(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2015-196652
(P2015-196652A)
(43)公開日　平成27年11月9日(2015.11.9)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/4166	***(2006.01)***	A61K	31/4166	4C086
A61P 27/02	***(2006.01)***	A61P	27/02	
A61K 31/4415	***(2006.01)***	A61K	31/4415	
A61K 33/00	***(2006.01)***	A61K	33/00	

審査請求 未請求　請求項の数 12　ＯＬ　（全 13 頁）

(21)出願番号　特願2014-74350(P2014-74350)
(22)出願日　平成26年3月31日(2014.3.31)

(71)出願人　000186588
小林製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目４番１０号
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉　良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫　敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口　昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤　和彦
(74)代理人　100126480
弁理士　佐藤　睦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】水性医薬組成物

(57)【要約】
【課題】本発明は、アラントインを配合した安定な水性医薬組成物を提供することを課題とする。
【解決手段】本発明は、アラントイン及び塩化水素を含有する水性医薬組成物等を提供する。本発明に係る水性医薬組成物は、高いｐＨでもアラントインが安定であり、洗眼剤等にも有用である。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アラントイン及び塩化水素を含有する水性医薬組成物。
【請求項２】
前記塩化水素の含有量が、０．１８ｍｇ／１００ｍＬ～２．１９ｍｇ／１００ｍＬである、請求項１に記載の水性医薬組成物。
【請求項３】
さらに塩酸ピリドキシンを含有する、請求項１又は２に記載の水性医薬組成物。
【請求項４】
前記水性医薬組成物のｐＨが、５．５～６．３である、請求項１から３のいずれか１項に記載の水性医薬組成物。
【請求項５】
前記水性医薬組成物が、眼科用水性組成物である、請求項１から４のいずれか１項に記載の水性医薬組成物。
【請求項６】
前記眼科用水性組成物が、洗眼剤である、請求項５に記載の水性医薬組成物。
【請求項７】
水性医薬組成物におけるアラントインの安定化方法であって、
前記水性医薬組成物に塩化水素を加える工程を含む、方法。
【請求項８】
前記塩化水素の添加量が、０．１８ｍｇ／１００ｍＬ～２．１９ｍｇ／１００ｍＬである、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記水性医薬組成物に塩酸ピリドキシンを加える工程をさらに含む、請求項７又は８に記載の方法。
【請求項１０】
前記水性医薬組成物のｐＨを５．５～６．３に調整することを含む、請求項７から９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記水性医薬組成物が、眼科用水性組成物である、請求項７から１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記眼科用水性組成物が、洗眼剤である、請求項１１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、アラントインが安定化された水性医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
アラントインは、細胞の増殖力の強化作用、創傷の修復促進作用、結膜の鎮炎作用、抗アレルギー作用などを示すことが知られる化合物であり、医薬品や化粧品に配合されている。しかしながら、アラントインは水に対する溶解度が極めて低く、高温での安定性にも欠ける。さらに、ｐＨ５付近から分解が進み、ｐＨ６ではほとんど分解してしまうことが知られているため（例えば非特許文献１）、配合できる製品が限られていた。
特に、洗眼剤は、医薬品製造販売承認基準でｐＨ５．５以上と定められているため、アラントインを配合することは難しいと考えられていた。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００３】
【非特許文献１】薬学雑誌　113(7) 515-524 (1993)

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
アラントインによる細胞の増殖力の強化作用、創傷の修復促進作用、結膜の鎮炎作用、抗アレルギー作用は、点眼剤や洗眼剤をはじめとする眼科用水性組成物、外皮用殺菌消毒剤、皮膚炎治療薬、痔疾用薬、口腔内殺菌剤、点鼻剤、洗鼻剤など各種医薬組成物としても有用であると考えられる。そこで、本発明は、アラントインを配合した安定な水性医薬組成物を提供することを課題とする。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、アラントインを配合した水溶液に塩化水素を加えることにより、アラントインの安定性が著しく向上することを見出した。
さらに、アラントインが特に安定化される塩化水素の添加量やｐＨ、他の添加物を特定して、本発明を完成するに至った。
【０００６】
即ち、本発明は、
〔１〕アラントイン及び塩化水素を含有する水性医薬組成物；
〔２〕前記塩化水素の含有量が、０．１８ｍｇ／１００ｍＬ～２．１９ｍｇ／１００ｍＬである、上記〔１〕に記載の水性医薬組成物；
〔３〕さらに塩酸ピリドキシンを含有する、上記〔１〕又は〔２〕に記載の水性医薬組成物；
〔４〕前記水性医薬組成物のｐＨが、５．５～６．３である、上記〔１〕から〔３〕のいずれか１項に記載の水性医薬組成物；
〔５〕前記水性医薬組成物が、眼科用水性組成物である、上記〔１〕から〔４〕のいずれか１項に記載の水性医薬組成物；
〔６〕前記眼科用水性組成物が、洗眼剤である、上記〔５〕に記載の水性医薬組成物；
〔７〕水性医薬組成物におけるアラントインの安定化方法であって、前記水性医薬組成物に塩化水素を加える工程を含む、方法；
〔８〕前記塩化水素の添加量が、０．１８ｍｇ／１００ｍＬ～２．１９ｍｇ／１００ｍＬである、上記〔７〕に記載の方法；
〔９〕前記水性医薬組成物に塩酸ピリドキシンを加える工程をさらに含む、上記〔７〕又は〔８〕に記載の方法；
〔１０〕前記水性医薬組成物のｐＨを５．５～６．３に調整することを含む、上記〔７〕から〔９〕のいずれか１項に記載の方法；
〔１１〕前記水性医薬組成物が、眼科用水性組成物である、上記〔７〕から〔１０〕のいずれか１項に記載の方法；及び
〔１２〕前記眼科用水性組成物が、洗眼剤である、上記〔１１〕に記載の方法
に関する。
【発明の効果】
【０００７】
本発明よれば、水性組成物にアラントインが安定に配合されるので、細胞の増殖力の強化作用、創傷の修復促進作用、結膜の鎮炎作用、抗アレルギー作用などを有する水性医薬組成物を得ることができる。本発明に係る水性医薬組成物は、アラントインの作用を生かした眼科用水性組成物、外皮用殺菌消毒剤、虫さされ薬、痒み止め、皮膚炎治療薬、痔疾用薬、口腔内殺菌剤、点鼻剤、洗鼻剤等として有用である。さらに、本発明に係る水性医薬組成物は、ｐＨが高くてもアラントインが安定であるため、洗眼剤としても有用である。
【図面の簡単な説明】
【０００８】

【図１】図１は、塩化水素の量を変えてアラントイン含有眼科用水性組成物を調製し、６０℃で１週間保存した後のアラントイン量の分析結果（残存率）を示す。
【図２】図２は、眼科用水性組成物によく用いられる種々の成分を加えてアラントイン含有眼科用水性組成物を調製し、６０℃で１週間保存した後のアラントイン量の分析結果（残存率）を示す。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
本発明に係る水性医薬組成物は、アラントイン及び塩化水素を含有する。本明細書において「水性医薬組成物」とは、水性の医薬組成物を意味し、その適用対象は特に限定されない。水性医薬組成物としては、例えば、眼科用水性組成物、外皮用殺菌消毒剤、虫さされ薬、痒み止め、皮膚炎治療薬、痔疾用薬、口腔内殺菌剤、点鼻剤、洗鼻剤等が挙げられるがこれらに限定されない。
【００１０】
アラントインは、ＣＡＳ番号９７－５９－６の化合物であり、細胞の増殖力の強化作用、創傷の修復促進作用、結膜の鎮炎作用、抗アレルギー作用等を有することが知られている。本発明に係る水性医薬組成物におけるアラントインの配合量は、目的とするアラントインの有する作用が得られ、且つアラントインが安定に配合される限り特に限定されないが、例えば、０．００６ｗ／ｖ％（＝ｇ／１００ｍＬ）以上、０．０１ｗ／ｖ％以上、０．０２ｗ／ｖ％以上、０．０２５ｗ／ｖ％以上、０．０３ｗ／ｖ％以上としてもよく、０．３ｗ／ｖ％以下、０．１５ｗ／ｖ％以下、０．０８ｗ／ｖ％以下、０．０６ｗ／ｖ％以下としてもよい。
【００１１】
本発明に係る水性医薬組成物における塩化水素の配合量は、アラントインが安定化される限り特に限定されないが、例えば、０．０９ｍｇ／１００ｍＬ以上、０．１２ｍｇ／１００ｍＬ以上、０．１５ｍｇ／１００ｍＬ以上、０．１８ｍｇ／１００ｍＬ以上としてもよく、２．９２ｍｇ／１００ｍＬ以下、２．５６ｍｇ／１００ｍＬ以下、２．１９ｍｇ／１００ｍＬ以下、１．８３ｍｇ／１００ｍＬ以下としてもよい。本発明の水性医薬組成物に含まれるアラントイン１重量部に対する塩化水素の割合は、例えば、０．００１以上、０．００５以上、０．００６以上としてもよく、０．０９７以下、０．０８５以下、０．０７３以下、０．０６１以下としても良い。また、好ましくは０．００１～０．０９７重量部、更に好ましくは０．００５～０．８５重量部、よりいっそう好ましくは０．００５～０．０７３重量部、特に好ましくは０．００５～０．０６１重量部、最も好ましくは０．００６～０．０６１重量部の範囲に設定することが好ましい。
【００１２】
本発明に係る水性医薬組成物は、さらに塩酸ピリドキシンを含有してもよい。塩酸ピリドキシンの配合量は、アラントインが安定化される限り特に限定されず、通常水性医薬組成物に配合される量としてもよい。塩酸ピリドキシンの配合量は、例えば、０．００１ｗ／ｖ％以上、０．００２ｗ／ｖ％（＝ｇ／１００ｍＬ）以上、０．００３ｗ／ｖ％以上、０．００４ｗ／ｖ％以上、０．００５ｗ／ｖ％以上としてもよく、０．１ｗ／ｖ％以下、０．０９ｗ／ｖ％以下、０．０８ｗ／ｖ％以下、０．０７ｗ／ｖ％以下、０．０６ｗ／ｖ％以下、０．０５ｗ／ｖ％以下としてもよい。
【００１３】
本発明に係る水性医薬組成物は、アラントインが安定化されるため、ｐＨを高く調節することができ、例えば、ｐＨ５．５以上、ｐＨ５．６以上、ｐＨ５．７以上、ｐＨ５．８以上としてもよく、ｐＨ６．３以下、ｐＨ６．２以下、ｐＨ６．１以下、ｐＨ６．０以下としてもよい。
ｐＨの調節は公知の方法に従って行うことができ、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、又はモノエタノールアミンを適量加えることにより、所望のｐＨに調節してもよい。
【００１４】

本発明に係る水性医薬組成物には、必要に応じて、水性医薬組成物に使用可能な他の成分を添加してもよい。添加する他の成分は、アラントインが安定化され、得られる水性組成物が水性医薬組成物として使用できる限り特に限定されないが、例えば、抗炎症成分、収斂成分、抗ヒスタミン成分、抗アレルギー成分、ビタミン類、アミノ酸類、抗菌成分、殺菌成分、糖類、多糖類及びその誘導体、セルロース及びその誘導体、水溶性高分子、局所麻酔成分、ステロイド成分が挙げられる。

【００１５】

抗炎症薬成分又は収斂薬成分としては、例えば、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、イプシロン－アミノカプロン酸、インドメタシン、塩化リゾチーム、硝酸銀、プラノプロフェン、グリチルリチン酸二カリウム、ジクロフェナクナトリウム、ブロムフェナクナトリウム、サリチル酸メチルなどが挙げられる。

【００１６】

抗ヒスタミン成分としては、フマル酸クレマスチン、塩酸ジフェンヒドラミン、ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸プロメタジン、メチレンジサリチル酸プロメタジン、パモ酸ヒドロキシジン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、パモ酸オキサトミド、フマル酸ケトチフェン、フマル酸エメダスチン、塩酸フェキソフェナジン、塩酸プソイドエフェドリン、塩酸エピナスチン、塩酸オロパタジン、エバスチン、塩酸セチリジン、ベシル酸ベポタスチン、及び塩酸レボセチリジン、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などが挙げられる。

【００１７】

ビタミン類としては、例えば、ビタミンＡ類、ビタミンＢ類（ビタミンＢ１２類以外）、ビタミンＣ類、ビタミンＤ類、ビタミンＥ類、及びその他のビタミン類からなる群より選択される少なくとも１種のビタミン類を含有することができる。ビタミンＡ類としては、例えば、レチナール、レチノール、レチノイン酸、カロチン、デヒドロレチナール、リコピン及びその薬理学的に許容される塩類などが挙げられる。ビタミンＢ類としては、例えば、チアミン、チアミンジスルフィド、ジセチアミン、オクトチアミン、シコチアミン、ビスイブチアミン、ビスベンチアミン、プロスルチアミン、ベンフォチアミン、フルスルチアミン、リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチド、ピリドキシン、ピリドキサール、葉酸、テトラヒドロ葉酸、ジヒドロ葉酸、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチニックアルコール、パントテン酸、パンテノール、ビオチン、コリン、イノシトール及びその薬理学的に許容されるこれらの塩類が挙げられる。ビタミンＣ類としては、例えば、アスコルビン酸及びその誘導体、エリソルビン酸及びその誘導体及びその薬理学的に許容される塩類などが挙げられる。ビタミンＤ類としては、例えば、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、ヒドロキシコレカルシフェロール、ジヒドロキシコレカルシフェロール、ジヒドロタキステロール及びその薬理学的に許容される塩類などが挙げられる。ビタミンＥ類としては、例えば、トコフェロール及びその誘導体、ユビキノン誘導体及びその薬理学的に許容される塩類などが挙げられる。その他のビタミン類としては、例えば、カルニチン、フェルラ酸、γ－オリザノール、オロチン酸、ルチン、エリオシトリン、ヘスペリジン及びその薬理学的に許容される塩類などが挙げられる。

【００１８】

アミノ酸類としては、例えば、アミノエチルスルホン酸（タウリン）、グルタミン酸、クレアチニン、グルタミン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、アスパラギン酸、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウムなどが挙げられる。これらはｄ体、ｌ体又はｄｌ体のいずれでもよい。

【００１９】

抗菌薬成分又は殺菌薬成分としては、例えば、硫酸アミノデオキシカナマイシン、硫酸カナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ストレプトマイシン、トブラマイシン、硫酸ミクロノマイシン、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロラムフェニコール、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、オフロキサシン、ノル

フロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スルベニシンナトリウム、塩酸セフメノキシム、ベンジルペニシリンカリウム、コリスチンメタスルホン酸ナトリウム、エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、キタサマイシン、スピラマイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸ポリミキシン、ジベカシン、アミカシン、硫酸アミカシン、アシクロビル、イオドデオキシサイチジン、イドクスウリジン、シクロサイチジン、シトシンアラビノシド、トリフルオロチミジン、ブロモデオキシウリジン、ポリビニルアルコールヨウ素、ヨウ素、アムホテリシンＢ、イソコナゾール、エコナゾール、クロトリマゾール、ナイスタチン、ピマリシン、フルオロシトシン、ミコナゾールなどが挙げられる。

【００２０】

糖類としては、例えば、単糖類、二糖類、具体的にはグルコース、トレハロース、ラクトース、フルクトースなどが挙げられる。

【００２１】

多糖類又はその誘導体としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

【００２２】

セルロース又はその誘導体又はそれらの塩としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースなどが挙げられる。

【００２３】

前述以外の水溶性高分子としては、例えば、ポリビニルアルコール（完全又は部分ケン化物）、ポリビニルピロリドン、デキストリン、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【００２４】

局所麻酔薬成分としては、例えば、リドカイン、オキシブプロカイン、ジブカイン、プロカイン、アミノ安息香酸エチル、メプリルカイン、及びそれらの塩などが挙げられる。

【００２５】

ステロイド成分としては、例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、及びそれらの塩などが挙げられる。

【００２６】

本明細書に係る水性医薬組成物が眼科用水性組成物である場合、上記成分に加えてさらに、眼科用水性組成物に使用可能な他の成分を添加してもよい。添加する他の成分は、アラントインが安定化され、得られる水性組成物が眼科用水性組成物として使用できる限り特に限定されないが、例えば、充血除去成分、眼調節成分、緑内障治療成分、並びに白内障治療成分等が挙げられる。

なお、本明細書において「眼科用水性組成物」とは、眼、眼に直接装着するもの、又は摘出した眼の組織に適用する水性組成物を意味する。眼科用水性組成物の具体例としては、点眼剤、洗眼剤、人工涙液、眼軟膏、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズケア用剤（洗浄剤、保存液、すすぎ液、消毒液等を含む）、摘出した眼組織の保存剤、及び眼内注射剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２７】

充血除去成分としては、例えば、α－アドレナリン作動薬、具体的にはエピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸オキシメタゾリン、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、塩酸フェニレフリン、塩酸メチルエフェドリン、酒石酸水素エピネフリンなどが挙げられる。これらはｄ体、ｌ体又はｄｌ体のいずれでもよい。

【００２８】

眼筋調節薬成分としては、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、具体的にはメチル硫酸ネオスチグミンなどの第４級アンモニウム化合物及びそれらの薬理学的に許容される塩類などが挙げられる。

【００２９】
緑内障治療成分としては、例えば、レボブノロール、チモロール、及びそれらの塩などが挙げられる。
【００３０】
白内障治療成分としては、例えば、ピレノキシンなどが挙げられる。
【００３１】
本発明の水性医薬組成物において、これらの成分の含有割合は、用途及び含有成分の種類等に応じて適宜決定される。例えば、眼科用水性組成物の場合、組成物全体に対して、例えば０．０００１～５０ｗ／ｖ％、０．０００１～２５ｗ／ｖ％、０．００１～１０ｗ／ｖ％等とすることができる。
【００３２】
また、本発明の水性医薬組成物には、必要に応じて、それぞれの医薬の効果を損なわない範囲で、当該分野において通常用いられる添加剤を更に含有させることができる。このような成分としては、例えば、防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤、増粘剤、可溶化剤又は溶解補助剤、ｐＨ調節剤、等張化剤、香料、清涼化剤、キレート剤、緩衝剤、安定化剤、基剤等が挙げられる。
【００３３】
防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤としては、例えば、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、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、アクリノールなどが挙げられる。
【００３４】
増粘剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストラン、ポリエチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール（完全、又は部分ケン化物）、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどが挙げられる。
【００３５】
可溶化剤又は溶解補助剤としては、例えば、アルキルジアミノエチルグリシンなどのグリシン型両性界面活性剤、アルキルエーテルカルボン酸塩、テトラデセンスルホン酸ナトリウムなどのスルホン酸塩、ラウリル硫酸ナトリウムなどのアルキル硫酸塩、Ｎ－ココイルメチルタウリンナトリウムなどのＮ－アシルタウリン塩、ＰＯＥ（１０）ラウリルエーテルリン酸ナトリウムなどのＰＯＥアルキルエーテルリン酸及びその塩、ラウロイルメチルアラニンナトリウムなどのＮ－アシルアミノ酸塩、ＰＯＥ（３）ラウリルエーテル硫酸ナトリウムなどのＰＯＥアルキルエーテル硫酸塩、α－オレフィンスルホン酸塩などの陰イオン界面活性剤などが挙げられる。具体的にはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンオレイン酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル４０、ショ糖ステアリン酸エステル、モノステアリン酸デカグリセリル、ラウリルグルコシド、マクロゴール４０００。なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。
【００３６】
ｐＨ調整剤としては、例えば、アミノエチルスルホン酸、イプシロン－アミノカプロン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、モノエタノールアミンなどが挙げられる。
【００３７】
等張化剤としては、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などが挙げられる。

【００３８】

香料又は清涼化剤としては、例えば、テルペン類（具体的には、アネトール、オイゲノール、カンフル、ゲラニオール、シネオール、ボルネオール、メントール、リモネン、リュウノウなど。これらはｄ体、ｌ体又はｄｌ体のいずれでもよい。）精油（具体的には、ウイキョウ油、クールミント油、ケイヒ油、スペアミント池、ハッカ水、ハッカ油、ペパーミント油、ベルガモット油、ユーカリ油、ローズ油など）などが挙げられる。

【００３９】

キレート剤としては、例えば、アスコルビン酸、エデト酸四ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸などが挙げられる。

【００４０】

緩衝剤としては、例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、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、ホウ酸、ホウ砂などが挙げられる。

【００４１】

安定剤としては、例えば、シクロデキストリン、ジブチルヒドロキシトルエン、トロメタモール、トコフェロール、ピロ亜硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウムなどが挙げられる。

【００４２】

基剤としては、例えば、オクチルドデカノール、オリブ油、ゴマ油、酸化チタン、臭化カリウム、ダイズ油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、パラフィン、ヒマシ油、プラスチベース、ラッカセイ油、ラノリン、ワセリンなどが挙げられる。

【００４３】

本発明に係る水性医薬組成物は、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。生理食塩液に対する浸透圧比は、０．３～４．０、０．５～２．０、０．５～１．４等としてもよい。浸透圧比の調節は前記ｐＨ調整剤の他に、緩衝剤、等張化剤、及び塩類等を適宜用いて行うことができる。

【００４４】

本発明に係る水性医薬組成物は、公知の方法により製造できる。例えば、点眼薬、洗眼剤などの場合は、先ず各成分を混合してから、更に必要によりろ過滅菌処理を行い、最後に容器へと充填することにより調製できる。

【００４５】

本発明はまた、水性医薬組成物におけるアラントインの安定化方法も提供する。本発明に係る水性医薬組成物におけるアラントインの安定化方法は、水性医薬組成物に塩化水素を加える工程を含む。

【００４６】

発明に係る水性医薬組成物におけるアラントインの安定化方法で使用する用語のうち、上述した本発明に係る水性医薬組成物でも使用される用語は、特に断りがない限り、水性医薬組成物の場合と同義で用いられる。

【００４７】

塩化水素の添加量は、アラントインが安定化される限り特に限定されず、本発明に係る水性医薬組成物と同一の量としてもよい。

【００４８】

本発明に係る水性医薬組成物におけるアラントインの安定化方法は、水性医薬組成物に塩酸ピリドキシンを加える工程をさらに含んでもよい。水性医薬組成物に、アラントイン、塩化水素、塩酸ピリドキシン及びその他の成分を加える順序は特に限定されない。

【００４９】

本発明に係る水性医薬組成物におけるアラントインの安定化方法は、水性医薬組成物のｐＨを５．５～６．３に調節する工程を含んでいてもよい。ｐＨの調節は、最終的に得られる水性医薬組成物のｐＨが５．５～６．３に調節される限り、どの段階で行ってもよい

。

【００５０】

本明細書において引用されるすべての特許文献及び非特許文献の開示は、全体として本明細書に参照により組み込まれる。

【実施例】

【００５１】

以下、本発明を実施例に基づいて具体的に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。当業者は、本発明の意義を逸脱することなく様々な態様に本発明を変更することができ、かかる変更も本発明の範囲に含まれる。

【００５２】

［実験例１］

以下の配合量で、眼科用水性組成物を調製した。ｐＨは水酸化ナトリウムで調整し、滅菌精製水で全量を１００ｍＬとした。塩化水素は１Ｎの塩酸を用いて表中の濃度になるように調製した。

【表１】

	配合例1	配合例2	配合例3	配合例4	配合例5	配合例6	配合例7
アラントイン(mg)	30	30	30	30	30	30	30
ホウ酸(mg)	200	200	200	200	200	200	200
塩化水素(mg)	0	0.1825	0.9125	1.825	3.285	3.65	12.045
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
アラントイン分析値(%)	85.1	89.5	91.3	90.8	86.4	80.4	72.5
塩化水素／アラントイン(比)	0	0.006	0.030	0.061	0.110	0.122	0.402

【００５３】

６０℃で１週間保存した後の配合例１～６のアラントイン分析値を図１に示す。アラントインは、高速液体クロマトグラフィー（株）島津製作所製を用いて常法により分析した。塩化水素を適量加えると、アラントインの分解が著しく軽減されることが確認された。

【００５４】

［実験例２］

塩化水素に代えて塩化ナトリウムを用いて実験例１と同様に眼科用水性組成物を調製し、６０℃で１週間保存した後、アラントイン量を分析した。各配合例の組成と、アラントイン量の分析結果を下表に示す。

【表２】

	配合例8	配合例9	配合例10	配合例11
アラントイン(mg)	30	30	30	30
ホウ酸(mg)	200	200	200	200
塩化ナトリウム(mg)	5	50	100	200
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量
pH	5.8	5.8	5.8	5.8
アラントイン分析値(%)	86.1	83.5	84.7	84.9

【００５５】

表に示されるとおり、塩化ナトリウムを加えてもアラントインは安定化されなかった。

このことから、アラントインの安定化効果は、塩化物イオンによるものではなく、塩化水素によるものと考えられた。

【００５６】

［実験例３］

ｐＨを変えて、実験例１と同様に眼科用水性組成物を調製し、６０℃で１週間保存した後、アラントイン量を分析した。各配合例の組成と、アラントイン量の分析結果を下表に示す。

【表３】

	配合例12	配合例13	配合例14	配合例15
アラントイン(mg)	30	30	30	60
ホウ酸(mg)	200	200	200	200
塩化水素(mg)	1.825	1.825	1.825	3.65
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量
pH	5.7	6.0	6.5	5.7
アラントイン分析値(%)	88.9	88.6	75.8	93.7
塩化水素／アラントイン(比)	0.061	0.061	0.061	0.061

【００５７】

ｐＨ６．０でもアラントインは安定であることが確認された。

【００５８】

［実験例４］

眼科用水性組成物によく用いられる成分を加えて、実験例１と同様に眼科用水性組成物を調製し、６０℃で１週間保存した後、アラントイン量を分析した。各配合例の組成と、アラントイン量の分析結果を下表に示す。

【表４】

	配合例16	配合例17	配合例18
アラントイン(mg)	30	30	30
イプシロンーアミノカプロン酸(mg)	200		
塩酸ピリドキシン(mg)		10	
マレイン酸クロルフェニラミン(mg)			3
ホウ酸(mg)	200	200	200
塩化水素(mg)	1.825	1.825	1.825
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
滅菌精製水	適量	適量	適量
pH	5.8	5.8	5.8
アラントイン分析値(%)	90.8	98.4	90.7
塩化水素／アラントイン(比)	0.061	0.061	0.061

【００５９】

配合例１６～１８のアラントイン量の分析結果を配合例４の結果とともに図２に示す。塩酸ピリドキシンを加えたときに、アラントインの安定性が著しく向上することが確認された。

【００６０】

［製剤例］

実験例１と同様に、表５に示す組成の眼科用医薬組成物を調製した。

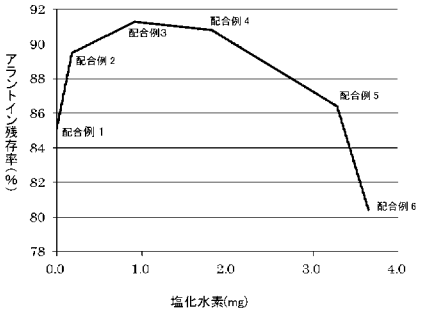
【００６１】

【表５】

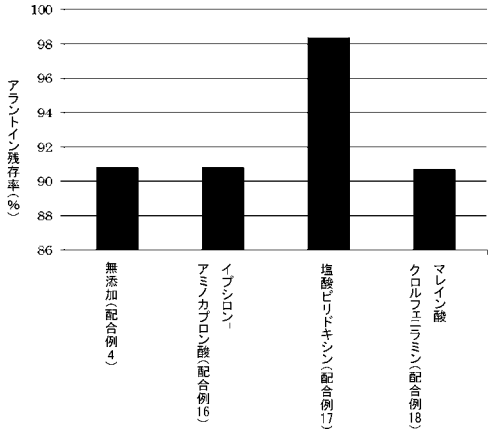
	製剤例					
	1	2	3	4	5	6
アラントイン	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
イプシロン・アミノカプロン酸	0.5			0.5	0.5	
塩化ベルベリン	0.0025	0.0025	0.0025			
アズレンスルホン酸ナトリウム		0.0004	0.0004		0.0004	
グリチルリチン酸二カリウム			0.005	0.005		
塩酸ジフェンヒドラミン	0.005					
マレイン酸クロルフェニラミン		0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	0.005					
シアノコバラミン		0.002			0.02	0.02
塩酸ピリドキシン			0.01	0.01		0.01
L-アスパラギン酸カリウム			0.1			
アミノエチルスルホン酸（タウリン）		0.1				
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05		0.05
ホウ酸	1.5	1.2	1.5	1.2	2	2
ホウ砂	0.5	0.1	0.1	0.2	0.5	0.5
エデト酸二ナトリウム	0.005	0.005	0.005	0.01	0.01	0.01
ポリソルベート80	0.005	0.08	0.08	0.1	0.15	0.2
l－メントール	0.002	0.004	0.006	0.004	0.008	0.002
d-ボルネオール	0.003		0.004	0.002		
dl－カンフル		0.004			0.004	0.008
塩化水素	0.001825	0.001825	0.001825	0.001825	0.001825	0.001825
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8

単位：ｇ／１００ｍＬ

【図１】


92
90
88
86
84
82
80
78
アラントイン残存率（%）
配合例１
配合例２
配合例3
配合例４
配合例５
配合例６
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
塩化水素(mg)

【図２】


100
98
96
94
92
90
88
86
アラントイン残存率（%）
無添加（配合例４）
イプシロン－アミノカプロン酸（配合例16）
塩酸ピリドキシン（配合例17）
マレイン酸クロルフェニラミン（配合例18）

フロントページの続き

(72)発明者　三戸　靖子
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

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 BC18 BC38 HA09 HA24 MA02 MA03 MA04 MA17 NA05
NA14 ZA33