

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4582822号
(P4582822)

(45) 発行日 平成22年11月17日(2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月10日(2010.9.10)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 9/06	(2006.01)	A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 10 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-536676
(86) (22) 出願日	平成9年3月6日(1997.3.6)
(65) 公表番号	特表2000-508646(P2000-508646A)
(43) 公表日	平成12年7月11日(2000.7.11)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1997/001138
(87) 国際公開番号	W01997/038674
(87) 国際公開日	平成9年10月23日(1997.10.23)
審査請求日	平成15年6月16日(2003.6.16)
審査番号	不服2008-4344(P2008-4344/J1)
審査請求日	平成20年2月22日(2008.2.22)
(31) 優先権主張番号	19614823.5
(32) 優先日	平成8年4月15日(1996.4.15)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	ドクトル ゲルハルト マン ヒューミッ シューファルマツォイティッシェ ファブ リーク ゲーエムペーハー ドイツ連邦共和国、ベルリン、D-135 81、ブルンスビュテラー ダム 165 -173番地
(74) 代理人	弁理士 鴨田 哲彰
(72) 発明者	ベルマン, ギュンター ドイツ連邦共和国、ベルリン、D-135 93、ゼンメルレンダーヴェーク 31番 地 B

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼における滞留時間の長い目薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つの活性物質を含み、粘度上昇用の合成重合体または天然重合体を含み、使用ごとの眼における滞留時間が長い、滴下可能なゲル、または軟膏の形態である、目薬製剤の製造方法であって、

前記目薬製剤の保存剤として、塩化ベンザルコニウムによる眼の刺激状態および/または組織損傷を回避するために、ベンジルラウリルジメチルアンモニウム塩を使用することを特徴とする、目薬製剤の製造方法。

【請求項 2】

前記ベンジルラウリルジメチルアンモニウム塩として、塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウムを使用する、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

前記目薬製剤が、0.001~1重量%のカルボキシポリメチレン、0.0005~0.05重量%の塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウム、0.1~10重量%のソルビトール、ならびに生理的に許容できるpH値に調節するための水酸化アルカリ金属もしくは酸、および水を含ませる、請求項 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

カルボキシポリメチレンを、0.1~0.5重量%含ませる、請求項 3 に記載の製造方法。

【請求項 5】

10

20

塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウムを、0.001 ~ 0.01 重量% 含ませる、請求項 3 または 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

ソルビトールを、1 ~ 5 重量% 含ませる、請求項 3 から 5 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 7】

塩化ベンザルコニウムを含まず、0.001 ~ 1 重量% のカルボキシビニル重合体、0.0005 ~ 0.05 重量% の塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウム、0.1 ~ 10 重量% のソルビトール、ならびに、生理的に許容できる pH 値に調節するための水酸化アルカリ金属もしくは酸、および水を含有する、目薬用の滴下可能なゲル。

10

【請求項 8】

前記カルボキシビニル重合体がカルボポール 980 である、請求項 7 に記載の滴下可能なゲル。

【請求項 9】

塩化ベンザルコニウムを含まず、0.001 ~ 1 重量% のカルボキシビニル重合体、0.0005 ~ 0.05 重量% の塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウム、0.1 ~ 10 重量% のソルビトール、ならびに、生理的に許容できる pH 値に調節するための水酸化アルカリ金属もしくは酸、および水を含有する、目薬用の軟膏。

【請求項 10】

前記カルボキシビニル重合体がカルボポール 980 である、請求項 9 に記載の軟膏。

20

【発明の詳細な説明】

本発明は、眼における滞留時間の長い目薬組成物に係り、特に、高粘度の自由流動性ベヒクル (vehicle)、保存剤、ならびに場合により 1 つまたは複数の活性物質、および張度剤や pH 調節物質等のような通常の添加剤を含む滴下可能なゲル、軟膏等の形態をした滞留時間の長い目薬組成物に関する。さらに本発明は、目薬組成物を製造するためにベンジルラウリルジメチルアンモニウム塩 (benzyl lauryldimethylammonium salt) を使用する方法に関する。

目薬組成物は、他の医薬製剤と同様に種々のタイプの微生物により汚染されることがある。目薬組成物を使用したとき、このような微生物が眼および粘膜に到達することが回避されなければならない。したがって、目薬製剤は、無菌性に対する高い要求を満たさなければならない。この理由から、このような製剤の製造は、基本的に無菌条件下で行われる。すぐに使用されない目薬製剤の無菌性、特に保存性を高めるために、目薬製剤に保存剤が添加される。この場合、保存剤は、一方で製剤の持続性のある無菌性を確保するために十分な殺菌作用を有していなければならない、他方でこの製剤それ自身は、しばしば既に損傷を受けている眼に刺激または組織損傷を与えてはならない。

30

このような要求は、長い期間 (1 日または数日およびそれ以上) にわたり反復して使用しなければならない、このため一定量の保存剤が継続的に眼の中に保持されてしまうような目薬組成物の場合には、特に重要である。この場合、保存剤による刺激または組織障害の危険性は、特に高くなる。

1 回だけの使用後に (たとえば通常の滴下水溶液のような涙液により容易に流される製剤と比較して) 眼においてないし眼の中で、長い滞留時間を示すような目薬組成物に対しても同様のことがいえる。この種の製剤は、稠度という点においては、より高い粘度を有するように調整されている。その一例は、可溶性重合体の添加によりゲル状に濃縮された水性の製剤、特に前記の滴下可能なゲルである。他の例はたいてい塗布可能なエマルジョンの形態の既知の軟膏である。

40

上記のような目的のために使用される保存剤としては、たとえばチオメルサル (thiomersal)、セントリミド (ce(n)trimide) 等の物質がある。

目薬製剤用にしばしば提唱されるもう一つの保存剤としては、塩化ベンザルコニウムがある。

塩化ベンザルコニウム (benzalkonium chloride) は C_8H_{17} および $C_{18}H_{37}$ の間にアルキ

50

ル基をもつ N - アルキル - N - ベンジル - N , N - 塩化ジメチルアンモニウム の国際的共通名である。塩化ベンザルコニウムは、通常、天然脂肪またはオイルから得られ、使用される原料により変化する、前記の 4 級化合物の交換組成の組成物である。

この特許出願においては、他に特記がないかぎり、「ベンザルコニウム」という用語は常に、異なるアルキル基を有するこのような混合物を意味するものとし、この場合、アルキル基内の炭素原子の数は C₈ から C₁₈ までの範囲内で変化する。

米国特許第 4,053,628 号において、多数の保存剤を使用することができるナトリウムクロモグリケート (sodium cromoglicate) の透明な溶液が開示されている。チオメルサル (thiomersal)、セントリミド (centrimid)、塩化ベンズエテニウム (benzethonium chloride) 等のほかに塩化ベンザルコニウムもまた提案され、かつ例示されている。このよ 10
うな溶液の粘度を調節する方法についても、概述されてはいるものの、その例はもっぱら粘度を変化させる添加剤のない溶液に関するものである。保存剤による眼の刺激の危険性については、この開示には記載されていない。

米国特許第 4,271,143 号には、活性物質の遊離を遅らせるために、塩化ベンザルコニウムを保存剤として目薬ゲルに使用することに関する記述はあるが、眼の中における滞留時間を長くした場合の、眼の刺激状態については報告されていない。米国特許第 4,271,143 号に記載されている眼における実験は、どれもみな僅か数時間継続されたにすぎない。このため、こうしたゲルを長時間使用した場合に明らかに生じるであろう問題が、観察されなかったのであろう。

塩化ベンザルコニウムは、目薬の調製、特に水性の目薬の調製においても優れた殺菌特性を有している。しかしながら、塩化ベンザルコニウムは上述の特許文献の開示以来問題とされているように、眼における耐薬性が劣り、これが眼の刺激状態および損傷を引き起こすことになる。B. Lopez ほか (「現代眼科研究」、1991 年、10 月号、7)、645 ~ 656) は、人工涙液内の保存剤が、飼育ウサギの角膜に及ぼす障害作用に関して記載している。0 . 0 1 % の塩化ベンザルコニウム、0 . 0 0 1 % のポリカート (polyquat) または 0 . 0 0 4 % のチオメルサル (thiomersal) を用いて保存された涙液の作用が、保存剤を用いていない人工涙液が使用された比較グループと対照されている。 20

角膜の障害に対する尺度として、カルボキシフルオレスセイン (carboxyfluorescein) に対する感受性の上昇が選択された。ポリカートまたはチオメルサルを含む人工涙液は感受性を約 1 ~ 4 倍に上昇させた。塩化ベンザルコニウムを含む人工涙液は感受性を約 1 0 30
~ 1 0 0 倍に上昇させた。

電子顕微鏡による調査研究は、カルボキシフルオレスセインに対する感受性の上昇は、同時に角膜における細胞障害の増加をもたらすことを実証した。この結果、目薬に対してベンザルコニウム塩を使用することの危険性が緊急に警告された。

近年、ベンザルコニウムの個々の成分に関心が向けられている。日本の特開平 1-246227 号は、塩化ベンザルコニウムを含む水性の液体目薬組成物、特に点眼剤における不適合性を回避する方法を記載している。多数の医学的活性物質が、水溶液としての投与形態において、塩化ベンザルコニウムとの不適合性を示し、可溶性化合物の形成および凝集に至る。したがって、このような水性組成物においては、保存剤として塩化ベンザルコニウムを使用することは不可能である。ほぼ純粋な塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウム、す 40
なわち塩化ベンザルコニウム混合物からの C₁₂ 同族体を使用した場合は、上記の不適合性は発生しない。したがって、その活性物質が塩化ベンザルコニウムと適合しない点眼剤の保存は、塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウムを用いて行うことが可能である。

この従来技術は、眼に対する塩化ベンザルコニウムの耐薬性 (tolerability) の問題とは、無関係である。

本発明の目的は、継続して作用した場合でも、眼に対する良好な耐薬性を有し、従来技術の欠点を解消し、かつ、保存剤としてのベンザルコニウム塩の有利な作用を失うことのない冒頭に記載したタイプの目薬組成物を提供することである。

この課題の解決は、本発明の独立請求項の特徴により可能となる。

従属請求項は本発明の有利な実施態様を示している。 50

目薬製剤において保存剤としてベンジルラウリルジメチルアンモニウム塩を使用した場合、眼の刺激および障害の発生が明らかに少なくなるか、またはそれらが全く発生しなかったが、塩化ベンザルコニウムを含む他の保存剤を使用した場合には、これらが観察されたことが確認されたことは驚くべきことであった。

したがって、本発明は、特に、点眼剤等と比較して、長い滞留時間を保つよう意図された目薬組成物を保存することを可能にする。特に、本発明によれば、涙液により徐々に洗い流されるにすぎないため、たった1回の使用でも、きわめて長い時間眼に作用する滴下可能ゲル、軟膏等を提供することが可能となる。なお、この場合、保存剤は既知の塩化ベンザルコニウムのすべての利点を有し、しかもそれにより眼を刺激し、または眼に障害を与える作用を伴うことはない。

10

本発明による目薬組成物は、ベヒクルとして、ゲル用の滴下可能な水性ベースを有することが好ましい。この場合、既知のように、水溶液または水性分散液内に、粘度上昇用の合成重合体または天然重合体を使用される。

上記目的のために特に適しているのは、ゲル形成剤として既知のカルボキシビニル重合体とくに商標“Carbopol”として市販されているカルボキシポリメチレンである。代替態様として、商標“EMA”として市販されているエチレン-無水マレイン酸共重合体を使用してもよい。

特に適した天然重合体には、目薬ゲル用として既知の種々のセルロース誘導体、特にアルキルセルロース、ヒドロキシセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース等がある。追加態様または代替態様として、たとえばグアール(guar)ゴム、キサントラン(xanthan)ゴム等のような天然ゴムを有益に使用することができる。本発明に従い、有益に使用可能な天然重合体のその他の例としては、デキストラン(dextran)およびその誘導体がある。本発明による目薬組成物を、他の成分が溶解されまたは分散された粒子として存在する基本的に単一相の水溶性液体として形成することは有益である。

20

また、代替態様として、およびしばしばより有利な実施態様として、組成物を、水溶液相および疎水液相からなる二相液として形成してもよい。特に、製剤がたとえばビタミンAのような特定の活性物質を含む場合、疎水液相のエマルジョン状の小滴を有する連続的な水性相を提供することが好ましい。疎水液相として、オイル、中間鎖長のトリグリセリド等が適している。とくに活性物質としてビタミンAを含む製剤においては、疎水液相として中間鎖長のトリグリセリドを使用することが有利であろう。

30

ベンジルラウリルジメチルアンモニウム塩の濃度は、塩化ベンザルコニウムが調合されるときの通常濃度に対応している。ベンジルラウリルジメチルアンモニウム塩は単に塩化物であることが好ましい。

上述したような、使用後、長時間にわたり眼の中に滞留するよう調合された目薬組成物のほかに、本発明の利点は、粘度上昇成分(この成分が、目薬が洗い流されるのを遅らせるのであるが)を含んではいないが、長期間にわたって反復して使用しなければならず、このため眼の中の保存剤の水準を継続的に高めることになるような目薬組成物に使用してもまた有効である。このような製剤の場合もまた、有害な保存剤が含まれていれば、刺激状態や組織損傷の原因となる。従って、そうした有害な保存剤の代わりに、ベンジルラウリルジメチルアンモニウム塩を保存剤として使用することにより、このような製剤に対し

40

これに関する例は、点眼剤のみでなくLopez等により報告された実験における人工涙液もある。

以下の実施態様は単に本発明の説明にすぎず、決して本発明を制限するものではない。

(実施例1)

0.01%の塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウム(benzyl lauryldimethylammonium chloride)を含む目薬組成物。

調製量: 2 kg

成分	量 (g)
カルボポール (Carbopol) 980 NF	4.00

50

塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウム	0 . 2 0 0 0
ソルビトール (Sorbitol)	8 0 . 0 0
NaOH、固体	1 . 5 7
水	(調製量の残量)

(実施例 2)

0 . 0 0 5 % の塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウムを含む目薬組成物。

調製量：2 k g

成分	量 (g)
カルボポール (Carbopol) 980 NF	4 . 0 0
塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウム	0 . 1 0 0 0
ソルビトール (Sorbitol)	8 0 . 0 0
NaOH、固体	1 . 5 7
水	(調製量の残量)

10

実施例 1 および 2 に示す組成物を用いて実験用飼育ウサギ (Charles River) において長期間試験が行われた。これと並行して対応する対照グループを用いて比較実験が行われ、この比較実験においては各観点に対して同じ組成物が使用されたが、保存剤に関しては異なっていた。塩化ベンジルラウリルジメチルアンモニウムの代わりに、一方で同じ濃度の塩化ベンザルコニウムが使用され、他方でチオメルサール (標準濃度) = 4 0 μ m / g が使用された。

実験期間は 5 週間であった。

20

実験の終了後、チオメルサール保存剤を含む組成物で処理された対照グループの 8 匹の飼育ウサギのうち 7 匹が、眼に強度の刺激状態を示し、一部眼に損傷を示した。

塩化ベンザルコニウムで保存された製剤が投与された対照グループにおいては、実験の終了後、すべての飼育ウサギが眼に強度の刺激状態を示し、一部眼に組織損傷を示した。

これに対し、本発明による実施例 1 および 2 による目薬組成物は実験の終了後いかなる飼育ウサギにおいても、特定可能な眼の刺激状態は生じなかった。同様に組織障害も観察されなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 27/02 (2006.01) A 6 1 P 27/02

(72)発明者 クラウス ヘルツ,グードルーン
ドイツ連邦共和国、ベルリン、D 1 4 1 6 7、ラエルシャー ヤークトヴェーク 1 4 番地

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 天野 貴子

審判官 穴吹 智子

(56)参考文献 特開平 1 - 2 4 6 2 2 7 (J P , A)
T . S . K O N D R A T I E V A e t a l , V E S T N O F T A L M O L , 1 9 7 6 , N
o . 2 , p p 2 9 - 3 1

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K 47/00 - 47/48
A61K 9/00 - 9/72
CA(STN),REGISTRY(STN)