



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/19, 47/40, 47/32, 47/18, 9/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/22088</p> <p>(43) 国際公開日 1996年7月25日(25.07.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02680 (22) 国際出願日 1995年12月26日(26.12.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/24485 1995年1月20日(20.01.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) わかもと製薬株式会社 (WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 武内正史(TAKEUCHI, Masanobu)[JP/JP] 丸山浩樹(MARUYAMA, Hiroki)[JP/JP] 高橋浩恵(TAKAHASHI, Hiroe)[JP/JP] 小熊 徹(OGUMA, Touro)[JP/JP] 前田 孚(MAEDA, Makoto)[JP/JP] 〒103 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 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, FI, HU, JP, KR, NO, RU, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : ANTI-INFLAMMATORY EYEDROPS</p> <p>(54) 発明の名称 抗炎症点眼剤</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Anti-inflammatory eyedrops comprising: (a) 0.05 to 0.7 w/v % of diclofenac sodium; (b) 1 to 10 w/v % of <math>\gamma</math>-cyclodextrin; (c) 1 to 20 w/v % of polyvinylpyrrolidone; and (d) 0.002 to 0.01 w/v % of benzethonium chloride, or 0.002 to 0.005 w/v % of benzalkonium chloride; and having a pH value of 7.0 to 8.5. The eyedrops contain diclofenac sodium at a concentration over a wide range, remain stable for a long period of time, and little irritate the eyes.</p>		

(57) 要約

- (a) ジクロフェナクナトリウムを0.05~0.7重量/容量%、
- (b) γ-シクロデキストリンを1~10重量/容量%、
- (c) ポリビニルピロリドン(ポリビニルピロリドン)を1~20重量/容量%、及び
- (d) 塩化ベンゼトニウムを0.002~0.01重量/容量%、または  
塩化ベンザルコニウムを0.002~0.005重量/容量%含有し、  
pHが7.0~8.5である抗炎症点眼剤。

この抗炎症点眼剤は、ジクロフェナクナトリウムを広範囲の濃度で含有し、長期間にわたって安定であり、しかも眼刺激が少ない。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LS	レソト	SG	シンガポール
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GE	イギリス	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GU	ギンガ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TR	トルコ
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モロッコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

## 明細書

## 抗炎症点眼剤

## 技術分野

本発明は、水溶性シクロデキストリンである $\gamma$ -シクロデキストリン（以下 $\gamma$ -CyDと略す）とポリビニルピロリドン（以下PVPと略す）を配合し、長期の保存安定性を示し、かつ、眼刺激を緩和したジクロフェナクナトリウム（以下DFNaと略す）を有効成分とする抗炎症点眼剤に関する。

## 従来技術

非ステロイド性抗炎症剤DFNaの水溶性点眼剤はその強力なプロスタグランジン合成阻害作用から白内障手術時における術後の炎症症状、術中、術後合併症の防止に用いられている。非ステロイド性抗炎症剤は点眼剤とした場合、ほとんど例外なく粘膜や眼を刺激し、強烈な眼痛作用を示す。

本発明者らは、さきにこの非ステロイド性抗炎症剤によって引き起こされる眼刺激や眼痛作用を緩和する目的で、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセン、及びフルフェナム酸から選ばれる非ステロイド性抗炎症剤を主薬として含有し、且つ、カルシウムまたはマグネシウムと生理的に許容し得る酸との塩を眼刺激緩和剤として含有することを特徴とする消炎点眼剤を提供した（特公平1-19362）。また、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートまたは $\alpha$ 及び $\beta$ シクロデキストリンを溶解助剤としてDFNaに対して5～10倍量（重量）含有してなる抗炎症点眼剤を提供した（特公平2-6329）。さらに、本発明者らはDFNaに化学修飾した $\beta$ -シクロデキストリンを配合することにより、点眼直後の眼刺激もなく、保存安定性にもすぐれた点眼剤を開発し、特許出願した（特開平6-16547）。

さらにまた、DFNaを活性成分とし、緩衝剤、溶解助剤及び保存剤からなる水溶液に、活性成分及び保存剤に対する安定剤として2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオールまたは10個までの炭素原子を有するその

同族体を含んでいることを特徴とする治療薬が開示されている（特開昭62-242617）。一方、シクロデキストリンを配合した点眼剤については、2-（2-フルオロ-4-ビフェニル）プロピオン酸またはその塩と $\beta$ -シクロデキストリン（以下 $\beta$ -CyDと略す）または $\gamma$ -CyDを含有させた抗炎症眼科用液剤（特公平3-30571）、2-（2-フルオロ-4-ビフェニル）プロピオン酸またはその塩、 $\beta$ -CyDまたは $\gamma$ -CyDおよびカルシウム塩またはマグネシウム塩を含有させた抗炎症眼科用液剤（特開昭60-136516）、あるいは、3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンズオキサジン-4-酢酸またはその塩を主薬とし、シクロデキストリンを含有してなる水性液剤（特開平5-213757）が開示されている。

しかしながら、生理的に許容し得る酸のカルシウムまたはマグネシウム塩は、眼刺激緩和に対しては満足する効果を示したが、長期保存安定性に欠ける難点があった。特公平2-6329に開示されている $\alpha$ -シクロデキストリンには、DFNaによる眼刺激を緩和する作用がなく、 $\beta$ -CyDでは弱い眼刺激緩和作用がみられたものの、その効果は充分ではなかった。その後、本発明者らは化学修飾した水溶性 $\beta$ -CyDをDFNaに対して7~50倍のモル比で配合することにより、眼刺激緩和、保存安定性において良好な結果が得られることをみいだした（特開平6-16547）、しかし、0.1%を越えるDFNa濃度では眼刺激緩和は充分ではなかった。特開昭62-242617に例示されている点眼剤は、保存安定性においてはかなりの効果を示すが、点眼直後の刺激が強く、なお満足するものとはいえない。

また、前記の特公平3-30571の改良特許である特開昭60-136516及び特開平5-213757には $\beta$ -CyD及び $\gamma$ -CyDがその有効成分に対し眼刺激緩和作用を有することが開示されているが、 $\gamma$ -CyDについては、いずれも十分な効果は得られていない。

一方、 $\gamma$ -CyDは、化学修飾した水溶性 $\beta$ -CyDに比べ、同程度かそれ以上に局所安全性が高いことが知られている（上釜、Pharm. Tech. Japan、7（2）、143、1991）。従来、 $\gamma$ -CyDは量産化が難しく、

価格も $\beta$ -CyDの約100倍と極めて高価で、経済的な面から殆ど利用されていなかった。しかし、最近になり新たな製造技術が開発され、低価格で提供されるようになってきたことから、医薬品添加剤として注目を集めている。

#### 発明の開示

そこで、本発明者らは、 $\gamma$ -CyDを使用して、点眼直後の眼刺激がなく、長期保存安定性を有し、かつ、広範囲の濃度で使用できるDFNaを主薬とする点眼剤を開発するため鋭意研究した結果、DFNa、 $\gamma$ -CyD、PVPと防腐剤として塩化ベンゼトニウム又は塩化ベンザルコニウムを組み合わせ、pHを7.0~8.5に調整することにより叙上の目的が達成されることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明はDFNa、 $\gamma$ -CyD、PVPと塩化ベンゼトニウム又は塩化ベンザルコニウムを含有し、かつ、pHが7.0~8.5の抗炎症点眼剤に関する。

DFNaのヒトの眼に対する刺激は通常DFNa濃度が0.05%以上になると強くなる。本発明者らは、 $\gamma$ -CyDを併用し、pHを7.0~8.5に調整することにより眼に対する刺激が大幅に緩和されること、また、各種眼疾患の病態に応じて十分な治療効果を発揮し得る高濃度化が可能となり、さらに、これにPVPと防腐剤として塩化ベンゼトニウム又は塩化ベンザルコニウムを共存させることにより長期間安定な点眼剤となしうることなど、全く新たな驚くべき知見を見出し、本発明を完成するに至った。

従来、DFNa濃度は眼に対する強い刺激作用のため、点眼剤としての製品化は0.1%が上限であった。しかし、本発明の点眼剤では、1~10%の $\gamma$ -CyDを併用し、pHを7.0~8.5に調整することにより、眼に対する刺激が大幅に緩和され、0.7%まで高濃度化が可能となり、従って、その適用範囲が著しく拡大される。

高濃度のDFNaは眼内プロスタグランジン抑制作用及びアトロピン散瞳効果をより一層顕著に示すので、眼科的外科手術（白内障、緑内障、網膜剥離、硝子体除去、斜視など）時における散瞳保持と消炎あるいは術後の治療効果に著効を示すだけでなく、さらに一般的眼科疾患、すなわち、ベーチェット病をはじめ内

因性ぶどう膜炎、外眼部炎症性疾患（結膜炎、角膜炎、上強膜炎、瞼裂斑炎、麦粒腫など）などプロスタグランジンの関係する症状に大きな治療効果を示すものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明で用いられる $\gamma$ -CyDは、低濃度から高濃度までの広範囲のDFNa濃度で眼刺激を大幅に緩和する。かかる広範囲にわたる効果は $\gamma$ -CyDに固有のもので他の水溶性シクロデキストリンにはみられない。

本発明で用いられるPVPは、処方中の $\gamma$ -CyDに由来する不溶性異物の発生を防止する。特開平5-213757にはPVPを含めてそれ以外の水溶性高分子、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、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、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール等による不溶性異物の発生防止効果が開示されているが、本発明者らがその技術を試みたところではPVP以外の水溶性高分子には効果がなく、PVPに固有のものである。

本発明に用いられるPVPは、フィケンチャーのK値（以下K値と略す）が10～95の範囲のものが好ましい。このようなPVPはビーエーエスエフジャパン（株）から、コリドン12PF、同17PF、同25、同30及び同90の商品名で、東京化成工業（株）から、PVP K15、同K30、同K60及び同K90の商品名で販売されており、いずれも容易に入手することができる。

本発明で用いられる防腐剤は、長期保存安定性の点眼剤の提供を目的とする意味から、塩化ベンゼトニウムまたは塩化ベンザルコニウムが特に選ばれる。すなわち、本発明者らの実験によれば表3に示すように極めて特徴的で、塩化ベンゼトニウムまたは塩化ベンザルコニウムが他の防腐剤に比べはるかに異物発生の防止効果が優れていることを示している。

本発明の点眼剤は、DFNaと $\gamma$ -CyDを精製水に添加溶解し、さらに、PVP及び塩化ベンゼトニウム又は塩化ベンザルコニウムを配合し緩衝剤及びpH調節剤でpHを7.0～8.5に調整することによって調製される。

本発明の最終組成物中のDFNaの濃度は0.05～0.7%（w/v%、以

下同様)で、特に0.1~0.5%が好ましい。DFNa濃度が0.05%より低いと抗炎症の治療効果が弱いので実用性がなく、0.7%より高いと組成物の調製が困難になる。

本発明の最終組成物中の $\gamma$ -CyDの濃度は1~10%で、特に3~10%が好ましい。前記のDFNaの濃度範囲においては、 $\gamma$ -CyDの濃度が1%より低いと眼刺激緩和が得られなく、10%をこえると製剤性や経済性で好ましくない。

本発明の最終組成物中のPVP濃度は1~20%で、特に2~10%が好ましい。PVPの濃度が1%より低いと不溶性異物が発生し、保存安定性に乏しく、また、20%を超えると点眼時のべたつき感が強くなるので好ましくない。

本発明の点眼剤のpHは7.0~8.5で、特に7.5~8.5が好ましい。pHが6.5以下では $\gamma$ -CyDの濃度が5~10%でも十分な眼刺激緩和が得られない。また、pHが8.5以上では生理的pHからはずれるため好ましくない。pHの調整には常法に従いホウ酸塩緩衝液やリン酸塩緩衝液等の緩衝剤及び水酸化ナトリウム溶液や希塩酸等のpH調節剤を使用することができるが、これらに限定するものではない。

本発明で用いられる塩化ベンゼトニウム及び塩化ベンザルコニウムは点眼剤が使用中に微生物に汚染されるのを防ぐ殺菌作用を有する。その濃度は、塩化ベンゼトニウムでは0.002~0.01%が好ましい。塩化ベンゼトニウム濃度が0.002%より低いと殺菌作用が弱く、また、0.01%を超えると使用頻度が多い場合、角膜上皮障害を起こす。塩化ベンザルコニウムでは0.002~0.005%が好ましい。塩化ベンザルコニウム濃度が0.002%より低いと殺菌作用が弱く、また、0.005%を越えると本発明の点眼剤は白濁し調製不能となる。

本発明の点眼剤には、上記の諸成分のほかに本発明の目的に反しない限りにおいて点眼剤に通常使用される他の成分を含有せしめてもよい。例えば緩衝剤、等張化剤、界面活性剤、キレート剤等である。緩衝剤としてはリン酸塩、ホウ酸塩及び有機塩基が使用できる。等張化剤としては塩化ナトリウム、塩化カリウム、ホウ酸及びホウ砂等が挙げられる。界面活性剤としてはポリソルベート80及び

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等が挙げられる。また、キレート剤としてはエドト酸ナトリウム及びクエン酸ナトリウム等が挙げられる。

次に実験例及び処方例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 実施例1

ジクロフェナクナトリウム 0.1 g

γ-CyD 3.0 g

(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)

ホウ酸 1.30 g

ホウ砂 0.88 g

PVP<sub>K30</sub> 2.0 g

(コリドン30:ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)

塩化ベンゼトニウム 0.005 g

0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウム pH8.0になるまで

精製水 100mlまで

精製水80mlにジクロフェナクナトリウム、γ-CyD、ホウ酸、ホウ砂、PVP<sub>K30</sub>、塩化ベンゼトニウムを加えて溶解する。0.1N塩酸または0.1N水酸化ナトリウムでpHを8.0に調整し、精製水で100mlにメスアップし、除菌ろ過して点眼剤とする。

### 実施例2

ジクロフェナクナトリウム 0.05 g

γ-CyD 10.0 g

(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)

ホウ酸 1.60 g

ホウ砂 0.16 g

PVP<sub>K25</sub> 10.0 g

(コリドン25:ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)



塩化ベンゼトニウム	0.005 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 7.0 になるまで
精製水	100 ml まで

上記処方では実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

### 実施例 3

ジクロフェナクナトリウム	0.05 g
$\gamma$ -CyD	1.0 g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	
ホウ酸	1.10 g
ホウ砂	2.10 g
PVP <sub>K90</sub>	1.0 g
(コリドン 90 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	
塩化ベンゼトニウム	0.005 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 8.5 になるまで
精製水	100 ml まで

上記処方では実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

### 実施例 4

ジクロフェナクナトリウム	0.1 g
$\gamma$ -CyD	3.0 g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	
ホウ酸	1.10 g
ホウ砂	2.10 g
PVP <sub>K25</sub>	5.0 g
(コリドン 25 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 8.5 になるまで
精製水	100 ml まで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 実施例 5

ジクロフェナクナトリウム	0. 1	g
γ-CyD	3. 0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1. 3 0	g
ホウ砂	0. 8 8	g
PVP <sub>K25</sub>	3. 0	g
(コリドン 2 5 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)		
塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 2	g
0. 1 N 塩酸 / 0. 1 N 水酸化ナトリウム	pH 8. 0 になるまで	
精製水	1 0 0 ml まで	

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 実施例 6

ジクロフェナクナトリウム	0. 5	g
γ-CyD	1 0. 0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1. 1 0	g
ホウ砂	2. 1 0	g
PVP <sub>K25</sub>	1 0. 0	g
(コリドン 2 5 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)		
塩化ベンゼトニウム	0. 0 0 5	g
0. 1 N 塩酸 / 0. 1 N 水酸化ナトリウム	pH 8. 5 になるまで	
精製水	1 0 0 ml まで	

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 実施例 7

ジクロフェナクナトリウム	0. 7	g
--------------	------	---

$\gamma$ -C y D	1 0 . 0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1 . 1 0	g
ホウ砂	2 . 1 0	g
PVP <sub>K25</sub>	1 0 . 0	g
(コリドン25, ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)		
塩化ベンゼトニウム	0 . 0 1	g
0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウム	pH 8.5になるまで	
精製水	100mlまで	

上記処方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

## 実施例8

ジクロフェナクナトリウム	0 . 1	g
$\gamma$ -C y D	3 . 0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1 . 4 5	g
ホウ砂	0 . 3 5	g
PVP <sub>K25</sub>	1 0 . 0	g
(コリドン25: ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)		
塩化ベンゼトニウム	0 . 0 0 2	g
0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウム	pH 7.5になるまで	
精製水	100mlまで	

上記処方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

## 実施例9

ジクロフェナクナトリウム	0 . 0 5	g
$\gamma$ -C y D	1 0 . 0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1 . 1 0	g

ホウ砂	2. 1 0 g
PVP <sub>K12</sub>	2 0. 0 g
(コリドン12PF : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	
塩化ベンゼトニウム	0. 0 0 2 g
0. 1 N塩酸 / 0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 8. 5になるまで
精製水	1 0 0 ml まで

上記処方方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

## 実施例10

ジクロフェナクナトリウム	0. 1 g
γ-CyD	3. 0 g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	
ホウ酸	1. 3 0 g
ホウ砂	0. 8 8 g
PVP <sub>K90</sub>	1. 0 g
(コリドン90 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	
塩化ベンゼトニウム	0. 0 0 5 g
0. 1 N塩酸 / 0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 8. 0になるまで
精製水	1 0 0 ml まで

上記処方方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

## 実施例11

ジクロフェナクナトリウム	0. 1 g
γ-CyD	3. 0 g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	
ホウ酸	1. 3 0 g
ホウ砂	0. 8 8 g
PVP <sub>K25</sub>	3. 0 g
(コリドン25 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	

塩化ベンゼトニウム	0. 0 0 5 g
0. 1 N塩酸／0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 8. 0になるまで
精製水	1 0 0 m l まで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

### 実施例 1 2

ジクロフェナクナトリウム	0. 1 g
γ-CyD (ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	3. 0 g
ホウ酸	1. 3 0 g
ホウ砂	0. 8 8 g
PVP <sub>K25</sub> (コリドン 2 5 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	5. 0 g
塩化ベンゼトニウム	0. 0 0 5 g
0. 1 N塩酸／0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 8. 0になるまで
精製水	1 0 0 m l まで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

### 実施例 1 3

ジクロフェナクナトリウム	0. 1 g
γ-CyD (ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	3. 0 g
ホウ酸	1. 3 0 g
ホウ砂	0. 8 8 g
PVP <sub>K25</sub> (コリドン 2 5 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	7. 0 g
塩化ベンゼトニウム	0. 0 0 5 g
0. 1 N塩酸／0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 8. 0になるまで
精製水	1 0 0 m l まで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 実施例 1 4

ジクロフェナクナトリウム	0. 1	g
γ-CyD	3. 0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1. 30	g
ホウ砂	0. 88	g
PVP <sub>K25</sub>	10. 0	g
(コリドン 25 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)		
塩化ベンゼトニウム	0. 005	g
0. 1 N塩酸 / 0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 8. 0 になるまで	
精製水	100 ml まで	

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 実施例 1 5

ジクロフェナクナトリウム	0. 1	g
γ-CyD	3. 0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1. 30	g
ホウ砂	0. 88	g
PVP <sub>K17</sub>	12. 0	g
(コリドン 17 PF : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)		
塩化ベンゼトニウム	0. 005	g
0. 1 N塩酸 / 0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 8. 0 になるまで	
精製水	100 ml まで	

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 実施例 1 6

ジクロフェナクナトリウム	0. 1	g
γ-CyD	3. 0	g

(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)

ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.88 g
PVP <sub>K15</sub>	15.0 g
(東京化成工業 (株) 製)	
塩化ベンゼトニウム	0.005 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 8.0 になるまで
精製水	100 ml まで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 実施例 17

ジクロフェナクナトリウム	0.1 g
γ-CyD	3.0 g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	
ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.88 g
PVP <sub>K12</sub>	20.0 g
(コリドン 12 PF : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	
塩化ベンゼトニウム	0.005 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 8.0 になるまで
精製水	100 ml まで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 比較例 1

ジクロフェナクナトリウム	0.05 g
ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.88 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 8.0 になるまで
精製水	100 ml まで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 比較例 2

ジクロフェナクナトリウム	0. 1	g
γ-CyD	0. 7	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1. 45	g
ホウ砂	0. 35	g
PVP <sub>K25</sub>	3. 0	g
(コリドン 25 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)		
塩化ベンゼトニウム	0. 005	g
0. 1 N 塩酸 / 0. 1 N 水酸化ナトリウム	pH 7. 5 になるまで	
精製水	100 ml まで	

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 比較例 3

ジクロフェナクナトリウム	0. 1	g
γ-CyD	10. 0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1. 70	g
ホウ砂	0. 07	g
PVP <sub>K25</sub>	10. 0	g
(コリドン 25 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)		
塩化ベンゼトニウム	0. 005	g
0. 1 N 塩酸 / 0. 1 N 水酸化ナトリウム	pH 6. 5 になるまで	
精製水	100 ml まで	

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 比較例 4

ジクロフェナクナトリウム	0. 1	g
--------------	------	---



$\alpha$ -CyD	5.0 g
(セルデックス：日本食品化工（株）製)	
ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.88 g
0.1N塩酸／0.1N水酸化ナトリウム	pH 8.0になるまで
精製水	100mlまで

上記処方を実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例5

ジクロフェナクナトリウム	0.1 g
$\beta$ -CyD	1.0 g
(リングデックスBR：メルシャン（株）製)	
ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.88 g
0.1N塩酸／0.1N水酸化ナトリウム	pH 8.0になるまで
精製水	100mlまで

上記処方を実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例6

ジクロフェナクナトリウム	0.1 g
$\gamma$ -CyD	3.0 g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア（株）製)	
ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.88 g
PVP <sub>K25</sub>	23.0 g
(コリドン25：ビーエーエスエフ ジャパン（株）製)	
塩化ベンゼトニウム	0.005 g
0.1N塩酸／0.1N水酸化ナトリウム	pH 8.0になるまで
精製水	100mlまで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例 7

ジクロフェナクナトリウム	0. 1	g
γ-CyD (ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	3. 0	g
ホウ酸	1. 30	g
ホウ砂	0. 88	g
PVP <sub>K12</sub> (コリドン 12 PF : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	25. 0	g
塩化ベンゼトニウム	0. 005	g
0. 1 N塩酸 / 0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 8. 0 になるまで	
精製水	100 ml まで	

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例 8

γ-CyD (ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	3. 0	g
ホウ酸	1. 30	g
ホウ砂	0. 88	g
0. 1 N塩酸 / 0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 8. 0 になるまで	
精製水	100 ml まで	

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例 9

ジクロフェナクナトリウム	0. 1	g
γ-CyD (ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	3. 0	g
ホウ酸	1. 30	g
ホウ砂	0. 88	g

塩化ベンゼトニウム	0.005 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 8.0になるまで
精製水	100 mlまで

上記処方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 比較例10

ジクロフェナクナトリウム	0.05 g
$\alpha$ -CyD	1.0 g
(セルデックス：日本食品化工(株)製)	
ホウ酸	1.60 g
ホウ砂	0.16 g
PVP <sub>K25</sub>	2.0 g

(コリドン25：ビーエーエスエフ ジャパン(株)製)

0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 7.0になるまで
精製水	100 mlまで

上記処方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 比較例11

ジクロフェナクナトリウム	0.05 g
$\beta$ -CyD	0.9 g
(リングデックスBR：メルシャン(株)製)	
ホウ酸	1.60 g
ホウ砂	0.16 g
PVP <sub>K25</sub>	2.0 g

(コリドン25：ビーエーエスエフ ジャパン(株)製)

0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 7.0になるまで
精製水	100 mlまで

上記処方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例 1 2

ジクロフェナクナトリウム	0. 0 5 g
$\alpha$ -CyD	1. 0 g
(セルデックス：日本食品化工(株)製)	
ホウ酸	1. 6 0 g
ホウ砂	0. 1 6 g
PVP <sub>K25</sub>	2. 0 g
(コリドン25：ビーエーエスエフ ジャパン(株)製)	
エデト酸ナトリウム	0. 1 g
0. 1 N塩酸／0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 7. 0になるまで
精製水	1 0 0 m l まで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例 1 3

ジクロフェナクナトリウム	0. 0 5 g
$\beta$ -CyD	0. 9 g
(リングデックスBR：メルシャン(株)製)	
ホウ酸	1. 6 0 g
ホウ砂	0. 1 6 g
PVP <sub>K25</sub>	2. 0 g
(コリドン25：ビーエーエスエフ ジャパン(株)製)	
エデト酸ナトリウム	0. 1 g
0. 1 N塩酸／0. 1 N水酸化ナトリウム	pH 7. 0になるまで
精製水	1 0 0 m l まで

上記処方で実施例 1 と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例 1 4

ジクロフェナクナトリウム	0. 1 g
--------------	--------

γ-CyD	3.0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1.45	g
ホウ砂	0.35	g
ヒドロキシエチルセルロース	0.5	g
(フジケミHEC CF-G : フジケミカル (株) 製)		
塩化ベンゼトニウム	0.005	g
0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウム	pH 7.5になるまで	
精製水	100mlまで	

上記処方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例15

ジクロフェナクナトリウム	0.1	g
γ-CyD	3.0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1.45	g
ホウ砂	0.35	g
メトローズSM400	0.5	g
(信越化学 (株) 製)		
塩化ベンゼトニウム	0.005	g
0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウム	pH 7.5になるまで	
精製水	100mlまで	

上記処方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

## 比較例16

ジクロフェナクナトリウム	0.1	g
γ-CyD	3.0	g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)		
ホウ酸	1.30	g

ホウ砂	0.88 g
PVP <sub>K25</sub>	3.0 g
(コリドン25 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	
塩化セチルピリジニウム	0.005 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 8.0 になるまで
精製水	100 ml まで

上記処方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 比較例17

ジクロフェナクナトリウム	0.1 g
γ-CyD	3.0 g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	
ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.88 g
PVP <sub>K25</sub>	3.0 g
(コリドン25 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)	
グルコン酸クロルヘキシジン	0.005 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 8.0 になるまで
精製水	100 ml まで

上記処方で実施例1と同様に操作して、点眼剤とする。

#### 比較例18

ジクロフェナクナトリウム	0.1 g
γ-CyD	3.0 g
(ワッカーケミカルズ イーストアジア (株) 製)	
ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.88 g
PVP <sub>K25</sub>	3.0 g

(コリドン25 : ビーエーエスエフ ジャパン (株) 製)

メチルパラベン	0.026 g
プロピルパラベン	0.014 g
0.1 N塩酸 / 0.1 N水酸化ナトリウム	pH 8.0になるまで
精製水	100 mlまで

約60℃に予熱した精製水80 mlにメチルパラベン、プロピルパラベンを加え、よく攪拌して溶解する。この液を室温まで冷却した後、 $\gamma$ -CyD、ホウ酸、ホウ砂、ジクロフェナクナトリウム、PVP<sub>K25</sub>を加えて溶解する。0.1 N塩酸または0.1 N水酸化ナトリウムでpHを8.0に調整し、精製水で100 mlにメスアップし、除菌ろ過して点眼剤とする。

本発明の製剤でジクロフェナクナトリウムの眼刺激性が緩和されることを試験例で示す。

#### 試験例1（ヒト使用感試験（眼刺激））

ヒト（10人）に、生理食塩水、実施例1～9及び比較例1～5の製剤を1滴点眼し、点眼から3分後までの使用感（眼刺激）を評価した。結果を表1に示す。表1における使用感の判定基準は、次の通りである。

- 0：無刺激
- 1：少ししみる
- 2：しみる
- 3：痛むまたは強くしみる

表 1

	ヒト使用感（眼刺激）										合計	平均	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
生理食塩水	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0.1	
実施例	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0.2
	2	1	0	1	0	0	0	1	0	2	0	5	0.5
	3	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	3	0.3
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0.1
	5	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	3	0.3
	6	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	4	0.4
	7	1	0	1	0	0	1	0	0	2	0	5	0.5
	8	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	4	0.4
	9	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0.2
比較例	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	30	3.0
	2	2	1	2	3	2	2	2	3	3	2	22	2.2
	3	3	2	3	3	2	2	3	3	3	2	26	2.6
	4	3	2	3	3	3	2	3	3	3	2	27	2.7
	5	3	2	2	2	2	2	2	3	3	2	23	2.3

表1の結果から本発明による製剤は、ジクロフェナクナトリウムに起因する眼刺激を著しく改善し、生理食塩水と同等であることが証明された。

本発明の製剤中で用いているPVPの濃度は、1～20%が適当であることを試験例で示す。

#### 試験例2（ヒト使用感試験（べたつき））

ヒト（10人）に、生理食塩水、実施例10～17及び比較例6～7の製剤を1滴点眼し、点眼から3分後までの使用感（べたつき）を評価した。結果を表2に示す。表2における使用感の判定基準は、次の通りである。

0：べたつかず、不快感なし



- 1 : かすかにべたつくが、不快感なし  
 2 : ややべたつき、やや不快感あり  
 3 : べたつき、不快感あり

表 2

		ヒト使用感 (べたつき)										合計	平均
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
生理食塩水		0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0.2
実 施 例	10	1	1	1	0	1	1	2	0	1	1	9	0.9
	11	1	1	1	0	1	0	2	0	1	1	8	0.8
	12	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	11	1.1
	13	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	12	1.2
	14	2	2	1	1	2	1	2	1	1	1	14	1.4
	15	2	1	2	1	1	1	2	1	1	1	13	1.3
	16	2	1	2	1	2	1	2	1	1	1	14	1.4
	17	2	1	2	1	1	1	2	1	2	1	14	1.4
比較 例	6	3	3	3	2	2	2	3	1	3	2	24	2.4
	7	3	2	2	2	2	2	2	1	2	2	20	2.0

表2の結果から本発明の製剤中に用いられるPVPの濃度は、1～20%であればべたつき感がほとんどないことが証明された。

本発明の製剤は、苛酷条件下でも安定であり、不溶性異物を発生しないことを試験例で示す。

#### 試験例3 (保存安定性試験)

実施例1～9、比較例1及び比較例8～18の製剤をガラスアンプルに充填し、40℃で1カ月間保存して不溶性異物の発生状況を調べた。結果を表3に示す。表3における評価基準は、次の通りである。

－：不溶性異物なし

\* : 不溶性異物あり

また実施例 1～8 について、40℃で6カ月間ガラスアンプル中で保存し、ジクロフェナクナトリウムの残存率を調べた。結果を表4に示す。

表 3

		不溶性異物
実 施 例	1	—
	2	—
	3	—
	4	—
	5	—
	6	—
	7	—
	8	—
	9	—
比 較 例	1	—
	8	*
	9	*
	10	*
	11	*
	12	*
	13	*
	14	*
	15	*
16	*	
17	*	
18	*	

表 4

		ジクロフェナクナトリウムの残存率 (%)
実 施 例	1	99.8
	2	98.2
	3	100.3
	4	101.1
	5	99.6
	6	98.2
	7	98.0
	8	100.1

表3および表4の結果から本発明による製剤は、苛酷条件下でも安定であることがわかった。

### 産業上の利用可能性

本発明によって、DFNaを含有する、長期間にわたって安定で、しかも眼刺激性がなく、かつ広範囲の濃度で使用できる抗炎症点眼剤を提供することができる。かかる点眼剤は白内障、網膜剥離、硝子体除去、斜視などの眼科的外科手術時における散瞳保持と消炎あるいは術後の治療やベーチェット病、内因性ぶどう膜炎および結膜炎、角膜炎、上強膜炎、瞼裂斑炎、麦粒腫などの外眼部炎症性疾患の治療に有効な点眼剤として使用することができる。

## 請求の範囲

1. (a) ジクロフェナクナトリウムを0.05～0.7重量/容量%、  
(b)  $\gamma$ -シクロデキストリンを1～10重量/容量%、  
(c) ポリビニルピロリドンを1～20重量/容量%、及び  
(d) 塩化ベンゼトニウムを0.002～0.01重量/容量%、または  
塩化ベンザルコニウムを0.002～0.005重量/容量%  
を含有し、pHが7.0～8.5である抗炎症点眼剤。
2. ジクロフェナクナトリウムの含有量が0.1～0.5重量/容量%である請求項1記載の点眼剤。
3.  $\gamma$ -シクロデキストリンの含有量が3～10重量/容量%である請求項1又は2記載の点眼剤。
4. ポリビニルピロリドンの含有量が2～10重量/容量%である請求項1～3のいずれか1項記載の点眼剤。
5. pHが7.5～8.5である請求項1～4のいずれか1項記載の点眼剤。
6. ポリビニルピロリドンのフィケンチャーのK値が10～95である請求項1～5のいずれか1項記載の点眼剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02680

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/19, A61K47/40, A61K47/32, A61K47/18, A61K9/08

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)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/19, A61K47/40, A61K47/32, A61K47/18, A61K9/08

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 64-16728, A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), January 20, 1989 (20. 01. 89) (Family: none)	1 - 6
A	JP, 6-16547, A (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), January 25, 1994 (25. 01. 94) (Family: none)	1 - 6

 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 document 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

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

Date of the actual completion of the international search

March 8, 1996 (08. 03. 96)

Date of mailing of the international search report

April 2, 1996 (02. 04. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
**Int. Cl.<sup>8</sup> A 61K 31/19, A 61K 47/40, A 61K 47/32, A 61K 47/18, A 61K 9/08**

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.<sup>8</sup> A 61K 31/19, A 61K 47/40, A 61K 47/32, A 61K 47/18, A 61K 9/08**

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

国際調査で利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)  
**CAS ON LINE**

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 請求の範囲の番号
A	JP, 64-16728, A (参天製薬株式会社), 20. 1月. 1989 (20. 01. 89) (ファミリーなし)	1-6
A	JP, 6-16547, A (わかもと製薬株式会社), 25. 1月. 1994 (25. 01. 94) (ファミリーなし)	1-6

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  
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「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)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献  
 「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  
 「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  
 「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  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 **08. 03. 96** 国際調査報告の発送日 **02.04.96**

名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号100  
 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)  
**吉住和之** ⑤ **4 C 9 4 5 5**

電話番号 03-3581-1101 内線 **3 4 5 3**