

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7417365号
(P7417365)

(45)発行日 令和6年1月18日(2024.1.18)

(24)登録日 令和6年1月10日(2024.1.10)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/7034(2006.01)	A 6 1 K	31/7034
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	31/27 (2006.01)	A 6 1 K	31/27
A 6 1 K	31/737(2006.01)	A 6 1 K	31/737
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10

F I

請求項の数 8 (全28頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-89131(P2019-89131)
 (22)出願日 令和1年5月9日(2019.5.9)
 (65)公開番号 特開2019-199469(P2019-199469)
 A)
 (43)公開日 令和1年11月21日(2019.11.21)
 審査請求日 令和4年3月7日(2022.3.7)
 (31)優先権主張番号 特願2018-90936(P2018-90936)
 (32)優先日 平成30年5月9日(2018.5.9)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)

(73)特許権者 000115991
 ロート製薬株式会社
 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
 (74)代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74)代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74)代理人 100176773
 弁理士 坂西 俊明
 (74)代理人 100135242
 弁理士 江守 英太
 小川 庸子
 (72)発明者
 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
 ロート製薬株式会社内
 林 紗衣子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 水性眼科組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(A) グリチルリチン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と、(B) コンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と、を含有する水性眼科組成物であって、(A)成分の含有量が該水性眼科組成物の総量を基準として0.005w/v%~2w/v%であり、(B)成分の含有量が該水性眼科組成物の総量を基準として0.8w/v%以上である、水性眼科組成物(ただし、(i)エアロゾルとして目に投与される液体組成物と、(ii)(a)ビタミンEアセテート及び/又はビタミンEサクシネート、(b)パンテノール、パントテン酸、パンテチン、パンテイン、パントニールアルコール、パントニールエチルエーテル、パンテインパントニールアルコール、パントテン酸カルシウム、及びパントテン酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1種、並びに(c)ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有するソフトコンタクトレンズ用点眼剤と、(iii)(a)ジフェンヒドラミン及び/又はその塩、(b)クロモグリク酸及び/又はその塩、(c)グリチルリチン酸及び/又はその塩、並びに(d)コンドロイチン硫酸及び/又はその塩を含有するソフトコンタクトレンズ用眼科組成物と、(iv)(a)1,4-ジメチル-7-イソプロピルアズレン、1,4-ジメチル-7-イソプロピルアズレン-3-スルホン酸、1,4-ジメチル-7-エチルアズレン、1,4-ジメチル-7-エチルアズレン-3-スルホン酸、及びこれらの薬理学的又は生理学的に許容できる塩からなる群より選択される少なくとも1種、(b)ベルベリン、硫酸ベルベリン、塩化ベルベリン、オウバク、及びオウレンからなる群より

選択される少なくとも 1 種、(c) ポリビニルピロリドン、コンドロイチン、コンドロイチン塩酸及びその塩、並びにコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を含有する水性液剤と、を除く)。

【請求項 2】

(B) 成分の含有量が、水性眼科組成物の総量を基準として、1 w / v % ~ 5 w / v % である、請求項 1 に記載の水性眼科組成物。

【請求項 3】

(C) メチル硫酸ネオスチグミンを更に含有する、請求項 1 又は 2 に記載の水性眼科組成物。

【請求項 4】

(D) テルペノイドを更に含有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

10

【請求項 5】

ヒアルロン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を更に含有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

【請求項 6】

緩衝剤を更に含有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

【請求項 7】

pH が 4.0 ~ 9.5 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の水性眼科組成物。

【請求項 8】

水性眼科組成物に、(A) 該水性眼科組成物の総量を基準として 0.005 w / v % ~ 2 w / v % のグリチルリチン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種と、(B) 該水性眼科組成物の総量を基準として 0.8 w / v % 以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を配合することを含む、該水性眼科組成物(ただし、(i) エアロゾルとして目に投与される液体組成物と、(ii) (a) ビタミン E アセテート及び / 又はビタミン E サクシネート、(b) パンテノール、パントテン酸、パンテチン、パンテイン、パントニールアルコール、パントニールエチルエーテル、パンテインパントニールアルコール、パントテン酸カルシウム、及びパントテン酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも 1 種、並びに (c) ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有するソフトコンタクトレンズ用点眼剤と、(iii) (a) ジフェンヒドラミン及び / 又はその塩、(b) クロモグリク酸及び / 又はその塩、(c) グリチルリチン酸及び / 又はその塩、並びに (d) コンドロイチン硫酸及び / 又はその塩を含有するソフトコンタクトレンズ用眼科組成物と、(iv) (a) 1,4-ジメチル-7-イソプロピルアズレン、1,4-ジメチル-7-イソプロピルアズレン-3-スルホン酸、1,4-ジメチル-7-エチルアズレン、1,4-ジメチル-7-エチルアズレン-3-スルホン酸、及びこれらの薬理学的又は生理学的に許容できる塩からなる群より選択される少なくとも 1 種、(b) ベルベリン、硫酸ベルベリン、塩化ベルベリン、オウバク、及びオウレンからなる群より選択される少なくとも 1 種、(c) ポリビニルピロリドン、コンドロイチン、コンドロイチン塩酸及びその塩、並びにコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を含有する水性液剤と、を除く)における投与後の不快な渋味関連味覚を抑制する方法。

20

30

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、水性眼科組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

眼粘膜に適用された製剤は、原液のまま又は涙液により希釈され、涙点より吸引されて鼻涙管から鼻腔内へと移行し、その後口腔内へと至る。そのため、使用者は製剤中に含有する成分を直接口腔内に適用しないにもかかわらず、眼粘膜適用後に苦味や渋味などの不

50

快な味を感じことがある。このような不快な使用感は、点眼薬などの眼科用組成物の使用を躊躇する原因の一つとなり、ひいては使用者のコンプライアンスを低下させてしまう。したがって、眼科用組成物に配合される成分に起因する不快な味を緩和することによって、使用感を改善することが重要である（例えば、特許文献1）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】特開2003-137781

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明者らは、亜鉛塩、グリチルリチン酸又はアズレンスルホン酸を含有する水性眼科組成物について種々検討を行ったところ、投与後に不快な渋味や渋味刺激（以下、これらをまとめて「渋味関連味覚」という。）が感じられてしまう問題があることを確認した。

【0005】

本発明は、亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有しながら、投与後の不快な渋味関連味覚が抑制された水性眼科組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩を含有する水性眼科組成物に、コンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を特定量以上配合することで、意外にも水性眼科組成物における投与後の不快な渋味関連味覚が抑制されることを見出した。本発明はこの知見に基づくものであり、以下の各発明を提供するものである。

【0007】

[1]

(A) 亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種と、(B) コンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と、を含有する水性眼科組成物であって、(B) 成分の含有量が該水性眼科組成物の総量を基準として0.8w/v%以上である、水性眼科組成物。

[2]

(A) 成分の含有量が、水性眼科組成物の総量を基準として、0.0001w/v%～5w/v%である、[1]に記載の水性眼科組成物。

[3]

(B) 成分の含有量が、水性眼科組成物の総量を基準として、1w/v%～5w/v%である、[1]又は[2]に記載の水性眼科組成物。

[4]

(C) メチル硫酸ネオスチグミンを更に含有する、[1]～[3]のいずれかに記載の水性眼科組成物。

[5]

(D) テルペノイドを更に含有する、[1]～[4]のいずれかに記載の水性眼科組成物。

[6]

水性眼科組成物に、(A) 亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種と、(B) 該水性眼科組成物の総量を基準として0.8w/v%以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を配合することを含む、該水性眼科組成物における投与後の不快な渋味関連味覚を抑制する方法。

【発明の効果】

10

20

30

40

50

【0008】

本発明によれば、亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有しながら、投与後の不快な渋味関連味覚が抑制された水性眼科組成物を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0009】

以下、本発明を実施するための形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

【0010】

本明細書において、特に記載のない限り、含有量の単位「%」は「w / v %」を意味し、
「g / 100 mL」と同義である。 10

【0011】

〔1. 水性眼科組成物〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、(A)亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種(単に「(A)成分」とも表記する。)を含有する。なお、以下において、グリチルリチン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を「(A1)成分」、亜鉛塩を「(A2)成分」、アズレンスルホン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を「(A3)成分」とそれぞれ表記することがある。

【0012】

〔(A)成分〕

(A)成分である亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩は、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。グリチルリチン酸及びアズレンスルホン酸は、遊離体であってもよく、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容される塩であってもよい。

【0013】

亜鉛塩としては、水性眼科組成物中で亜鉛イオンとなり得る化合物であればよく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、塩化物が挙げられる。無機酸との塩としては、例えば、硫酸塩が挙げられる。有機酸との塩としては、例えば、乳酸塩が挙げられる。塩化物としては、例えば、塩化亜鉛が挙げられる。亜鉛塩としては、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛及び塩化亜鉛が好ましく、硫酸亜鉛がより好ましい。また、亜鉛塩は、水和物(例えば、硫酸亜鉛7水和物)であってもよい。 30

【0014】

グリチルリチン酸の塩としては、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩が挙げられる。アルカリ金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩が挙げられる。アルカリ土類金属塩としては、例えば、マグネシウム塩、カルシウム塩が挙げられる。

【0015】

グリチルリチン酸及びその塩としては、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸のアルカリ金属塩及びグリチルリチン酸のアンモニウム塩が好ましく、グリチルリチン酸二カリウム及びグリチルリチン酸一アンモニウムがより好ましく、グリチルリチン酸二カリウムが更に好ましい。 40

【0016】

アズレンスルホン酸の塩としては、例えば、アルカリ金属塩が挙げられる。アルカリ金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩が挙げられる。

【0017】

アズレンスルホン酸及びその塩としては、アズレンスルホン酸及びアズレンスルホン酸のアルカリ金属塩が好ましく、アズレンスルホン酸及びアズレンスルホン酸ナトリウムがより好ましく、アズレンスルホン酸ナトリウムが更に好ましい。

【0018】

10

20

30

40

50

亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩は、市販されているものを使用することもできる。亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

【0019】

本実施形態に係る点眼剤における(A)成分の含有量は、水性眼科組成物の総量を基準として、(A)成分の総含有量が、0.0001~5w/v%であることが好ましく、0.0004~2w/v%であることがより好ましく、0.001~1w/v%であることが更に好ましく、0.004~0.25w/v%であることが更により好ましい。

【0020】

(A)成分として亜鉛塩を使用する場合、亜鉛塩の含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、亜鉛塩の総含有量が、0.005~2w/v%であることが好ましく、0.01~1.5w/v%であることが好ましく、0.03~1w/v%であることがより好ましく、0.05~0.75w/v%であることが更に好ましく、0.125~0.5w/v%であることが更により好ましく、0.15~0.25w/v%であることが特に好ましい。

【0021】

(A)成分としてグリチルリチン酸及びその塩を使用する場合、グリチルリチン酸及びその塩の含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、グリチルリチン酸及びその塩の総含有量が、0.005~2w/v%であることが好ましく、0.05~1w/v%であることがより好ましく、0.125~0.5w/v%であることが更に好ましく、0.2~0.25w/v%であることが更により好ましい。

【0022】

(A)成分としてアズレンスルホン酸及びその塩を使用する場合、アズレンスルホン酸及びその塩の含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、アズレンスルホン酸及びその塩の総含有量が、0.0004~0.5w/v%であることが好ましく、0.001~0.1w/v%であることがより好ましく、0.004~0.05w/v%であることが更に好ましく、0.01~0.02w/v%であることが更により好ましい。

【0023】

〔(B)成分〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、(A)成分に加えて、(B)コンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種(単に「(B)成分」とも表記する。)を含有する。

【0024】

(B)成分であるコンドロイチン硫酸及びその塩は、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。コンドロイチン硫酸及びその塩の分子量は、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理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、通常、重量平均分子量で0.1万~10万程度、好ましくは0.5万~5万程度、更に好ましくは1万~4万程度のものを使用できる。

【0025】

コンドロイチン硫酸の塩としては、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩が挙げられる。アルカリ金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩が挙げられる。アルカリ土類金属塩としては、例えば、マグネシウム塩、カルシウム塩が挙げられる。

【0026】

コンドロイチン硫酸及びその塩としては、コンドロイチン硫酸及びコンドロイチン硫酸のアルカリ金属塩が好ましく、コンドロイチン硫酸及びコンドロイチン硫酸ナトリウムがより好ましく、コンドロイチン硫酸ナトリウムが更に好ましい。

【0027】

コンドロイチン硫酸及びその塩は、市販のものを用いることもできる。コンドロイチン

10

20

30

40

50

硫酸及びその塩は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

【0028】

本実施形態に係る水性眼科組成物における(B)成分の含有量は、水性眼科組成物の総量を基準として、0.8w/v%以上である。(B)成分の含有量の下限値は0.8w/v%以上であれば特に限定されず、(B)成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(B)成分の含有量の下限値としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、0.9w/v%以上であることが好ましく、1w/v%以上であることがより好ましく、2w/v%以上であることが更により好ましく、2.5w/v%以上であることが特に好ましい。(B)成分の含有量の上限値は特に限定されず、(B)成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(B)成分の含有量の上限値としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点、及び、使用感の観点から、例えば、5w/v%以下であることが好ましく、4w/v%以下であることがより好ましく、3.5w/v%以下であることが更に好ましく、3w/v%以下であることが更により好ましい。また、本実施形態に係る水性眼科組成物における(B)成分の含有量は、水性眼科組成物の総量を基準として、例えば、0.8~5w/v%、0.8~4w/v%、0.8~3w/v%、0.9~5w/v%、0.9~4w/v%、0.9~3w/v%、1~5w/v%、1~4w/v%、又は1~3w/v%であってもよい。別の態様として、本実施形態に係る水性眼科組成物における(B)成分の含有量は、水性眼科組成物の総量を基準として、例えば、2~4w/v%、2.5~3.5w/v%、又は3w/v%であってもよい。

10

【0029】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(A)成分に対する(B)成分の含有比率は特に限定されず、(A)成分及び(B)成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(A)成分に対する(B)成分の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部に対して、(B)成分の総含有量が、0.1~500質量部であることが好ましく、0.5~1000質量部であることがより好ましく、1~500質量部であることが更に好ましく、4~300質量部であることが更により好ましい。また、5~300質量部、10~300質量部も好ましい範囲として例示される。

20

【0030】

(A)成分として亜鉛塩を使用する場合、(A)成分に対する(B)成分の含有比率としては、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部に対して、(B)成分の総含有量が、0.1~500質量部であることが好ましく、0.5~100質量部であることがより好ましく、1~60質量部であることが更に好ましく、4~25質量部であることが更により好ましい。また、5~25質量部、10~20質量部も好ましい範囲として例示される。

30

【0031】

(A)成分としてグリチルリチン酸及びその塩を使用する場合、(A)成分に対する(B)成分の含有比率としては、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部に対して、(B)成分の総含有量が、0.1~500質量部であることが好ましく、0.5~100質量部であることがより好ましく、1~60質量部であることが更に好ましく、4~25質量部であることが更により好ましい。また、5~40質量部、10~25質量部も好ましい範囲として例示される。

40

【0032】

(A)成分としてアズレンスルホン酸及びその塩を使用する場合、(A)成分に対する(B)成分の含有比率としては、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部に対して、(B)成分の総含有量が、1~500質量部であること

50

が好ましく、5～1000質量部であることがより好ましく、10～750質量部であることが更に好ましく、25～500質量部であることが更により好ましく、50～300質量部であることが特に好ましい。また、100～300質量部、150～300質量部も好ましい範囲として例示される。

【0033】

〔(C)成分〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、(C)メチル硫酸ネオスチグミン(単に「(C)成分」とも表記する。)を更に含有してもよい。水性眼科組成物が(C)成分を含有することで、本発明による効果がより顕著に奏される。

【0034】

(C)成分であるメチル硫酸ネオスチグミンは、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

【0035】

メチル硫酸ネオスチグミンは、メチル硫酸(3-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)トリメチルアンモニウムとも称される公知の化合物である。

【0036】

本実施形態に係る水性眼科組成物における(C)成分の含有量は特に限定されず、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(C)成分の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(C)成分の総含有量が、0.00005～0.1w/v%であることが好ましく、0.0001～0.05w/v%であることがより好ましく、0.0005～0.01w/v%であることが更に好ましく、0.001～0.005w/v%であることが更により好ましい。

【0037】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(A)成分に対する(C)成分の含有比率は特に限定されず、(A)成分及び(C)成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(A)成分に対する(C)成分の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部に対して、(C)成分の総含有量が、0.0001～50質量部であることが好ましく、0.0005～10質量部であることがより好ましく、0.001～5質量部であることが更に好ましく、0.004～1.25質量部であることが更により好ましい。

【0038】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(B)成分に対する(C)成分の含有比率は特に限定されず、(B)成分及び(C)成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(B)成分に対する(C)成分の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(B)成分の総含有量1質量部に対して、(C)成分の総含有量が、0.00005～0.05質量部であることが好ましく、0.0001～0.01質量部であることがより好ましく、0.0003～0.005質量部であることが更に好ましい。また、0.0005～0.003質量部、0.001～0.002質量部も好ましい範囲として例示される。

【0039】

〔(D)成分〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、(D)テルペノイド(単に「(D)成分」とも表記する。)を更に含有してもよい。水性眼科組成物が(D)成分を含有することで、本発明による効果がより顕著に奏される。

【0040】

(D)成分であるテルペノイドは、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

10

20

30

40

50

【0041】

テルペノイドとしては、例えば、環式テルペン及び非環式テルペンが挙げられる。

【0042】

環式テルペンは、分子内に少なくとも1つの環構造を有するテルペノイドである。環式テルペンとしては、例えば、メントール、カンフル、ボルネオール（「リュウノウ」ともいう）、メントン、シネオール、カルボン、アネトール、オイゲノール、リモネン、ピネン、それらの誘導体等が挙げられる。

【0043】

非環式テルペンは、分子内に環構造を有しないテルペノイドである。非環式テルペンとしては、例えば、ゲラニオール、シトロネロール、リナロール、酢酸リナリル、それらの誘導体等が挙げられる。

10

【0044】

本発明において、テルペノイドとして、上記化合物を含有する精油を使用してもよい。このような精油としては、例えば、ユーカリ油、ベルガモット油、ペパーミント油、クールミント油、スペアミント油、ハッカ油、ウイキョウ油、ケイヒ油、ローズ油等が挙げられる。

【0045】

テルペノイドはd体、l体及びdl体のいずれでもよく、d l - メントール、d - メントール、l - メントール、dl - カンフル、d - カンフル、l - カンフル、dl - ボルネオール、d - ボルネオール、l - ボルネオール、dl - メントン、d - メントン、l - メントンが例示される。ただし、ゲラニオール及びシネオール等のようにテルペノイドによつては光学異性体が存在しない場合もある。

20

【0046】

テルペノイドとしては、メントール、カンフル、ボルネオール、メントン、ゲラニオール、ユーカリ油及びベルガモット油が好ましく、メントール、カンフル及びボルネオールがより好ましく、l - メントール、d - カンフル、dl - カンフル及びd - ボルネオールが更に好ましく、l - メントールが更により好ましい。

【0047】

テルペノイドは、市販されているものを使用してもよい。テルペノイドは、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

30

【0048】

本実施形態に係る水性眼科組成物における(D)成分の含有量は特に限定されず、(D)成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(D)成分の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、(D)成分の総含有量が、0.00001~1w/v%であることが好ましく、0.00005~0.5w/v%であることがより好ましく、0.0001~0.1w/v%であることが更に好ましく、0.0005~0.05w/v%であることが更により好ましく、0.001~0.05w/v%であることが特に好ましい。

【0049】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(A)成分に対する(D)成分の含有比率は特に限定されず、(A)成分及び(D)成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(A)成分に対する(D)成分の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部に対して、(D)成分の総含有量が、0.00001~5質量部であることが好ましく、0.00005~2質量部であることがより好ましく、0.0001~1質量部であることが更に好ましく、0.0005~0.5質量部であることが更により好ましい。

40

【0050】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(B)成分に対する(D)成分の含有比率

50

は特に限定されず、(B)成分及び(D)成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(B)成分に対する(D)成分の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(B)成分の総含有量1質量部に対して、(D)成分の総含有量が、0.00005～0.5質量部であることが好ましく、0.0001～0.1質量部であることがより好ましく、0.0003～0.05質量部であることが更に好ましく、0.0003～0.03質量部であることが更により好ましい。

【0051】

〔界面活性剤〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、界面活性剤を更に含有してもよい。水性眼科組成物が界面活性剤を更に含有することで、本発明による効果がより顕著に奏される。界面活性剤は、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

【0052】

界面活性剤としては、例えば、非イオン界面活性剤、イオン(陰イオン性、両性、陽イオン性)界面活性剤が挙げられる。

【0053】

非イオン界面活性剤としては、例えば、モノラウリン酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート20)、モノパルミチン酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート40)、モノステアリン酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート60)、トリステアリン酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート65)、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート80)等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類；ポロクサマー-407、ポロクサマー-235、ポロクサマー-188、ポロクサマー-403、ポロクサマー-237、ポロクサマー-124等のPOE・POPグリコール類；POE硬化ヒマシ油40、POE硬化ヒマシ油50、POE硬化ヒマシ油60、POE硬化ヒマシ油80等のPOE硬化ヒマシ油；POEヒマシ油3、POEヒマシ油4、POEヒマシ油6、POEヒマシ油7、POEヒマシ油10、POEヒマシ油13.5、POEヒマシ油17、POEヒマシ油20、POEヒマシ油25、POEヒマシ油30、POEヒマシ油35、POEヒマシ油50等のPOEヒマシ油；モノステアリン酸ポリエチレングリコール(2E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(4E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(9E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(10E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(23E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(25E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(32E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(40E.O.)、ステアリン酸ポリオキシル40)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(45E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(55E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(75E.O.)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(140E.O.)等のモノステアリン酸ポリエチレングリコール；POE(9)ラウリルエーテル等のPOE-POPアルキルエーテル類；POE(20)POP(4)セチルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類等が挙げられる。なお、上記例示した化合物において、POEはポリオキシエチレン、POPはポリオキシプロピレン、及び括弧内の数字は付加モル数を示す。

【0054】

陰イオン界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、N-アシルタウリン塩が挙げられる。

【0055】

両性界面活性剤としては、例えば、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、塩酸アルキルジアミノエチルグリシンが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0056】

陽イオン界面活性剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩酸ポリドロニウム、塩化セチルピリジニウムが挙げられる。

【0057】

界面活性剤としては、非イオン界面活性剤が好ましい。非イオン界面活性剤としては、P O E ソルビタン脂肪酸エステル類；P O E・P O P グリコール類；P O E 硬化ヒマシ油；P O E ヒマシ油；モノステアリン酸ポリエチレングリコールが好ましく、ポリソルベート 80、ポロクサマー 407、P O E 硬化ヒマシ油 40、P O E 硬化ヒマシ油 60、P O E ヒマシ油 3、P O E ヒマシ油 10、P O E ヒマシ油 35、ステアリン酸ポリオキシル 40 がより好ましく、ポリソルベート 80、P O E 硬化ヒマシ油 40、P O E 硬化ヒマシ油 60、ステアリン酸ポリオキシル 40 が更に好ましく、ポリソルベート 80、P O E 硬化ヒマシ油 60 が特に好ましい。

10

【0058】

界面活性剤は、市販されているものを使用してもよい。界面活性剤は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

【0059】

本実施形態に係る水性眼科組成物における界面活性剤の含有量は特に限定されず、界面活性剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。界面活性剤の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、界面活性剤の総含有量が、0.00001～5w/v%であることが好ましく、0.00005～1w/v%であることがより好ましく、0.0001～0.5w/v%であることが更に好ましく、0.001～0.3w/v%であることが更により好ましい。

20

【0060】

界面活性剤が非イオン界面活性剤である場合、界面活性剤の含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、界面活性剤の総含有量が、0.001～5w/v%であることが好ましく、0.005～1w/v%であることがより好ましく、0.01～0.5w/v%であることが更に好ましい。

30

【0061】

界面活性剤が陽イオン界面活性剤である場合、界面活性剤の含有量としては、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、界面活性剤の総含有量が、0.00001～1w/v%であることが好ましく、0.00005～0.1w/v%であることがより好ましく、0.0001～0.05w/v%であることが更に好ましく、0.001～0.01w/v%であることが更により好ましい。

40

【0062】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(A)成分に対する界面活性剤の含有比率は特に限定されず、(A)成分及び界面活性剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(A)成分に対する界面活性剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部に対して、界面活性剤の総含有量が、0.00001～1000質量部であることが好ましく、0.00005～500質量部であることがより好ましく、0.0001～100質量部であることが更に好ましく、0.0004～75質量部であることが更により好ましい。

【0063】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(B)成分に対する界面活性剤の含有比率は特に限定されず、(B)成分及び界面活性剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(B)成分に対する界面活性剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(B)成分の総含有量1質量部に対して、界面活

50

性剤の総含有量が、0.00001～5質量部であることが好ましく、0.0005～3質量部であることがより好ましく、0.0001～3質量部であることが更に好ましく、0.001～1質量部であることが更により好ましく、0.005～0.5質量部であることが特に好ましく、0.01～0.5質量部であることが特により好ましい。

【0064】

〔緩衝剤〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、更に緩衝剤を含有することが好ましい。水性眼科組成物が緩衝剤を更に含有することで、本発明による効果がより顕著に奏される。緩衝剤は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

10

【0065】

緩衝剤としては、例えば、無機酸由来の緩衝剤である無機緩衝剤、及び有機酸又は有機塩基由来の緩衝剤である有機緩衝剤が挙げられる。

【0066】

無機緩衝剤としては、例えば、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤等が挙げられる。ホウ酸緩衝剤としては、ホウ酸又はその塩（ホウ酸アルカリ金属塩、ホウ酸アルカリ土類金属塩等）が挙げられる。リン酸緩衝剤としては、リン酸又はその塩（リン酸アルカリ金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩等）が挙げられる。炭酸緩衝剤としては、炭酸又はその塩（炭酸アルカリ金属塩、炭酸アルカリ土類金属塩等）が挙げられる。また、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤又は炭酸緩衝剤として、ホウ酸塩、リン酸塩又は炭酸塩の水和物を用いてもよい。より具体的な例として、ホウ酸緩衝剤として、ホウ酸又はその塩（ホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウム、ホウ酸アンモニウム、ホウ砂等）；リン酸緩衝剤として、リン酸又はその塩（リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム等）；炭酸緩衝剤として、炭酸又はその塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム等）などが例示できる。

20

【0067】

有機緩衝剤としては、例えば、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、乳酸緩衝剤、コハク酸緩衝剤、トリス緩衝剤、AMPD緩衝剤等が挙げられる。クエン酸緩衝剤としては、クエン酸又はその塩（クエン酸アルカリ金属塩、クエン酸アルカリ土類金属塩等）が挙げられる。酢酸緩衝剤としては、酢酸又はその塩（酢酸アルカリ金属塩、酢酸アルカリ土類金属塩等）が挙げられる。乳酸緩衝剤としては、乳酸又はその塩（乳酸アルカリ金属塩、乳酸アルカリ土類金属塩等）が挙げられる。コハク酸緩衝剤としては、コハク酸又はその塩（コハク酸アルカリ金属塩等）が挙げられる。また、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、乳酸緩衝剤又はコハク酸緩衝剤として、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩又はコハク酸塩の水和物を用いてもよい。より具体的な例として、クエン酸緩衝剤として、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等）；酢酸緩衝剤として、酢酸又はその塩（酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム等）；乳酸緩衝剤として、乳酸又はその塩（乳酸ナトリウム、乳酸カリウム、乳酸カルシウム等）；コハク酸緩衝剤としてコハク酸又はその塩（コハク酸一ナトリウム、コハク酸二ナトリウム等）などが例示できる。トリス緩衝剤としては、例えば、トロメタモール又はその塩（トロメタモール塩酸塩等）が挙げられる。AMPD緩衝剤としては、例えば、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール又はその塩が挙げられる。

30

【0068】

緩衝剤としては、ホウ酸緩衝剤（例えば、ホウ酸とホウ砂の組み合わせ等）、リン酸緩衝剤（例えば、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムの組み合わせ等）、トリス緩衝剤（例えば、トロメタモール）が好ましく、ホウ酸緩衝剤がより好ましく、ホウ酸及びその塩が更に好ましく、ホウ酸とホウ砂の組み合わせが更により好ましい。

40

50

【0069】

緩衝剤は、市販されているものを使用してもよい。緩衝剤は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

【0070】

本実施形態に係る水性眼科組成物における緩衝剤の含有量は特に限定されず、緩衝剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。緩衝剤の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、緩衝剤の総含有量が、0.01～10w/v%であることが好ましく、0.05～5w/v%であることがより好ましく、0.1～3w/v%であることが更に好ましい。

10

【0071】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(A)成分に対する緩衝剤の含有比率は特に限定されず、(A)成分及び緩衝剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(A)成分に対する緩衝剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部に対して、緩衝剤の総含有量が、0.05～5000質量部であることが好ましく、0.1～1000質量部であることがより好ましく、0.4～750質量部であることが更に好ましい。

【0072】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(B)成分に対する緩衝剤の含有比率は特に限定されず、(B)成分及び緩衝剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(B)成分に対する緩衝剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(B)成分の総含有量1質量部に対して、緩衝剤の総含有量が、0.01～10質量部であることが好ましく、0.1～5質量部であることがより好ましく、0.5～3質量部であることが更に好ましく、0.5～1質量部であることが更により好ましい。

20

【0073】

〔増粘剤〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、更に増粘剤を含有することが好ましい。水性眼科組成物が増粘剤を更に含有することで、本発明による効果がより顕著に奏される。増粘剤は、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

30

【0074】

増粘剤としては、例えば、セルロース系高分子化合物(例えば、メチルセルロース、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、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)、ポリビニル系高分子化合物(ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等)、カルボキシビニルポリマー、グーガム、ヒドロキシプロピルゲーガム、アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、寒天、アルギン酸及びその塩(ナトリウム塩等)、(B)成分以外のムコ多糖類(例えば、ヘパリン類似物質、ヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリノイド、ヒアルロン酸及びその塩(ナトリウム塩等))、デンプン、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、カラギーナン等が挙げられる。

40

【0075】

増粘剤としては、(B)成分以外のムコ多糖類が好ましく、ヒアルロン酸及びその塩がより好ましく、ヒアルロン酸ナトリウムが更に好ましい。

【0076】

増粘剤は、市販されているものを使用してもよい。増粘剤は、1種を単独で使用してもよく、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。

【0077】

50

本実施形態に係る水性眼科組成物における増粘剤の含有量は特に限定されず、増粘剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。増粘剤の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、増粘剤の総含有量が、0.0001～5w/v%であることが好ましく、0.001～1w/v%であることがより好ましく、0.01～0.5w/v%であることが更に好ましく、0.05～0.3w/v%であることが更により好ましく、0.1～0.15w/v%であることが特に好ましい。

【0078】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(A)成分に対する増粘剤の含有比率は特に限定されず、(A)成分及び増粘剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(A)成分に対する増粘剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(A)成分の総含有量1質量部に対して、0.01～1000質量部であることが好ましく、0.05～500質量部であることがより好ましく、0.1～100質量部であることが更に好ましい。

10

【0079】

本実施形態に係る水性眼科組成物における、(B)成分に対する増粘剤の含有比率は特に限定されず、(B)成分及び増粘剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性眼科組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。(B)成分に対する増粘剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性眼科組成物に含まれる(B)成分の総含有量1質量部に対して、0.0001～5質量部であることが好ましく、0.001～1質量部であることがより好ましく、0.01～0.5質量部であることが更に好ましく、0.05～0.3質量部であることが更により好ましく、0.1～0.12質量部であることが特に好ましい。

20

【0080】

本実施形態に係る水性眼科組成物のpHは、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容される範囲内であれば、特に限定されるものではない。本実施形態に係る水性眼科組成物のpHとしては、例えば、4.0～9.5であってよく、4.0～9.0であることが好ましく、4.5～9.0であることがより好ましく、4.5～8.5であることが更に好ましく、5.0～8.5であることが更により好ましく、5.5～8.0であることが特に好ましく、5.5～7.0であることが特により好ましい。

30

【0081】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、必要に応じて、生体に許容される範囲内の浸透圧比に調節することができる。適切な浸透圧比は適用部位、剤型等により異なるが、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、0.05～6とすることが好ましく、0.4～5とすることがより好ましく、0.6～3とすることが更に好ましく、0.8～2とすることが更により好ましい。浸透圧の調整は無機塩類、多価アルコール等を用いて、当該技術分野で既知の方法で行うことができる。浸透圧比は、第十七改正日本薬局方に基づき、286mOsM(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液の浸透圧)に対する試料の浸透圧の比とし、浸透圧は日本薬局方記載の浸透圧測定法(凝固点降下法)を参考にして測定する。なお、浸透圧比測定用標準液(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液)は、塩化ナトリウム(日本薬局方標準試薬)を500～650で40～50分間乾燥した後、デシケーター(シリカゲル)中で放冷し、その0.900gを正確に量り、精製水に溶かし正確に100mLとして調製するか、市販の浸透圧比測定用標準液(0.9w/v%塩化ナトリウム水溶液)を用いることができる。

40

【0082】

本実施形態に係る水性眼科組成物の粘度は、医薬上、薬理学的に(製薬上)又は生理学的に許容される範囲内であれば、特に限定されるものではない。本実施形態に係る水性眼科組成物の粘度としては、例えば、回転粘度計(TV-20型粘度計、東機産業社製、ローター；1°34'×R24)で測定した20における粘度が0.1～10000mPa

50

・ s があることが好ましく、1 ~ 3 0 0 0 mPa・s があることがより好ましく、1 ~ 1 0 0 mPa・s があることが更によく好ましく、1 ~ 1 0 0 mPa・s があることが更によく好ましく、1 ~ 5 0 mPa・s があることが特に好ましく、1 ~ 1 0 mPa・s があることが特に好ましく、1 . 3 ~ 5 mPa・s があることが特に更に好ましく、1 . 5 ~ 3 mPa・s があることが最も好ましい。

【 0 0 8 3 】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、本発明の効果を損なわない範囲であれば、上記成分の他に種々の薬理活性成分及び生理活性成分から選択される成分を組み合わせて適量含有していてもよい。当該成分は特に制限されず、例えば、一般用医薬品製造販売承認基準 2012 年版（一般社団法人 レギュラトリーサイエンス学会 監修）に記載された眼科用薬における有効成分が例示できる。眼科用薬において用いられる成分として、具体的には、例えば、次のような成分が挙げられる。

10

抗アレルギー剤：例えば、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、ペミロラストカリウム等。

抗ヒスタミン剤：例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、イプロヘプチン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸レボカバストチン、フル酸ケトチフェン、ペミロラストカリウム、塩酸オロパタジン等。本実施形態に係る水性眼科組成物は、本発明による効果をより高める観点から、ジフェンヒドラミン又はその塩を含有しないことが好ましい。

(A) 成分以外の消炎剤：例えば、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、アラントイイン、トラネキサム酸、リゾチーム、塩化リゾチーム、インドメタシン、プラノプロフェン、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ケトプロフェン、フェルビナク、ベンダザック、ピロキシカム、ブフェキサマク、フルフェナム酸ブチル、イブシロン・アミノカプロン酸、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン等。なお、本実施形態に係る水性眼科組成物がイブシロン・アミノカプロン酸を含む場合、本発明による効果をより高める観点から、イブシロン・アミノカプロン酸の含有量は、水性眼科組成物の総量を基準として 3 w/v % 未満であることが好ましい。また、本実施形態に係る水性眼科組成物は、本発明による効果をより一層高める観点から、イブシロン・アミノカプロン酸を含有しないことが好ましい。

20

ステロイド剤：例えば、プロピオン酸フルチカゾン、フランカルボン酸フルチカゾン、フランカルボン酸モメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルニソリド等。

30

充血除去剤：例えば、塩酸テトラヒドロゾリン、硝酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸フェニレフリン、d 1 - 塩酸メチルエフェドリン等。本実施形態に係る水性眼科組成物は、本発明による効果をより高める観点から、塩酸フェニレフリンを含有しないことが好ましい。

(C) 成分以外の眼筋調節薬剤：例えば、アセチルコリンと類似した活性中心を有するコリンエステラーゼ阻害剤、具体的にはトロピカミド、ヘレニエン、硫酸アトロピン等。

ビタミン類：例えば、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、酢酸トコフェロール、フラビンアデニ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、パンテノール、パントテン酸カルシウム、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム等。

40

アミノ酸類：例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、アルギニン、アミノエチルスルホン酸（タウリン）及びそれらの塩等。

無機塩類：例えば、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の金属の塩化物；塩化アンモニウム；硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸アンモニウム等の金属の硫酸塩等。

その他：例えば、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン及びそれらの塩等。

【 0 0 8 4 】

本実施形態に係る水性眼科組成物には、本発明の効果を損なわない範囲であれば、その用途及び製剤形態に応じて、常法に従い、様々な添加物を適宜選択し、1 種又はそれ以上

50

を併用して適当量含有させてよい。このような添加物として、例えば、医薬品添加物事典2007（日本医薬品添加剤協会編集）に記載された各種添加物が例示できる。代表的な成分として次の添加物が挙げられる。

担体：例えば、水、含水エタノール等の水性溶媒。

キレート剤：例えば、エチレンジアミン二酢酸（EDDA）、エチレンジアミン三酢酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、N-（2-ヒドロキシエチル）エチレンジアミン三酢酸（HEDTA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）等。

基剤：例えば、オクチルドデカノール、酸化チタン、臭化カリウム、プラスチベース等。

pH調節剤：例えば、塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等。

安定化剤：例えば、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート（ロンガリット）、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸グリセリン、シクロデキストリン、モノエタノールアミン、ジブチルヒドロキシトルエン等。

防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤：例えば、安息香酸ナトリウム、エタノール、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、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、硫酸オキシキノリン、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール、ビグアニド化合物（具体的には、塩酸ポリヘキサニド（ポリヘキサメチレンビグアニド）等）、グローキル（ローディア社製商品名）等。本実施形態に係る水性眼科組成物は、本発明による効果をより高める観点から、パラオキシ安息香酸エステル（パラベン）を含有しないことが好ましい。

等張化剤：例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、グリセリン、プロピレングリコール等。

糖類：例えば、グルコース、シクロデキストリン等。

糖アルコール類：例えば、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、グリセリン等。これらはd体、1体又はd1体のいずれでもよい。

油類：例えば、ゴマ油、ヒマシ油、ダイズ油、オリーブ油等の植物油、スクワラン等の動物油、流動パラフィン、ワセリン等の鉱物油等。

【0085】

本実施形態に係る水性眼科組成物が水を含有する場合、水の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性眼科組成物の総量を基準として、水の含有量が、80w/v%以上100w/v%未満であることが好ましく、85w/v%以上99.5w/v%以下であることがより好ましく、90w/v%以上99.2w/v%以下であることが更に好ましい。

【0086】

本実施形態に係る水性眼科組成物に用いられる水は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであればよい。このような水として、例えば、蒸留水、常水、精製水、滅菌精製水、注射用水及び注射用蒸留水等を挙げることができる。これらの定義は第十七改正日本薬局方に基づく。

【0087】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、例えば、（A）成分、（B）成分、及び必要に応じて他の含有成分を所望の含有量となるように添加及び混和することにより調製することができる。具体的には、例えば、精製水で上記成分を溶解又は懸濁させ、所定のpH及び浸透圧に調整し、濾過滅菌等により滅菌処理することで調製できる。

【0088】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、目的に応じて種々の剤型をとることができ、例えば、液剤、ゲル剤、半固体剤（軟膏等）等が挙げられる。これらの中でも、液剤が好まし

10

20

30

40

50

く、水性液剤がより好ましい。

【0089】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、例えば、点眼剤（点眼液又は点眼薬ともいう。また、点眼剤には人工涙液、コンタクトレンズ装用中に点眼可能な点眼剤を含む。）、洗眼剤（洗眼液又は洗眼薬ともいう。また、洗眼剤にはコンタクトレンズ装用中に洗眼可能な洗眼剤を含む。）、コンタクトレンズ用組成物〔コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズケア用組成物（コンタクトレンズ消毒剤、コンタクトレンズ用保存剤、コンタクトレンズ用洗浄剤、コンタクトレンズ用洗浄保存剤）等〕として用いることができる。なお、「コンタクトレンズ」は、ハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズ（イオン性及び非イオン性の双方を包含し、シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズ及び非シリコーンハイドロゲルコンタクトレンズの双方を包含する）を含む。

10

【0090】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、本発明による効果をより顕著に発揮できることから、点眼剤（コンタクトレンズ装用中に点眼可能な点眼剤を含む。）であることが好ましい。本実施形態に係る水性眼科組成物が点眼剤である場合、その用法・用量としては、効果を奏し、副作用の少ない用法・用量であれば特に限定されないが、例えば成人（15歳以上）及び7歳以上の小児の場合、1回1～2滴を1日2～4回、又は4回点眼して用いる方法、1回1～2滴、1～3滴、又は2～3滴を1日5～6回点眼して用いる方法を例示できる。

20

【0091】

本実施形態に係る水性眼科組成物は、任意の容器に収容して提供される。本実施形態に係る水性眼科組成物を収容する容器については特に制限されず、例えば、ガラス製であってもよく、またプラスチック製であってもよい。好ましくはプラスチック製である。プラスチックとしては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリアリレート、ポリエチレンナフタレート、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイミド及びこれらを構成するモノマーの共重合体、並びにこれら2種以上を混合したものが挙げられる。好ましくは、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレートであり、より好ましくは、ポリエチレンテレフタレートである。また、本実施形態に係る水性眼科組成物を収容する容器は、容器内部を視認できる透明容器であってもよく、容器内部の視認が困難な不透明容器であってもよい。好ましくは透明容器である。ここで、「透明容器」とは、無色透明容器及び有色透明容器の双方が含まれる。

30

【0092】

本実施形態に係る水性眼科組成物を収容する容器には、ノズルが装着されてもよい。ノズルの材質については特に制限されず、例えば、ガラス製であってもよく、またプラスチック製であってもよい。好ましくはプラスチック製である。プラスチックとしては、例えば、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンナフタレート及びこれらを構成するモノマーの共重合体、並びにこれら2種以上を混合したものが挙げられる。ノズルの材質としては、本発明の効果をより一層高めるという観点から、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートが好ましく、ポリエチレンがより好ましい。

40

【0093】

本実施形態に係る水性眼科組成物を収容する容器は、複数回の使用量が収容されるマルチドーズ型であってもよく、単回の使用量が収容されるユニットドーズ型であってもよいが、本発明による効果をより顕著に発揮できることから、マルチドーズ型であることが好ましい。

【0094】

〔2. 水性眼科組成物における投与後の不快な渋味・関連味覚を改善する方法〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種と、該水性眼科組成物の総量を基準として0.8w/v%以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選

50

択される少なくとも 1 種を配合することで、水性眼科組成物における投与後の不快な渋味関連味覚が改善されている。したがって、本発明の一実施形態として、水性眼科組成物に (A) 亜鉛塩、並びにグリチルリチン酸、アズレンスルホン酸及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも 1 種と、(B) 該水性眼科組成物の総量を基準として 0.8 w/v % 以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される 1 種以上を配合することを含む、該水性眼科組成物における投与後の不快な渋味関連味覚を改善する方法が提供される。

【 0 0 9 5 】

なお、本実施形態における、(A) 成分の種類及び含有量等、(B) 成分の種類及び含有量等、その他の成分の種類及び含有量等、水性眼科組成物の製剤形態及び用途等については、〔1. 水性眼科組成物〕で説明したとおりである。

10

【 0 0 9 6 】

〔3. 水性眼科組成物における消泡速度を向上させる方法〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、グリチルリチン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種と、該水性眼科組成物の総量を基準として 0.8 w/v % 以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を配合することで、水性眼科組成物における消泡速度が顕著に向上している。したがって、本発明の一実施形態として、水性眼科組成物に (A1) グリチルリチン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種と、(B) 該水性眼科組成物の総量を基準として 0.8 w/v % 以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される 1 種以上を配合することを含む、該水性眼科組成物における消泡速度を向上させる方法が提供される。

20

【 0 0 9 7 】

なお、本実施形態における、(A1) 成分の種類及び含有量等、(B) 成分の種類及び含有量等、その他の成分の種類及び含有量等、水性眼科組成物の製剤形態及び用途等については、〔1. 水性眼科組成物〕で説明したとおりである。

【 0 0 9 8 】

〔4. 水性眼科組成物における起泡量を減少させる方法〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、グリチルリチン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種と、該水性眼科組成物の総量を基準として 0.8 w/v % 以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を配合することで、水性眼科組成物における起泡の量が顕著に減少している。したがって、本発明の一実施形態として、水性眼科組成物に (A1) グリチルリチン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種と、(B) 該水性眼科組成物の総量を基準として 0.8 w/v % 以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される 1 種以上を配合することを含む、該水性眼科組成物における起泡量を減少させる方法が提供される。

30

【 0 0 9 9 】

なお、本実施形態における、(A1) 成分の種類及び含有量等、(B) 成分の種類及び含有量等、その他の成分の種類及び含有量等、水性眼科組成物の製剤形態及び用途等については、〔1. 水性眼科組成物〕で説明したとおりである。

【 0 1 0 0 】

〔5. 水性眼科組成物における白濁の発生を抑制する方法〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、亜鉛塩と、該水性眼科組成物の総量を基準として 0.8 w/v % 以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を配合することで、水性眼科組成物における白濁の発生が顕著に抑制されている。したがって、本発明の一実施形態として、水性眼科組成物に (A2) 亜鉛塩と、(B) 該水性眼科組成物の総量を基準として 0.8 w/v % 以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される 1 種以上を配合することを含む、該水性眼科組成物における白濁の発生を抑制する方法が提供される。

40

【 0 1 0 1 】

なお、本実施形態における、(A2) 成分の種類及び含有量等、(B) 成分の種類及び

50

含有量等、その他の成分の種類及び含有量等、水性眼科組成物の製剤形態及び用途等については、〔1. 水性眼科組成物〕で説明したとおりである。

【0102】

〔6. 水性眼科組成物における析出物の発生を抑制する方法〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、亜鉛塩と、該水性眼科組成物の総量を基準として0.8w/v%以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を配合することで、水性眼科組成物における析出物の発生が顕著に抑制されている。したがって、本発明の一実施形態として、水性眼科組成物に(A2)亜鉛塩と、(B)該水性眼科組成物の総量を基準として0.8w/v%以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される1種以上を配合することを含む、該水性眼科組成物における析出物の発生を抑制する方法が提供される。

10

【0103】

なお、本実施形態における、(A2)成分の種類及び含有量等、(B)成分の種類及び含有量等、その他の成分の種類及び含有量等、水性眼科組成物の製剤形態及び用途等については、〔1. 水性眼科組成物〕で説明したとおりである。

【0104】

〔7. 水性眼科組成物におけるアズレンスルホン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種の安定化方法〕

本実施形態に係る水性眼科組成物は、アズレンスルホン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と、該水性眼科組成物の総量を基準として0.8w/v%以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種を配合することで、水性眼科組成物中におけるアズレンスルホン酸及びその塩の安定性が改善され、変色が抑制される。したがって、本発明の一実施形態として、水性眼科組成物に(A3)アズレンスルホン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と、(B)該水性眼科組成物の総量を基準として0.8w/v%以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される1種以上を配合することを含む、該水性眼科組成物中におけるアズレンスルホン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種の安定化方法が提供される。また、本発明の一実施形態として、水性眼科組成物に(A3)アズレンスルホン酸及びその塩からなる群より選択される少なくとも1種と、(B)該水性眼科組成物の総量を基準として0.8w/v%以上のコンドロイチン硫酸及びその塩からなる群より選択される1種以上を配合することを含む、該水性眼科組成物における変色を抑制する方法が提供される。

20

【0105】

なお、本実施形態における、(A3)成分の種類及び含有量等、(B)成分の種類及び含有量等、その他の成分の種類及び含有量等、水性眼科組成物の製剤形態及び用途等については、〔1. 水性眼科組成物〕で説明したとおりである。

30

【実施例】

【0106】

以下、試験例に基づいて本発明を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。

40

【0107】

〔試験例1：味覚評価(1)〕

表1に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物(100mL)を常法により調製した。表1における各成分の単位はw/v%である。次に、味認識装置(SA402B；株式会社インテリジェントセンサー・テクノロジー製)を用いて、各水性眼科組成物の渋味及び渋味刺激の各指標について測定した。測定方法はSA402Bの取扱説明書に従い、基準液と各水性眼科組成物との電位差を渋味及び渋味刺激の各指標として測定した。得られた測定値を用い、下記式1にて各実施例の渋味及び渋味刺激のそれぞれについて比較例1-1との差を算出した。結果は表1に示す。

[式1] 比較例1-1との指標の差 = 比較例1-1の測定値 - 実施例の測定値

50

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼・注射用（株式会社マルハニチロ食品製）を用いた。

【0108】

【表1】

	比較例1-1	実施例1-1	実施例1-2
グリチルリチン酸二カリウム	0.25	0.25	0.25
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	1	3
精製水	残量	残量	残量
全量	100mL	100mL	100mL
比較例1-1との差(渋味)	—	2.14	3.22
比較例1-1との差(渋味刺激)	—	3.04	4.82

【0109】

グリチルリチン酸二カリウムに1w/v%又は3w/v%のコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合した実施例1-1及び1-2の水性眼科組成物では、グリチルリチン酸二カリウムのみを含有する比較例1-1の水性眼科組成物と比較して、渋味及び渋味刺激の指標がいずれも低下することが確認された。

【0110】

〔試験例2：味覚評価（2）〕

表2に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物（100mL）を常法により調製した。表2における各成分の単位はw/v%である。次に、測定する指標を渋味及び酸味としたこと以外は試験例1と同様の方法で測定を行い、実施例2-1の渋味及び酸味のそれについて比較例2-1との差を算出した。結果は表2に示す。

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼・注射用（株式会社マルハニチロ食品製）を、硫酸亜鉛としては、硫酸亜鉛7水和物を用いた。

【0111】

【表2】

	比較例2-1	実施例2-1
硫酸亜鉛	0.25	0.25
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	3
精製水	残量	残量
全量	100mL	100mL
比較例2-1との差(渋味)	—	0.2
比較例2-1との差(酸味)	—	7.97

【0112】

硫酸亜鉛に3w/v%のコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合した実施例2-1の水性眼科組成物では、硫酸亜鉛のみを含有する比較例2-1の水性眼科組成物と比較して、渋味及び酸味の指標がいずれも低下することが確認された。

【0113】

〔試験例3：味覚評価（3）〕

表3に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物（100mL）を常法により調製した。表3における各成分の単位はw/v%である。次に、測定する指標を渋味刺激及び苦味・雜味としたこと以外は試験例1と同様の方法で測定を行い、各実施例の渋味刺激及び苦味・雜味のそれについて比較例3-1との差を算出した。結果は表3に示す。

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼・注射用（株式会社マルハニチロ食品製）を用いた。

10

20

30

40

50

【0114】

【表3】

	比較例3-1	実施例3-1	実施例3-2
アズレンスルホン酸ナトリウム	0.02	0.02	0.02
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	1	3
精製水	残量	残量	残量
全量	100mL	100mL	100mL
比較例3-1との差(渋味刺激)	—	6.38	7.43
比較例3-1との差(苦味雜味)	—	4.04	4.82

10

【0115】

アズレンスルホン酸ナトリウムに1w/v%又は3w/v%のコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合した実施例3-1及び3-2の水性眼科組成物では、アズレンスルホン酸ナトリウムのみを含有する比較例3-1の水性眼科組成物と比較して、渋味刺激及び苦味雜味の指標がいずれも低下することが確認された。

【0116】

〔試験例4：起泡性及び消泡性の評価(1)〕

表4に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物(100mL)を常法により調製した。表4における各成分の単位はw/v%である。次に、ポリエチレンテレフタレート(PEET)製容器(容量50mLの遠沈管、Corning社製No.430304)に調製した水性眼科組成物を30mL充填し、以下の方法で消泡速度を評価した。

20

容器に充填された各水性眼科組成物を、ストロングシェーカーSR-2DW(TAI-TEC社製)を用いて、1500回(300rpm/minで5分間)振とうした。振とう終了直後、目視により、泡部分と水溶液部分を確認し、泡部分の容積を測定した(起泡性の指標)。次にそれらを静置し、泡の量が半減するまでの時間を計測した(消泡性の指標)。なお、気泡性の評価は、振とう終了直後の比較例4-1における泡部分の容積を100としたときの、実施例4-1における泡部分の容積の割合を算出することで行った。結果は表4に示す。

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼・注射用(株式会社マルハニチロ食品製)を用いた。

30

【0117】

【表4】

	比較例4-1	実施例4-1
グリチルリチン酸二カリウム	0.25	0.25
コンドロイチン硫酸ナトリウム	-	3
精製水	残量	残量
全量	100mL	100mL
振とう直後の泡部分の容積割合(%)	100	83.5
泡が半減するまでの時間	180分以上	5分

40

【0118】

コンドロイチン硫酸ナトリウムを3w/v%含有する実施例4-1の水性眼科組成物では、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有しない比較例4-1の水性眼科組成物と比較して、起泡しにくいこと、及び顕著に消泡することが確認された。

【0119】

〔試験例5：消泡性の評価〕

表5に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物(100mL)を常法により調製した。表5における各成分の単位はw/v%である。次に、ポリエチレンテレフタレート(PEET)製容器(容量50mLの遠沈管、Corning社製No.430304)に調製した水性眼科組成物を30mL充填し、以下の方法で消泡速度を評価した。

50

E T) 製容器 (容量 5 0 m L の遠沈管、 C o r n i n g 社製 N o . 4 3 0 3 0 4) に調製した水性眼科組成物を 3 0 m L 充填し、以下の方法で消泡速度を評価した。

容器に充填された各水性眼科組成物を、ストロングシェーカー S R - 2 D W (T A I T E C 社製) を用いて、 1 5 0 0 回 (3 0 0 r p m / m i n で 5 分間) 振とうした。振とう終了直後、目視により、泡部分と水溶液部分を確認し、泡部分の容積を測定した。次にそれらを静置し、泡の量が半減するまでの時間を計測した。

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼・注射用 (株式会社マルハニチロ食品製) を用いた。

【 0 1 2 0 】

【表 5 】

	比較例5-1	実施例5-1	実施例5-2
グリチルリチン酸二カリウム	0.25	0.25	0.25
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	1	1
ヒアルロン酸ナトリウム	—	—	0.1
精製水	残量	残量	残量
全量	100mL	100mL	100mL
泡が半減するまでの時間(分)	90分以上	20	17

【 0 1 2 1 】

コンドロイチン硫酸ナトリウムを 1 w / v % 含有する実施例 5 - 1 の水性眼科組成物では、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有しない比較例 5 - 1 の水性眼科組成物と比較して、顕著に消泡することが確認された。さらに、ヒアルロン酸ナトリウム 0 . 1 w / v % を含有する場合、より顕著に消泡することが確認された (実施例 5 - 2) 。

【 0 1 2 2 】

〔 試験例 6 : 濁度評価 〕

表 6 に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物 (1 0 0 m L) を常法により調製した。表 6 における各成分の単位は w / v % である。

調製後の各水性眼科組成物を、 2 0 m L 容量の透明ガラススクリューバイアルに 2 0 m L 充填し、 5 0 0 0 ルクスの明るさで、目視にて観察し、以下の評価基準に従って濁度の評価を行った。

〈 濁度の評価基準 〉

背景が確認できず、明らかに白濁している : + + +

背景は確認できるが、明らかに白濁している : + +

黒色の背景において、白濁が確認できる : +

黒色の背景においても、白濁が確認できない : -

また、各水性眼科組成物を 9 6 ウエルプレート (T i s s u e C u l t u r e P l a t e (F A L C O N 社製)) に 2 0 0 μ L ずつ入れ、プレートリーダー (V e r s a M a x (M o l e c u l a r D e v i c e s 社製)) を用いて、 6 6 0 n m における吸光度を測定し、濁度評価の指標とした。また、対照として精製水の 6 6 0 n m における吸光度についても測定した。

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼・注射用 (株式会社マルハニチロ食品製) を、硫酸亜鉛としては、硫酸亜鉛 7 水和物を用いた。

結果は表 6 に示す。

【 0 1 2 3 】

【表6】

	比較例6-1	比較例6-2	実施例6-1
硫酸亜鉛	0.25	0.25	0.25
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	0.5	1
ホウ酸	0.5	0.5	0.5
ホウ砂	0.05	0.05	0.05
精製水	適量	適量	適量
全量	100mL	100mL	100mL
pH	7.15	7.29	7.27
濁度の評価(目視)	++	+	—
濁度の評価(660nmにおける吸光度)	測定不可	0.080	0.047

10

【0124】

硫酸亜鉛のみを含有する比較例6-1の水性眼科組成物においては明らかな白濁が認められた。また、硫酸亜鉛に0.5w/v%のコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合した比較例6-2の水性眼科組成物においても白濁が認められた。これに対して、硫酸亜鉛に1w/v%のコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合した実施例6-1の水性眼科組成物では、白濁が顕著に抑制されることが確認された。なお、実施例6-1の水性眼科組成物及び精製水の660nmにおける吸光度はそれぞれ0.047及び0.046であり、実施例6-1は精製水と同等の澄明性を有していることが確認された。

20

【0125】

〔試験例7：析出物の発生評価(1)〕

表7に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物(100mL)を常法により調製した。表7における各成分の単位はw/v%である。次に、各水性眼科組成物0.5mLを24ウェルプレート(IWAKI MICROPLATE:3820-024)に入れ、実験器具用乾燥機(LabWare DryingOven、DG82;ヤマト科学株式会社製)内にて60で終夜静置して乾燥させた。乾燥後の各水性眼科組成物の状態を目視にて観察し、以下の評価基準に従って析出物の発生について評価を行った(N=2)。結果は表7に示す。

30

<析出物発生の評価基準>

ウェルの底面全体に、明確に確認できる析出物がある：++

ウェルの一部に、明確に確認できる析出物がある：++

ウェルの一部に、不明瞭な析出物がある：+

析出物がない：-

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼・注射用(株式会社マルハニチロ食品製)を、硫酸亜鉛としては、硫酸亜鉛7水和物を用いた。

【0126】

【表7】

	比較例7-1	実施例7-1	実施例7-2
硫酸亜鉛	0.25	0.25	0.25
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	1	3
精製水	残量	残量	残量
全量	100mL	100mL	100mL
析出物の発生評価	++	—	—

40

【0127】

硫酸亜鉛のみを含有する比較例7-1の水性眼科組成物においては析出物の発生が認められた。これに対して、硫酸亜鉛に1w/v%又は3w/v%のコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合した実施例7-1及び7-2の水性眼科組成物では、析出物が発生しないこ

50

とが確認された。

【0128】

〔試験例8：安定性の評価〕

表8に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物(100mL)を常法により調製した。表8における各成分の単位はw/v%である。次に、各水性眼科組成物をガラスアンプル(容量:10mL)に5mL充填し、密封した後、恒温機内にて遮光下60で7日間保存した。保存前後の各水性眼科組成物について、96ウェルプレート(Tissue Culture Plate(FALCON社製))に200μLずつ入れ、プレートリーダー(Versa Max(Molecular Devices社製))を用いて、568nmにおける吸光度を測定した。測定した吸光度を用い、下記式2にて各水性眼科組成物の変色率を安定性評価の指標として算出した。結果は表8に示す。

$$[式2] \text{変色率(\%)} = \{ (\text{保存前の吸光度} - \text{保存後の吸光度}) / \text{保存前の吸光度} \} \times 100$$

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼・注射用(株式会社マルハニチロ食品製)を用いた。

【0129】

【表8】

	比較例8-1	実施例8-1
アズレンスルホン酸ナトリウム	0.02	0.02
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	1
精製水	残量	残量
全量	100mL	100mL
変色率(%)	62.6	24.4

【0130】

アズレンスルホン酸ナトリウムのみを含有する比較例8-1の水性眼科組成物と比較して、アズレンスルホン酸ナトリウムに1w/v%のコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合した実施例8-1の水性眼科組成物では、アズレンスルホン酸ナトリウムの安定性が改善され、変色が顕著に抑制されたことが確認された。

【0131】

〔試験例9：起泡性及び消泡性の評価(2)〕

表9に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物(100mL)を常法により調製した。表9における各成分の単位はw/v%である。次に、ポリエチレンテレフタレート(PET)製容器(容量50mLの遠沈管、Corning社製No.430304)に調製した水性眼科組成物を30mL充填し、以下の方法で消泡速度を評価した。

容器に充填された各水性眼科組成物を、ストロングシェーカーSR-2DW(TAI社製)を用いて、1500回(300rpm/minで5分間)振とうした。振とう終了直後、目視により、泡部分と水溶液部分を確認し、泡部分の容積を測定した(起泡性の指標)。次にそれらを静置し、泡の量が半減するまでの時間を計測し、泡半減期とした(消泡性の指標)。計測した泡半減期を用い、下記式3にて泡半減期短縮率(%)を算出した。結果は表9に示す。

$$[式3] \text{泡半減期短縮率(\%)} = \{ (\text{対象となる比較例の泡半減期} - \text{実施例の泡半減期}) / \text{対象となる比較例の泡半減期} \} \times 100$$

対象となる比較例は、実施例9-1及び9-2については比較例9-1、実施例9-3及び9-4については比較例9-2である。

また、気泡性の評価は、振とう終了直後の対象となる比較例における泡部分の容積を100としたときの、対応する実施例における泡部分の容積の割合を算出することで行った。結果は表9に示す。

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム(生化学工業株式会社製、重量平均分子量約20000)を用いた。

10

20

30

40

50

【0132】

【表9】

	比較例9-1	実施例9-1	実施例9-2	比較例9-2	実施例9-3	実施例9-4
グリチルリチン酸二カリウム	0.15	0.15	0.15	0.05	0.05	0.05
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	1	3	—	1	3
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量
全量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	5	5	5	5	5	5
振とう直後の泡部分の容積割合(%)	100	74.2	47.6	100	45.2	30.8
泡半減期短縮率(%)	—	62.2	92.8	—	90.4	90.4

10

【0133】

コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有する実施例の水性眼科組成物では、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有しない比較例の水性眼科組成物と比較して、起泡しにくくこと、及び顕著に消泡することが確認された。

【0134】

〔試験例10：起泡性及び消泡性の評価(3)〕

表10に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物(100mL)を常法により調製した。表10における各成分の単位はw/v%である。次に、ポリエチレンテレフタレート(PET)製容器(容量50mLの遠沈管、Corning社製No.430304)に調製した水性眼科組成物を30mL充填し、以下の方法で消泡速度を評価した。

容器に充填された各水性眼科組成物を、ストロングシェーカーSR-2DW(TAI TEC社製)を用いて、1500回(300rpm/minで5分間)振とうした。振とう終了直後、目視により、泡部分と水溶液部分を確認し、泡部分の容積を測定した(起泡性の指標)。次にそれらを静置し、泡の量が半減するまでの時間を計測し、泡半減期とした(消泡性の指標)。

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム(生化学工業株式会社製、重量平均分子量約20000)を用いた。

【0135】

【表10】

	比較例10-1	実施例10-1
グリチルリチン酸二カリウム	0.15	0.15
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	3
ホウ酸	0.1	0.1
ホウ砂	0.02	0.02
精製水	残量	残量
全量	100mL	100mL
pH	6	6

30

【0136】

コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有する実施例10-1の泡半減期は5分であり、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有しない比較例10-1の泡半減期と比較して顕著に短縮されていた。また、実施例10-1の振とう直後の泡部分の容積も、比較例10-1の振とう直後の泡部分の容積と比較して顕著に抑制されていた。

【0137】

〔試験例11：析出物の発生評価(2)〕

表11に示す各実施例及び比較例の水性眼科組成物(100mL)を常法により調製した。表11における各成分の単位はw/v%である。次に、各水性眼科組成物0.5mLを24ウェルプレート(IWAKI MICROPLATE:3820-024)に入れ、実験器具用乾燥機(LabWare Drying Oven、DG82;ヤマト科学株式会社製)内にて60で終夜静置して乾燥させた。乾燥後の各水性眼科組成物の状態を目

40

50

視にて観察し、以下の評価基準に従って析出物の発生について評価を行った（N = 2）。結果は表11に示す。

＜析出物発生の評価基準＞

ウェルの底面全体に、明確に確認できる析出物がある：+++

ウェルの一部に、明確に確認できる析出物がある：++

ウェルの一部に、不明瞭な析出物がある：+

ウェルの一部に、不明瞭かつ微細な析出物がある：±

析出物がない：-

尚、コンドロイチン硫酸ナトリウムとしては、局外規コンドロイチン硫酸ナトリウム（生化学工業株式会社製、重量平均分子量約20000）を用いた。

【0138】

【表11】

	比較例11-1	実施例11-1	実施例11-2	実施例11-3	比較例11-2	実施例11-4	実施例11-5
硫酸亜鉛水和物	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	1	3	3	—	1	3
メチル硫酸ネオスチグミン	—	—	—	0.005	—	—	—
ホウ酸	0.05	0.05	0.05	0.05	—	—	—
ホウ砂	0.01	0.01	0.01	0.01	—	—	—
精製水	残量						
全量	100mL						
pH	7	7	7	7	6	6	6
析出物の発生評価	+	—	—	—	±	—	—

10

20

【0139】

硫酸亜鉛水和物のみを含有する比較例11-1及び11-2の水性眼科組成物においては析出物の発生が認められた。これに対して、硫酸亜鉛水和物に1w/v%又は3w/v%のコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合した実施例11-1、11-2、11-4及び11-5の水性眼科組成物、並びに硫酸亜鉛水和物に3w/v%のコンドロイチン硫酸ナトリウムとメチル硫酸ネオスチグミンを配合した実施例11-3の水性眼科組成物では、析出物が発生しないことが確認された。

【0140】

【製剤例】

30

以下の表12及び13に製剤例を示す。表12及び13における各成分の単位は表中に明記したもの以外は全てw/v%である。製剤例1～13は全て点眼剤である。各製剤例をポリエチレンテレフタレート製容器に10mLずつ充填し、ポリエチレン製のノズルを装着したものを製剤例1'～13'とする。各製剤例をポリエチレンテレフタレート製の容器に10mLずつ充填し、ポリブチレンテレフタレート製のノズルを装着したものを製剤例1''～13''とする。なお、製剤例1～13の点眼剤は、ハードコンタクトレンズ装用時に点眼可能な点眼剤、ソフトコンタクトレンズ装用時に点眼可能な点眼剤、又はコンタクトレンズ非装用時に点眼可能な点眼剤として用いることができる。

【0141】

40

50

【表 1 2】

成分名	製剤例1	製剤例2	製剤例3	製剤例4	製剤例5	製剤例6	製剤例7
コドロイチン硫酸ナトリウム	1	1	1	1	1.5	2	2.5
グリセリン酸二カリウム	0.25	0.1	—	0.1	0.15	—	0.125
硫酸亜鉛	—	0.05	—	—	—	0.25	—
アスレンスルホン酸ナトリウム	—	—	0.02	—	—	—	0.005
アラントイン	0.3	0.1	—	0.15	—	0.3	—
イソジン酸アミノカプロン酸	—	1	—	—	2	—	1
塩酸テトラヒドソリリン	0.04	0.05	—	0.01	—	—	—
塩酸ナフチリン	—	—	0.003	—	0.001	—	—
メチル硫酸ネオスチクミン	—	0.003	—	—	0.005	—	—
マレイン酸クロルフェニミン	0.02	0.015	—	0.03	—	—	0.02
フルビンテニンヌクレオチドナトリウム	—	0.05	—	—	0.05	—	—
シアノコバミン	0.01	—	—	—	—	—	—
パルミチン酸レチノール	—	—	5万IU/100mL	—	—	—	—
塩酸ビリキシン	0.01	0.05	0.03	0.1	0.01	0.02	—
酢酸d-α-コフェロール	—	—	0.01	—	0.05	0.03	—
L-アスパラギン酸カリウム	1	—	0.5	1	—	0.2	—
L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム	—	0.5	—	—	—	—	—
アミノエチルスルホン酸	—	1	0.5	0.5	0.2	1	—
ブチルプロエン	—	—	—	—	—	—	0.05
クロモグリ酸ナトリウム	—	—	—	1	—	—	1
塩化カリウム	—	—	—	0.1	—	—	—
塩化ナトリウム	—	—	—	—	—	—	0.45
L-メントール	0.01	0.005	0.002	0.005	—	0.04	—
d-カフル	0.005	0.003	—	0.003	—	0.01	—
d-ボルネオール	0.003	—	—	—	—	—	—
ケニオール	—	0.005	—	—	—	0.003	—
ユーカリ油	—	—	0.002	—	—	—	—
ベルガモット油	—	—	—	0.001	—	—	—
バッカ油	—	0.001	0.002	—	—	—	—
ボリオキシエチレン硬化ヒマシ油	—	0.3	—	0.1	—	—	—
ボリオキシエチレンヒマシ油	0.1	—	—	—	—	—	0.3
ボリルベート80	0.5	—	0.5	—	—	0.3	0.5
ステアリン酸ボリオキシル	—	—	—	0.05	—	—	—
ボリオキシエチレボリオキシプロピレン	—	0.1	—	—	—	—	0.05
リコール	—	—	—	—	0.01	—	—
塩化ベンザルコニウム	0.01	—	—	—	—	—	—
グリコン酸クロルヘキシジン	—	0.02	—	—	—	—	—
塩酸ボリヘキサド	—	—	1ppm	—	—	—	—
塩化ボリロニウム	—	—	—	—	—	—	3ppm
クロロタノール	—	0.2	0.3	—	—	0.15	0.1
塩化亜鉛	—	—	—	—	—	0.00025	—
エト酸ナトリウム	0.01	0.1	0.005	0.005	0.05	0.1	—
ホウ酸	0.5	1.8	1	0.5	1	1	—
ホウ砂	0.1	0.35	0.1	0.1	0.2	—	—
リン酸水素ナトリウム	—	—	—	—	—	—	0.15
リン酸二水素ナトリウム	—	—	—	—	—	—	0.1
クエン酸	—	—	—	—	—	0.1	—
コマ油	—	—	—	—	—	—	0.1
プロピレンジリコール	—	—	—	—	—	0.1	—
濃グリセリン	—	—	—	—	—	—	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム	—	0.05	0.1	0.1	—	0.1	0.1
L-アルギニン	—	—	0.5	—	—	1	—
ボリビニルビロリドン	—	—	—	0.5	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	—	—	0.1	0.2	—
ヒドロメロース	—	—	—	—	—	0.2	—
カルボキシビニルボリマー	0.1	—	—	—	—	—	—
アルギン酸	—	—	—	—	—	—	0.05
ジブチルヒドロキシトルエン	—	—	0.005	—	—	—	0.005
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
全量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	5.2	5.5	7.1	5.3	7	5.7	6.7

10

20

30

40

【0 1 4 2】

50

【表 1 3】

成分名	製剤例8	製剤例9	製剤例10	製剤例11	製剤例12	製剤例13
コンドロイチン硫酸ナトリウム	3	3	3	3	3	3
グリチルリチン酸二カリウム	0.25	—	0.05	0.25	0.15	0.1
硫酸亜鉛	0.05	—	0.05	—	0.1	—
アズレンスルホン酸ナトリウム	—	0.01	—	—	—	0.02
アントイン	0.1	—	0.15	0.2	—	—
イブシロン-アミノカプロン酸	—	2	—	—	—	1
塩酸テトラトロゾリン	0.05	0.02	—	—	—	—
塩酸ナファゾリン	—	—	0.002	—	—	—
メチル硫酸ネオスチゲミン	0.004	0.005	0.05	—	0.001	—
マレイン酸クロルフェニラミン	0.01	0.02	0.01	—	0.015	0.03
フランキンアデニジスクレオチドナトリウム	—	—	—	—	0.053	—
シアコバラミン	—	—	0.006	—	—	—
パルミチン酸レチノール	—	3万IU/100mL	—	10万IU/100mL	—	—
塩酸ビリドキシン	0.1	0.05	—	0.1	—	0.03
酢酸d-α-トコフェロール	0.02	0.04	0.01	—	0.05	—
L-アスパラギン酸カリウム	—	0.5	—	0.5	—	—
L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム	2	—	0.5	0.5	—	—
アスノエチルスルホン酸	—	0.3	0.5	—	—	1
ブチルプロフェン	—	—	—	—	—	0.05
トライラスト	—	—	—	—	0.5	0.5
塩化カリウム	—	—	0.1	—	—	—
塩化ナトリウム	—	—	0.1	—	—	—
L-メントール	0.02	0.002	—	0.01	0.003	0.03
d-カンフル	—	0.003	—	0.005	—	0.01
d-ボルネオール	—	—	—	0.005	0.03	—
ケラニオール	—	—	—	—	0.005	—
ユーカリ油	0.001	—	—	—	0.005	0.002
ベルガモット油	0.001	—	—	—	—	—
バニカ油	—	—	—	—	—	0.01
ボリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5	0.1	—	—	—	0.3
ボリオキシエチレンヒマシ油	—	—	—	0.1	—	—
ボリソルベート80	0.2	—	—	0.1	0.4	—
ボリオキシエチレンボリオキシプロビレン	—	—	—	—	0.03	—
リコール	—	—	—	—	—	—
塩化ベンゼントニウム	—	—	—	—	0.01	—
グルコン酸クロルヘキシジン	—	—	0.02	—	—	—
塩酸ボリキサニ	—	—	—	—	—	1ppm
アルキシジン塩酸塩	—	3ppm	—	—	—	—
クロロブタノール	—	—	—	—	0.2	—
塩化亜鉛	—	—	—	—	—	0.0003
エチト酸ナトリウム	0.05	0.05	—	0.01	0.1	—
ホウ酸	1.5	0.4	—	1.5	1.8	—
ホウ砂	0.3	0.1	—	0.5	0.35	—
リン酸水素ナトリウム	—	—	0.2	—	—	0.25
リン酸二水素ナトリウム	—	—	0.1	—	—	0.15
クエン酸	—	0.1	—	—	0.02	—
ヒアルロン酸ナトリウム	0.02	—	—	0.3	0.05	—
ボリルニルビロリシン	—	0.5	—	—	—	2
ヒプロメロース	—	—	—	0.08	—	—
ジブチルヒドロキシトルエン	0.01	0.005	—	0.01	—	0.01
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量
全量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	6	7.2	5	5.8	5.5	7.6

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 61 K	47/18	(2017.01)	F I	A 61 K	47/18
A 61 K	47/36	(2006.01)		A 61 K	47/36
A 61 P	27/02	(2006.01)		A 61 P	27/02

大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内

審査官 新留 素子

(56)参考文献

特開2006-282586 (JP, A)
特開平09-077656 (JP, A)
特開2011-136923 (JP, A)
特開2011-207874 (JP, A)
特開2004-352666 (JP, A)
特開2006-151828 (JP, A)
特開2005-298364 (JP, A)
特許第6186064 (JP, B1)
特許第7288289 (JP, B2)
特開2012-106999 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 61 K
A 61 P
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)