

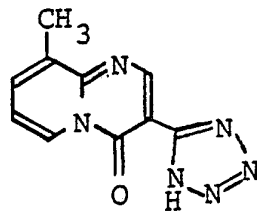


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <sup>4</sup> <b>A61K 31/495 // C07D 471/04</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO 89/ 06130</b>  (43) 国際公開日 1989年7月13日 (13.07.89)
(21) 国際出願番号 PCT/JP88/01296 (22) 国際出願日 1988年12月23日 (23. 12. 88) (31) 優先権主張番号 特願昭62-331025 (32) 優先日 1987年12月25日 (25. 12. 87) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 森田隆和 (MORITA, Takakazu) [JP/JP] 〒560 大阪府豊中市北桜塚3丁目6番8号 北桜塚パークハイム302号 Osaka, (JP) 磯 正 (ISO, Tadashi) [JP/JP] 〒586 大阪府河内長野市清見台1丁目22-18 Osaka, (JP) 河嶋洋一 (KAWASHIMA, Youichi) [JP/JP] 〒610-11 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号 Kyoto, (JP) 疋田光史 (HIKIDA, Mitsushi) [JP/JP] 〒569 大阪府高槻市玉川2丁目9番305号 Osaka, (JP)	(74) 代理人 弁理士 滝川敏雄 (TAKIKAWA, Toshio) 〒560 大阪府豊中市刀根山6丁目3-12 Osaka, (JP) (81) 指定国 AU, BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK, FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), NO, SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	

## (54) Title: ANTIALLERGIC EYE DROP

(54) 発明の名称 抗アレルギー点眼剤



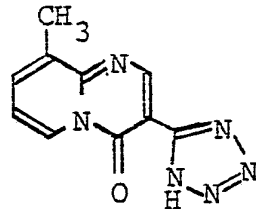
[ I ]

## (57) Abstract

An antiallergic eye drop which contains as the major ingredient a compound represented by formula (I) or its salt and which is useful for treating allergic diseases of eyes, such as allergic conjunctivitis with less eye stimulation.

(57) 要約

本発明は式 [ I ] で示される化合物又はその塩類を主成分とし、  
眼刺激性が少なくアレルギー性結膜炎などのアレルギー性眼疾患  
の治療に有用な点眼剤に関する。



[ I ]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウエー
BG	ブルガリア	IT	イタリア	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スーダン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴ	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	LK	スリランカ	TD	チャード
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		
FI	フィンランド	ML	マリ		

- 1 -

## 明 細 書

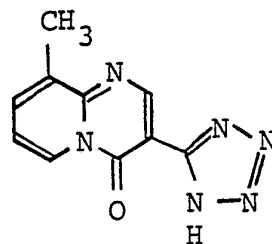
発 明 の 名 称 抗アレルギー点眼剤

## 技 術 分 野

本発明はアレルギー性結膜炎などのアレルギー性眼疾患の治療に有用な点眼剤を提供するものである。

## 背 景 技 術

式 [ I ] で示される化合物又はその塩類（以下化合物 [ I ] という）が優れた抗アレルギー薬であることが特許公報に記載されている（特公昭 60 - 50197）。



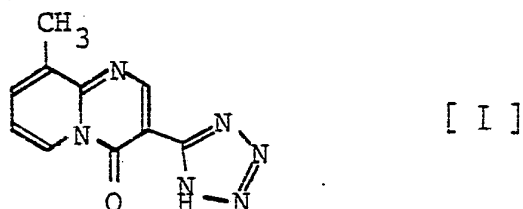
[ I ]

しかしながら、点眼による投与については検討されておらず、点眼剤の調製及び点眼によるアレルギー性眼疾患に対する効果を検討する必要があった。

本発明者らは化合物 [ I ] の点眼剤の調製方法及びアレルギー性眼疾患に対する効果を鋭意検討した結果、化合物 [ I ] は眼に対し優れた抗アレルギー作用を示し、安定でかつ眼刺激性も少ない有用な点眼剤に応用できることを見出した。

## 発明の開示

本発明は式 [ I ] で示される化合物又はその塩類（以下化合物 [ I ] という）を主成分とする抗アレルギー点眼剤に関する。



化合物 [ I ] における塩としては、カリウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウムなどの金属塩や有機アミン塩などがあげられる。

化合物 [ I ] が優れた抗アレルギー作用を有することはすでに知られているが、点眼剤への応用及びアレルギー性眼疾患に対する効果については知られていなかった。眼疾患などの局所的な疾患に対しては、薬剤を局所投与するのが効率が良く、このため経口投与用薬剤の点眼剤への応用を研究する必要があった。

化合物 [ I ] の内でも特にカリウム塩、すなわち 9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン カリウム塩（以下化合物 A という）が抗アレルギー薬として優れており、本発明ではこのカリウム塩の点眼剤への応用を中心に検討した。

点眼剤における重要な要素として、まず薬効が優れている事は勿論の事ながら、眼という感受性の高い臓器に直接投与する為、刺激性が少ない事が挙げられる。

特に、アレルギー性疾患の患者は眼の痛みを強く訴えることが多く、その治療のための点眼剤としては眼刺激性の弱いものが望まれる。後述する刺激性試験の項で詳しく述べるが、1例として化合物Aの点眼液について試験を行なったところ眼刺激性がほとんどなく、本発明の点眼剤が抗アレルギー点眼剤として適したものであることを見出した。

さらに点眼液の場合には薬物を溶解する為、経口剤とは違って溶液での安定性が要求される。化合物Aの点眼液についての安定性を検討したところ、40℃ - 75% RH、6ヶ月保存試験の結果、特に異常は認められず、優れた安定性を示した。

これらの事は経口剤の性質から類推できるものではなく、点眼剤への応用研究をして初めて見い出せるものである。

さらに、最も重要な薬効に関してであるが、化合物Aの点眼液を用いた薬理試験の項で詳しく述べる様に、化合物Aが点眼において強い抗アレルギー作用を示し、本発明の点眼剤がアレルギー性結膜炎などのアレルギー性眼疾患の治療剤として非常に有用であることを見出した。又、薬物を点眼液とする場合、薬物の溶解度が問題となる。水に容易に溶ける薬物の場合には特別な工夫はいらないが、薬物が水に溶けにくいとか、溶けても保存中に結晶が析出してしまうような場合、点眼液にする為の方法を種々検討しなければならない。

優れた抗アレルギー薬である化合物 A は水溶性物質であるが、水に溶解した場合、結晶が析出しやすく、点眼液とする為にはその問題を解決する必要がある。

まず、ポリビニルアルコール等の溶解補助剤を用いる方法があるが、それのみでは問題を解決できず、さらに工夫する必要がある。

又、点眼剤の場合にはカリウム濃度が高くなると、角膜に障害を起こす恐れがある為、眼科用剤への応用については特に注意を要する。点眼回数が少ない場合には特に問題とならないが、治療の為に継続して点眼する場合にはカリウム濃度を低くおさえる事が重要となる。

そこで、本発明者らはこの問題を解決する為、鋭意検討した結果、リン酸ナトリウム系又はホウ酸系の緩衝剤を用いる事により一挙に解決できる事を見い出した。実施例のところで詳しく述べるが、リン酸一水素ナトリウムとリン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウムとリン酸二水素カリウム、ホウ酸とホウ砂又はモノエタノールアミンを用いると特に優れた点眼液が得られる事を見い出した。

配合量、割合については化合物 A の濃度によって異なるが、化合物 A の濃度が 0.01 ~ 1% の場合、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム系では各々 0.1 ~ 2%、0.002 ~

1%、リン酸一水素ナトリウムとリン酸二水素カリウム系では各々0.1~1%、0.002~0.7%、ホウ酸とホウ砂又はモノエタノールアミン系では各々0.3~2%、0.3~1%、0.1~1%が好ましい。

化合物Aの点眼液について詳しく説明したが、本発明は単に点眼液に限られるものではなく懸濁液、眼軟膏等の眼科用剤として局所投与される剤型を全て含むものであり、剤型に応じて必要な添加剤等を加えて調製することができる。点眼剤として通常に用いられる添加剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、濃グリセリンなどの等張化剤、亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどの安定化剤、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの界面活性剤、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、塩酸などのpH調節剤、ワセリン、流動パラフィンなどの眼軟膏の基剤などがあげられる。

本発明の点眼剤における本化合物の濃度は治療効果の発揮できる濃度であればよく、0.01~1%が好ましい。

本発明の点眼剤のpHは眼科製剤に許容される範囲であればよいが、化合物Aの点眼液では7~9の範囲が好ましい。

本発明点眼剤の代表的な製法としては次のものがあげられる。滅菌精製水もしくは眼軟膏の基剤に化合物[I]を加え、必要に応

- 6 -

じて等張化剤、緩衝化剤、安定化剤、防腐剤、界面活性剤、pH調節剤などを加えて調製する。

発明を実施するための最良の形態

#### 実施例 1

##### 処方 A

100 ml 中

化合物 A	0.3 g
リン酸二水素ナトリウム	0.01 g
リン酸一水素ナトリウム	0.35 g
濃グリセリン	2.0 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
滅菌精製水	適量

##### 製法

滅菌精製水 80 ml にリン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、濃グリセリン、塩化ベンザルコニウムを加えて溶解した後、化合物 A を加える。化合物 A を溶解させた後、滅菌精製水を加えて全量を 100 ml とする。

実施例 1 と同様の方法で処方 B ~ E の点眼剤を得た。



- 7 -

## 処方 B

100 ml 中

化合物 A	0.05 g
リン酸二水素ナトリウム	0.04 g
リン酸一水素ナトリウム	1.4 g
塩化カリウム	0.7 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
滅菌精製水	適量

## 処方 C

100 ml 中

化合物 A	1.0 g
ホウ酸	1.8 g
モノエタノールアミン	0.6 g
亜硫酸ナトリウム	0.2 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
滅菌精製水	適量

- 8 -

## 処方 D

100 ml 中

化合物 A	0.01 g
ホウ酸	0.81 g
ホウ砂	0.67 g
塩化カリウム	0.24 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
滅菌精製水	適量

## 処方 E

100 ml 中

化合物 A	0.1 g
リン酸二水素ナトリウム	0.008 g
リン酸一水素ナトリウム	0.32 g
濃グリセリン	1.8 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
滅菌精製水	適量

## 実施例 2

## 処方 F

100 ml 中

化合物 A	0.5 g
-------	-------

- 9 -

ホウ酸	0.7 g
塩化ナトリウム	0.13 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
水酸化カリウム	適量
滅菌精製水	適量

### 製法

滅菌精製水 80 ml にホウ酸、塩化ナトリウム、塩化ベンザルコニウムを加えて溶解する。この溶液に化合物 A を加えた後、水酸化カリウムを用いて pH を 8.5 に調節する。滅菌精製水を加えて全量を 100 ml とする。

実施例 2 と同様の方法で処方 G ~ I の点眼剤を得た。

### 処方 G

100 ml 中

化合物 A	0.01 g
リン酸二水素ナトリウム	0.73 g
リン酸一水素ナトリウム	0.71 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
塩化カリウム	0.21 g
水酸化カリウム	適量
滅菌精製水	適量

- 1 0 -

## 処方 H

1 0 0 m l 中

化合物 A	0 . 0 1 g
リン酸二水素カリウム	0 . 6 g
リン酸一水素ナトリウム	0 . 3 g
塩化ベンザルコニウム	0 . 0 1 g
塩化カリウム	0 . 5 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

## 処方 I

1 0 0 m l 中

化合物 A	1 . 0 g
リン酸二水素ナトリウム	0 . 3 g
リン酸一水素ナトリウム	0 . 1 5 g
濃グリセリン	1 . 4 g
塩化ベンザルコニウム	0 . 0 0 5 g
水酸化カリウム	適量
滅菌精製水	適量

## 薬 理 試 験

アレルギー性疾患に対する有用性の指標として、通常アナフィラ

- 1 1 -

キシー反応抑制効果が調べられる。そこで受身感作ラットの結膜を用いて、本発明点眼剤のアナフィラキシー反応抑制効果を調べた。なお、比較薬物としてアレルギー点眼剤に使用されているクロモグリク酸ナトリウムを用いた。

(実験方法)

Motaの方法 ( Life Sci., 12, 917 (1963) )によって作成した卵白アルブミンに対する抗血清 ( P C A力価、1 : 3 2 ) を4倍希釈したものを用い、Isoらの方法 ( Ophthalmic Res., 12, 9 (1980) )に準じて薬物のラット結膜でのアレルギー反応抑制効果を検討した。なお、薬物は生理食塩液に溶解後、pHを7.5に調整したものを点眼液とし、抗原チャレンジの5分および15分前に10 $\mu$ l点眼した。

(結果)

薬 物	濃 度 (%)	アナフィラキシー 反応抑制率 (%)
化合物 A	0.01	55.5
〃	0.1	88.5
〃	1.0	94.8
クロモグリク酸 ナトリウム	1.0	9.5

- 1 2 -

本発明の点眼剤は化合物 A の濃度が 0.01% と低いものでもアナフィラキシー反応の抑制率は 50% を越えており、濃度が 1.0% のものでは 90% 以上の抑制率を示した。

本化合物の点眼における抗アレルギー作用はクロモグリク酸ナトリウムよりも優れており、本発明点眼剤の有用性を立証するものである。

### 刺激性試験

点眼剤の眼刺激性を調べる指標として、通常ウサギの瞬目回数の測定とドレーズ試験が行なわれる。本発明点眼剤とその基剤について比較検討した。一例として実施例 2 の処方 I の点眼剤を用いた結果を以下に示す。

ウサギに 1 滴点眼した後の 1 分間の瞬目回数は、処方 I の点眼液、その基剤とも 0.8 回（5 匹の平均値）と低い値を示しており、薬剤による刺激は認められなかった。

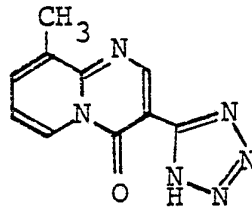
次に 10 回点眼した後、改良ドレーズ法（福井ら、現代の臨床、4, 277 (1970)）により採点したところ、処方 I の点眼液、基剤のいずれにも障害は認められず、本発明点眼剤の眼刺激性が弱い事を示している。

### 産業上の利用可能性

本発明は眼刺激性が少なくアレルギー性結膜炎などのアレルギー性眼疾患の治療に有用な点眼剤を提供できるという効果を有するものである。

## 請求の範囲

- (1) 式 [ I ] で示される化合物又はその塩類を主成分とする抗アレルギー一点眼剤。



[ I ]

- (2) 塩の種類がカリウム塩である請求の範囲第 (1) 項記載の点眼剤。
- (3) 剤型が点眼液である請求の範囲第 (2) 項記載の点眼剤。
- (4) リン酸一水素ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウムを添加する事の特徴とする請求の範囲第 (3) 項記載の点眼液。
- (5) リン酸一水素ナトリウム及びリン酸二水素カリウムを添加する事の特徴とする請求の範囲第 (3) 項記載の点眼液。
- (6) ホウ酸及びホウ砂又はモノエタノールアミンを添加する事の特徴とする請求の範囲第 (3) 項記載の点眼液。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP88/01296

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl <sup>4</sup>	A61K31/495//C07D471/04	
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D471/04, A61K31/495	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	JP, A, 54-36294 (Bristol-Myers Co.) 16 March 1979 (16. 03. 79) Claim and page 14, upper left column, line 13 to lower left column, line 5 & US, A, 4,122,274 & DE, A1, 2,822,544 & FR, A1, 2,401,159 & GB, A, 1,596,476	1-6
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
March 4, 1989 (04. 03. 89)		March 20, 1989 (20. 03. 89)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		



国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 88 / 01296

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>4</sup> A 61 K 31 / 495 // C 07 D 471 / 04		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C 07 D 471 / 04, A 61 K 31 / 495	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 54-36294 (Bristol-Myers Co.) 16. 3月, 1979 (16. 03. 79) 特許請求の範囲及び第14頁左上欄第13行-左下欄 第5行 & US, A, 4,122,274 & DE, A1, 2,822,544 & FR, A1, 2,401,159 & GB, A, 1,596,476	1-6
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 04. 03. 89	国際調査報告の発送日 20.03.89	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 竹 林 則 幸	4 C 8 8 2 9 