(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2016-113458
(P2016-113458A)
(43)公開日　平成28年6月23日(2016.6.23)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 31/551	(2006.01)	A61K	31/551		4C076
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K	31/5377		4C086
A61P 27/02	(2006.01)	A61P	27/02		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	
A61P 27/06	(2006.01)	A61P	27/06		

審査請求 未請求　請求項の数 8　OL　（全 17 頁）　最終頁に続く

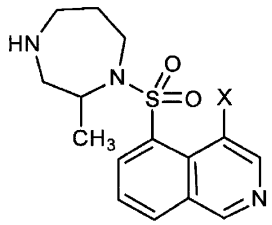
(21)出願番号　特願2015-242800 (P2015-242800)
(22)出願日　平成27年12月14日 (2015.12.14)
(31)優先権主張番号　特願2014-251697 (P2014-251697)
(32)優先日　平成26年12月12日 (2014.12.12)
(33)優先権主張国　日本国 (JP)

(71)出願人　000163006
興和株式会社
愛知県名古屋市中区錦３丁目６番２９号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(74)代理人　100077562
弁理士　高野　登志雄
(74)代理人　100096736
弁理士　中嶋　俊夫
(74)代理人　100117156
弁理士　村田　正樹
(74)代理人　100111028
弁理士　山本　博人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新水性組成物

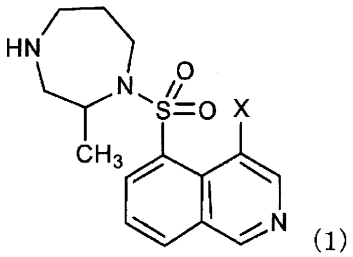
(57)【要約】
【課題】ハロゲン化イソキノリン誘導体含有水性組成物の、低温保存時の結晶析出を抑制する技術を提供すること。
【解決手段】次の一般式（１）



(1)

［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］
で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール又はその塩を含有する水性組成物。
【選択図】なし

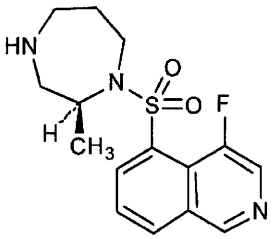
【特許請求の範囲】
【請求項１】
次の一般式（１）
【化１】



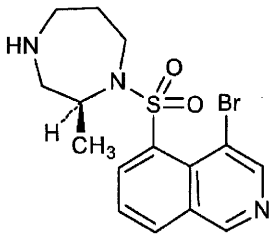
(1)

［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］
で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール又はその塩を含有する水性組成物。
【請求項２】
一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである請求項１記載の水性組成物。
【請求項３】
一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、リパスジル塩酸塩水和物（リパスジル１塩酸塩２水和物）である請求項１記載の水性組成物。
【請求項４】
チモロール又はその塩が、チモロール又はチモロールマレイン酸塩である請求項１～３のいずれか１項記載の水性組成物。
【請求項５】
さらにアミノ化合物を含有するものである請求項１～４のいずれか１項記載の水性組成物。
【請求項６】
アミノ化合物が、アスパラギン酸、アスパラギン酸ナトリウム、アミノ安息香酸エチル、アラニン、アルギニン、アルギニン塩酸塩、イプシロン－アミノカプロン酸、エチレンジアミン、グリシン、グルコサミン塩酸塩、グルタミン、グルタミン酸、グルタミン酸塩酸塩、グルタミン酸カリウム、グルタミン酸ナトリウム、シスチン、システイン、システイン塩酸塩、タウリン、トロメタモール、尿素、ヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、フェニルアラニン、フェンプロバメート、メチオニン、モノエタノールアミン、リジン、リジン塩酸塩、及びロイシンからなる群より選ばれる１種以上である請求項５記載の水性組成物。
【請求項７】
一般式（１）で表される化合物を、該化合物のフリー体に換算して０．０１～１０ｗ／ｖ％含有するものである請求項１～６のいずれか１項記載の水性組成物。
【請求項８】
チモロール又はその塩を、チモロールのフリー体に換算して０．０１～５ｗ／ｖ％含有するものである請求項１～７のいずれか１項記載の水性組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、水性組成物等に関する。
【背景技術】
【０００２】
以下の構造式：
【０００３】

【化１】

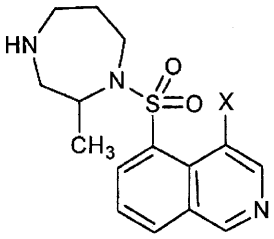


【０００４】
で表されるリパスジル（化学名：４－フルオロ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン）や、以下の構造式：
【０００５】
【化２】



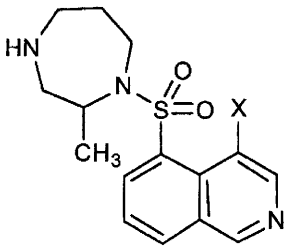
【０００６】
で表される４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリンなどのハロゲン化イソキノリン誘導体は、Ｒｈｏキナーゼ阻害作用等の薬理作用（例えば、特許文献１、２）を有し、眼疾患の予防や治療に有用であることが知られている。具体的には例えば、高眼圧症や緑内障の予防又は治療（例えば、特許文献３）等に有用であることが報告されている。
【０００７】
そのため、これらのハロゲン化イソキノリン誘導体を、例えば眼科用剤等として安定的に製剤化する技術を確立することは、極めて有用である。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００８】
【特許文献１】特許第４２１２１４９号公報
【特許文献２】国際公開第２００６／１１５２４４号パンフレット
【特許文献３】国際公開第２００６／０６８２０８号パンフレット
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
眼科用剤は通常、水を含有する組成物（水性組成物）である。本発明者らが、ハロゲン化イソキノリン誘導体であるリパスジルを眼科用剤等として製剤化するに当たり、リパスジルを含有する水性組成物を調製し、その保存安定性を確認したところ、低温での保存により、結晶が析出するという問題が生じることが判明した。
従って、本発明は、ハロゲン化イソキノリン誘導体含有水性組成物の、低温保存時の結晶析出を抑制する技術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】
【００１０】
そこで、本発明者らは、前記課題を解決するための製剤化技術の確立を目指して鋭意検討したところ、リパスジル等のハロゲン化イソキノリン誘導体を含有する水性組成物に、さらにチモロール又はその塩を含有せしめることにより、低温保存時の結晶析出を抑制することを見出し、本発明を完成した。

【００１１】
すなわち、本発明は、次の一般式（１）
【００１２】
【化３】



(1)

【００１３】
［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］
で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール又はその塩を含有する水性組成物を提供するものである。
【発明の効果】
【００１４】
本発明によれば、リパスジル等のハロゲン化イソキノリン誘導体を含有する水性組成物を低温保存した場合の結晶析出を抑制できる。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
本明細書は、これらに何ら限定されるものではないが、例えば以下の態様の発明を開示する。
［１］　次の一般式（１）
【００１６】
【化４】



(1)

【００１７】
［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］
で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール又はその塩を含有する水性組成物。
［２］　前記一般式（１）で表される化合物が、リパスジルである、［１］記載の水性組成物。
［３］　前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、リパスジル塩酸塩水和物（リパスジル１塩酸塩２水和物）である［１］又は［２］記載の水性組成物。
［４］　前記チモロール又はその塩が、チモロール又はチモロールマレイン酸塩である［１］～［３］のいずれか記載の水性組成物。
［５］　さらにアミノ化合物を含有するものである［１］～［４］のいずれか記載の水性組成物。
［６］　前記アミノ化合物が、アスパラギン酸、アスパラギン酸ナトリウム、アミノ安息香酸エチル、アラニン、アルギニン、アルギニン塩酸塩、イプシロン－アミノカプロン酸、エチレンジアミン、グリシン、グルコサミン塩酸塩、グルタミン、グルタミン酸、グ

ルタミン酸塩酸塩、グルタミン酸カリウム、グルタミン酸ナトリウム、シスチン、システイン、システイン塩酸塩、タウリン、トロメタモール、尿素、ヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、フェニルアラニン、フェンプロバメート、メチオニン、モノエタノールアミン、リジン、リジン塩酸塩、及びロイシンからなる群より選ばれる１種以上である［５］記載の水性組成物。

［７］　前記一般式（１）で表される化合物を、該化合物のフリー体に換算して０．０１～１０ｗ／ｖ％含有するものである［１］～［６］のいずれか記載の水性組成物。

［８］　前記チモロール又はその塩を、チモロールのフリー体に換算して０．０１～５ｗ／ｖ％含有するものである［１］～［７］のいずれか記載の水性組成物。

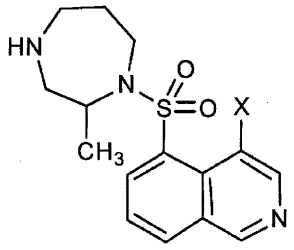
［９］　さらに、α１受容体遮断薬、α２受容体作動薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる１種以上を含有する、［１］～［８］のいずれか記載の水性組成物。

［１０］　さらに、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト、ニプラジロール、ブナゾシン、ブリモニジン、ドルゾラミド、ブリンゾラミド、イソプロピルウノプロストン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上を含有する［１］～［９］のいずれか記載の水性組成物。

［１１］　チモロール又はその塩を含有する、次の一般式（１）

【００１８】

【化５】



(1)

【００１９】

［式中、Ｘはハロゲン原子を示す。］

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む水性組成物における結晶析出の抑制剤。

【００２０】

＜一般式（１）で表される化合物＞

前記一般式（１）において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。前記一般式（１）において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、臭素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

また、前記一般式（１）において、メチル基の置換したホモピペラジン環を構成する炭素原子は不斉炭素である。そのため、立体異性が生じるが、一般式（１）で表される化合物にはいずれの立体異性体も包含され、単一の立体異性体でもよく、各種立体異性体の任意の割合の混合物でもよい。前記一般式（１）で表される化合物としては、絶対配置がＳ配置である化合物が好ましい。

【００２１】

前記一般式（１）で表される化合物の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に限定されず、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、塩酸塩が好ましい。

さらに、前記一般式（１）で表される化合物又はその塩は、水和物やアルコール和物等

の溶媒和物であってもよく、水和物であるのが好ましい。

【００２２】

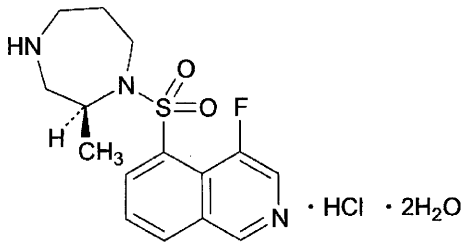
前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、具体的には、リパスジル（化学名：４－フルオロ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物;４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物等が挙げられる。

【００２３】

前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が好ましく、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がより好ましく、リパスジル若しくはその塩酸塩又はそれらの水和物がさらに好ましく、以下の構造式：

【００２４】

【化６】



【００２５】

で表されるリパスジル塩酸塩水和物（リパスジル１塩酸塩２水和物）が特に好ましい。

【００２６】

前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知であり、公知の方法により製造できる。具体的には例えば、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第１９９９／０２０６２０号パンフレット、国際公開第２００６／０５７３９７号パンフレット記載の方法等により製造することが出来る。また、４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第２００６／１１５２４４号パンフレット記載の方法等により製造することができる。

【００２７】

水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、適用疾患や患者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよいが、優れた薬理作用発現の観点から、水性組成物全容量に対して、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して０．０１～１０ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．０２～８ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．０４～６ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物としてリパスジルを用いる場合においては、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、リパスジルのフリー体に換算して０．０５～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．１～３ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．１～２ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

【００２８】

＜チモロール又はその塩＞

チモロール又はその塩には、チモロールのみならず、チモロールの薬学上許容される塩が含まれる。これらは公知の化合物であり、公知の方法により製造することができるほか、市販のものを用いることができる。

薬学上許容される塩としては、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、中でも、マレイン酸塩が好ましい。

【００２９】

本発明において、チモロール又はその塩としては、国や地域等で制定された公文書等に収載されているチモロール又はその塩が好ましい。公定書としては、日本薬局方、米国薬局方、英国薬局方、欧州薬局方、中国薬局方等が挙げられる。具体的には、チモロール、チモロールマレイン酸塩（化学名：(2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yloky)propan-2-ol monomaleate）が好ましく、本発明の配合剤を本邦において実施する場合は、日本薬局方チモロールマレイン酸塩を用いるのが特に好ましい。

【００３０】

水性組成物中のチモロール又はその塩の含有量は特に限定されず、結晶析出抑制作用の観点、これに加えて、チモロール又はその塩が有する眼圧下降作用の観点から、水性組成物全容量に対して、チモロール又はその塩をチモロールのフリー体に換算して０．０１～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．１～１ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．２～０．６ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

チモロール又はその塩がチモロールマレイン酸塩の場合、チモロールのフリー体に換算し０．０２～２ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．０５～０．７５ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．２５～０．５ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

【００３１】

リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物は、低温保存時において結晶析出が問題となり得るところ、試験例１に開示されるとおり、水性組成物にさらにチモロール又はその塩を含有せしめることにより、チモロール又はその塩を含有しない場合と比較して低温保存時における結晶析出が抑制されることが明らかとなった。従って、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びチモロール又はその塩を含有する水性組成物は、低温保存時の結晶析出が抑制されているため、保存安定性に優れるというメリットを有するものである。

【００３２】

＜アミノ化合物＞

本発明においては、水性組成物中にさらにアミノ化合物を含有させることが望ましい。後記試験例２で開示されるとおり、アミノ化合物を含有させると、水性組成物を長期間低温保存した際の結晶析出抑制効果に優れる。

ここで、「アミノ化合物」とは、アミノ基を有する化合物又はその塩であって、人体に投与しても安全性が凡そ確立されているものであれば、特に限定されるものではなく、具体的には、アスパラギン酸、アスパラギン酸ナトリウム、アミノ安息香酸エチル、アラニン、アルギニン、アルギニン塩酸塩、イプシロン－アミノカプロン酸、エチレンジアミン、グリシン、グルコサミン塩酸塩、グルタミン、グルタミン酸、グルタミン酸塩酸塩、グルタミン酸カリウム、グルタミン酸ナトリウム、シスチン、システイン、システイン塩酸塩、タウリン、トロメタモール、尿素、ヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、フェニルアラニン、フェンプロバメート、メチオニン、モノエタノールアミン、リジン、リジン塩酸塩、ロイシン等が挙げられ、これらを１種又は２種以上混合して用いることができる。これらは、いずれも公知の化合物であって、公知の方法により製造することができるほか、市販のものを用いることができる。

本発明において、アミノ化合物としては、イプシロン－アミノカプロン酸、グルタミン酸、グルタミン酸ナトリウム、タウリン、トロメタモール、モノエタノールアミンが好ましい。

【００３３】
水性組成物中のアミノ化合物の含有量は特に限定されず、適用疾患や患者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定された、水性組成物中の一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物及びチモロール又はその塩の含有量と、目した結晶析出抑制効果に基づき、含有量を決定すればよいが、優れた結晶析出抑制効果を得る観点から、水性組成物全容量に対して、アミノ化合物を０．０１～２０ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．２～１０ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．２５～１．５ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。アミノ化合物として、モノエタノールアミンを用いる場合においては、水性組成物全容量に対して、モノエタノールアミンを０．０５～５ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．１～２ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．５～１ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。
【００３４】
＜水性組成物＞
本明細書において「水性組成物」とは、少なくとも水を含有する組成物を意味し、その性状としては、液状（溶液又は懸濁液）、半固形状（軟膏）が挙げられる。なお、組成物中の水としては例えば、精製水、注射用水、滅菌精製水等を用いることができる。
水性組成物に含まれる水の含有量は特に限定されないが、５質量％以上が好ましく、２０質量％以上がより好ましく、５０質量％以上がさらに好ましく、９０質量％以上がさらにより好ましく、９０～９９．８質量％が特に好ましい。
【００３５】
水性組成物は、例えば、第十六改正日本薬局方　製剤総則等に記載の公知の方法に従って、種々の剤形とすることができる。剤形としては、例えば、注射剤、吸入液剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻液剤、注腸剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、ゲル剤、経口液剤、シロップ剤等が挙げられる。剤形としては、一般式（１）で表される化合物やチモロール又はその塩の有する薬理作用を有利に利用する観点から、眼疾患用剤、具体的には点眼剤、眼軟膏剤が好ましく、点眼剤が特に好ましい。
【００３６】
水性組成物には、上記した以外に、剤形に応じて、医薬品や医薬部外品等で利用される添加物を含んでいても良い。このような添加物としては、例えば、無機塩類、等張化剤、キレート剤、安定化剤、ｐＨ調節剤、防腐剤、抗酸化剤、粘稠化剤、界面活性剤、可溶化剤、懸濁化剤、清涼化剤、分散剤、保存剤、油性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤等が挙げられる。なお、こうした添加物として、上記の「アミノ化合物」に相当する成分を用いてもよい。
こうした添加物としては、具体的には例えば、アスコルビン酸、アスパラギン酸カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アルギン酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、イプシロン－アミノカプロン酸、ウイキョウ油、エタノール、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩酸、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液、カルボキシビニルポリマー、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、ｄ－カンフル、ｄｌ－カンフル、キシリトール、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、グリセリン、グルコン酸、Ｌ－グルタミン酸、Ｌ－グルタミン酸ナトリウム、クレアチニン、クロルヘキシジングルコン酸塩液、クロロブタノール、結晶リン酸二水素ナトリウム、ゲラニオール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酸化チタン、ジェランガム、ジブチルヒドロキシトルエン、臭化カリウム、臭化ベンゾドデシニウム、酒石酸、水酸化ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシル４５、精製ラノリン、Ｄ－ソルビトール、ソルビトール液、タウリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、チオ硫酸ナトリウム水和物、チメロサール、チロキサポール、デヒドロ酢酸ナトリウム、トロメタモール、濃グリセリン、濃縮混合トコフェロール、白色ワセリン、ハッカ水、ハッカ油、濃ベンザルコニウム塩化物液５０、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、ヒアル

ロン酸ナトリウム、人血清アルブミン、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、ヒプロメロース、氷酢酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、フェニルエチルアルコール、ブドウ糖、プロピレングリコール、ベルガモット油、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム塩化物液、ベンジルアルコール、ベンゼトニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物液、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリオキシエチレン（２００）ポリオキシプロピレングルコール（７０）、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ｄ－ボルネオール、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、Ｄ－マンニトール、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、メタンスルホン酸、メチルセルロース、ｌ-メントール、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ユーカリ油、ヨウ化カリウム、硫酸、硫酸オキシキノリン、流動パラフィン、リュウノウ、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リンゴ酸、ワセリン等が例示される。

【００３７】

添加物としては、例えば、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、グリセリン、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酒石酸、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、濃グリセリン、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、ヒプロメロース、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、Ｄ－マンニトール、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、メチルセルロース、モノエタノールアミン、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、ヒアルロン酸ナトリウム、ブドウ糖、ｌ-メントール等が好ましい。

【００３８】

水性組成物は、さらに、上記した以外に、適用疾患等に応じて、他の薬効成分を含んでいても良い。このような薬効成分としては、例えば、ブナゾシン塩酸塩などのブナゾシン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むα１受容体遮断薬；ブリモニジン酒石酸塩などのブリモニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アプラクロニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むα２受容体作動薬；カルテオロール塩酸塩などのカルテオロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ニプラジロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベタキソロール塩酸塩などのベタキソロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、レボブノロール塩酸塩などのレボブノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベフノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メチプラノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むβ遮断薬；ドルゾラミド塩酸塩などのドルゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ブリンゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アセタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ジクロルフェナミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む炭酸脱水酵素阻害剤；イソプロピルウノプロストン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、タフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、トラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むプロスタグランジン類；ジピベフリン塩酸塩などのジピベフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エピネフリン、エピネフリンホウ酸塩、エピネフリン塩酸塩などのエピネフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む交感神経作動薬；ジスチグミン臭化物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ピロカルピン、ピロカルピン塩酸塩、ピロカルピン硝酸塩などのピロカルピン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、カルバコール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む副交感神経作動薬；ロメリジン塩酸塩などのロメリジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物

を含むカルシウム拮抗薬；デメカリウム若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エコチオフェート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、フィゾスチグミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むコリンエステラーゼ阻害剤などが挙げられ、これらの１種又は２種以上を配合できる。

【００３９】

他の薬効成分としては、ブナゾシン、ブリモニジン、カルテオロール、ニプラジロール、ドルゾラミド、ブリンゾラミド、イソプロピルウノプロストン、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト及びラタノプロスト並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる１種以上が好ましく、ブナゾシン、ブリモニジン、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びイソプロピルウノプロストン並びにそれらの塩よりなる群から選ばれる１種以上がより好ましく、ブナゾシン塩酸塩、ブリモニジン酒石酸塩、ドルゾラミド塩酸塩、ブリンゾラミド及びイソプロピルウノプロストンよりなる群から選ばれる１種以上がさらに好ましい。

他の薬効成分としては、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト、ニプラジロール、ブナゾシン、ブリモニジン、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びイソプロピルウノプロストン、それらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上が好ましく、ニプラジロール、チモロール、ブナゾシン、ブリモニジン、ドルゾラミド、ブリンゾラミド及びイソプロピルウノプロストン、それらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上がより好ましい。

【００４０】

水性組成物のｐＨは特に限定されないが、４～９が好ましく、４．５～８がより好ましく、５～７が特に好ましい。また、生理食塩水に対する浸透圧比は特に限定されないが、０．６～３が好ましく、０．６～２がより好ましい。

【００４１】

水性組成物は、保存安定性、携帯性等の観点から、容器に収容されるのが好ましい。容器の形態は、水性組成物を収容可能であることを限度として特に限定されず、剤形等に応じて適宜選択、設定すればよい。このような容器の形態としては、具体的には例えば、注射剤用容器、吸入剤用容器、スプレー剤用容器、ボトル状容器、チューブ状容器、点眼剤用容器、点鼻剤用容器、点耳剤用容器、バッグ容器等が挙げられる。また、これらの容器はさらに箱、袋等によって包装されていてもよい。

容器の材質（材料）は特に限定されず、容器の形態に応じて適宜選択すればよい。具体的には例えば、ガラス、プラスチック、セルロース、パルプ、ゴム、金属等が挙げられる。加工性、スクイズ性や耐久性の観点から、プラスチック製であるのが好ましい。プラスチック製容器の樹脂としては、熱可塑性樹脂であるのが好ましく、例えば、低密度ポリエチレン（直鎖状低密度ポリエチレンを含む）、高密度ポリエチレン、中密度ポリエチレン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン等のポリオレフィン系樹脂；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、ポリブチレンナフタレート、ポリ（１，４－シクロヘキシレンジメチレンテレナフタレート）等のポリエステル系樹脂；ポリフェニレンエーテル系樹脂；ポリカーボネート系樹脂；ポリスルホン系樹脂；ポリアミド系樹脂；ポリ塩化ビニル樹脂；スチレン系樹脂などが挙げられ、これらの混合体（ポリマーアロイ）であってもよい。容器としては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、ポリオレフィン系樹脂製の容器が好ましく、ポリプロピレン製の容器が特に好ましい。

また、容器には、その材質（材料）にさらに紫外線吸収剤や紫外線散乱剤などの紫外線の透過を妨げる物質を練り込んでもよい。また、遮光性のフィルムを用いて、容器をシュリンク包装してもよい。

【００４２】

水性組成物の適用疾患は特に限定されず、前記一般式（１）で表される化合物やチモロール又はその塩の有する薬理作用等に応じて適宜選択すればよい。具体的には例えば、一般式（１）で表される化合物の有するＲｈｏキナーゼ阻害作用や眼圧下降作用やチモロール又はその塩の有するβ受容体遮断作用や眼圧下降作用に基づき、高眼圧症や緑内障の予

防又は治療剤として利用できる。ここで、緑内障としては、より詳細には例えば、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の嚢性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障などが挙げられる。

【００４３】

本発明の水性組成物を眼疾患用剤として用いる場合、１日１～３回適用すればよく、１日１～２回適用するのが好ましい。

【実施例】

【００４４】

次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

なお、以下の試験例において、リパスジル１塩酸塩２水和物は、例えば国際公開第２００６／０５７３９７号パンフレット記載の方法により製造することが出来る。

【００４５】

［試験例１］保存試験　その１

表１に示す処方の水性組成物を常法により調製し、－５℃で保存しつつ、定期的に結晶析出の有無を目視により評価し、いずれの水性組成物に先に結晶析出が認められるかを確認した。先に結晶析出が認められなかったものを○、先に結晶析出が認められたものを×として、結果を表１に示した。

【００４６】

【表１】

	分量（100mL 当たり）	
	実施例１	参考例１
リパスジル１塩酸塩２水和物	0.9792g（フリー体として0.8g）	0.9792g（フリー体として0.8g）
チモロールマレイン酸塩	1.368（フリー体として1g	－
無水リン酸二水素ナトリウム	0.4g	0.4g
濃ベンザルコニウム塩化物液50	0.002mL	0.002mL
水酸化ナトリウム	適量（pH6.0）	適量（pH6.0）
精製水	全量100mL	全量100mL
結晶析出	○	×

【００４７】

表１記載の結果の通り、リパスジルを含有する水性組成物にさらにチモロールマレイン酸塩を含有せしめた場合、チモロールマレイン酸塩を含有しない場合と比較して低温保存時における結晶析出が抑制されることが明らかとなった。

以上の試験結果から、リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物にさらにチモロール又はその塩を含有せしめると、低温で保存した場合、相対的に結晶が析出し難く、保存安定性に優れることが明らかとなった。

【００４８】

［試験例２］保存試験　その２

表２に示す処方の水性組成物を常法により調製し、－５℃で１ヶ月間保存した後、結晶析出の有無を目視により評価した。なお、結晶析出が認められなかった場合を○、結晶析出が認められた場合を×として、結果を表２に示した。

【００４９】

【表２】

	分量（100mL 当たり）				
	処方例１	処方例２	処方例３	処方例４	処方例５
リパスジル１塩酸塩２水和物	0.4896g（フリー体として 0.4g）	0.4896g（フリー体として 0.4g）	0.4896g（フリー体として 0.4g）	0.4896g（フリー体として 0.4g）	0.4896g（フリー体として 0.4g）
チモロールマレイン酸塩	0.684g（フリー体として 0.5g）	0.684g（フリー体として 0.5g）	0.684g（フリー体として 0.5g）	0.684g（フリー体として 0.5g）	0.684g（フリー体として 0.5g）
L-グルタミン酸	0.25g	－	－	－	－
タウリン	－	0.7g	－	－	－
モノエタノールアミン	－	－	1g	－	－
イプシロン－アミノカプロン酸	－	－	－	0.5g	－
トロメタモール	－	－	－	－	0.5g
無水リン酸二水素ナトリウム	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
グリセリン	適量（浸透圧比約 1）	適量（浸透圧比約 1）	適量（浸透圧比約 1）	適量（浸透圧比約 1）	適量（浸透圧比約 1）
水酸化ナトリウム	適量（pH6）	適量（pH6）	適量（pH6）	適量（pH6）	適量（pH6）
濃ベンザルコニウム塩化物液５０	0.004mL	0.004mL	0.004mL	0.004mL	0.004mL
精製水	残余	残余	残余	残余	残余
結晶析出の有無	○	○	○	○	○

【００５０】

表２記載の結果の通り、－５℃で１ヶ月間保存しても、処方例１～５のリパスジル１塩酸塩２水和物とチモロールマレイン酸塩を含有する水性組成物に結晶析出は認められなかった。

【００５１】

［試験例３］保存試験　その３

処方例１のＬ－グルタミン酸をジブチルヒドロキシトルエン０．００５ｇ及び０．０５ｇのポリソルベート８０に替えて、同様に水性組成物を調製し、－５℃で保存した。１ヶ月保存後、結晶析出の有無を目視により評価したところ、結晶析出は認められなかった。

【００５２】

［処方例６～３２］

表４～表６に記載の成分及び分量（水性組成物１００ｍＬ当たりの量（ｇ））を含有する水性組成物を常法により調製し（処方例６～３２）、これをポリプロピレン製の点眼剤用容器に収容することにより、点眼剤を製造できる。

【００５３】

【表３】

	処方例6	処方例7	処方例8	処方例9	処方例10	処方例11	処方例12	処方例13	処方例14
リパスジル１塩酸塩２水和物（フリー体量として）	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
チモロールマレイン酸塩	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
L-グルタミン酸	0.25	—	—	—	—	—	—	—	0.1
タウリン	—	—	—	—	—	—	—	0.2	—
モノエタノールアミン	0.2	—	0.3	0.5	—	—	1	—	—
イプシロン-アミノカプロン酸	—	—	0.1	—	—	0.2	—	—	—
トロメタモール	—	3	—	—	0.3	—	1	—	15
塩化ナトリウム	0.65	—	—	—	0.3	0.3	0.3	0.3	—
グリセリン	—	2	—	—	1	—	—	0.5	1
プロピレングリコール	—	—	2	—	—	1	—	0.5	1
塩化カリウム	—	—	—	0.6	—	—	0.3	—	—
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.4	0.4	0.4	—	—	0.4	0.4	0.4	0.4
リン酸水素ナトリウム水和物	—	—	—	—	—	—	—	適量	適量
無水リン酸一水素ナトリウム	—	—	—	—	—	適量	適量	—	—
リン酸二水素カリウム	—	—	—	0.4	0.4	—	—	—	—
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	—	—	—	—
D-マンニトール	0.5	—	1	—	2	—	4	—	—
クエン酸水和物	0.1	—	—	—	—	0.1	—	—	—
酢酸ナトリウム水和物	—	0.1	—	—	—	0.1	—	—	—
エデト酸ナトリウム	—	—	—	0.1	—	—	0.1	—	—
ベンザルコニウム塩化物	0.001	0.005	—	0.001	0.005	0.01	0.001	0.005	—
ベンゼトニウム塩化物	—	—	—	—	—	—	—	—	0.01
パラオキシ安息香酸メチル	—	—	0.01	—	—	—	0.01	—	—
パラオキシ安息香酸プロピル	—	—	0.01	—	—	—	0.01	—	—
クロロブタノール	—	—	—	0.2	—	—	—	0.2	—
ポリソルベート80	0.3	—	—	0.3	0.3	—	—	0.3	0.3
ポリオキシエチレンヒマシ油６０	—	0.3	—	0.3	—	0.3	—	0.3	0.3
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	—	—	1.5	1.5	—	—	1.5	—	1.5
精製水	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL
pH	5	5	6	6	6.5	6.5	7	7	8

【００５４】

【表４】

	処方例１５	処方例１６	処方例１７	処方例１８	処方例１９	処方例２０	処方例２１	処方例２２	処方例２３
リパスジル１塩酸塩２水和物（フリー体量として）	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
チモロールマレイン酸塩	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
L-グルタミン酸	－	－	－	－	0.1	0.25	－	－	－
タウリン	－	－	－	0.2	－	－	－	－	－
モノエタノールアミン	－	－	1	－	－	0.2	－	0.3	0.5
イプシロン－アミノカプロン酸	－	0.2	－	－	－	－	－	0.1	－
トロメタモール	0.3	－	1	－	15	－	3	－	－
塩化ナトリウム	0.65	－	－	－	0.3	0.3	0.3	0.3	－
グリセリン	－	2	－	－	1	－	－	0.5	1
プロピレングリコール	－	－	2	－	－	1	－	0.5	1
塩化カリウム	－	－	－	0.6	－	－	0.3	－	－
ホウ酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ホウ砂	－	－	－	－	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	－	－	－	－	－
D-マンニトール	－	0.5	－	1	－	2	－	4	－
クエン酸水和物	0.1	－	－	－	－	0.1	－	－	－
酢酸ナトリウム水和物	－	0.1	－	－	－	0.1	－	－	－
エデト酸ナトリウム	－	－	－	0.1	－	－	0.1	－	－
ベンザルコニウム塩化物	0.001	0.005	－	0.001	0.005	0.01	0.001	0.005	－
ベンゼトニウム塩化物	－	－	－	－	－	－	－	－	0.01
パラオキシ安息香酸メチル	－	－	0.01	－	－	－	0.01	－	－
パラオキシ安息香酸プロピル	－	－	0.01	－	－	－	0.01	－	－
クロロブタノール	－	－	－	0.2	－	－	－	0.2	－
ポリソルベート80	0.3	－	－	0.3	0.3	－	－	0.3	0.3
ポリオキシエチレンヒマシ油６０	－	0.3	－	0.3	－	0.3	－	0.3	0.3
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	－	－	1.5	1.5	－	－	1.5	－	1.5
精製水	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL
pH	5	5	6	6	6.5	6.5	7	7	8

【００５５】

【表５】

	処方例２４	処方例２５	処方例２６	処方例２７	処方例２８	処方例２９	処方例３０	処方例３１	処方例３２
リパスジル１塩酸塩２水和物（フリー体量として）	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
チモロール	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25
L-グルタミン酸	0.25	－	－	－	－	－	－	－	0.1
タウリン	－	－	－	－	－	－	－	0.2	－
モノエタノールアミン	0.2	－	0.3	0.5	－	－	1	－	－
イプシロン－アミノカプロン酸	－	－	0.1	－	－	0.2	－	－	－
トロメタモール	－	3	－	－	0.3	－	1	－	15
塩化ナトリウム	0.65	－	－	－	0.3	0.3	0.3	0.3	－
グリセリン	－	2	－	－	1	－	－	0.5	1
プロピレングリコール	－	－	2	－	－	1	－	0.5	1
塩化カリウム	－	－	－	0.6	－	－	0.3	－	－
D-マンニトール	－	－	0.5	－	1	－	2	－	4
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
クエン酸水和物	0.1	－	－	－	－	0.1	－	－	－
酢酸ナトリウム水和物	－	0.1	－	－	－	0.1	－	－	－
エデト酸ナトリウム	－	－	－	0.1	－	－	0.1	－	－
ベンザルコニウム塩化物	0.001	0.005	－	0.001	0.005	0.01	0.001	0.005	－
ベンゼトニウム塩化物	－	－	－	－	－	－	－	－	0.01
パラオキシ安息香酸メチル	－	－	0.01	－	－	－	0.01	－	－
パラオキシ安息香酸プロピル	－	－	0.01	－	－	－	0.01	－	－
クロロブタノール	－	－	－	0.2	－	－	－	0.2	－
ポリソルベート80	0.3	－	－	0.3	0.3	－	－	0.3	0.3
ポリオキシエチレンヒマシ油６０	－	0.3	－	0.3	－	0.3	－	0.3	0.3
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	－	－	1.5	1.5	－	－	1.5	－	1.5
精製水	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL	全量100mL
pH	5	5	6	6	6.5	6.5	7	7	8

【００５６】
［処方例３３～５９］

10 20 30 40 50

処方例６～３２において、リパスジル１塩酸塩２水和物の代わりに同量の４－ブロモ－５－｛［（２Ｓ）－２－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル］スルホニル｝イソキノリンを用いたものを、処方例３３～５９の医薬製剤として、常法により製造できる。

【産業上の利用可能性】

【００５７】

本発明によれば、保存安定性に優れた水性組成物を提供でき、高眼圧症や緑内障等の予防・治療に大きく貢献できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 47/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ 47/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｋ 47/26	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ 47/20	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20	
Ａ６１Ｋ 9/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	

(72)発明者　沢井　勇
静岡県富士市大野新田３３２－１　興和株式会社　富士研究所内
(72)発明者　小田　洋士
静岡県富士市大野新田３３２－１　興和株式会社　富士研究所内

Ｆターム(参考) 4C076 AA12 AA16 BB24 CC10 DD26 DD30 DD49 DD50 DD51 DD53
DD54 DD55 DD57 DD60 DD61 DD61Q DD67 FF15 FF36 FF63
4C086 AA10 BC54 BC85 GA07 GA09 GA10 GA12 MA02 MA04 MA05
MA17 MA58 NA03 NA14 ZA33 ZC75