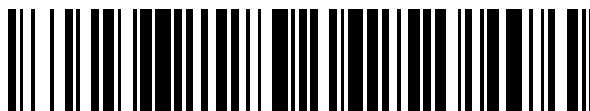


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 314**

51 Int. Cl.:

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2015** **PCT/JP2015/077013**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016** **WO16047719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2015** **E 15844047 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020** **EP 3199160**

54 Título: **Composición acuosa**

30 Prioridad:

25.09.2014 JP 2014194679

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.08.2020

73 Titular/es:

KOWA COMPANY, LTD. (100.0%)
6-29, Nishiki 3-chome Naka-ku
Nagoya-shi, Aichi-ken 460-8625, JP

72 Inventor/es:

SUGIMOTO, SHIN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 779 314 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición acuosa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición acuosa y similares.

10 Antecedentes de la invención

Una composición que contiene al menos agua como disolvente (composición acuosa) se utiliza ampliamente como fármaco, producto de parafarmacia o similar, debido a su ventaja de tener menos estimulación *in vivo*, o ser capaz de incorporar diversos componentes, por ejemplo.

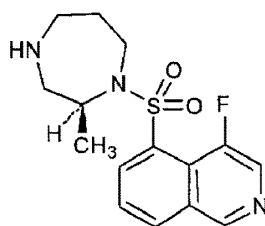
Tal composición acuosa, sin embargo, tiene el problema de ser susceptible a la contaminación microbiana debido a la inclusión de agua. En particular, en el caso de una forma de dosificación tal como una gota oftálmica, una gota nasal o una gota ótica, que típicamente se utiliza repetidamente, incluso si un recipiente esterilizado o similar se llena con la composición acuosa, se pone en contacto con el aire exterior no estéril cada vez que se utiliza, lo que aumenta el riesgo de contaminación microbiana.

Por lo tanto, la composición acuosa se proporciona típicamente con un efecto antiséptico incorporando un antiséptico (agente antimicrobiano) en la misma. Como antiséptico, se utiliza un parabeno o un tensioactivo de amonio cuaternario tal como el cloruro de benzalconio, por ejemplo.

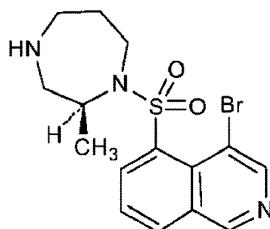
Sin embargo, se ha indicado que este antiséptico tiene un problema como la citotoxicidad (Bibliografía No Relacionada con Patentes 1, por ejemplo), y el uso de la composición acuosa como una gota oftálmica, por ejemplo, puede causar lesiones en la córnea; por lo tanto, se desea minimizar la cantidad del antiséptico utilizado tanto como sea posible.

En vista de esto, el establecimiento de una formulación de una composición acuosa que tenga un excelente efecto antiséptico a través de la acción sinérgica de una combinación de una pluralidad de componentes permitiría una disminución correspondiente en la cantidad de cada uno de los antisépticos utilizados solos, y, por lo tanto, permitiría una composición acuosa que tendría mayor seguridad.

Se sabe que los derivados de isoquinolina halogenados tales como el ripasudil (nombre químico: 4-fluoro-5-[[[(2S)-2-metil-1,4-diazepan-1-il]sulfonil]isoquinolina) representado por la siguiente fórmula estructural:



y la 4-bromo-5-[[[(2S)-2-metil-1,4-diazepan-1-il]sulfonil]isoquinolina representada por la siguiente fórmula estructural:



tienen una acción farmacológica tal como la acción inhibidora de la Rho quinasa (por ejemplo, Bibliografía Relacionada con Patentes 1 y 2), se ha informado que son útiles, por ejemplo, como agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión ocular, el glaucoma y similares (Bibliografía Relacionada con Patentes 3, por ejemplo), o como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades del fondo de ojo tal como la degeneración macular relacionada con la edad y similares (Bibliografía Relacionada con Patentes 4, por ejemplo), y también se ha informado de que se está preparando como una composición acuosa tal como una composición para colirios o similares (Bibliografía Relacionada con Patentes 3, por ejemplo).

Sin embargo, hasta ahora nunca se han conocido los efectos antisépticos de estos derivados de isoquinolina halogenados. El documento EP 1818059 A1 describe un agente de prevención o tratamiento para el glaucoma que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal.

5 Lista de referencias

Bibliografía Relacionada con Patentes

- 10 [Bibliografía Relacionada con Patentes 1] JP-B-4212149
[Bibliografía Relacionada con Patentes 2] WO2006/115244
[Bibliografía Relacionada con Patentes 3] WO2006/068208
[Bibliografía Relacionada con Patentes 4] JP-B-5557408

Bibliografía Relacionada con Patentes

- 15 [Bibliografía No Relacionada con Patentes 1] Journal of the Eye, 8 (10): 1599-1603, 1991

Compendio de la invención

20 Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición acuosa que tenga un excelente efecto antiséptico.

25 Solución al problema

- El autor de la presente inventor realizó de este modo una extensa investigación para resolver el problema descrito anteriormente, y sorprendentemente encontró que un derivado de isoquinolina halogenado representado por la Fórmula (1) que se muestra a continuación, tal como ripasudil, tiene un excelente efecto antiséptico, y también
30 encontró que se proporciona una composición acuosa que tiene un efecto antiséptico significativamente mejorado combinando el derivado de isoquinolina halogenado con un tensioactivo de amonio cuaternario tal como cloruro de benzalconio.

- En resumen, la presente invención proporciona los apartados <1> a <2> presentados a continuación.

- 35 <1> Una composición acuosa que comprende ripasudil.
o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal del mismo, y cloruro de benzalconio, en donde el contenido del cloruro de benzalconio en la composición acuosa es del 0,0001 al 0,01% p/v basado en el volumen total de la composición acuosa.
40 <2> Un método para proporcionar una composición acuosa con un efecto antiséptico, que comprende la etapa de incorporar ripasudil o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal del mismo, y cloruro de benzalconio, en donde el contenido del cloruro de benzalconio en la composición acuosa es de 0,0001 a 0,01% p/v basado en el volumen total de la composición acuosa.

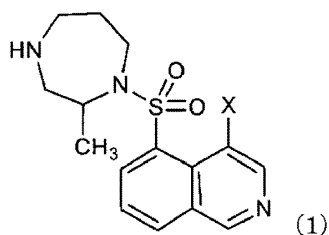
45 Efectos de la invención

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una composición acuosa que tiene un excelente efecto antiséptico y que tiene una excelente estabilidad de conservación.

50 Descripción de las realizaciones

La presente memoria descriptiva expone, aunque no está limitada en modo alguno, las siguientes realizaciones de la invención, a modo de ejemplo.

- 55 En la presente memoria se describe una composición acuosa que comprende un compuesto representado por la Fórmula (1):



en donde X representa un átomo de halógeno,
o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal del mismo, y un tensioactivo de amonio cuaternario.

[1] Una composición acuosa según la presente invención es una composición acuosa que comprende ripasudil, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal del mismo, y cloruro de benzalconio, en donde el contenido del cloruro de benzalconio en la composición acuosa es de 0,0001 a 0,01% p/v basado en el volumen total de la composición acuosa.

[2] La composición acuosa de acuerdo con el apartado [1], que es una gota oftálmica o una pomada oftálmica.

[3] La composición acuosa de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [2] (excluyendo un producto farmacéutico para suprimir la nefropatía progresiva crónica y una preparación de película), que está libre de ácido fosfórico, ácido bórico y sus sales, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bloqueadores α_1 , y nipradilol.

[4] Un método para proporcionar una composición acuosa con un efecto antiséptico, que comprende la etapa de incorporar ripasudil, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal del mismo, y cloruro de benzalconio, en donde el contenido del cloruro de benzalconio en la composición acuosa es de 0,0001 a 0,01% p/v basado en el volumen total de la composición acuosa.

[5] El método de acuerdo con el apartado [4], en donde la composición acuosa es una gota oftálmica o una pomada oftálmica.

[6] El método de acuerdo con cualquiera de los apartados [4] a [5], en donde la composición acuosa (excluyendo un producto farmacéutico para suprimir la nefropatía progresiva crónica y una preparación de película) está libre de ácido fosfórico, ácido bórico y sus sales, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bloqueadores α_1 y nipradilol.

[7] La composición acuosa de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [3], que contiene adicionalmente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en bloqueadores del receptor α_1 , agonistas del receptor α_2 , bloqueadores β , inhibidores de la anhidrasa carbónica, derivados de la prostaglandina F2 α , simpaticomiméticos, parasimpaticomiméticos, antagonistas de calcio e inhibidores de la colinesterasa.

[8] La composición acuosa de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [3], que contiene adicionalmente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, nipradilol, dorzolamida, brinzolamida y timolol, así como sus sales.

[9] El método de acuerdo con cualquiera de los apartados [3] a [5], en donde una composición acuosa contiene adicionalmente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en bloqueadores del receptor α_1 , agonistas del receptor α_2 , bloqueadores β , inhibidores de la anhidrasa carbónica, derivados de prostaglandina F2 α , simpaticomiméticos, parasimpaticomiméticos, antagonistas del calcio e inhibidores de la colinesterasa.

[10] El método de acuerdo con cualquiera de los apartados [3] a [5], en donde una composición acuosa contiene adicionalmente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, nipradilol, dorzolamida, brinzolamida y timolol, así como sus sales.

<<Con respecto a la invención de realizaciones relativas a la composición acuosa>>

En lo sucesivo, la invención de realizaciones relativas a la "composición acuosa" se describirá primero en detalle, en términos del significado del término, por ejemplo.

En el ripasudil, el átomo de carbono que forma el anillo de homopiperazina sustituido con el grupo metilo es un átomo de carbono asimétrico. Como resultado, se produce estereoisomería. El ripasudil según la presente invención incluye todos los estereoisómeros, y puede ser un estereoisómero único o una mezcla de varios estereoisómeros en cualquier proporción presentada. Se prefiere ripasudil que tiene la configuración S como configuración absoluta.

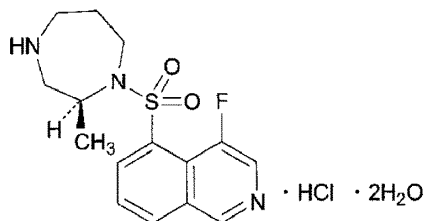
La sal de ripasudil no está particularmente limitada siempre que sea una sal farmacológicamente aceptable, y los ejemplos específicos de la sal incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, sulfato, nitrato, hidrofuro e hidrobromuro; y sales de ácidos orgánicos tales como acetato, tartrato, lactato, citrato, fumarato, maleato, succinato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, naftalenosulfonato y alcanforsulfonato, prefiriéndose el hidrocloreto.

El ripasudil o una sal del mismo también puede estar en forma de un hidrato o un solvato tal como un solvato de

alcohol, y preferiblemente está en forma de un hidrato.

Los ejemplos específicos de ripasudil o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo incluyen: ripasudil (nombre químico: 4-fluoro-5-[[[(2S)-2-metil-1,4-diazepan-1-il]sulfonil]isoquinolina) o una sal del mismo o un solvato de ripasudil o la sal del mismo.

De acuerdo con la presente invención, el ripasudil es preferiblemente ripasudil o un hidrocloreto del mismo o un hidrato de ripasudil o el hidrocloreto del mismo, y particularmente preferiblemente un hidrato de hidrocloreto de ripasudil (dihidrato de monohidrocloreto de ripasudil) representado por la siguiente fórmula estructural:



El ripasudil o una sal del mismo o un solvato de ripasudil o la sal del mismo son conocidos y se pueden producir utilizando un método conocido. Específicamente, se puede producir ripasudil o una sal del mismo o un solvato de ripasudil o la sal del mismo utilizando el método descrito en los documentos WO1999/020620 o WO2006/057397, por ejemplo.

El contenido de ripasudil o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo en la composición acuosa no está particularmente limitado, y se puede determinar según sea apropiado, considerando la enfermedad diana, o el sexo, la edad o los síntomas del paciente, por ejemplo. Sin embargo, desde el punto de vista de la consecución de un excelente efecto antiséptico, el contenido de ripasudil o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo es preferiblemente de 0,01 al 10% p/v, más preferiblemente de 0,02 al 8% p/v, y particularmente preferiblemente de 0,04 a 6% p/v, calculado como la forma libre del ripasudil, basado en el volumen total de la composición acuosa. En particular, cuando se utiliza ripasudil, desde el punto de vista de la consecución de un excelente efecto antiséptico, el contenido de ripasudil o una sal del mismo o un solvato de ripasudil o la sal del mismo es preferiblemente de 0,05 al 5% p/v, más preferiblemente de 0,1 al 3% p/v, y particularmente preferiblemente de 0,1 a 2% p/v, calculado como la forma libre, basado en el volumen total de la composición acuosa.

El "tensioactivo de amonio cuaternario" es el cloruro de benzalconio, que se conoce como antiséptico.

Obsérvese que se conocen tensioactivos de amonio cuaternario, y se puede producir un tensioactivo de amonio cuaternario utilizando un método conocido, o se puede utilizar un tensioactivo de amonio cuaternario disponible comercialmente.

El contenido del tensioactivo de amonio cuaternario en la composición acuosa no está particularmente limitado, y se puede determinar según sea apropiado; sin embargo, desde el punto de vista de la consecución de un excelente efecto antiséptico, el contenido es preferiblemente de 0,00005 a 0,02% p/v, más preferiblemente de 0,00025 a 0,01% p/v, y particularmente preferiblemente de 0,00025 a 0,004% p/v, basado en el volumen total de la composición acuosa. En particular, cuando se utiliza cloruro de benzalconio como tensioactivo de tipo amonio cuaternario, desde el punto de vista de la consecución de un excelente efecto antiséptico, el contenido es preferiblemente del 0,0001 al 0,01% p/v, más preferiblemente del 0,0005 al 0,005% p/v, y particularmente preferiblemente 0,0005 a 0,002% p/v, basado en el volumen total de la composición acuosa.

Como se describe en los ejemplos de prueba a continuación, la combinación de ripasudil o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo con cloruro de benzalconio exhibe un efecto antiséptico significativamente mejorado a través de su acción sinérgica. Así, por ejemplo, la cantidad de cloruro de benzalconio también se puede reducir para proporcionar una composición acuosa con mayor seguridad.

Desde el punto de vista del aumento del efecto antiséptico mediante acción sinérgica, la combinación de acuerdo con la presente invención es la combinación de ripasudil o una sal del mismo o un solvato de ripasudil o la sal del mismo con cloruro de benzalconio.

Como se describe en la presente memoria, la proporción en masa del tensioactivo de amonio cuaternario con

respecto al compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo contenida en la composición acuosa no está particularmente limitada. Sin embargo, desde el punto de vista de la consecución de un excelente efecto antiséptico, la proporción del tensioactivo de amonio cuaternario es preferiblemente de 0,0001 a 0,4 partes en masa, más preferiblemente de 0,001 a 0,04 partes en masa, y particularmente preferiblemente de 0,00125 a 0,015 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa del compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo como la forma libre.

De acuerdo con la presente invención, el ripasudil o una sal del mismo o un solvato de ripasudil o la sal del mismo se utiliza como el compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo, y el cloruro de benzalconio es utilizado como tensioactivo de amonio cuaternario, desde el punto de vista de la consecución de un excelente efecto antiséptico, la proporción de cloruro de benzalconio es preferiblemente de 0,0002 a 0,2 partes en masa, más preferiblemente de 0,002 a 0,02 partes en masa, y particularmente preferiblemente de 0,0025 a 0,01 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de ripasudil o una sal del mismo o un solvato de ripasudil o la sal del mismo como forma libre.

Como se emplea la presente memoria, la "composición acuosa" significa una composición que contiene al menos agua, que puede estar en forma de un líquido (solución o suspensión) o un semisólido (pomada), por ejemplo. Como agua en la composición, se puede utilizar agua purificada, agua para inyectables o agua purificada estéril, por ejemplo.

Si bien el contenido de agua en la composición acuosa no está particularmente limitado, es preferiblemente 5% en masa o más, más preferiblemente 20% en masa o más, aún más preferiblemente 50% en masa o más, incluso más preferiblemente 90% en masa o más, y particularmente preferiblemente 90 a 99,8% en masa.

La composición acuosa se puede preparar en varias formas de dosificación de acuerdo con los métodos conocidos descritos en Reglas Generales para Preparaciones en la 16ª edición de la Farmacopea Japonesa, por ejemplo. Si bien la forma de dosificación no está particularmente limitada, las formas de dosificación incluyen inyectables, soluciones para inhalación, gotas oftálmicas, pomadas oftálmicas, gotas para los oídos, gotas nasales, enemas, líquidos para uso externo, aerosoles, pomadas, geles, líquidos orales y jarabes. Desde el punto de vista del uso ventajoso de la acción farmacológica del compuesto representado por la Fórmula (1), la forma de dosificación es un agente para una enfermedad ocular, que específicamente es preferiblemente una gota oftálmica o una pomada oftálmica, y es particularmente preferiblemente una gota oftálmica.

La composición acuosa puede contener, además de los componentes descritos anteriormente, aditivos utilizados en fármacos, productos de parafarmacia y similares, de acuerdo con la forma de dosificación. Los ejemplos de tales aditivos incluyen sales inorgánicas, agentes isotónicos, agentes quelantes, estabilizadores, reguladores de pH, antisépticos que no sean tensioactivos de amonio cuaternario, antioxidantes, espesantes, tensioactivos, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes refrigerantes, dispersantes, conservantes, bases oleosas, bases de emulsión, y bases solubles en agua.

Los ejemplos específicos de estos aditivos incluyen ácido ascórbico, aspartato de potasio, bisulfito de sodio, ácido algínico, benzoato de sodio, benzoato de bencilo, ácido épsilon-aminocaproico, aceite de hinojo, etanol, copolímero de etileno-acetato de vinilo, edetato de sodio, edetato de tetrasodio, cloruro de potasio, hidrato de cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, ácido clorhídrico, solución de hidrocloreto de alquildiaminoetilglicina, polímero de carboxivinilo, sulfato de sodio seco, carbonato de sodio seco, d-alcanfor, dl-alcanfor, xilitol, hidrato de ácido cítrico, hidrato de citrato de sodio, glicerina, ácido glucónico, ácido L-glutámico, L-glutamato monosódico, creatinina, solución de gluconato de clorhexidina, clorobutanol, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, geraniol, condroitínsulfato de sodio, ácido acético, acetato de potasio, hidrato de acetato de sodio, óxido de titanio, goma gellan, dibutilhidroxitolueno, bromuro de potasio, ácido tartárico, hidróxido de sodio, estearato de polioxilo 45, lanolina purificada, D-sorbitol, solución de sorbitol, ácido sórbico, sorbato de potasio, taurina, bicarbonato de sodio, hidrato de carbonato de sodio, hidrato de tiosulfato de sodio, timerosal, tiloxapol, deshidroacetato de sodio, trometamol, glicerina concentrada, producto concentrado de tocoferol mixto, vaselina blanca, agua de menta, aceite de menta, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de butilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de metilo, hialuronato de sodio, albúmina sérica humana, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, ácido acético glacial, pirosulfito de sodio, alcohol feniletílico, glucosa, propilenglicol, aceite de bergamota, alcohol bencílico, bórax, ácido bórico, povidona, polioxietilen (200) polioxipropilenglicol (70), poliestirenosulfonato de sodio, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60, poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, d-borneol, macrogol 4000, macrogol 6000, D-manitol, ácido cítrico anhidro, monohidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrogenofosfato de sodio anhidro, ácido metanosulfónico, metilcelulosa, 1-mentol, monoetanolamina, monoestearato de aluminio, monoestearato de polietilenglicol, aceite de eucalipto, yoduro de potasio, ácido sulfúrico, sulfato de oxiquinolina, parafina líquida, alcanfor de borneo, ácido fosfórico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, dihidrogenofosfato de potasio, dihidrogenofosfato de sodio, monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido málico y vaselina.

Los ejemplos de aditivos preferidos incluyen cloruro de potasio, cloruro de calcio hidratado, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, glicerina, ácido acético, acetato de potasio, acetato de sodio hidratado, ácido tartárico, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio hidratado, glicerina concentrada, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, bórax, ácido bórico, povidona, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, monoestearato de polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, macrogol 4000, macrogol 6000, ácido cítrico anhidro, monohidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrogenofosfato de sodio anhidro, metilcelulosa, monoetanolamina, ácido fosfórico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, dihidrogenofosfato de potasio, dihidrogenofosfato de sodio, monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio, hialuronato de sodio, glucosa y 1-mentol.

La composición acuosa puede contener adicionalmente, además de los componentes descritos anteriormente, otros componentes medicinales de acuerdo con la enfermedad diana y similares. Los ejemplos de tales componentes medicinales incluyen bloqueadores del receptor α_1 que incluyen bunazosina o una sal de la misma o un solvato de bunazosina o la sal de la misma, tal como hidrocloreto de bunazosina; agonistas del receptor α_2 que incluyen brimonidina o una sal de la misma o un solvato de brimonidina o la sal del mismo, tal como tartrato de brimonidina y apraclonidina o una sal de la misma o un solvato de apraclonidina o la sal de la misma; bloqueantes β que incluyen carteolol o una sal del mismo o un solvato de carteolol o la sal del mismo, tal como hidrocloreto de carteolol, nipradilol o una sal del mismo o un solvato de nipradilol o la sal del mismo, timolol o una sal del mismo o un solvato del timolol o el sal del mismo, tal como maleato de timolol, betaxolol o una sal del mismo o un solvato de betaxolol o la sal del mismo, tal como hidrocloreto de betaxolol, levobunolol o una sal del mismo o un solvato de levobunolol o la sal del mismo, tal como el hidrocloreto de levobunolol, befunolol o una sal del mismo o un solvato de befunolol o la sal del mismo, y metipranolol o una sal del mismo o un solvato de metipranolol o la sal del mismo; inhibidores de la anhidrasa carbónica que incluyen dorzolamida o una sal de la misma o un solvato de dorzolamida o la sal de la misma, tal como hidrocloreto de dorzolamida, brinzolamida o una sal de la misma o un solvato de brinzolamida o la sal de la misma, acetazolamida o una sal de la misma o un solvato de acetazolamida o la sal de la misma, diclorfenamida o una sal de la misma o un solvato de diclorfenamida o la sal de la misma, y metazolamida o una sal de la misma o un solvato del metazolamida o la sal de la misma; derivados de prostaglandina F2 α que incluyen isopropil unoprostona o una sal de la misma o un solvato de isopropil unoprostona o la sal de la misma, tafluprost o una sal del mismo o un solvato del tafluprost o la sal del mismo, travoprost o una sal del mismo o un solvato del travoprost o la sal del mismo, bimatoprost o una sal del mismo o un solvato de bimatoprost o la sal del mismo, latanoprost o una sal del mismo o un solvato del latanoprost o la sal del mismo, cloprostenol o una sal del mismo o un solvato del cloprostenol o la sal del mismo, y fluprostenol o un sal del mismo o un solvato de fluprostenol o la sal del mismo; simpaticomiméticos, incluidos dipivefrina o una sal de la misma o un solvato de dipivefrina o la sal de la misma, tal como hidrocloreto de dipivefrina y epinefrina o una sal de la misma o un solvato de epinefrina o la sal de la misma, tal como epinefrina, borato de epinefrina o hidrocloreto de epinefrina; parasimpaticomiméticos, incluidos bromuro de distigmina o una sal de la misma o un solvato de distigmina o la sal de la misma, pilocarpina o una sal de la misma o un solvato de pilocarpina o la sal de la misma, tal como pilocarpina, hidrocloreto de pilocarpina o nitrato de pilocarpina, y carbachol o una sal del mismo o un solvato de carbachol o la sal del mismo; antagonistas de calcio que incluyen lomerizina o una sal de la misma o un solvato de lomerizina o la sal de la misma, tal como hidrocloreto de lomerizina; e inhibidores de colinesterasa que incluyen demecario o una sal del mismo o un solvato de demecario o la sal del mismo, ecotiofato o una sal del mismo o un solvato de ecotiofato o la sal del mismo, y fisostigmina o una sal de la misma o un solvato de fisostigmina o la sal de la misma. Se pueden incorporar uno o más de estos componentes medicinales.

Se prefiere como otros componentes medicinales al menos uno seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, nipradilol, dorzolamida, brinzolamida y timolol, así como sus sales.

El pH de la composición acuosa no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 4 a 9, más preferiblemente de 4,5 a 8, y particularmente preferiblemente de 5 a 7. La razón de presión osmótica de la composición acuosa con respecto a la solución salina fisiológica no está particularmente limitada, pero preferiblemente es de 0,6 a 3, y particularmente preferiblemente de 0,6 a 2.

La composición acuosa se aloja preferiblemente en un recipiente, desde el punto de vista de su estabilidad de conservación, portabilidad y similares. La forma del recipiente no está particularmente limitada siempre que la composición acuosa se pueda alojar, y se pueda seleccionar y ajustar según sea apropiado, de acuerdo con la forma de dosificación, por ejemplo. Los ejemplos específicos de tales formas del recipiente incluyen recipientes para inyectables, recipientes para inhalaciones, recipientes para aerosoles, recipientes en forma de botella, recipientes tubulares, recipientes para gotas oftálmicas, recipientes para gotas nasales, recipientes para gotas óticas y recipientes de bolsa. Además, estos recipientes también se pueden empaquetar en una caja o una bolsa, por ejemplo.

El material del recipiente no está particularmente limitado, y se puede seleccionar según sea apropiado dependiendo de la forma del recipiente. Los ejemplos específicos de materiales incluyen vidrio, plásticos, celulosa, pasta de papel, caucho y metales. El material del recipiente es preferiblemente un plástico, desde el punto de vista de la procesabilidad, exprimibilidad, durabilidad y similares. La resina del recipiente elaborado de plástico es

preferiblemente una resina termoplástica. Los ejemplos de tales resinas incluyen resinas basadas en poliolefinas tales como polietileno de baja densidad (incluyendo polietileno lineal de baja densidad), polietileno de alta densidad, polietileno de densidad media, polipropileno y poliolefinas cíclicas; resinas a base de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, naftalato de polietileno, naftalato de polibutileno y poli(tereftalato de 1,4-ciclohexilendimetileno); resinas a base de éter de polifenileno; resinas a base de policarbonato; resinas a base de polisulfona; resinas a base de poliamida; resinas de poli(cloruro de vinilo); y resinas a base de estireno. También se puede utilizar una mezcla de estas resinas (aleación de polímero).

La composición acuosa, que contiene ripasudil que tiene una excelente acción farmacológica, puede utilizarse adecuadamente como un producto farmacéutico, por ejemplo. En este caso, la enfermedad diana no está particularmente limitada, y se puede seleccionar según sea apropiado dependiendo de la acción farmacológica o similar del ripasudil.

Específicamente, la composición acuosa se puede utilizar, por ejemplo, como un agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión ocular o el glaucoma, en base a la acción inhibitoria de la quinasa Rho o la acción reductora de la presión intraocular del ripasudil. Más específicamente, los ejemplos de tipos de glaucoma incluyen glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de tensión normal, glaucoma de hipersecreción, glaucoma agudo de ángulo cerrado, glaucoma crónico de ángulo cerrado, síndrome de iris en meseta, glaucoma de mecanismo combinado, glaucoma inducido por esteroides, glaucoma capsular, glaucoma pigmentario, glaucoma asociado a amiloide, glaucoma neovascular y glaucoma maligno.

Adicionalmente, como se describe en JP-B-5557408, la composición acuosa se puede utilizar como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades del fondo de ojo (lesiones que se desarrollan principalmente en la retina y/o coroides; específicamente, por ejemplo, anomalías del fondo del ojo hipertensivas o arterioscleróticas, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la vena retiniana tal como oclusión de la vena retiniana central u oclusión de la vena retiniana ramificada, retinopatía diabética, edema macular diabético, maculopatía diabética, enfermedad de Eales, anomalías vasculares retinianas congénitas tales como la enfermedad de Coats, la enfermedad de von Hippel, enfermedad sin pulso, enfermedades maculares (tales como coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoideo, degeneración macular relacionada con la edad, agujero macular, degeneración macular miope, maculopatía de la interfaz vitreoretiniana, maculopatía relacionada con el fármaco o degeneración heredomacular), desprendimiento de retina (tal como regmatogénico, traccional, exudativo), retinitis pigmentosa o retinopatía prematura). Más preferiblemente, la composición acuosa se puede utilizar como un agente profiláctico o terapéutico para la retinopatía diabética, el edema macular diabético o la degeneración macular relacionada con la edad.

<<La invención de realizaciones relativas al método para proporcionar un efecto antiséptico>>

A continuación se describirá la invención de realizaciones relativas al "método para proporcionar un efecto antiséptico".

El "método para proporcionar un efecto antiséptico" se refiere a un método para proporcionar una composición acuosa con un efecto antiséptico. En el método para proporcionar un efecto antiséptico, se determina que hay un efecto antiséptico si la capacidad antiséptica del objetivo a evaluar es superior a la de un producto que no contiene ripasudil o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo y cloruro de benzalconio combinados, independientemente del grado del efecto.

Específicamente, en caso de utilizar bacterias (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, y *Escherichia coli*) u hongos (por ejemplo, *Candida albicans*) de acuerdo con las "Pruebas de Eficacia de los Conservantes" en la información general de la 16ª Edición de la Farmacopea Japonesa, por ejemplo, se determina que existe un efecto antiséptico si se puede confirmar que el recuento de células viables para una o más especies microbianas después de un número determinado de días es menor que para un control que no contiene tanto ripasudil como una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo y cloruro de benzalconio combinados (como control, se puede utilizar agua purificada que se sabe que no tiene un efecto antiséptico). En este caso, se confirma que la composición acuosa se le ha proporcionado un efecto antiséptico.

Obsérvese que los significados de otros términos, las cantidades de diversos componentes que se incorporarán y similares en el método para proporcionar un efecto antiséptico son los mismos que los descritos en <<Con respecto a la invención de realizaciones relativas a la composición acuosa>> más arriba.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con más detalle con referencia a los ejemplos; sin embargo, la invención no se limita de ninguna manera a estos ejemplos. En los siguientes ejemplos, ejemplos de prueba o similares, el dihidrato de monohidrocloreto de ripasudil se puede producir de acuerdo con el método descrito en el

documento WO2006/057397, por ejemplo.

[Ejemplo de prueba 1] Examen de ripasudil para la actividad inhibidora del crecimiento en microorganismos

- 5 Para examinar la presencia o ausencia de actividad inhibidora del crecimiento de ripasudil en microorganismos (bacterias y hongos), se realizaron las siguientes pruebas utilizando *Pseudomonas aeruginosa* como una bacteria y *Candida albicans* como un hongo.

<Examen de la actividad inhibidora del crecimiento sobre *Pseudomonas aeruginosa*>

- 10 La cepa NBRC 13275 de *Pseudomonas aeruginosa* se sembró en el medio de digestión de soja-caseína (Merck Corporation) y se cultivó a 30 a 35°C durante 20 a 22 horas. El cultivo se diluyó a continuación con tampón salino de peptona (pH 7,0) a 1,000 UFC/ml o menos para obtener una suspensión bacteriana de prueba.

- 15 Se disolvieron dos gramos de dihidrato de monohidrocloruro de ripasudil en 270 ml de tampón fosfato (pH 7,2) para obtener una solución de muestra diluida.

- 20 Se obtuvo una muestra mezclando 0,5 ml de la suspensión bacteriana de prueba con 50 mL de la solución de muestra diluida (obsérvese que se utilizaron una mezcla de 0,5 mL de la suspensión bacteriana de prueba y 50 mL de tampón fosfato (pH 7,2) como muestra de control).

- 25 Después de un lapso de 30 minutos o más, las muestras se filtraron utilizando filtros compuestos de ésteres de celulosa mixtos (Millipore Corporation), de acuerdo con un método de filtro de membrana, para recuperar las células en los filtros, y a continuación los filtros se lavaron con 100 mL de tampón fosfato (pH 7,2). Los filtros resultantes se colocaron en el medio de agar de digestión de soja-caseína (Merck Corporation) y se cultivaron de 30 a 35°C durante 3 días.

- 30 Después del cultivo, se contó el número de colonias formadas (obsérvese que la prueba se realizó dos veces y se determinó un valor promedio). A partir del número determinado de colonias, se calculó una razón inhibidora del crecimiento (%) utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Razón inhibidora del crecimiento (\%)} = \frac{[(\text{número de colonias para la muestra de control} - \text{número de colonias para la muestra}) / \text{número de colonias para la muestra de control} \times 100]$$

- 35 **<Examen de la actividad inhibidora del crecimiento sobre *Candida albicans*>**

- 40 La cepa NBRC 1594 de *Candida albicans* se sembró en el medio líquido Sabouraud-dextrosa (Merck Corporation) y se cultivó a 20 a 25°C durante 44 a 46 horas. El cultivo se diluyó a continuación con tampón salino de peptona (pH 7,0) a 1,000 UFC/ml o menos para obtener una suspensión bacteriana de prueba. Utilizando la suspensión bacteriana de prueba obtenida, se realizó la misma operación que en la prueba para *Pseudomonas aeruginosa* descrita anteriormente para recuperar las células en los filtros. Los filtros resultantes se colocaron en el medio de agar Sabouraud-dextrosa (Merck Corporation) y se cultivaron a 20 a 25°C durante 5 días.

- 45 Después del cultivo, se contó el número de colonias formadas (obsérvese que la prueba se realizó dos veces y se determinó un valor promedio). También se calculó una razón inhibidora del crecimiento (%).

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

- 50 [Tabla 1]

	Número de colonias formadas		Razón inhibidora del crecimiento
	Muestra	Muestra de control	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	47	100%
<i>Candida albicans</i>	23	37	37,8%

Los resultados expuestos en la Tabla 1 mostraron que ripasudil tiene actividad inhibidora del crecimiento en tanto sobre *Pseudomonas aeruginosa* como sobre *Candida albicans*.

- 55 Los resultados de las pruebas anteriores revelaron que el compuesto representado por la Fórmula (1) tipificado por ripasudil o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo tiene un efecto antiséptico contra bacterias y hongos.

[Ejemplo de prueba 2] Examen del aumento del efecto antiséptico mediante la combinación de ripasudil y benzalconio

Para examinar si el efecto antiséptico contra microorganismos (bacterias y hongos) aumenta o no mediante la combinación de ripasudil y benzalconio, se realizaron las siguientes pruebas utilizando *Pseudomonas aeruginosa* como bacteria y *Candida albicans* como hongo

Obsérvese cuenta que se sabe que una concentración eficaz de cloruro de benzalconio es de 0,002 a 0,01%, y no se demuestra suficiente actividad antimicrobiana a una concentración de 0,001% ("Tenganzai (Gotas Oftálicas)" publicado en 1984 por Nanzando Co., Ltd., páginas 76-83). En esta prueba, por lo tanto, se examinó la presencia o ausencia de acción sinérgica (sinergismo) de ripasudil y benzalconio utilizando tal cantidad de cloruro de benzalconio.

<Examen de la actividad inhibidora del crecimiento sobre *Pseudomonas aeruginosa*>

La cepa NBRC 13275 de *Pseudomonas aeruginosa* se sembró en medio de agar con digestión de soja y caseína (Merck Corporation) y se cultivó de 30 a 35°C durante 18 a 24 horas. Las células cultivadas se suspendieron en tampón salino con peptona al 0,1% (Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.) y se ajustaron a un recuento celular de aproximadamente 10^8 por mL para obtener una suspensión bacteriana de prueba.

Quince mililitros de cada una de las preparaciones de muestra preparadas utilizando los métodos descritos a continuación se inocularon con 0,1 mL de la suspensión bacteriana de prueba, y a continuación se cargó un recipiente esterilizado para gotas oculares elaborado de polipropileno (volumen: 20 mL), y las preparaciones de muestra se conservaron bajo condiciones de protección de la luz de 20 a 25°C durante 14 días.

Después de la conservación, se preparó una serie de diluciones diluyendo seriadamente cada una de las preparaciones de muestra 1:10 con el medio de digestión de caseína de soja (Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.) con un suplemento de lecitina-polisorbato 80, y se vertió en medio de digestión de soja-caseína (Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.) con un suplemento de lecitina-polisorbato 80 de acuerdo con un método de placa de Petri y se cultivó de 30 a 35°C durante 5 días.

Después del cultivo, se determinó el recuento de células viables por mL de cada una de las preparaciones de muestra a partir del número de colonias formadas y el factor de dilución.

<Examen de la actividad inhibidora del crecimiento sobre *Candida albicans*>

La cepa NBRC 1594 de *Candida albicans* se sembró en el medio de agar Sabouraud-dextrosa (Merck Corporation) y se cultivó de 20 a 25°C durante 40 a 48 horas. Las células cultivadas se suspendieron a continuación en tampón salino con peptona al 0,1% (Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.) y se ajustaron a un recuento celular de aproximadamente 10^8 por mL para obtener una suspensión bacteriana de prueba. Utilizando la suspensión bacteriana de prueba obtenida, se realizó la misma operación que en la prueba para *Pseudomonas aeruginosa* descrita anteriormente, y se conservó cada una de las preparaciones de muestra a las que se había inoculado la suspensión bacteriana de prueba.

Después de la conservación, se preparó una serie de diluciones diluyendo seriadamente cada una de las preparaciones de muestra 1:10 con el medio de digestión de soja-caseína (Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.) con un suplemento de lecitina-polisorbato 80, y se vertió en el medio de agar Sabourau-dextrosa (Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.) con un suplemento de lecitina-polisorbato 80 de acuerdo con el método de placa de Petri y se cultivó a 20 a 25°C durante 5 días.

Después del cultivo, se determinó el recuento de células viables por mL de cada una de las preparaciones de muestra a partir del número de colonias formadas y el factor de dilución.

Obsérvese que, como preparaciones de muestra, se utilizaron dos tipos de preparaciones de muestra, es decir, una preparación de muestra que contiene solo ripasudil y una preparación de muestra que contiene ripasudil y benzalconio.

<Preparación de muestra que contiene ripasudil solo>

Se preparó una composición acuosa que contenía, por cada 100 mL, 0,4896 g de dihidrato de monohidrócloruro de ripasudil (0,4 g, como la forma libre de ripasudil), 0,4 g de dihidrogenofosfato de sodio anhidro, 2,136 g de glicerina, una cantidad apropiada de hidróxido de sodio (pH 6,0) y agua purificada estéril (equilibrio), y esta composición acuosa se esterilizó a través de un filtro para obtener una preparación de muestra.

<Preparación de muestra que contiene ripasudil y benzalconio>

Se preparó una composición acuosa que contenía, por cada 100 mL, 0,4896 g de dihidrato de monohidrocloreto de ripasudil (0,4 g, como la forma libre de ripasudil), 0,001 g (0,001% p/v) de cloruro de benzalconio, 0,4 g de dihidrogenofosfato de sodio anhidro, 2,136 g de glicerina, una cantidad apropiada de hidróxido de sodio (pH 6,0) y agua purificada estéril (equilibrio), y esta composición acuosa se esterilizó a través de un filtro para obtener una preparación de muestra.

Los resultados se muestran en la Tabla 2. Obsérvese que el recuento de células del inóculo se convirtió en el recuento de células viables por mL de la muestra, a partir del recuento de células viables en la suspensión bacteriana de prueba en el momento de la inoculación.

[Tabla 2]

		Recuento de células viables por mL de la muestra		Ripasudil + Benzalconio/Ripasudil solo
		Ripasudil solo	Ripasudil + Benzalconio	
Pseudomonas aeruginosa	Recuento de células del inóculo	1300000		-
	Después de la conservación de 14 días	380000	<10	<1/38000
Candida albicans	Recuento de células del inóculo	930000		-
	Después de la conservación de 14 días	57000	120	1/475

Como se observa en los resultados expuestos en la Tabla 2, la combinación de ripasudil y una cantidad de cloruro de benzalconio que se sabe que no demuestra suficiente actividad antimicrobiana redujo el recuento de células viables de *Pseudomonas aeruginosa* a menos de 1/38.000, y el recuento de células viables de *Candida albicans* a 1/475, en comparación con ripasudil solo.

Los resultados de las pruebas anteriores revelaron que la combinación del compuesto representado por la Fórmula (1) tipificada por ripasudil o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo y un tensioactivo de amonio cuaternario tipificado por benzalconio aumenta sinérgicamente el efecto antiséptico, y se logra un excelente efecto antiséptico incluso si la cantidad del tensioactivo de amonio cuaternario corresponde a una cantidad del tensioactivo de amonio cuaternario solo que no demuestra un efecto antiséptico.

[Ejemplo de prueba 3] Examen del aumento del efecto antiséptico mediante la combinación de ripasudil y benzalconio Núm. 2

La prueba se realizó como en el Ejemplo de prueba 2, excepto que se utilizó *Staphylococcus aureus* (Cepa NBRC 13276) como bacteria en lugar de *Pseudomonas aeruginosa*.

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

		Recuento de células viables por mL de la muestra		Ripasudil + Benzalconio/Ripasudil solo
		Ripasudil solo	Ripasudil + Benzalconio	
Staphylococcus aureus	Recuento de células del inóculo	1600000		-
	Después de la conservación de 14 días	200	<10	<1/20

Como se observa en los resultados expuestos en la Tabla 3, la combinación de ripasudil y una cantidad de cloruro de benzalconio que se sabe que no demuestra suficiente actividad antimicrobiana redujo el recuento de células viables de *Staphylococcus aureus* a menos de 1/20, en comparación con ripasudil solo.

[Ejemplo de prueba 4] Examen del aumento del efecto antiséptico mediante la combinación de ripasudil y benzalconio No. 3

La prueba se realizó como en el Ejemplo de prueba 2, excepto que se utilizó *Escherichia coli* (Cepa NBRC 3972) como bacteria en lugar de *Pseudomonas aeruginosa*, y el período de conservación se cambió a un período de 28 días.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

		Recuento de células viables por mL de la muestra		Ripasudil + Benzalconio/Ripasudil solo
		Ripasudil solo	Ripasudil + Benzalconio	
Escherichia coli	Recuento de células del inóculo	1600000		-
	Después de la conservación de 28 días	1400000	<10	<1/140000

Como se observa en los resultados expuestos en la Tabla 4, la combinación de ripasudil y una cantidad de cloruro de benzalconio que se sabe que no demuestra suficiente actividad antimicrobiana redujo el recuento de células viables de *Escherichia coli* a menos de 1/140.000, en comparación con ripasudil solo.

Los resultados expuestos en las Tablas 3 y 4 revelaron que la combinación de ripasudil y benzalconio exhibe un aumento de la actividad inhibidora del crecimiento no solo en *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* sino también en una amplia gama de microorganismos.

Los resultados de las pruebas anteriores revelaron que la combinación del compuesto representado por la Fórmula (1) tipificada por ripasudil o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal del mismo y un tensioactivo de amonio cuaternario tipificado por benzalconio exhibe un aumento notable del efecto antiséptico sobre una amplia gama de microorganismos.

[Ejemplos de producción 1 a 27]

Las gotas oculares que contienen los componentes en las cantidades (cantidades (g) por 100 mL de la composición acuosa) mostradas en las Tablas 5 a 7 se pueden producir de acuerdo con un método convencional.

[Tabla 5]

	Ejemplo de Producción 1	Ejemplo de Producción 2	Ejemplo de Producción 3	Ejemplo de Producción 4	Ejemplo de Producción 5	Ejemplo de Producción 6	Ejemplo de Producción 7	Ejemplo de Producción 8	Ejemplo de Producción 9
Dihidrato de Monohidrocloreto de Ripasudil (como la cantidad de la forma libre)	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8	0,8
Cloruro de Benzalconio	0,001	0,005	0,01	0,001	0,005	0,01	0,001	0,005	0,01
Cloruro de Sodio	0,65				0,3	0,3	0,3	0,3	
Glicerina		2			1			0,5	1
Propilenglicol			2			1		0,5	1
Cloruro de Potasio				0,6			0,3		
Ácido bórico									
Bórax									
Monohidrato de Dihidrogenofosfato de Sodio	0,4	0,4	0,4			0,4	0,4	0,4	0,4
Hidrato de Fosfato de Sodio Dibásico								c.s.p.	c.s.p.
Monohidrogenofosfato de Sodio Anhidro						c.s.p.	c.s.p.		
Dihidrogenofosfato de Potasio				0,4	0,4				
Hidróxido de Sodio	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.				
Trometamol									
Ácido Clorhídrico									
Hidrato de Ácido Cítrico	0,1					0,1			
Hidrato de Acetato de Sodio		0,1				0,1			
Edetato de sodio				0,1			0,1		

(continuación)

	Ejemplo de Producción 1	Ejemplo de Producción 2	Ejemplo de Producción 3	Ejemplo de Producción 4	Ejemplo de Producción 5	Ejemplo de Producción 6	Ejemplo de Producción 7	Ejemplo de Producción 8	Ejemplo de Producción 9
Parahidroxibenzoato de Metilo			0,01				0,01		
Parahidroxibenzoato de Propilo			0,01				0,01		
Clorobutanol				0,2				0,2	
Polisorbato 80	0,3			0,3	0,3			0,3	0,3
Aceite de ricino Polioxietilenado60		0,3		0,3		0,3		0,3	0,3
Monoestearato de Polietilenglicol			1,5	1,5			1,5		1,5
Agua Purificada	Cantidad total 100 mL	Cantidad total 100 mL	Cantidad total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL
pH	5	5	6	6	6,5	6,5	7	7	8

[Tabla 6]

	Ejemplo de Producción 10	Ejemplo de Producción 11	Ejemplo de Producción 12	Ejemplo de Producción 13	Ejemplo de Producción 14	Ejemplo de Producción 15	Ejemplo de Producción 16	Ejemplo de Producción 17	Ejemplo de Producción 18
Dihidrato de Monohidrocloreto de Ripasudil (como la cantidad de la forma libre)	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8	0,8
Cloruro de Benzalconio	0,001	0,005	0,01	0,001	0,005	0,01	0,001	0,005	0,01
Cloruro de Sodio	0,65				0,3	0,3	0,3	0,3	
Glicerina		2			1			0,5	1
Propilenglicol			2			1		0,5	1
Cloruro de Potasio				0,6			0,3		
Ácido bórico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Bórax					c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
Monohidrato de Dihidrogenofosfato de Sodio									
Hidrato de Fosfato de Sodio Dibásico									
Monohidrogenofosfato de Sodio Anhidro									
Dihidrogenofosfato de Potasio									
Hidróxido de Sodio	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.					
Trometamol									
Ácido Clorhídrico									
Hidrato de Ácido Cítrico	0,1					0,1			
Hidrato de Acetato de Sodio		0,1				0,1			
Edetato de sodio				0,1			0,1		

(continuación)

	Ejemplo de Producción 10	Ejemplo de Producción 11	Ejemplo de Producción 12	Ejemplo de Producción 13	Ejemplo de Producción 14	Ejemplo de Producción 15	Ejemplo de Producción 16	Ejemplo de Producción 17	Ejemplo de Producción 18
Parahidroxibenzoato de Metilo			0,01				0,01		
Parahidroxibenzoato de Propilo			0,01				0,01		
Clorobutanol				0,2				0,2	
Polisorbato 80	0,3			0,3	0,3			0,3	0,3
Aceite de ricino Polioxietilenado60		0,3		0,3		0,3		0,3	0,3
Monoestearato de Polietilenglicol			1,5	1,5			1,5		1,5
Agua Purificada	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL
pH	5	5	6	6	6,5	6,5	7	7	8

[Tabla 7]

	Ejemplo de Producción 19	Ejemplo de Producción 20	Ejemplo de Producción 21	Ejemplo de Producción 22	Ejemplo de Producción 23	Ejemplo de Producción 24	Ejemplo de Producción 25	Ejemplo de Producción 26	Ejemplo de Producción 27
Dihidrato de Monohidrocloreto de Ripasudil (como la cantidad de la forma libre)	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8	0,8
Cloruro de Benzalconio	0,001	0,005	0,01	0,001	0,005	0,01	0,001	0,005	0,01
Cloruro de Sodio	0,65				0,3	0,3	0,3	0,3	
Glicerina		2			1			0,5	1
Propilenglicol			2			1		0,5	1
Cloruro de Potasio				0,6			0,3		
Ácido bórico									
Bórax									
Monohidrato de Dihidrogenofosfato de Sodio									
Hidrato de Fosfato de Sodio Dibásico									
Monohidrogenofosfato de Sodio Anhídrido									
Dihidrogenofosfato de Potasio									
Hidróxido de Sodio									
Trometamol	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Ácido Clorhídrico	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
Hidrato de Ácido Cítrico	0,1					0,1			
Hidrato de Acetato de Sodio		0,1				0,1			

(continuación)

	Ejemplo de Producción 19	Ejemplo de Producción 20	Ejemplo de Producción 21	Ejemplo de Producción 22	Ejemplo de Producción 23	Ejemplo de Producción 24	Ejemplo de Producción 25	Ejemplo de Producción 26	Ejemplo de Producción 27
Edetato de sodio				0,1			0,1		
Parahidroxibenzoato de Metilo			0,01				0,01		
Parahidroxibenzoato de Propilo			0,01				0,01		
Clorobutanol				0,2				0,2	
Polisorbato 80	0,3			0,3	0,3			0,3	0,3
Aceite de ricino Polioxietilenado60		0,3		0,3		0,3		0,3	0,3
Monoestearato de Polietilenglicol			1,5	1,5			1,5		1,5
Agua Purificada	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL	Cantidad Total 100 mL
pH	5	5	6	6	6,5	6,5	7	7	8

[Aplicabilidad industrial]

5 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una composición acuosa que contiene el compuesto ripasudil que tiene una excelente acción farmacológica y que tiene un excelente efecto antiséptico y una buena estabilidad de conservación, y la composición acuosa se puede utilizar ventajosamente en la industria farmacéutica, por ejemplo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición acuosa que comprende ripasudil, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal del mismo, y cloruro de benzalconio, en donde el contenido del cloruro de benzalconio en la composición acuosa es de 0,0001 a 0,01% p/v basado en el volumen total de la composición acuosa.
2. La composición acuosa según la reivindicación 1, que es una gota oftálmica.
- 10 3. Un método para proporcionar una composición acuosa con un efecto antiséptico, que comprende la etapa de incorporación de ripasudil o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal del mismo, y cloruro de benzalconio, en donde el contenido del cloruro de benzalconio en la composición acuosa es 0,0001 a 0,01% p/v basado en el volumen total de la composición acuosa.
4. El método según la reivindicación 3, en donde la composición acuosa es una gota oftálmica.