

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4541504号  
(P4541504)

(45) 発行日 平成22年9月8日(2010.9.8)

(24) 登録日 平成22年7月2日(2010.7.2)

(51) Int.Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/196</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/196
<b>A 6 1 K 9/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/08
<b>A 6 1 K 47/32</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32
<b>A 6 1 K 47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38
<b>A 6 1 P 27/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 27/14

請求項の数 5 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-177777 (P2000-177777)
(22) 出願日	平成12年6月14日(2000.6.14)
(65) 公開番号	特開2001-354557 (P2001-354557A)
(43) 公開日	平成13年12月25日(2001.12.25)
審査請求日	平成18年12月27日(2006.12.27)

(73) 特許権者	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
(72) 発明者	澤田 崇 東大阪市岩田町3-3-10
(72) 発明者	中田 佐織 芦屋市大原町27-8-13

審査官 三輪 繁

(56) 参考文献	特開平1-294620 (JP, A)
	特開平2-264716 (JP, A)
	特開平8-151332 (JP, A)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トラニラストまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する安定な水溶液製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

トラニラストまたはその薬理学的に許容される塩と塩基性物質及びポリビニルピロリドンを含む水溶液中に、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの少なくとも一種を含有し、界面活性剤を含有しないことを特徴とする水溶液製剤。

【請求項2】

ポリビニルピロリドンの濃度がトラニラストの濃度の4倍以上である請求項1に記載の水溶液製剤。

【請求項3】

メチルセルロースの濃度が0.001~0.5%である請求項2に記載の水溶液製剤。 10

【請求項4】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が0.01~0.4%である請求項2に記載の水溶液製剤。

【請求項5】

メチルセルロースの濃度が0.001~0.5%で、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が0.01~0.4%である請求項2に記載の水溶液製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はトラニラストまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する安定 20

な水溶液製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

トラニラストは肥満細胞、各種炎症細胞からのケミカルメディエーターの遊離抑制の作用機序を有し、アレルギー性疾患の治療に用いられている薬物である。

しかし、アレルギー性鼻炎、アレルギー性眼疾患等に使用のための点鼻液や点眼液等などの液剤とする場合、このトラニラストは極めて水に溶けにくいいため困難であった。そこで、トラニラストに溶解補助剤としてポリビニルピロリドン及び必要に応じ塩基性物質を添加することにより得られた、透明な水溶液製剤（特開平1-294620）が提示されている。しかし、この水溶液製剤は冷所保管または凍結融解等の物理的的刺激を加えることで主剤の析出がみられるため、必ずしも満足のできるものではなかった。そこでさらに、HLB10~16の非イオン性界面活性剤又は両性界面活性剤を含有させることで溶解性を向上させたトラニラスト水溶液（特公平7-116029）が提示されている。しかし、界面活性剤は特に点眼剤として使用する場合、角膜への刺激性が考えられるので、できるだけ少ない方が好ましいと考えられる。また、ポリビニルピロリドン等の特別な溶解補助剤を使用せずに、モノエタノールアミン、トロメタモール等の有機アミンを配合した水溶液製剤（特開平11-302162）が提示されているが、これらの有機アミンの類の中には細胞毒性を有するものがあるため、特に点眼剤として使用する場合には問題となる可能性がある。

10

【0003】

このように水に極めて溶けにくいトラニラストを水溶液製剤として提供することは困難であり、上述の如くまだ少なく、処方の開発が望まれていた。

20

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、斯かる実情に鑑み、トラニラストまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有し、刺激の発現の可能性がある界面活性剤等を含有していない、より簡便な処方の水溶液製剤を提供しようとするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはトラニラストの溶液につき鋭意検討したところ、トラニラストまたはその薬理的に許容される塩と塩基性物質及びポリビニルピロリドンを含有する水溶液中に、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの少なくとも一種を添加することによって、ポリビニルピロリドンのみ単独に添加する場合よりも主剤の析出を防止することができ、また刺激の発現の可能性がある界面活性剤等を使用せずに透明で安定なトラニラスト水溶液製剤を提供することができる事を見いだした。

30

【0006】

上記手段によれば、メチルセルロース、もしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースの少なくとも一種を加えることで、特に点眼剤として使用する場合角膜への影響が考えられる界面活性剤等も全く加えることなく優れた安定性を有するトラニラスト水溶液製剤を製造することができる。

40

【0007】

本発明の水溶液製剤はトラニラスト又はその薬理的に許容される塩を有効成分に、塩基性物質、ポリビニルピロリドンを必須成分として含有し、さらに、メチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースの少なくとも一種、を添加することを特徴とする水溶液製剤である。

【0008】

本発明の水溶液製剤に用いられるポリビニルピロリドンとしては、重量平均分子量1~4万、好ましくは約2.5~4万のものがあげられる。

【0009】

使用するポリビニルピロリドンの濃度は、トラニラストの濃度の4倍以上が好ましく、ト

50

ラニラストの濃度の6倍以上がさらに好ましい。

【0010】

メチルセルロースとしては重量平均分子量1万~10万、好ましくは約2万のものがあげられる。

【0011】

使用するメチルセルロースの濃度は0.001~2%が好ましく、0.005~0.5%がさらに好ましい。

【0012】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては重量平均分子量10万~100万、好ましくは約10万のものがあげられる。

10

【0013】

使用するヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度は0.01~2%が好ましく、0.04~0.4%がさらに好ましい。

【0014】

クレーム中に記載の界面活性剤とは、医薬品添加物として一般的に利用される狭義の界面活性剤を表す。一般的に界面活性剤とは、界面活性物質の中でも少量で表面又は界面の諸性質を著しく変化させる物質であり、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤があげられる。

【0015】

本発明の水溶液のpH調整は塩基性物質または緩衝剤の添加量を調節することによって行うが、緩衝剤としての作用も有する塩基性物質の場合、単独に配合しても他の緩衝剤と複合的に配合してもよい。

20

【0016】

塩基性物質としては、水酸化ナトリウム、リン酸三ナトリウム、ホウ砂、クエン酸ナトリウムなどのような塩基あるいは弱酸のアルカリ金属塩があげられる。中でもリン酸三ナトリウム、ホウ砂などは緩衝剤としての作用効果も有するため、特に好ましい。

【0017】

緩衝剤としては、通常の製剤学上使用される酢酸、リン酸、ホウ酸、酒石酸、クエン酸およびこれらの塩があげられる。

【0018】

点眼液に適用する場合、塩基性物質または緩衝剤としてホウ砂を用い、更に別の緩衝剤としてホウ酸を用いる組み合わせが最も好ましい。

30

【0019】

本発明の水溶液製剤を点眼剤、点鼻剤あるいは注射剤などに調製する場合、それぞれの製剤に最も好適な等張化剤、安定化剤、保存剤、抗酸化剤、粘稠剤などのような添加剤を添加することができる。これらの添加剤は通常の製剤学上使用されるもので、トラニラストに影響を与えないものであればいかなるものも使用することができる。

【0020】

等張化剤としては、例えばリン酸ナトリウムなどのような塩類、ブドウ糖などのような糖類、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコールなどのような多価アルコール類

40

【0021】

安定化剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウムなどのようなキレート剤があげられる。

【0022】

保存剤としては、パラオキシ安息香酸エステル類、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどのフェノール類、フェニルエチルアルコール、プロピレングリコールなどのアルコール類、安息香酸、サリチル酸、ソルビン酸、デヒドロ酢酸、亜硫酸などの酸類およびそれらの塩類などがあげられる。

【0023】

50

粘稠剤としては、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、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウムなどがあげられる。

【0024】

このような添加剤は必要に応じ、通常の製剤学上使用される範囲内において適宜選択して配合することができる。

【0025】

本発明の水溶液製剤は、有効成分のトラニラストを約0.1～2%もの高含量で含有するにもかかわらず、きわめて安定で室温遮光下で約4週間保存後も含量の変化は認められない。また、pHおよび浸透圧において調製後と室温遮光下1週間保存後に全く変化は認められず、液状観察において、室温遮光下2ヶ月保存後も浮遊物、沈澱物、結晶などの析出、白濁化などは全く認められない。

10

【0026】

本発明の水溶液製剤の調製は、常法により行うことができ、製剤の種類により多少異なるが、一般的には以下のようにして調製される。

【0027】

すなわち、トラニラストまたはその薬理的に許容される塩と塩基性物質及びポリビニルピロリドンを通量の精製水に加熱溶解し、必要に応じ、保存剤、安定化剤、緩衝剤、等張化剤などを加えて完全に溶解させて製造する。

【0028】

【発明の実施の形態】

本発明の内容を以下の実験例および実施例により更に詳細に説明する。なお、本発明の水溶液製剤は各実施例の記載に限定されるものではない。

20

【0029】

実験例1

ポリビニルピロリドン(K-25)3.0g、ホウ砂0.35g、トラニラスト0.5gを60に加熱した注射用水に加え溶解した。これにホウ砂0.4g、ホウ酸1.3g、エデト酸ナトリウム0.01gを加えた後、表2の各添加剤を記載の量添加し、必要なものは水酸化ナトリウムまたは塩酸でpH7.5に調節した後、全量100mlとした。これを孔径0.22μmのメンブランフィルターでろ過した後、ポリプロピレン製茶色点眼容器に充填した。

30

【0030】

【表1】

添加剤	添加量 (%)
トラニラスト	0.50%
ホウ酸	1.30%
ホウ砂	0.75%
PVP	3.00%
エデト酸ナトリウム	0.01%
注射用水	適量

40

これを、-28のフリーザーにて一晚凍結後室温にて融解し、冷所(約10)保存後2週間後の針状結晶の析出の有無を確認した。結果は以下の通りであった。

【0031】

【表2】

NO	添加剤	添加量 (%)	結果
1	なし		析出
2	プロピレングリコール	1.00%	析出
3	グリセリン	2.60%	析出
4	ポリソルベート80	0.05%	析出
5	クエン酸ナトリウム	0.85%	析出
6	メチルセルロース (メトローズSM-4)	0.50%	析出なし
7	メチルセルロース (メトローズSM-15)	0.50%	析出なし
8	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトローズ65SH-50)	0.35%	析出なし
9	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトローズ65SH-6000)	0.35%	析出なし

10

20

## 【0032】

結果より、メチルセルロースもしくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む水溶液では結晶の析出は認められず良好な溶解性を示した。

## 【0033】

## 実験例2

実験例1でトラニラスト水溶液にメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを添加することによって結晶の析出防止効果が認められたが、次にメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの添加量について検討した。

30

## 【0034】

実験例1と同様の処方のトラニラスト水溶液に対して、メチルセルロースを0.5%、0.25%、0.05%、もしくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを0.35%、0.2%、0.04%を添加した溶液を調整し、孔径0.22 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過後、ポリプロピレン製茶色点眼容器に充填した。これを-28 $^{\circ}$ Cのフリーザーにて一晚凍結後室温にて融解し、冷所(約10 $^{\circ}$ C)保存後2週間後の針状結晶の析出の有無を確認した。

40

## 【0035】

## 【表3】

NO	添加剤	添加量 (%)	結果
1	なし		析出
2	メチルセルロース (メトローズSM-4)	0.50%	析出なし
3	メチルセルロース (メトローズSM-4)	0.25%	析出なし
4	メチルセルロース (メトローズSM-4)	0.05%	析出なし
5	メチルセルロース (メトローズSM-4)	0.01%	析出なし
6	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトローズ65SH-50)	0.35%	析出なし
7	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトローズ65SH-50)	0.20%	析出なし
8	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトローズ65SH-50)	0.04%	析出なし

10

20

## 【0036】

結果より、メチルセルロースもしくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む水溶液はいずれの濃度においても結晶の析出は認められず良好な溶解性を示した。

## 【0037】

## 実施例 1

トラニラスト 0.5% 点眼液

## 処方

トラニラスト	0.5%
ホウ酸	1.3%
ホウ砂	0.75%
ポリビニルピロリドン	3.0%
エデト酸ナトリウム	0.01%
メチルセルロース	0.01%
パラオキシ安息香酸メチル	0.05%
パラオキシ安息香酸エチル	0.02%
注射用水	適量

30

## 【0038】

トラニラスト 0.5 g、ポリビニルピロリドン (K-25) 3.0 g、ホウ砂 0.35 g、を 60 に加熱した注射用水約 50 ml に加え溶解し、これにホウ砂 0.4 g、ホウ酸 1.3 g、エデト酸ナトリウム 0.01 g、パラオキシ安息香酸メチル 0.05 g、パラ

40

オキシ安息香酸エチル 0.02 g を加え溶解した。

更に、メチルセルロース (商品名メトローズSM-4) 0.01 g を溶解した後、全量を 100 ml とし、pH 7.5 のトラニラスト 0.5% 点眼液を得た。

## 【0039】

## 実施例 2

トラニラスト 0.5% 点眼液

## 処方

トラニラスト	0.5%
ホウ酸	1.3%
ホウ砂	0.75%

50

ポリビニルピロリドン	3.0%
エデト酸ナトリウム	0.01%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.35%
パラオキシ安息香酸メチル	0.05%
パラオキシ安息香酸エチル	0.02%
注射用水	適量

## 【0040】

トラニラスト0.5g、ポリビニルピロリドン(K-25)3.0g、ホウ砂0.35g、を60に加熱した注射用水約50mlに加え溶解し、これにホウ砂0.4g、ホウ酸1.3g、エデト酸ナトリウム0.01g、パラオキシ安息香酸メチル0.05g、パラ

10

オキシ安息香酸エチル0.02gを加え溶解した。  
更に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(商品名メトロース65SH-50)0.35gを溶解した後、全量を100mlとし、pH7.5のトラニラスト0.5%点眼液を得た。

## 【0041】

尚、本発明のトラニラストまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する安定な水溶液製剤は、上述の実施例にのみ限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲内において種々変更を加え得ることは勿論である。

## 【0042】

## 【発明の効果】

20

以上、説明したように本発明の請求項1～5記載のトラニラストまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する安定な水溶液製剤によれば、刺激の発現の可能性がある界面活性剤を含有しておらず、かつより簡便な処方によりトラニラスト水溶液製剤を得られるという優れた効果を奏し得る。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 P</b>	<b>11/02</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>11/02</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>37/08</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>37/08</b>

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/196

A61K 9/08

A61K 47/32

A61K 47/38

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

WPI