、リン酸ピリドキサール、シアノコバラミン、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、アスコルビン酸、酢酸トコフェロールなど。

#### 【0034】

アミノ酸類：例えば、アミノエチルスルホン酸（タウリン）、グルタミン酸、クレアチニン、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム・カリウム混合物、グルタミン酸ナトリウムなど。これらはd体、1体又はd1体のいずれでもよい。

#### 【0035】

抗菌薬成分または殺菌薬成分：例えば、硫酸アミノデオキシカナマイシン、硫酸カナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ストレプトマイシン、トプラマイシン、硫酸ミクロノマイシン、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロラムフェニコール

10

20

30

40

50

、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソキサゾールジエタノールアミン、スルフィソキサゾールモノエタノールアミン、スルフィソメゾールナトリウム、スルフィソミジンナトリウム、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スルベニシンナトリウム、塩酸セフメノキシム、ベンジルペニシリンカリウム、ホウ酸、コリスチンメタスルホン酸ナトリウム、エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、キタサマイシン、スピラマイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸ポリミキシン、ジベカシン、アミカシン、硫酸アミカシン、アシクロビル、イオドデオキシサイチジン、イドクスウリジン、シクロサイチジン、シトシンアラビノシド、トリフルオロチミジン、プロモデオキシウリジン、ポリビニルアルコールヨウ素、ヨウ素、アムホテリシンB、イソコナゾール、エコナゾール、クロトリマゾール、ナイスタチン、ピマリシン、フルオロシトシン、ミコナゾールなど。

10

## 【0036】

糖類：例えば単糖類、二糖類、具体的にはグルコース、トレハロースなど。

## 【0037】

多糖類又はその誘導体：例えば、ヒアルロン酸ナトリウムなど。

## 【0038】

セルロース又はその誘導体又はそれらの塩：例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、メチルセルロースなど。

20

## 【0039】

前述以外の水溶性高分子：ポリビニルアルコール（完全又は部分ケン化物）など。

## 【0040】

局所麻酔薬成分：例えば、塩酸オキシブロカイン、塩酸コカイン、塩酸コルネカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、塩酸ピペロカイン、塩酸プロカイン、塩酸プロパラカイン、塩酸ヘキソチオカイン、塩酸リドカインなど。

30

## 【0041】

ステロイド成分：例えば、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシメステロン（hydroxymesterone）、カプロン酸ヒドロコルチゾン、カプロン酸プレドニゾロン、酢酸コルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、デキサメタゾンメタスルホベンゾエートナトリウム、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、メチルプレドニゾロンなど。

40

## 【0042】

緑内障治療成分：例えば、イソプロピルウノプロストン、エピネフリン、塩酸アプラクロニジン、塩酸カルテオロール、塩酸ジピベフリン、塩酸ドルゾラミド、塩酸ピロカルピン、塩酸ブナゾシン、塩酸ブブラノロール、塩酸ベタキソロール、塩酸ベフノロール、カルバコール、塩酸レボブノロール、ジピバル酸エピネフリン、臭化ジスチグミン、ニプラジロール、マレイン酸チモロール、ラタノプロストなど。

## 【0043】

白内障治療成分：例えば、グルタチオン、ピレノキシン、5,12-ジヒドロアザペンタセンジスルホン酸ナトリウム（Sodium5,12-dihydro azapentacene disulfonate）など。

## 【0044】

水性液剤中のこれらの成分の配合量は製剤の種類、活性成分の種類などに応じて適宜選択され、水性液剤としての各種成分の配合量は当該技術分野で既知である。例えば、製剤全体に対して0.0001～30%、好ましくは、0.001～10%程度の範囲から選択できる。

より具体的には、水性液剤中の各成分の含有量は、例えば、以下の通りである。

## 【0045】

50

充血除去成分（血管収縮薬又は交感神経興奮薬）：例えば、0.0001～0.5%、好ましくは、0.0005～0.3%、さらに好ましくは0.001～0.1%。

眼筋調節薬成分：例えば、0.0001～0.5%、好ましくは、0.0005～0.1%、さらに好ましくは0.0005～0.01%。

抗炎症薬成分または収斂薬成分：例えば、0.0001～10%、好ましくは0.0001～5%。

抗ヒスタミン薬成分または抗アレルギー薬成分：例えば、0.0001～10%、好ましくは0.001～5%。

ビタミン類：例えば、0.0001～1%、好ましくは、0.0001～0.5%。

アミノ酸類：例えば、0.0001～10%、好ましくは0.001～3%。

抗菌薬成分または殺菌薬成分：例えば、0.00001～10%、好ましくは、0.0001～10%。

糖類：例えば、0.0001～5%、好ましくは0.001～5%、さらに好ましくは0.01～2%。

多糖類又はその誘導体：例えば、0.0001～2%、好ましくは0.01～2%、さらに好ましくは0.01～1%。

セルロース又はその誘導体又はそれらの塩：例えば、0.001～5%、好ましくは0.01～1%。

前述以外の水溶性高分子：例えば、0.001～10%、好ましくは0.001～5%、さらに好ましくは0.01～3%。

局所麻酔薬成分：例えば、0.001～1%、好ましくは0.01～1%。

ステロイド成分：例えば、0.001～1%、好ましくは0.01～1%。

緑内障治療成分：例えば、0.001～5%、好ましくは0.01～1%。

白内障治療成分：例えば、0.0001～10%、好ましくは0.001～5%。

#### 【0046】

また、本発明の水性液剤には、発明の効果を損なわない範囲であれば、その用途や形態に応じて、常法に従い、様々な成分や添加物を適宜選択し、一種またはそれ以上を併用して含有させてもよい。それらの成分または添加物として、例えば、半固体剤や液剤などの調製に一般的に使用される担体（水、水性溶媒、水性または油性基剤など）、増粘剤、糖類、界面活性剤、防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤、pH調節剤、等張化剤、香料または清涼化剤、キレート剤、緩衝剤、などの各種添加剤を挙げることができる。

#### 【0047】

以下に本発明の水性液剤に使用される代表的な成分を例示するが、これらに限定されない。

#### 【0048】

増粘剤：例えば、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸、ポリビニルアルコール（完全、又は部分ケン化物）、マクロゴールなど。

#### 【0049】

糖類：例えば、グルコース、シクロデキストリンなど。

糖アルコール類：例えば、キシリトール、ソルビトール、マンニトールなど。

これらはd体、1体又はd1体のいずれでもよい。

#### 【0050】

界面活性剤：例えば、ポリオキシエチレン（以下、POEと略す）-ポリオキシプロピレン（以下、POPと略す）ブロックコポリマー（具体的には、ポロクサマー407など）、エチレンジアミンのPOE-POPブロックコポリマー付加物（具体的には、ポロキサンなど）、モノオレイン酸POEソルビタン（具体的には、ポリソルベート80など）、POE硬化ヒマシ油（具体的には、POE(60)硬化ヒマシ油など）、ステアリン酸ポリオキシルなどの非イオン性界面活性剤；アルキルジアミノエチルグリシンなどのグリシン型両性界面活性剤；アルキル4級アンモニウム塩（具体的には、塩化ベンザルコニウム、塩化

10

20

30

40

50

ベンゼトニウムなどの陽イオン界面活性剤など。なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。

【0051】

防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤：例えば、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、安息香酸ナトリウム、エタノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、硫酸オキシキノリン、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール、ビグアニド化合物（具体的には、ポリヘキサメチレンビグアニドなど）、グローキル（ローディア社製商品名）など。

10

【0052】

pH調整剤：例えば、塩酸、ホウ酸、アミノエチルスルホン酸、イプシロン・アミノカプロン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ホウ砂、トリエタノールアミン、モノエタノールアミンなど。

【0053】

等張化剤：例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、グリセリン、プロピレングリコールなど。

20

【0054】

香料又は清涼化剤：例えば、カンフル、ゲラニオール、ボルネオール、メントール、リュウノウ、ウイキョウ油、クールミント油、スペアミント油、ハッカ水、ハッカ油、ペパーミント油、ベルガモット油、ユーカリ油、ローズ油など。これらはd体、l体又はdl体のいずれでもよい。。

【0055】

キレート剤：例えば、アスコルビン酸、エデト酸四ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸など。

【0056】

緩衝剤：アミノエチルスルホン酸、イプシロン・アミノカプロン酸、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤など。具体的には、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムなど。

30

【0057】

安定剤：ジブチルヒドロキシトルエン、トロメタモール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート（ロンガリット）、トコフェロール、ピロ亜硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウムなど。

【0058】

溶解剤、基剤：オクチルドデカノール、オリーブ油、ゴマ油、酸化チタン、臭化カリウム、ダイズ油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、パラフィン、ヒマシ油、プラスチベース、ラッカセイ油、ラノリン、ワセリンなど。

40

【0059】

増粘剤：例えば、0.0005～50%、好ましくは、0.001～10%

糖類：例えば、0.001～10%、好ましくは、0.01～5%

界面活性剤：例えば、0.0001～10%、好ましくは、0.005～5%

防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤：例えば、0.0001～5%、好ましくは、0.0001～2%

pH調節剤：例えば、0.00001～5%、好ましくは、0.0001～2%

等張化剤：例えば、0.001～10%、好ましくは、0.01～5%

50

香料または清涼化剤：例えば、0.00001～5%、好ましくは、0.0001～2%  
 キレート剤：例えば、0.00001～5%、好ましくは、0.0001～2%  
 緩衝剤：例えば、0.001～10%、好ましくは、0.01～5%  
 ポリビニルアルコール：例えば、0.001～10%、好ましくは0.001～5%、さらに好ましくは0.01～3%程度。

## 【0060】

本発明の水性液剤は、必要に応じて、生体に許容される範囲内の浸透圧比に調節する必要がある。生理食塩液に対する浸透圧比は、通常、0.3～4.1、好ましくは0.3～2.1、特に好ましくは0.5～1.4程度である。浸透圧の調節は、前記等張化剤、塩類などを用いて行うことができる。

10

## 【0061】

本発明の水性液剤は、公知の方法により製造できるが、前述のように、アズレン類、ベルベリン類を有する特定の割合や濃度で含有させることにより、不溶性物質を生成することができるため、必要に応じて水性液剤への各成分の配合順序を考慮するとよい。具体的には

ベルベリン類と、ポリビニルピロリドンおよび／又はコンドロイチン類を溶解した後に、アズレン類を加えて調製することが好ましい。また、眼科用製剤が点眼剤、洗眼剤などの場合は、各成分を混合し、必要により、ろ過滅菌処理し、容器に充填することにより調製できる。より具体的には、組成物が点眼剤であれば、例えば、蒸留水又は精製水及び添加剤を用いて、ベルベリン類、ポリビニルピロリドン、コンドロイチン類とを溶解させ、さらにアズレン類を溶解させ、所定の浸透圧比及びpHに調整し、無菌環境下、ろ過滅菌処理し、洗浄滅菌済みの容器に無菌充填することにより製造できる。

20

## 【0062】

本発明の水性液剤は、光に対する安定性が高いとともに、長期間に亘り高い光安定性を維持できるので、光透過性の高い容器、例えばガラス又はプラスチック製の容器に収容することができる。特に、繰り返し使用する場合、プラスチック製容器などに収容すると、スクイズ性及び携帯性に優れ、扱いが容易である。さらに、本発明の水性液剤は、光透過性の高いプラスチック製容器に包装又は収容することができるので、容器の外部から異物混入を確実に判別でき、異物確認試験を容易に行うことができると共に、水性液剤の製造工程管理及び品質管理を確実に行うことができるため、眼科用水性液剤として好適に用いられる。

30

## 【0063】

前記水性液剤を収容できるプラスチック製容器の樹脂としては、例えば、オレフィン系樹脂（ポリエチレン、ポリプロピレンなど）、ポリエステル系樹脂、ポリフェニレンエーテル系樹脂、ポリカーボネート系樹脂、ポリスルホン系樹脂、ポリアミド系樹脂、硬質塩化ビニル樹脂、スチレン系樹脂（ポリスチレン、アクリロニトリル-スチレン共重合体（AS樹脂）など）、セルロースアセテート類などが例示できる。好ましい樹脂は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル系樹脂、ポリカーボネート系樹脂であり、特に好ましい樹脂は、ポリエステル系樹脂である。

## 【0064】

ポリエステル系樹脂としては、ジカルボン酸成分（フタル酸、テレフタル酸、ナフタレンジカルボン酸などの芳香族ジカルボン酸成分など）とジオール成分とで構成された樹脂が使用できる。具体的には、芳香族ポリエステル系樹脂、例えば、ポリアルキレンテレフタレート〔ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリブチレンテレフタレート（PBT）などのポリC<sub>2-4</sub>アルキレンテレフタレートなど〕、ポリアルキレンナフタレート〔ポリエチレンナフタレート（PEN）、ポリブチレンナフタレートなどのポリC<sub>2-4</sub>アルキレンナフタレートなど〕、ポリシクロアルキレンテレフタレート〔ポリ（1,4-シクロヘキシレンジメチレンテレフタレート）（PCT）など〕、ポリアリレート類（ビスフェノール類（ビスフェノール-Aなど）とフタル酸類（フタル酸、テレフタル酸）とで構成された樹脂など）などのホモポリエステルが挙げられる。また、ポリエステル系樹脂には、前記ホモポリエステル単位を主成分（例えば、50重量%以上）として含むコポリエ

40

50

ステル、前記ホモポリエステルの共重合体（P E TとP C Tとの共重合体など）なども含まれる。なかでも、オレフィン系樹脂（ポリエチレンなど）、芳香族ポリエステル系樹脂（ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリアリレートなど）、ポリカーボネート系樹脂が好ましい。ポリカーボネート系樹脂は、例えば、ビスフェノール類（ビスフェノール-Aなど）をベースとする芳香族ポリカーボネートである。

#### 【0065】

本発明においてプラスチック製容器は、強度、光透過性、ガス又は水蒸気バリア性（透湿性）等の品質面への影響とコストパフォーマンス等を考慮した上で、ポリマーアロイ（ポリマーブレンドなど）であってもよい。好ましいポリマーアロイには、複数の合成樹脂のポリマーブレンド（P E TとP E Nとのポリマーブレンドなど）が含まれる。また、樹脂は、スクイズ性が良好で、繰り返しの押圧に対して耐久性を有する樹脂、透明性または半透明性の樹脂であることが好ましく、必要に応じて着色してもよい。そして、光の透過を阻害できる成分（紫外線吸収剤、赤外線吸収剤など）を樹脂に含有させたり、前記成分を含むコーティング剤を樹脂表面に塗布したりすることにより、本発明の効果と協働させて、さらに光安定性を向上させてもよい。

10

#### 【実施例】

#### 【0066】

以下に、試験例、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの試験例、実施例によって限定されるものではない。

20

#### 【0067】

##### 試験例 1

下記表1に記載の実施例1、2および比較例1～3の処方に従い、精製水に、硫酸ベルベリン、ポリビニルピロリドン（商品名：P V P K - 2 5（B A S F 武田ビタミン株式会社製）またはコンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解し、そこにアズレンスルホン酸ナトリウムを加え、水酸化ナトリウム及び／または塩酸でp H 7付近に調整し、試験溶液の全量を100mlとした。それぞれの試験溶液を無色透明のガラス瓶に充填し密封して試験試料とした。

30

各試験試料について、製造直後ならびに遮光下室温で5日間保管し不溶性物質の生成の有無を目視により観察した。そのうち室温で5日間放置して不溶性物質の生成を認めなかつた試験試料については、以下の手順により、光に対する安定性の試験を行った。光安定性試験装置（「Light-Tron LT-120 D3CJ型」、ナガノ科学株式会社製）を用い、得られた各試験試料に、D 6 5 蛍光ランプを光源として、室温25°の下、0.5万luxの光を40時間連続照射し、試験試料を積算照射量20万lux・hrの光に曝露した。アズレンは光によって分解し、試験試料中の試験溶液が退色するため、光照射前（積算照射量0万lux・hr）および光照射後（積算照射量10万lux・hr、15.9万lux・hr、20万lux・hr）の各試験溶液について、分光光度計（「U-3300」、株式会社日立製作所製）を用いて測定波長577nmにおける吸光度を測定した。各試験溶液について得られた吸光度測定値について、以下の式から、各試験溶液におけるアズレンスルホン酸ナトリウムの残存率を求めた。なお、試験に先立ち、アズレンスルホン酸ナトリウムについて、上記波長における吸光度測定値をもって安定した定量が行えることを確認した。各試験試料における結果を表1に示す。なお、不溶性物質の生成の有無に関して、不溶性物質の形成を認めなかつた場合は、不溶性物質の形成を認めた場合は×と表中に示した。

40

#### 【0068】

【数1】

## 各積算照射量における吸光度測定値

$$\text{残存率(%)} = \frac{\text{0万lux}\cdot\text{hr} \text{における吸光度測定値}}{\text{10万lux}\cdot\text{hr} \text{における吸光度測定値}} \times 100$$

【0069】

【表1】

	比較例1	比較例2	実施例1	比較例3	実施例2
アズレンスルホン酸ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
硫酸ベルベリン	0.01	—	0.01	—	0.01
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	0.5	0.5	—	—
PVP	—	—	—	2.0	2.0
0.1M 塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
0.1M 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1
不溶性物質の発生(調製直後)	×	○	○	○	○
(室温5日後)	×	○	○	○	○
アズレンの残存率(%)	0万lux·hr	—	100.0	100.0	100.0
	10.0万lux·hr	—	64.5	71.3	73.3
	15.9万lux·hr	—	25.1	48.0	54.4
	20.0万lux·hr	—	7.4	27.1	40.8
					63.1

10

20

【0070】

表1から明らかなように、硫酸ベルベリン、コンドロイチン硫酸ナトリウムまたはポリビニルピロリドンを用いた実施例1、2では、不溶性物質の生成ならびに光照射によるアズレンの分解を顕著に抑制することができた。これに対し、コンドロイチン硫酸ナトリウムまたはポリビニルピロリドンを含有しない比較例1においては、不溶性物質の生成が認められ、また、硫酸ベルベリンを含有しない比較例2、3においては、光照射により、アズレンスルホン酸ナトリウムの分解が認められた。

【0071】

下記表2に記載の実施例3および比較例4の処方に従い、精製水に、硫酸ベルベリン、ポリビニルピロリドン（商品名：P V P K - 2 5 (B A S F 武田ビタミン株式会社製）、ホウ酸、ホウ砂を溶解し、そこにアズレンスルホン酸ナトリウムを加え、全量を100mLとし、試験溶液とした。それぞれの試験溶液15mLを栓付き試験管に分注し、1-オクタノール15mLを添加した後、振とう機にて10分間振とうした。次に2000rpmで10分間で遠心分離を行い、平衡状態に達した後、得られた各試験溶液の水相（下層）について分光光度計（「U-3300」、株式会社日立製作所製）を用いて波長420nmおよび577nmにおける吸光度を測定した。各試験溶液について得られた吸光度測定値について、以下の式から、各試験溶液におけるアズレンスルホン酸ナトリウムおよび硫酸ベルベリンの油相への移行率（%）を求めた。なお、試験に先立ち、アズレンスルホン酸ナトリウムについては577nm、硫酸ベルベリンについては420nmにおける吸光度測定値をもって安定した定量が行えることを確認した。各試験試料における結果を表2に示す。

30

40

【0072】

【数2】

## アズレンスルホン酸ナトリウムの油相への移行率(%)

$$= \frac{\text{平衡前の水相中の} 577\text{nm} \text{における吸光度測定値} - \text{平衡後の水相中の} 577\text{nm} \text{における吸光度測定値}}{\text{平衡前の水相中の} 577\text{nm} \text{における吸光度測定値}} \times 100$$

【0073】

50

## 【数3】

硫酸ペルベリンの油相への移行率(%)

$$= \frac{\text{平衡前の水相中の}420\text{nmにおける吸光度測定値} - \text{平衡後の水相中の}420\text{nmにおける吸光度測定値}}{\text{平衡前の水相中の}420\text{nmにおける吸光度測定値}} \times 100$$

## 【0074】

## 【表2】

10

	比較例4	比較例5	実施例3
アズレンスルホン酸ナトリウム	0.02	—	0.02
硫酸ペルベリン	—	0.01	0.01
PVP	2	2	2
ホウ酸	1.8	1.8	1.8
ホウ砂	0.35	0.35	0.35
pH	7.1	7.1	7.1
油相への移行率(%) アズレンスルホン酸ナトリウム	23.1	—	39.5
油相への移行率(%) 硫酸ペルベリン	—	6.0	85.2

20

## 【0075】

表2から明らかなように、実施例3においては、硫酸ペルベリンを含有しない比較例4、アズレンスルホン酸ナトリウムを含有しない比較例5と比較して、硫酸ペルベリン及びアズレンスルホン酸ナトリウムの油相への移行率が良好であった。従って、実施例3は比較例4、5と比較して硫酸ペルベリン及びアズレンスルホン酸ナトリウムの脂溶性が向上しており、生体組織移行性が向上している。

## 【0076】

下記表3～6に示す処方に従い、常法により、点眼液、洗眼液を調製し、無菌環境下でろ過滅菌し、滅菌済みの点眼用容器（容量15mL 容器材質 本体：ポリエチレンテレフタレート、ノズル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン）、洗眼用容器（容量300mL容器材質 本体：ポリエチレンテレフタレート、キャップ：ポリプロピレン）に充填し、実施例4～21の点眼剤、実施例22、23の洗眼剤を得た。

30

## 【0077】

【表3】

成分名	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
	点眼剤	点眼剤	点眼剤	点眼剤	点眼剤
塩酸テトラドロゾリジン	0.010	—	—	—	—
塩酸ナフゾリジン	—	0.003	—	—	—
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	—	—	—	—
イブシローアミノカプロン酸	—	3.000	—	—	—
硫酸ベルベリン	0.010	0.007	0.005	0.005	0.005
アラントイン	—	—	—	0.100	—
アスレンスルホン酸ナトリウム	0.020	0.020	0.020	0.004	0.010
グリチルリチン酸二カリウム	0.150	—	0.150	—	0.200
硫酸亜鉛	—	—	—	—	—
マレイイ酸クロルフェニラミン	0.030	—	—	0.010	—
フルビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	—	0.050	—	—	—
シアノコバラミン	—	—	0.020	—	—
ハルミチン酸レチノール	—	—	—	5万単位	—
酢酸トコフェロール	0.030	0.030	0.050	0.010	0.050
L-アスパラギン酸カリウム	1.000	1.000	—	1.000	1.000
アミノエチルスルホン酸	0.100	0.100	—	—	—
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.400	0.500	—	—	—
塩化カリウム	—	—	0.150	0.100	0.150
塩化ナトリウム	0.100	0.010	—	—	—
ホリビニルビロドン K25	—	—	—	—	3.000
ホリビニルビロドン K30	—	—	—	1.000	—
ホリビニルビロドン K90	—	—	0.050	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	0.020	0.100	0.050	0.010	0.005
ホウ酸	1.000	1.000	0.300	0.500	0.500
ホウ砂	0.200	0.200	0.040	0.080	0.080
0.1M 塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
0.1M 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
I-メントール	0.005	0.005	0.005	0.005	0.010
d-カンフル	0.001	0.001	—	—	—
メント	0.001	0.001	0.001	—	—
クールミント	—	—	—	0.010	—
ハッカ油	—	—	—	—	0.010
ペパーミント油	0.002	0.002	—	—	—
d-ホルネオール	0.002	0.002	—	—	0.005
ケラニオール	0.002	0.002	—	—	—
ユーカリ油	0.002	0.002	—	—	0.001
ペルガモット油	0.002	0.002	—	—	—
アルキルホリミノエチルグリシン液 10w/w%	—	0.100	0.100	0.050	—
グルコン酸クロルヘキシジン液 20w/v%	—	—	—	—	0.005
エチト酸ナトリウム	0.005	0.005	0.010	0.050	0.050
ボリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	—	—	0.100	—	—
ボリソルベート80	—	0.500	—	0.100	0.200
エタノール	—	—	—	0.100	0.100
pH	7.0	7.2	6.8	6.5	8.5

10

20

30

【表4】

成分名	(g/100mL)				
	実施例9 点眼剤	実施例10 点眼剤	実施例11 点眼剤	実施例12 点眼剤	実施例13 点眼剤
硫酸ヘルペリン	0.004	0.025	0.005	0.005	0.025
アスレンスルホン酸ナトリウム	0.020	0.0025	0.050	0.020	0.004
クリチルリチン酸二カリウム	—	0.150	0.250	0.150	0.150
硫酸亜鉛	0.250	—	—	—	—
マレイン酸クロルフェニラミン	—	—	—	—	0.030
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	—	—	—	0.100	—
シアノコハラミン	—	0.020	0.010	—	—
パルミチン酸レチノール	3万単位	—	—	—	—
塩酸ピロキシン	—	0.100	—	—	—
パンテノール	—	—	0.100	—	—
酢酸トコフェロール	0.030	0.050	0.010	0.050	0.030
L-アスパラキン酸カリウム	0.500	—	0.500	1.000	—
アミノエチルスルホン酸	—	—	0.100	—	—
コントロイチン硫酸ナトリウム	0.100	—	0.500	0.500	—
塩化カリウム	—	—	0.050	—	—
塩化ナトリウム	0.001	—	—	—	0.020
ポリビニルビロリドン K25	—	5.000	—	3.000	—
ポリビニルビロリドン K30	—	—	0.050	—	—
ポリビニルビロリドン K90	0.020	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	0.750	1.000	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.200	0.350	—	—	—
カルボキシメチルセルロースナトリウム	—	—	—	—	1.000
ヒアルロン酸ナトリウム	0.020	0.100	0.050	0.010	0.005
ホウ酸	1.000	1.000	0.500	0.500	0.500
ホウ砂	0.200	0.200	0.050	0.050	0.050
0.1M 塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
0.1M 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
l-メントール	0.005	0.008	0.003	0.005	0.003
d-カンフル	0.005	—	0.001	—	0.001
メント	—	—	—	0.003	—
クールミント	—	0.004	0.005	—	0.003
ペパーミント油	0.001	—	—	—	—
d-ボルネオール	—	—	—	0.003	—
ユーカリ油	—	0.004	0.002	—	—
アルキルホリアミノエチルグリシン液 10w/w%	—	0.050	—	—	—
ソルビン酸カリウム	0.100	—	0.100	—	—
エデト酸ナトリウム	0.010	0.005	0.020	0.020	0.010
ポリソルベート80	0.200	0.200	0.200	0.050	0.100
エタノール	—	0.100	—	—	—
pH	8.0	7.2	6.8	7.0	7.4

10

20

30

40

【0079】

【表5】

成分名	(g/100mL)				
	実施例14 点眼剤	実施例15 点眼剤	実施例16 点眼剤	実施例17 点眼剤	実施例18 点眼剤
塩酸トロピドロソリン	—	0.050	0.010	—	0.050
塩酸ナフツリソル	—	—	—	0.003	—
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	0.005	0.005	0.005	—
塩化ペルヘリソル	0.010	0.010	0.010	0.007	0.005
アズレンスルホン酸ナトリウム	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
グリチルリチン酸二カリウム	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150
硫酸亜鉛	—	—	0.100	0.100	—
マレイン酸クロルフェニラミン	0.020	0.030	0.010	0.030	0.010
ラビンアテンジンジスクレオチドナトリウム	—	0.050	—	—	—
シアノコハラミン	—	—	—	—	0.006
塩酸ビリキシン	0.100	0.100	0.100	0.100	0.050
酢酸コフェロール	0.050	0.010	0.050	0.030	0.050
L-アスパラギン酸カリウム	—	1.000	1.000	1.000	1.000
コントロイチン硫酸ナトリウム	0.030	1.050	0.500	0.080	0.500
塩化カリウム	—	—	—	—	0.005
塩化ナトリウム	0.100	0.010	—	0.010	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	0.200	0.350	—	—
ホリアクリル酸ナトリウム	—	—	0.001	—	—
ヒアルロン酸ナトリウム	0.050	0.020	—	0.050	0.020
ホウ酸	1.800	0.900	0.900	—	—
ホウ砂	0.050	0.045	0.045	—	—
リン酸水素ナトリウム	—	—	—	0.500	—
クエン酸ナトリウム	—	—	—	—	0.850
0.1M 塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
0.1M 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
L-メントール	0.010	0.035	0.050	0.030	0.012
d-カンフル	0.005	0.005	0.005	—	0.002
クールミント	0.010	0.010	0.015	—	0.002
ハッカ油	—	—	—	0.010	—
ケラニオール	—	—	—	0.001	0.002
ユーカリ油	—	—	0.001	—	—
ペルガモット油	0.002	—	—	—	0.002
濃塩化ベンザルコニウム液50	0.010	—	0.010	—	—
ソルビン酸カリウム	—	0.100	—	0.100	—
クロロブタノール	0.150	0.150	0.200	0.150	0.150
エテート酸ナトリウム	—	0.005	0.005	—	0.050
ホリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.200	0.200	0.200	—	—
エタノール	—	0.100	0.150	—	0.100
フロビングリコール	0.100	—	—	0.500	—
pH	8.0	7.2	6.8	7.0	7.4

10

20

30

【0080】

【表6】

成分名	(g/100mL)				
	実施例19 点眼剤	実施例20 点眼剤	実施例21 点眼剤	実施例22 洗眼剤	実施例23 洗眼剤
塩酸テトラヒドロゾリン	—	—	0.050	—	—
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	—	—	—	—
イブンローアミノカブロン酸	—	0.500	—	0.500	—
硫酸ペルベリン	0.010	0.010	0.007	0.0025	0.0005
アズレンスルホン酸ナトリウム	0.020	0.020	0.020	0.0020	0.0004
グリチルリチン酸二カリウム	—	0.150	0.150	—	0.015
硫酸亜鉛	—	—	—	0.010	—
マレイン酸クロフェニラミン	0.030	0.020	0.030	0.003	0.003
フラビンアデニンジスクレオチドナトリウム	—	—	—	0.005	—
シアノコバラミン	—	—	—	—	0.002
ハルミチン酸レチノール	—	—	30000単位	—	3000単位
塩酸ピリドキシン	0.100	—	—	0.010	—
パンテノール	—	—	—	0.010	—
酢酸トコフェロール	0.010	0.050	0.030	—	0.005
L-アスパラギン酸カリウム	1.000	—	1.000	0.100	0.100
アミノエチルスルホン酸	0.100	—	—	—	—
コントロイチン硫酸ナトリウム	—	0.500	—	0.050	0.100
スルファメトキソゾールナトリウム	—	4.000	—	—	—
塩化ナトリウム	0.010	0.020	0.001	—	—
ホリビニルビロドン K25	0.030	0.090	—	0.450	0.060
ホリビニルビロドン K30	—	—	5.400	—	—
ヒドロキシエチルセルロース	0.070	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	—	0.100	—	—
カルボキシメチルセルロースナトリウム	—	0.100	—	—	—
ホリアクリル酸ナトリウム	—	—	—	0.100	—
ヒアルロン酸ナトリウム	0.100	0.050	0.010	0.005	0.020
ホウ酸	1.000	0.200	1.800	—	—
ホウ砂	0.040	0.200	0.300	—	—
リン酸水素ナトリウム	—	—	—	0.500	—
クエン酸ナトリウム	—	—	—	—	0.850
0.1M 塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
0.1M 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
I-メントール	0.020	0.005	0.010	0.020	0.005
d-カーフル	0.003	0.003	—	—	—
クールミント	0.003	0.003	0.010	0.010	0.005
ハッカ油	—	—	0.002	—	—
d-ホルネオール	0.002	—	—	—	—
ユーカリ油	0.003	—	—	0.002	—
濃塩化ベンゼルコニウム液50	—	—	—	—	0.005
アルキルホリミエチルグリシン液 10w/w%	—	—	0.100	—	—
ソルビン酸カリウム	—	—	—	0.100	—
クロロブタノール	—	—	—	0.250	—
エテト酸ナトリウム	—	0.005	0.005	0.005	0.005
ホリオキシチレン硬化ヒマシ油60	—	—	—	—	—
ホリルヘート80	0.100	—	0.200	—	0.050
ホロクサマ-407	—	0.050	—	—	—
エタノール	0.100	—	0.100	0.100	—
プロピレングリコール	—	—	—	0.100	—
pH	8.0	7.2	6.8	7.0	7.4

10

20

30

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/14	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	