

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4604515号  
(P4604515)

(45) 発行日 平成23年1月5日(2011.1.5)

(24) 登録日 平成22年10月15日(2010.10.15)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/436	(2006.01) A 61 K 31/436
A 61 K 31/525	(2006.01) A 61 K 31/525
A 61 K 31/355	(2006.01) A 61 K 31/355
A 61 K 31/714	(2006.01) A 61 K 31/714
A 61 K 47/22	(2006.01) A 61 K 47/22

請求項の数 4 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-62101 (P2004-62101)
(22) 出願日	平成16年3月5日(2004.3.5)
(65) 公開番号	特開2005-247777 (P2005-247777A)
(43) 公開日	平成17年9月15日(2005.9.15)
審査請求日	平成19年1月15日(2007.1.15)

(73) 特許権者	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 佐鳥 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
	審査官 松浦 安紀子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】眼科用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プラノプロフェンと、ビタミンB2とを含む眼科用剤。

【請求項 2】

前記プラノプロフェンを0.005w/v%から0.2w/v%、及び前記ビタミンB2を0.001w/v%から0.5w/v%含む請求項1に記載の眼科用剤。

【請求項 3】

ビタミンB12又はビタミンEを更に含む請求項1又は2に記載の眼科用剤。

【請求項 4】

前記ビタミンB12を0.002w/v%から0.1w/v%、又は前記ビタミンEを0.001w/v%から0.5w/v%含むものである請求項3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、更に詳しくはビタミンB2又はビタミンB12、ビタミンE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、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水溶液状態では、不安定であり、特に光に対しては長期保存中に徐々に分解されてしまうという問題がある。この光安定性の低さを改善するために種々の試みがなされている。例えば、酸化防止剤を配合する方法（特許文献1参照）や、サルファ剤を配合し光劣化を抑制する方法（特許文献2参照）や、容器を遮光容器にする方法（非特許文献1参照）等が提案されている。

【特許文献1】特許3021312号

【特許文献2】国際公開第01/87303号公報

【非特許文献1】医薬品研究, vol. 7, No 2, 200-210, 1976

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0003】

本発明者らによる研究の結果、ビタミンB2、ビタミンB12及びビタミンEを配合することによって、プラノプロフェンの安定性を高め、光劣化による沈殿を抑制する効果があることがわかった。

【0004】

本発明は、プラノプロフェンを含有した眼科用剤において、プラノプロフェンをより安定な状態で存在させることができることを可能とする。

【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。

20

【0006】

(1) プラノプロフェンを含む眼科用剤であって、ビタミンB2、ビタミンB12、及びビタミンEからなる群から選ばれる少なくとも1種以上を更に含む眼科用剤。

【0007】

(1)の発明によれば、ビタミンB2、ビタミンB12、ビタミンEをそれぞれ含有することによってプラノプロフェンの光劣化を抑制することが可能となる。これらは単独で含有させてもよく、組み合わせて含有させてもよい。

【0008】

(2) 前記プラノプロフェンは0.005w/v%から0.2w/v%、前記ビタミンB2は0.001w/v%から0.5w/v%、前記ビタミンB12は0.002w/v%から0.1w/v%、及び前記ビタミンEは0.001w/v%から0.5w/v%含有するものである(1)に記載の眼科用剤。

30

【発明の効果】

【0009】

本発明の眼科用剤によれば、プラノプロフェンを含む水溶液にビタミンB2、ビタミンB12、ビタミンEをそれぞれ添加させることによって、プラノプロフェンの光安定性を向上させることができた。これによって長期保存においても一定の品質を保つ眼科用剤を提供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】

【0010】

40

以下、本発明について詳しく説明する。

【0011】

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、-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。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дин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ある。また、プロピオノ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。

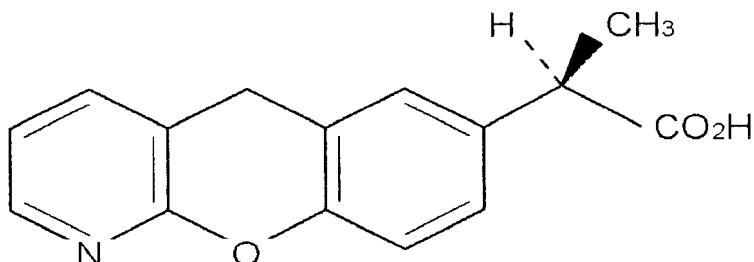
【0012】

50

本発明に係る点眼液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%であることが好ましく、0.025～0.1w/v%であることが更に好ましい。

[ 0 0 1 3 ]

〔化 1 〕



10

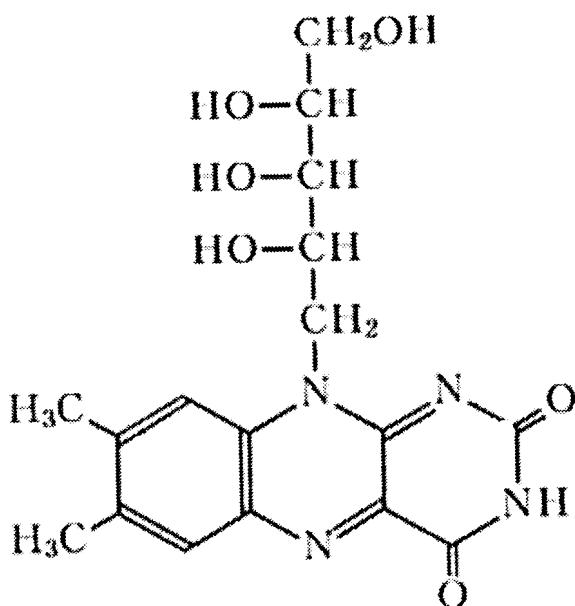
[ 0 0 1 4 ]

また、本発明に係る眼科用剤は「ビタミンB2」を含有する。「ビタミンB2」とは、リボフラビンとも呼ばれ、下記の構造式で示される。ビタミンB2はまた、7,8-ジメチル-10-D-リビチルイソアロキサジンにあたるビタミンB複合体中にある耐熱性の成長促進因子である。エネルギー代謝に用いられ、不足すると舌炎や皮膚炎などの症状を生じる。乳、卵白、及びホウレンソウに多く含有されている。なお、本発明におけるビタミンB2には、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム（以下、FAD-2Naとする）のような活性型ビタミンB2も含まれる。FAD-2Naは、ビタミンB2欠乏による角膜炎や結膜炎の改善に有効である。

20

〔 0 0 1 5 〕

【化 2】



30

[ 0 0 1 6 ]

ビタミンB2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、0.001～0.5w/v%であることが好ましく、0.005～0.1w/v%であることが更に好ましい。

( 0 0 1 7 )

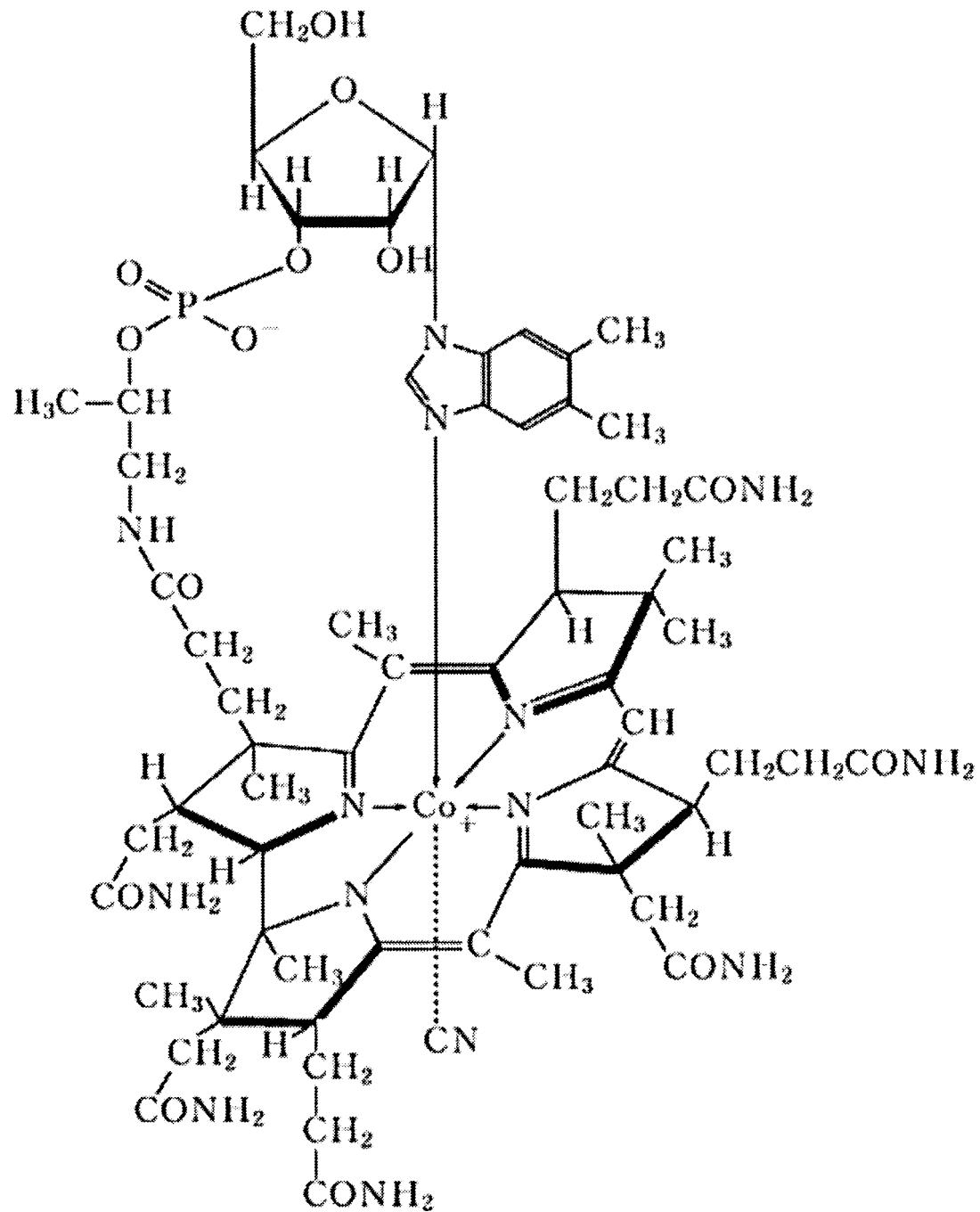
さらにまた、本発明に係る眼科用剤は「ビタミンB12」を含有する。「ビタミンB12」とは、シアノコバラミンとも呼ばれ、下記の構造式で示される。ポルフィリンと又クレオチドの構造をもつ、コバルトの錯体である。アミノ酸や脂肪酸の代謝および葉酸の生合成に用いられ、不足すると悪性貧血などの症状を生じる。動物性食品に多く含有されている。眼科においては、調節性眼精疲労における微動調節改善に有効である。なお、本発

50

明におけるビタミン B<sub>12</sub>には、コバルトに配位している CN- のかわりにアデノシンが結合したコエンザイム B<sub>12</sub>や、補酵素型であるメチルコリノイドが含まれる。

【 0 0 1 8 】

【化 3】



[ 0 0 1 9 ]

ビタミンB12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、0.002～0.1w/v%であることが好ましく、0.004～0.04w/v%であることが更に好ましい。

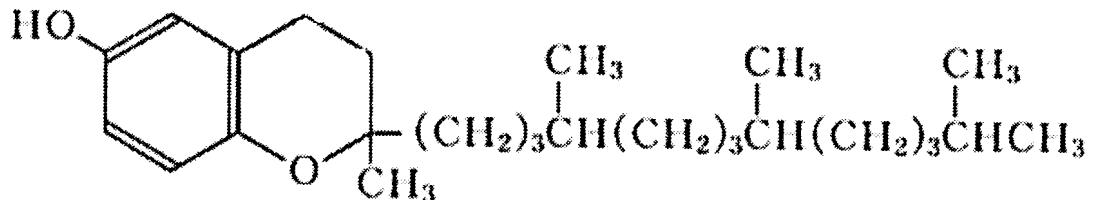
【 0 0 2 0 】

さらにまた、本発明に係る眼科用剤は「ビタミンE」を含有する。「ビタミンE」とは、トコフェロール、トコトリエノールとも呼ばれ、下記の構造式で示されるトコールのメチル誘導体である。トコフェノールには、トコフェロール(5,7,8-トリメチル体)、トコフェロール(5,8-ジメチル体)、トコフェロール(7,8-ジメチル体)、トコフェロール(8-メチル体)の4種があり、トコトリエノールも同様に、

、 、 型の4種が知られている。これらは胚芽、ダイズに多く含まれる。いずれも無色から淡黄色の粘稠透明な油状物質で、水に不溶、油脂および多くの有機溶媒に溶ける。血行促進作用、生体膜安定化作用等を有する。なお、本発明におけるビタミンEには、上記の天然型8種の他、酢酸トコフェロール、酢酸d- -トコフェロール等の合成型も含まれる。

【0021】

【化4】



10

【0022】

ビタミンE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、0.001~0.5w/v%であることが好ましく、0.005~0.1w/v%であることが更に好ましい。

【0023】

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、pH調整剤のような各種の添加剤を適宜添加してもよい。

20

【0024】

緩衝剤としては、例えはリン酸塩緩衝剤（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）、酒石酸塩緩衝剤（酒石酸-酒石酸ナトリウム）、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。

【0025】

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。

30

【0026】

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、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

【0027】

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、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、チメロサール、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウム等が挙げられる。

40

【0028】

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。

【0029】

pH調整剤としては、塩酸、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。

【0030】

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

50

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。

【0031】

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。

【0032】

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】

10

【0033】

【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。

【0034】

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後、ビタミンB2他各成分を添加し、溶解させ、希塩酸でpHを5.8に調節した後、全量を100mLとした。このときの水溶液の外観は黄色澄明であった。

【0035】

20

【実施例2】

実施例1の眼科用剤に添加したビタミンB2の代わりに、ビタミンB12を添加させた眼科用剤を本実施例における眼科用剤とした。

【0036】

【実施例3】

実施例1の眼科用剤に添加したビタミンB2の代わりに、ビタミンE(酢酸d- - -トコフェロール)を添加させた眼科用剤を本実施例における眼科用剤とした。

【0037】

【実施例4】

実施例1の眼科用剤にビタミンEを添加させた眼科用剤を本実施例における眼科用剤とした。

30

【0038】

【比較例1】

本発明の比較例として、プラノプロフェンのみを添加させた眼科用剤を作成した。

【0039】

【比較例2】

また比較例2として、比較例1のプラノプロフェンを添加しない眼科用剤を作成した。

【0040】

【比較例3】

更に比較例3として、実施例3及び4と比較のために比較例1の眼科用剤のプラノプロフェン以外の成分(他の成分)を微調整させた眼科用剤を作成した。

40

【0041】

【実施例5】

実施例1及び2、比較例1及び2の眼科用剤を無色のガラス瓶に入れ、3000ルクスのもと87時間放置し、その外観観察を行なった。このときの結果を表1に示す。

【0042】

【表1】

成分名	配合量(mg/100mL)			
	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
プラノプロフェン	50	50	50	—
ビタミンB2	50	—	—	—
ビタミンB12	—	20	—	—
ソルビン酸カリウム	100	100	100	50
塩化ナトリウム	450	420	450	570
ホウ酸	750	750	750	500
クエン酸	6	6	6	12
クエン酸ナトリウム	65	65	65	130
ホウ砂	75	75	75	50
ポリソルベート80	100	100	100	—
希塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL
pH	5.74	5.74	5.75	5.5
外観(保存前)	黄色澄明	赤色澄明	無色澄明	無色澄明
外観(保存後)	黄色澄明	赤色澄明	白濁	無色澄明

## 【0043】

更に、実施例3及び4、比較例3の眼科用剤を無色のガラス瓶に入れ、3000ルクスのもと87時間放置し、その外観観察を行なった。このときの結果を表2に示す。

## 【0044】

10

20

30

【表2】

成分名	配合量(mg/100mL)		
	実施例3	実施例4	比較例3
プラノプロフェン	50	50	50
ビタミンE	50	50	—
ビタミンB2	—	50	—
ソルビン酸カリウム	100	100	100
塩化ナトリウム	400	400	400
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
ホリソルベート80	75	75	75
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	75	75	75
希塩酸	適量	適量	適量
精製水	全100mL	全100mL	全100mL
pH	5.78	5.81	5.84
外観(保存前)	無色透明	黄色透明	無色透明
外観(保存後)	無色透明	黄色透明	白濁

10

20

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 P	27/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/14	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
		A 6 1 K 47/24
		A 6 1 P 27/10
		A 6 1 P 27/14
		A 6 1 P 29/00

(56)参考文献 特開平07-304670 (JP, A)  
特開昭57-146714 (JP, A)  
特開2005-015368 (JP, A)  
特開2005-060279 (JP, A)  
特開2005-272440 (JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/436  
A 6 1 K 31/355  
A 6 1 K 31/525  
A 6 1 K 31/714  
A 6 1 K 47/22  
A 6 1 K 47/24  
A 6 1 P 27/10  
A 6 1 P 27/14  
A 6 1 P 29/00  
CA / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)  
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamII)