

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-123729

(P2004-123729A)

(43) 公開日 平成16年4月22日(2004.4.22)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F 1

テーマコード(参考)

**A61K 31/5575**  
**A61K 9/08**  
**A61K 47/10**  
**A61K 47/18**  
**A61K 47/22**

A 61 K 31/5575  
A 61 K 9/08  
A 61 K 47/10  
A 61 K 47/18  
A 61 K 47/22

4 C 076  
4 C 086

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-314865 (P2003-314865)	(71) 出願人	000177634 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1 9号
(22) 出願日	平成15年9月8日 (2003.9.8)	(74) 代理人	100083149 弁理士 日比 紀彦
(31) 優先権主張番号	特願2002-263030 (P2002-263030)	(74) 代理人	100060874 弁理士 岸本 瑛之助
(32) 優先日	平成14年9月9日 (2002.9.9)	(74) 代理人	100079038 弁理士 渡邊 彰
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100069338 弁理士 清末 康子
(31) 優先権主張番号	特願2002-263035 (P2002-263035)	(72) 発明者	浅田 博之 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1 9号 参天製薬株式会社内
(32) 優先日	平成14年9月9日 (2002.9.9)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		
(31) 優先権主張番号	特願2002-263039 (P2002-263039)		
(32) 優先日	平成14年9月9日 (2002.9.9)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ラタノプロストを有効成分とする澄明な点眼液

## (57) 【要約】

【課題】ラタノプロスト点眼液のより優れた処方を提供する。

【解決手段】ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを配合した点眼液において、下記1)~3)から選択される少なくとも一つの手段により、配合変化による白濁が防止された澄明な点眼液を提供する。1)界面活性剤を配合する手段、2)塩化ベンザルコニウムとして式[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R]Cl(式中Rは炭素数1~2のアルキル基である)で表される塩化ベンザルコニウムを用いる手段、および3)等張化剤として非イオン性等張化剤を配合する手段。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを配合した点眼液において、下記 1 ) ~ 3 ) から選択される少なくとも一つの手段により、配合変化による白濁が防止された透明な点眼液。

1 ) 界面活性剤を配合する手段

2 ) 塩化ベンザルコニウムとして、式



(式中 R は炭素数 12 のアルキル基である)

で表される塩化ベンザルコニウムを用いる手段

10

3 ) 非イオン性等張化剤を配合する手段

## 【請求項 2】

ラタノプロストの濃度が 0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 1 % (W / V) で、塩化ベンザルコニウムの濃度が 0 . 0 0 3 ~ 0 . 0 1 % (W / V) である請求項 1 記載の点眼液。

## 【請求項 3】

界面活性剤が、ポリソルベート 80 、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油 60 、ポリオキシル 35 ヒマシ油またはモノステアリン酸ポリエチレングリコールである請求項 1 記載の点眼液。

## 【請求項 4】

非イオン性等張化剤が、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トレハロースまたはシュークロースである請求項 1 記載の点眼液。

## 【請求項 5】

ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを配合した点眼液において、下記 1 ) ~ 3 ) から選択される少なくとも一つの手段により、配合変化による白濁を防止する方法。

1 ) 界面活性剤を配合する手段

2 ) 塩化ベンザルコニウムとして、式



(式中 R は炭素数 12 のアルキル基である)

で表される塩化ベンザルコニウムを用いる手段

30

3 ) 非イオン性等張化剤を配合する手段

## 【請求項 6】

ラタノプロストの濃度が 0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 1 % (W / V) で、塩化ベンザルコニウムの濃度が 0 . 0 0 3 ~ 0 . 0 1 % (W / V) である請求項 5 記載の白濁防止法。

## 【請求項 7】

界面活性剤が、ポリソルベート 80 、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油 60 、ポリオキシル 35 ヒマシ油またはモノステアリン酸ポリエチレングリコールである請求項 5 記載の白濁防止法。

## 【請求項 8】

非イオン性等張化剤が、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トレハロースまたはシューカロースである請求項 5 記載の白濁防止法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、眼内障治療剤として有用なラタノプロストを有効成分とする透明性且つ安定性の点眼液に関するものである。

## 【背景技術】

50

## 【0002】

ラタノプロストは、化学名イソプロピル-(Z)-7[(1R,2R,3R,5S)3,5-ジヒドロキシ-2-[ (3R)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル]シクロペンチル]-5-ヘプタノエートで表される、プロスタグランジン系の緑内障治療薬である。ラタノプロストは選択的FP受容体アゴニストであり、房水の流出を促進させることにより眼圧を下降させる(例えば、特許文献1参照)。ラタノプロストの投与経路は点眼投与であり、0.005%ラタノプロスト含有点眼液(商品名:キサラタン点眼液)が市販されている。

【特許文献1】特許第2721414号公報

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

本発明は、ラタノプロスト点眼液のより優れた処方を提供することを目的とするものである。

## 【0004】

点眼液の防腐剤としては、効果等の観点から塩化ベンザルコニウム(以下BAKと略記する)が最も汎用されている。しかしBAKは優れた防腐力を有する反面、高い濃度で使用すると角膜障害を引き起こす可能性がある。従って、BAKを点眼液に配合する際には、なるべく濃度を低減させることが望ましい。

## 【0005】

ここでいうBAKとは、 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ で表される化学構造を有し、そのアルキル基(Rで示されている)が $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ であるものの混合物を意味する。

## 【0006】

日・米・欧の薬局方には次のように定義されている。

## 【0007】

日本薬局方: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ で示され、Rは $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ で、主として $C_{12}H_{25}$ 及び $C_{14}H_{29}$ からなる。

## 【0008】

アメリカ薬局方: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ の塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物で、Rは $C_8H_{17}$ より長鎖の全てまたはいくつかのアルキル基の混合を表し、大部分は $C_{12}H_{25}$ 、 $C_{14}H_{29}$ および $C_{16}H_{33}$ で構成される。

## 【0009】

ヨーロッパ薬局方:塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物で、アルキル基は $C_8$ から $C_{18}$ の鎖長を有する。

## 【0010】

一方、点眼液には、通常等張性を保つために添加物(等張化剤)が配合されているが、その代表的なものは塩化ナトリウム等のアルカリ金属塩や塩化マグネシウム等のアルカリ土類金属塩の無機塩類である。

## 【0011】

さらに、点眼液においては、通常pHの変動を防ぐための添加物(緩衝剤)が配合されているが、その代表的なものは、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム等の無機塩類や酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム等の有機塩類である。

## 【0012】

市販のラタノプロスト点眼液には、これらの等張化剤や緩衝剤が配合されている。

## 【0013】

そこで、本発明者らは、これらの汎用添加物を配合したラタノプロスト点眼液を調製し種々の検討をした。

## 【0014】

20

30

40

50

その結果、驚くべきことに、B A Kを0.015%以上の濃度にすると白濁は生じないが、0.01%以下の濃度にすると白濁が生じることが判明した。これは、疎水性の高いラタノプロストとB A Kが複合体を形成し、添加物である塩類の塩析効果によってラタノプロスト・B A K複合体が析出するためと考えられるが、B A Kの濃度を0.01%以下の濃度にしたとき初めて析出が起きることは驚くべき発見である。実際に市販されているラタノプロスト点眼液（商品名：キサラタン点眼液）ではB A Kが0.02%配合されているので、白濁という問題は生じない。しかし、前述のようにB A Kは優れた防腐剤ではあるものの高い濃度で使用すると角膜障害を引き起こす可能性がある。従って、B A Kを点眼液に配合する際には、なるべく濃度を低減させることが望ましい。

## 【課題を解決するための手段】

10

## 【0015】

本発明者らは、まず白濁を防止するための添加物を種々検討した結果、界面活性剤を配合すると白濁を防止できることを見出した。

## 【0016】

また、B A Kの種類に注目して鋭意研究を行った結果、アルキル基の炭素数が8～18の混合物を用いるのではなく、炭素数12のB A Kを用いると白濁を防止できることを見出した。

## 【0017】

さらに、等張化剤として塩類を用いることが白濁の原因の一因ではないかと考え、等張化剤の種類に注目して鋭意研究を行った。その結果、等張化剤として非イオン性の等張化剤を用いると白濁を防止できることを見出した。 20

## 【0018】

すなわち、本発明は、ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを配合した点眼液において、下記1)～3)から選択される少なくとも一つの手段により、配合変化による白濁が防止された澄明な点眼液が得られることを見出した。 20

## 【0019】

## 1) 界面活性剤を配合する手段

## 2) 塩化ベンザルコニウムとして、式



(式中Rは炭素数12のアルキル基である)

30

で表される塩化ベンザルコニウムを用いる手段

## 3) 等張化剤として非イオン性等張化剤を配合する手段

## 【0020】

上記3つの手段は、夫々単独で用いてもよく、それらを組み合わせて用いてもよい。

## 【0021】

本発明における点眼液の有効成分であるラタノプロストの濃度は0.001～0.01%（W/V）が好ましく、特に0.005%（W/V）が好ましい。

## 【0022】

本発明における第一の手段は、界面活性剤を配合することにある。界面活性剤を配合すると、等張化剤の種類やB A Kの種類に関係なく、白濁を防止した澄明なラタノプロスト点眼液を得ることができる。 40

## 【0023】

界面活性剤の例としては、ポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、マクロゴール4000、レシチン、ショ糖エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、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等が挙げられるが、好ましくは、ポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油である。界面活性剤の濃度は、0.001～0.5%が好ましい。

## 【0024】

本発明における第二の手段は、防腐剤として式[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R]Cl 50

(式中Rは炭素数1~2のアルキル基である)で表される塩化ベンザルコニウムを用いることである。ここでいうアルキル基の炭素数が1~2の塩化ベンザルコニウム(以下BAK-C<sub>1~2</sub>と略記する)とは、[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R]Clで表される化学構造を有し、そのアルキル基(式中Rで示されている)がC<sub>1~2</sub>H<sub>2~5</sub>であるものを示す。

#### 【0025】

BAK-C<sub>1~2</sub>を防腐剤として用いることにより、等張化剤の種類に関係なく、白濁を防止した澄明なラタノプロスト点眼液を得ることができる。

#### 【0026】

BAK-C<sub>1~2</sub>は市販のものを使用できる。BAK-C<sub>1~2</sub>の濃度は、0.01%(W/V)以下が好ましい。BAK濃度が低すぎると十分な防腐力が得られないので、より好ましいBAK濃度範囲は0.003~0.01%(W/V)である。

#### 【0027】

本発明における第三の手段は、等張化剤として非イオン性等張化剤を配合することである。非イオン性等張化剤を用いることにより、BAKの種類に関係なく、白濁を防止した澄明なラタノプロスト点眼液を得ることができる。非イオン性等張化剤を用いると、点眼液中の塩類の総量を減らすことができる結果、塩析効果の影響が減少し、白濁が抑制される。

#### 【0028】

非イオン性等張化剤としては、通常点眼液に用いられているものならば良く、具体的にはグリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トレハロース、シュークロース等が挙げられる。非イオン性等張化剤の濃度は、物質ごとに等張化できる濃度に設定すればよい。

#### 【0029】

本発明の点眼液の調製には、必要に応じてpH緩衝剤、pH調整剤、可溶化剤、増粘剤等を加えることができる。pH緩衝剤としては、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸塩；ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等のホウ酸塩；クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等のクエン酸塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩等が挙げられる。pH調整剤としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を挙げることができる。可溶化剤としては、ポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等が挙げられる。増粘剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

#### 【0030】

また、手段1および2には等張化剤として塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等の塩類を加えることができる。

#### 【0031】

本発明点眼液のpHは3~8、特に4~7とするのが好ましい。

#### 【0032】

本発明の点眼液は汎用されている方法によって調製することができる。

#### 【発明の効果】

#### 【0033】

界面活性剤を配合することにより、BAKの濃度を低くしても澄明なラタノプロスト点眼液を提供することができる。

#### 【0034】

また、BAK-C<sub>1~2</sub>を防腐剤として用いることにより、BAKの濃度を低くしても澄明なラタノプロスト点眼液を提供することができる。

#### 【0035】

さらに、非イオン性等張化剤を配合することにより、BAKの濃度を低くしても澄明な

10

20

30

40

50

ラタノプロスト点眼液を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0036】

手段1)による実施例

実施例1-1

結晶リン酸二水素ナトリウム0.2g、塩化ナトリウム0.8g、ポリソルベート80 0.01g、塩化ベンザルコニウム0.01gを精製水約90mLに溶解し、pHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80の水浴中で加温しながら搅拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

10

【0037】

実施例1-2

結晶リン酸二水素ナトリウム0.2g、塩化ナトリウム0.8g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 0.01g、塩化ベンザルコニウム0.01gを精製水約90mLに溶解し、pHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80の水浴中で加温しながら搅拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

20

【0038】

実施例1-3

結晶リン酸二水素ナトリウム0.2g、塩化ナトリウム0.8g、ポリオキシル35ヒマシ油0.01g、塩化ベンザルコニウム0.01gを精製水約90mLに溶解し、pHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80の水浴中で加温しながら搅拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

30

【0039】

手段2)による実施例

実施例2-1

結晶リン酸二水素ナトリウム0.2g、塩化ナトリウム0.8g、BAK-C<sub>12</sub>0.01gを精製水約90mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液でpHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80の水浴中で加温しながら搅拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

40

【0040】

実施例2-2

結晶リン酸二水素ナトリウム0.2g、塩化ナトリウム0.8g、BAK-C<sub>12</sub>0.005gを精製水約90mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液でpHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80の水浴中で加温しながら搅拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

40

【0041】

手段3)による実施例

実施例3-1

結晶リン酸二水素ナトリウム0.2g、濃グリセリン2.3g、BAK0.01gを精製水約90mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液でpHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80の水浴中で加温しながら搅拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

50

【0042】

実施例3-2

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、マンニトール 4.5 g、B A K 0.01 g を精製水約 90 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80 の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

## 【0043】

## 実施例 3-3

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、P E G 4 0 0 8.0 g、B A K 0.01 g を精製水約 90 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80 の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

## 【0044】

## 実施例 3-4

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、プロピレングリコール 2.0 g、B A K 0.01 g を精製水約 90 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80 の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

## 【0045】

## 実施例 3-5

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、トレハロース 9.0 g、B A K 0.01 g を精製水約 90 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80 の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

## 【0046】

## 実験 1 ラタノプロストの残存率の測定及び外観の観察

1) 比較処方 1~4 を次のようにして調製した。

## 【0047】

100 mL ガラスビーカー中に精製水約 90 mL を入れた。この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g と塩化ナトリウム 0.9 g を溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量を 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、全体を約 80 の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。この溶液に注射用水を加えて全量を 100 mL に調整した。このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に 10 mL とり、1% B A K (前記化学構造式中のアルキル基 R の炭素数が 12、14 および 16 であるものの混合物) 溶液を 50、100、150 または 200  $\mu$ L 添加し、混和した。これらの処方を表 1 に示す。

## 【0048】

2) 処方 1~3 を次のようにして調製した。

## 【0049】

100 mL ガラスビーカー中に精製水約 90 mL を入れた。この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g および塩化ナトリウム 0.9 g および界面活性剤を表 2 に示した濃度になるように溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液あるいは希塩酸を用いて pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量を 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、全体を約 80 の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。この溶液に注射用水を加えて全量を 100 mL に調整した。このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に 10 mL とり、1% B A K (前記化学構造式中のアルキル基 R の炭素

10

20

30

40

50

数が 12、14 および 16 であるものの混合物) 溶液を 100 μL 投入し、混和した。これらの処方を表 2 に示す。

## 【0050】

3) 処方 4 ~ 5 を次のようにして調製した。

## 【0051】

100 mL ガラスビーカー中に精製水約 90 mL を入れた。この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g と塩化ナトリウム 0.9 g を溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量を 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、全体を約 80 の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。この溶液に注射用水を加えて全量を 100 mL に調整した。このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に 10 mL とり、1% BAK-C<sub>12</sub> 溶液を 50 および 100 μL 添加し、混和した。これらの処方を表 3 に示す。

## 【0052】

4) 処方 6 ~ 10 を次のようにして調製した。

## 【0053】

100 mL ガラスビーカー中に精製水約 90 mL を入れた。この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g と非イオン性等張化剤を表 4 に示した濃度になるように溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液あるいは希塩酸を用いて pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量を 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、全体を約 80 の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。この溶液に注射用水を加えて全量を 100 mL に調整した。このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に 10 mL とり、1% BAK (前記化学構造式中のアルキル基 R の炭素数が 12、14 および 16 であるものの混合物) 溶液を 100 μL 投入し、混和した。これらの処方を表 4 に示す。

## 【0054】

5) 以上のようにして調製した各調製液の外観観察を行い、それぞれ 1 mL ずつを 25 mL メスフラスコに正確にサンプリングした。残りの液それぞれ 9 mL ずつを 0.22 μm フィルターを用いてろ過した。

## 【0055】

6) ろ過前後の液について高速液体クロマトグラフによりラタノプロスト濃度を測定し、残存率を算出した。

## 【表 1】

	比較処方 1	比較処方 2	比較処方 3	比較処方 4
ラタノプロスト	0.005	0.005	0.005	0.005
結晶リン酸二水素ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.9	0.9	0.9	0.9
BAK	0.02	0.015	0.01	0.005
希塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

(表中の単位 : % (W/V)、q.s. : 適量)

## 【0056】

10

20

30

40

50

【表2】

	処方1	処方2	処方3
ラタノプロスト	0.005	0.005	0.005
結晶リン酸二水素ナトリウム	0.2	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.9	0.9	0.9
BAK	0.01	0.01	0.01
ポリソルベート80	0.01	—	—
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	—	0.01	—
ポリオキシル35 ヒマシ油	—	—	0.01
希塩酸	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.	q.s.

10

20

(表中の単位：%(W/V)、q.s.：適量)

【0057】

【表3】

	処方4	処方5
ラタノプロスト	0.005	0.005
結晶リン酸二水素ナトリウム	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.9	0.9
BAK C-12	0.01	0.005
希塩酸	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.

30

40

(表中の単位：%(W/V)、q.s.：適量)

【0058】

【表4】

	処方6	処方7	処方8	処方9	処方10
ラタノプロスト	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
結晶リン酸二水素ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
BAK	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
濃グリセリン	2.5	—	—	—	—
マンニトール	—	5	—	—	—
PEG400	—	—	8.5	—	—
プロピレン glycol	—	—	—	2.1	—
トレハロース	—	—	—	—	9.25
希塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

(表中の単位：% (W/V)、q.s.：適量)

## 【0059】

## &lt;結果&gt;

表5に比較処方1～4の外観観察および残存率測定の結果を示す。ラタノプロストにBAKを0.02%または0.015%配合した比較処方1および2では、外観は無色透明で残存率も96.8～99.4%であり配合変化は起こらなかった。しかし、BAK0.01%または0.005%配合した比較処方3および4は、白濁し、残存率も減少して配合変化が起こった。

## 【0060】

表6に処方1～3(手段1)の外観観察および残存率測定の結果を示す。比較処方3および4では、白濁が見られ、残存率も低減しているのに対し、界面活性剤を配合した処方1～3では、白濁は見られず、残存率も97.2～99.8%と高い値を保っていた。この結果から、界面活性剤を配合すると、ラタノプロストとBAKの配合変化を防止し、安定且つ透明な点眼液が得られることが分かる。

## 【0061】

表7に処方4および5(手段2)の外観観察および残存率測定の結果を示す。BAKを用いた比較処方3および4では、白濁が見られ、残存率も低減しているのに対し、BAKに替えてBAK-C<sub>1,2</sub>を配合した処方4および5では、白濁は見られず、残存率も97.3～98.2%であり、配合変化は起こらなかった。この結果から、BAKに替えてBAK-C<sub>1,2</sub>を配合するとこれがラタノプロストとの配合変化を防止し、安定且つ透明な点眼液が得られることが分かる。

## 【0062】

表8に処方6～10(手段3)の外観観察および残存率測定の結果を示す。等張化剤として塩化ナトリウムを用いた比較処方3および4では、白濁が見られ、残存率も低減しているのに対し、塩化ナトリウムに替えて非イオン性等張化剤を用いた処方6～10では、白濁は見られず、残存率も94.6～98.6%あり、配合変化は起こらなかった。この結果から、等張化剤として非イオン性のものを配合するとラタノプロストとBAKの配合変化を防止し、安定且つ透明な点眼液が得られることが分かる。

10

20

30

40

50

【表5】

	比較処方1	比較処方2	比較処方3	比較処方4
外観	無色透明	無色透明	白濁	白濁
残存率(%)	99.4	96.8	67.3	83.5

【0063】

【表6】

10

	処方1	処方2	処方3
外観	無色透明	無色透明	無色透明
残存率(%)	99.8	98.0	97.2

【0064】

【表7】

20

	処方4	処方5
外観	無色透明	無色透明
残存率(%)	97.3	98.2

【0065】

【表8】

30

	処方6	処方7	処方8	処方9	処方10
外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明
残存率(%)	98.6	96.0	94.6	98.2	96.2

【0066】

## 実験2 保存効力試験

上記実施例1-1、2-1および3-1について保存効力試験を行った。保存効力試験は、第十三改正日本薬局方の保存効力試験法に準拠して行った。

【0067】

40

試験結果を表9に示す。菌を接種してから4週間後の菌数は、細菌ではいずれも検出されず、真菌では検出されないかまたは接種菌数より著しく少なくなっており、防腐効果は十分に発揮されていることが分かった。

【表9】

		接種時の菌数	4週間後の菌数		
			実施例1-1	実施例2-1	実施例3-1
細 菌	E.coli	$1.4 \times 10^6$	検出されず	検出されず	検出されず
	P.areruginosa	$8.9 \times 10^6$	検出されず	検出されず	検出されず
	S.aureus	$2.2 \times 10^6$	検出されず	検出されず	検出されず
真 菌	C.albicans	$8.2 \times 10^6$	検出されず	検出されず	$1.1 \times 10^3$
	A.niger	$9.0 \times 10^6$	検出されず	10以下	検出されず

## フロントページの続き

(51) Int.CI. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 木村 章男

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 DD07E DD22Z DD23D DD26Z DD30Z DD38D DD49R  
DD67D EE23D FF11 FF14 FF15 FF36 FF39  
4C086 AA01 AA02 DA02 MA03 MA05 MA17 MA58 NA03 NA14 ZA33  
ZC42