

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年3月23日 (23.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/030851 A1

(51) 国際特許分類:  
A61K 31/5383 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 9/10 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01)

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外(HIBI, Norihiko et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナビル3階 キシモ特許事務所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/017022

(22) 国際出願日: 2005年9月15日 (15.09.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-268192 2004年9月15日 (15.09.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塩谷 和史 (SH-IOTANI, Kazufumi) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 森島 健司 (MORISHIMA, Kenji) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 木村 章男 (KIMURA, Akio) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書  
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PIRENOXINE SUSPENSION TYPE EYE LOTION

(54) 発明の名称: ピレノキシン懸濁型点眼剤

(57) Abstract: A pirenexine suspension type eye lotion which is effective in easily dispersing the drug adherent to a container in the liquid. The pirenexine suspension type eye lotion contains a cellulosic polymer, whereby the drug adherent to a container can be easily dispersed in the liquid. The concentration of the cellulosic polymer is preferably 0.00001-0.1% (w/v). The cellulosic polymer preferably is hydroxypropyl methyl cellulose or methyl cellulose.

(57) 要約: 本発明は、容器に固着した薬物を容易に液中へ分散するピレノキシン懸濁型点眼剤を提供する。セルロース系高分子を配合することで、容器に固着した薬物を液中へ分散させやすいピレノキシン懸濁型点眼剤を調製できる。セルロース系高分子の濃度は好ましくは0.00001~0.1% (W/V) である。好ましいセルロース系高分子はヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセルロースである。

WO 2006/030851 A1

## 明 細 書

### ピレノキシン懸濁型点眼剤

### 技術分野

- [0001] 本発明は、初期老人性白内障の治療剤であるピレノキシンを有効成分として含む懸濁型点眼剤の改良に関するものである。

### 背景技術

- [0002] ピレノキシン懸濁型点眼剤は初期老人性白内障の治療剤として汎用されている。当該点眼剤のような懸濁液剤は、静置保存しておくとき液中に分散している薬物が沈降し、懸濁液剤中の薬物濃度は不均一となる。従って、使用時には点眼容器を振盪し、薬物を均一に分散させてから用いることになる。このようなピレノキシン懸濁型点眼剤が特許文献1に記載されている。
- [0003] 懸濁液剤では保存状態（保存姿勢や保存温度等）の変化により、懸濁液剤中の薬物が容器内面に固着する場合がある。この容器への薬物の固着が生じる一例として、静置保存しておくことで沈降した懸濁液剤中の薬物が、容器の横転といった保存姿勢の変化により容器の空隙に曝され、その薬物が乾燥することで容器内面に固着するものと考えられる。一度、薬物が容器に固着すると、薬物を均一に分散させるのに長い時間の振盪が必要となり利便性の面で好ましくない。このような現象は容器が正立した状態では、起こりにくいと考えられるが、流通過程ならびに使用時の状況を考慮すると、逆に、起こりうると言える。また、容器の保存状態によっては、容器の空隙部だけでなく、容器の液接触部にも薬物の固着が生じる場合がある。
- [0004] よって、懸濁液剤中の薬物が容器に固着しても、液中へ容易に分散することのできる懸濁液剤が要望されている。
- [0005] 特許文献1にはピレノキシン懸濁型点眼剤が開示され、その処方例の一つとしてセルロース系高分子であるヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセルロースを配合した例が記載されている。しかし、特許文献1には本発明の目的である容器に固着した薬物の液中への分散については記載されておらず、また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセルロースは粘稠化を目的とするものであり、その

配合濃度も上記目的に沿うように0.3%と高くなっている。

[0006] 薬物の懸濁化剤として上記のセルロース系高分子の他に、ポリビニルピロリドンやポリビニルアルコールが一般的に使用されている。特許文献2では、ポリビニルピロリドンとカルボキシメチルセルロース等のイオン性高分子を配合することにより、懸濁液剤中の薬物の容器への付着や凝集塊の生成を抑制している。

[0007] また、特許文献3では、メチルセルロースやポリビニルアルコール等の水溶性高分子を配合することにより、薬物の凝集やケーキングを抑制するために再分散性を改良する技術については開示されているが、これも、懸濁液剤中での薬物の凝集やケーキングを抑制するための技術であり、容器に固着した薬物を液中へ容易に分散させることについては一切言及されていない。

特許文献1:特公平7-037386号公報

特許文献2:国際公開第02/015878号パンフレット

特許文献3:特開2003-55262号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 従って、本発明の目的は、容器に固着した薬物を容易に液中へ分散することのできるピレノキシン懸濁型点眼剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] そこで、本発明者らが上記課題を解決するための手段を鋭意研究した結果、懸濁化剤として一般に使われている高分子の中でも、特にセルロース系高分子を用いることにより、ピレノキシン懸濁型点眼剤において容器に固着した薬物を液中へ容易に分散できることを見出した。しかしながら、セルロース系高分子を用いることにより、容器に固着した薬物を容易に液中へ分散できるようになる一方で、容器の狭小な部位に液中で沈降した薬物の分散性が低下することが認められた。そこで、容器に固着した薬物を容易に液中へ分散でき、かつ、容器の狭小な部位に沈降した薬物を容易に分散できるピレノキシン懸濁型点眼剤を研究した結果、セルロース系高分子の配合量を0.1%(W/V)以下にすることで、液中の薬物が容器の狭小な部位に沈降しても容易に分散できることを見出した。

すなわち、本発明は、ピレノキシシ懸濁型点眼剤にセルロース系高分子を濃度0.00001～0.1% (W/V) で配合することにより、容器に固着した薬物の液中への分散性を向上した懸濁型点眼剤を提供するものである。

[0010] 本発明の点眼剤に配合するセルロース系高分子は低濃度であっても容器に固着した薬物の分散性を改善させることができる。一方で、高濃度であっても容器に固着した薬物の分散性を改善させる効果は認められるものの、高濃度である場合は、液粘度が増粘することで粒子の流動性が低下し、液中に沈降した薬物の分散性が低下するといった不利益な作用を生じる場合がある。そのため、セルロース系高分子の配合量は0.00001～0.1% (W/V) であり、好ましくは0.0001～0.05% (W/V) である。

[0011] 本発明で用いるセルロース系高分子の例としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

[0012] 本発明における点眼剤の有効成分であるピレノキシシの濃度は、治療効果が発揮できる値であればよく、特に制限はない。現在、治療に用いられている濃度は100ml 中0.005gである。

[0013] 本発明は、懸濁型のピレノキシシ点眼剤に、セルロース系高分子を配合することにより容器に固着した薬物を液中へ容易に分散させることを目的としたもので、そのpHは3～5.5の範囲が好ましく、より好ましくは3～4.5である。

[0014] 本発明の点眼剤は特許文献1に準じた方法によって調製することができ、必要に応じて等張化剤、防腐剤、pH調整剤、界面活性剤等を添加することができる。本発明製剤の製造方法の代表例として、次の方法が挙げられる。まず、滅菌精製水に点眼剤に通常用いられる賦形剤である等張化剤、防腐剤、pH調整剤、界面活性剤、安定剤などを必要に応じて加え溶解する。この溶液にピレノキシシを加えた後、各種のホモジナイザー、ミキサー、ミルもしくは超音波を用いて懸濁化させる。最後にセルロース系高分子を加えた後、必要ならばpH調整剤を加えpHを調整する。

[0015] 等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、トリハロース、シュクロース、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、塩化マグネシウム等を挙げることができる。

[0016] 防腐剤としては、例えば塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、クロロブタノール等を挙げることができる。

[0017] pH調整剤としては、例えば塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、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を挙げることができる。

[0018] 界面活性剤としては、例えばポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシシル35ヒマシ油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等を挙げることができる。

安定化剤としては、例えばエデト酸、エデト酸ナトリウム等を挙げることができる。

### 発明の効果

[0019] ピレノキシシ懸濁型点眼剤にセルロース系高分子を所定濃度で配合することにより、容器に固着した薬物を容易に液中へ分散することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

#### [0020] 実施例1

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの添加による、ピレノキシシ懸濁型点眼剤の容器へ固着した薬物の液中への分散性に及ぼす影響を調べた。

(被験懸濁剤の調製)

被験懸濁剤として、表1に示す処方 of 懸濁剤を調製した。

[0021] 表1の処方には説明を簡単にするため、本発明の効果を比較判定する上で必須な成分のみ示したが、その他の添加物として、塩化ベンザルコニウム、濃グリセリン、ポリソルベート80、エデト酸ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウムを配合した。

#### [0022] [表1]

| 成分                    | 配合量 (% (W/V)) |        |
|-----------------------|---------------|--------|
|                       | 本発明処方 1       | 対照処方 1 |
| ピレノキシシ                | 0.005         | 0.005  |
| ヒドロキシプロピル<br>メチルセルロース | 0.01          | —      |

[0023] ヒドロキシプロピルメチルセルロースは信越化学工業製(TC-5R)のものを用了。

[0024] 上記被験懸濁剤の調製は以下の方法に従って行った。

[0025] 滅菌精製水80mlに前記添加物およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを加えて溶解した後、希塩酸、水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを4.0に調整した。滅菌精製水を加えて全量を100mlとした後、ピレノキシンを加えて超音波を当てて懸濁化させた。pHの変動が認められた場合は希塩酸、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを4.0に調整した。こうして本発明処方1の被験懸濁剤を得た。ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いない点を除いて、上記と同様の操作を行い、対照処方1の被験懸濁剤を得た。

[0026] (効果判定方法1-1)

上記に従って調製した本発明処方1、対象処方1の被験懸濁剤を5ml点眼容器各30本に充填して、検体を各30本用意した。該検体を正立させて室温で4週間保存した後、検体をゆっくりと倒立させて、さらに室温で4週間保存した。保存終了後、各処方における容器底部に固着している薬物の分散性を評価した。

[0027] (効果判定方法1-2)

上記の効果判定方法1-1と同様に、各処方の被験懸濁剤を5ml点眼容器各30本に充填して、検体を各30本用意した。該検体を横転させて室温で4週間保存した後、検体をゆっくりと正立させて、さらに室温で4週間保存した。保存終了後、各処方における容器壁部に固着している薬物の分散性を評価した。

[0028] 効果判定方法1-1(正立→倒立)による評価結果は表2に示す。

[0029] 効果判定方法1-2(横転→正立)による評価結果は表3に示す。

[0030] [表2]

(正立→倒立)

|        | 保存終了直<br>後 | 50回転 | 50回転+<br>手振り20<br>回 | 50回転+<br>手振り30<br>回 | 50回転+<br>手振り50<br>回 |
|--------|------------|------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 本発明処方1 | 30         | 30   | 25                  | 19                  | 16                  |
| 対照処方1  | 30         | 30   | 30                  | 29                  | 29                  |

[0031] [表3]

(横転→正立)

|        | 保存終了直<br>後 | 50回転 | 50回転＋<br>手振り20<br>回 | 50回転＋<br>手振り30<br>回 | 50回転＋<br>手振り50<br>回 |
|--------|------------|------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 本発明処方1 | 30         | 11   | 8                   | 6                   | 5                   |
| 対照処方1  | 30         | 29   | 17                  | 17                  | 16                  |

[0032] 上記表中の数字は、容器評価部(効果判定方法1-1(正立→倒立)の場合は容器底部、効果判定方法1-2(横転→正立)の場合は容器側壁部)に薬物が固着している検体の数である。容器内面に薬物が固着している検体とは、薬物が粒子として肉眼的に観察できる状態である検体を示す。

[0033] 表中の「保存終了直後」とは、保存終了直後で容器評価部に薬物が固着している検体の数を示す。表中の「50回転」とは、保存終了後、緩やかに手で50回検体を回転させた後で容器評価部に薬物が固着している検体の数を示す。表中の「50回転＋手振り20回」とは、50回検体を回転させた後に、さらに手で20回検体を振盪させた後で容器評価部に薬物が固着している検体の数を示す。同様に、表中の「50回転＋手振り30回」、「50回転＋手振り50回」は、50回検体を回転させた後に、さらに手でそれぞれ30回、50回検体を振盪させた後で容器評価部に薬物が固着している検体の数を示す。

[0034] 表2および3から明らかなように、本発明処方1では、対照処方1に比べて、容器評価部に薬物が固着している検体の数が顕著に減少している。つまり、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合することにより、容器に固着した薬物の分散性が顕著に改善していることを示している。また、固着部位で改善度に差はあるが、改善効果は認められる。従って、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの配合効果は明らかである。

#### [0035] 実施例2

高分子種による、ピレノキシン懸濁型点眼剤の容器へ固着した薬物の液中への分散性の影響を調べた。

[0036] 実施例1記載の被験懸濁剤の調製方法に従って、被験懸濁剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを0.001%(W/V)(本発明処方2)、0.01%(W/V)(本

発明処方3)、メチルセルロースを0.001% (W/V) (本発明処方4)、0.01% (W/V) (本発明処方5)の濃度で配合したピレノキシン懸濁型点眼剤を調製した。

[0037] 次に、実施例1記載の被験懸濁剤の調製方法に従って、被験懸濁剤として、ポリビニルピロリドン0.001% (W/V) (対照処方2)、0.01% (W/V) (対照処方3)、ポリビニルアルコール0.001% (W/V) (対照処方4)、0.01% (W/V) (対照処方5)の濃度で配合したピレノキシン懸濁型点眼剤を調製した。

[0038] ヒドロキシプロピルメチルセルロースは信越化学工業製(メローズ60SH-4000)のものを用いた。メチルセルロースは信越化学工業製(メローズSM-4000)のものを用いた。ポリビニルピロリドンはビーエーエスエフジャパン製(ポリビニルピロリドンK30)のものを用いた。ポリビニルアルコールはクラレ製(ポリビニルアルコール205)のものを用いた。

[0039] (効果判定方法)

上記に従って調製した各処方の被験懸濁剤を5ml点眼容器各30本に充填して、検体を各30本用意した。該検体を正立させて室温で1週間保存した後、検体をゆっくりと倒立させて、室温で1日間保存した。保存終了後、各処方における容器底部に固着している薬物の分散性を評価した。

[0040] その評価結果は表4に示す。表中の表記については実施例1に従う。

[0041] [表4]

|        | 保存終了直後 | 50回転 | 50回転+手振り20回 | 50回転+手振り30回 | 50回転+手振り50回 |
|--------|--------|------|-------------|-------------|-------------|
| 本発明処方2 | 30     | 4    | 2           | 0           | 0           |
| 本発明処方3 | 30     | 10   | 8           | 3           | 1           |
| 本発明処方4 | 30     | 21   | 13          | 10          | 6           |
| 本発明処方5 | 30     | 19   | 12          | 12          | 7           |
| 対照処方1  | 30     | 25   | 23          | 23          | 21          |
| 対照処方2  | 30     | 26   | 25          | 24          | 24          |
| 対照処方3  | 30     | 20   | 15          | 15          | 15          |
| 対照処方4  | 30     | 21   | 21          | 21          | 21          |
| 対照処方5  | 30     | 29   | 27          | 27          | 27          |

[0042] 表4から明らかなように、本発明処方2、3、4および5では、対照処方1に比べて、容器底部に薬物が固着している検体の数が顕著に減少している。つまり、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセルロースを配合することにより、容器に固着した薬物の分散性が顕著に改善していることを示している。

[0043] 表4から明らかなように、対照処方3で容器に固着した薬物の分散性について若干の改善が認められるものの、本発明処方2、3、4および5ほどの改善効果は認められない。また、対照処方1、2、4および5は、容器に固着した薬物の分散性について改善効果はほとんど認められない。

[0044] 以上の結果から、懸濁化剤として一般的に用いられている高分子の中でも特にセルロース系高分子であるヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセルロースの配合により、容器へ固着した薬物の分散性が大幅に改善することが認められた。

[0045] 実施例3

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度による、ピレノキシン懸濁型点眼剤の容器へ固着または付着した薬物の液中への分散性の影響を調べた。

[0046] 実施例1記載の被験懸濁剤の調製方法に従って、被験懸濁剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを0.0001% (W/V) (本発明処方6)、0.3% (W/V) (対照処方2)の濃度で配合したピレノキシン懸濁型点眼剤を調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは信越化学工業製(TC-5R)のものをを用いた。

[0047] (効果判定方法3-1)

上記に従って調製した各処方、本発明処方1および対照処方1の被験懸濁剤を5ml点眼容器各30本に充填して、検体を各30本用意した。該検体を正立させて室温で1週間保存した後、検体をゆっくりと横転させて、室温で3日間保存した。保存終了後、各処方における容器底部に固着している薬物の分散性を評価した。

[0048] (効果判定方法3-2)

上記に従って調製した各処方、本発明処方1および対照処方1の被験懸濁剤を5ml点眼容器各30本に充填して、検体を各30本用意した。該検体を正立させて室温で1週間保存した後、検体をゆっくりと倒立させて、室温で1日間保存した。保存終了後、各処方における容器口部に沈降している薬物の分散性を評価した。

[0049] 効果判定方法3-1(正立→横転、評価部位;容器底部)による評価結果は表5に示す。表中の数値は、実施例1と同様に回転・振盪させた後の容器底部に薬物が固着している検体の数を示す。

[0050] 効果判定方法3-2(正立→倒立、評価部位;容器口部)による評価結果は表6に示す。表中の数値は、実施例1と同様に回転・振盪させた後の容器口部に薬物が付着している検体の数を示す。

[0051] [表5]

(正立→横転、評価部位;容器底部)

|        | 保存終了直後 | 50回転 | 50回転+手振り20回 | 50回転+手振り30回 | 50回転+手振り50回 |
|--------|--------|------|-------------|-------------|-------------|
| 本発明処方1 | 30     | 16   | 12          | 9           | 8           |
| 本発明処方6 | 30     | 13   | 11          | 7           | 4           |
| 対照処方1  | 30     | 30   | 26          | 22          | 19          |
| 対照処方2  | 30     | 4    | 1           | 1           | 1           |

[0052] [表6]

(正立→倒立、評価部位;容器口部)

|        | 保存終了直後 | 50回転 | 50回転+手振り20回 | 50回転+手振り30回 | 50回転+手振り50回 |
|--------|--------|------|-------------|-------------|-------------|
| 本発明処方1 | 30     | 30   | 26          | 18          | 7           |
| 本発明処方6 | 30     | 30   | 12          | 3           | 2           |
| 対照処方1  | 30     | 30   | 30          | 30          | 30          |
| 対照処方2  | 30     | 30   | 30          | 30          | 30          |

[0053] 表5から明らかなように、本発明処方1、6および対照処方2では、対照処方1に比べて、容器底部に薬物が固着している検体の数が顕著に減少している。すなわち、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度により改善度に差はあるものの、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合した点眼剤のすべてにおいて改善効果が認められた。

[0054] 一方で、表6から明らかなように、本発明処方1および6では、対照処方1および2に

比べて、容器口部に薬物が付着している検体の数が顕著に減少している。すなわち、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを高濃度配合すると、容器口部といった狭小な部位に沈降した薬物の分散性が低下することが認められた。

[0055] 以上より、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合することにより容器に固着した薬物の分散性が改善されるものの、その配合濃度を高くすると、液中に薬物が存在する状態であるにも関わらず容器口部といった狭小な部位に沈降した薬物の分散性が低下することが認められた。

[0056] 実施例4(製剤例)

実施例1に記載した調製法に準じて下記の製剤を得た。尚、下記製剤例において、各成分の配合量は100ml中の値である。

[0057] 製剤例1

| 成分                | 含量     |
|-------------------|--------|
| ピレノキシシ            | 0.005g |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 0.001g |
| 濃グリセリン            | 2.6g   |
| 塩化ベンザルコニウム        | 0.005g |
| ポリソルベート80         | 0.005g |
| 希塩酸               | 適量     |
| 水酸化ナトリウム          | 適量     |
| 滅菌精製水             | 適量     |

[0058] 上記処方において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの配合量を0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.05または0.1gに変えて製剤例1と同様な製剤を得ることができる。

[0059] 製剤例2

| 成分       | 含量     |
|----------|--------|
| ピレノキシシ   | 0.005g |
| メチルセルロース | 0.01g  |
| 濃グリセリン   | 2.6g   |

|            |        |
|------------|--------|
| 塩化ベンザルコニウム | 0.005g |
| ポリソルベート80  | 0.005g |
| 希塩酸        | 適量     |
| 水酸化ナトリウム   | 適量     |
| 滅菌精製水      | 適量     |

[0060] 上記処方において、メチルセルロースの配合量を0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.05または0.1gに変えて製剤例2と同様な製剤を得ることができる。

## 請求の範囲

- [1] ピレノキシン懸濁型点眼剤にセルロース系高分子を濃度0.00001～0.1% (W/V) で配合することにより、容器に固着した薬物の液中への分散性を向上した懸濁型点眼剤。
- [2] セルロース系高分子の濃度が0.0001～0.05% (W/V) である請求項1記載の懸濁型点眼剤。
- [3] セルロース系高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースである請求項1または2記載の懸濁型点眼剤。
- [4] セルロース系高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセルロースである請求項1～3のいずれかに記載の懸濁型点眼剤。
- [5] ピレノキシン懸濁型点眼剤にセルロース系高分子を濃度0.00001～0.1% (W/V) で配合することにより、容器に固着していた薬物の液中への分散性を向上させる方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017022

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K31/5383**(2006.01), **A61K9/10**(2006.01), **A61K47/38**(2006.01),  
**A61P27/12**(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**A61K31/5383**(2006.01), **A61K9/10**(2006.01), **A61K47/38**(2006.01),  
**A61P27/12**(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2005 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2005 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2005 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>A    | WO 2002/15878 A1 (SENJU PHARM. CO., LTD., JP),<br>28 February, 2002 (28.02.02),<br>Full text<br>& EP 1312356 A1 & US 2003/195179 A1<br>& JP 2002-520787 A                                  | 1, 2, 5<br>3, 4       |
| A         | JP 2003-055262 A (SENJU PHARM. CO., LTD.),<br>26 February, 2003 (26.02.03),<br>Full text<br>& WO 98/51281 A1 & EP 995435 A1<br>& US 2001/036966 A1 & US 2003/008010 A1<br>& JP 11-029463 A | 1-5                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 December, 2005 (06.12.05)

Date of mailing of the international search report  
13 December, 2005 (13.12.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. **A61K31/5383** (2006.01), **A61K9/10** (2006.01), **A61K47/38** (2006.01), **A61P27/12** (2006.01)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. **A61K31/5383** (2006.01), **A61K9/10** (2006.01), **A61K47/38** (2006.01), **A61P27/12** (2006.01)

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |            |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報   | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2005年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2005年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2005年 |

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                      | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| X<br>A          | WO 2002/15878 A1 (SENJU PHARM CO LTD, JP) 2002.02.28,<br>全文<br>& EP 1312356 A1 & US 2003/195179 A1 & JP 2002-520787 A                                  | 1, 2, 5<br>3, 4  |
| A               | JP 2003-055262 A (SENJU PHARM CO LTD) 2003.02.26,<br>全文<br>& WO 98/51281 A1 & EP 995435 A1 & US 2001/036966 A1<br>& US 2003/008010 A1 & JP 11-029463 A | 1-5              |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

06.12.2005

## 国際調査報告の発送日

13.12.2005

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

瀧野 留香

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3336