

明 細 書

発明の名称：ヘテロシクリデンアセトアミド誘導体含有懸濁液

技術分野

[0001] 本開示は、医薬、ヘルスケア、生物学およびバイオテクノロジー等の分野に関する。本開示は、とりわけ、ヘテロシクリデンアセトアミド誘導体を含む懸濁液の再分散性の向上技術、またこれに基づく製剤技術に関する。

背景技術

[0002] 日本でのドライアイ患者人口は少なくとも約800万人、通院しないで市販点眼剤を使用している潜在患者も含めると約2,200万人いると見込まれ、世界では10億人以上存在するともいわれる。現代社会ではテレビ、コンピュータ、携帯端末等の利用により画面を注視する場面が多くなり瞬目回数が減少し、更にはエアコンの使用等により空気が乾燥し、結果的に涙液の蒸発が亢進し、ドライアイを引き起こすことが広く知られている。また、屈折矯正手術およびコンタクトレンズの使用により、結果的にドライアイになる。ドライアイに伴う症状としては、眼表面の眼不快感、乾燥感、灼熱感および刺激感などが挙げられる。

[0003] ドライアイになると、上記症状が自覚症状として現れ、その治療には長期間にわたって定期的な点眼が必要とされる。そのため、一般的に現在市販されているドライアイ治療薬は頻回投与型が多くなっており、例えば、ジクアス点眼液は通常1日6回点眼すること、ヒアレイン点眼液は1日5～6回点眼すること、ムコスタ点眼液は通常1日4回点眼することが必要とされる。

発明の概要

課題を解決するための手段

[0004] 本開示は、ヘテロシクリデンアセトアミド誘導体の一つである、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、優れた再分

散性を有する水性懸濁液剤を提供する。

[0005] したがって、本開示は以下を提供する。

(項目 1)

(E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤。

(項目 2)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約 0.00007 w/v % ~ 約 0.01 w/v % である、上記項目に記載の水性懸濁液剤。

(項目 2 a)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約 0.00007 w/v % ~ 約 0.007 w/v % である、上記項目に記載の水性懸濁液剤。

(項目 3)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.008 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 3 a)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.005 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 4)

前記セルロース系高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも 1 種である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 5)

前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.5 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁

液剤。

(項目 6)

前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.1 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 6 a)

前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 0.05 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 7)

前記非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート 80、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油からなる群から選択される少なくとも 1 種である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 8)

前記 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 5 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 9)

さらに亜鉛塩または銀塩を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 10)

前記亜鉛塩または銀塩の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.05 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 11)

前記亜鉛塩が塩化亜鉛または硫酸亜鉛である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 1 1 a)

前記銀塩が硝酸銀である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 1 2)

前記 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミドが、(E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - ((7R) - 7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミドである、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 1 3)

さらにホウ酸緩衝剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 1 4)

前記水性懸濁液の pH が約 4 ~ 約 8 である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 1 5)

前記水性懸濁液中の前記 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の再分散性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 1 6)

前記再分散性の向上が、振盪操作で評価した場合に、約 15 回以下の振盪回数で懸濁粒子が再分散することである、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 17)

前記再分散性の向上が、転倒操作で評価した場合に、約40回以下の転倒回数で懸濁粒子が再分散することである、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 18)

前記水性懸濁液中の前記(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 19)

前記水性懸濁液中の前記(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の再分散性が向上しており、かつ前記水性懸濁液中の前記(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 20)

前記水性懸濁液中の(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の平均粒子径が約1 μm ～約5 μm である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 21)

前記水性懸濁液剤がプラスチック容器に収容されている、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 2 2)

前記プラスチック容器の素材がポリエチレンまたはポリプロピレンである、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 2 3)

(E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤であって、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.005 w/v % であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも 1 種であり、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 0.05 w/v % であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート 80、およびモノステアリン酸ポリエチレングリコールからなる群から選択される少なくとも 1 種であり、

該 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 5 w/v % である、

水性懸濁液剤。

(項目 2 4)

(E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤であって、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約0.0001 w/v %～約0.005 w/v %であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも1種であり、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約0.01 w/v %～約0.05 w/v %であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート80、およびモノステアリン酸ポリエチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1種であり、

さらに、亜鉛塩または銀塩、およびホウ酸緩衝剤を含み、

該亜鉛塩または銀塩が塩化亜鉛、硫酸亜鉛および硝酸銀からなる群から選択される少なくとも1種であり、

該亜鉛塩または銀塩の該水性懸濁液中の濃度が約0.0005 w/v %～約0.01 w/v %であり、

該水性懸濁液のpHが約4～約8であり、

該(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水性懸濁液中の濃度が約0.01 w/v %～約5 w/v %である、

水性懸濁液剤。

(項目25)

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤であって、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約0.0001 w/v %～約0.005 w/v %であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロースであり、
該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約0.01 w/v%～約0.05 w/v%であり、
該非イオン界面活性剤がチロキサポールであり、
さらに、塩化亜鉛、およびホウ酸緩衝剤を含み、
該塩化亜鉛の該水性懸濁液中の濃度が約0.0005 w/v%～約0.01 w/v%であり、
該水性懸濁液のpHが約4～約8であり、
該(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水性懸濁液中の濃度が約0.01 w/v%～約5 w/v%である、
水性懸濁液剤。

(項目26)

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤であって、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約0.0005 w/v%～約0.003 w/v%であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロースであり、
該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約0.01 w/v%～約0.03 w/v%であり、
該非イオン界面活性剤がチロキサポールであり、
さらに、ホウ酸緩衝剤を含み、

該水性懸濁液のpHが約6.0～約8.0であり、

該(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)

) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水性懸濁液中の濃度が約 0.3 w/v % ~ 約 1.0 w/v % であり、

該 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミドが、(E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - ((7R) - 7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミドである、

水性懸濁液剤。

(項目 27)

(E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤であって、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約 0.0005 w/v % ~ 約 0.003 w/v % であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロースであり、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 0.03 w/v % であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポールであり、

さらに、塩化亜鉛、およびホウ酸緩衝剤を含み、

該塩化亜鉛の該水性懸濁液中の濃度が約 0.001 w/v % ~ 約 0.005 w/v % であり、

該水性懸濁液の pH が約 6.0 ~ 約 8.0 であり、

該 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水性懸濁液中の濃度が約 0.3 w/v % ~ 約 1.0 w/v % であり、

該 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N

－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドが、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（（７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドであり、

該水性懸濁液剤がプラスチック容器に収容されている、
水性懸濁液剤。

（項目Ａ１）

（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤。（項目Ｂ１）

（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを含む水性懸濁液剤。

（項目Ｂ２）

前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約０．０００１ｗ／ｖ％～約０．５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

（項目Ｂ２ａ）

前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約０．０００１ｗ／ｖ％～約０．１ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

（項目Ｂ３）

前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％～約０．０５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

（項目Ｂ４）

前記非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート 80、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油からなる群から選択される少なくとも 1 種である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 5)

前記 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 5 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 6)

前記亜鉛塩または銀塩の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.05 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 7)

前記亜鉛塩が塩化亜鉛または硫酸亜鉛である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 7 a)

前記銀塩が硝酸銀である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 8)

さらにセルロース系高分子を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 9)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約 0.00007 w/v % ~ 約 0.01 w/v % である、上記項目に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 9 a)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約 0.00007

w/v%～約0.007w/v%である、上記項目に記載の水性懸濁液剤。

(項目B10)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約0.0001w/v%～約0.008w/v%である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目B10a)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約0.0001w/v%～約0.005w/v%である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目B11)

前記セルロース系高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも1種である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目B12)

前記(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミドが、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-((7R)-7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミドである、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目B13)

さらにホウ酸緩衝剤を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目B14)

前記水性懸濁液のpHが約4～約8である、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目B15)

前記水性懸濁液中の前記(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン

ー４－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレンー１－イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の再分散性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 1 6)

前記再分散性の向上が、振盪操作で評価した場合に、約 1 5 回以下の振盪回数で懸濁粒子が再分散することである、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 1 7)

前記再分散性の向上が、転倒操作で評価した場合に、約 4 0 回以下の転倒回数で懸濁粒子が再分散することである、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 1 8)

前記水性懸濁液中の前記 (E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマンー４－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレンー１－イル)アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 1 9)

前記水性懸濁液中の前記 (E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマンー４－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレンー１－イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の再分散性が向上しており、かつ前記水性懸濁液中の前記 (E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマンー４－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレンー１－イル)アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

(項目 B 2 0)

前記水性懸濁液中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の平均粒子径が約１μm～約５μmである、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

（項目Ｂ２１）

前記水性懸濁液剤がプラスチック容器に収容されている、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

（項目Ｂ２２）

前記プラスチック容器の素材がポリエチレンまたはポリプロピレンである、上記項目のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

（項目Ｂ２３）

（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを含む水性懸濁液剤であって、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約０．０００１w／v％～約０．５w／v％であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート８０、およびモノステアリン酸ポリエチレングリコールからなる群から選択される少なくとも１種であり、

該亜鉛塩または銀塩の該水性懸濁液中の濃度が約０．０００５w／v％～約０．０１w／v％であり、

該亜鉛塩または銀塩が塩化亜鉛、硫酸亜鉛および硝酸銀からなる群から選択される少なくとも１種であり、

該（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水

性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 5 w/v % である、
水性懸濁液剤。

(項目 B 2 4)

(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N -
(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)
アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イ
オン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを含む水性懸濁液剤であって、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約
0.05 w/v % であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート 80、およびモ
ノステアリン酸ポリエチレングリコールからなる群から選択される少なくと
も 1 種であり、

該亜鉛塩または銀塩の該水性懸濁液中の濃度が約 0.0005 w/v % ~
約 0.01 w/v % であり、

該亜鉛塩または銀塩が塩化亜鉛、硫酸亜鉛および硝酸銀からなる群から選
択される少なくとも 1 種であり、

該 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N -
(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)
アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水
性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 5 w/v % である、

水性懸濁液剤。

(項目 B 2 5)

(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N -
(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)
アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イ
オン界面活性剤と、亜鉛塩とを含む水性懸濁液剤であって、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約
0.03 w/v % であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポールであり、
該亜鉛塩の該水性懸濁液中の濃度が約 0.001 w/v % ~ 約 0.005 w/v % であり、
該亜鉛塩が塩化亜鉛であり、
さらに、ホウ酸緩衝剤を含み、
該水性懸濁液の pH が約 6.0 ~ 約 8.0 であり、
該 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水性懸濁液中の濃度が約 0.3 w/v % ~ 約 1.0 w/v % であり、
該 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミドが、(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - ((7R) - 7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミドであり、
該水性懸濁液剤がプラスチック容器に収容されている、
水性懸濁液剤。

(項目 C 1)

(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、チロキサポールとを含む水性懸濁液剤。

(項目 D 1 a)

(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、

(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N -

(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含む、方法。

(項目D 1 b)

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤に、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを加える工程を含む、方法。

(項目D 2)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約0.00007 w/v%~約0.01 w/v%である、上記項目に記載の方法。

(項目D 2 a)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約0.00007 w/v%~約0.007 w/v%である、上記項目に記載の方法。

(項目D 3)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約0.0001 w/v%~約0.008 w/v%である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目D 3 a)

前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約0.0001 w/v%~約0.005 w/v%である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 4)

前記セルロース系高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも 1 種である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 5)

前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.5 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 6)

前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.1 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 6 a)

前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 0.05 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 7)

前記非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート 80、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油からなる群から選択される少なくとも 1 種である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 8)

前記 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 5 w/v % である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 9)

さらに亜鉛塩または銀塩を混合する工程を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 10)

前記亜鉛塩または銀塩の前記水性懸濁液中の濃度が約0.0001 w/v %～約0.05 w/v %である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 1)

前記亜鉛塩が塩化亜鉛または硫酸亜鉛である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 1 a)

前記銀塩が硝酸銀である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 2)

前記 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミドが、(E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - ((7R) - 7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミドである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 3)

さらにホウ酸緩衝剤を混合する工程を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 4)

前記水性懸濁液の pH が約 4 ～ 約 8 である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 5)

前記水性懸濁液中の前記 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の再分散性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 6)

前記再分散性の向上が、振盪操作で評価した場合に、約 15 回以下の振盪

回数で懸濁粒子が再分散することを含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 7)

前記再分散性の向上が、転倒操作で評価した場合に、約 40 回以下の転倒回数で懸濁粒子が再分散することを含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 8)

前記水性懸濁液中の前記 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 1 9)

前記水性懸濁液中の前記 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の再分散性が向上しており、かつ前記水性懸濁液中の前記 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 2 0)

前記水性懸濁液中の (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の平均粒子径が約 1 μm ~ 約 5 μm である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 2 1)

前記水性懸濁液剤がプラスチック容器に収容されている、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 2 2)

前記プラスチック容器の素材がポリエチレンまたはポリプロピレンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 D 2 3)

(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、

(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含み、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.005 w/v % であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも 1 種であり、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 0.05 w/v % であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート 80、およびモノステアリン酸ポリエチレングリコールからなる群から選択される少なくとも 1 種であり、

該 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水

性懸濁液中の濃度が約0.01 w/v%～約5 w/v%である、

方法。

(項目D24)

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含み、

さらに、亜鉛塩または銀塩、およびホウ酸緩衝剤を配合する工程を含み、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約0.0001 w/v%～約0.005 w/v%であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも1種であり、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約0.01 w/v%～約0.05 w/v%であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート80、およびモノステアリン酸ポリエチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1種であり、

該亜鉛塩または銀塩が塩化亜鉛、硫酸亜鉛および硝酸銀からなる群から選択される少なくとも1種であり、

該亜鉛塩または銀塩の該水性懸濁液中の濃度が約0.0005 w/v%～約0.01 w/v%であり、

該水性懸濁液のpHが約4～約8であり、

該(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水性懸濁液中の濃度が約0.01w/v%~約5w/v%である、

方法。

(項目D25)

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含み、

さらに、塩化亜鉛、およびホウ酸緩衝剤を混合する工程を含み、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約0.0001w/v%~約0.005w/v%であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロースであり、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約0.01w/v%~約0.05w/v%であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポールであり、

該塩化亜鉛の該水性懸濁液中の濃度が約0.0005w/v%~約0.01w/v%であり、

該水性懸濁液のpHが約4~約8であり、

該(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記

水性懸濁液中の濃度が約0.01 w/v%～約5 w/v%である、

方法。

(項目D26)

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含み、

さらに、ホウ酸緩衝剤を混合する工程を含み、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約0.0005 w/v%～約0.003 w/v%であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロースであり、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約0.01 w/v%～約0.03 w/v%であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポールであり、

該水性懸濁液のpHが約6.0～約8.0であり、

該(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水性懸濁液中の濃度が約0.3 w/v%～約1.0 w/v%であり、

該(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミドが、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-((7R)-7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒ

ドロナフタレン-1-イル) アセトアミドである、 方法。

(項目 D 2 7)

(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、

(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含み、

さらに、塩化亜鉛、およびホウ酸緩衝剤を混合する工程を含み、

該セルロース系高分子の該水性懸濁液剤中の濃度が約 0.0005 w/v % ~ 約 0.003 w/v % であり、

該セルロース系高分子がメチルセルロースであり、

該非イオン界面活性剤の該水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 0.03 w/v % であり、

該非イオン界面活性剤がチロキサポールであり、

該塩化亜鉛の該水性懸濁液中の濃度が約 0.001 w/v % ~ 約 0.005 w/v % であり、

該水性懸濁液の pH が約 6.0 ~ 約 8.0 であり、

該 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の該水性懸濁液中の濃度が約 0.3 w/v % ~ 約 1.0 w/v % であり、

該 (E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン) - N - (7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミドが、(E) - 2 - (7-トリフルオロメチルクロマン-4-

イリデン)－N－(7R)－7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミドであり、

該水性懸濁液剤がプラスチック容器に収容されている、方法。

(項目E1)

(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、

(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含む、方法。

(項目F1)

(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、

(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含む、方法。

(項目G1)

(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の安定性を向上させる方法であって、

(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－

(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、チロキサポールとを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含む、方法。

発明の効果

[0006] 本開示により、優れた再分散性を有する水性懸濁液剤を提供することができる。

[0007] 本開示は、上記特徴を提供することにより、懸濁粒子が均一に分散されないという現象を抑制し、必要量の有効成分を安定的に投与することができ、薬理効果を安定的に十分に発揮することを実現する。患者のアドヒアランスや利便性の向上に資するものである。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]図1は、各ボトル（無色PE、無色PP、褐色PE）の各波長における透過率を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0009] 以下、本開示を説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」等）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。従って、他に定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0010] （定義）

本明細書において、「約」とは、特に断らない限り、後に続く数値の±10%を意味する。

[0011] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なく

とも一つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」および「或いは」も同様である。本明細書において「2つの値」の「範囲内」と明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。

[0012] 本明細書において、「水性懸濁液剤」とは、本分野で使用される用語と同様の意味で用いられ、少なくとも一部に水を含む液状の剤であって、混合される成分が懸濁している状態であり、固体粒子が液体中に存在した状態にあるものをいう。(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、水に対する溶解性が極めて低いため、本開示の水性懸濁液剤では、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が懸濁粒子になるが、一部は溶解している状態となる。

[0013] 本明細書において、「薬学的に許容可能な塩」とは、比較的非毒性の、本開示の化合物の無機または有機の酸付加塩、または無機または有機の塩基付加塩をいう。

[0014] 本明細書において、「溶媒和物」とは、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と任意の溶媒とが相互作用によって1つの集団を形成するものをいい、例えば有機溶媒との溶媒和物（例えば、アルコール（エタノール等）和物）、水和物等を包含する。水和物を形成するときは、任意の数の水分子と配位していてもよい。水和物としては、1水和物、2水和物等を挙げることができる。

[0015] 本明細書において、「再分散性」とは、懸濁液などの粒子（懸濁液の場合、「懸濁粒子」ともいう。）を含む液を一定期間保存することによって、その液の溶媒中で沈降が生じた粒子をその液全体に均一に再び分散させる場合の分散のし易さのことをいう。本明細書において「再分散性」は、振盪操作または転倒操作による試験によって評価する。

- [0016] 本明細書において、「振盪操作」とは、「水性懸濁液剤」が充填された容器を手にとって上下方向に振り動かす動作をいう。「振盪操作」は、上下10～15cm幅で容器を振り下ろし、振り上げてから元の位置に戻るまでを振盪1回とし、1.1秒/セットの速度で5回を1セットとして振り動かす。「振盪操作」による再分散性の試験は、1処方につき3～5検体で行い、各検体が再分散に要したセット数から平均セット数を求め、振盪回数に換算した回数を用いる。
- [0017] 本明細書において、「転倒操作」とは、「水性懸濁液剤」が充填された容器を手にとって上下を反転させる動作をいう。「転倒操作」による再分散性の試験は、1処方につき3～5検体で行い、容器を1秒/回の速度で、上下に180°反転した後に再度180°反転して正立状態とする操作を転倒回数1回とする。
- [0018] 本明細書において、「再分散性の向上」とは、懸濁液などの粒子を含む液において沈降が生じた粒子が再び分散し易くなることをいい、任意の処方の比較において、上記の「振盪操作」または「転倒操作」の動作回数が減少した場合に、再分散性が向上したといえる。
- [0019] 本明細書において、「安定性」とは、一定期間保存することによって水性懸濁液中に溶解および／または懸濁している(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の含有量が、分解などによって変質されずに維持された度合いをいう。また、本明細書において「安定性」は、調製直後の水性懸濁液剤中の(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の含有量に対する、調製後に一定期間保存した水性懸濁液剤中の(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ア

セトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の含有量の割合である含有維持率で評価し、代表的には、この評価は、水性懸濁液剤中の溶解状態の（E）-2-（7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン）-N-（7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の含有維持率を評価することで判断する。

- [0020] 本明細書において、「安定性の向上」とは、任意の処方と比較において、含有維持率が高い場合に、安定性が向上したといえる。
- [0021] 本明細書において、「懸濁粒子の平均粒子径」は、（E）-2-（7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン）-N-（7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の粒子の粒子径のメジアン径（ D_{50} ）を指し、レーザー回折式粒子径分布測定装置を用いて測定される値である。
- [0022] 本明細書において、「セルロース系高分子」とは、水溶性高分子の1種であり、セルロースの水酸基が部分的に他の置換基に変換されたセルロース誘導体をいう。例えば、セルロース系高分子としては、メチルセルロース（以下、「MC」と表記することもある）、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（以下、「CMC」と表記することもある）、エチルセルロース、プロピルセルロース、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、スルホン化セルロース誘導体などが挙げられる。
- [0023] 本明細書において、「非イオン界面活性剤」とは、非イオン性界面活性剤とも称され、界面活性剤の親水基の部分が非イオン性のものをいう。非イオン界面活性剤かどうかは、当業者には容易に判定することができ、水に溶解したときに電離しない（イオン性を示さない）ことを確認することで判断することができる。例えば、非イオン界面活性剤としては、チロキサポール、ステアリン酸ポリオキシル類（モノステアリン酸ポリエチレングリコール、

モノステアリン酸ポリエチレングリコール40 (MYS-40)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール400等)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類(ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(ポリソルベート80)、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート等)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 (HCO-60)等)が挙げられる。

[0024] 本明細書において、「亜鉛塩」とは、構成イオンとして亜鉛イオン (Zn^{2+}) が含まれる塩(亜鉛と有機酸、無機酸との化合物)、または亜鉛の酸化物をいう。例えば、塩化亜鉛、臭化亜鉛またはフッ化亜鉛等のハロゲン化亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、リン酸亜鉛、炭酸亜鉛、水酸化亜鉛、クエン酸亜鉛、乳酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、酸化亜鉛、またはそれらの水和物などが挙げられる。

[0025] 本明細書において、「銀塩」とは、構成イオンとして銀イオン (Ag^{+}) が含まれる塩(銀と有機酸、無機酸との化合物)、または銀の酸化物をいう。例えば、硝酸銀、臭化銀、酸化銀、酢酸銀、炭酸銀、クエン酸銀、乳酸銀、リン酸銀、シュウ酸銀、チオ硫酸銀、プロテイン銀、またはそれらの水和物などが挙げられる。

[0026] (水性懸濁液剤)

本開示において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤を含む水性懸濁液剤、が提供され得る。

[0027] 本開示において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ

レン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤、が提供され得る。

[0028] 本開示において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを含む水性懸濁液剤、が提供され得る。

[0029] 本開示において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを含む水性懸濁液剤、が提供され得る。

[0030] 本開示の一局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の懸濁粒子の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含む、方法が提供され得る。

[0031] また他の局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の懸濁粒子の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド

ド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含む、方法が提供され得る。

[0032] また他の局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の懸濁粒子の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含む、方法が提供され得る。

[0033] また他の局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の懸濁粒子の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含む、方法が提供され得る。

[0034] 本開示の別の一局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含

む水性懸濁液剤に、セルロース系高分子を加える工程を含む、方法が提供され得る。

[0035] 本開示の別の一局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤に、非イオン界面活性剤を加える工程を含む、方法が提供され得る。

[0036] 本開示の別の一局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤に、亜鉛塩または銀塩を加える工程を含む、方法が提供され得る。

[0037] 本開示の別の一局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤に、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを加える

工程を含む、方法が提供され得る。

[0038] 本開示の別の一局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤に、非イオン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを加える工程を含む、方法が提供され得る。

[0039] 本開示の別の一局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤に、セルロース系高分子と、亜鉛塩または銀塩とを加える工程を含む、方法が提供され得る。

[0040] 本開示の別の一局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤の再分散性を向上させる方法であって、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤に、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤と、亜鉛塩または銀塩とを加える工程を含む、方法が提供され得る。

[0041] (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミドには、R 体 (CAS. No. 920332-28-1)、S 体 (CAS. No. 920332-29-2)、またはラセミ体 (CAS. No. 920332-27-0) が含まれるが、より好ましくは、R 体 ((E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - ((7R) - 7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド (本開示において化合物 (1) とも称する)) である。

[0042] 本開示の化合物の薬学的に許容可能な塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、エナント酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸、ソルビン酸、マンデル酸等の脂肪族モノカルボン酸、安息香酸、サリチル酸等の芳香族モノカルボン酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸、フマル酸、マレイン酸、りんご酸、酒石酸等の脂肪族ジカルボン酸、クエン酸等の脂肪族トリカルボン酸などの有機カルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシアタンスルホン酸等の脂肪族スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸などの有機スルホン酸類等との酸付加塩、およびナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属等の金属との無機塩基付加塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リシン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基付加塩等が挙げられる。

[0043] これらの塩は常法、例えば、当量の本開示の化合物と所望の酸或いは塩基等を含む溶液を混合し、所望の塩をろ取するか、または溶媒を留去して集めることにより得られうる。また、本開示の化合物またはその塩は、水、またはエタノールなどの溶媒と溶媒和物を形成しうる。

[0044] (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N -

(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミドは、優れたTransient Receptor Potential Vanilloid 1 (以下、「TRPV1」と記す。TRPV1は、「一過性受容体電位バニロイド1」、または「バニロイド受容体1 (VR1)」とも称される)拮抗作用を有する。

[0045] ((E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イルデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミドの、R体(化合物(1))、S体、またはラセミ体に関しては、国際公開第2007/010383号パンフレット、日本特許第4754566号、日本特許第6230743号、国際公開第2018/221543号パンフレット、日本特許第6830569号、国際公開第2021/038889号パンフレットおよび国際公開第2021/039023号パンフレットに記載されている。前記R体(化合物(1))、S体、またはラセミ体は、当該公報記載の製造方法により製造することができる。当該公報の記載内容は、そのすべてが本明細書において援用される。

[0046] TRPV1は、後根神経節(DRG)からカプサイシンに応答するカチオンチャンネルとしてクローニングされ、43℃以上の熱やプロトンにも感受性を持ち、侵害受容の主要分子として研究されているTRPチャンネルである(生化学第85巻第7号:561~565)。TRPV1は、炎症時や組織損傷時にはその活性が高まり、痛覚過敏を惹起することが知られている。そのため、TRPV1は疼痛治療に使用できる薬剤標的候補として着目されている。

[0047] TRPV1拮抗剤は従来から炎症性疼痛、神経障害性疼痛や変形性関節症等の様々な疼痛モデルに対して有効性を示すことが報告されている(生化学第85巻第7号:561~565)。

[0048] 本開示においては、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イルデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは

は溶媒和物に、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを混合して水性懸濁液剤とすることで(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の再分散性を向上させることができる。

[0049] 本開示の他の局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の水性懸濁液剤の再分散性を向上するための組成物であって、該組成物は、非イオン界面活性剤を含む組成物を提供することができる。

[0050] 本開示の他の局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の水性懸濁液剤の再分散性を向上するための組成物であって、該組成物は、セルロース系高分子を含む組成物を提供することができる。

[0051] 本開示の他の局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の水性懸濁液剤の再分散性を向上するための組成物であって、該組成物は、セルロース系高分子および非イオン界面活性剤を含む組成物を提供することができる。

[0052] 本開示の他の局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の水性懸濁液剤の再分散性を向上するための組成物であって、該組成物は、セルロース系高分子および亜鉛塩または銀塩を含む組成

物を提供することができる。

- [0053] また本開示の他の局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の水性懸濁液剤の再分散性を向上させるための組成物であって、該組成物は、非イオン界面活性剤および亜鉛塩または銀塩を含む組成物を提供することができる。
- [0054] 本開示の他の局面において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の水性懸濁液剤の再分散性を向上するための組成物であって、該組成物は、セルロース系高分子、非イオン界面活性剤および亜鉛塩または銀塩を含む組成物を提供することができる。
- [0055] 本開示の一実施形態において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、本開示の水性懸濁液中において、通常約0.01 w/v%~約5 w/v%、好ましくは約0.1 w/v%~約3 w/v%、より好ましくは約0.2 w/v%~約2 w/v%、特に好ましくは約0.2 w/v%~約1.5 w/v%、さらに好ましくは約0.3 w/v%~約1.0 w/v%の濃度で存在することができる。
- [0056] 本開示の一実施形態において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物のR体を用いる場合、本開示の水性懸濁液剤中において、通常約0.01 w/v%~約5 w/v%、好ましくは約0.1 w/v%~約3 w/v%、より好ましくは約0.2 w/v%~約2 w/v%、特に好ましくは約0.2 w/v%~約1.5 w/v%、さらに好まし

くは約0.3%w/v～約1.0%w/vの濃度で存在することができる。

[0057] 本開示の一実施形態において、セルロース系高分子としては、薬学的に許容されるものであれば、特に限られるものではないが、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、エチルセルロース、プロピルセルロース、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、スルホン化セルロース誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩などを含むことができる。また、これらのセルロース系高分子化合物は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。セルロース系高分子は水性懸濁液剤の再分散性の観点から、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、およびカルボキシメチルセルロースが好ましい。

[0058] セルロース系高分子はグルコースを基本単位とした直鎖状の水溶性高分子である。化合物(1)を含む水性懸濁液にセルロース系高分子を配合した場合、非イオン界面活性剤の存在下において、懸濁粒子の周囲にセルロース系高分子が適度に分布する。また、セルロース系高分子は、セルロース同士がシート構造を形成することが知られており、理論に縛られるものではないが、このシート構造が懸濁粒子を覆うように存在することで、粒子同士が適度な距離を保ち、かさ高い沈降層の形成に寄与すると考えられる。また理論に縛られるものではないが、懸濁粒子が沈降した際、懸濁粒子に対してセルロース系高分子を任意の濃度にするすることで、セルロース系高分子が適度な立体的な障害となり、かさ高い沈降層を形成し、良好な再分散性を有する水性懸濁液剤が調製できると考えられる。したがって、本開示の一実施形態において、セルロース系高分子を用いることで、優れた再分散性を有する水性懸濁液剤の調製が期待できる。

[0059] 一方で、カルボキシビニルポリマーやポリビニルピロリドン、主鎖の構造がそれぞれアクリル酸とN-ビニル-2-ピロリドンであり、シート構造のような立体構造をとらない水溶性高分子である。これらの水溶性高分子が

懸濁粒子の周囲に分布する場合には、懸濁粒子同士の距離を保つ効果がセルロース系高分子と比較して弱いと考えられる。

[0060] 本開示の一実施形態において、使用されるメチルセルロースとしては、特に限られるものではないが、メトキシ基の置換率、分子量、粘度等が異なるいずれのメチルセルロースを使用してもよく、これらを単独でまたは2種以上組み合わせて使用することができる。メチルセルロースのメトキシ基の置換率としては、通常約20～約40%の範囲のもの、好ましくは26～33%の範囲のものが挙げられる。また、メチルセルロースの粘度（20℃、2wt%水溶液の粘度を指す）としては、通常1～10000mPa・s、好ましくは3～3000mPa・s、より好ましくは4～1500mPa・s、特に好ましくは3～50mPa・s、さらに好ましくは10～20mPa・sのものが挙げられる。市販品としては例えば、メトロースSM-4、メトロースSM-15、メトロースSM-25、SM-100、SM-400、メトロースSM-1500、SM-4000（信越化学工業(株)）等が挙げられる。

[0061] 本開示の一実施形態において、セルロース系高分子は、本開示の水性懸濁液剤中において、通常約0.00007w/v%～約0.01w/v%、好ましくは約0.0001w/v%～約0.008w/v%、より好ましくは約0.0005w/v%～約0.005w/v%、特に好ましくは約0.0006w/v%～約0.003w/v%、さらに好ましくは約0.0007w/v%～約0.002w/v%、最も好ましくは約0.0008w/v%～約0.001w/v%の濃度で存在することができる。

[0062] 本開示の他の実施形態において、セルロース系高分子は、本開示の水性懸濁液剤中において、通常約0.00007w/v%～約0.007w/v%、好ましくは約0.0001w/v%～約0.005w/v%、より好ましくは約0.0003w/v%～約0.004w/v%、特に好ましくは約0.0005w/v%～約0.003w/v%、さらに好ましくは約0.0007w/v%～約0.001w/v%、最も好ましくは約0.001w/v%

%の濃度で存在することができる。

- [0063] 本開示の一実施形態において、セルロース系高分子としてメチルセルロースを用いる場合、本開示の水性懸濁液剤中において、通常約0.00007 w/v%～約0.007 w/v%、好ましくは約0.0001 w/v%～約0.005 w/v%、より好ましくは約0.0003 w/v%～約0.004 w/v%、特に好ましくは約0.0005 w/v%～約0.003 w/v%、さらに好ましくは約0.0007 w/v%～約0.001 w/v%、最も好ましくは約0.001 w/v%の濃度で存在することができる。
- [0064] 本開示の一実施形態において、非イオン界面活性剤としては、薬学的に許容されるものであれば、特に限られるものではないが、チロキサポール、ステアリン酸ポリオキシル類（モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール40（MYS-40）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール400等）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ポリソルベート80）、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート等）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（HCO-60）等）が挙げられる。また、これらの非イオン界面活性剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。非イオン性界面活性剤は水性懸濁液剤の再分散性または安定性の観点から、チロキサポール、ポリソルベート80、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が好ましく、チロキサポール、ポリソルベート80、モノステアリン酸ポリエチレングリコールがより好ましく、チロキサポールがさらに好ましい。
- [0065] 本開示の一実施形態において、非イオン界面活性剤は、本開示の水性懸濁

液剤中において、約0.0001 w/v%～約0.5 w/v%、好ましくは約0.0001 w/v%～約0.1 w/v%、より好ましくは約0.01 w/v%～約0.005 w/v%の濃度で存在することができる。

[0066] 本開示の他の実施形態において、非イオン界面活性剤は、本開示の水性懸濁液剤中において、約0.0001 w/v%～約0.5 w/v%、好ましくは約0.005 w/v%～約0.1 w/v%、より好ましくは約0.01 w/v%～約0.05 w/v%、特に好ましくは約0.01 w/v%～約0.03 w/v%の濃度で存在することができる。

[0067] 本開示の一実施形態において、非イオン界面活性剤としてチロキサポールを用いる場合、本開示の水性懸濁液剤中において、約0.0001 w/v%～約0.5 w/v%、好ましくは約0.005 w/v%～約0.1 w/v%、より好ましくは約0.01 w/v%～約0.05 w/v%、特に好ましくは約0.01 w/v%～約0.03 w/v%の濃度で存在することができる。

[0068] 本開示の一実施形態において、本開示の水性懸濁液剤に加えることができる亜鉛塩としては塩化亜鉛、臭化亜鉛またはフッ化亜鉛等のハロゲン化亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、リン酸亜鉛、炭酸亜鉛、水酸化亜鉛、クエン酸亜鉛、乳酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、酸化亜鉛、またはそれらの水和物などが挙げられる。

[0069] 本開示の一実施形態において、亜鉛塩は、本開示の水性懸濁液剤中において、約0.0001 w/v%～約0.05 w/v%、より好ましくは約0.0005 w/v%～約0.01 w/v%、特に好ましくは約0.001 w/v%～約0.005 w/v%の濃度で存在することができる。

[0070] 本開示の一実施形態において、亜鉛塩として塩化亜鉛を用いる場合、本開示の水性懸濁液剤中において、約0.0001 w/v%～約0.05 w/v%、より好ましくは約0.0005 w/v%～約0.01 w/v%、特に好ましくは約0.001 w/v%～約0.005 w/v%の濃度で存在することができる。

[0071] 本開示の一実施形態において、本開示の水性懸濁液剤に加えることができる銀塩としては、硝酸銀、臭化銀、酸化銀、酢酸銀、炭酸銀、クエン酸銀、乳酸銀、リン酸銀、シュウ酸銀、チオ硫酸銀、プロテイン銀、またはそれらの水和物などが挙げられる。

[0072] 本開示の一実施形態において、銀塩は、本開示の水性懸濁液剤中において、約0.0001 w/v%～約0.05 w/v%、より好ましくは約0.0005 w/v%～約0.01 w/v%、特に好ましくは約0.001 w/v%～約0.005 w/v%の濃度で存在することができる。

[0073] (再分散性)

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、水に対する溶解性が低いため、非イオン界面活性剤、イオン性界面活性剤または水溶性高分子等の分散剤の非存在下では、粒子が水面上に浮遊して、水性懸濁液の調製が不可能である。加えて、非イオン界面活性剤以外の分散剤を用いる場合には、実質的に薬学的に許容される濃度を超える濃度の分散剤を配合する必要があるため、水性懸濁液剤中には、非イオン界面活性剤の配合が不可欠である。本開示により、分散剤として非イオン界面活性剤が存在するにもかかわらず、任意の量のセルロース系高分子を配合することによって、再分散性が向上している水性懸濁液剤を提供することができる。

[0074] 本開示の一実施形態において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液に、さらにセルロース系高分子、および/または亜鉛塩または銀塩を配合することで、再分散性が向上している水性懸濁液剤を提供することができる。

[0075] 一実施形態において、前述する再分散に要する振盪回数は、通常約15回以下、好ましくは約13回以下、より好ましくは約12回以下、特に好まし

くは約11回以下、さらに好ましくは約10回以下となった場合に再分散性が向上していると判断することができる。

[0076] 転倒操作での測定は、何らかの障害や症状により手の力が弱くなり、振盪による再分散が困難な患者が利用する場合の評価を再現していると言えることから、これらの患者や高齢者の利用時の再分散性を評価しているともいえる。

[0077] 一実施形態において、前述する再分散に要する転倒操作の回数は、通常約40回以下、好ましくは約35回以下、より好ましくは約30回以下、特に好ましくは約25以下、さらに好ましくは約20回以下となった場合に再分散性が向上していると判断することができる。

[0078] 一実施形態において、再分散性は、任意の手段で評価することができ、例えば、本開示の水性懸濁液を容器に充填させ、その容器を任意の速度および／または任意の振盪幅での振盪操作、または転倒操作をすることによって懸濁粒子が再分散するまでの回数を計測することで評価することもできる。

[0079] 一実施形態において、本開示の水性懸濁液中の(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イルイリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の平均粒子径(D_{50})は、特に限られるものではないが、通常約0.1 μm ～約50 μm 、好ましくは約0.5 μm ～約10 μm 、特に好ましくは約1 μm ～約10 μm 、さらに好ましくは約1 μm ～約5 μm とすることができる。平均粒子径をこのような範囲とすることで、再分散性を向上させることができる。

[0080] 一実施形態において、本開示の水性懸濁液中の(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イルイリデン)-N-(7-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は結晶形として用いることができ、結晶形は、再分散性に影響しなければ、特に制限されない。例えば、本開示においては、国際公開第2018/221543号パンフレット、日本特許第6

230743号等に開示される(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-((7R)-7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミドのI型結晶、II型結晶、III型結晶またはこれらの混合物を用いることができる。好ましくは該I型結晶が用いられる。

[0081] (安定性)

(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-((7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、水に対する溶解性が極めて低いため、本開示の水性懸濁剤では、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-((7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、懸濁粒子になっているが、一部は水溶液中に溶解している。本開示の一実施形態において、(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-((7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、チロキサポールを含む水溶液に懸濁することで、水溶液中の(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-((7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の分解が抑制され、水性懸濁剤の安定性を向上させることができる。

[0082] したがって、本開示の他の局面において、水性懸濁液剤中の(E)-2-(7-トリフルオロメチルクロマン-4-イリデン)-N-((7-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性を向上させるための組成物であって、該組成物は、チロキサポールを含む、組成物を提供することができる。

- [0083] また他の局面において、水性懸濁液剤中の（E）－2－（7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン）－N－（7－ヒドロキシ－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－1－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性を向上させる方法であって、（E）－2－（7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン）－N－（7－ヒドロキシ－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－1－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、チロキサポールとを混合して水性懸濁液剤を調製する工程を含む、方法が提供される。
- [0084] 本開示の一実施形態において、安定性は、一定期間保存することによって水性懸濁液中に溶解および／または懸濁している（E）－2－（7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン）－N－（7－ヒドロキシ－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－1－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の含有維持率（残存率）で評価できる。したがって、安定性は過剰量の非イオン界面活性剤を含む水性液剤に、（E）－2－（7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン）－N－（7－ヒドロキシ－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－1－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を溶解し、その水溶液中の含有維持率を指標として評価することが好ましい。
- [0085] 点眼剤は眼粘膜に直接投与されるため、高い安全性を確保することが必要であり、保存による分解生成物の生成を抑制することが必要になる。特に、医療用の医薬品の開発において、所定条件の保存によって生成する分解生成物の濃度が一定量を超える場合には、当該分解生成物の構造を特定し、安全性に関する報告を行うことが義務づけられており（医薬審発第0624001号「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」）、点眼剤の開発にあたっては、通常、分解生成物の濃度が1.0%を超える場合にこの義務が生じる。このことから、点眼剤の製剤化において、保存によって生じる分解生成物の生成を十分に抑制する必要がある。また、一般的に水性懸濁液剤において、固体状態（懸濁粒子）の化合物よ

りも溶解状態の化合物の方が、安定性に影響を受けやすいため、医薬品の品質管理の観点から溶解状態の安定性を評価することは重要である。

[0086] (剤形)

本開示の一実施形態において、水性懸濁液剤は、眼科用懸濁液剤であり、眼注射液、点眼剤または眼灌流液として提供され得る。例えば、眼科用懸濁液剤は、水性の溶媒（例えば、リン酸緩衝生理食塩水）に有効成分を懸濁させた懸濁液の形態、或いは溶解させた液剤の形態で提供され得る。

[0087] 本開示の一実施形態において、水性懸濁液剤は、ドライアイを治療するための点眼剤であり得る。ドライアイは眼の不快感などの自覚症状を伴う疾患であり、長期かつ定期的な治療が必要とされる。加えて、ドライアイ治療薬は一般的に投与回数が多く設定されるため、患者のアドヒアランスや利便性が良い製剤が強く求められる。さらに、再分散性が悪い懸濁液の場合、懸濁粒子が均一に分散されず、所望の有効成分が投与されず、薬理効果が十分に発揮されないことも懸念される。これらの観点からも、ドライアイを治療するための点眼剤において、再分散性は大きな課題であり、本開示の優れた再分散性を有する水性懸濁液剤の提供は、高い価値を有する。

[0088] 本開示の水性懸濁液剤は、当業者によって決定される任意の適切な経路によって投与することができ、特に限定されるものではないが、眼注射、局所適用（眼への適用を含む）、点眼、静脈注射、点滴、経口、非経口、経皮等から選択される投与経路による投与に適するように製剤化され得る。

[0089] (添加物および／または賦形剤)

本開示の水性懸濁液剤は、当該技術分野で公知の任意の薬学的に許容される添加物および／または賦形剤を含んでよい。添加剤としては、安定化剤、pH調節剤、緩衝剤、および保存剤（防腐剤）が挙げられるがこれらに限定されない。

[0090] 安定化剤としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ポリビニルピロリドン、モノエタノールアミン、シクロデキストリン、デキストラン、アスコルビン酸、トコフェロール、ジブチルヒド

ロキシトルエン、亜硫酸塩等が挙げられ、その含有量は、組成物全量に対して約0.001 w/v%～約1 w/v%が好ましい。

[0091] pH調節剤としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、塩酸、酢酸、ホウ酸、アミノエチルスルホン酸、イプシロン-アミノカプロン酸等の酸；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ砂、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ等が挙げられ、その含有量は、水性懸濁液剤全量に対して例えば0～約20 w/v%が挙げられる。

[0092] 本開示の一実施形態において、本開示の水性懸濁液は必要に応じて上記のようなpH調節剤を混合することにより、pHを通常約4～約8、好ましくは約5.0～約8.0、より好ましくは約6.0～約8.0、特に好ましくは約7.0～約8.0、さらに好ましくは約7.2～約7.8とすることができる。

[0093] 本開示の水性懸濁液剤に用いられる緩衝剤としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、トリス緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、アミノ酸緩衝剤等が挙げられるが、水性懸濁液剤の再分散性または安定性のという観点から、ホウ酸緩衝剤、またはリン酸緩衝剤が好ましく、ホウ酸緩衝剤が特に好ましい。

[0094] 緩衝剤の濃度としては、水性液剤に所望の緩衝能を付与できる範囲で適宜設定すればよいが、例えば約0.1 w/v%～約10 w/v%が挙げられ、再分散性或いは安定性を向上されるという観点から好ましくは約1 w/v%～約5 w/v%、より好ましくは約1 w/v%～約3 w/v%が挙げられる。

[0095] ホウ酸緩衝剤としては、薬学的に許容されるものであれば、特に限定されないが、例えば、ホウ酸および/またはその塩が挙げられる。ホウ酸としては、薬学的に許容されるのであれば、特に限定されるものではないが、例えば、オルトホウ酸、メタホウ酸、テトラホウ酸等が挙げられる。ホウ酸の塩

としては、薬学的に許容されるのであれば、特に限定されるものではないが、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩；トリエチルアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン等の有機アミン塩等が挙げられる。ホウ酸またはその塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。また、ホウ酸緩衝剤の好適な一態様として、ホウ酸とホウ砂を組み合わせが挙げられる。

[0096] ホウ酸とホウ砂を組み合わせ用いる場合のホウ酸とホウ砂の比率としては、特に制限されないが、例えば、ホウ酸100質量部当たり、ホウ砂が10～300質量部、好ましく10～250質量部、より好ましくは30～100質量部、特に好ましくは40～60質量部が挙げられる。

[0097] リン酸緩衝剤としては、具体的には、リン酸および／またはその塩が挙げられる。リン酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸水素二アルカリ金属塩；リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム等のリン酸二水素アルカリ金属塩；リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム等のリン酸三アルカリ金属塩等が挙げられる。また、リン酸の塩は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよく、例えば、リン酸水素二ナトリウムの場合であれば十二水和物の形態、リン酸二水素ナトリウムの場合であれば二水和物の形態等であってもよい。リン酸緩衝剤として、リン酸およびその塩の中から1種を選択して単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。リン酸およびその塩の中でも、好ましくはリン酸塩、より好ましくはリン酸水素二アルカリ金属塩およびリン酸二水素アルカリ金属塩の少なくとも1種、特に好ましくはリン酸水素二ナトリウムおよびリン酸二水素ナトリウムの少なくとも1種が挙げられる。

[0098] トリス緩衝剤としては、トリス（別名：トリスヒドロキシメチルアミノメタン）および／またはその塩が挙げられる。トリスの塩としては、薬学的に許容されるものであれば、特に限定されないが、例えば、酢酸塩、塩酸塩、

マレイン酸塩、スルホン酸塩等の塩が挙げられる。トリス酸緩衝剤は、トリスおよびその塩の中から1種を選択して単独で使用しても良く、また2種以上を組み合わせ使用しても良い。また他の実施形態において、トリス緩衝剤としては、具体的には、トロメタモールおよび／またはその塩が挙げられる。トロメタモールの塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、酢酸塩等の有機酸塩；塩酸塩、スルホン酸塩等の無機酸塩が挙げられる。トリス酸緩衝剤として、トロメタモールおよびその塩の中から1種を選択して単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。トロメタモールおよびその塩の中でも、好ましくはトロメタモールが挙げられる。

[0099] クエン酸緩衝剤としては、具体的には、クエン酸および／またはその塩が挙げられる。クエン酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。また、クエン酸の塩は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよい。クエン酸緩衝剤として、クエン酸およびその塩の中から1種を選択して単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。クエン酸およびその塩の中でも、好ましくはクエン酸の塩、より好ましくはクエン酸のアルカリ金属塩、特に好ましくはクエン酸ナトリウムが挙げられる。

[0100] 酒石酸緩衝剤としては、具体的には、酒石酸および／またはその塩が挙げられる。酒石酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。また、酒石酸の塩は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよい。酒石酸緩衝剤として、酒石酸およびその塩の中から1種を選択して単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0101] 酢酸緩衝剤としては、具体的には、酢酸および／またはその塩が挙げられる。酢酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限され

ないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等が挙げられる。また、酢酸の塩は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよい。酢酸緩衝剤として、酢酸およびその塩の中から1種を選択して単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0102] アミノ酸緩衝剤としては、具体的には、酸性アミノ酸および／またはそれらの塩が挙げられる。酸性アミノ酸としては、具体的には、アスパラギン酸、グルタミン酸が挙げられる。酸性アミノ酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩等が挙げられる。アミノ酸緩衝剤として、酸性アミノ酸およびその塩の中から1種を選択して単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0103] 保存剤としては、薬学的に許容されるものであれば、特に限定されないが、例えば、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エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の第4級アンモニウム塩、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロロブタノール、ポリクオード、ポリヘキサメチレンピグアニド、クロルヘキシジン等が挙げられ、その含有量はその種類により適宜変えることができるが、水性懸濁液剤全量に対して例えば約0.0001 w/v%～約0.2 w/v%が挙げられる。

[0104] 点眼剤を調製する場合、例えば、所望の上記成分を滅菌精製水、生理食塩水、緩衝液（例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液または酢酸緩衝液等。）等の水性溶剤、または綿実油、大豆油、ゴマ油、落花生油等の植物油等の非水性溶剤に溶解または懸濁させ、所定の浸透圧に調整し、濾過滅菌等の滅菌処理を施すことにより行うことができる。

[0105] （容器）

本開示の水性懸濁液剤を収容する容器としては、特に限定されず、例えば、ガラス容器またはプラスチック容器等が挙げられる。プラスチック容器としては、ポリエステル(ポリエチレンテレフタレート、ポリアリレート)、ポリカーボネート、ポリエチレンまたはポリプロピレン、それらの混合物、それらとそれら以外の混合物などの任意の材料で形成され得る。本開示において用いられる容器は、医療分野で用いられるものであってもよく、それ以外であってもよい。一つの実施形態では、日本国における「点眼剤用プラスチック容器の規格」またはその他の等価の規格に合致しうる任意の材質で形成されることができる。

[0106] 使用される容器の形状は、任意のものであってよく、通常、点眼用の形状であれば任意の形状を用いることができる。

[0107] ある実施形態において、本開示の水性懸濁液剤は医療分野で常用される任意の点眼容器に充填することができ、例えば、ポリエチレン（好ましくは低密度ポリエチレン）またはポリプロピレン、好ましくは無色ポリプロピレン容器に充填することができる。

[0108] (一般技術)

本明細書において用いられる分子生物学的手法、生化学的手法、微生物学的手法は、当該分野において周知であり慣用されるものであり、例えば、Sambrook J. et al. (1989). Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harborおよびその3rd Ed. (2001); Ausubel, F.M. (1987). Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Ausubel, F.M. (1989). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Innis, M. A. (1990). PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Academic Press; Ausubel, F.M. (1992). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associ

ates; Ausubel, F.M.(1995).Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates; Innis ,M.A. et al.(1995).PCR Strategies, Academic Press; Ausubel, F.M.(1999).Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, and annual updates; Sninsky, J.J.et al.(1999).PCR Applications: Protocols for Functional Genomics, Academic Press; Gait, M.J.(1985).Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Gait, M.J.(1990).Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Eckstein, F.(1991).Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press; Adams, R.L. et al.(1992).The Biochemistry of the Nucleic Acids, Chapman & Hall; Shabarova, Z. et al.(1994).Advanced Organic Chemistry of Nucleic Acids, Weinheim; Blackburn, G.M. et al.(1996).Nucleic Acids in Chemistry and Biology, Oxford University Press; Hermanson, G.T.(1996).Bioconjugate Techniques, Academic Press、別冊実験医学「遺伝子導入&発現解析実験法」羊土社、1997等に記載されている。これらは本明細書において関連する部分（全部であり得る）が参考として援用される。

[0109] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願等の参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0110] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したものではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

[0111] (試験例 1 : メチルセルロース濃度による再分散性の変化)

懸濁液の調製

表 1 に示す組成に従って、基剤溶液を調製し、化合物 (1) を攪拌分散させて懸濁液を得た。チロキサポールは AMRI Rensselaer 社製 (Curia Global, Inc.)、メチルセルロースは信越化学工業製のものを使用した。メチルセルロースは SM-15 を使用した。化合物 (1) は、前記の I 型結晶を使用した。

[0112] 容器への収容

調製した懸濁液をスターラー攪拌しながら 5 mL ずつ採取し、点眼容器に充填した。点眼容器はポリエチレンからなる無色容器 (ガチフロ点眼液 O. 3% (製造販売元: 千寿製薬株式会社) に使用されている容器) を採用した。

[0113] 再分散性の評価

点眼容器に充填された懸濁液中の懸濁粒子が完全に沈降していることを確認した。振盪 5 回を 1 セットとし、点眼容器の底面および壁面から沈殿が消失するまで振盪操作を繰り返した。なお、振盪操作は上下 10~15 cm 幅、振り下ろしてから元の位置に戻るまでを振盪 1 回とし、1.1 秒/セットの速度で実施した。試験は 1 処方につき 3~5 検体で行い、各検体が再分散に要したセット数から平均セット数を求め、振盪回数に換算した。振盪回数が 15 回以下の場合を再分散良好と判断した (例: セット数 1 の場合は振盪回数

5 回、セット数 2 の場合は振盪回数 10 回)。

[0114] 粒子径の測定

沈殿が再分散するまで検体を振盪した後、レーザー回折型粒度分布測定装置 (SALD-2300) の分散槽に検体を約 1 mL 滴下した。2 分間、超音波処理を行った後に粒度分布を測定し、メジアン径 (D_{50}) の値を粒子径とした。

[0115] 表面張力の測定

沈殿が再分散するまで検体を振盪した後、ガラスシャーレに約10mL滴下した。シャーレを表面張力計にセットし、プレート法により表面張力を測定した。

[0116] 試験結果

結果を表1に示す。0.0001w/v%~0.005w/v%のメチルセルロース濃度において、振盪回数は15回以下となった。0.001w/v%メチルセルロース添加時に振盪回数が最も少なく、8.3回であった。なお、別途調製した基剤（化合物（1）およびチロキサポールを除いた処方）の表面張力は、54.6mN/mであり、再分散性と表面張力との間に相関はなかった。

[表1]

成分 (g/100mL)	処方1	処方2	処方3	処方4	処方5	処方6	処方7	処方8	処方9	処方10	処方11
化合物（1）	1.8g	1.8g	1.8g	1.8g	1.8g	1.8g	1.8g	1.8g	1.8g	1.8g	1.8g
ホウ酸	1.84g	1.84g	1.84g	1.84g	1.84g	1.84g	1.84g	1.84g	1.84g	1.84g	1.84g
ホウ砂	0.54g	0.54g	0.54g	0.54g	0.54g	0.54g	0.54g	0.54g	0.54g	0.54g	0.54g
チロキサポール	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g
メチルセルロース	0.1g	0.05g	0.01g	0.005g	0.003g	0.001g	0.0007g	0.0005g	0.0001g	0.00005g	0.00001g
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
粘度比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
粒子径 (D ₅₀ , μm)	2.66	2.81	2.87	2.78	—	—	2.45	2.59	2.58	2.56	2.66
表面張力(mN/m)	41.92	—	39.67	38.43	—	39.13	—	—	39.27	—	40.43
再分散性評価 (振盪回数)	23.3	21.7	20.9	15.0	11.7	8.3	10.0	11.7	15.0	20.0	21.7

[0117] （試験例2：セルロース誘導体の比較検討）

表2に示す組成の懸濁液を調製し、試験例1と同様の方法で再分散に要する振盪回数を求めた。ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）は信越化学工業製、カルボキシメチルセルロース（CMC）は第一工業製薬製のものを使用した。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは60SH-4000、カルボキシメチルセルロースはセロゲンPR-Sを使用した。化合物（1）は、前記のI型結晶を使用した。

[0118] 試験結果

結果を表2に示す。0.0005w/v%~0.003w/v%のHPMCを配合することにより、振盪回数は15回以下となった。0.001w/v%のHPMCを配合したときに最も振盪回数が少なく、11.7回となった。0.001w/v%のCMCを配合することにより、振盪回数は11.7回となった。

[表2]

成分 (g/100mL)	処方12	処方13	処方14	処方15	処方16	処方17	処方18	処方19	処方20	処方21
化合物(1)	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
ホウ酸	1.64 g	1.64 g	1.64 g	1.64 g	1.64 g	1.64 g	1.64 g	1.64 g	1.64 g	1.64 g
ホウ砂	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g
チロキサポール	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
HPMC	0.1 g	0.01 g	0.003 g	0.001 g	0.0005 g	0.00005 g	0.00001 g	—	—	—
CMC	—	—	—	—	—	—	—	0.1	0.001	0.00001
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
濁度圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
再分散性評価 (振盪回数)	30.0	23.3	15.0	11.7	13.3	23.3	26.7	26.7	11.7	30.0

[0119] (試験例3：非イオン性界面活性剤の比較検討)

表3に示す組成の懸濁液を調製し、試験例1と同様の方法で再分散に要する振盪回数を求めた。ポリソルベート80は日油製、モノステアリン酸ポリエチレングリコール40(MYS-40)は日本サーファクタント工業製のものを使用した。化合物(1)は、前記のI型結晶を使用した。

[0120] 試験結果

結果を表3に示す。チロキサポール、ポリソルベート80、MYS-40を添加した懸濁液は、振盪回数が15回以下となった。

[表3]

成分 (g/100 mL)	処方 22	処方 23	処方 24
化合物 (1)	1.0 g	1.0 g	1.0 g
ホウ酸	1.59 g	1.59 g	1.59 g
ホウ砂	0.48 g	0.48 g	0.48 g
MC	0.001 g	0.001 g	0.001 g
チロキサポール	0.02 g	—	—
ポリソルベート 80	—	0.02 g	—
MY3-40	—	—	0.02 g
精製水	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5
浸透圧	1.0	1.0	1.0
再分散性 (振盪回数)	10.0	13.3	11.7

[0121] (試験例 4 : セルロース以外の水溶性高分子の比較検討)

表 4 に示す組成の懸濁液を調製、試験例 1 と同様の方法で再分散に要する振盪回数を求めた。ポリビニルピロリドン (PVP) は BASF ジャパン製、キサンタンガムは DSP 五協フード & ケミカル製、カルボキシビニルポリマー (CVP) は Lubrizol 製のものを使用した。なお、ポリビニルピロリドンは Kollidon 30、カルボキシビニルポリマーは 974 P を使用した。化合物 (1) は、前記の I 型結晶を使用した。

[0122] 試験結果

結果を表 4 に示す。PVP、キサンタンガム、CVP を配合した懸濁液の振盪回数は 15 回以上となった。

[表4]

成分 (g/100mL)	処方 25	処方 26	処方 27
化合物 (1)	1.0 g	1.0 g	1.0 g
ホウ酸	1.64 g	1.64 g	1.64 g
ホウ砂	0.54 g	0.54 g	0.54 g
チロキサポール	0.01 g	0.01 g	0.01 g
PVP	0.001 g	—	—
キサントガム	—	0.001 g	—
CVP	—	—	0.001 g
精製水	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.0
再分散性評価 (振盪回数)	21.7	25.0	28.3

[0123] (試験例 5 : 塩化亜鉛添加による再分散性の変化)

表 5 に示す組成の懸濁液を調製し、点眼容器へ充填した。塩化亜鉛は Merck KGaA 製のものを使用した。化合物 (1) は、前記の I 型結晶を使用した。

[0124] 再分散性評価

点眼容器に充填された懸濁液中の懸濁粒子が完全に沈降していることを確認した。転倒操作を行い、点眼容器の底面および壁面から沈殿が消失し、再分散するまで繰り返した。再分散するまでに要した転倒操作数をカウントした。試験は 1 処方あたり 3 ～ 5 検体で行い、平均した転倒操作回数を算出し

た。

[0125] 試験結果

結果を表5に示す。処方28の処方にメチルセルロースを添加したところ、転倒操作回数は47.3回から24.7回になった。処方28の処方に塩化亜鉛を添加したところ、転倒操作回数は32.3回となった。メチルセルロースと塩化亜鉛を共に添加したところ、転倒操作回数は16.0回となった。

[表5]

成分 (g/100mL)	処方 28	処方 29	処方 30	処方 31
化合物 (1)	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
ホウ酸	1.64 g	1.64 g	1.64 g	1.64 g
ホウ砂	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g
チロキサポール	0.03 g	0.03 g	0.03 g	0.03 g
メチルセルロース	—	0.001 g	—	0.001
塩化亜鉛	—	—	0.002 g	0.002 g
精製水	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0
再分散性評価 (転倒操作回数)	47.3	24.7	32.3	16.0

[0126] (試験例6：非イオン性界面活性剤溶液中における化合物(1)の安定性)
水溶液の調製

表6に示す組成に従って基剤溶液を調製し、化合物(1)を溶解して水溶液を得た。調製した水溶液を2 mLずつ採取し、ガラスアンプルへ充填した

。チロキサポールはR u g e r社製のものを使用した。化合物（１）は、前記のⅠ型結晶を使用した。

[0127] 安定性評価

水溶液を25℃で1ヵ月（1M）保管し、溶液中の化合物（１）含量を、以下の条件で液体クロマトグラフィー装置（島津製作所製）により測定した。含有維持率は、調製に用いた化合物（１）の量に対する保管後の測定含量の割合（％）として求めた。

[0128] （測定条件）

- ・ カラム：X B r i d g e P h e n y l 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm, 3.5 μ m (W a t e r s)
- ・ 検出器：紫外可視分光光度検出器
- ・ 検出波長：220 nm
- ・ カラム温度：40℃
- ・ 移動相：水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（50：50：0.02）

[0129] 測定結果

結果を表6に示す。25℃で1M保管後の化合物（１）の含有維持率は、100％であり、チロキサポールを含む水溶液中では、化合物（１）は安定であった。

[表6]

成分 (g/100mL)	処方 32
化合物 (1)	0.001 g
リン酸水素二ナトリウム	0.165 g
リン酸二水素ナトリウム	0.046 g
チロキサボール	1.0 g
精製水	適量
全量	100 mL
pH	7.0
含有維持率 (対表示率 %)	100

[0130] (試験例 7 : 各金属添加による再分散性の変化)

表 7 ～ 9 に示す組成の懸濁液を調製し、試験例 5 と同様の方法で再分散に要する転倒操作回数を求めた。硫酸亜鉛はMerck KGaA製、硝酸銀は富士フィルム和光純薬製、塩化ナトリウムはマナック製、塩化カリウムはマナック製、塩化カルシウムは富士フィルム和光純薬製、塩化マグネシウムはナカライテスク製のものをを使用した。化合物 (1) は、前記の I 型結晶を使用した。

[0131]

[表7]

成分 (g/100 mL)	処方 33	処方 34	処方 35
化合物 (1)	1.0	1.0	1.0
ホウ酸	1.64	1.64	1.64
ホウ砂	0.54	0.54	0.54
テロキサポール	0.03	0.03	0.03
塩化亜鉛	0.01	0.005	0.0005
精製水	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.0
再分散性評価 (転倒操作回数)	31.3	33.3	34.7

[0132]

[表8]

成分 (g/100 mL)	処方36	処方37	処方38
化合物 (1)	1.0	1.0	1.0
ホウ酸	1.64	1.64	1.64
ホウ砂	0.54	0.54	0.54
チロキサポール	0.03	0.03	0.03
メチルセルロース	—	0.001	—
硫酸亜鉛	0.001	0.001	—
硝酸銀	—	—	0.002
精製水	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.0
再分散性評価 (転倒操作回数)	32.3	16.3	31.3

[0133]

[表9]

成分 (g/100 mL)	比較1	比較2	比較3	比較4
化合物 (1)	1.0	1.0	1.0	1.0
ホウ酸	1.64	1.64	1.64	1.64
ホウ砂	0.54	0.54	0.54	0.54
チロキサポール	0.03	0.03	0.03	0.03
塩化ナトリウム	0.002	—	—	—
塩化カリウム	—	0.002	—	—
塩化カルシウム	—	—	0.002	—
塩化マグネシウム	—	—	—	0.002
精製水	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0
再分散性評価 (転倒操作回数)	45.7	46.0	46.3	44.7

[0134] 結果を表7～9に示す。0.0005 w/v～0.01 w/vの塩化亜鉛を配合することにより、良好な再分散性を示した。また、硫酸亜鉛または硝酸銀を配合した場合も良好な再分散性を示した。その一方で、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、または塩化マグネシウムを配合した場合には、良好な再分散性を示さなかった。

[0135] (試験例8：0.3 w/v%化合物(1)の再分散性の変化)

表10に示す組成の懸濁液を調製し、試験例1と同様の方法で再分散に要する振盪回数を求めた。

[0136]

[表10]

成分 (g/100 mL)	処方39	処方40	処方41	処方42	処方43
化合物 (1)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	1.64	1.64	1.64	1.64	1.64
ホウ砂	0.54	0.54	0.54	0.54	0.54
デロキサポール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
メチルセルロース	0.1	0.003	0.001	0.0005	0.00001
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
再分散性評価 (振盪回数)	16.7	11.7	8.7	10.0	18.3

[0137] 0.0005 w/v%~0.003 w/v%のメチルセルロース濃度において、振盪回数は15回以下となった。0.001 w/v%メチルセルロース添加時に振盪回数が最も少なく、6.7回であった。また、0.001 w/v%メチルセルロース添加時の転倒操作による再分散性を評価したところ、処方6では17.0回、処方41では12.7回であり（表に未記載である）、転倒操作回数によっても良好な再分散性を確認できた。

[0138] (試験例9：塩化亜鉛添加による再分散性の変化)

表11に示す組成の懸濁液を調製し、試験例5と同様の方法で再分散に要する転倒操作回数を求めた。

[0139]

[表11]

成分 (g/100 mL)	処方44	処方45	処方46
化合物 (1)	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	1.64	1.64	1.64
ホウ砂	0.54	0.54	0.54
チロキサポール	0.05	0.05	0.05
メチルセルロース	—	—	0.001
塩化亜鉛	—	0.002	0.002
精製水	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1.0	1.0	1.0
再分散性評価 (転倒操作回数)	40.7	23.0	11.3

[0140] 処方44の処方に塩化亜鉛を添加したところ、転倒操作回数は40.7回から23.0回となった。メチルセルロースと塩化亜鉛を共に添加したところ、転倒操作回数は11.3回となった。またメチルセルロースと塩化亜鉛を共に添加した場合の振盪回数による再分散性を評価したところ、振盪回数は5.0回となり（表に未記載である）、振盪回数によっても良好な再分散性を確認できた。

[0141] （製造例）

表12～表14に示す組成の水性懸濁液剤を調製することで、高品質の点眼剤を製造することができる。なお、化合物(1)および各添加剤の処方量は「g/100mL」として表記する。

[0142]

[表12]

点検項目No.	1	2	3	4	5	6	7	8
化合物 (1)	0.3	1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1.0
ホウ酸	1.64	1.64	1.4		1.62	1.62	1.4	
ホウ砂	0.54	0.54	0.35		0.52	0.52	0.35	
リン酸水素二ナトリウム水和物				0.165				0.165
リン酸二ナトリウム水和物				0.046				0.046
チロキサポール	0.03	0.03	0.01	0.01		0.01	0.05	0.05
ポリソルベート80					0.01			
メチルセルロース	0.0005			0.0007				
ヒドロキシプロピルメチルセルロース		0.0005			0.0007		0.002	
カルボキシメチルセルロース			0.0005			0.0007		0.002
酸化亜鉛	0.0005	0.0005			0.0005	0.0005		
硝酸銀			0.002	0.002			0.003	0.003
酸化ナトリウム			0.2	0.8			0.2	0.8
水酸化ナトリウム				適量				適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1	1	1	1	1	1	1	1
粒子径D50 (μm)	2~4	2~4	2~4	2~4	2~4	2~4	2~4	2~4
容器	ガラス	無色PE	無色PP	無色PE	無色PE	無色PP	無色PE	無色PP
測定方法	EOG	EOG	EOG	EOG	EB	EB	EB	EB

[0143] [表13]

点検項目No.	9	10	11	12	13	14	15	16
化合物 (1)	1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ホウ酸	1.64	1.64	1.4	1.64	1.62	1.62	1.64	1.4
ホウ砂	0.54	0.54	0.35	0.54	0.52	0.52	0.54	0.35
チロキサポール	0.01	0.03	0.03	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
メチルセルロース	0.003	0.0007	0.0007		0.001	0.001		0.001
ヒドロキシプロピルメチルセルロース				0.001			0.001	
酸化亜鉛	0.003		0.003	0.002	0.002	0.002		0.002
酸化ナトリウム			0.2					0.2
グルコン酸クロルヘキシリン						0.006	0.006	
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
浸透圧比	1	1	1	1	1	1	1	1
粒子径D50 (μm)	2~4	2~4	2~4	2~4	2~4	2~4	2~4	2~4
容器	ガラス	無色PE	無色PP	無色PE	無色PE	無色PP	無色PE	無色PP
測定方法	EOG	EOG	EOG	EB	EB	EB	γ線	VHP

[0144] [表14]

点眼剤No.		17	18	19	20
点眼液	化合物 (1)	0.3	0.3	1.0	0.3
	ハウ酸	1.64	1.64	1.62	
	ハウ砂	0.54	0.54	0.52	
	リン酸水素二ナトリウム水和物				0.165
	リン酸二水素ナトリウム水和物				0.046
	チロキサポール	0.05	0.01	0.01	0.01
	メチルセルロース		0.001		
	塩化亜鉛		0.002		
	塩化ナトリウム				0.8
	リフィテグラスト	5.0	5.0	5.0	5.0
	精製水	適量	適量	適量	適量
	全量	100mL	100mL	100mL	100mL
	pH	7.5	7.5	7.5	7.5
	浸透圧比	1	1	1	1
	粒子径D50 (μm)	2~4	2~4	2~4	2~4
容器	ボトル	無色PP	無色PP	褐色PE	無色PP
	滅菌方法	EB	EB	EOG	VHP

[0145] チロキサポール（曇点：90～100℃）はAMRI Rensselaer社製（Curia Global, Inc.）、メチルセルロースは、信越化学工業製メトロースSM-15、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）は信越化学工業製60SH-4000、カルボキシメチルセルロース（CMC）は第一工業製薬製セロゲンPR-S、リフィテグラストは、Shanghai Sumway Pharmaceutical Technology社製を使用する。化合物（1）はI型結晶を使用する。

[0146] 各容器の仕様

各容器は、ボトル（無色PE、無色PPまたは褐色PP）、ノズル（PE

）、およびキャップ（PP）で構成されている。各容器のボトルの胴部の外観、明度、色度、彩度、および各波長における透過率は、表15および図1に示す仕様のとおりである。また、各容器は製品ラベルとしてシュリンク包装されている。

[0147] [表15]

ボトル	材質	外観	明度		色度		彩度	透過率
			L*	a*	b*			
無色PE	ポリエチレン	無色（白色）	69.39	1.54	13.83	16.92	図1	
無色PP	ポリプロピレン	無色（白色）	90.90	0.07	5.20	5.20	図1	
無色PE	ポリエチレン	無色	57.33	1.15	27.57	27.59	図1	

[0148] ボトル形状

ボトルの寸法は、約23mm×約17mm×約50mmであり、樹脂重量は約3gである。その形状は、ソフティア（登録商標）点眼液0.02%（製造販売元：千寿製薬株式会社）のボトルと同様である。

[0149] ボトル材質

ポリエチレンは、低密度ポリエチレンである。ポリプロピレンは、プロピレン成分／エチレン成分＝50／50～99.9／0.1として構成されているプロピレン－エチレン共重合体であり、ソフティア（登録商標）点眼液0.02%（製造販売元：千寿製薬株式会社）のボトル材質と同様である。

[0150] ボトル胴部の明度、彩度、および透過率の測定方法

ボトルの胴部から切り取った側面部（広い方の側面部、1.0cm×2.0～3.0cm）について、分光測色計（CM-5、コニカミノルタ株式会社製）を用いて、明度（L*値）および色度（a*値、b*値）を測定する。また、式： $((a^*値)^2 + (b^*値)^2)^{1/2}$ に従って、彩度（c*値）を算出した。また、この側面部について、紫外可視分光光度計（「UV-2450型」、株式会社島津製作所製）を用いて、200～800nmの領域の光の透過率（%）を測定する。

[0151] ボトルの滅菌方法

EB（電子線照射滅菌）：点眼ボトルは電子線を10～60kGy照射に

より滅菌処理される。

E O G（エチレンオキシドガス滅菌）：点眼ボトルはエチレンオキシド濃度 400～700 mg/L、温度 40～50℃、相対湿度 45～85%、処理時間 3 時間以上の条件で滅菌処理される。

V H P（過酸化水素ガス滅菌：Vaporous Hydrogen Peroxide）：点眼ボトルは、3% V H P 噴霧、温度 20～50℃、相対湿度 30～90%、処理時間約 1 時間の条件で滅菌処理される。

γ 線（γ 線滅菌）：ボトルは γ 線を 20～60 k G y 照射により滅菌処理される。

[0152] 点眼剤（No. 11）の 50 L スケールの製造法

30 L ステンレス容器に精製水と所定量のホウ酸、ホウ砂、塩化ナトリウムおよび塩化亜鉛を投入して攪拌する。1 L ステンレス容器で所定量のチロキサポール水溶液を調製し、この水溶液を 30 L ステンレス容器に投入する。さらに別の 1 L ステンレス容器にて所定量のメチルセルロースを熱水で分散（50～90℃）した後、冷却し、このメチルセルロース水溶液を 30 L ステンレス容器に投入する。30 L ステンレス容器において、すべての添加剤が溶解したことを確認し、1.5 倍濃度の基剤溶液となるように精製水を投入して重量メスアップを行う。この基剤溶液をろ過滅菌し、精製水（洗い込みを含む）で重量メスアップを行い、所定量の基剤溶液を調製する。この基剤溶液に化合物（1）を投入し、攪拌により分散させて、懸濁液を調製する。化合物（1）の液中分散を確認後、消泡のために懸濁液をゆるやかに攪拌する。その後、懸濁液を孔径 75 μm のフィルターにて粗ろ過を行い、懸濁液を攪拌しながらボトルに充填し、その後、ボトルにノズルとキャップを装着する。

[0153] （注記）

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および他の

文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。本願は、日本国特許庁に2021年3月30日に出願された特願2021-57713に対して優先権主張をするものであり、その内容はその全体があたかも本願の内容を構成するのと同様に参考として援用される。

産業上の利用可能性

[0154] 本開示は、医療、医薬品、ヘルスケア、生物学、生化学等の分野において利用可能である。

請求の範囲

- [請求項1] (E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤。
- [請求項2] 前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約0.00007w/v%～約0.01w/v%である、請求項1に記載の水性懸濁液剤。
- [請求項3] 前記セルロース系高分子の前記水性懸濁液剤中の濃度が約0.0001w/v%～約0.008w/v%である、請求項1または2に記載の水性懸濁液剤。
- [請求項4] 前記セルロース系高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも1種である、請求項1～3のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。
- [請求項5] 前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約0.0001w/v%～約0.5w/v%である、請求項1～4のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。
- [請求項6] 前記非イオン界面活性剤の前記水性懸濁液中の濃度が約0.0001w/v%～約0.1w/v%である、請求項1～5のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。
- [請求項7] 前記非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート80、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油からなる群から選択される少なくとも1種である、請求項1～6のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。
- [請求項8] 前記(E)－2－(7－トリフルオロメチルクロマン－4－イリデン)－N－(7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタ

レンー１－イル) アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくはは溶媒和物の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.01 w/v % ~ 約 5 w/v % である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

[請求項9] さらに亜鉛塩または銀塩を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。

[請求項10] 前記亜鉛塩または銀塩の前記水性懸濁液中の濃度が約 0.0001 w/v % ~ 約 0.05 w/v % である、請求項 9 に記載の水性懸濁液剤。

[請求項11] 前記亜鉛塩が塩化亜鉛または硫酸亜鉛である、請求項 9 または 10 に記載の水性懸濁液剤。

[請求項12] 前記銀塩が硝酸銀である、請求項 9 または 10 に記載の水性懸濁液剤。

[請求項13] 前記 (E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - (7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミドが、(E) - 2 - (7 - トリフルオロメチルクロマン - 4 - イリデン) - N - ((7R) - 7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミドである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の水性懸濁液剤。