明　細　書

発明の名称 ： 水性組成物

技術分野

[0001]　本発明は、水性組成物に関する。

背景技術

[0002]　ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）は、細胞内の免疫活性化シグナル伝達に重要な役割を果たす非受容体型チロシンキナーゼであり、ヤヌスキナーゼ阻害活性を有する薬剤は免疫反応の過剰な活性化を抑制することで、自己免疫疾患やアレルギー性疾患を改善することが期待されている。ここで、ヤヌスキナーゼの阻害作用を有する化合物の一つとして、３－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル］－３－オキソプロパンニトリル（一般名：デルゴシチニブ）が知られている（例えば、特許文献１）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第２０１７／００６９６８号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004]　デルゴシチニブを眼科領域における疾患の治療薬として用いる場合、デルゴシチニブを含有する眼科製剤には一定の安定性を有していることが求められる。ここで、デルゴシチニブを含有する眼科製剤の製造段階において銅が微量でも混入すると、眼科製剤が着色し、その安定性が低下するという新たな課題が見出された。

[0005]　本発明は、微量の銅が混入した場合であっても安定性に優れる、デルゴシチニブ又はその塩を有効成分として含有する水性組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、デルゴシチニブ及び微量の銅を含有する水性組成物にエデト酸、クレアチニン又はそれらの塩を配合することで、当該水性組成物の安定性が顕著に向上することを見出した。本発明は、この知見に基づくものであり、以下の各発明を提供するものである。

[0007] ［１］

（Ａ）デルゴシチニブ又はその塩と、（Ｂ）エデト酸、クレアチニン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも１種と、を含有する水性組成物。

［２］

（Ａ）成分の含有量が、水性組成物の総量を基準として、０．００３質量％～３質量％である、［１］に記載の水性組成物。

［３］

（Ｂ）成分の含有量が、水性組成物の総量を基準として、０．０００１質量％～１質量％である、［１］又は［２］に記載の水性組成物。

［４］

眼科用である、［１］～［３］のいずれかに記載の水性組成物。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、微量の銅が混入した場合であっても安定性に優れた、デルゴシチニブ又はその塩を有効成分として含有する水性組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0009] 以下、本発明を実施するための形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。なお、本明細書において「質量％」とは「ｗ／ｖ％」と同義である。

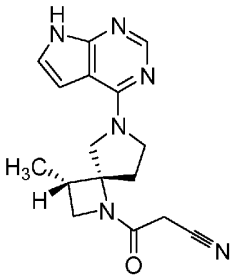
[0010] 本実施形態に係る水性組成物は、（Ａ）デルゴシチニブ又はその塩（「（Ａ）成分」ともいう。）と、（Ｂ）エデト酸、クレアチニン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも１種（「（Ｂ）成分」ともいう。）

とを含有する。

[0011] 〔（Ａ）成分〕

デルゴシチニブは、３－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル］－３－オキソプロパンニトリルとも称され、以下の式：

[化1]



で表される公知の化合物である。デルゴシチニブ又はその塩は、例えば国際公開第２０１７／００６９６８号、国際公開第２０１８／１１７１５１号に記載の方法により製造することができる。

[0012] デルゴシチニブの塩は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。このような塩として具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性アミノ酸との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

[0013] 無機酸との塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩は、例えば、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸（メシル酸）、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。無機塩基との塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩は、例えば、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との

塩は、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩は、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

[0014] 本実施形態に係る水性組成物は、デルゴシチニブ又はその塩を有効成分として含有しており、例えば、ドライアイ（眼球乾燥症候群）、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群等の内因性疾患に起因する角結膜上皮障害、又は術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患に起因する角結膜上皮障害の治療のために用いることができる。

[0015] また、本実施形態に係る水性組成物は、デルゴシチニブ又はその塩を含有することにより涙液の分泌を促進させることから、ドライアイの改善のために用いることもできる。ドライアイは、シェーグレン症候群等の自己免疫疾患に起因するドライアイであってもよく、自己免疫疾患以外の要因に起因するドライアイであってもよい。

[0016] 本実施形態に係る水性組成物における（Ａ）成分の含有量は特に限定されず、他の配合成分の種類及び含有量、製剤形態等に応じて適宜設定される。（Ａ）成分の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、本実施形態に係る水性組成物の総量を基準として、（Ａ）成分の総含有量が、０．００３質量％～３質量％、０．００５質量％～１質量％、０．０１質量％～０．５質量％、０．０１５質量％～０．４質量％、又は０．０３質量％～０．３質量％であってもよい。

[0017] 〔（Ｂ）成分〕

（Ｂ）成分であるエデト酸、クレアチニン、及びそれらの塩は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

[0018] エデト酸は、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）とも称され、$C_{10}H_{16}N_2O_8$で示される公知の化合物である。

[0019] エデト酸の塩としては、例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウム等のアルカリ金属塩が挙げられる。エデト酸又

はその塩としては、エデト酸二ナトリウムが好ましい。エデト酸及びその塩は、水和物であってもよく、無水物であってもよい。エデト酸又はその塩は、１種を単独で使用してもよく、又は２種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0020] クレアチニンは、２－アミノ－１－メチル－２－イミダゾリン－４－オン又は２－イミノ－１－メチルイミダゾリジン－４－オンとも称され、$C_4H_7N_3O$で示される公知の化合物である。

[0021] クレアチニンの塩としては、例えば、クレアチニン塩酸塩等の無機酸塩が挙げられる。クレアチニン又はその塩としては、クレアチニンが好ましい。クレアチニン及びその塩は、水和物であってもよく、無水物であってもよい。クレアチニン又はその塩は、１種を単独で使用してもよく、又は２種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0022] 本実施形態に係る水性組成物における（Ｂ）成分の含有量は特に限定されず、他の配合成分の種類及び含有量、製剤形態等に応じて適宜設定される。（Ｂ）成分の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、本実施形態に係る水性組成物の総量を基準として、（Ｂ）成分の総含有量が、０．００００１質量％以上、０．００００５質量％以上、０．０００１質量％以上、０．０００５質量％以上であってもよく、０．０５質量％以下、０．０４質量％以下、０．０３質量％以下、０．０２質量％以下であってもよい。また、０．０００００１質量％～１０質量％、０．０００００１質量％～１質量％、０．０００１質量％～０．１質量％、０．０００５質量％～０．０５質量％、０．０００１質量％～０．０５質量％、０．０００００１質量％～０．１質量％又は０．００００１質量％～０．０５質量％であってもよい。

[0023] 本実施形態に係る水性組成物における、（Ａ）成分に対する（Ｂ）成分の含有比率は特に限定されず、（Ｂ）成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、製剤形態等に応じて適宜設定される。（Ａ）成分に対する（Ｂ）成分の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば

、本実施形態に係る水性組成物に含まれる（Ａ）成分の総含有量１質量部に対して、（Ｂ）成分の総含有量が、０．０００００３質量部～４０００質量部、０．００００１質量部～２００質量部、０．０００２質量部～１０質量部、又は０．００１～４質量部であってもよい。

[0024]〔緩衝剤〕

本実施形態に係る水性組成物は、緩衝剤を更に含有してもよい。水性組成物が緩衝剤を更に含有することで、本発明による効果がより顕著に奏される。緩衝剤は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

[0025] 緩衝剤としては、限定はされないが、例えば、ホウ酸緩衝剤（例えば、ホウ酸、ホウ酸とホウ砂の組み合わせ等）、炭酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、トリス緩衝剤、アスパラギン酸、アスパラギン酸塩等が挙げられる。緩衝剤は、市販されているものを使用してもよい。緩衝剤は、１種を単独で使用してもよく、又は２種以上を組み合わせて使用してもよい。緩衝剤としては、ホウ酸が好ましい。

[0026] 本実施形態に係る水性組成物における、（Ａ）成分に対する緩衝剤の含有比率は特に限定されず、（Ｂ）成分及び緩衝剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。（Ａ）成分に対する緩衝剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性組成物に含まれる（Ａ）成分の総含有量１質量部に対して、緩衝剤の総含有量が、０．０３質量部～５００質量部、０．１質量部～２５０質量部、又は０．３質量部～１５０質量部であってもよい。

[0027] 本実施形態に係る水性組成物における、（Ｂ）成分に対する緩衝剤の含有比率は特に限定されず、緩衝剤の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。（Ｂ）成分に対する緩衝剤の含有比率としては、本発明による効果をより一層高める観点から、例えば、本実施形態に係る水性組成物に含まれる（Ｂ）成分の総含有量１

質量部に対して、緩衝剤の総含有量が、０．０１質量部～１０００００質量部、０．５質量部～５００００質量部、又は２質量部～６０００質量部であってもよい。

[0028] 〔無機塩類〕

本実施形態に係る水性組成物は、無機塩類を更に含有してもよい。水性組成物が無機塩類を更に含有することで、本発明による効果がより顕著に奏される。無機塩類は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。

[0029] 無機塩類としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等の塩化物塩が挙げられる。無機塩類は、市販されているものを使用してもよい。無機塩類は、１種を単独で使用してもよく、又は２種以上を組み合わせて使用してもよい。無機塩類としては、塩化ナトリウム、塩化カリウムが好ましい。

[0030] 本実施形態に係る水性組成物における無機塩類の含有量は特に限定されず、無機塩類の種類、他の配合成分の種類及び含有量、水性組成物の用途及び製剤形態等に応じて適宜設定される。無機塩類の含有量としては、本発明による効果をより顕著に奏する観点から、例えば、水性組成物の総量を基準として、無機塩類の総含有量が、０．００００１質量％～３質量％、０．０００１質量％～２質量％、又は０．００１質量％～１．５質量％であってもよい。

[0031] 本実施形態に係る水性組成物のｐＨは、５．０～６．５である。水性組成物のｐＨをこの範囲とすることにより、デルゴシチニブ又はその塩を有効成分として含有する水性組成物の安定性が顕著に向上する。水性組成物の安定性がより一層顕著に向上する観点から、水性組成物のｐＨは５．０～６．０であることが好ましい。また、水性組成物のｐＨは４．０～６．０、４．２～５．８、４．３～５．７、又は４．５～５．５であってもよい。

[0032] 本実施形態に係る水性組成物は、必要に応じて、生体に許容される範囲内の浸透圧比に調節することができる。適切な浸透圧比は、水性組成物の用途

、製剤形態、使用方法等に応じて適宜設定され得るが、例えば、０．４～５．０とすることができ、０．６～３．０とすることが好ましく、０．８～２．２とすることがより好ましく、０．８～２．０とすることが更に好ましい。浸透圧比は、第十七改正日本薬局方に基づき、２８６ｍＯｓｍ（０．９ｗ／ｖ％塩化ナトリウム水溶液の浸透圧）に対する試料の浸透圧の比とし、浸透圧は日本薬局方記載の浸透圧測定法（凝固点降下法）を参考にして測定する。なお、浸透圧比測定用標準液（０．９ｗ／ｖ％塩化ナトリウム水溶液）は、塩化ナトリウム（日本薬局方標準試薬）を５００～６５０℃で４０～５０分間乾燥した後、デシケーター（シリカゲル）中で放冷し、その０．９００ｇを正確に量り、精製水に溶かし正確に１００ｍＬとして調製するか、市販の浸透圧比測定用標準液（０．９ｗ／ｖ％塩化ナトリウム水溶液）を用いることができる。

[0033] 本実施形態に係る水性組成物の粘度は、医薬上、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容される範囲内であれば、特に限定されるものではない。本実施形態に係る水性組成物の粘度としては、例えば、回転粘度計（ＲＥ５５０型粘度計、東機産業社製、ローター；１°３４’×Ｒ２４）で測定した２０℃における粘度が０．５～１０ｍＰａ・ｓであることが好ましく、１～５ｍＰａ・ｓであることがより好ましく、１～３ｍＰａ・ｓであることが更に好ましい。

[0034] 本実施形態に係る水性組成物は、例えば、（Ａ）成分、（Ｂ）成分、及び必要に応じて他の含有成分を所望の含有量となるように添加及び混和することにより調製することができる。具体的には、例えば、精製水で上記成分を溶解又は懸濁させ、濾過滅菌等により滅菌処理することで調製できる。

[0035] 本実施形態に係る水性組成物は、目的に応じて種々の剤型をとることができ、例えば、液剤、ゲル剤、半固形剤（軟膏等）等が挙げられる。

[0036] 本実施形態に係る水性組成物は、眼科用として用いることができる。また、本実施形態に係る水性組成物は、例えば、点眼剤（点眼液又は点眼薬ともいう。また、点眼剤には人工涙液、コンタクトレンズ装用中に点眼可能な点

眼剤を含む。）として用いることができる。

[0037] 本実施形態に係る水性組成物が点眼剤である場合、その用法・用量としては、効果を奏し、副作用の少ない用法・用量であれば特に限定されないが、例えば成人（１５歳以上）及び７歳以上の小児の場合、１回１滴又は１～２滴を１日４回点眼して用いる方法、１回１滴又は１～２滴を１日５～６回点眼して用いる方法を例示できる。

実施例

[0038] 以下、試験例に基づいて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、特に記載がない限り、表中の各成分の単位は質量％である。

[0039]〔実施例１：目視による安定性評価〕

表１に示す組成で、常法に従い水性組成物を調製した。いずれの水性組成物も塩酸及び水酸化ナトリウムにてｐＨが５．５となるように調整した。調製した各水性組成物を５ｍＬずつ３つのガラス製容器に分注し、分注した各水性組成物に硫酸銅五水和物を４ｐｐｍの濃度となるように添加した後、６０℃で３週間静置した。

上記条件で静置した各水性組成物を第十七改正日本薬局方の性状試験に従い無色の試験管（内径１５ｍｍ：Ｆｉｓｈｅｒｂｒａｎｄ Ｄｉｓｐｏｓａｂｌｅ Ｃｕｌｔｕｒ Ｔｕｂｅｓ Ｂｏｒｏｓｉｌｉｃａｔｅ Ｇｌａｓｓ １６×１５０ｍｍ（Ｃａｔ．Ｎｏ．１４－９６１－３１））に液層が３０ｍｍとなるように注ぎ入れ、訓練された評価者４名が白色光源下（照度３０００～５０００ルクス（実測値４６８０ルクス）、光源としてＨｉｒｏｋｉ社 Ｌｕｘ Ｍｅｔｅｒ ＦＴ３４２４を使用）にて目視で各水性組成物（ｎ＝３）の着色度合いを評価した。評価は、各評価者が下記基準に従って０～３点の評点を付け、４名の評点の平均を算出することで行った。結果を表１に示す。

評点

０：白色背景で着色が見られない（無色）

１：白色背景でわずかに着色が見られる（精製水と並べて比較すれば着色が確認できる程度）

２：白色背景で着色が見られる（精製水と並べて比較しなくても着色が確認できる程度）

３：白色背景でなくても明らかに着色が見られる

[0040] [表1]

	試験例1	試験例2	試験例3	試験例4	試験例5	試験例6	試験例7	試験例8
デルゴシチニブ	0.03	0.03	0.03	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
エデト酸	－	0.01	－	－	0.001	0.01	0.1	－
リン酸	－	－	0.01	－	－	－	－	0.01
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
評点の平均	1.3	0.0	1.5	3.0	0.2	0.5	1.3	3.0

[0041] 〔実施例２：吸光度測定による安定性評価〕

表２及び３に示す組成で、常法に従い水性組成物をガラス製容器（試験例９～１４）及びポリエチレン製容器（試験例１５～２３）に注ぎ入れ調製した。なお、表２及び３において、「リン酸」はリン酸二水素ナトリウムであり、「エデト酸」はエデト酸ナトリウムである。いずれの水性組成物も塩酸及び水酸化ナトリウムにてｐＨが５．５となるように調整した。調製した各水性組成物に硫酸銅五水和物を４ｐｐｍの濃度となるように添加した後、６０℃で１０日間静置した。

上記条件で静置した各水性組成物を、マイクロプレートリーダーにて各水性組成物の４２０ｎｍにおける吸光度を測定した。次いで、測定した吸光度から下記（式１）、（式２）又は（式３）に従いデルゴシチニブの安定性改善率を算出した。結果を表２及び３に示す。なお、試験例１０～１４については下記（式１）、試験例１６～１７については下記（式２）、試験例１９～２３については下記（式３）をそれぞれ用いた。

（式１）安定性改善率（％）＝１００×｛（試験例９の吸光度）－（各試験例の吸光度）｝／（試験例９の吸光度）

（式２）安定性改善率（％）＝１００×｛（試験例１５の吸光度）－（各試

験例の吸光度）｝／（試験例１５の吸光度）

（式３）安定性改善率（％）＝１００×｛（試験例１８の吸光度）－（各試験例の吸光度）｝／（試験例１８の吸光度）

[0042] [表2]

	試験例9	試験例10	試験例11	試験例12	試験例13	試験例14
デルゴシチニブ	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
エデト酸	－	0.001	0.01	0.1	－	－
クレアチニン	－	－	－	－	0.01	－
リン酸	－	－	－	－	－	0.01
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量
安定性改善率（%）	－	99.6	98.2	97.1	37.3	0.3

[0043] [表3]

	試験例15	試験例16	試験例17	試験例18	試験例19	試験例20	試験例21	試験例22	試験例23
デルゴシチニブ	0.03	0.03	0.03	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
塩化ナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
エデト酸	－	0.01	－	－	0.001	0.01	0.1	－	－
クレアチニン	－	－	－	－	－	－	－	0.01	－
リン酸	－	－	0.01	－	－	－	－	－	0.01
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
安定性改善率（%）	－	97.6	-5.9	－	98.9	98.4	97.3	43.6	2.9

[0044] デルゴシチニブを含有する水性組成物に微量の銅を添加すると、着色が生じる、すなわち安定性が低下することが確認された。これに対して、デルゴシチニブを含有する水性組成物にエデト酸又はクレアチニンを配合した試験例の水性組成物では、微量の銅を添加した場合であっても着色が抑制される、すなわち安定性が改善することが確認された。一方、デルゴシチニブを含有する水性組成物にリン酸を配合した試験例の水性組成物では、微量の銅を添加するとエデト酸又はクレアチニンを配合した試験例の水性組成物と比較して着色が見られ、安定性がほとんど改善しないか、又は悪化することが確認された。

請求の範囲

[請求項1] （Ａ）デルゴシチニブ又はその塩と、（Ｂ）エデト酸、クレアチニン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも１種と、を含有する眼科用水性組成物。

[請求項2] （Ａ）成分の含有量が、眼科用水性組成物の総量を基準として、０．００３質量％～３質量％である、請求項１に記載の眼科用水性組成物。

[請求項3] （Ｂ）成分の含有量が、眼科用水性組成物の総量を基準として、０．０００１質量％～１質量％である、請求項１又は２に記載の眼科用水性組成物。