

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4168071号
(P4168071)

(45) 発行日 平成20年10月22日 (2008.10.22)

(24) 登録日 平成20年8月8日 (2008.8.8)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/551 (2006.01) A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08
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 P 27/06 (2006.01) A 6 1 P 27/06

請求項の数 2 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-330084 (P2006-330084)	(73) 特許権者	000163006
(22) 出願日	平成18年12月7日 (2006.12.7)		興和株式会社
(65) 公開番号	特開2007-182438 (P2007-182438A)		愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(43) 公開日	平成19年7月19日 (2007.7.19)	(74) 代理人	110000084
審査請求日	平成19年7月31日 (2007.7.31)		特許業務法人アルガ特許事務所
(31) 優先権主張番号	特願2005-354875 (P2005-354875)	(74) 代理人	100068700
(32) 優先日	平成17年12月8日 (2005.12.8)		弁理士 有賀 三幸
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
早期審査対象出願		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
前置審査		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 点眼用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、リン酸又はその塩、及びグリセリン 0 . 5 ~ 5 重量 % を含有する 緑内障の予防又は治療用、あるいは高眼圧症の予防又は治療用の水性点眼用組成物。

【請求項 2】

p H が 5 ~ 9 である請求項 1 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する安定な点眼用組成物に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジンは、R h o キナーゼ阻害作用を有する化合物として知られている (特許文献 1)。R h o キナーゼ阻害剤は、線維柱帯流出経路からの房水流出の促進によ

る、眼圧下降効果を有することから（非特許文献１）、新たな作用機序に基づく緑内障治療薬の候補として期待されている。

【０００３】

一方、眼疾患に対して薬物を投与する場合、通常は経口製剤若しくは眼科用製剤の二つの製剤形態が選択肢とされる。これらのうち、経口製剤による全身投与の場合は、眼内の対象組織中での薬物濃度が有効濃度に到達し難く、また、眼科用製剤よりも重度の副作用が発現する可能性を考慮に入れなければならないので、投与する製剤の形態は主として眼科用製剤が選択される。また眼科用製剤の中では、投与の簡便性から、点眼剤が選択されることが多い。従って、上記の（Ｓ）－（－）－１－（４－フルオロ－５－イソキノリンスルホニル）－２－メチル－１，４－ホモピペラジンについても緑内障治療用の点眼剤として開発することが望ましい。

10

【０００４】

製剤は、その流通過程や使用者である患者の使用・保存状態等の環境変化や時間経過に耐えるべく、安定性の確保が要求される。点眼剤は、液剤であるがゆえ、製剤の安定性を確保する目的で、一般的に、薬理作用を発揮する有効成分の他に等張化剤、キレート剤、安定化剤、ｐＨ調節剤、防腐剤、抗酸化剤、溶解補助剤、粘稠化剤等が必要に応じて配合されているが、薬物の濃度や物理化学的性質、得られる溶液の特性、冷蔵等の保存条件により、経時的な結晶析出が、しばしば克服すべき問題として存在する。

【０００５】

経時的な結晶析出を抑制する手段としては、一般的に、組成物処方中に糖アルコール、糖類、多価アルコールを配合する方法（特許文献２）が知られている。しかしながら、析出結晶の性質や状態は、有効成分の種類によってそれぞれ異なるものであり、斯かる方法が汎用されるものではない。

20

【特許文献１】特開平１１－３４９４８２号公報

【特許文献２】特開平８－２３１４０３号公報

【非特許文献１】ＩＯＶＳ，４２（１），１３７－１４４（２００１）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明は、（Ｓ）－（－）－１－（４－フルオロ－５－イソキノリンスルホニル）－２－メチル－１，４－ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有し、緑内障の予防治療に有用であり且つ製剤的に安定な点眼用組成物を提供することを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明者らは、斯かる実情に鑑み鋭意検討した結果、（Ｓ）－（－）－１－（４－フルオロ－５－イソキノリンスルホニル）－２－メチル－１，４－ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物にリン酸又はその塩を配合することにより、眼圧下降作用が增強されることを見出し先に特許出願した（米国特許願第６０／６３８１１８号）。そして、さらにその点眼用製剤について検討した結果、斯かる成分に、グリセリンを配合することにより、（Ｓ）－（－）－１－（４－フルオロ－５－イソキノリンスルホニル）－２－メチル－１，４－ホモピペラジン若しくはその塩の結晶が析出することが殆どない、安定な点眼用組成物が得られることを見出した。

40

【０００８】

すなわち本発明は、（Ｓ）－（－）－１－（４－フルオロ－５－イソキノリンスルホニル）－２－メチル－１，４－ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、リン酸又はその塩及びグリセリンを含有する点眼用組成物に係るものである。

【０００９】

また本発明は、（Ｓ）－（－）－１－（４－フルオロ－５－イソキノリンスルホニル）－２－メチル－１，４－ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物及びリン

50

酸又はその塩を含有する点眼用組成物に、グリセリンを配合することを特徴とする、(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の結晶析出抑制方法に係るものである。

【0010】

また本発明は、グリセリンからなる、(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の結晶析出抑制剤に係るものである。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、経時的な結晶析出を生じない(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する点眼用組成物を提供することができる。当該組成物は優れた眼圧下降作用を有することから、緑内障の予防又は治療用の点眼用製剤として有用である。また、本発明によれば、点眼用組成物中における(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の結晶析出の抑制に有効な結晶析出抑制剤を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明の点眼用組成物は、(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、リン酸又はその塩、及びグリセリンを含有するものである。

(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジンは、Rhキナーゼ阻害作用の他にサブスタンスP拮抗作用及びロイコトリエンD4拮抗作用を有する公知の化合物であり(前記特許文献1)、公知の方法、例えば、国際特許公開第99/20620号パンフレットに記載の方法により製造することができる。

【0013】

(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジンの塩とは、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩又は酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩等が挙げられ、特に塩酸塩が好ましい。

【0014】

また、(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン又はその塩は、未溶媒和型のみならず、水和物又は溶媒和物としても存在することができ、本発明においては、全ての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。

【0015】

(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の配合量は、点眼用組成物全重量に対して、0.05~5重量%が好ましく、より好ましくは0.1~3重量%であり、特に好ましくは0.1~2重量%である。

【0016】

(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、優れた眼圧低下作用を有し、緑内障の予防又は治療剤として有用であるが、リン酸又はその塩と組み合わせて用いた場合に、さらに強力な眼圧低下作用を発揮する(後記参考例、米国特許願第60/

10

20

30

40

50

638118号参照)。

【0017】

リン酸又はその塩は、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム等が挙げられ、特にリン酸二水素ナトリウム及び無水リン酸二水素ナトリウムが好ましい。市販品としては、例えばりん酸一ナトリウム(和光純薬(株)製)、りん酸水素二ナトリウム(和光純薬(株)製)、無水りん酸二水素ナトリウム(太平化学産業(株)製)、りん酸二水素カリウム(和光純薬(株)製)、りん酸水素カリウム(和光純薬(株)製)等が挙げられる。

【0018】

リン酸又はその塩の配合量は、点眼用組成物全重量に対して0.01~5重量%が好ましく、より好ましくは0.1~3重量%であり、特に好ましくは0.1~1重量%である。

【0019】

上記(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とリン酸又はその塩を点眼用製剤とした場合、(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の経時的な結晶析出が認められたが、これにグリセリンを配合すると、当該結晶析出が効果的に抑制される(後記実施例参照)。尚、この場合、従来結晶析出を抑制する目的で配合される糖アルコールのキシリトールやD-ソルビトール、糖類のグルコースやフルクトースを配合することでは、配合前と比べて結晶析出の効果的な抑制には至らず、また、多価アルコールのうち、プロピレングリコールやポリエチレングリコールの配合であっても同様に、結晶析出を抑制するには至らなかった(後記比較例参照)。従って、グリセリンは、点眼用組成物中において、(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の結晶析出抑制剤として有用である。

グリセリンは、点眼剤として使用できる純度のものを使用すればよく、例えば市販のグリセリン(阪本薬品工業(株)製)を用いることができる。また、グリセリンに替えて濃グリセリンを同濃度となるように使用することもでき、例えば市販の濃グリセリン(阪本薬品工業(株)製、他)を用いることができる。

【0020】

グリセリンの配合量は、(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の結晶析出を抑制する点から、点眼用組成物全重量に対して0.5~5重量%が好ましく、より好ましくは0.5~3重量%であり、特に好ましくは1~3重量%である。

【0021】

本発明の点眼用組成物のpH及び浸透圧は、特に限定されないが、pHは5~9が好ましく、5.5~8がより好ましく、5.5~7であるのが特に好ましい。浸透圧は、好ましくは200~700mOsm、より好ましくは200~600mOsmであり、生理食塩水に対する浸透圧比は好ましくは0.6~3、より好ましくは0.6~2である。pH及び浸透圧をこの範囲内とすることにより、適用時に目に刺激を与えない製剤とすることができる。

【0022】

本発明の点眼用組成物には、(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチル-1,4-ホモピペラジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、リン酸又はその塩及びグリセリンの他に、必要に応じて無機塩類、等張化剤、キレート剤、安定化剤、pH調節剤、防腐剤、抗酸化剤、粘稠化剤、他の薬効成分等を配合することができる。

【0023】

10

20

30

40

50

無機塩類としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～1重量%が好ましい。

【0024】

等張化剤としては、トレハロース、ラクトース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の無機塩類等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～3重量%が好ましい。

【0025】

キレート剤としては、ニトリロ三酢酸又はその塩、ヘキサメタリン酸ソーダ、クエン酸等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～0.2重量%が好ましい。

10

【0026】

安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、酸化チタン等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～1重量%が好ましい。

【0027】

pH調節剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩又は炭酸水素塩等の塩基等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～1重量%が好ましい。

【0028】

防腐剤としては、例えば、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、パラヒドロキシ安息香酸ブチル等のパラヒドロキシ安息香酸エステル、グルコン酸クロルヘキシジン等の第4級アンモニウム塩、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロロブタノール、ポリクォード、ポリヘキサメチレンピグアニド、クロルヘキシジン等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～0.2重量%が好ましい。

20

【0029】

抗酸化剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、濃縮混合トコフェロール等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～0.4重量%が好ましい。

【0030】

粘稠化剤としては、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロースナトリウム、キサントガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられ、その配合量は組成物全量に対して0～70重量%が望ましい。

30

【0031】

他の薬効成分としては、例えば、受容体非選択性交感神経興奮薬、2受容体選択性交感神経興奮薬等の交感神経興奮薬、非選択的受容体遮断薬、1受容体遮断薬、受容体遮断薬、1受容体遮断薬等の交感神経興奮薬、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン薬、炭酸脱水素酵素阻害薬、高張浸透圧薬、ムスカリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、グルタメート拮抗薬等が挙げられる。

40

【0032】

本発明の点眼用組成物の形態としては、水性点眼剤、懸濁性点眼剤、乳濁性点眼剤等のいずれでもよく、その調製は、例えば、所望な上記成分を滅菌精製水、生理食塩水等の水性溶剤、又は綿実油、大豆油、ゴマ油、落花生油等の植物油等の非水性溶剤に溶解又は懸濁させ、所定の浸透圧に調整し、濾過滅菌等の滅菌処理を施すことにより行うことができる。

【0033】

斯くして得られる本発明の点眼用組成物は、優れた眼圧下降作用を有し、且つ経時的な結晶析出を生じない。従って、緑内障の予防又は治療のための点眼剤、高眼圧症の予防又は治療のための点眼剤として有用である。ここで、緑内障としては、例えば原発性開放隅

50

角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の嚢性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障等が挙げられる。

以下、本発明を更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。

【実施例】

【0034】

実施例 1

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジンハイドロクロライド 1 . 1 g、無水リン酸二水素ナトリウム (太平化学産業 (株) 製) 0 . 4 g、グリセリン (阪本薬品工業 (株) 製) 1 . 9 6 g に精製水を 5 0 g 加え攪拌し、完全に溶解させ、精製水に溶解した水酸化ナトリウムを添加して pH を 6 . 0 とし、更に精製水を加えて全量を 1 0 0 m L とし、点眼剤を調製した。なお浸透圧は 3 0 0 m s m / K g であった。

10

【0035】

実施例 2

pH を 6 . 5 として、実施例 1 と同様に調整した。なお浸透圧は 3 0 5 0 s m / K g であった。

【0036】

比較例 1

グリセリン 1 . 9 6 g を塩化ナトリウム (塩化ナトリウム : 富田製薬 (株) 製) 0 . 6 5 g として、実施例 1 と同様に調製した。なお浸透圧は 3 1 0 m s m / K g であった。

20

【0037】

比較例 2

グリセリン 1 . 9 6 g をグルコース (日食メディカローズ : 日本食品化工 (株) 製) 1 . 8 1 g として、実施例 1 と同様に調製した。なお浸透圧は 2 9 9 m s m / K g であった。

【0038】

比較例 3

グリセリン 1 . 9 6 g をフルクトース (フルクトース : 和光純薬 (株) 製) 1 . 8 1 g として、実施例 1 と同様に調製した。なお浸透圧は 3 1 1 m s m / K g であった。

30

【0039】

比較例 4

グリセリン 1 . 9 6 g をキシリトール (キシリット : 東和化成工業 (株) 製) 1 . 5 3 g として、実施例 1 と同様に調製した。なお浸透圧は 2 9 9 m s m / K g であった。

【0040】

比較例 5

グリセリン 1 . 9 6 g を D - ソルビトール (D - ソルビトール : 日研化成 (株) 製) 1 . 8 1 g として、実施例 1 と同様に調製した。なお浸透圧は 3 1 5 m s m / K g であった。

40

【0041】

比較例 6

グリセリン 1 . 9 6 g をプロピレングリコール (プロピレングリコール : 昭和電工 (株) 製) 0 . 7 6 g として、実施例 1 と同様に調製した。なお浸透圧は 3 1 7 m s m / K g であった。

【0042】

比較例 7

グリセリン 1 . 9 6 g をポリエチレングリコール (マクロゴール 4 0 0 : 日本油脂 (株) 製) 3 . 2 4 g として、実施例 1 と同様に調製した。なお浸透圧は 3 2 7 m s m / K g であった。

50

【 0 0 4 3 】

試験例 1

実施例 1、2 及び比較例 1～7 で得られた点眼剤を - 5 の保冷库に保管し、製造直後、14、21、28 日後の外観の目視評価について検討を行った。

外観目視評価： 結晶の析出は認められなかった。

× 結晶の析出が認められた。

その結果を表 1 に示す。

【 0 0 4 4 】

【表 1】

成分	(g)								
	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6	比較例 7
(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスル フォニル) - 2 - メチ ル - 1, 4 - ホモピペ ラジンハイドロクロ ライド	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
無水リン酸二水素 ナトリウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
グリセリン	1.96	1.96	—	—	—	—	—	—	—
塩化ナトリウム	—	—	0.65	—	—	—	—	—	—
グルコース	—	—	—	1.81	—	—	—	—	—
フルクトース	—	—	—	—	1.81	—	—	—	—
キシリトール	—	—	—	—	—	1.53	—	—	—
D - ソルビトール	—	—	—	—	—	—	1.81	—	—
プロピレングリコー ル	—	—	—	—	—	—	—	0.76	—
ポリエチレングリコ ール	—	—	—	—	—	—	—	—	3.24
精製水	全 100mL	全 100mL	全 100mL	全 100mL	全 100mL	全 100mL	全 100mL	全 100mL	全 100mL
製剤の pH	6.0	6.5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
製造直後の外観	○	○	○	○	○	○	○	○	○
- 5℃14 日後の外観	○	○	○	○	○	○	○	○	○
- 5℃21 日後の外観	○	○	×	×	×	○	○	○	○
- 5℃28 日後の外観	○	○	×	×	×	×	×	×	×

【 0 0 4 5 】

グリセリンの代わりに塩化ナトリウム（比較例 1）、グルコース（比較例 2）、フルクトース（比較例 3）、キシリトール（比較例 4）、D - ソルビトール（比較例 5）、プロピレングリコール（比較例 6）、ポリエチレングリコール（比較例 7）を配合した製剤を配合した製剤は、4 週間に達しない期間で結晶が析出した。

一方、グリセリンを配合した製剤（実施例 1 及び 2）は、28 日間の低温条件下での保存であっても結晶析出が起らず、保存安定性に優れていた。

またさらに、実施例 1 に関しては 6 ヶ月の保存であっても結晶析出は起こらなかった。

【 0 0 4 6 】

参考例 眼圧低下作用

下記参考例 1～2、及び比較例 8 に示す点眼剤を調製し、以下に示す方法により眼圧測定を行った。

【 0 0 4 7 】

10

20

30

40

50

参考例 1

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジンハイドロクロライド 1 . 1 g、無水リン酸二水素ナトリウム (太平化学産業 (株) 製) 0 . 8 g、塩化カリウム 0 . 5 g に精製水を 5 0 g 加え攪拌し、完全に溶解させ、精製水に溶解した水酸化ナトリウムを添加して pH を 6 . 7 とし、更に精製水を加えて全量を 1 0 0 g とし、点眼剤を調製した。なお、浸透圧は 3 4 8 m O s m / K g であった。

【 0 0 4 8 】

参考例 2

無水リン酸二水素ナトリウムを 0 . 6 g として、参考例 1 と同様に点眼剤を調製した。なお、浸透圧は 3 3 2 m O s m / K g であった。

【 0 0 4 9 】

比較例 8

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジンハイドロクロライド 1 . 1 g、塩化カリウム 1 g に精製水を 5 0 g 加え攪拌し、完全に溶解させ、精製水に溶解した水酸化ナトリウムを添加して pH を 6 . 7 とし、更に精製水を加えて全量を 1 0 0 g とし、点眼剤を調製した。なお、浸透圧は 3 4 4 m O s m / K g であった。

【 0 0 5 0 】

試験例

正常眼圧の雄性日本白色家兎 (2 . 0 - 2 . 5 K g) を無麻酔で家兎固定器に固定し、ベノキシール (参天製薬) 1 滴点眼による眼局所麻酔を両眼に行った。その後、空圧圧平式眼圧計 (Alcon Applanation PneumatographTM, 日本アルコン) で両眼の眼圧を測定し 0 時間値とした。0 時間値測定後速やかに参考例 1 ~ 2 及び比較例 8 の点眼剤を家兎の左眼に 5 0 μ l 投与し、点眼 1 時間後、2 時間後、3 時間後及び 4 時間後に両眼の眼圧を測定した (n = 4 ~ 6)。その結果を表 2 に示す。

【 0 0 5 1 】

【表 2】

(mmHg)

	参考例 1	参考例 2	比較例 8
0 時間値	2 2 . 9	2 3 . 8	2 1 . 9
1 時間後	1 1 . 1	1 1 . 9	1 5 . 2
2 時間後	1 3 . 3	1 2 . 3	1 5 . 9
3 時間後	1 5 . 8	1 5 . 2	1 6 . 1
4 時間後	1 8 . 2	1 6 . 7	1 9 . 6

【 0 0 5 2 】

表 2 から (S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチル - 1 , 4 - ホモピペラジン又はその塩とリン酸又はその塩を含有する製剤 (参考例 1 ~ 2) は、リン酸を配合しない製剤 (比較例 8) と比べて、正常眼圧からでも優れた眼圧低下作用を有することがわかる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 401/12 (2006.01) C 0 7 D 401/12

(72)発明者 杉本 信
静岡県富士市中丸 5 8 9 - 1

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特開平 1 1 - 3 4 9 4 8 2 (J P , A)
特開 2 0 0 5 - 1 5 4 3 3 4 (J P , A)
特表平 1 0 - 5 0 3 4 7 1 (J P , A)
国際公開第 0 1 / 0 5 4 6 8 4 (W O , A 1)
Arch. Ophthalmol. , 2 0 0 1 年 , Vol.119 , 1171-1178

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K
C 0 7 D
W P I
REGISTRY / C A p l u s / B I O S I S / M E D L I N E / E M B A S E (S T N)