

(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
2017 年 8 月 3 日(03.08.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/131087 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/382 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/002733
- (22) 国際出願日: 2017 年 1 月 26 日(26.01.2017)
- (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 2016-016389 2016 年 1 月 29 日(29.01.2016) JP
特願 2016-227521 2016 年 11 月 24 日(24.11.2016) JP
- (71) 出願人: 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 森本 隆司 (MORIMOTO Takashi); 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 中山 祥江 (NAKAYAMA Sachie); 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 津国 外 (TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1020083 東京都千代田区麹

町 5 - 3 - 1 麹町ビジネスセンター Tokyo (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING DORZOLAMIDE, POLYMER, AND BORIC ACID

(54) 発明の名称: ドルゾラミド、高分子およびホウ酸を含有する医薬組成物

(57) Abstract: Decreases over time in the viscosity of a pharmaceutical composition imparted by a polymer are inhibited in a pharmaceutical composition of pH 6.0 or lower containing dorzolamide or a salt thereof. The pharmaceutical composition of the invention inhibits decreases over time in the viscosity of the pharmaceutical composition by causing boric acid or a salt thereof to be contained in a pharmaceutical composition of pH 6.0 or lower that contains dorzolamide or a salt thereof and a polymer.

(57) 要約: ドルゾラミド又はその塩を含有する pH 6.0 以下の医薬組成物における高分子により付与された医薬組成物の粘度の経時的低下を抑制すること。本発明に係る医薬組成物によれば、ドルゾラミド又はその塩、及び、高分子を含有する pH 6.0 以下の医薬組成物に、ホウ酸又はその塩を含有することにより、医薬組成物の経時的な粘度低下が抑制される。



WO 2017/131087 A1

明 細 書

発明の名称：

ドルゾラミド、高分子およびホウ酸を含有する医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ドルゾラミド又はその塩、高分子及びホウ酸又はその塩を含有するpH6.0以下の医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 炭酸脱水酵素阻害剤であるドルゾラミドは、眼圧下降作用を示すことから緑内障又は高眼圧症の治療に有用であり、ドルゾラミドを含有する製剤がトルソプト（登録商標）点眼液として販売されている。また、ドルゾラミドとチモロールの両方を含有する組成物は高眼圧の処置に有用であることが特許文献1に記載されており、ドルゾラミドとチモロールを含有する製剤がコソプト（登録商標）配合点眼液として販売されている。

[0003] ドルゾラミドは水溶液中で比較的不安定な化合物であり、水溶液中で安定性を確保するために、例えば、当該水溶液を弱酸性にする必要がある。そのため、上述のトルソプト（登録商標）点眼液のpHは、5.5～5.9に、また、コソプト（登録商標）配合点眼液のpHは、5.5～5.8に保持されている。

[0004] ヒドロキシエチルセルロース等の高分子は、医薬組成物に粘度等を付与する目的で添加される成分である。医薬組成物の粘度は、例えば、有効成分の粘膜滞留性等に影響するので、一定の範囲内に保たれることが望ましい。しかしながら、医薬組成物の粘度は、光や熱による高分子の分解に起因して経時的に低下することがある。また、特許文献2には、非イオン性界面活性剤の存在下において、眼科用組成物の粘度が低下することが記載され、この粘度低下を防止するために、当該組成物にゴマ油等の植物油を含有させることが記載されている。

[0005] 一方、特許文献3には、ドルゾラミド及びチモロールと、ホウ酸及びホウ

砂を含む、点眼用水性組成物が記載されており、ホウ酸又はその塩を使用することによって、保存剤を使用することなく、保存効力が得られることが記載されている。

- [0006] しかしながら、ドルゾラミド又はその塩及び高分子を含有する pH 6.0 以下の医薬組成物において、高分子により付与した医薬組成物の粘度が、経時的に低下することは知られておらず、また、その粘度低下を抑制することを記載した文献は存在しない。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：日本特許公報 特許第2527513号公報
特許文献2：日本公開特許公報 特開2015-17132号公報
特許文献3：国際公開WO2011/013794号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明の課題は、ドルゾラミド又はその塩及び高分子を含有する pH 6.0 以下の医薬組成物において、高分子により付与した医薬組成物の粘度の経時的低下を抑制することである。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、意外にも、ドルゾラミド又はその塩および高分子を含有する pH 6.0 以下の医薬組成物において、高分子により付与した医薬組成物の粘度が経時的に低下することを見出し、当該医薬組成物にホウ酸又はその塩を含有させることで、その粘度低下が抑制されることを見出し、本発明を完成した。具体的に、本発明は以下を提供する。
- [0010] (1) ドルゾラミド又はその塩、高分子、及びホウ酸又はその塩を含有し、そして pH が 6.0 以下である、医薬組成物。
- [0011] (2) ドルゾラミド又はその塩がドルゾラミド塩酸塩である、前記 (1) に記載の医薬組成物。

- [0012] (3) ドルゾラミド又はその塩の含有量が0.1～5% (w/w) である、前記(1)又は(2)に記載の医薬組成物。
- [0013] (4) ドルゾラミド又はその塩の含有量が0.5% (w/v)、1% (w/v) 又は2% (w/v) である、前記(3)に記載の医薬組成物。
- [0014] (5) 高分子が、セルロース系高分子及びカルボキシビニルポリマーよりなる群から選択される1又は複数の高分子である、前記(1)～(4)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0015] (6) セルロース系高分子が、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシビニルポリマーよりなる群から選択される1又は複数のセルロース系高分子である、前記(5)に記載の医薬組成物。
- [0016] (7) 高分子の含有量が0.001～10% (w/w) である、前記(1)～(6)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0017] (8) 高分子の含有量が0.2～1% (w/w) である、前記(7)に記載の医薬組成物。
- [0018] (9) ホウ酸又はその塩の含有量が0.001～10% (w/w) である、前記(1)～(8)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0019] (10) ホウ酸又はその塩の含有量が0.2～1.5% (w/w) である、前記(9)に記載の医薬組成物。
- [0020] (11) pHが3.0～6.0である、前記(1)～(10)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0021] (12) pHが5.5～5.9である、前記(11)に記載の医薬組成物。
- [0022] (13) 医薬組成物の粘度が、25℃において50～700 (mPa·s) である、前記(1)～(12)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0023] (14) 医薬組成物の粘度が、25℃において65～170 (mPa·s) である、前記(1)～(12)のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [0024] (15) ドルゾラミド又はその塩及び高分子を含有し、pHが6.0以下

である医薬組成物にホウ酸又はその塩を含有させることによる、医薬組成物の粘度低下を防止する方法。

[0025] (16) pHが6.0以下である医薬を製造するための、ドルゾラミド又はその塩、高分子、及びホウ酸又はその塩の使用。

[0026] なお、前記(1)から(16)の各構成は、任意に2以上を選択して組み合わせることができる。

発明の効果

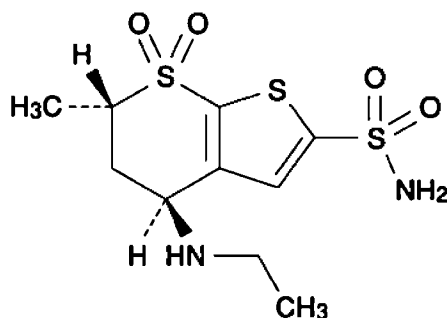
[0027] 本発明によれば、ドルゾラミド又はその塩及び高分子を含有するpH6.0以下の医薬組成物において、高分子により付与された医薬組成物の粘度の経時的低下を抑制できる。

発明を実施するための形態

[0028] 以下に、本発明について詳細に説明する。

[0029] 本発明の医薬組成物において、ドルゾラミドは、化学名(4S, 6S)-4-Ethylamino-6-methyl-5, 6-dihydro-4H-thieno [2, 3-b] thiopyran-2-sulfonamide 7, 7-dioxideで表される化合物：

[化1]



である。ドルゾラミドは、市販または公知の製造方法により得られるものであれば、特に制限されない。

[0030] 本発明の医薬組成物において、ドルゾラミドは塩であってもよく、医薬として許容される塩であれば特に制限はない。塩としては、無機酸との塩、有機酸との塩、四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。

。

- [0031] 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、リン酸等との塩、好ましくは塩酸との塩が挙げられる。
- [0032] 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、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、アラニン、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、没食子酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等との塩が挙げられる。
- [0033] 四級アンモニウム塩としては、臭化メチル、ヨウ化メチル等との塩が挙げられる。
- [0034] ハロゲンイオンとの塩としては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等との塩が挙げられる。
- [0035] 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。
- [0036] 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。
- [0037] 金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。
- [0038] 有機アミンとの塩としては、トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2, 2-イミノビス（エタノール）、1-デオキシ-1-（メチルアミノ）-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）-1, 3-プロパンジオール、プロカイン、N, N-ビス（フェニルメチル）-1, 2-エタンジアミン等との塩が挙げられる。
- [0039] 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。
- [0040] 本発明の医薬組成物において、ドルゾラミド及びそれらの塩は、水和物又

は溶媒和物の形態をとってもよい。

[0041] 本発明の医薬組成物において、ドルゾラミド又はその塩の含有量は、医薬として許容される量であれば、特に制限されないが、0.1～5% (w/w) が好ましく、0.2～4% (w/w) がより好ましく、0.3～3% (w/w) がさらに好ましく、0.4～2.5% (w/w) が特に好ましく、0.5% (w/w)、1% (w/w)、2% (w/w)、0.5% (w/v)、1% (w/v) 又は2% (w/v) が特に好ましい。なお、本発明の防腐剤が使用される医薬組成物においてドルゾラミドの塩が含有される場合、これらの値はフリーのドルゾラミドに換算した含有量である。なお、「% (w/w)」は、本発明の医薬組成物100g中に含まれる対象成分（ここでは、ドルゾラミド）の質量（g）を意味し、「% (w/v)」は、本発明の医薬組成物100mL中に含まれる対象成分（ここでは、ドルゾラミド）の質量（g）を意味する。以下、特に断りがない限り同様とする。

[0042] 本発明の医薬組成物において、高分子は、医薬品の添加物として使用可能な高分子であれば特に制限はない。高分子体の例としては、セルロース系高分子、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0043] セルロース系高分子の例としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、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、ヒドロキシエチルメチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等が挙げられる。

[0044] 本発明の医薬組成物において、高分子は、セルロース系高分子、カルボキシビニルポリマーが好ましく、セルロース系高分子がより好ましく、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースがさらに好ましく、ヒドロキシエチルセルロースが最も好

ましい。

[0045] 本発明の医薬組成物において、高分子は、1% (w/v) 水溶液としたときの粘度（特にヒドロキシエチルセルロールの粘度）が、25℃において、50～100000 (mPa・s) であるものが好ましく100～30000 (mPa・s) であるものがより好ましく、500～10000 (mPa・s) であるものがさらに好ましく、1000～5000 (mPa・s) であるものが特に好ましく、2000～4000 (mPa・s) であるものが最も好ましい。粘度は、当業者に公知の方法によって測定される値であればよく、例えば第十六改正日本薬局方「第2法 回転粘度計法」によって測定される値であり、好ましくは第十六改正日本薬局方「第2法 回転粘度計法」にしたがって25℃で測定される値である。

[0046] 本発明の医薬組成物において、高分子の含有量は高分子の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～10% (w/w) が好ましく、0.01～5% (w/w) がより好ましく、0.05～3% (w/w) がさらに好ましく、0.1～2% (w/w) が特に好ましく、0.2～1% (w/w) が最も好ましい。

[0047] 本発明の医薬組成物において、ホウ酸はホウ酸の塩であってもよく、医薬として許容される塩であれば特に制限はない。ホウ酸の塩の例としては、ホウ砂、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等が挙げられる。なお、本発明の医薬組成物においてホウ酸の塩が含有される場合、これらの値はフリーのホウ酸に換算した含有量である。

[0048] 本発明の医薬組成物において、ホウ酸又はその塩の含有量は、0.001～10% (w/w) が好ましく、0.01～5% (w/w) がより好ましく、0.05～3% (w/w) がさらに好ましく、0.1～2% (w/w) が特に好ましく、0.2～1.5% (w/w) が最も好ましい。

[0049] 本発明の医薬組成物には、必要に応じて添加剤を用いることができ、添加剤としては、界面活性剤、緩衝剤、等張化剤、安定化剤、抗酸化剤、防腐剤、pH調整剤等を加えることができる。

- [0050] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な界面活性剤、例えばカチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤を配合することができる。
- [0051] アニオン性界面活性剤の例としては、リン脂質等が挙げられ、リン脂質としてはレシチン等が挙げられる。
- [0052] カチオン性界面活性剤の例としては、アルキルアミン塩、アルキルアミンポリオキシエチレン付加物、脂肪酸トリエタノールアミンモノエステル塩、アシルアミノエチルジエチルアミン塩、脂肪酸ポリアミン縮合物、アルキルイミダゾリン、1-アシルアミノエチル-2-アルキルイミダゾリン、1-ヒドロキシエチル-2-アルキルイミダゾリン等が挙げられる。
- [0053] 非イオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ビタミンE TPGS等が挙げられる。
- [0054] ポリオキシエチレン脂肪酸エステルとしては、ステアリン酸ポリオキシシロキシ40等が挙げられる。
- [0055] ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリソルベート65等が挙げられる。
- [0056] 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、酸化エチレンの重合数は10~100が好ましく、20~80がより好ましく、40~70が特に好ましく、60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10、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50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等が挙げられる。

- [0057] ポリオキシエチレンヒマシ油としては、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ヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は5～100が好ましく、20～50がより好ましく、30～40が特に好ましく、35が最も好ましい。ポリオキシエチレンヒマシ油の具体例としては、ポリオキシル5ヒマシ油、ポリオキシル9ヒマシ油、ポリオキシル15ヒマシ油、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40ヒマシ油等が挙げられる。
- [0058] ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとしては、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリオキシエチレン（42）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、ポリオキシエチレン（54）ポリオキシプロピレン（39）グリコール、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、ポリオキシエチレン（20）ポリオキシプロピレン（20）グリコール等が挙げられる。
- [0059] ショ糖脂肪酸エステルとしては、ショ糖ステアリン酸エステル等が挙げられる。
- [0060] ビタミンE TPGSは、トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステルともいう。
- [0061] 本発明の医薬組成物に界面活性剤を配合する場合の界面活性剤の含有量は、界面活性剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～5%（w/w）が好ましく、0.005～2%（w/w）がより好ましく、0.01～1%（w/w）がさらに好ましく、0.05～0.5%（w/w）が最も好ましい。
- [0062] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な緩衝剤を配合することができる。緩衝剤の例としては、リン酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、炭酸又はその塩、酒石酸又はその塩、 ϵ -アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられる。
- [0063] リン酸塩としては、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

カリウム等が挙げられ、クエン酸塩としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等が挙げられ、酢酸塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられ、炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、酒石酸塩としては、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム等が挙げられる。クエン酸又はその塩が好ましく、クエン酸ナトリウムが特に好ましい。

[0064] 本発明の医薬組成物に緩衝剤を配合する場合の緩衝剤の含有量は、緩衝剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～10% (w/w) が好ましく、0.01～5% (w/w) がより好ましく、0.1～3% (w/w) がさらに好ましく、0.2～2% (w/w) が最も好ましい。

[0065] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な等張化剤を適宜配合することができる。等張化剤の例としては、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤等が挙げられる。イオン性等張化剤としては、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が挙げられ、塩化ナトリウムが好ましい。非イオン性等張化剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール等が挙げられ、マンニトールが好ましい。本発明の医薬組成物に等張化剤を配合する場合の等張化剤の含有量は、等張化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.01～10% (w/w) が好ましく、0.02～7% (w/w) がより好ましく、0.1～5% (w/w) がさらに好ましく、0.5～4% (w/w) が特に好ましく、0.8～3% (w/w) が最も好ましい。

[0066] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な安定化剤を適宜配合することができる。安定化剤の例としては、エデト酸、エデト酸一ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられ、エデト酸二ナトリウムが好ましく、エデト酸二ナトリウム二水和物が特に好ましい。本発明の医薬組成物に安定化剤を配合する場合の安定化剤の含有量は、安定化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.0001～0.5% (w/w) が好ましく、0.0005～0.

3% (w/w) がより好ましく、0.001~0.1% (w/w) がさらに好ましく、0.002~0.08% (w/w) がもっと好ましく、0.003~0.05% (w/w) が一層好ましく、0.005~0.03% (w/w) が特に好ましく、0.007~0.01% (w/w) が最も好ましい。

[0067] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な抗酸化剤を適宜配合することができる。抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、トコフェロール、ジブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。本発明の医薬組成物に抗酸化剤を配合する場合の抗酸化剤の含有量は、抗酸化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.0001~1% (w/w) が好ましく、0.0005~0.1% (w/w) がより好ましく、0.001~0.02% (w/w) がさらに好ましく、0.005~0.010% (w/w) が最も好ましい。

[0068] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な防腐剤を適宜配合することができる。防腐剤の例としては、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム臭化物、ベンゼトニウム塩化物、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、エデト酸又はその塩等が挙げられる。本発明の医薬組成物に防腐剤を配合する場合の防腐剤の含有量は、防腐剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.0001~3% (w/w) が好ましく、0.0005~1% (w/w) がより好ましく、0.001~0.5% (w/w) がさらに好ましく、0.005~0.1% (w/w) が最も好ましい。

[0069] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能なpH調整剤を適宜配合することができる。pH調整剤の例としては、塩酸、リン酸、クエン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、クエン酸が好ましい。

[0070] 本発明の医薬組成物には、使用可能な医薬品の有効成分を適宜配合することができるが、有効成分を配合しなくてもよい。有効成分の例としては、ブ

リモニジン等の α_2 受容体作動薬、チモロール、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 β 受容体遮断薬、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト等のプロスタグランジン誘導体等が挙げられる。

[0071] 本発明の医薬組成物のpHは、6.0以下であり、3.0～6.0が好ましく、4.0～6.0がより好ましく、5.0～6.0がさらに好ましく、5.5～6.0が特に好ましく、5.5～5.9が最も好ましい。

[0072] 本発明の医薬組成物の粘度は、25℃において、50～700 (mPa・s)であることが好ましく55～500 (mPa・s)であることがより好ましく、60～300 (mPa・s)であることがさらに好ましく、65～200 (mPa・s)であることが特に好ましく、65～170 (mPa・s)であることが最も好ましい。粘度は、当業者に公知の方法によって測定される値であり、例えば第十六改正日本薬局方「第2法 回転粘度計法」によって測定される値であり、好ましくは第十六改正日本薬局方「第2法 回転粘度計法」にしたがって25℃で測定される値である。

[0073] 本発明の医薬組成物は、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、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の容器であり、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の開閉を自由に行えるようにした容器である。逆流防止機能等の防腐効果を発揮するための特別な構造を有するPFMD (Preservative Free Multi Dose) 容器に入れてもよい。容器の素材に特に制限はなく、例えば、ポリエチレン (PE) 製、ポリプロピレン (PP) 製、ポリエチレンテレフタレート (PET) 製等の容器を用いることができる。

[0074] 本発明の医薬組成物の剤形は、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。

- [0075] 本発明の医薬組成物は、水性組成物であり、例えば眼科用の予防剤及び／又は治療剤、特に緑内障又は高眼圧症の予防剤及び／又は治療剤として有用である。
- [0076] 本発明の医薬組成物を投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば用法用量に特に制限はないが、1回1～3滴、1日1～5回点眼するのが好ましく、1回1～2滴、1日2～4回点眼するのがより好ましく、1回1滴、1日3回点眼するのが最も好ましい。
- [0077] 本発明の医薬組成物は、コンタクトレンズ（装着者）用として有用である。適用されるコンタクトレンズの種類に特に制限はなく、具体的には、ハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズ等が挙げられ、酸素透過性コンタクトレンズでもよい。ソフトコンタクトレンズとしては、含水ソフトコンタクトレンズ、非含水ソフトコンタクトレンズ、（非イオン性）シリコーンハイドロゲルソフトコンタクトレンズ等が挙げられる。
- [0078] 上記の本発明の医薬組成物の詳細な説明は、本発明の医薬組成物の粘度低下を防止する方法、及び、pHが6.0以下である医薬を製造するための、ドルゾラミド又はその塩、高分子、及びホウ酸又はその塩の使用にも適用される。
- [0079] 本発明の医薬組成物の粘度低下を防止する方法は、ドルゾラミド又はその塩、及び、高分子を含有するpH6.0以下の医薬組成物に、さらに、ホウ酸又はその塩を含有することを含む。
- [0080] 本発明の医薬組成物の粘度低下を防止する方法によれば、長期間、医薬組成物の粘度は、25℃において、50～700（mPa・s）、好ましくは55～500（mPa・s）、より好ましくは60～300（mPa・s）、さらに好ましくは65～200（mPa・s）、最も好ましくは65～170（mPa・s）に保たれる。上記長期間とは、室温、好ましくは1～30℃、より好ましくは15～25℃において、6ヵ月以上、好ましくは1年以上、より好ましくは2年以上、さらに好ましくは3年以上、最も好ましくは5年以上の期間をいう。

実施例

[0081] 以下に製剤例及び粘度測定試験の結果を示すが、これらは本発明をより良く理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0082] 製剤例

以下に本発明の代表的な製剤例を示す。なお、下記製剤例において各成分の配合量は製剤 1 mL 中の含量である。

[0083] 製剤例 1

ドルゾラミド	1 0 m g
ヒドロキシエチルセルロース	5 m g
ホウ酸	1 0 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
p H	5 . 6 5

[0084] 製剤例 2

ドルゾラミド	1 0 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5 m g
ホウ酸	1 0 m g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
p H	5 . 6 5

[0085] なお、前記製剤例 1 及び 2 におけるドルゾラミド、及び、高分子、及び、ホウ酸の種類や配合量、並びに、p H を適宜調整し所望の組成物を得ることができる。

[0086] 粘度測定試験

1. 被験製剤の調製

<比較例 1 の製剤の調製>

ヒドロキシエチルセルロースを正確に0.57g秤量し、滅菌精製水約80gに投入した。約60℃で加温しながら攪拌溶解した後室温にて放冷した。滅菌精製水を加え全量100gに調整した。均一に攪拌後、高圧蒸気滅菌（121℃、30分）し、0.57%ヒドロキシエチルセルロース溶液とした。0.57%ヒドロキシエチルセルロース溶液8.333gにドルゾラミド塩酸塩0.1113gを投入し、攪拌溶解した。さらに1N水酸化ナトリウムを添加し、pH5.65に調整した。滅菌精製水を加え全量10gに調整することにより、比較例1の製剤を調製した。調製したサンプルはガラス容器（ラボランパック スクリュー管瓶No. 5 品番「9-852-07」）に充填し、遮光下、60℃で8週間保管した。

[0087] <実施例1の製剤の調製>

上記記載と同様の方法で調製した0.57%ヒドロキシエチルセルロース溶液8.333gにドルゾラミド塩酸塩0.1113gを投入し攪拌溶解した後、ホウ酸0.1gを投入し攪拌溶解した。さらに1N水酸化ナトリウムを添加し、pH5.65に調整した。滅菌精製水を加え全量10gに調整することにより、実施例1の製剤を調製した。調製したサンプルはガラス容器（ラボランパック スクリュー管瓶No. 5 品番「9-852-07」）に充填し、遮光下、60℃で8週間保管した。

[0088] 2. 試験方法

第十六改正日本薬局方「第2法 回転粘度計法」に従い、円すい-平板形回転粘度計を用いて、調製直後及び調製後1、2、4、8週間における各製剤の粘度を測定した。測定条件は以下の通り実施した。

- ・測定機器：VISCOMETER DV-II+PRO（BROOKFIELD）
- ・回転数（RPM）：0.1
- ・測定温度：25℃

[0089] 3. 試験結果及び考察

試験結果を表1に示す。

[0090]

[表1]

成分 %(w/w)		実施例 1	比較例 1
ドルゾラミド塩酸塩		1.113	1.113
ヒドロキシエチルセルロース		0.475	0.475
ホウ酸		1.0	-
水酸化ナトリウム		適量	適量
滅菌精製水		適量	適量
pH		5.65	5.65
粘度 mPa・s (25°C)	Initial	123.9	127.7
	1 w	106.0	106.3
	2 w	101.1	91.8
	4 w	77.2	74.4
	8 w	76.9	46.5

[0091] 表 1 に示されるように、ドルゾラミド塩酸塩及びヒドロキシエチルセルロースを含有し、ホウ酸を含有しない比較例 1 の製剤は、その粘度が経時的に低下したが、ホウ酸を含有する実施例 1 の製剤は、粘度が 77 mPa・s 付近で維持され、経時的な粘度の低下が抑制された。

請求の範囲

- [請求項1] ドルゾラミド又はその塩、高分子、及びホウ酸又はその塩を含有し、そしてpHが6.0以下である、医薬組成物。
- [請求項2] ドルゾラミド又はその塩がドルゾラミド塩酸塩である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] ドルゾラミド又はその塩の含有量が0.1～5%（w/w）である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 高分子が、セルロース系高分子及びカルボキシビニルポリマーよりなる群から選択される1又は複数の高分子である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] セルロース系高分子が、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシビニルポリマーよりなる群から選択される1又は複数のセルロース系高分子である、請求項4に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 高分子の含有量が0.001～10%（w/w）である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] ホウ酸又はその塩の含有量が0.001～10%（w/w）である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] pHが3.0～6.0である、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 医薬組成物の粘度が、25℃において50～700（mPa・s）である、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項10] ドルゾラミド又はその塩及び高分子を含有し、pHが6.0以下である医薬組成物にホウ酸又はその塩を含有させることによる、医薬組成物の粘度低下を防止する方法。
- [請求項11] pHが6.0以下である医薬を製造するための、ドルゾラミド又はその塩、高分子、及びホウ酸又はその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/002733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/382(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/382, A61K47/04, A61K47/32, A61K47/38, A61P27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/013794 A1 (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 February 2011 (03.02.2011), example 7; table 8 & JP 5690269 B2 & JP 2015-71643 A & TW 201109325 A	1-11
A	US 2012/0252756 A1 (COFFEY, M.J. et al.), 04 October 2012 (04.10.2012), example 4 & WO 2013/169458 A1 & TW 201350124 A	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 March 2017 (28.03.17)

Date of mailing of the international search report
11 April 2017 (11.04.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/002733

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-102291 A (Jimenez Bayardo, Arturo), 14 May 2009 (14.05.2009), paragraph [0049] & US 2009/0069345 A1 paragraph [0043] & EP 2036538 A1	1-11
A	JP 5-117167 A (Merck & Co., Inc.), 14 May 1993 (14.05.1993), example 1 & WO 1992/018124 A1 example 1 & US 6248735 B1 & EP 509752 A2 & DE 69229688 C & CH 509752 H & AU 648659 B & CA 2065965 A & CN 1066781 A	1-11
A	JP 2005-206598 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 August 2005 (04.08.2005), paragraph [0011] & JP 2011-68684 A & JP 2013-100373 A & JP 2015-17132 A	1-11
A	JP 2007-500244 A (Alcon, Inc.), 11 January 2007 (11.01.2007), table 8 & WO 2004/112836 A2 table 8 & JP 4860475 B2 & US 2004/0253280 A1 & EP 1631257 A2 & CA 2527712 A & KR 10-2006-0012024 A & CN 1802147 A	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/382(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/382, A61K47/04, A61K47/32, A61K47/38, A61P27/02

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

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	WO 2011/013794 A1 (わかもと製薬株式会社) 2011.02.03, 実施例 7, 表 8 & JP 5690269 B2 & JP 2015-71643 A & TW 201109325 A	1-11
A	US 2012/0252756 A1 (COFFEY, M. J. et al.) 2012.10.04, Example 4 & WO 2013/169458 A1 & TW 201350124 A	1-11

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「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矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「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	「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
「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)	「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

28.03.2017

国際調査報告の発送日

11.04.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鳥居 福代

4U

3436

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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 2009-102291 A (ヒメネス バヤルド, アルトゥロ) 2009.05.14, 段落[0049] & US 2009/0069345 A1, 段落[0043] & EP 2036538 A1	1-11
A	JP 5-117167 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテツ ド) 1993.05.14, 実施例 1 & WO 1992/018124 A1, EXAMPLE 1 & US 6248735 B1 & EP 509752 A2 & DE 69229688 C & CH 509752 H & AU 648659 B & CA 2065965 A & CN 1066781 A	1-11
A	JP 2005-206598 A (ロート製薬株式会社) 2005.08.04, 段落[0011] & JP 2011-68684 A & JP 2013-100373 A & JP 2015-17132 A	1-11
A	JP 2007-500244 A (アルコン, インコーポレイテッド) 2007.01.11, 表 8 & WO 2004/112836 A2, TABLE 8 & JP 4860475 B2 & US 2004/0253280 A1 & EP 1631257 A2 & CA 2527712 A & KR 10-2006-0012024 A & CN 1802147 A	1-11