

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3631255号
(P3631255)

(45) 発行日 平成17年3月23日(2005.3.23)

(24) 登録日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/557

A 6 1 K 31/557

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/44

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 27/06

請求項の数 20 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平8-524942
 (86) (22) 出願日 平成7年12月19日(1995.12.19)
 (65) 公表番号 特表平11-500122
 (43) 公表日 平成11年1月6日(1999.1.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1995/017086
 (87) 国際公開番号 WO1997/029752
 (87) 国際公開日 平成9年8月21日(1997.8.21)
 審査請求日 平成11年11月29日(1999.11.29)
 (31) 優先権主張番号 08/362,677
 (32) 優先日 平成6年12月22日(1994.12.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 594195498
 アルコン ラボラトリーズ, インコーポレ
 イティド
 アメリカ合衆国, テキサス 76134,
 フォート ワース, サウス フリーウェイ
 6201
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 貯蔵安定性プロスタグランジン組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

プロスタグランジン、該プロスタグランジンの化学的安定性を増強するために有効な量の
 ポリエトキシ化ひまし油、および薬学的に受容可能なベヒクルを含有する薬学的組成物
 であって、ここで、該プロスタグランジンが、

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-
 -オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル；

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-
 -オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸ト-ブチルエステル；

(5Z) - (9S,11R,15R) - 15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-
 -16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル；

(5Z) - (9R,11R,15S) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-
 -オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル；

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-
 -オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸アミド；

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-
 -オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸N,N-ジメチルアミド；およ
 び

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-
 -オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸1-メチルシクロヘキシルエ

10

20

ステル

からなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項 2】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、0.02重量%と20.0重量%との間の濃度で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、0.1重量%と5.0重量%との間の濃度で存在する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、0.5重量%と2.0重量%との間の濃度で存在する、請求項 3 に記載の組成物。 10

【請求項 5】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-2 ひまし油～PEG-200 ひまし油およびPEG-5 水素添加ひまし油～PEG-200 水素添加ひまし油からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-15 ひまし油～PEG-50 ひまし油からなる群から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-30 ひまし油～PEG-35 ひまし油からなる群から選択される、請求項 6 に記載の組成物。 20

【請求項 8】

前記プロスタグランジンが、(5Z) - (9R,11R,15R) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノル - 5 - プロステン酸イソプロピルエステルおよび (5Z) - (9R,11R,15R) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノル - 5 - プロステン酸 ϵ - ブチルエステルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記プロスタグランジンが、0.0001重量%と0.1重量%との間の濃度で存在する、請求項 1 に記載の組成物。 30

【請求項 10】

前記組成物が、局所的に投与可能な眼科用組成物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

薬学的プロスタグランジン組成物の化学的安定性を増強する方法であって、ポリエトキシ化ひまし油を該組成物に添加する工程を包含し、ここで、該プロスタグランジンが、

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノル - 5 - プロステン酸イソプロピルエステル；

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノル - 5 - プロステン酸 ϵ - ブチルエステル；

(5Z) - (9S,11R,15R) - 15 - シクロヘキシル - 3 - オキサ - 9,11,15 - トリヒドロキシ - 16,17,18,19,20 - ペンタノル - 5 - プロステン酸イソプロピルエステル； 40

(5Z) - (9R,11R,15S) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノル - 5 - プロステン酸イソプロピルエステル；

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノル - 5 - プロステン酸アミド；

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノル - 5 - プロステン酸 N,N - ジメチルアミド；および

(5Z) - (9R,11R,15R) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノル - 5 - プロステン酸 1 - メチルシクロヘキシルエ 50

ステル

からなる群から選択される、方法。

【請求項 1 2】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、0.02重量%と20.0重量%との間の濃度で存在する、請求項11に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、0.1重量%と5.0重量%との間の濃度で存在する、請求項12に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、0.5重量%と2.0重量%との間の濃度で存在する、請求項 10
13に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-2 ひまし油～PEG-200 ひまし油およびPEG-5 水素添加ひまし油～PEG-200 水素添加ひまし油からなる群から選択される、請求項11に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-15 ひまし油～PEG-50 ひまし油からなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-30 ひまし油～PEG-35 ひまし油からなる群から選択 20
される、請求項16に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記プロスタグランジンが、(5Z) - (9R,11R,15R) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノール - 5 - プロステン酸 イソプロピルエステルおよび (5Z) - (9R,11R,15R) - 9 - クロロ - 15 - シクロヘキシル - 11,15 - ジヒドロキシ - 3 - オキサ - 16,17,18,19,20 - ペンタノール - 5 - プロステン酸 t - ブチルエステルからなる群から選択される、請求項11に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記プロスタグランジンが、0.0001重量%と0.1重量%との間の濃度で存在する、請求項 30
1に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記組成物が局所的に投与可能な眼科用組成物である、請求項11に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は一般に、プロスタグランジン組成物に関する。特に、本発明は、プロスタグランジンおよび界面活性剤を含有する貯蔵安定性薬剤組成物に関する。本明細書中で使用される、用語「プロスタグランジン」または「PG」は、文脈により特に示される場合を除いて、薬学的に受容可能な塩およびエステルを含有する、プロスタグランジンおよびこの誘導体ならびにこのアナログを意味する。

プロスタグランジンは、周知のように、低い水溶性を有し、そして一般に不安定である。 40
様々なプロスタグランジンを、種々のシクロデキストリンと錯形成させることにより、可溶化させ、そして安定化させるための試みがなされた。例えば、欧州特許出願第330 511 A2号 (Uenoら) および欧州特許出願第435 682 A2号 (Wheeler) を参照のこと。これらの試みは、それぞれ成功している。

界面活性剤および／または可溶化剤が、低い水溶性を有する他のタイプの薬剤と共に用いられる。しかし、界面活性剤および／または可溶化剤の添加は、薬剤化合物の化学的安定性を増強し得るか、またはその化学的安定性に悪影響を及ぼし得る。Surfactant Systems, Their Chemistry, Pharmacy, and Biology (Attwoodら編)、Chapman and Hall、New York、1983、11章、特に698～714頁を参照のこと。

可溶化剤として、ポリエトキシ化ひまし油のような非イオン性界面活性剤の使用は公知で 50

ある。例えば、米国特許第4,960,799号（Nagy）を参照のこと。

安定な乳剤中のポリエトキシ化ひまし油のような非イオン性界面活性剤の使用もまた公知である。米国特許第4,075,333号（Josse）は、ビタミンの安定な、静脈内乳剤処方物を開示する。El-Sayedら、Int.J.Pharm., 13:303-12（1983）は、抗新生物薬剤の安定な水中油型乳剤を開示する。米国特許第5,185,372号（Ushioら）は、安定な調製物（ここで、非イオン性界面活性剤が使用され、水性媒体中のビタミンAの乳剤を形成する）である、ビタミンAの局所的に投与可能な眼科用処方物を開示する。

市販可能な、貯蔵安定性プロスタグランジン組成物が、必要とされている。

発明の要旨

本発明は、プロスタグランジンを含む薬剤組成物中のポリエトキシ化ひまし油の使用に関する。このような組成物中のポリエトキシ化ひまし油を使用することにより、薬学的組成物中のプロスタグランジンの化学的安定性が増強されることを、今回期せずして発見した。本発明の組成物は、種々の方法で身体に投与され得る。眼に局所的に施用される場合、本発明の組成物は、初期時の快適さおよび継続的な快適さの両方を提供する。

【図面の簡単な説明】

図1は、pH5.0で保存されたプロスタグランジン処方物中のポリエトキシ化ひまし油の、異なる濃度における安定化効果を示す。

図2は、pH5.0で保存されたプロスタグランジン処方物中の異なる界面活性剤の安定化効果を比較する。

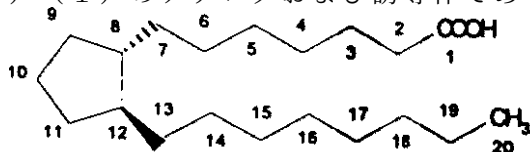
図3は、pH7.4で保存されたプロスタグランジン処方物中の異なる界面活性剤の安定化効果を比較する。

発明の詳細な説明

プロスタグランジンエステルは、加水分解的に不安定である傾向があるので、貯蔵安定な溶液中で処方するのが難しい。いくつかの場合では、いくつかのプロスタグランジンエステルの親酸（parent acid）もまた不安定である。しかし、本発明の薬剤組成物は貯蔵安定性である。これらの組成物は、プロスタグランジンおよび安定性を増強させる量のポリエトキシ化ひまし油を含む。

本発明の組成物中の有用なポリエトキシ化ひまし油は、市販されており、そしてPEG-2ひまし油～PEG-200ひまし油として分類されたひまし油、ならびにPEG-5水素添加ひまし油～PEG-200水素添加ひまし油として分類されたひまし油を包含する。このようなポリエトキシ化ひまし油は、Alkamuls^{▲ R ▼}ブランドのRhone-Poulenc（Cranbury, New Jersey）によって製造されたポリエトキシ化ひまし油、およびCremophor^{▲ R ▼}ブランドのBASF（Parsippany, New Jersey）によって製造されたポリエトキシ化ひまし油を包含する。PEG-15ひまし油～PEG-50のひまし油として分類されたポリエトキシ化ひまし油を使用することが好ましい。そして、PEG-30ひまし油～PEG-35ひまし油を使用することが好ましい。Cremophor^{▲ R ▼} ELおよびAlkamuls^{▲ R ▼} EL-620として知られるポリエトキシ化ひまし油を使用することが最も好ましい。

用語「プロスタグランジン」および「PG」は、一般に、プロスタノ酸（prostanoic acid）（1）のアナログおよび誘導体である化合物のクラスを記載するために使用される：



(1)

PG類は、例えば、文字表示を用いて、5員環構造に従ってさらに分類され得る：

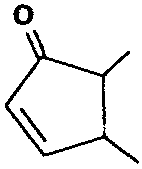
A系列のプロスタグランジン類（PGA's）：

10

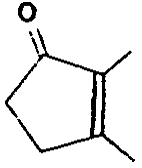
20

30

40

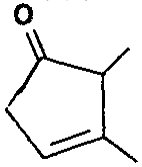


B系列のプロスタグランジン類 (PGB's) :

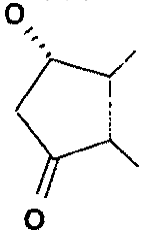


10

C系列のプロスタグランジン類 (PGC's) :

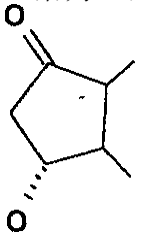


D系列のプロスタグランジン類 (PGD's) :



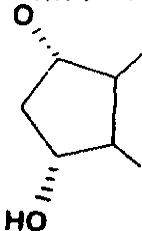
20

E系列のプロスタグランジン類 (PGE's) :

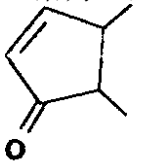


30

F系列のプロスタグランジン類 (PGF's) :

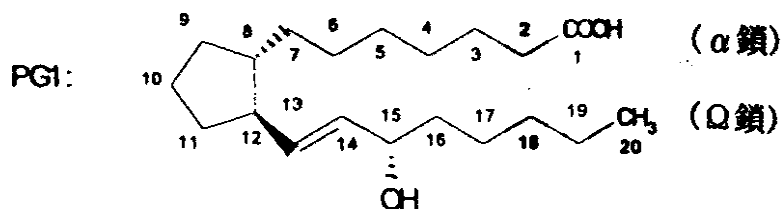


J系列のプロスタグランジン類 (PGJ's) :

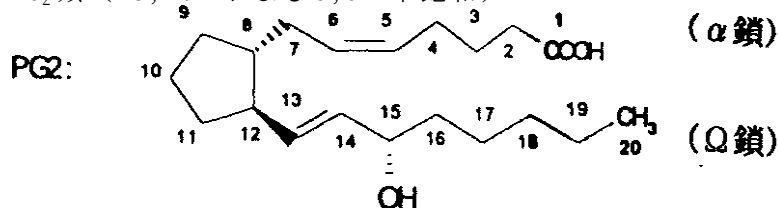


40

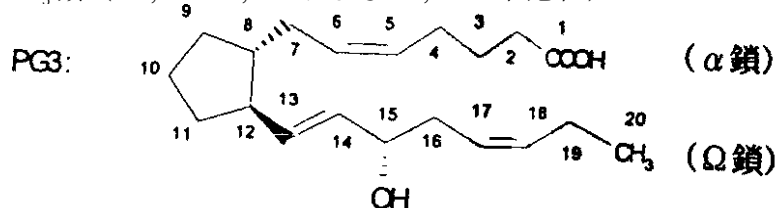
PG類は、側鎖上の不飽和結合の数に基づいてさらに分類され得る：
PG₁類 (13,14-不飽和) :



PG₂類 (13,14-および5,6-不飽和)



PG₃類 (13,14-5,6-および17,18-不飽和) :



本発明において利用され得るプロスタグランジンは、薬学的に受容可能なプロスタグランジン、これらの誘導体およびアナログ、ならびにこれらの薬学的に受容可能なエステルおよび塩を全て包含する。このようなプロスタグランジンは、天然の化合物:PGE₁、PGE₂、PGE₃、PGF_{1α}、PGF_{2α}、PGF_{3α}、PGD₂およびPGI₂ (プロスタサイクリン)、ならびにより大きい効力かあるいはより小さい効力かのどちらかの同様な生物学的活性を有する、これらの化合物のアナログおよび誘導体を包含する。天然のプロスタグランジンのアナログは、以下を包含するが、これらに限定されない:アルキル置換 (例えば、15-メチルまたは16,16-ジメチル)、これらは、生物学的代謝を減少させることによって増強されたまたは維持された効力を与えるか、あるいは作用の選択性を変化させる;飽和 (例えば、13,14-ジヒドロ) または不飽和 (例えば、2,3-ジデヒドロ、13,14-ジデヒドロ)、これらは、生物学的代謝を減少させることによって維持された力を与えるか、あるいは作用の選択性を変化させる;削除 (deletion) または置換 (例えば、11-デオキシ、9-デオキソ-9-メチレン)、酸素に対してクロロ (またはハロゲン) (例えば、9β-クロロ)、炭素に対して酸素 (例えば、3-オキサ)、酸素に対して低級アルキル (例えば、9-メチル)、酸素に対して水素 (例えば、1-CH₂OH、1-CH₂Oアシル)、これらは、化学的安定性および/または作用の選択性を増強する;そしてω-鎖の修飾 (例えば、18,19,20-トリノル-17-フェニル、17,18,19,20-テトラノル-16-フェノキシ)、これらは、作用の選択性を増強し、そして生物学的代謝を減少させる。これらのプロスタグランジンの誘導体は、全ての薬学的に受容可能な塩およびエステルを包含する。これらは、対応するアルコールまたは有機酸試薬を適切に使用することによって、プロスタグランジンの1-カルボキシル基または任意のヒドロキシル基に結合され得る。用語「アナログ」および「誘導体」は、プロスタグランジン自体のそれらと類似の機能的応答および物理的応答を示す化合物を包含する。

本発明において有用なプロスタグランジンの特定の例は、以下の化合物を包含する:

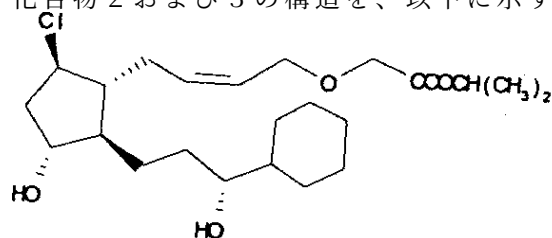
化合物番号

1. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 (prostenoic acid);
2. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル;

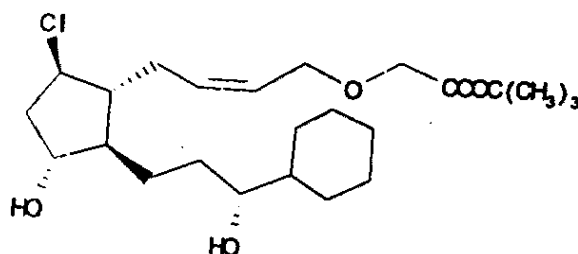
3. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 t-ブチルエステル;
4. (5Z) - (9S,11R,15R) - 15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル;
5. (5Z) - (9R,11R,15S) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル
6. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 アミド;
7. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 N,N-ジメチルアミド; 10
8. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 1-メチルシクロヘキシルエステル;
9. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 1-メチルシクロペンチルエステル;
10. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 シクロペンチルエステル;
11. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 2,2-ジメチルプロピルエステル; 20
12. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 アダマンチルエステル;
13. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 2,6-ジイソプロピルフェニルエステル;
14. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 2,6-ジメチルフェニルエステル; 30
15. (5Z,13E) - (9S,11R,15R) - 3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16-(3-クロロフェノキシ)-17,18,19,20-テトラノル-5,13-プロスタジエン酸 (prostadienoic acid) イソプロピルエステル;
16. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-15-メトキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 t-ブチルエステル;
17. (5Z) - (9R,11R,15R) - 15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル;
18. (5E) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル; 40
19. (5Z) - (9R,11R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ジヒドロキシ-3-オキサ-15-オキソ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 t-ブチルエステル;
20. (5Z) - (9S,11R,15R) - 3-オキサ-17-フェニル-9,11,15-トリヒドロキシ-18,19,20-トリノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル;
21. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-1-(ジメチルアミノ)-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン-11,15-ジオール;
22. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステノール;
23. (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-チア-1 50

- 6,17,18,19,20-ペンタノール-13-プロスチン酸 (prostynoic acid) ;
 24. ラタノプロスト (Latanoprost) (PhXA41) ;
 25. クロプロステノール (Cloprostenol) イソプロピルエステル ;
 26. (5Z) - (9S,11R,15R) - 1-デカルボキシ-1-(ピバロイルオキシ)メチル-9,11,15-トリヒドロキシ-16-[(3-クロロフェニル) オキシ] -17,18,19,20-テトラノール-5-プロステン酸 ;
 27. (5Z) - (9S,11R,15R) - 1-デカルボキシ-1-(ピバロイルオキシ)メチル-9,11,15-トリヒドロキシ-16-[(3-クロロフェニル) オキシ] -17,18,19,20-テトラノール-5,13-プロスタジエン酸 ;
 28. (5Z) - (9R,11R,15R) - 9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル ;
 29. (5Z) - (9S,11R,15S) - 15-シクロヘキシル-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル ;
 30. (5Z,13E) - (9S,11R,15R) - 9,11,15-トリヒドロキシ-16-(3-クロロフェノキシ) -17,18,19,20-テトラノール-5,13-プロスタジエン酸アミド ;
 31. $\text{PGF}_2\alpha$ イソプロピルエステル ; および
 32. フルプロステノール (Fluprostenol) イソプロピルエステル。

前述の化合物は、全て公知である。本発明の組成物における使用に対して好ましいプロスタグランジンは、上記の化合物 2～8 である。上記の化合物 2 および 3 が最も好ましい。化合物 2 および 3 の構造を、以下に示す。



(2)



(3)

本発明のプロスタグランジン組成物は、プロスタグランジンの安定性を増強するために有効な量の、1種またはそれ以上のポリエトキシ化ひまし油を含有する。図1に例示するように、ポリエトキシ化ひまし油の安定化効果は、ポリエトキシ化ひまし油の濃度の増加と共に増加する。しかし、他の要因が、本発明の組成物中で利用されるポリエトキシ化ひまし油の量を制限し得る。例えば、プロスタグランジンの薬理的な活性に悪影響を及ぼさないためには、あまりにも多くのポリエトキシ化ひまし油を使用すべきではない。

一般に、本発明の組成物は、約0.02重量% (wt%) と約20.0重量% (wt%) との間の量で、1種またはそれ以上のポリエトキシ化ひまし油を、そして約0.00001重量% と約0.2重量% との間の量で、1種またはそれ以上のプロスタグランジンを含有する。約0.1重量% と約5.0重量% との間の量で、1種またはそれ以上のポリエトキシ化ひまし油を使用することが好ましく、そして約0.5重量% と約2.0重量% との間の量で使用することが特に好ましい。プロスタグランジンの効力に応じて、約0.0001重量% と約0.1重量% との間の量で1種またはそれ以上のプロスタグランジンを使用することが好ましい。

本発明の組成物は、種々の方法で、身体に投与され得る。この組成物は、口により、静脈内注射により、または皮膚、鼻または眼への局所的施用により投与され得る。眼への局所的投与に対して調製された組成物が最も好ましい。

上記の主要な活性成分に加えて、本発明の組成物は、抗菌保存剤、張性剤 (tonicity agent)、および緩衝剤のような様々な処方 (formulatory) 成分をさらに含有し得る。適切な抗菌保存剤の例としては、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム

10

20

30

40

50

、ソルビン酸、Polyquad^{▲ R ▼} および当業者に周知の他の試薬が挙げられる。このような保存剤は、利用される場合、代表的には、約0.001重量%と約1.0重量%との間の量で使用される。処方物の張度 (tonicity) またはモル浸透圧濃度 (osmolality) を調整するために利用され得る適切な試薬の例としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキストロース、グリセリンおよびプロピレングリコールが挙げられる。このような試薬は、利用される場合、約0.1重量%と約10.0重量%との間の量で使用される。適切な緩衝剤の例としては、酢酸、クエン酸、炭酸、リン酸、ホウ酸、前述の薬学的に受容可能な塩、およびトロメタミンが挙げられる。このような緩衝剤は、利用される場合、約0.001重量%と約1.0重量%との間の量で使用される。

本発明の組成物は、持続放出性および／または快適性を提供するための成分をさらに含有し得る。このような組成物としては、米国特許第4,861,760号 (Mazuelら)、同第4,911,920号 (Janiら)、および同一譲渡人に係る米国特許出願第08/108,824号 (Langら) に記載されるような、高分子量で、アニオン性のムコミメティック (mucomimetic) ポリマーおよびゲル化多糖 (gelling polysaccharides) が挙げられる。上記に引用されたポリマーに関係する、これらの特許および特許出願の内容は、本明細書中に参考として援用される。

当業者により認識されるように、本組成物は、局所的な眼科用送達に快適な様々な投与形態 (液剤、懸濁剤、乳化剤、ゲル剤および腐食性 (erodible) 固体の眼挿入剤を含む) で製剤化され得る。本組成物は、好ましくは水性であり、3.5~8.0の間のpHおよび1キログラム当たり260ミリオスモル~320ミリオスモル (mOsm/kg) の間のモル浸透圧濃度を有する。

本発明はまた、縁内障および他の眼科疾患および異常の治療方法に関する。本方法は、本発明に従う組成物の治療有効量を、患者の患眼部 (affected eye) に局所的に施用する工程を包含する。投与の頻度および量は、様々な臨床的要因に基づいて主治医により決定される。この方法は、代表的には、1滴または2滴 (約30マイクロリットル) の液体組成物、あるいは等量の固体または半固体投与形態を、患眼部に、1日当たり1回~2回、局所的に施用する工程を包含する。

実施例

以下の局所的に投与可能な眼科用処方物は、本発明の組成物の代表例である。

10

20

成分	処方物 (重量%)			
	A	B	C	
化合物 2	0.01	—	0.01	10
化合物 3	—	0.01	—	
Cremophor [®] EL	0.5	0.5	0.5	
酢酸ナトリウム (三水和物)	0.07	0.07	—	
トロメタミン	—	—	0.12	
ホウ酸	—	—	0.3	
マンニトール	4.6	4.6	4.6	
EDTA二ナトリウム	0.1	0.1	0.1	
塩化ベンザルコニウム	0.01	0.01	0.01	
NaOHおよび/またはHCl	pH 5 まで適量	pH 5 まで適量	pH 7 まで適量	20
精製水	100% まで適量	100% まで適量	100% まで適量	

処方物 A ~ C の調製：

適切な大きさのきれいなガラス容器に、バッチ容量の水の約75%を加えた。これに、酢酸ナトリウム、トロメタミン、ホウ酸、マンニトール、EDTA、塩化ベンザルコニウム、およびCremophor[▲] ^R [▼] ELを次の成分を添加する前に、1つの成分が完全に溶解するように連続的に加えた。次に、この溶液のpHをNaOHおよび/またはHClを用いて調整し、そして水

を加えて、容量を100%にした。
別のきれいなガラス容器に、適切な量のプロスタグランジンを加え、続いて適切な量のベヒクル（調製は上記）を加えた。次いで、この容器をしっかりとキャップし、そしてプロスタグランジンが完全に溶解するまで、超音波浴中で1時間超音波処理するか、または代わりに磁気攪拌子で一晩攪拌した。次いで、得られた溶液を、滅菌容器中へ滅菌濾過した（0.2ミクロンフィルター）。次いで、これらの容器を無菌的に接続し、キャップし、そしてラベルした。

本発明の組成物中のポリエトキシ化ひまし油の安定化効果を、以下の手順に従って、評価した。

1. 必要量の1% W/Vプロスタグランジンのエタノールストック溶液をピペットで取って、1.5mLの高速液体クロマトグラフ（HPLC）サンプル瓶に入れる。
2. ヘリウム気流下でサンプル瓶を乾燥する。
3. 1mLの適切なベヒクル（または標準についてはHPLC移動相）を加える。
4. プロスタグランジンを溶解させるために、瓶を1時間超音波処理する。
5. 最初のHPLCアッセイを行う。
6. HPLCサンプル瓶を、数mLの脱イオン化水と共に、20ccのシンチレーション瓶内に配置し、そしてしっかりとキャップする。（留意：これは、蒸発によるロスを防ぐ。）標準を、HPLC移動相と共にシンチレーション瓶に保存する。
7. この瓶を、適切に制御された温度のオープン内に配置し、そしてHPLCによって定期的に再アッセイする。標準を、冷蔵庫中に保存する。

8. HPLCデータ分析：サンプルのピーク面積を標準ピーク面積で割り、そして100を掛けて、各時間点での各サンプルに対する標準のパーセントを得る。

9. 半対数グラフ上で、標準のパーセントを時間に対してプロットする。単一指数関数方程式 (monoexponential equation) をデータに適合させる。傾き時間 (slope time) 2.303は、各プロットに対する見かけの1次分解速度定数である。(留意: 2.303の因子は、常用対数を自然対数に変換する。)

図1は、処方物A中のポリエトキシ化ひまし油の濃度を増大させる効果を示す。所定の濃度のプロスタグランジンの化学的安定性は、Cremophor[▲]R[▼]ELの濃度が増加するに従い、増加する。

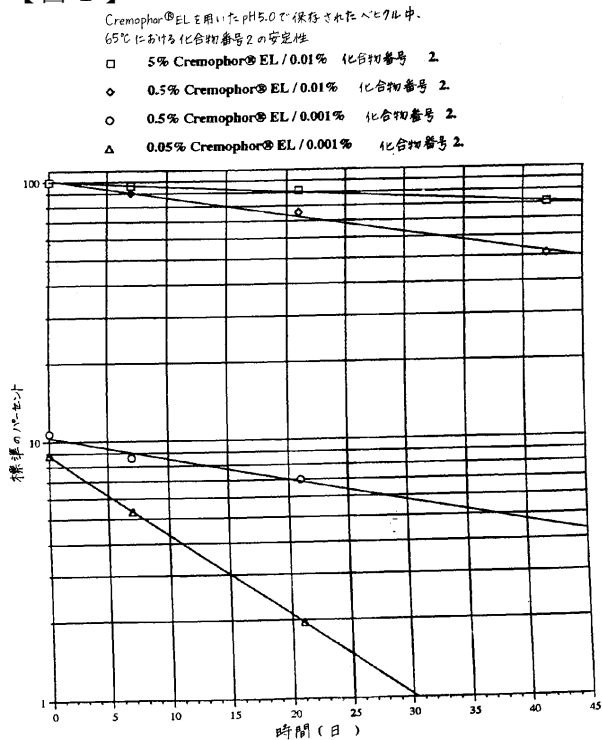
図2は、タイプAの処方物 (pH=5.0) 中のポリソルベート80に対する、ポリエトキシ化ひまし油、Cremophor[▲]R[▼]ELおよびAlkamuls[▲]R[▼]EL-620の優れた安定化効果を示す。

図3は、タイプCの処方物 (pH=7.4) 中のポリソルベート80に対する、ポリエトキシ化ひまし油、Cremophor[▲]R[▼]ELおよびAlkamuls[▲]R[▼]EL-620の優れた安定化効果を示す。

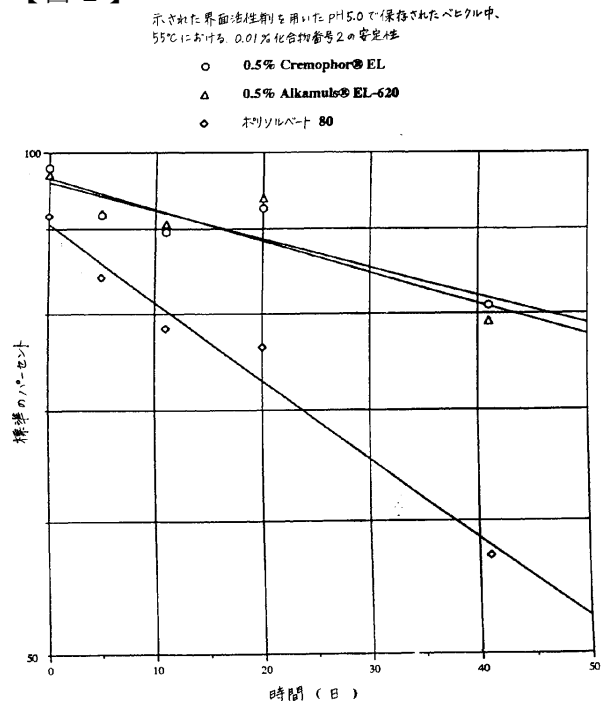
図1～3に示されるデータを、Spherisorb[▲]R[▼]10 ODS (2) パッキングを有するPhenomenex 250×4.6mm HPLCカラムを用いて得た。移動相は、50/50アセトニトリル/0.1%リン酸 (NaOHを用いてpH3にした)、5mM水酸化テトラブチルアンモニウム、および5mMドデシル硫酸ナトリウムであった。流速は2mL/分であり、検出は190～192nmのUVであり、そして注射量は25mcLであった。

本発明は、特定の好ましい実施態様を参考に記述されている；しかし、本発明が、その精神または本質的な特徴から離れることなく、他の特定の形態またはその変形において具現化され得ることは、理解されるべきである。従って、上記の実施態様は、全ての点で例示的であり、限定するものではないと考えられ、そして本発明の範囲は先の記載によるよりむしろ添付の請求の範囲により示される。

【図1】



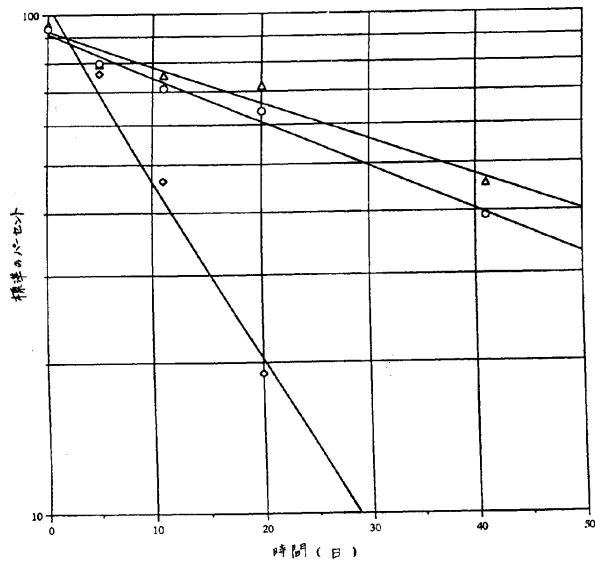
【図2】



【図 3】

示された界面活性剤を用いた pH7.4 で保存されたベシクル中、
55℃における、0.01% 化合物番号2の安定性

- 0.5% Cremophor® EL
- △ 0.5% Alkamuls® EL-620
- ◇ 0.5% ホリスルベト 80



フロントページの続き

(72)発明者 シュネイダー, エル. ウェイン
アメリカ合衆国 テキサス 76036, クロウリー, リサジェーン ドライブ 10308

審査官 榊原 貴子

(56)参考文献 特開平06-316525 (JP, A)
特開平03-101622 (JP, A)
特開昭53-148518 (JP, A)
特公昭61-52146 (JP, B2)