

明 細 書

発明の名称：組成物

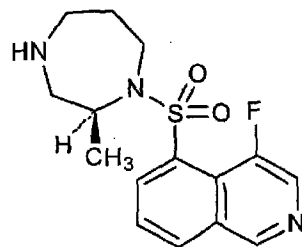
技術分野

[0001] 本発明は、水性組成物等に関する。

背景技術

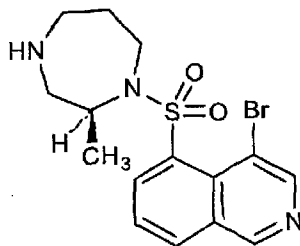
[0002] 以下の構造式：

[0003] [化1]



[0004] で表されるリパスジル（化学名：4-フルオロ-5-〔〔(2S)-2-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル〕スルホニル〕イソキノリン）や、以下の構造式：

[0005] [化2]



[0006] で表される4-ブロモ-5-〔〔(2S)-2-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル〕スルホニル〕イソキノリンなどのハロゲン化イソキノリン誘導体は、Rhoキナーゼ阻害作用等の薬理作用（例えば、特許文献1、2）を有し、眼疾患の予防や治療に有用であることが知られている。具体的には例えば、高眼圧症や緑内障等の予防又は治療（例えば、特許文献3）、あるいは加齢黄斑変性等の眼底疾患の予防又は治療（例えば、特許文献4）に有

用であることが報告されている。

[0007] そのため、これらのハロゲン化イソキノリン誘導体を、例えば眼科用剤等として安定的に製剤化する技術を確立することは、極めて有用である。

[0008] ところで、特許文献5には、リパスジル（（S）－（－）－1－（4－フルオロ－5－イソキノリンスルフォニル）－2－メチル－1，4－ホモピペラジン）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とラタノプロスト等のプロスタグランジン類の組み合わせが記載されている。しかしながら、特許文献5には、リパスジルを0.4%含有する溶液とラタノプロストを0.05%含有する点眼液とをカニクイザルの同一眼に順次点眼したことが開示されているのみであり、これら両成分を共に含有する水性組成物やそれを容器に収容すること、さらにはその経時的な保存安定性等については一切開示されていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特許第4212149号公報

特許文献2：国際公開第2006／115244号パンフレット

特許文献3：国際公開第2006／068208号パンフレット

特許文献4：特許第5557408号公報

特許文献5：国際公開第2012／105674号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 眼科用剤は通常、水を含む組成物（水性組成物）である。本発明者が、ハロゲン化イソキノリン誘導体であるリパスジルを眼科用剤等として製剤化するに当たり、リパスジルを含む水性組成物を調製し、その保存安定性を確認したところ、高温での保存により、経時的に水性組成物に変色するという問題が生じることが判明した。

従って、本発明は、ハロゲン化イソキノリン誘導体含有水性組成物の、高

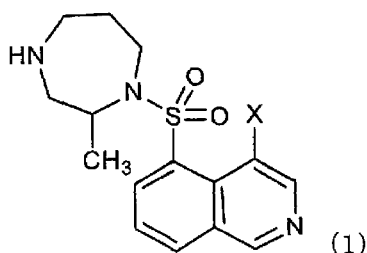
温保存時の変色を抑制する技術を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0011] そこで本発明者は、前記課題を解決するため鋭意検討したところ、リパスジル等のハロゲン化イソキノリン誘導体を含む水性組成物に、さらにピマトプロストやラタノプロスト等のプロスタグランジン類を含むことにより、高温保存時の変色を抑制できることを見出し、本発明を完成した。

[0012] すなわち、本発明は、次の一般式（１）

[0013] [化3]



[0014] [式中、Xはハロゲン原子を示す。]

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びプロスタグランジン類を含む、水性組成物を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む水性組成物に、プロスタグランジン類を含む工程を含む、水性組成物の変色の抑制方法を提供するものである。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、リパスジル等のハロゲン化イソキノリン誘導体を含む水性組成物の高温保存時の変色を抑制できる。

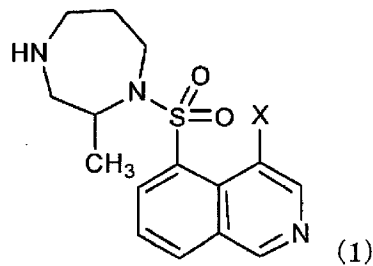
発明を実施するための形態

[0016] 本明細書は、これらに何ら限定されるものではないが、例えば以下の態様の発明を開示する。

[1] 次の一般式（１）

[0017]

[化4]



[0018] [式中、Xはハロゲン原子を示す。]

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びプロスタグランジン類を含有する、水性組成物。

[2] 前記一般式(1)で表される化合物が、リパシジルである、[1]記載の水性組成物。

[3] プロスタグランジン類が、イソプロピルウノプロストン、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、[1]又は[2]記載の水性組成物。

[4] プロスタグランジン類が、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、[1]又は[2]記載の水性組成物。

[5] 眼科用剤である、[1]～[4]のいずれか記載の水性組成物。

[6] 点眼剤である、[5]記載の水性組成物。

[7] 高眼圧症、緑内障及び眼底疾患よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、[1]～[6]のいずれか記載の水性組成物。

[0019] [8] さらに、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬、 $\alpha 2$ 受容体作動薬、 β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、[1]～[7]のいずれか記載の水性組成物。

[9] さらに、ニプラジロール、ドルゾラミド、布林ゾラミド、チモロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種

以上を含有する、[1]～[7]のいずれか記載の水性組成物。

[0020] [10] [1]～[9]のいずれか記載の水性組成物が、ポリオレフィン系樹脂製容器に収容されてなる、医薬製剤。

[11] 前記ポリオレフィン系樹脂が、ポリエチレン又はポリプロピレンである、[10]記載の医薬製剤。

[12] 前記ポリオレフィン系樹脂製容器が、点眼剤用容器である、[10]又は[11]記載の医薬製剤。

[0021] [13] 前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、プロスタグランジン類を含有せしめる工程を含む、水性組成物の変色の抑制方法。

[14] 前記一般式(1)で表される化合物が、リパスジルである、[13]記載の方法。

[15] プロスタグランジン類が、イソプロピルウノプロストン、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、[13]又は[14]記載の方法。

[16] プロスタグランジン類が、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、[13]又は[14]記載の方法。

[17] 前記水性組成物が、眼科用剤である、[13]～[16]のいずれか記載の方法。

[18] 前記眼科用剤が、点眼剤である、[17]記載の方法。

[19] 前記水性組成物が、高眼圧症、緑内障及び眼底疾患よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、[13]～[18]のいずれか記載の方法。

[0022] [20] 前記水性組成物が、さらに $\alpha 1$ 受容体遮断薬、 $\alpha 2$ 受容体作動薬、 β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる1

種以上を含有する、[13]～[19]のいずれか記載の方法。

[21] 前記水性組成物が、さらにニプラジロール、ドルゾラミド、ブリンゾラミド、チモロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、[13]～[19]のいずれか記載の方法。

[0023] [22] さらに、水性組成物をポリオレフィン系樹脂製容器に収容する工程を含む、[13]～[21]のいずれか記載の方法。

[23] 前記ポリオレフィン系樹脂が、ポリエチレン又はポリプロピレンである、[22]記載の方法。

[24] 前記ポリオレフィン系樹脂製容器が、点眼剤用容器である、[22]又は[23]記載の方法。

[0024] [25] 前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、プロスタグランジン類を含有せしめる工程を含む、水性組成物の結晶析出の抑制方法。

[26] 前記一般式(1)で表される化合物が、リパスジルである、[25]記載の方法。

[27] プロスタグランジン類が、イソプロピルウノプロストン、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、[25]又は[26]記載の方法。

[28] プロスタグランジン類が、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、[25]又は[26]記載の方法。

[29] 前記水性組成物が、眼科用剤である、[25]～[28]のいずれか記載の方法。

[30] 前記眼科用剤が、点眼剤である、[29]記載の方法。

[31] 前記水性組成物が、高眼圧症、緑内障及び眼底疾患よりなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療剤である、[25]～[30]のい

ずれか記載の方法。

[0025] [32] 前記水性組成物が、さらに α 1受容体遮断薬、 α 2受容体作動薬、 β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、交感神経作動薬、副交感神経作動薬、カルシウム拮抗剤及びコリンエステラーゼ阻害剤よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、[25]～[31]のいずれか記載の方法。

[33] 前記水性組成物が、さらにニプラジロール、ドルゾラミド、布林ゾラミド、チモロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、[25]～[31]のいずれか記載の方法。

[0026] 前記一般式(1)において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。前記一般式(1)において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、臭素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

また、前記一般式(1)において、メチル基の置換したホモピペラジン環を構成する炭素原子は不斉炭素である。そのため、立体異性が生じるが、一般式(1)で表される化合物にはいずれの立体異性体も包含され、単一の立体異性体でもよく、各種立体異性体の任意の割合の混合物でもよい。前記一般式(1)で表される化合物としては、絶対配置がS配置である化合物が好ましい。

[0027] 前記一般式(1)で表される化合物の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に限定されず、具体的には例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、塩酸塩が好ましい。

さらに、前記一般式(1)で表される化合物又はその塩は、水和物やアルコール和物等の溶媒和物であってもよく、水和物であるのが好ましい。

[0028] 前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物

としては、具体的には例えば、

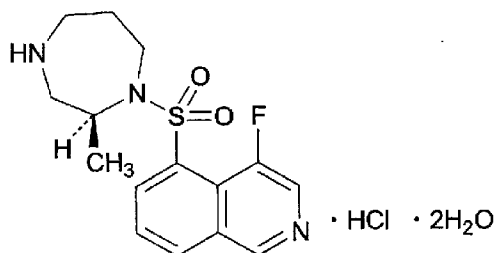
リパスジル（化学名：4-フルオロ-5- {[(2S)-2-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル} イソキノリン）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

4-ブロモ-5- {[(2S)-2-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル} イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物；

等が挙げられる。

[0029] 前記一般式（1）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、4-ブロモ-5- {[(2S)-2-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル} イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が好ましく、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がより好ましく、リパスジル若しくはその塩酸塩又はそれらの水和物がさらに好ましく、以下の構造式：

[0030] [化5]



[0031] で表されるリパスジル塩酸塩水和物（リパスジル 1 塩酸塩 2 水和物）が特に好ましい。

[0032] 前記一般式（1）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知であり、公知の方法により製造できる。具体的には例えば、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第 1999/020620 号パンフレット、国際公開第 2006/057397 号パンフレット記載の方法等により製造することが出来る。また、4-ブロモ-5- {[(2S)-2-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル} イソキノリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、国際公開第 2006/115

244号パンフレット記載の方法等により製造することが出来る。

[0033] 水性組成物中の前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有量は特に限定されず、適用疾患や患者の性別、年齢、症状等に応じて適宜検討して決定すればよいが、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、一般式(1)で表される化合物のフリー体に換算して0.01～10w/v%含有するのが好ましく、0.02～8w/v%含有するのがより好ましく、0.04～6w/v%含有するのが特に好ましい。中でも、一般式(1)で表される化合物としてリパスジルを用いる場合においては、優れた薬理作用を得る観点から、水性組成物全容量に対して、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を、フリー体に換算して0.05～5w/v%含有するのが好ましく、0.1～3w/v%含有するのがより好ましく、0.15～2w/v%含有するのが特に好ましい。

[0034] 本明細書において「プロスタグランジン類」は、プロスタグランジン又はその誘導体を意味し、具体的には例えば、イソプロピルウノプロストン(化学名：(+)-isopropyl (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-dihydroxy-2-(3-oxodecyl) cyclopentyl] hept-5-enoate)、タフルプロスト(化学名：1-Methylethyl (5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3, 3-difluoro-4-phenoxy-1-butenyl]-3, 5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate)、トラボプロスト(化学名：Isopropyl (5Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-dihydroxy-2-[(1E, 3R)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]but-1-enyl]cyclopentyl)hept-5-enoate)、ビマトプロスト(化学名：(5Z)-7--{(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-Dihydroxy-2-[(1E, 3S)-3-hydroxy-5-phenylpent-1-en-1-yl] cyclopentyl} -N-ethylhept-5-enamide)、ラタノプロスト(化学名：(+)-Isopropyl (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl] cyclopentyl]-5-heptenoate)やそれらの薬学上許容される塩、さらにはそれらの化合物や薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。

プロスタグランジン類としては、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる１種以上であるのが好ましい。

なお、これらのプロスタグランジン類は公知であり、公知の方法により製造しても良く、市販品を使用しても良い。

[0035] なお、プロスタグランジン類は高温保存時の変色の抑制作用のほか、低温保存時の結晶析出の抑制作用をも有する。リパスジルに代表される一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物は、低温保存時において結晶析出が問題となり得るところ、試験例２に具体的に開示されるとおり、水性組成物にさらにラタノプロストを含有せしめることにより、ラタノプロストを含有しない場合と比較して低温保存時における結晶析出が抑制されることが明らかとなった。従って、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びプロスタグランジン類を含有する水性組成物は、高温保存時の変色が抑制され、また、低温保存時の結晶析出をも抑制されているため、保存安定性に優れるというメリットを有する。

[0036] 水性組成物中のプロスタグランジン類の含有量は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して０．００００５～１．０ｗ／ｖ％含有するのが好ましく、０．０００２５～０．２５ｗ／ｖ％含有するのがより好ましく、０．０００７５～０．０７５ｗ／ｖ％含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とプロスタグランジン類の含有質量比率は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して１質量部に対し、プロスタグランジン類を０．０００１～４質量部含有するのが好ましく、０．００１２５～１．２５質量部含有するのがより好ましく、０．００５～０．５質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物若しくは

その塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して1質量部に対し、プロスタグランジン類を0.0005～2質量部含有するのが好ましく、0.0025～0.75質量部含有するのがより好ましく、0.0075～0.25質量部含有するのが特に好ましい。

[0037] 特に、プロスタグランジン類がタフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して、タフルプロストのフリー体に換算して0.0001～0.02 w/v %含有するのが好ましく、0.0005～0.01 w/v %含有するのがより好ましく、0.001～0.005 w/v %含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とタフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有質量比率は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、一般式(1)で表される化合物のフリー体に換算して1質量部に対し、タフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して0.0001～0.025質量部含有するのが好ましく、0.0007～0.015質量部含有するのがより好ましく、0.002～0.005質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して1質量部に対し、タフルプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して0.0005～0.02質量部含有するのが好ましく、0.001～0.01質量部含有するのがより好ましく、0.003～0.004質量部含有するのが特に好ましい。

[0038] また、プロスタグランジン類がトラボプロスト若しくはその塩又はそれら

の溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して、トラボプロストのフリー体に換算して0.0001～0.05 w/v %含有するのが好ましく、0.0005～0.01 w/v %含有するのがより好ましく、0.001～0.005 w/v %含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とトラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有質量比率は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、一般式(1)で表される化合物のフリー体に換算して1質量部に対し、トラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して0.00025～0.03質量部含有するのが好ましく、0.00075～0.07質量部含有するのがより好ましく、0.0025～0.03質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して1質量部に対し、トラボプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して0.0005～0.1質量部含有するのが好ましく、0.001～0.05質量部含有するのがより好ましく、0.005～0.02質量部含有するのが特に好ましい。

[0039] また、プロスタグランジン類がビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して、ビマトプロストのフリー体に換算して0.001～0.5 w/v %含有するのが好ましく、0.005～0.1 w/v %含有するのがより好ましく、0.01～0.05 w/v %含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和

物の含有質量比率は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して１質量部に対し、ビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．００１～２質量部含有するのが好ましく、０．００７５～０．７５質量部含有するのがより好ましく、０．０２５～０．３質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して１質量部に対し、ビマトプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．００５～１質量部含有するのが好ましく、０．０１～０．５質量部含有するのがより好ましく、０．０５～０．１質量部含有するのが特に好ましい。

[0040] さらに、プロスタグランジン類がラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、水性組成物全容量に対して、ラタノプロストのフリー体に換算して０．０００１～０．１ w／v %含有するのが好ましく、０．０００５～０．０５ w／v %含有するのがより好ましく、０．００１～０．０１ w／v %含有するのが特に好ましい。

また、水性組成物中の前記一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の含有質量比率は特に限定されないが、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、一般式（１）で表される化合物のフリー体に換算して１質量部に対し、ラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して０．０００５～０．１質量部含有するのが好ましく、０．００２５～０．０４質量部含有するのがより好ましく、０．００７５～０．０３質量部含有するのが特に好ましい。中でも、一般式（１）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物がリパスジル若しくはその塩又は

それらの溶媒和物である場合においては、変色抑制作用及び／又は結晶析出抑制作用の観点から、リパスジル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそのフリー体に換算して1質量部に対し、ラタノプロスト若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体に換算して0.001～0.05質量部含有するのが好ましく、0.005～0.02質量部含有するのがより好ましく、0.01～0.015質量部含有するのが特に好ましい。

[0041] 本明細書において「水性組成物」とは、少なくとも水を含有する組成物を意味し、その性状としては、液状（溶液又は懸濁液）、半固形状（軟膏）が挙げられ、液状が好ましい。なお、組成物中の水としては例えば、精製水、注射用水、滅菌精製水等を用いることができる。

水性組成物に含まれる水の含有量は特に限定されないが、5質量%以上が好ましく、20質量%以上がより好ましく、50質量%以上がさらに好ましく、90質量%以上がさらに好ましく、90～99.8質量%が特に好ましい。

[0042] 水性組成物は、例えば、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法に従って、種々の剤形とすることができる。剤形としては、例えば、注射剤、吸入液剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻液剤、注腸剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、ゲル剤、経口液剤、シロップ剤等が挙げられる。剤形としては、一般式（1）で表される化合物の有する薬理作用を有利に利用する観点から、眼科用剤、具体的には点眼剤、眼軟膏剤が好ましく、点眼剤が特に好ましい。

[0043] 水性組成物には、上記した以外に、剤形に応じて、医薬品や医薬部外品等で利用される添加物を含んでも良い。このような添加物としては、例えば、無機塩類、等張化剤、キレート剤、安定化剤、pH調節剤、防腐剤、抗酸化剤、粘稠化剤、界面活性剤、可溶化剤、懸濁化剤、清涼化剤、分散剤、保存剤、油性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤等が挙げられる。

こうした添加物としては、具体的には例えば、アスコルビン酸、アスパラギン酸カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アルギン酸、安息香酸ナトリウム

、安息香酸ベンジル、イブシロンーアミノカプロン酸、ウイキョウ油、エタノール、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩酸、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液、カルボキシビニルポリマー、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、d-カンフル、d-カンフル、キシリトール、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、グリセリン、グルコン酸、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、クレアチニン、クロルヘキシジングルコン酸塩液、クロロブタノール、結晶リン酸二水素ナトリウム、ゲラニオール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酸化チタン、ジェランガム、ジブチルヒドロキシルエン、臭化カリウム、臭化ベンゾドデシニウム、酒石酸、水酸化ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシロ45、精製ラノリン、D-ソルビトール、ソルビトール液、タウリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、チオ硫酸ナトリウム水和物、チメロサール、チロキサポール、デヒドロ酢酸ナトリウム、トロメタモール、濃グリセリン、濃縮混合トコフェロール、白色ワセリン、ハッカ水、ハッカ油、濃ベンザルコニウム塩化物液50、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、ヒアルロン酸ナトリウム、人血清アルブミン、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、ヒプロメロース、氷酢酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、フェニルエチルアルコール、ブドウ糖、プロピレングリコール、ベルガモット油、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム塩化物液、ベンジルアルコール、ベンゼトニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物液、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、d-ボルネオール、マクロゴール4000、マクロゴール6000、D-マンニトール、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リ

ン酸二水素ナトリウム、メタンスルホン酸、メチルセルロース、 α -メントール、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ユーカリ油、ヨウ化カリウム、硫酸、硫酸オキシキノリン、流動パラフィン、リュウノウ、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リンゴ酸、ワセリン等が例示される。

[0044] 添加物としては、例えば、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、グリセリン、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム水和物、酒石酸、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、濃グリセリン、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、ヒプロメロース、ホウ砂、ホウ酸、ポビドン、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、マクロゴール 6000、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、メチルセルロース、モノエタノールアミン、リン酸、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、ヒアルロン酸ナトリウム、ブドウ糖、 α -メントール等が好ましい。

[0045] 水性組成物は、さらに、上記した以外に、適用疾患等に応じて、他の薬効成分を含んでも良い。このような薬効成分としては、例えば、ブナゾシン塩酸塩などのブナゾシン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む $\alpha 1$ 受容体遮断薬；ブリモニジン酒石酸塩などのブリモニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アプラクロニジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む $\alpha 2$ 受容体作動薬；カルテオロール塩酸塩などのカルテオロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ニプラジロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、チモロールマレイン酸塩などのチモロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベタキシロール塩酸塩などのベタキシロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、レボブノロール塩酸塩などのレボブノロー

ル若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ベフノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メチプラノロール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む β 遮断薬；ドルゾラミド塩酸塩などのドルゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、布林ゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、アセタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ジクロルフェナミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、メタゾラミド若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む炭酸脱水酵素阻害剤；ジピペフリン塩酸塩などのジピペフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エピネフリン、エピネフリンホウ酸塩、エピネフリン塩酸塩などのエピネフリン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む交感神経作動薬；ジスチグミン臭化物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、ピロカルピン、ピロカルピン塩酸塩、ピロカルピン硝酸塩などのピロカルピン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、カルバコール若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含む副交感神経作動薬；ロメリジン塩酸塩などのロメリジン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むカルシウム拮抗薬；デメカリウム若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、エコチオフェート若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、フィゾスチグミン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含むコリンエステラーゼ阻害剤などが挙げられ、これらの1種又は2種以上を配合できる。

他の薬効成分としては、ニプラジロール、ドルゾラミド、布林ゾラミド、チモロール及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上が好ましい。

[0046] 水性組成物のpHは特に限定されないが、4～9が好ましく、4.5～8.5がより好ましく、5～7が特に好ましい。また、生理食塩水に対する浸透圧比は特に限定されないが、0.6～3が好ましく、0.6～2が特に好ましい。

[0047] 水性組成物は、保存安定性、携帯性等の観点から、容器に収容されるのが好ましい。本明細書において「容器」とは、前記水性組成物を直接的に収容する包装体を意味する。容器は、第十六改正日本薬局方 通則に定義される

「密閉容器」、「気密容器」、「密封容器」のいずれをも包含する概念である。

[0048] 容器の形態は、水性組成物を収容可能であることを限度として特に限定されず、剤形等に応じて適宜選択、設定すればよい。このような容器の形態としては、具体的には例えば、注射剤用容器、吸入剤用容器、スプレー剤用容器、ボトル状容器、チューブ状容器、点眼剤用容器、点鼻剤用容器、点耳剤用容器、バッグ容器等が挙げられる。また、これらの容器はさらに箱、袋等によって包装されていてもよい。

[0049] 容器の材質（材料）は特に限定されず、容器の形態に応じて適宜選択すればよい。具体的には例えば、ガラス、プラスチック、セルロース、パルプ、ゴム、金属等が挙げられる。加工性、スクイズ性や耐久性の観点から、プラスチック製であるのが好ましい。プラスチック製容器の樹脂としては、熱可塑性樹脂であるのが好ましく、例えば、低密度ポリエチレン（直鎖状低密度ポリエチレンを含む）、高密度ポリエチレン、中密度ポリエチレン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン等のポリオレフィン系樹脂；ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンナフタレート、ポリ（１，４－シクロヘキシレンジメチレンテレナフタレート）等のポリエステル系樹脂；ポリフェニレンエーテル系樹脂；ポリカーボネート系樹脂；ポリスルホン系樹脂；ポリアミド系樹脂；ポリ塩化ビニル樹脂；スチレン系樹脂などが挙げられ、これらの混合体（ポリマーアロイ）であってもよい。

容器の材質としては、特に限定されないが、変色抑制作用の観点からポリオレフィン系樹脂であるのが好ましく、ポリプロピレンであるのが特に好ましい。後記試験例の通り、容器がポリオレフィン系樹脂製容器の場合において、特に優位に変色が抑制される。

[0050] 本明細書において「ポリオレフィン系樹脂製容器」とは、容器のうち少なくとも水性組成物と接する部分が「ポリオレフィン系樹脂製」である容器を意味する。従って、例えば、水性組成物と接する内層にポリオレフィンの層

を設け、その外側に他の材質の樹脂等を積層等させてなる容器も、「ポリオレフィン系樹脂製容器」に該当する。ここで、ポリオレフィン系樹脂は特に限定されず、単一種のモノマーの重合体（ホモポリマー）であっても、複数種のモノマーの共重合体（コポリマー）であってもよい。また、コポリマーである場合においては、その重合様式は特に限定されず、ランダム重合でもブロック重合でもよい。さらに、その立体規則性（タクティシティー）は特に限定されない。

このようなポリオレフィン系樹脂としては、具体的には例えば、ポリエチレン（より詳細には例えば低密度ポリエチレン（直鎖状低密度ポリエチレンを含む）、高密度ポリエチレン、中密度ポリエチレンなど）、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン、ポリ（4-メチルペンテン）、ポリテトラフルオロエチレン、エチレン・プロピレン共重合体、エチレン・ α -オレフィン共重合体、エチレン・アクリル酸共重合体、エチレン・メタクリル酸共重合体、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・アクリル酸エチル共重合体等が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組合わせて使用できる。ポリオレフィン系樹脂としては、変色を抑制する観点から、ポリエチレン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィンが好ましく、ポリエチレン、ポリプロピレンがより好ましく、ポリプロピレンが特に好ましい。

なお、本明細書において「ポリオレフィン系樹脂製」とは、その材質の少なくとも一部にポリオレフィン系樹脂を含んでいることを意味し、例えば、ポリオレフィン系樹脂と他の樹脂との2種以上の樹脂の混合体（ポリマーアロイ）も「ポリオレフィン系樹脂製」に含まれる。

[0051] ポリオレフィン系樹脂製容器には、さらに紫外線吸収剤や紫外線散乱剤などの紫外線の透過を妨げる物質を練り込むのが好ましい。これにより、一般式（1）で表される化合物の光に対する安定性が改善される。こうした物質としては、具体的には例えば、紫外線散乱剤としては、酸化チタン；酸化亜鉛等が挙げられる。また、紫外線吸収剤としては、2-（2H-ベンゾトリアゾール-2-イル）-p-クレゾール（例えば、Tinuvin P：BASF社）

、 2- (2H-ベンゾトリアゾール-2-イル) -4, 6-ビス (1-メチル-1-フェニルエチル) フェノール (例えば、Tinuvin 234: BASF 社)、
 、 2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) ベンゾトリアゾール (例えば、Tinuvin320: BASF 社)、 2- [5-クロロ (2H)-ベンゾトリアゾール-2-イル] -4-メチル-6- (tert-ブチル) フェノール (例えば、Tinuvin 326: BASF 社)、 2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (例えば、Tinuvin327: BASF 社)、 2- (2H-ベンゾトリアゾール-2-イル) -4, 6-ジ-tert-ペンチルフェノール (例えば、Tinuvin PA328: BASF 社)、 2- (2H-ベンゾトリアゾール-2-イル) -4- (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) フェノール (例えば、Tinuvin 329: BASF 社)、
 、 2, 2'-メチルレンビス [6- (2H-ベンゾトリアゾール-2-イル) -4- (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) フェノール (例えば、Tinuvin 360: BASF 社)、 メチル3- (3- (2H-ベンゾトリアゾール-2-イル) -5-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピオネートとポリエチレングリコール300の反応生成物 (例えば、Tinuvin 213: BASF 社)、 2- (2H-ベンゾトリアゾール-2-イル) -6-ドデシル-4-メチルフェノール (例えば、Tinuvin 571: BASF 社)、 2- (2'-ヒドロキシ-3', 5'-ジ-tert-アミルフェニル) ベンゾトリアゾール、 2- [2'-ヒドロキシ-3'- (3'', 4'', 5'', 6''-テトラヒドロフタルイミドメチル) -5'-メチルフェニル] ベンゾトリアゾール、 2, 2'-メチレンビス [4- (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) -6- (2H-ベンゾトリアゾール-2-イル) フェノール] 等のベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤; 2, 2-ビス { [2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリロイルオキシ] メチル} プロパン-1, 3-ジイル=ビス (2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリレート) (例えば、Uvinul 3030 FF: BASF 社)、 2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリル酸エチル (例えば、Uvinul 3035: BASF 社)、 2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリル酸2-エチルヘキシ

ル（例えば、Uvinul 3039：BASF社）等のシアノアクリレート系紫外線吸収剤；2-（4，6-ジフェニル-1，3，5-トリアジン-2-イル）-5-〔（ヘキシル）オキシ〕-フェノール（例えば、Tinuvin 1577 ED：BASF社）等のトリアジン系紫外線吸収剤；オクタベンゾン（例えば、Chimassorb 81：BASF社）、2，2'-ジヒドロキシ-4，4'-ジメトキシベンフェノン（例えば、Uvinul 3049：BASF社）、2，2'-4，4'-テトラヒドロベンフェノン（例えば、Uvinul 3050：BASF社）、オキシベンゾン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤；ジイソプロピルケイ皮酸メチル、シノキサート、ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ケイ皮酸ベンジル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤；パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、4-〔N，N-ジ（2-ヒドロキシプロピル）アミノ〕安息香酸エチル等の安息香酸エステル系紫外線吸収剤；サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸オクチル、サリチル酸ジプロピレングリコール、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモメンチル、サリチル酸メチル等のサリチル酸系紫外線吸収剤；グアイアズレン；ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシル；2，4，6-トリス〔4-（2-エチルヘキシルオキシカルボニル）アニリノ〕1，3，5-トリアジン；パラヒドロキシアニソール；4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン；フェニルベンズイミダゾールスルホン酸；2-（4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル）-安息香酸ヘキシルなどが挙げられる。

[0052] なお、紫外線の透過を妨げる物質を容器に練り込む場合、その配合割合は、当該物質の種類等によって異なるが、例えば、容器中に、0.001～50質量%、好ましくは0.002～25質量%、特に好ましくは0.01～10質量%程度とすればよい。

[0053] 容器は、その内部が肉眼で視認可能（観察可能）であるのが好ましい。内部が視認可能であれば、医薬製剤の製造工程において異物混入の有無等の検査が可能となる、医薬製剤の使用者が内容物（水性組成物）の残量を確認できる等のメリットが生ずる。ここで、視認可能性は、少なくとも容器表面の一部において確保されていればよい（例えば、点眼剤用容器の側面がシュリンクフィルム等により見通せなくなっているとしても、底面が視認可能であれば視認可能と言える。）。容器表面の一部において内部が視認可能であれば、これにより、容器内の水性組成物が確認可能となる。

[0054] 容器への水性組成物の収容手段は特に限定されず、容器の形態等に従って常法により充填等すればよい。

[0055] 水性組成物や医薬製剤の適用疾患は特に限定されず、前記一般式（1）で表される化合物の有する薬理作用等に応じて適宜選択すればよい。

具体的には例えば、一般式（1）で表される化合物の有するRhoキナーゼ阻害作用や眼圧低下作用に基づき、また、プロスタグランジン類の有する眼圧低下作用に基づき、高眼圧症や緑内障の予防又は治療剤として利用できる。この場合、一般式（1）で表される化合物の有する眼圧低下作用とプロスタグランジン類の有する眼圧低下作用とにより優れた眼圧低下作用が奏され、優れた高眼圧症、緑内障の予防及び／又は治療作用が得られるため、好ましい。ここで、緑内障としては、より詳細には例えば、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の嚢性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障などが挙げられる。

[0056] また、日本国特許第5557408号公報に開示されるように、一般式（

1) で表される化合物の有する作用に基づき、眼底疾患（主として網膜及び／又は脈絡膜に発現する病変。具体的には例えば、高血圧と動脈硬化による眼底変化、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion）や網膜静脈分枝閉塞症（branch retinal vein occlusion）等の網膜静脈閉塞症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病黄斑症、イールズ病（Eales disease）、コーツ病（Coats disease）等の網膜血管先天異常、ヒッペル病（von Hippel disease）、脈なし病（pulseless disease）、黄斑疾患（中心性網脈絡膜症（central serous chorioretinopathy）、嚢胞様黄斑浮腫（cystoid macular edema）、加齢黄斑変性（age-related macular degeneration）、黄斑円孔（macular hole）、近視性黄斑萎縮（myopic macular degeneration）、網膜硝子体界面黄斑変性症、薬物毒性黄斑変性症、遺伝性黄斑変性等）、（裂孔原性、牽引性、滲出性等の）網膜剥離、網膜色素変性症、未熟児網膜症等が挙げられる。）の予防又は治療剤、より好適には糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫又は加齢黄斑変性の予防又は治療剤として利用してもよい。

[0057] なお、水性組成物や医薬製剤を眼疾患（好適には、高眼圧症、緑内障及び眼底疾患から選ばれる疾患：特に好適には、高眼圧症及び緑内障から選ばれる疾患）の予防及び／又は治療剤として利用する場合においては、1日1～3回程度、投与すればよい。

実施例

[0058] 次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

なお、以下の試験例において、リパスジル1塩酸塩2水和物は、例えば国際公開第2006/057397号パンフレット記載の方法により製造することが出来る。

[0059] [試験例1] 保存試験

表1に示す成分及び分量を100mLあたりに含有する実施例1及び比較例1の水性組成物を常法により調製し、ポリプロピレン製の容器に収容した

。

得られた各水性組成物を 80℃で 1 週間保存した。保存前後での変色（黄変）の程度は、保存前後での水性組成物の色差（ $\Delta Y I$ ）を色差計（分光測色計 CM-700d : コニカミノルタセンシング（株））を用いて測定することにより評価した。

結果を表 1 に示す。

[0060] [表1]

	実施例 1	比較例 1
リパシジル 1 塩酸塩 2 水和物	0.9792g（フリー体として 0.8g）	0.9792g（フリー体として 0.8g）
ビマトプロスト	0.06g	-
無水リン酸二水素ナトリウム	0.4g	0.4g
グリセリン	2.136g	2.136g
濃ベンザルコニウム塩化物液 50	0.002mL	0.002mL
水酸化ナトリウム	適量（pH6.0）	適量（pH6.0）
精製水	全量 100mL	全量 100mL
$\Delta Y I$	0.9	6.0

[0061] 表 1 記載の結果の通り、リパシジルを含有する水性組成物にさらにビマトプロストを含有せしめた場合、ビマトプロストを含有しない場合と比較して $\Delta Y I$ の値が顕著に低くなり、高温保存後の変色が抑制されることが明らかとなった。

[0062] [試験例 2] 保存試験 その 2

表 2 に示す成分及び分量を 100mL 当りに含有する実施例 2 の水性組成物を常法により調製し、ポリプロピレン製の容器に収容した。

得られた水性組成物を 80℃で 1 週間保存し、保存前後での変色（黄変）の程度を試験例 1 と同様の方法により評価した。

結果を表 2 に示す。

[0063]

[表2]

	実施例 2
リバスジル 1 塩酸塩 2 水和物	0.9792g (フリー体として 0.8g)
ラタノプロスト	0.01g
無水リン酸二水素ナトリウム	0.4g
濃ベンザルコニウム塩化物液 50	0.002mL
水酸化ナトリウム	適量 (pH6.0)
精製水	全量 100mL
$\Delta Y I$	0.9

[0064] 表 2 記載の結果の通り、リバスジルを含有する水性組成物にさらにラタノプロストを含有せしめた場合も $\Delta Y I$ の値が低値であった。

[0065] 以上の試験例 1、2 の結果から、リバスジルに代表される一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、さらにピマトプロスト、ラタノプロストに代表されるプロスタグランジン類を含有せしめた場合、高温で保存した場合でも相対的に変色（黄変）が生じ難く、保存安定性に優れることが明らかとなった。

[0066] [試験例 3] 保存試験 その 3

表 3 に示す成分及び分量を 100 mL 当りに含有する実施例 3 及び比較例 2 の水性組成物を常法により調製した。

得られた各水性組成物を -5°C で保存しつつ定期的に結晶析出の有無を目視により評価し、いずれの水性組成物に先に結晶析出が認められるかを確認した。先に結晶析出が認められなかったものを○、先に結晶析出が認められたものを×とした。

結果を表 3 に示す。

[0067]

[表3]

	実施例 3	比較例 2
リパスジル 1 塩酸塩 2 水和物	0.9792g (フリー体として 0.8g)	0.9792g (フリー体として 0.8g)
ラタノプロスト	0.01g	-
無水リン酸二水素ナトリウム	0.4g	0.4g
濃ベンザルコニウム塩化物液 50	0.002mL	0.002mL
水酸化ナトリウム	適量 (pH6.0)	適量 (pH6.0)
精製水	全量 100mL	全量 100mL
結晶析出	○	×

[0068] 表 3 記載の結果の通り、リパスジルを含有する水性組成物にさらにラタノプロストを含有せしめた場合、ラタノプロストを含有しない場合と比較して低温保存時における結晶析出が抑制されることが明らかとなった。

[0069] 以上の試験結果から、リパスジルに代表される一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物にさらにラタノプロストに代表されるプロスタグランジン類を含有せしめた場合、低温で保存した場合でも相対的に結晶が析出し難く、保存安定性に優れることが明らかとなった。

[0070] [製造例 1 ~ 27]

表 4 ~ 表 6 に記載の成分及び分量 (水性組成物 100 mL 当たりの量 (g)) を含有する水性組成物を常法により製造できる。

[0071]

[表4]

	製造例 1	製造例 2	製造例 3	製造例 4	製造例 5	製造例 6	製造例 7	製造例 8	製造例 9
リバスシル1塩酸塩2水和物 (フリー体量として)	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8
ラタノプロスト	0.005	—	—	—	0.005	—	—	0.005	—
ピマトプロスト	—	0.01	0.03	—	—	—	—	—	0.03
トラボプロスト	—	—	—	0.004	—	—	—	—	—
タフルプロスト	—	—	—	—	—	0.0015	0.003	—	—
塩化ナトリウム	0.65	—	—	—	0.3	0.3	0.3	0.3	—
グリセリン	—	2	—	—	1	—	—	0.5	1
プロピレングリコール	—	—	2	—	—	1	—	0.5	1
塩化カリウム	—	—	—	0.6	—	—	0.3	—	—
ホウ酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ホウ砂	—	—	—	—	—	—	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム水和物	0.4	0.4	0.4	—	—	0.4	0.4	0.4	0.4
リン酸水素ナトリウム水和物	—	—	—	—	—	—	—	適量	適量
無水リン酸—水素ナトリウム	—	—	—	—	—	適量	適量	—	—
リン酸二水素カリウム	—	—	—	0.4	0.4	—	—	—	—
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	—	—	—	—
トロメタモール	—	—	—	—	—	—	—	—	—
塩酸	—	—	—	—	—	—	適量	適量	適量
クエン酸水和物	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—
酢酸ナトリウム水和物	—	0.1	—	—	—	0.1	—	—	—
エデト酸ナトリウム	—	—	—	—	—	0.1	—	—	—
ベンザルコニウム塩化物	0.001	0.005	—	0.001	0.005	0.01	0.001	0.005	—
ベンゼトニウム塩化物	—	—	—	—	—	—	—	—	0.01
パラオキシ安息香酸メチル	—	—	0.01	—	—	—	0.01	—	—
パラオキシ安息香酸プロピル	—	—	0.01	—	—	—	0.01	—	—
クロロブタノール	—	—	—	0.2	—	—	—	0.2	—
ポリソルベート80	0.3	—	—	0.3	0.3	—	—	0.3	0.3
ポリオキシエチレンヒマシ油60	—	0.3	—	0.3	—	0.3	—	0.3	0.3
モノステアリン酸ポリエチレンダリコ ール	—	—	1.5	1.5	—	—	1.5	—	1.5
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5	5	6	6	6.5	6.5	4.5	4.5	4

[0072]

[表5]

	製造例 1 0	製造例 1 1	製造例 1 2	製造例 1 3	製造例 1 4	製造例 1 5	製造例 1 6	製造例 1 7	製造例 1 8
リバスジル1塩酸塩2水和物 (フリー体量として)	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8
ラタノプロスト	0.005	—	—	—	0.005	—	—	0.005	—
ピマトプロスト	—	0.01	0.03	—	—	—	—	—	0.03
トラボプロスト	—	—	—	0.004	—	—	—	—	—
タフルプロスト	—	—	—	—	—	0.0015	0.003	—	—
塩化ナトリウム	0.65	—	—	—	0.3	0.3	0.3	0.3	—
グリセリン	—	2	—	—	1	—	—	0.5	1
プロピレングリコール	—	—	2	—	—	1	—	0.5	1
塩化カリウム	—	—	—	0.6	—	—	0.3	—	—
ホウ酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ホウ砂	—	—	—	—	適量	適量	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム水和物	—	—	—	—	—	—	—	—	—
リン酸水素ナトリウム水和物	—	—	—	—	—	—	—	—	—
無水リン酸—水素ナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—
リン酸二水素カリウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	—	—	—	—	—
トロメタモール	—	—	—	—	—	—	—	—	—
塩酸	—	—	—	—	—	—	適量	適量	適量
クエン酸水和物	0.1	—	—	—	—	0.1	—	—	—
酢酸ナトリウム水和物	—	0.1	—	—	—	0.1	—	—	—
エデト酸ナトリウム	—	—	—	0.1	—	—	0.1	—	—
ベンザルコニウム塩化物	0.001	0.005	—	0.001	0.005	0.01	0.001	0.005	—
ベンゼトニウム塩化物	—	—	—	—	—	—	—	—	0.01
パラオキシ安息香酸メチル	—	—	0.01	—	—	—	0.01	—	—
パラオキシ安息香酸プロピル	—	—	0.01	—	—	—	0.01	—	—
クロロブタノール	—	—	—	0.2	—	—	—	0.2	—
ポリソルベート80	0.3	—	—	0.3	0.3	—	—	0.3	0.3
ポリオキシエチレンヒマシ油60	—	0.3	—	0.3	—	0.3	—	0.3	0.3
モノステアリン酸ポリエチレングリコ ール	—	—	1.5	1.5	—	—	1.5	—	1.5
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5	5	6	6	6.5	6.5	4.5	4.5	4

[0073]

[表6]

	製造例 1 9	製造例 2 0	製造例 2 1	製造例 2 2	製造例 2 3	製造例 2 4	製造例 2 5	製造例 2 6	製造例 2 7
リバスジル1塩酸塩2水和物 (フリー体量として)	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8
ラタノプロスト	0.005	—	—	—	0.005	—	—	0.005	—
ピマトプロスト	—	0.01	0.03	—	—	—	—	—	0.03
トラボプロスト	—	—	—	0.004	—	—	—	—	—
タフルプロスト	—	—	—	—	—	0.0015	0.003	—	—
塩化ナトリウム	0.65	—	—	—	0.3	0.3	0.3	0.3	—
グリセリン	—	2	—	—	1	—	—	0.5	1
プロピレングリコール	—	—	2	—	—	1	—	0.5	1
塩化カリウム	—	—	—	0.6	—	—	0.3	—	—
ホウ酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ホウ砂	—	—	—	—	—	—	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム水和物	—	—	—	—	—	—	—	—	—
リン酸水素ナトリウム水和物	—	—	—	—	—	—	—	—	—
無水リン酸—水素ナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—
リン酸二水素カリウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—
水酸化ナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—
トロメタモール	1.5 適量	1.5 適量	1.5 適量	1.5 適量	1.5 適量	1.5 適量	1.5 適量	1.5 適量	1.5 適量
塩酸	0.1	—	—	—	—	0.1	—	—	—
クエン酸水和物	—	0.1	—	—	—	0.1	—	—	—
酢酸ナトリウム水和物	—	—	—	—	—	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム	—	—	—	0.1	—	—	0.1	—	—
ベンザルコニウム塩化物	0.001	0.005	—	0.001	0.005	0.01	0.001	0.005	—
ベンゼトニウム塩化物	—	—	—	—	—	—	—	—	0.01
パラオキシ安息香酸メチル	—	—	0.01	—	—	—	0.01	—	—
パラオキシ安息香酸プロピル	—	—	0.01	—	—	—	0.01	—	—
クロロブタノール	—	—	—	0.2	—	—	—	0.2	—
ポリソルベート80	0.3	—	—	0.3	0.3	—	—	0.3	0.3
ポリオキシエチレンヒマシ油60	—	0.3	—	0.3	—	0.3	—	0.3	0.3
モノステアリン酸ポリエチレングリ コール	—	—	1.5	1.5	—	—	1.5	—	1.5
精製水	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL	全量 100mL
pH	5	5	6	6	6.5	6.5	4.5	4.5	4

[0074] [製造例28～54]

製造例 1 ～ 27 において、リパスジル 1 塩酸塩 2 水和物の代わりに同量の 4-ブロモ-5- { [(2S)-2-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル] スルホニル } イソキノリンを用いたものを、製造例 28 ～ 54 の水性組成物として、常法により製造できる。

[0075] [製造例 55 ～ 108]

製造例 1 ～ 54 の水性組成物をポリプロピレン製の点眼剤用容器に収容することにより、製造例 55 ～ 108 の医薬製剤として、常法により製造できる。

[0076] [製造例 109 ～ 162]

製造例 1 ～ 54 の水性組成物をポリエチレン製の点眼剤用容器に収容することにより、製造例 109 ～ 162 の医薬製剤として、常法により製造できる。

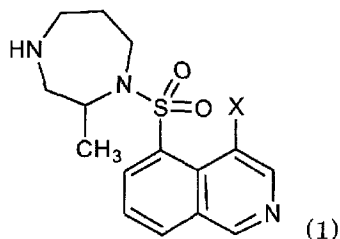
産業上の利用可能性

[0077] 本発明によれば、保存安定性に優れた水性組成物や医薬製剤を提供でき、医薬品産業等において好適に利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式（1）

[化1]



[式中、Xはハロゲン原子を示す。]

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びプロスタグランジン類を含有する、水性組成物。

[請求項2] 前記一般式（1）で表される化合物が、リパシジルである、請求項1記載の水性組成物。

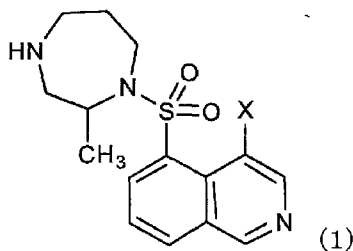
[請求項3] 前記プロスタグランジン類が、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、請求項1又は2記載の水性組成物。

[請求項4] 請求項1～3のいずれか1項記載の水性組成物が、ポリオレフィン系樹脂製容器に収容されてなる、医薬製剤。

[請求項5] 前記ポリオレフィン系樹脂が、ポリプロピレンである、請求項4記載の医薬製剤。

[請求項6] 次の一般式（1）

[化2]



[式中、Xはハロゲン原子を示す。]

で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する水性組成物に、プロスタグランジン類を含有せしめる工程を含む、水性組成物の変色の抑制方法。

[請求項7] 前記一般式(1)で表される化合物が、リパスジルである、請求項6記載の方法。

[請求項8] 前記プロスタグランジン類が、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、ラタノプロスト及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、請求項6又は7記載の方法。