

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7165123号
(P7165123)

(45)発行日 令和4年11月2日(2022.11.2)

(24)登録日 令和4年10月25日(2022.10.25)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/472 (2006.01)	A 6 1 K	31/472
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 K	47/14 (2006.01)	A 6 1 K	47/14

請求項の数 3 (全42頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-509877(P2019-509877)
 (86)(22)出願日 平成30年3月27日(2018.3.27)
 (86)国際出願番号 PCT/JP2018/012403
 (87)国際公開番号 WO2018/181294
 (87)国際公開日 平成30年10月4日(2018.10.4)
 審査請求日 令和3年3月19日(2021.3.19)
 (31)優先権主張番号 特願2017-60582(P2017-60582)
 (32)優先日 平成29年3月27日(2017.3.27)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)
 (31)優先権主張番号 特願2017-60585(P2017-60585)
 (32)優先日 平成29年3月27日(2017.3.27)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)
 (31)優先権主張番号 特願2017-60586(P2017-60586)
 最終頁に続く

(73)特許権者 000163006
 興和株式会社
 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
 (74)代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (72)発明者 山北 佳央
 静岡県富士市大野新田332-1 興和
 株式会社 富士研究所内
 審査官 薄井 慎矢
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬製剤

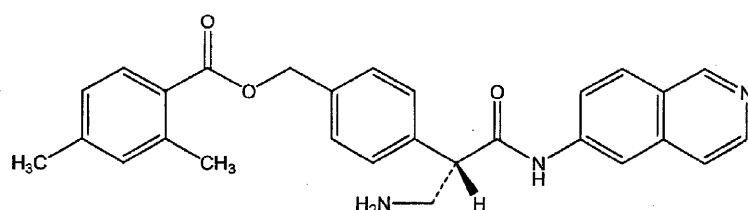
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の成分(A)：

(A) 下記式(3)：

【化1】



(3)；

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

を含有する水性組成物に、次の成分(B)；

(B) ホウ酸、エデト酸及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる
 1種以上の酸類、第4級アンモニウム型界面活性剤、多価アルコール、並びにタフルプロ
 スト、トラボプロスト、ピマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの

溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上のプロスタグランジン類よりなる群から選ばれる１種以上；

を含有せしめる工程と、前記水性組成物をポリオレフィン系樹脂製容器に収容する工程とを含む、前記式（３）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の前記水性組成物中での含量低下を抑制する方法であって、前記ポリオレフィン系樹脂製容器に収容される水性組成物のｐＨ（２５℃）が４～７であり、前記ポリオレフィン系樹脂が、ポリエチレン又はポリプロピレンである、方法。

【請求項２】

前記第４級アンモニウム型界面活性剤が、ベンザルコニウム塩化物及びベンゾドデシニウム臭化物よりなる群から選ばれる１種以上である、請求項１記載の方法。

10

【請求項３】

前記多価アルコールが、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、マンニトール及びマクロゴールよりなる群から選ばれる１種以上である、請求項１又は２記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、医薬製剤等に関する。

【背景技術】

【０００２】

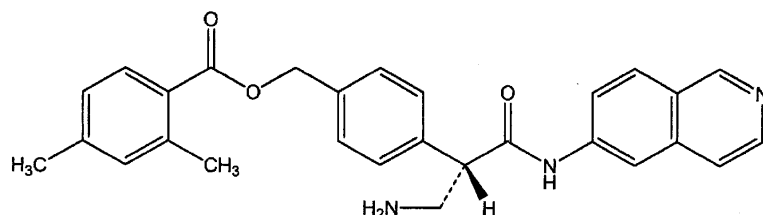
20

これまでに、いくつかのイソキノリン－６－アミノ誘導体が、高眼圧症や緑内障等の眼疾患の予防や治療に有用であることが知られている。

具体的には例えば、以下の構造式：

【０００３】

【化１】



30

【０００４】

で表される化合物（化学名：{４－[(２Ｓ)－３－アミノ－１－(イソキノリン－６－イルアミノ)－１－オキソプロパン－２－イル]フェニル}メチル ２，４－ジメチルベンゾエート（[4-[(2S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]phenyl]methyl 2,4-dimethylbenzoate）、国際一般名：netarsudil。なお、以下、本明細書において、「ネタースジル」と表記することがある。）は、ＡＲ－１３３２４としても知られ、Ｒｈｏキナーゼ阻害作用、ノルエピネフリントランスporter阻害作用等の薬理作用を有し、高眼圧症や緑内障等の眼疾患の予防や治療に有用であることが報告されている（例えば、特許文献１、非特許文献１、２）。

40

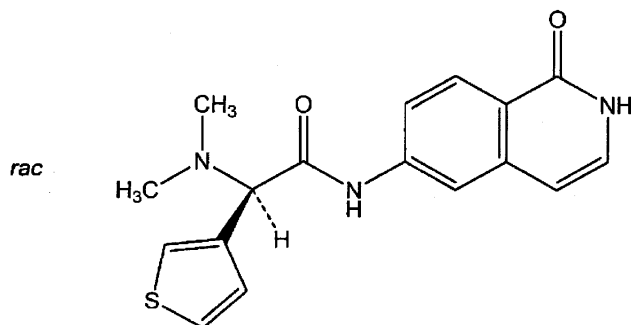
【０００５】

また、同様に、以下の構造式：

【０００６】

50

【化 2】



10

【0007】

で表される化合物（化学名：*rac* - (2*R*) - 2 - (ジメチルアミノ) - *N* - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) アセトアミド (*rac* - (2*R*) - 2 - (dimethylamino) - *N* - (1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl) - 2 - (thiophen-3-yl)acetamide)、国際一般名：verosudil。なお、以下、本明細書において、「ヴェロスジル」と表記することがある。）は、AR-12286としても知られ、Rhoキナーゼ阻害作用を有し、高眼圧症等の眼疾患の予防や治療に有用であることが報告されている（例えば、特許文献2、非特許文献1、3）。

20

そのため、これらのイソキノリン - 6 - アミノ誘導体を、例えば眼科用剤等として安定的に製剤化する技術を確立することは、極めて有用である。

【0008】

ところで、特許文献3には、ネタースジルやヴェロスジルを含有する組成物を150mLプラスチック容器中にて調製したことが記載されている。しかしながら、当該文献において、各組成物の調製は薬理試験での使用に向けてなされたものであり、組成物中のネタースジルやヴェロスジルの安定性については一切記載されておらず、また、当該容器がいかなる材質・特性のものであるかについても一切記載されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0009】

【文献】特表2012-525386号公報

国際公開第2009/091898号パンフレット

特表2016-515520号公報

【非特許文献】

【0010】

【文献】Bacharach J. et al., Ophthalmology 122 (2) 302-7 (2015)

Sturdivant JM. et al., Bioorg Med Chem Lett. 26(10) 2475-80 (2016)

Williams RD. et al., Am. J. Ophthalmol. 152(5) 834-41 (2011)

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の課題は、ネタースジルやヴェロスジルなどのイソキノリン - 6 - アミノ誘導体を、眼科用剤等として安定的に製剤化する技術を確立することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

眼科用剤等は、通常、水を含有する組成物（水性組成物）である。そこで本発明者は、ネタースジルなどのイソキノリン - 6 - アミノ誘導体を含有する水性組成物を調製し、これをポリオレフィン系樹脂製容器に収容してその保存性を確認した。しかるところ、意外なことに、高温条件下での保存により、樹脂への吸着に起因すると推察される、イソキノ

50

リンー 6 - アミノ誘導体の含量低下が生じることが明らかとなった。

そこで、本発明者は、イソキノリンー 6 - アミノ誘導体の、水性組成物中での含量低下を抑制するため更に鋭意検討した。しかるところ、イソキノリンー 6 - アミノ誘導体を含む水性組成物に、さらに酸類、第 4 級アンモニウム型界面活性剤、多価アルコール、及びプロスタグランジン類よりなる群から選ばれる 1 種以上の成分を含有せしめ、これをポリオレフィン系樹脂製容器に収容することにより、含量低下が抑制され、安定性の改善された医薬製剤となることを見出し、本発明を完成した。

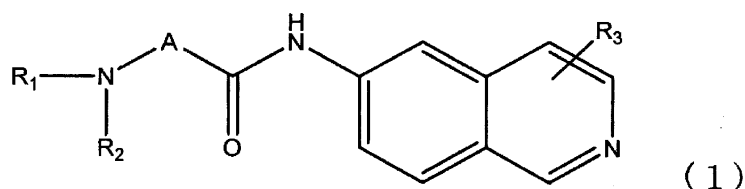
【 0 0 1 3 】

すなわち、本発明は、次の成分 (A) 及び (B) :

(A) 下記の一般式 (1)

【 0 0 1 4 】

【化 3】



【 0 0 1 5 】

(式中、 R_1 と R_2 はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基を示し、 R_3 は水素原子又はヒドロキシ基を示し、 A は $-CH(R_4)-$ 又は $-CH_2-CH(R_4)-$ (ここで R_4 は置換基を有してもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、又は置換基を有してもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリール基を示す。) を示し、

さらに、式 (1) には、その互変異性体も含まれる。)

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

(B) 酸類、第 4 級アンモニウム型界面活性剤、多価アルコール及びプロスタグランジン類よりなる群から選ばれる 1 種以上；

を含有する水性組成物が、ポリオレフィン系樹脂製容器に収容されてなる、医薬製剤を提供するものである。

【発明の効果】

【 0 0 1 6 】

本発明によれば、ネタースジルに代表されるイソキノリンー 6 - アミノ誘導体の、水性組成物中での安定性を改善することができる。

【発明を実施するための形態】

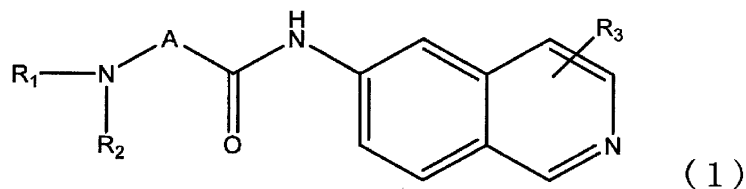
【 0 0 1 7 】

< 成分 (A) >

本明細書において、「一般式 (1)

【 0 0 1 8 】

【化 4】



10

20

30

40

50

【0019】

(式中、 R_1 と R_2 はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基を示し、 R_3 は水素原子又はヒドロキシ基を示し、 A は $-CH(R_4)-$ 又は $-CH_2-CH(R_4)-$ (ここで R_4 は置換基を有してもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、又は置換基を有してもよい5～10員のヘテロアリール基を示す。)を示し、

さらに、式(1)には、その互変異性体も含まれる。)

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、一般式(1)で表される化合物そのもののほか、その塩や溶媒和物も含まれる。

【0020】

ここで、一般式(1)で表される化合物の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に限定されず、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、塩酸塩、メタンスルホン酸塩が好ましい。

また、一般式(1)で表される化合物やその塩の溶媒和物としては、水和物やアルコール和物等が挙げられる。

さらに、一般式(1)で表される化合物の化学構造中に不斉炭素が存する場合には、種々の立体異性体が存在し得るが、一般式(1)で表される化合物としてはその立体配置は特に限定されず、単一の立体異性体でも、各種立体異性体の任意の割合の混合物でもよい。

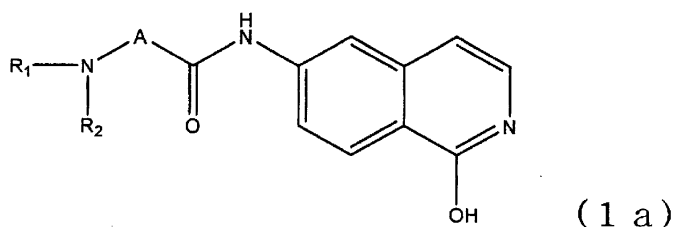
なお、本明細書において、各種の式で表される化合物がその化学構造中に不斉炭素を有する場合においては、特に立体配置を指定しない限り、斯かる式は各種立体異性体単独及びそれらの任意の割合の混合物の全てを包含する。従って、特に立体配置を指定しない式で表される化合物は、単一の立体異性体であってもよく、また、各種立体異性体の任意の割合の混合物であってもよい。

【0021】

また、一般式(1)には、一般式(1)で直接的に表される化合物そのもののほか、その互変異性体も包含される。具体的には例えば、 R_3 がヒドロキシ基である下記一般式(1a)の場合には、その互変異性体(一般式(1b))が生じ得るが、「一般式(1)で表される化合物」には、下記一般式(1a)で表される化合物のほか、一般式(1b)で表される化合物も包含される。

【0022】

【化5】



【0023】

10

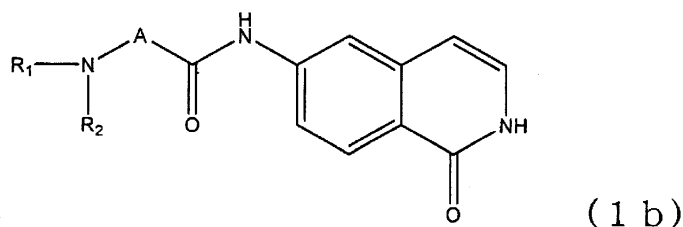
20

30

40

50

【化 6】



【0024】

本明細書において、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状の炭素数1～4のアルキル基を意味する。「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」としては、具体的には例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、イソブチル基等が挙げられ、メチル基が好ましい。

本明細書において、「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」とは、炭素数6～10のアリール基を意味する。「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」としては、具体的には例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、フェニル基が好ましい。

【0025】

本明細書において、「5～10員のヘテロアリール基」とは、酸素原子、イオウ原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を環構成原子として1～4個含有する5～10員の単環式、多環式又は縮合環式の芳香族ヘテロ環基を意味する。「5～10員のヘテロアリール基」としては、具体的には例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、プテリジニル基、フロピリジル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、オキサゾロピリジル基、チアゾロピリジル基、イミダゾピリジル基等が挙げられ、チエニル基が好ましい。

【0026】

本明細書において、「置換基を有してもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」、「置換基を有してもよい5～10員のヘテロアリール基」における「置換基」としては、具体的には例えば、ハロゲン原子、 $-CH_2-OC(=O)-R_5$ （ここで、 R_5 としては、置換基として $C_1 \sim C_4$ アルキル基を1～3個有してもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（例えば、2,4-ジメチルフェニル基）を意味する。）が挙げられ、塩素原子、2,4-ジメチルフェニルカルボキシメチル基が好ましい。

本明細書において、「置換基を有してもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」としては、4-クロロフェニル基、4-(2,4-ジメチルフェニルカルボキシメチル)フェニル基が好ましい。

本明細書において、「置換基を有してもよい5～10員のヘテロアリール基」としては、3-チエニル基が好ましい。

R_3 がヒドロキシ基である場合、 R_3 の置換位置はイソキノリン環上であれば限定されないが、イソキノリン環の1位が好ましい。

【0027】

本明細書において、「一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」としては、下記式(2)：

【0028】

10

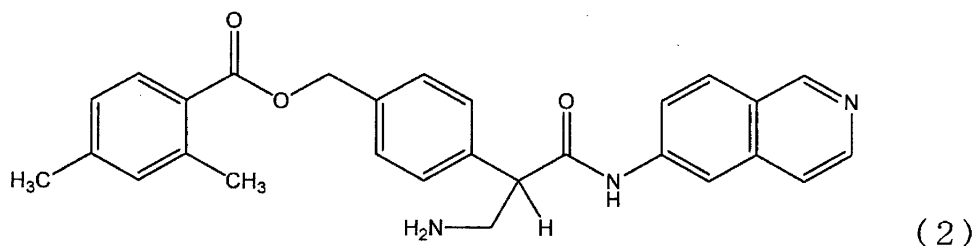
20

30

40

50

【化 7】



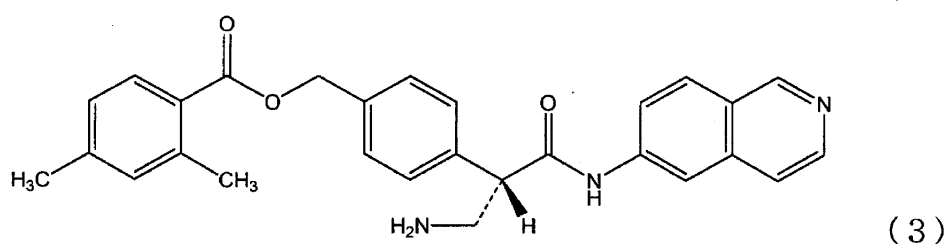
10

【0029】

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が好ましく、下記式 (3) :

【0030】

【化 8】



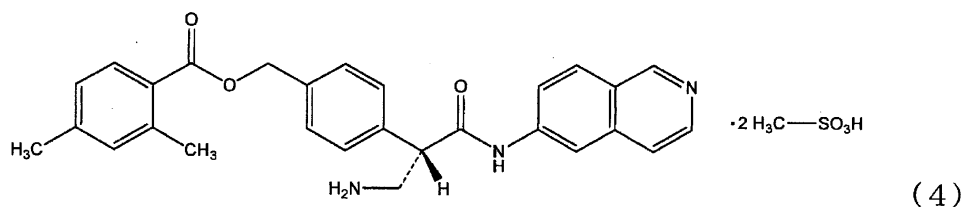
20

【0031】

で表される化合物 (ネタースジル) (化学名: {4-[(2S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル] フェニル} メチル 2,4-ジメチルベンゾエート ([4-[(2S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]phenyl]methyl 2,4-dimethylbenzoate)、国際一般名: netarsudil) 若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がより好ましく、下記式 (4) :

【0032】

【化 9】



30

【0033】

で表される、前記式 (3) で表される化合物の 2 メタンスルホン酸塩 (化学名: {4-[(2S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル] フェニル} メチル 2,4-ジメチルベンゾエート 2 メタンスルホン酸塩 ([4-[(2S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]phenyl]methyl 2,4-dimethylbenzoate dimethanesulfonate)。なお、以下、本明細書において特に「ネタースジル 2 メシル酸塩」と表記することがある。) が特に好ましい。

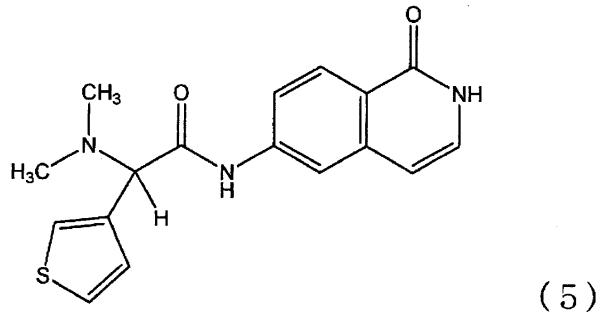
40

また、別の態様として、「一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」としては、下記式 (5) 又は (5') :

【0034】

50

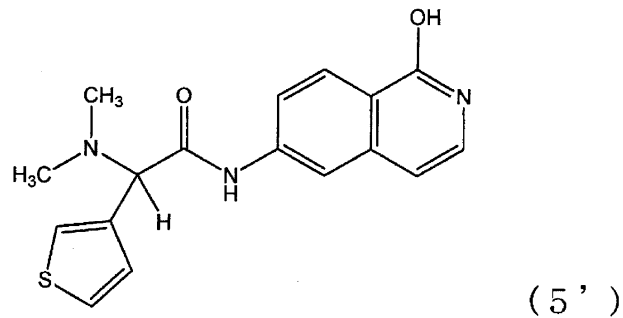
【化10】



10

【0035】

【化11】



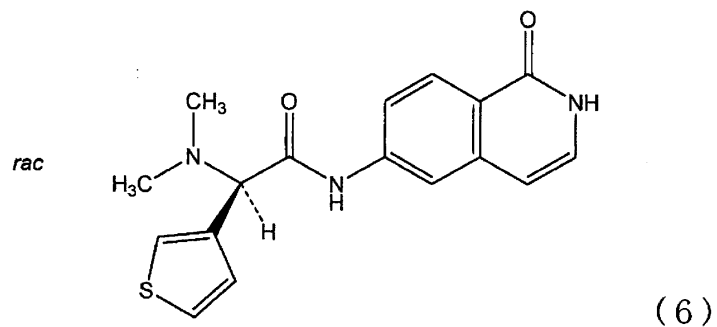
20

【0036】

で表される化合物若しくはそれらの塩又はそれらの溶媒和物が好ましく、下記式(6)：

【0037】

【化12】



30

【0038】

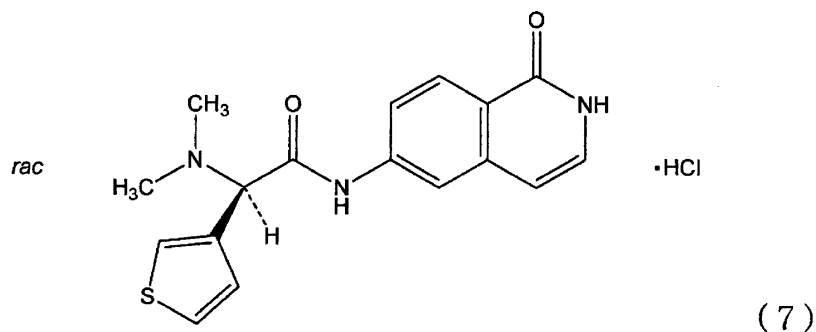
で表される化合物(ヴェロスジル)(化学名：*rac*-(2*R*)-2-(ジメチルアミノ)-*N*-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(チオフェン-3-イル)アセトアミド(*rac*-(2*R*)-2-(dimethylamino)-*N*-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-2-(thiophen-3-yl)acetamide)、国際一般名：*verosudil*。)、その互変異性体若しくはそれらの塩又はそれらの溶媒和物がより好ましく、下記式(7)：

【0039】

40

50

【化 13】



10

【0040】

で表される、前記式(6)で表される化合物の1塩酸塩(化学名: *rac*-(2*R*)-2-(ジメチルアミノ)-*N*-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(チオフェン-3-イル)アセトアミド 1塩酸塩 (*rac*-(2*R*)-2-(dimethylamino)-*N*-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-2-(thiophen-3-yl)acetamide monohydrochloride)。なお、以下、本明細書において特に「ヴェロスジル1塩酸塩」と表記することがある。)が特に好ましい。

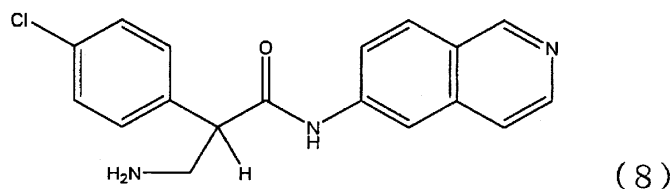
【0041】

20

さらに、別の態様として、「一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」としては、下記式(8)：

【0042】

【化 14】



30

【0043】

で表される化合物(3-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-*N*-(イソキノリン-6-イル)プロパンアミド)若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が好ましい。

【0044】

一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知であり、公知の方法により製造できる。具体的には例えば、特許文献1~3に記載の方法や、非特許文献2記載の方法を参考に製造することが出来る。なお、これらの文献の内容は、参照として本明細書に組み込まれる。

40

また、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は市販されており、これらの市販品を用いてもよい。市販品としては、具体的には例えば、Medchemexpress社製やChemscene LLS社製のネタースジル2メシル酸塩(式(4)で表される化合物)や、Shanghai biopharmaleader社製のネタースジルの1塩酸塩(式(3)で表される化合物の1塩酸塩)、MedKoo biosciences社製のヴェロスジル(式(6)で表される化合物のフリー体)などが挙げられる。

【0045】

水性組成物中の一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、適用疾患や患者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよいが、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、一般式(

50

1) で表される化合物をフリー体に換算して0.0001~5w/v%含有するのが好ましく、0.001~3w/v%含有するのがより好ましく、0.005~2w/v%含有するのがさらに好ましく、0.01~1w/v%含有するのが特に好ましい。

特に、一般式(1)で表される化合物としてネタースジルを使用する場合においては、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、ネタースジルをフリー体に換算して0.0001~1w/v%含有するのが好ましく、0.001~0.5w/v%含有するのがより好ましく、0.005~0.1w/v%含有するのがさらに好ましく、0.01~0.04w/v%含有するのが特に好ましい。

また、一般式(1)で表される化合物としてヴェロスジルを使用する場合においては、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、ヴェロスジルをフリー体に換算して0.01~3.5w/v%含有するのが好ましく、0.1~2.5w/v%含有するのがより好ましく、0.2~1.5w/v%含有するのがさらに好ましく、0.3~0.8w/v%含有するのが特に好ましい。

さらに、一般式(1)で表される化合物として式(8)で表される化合物を使用する場合においては、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、式(8)で表される化合物をフリー体に換算して0.0001~3w/v%含有するのが好ましく、0.001~2w/v%含有するのがより好ましく、0.005~1w/v%含有するのがさらに好ましく、0.01~0.5w/v%含有するのが特に好ましい。

【0046】

<成分(B)>

本発明で用いる水性組成物は、上記成分(A)に加えて、(B)酸類、第4級アンモニウム型界面活性剤、多価アルコール及びプロスタグランジン類よりなる群から選ばれる1種以上を含むものである。

後記試験例1~6に具体的に示される通り、成分(A)を含有する水性組成物をポリオレフィン系樹脂製容器に収容した場合、高温条件下での保存により、樹脂への吸着に起因すると推察される、一般式(1)で表される化合物の含量低下が生じ得る。しかるところ、水性組成物に、さらに成分(B)を含有せしめることにより、含量低下が抑制されることが明らかとなった。

【0047】

本明細書において、「酸類」としては特に限定されず、有機酸でも無機酸でもよい。「酸類」としては、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、「ホウ酸類」、「リン酸類」、及び「脂肪族カルボン酸類」よりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、「ホウ酸類」、「脂肪族カルボン酸類」が特に好ましい。

【0048】

本明細書において、「ホウ酸類」とは、ホウ酸及びその塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等)並びにそれらの溶媒和物(水和物等)よりなる群から選ばれる1種以上を意味する。

ホウ酸類としては、具体的には例えば、ホウ酸、ホウ酸アンモニウム、ホウ砂等が挙げられる。本明細書において、「ホウ酸類」としては、ホウ酸及びその塩よりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、ホウ酸が特に好ましい。

なお、これらのホウ酸類はいずれも公知であり、公知の方法により製造しても良く、市販品を使用しても良い。

【0049】

本明細書において、「リン酸類」とは、リン酸及びその塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等)並びにそれらの溶媒和物(水和物等)よりなる群から選ばれる1種以上を意味する。

このようなリン酸類としては、具体的には例えば、医薬品添加物辞典2016(株式会社薬事日報社発行)に収載の、以下の成分：リン酸、リン酸一水素カルシウム、リン酸一水素ナトリウム・七水和物、リン酸三ナトリウム、リン酸水素カルシウム水和物、リン酸水素カルシウム造粒物、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム七水和物、

10

20

30

40

50

リン酸水素ナトリウム二水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、結晶リン酸二水素ナトリウム、ピロリン酸カルシウム、ピロリン酸四ナトリウム、無水ピロリン酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸三ナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム造粒物、無水リン酸二水素ナトリウム、ポリリン酸カルシウム、ポリリン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの中では、一般式（１）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、結晶リン酸二水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム及び無水リン酸二水素ナトリウムよりなる群から選ばれる１種以上が好ましい。

10

なお、これらのリン酸類はいずれも公知であり、公知の方法により製造しても良く、市販品を使用しても良い。また、リン酸類としては、他の成分と塩や錯体を形成したものをを用いても良い。

【００５０】

本明細書において、「脂肪族カルボン酸類」とは、脂肪族カルボン酸及びその塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等）並びにそれらの溶媒和物（水和物等）よりなる群から選ばれる１種以上を意味する。ここで、脂肪族カルボン酸における炭素数は特に限定されないが、一般式（１）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、２～２０個が好ましく、４～１８個がより好ましく、６～１６個が特に好ましい。また、炭素鎖は、直鎖状であっても分岐鎖状であっても良く、また、飽和であっても不飽和であっても良く、さらに、炭素－炭素原子間に３級アミノ基等を有していても良い。さらに、脂肪族カルボン酸におけるカルボキシル基の数は特に限定されないが、一般式（１）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、１～４個が好ましく、２～４個が特に好ましい。

20

なお、「脂肪族カルボン酸類」としては、置換基としてアミノ基を有するカルボン酸（アミノ酸）、置換基としてヒドロキシ基を有するカルボン酸（オキシカルボン酸）であっても良い。この場合、置換基の置換数は特に限定されないが、一般式（１）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、１～３個であるのが好ましく、１～２個であるのが特に好ましい。

【００５１】

30

このような脂肪族カルボン酸類としては、具体的には例えば、Ｌ－アスパラギン酸ナトリウム、Ｌ－アスパラギン酸カリウム、Ｌ－アスパラギン酸マグネシウムなどのアスパラギン酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；ＤＬ－アラニン、Ｌ－アラニンなどのアラニン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；Ｌ－アルギニン、Ｌ－アルギニン塩酸塩などのアルギニン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；イプシロン－アミノカプロン酸；エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、エデト酸四ナトリウム等のエデト酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；クエン酸カルシウム、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物（クエン酸三ナトリウム二水和物）、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、無水クエン酸、無水クエン酸ナトリウムなどのクエン酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；グリシン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；グルコン酸、グルコン酸カルシウム水和物、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸マグネシウムなどのグルコン酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；グルタミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；Ｌ－グルタミン酸、Ｌ－グルタミン酸塩酸塩、Ｌ－グルタミン酸カリウム、Ｌ－グルタミン酸ナトリウムなどのグルタミン酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；コハク酸、コハク酸一ナトリウム、コハク酸二ナトリウム六水和物などのコハク酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；酢酸、酢酸アンモニウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、無水酢酸ナトリウム等の酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；Ｌ－シスチン、Ｌ－システイン、Ｌ－システイン塩酸塩水和物などのシステイン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；酒石酸、Ｄ－酒石酸、酒石酸水素カリウム、ＤＬ－酒石酸ナトリウム、Ｌ－酒石酸ナトリウム、酒石酸ナトリウムカリウム

40

50

などの酒石酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどのソルビン酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；乳酸、乳酸ナトリウム液、乳酸カルシウム水和物、乳酸アルミニウムなどの乳酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物などのヒスチジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；フェニルアラニン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；マロン酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；D-レーメチオニン、L-レーメチオニンなどのメチオニン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；L-リシン、L-リシン塩酸塩などのリシン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；リンゴ酸、D-レーリンゴ酸、D-レーリンゴ酸ナトリウムなどのリンゴ酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；d-レーロイシン、L-ロイシンなどのロイシン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物等が挙げられる。脂肪族カルボン酸類としては、カルボキシル基が2～4個の脂肪族カルボン酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が好ましく、エデト酸、クエン酸、酒石酸若しくはそれらの塩又はそれらの溶媒和物が特に好ましい。

10

なお、これらの脂肪族カルボン酸類はいずれも公知であり、公知の方法により製造しても良く、市販品を使用しても良い。また、脂肪族カルボン酸類としては、他の成分と塩や錯体を形成したものを使用しても良い。

【0052】

水性組成物中の酸類の含有量は特に限定されず、適宜検討して決定すればよいが、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、0.0001～4w/v%含有するのが好ましく、0.001～3w/v%含有するのがより好ましく、0.002～2.5w/v%含有するのが特に好ましい。特に、酸類としてホウ酸類を使用する場合においては、ホウ酸類の含有量は特に限定されず、適宜検討して決定すればよいが、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、0.003～2w/v%含有するのが好ましく、0.01～1w/v%含有するのがより好ましく、0.03～0.5w/v%含有するのが特に好ましい。また、酸類として脂肪族カルボン酸類を使用する場合においては、脂肪族カルボン酸類の含有量は特に限定されず、適宜検討して決定すればよいが、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、0.0001～3.5w/v%含有するのが好ましく、0.005～2.5w/v%含有するのがより好ましく、0.01～1w/v%含有するのが特に好ましい。

20

30

【0053】

水性組成物中の一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と酸類の含有質量比率は特に限定されないが、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、酸類を0.0003～200質量部含有するのが好ましく、0.003～80質量部含有するのがより好ましく、0.02～30質量部含有するのが特に好ましい。中でも、酸類としてホウ酸類を使用する場合においては、ホウ酸類の含有質量比率は特に限定されないが、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ホウ酸類を0.0005～150質量部含有するのが好ましく、0.005～75質量部含有するのがより好ましく、0.03～25質量部含有するのが特に好ましい。また、酸類として脂肪族カルボン酸類を使用する場合においては、脂肪族カルボン酸類の含有質量比率は特に限定されないが、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、脂肪族カルボン酸類を0.05～150質量部含有するのが好ましく、0.1～100質量部含有するのがより好ましく、0.3～75質量部含有するのが特に好ましい。

40

【0054】

特に、一般式(1)で表される化合物としてネタースジルを使用し、酸類としてホウ酸類を使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジ

50

ル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ホウ酸類を0.5～100質量部含有するのが好ましく、1～50質量部含有するのがより好ましく、2～20質量部含有するのが特に好ましい。

また、一般式(1)で表される化合物としてヴェロスジルを使用し、酸類としてホウ酸類を使用する場合においては、ヴェロスジルの含量低下を抑制する観点から、ヴェロスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ホウ酸類を0.001～5質量部含有するのが好ましく、0.01～1質量部含有するのがより好ましく、0.05～0.5質量部含有するのが特に好ましい。

さらに、一般式(1)で表される化合物として式(8)で表される化合物を使用し、酸類としてホウ酸類を使用する場合においては、式(8)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、式(8)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ホウ酸類を0.01～80質量部含有するのが好ましく、0.05～40質量部含有するのがより好ましく、0.1～20質量部含有するのが特に好ましい。

10

【0055】

また、一般式(1)で表される化合物としてネタースジルを使用し、酸類として脂肪族カルボン酸類を使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、脂肪族カルボン酸類を0.05～180質量部含有するのが好ましく、0.1～130質量部含有するのがより好ましく、0.3～80質量部含有するのが特に好ましい。

20

また、一般式(1)で表される化合物としてヴェロスジルを使用し、酸類として脂肪族カルボン酸類を使用する場合においては、ヴェロスジルの含量低下を抑制する観点から、ヴェロスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、脂肪族カルボン酸類を0.01～30質量部含有するのが好ましく、0.03～20質量部含有するのがより好ましく、0.5～10質量部含有するのが特に好ましい。

さらに、一般式(1)で表される化合物として式(8)で表される化合物を使用し、酸類として脂肪族カルボン酸類を使用する場合においては、式(8)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、式(8)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、脂肪族カルボン酸類を0.1～180質量部含有するのが好ましく、1～130質量部含有するのがより好ましく、3～80質量部含有するのが特に好ましい。

30

【0056】

本明細書において、「第4級アンモニウム型界面活性剤」としては、防腐剤として知られるベンザルコニウム塩化物やベンゼトニウム塩化物、ベンゾドデシニウム臭化物等が挙げられ、これらのうち1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。第4級アンモニウム型界面活性剤としては、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、ベンザルコニウム塩化物、ベンゾドデシニウム臭化物が好ましく、ベンザルコニウム塩化物が特に好ましい。

なお、第4級アンモニウム型界面活性剤は公知であり、公知の方法により製造しても良く、市販品を用いても良い。

40

【0057】

水性組成物中の第4級アンモニウム型界面活性剤の含有量は特に限定されず、適宜検討して決定すればよいが、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、0.00005～0.3w/v%含有するのが好ましく、0.00025～0.2w/v%含有するのがより好ましく、0.00025～0.15w/v%含有するのが特に好ましい。中でも、第4級アンモニウム型界面活性剤としてベンザルコニウム塩化物を用いる場合においては、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、0.0001～0.3w/v%含有するのが好ましく、0.0005～0.2w/v%含有するのがより好ましく、0.0005～0.15w/v%含有するのが特に好ましい。また、第4級アンモニウム型界面活性

50

剤としてベンゾドデシニウム臭化物を用いる場合においては、一般式（１）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、 $0.0001 \sim 0.15 w/v\%$ 含有するのが好ましく、 $0.0005 \sim 0.05 w/v\%$ 含有するのがより好ましく、 $0.0005 \sim 0.02 w/v\%$ 含有するのが特に好ましい。

【0058】

水性組成物中の一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と第４級アンモニウム型界面活性剤の含有質量比率は特に限定されないが、一般式（１）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として１質量部に対し、第４級アンモニウム型界面活性剤を $0.0005 \sim 8$ 質量部含有するのが好ましく、 $0.005 \sim 7$ 質量部含有する

10

のがより好ましく、 $0.007 \sim 6$ 質量部含有するのが特に好ましい。
特に、一般式（１）で表される化合物としてネタースジルを使用し、第４級アンモニウム型界面活性剤としてベンザルコニウム塩化物を使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として１質量部に対し、ベンザルコニウム塩化物を $0.05 \sim 5$ 質量部含有する

のが好ましく、 $0.1 \sim 4$ 質量部含有するのより好ましく、 $0.5 \sim 3$ 質量部含有するの

20

が特に好ましい。
また、一般式（１）で表される化合物としてヴェロスジルを使用し、第４級アンモニウム型界面活性剤としてベンザルコニウム塩化物を使用する場合においては、ヴェロスジルの含量低下を抑制する観点から、ヴェロスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として１質量部に対し、ベンザルコニウム塩化物を $0.001 \sim 1$ 質量部含有する

【0059】

のが好ましく、 $0.005 \sim 0.5$ 質量部含有するのより好ましく、 $0.01 \sim 0.3$ 質量部含有するの

30

が特に好ましい。
また、一般式（１）で表される化合物としてネタースジルを使用し、第４級アンモニウム型界面活性剤としてベンゾドデシニウム臭化物を使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として１質量部に対し、ベンゾドデシニウム臭化物を $0.07 \sim 5$ 質量部含有する

のが好ましく、 $0.2 \sim 4$ 質量部含有するのより好ましく、 $0.6 \sim 3$ 質量部含有するの

40

【0060】

さらに、一般式（１）で表される化合物として式（８）で表される化合物を使用し、第４級アンモニウム型界面活性剤としてベンゾドデシニウム臭化物を使用する場合においては、式（８）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、式（８）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として１質量部に対し、ベンゾドデシニウム臭化物を $0.07 \sim 5$ 質量部含有する

のが好ましく、 $0.2 \sim 4$ 質量部含有するの

50

するアルコールを意味し、例えば、グリセリン；果糖、ブドウ糖などの糖類；ソルビトール、マンニトール、キシリトールなどの糖アルコール；トロメタモール；プロピレングリコール；マクロゴール100、マクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000、マクロゴール35000等のマクロゴール（ポリエチレングリコール）等が挙げられ、これらのうち1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。これらの中でも、一般式（1）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、マンニトール、マクロゴール（中でも、一般式（1）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、平均分子量が100～10000のものが好ましく、200～8000のものがより好ましい。なお、マクロゴールの平均分子量は、第十七改正日本薬局方 医薬品各条「マクロゴール400」の項に記載の「平均分子量試験」により測定することができる。）が好ましく、D-マンニトール、マクロゴール400、マクロゴール4000、マクロゴール6000が特に好ましい。

10

なお、多価アルコールは公知であり、公知の方法により製造しても良いし、市販品を用いても良い。

【0061】

水性組成物中の多価アルコールの含有量は特に限定されず、適宜検討して決定すればよいが、一般式（1）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、0.01～30w/v%含有するのが好ましく、0.1～20w/v%含有するのがより好ましく、0.5～5w/v%含有するのが特に好ましい。中でも、多価アルコールとしてマンニトールを用いる場合においては、一般式（1）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、マンニトールを水性組成物全容量に対して、0.1～25w/v%含有するのが好ましく、1～15w/v%含有するのがより好ましく、3～10w/v%含有するのが特に好ましい。また、多価アルコールとしてマクロゴールを用いる場合においては、一般式（1）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、マクロゴールを水性組成物全容量に対して、0.01～20w/v%含有するのが好ましく、0.5～7w/v%含有するのがより好ましく、1～3w/v%含有するのが特に好ましい。

20

【0062】

水性組成物中の一般式（1）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と多価アルコールの含有質量比率は特に限定されないが、一般式（1）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、一般式（1）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、多価アルコールを0.01～2500質量部含有するのが好ましく、0.05～1500質量部含有するのがより好ましく、0.5～750質量部含有するのが特に好ましい。

30

特に、一般式（1）で表される化合物としてネタースジルを使用し、多価アルコールとしてマンニトールを使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、マンニトールを10～2000質量部含有するのが好ましく、20～1000質量部含有するのがより好ましく、30～500質量部含有するのが特に好ましい。

40

また、一般式（1）で表される化合物としてヴェロスジルを使用し、多価アルコールとしてマンニトールを使用する場合においては、ヴェロスジルの含量低下を抑制する観点から、ヴェロスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、マンニトールを0.1～200質量部含有するのが好ましく、0.5～100質量部含有するのがより好ましく、1～50質量部含有するのが特に好ましい。

さらに、一般式（1）で表される化合物として式（8）で表される化合物を使用し、多価アルコールとしてマンニトールを使用する場合においては、式（8）で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、式（8）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、マンニトールを10～2000質量部含有するのが好ましく、20～1000質量部含有するのがより好ましく、30～500質量部

50

含有するのが特に好ましい。

【0063】

また、一般式(1)で表される化合物としてネタースジルを使用し、多価アルコールとしてマクロゴールを使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、マクロゴールを10～900質量部含有するのが好ましく、30～600質量部含有するのがより好ましく、50～300質量部含有するのが特に好ましい。

また、一般式(1)で表される化合物としてヴェロスジルを使用し、多価アルコールとしてマクロゴールを使用する場合においては、ヴェロスジルの含量低下を抑制する観点から、ヴェロスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、マクロゴールを0.1～40質量部含有するのが好ましく、0.5～30質量部含有するのがより好ましく、1～20質量部含有するのが特に好ましい。

さらに、一般式(1)で表される化合物として式(8)で表される化合物を使用し、多価アルコールとしてマクロゴールを使用する場合においては、式(8)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、式(8)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、マクロゴールを10～900質量部含有するのが好ましく、30～600質量部含有するのがより好ましく、50～300質量部含有するのが特に好ましい。

【0064】

本明細書において、「プロスタグランジン類」とは、プロスタグランジン、その誘導体及びそれらの塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等)並びにそれらの溶媒和物(水和物等)よりなる群から選ばれる1種以上を意味し、具体的には例えば、イソプロピルウノプロストン(化学名：(+)-isopropyl (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-(3-oxodecyl)cyclopentyl]hept-5-enoate)、タフルプロスト(化学名：1-Methylethyl (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E)-3,3-difluoro-4-phenoxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate)、トラボプロスト(化学名：Isopropyl (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(1E,3R)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]but-1-enyl]cyclopentyl]hept-5-enoate)、ビマトプロスト(化学名：(5Z)-7-{(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phenylpent-1-en-1-yl]cyclopentyl}-N-ethylhept-5-enamide)、ラタノプロスト(化学名：(+)-Isopropyl (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoate)やそれらの薬学上許容される塩、さらにはそれらの化合物や薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。

プロスタグランジン類としては、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上が好ましく、ラタノプロストが特に好ましい。

なお、これらのプロスタグランジン類はいずれも公知であり、公知の方法により製造しても良く、市販品を使用しても良い。

【0065】

水性組成物中のプロスタグランジン類の含有量は特に限定されず、適宜検討して決定すればよいが、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、フリー体として0.00005～3w/v%含有するのが好ましく、0.00025～0.25w/v%含有するのがより好ましく、0.00075～0.075w/v%含有するのが特に好ましい。中でも、プロスタグランジン類としてラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を用いる場合においては、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、ラタノプロストのフリー体として0.0001～0.1w/v%含有するのが好ましく、0.0005～

0.05 w/v %含有するのがより好ましく、0.001~0.01 w/v %含有するのが特に好ましい。また、プロスタグランジン類としてタフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を用いる場合においては、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、タフルプロストのフリー体として0.0001~0.02 w/v %含有するのが好ましく、0.0005~0.01 w/v %含有するのがより好ましく、0.001~0.005 w/v %含有するのが特に好ましい。また、プロスタグランジン類としてトラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を用いる場合においては、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、トラボプロストのフリー体として0.0001~0.05 w/v %含有するのが好ましく、0.0005~0.01 w/v %含有するのがより好ましく、0.001~0.005 w/v %含有するのが特に好ましい。さらに、プロスタグランジン類としてビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を用いる場合においては、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、水性組成物全容量に対して、ビマトプロストのフリー体として0.001~2 w/v %含有するのが好ましく、0.005~1 w/v %含有するのがより好ましく、0.01~0.5 w/v %含有するのが特に好ましい。

10

【0066】

水性組成物中の一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とプロスタグランジン類の含有質量比率は特に限定されないが、一般式(1)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、プロスタグランジン類をフリー体として0.0001~50質量部含有するのが好ましく、0.0125~12.5質量部含有するのがより好ましく、0.0375~3.75質量部含有するのが特に好ましい。

20

特に、一般式(1)で表される化合物としてネタースジルを使用し、プロスタグランジン類としてラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ラタノプロストをフリー体として0.005~5質量部含有するのが好ましく、0.025~2.5質量部含有するのがより好ましく、0.05~0.5質量部含有するのが特に好ましい。また、一般式(1)で表される化合物としてネタースジルを使用し、プロスタグランジン類としてタフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、タフルプロストをフリー体として0.005~1質量部含有するのが好ましく、0.025~0.5質量部含有するのがより好ましく、0.05~0.25質量部含有するのが特に好ましい。また、一般式(1)で表される化合物としてネタースジルを使用し、プロスタグランジン類としてトラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、トラボプロストをフリー体として0.005~2.5質量部含有するのが好ましく、0.025~0.5質量部含有するのがより好ましく、0.05~0.25質量部含有するのが特に好ましい。さらに、一般式(1)で表される化合物としてネタースジルを使用し、プロスタグランジン類としてビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、ネタースジルの含量低下を抑制する観点から、ネタースジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ビマトプロストをフリー体として1~30質量部含有するのが好ましく、5~25質量部含有するのがより好ましく、10~20質量部含有するのが特に好ましい。

30

40

【0067】

また、一般式(1)で表される化合物としてヴェロスジルを使用し、プロスタグランジン類としてラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、ヴェロスジルの含量低下を抑制する観点から、ヴェロスジル若しくはその塩又はそれ

50

らの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ラタノプロストをフリー体として0.001~2質量部含有するのが好ましく、0.003~1質量部含有するのがより好ましく、0.005~0.2質量部含有するのが特に好ましい。また、一般式(1)で表される化合物としてヴェロスジルを使用し、プロスタグランジン類としてタフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、ヴェロスジルの含量低下を抑制する観点から、ヴェロスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、タフルプロストをフリー体として0.0005~3質量部含有するのが好ましく、0.001~0.2質量部含有するのがより好ましく、0.002~0.1質量部含有するのが特に好ましい。また、一般式(1)で表される化合物としてヴェロスジルを使用し、プロスタグランジン類としてトラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、ヴェロスジルの含量低下を抑制する観点から、ヴェロスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、トラボプロストをフリー体として0.0003~0.2質量部含有するのが好ましく、0.001~0.1質量部含有するのがより好ましく、0.005~0.05質量部含有するのが特に好ましい。さらに、一般式(1)で表される化合物としてヴェロスジルを使用し、プロスタグランジン類としてビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、ヴェロスジルの含量低下を抑制する観点から、ヴェロスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ビマトプロストをフリー体として0.01~10質量部含有するのが好ましく、0.05~5質量部含有するのがより好ましく、0.1~2質量部含有するのが特に好ましい。

【0068】

さらに、一般式(1)で表される化合物として式(8)で表される化合物を使用し、プロスタグランジン類としてラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、式(8)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、式(8)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ラタノプロストをフリー体として0.005~5質量部含有するのが好ましく、0.025~2.5質量部含有するのがより好ましく、0.05~0.5質量部含有するのが特に好ましい。また、一般式(1)で表される化合物として式(8)で表される化合物を使用し、プロスタグランジン類としてタフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、式(8)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、式(8)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、タフルプロストをフリー体として0.005~1質量部含有するのが好ましく、0.025~0.5質量部含有するのがより好ましく、0.05~0.25質量部含有するのが特に好ましい。また、一般式(1)で表される化合物として式(8)で表される化合物を使用し、プロスタグランジン類としてトラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、式(8)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、式(8)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、トラボプロストをフリー体として0.005~2.5質量部含有するのが好ましく、0.025~0.5質量部含有するのがより好ましく、0.05~0.25質量部含有するのが特に好ましい。さらに、一般式(1)で表される化合物として式(8)で表される化合物を使用し、プロスタグランジン類としてビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を使用する場合においては、式(8)で表される化合物の含量低下を抑制する観点から、式(8)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体として1質量部に対し、ビマトプロストをフリー体として1~30質量部含有するのが好ましく、5~25質量部含有するのがより好ましく、10~20質量部含有するのが特に好ましい。

【0069】

本明細書において、「水性組成物」とは、少なくとも水を含む組成物を意味し、その性状としては、後述する容器に収容可能なものである限り特に限定されず、例えば、液状(溶液又は懸濁液)、半固形状(軟膏)が挙げられる。なお、組成物中の水としては例

10

20

30

40

50

えば、精製水、注射用水、滅菌精製水等を用いることができる。

水性組成物に含まれる水の含有量は特に限定されないが、5質量%以上が好ましく、20質量%以上がより好ましく、50質量%以上がさらに好ましく、90質量%以上がさらに好ましく、90～99.99質量%が特に好ましい。

【0070】

水性組成物は、前記した以外に、剤形に応じて、医薬品や医薬部外品等で利用される添加物を含んでも良い。このような添加物としては、例えば、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、界面活性剤、可溶化剤、懸濁化剤、清涼化剤、分散剤、保存剤、油性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤等が挙げられる。

【0071】

こうした添加物としては、具体的には例えば、亜硫酸水素ナトリウム、安息香酸ベンジル、ウイキョウ油、エタノール、エチレン・酢酸ビニル共重合体、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液、カルボキシビニルポリマー、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、d-カンフル、d-カンフル、クレアチニン、クロロブタノール、ゲラニオール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、酸化チタン、ジブチルヒドロキシルエーテル、臭化カリウム、水酸化ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル45、精製ラノリン、タウリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、チオ硫酸ナトリウム水和物、チロキサポール、デヒドロ酢酸ナトリウム、濃縮混合トコフェロール、白色ワセリン、ハッカ水、ハッカ油、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、人血清アルブミン、ピロ亜硫酸ナトリウム、フェニルエチルアルコール、ベルガモット油、ベンジルアルコール、ポビドン、ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングルコール(70)、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、d-ボルネオール、メタンスルホン酸、l-メントール、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ユーカリ油、ヨウ化カリウム、硫酸オキシキノリン、流動パラフィン、リュウノウ、ワセリン等が例示され、これらの1種又は2種以上を配合できる。

これら添加物の中では、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、ポビドン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノエタノールアミン、l-メントール等が好ましい。

【0072】

水性組成物は、さらに、前記した以外に、適用疾患等に応じて、他の薬効成分を含んでも良い。このような薬効成分としては、例えば、ブナゾシン塩酸塩などのブナゾシン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む $\alpha 1$ 受容体遮断薬；ブリモニジン酒石酸塩などのブリモニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アプラクロニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む $\alpha 2$ 受容体作動薬；カルテオロール塩酸塩などのカルテオロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ニブラジロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、チモロールマレイン酸塩などのチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベタキソロール塩酸塩などのベタキソロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、レボブノロール塩酸塩などのレボブノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベフノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メチプラノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む β 遮断薬；ドルゾラミド塩酸塩などのドルゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、プリンゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アセタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ジクロルフェナミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む炭酸脱水酵素阻害剤；リバスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、Y-39983、H-1129を含むRhokinase阻害剤；ジピペフリン塩酸塩などのジピペフリン若しくはその

10

20

30

40

50

塩又はそれらの溶媒和物、エピネフリン、エピネフリンホウ酸塩、エピネフリン塩酸塩などのエピネフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む交感神経作動薬；ジスチグミン臭化物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ピロカルピン、ピロカルピン塩酸塩、ピロカルピン硝酸塩などのピロカルピン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、カルバコール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む副交感神経作動薬；ロメリジン塩酸塩などのロメリジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むカルシウム拮抗薬；デメカリウム若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エコチオフェート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、フィゾスチグミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むコリンエステラーゼ阻害剤などが挙げられ、これらの1種又は2種以上を配合できる。

他の薬効成分としては、β遮断薬が好ましく、チモロールが好ましい。

10

【0073】

なお、酸類、第4級アンモニウム型界面活性剤及び多価アルコールよりなる群から選ばれる1種以上を成分(B)として含有する場合、水性組成物は、上記プロスタグランジン類を含まないものでよい。

また、本発明で用いる水性組成物の一つの態様としては、例えば、以下の<A-1>～<A-10>以外のものが挙げられる。

<A-1> (rac)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)-2-(チオフエン-3-イル)アセトアミド塩酸塩、トラボプロスト、ホウ酸、D-マンニトール、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリエチレングリコール400、EDTA、及び精製水を含む組成物。

20

<A-2> (rac)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)-2-(チオフエン-3-イル)アセトアミド塩酸塩、トラボプロスト、ホウ酸、D-マンニトール、塩化ベンザルコニウム、クレモフォルRH40、ポリエチレングリコール400、EDTA、及び精製水を含む組成物。

<A-3> (rac)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)-2-(チオフエン-3-イル)アセトアミド塩酸塩、トラボプロスト、ホウ酸、D-マンニトール、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリエチレングリコール400、EDTA、及び精製水を含む組成物。

<A-4> (rac)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)-2-(チオフエン-3-イル)アセトアミド塩酸塩、ラタノプロスト、一塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ナトリウム、EDTA、及び精製水を含む組成物。

30

<A-5> (rac)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)-2-(チオフエン-3-イル)アセトアミド塩酸塩、ラタノプロスト、ホウ酸、D-マンニトール、塩化ベンザルコニウム、EDTA、及び精製水を含む組成物。

<A-6> (rac)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)-2-(チオフエン-3-イル)アセトアミド塩酸塩、ビマトプロスト、一塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ナトリウム、EDTA、及び精製水を含む組成物。

<A-7> (rac)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)-2-(チオフエン-3-イル)アセトアミド塩酸塩、ビマトプロスト、一塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ナトリウム、EDTA、及び精製水を含む組成物。

40

<A-8> (rac)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)-2-(チオフエン-3-イル)アセトアミド塩酸塩、ビマトプロスト、ホウ酸、D-マンニトール、及び精製水を含む組成物。

<A-9> 2,4-ジメチル安息香酸(S)-4-(3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル、トラボプロスト、ホウ酸、D-マンニトール、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリエチレングリコール400、EDTA、及び精製水を含む組成物。

50

< A - 10 > 2, 4-ジメチル安息香酸 (S) - 4- (3-アミノ-1- (イソキノリン-6-イルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) ベンジル、ラタノプロスト、ホウ酸、D-マンニトール、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリエチレングリコール 400、EDTA、及び精製水を含む組成物。

【0074】

水性組成物の pH (25℃) は特に限定されないが、3~9 が好ましく、3.5~8 がより好ましく、4~7 がさらに好ましく、5~6 が特に好ましい。また、生理食塩水に対する浸透圧比は特に限定されないが、0.6~3 が好ましく、0.6~2 が特に好ましい。

【0075】

本発明の医薬製剤は、ポリオレフィン系樹脂製容器を用いたものである。

10

本明細書において、「容器」とは、前記水性組成物を直接的に収容する包装体を意味する。容器は、第十七改正日本薬局方 通則に定義される「密閉容器」、「気密容器」、「密封容器」のいずれをも包含する概念である。

【0076】

当該容器の形態は、前記水性組成物を収容可能であることを限度として特に限定されず、剤形、医薬製剤の用途等に応じて適宜選択、設定すればよい。このような容器の形態としては、具体的には例えば、注射剤用容器、吸入剤用容器、スプレー剤用容器、ボトル状容器、チューブ状容器、点眼剤用容器、点鼻剤用容器、点耳剤用容器、バッグ容器等が挙げられる。

容器としては、一般式 (1) で表される化合物の有する薬理作用を有利に利用する観点から、点眼剤用容器であるのが好ましい。

20

【0077】

本明細書において、「ポリオレフィン系樹脂製容器」とは、容器のうち少なくとも水性組成物と接する部分が「ポリオレフィン系樹脂製」である容器を意味する。従って、例えば、水性組成物と接する内層にポリオレフィン系樹脂の層を設け、その外側に他の材質の樹脂等を積層等させてなる容器も、「ポリオレフィン系樹脂製容器」に該当する。ここで、ポリオレフィン系樹脂は特に限定されず、単一種のモノマーの重合体 (ホモポリマー) であっても、複数種のモノマーの共重合体 (コポリマー) であってもよい。また、コポリマーである場合においては、その重合様式は特に限定されず、ランダム重合でもブロック重合でもよい。さらに、その立体規則性 (タクティシティー) は特に限定されない。

30

このようなポリオレフィン系樹脂としては、具体的には例えば、ポリエチレン (より詳細には例えば低密度ポリエチレン (直鎖状低密度ポリエチレンを含む)、高密度ポリエチレン、中密度ポリエチレンなど)、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン、ポリ (4-メチルペンテン)、ポリテトラフルオロエチレン、エチレン・プロピレン共重合体、エチレン・ α -オレフィン共重合体、エチレン・アクリル酸共重合体、エチレン・メタクリル酸共重合体、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・アクリル酸エチル共重合体等が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。ポリオレフィン系樹脂としては、一般式 (1) で表される化合物の、高温保存時の含量低下を抑制する観点から、ポリエチレン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィンが好ましく、ポリエチレン、ポリプロピレンがより好ましい。

40

なお、本明細書において、「ポリオレフィン系樹脂製」とは、その材質の少なくとも一部にポリオレフィン系樹脂を含んでいることを意味し、例えば、ポリオレフィン系樹脂と他の樹脂との2種以上の樹脂の混合体 (ポリマーアロイ) も「ポリオレフィン系樹脂製」に含まれる。

【0078】

ポリオレフィン系樹脂製容器には、さらに紫外線吸収剤や紫外線散乱剤などの紫外線の透過を妨げる物質を練り込むのが好ましい。これにより、一般式 (1) で表される化合物の光に対する安定性が改善される。具体的には例えば、紫外線散乱剤としては、酸化チタン; 酸化亜鉛等が挙げられる。また、紫外線吸収剤としては、2- (2H-ベンゾトリアゾール-2-イル) -p-クレゾール (例えば、Tinuvin P: BASF 社)、2- (2H

50

-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4, 6-ビス(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノール(例えば、Tinuvin 234: BASF社)、2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)ベンゾトリアゾール(例えば、Tinuvin 320: BASF社)、2-[5-クロロ(2H)-ベンゾトリアゾール-2-イル]-4-メチル-6-(tert-ブチル)フェノール(例えば、Tinuvin 326: BASF社)、2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール(例えば、Tinuvin 327: BASF社)、2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4, 6-ジ-tert-ペンチルフェノール(例えば、Tinuvin PA328: BASF社)、2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール(例えば、Tinuvin 329: BASF社)、2, 2'-メチレンビス[6-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール(例えば、Tinuvin 360: BASF社)、メチル3-(3-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-5-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオネートとポリエチレングリコール300の反応生成物(例えば、Tinuvin 213: BASF社)、2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-6-ドデシル-4-メチルフェノール(例えば、Tinuvin 571: BASF社)、2-(2'-ヒドロキシ-3', 5'-ジ-tert-アミルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-[2'-ヒドロキシ-3'-(3'', 4'', 5'', 6''-テトラヒドロフタルイミドメチル)-5'-メチルフェニル]ベンゾトリアゾール、2, 2'-メチレンビス[4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-6-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)フェノール]等のベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤; 2, 2-ビス{[2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリロイルオキシ]メチル}プロパン-1, 3-ジイル=ビス(2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリレート)(例えば、Uvinul 3030 FF: BASF社)、2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリル酸エチル(例えば、Uvinul 3035: BASF社)、2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリル酸2-エチルヘキシル(例えば、Uvinul 3039: BASF社)等のシアノアクリレート系紫外線吸収剤; 2-(4, 6-ジフェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-5-[(ヘキシル) オキシ] -フェノール(例えば、Tinuvin 1577 ED: BASF社)等のトリアジン系紫外線吸収剤; オクタベンゾン(例えば、Chimassorb 81: BASF社)、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン(例えば、Uvinul 3049: BASF社)、2, 2'-4, 4'-テトラヒドロベンゾフェノン(例えば、Uvinul 3050: BASF社)、オキシベンゾン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤; ジイソプロピルケイ皮酸メチル、シノキサート、ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサ酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ケイ皮酸ベンジル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤; パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、4-[N, N-ジ(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]安息香酸エチル等の安息香酸エステル系紫外線吸収剤; サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸オクチル、サリチル酸ジプロピレングリコール、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモメンチル、サリチル酸メチル等のサリチル酸系紫外線吸収剤; グアイアズレン; ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシル; 2, 4, 6-トリス[4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ]1, 3, 5-トリアジン; パラヒドロキシアニソール; 4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン; フェニルベンズイミダゾールスルホン酸; 2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸ヘキシルなどが挙げられる。

【0079】

なお、紫外線の透過を妨げる物質を容器に練り込む場合、その配合割合は、当該物質の

10

20

30

40

50

種類等によって異なるが、例えば、容器中に、0.001～50質量%、好ましくは0.002～25質量%、特に好ましくは0.01～10質量%程度とすればよい。

【0080】

ポリオレフィン系樹脂製容器は、その内部が肉眼で視認可能（観察可能）であるのが好ましい。内部が視認可能であれば、医薬製剤の製造工程において異物混入の有無等の検査が可能となる、医薬製剤の使用者が内容物（水性組成物）の残量を確認できる等のメリットが生ずる。ここで、視認可能性は、少なくとも容器表面の一部において確保されていればよい（例えば、点眼剤用容器の側面がシュリンクフィルム等により見通せなくなっている、底面が視認可能であれば視認可能と言える。）。容器表面の一部において内部が視認可能であれば、これにより、容器内の水性組成物が確認可能となる。

10

【0081】

ポリオレフィン系樹脂製容器への水性組成物の収容手段は特に限定されず、容器の形態等に従って常法により充填等すればよい。

【0082】

医薬製剤あるいは水性組成物は、例えば、第十七改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法に従って、種々の剤形とすることができる。剤形としては、例えば、注射剤、吸入液剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻液剤、注腸剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、ゲル剤、経口液剤、シロップ剤等が挙げられる。剤形としては、一般式（1）で表される化合物の有する薬理作用を有利に利用する観点から、眼疾患用剤、具体的には点眼剤、眼軟膏剤が好ましく、点眼剤が特に好ましい。

20

【0083】

医薬製剤の適用疾患は特に限定されず、一般式（1）で表される化合物の有する薬理作用等に応じて適宜選択すればよい。

具体的には例えば、一般式（1）で表される化合物の有するRhokinase阻害作用、ノルエピネフリントランスポーター阻害作用や眼圧低下作用に基づき、高眼圧症や緑内障の予防又は治療剤として利用できる。ここで、緑内障としては、より詳細には例えば、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、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、悪性緑内障などが挙げられる。

30

【0084】

なお、水性組成物や医薬製剤を、眼疾患（好適には、高眼圧症及び緑内障から選ばれる疾患）の予防又は治療剤として利用する場合においては、例えば、1日1～3回程度、適量を投与すればよい。

【0085】

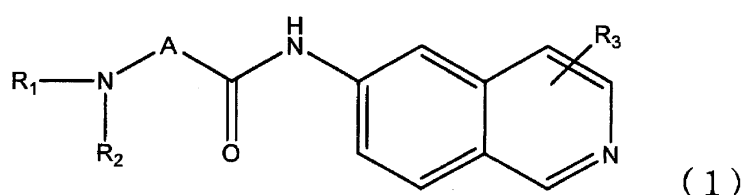
本明細書は、これらに何ら限定されるものではないが、例えば以下の態様の実施形態を開示する。

〔1〕 次の成分（A）及び（B）：

（A）下記の一般式（1）

【0086】

【化15】



40

【0087】

50

(式中、 R_1 と R_2 はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基を示し、
 R_3 は水素原子又はヒドロキシ基を示し、
 A は $-CH(R_4)-$ 又は $-CH_2-CH(R_4)-$ (ここで R_4 は置換基を有してもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、又は置換基を有してもよい5～10員のヘテロアリール基を示す。
)を示し、

さらに、式(1)には、その互変異性体も含まれる。)

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

(B) 酸類、第4級アンモニウム型界面活性剤、多価アルコール及びプロスタグランジン類よりなる群から選ばれる1種以上；

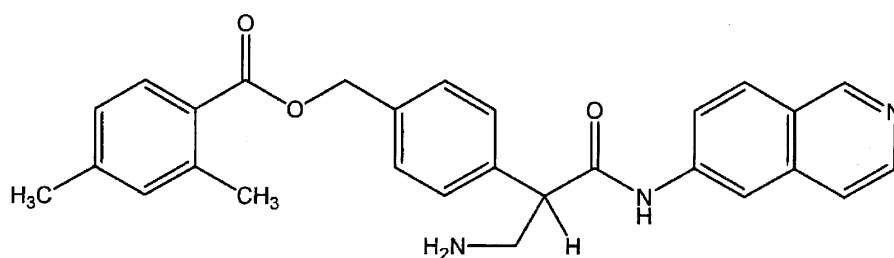
を含有する水性組成物が、ポリオレフィン系樹脂製容器に収容されてなる、医薬製剤。

10

[2] 前記一般式(1)で表される化合物が、下記式(2)、(5)、(5')又は(8)：

【0088】

【化16】

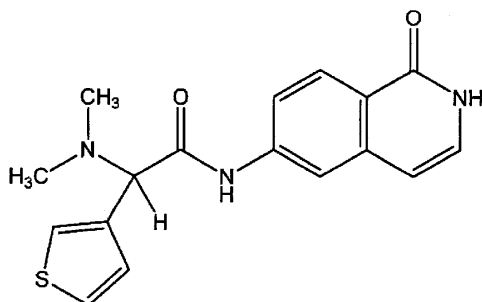


(2) ;

20

【0089】

【化17】

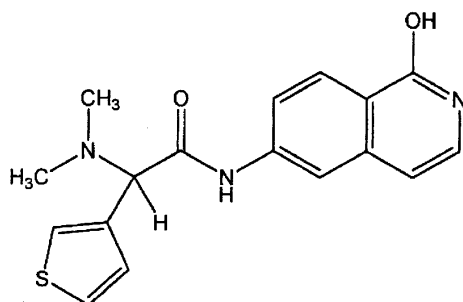


(5) ;

30

【0090】

【化18】



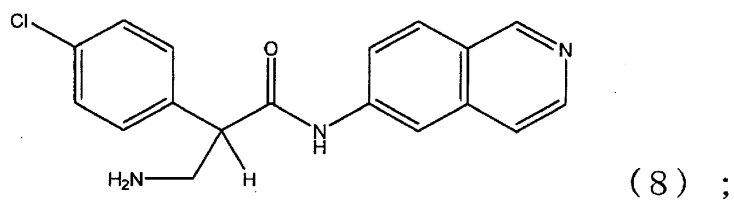
(5') ;

40

【0091】

50

【化 19】



【0092】

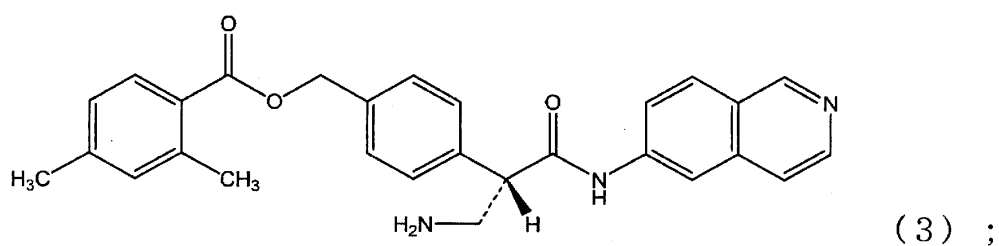
10

で表される化合物である、[1] 記載の医薬製剤。

[3] 前記一般式(1)で表される化合物が、下記式(3)又は(6)：

【0093】

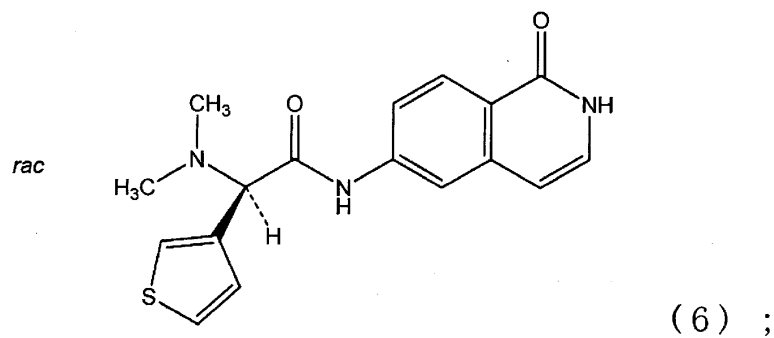
【化 20】



20

【0094】

【化 21】



30

【0095】

で表される化合物である、[1] 記載の医薬製剤。

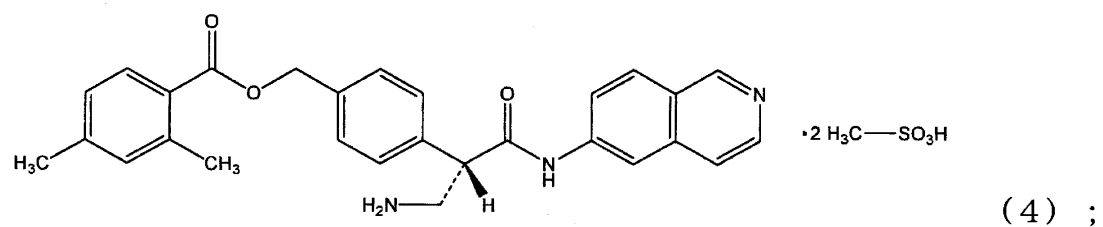
【0096】

[4] 前記一般式(1)で表される化合物が、下記式(4)又は(7)：

40

【0097】

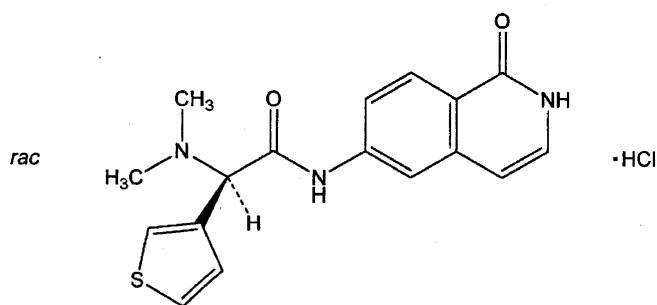
【化 22】



50

【0098】

【化23】



10

【0099】

で表される化合物である、【1】記載の医薬製剤。

【5】 ポリオレフィン系樹脂が、ポリエチレン又はポリプロピレンである、【1】～【4】のいずれか記載の医薬製剤。

【6】 酸類が、ホウ酸、脂肪族カルボン酸及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、【1】～【5】のいずれか記載の医薬製剤。

【7】 第4級アンモニウム型界面活性剤が、ベンザルコニウム塩化物及びベンゾドデシニウム臭化物よりなる群から選ばれる1種以上である、【1】～【6】のいずれか記載の医薬製剤。

20

【8】 多価アルコールが、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、マンニトール及びマクロゴールよりなる群から選ばれる1種以上である、【1】～【7】のいずれか記載の医薬製剤。

【9】 プロスタグランジン類が、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、【1】～【8】のいずれか記載の医薬製剤。

【0100】

【10】 前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に含まれる前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含量低下(例えば、吸着)を抑制する方法であって、前記水性組成物に、酸類、第4級アンモニウム型界面活性剤、多価アルコール及びプロスタグランジン類よりなる群から選ばれる1種以上を含有せしめる工程と、前記水性組成物をポリオレフィン系樹脂製容器に収容する工程とを含む、方法。

30

なお、斯かる態様の実施形態において、前記水性組成物に、酸類、第4級アンモニウム型界面活性剤、多価アルコール及びプロスタグランジン類よりなる群から選ばれる1種以上を含有せしめる工程と、前記水性組成物をポリオレフィン系樹脂製容器に収容する工程との先後は問わない。

【11】 前記一般式(1)で表される化合物が、前記式(2)、(5)、(5')又は(8)で表される化合物である、【10】記載の方法。

40

【12】 前記一般式(1)で表される化合物が、前記式(3)又は(6)で表される化合物である、【10】記載の方法。

【13】 前記一般式(1)で表される化合物が、前記式(4)又は(7)で表される化合物である、【10】記載の方法。

【14】 ポリオレフィン系樹脂が、ポリエチレン又はポリプロピレンである、【10】～【13】のいずれか記載の方法。

【15】 酸類が、ホウ酸、脂肪族カルボン酸及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、【10】～【14】のいずれか記載の方法。

【16】 第4級アンモニウム型界面活性剤が、ベンザルコニウム塩化物及びベンゾドデシニウム臭化物よりなる群から選ばれる1種以上である、【10】～【15】のいずれ

50

か記載の方法。

〔17〕 多価アルコールが、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、マンニトール及びマクロゴールよりなる群から選ばれる1種以上である、〔10〕～〔16〕のいずれか記載の方法。

〔18〕 プロスタグランジン類が、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、〔10〕～〔17〕のいずれか記載の方法。

【実施例】

【0101】

次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

また、以下の試験例において、HPLCを用いたネタースジルの測定は、カラムとしてODSカラムを、移動相として0.01モル/L リン酸緩衝液とアセトニトリルを、検出器として紫外吸光光度計（波長：254nm）をそれぞれ用いて行った。

【0102】

〔試験例1〕 吸着抑制試験 その1

ネタースジルのポリオレフィン系樹脂製容器への吸着の有無、及び吸着の抑制手段の検討のため、ネタースジルを含有する水性組成物にポリオレフィン系樹脂製の切片を共存させて一定期間保存した後の、水性組成物中のネタースジルの含量低下の有無を確認した。

すなわち、表1に示す各種の水性組成物を常法により調製した後、そのうち5mLをガラス容器に収容し、さらに、水性組成物にポリプロピレン（PP）製の樹脂切片3枚（それぞれ、1cm×2cmの大きさ）を浸漬させて、例1又は例2の医薬製剤を得た。また、別途、ポリプロピレン製の樹脂切片を浸漬させない以外は例2と同様にして、例3の医薬製剤を得た。

得られた各医薬製剤を、60℃で1週間保存した。保存後のネタースジルの含量低下の有無を確認するため、各医薬製剤における、保存前後の水性組成物中のネタースジルの濃度を測定した。水性組成物中のネタースジルの濃度は、HPLCを用いて、濃度既知のネタースジル溶液のピーク面積に対する水性組成物中のピーク面積の比率を測定することにより算出した。

そして、得られた水性組成物中のネタースジルの濃度より、以下の式に従い、ネタースジルの残存率（％）を評価した。

【0103】

残存率（％）＝{（保存後の水性組成物中のネタースジルの濃度）／（保存前の水性組成物中のネタースジルの濃度）}×100

結果を表1に示す。

【0104】

【表1】

		例1	例2	例3
水性組成物 (分量：100mL当たり)	ネタースジル2メシル酸塩	0.02848g（フリー体として0.02g）	0.02848g（フリー体として0.02g）	0.02848g（フリー体として0.02g）
	ホウ酸	0.05g	－	－
	水酸化ナトリウム	適量（pH5.0）	適量（pH5.0）	適量（pH5.0）
	精製水	残余	残余	残余
PP製の樹脂切片の浸漬の有無		有り	有り	無し
残存率（％）		84.5	74.9	83.1

【0105】

表1記載の結果の通り、例2と例3との対比より、ポリプロピレン製の樹脂切片の浸漬

によって、高温条件下で保存したときの水性組成物中のネタースジルの含量がより低下した。斯かる含量低下はポリプロピレン製の樹脂切片の浸漬に起因するものであることから、ネタースジルがポリプロピレン製の樹脂切片に吸着したことによるものであると推察された。

しかるところ、例 1 と例 2 との対比より、ネタースジルを含有する水性組成物に、さらにホウ酸を含有せしめることにより、ネタースジルの含量低下が抑制されることが明らかとなった。

【0106】

以上の試験結果より、ネタースジルに代表される一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、さらにホウ酸に代表されるホウ酸類の如き酸類を含有せしめることにより、ポリプロピレンに代表されるポリオレフィン系樹脂製容器に収容して高温条件下で保存した際に生じ得る含量低下 (吸着) が相対的に抑制されることが明らかとなった。

【0107】

〔試験例 2〕 吸着抑制試験 その 2

水性組成物の処方を表 2 に示す通りに変更したほかは、試験例 1 と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表 2 に示す。

【0108】

【表 2】

		例4	例5	例6
水性組成物 (分量：100m l 当たり)	ネタースジル 2 メシル酸塩	0.02848g (フリー体として0.02g)	0.02848g (フリー体として0.02g)	0.02848g (フリー体として0.02g)
	エデト酸ナトリウム水和物	0.01g	-	-
	水酸化ナトリウム	適量 (pH5.0)	適量 (pH5.0)	適量 (pH5.0)
	精製水	残余	残余	残余
PP製の樹脂切片の浸漬の有無		有り	有り	無し
残存率 (%)		83.9	74.9	83.1

【0109】

表 2 記載の結果の通り、例 4 と例 5 との対比より、ネタースジルを含有する水性組成物に、さらにエデト酸ナトリウム水和物を含有せしめることによっても、ネタースジルの含量低下が抑制された。

【0110】

以上の試験結果より、ネタースジルに代表される一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、さらにエデト酸ナトリウム水和物に代表される脂肪族カルボン酸類の如き酸類を含有せしめることにより、ポリプロピレンに代表されるポリオレフィン系樹脂製容器に収容して高温条件下で保存した際に生じ得る含量低下 (吸着) が相対的に抑制されることが明らかとなった。

【0111】

〔試験例 3〕 吸着抑制試験 その 3

水性組成物の処方を表 3 に示す通りに変更したほかは、試験例 1 と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表 3 に示す。

【0112】

10

20

30

40

50

【表 3】

		例7	例8	例9
水性組成物 (分量：100m L当たり)	ネタースジル 2 メシル酸塩	0. 02848g (フリー体として0. 02g)	0. 02848g (フリー体として0. 02g)	0. 02848g (フリー体として0. 02g)
	ベンザルコニウム塩化物	0. 015g	-	-
	水酸化ナトリウム	適量 (pH5. 0)	適量 (pH5. 0)	適量 (pH5. 0)
	精製水	残余	残余	残余
P P製の樹脂切片の浸漬の有無		有り	有り	無し
残存率 (%)		85. 4	74. 9	83. 1

10

【0113】

表3記載の結果の通り、例7と例8との対比より、ネタースジルを含有する水性組成物に、さらにベンザルコニウム塩化物を含有せしめることによっても、ネタースジルの含量低下が抑制された。

【0114】

以上の試験結果より、ネタースジルに代表される一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、さらにベンザルコニウム塩化物に代表される第4級アンモニウム型界面活性剤を含有せしめることにより、ポリプロピレンに代表されるポリオレフィン系樹脂製容器に収容して高温条件下で保存した際に生じ得る含量低下(吸着)が相対的に抑制されることが明らかとなった。

20

【0115】

【試験例4】吸着抑制試験 その4

水性組成物の処方を表4に示す通りに変更したほかは、試験例1と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表4に示す。

【0116】

【表 4】

		例10	例11	例12
水性組成物 (分量：100m L当たり)	ネタースジル 2 メシル酸塩	0. 02848g (フリー体として0. 02g)	0. 02848g (フリー体として0. 02g)	0. 02848g (フリー体として0. 02g)
	D-マンニトール	4. 7g	-	-
	水酸化ナトリウム	適量 (pH5. 0)	適量 (pH5. 0)	適量 (pH5. 0)
	精製水	残余	残余	残余
P P製の樹脂切片の浸漬の有無		有り	有り	無し
残存率 (%)		88. 1	74. 9	83. 1

30

【0117】

表4記載の結果の通り、例10と例11との対比より、ネタースジルを含有する水性組成物に、さらにD-マンニトールを含有せしめることによっても、ネタースジルの含量低下が抑制された。

【0118】

以上の試験結果より、ネタースジルに代表される一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、さらにD-マンニトールに代表される多価アルコールを含有せしめることにより、ポリプロピレンに代表されるポリオレフィン系樹脂製容器に収容して高温条件下で保存した際に生じ得る含量低下(吸着)が相対的に抑制されることが明らかとなった。

40

50

【0119】

【試験例5】吸着抑制試験 その5

水性組成物の処方を表5に示す通りに変更したほかは、試験例1と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表5に示す。

【0120】

【表5】

		例13	例14	例15
水性組成物 (分量：100m L当たり)	ネタースジル2メシル酸塩	0.02848g (フリー体として0.02g)	0.02848g (フリー体として0.02g)	0.02848g (フリー体として0.02g)
	マクロゴール400	2.5g	-	-
	水酸化ナトリウム	適量 (pH5.0)	適量 (pH5.0)	適量 (pH5.0)
	精製水	残余	残余	残余
PP製の樹脂切片の浸漬の有無		有り	有り	無し
残存率 (%)		88.9	74.9	83.1

10

【0121】

表5記載の結果の通り、例13と例14との対比より、ネタースジルを含有する水性組成物に、さらにマクロゴール400を含有せしめることによっても、ネタースジルの含量低下が抑制された。

20

【0122】

以上の試験結果より、ネタースジルに代表される一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、さらにマクロゴール400に代表される多価アルコールを含有せしめることにより、ポリプロピレンに代表されるポリオレフィン系樹脂製容器に収容して高温条件下で保存した際に生じ得る含量低下(吸着)が相対的に抑制されることが明らかとなった。

【0123】

【試験例6】吸着抑制試験 その6

水性組成物の処方を表6に示す通りに変更したほかは、試験例1と同様の方法により、試験を実施した。

結果を表6に示す。

【0124】

【表6】

		例16	例17	例18
水性組成物 (分量：100m L当たり)	ネタースジル2メシル酸塩	0.02848g (フリー体として0.02g)	0.02848g (フリー体として0.02g)	0.02848g (フリー体として0.02g)
	ラタノプロスト	0.005g	-	-
	水酸化ナトリウム	適量 (pH5.0)	適量 (pH5.0)	適量 (pH5.0)
	精製水	残余	残余	残余
PP製の樹脂切片の浸漬の有無		有り	有り	無し
残存率 (%)		87.4	74.9	83.1

40

【0125】

表6記載の結果の通り、例16と例17との対比より、ネタースジルを含有する水性組成物に、さらにラタノプロストを含有せしめることによっても、ネタースジルの含量低下が抑制された。

50

【0126】

以上の試験結果より、ネタースジルに代表される一般式（1）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、さらにラタノプロストに代表されるプロスタグランジン類を含有せしめることにより、ポリプロピレンに代表されるポリオレフィン系樹脂製容器に収容して高温条件下で保存した際に生じ得る含量低下（吸着）が相対的に抑制されることが明らかとなった。

【0127】

〔試験例7〕熱安定性試験

ネタースジルの水性組成物中での熱に対する安定性を、高温条件下で一定期間保存後のネタースジルの含量低下の有無を確認することにより評価した。

すなわち、表7に示す処方水性組成物を常法により調製した後、低密度ポリエチレン（LDPE）製、高密度ポリエチレン（HDPE）製、又はポリプロピレン（PP）製の容器に入れて、医薬製剤を製した。また、別途、同一の水性組成物をガラス製の容器に入れて、比較例の医薬製剤を製した。

得られた各医薬製剤を、80℃で1週間保存した。保存後のネタースジルの含量低下の有無を確認するため、試験例1と同様の方法により、各医薬製剤における、保存前後の水性組成物中のネタースジルの濃度を算出した。

そして、得られた水性組成物中のネタースジルの濃度より、以下の式に従い、ネタースジルの残存率（%）を評価した。

【0128】

残存率（%）＝{（保存後の水性組成物中のネタースジルの濃度）／（保存前の水性組成物中のネタースジルの濃度）}×100

結果を表8に示す。

【0129】

【表7】

成分	分量（100mL当たり）
ネタースジル2メシル酸塩	0.02848g（フリー体として0.02g）
ホウ酸	0.05g
水酸化ナトリウム	適量（pH5.0）
精製水	残余

【0130】

【表8】

	容器の材質	80℃、1週間保存後
残存率（%）	LDPE	72.1
	HDPE	71.4
	PP	70.7
	比較例：ガラス	47.5

【0131】

表8記載の結果の通り、ネタースジルを含有する水性組成物を、ポリエチレン（LDPE、HDPE）製の容器、ポリプロピレン（PP）製の容器に収容した場合に、ガラス製の容器（比較例）に収容した場合と比較して相対的に、高温条件下で保存したときの含量低下が抑制されていた。

【0132】

以上の試験例7の結果から、ネタースジルに代表される一般式（1）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物をポリオレフィン系樹脂製容器に収容した場合、高温条件下で保存したときの含量低下が、ガラス製容器に収容した場

合と比較すると相対的に低く抑えられ、保存安定性に優れたものとなることが明らかとなった。

【0133】

【製造例1～36】

表9～表17に記載の成分及び分量（水性組成物100mL当たりの量（g））を含有する水性組成物を常法により調製し、これを高密度ポリエチレン製の点眼剤用容器に収容して、製造例1～36の医薬製剤を製造できる。

【0134】

【表9】

	製造例			
	1	2	3	4
ネタースジル2メシル酸塩	0.02848（フリー体として0.02）	0.02848（フリー体として0.02）	0.02848（フリー体として0.02）	0.02848（フリー体として0.02）
ホウ酸	0.05	0.3		
ホウ砂		0.3		
リン酸二水素ナトリウム			0.031	0.5
リン酸水素ナトリウム			0.07	0.8
クエン酸				
クエン酸ナトリウム				
酢酸				
酢酸ナトリウム				
エデト酸ナトリウム		0.01	0.01	
D-マンニトール	4.7			
グリセリン		2.5		
プロピレングリコール			1.7	
キシリトール			0.7	
マクロゴール6000				1
マクロゴール4000				4
ソルビトール				
トロメタモール				
ベンザルコニウム塩化物	0.015	0.03	0.05	
ベンゾドデシニウム臭化物				0.01
ベンゼトニウム塩化物				0.01
塩化ナトリウム		0.1		
塩化カリウム				0.2
塩化カルシウム				
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5.0	5.5	6.0	5.0

【0135】

【表 10】

	製造例			
	5	6	7	8
ネタースジル 2 メシル酸塩	0.02848 (フリー体として 0.02)	0.02848 (フリー体として 0.02)	0.02848 (フリー体として 0.02)	0.02848 (フリー体として 0.02)
ホウ酸				
ホウ砂				
リン酸二水素ナトリウム				
リン酸水素ナトリウム				
クエン酸	0.12	0.05		
クエン酸ナトリウム	0.4	0.03		
酢酸			0.001	
酢酸ナトリウム			0.2	0.1
エデト酸ナトリウム		0.01	0.01	
D-マンニトール			1	3
グリセリン			3	
プロピレングリコール				1
キシリトール				
マクロゴール 6000				
マクロゴール 4000				
ソルビトール	0.86			
トロメタモール		20		
ベンザルコニウム塩化物	0.015	0.03	0.05	
ベンゾドデシニウム臭化物				0.01
ベンゼトニウム塩化物				0.01
塩化ナトリウム			0.05	
塩化カリウム			0.05	
塩化カルシウム	0.1			
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5.0	5.5	6.0	5.0

【0136】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

	製造例			
	9	1 0	1 1	1 2
ネタースジル 2 メシル酸塩	0. 01424 (フ リー体として 0. 01)	0. 05696 (フ リー体として 0. 04)	0. 02848 (フ リー体として 0. 02)	0. 02848 (フ リー体として 0. 02)
ホウ酸	0. 05	0. 3		
ホウ砂		0. 3		
リン酸二水素ナトリウム			0. 031	0. 5
リン酸水素ナトリウム			0. 07	0. 8
クエン酸				
クエン酸ナトリウム				
酢酸				
酢酸ナトリウム				
エデト酸ナトリウム		0. 01	0. 01	
D-マンニトール	2	2		2
グリセリン	2	2	1	
プロピレングリコール				1. 5
キシリトール	0. 3			
マクロゴール 6 0 0 0	1			
マクロゴール 4 0 0 0		2		
ソルビトール			0. 5	
トロメタモール			10	
ベンザルコニウム塩化物	0. 015	0. 03	0. 05	
ベンゾドデシニウム臭化物				0. 01
ベンゼトニウム塩化物				0. 01
塩化ナトリウム		0. 1		
塩化カリウム				0. 2
塩化カルシウム				
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5. 0	5. 5	6. 0	5. 0

【0 1 3 7】

【表 1 2】

	製造例			
	1 3	1 4	1 5	1 6
ネタースジル 2 メシル酸塩	0. 02848 (フ リー体として 0. 02)	0. 02848 (フ リー体として 0. 02)	0. 01424 (フ リー体として 0. 01)	0. 05696 (フ リー体として 0. 04)
ホウ酸				
ホウ砂				
リン酸二水素ナトリウム				
リン酸水素ナトリウム				
クエン酸	0. 12	0. 05		
クエン酸ナトリウム	0. 4	0. 03		
酢酸			0. 001	
酢酸ナトリウム			0. 2	0. 1
エデト酸ナトリウム		0. 01	0. 01	
D-マンニトール	3	1	1	2
グリセリン	1		1	
プロピレングリコール				1
キシリトール				
マクロゴール 6 0 0 0		1		
マクロゴール 4 0 0 0		2		
ソルビトール				0. 5
トロメタモール			15	
ベンザルコニウム塩化物	0. 015	0. 03	0. 05	
ベンゾドデシニウム臭化物				0. 01
ベンゼトニウム塩化物				0. 01
塩化ナトリウム			0. 05	
塩化カリウム			0. 05	
塩化カルシウム	0. 1			
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5. 0	5. 5	6. 0	5. 0

【 0 1 3 8 】

【表 1 3】

	製造例			
	1 7	1 8	1 9	2 0
ネタースジル 2 メシル酸塩	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)
ラタノプロスト	0. 005			
トラボプロスト		0. 004		
ビマトプロスト			0. 3	
タフルプロスト				0. 0015
ホウ酸	0. 05	0. 3		
ホウ砂		0. 3		
リン酸二水素ナトリウム			0. 031	0. 5
リン酸水素ナトリウム			0. 07	0. 8
クエン酸				
クエン酸ナトリウム				
酢酸				
酢酸ナトリウム				
エデト酸ナトリウム	0. 01	0. 01	0. 01	0. 01
D-マンニトール	4. 7			
グリセリン		2. 5		
プロピレングリコール			1. 7	
キシリトール			0. 7	
マクロゴール 4 0 0	2. 5	1		4
マクロゴール 4 0 0 0				1
ソルビトール				
トロメタモール				
ベンザルコニウム塩化物	0. 2	0. 03	0. 05	
ベンゾドデシニウム臭化物				0. 01
ベンゼトニウム塩化物				0. 01
ステアリン酸ポリオキシル 40 (Myrj-52)	0. 5			
ク レ モ フ ォ ール (Cremophor) RH40		0. 5		
ポリオキシエチレン硬化ヒ マシ油 40			0. 5	
ポリソルベート 80				0. 5
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5. 0	5. 0	5. 0	5. 0

【 0 1 3 9】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

	製造例			
	2 1	2 2	2 3	2 4
ネタースジル 2 メシル酸塩	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)
ラタノプロスト	0. 005			
トラボプロスト		0. 004		
ビマトプロスト			0. 3	
タフルプロスト				0. 0015
ホウ酸				
ホウ砂				
リン酸二水素ナトリウム				
リン酸水素ナトリウム				
クエン酸	0. 12	0. 05		
クエン酸ナトリウム	0. 4	0. 03		
酢酸			0. 001	
酢酸ナトリウム			0. 2	0. 1
エデト酸ナトリウム		0. 01	0. 01	
D-マンニトール			1	3
グリセリン			3	
プロピレングリコール				1
キシリトール				
マクロゴール 4 0 0				
マクロゴール 4 0 0 0				
ソルビトール	0. 86			
トロメタモール		20		
ベンザルコニウム塩化物	0. 015	0. 03	0. 05	
ベンゾドデシニウム臭化物				0. 01
ベンゼトニウム塩化物				0. 01
ステアリン酸ポリオキシル 40 (Myrj-52)	0. 5			
ク レ モ フ ォ ー ル (Cremophor) RH40		0. 5		
ポリオキシエチレン硬化ヒ マシ油 40			0. 5	
ポリソルベート 80				0. 5
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	6. 0	5. 5	6. 0	5. 5

【 0 1 4 0 】

【表 15】

	製造例			
	2 5	2 6	2 7	2 8
ネタースジル 2 メシル酸塩	0.02848 (フリー体として 0.02)	0.02848 (フリー体として 0.02)	0.02848 (フリー体として 0.02)	0.02848 (フリー体として 0.02)
ラタノプロスト	0.005			
トラボプロスト		0.004		
ピマトプロスト			0.3	
タフルプロスト				0.0015
ホウ酸	0.05	0.3		
ホウ砂		0.3		
リン酸二水素ナトリウム			0.031	0.5
リン酸水素ナトリウム			0.07	0.8
クエン酸				
クエン酸ナトリウム				
酢酸				
酢酸ナトリウム				
エデト酸ナトリウム		0.01	0.01	
D-マンニトール	2	2		2
グリセリン	2	2	1	
プロピレングリコール				1.5
キシリトール	0.3			
マクロゴール 400		2		
マクロゴール 4000		1		
ソルビトール			0.5	
トロメタモール			10	
ベンザルコニウム塩化物	0.015	0.03	0.05	
ベンゾドデシニウム臭化物				0.01
ベンゼトニウム塩化物				0.01
ステアリン酸ポリオキシル 40 (Myrj-52)	0.5			
クレモフォル (Cremophor) RH40		0.5		
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40			0.5	
ポリソルベート 80				0.5
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	7.0	6.0	7.0	6.0

【0141】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

	製造例			
	2 9	3 0	3 1	3 2
ネタースジル 2 メシル酸塩	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)	0. 02848 (フ リー体とし て 0. 02)
ラタノプロスト	0. 005			
トラボプロスト		0. 004		
ピマトプロスト			0. 3	
タフルプロスト				0. 0015
ホウ酸				
ホウ砂				
リン酸二水素ナトリウム				
リン酸水素ナトリウム				
クエン酸	0. 12	0. 05		
クエン酸ナトリウム	0. 4	0. 03		
酢酸			0. 001	
酢酸ナトリウム			0. 2	0. 1
エデト酸ナトリウム		0. 01	0. 01	
D-マンニトール	3	1	1	2
グリセリン	1		1	
プロピレングリコール				1
キシリトール				
マクロゴール 4 0 0		2		
マクロゴール 4 0 0 0		1		
ソルビトール				0. 5
トロメタモール			15	
ベンザルコニウム塩化物	0. 015	0. 03	0. 05	
ベンゾドデシニウム臭化物				0. 01
ベンゼトニウム塩化物				0. 01
ステアリン酸ポリオキシル 40 (Myrj-52)	0. 5			
ク レ モ フ ォ ール (Cremophor) RH40		0. 5		
ポリオキシエチレン硬化ヒ マシ油 40			0. 5	
ポリソルベート 80				0. 5
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	6. 0	5. 5	6. 0	5. 5

【 0 1 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 17】

	製造例			
	3 3	3 4	3 5	3 6
ネタースジル 2 メシル酸塩	0.02848 (フリー体として 0.02)	0.02848 (フリー体として 0.02)	0.02848 (フリー体として 0.02)	0.02848 (フリー体として 0.02)
チモロールマレイン酸塩	0.683 (フリー体として 0.5)	0.683 (フリー体として 0.5)	0.683 (フリー体として 0.5)	0.683 (フリー体として 0.5)
ホウ酸	0.04	0.05		
ホウ砂	0.01			
リン酸二水素ナトリウム		0.031		
リン酸水素ナトリウム		0.07		
クエン酸			0.05	
クエン酸ナトリウム			0.03	
酢酸				0.001
酢酸ナトリウム				0.2
エデト酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01
D-マンニトール	4.7			
グリセリン		2.5		
プロピレングリコール			1.7	
キシリトール			0.7	
マクロゴール 400		1		
マクロゴール 4000			1	
ソルビトール				3
トロメタモール				15
ベンザルコニウム塩化物	0.015	0.03	0.05	
ベンゾドデシニウム臭化物				0.01
ベンゼトニウム塩化物				0.01
メチルセルロース	0.5	2		
ジェランガム			0.2	0.6
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
塩酸	適量	適量	適量	適量
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5.0	6.0	7.0	6.0

【0143】

【製造例 37～72】

製造例 1～36 において、高密度ポリエチレン製の代わりにポリプロピレン製の点眼剤用容器を用いて、製造例 37～72 の医薬製剤を製造できる。

【0144】

【製造例 73～108】

製造例 1～36 において、高密度ポリエチレン製の代わりに環状ポリオレフィン製の点眼剤用容器を用いて、製造例 73～108 の医薬製剤を製造できる。

【0145】

【製造例 109～144】

製造例 1～36 において、高密度ポリエチレン製の代わりに低密度ポリエチレン製の点眼剤用容器を用いて、製造例 109～144 の医薬製剤を製造できる。

【0146】

【製造例 145～288】

製造例 1～144 において、ネタースジル 2 メシル酸塩の代わりに、フリー体として 0.5 g のヴェロスジル 1 塩酸塩を用いたものを、製造例 145～288 の医薬製剤として、常法により製造できる。

【0147】

【製造例 289～432】

製造例 1 ～ 1 4 4 において、ネタースジル 2 メシル酸塩の代わりに、フリー体として 0 . 7 g のヴェロスジル 1 塩酸塩を用いたものを、製造例 2 8 9 ～ 4 3 2 の医薬製剤として、常法により製造できる。

【 0 1 4 8 】

[製造例 4 3 3 ～ 5 7 6]

製造例 1 ～ 1 4 4 において、ネタースジル 2 メシル酸塩の代わりに、0 . 0 2 g の式 (8) で表される化合物を用いたものを、製造例 4 3 3 ～ 5 7 6 の医薬製剤として、常法により製造できる。

【産業上の利用可能性】

【 0 1 4 9 】

本発明によれば、安定性に優れた医薬製剤を提供でき、医薬品産業等において好適に利用できる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
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

(32)優先日 平成29年3月27日(2017.3.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(31)優先権主張番号 特願2017-89205(P2017-89205)

(32)優先日 平成29年4月28日(2017.4.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(56)参考文献

特表 2 0 1 6 - 5 1 5 5 2 0 (J P , A)

特許第 5 4 7 7 9 9 6 (J P , B 2)

特開 2 0 0 8 - 1 5 4 8 1 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 7 7 2 0 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 7 2 3 7 (W O , A 1)

特開 2 0 1 6 - 1 3 8 0 8 5 (J P , A)

ELLIS, Eydie Miller et al., Ocular hypotensive effect of the novel EP3/FP agonist ONO-9054 versus Xalatan: results of a 28-day, double-masked, randomised study, British Journal of Ophthalmology, 2016年09月20日, Vol.101, pp.796-800, Study design, ISSN:1468-2079

LEVY, Brian et al., Ocular hypotensive safety and systemic absorption of AR-13324 ophthalmic solution in normal volunteer, American Journal of Ophthalmology, 2015年05月, Vol.159, No.5, pp.980-985.e1, ISSN:0002-9394

REN, Ruiyi et al., Netarsudil increases outflow facility in human eyes through multiple mechanisms, Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2016年11月, Vol.57, No.14, pp.6197-6209, ISSN:1552-5783

RHOPRESSATM (netarsudil ophthalmic solution) Label, NDA 208254, Reference ID:4194833, 2017年12月, pp.4-10

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K

A 6 1 P

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)