



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201818922 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：106134939

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 07 日

(51)Int. Cl.：

*A61K9/08 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/36 (2006.01)**A61P27/02 (2006.01)*

(30)優先權：2012/09/27 日本

2012-215189

(71)申請人：日商千壽製藥股份有限公司 (日本) SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：中村律子 NAKAMURA, RITSUKO (JP)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 36 頁

(54)名稱

水性液劑

(57)摘要

本發明之目的係提供一種於含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之水性液劑中，抑制經時性動黏度降低之製劑技術。

一種水性液劑，係將羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素，與聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯組合而摻合者，其可抑制經時性黏度降低。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

水性液劑

【技術領域】

發明領域

[0001] 本發明有關於一種水性液劑，其係雖含有羥丙基甲基纖維素(Hypromellose)及/或羥乙基纖維素，仍可抑制經時性黏度降低者。

【先前技術】

發明背景

[0002] 習知上，滴眼劑或滴鼻劑等之水性液劑中，已知藉由摻合纖維素系黏性劑賦予黏性，可圖得使用感之提升、濕潤感或清涼感之持續、藥物停滯性(drug retention)之提升及藥效之增強等(參考專利文獻1)，於今日，摻合有纖維素系黏性劑之各種水性液劑已被實用化。

[0003] 然而，若將羥丙基甲基纖維素或羥乙基纖維素等之纖維素系黏性劑摻合於水性液劑，會有所謂黏度安定性低劣、液劑黏度經時性降低之問題點。如此之黏度之降低，或損及使用感、或無法顯現所期待之藥效，故在此等摻合有纖維素系黏性劑之水性液劑(特別是滴眼劑)之製劑設計或品質保證上，抑制經時性黏度降低變為重要。特別是於滴眼劑，係藉由將其黏度設定成與淚液同樣程度，來賦予保持角結膜之濕潤性、防止乾燥、於眼球運動時作為眼瞼與眼球間之潤滑油之作用等，或調整成於滴眼時沒有不舒

適感。由是之故，滴眼劑之黏度若降低，會招致此等功能之減弱化，因此使滴眼劑之黏度穩定性提昇甚是重要。

[0004]習知上，在含有羥丙基甲基纖維素或羥乙基纖維素等纖維素系黏性劑之水性液劑中針對抑制經時性黏度降低之製劑技術已被報告。例如，於專利文獻2揭示，藉由使用甘露糖醇、甘油、聚乙烯醇等多元醇，可防止含有纖維素系黏性劑之水性液劑經時性降低黏度。又，於專利文獻3揭示，藉由使用芝麻油等特定的植物油，可使含有纖維素系黏性劑與非離子性界面活性劑之水性液劑之黏度穩定化。

[0005]然而，近年來，於滴眼劑或滴鼻劑等領域中在製劑處方之開發係不勝枚舉，於專利文獻2及3之製劑技術，因製劑設計上之制約，有無法適用於近年開發之製劑處方之事。於此，需要確立一種新的製劑技術，用以抑制含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之水性液劑之黏度降低。

[0006]另一方面，習知已有報告，非離子性界面活性劑為含有纖維素系黏性劑之水性液劑黏度降低之要因(參考專利文獻3第[0005]段等)，根據習知技術，非離子性界面活性劑並非被視為可抑制含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之水性液劑之經時性黏度降低，現狀反而是認為其助長了經時性降低黏度。

先行技術文獻

專利文獻

[0007] 專利文獻1：日本特開2007-16024號公報

專利文獻2：日本特開平11-71478號公報

專利文獻3：日本特開2005-206598號公報

【發明內容】

發明概要

發明欲解決之課題

[0008] 本發明之目的係提供一種製劑技術，係於含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之水性液劑中，可抑制經時性黏度降低。

用以解決課題之手段

[0009] 本案發明者為解決上述課題而精心探討，獲得以下發現。亦即，不拘於習知技術中非離子性界面活性劑被認為會助長含有纖維素系黏性劑水性溶液經時性黏度降低，而從非離子性界面活性劑中選擇聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯，並將該等之預定量與羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素組合，摻合於水性液劑，結果發現，於該水性液劑可有效抑制經時性黏度降低。本發明係基於該發現，並藉由更佳慎重探討而完成者。

[0010] 即，本發明係提供下述所揭示態樣之發明。

1、一種水性液劑，含有：

選自於由(A)羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素所構成群組之至少1種纖維素系黏性劑；及

選自於由(B)聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯硬脂酸酯所構成群組之至少1種非離子性界面活性劑。

2.如項1之水性液劑，其中該聚氧乙烯氫化蓖麻油為聚氧乙烯氫化蓖麻油60。

3.如項1或2之水性液劑，其中該聚氧乙烯硬脂酸酯為聚氧乙烯硬脂酸酯40。

4.如項1至3中任一項之水性液劑，其係以0.01~2w/v%之濃度含有前述(A)成分。

5.如項1至4中任一項之水性液劑，其係以0.01~0.2w/v%之濃度含有該聚氧乙烯氫化蓖麻油。

6.如項1至4中任一項之水性液劑，其係以0.01~0.4w/v%之濃度含有該聚氧乙烯硬脂酸酯。

7.如項1至6中任一項之水性液劑，其實質上不含聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯硬脂酸酯以外之非離子性界面活性劑。

8.如項1至7中任一項之水性液劑，其更含有選自於由(C)泛醇、四氫唑啉、吡哆醇、普拉洛芬及該等之藥學上可接受之鹽所構成群組中之至少1種。

9.如項1至8中任一項之水性液劑，其更含有(D)類萜。

10.如項1至9中任一項之水性液劑，其係滴眼劑。

11.如項1至10中任一項之水性液劑，其利用烏伯洛德型(Ubbelohde)黏度計所測定之於20℃下的動黏度為1.1~50.0mm²/s。

12.一種抑制水性液劑之黏度降低之方法，該水性液劑含有纖維素系黏性劑，該方法係於該水性液劑中，使選自於由(A)羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素所構成群組中

之至少1種纖維素系黏性劑，與選自於由(B)聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯硬脂酸酯所構成群組中之至少1種非離子性界面活性劑共存。

13.一種黏度降低抑制劑，係對含有選自於由羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素所構成群組中之至少1種纖維素系黏性劑之水性液劑抑制黏度降低，該黏度降低抑制劑係以選自於由聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯硬脂酸酯所構成群組中之至少1種作為有效成分。

14.一種選自於由聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯硬脂酸酯所構成群組中之至少1種化合物的用途，係用以對含有選自於由羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素所構成群組中之至少1種纖維素系黏性劑之水性液劑抑制黏度降低。

15.一種選自於由聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯硬脂酸酯所構成群組中之至少1種化合物的用途，係用以製造黏度降低抑制劑，來對含有選自於由羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素所構成群組中之至少1種纖維素系黏性劑之水性液劑進行抑制黏度降低。

16.一種聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯硬脂酸酯，係使用於對含有選自於由羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素所構成群組中之至少1種纖維素系黏性劑之水性液劑進行抑制黏度降低。

發明效果

[0011]本發明之水性液劑，雖含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素，仍可抑制經時性黏度降低，故可長時間

維持下述藉由纖維素系黏性劑賦予之諸效果：使用感之提升、濕潤感或清涼感之持續、藥物滯留性之提升及藥效之增強等。

[0012]又，本發明之水性液劑，藉由將羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之濃度設定在預定範圍，可調整成與淚液接近之黏度。因此，本發明之水性液劑使用作為滴眼劑時，可消除滴眼時之不舒適感，更進一步使之具備擔任淚液之功能(例如，角結膜濕潤性之保持、乾燥之防止、於眼球運動時作為眼瞼與眼球間之潤滑油等作用等)，並且可使此等功能長時間維持。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

用以實施發明之型態

[0013] 1. 水性液劑

本發明之水性液劑之特徵係含有選自於由(A)羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素所構成群組之至少1種纖維素系黏性劑，與選自於由(B)聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯硬脂酸酯所構成群組之至少1種。以下，針對本發明之水性液劑詳述。

[0014]於本發明，所謂水性液劑係，含有將水作為基劑並呈現液狀之製劑。又，於本說明書中，各成分濃度單位之「w/v%」，表示日本藥典第16版中之質量對容量百分比，與g/100mL同義。

又，於本發明中，所謂經時性黏度降低之抑制係表示：相較於含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素、且不含聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯之水性液劑，經時性動黏度降低獲改善一事。

[0015]本發明之水性液劑含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素(以下，亦表示為(A)成分)作為纖維素系黏性劑。於本發明之水性液劑中，作為(A)成分，亦可單獨使用羥丙基甲基纖維素或羥乙基纖維素之一者，或者將該等組合使用亦可。於(A)成分之中，可舉羥丙基甲基纖維素為宜。

[0016]關於作為(A)成分使用之羥丙基甲基纖維素之取代度類型，並無特別限制，1828、2208、2906、2910之任一皆可，惟可舉以2906之取代度類型者為佳。又，關於在本發明使用之羥丙基甲基纖維素之分子量，並無特別限制，例如，作為重量平均分子量，可舉1萬~50萬、且10萬~50萬為宜、30萬~50萬更佳。

[0017]關於作為(A)成分使用之羥乙基纖維素之羥乙氧基之莫耳取代度(加成至每單位脫水葡萄糖之羥乙氧基之平均莫耳數)，並無特別限制。作為該羥乙氧基之莫耳取代度，例如1.5~3.0左右則可，但可舉2.5為佳。又，關於在本發明使用之羥乙基纖維素之分子量，並無特別限制。作為該分子量，例如，作為平均分子量，可舉1萬~100萬，且以10萬~100萬為宜、60萬~80萬更佳。

[0018]又，作為本發明之水性液劑中(A)成分之濃度，若在水性液劑可賦予所欲黏度之範圍即可。例如，以(A)成

分之總量計，可舉0.01~2w/v%，且以0.02~0.5w/v%為宜，0.05~0.2w/v%較佳、0.1w/v%更佳。

[0019]又，本發明之水性液劑含有前述(A)成分，再加上含有聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯(以下，亦表示為(B)成分)。如此，藉由使羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素，與聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯共存，水性液劑之黏度安定性提升，可抑制經時性黏度降低。

[0020]關於作為(B)成分使用之聚氧乙烯氫化蓖麻油，其氧化乙烯之平均加成莫耳數並無特別限制，若為藥學上可接受之範圍即可。作為聚氧乙烯氫化蓖麻油，具體上可舉聚氧乙烯氫化蓖麻油40、聚氧乙烯氫化蓖麻油50、聚氧乙烯氫化蓖麻油60等。於此等之聚氧乙烯氫化蓖麻油之中，從所謂更具效果的抑制經時性黏度降低之觀點看來，可舉聚氧乙烯氫化蓖麻油60為宜。於本發明之水性液劑中，此等聚氧乙烯氫化蓖麻油可1種單獨使用、或2種以上組合使用亦可。

[0021]又，關於作為(B)成分使用之聚氧乙烯硬脂酸酯，其氧化乙烯之平均加成莫耳數並無特別限制，若為藥學上可接受之範圍即可。作為聚氧乙烯硬脂酸酯，可舉聚氧乙烯硬脂酸酯40、聚氧乙烯硬脂酸酯45、聚氧乙烯硬脂酸酯55等。於此等之聚氧乙烯硬脂酸酯之中，從所謂更具效果的抑制經時性黏度降低之觀點看來，可舉聚氧乙烯硬脂酸酯40為宜。於本發明之水性液劑中，此等聚氧乙烯硬

脂酸酯，可1種單獨使用、或2種以上組合使用亦可。

[0022]本發明之水性液劑，作為(B)成分，亦可單獨使用聚氧乙烯氫化蓖麻油或聚氧乙烯硬脂酸酯之一者，或者將該等組合使用亦可。

[0023]又，作為本發明之水性液劑中(B)成分之濃度，例如，以(B)成分之總量計，可舉0.005~0.45w/v%，且以0.01~0.4w/v%為宜，0.01~0.2w/v%更佳。

[0024]又，於本發明之水性液劑中，若使用聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯硬脂酸酯之其中一者作為(B)成分時，從所謂更具效果的抑制水性液劑之經時性黏度降低之觀點看來，例示以下適宜之濃度。

使用聚氧乙烯氫化蓖麻油時：0.01~0.2w/v%為宜，且以0.05~0.2w/v%為佳、0.1~0.2w/v%更佳。

使用聚氧乙烯硬脂酸酯時：0.01~0.4w/v%為宜，且以0.05~0.4w/v%為佳、0.1~0.2w/v%更佳。

[0025]更進一步，本發明之水性液劑，依需要亦可含有選自於由泛醇、四氫唑啉、吡哆醇、普拉洛芬、及該等之藥學上可接受之鹽所構成群組中之至少1種(以下，亦表示為(C)成分)。藉由使本發明之水性液劑中含有(C)成分，可更增強抑制經時性黏度降低之效果，可做成更具穩定之水性液劑。

[0026]針對作為(C)成分使用之藥學上可接受之鹽，只要是對應至形成鹽之化合物的種類即可。例如，作為四氫唑啉之藥學上可接受之鹽，具體可舉氯酸鹽、硝酸鹽等無

機鹽類。作為普拉洛芬之藥學上可接受之鹽，具體可舉鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋁鹽等金屬鹽；三乙胺鹽、二乙胺鹽、咪啉鹽、哌啶鹽等有機鹽基鹽等。

[0027]此等之(C)成分，亦可1種單獨使用，或將2種以上組合使用亦可。從所謂使抑制經時性黏度降低效果之增強作用得以更具提升之觀點看來，含有聚氧乙烯氫化蓖麻油作為(B)成分時，作為(C)成分，以吡哆醇及/或其藥學上可接受之鹽為宜。又，含有聚氧乙烯硬脂酸酯作為(B)成分時，則作為(C)成分以吡哆醇及/或其藥學上可接受之鹽為宜。

[0028]使本發明之水性液劑中含有(C)成分時，針對其濃度並無特別限制，可依使用之(C)成分之種類做適宜之設定。例如，以(C)成分之總量計，可舉0.001~1w/v%，且以0.01~0.2w/v%為宜。更具體而言，從使所謂經時性黏度降低抑制效果之增強作用得以有效發揮之觀點看來，依(C)成分各種類可適當例示以下濃度。

使用泛醇時：0.001~1w/v%為宜，且以0.005~0.5w/v%為佳，0.01~0.2w/v%更佳。

使用四氫唑啉及/或其藥學上可接受之鹽時：0.001~1w/v%為宜，且以0.005~0.5w/v%為佳，0.01~0.1w/v%更佳。

使用吡哆醇及/或其藥學上可接受之鹽時：0.001~1w/v%為宜，且以0.005~0.5w/v%為佳，0.01~0.2w/v%更佳。

使用普拉洛芬及/或其藥學上可接受之鹽時：0.001~1w/v%為宜，0.005~0.5w/v%為佳，0.01~0.1w/v%更佳。

[0029]更進一步，本發明之水性液劑除前述成分之外，可依需要，以賦予清涼感等目的而言，亦可含有類萜(以下，亦表示為(D)成分)。若使之含有類萜，因藉由本發明之水性液劑中所含之羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之作用，類萜在黏膜上之滯留性可提升，可提供一持續性發揮清涼感之水性液劑。

[0030]作為(D)成分使用之類萜方面，具體可舉薄荷醇、薄荷酮、樟腦、冰片、香葉醇、桉油醇、檸檬烯、丁香酚、檸檬醛、蒎烯、芳樟醇、葑醇、萜烯等單萜。此等之中，可舉薄荷醇、薄荷酮、樟腦為宜，且以薄荷醇更佳。此等之類萜，亦可1種單獨使用、或將2種以上組合使用亦可。又，此等之類萜，亦可為不一定經純化狀態者，亦可使用含有此等類萜之精油。作為含有薄荷醇之精油，例如可舉薄荷(peppermint)油、綠薄荷(spearmint)油、薄荷油等。

[0031]使本發明之水性液劑中含有(D)成分時，針對其濃度並無特別限制，使用之(D)成分之種類，可依賦予之清涼感程度等做適宜之設定。例如可舉0.0001~0.1w/v%，且以0.0001~0.05w/v%為宜。

[0032]本發明之水性液劑，藉由含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素，與聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯，經時性黏度降低可獲得抑制。為了使如此之抑制黏度降低效果更具奏效，前述水性液劑以實質上不含聚山梨醇酯80為宜，實質上不含聚山梨醇酯更佳，實質上不含(B)成分以外之非離子性界面性劑特別為佳。於此，所謂

實質上不含前述各非離子性界面性劑，意謂在本發明之水性液劑中為不損及抑制經時性黏度降低效果之範圍，具體而言作為上述各非離子性界面性劑之濃度可舉小於0.0001w/v%，且以0w/v%為宜。

[0033]更進一步，本發明之水性液劑，以實質上不含油劑為宜。油劑因會成為於滴眼劑中之滴眼時黏膩感之要因、或於隱形眼鏡用滴眼劑中汙染鏡片之要因等，藉由實質上不含油劑將可防止此等之缺失。於此，所謂油劑係由植物油、動物油及/或礦物油組成之成分，以脂肪酸與甘油之三甘油酯(即，三酸甘油酯)、脂肪族烴、脂肪酸、脂肪酸之單烷酯、高級醇等不揮發性疏水性物質中之至少1種為主成分者。因此，油劑並不包含揮發性之精油。又，所謂實質上不含油劑，具體而言作為油劑之濃度可舉小於0.00001w/v%，且以0w/v%為宜。

[0034]本發明之水性液劑，除上述成分之外，只要不損及本發明之效果，可含有藥理成分。作為可摻合之藥理成分，例如可舉甘草酸二鉀、尿囊素、 ϵ -己胺酸、溴芬酸、三木甲胺克妥洛、奈帕芬、小蘗鹼氯化物、硫酸小蘗鹼、萘磺酸鈉、硫酸鋅、乳酸鋅、溶菌酶氨基酸鹽等消炎劑；縮蘋酸氯菲安明、鹽酸二苯安明等抗組胺劑；色甘酸鈉、富馬酸酮替芬、阿扎司特(Acitazanolast)、氨來咕諾(Amlexanox)、吡嘧司特鉀(Pemirolast potassium)、曲尼司特(Tranilast)、異丁司特(Ibudilast)等抗過敏劑；諾氟沙星(Norfloxacin)、氧氟沙星(Ofloxacin)、洛美沙星

(Lomefloxacin)、左氟沙星(Levofloxacin)、僅大黴素(Gentamicin)、加替沙星(Gatifloxacin)等抗菌劑；抗壞血酸、黃素腺嘌呤二核苷酸鈉、維生素B12、生育酚乙酸乙酯、維生素A乙酸乙酯、維生素A棕櫚酸酯、泛酸鈣、泛酸鈉等維生素類；天門冬氨酸、牛磺酸、軟骨素硫酸鈉等胺基酸類；硫酸甲酯新斯狄明(Neostigmine Methylsulfate)等抗膽鹼酯酶劑；奈甲嘧啶啉(naphazoline)、腎上腺素、麻黃素、去甲經麻黃素、消旋甲基麻黃鹼等血管收縮劑；玻尿酸鈉等角膜結膜上皮損傷治療藥；磺胺嘧啶、磺胺異噁唑、磺胺二甲嘧啶、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺甲氧嗒吡、磺胺甲氧噁唑，球磺胺、磺胺托嘧啶(Sulfamethomidine)、磺胺苯吡唑、磺胺胍、酞磺胺噻唑、磺胺噻唑琥珀鹽等磺胺劑等。於此例示之化合物，將藥學上接受一事作為其底限，亦可為鹽之型態、亦可為其他鹽之型態。

[0035]更進一步，本發明之水性液劑，依需要亦可含有緩衝劑、等張劑、助溶劑、黏性基劑、螯合劑、pH調整劑、防腐劑、安定劑、非離子性界面活性劑以外之界面活性劑等添加劑。

[0036]作為緩衝劑，例如可舉磷酸緩衝劑、硼酸緩衝劑、檸檬酸緩衝劑、酒石酸緩衝劑、乙酸緩衝劑、Tris緩衝劑、胺基酸等。

[0037]作為等張劑，可舉山梨糖醇、葡萄糖、甘露糖醇等糖類；甘油、丙二醇等多價醇類；氯化鈉等鹽類；硼酸等。

[0038]作為助溶劑，例如可舉甘油、聚乙二醇(macrogol)等多元醇等。

[0039]作為黏性基劑，例如可舉聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、羧基乙烯基聚合物等水溶性高分子。

[0040]作為螯合劑，例如可舉乙二胺四乙酸鈉、檸檬酸等。

[0041]作為pH調整劑，例如可舉氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼；乙酸、檸檬酸、鹽酸、磷酸、酒石酸等酸。

[0042]作為防腐劑，例如可舉山梨酸、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、對氧苯甲酸甲酯、對氧苯甲酸乙酯、對氧苯甲酸丙酯、氯丁醇、氯己定葡萄糖酸鹽、硼酸、脫氫乙酸、脫氫乙酸鈉、氯化苯銨松寧、苧基醇、氯化鋅、對-氯-間-二甲苯酚、氯甲酚、苯乙醇、泊利氯銨、硫柳汞等。

[0043]作為安定劑，例如可舉聚乙烯吡咯啉酮、亞硫酸鈉、單乙醇胺、甘油、丙二醇、環糊精、糊精、抗壞血酸、乙二胺四乙酸鈉、牛磺酸、生育酚等。

[0044]作為非離子性界面活性劑以外之界面活性劑，例如可舉烷基二胺乙基甘胺酸、月桂基二甲基胺乙酸甜菜鹼等兩性界面活性劑；烷基硫酸鹽、正鹽基牛磺酸鹽、聚氧乙烯烷基醚磷酸鹽、聚氧乙烯烷基醚硫酸鹽等陰離子界面活性劑；烷基吡啶陽離子鹽，烷基胺鹽等陽離子界面活性劑等。

[0045]關於本發明水性液劑之動黏度，可依該水性液劑之用途等做適宜之設定，例如，在20℃下之動黏度，可舉

1.1~50.0mm²/s，且以1.1~35.0mm²/s為宜、1.2~28mm²/s更佳。特別是，若將本發明之水性液劑使用作為眼科用製劑時，以具備與淚液同樣程度之黏性為宜，具體而言，作為在20℃下之動黏度，可舉1.1~3.0mm²/s為宜，1.5~2.5mm²/s更佳。於此，在20℃下之動黏度係使用烏伯洛德型黏度計，依從日本藥典第16版規定之「一般試驗法 2.53 黏度試驗法 1.第1法 毛細管黏度計法」測定之值。又，依測定之黏度範圍，關於使用之烏伯洛德型黏度計之毛細管之內徑及使用之球B係如實施例之欄之表1所示。

[0046]關於本發明水性液劑之pH值，雖無特別限制，例如可舉5.5~8.0，且以6.5~7.5為宜。

[0047]關於本發明水性液劑之製劑型態，並無特別限制，水溶液狀、懸浮液狀、乳液狀等之任一種皆可，但以水溶液狀為宜。

[0048]本發明之水性液劑可使用作為滴眼劑(包含軟式隱形眼鏡用滴眼劑)、洗眼劑等眼科用製劑；滴鼻劑、滴耳劑等耳鼻喉科用製劑；隱形眼鏡著裝液、隱形眼鏡用多目的溶液等隱形眼鏡保養用品。所謂軟式隱形眼鏡用滴眼劑為，即便配戴軟式隱形眼鏡時仍可滴眼之滴眼劑。於此等之中，可舉眼科用製劑為宜、滴眼劑更佳。

[0049]本發明之水性液劑，依其用途依從自身周知之調製法製造即可，例如，可使用依日本藥典第16版製劑總則記載之方法製造。

[0050]2.黏度降低抑制方法及黏度降低抑制劑

本發明亦提供一種抑制水性液劑之黏度降低之方法，該水性液劑含有下述(A)成分，該方法係使(A)羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素，與(B)聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯共存。於該方法中，關於(A)成分之種類、(B)成分之種類、其他可摻合成分之種類、此等之濃度、水性液劑之種類等，如前述「1.水性液劑」之記載。

[0051]又，本發明更進一步亦為提供一種黏度降低抑制劑，係對於含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之水性液劑，該黏度降低抑制劑以聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯作為有效成分。該黏度降低抑制劑係，以抑制含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之水性液劑之經時性黏度降低為目的而摻合使用作為添加劑。關於該黏度降低抑制劑有效成分之聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯之種類或使用量，如前述「1.水性液劑」之記載。

[0052]更進一步，於必要時，在黏度降低抑制劑中除聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯以外，亦可含有選自於由泛醇、四氫唑啉、吡哆醇、普拉洛芬、及該等之藥學上可接受之鹽所構成群組之至少1種。藉由含有此等成分，亦可使藉由該黏度降低抑制劑之抑制黏度降低效果更加增強。關於此等成分之種類或使用量等，亦如前述「1.水性液劑」之記載。

[0053]又，於該黏度降低抑制劑中，關於作為適用對象之水性液劑、於其含有之羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖

維素之種類或濃度等，亦如前述「1.水性液劑」之記載。

實施例

[0054]於以下例舉實施例以具體說明本發明，但本發明並非藉此等而受限定者。

[0055]另外，於以下之實施例及比較例中係分別如下使用：羥丙基甲基纖維素為商品名「METOLOSE 65SH-4000」(取代度類型2906、重量平均分子量35萬、信越化學工業股份有限公司製)，羥乙基纖維素為商品名「NATROSOL 250M PHARM」(重量平均分子量72萬、Ashland Industries)，羥丙基纖維素為商品名「HPC-H」(日本曹達股份有限公司製)，羧甲基纖維素鈉為商品名「CELLOGEN PR-S 日局」(第一工業製藥股份有限公司製)，海藻酸為商品名「海藻酸」(股份有限公司喜美克製)，黃原膠為商品名「EKO GAMU T」(DSP 五協 FOOD&CHEMICAL股份有限公司製)，聚氧乙烯氫化蓖麻油60為商品名「NIKKOL HCO-60」(日光化學股份有限公司製)，聚氧乙烯硬脂酸酯40為商品名「NIKKOL MYS-40V」(日光化學股份有限公司製)，聚山梨醇酯80為商品名「聚山梨醇酯80」(日油股份有限公司製)，聚氧乙烯油酸甘油酯為商品名「NIKKOL TMGO-15」(日光化學股份有限公司製)，單油酸酯聚乙二醇為商品名「NIKKOL MYO-10V」(日光化學股份有限公司製)。

[0056]試驗例1：非離子性界面活性劑對於含有纖維素系黏性劑水性液劑之黏度所及之影響

將表2所示各成分依常法混合，藉由使用0.22μm之膜過濾器過濾滅菌，調製各水性液劑。測定調製瞬後之各水性液劑之動黏度後，將各水性液劑15mL填充並密封在15mL容量之聚對苯二甲酸乙二酯製容器，於避光條件下、在50℃下保存2週。針對保存後各水性液劑測定動黏度，依從下述式算出動黏度保持率(%)。

[0057]數1

動黏度保持率(%)={ (50℃下、保存2週後水性液劑之動黏度)/(調製瞬後之各水性液劑之動黏度)}x100

[0058]此外，各水性液劑之動黏度係將測定溫度設定在20℃，使用烏伯洛德型黏度計(股份有限公司相互理化學硝子製作所製)、依從日本藥典第16版規定之「一般試驗法 2.53 黏度試驗法 1.第1法 毛細管黏度計法」測定。動黏度為每1樣品測定2次並將其平均值作為測定值。又，各水性液劑動黏度之測定係在每一黏度測定範圍，且烏伯洛德型黏度計與球B係分別使用表1所示之物來進行。

[0059]表1

測定範圍(mm ² /s)	JIS 黏度計號碼	黏度計之概略常數(K)(mm ²)	毛細管之內徑(mm ²)	球 B 之容量(mL)
1 以上、小於 3	OB	0.005	0.46	3.0
3 以上、小於 6	1	0.01	0.58	4.0
6 以上、小於 11	1C	0.03	0.73	4.0
11 以上、小於 40	1B	0.05	0.88	4.0
40 以上、小於 80	2	0.1	1.03	4.0

[0060]獲得之結果顯示於表2。根據此結果，在使羥丙基甲基纖維素與聚氧乙烯氫化蓖麻油60共存之水性液劑(實施例1)及使羥丙基甲基纖維素與聚氧乙烯硬脂酸酯40共

存之水性液劑(實施例2)，與含有羥丙基甲基纖維素、不含非離子性界面活性劑之水性液劑(比較例1)相比較，可抑制於50℃下保存2週後之黏度降低。另一方面，與羥丙基甲基纖維素一起，使聚山梨醇酯80、聚氧乙烯油酸甘油酯或單油酸酯聚乙二醇共存之水性液劑(比較例2~4)，相較於比較例1之水性液劑，於50℃下保存2週後其黏度降低變大。

[0061]從以上之結果證實，含有纖維素系黏性劑水性液劑之經時性黏度降低，可藉由聚氧乙烯氫化蓖麻油或聚氧乙烯硬脂酸酯來抑制。

[0062][表2]

		實施例		比較例			
		1	2	1	2	3	4
羥丙基纖維素		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60		0.1	—	—	—	—	—
聚氧乙烯硬脂酸酯 40		—	0.1	—	—	—	—
聚山梨醇酯 80		—	—	—	0.1	—	—
聚氧乙烯油酸甘油酯		—	—	—	—	0.1	—
單油酸酯聚乙二醇		—	—	—	—	—	0.1
氯化鈉		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
氯化鉀		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
葡萄糖		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
1-薄荷醇		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
硼酸		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
硼砂		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
純水		殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分
動黏度 (mm ² /s)	調製瞬後	2.18	2.20	2.12	2.16	2.25	2.22
	50℃下 保存 2 週後	1.96	1.98	1.86	1.51	1.75	1.83
動黏度保持率(%)		89.9	90.0	87.7	69.9	77.8	82.4

表中，各摻合成分之濃度單位為「w/v%」。

表中各水性液劑之 pH 值皆為 7。

[0063]試驗例2：非離子性界面活性劑對於含有各種黏性劑水性液劑之黏度所及之影響

將表 3 及 4 所示各成分依常法混合，藉由使用 0.22μm

之膜過濾器過濾滅菌調製各水性液劑，以與上述試驗例 1 同樣之方法，針對各水性液劑求得調製瞬後之動黏度、於 50℃ 下保存 2 週後之動黏度及動黏度保持率。

[0064]獲得之結果顯示於表3及4。從此結果確認，即便是已使羥乙基纖維素與聚氧乙烯氫化蓖麻油60共存之水性液劑，仍可抑制於50℃下保存2週後動黏度之降低。另一方面，如從表3及4證實之，含有羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素以外之纖維素系黏性劑、或是海藻酸或黃原膠之水性液劑，即便不摻合非離子性界面活性劑於50℃下保存2週，動黏度仍看不出有降低。即證實了，即便同為纖維素系黏性劑，含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之水性液劑中，方有經時性動黏度之降低此特有問題。

[0065] 表3

		實施例	比較例		參考例					
		3	5	6	1	2	3	4	5	6
羥乙基纖維素		0.1	0.1	0.1	—	—	—	—	—	—
羥丙基纖維素		—	—	—	0.1	0.1	0.1	—	—	—
羧甲基纖維素鈉 (carmellose)		—	—	—	—	—	—	0.1	0.1	0.1
海藻酸		—	—	—	—	—	—	—	—	—
黃原膠		—	—	—	—	—	—	—	—	—
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60		0.1	—	—	—	0.1	—	—	0.1	—
聚山梨酯 80		—	—	0.1	—	—	0.1	—	—	0.1
氯化鈉		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
氯化鉀		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
葡萄糖		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
1-薄荷醇		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
硼酸		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
硼砂		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
純水		殘餘 部分	殘餘 部分	殘餘 部分	殘餘 部分	殘餘 部分	殘餘 部分	殘餘 部分	殘餘 部分	殘餘 部分
動黏度 (mm ² /s)	調製瞬後	2.57	2.47	2.61	2.12	2.12	2.16	1.27	1.29	1.28
	50℃下保存 2 週後	2.15	1.96	1.59	2.11	2.11	1.95	1.24	1.24	1.23
動黏度保持率(%)		83.7	79.4	60.9	99.5	99.5	90.3	97.6	96.1	96.1

表中，各摻合成分之濃度單位為「w/v%」。

表中各水性液劑之 pH 值皆為 7。

[0066]表4

		參考例					
		7	8	9	10	11	12
羥乙基纖維素		—	—	—	—	—	—
羥丙基纖維素		—	—	—	—	—	—
羧甲基纖維素鈉 carmellose		—	—	—	—	—	—
海藻酸		0.1	0.1	0.1	—	—	—
黃原膠		—	—	—	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60		—	0.1	—	—	0.1	—
聚山梨酯 80		—	—	0.1	—	—	0.1
氯化鈉		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
氯化鉀		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
葡萄糖		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
1-薄荷醇		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
硼酸		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
硼砂		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
純水		殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分
動黏度 (mm ² /s)	調製瞬後	1.12	1.13	1.12	1.69	1.49	1.5
	50℃下保存 2 週 後	1.11	1.11	1.11	1.71	1.51	1.49
動黏度保持率(%)		99.1	98.2	99.1	101.2	101.3	99.3

表中，各摻合成分之濃度單位為「w/v%」。

表中各水性液劑之 pH 值皆為 7。

[0067]試驗例3：非離子性界面活性劑之濃度對於含有纖維素系黏性劑水性液劑之黏度所及之影響

將表 5 及 6 所示各成分依常法混合，藉由使用 0.22μm 之膜過濾器過濾滅菌調製各水性液劑，以與上述試驗例 1 同樣之方法，針對各水性液劑求得調製瞬後之動黏度、於 50℃ 下保存 2 週後之動黏度及動黏度保持率。

[0068]獲得之結果顯示於表5及6。依據此結果，於含有羥丙基甲基纖維素之水性液劑中，藉由摻合聚氧乙烯氫化蓖麻油60、0.01~0.2w/v%、尤其是0.1~0.2w/v%之濃度，可有效的抑制於50℃ 下保存2週後動黏度之降低。又，於含有羥丙基甲基纖維素之水性液劑中，藉由摻合聚氧乙烯硬脂

酸酯40、0.01~0.4w/v%，尤其是0.1~0.4w/v%之濃度，可有效的抑制於50℃下保存2週後動黏度之降低。另一方面，於含有羥丙基甲基纖維素之水性液劑，即便摻合聚山梨醇酯80、0.05~0.5w/v%之濃度，仍無法抑制於50℃下保存2週後動黏度之降低。

[0069] 表5

		實施例						
		4	5	6	7	8	9	10
羥丙甲纖維素		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60		0.01	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
氯化鈉		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
氯化鉀		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
葡萄糖		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
1-薄荷醇		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
硼酸		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
硼砂		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
純水		殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分
動黏度	調製瞬後	2.14	2.16	2.18	2.22	2.25	2.24	2.26
(mm ² /s)	50℃下保存 2 週後	1.88	1.90	1.96	2.00	1.74	1.56	1.62
動黏度保持率(%)		87.9	88.0	89.9	90.1	77.3	69.6	71.7

表中，各摻合成分之濃度單位為「w/v%」。
表中各水性液劑之 pH 值皆為 7。

[0070] 表6

		實施例										比較例			
		11	12	13	14	15	16	17	7	8	9	10			
羥丙甲纖維素		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1			
聚氧乙烯硬脂酸酯 40		0.01	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	—	—	—	—			
聚山梨酯 80		—	—	—	—	—	—	—	0.01	0.05	0.1	0.5			
氯化鈉		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55			
氯化鉀		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15			
葡萄糖		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005			
1-薄荷醇		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01			
硼酸		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8			
硼砂		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05			
純水		殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分
動黏度 (mm ² /s)	調製瞬後	2.11	2.19	2.20	2.06	2.26	2.26	2.23	2.17	2.16	2.16	2.23			
	50℃下保存 2 週後	1.88	1.93	1.98	1.97	2.08	2.12	1.57	1.96	1.59	1.51	1.73			
動黏度保持率(%)		89.1	88.1	90.0	91.2	92.0	93.8	70.4	90.3	73.6	69.9	77.6			

表中，各摻合成分之濃度單位為「w/v%」。
表中各水性液劑之 pH 值皆為 7。

[0071]試驗例4：纖維素系黏性劑之濃度對於含有纖維素系黏性劑及非離子性界面活性劑水性液劑之黏度所及之影響

將表 7 及 8 所示各成分依常法混合，藉由使用 $0.22\mu\text{m}$ 之膜過濾器過濾滅菌調製各水性液劑，以與上述試驗例 1 同樣之方法，針對各水性液劑求得調製瞬後之動黏度、於 50°C 下保存 2 週後之動黏度及動黏度保持率。

[0072]獲得之結果顯示於表7及8。根據此結果，於含有羥丙基甲基纖維素而不含非離子性界面活性劑之水性液劑中，當羥丙基甲基纖維素濃度變高之同時，於 50°C 下保存2週後動黏度之降低有變顯著之傾向(比較例11~17)，不過在已摻合聚氧乙烯氫化蓖麻油60或聚氧乙烯硬脂酸酯40的情況下，可抑制於 50°C 下保存2週後動黏度之降低(實施例18~31)。另一方面，從本試驗結果亦確認，以聚山梨醇酯80無法抑制含有羥丙基甲基纖維素之水性液劑於 50°C 下保存2週後之動黏度降低(比較例18~24)。

[0073]表7

		比較例										實施例									
		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24						
羥丙甲纖維素		0.02	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.02	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5						
聚氧乙稀氫化蓖麻油 60		—	—	—	—	—	—	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1						
氯化鈉		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55						
氯化鉀		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15						
葡萄糖		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005						
1-薄荷醇		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01						
硼酸		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8						
硼砂		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05						
純水		殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分						
動黏度 (mm ² /s)	調製瞬後	1.18	1.51	2.12	4.36	8.61	15.00	27.92	1.17	1.48	2.18	4.45	8.66	15.50	27.93						
	50℃下保存	1.13	1.41	1.86	3.44	6.54	10.62	18.76	1.14	1.41	1.96	3.66	6.63	11.43	20.20						
	2 週後																				
動黏度保持率(%)		95.8	93.4	87.7	78.9	76	70.8	67.2	97.4	95.3	89.9	82.2	76.6	73.7	72.3						

表中，各摻合成分之濃度單位為「w/v%」。
表中各水性液劑之 pH 值皆為 7。

[0074] 表8

		實施例										比較例									
		25	26	27	28	29	30	31	18	19	20	21	22	23	24						
經丙甲纖維素		0.02	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.02	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5						
聚氧乙烯硬脂酸酯 40		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—	—	—	—	—	—						
聚山梨酯 80		—	—	—	—	—	—	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1						
氯化鈉		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55						
氯化鉀		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15						
葡萄糖		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005						
1-薄荷醇		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01						
硼酸		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8						
硼砂		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05						
純水		殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分						
動黏度 (mm ² /s)	調製瞬後	1.18	1.51	2.20	4.38	8.62	16.16	28.19	1.19	1.51	2.16	4.50	8.83	15.53	26.49						
	50°C 下保存	1.16	1.45	1.98	3.65	6.62	11.71	20.15	1.12	1.25	1.51	2.37	3.87	6.00	9.38						
	2 週後																				
動黏度保持率(%)		98.3	96.0	90.0	83.3	76.8	72.5	71.5	94.1	82.8	69.9	52.7	43.8	38.6	35.4						

表中，各摻合成分之濃度單位為「w/v%」。

表中各水性液劑之 pH 值皆為 7。

[0075]試驗例5：油劑對於含有纖維素系黏性劑及非離子性界面活性劑水性液劑之黏度所及之影響

將表 9 所示各成分依常法混合，藉由使用 0.22 μ m 之膜過濾器過濾滅菌調製各水性液劑，以與上述試驗例 1 同樣之方法，針對各水性液劑求得調製瞬後之動黏度、於 50℃ 下保存 2 週後之動黏度及動黏度保持率。

[0076]獲得之結果顯示於表9。根據此結果，當於含有羥丙基甲基纖維素之水溶液添加聚山梨醇酯80時，於50℃下保存2週後之動黏度雖降低(比較例2)，不過藉由更進一步添加蓖麻油，動黏度之降低被抑制(參考例14)。另一方面，即便於含有羥丙基甲基纖維素與聚氧乙烯氫化蓖麻油60之水溶液中更進一步添加蓖麻油，仍看不出有抑制動黏度降低之效果(實施例32)。以聚氧乙烯硬脂酸酯40取代聚氧乙烯氫化蓖麻油60亦同(實施例33)。

[0077]表9

		參考例		實施例				比較例
		13	14	32	33	1	2	2
羥丙甲纖維素		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60		—	—	0.1	—	0.1	—	—
聚氧乙烯硬脂酸酯 40		—	—	—	0.1	—	0.1	—
聚山梨酯 80		—	0.1	—	—	—	—	0.1
蓖麻油		0.01	0.01	0.01	0.01	—	—	—
氯化鈉		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
氯化鉀		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
葡萄糖		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
1-薄荷醇		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
硼酸		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
硼砂		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
純水		殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分	殘餘部分
動黏度 (mm ² /s)	調製瞬後	2.22	2.23	2.24	2.22	2.18	2.20	2.16
	50℃下保存 2 週後	1.89	1.87	1.96	1.98	1.96	1.98	1.51
動黏度保持率(%)		85.1	83.9	87.5	89.2	89.9	90.0	69.9

表中，各摻合成分之濃度單位為「w/v%」。
表中各水性液劑之 pH 值皆為 7。

[0078]試驗例6：泛醇、四氫唑啉塩酸塩、吡哆醇塩酸塩、及普拉洛芬對於黏度降低抑制效果所及之影響

將表10所示各成分依常法混合，藉由使用0.22μm之膜過濾器過濾滅菌調製各水性液劑，以與上述試驗例1同樣之方法，針對各水性液劑求得調製瞬後之動黏度、於50℃下保存2週後之動黏度及動黏度保持率。

[0079]獲得之結果顯示於表10。從此結果證實，於含有羥丙基甲基纖維素、與聚氧乙烯氫化蓖麻油60或聚氧乙烯硬脂酸酯40之水性液劑中，若更進一步摻合泛醇、四氫唑啉氨酸鹽、吡哆醇氨酸鹽、或普拉洛芬，於50℃下保存

2週後動黏度降低之抑制作用被增強。尤其是亦確認，於含有羥丙基甲基纖維素與聚氧乙烯硬脂酸酯40之水性液劑中摻合泛醇時，以及於含有羥丙基甲基纖維素、與聚氧乙烯氫化蓖麻油60或聚氧乙烯硬脂酸酯40之水性液劑中摻合吡哆醇氯酸鹽時，於50℃下保存2週後動黏度降低之抑制作用更為顯著的增強。另一方面，於含有羥丙基甲基纖維素、與聚氧乙烯氫化蓖麻油60或聚氧乙烯硬脂酸酯40之水性液劑中，添加上述以外之數種藥理成分時，發現其對於抑制動黏度降低之作用不會有影響。即確認了，於本試驗例顯示之抑制動黏度降低作用之增強效果，，乃是選擇泛醇、四氫唑啉氯酸鹽、吡哆醇氯酸鹽、及/或普拉洛芬作為更進一步添加之藥理成分所獲致之特有效果。

[0080] 表10

		實驗例										比較例
		1	2	34	35	36	37	38	39	40	41	
羥丙甲纖維素		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60		0.1	—	0.1	—	0.1	—	0.1	—	0.1	—	—
聚氧乙烯硬脂酸酯 40		—	0.1	—	0.1	—	0.1	—	0.1	—	0.1	—
泛醇		—	—	0.1	0.1	—	—	—	—	—	—	—
鹽酸四氫唑啉鹽		—	—	—	—	0.05	0.05	—	—	—	—	—
鹽酸吡哆醇鹽		—	—	—	—	—	—	0.1	0.1	—	—	—
普拉洛芬		—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.05	—
氯化鈉		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
氯化鉀		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
葡萄糖		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
1-薄荷醇		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
硼酸		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
硼砂		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
純水		殘餘部	殘餘部	殘餘部	殘餘部	殘餘部	殘餘部	殘餘部	殘餘部	殘餘部	殘餘部	殘餘部
		分	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分
動黏度 (mm ² /s)	調製瞬後 50℃下保存 2 週 後	2.18	2.20	2.20	2.21	2.20	2.21	2.19	2.20	2.18	2.21	2.12
		1.96	1.98	2.00	2.12	2.01	2.04	2.09	2.12	2.02	2.04	1.86
動黏度保持率(%)		89.9	90.0	90.9	95.9	91.4	92.3	95.4	96.4	92.7	92.3	87.7

表中，各摻合成分之濃度單位為「w/v%」。
表中各水性液劑之 pH 值皆為 7。

【符號說明】

(無)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

水性液劑

【英文發明名稱】

【中文】

本發明之目的係提供一種於含有羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素之水性液劑中，抑制經時性動黏度降低之製劑技術。

一種水性液劑，係將羥丙基甲基纖維素及/或羥乙基纖維素，與聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯硬脂酸酯組合而摻合者，其可抑制經時性黏度降低。

【英文】

【指定代表圖】 圖(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種水性液劑，含有：

(A)羥丙基甲基纖維素、(B)聚氧乙烯氫化蓖麻油及葡萄糖(但是，排除以下水性液劑：

含有0.1w/v%之取代度為2906的羥丙基甲基纖維素、0.1w/v%之聚氧乙烯氫化蓖麻油60、0.55w/v%之氯化鈉、0.15w/v%之氯化鉀、0.005w/v%之葡萄糖、1-薄荷醇及硼酸緩衝劑；實質上不含有聚氧乙烯氫化蓖麻油60以外之非離子性界面活性劑，與油劑；並且利用烏伯洛德型黏度計所測定之於20℃下的動黏度為 $1.5\sim 2.5\text{mm}^2/\text{s}$ 、pH為6.5~7.5)。

【第2項】如請求項1之水性液劑，其進一步含有軟骨素硫酸鈉，且實質上不含有聚氧乙烯氫化蓖麻油以外的非離子性界面活性劑，與油劑。

【第3項】如請求項1之水性液劑，其進一步含有薄荷醇及冰片。

【第4項】如請求項1至3中任一項之水性液劑，其係滴眼劑。

【第5項】一種抑制水性液劑之黏度降低之方法，該水性液劑含有羥丙基甲基纖維素，該方法係於該水性液劑中，使(A)前述羥丙基甲基纖維素、(B)聚氧乙烯氫化蓖麻油及葡萄糖共存(但是，排除以下抑制水性液劑之黏度降低之方法：

該水性液劑含有取代度為2906的羥丙基甲基纖維

素，該方法係於該水性液劑中，使(A)0.1w/v%之前述取代度為2906的羥丙基甲基纖維素、(B)0.1w/v%之聚氧乙烯氫化蓖麻油60、0.55w/v%之氯化鈉、0.15w/v%之氯化鉀、0.005w/v%之葡萄糖、1-薄荷醇及硼酸緩衝劑共存；實質上不含有聚氧乙烯氫化蓖麻油60以外之非離子性界面活性劑，與油劑；並且利用烏伯洛德型黏度計所測定之於20℃下的動黏度為1.5~2.5mm²/s、且pH為6.5~7.5)。

【第6項】一種黏度降低抑制劑，係對以聚氧乙烯氫化蓖麻油作為有效成分且含有羥丙基甲基纖維素及葡萄糖之水性液劑抑制黏度降低(但是，排除以下黏度降低抑制劑：

係對含有取代度為2906的羥丙基甲基纖維素之水性液劑抑制黏度降低，前述水性液劑含有0.1w/v%之取代度為2906的羥丙基甲基纖維素、0.55w/v%之氯化鈉、0.15w/v%之氯化鉀、0.005w/v%之葡萄糖、1-薄荷醇及硼酸緩衝劑；實質上不含有聚氧乙烯氫化蓖麻油60以外之非離子性界面活性劑，與油劑；並且利用烏伯洛德型黏度計所測定之於20℃下的動黏度為1.5~2.5mm²/s、pH為6.5~7.5；並以0.1w/v%之聚氧乙烯氫化蓖麻油60作為有效成分)。