

(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2007-51089

(P2007-51089A)

(43) 公開日 平成19年3月1日(2007.3.1)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/196 (2006.01)	A 61 K 31/196	4 C 0 7 6
A61K 47/18 (2006.01)	A 61 K 47/18	4 C 2 0 6
A61P 17/00 (2006.01)	A 61 P 17/00	
A61P 37/08 (2006.01)	A 61 P 37/08	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2005-237035 (P2005-237035)	(71) 出願人 302005628 株式会社 メドレックス 香川県東かがわ市松原1055番地
(22) 出願日	平成17年8月18日 (2005.8.18)	(72) 発明者 ▲浜▼本 英利 香川県東かがわ市松原1055 株式会社 メドレックス内
		(72) 発明者 遠藤 充 香川県東かがわ市松原1055 株式会社 メドレックス内
		(72) 発明者 山崎 啓子 香川県東かがわ市松原1055 株式会社 メドレックス内
		(72) 発明者 松村 周永子 香川県東かがわ市松原1055 株式会社 メドレックス内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】外用剤

(57) 【要約】

【課題】

トラニラストの光照射による安定性が非常に悪いために、トラニラスト含有の外用剤は投与後に暴露状態となりトラニラストが分解されてしまう。そのためトラニラストを含有する外用剤の提供は極めて困難となり行われていない。そこでトラニラストの光照射による安定性を向上させ、トラニラスト含有の外用剤を提供可能とすることが本発明の課題である。

【解決手段】

本発明者らはトラニラストがアミン化合物を添加することにより、トラニラストの光安定性が飛躍的に向上することを発見し、トラニラスト含有の外用剤にアミン化合物を添加することにより、トラニラストの光安定性の高いトラニラスト含有の外用剤を提供することが可能となった。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

トラニラストおよび、アミン化合物を含有する外用剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、トラニラストを含有する外用剤に関するものである。

【背景技術】**【0002】**

トラニラストは、アレルギー性疾患治療剤であり、内服剤、点眼剤として使用されている。トラニラストは高い皮膚疾患の治療効果があるが、内服剤の経口投与は腎臓、肝臓などの体内器官に重大な副作用が多数確認されている。また、トラニラストは肥満細胞の脱顆粒を抑制することにより抗アレルギー作用を示す。肥満細胞の脱顆粒は患部にて行われ、アレルギー症状を引き起こす。そのため、アレルギー性皮膚疾患においてトラニラストの外用剤化は局所投与という面で非常に重要な開発である。

【0003】

また、一般に皮膚疾患患者にはステロイド外用剤がよく使われるが、ステロイド剤は高い治療効果を得ることもできるが、いったん使い方を誤ると、免疫低下による皮膚の感染症や、過敏症、色素異常などの重大な副作用をもたらす。そのため、乳幼児や高齢者に対しての処方には注意を必要とする。このため、非ステロイド型の皮膚疾患治療薬の開発が求められてきている。こういった面でも非ステロイド剤であるトラニラストの外用剤化は求められている。

【0004】

しかし、トラニラストは光照射に不安定で著しく分解してしまう。保存中の安定化を図るにはただ遮光すれば良く、アルミ容器や褐色の遮光容器のような物がある。しかし、使用時には一般的に外用剤は軟膏やクリーム状等の薬剤を患部に塗布するため、塗布後の遮光は極めて難しい。また、トラニラストが分解してしまうと、分解物が体内に吸収され、予想外の悪影響や過剰なアレルギー反応などが起こる可能性がありうる。このため、トラニラストを含有する外用剤の提供は極めて困難なため行われていないのが現状である。

【0005】**【非特許文献1】医薬品インタビューフォーム「セキードカプセル・セキードシロップ」
2004年4月改定****【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0006】**

上述のように、トラニラストの光照射による安定性が非常に悪いために、トラニラスト含有の外用剤は投与後に暴露状態となりトラニラストが分解されてしまう。そのためトラニラストを含有する外用剤の提供は極めて困難となり行われていない。そこでトラニラストの光照射による安定性を向上させ、トラニラストの外用剤を提供可能とすることが本発明の課題である。

【課題を解決するための手段】**【0007】**

本発明の外用剤はトラニラストおよび、アミン化合物を含有することを特徴としている。

【発明の効果】**【0008】**

トラニラスト含有の外用剤においてアミン化合物を添加すると光照射に対しての安定性が向上する。

【発明を実施するための最良の形態】

10

20

30

40

50

【0009】

以下に、本発明の実施形態および、その効果について説明する。

本発明に係るトラニラストとアミン化合物の配合比としては特に限定はされないが、例えばトラニラスト1重量部に対してアミン化合物0.1重量部以上が好ましい。なぜならアミン化合物が0.1重量部より少ないと光照射に対し満足のできるトラニラストの安定性を得ることができないと考えられるからである。

【0010】

本発明に使用される「アミン化合物」はカチオン化するN基を持つ化合物であり、医薬学上許容されるものであれば特に限定はされないが、例えばエタノールアミン等の1級アミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等の2級アミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン等の3級アミン、カルバコール等の4級アミン、アニリン系物質、ニコチン酸アミド等のピリジン系物質、アラニン、アルギニン、グリシン等のアミノ酸、ジフェンヒドラミン等の薬物およびこれらの塩を挙げることができ、これらより一種または二種以上を選択して使用することが好ましい。

10

【0011】

また、これらのアミン化合物のうち局所麻酔剤については別途特許出願しており、本発明にかかるアミン化合物から局所麻酔剤は除外する。

【0012】

本発明に係る外用剤の剤型としては、例えば軟膏剤、ローション剤、エアゾール剤、硬膏剤、水性パップ剤などを挙げることができるが、外用剤として用いられている剤形であるならば、特に限定はされない。

20

【0013】

また、本発明の効果は外用剤以外の剤型に対してもトラニラストの保存安定性を向上させる意味で効果を有していることが考えられ、本発明のアミン化合物を添加する方法は外用剤以外の剤型にも利用可能である。

【0014】

本発明の外用剤には、必要に応じて、基剤（例えば、天然ゴム、イソブレンゴム、ポリイソブチレン、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン-ブチレン-スチレンブロック共重合体、（メタ）アクリル酸アルキルエステル（共）重合体、ポリアクリル酸エステル、メタクリル酸エステル、ポリイソブチレン、ポリブテン、液状ポリイソブレン等のゴム類；ワセリン、セタノール、ミツロウ、ラノリン、流動パラフィン等の油類；カルボキシビニルポリマー、アクリル酸デンプン、ポリアクリル酸ナトリウム、カルメロースナトリウム等の水溶性高分子；グリセリン；マクロゴール；無水ケイ酸等）、賦形剤（例えば、白糖などの糖類；デキストリンなどのデンプン誘導体；カルメロースナトリウムなどのセルロース誘導体；キサンタンガムなどの水溶性高分子等）、着色剤、滑沢剤（例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤やマグロゴール等）、乳化剤、増粘剤、湿潤剤、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸等）、保存剤、溶剤（例えば、水、プロピレングリコール、ブチレングリコール、イソプロパノール、エタノール、グリセリン、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸ミルスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセリル、ラクセル酸ラクセリル等）、溶解補助剤、懸濁化剤（例えば、カルメロースナトリウム等）、抗酸化剤（例えば亜硫酸水素ナトリウム、L-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、酢酸トコフェロール、d 1 - - トコフェロール等）

30

40

50

、佐葉（例えばハッカ油、L-メントール、カンファー、チモール、酢酸トコフェロール、グリチルレチン酸、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシエキス等）、緩衝剤、pH調整剤などを通常の配合量で配合できる。

【実施例1】

【0015】

（試験例）

表1の組成にて混合し試液1、2、3、4を作成し、それらの試液を、室内散光下（約700Lux/h）で0時間、4時間、48時間及び96時間光照射したもの、また直射日光下で0時間、2時間、4時間及び8時間光照射したもののトラニラスト濃度を高速液体クロマトグラフィにて遮光下で分析を行い測定した。

10

20

30

40

【0016】

【表1】

	試液1	試液2	試液3	試液4
トラニラスト	0.5	0.5	0.5	0.5
トリエタノールアミン	4			
ジエタノールアミン		4		
ジフェンヒドラミン			4	
Nメチル2ピロリドン	8	8	8	8
プロピレングリコール	残余	残余	残余	残余

表中の数字は重量%

【0017】

試験の結果を表2、表3に示す。

【0018】

【表2】

	試液1	試液2	試液3	試液4
蛍光灯4時間後	101.5%	96.0%	100.1%	99.6%
蛍光灯48時間後	101.7%	96.4%	99.9%	94.9%
蛍光灯96時間後	99.9%	94.6%	99.9%	89.4%

表中の数値はトラニラストの濃度の対初期値（0時間との割合）

【0019】

【表3】

	試液1	試液2	試液3	試液4
直射日光2時間後	95.5%	90.4%	95.3%	73.2%
直射日光4時間後	89.5%	86.7%	90.6%	62.3%
直射日光8時間後	87.4%	83.1%	85.3%	57.3%

表中の数値はトラニラストの濃度の対初期値（0時間との割合）

【0020】

表2、3よりアミン化合物の添加によって光照射に対するトラニラストの安定性が向上す

50

ることが明らかとなった。

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C076 AA07 AA12 AA24 BB31 CC04 CC18 DD38 DD50Q DD60 FF65
4C206 AA01 AA02 GA07 GA33 MA02 MA05 MA33 MA37 MA48 MA83
NA03 ZA89 ZB13