

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7123034号

(P7123034)

(45)発行日 令和4年8月22日(2022.8.22)

(24)登録日 令和4年8月12日(2022.8.12)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4704(2006.01)	A 6 1 K	31/4704
A 6 1 K	31/5575(2006.01)	A 6 1 K	31/5575
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K	47/18

請求項の数 14 (全29頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-507970(P2019-507970)
 (86)(22)出願日 平成29年8月22日(2017.8.22)
 (65)公表番号 特表2019-526549(P2019-526549
 A)
 (43)公表日 令和1年9月19日(2019.9.19)
 (86)国際出願番号 PCT/JP2017/029934
 (87)国際公開番号 WO2018/038102
 (87)国際公開日 平成30年3月1日(2018.3.1)
 審査請求日 令和2年7月2日(2020.7.2)
 (31)優先権主張番号 特願2016-162611(P2016-162611)
 (32)優先日 平成28年8月23日(2016.8.23)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)

(73)特許権者 000206956
 大塚製薬株式会社
 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
 (74)代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74)代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74)代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (72)発明者 長濱 良治
 大阪府大阪市中央区大手通3-2-27
 大塚製薬株式会社内
 (72)発明者 近藤 文雄
 大阪府大阪市中央区大手通3-2-27
 大塚製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 保存効力又は光安定性が改善された点眼用医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

カルテオロール又はその医薬的に許容される塩、エデト酸又はその医薬的に許容される塩、及びアルギン酸又はその医薬的に許容される塩を含む、点眼用医薬組成物であって、
 カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力が、エデト酸又はその医薬的に許容される塩により増強され、

カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の光安定性が、エデト酸又はその医薬的に許容される塩及び／又はアルギン酸又はその医薬的に許容される塩により改善される、
 医薬組成物。

【請求項2】

さらに等張化剤を含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

さらに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、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、及びこれらの組合せからなる群から選択される持続化剤を含む、請求項1又は2のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項4】

さらに緩衝剤及びpH調節剤を含む、請求項1～3のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項5】

さらにラタノプロスト、ピマトプロスト、トラボプロスト、及びタフルプロストからなる群から選択されるプロスタグランジン F₂ 誘導体を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 6】

さらに炭酸脱水酵素阻害剤を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 7】

さらに眼圧を降下させる作用を有する別の薬剤を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 8】

カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の含有量が組成物の全量に対し 0 . 1 ~ 5 w / v % である、請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

エデト酸又はその医薬的に許容される塩の含有量が組成物の全量に対し 0 . 0 1 ~ 0 . 2 w / v % である、請求項 1 ~ 8 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 10】

pH が 5 . 0 ~ 8 . 0 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 11】

点眼剤である、請求項 1 ~ 10 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 12】

水性点眼剤又は懸濁性点眼剤である、請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の医薬組成物。

20

【請求項 13】

マルチドーズ型点眼剤として用いるための、請求項 1 ~ 12 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 14】

緑内障又は高眼圧症の治療用である、請求項 1 ~ 13 のいずれか記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、遮断薬であるカルテオロールを含む点眼用医薬組成物並びにその製造方法及び医薬用途に関する。本発明はまた、カルテオロールの保存効力を増強し、光安定性を改善し、及び / 又は分解を抑制する方法にも関する。

30

【背景技術】

【0002】

遮断薬として知られているカルテオロールは、化学名が 5 - [3 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロボキシ] - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンであり、点眼用途では緑内障及び高眼圧症に対する治療効果が知られている。点眼剤は一般に、使用時の微生物等の混入による汚染を防ぐため、保存剤又は防腐剤を添加する必要がある。このような保存剤又は防腐剤としては、通常、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、パラベン類、クロロブタノール、ソルビン酸塩等が用いられている。しかしながら、これらの保存剤又は防腐剤は角膜等の人体組織に悪影響を与えうる。

40

【0003】

保存剤及び防腐剤に代えて、ホウ酸又はその塩等を添加して点眼剤に保存効力を付与する方法が知られている。しかしながら、ホウ酸等を用いた場合、副作用として眼瞼炎等の過敏症状が現れることがある（特許文献 1）。

【0004】

保存剤及び防腐剤を含まない点眼剤としては、一回分の用量が個別包装された使い切り使い捨てタイプの一用量包装点眼剤（ユニットドーズ点眼剤）も利用されている。例えば、特許文献 2 には、カルテオロール塩酸塩を含む、静菌剤不含点眼剤であって、一回量が個別包装されたものが開示されている。しかしながら、このようなユニットドーズ点眼剤

50

は、投与毎に使い捨て可能な個別容器が必要となるため、コスト及び保管場所の確保等の観点から長期間の継続投与には適切でない場合がある。

【 0 0 0 5 】

長期間の薬物の継続投与を必要とする眼疾患、例えば緑内障及び高眼圧症等の治療では、保存効力が高く、安定な点眼剤が求められている。

【 0 0 0 6 】

遮断薬には光の照射によって分解するものもあり、カルテオロールもその一つである。そのため、カルテオロールを含む点眼剤は、通常、保管及び使用に際して、遮光が必要となる。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【 0 0 0 7 】

【文献】国際公開第 2 0 1 1 / 0 1 3 7 9 4 号公報

中国特許公開第 1 0 1 4 6 1 7 8 0 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

本発明が解決しようとする課題の一つは、カルテオロールの保存効力が増強され、及び／又は光安定性が改善された、点眼用医薬組成物を提供することである。別の課題としては、カルテオロールの保存効力を増強し、光安定性を改善し、及び／又は分解を抑制する方法も提供する。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩に、エデト酸又はその医薬的に許容される塩を組み合わせることにより、上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成した。

【 0 0 1 0 】

ある態様において、本発明は、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩及びエデト酸又はその医薬的に許容される塩を含む、点眼用医薬組成物を提供する。

本発明はまた、別の態様において、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩をエデト酸又はその医薬的に許容される塩と組み合わせることを特徴とする、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力を、エデト酸又はその医薬的に許容される塩により増強する方法を提供する。

30

本発明はまた、さらに別の態様において、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩をエデト酸又はその医薬的に許容される塩及び／又は持続化剤と組み合わせることを特徴とする、エデト酸又はその医薬的に許容される塩及び／又は持続化剤により、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の光安定性を改善し、又は分解を抑制する方法を提供する。

本発明はまた、さらに別の態様において、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩をエデト酸又はその医薬的に許容される塩と組み合わせることを特徴とする、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩及びエデト酸又はその医薬的に許容される塩を含む、点眼用医薬組成物の製造方法を提供する。

40

【発明の効果】

【 0 0 1 1 】

本発明の医薬組成物は、保存剤及び防腐剤を含まなくても、保存効力又は制菌力を有し得る。本発明の医薬組成物はまた、改善された光安定性を有し得る。本発明の医薬組成物はまた、増強された保存効力及び／又は改善された光安定性を有し得ることにより、長期間の薬物の継続投与を必要とする緑内障及び高眼圧症等の眼疾患の治療に有用である。

本発明によれば、本来弱いながら制菌力を有しているカルテオロール又はその医薬的に許容される塩に、エデト酸又はその医薬的に許容される塩を加えることにより、カルテオ

50

ロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力又は制菌力が増強され、保存剤及び防腐剤を含まない点眼剤が可能となり、更に光安定性が悪いカルテオロールの光安定性が改善され得る。さらに等張化剤（例えば、プロピレングリコール）及び／又は持続化剤（例えば、アルギン酸）の添加により、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力又は制菌力がより増強され、あるいは光安定性がより改善され得る。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、以下に例示される態様を含んでもよい。

項1．カルテオロール又はその医薬的に許容される塩及びエデト酸又はその医薬的に許容される塩を含む、点眼用医薬組成物。

10

項2．カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力を増強し、及び／又は光安定性を改善することを特徴とする、エデト酸又はその医薬的に許容される塩を含む点眼用医薬組成物。

項3．さらに等張化剤を含む、項1又は2のいずれか記載の医薬組成物。ここで、等張化剤の例としては、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、トレハロース、マルトース、シュクロース、ブドウ糖、ソルビトール、マンニトール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及びこれらの組合せ等が挙げられる。

項4．さらに持続化剤を含む、項1～3のいずれか記載の医薬組成物。ここで、持続化剤の例としては、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、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム及びこれらの組合せ等が挙げられる。

20

項5．さらに緩衝剤及びpH調節剤を含む、項1～4のいずれか記載の医薬組成物。

項6．さらにプロスタグランジンF₂誘導体を含む、項1～5のいずれか記載の医薬組成物。ここで、プロスタグランジンF₂誘導体の例としては、ラタノプロスト、ビマトプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト等が挙げられる。

項7．さらに炭酸脱水酵素阻害剤を含む、項1～6のいずれか記載の医薬組成物。ここで、炭酸脱水酵素阻害剤の例としては、ドルゾラミド、プリンゾラミド、アセタゾラミド、及びその医薬的に許容される塩等が挙げられる。

30

項8．さらにアドレナリン2作動薬、ROCK（Rhoキナーゼ）阻害薬など、眼圧を降下させる作用を有する別の薬剤を含む、項1～7のいずれか記載の医薬組成物。ここで、アドレナリン2作動薬の例としては、プリモニジン酒石酸塩、ジピペフリン塩酸塩、クロニジン等が挙げられる。ROCK阻害薬の例としては、リバスジル塩酸塩水和物、Netarsudil Mesylate等が挙げられる。

項9．カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の含有量が組成物の全量に対し0.1～5w/v%である、項1～8のいずれか記載の医薬組成物。

項10．エデト酸又はその医薬的に許容される塩の含有量が組成物の全量に対し0.01～0.2w/v%である、項1～9のいずれか記載の医薬組成物。

項11．エデト酸又はその医薬的に許容される塩の含有量がカルテオロール又はその医薬的に許容される塩の含有量に対し0.002～2.0w/w比である、項1～10のいずれか記載の医薬組成物。

40

項12．pHが5.0～8.0である、項1～11のいずれか記載の医薬組成物。

項13．点眼剤である、項1～12のいずれか記載の医薬組成物。

項14．水性点眼剤又は懸濁性点眼剤である、項1～13のいずれか記載の医薬組成物。

項15．マルチドーズ型点眼剤として用いるための、項1～14のいずれか記載の医薬組成物。

項16．緑内障又は高眼圧症の治療用である、項1～15のいずれか記載の医薬組成物。

項17．プロスタグランジン製剤と併用することを特徴とする、項1～16のいずれか記載の医薬組成物。ここで、プロスタグランジン製剤とは、プロスタグランジンF₂誘導

50

体を含有する製剤である。

【 0 0 1 3 】

項 1 8 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩をエデト酸又はその医薬的に許容される塩と組み合わせることを特徴とする、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力を、エデト酸又はその医薬的に許容される塩により増強する方法。

項 1 9 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力を増強するための、エデト酸又はその医薬的に許容される塩の使用。

項 2 0 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩をプロピレングリコールと組み合わせることを特徴とする、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力を、プロピレングリコールにより増強する方法。

10

項 2 1 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力を増強するための、プロピレングリコールの使用。

項 2 2 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力を増強するための、エデト酸又はその医薬的に許容される塩とプロピレングリコールの組み合わせの使用。

項 2 3 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩をエデト酸又はその医薬的に許容される塩と組み合わせることを特徴とする、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の光安定性を、エデト酸又はその医薬的に許容される塩により改善する方法。

項 2 4 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の光安定性を改善するための、エデト酸又はその医薬的に許容される塩の使用。

項 2 5 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩をアルギン酸と組み合わせることを特徴とする、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の光安定性を、アルギン酸により改善する方法。

20

項 2 6 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の光安定性を改善するための、アルギン酸の使用。

項 2 7 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の光安定性を改善するための、エデト酸又はその医薬的に許容される塩とアルギン酸の組み合わせの使用。

【 0 0 1 4 】

項 2 8 . カルテオロール又はその医薬的に許容される塩とエデト酸又はその医薬的に許容される塩を混合する工程を含む、点眼用医薬組成物の製造方法であって、適宜、得られる医薬組成物の pH が 5 . 0 ~ 8 . 0 となるように pH 調節剤とともに混合してもよく、適宜、得られる医薬組成物の浸透圧比が 0 . 8 ~ 1 . 2 となるようにプロピレングリコール、アルギン酸又はこれらの組合せとともに混合してもよい、方法。

30

【 0 0 1 5 】

本発明は以下に例示する具体的態様を含み、また当該具体的態様の任意の組合せも本発明の態様に含まれる。また、本明細書において用いられる各成分の原料は、医薬的に許容される限り、その水和物等の溶媒和物又は無水物であってもよい。

【 0 0 1 6 】

本発明の医薬組成物は、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩及びエデト酸又はその医薬的に許容される塩を含む。

本発明の医薬組成物はまた、保存剤又は防腐剤を含まなくても保存効力を発揮することができる。保存剤又は防腐剤としては、これらに限定されるものではないが、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、パラベン類、クロロブタノール、ソルビン酸塩等が挙げられる。ある態様において、本発明の医薬組成物は、保存剤又は防腐剤を含まないものであってよい。別の態様において、本発明の医薬組成物はまた、ホウ酸又はその塩を含まないものであってよい。さらに別の態様において、本発明の医薬組成物は、ホウ酸又はその塩を含んでもよい。

40

【 0 0 1 7 】

本発明の医薬組成物は、ある態様において、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩を組成物の全量に対し 0 . 1 ~ 5 w / v % で含有してもよい。好ましいカルテオロール又はその医薬的に許容される塩の含有量（濃度）としては、組成物の全量に対し 0 . 5

50

～ 2.5 w/v % が挙げられる。より好ましくは 1 ～ 2 w/v % である。

カルテオロールの医薬的に許容される塩としては、カルテオロールの無機酸との塩が挙げられる。好ましくは、カルテオロール塩酸塩である。

【0018】

本発明の医薬組成物は、さらにエドト酸又はその医薬的に許容される塩を組成物の全量に対して 0.01 ～ 0.2 w/v % で含有してもよい。好ましいエドト酸又はその医薬的に許容される塩の含有量（濃度）としては、組成物の全量に対し 0.01 ～ 0.15 w/v % が挙げられる。より好ましくは 0.02 ～ 0.1 w/v % であり、さらに好ましくは 0.03 ～ 0.07 w/v % である。

エドト酸又はその医薬的に許容される塩の含有量は、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の含有量に対し 0.002 ～ 2.0 w/w 比であってもよい。好ましくは 0.004 ～ 0.3 w/w 比、より好ましくは 0.008 ～ 0.2 w/w 比、さらに好ましくは 0.015 ～ 0.07 w/w 比、特に好ましくは 0.025 ～ 0.06 w/w 比である。

10

エドト酸の医薬的に許容される塩としては、エドト酸（エチレンジアミン四酢酸；EDTA）の無機塩基との塩が挙げられる。好ましくは、エドト酸ナトリウム水和物である。

カルテオロール又はその医薬的に許容される塩は、エドト酸又はその医薬的に許容される塩により、カルテオロール自身が有する保存効力が増強され、光安定性が改善され、及び/又は分解が抑制されてもよい。

【0019】

20

本発明の医薬組成物は、必要に応じて、さらに等張化剤、持続化剤、緩衝剤、pH 調節剤、可溶化剤、溶剤等の成分を含んでもよい。

【0020】

等張化剤としては、これらに限定されるものではないが、例えばプロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、トレハロース、マルトース、シュクロース、ブドウ糖、ソルビトール、マンニトール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及びこれらの組合せ等が挙げられる。好ましくは、プロピレングリコール及び塩化ナトリウムである。

等張化剤の含有量（濃度）としては、特に限定されるものではないが、医薬組成物の浸透圧比が 0.8 ～ 1.2、好ましくは 0.9 ～ 1.1 の範囲になるような量が挙げられる。具体的には 0.5 ～ 2.0 w/v % である。好ましくは 1.0 ～ 1.6 w/v % である。

30

等張化剤の含有量は、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の含有量に対し 0.08 ～ 20 w/w 比であってもよい。好ましくは 0.16 ～ 4 w/w 比、より好ましくは 0.2 ～ 2 w/w 比である。

等張化剤の含有量は、エドト酸又はその医薬的に許容される塩の含有量に対し 3 ～ 200 w/w 比であってもよい。好ましくは 4 ～ 100 w/w 比、より好ましくは 6 ～ 70 w/w 比である。

【0021】

持続化剤としては、これらに限定されるものではないが、例えば、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、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム及びこれらの組合せ等が挙げられる。好ましくはアルギン酸である。

40

持続化剤の含有量（濃度）としては、特に限定されるものではないが、0.1 ～ 5 w/v % が挙げられる。好ましくは 0.5 ～ 2 w/v % である。より好ましくは 0.8 ～ 1.2 w/v % である。

持続化剤の含有量は、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の含有量に対し 0.25 ～ 2 w/w 比であってもよい。好ましくは 0.4 ～ 1.2 w/w 比である。

持続化剤の含有量は、エドト酸又はその医薬的に許容される塩の含有量に対し 5 ～ 100 w/w 比であってもよい。好ましくは 10 ～ 40 w/w 比である。

50

【 0 0 2 2 】

緩衝剤としては、これらに限定されるものではないが、例えばリン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸塩、ホウ酸及びホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等のホウ酸塩、クエン酸及びクエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等のクエン酸塩、酢酸及び酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩及びこれらの組合せ等が挙げられる。好ましくはリン酸塩である。より好ましくはリン酸二水素ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウムである。

緩衝剤の含有量（濃度）としては、特に限定されるものではないが、 $0.01 \sim 1 \text{ w/v} \%$ が挙げられる。好ましくは $0.04 \sim 0.4 \text{ w/v} \%$ である。

10

【 0 0 2 3 】

pH調節剤としては、これらに限定されるものではないが、例えば塩酸、乳酸、クエン酸、リン酸、酢酸等の酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ塩基等が挙げられる。好ましくは塩酸又は水酸化ナトリウムである。

pH調節剤の含有量（濃度）としては、特に限定されるものではないが、医薬組成物のpHを $5.0 \sim 8.5$ の範囲に調節する量が挙げられる。好ましくはpHを $5.0 \sim 8.0$ に調節する。より好ましくはpHを $6.0 \sim 8.0$ 、更には $6.2 \sim 7.2$ に調節する。

【 0 0 2 4 】

可溶化剤としては、これらに限定されるものではないが、例えばポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール、チロキサポール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸ポリオキシル、ダイズ油等の植物油脂等が挙げられる。好ましくはポリソルベート80である。

20

可溶化剤の含有量（濃度）としては、特に限定されるものではないが、 $0.05 \sim 5 \text{ w/v} \%$ が挙げられる。好ましくは $0.1 \sim 3 \text{ w/v} \%$ である。より好ましくは $0.1 \sim 2 \text{ w/v} \%$ である。

【 0 0 2 5 】

溶剤としては、これらに限定されるものではないが、例えば精製水、滅菌精製水、注射用水等が挙げられる。好ましくは滅菌精製水又は注射用水である。

30

【 0 0 2 6 】

本発明の医薬組成物は、さらにプロスタグランジンF₂誘導体を含んでもよい。プロスタグランジンF₂誘導体を組成物の全量に対し $0.0005 \sim 0.1 \text{ w/v} \%$ で含有してもよい。好ましいプロスタグランジンF₂誘導体の含有量（濃度）としては、組成物の全量に対し $0.001 \sim 0.05 \text{ w/v} \%$ が挙げられる。より好ましくは $0.0015 \sim 0.03 \text{ w/v} \%$ である。

プロスタグランジンF₂誘導体としては、これらに限定されるものではないが、例えばラタノプロスト、ピマトプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト等が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

本発明は、別の態様において、プロスタグランジンF₂誘導体を含む製剤（プロスタグランジン製剤）と併用することを特徴とする、医薬組成物であってもよい。本発明の医薬組成物は、プロスタグランジンF₂誘導体の投与と同時に又は一定の間隔の前後に、対象に投与してもよい。

40

【 0 0 2 8 】

本発明の医薬組成物は、さらに炭酸脱水酵素阻害剤を含んでもよい。炭酸脱水酵素阻害剤を組成物の全量に対し $0.1 \sim 5 \text{ w/v} \%$ で含有してもよい。好ましい炭酸脱水酵素阻害剤の含有量（濃度）としては、組成物の全量に対し $0.5 \sim 2.5 \text{ w/v} \%$ が挙げられる。より好ましくは $1 \sim 2 \text{ w/v} \%$ である。

炭酸脱水酵素阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、例えばドルゾラミド、プリンゾラミド、アセタゾラミド、及びその医薬的に許容される塩等が挙げられる。

50

【 0 0 2 9 】

本発明の医薬組成物は、さらに眼圧を降下させる作用を有する別の薬剤を含んでもよい。眼圧を降下させる作用を有する別の薬剤を組成物の全量に対し 0 . 1 ~ 5 w / v % で含有してもよい。好ましい眼圧を降下させる作用を有する別の薬剤の含有量（濃度）としては、組成物の全量に対し 0 . 5 ~ 2 . 5 w / v % が挙げられる。より好ましくは 1 ~ 2 w / v % である。

眼圧を降下させる作用を有する別の薬剤としては、これらに限定されるものではないが、例えばアドレナリン 2 作動薬、R O C K (R h o キナーゼ) 阻害薬等が挙げられる。アドレナリン 2 作動薬の例としては、プリモニジン酒石酸塩、ジピペフリン塩酸塩、クロニジン等が挙げられる。R O C K 阻害薬の例としては、リバスジル塩酸塩水和物、N e t a r s u d i l M e s y l a t e 等が挙げられる。

10

【 0 0 3 0 】

本発明の医薬組成物は、好ましくは点眼用液剤であってもよい。より好ましくは精製水、滅菌精製水、注射用水等の水性溶剤を用いた水性点眼剤又は懸濁性点眼剤である。本発明の医薬組成物はまた、一回分の用量が個別包装されたユニットドーズ型点眼剤、又は繰り返し使用可能なマルチドーズ型点眼剤であってもよい。好ましくはマルチドーズ型点眼剤である。

【 0 0 3 1 】

本発明の医薬組成物は、原発開放隅角緑内障、原発閉塞隅角緑内障、発達緑内障、続発緑内障、正常眼圧緑内障等の緑内障、及び高眼圧症等の眼疾患の治療に有用であり得る。本発明の医薬組成物はまた、カルテオロールが眼圧降下作用を有するため、原発開放隅角緑内障、原発閉塞隅角緑内障、発達緑内障、続発緑内障等の緑内障、及び高眼圧症等の眼疾患の治療に有用であり得る。

20

【 0 0 3 2 】

本発明は、ある態様において、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩が主効果とは別に有する微弱な保存効力を増強することを特徴とする、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩及びエデト酸又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

別の態様において、エデト酸又はその医薬的に許容される塩は、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩との混合液にてカルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力を増強してもよい。当該混合液に、さらに等張化剤を混合することにより、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の保存効力をさらに増強してもよい。

30

【 0 0 3 3 】

本発明は、別の態様において、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の悪い光安定性を改善し、又は分解を抑制することを特徴とする、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩及びエデト酸又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

別の態様において、エデト酸又はその医薬的に許容される塩は、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩との混合液にてカルテオロール又はその医薬的に許容される塩の光安定性を改善し、又は分解を抑制し得る。当該混合液に、さらに持続化剤を混合することにより、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩の光安定性をさらに改善し、又は分解をさらに抑制し得る。

40

【 0 0 3 4 】

本発明は、別の態様において、点眼用医薬組成物の製造方法を提供する。本発明の製造方法において、カルテオロール又はその医薬的に許容される塩とエデト酸又はその医薬的に許容される塩を混合する工程を含む。カルテオロール又はその医薬的に許容される塩及びエデト酸又はその医薬的に許容される塩は、得られる医薬組成物の p H が 5 . 0 ~ 8 . 5、好ましくは 5 . 0 ~ 8 . 0、より好ましくは 6 . 0 ~ 8 . 0、更には 6 . 0 ~ 7 . 2 となるように、適宜上記 p H 調節剤とともに混合してもよい。カルテオロール又はその医薬的に許容される塩及びエデト酸又はその医薬的に許容される塩はまた、適宜、上記等張化剤、持続化剤又はこれらの組合せとともに混合してもよい。等張化剤は、得られる医薬

50

組成物の浸透圧比が 0.8 ~ 1.2、好ましくは 0.9 ~ 1.1 になるように加えることができる。

【実施例】

【0035】

以下に試験例及び実施例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。また、特段の記載がない限り、濃度は質量対容量 % 「w / v %」であり、「g / 100 mL」と同義である。

【0036】

保存効力試験

以下の試験例において、試験液の保存効力は、第十七改正日本薬局方参考情報 保存効力試験法に従って評価した。

具体的には、細菌（大腸菌（*Escherichia coli* ATCC 8739）、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus* ATCC 6538））及び／又は真菌（カンジダ・アルビカンス（*Candida albicans* ATCC 10231）、アスペルギルス・ブラシリエンシス（*Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404））を用いて、それぞれの菌液を調製した。各菌液を、 $10^5 \sim 10^6$ CFU（コロニー形成単位）/ mL になるよう試験液に接種し、20 ~ 25 で保管した。接種7日後、14日後及び28日後に生菌数を測定した。保存効力の判定基準は、接種菌数に対する菌数の変化を指標とし、細菌（大腸菌、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌）については、7日後に 1.0 log 以上の減少、かつ14日後に 3.0 log 以上の減少を示し、かつ28日後は14日後の菌数と同等又はそれ以下の減少を示した場合を「適合」とした。真菌（カンジダ・アルビカンス及びアスペルギルス・ブラシリエンシス）については、菌数が、7日後に接種菌数と同等又はそれ以下であり、かつ14日後及び28日後においても接種菌数と同等又はそれ以下である場合を「適合」とした。

【0037】

試験例 1 : カルテオロールの保存効力試験

以下の方法に従い、カルテオロールの保存効力を確認した。

実施例 1 ~ 10 の試験液の調製

実施例 1 ~ 10 の試験液組成を表 1 に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物及び NaCl（溶液の浸透圧比が 0.9 ~ 1.1 になる量）を量り、滅菌精製水を加えて溶解し、5 N 水酸化ナトリウム又は 1 % 塩酸を加えて pH を 5.0、6.0、7.0、8.0、8.5 に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの溶液を 0.22 µm のメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に 5 mL ずつ充填し、試験液とした。

【0038】

比較例 1 ~ 4 の調製：カルテオロール塩酸塩を含まない試験液

比較例 1 ~ 4 の試験液組成を表 1 に示す。無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物及び NaCl（溶液の浸透圧比が 0.9 ~ 1.1 になる量）を量り、滅菌精製水を加えて溶解し、5 N 水酸化ナトリウム又は 1 % 塩酸を加えて pH を 5.0、6.0、7.0、8.0 に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの溶液を 0.22 µm のメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に 5 mL ずつ充填し、試験液とした。

【0039】

10

20

30

40

【表 1】

配合量 (g/100 mL)	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
カルテオロール 塩酸塩	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Na_2HPO_4	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH又はHCl	適量	適量	適量	適量	適量
NaCl	0.674	0.674	0.674	0.674	0.674
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
全量(mL)	100	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	7.0	8.0	8.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

10

配合量 (g/100 mL)	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
カルテオロール 塩酸塩	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Na_2HPO_4	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH又はHCl	適量	適量	適量	適量	適量
NaCl	0.564	0.564	0.564	0.564	0.564
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
全量(mL)	100	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	7.0	8.0	8.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1

20

配合量 (g/100 mL)	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
カルテオロール 塩酸塩	—	—	—	—
Na_2HPO_4	0.04	0.04	0.04	0.04
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH又はHCl	適量	適量	適量	適量
NaCl	0.843	0.843	0.843	0.843
精製水	適量	適量	適量	適量
全量(mL)	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	7.0	8.0
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0

30

40

【0040】

実施例1～10および比較例1～4の試験液の保存効力試験を実施した。各実施例及び比較例の保存効力試験の結果を表2に示す。

個々の菌に対する保存効力試験の判定結果を総合考慮すると、実施例1～10は真菌に対して保存効力試験に適合し、細菌に対しても概ね保存効力を有することを確認した。力

50

ルテオロール塩酸塩を含まない比較例 1 ~ 4 は全て保存効力試験に適合しなかった。この結果より、カルテオロール塩酸塩は保存効力を有することを確認した。

【 0 0 4 1 】

【表 2】

試験菌株	大腸菌	緑膿菌	黄色ブドウ球菌	カンジダ・アルビカンス	アスペルギルス・ブラジリエンシス	保存効力試験の総合判定
実施例1	×	×	○	○	○	不適合
実施例2	×	×	○	○	○	不適合
実施例3	○	×	○	○	○	不適合
実施例4	○	○	○	○	○	適合
実施例5	○	○	○	○	○	適合
実施例6	×	×	○	○	○	不適合
実施例7	×	×	○	○	○	不適合
実施例8	○	○	○	○	○	適合
実施例9	○	○	○	○	○	適合
実施例10	○	○	○	○	○	適合
比較例1	×	×	○	○	○	不適合
比較例2	×	×	×	○	○	不適合
比較例3	×	×	×	○	○	不適合
比較例4	×	×	×	○	○	不適合

○：個々の菌に対する判定基準に適合する

×

【 0 0 4 2 】

試験例 2 ：エデト酸ナトリウム水和物の添加による保存効力の評価

以下の方法に従い、エデト酸ナトリウム水和物によるカルテオロール塩酸塩の保存効力の増強作用を確認した。

実施例 1 1 ~ 1 5 の試験液の調製

実施例 1 1 ~ 1 5 の試験液組成を表 3 に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物、エデト酸ナトリウム水和物及び NaCl（溶液の浸透圧比が 0.9 ~ 1.1 になる量）を量り、滅菌精製水を加えて溶解し、5 N 水酸化ナトリウム又は 1 % 塩酸を加えて pH を 5.0、6.0、7.0 に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を 0.22 μm のメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みガラス製容器に 5 mL ずつ充填し、試験液とした。

【 0 0 4 3 】

比較例 5 ~ 8 の試験液：カルテオロール塩酸塩を含まない試験液の調製

比較例 5 ~ 8 の試験液組成を表 4 に示す。エデト酸ナトリウム水和物、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物及び NaCl（溶液の浸透圧比が 0.9 ~ 1.1 になる量）を量り、所定量の滅菌精製水を加え、5 N 水酸化ナトリウム又は 1 % 塩酸を添加し、pH を 5.0、6.0、7.0、8.0 に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を 0.22 μm のメンブレンフィルターでろ過した。これを滅菌済みのガラス製容器に 5 mL ずつ充填し、試験液とした。

【 0 0 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 3】

配合量 (g/100 mL)	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15
カルテオロール 塩酸塩	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
エデト酸 ナトリウム 水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH又はHCl	適量	適量	適量	適量	適量
NaCl	0.660	0.660	0.660	0.553	0.553
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
全量(mL)	100	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	7.0	5.0	6.0
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

10

【表 4】

配合量 (g/100 mL)	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8
カルテオロール 塩酸塩	—	—	—	—
エデト酸 ナトリウム 水和物	0.05	0.05	0.05	0.05
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH又はHCl	適量	適量	適量	適量
NaCl	0.830	0.830	0.830	0.830
精製水	適量	適量	適量	適量
全量(mL)	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	7.0	8.0
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0

20

30

【0045】

実施例11～15および比較例5～8の試験液の保存効力試験を細菌（大腸菌、緑膿菌、及び黄色ブドウ球菌）に対して実施した。各実施例及び比較例の保存効力試験の結果を表5に示す。

40

実施例11～15は細菌に対し概ね保存効力を有したが、比較例5～8は保存効力試験に不適合であった。この結果より、カルテオロール塩酸塩とエデト酸ナトリウム水和物を組み合わせることにより保存効力が増強したことを確認した。

【0046】

50

【表 5】

試験菌株	大腸菌	緑膿菌	黄色ブドウ球菌	細菌に対する 保存効力試験 の総合判定
実施例11	×	○	○	不適合
実施例12	×	○	○	不適合
実施例13	○	○	○	適合
実施例14	×	○	○	不適合
実施例15	×	○	○	不適合
比較例5	×	×	○	不適合
比較例6	×	×	×	不適合
比較例7	×	×	×	不適合
比較例8	○	×	×	不適合

10

○：個々の菌に対する判定基準に適合する

×

【 0 0 4 7 】

試験例 3 ：プロピレングリコールの添加による保存効力の評価

20

以下の方法に従い、プロピレングリコールの添加による pH 5 . 0 及び 6 . 0 でのカルテオロール塩酸塩の保存効力への影響を確認した。

実施例 1 6 ~ 1 9 の試験液

実施例 1 6 ~ 1 9 の試験液組成を表 6 に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物、エデト酸ナトリウム水和物及びプロピレングリコールを表 6 に示す組成になるように量り、滅菌精製水を加えて溶解し、1 % 塩酸を加えて、pH を 5 . 0 又は 6 . 0 に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を 0 . 2 2 μ m のメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に 5 mL ずつ充填し、試験液とした。

【 0 0 4 8 】

30

比較例 9 ~ 1 6 の試験液の調製

比較例 9 ~ 1 6 の試験液組成を表 7 に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物及びプロピレングリコール（比較例 9 ~ 1 2 ）、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物、プロピレングリコール及び NaCl（溶液の浸透圧比が 0 . 9 ~ 1 . 1 になる量）（比較例 1 3 , 1 4 ）、又はエデト酸ナトリウム水和物、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物、プロピレングリコール及び NaCl（溶液の浸透圧比が 0 . 9 ~ 1 . 1 になる量）（比較例 1 5 , 1 6 ）を加えて溶解し、1 % 塩酸を加えて、pH を 5 . 0 又は 6 . 0 に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を 0 . 2 2 μ m のメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に 5 mL ずつ充填して試験液とした。

40

【 0 0 4 9 】

50

【表 6】

配合量(g/100 mL)	実施例16	実施例17	実施例18	実施例19
カルテオロール 塩酸塩	1.0	1.0	2.0	2.0
エデト酸ナトリウム 水和物	0.05	0.05	0.05	0.05
プロピレン グリコール	1.55	1.55	1.3	1.3
Na_2HPO_4	0.04	0.04	0.04	0.04
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.04	0.04	0.04	0.04
HCl	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	5.0	6.0
浸透圧比	1.0	1.0	1.1	1.0

10

【 0 0 5 0 】

【表 7】

配合量(g/100 mL)	比較例9	比較例10	比較例11	比較例12
カルテオロール 塩酸塩	1.0	1.0	2.0	2.0
エデト酸ナトリウム 水和物	—	—	—	—
プロピレン グリコール	1.55	1.55	1.3	1.3
Na_2HPO_4	0.04	0.04	0.04	0.04
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.04	0.04	0.04	0.04
HCl	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	5.0	6.0
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0

20

30

40

50

配合量(g/100 mL)	比較例13	比較例14	比較例15	比較例16
カルテオロール塩酸塩	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム水和物	—	—	0.05	0.05
プロピレングリコール	1.55	1.55	1.55	1.55
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.04	0.04	0.04	0.04
HCl	適量	適量	適量	適量
NaCl	0.217	0.217	0.205	0.205
精製水	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	5.0	6.0
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0

10

【0051】

実施例16～19および比較例9～16の試験液の保存効力試験を細菌（大腸菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌）に対して実施した。各実施例及び比較例の保存効力試験の結果を表8に示す。

20

カルテオロール塩酸塩とエデト酸ナトリウム水和物を含む組成にプロピレングリコールを添加した実施例16～19は全て細菌3菌種（大腸菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌）に対する基準を満たし保存効力試験に適合した。また、カルテオロール塩酸塩を含むがエデト酸ナトリウム水和物を含まない比較例9～12では、大腸菌又は緑膿菌に対して基準を満たさず、不適合であった。また、カルテオロール塩酸塩とエデト酸ナトリウム水和物を配合していない比較例13及び14は、プロピレングリコールのみの配合では保存効力試験に不適合であった。さらに、カルテオロール塩酸塩を配合していない比較例15及び16では、プロピレングリコール及びエデト酸ナトリウム水和物を添加したものの、基準を満たさず保存効力試験に不適合であった。この結果より、カルテオロール塩酸塩とエデト酸ナトリウム水和物とプロピレングリコールを組み合わせることにより優れた保存効力を示すことが明らかとなった。

30

【0052】

40

50

【表 8】

試験菌株	大腸菌	緑膿菌	黄色ブドウ球菌	細菌に対する保存効力試験の総合判定
実施例16	○	○	○	適合
実施例17	○	○	○	適合
実施例18	○	○	○	適合
実施例19	○	○	○	適合
比較例9	×	×	○	不適合
比較例10	×	×	○	不適合
比較例11	×	○	○	不適合
比較例12	○	×	○	不適合
比較例13	×	×	○	不適合
比較例14	×	×	×	不適合
比較例15	×	×	○	不適合
比較例16	×	×	×	不適合

10

○：個々の菌に対する判定基準に適合する

20

×：個々の菌に対する判定基準に適合しない

【0053】

試験例4：アルギン酸の添加による保存効力の評価

以下の方法に従い、アルギン酸によるカルテオロール塩酸塩の保存効力の増強作用を確認した。

実施例20及び21の試験液の調製

実施例20及び21の試験液組成を表9に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物、エデト酸ナトリウム水和物、プロピレングリコール及びアルギン酸を表9に示す組成になるように量り、滅菌精製水及び5N水酸化ナトリウムを加えて溶解し、更に、5N水酸化ナトリウムを加えてpHを6.7に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を0.22µmのメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に5mLずつ充填し、試験液とした。

30

【0054】

比較例17及び18の試験液の調製：アルギン酸を含まない試験液

比較例17及び18の試験液組成を表9に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物、エデト酸ナトリウム水和物及びプロピレングリコールを表9に示す組成になるように量り、滅菌精製水を加えて溶解し、5N水酸化ナトリウムを加えてpHを6.7に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を0.22µmのメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に5mLずつ充填し、試験液とした。

40

【0055】

50

【表 9】

配合量 (g/100 mL)	実施例20	実施例21	比較例17	比較例18
カルテオロール 塩酸塩	1.0	1.0	1.0	1.0
アルギン酸	1.0	1.0	—	—
エデト酸 ナトリウム 水和物	0.05	0.1	0.05	0.1
プロピレン グリコール	1.30	1.30	1.55	1.55
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量
全量(mL)	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0

10

【0056】

実施例20、21及び比較例17、18の試験液の保存効力試験を細菌（大腸菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌）に対して実施した。各実施例及び比較例の保存効力試験の結果を表10に示す。

【0057】

【表10】

試験菌株	大腸菌	緑膿菌	黄色 ブドウ球菌	保存効力試験 の細菌に対する 総合判定
実施例20	○	○	○	適合
実施例21	○	○	○	適合
比較例17	○	○	○	適合
比較例18	○	○	○	適合

30

○：個々の菌に対する判定基準に適合する

×：個々の菌に対する判定基準に適合しない

【0058】

試験例5：エデト酸ナトリウム水和物の添加による光安定性の評価

40

以下の方法に従い、エデト酸ナトリウム水和物によるカルテオロール塩酸塩の光安定性の改善作用を確認した。

実施例22～25の試験液

実施例22～25の試験液組成を表11に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物、及びエデト酸ナトリウム水和物を表11に示す組成になるように混合し、滅菌精製水を加えて溶解した。ここに、5N水酸化ナトリウムを添加してpHを6.7に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を、0.22μmのメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に5mLずつ充填し、試験液とした。

【0059】

50

比較例 19 及び 20 の試験液の調製：エデト酸ナトリウム水和物を含まない試験液

比較例 19 及び 20 の試験液組成を表 12 に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸二水素ナトリウム、及びリン酸二水素ナトリウム・二水和物を表 12 に示す組成になるように混合し、滅菌精製水を加えて溶解した。ここに、5 N 水酸化ナトリウムを添加して pH を 6.7 に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を 0.22 µm のメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に 5 mL ずつ充填して試験液とした。

【0060】

【表 11】

配合量 (g/100 mL)	実施例22	実施例23	実施例24	実施例25
カルテオロール 塩酸塩	1.0	1.0	2.0	2.0
エデト酸 ナトリウム 水和物	0.05	0.10	0.05	0.10
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7

10

20

【0061】

【表 12】

配合量 (g/100 mL)	比較例19	比較例20
カルテオロール 塩酸塩	1.0	2.0
エデト酸 ナトリウム 水和物	—	—
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0.04	0.04
NaOH	適量	適量
精製水	適量	適量
全量 (mL)	100	100
pH	6.7	6.7

30

40

【0062】

実施例 22 ~ 25 及び比較例 19 及び 20 の試験液に対して光安定性試験を実施した。光は白色灯による照度 3000 Lx の白色光及びケミカルランプによる強度 50 µW / cm² の紫外線を 400 時間照射した。光照射後の各試料溶液と 4 の暗所に保管して光を照射していない試料溶液とを比較して、各試料溶液中のカルテオロール塩酸塩の光分解によって生成する分解物のうち 3, 4 - デヒドロカルテオロールの生成量と分解物の合計量を測定し、表 13 に示した。なお、カルテオロール塩酸塩の分解物は高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により分析した。

【0063】

50

(3 , 4 - デヒドロカルテオロールの生成量測定 の H P L C 条件)

カラム：内径 4 . 6 m m 、長さ 1 5 c m のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填した。

移動相：1 - ヘキサンスルホン酸ナトリウム 1 . 5 1 g に酢酸 (1 0 0) 3 m L 及び水 1 0 0 0 m L を加えて溶かした。この液 8 3 0 m L にアセトニトリル 1 7 0 m L を加えた。

検出器：紫外吸光度計

【 0 0 6 4 】

【表 1 3 】

	分解物 (%)	分解物合計 (%)
実施例22	1.369	3.31
実施例23	0.939	2.48
実施例24	1.605	3.62
実施例25	1.451	3.28
比較例19	1.720	3.97
比較例20	1.841	4.34

10

【 0 0 6 5 】

カルテオロール溶液にエデト酸ナトリウム水和物を添加することにより濃度依存的にカルテオロール塩酸塩の光分解物である 3 , 4 - デヒドロカルテオロールの生成量及び分解物合計が低下した。この結果より、エデト酸ナトリウム水和物はカルテオロール塩酸塩の光安定性を改善することを確認した。

20

【 0 0 6 6 】

試験例 6 : アルギン酸の添加による光安定性の評価

以下の方法に従い、アルギン酸によるカルテオロール塩酸塩の光安定性の改善作用を確認した。

実施例 2 6 ~ 2 9 、 6 0 及び 6 1 の試験液

実施例 2 6 ~ 2 9 、 6 0 及び 6 1 の試験液組成を表 1 4 に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物、エデト酸ナトリウム水和物、プロピレングリコール及びアルギン酸を表 1 4 に示す組成になるように量り、滅菌精製水を加えて攪拌しながら 5 N 水酸化ナトリウムを加えて溶解し、更に、5 N 水酸化ナトリウムを加えて p H を 6 . 7 に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を 0 . 2 2 μ m のメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に 5 m L ずつ充填し、試験液とした。

30

【 0 0 6 7 】

比較例 2 1 ~ 2 8 の試験液の調製：エデト酸ナトリウム水和物及び / 又はアルギン酸を含まない試験液

比較例 2 1 ~ 2 8 の試験液組成を表 1 5 に示す。カルテオロール塩酸塩、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・二水和物、エデト酸ナトリウム水和物、プロピレングリコール及び N a C l (溶液の浸透圧比が 0 . 9 ~ 1 . 1 になる量) を表 1 5 に示す組成になるように量り、滅菌精製水を加えて溶解した。次に、比較例 2 1 及び比較例 2 5 については溶液を攪拌しながらアルギン酸を添加し、5 N 水酸化ナトリウムを添加してアルギン酸を溶解した。更に、5 N 水酸化ナトリウムを添加して p H を 6 . 7 に調整し、滅菌精製水を加えて所定の容量とした。これらの液を 0 . 2 2 μ m のメンブレンフィルターでろ過し、滅菌済みのガラス製容器に 5 m L ずつ充填し、試験液を調製した。

40

【 0 0 6 8 】

50

【表 1 4】

配合量 (g/100 mL)	実施例26	実施例27	実施例28	実施例29	実施例60	実施例61
カルテオロール 塩酸塩	1.0	1.0	2.0	2.0	1.0	2.0
アルギン酸	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
エデト酸 ナトリウム 水和物	0.05	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1
プロピレン グリコール	1.3	1.3	1.0	1.0	1.0	0.7
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量(mL)	100	100	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

10

【0069】

【表 1 5】

配合量 (g/100 mL)	比較例 21	比較例 22	比較例 23	比較例 24	比較例 25	比較例 26	比較例 27	比較例 28
カルテオロール 塩酸塩	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0
アルギン酸	1.0	—	—	—	1.0	—	—	—
エデト酸 ナトリウム 水和物	—	—	0.05	0.10	—	—	0.05	0.10
プロピレン グリコール	1.3	1.3	1.3	1.3	1.0	1.3	1.3	1.3
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量(mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

20

30

【0070】

実施例26～29、60及び61並びに比較例21～28の試験液に対して光安定性試験を実施した。白色灯による照度3000 Lxの白色光及びケミカルランプによる強度50 μW/cm²の紫外線を400時間照射した後の各試料溶液において、カルテオロール塩酸塩の光分解によって生成する分解物のうち3,4-デヒドロカルテオロールの生成量と分解物の合計量を測定し、表16に示した。なお、カルテオロール塩酸塩の光分解物は高速液体クロマトグラフ(HPLC)法により分析した。

【0071】

(3,4-デヒドロカルテオロールの生成量測定のHPLC条件)

40

50

カラム：内径 4 . 6 m m、長さ 1 5 c m のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填した。

移動相：1 - ヘキサンスルホン酸ナトリウム 1 . 5 1 g に酢酸 (1 0 0) 3 m L 及び水 1 0 0 0 m L を加えて溶かした。この液 8 3 0 m L にアセトニトリル 1 7 0 m L を加えた。

検出器：紫外吸光光度計

【 0 0 7 2 】

【表 1 6 】

	分解物 (%)	分解物合計 (%)
実施例26	0.038	0.53
実施例27	0.043	0.57
実施例28	0.050	0.52
実施例29	0.055	0.65
実施例60	0.009	0.61
実施例61	0.018	0.50
比較例21	0.836	2.57
比較例22	1.838	4.01
比較例23	1.554	3.48
比較例24	1.129	2.57
比較例25	1.233	2.28
比較例26	1.989	4.54
比較例27	1.813	3.95
比較例28	1.501	3.24

10

20

【 0 0 7 3 】

カルテオロール塩酸塩とエデト酸ナトリウム水和物を含有する試料液にアルギン酸を配合すると、カルテオロール塩酸塩の光分解が顕著に抑制され、アルギン酸又はエデト酸ナトリウム水和物のどちらか一方或いは両方を配合していない場合はカルテオロール塩酸塩の光分解物である 3 , 4 - デヒドロカルテオロールの生成量が増加した。また、アルギン酸及びエデト酸ナトリウム水和物の両方を含まない比較例 2 2 及び 2 6 では、アルギン酸 (比較例 2 1 , 2 5) 或いはエデト酸ナトリウム水和物 (比較例 2 3 , 2 4 , 2 7 , 2 8) のどちらか一方のみを配合した試料よりも 3 , 4 - デヒドロカルテオロールの生成量及び分解物合計が顕著に増加した。この結果より、アルギン酸及びエデト酸ナトリウム水和物はカルテオロール塩酸塩の光分解を抑制し、光安定性を改善することが示唆された。また、アルギン酸及びエデト酸ナトリウム水和物を組み合わせることによりカルテオロール塩酸塩の光安定性をより改善することが示唆された。

30

【 0 0 7 4 】

試験結果の判定

本発明の医薬組成物は第十七改正日本薬局方参考情報に記載されている保存効力試験に適合するとともに、カルテオロール塩酸塩の光分解を抑制して光安定化することが明らかとなった。

40

即ち、本発明において、塩化ベンザルコニウムやホウ酸といった副作用が懸念される防腐剤を配合しなくとも、遮断薬にエデト酸ナトリウム水和物、適宜、等張化剤 (例えばプロピレングリコール) 及び / 又は持続化剤 (例えばアルギン酸) を添加することにより複数回の投与が可能な汎用の点眼容器に充填した場合でも遮断薬の保存効力を維持することが可能であることが明らかとなった。また、本発明の医薬組成物は、遮光保存しなくとも有効成分が光分解せずに保管することが可能であるほどの光安定性を有することが明らかとなった。

【 0 0 7 5 】

製剤例 1 : プロスタグランジン F 2 誘導体を含む製剤の製造例

50

以下の方法に従い、実施例 30 ~ 39 及び比較例 29 を製造した。

実施例 30

ラタノプロスト 0.005 g、ポリソルベート 80 0.1 g 及び精製水 80 g を量り、60 に加温して溶かした後、室温に戻した。この液に、カルテオロール塩酸塩 2.0 g、アルギン酸 1.0 g、ホウ酸 1.0 g 及びエデト酸ナトリウム水和物 0.1 g を加え、さらに水酸化ナトリウムを加えて溶かし pH 6.5 に調整した後、精製水を加えて全量を 100 g とした。この液を孔径 0.2 μ m のメンブレンフィルターを用いて濾過して実施例 30 とした。

【0076】

実施例 31

ラタノプロスト 0.005 g、ポリソルベート 80 0.1 g 及び精製水 80 g を量り、60 にて加温して溶かした後、室温に戻した。この液に、カルテオロール塩酸塩 2.0 g、アルギン酸 1.0 g、塩化ナトリウム 0.4 g、リン酸二水素ナトリウム・二水和物 0.04 g、無水リン酸水素二ナトリウム 0.04 g 及びエデト酸ナトリウム水和物 0.1 g を加え、さらに水酸化ナトリウムを加えて溶かし pH 6.5 に調整した後、精製水を加えて全量を 100 g とした。この液を孔径 0.2 μ m のメンブレンフィルターを用いて濾過して実施例 31 とした。

【0077】

実施例 32

ラタノプロスト 0.005 g 及び精製水 80 g を量り、60 にて加温して溶かした後、室温に戻した。この液に、カルテオロール塩酸塩 2.0 g、アルギン酸 1.0 g、塩化ナトリウム 0.4 g、リン酸二水素ナトリウム・二水和物 0.04 g、無水リン酸水素二ナトリウム 0.04 g 及びエデト酸ナトリウム水和物 0.1 g を加え、さらに水酸化ナトリウムを加えて溶かし pH 6.5 に調整した後、精製水を加えて全量を 100 g とした。この液を孔径 0.2 μ m のメンブレンフィルターを用いて濾過して実施例 32 とした。

【0078】

実施例 33, 36, 39

実施例 30 に記載の方法に従って、実施例 33, 36 及び 39 を調製した。

【0079】

実施例 34, 35, 37, 38

実施例 31 に記載の方法に従って、実施例 34, 35, 37 及び 38 を調製した。

【0080】

比較例 29

ラタノプロスト 0.005 g、ポリソルベート 80 0.2 g 及び精製水 80 g を量り、60 に加温して溶かした後、室温に戻した。この液に、アルギン酸 1.0 g、ホウ酸 1.5 g 及びエデト酸ナトリウム水和物 0.2 g を加え、さらに水酸化ナトリウムを加えて溶かし pH 6.5 に調整した後、精製水を加えて全量を 100 g とした。この液を孔径 0.2 μ m のメンブレンフィルターを用いて濾過して比較例 29 とした。

【0081】

10

20

30

40

50

【表 17】

配合量 (g/100 mL)	実施例30	実施例31	実施例32	実施例33	実施例34
加水 塩酸塩	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
タノール	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
アミン酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
酢酸	1.0	—	—	1.0	—
NaCl	—	0.4	0.4	—	0.4
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	—	0.04	0.04	—	0.04
Na_2HPO_4	—	0.04	0.04	—	0.04
エト酸ナトリウム 水和物	0.1	0.1	0.1	0.05	0.03
ポリソルベート80	0.1	0.1	—	0.1	0.2
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5

10

20

30

40

50

配合量 (g/100 mL)	実施例35	実施例36	実施例37	実施例38	実施例39	比較例29
カルテオロール 塩酸塩	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	—
ラノプロスト	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
アルギン酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
杓酸	—	—	1.0	—	1.0	1.5
NaCl	0.4	0.4	—	0.4	—	—
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.04	0.04	—	0.04	—	—
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	—	0.04	—	—
エドト酸ナトリウム 水和物	0.02	0.07	0.1	0.15	0.2	0.2
ポリリベート80	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5

【0082】

製剤例2

以下の方法に従い、塩化ベンザルコニウムを含まない製剤である実施例40～47を製造した。

実施例40

精製水80 g、カルテオロール塩酸塩1.0 g、アルギン酸1.0 g、プロピレングリコール1.3 g、リン酸二水素ナトリウム・二水和物0.04 g、無水リン酸水素二ナトリウム0.04 g、エドト酸ナトリウム水和物0.01 gを量りとり、かき混ぜながら水酸化ナトリウムを加えて溶かし、pH6.7に調整する。更に精製水を加えて全量を100 gとし、攪拌する。この液を孔径0.2 μmのメンブレンフィルターを用いて濾過して実施例40とした。

【0083】

実施例41～47

実施例40に記載の方法に従って、実施例41～47を調製した。

【0084】

10

20

30

40

50

【表 18】

配合量 (g/100 mL)	実施例40	実施例41	実施例42	実施例43
カルテオロール 塩酸塩	1.0	1.0	1.0	2.0
アルギン酸	1.0	1.0	1.0	1.0
エデト酸ナト リウム水和物	0.01	0.03	0.2	0.01
プロピレング リコール	1.3	1.3	1.3	1.0
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7

10

20

配合量 (g/100 mL)	実施例44	実施例45	実施例46	実施例47
カルテオロール 塩酸塩	2.0	2.0	2.0	2.0
アルギン酸	1.0	1.0	1.0	1.0
エデト酸ナト リウム水和物	0.03	0.05	0.1	0.2
プロピレング リコール	1.0	1.0	1.0	1.0
Na ₂ HPO ₄	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7

30

40

【0085】

製剤例 3 : 炭酸脱水酵素阻害剤を含む製剤の製造例

以下の方法に従い、実施例 48 ~ 59 を製造した。

実施例 48

カルテオロール塩酸塩 2.0 g、ドルゾラミド塩酸塩 1.113 g、エデト酸ナトリウム水和物 0.01 g、D-マンニトール 2.0 g、クエン酸ナトリウム・水和物 0.3 g を量り、水に溶かし、孔径 0.2 μm のメンブレンフィルターを用いて濾過滅菌した液と、別途、ヒドロキシエチルセルロース 0.5 g を水に溶かし高圧蒸気滅菌した液を混合し、水酸化ナトリウム

50

を加えてpH5.7に調整する。更に精製水を加えて全量を100 gとすることにより実施例48を調製した。

【0086】

実施例49～51

実施例48に記載の方法に従って、実施例49～51を調製した。

【0087】

実施例52

精製水80 g、カルテオロール塩酸塩2.0 g、ドルゾラミド塩酸塩1.113 g、エデト酸ナトリウム水和物0.01 g、プロピレングリコール0.7 g、クエン酸ナトリウム・水和物0.3 gを量りとして溶かし、水酸化ナトリウムを加えてpH5.7に調整する。更に精製水を加えて全量を100 gとし、攪拌する。この液を孔径0.2 μmのメンブレンフィルターを用いて濾過して実施例52とした。

【0088】

実施例53～55

実施例52に記載の方法に従って、実施例53～55を調製した。

【0089】

実施例56

円筒状のガラス容器にチロキサポール0.025 gを量り、60 に加熱した精製水6 gを加えて溶かし、プリンゾラミド1.0 g、ジルコニアイットリアピーズ12 gを加えて密封し、121 で20分間加熱して冷却した後、50rpmで20時間回転させてプリンゾラミド懸濁液とした。別に、50 gの精製水に、カルテオロール塩酸塩2.0 g、エデト酸ナトリウム水和物0.01 g、プロピレングリコール1.0 gを量り取って溶かし、これに、カーボポール0.4 gを量り、60 の精製水25 gを加えて均一に分散した液を加え、121 にて20分間加熱した後、水酸化ナトリウムを加えてpH7.2とし、溶媒とした。ろ過によって、ジルコニアイットリアピーズを取り除いたプリンゾラミド懸濁液と溶媒を混合し、精製水を加えて100 gとし、実施例56とした。

【0090】

実施例57～59

実施例56に記載の方法に従って、実施例57～59を調製した。

【0091】

【表19】

配合量(g/100 mL)	実施例48	実施例49	実施例50	実施例51
カルテオロール塩酸塩	2.0	2.0	2.0	2.0
ドルゾラミド塩酸塩	1.113	1.113	1.113	1.113
ヒドロキシエチルセルロース	0.5	0.5	0.5	0.5
エデト酸ナトリウム水和物	0.01	0.03	0.05	0.1
D-マンニトール	2.0	2.0	2.0	2.0
プロピレングリコール	—	—	—	—
クエン酸ナトリウム・水和物	0.3	0.3	0.3	0.3
NaOH	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量
全量(mL)	100	100	100	100
pH	5.7	5.7	5.7	5.7

10

20

30

40

50

配合量 (g/100 mL)	実施例52	実施例53	実施例54	実施例55
カルテオロール塩酸塩	2.0	2.0	2.0	2.0
ドルゾラミド塩酸塩	1.113	1.113	1.113	1.113
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム水和物	0.01	0.03	0.05	0.1
D-マンニトール	—	—	—	—
プロピレングリコール	0.7	0.7	0.7	0.7
クエン酸ナトリウム・水和物	0.3	0.3	0.3	0.3
NaOH	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100
pH	5.7	5.7	5.7	5.7

10

配合量 (g/100 mL)	実施例56	実施例57	実施例58	実施例59
カルテオロール塩酸塩	2.0	2.0	2.0	2.0
ブリンゾラミド	1.0	1.0	1.0	1.0
カーボポール	0.4	0.4	0.4	0.4
エデト酸ナトリウム水和物	0.01	0.03	0.05	0.1
チロキサポール	0.025	0.025	0.025	0.025
プロピレングリコール	1.0	1.0	1.0	1.0
NaOH	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100
pH	7.2	7.2	7.2	7.2

20

30

【 0 0 9 2 】

試験例 7 : 実施例 3 0 ~ 3 9 及び比較例 2 9 の製剤の保存効力試験

上記保存効力試験方法に従い、実施例 3 0 ~ 3 9 及び比較例 2 9 の製剤の保存効力を確認した。結果を以下に示す。

40

50

【表 2 0】

	保存効力試験の総合判定
実施例30	適合
実施例31	適合
実施例32	適合
実施例33	適合
実施例34	適合
実施例35	適合
実施例36	適合
実施例37	適合
実施例38	適合
実施例39	適合
比較例29	不適合

10

【産業上の利用可能性】

【0093】

本発明の医薬組成物は、増強された保存効力及び／又は改善された光安定性を有し得ることにより、緑内障及び高眼圧症等の眼疾患の治療に有用であり得る。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06

(72)発明者 大八木 優

大阪府大阪市中央区大手通 3 - 2 - 2 7 大塚製薬株式会社内

(72)発明者 平田 雄樹

大阪府大阪市中央区大手通 3 - 2 - 2 7 大塚製薬株式会社内

審査官 長谷川 茜

(56)参考文献

米国特許第 0 8 7 7 2 3 3 7 (U S , B 2)

欧州特許出願公開第 0 2 2 6 9 6 1 2 (E P , A 1)

特開 2 0 1 6 - 0 6 5 0 8 8 (J P , A)

特開 2 0 0 4 - 3 1 5 3 6 5 (J P , A)

特開平 0 1 - 1 3 5 8 8 7 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 ~ 3 3 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 ~ 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 6 9

C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)