

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4754149号

(P4754149)

(45) 発行日 平成23年8月24日 (2011. 8. 24)

(24) 登録日 平成23年6月3日 (2011. 6. 3)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/436 (2006. 01) A 6 1 K 31/436
A 6 1 K 9/08 (2006. 01) A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/22 (2006. 01) A 6 1 K 47/22
A 6 1 P 27/02 (2006. 01) A 6 1 P 27/02

請求項の数 9 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2001-583771 (P2001-583771)	(73) 特許権者	000199175
(86) (22) 出願日	平成13年5月16日 (2001. 5. 16)		千寿製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2001/004083		大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号
(87) 国際公開番号	W02001/087303	(74) 代理人	100080791
(87) 国際公開日	平成13年11月22日 (2001. 11. 22)		弁理士 高島 一
審査請求日	平成20年1月15日 (2008. 1. 15)	(72) 発明者	中山 久幸
(31) 優先権主張番号	特願2000-145640 (P2000-145640)		兵庫県西宮市門戸岡田町 6 - 2 3 - 2 0 1
(32) 優先日	平成12年5月17日 (2000. 5. 17)	(72) 発明者	山▲崎▼ 夫規子
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		兵庫県神戸市西区南別府 4 丁目 3 6 6 番地 の 1 K C C H O U S E 2 0 4 号
		審査官	福井 悟

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水性液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩とサルファ剤とを含有する水性液剤。

【請求項 2】

プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩をプラノプロフェンとして 0. 0 1 ~ 2. 0 w / v %、サルファ剤を 2. 0 ~ 4. 0 w / v % の濃度で含有する、請求の範囲 1 記載の水性液剤。

【請求項 3】

サルファ剤がスルファメトキサゾール、スルファモノメトキシシ、スルフイソキサゾール、スルフイソミジンおよびそれらの薬理学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である、請求の範囲 1 記載の水性液剤。

【請求項 4】

サルファ剤がスルファメトキサゾールまたはそのナトリウム塩である、請求の範囲 1 記載の水性液剤。

【請求項 5】

点眼剤である、請求の範囲 1 記載の水性液剤。

【請求項 6】

プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液にサルファ剤を配合することを特徴とする、水溶液中のプラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される

10

20

塩を光に対して安定化する方法。

【請求項 7】

プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩をプラノプロフェンとして 0.01～2.0 w/v % の濃度で含有する水溶液に 2.0～4.0 w/v % の濃度となるようにサルファ剤を配合することを特徴とする、請求の範囲 6 記載の方法。

【請求項 8】

サルファ剤がスルファメトキサゾール、スルファモノメトキシシ、スルフイソキサゾール、スルフイソミジンおよびそれらの薬理学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である、請求の範囲 6 記載の方法。

【請求項 9】

サルファ剤がスルファメトキサゾールまたはそのナトリウム塩である、請求の範囲 6 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩とサルファ剤とを含有する水性液剤に関する。また、本発明は、サルファ剤を配合することを特徴とする、水溶液中のプラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を光に対して安定化する方法に関する。

背景技術

プラノプロフェン（化学名： α -メチル-5H-[1]ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジン-7-酢酸）は、結膜炎、角膜炎、眼瞼炎等の外眼部および前眼部の炎症性疾患に有用な非ステロイド性抗炎症剤である。しかし、プラノプロフェンは水溶液中で、光に対して不安定であるという問題がある。水溶液中のプラノプロフェンの光に対する安定性を改善する方法としては、プラノプロフェン水溶液に、非イオン性界面活性剤の存在下で、ジブチルヒドロキシトルエン等の酸化防止剤を共存させる方法が知られているにすぎない（日本国特許第 3021312 号）。

発明の開示

本発明の目的は、プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する安定化された水性液剤を提供することにある。本発明の他の目的は、プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液中のプラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を光に対して安定化する方法を提供することにある。

本発明者は、上記目的を達成すべく鋭意研究を行った結果、プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液にサルファ剤を配合することによりその目的が達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下のとおりである。

（1）プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩とサルファ剤とを含有する水性液剤。

（2）プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩をプラノプロフェンとして 0.01～2.0 w/v %、サルファ剤を 2.0～4.0 w/v % の濃度で含有する上記（1）記載の水性液剤。

（3）サルファ剤がスルファメトキサゾール、スルファモノメトキシシ、スルフイソキサゾール、スルフイソミジンおよびそれらの薬理学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である上記（1）記載の水性液剤。

（4）サルファ剤がスルファメトキサゾールまたはそのナトリウム塩である上記（1）記載の水性液剤。

（5）点眼剤である上記（1）記載の水性液剤。

（6）プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液にサルファ剤を配合することを特徴とする、水溶液中のプラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を光に対して安定化する方法。

（7）プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩をプラノプロフェンとして 0

10

20

30

40

50

． 0.1～2.0 w/v %の濃度で含有する水溶液に2.0～4.0 w/v %の濃度となるようにサルファ剤を配合することを特徴とする上記（6）記載の方法。

（8）サルファ剤がスルファメトキサゾール、スルファモノメトキシシ、スルフイソキサゾール、スルフイソミジンおよびそれらの薬理学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1種である上記（6）記載の方法。

（9）サルファ剤がスルファメトキサゾールまたはそのナトリウム塩である上記（6）記載の方法。

発明の詳細な説明

本発明は、プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液にサルファ剤を配合することを特徴とする、水溶液中のプラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩を光に対して安定化する方法、およびそのような方法を用いて安定化された水性液剤を提供する。

本発明において、プラノプロフェンの薬理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、トリエチルアミン、ジエチルアミン、モルホリン、ピペラジン等の有機塩基との塩が挙げられるが、これらに限定されない。

本発明において、プラノプロフェンまたはその薬理学的に許容される塩の含有量は、プラノプロフェンとして、通常、0.01～2.0 w/v %、好ましくは0.05～1.0 w/v %である。

本発明において、「サルファ剤」とは、スルファニルアミド基を含む静菌性薬剤を意味し、例えば、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシシ、スルフイソキサゾール、スルファジアジン、スルファジメトキシシ、スルファメチゾール、スルフイソミジン、それらの薬理学的に許容される塩等が挙げられるが、これらに限定されない。薬理学的に許容される塩の例としては一価の金属塩が挙げられ、具体的にはナトリウム塩、カリウム塩を挙げることができる。特に好ましいのは、スルファメトキサゾールおよびそのナトリウム塩である。本発明において用いられるサルファ剤の濃度は、通常、2.0～4.0 w/v %である。

本発明の水性液剤においては、上記有効成分の他、必要に応じてグリチルリチン酸二カリウム、アラントイン、イブシロンアミノカプロン酸等の消炎剤、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、シアノコバラミン、塩酸ピリドキシン、酢酸トコフェロール等のビタミン類、アスパラギン酸、アミノエチルスルホン酸等のアミノ酸類、メチル硫酸ネオスチグミン等の抗コリンエステラーゼ剤を配合してもよい。

本発明の水性液剤には、さらに緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、防腐剤、粘性基剤、キレート剤、清涼化剤といった添加剤を適宜添加してもよい。

緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、アミノ酸などが挙げられる。

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、塩化ナトリウム等の塩類、ホウ酸などが挙げられる。

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エート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、チロキサポール、プルロニック等の非イオン性界面活性剤、グリセリン、マクロゴール等の多価アルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、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類、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、ソルビン酸、チメロサル、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウムなどが挙げられる。粘性基剤としては、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール等の水溶性高分子、ヒドロキシエチルセルロース、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ナトリウム等のセルロース類などが挙げられる。

キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸などが挙げられ、清涼化剤としては、 l -メントール、ボルネオール、カンフル、ユーカリ油などが挙げられる。

本発明の水性液剤のpHは、通常、6.0～9.0、好ましくは約7.0～8.5に調整される。

本発明の水性液剤は、自体公知の調製法に従って製造すればよく、例えば、第13改正日本薬局方、製剤総則の液剤、注射剤、および点眼剤の項に記載された方法で製造することができる。

本発明の水性液剤は、点眼剤として使用する場合、トラコーマ、はやり目（細菌やウイルスによって起こる急性結膜炎）、麦粒腫、眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍、涙囊炎などに適用することができる。その投与量は、スルファメトキサゾールを4.0w/v%、プラノプロフェンを0.05w/v%含有する本発明の点眼剤の場合は、1回1～2滴を1日3～6回点眼すればよい。なお、症状の程度により、適宜回数を増減できる。

実施例

以下に、実験例および実施例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実験例：プラノプロフェンの光安定性試験

実験方法

表1に示す処方の水性液剤AおよびBを調製し、15mlの透明ポリエチレンテレフタレート容器に充填した。キセノンロングライフフェードメーター（スガ試験機株式会社製FAL-25AX-Ec）を用い、下記条件で照射後のプラノプロフェン含量をHPLC法で測定した。透明ポリエチレンテレフタレート容器を遮光したものを、同様にして照射し、プラノプロフェン含量を測定し、対照とした。

照射量：205W/cm²

照射時間：2時間

表1

	A	B
プラノプロフェン	0.05 g	0.05 g
スルファメトキサゾール	4.0 g	—
水酸化ナトリウム	適量	適量
滅菌精製水	全量 100 ml	全量 100 ml
pH	8.3	8.3

実験結果

照射後のプラノプロフェン含量を表2に示す。スルファメトキサゾールを配合した処方Aにおけるプラノプロフェンの残存率は、それぞれ、非遮光容器で98.4%、遮光容器で98.8%であった。一方、スルファメトキサゾールを配合していない処方Bにおけるプラノプロフェンの残存率は、それぞれ、非遮光容器で64.0%、遮光容器で100.2%であった。この結果は、プラノプロフェン水溶液にスルファメトキサゾールを配合することにより、照射条件下でのプラノプロフェンの安定性が改善されることを示す。

表 2

処方	保存条件	性状	残存率 (%)
A	非遮光	澄明	98.4
	遮光	澄明	98.8
B	非遮光	濁	64.0
	遮光	澄明	100.2

10

実施例 1

常法に従い、以下の処方により、点眼用の水溶液を調製した。

プラノプロフェン	0.05 g
スルファメトキサゾール	4.0 g
エデト酸ナトリウム	0.001 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量 100 ml
pH	8.3

実施例 2

常法に従い、以下の処方により、点眼用の水溶液を調製した。

20

プラノプロフェン	0.05 g
スルファメトキサゾール	4.0 g
グリチルリチン酸二カリウム	0.1 g
エデト酸ナトリウム	0.001 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量 100 ml
pH	8.3

実施例 3

常法に従い、以下の処方により、点眼用の水溶液を調製した。

30

プラノプロフェン	0.05 g
スルフィソキサゾール	4.0 g
エデト酸ナトリウム	0.001 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量 100 ml
pH	8.0

実施例 4

常法に従い、以下の処方により、点眼用の水溶液を調製した。

プラノプロフェンのナトリウム塩	0.055 g
スルファメトキサゾール	4.0 g
エデト酸ナトリウム	0.001 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量 100 ml
pH	8.3

40

実施例 5

常法に従い、以下の処方により、点眼用の水溶液を調製した。

プラノプロフェン	0.05 g
スルファメトキサゾール	4.0 g
エデト酸ナトリウム	0.001 g
ソルビン酸カリウム	0.1 g
水酸化ナトリウム	適量

50

滅菌精製水

全量 1 0 0 m l

p H

8 . 3

産業上の利用可能性

本発明に従い、プラノプロフェンまたは薬理学的の許容される塩を含有する水性液剤にサルファ剤を配合することにより、水溶液中のプラノプラフェンまたは薬理学的の許容される塩の光に対する安定性を改善することができ、安定なプラノプロフェン水性液剤を調製することが可能となる。

本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 0 - 1 4 5 6 4 0 を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平10-236951(JP, A)
国際公開第96/32941(WO, A1)
特開平5-186349(JP, A)
英国特許出願公開第2154876(GB, A)
特開平10-295777(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/33~33/44
A61K 9/00~9/72
A61K 47/00~47/48
CA/REGISTRY(STN)