

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7586879号
(P7586879)

(45)発行日 令和6年11月19日(2024.11.19)

(24)登録日 令和6年11月11日(2024.11.11)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/245(2006.01)	A 6 1 K	31/245
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	31/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/14
A 6 1 K	31/4425(2006.01)	A 6 1 K	31/4425
請求項の数 5 (全13頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-182023(P2022-182023)	(73)特許権者	000186588
(22)出願日	令和4年11月14日(2022.11.14)		小林製薬株式会社
(62)分割の表示	特願2020-175121(P2020-175121)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目4番1
)の分割		0号
原出願日	平成28年12月28日(2016.12.28)	(74)代理人	100124431
(65)公開番号	特開2023-1391(P2023-1391A)		弁理士 田中 順也
(43)公開日	令和5年1月4日(2023.1.4)	(74)代理人	100174160
審査請求日	令和4年12月13日(2022.12.13)		弁理士 水谷 馨也
		(74)代理人	100175651
			弁理士 迫田 恭子
		(72)発明者	来福 七央人
			大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 小
			林製薬株式会社 中央研究所内
		審査官	井上 政志
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(A)アミノ安息香酸エチル、(B)第四級アンモニウム塩、及び(C)ポリビニルピロリドンを含む、医薬組成物（但し、(1)ジブカイン塩酸塩を含む場合、並びに(2)アルギン酸塩0.1～1.0質量%とカルボキシビニルポリマー2.0質量%以上とを含有し、カルボキシビニルポリマー／アルギン酸塩で表されるアルギン酸塩とカルボキシビニルポリマーとの含有質量比が5以上であり、且つpHが3.0以上6.0未満である口腔用軟膏である場合を除く）。

【請求項2】

前記(B)成分が、塩化セチルピリジニウムである、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項3】

さらに多価アルコールを含む、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

外用医薬品又は粘膜適用医薬品である、請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項5】

アミノ安息香酸エチル、及び第四級アンモニウム塩を含む医薬組成物（但し、(1)ジブカイン塩酸塩を含む場合、並びに(2)アルギン酸塩0.1～1.0質量%とカルボキシビニルポリマー2.0質量%以上とを含有し、カルボキシビニルポリマー／アルギン酸塩で表されるアルギン酸塩とカルボキシビニルポリマーとの含有質量比が5以上であり、且つpHが3.0以上6.0未満である口腔用軟膏である場合を除く）の光暴露によって生じる

20

黄変を抑制する方法であって、

医薬組成物に、(A)アミノ安息香酸エチル、及び(B)第四級アンモニウム塩と共に、(C)ポリビニルピロリドンを配合する、
前記医薬組成物の光暴露によって生じる黄変の抑制方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノ安息香酸エチル及び第四級アンモニウム塩を含みながらも、光暴露によって生じる黄変が抑制され、優れた製剤安定性を有する医薬組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

アミノ安息香酸エチルは、局所麻酔剤として知られ、粘膜や皮膚の局所的な痒みや疼痛を緩和するために広く使用されており、従来、アミノ安息香酸エチルを配合した医薬組成物の処方についても、種々検討されている。例えば、特許文献1には、アミノ安息香酸エチル等の塩基性局所麻酔剤と、その塩酸塩を含有する局所麻酔組成物は、局所麻酔作用の速効性と持続性を兼ね備え得ることが報告されている。

【0003】

また、塩化セチルピリジニウムや塩化ベンザルコニウム等の第四級アンモニウム塩は、殺菌剤として知られており、様々な医薬品等で広く使用されており、従来、第四級アンモニウム塩を配合した医薬組成物の処方についても、種々検討されている。例えば、特許文献2には、四級アンモニウム塩を0.05～2重量%、クロルフェニラミンマレイン酸塩を0.1～4重量%および塩化物イオン供給源を0.01～10重量%含有することを特徴とする外用薬組成物は、結晶の生成を抑制した安定な製剤を実現し得ることが報告されている。

20

【0004】

近年、医薬組成物には、多機能性が求められており、局所麻酔剤と殺菌剤を併用した製剤処方も開発されている。しかしながら、医薬組成物を実用化するには、機能性のみならず、製剤安定性についても十分な配慮する必要があるが、従来技術では、アミノ安息香酸エチル及び第四級アンモニウム塩を含む医薬組成物の製剤安定性については十分な検討がなされていないのが現状である。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】特開平8-259464号公報

【文献】特開2010-159251号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明者は、アミノ安息香酸エチル及び第四級アンモニウム塩を含む医薬組成物を実用化すべく検討を進めたところ、当該外用組成物では、光暴露によって黄色に変色（黄変）し、良好な外観性状を維持できず、製剤安定性が悪いという新たな課題に直面した。

40

【0007】

そこで、本発明の目的は、アミノ安息香酸エチル及び第四級アンモニウム塩を含む医薬組成物において、光暴露によって生じる黄変を抑制でき、優れた製剤安定性を備えさせる製剤技術を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意検討を行ったところ、アミノ安息香酸エチル及び第四級アンモニウム塩と共に、多価アルコール、モノテルペン、ポリビニルピロリドン

50

、及びヒドロキシエチルセルロースの中から１種以上を組み合わせることで配合した医薬組成物は、光暴露によって生じる黄変が抑制され、優れた製剤安定性を備え得ることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいて、更に検討を重ねることにより完成したものである。

【０００９】

即ち、本発明は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項１． (A)アミノ安息香酸エチル、(B)第四級アンモニウム塩、並びに(C)多価アルコール、モノテルペン、ポリビニルピロリドン、及びヒドロキシエチルセルロースよりなる群から選択される少なくとも１種を含有する、医薬組成物。

項２． 前記(B)成分が、塩化セチルピリジニウムである、項１に記載の医薬組成物。

項３． 前記多価アルコールが、プロピレングリコール及び／又はグリセリンである、項１又は２に記載の医薬組成物。

項４． 前記モノテルペンがメントールである、項１～３のいずれかに記載の医薬組成物。

項５． 前記(C)成分として、多価アルコール及びポリビニルピロリドンを含む、項１～４のいずれかに記載の医薬組成物。

項６． 外用医薬品又は粘膜適用医薬品である、項１～５のいずれかに記載の医薬組成物。

項７． アミノ安息香酸エチル、及び第四級アンモニウム塩を含む医薬組成物の光暴露によって生じる黄変を抑制する方法であって、

医薬組成物に、(A)アミノ安息香酸エチル、及び(B)第四級アンモニウム塩と共に、(C)多価アルコール、モノテルペン、ポリビニルピロリドン、及びヒドロキシエチルセルロースよりなる群から選択される少なくとも１種を配合する、

前記医薬組成物の光暴露によって生じる黄変の抑制方法。

【発明の効果】

【００１０】

本発明の医薬組成物によれば、アミノ安息香酸エチルと第四級アンモニウム塩が共存していても、光暴露によって生じる黄変を抑制でき、優れた製剤安定性を備えることができる。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

１．医薬組成物

本発明の医薬組成物は、アミノ安息香酸エチル（(A)成分と表記することもある）、第四級アンモニウム塩（(B)成分と表記することもある）、並びに多価アルコール、モノテルペン、ポリビニルピロリドン、及びヒドロキシエチルセルロースよりなる群から選択される少なくとも１種（(C)成分と表記することもある）を含有することを特徴とする。以下、本発明の医薬組成物について詳述する。

【００１２】

(A)アミノ安息香酸エチル

アミノ安息香酸エチルは、エチル４－アミノベンゾエート、ベンゾカイン等とも称される公知の局所麻酔剤である。

【００１３】

本発明の医薬組成物において、(A)成分の含有量については、特に制限されず、医薬組成物に付与すべき局所麻酔作用の程度、医薬組成物の製剤形態や用途等に応じて適宜設定すればよいが、例えば、０．１～５重量％、好ましくは０．３～２重量％、更に好ましくは０．３～１重量％が挙げられる。

【００１４】

(B)第四級アンモニウム塩

本発明で使用する第四級アンモニウム塩は、殺菌作用を有し、且つ薬学的に許容されるものであればよく、その種類については、特に制限されないが、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化デカリニウム、塩化アルキルジメチルアンモニウム、塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化メチルベンゼトニウム、塩化ラウロイルコラミノホルミルメチルピリジニウム等が挙げられる。

【 0 0 1 5 】

これらの第四級アンモニウム塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【 0 0 1 6 】

これらの第四級アンモニウム塩の中でも、光暴露による黄変をより一層効果的に抑制するという観点から、好ましくは塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、及び塩化ベンゼトニウム、更に好ましくは塩化セチルピリジニウムが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

本発明の医薬組成物において、(B)成分の含有量については、特に制限されず、医薬組成物に付与すべき殺菌作用の程度、医薬組成物の製剤形態や用途等に応じて適宜設定すればよいが、例えば、0.05～1重量%、好ましくは0.1～0.5重量%、更に好ましくは0.3～0.5重量%が挙げられる。

10

【 0 0 1 8 】

本発明の医薬組成物において、(A)成分に対する(B)成分の比率については、(A)成分及び(B)成分の各含有量に応じて定まるが、例えば、(A)成分100重量部当たり、(B)成分が10～300重量部、好ましくは50～200重量部、更に好ましくは50～150重量部が挙げられる。

【 0 0 1 9 】

(C)多価アルコール、モノテルペン、ポリビニルピロリドン、及び/又はヒドロキシエチルセルロース

20

本発明の医薬組成物では、(C)成分として、多価アルコール、モノテルペン、ポリビニルピロリドン、及び/又はヒドロキシエチルセルロースを含有する。当該(C)成分を含むことにより、アミノ安息香酸エチル及び第四級アンモニウム塩が共存して光暴露を受けた際に生じる黄変を抑制することが可能になる。

【 0 0 2 0 】

(C)成分として使用される多価アルコールの種類については、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、イソプレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の2価アルコール；グリセリン等の3価アルコール等が挙げられる。これらの多価アルコールは、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

30

【 0 0 2 1 】

これらの多価アルコールの中でも、光暴露による黄変をより一層効果的に抑制するという観点から、好ましくはプロピレングリコール及びグリセリンが挙げられる。

【 0 0 2 2 】

(C)成分として使用されるモノテルペンとは、分子内にイソブレン単位が2個含まれる構造を有し、清涼化作用等を有する公知の成分である。(C)成分として使用されるモノテルペンの種類については、薬学的に許容されることを限度として、特に制限されないが、例えば、メントール、チモール、ガラニオール、リナロール、ボルネオール、シネオール、テルピネオール等のアルコール系モノテルペン；シトラール、シトロネラル、ペリラルデヒド、サフラナル等のアルデヒド系モノテルペン；カンフル、メントン、カルボメントン、ヨノン等のケトン系モノテルペン等が挙げられる。これらのモノテルペンは、光学異性体が存在する場合には、d体、l体、dl体のいずれであってもよい。これらのモノテルペンは、1種単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

40

【 0 0 2 3 】

また、本発明では、モノテルペンとして、モノテルペンを含む精油の状態で使用してもよい。モノテルペンを含む精油は、公知のものから適宜選択して使用することができるが、例えば、メントールを含む精油としては、ハッカ油、ペパーミント油、スペアミント油等が挙げられる。なお、本明細書におけるモノテルペンの含有量や比率に関する記載は、モノテルペンを含む精油を使用する場合は、当該精油に含まれるモノテルペン量に換算し

50

た値である。

【 0 0 2 4 】

これらのモノテルペンの中でも、光暴露による黄変をより一層効果的に抑制するという観点から、好ましくはアルコール系モノテルペン、更に好ましくはメントール、特に好ましくは1-メントールが挙げられる。

【 0 0 2 5 】

(C)成分として使用されるポリビニルピロリドンとは、N-ビニル-2-ピロリドンが重合した水溶性の高分子化合物である。(C)成分として使用されるポリビニルピロリドンの重量平均分子量については、特に制限されないが、例えば、5千~300万程度、更に好ましくは4万~300万程度が挙げられる。ここで、ポリビニルピロリドンの重量平均分子量は、ゲルろ過クロマトグラフィー/多角度光散乱光度計(GPC/MALLS)によって測定される値を指す。ポリビニルピロリドンのK値(粘性特性値)については、特に制限されないが、10~120程度のものを好ましく使用することができる。また、本発明において、ポリビニルピロリドンは、市販品を使用することができる。ポリビニルピロリドンの市販品としては、具体的には、第一工業製薬株式会社製の「アイフタクト K-30PH」、株式会社日本触媒製の「ポリビニルピロリドン K-30」、「ポリビニルピロリドン K-85」、「ポリビニルピロリドン K-90」、アイエスピー・ジャパン製の「PVP K-90」等が挙げられる。

【 0 0 2 6 】

(C)成分として使用されるヒドロキシエチルセルロースとは、セルロースにエチレンオキサイドを付加することにより水溶性を向上させたセルロース誘導体である。(C)成分として使用されるヒドロキシエチルセルロースの酸化エチレンの平均付加モル数、平均分子量等については、特に制限されず、医薬分野で通常使用されているものであればよいが、例えば、2.0重量%水溶液(20)において粘度500mPa・s以上、好ましくは、500~50000mPa・sであるものが挙げられる。ここで、当該粘度は、B型粘度計「TOKI SANGYO VISCOMETER TVB-10」(東機産業株式会社製)において、測定する粘度に応じて、ローター:M3又はM4(回転速度:12~30rpm、時間:1min、単位:mPa・s)を使用して適切に測定した値をいう。また、本発明において、ヒドロキシエチルセルロースは、市販品を使用することができる。ヒドロキシエチルセルロースの市販品としては、具体的には、住友精化株式会社製の「HECCF-V」、「HECCF-W」、「HECCF-X」、「HECCF-Y」、「HECAH-15F」、「HECAV-15F」、「HECAW-15F」、「HECSW-25F」、ダイセルファインケム株式会社製の「HECダイセル SP500」、「HECダイセル SP600」、「HECダイセル SP850」、「HECダイセル SP900」、Ashland社製の「NATROSOL 250HX」等が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

本発明の医薬組成物において、(C)成分として、多価アルコール、モノテルペン、ポリビニルピロリドン、及びヒドロキシエチルセルロースの中から1種を選択して使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【 0 0 2 8 】

光暴露による黄変をより一層効果的に抑制するという観点から、(C)成分として、好ましくは多価アルコールとポリビニルピロリドンとの組み合わせ、更に好ましくはプロピレングリコールとポリビニルピロリドンとの組み合わせが挙げられる。

【 0 0 2 9 】

(C)成分として多価アルコールとポリビニルピロリドンとを組み合わせ使用する場合、これらの比率については、特に制限されないが、光暴露による黄変をより一層効果的に抑制するという観点から、多価アルコール100重量部当たり、ポリビニルピロリドンが通常0.1~20重量部、好ましくは0.5~10重量部、更に好ましくは0.5~5重量部となる比率が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

本発明の医薬組成物において、(C)成分の含有量については、使用する(C)成分の種類、医薬組成物の製剤形態や用途等に応じて適宜設定すればよいが、例えば、(C)成分の総量で0.01～80重量%、好ましくは0.05～70重量%、更に好ましくは0.1～65重量%が挙げられる。

【0031】

より具体的には、(C)成分の種類毎の含有量として、以下の範囲が挙げられる；

多価アルコールを使用する場合：1～80重量%、好ましくは5～60重量%。

・多価アルコールとして2価アルコールを使用する場合：更に好ましくは1～60重量%、特に好ましくは1～50重量%、最も好ましくは5～40重量%。

・多価アルコールとして3価アルコールを使用する場合：更に好ましくは10～60重量%、特に好ましくは30～60重量%、最も好ましくは30～50重量%。

モノテルペンを使用する場合：0.01～3重量%、好ましくは0.05～1重量%、更に好ましくは0.1～1重量%。

ポリビニルピロリドンを使用する場合：0.05～3重量%、好ましくは0.1～1重量%、更に好ましくは0.5～1重量%。

ヒドロキシエチルセルロースを使用する場合：0.05～3重量%、好ましくは0.1～1重量%、更に好ましくは0.5～1重量%。

【0032】

本発明の医薬組成物において、(A)成分に対する(C)成分の比率については、(A)成分及び(C)成分の各含有量に応じて定まるが、例えば、(A)成分100重量部当たり、(C)成分が100～20000重量部、好ましくは15～18000重量部が挙げられる。

【0033】

より具体的には、(A)成分100重量部に対する(C)成分の種類毎の比率として、以下の範囲が挙げられる；

多価アルコールを使用する場合：総量で、1500～20000重量部、好ましくは3000～18000重量部。

・多価アルコールとして2価アルコールを使用する場合：総量で、更に好ましくは1500～18000重量部、特に好ましくは3000～18000重量部、最も好ましくは5000～18000重量部。

・多価アルコールとして3価アルコールを使用する場合：総量で、更に好ましくは2000～18000重量部、特に好ましくは5000～18000重量部、最も好ましくは8000～18000重量部。

モノテルペンを使用する場合：総量で、15～500重量部、好ましくは15～400重量部、更に好ましくは15～350重量部。

ポリビニルピロリドンを使用する場合：総量で、10～500重量部、好ましくは20～400重量部、更に好ましくは50～350重量部。

ヒドロキシエチルセルロースを使用する場合：総量で、30～500重量部、好ましくは50～500重量部、更に好ましくは50～400重量部。

【0034】

低級アルコール

本発明の医薬組成物には、アミノ安息香酸エチルを安定に溶解させるために、必要に応じて低級アルコールを含んでもよい。

【0035】

本発明で使用される低級アルコールの種類については、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、イソプロパノール等の炭素数2～6の低級アルコールが挙げられる。これらの低級アルコールの中でも、好ましくはエタノールが挙げられる。

【0036】

これらの低級アルコールは1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせで使用してもよい。

10

20

30

40

50

【0037】

本発明の医薬組成物に低級アルコールを含有させる場合、その含有量については、特に制限されないが、例えば、0.5～20重量%、好ましくは1～10重量%、更に好ましくは5～10重量%が挙げられる。

【0038】

水

本発明の医薬組成物の好適な態様として、水を含んでいること（即ち、水性製剤）が挙げられる。従来技術では、水の存在下で、アミノ安息香酸エチル及び第四級アンモニウム塩を共存させると、光暴露による黄変が顕著に生じる傾向が認められるが、本発明では、水を含む場合であっても、当該黄変を効果的に抑制することができる。

【0039】

本発明の医薬組成物を水性製剤にする場合、水の含有量については、特に制限されず、医薬組成物の製剤形態や用途等に応じて適宜設定すればよいが、例えば1～80重量%、好ましくは5～60重量%、更に好ましくは10～50重量%が挙げられる。

【0040】

その他の成分

本発明の医薬組成物は、前述する成分の他に、必要に応じて、他の薬理成分を含有していてもよい。このような薬理成分としては、例えば、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等）、アミノ安息香酸エチル以外の局所麻酔剤（プロカイン、テトラカイン、ブピバカイン、メピバカイン、クロロプロカイン、プロパラカイン、メプリルカイン又はこれらの塩、オルソカイン、オキセサゼイン、オキシポリエントキシデカン、ロートエクス、ペルカミンパーゼ、テシットデシチン、リドカイン等）、第四級アンモニウム塩以外の殺菌剤（ヨウ素、ポピドンヨード、ヨウ化カリウム、グルコン酸クロルヘキシジン、アクリノール等）、抗炎症剤（グリチルリチン酸二カリウム、グリチルレチン酸、インドメタシン、フェルピナク、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム等）、皮膚保護剤（コロジオン、ヒマシ油等）、血行促進成分（ノニル酸ワニリルアミド、ニコチン酸ベンジルエステル、カプサイシン、トウガラシエキスを等）、ビタミン類（ビタミンA等）、ムコ多糖類（コンドロイチン硫酸ナトリウム、グルコサミン等）等が挙げられる。

【0041】

また、本発明の医薬組成物は、所望の製剤形態にするために、必要に応じて、前述する成分以外の基材や添加剤が含まれていてもよい。このような基材や添加剤については、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、油類（オリーブ油、サフラワー油、大豆油、つばき油、とうもろこし油、なたね油、ひまわり油、綿実油、落花生油、ラード、スクワラン、魚油等）、鉱物油（流動パラフィン、パラフィン、ゲル化炭化水素、ワセリン等）、ワックス類・ロウ類（ミツロウ、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、セレシン、ライスワックス、マイクロクリスタリンワックス等）、エステル油（ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、オレイン酸エチル等）、脂肪酸アルキルエステル、脂肪酸（ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ベヘン酸、リノール酸、ラノリン等）、脂肪酸エステル（パルミチン酸セチル、パルミチン酸イソプロピル、リノール酸エチル等）、低級アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール等）、高級アルコール（ステアリルアルコール、セタノール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ラノリンアルコール等）、コレステロール、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、シリコーンオイル（ジメチルポリシロキサン、環状シリコーン等）等の油性基剤；POE（10～50モル）フィトステロールエーテル、POE（10～50モル）ジヒドロコレステロールエーテル、POE（10～50モル）2-オクチルドデシルエーテル、POE（10～50モル）デシルテトラデシルエーテル、POE（10～50モル）オレイルエーテル、POE（2～50モル）セチル

エーテル、POE（５～５０モル）ベヘニルエーテル、POE（５～３０モル）ポリオキシプロピレン（５～３０モル）２－デシルテトラデシルエーテル、POE（１０～５０モル）ポリオキシプロピレン（２～３０モル）セチルエーテルなどのポリオキシエチレンアルキルエーテル、これらのリン酸・リン酸塩（POEセチルエーテルリン酸ナトリウムなど）、POE（２０～６０モル）ソルビタンモノオレート、POE（１０～６０モル）ソルビタンモノイソステアレート、POE（１０～８０モル）グリセリルモノイソステアレート、POE（１０～３０モル）グリセリルモノステアレート、POE（２０～１００モル）・ポリオキシプロピレン変性シリコーン、POE・アルキル変性シリコーン、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノパルミチン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ジラウリン酸ポリエチレングリコール、ジパルミチン酸ポリエチレングリコール、ジステアリン酸ポリエチレングリコール、ジオレイン酸ポリエチレングリコール、ジリシノレイン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（５～１００）、ポリソルベート（２０～８５）、グリセリン脂肪酸エステル（モノステアリン酸グリセリン等）、水素添加大豆リン脂質、水素添加ラノリンアルコール等の界面活性剤；清涼化剤（メントール、カンフル、ボルネオール、ハッカ水、ハッカ油等）、防腐剤（メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸等）、着香剤（シトラール、１，８－シオネール、シトロネラル、ファルネソール等）、着色剤（タール色素（褐色２０１号、青色２０１号、黄色４号、黄色４０３号等）、カカオ色素、クロロフィル、酸化アルミニウム等）、粘稠剤（アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、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、キサントガム、カラギーナン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム等）、pH調整剤（リン酸、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン等）、湿潤剤（d l－ピロリドンカルボン酸ナトリウム液、D－ソルビトール液、マクロゴール等）、安定化剤（ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、L－アルギニン、L－アスパラギン酸、DL－アラニン、グリシン、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、クロロゲン酸、カテキン、ローズマリー抽出物等）、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、粘着剤、緩衝剤、溶解補助剤、可溶化剤、保存剤等の添加剤が挙げられる。

10

20

30

【００４２】

製剤形態

本発明の医薬組成物の剤型については、特に制限されず、液状、半固形状（ゲル状、軟膏状、ペースト状等）、固形状等のいずれであってもよいが、好ましくは水性製剤である液状又は半固形状が挙げられる。

【００４３】

また、本発明の医薬組成物は、外用医薬品、粘膜適用医薬品、又は内服用医薬品のいずれであってもよい。外用医薬品としては、具体的には、ジェル剤、クリーム剤、ローション剤、乳液剤、液剤、貼付剤、エアゾール剤、軟膏剤、パック剤等が挙げられる。粘膜適用医薬品としては、具体的には、ジェル剤、クリーム剤、ローション剤、乳液剤、液剤、軟膏剤等が挙げられる。内服用医薬品としては、具体的には、液剤、ゼリー剤等が挙げられる。これらの製剤形態への調製は、第十七改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法に従って、製剤形態に応じた添加剤を用いて製剤化することにより行うことができる。

40

【００４４】

これらの製剤形態の中でも、好ましくはジェル剤、クリーム剤、ローション剤、乳液剤、液剤等の皮膚外用医薬品及び粘膜適用医薬品が挙げられる。

【００４５】

２．黄変抑制方法

更に、本発明は、(A)アミノ安息香酸エチル、及び(B)第四級アンモニウム塩を含む医薬組成物の光暴露によって生じる黄変を抑制する方法であって、当該医薬組成物に、(C)多価

50

アルコール、モノテルペン、ポリビニルピロリドン、及びヒドロキシエチルセルロースよりなる群から選択される少なくとも１種を配合することを特徴とする。

【００４６】

当該黄変抑制方法において、使用する(A)～(C)の種類や含有量、配合される他の成分の種類や含有量、医薬組成物の製剤形態等については、前記「１．医薬組成物」の場合と同様である。

【実施例】

【００４７】

以下に実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【００４８】

試験例

１．医薬組成物の調製

表１及び２に示す医薬組成物（皮膚外用医薬品、液剤）を調製した。具体的には、所定量のアミノ安息香酸エチル及びl-メントールをそれぞれエタノールに溶解させた後、他の成分と共に水に添加して混合することにより、医薬組成物（皮膚外用医薬品、液剤）を得た。

【００４９】

２．光暴露による製剤安定性の評価

各医薬組成物をスクリー管（直径２４mm、高さ５０mmのガラス製透明容器）に入れ、蛍光灯照射下１２０００１x・hr及び２５に設定したグローブチャンバー内で９６時間静置した。その後、スクリー管を２～３回転倒混和し、医薬組成物の外観を目視にて観察し、以下の判定基準に従って光暴露による製剤安定性を評価した。

<光暴露による製剤安定性の評価基準>

：黄変は全く認められず、実用化に全く問題ない。

：ほんの僅かな黄変が認められるが、実用化には問題ない。

：明らかな黄変が認められ、実用化に不適合である。

×：著しい黄変が認められ、実用化に不適合である。

【００５０】

３．結果

得られた結果を表１及び２に示す。アミノ安息香酸エチルのみを溶解させた医薬組成物は、光暴露を受けても全く黄変は認められなかった（参考例１）。しかし、アミノ安息香酸エチルを塩化セチルピリジニウムと共存させた場合には、光暴露により著しい黄変が認められた（比較例１）。これに対して、アミノ安息香酸エチルと塩化セチルピリジニウムと共に、グリセリン、プロピレングリコール、メントール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロースの内１種以上を共存させると、光暴露による黄変を大幅に改善できていた（実施例１～２２）。特に、光暴露による製剤安定性がと評価された医薬組成物の中でも、アミノ安息香酸エチル、塩化セチルピリジニウム、多価アルコール（特に、プロピレングリコール）、及びポリビニルピロリドンを組み合わせて含む場合には、格段顕著な製剤安定性が認められた。

【００５１】

10

20

30

40

50

【表 1】

	参考例	比較例	実施例									
	1	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
アミノ安息香酸エチル	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
エタノール	10	10	10	5	10	10	10	10	10	5	5	10
塩化セチルピリジニウム	—	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
グリセリン	—	—	30	50	—	—	—	—	—	50	50	30
プロピレングリコール	—	—	—	—	30	—	—	—	—	10	—	—
1-メントール	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	1
ポリビニルピロリドン ^{#1}	—	—	—	—	—	—	0.3	1	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース ^{#2}	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
光暴露による製剤安定性	◎	×	◎	◎	◎	○	○	◎	○	◎	◎	◎

表中、各含有成分の単位は重量%である。

1：株式会社日本触媒製「ポリビニルピロリドン K-90」（K値：88.0～96.0）

2：住友精化株式会社製「HEC CF-X」（1重量%水溶液における粘度：1,250～1,750mPa・s）

【0052】

10

20

30

40

50

【表 2】

	実施例											
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
アミノ安息香酸エチル	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
エタノール	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
塩化セチルピリジニウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
グリセリン	30	30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
プロピレングリコール	—	—	20	20	30	—	—	—	—	—	—	—
1-メントール	—	—	1	—	—	0.3	0.3	0.3	1	1	1	1
ポリビニルピロリドン ^{#1}	0.5	—	—	0.5	—	0.3	1	—	0.1	0.3	1	—
ヒドロキシエチルセルロース ^{#2}	—	1	—	—	1	—	—	1	—	—	—	1
水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
光暴露による製剤安定性	◎	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎	○	○	◎	◎

表中、各含有成分の単位は重量%である。

1：株式会社日本触媒製「ポリビニルピロリドン K-90」（K値：88.0～96.0）

2：住友精化株式会社製「HEC CF-X」（1重量%水溶液における粘度：1,250～1,750mPa・s）

【0053】

処方例

表3に示す医薬組成物（口腔粘膜適用医薬品）を調製した。得られた医薬組成物について、前記試験例と同様の方法で光暴露による製剤安定性を評価したところ、いずれも黄変が認められなかった。

【0054】

10

20

30

40

【表 3】

	処方例														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
アミノ安息香酸エチル	0.3	0.6	1	0.4	2	0.1	0.6	0.3	0.7	3	0.8	0.3	0.6	1	0.5
エタノール	4	5	7	3	20	2	8	4	13	20	5	4	7	10	8
塩化セチルピリジニウム	0.6	0.3	0.07	1	0.3	0.5	0.08	0.7	0.3	0.09	0.3	0.08	0.5	—	0.3
塩化ベンザルコニウム	—	—	0.02	—	—	—	—	—	0.3	—	—	0.01	—	—	—
塩化ベンゼトニウム	—	—	—	—	0.01	—	—	—	—	0.6	—	0.03	—	0.3	—
グリセリン	—	30	—	—	50	—	45	—	55	20	80	—	—	—	30
プロピレングリコール	15	40	—	20	—	10	5	55	—	—	—	—	—	20	5
D-ソルビトール液	—	—	20	—	—	—	—	—	—	—	—	15	—	—	10
1-メチトール	—	0.3	—	—	0.05	—	1	—	0.6	—	—	—	0.05	—	—
カンフル	—	—	—	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	—	—
ヨウ素	—	—	—	—	—	0.5	—	—	—	—	0.5	—	—	—	—
ホビジンD	—	—	—	—	—	—	—	0.45	—	—	—	—	—	0.45	—
ヨウ化カリウム	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	2	—	—	0.5	—
ポリビニルピロリドン ^{#1}	—	1	—	—	—	0.6	—	0.6	—	—	1	—	—	—	—
ポリビニルピロリドン ^{#2}	—	—	—	—	0.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ポリビニルピロリドン ^{#3}	—	—	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
ヒドロキシエチルセルロース ^{#4}	—	—	—	—	—	—	—	0.05	—	1	—	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース ^{#5}	—	—	—	—	0.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース ^{#6}	0.02	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース ^{#7}	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース ^{#8}	—	—	—	0.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース ^{#9}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.3	—	—	—	—
カルボキシビニルポリマー ^{#10}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.6	—	—	—
ポリアクリル酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

- # 1 アイエスピー・ジャパン株式会社製「PVP K-30」
2 株式会社日本触媒製「ポリビニルピロリドン K-85」
3 第一工業製薬株式会社製「アイソグット K-30PH」
4 Ashland社製「NATROSOL 250HX」
5 住友精化株式会社製「HEC GF-WJ」
6 住友精化株式会社製「HEC GF-XI」
7 ダイセルファインケム株式会社製「HECダイセル SP600J」
8 ダイセルファインケム株式会社製「HECダイセル SP600J」
9 信越化学工業株式会社製「オトロース 60SH-60J」
10 Lubrizol Advanced Materials社製「カーボメール980J」

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	
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 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	1 0 1
A 6 1 P 23/02 (2006.01)	A 6 1 P 23/02	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	

(56)参考文献 特開 2 0 1 1 - 0 6 3 5 6 6 (J P , A)
～メディケアブランドに口内炎治療薬 2 商品が登場！～「デンタルクリーム」「クールス
ロート」9月21日，仁丹，2010年，U R L : https://www.jintan.co.jp/pdf/kounaien_100910_file.pdf [検索日：2 0 2 1 年 1 2 月 8 日]

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 3 2 7
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0