

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2022-123792

(P2022-123792A)

(43)公開日 令和4年8月24日(2022.8.24)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	

審査請求 未請求 請求項の数 16 O L (全22頁)

(21)出願番号	特願2021-21338(P2021-21338)	(71)出願人	000177634 参天製薬株式会社 大阪府大阪市北区大深町4番20号
(22)出願日	令和3年2月12日(2021.2.12)	(74)代理人	110001508弁理士法人 津国
		(72)発明者	工藤 一弘 奈良県生駒市高山町8916-16 参 天製薬株式会社内
		Fターム(参考)	4C076 AA12 BB24 DD22R DD2 2Z DD23D DD23Z EE32G F F14 FF17 FF36 FF37 FF39 FF61 4C086 AA01 AA10 BC52 GA07 GA14 MA03 MA05 MA1 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 水性医薬組成物

(57)【要約】

【課題】本発明は、プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、プリモニジン又はその塩の光安定性及び/又は熱安定性を向上させることで、より高度に品質と安全性が保持された水性医薬組成物を提供することを目的とする。

【解決手段】本発明の水性医薬組成物は、プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物である。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物。

**【請求項 2】**

さらに、亜塩素酸又はその塩を含有する、請求項 1 に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 3】**

154ppb 以上の鉄を含有しない、請求項 1 又は 2 に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 4】**

プリモニジン又はその塩が 0.1 ~ 0.2% (w/v) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の水性医薬組成物。 10

**【請求項 5】**

プリモニジン又はその塩が 0.1% (w/v) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 6】**

亜塩素酸又はその塩の濃度が 0.001 ~ 0.01% (w/v) である、請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 7】**

亜塩素酸又はその塩の濃度が 0.005 ~ 0.008% (w/v) である、請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の水性医薬組成物。 20

**【請求項 8】**

プリモニジン又はその塩がプリモニジン酒石酸塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 9】**

亜塩素酸又はその塩が亜塩素酸ナトリウムである、請求項 2 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 10】**

さらに、緩衝剤、等張化剤、粘稠剤、保存剤、pH 調節剤及び溶解剤からなる群より選ばれる少なくとも 1 種以上を含有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の水性医薬組成物。 30

**【請求項 11】**

さらに、ホウ酸、ホウ砂、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物、カルメロースナトリウム、水酸化ナトリウム、希塩酸及び精製水からなる群より選ばれる少なくとも 1 種以上を含有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 12】**

0.1% (w/v) プリモニジン酒石酸塩、亜塩素酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物、カルメロースナトリウム、水酸化ナトリウム、希塩酸及び精製水のみを含有する水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物。 40

**【請求項 13】**

水性医薬組成物が水性点眼剤である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 14】**

プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の光安定性を向上させる方法。

**【請求項 15】**

プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩 50

の熱安定性を向上させる方法。

【請求項 16】

ブリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のブリモニジン又はその塩の光安定性及び熱安定性の両方を向上させる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ブリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物に関する。また、本発明は、ブリモニジン又はその塩と亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物にも関し、さらには、それらの水性医薬組成物の光安定化及び/又は熱安定化方法にも関する。

10

【背景技術】

【0002】

水性医薬組成物の製造において、その製造に使用される原材料や製造設備から極めて微量の金属が、水性医薬組成物に含有されることがある。また、その金属が水性医薬組成物に対して物理化学的な影響を与えることがあり、その金属種を特定して、かつ、その含有された微量の金属の量をコントロール（制御）することは、水性医薬組成物を製造し、その水性医薬組成物の品質や安全性をより高度に保持する上で、極めて重要である。

20

【0003】

ところで、ブリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物としては、ブリモニジン酒石酸塩を有効成分とするアイファガン（登録商標）点眼液 0.1%（非特許文献 1）、ブリモニジン酒石酸塩とチモロールマレイン酸塩の配合点眼液であるアイベータ（登録商標）配合点眼液（非特許文献 2）、ブリモニジン酒石酸塩とプリンゾラミドの配合点眼液であるアイラミド（登録商標）配合懸濁性点眼液（非特許文献 3）等が知られており、緑内障・高眼圧症の治療剤として日本で承認又は上市されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】アイファガン（登録商標）点眼液 0.1% 添付文書

【非特許文献 2】アイベータ（登録商標）配合点眼液 添付文書

【非特許文献 3】アイラミド（登録商標）配合懸濁性点眼液 添付文書

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、ブリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、ブリモニジン又はその塩の光安定性及び/又は熱安定性を向上させることで、より好ましくは、ブリモニジン又はその塩と亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物において、ブリモニジン又はその塩と亜塩素酸又はその塩の光安定性及び/又は熱安定性を向上させることで、より高度に品質と安全性を保持した水性医薬組成物の提供を目的とする。

40

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、ブリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物の製造において、どのような種類の金属を含有する可能性があるか、また、その含有量（含有濃度）がどのくらいの量（濃度）となった場合に、水性医薬組成物の品質に影響が生じるのか、について鋭意研究を行った。その結果、ブリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物の製造において、極めて微量、すなわち、ppb ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) オーダーでの鉄を含有する可能性があること、また、その鉄の含有がブリモニジン又はその塩の光安定性及び熱安定性に影響を与えること、さらには、ブリモニジン又はその塩と亜塩素酸又はその塩を含有する水

50

性医薬組成物において、プリモニジン又はその塩の光安定性及び熱安定性だけでなく、亜塩素酸又はその塩の光安定性及び熱安定性にも影響を与えることを見出した。そこで、本発明者らは、その鉄の含有量を実質的に含まない量にコントロールすること、より具体的には154ppb以上の鉄を含有しないように鉄含有量をコントロールすることで、水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の光分解及び/又は熱分解が抑制されること、また、プリモニジン又はその塩と亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物においては、水性医薬組成物中の亜塩素酸又はその塩の光分解及び/又は熱分解が抑制されることを見出し、本発明に至った。より具体的に、本発明は以下を提供する。

【0007】

(1) プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物。 10

(2) さらに、亜塩素酸又はその塩を含有する、(1)に記載の水性医薬組成物。

(3) 154ppb以上の鉄を含有しない、(1)又は(2)に記載の水性医薬組成物。

(4) プリモニジン又はその塩が0.1~0.2%(w/v)である、(1)~(3)のいずれか1項に記載の水性医薬組成物。

(5) プリモニジン又はその塩が0.1%(w/v)である、(1)~(3)のいずれか1項に記載の水性医薬組成物。

(6) 亜塩素酸又はその塩の濃度が0.001~0.01%(w/v)である、(2)~(5)のいずれか1項に記載の水性医薬組成物。

(7) 亜塩素酸又はその塩の濃度が0.005~0.008%(w/v)である、(2)~(5)のいずれか1項に記載の水性医薬組成物。 20

(8) プリモニジン又はその塩がプリモニジン酒石酸塩である、(1)~(7)のいずれか1項に記載の水性医薬組成物。

(9) 亜塩素酸又はその塩が亜塩素酸ナトリウムである、(2)~(8)のいずれか1項に記載の水性医薬組成物。

(10) さらに、緩衝剤、等張化剤、粘稠剤、保存剤、pH調節剤及び溶解剤からなる群より選ばれる少なくとも1種以上を含有する、(1)~(9)のいずれか1項に記載の水性医薬組成物。

(11) さらに、ホウ酸、ホウ砂、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物、カルメロースナトリウム、水酸化ナトリウム、希塩酸及び精製水からなる群より選ばれる少なくとも1種以上を含有する、(1)~(9)のいずれか1項に記載の水性医薬組成物。 30

(12) 0.1%(w/v)プリモニジン酒石酸塩、亜塩素酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物、カルメロースナトリウム、水酸化ナトリウム、希塩酸及び精製水のみを含有する、水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物。

(13) 水性医薬組成物が水性点眼剤である、(1)~(12)のいずれか1項に記載の水性医薬組成物。

(14) プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の光安定性を向上させる方法。 40

(15) プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の熱安定性を向上させる方法。

(16) プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の光安定性及び熱安定性の両方を向上させる方法。

【0008】

尚、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。

## 【0009】

本発明は、更に以下にも関する。

(17) プリモニジン又はその塩及び亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン若しくはその塩及び/又は亜塩素酸若しくはその塩の光安定性を向上させる方法。

(18) プリモニジン又はその塩及び亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン若しくはその塩及び/又は亜塩素酸若しくはその塩の熱安定性を向上させる方法。

(19) プリモニジン又はその塩及び亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン若しくはその塩及び/又は亜塩素酸若しくはその塩の光安定性及び熱安定性の両方を向上させる方法。

(20) プリモニジン又はその塩及びチモロールマレイン酸塩を含有する水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物。

(21) さらに、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤及びpH調節剤からなる群より選ばれる少なくとも1種以上を含有する、(20)に記載の水性医薬組成物。

(22) プリモニジン酒石酸塩及びプリンゾラミドを含有する水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物。

(23) さらに、チロキサポール、濃グリセリン、ホウ酸、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤及びpH調節剤からなる群より選ばれる少なくとも1種以上を含有する、(22)に記載の水性医薬組成物。

(24) さらに、ホウ酸、ホウ砂、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物、ポリビニルピロリドン及びpH調節剤からなる群より選ばれる少なくとも1種以上を含有する、(1)に記載の水性医薬組成物。

## 【0010】

尚、前記(1)から(24)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】

## 【0011】

本発明により、プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の光分解及び/又は熱分解が抑制され、好ましくは、プリモニジン又はその塩と亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物においては、水性医薬組成物中の亜塩素酸又はその塩の光分解及び/又は熱分解が抑制されるので、より高度に品質と安全性が保持された水性医薬組成物を提供することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0012】

【図1】図1は、プリモニジン酒石酸塩の光安定性試験の結果を示すグラフである。

【図2】図2は、亜塩素酸ナトリウムの光安定性試験の結果を示すグラフである。

【図3】図3は、プリモニジン酒石酸塩の熱安定性試験の結果を示すグラフである。

【図4】図4は、亜塩素酸ナトリウムの熱安定性試験の結果を示すグラフである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0013】

以下に、本発明について詳細に説明する。

## 【0014】

本発明において、「プリモニジン」とは、化学名5 - B r o m o - N - ( 4 , 5 - d i h y d r o - 1 H - i m i d a z o l - 2 - y l ) q u i n o x a l i n e - 6 - a m i n e で表される化合物であり、また下記化学構造式：

10

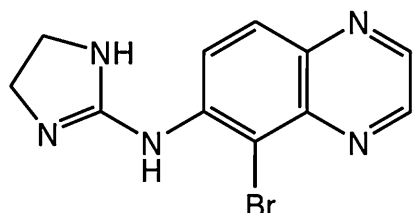
20

30

40

50

## 【化 1】



で表される化合物である。

## 【0015】

本発明の水性医薬組成物において、含有されるプリモニジンは塩であってもよく、その塩は、医薬品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、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩等が挙げられる。

10

## 【0016】

無機酸との塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

## 【0017】

有機酸との塩としては、例えば、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、ラクチオン酸、オレイン酸、没食子酸、パモ酸、ポリガラクトン酸、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。

20

## 【0018】

プリモニジンの塩としては、酒石酸塩がより好ましい。

## 【0019】

本発明の水性医薬組成物において、含有されるプリモニジン又はその塩は、水和物又は溶媒和物の形態をとってもよい。

## 【0020】

本発明の水性医薬組成物において、プリモニジン又はその塩の含有量は、医薬品として許容される濃度であれば特に制限はない。例えば、0.05~0.35% (w/v) が好ましく、0.05~0.15% (w/v)、0.1~0.15% (w/v)、0.15~0.25% (w/v)、0.2~0.3% (w/v) 又は0.25~0.35% (w/v) がより好ましく、0.1% (w/v)、0.15% (w/v)、0.2% (w/v)、0.25% (w/v)、0.3% (w/v) がさらに好ましい。

30

## 【0021】

尚、本発明において、含有されるプリモニジンが塩である場合、これらの値はプリモニジンの塩の含有量である。本発明においてプリモニジン又はその塩が、水和物又は溶媒和物の形態をとって配合される場合、これらの値はプリモニジン又はその塩の、水和物又は溶媒和物の含有量である。「% (w/v)」は、本発明の水性医薬組成物100mL中に含まれる対象成分(ここでは、プリモニジン又はその塩)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。

40

## 【0022】

本発明の水性医薬組成物において、鉄を実質的に含有しないとは、鉄を全く含有しない、または当該水性医薬組成物が医薬品として、より高度にプリモニジン又はその塩や亜硫酸又はその塩の安定性や当該水性医薬組成物の保存効力を担保することが可能な量以下の鉄を含有することを意味する。具体的には、154ppb ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) 以上の鉄を含有しないこと(154ppb未満の鉄を含有してもよい)が好ましく、116ppb超の鉄を含有しないこと(116ppb以下の鉄を含有してもよい)がより好ましく、67pp

50

b 超の鉄を含有しないこと（67ppb以下の鉄を含有してもよい）がさらに好ましく、23ppb超の鉄を含有しないこと（23ppb以下の鉄を含有してもよい）がよりさらに好ましく、鉄を全く含有しないことが特に好ましい。鉄の含有量の範囲としては、0ppb超～154ppb未満、好ましくは0ppb超～116ppb以下、より好ましくは0ppb超～67ppb以下、特に好ましくは0ppb超～23ppb以下であることが挙げられる。このように、鉄の含有量をコントロールすることで、鉄を含有していても本発明の水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩や亜塩素酸又はその塩の安定性及び／又は当該水性医薬組成物の保存効力を担保することが可能となる。なお、本発明において、ppbは「 $\mu\text{g}/\text{L}$ 」を意味する。

【0023】

また、鉄は、医薬品の製造過程で水性医薬組成物に含有される可能性のある鉄であれば、その形態や種類に特に制限はない。

【0024】

例えば、純鉄でもよいし、酸化やイオン化された鉄であってもよい。また、固体のまま超微粒子化した鉄でもよいし、水性医薬組成物に溶解した鉄でもよい。さらに、それらの鉄は、添加剤等によって、包含されていても又は錯体を形成していてもよい。

【0025】

本発明の水性医薬組成物において、含有される亜塩素酸は医薬品の添加物として許容されるものであれば、その形態や種類に特に制限はないが、その種類は好ましくは保存剤である。

【0026】

また、亜塩素酸が塩の場合、医薬品の添加物として許容される塩であれば特に制限はない。

【0027】

亜塩素酸の塩としては、例えば、亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸マグネシウム等が挙げられ、亜塩素酸ナトリウムが好ましい。

【0028】

また、亜塩素酸は、イオン型でも分子型でもよく、亜塩素酸水の形態をとっていてもよい。

【0029】

本発明の水性医薬組成物に亜塩素酸又はその塩を配合する場合の亜塩素酸又はその塩の含有量は、亜塩素酸又はその塩の種類などにより適宜調整して配合することができる。例えば、0.000001～10%（w/v）が好ましく、0.00001～5%（w/v）がより好ましく、0.0001～0.1%（w/v）がさらに好ましく、0.001～0.01%（w/v）がなおさらに好ましく、0.005～0.008%（w/v）が特に好ましい。

【0030】

本発明の水性医薬組成物に亜塩素酸又はその塩を配合する場合、必要に応じて亜塩素酸又はその塩を1種又は2種以上を一緒に配合してもよく、その総含有量が前記の亜塩素酸又はその塩の含有量の範囲に入ることが好ましい。

【0031】

本発明の水性医薬組成物には、必要に応じて医薬品の添加剤を使用することができ、医薬品の添加剤として使用可能なものであれば、特に制限はなく使用できる。例えば、眼科用組成物に使用可能な要件を充足する添加剤が好ましく使用でき、点眼剤に使用可能な要件を充足する添加剤がより好ましく使用できる。

【0032】

具体的には、緩衝剤、等張化剤、粘稠剤（増粘剤）、保存剤（防腐剤）、安定剤、界面活性剤、抗酸化剤、pH調節剤等を配合することができる。これらの添加剤は、適量を配合することができ、それぞれ単独で使用してもよく、また、2種以上を必要に応じて組み合わせ使用してもよい。

10

20

30

40

50

## 【0033】

本発明の水性医薬組成物に緩衝剤を配合する場合、緩衝剤は医薬品の添加剤として使用可能なものであれば、特に制限なく必要に応じて配合することができる。例えば、ホウ酸又はその塩、ホウ砂、リン酸又はその塩、炭酸又はその塩、有機酸又はその塩等が挙げられ、これらの水和物又は溶媒和物であってもよい。

## 【0034】

ホウ酸又はその塩としては、例えば、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等が挙げられ、これらの水和物であってもよい。

## 【0035】

リン酸又はその塩としては、例えば、リン酸、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、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、これらの水和物であってもよい。

10

## 【0036】

炭酸又はその塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、これらの水和物であってもよい。

## 【0037】

有機酸又はその塩としては、例えば、クエン酸、酢酸、 $\alpha$ -アミノカプロン酸、グルコン酸、フマル酸、乳酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、アミノ酸類又はこれらのナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられ、これらの水和物であってもよい。

## 【0038】

本発明の水性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して配合することができる。例えば、0.001~10% (w/v) が好ましく、0.005~5% (w/v) がより好ましく、0.05~3% (w/v) がさらに好ましく、0.1~2% (w/v) がなおさらに好ましく、0.1~1% (w/v) が特に好ましい。

20

## 【0039】

本発明の水性医薬組成物に緩衝剤を配合する場合、必要に応じて緩衝剤を1種又は2種以上を一緒に配合してもよく、その総含有量が前記の緩衝剤の含有量の範囲に入ることが好ましい。

## 【0040】

本発明の水性医薬組成物に等張化剤を配合する場合、等張化剤は医薬品の添加剤として使用可能なものであれば、特に制限なく必要に応じて配合することができる。例えば、イオン性等張化剤、非イオン性等張化剤等が挙げられ、これらの水和物又は溶媒和物であってもよい。

30

## 【0041】

イオン性等張化剤としては、例えば、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、これらの水和物であってもよい。

## 【0042】

非イオン性等張化剤としては、例えば、グリセリン(濃グリセリンを含む)、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、マンニトール、トレハロース、マルトース、スクロース、キシリトール等が挙げられ、グリセリン(濃グリセリンを含む)が好ましい。

40

## 【0043】

本発明の水性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して配合することができる。例えば、0.001~10% (w/v) が好ましく、0.005~5% (w/v) がより好ましく、0.1~2% (w/v) がさらに好ましく、0.1~1% (w/v) がなおさらに好ましい。

## 【0044】

本発明の水性医薬組成物に等張化剤を配合する場合、必要に応じて等張化剤を1種又は2種以上を一緒に配合してもよく、その総含有量が前記の等張化剤の含有量の範囲に入る

50

ことが好ましい。

【0045】

本発明の水性医薬組成物に粘稠剤（増粘剤）を配合する場合、粘稠剤は医薬品の添加剤として使用可能なものであれば、特に制限なく必要に応じて配合することができる。例えば、多糖類、セルロース高分子、合成高分子等が挙げられ、これらの水和物又は溶媒和物であってもよい。

【0046】

多糖類としては、例えば、アルギン酸、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、キサンタンガム又はこれらの塩等が挙げられる。

【0047】

セルロース高分子としては、例えば、ノニオン性セルロース、アニオン性セルロース等が挙げられる。

【0048】

ノニオン性セルロースとしては、例えば、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等が挙げられ、ヒドロキシエチルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。

【0049】

アニオン性セルロースとしては、例えば、カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、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、カルボキシメチルセルロース（カルメロース）が好ましく、またこれらのナトリウム塩であってもよい。

【0050】

合成高分子としては、例えば、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられ、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン又はポリエチレングリコールが好ましい。

【0051】

尚、ポリビニルピロリドンは、その粘性特性値（K値）によってさらに分類されており、ポリビニルピロリドンであれば、特に制限なく必要に応じて配合することができる。例えば、ポリビニルピロリドンK-10、ポリビニルピロリドンK-15、ポリビニルピロリドンK-30、ポリビニルピロリドンK-60、ポリビニルピロリドンK-85、ポリビニルピロリドンK-90、ポリビニルピロリドンK-120等が挙げられ、ポリビニルピロリドンK-90が好ましい。また、異なるK値のポリビニルピロリドンを必要に応じて1種又は2種以上を一緒に配合してもよい。

【0052】

本発明の水性医薬組成物に粘稠剤を配合する場合の粘稠剤の含有量は、粘稠剤の種類などにより適宜調整して配合することができる。例えば、0.001～10%（w/v）が好ましく、0.01～5%（w/v）がより好ましく、0.05～2%（w/v）がさらに好ましく、0.01～2%（w/v）がなおさらに好ましく、0.1～1%（w/v）が特に好ましい。

【0053】

本発明の水性医薬組成物に粘稠剤を配合する場合、必要に応じて粘稠剤を1種又は2種以上を一緒に配合してもよく、その総含有量が前記粘稠剤の含有量の範囲に入ることが好ましい。

【0054】

本発明の水性医薬組成物に保存剤（防腐剤）を配合する場合、保存剤は医薬品の添加剤として使用可能なものであれば、特に制限なく必要に応じて配合することができる。

【0055】

例えば、塩化ベンザルコニウム（ベンザルコニウム塩化物）、臭化ベンザルコニウム、

10

20

30

40

50

塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン又はその塩、ソルビン酸又はその塩、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、亜塩素酸ナトリウム等が挙げられ、塩化ベンザルコニウム又は亜塩素酸ナトリウムが好ましく、亜塩素酸ナトリウムがより好ましい。

【0056】

本発明の水性医薬組成物に保存剤を配合する場合の保存剤の含有量は、保存剤の種類などにより適宜調整して配合することができ、水性医薬組成物の安全性に悪影響を及ぼさない含有量であれば特に限定されない。例えば、0.00001~1% (w/v) が好ましく、0.0001~0.5% (w/v) がより好ましく、0.0005~0.1% (w/v) がさらに好ましく、0.001~0.01% (w/v) がなおさらに好ましい。

10

【0057】

本発明の水性医薬組成物に保存剤を配合するには、必要に応じて保存剤を1種又は2種以上を一緒に配合してもよく、その総含有量が前記保存剤の含有量の範囲に入ることが好ましい。

【0058】

本発明の水性医薬組成物に安定剤を配合する場合、安定剤は医薬品の添加剤として使用可能なものであれば、特に制限なく必要に応じて配合することができる。例えば、エドト酸又はその塩等が挙げられる。

【0059】

エドト酸又はその塩としては、例えば、エドト酸、エドト酸二ナトリウム、エドト酸四ナトリウム等が挙げられ、エドト酸二ナトリウムが好ましく、また、これらの水和物であってもよい。

20

【0060】

本発明の水性医薬組成物に安定剤を配合する場合の安定剤の含有量は、安定剤の種類などにより適宜調整して配合することができる。例えば、0.001~5% (w/v) が好ましく、0.01~3% (w/v) がより好ましく、0.1~2% (w/v) がさらに好ましい。

【0061】

本発明の水性医薬組成物に安定剤を配合する場合、必要に応じて安定剤を1種又は2種以上を一緒に配合してもよく、その総含有量が前記安定剤の含有量の範囲に入ることが好ましい。

30

【0062】

本発明の水性医薬組成物に界面活性剤を配合する場合、界面活性剤は医薬品の添加剤として使用可能なものであれば、特に制限なく必要に応じて配合することができる。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等が挙げられる。

【0063】

カチオン性界面活性剤としては、例えば、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。

40

【0064】

アニオン性界面活性剤としては、例えば、レシチン等のリン酸脂質等が挙げられる。

【0065】

非イオン性界面活性剤としては、例えば、ステアリン酸ポリオキシシル40等のポリオキシエチレン脂肪酸エステル；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等の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10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシ

50

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 等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油；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 ヒマシ油等のポリオキシルヒマシ油；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）グリコール等のポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール；ショ糖ステアリン酸エステル等のショ糖脂肪酸エステル；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（ビタミン E TPGS）、チロキサポール等が挙げられ、チロキサポールが好ましい。

10

## 【0066】

本発明の水性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して配合することができる。例えば、0.001～1%（w/v）が好ましく、0.005～0.5%（w/v）がより好ましく、0.01～0.2%（w/v）がさらに好ましく、0.02～0.05%（w/v）がなおさらに好ましく、0.02～0.03%（w/v）が特に好ましい。

## 【0067】

本発明の水性医薬組成物に界面活性剤を配合する場合、必要に応じて界面活性剤を1種又は2種以上を一緒に配合してもよく、その総含有量が前記界面活性剤の含有量の範囲に入ることが好ましい。

20

## 【0068】

本発明の水性医薬組成物に抗酸化剤を配合する場合、抗酸化剤は医薬品の添加剤として使用可能なものであれば、特に制限なく必要に応じて配合することができる。例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。

## 【0069】

本発明の水性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して配合することができる。例えば、0.001～5%（w/v）が好ましく、0.01～3%（w/v）がより好ましく、0.1～2%（w/v）がさらに好ましい。

30

## 【0070】

本発明の水性医薬組成物に抗酸化剤を配合する場合、必要に応じて抗酸化剤を1種又は2種以上を一緒に配合してもよく、その総含有量が前記抗酸化剤の含有量の範囲に入ることが好ましい。

## 【0071】

本発明の水性医薬組成物にpH調節剤を配合する場合、pH調節剤は医薬品の添加剤として使用可能なものであれば、特に制限なく必要に応じて配合することができる。例えば、酸又は塩基が挙げられる。

## 【0072】

酸としては、例えば、塩酸（希塩酸を含む）、リン酸、クエン酸、酢酸等が挙げられ、塩酸（希塩酸を含む）が好ましい。

40

## 【0073】

塩基としては、例えば、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、水酸化ナトリウムが好ましい。

## 【0074】

本発明の水性医薬組成物のpHは、医薬品として許容される範囲内、好ましくは眼科用組成物として許容される範囲内、さらに好ましくは、点眼剤として許容される範囲内であれば特に限定されない。例えば、8以下が好ましく、4以上8以下、6.0以上7.5以下がより好ましく、6.3以上7.5以下がさらに好ましく、6.3以上6.8以下、6

50

． 6 以上 7 . 4 以下、 6 . 7 以上 7 . 5 以下、 6 . 9 以上 7 . 5 以下又は 6 . 9 以上 7 . 3 以下がさらにより好ましく、中でも 6 . 6 以上 7 . 4 以下又は 6 . 9 以上 7 . 5 以下がなおさらに好ましく、 6 . 9 以上 7 . 5 以下が特に好ましい。

【 0 0 7 5 】

本発明の水性医薬組成物に pH 調節剤を配合する場合、 pH 調節剤を 1 種又は 2 種以上を一緒に配合してもよく、前記 pH の範囲に入るように pH 調節剤を配合することが好ましい。

【 0 0 7 6 】

本発明の水性医薬組成物の溶解剤としては、例えば、精製水が挙げられるが、各種添加剤の溶解の補助等の目的で、例えば、エタノール等を配合して使用してもよい。

10

【 0 0 7 7 】

本発明の水性医薬組成物の浸透圧比は、医薬品として許容される範囲内であればよく、例えば、 0 . 5 ~ 2 . 0 であり、 0 . 7 ~ 1 . 6 が好ましく、 0 . 8 ~ 1 . 4 がより好ましく、 0 . 8 ~ 1 . 2 又は 0 . 9 ~ 1 . 2 がさらに好ましく、 0 . 9 ~ 1 . 1 が特に好ましい。

【 0 0 7 8 】

本発明の水性医薬組成物の形態は、水性医薬組成物であれば特に制限はなく、溶解型製剤であっても、懸濁型製剤であってもよい。

【 0 0 7 9 】

また、本発明の水性医薬組成物は、水性眼科用組成物であることが好ましく、水性点眼剤（点眼用組成物）であることがより好ましい。

20

【 0 0 8 0 】

本発明の水性医薬組成物は、 2 作動薬であるプリモニジン又はその塩を有効成分として含有することから、特に緑内障・高眼圧治療剤として有用である。

【 0 0 8 1 】

また、本発明の水性医薬組成物は、プリモニジン又はその塩以外の水性医薬組成物に使用される有効成分、好ましくは、緑内障・高眼圧の治療に使用される有効成分を含有してもよく、例えば、遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、 2 作動薬、EP2 受容体作動薬、プロスタグランジン関連薬、ROCK 阻害薬等から 1 種又は 2 種以上をプリモニジン又はその塩（好ましくは酒石酸塩）と一緒に配合してもよい。また、本発明の水性医薬組成物は、プリモニジン又はその塩を唯一の有効成分として含有してもよい。

30

【 0 0 8 2 】

遮断薬としては、例えば、チモロール、カルテオロール、ベタキソール、ニブラジロール又はそれらの塩等が挙げられ、チモロール又はその塩が好ましく、チモロールマレイン酸塩がより好ましい。

【 0 0 8 3 】

また、本発明の水性医薬組成物に、プリモニジン又はその塩にくわえて、遮断薬として、チモロールマレイン酸塩を配合する場合、当該水性医薬組成物は、その添加物として、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、エドト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調節剤を配合したものであって、pH が 6 . 9 ~ 7 . 3、浸透圧比が 0 . 9 ~ 1 . 1 であるものが好ましい。

40

【 0 0 8 4 】

炭酸脱水酵素阻害薬としては、例えば、プリンゾラミド、アセタゾラミド、ドルゾラミド又はその塩等が挙げられ、プリンゾラミドが好ましい。

【 0 0 8 5 】

また、本発明の水性医薬組成物に、プリモニジン又はその塩にくわえて、炭酸脱水酵素阻害薬として、プリンゾラミドを配合する場合、当該水性医薬組成物は、その添加物として、チロキサポール、濃グリセリン、ホウ酸、カルボキシビニルポリマー、エドト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調節剤を配合したものであって、pH が 6 . 3 ~ 6 . 8、浸透圧比が 0 . 9 ~ 1 . 2 であるものが好ましい。

50

## 【0086】

プロスタグランジン関連薬としては、例えば、ラタノプロスト、ピマトプロスト、トラボプロスト、ウノプロストン等が挙げられる。

## 【0087】

ROCK阻害薬としては、例えば、リパスジル又はその塩（好ましくは塩酸塩）等が挙げられる。

## 【0088】

本発明の水性医薬組成物を眼に投与する場合、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。例えば、1回1～2滴、好ましくは1回1滴を、1日1～4回、好ましくは1日2回又は1日3回、より好ましくは、1日2回点眼することができる。

10

## 【0089】

本発明の水性医薬組成物は、ハードコンタクトレンズ又はソフトコンタクトレンズ装用時においても使用することができる。ソフトコンタクトレンズとしては、例えば、ヒドロキシエチルメタクリレートを主成分とするコンタクトレンズ又はシリコンハイドロゲルコンタクトレンズ等が挙げられる。

## 【0090】

尚、本発明の適用対象となるソフトコンタクトレンズの種類については特に限定されるものではなく、イオン性又は非イオン性、含水性又は非含水性の別を問わない。例えば、繰り返し使用されるソフトコンタクトレンズの他、1日使い捨て用ソフトコンタクトレンズ、1週間使い捨て用ソフトコンタクトレンズ、2週間使い捨て用ソフトコンタクトレンズなどの市販されるすべてのソフトコンタクトレンズに適用することができる。

20

## 【0091】

本発明の水性医薬組成物は、例えば、マルチドーズ型容器、1回使い切りのユニットドーズ型容器（単位容量容器）又はPFMD（Preservative Free Multi Dose）容器のいずれに収容（充填）されていてもよい。

## 【0092】

本発明の水性医薬組成物が収容される容器の材質に特に制限はない。例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリプロピレン-ポリエチレンコポリマー、ポリ塩化ビニル、アクリル樹脂、ポリスチレン、ポリ環状オレフィンコポリマー等が挙げられる。

30

## 【0093】

また、ポリエチレンは低密度ポリエチレン（LDPE）、中密度ポリエチレン（MDPE）、高密度ポリエチレン（HDPE）等であってもよい。

## 【0094】

さらに、本発明の水性医薬組成物が収容される容器の色に特に制限はない。例えば、透明、半透明、着色容器等が挙げられるが、着色容器を使用する場合は、本発明の水性医薬組成物に不溶物の析出や分解物が生じた場合に目視で確認ができるものが好ましい。

## 【0095】

本発明の一態様は、プリモニジン又はその塩と亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物であって、鉄を実質的に含有しない水性医薬組成物、である。

40

## 【0096】

本発明の一態様は、プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の光安定性を向上させる方法、である。

## 【0097】

本発明の一態様は、プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の熱安定性を向上させる方法、である。

## 【0098】

本発明の一態様は、プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質

50

的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の光安定性及び熱安定性の両方を向上させる方法、である。

【0099】

本発明の一態様は、プリモニジン又はその塩及び亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン若しくはその塩及び/又は亜塩素酸若しくはその塩の光安定性を向上させる方法、である。

【0100】

本発明の一態様は、プリモニジン又はその塩及び亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン若しくはその塩及び/又は亜塩素酸若しくはその塩の熱安定性を向上させる方法、である。

10

【0101】

本発明の一態様は、プリモニジン又はその塩及び亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物において、実質的に鉄を含有しないように鉄量をコントロールすることで、当該水性医薬組成物中のプリモニジン若しくはその塩及び/又は亜塩素酸若しくはその塩の光安定性及び熱安定性の両方を向上させる方法、である。

【0102】

本発明の水性医薬組成物は、鉄の含有量をコントロールする必要があるため、本発明に使用する有効成分や添加剤について、製品や製造ロット毎に鉄の含有量を確認等行って、製品又は製造ロットの選択をすること、また、本発明に使用する各製造設備（水性医薬組成物の調製から水性医薬組成物の容器等への充填に際して、水性医薬組成物に接し得る製造設備であれば特に制限はない）からの水性医薬組成物への鉄の含有可能性等の確認等行って、製造設備の選択をすること、等の管理をする必要があるが、それ以外は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。

20

【0103】

尚、本発明の水性医薬組成物の鉄の含有量のコントロールは、本発明に使用する有効成分や添加剤について、製品や製造ロット毎に鉄の含有量を確認・管理等行って、適切な製品や製造ロットを選択することにより、及び/又は、本発明に使用する各製造設備（水性医薬組成物の調製から水性医薬組成物の容器等への充填に際して、水性医薬組成物に接し得る製造設備であれば特に制限はない）からの水性医薬組成物への鉄の含有可能性等の確認等行って、適切な製造設備を選択することにより、行うことができる。

30

【実施例】

【0104】

以下に、製剤例並びに安定性試験及び保存効力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、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【0105】

[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1～12において各成分の配合量は製剤1000mL中の含有量であり、その含有量は適宜変更することができる。なお、以下、「%」は「%(w/v)」を意味する。

40

【0106】

【表 1】

	製剤例 1	製剤例 2	製剤例 3	製剤例 4	製剤例 5
プリモニジン酒石酸塩(g)	1	1	1	1	1
カルボキシメチルセルロースナトリウム(g)	5	5	5	5	0.8
ホウ酸(g)	2.29	2.29	—	—	2.29
ホウ砂(g)	0.95	0.95	—	—	0.95
塩化ナトリウム(g)	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
塩化カリウム(g)	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
塩化マグネシウム(g)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
塩化カルシウム(g)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
1.34%亜塩素酸ナトリウム水溶液(mL)	5	—	5	5	5
pH 調節剤	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量

10

	製剤例 6	製剤例 7	製剤例 8	製剤例 9	製剤例 10
プリモニジン酒石酸塩(g)	1	1	1	1	1
カルボキシメチルセルロースナトリウム(g)	0.1	5	5	5	5
ホウ酸(g)	2.29	2.45	2.14	2.29	2.29
ホウ砂(g)	0.95	0.71	1.19	0.95	0.95
塩化ナトリウム(g)	5.8	5.8	5.8	—	6.9
塩化カリウム(g)	1.4	1.4	1.4	9.1	—
塩化マグネシウム(g)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
塩化カルシウム(g)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
1.34%亜塩素酸ナトリウム水溶液(mL)	5	5	5	5	5
pH 調節剤	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量

20

	製剤例 11	製剤例 12
プリモニジン酒石酸塩(g)	1	1
カルボキシメチルセルロースナトリウム(g)	5	5
ホウ酸(g)	2.29	2.29
ホウ砂(g)	0.95	0.95
塩化ナトリウム(g)	5.8	5.8
塩化カリウム(g)	1.4	1.4
塩化マグネシウム(g)	—	0.3
塩化カルシウム(g)	0.25	—
1.34%亜塩素酸ナトリウム水溶液(mL)	5	5
pH 調節剤	適量	適量
精製水	適量	適量

30

40

## 【 0 1 0 7 】

[ 安定性試験及び保存効力試験 ]

## 1 . 被験製剤の調製

## 1 ) プリモニジン含有水性組成物の調製

プリモニジン酒石酸塩 ( 1 g )、カルボキシメチルセルロースナトリウム ( 5 g )、ホウ酸 ( 2 . 2 9 g )、ホウ砂 ( 0 . 9 5 g )、塩化ナトリウム ( 5 . 8 g )、塩化カリウム ( 1 . 4 g )、塩化マグネシウム 6 水和物 ( 0 . 0 6 g )、塩化カルシウム 2 水和物 ( 0 . 2 g ) 及び 1 . 3 4 % 亜塩素酸ナトリウム水溶液 ( 5 m L ) を精製水に溶解し、pH 調節剤 ( 塩酸及び / 又は水酸化ナトリウム ) を適量加えて pH を 7 . 2 とした後、精製水

50

を適量加えて全量を1000 mLとすることでプリモニジン含有水性組成物を調製した。

【0108】

2) 0.005%三塩化鉄溶液の調製

40%三塩化鉄溶液(1.25 g)に精製水を適量加えて全量を100 mLとすることで0.5%三塩化鉄溶液を調製した。次いで、0.5%三塩化鉄溶液(5 mL)に精製水を適量加えて全量を50 mLとすることで0.05%三塩化鉄溶液を調製した。さらに、0.05%三塩化鉄溶液(5 mL)に精製水を適量加えて全量を50 mLとすることで0.005%三塩化鉄溶液を調製した。

【0109】

3) 被験製剤1~5の調製

10

(被験製剤1)

前記1.1)で調製したプリモニジン含有水性組成物を被験製剤1とした。

【0110】

(被験製剤2)

前記1.1)で調製したプリモニジン含有水性組成物(200 mL)に、前記1.2)で調製した0.005%三塩化鉄溶液(0.6 mL)を加え、pH調節剤(塩酸及び/又は水酸化ナトリウム)を適量加えてpHを7.2とすることで、被験製剤2を調製した。

【0111】

(被験製剤3)

前記1.1)で調製したプリモニジン含有水性組成物(200 mL)に、前記1.2)で調製した0.005%三塩化鉄溶液(1.2 mL)を加え、pH調節剤(塩酸及び/又は水酸化ナトリウム)を適量加えてpHを7.2とすることで、被験製剤3を調製した。

20

【0112】

(被験製剤4)

前記1.1)で調製したプリモニジン含有水性組成物(200 mL)に、前記1.2)で調製した0.005%三塩化鉄溶液(1.8 mL)を加え、pH調節剤(塩酸及び/又は水酸化ナトリウム)を適量加えてpHを7.2とすることで、被験製剤4を調製した。

【0113】

(被験製剤5)

前記1.1)で調製したプリモニジン含有水性組成物(200 mL)に、前記1.2)で調製した0.005%三塩化鉄溶液(2.4 mL)を加え、pH調節剤(塩酸及び/又は水酸化ナトリウム)を適量加えてpHを7.2とすることで、被験製剤5を調製した。

30

【0114】

4) 被験製品の作成

前記1.3)で調製した被験製剤1~5(5 mL)を、各々5 mL用緑色点眼ボトルに充填し、中栓とキャップで封緘し、被験製品1~5とした。

【0115】

5) 被験製剤中の鉄の含有濃度の定量

誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS, Agilent 7900)を使用して被験製剤1~5中の鉄の総含有量を定量した。その結果を表2に示す。

40

【0116】

【表2】

被験製剤	被験製剤1	被験製剤2	被験製剤3	被験製剤4	被験製剤5
被験製品	被験製品1	被験製品2	被験製品3	被験製品4	被験製品5
鉄含有量	23ppb	67ppb	116ppb	154ppb	208ppb

【0117】

2. 光安定性試験

50

## 1) 試験方法

前記 1. 4) で作成した被験製品 1 ~ 5 を 3000lx の光源下、室温で 8 日間保存した。また、保存前及び保存 8 日目に以下 2) 及び 3) に示す定量方法に基づき、被験製品 1 ~ 5 (被験製剤 1 ~ 5) 中のプリモニジン酒石酸塩の量及び亜塩素酸ナトリウムの量を測定した。

【0118】

## 2) プリモニジン酒石酸塩の定量方法

カラム (Atlantis, 4.6mm I.D. x 250mm, 5µm (Waters)) を使用した高速液体クロマトグラフィー (Waters HPLC Alliance (登録商標) system) により、波長 264nm で被験製剤 1 ~ 5 中のプリモニジン酒石酸塩を定量した。

10

【0119】

## 3) 亜塩素酸ナトリウムの定量方法

カラム (TSK Gel Super IC-AZ, 4.6mm I.D. x 15cm, 4µm (東ソー)) を使用した高速液体クロマトグラフィー (Waters HPLC Alliance (登録商標) system) により、波長 210nm で被験製剤 1 ~ 5 中の亜塩素酸ナトリウムの総含有量を定量した。

【0120】

## 4) 残存率の算出方法

プリモニジン酒石酸塩及び亜塩素酸ナトリウムの残存率を下記の式 (1)、(2) により算出した。

20

【0121】

プリモニジン酒石酸塩残存率 (%) = (保存後のプリモニジン酒石酸塩の量 / 保存前のプリモニジン酒石酸塩の量) × 100 …… (1)

【0122】

亜塩素酸ナトリウム残存率 (%) = (保存後の亜塩素酸ナトリウムの量 / 保存前の亜塩素酸ナトリウムの量) × 100 …… (2)

【0123】

## 5) 試験結果

試験結果を図 1 及び図 2 に示す。図 1 及び図 2 から各被験製剤中の鉄含有量がプリモニジン酒石酸塩の光安定性及び亜塩素酸ナトリウムの光安定性に影響を与えていることが明確になった。また、被験製剤中の鉄含有量が少ないほど、プリモニジン酒石酸塩の光安定性及び亜塩素酸ナトリウムの光安定性が高いことが示された。

30

【0124】

## 3. 熱安定性試験

## 1) 試験方法

前記 1. 4) で作成した被験製品 1 ~ 5 を遮光下、60 の高温恒湿器内で 14 日間保存した。また、保存前及び保存 14 日目に光安定性試験と同じ方法に基づき、被験製品 1 ~ 5 (被験製剤 1 ~ 5) 中のプリモニジン酒石酸塩の量及び亜塩素酸ナトリウムの量を測定し、プリモニジン酒石酸塩及び亜塩素酸ナトリウムの残存率を算出した。

40

【0125】

## 2) 試験結果

試験結果を図 3 及び図 4 に示す。図 3 及び図 4 から各被験製剤中の鉄含有量がプリモニジン酒石酸塩の熱安定性及び亜塩素酸ナトリウムの熱安定性に影響を与えていることが明確になった。また、被験製剤中の鉄含有量が少ないほど、プリモニジン酒石酸塩の熱安定性及び亜塩素酸ナトリウムの熱安定性が高いことが示された。

【0126】

## 4. 保存効力試験

## 1) 被験製剤 6 ~ 9 の調製

(被験製剤 6)

50

1.34% 亜塩素酸ナトリウム水溶液 (5 mL) を 1.34% 亜塩素酸ナトリウム水溶液 (2.5 mL) とする以外は、前記 1.1) と同様の方法でプリモニジン含有水性組成物を調製し、これを被験製剤 6 とした。

【0127】

(被験製剤 7)

1.34% 亜塩素酸ナトリウム水溶液 (5 mL) を 1.34% 亜塩素酸ナトリウム水溶液 (2.5 mL) とし、pH を 7.5 とする以外は、前記 1.1) と同様の方法でプリモニジン含有水性組成物を調製し、これを被験製剤 7 とした。

【0128】

(被験製剤 8)

1.34% 亜塩素酸ナトリウム水溶液 (5 mL) を 1.34% 亜塩素酸ナトリウム水溶液 (2.5 mL) とし、pH を 6.7 とする以外は、前記 1.1) と同様の方法でプリモニジン含有水性組成物を調製し、これを被験製剤 8 とした。

【0129】

(被験製剤 9)

1.34% 亜塩素酸ナトリウム水溶液 (5 mL) を加えない以外は、前記 1.1) と同様の方法でプリモニジン含有水性組成物を調製し、これを被験製剤 9 とした。

【0130】

2) 試験方法

本試験は、第 17 改正日本薬局方に記載の保存効力試験法に準じて実施した。より詳細には次のとおりである。

【0131】

接種菌として、

細菌：

大腸菌, *Escherichia Coli* ATCC 8739 (E.coliともいう)

緑膿菌, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (P.aeruginosaともいう)

黄色ブドウ球菌, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (S.aureusともいう)

酵母菌及びカビ類：

カンジダ, *Candida albicans* ATCC 10231 (C.albicansともいう)

クロコウジカビ, *Aspergillus brasiliensis* ATCC16404 (A.brasiliensisと

ともいう) を使用した。

【0132】

前記 4.1) で調製した被験製剤 6 ~ 9 に対し、菌液濃度が  $10^5 \sim 10^6$  個/mL (5 菌種共) となるように、接種菌液を接種した。これら接種後の被験製剤 6 ~ 9 を遮光下 20 ~ 25 に保存し、各サンプリングポイント (7 日後、14 日後、又は 28 日後) において、各被験製剤からマイクロピペットで 1 mL を採取し、生菌数を測定した。

【0133】

3) 試験結果

試験結果を表 3 に示す。表 3 の試験結果は、生菌数を測定したときの菌数 (A) に対する接種時の菌数 (B) の比 (B/A) を常用対数値で示しており、たとえば、値が「1」の場合には、測定時の生菌数が接種菌数の 10% に減少したことを示している。また、試験の合否判定基準は、第 17 改正日本薬局方に従った。

【0134】

10

20

30

40

50

【表 3】

菌種	サンプリング ポイント	判定基準	L.R.			
			被験製剤 6	被験製剤 7	被験製剤 8	被験製剤 9
E.coli	7d	1.0	2.8	1.7	>4.2	0.1
	14d	3.0	>4.2	>4.2	>4.2	0.2
	28d	N.I.	>4.2	>4.2	>4.2	0.5
P.aeruginosa	7d	1.0	>4.7	3.3	>4.7	0.1
	14d	3.0	>4.7	>4.7	>4.7	0.0
	28d	N.I.	>4.7	>4.7	>4.7	0.2
S.aureus	7d	1.0	>4.3	>4.3	>4.3	0.1
	14d	3.0	>4.3	>4.3	>4.3	1.0
	28d	N.I.	>4.3	>4.3	>4.3	0.7
C.albicans	7d	N.I.	0.6	1.0	0.4	0.4
	14d	N.I.	1.1	1.2	2.2	0.8
	28d	N.I.	3.8	2.7	>4.2	1.3
A. brasiliensis	7d	N.I.	2.3	3.0	2.1	2.2
	14d	N.I.	2.1	3.0	2.3	2.0
	28d	N.I.	1.7	3.2	2.2	1.3
判定 (JP17)			適合	適合	適合	不適合
pH			7.2	7.5	6.7	7.2

N.I. : No Increase

L.R. : Log Reduction

## 【0135】

表 3 に示されるとおり、亜塩素酸ナトリウムの表示量（被験製剤 1 の亜塩素酸ナトリウム含有量に同じ：67 ppm (mg/L)）の 50% を含有する被験製剤 6～8 は、いずれの pH においても第 17 改正日本薬局方の基準に適合していることが確認された。一方で亜塩素酸ナトリウム非含有の被験製剤 9 は第 17 改正日本薬局方の基準に適合しないことが確認された。すなわち、亜塩素酸ナトリウムの含有量が低下することで、保存効力が低下することが確認された。

## 【0136】

## 5. 安定性試験及び保存効力試験の結果についての考察

プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物において、より高度にプリモニジン又はその塩の安定性を担保するためには、本試験においてプリモニジン酒石酸塩の残存率が 93% 以上であることが期待される。してみると、光安定性試験の結果の図 1 において鉄の含有量が 154 ppb の場合には、その要件を充足しないことがわかる。

## 【0137】

次に、プリモニジン又はその塩及び亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物において、医薬品とするためには、その保存効力において、第 17 改正日本薬局方の基準に適合する必要がある。保存効力試験結果の表 3 より、プリモニジン又はその塩及び亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物において、亜塩素酸ナトリウムの表示量（被験製剤 1 の亜塩素酸ナトリウム含有量に同じ：67 ppm (mg/L)）の 50% を含有する場合には、pH の影響を受けず、前記第 17 改正日本薬局方の基準に適合することがわかる。言い換えると亜塩素酸ナトリウムの残存率が 50% 以上の場合、前記第 17 改正日本薬局方の基準に適合する。

## 【0138】

10

20

30

40

50

してみると、光安定性試験の結果の図2において鉄の含有量が208ppbの場合には、亜塩素酸ナトリウムの残存率が50%以下となるため、医薬品とするための要件を充足しない可能性がある。

【0139】

以上から、プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物を医薬品とするためには、少なくとも154ppb以上の鉄を含有しないことが望まれる。また、この場合には、亜塩素酸又はその塩の安定性も同時に担保できる。

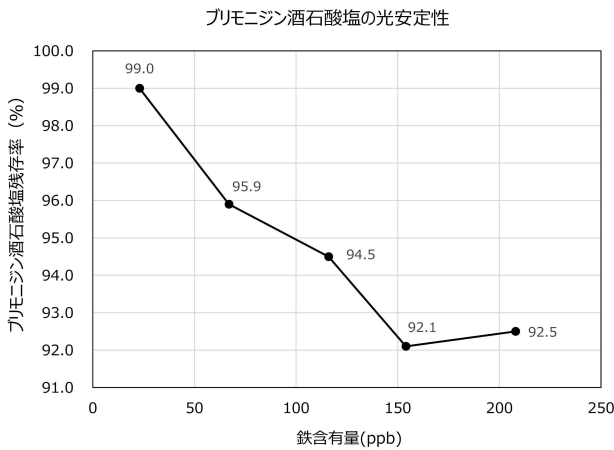
【産業上の利用可能性】

【0140】

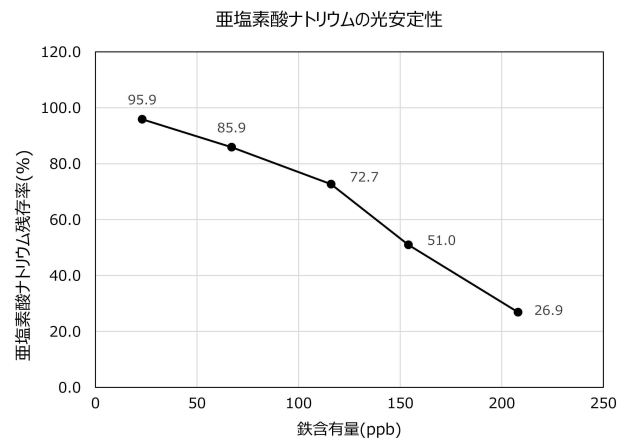
本発明により、プリモニジン又はその塩を含有する水性医薬組成物中のプリモニジン又はその塩の光分解及び/又は熱分解が抑制され、好ましくは、プリモニジン又はその塩と亜塩素酸又はその塩を含有する水性医薬組成物においては、水性医薬組成物中の亜塩素酸又はその塩の光分解及び/又は熱分解が抑制されるので、より高度に品質と安全性が保持された水性医薬組成物を提供することができる。

【図面】

【図1】



【図2】



10

20

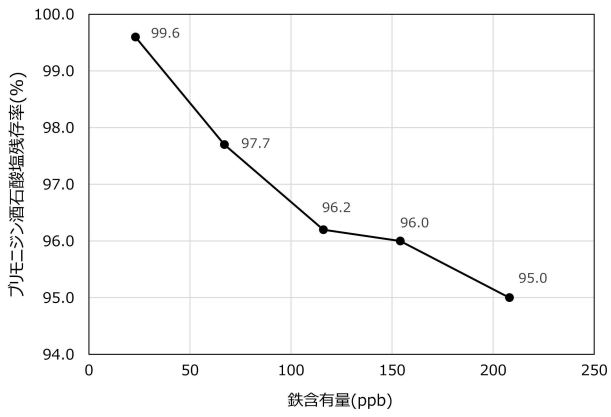
30

40

50

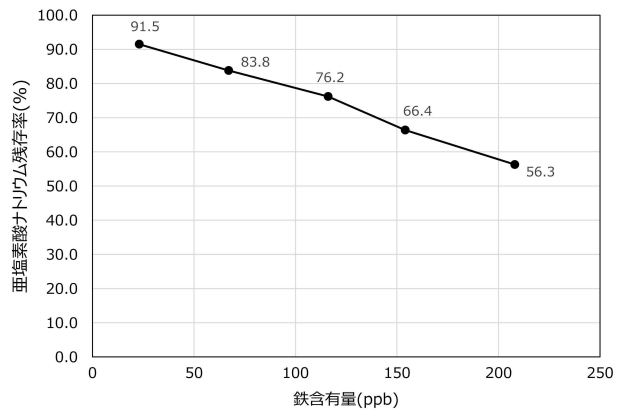
【 図 3 】

プリモジン酒石酸塩の熱安定性



【 図 4 】

亜塩素酸ナトリウムの熱安定性



10

20

30

40

50

フロントページの続き

Fターム(参考)

7 MA58 NA03 ZA33