

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-521240
(P2021-521240A)

(43) 公表日 令和3年8月26日(2021.8.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/542 (2006.01)	A 6 1 K 31/542	4 C 0 7 2
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-556961 (P2020-556961)
 (86) (22) 出願日 平成31年4月2日 (2019.4.2)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年11月24日 (2020.11.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2019/052677
 (87) 国際公開番号 WO2019/207380
 (87) 国際公開日 令和1年10月31日 (2019.10.31)
 (31) 優先権主張番号 201841015643
 (32) 優先日 平成30年4月25日 (2018.4.25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 インド (IN)

(71) 出願人 520011474
 シルパ メディケア リミテッド
 SHILPA MEDICARE LIM
 ITED
 インド共和国 584135 カルナータ
 カ、ライチュール、カルナータカ、ライチ
 ュール-584 135、ハイデラバード
 ロード、ナンバー12-6-214/エ
 -1
 #12-6-214/A1, Hydera
 bad Road, Raichur-58
 4 135, Karnataka, Rai
 chur, Karnataka 5841
 35, INDIA

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プリンゾラミドの眼科用組成物

(57) 【要約】

本発明は、眼圧亢進症または開放角緑内障患者の眼圧上昇を治療するための点眼用水溶液に関するものであり、0.5 w/v%のプリンゾラミド溶解溶液、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、水を含有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼圧亢進症または開放角緑内障患者の眼圧上昇を治療するための点眼用水溶液は、0.5 w/v%プリンゾラミド溶解溶液、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、および水を含む。

【請求項 2】

請求項1の点眼用水溶液は約0.75 w/v%のプリンゾラミドを含む。

【請求項 3】

請求項1の点眼用水溶液はアイソトン化剤、キレート剤およびpH調整剤を含む。

10

【請求項 4】

0.5 w/v%のプリンゾラミドを0.95 w/v%以下の濃度で溶解した溶液で、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリン、スルホブチル-エーテル-β-シクロデキストリンのおよび約0.2 w/v%~約5.0 w/v%のポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、約0.1 w/v%~約1.0 w/v%の塩化ナトリウム及び水の化合物群を含む1.0 w/v%以上10.0 w/v%以下のシクロデキストリンを含む眼科用水溶液である。

【請求項 5】

請求項4の点眼用水溶液は、約0.75 w/v%のプリンゾラミドを含む。

【請求項 6】

請求項4の点眼用水溶液は、約1.0 w/v%のポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体で構成される。

20

【請求項 7】

請求項4の点眼用水溶液は、約5.0 w/v%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含む。

【請求項 8】

請求項4の点眼用水溶液は、約0.7 w/v%塩化ナトリウムを含む。

【請求項 9】

請求項4の点眼用水溶液は溶液のpHが約6.0から約7.8であり、溶液の浸透圧は約200から約400mOsm/kgである。

30

【請求項 10】

眼圧亢進症または開放角緑内障を有する患者の眼圧上昇に対する治療方法であり、請求項4の点眼用水溶液の最低1滴を患者の眼に適用する。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明分野

本発明はプリンゾラミドを含む点眼剤に関する眼科用組成物の水溶液である。

【背景技術】

40

【0002】

本発明の背景

プリンゾラミドは、炭酸脱水酵素阻害剤であり、眼圧亢進症や開放隅角緑内障の患者の眼圧を下げるために使用される。プリンゾラミドは、化学的に(R)-(+)-4-エーテルアミノ-2-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e]-1,2-チアジン-6-スルホンアミド-1,1-ジオキシドであり、経験式C₁₂H₂₁N₃O₅S₃を有し、分子量383.5、および約131°Cの融点を有する。

この化合物は、米国特許第5,378,703号(Dean, et al.)及び欧州特許EP 527801号に開示さ

50

れている。米国特許第6,071,904号では、プリンゾラミド眼科用組成物を調製するためのプロセスを開示する。

眼科用点眼液の形態のプリンゾラミドは、米国のAlcon Laboratories Inc.によってAzopt（登録商標）（プリンゾラミド点眼液1%）という商品名で開発・販売されている。プリンゾラミドは、開放隅角緑内障または眼圧亢進症(OHT)の患者における眼圧上昇を低下させる効果があるとされる。

プリンゾラミド点眼液を調製するための様々な方法が開示されているが、国際特許WO 98/25620では、オートクレーブ滅菌後に冷却すると化合物が大きな針状結晶として再結晶するため、従来の滅菌方法はプリンゾラミドからなる点眼液の製造には採用できないことが知られている。

10

国際特許WO98/25620によると、乾熱滅菌も材料の融解を引き起こす原因となり、エチレンオキサイドおよびガンマ線照射による滅菌では点眼液として使用できない分解生成物が発生する。

EP0941094は、プリンゾラミドおよびチロキサポール、またはプリンゾラミドおよびトリトンXの濃縮混合物をミリングボトル中でオートクレーブ滅菌し、高温混合物をボールミリングし混合物を添加することにより、プリンゾラミド懸濁液の製造プロセスを開示する。ここで注意すべきは、オートクレーブの高温高圧によりプリンゾラミドが溶解することである。オートクレーブ滅菌の完了後に冷却すると、プリンゾラミドは粒径1000~5000 μmの大きな形状の結晶として析出する。しかし、混合物中にチロキサポールおよびトリトンXを含有させることにより、ボールミリングにより容易に結晶を分解することが可能となる。プリンゾラミドは、大きな針状結晶のままでは、目を傷つけてしまうため、投与することができない。したがって、沈殿したプリンゾラミド結晶の粒子径を小さくするためにミリングする必要がある。

20

US20160339105では、ソルプラス（登録商標）のようなポリマーとポリソルベート80のような界面活性剤と組み合わせたプリンゾラミドの炭酸無水酵素阻害剤の無菌水性製剤およびその調製方法が開示されている。

30

WO2013090842は、薬物の溶解性を高めるためのシクロデキストリンと、眼科用組成物の安定性を向上させるポリマーのソルプラスからなる眼科用組成物を開示している。

水溶液である点眼組成物を提供する為、プリンゾラミドを含有する点眼剤に関する眼科用組成物の水溶液が本発明である。

【発明の概要】

【0003】

本発明の目的

40

1つ目の目的として、本発明によりプリンゾラミドの含有水溶液である眼科用組成物を提供することである。

また、本発明は、プリンゾラミド、可溶化剤、等張化剤、キレート剤、緩衝剤および精製水からなる水溶液である点眼液組成物を提供する。

さらに、本発明は、プリンゾラミド、可溶化剤、等張化剤、キレート剤、粘度向上ポリマー、緩衝剤および精製水からなる水溶液である点眼液組成物を提供する。

50

【図面の簡単な説明】

【0004】

【図1】図1：例7(0.75%プリンゾラミド点眼液)とアゾプト(登録商標)プリンゾラミド1.0%点眼液の眼圧の百分率平均変化の比較を開示している。

【発明を実施するための形態】

【0005】

本発明の概要

本発明は、眼圧亢進症または開放隅角緑内障の患者における眼圧上昇の治療のための0.5 w/v%プリンゾラミドを含有する点眼用水溶液を提供する。 10

本発明は、眼圧亢進症または開放角緑内障の患者における眼圧上昇の治療のための点眼用水溶液を提供する。最低0.5 w/v%のプリンゾラミド、および溶液中に0.95 w/v%を超えない量でのプリンゾラミドを含有する。

また、眼圧亢進症または開放角緑内障患者における眼圧上昇の治療のため、少なくとも0.5 w/v%プリンゾラミドを溶液中に溶解したヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、および水を含有する点眼用水溶液を提供する。 20

本発明では、0.5 w/v%以上0.95 w/v%以下のプリンゾラミド、1.0 w/v%以上10.0 w/v%以下のプリンゾラミド、0 w/v%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、スルホブチル-エーテル-β-シクロデキストリンおよび配合物群から選択された0.2 w/v%～約4.0 w/v%ポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、約0.1 w/v%～約1.0 w/v%塩化ナトリウムおよび水を含有する眼科用水溶液を提供する。

特定のケースにおいて、本発明は、約0.75 w/v%のプリンゾラミド溶液、約5.0 w/v%のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、約1.0 w/v%のポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、約0.7 w/v%の塩化ナトリウムおよび水を含有する眼科用水溶液を提供する。 30

【0006】

本発明の詳細説明

本発明は、眼圧亢進症または開放角緑内障患者の眼圧上昇を治療するための眼科用組成物に関するものである。

目的の1つとして、プリンゾラミドの含有水溶液である眼科用組成物を提供する。 40

本発明の医薬組成物は点眼液である。

本発明の医薬組成物は、プリンゾラミドと薬学的に許容される賦形剤からなる単回投与または多回投与が可能な眼科用組成物である。

別段の指示がない限り、すべての成分量(濃度)を重量体積%(w/v%)ベースで表示する。

プリンゾラミドは0.5 w/v%以上、場合によっては最低でも0.55 w/v%、0.6 w/v%、0.65 w/v%、0.7 w/v%、0.75 w/v%のプリンゾラミドが医薬用眼科用溶液組成物中で使用さ 50

れる。0.95 w/v%、0.9 w/v%以下、もしくは0.8 w/v%、0.78 w/v%以下の場合もある。本発明によるプリンゾラミドの0.75 w/v%の濃度はプリンゾラミドの1.0%の眼科用懸濁液と比較し、眼圧亢進症または開放隅角緑内障患者の眼圧上昇の治療において同等の効力を有する。

本発明は、眼圧亢進症または開放角緑内障の患者における眼圧上昇治療のための0.5 w/v%以上のプリンゾラミドを含有する点眼用水溶液である。

本発明は、眼圧亢進症または開放角緑内障の患者における眼圧上昇治療のための0.5 w/v%以上、プリンゾラミドの0.95 w/v%以下のプリンゾラミドを含有する点眼用水溶液である。

10

本発明の別ケースでは、眼圧亢進症または開放角緑内障の患者における眼圧上昇治療のための0.75 w/v%のプリンゾラミドを含有する点眼用水溶液を提供する。

一般に、プリンゾラミドが水性または水性溶液として組成物中に溶解していることが好ましいが、プリンゾラミドの小部分が部分的にしか溶解していない可能性がある。例えば、プリンゾラミド約5%未満の薬剤が溶液した状態で存在し得る。

また本発明は、プリンゾラミド、可溶化剤、等張化剤、キレート剤、粘性増強ポリマー、緩衝剤および精製水からなる水溶液である眼科用溶液組成物を提供する。

20

さらに本発明は、プリンゾラミド、可溶化剤、等張化剤、キレート剤、任意の粘度増強ポリマー、任意の緩衝剤および精製水からなる水溶液である点眼液組成物を提供する。

別ケースにて、本発明のプリンゾラミド医薬眼科用溶液はプリンゾラミドを少なくとも0.5 w/v%以上0.95 w/v%以下含有し、95 w/v%のプリンゾラミド溶液、約1.0 w/v%～約15.0 w/v%の可溶化剤、約0.1 w/v%～約3.0 w/v%の等張化剤、約0.01 w/v%～約0.4 w/v%のキレート剤、および水を含むことを特徴とする。

30

さらに、本発明のプリンゾラミド医薬眼科用溶液は、0.5 w/v%以上0.95 w/v%以下のプリンゾラミド、0 w/v%～約15.0 w/v%の可溶化剤、約0.01 w/v%～約5.0 w/v%の粘度向上ポリマー、約0.1 w/v%～約3.0 w/v%の等張化剤、約0.01 w/v%～約0.4 w/v%のキレート剤および水を含む。

可溶化剤の例として、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン化合物群の以下のような化合物から選択される。エーテルおよび混合エーテル誘導体などのシクロデキストリン誘導体、ヒドロキシエーテル、ヒドロキシプロピル(2-および3-ヒドロキシプロピルを含む)ジヒドロキシプロピルエーテルなどの糖残基を有するそれらの誘導体、それらの対応する混合エーテル、および α -、 β -および γ -シクロデキストリンのメチル-ヒドロキシエーテル、エーテル-ヒドロキシエーテルおよびエーテル-ヒドロキシプロピルエーテルなどのメチル基またはエーテル基の混合エーテル、 α -および β -シクロデキストリンのマルトシル、グルコシルおよびマルトトリオシル誘導体であるグルコシルまたはジグルコシル、マルトシルまたはジマルトシル、およびマルトシルおよびジマルトシル誘導体の混合物であるヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホプロチル- α -シクロデキストリン、スルホプロチル- β -シクロデキストリンなどのスルホプロチルエーテル誘導体、スルホネート、リン酸塩などのアニオン性官能基からなるシクロデキストリン誘導体、ヒドロキシエーテル- α -シクロデキストリン、ヒドロキシエーテル- β -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリン、グルコシル- α -シクロデキストリン、ジグルコシル- α -

40

50

シクロデキストリン、マルトシル- -シクロデキストリン、マルトシル- -シクロデキストリン、マルトトリオシル- -シクロデキストリン、マルトトリオシル- -シクロデキストリン、ジマルトシル- -シクロデキストリン、ポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体(ソルプラス(登録商標))。本組成物に使用される可溶化剤は、ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンおよびポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体(ソルプラス(登録商標))である。医薬用点眼液組成物に使用されるシクロデキストリン誘導体は約1.0 w/v% ~ 約10.0 w/v%が約2.0 w/v%以上10.0 w/v%以下であり、さらに好ましくは約2.5 w/v% ~ 約10 w/v%であるが、最も好ましいのは約5.0 w/v%である。カプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体は、好ましくは約0.01 w/v% ~ 約5.0 w/v%が約0.2 w/v% ~ 約4.0 w/v%の濃度で使用されるが、最も好ましくは約1.0 w/v%の濃度で使用される。

10

本発明の眼科用組成物中に存在する等張化剤の例は、好ましくは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、及び濃グリセリンからなる群から選択される。本発明の眼科用組成物において、使用される好ましい等張化剤は、塩化ナトリウムまたはグリセリンで、約0.1 w/v% ~ 約3 w/v%や約0.3 w/v% ~ 約2.0 w/v%、もしくは約0.7 w/v%の濃度で使用されることが好ましい。

pHは約6.0 ~ 約7.8に調整する場合に、プリンゾラミドの眼科用溶液の最大安定性を保つことが可能となる。この溶液のpHは、塩酸または水酸化ナトリウムで調整され、1キログラム当たり200 ~ 400または450ミリオスモール(mOsm/kg)、もしくは240 ~ 360ミリオスモール(mOsm/kg)のオスモラリティを有する。

20

本発明の眼科用組成物におけるキレート剤の例は、好ましくは、エデト酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、クエン酸、メタリン酸、ピロリン酸、ポリリン酸、リンゴ酸、酒石酸、フィチン酸、またはそれらの化合物群から選択される少なくとも1種であるが、キレート剤はEDTAから選択するのが好ましい。キレート剤は、組成物の全重量に基づいて約0.01% ~ 約0.4%の医薬眼科用溶液組成物中で使用するが、組成物の全重量に基づいて約0.05% ~ 約0.3%の組成物中で使用するのが好ましい。

30

ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム、リン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、塩酸、クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸および一塩基性リン酸ナトリウムからなる群から選択される緩衝剤が挙げられ、十分な量の医薬用注射組成物に使用されるのが好ましい。

眼科用組成物は加えて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、カルボマー、ポリビニルアルコール、キシログルカンカラギーナン、またはそれらの化合物群から選択される粘度増強ポリマーを含有する。

本発明は、0.5 w/v%以上、0.95 w/v%以下のプリンゾラミドからなる眼科用水溶液であり、0 w/v%ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、スルホブチル-エーテル- -シクロデキストリンおよびそれらの化合物群から選択されるシクロデキストリン誘導体、約0.2 w/v% ~ 約5.0 w/v%ポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、約0.1 w/v% ~ 約1.0 w/v%塩化ナトリウムおよび水を含有する1.0 w/v%以上、10.0 w/v%以下のシクロデキストリンおよび化合物群から選択される。

40

本発明の別ケースでは、0.5 w/v%以上、0.95 w/v%以下のプリンゾラミド及び0 w/v%ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、スルホブチル-エーテル- -シクロデキストリンおよびそれらの化合物群から選択される0

50

.2 w/v% ~ 約5.0 w/v%ポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、約0.1 w/v% ~ 約1.0 w/v%塩化ナトリウムおよび水を含む1.0 w/v%以上10.0 w/v%以下のシクロデキストリンと水から構成される眼科用水溶液を提供する。

本発明は、約0.75 w/v%のプリンゾラミド溶解溶液、約5.0 w/v%のヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、約1.0 w/v%のポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、約0.7 w/v%の塩化ナトリウムおよび水から構成される眼科用水溶液を提供する。

本発明の別ケースでは約0.75 w/v%プリンゾラミド溶解溶液、約5.0 w/v%ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、約1.0 w/v%ポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、約0.7 w/v%塩化ナトリウムおよび水で構成される点眼用水溶液を提供する。

本発明の組成物は、点眼剤として眼球に局所的に使用することが望ましい。点眼用組成物の液滴サイズは、少なくとも10 μ l、18 μ l、23 μ l、50 μ l、または最も典型的なサイズの37 μ lであるが、60 μ lを超えることはない。

本発明の組成物は、ブローフィルシール(BFS)単回用量ドロップャーおよびAptar (登録商標)眼科用スクイズディスペンサーのような防腐剤を含まない容器に充填する。

以下の例は、本発明の補足説明を行うために記載されるが、本発明の理解および例を提供するために開示されており、本発明を限定する結果として解釈されるべきではなく、結果には誤差がある可能性が存在する。

例1~4:

以下の組成の点眼液を調製した。

【表1】

成分	構成成分			
	例1 (w/v%)	例2 (w/v%)	例3 (w/v%)	例4 (w/v%)
プリンゾラミド	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
ヒドロキシプロピル β シクロデキストリン	0.5% - 12.5%	0.5% - 12.5%	0.5% - 12.5%	0.5% - 12.5%
ソルプラス®	0.5% - 2.5%	0.5% - 2.5%	0.5% - 2.5%	0.5% - 2.5%
グリセリン	-	0.1 - 3%	-	0.1 - 3%
塩化ナトリウム	0.1 - 3%	-	0.1 - 3%	-
エデト酸二ナトリウム二水和物	0.01% - 0.4%	0.01% - 0.4%	0.01% - 0.4%	0.01% - 0.4%
粘度向上ポリマー	-	-	0.01% - 1%	0.01% - 1%
塩酸/水酸化ナトリウム	q.s to pH 7.5	q.s to pH 7.5	q.s to pH 7.5	q.s to pH 7.5
精製水	q.s to 100%	q.s to 100%	q.s to 100%	q.s to 100%

点眼用水溶液は、以下のように調製する。

例1及び例2の製剤の製造手順

- ・ 清潔で乾燥した容器に精製水の120%バッチサイズを採取し、窒素パージを行う。
- ・ 精製水の80%バッチサイズを適当な製造容器に採取する。

- ・ ヒドロキシプロピル シクロデキストリンの分注量を添加し、10分間攪拌する。
- ・ ソルプラスの分注量を添加し、15分間攪拌する。
- ・ 上記原液を70 に加熱する。
- ・ 分注した量のプリンゾラミドを添加し、15分間攪拌する。
- ・ バルク溶液を室温まで冷却する。
- ・ グリセリン/塩化ナトリウムを調合し、10分間攪拌する。
- ・ 調合したものにエデト酸二ナトリウム二水和物を加え、10分間攪拌する。
- ・ 塩酸/水酸化ナトリウムで7.5にpHを調節する。
- ・ 精製された水との100%のバッチサイズまでの容積を作り、10分間攪拌する。
- ・ バルク溶液を0.22 μ フィルターでろ過する。
- ・ バルク溶液を適当な容器に充填し、ラベルを貼って保存する。

10

例3及び例4の製剤の製造手順

- ・ 清潔で乾燥した容器に精製水の120%バッチサイズを採取し、窒素パージを行う。
ポリマーフェーズの調製：
- ・ 精製水の30%バッチサイズを適当な製造容器に採取する。
- ・ 粘度向上ポリマーの分注量を加え、ポリマーが湿潤状態になるまで攪拌する。
- ・ 必要に応じて溶液を加熱する。
- ・ 重合体相を精製水で35%バッチサイズになるようにする。
- ・ 重合体相を121 で15分間オートクレーブ滅菌する。

20

APIフェーズの調製：

- ・ ステップ1.0の精製水40%バッチサイズを適当な製造容器に採取する。
- ・ 分注した量のヒドロキシプロピル シクロデキストリンを添加し、10分間攪拌する。
- ・ 分注量のソルプラス（登録商標）を添加し、15分間攪拌する。
- ・ 上記のバルク溶液を70 に加熱する。
- ・ 分注した量のプリンゾラミドを加え、15分間攪拌する。
- ・ バルク溶液を室温まで冷却する。
- ・ グリセリン/塩化ナトリウムの分注量を添加し、10分間攪拌する。
- ・ 分注した量のエデト酸二ナトリウム二水和物を添加し、10分間攪拌する。
- ・ 精製水でAPIフェーズの量が60%のバッチサイズになるように調整する。
- ・ APIフェーズを0.22 μ のフィルターでろ過する。

30

ポリマーフェーズとAPIフェーズの混合：

- ・ ポリマーフェーズにAPIフェーズを添加し、15分間攪拌する。
- ・ 塩酸/水酸化ナトリウム溶液でpHが7.5になるように調整する。
- ・ 精製水で100%バッチサイズになるように容量を調整し、10分間攪拌する。
- ・ この原液を適当な容器に充填し、ラベルを貼って保存する。

例5～7：

【表 2】

成分	例 5 % w/v	例 6 % w/v	例 7 % w/v
プリンゾラミド	0.75	0.75	0.75
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	5.0	5.0	5.0
ポリビニルカプロラクタム-酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合(ソルプラス®)	1.0	1.0	1.0
塩化ナトリウム	0.7	0.7	0.7
EDTA 二ナトリウム	0.1	0.1	0.1
塩酸 / 水酸化ナトリウム	q.s to pH 5	q.s to pH 6.8	q.s to pH 7.5
精製水	q.s to 100%	q.s to 100%	q.s to 100%

10

20

準備プロセス：

1. 精製水120% バッチサイズを清浄で乾燥した容器に入れ、窒素パージを行う。
2. 精製水80% バッチサイズを適当な製造容器に入れる。
3. ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの分注量を加え、10分間攪拌する。
4. 分注した量のソルプラス（登録商標）を添加し、15分間攪拌する。
5. 上記原液を70℃に加熱する。
6. 分注した量のプリンゾラミドを添加し、15分間攪拌する。
7. バルク溶液を室温に冷却することができます。
8. 塩化ナトリウムを調合し10分間攪拌する。
9. EDTA二ナトリウムの分注量を加え、10分間攪拌します。
10. 調製したHCl/NaOH溶液を用いて、必要なpHになるように調整する。
11. ステップ1.0から精製水と10分間攪拌して100%のバッチサイズまでのボリュームを作る。
12. バルク溶液を適当な容器に充填し、ラベルを貼って保存する。

30

例-8：安定性試験

例5、6および7の組成物を40℃ / 75%RHで保存し、特定の間隔で不純物についての試験を行った。例5、6および7の結果をそれぞれ表1、2および3に表示する。

表1

【表 3】

時間	アッセイ	pH	オスモラリテ イ (mOsmol/kg)	不純物 B	主要不純物	不純物 合計
初期値	102.3	5.0	280	0.03	0.02	0.06
1 M	96.5	4.8	265	0.32	0.04	0.54
2 M	95.0	4.72	240	0.48	0.09	1.42
3 M	94.5	4.8	220	0.92	0.12	3.48
6 M	94.0	4.65	200	1.9	1.2	5.25

10

表2

【表 4】

時間	アッセイ	pH	オスモラリテ イ (mOsmol/kg)	不純物 B	主要不純物	不純物合 計
初期 値	99.3	6.8	285	0.03	0.01	0.04
1 M	98.5	6.5	289	0.13	0.04	0.25
2 M	99.4	6.32	300	0.17	0.05	0.35
3 M	99.2	6.46	320	0.18	0.07	0.39
6 M	98.5	6.85	330	0.44	0.17	0.94

20

表3

【表 5】

時間	アッセイ	pH	オスモラリテ イ (mOsmol/kg)	不純物 B	主要不純物	不純物合 計
初期 値	99.9	7.5	279	ND	0.01	0.01
1 M	102.3	7.37	289	0.04	0.02	0.06
2 M	103.2	7.27	290	0.06	0.03	0.16
3 M	105.3	7.11	301	0.08	0.05	0.23
6 M	102.0	7.32	335	0.14	0.12	0.32

30

40

上記の安定性試験から、約5.0のpHを有する組成物は安定性が低く4.0%以上の不純物を有するのに対し、約6.8および約7.5のpHを有する組成物は不純物が約2.0%未満で安定することが示された。

例9：前臨床有効性試験

ニュージーランドの白ウサギの眼圧(10P)治療のため、0.75 w/v%のプリンゾラミド溶液からなる例7製剤の有効性についての試験を行うため、1.0 w/v%のアゾプト(登録商標)ブ

50

リンゾラミド点眼液との比較を行った。

動物を3つのグループに分類し、各グループに5匹ずつ割り付け、G1群の動物を対照群動物、G2群には例7製剤(プリンゾラミド点眼液0.75%)を1日1回、G3群の動物には基準製剤(アゾプト(登録商標)-プリンゾラミド点眼液1%)を1日1回投与した。

15匹の雄のニュージーランド白ウサギについて、リバウンドトノメーターを用いた眼圧(IOP)測定値をベースラインし、それに基づき各グループに5匹ずつ、3つのグループに均等に割り付けた。

グループ割り付け後、G2群の動物には例7製剤を、G3群の動物にはアゾプト(登録商標)1.0%プリンゾラミド点眼液を投与し、0分、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、9時間、12時間の各時間にIOP測定を行った。両眼ともに眼圧を測定し、3群全ての平均眼圧率を表4及び図1に表示する。

表4

【表6】

時間点(h)	通常制御	試験製剤	基準値
0.5	3.77±2.62	-12.8±1.40****	-9.62±1.50**
1	-0.16±.06	-14.39±1.70***	-12.95±1.77*
2	-0.94±3.30	-15.3±2.05***	-16.22±2.72**
3	-2.7±3.33	-17.88±2.33***	-15.32±2.43*
4	-2.24±1.77	-13.64±1.83*	-15.26±2.94**
5	-3.02±2.51	-13.56±1.78*	-14.49±2.24*
6	-2.38±1.82	-10.08±2.07	-11.22±2.03
9	0.11±4.30	-3.26±2.27	-6.28±4.09
12	1.32±2.70	2.65±1.84	-1.47±2.91

眼圧変化率 = [(IOPnhr - IOP0r) / IOP0h] x 100

Ns - 有意でない, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001、治療群を対照群と比較し、値は平均値±SEMで表される。

上記の結果から、「プリンゾラミド点眼液0.75%(例7)」で確認された眼圧低下率は、アゾプト(登録商標)1.0%のプリンゾラミド点眼液での結果と同等であったとの結論を下すことが可能である。

【 図 1 】

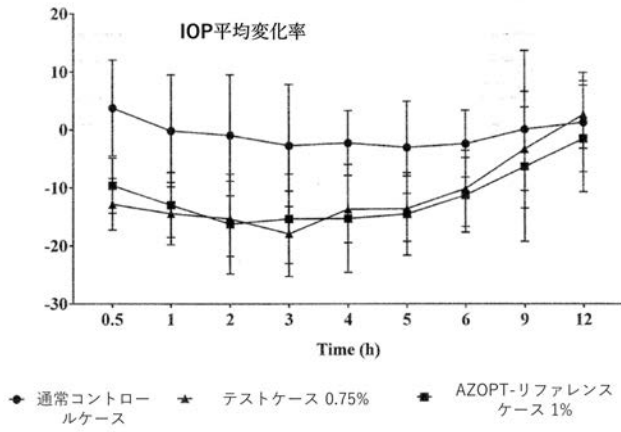


Figure - 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2019/052677
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K47/32,A61K31/18 Version=2019.01		
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) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) TotalPatent One, IPO Internal Database		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013114397 A2 (BIOCON LTD), 08 AUGUST 2013 (08-08-2013); Examples 8-10 and tables 4, 5	1-9
Y	US 20160339105 A1 (SENTISS PHARMA PRIVATE LTD), 24 NOVEMBER 2016 (24-11-2016); claims 36-66, examples 1, 2	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 25-06-2019	Date of mailing of the international search report 25-06-2019	
Name and mailing address of the ISA/ Indian Patent Office Plot No. 32, Sector 14, Dwarka, New Delhi-110075 Facsimile No.	Authorized officer Janga Reddy Telephone No. +91-1125300200	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2019/052677
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claim 10 relates to method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy as well as diagnostic methods, which does not require an international search by the International Searching Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and [Rule 39.1(iv)].
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

international application No.
PCT/IB2019/052677

Citation	Pub.Date	Family	Pub.Date
US 2016339105 A1	24-11-2016	EP 3096740 A1	30-11-2016
		JP 2017503805 A	02-02-2017
		WO 2015110993 A4	15-10-2015
		EA 201691490 A1	30-12-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/02 (2006.01) A 6 1 K 47/02
 C 0 7 D 513/04 (2006.01) C 0 7 D 513/04 3 7 1

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100145241

弁理士 鈴木 康裕

(72)発明者 サラガナチャリ、アンダネヤ

インド国 5 6 0 0 5 9 バンガロール カルナータカ ステート マイソール ロード バンガ
 ロール - 5 9 1 2 ティエイチ ケーエム ティエム インダストリアル エステート # 4 イ
 ノベータップ ナノ アンド マイクロ テクノロジーズ ピーブイティ リミテッド (アイエ
 ヌエム テクノロジーズ)

(72)発明者 ナラヤナスワミ、アブヒラッシュ

インド国 5 6 0 0 5 9 バンガロール カルナータカ ステート ミソール ロード バンガ
 ロール - 5 9 1 2 ティエイチ ケーエム ティエム インダストリアル エステート # 4 イ
 ノベータップ ナノ アンド マイクロ テクノロジーズ ピーブイティ リミテッド (アイエ
 ヌエム テクノロジーズ)

(72)発明者 レッディ、シュリニヴァーサ

インド国 5 6 0 0 5 9 バンガロール カルナータカ ステート ミソール ロード バンガ
 ロール - 5 9 1 2 ティエイチ ケーエム ティエム インダストリアル エステート # 4 イ
 ノベータップ ナノ アンド マイクロ テクノロジーズ ピーブイティ リミテッド (アイエ
 ヌエム テクノロジーズ)

(72)発明者 シバクマール、プラディーブ

インド国 アンドラプラデーシュ ビジャヤナガラム - 5 3 1 1 6 2 デンカダ マンダル モ
 ダバラサ ビレッジ サーベイ ナンバー 2 0 7 アールアンドディ ユニット シルパ メデ
 イケア リミテッド

F ターム(参考) 4C072 AA01 BB02 CC01 CC17 DD10 EE15 FF19 GG07 GG08 UU01
 4C076 AA12 BB24 CC10 EE07Q EE23Q EE39Q EE50Q FF11 FF15 FF63
 4C086 AA01 AA02 CB29 MA03 MA05 MA17 MA58 NA03 ZA33