

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-139666

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月26日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
A 6 1 K 31/445	A B F A E M	A 6 1 K 31/445 A B F A E M
9/08		9/08 E
47/04		47/04 J
47/12		47/12 J

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-304818	(71) 出願人	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市旭区赤川 1 丁目 4 番25号
(22) 出願日	平成 8 年(1996)11月15日	(71) 出願人	594105224 東亜薬品株式会社 富山県富山市三郷26番地
		(72) 発明者	山田 正幸 兵庫県川西市大和西 2 丁目11番地の 6
		(72) 発明者	能登 満 富山県黒部市生地223番地 1 号
		(72) 発明者	小黒 享 富山県中新川郡立山町道源寺855番地
		(74) 代理人	弁理士 鎌田 充生

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液剤およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 長期間に亘り、フマル酸ケトチフェンの含量低下や液剤の着色を抑制する液剤を提供する。

【解決手段】 ケトチフェンまたはそのフマル酸塩と、窒素含有水溶性ポリマーと、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩及びキレート剤から選択された少なくとも一種の安定化剤とで構成されている。窒素含有水溶性ポリマーは、ポリビニルピロリドンであってもよい。また、窒素含有水溶性ポリマーの含有量は、液剤全体の 0.1 ~ 30 (W / V) % である。安定化剤は、亜硫酸アルカリ金属塩、亜硫酸水素アルカリ金属塩、エデト酸またはその塩、クエン酸またはその塩から選択された少なくとも一種であってもよく、安定化剤の含有量は、液剤の構成成分全体の 0.001 ~ 1.0 (W / V) % 程度であってもよい。また、安定化剤は、窒素含有水溶性ポリマー 100 重量部に対して安定化剤の割合が 0.1 ~ 10 重量部である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ケトチフェンまたはそのフマル酸塩と、窒素含有水溶性ポリマーと、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩及びキレート剤から選択された少なくとも一種の安定化剤とで構成されている液剤。

【請求項2】 窒素含有水溶性ポリマーがポリビニルピロリドンで構成されている請求項1記載の液剤。

【請求項3】 安定化剤が、亜硫酸アルカリ金属塩、亜硫酸水素アルカリ金属塩、エドト酸またはその塩、クエン酸またはその塩から選択された少なくとも一種である請求項1記載の液剤。

【請求項4】 窒素含有水溶性ポリマーの含有量が、液剤全体の0.1～30(W/V)%である請求項1又は2に記載の液剤。

【請求項5】 安定化剤の含有量が、液剤全体の0.001～1.0(W/V)%である請求項1又は2に記載の液剤。

【請求項6】 窒素含有水溶性ポリマー100重量部に対して安定化剤の割合が0.1～10重量部である請求項1記載の液剤。

【請求項7】 液剤全体に対して、フマル酸チトケフェンを0.01～1(W/V)%、ポリビニルピロリドンを1～10(W/V)%、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、エドト酸又はその塩、クエン酸又はその塩から選択された少なくとも一種の安定化剤を0.005～0.3(W/V)%含む点鼻液。

【請求項8】 ケトチフェンまたはそのフマル酸塩と、窒素含有水溶性ポリマーと、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩及びキレート剤から選択された少なくとも一種の安定化剤とを混合する液剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ケトチフェンまたはそのフマル酸塩含有液剤およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】ケトチフェンまたはそのフマル酸塩(以下、ケトチフェンフマル酸塩を単にフマル酸ケトチフェンという場合がある)は、抗アレルギー作用及び抗ヒスタミン作用を有し、点鼻薬、点眼薬、外用薬などとして有効性が認められている。しかし、フマル酸ケトチフェンを含有する液剤は、時間の経過に従って、製剤が着色し易いとともに、有効成分量が低減する。

【0003】フマル酸ケトチフェン含有点眼液に関し、特開昭62-277323号公報には、無機塩の代わりに、等張剤として、グリセリン、ポリエチレングリコールやD-マンニトールなどの多価アルコールを配合し経時安定性を向上させることが提案され、特開平7-324034号公報には、ホウ酸、キレート剤(エドト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム)、及びアミノ酸を配合

することにより、経時安定性を向上させることが提案されている。さらに、特開平8-20538号公報には、水溶性の有機酸(C₁₋₅脂肪族カルボン酸、C₁₋₅ヒドロキシカルボン酸、C₁₋₁₀多価カルボン酸、C₁₋₅アミノカルボン酸)及び/又はその塩を併用することにより、経時安定性を向上させることが提案されている。また、フマル酸ケトチフェンを含有する抗アレルギー点眼剤では、通常、塩化ベンザルコニウム、グリセリンなどが添加されている。

10 【0004】また、WO 91/02528には、添加剤として、亜硫酸水素塩、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸塩、ジブチルヒドロキシトルエンを添加することにより、フマル酸ケトチフェン含有外用製剤の経時安定性を向上させることが提案されている。

【0005】しかしながら、これらの文献では、窒素含有水溶性ポリマーの添加による液剤の安定性(フマル酸ケトチフェンの含量低下や薬液の着色)については、考慮されていない。

20 【0006】さらに、フマル酸ケトチフェンを含有するアレルギー性鼻炎治療剤として、ポリビニルピロリドン、ピロ亜硫酸ナトリウムとアスコルビン酸とを添加した点鼻液が知られている。しかし、この鼻炎治療剤は、開放系で保存すると、フマル酸ケトチフェンの安定性が損なわれ、フマル酸ケトチフェンの有効量が経時的に大きく低下するとともに、著しく着色する。例えば、鼻炎治療剤を含むビン容器を開封後、鼻炎スプレーを取り付けて、60で2週間及び4週間経時変化させると、フマル酸ケトチフェンの含有率はそれぞれ90%及び76%に低下する。また、薬液は黄色く着色する。このため、経時的に安定なフマル酸ケトチフェンを含有する液剤の開発が求められている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、長期間に亘り、ケトチフェンまたはそのフマル酸塩の、含量低下や着色を抑制できる液剤およびその製造方法を提供することにある。また、本発明の他の目的は、使用感に優れ、点鼻液などとして有用な液剤およびその製造方法を提供することにある。

【0008】

40 【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的を達成するため鋭意検討した結果、ケトチフェンまたはそのフマル酸塩に窒素含有水溶性ポリマーと亜硫酸アルカリ金属塩、亜硫酸水素アルカリ金属塩及びキレート剤から選択された安定化剤とを用いると、ケトチフェンまたはそのフマル酸塩の経時安定性に優れ、着色がなく使用感を向上できることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明の液剤は、ケトチフェンまたはそのフマル酸塩と窒素含有水溶性ポリマーと亜硫酸アルカリ金属塩、亜硫酸水素アルカリ金属塩及びキレート剤から選択された少なくとも一種の安定化剤とで構成されている。

この液剤において、窒素含有水溶性ポリマーの含有量は、液剤の構成成分全体の0.1~30(W/V)%程度であってもよい。安定化剤は少なくとも亜硫酸アルカリ金属塩、亜硫酸水素アルカリ金属塩、エデト酸またはその塩、クエン酸またはその塩の少なくとも一種で構成でき、安定化剤の含有量は、液剤の構成成分全体の0.001~1.0(W/V)%程度であってもよい。また、安定化剤の割合は、窒素含有水溶性ポリマー100重量部に対して安定化剤の割合が0.1~10重量部であってもよい。

【0009】さらに本発明は、ケトチフェンまたはそのフマル酸塩と窒素含有水溶性ポリマーと亜硫酸アルカリ金属塩、亜硫酸水素アルカリ金属塩、エデト酸またはその塩、クエン酸またはその塩から選択された少なくとも一種とを混合する液剤の製造方法も提供する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の液剤は、ケトチフェンまたはそのフマル酸塩と、窒素含有水溶性ポリマーと、亜硫酸アルカリ金属塩、亜硫酸水素アルカリ金属塩及びキレート剤から選択された安定化剤とで構成されている。以下に、これらの成分について説明する。

【0011】[ケトチフェンまたはそのフマル酸塩]本発明では、有効成分として、ケトチフェン又はそのフマル酸塩を使用する。有効成分は、遊離のケトチフェンとして使用してもよいが、通常、フマル酸ケトチフェンとして使用される。ケトチフェン又はそのフマル酸塩の使用量は、点鼻液、点眼液、シロップ剤、エアゾール剤などの液剤の種類に応じて、例えば、0.001~10(W/V)%、好ましくは0.005~5(W/V)%、さらに好ましくは0.01~1(W/V)%程度であり、通常、0.01~0.5(W/V)%程度である。

【0012】[窒素含有水溶性ポリマー]窒素含有水溶性ポリマーは、窒素が含まれる水溶性ポリマーであれば種類は特に限定されず、例えば、ポリビニルピロリドン、動物粘質物[コンドロイチン硫酸又はその塩(ナトリウム塩など)、ヒアルロン酸又はその塩(ナトリウム塩など)など]などが例示できる。これらの成分は、増粘剤として機能させることができ、単独または2種以上組合わせて使用できる。

【0013】これらの窒素含有水溶性ポリマーは、液剤の種類などに応じて選択できる。例えば、点鼻液、スプレー剤に使用する場合には、噴霧性がよく微細な噴霧粒子を生成できるポリビニルピロリドンなどが好ましい。窒素含有水溶性ポリマー(特にポリビニルピロリドン)を点鼻液の粘性調整剤(増粘剤)として用いると、鼻粘膜への吸着性を向上させるとともに、鼻粘膜から除去されやすく、保水作用を長時間保つことができ、保護膜を形成して外界の塵や細菌から鼻粘膜を保護できる。そのため、窒素含有水溶性ポリマー(特に、ポリビニルピロ

リドン)を噴霧、微粒子の生成が必要な液剤(点鼻液やスプレー剤など)に使用すると、使用感を向上させることができる。

【0014】窒素含有水溶性ポリマーの重量平均分子量は、所望の増粘性に応じて、例えば、 $0.5 \times 10^4 \sim 100 \times 10^4$ 、好ましくは、 $1 \times 10^4 \sim 50 \times 10^4$ 、特に $1 \times 10^4 \sim 10 \times 10^4$ 程度の範囲から選択でき、通常、 $2 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 程度である。

【0015】窒素含有水溶性ポリマーの使用量は、液剤の目的に応じて、適宜選択できる。特に、点鼻液の場合の窒素含有水溶性ポリマーの使用量は、噴霧性を有し、鼻粘膜への吸着性および除去性とのバランスを図り、保水性を有し、鼻粘膜への保護性を発揮できる範囲で適宜選択できる。窒素含有水溶性ポリマーの使用量は、例えば、液剤全体に対し、0.1~30(W/V)%、好ましくは0.5~15(W/V)%、さらに好ましくは1~10(W/V)%程度であり、特に、1~5(W/V)%程度である。

【0016】窒素含有水溶性ポリマーは、他の水溶性ポリマー、例えば、セルロース誘導体(メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルメロースナトリウムなど)、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリオキシアルキレングリコール(ポリエチレングリコール、エチレンオキシド-プロピレンオキシドブロック共重合体など)、植物粘質物(アルギン酸ナトリウムなど)などと併用してもよい。

【0017】[安定化剤]本発明の液剤に使用する安定化剤は、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩及びキレート剤のうち少なくとも一種を含んでいる。このような安定化剤を窒素含有水溶性ポリマー(特にポリビニルピロリドン)と組み合わせると、窒素含有水溶性ポリマーによる使用感の良さを維持しつつ、ケトチフェンまたはフマル酸塩の量の低下や着色を防止できる。亜硫酸塩、亜硫酸水素塩は、還元作用を有することが知られている。亜硫酸塩や亜硫酸水素塩としては、種類は特に限定されず、例えば、亜硫酸塩[亜硫酸アンモニウム、亜硫酸アルカリ金属塩(K, Na, Li塩)]、亜硫酸水素塩[亜硫酸水素アンモニウム、亜硫酸水素アルカリ金属塩(K, Na, Li塩)]などが例示できる。

【0018】なお、前記文献に記載のピロ亜硫酸塩やアスコルビン酸又はその塩も亜硫酸塩や亜硫酸水素塩と同様に、還元作用を有している。しかし、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩の機能は、窒素含有水溶性ポリマーと組合わせたとき、ピロ亜硫酸塩とアスコルビン酸又はその塩との組合わせと異なる。例えば、空気と接触可能な状態で、60で4週間保存すると、亜硫酸塩や亜硫酸水素塩を用いた場合には、液剤中のフマル酸ケトチフェンは95重量%以上残存し、殆ど着色しない。一方、ピロ亜硫酸

塩とアスコルビン酸又はその塩と窒素含有水溶性ポリマーとを組み合わせると、予想に反して安定性が著しく低下し、上記保存条件でフマル酸ケトチフェンの有効量が約75重量%に減少し、しかも着色が著しい。

【0019】キレート剤は、種類は特に限定されず、例えば、ポリアミノカルボン酸類〔エチレンジアミン四酢酸又はその塩（例えば、エドト酸ナトリウムなど）など〕、オキシカルボン酸類（クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などのC₂₋₆オキシカルボン酸）またはその塩（アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのC₂₋₆オキシカルボン酸アルカリ金属塩）などがあげられる。

【0020】これらの安定化剤は、単独でまたは二種以上組み合わせ使用できる。好ましい化合物には、亜硫酸塩（亜硫酸ナトリウムなど）、亜硫酸水素塩（亜硫酸水素ナトリウムなど）などが含まれ、好ましいキレート剤はエチレンジアミン四酢酸塩（特に、エドト酸ナトリウムなどのエドト酸アルカリ金属塩など）、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウムなど）が含まれる。

【0021】安定化剤は、ケトチフェンまたはフマル酸塩の含量や窒素含有水溶性ポリマーの種類や使用量を考慮しつつ、ケトチフェンまたはフマル酸塩の含量の低下や着色を抑制できる範囲で適当に選択できる。安定化剤の使用量は、例えば、液剤全体の0.001~1.0(W/V)%、好ましくは0.002~0.5(W/V)%、さらに好ましくは0.005~0.3(W/V)%程度である。また、安定化剤の使用量は、例えば、窒素含有水溶性ポリマー100重量部に対して、0.1~10重量部（例えば、0.2~8重量部）、好ましくは0.2~5重量部程度である。

【0022】〔添加剤〕本発明の液剤は、さらに等張化剤として、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール、キシリトールなど）、ホウ酸又はその塩、塩化ナトリウム、リン酸塩などを含んでいてもよい。等張化剤の添加量は、液剤の種類に応じて適宜選択できる。例えば、点鼻液に使用する場合、液剤の浸透圧比（0.9(W/V)%塩化ナトリウム溶液の浸透圧に対する試料の浸透圧の比）が0.5~2程度になる範囲に選択できる。等張化剤の添加量は、通常、液剤全体の0.1~10(W/V)%、好ましくは、0.5~7(W/V)%、さらに好ましくは0.5~5(W/V)%程度である。また、本発明の液剤は、さらに防腐剤として、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、フェネチルアルコール、ソルビン酸やその塩、カチオン系防腐剤（塩化ベンザルコニウムなどの第4級アンモニウム塩など）などを用いてもよい。防腐剤は、液剤の種類に応じて適宜選択できる。

【0023】さらに、液剤ではpH調整剤（例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基、塩酸などの酸）により、pH3~7程度に調整してもよい。また、液剤の種類に応じて、他の成分、例えば、アルコール類、界面活性剤な

どを添加してもよい。

【0024】〔製造方法〕本発明の液剤は、水とともに、前記ケトチフェンまたはフマル酸塩、窒素含有水溶性ポリマー、安定化剤、さらには必要に応じて、等張化剤、防腐剤を混合し、溶解することにより調製できる。水としては、滅菌水、精製水に制限されず、等張液（生理食塩水やホウ酸水溶液など）や緩衝液などを用いてもよい。液剤は、通常、混合液を水酸化ナトリウムなどの塩基や塩酸などの酸でpHを調整し、全量を所定量にした後に、濾過することにより得ることができ、滅菌処理を施してもよい。液剤の滅菌は、濾過滅菌、高圧蒸気法による加圧滅菌などにより行うことができる。

【0025】〔使用態様〕本発明の液剤は、ケトチフェンまたはフマル酸塩の活性を利用した種々の液剤、例えば、粘膜投与製剤（点鼻液、点眼液など）、経口液剤（シロップ剤など）、経皮投与外用液剤（エアゾール剤、ローション剤、クリーム剤など）などに使用することができる。特に、噴霧性、鼻粘膜への吸着性および除去性のバランス、保水性、鼻粘膜に対する保護性に優れた使用感の良さなどから、特に点鼻液に使用することが好ましい。好ましい点鼻液は、液剤全体として、フマル酸ケトチフェンを0.01~1(W/V)%、ポリビニルピロリドン（ポビドン）を1~10(W/V)%、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、エドト酸又はその塩、クエン酸又はその塩から選択された少なくとも一種の安定化剤を0.005~0.3(W/V)%含んでいる。

【0026】点鼻液は、通常、容器内に密封して保存される。また、使用に際しては、通常、前記容器にスプレーを取付けて、噴霧することにより使用される。本発明の液剤（点鼻液など）は、密封状態のみならず、空気と接触可能な状態で保存しても、長期間に亘り、フマル酸ケトチフェンの含量は低下せず、液剤に着色は生じない。

【0027】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

〔窒素含有水溶性ポリマー〕使用した窒素含有水溶性ポリマーは、ポリビニルピロリドン（ポビドン）のうち、ポビドンK-17（重量平均分子量 約 1×10^4 ）、ポビドンK-25（重量平均分子量 約 2.5×10^4 ）、ポビドンK-30（重量平均分子量 約 4×10^4 ）である。

【0028】実施例1

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2800mg、ポビドンK-30を2000mg、亜硫酸水素ナトリウム80mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0029】実施例2

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2800mg、ポビドンK-30を2000mg、亜硫酸水素ナトリウム10mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0030】実施例3

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2800mg、ポビドンK-30を2000mg、亜硫酸ナトリウム25mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、塩酸でpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0031】実施例4

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2800mg、ポビドンK-30を2000mg、エドト酸ナトリウム25mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0032】実施例5

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2800mg、ポビドンK-30を2000mg、エドト酸ナトリウム15mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0033】実施例6

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2800mg、ポビドンK-30を2000mg、クエン酸ナトリウム25mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0034】実施例7

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2800mg、ポビドンK-30を3000mg、亜硫酸水素ナトリウム50mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0035】実施例8

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2800mg、ポビドンK-30を4000mg、亜硫酸水素

ナトリウム100mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0036】比較例1

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2800mg、ポビドンK-17を3500mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0037】比較例2

フマル酸ケトチフェン69mg、グリセリン2500mg、ポビドンK-25を2000mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH5.3に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0038】比較例3

フマル酸ケトチフェン69mg、グリセリン2500mg、ホウ酸320mg、ポビドンK-25を2000mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH5.3に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0039】比較例4

フマル酸ケトチフェン69mg、グリセリン2500mg、塩化ナトリウム150mg、ポビドンK-25を2000mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH5.3に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。

【0040】比較例5

フマル酸ケトチフェン75.6mg、グリセリン2500mg、塩化ナトリウム500mg、ポビドンK-17を3000mg、ピロ亜硫酸ナトリウム25mg、アスコルビン酸50mg、塩化ベンザルコニウム10mgを精製水に溶解し、水酸化ナトリウムでpH4.2に調節する。全量を100mlとし、濾過後点鼻液を得た。実施例および比較例の配合の割合を表1に示す。

【0041】

【表1】

表1

	フマル酸ケトチフェン量 (mg)	等張化剤 種類 (mg)	ポビドン 規格 (mg)	安定化剤 種類 (mg)	塩化ベンザルコニウム (mg)	pH
実施例1	75.6	グリセリン 2800	K-30 2000	亜硫酸水素ナトリウム 80	10	4.2
実施例2	75.6	グリセリン 2800	K-30 2000	亜硫酸水素ナトリウム 10	10	4.2
実施例3	75.6	グリセリン 2800	K-30 2000	亜硫酸ナトリウム 25	10	4.2
実施例4	75.6	グリセリン 2800	K-30 2000	エデト酸ナトリウム 25	10	4.2
実施例5	75.6	グリセリン 2800	K-30 2000	エデト酸ナトリウム 15	10	4.2
実施例6	75.6	グリセリン 2800	K-30 2000	クエン酸ナトリウム 25	10	4.2
実施例7	75.6	グリセリン 2800	K-30 3000	亜硫酸水素ナトリウム 50	10	4.2
実施例8	75.6	グリセリン 2800	K-30 4000	亜硫酸水素ナトリウム 100	10	4.2
比較例1	75.6	グリセリン 2800	K-17 3500	-	10	4.2
比較例2	69.0	グリセリン 2500	K-25 2000	-	10	5.3
比較例3	69.0	グリセリン 2500	K-25 2000	ホウ酸 320	10	5.3
比較例4	69.0	グリセリン 2500 NaCl 150	K-25 2000	-	10	5.3
比較例5	75.6	グリセリン 2500 NaCl 500	K-17 3000	ピロ亜硫酸ナトリウム 25 アスコルビン酸 50	10	4.2

前記実施例1及至8及び比較例1及至5で得られた点鼻液をプラスチックの点鼻容器に充填してサンプルを調製し、60℃で2週間及び4週間保存し、下記のようにして、残存率、着色性を評価することにより、経時変化を調べた。

【0042】[残存率]所定時間保存後のサンプルについてフマル酸ケトチフェンの残存量を液体クロマトグラフ法で測定した。結果を表2に示す。

【0043】なお、液体クロマトグラフ法は、以下のよう
30 に行った。試料溶液は、点鼻液2mlを正確に量り、内標準液(パラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液)2mlを正確に加え、さらに下記の移動相を加えて、20mlとして調整した。一方、標準溶液は、試料溶液に対応する定量用フマル酸ケトチフェンを量り、移動相を加えて溶かした後、試料溶液と同様に調整した。

【0044】移動相：0.0433(W/V)%の1-オクタンスルホン酸と0.136(W/V)%のリン酸二水素カリウムとを含む水溶液(pH3.3)5容量部と、アセトニトリル2容量部との混液

そして、液体クロマトグラフィー[検出波長：280nm、カラム：Inertsil ODS-2(内径4.6mm、長さ150mmに粒子径5μmのオクタデシルシリル化したシリカゲルを充填)、温度：40℃]から、内標準溶液に対する試料溶液および標準溶液のピーク面積比をそれぞれ求め、フマル酸ケトチフェンの残存量を算出した。

【0045】

【表2】

表2

	フマル酸ケトチフェンの残存量	
	60℃・2週間	60℃・4週間
実施例1	98.1%	97.3%
実施例2	99.4%	97.8%
実施例3	99.2%	95.3%
実施例4	98.2%	95.9%
実施例5	99.4%	97.8%
実施例6	97.4%	95.6%
実施例7	97.4%	96.9%
実施例8	97.1%	96.2%
比較例1	96.8%	92.1%
比較例2	95.5%	92.7%
比較例3	94.3%	88.6%
比較例4	92.8%	90.7%
比較例5	90.0%	76.1%

表2から明らかなように、実施例1及至8の液剤は、比較例に比べて、長期間に亘り、フマル酸ケトチフェンの残存率が95%以上と高く、フマル酸ケトチフェンを安定化できる。

【0046】[着色性]保存前、及び所定時間保存後のサンプルについて着色を波長400nmで測定した。なお、吸光度の測定は、波長400nmでの水の紫外吸光度を「0」として行った。結果を表3に示す。

【0047】

【表3】

表3

	液 剤 の 吸 光 度		
	開 始 時	60℃・2週間	60℃・4週間
実施例1	0.009	0.014	0.020
実施例2	0.009	0.013	0.019
実施例3	0.008	0.008	0.021
実施例4	0.008	0.008	0.018
実施例5	0.006	0.017	0.024
実施例6	0.009	0.021	0.030
実施例7	0.009	0.017	0.020
実施例8	0.010	0.022	0.024
比較例1	0.010	0.034	0.077
比較例2	0.009	0.031	0.074
比較例3	0.011	0.035	0.080
比較例4	0.008	0.029	0.075
比較例5	0.005	0.446	0.651

表3から明らかなように、実施例1乃至8の液剤は、殆ど無色透明で、着色を生じなかったのに対し、比較例は黄色く着色した。そのため本発明の液剤を用いると、長期間に亘り、液剤の着色を有効に防止することができる。

【0048】

【発明の効果】本発明の液剤は、ケトチフェンまたはそ

のフマル酸塩と窒素含有水溶性ポリマーと特定の安定化剤とで構成されているので、長期間に亘りケトチフェンまたはそのフマル酸塩の含量低下や液剤の着色を大きく抑制できる。

【0049】また、窒素含有水溶性ポリマーを用いるので、使用感を向上できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 47/32

識別記号

F I

A 6 1 K 47/32

J

(72)発明者 花染 功

富山県富山市下飯野148番地

(72)発明者 相馬 達明

富山県魚津市相木426番地