

(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
2014年8月7日(07.08.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/119643 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/427 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/052041
- (22) 国際出願日: 2014年1月30日(30.01.2014)
- (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 2013-017876 2013年1月31日(31.01.2013) JP
特願 2013-267724 2013年12月25日(25.12.2013) JP
- (71) 出願人: 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目5番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 鹿村 悠子 (SHIKAMURA, Yuko); 〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷一丁目5番4号 千寿製薬株式会社内 Hyogo (JP). 青木 由佳 (AOKI, Yuka); 〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷一丁目5番4号 千寿製薬株式会社内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, 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, 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))



WO 2014/119643 A1

(54) Title: CLEAR AQUEOUS SOLUTION

(54) 発明の名称: 澄明な水性液剤

(57) Abstract: Provided is a stable and clear aqueous solution, characterized by containing (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-trifluoromethyl)phenyl-5-thiazolyl]ethyl}-5-methyl-1,2-benzisoxazole-6-yl)oxyacetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active component, and by being formulated with a benzalkonium chloride represented by the formula $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ (in the formula, R is an alkyl group with 8-18 carbon atoms).

(57) 要約: 本発明は、(3-{2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル}-5-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル)オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩を有効成分として含有し、且つ式: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ (式中、Rは炭素数8~18のアルキル基である。)で表されるベンザルコニウム塩化物を配合することを特徴とする、安定且つ澄明な水性液剤を提供する。

明 細 書

発明の名称： 澄明な水性液剤

技術分野

[0001] 本発明は、（3－{2－[4－イソプロピル－2－（4－トリフルオロメチル）フェニル－5－チアゾリル]エチル}－5－メチル－1，2－ベンズイソキサゾール－6－イル）オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩を含有する水性液剤の澄明化方法、及び（3－{2－[4－イソプロピル－2－（4－トリフルオロメチル）フェニル－5－チアゾリル]エチル}－5－メチル－1，2－ベンズイソキサゾール－6－イル）オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩を含有する澄明且つ保存安定性に優れた水性液剤に関する。

背景技術

[0002] （3－{2－[4－イソプロピル－2－（4－トリフルオロメチル）フェニル－5－チアゾリル]エチル}－5－メチル－1，2－ベンズイソキサゾール－6－イル）オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩（以下、「化合物A」と略記することもある。）は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（Peroxisome Proliferator-Activated Receptor：以下、PPARと略記する。） δ アゴニスト作用を有する薬剤であることが報告されている（特許文献1）。また、特許文献2には、化合物Aが、PPAR δ アゴニストであり、マイボーム腺上皮細胞又は角膜上皮細胞の増殖促進剤として有用であることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第03／033493号

特許文献2：国際公開第2008／143254号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 点眼液等の水性液剤の保存剤としては、ベンザルコニウム塩化物（以下、B A Kと略記する。）が最も汎用されている。カチオン性のB A Kはカルボキシ基等のアニオン性基を有する化合物と塩形成等の相互作用を起こすことが知られており、それにより水性液剤に白濁が生じる虞がある。

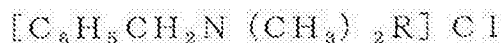
課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、化合物Aを有効成分として含有する水性液剤に、特定の鎖長のアルキル基を有するB A Kを単独で、又は異なる鎖長のアルキル基を有する複数のB A Kの混合物として、特定濃度で配合することにより、該水性液剤に白濁が生じず、無色澄明且つ保存安定性に優れた水性液剤を提供することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] すなわち本発明は、

[1] (3- {2- [4-イソプロピル-2- (4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル] エチル} -5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル) オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩、及び式：

[0007] [化1]



[0008] (式中、Rは炭素数8～18のアルキル基である。) で表されるベンザルコニウム塩化物を含有する水性液剤であって、波長600nmの透過率が98%以上であることを特徴とする水性液剤、

[2] (3- {2- [4-イソプロピル-2- (4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル] エチル} -5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル) オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩の水性液剤全量に対する下限濃度が0.0002w/v%で、上限濃度が0.05w/v%の範囲から選択される、上記[1]記載の水性液剤、

[3] Rが炭素数8のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、

該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が0.05 w/v %未満、又は0.1 w/v %よりも高い範囲から選択される、上記 [1] 又は [2] に記載の水性液剤、

[4] Rが炭素数10のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が0.05 w/v %未満、又は0.1 w/v %よりも高い範囲から選択される、上記 [1] 又は [2] に記載の水性液剤、

[5] Rが炭素数12のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が0.003 w/v %未満、又は0.01 w/v %よりも高い範囲から選択される、上記 [1] 又は [2] に記載の水性液剤、

[6] Rが炭素数14のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が0.001 w/v %未満、又は0.002 w/v %よりも高い範囲から選択される、上記 [1] 又は [2] に記載の水性液剤、

[7] Rが炭素数16のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が0.001 w/v %以外の範囲から選択される、上記 [1] 又は [2] に記載の水性液剤、

[8] ベンザルコニウム塩化物のRが炭素数18のアルキル基である、上記 [1] 又は [2] に記載の水性液剤、

[9] ベンザルコニウム塩化物として、Rが炭素数12のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物とRが炭素数14のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物とを共に含み、且つ該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する合計濃度が0.001 w/v %未満、又は0.002 w/v %よりも高い範囲から選択される、上記 [1] 又は [2] に記載の水性液剤、

[10] さらに界面活性剤を含有する、上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の水性液剤、

[11] 界面活性剤がチロキサポールである、上記 [10] 記載の水性液剤

、
 [12] 眼科用である、上記 [1] ~ [11] のいずれかに記載の水性液剤

、
 [13] 点眼剤である、上記 [12] 記載の水性液剤、

[14] (3- {2- [4-イソプロピル-2- (4-トリフルオロメチル) フェニル-5-チアゾリル] エチル} -5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル) オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩、式：

[0009] [化2]



[0010] (式中、Rは炭素数8~18のアルキル基である。) で表されるベンザルコニウム塩化物、及びチロキサポールを含有し、波長600nmの透過率が98%以上であることを特徴とする点眼剤、

[15] (3- {2- [4-イソプロピル-2- (4-トリフルオロメチル) フェニル-5-チアゾリル] エチル} -5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル) オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩を含有する水性液剤において、式：

[0011] [化3]



[0012] (式中、Rは炭素数8~18のアルキル基である。) で表されるベンザルコニウム塩化物を配合することを特徴とする、水性液剤の澄明化方法、

[16] Rが炭素数8のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性液剤全量に対して0.05w/v%未満、又は0.1w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、上記 [15] 記載の方法、

[17] Rが炭素数10のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性液剤全量に対して0.05w/v%未満、又は0.1w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、上記 [15] 記載の方法、

[18] Rが炭素数12のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性

液剤全量に対して0.003 w/v%未満、又は0.01 w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、上記[15]記載の方法、

[19] Rが炭素数14のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性液剤全量に対して0.001 w/v%未満、又は0.002 w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、上記[15]記載の方法、

[20] Rが炭素数16のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性液剤全量に対して0.001 w/v%以外の濃度になるよう配合することを特徴とする、上記[15]記載の方法、

[21] Rが炭素数18のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を配合することを特徴とする、上記[15]記載の方法、および

[22] Rが炭素数12のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物とRが炭素数14のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物とを共に含む混合物を水性液剤全量に対して0.001 w/v%未満、又は0.002 w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、上記[15]記載の方法、

に関する。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、マイボーム腺機能不全、角膜上皮障害、ドライアイ等の疾患の治療剤として有用な化合物Aを含有する、無色澄明な水性液剤、及びその製造方法を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

[0015] 本明細書中、特に言及しない限り、w/v%は、第十六改正日本薬局方における質量対容量百分率を意味する。また、コンタクトレンズとは、特記しない限り、ハード、酸素透過性ハード、ソフト等のあらゆるタイプのコンタクトレンズを包含する。

[0016] 本明細書中、水溶液が「澄明」とは、特に言及しない限り、波長600 nmの光線透過率が98.0%以上の状態を意味し、中でも無色のものを「無

色澄明」とする。また、水溶液の透過率が98.0%未満の状態を濁っている状態、すなわち、白濁状態とする。

[0017] 本発明において、BAKとは、式：

[0018] [化4]



[0019] (式中、Rは炭素数8～18のアルキル基である。)で表される化学構造を有する化合物を意味し、該化合物としては、Rが同じ鎖長のアルキル基のみで構成される単一化合物のみならず、Rが異なる鎖長のアルキル基を有する複数の化合物の混合物も包含される。

[0020] 日、米、欧の薬局方には次のように定義されている。

[0021] 第十六改正日本薬局方には、BAKは、 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ で示され、Rは $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ で、主として $C_{12}H_{25}$ 及び $C_{14}H_{29}$ からなる、と定義されている。

[0022] アメリカ薬局方には、BAKは、 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ の塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物で、Rは C_8H_{17} より長鎖の全てまたはいくつかのアルキル基の混合を表し、大部分は $C_{12}H_{25}$ 、 $C_{14}H_{29}$ および $C_{16}H_{33}$ で構成される、と定義されている。

[0023] 欧州薬局方には、塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物で、アルキル基はC8からC18の鎖長を有する、と定義されている。

[0024] Rが鎖長の異なるアルキル基を有する複数のBAKの混合物は、例えば、サニゾールC(花王株式会社製)、オスバンS(日本製薬株式会社製)、Benzalkonium Chloride Solution 50% Ph. Eur., USP/NF (F&F Chemicals A/S製)等として入手できる。

Rが $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ のいずれかのアルキル基(具体的には、例えば、 $C_{10}H_{21}$ 、 $C_{12}H_{25}$ 、 $C_{14}H_{29}$ 、 $C_{16}H_{33}$ 、 $C_{18}H_{37}$ 等)である化合物は、それぞれ単一化合物として市販されている。例えば、Benzyl dimethyl decyl ammonium chloride ($R=C_{10}H_{21}$

) (SIGMA-ALDRICH)、Benzyl dimethyl dodecyl ammonium chloride ($R=C_{12}H_{25}$) (Fluka)、Benzyl dimethyl tetradecyl ammonium chloride ($R=C_{14}H_{29}$) (Fluka)、Benzyl dimethyl hexadecyl ammonium chloride, hydrate ($R=C_{16}H_{33}$) (Acros Organics)、Benzyl dimethyl stearyl ammonium chloride, hydrate ($R=C_{18}H_{37}$) (東京化成工業株式会社製) 等として入手できる。

[0025] 本発明における水性液剤は、化合物AのPPAR δ アゴニスト作用によりマイボーム腺機能不全、角膜上皮障害、ドライアイ等の疾患の治療に用いることができる。

[0026] 本発明において用いられる化合物Aは、製剤学的に許容されるすべての塩を含む。製剤学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩、アンモニウム塩及びメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン、ピコリン、エタノールアミン、リジン、アルギニン等の有機塩基との塩が挙げられるが、これらに限定されない。化合物Aは、例えば、国際公開第03/033493号に記載の方法、或いはそれらに準ずる方法により製造することができる。

[0027] 本発明の水性液剤において、化合物Aの配合割合は、本発明の効果が得られれば特に制限はない。水性液剤全量に対して、例えば、下限は、通常約0.00001 w/v%、好ましくは約0.0001 w/v%、特に好ましくは約0.0002 w/v%、最も好ましくは約0.0005 w/v%であり、上限は、通常約1 w/v%、好ましくは約0.1 w/v%、特に好ましくは約0.05 w/v%、最も好ましくは約0.005 w/v%である。

[0028] 本発明の澄明な水性液剤は、特定濃度のBAKの水溶液に化合物Aを加えて溶解させることにより調製することができる。

- [0029] 本発明の水性液剤に用いるBAKの配合割合は、投与形態や化合物Aの配合量に応じて適宜設定してよいが、水性液剤全量に対する上限は、約5 w/v%であり、下限は、約0.0001 w/v%である。眼科用水性液剤として使用する場合、水性液剤全量に対する上限は、約0.02 w/v%であり、下限は、約0.0001 w/v%である。この上限濃度よりも高濃度でBAKを使用すると眼刺激性が強くなり、角膜障害を引き起こす可能性があるため好ましくない。また、この下限濃度未満では、BAKは保存剤として十分に機能しない。
- [0030] 本発明の澄明な水性液剤を調製するために必要なBAKの配合量は、BAKのアルキル基Rの炭素数に応じて下記のように規定される。
- [0031] Rが炭素数8のアルキル基(C₈H₁₇)であるBAK(以下、BAK-C₈と略記する。)を含有する水性液剤においては、水性液剤全量に対するBAK-C₈の濃度が0.05 w/v%未満の範囲(好ましくは、0.03 w/v%以下の範囲、より好ましくは、0.01 w/v%以下の範囲)か、又は0.1 w/v%よりも高い範囲(好ましくは、0.2 w/v%以上の範囲、より好ましくは0.5 w/v%以上の範囲)から選択される。眼科用水性液剤として使用する場合には、水性液剤全量に対するBAK-C₈の濃度は、0.02 w/v%以下の範囲(好ましくは、0.0005 w/v%以上、0.01 w/v%以下の範囲)から選択される。
- [0032] Rが炭素数10のアルキル基(C₁₀H₂₁)であるBAK(以下、BAK-C₁₀と略記する。)を含有する水性液剤においては、水性液剤全量に対するBAK-C₁₀の濃度が0.05 w/v%未満の範囲(好ましくは、0.03 w/v%以下の範囲、より好ましくは、0.01 w/v%以下の範囲)か、又は0.1 w/v%よりも高い範囲(好ましくは、0.2 w/v%以上の範囲、より好ましくは0.5 w/v%以上の範囲)から選択される。眼科用水性液剤として使用する場合には、水性液剤全量に対するBAK-C₁₀の濃度は、0.02 w/v%以下の範囲(好ましくは、0.0005 w/v%以上、0.01 w/v%以下の範囲)から選択される。

- [0033] Rが炭素数12のアルキル基 ($C_{12}H_{25}$) であるBAK (以下、BAK- C_{12} と略記する。) を含有する水性液剤においては、水性液剤全量に対するBAK- C_{12} の濃度が0.003 w/v%未満の範囲 (好ましくは、0.002 w/v%以下の範囲) か、又は0.01 w/v%よりも高い範囲 (好ましくは、0.02 w/v%以上の範囲) から選択される。眼科用水性液剤として使用する場合には、水性液剤全量に対するBAK- C_{12} の濃度は、0.003 w/v%未満 (好ましくは、0.0005 w/v%以上、0.002 w/v%以下) の範囲か、又は0.01 w/v%よりも高い (好ましくは、0.01 w/v%よりも高く、0.02 w/v%以下の) 範囲から選択される。
- [0034] Rが炭素数14のアルキル基 ($C_{14}H_{29}$) であるBAK (以下、BAK- C_{14} と略記する。) を含有する水性液剤においては、水性液剤全量に対するBAK- C_{14} の濃度が0.001 w/v%未満の範囲か、又は0.002 w/v%よりも高い範囲 (好ましくは、0.003 w/v%以上の範囲、より好ましくは、0.005 w/v%以上の範囲) から選択される。眼科用水性液剤として使用する場合には、水性液剤全量に対するBAK- C_{14} の濃度は、0.001 w/v%未満 (好ましくは、0.0005 w/v%以上、0.001 w/v%未満) の範囲か、又は0.002 w/v%よりも高い (好ましくは、0.005 w/v%以上、0.02 w/v%以下の) 範囲から選択される。
- [0035] Rが炭素数16のアルキル基 ($C_{16}H_{33}$) であるBAK (以下、BAK- C_{16} と略記する。) を含有する水性液剤においては、水性液剤全量に対するBAK- C_{16} の濃度が0.001 w/v%以外の範囲 (好ましくは、0.001 w/v%未満又は0.002 w/v%以上の範囲) から選択される。眼科用水性液剤として使用する場合には、水性液剤全量に対するBAK- C_{16} の濃度は、好ましくは、0.0005 w/v%以上、0.001 w/v%未満又は0.002 w/v%以上、0.02 w/v%以下の範囲から選択される。

- [0036] Rが炭素数18のアルキル基(C₁₈H₃₇)であるBAK(以下、BAK-C₁₈と略記する。)を含有する水性液剤においては、BAK-C₁₈の配合濃度によらず、無色澄明の水性液剤を得ることができる。眼科用水性液剤として使用する場合には、水性液剤全量に対するBAK-C₁₈の濃度は、好ましくは、0.0005w/v%以上、0.02w/v%以下の範囲内で任意に設定することができる。
- [0037] BAKとして異なる炭素数のアルキル基Rを有する複数の化合物の混合物を使用する場合には、BAK混合物としての配合濃度における各炭素数のアルキル基Rを有するBAKの各々の配合濃度を算出し、各アルキル鎖長のBAKをそれぞれ単独で配合した場合における澄明な水性液剤が得られる濃度範囲を考慮することにより、白濁を生じさせない濃度範囲を設定することができる。
- [0038] 異なる炭素数のアルキル基Rを有する複数の化合物の混合物(BAK混合物)として存在する場合、各炭素数のアルキル基Rを有するBAK各々の混合比率は特に限定されないが、BAKとして、BAK-C₁₂及びBAK-C₁₄の混合物、またはBAK-C₁₂、BAK-C₁₄及びBAK-C₁₆の混合物が好ましい。
- [0039] 本発明の水性液剤における適切なpHの範囲は、適用部位、剤形等により異なるが、通常、約6.0~8.6である。pHの調整は、後記する緩衝剤、pH調整剤等を用いて、当該技術分野で既知の方法により行うことができる。
- [0040] 本発明の水性液剤には、必要に応じて、緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、界面活性剤、安定化剤、キレート剤、清涼化剤、粘稠剤、pH調整剤等の各種の添加剤を配合することができる。
- [0041] 緩衝剤としては、例えば、公知のホウ酸緩衝剤(ホウ砂等)、クエン酸緩衝剤(クエン酸ナトリウム等)、炭酸緩衝剤(炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等)、酒石酸緩衝剤(酒石酸ナトリウム等)、グルコン酸緩衝剤(グルコン酸ナトリウム等)、酢酸緩衝剤(酢酸ナトリウム等)、リン酸緩衝

剤（リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等）、グルタミン酸やイプシロンアミノカプロン酸等の各種アミノ酸、トリス緩衝剤、グッド緩衝剤（MES、MOPS、PIPES、HEPES、BES、TES等）等、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

[0042] 等張化剤としては、例えば、ソルビトール、グルコース、マンニトール、グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の塩類、ホウ酸等が挙げられる。

[0043] 溶解補助剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グリセリン等が挙げられる。

[0044] 界面活性剤としては、特に限定されないが、例えば、チロキサポール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ステアリン酸ポリオキシシル40、オクトキシノール等の非イオン性界面活性剤が好ましい。中でも、水性液剤中における化合物Aの安定性を向上させることができるチロキサポールが特に好ましい。

[0045] 本発明の水性液剤に界面活性剤としてチロキサポールを配合する場合、チロキサポールの配合量は、化合物Aの配合量に応じて適宜設定してよいが、チロキサポールの水性液剤全量に対する下限は、通常約0.001w/v%、好ましくは約0.01w/v%、より好ましくは約0.05w/v%、上限は、通常約1.0w/v%、好ましくは約0.5w/v%、より好ましくは約0.2w/v%、特に好ましくは約0.1w/v%である。また、本発明の水性液剤は、チロキサポールに加えて、眼科用途に使用し得る他の慣用の界面活性剤を、化合物Aの安定性を損なわない範囲で適宜組み合わせで使用することもできる。

[0046] 安定化剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、チオグリコール酸、チオグリコール酸ナトリウム、塩酸システイン、アスコルビン酸、シクロデキストリン、縮合リン酸又はその塩、亜硫酸塩、クエン酸又はその塩、ジブチルヒドロキシトルエン等が挙げられる。

- [0047] キレート剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、チオグリコール酸、チオグリコール酸ナトリウム、チオ乳酸、チオグリセリン、縮合リン酸又はその塩（縮合リン酸ナトリウム等）等が挙げられる。
- [0048] 粘稠剤としては、例えば、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。
- [0049] pH調整剤としては、例えば、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、ホウ酸又はその塩（ホウ砂）、塩酸、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム等）、リン酸又はその塩（リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム等）、酢酸又はその塩（酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウム等）、酒石酸又はその塩（酒石酸ナトリウム等）、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンやメグルミン等のアミン類、等が挙げられる。
- [0050] 清涼化剤としては、メントール、ボルネオール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油等が挙げられる。これらは、d体、l体又はd l体のいずれでもよい。
- [0051] 本発明で用いられる水性液剤は、例えば、眼科用の点眼剤、洗眼剤、コンタクトレンズ用剤等として使用できるが、好ましくは、点眼剤である。投与方法としては、点眼等の滴下投与等が好ましいが、特に限定されない。
- [0052] 前記コンタクトレンズ用剤は、ハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズを含むあらゆるコンタクトレンズに適用できる。
- [0053] 本発明の点眼剤の形態としては、好ましくは、水溶液剤である。
- [0054] 本発明の点眼剤は、自体公知の調製法（例えば、第十六改正日本薬局方、製剤総則に記載された方法）に従って製造される。例えば、本発明の点眼剤は、蒸留水又は精製水にBAK、及び緩衝剤、等張化剤等のその他の添加剤を溶解させ、次いで化合物Aを溶解させて、所定の浸透圧及びpHに調整し

、無菌環境下、ろ過滅菌処理し、洗浄滅菌済みの容器に無菌充填することにより製造することができる。

[0055] 点眼剤として製剤化される場合、水性液剤は、眼への滴下を容易にするための液滴量を制御可能な小径の注液孔を備えた点眼容器に収容されていることが好ましい。該容器の材質は、特に限定されないが、水分透過性の低い容器、各成分が吸着し難い容器、透明性の高い容器等が好ましい。該容器の材質は、具体的には、例えば、合成樹脂、ガラス、セルロース、パルプ等が用いられる。スクイズ性及び耐久性の観点から、該容器は合成樹脂製のものが好ましい。合成樹脂の具体例としては、ポリエチレン樹脂（例えば、低密度ポリエチレン又は高密度ポリエチレン）、ポリプロピレン樹脂、エチレン-プロピレン共重合体樹脂、ポリエチレンテレフタレート樹脂、ポリカーボネート系樹脂等が挙げられる。

[0056] 点眼容器は、別々に成形された容器本体と中栓部材とが嵌合された容器や、容器の成形と同時に液剤が密封充填される一体成形充填容器（例えば、国際公開第2004/006826号）等が挙げられる。一体成形充填容器を採用した場合、容器と水性液剤とが一環生産されるため、コスト面又は衛生面に優れている。点眼容器は、1回ずつ使い捨てにするユニットドーズ型の容器（例えば、特開平9-207959号公報）であってもよい。また、これらの容器は、紫外線遮断性フィルムで密着包装されていてもよい。また、容器は、紫外線遮断性を高めるため、着色されていてもよい。

[0057] 本発明の水性液剤の投与量は、投与形態、投与対象の年齢、体重、状態、治療目的等に応じて変動はあるが、点眼剤として投与する場合には、通常、1日1～8回、1回に片眼あたり1～2滴、すなわち、1回あたり約20～200 μ Lの量を滴下することにより投与する。また、本発明の洗眼薬は、1回あたり数mLを用いて1日1ないし数回、洗眼するのに用いる。

実施例

[0058] 本発明は、以下の実験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で

変化させてもよい。以下の実験例及び製剤例においては、化合物Aとして、
 (3 - {2 - [4 - イソプロピル - 2 - (4 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - チアゾリル] エチル} - 5 - メチル - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 6 - イル) オキシ酢酸を使用した。

[0059] [実験例1] BAKの添加による化合物A含有水性液剤の外観の観察

[0060] (実験方法)

化合物Aの水性液剤を下記処方にしたがって調製した。精製水にリン酸二水素ナトリウム二水和物あるいはホウ酸を溶解し、水酸化ナトリウムを加えてpHを7.5あるいは8.5に調整した。この液に化合物Aを加えて完全に溶解させた。このとき必要に応じて加温(約60℃~80℃)及び超音波処理(42kHz, 1分)をした。次に、BAKを加えた後、規定量まで精製水を加えて水性液剤を調製した。その水性液剤をガラスアンプルに充填し、色調(白色の背景を使用)及び澄明性(黒色又は白色の背景を使用)を肉眼で観察した。また、自記分光光度計(U-3000、U-3010、日立製作所)を用いて波長600nmにおける該水性液剤の光線透過率を測定した。濁りの基準として、肉眼観察の結果から透過率が98.0%以上の状態を無色澄明とし、透過率が98.0%未満の状態を白濁として評価した。

[0061] [表1]

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2
化合物A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₂₈	0.0005	0.005	0.01	0.5	5.0	0.05	0.1
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
外観(肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白濁	白濁
透過率(600nm)	99.8%	99.6%	99.2%	99.8%	99.5%	84.6%	77.2%

(表中の数値の単位:w/v%; q. s.:適量)

[0062] [表2]

	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	比較例 3	比較例 4	比較例 5
化合物 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₃₂	0.0005	0.001	0.002	0.02	0.1	0.003	0.005	0.01
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
外観 (肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白濁	白濁	白濁
透過率 (600nm)	99.4%	99.2%	98.0%	98.0%	98.7%	97.3%	82.7%	88.2%

(表中の数値の単位: w/v%; q. s.: 適量)

[0063] [表3]

	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16	比較例 6	比較例 7
化合物 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
BAK-C ₃₂	0.0005	0.001	0.002	0.05	0.1	0.5	0.005	0.01
ホウ酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.6	8.5	8.5
外観 (肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白濁	白濁
透過率 (600nm)	99.5%	99.5%	98.4%	99.6%	99.6%	99.8%	79.8%	87.8%

(表中の数値の単位: w/v%; q. s.: 適量)

[0064]

[表4]

	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 20	比較例 8	比較例 9
化合物 A	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
BAK-C ₁₂	0.0005	0.001	0.05	0.5	0.005	0.01
ホウ酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
外観 (肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白濁	白濁
透過率 (600nm)	99.3%	98.8%	98.0%	99.6%	84.2%	81.5%

(表中の数値の単位：w/v%；q. s.：適量)

[0065] [表5]

	実施例 21	実施例 22	実施例 23	比較例 10	比較例 11
化合物 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₁₄	0.0005	0.005	0.01	0.001	0.002
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
外観 (肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白濁	白濁
透過率 (600nm)	99.3%	99.3%	99.5%	88.4%	87.6%

(表中の数値の単位：w/v%；q. s.：適量)

[0066] [表6]

	実施例 24	実施例 25	実施例 26	実施例 27	比較例 12
化合物 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₁₈	0.0005	0.002	0.005	0.01	0.001
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
外観 (肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	白濁
透過率 (600nm)	99.5%	99.7%	99.8%	99.7%	96.0%

(表中の数値の単位：w/v%；q. s.：適量)

[0067] [表7]

	実施例 28	実施例 29	実施例 30	実施例 31	実施例 32
化合物 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₁₀	0.0005	0.001	0.002	0.005	0.01
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
外観 (肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
透過率 (600nm)	99.6%	99.0%	99.7%	99.8%	99.8%

(表中の数値の単位：w/v%；q. s.：適量)

[0068] (実験結果)

表1～7に示されるように、配合するBAKの種類により白濁の生じない濃度範囲が異なることが分かった。すなわち、BAKとして、BAK-C₁₀を用いた場合には、0.01w/v%以下又は0.5w/v%以上の濃度で配合した場合に無色澄明な水性液剤が得られた(表1)。BAK-C₁₂を用いた場合には、0.002w/v%以下又は0.02w/v%以上の濃度で配合した場合に無色澄明な水性液剤が得られた(表2～表4)。BAK-C₁₄を用いた場合には、0.0005w/v%以上0.001w/v%未満又は0.005w/v%以上の濃度で配合した場合に無色澄明な水性液剤が得られた(表5)。BAK-C₁₆を用いた場合には、0.0005w/v%又は0.002w/v%以上の濃度で配合した場合に無色澄明な水性液剤が得られた(表6)。BAK-C₁₈を用いた場合には、いずれの濃度で配合した場合にも無色澄明な水性液剤が得られた(表7)。表2～表4の結果によれば、水性液剤のpHが7.5～8.5の範囲では、pHの変化や化合物Aの配合濃度の変化にかかわらず、同様の濃度のBAK-C₁₂の配合により無色澄明な水性液剤が得られることが分かった。

[0069] [実験例2] BAK-C₁₂とBAK-C₁₄との4：6混合物(以下、BAK-C₁₂/C₁₄と略記する。)の添加による化合物A含有水性液剤の外観の観察

[0070] (実験方法)

実験例 1 と同様の方法により下記の化合物 A 含有水性液剤を調製し、その色調及び澄明性を肉眼で観察するとともに、波長 600 nm における該水性液剤の透過率を測定し、評価した。

[0071] [表8]

	実施例 33	実施例 34	実施例 35	比較例 13	比較例 14
化合物 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₁₂ /C ₁₄	0.0005	0.005	0.01	0.001	0.002
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
外観 (肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	ほぼ澄明	白濁
透過率 (600nm)	99.6%	99.5%	99.9%	97.9%	80.7%

(表中の数値の単位：w/v%；q. s.：適量)

[0072] (実験結果)

表 8 の結果によれば、BAK-C₁₂/C₁₄ を使用した場合にも、前記した BAK-C₁₂ 又は BAK-C₁₄ を各々単独で配合した場合と外観が類似する水性液剤が得られることが分かった。

[0073] [実験例 3] 市販の BAK 混合物の添加による化合物 A 含有水性液剤の外観の観察

[0074] (実験方法)

精製水にチロキサポールを加えて溶解させた以外は、実験例 1 と同様の方法により下記の化合物 A 含有水性液剤を調製し、その色調及び澄明性を肉眼で観察するとともに、波長 600 nm における該水性液剤の透過率を測定、評価した。

[0075] 市販の下記 BAK 混合物の各 BAK の混合比率を高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により定量した。結果を表 10 に示す。

サニゾール C (花王株式会社製、製造番号：4888)

オスバンS (日本製薬株式会社製、製造番号：S277)

Benzalkonium Chloride Solution 50% Ph. Eur., USP/NF (FeF Chemicals A/S 製、Batch No. : 209634)

[0076] HPLC分析条件測定機器：HPLCシステム (株式会社島津製作所製、LC-20Series)

カラム：YMC-Triart C8 (YMC) 3.0mmφ×150mm

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：(A液) 100mM リン酸緩衝液 (pH5.5) / アセトニトリル混液 (60:40)、(B液) 水 / アセトニトリル混液 (1:4)

グラジエント溶出条件：

[0077] [表9]

時間 (min)	移動相 (A液) (%)	移動相 (B液) (%)
0~20	100	0
20~41	100→0	0→100
41~51	0	100
51~54	0→100	100→0
54~65	100	0

[0078] 流速：1.3mL/min

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：214nm)

[0079] [表10]

混合比率	BAK-C ₁₂ (%)	BAK-C ₁₄ (%)	BAK-C ₁₆ (%)
サニゾールC (花王株式会社製)	61.37	32.57	6.07
オスバンS (日本製薬株式会社製)	85.0	15.0	—
Benzalkonium Chloride Solution 50%Ph. Eur. (FeF Chemicals A/S 製)	68.3	31.7	—

[0080]

[表11]

	実施例 36	実施例 37	実施例 38	実施例 39	実施例 40	実施例 41	実施例 42
化合物A	0.0005	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK 混合物	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*
チロキサポール	—	0.001	0.005	0.01	0.02	0.05	0.1
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
外観 (肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
透過率 (600nm)	98.2%	99.5%	99.7%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

(表中の数値の単位：w/v%；q. s.：適量) *日本製薬製 BAK

[0081] [表12]

	実施例 43	実施例 44	実施例 45	実施例 46	実施例 47	実施例 48
化合物A	0.001	0.001	0.001	0.005	0.005	0.005
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	—	—	—
ホウ酸	—	—	—	0.1	0.1	0.1
BAK 混合物	0.003*	0.003**	0.003***	0.003*	0.003**	0.003***
チロキサポール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水酸化ナトリウム	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
精製水	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	7.5	7.5	7.5	8.5	8.5	8.5
外観 (肉眼観察)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
透過率 (600nm)	100.0%	99.9%	99.9%	100.0%	99.4%	100.0%

(表中の数値の単位：w/v%；q. s.：適量) *日本製薬製 BAK；**花王製 BAK；***FeF Chemicals A/S 製 BAK

[0082] (実験結果)

BAKとしてBAK-C₁₂/C₁₄とは異なる混合比率の市販品を使用しても同様の結果が得られた(表11、実施例36)。また、チロキサポールを添加することで、化合物Aの濃度を上げててもBAK混合物の種類に依らず、澄明性を維持できることが分かった(表11、12)。

[0083] [製剤例] 表13-1~表13-2に示す処方に従い、定法により化合物A含有点眼剤を調製した(製剤例1~14)。

[0084]

[表13-1]

成分・含有量 (w/v%)	製剤例	製剤例	製剤例	製剤例	製剤例	製剤例	製剤例	製剤例
	1	2	3	4	5	6	7	8
化合物A	0.0001	0.0003	0.0005	0.001	0.005	0.05	0.001	0.001
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—
ホウ酸	—	—	—	—	—	—	0.1	0.1
ホウ砂	—	—	—	—	—	—	適量	適量
チロキサボール	—	0.001	—	0.001	0.001	0.2	—	—
ポリソルベート80	—	—	—	—	—	—	0.5	—
ポリオキシエチレン硬化 ヒマシ油60	—	—	—	—	—	—	—	0.5
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
ベンザルコニウム塩化物	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

*日本製薬製 BAK

[0085] [表13-2]

成分・含有量 (w/v%)	製剤例	製剤例	製剤例	製剤例	製剤例	製剤例
	9	10	11	12	13	14
化合物A	0.001	0.001	0.001	0.005	0.005	0.005
リン酸二水素ナトリウム	0.1	0.1	0.1	—	—	—
ホウ酸	—	—	—	0.1	0.1	0.1
ホウ砂	—	—	—	適量	適量	適量
チロキサボール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
ベンザルコニウム塩化物	0.003*	0.003**	0.003***	0.003*	0.003**	0.003***
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量 (mL)	100	100	100	100	100	100
pH	7.5	7.5	7.5	8.5	8.5	8.5

*日本製薬製 BAK; **花王製 BAK; ***PeP Chemicals A/S 製 BAK

産業上の利用可能性

[0086] 本発明によれば、PPAR δ アゴニスト作用を有し、マイボーム腺機能不全、角膜上皮障害、ドライアイ等の疾患の治療用途に有用な化合物Aを含有

する水性液剤において、特定の濃度範囲のベンザルコニウム塩化物を配合することにより、化合物Aとベンザルコニウム塩化物との相互作用による白濁を防止すると共に保存安定性に優れた、澄明な水性液剤を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] (3- {2- [4-イソプロピル-2- (4-トリフルオロメチル) フェニル-5-チアゾリル] エチル} -5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル) オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩、及び式：

[化1]



(式中、Rは炭素数8～18のアルキル基である。) で表されるベンザルコニウム塩化物を含有する水性液剤であって、波長600nmの透過率が98%以上であることを特徴とする水性液剤。

[請求項2] (3- {2- [4-イソプロピル-2- (4-トリフルオロメチル) フェニル-5-チアゾリル] エチル} -5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル) オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩の水性液剤全量に対する下限濃度が0.0002w/v%で、上限濃度が0.05w/v%の範囲から選択される、請求項1記載の水性液剤。

[請求項3] Rが炭素数8のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が0.05w/v%未満、又は0.1w/v%よりも高い範囲から選択される、請求項1又は2に記載の水性液剤。

[請求項4] Rが炭素数10のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が0.05w/v%未満、又は0.1w/v%よりも高い範囲から選択される、請求項1又は2に記載の水性液剤。

[請求項5] Rが炭素数12のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が0.003w/v%未満、又は0.01w/v%よりも高い範囲から選択さ

れる、請求項 1 又は 2 に記載の水性液剤。

[請求項6] R が炭素数 14 のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が 0.001 w/v %未満、又は 0.002 w/v %よりも高い範囲から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の水性液剤。

[請求項7] R が炭素数 16 のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を含有し、該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する濃度が 0.001 w/v %以外の範囲から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の水性液剤。

[請求項8] ベンザルコニウム塩化物の R が炭素数 18 のアルキル基である、請求項 1 又は 2 に記載の水性液剤。

[請求項9] ベンザルコニウム塩化物として、R が炭素数 12 のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物と R が炭素数 14 のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物とを共に含み、且つ該ベンザルコニウム塩化物の水性液剤全量に対する合計濃度が 0.001 w/v %未満、又は 0.002 w/v %よりも高い範囲から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の水性液剤。

[請求項10] さらに界面活性剤を含有する、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の水性液剤。

[請求項11] 界面活性剤がチロキサポールである、請求項 10 記載の水性液剤。

[請求項12] 眼科用である、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の水性液剤。

[請求項13] 点眼剤である、請求項 12 記載の水性液剤。

[請求項14] (3- {2- [4-イソプロピル-2- (4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル] エチル} -5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル) オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩、式：

[化2]



(式中、Rは炭素数8～18のアルキル基である。)で表されるベンザルコニウム塩化物、及びチロキサポールを含有し、波長600nmの透過率が98%以上であることを特徴とする点眼剤。

[請求項15]

(3 - {2 - [4 - イソプロピル - 2 - (4 - トリフルオロメチル)フェニル - 5 - チアゾリル] エチル} - 5 - メチル - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 6 - イル) オキシ酢酸又はその製剤学的に許容される塩を含有する水性液剤において、式：

[化3]



(式中、Rは炭素数8～18のアルキル基である。)で表されるベンザルコニウム塩化物を配合することを特徴とする、水性液剤の澄明化方法。

[請求項16]

Rが炭素数8のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性液剤全量に対して0.05w/v%未満、又は0.1w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、請求項15に記載の方法。

[請求項17]

Rが炭素数10のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性液剤全量に対して0.05w/v%未満、又は0.1w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、請求項15に記載の方法。

[請求項18]

Rが炭素数12のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性液剤全量に対して0.003w/v%未満、又は0.01w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、請求項15に記載の方法。

[請求項19]

Rが炭素数14のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性液剤全量に対して0.001w/v%未満、又は0.002w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、請求項15に記載の方法。

- [請求項20] Rが炭素数16のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を水性液剤全量に対して0.001 w/v%以外の濃度になるよう配合することを特徴とする、請求項15に記載の方法。
- [請求項21] Rが炭素数18のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物を配合することを特徴とする、請求項15に記載の方法。
- [請求項22] Rが炭素数12のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物とRが炭素数14のアルキル基であるベンザルコニウム塩化物とを共に含む混合物を水性液剤全量に対して0.001 w/v%未満、又は0.002 w/v%よりも高い濃度になるよう配合することを特徴とする、請求項15に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/052041

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/427(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P43/00(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)
A61K31/427, A61K9/08, A61K47/18, A61K47/34, A61P27/02, A61P43/00

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2008/143254 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 November 2008 (27.11.2008), claims; examples & JP 5247686 B & US 2010/0190833 A1 & EP 2151438 A1 & MX 2009012600 A & CN 101801941 A & CA 2687957 A & KR 10-2010-0037038 A & RU 2009147260 A & DK 2151438 T & ES 2393424 T & PT 2151438 E	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 03 April, 2014 (03.04.14)	Date of mailing of the international search report 15 April, 2014 (15.04.14)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/052041

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2004-123729 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 April 2004 (22.04.2004), claims; examples & US 2006/0069162 A1 & EP 1547599 A1 & WO 2004/022063 A1 & CA 2498233 A & KR 10-2005-0057251 A & CN 1688317 A	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22
Y A	JP 2003-160491 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 June 2003 (03.06.2003), claims; examples & KR 10-2003-0022740 A & CN 1406586 A	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22
Y A	JP 2-83318 A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 March 1990 (23.03.1990), claims; examples (Family: none)	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22
Y A	WO 2011/034192 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 March 2011 (24.03.2011), examples & US 2012/0184552 A1 & EP 2478906 A1 & CA 2773597 A & CN 102481301 A & MX 2012003296 A	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22
Y A	JP 11-228404 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 August 1999 (24.08.1999), examples (Family: none)	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. A61K31/427(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K31/427, A61K9/08, A61K47/18, A61K47/34, A61P27/02, A61P43/00

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 1971-2014年
 日本国実用新案登録公報 1996-2014年
 日本国登録実用新案公報 1994-2014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）
 CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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
Y A	WO 2008/143254 A1（千寿製薬株式会社）2008.11.27, 請求項、実施例等 & JP 5247686 B & US 2010/0190833 A1 & EP 2151438 A1 & MX 2009012600 A & CN 101801941 A & CA 2687957 A & KR 10-2010-0037038 A & RU 2009147260 A & DK 2151438 T & ES 2393424 T & PT 2151438 E	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 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 03.04.2014	国際調査報告の発送日 15.04.2014
--------------------------	--------------------------

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） 安藤 公祐 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	4U	4496
--	---	----	------

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 A	JP 2004-123729 A (参天製薬株式会社) 2004. 04. 22, 請求項、実施例等 & US 2006/0069162 A1 & EP 1547599 A1 & WO 2004/022063 A1 & CA 2498233 A & KR 10-2005-0057251 A & CN 1688317 A	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22
Y A	JP 2003-160491 A (参天製薬株式会社) 2003. 06. 03, 請求項、実施例等 & KR 10-2003-0022740 A & CN 1406586 A	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22
Y A	JP 2-83318 A (ゼリア新薬工業株式会社) 1990. 03. 23, 請求項、実施例等 (ファミリーなし)	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22
Y A	WO 2011/034192 A1 (千寿製薬株式会社) 2011. 03. 24, 実施例等 & US 2012/0184552 A1 & EP 2478906 A1 & CA 2773597 A & CN 102481301 A & MX 2012003296 A	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22
Y A	JP 11-228404 A (千寿製薬株式会社) 1999. 08. 24, 実施例等 (ファミリーなし)	1-3, 8, 10-16, 21 4-7, 9, 17-20, 22