

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4699573号  
(P4699573)

(45) 発行日 平成23年6月15日 (2011.6.15)

(24) 登録日 平成23年3月11日 (2011.3.11)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 K 47/18 (2006.01)** A 6 1 K 47/18  
**A 6 1 K 47/40 (2006.01)** A 6 1 K 47/40  
**A 6 1 P 27/02 (2006.01)** A 6 1 P 27/02

請求項の数 11 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願平9-512352	(73) 特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成8年9月5日 (1996.9.5)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(65) 公表番号	特表平11-512445	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(43) 公表日	平成11年10月26日 (1999.10.26)	(74) 復代理人	100116919 弁理士 齋藤 房幸
(86) 国際出願番号	PCT/EP1996/003898	(74) 復代理人	100122747 弁理士 田中 洋子
(87) 国際公開番号	W01997/010805	(72) 発明者	キス, ギョエルギー ラヨス
(87) 国際公開日	平成9年3月27日 (1997.3.27)		スイス国 ツエーハー 8273 トリボ ルティンゲン ケバーリシュトラーセ 2 1
審査請求日	平成15年6月20日 (2003.6.20)		
審査番号	不服2008-30401 (P2008-30401/J1)		
審査請求日	平成20年12月1日 (2008.12.1)		
(31) 優先権主張番号	95810575.1		
(32) 優先日	平成7年9月18日 (1995.9.18)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロデキストリンおよび第四級アンモニウム化合物を含む眼用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シクロデキストリン、  
 第四級アンモニウム塩、  
 プロピレングリコール、ならびに  
塩酸ベタキシロール、塩酸ジピペフリン、塩酸ピロカルピン、ならびにクロラムフェニコ  
 ール、ジクロフェナク、レボブノロール、レボカバスチンおよびその眼科的に許容しうる  
 塩よりなる群から選択される薬学的に活性な化合物  
 を含む、保存された眼用組成物であって、プロピレングリコールが 1 - 10 重量%の量、  
 第四級アンモニウム塩が 0.001 - 0.05 重量%の量、そして薬学的に活性な化合物  
 が 0.01 - 0.5 重量%の量で存在する、組成物。

【請求項 2】

更に担体を含む、請求項 1 記載の保存された眼用組成物。

【請求項 3】

更に緩衝化剤、可溶化剤、錯化剤、安定化剤、第四級アンモニウム塩とは異なる保存料、  
 張度増強剤および増量剤よりなる群から選択される 1 つ以上の佐剤を含む、請求項 1 記載  
 の保存された眼用組成物。

【請求項 4】

更に担体および可溶化剤を含む、請求項 1 記載の保存された眼用組成物。

【請求項 5】

更に担体、可溶化剤および錯化剤を含む、請求項 1 記載の保存された眼用組成物。

【請求項 6】

第四級アンモニウム塩が、塩化セパゾニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム（セトリマイド）、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゾオキソニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化ドミフェン（Bradosol（登録商標））および塩化ベンザルコニウムから選択される、請求項 1～5 記載の保存された眼用組成物。

【請求項 7】

シクロデキストリンが、 $\alpha$ -、 $\beta$ - および  $\gamma$ -シクロデキストリン、その誘導体およびそれらの混合物から選択される、請求項 1～5 記載の保存された眼用組成物。

【請求項 8】

シクロデキストリンが、モノ-、ジグリコシル- $\alpha$ -シクロデキストリン、モノ-、ジマルチシル- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\gamma$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\beta$ -シクロデキストリンおよびジメチル- $\gamma$ -シクロデキストリンから選択される、請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】

担体が、水；メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロース誘導体；中性カルボポール並びにそれらの混合物から選択される、請求項 2 記載の保存された眼用組成物。

【請求項 10】

可溶化剤が、タイロキサポール、脂肪酸グリセロールポリエチレングリコールエステル、脂肪酸ポリエチレングリコールエステル、ポリエチレングリコール、グリセロールエーテルおよびこれらの化合物の混合物から選択される、請求項 3 または 4 記載の保存された眼用組成物。

【請求項 11】

錯化剤が、EDTA または EDTA 二ナトリウムである、請求項 3 または 5 記載の保存された眼用組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、医薬組成物、詳細には、シクロデキストリン、第四級アンモニウム塩、アルキレングリコールおよび薬学的に活性な化合物を含む、保存された眼用組成物を記載する。先行技術には多くの眼用組成物が記載されている。大多数の先行技術の眼用組成物は、ヒトの涙液を特徴付ける性質、例えば、浸透圧重量モル濃度、粘度または pH を扱っている。このような組成物に関する他の刊行物は、眼用組成物の保存に関するものである。扱われる話題は、異なる解決法により取り組むことができる。幾つかのこれらの提案された解決法を、以下に短く総説する。

EP 349,487 は、殺菌剤として第四級アンモニウム塩、即ちブラドソル（Bradosol）<sup>R</sup> を含む抗菌性眼用液剤およびこの使用方法を記載している。

ヒドロキシエチルセルロースを含有する眼用液剤は、GB 2,169,508 に記載されており、この液剤は、人工涙液として役立つであろう。

EP 76,136 は、コンタクトレンズのための消毒用水性液剤を記載しており、この液剤は、例えば、オナマー M（Onamer M）<sup>TM</sup> のような、ある種の高分子第四級アンモニウム化合物を含有する。

DE 2,839,752（Toko）は、眼科用ゲル剤を開示しており、これは、5～8 の範囲の pH および 20 で 1,000 から 100,000 mPas の粘度を有する、0.001～0.5 重量%の NaCl を含むことを特徴とする、0.05～5 重量%のポリマー含量のカルボキシビニルポリマーの水溶液、水溶性塩基性化合物、治療的に有効量の一般的な眼科用薬剤の均質な混合物である。

GB 2,196,265（Resdevco）は、無機塩 1.5 mmol/l 未満を含有する、必要な補助剤または助剤と組合せた生理学的に許容しうる有機湿潤剤の実質的に等張な溶液よりなる点眼剤を開示している。

10

20

30

40

50

EP 37,043 (Wellcome) は、トリメトプリムとポリミキシン、そのためのビヒクル、保存料を含有する水銀および等張剤を含む等張性液体製剤を記載しており、その等張剤は、非イオン性ポリヒドロキシ化合物を含むことを特徴とする。

シクロデキストリンは、眼用組成物を扱っている幾つかの出願において提案されてきた。WO 94/15582 (Javittら) は、例えば、有効量の炭酸脱水酵素阻害剤、および同時に局所投与される場合に、その炭酸脱水酵素阻害剤の生物学的利用性を増大させるのに有効な量のアモルファスのシクロデキストリンを含む眼用組成物を記載している。

およびシクロデキストリン、特に部分的にエーテル化されたその誘導体が、水にやや溶けにくいまたは水中で不安定な医薬物質の包接複合体を含む製剤のために、EP 149,197およびEP 197,571 (両方ともJanssen) で提案されている。

また、第四級アンモニウム塩により眼用医薬を保存することも知られている (例えば、EP-A-306,984を参照のこと)。明らかに満たす必要のある様々な要求のため、眼用医薬の保存のために実際に適用できた第四級アンモニウム塩は非常に少なく、これらは、詳細には、EP-A-306,984に明示された3つの物質、臭化セチルメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウムおよび塩化ベンザルコニウムである (EP-A-242,328も参照のこと)。現在のところ眼用医薬のための好適な保存料は、典型的には塩化ベンザルコニウムであり (例えば、EP-A-306,984、2ページ、31~33行を参照のこと)、これは以下の構造を有する：塩化N-ベンジル-N-(C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>アルキル)-N,N-ジメチルアンモニウム。

別の刊行物において、シクロデキストリンおよび塩化ベンザルコニウムのような保存料を含むことを特徴とする眼用液剤が総説されている (Karl-Heinz Froemming and Josef Szejtli, Cyclodextrins in Pharmacy, 1994, Kluwer Academic Publishers, 181ページ、10~21行を参照のこと)。著者らは、シクロデキストリンが、例えば、薬剤の溶解性または薬剤の生物学的利用性の改善に及ぼす正の影響力を有するかもしれないことを指摘している。これとは対照的に同じ著者らは、シクロデキストリンが、このような眼用組成物に及ぼす負の影響力、即ち、薬剤/シクロデキストリン複合体の安定度定数が非常に大きいならば薬剤の生物学的利用性の低下、および特に、例えば、塩化ベンザルコニウムのようなある種の保存料に関して保存効力の損失ももたらすかもしれないことを教示している。

したがって解決すべき課題は、良好な眼許容性を有し、更に眼に局所投与される場合に高い生物学的利用性を有する薬学的に活性な化合物を含む、保存された眼用水性液剤を提供することよりなる。換言すれば解決すべき課題は、(1)局所投与のための眼用組成物内のシクロデキストリンと、眼が許容しうる第四級アンモニウム塩との両方の正の効果を維持すること、および(2)特に第四級アンモニウム塩保存料に対するシクロデキストリンの負の影響力を排除することよりなる。

驚くべきことに、注意深くバランスさせた組成物が、眼用製剤に関して上述した全ての基準を実際に満たすことが見い出された。したがって本発明の第一の側面は、シクロデキストリン、第四級アンモニウム塩、アルキレングリコールおよび薬学的に活性な化合物を含む、保存された眼用組成物である。

更に詳細には、本発明のアルキレングリコールは、その既知の張度増強作用とは異なる特別な機能を示すことが見い出された。アルキレングリコールは、張度および/または溶解性増強剤としてなお作用する一方、アルキレングリコールは、保存料としてのその機能における第四級アンモニウム塩の効力、更には薬学的に活性な化合物に及ぼすシクロデキストリンの生物学的利用性増強力の両方を増強 (または少なくとも維持) していることが見い出された。換言すれば、薬学的に活性な化合物に及ぼすシクロデキストリン自体または第四級アンモニウム塩自体から知られている全ての効果は、典型的には相乗的に増強される。本発明により製造される眼用組成物は、先行技術の組成物に比較して、通常非常に低濃度の保存料または眼用薬剤を含有する。したがってこのような眼用組成物は、典型的には優れた眼許容性を示す。これに加えて、本発明の眼用組成物は、典型的には使用される薬学的に活性な薬剤に安定性の改善をもたらす。

別の側面は、シクロデキストリン、第四級アンモニウム塩、アルキレングリコール、薬学的に活性な化合物および担体を含む、保存された眼用組成物である。

10

20

30

40

50

本発明はまた、シクロデキストリン、第四級アンモニウム塩、アルキレングリコール、薬学的に活性な化合物、担体、並びに緩衝化剤、可溶化剤、錯化剤、安定化剤、第四級アンモニウム塩とは異なる保存料、張度増強剤および増量剤よりなる群から選択される1つ以上の佐剤 (excipient) を含む、保存された眼用組成物に関する。

別の側面は、シクロデキストリン、第四級アンモニウム塩、アルキレングリコール、薬学的に活性な化合物、担体および可溶化剤を含む、保存された眼用組成物である。

更に別の側面は、シクロデキストリン、第四級アンモニウム塩、アルキレングリコール、薬学的に活性な化合物、担体、可溶化剤および錯化剤を含む、保存された眼用組成物である。

本発明により眼用組成物は、特に、液剤、懸濁剤、軟膏剤、ゲル剤または固体挿入物の剤型で、好都合に眼に局所投与される。このような組成物は、例えば、約0.000001 ~ 約10.0重量%、好ましくは約0.001 ~ 約1.0重量%の範囲、または更に好ましくは約0.01 ~ 約0.5重量%の範囲、そして最も好ましくは0.025 ~ 0.1重量%の範囲の薬学的に活性な成分を含む。活性成分の用量は、投与の様式、要件、年齢および/または個別の症状のような、種々の因子に依存する。

対応する眼用組成物のために、当業者に公知の他の通常の薬学的に許容しうる佐剤および添加剤、例えば、後述のタイプのもの、特に、担体、安定化剤、可溶化剤、張度増強剤、緩衝化剤、第四級アンモニウム塩とは異なる保存料、増粘剤、錯化剤および他の佐剤が使用される。このような添加剤および佐剤の例は、米国特許第5,134,124号および4,906,613号に見いだすことができる。このような組成物は、例えば、活性成分を、対応する佐剤および/または添加剤と混合して対応する眼用組成物を生成することにより、それ自体公知の方法で調製される。

本発明により使用される担体は、典型的には局所または全身投与に適切なものであり、例えば、0.5 ~ 5重量%のヒドロキシエチルセルロース、オレイン酸エチル、カルボキシメチル-セルロース、ポリビニルピロリドンおよび眼に使用するための他の非毒性水溶性ポリマー (例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロース誘導體; ポリアクリル酸の塩またはアクリル酸エチルのようなアクリラートまたはメタクリラート; ポリアクリルアミド; ゼラチン、アルギン酸塩、ペクチン、トラガント、カラヤゴム、キサンタンガム、カラゲニン、寒天およびアラビアゴムの天然物; デンプンアセタートおよびヒドロキシプロピルデンプンのようなデンプン誘導體; 更にはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキシド、好ましくは中性カルボポール (Carbopol) のような架橋ポリアクリル酸のような合成物、またはこれらのポリマーの混合物など) を含む、水、水とC<sub>1</sub>-からC<sub>7</sub>-アルカノールのような水混和性溶媒との混合物、植物油または鉱物油である。好適な担体は、水; メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロース誘導體; 中性カルボポール、またはこれらの混合物である。担体の濃度は、例えば、活性成分の濃度の1 ~ 100,000倍である。

本発明の眼用組成物に使用される可溶化剤は、例えば、タイロキサポール (tyloxapol)、脂肪酸グリセロールポリエチレングリコールエステル、脂肪酸ポリエチレングリコールエステル、ポリエチレングリコール、グリセロールエーテルまたはこれらの化合物の混合物である。特に好適な可溶化剤の具体例は、ヒマシ油とエチレンオキシドの反応生成物、例えば、市販品のクレモホル E L (Cremophor EL)<sup>R</sup> またはクレモホル R H 40 (Cremophor RH 40)<sup>R</sup> である。ヒマシ油とエチレンオキシドの反応生成物は、眼による許容度の極めて高い特に良好な可溶化剤であることが判ってきた。別の好適な可溶化剤は、タイロキサポールである。使用される濃度は、特に活性成分の濃度に依存する。添加される量は、典型的には活性成分を可溶化するのに十分な量である。例えば、可溶化剤の濃度は、活性成分の濃度の0.1 ~ 5,000倍である。

10

20

30

40

50

緩衝化剤、張度増強剤および第四級アンモニウム塩とは異なる保存料も、更に本発明の眼用組成物に使用することができる。

緩衝化剤の例は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩およびT R I S (トロメタミン (tromethamine)) 緩衝化剤である。トロメタミンおよびホウ酸塩緩衝化剤は、好適な緩衝化剤である。添加される緩衝化剤の量は、例えば、生理学的に許容しうるpH範囲を確保および維持するのに必要な量である。pH範囲は、典型的には5~9、好ましくは6~8.5、そして更に好ましくは6.5~8.2の範囲である。

張度増強剤は、例えば、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属ハロゲン化物(例えば、 $\text{CaCl}_2$ 、 $\text{KBr}$ 、 $\text{KCl}$ 、 $\text{LiCl}$ 、 $\text{NaI}$ 、 $\text{NaBr}$ または $\text{NaCl}$ など)または  
10  
ホウ酸のようなイオン化合物である。非イオン性張度増強剤は、例えば、尿素、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、プロピレングリコール、またはデキストロースである。例えば、十分な張度増強剤の添加により、即時使用型眼用組成物は、約50~1,000mOsmol、好ましくは100~400mOsmol、更に好ましくは200~400mOsmol、そして更に好ましくは250~350mOsmolの浸透圧重量モル濃度が得られる。

第四級アンモニウム塩とは異なる保存料の例は、チオサリチル酸のアルキル-水銀塩(例えば、チオメルサール、硝酸フェニル第二水銀、酢酸フェニル第二水銀またはホウ酸フェニル第二水銀など)、パラベン(例えば、メチルパラベンまたはプロピルパラベンなど)、  
20  
アルコール(例えば、クロロブタノール、ベンジルアルコールまたはフェニルエタノールなど)、グアニジン誘導体(例えば、クロロヘキシジンまたはポリヘキサメチレンピグアニドなど)、またはソルビン酸である。好適な保存料は、アルキル-水銀塩およびパラベンである。適宜、十分な量の保存料を眼用組成物に添加して、細菌および真菌により引き起こされる使用中の二次汚染に対する保護作用を確保する。

本眼用組成物は、更に、例えば、200、300、400および600と指定されるポリエチレングリコール、または1000、1500、4000、6000および10000と指定されるカルボワックス(Carbowax)のような、非毒性佐剤(例えば、乳化剤、湿潤剤または増量剤など)を含んでもよい。必要であれば使用することができる他の佐剤は、以下にリストされるが、これらは、可能な佐剤の範囲を何ら限定しようとするものではない。これらは、特に、二ナトリウム-EDTAまたはEDTAのような錯化剤;アスコルビン酸、アセチルシステイン、システイン、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル-ヒドロキシ  
30  
アニソール、ブチルヒドロキシトルエンまたは酢酸アルファ-トコフェロールのような抗酸化剤;チオ尿素、チオソルビトール、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウムまたはモノチオグリセロールのような安定化剤;あるいは例えば、ラウリン酸ソルビトールエステル、オレイン酸トリエタノールアミンまたはパルミチン酸エステルのような他の佐剤である。好適な佐剤は、二ナトリウム-EDTAのような錯化剤である。好適な佐剤は、二ナトリウム-EDTAのような錯化剤である。添加される佐剤の量とタイプは、特定の要求に従い、一般には約0.0001~約90重量%の範囲である。

本発明の有用な薬学的に活性な化合物は、有益な薬剤、診断剤、ビタミン、栄養剤、潤滑剤などを含む、広範な特に眼が許容しうる物質から選択することができる。薬学的に活性な化合物は、3H-チミジン、塩化アセチルコリン、アシクロビル、アドレナリン、アメ  
40  
トカイン(amethocaine)、アミノカプロン酸、リン酸アンタゾリン、アラキドン酸、アトロピン、塩酸ベノキシネート、塩酸ベタキソロール(betaxolol hydrochloride)、ピピバカイン、カルバコール、カルテオロール、クロラムフェニコール、塩酸クロルテトラサイクリン、キモトリプシン、クロニジン、コカイン、コリナンテイン、クロモリンナトリウム(cromolynsodium)、シクロペントレート、臭化デメカリウム(demecarium bromide)、デキサメタゾン、ジブトリン(dibutoline)、ジクロルフェナミド、ジクロフェナク、塩酸ジピペフリン、ヨウ化エコドチオフェート(echodtiophate iodide)、エフェドリン、重酒石酸エピネフリン、エリスロマイシン、エタンブトール、エチドカイン(etidocaine)、オイカトロピン、フルオロメタロン(fluoromethalone)、フルオロメトロ  
50  
ン、硫酸ゲンタマイシン、グラミシジン、H-チミジン、臭化水素酸ホマトロピン、ヒアル



は d . s . は、0 . 1 2 5 ~ 1 . 5、そして更に好ましくは 0 . 1 2 5 ~ 0 . 5 に変化させることができる。

好適なシクロデキストリンは、 - 、 - および - シクロデキストリン、その誘導体および混合物である。

他の好適なシクロデキストリンは、モノ - 、ジグリコシル - - シクロデキストリン、モノ - およびジマルトシル - - シクロデキストリンである。

非常に好適なシクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、ジメチル - - シクロデキストリンおよびジメチル - - シクロデキストリンである。

本発明に使用されるシクロデキストリンの量は、0 . 0 1 ~ 2 0 重量%、好ましくは 0 . 1 ~ 1 5 重量%、そして更に好ましくは 1 ~ 1 0 重量%の範囲であろう。

10

保存用に眼の医薬において有用な第四級アンモニウム塩が非常に少数であることは、他の分野において保存用に使用される既知の第四級アンモニウム塩 (「q u a t s」) が多数であることとは対照的である。これは、明らかに扱われる保存料の眼許容性により制限される。したがって本発明において優れた眼許容性を有する第四級アンモニウム塩は、非常に好適である。

本発明の有用な第四級アンモニウム塩は、広範な特に眼科的に許容しうる塩から選択することができ、そして詳細には塩化セパゾニウム (sepazonium chloride)、臭化セチルトリメチルアンモニウム (セトリマイド (cetrimide))、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゾオキシニウム (benzoxonium chloride)、塩化ベンゼトニウム、臭化ドミフェン (domiphen bromide) (ブラドソル (Bradosol<sup>R</sup>)) および塩化ベンザルコニウムから選択される。

20

本発明の有用な好適な保存料は、塩化ベンザルコニウムであり、これは以下の構造を有する：

塩化 N - ベンジル - N - (C<sub>8</sub> - C<sub>18</sub>アルキル) - N , N - ジメチルアンモニウム。

本発明に使用される第四級アンモニウム塩の量は、0 . 0 0 0 0 1 重量% ~ 0 . 5 重量%、好ましくは 0 . 0 0 0 1 重量% ~ 0 . 1 重量%、そして更に好ましくは 0 . 0 0 1 重量% ~ 0 . 0 5 重量%の範囲であろう。

本発明の有用なアルキレングリコールは、アルキレンが、1 8 個以下の C 原子を有し、そして直鎖、環状または分岐鎖である、広範なアルキレングリコールから選択することができる。

30

直鎖アルキレンの例は、メチレン、1 , 2 - エチレン、1 , 3 - プロピレン、1 , 4 - ブチレン、1 , 5 - ペンチレン、1 , 6 - ヘキシレン、1 , 7 - ヘプチレンまたは 1 , 1 1 - ウンデシレンである。

環状アルキレン基の例は、1 , 2 - cis または trans シクロプロピレン、1 , 2 - または 1 , 3 - cis または trans シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレンまたはシクロヘプチレンの位置 - および立体 - 異性体である。

分岐鎖アルキレン基は、例えば、2 - メチル - 1 , 3 - プロピレン、2 , 2 - ジメチル - 1 , 4 - ブチレン、3 - エチル - 2 , 4 - ブチレン、2 , 3 , 4 - トリメチル - 1 , 5 - ペンチレン、3 - イソプロピル - 1 , 6 - ヘキシレンまたは 3 - メチル - 1 , 7 - ヘプチレンである。

40

本発明の好適なアルキレングリコールは、7 個以下の C 原子を有し、そして直鎖、分岐鎖または環状のいずれかである、アルキレングリコールから選択される。更に好適なアルキレングリコールは、3 ~ 7 個の C 原子を有する、直鎖、分岐鎖および環状アルキレングリコールから選択される。

非常に好適なアルキレングリコールは、例えば、1 , 2 - 若しくは 1 , 3 - プロピレングリコール、1 , 2 - 、1 , 3 - 、2 , 3 - 若しくは 1 , 4 - ブチレングリコールまたはペンチレン、ヘキシレンおよびヘプチレングリコールの全ての異性体である。最も好適なものは、プロピレングリコールである。

本発明に使用されるアルキレングリコールの量は、0 . 0 1 ~ 2 0 重量%、好ましくは 0

50

、1～15重量%、そして更に好ましくは1～10重量%の範囲であろう。

アルキルとは、本発明を通して18個以下、更に好ましくは12個以下、そして更に好ましくは7個以下のC原子を有し、そして直鎖または分岐鎖アルキル基のいずれかである、アルキル基を意味する。

アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソ-プロピル、t-ブチル、ネオ-ペンチル、オクチルまたはドデシルである。

本明細書で使用される重量%という用語は、扱われる組成物または対象の総重量の重量%を意味する。

本明細書で使用されるプロピレングリコールという表現は、別の記載がなければ1,2-プロピレングリコールを意味する。

本発明を例示する典型的な実験方法を以下に記載するが、これは、本発明を何ら限定するものではない。

#### 実施例1 点眼剤処方

Z	1.00 mg	0.5 mg	-	-
ジクロフェナクナトリウム	-	-	1.00 mg	0.5 mg
タイロキサポールUSP	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
トロメタミン	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
プロピレングリコール	19.0 mg	19.0 mg	19.0 mg	19.0 mg
ヒドロキシプロピル- $\gamma$ -シクロデキストリン	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
エデト酸二ナトリウム	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
塩化ベンザルコニウム	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg
塩酸 1N	十分量	十分量	十分量	十分量
注射用水(ad)	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml
pH	7.96	7.98	7.96	7.98
浸透圧重量モル濃度 (mOsmol)	305	303	305	303

#### 実施例2 眼用ゲル剤処方

10

20

30

ジクロフェナクカリウム	1.00 mg	-
ジクロフェナクナトリウム	-	1.00 mg
タイロキサポールUSP	1.00 mg	1.00 mg
トロメタミン	6.50 mg	6.50 mg
プロピレングリコール	19.0 mg	19.0 mg
ヒドロキシプロピル- $\gamma$ -シクロデキストリン	20.0 mg	20.0 mg
エデト酸二ナトリウム	1.00 mg	1.00 mg
塩化ベンザルコニウム	0.05 mg	0.05 mg
カルボポール 980	3.50 mg	3.50 mg
注射用水(ad)	1.00 ml	1.00 ml
pH	8.00	8.00
浸透圧重量モル濃度 (mOsmol)	308	308
粘度 (mPas)	380	380

10

## 実施例 3 点眼剤処方

20

ジクロフェナクカリウム	1.00 mg	0.5 mg	-	-
ジクロフェナクナトリウム	-	-	1.00 mg	0.5 mg
トロメタミン	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
プロピレングリコール	20.5 mg	20.5 mg	20.5 mg	20.5 mg
ヒドロキシプロピル- $\gamma$ -シクロデキストリン	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
エデト酸二ナトリウム	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
塩化ベンザルコニウム	0.06 mg	0.06 mg	0.06 mg	0.06 mg
塩酸 1N	十分量	十分量	十分量	十分量
注射用水(ad)	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml
pH	7.90	7.90	7.90	7.90
浸透圧重量モル濃度 (mOsmol)	296	296	296	296

30

実施例 4 ; ヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopoeia) (Ph. Eur.) の勧告による保存料効力に関する点眼剤組成物の比較

プロピレングリコール	20.0 mg	20.0 mg			20.0 mg
トロメタミン	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 2H <sub>2</sub> O					0.6 mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 12H <sub>2</sub> O					6.0 mg
ヒドロキシプロピルー β-シクロデキストリン	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg		20.0 mg
エデト酸二ナトリウム	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
塩化ベンザルコニウム	0.1 mg		0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg
塩化ナトリウム			8.5 mg	8.7 mg	
塩酸 10%	0.6 mg	0.2 mg	0.3 mg	0.1 mg	
注射用水(ad)	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml
pH	7.49	7.32	7.38	7.36	7.30
浸透圧重量モル濃度 (mOsmol)	308	306	302	305	348
保存料効力 Ph. Eur.	B	r. n. m.	r. n. m.	A	B

A：ヨーロッパ薬局方において勧告される基準Aを満たす

B：ヨーロッパ薬局方において勧告される基準Bを満たす

r. n. m.：ヨーロッパ薬局方の勧告を満たさない

ヨーロッパ薬局方(Ph.Eur.)は、抗菌性保存に関する効力試験を記載している。即ち、保存された溶液は、接種される調製物1ミリリットルに $10^5 \sim 10^6$ の微生物が含まれることを特徴として微生物を接種される。使用される接種物は、該調製物の全容量の1%を超えることはない。接種のために5種の微生物〔即ち、緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)、Candida albicansおよびAspergillus niger〕が、各々別々に使用される。接種された溶液は室温で維持して遮光される。一定の間隔で試料を取り出し、生存微生物の数をプレート計測または膜濾過のいずれかにより測定する。眼の製剤に関してヨーロッパ薬局方は基準「A」を勧告しており、これは、例えば、接種の24時間後に細菌性微生物が1,000倍減少していることを必要とする。基準「B」も、ヨーロッパ薬局方の勧告により許容され、これは、例えば、接種の24時間後に細菌性微生物が10倍減少していることを必要とする(詳細はヨーロッパ薬局方1994年を参照のこと)。よって、本明細書でヨーロッパ薬局方の保存料効力の勧告に言及するときには必ず、これは1994年版に関するものである。

実施例5 薬学的に活性化化合物を含有する点眼剤処方。

保存料効力は実施例4と同様に測定した。

10

20

30

ジクロフェナクカリウム	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
プロピレングリコール	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
トロメタミン	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg
ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	20.0 mg				
ヒドロキシプロピル- $\gamma$ -シクロデキストリン		20.0 mg			
$\alpha$ -シクロデキストリン			20.0 mg		
$\beta$ -シクロデキストリン				15.0 mg	
$\gamma$ -シクロデキストリン					20.0 mg
エデト酸二ナトリウム	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
塩化ベンザルコニウム	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg
塩酸 10%	0.4 mg	0.5 mg		0.4 mg	0.3 mg
注射用水(ad)	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml
pH	7.40	7.41	7.44	7.41	7.34
浸透圧重量モル濃度 (mOsmol)	307	315	307	302	330
保存料効力 Ph. Eur.	B	A	B	B	A

10

20

## 実施例 6 点眼剤処方

ジクロフェナクナトリウム	1.00 mg
プロピレングリコール	20.0 mg
トロメタミン	0.5 mg
ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	20.0 mg
エデト酸二ナトリウム	1.00 mg
塩化ベンザルコニウム	0.1 mg
塩酸 10%	0.3 mg
注射用水(ad)	1.00 ml
pH	7.45
浸透圧重量モル濃度 (mOsmol)	312
保存料効力 Ph. Eur.	B

30

実施例 7 ; ヨーロッパ薬局方において勧告される基準を満たしていない点眼剤処方。保存料効力は実施例 4 と同様に測定した。

40

ジクロフェナクカリウム	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
クレモホルールEL	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
トロメタミン	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg
ヒドロキシプロピル- β-シクロデキストリン	20.0 mg				
ヒドロキシプロピル- γ-シクロデキストリン		20.0 mg			
α-シクロデキストリン			20.0 mg		
β-シクロデキストリン				15.0 mg	
γ-シクロデキストリン					20.0 mg
エデト酸二ナトリウム	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
塩化ベンザルコニウム	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg
塩化ナトリウム	8.00 mg	8.00 mg	8.00 mg	8.00 mg	8.00 mg
塩酸 10%	0.4 mg	0.4 mg		0.3 mg	0.2 mg
注射用水(ad)	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml
pH	7.44	7.44	7.49	7.47	7.44
浸透圧重量モル濃度 (mOsmol)	308	309	301	311	296
保存料効力 Ph. Eur.	r. n. m.	r. n. m.	r. n. m.	r. n. m.	r. n. m.

10

20

---

フロントページの続き

- (72)発明者 フェッツ, アンドレア  
スイス国 ツエーハー - 8 0 0 6 チューリッヒ ホットツェスタイク 2
- (72)発明者 ショッホ, クリスチャン  
スイス国 ツエーハー - 4 1 3 2 ムッテンツ リンデンヴェーク 1 5

合議体

審判長 内田 俊生

審判官 星野 紹英

審判官 鵜飼 健

- (56)参考文献 特開平6 - 2 9 3 6 3 8 ( J P , A )  
特開昭6 2 - 1 9 0 1 2 1 ( J P , A )  
特開平7 - 3 1 6 0 6 0 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61K9/00-9/72

A61K47/00-47/48

CA(STN)

REGISTRY(STN)