

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5661640号
(P5661640)

(45) 発行日 平成27年1月28日 (2015. 1. 28)

(24) 登録日 平成26年12月12日 (2014. 12. 12)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/34	(2006. 01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/10	(2006. 01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 47/04	(2006. 01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/10	(2006. 01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/32	(2006. 01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 19 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-539693 (P2011-539693)
 (86) (22) 出願日 平成21年12月3日 (2009. 12. 3)
 (65) 公表番号 特表2012-511009 (P2012-511009A)
 (43) 公表日 平成24年5月17日 (2012. 5. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/066570
 (87) 国際公開番号 W02010/065730
 (87) 国際公開日 平成22年6月10日 (2010. 6. 10)
 審査請求日 平成24年11月21日 (2012. 11. 21)
 (31) 優先権主張番号 61/120, 081
 (32) 優先日 平成20年12月5日 (2008. 12. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508185074
 アルコン リサーチ, リミテッド
 アメリカ合衆国 テキサス 76134,
 フォート ワース, サウス フリーウ
 ェイ 6201
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 カブラ, バークワティ ピー.
 アメリカ合衆国 テキサス 76039,
 ユーレス, イーグルス ネスト ドラ
 イブ 2205

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬学的懸濁物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼用薬学的懸濁物であって、

懸濁剤として、高分子量ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドもしくは両方を含む水溶液であって、該高分子量ポリエチレングリコールは、含まれる場合、少なくとも2000であるが10000未満である分子量を有する、水溶液；および

該溶液内で、該高分子量ポリエチレングリコール、該ポリエチレンオキシドもしくは両方によって懸濁される、治療剤、
 を含み、ここで、

i . 該ポリエチレンオキシドは、該懸濁物中に含まれる場合、少なくとも0.5 w / v %であるが15 w / v %未満である濃度で懸濁物中に存在し、100000 ~ 800000の分子量を有し、

i i . 該ポリエチレングリコールは、該懸濁物中に含まれる場合、少なくとも15 w / v %であるが50 w / v %未満である濃度で懸濁物中に存在し、

i i i . 該懸濁物は、目への単一もしくは複数の用量での局所適用のために処方される、

眼用薬学的懸濁物。

【請求項 2】

前記治療剤は、ロスコピチン、プリンゾラミド、タンドスピロン、酢酸アネコルタブ、ブラジキニン関連薬剤、デキサメタゾン、ネパフェナク、および任意のこれらの組み合わせ

20

から選択される、請求項 1 に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 3】

第 2 の治療剤をさらに含み、該第 2 の治療剤は、前記溶液内に可溶性であるかもしくは可溶化される、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 4】

前記第 2 の治療剤は、トラボプロスト、ラタノプロスト、ビマトプロスト、ドルゾラミド、チモロール、プリモニジン、モキシフロキサシンもしくはこれらの組み合わせである、請求項 3 に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 5】

前記懸濁物は、少なくとも 10 の凝集度を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的懸濁物。

10

【請求項 6】

前記懸濁物は、非ポリマー状四級アンモニウム化合物を含まない、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 7】

抗菌剤をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 8】

前記抗菌剤は、ポリマー状四級アンモニウム化合物を含む、請求項 7 に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 9】

20

ボレート、ポリオールもしくは両方をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 10】

前記ボレートは、ホウ酸である、請求項 9 に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 11】

前記ポリオールは、グリセロール、プロピレングリコール、マンニトール、ソルビトールもしくは任意のこれらの組み合わせから選択され、該ポリオールは、前記懸濁物においてボレート/ポリオール錯体を形成する、請求項 9 または 10 のいずれかに記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 12】

30

前記高分子量ポリエチレングリコールは、少なくとも 10,000 の分子量を有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 13】

ヒトと接触されることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 14】

前記懸濁物の粘性は、15 cps より大きい、1000 cps 以下であり、該懸濁物の粘性は、室温において 46 秒^{-1} の高剪断速度で測定される、請求項 13 に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 15】

40

前記懸濁物の密度は、 1.015 g/ml より大きい、請求項 13 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 16】

前記懸濁物は、界面活性剤を含む、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 17】

前記界面活性剤は、チロキサポールである、請求項 16 に記載の眼用薬学的懸濁物。

【請求項 18】

前記懸濁物において任意の懸濁される治療剤の容積平均直径粒径は、少なくとも $0.1 \mu\text{m}$ であるが、 $20 \mu\text{m}$ 以下である、請求項 13 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の眼用薬学的

50

懸濁物。

【請求項 19】

前記非ポリマー状四級アンモニウム化合物は、塩化ベンザルコニウムである、請求項 6 に記載の眼用薬学的懸濁物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本願は、米国仮特許法第 119 条の下、2008 年 12 月 5 日に出願された米国仮特許出願 61/120,081 号への優先権を主張し、この米国仮特許出願の全体の内容は本明細書中に参考として援用される。

10

【0002】

(発明の技術分野)

本発明は、懸濁剤として、比較的高分子量のポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドもしくは両方を含む薬学的懸濁物に関する。より具体的には、本発明は、懸濁剤として比較的高分子量のポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドもしくは両方を含み、治療剤および/または抗菌剤(例えば、ポリマー状四級アンモニウム化合物)を含む、眼用、耳用もしくは鼻用の薬学的懸濁物(例えば、複数用量の水性感用懸濁物)に関する。

【背景技術】

20

【0003】

(発明の背景)

長年にわたって、製薬業界は、薬学的懸濁物の調製において有用な懸濁剤を開発し、発見し続けてきた。このような懸濁物は、治療剤の送達などのために効果的である。これら懸濁物は、広く種々の適用(例えば、非経口(parenteral)、局所的、経口的、直腸的などおよび本発明にとって特に重要なのは、眼用、耳用および鼻用)において使用され得る。このような懸濁物の例は、特許文献 1 ; 特許文献 2 ; 特許文献 3 ; 特許文献 4 ; 特許文献 5 ; 特許文献 6 および米国特許出願公開第 20060257487 号 ; 同第 20060257486 号 ; 同第 20060122277 号 ; 同第 20030139382 号 ; 同第 20020037877 号(これらは全て、全ての目的で本明細書に参考として援用される)に記載されている。

30

【0004】

概して、懸濁剤が、治療剤を懸濁物から沈ませずに、比較的長期間懸濁物(例えば、水性懸濁物)内で治療剤を懸濁したまま維持することを補助することは望ましい。しかし、多くの普及している従来の懸濁剤は、治療剤が懸濁物からむしろ素早く沈んでしまう。さらに、多くの普及している懸濁剤はまた、上記治療剤が上記懸濁物内で比較密に固まってしまい、上記治療剤が容易に再懸濁されることを可能にしないことがある。例として、非イオン性ポリマー(例えば、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース)は、しばしば、上記治療剤が、望ましくないほど速い速度で溶液から沈んでしまい、上記治療剤がいったん沈むと、密に固まってしまう。

40

【0005】

上記に加えて、多くの従来から使用されている懸濁剤は、薬学的組成物内で最近望ましくなくなった成分と不適合性であることが見いだされた。一例として、眼の業界において、比較的低毒性を示す抗菌剤(例えば、ポリマー状四級アンモニウム化合物)への動きがあったが、特定のアニオン性懸濁剤(例えば、カルボボル、キサントガムおよびカルボキシメチルセルロース)は、特定の状況において、このような抗菌剤とは不適合性であり得る。

【0006】

上記に鑑みると、上記治療剤が水性のもしくは他の環境で懸濁されたままであることを補助する、そして/または上記治療剤が上記懸濁物から沈む際に密に固まるのを阻止する

50

ことを補助する懸濁物および懸濁剤が必要である。さらにもしくは代わりに、上記懸濁物の非常に望ましい低毒性成分と高度な適合性を示す懸濁剤が必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第7001615号明細書

【特許文献2】米国特許第6359016号明細書

【特許文献3】米国特許第6284804号明細書

【特許文献4】米国特許第6139794号明細書

【特許文献5】米国特許第5932572号明細書

【特許文献6】米国特許第5461081号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の要旨)

本発明は、薬学的懸濁物に関する。上記懸濁物は、少なくとも2000、より好ましくは、少なくとも5,000、さらにより好ましくは、少なくとも10,000およびなおより好ましくは、少なくとも20,000の分子量を有する高分子量ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドまたは両方を含む。上記懸濁物は、代表的には、水性であるが、別段述べられなければ要求はされない。

【0009】

上記薬学的懸濁物は、治療剤を含む。上記治療剤のうちの少なくとも一部は、懸濁されるかもしくは懸濁可能である。このような治療剤の例としては、ロスコピチン、プリンゾラミド、チモロール（例えば、マレイン酸チモロール）、タンドスピロン、RTKi、ネパフェナク、ブラジキニン関連薬剤（例えば、ブラジキニンタンパク質もしくはブラジキニンレセプター、アンタゴニストもしくはアゴニスト）、酢酸アネコルタブ、デキサメタゾン、任意のこれらの組み合わせなどが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、上記懸濁物は、さらなる治療剤（例えば、トラボプロスト、ラタノプロスト、ピマトプロスト、プリモニジン、ドルゾラミド、モキシフロキサシン、ガチフロキサシン（gatifloxacin）、オロパタジン、これらの組み合わせなど）を含み得る。上記さらなる治療剤は、上記懸濁物内に、特に、その水性部分に可溶性であり得る。

【0010】

上記懸濁物は、眼用、耳用もしくは鼻用の懸濁物として使用され得る。従って、上記懸濁物は、ヒトもしくは他の哺乳動物の眼、耳、鼻もしくは任意のこれらの組み合わせと接触させられ得る。好ましい一実施形態において、上記懸濁物は、いかなる非ポリマー状四級アンモニウム保存剤（特に、塩化ベンザルコニウム）をも実質的に含まない。上記懸濁物はまた、抗菌剤（例えば、ポリマー状四級アンモニウム化合物）、抗菌系（例えば、ボレート/ポリオール系）または両方を含み得る。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

薬学的懸濁物であって、

懸濁剤として、高分子量ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドもしくは両方を含む水溶液であって、該高分子量ポリエチレングリコールは、含まれる場合、少なくとも2000の分子量を有する、水溶液；および

該溶液内で懸濁されるかもしくは懸濁可能である、治療剤、を含む、薬学的懸濁物。

(項目2)

前記治療剤は、ロスコピチン、プリンゾラミド、タンドスピロン、酢酸アネコルタブ、ブラジキニン関連薬剤、デキサメタゾン、ネパフェナク、任意のこれらの組み合わせなどから選択される、項目1に記載の薬学的懸濁物。

10

20

30

40

50

(項目3)

第2の治療剤をさらに含み、該第2の治療剤は、処方物内に可溶性であるかもしくは可溶化される、項目1～2のいずれか1項に記載の薬学的懸濁物。

(項目4)

前記第2の治療剤は、トラボプロスト、ラタノプロスト、ピマトプロスト、ドルゾラミド、チモロール、ブリモニジン、モキシフロキサシンもしくはこれらの組み合わせである、項目3に記載の薬学的懸濁物。

(項目5)

前記懸濁物は、少なくとも10の凝集度を有する、項目1～4のいずれか1項に記載の薬学的懸濁物。

10

(項目6)

前記懸濁物は、眼用懸濁物、耳用懸濁物もしくは鼻用懸濁物である、項目1～5のいずれか1項に記載の薬学的懸濁物。

(項目7)

前記懸濁物は、眼用懸濁物である、項目6に記載の薬学的懸濁物。

(項目8)

前記懸濁物は、任意の非ポリマー状四級アンモニウム化合物、特に、BAKを実質的に含まない、項目1～7のいずれか1項に記載の薬学的懸濁物。

(項目9)

抗菌剤をさらに含む、項目1～8のいずれか1項に記載の薬学的懸濁物。

20

(項目10)

前記抗菌剤は、ポリマー状四級アンモニウム化合物を含む、項目9に記載の薬学的懸濁物。

(項目11)

ボレート、ポリオールもしくは両方をさらに含む、項目1～10のいずれか1項に記載の薬学的懸濁物。

(項目12)

前記ボレートは、ホウ酸である、項目11に記載の薬学的懸濁物。

(項目13)

前記ポリオールは、グリセロール、プロピレングリコール、マンニトール、ソルビトールもしくは任意のこれらの組み合わせから選択され、該ポリオールは、前記懸濁物においてボレート/ポリオール錯体を形成する、項目11または12のいずれかに記載の薬学的懸濁物。

30

(項目14)

前記懸濁物は、少なくとも5w/v%の前記ポリエチレングリコールを含み、そして/または該懸濁物は、少なくとも0.1w/v% ポリエチレンオキシドを含む、前記項目のいずれか1項に記載の薬学的懸濁物。

(項目15)

前記高分子量ポリエチレングリコールは、少なくとも10,000の分子量を有する、前記項目のいずれか1項に記載の薬学的懸濁物。

40

(項目16)

薬学的懸濁物を使用するための方法であって、該方法は、
前記項目のいずれか1項に記載の懸濁物と、ヒトとを接触させる工程を包含する、方法。

(項目17)

前記接触させる工程は、前記懸濁物と、前記ヒトの耳、鼻もしくは眼とを接触させる工程を包含する、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記接触させる工程は、前記懸濁物と、前記ヒトの眼とを接触させる工程を包含する、項目17に記載の方法。

50

(項目 1 9)

前記懸濁物の粘性は、15 c p s より大きい、1000 c p s 以下であり、該懸濁物の粘性は、室温において46秒⁻¹の高剪断速度で測定される、項目16～18のいずれか1項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記懸濁物の密度は、1.015 c p s より大きい、項目16～19のいずれか1項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記懸濁物は、界面活性剤を含む、項目16～20のいずれか1項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記界面活性剤は、チロキサポールである、項目21に記載の方法。

(項目 2 3)

前記懸濁物において任意の懸濁されるかもしくは懸濁可能な治療剤の容積平均直径粒径は、代表的には、少なくとも0.1 μ mであるが、20 μ m以下である、項目16～22のいずれか1項に記載の方法。

【 発明を実施するための形態 】**【 0 0 1 1 】****(発明の詳細な説明)**

本発明は、薬学的懸濁物のために、懸濁剤として、比較的高分子量のポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドもしくは両方を提供し、使用することに関する。上記薬学的懸濁物は、代表的には、治療剤、抗菌剤もしくは両方を含む。上記懸濁剤は、代表的には、水性懸濁物を形成するために使用される。本発明の懸濁物は、非経口用、局所用、経口用もしくは直腸用懸濁物として適切であり得ることが予期される。さらにもしくは代わりに、上記懸濁物は、眼もしくは鼻への適用のために、耳用および/もしくは鼻用懸濁物として適切であることが見いだされた。しかし、上記懸濁物は、眼用懸濁物として特に適切であり、単一もしくは複数の用量の、眼への局所的もしくは他の適用に極めて有用である。

【 0 0 1 2 】

別段示されなければ、本発明の懸濁物の成分について提供されるパーセンテージは、重量/体積 (w / v) パーセンテージである。それら重量/体積パーセンテージは、g / m L の単位にある。

【 0 0 1 3 】

上記懸濁物は、高分子量ポリエチレングリコールおよび低分子量ポリエチレングリコールの両方を含み得る。本発明については、高分子量ポリエチレングリコールは、本発明の薬学的懸濁物のために、懸濁剤として作用する任意のおよび/もしくは唯一のポリエチレングリコールを含む。本明細書で使用される場合、用語「懸濁剤」とは、低密度液体内で分散もしくは可溶化されるポリマーであって、上記液体が、好ましくは、水ベースのもしくは水性の溶液を形成し、かつ上記ポリマーが、上記液体ビヒクル内で治療剤を懸濁された(すなわち、分散した)まま維持されるのを補助するものをいう。

【 0 0 1 4 】

本発明のポリエチレングリコール (P E G) は、以下の式 I に対応する任意のポリマーを含み得る。:

式 I : $H(OCH_2CH_2)_nOH$ ここで n は、3 より大きい。

【 0 0 1 5 】

高分子量 P E G については、上記式 I の n は、代表的には、50 より大きく、より代表的には、100 より大きく、さらにより代表的には、200 より大きい。

【 0 0 1 6 】

平均分子量 (例えば、2000、3000、4000、6000、20000など)を有する P E G は、市販されており、本発明において使用され得る。好ましくは、上記ポリエチレングリコールは、米国医薬標準 (U n i t e d S t a t e s p h a r m a c e

10

20

30

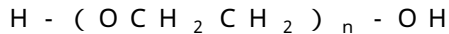
40

50

utical standards) (例えば、USP 31 / NF 26) および / もしくは欧州標準もしくは日本標準を満たす。

【0017】

本明細書で使用される場合、ポリエチレンオキシド (PEO) は、高分子量ポリエチレングリコールに類似であるが、さらに高い分子量を有する。PEO は、エチレンオキシドの非イオン性ホモポリマーであり、これは、以下の式によって表され得る：



ここで n は、オキシエチレン基の平均数を表す。上記懸濁物で利用される PEO の分子量は、100,000 ~ 8,000,000 の範囲に及び得る。

【0018】

高分子量 PEG の濃度は、上記懸濁物において使用される場合、代表的には、少なくとも約 10%、より代表的には、少なくとも約 15% およびさらにより代表的には、少なくとも約 20% であり、代表的には、50% 未満であり、およびより代表的には、40% 未満である。PEO の濃度は、含まれる場合、上記懸濁物中に、代表的には、少なくとも約 0.1%、より代表的には、少なくとも約 0.5% およびさらにより代表的には、少なくとも約 1% である。PEO の濃度はまた、含まれる場合、上記懸濁物中に、代表的には、約 10% 未満、より代表的には、約 5% 未満、およびさらにより代表的には、約 3% 未満である。

【0019】

上記懸濁剤は、代表的には、少なくとも 1.0 w/v % (重量 / 体積 %) であり、より代表的には、少なくとも 4 w/v % であり、さらにおそらく上記薬学的懸濁物のうちの少なくとも 10% もしくはさらに少なくとも 22 w/v % である。上記懸濁剤はまた、代表的には、75 w/v % (重量 / 体積 %) 未満、より代表的には、40 w/v % 未満、およびさらにおそらく上記薬学的懸濁物のうちの 30 未満、またはさらに 26 w/v % 未満である。

【0020】

本発明の懸濁剤は、少なくともあるパーセンテージのポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドもしくは両方を含み、複数の異なる PEG、複数の異なる PEO もしくは両方から構成され得る。これらは異なる分子量、異なるペンダント化学基などを有し得る。上記懸濁剤が、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドもしくは両方、および 1 種以上の他の懸濁剤 (例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース) の混合物を含み得ることもまた、予期される。

【0021】

好ましい実施形態において、上記懸濁剤は、少なくとも 50 重量%、より代表的には、少なくとも 80 重量% およびさらにより代表的には、少なくとも 93 重量% の高分子量ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドもしくは両方である。上記懸濁剤が、完全にもしくは実質的に完全に高分子量ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドもしくは両方を含み得ることもまた、予期される。本明細書で使用される場合、用語「実質的に完全に」とは、名目量を除いて、特定の成分の全てを意味することが意図される。

【0022】

上記懸濁物の粘性は、上記懸濁物中に含まれる上記 PEG、PEO もしくは両方の濃度および分子量に依存する。上記懸濁物の粘性は、代表的には、5 cps より大きく、より代表的には、15 cps より大きく、さらにより代表的には、30 cps より大きく、さらにおそらく 50 cps より大きい。上記懸濁物の粘性は、代表的には、10000 cps 未満、より代表的には、1000 cps 未満、およびさらにより代表的には、500 cps 未満である。これら特定の値についての上記懸濁物の粘性は、 $6 \text{ sec}^{-1} \sim 60 \text{ sec}^{-1}$ の範囲の比較的高剪断速度で、最も好ましくは、室温 (23) で 46 sec^{-1} の剪断速度で測定される。

【0023】

上記懸濁物の密度は、代表的には、1.005 g/ml より大きく、より代表的には、

10

20

30

40

50

1.015 g/mlより大きく、さらにより代表的には、1.020 g/mlより大きい。

【0024】

上記懸濁物中の懸濁したもしくは懸濁可能な治療剤の体積平均粒径（直径）は、代表的には、少なくとも0.1 μm、より代表的には、少なくとも1.0 μmおよびさらにより代表的には、少なくとも2.0 μmである。上記懸濁物中の全ての懸濁されたもしくは懸濁可能な治療剤の上記体積平均直径粒径は、代表的には、20 μm以下、より代表的には、10 μm以下、およびさらにより代表的には、5 μm以下である。

【0025】

本発明の懸濁物は、種々のタイプの治療剤を含み得る。本発明は、非イオン性、カチオン性、アニオン性もしくは双性イオン性である治療剤を含み得る。上記治療剤のうちの少なくとも一部は、懸濁されるかもしくは懸濁可能である。このような治療剤の例としては、ロスコピチン、プリンゾラミド、チモロール、タンドスピロン、ネパフェナク、ブラジキニン関連薬剤（例えば、ブラジキニントンパク質もしくはブラジキニンレセプター、アンタゴニストもしくはアゴニスト）、酢酸アネコルタブ、デキサメタゾン、任意のこれらの組み合わせなどが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、上記懸濁物は、さらなる治療剤（例えば、トラボプロスト、ラタノプロスト、ピマトプロスト、プリモニジン、ドルゾラミド、モキシフロキサシン、ガチフロキサシン、オロパタジン、これらの組み合わせなどを含み得、上記さらなる治療剤は、上記懸濁物（特に、その水性部分）内で可溶性であり得る。

【0026】

有利なことには、懸濁剤としての高分子量ポリエチレングリコールの使用は、比較的溶解度の低い治療剤（これは、非イオン性であり得る）の溶解度を増大させ得る。このような薬剤の例としては、ロスコピチン（*roscovitine*）、プリンゾラミド、タンドスピロン、これらの組み合わせなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

治療剤の量は、使用される薬剤のタイプに依存して広く変動し得る。代表的には、懸濁されるもしくは懸濁可能な治療剤の量は、上記薬学的懸濁物のうちの少なくとも0.0001 w/v%（重量/体積%）、より代表的には、少なくとも0.01 w/v%およびさらにおそらく少なくとも0.1 w/v%である。懸濁されるもしくは懸濁可能な治療剤の量はまた、代表的には、上記薬学的懸濁物のうちの10 w/v%（重量/体積%）未満、より代表的には、5.0 w/v%未満、およびさらにおそらく2.0 w/v%未満である。

【0028】

本発明の懸濁物は、含められる上記治療剤が、実質的に完全にもしくは完全にレセプターチロシンキナーゼインヒビター（RTKi）である場合に、眼用適用に特に望ましいことが分かった。従って、好ましい一実施形態において、上記治療剤は、少なくとも50重量%、より代表的には、少なくとも80重量%およびさらにより代表的には、少なくとも95重量%（例えば、100重量%）のRTKiであり得る。

【0029】

本発明における使用に好ましいRTKiは、複数標的のレセプターチロシンキナーゼインヒビターである。最も好ましいのは、以下の表1に列挙されたものに実質的に類似の結合プロフィールを有する、複数標的結合プロフィールを有するRTKi（例えば、N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素）である。本発明の組成物における使用が企図されたさらなる複数標的のレセプターチロシンキナーゼインヒビターは、米国特許出願第2004/0235892号（これは、全ての目的のために本明細書に参考として援用される）に記載されている。本明細書で使用される場合、用語「複数標的のレセプターチロシンキナーゼインヒビター」とは、脈管形成において重要であると示された複数のレセプターに対する選択性を示すレセプター結合プロフィール（例えば、表1および同時係属中の米国特許出

願第2006/0189608号(全ての目的のために本明細書に参考として援用される)に示されるプロフィール)を有する化合物をいう。より具体的には、本発明の組成物における使用のための上記複数標的のレセプターチロシンキナーゼインヒビター化合物の好ましい結合プロフィールは、KDR(VEGFR2)、Tie-2およびPDGFRである。

【0030】

本発明の懸濁物は、代表的には、抗菌剤を含む。潜在的な抗菌剤としては、過酸化水素、塩素含有保存剤(例えば、塩化ベンザルコニウムなど)が挙げられるが、これらに限定されない。しかし、好ましい局面によれば、本発明の薬学的懸濁物は、いかなる非ポリマー状四級抗菌剤(例えば、塩化ベンザルコニウム(BAK))をも完全にもしくは実質的に含まない。上記薬学的懸濁物中の最も好ましい抗菌剤は、ポリマー状四級アンモニウム化合物を含む。

10

【0031】

本明細書で使用される場合、上記眼用懸濁物の成分に言及するとき、語句「～を実質的に含まない」とは、上記眼用液剤が、その特定の成分を完全に欠いているかもしくは名目量のその特定の成分を含むに過ぎないかのいずれかであり得ることが予期されることを意味する。

【0032】

本発明の懸濁物において有用なポリマー状四級アンモニウム化合物は、抗菌効果を有し、かつ眼用に受容可能であるものである。このタイプの好ましい化合物は、米国特許第3,931,319号;同第4,027,020号;同第4,407,791号;同第4,525,346号;同第4,836,986号;同第5,037,647号および同第5,300,287号;ならびにPCT出願WO 91/09523(Dzibora)に記載されている。最も好ましいポリマー状アンモニウム化合物は、ポリクオタニウム1(さもなければ、POLYQUAD.RTM.もしくはONAMERM.RTM.(2,000~30,000の間の数平均分子量を有する)として公知)である。好ましくは、上記数平均分子量は、3,000~14,000の間である。

20

【0033】

上記ポリマー状四級アンモニウム化合物は、一般に、上記懸濁物のうちの約0.00001w/v%より多く、より代表的には、約0.0003w/v%より多く、およびさらにより代表的には、約0.0007w/v%より多い量で、本発明の懸濁物において使用される。さらに、上記ポリマー状四級アンモニウム化合物は、一般に、上記懸濁物のうちの約3w/v%未満、より代表的には、約0.003w/v%未満、およびさらにより代表的には、約0.0015w/v%未満の量で、本発明の懸濁物において使用される。

30

【0034】

本発明の懸濁物はまた、抗菌系(例えば、ボレート/ポリオール錯体系)を含み得る。本明細書で使用される場合、用語「ボレート」とは、ホウ酸、ホウ酸の塩、ボレート誘導体および他の薬学的に受容可能なボレート、もしくはこれらの組み合わせをいうものとする。最も適しているのは、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム、ホウ酸カルシウム、ホウ酸マグネシウム、ホウ酸マンガン、および他のこのようなホウ酸塩である。ボレートは、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールおよびマンニトール)と相互作用して、ボレートポリオール錯体を形成する。このような錯体のタイプおよび比は、互いに対してトランス配置にない、隣接する炭素原子上のポリオールのOH基数に依存する。上記成分、ポリオールおよびボレートの重量/体積パーセンテージが、錯体の一部としてであろうとそうでなかろうと、それらの量を含むことは理解されるべきである。

40

【0035】

本明細書で使用される場合、用語「ポリオール」とは、互いに対してトランス配置にない、2個の隣接する炭素原子の各々の上に少なくとも1個のヒドロキシル基を有する任意の化合物を含む。上記ポリオールは、得られた錯体が水溶性でありかつ薬学的に受容可能

50

である限りにおいて、直鎖状もしくは環式、置換されているかもしくは置換されておらず、またはこれらの混合物であり得る。このような化合物の例としては、糖、糖アルコール、糖酸およびウロン酸が挙げられる。好ましいポリオールは、糖、糖アルコールおよび糖酸である。これらとしては、マンニトール、グリセリン、キシリトール、ソルビトールおよびプロピレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

使用される場合、上記ボレート/ポリオール錯体抗菌系（すなわち、上記ボレートおよびポリオールとも）は、代表的には、上記懸濁物のうちの少なくとも0.05w/v%、より代表的には、少なくとも0.5w/v%およびさらにおそらく少なくとも1w/v%もしくはさらに少なくとも1.2w/v%を構成し、また、代表的には、上記懸濁物のうちの5w/v%未満、より代表的には、2.2w/v%未満、およびさらにおそらく1.6w/v%未満を構成する。上記懸濁物における上記ボレート対ポリオール比（重量対重量比）は、代表的には、1:1~1:10の間、より代表的には、1:2~1:4の間（例えば、約1:3）である。

10

【0037】

上記成分に加えて、種々のさらなるもしくは代替りの成分が、本発明の懸濁物において使用され得ることは、予期される。他のさらなる治療剤、抗菌剤、懸濁剤などは、上記懸濁物中に含まれ得る。上記懸濁物に関して考えられる他の例示的成分としては、界面活性剤、等張剤、緩衝化剤、抗酸化剤、粘性改変剤、これらの組み合わせなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0038】

チロキサポール、ポリソルベート-80およびポリオキシシル水素化ひまし油は、好ましい界面活性剤である。チロキサポールは、非常に好ましい界面活性剤である。使用される場合、上記界面活性剤は、代表的には、上記懸濁物のうちの少なくとも0.01w/v%、より代表的には、少なくとも0.025w/v%、およびさらにおそらく少なくとも0.1w/v%でありかつ同様に、代表的には、上記懸濁物のうちの5w/v%未満、より代表的には、2.0w/v%未満、およびさらにおそらく1.0w/v%未満である濃度で存在する。

【0039】

本明細書に記載される成分は、種々のタイプの薬学的懸濁物（例えば、眼用、耳用および鼻用）を形成することにおいて使用され得るが、特に、眼用懸濁物において有用である。このような懸濁物の例としては、眼用薬学的懸濁物（例えば、緑内障、ドライアイ、感染症、アレルギーもしくは炎症の処置において使用される局所用懸濁物）が挙げられる。上記懸濁物は、代表的には、水性である。

30

【0040】

本発明の懸濁物は、代表的には、上記懸濁物で処置されるべき眼および/もしくは他の組織と適合性であるように処方される。上記眼への直接適用について意図された眼用懸濁物は、上記眼と適合性であるpHおよび張度を有するように処方される。

【0041】

上記組成物は、代表的には、4~9の範囲、好ましくは、5.5~8.5、および最も好ましくは、5.5~8.0の範囲のpHを有する。特に望ましいpH範囲は、6.0~7.8、およびより具体的には、6.4~7.6である。上記組成物は、200~400もしくは450ミリオスモル/キログラム(mOsm/kg)、より好ましくは、240~360mOsm/kgの重量オスモル濃度を有する。

40

【0042】

本発明の懸濁物は、眼用懸濁物であり得、特に、複数用量眼用懸濁物であり得る。その場合、上記懸濁物は、好ましくは、上記組成物がUSP保存剤効力要件および水性薬学的組成物についての他の保存剤効力標準を満たすことを可能にするように、十分な抗菌活性を有する。

【0043】

50

米国および他の国／地域における複数用量眼用液剤についての上記保存剤効力標準は、以下の表に示される：

保存剤効力試験（「P E T」）基準

（微生物接種物の対数オーダーでの経時的な低下）

【 0 0 4 4 】

【表 1】

	細菌	真菌
米国局方27	7日目までに1対数低下(90%); 14日目までに3対数(99.9%)低下; および14日後に増加なし	上記組成物は、試験期間全体にわたって、最初の接種物に対して0.5対数以上の増加がないことを意味することを示さねばならない
日本	14日目までに3対数低下; および14～28日目までに増加なし	14日目および28日目に最初の数から増加なし
欧州局方 A ¹	6時間までに2対数(99%)低下; 24時間までに3対数低下; および28日後には発見されない	7日間で2対数(99%)低下; およびその後増加なし
欧州局方 B	24時間で1対数低下; 7日目までに3対数低下; およびその後増加なし	14日目までに1対数(90%)低下、およびその後増加なし
FDA/ISO 14730	14日目に、最初のチャレンジから3対数の低下; および再チャレンジから3対数の低下	14日目に最初の値より高い増大なし、および28日目まで14日目の再チャレンジ数より高い増加なし

¹ 欧州局方では、2つの保存剤効力標準「A」および「B」が存在する。

【 0 0 4 5 】

米国局方27について上記に同定された標準は、米国局方の以前の版（特に、米国局方24、米国局方25および米国局方26）に記載される要件に実質的に同一である。

【 0 0 4 6 】

有利なことに、上記懸濁されたおよび／もしくは懸濁可能な治療剤（薬物粒子）は、高分子量ポリエチレングリコールおよび／もしくはポリエチレンオキッドが懸濁剤として使用される場合に、容易に再懸濁され得るように、沈殿する際にゆるく凝集したままである傾向にあることが分かった。理論に拘束されないが、上記高分子量P E Gおよび／もしくは上記P E Oは、界面活性剤、上記治療剤もしくは両方と相互作用して、上記ゆるく凝集した懸濁物を形成すると考えられる。さらに、高分子量P E Gおよび／もしくはP E Oは、粘性を増大させるのみならず、上記溶液がその沈降に対してより大きな耐性を提供するように、上記懸濁物の密度を増大させる。アニオン性ポリマー（例えば、カルボマー974P）、カルボキシメチルセルロースもしくはキサンタンガムとは異なって、上記高分子量P E Gおよび／もしくはP E Oは、非イオン性であるので、ポリマー状四級アンモニウム化合物が抗菌剤として使用される場合、ポリマー状四級アンモニウム化合物とイオンの適合性である。

【 0 0 4 7 】

高分子量P E Gおよび／もしくはP E Oが懸濁剤として使用される場合、上記粒子は、ゆるい凝集物を形成し、それによって、高凝集度を生じることが見いだされた。本発明の組成物の上記高凝集度は、穏やかに振盪した際に、それらが容易に再分散もしくは再懸濁されることが確実にされる。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用される場合、「凝集度」とは、最終沈降体積（すなわち、全容積のパーセンテージとして）対 粒子濃度の比率を意味する。例えば、1 % 粒子（薬物）濃度および最終沈降体積 8 % を有する懸濁物は、凝集度 8 を有する。同様に、1 % 粒子濃度および最終沈降体積 2 0 % を有する懸濁物組成物は、凝集度 2 0 を有し、最終沈降体積 4 0 % を有する同じ組成物は、凝集度 4 0 を有する。

【 0 0 4 9 】

上記最終沈降体積は、長期の室温貯蔵後の沈降体積（すなわち、全体積のパーセンテージ）であり、さらなる貯蔵時間によっても顕著に変化しない。本発明の懸濁物については、上記最終沈降体積は、代表的には、約 3 ~ 約 2 1 日で達するが、試験目的のために、所定の懸濁物は、少なくとも 1 週間、より代表的には、少なくとも 4 週間およびさらにおそらく少なくとも 1 0 週間にわたって静置するようにするべきである。

10

【 0 0 5 0 】

沈降体積は、以下のように決定され得る：1 0 m L の上記懸濁物組成物を、1 0 m L メスシリンダーに入れ、1 週間にわたって、静置する。次いで、上記懸濁物を、沈降体積を伴う沈降溶液と、溶液体積に分ける。上記安定した沈降物は、上の高さを規定するか、または上記沈降溶液内で水平に拡がっている。ここで上記沈降物がとどまっており、上記懸濁物の残りは、実質的に沈降物のない溶液であり、その上側の高さは、上記沈降体積を溶液体積から分けている。例えば、上記沈降物がメスシリンダーの 1 m L の印のところで上側の高さを示すかまたは水平に拡がっている場合、それは、沈降体積 1 0 % を表す。上記沈降物の上側の高さが 1 週間後にも変化し続ける場合、より正確な測定を得るために、さらなる静置時間が用いられ得る。

20

【 0 0 5 1 】

代表的には、本発明の懸濁物は、4 より大きい、より代表的には、8 より大きい、およびさらにより代表的には、1 5 より大きい凝集度を有する。

【 0 0 5 2 】

使用前に、懸濁物は、代表的には、より均質な懸濁物を達成するように、続いて、上記懸濁された粒子のより均一な投与を可能にするように再分散される必要がある。本発明の組成物は、代表的には、わずか 2 0 秒、好ましくは、わずか 1 5 秒、および最も好ましくは、わずか 1 0 秒で再分散される。

30

【 0 0 5 3 】

本発明の範囲内のいくつかの懸濁物は、それら自体が沈降するのに数週間から数ヶ月かかり得る。従って、以下の方法が、選択された懸濁物の再分散時間を寄り迅速に予測するために使用され得る。上記懸濁物組成物 1 m L を、2 m L の透明なガラスバイアルに満たし得、ゴム栓およびアルミニウム溝付き蓋を使用して、上記組成物を閉じ込め得る。次いで、上記満たしたバイアルを、少なくとも 1 6 時間にわたって 8 0 0 r p m で（例えば、より高粘性の懸濁物については、相対遠心力約 5 4 で 4 8 時間）遠心分離にかけ得る。遠心機（例えば、B e c k m a n F 1 0 1 0 ローター（これは、B e c k m a n C o u l t e r から市販されている）を備えた A l l e g r a 2 1 遠心機）、または匹敵する遠心機を、使用し得る。遠心分離後、上記バイアルを、上記粒子が実質的に均質な様式で分散するまで、激しく 5 秒間隔で振盪する。

40

【 0 0 5 4 】

以下の表 A は、本発明の眼用組成物の例示的な好ましい処方に適した例示的な成分の列挙およびそれらの成分の望ましい重量 / 体積パーセンテージを提供する。

【表 A】

成分	w/v %
治療剤	1.0
高分子量 PEG	20
ボレート	0.3
ポリオール	1.0
界面活性剤	0.1
塩化ナトリウム	0.35
ポリマー状四級アンモニウム化合物	0.001
NaOH/HCl	pH=7.0 に達するまで十分量
精製水	100 にする十分量

10

表A

【0055】

表 A 中の重量 / 体積 % が、それら重量 / 体積 % のうちの $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 90\%$ もしくはそれ以上だけ変動し得、およびそれらの偏差が、本発明の成分についての範囲を作り出すために具体的に使用され得ることは、理解される。例えば、 10% の成分重量 / 体積 % と $\pm 20\%$ の偏差は、上記成分が、 $8 \sim 12 \text{ w/v \%}$ の重量 / 体積パーセンテージ範囲を有し得ることを意味する。

20

【0056】

出願人は、本開示において全ての引用される参考文献の内容全体を具体的に援用する。さらに、量、濃度、または他の値もしくはパラメーターが、ある範囲、好ましい範囲、もしくは好ましい上限値と好ましい下限値のリストのいずれかとして与えられる場合、これは、範囲が別個に開示されるか否かに拘わらず、任意の上限範囲もしくは好ましい値と、任意の下限範囲もしくは好ましい値との任意の対から形成される、具体的に開示される全ての範囲として理解されるべきである。数値の範囲が本明細書で記載される場合、別段示されなければ、上記範囲は、その端の点、ならびにその範囲内の全ての整数および有理数を含むことが意図される。本発明の範囲は、範囲を規定している場合に記載される特定の値に限定されることは意図されない。

30

【0057】

本発明の他の実施形態は、本明細書の熟考および本明細書で開示される本発明の実施から当業者に明らかである。本明細書および実施例は、例示として考慮されるに過ぎず、本発明の真の範囲および趣旨は、以下の特許請求の範囲およびその等価物によって示されることが意図される。

【実施例】

【0058】

以下は、本発明に従う薬学的（例えば、眼用）懸濁物の実施例を提供する。これらは例に過ぎず、特段具体的に示されない限り、本発明の範囲を限定しない。

【0059】

以下の表 B は、本発明に従う懸濁物の一処方例を提供する：

40

【表 B】

成分	w/v %
ブリンゾラミド	1.0
チロキサポール	0.2
PEG (分子量 20000)	20
塩化ナトリウム	0.1
プロピレングリコール	0.75
マンニトール	0.3
ホウ酸	0.3
ポリクオタニウム-1	0.001
水酸化ナトリウムもしくは塩酸	pH を 7.0 に調節
精製水	100%にする十分量

表B

【 0 0 6 0 】

静置すると、表 A の懸濁物は、容易に再懸濁され得る凝集した沈降物を形成した。

【 0 0 6 1 】

表 B の懸濁物についての P E T データは、以下のとおりであった：

【 0 0 6 2 】

【表 2】

S. Aureus	6 時間	4.9
	24 時間	4.9
	7 日間	4.9
	14 日間	4.9
	28 日間	4.9
Pseudomonas A	6 時間	4.8
	24 時間	4.8
	7 日間	4.8
	14 日間	4.8
	28 日間	4.8
E. Coli	6 時間	4.9
	24 時間	4.9
	7 日間	4.9
	14 日間	4.9
	28 日間	4.9
Candida A.	7 日間	4.9
	14 日間	4.9
	28 日間	4.9
A. Niger	7 日間	4.1
	14 日間	4.1
	28 日間	3.8

以下の表 C は、本発明に従う懸濁物についての別の例示的処方を提供する：

10

20

30

40

【表 C】

成分	w/v %
塩酸タンドスピロン	1.1
チロキサポール	0.1
PEG (分子量 20000)	25
塩化ナトリウム	0.25
プロピレングリコール	0.75
マンニトール	0.3
ホウ酸	0.3
ポリクオタニウム-1	0.001
水酸化ナトリウムもしくは塩酸	pH を 7.3 に調節
精製水	100%まで十分量

表C

【 0 0 6 3 】

静置すると、表 C の懸濁物は、容易に再懸濁され得る凝集した沈降物を形成した。

【 0 0 6 4 】

表 C の懸濁物についての P E T データは、以下のとおりであった：

【 0 0 6 5 】

【表 3】

S. Aureus	6 時間	3.9
	24 時間	5.0
	7 日間	5.0
	14 日間	5.0
	28 日間	5.0
Pseudomonas A	6 時間	4.2
	24 時間	5.0
	7 日間	5.0
	14 日間	5.0
	28 日間	5.0
E. Coli	6 時間	4.9
	24 時間	4.9
	7 日間	4.9
	14 日間	4.9
	28 日間	4.9
Candida A.	7 日間	4.9
	14 日間	4.9
	28 日間	4.9
A. Niger	7 日間	2.7
	14 日間	3.0
	28 日間	2.8

(表 D ~ G)

表 D および表 E は、R T K i と、異なるポリマーおよび界面活性剤の組成物を提供する。表 D 中の例を、10% R T K i スラリーと、1% ポリソルベート 80 を使用して調製し、これを、ボールミルにかけて、平均体積粒径を、約 3 ミクロンに低下させた。表 E 中の例を、10% A L - 3 9 3 2 4 スラリーと 1% チロキサポールを使用して調製し、これを、ボールミルにかけて、平均体積粒径を約 3 ミクロンに低下させた。上記ポリマー溶液を、使用前にオートクレーブにかけるかもしくは滅菌濾過のいずれかを行って、これら組成物を作製した。これら組成物の粘性、静置した際の沈降体積%、および再分散性結果を、表 F および表 G に提供する。上記粘性を、剪断速度約 46 秒^{-1} を生じる 12 rpm において、C P - 4 2 スピンドル付きの B r o o k f i e l d L V 粘度計を使用し

10

20

30

40

50

て測定した。再分散時間を、以前に提供された手順を使用して測定し、遠心分離を約 16 時間にわたって行った。

【 0 0 6 6 】

15% PEG 20000もしくは2.3% PEO 300000を有する組成物は、ゆっくりと沈降するだけでなく、素早く分散する。一方、ポリマーであるヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) およびヒドロキシエチルセルロース (HEC) を有する組成物は、望ましい粘性を有し、比較的ゆっくりと沈降するが、これら組成物は、30秒以内に均質には再分散しない。従って、PEG 20000もしくはPEO 300000を有する組成物は、好ましい懸濁特性を有する。

【表 D】

成分	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %
RTKi	1	1	1	1	1	1	1	1
ポリソルベート 80	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
HPMC	—	0.6	—	—	—	—	—	—
HEC	—	—	0.4	—	—	—	—	—
PEG 400	—	—	—	15	—	—	—	—
PEG 3000	—	—	—	—	15	—	—	—
PEG 20000	—	—	—	—	—	5	15	—
PEO 300000	—	—	—	—	—	—	—	2.3
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
マンニトール	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
プロピレングリコール	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
ポリクオタニウム-1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
水酸化ナトリウムもしくは塩酸	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節
精製水	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量

表D

【 0 0 6 7 】

10

20

30

【表 E】

成分	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %	w/v %
RTKi	1	1	1	1	1	1	1	1
チロキサポール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
HPMC	—	0.6	—	—	—	—	—	—
HEC	—	—	0.4	—	—	—	—	—
PEG 400	—	—	—	15	—	—	—	—
PEG 3000	—	—	—	—	15	—	—	—
PEG 20000	—	—	—	—	—	5	15	—
PEO 300000	—	—	—	—	—	—	—	2.3
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
マンニトール	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
プロピレングリコール	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
ポリクオタニウム-1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
水酸化ナトリウムもしくは塩酸	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節	pH 7.0に調節
精製水	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量

表E

【 0 0 6 8 】

【表 F】

ポリマー	なし	0.6% HPMC	0.4% HEC	15% PEG 400	15% PEG 3000	5% PEG 20000	15% PEG 20000	2.3% PEO 300,000
粘性(cps)	1.1	24.4	41.9	2.8	5	5	31.8	33.8
再分散性	5	> 30	> 30	5	10	10	10	15
沈降体積%								
0 時間で	100	100	100	100	100	100	100	100
1 時間で	100	100	100	44	96	92	100	100
2 時間で	98	100	100	40	82	70	100	100
1 日で	8	100	100	36	16	14	96	100
1 週間で	6	18	100	36	10	6	18	18

表F(0.1% ポリソルベート 80を有する表D中の組成物の結果)

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

【表 G】

ポリマー	なし	0.6% HPMC	0.4% HEC	15% PEG 400	15% PEG 3000	5% PEG 20000	15% PEG 20000	2.3% PEO 300,000
粘性(cps)	1.3	26.3	46.4	2.2	4.9	5.5	33.6	36.7
再分散性	5	> 30	> 30	5	5	5	5	10
沈降体積%								
0 時間で	100	100	100	100	100	100	100	100
1 時間で	94	100	100	100	94	92	100	100
2 時間で	88	100	100	96	84	72	100	100
1 日で	34	100	100	24	18	18	98	86
1 週間で	32	98	100	22	10	12	24	36

表G(0.1% チロキサポールを有する表E中の組成物の結果)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 K	31/52	(2006.01)	A 6 1 K	31/52
A 6 1 K	31/542	(2006.01)	A 6 1 K	31/542
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/573	(2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	31/165	(2006.01)	A 6 1 K	31/165
A 6 1 K	31/5575	(2006.01)	A 6 1 K	31/5575
A 6 1 K	31/382	(2006.01)	A 6 1 K	31/382
A 6 1 K	31/5375	(2006.01)	A 6 1 K	31/5375
A 6 1 K	31/498	(2006.01)	A 6 1 K	31/498
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06

審査官 伊藤 清子

- (56)参考文献 特開平 0 5 - 1 8 6 3 5 1 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 6 8 1 9 (W O , A 1)
 特表 2 0 1 0 - 5 1 3 3 0 9 (J P , A)
 特開平 1 0 - 2 8 7 5 5 2 (J P , A)
 特開平 0 5 - 1 5 5 7 6 7 (J P , A)
 特表 2 0 0 8 - 5 4 0 5 3 3 (J P , A)
 特表 2 0 0 0 - 5 1 3 0 0 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 3 4
 A 6 1 K 9 / 1 0
 A 6 1 K 3 1 / 1 6 5
 A 6 1 K 3 1 / 3 8 2
 A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 8
 A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
 A 6 1 K 3 1 / 5 2
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 5
 A 6 1 K 3 1 / 5 4 2
 A 6 1 K 3 1 / 5 5 7 5
 A 6 1 K 3 1 / 5 7 3
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 K 4 7 / 0 4
 A 6 1 K 4 7 / 1 0
 A 6 1 K 4 7 / 3 2
 A 6 1 P 2 7 / 0 2
 A 6 1 P 2 7 / 0 6