

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5327809号
(P5327809)

(45) 発行日 平成25年10月30日 (2013. 10. 30)

(24) 登録日 平成25年8月2日 (2013. 8. 2)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/5575 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5575
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/34 (2006. 01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 27/02 (2006. 01)	A 6 1 P 27/02

請求項の数 4 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2009-530211 (P2009-530211)	(73) 特許権者	000100492
(86) (22) 出願日	平成20年8月29日 (2008. 8. 29)		わかもと製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2008/065564		東京都中央区日本橋本町二丁目1番6号
(87) 国際公開番号	W02009/028674	(74) 代理人	100082005
(87) 国際公開日	平成21年3月5日 (2009. 3. 5)		弁理士 熊倉 禎男
審査請求日	平成23年5月11日 (2011. 5. 11)	(74) 代理人	100084009
(31) 優先権主張番号	特願2007-222316 (P2007-222316)		弁理士 小川 信夫
(32) 優先日	平成19年8月29日 (2007. 8. 29)	(74) 代理人	100084663
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 箱田 篤
(31) 優先権主張番号	特願2008-2673 (P2008-2673)	(74) 代理人	100093300
(32) 優先日	平成20年1月10日 (2008. 1. 10)		弁理士 浅井 賢治
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	依田 耕平
			東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
			わかもと製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラタノプロスト含有水性医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フィルター付き容器に封入され、ラタノプロストを含有する水性医薬組成物において、ポリソルベート80及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を含む非イオン性界面活性剤を含有すること、及びフィルターの材質が、ポリエーテルスルホンであり、容器の材質が、ポリプロピレン、ポリエチレンまたはポリエチレンテレフタレートであることを特徴とする水性医薬組成物。

【請求項 2】

前記水性医薬組成物が点眼剤である請求項 1 記載の水性医薬組成物。

【請求項 3】

前記水性医薬組成物の pH が、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物、ホウ酸及びホウ砂からなる群から選ばれる pH 調整剤により 5.0～8.0 に調整されている、請求項 1 又は 2 記載の水性医薬組成物。

【請求項 4】

前記水性医薬組成物の浸透圧比が、ブドウ糖、キシリトール、D-ソルビトール、D-マンニトール、グリセリン、プロピレングリコール及びマクロゴール4000からなる群から選ばれる非イオン性等張化剤により 0.5～2.0 に調整されている、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の水性医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

【0001】

本発明はフィルター付き容器に充填され、ラタノプロスト、及び非イオン性界面活性剤を含有する水性医薬組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

点眼剤などの水性医薬組成物では、製造時、または使用時における微生物などの混入によるコンタミネーションを防止するため、十分な保存効力を有することが要求される。保存効力の有無の確認は、通例、日本薬局方の参考情報に記載されている保存効力試験の方法に基づいて実施される。

【0003】

10

水性医薬組成物に十分な保存効力を付与するには、保存剤、特に塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、パラベン類、クロロブタノール、ソルビン酸、及びその塩などの使用が必須とされている。しかし、これらの保存剤の使用は角膜などの組織への悪影響が懸念されている。従って、保存剤の使用量をできる限り低減させる、または使用しないことが望ましい。

【0004】

保存剤を使用しなければ、当然、保存効力試験に適合しないことが予想されるが、保存剤を加えない方法としては、水性医薬組成物を充填する容器に特殊な容器、特にフィルター付き容器、または使い捨て容器（モノドーズ容器）を用いる方法がある。フィルター付き容器では、容器の内容物への微生物の侵入を防ぎ、そもそもコンタミネーションを生じさせない(特許文献1、特許文献2)。使い捨て容器では、使用後は処分するため、仮に容器の内容物へ微生物が侵入しても、再び汚染された容器が使用されることはない。フィルター付き容器、または使い捨て容器を用いる方法は、水性医薬組成物に保存剤を加えない方法として非常に優れた方法である。

20

【0005】

しかし、この中でも使い捨て容器は使用量を小分けにする都合上、一回の使用分の過剰量を1本当たり充填する必要がある、多くの薬液のロスにつながる。特に原料のコストがかかる薬液については大きなデメリットとなる。また、形状が特殊であったり、使用前に一滴を廃棄しなければならない等のように使用方法が通常の容器と異なるため、使用における不具合を引き起こすことが懸念される。一方、フィルター付き容器では通常の容器と使用感が同等に扱えるメリットがあり、特殊な容器であることを使用者に意識させることなく扱うことができ、予期できない事故を著しく軽減することができる。

30

【0006】

上記のように、角膜などの組織への悪影響を招く保存剤を除いた水性医薬組成物をフィルター付き容器に充填することは、非常に有用であるといえる。

【0007】

容器の構造上、水性医薬組成物は容器に装着されたフィルターを通過するので、水性医薬組成物に含まれる成分と装着されたフィルターとの相互作用を考慮する必要がある。成分の化学的物理的物性によりフィルターに著しく吸着する物質も存在する。すなわち、水性医薬組成物をフィルター付き容器に充填する際、水性医薬組成物とフィルターの材質との相性が重要となる。

40

【0008】

【特許文献1】特開2004-051170

【特許文献2】特開2004-166987

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の解決しようとする課題は、フィルター付き容器に充填された、ラタノプロスト含有水性医薬組成物であって、ラタノプロストのフィルターへの吸着が抑制された水性医薬組成物を提供することにある。

50

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、水性医薬組成物の添加物がラタノプロストのフィルターへの吸着に及ぼす影響について鋭意研究を行った。その結果、非イオン性界面活性剤を配合し、かつ特定の材質のフィルター付容器に充填することにより、顕著にラタノプロストのフィルターへの吸着を抑制することができることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、以下の水性医薬組成物を提供するものである。

1. フィルター付き容器に封入され、ラタノプロストを含有する水性医薬組成物において、非イオン性界面活性剤を含有すること、及びフィルターの材質が、ポリエーテルスルホン、ポリビニリデンフロライド、ポリカーボネート、及びポリテトラフルオロエチレンからなる群から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする水性医薬組成物。

10

2. フィルターの材質が、ポリエーテルスルホンである上記1に記載の水性医薬組成物。

3. 非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル、及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールからなる群から選ばれる少なくとも1種を含む上記1又は2に記載の水性医薬組成物。

4. 非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ステアリン酸ポリオキシル40、及びポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)からなる群から選ばれる少なくとも1種を含む上記1又は2に記載の水性医薬組成物。

5. 非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート80、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を含む上記1又は2に記載の水性医薬組成物。

20

【発明の効果】

【0011】

本発明の、フィルター付き容器に充填されたラタノプロスト含有水性医薬組成物は、非イオン性界面活性剤を含有し、特定の材質のフィルターを使用しているため、ラタノプロストのフィルターへの吸着が顕著に抑制されるという効果を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明に用いられるラタノプロストの使用濃度は、本発明の効果が得られれば特に制限はないが、好ましくは0.0005～5w/v%であり、より好ましくは0.001～1w/v%である。

30

【0013】

本発明に用いられる非イオン性界面活性剤は、本発明の効果が得られれば特に制限はないが、好ましくはポリソルベート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールであり、より好ましくはポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)であり、さらに好ましくは、ポリソルベート80、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60である。

【0014】

本発明に用いられる非イオン性界面活性剤の使用濃度は、本発明の効果が得られれば特に制限はないが、好ましくは0.0005～10w/v%であり、より好ましくは0.001～5w/v%である。

40

【0015】

本発明に用いられる容器の材質は、本発明の効果が得られれば特に制限はないが、好ましくはポリプロピレン、ポリエチレン、またはポリエチレンテレフタレートであり、より好ましくはポリプロピレンである。

【0016】

本発明に用いられるフィルターの材質は、本発明の効果が得られれば特に制限はないが、好ましくはポリエーテルスルホン(PES)、ポリビニリデンフロライド(PVDF)、ポリカーボネート、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、またはセルロース混合エステル(MSE)であり、より好ましくはポリエーテルスルホンである。ポリエーテルスルホン製のフィルタ

50

一の市販品としては、Millipore Corporation製のフィルター、Millipore Express(登録商標)、Millipore Express(登録商標) PLUS等が挙げられる。

【0017】

本発明における水性医薬組成物のpHは、本発明の効果が得られれば特に制限はないが、好ましくは4~10であり、眼部に対する刺激性を考慮すると、好ましくは5.0~8.0であり、より好ましくは6.2~7.2である。

pH調整剤は特に限定はなく、例えば、リン酸塩、ホウ酸塩等が挙げられ、具体例としてはリン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物、ホウ酸、ホウ砂等が挙げられる。

【0018】

本発明における水性医薬組成物の浸透圧比は、本発明の効果が得られれば特に制限はないが、好ましくは0.1~4.0であり、眼部に対する刺激性を考慮すると、好ましくは0.5~2.0であり、より好ましくは0.8~1.2である。

【0019】

本発明における水性医薬組成物の浸透圧比を調整するために、通常添加される種々の等張化剤を使用することができる。イオン性等張化剤としては、例えば、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム等が挙げられる。非イオン性等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、キシリトール、D-ソルビトール、D-マンニトール、グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール4000等が挙げられる。

本発明の水性医薬組成物には、エデト酸ナトリウム等の安定化剤を添加してもよい。添加量は好ましくは0.0001~0.1w/v%であり、より好ましくは0.001~0.01w/v%である。

【0020】

本発明のフィルター付き容器に充填されるラタノプロスト含有水性医薬組成物は、その特性を生かして、投与の任意の経路に適応することが可能である。耳、鼻または眼への局所的投与に適応される組成物が好ましく、眼への局所的投与に調製される組成物（点眼剤）が最も好ましい。

【実施例】

【0021】

[試験例1]

滅菌精製水50mLに塩化ベンザルコニウム0.02gを加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器（材質：ポリプロピレン）に移して密閉し、水性医薬組成物（比較例1）を調製した。

【0022】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60のいずれかを加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、本発明の水性医薬組成物（実施例1及び2）を調製した。

【0023】

上記の比較例及び実施例で調製した水性医薬組成物のラタノプロスト含量をHPLCによって測定した。測定したポイントは水性医薬組成物を調製し、容器に充填後、フィルターを通して滴下した一滴目（以下、1滴目）、その後、続けて二滴目（以下、2滴目）、容器に充填された液（以下、内容液）の3点である。フィルターに対する吸着は「内容液」と「1滴目」「2滴目」を比較することで評価した。結果を表1に示す。

【0024】

【表 1】

成分(w/v(%))		比較例1	実施例1	実施例2
ラタノプロスト		0.005	0.005	0.005
リン酸二水素ナトリウム・2水和物		0.585	0.585	0.585
リン酸水素二ナトリウム・12水和物		1.2	1.2	1.2
塩化ベンザルコニウム		0.02	—	—
ポリソルベート80		—	0.5	—
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60		—	—	0.5
組成物のpH		6.7	6.7	6.7
組成物の浸透圧比		約1	約1	約1
フィルター材質:ポリエーテルスルホン				
ラタノプロスト 対表示量(%)	内容液	96.7%	103.6%	104.5%
	1滴目 (内容液に対する変化)	47.4% (50.9%減少)	93.1% (10.1%減少)	93.7% (10.3%減少)
	2滴目 (内容液に対する変化)	28.7% (70.3%減少)	105.6% (-1.9%減少)	97.7% (6.5%減少)

10

【0025】

20

比較例1と実施例1及び2を比較すると、本発明の非イオン性界面活性剤を配合することにより、ラタノプロストのフィルターへの吸着が著しく抑制されることがわかる。実施例1及び2において、1滴目の減少率はいずれも10%程度であり、2滴目の減少率は実施例1においては-1.9%、実施例2においては6.5%となり、いずれも比較例1より減少率は低かった。これにより、本発明の効果は、非イオン性界面活性剤としてポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60のいずれを使用しても得られることが明らかとなった。

【0026】

[試験例2]

滅菌精製水50mLに塩化ベンザルコニウム0.02gを加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄清になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、水性医薬組成物(比較例2)を調製した。

30

【0027】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄清になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、本発明の水性医薬組成物(実施例3)を調製した。

40

【0028】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、及びステアリン酸ポリオキシル40を加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄清になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、本発明の水性医薬組成物(実施例4)を調製した。

【0029】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、及びプロピ

50

レングリコールを加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、本発明の水性医薬組成物（実施例5）を調製した。

【0030】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ステアリン酸ポリオキシル40、及びポリオキシエチレン（200）ポリオキシプロピレングリコール（70）を加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、本発明の水性医薬組成物（実施例6）を調製した。

【0031】

上記の比較例及び実施例で調製した水性医薬組成物のラタノプロスト含量をHPLCによって測定した。測定したポイントは水性医薬組成物を調製し、容器に充填後、フィルターを通して滴下した一滴目（以下、1滴目）、その後、続けて二滴目（以下、2滴目）、容器に充填された液（以下、内容液）の3点である。フィルターに対する吸着は「内容液」と「1滴目」「2滴目」を比較することで評価した。結果を表2に示す。

【0032】

【表2】

成分(w/v(%))		比較例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
ラタノプロスト		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
リン酸二水素ナトリウム・2水和物		0.585	0.585	0.585	0.293	0.585
リン酸水素二ナトリウム・12水和物		1.2	1.2	1.2	0.6	1.2
塩化ベンザルコニウム		0.02	—	—	—	—
ポリソルベート80		—	0.5	0.5	0.5	0.5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60		—	0.5	0.5	0.5	0.5
ステアリン酸ポリオキシル40		—	—	0.08	—	0.08
ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)		—	—	—	—	5
プロピレングリコール		—	—	—	1.4	—
組成物のpH		6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
組成物の浸透圧比		約1	約1	約1	約1	約1
フィルター材質：ポリエーテルスルホン						
ラタノプロスト 対表示量(%)	内容液	96.7%	99.4%	96.5%	97.5%	103.3%
	1滴目 (内容液に対する変化)	47.4% (50.9%減少)	93.0% (6.4%減少)	85.4% (11.5%減少)	84.1% (13.7%減少)	99.0% (4.2%減少)
	2滴目 (内容液に対する変化)	28.7% (70.3%減少)	96.7% (2.7%減少)	91.6% (5.0%減少)	96.6% (0.9%減少)	101.9% (1.4%減少)

【0033】

比較例2と実施例3～6を比較すると、本発明の非イオン性界面活性剤を配合することにより、ラタノプロストのフィルターへの吸着が著しく抑制されることがわかる。実施例3～6における1滴目の減少率は4.2～13.7%であり、2滴目の減少率は0.9～5.0%であった。実施例3～6はいずれも比較例2に対し、減少率が明らかに低かった。

【0034】

〔試験例3〕

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをセルロース混合エステル製フィルター(Millipore Corporation製、MF-Millipore(登録商標))付き点眼容器(材質：ポリプロピレン)に移して密閉し、水性医薬組成物(比較例3)を調製した。

【0035】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエチレン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器(材質：ポリプロピレン)に移して密閉し、水性医薬組成物(比較例4)を調製した。

【0036】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、本発明の水性医薬組成物(実施例7)を調製した。

【0037】

上記の比較例及び実施例で調製した水性医薬組成物のラタノプロスト含量をHPLCによって測定した。測定したポイントは水性医薬組成物調製し、容器に充填後、フィルターを通して滴下した一滴目(以下、1滴目)、その後、続けて二滴目(以下、2滴目)、容器に充填された液(以下、内容液)の3点である。フィルターに対する吸着は「内容液」と「1滴目」「2滴目」を比較することで評価した。結果を表3に示す。

【0038】

【表3】

成分(w/v(%))		比較例3	比較例4	実施例7
ラタノプロスト		0.005	0.005	0.005
リン酸二水素ナトリウム・2水和物		0.585	0.585	0.585
リン酸水素二ナトリウム・12水和物		1.2	1.2	1.2
ポリソルベート80		0.5	0.5	0.5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60		0.5	0.5	0.5
組成物のpH		6.7	6.7	6.7
組成物の浸透圧比		約1	約1	約1
フィルター材質		セルロース混合エステル	ポリエチレン	ポリエーテルスルホン
ラタノプロスト 対表示量(%)	内容液	95.1%	97.4%	99.4%
	1滴目 (内容液に対する変化)	61.0% (35.8%減少)	0.0% (100%減少)	93.0% (6.4%減少)
	2滴目 (内容液に対する変化)	81.1% (14.7%減少)	94.6% (2.9%減少)	96.7% (2.7%減少)

【0039】

比較例3及び4と実施例7を比較すると、本発明のフィルター材質を用いることにより、

フィルターへのラタノプロストの吸着が著しく抑制されることがわかる。比較例3及び4の1滴目及び2滴目より実施例7の減少率は明らかに低かった。これにより、本発明の効果は特にポリエーテルスルホン製のフィルターを使用することにより顕著に得られることがわかる。

【0040】

[試験例4]

滅菌精製水50mLに塩化ベンザルコニウム0.02gを加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター付き点眼容器に移して密閉し、水性医薬組成物（比較例5）を調製した。

10

【0041】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、本発明の水性医薬組成物（実施例8）を調製した。

【0042】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、ホウ酸、ホウ砂をそれぞれ加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、本発明の水性医薬組成物（実施例9）を調製した。

20

【0043】

滅菌精製水50mLにポリソルベート80、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を加え、溶解した。これにラタノプロスト0.005gを加えた。さらに、リン酸二水素ナトリウム・2水和物、リン酸水素二ナトリウム・12水和物、またはホウ酸、ホウ砂を加え、エデト酸ナトリウムを加えた。溶液全体が澄明になったことを確認後、滅菌精製水で全容量100mLとした。これをポリエーテルスルホン製フィルター(Millipore Corporation製、Millipore Express(登録商標))付き点眼容器に移して密閉し、本発明の水性医薬組成物（実施例10及び11）を調製した。

30

【0044】

上記の比較例及び実施例で調製した水性医薬組成物の薬物含量をHPLCによって測定した。測定したポイントは水性医薬組成物を調製し、容器に封入後、フィルターを通して滴下した一滴目（以下、1滴目）、その後、続けて二滴目（以下、2滴目）、容器に封入された液（以下、内容液）の3点である。フィルターに対する吸着は「内容液」と「1滴目」「2滴目」を比較することで評価した。結果を表4に示す。

【0045】

【表 4】

成分		比較例5	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
ラタノプロスト		0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
リン酸二水素ナトリウム・2水和物		0.585	0.585	—	0.585	—
リン酸水素二ナトリウム・12水和物		1.2	1.2	—	1.2	—
ポリ酸		—	—	1.2	—	1.2
ポリ砂		—	—	0.06	—	0.06
塩化ベンザルコニウム		0.02	—	—	—	—
ポリソルベート80		—	0.5	0.5	0.5	0.5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60		—	0.5	0.5	0.5	0.5
エデト酸二ナトリウム		—	—	—	0.005	0.005
組成物のpH		6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
組成物の浸透圧比		約1	約1	約1	約1	約1
フィルター材質：ポリエーテルスルホン						
ラタノプロスト 対表示量(%)	内容液	96.7%	99.4%	97.7%	97.1%	98.2%
	1滴目 (内容液に対する変化)	47.4% (50.9%減少)	93.0% (6.4%減少)	86.8% (11.1%減少)	81.0% (16.5%減少)	81.5% (17.0%減少)
	2滴目 (内容液に対する変化)	28.7% (70.3%減少)	96.7% (2.7%減少)	93.2% (4.6%減少)	91.6% (5.6%減少)	91.1% (7.2%減少)

10

20

【0046】

比較例5と実施例8及び9を比較すると、非イオン性界面活性剤を配合することにより、フィルターへの吸着が著しく抑制されることがわかる。実施例8及び9における1滴目の減少率は6.4～11.1%であり、2滴目の減少率は5%未満となり、いずれも比較例5より減少率は低かった。また、実施例8と実施例9を比較した場合、フィルターへの吸着にほとんど差は認められなかった。これにより、本発明の効果は緩衝剤の種類に関わらず、得られることが明らかとなった。

30

比較例5と実施例10及び11を比較すると、非イオン性界面活性剤を配合することにより、フィルターへの吸着が著しく抑制されることがわかる。これにより、医薬品添加物として使用が認められているエデト酸ナトリウムのような安定化剤を加えても、本発明の効果は得られることが明らかとなった。

【0047】

[製剤例]

以下に、上記実施例以外の製剤例を示す。

【0048】

処方例1

ラタノプロスト	0.005 (w/v%)
リン酸二水素ナトリウム・2水和物	0.3 (w/v%)
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.6 (w/v%)
ポリソルベート80	0.5 (w/v%)
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.5 (w/v%)
プロピレングリコール	1.4 (w/v%)
エデト酸二ナトリウム	0.005 (w/v%)

40

【0049】

処方例2

ラタノプロスト	0.005	(w/v%)
ホウ酸	1.2	(w/v%)
ホウ砂	0.06	(w/v%)
ポリソルベート80	0.5	(w/v%)
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.5	(w/v%)
プロピレングリコール	0.5	(w/v%)

【0050】

処方例1及び処方例2は点眼剤の組成物として、フィルター付き容器へ充填し、使用可能である。

フロントページの続き

(72)発明者 山崎 智

埼玉県さいたま市中央区本町西1丁目6番25号 キャンドルレジデンス三番館101号

(72)発明者 川口 恵美

東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号 わかもと製薬株式会社内

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 特開2004-123729 (JP, A)

特開2002-161037 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/5575

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamII)