

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4968954号
(P4968954)

(45) 発行日 平成24年7月4日(2012.7.4)

(24) 登録日 平成24年4月13日(2012.4.13)

(51) Int. Cl. F 1

A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/10	(2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/08	(2006.01)	A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K 31/165

請求項の数 18 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-511214 (P2008-511214)	(73) 特許権者	399054697
(86) (22) 出願日	平成18年5月8日(2006.5.8)		アルコン, インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2008-540532 (P2008-540532A)		スイス ツェーハー-6331 ヒューネンベルク ベッシュ 69
(43) 公表日	平成20年11月20日(2008.11.20)	(74) 代理人	100107489
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/017606		弁理士 大塩 竹志
(87) 国際公開番号	W02006/121963	(72) 発明者	オーウェン, ジェフリー ロバート
(87) 国際公開日	平成18年11月16日(2006.11.16)		アメリカ合衆国 テキサス 76092-2871, サウスレーク, メイフェア
審査請求日	平成21年3月2日(2009.3.2)		プレイス 1401
(31) 優先権主張番号	60/679, 332	(72) 発明者	ブルックス, エイミー シー.
(32) 優先日	平成17年5月10日(2005.5.10)		アメリカ合衆国 テキサス 76028, バーレソン, シーアール 523 9208
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性成分、ポロキサマー界面活性剤もしくはメロキサポール界面活性剤およびグリコールを含有する懸濁処方物、ならびに眼の障害を処置するための医薬の製造のためのその使用

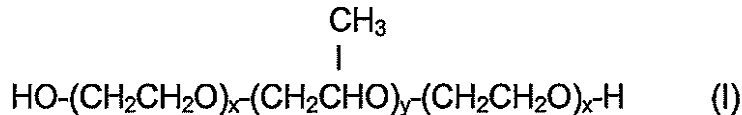
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

局所投与可能な水性眼用懸濁組成物であって、該組成物は、

- (a) 2.5 で 0.001 ~ 0.05% (w/v) の水溶性を有する眼用薬物；
- (b) 0.001 ~ 0.15% (w/v) の量の、ポロキサマー非イオン性界面活性剤またはメロキサポール非イオン性界面活性剤；
- (c) 少なくとも 1.0% (w/v) であるが 4.0% (w/v) 未満の量の、プロピレングリコール；グリセロール；ジプロピレングリコール；ジエチレングリコール；トリエチレングリコール；1,3-ブチレングリコール；2,3-ブチレングリコール；3-メチル-1,3-ブチレングリコール；ジグリセロール；エリトリトール；ペンタエリトリトール；およびネオペンチルグリコールからなる群より選択されるグリコール張度調整剤；ならびに
- (d) 水；
- を含有し、
- 該組成物は、150 ~ 500 mOsm / Kg の浸透圧重量モル濃度を有し、
- 該ポロキサマー非イオン性界面活性剤は、式：

【化 1】

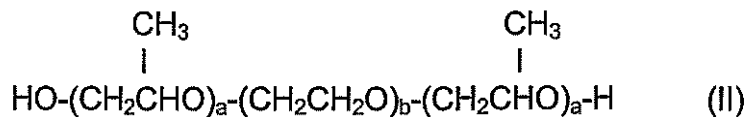


を有し、該式中、

x は 2 ~ 125 であり、そして y は 5 ~ 235 であり、但し、2x は 2x + y の 10 ~ 80 % であり、そして但し、該ポロキサマー非イオン性界面活性剤の数平均分子量は 1,100 ~ 14,600 であり；

該メロキサポール非イオン性界面活性剤は、式：

【化 2】



を有し、該式中、

a は 4 ~ 60 であり、そして b は 4 ~ 120 であり、但し、b は 2a + b の 10 ~ 80 % であり、そして但し、該メロキサポール非イオン性界面活性剤の数平均分子量は 1,900 ~ 7,000 である、

組成物。

【請求項 2】

前記眼用薬物は、非ステロイド性抗炎症化合物；カルボニックアンヒドラーゼインヒビター；抗真菌剤；ホスホジエステラーゼ I V インヒビター；レセプターチロシンキナーゼインヒビター；およびステロイドからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記眼用薬物は、ネパフェナク；プリンゾラミド；ナタマイシン；ロフルミラスト；フルオロメトロン；ヒドロコルチゾン；デキサメタゾン；プレドニゾロン；ロテプレドノール；およびメドリゾンからなる群より選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記眼用薬物は、ネパフェナクである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ポロキサマー非イオン性界面活性剤もしくはメロキサポール非イオン性界面活性剤は、式 (I) のポロキサマー非イオン性界面活性剤である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ポロキサマー非イオン性界面活性剤もしくはメロキサポール非イオン性界面活性剤は、式 (II) のメロキサポール非イオン性界面活性剤である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ポロキサマー非イオン性界面活性剤もしくはメロキサポール非イオン性界面活性剤は、0.005 ~ 0.12 % (w/v) の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記ポロキサマー非イオン性界面活性剤もしくはメロキサポール非イオン性界面活性剤は、0.1 % (w/v) の量で存在する、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記グリコール張度調整剤は、プロピレングリコール；グリセロール；およびこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記グリコール張度調整剤は、2.0 ~ 3.5 % (w/v) の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

前記グリコール張度調整剤は、3.0% (w/v) の量で存在する、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記組成物は、塩化金属塩および非イオン性張度調整剤からなる群より選択される張度調整剤をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記組成物は、緩衝剤；pH調整剤；キレート剤；および保存剤からなる群より選択される賦形剤をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記組成物は、高分子懸濁化剤を含まない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

局所投与可能な水性眼用懸濁組成物であって、該組成物は、

(a) 0.01 ~ 0.3% (w/v) の、ネパフェナク；

(b) 0.001 ~ 0.15% (w/v) の、ポロキサマー非イオン性界面活性剤もしくはメロキサポール非イオン性界面活性剤；

(c) 2.0 ~ 3.5% (w/v) の、プロピレングリコール；グリセロール；およびこれらの混合物からなる群より選択されるグリコール張度調整剤；

(d) 0.001 ~ 0.1% (w/v) の、エドト酸二ナトリウム；

(e) 0.001 ~ 0.01% (w/v) の、眼科的に受容可能な保存剤；ならびに

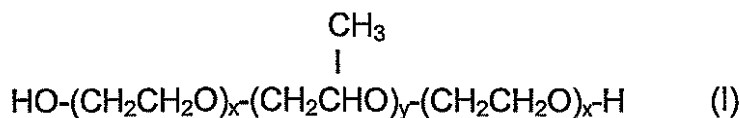
(f) 水；

を含有し、

該組成物は、7.5 ~ 8.0 の pH および 250 ~ 500 mOsm / Kg の浸透圧重量モル濃度を有し、

該ポロキサマー非イオン性界面活性剤は、式：

【化 3】

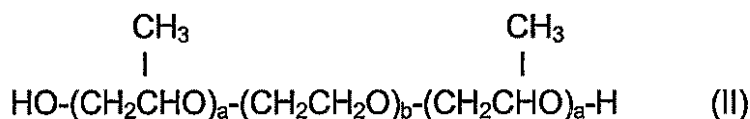


を有し、該式中、

x は 2 ~ 125 であり、そして y は 5 ~ 235 であり、但し、2x は 2x + y の 10 ~ 80% であり、そして但し、該ポロキサマー非イオン性界面活性剤の数平均分子量は 1,100 ~ 14,600 であり；

該メロキサポール非イオン性界面活性剤は、式：

【化 4】



を有し、該式中、

a は 4 ~ 60 であり、そして b は 4 ~ 120 であり、但し、b は 2a + b の 10 ~ 80% であり、そして但し、該メロキサポール非イオン性界面活性剤の数平均分子量は、1,900 ~ 7,000 である、

組成物。

【請求項 1 6】

亜硫酸ナトリウム；亜硫酸カリウム；亜硫酸マグネシウム；亜硫酸カルシウム；亜重硫酸ナトリウム；亜重硫酸カリウム；亜重硫酸マグネシウム；亜重硫酸カルシウム；メタ亜重硫酸ナトリウム；メタ亜重硫酸カリウム；およびメタ亜重硫酸カルシウムからなる群より選択される亜硫酸塩をさらに含有する、請求項 1 5 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

眼の障害を処置するための、局所投与可能な水性懸濁組成物であって、該組成物は、

(a) 薬学的に有効な量のネパフェナク；

(b) 0.001 ~ 0.15% (w/v) の量のポロキサマー非イオン性界面活性剤もしくはメロキサポール非イオン性界面活性剤；

(c) 少なくとも 1.0% (w/v) であるが 4.0% (w/v) 未満である量のグリコール張度調整剤；および

(d) 水；

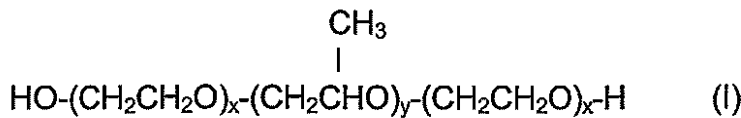
を含有し、

該組成物は、150 ~ 500 mOsm / Kg の浸透圧重量モル濃度を有し、

10

該ポロキサマー非イオン性界面活性剤は、式：

【化 5】



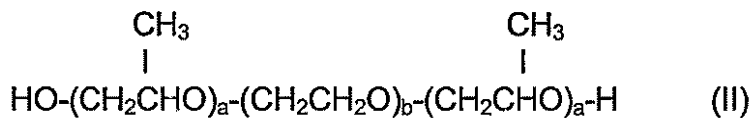
を有し、該式中、

x は 2 ~ 125 であり、y は 5 ~ 235 であり、但し 2x は 2x + y の 10 ~ 80% であり、そして但し、該ポロキサマー非イオン性界面活性剤の数平均分子量は 1,100 ~ 14,600 であり；

20

該メロキサポール非イオン性界面活性剤は、式：

【化 6】



を含有し、該式中、

a は 4 ~ 60 であり、b は 4 ~ 120 であり、但し b は 2a + b の 10 ~ 80% であり、そして但し、該メロキサポール非イオン性界面活性剤の数平均分子量は 1,900 ~ 7,000 であり、

30

該グリコール張度調整剤は、プロピレングリコール；グリセロール；ジプロピレングリコール；ジエチレングリコール；トリエチレングリコール；1,3-ブチレングリコール；2,3-ブチレングリコール；3-メチル-1,3-ブチレングリコール；ジグリセロール；エリトリトール；ペンタエリトリトール；およびネオペンチルグリコールからなる群より選択され；

そして但し、該眼の障害は、眼表面の疼痛；ブドウ膜炎；強膜炎；上強膜炎；角膜炎；外科手術によって誘導された炎症；眼内炎；虹彩炎；萎縮性黄斑変性；色素性網膜炎；医原性網膜炎；網膜裂孔および網膜孔；嚢胞様黄斑水腫；糖尿病黄斑水腫；糖尿病網膜炎；鎌状赤血球網膜炎；網膜静脈および網膜動脈閉塞；視神経症；滲出性黄斑変性；血管新生緑内障；角膜血管新生；毛様体炎；鎌状赤血球網膜炎；および翼状片からなる群より選択される、

40

組成物。

【請求項 18】

前記組成物は、

(a) 0.01 ~ 0.3% (w/v) の、ネパフェナク；

(b) 0.001 ~ 0.15% (w/v) の、前記ポロキサマー非イオン性界面活性剤もしくはメロキサポール非イオン性界面活性剤；

(c) 2.0 ~ 3.5% (w/v) の、プロピレングリコール；グリセロール；およびこ

50

これらの混合物からなる群より選択されるグリコール張度調整剤；

(d) 0.001 ~ 0.1% (w/v) の、エデト酸二ナトリウム；

(e) 0.001 ~ 0.01% (w/v) の眼科的に受容可能な保存剤；および

(f) 水；

を含有し、

該組成物は、7.5 ~ 8.0 の pH を有する、

請求項 17 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

(発明の背景)

本発明は、眼の障害を処置するための薬学的組成物に関する。詳細には、本発明は、ネパフェナクおよび他の眼用薬物の局所投与可能な懸濁処方物に関する。

【背景技術】

【0002】

ネパフェナクは、2-アミノ-3-ベンゾイルフェニルアセトアミドとしても知られる。眼の炎症および疼痛を処置するためのネパフェナクならびに3-ベンゾイルフェニル酢酸の他のアミド誘導体およびエステル誘導体の局所使用は、特許文献1に開示される。しかし、特許文献1によれば、3-ベンゾイルフェニル酢酸誘導体を含有する組成物は、種々の局所投与可能な眼用組成物(例えば、液剤、懸濁剤、ゲル剤または軟膏)に処方され得る。この組成物は、必要に応じて、保存剤(例えば塩化ベンザルコニウム)および増粘剤(例えば、カルボマー、ヒドロキシエチルセルロースもしくはポリビニルアルコール)を含有する。しかし、特許文献1は、ポロキサマー界面活性剤もしくはメロキサポール(meroxapol)界面活性剤とプロピレングリコールとの組み合わせを含有するネパフェナクまたは他の眼用薬物の処方物を何ら開示していない。

20

【0003】

局所投与可能な薬物の角膜フラックス(corneal flux)を増大する試みは、時々行われてきた。多くのグリコール類(プロピレングリコールを含む)は、「透過増強剤」として公知である。例えば、特許文献2を参照。この特許は、皮膚への局所適用のためのコルチコステロイドの処方物を開示する。この参照処方物は、プロピレングリコールを皮膚浸透増強剤として含む。

30

【0004】

局所投与可能な眼用薬物のための角膜浸透増強剤もまた、探索されている。例えば、角膜浸透増強剤としてのドデシルマルチシドの使用を開示する特許文献3を参照のこと。また、ドデシルマルチシドに加えて粘膜組織に対する他の浸透増強剤を開示する特許文献4および特許文献5もまた、参照のこと。これらの浸透増強剤は、局所投与された薬物の角膜浸透を増大することが意図される。

【0005】

ポロキサマー界面活性剤、メロキサポール界面活性剤およびポロキサミン界面活性剤は、公知である。これらは、コンタクトレンズケア溶液および抗炎症組成物を含む治療用眼用組成物において使用されている。例えば、特許文献6、特許文献7、特許文献8および特許文献9を参照。

40

【0006】

ポロキサマー界面活性剤およびメロキサポール界面活性剤(Pluronic(登録商標)界面活性剤およびPluronic(登録商標)R界面活性剤として市販されているものが挙げられる)およびプロピレングリコールは、別個に、局所投与可能な眼用組成物において有用であることが公知であるが、これらは、ネパフェナクと組み合わせて使用されたことはなく、水に溶けにくい眼用薬物の角膜浸透に対するその複合効果は、開示されていない。

【特許文献1】米国特許第5,475,034号明細書

50

【特許文献2】米国特許第6,765,001号明細書
 【特許文献3】米国特許第5,369,095号明細書
 【特許文献4】米国特許第6,630,135号明細書
 【特許文献5】米国特許第6,835,392号明細書
 【特許文献6】米国特許第6,037,328号明細書
 【特許文献7】米国特許第6,544,953号明細書
 【特許文献8】米国特許第6,486,215号明細書
 【特許文献9】米国特許第5,631,005号明細書
 【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

【0007】

(発明の要旨)

本発明の組成物は、水に溶けにくい、ネパフェナクまたは他の眼用薬物の水性懸濁組成物である。本発明の組成物は、ポロキサマー界面活性剤またはメロキサポール界面活性剤とグリコール張度調整剤との組み合わせを含有する。従来の懸濁組成物とは異なり、本発明の組成物は、水溶性高分子懸濁化剤もしくは粘度増強剤(例えばカルボポール(carbopol))を含まない。

【0008】

ポロキサマー界面活性剤もしくはメロキサポール界面活性剤とプロピレングリコールとの組み合わせを含有する溶けにくい眼用薬物の懸濁組成物は、このような賦形剤の組み合わせを含有しない類似の組成物よりも、このような薬物の有意に大きい角膜浸透を示す。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

(発明の詳細な説明)

他に示されない限り、全ての成分濃度は、重量/容積の百分率(%w/v)の単位で示される。

【0010】

本明細書中で使用される場合、「水に溶けにくい」もしくは「溶けにくい眼用薬物」は、25で0.001~0.05%の範囲の溶解性の限界を有する薬物を意味する。

【0011】

30

本発明の水性組成物は、薬学的に有効な量のネパフェナクまたは他の溶けにくい眼用薬物を含有する。ネパフェナクは、公知の非ステロイド性抗炎症化合物である。これは、公知の方法によって製造され得る。例えば、米国特許第5,475,034号および同第4,313,949号(これらの全内容は参考として援用される)を参照。本発明のネパフェナク組成物は、一般に、0.01~0.3%(w/v)のネパフェナクを含有し、好ましくは0.03~0.1%(w/v)のネパフェナクを含有する。

【0012】

特に、本発明の組成物の増大した角膜浸透により、ネパフェナクは、眼の表面の眼の障害のみでなく、眼の裏側の眼の障害を処置するためにも使用され得る。例えば、本発明の局所投与可能なネパフェナク組成物は、眼表面の疼痛、ブドウ膜炎、強膜炎、上強膜炎、角膜炎、外科手術によって誘導された炎症、眼内炎、虹彩炎、萎縮性黄斑変性、色素性網膜炎、医原性網膜症、網膜裂孔および網膜孔、嚢胞様黄斑水腫、糖尿病黄斑水腫、糖尿病網膜症、鎌状赤血球網膜症、網膜静脈および網膜動脈閉塞、視神経症、滲出性黄斑変性、血管新生緑内障、角膜血管新生、毛様体炎、鎌状赤血球網膜症および翼状片を処置するために使用され得る。

40

【0013】

この組成物は、ネパフェナク以外の溶けにくい薬物化合物を含有し得る。例えば、本発明の組成物は、溶けにくいカルボニックアンヒドラーゼインヒビター(例えば、プリンゾラミド);抗真菌剤(例えば、ナタマイシン(natamycin));ホスホジエステラーゼIV(PDE-IVまたはPDE-4)インヒビター(例えば、ロフルミラスト)

50

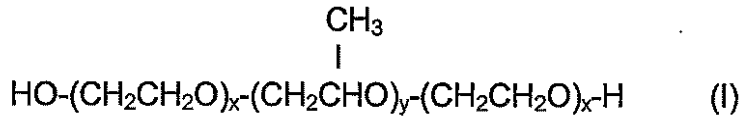
; レセプターチロシンキナーゼインヒビター; ステロイド (例えば、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、ロテプレドノールまたはメドリゾン (medrysone)); または水に溶けにくい非ステロイド性抗炎症剤を、含有し得る。上記の全ては公知の化合物であり、公知の方法によって製造され得る。

【0014】

1種の溶けにくい眼用薬物に加えて、本発明の組成物は、式Iのポロキサマー非イオン性界面活性剤または式IIのメロキサポール非イオン性界面活性剤を含む:

【0015】

【化7】

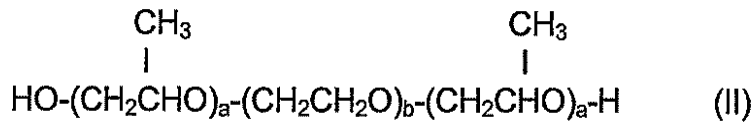


10

式中、xは2~125であり、yは5~235であり、但し、2xは2x+yの10~80%であり、そして但し、上記ポロキサマー非イオン性界面活性剤の平均分子量数は1,100~14,600であり;

【0016】

【化8】



20

式中、aは4~60であり、bは4~120であり、但し、bは2a+bの10~80%であり、そして但し、上記メロキサポール非イオン性界面活性剤の平均分子量数は、1,900~7,000である。

【0017】

上記式Iおよび式IIのポロキサマー非イオン性界面活性剤およびメロキサポール非イオン性界面活性剤は、ポリ(オキシエチレン)ブロックコポリマーおよびポリ(オキシプロピレン)ブロックコポリマーである。これらは、Pluronic (登録商標) 界面活性剤およびPluronic (登録商標) R 界面活性剤として公知であり、かつBASF Corporation, Performance Products, Florham Park, New Jerseyから市販されている。ポロキサマーおよびメロキサポールは、このような界面活性剤についてThe CTFI International Cosmetic Ingredient Dictionaryに採用された名称である。

30

【0018】

最も好ましいポロキサマー界面活性剤は、xが約23であり、yが約67であり、そしてこのポロキサマー界面活性剤の平均分子量数が約5,900であるポロキサマー界面活性剤である。このポロキサマー界面活性剤は、Pluronic (登録商標) P104として市販されている。

40

【0019】

本発明の組成物は、総量0.001~0.15%の、式Iのポロキサマー界面活性剤または式IIのメロキサポール界面活性剤を含む。ポロキサマー界面活性剤の混合物およびメロキサポール界面活性剤の混合物、ならびにポロキサマー界面活性剤とメロキサポール界面活性剤との両方の混合物が、本発明の範囲内に含まれる。ポロキサマー界面活性剤またはメロキサポール界面活性剤の総濃度が高くなると、眼用薬物のアベイラビリティが低下し得る。好ましくは、本発明の組成物は、総量0.005~0.12%のポロキサマー界面活性剤またはメロキサポール界面活性剤を含有する。最も好ましくは、本発明の組成

50

物は、総量 0.1% のポロキサマー界面活性剤またはメロキサポール界面活性剤を含有する。

【0020】

眼用薬物およびポロキサマー界面活性剤またはメロキサポール界面活性剤に加えて、本発明の組成物は、グリコール張度調整剤を、少なくとも1%であるが4.0%未満の総量で含有する。このグリコール張度調整剤は、以下からなる群より選択される：プロピレングリコール；グリセロール；ジプロピレングリコール；ジエチレングリコール；トリエチレングリコール；1,3-ブチレングリコール；2,3-ブチレングリコール；3-メチル-1,3-ブチレングリコール；ジグリセロール；エリトリトール；ペンタエリトリトール；およびネオペンチルグリコール。グリコール張度調整剤の混合物が、本発明の範囲内に含まれる。多すぎるグリコール張度調整剤は、その浸透圧重量モル濃度が高すぎるので、投与の際に不快な組成物を生じる。本発明の組成物は、150~500 mOsm/Kgの浸透圧重量モル濃度を有する。好ましくは、グリコール張度調整剤の総量は、2.0~3.5%である。もっとも好ましくは、本発明の組成物中のグリコール張度調整剤の総量は、3.0%である。この型の張度調整剤は、公知であり、そして多くは市販されている。好ましいグリコール張度調整剤は、プロピレングリコール、グリセロール、およびこれらの混合物である。

10

【0021】

本発明の組成物は、必要に応じて、塩化金属塩（例えば塩化ナトリウム）または非イオン性張度調整剤（例えばマンニトール）を、さらなる張度調整剤として含有する。

20

【0022】

本発明の水溶性組成物は、必要に応じて、以下からなる群より選択される1種以上の賦形剤を含有する：緩衝剤、pH調整剤、キレート剤および保存剤。緩衝剤としては、以下が挙げられる：リン酸緩衝液（リン酸二ナトリウムおよびリン酸一ナトリウムを含む）；ホウ酸緩衝液（例えば、ホウ酸およびホウ酸ナトリウム）；およびクエン酸緩衝液。緩衝剤は、組成物の標的pH（一般的に、pH6.5~8.5の範囲である）に基づいて選択される。組成物についての標的pHは、選択した眼用薬物に依存する。ネパフェナクの場合、望ましいpHは7.0~8.5であり、好ましくは7.5~8.0であり、そして最も好ましくは7.8である。眼科的に受容可能なpH調整剤は、公知であり、以下が挙げられるが、これらに限定されない：塩酸（HCl）および水酸化ナトリウム（NaOH）。

30

【0023】

好ましいキレート剤としては、エデト酸二ナトリウム；エデト酸三ナトリウム；エデト酸四ナトリウム；およびジエチレンアミンペントアセテートが挙げられる。最も好ましくは、エデト酸二ナトリウムである。含まれる場合、キレート剤は、代表的に、0.001~0.1%の量で存在する。エデト酸二ナトリウムの場合、キレート剤は、好ましくは0.01%の濃度で存在する。

【0024】

多くの眼科的に受容可能な保存剤が公知であり、これらとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ハロゲン化ベンザルコニウムおよびポリクオタニウム-1。最も好ましい保存剤は、塩化ベンザルコニウム（「BAC」）およびポリクオタニウム-1である。塩化ベンザルコニウムの場合、保存剤は、好ましくは0.001~0.01%、最も好ましくは0.005%の量で存在する。

40

【0025】

本発明の組成物は、必要に応じて、亜硫酸塩を含有する。亜硫酸塩の例としては、亜硫酸ナトリウム；亜硫酸カリウム；亜硫酸マグネシウム；亜硫酸カルシウム；亜重硫酸ナトリウム；亜重硫酸カリウム；亜重硫酸マグネシウム；亜重硫酸カルシウム；メタ亜重硫酸ナトリウム；メタ亜重硫酸カリウム；およびメタ亜重硫酸カルシウムが挙げられる。含まれる場合、亜硫酸塩は、代表的に、0.01~1%の量で存在する。

【0026】

本発明の組成物は、水性薬学的懸濁組成物を調製する従来の方法によって調製され得る

50

。これらの方法としては、ボールミルのようなサイジング (s i z i n g) 技術を使用して薬物をサイジングすることが挙げられる。例えば、溶けにくい薬物を含有するスラリー、界面活性剤およびサイジングビーズを、所望の粒子サイズの薬物が得られるまで十分にかき回す。次いで、サイジングビーズを、スラリーと分離し、そしてこのスラリーを、残りの水性成分に加える。しかし、好ましくは、本発明の組成物は、特定の様式で製造される。好ましい方法に従うと、薬物は、まずポロキサマー界面活性剤もしくはメロキサポール界面活性剤とプロピレングリコールとの混合物に添加される。好ましくは、この薬物がこの混合物と一緒に攪拌される間、この混合物は (例えば 5 0 まで) 加温され、薬物の溶解の速度を上げ、かつ溶解を増大する。薬物の溶解を最大化した後、残りの水性成分 (例えば、水、緩衝剤、pH調整剤、キレート剤、保存剤) を激しく攪拌しながらその溶解した薬物に加える。混合物を形成するための残りの水性成分の添加の順番は、重要ではない。上記懸濁組成物を調製するこの好ましい方法は、ボールミルによって薬物をサイジングする必要なく、薬物の微細な懸濁液を生じる。一般に、本発明の懸濁組成物についての標的粒子サイズは、0.1 ~ 100 μm の範囲であり、好ましくは 0.5 ~ 50 μm の範囲である。

10

【 0 0 2 7 】

以下の実施例は、本発明を例示することを意図するが、限定することを意図しない。

【 実施例 】

【 0 0 2 8 】

(実施例 1)

以下に示す処方物は、本発明の組成物の代表例である。

20

【 0 0 2 9 】

【 表 1 】

	1	1A
成分	% (w/v)	% (w/v)
ネパフェナク	0.1	0.1
ポロキサマー (Pluronic [®] P104)	0.1	0.1
プロピレングリコール	3.0	3.0
エデト酸二ナトリウム	0.01	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.005	0.005
ホウ酸	0.06	0.06
ホウ酸ナトリウム	0.02	0.02
亜硫酸ナトリウム	---	0.09
NaOH/HCl	pH 7.5 ~ 8.0 まで	pH 7.5 ~ 8.0 まで
精製水	100 まで	100 まで

30

(実施例 2)

以下に示す処方物は、本発明の組成物の代表例である。

40

【 0 0 3 0 】

【表 2】

	2
成分	% (w/v)
PDE-IV インヒビター	1.0
ポロキサマー (Pluronic [®] P104)	0.1
プロピレングリコール	3.0
エデト酸二ナトリウム	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.005
リン酸二ナトリウム	0.1~0.2
NaOH/HCl	pH 7.2~8.0 まで
精製水	100 まで

10

(実施例 3)

表 1 に示す処方物を調製し、そしてエキソピボ角膜浸透モデルにおいて評価した。この角膜浸透結果もまた、表 1 に示す。処方物 A ~ C を、ネパフェナクをチロキサポール (tyloxapol) および / またはポリソルベート 80 を含有するスラリー中で約 18 時間にわたってボールミルすることによって、調製した。処方物 A A を、ネパフェナクを Pluronic (登録商標) P-104 とプロピレングリコールとの混合物中に溶解し、次いで、残りの成分を加えることによって調製した。エキソピボ角膜浸透ウサギモデルを、以下に簡潔に記載する。

20

【0031】

ウサギを、最初にケタミン (30 mg / Kg) およびキシラジン (6 mg / Kg) で麻酔し、その後過量の SLEEP AWAY (登録商標) (ペントバルビタールナトリウム、26% 溶液の 1 ml) を辺縁耳静脈に注射することによって屠殺した。インタクトな眼を、眼瞼および結膜嚢とともに摘出し、O₂ / CO₂ (95 : 5) で飽和させた約 70 ml の新鮮な BSS PLUS (登録商標) 洗浄溶液中で直ちに保存した。1 時間以内に、摘出したウサギの眼を Schoenwaldら, 「Corneal Penetration Behavior of - Blocking Agents I: Physicochemical Factors」, Journal of Pharmaceutical Sciences, 72 (11) (1983 年 11 月) に記載されている改変灌流チャンパー中に置いた。チャンパー中に置いた後、7.5 ml の BSS PLUS (登録商標) をチャンパーの受容側に攪拌しかつバブリングしながら入れ、そして直ちにふたをして、夾雑物の混入を避けた。次いで、7 ml の各試験処方物を、このチャンパーのドナー側に、攪拌しかつバブリングしながら 5 分間にわたって入れた。その後、このドナーチャンパーを吸引によって空にし、そして 7 ml の BSS PLUS (登録商標) で約 15 秒間にわたって満たした。この吸引と BSS PLUS (登録商標) によるすすぎを 7 回繰り返し、そして 8 回目の充填において BSS PLUS (登録商標) をドナーチャンパー中に残した。サンプルを、受容チャンパーから 5 時間の間 30 分毎に取り除き、そして試験薬物のレベルを、HPLC を用いて決定した。次いで、受容チャンパー区画における薬物蓄積の速度および 5 時間の蓄積を、データのグラフから計算した。

30

40

【0032】

試験薬物を 0.25 ミクロンスクリーンを通して濾過した後に、試験薬物の溶解性を、HPLC 分析を用いて決定した。

【0033】

(表 1)

50

【 0 0 3 4 】

【 表 3 】

成分	処方物 (% w/v)			
	A	B	C	AA
ネパフェナク	0.1	0.1	0.1	0.1
カルボポール 974P	0.5	0.5	---	---
塩化ナトリウム	0.4	0.4	0.28	---
マンニトール	2.4	2.4	---	---
チロキサポール	0.01	0.01	---	---
リン酸二ナトリウム	---	---	0.18	---
ホウ酸	---	---	---	0.07
Pluronic® P-104	---	---	---	0.1
プロピレングリコール	---	---	---	3
ポリエチレングリコール	---	---	5	---
ポリソルベート 80	---	---	0.5	---
ヒドロキシプロピル メチルセルロース (HPMC 2910)	---	---	0.5	---
ドデシルマルトシド	---	0.05	---	---
エデト酸二ナトリウム	0.01	0.01	---	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.005	0.005	---	0.005
NaOH/HCl (右記のpHまで)	7.5	7.5	7.5	7.8
浸透圧重量 モル濃度 (mOsm)	---	296	330	371
溶解性 (ppm)	26	16	49	21
蓄積速度 ($\mu\text{g}/\text{分}$)	0.0126	0.011	0.0108	0.049
標準偏差	0.0007	0.002	0.0001	0.006
5時間の蓄積 (μg)	4.2	3.8	3.5	13.5
標準偏差	0.2	0.6	0.1	1.4

処方物 B は、公知の浸透増強剤であるドデシルマルトシド（「DDM」）を加えた処方物 A と同じである。結果は、B の浸透が僅かに A より劣ることを示し、DDM は試験した処方物における効果的な浸透増強剤ではないことを示す。

【 0 0 3 5 】

処方物 C は、ポリエチレングリコール（5%）を含有する、粘性の高い処方物である。ネパフェナクの溶解性は、処方物 A と比較してほぼ二倍であるが、浸透結果は A に劣る。

【 0 0 3 6 】

処方物 AA は、本発明に従う処方物である。これは、ポロキサマー界面活性剤とプロピレングリコールとの組み合わせを含有する。この浸透結果は、A より優れている。

【 0 0 3 7 】

(実施例4)

表2に示す処方物を調製し、そして上述のエキソピボ角膜浸透モデルにおいて評価した。角膜浸透結果もまた、表2に示す。全ての処方物を、処方物AAと同じ様式で調製した。

【0038】

(表2)

【0039】

【表4】

成分	処方物 (% w/v)									
	D	BB	CC	AA	DD	EE	FF	GG	HH	II
ネパフェナク	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
リン酸 二ナトリウム	0.16	---	---	---	---	---	---	---	---	---
ホウ酸	---	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
Pluronic® P-104	---	0.005	0.05	0.1	0.2	0.5	1	1.5	2	3
プロピレン グリコール	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
エдет酸 二ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.001	0.001
塩化 ベンザルコニウム	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
NaOH/HCl 右記のpHまで	7.8	7.87	7.88	7.86	7.81	7.82	7.84	7.82	7.84	7.86
浸透圧重量モル濃度 (mOsm)	439	415	376	371	371	359	370	380	391	403
溶解性 (ppm)	15	21	19	21	24	33	26	40	52	70
エキソピボ角膜浸透結果										
蓄積速度 ($\mu\text{g}/\text{分}$)	0.035	0.053	0.053	0.049	0.031	0.038	0.029	0.025	0.037	0.035
標準偏差	0.004	0.009	0.004	0.006	0.005	0.001	0.002	0.002	0.001	0.01
5時間の蓄積 (μg)	9.6	14.9	14.6	13.5	8.6	10.6	8.1	7.0	10.1	9.6
標準偏差	1.0	2.1	0.9	1.4	1.5	0.2	0.3	0.6	0.2	2.8

表2に示す処方物の各々は、3%のプロピレングリコールを含有する。ポロキサマー界面活性剤(Pluronic(登録商標)P-104)の量は、0%(処方物D)から3%(処方物II)まで異なる。結果は、この範囲にわたって、ネパフェナクの溶解性が、15ppmから70ppmまでに増大することを示す。しかし、薬物浸透データは、角膜薬物浸透が、0.1%のポロキサマー濃度までポロキサマー濃度の上昇と共に増大し、その後、ポロキサマー濃度の増大と共に角膜浸透が低下することを示す。

【0040】

(実施例5)

表3に示す処方物を調製し、そして上述のエキソピボ角膜浸透モデルにおいて評価した。角膜浸透結果もまた、表3に示す。処方物Eを、処方物Aと同じ様式で調製した。処方物JJを、処方物AAと同じ様式で調製した。

【0041】

(表3)

【0042】

【表 5】

成分	処方物 (% w/v)	
	E	JJ
ブリンゾラミド	1	1
カルボマー 974P	0.4	---
ホウ酸	---	0.07
マンニトール	3.3	---
チロキサポール	0.025	---
塩化ナトリウム	0.25	---
Pluronic® P-104	---	0.1
プロピレングリコール	---	3
エデト酸二ナトリウム	0.01	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.01	0.005
NaOH/HCl (右記のpHまで)	7.5	7.87
浸透圧重量モル濃度 (mOsm)	300	390
溶解性 (ppm)	425	529
エキソビボ角膜浸透結果		
蓄積速度 ($\mu\text{g}/\text{分}$)	0.0071	0.20
標準偏差	0.0001	0.05
5時間の蓄積	2.8	50
標準偏差	0.3	9

表 3 に示す浸透結果は、薬物がネパフェナクではなく別の溶けにくい眼用薬物である場合に、本発明の組成物が優れた角膜浸透を有することを実証する。この場合、溶けにくい眼用薬物は、ブリンゾラミドとして知られるカルボニックアンヒドラーゼインヒビターである。

【 0 0 4 3 】

(実施例 6)

表 4 に示す処方物を調製し、そして上述のエキソビボ角膜浸透モデルにおいて評価した。角膜浸透結果もまた、表 4 に示す。処方物 F を、処方物 A と同じ様式で調製した。処方物 K K を、処方物 A A と同じ様式で調製した。

【 0 0 4 4 】

(表 4)

【 0 0 4 5 】

【表 6】

成分	処方物 (% w/v)	
	F	KK
デキサメタゾン	0.1	0.1
ホウ酸	---	0.07
ポリソルベート 80	0.05	---
リン酸ナトリウム (二塩基)	0.2	---
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5	---
Pluronic® P-104	---	0.1
プロピレングリコール	---	3
エデト酸二ナトリウム	0.01	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.01	0.005
NaOH/HCl (右記の pH まで)	5.4	7.89
浸透圧重量モル濃度 (mOsm)	300	422
溶解性 (ppm)	85	92
エキソビボ角膜浸透結果		
蓄積速度 ($\mu\text{g}/\text{分}$)	0.0015	0.019
標準偏差	0.0003	0.004
5時間の蓄積	0.59	5.0
標準偏差	0.1	1.5

表 4 に示す浸透結果は、薬物がネパフェナクではなく別の溶けにくい眼用薬物である場合に、本発明の組成物が優れた角膜浸透を有することを実証する。この場合、溶けにくい眼用薬物は、デキサメタゾンである。

【 0 0 4 6 】

本発明は、特定の好ましい実施形態に対する参照によって説明されているが、本発明は、他の特定の形態またはその変形において、本発明の精神もしくは本質的な特徴から逸脱することなく実現され得ることが、理解されるべきである。従って、上記の実施形態は、全ての面において例示的であって制限的でないと考えられ、本発明の範囲は、上述の説明ではなく添付の特許請求の範囲によって示される。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/542	(2006.01)	A 6 1 K 31/542
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/573	(2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 31/569	(2006.01)	A 6 1 K 31/569
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06

(72)発明者 グラフ, グスタフ
アメリカ合衆国 テキサス 76031, クリバーン, カウンティ ロード 809 650
0

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特開2003-176228(JP, A)
特表2001-527574(JP, A)
特開2002-332225(JP, A)
国際公開第2003/053405(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/00-9/72,
A61K31/00-31/80,
A61K47/00-47/48,
A61P1/00-43/00