

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4848575号
(P4848575)

(45) 発行日 平成23年12月28日(2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月28日(2011.10.28)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K	31/4166	(2006.01)	A 6 1 K	31/4166
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26

請求項の数 2 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-94489 (P2000-94489)
 (22) 出願日 平成12年3月30日(2000.3.30)
 (65) 公開番号 特開2001-278788 (P2001-278788A)
 (43) 公開日 平成13年10月10日(2001.10.10)
 審査請求日 平成19年3月28日(2007.3.28)

(73) 特許権者 000108339
 ゼリア新薬工業株式会社
 東京都中央区日本橋小舟町10番11号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100117156
 弁理士 村田 正樹
 (74) 代理人 100111028
 弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アラントインを配合した安定な液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(A) アラントイン 0.2 ~ 0.4 W/V%、(B) ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコール 0.05 ~ 3.5 W/V%、並びに(C) ホウ酸及び/又はその塩 0.01 ~ 5 W/V%を配合し、pH 5.6 ~ 8である点眼剤。

【請求項2】

さらに、キシリトール、グリセリン、マンニトール及びプロピレングリコールから選ばれる多価アルコールを 0.01 ~ 5 W/V% 含有する請求項1記載の点眼剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アラントインを配合する液剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコール並びにホウ酸及び/又はその塩を配合することにより、低温においてアラントインの結晶の析出を防止する液剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

アラントインは、細胞の増殖力の強化、創傷の修復促進、結膜の鎮炎及び抗アレルギー作用等多くの有用な効果を有するため、各種の医薬品、化粧品に汎用されている。医薬品では特に点眼剤や外用液剤に配合されている。

【0003】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコールは、産業上のあらゆる分野で利用されている化合物群である。薬剤の分野では医薬品添加物として幅広く使用されており、その使用用途は結合剤をはじめとして基剤、溶解補助剤など様々である。

【 0 0 0 4 】

一方、ホウ酸及びその塩は古くは洗眼剤として用いられていたが、現在では pH 調節剤や緩衝剤といった添加物として繁用されているものである。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

アラントインは水に対する溶解度が極めて低いため、アラントインを配合する液剤が気温 1 未満、例えば - 5 、 - 1 0 等の低温環境で保存された場合、アラントインの結晶が析出し、商品価値を損ねるという問題が生じていた。加えて一度低温環境で析出したアラントインの結晶を室温で再度溶解させることは極めて困難であるということもアラントインを配合する液剤の品質を著しく損ねる重大な要因であった。それゆえ、アラントインを高濃度に配合した液剤には、アラントインの結晶の析出を回避するため、結晶が析出しない様な温度に調節しながら保存するといった慎重な保管が必要とされていた。従って、アラントインの持つ薬効を十分発揮させるため、アラントインを高濃度に配合し、1 未満の低温において発生するアラントインの結晶の析出を防止する液剤の開発が望まれていた。

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記問題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、アラントインを配合する液剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコール並びにホウ酸及び / 又はその塩を同時に配合することにより、低温においてアラントインの結晶の析出を防止する液剤の開発に成功した。

【 0 0 0 7 】

即ち、本発明は、アラントインを配合する液剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコール並びにホウ酸及び / 又はその塩を同時に配合することにより、低温においてアラントインの結晶の析出を防止する液剤を提供するものである。

【 0 0 0 8 】

本発明で言うところの「低温」とは、具体的には 1 未満であることを示す。また、「低温」の下限については、本発明の目的を達成することができる温度であればよく、特に限定されるものではない。

【 0 0 0 9 】

本発明の液剤にはヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコールを使用するが、この中でもポリビニルアルコールが特に好ましい。ポリビニルアルコールはケン化度 7 5 モル % 以上が好ましく、ケン化度 8 5 モル % 以上がより好ましい。ポリビニルアルコールの例としては、部分ケン化ポリビニルアルコール U P - 0 5 0 G (ケン化度 8 7 ~ 8 9 モル %、ユニチカ株式会社製)、部分ケン化ポリビニルアルコール U P - 2 0 0 G (ケン化度 8 7 ~ 8 9 モル %、ユニチカ株式会社製)、完全ケン化ポリビニルアルコール P V A - 1 0 5 (ケン化度 9 8 ~ 9 9 モル %、クラレ株式会社製)、部分ケン化ポリビニルアルコール P V A - 2 0 5 (ケン化度 8 6 . 5 ~ 8 9 . 5 モル %、クラレ株式会社製) 等が挙げられる。ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコールは 1 種を単独で配合するのみならず、上記、特性の異なるポリビニルアルコール等を 2 種以上混合したものも配合することができる。上記化合物の 1 種又は 2 種以上の配合量は 0 . 0 1 ~ 5 W/V % が好ましく、特に 0 . 0 5 ~ 3 . 5 W/V % が好ましい。

【 0 0 1 0 】

本発明の液剤に使用される「ホウ酸及び / 又はその塩」としては、ホウ酸、メタホウ酸ナトリウム、二ホウ酸ナトリウム、四ホウ酸ナトリウム、五ホウ酸ナトリウム、六ホウ酸ナトリウム、八ホウ酸ナトリウム、更には、含水ホウ酸塩であるホウ砂等が挙げられるが、中でもホウ酸、ホウ砂が好ましい。「ホウ酸及び / 又はその塩」は一般に添加物として

使用できるものであればよく、ホウ酸、ホウ酸塩を単独で使用するほか、ホウ酸とホウ酸塩との混合物、更には、2種以上のホウ酸塩の混合物、ホウ酸と2種以上のホウ酸塩との混合物も使用できる。「ホウ酸及び/又はその塩」の配合量は、本発明の目的を達成することができる量であればよく、通常0.01～5W/V%の範囲で配合することができる。

【0011】

本発明の液剤に使用されるアラントインの配合量は、本発明の目的を達成し、かつ薬効を十分に発揮しうる量であればよく、0.1W/V%以上であることが好ましく、0.2W/V%以上であることがより好ましい。また、アラントインの配合量の上限については、本発明の目的を達成することができる量であればよく、特に限定されるものではない。

【0012】

本発明の液剤には、必要に応じて、メチル硫酸ネオスチグミン、塩酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン等の充血除去成分；イブシロンアミノカプロン酸、塩化ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、塩化リゾチーム等の消炎・収斂成分；塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン成分；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、レチノール、パルミチン酸レチノール、パンテノール等のビタミン類；L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アミノエチルスルホン酸、コンドロイチン硫酸ナトリウム等のアミノ酸類；スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソミジンナトリウム等のサルファ剤；塩酸ジブカイン等の局所麻酔成分；ポビドンヨード、グルコン酸クロルヘキシジン等の抗菌成分；リン酸水素ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、L-グルタミン酸等の緩衝剤；エデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等の安定化剤；エリソルビン酸等の抗酸化剤；安息香酸ナトリウム、ソルビン酸等の保存剤；塩化カリウム、塩化ナトリウム、ブドウ糖等の等張化剤；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸アルキル等の防腐剤；ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の可溶化剤；塩酸、水酸化ナトリウム等のpH調節剤；エタノール等の溶剤；1-メントール、カンフル、ボルネオールなどの清涼化剤；ベルガモット油、ローズ油、オレンジ油等の香料を適宜添加することができる。

【0013】

本発明の液剤は、点眼剤、ローション剤又はリニメント剤等の医薬品、更に化粧品としてのローション剤などであり、特に点眼剤が好ましい。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明の液剤は、アラントイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコール並びにホウ酸及び/又はその塩を精製水に加え、加温溶解することによって得られる。なお、これらの成分を精製水に加えて加温溶解する順序は問わず、2成分以上を同時に加えてもよい。

【0015】

本発明の液剤は、後述するように、アラントインを高濃度に配合した場合に低温で保存しても、従来のアラントイン含有液剤よりもアラントインの結晶を析出しないので、商品品質のうえで極めて好ましい液剤と言える。

【0016】

【実施例】

以下に実施例及び比較例を持って本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0017】

実施例5

精製水にアラントイン0.3g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学株式会社製メトロース60SH）0.3g、ホウ酸1.5g、塩化ベルベリン0.005g、パラオキシ安息香酸メチル0.013g、パラオキシ安息香酸プロピル0.007gを加

10

20

30

40

50

え、加温しながら攪拌する。溶解確認後、マレイン酸クロルフェニラミン 0.03 g、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 0.01 g、エデト酸ナトリウム 0.005 g を加え攪拌する。溶解確認後、0.1 モル/l 水酸化ナトリウムにより pH 6 に調整し、精製水を加えて全量 100 ml とした。これをポアサイズ 0.22 μ m のメンブランフィルタ - でろ過し、ろ液を 10 ml 点眼容器に無菌的に充填し、施栓して点眼剤とした。

【0018】

実施例 6

精製水にアラントイン 0.3 g、ポリビニルアルコール（ユニチカ株式会社製 UP - 050G）0.25 g、ホウ砂 0.2 g、L - グルタミン酸 0.25 g、パラオキシ安息香酸メチル 0.02 g、コンドロイチン硫酸ナトリウム 0.5 g を加え、加温しながら攪拌する。溶解確認後、塩酸テトラヒドロゾリン 0.025 g、メチル硫酸ネオスチグミン 0.005 g、マレイン酸クロルフェニラミン 0.02 g、塩酸ピリドキシン 0.1 g、塩化ナトリウム 0.4 g を加え攪拌する。溶解確認後、0.1 モル/l 水酸化ナトリウムにより pH 5.6 に調整し、精製水を加えて全量 100 ml とした。これをポアサイズ 0.22 μ m のメンブランフィルタ - でろ過し、ろ液を 10 ml 点眼容器に無菌的に充填し、施栓して点眼剤とした。

【0019】

実施例 7

実施例 6 のポリビニルアルコール（ユニチカ株式会社製 UP - 050G）0.25 g を 0.5 g に代えた以外は実施例 6 と同じ。

【0020】

実施例 8

実施例 6 のポリビニルアルコール（ユニチカ株式会社製 UP - 050G）0.25 g を 1 g に代えた以外は実施例 6 と同じ。

【0021】

実施例 9

精製水にアラントイン 0.3 g、ポリビニルアルコール（ユニチカ株式会社製 UP - 050G）1 g、ホウ酸 1.5 g、パラオキシ安息香酸メチル 0.02 g を加え、加温しながら攪拌する。溶解確認後、マレイン酸クロルフェニラミン 0.02 g、塩酸ピリドキシン 0.1 g、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 0.02 g を加え攪拌する。溶解確認後、予め 0.2 ml の 95 % エタノールに溶解した 1 - メントール 0.004 g を加え、更にこれを予め調製した 5 W/V % ホウ砂水溶液により pH 6 に調整し、精製水を加えて全量 100 ml とした。これをポアサイズ 0.22 μ m のメンブランフィルタ - でろ過し、ろ液を 10 ml 点眼容器に無菌的に充填し、施栓して点眼剤とした。

【0022】

実施例 10

精製水にアラントイン 0.4 g、ホウ酸 0.2 g、ポリビニルアルコール（ユニチカ株式会社製 UP - 050G）0.5 g を加え、加温しながら攪拌する。溶解確認後、塩酸ジフェンヒドラミン 0.2 g、塩酸ジブカイン 0.1 g、塩酸ナファゾリン 0.1 g を加え攪拌する。溶解確認後、グルコン酸クロルヘキシジン液 1 ml を加え攪拌する。混和確認後、5 W/V % ホウ砂水溶液により pH 7 に調整し、精製水を加えて全量 100 ml とした。これをろ紙ろ過し、ろ液を 100 ml 容器に充填し、蓋を施して外皮用薬とした。

【0023】

実施例 11

精製水にポリビニルアルコール（ユニチカ株式会社製 UP - 200G）1 g、ホウ酸 0.2 g、パラオキシ安息香酸メチル 0.02 g を加え、加温しながら攪拌する。溶解確認後、アラントイン 0.3 g を加え、加温しながら攪拌する。溶解確認後、マレイン酸クロルフェニラミン 0.02 g、スルファメトキサゾールナトリウム 4 g を加え攪拌する。溶解確認後、予め調製した 5 W/V % ホウ砂水溶液により pH 8 に調整し、精製水を加えて全量 100 ml とした。これをポアサイズ 0.22 μ m のメンブランフィルタ - でろ過し、ろ

10

20

30

40

50

液を 10 ml 点眼容器に無菌的に充填し、施栓して点眼剤とした。

【0024】

比較例 7

実施例 5 からヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.3 g を除いた以外は実施例 5 と同じ。

【0025】

比較例 8

実施例 5 のホウ酸 1.5 g を L - グルタミン酸 0.25 g に代えた以外は実施例 5 と同じ。

【0026】

比較例 9

実施例 6 からポリビニルアルコール 0.25 g を除いた以外は実施例 6 と同じ。

【0027】

比較例 10

実施例 8 からホウ砂 0.2 g を除いた以外は実施例 8 と同じ。

【0028】

比較例 11

実施例 9 からポリビニルアルコール 1 g を除いた以外は実施例 9 と同じ。

【0029】

比較例 12

実施例 10 からポリビニルアルコール 0.5 g を除いた以外は実施例 10 と同じ。

【0030】

比較例 13

実施例 11 からポリビニルアルコール 1 g を除いた以外は実施例 11 と同じ。

【0031】

比較例 14

実施例 11 からホウ酸 0.2 g を除き、5 W/V% ホウ砂水溶液の代わりに 0.1 モル / l 水酸化ナトリウムにより pH 8 に調整した。それ以外は実施例 11 と同じ。

【0032】

実施例 5 ~ 11 および比較例 7 ~ 14 の液剤を -5 ± 1 で 12 箇月静置保管した後、室温で 10 日静置保管した場合、及び -10 ± 1 で 1 日静置保管した後、室温で 10 日静置保管した場合につき、それぞれ析出したアラントインの結晶の有無を約 3000 ルクスの白色蛍光燈下で、肉眼で評価した。

【0033】

結果を表 1 に示した。

【0034】

【表 1】

10

20

30

表 1 アラントインの結晶の評価結果

保管条件	実施例						
	5	6	7	8	9	10	11
製造直後	—	—	—	—	—	—	—
-5±1℃・12箇月→室温・10日	—	—	—	—	—	—	—
-10±1℃・1日→室温・10日	—	—	—	—	—	—	—

保管条件	比較例							
	7	8	9	10	11	12	13	14
製造直後	—	—	—	—	—	—	—	—
-5±1℃・12箇月→室温・10日	+	+	+	+	+	+	+	+
-10±1℃・1日→室温・10日	++	++	++	++	++	++	++	++

10

アラントインの結晶の有無の評価基準

- 評価:結晶を認めない
- ±評価:結晶をわずかに認める
- ＋評価:結晶を認める
- ++評価:結晶をやや多く認める
- +++評価:結晶を多く認める

20

【 0 0 3 5 】

表 1 から明らかなように、本発明の液剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコール並びにホウ酸及び / 又はその塩を同時に配合しない従来液剤に比べ、低温環境下の保存においてアラントインの結晶の析出を著しく防止した。

【 0 0 3 6 】

30

【発明の効果】

本発明の液剤は、アラントイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコール並びにホウ酸及び / 又はその塩を同時に配合することにより、低温においてアラントインの結晶の析出を防止するため、極めて有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/14

(72)発明者 横田 和義
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 畠山 勇生
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 櫻井 英知
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 高橋 洋明
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 内野 泰秀
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特開平 1 1 - 0 6 0 5 0 5 (J P , A)
特開昭 6 3 - 1 5 9 3 1 7 (J P , A)
特開平 0 1 - 0 9 6 1 2 8 (J P , A)
国際公開第 9 8 / 0 4 3 6 4 3 (W O , A 1)
国際公開第 9 9 / 0 6 3 9 6 8 (W O , A 1)
国際公開第 9 9 / 0 2 5 3 5 4 (W O , A 1)
特開 2 0 0 1 - 3 0 2 5 1 8 (J P , A)
化学大辞典, 1 9 8 9 年, p.94
日本薬局方外医薬品規格 1 9 9 7 , 1 9 9 7 年, p.245-246

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K 31/00-33/44
A61K 9/00- 9/72
A61K 47/00-47/48