

明 細 書

発明の名称：水性組成物

技術分野

[0001] 以下、第1の本発明と第2の本発明について順に説明する。

第1の本発明は、水性組成物に関する。

背景技術

[0002] 4-フェニル酪酸ナトリウムは体内でフェニル酢酸に代謝されてグルタミン酸と結合して尿中に排泄されることが知られており、尿素サイクル異常症の治療薬に用いられている（非特許文献1）。近時、4-フェニル酪酸ナトリウムが近視や老視など眼疾患の予防又は治療に有用であることが報告されている（例えば、特許文献1及び2）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2018/164113号

特許文献2：国際公開第2020/129965号

非特許文献

[0004] 非特許文献1：ブフェニール（登録商標）錠 500mg ブフェニール（登録商標）顆粒 94% 添付文書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 4-フェニル酪酸ナトリウムを有効成分とする尿素サイクル異常症の治療薬は経口投与に適した錠剤及び顆粒剤として市販されている。一方、4-フェニル酪酸ナトリウムを含有する点眼剤等の水性組成物を樹脂容器に収容した際の挙動に関する知見は全く報告されていない。本発明者らは、4-フェニル酪酸ナトリウムを含有する水性組成物を特定の樹脂容器に収容した場合に当該樹脂容器からの不純物の溶出が促進されるという新たな問題があることを発見した。第1の本発明は、樹脂容器に収容された4-フェニル酪酸又

はその誘導体を含有する水性組成物であって、当該樹脂容器からの不純物の溶出が抑制された新規な水性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、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、4-フェニル酪酸ナトリウムを含有する水性組成物をポリオレフィンを含有する樹脂で形成された容器に収容することにより樹脂からの不純物の溶出が抑制されることを見出した。第1の本発明は、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) 4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩を含有する水性組成物であって、該水性組成物と接する部分の一部又は全部がポリオレフィンを含有する樹脂で形成された容器に収容してなる水性組成物。

[2]

(B) 緩衝剤を更に含有する、[1]に記載の水性組成物。

[3]

(C) キレート剤を更に含有する、[1]又は[2]に記載の水性組成物。

[4]

pHが6.0以上9.0以下である、請求項[1]～[3]のいずれか一項に記載の水性組成物。

発明の効果

[0008] 第1の本発明によれば、樹脂容器に収容された4-フェニル酪酸又はその誘導体を含有する水性組成物であって、当該樹脂容器からの不純物の溶出が抑制された水性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

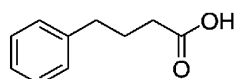
[0009] 以下、第1の本発明を実施するための形態について詳細に説明する。ただし、第1の本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0010] 本実施形態に係る水性組成物は、(A) 4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩（単に「(A) 成分」とも表記する。）を含有する。

[0011] [(A) 成分]

4-フェニル酪酸は4-PBAとも称され、以下の式：

[化1]



で表される公知の化合物である。

[0012] 4-フェニル酪酸のエステルは、例えば、4-フェニル酪酸のカルボキシル基が炭素数1～6の1価アルコールと脱水縮合することで形成されるエステルが挙げられる。具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、sec-ブチルエステル、tert-ブチルエステル、n-ペンチルエステル、n-ヘキシルエステルが挙げられる。これらの中でも、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステルが好ましい。

[0013] 4-フェニル酪酸の塩及び4-フェニル酪酸のエステルの塩は、薬理学的に許容されるものであれば特に制限されない。具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；トリエチルアミン塩、グアニジン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。これらの中でも、ナトリウム塩、カリウム塩が好ましく、ナトリウム塩がより好ましい。

[0014] 4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩は、無溶媒和物であってもよく、溶媒和物（例えば水和物）であってもよい。

[0015] 本実施形態に係る水性組成物における(A)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、製剤形態等に応じて適宜設定される。

(A) 成分の含有量としては、第1の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、本実施形態に係る水性組成物の総量を基準として、0.01～6 w/v%が好ましく、0.025～5 w/v%がより好ましく、0.05～4 w/v%がさらに好ましく、0.1～3 w/v%が特に好ましい。

[0016] [(B) 成分]

本実施形態に係る水性組成物は、更に(B)緩衝剤(単に「(B)成分」とも表記する。)を含有することが好ましい。水性組成物が(B)成分を更に含有することで、第1の本発明による効果がより顕著に奏される。緩衝剤としては、無機緩衝剤及び有機緩衝剤を含み、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。

[0017] 無機緩衝剤は、無機酸由来の緩衝剤である。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。

[0018] 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、ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤として、ホウ酸塩又はリン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。

[0019] 有機緩衝剤は、有機酸又は有機塩基由来の緩衝剤である。有機緩衝剤としては、例えば、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、トリス緩衝剤、イプシロンア

ミノカプロン酸緩衝剤、AMPD緩衝剤等が挙げられる。

[0020] 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。また、クエン酸緩衝剤又は酢酸緩衝剤として、クエン酸塩又は酢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、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウム等）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。イプシロンアミノカプロン酸緩衝剤としては、例えば、イプシロンアミノカプロン酸又はその塩が挙げられる。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。

[0021] 緩衝剤としては、第1の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、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好ましい。

[0022] 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使用してもよい。

[0023] 本実施形態に係る水性組成物における（B）成分の含有量は特に限定されず、（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）成分の含有量としては、第1の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、水性組成物の総量を基準として、0.05～5.0w/v%が好ましく、0.08～4.5w/v

％がより好ましく、0.1～4.0 w/v％がさらに好ましく、0.3～3.5 w/v％が特に好ましい。

[0024] 本実施形態に係る水性組成物における（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、第１の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、本実施形態に係る水性組成物に含まれる（Ａ）成分の総含有量１質量部に対して、0.008～500質量部が好ましく、0.02～180質量部がより好ましく、0.02～80質量部がさらに好ましく、0.1～35質量部が特に好ましい。

[0025] 〔（Ｃ）成分〕

本実施形態に係る水性組成物は、更に（Ｃ）キレート剤（単に「（Ｃ）成分」とも表記する。）を含有することが好ましい。水性組成物が（Ｃ）成分を更に含有することで、保存効力が（Ａ）成分との組合せにより相乗的に発揮される。キレート剤は、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。

[0026] キレート剤としては、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（エデト酸）（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）、グルコン酸、及びそれらの塩等が挙げられる。これらの塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩が挙げられる。

[0027] キレート剤としては、エデト酸又はその塩が好ましく、エデト酸のナトリウム塩がより好ましく、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウムがさらに好ましく、エデト酸二ナトリウムが特に好ましい。

[0028] 本実施形態に係る水性組成物における（Ｃ）成分の含有量は特に限定されず、（Ｃ）成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性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、保

存効力を（Ａ）成分との組合せにより相乗的に発揮する観点から、水性組成物の総量を基準として、 $0.001 \sim 12 \text{ w/v} \%$ が好ましく、 $0.003 \sim 8 \text{ w/v} \%$ がより好ましく、 $0.006 \sim 4 \text{ w/v} \%$ がさらに好ましく、 $0.01 \sim 2 \text{ w/v} \%$ が特に好ましい。

[0029] 本実施形態に係る水性組成物における（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、保存効力を（Ａ）成分との組合せにより相乗的に発揮する観点から、本実施形態に係る水性組成物に含まれる（Ａ）成分の総含有量１質量部に対して、 $0.0002 \sim 1200$ 質量部が好ましく、 $0.0006 \sim 320$ 質量部がより好ましく、 $0.0015 \sim 80$ 質量部がさらに好ましく、 $0.003 \sim 20$ 質量部が特に好ましい。

[0030] 本実施形態に係る水性組成物は、第１の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で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、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、消炎剤、ステロイド剤、充血除去剤、眼筋調節薬剤、ビタミン類、アミノ酸類、収斂剤等が挙げられる。

[0031] 本実施形態に係る水性組成物には、第１の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種又はそれ以上を併用して適量含有させてもよい。このような添加物として、例えば、担体、 pH 調節剤、界面活性剤、香料又は清涼化剤、増粘剤、安定化剤、防腐剤、等張化剤等が挙げられる。

[0032] 本実施形態に係る水性組成物の 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ないが、第１の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、水性組成物の pH は 9.0 以下が

好ましく、8.5以下がより好ましく、8.0以下がさらに好ましい。また、4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩の安定性がより向上する観点から、水性組成物のpHは6.0以上が好ましく、6.5以上がより好ましく、7.0以上がさらに好ましい。

[0033] 本実施形態に係る水性組成物は、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、水性組成物の用途、製剤形態、使用方法等に応じて適宜設定され得るが、例えば、0.4～5.0とすることができる。浸透圧比は、第十八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。

[0034] 本実施形態に係る水性組成物の粘度は、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1～10000mPa・sであってもよい

[0035] 本実施形態に係る水性組成物は、例えば、（A）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、濾過滅菌等により滅菌処理することで調製できる。

[0036] 本実施形態に係る水性組成物が眼科組成物である場合、例えば、点眼剤（点眼液又は点眼薬ともいう。また、点眼剤にはコンタクトレンズ装用中に点眼可能な点眼剤を含む。）、人工涙液、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。)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。

[0037] 本実施形態に係る水性組成物は、4-フェニル酪酸ナトリウムを有効成分として含有することから、近視の予防剤、抑制剤又は治療剤として好適に使用することができる。また、本実施形態に係る水性組成物は、4-フェニル酪酸ナトリウムを有効成分として含有することから、老視の予防剤、抑制剤又は治療剤としても好適に使用することができる。

[0038] 本実施形態に係る水性組成物は、第1の本発明による効果をより顕著に発揮することから、眼科組成物であることが好ましく、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。)であることがより好ましい。本実施形態に係る水性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1～3滴、1～2滴、又は2～3滴を1日1～4回、又は5～6回点眼して用いる方法を例示できる。

[0039] [容器]

本実施形態に係る水性組成物は、該水性組成物と接する部分の一部又は全部がポリオレフィンを含む樹脂(以下、「本実施形態に係る樹脂」ともいう)で形成された容器に収容して提供される。ポリオレフィンを含む樹脂としては、例えば、ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)、エチレン・プロピレンコポリマー、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、ポリメチルペンテン、環状オレフィンポリマー(COP)、環状オレフィンコポリマー(COC)、及びこれらの組合せを含む樹脂が挙げられる。

[0040] ポリエチレンとしては、例えば、高密度ポリエチレン(HDPE)、低密度ポリエチレン(LDPE)、直鎖状低密度ポリエチレン(LLDPE)が

挙げられる。

- [0041] 環状オレフィンポリマーは、1種単独の環状オレフィンを共重合させたポリマー、若しくは2種以上の環状オレフィンを共重合させたポリマー、又はそれらの水素添加物を含有するものであれば、特に制限されない。環状オレフィンポリマーは、環状オレフィンの開環重合体又はその水素添加物を含有するものが好ましい。また、環状オレフィンポリマーは、非結晶性の重合体を含むものが好ましい。
- [0042] 環状オレフィンコポリマーは、環状オレフィンと非環状オレフィンとを共重合させたポリマー、又はそれらの水素添加物を含有するものであれば、特に制限されない。
- [0043] 環状オレフィンとしては、例えば、ビニル基を有する単環式若しくは多環式シクロアルカン、単環式若しくは多環式シクロアルケン、及びこれらの誘導体が挙げられる。環状オレフィンとして、好ましくは、ノルボルネン、テトラシクロドデセン、及びこれらの誘導体である。非環状オレフィンとしては、例えば、エチレン、プロピレン、1-ブテン、1-ペンテン、1-ヘキセン等の α -オレフィンが挙げられる。
- [0044] 環状オレフィンポリマーとしては、第1の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、ノルボルネン骨格を有する環状オレフィンの重合体またはその水素添加物を含有するものが好ましい。環状オレフィンコポリマーとしては、第1の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、ノルボルネンとエチレンとを共重合させたポリマーが好ましい。なお、環状オレフィンと非環状オレフィンとを共重合させたポリマーには、当該ポリマーの構成成分として他のモノマーが含まれていてもよい。
- [0045] 本実施形態に係る樹脂としては、ポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）及び環状オレフィンコポリマー（COC）からなる群より選択される少なくとも1種を含有する樹脂が好ましく、ポリエチレンのみを含有する樹脂、ポリプロピレンのみを含有する樹脂、環状オレフィンコポリマー及びポリエチレンを含有する樹脂がより好ましい。

- [0046] 本実施形態に係る樹脂が環状オレフィンコポリマー及びポリエチレンを含む樹脂である場合、該樹脂における環状オレフィンコポリマーとポリエチレンコポリマーの含有比率は、例えば、50：50～95：5、55：45～90：10、又は60：40～85：15であってもよい。
- [0047] 本実施形態に係る樹脂には、例えば、ポリカーボネート、（メタ）アクリル酸系重合体、ポリスチレン（PS）、ポリエチレンナフタレート（PEN）、ポリブチレンテレフタレート（PBT）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、及びポリアリレート等の他のポリマーが含まれていてもよい。また、本実施形態に係る樹脂は、安定化剤、改質剤、着色剤、紫外線吸収剤、金属酸化物、酸素吸収剤、抗菌剤、可塑剤、ガラス繊維等の添加剤を含んでいてもよい。
- [0048] 容器の種類としては、眼科分野で一般的に使用されている容器であってよく、具体的には、例えば、点眼容器が挙げられる。容器のうち水性組成物と接する部分は、例えば、中栓、穴あき中栓、容器内面（容器が複数の層からなる構造の場合、最も内側の層）が挙げられる。
- [0049] 容器は、水性組成物と接する部分の一部又は全部がポリオレフィンを含む樹脂で形成されている。例えば、容器が穴あき中栓（ノズル）を有する容器の場合、穴あき中栓部分のみが本実施形態に係る樹脂で形成されていてもよく、穴あき中栓以外の収容部分等が本実施形態に係る樹脂で形成されていてもよく、また、容器全体が本実施形態に係る樹脂で形成されていてもよい。
- [0050] 容器は、水性組成物と接する部分の一部が本実施形態に係る樹脂で形成されていればよいが、第1の本発明による効果をより一層顕著に奏するという観点から、水性組成物と接する部分の全部が本実施形態に係る樹脂で形成されていることが好ましい。容器の一部が本実施形態に係る樹脂で形成されている場合、他の部分を形成する樹脂の種類については特に制限されないが、例えば、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリブチレンテレフタレート（PBT）、ポリエチレンナフタレート（PEN）、ポリスチレン（P

S)、ポリアリレート (PAR)、ポリカーボネート (PC)、ポリイミド (PI)、アクリロニトリルブタジエンスチレン (ABS) 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。

[0051] 容器の形状及び容量は特に限定されず、用途に応じて適宜設定すればよい。また、容器は、複数回の使用量の水性組成物が収容される容器 (マルチドーズ型容器) であってもよく、単回の使用量の水性組成物が収容される容器 (ユニットドーズ型容器) であってもよい。

[0052] 容器がマルチドーズ型容器の場合、例えば、容量が1.5~7.5 mL、2~6 mL、又は2.5~5.0 mLであってもよい。また、容器がユニットドーズ型容器の場合、例えば、容量が0.1~1.0 mL、0.2~0.9 mL、又は0.3~0.8 mLであってもよい。

[0053] 本実施形態に係る水性組成物は、容器入り水性組成物としても提供され得る。第1の本発明はまた、容器に第1の本発明の水性組成物が収容された医薬品 (点眼剤等の眼科用製品) と捉えることもできる。

[0054] [第1の本発明の実施例]

以下、試験例に基づいて第1の本発明を具体的に説明するが、第1の本発明はこれらに限定されるものではない。また、特に記載がない限り、表中の各成分の単位はw/v%である。

[0055] [試験例1：マルチドーズ型容器での安定性試験]

<製剤の調製>

表1-1に示す各水性組成物 (製剤1-0~1-4) を常法により調製し、5 mL容量のポリエチレン (PE)、ポリプロピレン (PP) 及びポリエチレンテレフタレート (PET) 製マルチドーズ型容器に5 mLずつ充填した。

[0056] <4-フェニル酪酸ナトリウムの安定性>

液体クロマトグラフィーを用いて4-フェニル酪酸ナトリウムの定量を行った。0.05 w/v%の4-フェニル酪酸ナトリウム溶液10 μ Lを標準

溶液とし、移動相で10倍に希釈した製剤10 μ Lを試料溶液とした。標準溶液および試料溶液をそれぞれ30 $^{\circ}$ Cに維持した逆相カラム（YMC-Pack ODS-A（I.D. 4.6mm $\times$ 150mm, 5 μ m）、株式会社ワイエムシィ製）に供し、移動相0.2%ギ酸溶液／アセトニトリル混液により溶出を行った。検出は紫外吸光光度計（測定波長：260nm）で行った。その後、標準溶液および試料溶液についてそれぞれ4-フェニル酪酸ナトリウムのピーク面積を測定し、次の式1により調製直後及び60 $^{\circ}$ Cで1週間保管後の各製剤について4-フェニル酪酸ナトリウムの濃度を求めた。調製直後の濃度を100とした場合の結果を表1-2に示す。

式1：4-フェニル酪酸ナトリウムの濃度（w/v%）= 0.05 $\times$ （試料溶液の4-フェニル酪酸のピーク面積／標準溶液の4-フェニル酪酸のピーク面積） $\times$ 10

[0057] <総不純物の測定>

液体クロマトグラフィーを用いて総不純物の測定を行った。精製水で100倍に希釈した製剤50 μ Lを標準溶液とし、製剤50 μ Lを試料溶液とした。標準溶液および試料溶液をそれぞれ45 $^{\circ}$ Cに維持した逆相カラム（Inertsil Ph-3 HP（I.D. 4.6mm $\times$ 250mm, 3 μ m）、ジーエルサイエンス株式会社製）に供し、移動相A：水／酢酸（99：1）及び移動相B：アセトニトリル／酢酸（99：1）を用いたグラジエントプログラムにより溶出を行った。検出は紫外吸光光度計（測定波長：254nm）で行った。その後、標準溶液については4-フェニル酪酸ナトリウムのピーク面積を測定し、試料溶液については4-フェニル酪酸ナトリウム以外の各成分のピーク面積を測定し、次の式2により調製直後及び60 $^{\circ}$ Cで1週間保管後の各製剤について4-フェニル酪酸ナトリウムに対する個々の不純物の比率を算出し、その総和を求めた。なお、面積の測定範囲は4-フェニル酪酸ナトリウムの保持時間の約2倍の時間までとした。また、基剤として製剤1-0を用いた。調製直後の総不純物量を1とした場合の結果を表1-3に示す。

式 2 : 4-フェニル酪酸に対する個々の不純物の比率 = (4-フェニル酪酸以外の成分のピーク面積 - 基剤での4-フェニル酪酸以外の成分のピーク面積) / 4-フェニル酪酸のピーク面積

[0058] [表1-1]

成分名	製剤 1-0	製剤 1-1	製剤 1-2	製剤 1-3	製剤 1-3'	製剤 1-3''	製剤 1-4
4-フェニル酪酸ナトリウム	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ホウ酸	1	1	0	1	1	1	1
ホウ砂	0.15	0.15	0	0.15	0.15	0.15	0.15
リン酸二水素ナトリウム	0	0	0.05	0	0	0	0
リン酸水素二ナトリウム	0	0	0.7	0	0	0	0
エドト酸二ナトリウム	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
塩酸/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
合計	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5	5	6	8.5	10

[0059] [表1-2]

	調製 直後	60°C, 1週間後		
		PE	PP	PET
製剤 1-1	100	100.1	100.8	101.0
製剤 1-2	100	99.7	99.4	98.8
製剤 1-3	100	93.4	91.8	96.3
製剤 1-3'	100	99.2	97.1	100.1
製剤 1-3''	100	100.5	100.7	99.6
製剤 1-4	100	100.4	99.4	100.1

[0060] [表1-3]

	調製 直後	60°C, 1週間後		
		PE	PP	PET
[製剤 1-1] - [製剤 1-0]	1	3.5	2.5	13
[製剤 1-2] - [製剤 1-0]	1	7	4	29
[製剤 1-3] - [製剤 1-0]	1	13	4	54
[製剤 1-3''] - [製剤 1-0]	1	7.4	5.4	38.2
[製剤 1-4] - [製剤 1-0]	1	0.98	0.91	1.4

[0061] 表 1-2 より、各容器樹脂の間で4-フェニル酪酸ナトリウム自体の安定性に差は見られなかった。一方、表 1-3 より、ポリエチレンテレフタレート製樹脂に収容された製剤と比較してポリエチレン製樹脂及びポリプロピレ

ン製樹脂に収容された製剤では不純物の発生が抑制されることが確認された。

[0062] 〔試験例 2：ユニットドーズ型容器での安定性試験〕

＜製剤の調製＞

表 1－4 に示す水性組成物（製剤 2－1）を常法により調製し、0.5 mL 容量のポリエチレン（PE）製ユニットドーズ型容器、及び環状オレフィンコポリマー（COC）とポリエチレン（PE）とを混合した樹脂製ユニットドーズ型容器に 0.5 mL ずつ充填した。

[0063] ＜4－フェニル酪酸ナトリウムの安定性＞

液体クロマトグラフィーを用いて 4－フェニル酪酸ナトリウムの定量を行った。0.02 w/v % の 4－フェニル酪酸ナトリウム溶液 20 μ L を標準溶液とし、移動相で 10 倍に希釈した製剤 2－1 の 20 μ L を試料溶液とした。標準溶液および試料溶液をそれぞれ 30℃ に維持した逆相カラム（YMC-Pack ODS-A（I.D. 4.6 mm $\times$ 150 mm, 5 μ m）、株式会社ワイエムシイ製）に供し、移動相 0.2 % ギ酸溶液／アセトニトリル混液により溶出を行った。検出は紫外吸光光度計（測定波長：260 nm）で行った。その後、標準溶液および試料溶液についてそれぞれ 4－フェニル酪酸ナトリウムのピーク面積を測定し、次の式 3 により調製直後及び 40℃ で 1 カ月保管後の製剤 2－1 について 4－フェニル酪酸ナトリウムの濃度を求めた。調製直後の濃度を 100 とした場合の結果を表 1－5 に示す。

式 3：4－フェニル酪酸ナトリウムの濃度（w/v %）＝0.02 $\times$ （試料溶液の 4－フェニル酪酸のピーク面積／標準溶液の 4－フェニル酪酸のピーク面積） $\times$ 10

[0064] ＜総不純物の測定＞

液体クロマトグラフィーを用いて総不純物の測定を行った。精製水で 100 倍に希釈した製剤 80 μ L を標準溶液とし、製剤 80 μ L を試料溶液とした。標準溶液および試料溶液をそれぞれ 40℃ に維持した逆相カラム（Inertsil Ph-3（I.D. 4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μ m）、ジ

ーエルサイエンス株式会社製)に供し、移動相A：水／酢酸（99：1）及び移動相B：アセトニトリル／酢酸（99：1）を用いたグラジエントプログラムにより溶出を行った。検出は紫外吸光光度計（測定波長：254 nm）で行った。その後、標準溶液については4－フェニル酪酸ナトリウムのピーク面積を測定し、試料溶液については4－フェニル酪酸ナトリウム以外の各成分のピーク面積を測定し、次の式4により調製直後及び40℃で1カ月保管後の製剤2－1について4－フェニル酪酸ナトリウムに対する個々の不純物の比率を算出し、その総和を求めた。なお、面積の測定範囲は4－フェニル酪酸ナトリウムの保持時間の約2倍の時間までとした。調製直後の総不純物量を1とした場合の結果を表1－6に示す。

式4：4－フェニル酪酸に対する個々の不純物の比率＝4－フェニル酪酸以外の成分のピーク面積／4－フェニル酪酸のピーク面積

[0065] [表1-4]

	製剤2－1
4-フェニル酪酸ナトリウム	0.1
ホウ酸	1
ホウ砂	0.07
塩化ナトリウム	0.3
塩化カリウム	0.16
塩酸/水酸化ナトリウム	適量
精製水	残量
合計	100 mL
pH	7

[0066] [表1-5]

	調製直後	40℃, 1カ月後	
		PE	COC/PE
[製剤2－1]	100	99.6	99.5

[0067]

[表1-6]

	調製 直後	40°C, 1カ月後	
		PE	COC/PE
[製剤 2 - 1]	1	5.5	5.7

[0068] 表 1 - 5 より、各容器樹脂の間で 4 - フェニル酪酸ナトリウム自体の安定性に差は見られなかった。また、表 1 - 6 より、ポリエチレン製樹脂及び環状オレフィンコポリマーとポリエチレンとを含有する樹脂に収容された製剤ともに不純物の発生が抑制されることが確認された。

[0069] 以上で第 1 の本発明の説明を終了し、続いて、第 2 の本発明の説明を行う。

[0070] [第 2 の本発明]

第 2 の本発明は、水性組成物に関する。

[0071] [背景技術]

4 - フェニル酪酸ナトリウムは体内でフェニル酢酸に代謝されてグルタミン酸と結合して尿中に排泄されることが知られており、尿素サイクル異常症の治療薬に用いられている（非特許文献 1）。近時、4 - フェニル酪酸ナトリウムが近視や老視など眼疾患の予防又は治療に有用であることが報告されている（例えば、特許文献 1 及び 2）。

[0072] [先行技術文献]

[特許文献]

[特許文献 1] 国際公開第 2 0 1 8 / 1 6 4 1 1 3 号

[特許文献 2] 国際公開第 2 0 2 0 / 1 2 9 9 6 5 号

[非特許文献]

[非特許文献 1] ブフェニール（登録商標）錠 5 0 0 m g ブフェニール（登録商標）顆粒 9 4 % 添付文書

[第 2 の本発明の概要]

[第 2 の本発明が解決しようとする課題]

[0073] 4 - フェニル酪酸ナトリウムを有効成分とする尿素サイクル異常症の治療

薬は経口投与に適した錠剤及び顆粒剤として市販されている。一方、点眼剤等の水性組成物には一定の保存効力が要求される場所、4-フェニル酪酸ナトリウムを含有する液剤の保存効力に関する知見は全く報告されていない。第2の本発明は、4-フェニル酪酸ナトリウムを含有しながら、保存効力に優れた水性組成物を提供することを目的とする。

[0074] [第2の本発明の課題を解決するための手段]

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、4-フェニル酪酸ナトリウムを含有する水性組成物にキレート剤であるエデト酸二ナトリウムを配合することにより、意外にも水性組成物の保存効力が相乗的に増強されることを見出した。第2の本発明は、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。

[0075] [1]

(A) 4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩と、(B) キレート剤とを含有する、水性組成物。

[2]

(A) 成分の総含有量1質量部に対して、(B) 成分を0.0002～1200質量部含有する、[1]に記載の水性組成物。

[3]

(C) 緩衝剤を更に含有する、[1]又は[2]に記載の水性組成物。

[4]

pHが5.0以上9.0以下である、[1]～[3]のいずれかに記載の水性組成物。

[0076] [第2の本発明の効果]

第2の本発明によれば、4-フェニル酪酸ナトリウムを含有しながら、保存効力に優れた水性組成物を提供することができる。

[0077] [第2の本発明を実施するための形態]

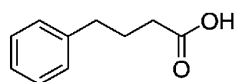
以下、第2の本発明を実施するための形態について詳細に説明する。ただし、第2の本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0078] 本実施形態に係る水性組成物は、(A) 4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩（単に「(A) 成分」とも表記する。）を含有する。

[0079] [(A) 成分]

4-フェニル酪酸は4-PBAとも称され、以下の式：

[化2]



で表される公知の化合物である。

[0080] 4-フェニル酪酸のエステルは、例えば、4-フェニル酪酸のカルボキシル基が炭素数1～6の1価アルコールと脱水縮合することで形成されるエステルが挙げられる。具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、sec-ブチルエステル、tert-ブチルエステル、n-ペンチルエステル、n-ヘキシルエステルが挙げられる。これらの中でも、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステルが好ましい。

[0081] 4-フェニル酪酸の塩及び4-フェニル酪酸のエステルの塩は、薬理学的に許容されるものであれば特に制限されない。具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；トリエチルアミン塩、グアニジン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。これらの中でも、ナトリウム塩、カリウム塩が好ましく、ナトリウム塩がより好ましい。

[0082] 4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩は、無溶媒和物であってもよく、溶媒和物（例えば水和物）であってもよい。

[0083] 本実施形態に係る水性組成物における(A)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、製剤形態等に応じて適宜設定される。

(A) 成分の含有量としては、第2の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、本実施形態に係る水性組成物の総量を基準として、0.01～6 w/v %が好ましく、0.025～5 w/v %がより好ましく、0.05～4 w/v %がさらに好ましく、0.1～3 w/v %が特に好ましい。

[0084] [(B) 成分]

本実施形態に係る水性組成物は、更に(B)キレート剤(単に「(B)成分」とも表記する。)を含有する。キレート剤は、医薬上、薬理的に(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。

[0085] キレート剤としては、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(エデト酸)(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)、グルコン酸、及びそれらの塩等が挙げられる。これらの塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩が挙げられる。

[0086] キレート剤としては、エデト酸又はその塩が好ましく、エデト酸のナトリウム塩がより好ましく、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウムがさらに好ましく、エデト酸二ナトリウムが特に好ましい。

[0087] 本実施形態に係る水性組成物における(B)成分の含有量は特に限定されず、(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)成分の含有量としては、保存効力を(A)成分との組合せにより相乗的に発揮する観点から、水性組成物の総量を基準として、0.001～12 w/v %が好ましく、0.003～8 w/v %がより好ましく、0.006～4 w/v %がさらに好ましく、0.01～2 w/v %が特に好ましい。

[0088] 本実施形態に係る水性組成物における(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、保存効力をより相

乗的に発揮する観点から、本実施形態に係る水性組成物に含まれる（A）成分の総含有量1質量部に対して、0.0002～1200質量部が好ましく、0.0006～320質量部がより好ましく、0.0015～80質量部がさらに好ましく、0.003～20質量部が特に好ましい。

[0089] [(C)成分]

本実施形態に係る水性組成物は、更に（C）緩衝剤（単に「（C）成分」とも表記する。）を含有することが好ましい。水性組成物が（C）成分を更に含有することで、第2の本発明による効果がより顕著に奏される。緩衝剤としては、無機緩衝剤及び有機緩衝剤を含み、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。

[0090] 無機緩衝剤は、無機酸由来の緩衝剤である。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。

[0091] 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、ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤として、ホウ酸塩又はリン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。

[0092] 有機緩衝剤は、有機酸又は有機塩基由来の緩衝剤である。有機緩衝剤としては、例えば、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、トリス緩衝剤、イプシロンア

ミノカプロン酸緩衝剤、AMPD緩衝剤等が挙げられる。

- [0093] 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。また、クエン酸緩衝剤又は酢酸緩衝剤として、クエン酸塩又は酢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、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウム等）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。イプシロンアミノカプロン酸緩衝剤としては、例えば、イプシロンアミノカプロン酸又はその塩が挙げられる。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。
- [0094] 緩衝剤としては、第2の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、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好ましい。
- [0095] 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使用してもよい。
- [0096] 本実施形態に係る水性組成物における（C）成分の含有量は特に限定されず、（C）成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性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、第2の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、水性組成物の総量を基準として、0.05～5.0w/v%が好ましく、0.08～4.5w/v

%がより好ましく、0.1～4.0 w/v %がさらに好ましく、0.3～3.5 w/v %が特に好ましい。

[0097] 本実施形態に係る水性組成物における（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、第2の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、本実施形態に係る水性組成物に含まれる（A）成分の総含有量1質量部に対して、0.008～500質量部が好ましく、0.02～180質量部がより好ましく、0.03～80質量部がさらに好ましく、0.1～35質量部が特に好ましい。

[0098] 本実施形態に係る水性組成物は、第2の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る適当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、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、消炎剤、ステロイド剤、充血除去剤、眼筋調節薬剤、ビタミン類、アミノ酸類、収斂剤等が挙げられる。

[0099] 本実施形態に係る水性組成物には、第2の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種又はそれ以上を併用して適当量含有させてもよい。このような添加物として、例えば、担体、pH調節剤、界面活性剤、香料又は清涼化剤、増粘剤、安定化剤、防腐剤、等張化剤等が挙げられる。

[0100] 本実施形態に係る水性組成物の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ないが、第2の本発明による効果をより顕著に奏する観点から、水性組成物のpHは9.0以下が好ましく、8.5以下がより好ましく、8.0以下がさらに好ましい。また、4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩の安定性がより向上する観点から、水性組成物のpHは5.0以上が好ましく、5.5以上がより好ましく、6.0以上がさらに好ましい。

- [0101] 本実施形態に係る水性組成物は、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、水性組成物の用途、製剤形態、使用方法等に応じて適宜設定され得るが、例えば、0.4～5.0とすることができる。浸透圧比は、第十八改正日本薬局方に基づき、286 mOsm (0.9 w/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（0.9 w/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0.900 gを正確に量り、精製水に溶かし正確に100 mLとして調製するか、市販の浸透圧比測定用標準液（0.9 w/v %塩化ナトリウム水溶液）を用いることができる。
- [0102] 本実施形態に係る水性組成物の粘度は、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1～10000であってもよい。
- [0103] 本実施形態に係る水性組成物は、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、濾過滅菌等により滅菌処理することで調製できる。
- [0104] 本実施形態に係る水性組成物が眼科組成物である場合、例えば、点眼剤（点眼液又は点眼薬ともいう。また、点眼剤にはコンタクトレンズ装用中に点眼可能な点眼剤を含む。）、人工涙液、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。）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。

[0105] 本実施形態に係る水性組成物は、4-フェニル酪酸ナトリウムを有効成分として含有することから、近視の予防剤、抑制剤又は治療剤として好適に使用することができる。また、本実施形態に係る水性組成物は、4-フェニル酪酸ナトリウムを有効成分として含有することから、老視の予防剤、抑制剤又は治療剤としても好適に使用することができる。

[0106] 本実施形態に係る水性組成物は、第2の本発明による効果をより顕著に発揮できることから、眼科組成物であることが好ましく、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。）であることがより好ましい。本実施形態に係る水性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1～3滴、1～2滴、又は2～3滴を1日1～4回、又は5～6回点眼して用いる方法を例示できる。

[0107] 本実施形態に係る水性組成物は、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、ポリプロピレン、環状オレフィンコポリマー、及びこれら2種以上の混合物等のポリオレフィン樹脂、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、及びこれら2種以上の混合物等のポリエステル樹脂が挙げられる。容器の材質としては、第2の本発明の効果をより一層高めるという観点から、ポリオレフィン樹脂がより好ましい。プラスチックには、例えば、ポリカーボネート、（メタ）アクリル酸系重合体、ポリスチレン（PS）、及びポリアリレート等の他のポリマーが含まれていてもよい。また、プラスチックには、安定化剤、改質剤、着色剤、紫外線吸収剤、金属酸化物、酸素吸収剤、抗菌剤、可塑剤、ガラス繊維等の添加剤が含まれていてもよい。また、本実施形態に係る水性組成物を収容する容器

には、スチレン系熱可塑性エラストマー、スチレン・ブタジエン系熱可塑性エラストマー等のエラストマーが使用されていてもよい。また、本実施形態に係る水性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。

[0108] 本実施形態に係る水性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、ポリエチレン、ポリプロピレン、環状オレフィンコポリマー、及びこれら2種以上の混合物等のポリオレフィン樹脂、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、及びこれら2種以上の混合物等のポリエステル樹脂が挙げられる。ノズルの材質としては、第2の本発明の効果をより一層高めるという観点から、ポリオレフィン樹脂がより好ましい。プラスチックには、例えば、ポリカーボネート、(メタ)アクリル酸系重合体、ポリスチレン(P S)、及びポリアリレート等の他のポリマーが含まれていてもよい。また、プラスチックには、安定化剤、改質剤、着色剤、紫外線吸収剤、金属酸化物、酸素吸収剤、抗菌剤、可塑剤、ガラス繊維等の添加剤が含まれていてもよい。また、本実施形態に係る水性組成物を収容する容器に装着するノズルには、シリコンが使用されていてもよい。

[0109] 容器の形状及び容量は特に限定されず、用途に応じて適宜設定すればよい。また、容器は、複数回の使用量の水性組成物が収容される容器(マルチドーズ型容器)であってもよく、単回の使用量の水性組成物が収容される容器(ユニットドーズ型容器)であってもよい。

[0110] 容器がマルチドーズ型容器の場合、例えば、容量が1.5~7.5 mL、2.0~6.0 mL、又は2.5~5.0 mLであってもよい。であってもよい。また、容器がユニットドーズ型容器の場合、例えば、容量が0.1~

1. 0 mL、0.2~0.9 mL、又は0.3~0.8 mLであってもよい。

[0111] 本実施形態に係る水性組成物は、容器入り水性組成物としても提供され得る。第2の本発明はまた、容器に第2の本発明の水性組成物が収容された医薬品（点眼剤等の眼科用製品）と捉えることもできる。

[0112] [第2の本発明の実施例]

以下、試験例に基づいて第2の本発明を具体的に説明するが、第2の本発明はこれらに限定されるものではない。また、特に記載がない限り、表中の各成分の単位はw/v%である。

[0113] [試験例1：保存効力試験]

表2-1に示す各水性組成物を常法により調製し、0.2 μ mメンブランフィルターでろ過し滅菌した。表2-1における各成分の単位はw/v%である。その後、各水性組成物の保存効力試験を第十八改正日本薬局方に基づいて実施した。*Pseudomonas aeruginosa*を、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト斜面培地の表面に接種して、30~35℃で、24時間培養した。培養菌体を白金耳で無菌的に採取し、適量の滅菌生理食塩水に浮遊させて、約 1×10^7 CFU/mLの生菌を含む細菌浮遊液を調製した。なお、細菌浮遊液の生菌数は、別途培養して計測した。次に、15 mLの遠沈管（PET）に、調製した各水性組成物を10 mLずつ充填した。これらの各水性組成物に、生菌数（最終濃度）が約 5×10^5 CFU/mLとなるように、細菌浮遊液を接種し、よく攪拌して試料とした。菌を含む試料を20~25℃で7日間保存した。その後、菌を含む試料を計数に適切な濃度となるように調整し、寒天混釈法に準じて菌を回収、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト寒天培地にて、30~35℃で2~3日間培養後、観察されたコロニー数をカウントすることにより生菌数を求めた。接種直後の生菌数と、7日間保存後の試料中の生菌数を比較し、菌数の減少量を保存効力（Log Reduction）として算出した。結果を表2-1に示す。

[0114]

[表2-1]

成分名	比較例 1	比較例 2	比較例 3	実施例 1
4-フェニル酪酸ナトリウム	0	0	2	2
ホウ酸	0.5	0.5	0.5	0.5
ホウ砂	0.025	0.025	0.025	0.025
エデト酸二ナトリウム	0	0.03	0	0.03
塩酸/水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
精製水	残量	残量	残量	残量
合計	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5	7.5
保存効力 (Log Reduction)	1.3	1.7	2.9	>4.7

[0115] 4-フェニル酪酸ナトリウムとエデト酸二ナトリウムとを含有する水性組成物においては接種した菌が検出限界未満にまで減少し、保存効力 (Log Reduction) の値が4.7よりも大きいことが確認された (実施例1)。4-フェニル酪酸ナトリウムを含有しない水性組成物においては、エデト酸二ナトリウムの配合により保存効力 (Log Reduction) の増加量が0.4にとどまった (比較例1及び2の比較)。一方、4-フェニル酪酸ナトリウムを含有する水性組成物においては、エデト酸二ナトリウムを配合することにより保存効力 (Log Reduction) の増加量が少なくとも約2となった (比較例3及び実施例1の比較)。以上のことから、4-フェニル酪酸ナトリウムとエデト酸二ナトリウムとを組み合わせることにより、保存効力が相乗的に高くなることが確認された。

請求の範囲

- [請求項1] (A) 4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩を含有する水性組成物であって、該水性組成物と接する部分の一部又は全部がポリオレフィンを含有する樹脂で形成された容器に収容してなる水性組成物。
- [請求項2] (B) 緩衝剤を更に含有する、請求項1に記載の水性組成物。
- [請求項3] (C) キレート剤を更に含有する、請求項1又は2に記載の水性組成物。
- [請求項4] pHが6.0以上9.0以下である、請求項1又は2に記載の水性組成物。
- [請求項5] (A) 4-フェニル酪酸若しくはそのエステル又はそれらの薬理学的に許容される塩と、(B) キレート剤とを含有する、水性組成物。
- [請求項6] (A) 成分の総含有量1質量部に対して、(B) 成分を0.0002～1.200質量部含有する、請求項5に記載の水性組成物。
- [請求項7] (C) 緩衝剤を更に含有する、請求項5又は6に記載の水性組成物。
- [請求項8] pHが5.0以上9.0以下である、請求項5又は6に記載の水性組成物。