

(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2005-239681****(P2005-239681A)**(43) 公開日 **平成17年9月8日(2005.9.8)**(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**A61K 31/436****A61K 47/10****A61P 27/02****A61P 29/00**

F I

A61K 31/436

A61K 47/10

A61P 27/02

A61P 29/00

テーマコード (参考)

4C076

4C086

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2004-54692 (P2004-54692)

(22) 出願日 平成16年2月27日 (2004.2.27)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(74) 代理人 100115406

弁理士 佐島 宗一

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

(74) 復代理人 100106002

弁理士 正林 真之

(72) 発明者 大内 順子

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正

製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC04 DD37A FF12

4C086 AA01 CB22 MA02 MA05 MA17

MA58 NA03 ZA33 ZB11

(54) 【発明の名称】 眼科用剤

(57) 【要約】

【課題】 刺激性が少なく、使用感のよいプラノプロフェン含有眼科用剤を提供する。

【解決手段】 プラノプロフェン及びクロロブタノールを含有する眼科用剤。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

プラノプロフェン及びクロロブタノールを含有する眼科用剤。

**【請求項 2】**

前記プラノプロフェン 1 質量部に対し、クロロブタノールを 0.05 質量部から 100 質量部及びメントールを 0.025 質量部から 10 質量部含有する請求項 1 に記載の眼科用剤。

**【請求項 3】**

更にメントールを含有する請求項 1 又は 2 に記載の眼科用剤。

**【請求項 4】**

前記メントールは、前記プラノプロフェン 1 質量部に対し、0.025 質量部から 10 質量部含有する請求項 1 から 3 いずれかに記載の眼科用剤。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、プラノプロフェンを含有する眼科用剤に関し、更に詳しくはクロロブタノール及びメントールを含有する眼科用剤に関する。

**【背景技術】****【0002】**

プラノプロフェンは、プロピオン酸系の酸性非ステロイド系抗炎症化合物であり、眼科用としては外眼部及び前眼部における角結膜炎等の炎症疾患に対して有用であり、点眼剤の形態で実用に供されている。しかしプラノプロフェンは眼に対する刺激性があるため、点眼剤を処方する上でその刺激性を抑えるために種々の試みがなされている。例えば、ホウ酸を配合する方法（特許文献 1 参照）、炭酸塩を配合する方法（特許文献 2 参照）及び酢酸イオンを配合する方法（特許文献 3 参照）等が提案されている。

【特許文献 1】特開昭 60 - 184013 号公報

【特許文献 2】特開平 5 - 186349 号公報

【特許文献 3】特開平 7 - 17863 号公報

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

しかしながら、これらの発明はプラノプロフェンによる刺激の緩和を解決するものにならず使用感が良好なものとはいえなかった。

**【0004】**

本発明は以上のような課題に鑑みてなされたものであり、プラノプロフェンを含有した眼科用剤において、使用感の改善及び向上を図った眼科用剤を提供することを目的とする。

**【課題を解決するための手段】****【0005】**

より具体的には、本発明は以下のようなものを提供する。

**【0006】**

(1) プラノプロフェン及びクロロブタノールを含有する眼科用剤。

**【0007】**

(1) の発明によれば、クロロブタノールを含有したことにより、プラノプロフェンによる刺激を緩和することによって使用感を改善することが可能となる。

**【0008】**

(2) 前記プラノプロフェン 1 質量部に対し、クロロブタノールを 0.05 質量部から 100 質量部及びメントールを 0.025 質量部から 10 質量部含有する (1) に記載の眼科用剤。

**【0009】**

10

20

30

40

50

(3) 更にメントールを含有する(1)又は(2)に記載の眼科用剤。

【0010】

(3)の発明によれば、メントールを含有したことによって、眼科用剤に清涼感を付与させることが可能となるため、使用の際に対象者に爽快感や効目感を印象付けることができるため、更に使用感の良い眼科用剤を提供することができる。また、プラノプロフェンの刺激を緩和する作用を有しているため、刺激がより低減された眼科用剤を提供することが可能となる。

【0011】

(4) 前記メントールは、前記プラノプロフェン1質量部に対し、0.025質量部から10質量部含有する(1)から(3)いずれかに記載の眼科用剤。

10

【発明の効果】

【0012】

本発明の眼科用剤によれば、プラノプロフェンにクロロブタノール及びメントールを添加させることによって、プラノプロフェンによる刺激が緩和されるだけでなく、眼科用剤の使用感を改善することが可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

以下、本発明について詳しく説明する。

【0014】

本発明に係る眼科用剤は「プラノプロフェン」を含有する。「プラノプロフェン」とは、 $\alpha$ -メチル-5H-[1]ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジン-7-酢酸といい、下記の構造式で示される。またプラノプロフェンは、インドメタシンに代表される非ステロイド性鎮痛消炎剤の1つであり、シクロオキシゲナーゼを阻害し、炎症の原因物質プロスタグランジンの生成を抑制することで炎症部位の消炎鎮痛作用を示す物質でもある。プロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症剤であり、インドメタシン等に比べて副作用の少ないのが特長である。医療用としては、ニフラン(登録商標)の販売名で市販されている。

20

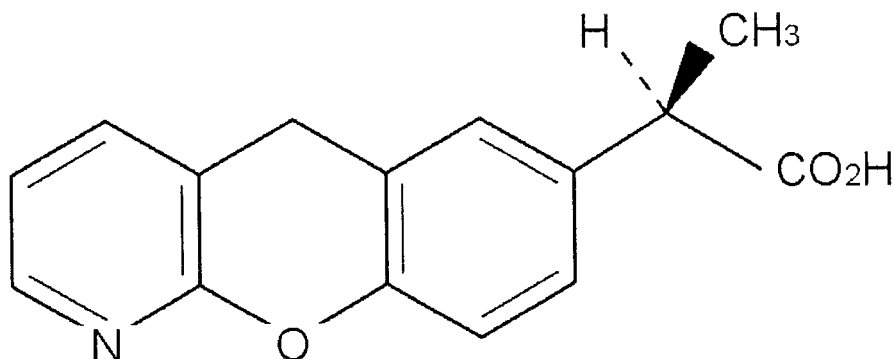
【0015】

本発明に係る眼科用剤の主薬であるプラノプロフェンの使用濃度は症状に応じて適宜選択することができるが、0.005~0.2w/v%、特に0.025~0.1w/v%であることが好ましい。

30

【0016】

【化1】



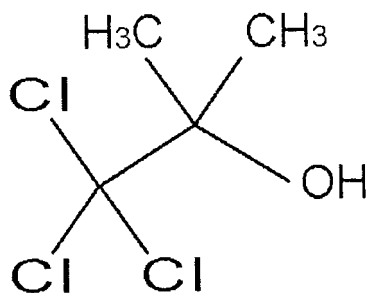
40

【0017】

また、本発明に係る眼科用剤は「クロロブタノール」を含有する。「クロロブタノール」とは、下記の構造式で示されるものであり、殺菌効果を有する。クロロブタノールの使用濃度は必要に応じて適宜選択することができるが、0.01~0.5w/v%、特に0.05~0.3w/v%であることが好ましい。

【0018】

## 【化 2】



10

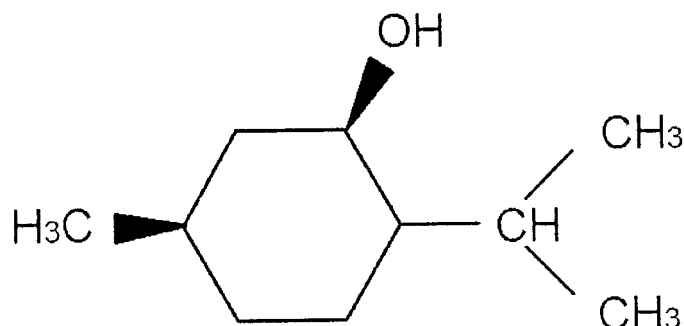
## 【0019】

さらにまた、本発明に係る眼科用剤は「メントール」を含有する。「メントール」とは、下記の化学式で示されるものであり、ハッカから採れ、独特の香りを有している。清涼感を与えるため、精油成分として幅広く利用されている。また、殺菌、防腐作用があり、かゆみを防止する効果もある。メントールの使用濃度は必要に応じて適宜選択することができるが、0.005～0.05w/v%、特に0.01～0.04w/v%であることが好ましい。なお、本発明におけるメントールとは、上記のメントールの他、メントールを含有する精油成分（例えばハッカ油、ハッカ水等）も含まれる。

## 【0020】

## 【化 3】

20



## 【0021】

30

本発明に係る眼科用剤にはさらに緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤のような各種の添加剤を適宜添加してもよい。

## 【0022】

緩衝剤としては、例えばリン酸塩緩衝剤（リン酸二水素ナトリウム - リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム - 水酸化カリウム）、ホウ酸緩衝剤（ホウ酸 - ホウ砂）、クエン酸塩緩衝剤（クエン酸ナトリウム - 水酸化ナトリウム）、酒石酸塩緩衝剤（酒石酸 - 酒石酸ナトリウム）、酢酸塩緩衝剤（酢酸 - 酢酸ナトリウム）、炭酸塩緩衝剤（炭酸ナトリウム - クエン酸、炭酸ナトリウム - ホウ酸）、アミノ酸（グルタミン酸ナトリウム、イブシロンアミノカプロン酸）等が挙げられる。

## 【0023】

40

等張化剤としては、ソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム、ホウ砂等の塩類、ホウ酸等が挙げられる。

## 【0024】

溶解補助剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（ポリソルベート80）、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン界面活性剤やポリエチレングリコール等が挙げられる。

## 【0025】

保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の第四級アンモニウム塩、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、

50

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等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸及びそれらの塩、チメロサル、デヒドロ酢酸ナトリウム等が挙げられる。

【0026】

粘稠剤としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びそれらの塩等が挙げられる。

【0027】

キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。pH調整剤としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

10

【0028】

本発明に係る眼科用剤は、点眼剤、洗眼剤等として使用される。点眼剤として用いる場合、pHは5.0～8.5であることが好ましく、5.0～7.0であることが更に好ましい。また洗眼剤として用いる場合、pHは5.5～8.0であることが好ましく、5.5～7.0であることが更に好ましい。

【0029】

本発明に係る眼科用剤は、従来の方法で点眼剤又は洗眼剤として調製することができる。点眼剤は1日数回、1回1滴から数滴投与することができる。また、洗眼剤は1日数回、目の洗浄をすることができる。

20

【0030】

以下に、本発明に係る眼科用剤の製剤処方例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0031】

〔実施例1〕

以下に本発明に係る眼科用剤の製造工程を示す。なお、本実施例では点眼剤として用いている。

【0032】

精製水(85mL)にホウ砂、ポリソルベート80、プラノプロフェンを溶解させた後、クロロブタノール他各成分を添加し、溶解させ、希塩酸でpHを5.6に調節した後、全量を100mLとした。その後濾過滅菌を行ない、無菌の点眼剤とした。この点眼剤の浸透圧は302mOsmであった。なお、浸透圧の測定方法は日本薬局方14局浸透圧測定法(オスモル濃度測定法)に従って測定を行なった。

30

【0033】

〔実施例2〕

実施例1の眼科用剤に更にメントール10mgを添加した眼科用剤を本実施例における眼科用剤とした。

【0034】

〔比較例1〕

本発明の比較例として、実施例1の眼科用剤からクロロブタノールを除去した眼科用剤を作成した。

40

【0035】

〔実施例3〕

健常者10名に対し、上記実施例及び比較例の各点眼剤を1～2滴ずつ両眼に点眼し、点眼時の刺激感を下記の評価基準に従って評価した。このときの結果を表1に示す。

<評価基準>

スコアー0：刺激無し。

スコアー1：ほとんど刺激なし。

スコアー2：やや刺激あり。

50

スコア－３：刺激あり。

スコア－４：強い刺激あり。

【 ０ ０ ３ ６ 】

【 表 １ 】

| 成分名        | 配合量 (mg/100mL) |        |        |
|------------|----------------|--------|--------|
|            | 比較例1           | 実施例1   | 実施例2   |
| プラノプロフェン   | 50             | 50     | 50     |
| メントール      | —              | —      | 10     |
| クロロブタノール   | —              | 150    | 150    |
| ソルビン酸カリウム  | 100            | 100    | 100    |
| 塩化ナトリウム    | 450            | 450    | 420    |
| ホウ酸        | 750            | 750    | 750    |
| クエン酸       | 6              | 6      | 6      |
| クエン酸ナトリウム  | 65             | 65     | 65     |
| ホウ砂        | 75             | 75     | 75     |
| ポリソルベート80  | 100            | 100    | 100    |
| 希塩酸        | 適量             | 適量     | 適量     |
| 精製水        | 全100mL         | 全100mL | 全100mL |
| pH         | 5.57           | 5.66   | 5.58   |
| 浸透圧 (mOsm) | 299            | 309    | 286    |
| 刺激感        | 2              | 1      | 0      |

10

20

30