

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-522257

(P2016-522257A)

(43) 公表日 平成28年7月28日(2016.7.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/192 (2006.01)	A 61 K 31/192	4C076
A61P 27/02 (2006.01)	A 61 P 27/02	4C206
A61P 29/00 (2006.01)	A 61 P 29/00	
A61K 9/08 (2006.01)	A 61 K 9/08	
A61K 47/12 (2006.01)	A 61 K 47/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)		
(21) 出願番号	特願2016-521511 (P2016-521511)	(71) 出願人 515339675
(86) (22) 出願日	平成26年6月17日 (2014.6.17)	センティス リサーチ センター
(85) 翻訳文提出日	平成27年12月7日 (2015.12.7)	インド国, ハリヤーナー, グルガーオン
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/042724	122001, フェイズ フォー, ウドヨ
(87) 国際公開番号	W02014/204952	グ ビハール, プロット ナンバー 26
(87) 国際公開日	平成26年12月24日 (2014.12.24)	1, (ア ユニット オブ センティス
(31) 優先権主張番号	1816/DEL/2013	ファーマ プライベート リミテッド)
(32) 優先日	平成25年6月19日 (2013.6.19)	(74) 代理人 100079108
(33) 優先権主張国	インド (IN)	弁理士 稲葉 良幸
		(74) 代理人 100109346
		弁理士 大貫 敏史
		(74) 代理人 100117189
		弁理士 江口 昭彦
		(74) 代理人 100134120
		弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定なプロムフェナク溶液

(57) 【要約】

【課題】 安定なプロムフェナク溶液に関する。

【解決手段】 本発明は、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む、安定な水溶液を提供し、その際、本発明は、チロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー、モノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルおよびBACを欠いていることが好ましい。また、本発明は、それらに限たされないが、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム等の亜硫酸塩などの抗酸化剤も欠いていることが好ましい。本発明はまた、例えば、白内障手術後などの、眼の炎症および痛みを治療するための方法も提供し、その際、前記方法は、本発明による配合物を、それを必要とする患者の眼に、局所適用することを含む。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プロムフェナク 0.1 ~ 1.0 mg / ml の初期量（遊離酸の重量に基づく）を含む、眼の痛みまたは炎症を治療するための水性医薬溶液であって、前記溶液が 40 % 以下の相対湿度で、40 °C にて 6 ヶ月間貯蔵したとき安定であり、かつ、前記溶液が塩化ベンザルコニウムを欠いている、水性医薬溶液。

【請求項 2】

40 % 以下の相対湿度で、40 °C にて 6 ヶ月間貯蔵したとき、初期量の 97 % 以上のプロムフェナクの最終量（遊離酸の重量に基づく）を含む、請求項 1 に記載の溶液。

【請求項 3】

40 % 以下の相対湿度で、40 °C にて 6 ヶ月間貯蔵したとき、1.2 w/v % 未満の 7 - (4-プロモベンゾイル) - 1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを含む、請求項 1 または 2 に記載の溶液。

【請求項 4】

アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含まない、請求項 1 に記載の溶液。

【請求項 5】

有機抗菌化合物を含まない、請求項 1 または 4 に記載の溶液。

【請求項 6】

亜硫酸塩抗酸化剤を含まない、請求項 1 または 2 に記載の溶液。

【請求項 7】

バッファーをさらに含む、請求項 1 に記載の溶液。

【請求項 8】

前記バッファーがクエン酸塩バッファーを含む、請求項 7 に記載の溶液。

【請求項 9】

ホウ酸塩バッファーを含まない、請求項 1、7 または 8 のいずれかに記載の溶液。

【請求項 10】

pH が 7 ~ 8 である、請求項 1、2、4、7 または 8 のいずれかに記載の溶液。

【請求項 11】

単位用量のキット形態であって、かつ pH が 7 ~ 8 である、請求項 1、2、4、7 または 8 のいずれかに記載の溶液。

【請求項 12】

プロムフェナク 0.1 ~ 1.0 mg / ml（遊離酸の重量に基づく）、緩衝剤 0.5 ~ 4.0 mg / ml、キレート剤 0.2 ~ 1.5 mg / ml、等張化剤 2 ~ 4.0 mg / ml、および溶液の pH が 7 ~ 8 となるような有効量の pH 調整剤を含む、請求項 1 に記載の溶液。

【請求項 13】

プロムフェナク 0.1 ~ 1.0 mg / ml（遊離酸の重量に基づく）、界面活性剤 0.01 ~ 1.0 mg / ml、緩衝剤 0.5 ~ 4.0 mg / ml、キレート剤 0.2 ~ 1.5 mg / ml、等張化剤 2 ~ 4.0 mg / ml、および溶液の pH が 7 ~ 8 となるような有効量の pH 調整剤を含む、請求項 1 に記載の溶液。

【請求項 14】

浸透圧が 250 ~ 350 mOsm / kg である、請求項 12 または 13 に記載の溶液。

【請求項 15】

いかなる防腐剤をも欠いている、請求項 1、12 または 13 に記載の溶液。

10

20

30

40

50

【請求項 1 6】

単位用容器にパッケージされている、請求項 1、2、4、8、12 または 13 に記載の溶液。

【請求項 1 7】

防腐剤を欠いているか、または単位用容器にパッケージされている、請求項 14 に記載の溶液。

【請求項 1 8】

眼の炎症および/または痛みを治療する方法であって、請求項 1、12 または 13 に記載の溶液を、それを必要とする患者の眼に、1 日 1 回適用する工程を含む方法。

【請求項 1 9】

前記適用工程が 1 日 2 回行われる、請求項 1、12 または 13 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記適用工程が 1 日に少なくとも 1 回行われる、請求項 1、12 または 13 に記載の方法。

【請求項 2 1】

プロムフェナク 0.1 ~ 1.0 mg / ml の初期量 (遊離酸の重量に基づく)、緩衝剤 0.5 ~ 4.0 mg / ml、キレート剤 0.2 ~ 1.5 mg / ml、等張化剤 2 ~ 4.0 mg / ml、および組成物の pH が 7 ~ 8 となるような有効量の pH 調整剤

を含む水性混合物を調製する工程を含む、安定なプロムフェナク溶液を調製する方法であって、

前記プロムフェナク溶液が塩化ベンザルコニウムを欠いている、方法。

【請求項 2 2】

プロムフェナク 0.1 ~ 1.0 mg / ml の初期量 (遊離酸の重量に基づく)、界面活性剤 0.01 ~ 1.0 mg / ml、緩衝剤 0.5 ~ 4.0 mg / ml、キレート剤 0.2 ~ 1.5 mg / ml、等張化剤 2 ~ 4.0 mg / ml、および組成物の pH が 7 ~ 8 となるような有効量の pH 調整剤

を含む水性混合物を調製する工程を含む、安定なプロムフェナク溶液を調製する方法であって、

前記プロムフェナク溶液が塩化ベンザルコニウムを欠いている、方法。

【請求項 2 3】

前記安定なプロムフェナク溶液が有機抗菌化合物を含まない、請求項 21 または 22 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記プロムフェナク溶液が、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含まない、請求項 21、22 または 23 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記水性混合物を単位用容器にパッケージする工程をさらに含む、請求項 21、22 または 23 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記プロムフェナク溶液が、40% 以下の相対湿度で、40° にて 6 カ月間貯蔵したとき、初期量の 97% 以上のプロムフェナクの最終量 (遊離酸の重量に基づく) を含む、請求項 21、22 または 23 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記プロムフェナク溶液が、40% 以下の相対湿度で、40° にて 6 カ月間貯蔵したとき、1.2 w/v % 未満の 7-(4-プロモベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-2H-イ

10

20

30

40

50

ンドール - 2 - オンを含む、請求項 2 1、2 2 または 2 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年6月19日に出願されたIN仮出願第1816/D E L / 2013号の優先権を主張し、ここにその内容の全体が参照により組み込まれるものである。

【0 0 0 2】

本発明は、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)含む安定な水溶液に関する。

10

【0 0 0 3】

詳細には、本発明は、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤(excipient)を含む、安定な水溶液に関する。本発明は、亜硫酸塩(複数可)好ましくは亜硫酸ナトリウムおよび亜硫酸カリウムなどの安定化剤ならびに抗酸化剤を欠いていることが好ましい。

【0 0 0 4】

さらに、本発明の溶液は、多回用量ならびに単位用量双方の組成物として製剤化することができる。

【0 0 0 5】

本発明は、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための方法を提供し、その際、前記方法は、プロムフェナクまたはその薬学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む、抗酸化剤フリーで安定な水溶液を、それを必要とする患者の眼に、1日1回局所適用することを含む。その際、より詳細には、本発明は塩化ベンザルコニウム(BAC)を欠いている。

20

【背景技術】

【0 0 0 6】

プロムフェナクとは2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸である(日本特許第2683676号、対応米国特許第4,910,225号)。プロムフェナクは、眼科学の分野で、点眼薬の形態でそのナトリウム塩として実用的には使用されてきた。

30

【0 0 0 7】

プロムフェナク(化学名、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸)は、非ステロイド系抗炎症剤であり、JP-A-23052/1977およびその対応する米国特許第4,045,576号において開示されている。プロムフェナクは、眼科学の分野において眼球外部または前眼部の炎症疾患(例えば、眼瞼炎、結膜炎、鞆膜炎、術後炎症)に対して効果的である。特に、ブドウ膜炎を治療するためのその有効性は、眼科学の分野で以前から使用してきた非ステロイド系抗炎症剤に等しく、そのナトリウム塩が点眼薬の形態で実用的に使用されてきた。上記の点眼薬は、水溶性ポリマー(例えば、ポリビニルピロリジン、ポリビニルアルコール等)および亜硫酸塩(例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム等)を添加することによって、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸を安定化するように設計されている(日本特許第2,683,676号およびその対応する米国特許第4,910,225号)。

40

【0 0 0 8】

また、上記のもの以外の点眼薬として、日本特許第2,954,356号(対応米国特許第5,603,929号および第5,653,972号)には、安定な眼科組成物が開示されており、この組成物には、抗細菌性4級アンモニウムポリマーおよびホウ酸を酸性眼科剤に組み込むことが含まれている。その特許に記載されている酸性剤(acidic agent)には、例えば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸が含まれている。

50

【0009】

さらに、日本特許第2,954,356号には、次のような記載、「塩化ベンザルコニウムは、眼科溶液で広く使用されている防腐剤である。しかし、塩化ベンザルコニウムおよび他の4級アンモニウム化合物は、非ステロイド系抗炎症薬などの、酸性基を有する薬物の眼科組成物と不適合であると、一般に考えられている。このような防腐剤は、荷電した薬物化合物と複合体を形成するので、機能するその能力を失う。」がある。

【0010】

塩化ベンザルコニウム(BAC)、クロルヘキシジン、チメロサールなどの、小有機化合物が優れた抗菌活性を有することは、従来周知である。しかし、このような小有機抗菌剤は、眼の敏感な組織にとってしばしば有毒であり、角膜、コンタクトレンズ、特に親水性ソフトコンタクトレンズに蓄積可能であることが、現在知られている。BACを有する薬剤は、低濃度のBACで、角膜表面の破壊を起こす恐れがある。

10

【0011】

GassettおよびGrantらは、BACが眼組織に蓄積し、長期間そこに残留し、角膜表面および結膜の両方に悪影響を与えることを示した。したがって、薬剤の中止によって、角結膜の状態および機能を即座に改善することはできない。これらの知見は、いずれか1つの薬剤のBAC量が、壞死が発生する閾値濃度未満であっても、長期間にわたってBAC防腐型眼科薬剤を多数回取っている一部の患者では、角膜細胞の壞死が生じる恐れがあることも示唆している。防腐剤としてBACを含有するプロムフェナク点眼薬を白内障手術後に適用するとき、そのような点眼薬は患者に刺激およびBAC毒性を派生する恐れがある。この副作用を解決するために、本発明の発明者らは、より良好な患者コンプライアンス(patient compliance)のために上記指摘に対してBACフリーのNSAID単位用量薬剤を調製した。さらに、BACを排除することは、プロムフェナクの安定性を改善するうえで、役に立ち得る。

20

【0012】

塩化ベンザルコニウムで過敏反応を発生している患者は、塩化ベンザルコニウム0.05%w/vで保存されているPROLENSA(商標)などの、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを含有する市販プロムフェナク製品を使用することができない。抗菌防腐剤の存在に起因する毒性を低減した、眼の疾患用の安定な水溶液を調製する必要性がある。

30

【0013】

US8129431、US2012115957、US2013090384、US2007287749およびWO2013055856では、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物、チロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー、またはモノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルおよびBACなどの防腐剤を含有する、水性液剤が開示されている。

【発明の概要】

【0014】

本発明の発明者らは、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む、安定な水溶液を調製し、その際、本発明は、チロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー、モノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルおよびBACを欠いている。

40

【0015】

本発明の安定な水溶液は、それらに限定されないが、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム等亜硫酸塩(複数可)などの抗酸化剤も欠いている。亜硫酸ナトリウムは眼を刺激する。刺激の症状としては、Sanata Cruz Biotechnology, Inc. ; LabChem, Inc. , New Jersey 健康高齢者局(department of health and senior services)等などの様々な会社の製品安全データシート(MSDS)において開示されかつ記載されてあるように、充血、搔痒または流涙が含まれる。

50

【0016】

本発明の発明者らは、知的な努力および慎重な実験を費やし、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）および／または薬学的に許容される添加剤を含む、抗酸化剤フリーの安定な水溶液を調製した。その際、より詳細には、本発明はBACを欠いていることが好ましい。

【0017】

したがって、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および／または薬学的に許容される添加剤を含む、安定な水溶液を調製するという、いまだ対処されていない医学上の必要性があった。その際、本発明は、チロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー、モノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルおよびBACを欠いている。

10

【0018】

白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための方法も必要である。その際、前記方法は、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および／または薬学的に許容される添加剤を含む安定な水溶液を、それを必要とする患者の眼に、1日1回局所適用することを含む。

【0019】

発明の要旨

好ましくは、本発明は、プロムフェナク0.1～1.0mg/mlの初期量（遊離酸の重量に基づく）を含む、眼の痛みまたは炎症を治療するための水性医薬溶液を含み、その際、前記溶液は40%以下の相対湿度で、40にて6ヶ月間貯蔵したとき安定である。

20

【0020】

好ましくは、本発明は、プロムフェナク0.1～1.0mg/mlの初期量（遊離酸の重量に基づく）；緩衝剤0.5～4.0mg/ml；キレート剤0.2～1.5mg/ml；等張化剤2～40mg/ml；および、組成物のpHが7.0～8.0となるような有効量のpH調整剤を含む水性混合物を調製する工程を含む、安定なプロムフェナク溶液を調製する方法を含む。

【0021】

好ましくは、本発明は、プロムフェナク0.1～1.0mg/mlの初期量（遊離酸の重量に基づく）；界面活性剤0.01～1.0mg/ml；緩衝剤0.5～4.0mg/ml；キレート剤0.2～1.5mg/ml；等張化剤2～40mg/ml；および、組成物のpHが7.0～8.0となるような有効量のpH調整剤を含む水性混合物を調製する工程を含む、安定なプロムフェナク溶液を調製する方法を含む。

30

【0022】

好ましくは、前記溶液は塩化ベンザルコニウムを含まない。好ましくは、前記溶液は有機抗菌化合物を含まない。

【0023】

好ましくは、前記溶液は、40%以下の相対湿度で、40にて6ヶ月間貯蔵したとき、初期量の97%以上のプロムフェナクの最終量（遊離酸の重量に基づく）を含む。好ましくは、前記溶液は、40%以下の相対湿度で、40にて6ヶ月間貯蔵したとき、1.2w/v%未満の7-（4-プロモベンゾイル）-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを含む。

40

【0024】

好ましくは、前記溶液は、50にて4週間貯蔵したとき、初期量の97%以上のプロムフェナクの最終量（遊離酸の重量に基づく）を含む。好ましくは、前記溶液は、50にて4週間貯蔵したとき、1.2w/v%未満の7-（4-プロモベンゾイル）-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを含む。

【0025】

好ましくは、前記溶液は、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたは

50

ポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含まない。

【0026】

好ましくは、前記溶液は、亜硫酸塩抗酸化剤を含まない。

【0027】

好ましくは、前記溶液は、バッファーをさらに含む。好ましくは、前記バッファーはクエン酸塩バッファーを含む。好ましくは、前記バッファーはホウ酸塩(borate)バッファーを含まない。

【0028】

好ましくは、前記溶液は、pHが7～8である。

【0029】

好ましくは、前記溶液は、単位用量容器にパッケージされている。好ましくは、前記溶液は、単位用量のキット形態でパッケージされている。

【0030】

好ましくは、前記溶液は、プロムフェナク0.1～1.0mg/ml(遊離酸の重量に基づく)；緩衝剤0.5～4.0mg/ml；キレート剤0.2～1.5mg/ml；等張化剤2～40mg/ml；および、組成物のpHが7～8となるような有効量のpH調整剤を含む。

【0031】

好ましくは、前記溶液は、プロムフェナク0.1～1.0mg/ml(遊離酸の重量に基づく)；界面活性剤0.01～1.0mg/ml；緩衝剤0.5～4.0mg/ml；キレート剤0.2～1.5mg/ml；等張化剤2～40mg/ml；および、組成物のpHが7～8となるような有効量のpH調整剤を含む。

【0032】

好ましくは、前記溶液は、浸透圧(osmolality)が250～350mosm/kgである。

【0033】

好ましくは、本発明は、眼の炎症および/または痛みを治療する方法であって、本発明のプロムフェナク溶液を、それを必要とする患者の眼に、1日に少なくとも1回適用する工程を含む。前記適用工程は、1日に1回または2回行われることが好ましい。

【0034】

本発明の一実施形態では、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)含む安定な水溶液を開発する。

【0035】

本発明の別の実施形態では、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む、安定な水溶液を調製し、その際、本発明は、チロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー、モノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルおよびBACを欠いている。本開示で使用されるとき、用語「欠いている(void)」とは、その配合物が、安定性および/または有効性に関して、問題となっている構成要素を必要としないことを意味する。好ましくは、用語「欠いている」とは、その配合物が、問題となっている構成要素を含まないか、またはその痕跡量以下を含むことを意味する。

【0036】

本発明のさらに別の実施形態では、本発明の安定な水溶液はまた、抗酸化剤を欠いており、好ましくは亜硫酸塩を欠いており、より好ましくは亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム等を欠いている。

【0037】

さらに本発明の一実施形態では、ホウ酸塩バッファーの代わりにクエン酸塩バッファーが使用される。

【0038】

10

20

30

40

50

さらに本発明の別の実施形態では、防腐剤としてBACを有さず、安全で、許容可能な患者コンプライアンスの配合物をもたらすとともに、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するためのその有効性を維持しおよび/または改善する、刺激性の小さい水溶液を提供する。

【0039】

さらに本発明のさらに別の実施形態では、配合物が、刺激の症状として充血、搔痒または流涙を含み得る、眼に刺激を起こす亜硫酸塩(複数可)などのいずれの種類の抗酸化剤も欠いている、安定な水溶液を調製することである。したがって、亜硫酸ナトリウムがないことで、より良好な患者コンプライアンスの利点が増大する。

【0040】

別の実施形態では、塩化ベンザルコニウム約0.005w/v%以下、好ましくは約0.003w/v%以下を含む水性組成物が提供され、その際、前記組成物は、塩化ベンザルコニウム(BAC)などの防腐剤を含有しないかまたは痕跡量を含有する。

【0041】

また本発明の一実施形態では、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための方法を提供し、その際、前記方法は、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む安定な水溶液を、それを必要とする患者の眼に、適用することを含む。適用は、1日1回が好ましいが、1日当たり2回以上、例えば1日2回でもよい。

【0042】

また別の実施形態では、本発明は本発明の組成物を使用する方法を提供する。

【0043】

またさらに別の実施形態では、本発明は、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む、安定な水溶液を調製するプロセスを提供し、その際、本発明は、チロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー、モノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルおよびBACを欠いている。

【0044】

またさらに別の実施形態では、防腐剤および抗酸化剤を有さない本プロムフェナク眼科水溶液は、清澄で、等張な、無菌の溶液であり、かつ白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するのに有用であり、その際、前記溶液は、単位用量キット形態で含有され、それぞれの眼に1日1回適用される。

【発明を実施するための形態】

【0045】

本明細書で使用するとき、「抗酸化剤」とは、被酸化性基質の生体分子を含有する混合物中に存在するとき、基質生体分子の酸化を有意に遅延させるかまたは防止する物質である。本発明に関して、抗酸化剤には、それらに限定されないが、眼を刺激する抗酸化剤が含まれる。そのような抗酸化剤には、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシスティン、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン等、およびそれらの混合物が含まれる。

【0046】

本明細書で使用するとき、用語「(Deg. C)」とは、現れる箇所を問わず、「セルシウス度(Degree Celsius)」の省略形である。

【0047】

本明細書で使用するとき、「コントロールA(Control A)」とは、現れる箇所を問わず、0.09%プロムフェナク溶液であり、U.S.FDAにより認可され、かつ定性的および定量的にXIBROM(登録商標)と同一であると考えられる。

【0048】

本明細書で使用するとき、「コントロールB(Control B)」とは、現れる箇所を問わず、U.S.FDAにより認可された0.07%プロムフェナク製品PROLENSA(

10

20

30

40

50

登録商標)である。

【0049】

本発明は、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)を含む安定な水溶液に関する。

【0050】

本発明は、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む、安定な水溶液を調製することに関し、その際、本発明は、チロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー、モノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルおよび/またはBACを欠いている。

10

【0051】

本発明は、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための方法を提供し、その際、前記方法は、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む安定な水溶液を、それを必要とする患者の眼に、1日1回局所適用することを含む。

【0052】

本発明は、チロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー、モノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルおよびBACを欠いている、プロムフェナクを含む、安定な水溶液を調製するプロセスを提供する。

20

【0053】

実施形態の一つでは、本発明で使用する場合、防腐剤は、それに限定されないが、塩化ベンゼトニウム、臭化ベンゾドデシニウム、それには限定されないが塩化ベンゼトニウム、塩化メチルベンゼトニウム、セトアルコニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド、セトリモニウム、セトリミド、ドファニウムクロリド、臭化テトラエチルアンモニウム、ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、臭化ドミフェン他などの4級アンモニウム化合物、ポリクオタニウム-1(Polyquad(登録商標))、1-フェニルエタノール、フェニルプロパノール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、酢酸またはグルコン酸クロルヘキシジン、クロロクレゾール、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、プロピルパラベン、メチルパラベン、クロロブタノール、フェノキシエタノール、ナトリウムメチルパラベン、ナトリウムプロピルパラベン、チメロサール、およびそれらの混合物からなる群から選択され、その際、前記防腐剤は、0.001%~0.5%または0.005%~0.5%の量で使用することができる。

30

【0054】

別の実施形態では、塩化ベンザルコニウム約0.005w/v%以下および好ましくは約0.003w/v%以下を含む水性組成物が提供され、その際、前記組成物は、塩化ベンザルコニウム(BAC)などの防腐剤を含有しないかまたはその痕跡量を含有する。

【0055】

BACなどの防腐剤および亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウムなどの抗酸化剤を有さない本プロムフェナク眼科水溶液は、清澄で、等張な、無菌の溶液であり、かつ白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するのに有用であり、その際、溶液は、多回用量キットにまたは単位用量キットに含有することができ、それぞれの眼に1日1回適用される。

40

【0056】

別の実施形態では、本発明の水溶液は単回使用容器にパッケージすることもできる。

【0057】

さらに別の実施形態では、本発明の水溶液は多回使用容器にパッケージすることもできる。

【0058】

別の実施形態では、本発明の実施形態の一つとして安定な眼科組成物を調製して、単一単位用量としての使用に薬学的に許容される組成物を作製し、眼科製剤を保存するのに使

50

用されるBACによる患者に対する過敏反応を発現する眼毒性を回避または低減することもできる。

【0059】

当業者は、指針として本開示を使用して、NSAIDの効果的な任意の濃度を使用することができ、決定することができる。NSAIDがプロムフェナクを含むとき、プロムフェナクは、0.1~1.0mg/mlの濃度（プロムフェナク遊離塩基に基づく）で存在するのが好ましい。一部の好ましい濃度には、プロムフェナク0.2、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、および0.9mg/mlならびにこれらの値から形成される範囲が含まれる。このようなプロムフェナク濃度を、添加剤とともに、かつ表1に列記されるそれらの量とともに使用することができる。

10

【0060】

本発明の水溶液は、50にて四(4)週間安定であり、その際、安定性の結果により、プロムフェナクおよび関連物質のアッセイ値は十分に仕様範囲内であることが、明瞭に実証されている。本発明の配合物のプロムフェナク含量は、50にて四(4)週間での「コントロールA」配合物における99.6%の表示と比べて、99.5%である。また、本発明の配合物における関連物質は、50にて四(4)週間での「コントロールA」配合物における0.28%と比べて、わずか0.46%である。プロムフェナクおよび関連物質の含量におけるこのような差は、分析誤差の範囲内である。したがって、本発明の配合物は、BACおよび/または例えば亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム等亜硫酸塩（複数可）などの抗酸化剤、および/またはアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーもしくはポリエチレングリコール脂肪酸エステルに対する必要性もなく、またはそれらを使用することなく、予想外にも、中性pH範囲で「コントロールA」の配合物と同じくらい安定であると結論できる。

20

【0061】

「安定」とは、エージング後のプロムフェナクの分解が低いことおよび/または分解生成物（すなわち「関連物質」）の形成が低いことを指す。安定な配合物には、エージング後で、プロムフェナクアッセイ値が好ましくは97%以上、より好ましくは98%、99%または99.5%である配合物が含まれる。安定な配合物には、エージング後で、関連物質アッセイ値が1.2%未満である配合物が含まれることが好ましく、より好ましくは1.0、0.7、0.5%未満である。エージングは加速されても加速されなくてもよいが、加速されるのが好ましい。加速エージング(accelerated aging)には、50にて四(4)週間での、好ましくは暗所にて密閉容器中での貯蔵が含まれることが好ましい。当業界で公知のように、「関連物質」には、規制当局、例えばU.S.FDAにより規制されているものが含まれることが好ましい。関連物質には、不純物Aならびに最多の未知の不純物が含まれることが好ましく、全てのプロムフェナク分解生成物が含まれることがより好ましい。このような不純物は、当業者により決定し、かつアッセイすることができる。当業界で公知のように、不純物Aとは、7-(4-プロモベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンである。

30

【0062】

好ましい実施形態の一つでは、使用する添加剤は眼科学的に許容されるものであり、これには、それらに限定されないが、緩衝剤、キレート剤、等張化剤、透過促進剤、界面活性剤、pH調整剤等が含まれる。

40

【0063】

本発明の実施形態の一つでは、本発明で使用する緩衝剤には、それらに限定されないが、酢酸塩バッファー、クエン酸塩バッファー、リン酸バッファー、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸水素ナトリウム七水和物、リン酸一ナトリウム、クエン酸、クエン酸一水和物または-アミノカプロン酸等が含まれる。

【0064】

別の実施形態では、本発明は、それらに限定されないが、エデト酸またはエチレンジアミン四酢酸（「EDTA」）二ナトリウム、EDTA二アンモニウム、EDTA二カリウム、

50

EDTAカルシウム二ナトリウム、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸（「HEDTA」）、エチレンジアミン四酢酸、モノ（トリエタノールアミン）塩（「TEA-EDTA」）、EDTA四ナトリウム、EDTA三カリウム、リン酸三ナトリウム、クエン酸二アンモニウム、ガラクタル酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、シクロデキストリン、クエン酸カリウム、エチレンジアミン-テトラ（メチレンホスホン酸）（「EDTMP」）のカリウム塩、クエン酸ナトリウム、EDTMPナトリウム等のキレート剤を含むことができる。

【0065】

本発明のさらに別の実施形態では、等張化剤を添加することができ、限定されないが、グリセリン、ソルビトール、水酸化ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、およびマンニトール、デキストロース、プロピレングリコールおよびそれらの組み合わせまたは他の任意の適切な眼科学的に許容される等張化剤などの等張化剤を含めることができる。

10

【0066】

本発明の好ましい実施形態の一つでは、ビヒクルを本実施形態の眼科組成物で使用することもできる。そのようなビヒクルには、それらに限定されないが、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、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸、ポリガラクツロン酸、キシログルカン、カーボポール、ポリカーボフィル、ゲランガム生理的食塩水、水、精製水、およびそれらの組み合わせが含まれる。

20

【0067】

本発明は、眼への刺激を起こす、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシスティン、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン等、およびそれらの混合物などの、どんな種類の抗酸化剤でも欠いてはならない。

20

【0068】

別の実施形態では、界面活性剤は、使用する場合、それらに限定されないが、ラウリル硫酸ナトリウム、ドキュセートナトリウム、ポリオキシアルキルエーテル、ポリオキシアルキルフェニルエーテル、ポリオキシル40硬化ヒマシ油（Cremophor RH 40）、ポリオキシ硬化ヒマシ油、ポリオキシソルビタンエステル、ソルビタンエステル、ポリソルベート、ポリオキシル35ヒマシ油、ソルビタンモノラウレート、ポロキサマーおよびそれらの混合物からなる群から選択することができる。

30

【0069】

pH調整剤には、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸等が含まれる。

【0070】

本発明に使用する添加剤は、無毒性でありかつ本眼科組成物に対して、組成物の使用に対してまたは、前記眼科組成物を投与するヒトもしくは動物に対して、有害な影響を実質的に有さないように（好ましくは使用する量で）、選択するのが好ましい。

【0071】

好ましい実施形態の一つでは、本発明は、水性液、溶液、乳濁液、分散液、懸濁液、逆乳濁液およびミクロ乳濁液、ナノ乳濁液、ナノリザーバーシステム、in situゲルドロップ、ナノ粒子システム、リポソームドロップ、生体付着性ゲルドロップ、ドロップ等の形態で、眼科組成物を提供する。

40

【0072】

別の実施形態では、本発明は、ヒトもしくは動物の眼、耳、および/または鼻に眼科組成物を投与することを含む、局所での眼科送達のための眼科組成物を提供することが好ましい。

【0073】

好ましい実施形態では、安定な溶液は、pH値が約6.5～約8、特に約7.0～約8.0、好ましくは約7.2～約7.8の範囲内であり、浸透圧が少なくとも約250mOsmol/kgおよび/または約350mOsmol/kg以下の範囲内の水溶液である

50

う。

【0074】

特に有用な実施形態では、担体構成要素の浸透圧または張度(tonicity)は、眼、特にヒトの眼液の張度に実質的に一致する。本発明の水溶液のpHは、市販製品と比較すると、眼液または涙液により近い。

【0075】

なおさらに好ましい実施形態では、本発明は、プロムフェナクおよび/または薬学的に許容される添加剤を含む、安定な水溶液を調製するプロセスを提供する。

【0076】

なおさらに、本発明はまた、プロムフェナクおよび/または薬学的に許容される添加剤を含む、安定な水溶液を含む、キットとして提供することもでき、前記水溶液は、薬学的に許容されるパッケージ材料から調製される容器内に含有される。

【0077】

薬学的に許容される任意のパッケージ材料が使用でき、眼科水溶液を含有するのに適したパッケージ材料が好ましく、プロムフェナク眼科水溶液を含有するのに適したパッケージ材料がより好ましい。薬学的に許容されるパッケージ材料には、それらに限定されないが、低密度ポリエチレン(「LDPE」)、高密度ポリエチレン(「HDPE」)、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエステル(例えば、ポリエチレンテレフタレートおよびポリエチレンナフタレート)、ナイロン、ポリ(ビニルクロライド)、ポリ(ビニリデンクロライド)、ポリ(テトラフルオロエチレン)および当業者に公知の他の材料が含まれる。LDPE、HDPEもしくはポリプロピレンから調製されるかまたはこれらを含む可撓なボトルが特に好ましい。

【0078】

好ましい容器には、ボトル、好ましくは点滴器(例えば、組成物の液滴適用に適したボトルまたはアンプル)、より好ましくは単回使用ボトルまたは点滴器が含まれる。容器は滅菌されることが好ましく、好ましくは充填する前に滅菌されることが好ましい。適切な任意の方法を使用して、容器を滅菌することができ、当業者はその方法を決定することができる。一部の好ましい方法には、ガンマ線照射への曝露および/またはエチレンオキサイドガスへの曝露が含まれる。

【0079】

水溶液は、無菌であることが好ましい。容器に充填された水溶液を含む製品は、無菌であることが好ましく、好ましくは容器が充填される時点で無菌であることが好ましい。水溶液は、無菌の多回使用または単回使用容器に充填されることが好ましく、好ましくは単回使用容器である。

【0080】

本発明は、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するための方法を提供し、その際、前記方法は、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む、抗酸化剤フリーで安定な水溶液を、それを必要とする患者の眼に、1日1回局所適用することを含む。その際、より詳細には、本発明はBACを欠いていることが好ましい。

【0081】

本発明は、白内障手術後の眼の炎症および痛みを治療するため、本発明の組成物を使用する方法を提供する。

【0082】

本発明は、プロムフェナクまたはその薬理学的に許容される塩、多形、エステルもしくは水和物および/または薬学的に許容される添加剤を含む、抗酸化剤フリーの、安定な水溶液を調製するプロセスを提供し、その際、より詳細には、本発明はBACを欠いていることが好ましい。

【0083】

好ましい実施形態では、本発明は、抗酸化剤フリーの、安定な水溶液を調製するプロセ

10

20

30

40

50

スを提供し、その際、前記組成物は、

1. 容器、例えばステンレス容器に精製水をバッチサイズの約 80 % 量を加える工程と、
2. バッファー系の 1 構成要素（例えば、クエン酸ナトリウム二水和物）を、攪拌の下、工程 1 に加え、溶解するまで混合する工程と、
3. キレート剤（例えば、エデト酸二ナトリウム）を、攪拌の下、工程 2 に加え、溶解するまで混合する工程と、
4. マンニトールを攪拌の下、工程 3 に加え、溶解するまで混合する工程と、
5. N S A I D（例えば、プロムフェナク）を攪拌の下、工程 4 に加え、溶解するまで混合する工程と、
6. 溶液の pH をチェックし、必要な場合、pH 7.0 ~ 8.0 に調整する工程と、
7. 容積を精製水でバッチサイズの 100 % とし、5 分間攪拌する工程と

を含むプロセスによって調製され、好ましくは連続した窒素バージをともなう。

【 0 0 8 4 】

指針として本開示を使用する当業者により決定されるように、上の工程の順序は変更することができ、2つ以上の工程を合わせることができる。

【 0 0 8 5 】

安定性試験

プロムフェナクの抗酸化剤フリーの安定な水溶液を、表 1 に示されている成分の範囲で調製し、50 にて 0 日間、15 日間および 30 日間ストレス試験に曝露し、提案された配合物の安定性を決定する。本発明の配合物の安定性を実証するため、ジェネリック医薬剤との比較試験を開始する。前記ジェネリック医薬剤は、0.09 % プロムフェナク溶液であり、U. S. F D A により認可され、表 2 に示されてあるように、X I B R O M（登録商標）（本明細書では「コントロール A」と定義）と定性的および定量的に同一であると考えられる。「コントロール A」の初期 pH は 8.2 であり、本発明の初期 pH は 7.7 である。

【 0 0 8 6 】

非加速または加速試験法を使用して、安定性を試験することができる。好ましいストレス（または加速）試験は、充填されている組成物 / 溶液を、L D P E ノズルおよび H D P E キャップを備える不透明な L D P E バイアルの中に入れる工程、2 次パッケージ材料にパッキングする工程、および暗所中 50 にて維持する工程を含む。初期（0 日）、15 日および 30 日について、不純物を H P L C にて測定する。

【 0 0 8 7 】

当業者により理解されるように、N S A I D がプロムフェナクを含むとき、測定される好ましい不純物には、最多の未知の不純物の量に関する特定とともに、不純物 A（7-（4-プロモベンゾイル）-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン）、および総不純物が含まれる。

【 0 0 8 8 】

10

20

30

【表1】

表1

成分	mg/ml での変化範囲
プロムフェナク	プロムフェナクナトリウム水和物の含量は 1.035mg/ml に維持する(プロムフェナク 0.9mg/ml に等しい)
エデト酸二ナトリウム	0.2~1.5
クエン酸ナトリウム二水和物	0.5~4.0
マンニトール	2~40
塩化ナトリウム	0.5~6.0
水酸化ナトリウム	QS
MilliQ 水	QS
pH	7.0~8.0

【0089】

【表2】

表2

配合物組成	比較研究	「コントロールA」	本発明(実施例1)
成分		mg/ml	mg/ml
プロムフェナクナトリウム水和物	1.035	1.035	
ホウ酸	11	X	
エデト酸二ナトリウム	0.2	1	
ポリソルベート 80	1.5	X	
ホウ酸ナトリウム	11	X	
亜硫酸ナトリウム無水物	2	X	
塩化ベンザルコニウム	0.05	X	
クエン酸ナトリウム二水和物	X	2.92	
マンニトール	X	20	
塩化ナトリウム	X	4.5	
水酸化ナトリウム	QS	QS	
MilliQ 水	QS	QS	

【0090】

結果および知見

BACを有する対照配合物(「コントロールA」)を、初期での、暗所中50°でのストレス安定性について二(2)週目および四(4)週目のプロムフェナク含量および関連物質について評価する。表3に結果が示されている。

【0091】

本発明の配合物を、初期において、暗所中50°でのストレス安定性の二(2)週目および四(4)週目において、プロムフェナク含量および関連物質について評価する。表4に結果が示されている。

【0092】

10

20

30

40

【表3】

表3

パラメーター	仕様範囲	初期、「コントロールA」	2週/50℃「コントロールA」	4週/50℃「コントロールA」
性状		清澄な緑黄色溶液	実施されず	清澄な緑黄色溶液
pH	7.9～8.7	8.24	8.34	8.27
不純物A	1%	検出されず	検出されず	検出されず
最多の未知の不純物	1%	0.05%	0.05%	0.17%
総不純物	3%	0.05%	0.05%	0.28%
アッセイ値	90～110%	99.7%	99.1%	99.6%

【0093】

【表4】

表4

パラメーター	仕様範囲	初期	2週/50℃	4週/50℃
性状		清澄な緑黄色溶液	清澄な緑黄色溶液	清澄な緑黄色溶液
pH	7.0～8.0	7.7	7.2	7.2
不純物A	1%	検出されず	0.06%	0.08%
最多の未知の不純物	1%	0.05%	0.07%	0.12%
総不純物	3%	0.05%	0.18%	0.46%
アッセイ値	90～110%	99.2%	100.3%	99.5%
亜硫酸ナトリウム含有量	NA	NA	NA	NA

【実施例】

【0094】

本発明の範囲が以下の実施例により説明されているが、これらの実施例は、いかなる方法によっても本発明の範囲を制限することを意味するものではない。

【0095】

用語「q.s.」とは、実施例において現れる箇所を問わず、「十分な量」の省略形で、これは、本発明の組成物においてその使用に対して過不足ないそのような量にある添加剤の量である。

【0096】

用語「(Deg. C)」とは、現れる箇所を問わず、「セルシウス度」の省略形であり、用語「N M T」とは、現れる箇所を問わず、「以下(Mot More Than)」の省略形である。

【0097】

実施例Iには、50にて四(4)週間(例えば、30日)のストレス安定性試験を受ける、良好な安定性が示されている。

【0098】

実施例1

【0099】

10

20

30

40

【表5】

表5

成分 (处方1)	量(mg/ml)
プロムフェナクナトリウム水和物	1.035
エデト酸二ナトリウム	1
クエン酸ナトリウム二水和物	2.92
マンニトール	20
塩化ナトリウム	4.5
水酸化ナトリウム	QS
MilliQ水	QS

【0100】

方法

1. 選択したステンレス容器に精製水をバッチサイズの約80%量を加える。
2. クエン酸ナトリウム二水和物を、攪拌の下、工程1に加え、溶解するまで混合する。
3. エデト酸二ナトリウムを、攪拌の下、工程2に加え、溶解するまで混合する。
4. マンニトールを攪拌の下、工程3に加え、溶解するまで混合する。
5. プロムフェナクナトリウム水和物を攪拌の下、工程4に加え、溶解するまで混合する。
6. 工程2から工程5まで、継続的窒素パージ。
7. 溶液のpHをチェックし、必要な場合、pH 7.0 ~ 8.0に調整する。
8. 容積を精製水でバッチサイズの100%とし、5分間攪拌する。

【0101】

BACを含む「コントロールA」について、50にて4週間のストレス安定性の結果
プロムフェナク含量を測定し、99.6%（範囲、90.0 ~ 110.0%）であることが見出され、最多の未知の不純物を測定し、0.17%（範囲、NMT 1.0%）であることが見出され、総不純物を測定し、0.28%（範囲、NMT 3.0%）であることが見出される。

【0102】

本発明について、50にて4週間のストレス安定性の結果（実施例1）

プロムフェナク含量は99.5%（範囲、90.0 ~ 110.0%）であると測定され、最多の未知の不純物は、0.12%（範囲、NMT 1.0%）であると測定され、総不純物は、0.46%（範囲、NMT 3.0%）であると測定される。

【0103】

「コントロールA」（BACおよび抗酸化剤を有する）と本発明（実施例1）（BACおよび抗酸化剤を有していない）との間で実施された比較安定試験により、50にて異なる時間（初期での、二（2）週目および四（4）週目の）で測定したとき、配合物に使用する成分は、調査した配合物の安定性に様々な影響を及ぼすことが示されている。

【0104】

本発明の配合物は、BACおよび/または例えは亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム等亜硫酸塩（複数可）などの抗酸化剤、および/またはアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーもしくはポリエチレングリコール脂肪酸エステルに対する必要性もなく、またはそれらを使用することなく、予想外にも、中性pH範囲で「コントロールA」の配合物と同じくらい安定である。

【0105】

実施例1に関する試験を、もう2つの安定条件にさらに拡大する。

（a）40および25%相対湿度条件下での貯蔵による6ヶ月加速試験。6ヶ月加速

10

20

30

40

50

試験の結果が表 9 (配合物 1) および表 10 (「コントロール A」) に提供されている。

(b) 25 および 40 % 相対湿度条件下での貯蔵による、6カ月長期試験も実施する。結果が表 11 に示されている。

【0106】

実施例 2

もう 1 つの配合物も、表 6 に従って調製し、これは、プロムフェナク遊離塩基の重量に基づいて 0.07 wt/vol % の濃度を有する。

【0107】

【表 6】

表 6

10

20

30

成分 処方 2	量(mg/ml)
プロムフェナクナトリウム水和物	0.805
エデト酸二ナトリウム	1.00
ポリソルベート 80	0.10
クエン酸ナトリウム二水和物	2.92
マンニトール	20.00
塩化ナトリウム	4.50
NaOH/HCl	q. s.
注入用水	1ml までの量

【0108】

上の配合物 (処方 2) を、コントロール配合物 (本明細書で「コントロール B」という) に対して安定性について試験する。6カ月加速試験とは、40 にて、25 % 以下の相対湿度での貯蔵をいう。6カ月加速試験の結果が表 7 (「コントロール B」、BAC0.005 wt/vol % を含む)、表 8 (表 6 の 0.07 % 配合物 (処方 2)、最初の 2 カ月) に提供されている。

【0109】

また、4週間ストレス試験も 50 にて実施する。表 6 の 0.07 % 配合物 (処方 2) について 4 週間ストレスの結果が表 12 に提供され、基準である「コントロール B」について 4 週間ストレスの結果が表 13 に提供されている。

【0110】

【表7】

試験パラメーター	仕様	スケジュール期間			
		初期	1カ月	2カ月	3カ月
外観	該当なし	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液
プロムフェナク遊離酸 0.9mg / アセイ値(HPLCによる)	該当なし	99.1%	NA	NA	97.0%
浸透圧(mOsmol/kg)	該当なし	310	NA	NA	320
pH	該当なし	7.78	NA	NA	7.80
関連物質(HPLCによる)					
- プロムフェナクナトリウム不純物 A	該当なし	0.02%	検出されず	検出されず	検出されず
- 最多の未知の不純物	該当なし	検出限度 未満	0.06%	0.25%	0.49%
- 総不純物	該当なし	0.02%	0.06%	0.40%	0.77%

【0 1 1 1】
【表8】

表8

試験パラメーター	仕様	スケジュール期間	
		初期	1カ月
外観	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液
プロムフェナク遊離酸 0.9mg のアツセイ値 (HPLC による)	プロムフェナク遊離酸 の表示量の 90.0% と 110.0% との間	99.0%	100.0%
浸透圧(mOsmol/kg)	250~350 mOsmol/kg	298	303
pH	7.0~8.0	7.66	7.58
関連物質(HPLC による)			
- プロムフェナクナトリ ウム不純物 A	1.0% 以下	0.01%	0.10%
- 最多の未知の不純物	1.0% 以下	0.08%	0.10%
- 総不純物	3.0% 以下	0.09%	0.20%

【0 1 1 2】

【表9】

試験パラメーター	仕様	スケジュール期間			
		初期	1カ月	2カ月	3カ月
外観	清澄、緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液
プロムフェナク遊離酸の表示量の90.0%と110.0%との間のアッセイ値(HPLCによる)	98.50%	100.50%	99.60%	99.90%	99.80%
浸透圧(mOsmol/kg)	250~350 mOsmol/kg	304	305	308	31.1
pH	7.0~8.0	7.49	7.39	7.42	7.41
関連物質(HPLCによる)					
- プロムフェナクナトリウム不純物A	1.0%以下	0.03%	0.06%	0.07%	0.10%
- 最多の未知の不純物	1.0%以下	0.08%	0.09%	0.10%	0.11%
- 総不純物	3.0%以下	0.19%	0.24%	0.26%	0.30%

【0113】

50

30

10

40

【表 10】

表 10

試験パラメーター	仕様	スケジュール期間			
		初期	1カ月	2カ月	3カ月
外観	清澄、緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液	清澄、 緑黃溶液
プロムフェナク遊離酸 0.9mg のアッセイ値(HPLC による)	プロムフェナク遊離酸 の表示量の 90.0% と 110.0% の間	99.60%	98.90%	97.60%	97.30%
浸透圧(mOsmol/kg)	250～350 mOsmol/kg	296	304	307	317
pH	7.8～9.0	8.50	8.41	8.36	8.31
関連物質(HPLC による)					
- プロムフェナクナトリウム 不純物 A	1.0% 以下	ND	ND	ND	ND
- 最多の未知の不純物	1.0% 以下	ND	ND	0.05%	0.18%
- 総不純物	3.5% 以下	ND	ND	0.10%	0.40%
					1.44%

【0114】

【表 11】

表 11

試験パラメーター	スケジュール期間		
	初期	3 カ月	6 カ月
外観	清澄、緑黄溶液	清澄、緑黄溶液	清澄、緑黄溶液
プロムフェナク遊離酸 0.9mg のアッセイ値(HPLC による)	98.5	99.1	98.0
浸透圧(mOsmol/kg)	304	305	306
pH	7.49	7.43	7.42
関連物質(HPLC による)			
- プロムフェナクナトリウム 不純物 A	0.03	0.07	0.09
- 最多の未知の不純物	0.08	0.09	0.08
- 総不純物	0.19	0.24	0.25

【0 1 1 5】

10

【表 12】

表 12

試験パラメーター	スケジュール期間		
	初期	2 週	4 週
外観	清澄、緑黄溶液	清澄、緑黄溶液	清澄、緑黄溶液
プロムフェナク遊離酸 0.9mg のアッセイ値(HPLC による)	99.0%	100.9%	102.0%
pH	7.66	7.54	7.57
関連物質(HPLC による)			
- プロムフェナクナトリウム 不純物 A	0.01%	0.10%	0.12%
- 最多の未知の不純物	0.08%	0.09%	0.10%
- 総不純物	0.09%	0.19%	0.28%

【0 1 1 6】

30

【表 13】

表 13

試験パラメーター	スケジュール期間		
	初期	2 週	4 週
外観	清澄、緑黄溶液	清澄、緑黄溶液	清澄、緑黄溶液
プロムフェナク遊離酸 0.9mg のアッセイ値(HPLC による)	99.1%	NA	99.30%
pH	7.78	NA	7.83
関連物質(HPLC による)			
- プロムフェナクナトリウム 不純物 A	0.02%	0.01%	ND
- 最多の未知の不純物	検出限度未満	0.14%	0.16%
- 総不純物	0.02%	0.15%	0.33%

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/042724

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K31/196 A61K47/12
ADD.

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)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/021507 A1 (SAWA SHIROU [JP] ET AL) 25 January 2007 (2007-01-25) paragraphs [0001] - [0004], [0009], [0010], [0027], [0062], [0064] example 1; table 1 example 6; table 4 paragraph [0112]; example 5 paragraph [0118]; example 8 paragraph [0122]; example 10 paragraph [0126]; example 12 paragraph [0128]; example 13 ----- US 2013/023575 A1 (HOSSEINI KAMRAN [US] ET AL) 24 January 2013 (2013-01-24) paragraph [0049]; table 2 paragraph [0051]; table 4 ----- -----	1-27
X		1-4,6-9, 12,14, 16-21, 24-27 -/-

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

Date of mailing of the international search report

31 July 2014

08/08/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Toulacis, C

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/042724

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/227928 A1 (HOSSEINI KAMRAN [US] ET AL) 9 September 2010 (2010-09-09) paragraph [0068]; example 1; table 1 -----	1-4,6-9, 12,14, 16-21, 24-27
X,P	US 2014/142182 A1 (PADILLA ANGELIQUEO E [US] ET AL) 22 May 2014 (2014-05-22) paragraph [0103]; tables 1-1R paragraph [0106]; tables 2-2R paragraph [0107]; tables 3-3R paragraph [0109]; tables 4-4R paragraph [0113]; table 5 paragraph [0119]; tables 6-6R -----	1-4,7, 10-13, 18-20, 22-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/042724

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2007021507	A1 25-01-2007	AT 520394	T 15-09-2011	
		CA 2560559	A1 11-05-2006	
		CN 1993118	A 04-07-2007	
		EP 1808170	A1 18-07-2007	
		ES 2369089	T3 25-11-2011	
		JP 4933897	B2 16-05-2012	
		KR 20070073600	A 10-07-2007	
		KR 20130080061	A 11-07-2013	
		US 2007021507	A1 25-01-2007	
		US 2012095101	A1 19-04-2012	
		US 2013005815	A1 03-01-2013	
		WO 2006049250	A1 11-05-2006	
<hr/>				
US 2013023575	A1 24-01-2013	CA 2840727	A1 31-01-2013	
		EP 2734188	A1 28-05-2014	
		US 2013023575	A1 24-01-2013	
		WO 2013016125	A1 31-01-2013	
<hr/>				
US 2010227928	A1 09-09-2010	CA 2753947	A1 10-09-2010	
		EP 2403493	A2 11-01-2012	
		US 2010227928	A1 09-09-2010	
		WO 2010102192	A2 10-09-2010	
<hr/>				
US 2014142182	A1 22-05-2014	US 2014142182	A1 22-05-2014	
		WO 2014078766	A1 22-05-2014	
<hr/>				

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,H,R,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

(72)発明者 シャー, マンダル ブイ.

インド国, エイチアール 122002, グルガーオン, エムジー ロード, エッセル タワーズ
アンバー コート ツー, 1001

(72)発明者 チョーダリー, ブラフラー

インド国, エイチアール 122001, グルガーオン セクター - 14 ハウス ナンバー
568

(72)発明者 バーリ, ディーパック

インド国, エイチアール 122002, グルガーオン セクター - 28, ザ ラバーナム
コンプレックス スシャント ロック フェイズ - ワン, エルジージー - 134

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 DD43 FF63

4C206 AA01 AA02 FA44 MA01 MA02 MA04 MA05 MA36 MA78 NA03
ZA08 ZA33 ZB11