

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2012年8月16日(16.08.2012)



(10) 国際公開番号  
WO 2012/108489 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 47/18 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)  
A61K 31/7076 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/052932
- (22) 国際出願日: 2012年2月9日(09.02.2012)
- (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 2011-027431 2011年2月10日(10.02.2011) 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三丁目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): 稲垣 孝司 (INAGAKI, Koji) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 堀部 吉偉 (HORIBE, Yoshihide) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 中田 雄一郎 (NAKADA, Yuichiro) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人深見特許事務所 (Fukami Patent Office, p.c.); 〒5300005 大阪府大阪市北区中之島二丁目2番7号 中之島セントラルタワー 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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 (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), 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(条約第21条(3))



WO 2012/108489 A1

(54) Title: AQUEOUS COMPOSITION HAVING IMPROVED HYDROPHILIC DRUG PENETRABILITY

(54) 発明の名称: 親水性薬物の薬物移行性を改善した水性組成物

(57) Abstract: Provided is an aqueous composition containing a hydrophilic drug, wherein in order to improve the penetrability of the drug into the site of action of the drug so that a desired effect is exhibited at a low dose and safety when using the drug is improved, the aqueous composition contains the hydrophilic drug and a benzalkonium halide and has an osmotic pressure ratio of 0.5 or less. The aqueous composition preferably further contains a polyhydric alcohol. Further, the benzalkonium halide is preferably benzalkonium chloride.

(57) 要約: 親水性薬物を含有する水性組成物において、該薬物の薬物作用部位への移行性を改善し、低用量で所望の薬効を発現させ、薬剤使用時の安全性を向上させるために、親水性薬物およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が0.5以下である水性組成物が提供される。当該水性組成物は、多価アルコールをさらに含有することが好ましく、また、ベンザルコニウムハロゲン化物はベンザルコニウム塩化物であることが好ましい。

## 明 細 書

発明の名称：親水性薬物の薬物移行性を改善した水性組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、親水性薬物およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が0.5以下である水性組成物に関する。該水性組成物は、薬物作用部位への薬物移行性を改善したものである。また本発明は、親水性薬物として4- {3- [6-アミノ-9- ((2R, 3R, 4S, 5S) -5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル] -2-プロピニル} -ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩を含む水性組成物を用いた緑内障または高眼圧症の治療方法に関する。また、本発明は、緑内障または高眼圧症の治療に使用するための4- {3- [6-アミノ-9- ((2R, 3R, 4S, 5S) -5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル] -2-プロピニル} -ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩に関する。さらに本発明は、4- {3- [6-アミノ-9- ((2R, 3R, 4S, 5S) -5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル] -2-プロピニル} -ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩の、緑内障または高眼圧症治療用点眼剤を製造するための使用にも関する。

### 背景技術

[0002] 薬物を点眼液などの水性組成物とするためには、薬物の溶解性や調剤後の組成物の安定性といった数多くの検討すべき課題が存在する。それらの課題の中で、特に重要な課題として、所望の薬効を、出来る限り低用量で発揮させるために、薬物作用部位への薬物移行性を改善することが挙げられる。

[0003] 薬物の水性組成物の例として、たとえば、米国特許出願公開第2010/0093770号明細書（特許文献1）には、アデノシン誘導体を含有し、

グリセリンを配合した等張力の点眼液が記載され、該アデノシン誘導体が緑内障の治療に有用であることが記載されている。米国特許第5710182号明細書（特許文献2）には、緑内障治療剤を含有し、グリセリンおよびベンザルコニウム塩化物を配合した眼科用組成物が記載されている。欧州特許出願公開第909558号明細書（特許文献3）には、クロマン誘導体を含有し、浸透圧調整剤を配合した低浸透圧の点眼剤が記載され、クロマン誘導体の角膜移行性が改善したことが記載されている。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0004] 特許文献1：米国特許出願公開第2010/0093770号明細書  
特許文献2：米国特許第5710182号明細書  
特許文献3：欧州特許出願公開第909558号明細書

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0005] 親水性薬物を含有する水性組成物において、該薬物の薬物作用部位への移行性を改善することは、低用量での所望の薬効の発現および薬剤使用時の安全性の向上に繋がるため、非常に興味深い課題である。

### 課題を解決するための手段

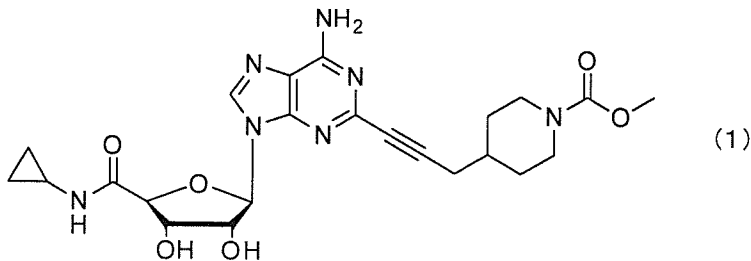
- [0006] そこで、本発明者等は、親水性薬物の薬物作用部位への移行性を改善することについて鋭意研究した。その結果、該薬物を有効成分として含有し、ベンザルコニウムハロゲン化物を配合した水性組成物であって、かつ、該水性組成物の浸透圧を低浸透圧、即ち、浸透圧比を0.5以下とした水性組成物とすることにより、目的とする親水性薬物の薬物作用部位への移行性が改善することを見出し、本発明を完成させた。

- [0007] 本発明は、

(1) 親水性薬物およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が0.5以下である水性組成物、

- (2) 多価アルコールをさらに含有する、前記(1)に記載の水性組成物、
- (3) ベンザルコニウムハロゲン化物がベンザルコニウム塩化物である、前記(1)または(2)に記載の水性組成物、
- (4) 親水性薬物の分配係数として $CL \log P$ が3以下である、前記(1)または(2)に記載の水性組成物、
- (5) 親水性薬物の分配係数として $CL \log P$ が3以下であって、かつ、該親水性薬物がアデノシン誘導体若しくはヌクレオシド誘導体またはその塩である、前記(1)または(2)に記載の水性組成物、
- (6) 親水性薬物が下記式(1)で表される化合物またはその塩である、前記(1)または(2)に記載の水性組成物、

[0008] [化1]



- [0009] (7) ベンザルコニウムハロゲン化物の濃度が0.05 w/v%以下である前記(1)または(2)に記載の水性組成物、
- (8) 浸透圧比が0.3以下である、前記(1)または(2)に記載の水性組成物、
- (9) 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコールおよびマンニトールからなる群より選択される少なくともいずれかである、前記(2)に記載の水性組成物、
- (10) 多価アルコールがグリセリンである、前記(2)に記載の水性組成物、
- (11) 多価アルコールの濃度が5 w/v%以下である、前記(2)に記載の水性組成物、
- (12) 水性組成物が注射剤、輸液、点鼻剤または点眼剤である、前記(

- 1) または (2) に記載の水性組成物、
  - (13) 注射剤が眼科用注射剤である、前記 (12) に記載の水性組成物、
  - (14) 水性組成物が点眼剤である、前記 (12) に記載の水性組成物、
  - (15) 点眼剤が緑内障または高眼圧症治療用点眼剤である、前記 (14) に記載の水性組成物、
  - (16) 患者に、4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が0.5以下である水性組成物を投与することを含む、緑内障または高眼圧症の治療方法、
  - (17) 多価アルコールをさらに含有する、前記 (16) に記載の方法、
  - (18) ベンザルコニウムハロゲン化物がベンザルコニウム塩化物である、前記 (16) または (17) に記載の方法、
  - (19) 親水性薬物の分配係数として $CL_{ogP}$ が3以下である、前記 (16) または (17) に記載の方法、
  - (20) ベンザルコニウムハロゲン化物の濃度が0.05 w/v%以下である、前記 (16) または (17) に記載の方法、
  - (21) 浸透圧比が0.3以下である、前記 (16) または (17) に記載の方法、
  - (22) 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコールおよびマンニトールからなる群より選択される少なくともいずれかである、前記 (17) に記載の方法、
  - (23) 多価アルコールがグリセリンである、前記 (17) に記載の方法、
  - (24) 多価アルコールの濃度が5 w/v%以下である、前記 (17) に記載の方法、

(25) 4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が0.5以下である水性組成物を投与する、緑内障または高眼圧症の治療に使用するための4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、

(26) 多価アルコールをさらに含有する、前記(25)に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、

(27) ベンザルコニウムハロゲン化物がベンザルコニウム塩化物である、前記(25)または(26)に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、

(28) 親水性薬物の分配係数として $CL_{ogP}$ が3以下である、前記(25)または(26)に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、

(29) ベンザルコニウムハロゲン化物の濃度が0.05w/v%以下である、前記(25)または(26)に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 -

( (2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル ] - 2 - プロピニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、

(30) 浸透圧比が0.3以下である、前記(25)または(26)に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( (2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、

(31) 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコールおよびマンニトールからなる群より選択される少なくともいずれかである、前記(26)に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( (2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、

(32) 多価アルコールがグリセリンである、前記(26)に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( (2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、

(33) 多価アルコールの濃度が5 w / v %以下である、前記(26)に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( (2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、

(34) 4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( (2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル } - ピペリジ

ン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が0.5以下である水性組成物を用いた緑内障または高眼圧症治療用点眼剤を製造するための、4-{3-[6-アミノ-9-(2R, 3R, 4S, 5S)-5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-9H-プリン-2-イル]-2-プロピニル}-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩の使用、

(35) 多価アルコールをさらに含有する前記(34)に記載の使用、

(36) ベンザルコニウムハロゲン化物がベンザルコニウム塩化物である、前記(34)または(35)に記載の使用、

(37) 親水性薬物の分配係数として $CL_{ogP}$ が3以下である、前記(34)または(35)に記載の使用、

(38) ベンザルコニウムハロゲン化物の濃度が0.05 w/v%以下である、前記(34)または(35)に記載の使用、

(39) 浸透圧比が0.3以下である、前記(34)または(35)に記載の使用、

(40) 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコールおよびマンニトールからなる群より選択される少なくともいずれかである、前記(35)に記載の使用、

(41) 多価アルコールがグリセリンである、前記(35)に記載の使用、

(42) 多価アルコールの濃度が5 w/v%以下である、前記(35)に記載の使用、

に関する。

## 発明の効果

[0010] 本発明は、医薬として有用な、親水性薬物の薬物作用部位への移行性を改善した水性組成物を提供する。該薬物の薬物作用部位への移行性の改善により低用量（低濃度）で所望の薬効を発揮できる。よって、該薬物およびその

分解物に起因する副作用の低減効果が期待される。また、親水性薬物として 4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩を用いた緑内障または高眼圧症の治療方法、緑内障または高眼圧症の治療に使用するための 4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩、ならびに、このような 4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩の、緑内障または高眼圧症治療用点眼剤を製造するための使用についても提供される。

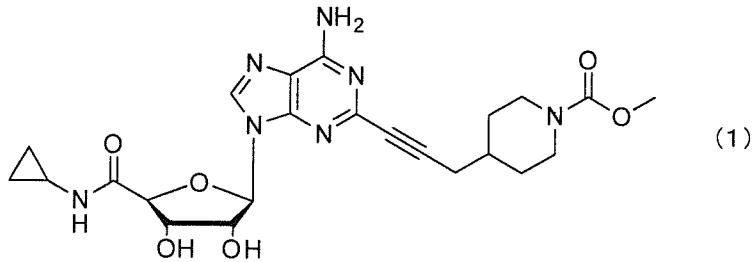
### 発明を実施するための形態

[0011] 本発明の水溶性組成物に配合される親水性薬物としては、親水性薬物であれば特に制限はない。好ましくは、分配係数としての  $CL \log P$  が 3 以下で規定される薬物が挙げられ、より好ましくは、分配係数としての  $CL \log P$  が -5 ~ 3、さらに好ましくは  $CL \log P$  が -3 ~ 2 で規定される薬物が挙げられる。好ましい具体例としては、プロスタグランジン類；アテノロール ( $CL \log P$  : -0.11)、カルテオロール ( $CL \log P$  : 1.29) などの  $\beta$  受容体遮断薬；ブリモニジン ( $CL \log P$  : 1.49) などの  $\alpha 2$  受容体作動薬；ブナゾシン ( $CL \log P$  : 2.10) などの  $\alpha 1$  受容体遮断薬；ピロカルピン ( $CL \log P$  : -0.20) などの副交感神経作動薬；布林ゾラミド ( $CL \log P$  : 0.33) などの炭酸脱水酵素阻害剤；Y-39983 ( $CL \log P$  : 1.77) などの Rho キナーゼ阻害剤；下記式 (1) で表される化合物 (4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S,

5 S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル) (C L o g P : - 0. 6 1) などのヌクレオシド誘導体; などの緑内障治療薬若しくは眼圧下降作用を有する化合物またはその塩が挙げられる。より好ましい具体例としては国際公開第 2 0 0 3 / 0 2 9 2 6 4 号パンフレット、米国特許 US 7 2 1 4 6 6 5 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 2 3 2 5 5 9 号明細書、国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 5 3 5 7 号パンフレット、米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 4 0 8 8 8 号明細書、米国特許第 7 6 0 5 1 4 3 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 5 3 6 4 7 号明細書、米国特許第 5 5 9 3 9 7 5 号明細書、米国特許第 6 3 8 7 8 8 9 号明細書、米国特許第 6 5 1 4 9 4 9 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 0 0 1 6 9 号明細書、国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 5 3 5 7 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 6 / 1 0 1 9 2 0 号パンフレット、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 8 2 0 1 8 号明細書、国際公開第 2 0 0 3 / 0 2 9 2 6 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 3 / 0 1 1 1 4 6 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 5 / 1 0 7 4 6 3 号パンフレット、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 5 3 8 8 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 1 3 0 9 3 0 号明細書、米国特許第 5 2 7 8 1 5 0 号明細書、米国特許第 6 4 0 3 5 6 7 号明細書、米国特許第 6 6 4 2 2 1 0 号明細書、米国特許第 6 2 3 2 2 9 7 号明細書、米国特許第 6 5 3 1 4 5 7 号明細書、米国特許第 5 9 3 9 5 4 3 号明細書などに記載された公知のアデノシン誘導体 (塩、水和物などを含む) やヌクレオシド誘導体 (塩、水和物などを含む) などが挙げられ、さらにより好ましくは、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 0 9 3 7 7 0 号明細書に記載された公知のアデノシン誘導体またはヌクレオシド誘導体を、特に好ましくは、下記式 (1) で表される化合物 (4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1

ーカルボン酸メチルエステル) またはその塩を挙げることができる。

[0012] [化2]



[0013] なお、C L o g Pとは、化学物質の1-オクタノール／水系の分配係数の対数を計算により求めた値であり、その詳細は特開2009-298878号公報などに記載されている。本発明では、BioByte社製のソフトウェアC l o g P ( V e r 4.3)により算出した値を示している。

[0014] また、親水性薬物の含有量は、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば特に制限はなく、該親水性薬物の種類、治療対象となる疾患やその症状、患者の年齢や体重に応じて適宜その含有量を調整することができ、好ましくは0.000001~10w/v%、特に好ましくは0.0001~1w/v%である。

[0015] さらに、親水性薬物が前記式(1)で表される化合物またはその塩である場合も、その薬効を奏するのに十分な量であれば特に制限はない。たとえば、前記式(1)で表される化合物またはその塩を緑内障治療のために使用するのであれば、その量は好ましくは0.000001~10w/v%、より好ましくは0.00001~1w/v%、さらに好ましくは0.0001~0.3w/v%、さらにより好ましくは0.001~0.3w/v%、さらにより好ましくは0.003~0.1w/v%、最も好ましくは0.01~0.1w/v%である。

[0016] また、親水性薬物が塩の形態をとる場合、その塩とは、通常、医薬として使用される塩であれば特に制限はない。たとえば、無機酸との塩、有機酸との塩、四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩、アンモニアとの塩、有機アミンとの塩などが挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸

、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンズルホン酸、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンズルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンズルホン酸、硫酸ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンズルホン酸、スルホサリチル酸などとの塩が挙げられ、四級アンモニウム塩としては、臭化メチル、ヨウ化メチルなどとの塩が挙げられ、ハロゲンイオンとの塩としては、臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオンなどとの塩が挙げられ、アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどとの塩が挙げられ、アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウムなどとの塩が挙げられ、金属塩としては、鉄、亜鉛などとの塩が挙げられ、有機アミンとの塩としては、トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2, 2-イミノビス(エタノール)、1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール、プロカイン、N, N-ビス(フェニルメチル)-1, 2-エタンジアミンなどとの塩が挙げられる。

[0017] 本発明の水性組成物に配合される多価アルコールは、2個以上のアルコール性水酸基をその分子内に有する、医薬品の添加物として使用可能な多価アルコールであれば特に制限はない。具体例としては、グリセリン、プロピレングリコール、マンニトール、ポリエチレングリコール、トレハロース、シュクロース、ソルビトール、キシリトールなどが挙げられ、好ましくは、グリセリン、プロピレングリコール、マンニトールを、特に好ましくはグリセリンを挙げることができる。また、それらの多価アルコールを2種以上組み合わせ使用することもできる。

[0018] また、多価アルコールの配合濃度(配合量)は、薬物、他の添加物および/または浸透圧比への影響を考慮して適宜その配合濃度(配合量)を調整す

ることができるが、好ましくは5 w/v%以下（但し、0 w/v%となることはない。）、より好ましくは3 w/v%以下（但し、0 w/v%となることはない。）、さらに好ましくは0.01~2.5 w/v%、特に好ましくは0.05~2 w/v%である。

[0019] さらに、その多価アルコールがグリセリンである場合も、薬物、他の添加物および/または浸透圧比への影響を考慮して適宜その配合濃度（配合量）を調整することができるが、好ましくは5 w/v%以下（但し、0 w/v%となることはない。）、より好ましくは3 w/v%以下（但し、0 w/v%となることはない。）、さらに好ましく0.01~1.5 w/v%、特に好ましくは、0.05~1.1 w/v%である。

[0020] 本発明の水性組成物に配合されるベンザルコニウムハロゲン化物は、医薬品の添加物として使用可能なベンザルコニウムハロゲン化物であれば特に制限はなく、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウムフッ化物、ベンザルコニウム臭化物、ベンザルコニウムヨウ化物が挙げられ、中でも、親水性薬物の移行性や安全性の観点から、ベンザルコニウム塩化物が好ましい。ベンザルコニウム塩化物の具体例としては、 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ で表される化学構造を有し、そのRが $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ であるものまたはそれらの混合物である。好ましくは、Rが $C_{12}H_{25}$ であるN-ベンジル-N, N-ジメチルラウリルアンモニウム塩化物、Rが $C_{14}H_{29}$ であるN-ベンジル-N, N-ジメチルミリスチルアンモニウム塩化物若しくはRが $C_{16}H_{33}$ であるN-ベンジル-N-セチルジメチルアンモニウム塩化物またはこれらの混合物である。

[0021] また、ベンザルコニウムハロゲン化物の配合濃度（配合量）は、薬物、他の添加物および/または浸透圧比への影響やその防腐効力を考慮して適宜その配合濃度（配合量）を調整することができるが、好ましくは0.05 w/v%以下（但し、0 w/v%となることはない。）、より好ましくは0.001~0.03 w/v%、特に好ましくは0.001~0.02 w/v%である。

- [0022] 本発明の水性組成物の浸透圧比は0.5以下（但し、0となることはない。）であり、好ましくは0.4以下（但し、0となることはない。）、より好ましくは0.01～0.4であり、さらに好ましくは0.1～0.3であり、特に好ましくは0.2～0.3である。
- [0023] また、本発明における浸透圧比とは、水性組成物の生理食塩水に対する浸透圧比を意味する。なお、その値は通常の方法により測定することができる。たとえば、第十五改正日本薬局方の浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）の項に記載の方法に従い測定することができる。
- [0024] 通常、水性組成物の浸透圧比は、水性組成物中に含まれる薬物および添加物の配合量の影響を少なからず受ける。本発明では、浸透圧に影響を与えるそれらの各物質の配合量を適宜調整することで、浸透圧比を前記の範囲に調整することができる。
- [0025] 本発明の水性組成物は、前記の浸透圧比となる範囲内で医薬品の添加物として使用可能な等張化剤を適宜配合することができる。等張化剤の例としては、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤などが挙げられる。イオン性等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムなどが挙げられ、非イオン性等張化剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。本発明の水性組成物に配合される多価アルコールは、非イオン性等張化剤として機能してもよく、親水性薬物の安定性や親水性薬物の移行性の観点で多価アルコールを用いるのが好ましい。
- [0026] 本発明の水性組成物は、上述した浸透圧比となる範囲内で医薬品の添加物として使用可能な非イオン性界面活性剤を配合することができる。非イオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。ポリオキシエチレン脂肪酸エステルとしては、ステアリン酸ポリオキシル40などが挙げられ、ポリオキシエチレンソルビタン

脂肪酸エステルとしては、ポリソルベート 80、ポリソルベート 60、ポリソルベート 40、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリソルベート 65 などが挙げられ、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリオキシル 5 ヒマシ油、ポリオキシル 9 ヒマシ油、ポリオキシル 15 ヒマシ油、ポリオキシル 35 ヒマシ油、ポリオキシル 40 ヒマシ油などが挙げられ、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとしては、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、ポリオキシエチレン (42) ポリオキシプロピレン (67) グリコール、ポリオキシエチレン (54) ポリオキシプロピレン (39) グリコール、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール、ポリオキシエチレン (20) ポリオキシプロピレン (20) グリコールなどが挙げられる。好ましい例としては、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリオキシル 35 ヒマシ油およびステアリン酸ポリオキシル 40 が挙げられ、特に好ましい例としては、ポリソルベート 80 が挙げられる。

[0027] 本発明の水性組成物は、上述した浸透圧比となる範囲内で医薬品の添加物として使用可能な緩衝剤を配合することができる。緩衝剤の例としては、リン酸またはその塩、ホウ酸またはその塩、クエン酸またはその塩、酢酸またはその塩、炭酸またはその塩、酒石酸またはその塩、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、トロメタモールなどが挙げられる。リン酸塩としては、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などが挙げられ、ホウ酸塩としては、ホウ砂、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウムなどが挙げられ、クエン酸塩としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウムなどが挙げられ、酢酸塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどが挙げられ、炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられ、酒石酸塩

としては、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウムなどを挙げることができる。

[0028] 緩衝剤の配合濃度（配合量）は、薬物、他の添加物および／または浸透圧比への影響を考慮して適宜その配合濃度（配合量）を調整することができるが、好ましくは5 w/v%以下、より好ましくは3 w/v%以下、さらに好ましくは0.01~1 w/v%、特に好ましくは0.05~0.5である。

[0029] 本発明の水溶性組成物は、上述した浸透圧比となる範囲内で医薬品の添加物として使用可能な安定化剤を配合することができる。安定化剤の例としては、エデト酸、エデト酸ナトリウムなどを挙げることができる。

[0030] 本発明の水溶性組成物は、上述した浸透圧比となる範囲内で医薬品の添加物として使用可能なpH調整剤を配合することができる。pH調整剤の例としては、塩酸、リン酸、クエン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。

[0031] 本発明の水溶性組成物のpHは、4.0~8.0、好ましくは5.5~6.5が望ましい。

[0032] 本発明の水溶性組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限はない。たとえば、注射剤、輸液、点鼻剤、眼科用水溶性組成物（眼科用注射剤、点眼剤）などを挙げることができる。好ましくは、眼科用水溶性組成物（眼科用注射剤、点眼剤）を、特に好ましくは点眼剤を挙げることができる。

[0033] 本発明の水溶性組成物は、医薬品として使用するのに十分な安定性を有する。本発明の水溶性組成物が適用可能な疾患に特に制限はない。たとえば、緑内障または高眼圧症などの眼疾患を挙げることができる。

[0034] 本発明の水溶性組成物の投与回数は、所望の薬効を奏するのに十分な回数であれば特に制限はなく、該親水性薬物の種類、治療対象となる疾患やその症状、患者の年齢や体重に応じて適宜選択できる。たとえば、緑内障治療用点眼剤の場合、1回量1~数滴（たとえば、1~3滴、好ましくは1滴）を1日1~数回（たとえば、1~6回）点眼投与することができる。

[0035] 本発明の水溶性組成物の調製方法は、汎用されている方法で調製することが

できる。

親水性薬物の房水への薬物移行性試験、眼圧下降効果試験、親水性薬物の安定性試験、製剤例については、後述の実施例1～4の項で説明する。

[0036] さらに、本発明によれば、親水性薬物として4- {3- [6-アミノ-9- ( (2R, 3R, 4S, 5S) -5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル] -2-プロピニル} -ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル (上記式(1)で表される化合物) またはその塩を用いた緑内障または高眼圧症の治療方法、緑内障または高眼圧症の治療に使用するための4- {3- [6-アミノ-9- ( (2R, 3R, 4S, 5S) -5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル] -2-プロピニル} -ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩、ならびに、このような4- {3- [6-アミノ-9- ( (2R, 3R, 4S, 5S) -5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル] -2-プロピニル} -ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩、ならびに、このような4- {3- [6-アミノ-9- ( (2R, 3R, 4S, 5S) -5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル] -2-プロピニル} -ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩の、緑内障または高眼圧症治療用点眼剤を製造するための使用についても提供される。これらの発明における各用語の定義も上述したとおりであり、好ましい態様についても上述と同様である。

[0037] 以下、親水性薬物の房水への薬物移行性試験、眼圧下降効果試験、親水性薬物の安定性試験、製剤例 (実施例1～4) を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0038] <実施例1：親水性薬物の房水への薬物移行性試験>

本発明の水溶性組成物 (以下、「本発明製剤」ともいう) および比較対象の水溶性組成物 (以下、「比較製剤」ともいう) を用いて、親水性薬物の房水移行性について検討をした。尚、親水性薬物として、前記式(1)で示される化合物、すなわち (4- {3- [6-アミノ-9- ( (2R, 3R, 4S,

5 S) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル) (以下、「本化合物」ともいう) を使用した。

[0039] (1 - 1) 本発明製剤および比較製剤の調製

・本発明製剤 1 (ベンザルコニウム塩化物 (以下、「BAK」ともいう) 0.005 w/v% 低張 [浸透圧比: 0.25])

濃グリセリン 0.47 g に精製水 90 mL を加え溶解した。溶解後、リン酸二水素ナトリウム 0.15 g、本化合物 0.01 g を加え溶解させた。さらに、0.1 w/v% BAK 溶液 5 mL を加え攪拌し、水酸化ナトリウムおよび塩酸をそれぞれ適量加え、製剤の pH を 6.0 付近とした後、精製水を適量加えて全量を 100 mL とし、0.01 w/v% の本化合物を含む本発明製剤とした。浸透圧比は、第十五改正日本薬局方の浸透圧測定法 (オスモル濃度測定法) の項に順じ浸透圧を測定して算出した。

[0040] 本発明製剤 1 の調製方法と同様の方法にて、表 1 に示す本発明製剤および比較製剤を調製した。

[0041] [表1]

	本発明製剤2	本発明製剤3	本発明製剤4	本発明製剤5	本発明製剤6	本発明製剤7	本発明製剤8	比較製剤1	比較製剤2	比較製剤3
本化合物	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g
BAK	0.005g	0.005g	0.003g	0.005g	0.02g	0.005g	0.005g	—	0.005g	—
グリセリン	0.05g	0.33g	0.61g	1.10g	0.47g	—	—	2.2g	2.2g	0.47g
プロピレングリコール	—	—	—	—	—	0.38g	—	—	—	—
マンニトール	—	—	—	—	—	—	0.92g	—	—	—
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
浸透圧比	0.08	0.19	0.3	0.5	0.25	0.24	0.25	0.93	0.94	0.25
HCl/NaOH	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL

[0042] (1 - 2) 試験方法

上記（1-1）で調製した各製剤を JW 系雄性白色ウサギに単回点眼したときの、点眼後 1 および 2 時間における房水中の本化合物の濃度を LC-MS/MS 法で測定した（1 時点 4 眼）。

[0043] （投与方法および測定方法）

1) 各製剤を角膜上にマイクロマンで 50  $\mu$ L 点眼した。点眼後、約 30 秒間保持した。

2) 所定時間に無麻酔下で、ウサギを固定器に入れた状態で耳静脈よりペントバルビタール製剤（商品名：ソムノペンチル注射液）約 4 mL を注入して致死させた。

3) 眼球を突出させ、生理食塩液で洗浄した後、房水を採取した。

4) 採取した房水は、1 眼あたり 50  $\mu$ L を使用して前処理を行なった後、LC-MS/MS 法で測定し、4 眼の平均値を結果に示した。

[0044] （1-3）試験結果

LC-MS/MS 法で測定した結果（Cmax）を表 2 に示す。

[0045] [表2]

被験製剤	房水移行性(Cmax,ng/mL)
本発明製剤1	1.29
本発明製剤2	1.35
本発明製剤3	1.04
本発明製剤4	1.08
本発明製剤5	0.814
本発明製剤6	7.60
本発明製剤7	1.94
本発明製剤8	4.72
比較製剤1	0.187
比較製剤2	0.284
比較製剤3	0.354

[0046] （1-4）考察

表 2 に示したとおり、本発明製剤 1 ~ 8 における本化合物の房水移行性は、比較製剤 1 ~ 3 に対して、顕著に向上した。以上から、本発明製剤は、親水性薬物の薬物作用部位への移行性が顕著に向上させたことが分かる。

## [0047] &lt;実施例2：眼圧下降効果試験&gt;

本発明における親水性薬物の房水移行性の向上と実際の薬効、すなわち、眼圧下降効果との関係について検討した。

## [0048] (2-1) 本発明製剤9および比較製剤4の調製

・本発明製剤9 (BAK 0.005 w/v% 低張 [浸透圧比: 0.25])

グリセリン0.47gに精製水90mLを加え溶解した。溶解後、リン酸二水素ナトリウム0.15g、10w/v% BAK溶液0.05mL、本化合物0.1gを加え溶解させた。さらに、水酸化ナトリウムを適量加え、製剤のpHを6.0付近とした後、精製水を適量加えて全量を100mLとし、0.1w/v%の本化合物を含む本発明製剤9とした。

## [0049] ・比較製剤4 (BAK 0w/v% 等張)

グリセリン2.4gに精製水90mLを加え溶解した。溶解後、リン酸二水素ナトリウム0.15g、本化合物0.1gを加え溶解させた。さらに、水酸化ナトリウムそれぞれ適量加え、製剤のpHを6.0付近とするとともに、精製水を適量加えて全量を100mLとし、0.1w/v%の本化合物を含む比較製剤4とした。

## [0050] (2-2) 試験方法

0.1w/v%の本化合物を含む本発明製剤9または0.1w/v%の本化合物を含む比較製剤4を20 $\mu$ Lずつ単回点眼した時の眼圧下降効果を検討した。また、実験動物として、カニクイザル(性別: 雄性、一群6から8匹)を使用した。

## [0051] (投与方法および測定方法)

- 1) 0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液(商品名: ベノキシル0.4%液)を実験動物の眼圧測定眼に一滴点眼し、局所麻酔を行なった。
- 2) 各被験製剤点眼直前に眼圧を測定し、初期眼圧とした。
- 3) 各被験製剤を実験動物の片眼に点眼した(対側眼は無処置)。
- 4) 各被験製剤点眼後2時間、4時間および6時間に0.4%塩酸オキシブ

プロカイン点眼液を一滴ずつ眼圧測定眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。また、眼圧は各3回測定し、その平均値を結果に示した。

[0052] (2-3) 試験結果

各製剤点眼群の最大眼圧下降幅を表3に示す。最大眼圧下降幅は初期眼圧からの下降した眼圧の最大値の平均で示す。

[0053] [表3]

被験製剤	最大眼圧下降幅(mmHg)
本発明製剤9	3.1
比較製剤4	2.2

[0054] 表3において、本発明製剤9は6匹の最大眼圧下降幅の平均値を、比較製剤4は8匹の最大眼圧下降幅の平均値を示す。

[0055] (2-4) 考察

表3から明らかのように、0.1w/v%の本化合物を含む本発明製剤9は0.1w/v%の本化合物を含む比較製剤4に対して優れた眼圧下降効果を示した。以上から、本発明製剤は、比較製剤4に対して強い眼圧下降効果が得られる。

[0056] <実施例3：親水性薬物の安定性試験>

(3-1) 本発明製剤の調製

・本発明製剤10 (BAK 0.005w/v% 低張 [浸透圧比：0.25])

濃グリセリン0.47gに精製水90mLを加え溶解した。溶解後、リン酸二水素ナトリウム0.15g、本化合物0.09gを加え溶解させた。さらに、0.1w/v% BAK溶液5mLを加え攪拌し、水酸化ナトリウムおよび塩酸をそれぞれ適量加え、製剤のpHを6.0付近とした後、精製水を適量加えて全量を100mLとし、0.09w/v%の本化合物を含む本発明製剤とした。

[0057] (3-2) 試験方法

上記本発明製剤10を5℃、25℃、40℃で6ヵ月保存した後、本化合

物の含有量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて定量し、残存率を算出した。

[0058] (3-3) 試験結果

試験結果を表4に示す。

[0059] [表4]

	残存率(%)		
	5°C	25°C/40%RH	40°C/20%RH
本発明製剤10	99.4	99.9	102.4

[0060] (3-4) 考察

表4から明らかのように、0.09w/v%の本化合物を含む本発明製剤10は、5°C、25°Cおよび40°Cで6ヶ月後安定な結果を示した。以上から、本発明製剤は、優れた安定性を担保できる。

[0061] <処方例>

実施例1の調製方法に準じて下記の製剤を得た。なお、下記製剤例の各成分の配合量は100mL中の含量である。

[0062] (製剤例1)

本化合物	0.001g
グリセリン	0.47g
ベンザルコニウム塩化物	0.005g
リン酸二水素ナトリウム	0.15g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
浸透圧比	0.25
pH	6

(製剤例2)

本化合物	0.1g
グリセリン	0.47g

ベンザルコニウム塩化物	0.005 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
浸透圧比	0.25
pH	6

## (製剤例3)

本化合物	0.1 g
グリセリン	0.47 g
ベンザルコニウム塩化物	0.001 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
浸透圧比	0.25
pH	6

## (製剤例4)

本化合物	0.1 g
グリセリン	0.39 g
ベンザルコニウム塩化物	0.005 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
浸透圧比	0.2
pH	6

## (製剤例5)

本化合物	0.1 g
マンニトール	0.76 g
ベンザルコニウム塩化物	0.005 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
浸透圧比	0.25
pH	6

## (製剤例6)

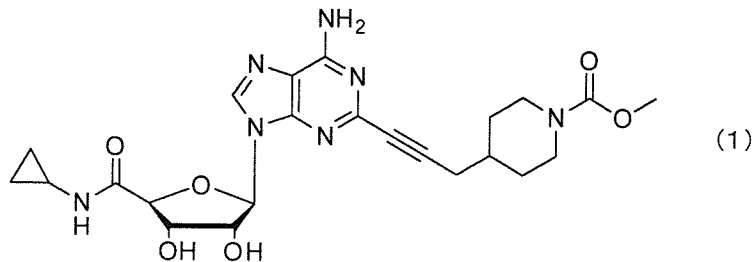
本化合物	0.1 g
プロピレングリコール	0.32 g
ベンザルコニウム塩化物	0.005 g
リン酸二水素ナトリウム	0.15 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
浸透圧比	0.25
pH	6

なお、前記製剤例1～6における各成分、すなわち、本化合物、多価アルコール、ベンザルコニウムハロゲン化物（ベンザルコニウム塩化物）およびその他の添加物の配合量や配合比は、本発明の浸透圧比となる範囲内で、適宜調整することができる。

## 請求の範囲

- [請求項1] 親水性薬物およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が0.5以下である水性組成物。
- [請求項2] 多価アルコールをさらに含有する、請求項1に記載の水性組成物。
- [請求項3] ベンザルコニウムハロゲン化物がベンザルコニウム塩化物である、請求項1または2に記載の水性組成物。
- [請求項4] 親水性薬物の分配係数として $CL_{ogP}$ が3以下である、請求項1または2に記載の水性組成物。
- [請求項5] 親水性薬物の分配係数として $CL_{ogP}$ が3以下であって、かつ、該親水性薬物がアデノシン誘導体若しくはヌクレオシド誘導体またはその塩である、請求項1または2に記載の水性組成物。
- [請求項6] 親水性薬物が下記式(1)で表される化合物またはその塩である、請求項1または2に記載の水性組成物。

[化1]



- [請求項7] ベンザルコニウムハロゲン化物の濃度が0.05w/v%以下である、請求項1または2に記載の水性組成物。
- [請求項8] 浸透圧比が0.3以下である、請求項1または2に記載の水性組成物。
- [請求項9] 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコールおよびマンニトールからなる群より選択される少なくともいずれかである、請求項2に記載の水性組成物。
- [請求項10] 多価アルコールがグリセリンである、請求項2に記載の水性組成物。

。

- [請求項11] 多価アルコールの濃度が5 w/v%以下である、請求項2に記載の水性組成物。
- [請求項12] 注射剤、輸液、点鼻剤または点眼剤である、請求項1または2に記載の水性組成物。
- [請求項13] 注射剤が眼科用注射剤である、請求項12に記載の水性組成物。
- [請求項14] 点眼剤である、請求項12に記載の水性組成物。
- [請求項15] 点眼剤が緑内障または高眼圧症治療用点眼剤である、請求項14に記載の水性組成物。
- [請求項16] 患者に、4- {3- [6-アミノ-9- ( (2R, 3R, 4S, 5S) -5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) -9H-プリン-2-イル] -2-プロピニル} -ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が0.5以下である水性組成物を投与することを含み、緑内障または高眼圧症の治療方法。
- [請求項17] 多価アルコールをさらに含有する請求項16に記載の方法。
- [請求項18] ベンザルコニウムハロゲン化物がベンザルコニウム塩化物である、請求項16または17に記載の方法。
- [請求項19] 親水性薬物の分配係数として $CL_{ogP}$ が3以下である、請求項16または17に記載の方法。
- [請求項20] ベンザルコニウムハロゲン化物の濃度が0.05 w/v%以下である、請求項16または17に記載の方法。
- [請求項21] 浸透圧比が0.3以下である請求項16または17に記載の方法。
- [請求項22] 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコールおよびマンニトールからなる群より選択される少なくともいずれかである、請求項17に記載の方法。
- [請求項23] 多価アルコールがグリセリンである、請求項17に記載の方法。
- [請求項24] 多価アルコールの濃度が5 w/v%以下である、請求項17に記載

の方法。

[請求項25] 4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が0.5以下である水性組成物を投与する、緑内障または高眼圧症の治療に使用するための4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩。

[請求項26] 多価アルコールをさらに含有する、請求項25に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩。

[請求項27] ベンザルコニウムハロゲン化物がベンザルコニウム塩化物である、請求項25または26に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩。

[請求項28] 親水性薬物の分配係数として $CL_{ogP}$ が3以下である、請求項25または26に記載の4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - イル] - 2 - プロピニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩。

- [請求項29] ベンザルコニウムハロゲン化物の濃度が0.05 w/v%以下である、請求項25または26に記載の4-{3-[6-アミノ-9-(2R, 3R, 4S, 5S)-5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-9H-プリン-2-イル]-2-プロピニル}-ペペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩。
- [請求項30] 浸透圧比が0.3以下である、請求項25または26に記載の4-{3-[6-アミノ-9-(2R, 3R, 4S, 5S)-5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-9H-プリン-2-イル]-2-プロピニル}-ペペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩。
- [請求項31] 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコールおよびマンニトールからなる群より選択される少なくともいずれかである、請求項26に記載の4-{3-[6-アミノ-9-(2R, 3R, 4S, 5S)-5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-9H-プリン-2-イル]-2-プロピニル}-ペペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩。
- [請求項32] 多価アルコールがグリセリンである、請求項26に記載の4-{3-[6-アミノ-9-(2R, 3R, 4S, 5S)-5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-9H-プリン-2-イル]-2-プロピニル}-ペペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩。
- [請求項33] 多価アルコールの濃度が5 w/v%以下である、請求項26に記載の4-{3-[6-アミノ-9-(2R, 3R, 4S, 5S)-5-シクロプロピルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-9H-プリン-2-イル]-2-プロピニル}-ペペリジン-1-カルボン酸メチルエステルまたはその塩。

- [請求項34] 4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 9 H - プリン - 2 - イル ] - 2 - プロピニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩およびベンザルコニウムハロゲン化物を含有し、浸透圧比が 0.5 以下である水性組成物を用いた緑内障または高眼圧症治療用点眼剤を製造するための、4 - {3 - [6 - アミノ - 9 - ( ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 S ) - 5 - シクロプロピルカルバモイル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 9 H - プリン - 2 - イル ] - 2 - プロピニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルまたはその塩の使用。
- [請求項35] 多価アルコールをさらに含有する、請求項 3 4 に記載の使用。
- [請求項36] ベンザルコニウムハロゲン化物がベンザルコニウム塩化物である、請求項 3 4 または 3 5 に記載の使用。
- [請求項37] 親水性薬物の分配係数として  $CL_{ogP}$  が 3 以下である、請求項 3 4 または 3 5 に記載の使用。
- [請求項38] ベンザルコニウムハロゲン化物の濃度が 0.05 w / v % 以下である、請求項 3 4 または 3 5 に記載の使用。
- [請求項39] 浸透圧比が 0.3 以下である、請求項 3 4 または 3 5 に記載の使用。
- [請求項40] 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコールおよびマンニトールからなる群より選択される少なくともいずれかである、請求項 3 5 に記載の使用。
- [請求項41] 多価アルコールがグリセリンである、請求項 3 5 に記載の使用。
- [請求項42] 多価アルコールの濃度が 5 w / v % 以下である、請求項 3 5 に記載の使用。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2012/052932

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K47/18(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/7076(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i

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)

A61K47/18, A61K9/08, A61K31/7076, A61K47/10, A61P27/02, A61P27/06

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-519978 A (Sucampo AG.), 07 July 2005 (07.07.2005), claim 1; paragraphs [0058], [0059] & US 2003/0220396 A1 & WO 2003/082257 A2	1-4, 9, 12, 14, 15
X	JP 2-503201 A (Insite Vision Inc.), 04 October 1990 (04.10.1990), claims 1, 11; page 3, upper left column, lines 5 to 7; page 7, upper right column; page 8, upper right column, 6th to 4th lines from the bottom; example 1 & EP 362321 A & WO 1989/006964 A1	1, 3, 4, 8, 12, 14, 15

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  
29 February, 2012 (29.02.12)

Date of mailing of the international search report  
13 March, 2012 (13.03.12)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/052932

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2010-524933 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 July 2010 (22.07.2010), claims; paragraph [0046] & JP 2008-266143 A & US 2010/0093770 A1 & EP 2134174 A & WO 2008/130520 A1 & KR 10-2009-0128495 A & CN 101677544 A	25-42 1-15
Y	JP 2005-206598 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 August 2005 (04.08.2005), paragraphs [0046], [0048] (Family: none)	1-15
Y	JP 2005-298448 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 October 2005 (27.10.2005), paragraphs [0007], [0035], [0050], [0051], [0053], [0059] (Family: none)	1-15
Y	JP 11-130675 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 May 1999 (18.05.1999), entire text; particularly, claim 3; paragraph [0013] & EP 909558 A2 & CN 1215591 A	1-15
Y	JP 10-503470 A (Leiras OY), 31 March 1998 (31.03.1998), claims; page 9, the last paragraph to page 11, line 2 & US 5710182 A & EP 752847 A & WO 1995/026711 A1 & CN 1144477 A	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/052932

**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.: 16-24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 16 to 24 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
- 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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/18(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/7076(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i

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 (IPC))

Int.Cl. A61K47/18, A61K9/08, A61K31/7076, A61K47/10, A61P27/02, A61P27/06

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	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012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)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の 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 請求項の番号
X	JP 2005-519978 A (スキャンポ・アーゲー) 2005.07.07, 請求項1、【0058】、【0059】 & US 2003/0220396 A1 & WO 2003/082257 A2	1-4, 9, 12, 14, 15
X	JP 2-503201 A (インサイト・ビジョン・インコーポレーテッド) 1990.10.04, 請求項1, 11、第3頁左上欄第5-7行、第7頁右上欄、第8頁右上欄下から第6行一下から第4行、実施例1 & EP 362321 A & WO 1989/006964 A1	1, 3, 4, 8, 12, 14, 15

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  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.02.2012

国際調査報告の発送日

13.03.2012

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/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)	4C	4148
三輪 繁		
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の 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 請求項の番号
X	JP 2010-524933 A (参天製薬株式会社) 2010.07.22, 特許請求の範囲、【0046】 & JP 2008-266143 A & US 2010/0093770 A1 & EP 2134174 A & WO 2008/130520 A1 & KR 10-2009-0128495 A & CN 101677544 A	25-42
Y	101677544 A	1-15
Y	JP 2005-206598 A (ロート製薬株式会社) 2005.08.04, 【0046】、【0048】 (ファミリーなし)	1-15
Y	JP 2005-298448 A (ロート製薬株式会社) 2005.10.27, 【0007】、【0035】、【0050】、【0051】、【0053】、【0059】 (ファミリーなし)	1-15
Y	JP 11-130675 A (参天製薬株式会社) 1999.05.18, 全文、特に、請求項3、【0013】 & EP 909558 A2 & CN 1215591 A	1-15
Y	JP 10-503470 A (レイラス オイ) 1998.03.31, 特許請求の範囲、第9頁最終段落～第11頁第2行 & US 5710182 A & EP 752847 A & WO 1995/026711 A1 & CN 1144477 A	1-15

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 16-24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項16-24は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。