

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5646331号  
(P5646331)

(45) 発行日 平成26年12月24日(2014.12.24)

(24) 登録日 平成26年11月14日(2014.11.14)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/5575 (2006.01)	A 6 1 K 31/5575
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107

請求項の数 3 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2010-529506 (P2010-529506)
(86) (22) 出願日	平成20年10月15日(2008.10.15)
(65) 公表番号	特表2011-508724 (P2011-508724A)
(43) 公表日	平成23年3月17日(2011.3.17)
(86) 国際出願番号	PCT/IN2008/000671
(87) 国際公開番号	W02009/084021
(87) 国際公開日	平成21年7月9日(2009.7.9)
審査請求日	平成23年5月17日(2011.5.17)
(31) 優先権主張番号	2061/MUM/2007
(32) 優先日	平成19年10月16日(2007.10.16)
(33) 優先権主張国	インド(IN)

(73) 特許権者	509302113
	サン、ファーマ、アドバンスト、リサーチ、カンパニー、リミテッド
	SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LIMITED
	インド国ムンバイ、アンデーリ、イースト、オフ、マハカリ、ケープス、ロード、マハル、インダストリアル、エステート、17/ビー
(74) 代理人	100117787
	弁理士 勝沼 宏仁
(74) 代理人	100091487
	弁理士 中村 行孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規眼科用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ピマトプロスト、トラボプロスト、ラタノプロストおよびウノプロストンからなる群から選択される1種類以上のプロスタグランジン誘導體または塩、0.1%(w/v)~0.3%(w/v)の範囲の量の油、ポリエチレングリコールヒドロキシステアレート、および薬学上許容可能なビヒクルを含んでなり、眼科用医薬組成物であって、

前記油対ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの比が1.0未満であり、

前記組成物がエマルションの形態である、眼科用医薬組成物。

【請求項2】

前記油がヒマシ油である、請求項1に記載の眼科用医薬組成物。

【請求項3】

前記薬学上許容可能なビヒクルが、第四級アンモニウム化合物を含まない、請求項1に記載の眼科用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロスタグランジン誘導體を含んでなる、眼科使用に適する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

プロスタグランジン誘導体は既知の貧溶性薬剤の1つであり、上昇した眼内圧を治療する目的で眼経路を介して投与される。プロスタグランジン誘導体の1つであるラタノプロストは、開放角緑内障または眼圧亢進の患者における上昇した眼内圧の低下について米国で承認されており、キサラタン(XALATAN)<sup>(登録商標)</sup>の商標名で米国で発売されている。キサラタン<sup>(登録商標)</sup>滅菌点眼液(XALATAN Sterile Ophthalmic Solution)は、透明で等張性の滅菌した0.005%(50 µg/ml)ラタノプロストの緩衝水溶液であり、0.02%塩化ベンザルコニウムおよび他の賦形剤を含み、pHは約6.7であり容量オスモル濃度は約267 mOsmol/Kgである。それは、透明な低密度ポリエチレンスポイトチップ、青緑色高密度ネジ蓋および開封明示機構のある透明な低密度ポリエチレン外蓋を有する透明な低密度ポリエチレンボトルに供給される。この生成物については、未開封ボトルは約2~8 の温度で冷蔵保存することが推奨され、患者への発送の際にはボトルは8日を超過しない期間40 までの温度に保持することができる。ボトルを使用目的で開けたならば、25 までの室温で6週間保管することができる。

10

## 【0003】

開放角緑内障または眼圧亢進の患者における眼内圧の低下について米国で承認されているもう一つのプロスタグランジン誘導体は、ウノプロストンイソプロピルである。それは、レスキュラ(RESCULA)<sup>(登録商標)</sup>という商標名で発売されている。レスキュラ(RESCULA)<sup>(登録商標)</sup>は、0.15%ウノプロストンイソプロピルの滅菌した等張性緩衝水溶液であり、0.15%塩化ベンザルコニウムおよび他の賦形剤を含み、pHは約5.0~6.5であり容量オスモル濃度は235~300 mOsmol/kgである。それは、未加工(natural)ポリプロピレンスポイトチップ、青緑色ポリプロピレン蓋および開封明示機能のある収縮バンドを有する透明な未加工(natural)ポリプロピレンボトルに供給される。この生成物の推奨保管温度は、2 ~25 である。

20

## 【0004】

眼科使用に適する医薬組成物は、一般にガラスのような堅い材料よりはポリプロピレンおよびポリエチレンのようなプラスチック製の小容量の容器に充填される。ガラスは、眼科使用用の容器の製造には適しておらず、それは例えば点眼薬のような眼科製剤を極小容量で投薬するという要件を満たすことが通常できないからである。

## 【0005】

プロスタグランジン誘導体は、ポリエチレン容器に保管するときには吸収や吸着または分解により不安定であることが知られている。例えば、米国特許第6,235,781号明細書(以下、第'781号明細書という)では、プロスタグランジンの水性組成物をポリエチレン容器に保管すると、残存薬剤パーセンテージは約80%でありプロスタグランジン誘導体の損失を示すことが記載されている。第'781号明細書には、プロスタグランジンと薬学上許容可能な界面活性剤とを含んでなる水性プロスタグランジン組成物の安定性を増加させる方法であって、ポリプロピレン容器が酸化鉄脱酸素剤を含むバッグに包装されていないという条件で水性プロスタグランジン組成物をポリプロピレン容器に入れることを含んでなる方法が開示されている。

30

## 【0006】

もう一つの先行技術である米国特許出願第20050287325号明細書(以下、第'325という)には、ラタノプロストが未加工物由来の(naturally derived)プラスチック容器に吸着しやすいことが開示されている。第'325号特許出願明細書では、プロスタグランジンの吸着が20%未満であるプロスタグランジン組成物を含んでなる容器が特許請求されている。容器は、デュポン(DuPont)<sup>(登録商標)</sup>20 LDPE、シェブロン(Chevron)5502 HDPE、アトフィナ(Atofina)3020 PP、ポリプロピレンホモポリマー、低エチレン含量(<8%)ポリプロピレン、および添加剤含量が低く(<5%)曲げ弾性率が低い(<200 kpsi)ポリマー(HDPE, PP)のような特定のポリオレフィン製のものに限定されている。

40

## 【0007】

米国特許出願第20060100288号明細書(以下、第'288号明細書という)には、水中油型エマルジョンであって、界面フィルムによって囲まれた油性コアを有するコロイド粒子を含

50

んでなり、上記界面フィルムが全般的な正電荷を有しかつ

- 1) カチオン性薬剤0.001重量%～0.1重量%、
- 2) 非イオン性界面活性剤0～1重量%、および
- 3) アニオン性界面活性剤0～0.5重量%

を含んでなり、上記イオン性界面活性剤および上記アニオン性界面活性剤の少なくとも一方が含まれていることを特徴とするエマルジョンが開示されている。この特許出願明細書には、カチオン性薬剤と組み合わせて用いられる非イオン性界面活性剤の1つとしてのポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの使用が開示されている。

【0008】

薬剤損失が全くなしに未加工(natural)ポリエチレン容器に効果的に保管することができ  
 10  
 けるプロスタグランジンまたはその誘導体の医薬組成物を開発する試みにおいて、本発明者らは驚くべきことには、プロスタグランジン誘導体をポリエチレングリコールヒドロキシステアレートと処方すると、吸着の問題が実質的に減少することを見出した。少量の油分をこの医薬組成物に添加したところ、プロスタグランジン誘導体のポリエチレン容器への吸着は更に減少した。極少量の油分の添加により、プロスタグランジンとポリエチレングリコールヒドロキシステアレートを含んでなり、眼粘膜に刺激がなく、吸着の問題が改善された、すなわち低密度ポリエチレン容器へのプロスタグランジン誘導体の吸着が見られない医薬組成物が得られることも見出した。

【0009】

発明の目的

本発明の目的は、眼科使用に適し、プロスタグランジン誘導体、例えばラタノプロスト  
 20  
 のような貧水溶性薬剤を含む透明な医薬組成物を製造することにある。

【0010】

本発明のもう一つの目的は、プロスタグランジン誘導体を含んでなる安定な医薬組成物を  
 製造することにある。

【0011】

本発明の更にもう一つの目的は、低密度ポリエチレン容器(LDPE)に吸着を示さないラタ  
 ノプロストを含んでなる眼科使用に適する医薬組成物を製造することにある。

【0012】

本発明のもう一つの目的は、プロスタグランジン誘導体を含んでなり、第四アンモニウ  
 ム誘導体を含まない眼科使用に適する医薬組成物を製造することにある。  
 30

【0013】

本発明の更にもう一つの目的は、エネルギーおよび時間消費に関して経済的でありかつ  
 大スケールアップにも適する方法を用いることによって、プロスタグランジン誘導体を含  
 んでなる眼科使用に適する医薬組成物を製造することにある。

【0014】

本発明のもう一つの目的は、眼粘膜に刺激を引き起こさないプロスタグランジン誘導体  
 を含んでなる眼科使用に適する医薬組成物を提供することにある。

【0015】

本発明のもう一つの目的は、眼内圧を低下させるのに有効なプロスタグランジン誘導体  
 を含んでなる眼科使用に適する医薬組成物を提供することにある。  
 40

【0016】

本発明のもう一つの目的は、プロスタグランジン誘導体を含んでなる眼科使用に適する  
 医薬組成物であって、投与したときに眼の色素沈着を減少させる組成物を提供すること  
 ある。

【0017】

本発明のもう一つの目的は、室温での保管時に安定なプロスタグランジン誘導体を含ん  
 でなる眼科使用に適する医薬組成物を提供することにある。

【0018】

本発明の目的はまた、透明な眼科使用に適する医薬組成物であって、プロスタグランジ  
 50

ン誘導体を含んでなる上記組成物を提供することにある。

【発明の概要】

【0019】

本発明は、眼科使用に適する医薬組成物であって、

- a) プロスタグランジン誘導体または薬学上許容可能な塩、
  - b) ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量、および
- 薬学上許容可能なビヒクル

を含んでなる組成物を提供する。

【0020】

本発明はまた、眼科使用に適する医薬組成物であって、

- a) プロスタグランジン誘導体または薬学上許容可能な塩、
- b) ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量、
- c) 油分(oil)、および

薬学上許容可能なビヒクル

を含んでなる組成物を提供する。

【発明の具体的説明】

【0021】

「エマルション」という用語は、油と水のような通常は混ざらない2種類の液相の均質混合物を意味することに用いられる。「乳化剤」とは、エマルションの形成を助ける物質である。「乳化剤」および「界面活性剤」という用語は、本明細書では互換的に用いられる。

【0022】

本明細書で用いられる「マイクロエマルション」という用語は、界面活性剤によって安定化された2種類の不混和性液体の熱力学的に安定な分散液を意味し、この分散液は、分散した小滴は直径が100 nm未満であるので、典型的には透明である。

【0023】

「自己乳化」という用語は、外部エネルギーを全く供給せずに自発的に形成されるエマルションを意味する。

【0024】

本明細書で用いられる「透過率」という用語は、下記のように定義される。光に溶液中を通過させるときに、溶液を透過する入射光の割合を「透過率」という。「透過率」とは、一般に組成物の可視的な透明さを定義する。

【0025】

一態様によれば、本発明は、眼科使用に適する医薬組成物であって、

- a) プロスタグランジン誘導体またはその薬学上許容可能な塩、
  - b) ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量、および
- 薬学上許容可能なビヒクル

を含んでなる組成物を提供する。

【0026】

一態様によれば、本発明は、眼科使用に適する医薬組成物であって、

- a) プロスタグランジン誘導体またはその薬学上許容可能な塩、
- b) ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量、
- c) 油分、および

薬学上許容可能なビヒクル

を含んでなる組成物を提供する。

【0027】

本発明の一態様によれば、眼科使用に適する医薬組成物であって、

- a) ラタノプロストまたはその薬学上許容可能な塩、
- b) ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量、
- c) ヒマシ油、および

10

20

30

40

50

薬学上許容可能なビヒクル  
を含んでなる組成物が提供される。

【0028】

本発明の一態様によれば、眼科使用に適する医薬組成物であって、

- a) トラボプロストまたはその薬学上許容可能な塩、
- b) ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量、
- c) ヒマシ油、および

薬学上許容可能なビヒクル  
を含んでなる組成物が提供される。

【0029】

本発明の一態様によれば、眼科使用に適する医薬組成物であって、

- a) ビマトプロストまたはその薬学上許容可能な塩、
- b) ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量、
- c) ヒマシ油、および

薬学上許容可能なビヒクル  
を含んでなる組成物が提供される。

【0030】

本発明の医薬組成物に用いることができるプロスタグランジン誘導体としては、眼に局所投与したときに眼内圧の低下に有用である総ての薬学上許容可能なプロスタグランジン、それらの誘導体および類似体、およびそれらの薬学上許容可能なエステルおよび塩(以下、ひとまとめにして「プロスタグランジン」または「PG」という)が挙げられるが、これらに限定されない。このようなプロスタグランジンとしては、例えば、PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGE<sub>3</sub>、PGD<sub>2</sub>、PGF<sub>1a</sub>、PGF<sub>2a</sub>、PGF<sub>3a</sub>、PGI<sub>2</sub>(プロスタサイクリン)のような天然化合物、並びに効力に大小の違いはあるものの同様な生物活性を有することが知られているこれらの化合物の類似体および誘導体が挙げられる。天然プロスタグランジンの類似体としては、アルキル置換体(例えば、15-メチルまたは16,16-ジメチル)であって、生物学的代謝を減少させることによって増加または持続効力を付与するまたは作用の選択性を変更するもの、飽和体(例えば、13,14-ジヒドロ)または不飽和(例えば、2,3-ジデヒドロ、13,14-ジデヒドロ)であって、生物学的代謝を減少させることによって持続効力を付与するまたは作用の選択性を変更するもの、欠失体または置換体(例えば、11-デオキシ、9-デオキシ-9-メチレン)であって、化学的安定性および/または作用の選択性を高めるもの、および鎖修飾体(例えば、18,19,20-トリノル-17-フェニルまたは17,18,19,20-テトラノル-16-フェニキシ)であって、作用の選択性および減少した生物学的代謝を高めるものが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の組成物に処方することができるこれらのプロスタグランジンの誘導体としては、適宜相当するアルコールまたは有機酸試薬を用いることによってプロスタグランジンの1-カルボキシル基またはヒドロキシル基のいずれかに結合を有していてもよい総ての薬学上許容可能な塩およびエステルが挙げられる。「類似体」および「誘導体」という用語は、プロスタグランジン自体と同様な機能的および物理的応答を示す化合物が挙げられる。プロスタグランジンは、当該技術分野で周知である。本発明の組成物に処方することができる特定のプロスタグランジンとしては、例えば、トリモプロスチル、リオプロスチル、クロプロステノール、フルプロステノール、ルプロスチオール、エチプロストン、チアプロスト、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ウノプロストンおよびウノプロストンイソプロピルのようなその誘導体、ミソプロストール、スルホプロストン、ゲメプロスト、アルファプロストール、デルプロストネートなどが挙げられる。本発明の医薬組成物は、上記のようなプロスタグランジンを約0.00001%(w/v)~約0.2%(w/v)の量で含む。

【0031】

本発明の一態様によれば、プロスタグランジンF2a類似体であるラタノプロスト、すなわちイソプロピル-(Z)-7[(1R,2R,3R,5S)3,5-ジヒドロキシ-2-[(3R)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル]シクロペンチル]-5-ヘプテノエートが用いられる。これは、約0.00001%(w/

10

20

30

40

50

v) ~ 約0.2%(w/v)の量で存在することができる。好ましくは、ラタノプロストは約0.005%(w/v)の量で用いられる。もう一つの態様によれば、トラボプロストがプロスタグランジン誘導体として約0.00001%(w/v) ~ 約0.2%(w/v)の量で、好ましくは0.004%(w/v)の量で用いられる。更にもう一つの態様によれば、ピマトプロストがプロスタグランジン誘導体として約0.00001%(w/v) ~ 約0.2%(w/v)の量で、好ましくは0.03%(w/v)の量で用いられる。

#### 【0032】

ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートは、HLB値が14.0 ~ 16.0の非イオン性界面活性剤である。この界面活性剤は、疎水性成分としての12-ヒドロキシステアリン酸のポリグリコールエステル(70%)と、親水性成分としてのポリエチレングリコール(30%)とを有している。主脂肪酸成分は12-ヒドロキシステアリン酸(12HSA)であり、ステアリン酸およびパルミチン酸も検出可能な量で含まれている。SOLUTOL (登録商標) HS 15は、BASFによって製造され室温で白色ペーストとして発売されているポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの一例である。

10

#### 【0033】

本明細書で用いられる「安定化量」という用語は、製品の貯蔵寿命中に低密度ポリエチレン製容器などの容器に保管するときプロスタグランジン誘導体の容器への吸着を実質的に減少させまたは防止するポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの量を意味する。本明細書で用いられる「吸着を実質的に減少させる」という用語は、製品の貯蔵寿命中に組成物を推奨温度で保管するとき、容器へのプロスタグランジンの吸着が20%以下であり、好ましくは容器へのプロスタグランジンの吸着が15%以下であることを意味する。ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの上記安定化量は、長時間の投与時に眼粘膜に毒性作用または刺激を引き起こさないことが分かっている。

20

#### 【0034】

本発明によるポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量は、組成物の約0.001% ~ 約3.0%(w/v)の範囲である。本発明の好ましい態様によれば、ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの量は組成物の約0.1% ~ 約1.0%であり、好ましくは0.2% ~ 約0.75%(w/v)の範囲とすることができる。組成物に油分を更に配合することによって、ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量を少なくすることができる。例えば、一般的にヒマシ油を組成物に加えるときには、油対ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの比を1.0未満とすることができる。

30

#### 【0035】

本発明の一態様によれば、油分を組成物に用いることができる。用いられる油分は、植物、動物または鉱物供給源由来の任意の油および/またはそれらの混合物であってよい。本発明の医薬組成物に用いることができる油の例としては、ヒマシ油、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油分など、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、本発明の組成物は、ヒマシ油のような植物油を含んでなる。この油は、約0.005%(w/v) ~ 約1.0%(w/v)の範囲の量で用いることができる。好ましくは、この油は約0.05%(w/v) - 約0.5%(w/v)の範囲の量で用いられ、更に好ましくは、油は約0.1%(w/v) ~ 約0.3%(w/v)の範囲の量で用いられる。医薬組成物が自己乳化性組成物である態様においては、油分の量が決定的なものである。このような組成物で用いることができる油分の量は、0.1%(w/v) - 0.3%(w/v)の範囲である。

40

#### 【0036】

医薬組成物はまた、ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートと共に他の界面活性剤を更に含んでなることができる。「乳化剤」という用語および「界面活性剤」という用語は、互換的に用いることができる。HLB値が10より大きい界面活性剤の例が、医薬組成物に用いられる。本発明の組成物はまた、とりわけ「ラッハマン-工業薬学の理論と実際(Lachman's - The Theory and Practice of Industrial Pharmacy)」第3版, p. 513-520、「レミントンの製薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」第18版, p. 298-309、「薬学賦形剤ハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Excipients)」第3版, 頁については乳化剤という標題の索引頁652を参照、のような標準的参考書に記載されてい

50

る様々な乳化剤から選択される界面活性剤/乳化剤または乳化剤の混合物を包含する。本発明の組成物においては、非イオン性、カチオン性およびアニオン性乳化剤からなる群から選択される(複数の)乳化剤を用いることができる。本発明に選択される乳化剤は、約0.001%(w/v)~約2.0%(w/v)の範囲の量で用いることができる。好ましくは、乳化剤は、約0.01%(w/v)~約1.0%(w/v)の範囲の量で用いられる。更に好ましくは、乳化剤は約0.1%(w/v)~約0.5%(w/v)の範囲の量で用いられる。好ましくは、本発明の組成物は、ポリソルベート、マクロゴール、ポロキサマー、チロキサポール、ポリエチレングリコール誘導体、ポリビニルアルコールなど、および/またはそれらの混合物から選択される(複数の)乳化剤を用いる。

【0037】

本発明の組成物は、防腐剤、浸透圧調整剤/張性調節剤、緩衝剤、pH調節剤、増粘剤、および、眼科組成物の処方使用可能なその他の剤のような賦形剤を包含する薬学上許容可能なビヒクルを含んでなる。

【0038】

本発明による組成物で用いられる薬学上許容可能なビヒクルは、抗微生物的に有効量の防腐剤を含んでなるかまたは組成物が自己保存性であることができる。

【0039】

本発明の一態様によれば、本発明の医薬組成物は、抗微生物的に有効量の防腐剤を含む。防腐剤の抗微生物有効量は、防腐効力試験または抗微生物有効性試験を行うことによって決定することができる。これらの試験は、とりわけ米国薬局方29-国定処方集24 (USP 29-NF 24)の第51章に記載されている。防腐剤は、「レミントンの製薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」および「薬学賦形剤ハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Excipients)」のような標準的参考書に記載の濃度範囲の量で用いることができる。

【0040】

防腐剤は、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、ホウ酸、ホウ砂、サリチル酸、安息香酸、乳酸、酢酸のような酸およびそれらの薬学上許容可能な塩、チメロサールのようなアルデヒド、ベンジルアルコール、フェニルエタノールのようなアルコール、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀のようなフェニル水銀塩、メチルおよびプロピルパラベン、パラオキシ安息香酸エチルまたはパラオキシ安息香酸ブチルのようなパラベン、クロロブタノールなどのようなハロゲン化アルコール、およびそれらの組合せからなる群から選択することができる。

【0041】

好ましくは、本発明の組成物は、ホウ酸、安息香酸、サリチル酸、ソルビン酸、乳酸および酢酸、またはそれらの薬学上許容可能な塩からなる群から選択される少なくとも2種類の酸防腐剤の混合物を含んでなる防腐剤の抗微生物有効量を含んでなる。更に好ましくは、本発明の医薬組成物は、ソルビン酸および/またはその薬学上許容可能な塩とホウ酸および/またはその薬学上許容可能な塩との混合物を含んでなる。これらの防腐剤は、刺激作用を示さず、良好な抗微生物/防腐特性を有する。

【0042】

本明細書で用いられる「ソルビン酸」という用語は、ソルビン酸およびソルビン酸塩の療法に適用される。従って、ソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸アンモニウムまたはソルビン酸の任意の塩は、本明細書に開示されている方法および組成物に用いることができ、「ソルビン酸」を意味するものと解釈すべきである。pHが7の水性溶液では、pKaが4.76であるソルビン酸は本質的に完全に脱プロトン化されることは勿論である。従って、組成物におけるソルビン酸の実際の形態は、組成物に加えられたものとは異なる可能性があり、「ソルビン酸」という用語は、これらの考察の観点から当該技術分野で一般に理解されているのと同程度に広義に適用されるべきである。ソルビン酸またはその塩は、約0.04%(w/v)~約2.7%(w/v)の範囲の量で用いることができる。ソルビン酸またはその塩は、約0.07%(w/v)~約1.4%(w/v)の範囲の量で用いるのが好ましい。好ましい態様によれば、用いられる防腐剤は、約0.47%(w/v)の量のソルビン酸カリウムまたは約

10

20

30

40

50

0.35%(w/v)または約0.2%(w/v)の量のソルビン酸である。

【0043】

「ホウ酸(boric acid)」という用語は、一般的にはボラシックアシッド(boracic acid)を指し、オルトホウ酸および/またはメタホウ酸および/またはテトラホウ酸が挙げられる。ホウ酸の塩としては、典型的には、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム、ホウ酸カルシウム、ホウ酸マグネシウム、ホウ酸マンガンおよび他の同様のホウ酸塩を挙げることができる。本発明の組成物に用いられるホウ酸の塩はホウ酸ナトリウムまたは一般的に呼ばれているところのホウ砂である。ホウ酸またはその塩は、約0.001%(w/v)～約4%(w/v)の範囲の量で用いることができる。ホウ酸またはその塩は約0.05%(w/v)～約2%(w/v)の範囲の量で用いるのが好ましい。本発明の好ましい態様によれば、ホウ酸はホウ酸の薬学上許容可能な塩と共に用いられる。本発明の好ましい態様によれば、ホウ酸およびホウ砂はそれぞれ約0.05%(w/v)～約2%(w/v)の範囲の量で用いられる。特に好ましい態様によれば、ホウ酸およびホウ砂はそれぞれ約0.1%(w/v) および約0.11%(w/v)の量で用いられる。もう一つの好ましい態様によれば、ホウ酸およびホウ砂はそれぞれ約0.3%(w/v)および約0.11%(w/v)の量で用いられる。ホウ酸およびホウ砂混合物は、その抗微生物または防腐特性に加えて、組成物における緩衝剤としても作用し、一般にホウ酸塩-ホウ酸緩衝剤と呼ばれる。「ホウ酸塩-ホウ酸緩衝剤」という用語は、一般的にはホウ酸と1種類以上の共役塩基との任意の組合せであってpHが所望の範囲に調整されるものを指すが、好ましくはホウ酸とホウ砂の組合せを指す。防腐剤は、約0.001%(w/v)～約4%(w/v)の範囲の量で用いることができる。2種類の防腐剤を約0.01%(w/v)～約2%(w/v)の範囲の量で用いるのが好ましい。

10

20

【0044】

少なくとも2種類の防腐剤の混合物の他に、本発明の組成物は、場合によってはエチレンジアミン四酢酸(EDTA)、エチレングリコール-ビス-( $\alpha$ -アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸(EGTA)、1,2-ビス(2-アミノフェノキシ)エタン-N,N,N',N'-四酢酸(BAPTA)、エチレン-N,N'-ジグリシン(EDDA)、2,2'-(エチレンジイミノ)-二酪酸(EDBA)、およびそれらの薬学上許容可能な塩からなる群から選択されるキレート化剤を含むことができる。エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩であるエデト酸二ナトリウムは、本発明の組成物に追加的に加えることができるキレート化剤として好ましい。エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはエデト酸二ナトリウムのようなその塩は、約0.009%(w/v)～約10%(w/v)の範囲の量で用いることができる。EDTAまたはその塩は、約0.09%(w/v)～約2%(w/v)の範囲の量で用いるのが好ましい。好ましい態様によれば、エデト酸二ナトリウムは、エデト酸二ナトリウム約0.3%(w/v)またはEDTA 0.26%(w/v)の量でキレート化剤として用いられる。

30

【0045】

薬学上許容可能なビヒクルは、浸透圧調整剤を含んでなることができる。本発明の組成物に用いることができる浸透圧調整剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、マンニトール、スクロース、グルコースなど、およびそれらの混合物を含んでなる群から選択される。生理流体と等張性にするには、流体は300mOsmol/Lの容量オスモル濃度を有する必要があるが、250～375mOsmol/Lの範囲の浸透圧を有する流体は等張性であると考えられる。容量オスモル濃度が250mOsmol/L未満の流体は低張性であり、一方容量オスモル濃度が375 mOsmol/Lを上回る流体は高張性である。

40

【0046】

薬学上許容可能なビヒクルは、緩衝剤を含んでなることができる。本発明の医薬組成物に用いることができる緩衝剤の例は、ホウ酸またはその塩、リン酸またはその塩、クエン酸またはその塩、酢酸またはその塩、酒石酸またはその塩、トロメタモールなど、およびそれらの混合物を含んでなる群から選択することができる。特に好ましい本発明の緩衝剤はホウ酸塩-ホウ酸緩衝剤であり、これは本発明の組成物に添加される防腐剤の防腐効力を増加させる作用もする。「ホウ酸塩-ホウ酸緩衝剤」という用語は、一般的にはホウ酸と1種類以上の共役塩基との任意の組合せであってpHが所望の範囲に調整されるものを指

50



すが、好ましくはホウ酸とホウ砂の組合せを指す。

【0047】

pH調整剤は、本発明の組成物のpHを約5.5～約7.5の範囲に調整するために用いることができる。pH調整剤の例としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

薬学上許容可能なビヒクルは、増粘剤を含んでなることができる。増粘剤は、組成物の粘度を増加して眼における滞留時間を長くし、薬剤吸収と効果の時間を長くする目的で眼科使用に適する医薬組成物に加えることができる。眼科組成物は、通常はプラスチック製の滅菌容器またはボトルに入れられる。本発明において用いることができるこのような増粘剤の例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドンなど、およびそれらの混合物が挙げられる。医薬組成物がエマルションの形態をしている状態においては、増粘剤はエマルション工程後に添加することができる。

10

【0049】

本発明の医薬組成物は、補助溶媒を含んでなることもまたは含まないこともある。マイクロナエマルションは補助溶媒を必要とせず形成されることを強調することができる。ある状態においては、補助溶媒は界面活性剤効果を高めるために用いることができる。用いることができる補助溶媒の例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンなど、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。用いられる補助溶媒は、少なくとも約1.2%(w/v)の量で含まれる。プロピレングリコールは、約1.2%(w/v)～約3%(w/v)、好ましくは約1.5%(w/v) - 約2.5%(w/v)、より好ましくは約1.5%(w/v)～約2%(w/v)の範囲の量で、更に好ましくは約1.5%(w/v)の量で用いることができる。

20

【0050】

本発明の医薬組成物は、滅菌されている。無菌性は、0.45または0.2ミクロンの細孔径の滅菌膜フィルターを用いて滅菌容器中に濾過する滅菌濾過によって特に良好に達成される。乾熱、加圧蒸気およびガス滅菌のような当該技術分野で知られている他の滅菌法を用いて、眼科使用の医薬組成物を滅菌することもできる。眼科組成物は、通常は複数使用容器に入れられる。繰り返し患者が使用することによって処方物が不注意により微生物によって汚染される可能性があるため、防腐剤が一般的に添加される。患者の感受性を引き起こさないまたは処方物の他の成分と適合性の防腐剤が、一般に用いられる。

30

【0051】

本発明の一態様によれば、医薬組成物はラタノプロスト、ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートおよびヒマシ油を含んでなる。界面活性剤および油分の量を調整して、平均小滴径が100 nm未満でありかつ透過パーセントが70%を上回るサブミクロンエマルションを得ることができる。好ましい状態では、ヒマシ油の量は約0.15%～約0.3%の範囲で変化し、ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの量は組成物の約0.25%～約0.5%(w/v)の範囲で変化する。この状態による組成物は、防腐剤として作用する塩化ベンザルコニウムのような第四アンモニウム化合物を含まない。このような組成物は自己乳化性であることを見出した。乳化には外部エネルギー供給が必要な通常のエマルションと比較して、自己乳化系を有することは常に有利である。薬剤の溶解度に基づいて油、界面活性剤および所望により補助溶媒を適正に選択することにより、効果的な自己乳化性医薬組成物を生じることに留意するのが重要でありうる。

40

【0052】

油分が組込まれている本発明の一態様によれば、組成物の電位は約 - 0.1mV ～ 約 - 60 mVの範囲であることを見出し、水性媒質に分散した油の小滴径は100 nm以下であった。好ましい組成物の電位値は - 20mV未満であった。このような組成物を未加工(natural)低密度ポリエチレン容器に保管すると、上記組成物は室温での保管時に吸着の問題を示さな

50

いことを見出した。

【0053】

一態様によれば、医薬組成物は、最初に活性成分を攪拌によって完全に油に溶解させることによって調製される。乳化剤を融解させて油相に加え、適当に混合する。更に、この相を、55~60 に加熱した注射用水を含んでなる水相に連続攪拌下にて滴加する。これにより、ほぼ透明なマイクロエマルジョンまたは膨潤したミセルが形成される。これに、プロピレングリコールをほぼ同温度で添加する。更に、温度を25~30 まで下げ、攪拌しながら上記エマルジョン相を、注射用水中に緩衝剤、防腐剤および他の塩の入ったpH約6.5~7.5の予備形成溶液に加える。最後に、pHをHClまたはNaOHを用いて7.00に調整し、注射用水を用いて容積を100%にし、組成物を0.2 μm膜フィルターを用いて無菌濾過する。

10

【0054】

もう一つの態様によれば、医薬組成物は、プロスタグランジン誘導体、ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートの安定化量および薬学上許容可能なビヒクルを含んでなる。医薬組成物は、最初にポリエチレングリコールヒドロキシステアレート(ソルトール(Solutol) HS 15)を別のガラスビーカーで65°~70 で融解するまで加熱することによって調製する。これに、薬剤、および他の成分、すなわち防腐剤、緩衝剤を加えた。組成物を注射用水で希釈し、pHを水酸化ナトリウムと塩酸で調整した。

【0055】

本発明の医薬組成物を、緑内障ウサギおよび正常血圧のイヌ眼内圧(IOP)の減少における効力について試験した。本発明の組成物は緑内障ウサギおよび正常血圧イヌの両方におけるIOPを有意に低下させ、その上瞳孔径に対して有意な効果(縮瞳)を示した。

20

【0056】

本発明の一態様によれば、医薬組成物は油分をポリエチレングリコールヒドロキシステアレートと共に含んでなる。この態様においては、驚くべきことには、医薬組成物は油分を含まない組成物、例えばキサラタン(Xalatan)<sup>(登録商標)</sup>と比較して同様な治療活性を示すことを見出した。いずれかの理論によって束縛されることを望むものではないが、一般に油分は薬剤の拡散を妨げ、これによって眼における有効性に影響することが知られているので、このことは驚くべきことであると本出願人らは信じる。

【0057】

本発明の医薬組成物を、ニュージーランド白ウサギにて、眼の刺激性電位および全身毒性について試験した。本発明の医薬組成物とポリエチレングリコールヒドロキシステアレート(賦形剤)の両方を試験した。試験は、眼への点滴注入を毎日少なくとも14日間反復して行った。ヒトでの推奨用量(HRD)の約47倍のポリエチレングリコールヒドロキシステアレート(ソルトールHS 15)およびHRDの約48倍で医薬組成物に含まれるラタノプロストを投与したときには、眼の臨床徴候または刺激は見られないことが観察された。ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートおよびラタノプロストの投与後の体重、体重増加%、終末体重、絶対および相対臓器重量、骨髓細胞百分率数(differential cell count of bone marrow)、生化学および血液学的パラメーターには、対照群と比較して統計学的に有意な変更は見られなかった。また、ポリエチレングリコールヒドロキシステアレートおよびラタノプロストを投与したところ、大きなまたは顕微鏡的病変を全く生じなかった。従って、本発明の医薬組成物は安全であり、毒性反応、眼の刺激性または全身毒性を全く生じないことが確認された。

30

40

【実施例】

【0058】

下記の実施例により本発明の範囲を説明するが、それらに限定されるものではない。

【0059】

実施例 1 - 2

本発明の医薬組成物を、下表1に記載のようにして調製した。

【0060】

【表 1】

表 1: 実施例 1 および実施例 2 による組成物

成分	実施例1		実施例2	
	量, % (w/v)			
ラタノプロスト	0.005			
プロピレングリコール	1.5			
ポリエチレングリコール15ヒドロキシステアレート(ソルトールHS 15)	0.25			
ヒマシ油	0.15			
ソルビン酸カリウム	0.47			
ホウ砂	0.11			
ホウ酸	0.10		0.30	
エデト酸ナトリウム	—		0.30	
水酸化ナトリウム	適量			
塩酸	適量			
注射用水	適量			

## 【 0 0 6 1 】

ラタノプロストとヒマシ油をガラスビーカーに採り、混合物を乾燥したガラス棒を用いてラタノプロストの完全な可溶化が起こるまで連続攪拌した。ポリエチレングリコール15ヒドロキシステアレート(ソルトール HS 15)を、別のガラスビーカーで65°~70°で加熱して融解した。融解後、これを上記の油相に移し、乾燥したガラス棒を用いて65~70°で攪拌した。完全に混合した後、油相溶液温度を60°まで緩やかに攪拌しながら下げた。油相の温度を、約55~60°に維持した。この油相を、55~60°で加熱した注射用水を含んでなる水性相に連続攪拌下にて滴加した。これにより、透明なマイクロエマルジョンが形成される。次に、プロピレングリコールを55~60°で添加する。緩やかに攪拌しながら温度を25°~30°Cまで下げ、25°~30°Cで攪拌を更に30~45分間継続した。これを、予め形成した、ソルビン酸カリウム、ホウ砂およびホウ酸の入ったpH約6.5~7.5の注射用水溶液に加えた。最後に、pHをチェックして、必要ならばHClまたはNaOH溶液を添加することによって7.00に調整した。製造容器をWFIで洗浄することによって容積を100%とし、組成物を0.2µm膜フィルターを用いて無菌濾過した。組成物を、未加工の(naturally occurring)低密度ポリエチレン容器に充填した。

## 【 0 0 6 2 】

組成物を、加速安定性条件、すなわち25°C/60%RHまたは40°C/75%RHで保管した。安定性の検討結果を、表2に示す。

## 【 0 0 6 3 】

## 【表 2】

表 2: LDPE 容器に保管した実施例 1 の組成物の加速安定性の検討

保管条件	ラタノプロスト定量(限界: ラベル表示の90.0-110.0%)	
	実施例1	実施例2
開始時	109.11	103.59
冷蔵庫(2-8°C)		
1ヶ月	109.70	103.88
3ヶ月	107.67	102.48
6ヶ月	—	101.00
25°C/60%RH		
1ヶ月	108.11	103.16
3ヶ月	106.39	101.60
6ヶ月	—	99.71
40°C/75%RH		
1ヶ月	106.94	100.77
3ヶ月	103.83	95.38
6ヶ月	—	93.50

10

20

30

## 【0064】

これらの結果は、本発明の医薬組成物が室温で安定であり、薬剤のLDPE容器への吸着はほとんど見られないことを示している。このデータは、ラタノプロストの定量は加速条件での保管時に変化しないままであることを示している。このことは、本発明によって調製したマイクロエマルジョンが吸着の問題を解決したことを示している。医薬組成物の平均小滴径は約100 nmであり、透過パーセントは80%を上回り、電位は-10mVであった。

## 【0065】

## 実施例3-5

本発明の医薬組成物を下表3に記載のようにして調製した。

## 【0066】

40

【表3】

表3

成分	実施例3	実施例4	実施例5
	量, % (w/v)		
ラタノプロスト	0.005	0.005	0.005
ポリエチレングリコール	—	1	1
ポリエチレングリコール15ヒドロキシステアレート(ソルトHS 15)	0.25	0.25	0.25
ヒマシ油	0.15	0.15	0.15
ソルビン酸カリウム	0.47	—	—
塩化亜鉛	—	0.0025	0.0025
ホウ砂	0.1	—	—
ホウ酸	0.30	0.50	0.50
エデト酸ナトリウム	0.30	—	0.30
トロメタミン	—	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	—	—
塩酸	適量	—	—
注射用水(WFI)	適量	適量	適量

10

20

30

## 【0067】

実施例3、4および5による組成物は、実施例1および2に記載の方法と同様にして調製した。小滴径、電位および透過パーセント値は、実施例1および2の組成物と同程度であった。

## 【0068】

## 実施例6

本発明の医薬組成物は、下表4に記載のようにして調製した。

## 【0069】

## 【表4】

表4

成分	量, % (w/v)
ラタノプロスト	0.005
ホウ砂	0.11
ホウ酸	0.10
プロピレングリコール	1.5
ソルビン酸カリウム	0.47
ポリエチレングリコール15ヒドロキシステア レート(ソルトールHS 15)	0.25
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
注射用水(WFI)	適量

10

20

## 【0070】

ソルトールHS 15をガラスビーカーに採り、65°~70°に加熱し融解した。融解後、これをラタノプロストの入っているビーカーに移し、攪拌して完全に混合した。この相を65°~70°の注射用水に緩やかに攪拌しながら滴加した後、プロピレングリコールを55°~60°Cで攪拌しながら加えた。別のビーカーでは、ソルビン酸カリウム、エデト酸二ナトリウム、ホウ砂およびホウ酸を注射用水(WFI)に緩やかに攪拌しながら溶解した。この溶液を、上記マイクロエマルジョン相に20°~25°Cの温度で攪拌しながら加えた。pHを、HClまたはNaOH溶液を添加することによって7.00に調整した。製造容器をWFIで洗浄することによって容積を100%とし、0.2 μm膜フィルターで濾過した。このようにして調製した組成物を低密度ポリエチレン容器に保管し、加速安定性を検討した。安定性の検討結果を表5に示す。

30

## 【0071】

## 【表5】

表5: LDPE 容器に保管した実施例6の組成物の加速安定性検討

保管条件	ラタノプロスト定量 (限界:ラベル表示の 90.0-110.0%)	pH
開始時	105.11	7.23
冷蔵庫(2-8°C)		
1ヶ月(上向き:UP)	105.28	7.15
25°C/60%RH		
1ヶ月(上向き)	103.43	7.09
1ヶ月(逆向き:Inverted)	103.26	7.06
40°C/65%RH		
1ヶ月(上向き)	102.02	6.68
1ヶ月(逆向き)	102.35	6.99
40°C/75%RH		
1ヶ月(上向き)	94.88	7.14
1ヶ月(逆向き)	92.45	7.15

## 【0072】

実施例6の溶液を室温または25°C/60%RHで保管したときには、吸着の問題は見られなかった。安定性の結果を考慮して、実施例6の溶液を冷蔵庫(2°C~8°C)に保管することが推奨され、あるいはコーティングを施した容器のような適当な容器に保管して差し支えない。

## 【0073】

## 実施例7

プロスタグランジンとしてピマトプロストを含む本発明の医薬組成物を、下表6に示す。

## 【0074】

10

20

30

## 【表 6】

表6

成分	量, % (w/v)
ビマトプロスト	0.03
プロピレングリコール	1.5
ポリエチレングリコール15ヒドロキシステア レート(ソルトールHS 15)	0.3
ヒマシ油	0.15
ソルビン酸カリウム	0.47
ホウ砂	0.11
ホウ酸	0.3
EDTA二ナトリウム	0.3
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
注射用水(WFI)	適量

10

20

## 【0075】

この実施例に準じて調製したビマトプロストの組成物を、油分小滴の平均小滴径、透過パーセントおよび電位を測定することによって特性決定した。このマイクロエマルジョンの平均小滴径は67.6nmであり、透過パーセントは90.2%であり、電位は-5.21 mVであった。

30

## 【0076】

実施例8: 比較例



【表7】

表7

成分	量, % (w/v)
ラタノプロスト	0.005
ホウ砂	0.11
ホウ酸	0.10
プロピレングリコール	1.5
ソルビン酸カリウム	0.47
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
注射用水(WFI)	適量

【0077】

上記組成物は、上記成分を単に混合することによって調製した。この組成物をLDPE容器に保管したところ、ラタノプロスト定量値が許容しがたいほど減少し(下表8参照)、ラタノプロストが容器へ許容しがたいほど吸着したことを示唆していた。

【0078】

【表8】

表8: LDPE 容器に保管した実施例8の組成物の加速安定性検討

保管条件	ラタノプロスト定量 (限界: ラベル表示の 90.0-110.0%)	pH
開始時	97.82	7.15
冷蔵庫(2-8°C)		
1ヶ月	91.50	7.24
2ヶ月	88.55	7.20
3ヶ月	79.38	7.24
25°C/60%RH		
1ヶ月(上向き)	85.74	7.11
1ヶ月(逆向き)	85.68	7.01
2ヶ月(上向き)	79.38	7.11

【0079】

実施例9: 比較例

## 【表 9】

表9: 比較例の組成

成分	量, % (w/v)
ラタノプロスト	0.005
プロピレングリコール	1.5
ポリソルベート80	0.25
ヒマシ油	0.15
ソルビン酸カリウム	0.47
ホウ砂	0.11
ホウ酸	0.3
エデト酸二ナトリウム	0.3
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
注射用水(WFI)	適量

10

20

## 【0080】

この実施例に準じて調製した組成物の平均小滴径は173 nmであり、透過パーセントは35.0%であり、電位は-8.36 mVであった。

## フロントページの続き

- (74)代理人 100107342  
弁理士 横田 修孝
- (74)代理人 100111730  
弁理士 伊藤 武泰
- (74)代理人 100126099  
弁理士 反町 洋
- (72)発明者 アジャイ、ジャイシン、コペイド  
インド国パローダ、パローダ、タンダルジャ、ロード、ニア、プラタム、エンクレープ、ニマ、コンパウンド、サン、ファーマ、アドバンスト、リサーチ、カンパニー、リミテッド
- (72)発明者 アリンダム、ハルダー  
インド国パローダ、パローダ、タンダルジャ、ロード、ニア、プラタム、エンクレープ、ニマ、コンパウンド、サン、ファーマ、アドバンスト、リサーチ、カンパニー、リミテッド
- (72)発明者 スプハス、バララム、ボウミック  
インド国パローダ、パローダ、タンダルジャ、ロード、ニア、プラタム、エンクレープ、ニマ、コンパウンド、サン、ファーマ、アドバンスト、リサーチ、カンパニー、リミテッド

審査官 安藤 公祐

- (56)参考文献 特表2006-526579(JP,A)  
特開2005-015498(JP,A)  
特開2002-161037(JP,A)  
特開2008-231086(JP,A)  
特開2005-060388(JP,A)  
特表2002-520368(JP,A)  
Kolter (BASF company), BASF-Excipients and actives for pharma, BASF-Excipients and actives for pharma, 1999年11月, No.3, 1-12

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/5575  
A61K 9/107  
A61K 47/34  
A61K 47/44  
A61P 27/02  
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)