

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B1)

(11) 特許番号

特許第5345745号
(P5345745)

(45) 発行日 平成25年11月20日 (2013.11.20)

(24) 登録日 平成25年8月23日 (2013.8.23)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/121 (2006.01) A 6 1 K 31/121
A 6 1 K 47/02 (2006.01) A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/06 (2006.01) A 6 1 K 9/06
A 6 1 P 27/02 (2006.01) A 6 1 P 27/02

請求項の数 17 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2013-510417 (P2013-510417)
 (86) (22) 出願日 平成25年2月25日 (2013.2.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2013/054782
 審査請求日 平成25年3月5日 (2013.3.5)
 (31) 優先権主張番号 特願2012-40729 (P2012-40729)
 (32) 優先日 平成24年2月27日 (2012.2.27)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000115991
 ロート製薬株式会社
 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
 (74) 代理人 100077012
 弁理士 岩谷 龍
 (72) 発明者 宮野 貴之
 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
 ロート製薬株式会社内
 (72) 発明者 黒瀬 孝弘
 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
 ロート製薬株式会社内

審査官 高橋 樹理

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼科用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ゲラニルゲラニルアセトン、及びリン酸緩衝剤を含む液体状、流動状、ゲル状、又は半固形状の眼科用組成物。

【請求項 2】

眼科用組成物の pH が 6 ~ 8 である請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 3】

リン酸緩衝剤の濃度が、無水物に換算して、組成物の全量に対して、0.001 ~ 10 重量%である請求項 1 又は 2 に記載の眼科用組成物。

【請求項 4】

リン酸緩衝剤が、リン酸、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸三カリウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸一マグネシウム、リン酸二マグネシウム、リン酸三マグネシウム、リン酸水素二アンモニウム、及びリン酸二水素アンモニウム、並びにこれらの水和物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 ~ 3 の何れかに記載の眼科用組成物。

【請求項 5】

ゲラニルゲラニルアセトンの含有量が、組成物の全量に対して、0.00001 ~ 10 重量%である請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の眼科用組成物。

【請求項 6】

10

20

リン酸緩衝剤の含有量が、無水物に換算して、ゲラニルゲラニルアセトンの1重量部に
対して、0.01～5000重量部である請求項1～5の何れかに記載の眼科用組成物。

【請求項7】

水性組成物、又は油性組成物である請求項1～6の何れかに記載の眼科用組成物。

【請求項8】

眼科用組成物が、点眼剤、洗眼剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用液、
移植用の角膜の摘出眼組織の保存剤、手術時灌流液、眼軟膏、又は眼内注射剤である請求
項1～7の何れかに記載の眼科用組成物。

【請求項9】

眼科用容器に収容されてなる1～8の何れかに記載の眼科用組成物。

10

【請求項10】

眼科用組成物中に、ゲラニルゲラニルアセトンと、リン酸緩衝剤とを含有させ、該眼科
用組成物を眼科用容器に収容することにより、該眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセ
トンの含有率の低下を抑制する方法。

【請求項11】

眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有量が、組成物の全量に対して、0.
00001～10重量%である請求項10に記載の方法。

【請求項12】

眼科用組成物中に、ゲラニルゲラニルアセトンと、リン酸緩衝剤とを含有させることに
より、ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物の低温保存による白濁を抑制する方
法。

20

【請求項13】

眼科用組成物中に、ゲラニルゲラニルアセトンと、リン酸緩衝剤とを含有させることに
より、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンのコンタクトレンズへの吸着を抑制す
る方法。

【請求項14】

眼科用組成物中に、ゲラニルゲラニルアセトンと、リン酸緩衝剤とを含有させることに
より、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンを安定化する方法。

【請求項15】

眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有量が、組成物の全量に対して、0.
00001～10重量%である請求項14に記載の方法。

30

【請求項16】

眼科用組成物中に、ゲラニルゲラニルアセトンと、リン酸緩衝剤とを含有させ、該眼科
用組成物を眼科用容器に収容することにより、該眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセ
トンの眼科用容器への吸着を抑制する方法。

【請求項17】

眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有量が、組成物の全量に対して、0.
00001～10重量%である請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

テプレノン（エーザイ社）は、5E,9E,13Eゲラニルゲラニルアセトン（以下、「オール
トランス体」ということがある）と5Z,9E,13Eゲラニルゲラニルアセトン（以下、「5Zモ
ノシス体」ということがある）とを、重量比3：2で含む混合物である。テプレノンは、
経口投与用の消化性潰瘍治療剤として広く使用されている。

【0003】

また、テプレノンを、眼科領域で使用することも提案されている。例えば、特許文献1

50

は、テブレノンドライアイ、疲れ目、又は乾き目の予防若しくは治療剤の有効成分として使用することを教えている。

また、特許文献2は、テブレノン、リン脂質、合成界面活性剤、及び水からなる澄明な点眼剤を開示している。

【0004】

しかし、特許文献1、2の眼科用組成物は、ゲラニルゲラニルアセトンの安定性が実用上十分ではない。

ここで、一般に、眼科用組成物の有効成分の光又は熱に対する安定性を向上させるために、ホウ酸緩衝剤を用いることが一般に行われている(特許文献3~6)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開平8-133967

【特許文献2】特開2000-319170

【特許文献3】特許第2929274

【特許文献4】特許第3146218

【特許文献5】特開2006-151969

【特許文献6】特開2008-94780

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物であって、実用上十分にゲラニルゲラニルアセトンが安定化された組成物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は上記課題を解決するために研究を重ね、意外にも、ゲラニルゲラニルアセトン(以下、「GGA」ということがある)を含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加することにより、GGAの熱及び光に対する安定性が良好になると共に、眼科用組成物の低温保存時の白濁が抑制されることを見出した。また、眼科用容器に収容されたGGAを含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加することにより、眼科用容器壁、及びコンタクトレンズへのGGAの吸着が効果的に抑制されることも見出した。

【0008】

本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、下記の眼科用組成物を提供する。

項1. ゲラニルゲラニルアセトン、及びリン酸緩衝剤を含む眼科用組成物。

項2. 眼科用組成物のpHが6~8である項1に記載の眼科用組成物。

項3. リン酸緩衝剤の濃度が、無水物に換算して、組成物の全量に対して、0.001~10重量%である項1又は2に記載の眼科用組成物。

項4. リン酸緩衝剤が、リン酸、及びリン酸のアルカリ金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1種である項1~3の何れかに記載の眼科用組成物。

項5. ゲラニルゲラニルアセトンの含有量が、組成物の全量に対して、0.00001~10重量%である項1~4の何れかに記載の眼科用組成物。

項6. 眼科用容器に収容されたゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加することにより、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有率の低下を抑制する工程を含む、眼科用組成物中のゲラニルゲラニルアセトンの含有率の低下抑制方法。

項7. ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加することにより、ゲラニルゲラニルアセトンの低温保存時の白濁を抑制する工程を含む、ゲラニルゲラニルアセトンの低温保存時の白濁抑制方法。

項8. ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加することにより、コンタクトレンズへのゲラニルゲラニルアセトンの吸着を抑制する工程を含む、コ

10

20

30

40

50

ンタクトレンズへのゲラニルゲラニルアセトンの吸着抑制方法。

項 9 . ゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加することにより、ゲラニルゲラニルアセトンを安定化する工程を含む、ゲラニルゲラニルアセトンの安定化方法。

項 10 . 眼科用容器に収容されたゲラニルゲラニルアセトンを含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加することにより、眼科用容器壁へのゲラニルゲラニルアセトンの吸着を抑制する工程を含む、眼科用容器壁へのゲラニルゲラニルアセトンの吸着抑制方法。

項 11 . ゲラニルゲラニルアセトン、及びリン酸緩衝剤の、眼科用組成物の製造のための組み合わせ使用。

項 12 . ゲラニルゲラニルアセトン、及びリン酸緩衝剤を含む組成物の、眼科用組成物としての使用。

【発明の効果】

【0009】

一般に、GGAを含む眼科用組成物は、保存により含有率が低下し易いが、本発明の眼科用組成物は、長期保存した場合のGGAの含有率の低下が極めて少ない。本発明の眼科用組成物は、眼科用容器材質によりGGAの含有率の変化に差があることから、リン酸緩衝剤を含むことにより、眼科用容器内壁へのGGAの吸着が抑制されていると考えられる。また、本発明の眼科用組成物は、この組成物中のGGAが光及び熱に対して極めて安定である。

【0010】

また、一般に、GGAを含む眼科用組成物は、低温保存した場合に、白濁し易い。このため、寒冷地での流通、及び保存時に製剤が白濁してしまい、商品価値が低い。この点、本発明の眼科用組成物は、低温保存しても白濁し難い。このため、本発明の眼科用組成物は、どのような地域にも流通させることができ、商品価値が高い。

また、一般に、GGAはコンタクトレンズに吸着し易い。コンタクトレンズに眼科用組成物の成分が吸着すると、その成分の効果が減少すると共に、コンタクトレンズが汚染されて視界を遮ったり、眼を傷つけたりするが、本発明の眼科用組成物は、そのような事態が抑制されている。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の眼科用組成物は、GGA、及びリン酸緩衝剤を含む眼科用組成物である。

【0012】

ゲラニルゲラニルアセトン

(1)幾何異性体の種類

GGAには、8種類の幾何異性体が存在する。具体的には、(5E,9E,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン(5E,9E,13EGGA)(オールトランス体)、

(5Z,9E,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン(5Z,9E,13EGGA)(5Zモノシス体)、

(5Z,9Z,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン(5Z,9Z,13EGGA)(13Eモノトランス体)

(5Z,9Z,13Z)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン(5Z,9Z,13ZGGA)(オールシス体)、

(5E,9Z,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン(5E,9Z,13EGGA)(9Zモノシス体)、

(5E,9Z,13Z)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン(5E,9Z,13ZGGA)(5Eモノトランス体)

(5E,9E,13Z)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン(5E,9E,13ZGGA)(13Zモノシス体)、及び

(5Z,9E,13Z)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オン (5Z,9E,13Z G G A) (9Eモノトランス体) の 8 種である。

本発明において、G G A はこれらの 1 種、又は任意の 2 種以上の組み合わせとすることができる。2 種以上の組み合わせの場合、混合比率は特に限定されない。

【 0 0 1 3 】

中でも、オールトランス体、モノシス体 (特に、5Zモノシス体)、及びこれらの混合物が好ましい。

オールトランス体とモノシス体 (特に、5Zモノシス体) との混合物である場合、オールトランス体の比率は 80 重量%以上が好ましく、82 重量%以上がより好ましく、84 重量%以上がさらにより好ましく、86 重量%以上がさらにより好ましく、88 重量%以上がさらにより好ましく、90 重量%以上がさらにより好ましく、92 重量%以上がさらにより好ましく、94 重量%以上がさらにより好ましく、96 重量%以上がさらにより好ましく、98 重量%以上がさらにより好ましく、オールトランス体のみからなるのがさらにより好ましい。上記範囲であれば、低温下での白濁が抑制される。

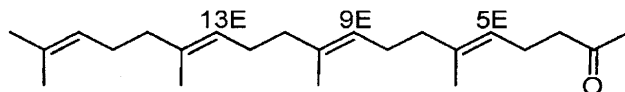
また、オールトランス体とモノシス体 (特に、5Zモノシス体) との混合物である場合、モノシス体 (特に、5Zモノシス体) の比率が非常に高い G G A も好ましい。

【 0 0 1 4 】

(2) オールトランス体・5Zモノシス体

5E,9E,13Eゲラニルゲラニルアセトン (オールトランス体) は、以下の構造式

【化 1】



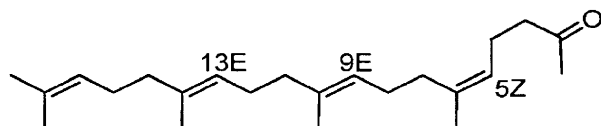
で表される化合物である。

オールトランス体は、例えば、Rionlon社から購入できる。

また、市販テブレノン (エーザイ社、和光純薬、陽進堂) を、例えば、n-ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 の移動相を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより 5Zモノシス体と分離することによっても得られる。市販テブレノンの 5Zモノシス体とオールトランス体との分離は、例えば、神戸天然物化学社に依頼して行うこともできる。

市販テブレノンの分離により 5Z,9E,13Eゲラニルゲラニルアセトン (5Zモノシス体) も得られる。5Zモノシス体は、以下の構造式

【化 2】



で表される化合物である。

【 0 0 1 5 】

さらに、オールトランス体は、例えば、Bull. Korean Chem. Soc., 2009, Vol.30, No. 9, 215-217 に記載の方法で合成できる。同文献には、例えば、下記合成スキームに示す方法が記載されている。

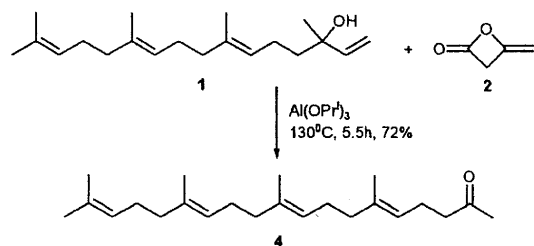
10

20

30

40

【化 3】



具体的には、上記反応式において、ゲラニルリナロール1と化合物2とアルミニウムイソプロポキシドとを混合し、この混合物を徐々に130℃まで昇温して反応させる。反応終了後、残渣の化合物2を除去し、反応混合物を5%炭酸ナトリウムで希釈して、残渣のアルミニウムプロポキシドをクエンチングする。これにより、オールトランス体が得られる。さらに、ジクロロメタンを溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィー等でオールトランス体を精製すればよい。

【0016】

(3) オールトランス体と5Zモノシス体との混合物

オールトランス体と5Zモノシス体との混合物は、市販テプレノンに、オールトランス体、又は5Zモノシス体を添加することにより得られる。

【0017】

GGAの含有量

GGAの含有量は、組成物の全量に対して、0.00001重量%以上が好ましく、0.0001重量%以上がより好ましく、0.001重量%以上がさらにより好ましい。また、0.01重量%以上であってもよく、0.1重量%以上であってもよく、1重量%以上であってもよい。上記範囲であれば、GGAの薬理作用が十分に得られる。

また、眼科用組成物中のGGAの含有量は、組成物の全量に対して、10重量%以下が好ましく、5重量%以下がより好ましく、3重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、より澄明で、霧視がおきにくい。

【0018】

眼科用組成物中のGGAの含有量としては、組成物の全体量に対して、約0.00001~10重量%、約0.00001~5重量%、約0.00001~3重量%、約0.0001~10重量%、約0.0001~5重量%、約0.0001~3重量%、約0.001~10重量%、約0.001~5重量%、約0.001~3重量%、約0.01~10重量%、約0.01~5重量%、約0.01~3重量%、約0.1~10重量%、約0.1~5重量%、約0.1~3重量%、約1~10重量%、約1~5重量%、約1~3重量%が挙げられる。

【0019】

リン酸緩衝剤

リン酸緩衝剤は1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

リン酸緩衝剤は、特に限定されないが、例えば、リン酸；リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、及びリン酸三カリウムのようなリン酸のアルカリ金属塩；リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸一マグネシウム、リン酸二マグネシウム（リン酸水素マグネシウム）、リン酸三マグネシウムのようなリン酸のアルカリ土類金属塩；リン酸水素二アンモニウム、リン酸二水素アンモニウムのようなリン酸のアンモニウム塩などが挙げられる。リン酸緩衝剤は、無水物又は水和物のいずれでもよい。

【0020】

中でも、リン酸、及びリン酸のアルカリ金属塩からなる群より選ばれる少なくとも一種を使用するのが好ましく、リン酸、及びリン酸のナトリウム塩からなる群より選ばれる少なくとも一種を使用するのがより好ましい。

リン酸緩衝剤の好ましい組み合わせとして、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせ、リン酸二水素ナトリウムとリン酸三ナトリウムとの組み合わせが挙げられる。

10

中でも、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸水素二ナトリウムとの組み合わせ、リン酸とリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせ、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせが好ましく、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムとの組み合わせがより好ましい。

【0021】

リン酸緩衝剤の含有量は、無水物に換算して、組成物の全量に対して、0.001重量%以上が好ましく、0.005重量%以上がより好ましく、0.01重量%以上がさらにより好ましく、0.05重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、GGAの安定化効果、低温白濁抑制効果、GGAの容器壁及びコンタクトレンズへの吸着抑制効果が十分に得られる。

20

また、リン酸緩衝剤の含有量は、無水物に換算して、組成物の全量に対して、10重量%以下が好ましく、7重量%以下がより好ましく、5重量%以下がさらにより好ましく、3重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激が少ない。

【0022】

リン酸緩衝剤の含有量としては、無水物に換算して、眼科用組成物の全量に対して、約0.001～10重量%、約0.001～7重量%、約0.001～5重量%、約0.001～3重量%、約0.005～10重量%、約0.005～7重量%、約0.005～5重量%、約0.005～3重量%、約0.01～10重量%、約0.01～7重量%、約0.01～5重量%、約0.01～3重量%、約0.05～10重量%、約0.05～7重量%、約0.05～5重量%、約0.05～3重量%が挙げられる。

30

【0023】

また、リン酸緩衝剤の含有量は、無水物に換算して、GGAの1重量部に対して、0.0005重量部以上が好ましく、0.001重量部以上がより好ましく、0.005重量部以上がさらにより好ましく、0.01重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、GGAの安定化効果、低温白濁抑制効果、GGAの容器壁及びコンタクトレンズへの吸着抑制効果が十分に得られる。

また、リン酸緩衝剤の含有量は、無水物に換算して、GGAの1重量部に対して、5000重量部以下が好ましく、1000重量部以下がより好ましく、500重量部以下がさらにより好ましく、200重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激が少ない。

40

【0024】

リン酸緩衝剤の含有量としては、無水物に換算して、GGAの1重量部に対して、約0.0005～5000重量部、約0.0005～1000重量部、約0.0005～500重量部、約0.0005～200重量部、約0.001～5000重量部、約0.001～1000重量部、約0.001～500重量部、約0.001～200重量部、約0.005～5000重量部、約0.005～1000重量部、約0.005～500重量部、約0.005～200重量部、約0.01～5000重量部、約0.01～1000重量部、約0.01～500重量部、約0.01～200重量部が挙げられる。

【0025】

製剤

50

眼科用組成物は、液体状、流動状、ゲル状、又は半固形状の組成物であればよい。一般には、液体状、又は流動状の組成物で容器壁への成分の吸着が起こり易いので、本発明では、液体状、又は流動状の眼科用組成物が好適な対象となる。また、水性組成物で G G A の容器壁への吸着が起こり易いと考えられるので、水性組成物が好適な対象となる。

【 0 0 2 6 】

眼科用組成物の種類は特に限定されない。例えば、点眼剤、洗眼剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用液（洗浄液、保存液、消毒液、マルチパーパスソリューション、パッケージソリューション）、移植用の角膜等の摘出眼組織の保存剤、手術時灌流液、眼軟膏（水溶性眼軟膏、油溶性眼軟膏）、及び眼内注射剤（例えば、硝子体内注射剤）などが挙げられる。中でも、点眼剤、洗眼剤、眼軟膏、及び眼内注射剤が好ましい。

10

【 0 0 2 7 】

眼科用製剤の調製方法は良く知られている。G G A を、薬学的に許容される基剤又は担体、必要に応じて、薬学的に許容される眼科用製剤用の添加剤、及びその他の有効成分（G G A 以外の生理活性成分又は薬理活性成分）と混合することにより調製できる。

< 基剤又は担体 >

基剤又は担体として、例えば、水；極性溶媒のような水性溶媒；多価アルコール；植物油；油性基剤などが挙げられる。眼内注射剤の基剤又は担体としては、注射用蒸留水または生理用食塩水が挙げられる。

基剤又は担体は、1 種を単独で、又は 2 種以上を組み合わせ使用できる。

【 0 0 2 8 】

20

< 添加剤 >

添加剤としては、例えば、界面活性剤、香料又は清涼化剤、防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤、p H 調節剤、等張化剤、キレート剤、その他の緩衝剤、安定化剤、抗酸化剤、及び粘稠化剤などが挙げられる。眼内注射剤には、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、安定化剤、及び防腐剤などが含まれていてもよい。

添加剤は、1 種を単独で、又は 2 種以上を組み合わせ使用できる。

【 0 0 2 9 】

添加剤の具体例を以下に例示する。

界面活性剤：例えば、ポリオキシエチレン（以下、「P O E」ということもある）- ポリオキシプロピレン（以下、「P O P」ということもある）ブロックコポリマー（例えば、ポロクサマー 4 0 7、ポロクサマー 2 3 5、ポロクサマー 1 8 8）、エチレンジアミンの P O E - P O P ブロックコポリマー付加物（例えば、ポロキサミン）、P O E ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリソルベート 2 0、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 8 0（T O - 1 0 等））、P O E 硬化ヒマシ油（例えば、P O E（6 0）硬化ヒマシ油（H C O - 6 0 等））、P O E ヒマシ油、P O E アルキルエーテル（例えば、ポリオキシエチレン（9）ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン（2 0）ポリオキシプロピレン（4）セチルエーテル）、及びステアリン酸ポリオキシルのような非イオン性界面活性剤；

30

グリシン型両性界面活性剤（例えば、アルキルジアミノエチルグリシン、アルキルポリアミノエチルグリシン）、及びベタイン型両性界面活性剤（例えば、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、イミダゾリニウムベタイン）のような両性界面活性剤；並びに

40

アルキル 4 級アンモニウム塩（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム）のような陽イオン界面活性剤など。

なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。

香料又は清涼化剤：例えば、カンフル、ボルネオール、テルペン類（これらは d 体、l 体又は d l 体のいずれでもよい）、ハッカ水、ユーカリ油、ベルガモット油、アネトール、オイゲノール、ゲラニオール、メントール、リモネン、ハッカ油、ペパーミント油、及びローズ油のような精油など。

【 0 0 3 0 】

防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤：例えば、塩化ポリドロニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、安息香酸ナトリウム、エタノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニ

50

ウム、グルコン酸クロロヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、硫酸オキシキノリン、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール、ビグアニド化合物（具体的には、ポリヘキサメチレンビグアニド又はその塩酸塩など）、及びグローキル（ローディア社製）など。

【0031】

pH調節剤：例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、硫酸、及びリン酸など。

【0032】

等張化剤：例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、グリセリン、及びプロピレングリコールなど。

【0033】

キレート剤：例えば、アスコルビン酸、エデト酸四ナトリウム、エデト酸ナトリウム、及びクエン酸など。

【0034】

その他の緩衝剤：例えば、リン酸緩衝剤；クエン酸、クエン酸ナトリウムのようなクエン酸緩衝剤；酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムのような酢酸緩衝剤；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸緩衝剤；ホウ酸、ホウ砂のようなホウ酸緩衝剤；タウリン、アスパラギン酸及びその塩類（カリウム塩など）、イプシロン-アミノカプロン酸のようなアミノ酸緩衝剤など。

これらは、リン酸緩衝剤の効果を損なわない範囲で添加することができる。

【0035】

安定化剤：トロメタモール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート（ロングリット）、トコフェロール、ピロ亜硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、及びモノステアリン酸グリセリンなど。

【0036】

抗酸化剤：アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体（アスコルビン酸-2-硫酸2ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム、アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムなど）、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤。

【0037】

抗酸化剤は脂溶性抗酸化剤であってもよい。本発明の眼科用組成物が脂溶性抗酸化剤を含むことにより、容器壁への眼科用組成物の吸着、ひいては組成物中のGGAの含有率の低下が一層効果的に抑制される。また、コンタクトレンズへのGGAの吸着が抑制され、GGAの熱及び光に対する安定性も向上する。

脂溶性抗酸化剤としては、例えば、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）のようなブチル基含有フェノール；ノルジヒドログアヤレチック酸（NDGA）；アスコルビン酸パルミテート、アスコルビン酸ステアレート、アスコルビン酸リン酸アミノプロピル、アスコルビン酸リン酸トコフェロール、アスコルビン酸トリリン酸、アスコルビン酸リン酸パルミテートのようなアスコルビン酸エステル；
- トコフェロール、
- トコフェロール、
- トコフェロール、
- トコフェロールのようなトコフェロール；酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールのようなトコフェロール誘導体；没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、没食子酸ドデシルのような没食子酸エステル；プロピルガラート；3-ブチル-4-ヒドロキシキノリン-2オン；大豆油、菜種油、オリーブ油、ゴマ油のような植物油；ルテイン、アスタキサンチンのようなカロテノイド類；アントシアニン類、カテキン、タン

10

20

30

40

50

ニン、クルクミンなどのポリフェノール類；レチノール、レチノールエステル（酢酸レチノール、プロピオン酸レチノール、酪酸レチノール、オクチル酸レチノール、ラウリル酸レチノール、ステアリン酸レチノール、ミリスチン酸レチノール、オレイン酸レチノール、リノレン酸レチノール、リノール酸レチノール、パルミチン酸レチノールなど）、レチナール、レチナールエステル（酢酸レチナール、プロピオン酸レチナール、パルミチン酸レチナールなど）、レチノイン酸、レチノイン酸エステル（レチノイン酸メチル、レチノイン酸エチル、レチノイン酸レチノール、レチノイン酸トコフェロールなど）、レチノールデヒドロ体、レチナールデヒドロ体、レチノイン酸デヒドロ体、プロビタミンA（ α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、 δ -カロチン、リコピン、ゼアキサンチン、 β -クリプトキサンチン、エキネノンなど）、ビタミンAなどのビタミンA類；CoQ10などが挙げられる。これらの化合物は市販されている。

10

中でも、ブチル基含有フェノール、NDGA、アスコルビン酸エステル、トコフェロール、トコフェロール誘導体、没食子酸エステル、プロピルガラート、及び3-ブチル-4-ヒドロキシキノリン-2オン、植物油、ビタミンA類が好ましい。中でも、ブチル基含有フェノール、トコフェロール、トコフェロール誘導体、植物油、ビタミンA類が好ましく、ブチル基含有フェノール、植物油、レチノール又はレチノールエステルがより好ましく、BHT、BHA、ゴマ油、パルミチン酸レチノールがさらに好ましい。

脂溶性抗酸化剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせで使用できる。

【0038】

眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、組成物の全量に対して、0.00001重量%以上が好ましく、0.00005重量%以上がより好ましく、0.0001重量%以上がさらに好ましく、0.0005重量%以上がさらに好ましい。上記範囲であれば、脂溶性抗酸化剤の添加による容器壁へのGGAの吸着抑制効果（GGAの含有率低下の抑制効果）、コンタクトレンズへのGGAの吸着抑制効果、並びにGGAの熱及び光に対する安定性向上効果が十分に得られる。

20

また、眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、組成物の全量に対して、10重量%以下が好ましく、5重量%以下がより好ましく、2重量%以下がさらに好ましく、1重量%以下がさらに好ましい。上記範囲であれば、眼の刺激も少ない。

【0039】

眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量としては、眼科用組成物の全量に対して、約0.00001～10重量%、約0.00001～5重量%、約0.00001～2重量%、約0.00001～1重量%、約0.00005～10重量%、約0.00005～5重量%、約0.00005～2重量%、約0.00005～1重量%、約0.0001～10重量%、約0.0001～5重量%、約0.0001～2重量%、約0.0001～1重量%、約0.0005～10重量%、約0.0005～5重量%、約0.0005～2重量%、約0.0005～1重量%が挙げられる。

30

【0040】

また、眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、GGAの1重量部に対して、0.0001重量部以上が好ましく、0.001重量部以上がより好ましく、0.005重量部以上がさらに好ましく、0.01重量部以上がさらに好ましい。上記範囲であれば、脂溶性抗酸化剤の添加による容器壁へのGGAの吸着抑制効果（GGAの含有率低下の抑制効果）、コンタクトレンズへのGGAの吸着抑制効果、並びにGGAの熱及び光に対する安定性向上効果が十分に得られる。

40

また、眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量は、GGAの1重量部に対して、100重量部以下が好ましく、50重量部以下がより好ましく、10重量部以下がさらに好ましく、5重量部以下がさらに好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激も少ない。

【0041】

眼科用組成物中の脂溶性抗酸化剤の含有量としては、GGAの1重量部に対して、約0.0001～100重量部、約0.0001～50重量部、約0.0001～10重量部

50

、約 0.0001～5 重量部、約 0.001～100 重量部、約 0.001～50 重量部、約 0.001～10 重量部、約 0.001～5 重量部、約 0.005～100 重量部、約 0.005～50 重量部、約 0.005～10 重量部、約 0.005～5 重量部、約 0.01～100 重量部、約 0.01～50 重量部、約 0.01～10 重量部、約 0.01～5 重量部が挙げられる。

【0042】

粘稠化剤：グアーガム、ヒドロキシプロピルグアーガム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース系高分子化合物、アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、寒天、アルギン酸、 α -シクロデキストリン、デキストリン、デキストラン、ヘパリン、ヘパリノイド、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸塩（ナトリウム塩など）、コンドロイチン硫酸ナトリウム、デンプン、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、カラギーナン、ソルビトール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルメタアクリレートのようなポリビニル系高分子化合物、ポリアクリル酸のアルカリ金属塩（ナトリウム塩、及びカリウム塩など）、ポリアクリル酸のアミン塩（モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩など）、ポリアクリル酸のアンモニウム塩のようなカルボキシビニルポリマー、カゼイン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、エラスチン、セラミド、流動パラフィン、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴール、ポリエチレンイミンアルギン酸塩（ナトリウム塩など）、アルギン酸エステル（プロピレングリコールエステルなど）、トラガント末、並びにトリイソプロパノールアミンなど。

【0043】

<その他の薬理活性成分又は生理活性成分>

GG A 以外の薬理活性成分又は生理活性成分は、1 種を単独で、又は 2 種以上を組み合わせ使用できる。

薬理活性成分又は生理活性成分として、例えば、網膜疾患の予防又は治療成分、神経栄養因子、充血除去成分、眼筋調節薬成分、抗炎症薬成分又は収斂薬成分、抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分、ビタミン類、アミノ酸類、抗菌薬成分又は殺菌薬成分、糖類、高分子化合物、セルロース又はその誘導体、及び局所麻酔薬成分などが挙げられる。これらの成分の具体例を以下に例示する。

【0044】

網膜疾患の予防又は治療成分：例えば、プロスト系薬剤（ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロストなど）、プロスタマイド系薬剤（ピマトプロストなど）、プロストン系薬剤（イソプロピルウノプロストン）のようなプロスタグランジン F₂ 誘導体；遮断薬（マレイン酸チモロール、ゲル化チモロール、塩酸カルテオロール、ゲル化カルテオロールなど）、 β 1 遮断薬（塩酸ベタキソロールなど）、 β 2 遮断薬（塩酸レボプロロール、ニブラジロール、塩酸ブナゾシンなど）、 α 2 遮断薬（プリモニジン酒石酸塩）のような交感神経遮断薬；塩酸ピロカルピン、臭化ジスチグミンのような副交感神経作動薬；エピネフリン、酒石酸水素エピネフリン、塩酸ジピペフリンのような交感神経作動薬；ドルゾラミド塩酸塩、プリンゾラミドのような炭酸脱水素酵素阻害剤；SNJ-1656、K-115 のような ROCK (Rho-associated coiled coil forming protein kinase) の特異的阻害剤；ロメリジン塩酸塩のようなカルシウム拮抗剤；DE-117 のような EP2 アゴニスト；OPA-6566 のようなアデノシン A_{2a} 受容体作動薬；VEGF アプタマー（ペガブタニブナトリウム）、VEGF 阻害剤（ラニビズマブ、ベバシズマブ）のような加齢黄斑変性症治療剤など。

【0045】

神経栄養因子：例えば、神経栄養因子（NGF：Nerve growth factor）、脳由来神経栄養因子（BDNF：brain-derived nerve growth factor）、及びグリア細胞由来神経栄養因子（GDNF：glial cell line-derived neurotrophic factor）など。

また、血清は神経栄養因子を始めとする栄養因子を含むため、患者から採取した血清を添加してその患者に用いる製剤にすることもできる。

【 0 0 4 6 】

充血除去成分：例えば、 α -アドレナリン作動薬、具体的にはエピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸メチルエフェドリン、酒石酸水素エピネフリン、及び硝酸ナファゾリンなど。これらはd体、l体又はd l体のいずれでもよい。

【 0 0 4 7 】

眼筋調節薬成分：例えば、アセチルコリンと類似した活性中心を有するコリンエステラーゼ阻害剤、具体的にはメチル硫酸ネオスチグミン、トロピカミド、ヘレニエン、及び硫酸アトロピンなど。

【 0 0 4 8 】

抗炎症薬成分又は収斂薬成分：例えば、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、アラントイン、イブシロン-アミノカプロン酸、インドメタシン、塩化リゾチーム、硝酸銀、ブラノプロフェン、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸二アンモニウム、ジクロフェナクナトリウム、プロムフェナクナトリウム、塩化ベルベリン、及び硫酸ベルベリンなど。

【 0 0 4 9 】

抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分：例えば、アシタザノラスト、ジフェンヒドラミン又はその塩酸塩などの塩、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン、レボカバステチン又はその塩酸塩など、アンレキサノクス、イブジラスト、タザノラスト、トラニラスト、オキサトミド、スプラタスト又はそのトシル酸塩などの塩、クロモグリク酸ナトリウム、及びベミロラストカリウムなど。

【 0 0 5 0 】

ビタミン類：例えば、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、リン酸ピリドキサール、シアノコバラミン、パントテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、アスコルビン酸、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールカルシウム、及びユビキノ誘導体など。

【 0 0 5 1 】

アミノ酸類：例えば、アミノエチルスルホン酸（タウリン）、グルタミン酸、クレアチニン、アスパラギン酸ナトリウム、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウム・カリウム混合物、グルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸マグネシウム、イブシロン-アミノカプロン酸、グリシン、アラニン、アルギニン、リジン、 α -アミノ酪酸、 β -アミノ吉草酸、及びコンドロイチン硫酸ナトリウムなど。これらはd体、l体又はd l体のいずれでもよい。

【 0 0 5 2 】

抗菌薬成分又は殺菌薬成分：例えば、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロラムフェニコール、スルファメトキサゾール、スルフイソキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソキサゾールジエタノールアミン、スルフイソキサゾールモノエタノールアミン、スルフイソメゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウム、オフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、及びアシクロビルなど。

【 0 0 5 3 】

糖類：例えば、単糖類、二糖類、具体的にはグルコース、マルトース、トレハロース、スクロース、シクロデキストリン、キシリトール、ソルビトール、マンニトールなど。

【 0 0 5 4 】

高分子化合物：例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、デキストリン、デキストラン、ペクチン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ポリビニルアルコール(完全、または部分ケン化物)、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、マクロゴールおよびその薬学的に許容される塩類など。

【 0 0 5 5 】

10

20

30

40

50

セルロース又はその誘導体：例えば、エチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、カルボキシエチルセルロース、ニトロセルロースなど。

【 0 0 5 6 】

局所麻酔薬成分：例えば、クロロブタノール、塩酸プロカイン、塩酸リドカインなど。

【 0 0 5 7 】

p H

眼科用製剤の p H は、4 以上が好ましく、5 . 5 以上がより好ましく、6 以上がさらに好ましく、6 . 5 以上がさらに好ましい。上記範囲であれば、G G A の熱及び光に対する安定性が良好な製剤になる。

また、9 以下が好ましく、8 . 5 以下がより好ましく、8 以下がさらに好ましく、7 . 5 以下がさらに好ましい。上記範囲であれば、眼への刺激が抑えられる。

【 0 0 5 8 】

使用方法

本発明の眼科用組成物の使用法は、剤型により異なり、剤型に応じた投与経路とすればよい。

例えば、本発明の組成物が点眼剤である場合、上記濃度で G G A を含む点眼剤を、例えば、1 回当たり、約 1 ~ 2 滴、1 日約 1 ~ 5 回、好ましくは約 1 ~ 3 回点眼すればよい。

また、本発明の組成物が洗眼剤である場合、上記濃度で G G A を含む洗眼剤を、例えば、1 回当たり、約 1 ~ 2 0 m L 用いて、1 日約 1 ~ 1 0 回、好ましくは約 1 ~ 5 回洗眼すればよい。

また、本発明の組成物が眼軟膏である場合、上記濃度で G G A を含む眼軟膏を、例えば、1 回当たり、約 0 . 0 0 1 ~ 5 g 、1 日約 1 ~ 5 回、好ましくは約 1 ~ 3 回眼に塗布すればよい。

また、本発明の組成物が眼内注射剤である場合、上記濃度で G G A を含む注射剤を、1 回当たり、約 0 . 0 0 5 ~ 1 m L 、1 ~ 1 4 日に約 1 ~ 3 回、好ましくは 1 回注入すればよい。

また、本発明の組成物が、コンタクトレンズ用液（洗浄液、保存液、消毒液、マルチパーパスソリューション、パッケージソリューション）、移植用の角膜等の摘出眼組織の保存剤、又は手術時灌流液である場合、上記濃度で G G A を含む組成物を、これらの製剤の通常の用法用量で使用すればよい。

また、本発明の組成物が徐放性コンタクトレンズ製剤である場合、上記量の G G A を含むコンタクトレンズを、例えば、1 ~ 1 4 日に約 1 ~ 3 回、好ましくは 1 回新たなものに交換すればよい。

また、本発明の組成物が徐放性眼内埋植剤である場合、上記量の G G A を含む埋植剤を埋植してから、約 1 ~ 1 4 日後に、必要であれば、新たな埋植剤を埋植すればよい。

【 0 0 5 9 】

投与期間は、疾患の種類やステージ、年齢、体重、性別、投与経路などによって異なるが、例えば、約 1 日 ~ 3 0 年の範囲で適宜選択できる。本発明の眼科用組成物が、網膜保護作用により網膜疾患の進行を抑制するときは、投与し続ける場合もある。

【 0 0 6 0 】

その他

本発明は、眼科用容器に収容された G G A を含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加する眼科用組成物中の G G A の含有率の低下抑制方法、眼科用容器に収容された G G A を含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加する G G A の眼科用容器壁への吸着抑制方法、G G A を含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加する G G A の低温保存時の白濁抑制方法、G G A を含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加するコンタクトレンズへの G G A の吸着抑制方法、及び G G A を含む眼科用組成物にリン酸緩衝剤を添加する G G A の安定化方法を包含する。

本発明の各方法において、眼科用組成物の成分、その使用量、組成物の性状、剤型などは、本発明の眼科用組成物について説明した通りである。

【0061】

また、眼科用容器の材料は、眼科用容器として用いられているものであればよく、特に限定されない。例えば、少なくとも、眼科用組成物との接触面の一部又は全部が、ポリオレフィン、アクリル酸樹脂、テレフタル酸エステル、2,6-ナフタレンジカルボン酸エステル、ポリカーボネート、ポリメチルテルペン、フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ABS樹脂、AS樹脂、ポリアセタール、変性ポリフェニレンエテル、ポリアリレート、ポリスルホン、ポリイミド、セルロースアセテート、ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素、ポリスチレン、ポリブチレンサクシネート、アルミニウム、及びガラスからなる群より選ばれる少なくとも1種の材料で構成されている眼科用容器が挙げられる。

10

【0062】

ポリオレフィンとしては、ポリエチレン（高密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、超低密度ポリエチレン、直鎖状低密度ポリエチレン、超高分子量ポリエチレンなどを含む）、ポリプロピレン（アイソタクチックポリプロピレン、シンジオタクチックポリプロピレン、アタクチックポリプロピレンなどを含む）、及びエチレン・プロピレンコポリマーなどが挙げられる。

【0063】

アクリル酸樹脂としては、アクリル酸メチルのようなアクリル酸エステル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸シクロヘキシル、メタクリル酸t-ブチルシクロヘキシルのようなメタクリル酸エステルなどが挙げられる。

20

【0064】

テレフタル酸エステルとしては、ポリエチレンテレフタレート、ポリトリメチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートなどが挙げられる。

【0065】

2,6-ナフタレンジカルボン酸エステルとしては、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンナフタレートなどが挙げられる。

【0066】

フッ素樹脂としては、フッ素置換ポリエチレン（ポリテトラフルオロエチレン、ポリクロロトリフルオロエチレンなど）、ポリフッ化ビニリデン、ポリフッ化ビニル、パーフルオロアルコキシフッ素樹脂、四フッ化エチレン・六フッ化プロピレンコポリマー、エチレン・四フッ化エチレンコポリマー、エチレン・クロロトリフルオロエチレンコポリマーなどが挙げられる。

30

【0067】

ポリアミドとしては、ナイロンなどが挙げられる。

【0068】

ポリアセタールとしては、オキシメチレン単位のみからなるものの他、一部にオキシエチレン単位を含むものが挙げられる。

【0069】

変性ポリフェニレンエテルとしては、ポリスチレン変性ポリフェニレンエテルなどが挙げられる。

40

【0070】

ポリアリレートとしては、非晶質ポリアリレートなどが挙げられる。

【0071】

ポリイミドとしては、芳香族ポリイミド、例えばピロメリット酸二無水物と4,4'-ジアミノジフェニルエーテルとを重合させたものが挙げられる。

【0072】

セルロースアセテートとしては、セルロースジアセテート、セルローストリアセテートなどが挙げられる。

50

【 0 0 7 3 】

ハロゲン原子で置換されていてよい炭化水素としては、メタン、エタン、プロパン、ブタン、エチレン、プロピレン、1 - ブテン、2 - ブテン、1,3-ブタジエン等の炭化水素、フッ素原子で置換された炭化水素、塩素原子で置換された炭化水素、臭素原子で置換された炭化水素、ヨウ素原子で置換された炭化水素等が例示される。

【実施例】

【 0 0 7 4 】

以下、本発明を実施例を挙げてより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

(1) ゲラニルゲラニルアセトンの調製

10

市販のテブレノン（和光純薬社）（オールトランス体：5Zモノシス体（重量比）＝6：4）を入手して、シリカゲルクロマトグラフィーによりオールトランス体を精製した。

具体的な条件としては、シリカゲル（PSQ60B 富士シリシア化学製）をガラス製管に充てんして、移動相（n - ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）により分取精製を行った。分取後、各フラクションを濃縮及び減圧乾燥して、さらにオールトランス体の精製度及び構造をそれぞれGC及び¹H - NMR（溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン）で確認した（収率約20％）。

【 0 0 7 5 】

< GC測定条件 >

カラム：DB - 1（J & W s c i e n t i f i c、0.53mm×30m、膜厚1.5μm）

20

カラム温度：200 5 /min 300（10分間）

気化室温度：280

検出器温度：280

キャリアーガス：ヘリウム

水素圧：60kPa

Air圧：50kPa

メイクアップガス圧：75kPa（窒素ガス）

全流量：41mL/min

カラム流量：6.52mL/min

30

線速度：58.3cm/sec

スプリット比：5：1

注入量：0.1g/100mL（エタノール溶液）の試料を1μL注入

【 0 0 7 6 】

(2) GGA濃度の測定方法

日本薬局方「テブレノン標準品（オールトランス体：5Zモノシス体＝重量比約6：4、一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団製）」、又はテブレノン（和光純薬社）を標準品として、薬食審査発第0412007号「テブレノン100mg/g細粒」に記載された溶出試験の測定条件に準じて、以下のHPLC測定条件にて、5Zモノシス体の面積値（Ac）、及びオールトランス体の面積値（At）から、各点眼剤に含まれるGGAの濃度を測定した。なお、テブレノン（オールトランス体：5Zモノシス体＝重量比3：2）についてはオールトランス体及び5Zモノシス体の総量をGGA含量として計算した。

40

【 0 0 7 7 】

< HPLC測定条件 >

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：YMC - P a c k O D S - A（内径4.6mm、長さ15cm、粒径3μm）

カラム温度：30

移動相：90%アセトニトリル溶液

流量：1.2～1.3mL/min（5Zモノシス体、オールトランス体の順に溶出される

50

)

注入量：0.05 g / 100 mL の試料を 5 μ L 注入

【0078】

(3) 光安定性試験

市販のテブレノン、及び上記の方法により精製したオールトランス体を、それぞれ含んだ点眼剤を、以下のようにして調製した。各点眼剤の組成を後掲の表1、表2に示す。

具体的には、65℃に加熱した界面活性剤（ポリソルベート80及びPOEヒマシ油など）に、テブレノン、若しくはオールトランス体、又はさらにBHTを投入して65℃の湯浴中で2分間攪拌溶解させ、さらに65℃の水を加えた後、各緩衝液を混和攪拌して均一溶液とし、塩酸及び/又は水酸化ナトリウムによりpH及び浸透圧を調整した。この液を孔径0.2 μ mのメンブレンフィルター（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製ボトルトップフィルター）でろ過して、澄明な無菌点眼剤とした。なお、各操作において、GGAが器具などに吸着して含量低下しないことを、後述するHPLCにより予め確認した後に無菌点眼剤を調製した。

調製した点眼剤をポリエチレンテレフタレート製容器（ロート製薬、ロートドライエイドEX用容器）に満量の8 mL無菌充てんした。それぞれの点眼剤について以下の条件で光照射を行い、製造直後及び照射後の試料中のテブレノン又はオールトランス体含量を定量して、残存率（％）を算出した。

照射装置：LTL-200A-15WCD（ナガノサイエンス製）

光源：D-65ランプ

総照射量：130万lx・h（4000lx×325時間）

温湿度：25℃ 60％RH

光照射方向：容器を器内回転盤に正立させた状態で上方向から照射

結果を表1、表2に示す。

【0079】

(4) 熱安定性試験

上記調製法に従って、下記表2に示す組成の点眼剤を調製及びろ過して、上記のポリエチレンテレフタレート製容器（8 mL）又は10 mL容量の透明ガラス製容器（日電理化硝子製）に無菌充てんした。これらの点眼剤を、40℃、50℃又は60℃で、10日間又は20日間、容器を正立させた状態で安定性試験を実施した。上記条件のHPLC条件により、製造直後及び所定期間静置後、点眼剤中のテブレノン又はオールトランス体含量（g / 100 mL）を定量して、それぞれの残存率（％）を算出した。

結果を表2に示す。

【0080】

10

20

30

【表 1】

g/100mL		実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1
オルトランス体		0.005	0.005	0.005	0.005
リン酸二水素ナトリウム 2水和物		2.000	1.400	0.300	—
リン酸水素二ナトリウム 12水和物		0.400	1.400	3.200	—
ホウ酸		—	—	—	1.400
ホウ砂		—	—	—	0.300
POEヒマシ油		0.002	0.002	0.002	0.002
ホリソルベート80		0.050	0.050	0.050	0.050
塩酸		適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム		適量	適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量	適量
pH		5.7	6.5	7.5	7.5
浸透圧 mOsm		270	260	260	240
残存率 (%)	130 万 lx・h	89.4	89.1	90.5	86.1

10

20

【 0 0 8 1 】

【表 2】

g/100mL	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	比較例 2	比較例 3	
オルトランス体	0.050	0.050	0.050	—	—	—	0.050	—	
オルトランス体:5Z モノス体 重量比 (6:4)	—	—	—	0.050	0.050	0.050	—	0.050	
リン酸二水素ナトリウム 2水和物	2.000	1.400	0.300	2.000	1.400	0.300	—	—	
リン酸水素二ナトリウム 12水和物	0.400	1.400	3.200	0.400	1.400	3.200	—	—	
ホウ酸	—	—	—	—	—	—	1.400	1.400	
ホウ砂	—	—	—	—	—	—	0.300	0.300	
POEヒマシ油	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	
ホリソルベート80	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	
pH	5.7	6.5	7.5	5.7	6.5	7.5	7.5	7.5	
浸透圧 mOsm	270	260	260	270	260	260	240	240	
保存条件		残存率 (%)							
130 万 lx・h	PET	91.3	91.9	92.8	90.6	91.8	91.9	89.0	88.4
40℃20 日間	ガラス	99.9	99.7	100.1	99.5	99.9	99.6	—	—
	PET	98.4	98.0	99.5	97.3	98.3	99.1	96.7	97.1
50℃20 日間	ガラス	97.9	99.0	99.3	96.5	97.5	98.9	—	—
	PET	91.9	94.3	99.6	90.2	94.6	99.4	72.4	83.4
60℃10 日間	ガラス	97.9	101.3	101.7	96.0	100.5	98.3	—	—
	PET	84.8	90.7	97.2	85.6	91.8	96.9	72.5	81.5
60℃20 日間	PET	67.3	81.1	91.2	67.4	81.6	89.2	48.5	59.3

30

40

表 1、表 2 から明らかなように、リン酸緩衝剤の方がホウ酸緩衝剤より、GGA の光及

50

び熱に対する安定性が高かった。

【 0 0 8 2 】

(5) 低温下での白濁抑制試験

6 5 に加温した界面活性剤（ポリソルベート 8 0 ）に、テプレノン、又はオールトランス体を投入して 6 5 の湯浴中で 2 分間攪拌溶解させ、さらに 6 5 の水を加えた後、各緩衝液を混和攪拌して均一溶液とし、塩酸及び／又は水酸化ナトリウムにより pH 及び浸透圧を調整した。この液を孔径 0 . 2 μ m のメンブレンフィルター（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製ボトルトップフィルター）でろ過して、下記表 3 及び表 4 に示す組成の点眼剤を調製した。

これらの点眼剤を、1 0 m L 容量の透明ガラス製容器（日電理化硝子製）に満量（空隙が無いように）充填して、密栓した後に 4 で、正立静置保存した。調製直後、4 3 日間又は 1 4 日間保存品について、9 6 w e l l プレート（平底、ポリスチレン製）に 0 . 2 m L ずつガラス製メスピペットで分注して、マイクロプレートリーダー装置（モレキュラーデバイス社製 V e r s a M a x ）にて、6 6 0 n m （装置内温度 2 0 ~ 2 5 ）の吸光度を測定した。J I S K 0 1 0 1 （工業用水試験方法 透過光濁度測定）を参考にして、各試料の 6 6 0 n m における吸光度を白濁の指標（濁度）とした。

なお、試験操作は速やかに行い、4 保管中及び吸光度測定中に G G A の含量低下がないことを予め確認した後に試験を実施した。

結果を表 3 及び表 4 に示す。

【 0 0 8 3 】

【表 3】

g/100mL	実施例 1 0	実施例 1 1	実施例 1 2	実施例 1 3	実施例 1 4	実施例 1 5	比較例 4	比較例 5
オールトランス体	0.050	0.050	0.050	—	—	—	0.050	—
オールトランス体:5Z モノシス体 重量比(6:4)	—	—	—	0.050	0.050	0.050	—	0.050
リン酸二水素ナトリウム 2水和物	2.000	1.400	0.300	2.000	1.400	0.300	—	—
リン酸水素二ナトリウム 12水和物	0.400	1.400	3.200	0.400	1.400	3.200	—	—
柿酸	—	—	—	—	—	—	1.400	1.400
柿砂	—	—	—	—	—	—	0.300	0.300
ポリソルベート80	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.7	6.5	7.5	5.7	6.5	7.5	7.5	7.5
浸透圧 mOsm	270	260	260	270	260	260	240	240
4℃3 日間 660nm	0.0762	0.0734	0.0717	0.1250	0.1164	0.1056	0.1826	0.2302

コントロールである水の吸光度（6 6 0 n m ）は、0 . 0 3 5 3 であった。

【 0 0 8 4 】

【表 4】

g/100mL	実施例 1 6	実施例 1 7	実施例 1 8	実施例 1 9	比較例 6	比較例 7
オールトランス体	0.050	0.050	—	—	0.050	—
オールトランス体:5Z モノス体 重量比 (6:4)	—	—	0.050	0.050	—	0.050
リン酸二水素ナトリウム 2水和物	2.000	0.300	2.000	0.300	—	—
リン酸水素二ナトリウム 12水和物	0.400	3.200	0.400	3.200	—	—
ナリ酸	—	—	—	—	1.400	1.400
ナリ砂	—	—	—	—	0.300	0.300
ホリソルベート80	0.350	0.350	0.350	0.350	0.350	0.350
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
p H	5.7	7.5	5.7	7.5	7.5	7.5
浸透圧 mOsm	270	260	270	260	240	240
4°C14 日間 660nm	0.0400	0.0417	0.0709	0.0690	0.1080	0.2358

コントロールである水の吸光度 (660 nm) は、0.0374 であった。

表 3、表 4 から明らかなように、リン酸緩衝剤の方がホウ酸緩衝剤より、4 保存時の白濁が抑制された。

【0085】

表 2 に示すように、GGA の残存率の変化は、点眼剤を収容する容器の種類により差があることから、リン酸緩衝剤による GGA の残存率の低下抑制には、GGA の容器壁への吸着抑制が寄与していることが分かる。

【0086】

(6) コンタクトレンズへの吸着試験

65 に加温した界面活性剤 (ポリソルベート 80、又はさらに POE ヒマシ油) に、テプレノン、若しくはオールトランス体、又は BHT を投入して 65 の湯浴中で 2 分間攪拌溶解させ、さらに 65 の水を加えた後、各緩衝液を混和攪拌して均一溶液とし、塩酸及び/又は水酸化ナトリウムにより pH 及び浸透圧を調整した。この液を孔径 0.2 μm のメンブレンフィルター (サーモフィッシュサイエンティフィック社製ボトルトップフィルター) でろ過して、下記表 5 に示す組成の点眼剤を調製した。これらの点眼剤を、4 mL 容量透明ガラス製容器 (日電理化硝子製) に 4 mL 充てんした。

【0087】

各点眼剤に 4 mL につき 1 枚のソフトコンタクトレンズ (以下 SCL)、アキュビュー オアシス (ジョンソン・エンド・ジョンソン製、承認番号 21800BZY10252000、ベースカーブ 8.4 mm、直径 14.0 mm、パワー - 3.00 D) もしくは、アキュビュー アドバンス (ジョンソン・エンド・ジョンソン製、承認番号 21800BZY10251000、ベースカーブ 8.3 mm、直径 14.0 mm、パワー - 3.00 D) を浸漬し、25 60% RH で 8 時間、14 時間、又は 24 時間、正立静置保存した (浸漬液)。なお、SCL はパッケージ液から取り出した後、SCL 1 枚あたり生理食塩液 (大塚生食注) 10 mL に一晩浸漬して初期化したものを使用した。

SCL を浸漬していない点眼剤 (ブランク液) 4 mL を、SCL を浸漬した点眼剤 (浸漬液) と同様条件で操作を行った。ブランク液と浸漬液中のテプレノン又はオールトランス体含量を HPLC にて定量して、その含量の差から SCL への吸着量 (μg/枚) を算出した (各 n = 2)。

10

20

30

40

50

吸着量 (μg / 枚) = [ブランク液中のテブレノン含量又はオールトランス体含量 (g / 100mL) - 浸漬液中のテブレノン含量又はオールトランス体含量 (g / 100mL)] / $100 \times 4 \times 1000 \times 1000$

アキュビュー オアシスの結果を表 5 に、アキュビュー アドバンスの結果を表 6 に示す。

【 0 0 8 8 】

【表 5】

g/100mL	実施例 2 0	実施例 2 1	実施例 2 2	実施例 2 3	比較例 8	比較例 9
オールトランス体	0.05	0.05	—	—	0.05	—
オールトランス体:5Z モノス体 重量比 (6:4)	—	—	0.05	0.05	—	0.05
リン酸二水素ナトリウム 2水和物	2.00	0.30	2.00	0.30	—	—
リン酸水素二ナトリウム 12水和物	0.40	3.20	0.40	3.20	—	—
柿酸	—	—	—	—	1.40	1.40
柿砂	—	—	—	—	0.30	0.30
ポリソルベート80	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.7	7.5	5.7	7.5	7.5	7.5
浸透圧 mOsm	270	260	270	260	240	240
吸着量 (μg / 枚) 14 時間浸漬	152.8	146.4	137.4	148.6	222.4	208.8
	132.8	156.3	143.1	159.1	219.7	207.8

10

20

【 0 0 8 9 】

30

【表 6】

g/100mL	実施例 24	実施例 25	実施例 26	実施例 27	比較例 10	比較例 11
オルトランス体	0.05	0.05	—	—	0.05	—
オルトランス体:5Z モノシス体 重量比(6:4)	—	—	0.05	0.05	—	0.05
リン酸二水素ナトリウム 2水和物	2.00	0.30	2.00	0.30	—	—
リン酸水素二ナトリウム 12水和物	0.40	3.20	0.40	3.20	—	—
ナリ酸	—	—	—	—	1.400	1.400
ナリ砂	—	—	—	—	0.300	0.300
POEヒマシ油	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ホリソルベート80	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
ジブチルヒトキシシレン	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.7	7.5	5.7	7.5	7.5	7.5
浸透圧 mOsm	270	260	270	260	240	240
吸着量(μg/枚) 8時間浸漬	85.3	71.2	84.1	83.7	112.4	120.1
	89.7	85.3	96.1	85.5	111.0	133.9
吸着量(μg/枚) 24時間浸漬	229.1	209.5	251.9	243.3	287.1	328.4
	212.9	213.6	254.6	235.5	298.1	345.8

表 5 及び表 6 から明らかなように、リン酸緩衝剤の方がホウ酸緩衝剤より、コンタクトレンズへの GGA の吸着が少なかった。

【産業上の利用可能性】

【0090】

本発明の眼科用組成物は、GGA の安定性に優れると共に、容器壁及びコンタクトレンズへの GGA の吸着が著しく抑えられており、実用上極めて有用である。

【要約】

ゲラニルゲラニルアセトン、及びリン酸緩衝剤を含む眼科用組成物は、長期保存したした場合のゲラニルゲラニルアセトンの含有率の低下が極めて少ない。これは、眼科用容器壁へのゲラニルゲラニルアセトンの吸着が抑制されているためと考えられる。また、ゲラニルゲラニルアセトン、及びリン酸緩衝剤を含む眼科用組成物は、コンタクトレンズへのゲラニルゲラニルアセトンの吸着が少ない。さらに、ゲラニルゲラニルアセトン、及びリン酸緩衝剤を含む眼科用組成物は、低温保存しても白濁し難い。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平08-133967(JP,A)
特開2000-319170(JP,A)
特開平04-018015(JP,A)
特開2005-298452(JP,A)
特表2011-515393(JP,A)
特開2000-258735(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/121

A61K 9/06

A61K 9/08

A61K 47/02

A61P 27/02

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)