

(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
2017年9月21日(21.09.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/159586 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/382 (2006.01) A61K 47/16 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/44 (2017.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/009876

(22) 国際出願日: 2017年3月13日(13.03.2017)

(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 2016-050092 2016年3月14日(14.03.2016) JP
特願 2017-027480 2017年2月17日(17.02.2017) JP

(71) 出願人: 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: 森本 隆司(MORIMOTO, Takashi); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 松本 直樹(MATSUMOTO, Naoki); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 坪井 貴司(TSUBOI, Takashi); 〒5220314 滋賀県犬上郡多賀町大字四手字諏訪348-3 参天製薬株式会社内 Shiga (JP).

(74) 代理人: 正林 真之, 外(SHOBAYASHI, Masayuki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー Tokyo (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, 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, 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, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING DORZOLAMIDE, TIMOLOL, AND SURFACTANT

(54) 発明の名称: ドルゾラミドとチモロールと界面活性剤を含有する医薬組成物

(57) Abstract: The problem of the present invention is to control an amount corresponding to one drop of a pharmaceutical composition, which contains a dorzolamide and a salt thereof and a timolol and a salt thereof, and does not contain benzalkonium chloride. According to the present invention, a pharmaceutical composition, which contains a dorzolamide and a salt thereof and a timolol and a salt thereof and does not contain benzalkonium chloride, contains 0.001-5 % (w/v) of surfactant other than benzalkonium chloride, thereby controlling the amount corresponding to one drop of the pharmaceutical composition. The surfactant preferably includes at least one surfactant selected from the group consisting of polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene fatty acid ester, polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene castor oil and polyethylene glycol monostearate, and chlorhexidine and a salt thereof.

(57) 要約: 本発明の課題は、ドルゾラミド又はその塩、及び、チモロール又はその塩を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物の一滴量を制御することである。本発明によれば、ドルゾラミド又はその塩、及び、チモロール又はその塩を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物に、0.001~5% (w/v) のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有することにより、医薬組成物の一滴量が制御される。界面活性剤は、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脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油及びモノステアリン酸ポリエチレングリコール、クロルヘキシジン及びその塩からなる群より選択される少なくとも一つの界面活性剤を含むことが好ましい。

WO 2017/159586 A1

明 細 書

発明の名称：

ドルゾラミドとチモロールと界面活性剤を含有する医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ドルゾラミド又はその塩、チモロール又はその塩及び0.001～5%（w/v）のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 炭酸脱水酵素阻害剤であるドルゾラミド及び受容体遮断薬であるチモロールは眼圧下降作用を示すことから緑内障又は高眼圧症の治療に有用である。そして、ドルゾラミドとチモロールの両方を含有する組成物は高眼圧の処置に特に有用であることが特許文献1に記載されており、ドルゾラミドとチモロールを含有する製剤がコソプト（登録商標）配合点眼液として販売されている。

[0003] ところで、点眼液は、繰り返しの使用に伴う菌類等の繁殖を防止するため、一定以上の防腐効力が必要であり、上述のコソプト（登録商標）配合点眼液には防腐剤としてベンザルコニウム塩化物が配合されている。しかし、塩化ベンザルコニウムには細胞障害性があり、曝露量が増えると角膜上皮障害を引き起こす可能性がある（非特許文献1）。従って、安全性や製造コスト等の観点から、ベンザルコニウム塩化物を含まない新たな点眼液が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特許第2527513号公報

非特許文献

[0005] 非特許文献1：日本の眼科，58（10），945－950（1987）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者らは、ドルゾラミド又はその塩及びチモロール又はその塩を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物を研究する過程において、ドルゾラミド又はその塩及びチモロール又はその塩を含有する医薬組成物がベンザルコニウム塩化物を含有しない場合、ベンザルコニウム塩化物を含有する場合に比べて医薬組成物の一滴量が大幅に増加することを見出した。医薬組成物の一滴量の大幅な増加は、製品中の医薬組成物の総量を増加に繋がり、将来的な大きな製品設計の変更や製品製造プロセスの見直しの可能性を内在する。よって、新たな医薬組成物を開発するにあたり、医薬組成物の一滴量を既存の製品の一滴量と同等とすることは、従来の製品設計や製品製造プロセスを有効に活用でき、医薬の開発スピードや医薬の開発経済性の面で大きなメリットがあり好ましい。

[0007] このように、医薬組成物の一滴量が低減されることが望まれる一方で、上述のとおり、ベンザルコニウム塩化物を含まない新たな点眼液が望まれている。

[0008] したがって、ドルゾラミド又はその塩及びチモロール又はその塩を含有する医薬組成物において、ベンザルコニウム塩化物を含有しないにもかかわらず、その一滴量を低減させることが求められている。

[0009] 本発明の課題は、ドルゾラミド又はその塩及びチモロール又はその塩を含有する医薬組成物において、ベンザルコニウム塩化物を含有しないにもかかわらず、医薬組成物の一滴量を、ベンザルコニウム塩化物を含有するその医薬組成物の一滴量と同等の量に近づけるように制御することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、意外にも、ドルゾラミド又はその塩及びチモロール又はその塩を含有する医薬組成物において、ベンザルコニウム塩化物を含有しないにもかかわらず、0.001～5% (w/v) のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有させることで、医薬組成物の一滴量が制御されることを見出し、本発明を完成した。具体的に、本発明は以下を提供する。

- [0011] (1) ドルゾラミド又はその塩、チモロール又はその塩及び0.001～5% (w/v) のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物。
- [0012] (2) ドルゾラミド又はその塩がドルゾラミド塩酸塩である、(1)記載の医薬組成物。
- [0013] (3) チモロール又はその塩が、チモロールマレイン酸塩である、(1)又は(2)に記載の医薬組成物。
- [0014] (4) 界面活性剤が、非イオン性界面活性剤である、(1)～(3)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0015] (5) 非イオン性界面活性剤が、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脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油及びモノステアリン酸ポリエチレングリコールからなる群より選択される少なくとも一つの非イオン性界面活性剤を含む、(4)記載の医薬組成物。
- [0016] (6) 非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、(4)記載の医薬組成物。
- [0017] (7) 非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60又はポリオキシル35ヒマシ油である、(4)記載の医薬組成物。
- [0018] (8) 界面活性剤が、カチオン性界面活性剤である、(1)～(3)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0019] (9) カチオン性界面活性剤が、クロルヘキシジン及びその塩からなる群より選択される少なくとも一つのカチオン性界面活性剤を含む、(8)記載の医薬組成物。
- [0020] (10) ドルゾラミド又はその塩の含有量が0.1～5% (w/v) である、(1)～(9)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0021] (11) チモロール又はその塩の含有量が0.01～2% (w/v) である、(1)～(10)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

- [0022] (12) 界面活性剤の含有量が、0.03～0.8% (w/v) である、(1)～(11)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0023] (13) 界面活性剤の含有量が、0.05～0.5% (w/v) である、(1)～(12)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0024] (14) pHが3.0～8.0である、(1)～(13)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0025] (15) ヒドロキシエチルセルロースをさらに含有する、(1)～(14)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0026] (16) エデト酸又はその塩をさらに含有する、(1)～(15)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0027] (17) クエン酸又はその塩をさらに含有する、(1)～(16)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0028] (18) 点眼容器に入れられた、(1)～(17)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0029] (19) 点眼容器の滴下口の外径が2.0～4.5mmである、(18)記載の医薬組成物。
- [0030] (20) 緑内障又は高眼圧症の治療に用いられる、(1)～(19)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0031] (21) 緑内障又は高眼圧症を治療するための薬剤の製造における、(1)～(20)のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
- [0032] (22) ドルゾラミド又はその塩、及び、チモロール又はその塩を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物に、0.001～5% (w/v) のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有させることによる、医薬組成物の一滴量を制御する方法。
- [0033] なお、前記(1)から(22)の各構成は、任意に2以上を選択して組み合わせることができる。

発明の効果

- [0034] 本発明によれば、ドルゾラミド又はその塩及びチモロール又はその塩を含

有する医薬組成物において、ベンザルコニウム塩化物を含有しないにもかかわらず、0.001～5% (w/v) のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有することにより、医薬組成物の一滴量が制御され、ベンザルコニウム塩化物を含有するその医薬組成物と同等の一滴量に近づけることができる。

発明を実施するための形態

- [0035] 以下に、本発明について詳細に説明するが、本発明はこれに特に限定されない。
- [0036] 本発明の医薬組成物において、含有されるドルゾラミドは、化学名 (4S, 6S) -4-Ethylamino-6-methyl-5, 6-dihydro-4H-thieno [2, 3-b] thiopyran-2-sulfonamide 7, 7-dioxideで表される化合物である。ドルゾラミドは、市販又は公知の製造方法により得られるものであれば、特に制限されない。
- [0037] 本発明の医薬組成物において、含有されるチモロールは、化学名 (2S) -1-[(1, 1-Dimethylethyl) amino] -3- (4-morpholin-4-yl-1, 2, 5-thiadiazol-3-yloxy) propan-2-olで表される化合物である。チモロールは、市販又は公知の製造方法により得られるものであれば、特に制限されない。
- [0038] 本発明の医薬組成物において、含有されるドルゾラミド及びチモロールは塩であってもよく、医薬として許容される塩であれば特に制限はない。塩としては無機酸との塩、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、有機アミンとの塩等が挙げられる。
- [0039] 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、リン酸等との塩が挙げられる。
- [0040] 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、リンゴ酸、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、メタンスルホン酸、アラニン、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、没食子酸、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スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等との塩が挙げられる。

[0041] 四級アンモニウム塩としては、臭化メチル、ヨウ化メチル等との塩が挙げられる。

[0042] ハロゲンイオンとの塩としては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等との塩が挙げられる。

[0043] アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられる。

[0044] アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられる。

[0045] 金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。

[0046] 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-エタンジアミン等との塩が挙げられる。

[0047] ドルゾラミドの塩としては、一塩酸塩(ドルゾラミド塩酸塩)が特に好ましく、チモロールの塩としては、一マレイン酸塩(チモロールマレイン酸塩)が特に好ましい。

[0048] 本発明の医薬組成物において、ドルゾラミド及びチモロール並びにそれらの塩は、水和物又は溶媒和物の形態をとってもよい。チモロールの水和物としては、ヘミハイドレートが好ましい。

[0049] 本発明の医薬組成物において、ドルゾラミド又はその塩の含有量は、医薬として許容される量であれば、特に制限されないが、0.1~5% (w/v) が好ましく、0.2~4% (w/v) がより好ましく、0.3~3% (w/v) がさらに好ましく、0.4~2.5% (w/v) がもっと好ましく、0.5~2% (w/v) が特に好ましく、0.5% (w/v)、1% (w/v)

v) 又は 2% (w/v) が最も好ましい。なお、本発明の防腐剤が使用される医薬組成物においてドルゾラミドの塩が含有される場合、これらの値はフリーのドルゾラミドに換算した含有量である。なお、「% (w/v)」は、本発明の医薬組成物 100 mL 中に含まれる対象成分（ここでは、ドルゾラミド）の質量 (g) を意味する。以下、特に断りがない限り同様とする。また、本明細書中に記載の全ての % (w/v) は、% (w/w) と読み替えてもよい。「% (w/w)」は、本発明の医薬組成物 100 g 中に含まれる対象成分（ここでは、ドルゾラミド）の質量 (g) を意味する。

[0050] 本発明の医薬組成物において、含有されるチモロール又はその塩の含有量は、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば特に制限されないが、0.01~2% (w/v) が好ましく、0.05~1% (w/v) がより好ましく、0.1~0.8% (w/v) がさらに好ましく、0.2~0.7% (w/v) がさらにより好ましく、0.5% (w/v) が特に好ましい。なお、本発明の医薬組成物においてチモロールの塩が含有される場合は、これらの値はフリーのチモロールに換算した含有量である。

[0051] ドルゾラミド又はその塩の含有量は、治療効果及び防腐効果の観点から、チモロール又はその塩の含有量に対し、0.1~10倍が好ましく、0.5~8倍がより好ましく、1倍~5倍であることがさらに好ましい。

[0052] 本発明の医薬組成物において、0.001~5% (w/v) のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含むことで、ベンザルコニウム塩化物を含まないにもかかわらず、一滴量が低減される。その理由は、従来のベンザルコニウム塩化物を含む医薬組成物は、ベンザルコニウム塩化物が防腐効果を奏する一方で、医薬組成物の一滴量を低減させる効果を担っていたと考えられるが、本発明においては界面活性剤がベンザルコニウム塩化物の代わりの役割を担うためと推測される。

[0053] 本発明の医薬組成物において、含有される界面活性剤は、医薬品の添加物として使用可能な界面活性剤であれば特に制限はない。そのような界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、アニオン性界

面活性剤が挙げられる。

[0054] 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ソルビタン脂肪酸エステル、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硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ビタミンE TPGS等が挙げられ、これらのうち、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脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油及びモノステアリン酸ポリエチレングリコールからなる群より選択される少なくとも一つを含むことが好ましく、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが特に好ましく、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルのうち、ポリソルベート80（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンオレイン酸エステル）が最も好ましい。

[0055] 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65、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等が挙げられる。

[0056] 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等が挙げられる。

[0057] ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は10～100が好ましく、20～80がより好ましく、40～70が特に好ましく、60が最も好ましい。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の具体例としては、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等が挙げられ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が好ましい。

[0058] ポリオキシエチレンヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種

々のポリオキシエチレンヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は5～100が好ましく、20～50がより好ましく、30～40が特に好ましく、35が最も好ましい。ポリオキシエチレンヒマシ油の具体例としては、ポリオキシシル5ヒマシ油、ポリオキシシル9ヒマシ油、ポリオキシシル15ヒマシ油、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリオキシシル40ヒマシ油等が挙げられ、ポリオキシシル35ヒマシ油が好ましい。

[0059] 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）グリコール等が挙げられる。

[0060] ショ糖脂肪酸エステルとしては、ショ糖ステアリン酸エステル等が挙げられる。

[0061] ビタミンE TPGSは、トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステルともいう。

[0062] 本発明の医薬組成物に非イオン性界面活性剤を配合する場合の非イオン性界面活性剤の含有量は、0.001～5（w/v）が好ましく、0.01～2%（w/v）がより好ましく、0.03～0.8%（w/v）がさらに好ましく、0.04～0.6%（w/v）がもっと好ましく、0.05～0.5%（w/v）が一層好ましく、0.07～0.4%（w/v）がことさらに好ましく、0.09～0.3%（w/v）が特に好ましく、0.1～0.2%（w/v）が最も好ましい。

[0063] カチオン性界面活性剤の例としては、アルキルアミン塩、アルキルアミンポリオキシエチレン付加物、脂肪酸トリエタノールアミンモノエステル塩、アシルアミノエチルジエチルアミン塩、脂肪酸ポリアミン縮合物、アルキルイミダゾリン、1-アシルアミノエチル-2-アルキルイミダゾリン、1-ヒドロキシエチル-2-アルキルイミダゾリン、クロルヘキシジン又はそ

れらの塩等が挙げられ、クロルヘキシジン又はその塩が好ましく、クロルヘキシジングルコン酸塩が最も好ましい。

[0064] 本発明の医薬組成物にカチオン性界面活性剤を配合する場合のカチオン性界面活性剤の含有量は、0.001～5 (w/v) が好ましく、0.001～1% (w/v) がより好ましく、0.001～0.1% (w/v) がさらに好ましく、0.001～0.01% (w/v) が特に好ましく、0.001～0.005% (w/v) が最も好ましい。

[0065] アニオン性界面活性剤の例としては、リン脂質等が挙げられ、リン脂質としてはレシチン等が挙げられる。

[0066] 本発明の医薬組成物にアニオン性界面活性剤を配合する場合のアニオン性界面活性剤の含有量は、0.001～5 (w/v) が好ましく、0.005～2% (w/v) がより好ましく、0.01～1% (w/v) がさらに好ましく、0.005～0.01% (w/v) が特に好ましい。

[0067] 本発明の医薬組成物には、必要に応じて添加剤を用いることができ、添加剤としては、高分子量重合体、緩衝剤、等張化剤、安定化剤、抗酸化剤、防腐剤、pH調整剤等を加えることができる。

[0068] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な高分子量重合体を適宜配合することができる。高分子量重合体の例としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、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、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール等が挙げられ、ヒドロキシエチルセルロースが好ましい。

[0069] 本発明の医薬組成物において、高分子量重合体は、1% (w/v) 水溶液

としたときの粘度（特にヒドロキシエチルセルロースの粘度）が、25℃において、50～100000（mPa・s）であるものが好ましく100～30000（mPa・s）であるものがより好ましく、500～10000（mPa・s）であるものがさらに好ましく、1000～5000（mPa・s）であるものが特に好ましく、2000～4000（mPa・s）であるものが最も好ましい。高分子量重合体の粘度は、高分子量重合体のみを含む1%（w/v）水溶液について、25℃においてオスワルド型粘度計を用いた毛細管粘度計法により測定する。

[0070] 本発明の医薬組成物に高分子量重合体を配合する場合の高分子量重合体の含有量は、高分子量重合体の種類等により適宜調整することができるが、0.001～5%（w/v）が好ましく、0.01～3%（w/v）がより好ましく、0.1～2%（w/v）がさらに好ましく、0.2～1%（w/v）が最も好ましい。

[0071] 本発明の医薬組成物には、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、リン酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、炭酸又はその塩、酒石酸又はその塩、ε-アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられる。

[0072] 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等が挙げられ、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等が挙げられ、酢酸塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられ、炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、酒石酸塩としては、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム等が挙げられる。クエン酸又はその塩が好ましく、クエン酸ナトリウムが特に好ましい。

[0073] 本発明の医薬組成物に緩衝剤を配合する場合の緩衝剤の含有量は、緩衝剤の種類等により適宜調整することができるが、0.001～10%（w/v）が好ましく、0.01～5%（w/v）がより好ましく、0.1～3%（

w/v) がさらに好ましく、0.2～2% (w/v) が最も好ましい。

[0074] 本発明の医薬組成物には、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等が挙げられる。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、塩化マグネシウム等が挙げられ、塩化ナトリウムが好ましい。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、ソルビトール、マンニトール等が挙げられ、マンニトールが好ましい。本発明の医薬組成物に等張化剤を配合する場合の等張化剤の含有量は、等張化剤の種類等により適宜調整することができるが、0.01～10% (w/v) が好ましく、0.02～7% (w/v) がより好ましく、0.1～5% (w/v) がさらに好ましく、0.5～4% (w/v) が特に好ましく、0.8～3% (w/v) が最も好ましい。

[0075] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な安定化剤を適宜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、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられ、エデト酸二ナトリウムが好ましく、エデト酸二ナトリウム二水和物が特に好ましい。

[0076] 本発明の医薬組成物に安定化剤を配合する場合の安定化剤の含有量は、安定化剤の種類等により適宜調整することができるが、0.0001～0.5% (w/v) が好ましく、0.0005～0.3% (w/v) がより好ましく、0.001～0.1% (w/v) がさらに好ましく、0.002～0.08% (w/v) がもっと好ましく、0.003～0.05% (w/v) が一層好ましく、0.005～0.03% (w/v) が特に好ましく、0.007～0.01% (w/v) が最も好ましい。なお、本発明の医薬組成物においてエデト酸の塩又はその水和物が含有される場合、これらの値はエデト酸の塩又はその水和物の質量を基に計算された含有量である。

[0077] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な抗酸化剤を適宜配合することができる。抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、トコフ

エロール、ジブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。

[0078] 本発明の医薬組成物に抗酸化剤を配合する場合の抗酸化剤の含有量は、抗酸化剤の種類等により適宜調整することができるが、0.0001～1% (w/v) が好ましく、0.0005～0.1% (w/v) がより好ましく、0.001～0.02% (w/v) がさらに好ましく、0.005～0.010% (w/v) が最も好ましい。

[0079] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な防腐剤を適宜配合することができる。防腐剤の例としては、ベンザルコニウム臭化物、ベンゼトニウム塩化物、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、エデト酸又はその塩等が挙げられる。エデト酸の塩の例としては、エデト酸一ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられ、エデト酸二ナトリウムが好ましく、エデト酸二ナトリウム二水和物が特に好ましい。

[0080] 本発明の医薬組成物に防腐剤を配合する場合の防腐剤の含有量は、防腐剤の種類等により適宜調整することができるが、0.0001～3% (w/v) が好ましく、0.0005～1% (w/v) がより好ましく、0.001～0.5% (w/v) がさらに好ましく、0.005～0.1% (w/v) が最も好ましい。なお、エデト酸又はその塩は安定化剤として医薬組成物に添加されることもあり、本発明の医薬組成物にエデト酸又はその塩を含む場合は、0.0001～0.5% (w/v) が好ましく、0.0005～0.3% (w/v) がより好ましく、0.001～0.1% (w/v) がさらに好ましく、0.002～0.08% (w/v) がもっと好ましく、0.003～0.05% (w/v) が一層好ましく、0.005～0.03% (w/v) が特に好ましく、0.007～0.01% (w/v) が最も好ましい。これらの値は本発明の医薬組成物に含まれるエデト酸及びその塩の総量とし

てその値であり、エデト酸の塩又はその水和物の質量を基に計算される。

[0081] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能なpH調整剤を適宜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、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、クエン酸が好ましい。

[0082] 本発明の医薬組成物は、高分子量重合体としてヒドロキシエチルセルロースを、緩衝剤としてクエン酸又はその塩を、防腐剤としてエデト酸又はその塩をそれぞれ組み合わせて含むことが特に好ましい。この場合において、それぞれの成分の含有量は、ヒドロキシエチルセルロースが0.001～5% (w/v)、クエン酸又はその塩が0.001～10% (w/v)、エデト酸又はその塩が0.0001～0.5% (w/v)であることが好ましく、ヒドロキシエチルセルロースが0.01～3% (w/v)、クエン酸又はその塩が0.01～5% (w/v)、エデト酸又はその塩が0.001～0.1% (w/v)であることがより好ましく、ヒドロキシエチルセルロースが0.1～2% (w/v)、クエン酸又はその塩が0.1～3% (w/v)、エデト酸又はその塩が0.003～0.05% (w/v)であることがさらに好ましく、ヒドロキシエチルセルロースが0.2～1% (w/v)、クエン酸又はその塩が0.2～2% (w/v)、エデト酸又はその塩が0.007～0.01% (w/v)であることが最も好ましい。

[0083] 本発明の医薬組成物のpHは、医薬として許容されるpHであれば特に制限はなく、3.0～8.0が好ましく、ドルゾラミドの安定性の観点から、3.0～6.0がより好ましく、4.0～6.0がさらに好ましく、5.0～6.0がもっと好ましく、5.5～6.0が特に好ましく、5.5～5.8が最も好ましい。

[0084] 本発明の医薬組成物の浸透圧比（生理食塩液に対する）は、適宜調整することができるが、0.1～2.4が好ましく、0.7～2.1がより好ましく、0.9～1.1が特に好ましく、約1が最も好ましい。

[0085] 本発明の医薬組成物の粘度は、適宜調整することができるが、オスワルド

型粘度計を用いた毛細管粘度計法、25℃において、50～700 (mPa・s)であることが好ましく、55～500 (mPa・s)であることがより好ましく、60～300 (mPa・s)であることがさらに好ましく、65～200 (mPa・s)であることが特に好ましく、65～170 (mPa・s)であることが最も好ましい。

[0086] 本発明の医薬組成物は、無色澄明、わずかに粘稠性のある無菌水性の医薬組成物であることが望ましく、特に点眼用組成物（点眼剤）であることが特に好ましい。

[0087] 本発明の医薬組成物は、ユニットドーズ型点眼容器やマルチドーズ型点眼容器に入れることができ、マルチドーズ型点眼容器に入れられることが好ましい。ユニットドーズ型点眼容器とは一回使い切りの点眼容器であり、マルチドーズ型点眼容器とは複数回使用することを目的にキャップ等の開閉を自由に行えるようにした点眼容器である。逆流防止機能等の防腐効果を発揮するための特別な構造を有するPFMD (Preservative Free Multi Dose) 点眼容器に入れてもよい。点眼容器の素材に特に制限はなく、例えば、ポリエチレン (PE) 製、ポリプロピレン (PP) 製、ポリエチレンテレフタレート (PET) 製等の点眼容器を用いることができる。点眼容器の滴下口の外径は、2.0～4.5 mmが好ましく、2.5～4.0 mmがより好ましく、3.0～3.6 mmが最も好ましい。

[0088] 本医薬組成物の一滴量は、点眼容器の滴下口の口径等により変わりうるが、28～36 μ Lであることが好ましく、29～35 μ Lであることがより好ましく、30～34 μ Lであることが最も好ましい。或いは、28～36 mgであることが好ましく、29～35 mgであることがより好ましく、30～34 mgであることが最も好ましい。本医薬組成物の一滴量は、容器胴部を通常の点眼剤の使用と同様に押す等して一滴滴下した後、天秤で質量を測定すること等により測定することができる。例えば、室温で、点眼容器を上向きにし、キャップをはずした後、点眼容器を真下に向けて、容器胴部をできるだけゆっくり（例えば、2～5秒、好ましくは3秒程度）と押し、天

秤に置いた受け皿に一滴滴下する。一滴滴下後は、容器を下向きに保持したまま、容器胴部に加えている力を緩める。天秤で一滴量の質量を測定することにより、本発明組成物の一滴の質量を測定することができる。また、測定された本発明組成物の一滴量の質量と本医薬組成物の比重から、本発明組成物の一滴量の体積も容易に計算することができる。なお、異なる医薬組成物のそれぞれ一滴量同士を比較するときは、それぞれを同条件（例えば、同様の温度、同様の点眼容器、同様の滴下条件（例えば、滴下時の点眼容器の傾ける角度、容器胴部に加える力及び時間）、同様の一滴量の質量の測定方法）で一滴量を算出したもの同士を比較して行う。

[0089] 本発明の医薬組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されないが、特に点眼剤が好ましく、当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0090] 本発明の医薬組成物は、緑内障又は高眼圧症の治療剤として有用である。

[0091] 本発明の医薬組成物を投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば用法用量に特に制限はないが、1回1～3滴、1日1～5回点眼するのが好ましく、1回1～2滴、1日2～4回点眼するのがより好ましく、1回1滴、1日3回点眼するのが最も好ましい。

[0092] 本発明の医薬組成物は、コンタクトレンズ（装着者）用として有用である。適用されるコンタクトレンズの種類に特に制限はなく、具体的には、ハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズ等が挙げられ、酸素透過性コンタクトレンズでもよい。ソフトコンタクトレンズとしては、含水ソフトコンタクトレンズ、非含水ソフトコンタクトレンズ、（非イオン性）シリコーンハイドロゲルソフトコンタクトレンズ等が挙げられる。

[0093] 上記の本発明の医薬組成物の詳細な説明は、緑内障又は高眼圧症を治療するための薬剤の製造における本発明の医薬組成物の使用、及び、本発明の医薬組成物の一滴量を制御する方法にも適用される。

[0094] 本発明の医薬組成物の一滴量を制御する方法は、ドルゾラミド又はその塩及びチモロール又はその塩を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない

医薬組成物に、0.001～5%（w/v）のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有させることを含む。

[0095] 本発明の医薬組成物の一滴量を制御する方法によれば、ドルゾラミド又はその塩及びチモロール又はその塩を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物の一滴量を制御することができ、ベンザルコニウム塩化物を含有する医薬組成物の一滴量と同等に近づけるように制御することができる。つまり、ドルゾラミド又はその塩、チモロール又はその塩及びベンザルコニウム塩化物を含有する医薬組成物において、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物とすると一滴量は増加してしまうが、このベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物に0.001～5%（w/v）のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有させることにより医薬組成物の一滴量は減少し、ベンザルコニウム塩化物を含有する医薬組成物の一滴量と同等に近づけるように制御することができる。なお、「医薬組成物の一滴量の制御」とは、医薬組成物の一滴量を下方方向に制御すること（つまり、医薬組成物の一滴量を減少させる方向への制御）を意味する。

実施例

[0096] 以下に製剤例及び粘度測定試験の結果を示すが、これらは本発明をより良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。

[0097] 製剤例

以下に本発明の代表的な製剤例を示す。なお、下記製剤例において各成分の配合量は製剤1 mL中の含量である。

[0098] 製剤例 1

ドルゾラミド	10 mg
チモロール	5 mg
ポリソルベート80	0.1 mg
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

	p H	5. 6 5
[0099]	製剤例 2	
	ドルゾラミド	2 0 m g
	チモロール	5 m g
	ポリソルベート 8 0	0. 1 m g
	希塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	精製水	適量
	p H	5. 6 5

[0100] なお、前記製剤例 1 及び 2 におけるドルゾラミド、チモロール及び界面活性剤の種類や配合量、並びに、p H を適宜調整し所望の組成物を得ることができる。

[0101] 粘度測定試験

1. 被験製剤の調製

＜ベンザルコニウム塩化物を含有する製剤（B A K 含有製剤）の調製＞

ヒドロキシエチルセルロース（0. 9 5 g）を滅菌精製水に溶解し、高圧蒸気滅菌（1 2 1℃、3 0 分）し、0. 9 5 %（w / w）ヒドロキシエチルセルロース溶液とした。また、ドルゾラミド塩酸塩（2. 7 8 2 5 g）、チモロールマレイン酸塩（1. 7 0 7 5 g）、クエン酸ナトリウム水和物（0. 7 3 5 g）、D－マンニトール（7. 5 g）を滅菌精製水に溶解し、2. 5 倍濃厚液 A とした。そして、1 0 %（w / v）ベンザルコニウム塩化物溶液を滅菌精製水で希釈し 0. 5 % ベンザルコニウム塩化物溶液とした。2. 5 倍濃厚液 A 1 2 m L に 0. 5 %（w / v）ベンザルコニウム塩化物溶液 0. 3 m L を投入し、さらに 0. 9 5 %（w / w）ヒドロキシエチルセルロース溶液 1 5 g を投入し、攪拌した。そして 1 N 水酸化ナトリウムを添加し、p H 5. 6 5 に調整した。滅菌精製水を加え全量 3 0 g に調整することにより、B A K（ベンザルコニウム塩化物）を含有する溶液を調製した。調製した溶液（5 m L）をポリエチレン製の点眼容器（ノズル先端の外径；3. 2

mm)に入れてBAK含有製剤1を調製した。BAK含有製剤1の調製方法と同様の方法にてBAK含有製剤2を調製した。

[0102] <実施例及び比較例の製剤の調製>

ポリソルベート80を0.015g秤量し、上記<ベンザルコニウム塩化物を含有する製剤(BAK含有製剤)の調製>における方法と同様に調製した2.5倍濃厚液A12mLに0.95%(w/w)ヒドロキシエチルセルロース溶液15gを投入し、攪拌後1N水酸化ナトリウムを添加し、pH5.65に調整し、滅菌精製水を加え全量30gに調整することにより、BAKを含有しない溶液を調製した。調製した溶液(5mL)をポリエチレン製の点眼容器に入れて実施例1の製剤を調製した。配合成分・配合量を表1及び表2に示すとおりに変更した点以外は、実施例1の調製方法と同様の方法にて実施例2～9、比較例1及び比較例2の製剤を調製した。

[0103] 2. 試験方法

室温で、各製剤の点眼容器を上向きにし、キャップをはずした後、点眼容器を真下に向けて、容器胴部を親指と人差し指で約3秒かけてゆっくりと押し、セミマイクロ天秤に置いた受け皿に一滴滴下した。一滴滴下後は、容器を下向きに保持したまま、容器胴部に加えている力を緩めた。セミマイクロ天秤で質量を測定することにより、各製剤の一滴量を測定した。各製剤についての試験は、全て同じ条件で行った。

[0104] 3. 試験結果及び考察

試験結果を表1及び表2に示す。

[0105]

[表1]

成分 % (w/w)	BAK 含有 製剤 1	BAK 含有 製剤 2	比較例 1	比較例 2	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ドルゾラミド塩酸塩	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113
チモロールマレイン酸塩	0.683	0.683	0.683	0.683	0.683	0.683	0.683
ポリソルベート 80	—	—	—	—	0.05	0.1	0.5
ベンザルコニウム塩化物	約 0.005	約 0.005	—	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース	0.475	0.380	0.475	0.475	0.475	0.475	0.475
クエン酸ナトリウム水和物	0.294	0.353	0.294	0.353	0.294	0.294	0.294
D-マンニトール	3	3	3	3	3	3	3
水酸化ナトリウム/希塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.65	5.65	5.65	5.65	5.65	5.65	5.65
一滴量 (mg)	31.2	32.4	43.3	46.6	35	33	30.7

[0106] [表2]

成分 % (w/w)	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
ドルゾラミド塩酸塩	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113
チモロールマレイン酸塩	0.683	0.683	0.683	0.683	0.683	0.683
ポリソルベート 80	0.1	0.1	0.5	0.5		
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	—	—	—	—	0.1	—
ポリオキシル 35 ヒマシ油	—	—	—	—	—	0.1
ベンザルコニウム塩化物	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース	0.475	0.380	0.475	0.380	0.380	0.380
クエン酸ナトリウム水和物	0.294	0.294	0.353	0.353	0.294	0.294
エデト酸二ナトリウム二水和物	0.01	0.05	—	—	0.01	0.01
水酸化ナトリウム/希塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.65	5.65	5.65	5.65	5.65	5.65
一滴量 (mg)	34.1	33.2	33.0	33.5	37.4	37.4

[0107] 表 1 及び表 2 に示されるように、界面活性剤（ポリソルベート 80）及びベンザルコニウム塩化物を含まない比較例 1 及び比較例 2 の製剤の一滴量は、界面活性剤を含まないがベンザルコニウム塩化物を含有する BAK 含有製剤 1 及び BAK 含有製剤 2 の一滴量のおよそ 1.4 倍であった。一方、本発明にあたる、ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸及び 0.05～0.5 % (w/w) の界面活性剤（ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、又はポリオキシル 35 ヒマシ油）を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない実施例 1～9 の製剤の一滴量は、BAK 含有製剤 1 及び BAK 含有製剤 2 の一滴量と同程度であった。この結果から、ドルゾ

ラミド又はその塩及びチモロール又はその塩を含有する医薬組成物において、ベンザルコニウム塩化物を含有しなくても、界面活性剤を含む事で、医薬組成物の一滴量をベンザルコニウム塩化物を含有する医薬組成物の一滴量と同等の量に近づけることができることがわかった。また、実施例4、5、8及び9の比較から、界面活性剤としては、特に、ポリソルベート80が優れることがわかった。

請求の範囲

- [請求項1] ドルゾラミド又はその塩、チモロール又はその塩及び0.001～5% (w/v) のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物。
- [請求項2] ドルゾラミド又はその塩がドルゾラミド塩酸塩である、請求項1記載の医薬組成物。
- [請求項3] チモロール又はその塩が、チモロールマレイン酸塩である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 界面活性剤が、非イオン性界面活性剤である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 非イオン性界面活性剤が、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脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油及びモノステアリン酸ポリエチレングリコールからなる群より選択される少なくとも一つの非イオン性界面活性剤を含む、請求項4記載の医薬組成物。
- [請求項6] 非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、請求項4記載の医薬組成物。
- [請求項7] 非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60又はポリオキシシル35ヒマシ油である、請求項4記載の医薬組成物。
- [請求項8] 界面活性剤が、カチオン性界面活性剤である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項9] カチオン性界面活性剤が、クロルヘキシジン及びその塩からなる群より選択される少なくとも一つのカチオン性界面活性剤を含む、請求項8記載の医薬組成物。
- [請求項10] ドルゾラミド又はその塩の含有量が0.1～5% (w/v) である、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項11] チモロール又はその塩の含有量が0.01～2% (w/v) である

、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 界面活性剤の含有量が、0.03～0.8% (w/v) である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項13] 界面活性剤の含有量が、0.05～0.5% (w/v) である、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項14] pHが3.0～8.0である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項15] ヒドロキシエチルセルロースをさらに含有する、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項16] エデト酸又はその塩をさらに含有する、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項17] クエン酸又はその塩をさらに含有する、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項18] 点眼容器に入れられた、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項19] 点眼容器の滴下口の外径が2.0～4.5 mmである、請求項 1 8 記載の医薬組成物。

[請求項20] 緑内障又は高眼圧症の治療に用いられる、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項21] 緑内障又は高眼圧症を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

[請求項22] ドルゾラミド又はその塩、及び、チモロール又はその塩を含有し、ベンザルコニウム塩化物を含有しない医薬組成物に、0.001～5% (w/v) のベンザルコニウム塩化物以外の界面活性剤を含有させることによる、医薬組成物の一滴量を制御する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/009876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/382(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/44(2017.01)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)

A61K31/382, A61K9/08, A61K31/5377, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/16, A61K47/18, A61K47/38, A61K47/44, 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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2013-528589 A (Senju USA, Inc.), 11 July 2013 (11.07.2013), entire text; particularly, paragraphs [0002], [0021], [0025] to [0031], [0034]; examples 3, 4 & US 2011/0275617 A1 paragraphs [0002], [0047], [0051] to [0053], [0056]; experimental examples 3, 4 & US 2013/0053374 A1 & WO 2011/140194 A1 & EP 2566487 A4 & CN 103096901 A & KR 10-2013-0121685 A	1-7, 10-21 1-7, 10-22

☒ 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
22 March 2017 (22.03.17)

Date of mailing of the international search report
04 April 2017 (04.04.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/009876

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2014-166978 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 September 2014 (11.09.2014), entire text; particularly, claims; paragraphs [0007], [0014] to [0018], [0023], [0034], [0037], [0040]; examples (Family: none)	1-7, 10-22
Y	Hiroaki OKADA et al., Seizai no Tatsujin ni yoru Seizai Gijutsu no Densho, last volume, Hikeiko Toyo Seizai no Seizai Sekkei to Seizoho, Jiho, Inc., 2013, pages 104 to 115, entire text, particularly, page 104, paragraph of POINT, page 105, paragraph of '2.Yakubutsu no Gannai Ikosei (Me no Kozo, Tengango no Yakubutsu Iko)', line 8	1-7, 10-22
X	JP 2013-199475 A (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 October 2013 (03.10.2013), entire text; particularly, paragraph [0020]; examples 16 to 18 (Family: none)	1-3, 8-21
A	JP 2013-510172 A (Allergan, Inc.), 21 March 2013 (21.03.2013), paragraph [0035] & US 2011/0105581 A1 paragraph [0053] & JP 2017-14222 A & WO 2011/057108 A1 & EP 2496214 A1 & CN 102655854 A & KR 10-2012-0124059 A & CN 106176574 A	1-22

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/382(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/44(2017.01)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. A61K31/382, A61K9/08, A61K31/5377, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/16, A61K47/18, A61K47/38, A61K47/44, 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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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 2013-528589 A (センジュ ユーエスエー、 インコーポレイテッド) 2013.07.11,	1-7, 10-21
Y	全文、特に、[0002]、[0021]、[0025]-[0031]、[0034]、実施例 3, 4 & US 2011/0275617 A1 [0002], [0047], [0051]-[0053], [0056], Experimental Example 3, 4 & US 2013/0053374 A1 & WO 2011/140194 A1 & EP 2566487 A4 & CN 103096901 A & KR 10-2013-0121685 A	1-7, 10-22

☒ 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

22.03.2017

国際調査報告の発送日

04.04.2017

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)

長岡 真

4U

5277

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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
Y	JP 2014-166978 A (ロート製薬株式会社) 2014. 09. 11, 全文、特に、特許請求の範囲、[0007]、[0014]－[0018]、[0023]、 [0034]、[0037]、[0040]、実施例 (ファミリーなし)	1-7, 10-22
Y	岡田弘晃ら著, 製剤の達人による製材技術の伝承 下巻 非経口投 与製剤の製剤設計と製造法, 株式会社じほう, 2013, p. 104-115 全文、特に、第 104 頁 POINT 欄、第 105 頁「2. 薬物の眼内移行性 (眼 の構造、点眼後の薬物移行)」欄第 8 行	1-7, 10-22
X	JP 2013-199475 A (わかもと製薬株式会社) 2013. 10. 03, 全文、特に、[0020]、実施例 16～18 (ファミリーなし)	1-3, 8-21
A	JP 2013-510172 A (アラーガン インコーポレイテッド) 2013. 03. 21, [0035] & US 2011/0105581 A1 [0053] & JP 2017-14222 A & WO 2011/057108 A1 & EP 2496214 A1 & CN 102655854 A & KR 10-2012-0124059 A & CN 106176574 A	1-22