

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

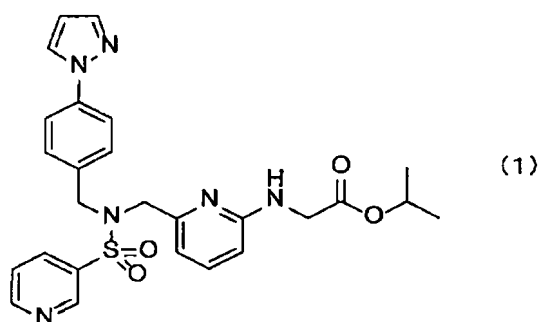
含吡啶基胺基乙酸化合物之醫藥組成物

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種含有(6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽之醫藥組成物、以及使該化合物或其鹽穩定化之方法。

【先前技術】

【0002】 (6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯係下述式(1)所示之化合物：



【0003】 於專利文獻 1 及專利文獻 2 中記載有(6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯等吡啶基胺基乙酸化合物，且於專利文獻 1 中，記載有作為吡啶基胺基乙酸化合物之滴眼液之含有濃甘油及聚山梨醇酯 80 之製劑例。

【0004】 然而，並未記載關於含有（6-{{4-（吡啶-1-基）苄基}（吡啶-3-基磺醯基）胺基甲基}吡啶-2-基胺基）乙酸異丙酯或其鹽、且進而含有乙二胺四乙酸或其鹽之醫藥組成物，又，關於提高醫藥組成物中之（6-{{4-（吡啶-1-基）苄基}（吡啶-3-基磺醯基）胺基甲基}吡啶-2-基胺基）乙酸異丙酯或其鹽之穩定性及醫藥組成物之保存效力之情況，完全未作記載。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻 1]美國專利申請公開第 2012/0190852 號說明書

[專利文獻 2]美國專利申請公開第 2011/0054172 號說明書

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0006】 本發明人等於含有（6-{{4-（吡啶-1-基）苄基}（吡啶-3-基磺醯基）胺基甲基}吡啶-2-基胺基）乙酸異丙酯或其鹽（以下，亦稱為「本化合物」）之醫藥組成物之開發階段發現，溶解有本化合物之水性組成物中，本化合物之穩定性較差。

【0007】 本發明之課題在於提供一種醫藥組成物，其係含有本化合物者，且其中之本化合物穩定，並且具有優異之保存效力。又，本發明之另一課題在於提供一種提高醫藥組成物中之本化合物之穩定性及醫藥組成物之保存效力的方法。

[解決課題之技術手段]

【0008】 本發明人等為了解決上述課題，而對含有本化合物之組成物中之添加劑進行潛心研究，結果發現，於含有本化合物之組成物中進而添加有乙二胺四乙酸或其鹽時，於醫藥組成物中，本化合物即便於長期保存下亦具有較高之殘存率，及醫藥組成物具有優異之保存效力，從而完成本發明。即，本發明係關於以下。

【0009】 (1) 一種醫藥組成物，其係含有(6-[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽者，且進而含有乙二胺四乙酸或其鹽。

(2) 一種醫藥組成物，其係含有(6-[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽、與非離子性界面活性劑者，且進而含有乙二胺四乙酸或其鹽。

【0010】 (3) 如(2)之醫藥組成物，其中，上述非離子性界面活性劑包含聚氧乙烯蓖麻油(polyoxyethylene castor oil)、聚氧乙烯氫化蓖麻油(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)或維生素 E TPGS。

【0011】 (4) 如(3)之醫藥組成物，其中，上述聚氧乙烯蓖麻油包含選自由聚氧乙烯 5 蓖麻油(polyoxyl 5 castor oil)、聚氧乙烯 9 蓖麻油(polyoxyl 9 castor oil)、聚氧乙烯 15 蓖麻油(polyoxyl 15 castor oil)、聚氧乙烯 35 蓖麻油(polyoxyl 35 castor oil)及聚氧乙烯 40 蓖麻油(polyoxyl 40 castor oil)所組成之群中之聚氧乙烯蓖麻油。

【0012】 (5) 如(3)之醫藥組成物，其中，聚氧乙烯氫化蓖麻油包 5

含選自由聚氧乙烯氫化蓖麻油 10、聚氧乙烯氫化蓖麻油 40、聚氧乙烯氫化蓖麻油 50 及聚氧乙烯氫化蓖麻油 60 所組成之群中之聚氧乙烯蓖麻油。

【0013】 (6) 如 (3) 之醫藥組成物，其中，上述聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯包含選自由聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 40、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯及聚山梨醇酯 65 所組成之群中之聚氧乙烯蓖麻油。

【0014】 (7) 如 (2) 至 (6) 中任一項之醫藥組成物，其中，上述非離子性界面活性劑之含量為 0.001~5% (w/v)。

【0015】 (8) 如 (7) 之醫藥組成物，其中，非離子性界面活性劑之含量為 0.8~2% (w/v)。

【0016】 (9) 如 (2) 至 (8) 中任一項之醫藥組成物，其中，相對於 (6-{{4-(吡啶-1-基)苄基}(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，上述非離子性界面活性劑之含量為 1~20000 質量份。

【0017】 (10) 如 (1) 至 (9) 中任一項之醫藥組成物，其中 (6-{{4-(吡啶-1-基)苄基}(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽之含量為 0.0001~0.10% (w/v)。

【0018】 (11) 如 (10) 之醫藥組成物，其中，(6-{{4-(吡啶-1-基)苄基}(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽之含量為 0.001~0.003% (w/v)。

【0019】 (12) 如 (1) 至 (11) 中任一項之醫藥組成物，其中乙二胺四乙酸或其鹽之含量為 0.001~1% (w/v)。

【0020】 (13) 如(12)之醫藥組成物，其中，乙二胺四乙酸或其鹽之含量為 0.01~0.1% (w/v)。

【0021】 (14) 如(1)至(13)中任一項之醫藥組成物，其中，相對於(6-{[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，乙二胺四乙酸或其鹽之含量為 0.1~1000 質量份。

【0022】 (15) 如(1)至(14)中任一項之醫藥組成物，其進而含有硼酸或其鹽、檸檬酸或其鹽、或者乙酸或其鹽。

【0023】 (16) 如(1)至(15)中任一項之醫藥組成物，其不含有山梨酸。

【0024】 (17) 如(1)至(16)中任一項之醫藥組成物，其被裝入聚乙烯製之容器。

【0025】 (18) 如(1)至(17)中任一項之醫藥組成物，其係用以預防或治療青光眼或高眼壓症，或者使眼壓降低。

【0026】 (19) 一種使(6-{[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽穩定化之方法，其係藉由使含有(6-{[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽之醫藥組成物中含有乙二胺四乙酸或其鹽而使(6-{[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽穩定化。

【0027】 (20) 一種使醫藥組成物之保存效力提高之方法，其係藉由使含有(6-{[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基} 5

吡啶-2-基胺基) 乙酸異丙酯或其鹽之醫藥組成物中含有乙二胺四乙酸或其鹽而提高該醫藥組成物之保存效力。

【0028】 再者，上述(1)至(20)之各構成可任意選擇2種以上進行組合。

[發明之效果]

【0029】 根據本發明，可提供一種醫藥組成物中之本化合物持續長時間被穩定化、且具有優異之保存效力之醫藥組成物。進而，本發明之醫藥組成物係具有作為醫藥品之充分安全性者。又，根據本發明，可提供一種使醫藥組成物中之本化合物持續長時間被穩定化、使醫藥組成物之保存效力提高之方法。進而，根據本發明，提供一種為了製造醫藥組成物中之本化合物持續長時間被穩定化、且具有優異之保存效力之醫藥組成物而使用乙二胺四乙酸或其鹽的方法。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0030】 以下，針對本發明之實施形態詳細地進行說明。

【0031】 本發明之醫藥組成物所含有之(6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽可依據美國專利申請公開第2012/0190852號說明書所記載之方法等該技術領域中通常之方法而進行製造。

【0032】 於本發明之醫藥組成物中，(6-{(4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯之鹽只要為藥理上所容許之鹽，則無特別限制。具體而言，可列舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽等無機酸鹽；或乙酸鹽、三氟乙酸鹽、苯甲酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、麩胺酸鹽或天冬胺酸鹽等有機酸鹽等，較佳為可列舉：鹽酸鹽或三氟乙酸鹽。

【0033】 於本發明之醫藥組成物中，(6-{[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽之含量並無特別限制。具體而言，下限較佳為 0.0001% (w/v)，更佳為 0.0003% (w/v)，進而較佳為 0.0005% (w/v)，進而更佳為 0.001% (w/v)。上限較佳為 0.1% (w/v)，更佳為 0.03% (w/v)，進而較佳為 0.01% (w/v)，進而更佳為 0.008% (w/v)，進而更佳為 0.005% (w/v)，尤佳為 0.003% (w/v)。更詳細而言，(6-{[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽之含量較佳為 0.0001~0.1% (w/v)，更佳為 0.0003~0.03% (w/v)，進而較佳為 0.0005~0.01% (w/v)，進而更佳為 0.001~0.008% (w/v)，進而更佳為 0.001~0.005% (w/v)，尤佳為 0.001~0.003% (w/v)。若本化合物之含量相對較少，則本化合物之溶解所必須之界面活性劑（典型而言，為聚氧乙烯蓖麻油）之量較少即足夠，因此本化合物之含量較佳為未達 0.01% (w/v)。再者，於含有 (6-{[4-(吡唑-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基) 5

基) 乙酸異丙酯之鹽之情形時，意指鹽游離時之(6-[4-(吡啶-1-基) 苄基](吡啶-3-基磺醯基) 胺基甲基) 吡啶-2-基胺基) 乙酸異丙酯之含量成為上述範圍。

【0034】 於本發明之醫藥組成物中，為了使本化合物溶解，較理想為摻合界面活性劑。作為界面活性劑，可摻合可用作醫藥品之添加物之陽離子性界面活性劑、陰離子性界面活性劑、非離子性界面活性劑。其中，較佳為非離子性界面活性劑。

作為陽離子性界面活性劑，可列舉：烷基胺鹽、烷基胺聚氧乙烯加成物、脂肪酸三乙醇胺單酯鹽、醯胺基乙基二乙基胺鹽、脂肪酸聚胺縮合物、烷基三甲基銨鹽、二烷基二甲基銨鹽、烷基二甲基苄基銨鹽、烷基吡啶鎘鹽、醯胺基烷基型銨鹽、醯胺基烷基吡啶鎘鹽、二醯氧基乙基銨鹽、烷基咪唑啉、1-醯胺基乙基-2-烷基咪唑啉、1-羥乙基-2-烷基咪唑啉等。作為烷基二甲基苄基銨鹽，可列舉：氯化苄烷銨、西他氯銨(cetalkonium chloride)等。

作為陰離子性界面活性劑，可列舉磷脂質等，作為磷脂質，可列舉卵磷脂等。

作為非離子性界面活性劑，可列舉：聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、維生素 E TPGS、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、蔗糖脂肪酸酯等。其中，就可進一步提高穩定性之觀點而言，較佳為聚氧乙烯蓖麻油。

【0035】 作為聚氧乙烯蓖麻油，可使用氧化乙烯之聚合數不同之各種聚氧乙烯蓖麻油，氧化乙烯之聚合數較佳為 5~100，更佳為 20~50，尤佳

為 30~40，最佳為 35。作為聚氧乙烯蓖麻油之具體例，可列舉：聚氧乙烯 5 蓖麻油、聚氧乙烯 9 蓖麻油、聚氧乙烯 15 蓖麻油、聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚氧乙烯 40 蓖麻油等，最佳為聚氧乙烯 35 蓖麻油。

【0036】 作為聚氧乙烯氫化蓖麻油，可使用氧化乙烯之聚合數不同之各種聚氧乙烯氫化蓖麻油，氧化乙烯之聚合數較佳為 10~100，更佳為 20~80，尤佳為 40~70，最佳為 60。作為聚氧乙烯氫化蓖麻油之具體例，可列舉：聚氧乙烯氫化蓖麻油 10、聚氧乙烯氫化蓖麻油 40、聚氧乙烯氫化蓖麻油 50、聚氧乙烯氫化蓖麻油 60 等，最佳為聚氧乙烯氫化蓖麻油 60。

【0037】 作為聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯，可列舉：聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 40、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯、聚山梨醇酯 65 等，最佳為聚山梨醇酯 80。

【0038】 維生素 E TPGS 亦稱為維生素 E 聚乙二醇(1000)琥珀酸酯。

【0039】 作為聚氧乙烯脂肪酸酯，可列舉硬脂酸聚烴氧(40)(polyoxyl 40 stearate)等。

【0040】 作為聚氧乙烯聚氧丙烯二醇，可列舉：聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇等。作為蔗糖脂肪酸酯，可列舉蔗糖硬脂酸酯等。

【0041】 於本發明之醫藥組成物中，界面活性劑之含量並無特別限定。具體而言，下限較佳為 0.001% (w/v)，更佳為 0.01% (w/v)，進而較佳為 0.1% (w/v)，尤佳為 0.5% (w/v)，最佳為 0.8% (w/v)。上限較佳為 10% (w/v)，更佳為 5% (w/v)，進而較佳為 4% (w/v)，尤佳為 5

3% (w/v)，最佳為 2% (w/v)。更詳細而言，界面活性劑之含量較佳為 0.001~10% (w/v)，更佳為 0.01~5% (w/v)，進而較佳為 0.1~4% (w/v)，尤佳為 0.5~3% (W/v)，最佳為 0.8~2% (w/v)。上述含量對於任一界面活性劑而言均合適，尤其是對非離子性界面活性劑較佳。

【0042】 於本發明之醫藥組成物中，相對於 (6-{{[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸異丙酯或其鹽，非離子性界面活性劑之含量並無特別限制。具體而言，相對於 (6-{{[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，非離子性界面活性劑之含量之下限較佳為 1 質量份，更佳為 10 質量份，進而較佳為 50 質量份，進而更佳為 100 質量份，尤佳為 200 質量份。上限較佳為 20000 質量份，更佳為 10000 質量份，進而較佳為 5000 質量份，進而更佳為 3000 質量份，尤佳為 2000 質量份。更詳細而言，關於非離子性界面活性劑之含量，相對於 (6-{{[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，較佳為 1~20000 質量份，更佳為 10~10000 質量份，進而較佳為 50~5000 質量份，尤佳為 100~3000 質量份，最佳為 200~2000 質量份。

【0043】 於本發明之醫藥組成物中，作為乙二胺四乙酸之鹽，可列舉：乙二胺四乙酸一鈉、乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸四鈉等。

【0044】 於本發明之醫藥組成物中，乙二胺四乙酸或其鹽之含量並無特別限制。具體而言，含量之下限較佳為 0.001% (w/v)，更佳為 0.005% (w/v)，進而較佳為 0.01% (w/v)，最佳為 0.02% (w/v)。含量之上限較

佳為 1.0% (w/v)，更佳為 0.5% (w/v)，進而較佳為 0.1% (w/v)，最佳為 0.05% (w/v)。更詳細而言，乙二胺四乙酸或其鹽之含量較佳為 0.001~1% (w/v)，更佳為 0.005~0.5% (w/v)，最佳為 0.01~0.1% (w/v)。

【0045】 於本發明之醫藥組成物中，相對於 (6-{[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，乙二胺四乙酸或其鹽之含量並無特別限制。具體而言，相對於 (6-{[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，乙二胺四乙酸或其鹽之含量之下限較佳為 0.1 質量份，更佳為 0.2 質量份，進而較佳為 0.5 質量份，尤佳為 1 質量份，最佳為 3 質量份。上限較佳為 1000 質量份，更佳為 500 質量份，進而較佳為 200 質量份，尤佳為 100 質量份，最佳為 50 質量份。更詳細而言，關於乙二胺四乙酸或其鹽之含量，相對於 (6-{[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，較佳為 0.1~1000 質量份，更佳為 0.2~500 質量份，進而較佳為 0.5~200 質量份，尤佳為 1~100 質量份，最佳為 3~50 質量份。

【0046】 於本發明之醫藥組成物中，視需要可使用添加劑，作為添加劑，可添加緩衝劑、等張劑、穩定劑、防腐劑、抗氧化劑、高分子量聚合物等。

【0047】 於本發明之醫藥組成物中，可摻合可用作醫藥品之添加物之緩衝劑。作為緩衝劑之例，可列舉：磷酸或其鹽、硼酸或其鹽、檸檬酸或其鹽、乙酸或其鹽、碳酸或其鹽、酒石酸或其鹽、 ϵ -胺基己酸、胺丁三醇 (trometamol) 等。就於弱酸性區域中之緩衝能力之觀點而言，較佳為硼

酸或其鹽、檸檬酸或其鹽、乙酸或其鹽，尤佳為檸檬酸或其鹽。作為磷酸鹽，可列舉：磷酸鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸鉀、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀等，作為硼酸鹽，可列舉：硼砂、硼酸鈉、硼酸鉀等，作為檸檬酸鹽，可列舉：檸檬酸鈉、檸檬酸二鈉、檸檬酸三鈉等，作為乙酸鹽，可列舉：乙酸鈉、乙酸鉀等，作為碳酸鹽，可列舉：碳酸鈉、碳酸氫鈉等，作為酒石酸鹽，可列舉：酒石酸鈉、酒石酸鉀等。於本發明之醫藥組成物中摻合緩衝劑之情形時，緩衝劑之含量可根據緩衝劑之種類等而適當進行調整，但較佳為 0.001~10% (w/v)，更佳為 0.01~5% (w/v)，進而較佳為 0.1~3% (w/v)，最佳為 0.2~2% (w/v)。

【0048】 於本發明之醫藥組成物中，可適當摻合可用作醫藥品之添加物之等張劑。作為等張劑之例，可列舉離子性等張劑或非離子性等張劑等。作為離子性等張劑，可列舉：氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂等，作為非離子性等張劑，可列舉：甘油、丙二醇、山梨糖醇、甘露醇等。於本發明之醫藥組成物中摻合等張劑之情形時，等張劑之含量可根據等張劑之種類等而適當進行調整，但較佳為 0.01~10% (w/v)，更佳為 0.02~7% (w/v)，進而較佳為 0.1~5% (w/v)，尤佳為 0.5~4% (w/v)，最佳為 0.8~3% (w/v)。

【0049】 於本發明之醫藥組成物中，可適當摻合可用作醫藥品之添加物之穩定劑。作為穩定劑之例，可列舉檸檬酸鈉等。於本發明之醫藥組成物中摻合穩定劑之情形時，穩定劑之含量可根據穩定劑之種類等而適當進行調整。

【0050】 於本發明之醫藥組成物中，可適當摻合可用作醫藥品之添加

物之防腐劑。作為防腐劑之例，可列舉：氯化苄烷銨、溴化苄烷銨、氯化本索寧、山梨酸、山梨酸鉀、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、氯丁醇等。再者，就（6-[[4-（吡啶-1-基）苄基]（吡啶-3-基磺醯基）胺基甲基]吡啶-2-基胺基）乙酸異丙酯或其鹽之穩定性之觀點而言，較理想為不含有山梨酸。於本發明之醫藥組成物中摻合防腐劑之情形時，防腐劑之含量可根據防腐劑之種類等而適當進行調整，但較佳為 0.0001~1%（w/v），更佳為 0.0005~0.1%（w/v），進而較佳為 0.001~0.05%（w/v），最佳為 0.002~0.01%（w/v）。

【0051】 於本發明之醫藥組成物中，可適當摻合可用作醫藥品之添加物之抗氧化劑。作為抗氧化劑之例，可列舉：抗壞血酸、生育酚、二丁基羥基甲苯、丁基羥基甲氧苯、異抗壞血酸鈉、沒食子酸丙酯、亞硫酸鈉等。於本發明之醫藥組成物中摻合抗氧化劑之情形時，抗氧化劑之含量可根據抗氧化劑之種類等而適當進行調整，但較佳為 0.0001~1%（w/v），更佳為 0.0005~0.1%（w/v），進而較佳為 0.001~0.02%（w/v），最佳為 0.005~0.010%（w/v）。

【0052】 於本發明之醫藥組成物中，可適當摻合可用作醫藥品之添加物之高分子量聚合物。作為高分子量聚合物之例，可列舉：甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羧甲基乙基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、羧乙烯聚合物、聚乙二醇等。於本發明之醫藥組成物中摻合高分子量聚合物之情形時，

高分子量聚合物之含量可根據高分子量聚合物之種類等而適當進行調整，較佳為 0.001~5% (w/v)，更佳為 0.01~1% (w/v)，進而較佳為 0.1~0.5% (w/v)。

【0053】 本發明之醫藥組成物之 pH 值較佳為 4.0~8.0，更佳為 4.5~7.5，更佳為 5.0~7.0，最佳為 5.5~6.5。

【0054】 本發明之醫藥組成物可裝入由各種素材製造之容器而進行保存。例如，可使用聚乙烯製、聚丙烯製等之容器，就滴眼之容易性（容器之硬度）或本化合物之穩定性等觀點而言，較佳為裝入聚乙烯製之容器而進行保存。

【0055】 關於本發明之醫藥組成物之劑型，只要為可用作醫藥品者，則無特別限定，可列舉：滴眼液、眼科用注射劑等，尤其是滴眼液較佳。該等可依據該技術領域中通常之方法而進行製造。又，本發明之醫藥組成物基本上為液劑，其溶劑或分散介質較佳為水。

【0056】 本發明之醫藥組成物可用於預防或治療青光眼或高眼壓症、或者使眼壓降低。作為本發明中之青光眼，可列舉：原發性開角型青光眼、繼發性開角型青光眼、正常眼壓青光眼、房水產生過多青光眼、原發性閉角型青光眼、繼發性閉角型青光眼、虹膜高褶型青光眼、混合型青光眼、先天性青光眼、類固醇青光眼、剝脫性青光眼、澱粉樣蛋白青光眼、新生血管性青光眼、惡性青光眼、水晶體之囊膜性青光眼、高原型虹膜症候群（plateau iris syndrome）等。

【0057】 本發明之醫藥組成物亦可含有一種或複數種、較佳為 1~3 種、更佳為 1 或 2 種之其他青光眼或高眼壓症治療劑或者眼壓降低劑，作

為其他青光眼治療劑，並無特別限制。具體而言，較佳為市售或開發中之青光眼治療劑等，更佳為市售之青光眼治療劑等，尤佳為作用機理與本化合物不同之市售之青光眼治療劑等。更具體而言，可列舉：非選擇性交感神經催動劑、 α_2 受體催動劑、 α_1 受體阻斷劑、 β 受體阻斷劑、副交感神經催動劑、碳酸脫水酶抑制劑、前列腺素類、Rho 激酶抑制劑等。

作為非選擇性交感神經催動劑之具體例，可列舉地匹福林 (dipivefrine)，作為 α_2 受體催動劑之具體例，可列舉：溴莫尼定 (brimonidine)、安普尼定 (apraclonidine)，作為 α_1 受體阻斷劑之具體例，可列舉布那唑啉 (bunazosin)，作為 β 受體阻斷劑之具體例，可列舉：噻嗎洛爾 (timolol)、苯呋洛爾 (bepunolol)、卡替洛爾 (carteolol)、尼普地羅 (nipradilol)、倍他洛爾 (betaxolol)、左旋布諾洛爾 (levobunolol)、美替洛爾 (metipranolol)，作為副交感神經催動劑之具體例，可列舉匹魯卡品 (pilocarpine)，作為碳酸脫水酶抑制劑之具體例，可列舉：多佐胺 (dorzolamide)、布林唑胺 (brinzolamide)、乙醯唑胺 (acetazolamide)，作為前列腺素類之具體例，可列舉：拉坦前列素 (latanoprost)、異丙基烏諾前列酮 (isopropyl unoprostone)、比馬前列素 (bimatoprost)、曲伏前列素 (travoprost)，作為 Rho 激酶抑制劑之具體例，可列舉：Ripasudil。

[實施例]

【0058】 以下表示製劑例及試驗結果，但該等係用以更良好地理解本發明者，而並非限定本發明之範圍者。

【0059】 製劑例

以下表示使用本化合物之代表性製劑例。再者，於下述製劑例中，各 s

成分之摻含量係組成物 100 mL 中之含量。

【0060】 [製劑例 1]

滴眼液（100 mL 中）

本化合物	0.001 g
硼酸	0.2 g
甘油	2.0 g
聚山梨醇酯 80	0.5 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.05 g
氯化苄烷銨	0.005 g
稀鹽酸	適量
氫氧化鈉	適量
純化水	適量

【0061】 [製劑例 2]

滴眼液（100 mL 中）

本化合物	0.001 g
磷酸二氫鈉	0.2 g
甘油	2.0 g
維生素 E TPGS	0.8 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.05 g
氯化苄烷銨	0.005 g
稀鹽酸	適量
氫氧化鈉	適量

純化水 適量

【0062】 [製劑例 3]

滴眼液（100 mL 中）

本化合物	0.001 g
檸檬酸三鈉	0.2 g
甘油	2.0 g
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60	0.3 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.05 g
氯化苄烷銨	0.005 g
稀鹽酸	適量
氫氧化鈉	適量
純化水	適量

【0063】 再者，可適當調整上述製劑例 1~3 中之本化合物、非離子性界面活性劑、乙二胺四乙酸、添加劑之種類或摻含量而獲得所需之組成物。

【0064】 1.穩定性評價試驗（1）

針對乙二胺四乙酸對本化合物之穩定性造成之影響進行研究。

【0065】 1-1.試驗製劑之製備

向聚氧乙烯 35 蓖麻油 5 g 添加 10%磷酸二氫鈉溶液 20 mL、5%乙二胺四乙酸二鈉二水合物溶液 10 mL、及純化水 900 mL，進行溶解。添加適量之氫氧化鈉溶液或稀鹽酸而將 pH 值調整為 6 左右後，添加（6-[[4-（吡啶-1-基）苄基]（吡啶-3-基磺醯基）胺基甲基]吡啶-2-基胺基）乙 s

酸異丙酯（以下，亦稱為化合物 A）0.003 g 並進行溶解。向其添加適量之純化水而將總量設為 1000 mL，製備實施例 1 之製劑。

【0066】 利用與實施例 1 之製備方法相同之方法，而製備表 1 所示之實施例 2 及比較例 1～2 之製劑。

【0067】 1-2.試驗方法

將試驗製劑 5 mL 填充於玻璃安瓿，使用高效液相層析法對於 60℃ 保存了任意期間時之（6-（[4-（吡啶-1-基）苄基]（吡啶-3-基磺醯基）胺基甲基）吡啶-2-基胺基）乙酸異丙酯之含量進行定量，算出其殘存率（%）。

【0068】 1-3.試驗結果及探討

將試驗結果示於表 1。

【0069】 [表 1]

% (w/v)		實施例 1	實施例 2	比較例 1	比較例 2
本化合物 A		0.0003	0.0003	0.0003	0.0003
乙二胺四乙酸二鈉二水合物		0.05	0.05	—	—
聚氧乙烯氫化蓖麻油 60		0.5	—	0.5	—
聚山梨醇酯 80		—	0.5	—	0.5
磷酸二氫鈉		0.2	0.2	0.2	0.2
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量
純化水		適量	適量	適量	適量
pH 值		6.0	6.0	6.0	6.0
殘存率 (%)	60℃ / 1 週	96.9	93.6	24.2	69.5

【0070】 根據表 1 可明確，實施例 1～2 之製劑與比較例 1～2 之製劑相比，於 60℃ 下 1 週維持明顯較高之殘存率。藉此，確認本發明之醫藥組成物具有優異之穩定性。

【0071】 2.穩定性評價試驗（2）

對本發明之醫藥組成物中之添加劑及 pH 值之影響進行研究。

【0072】 2-1.試驗製劑之製備

利用與實施例 1 之製備方法相同之方法，製備表 2~8 所示之實施例 3~34 之製劑。

【0073】 2-2.試驗方法

將試驗製劑 5 mL 填充於玻璃安瓿，使用高效液相層析法對於 60℃ 下保存了任意期間時之（6-（[4-（吡啶-1-基）苄基]（吡啶-3-基磺醯基）胺基甲基）吡啶-2-基胺基）乙酸異丙酯之含量進行定量，算出其殘存率（%）。

【0074】 [表 2]

% (w/v)		實施例 3	實施例 4	實施例 5	實施例 6	實施例 7
本化合物 A		0.01	0.0003	0.001	0.01	0.03
聚氧乙烯 35 蓖麻油		0.8	0.5	0.8	2	2
磷酸二氫鈉		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
乙二胺四乙酸二鈉二水合物		0.01	0.05	0.05	0.05	0.05
甘油		2.3	—	2.3	2.3	2.3
氯化苄烷銨		0.004	—	0.004	0.004	0.004
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量	適量
純化水		適量	適量	適量	適量	適量
pH 值		5.8	6.0	5.8	5.8	5.8
殘存率 (%)	60℃/2 週	94.5	ND	93.2	94.0	94.1
	60℃/4 週	86.2	83.2	82.2	87.1	90.9

ND：無資料

【0075】 [表 3]

% (w/v)		實施例 8	實施例 9	實施例 10	實施例 11	實施例 12	實施例 13	實施例 14
本化合物 A		0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.01	0.01
聚氧乙烯 35 蓖麻油		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
磷酸二氫鈉		0.2	—	—	—	—	—	—
硼酸		—	1	—	—	—	1	—
檸檬酸三鈉二水合物		—	—	0.2	—	—	—	—
乙酸鈉三水合物		—	—	—	0.2	—	—	—
ε - 胺基己酸		—	—	—	—	0.2	—	—
胺丁三醇		—	—	—	—	—	—	0.9
乙二胺四乙酸二鈉二水 合物		0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.05	0.05
甘油		2.2	1.0	2.2	2.2	2.2	1.4	0.8
氯化苺烷銨		0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH 值		6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.8	5.8
殘存率 (%)	60℃/2 週	94.6	94.0	95.1	94.3	94.4	93.1	92.6

【0076】 [表 4]

% (w/v)		實施例 15	實施例 16	實施例 17	實施例 18
本化合物 A		0.01	0.01	0.01	0.01
聚氧乙烯 35 蓖麻油		0.8	0.8	0.8	0.8
磷酸二氫鈉		0.2	0.2	0.2	0.2
乙二胺四乙酸二鈉二水合物		0.05	0.05	0.05	0.05
甘油		2.3	2.3	2.3	2.3
氯化苺烷銨		0.002	0.008	0.004	0.004
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量
純化水		適量	適量	適量	適量
pH 值		5.8	5.8	5.0	6.5
殘存率 (%)	60℃/2 週	95.3	94.1	94.8	92.6

【0077】 [表 5]

% (w/v)		實施例 19	實施例 20	實施例 21	實施例 22
本化合物 A		0.003	0.003	0.003	0.003
聚氧乙烯 35 蓖麻油		0.8	0.8	0.8	0.8
硼酸		1	1	—	—
ϵ -氨基己酸		—	—	0.2	0.2
乙二胺四乙酸二鈉二水合物		0.02	0.02	0.02	0.02
甘油		1	—	2.3	—
甘露醇		—	2.0	—	4.5
氯化苄烷銨		0.0013	0.0013	0.0013	0.0013
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量
純化水		適量	適量	適量	適量
pH 值		6.0	6.0	6.0	6.0
殘存率 (%)	60°C / 2 週	93.3	93.0	93.4	93.6

【0078】 [表 6]

% (w/v)		實施例 23	實施例 24	實施例 25	實施例 26	實施例 27	實施例 28	實施例 29
本化合物 A		0.0003	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003	0.003	0.0003
聚山梨醇酯 80		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.8	—
維生素 E TPGS		—	—	—	—	—	—	0.5
磷酸二氫鈉		0.2	0.2	—	—	—	—	—
硼酸		—	—	1	—	—	—	1
檸檬酸鈉水合物		—	—	—	1	—	—	—
胺丁三醇		—	—	—	—	1	—	—
檸檬酸三鈉二水合物		—	—	—	—	—	0.2	—
乙二胺四乙酸二鈉二水合物		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.02	0.01
氯化鈉		0.8	—	—	—	—	—	—
甘油		—	2.2	—	—	—	2.2	1.0
氯化苄烷銨		—	—	—	—	—	0.004	0.01
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH 值		6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
殘存率 (%)	60°C / 2 週	93.0	95.3	96.0	93.7	96.1	94.0	86.0

【0079】 [表 7]

% (w/v)		實施例 30	實施例 31	實施例 32
本化合物 A		0.003	0.003	0.003
聚山梨醇酯 80		0.5	0.8	0.8
ε - 胺基己酸		0.2	0.2	0.2
乙二胺四乙酸二鈉二水合物		0.02	0.02	0.02
甘油		—	2.3	—
甘露醇		4.5	—	4.5
氯化苄烷銨		0.0013	0.0013	0.0013
HCl/NaOH		適量	適量	適量
純化水		適量	適量	適量
pH 值		6.0	6.0	6.0
殘存率 (%)	60°C / 2 週	90.2	93.2	93.9

【0080】 [表 8]

% (w/v)		實施例 33	實施例 34
本化合物 A		0.0003	0.0003
聚氧乙烯 35 蓖麻油		0.8	0.8
硼酸		1	1
山梨酸		0.1	—
乙二胺四乙酸二鈉二水合物		0.05	0.05
甘油		1	1
氯化苄烷銨		0.01	0.01
HCl/NaOH		適量	適量
純化水		適量	適量
pH 值		6.5	6.5
殘存率 (%)	60°C / 2 週	89.1	92.5

【0081】 根據表 2~8 可明確，實施例 3~34 之製劑於 60°C 下持續 2 或 4 週維持較高之殘存率。

【0082】 3.保存效力評價試驗

對本發明之醫藥組成物之保存效力進行研究。

【0083】 3-1.試驗製劑之製備

利用與實施例 1 之製備方法相同之方法，製備表 9 及 10 所示之實施例 35~43 及比較例 3 之製劑。

【0084】 [表 9]

% (w/v)	實施例 35	實施例 36	實施例 37	實施例 38	實施例 39
本化合物 A	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
聚氧乙烯 35 蓖麻油	0.8	0.8	0.8	0.2	0.8
硼酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
乙二胺四乙酸二鈉二水合物	0.005	0.02	0.05	0.01	0.01
甘油	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
氯化苄烷銨	0.0085	0.0085	0.0085	0.004	0.0085
HCl/NaOH	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量
pH 值	5.5	5.5	5.5	5.0	6.5

【0085】 [表 10]

% (w/v)	實施例 40	實施例 41	實施例 42	實施例 43	比較例 3
本化合物 A	0.003	0.003	0.001	0.003	0.003
聚氧乙烯 35 蓖麻油	0.8	0.8	1.4	—	0.8
聚山梨醇酯 80	—	—	—	0.8	—
檸檬酸三鈉二水合物	0.2	0.2	0.14	0.2	—
檸檬酸一水合物	—	—	0.03	—	—
硼酸	—	—	—	—	1.0
乙二胺四乙酸二鈉二水合物	0.02	0.02	0.02	0.02	—
甘油	2.2	2.2	2.3	2.2	1.0
氯化苄烷銨	0.0085	0.004	0.0085	0.004	0.0085
HCl/NaOH	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量
pH 值	6.0	6.0	5.6	6.0	5.5

【0086】 3-2.試驗方法

(菌種)

使用以下之菌株作為接種菌。

細菌：

大腸桿菌，Escherichia Coli ATCC 8739

綠膿桿菌，Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027

金黃色葡萄球菌，Staphylococcus aureus ATCC 6538

酵母菌及黴菌類：

念珠菌，*Candida albicans* ATCC 10231

黑麴菌，*Aspergillus niger* ATCC 16404

【0087】（試驗程序）

依據日本藥典第十六修訂版所規定之保存效力試驗而進行試驗。即，以成為 $10^7 \sim 10^8$ cfu/mL 之方式製備接種菌液，以使該接種菌液成為 $10^5 \sim 10^6$ cfu/mL 之方式，於無菌環境下將各接種菌液向實施例 35~43 及比較例 3 之製劑進行接種，均勻地混合而製成試樣。將該等試樣於遮光下保存於 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ ，於第 14 天及第 28 天自各試樣採取 1 mL，測定活菌數。

【0088】 關於細菌、酵母菌及黴菌類之活菌數之測定，係依據日本藥典第十六修訂版之微生物限度試驗法所規定之最確數法而實施。

【0089】 根據利用最確數法所求出之活菌數，求出於將自接種菌液求出之初期菌數設為 100 之情形時之殘存率。

【0090】（判定方法）

14 天後及 28 天後之活菌數於任一菌種時均滿足表 11 之基準之情形時，記為「合適」。又，於各採樣點之結果均為「合適」之情形時，判定為「有保存效力」。

【0091】 [表 11]

採樣時間	細菌	酵母菌及黴菌類
14 天後	相對於接種菌數為 0.1% 以上	與接種菌數相同程度或者其以下
28 天後	與 14 天後之程度相同或者其以下	與接種菌數相同程度或者其以下

【0092】 3-3.試驗結果及探討

將試驗結果及判定示於表 12。

【0093】 [表 12]

保存效力試驗之結果及判定	菌種	14 天後	28 天後	判定
實施例 35	細菌	合適	合適	有保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	
實施例 36	細菌	合適	合適	有保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	
實施例 37	細菌	合適	合適	有保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	
實施例 38	細菌	合適	合適	有保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	
實施例 39	細菌	合適	合適	有保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	
實施例 40	細菌	合適	合適	有保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	
實施例 41	細菌	合適	合適	有保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	
實施例 42	細菌	合適	合適	有保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	
實施例 43	細菌	合適	合適	有保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	
比較例 3	細菌	不合適	合適	無保存效力
	酵母菌及黴菌類	合適	合適	

【0094】 根據表 12 可明確，實施例 35～43 之製劑具有符合日本藥典第十六修訂版所規定之保存效力試驗之基準的保存效力。藉此，確認本發明之醫藥組成物具有優異之保存效力。

【符號說明】

無

I650127

發明摘要

※ 申請案號：104100528

A61K 31/444 (2006.01)

※ 申請日：104/01/08

※IPC 分類：**A61K 47/44** (2017.01)

A61P 27/06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

含吡啶基胺基乙酸化合物之醫藥組成物

【中文】

本發明之目的在於提供一種醫藥組成物、及提高醫藥組成物中之本化合物之穩定性及醫藥組成物之保存效力之方法，該醫藥組成物係含有本化合物者，且其中之本化合物穩定，並且具有優異之保存效力。

本發明之醫藥組成物係含有（6-[[4-（吡啶-1-基）苄基]（吡啶-3-基磺醯基）胺基甲基}吡啶-2-基胺基）乙酸異丙酯或其鹽者，且進而含有乙二胺四乙酸或其鹽。

【英文】

無

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種醫藥組成物，其係含有 (6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽、與非離子性界面活性劑者，且進而含有乙二胺四乙酸或其鹽，相對於該 (6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，該乙二胺四乙酸或其鹽之含量為 3 質量份以上。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中，上述非離子性界面活性劑包含聚氧乙烯蓖麻油 (polyoxyethylene castor oil)、聚氧乙烯氫化蓖麻油 (polyoxyethylene hydrogenated castor oil)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯 (polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester) 或維生素 E TPGS。
3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中，上述聚氧乙烯蓖麻油包含選自由聚氧乙烯 5 蓖麻油 (polyoxyl 5 castor oil)、聚氧乙烯 9 蓖麻油 (polyoxyl 9 castor oil)、聚氧乙烯 15 蓖麻油 (polyoxyl 15 castor oil)、聚氧乙烯 35 蓖麻油 (polyoxyl 35 castor oil) 及聚氧乙烯 40 蓖麻油 (polyoxyl 40 castor oil) 所組成之群中之聚氧乙烯蓖麻油。
4. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中，聚氧乙烯氫化蓖麻油包含選自由聚氧乙烯氫化蓖麻油 10、聚氧乙烯氫化蓖麻油 40、聚氧乙烯氫化蓖麻油 50 及聚氧乙烯氫化蓖麻油 60 所組成之群中之聚氧乙烯氫化蓖麻油。
5. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中，上述聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯包含選自由聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 40、

聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯及聚山梨醇酯 65 所組成之群中之聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中，上述非離子性界面活性劑之含量為 0.001~5% (w/v)。
7. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其中，非離子性界面活性劑之含量為 0.5~3% (w/v)。
8. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中，相對於 (6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，上述非離子性界面活性劑之含量為 1~20000 質量份。
9. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中，(6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽之含量為 0.0001~0.1% (w/v)。
10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中，(6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯或其鹽之含量為 0.001~0.003% (w/v)。
11. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中，乙二胺四乙酸或其鹽之含量為 0.001~1% (w/v)。
12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中，乙二胺四乙酸或其鹽之含量為 0.01~0.1% (w/v)。
13. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中，相對於 (6-[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基)吡啶

—2—基胺基) 乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，乙二胺四乙酸或其鹽之含量為 3~1000 質量份。

14. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其進而含有硼酸或其鹽、檸檬酸或其鹽、或者乙酸或其鹽。
15. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其不含有山梨酸。
16. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其被裝入聚乙烯製之容器。
17. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其係用以預防或治療青光眼或高眼壓症，或者使眼壓降低。
18. 一種使 (6—{[4—(吡啶—1—基) 苄基] (吡啶—3—基磺醯基) 胺基甲基}吡啶—2—基胺基) 乙酸異丙酯或其鹽穩定化之方法，其係藉由使含有 (6—{[4—(吡啶—1—基) 苄基] (吡啶—3—基磺醯基) 胺基甲基}吡啶—2—基胺基) 乙酸異丙酯或其鹽之醫藥組成物中含有乙二胺四乙酸或其鹽而使 (6—{[4—(吡啶—1—基) 苄基] (吡啶—3—基磺醯基) 胺基甲基}吡啶—2—基胺基) 乙酸異丙酯或其鹽穩定化，且相對於該 (6—{[4—(吡啶—1—基) 苄基] (吡啶—3—基磺醯基) 胺基甲基}吡啶—2—基胺基) 乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，該乙二胺四乙酸或其鹽之含量為 3 質量份以上。
19. 一種使醫藥組成物之保存效力提高之方法，其係藉由使含有 (6—{[4—(吡啶—1—基) 苄基] (吡啶—3—基磺醯基) 胺基甲基}吡啶—2—基胺基) 乙酸異丙酯或其鹽之醫藥組成物中含有乙二胺四乙酸或其鹽而提高該醫藥組成物之保存效力，且

相對於該 (6-[[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸異丙酯或其鹽 1 質量份，該乙二胺四乙酸或其鹽之含量為 3 質量份以上。