

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2025年1月2日(02.01.2025)



(10) 国際公開番号

WO 2025/004579 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/382 (2006.01) A61K 47/34 (2017.01)  
A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/017874

(22) 国際出願日: 2024年5月15日(15.05.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2023-108175 2023年6月30日(30.06.2023) JP

(71) 出願人: 株式会社ニデック(NIDEK CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒4430038 愛知県蒲郡市拾石町前  
浜34番地14 Aichi (JP).

(72) 発明者: 河合 功裕 (KAWAI, Toshihiro);  
〒4430038 愛知県蒲郡市拾石町前浜34番地  
14 Aichi (JP). 加藤 善隆(KATO, Yoshitaka);  
〒4430038 愛知県蒲郡市拾石町前浜34番  
地14 Aichi (JP). 松島 智也(MATSUSHIMA,  
Tomoya); 〒4430038 愛知県蒲郡市拾石町前  
浜34番地14 Aichi (JP).

(74) 代理人: 安部 誠 (ABE, Makoto); 〒4600002 愛  
知県名古屋市中区丸の内三丁目20番  
3号 BPRプレイス久屋大通 弁理士法  
人協働特許事務所 Aichi (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,  
CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,  
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,  
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,

KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,  
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保  
護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS,  
MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,  
TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,  
IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT,  
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: OPHTHALMIC COMPOSITION

(54) 発明の名称: 眼科用組成物

(57) Abstract: The present invention provides a stable, dorzolamide-containing ophthalmic composition. Disclosed is an ophthalmic composition comprising dorzolamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof and having a pH of 6.5-8.5, said ophthalmic composition containing sulfobutyl- $\beta$ -cyclodextrin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and polyoxyethylene hydrogenated castor oil. Thus, it is possible to suppress the occurrence of dorzolamide analogs, maintain long-term stability, and extend an expiration date.

(57) 要約: 安定性のあるドルゾラミド含有の眼科用組成物を提供する。ここで開示されるドルゾラミドまたはその薬理的に許容される塩を含有するpH6.5~8.5の眼科用組成物は、スルホブチル- $\beta$ -シクロデキストリンまたはその薬理的に許容される塩およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有することにより、ドルゾラミド類縁物質の発生が抑えられ、長期的な安定性が維持され、有効期限を延長することができる。



WO 2025/004579 A1

## 明 細 書

発明の名称：眼科用組成物

### 技術分野

[0001] 本開示は、ドルゾラミドを含有する眼科用組成物に関する。なお、本出願は、2023年6月30日に出願された日本国特許出願第2023-108175号に基づく優先権を主張しており、その出願の全内容は本明細書中の参照として組み入れられている。

### 背景技術

[0002] 緑内障治療を目的とした眼科用組成物（例えば、点眼液）では、患者眼の眼圧を下げることで緑内障の進行を遅らせる手法が知られている。眼圧降下作用を持つ点眼薬には様々な種類がある。かかる点眼薬の一例として、炭酸脱水酵素阻害作用を有するドルゾラミド塩酸塩点眼液などが知られている。

[0003] 一般に、市販されているドルゾラミド塩酸塩点眼液は、pHが酸性寄りのpH5.5～5.9に設計されている。これは、等張化した精製水にドルゾラミド塩酸塩を溶解させるとpHが弱酸性領域となるためである。これに対して、特許文献1では、pH6.5～8.5に調整したドルゾラミド塩酸塩点眼液が開示されている。特許文献1には、pHを中性領域に調整することで、眼刺激を低減できることが記載されている。

[0004] また、特許文献2には、ドルゾラミドまたはその薬理学的に許容される塩と、シクロデキストリンと、ラタノプロストを含み、pH5.8～6.5に調整した眼科用組成物が開示されている。この特許文献2では、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを使用することによって、ドルゾラミドを含む組成物の安定性を改善できることが記載されている。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0005] 特許文献1：特開2009-242368号公報

特許文献2：特表2011-516537号公報

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0006] ところで、眼科用組成物のような医薬品は、その有効性及び安全性を維持し、長期間における品質の安定性を保証することで、長期の有効期限を実現することは非常に重要である。通常、市販される医薬品は、品質確認試験や輸送等のため、製造から市場に流通するまでに少なくとも数箇月（例えば3箇月程度）を要する。そして、有効期限を過ぎた医薬品は速やかな廃棄が求められる。このため、実際に、店頭に陳列される際や、患者に処方される際は有効期限に余裕をもたせる必要がある。このことから、ドルゾラミドを含有する眼科用組成物の有効期限を延長する技術が要求されている。

[0007] そこで、本開示は、ドルゾラミド配合の眼科用組成物の有効期限を延長することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0008] ここに開示される眼科用組成物は、ドルゾラミド及び／又は薬理的に許容されるドルゾラミドの塩を有効成分とし、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン及び／又は薬理的に許容されるスルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリンの塩と、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、を含有し、pHが6.5～8.5である。

[0009] 発明者らが種々の検討を行った結果、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン及び／又は薬理的に許容されるスルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリンの塩およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の組み合わせによって、驚くべきことに、ドルゾラミド配合の眼科用組成物の有効期限が顕著に延長されることを発見した。かかる効果は、pHを中性領域に維持したままドルゾラミド類縁物質の発生を抑えることができるためと予測される。すなわち、上記構成の眼科用組成物によると、ドルゾラミド配合の眼科用組成物の有効期限を延長することができる。

[0010] ここに開示される一態様の眼科用組成物は、上記薬理的に許容されるドルゾラミドの塩がドルゾラミド塩酸塩である。かかるドルゾラミド塩酸塩は

、眼科用組成物の有効成分として扱いやすく、好ましく用いられる。

[0011] ここに開示される一態様の眼科用組成物は、上記眼科用組成物の総容量を100 mLとしたとき、上記スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを0.5 g～20.0 g含有する。これによって、より好適にドルゾラミド類縁物質の発生を抑制することができる。

[0012] ここに開示される一態様の眼科用組成物は、上記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の酸化エチレンの重合数が20以上100以下である。これによって、より確実にドルゾラミド類縁物質の発生を抑制することができる。

[0013] ここに開示される一態様の眼科用組成物は、上記眼科用組成物の総容量を100 mLとしたとき、上記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を0.1 g～10.0 g含有する。これによって、より確実に長期間の安定性を維持し、組成物の有効期限を延長することができる。

[0014] ここに開示される一態様の眼科用組成物は、点眼液として使用される。これによって、緑内障または高眼圧症の予防または治療のために好適に用いることができる。

[0015] 上記点眼液の総重量を100 gとしたとき、上記ドルゾラミド及び／又は薬理的に許容されるドルゾラミドの塩を0.1 g～5.0 g含有する。これによって、より好適に緑内障または高眼圧症の予防または治療のために用いることができる。

[0016] ここに開示されるドルゾラミドまたはその薬理的に許容される塩を含有する眼科用組成物のドルゾラミド類縁物質の発生を抑制する方法の一態様は、pHが6.5～8.5である該眼科用組成物にスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン及び／又は薬理的に許容されるスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの塩およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有させることによる。これによって、眼科用組成物において、ドルゾラミド類縁物質の発生を抑制し、有効期限を延長させることができる。

### 発明を実施するための形態

[0017] 以下、本開示における典型的な実施形態について、詳細に説明する。本明

細書において特に言及している事項以外の事柄であって実施に必要な事柄は、当該分野における従来技術に基づく当業者の設計事項として把握され得る。本開示は、本明細書に開示されている内容と当該分野における技術常識とに基づいて実施することができる。

[0018] <1. 用語の定義>

本明細書において数値範囲を「A～B（ここでA、Bは任意の数値）」と記載している場合は、「A以上B以下」を意味すると共に、「Aを超えてB未満」、「Aを超えてB以下」、および「A以上B未満」の意味を包含する。

[0019] 本明細書において「眼科用組成物」は、眼疾患の予防または治療などのため、目に投与される組成物のことをいい、結膜嚢などの眼組織に適用される。眼科組成物の剤形は特に限定されず、液状（用時希釈して用いる濃縮液を含む）、半固形、または用時溶解もしくは用時懸濁して用いる固形の製剤を含む。具体的には、眼科組成物は、点眼液（点眼剤又は点眼薬と同義）、人工涙液、洗眼液、コンタクトレンズ用点眼液、眼軟膏剤等があり、眼局所注射により投与される形態も含む。このうち、本開示の眼用組成物は、好ましくは水性組成物であり、例えば、点眼液であることが好ましい。

[0020] 本明細書において「有効期限」とは、眼科用組成物の有効性及び安全性を維持し、長期間における品質の安定性が保証された期間の最終有効年月をいう。

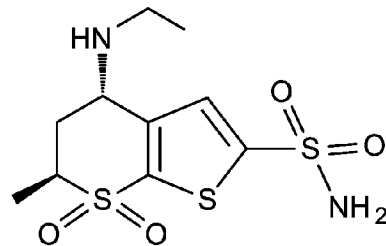
[0021] <2. 眼科用組成物の成分とpH>

本開示の眼科用組成物は、ドルゾラミド及び／又は薬理的に許容されるドルゾラミドの塩を有効成分とする眼科用組成物である。また、この眼科用組成物は、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン及び／又は薬理的に許容されるスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの塩と、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油とを含有する。そして、本開示の眼科用組成物は、pHが6.5～8.5である。以下、各要素について詳細に説明する。

## [0022] &lt;ドルゾラミド&gt;

本明細書において、ドルゾラミドは、(4S, 6S) - 4 - エチルアミノ - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [2, 3 - b] チオピラン - 2 - スルホンアミド 7, 7 - ジオキシド ((4S, 6S) - 4 - Ethylamino - 6 - methyl - 5, 6 - dihydro - 4H - thieno [2, 3 - b] thiopyran - 2 - sulfonamide 7, 7 - deioxide) であり、下記化学式 (I) で表される化合物である。ドルゾラミドは、公知の方法により合成してもよく市販品として入手することもできる。

## [化1]



(I)

[0023] 本開示の眼科用組成物において、含有されるドルゾラミドは塩であってもよい。かかるドルゾラミドの塩は、薬理的に許容される塩であれば特に制限はない。上記ドルゾラミドの塩としては無機酸との塩、有機酸との塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩が挙げられる。例えば、無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、チオシアン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、メシル酸、乳酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ステアリン酸、タンニン酸、ベシル酸、サリチル酸、安息香酸等との塩が挙げられる。アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられる。アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられる。金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。この他にも、第四級アンモニウム塩

、ハロゲンイオンとの塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。このうち、ドルゾラミドの塩としては、一塩酸塩（ドルゾラミド塩酸塩）が特に好ましい。

[0024] また、ドルゾラミドおよびドルゾラミドの塩は、水和物または溶媒和物の形態をとってもよい。

[0025] ドルゾラミドまたはドルゾラミドの塩の含有量は、薬理的に許容される量であれば、特に制限されない。有効濃度の観点から、下限値は0.1 w/v%以上が好ましく、0.2 w/v%以上がより好ましく、0.5 w/v%以上が最も好ましい。上限値は5.0 w/v%以下が好ましく、3.0 w/v%以下がより好ましく、2.0 w/v%以下が最も好ましい。なお、本明細書において、特に記載のない限り、「w/v%」は、「g/100 mL」すなわち組成物100 mL中に含まれる対象成分の質量（g）を意味する。

[0026] <スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン>

本開示の眼科用組成物は、安定化剤としてスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン（SBE-β-CD）を配合する。SBE-β-CDは、公知の方法により合成してもよく市販品として入手することもできる。SBE-β-CDは、アニオン性のシクロデキストリン誘導体である。SBE-β-CDは、アニオン性の官能基を有するため、カチオン性のゲスト（例えば、窒素原子を含むドルゾラミド）に対するシクロデキストリンの結合親和性を改善することができる。

[0027] 本開示の眼科用組成物において、含有されるSBE-β-CDは塩であってもよい。SBE-β-CDの塩は薬理的に許容される塩であれば特に制限はない。SBE-β-CDの塩としては無機酸との塩、有機酸との塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩が挙げられる。例えば、無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、チオシアン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、メシル酸、乳酸、イセチオン酸、ラクトビオ

ン酸、オレイン酸、パモ酸、ステアリン酸、タンニン酸、ベシル酸、サリチル酸、安息香酸等との塩が挙げられる。アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられる。アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられる。金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。この他にも、第四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。このうち、SBE- $\beta$ -CDの塩としては、一ナトリウム塩（SBE- $\beta$ -CDナトリウム）が特に好ましい。

[0028] 本明細書において、SBE- $\beta$ -CDまたはSBE- $\beta$ -CDの塩の含有量は、生体に許容される量であれば、特に制限されない。なお、ドルゾラミドを安定化させる観点から、下限値は0.5 w/v%以上でもよく、1.0 w/v%以上が好ましく、5.5 w/v%以上がより好ましく、6.0 w/v%以上がさらに好ましく、8.0 w/v%以上が最も好ましい。上限値は20.0 w/v%以下でもよく、15.0 w/v%以下がでもよく、11.0 w/v%以下がでもよい。

[0029] <ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油>

本開示の眼科用組成物は、可溶化剤として非イオン性界面活性剤のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を配合する。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を用いることができる。酸化エチレンの重合数は、特に制限されない。ドルゾラミドを安定化させる観点から、重合数の下限値は20以上が好ましく、30以上がより好ましく、40以上が最も好ましい。上限値は100以下が好ましく、80以下がより好ましく、60以下が最も好ましい。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の具体例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80等が挙げられる。本開示の効果をより顕著に高める観点から、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が最も好ましい。また、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の含有量は、生体に許容される量であれば、特に制限さ

れない。なお、ドルゾラミドを安定化させる観点から、下限値は0.1 w/v%以上が好ましく、0.5 w/v%以上がより好ましく、1.0 w/v%以上が最も好ましい。上限値は10.0 w/v%以下でもよく、5.0 w/v%以下でもよく、3.0 w/v%以下でもよい。

[0030] <眼科用組成物のpH>

本開示の眼科用組成物は、pHが6.5~8.5（中性領域）である。ドルゾラミドまたはドルゾラミドの塩を等張化した精製水に溶解させると水溶液のpHが酸性領域（例えばpH5.5~5.9）となるため、pH調整剤を添加してpHを6.5~8.5に調整する。ドルゾラミドを有効成分とする眼科用組成物は、強い眼刺激性を有している。しかしながら、pHを中性領域とすることで、眼刺激性を軽減させることができるため、患者が用法用量を守って治療を継続しやすくなる。

[0031] pH調整剤の例としては、水酸化ナトリウムまたは水酸化カルシウムの他、水酸化カリウム等のアルカリ性水溶液、塩酸、クエン酸等の酸性水溶液が挙げられる。本開示では、ドルゾラミドまたはドルゾラミドの塩を等張化した精製水に溶解させると水溶液のpHが酸性領域となるため、水酸化ナトリウムを用いて中性領域とするのが好ましい。本開示の眼科用組成物のpHの下限値は、上記観点から、6.5以上が好ましく、6.7以上がより好ましい。上限値は、8.5以下が好ましく、8.2以下がより好ましく、7.8以下がさらに好ましい。

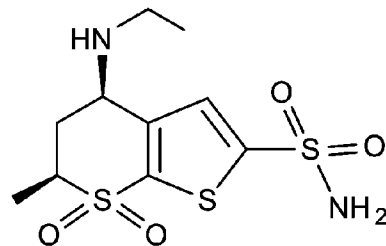
[0032] <2. 本開示の眼科用組成物の効果>

上記のような眼科用組成物は、ドルゾラミド類縁物質の発生を抑制し、ドルゾラミド配合の眼科用組成物の有効期限を3年まで延長することができる。このドルゾラミド類縁物質は、基準値を超えた時の人体への薬効及び毒性が未知であるため、安全性の維持ができず、有効期限が短くなる。

[0033] 具体的には、ドルゾラミド及び/又はドルゾラミドの塩を含み、pHが中性領域である眼科用組成物において、それを長期保存した場合に、ドルゾラミド類縁物質が発生し、その有効期限が1.5年に留まることが判明した。

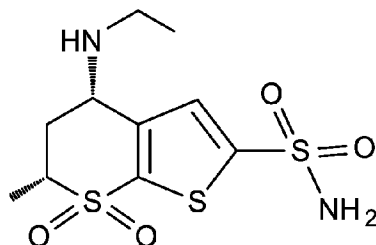
なお、本明細書において、ドルゾラミド類縁物質の一形態として、(4R, 6S) - 4 - エチルアミノ - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [2, 3 - b] チオピラン - 2 - スルホンアミド 7, 7 - ジオキシド ( (4R, 6S) - 4 - Ethylamino - 6 - methyl - 5, 6 - dihydro - 4H - thieno [2, 3 - b] thiopyran - 2 - sulfonamide 7, 7 - deioxide ) が挙げられる。かかる化合物は、以下の化学式 ( I I ) で表される。また、式 ( I I ) の化合物の鏡像異性体である (4S, 6R) - 4 - エチルアミノ - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [2, 3 - b] チオピラン - 2 - スルホンアミド 7, 7 - ジオキシド ( (4S, 6R) - 4 - Ethylamino - 6 - methyl - 5, 6 - dihydro - 4H - thieno [2, 3 - b] thiopyran - 2 - sulfonamide 7, 7 - deioxide ) も挙げられる。かかる化合物は、以下の化学式 ( I I I ) で表される。

[化2]



(II)

[化3]



(III)

[0034] また、長期の有効期限を実現するためには、ドルゾラミド及び／又はドルゾラミドの塩を含む眼科用組成物に、シクロデキストリンであるSBE-β-CDを加え、かつ、界面活性剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を加える必要があることが、実験で確認された。これは、SBE-β-CDに

よるドルゾラミドの包接化が促進されたためであると推測される。

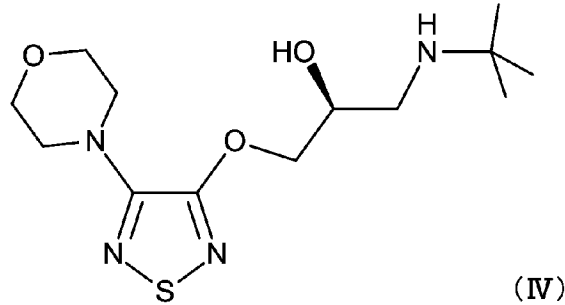
[0035] <3. その他の成分>

本開示の眼科用組成物には、本開示にかかる技術の効果を著しく損なわない限りにおいて、医薬品の添加物として使用可能な異なる他の成分を含むものとしてもよい。このような成分としては、公知の眼科用組成物に用いられる薬効を期待した有効成分や製剤設計上必要とされる添加剤等が配合される。具体的には、公知の緩衝剤、pH調整剤、増粘剤、等張化剤、キレート剤、湿潤剤、香料又は清涼化剤、薬剤、抗菌剤、防腐剤・殺菌剤等が、一種又は二種以上組み合わせられて配合され得る。

[0036] 本開示の眼科用組成物は、ドルゾラミドに加えて、さらに医薬品の有効成分として使用可能な異なる他の成分を配合してもよい。この他の有効成分としては、眼圧下降作用を示し、緑内障または高眼圧症の治療に有用なものが好ましい。例えば、他の有効成分には、プリモニジン等の $\alpha 2$ 受容体作動薬、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキシロール、レボブノロール、メチプラノロール等の $\beta$ 受容体遮断薬、ラタノプロスト、トラボプロスト、ピマトプロスト等のプロスタグランジンF誘導体等が挙げられる。このうち、チモロールは、高眼圧の処置に有用であるという利点があり、好ましい。

[0037] 上記ドルゾラミドと同様に、チモロールは、(2S)-1-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-3-(4-モルホリノ-4-イル-1,2,5-チアジアゾール-3-イルオキシ)プロパン-2-オール((2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yl oxy)propan-2-ol)であり、以下の化学式(IV)で表される。チモロールは、公知の方法により合成してもよく市販品として入手することもできる。

[化4]



(IV)

[0038] 本開示の眼科用組成物において、含有されるチモロール等は塩であってもよい。かかるチモロール等の塩は薬理的に許容される塩であれば特に制限はない。上記チモロール等の塩としては無機酸との塩、有機酸との塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩が挙げられる。例えば、無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、チオシアン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、メシル酸、乳酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ステアリン酸、タンニン酸、ベシル酸、サリチル酸、安息香酸等との塩が挙げられる。アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられる。アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられる。金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。この他にも、第四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。なお、チモロールの塩としては、マレイン酸塩（チモロールマレイン酸塩）が特に好ましい。

[0039] また、本開示の眼科用組成物において、含有されるチモロール等およびチモロールの塩等は、水和物または溶媒和物の形態をとってもよい。

[0040] 本開示の眼科用組成物には、チモロールまたはその薬理的に許容される塩を配合してもよい。これにより、ドルゾラミドとは異なる機構によって緑内障または高眼圧症の予防または治療でき、より効果を高めることができる。また、チモロールまたはその塩の含有量は、薬理的に許容される量であ

れば、特に制限されない。有効濃度の観点から、下限値は0.1 w/v%以上が好ましく、0.2 w/v%以上がより好ましく、0.3 w/v%以上が最も好ましい。上限値は3.0 w/v%以下が好ましく、2.0 w/v%以下がより好ましく、1.0 w/v%以下が最も好ましい。

[0041] 緩衝剤の例としては、リン酸、クエン酸、酢酸、酒石酸、炭酸、ホウ酸およびこれらの塩、トロメタモール等が挙げられる。このうち、ホウ酸又はその塩は、静菌効果を有するという利点があり、好ましい。また、リン酸を用いる場合は、pHが中性領域に緩衝能を有するため、本開示の組成物の安定性をより高めるといった利点がある。

[0042] 増粘剤の例としては、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、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびこれらの塩、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等が挙げられる。

[0043] 等張化剤の例としては、ソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、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、塩化カリウムなどの塩類等が挙げられる。

[0044] 防腐剤・殺菌剤の例としては、塩酸ポリヘキサニド、グルコン酸クロルヘキシジン、ベンザルコニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物、パラオキシ安息香酸エステル類（パラベン）、ベンジルアルコール等が挙げられる。緑内障および高眼圧症は長期に渡って治療をする必要があり、眼科用組成物が汚染されないように防腐剤・殺菌剤が含まれていることが好ましい。安全性および防腐効力の観点から、ベンザルコニウム塩化物が好ましい。

[0045] <4. 使用方法等>

本開示の眼科用組成物は、ユニットドーズ型容器やマルチドーズ型容器に入れることができ、長期的な治療の観点から、マルチドーズ型容器に入れられることが好ましい。ユニットドーズ型容器とは一回使い切り、すなわち単回使用することを目的とする容器である。一方、マルチドーズ型容器とは複数回使用することを目的にキャップ等により開閉を自由に行えるようにした

容器である。また、本開示の眼科用組成物は、逆流防止機能やフィルター等により防腐効果を発揮する特殊な容器に入れてもよい。容器の素材は、特に制限はないが、例えば、容器には、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリエチレンテレフタレート等を用いることができる。

[0046] 本開示の眼科用組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されないが、特に点眼剤が好ましく、当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0047] 本開示の眼科用組成物は、眼科用の予防剤及び／又は治療剤、特に緑内障または高眼圧症の予防剤及び／又は治療剤として有用である。

[0048] 本開示の眼科用組成物を投与する場合、眼病、眼疾病の効果的な予防及び／又は治療の観点から、用法用量は、1回1滴、1日2回点眼するのが好ましい。しかし、用法用量は、必ずしもこれに限定されず、適宜変更可能である。

[0049] <5. ドルゾラミド類縁物質の発生を抑制する方法>

ここに開示される技術の他の態様として、上記のとおり、眼科用組成物は、pHが6.5以上の中性領域であり、ドルゾラミドまたはその薬理的に許容される塩、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンまたはその薬理的に許容される塩、およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有することで、顕著にドルゾラミド類縁物質の発生を抑制し、長期の安定性を維持し、有効期限が延長している。したがって、本実施形態として、ドルゾラミドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とするpH6.5~8.5の眼科用組成物に、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を共存させることにより、ドルゾラミド類縁物質の発生を抑制する方法が提供される。

## 実施例

[0050] 以下、実施例及び比較例を示し、本開示の眼科用組成物を具体的に説明する。ここでは、本開示の眼科用組成物の例として、点眼液を例に挙げて説明するが、下記の実施例に制限されるものではない。

[0051] <実施例 1～2 及び比較例 1～6 の調製>

基本処方 を 以下 の よう に す る。

- ・ ドルゾラミド塩酸塩：1.113 w/v %
- ・ チモロールマレイン酸塩：0.683 w/v %
- ・ 1 mol/L 水酸化ナトリウム液（水酸化ナトリウム水溶液）：適量
- ・ 精製水：適量
- ・ 浸透圧比：約 1.0

[0052] まず、精製水 16 mL にドルゾラミド塩酸塩 0.22 g 及びチモロールマレイン酸塩 0.136 g を加えて溶解した。さらに、表 1 に示すような組成で他の化合物を溶解した。混合した各溶液の pH を、1 mol/L 水酸化ナトリウム液の滴加により調整後、精製水で全量 20 mL とした。そして、調製した各溶液の pH を、pH メーター（S210：メトラー・トレド株式会社）を用いて測定した。調製液をプラスチック容器に充填し、プラスチック製中栓およびプラスチック製キャップを装着し、実施例 1 および 2 並びに比較例 1～6 の点眼液を得た。

[0053]

[表1]

表 1

成分名 (w/v %)	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
ドルゾラミド塩酸塩	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113
チモールマレイン酸塩	0.683	0.683	0.683	0.683	0.683	0.683	0.683	0.683
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	0.3	-	-	-	-	-
クエン酸ナトリウム水和物	-	-	2.9	0.5	0.5	0.5	-	-
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	-	-	-	10	-	-	10	-
スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン	9	10	-	-	10	-	-	10
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	1	2	-	-	-	2	2	-
ポリソルベート 80	-	-	-	-	-	-	-	1
水酸化ナトリウム溶液	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6.65	6.67	6.67	6.75	6.67	6.67	6.72	6.67

[0054] <試験例：加速試験>

実施例 1 および 2 並びに比較例 1 ~ 6 の点眼液を、40℃で保存し、保存開始から 2、4 および 6 箇月経過時に各点眼液中に含まれるドルゾラミド類

縁物質を測定した。なお、上記40℃の条件において実施される加速試験は、医薬品を長期間保存した場合の化学的变化を予測すると同時に、流通期間中に起こり得る上記貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響を評価することができる。アレニウスの式により、40℃における2箇月、4箇月および6箇月の保存は、室温（25℃）における1年、2年および3年に相当する。

[0055] <ドルゾラミド類縁物質の測定>

ドルゾラミド類縁物質を第十八改正日本薬局方第一追補（令和4年12月12日厚生労働省告示第355号）に規定されるドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩点眼液の純度試験（類縁物質1）に記載された方法により測定した。具体的には、高速液体クロマトグラフ法により、点眼液中のピーク面積を自動積分法に測定し、ドルゾラミドのピーク面積に対する相対保持時間1.2の類縁物質のピーク面積比を求めた。なお、日本薬局方での基準では、保存中にピーク面積比が0.024を超えると日本薬局方における製剤の保証ができなくなる。

[0056] 以下に高速液体クロマトグラフ法で使用した機器および条件を具体的に示す。

・液体クロマトグラフ装置：Prominence-i（株式会社島津製作所）

・液体クロマトグラフのデータ処理装置：LabSolutions（株式会社島津製作所）

・検出器：紫外吸光光度計（測定波長：253nm）

・移動相：薄めたリン酸（1→500）／アセトニトリル混液（19：1）

・カラム：XBridge C18 内径4.6mm、長さ250mm、粒子径5μm（Waters製）

・カラム温度：25℃

・流量：1.2mL/min

・注入量：20μL

[0057] 表2に上記試験の結果を示す。表2の「日本薬局方基準（0.024以下）」の欄では、保存2箇月、保存4箇月および保存6箇月のすべてにおいてピーク面積比（ドルゾラミド類縁物質／ドルゾラミド）が0.024以下であるものを有効期限が延長された（○）、保存2箇月、保存4箇月または保存6箇月のいずれか一か所でもピーク面積比（ドルゾラミド類縁物質／ドルゾラミド）が0.024以上となったものを有効期限が延長されていなかった（×）として評価した。なお、各測定時点におけるピーク面積比（ドルゾラミド類縁物質／ドルゾラミド）をy軸と、40℃における保存期間をx軸とした場合の回帰式を求めた。回帰式より、y軸が0.024となる40℃における保存期間を基に25℃における有効期限を求めた。

[0058] [表2]

表2

	保存2箇月	保存4箇月	保存6箇月	日本薬局方基準 (0.024以下)	有効期限
実施例1	0.007	0.015	0.023	○	3年
実施例2	0.007	0.014	0.023	○	3年
比較例1	0.016	0.031	0.048	×	1.5年
比較例2	0.010	0.020	0.030	×	2年
比較例3	0.009	0.017	0.026	×	2.5年
比較例4	0.016	0.032	0.046	×	1.5年
比較例5	0.009	0.017	0.026	×	2.5年
比較例6	0.009	0.018	0.027	×	2.5年

[0059] 以上の試験結果から、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを含有しない比較例1～2および4～5、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を含有しない比較例3、6では、保存中にドルゾラミド類縁物質が基準値を超え、有効期限を延長することができなかった。これに対し、実施例1～2では、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を含有することにより、顕著にドルゾラミド類縁物質の発生が抑制され、有効期限を3年に延長できることがわかった。

[0060] 以上、本開示を好適な実施例により説明したが、こうした記述は限定事項ではなく、もちろん配合量の数値や添加物等種々の改変が可能である。

- [0061] ここで開示される技術は、特段の問題が生じない限りにおいて、各構成要素やここで言及された各処理は適宜に省略され、または、適宜に組み合わせられうる。また、本明細書は、以下の各項に記載の開示を含んでいる。
- [0062] 項1：ドルゾラミド及び／又は薬理的に許容されるドルゾラミドの塩を有効成分とする眼科用組成物であって、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン及び／又は薬理的に許容されるスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの塩と、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、を含有し、pHが6.5～8.5である、眼科用組成物。
- [0063] 項2：上記薬理的に許容されるドルゾラミドの塩がドルゾラミド塩酸塩である、項1に記載の眼科用組成物。
- [0064] 項3：上記眼科用組成物の総容量を100mLとしたとき、上記スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを0.5g～20.0g含有する、項1または2に記載の眼科用組成物。
- [0065] 項4：上記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の酸化エチレンの重合数が20以上100以下である、項1から3のいずれか1つに記載の眼科用組成物。
- [0066] 項5：上記眼科用組成物の総容量を100mLとしたとき、上記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を0.1g～10.0g含有する、項4に記載の眼科用組成物。
- [0067] 項6：点眼液として使用される、項1から5のいずれか1つに記載の眼科用組成物。
- [0068] 項7：上記点眼液の総容量を100mLとしたとき、上記ドルゾラミド及び／又は薬理的に許容されるドルゾラミドを0.1g～5.0g含有する、項6に記載の眼科用組成物。
- [0069] 項8：ドルゾラミドまたはその薬理的に許容される塩を含有し、pHが6.5～8.5である眼科用組成物にスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン及び／又は薬理的に許容されるスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの塩およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有させる

ことにより、眼科用組成物のドルゾラミド類縁物質の発生を抑制する方法。

## 請求の範囲

- [請求項1] ドルゾラミド及び／又は薬理的に許容されるドルゾラミドの塩を有効成分とする眼科用組成物であって、
- スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン及び／又は薬理的に許容されるスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの塩と、
- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と、
- を含有し、
- pHが6.5～8.5である、眼科用組成物。
- [請求項2] 前記薬理的に許容されるドルゾラミドの塩がドルゾラミド塩酸塩である、請求項1に記載の眼科用組成物。
- [請求項3] 前記眼科用組成物の総容量を100mLとしたとき、前記スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンを0.5g～20.0g含有する、請求項2に記載の眼科用組成物。
- [請求項4] 前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の酸化エチレンの重合数が20以上100以下である、請求項1に記載の眼科用組成物。
- [請求項5] 前記眼科用組成物の総容量を100mLとしたとき、前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を0.1g～10.0g含有する、請求項4に記載の眼科用組成物。
- [請求項6] 点眼液として使用される、請求項1～5のいずれか一項に記載の眼科用組成物。
- [請求項7] 前記点眼液の総容量を100mLとしたとき、前記ドルゾラミド及び／又は薬理的に許容されるドルゾラミドを0.1g～5.0g含有する、請求項6に記載の眼科用組成物。
- [請求項8] ドルゾラミドまたはその薬理的に許容される塩を含有し、pHが6.5～8.5である眼科用組成物にスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン及び／又は薬理的に許容されるスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンの塩およびポリオキシエチレン硬化ヒ

マシ油を含有させることにより、眼科用組成物のドルゾラミド類縁物質の発生を抑制する方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/017874

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>A61K 31/382</b>(2006.01)i; <b>A61K 9/08</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/5377</b>(2006.01)i; <b>A61K 47/34</b>(2017.01)i; <b>A61K 47/40</b>(2006.01)i; <b>A61P 27/02</b>(2006.01)i            FI: A61K31/382; A61K9/08; A61K31/5377; A61K47/34; A61K47/40; A61P27/02</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/382; A61K9/08; A61K31/5377; A61K47/34; A61K47/40; A61P27/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-242368 A (NIDEK KK) 22 October 2009 (2009-10-22) claims, test examples 1, 2	1-8
A	JP 2017-165707 A (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 September 2017 (2017-09-21) example 8	1-8
A	CN 112972683 A (LIU, L.) 18 June 2021 (2021-06-18) example 2	1-8
A	JP 2018-521000 A (SYDNEXIS INC.) 02 August 2018 (2018-08-02) claims, paragraphs [0135], [0141]	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>06 June 2024</b>		Date of mailing of the international search report <b>18 June 2024</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2024/017874</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2009-242368	A 22 October 2009	(Family: none)	
JP 2017-165707	A 21 September 2017	WO 2017/159586 A1 example 8	
CN 112972683	A 18 June 2021	(Family: none)	
JP 2018-521000	A 02 August 2018	WO 2016/196367 A1 claims, paragraphs [00135], [00141] US 2018/0147214 A1 CN 107847432 A	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））                  A61K 31/382(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i;                  A61K 47/40(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i                  FI: A61K31/382; A61K9/08; A61K31/5377; A61K47/34; A61K47/40; A61P27/02</p>										
<p>B. 調査を行った分野</p>										
<p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））                  A61K31/382; A61K9/08; A61K31/5377; A61K47/34; A61K47/40; A61P27/02</p>										
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2024年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2024年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2024年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2024年
日本国実用新案公報	1922 - 1996年									
日本国公開実用新案公報	1971 - 2024年									
日本国実用新案登録公報	1996 - 2024年									
日本国登録実用新案公報	1994 - 2024年									
<p>国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に利用した用語）                  JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>										
<p>C. 関連すると認められる文献</p>										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
A	JP 2009-242368 A (株式会社ニデック) 22.10.2009 (2009 - 10 - 22) 特許請求の範囲, 試験例1-2	1-8								
A	JP 2017-165707 A (参天製薬株式会社) 21.09.2017 (2017 - 09 - 21) 実施例8	1-8								
A	CN 112972683 A (LIU LI) 18.06.2021 (2021 - 06 - 18) 実施例2	1-8								
A	JP 2018-521000 A (シドネキシス, インク.) 02.08.2018 (2018 - 08 - 02) 特許請求の範囲, [0135], [0141]	1-8								
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>										
<p>* 引用文献のカテゴリー                  “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの                  “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献                  “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                  “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）                  “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献                  “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  “&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>										
国際調査を完了した日	06.06.2024	国際調査報告の発送日 18.06.2024								
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  愛清 哲 4C 1967  電話番号 03-3581-1101 内線 3439									

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/017874

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2009-242368 A	22.10.2009	(ファミリーなし)	
JP 2017-165707 A	21.09.2017	WO 2017/159586 A1 実施例8	
CN 112972683 A	18.06.2021	(ファミリーなし)	
JP 2018-521000 A	02.08.2018	WO 2016/196367 A1 特許請求の範囲, [00135], [00141] US 2018/0147214 A1 CN 107847432 A	