(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
2009 年 10 月 8 日(08.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/123098 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/056473

(22) 国際出願日: 2009 年 3 月 30 日(30.03.2009)

(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:
61/041195 2008 年 3 月 31 日(31.03.2008) US

(71) 出願人: 杏林製薬株式会社(KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台２丁目５番地 Tokyo (JP). 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２丁目５番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 澤 嗣郎(SAWA, Shirou); 〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷一丁目５番４号 千寿製薬株式会社コーベクリエイティブセンター内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 田中 光雄, 外(TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見１丁目３番７号ＩＭＰビル 青山特許事務所 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: AQUEOUS LIQUID CONTAINING GATIFLOXACIN, METHOD FOR PRODUCTION THEREOF, AND METHOD FOR PREVENTION OF PRODUCTION OF PRECIPITATES DURING STORAGE OF THE AQUEOUS LIQUID AT LOW TEMPERATURE OR UPON FREEZING/THAWING OF THE AQUEOUS LIQUID

(54) 発明の名称: ガチフロキサシン含有水性液剤、その製造方法、および、該水性液剤の低温保存および凍結融解時の沈殿生成を抑制する方法

(57) **Abstract**: Disclosed is an aqueous liquid which comprises gatifloxacin, a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate of gatifloxacin or the pharmacologically acceptable salt in an amount of 0.65 to 2 w/v% in terms of free gatifloxacin content and at least one member selected from phosphoric acid, malonic acid, nicotinic acid amide or salts thereof in an amount of at least 0.5 w/v% and has a pH value of 5.8 to 6.9. In the aqueous liquid, the solubility of gatifloxacin is increased. When at least one member selected from nicotinic acid amide, caffeine, methylglucamine, methyl paraoxybenzoate and salts thereof is added to the aqueous liquid,the production of precipitates in the aqueous liquid during the storage of the aqueous liquid at a low temperature or freezing/thawing of the aqueous liquid can be prevented.

(57) 要約: ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして０．６５～２ｗ／ｖ%、ならびにリン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも１種を少なくとも０．５ｗ／ｖ%含有し、ｐＨが５．８～６．９である水性液剤を提供する。当該水性液剤においては、ガチフロキサシンの溶解度が増大しており、また、当該水性液剤にニコチン酸アミド、カフェイン、メチルグルカミン、パラオキシ安息香酸メチルおよびその塩から選択される少なくとも１種を含有させることにより、低温保存時および凍結融解時の沈殿生成を抑制することができる。

WO 2009/123098 A1

明 細 書

ガチフロキサシン含有水性液剤、その製造方法、および、該水性液剤の低温保存および凍結融解時の沈殿生成を抑制する方法

技術分野

[0001] 本発明は、ガチフロキサシン含有水性液剤、その製造方法、および、該水性液剤の低温保存および凍結融解時の沈殿生成を抑制する方法に関する。

背景技術

[0002] ガチフロキサシンは、ニューキノロン系合成抗菌剤であり、グラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマに対しても強力な抗菌力を示し、眼科領域においては細菌性結膜炎の治療用点眼剤として上市されている。ガチフロキサシンの溶解度はpHに依存し、生理的pH付近での溶解度は非常に低いことが知られている。

米国特許6333045号(特許文献1)には、薬物の角膜透過性, 溶解度の増大、結晶析出の防止を亢進する技術として、ガチフロキサシンの濃度が0．5w／v%より低い比較的低濃度のガチフロキサシンまたはその塩と低濃度のエデト酸ナトリウムを含有する水性液剤が開示されている。

[0003] また、エデト酸ナトリウムの使用は、点眼時の角膜などへの眼刺激性が問題となる報告も知られている(非特許文献1:Pharmaceutical Research, 15, 8: 1275-1279, 1998; 非特許文献2:Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 58, Ophthalmic Drug Delivery Systems: 188)。

特開平10－7568号(特許文献2)には、ピリドンカルボン酸またはその塩にカルシウム塩およびポリビニルピロリドンが添加されて、pH6．0～8．5に調整されたピリドンカルボン酸の溶解度を増大させた水性組成物が開示され、該水性組成物にさらにグリセリンまたはホウ酸を添加することにより、ピリドンカルボン酸の溶解度をさらに増大させることが記載されている。

[0004] 特開平8－193024号(特許文献3)には、ノルフロキサシンを薬効成分とし、少なくとも2種の酸性物質を含有し、かつそのうちの1種がホウ酸であり、pHが4．0～6．0

の範囲にある点眼剤組成物が開示されている。

特開2002－2825号（特許文献4）には、キノロン系抗菌薬を少なくとも1種または2種以上のリン酸塩溶液に溶解させ、pHを5．5～7．5にすると共に、浸透圧比を0．85～1．20に調整したキノロン系抗菌薬液体製剤が開示されている。

上記これらの文献の内容は、上記引用により本明細書の一部を構成するものとする。

[0005] 特許文献1：米国特許6333045号

特許文献2：特開平10－7568号

特許文献3：特開平8－193024号

特許文献4：特開2002－2825号

非特許文献1：Pharmaceutical Research, 15, 8: 1275-1279, 1998

非特許文献2：Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 58, Ophthalmic Drug Delivery Systems: 188

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の1つの目的は、ガチフロキサシンの溶解度を増大させ、pHが中性である眼への刺激の少ない澄明なガチフロキサシン高濃度含有水性液剤を提供することである。

本発明のもう1つの目的は、当該水性液剤の製造方法を提供することである。

本発明の他の目的は、ガチフロキサシン高濃度含有水性液剤における低温保存および凍結融解時の沈殿生成を抑制する方法を提供することである。

本発明のこれらの目的および他の目的ならびに効果を、以下の記載から当業者に明らかにする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、

（1）ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして0．65～2w／v％、ならびにリン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v％

含有し、pHが5．8～6．9である水性液剤、

(2)さらに、少なくとも0．2w／v%の塩化ナトリウムを含有する上記(1)記載の水性液剤、

(3)さらに、ニコチン酸アミド、カフェイン、メチルグルカミン、パラオキシ安息香酸メチルおよびその塩から選択される少なくとも1種を含有する上記(1)または(2)記載の水性液剤、

(4)ガチフロキサシン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を含有する水性液剤に、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v%配合し、pHを5．8～6．9に調整することを特徴とする、該水性液剤中のガチフロキサシンの溶解度を増大させる方法、

(5)ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして0．65～2w／v%含有する水性液剤に、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v%、塩化ナトリウムを少なくとも0．2w／v%配合し、pHを5．8～6．9に調整することを特徴とする、該水性液剤の凍結融解時の沈殿生成を抑制する方法、

(6)ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして0．65～2w／v%、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v%、塩化ナトリウムを少なくとも0．2w／v%を含有し、pHを5．8～6．9である水性液剤に、ニコチン酸アミド、カフェイン、メチルグルカミン、パラオキシ安息香酸メチルおよびその塩から選択される少なくとも1種を配合することを特徴とする、該水性液剤の低温保存および凍結融解時の沈殿生成を抑制する方法、および

(7)ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして液剤中0．65～2w／v%含有する水性液剤の製造方法であって、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v%配合し、pHを5．8～6．9に調整することを特徴とする製造方法、

に関する。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、ガチフロキサシン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を含有する水性液剤に、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を配合することにより、ガチフロキサシンの溶解度を増大させ、pHが中性である眼への刺激の少ない澄明なガチフロキサシン高濃度水性液剤の提供が可能となる。

[0009] また、本発明によれば、ガチフロキサシン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を含有する水性液剤に、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を配合することにより、エデト酸ナトリウムを添加しなくても、ガチフロキサシンの溶解度を増大させ、pHが中性である眼への刺激の少ない澄明なガチフロキサシン高濃度水性液剤の提供が可能となる。

さらに、本発明によれば、ガチフロキサシン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を含有する水性液剤に、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を配合し、エデト酸ナトリウムを少量の添加することにより、ガチフロキサシンの溶解度の増大を亢進し、pHが中性である眼への刺激の少ない澄明なガチフロキサシン高濃度水性液剤の提供が可能となる。

[0010] また、本発明によれば、ガチフロキサシンを含有する水性液剤に、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種ならびに塩化ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンを含有する水性液剤の凍結融解時の沈殿生成を抑制できる。

[0011] また、本発明によれば、エデト酸ナトリウムを添加しなくてもまたは少量の添加でも、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種ならびに塩化ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンを含有する水性液剤の凍結融解時の沈殿生成を抑制できる。

さらに、本発明によれば、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種ならびに塩化ナトリウムを配合し、エデト酸ナトリウムを少量の添加することにより、ガチフロキサシンを含有する水性液剤の凍結融解時の沈殿生成の抑制を亢進できる。

[0012] さらに、本発明によれば、ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして0．65～2w／v％、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v％、塩化ナトリウムを少なくとも0．2w／v％を含有し、pHが5．8～6．9である水性液剤に、ニコチン酸アミド、カフェイン、メチルグルカミン、パラオキシ安息香酸メチルおよびその塩から選択される少なくとも1種を配合することにより、ガチフロキサシンを含有する水性液剤の低温保存および凍結融解時の沈殿生成を抑制することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0013] ガチフロキサシンの化学名は、（±）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－7－（3－メチル－1－ピペラジニル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸である。

[0014] ガチフロキサシンの薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、酢酸等の有機酸との塩、あるいはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、セリウム、クロム、コバルト、銅、鉄、亜鉛、白金、銀等の塩が挙げられる。水和物としては、例えば、2／5、1／2、3／2、5水和物等が挙げられる。ガチフロキサシン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の配合量は、製剤の安定性（溶解性、沈殿抑制）の点から、遊離のガチフロキサシンとして、液剤中0．65～2w／v％、好ましくは0．7～1．5w／v％、より好ましくは0．7～1．1w／v％である。

[0015] リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩としては、リン酸、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二カリウム、マロン酸、マロン酸ナトリウム、マロン酸カリウム、ニコチン酸アミド等が挙げられる。また、それらの水和物も用いることができる。これらは、1種または2種以上の組合せで用いられる。リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドまたはそれらの塩の配合量は、水性液剤中のガチフロキサシンの溶解度を増大させるために用いる場合、少なくとも0．5w／v％、好ましくは0．6～3w／v％、より好ましくは0．7～2．2w／v％、特に好ましくは0．7～1．2w／v％である。

[0016] 塩化ナトリウムの配合量は、液剤中、少なくとも0．2w／v％、好ましくは0．2～1．8w／v％、より好ましくは0．2～1w／v％である。

[0017] 水性液剤のpHは、通常5．8～6．9、好ましくは5．9～6．6である。

[0018] ニコチン酸アミド、カフェイン、メチルグルカミン、パラオキシ安息香酸メチルおよびその塩は、1種または2種以上の組み合わせで用いられる。パラオキシ安息香酸メチルの塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられる。これらの配合量は、水性液剤の低温保存および凍結融解時の沈殿生成を抑制するために用いる場合、少なくとも0．01w／v％、好ましくは0．02～3w／v％、より好ましくは0．05～1w／v％である。

[0019] 本発明の水性液剤には、必要に応じて、さらに、等張化剤（例えば、塩化カリウム、ホウ酸、グリセリン、プロピレングリコール、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル類等）、粘性剤（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メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等）、pH調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム、酢酸、リン酸等）、安定化剤（エデト酸ナトリウム、クエン酸等）等を適宜添加してもよい。なお、エデト酸ナトリウムを添加する場合、0．01～0．1w／v％であることが好ましい。

[0020] 本発明の水性液剤は、所望の成分を分散、溶解するような当該分野で公知の製剤技術を用いて、眼局所投与用の剤形、好ましくは点眼剤の剤形に製造することができる。

[0021] 本発明において、「低温」とは4℃前後の温度をいい、好ましくは4℃±1℃である。

実施例

[0022] 以下に、試験例、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0023] 試験例1 ガチフロキサシンの溶解度試験

（試験方法）

表1に示す処方に従い、所定量の添加剤を添加したガチフロキサシン飽和溶液を調製した。リン酸二水素ナトリウム、ホウ酸およびマロン酸を配合した溶液は、塩酸および水酸化ナトリウムでpH6．5に調整した後、室温で3時間撹拌した。ニコチン酸アミドを配合した溶液は、塩酸および水酸化ナトリウムでpH6．0に調整した後、ガラスアンプルに充填し、室温で2日間振盪した。対照として、添加剤なしのガチフロキサシン飽和溶液を調製し、塩酸および水酸化ナトリウムでpH6．5に調整した後、室温で3時間撹拌した。各溶液をメンブランフィルター（0．45μm）でろ過し、ろ液1mLを正確に量り、希釈液を加えて正確に50mLとした。この液3mLを正確に量り、内部標準液3mLを正確に加え、希釈液を加えて正確に20mLとし、試料溶液とした。試料溶液20μLにつき、以下のHPLC条件で、ガチフロキサシンの濃度を測定した。溶解度は、ガチフロキサシン3／2水和物として換算した。

[0024] （HPLC測定条件）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）

カラム：Inertsil ODS－2　4．6mmφ×150mm、5μm、ジーエルサイエンス

カラム温度：40℃

移動相：アセトニトリル180mL、水810mL、トリエチルアミン10mLを混和し、リン酸でpH4．5に調整した。

流速：0．8　mL／min

注入量：20μL

内標準溶液：p－アミノ安息香酸メチルの移動相溶液（1→10000）

希釈液：アセトニトリル：水：リン酸混液（200：800：0．8）

[0025] （結果）

結果を表1に示す。

[表1]

添加剤	添加剤の濃度(w/v%)	ガチフロキサシン溶解度 (w/v%)
なし	0	0.53
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.5 1	0.72 0.91
マロン酸	0.5 1	0.96 0.93
ニコチン酸アミド	1	1.41
ホウ酸	0.5 1	0.58 0.62

表1に示すように、リン酸二水素ナトリウム、マロン酸およびニコチン酸アミドを少なくとも0．5w／v%配合することにより、ガチフロキサシンの溶解度が増大した。一方、ホウ酸は、1%配合しても0．6w／v%程度の溶解度であった。

[0026] 試験例2 凍結融解時の沈殿生成抑制に及ぼす塩化ナトリウムの効果

(試験方法)

表2に示す処方に従い、常法により実施例1および比較例1～3のガチフロキサシン含有水性液剤を調製した。各水性液剤をガラスアンプルに充填し、－30℃の冷凍庫に保存した。凍結した水性液剤を室温に戻して融解した。沈殿が生成したものについては、激しく振盪した。これらの凍結、融解の操作を10回繰り返した後、性状を肉眼で観察した。以下に示す基準に従い、沈殿生成の有無を判定した。

[0027] (沈殿生成の判定)

－:不溶性異物および性状の変化が無かった。

＋＋:顕著に不溶性異物が生成した。

[表2]

処方(w/v%)	実施例1	比較例1	比較例2	比較例3
ガチフロキサシン3/2水和物	0.75	0.75	0.75	0.75
リン酸二水素ナトリウム二水和物	2.0	2.0	－	－
ホウ酸	－	－	2.0	－
クエン酸ナトリウム	－	－	－	2.0
塩化ナトリウム	0.2	－	0.2	0.2
塩酸／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	6.5	6.5	6.5	6.5
沈殿生成	－	＋＋	＋＋	＋＋

リン酸二水素ナトリウムおよび塩化ナトリウムを配合した実施例1は、ガチフロキサシン含有水性液剤を凍結融解した時の沈殿生成を抑制した。これに対して、塩化ナトリウムを配合していない比較例1は、凍結融解時の沈殿抑制効果は見られなかった。また、緩衝剤としてホウ酸を配合した比較例2およびクエン酸ナトリウムを配合した比較例3では、塩化ナトリウムを添加しても凍結融解時の沈殿抑制効果は見られなかった。

[0028] 試験例3 凍結融解時の沈殿生成抑制に及ぼすpHの効果

(試験方法)

表3に示す処方に従い、常法により実施例2～3および比較例4～5のガチフロキサシン含有水性液剤を調製した。各水性液剤をガラスアンプルに充填し、－30℃の冷凍庫に保存した。凍結した水性液剤を室温に戻して融解した。沈殿が生成したものについては、激しく振盪した。これらの凍結、融解の操作を10回繰り返した後、性状を肉眼で観察した。以下に示す基準に従い、沈殿生成の有無を判定した。

[0029] (沈殿生成の判定)

－:不溶性異物および性状の変化が無かった。

＋＋:顕著に不溶性異物が生成した。

[表3]

処方(w/v%)	実施例2	実施例3	比較例4	比較例5
ガチフロキサシン3/2水和物	0.75	0.75	0.75	0.75
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.8	0.8	0.8	－
クエン酸ナトリウム	－	－	－	0.8
塩化ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2
塩酸／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	6.0	6.5	7.0	6.5
沈殿生成	－	－	＋＋	＋＋

ガチフロキサシン含有水性液剤にリン酸二水素ナトリウム二水和物を配合し、pHを7未満とすることにより、ガチフロキサシン含有水性液剤を凍結融解した時の沈殿生成を抑制した。一方、pHを7とした場合(比較例4)やリン酸二水素ナトリウム二水和物に替えてクエン酸ナトリウムを添加した場合(比較例5)には、凍結融解時に顕著に不溶性異物が生成した。

[0030] 製剤実施例

表4に示す処方に従い、常法によりガチフロキサシン含有点眼剤を調製した。

[表4]

処方(w/v%)	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
ガチフロキサシン3/2水和物	0.75	0.75	0.75	1.0	1.0
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.8	－	－	1.0	－
マロン酸	－	1.0	－	－	－
ニコチン酸アミド	－	－	1.0	－	1.0
塩化ナトリウム	0.55	0.9	0.85	0.75	0.55
塩化ベンザルコニウム	0.005	－	0.005	0.005	－
エデト酸ナトリウム	0.01	－	0.01	0.01	－
塩酸／水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
ｐＨ	6.0	6.5	6.0	6.0	6.0

[0031] 試験例4 低温保存試験および凍結融解試験

(試験製剤の調製)

25℃の精製水2500mLにキサンタンガム6．25gを攪拌しながら徐々に添加した。80℃に加温し、1時間ごとに加温により蒸発した水分を補充しながら、5時間攪拌した。加温撹拌終了後、室温下で放冷した。溶液が30℃以下になった時点で、水を加えて全量を2500mLとした。5μmのメンブランフィルターを用いてろ過し、0．25％キサンタンガム溶液とした。この0．25％キサンタンガム溶液1600mLに塩化ナトリウム11g、リン酸二水素ナトリウム二水和物16g、ガチフロキサシン3／2水和物15g、0．5％エデト酸ナトリウム液40mLを加え、溶解した。0．2％塩化ベンザルコニウム液50mLを添加し、溶解した。精製水を加えて、全量を1800mLとし、ガチフロキサシン含有溶液とした。ガチフロキサシン含有溶液90mLを量り、pHを6に調整した後、精製水を加えて、全量を100mLとし、0．22μmのメンブランフィルターを用いてろ過滅菌を行い、ポリプロピレン(PP)容器およびポリエチレン(PE)容器にそれぞれ5mLずつ充填した(処方1)。また、ガチフロキサシン含有溶液を90mLずつ量り、表5に示す処方2～13となるよう各添加剤を加えて溶解し、pHを6に調整した後、精製水を加えて、全量を100mLとし、0．22μmのメンブランフィルターを用いてろ過滅菌を

行い、ポリプロピレン容器およびポリエチレン容器にそれぞれ5mLずつ充填した(処方2～13)。

[0032] [表5-1]

成分・分量 (w/v%)	処方1	処方2	処方3	処方4	処方5
ガチフロキサシン3/2水和物	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
キサンタンガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
エデト酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
グルタミン酸ナトリウム	-	0.1	-	-	-
ニコチン酸アミド	-	-	1	-	-
カフェイン	-	-	-	1	-
メチルグルカミン	-	-	-	-	1
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6	6	6	6	6

[0033] [表5-2]

成分・分量 (w/v%)	処方6	処方7	処方8	処方9	処方10
ガチフロキサシン3/2水和物	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
キサンタンガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
エデト酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
チロキサポール	0.1	-	-	-	-
ポリソルベート80	-	0.1	-	-	-
塩化マグネシウム	-	-	1	-	-
トロメタミン	-	-	-	1	-
プロピレングリコール	-	-	-	-	1
塩酸	適量	適量	-	適量	適量
水酸化ナトリウム	-	-	適量	-	-
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6	6	6	6	6

[0034] [表5-3]

成分・分量 (w/v%)	処方11	処方12	処方13
ガチフロキサシン3/2水和物	0.75	0.75	0.75
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.8	0.8	0.8
キサンタンガム	0.2	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.55	0.55	0.55
エデト酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.005	0.005	0.005
パラオキシ安息香酸メチル	0.05	-	-
パラオキシ安息香酸プロピル	-	0.02	-
ポビドン K-30	-	-	1
塩酸	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量
pH	6	6	6

キサンタンガムは大日本住友製薬株式会社製エコーガムTを使用した。

[0035] (試験方法)

(1)低温(4℃)保存試験

各処方のガチフロキサシン含有点眼剤各4検体を4℃で4週間保存し、性状を肉眼観察した。沈殿生成の有無は、下記の判定基準に従って判定し、不溶性異物および性状変化が検出された検体(+)の数を調べた。

(2)凍結融解試験

各処方のガチフロキサシン含有点眼剤各3検体を−30℃で凍結した。その後25℃に保存して融解した。これらの凍結、融解の操作を10回繰り返した後、検体が十分融解したことを確認後、性状を肉眼観察した。沈殿生成の有無は、下記の判定基準に従って判定し、不溶性異物および性状変化が検出された検体(+)の数を調べた。

(沈殿生成の判定)

−:不溶性異物および性状の変化が無かった。

+:不溶性異物および性状の変化が検出された。

[0036] (結果)

表6に低温(4℃)保存試験の結果を示す。

[表6]

処方番号	容器	例数	Initial	4週保存後
処方1	PP	4	0	2
	PE	4	0	2
処方2	PP	4	0	3
	PE	4	0	2
処方3	PP	4	0	0
	PE	4	0	0
処方4	PP	4	0	0
	PE	4	0	0
処方5	PP	4	0	0
	PE	4	0	0
処方6	PP	4	0	2
	PE	4	0	4
処方7	PP	4	0	0
	PE	4	0	0
処方8	PP	4	0	4
	PE	4	0	4
処方9	PP	4	0	0
	PE	4	0	0
処方10	PP	4	0	0
	PE	4	0	0
処方11	PP	4	0	0
	PE	4	0	0
処方12	PP	4	0	2
	PE	4	0	1
処方13	PP	4	0	3
	PE	4	0	3

[0037] 表7に凍結融解試験の結果を示す。

[表7]

処方番号	容器	例数	Initial	10回後
処方1	PP	3	0	1
	PE	3	0	1
処方2	PP	3	0	2
	PE	3	0	3
処方3	PP	3	0	0
	PE	3	0	0
処方4	PP	3	0	0
	PE	3	0	0
処方5	PP	3	0	0
	PE	3	0	0
処方6	PP	3	0	1
	PE	3	0	0
処方7	PP	3	0	2
	PE	3	0	3
処方8	PP	3	0	3
	PE	3	0	3
処方9	PP	3	0	3
	PE	3	0	3
処方10	PP	3	0	3
	PE	3	0	3
処方11	PP	3	0	0
	PE	3	0	0
処方12	PP	3	0	0
	PE	3	0	0
処方13	PP	3	0	3
	PE	3	0	2

[0038] 以上の結果から、ガチフロキサシン含有点眼剤にニコチン酸アミド、カフェイン、メチルグルカミンおよびパラオキシ安息香酸メチルを添加することにより、低温(4℃)保存および凍結融解条件での沈殿生成を抑制できることが分かった。

産業上の利用可能性

[0039] 以上記載したごとく、本発明によれば、ガチフロキサシンの溶解度を増大させ、pHが中性である眼への刺激の少ない澄明なガチフロキサシン高濃度含有水性液剤を提供することができ、また、ガチフロキサシン高濃度含有水性液剤における低温保存および凍結融解時の沈殿生成を抑制することができる。

請求の範囲

[1] ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして0．65～2w／v％、ならびにリン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v％含有し、pHが5．8～6．9である水性液剤。

[2] さらに、少なくとも0．2w／v％の塩化ナトリウムを含有する請求項1記載の水性液剤。

[3] さらに、ニコチン酸アミド、カフェイン、メチルグルカミン、パラオキシ安息香酸メチルおよびその塩から選択される少なくとも1種を含有する請求項1または2記載の水性液剤。

[4] ガチフロキサシン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を含有する水性液剤に、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v％配合し、pHを5．8～6．9に調整することを特徴とする、該水性液剤中のガチフロキサシンの溶解度を増大させる方法。

[5] ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして0．65～2w／v％含有する水性液剤に、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v％、塩化ナトリウムを少なくとも0．2w／v％配合し、pHを5．8～6．9に調整することを特徴とする、該水性液剤の凍結融解時の沈殿生成を抑制する方法。

[6] ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして0．65～2w／v％、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v％、塩化ナトリウムを少なくとも0．2w／v％を含有し、pHを5．8～6．9である水性液剤に、ニコチン酸アミド、カフェイン、メチルグルカミン、パラオキシ安息香酸メチルおよびその塩から選択される少なくとも1種を配合することを特徴とする、該水性液剤の低温保存および凍結融解時の沈殿生成を抑制する方法。

[7] ガチフロキサシン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を遊離のガチフロキサシンとして液剤中0．65～2w／v％含有する水性液剤の製造方法

であって、リン酸、マロン酸、ニコチン酸アミドおよびそれらの塩から選択される少なくとも1種を少なくとも0．5w／v%配合し、pHを5．8～6．9に調整することを特徴とする製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/056473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/496(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P31/04*(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)
A61K31/496, A61P27/02, A61P31/04

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 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/10570 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 March, 2000 (02.03.00), Full text; particularly, Claims; page 2, lines 14 to 26; example 3 & US 6333045 B1 & EP 1025846 A1	1-7
A	Saleh Al-Dgither et al., Development and validation of an HPLC method for the determination of gatifloxacin stability in human plasma, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006, Vol.41, p.251-255	1-7

☒ 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
13 May, 2009 (13.05.09)	26 May, 2009 (26.05.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/056473

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2008/044734 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 April, 2008 (17.04.08), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0013], [0027] (Family: none)	1-7

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０５６４７３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/496(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P31/04(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.　A61K31/496, A61P27/02, A61P31/04

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	１９７１－２００９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００９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）

CA/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 00/10570 A1（千寿製薬株式会社）2000.03.02, 全文、特に、【特許請求の範囲】、第２頁第１４～２６頁、及び、実施例３ & US 6333045 B1 & EP 1025846 A1	1-7
A	Saleh Al-Dgither et al., Development and validation of an HPLC method for the determination of gatifloxacin stability in human plasma, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006, Vol.41, p.251-255	1-7

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １３．０５．２００９	国際調査報告の発送日 ２６．０５．２００９
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 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）　４Ｃ　９２６１ 松波　由美子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

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
Ｐ，Ｘ	WO 2008/044734 A1（杏林製薬株式会社）2008.04.17，全文、特に、特許請求の範囲、及び、段落番号【００１３】、【００２７】（ファミリーなし）	1-7