

明 細 書

発明の名称：

ピリジルアミノ酢酸化合物とポリオキシエチレンヒマシ油含有医薬組成物

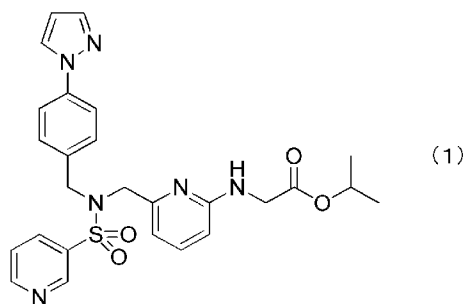
技術分野

[0001] 本発明は、（６－{〔４－（ピラゾール－１－イル）ベンジル〕（ピリジン－３－イルスルホニル）アミノメチル}ピリジン－２－イルアミノ）酢酸イソプロピル又はその塩を含有する医薬組成物、並びに当該化合物又はその塩を安定化する方法に関する。

背景技術

[0002] （６－{〔４－（ピラゾール－１－イル）ベンジル〕（ピリジン－３－イルスルホニル）アミノメチル}ピリジン－２－イルアミノ）酢酸イソプロピルは、下記式（１）：

[化１]



で示される化合物である。

[0003] 特許文献１及び特許文献２には、（６－{〔４－（ピラゾール－１－イル）ベンジル〕（ピリジン－３－イルスルホニル）アミノメチル}ピリジン－２－イルアミノ）酢酸イソプロピルなどのピリジルアミノ酢酸化合物が記載されており、特許文献１には、ピリジルアミノ酢酸化合物の点眼剤として、濃グリセリン及びポリソルベート８０を含有する製剤例が記載されている。

[0004] しかしながら、特許文献１には、（６－{〔４－（ピラゾール－１－イル）ベンジル〕（ピリジン－３－イルスルホニル）アミノメチル}ピリジン－２－イルアミノ）酢酸イソプロピル又はその塩及びポリオキシエチレンヒマ

シ油を含有する医薬組成物は記載されておらず、またポリオキシエチレンヒマシ油が、医薬組成物中の（6－{〔4－（ピラゾール－1－イル）ベンジル〕（ピリジン－3－イルスルホニル）アミノメチル}ピリジン－2－イルアミノ）酢酸イソプロピル又はその塩の安定性を向上することは一切記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：米国特許出願公開第2012／0190852号明細書

特許文献2：米国特許出願公開第2011／0054172号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者らは、（6－{〔4－（ピラゾール－1－イル）ベンジル〕（ピリジン－3－イルスルホニル）アミノメチル}ピリジン－2－イルアミノ）酢酸イソプロピル又はその塩（以下、「本化合物」ともいう）を含有する医薬組成物の開発段階で、本化合物を溶解した水性組成物は、本化合物の安定性が悪いことを見出した。

[0007] 本発明の課題は、本化合物を含有する医薬組成物であって、医薬組成物中の本化合物が安定である医薬組成物を提供することである。また、本発明の別の課題は、医薬組成物中の本化合物の安定性を向上する方法の提供である。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は、上記課題を解決するために、本化合物を溶解させる界面活性剤について鋭意研究を行った結果、ポリオキシエチレンヒマシ油を用いたときに、医薬組成物中における本化合物が長期保存下でも高い残存率を有することを見出し、本発明を完成させた。すなわち、本発明は、以下に関する。

[0009] （1） （6－{〔4－（ピラゾール－1－イル）ベンジル〕（ピリジン

ー 3 - イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩と、ポリオキシエチレンヒマシ油とを含有する医薬組成物。

[0010] (2) 前記ポリオキシエチレンヒマシ油が、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 ヒマシ油及びポリオキシル 40 ヒマシ油からなる群より選択されるポリオキシエチレンヒマシ油を含む (1) 記載の医薬組成物。

[0011] (3) 前記ポリオキシエチレンヒマシ油が、ポリオキシル 35 ヒマシ油を含む (2) 記載の医薬組成物。

[0012] (4) 6 - { [4 - (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩の含有量が、0.0001~0.1% (w/v) である (1) ~ (3) のいずれかに記載の医薬組成物。

[0013] (5) 6 - { [4 - (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩の含有量が、0.001~0.003% (w/v) である (4) に記載の医薬組成物。

[0014] (6) 前記ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量が、0.001~5% (w/v) である (1) ~ (5) のいずれかに記載の医薬組成物。

[0015] (7) 前記ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量が、0.8~2% (w/v) である (6) に記載の医薬組成物。

[0016] (8) 6 - { [4 - (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩 1 質量部に対して、前記ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量が 1~20000 質量部である (1) ~ (7) のいずれかに記載の医薬組成物。

[0017] (9) 6 - { [4 - (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソ

プロピル又はその塩 1 質量部に対して、前記ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量が 200～2000 質量部である (8) に記載の医薬組成物。

[0018] (10) エデト酸又はその塩を更に含有する (1)～(9) のいずれかに記載の医薬組成物。

[0019] (11) ホウ酸若しくはその塩、クエン酸若しくはその塩、又は酢酸若しくはその塩をさらに含有する (1)～(10) のいずれかに記載の医薬組成物。

[0020] (12) ソルビン酸を含有しない (1)～(11) のいずれかに記載の医薬組成物。

[0021] (13) ポリエチレン製の容器に入れられた (1)～(12) のいずれかに記載の医薬組成物。

[0022] (14) 緑内障若しくは高眼圧症を予防若しくは治療し、又は眼圧を下降させるための (1)～(13) のいずれかに記載の医薬組成物。

[0023] (15) (6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩を含有する医薬組成物において、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有させることにより、(6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩を安定化する方法。

[0024] なお、前記 (1) から (15) 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

[0025] 本発明によれば、医薬組成物中の本化合物が長期間にわたり安定化される医薬組成物を提供することができる。さらに、本発明の医薬組成物は、医薬品として十分な安全性を有するものである。また、本発明によれば、医薬組成物中の本化合物が長期間にわたり安定化される方法を提供することができる。さらに、本発明によれば、医薬組成物中の本化合物が長期間にわたり安定化される医薬組成物を製造するためにポリオキシエチレンヒマシ油を使用

するための方法を提供する。

発明を実施するための形態

[0026] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。

[0027] 本発明の医薬組成物に含有される、(6- {[4-(ピラゾール-1-イル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩は、米国特許出願公開第2012/0190852号明細書に記載の方法等、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。

[0028] 本発明の医薬組成物において、(6- {[4-(ピラゾール-1-イル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルの塩は、薬理上許容される塩であれば特に制限されない。具体的に、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩；又は酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、好ましくは、塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

[0029] 本発明の医薬組成物において、(6- {[4-(ピラゾール-1-イル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩の含有量は、特に制限されない。具体的に、下限は0.0001% (w/v) が好ましく、0.0003% (w/v) がより好ましく、0.0005% (w/v) がさらに好ましく、0.001% (w/v) がさらにより好ましい。上限は0.1% (w/v) が好ましく、0.03% (w/v) がより好ましく、0.01% (w/v) がさらに好ましく、0.008% (w/v) がさらにより好ましく、0.005% (w/v) がさらにもっと好ましく、0.003% (w/v) が特に好ましい。より詳細に、含有量は、0.0001~0.1% (w/v) が好

ましく、0.0003～0.03% (w/v) がより好ましく、0.0005～0.01% (w/v) がさらに好ましく、0.001～0.008% (w/v) がさらにより好ましく、0.001～0.005% (w/v) がさらにもっと好ましく、0.001～0.003% (w/v) が特に好ましい。本化合物の含有量が比較的になければ、本化合物の溶解に必要な界面活性剤（典型的にはポリオキシエチレンヒマシ油）の量が少なくて足りるため、本化合物の含有量は、0.01% (w/v) 未満であることが好ましい。尚、(6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルの塩を含有する場合、塩が遊離した時の(6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルの含有量が前記の範囲となることを意味する。

[0030] 本発明の医薬組成物において、ポリオキシエチレンヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレンヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は5～100が好ましく、20～50がより好ましく、30～40が特に好ましく、35が最も好ましい。ポリオキシエチレンヒマシ油の具体例としては、ポリオキシシル5ヒマシ油、ポリオキシシル9ヒマシ油、ポリオキシシル15ヒマシ油、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリオキシシル40ヒマシ油等が挙げられ、ポリオキシシル35ヒマシ油が最も好ましい。なお、本明細書におけるポリオキシエチレンヒマシ油は、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油ではない（ただし、本発明の医薬組成物が、安定性に悪影響を及ぼさない量のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を更に含有することは、本発明から除外されない）。

[0031] 本発明の医薬組成物において、ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量は、特に制限されない。具体的に、下限は0.001% (w/v) が好ましく、0.01% (w/v) がより好ましく、0.1% (w/v) がさらに好ましく、0.5% (w/v) が特に好ましく、0.8% (w/v) が最も好まし

い。上限は10% (w/v) が好ましく、5% (w/v) がより好ましく、4% (w/v) がさらに好ましく、3% (w/v) が特に好ましく、2% (w/v) が最も好ましい。より詳細に、含有量は、0.001~10% (w/v) が好ましく、0.01~5% (w/v) がより好ましく、0.1~4% (w/v) がさらに好ましく、0.5~3% (w/v) が特に好ましく、0.8~2% (w/v) が最も好ましい。

[0032] 本発明の医薬組成物において、6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩に対する、ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量は、特に制限されない。具体的に、6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩1質量部に対して、ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量の下限は1質量部が好ましく、10質量部がより好ましく、50質量部がさらに好ましく、100質量部がさらにより好ましく、200質量部が特に好ましい。上限は20000質量部が好ましく、10000質量部がより好ましく、5000質量部がさらに好ましく、3000質量部がさらにもっと好ましく、2000質量部が特に好ましい。より詳細に、ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量は、6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩1質量部に対して、1~20000質量部が好ましく、10~10000質量部がより好ましく、50~5000質量部がさらに好ましく、100~3000質量部が特に好ましく、200~2000質量部が最も好ましい。

[0033] 本発明の医薬組成物には、必要に応じて添加剤を用いることができ、添加剤としては、緩衝剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、高分子量重合体等を加えることができる。

[0034] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な緩衝剤を配合することができる。緩衝剤の例としては、リン酸又はその塩、ホウ酸又はそ

の塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、炭酸又はその塩、酒石酸又はその塩、 ε -アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられる。弱酸性領域での緩衝能の観点から、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩が好ましく、クエン酸又はその塩が特に好ましい。リン酸塩としては、リン酸ナトリウム、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、ホウ酸塩としては、ホウ砂、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等が挙げられ、クエン酸塩としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム等が挙げられ、酢酸塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられ、炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、酒石酸塩としては、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム等が挙げられる。本発明の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することができるが、0.001~10% (w/v) が好ましく、0.01~5% (w/v) がより好ましく、0.1~3% (w/v) がさらに好ましく、0.2~2% (w/v) が最も好ましい。

[0035] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な等張化剤を適宜配合することができる。等張化剤の例としては、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤等が挙げられる。イオン性等張化剤としては、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が挙げられ、非イオン性等張化剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール等が挙げられる。本発明の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することができるが、0.01~10% (w/v) が好ましく、0.02~7% (w/v) がより好ましく、0.1~5% (w/v) がさらに好ましく、0.5~4% (w/v) が特に好ましく、0.8~3% (w/v) が最も好ましい。

[0036] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な安定化剤を適宜配合することができる。安定化剤の例としては、エデト酸、エデト酸一ナ

トリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられ、エデト酸二ナトリウムが特に好ましい。本発明の医薬組成物に安定化剤を配合する場合の安定化剤の含有量は、安定化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～1% (w/v) が好ましく、0.005～0.5% (w/v) がより好ましく、0.01～0.1% (w/v) がさらに好ましく、0.02～0.05% (w/v) が最も好ましい。

[0037] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な防腐剤を適宜配合することができる。防腐剤の例としては、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム臭化物、ベンゼトニウム塩化物、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、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、クロロブタノール等が挙げられる。なお、6- {[4-(ピラゾール-1-イル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩の安定性の観点から、ソルビン酸を含まないことが望ましい。本発明の医薬組成物に防腐剤を配合する場合の防腐剤の含有量は、防腐剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.0001～1% (w/v) が好ましく、0.0005～0.1% (w/v) がより好ましく、0.001～0.05% (w/v) がさらに好ましく、0.002～0.01% (w/v) が最も好ましい。

[0038] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な抗酸化剤を適宜配合することができる。抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、トコフェノール、ジブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。本発明の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することができるが、0.0001～1% (w/v) が好ましく、0.0005～0.1% (w/v) がより好ましく、0.001～0.02% (w/v) がさらに好ましく、0.005～0.010% (w/v) が最も好ましい。

- [0039] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な高分子量重合体を適宜配合することができる。高分子量重合体の例としては、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、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール等が挙げられる。本発明の医薬組成物に高分子量重合体を配合する場合の高分子量重合体の含有量は、高分子量重合体の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～5% (w/v) が好ましく、0.01～1% (w/v) がより好ましく、0.1～0.5% (w/v) がさらに好ましい。
- [0040] 本発明の医薬組成物のpHは、4.0～8.0が好ましく、4.5～7.5がより好ましく、5.0～7.0が最も好ましい。
- [0041] 本発明の医薬組成物は、種々の素材で製造された容器に入れて保存することができる。例えば、ポリエチレン製、ポリプロピレン製等の容器を用いることができ、点眼のし易さ（容器の硬さ）や本化合物の安定性等の観点で、ポリエチレン製の容器に入れて保存するのが好ましい。
- [0042] 本発明の医薬組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されなく、点眼剤、眼科用注射剤等が挙げられ、特に点眼剤が好ましい。これら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。また、本発明の医薬組成物は、基本的に液剤であり、その溶媒又は分散媒は水であることが好ましい。
- [0043] 本発明の医薬組成物は、緑内障若しくは高眼圧症の予防若しくは治療し、又は眼圧を下降させるのに有用である。本発明における緑内障としては、原発開放隅角緑内障、続発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑

内障、原発閉塞隅角緑内障、続発閉塞隅角緑内障、プラトー虹彩緑内障、混合型緑内障、発達緑内障、ステロイド緑内障、落屑緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の嚢性緑内障、plateau iris syndrome等が挙げられる。

[0044] 本発明の医薬組成物は、1又は複数、好ましくは1～3の、より好ましくは、1又は2の他の緑内障若しくは高眼圧症治療剤又は眼圧下降剤を含有してもよく、他の緑内障治療剤としては、特に制限はない。具体的には、市販又は開発中の緑内障治療剤等が好ましく、市販の緑内障治療剤等がより好ましく、本化合物と作用機序の異なる市販の緑内障治療剤等が特に好ましい。より具体的には、非選択性交感神経作動薬、 α_2 受容体作動薬、 α_1 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬、副交感神経作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、プロスタグランジン類、Rhoキナーゼ阻害剤などが挙げられる。

非選択性交感神経作動薬の具体例としては、ジピペフリンが挙げられ、 α_2 受容体作動薬の具体例としては、ブリモニジン、アブラクロニジンが挙げられ、 α_1 受容体遮断薬の具体例としてはブナゾシンが挙げられ、 β 受容体遮断薬の具体例としては、チモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキシロール、レボブノロール、メチプラノロールが挙げられ、副交感神経作動薬の具体例としてはピロカルピンが挙げられ、炭酸脱水酵素阻害剤の具体例としては、ドルゾラミド、布林ゾラミド、アセタゾラミドが挙げられ、プロスタグランジン類の具体例としては、ラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン、ビマトプロスト、トラボプロストが挙げられ、Rhoキナーゼ阻害剤の具体例としては、リパスジルが挙げられる。

実施例

[0045] 以下に製剤例及び試験結果を示すが、これらは本発明をより良く理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0046] 製剤例

以下に本化合物を用いた代表的な製剤例を示す。なお、下記製剤例において各成分の配合量は組成物100mL中の含量である。

[0047] [製剤例 1]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物	0.001 g
ホウ酸	0.2 g
グリセリン	2.0 g
ポリオキシル 35 ヒマシ油	0.5 g
エデト酸二ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0048] [製剤例 2]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物	0.001 g
リン酸二水素ナトリウム	0.2 g
グリセリン	2.0 g
ポリオキシル 35 ヒマシ油	0.8 g
エデト酸二ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0049] [製剤例 3]

点眼剤 (100 mL 中)

本化合物	0.001 g
クエン酸三ナトリウム	0.2 g
グリセリン	2.0 g
ポリオキシル 35 ヒマシ油	0.3 g

エデト酸二ナトリウム	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

[0050] なお、前記製剤例 1～3 における本化合物、ポリオキシエチレンヒマシ油、添加剤の種類や配合量を適宜調整し所望の組成物を得ることができる。

[0051] 1. 安定性評価試験 (1)

界面活性剤の本化合物の安定性に与える影響を検討した。

[0052] 1-1. 被験製剤の調製

ポリオキシシル 35 ヒマシ油 5 g に 10% リン二水素ナトリウム溶液 20 mL および精製水を 900 mL 加え、水酸化ナトリウム溶液もしくは希塩酸を適量加え pH を 6 前後に調整した後に、(6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル (以下、化合物 A ともいう) 0.003 g を加え、溶解した。これに精製水を適量加えて全量を 1000 mL とし、実施例 1 の製剤を調製した。

[0053] 実施例 1 の調製方法と同様の方法にて、表 1 に示す比較例 1 及び 2 の製剤を調製した。

[0054] 1-2. 試験方法

被験製剤をガラスアンプルに 5 mL 充填し、60℃で、任意期間保存したときの、(6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルの含有量を高速液体クロマトグラフィーを用いて定量し、その残存率 (%) を算出した。

[0055] 1-3. 試験結果及び考察

試験結果を表 1 に示す。

[0056]

[表1]

% (w/v)		実施例 1	比較例 1	比較例 2
本化合物 A		0.0003	0.0003	0.0003
ポリオキシシル 35 ヒマシ油		0.5	—	—
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60		—	0.5	—
ポリソルベート 80		—	—	0.5
リン酸二水素ナトリウム		0.2	0.2	0.2
H C 1 / N a O H		適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量
pH		6	6	6
残存率 (%)	60°C / 1 週間	96.4	24.2	69.5
	60°C / 4 週間	71.7	N D	N D

N D : n o d a t a

[0057] 表 1 から明らかなように、実施例 1 の製剤は、比較例 1 及び 2 の製剤に比べ、60°C で 4 週間に亘り、顕著に高い残存率を維持した。これにより、本発明の医薬組成物は、優れた安定性を有することが確認された。

[0058] 2. 安定性評価試験 (2)

本発明の医薬組成物における添加剤及び pH の影響を検討した。

[0059] 2-1. 被験製剤の調製

実施例 1 の調製方法と同様の方法にて、表 2 ~ 6 に示す実施例 2 ~ 24 の製剤を調製した。

[0060] 2-2. 試験方法

被験製剤をガラスアンプルに 5 mL 充填し、60°C で、任意期間保存したときの、(6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピルの含有量を高速液体クロマトグラフィーを用いて定量し、その残存率 (%) を算出した。

[0061]

[表2]

% (w/v)		実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
本化合物A		0.01	0.01	0.0003	0.001	0.01	0.03
ポリオキシル35ヒマシ油		0.8	0.8	0.5	0.8	2	2
リン酸二水素ナトリウム		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物		0.01	—	0.05	0.05	0.05	0.05
グリセリン		2.3	2.3	—	2.3	2.3	2.3
ベンザルコニウム塩化物		0.004	0.004	—	0.004	0.004	0.00
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH		5.8	5.8	6.0	5.8	5.8	5.8
残存率(%)	60°C/2週間	94.5	88.6	ND	93.2	94.0	94.1
	60°C/4週間	86.2	73.0	83.2	82.2	87.1	90.9

ND : n o d a t a

[0062] [表3]

% (w/v)		実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14
本化合物A		0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.01	0.01
ポリオキシル35ヒマシ油		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
リン酸二水素ナトリウム		0.2	—	—	—	—	—	—
ホウ酸		—	1	—	—	—	1	—
クエン酸三ナトリウム二水和物		—	—	0.2	—	—	—	—
酢酸ナトリウム三水和物		—	—	—	0.2	—	—	—
ε-アミノカブロン酸		—	—	—	—	0.2	—	—
トロメタモール		—	—	—	—	—	—	0.9
エデト酸ナトリウム水和物		0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.05	0.05
グリセリン		2.2	1.0	2.2	2.2	2.2	1.4	0.8
ベンザルコニウム塩化物		0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH		6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.8	5.8
残存率(%)	60°C/2週間	94.6	94.0	95.1	94.3	94.4	93.1	92.6

[0063] [表4]

% (w/v)		実施例 15	実施例 16	実施例 17	実施例 18
本化合物A		0.01	0.01	0.01	0.01
ポリオキシル35ヒマシ油		0.8	0.8	0.8	0.8
リン酸二水素ナトリウム		0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物		0.05	0.05	0.05	0.05
グリセリン		2.3	2.3	2.3	2.3
ベンザルコニウム塩化物		0.002	0.008	0.004	0.004
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量	適量
pH		5.8	5.8	5.0	6.5
残存率(%)	60°C/2週間	95.3	94.1	94.8	92.6

[0064]

[表5]

% (w/v)		実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22
本化合物A		0.003	0.003	0.003	0.003
ポリオキシル35ヒマシ油		0.8	0.8	0.8	0.8
ホウ酸		1	1	—	—
ε-アミノカブロン酸		—	—	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物		0.02	0.02	0.02	0.02
グリセリン		1	—	2.3	—
マンニトール		—	2	—	4.5
ベンザルコニウム塩化物		0.0013	0.0013	0.0013	0.0013
HCl/NaOH		適量	適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量	適量
pH		6.0	6.0	6.0	6.0
残存率(%)	60℃/2週間	93.3	93.0	93.4	93.6

[0065] [表6]

% (w/v)			実施例 23	実施例 24
本化合物 A			0.0003	0.0003
ポリオキシル35ヒマシ油			0.8	0.8
ホウ酸			1	1
ソルビン酸			0.1	—
エデト酸ナトリウム水和物			0.05	0.05
グリセリン			1	1
ベンザルコニウム塩化物			0.01	0.01
HCl/NaOH			適量	適量
精製水			適量	適量
pH			6.5	6.5
残存率 (%)	60℃	2週間	89.1	92.5

[0066] 表2～6から明らかなように、実施例2～24の製剤は、60℃で2又は4週間に亘り、高い残存率を維持した。

請求の範囲

- [請求項1] (6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩と、ポリオキシエチレンヒマシ油とを含有する医薬組成物。
- [請求項2] 前記ポリオキシエチレンヒマシ油が、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ヒマシ油及びポリオキシル40ヒマシ油からなる群より選択されるポリオキシエチレンヒマシ油を含む請求項1記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記ポリオキシエチレンヒマシ油が、ポリオキシル35ヒマシ油を含む請求項2記載の医薬組成物。
- [請求項4] 6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩の含有量が、0.0001~0.1% (w/v) である請求項1~3のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項5] 6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩の含有量が、0.001~0.003% (w/v) である請求項4に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量が、0.001~5% (w/v) である請求項1~5のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量が、0.8~2% (w/v) である請求項6に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩1質量部に対して、前記ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量が1~20000質量部である請求項1~7のいずれかに記載の医薬組成物。

- [請求項9] 6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩 1 質量部に対して、前記ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量が 200~2000 質量部である請求項 8 に記載の医薬組成物。
- [請求項10] エデト酸又はその塩を更に含有する請求項 1~9 のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項11] ホウ酸若しくはその塩、クエン酸若しくはその塩、又は酢酸若しくはその塩をさらに含有する請求項 1~10 のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項12] ソルビン酸を含有しない請求項 1~11 のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項13] ポリエチレン製の容器に入れられた請求項 1~12 のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項14] 緑内障若しくは高眼圧症を予防若しくは治療し、又は眼圧を下降させるための請求項 1~13 のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項15] (6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩を含有する医薬組成物において、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有させることにより、(6- { [4- (ピラゾール-1-イル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸イソプロピル又はその塩を安定化する方法。