



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/435, 31/47, 31/495, 47/28, 9/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/16774</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月30日(30.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04992</p> <p>(22) 国際出願日 1999年9月13日(13.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/265523 1998年9月18日(18.09.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 澤 嗣郎(SAWA, Shirou)[JP/JP] 〒651-2116 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1 105号 Hyogo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: METHOD FOR SOLUBILIZING PYRIDONECARBOXYLIC ACID, SOLUBILIZER THEREFOR, AQUEOUS SOLUTION PREPARATIONS CONTAINING PYRIDONECARBOXYLIC ACID AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 ピリドンカルボン酸の可溶化方法、その可溶化剤、ピリドンカルボン酸含有水溶液剤およびその製造方法</p> <p>(57) Abstract A method for solubilizing pyridonecarboxylic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof characterized by blending glycyrrhetic acid or its salt with pyridonecarboxylic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof; and aqueous solution preparations containing the thus solubilized pyridonecarboxylic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof. By using the above solubilization method, the solubility of a pyridonecarboxylic acid compound or its salt can be elevated at around the physiological pH value thereof, which makes it possible to prepare aqueous solution preparations to be used mainly as eye drops, nasal drops, ear drops, etc.</p>		

(57)要約

本発明は、ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩に、グリチルリチン酸またはその塩を配合することを特徴とするピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化方法、その可溶化剤、その可溶化されたピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を含む水溶液剤および水溶液剤の製造方法に関する。

本発明の可溶化方法によれば、生理的pH付近におけるピリドンカルボン酸化合物またはそれらの塩の溶解度を向上させることができ、主として点眼用、点鼻用および点耳用などに適用される水溶液剤を調製することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

ピリドンカルボン酸の可溶化方法、その可溶化剤、
ピリドンカルボン酸含有水溶液剤およびその製造方法

技術分野

本発明は、両性化合物であって抗菌活性を有するピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化方法、その可溶化剤、可溶化されたピリドンカルボン酸を含む水溶液剤およびその製造方法に関する。

背景技術

ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩は、優れた合成抗菌剤である。しかし、このピリドンカルボン酸は分子内にカルボン酸およびジヒドロピリジン骨格を有する両イオン性物質であるため、生理的 pH、すなわち中性付近における水に対する溶解度が低い。そのため、ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を含有する水溶液剤は、中性付近における製剤化が困難であるという問題がある。

従来、難溶性のピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を可溶化する場合、例えばピリドンカルボン酸乳酸塩に無機酸を添加したり（特開昭 60-94910号公報）、ピリドンカルボン酸に過剰の塩基を添加したり（特開昭 61-180771号公報）、ピリドンカルボン酸またはその塩にアルミニウム、マグネシウムまたは亜鉛を構成成分とする金属化合物を添加する（特開昭 63-188626号公報）ことが知られているが、これらの水溶液剤には添加した可溶化剤による pH の変化や可溶化剤自身による局所刺激などの毒性があり、可溶化剤とピリドンカルボン酸の相互作用による生体への吸収率の低下が起こるという問題がある。

したがって、生理的 pH、すなわち中性付近（pH 6～8）で安全かつ有用な可溶化されたピリドンカルボン酸を含む水溶液剤は未だ得られていないのが現状である。

発明の開示

本発明の目的は、ピリドンカルボン酸およびその薬理的に許容される塩の可溶化方法を提供することである。

本発明の他の目的は、ピリドンカルボン酸およびその薬理的に許容される塩の可溶化剤を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の溶解性の改善された水溶液剤を提供することである。

また本発明のさらに他の目的は、ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を含む水溶液剤の製造方法を提供することである。

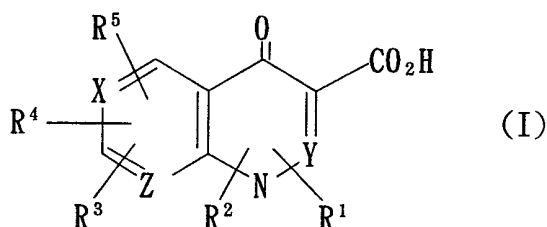
本発明者は上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、グリチルリチン酸またはその塩が、ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を生理的 pH において水に可溶化させうることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は以下の通りである。

(1) ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩に、グリチルリチン酸またはその塩を配合することを特徴とするピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化方法。

(2) ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を水に添加し、pH を 3 以下にし、これにグリチルリチン酸またはその塩を添加した後、該水溶液の pH を 3.5 ~ 8.5 に調整することによる上記 (1) のピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化方法。

(3) ピリドンカルボン酸が、一般式 (I) :



(式中、X、Y および Z は同一または異なっていてもよく、それぞれ窒素原子または置換されてもよい CH を示し、R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ は同一ま

たは異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン、カルボキシル基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアリアル基または置換されてもよい複素環基を示すか、或いは R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 から選ばれる少なくとも2つが一緒になって、ヘテロ原子を介し、または介することなく置換されてもよい4～7員環を形成してもよい)で表される化合物である上記(1)のピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化方法。

(4) ピリドンカルボン酸が、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシン、フレロキサシン、シノキサシン、レボフロキサシンおよびスパルフロキサシンからなる群より選ばれる1種の化合物である上記(1)のピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化方法。

(5) グリチルリチン酸またはその塩を有効成分とするピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化剤。

(6) ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩、およびグリチルリチン酸またはその塩を含む水溶液剤。

(7) 点眼剤、点鼻剤または点耳剤の形態である上記(6)の水溶液剤。

(8) ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩に、グリチルリチン酸またはその塩を配合することを特徴とするピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の水溶液剤の製造方法。

(9) ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を水に添加し、pHを3以下にし、これにグリチルリチン酸またはその塩を添加した後、該水溶液のpHを3.5～8.5に調整することによる上記(8)のピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の水溶液剤の製造方法。

発明の詳細な説明

両性物質であって抗菌活性を有するピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化は、該化合物にグリチルリチン酸またはその塩を有効成分

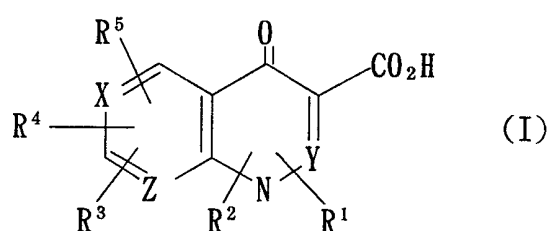
とする可溶化剤を配合することによって行われる。

その態様としては、例えば、ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を水に添加し、塩酸、リン酸、酢酸などの酸でpHを3以下にし、これにグリチルリチン酸またはその塩を添加、その後、該水溶液のpHを水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、モノエタノールアミン、トロメタミンなどのアルカリで3.5～8.5、好ましくは6～8に調整する方法などによって行われる。上記したピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の水への可溶化は普通室温付近で行われる。

ピリドンカルボン酸は、ピリジン骨格またはピリダジン骨格の3位にカルボキシル基を、4位にオキソ基を有する化合物であれば特に制限はない。

本願発明において可溶化の対象として有意な効果を発揮しうるピリドンカルボン酸は、水に対する溶解性が、第13改正日本薬局方解説書(1996)東京、広川書店、A-51頁通則23性状の項の溶解性の試験を行う際「やや溶けにくい」から「ほとんど溶けない」または国際薬局方III版の“sparingly soluble”から“practically insoluble”に相当する溶解性を示すピリドンカルボン酸である。

好適に用いられるピリドンカルボン酸としては、下記一般式(I)：



(式中、X、YおよびZは同一または異なっていてもよく、それぞれ窒素原子または置換されてもよいCHを示し、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン、カルボキシル基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアリアル基または置換されてもよい複素環基

を示すか、或いはR¹、R²、R³、R⁴ およびR⁵ から選ばれる少なくとも2つが一緒になって、ヘテロ原子を介し、または介することなく置換されてもよい(4～7員環を形成してもよい)で表される化合物である。

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

「置換されてもよい低級アルキル基」における低級アルキル部分としては、炭素数1～6個のアルキル基が好適であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシルなどの直鎖状または分枝状のものが挙げられる。

低級アルキル基の置換基としては、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などが挙げられる。好ましくは、フッ素、塩素、臭素である。

「置換されてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル部分としては、炭素数3～9のシクロアルキル基が好適であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

シクロアルキル基の置換基としては低級アルキル基(メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの炭素数1～4のもの)、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などが挙げられる。

「置換されてもよいアシル基」におけるアシル部分としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリルなどのアルカノイル基、ベンゾイル、ナフトイル、トルオイル、サリチロイルなどの芳香族アシル基が挙げられる。

上記アシル基は、同一または異なる置換基で置換されていてもよい。該置換基としては、例えば下記のもの挙げられる。

低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなどの炭素数1～4のもの)；

低級アルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシなどの炭素数1～4のもの)；

低級アルキルチオ(メチルチオ、エチルチオなどの炭素数1～4のもの)；

低級アルキルアミノ（メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどの炭素数1～4のもの）；

シクロ低級アルキル、例えば、シクロ（C₃～C₆）アルキル（シクロペンチル、シクロヘキシルなど）；

シクロ低級アルケニル、例えば、シクロ（C₃～C₆）アルケニル（シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなど）；

ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；

アミノ；保護されたアミノ；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ；シアノ；ニトロ；カルボキシ；保護されたカルボキシ；スルホ；スルファモイル；イミノ；オキソ；

アミノ低級アルキル（アミノメチル、アミノエチルなどの炭素数1～4のもの）；カルバモイルオキシ；ヒドロキシ低級アルキル（ヒドロキシメチル、1-または2-ヒドロキシエチル、1-または2-または3-ヒドロキシプロピルなどの炭素数1～4のもの）など。

「置換されてもよいアリール基」におけるアリール部分としては、炭素数14以下であることが好ましい。例えばフェニル、ナフチルなどが挙げられ、特に好ましくはナフチルである。

「置換されてもよい複素環基」における複素環部分としては、炭素数14以下であることが好ましく、かつ環を構成する原子として炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子のうちから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有するものであり、飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を包含する。

好ましい複素環基としては、以下のものが挙げられる。

1～4個の窒素原子を含有する3～6員不飽和複素単環基、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）、トリアジニ

ル（例えば、1, 2, 4-トリアジニルなど）など；

1～4個の窒素原子を含有する3～7員飽和複素単環基、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルなど；

1～4個の窒素原子を含有する飽和複素多環基、例えば、キヌクリジニルなど；

1～5個の窒素原子を含有する不飽和複素多環基、例えば、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル（例えば、テトラゾロ [1, 5-b] ピリダジニルなど）、プテリジニル、カルバゾリル、フェナントリニル、アクリジニル、ペリミジニルなど；

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～6員不飽和複素単環基、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子とを含有する3～6員飽和複素単環基、例えばモルホリニル、シドノニルなど；

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子とを含有する不飽和縮合複素環基、例えば、ベンゾフラザニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジアゾリルなど；

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する3～6員不飽和縮合複素環基、例えばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）など；

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する3～6員飽和複素単環基（例えばチアゾリジニルなど）；

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する不飽和縮合複素環基（例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど）；

1個の酸素原子を含有する3～6員不飽和複素単環基、例えばフリル、ピラニルなど；

1～2個の硫黄原子を含有する3～6員不飽和複素単環基、例えば、チエニル、ジヒドロチエニルなど；

1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環基（例えば、ベンゾチエニルなど）など。

上記「複素環基」および「アリアル基」は、1種または2種以上の置換基で置換されてもよい。該置換基としては、水酸基、ハロゲン、ハロゲンで置換されてもよいアルキル基、アラルキル基、脂肪族カルボン酸残基、芳香族カルボン酸残基、アシルオキシ、アロイルオキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、脂肪族アルコール残基、芳香族アルコール残基、脂肪族アルデヒド基、芳香族アルデヒド基、アミノ基、脂肪族アミノ基、芳香族アミノ基などが挙げられる。また、「複素環基」の置換基として、さらにアリアル基が挙げられる。

「ヘテロ原子」としては、窒素、酸素、硫黄が挙げられる。ヘテロ原子の数は、好ましくは2である。

「置換されてもよい4～7員環」における4～7員環部分としては、シクロアルキル基、複素環基が挙げられ、好ましくは複素環基である。

好ましい複素環基としては、例えばチエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ジチアゾリル、ジオキソラニル、ジチオリル、ピロリジニル、チアジアジニル、ジチアジアジニル、モルホリニル、オキサジニル、チアジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニルなどが挙げられる。

4～7員環の置換基としては、低級アルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの炭素数1～4のもの）などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は一般式（I）における縮合環のいずれの

環における置換基であってもよい。

「置換されてもよいCH」において、置換されてもよいとは、 $R^1 \sim R^5$ のいずれかで置換されてもよいことを意味する。

X、Y、Zのうち2つ以上が同時に窒素原子である場合には、置換基の数は合計4個以下でもよい。

ピリドンカルボン酸としては、具体的には、エノキサシン〔1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸〕、オフロキサシン〔(±)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド〔1,2,3-de〕-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸〕、シノキサシン〔1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ〔1,3〕ジオキサロ〔4,5-g〕シンノリン-3-カルボン酸〕、シプロフロキサシン〔1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸〕、スパルフロキサシン〔5-アミノ-1-シクロプロピル-7-(cis-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸〕、トスフロキサシン〔(±)-7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸〕、ノルフロキサシン〔1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸〕、フレロキサシン〔6,8-ジフルオロ-1-(2-フルオロエチル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸〕、レボフロキサシン〔(S)-(-)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド〔1,2,3-de〕-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸〕、ロメフロキサシン〔1-エチル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジ

ニル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸]、5, 8 - ジヒドロ - 8 - エチル - 2 - (1 - ピペラジニル) - 5 - オキソピリド [2, 3 - d] ピリミジンカルボン酸、7 - (3 - アミノ - 1 - ピロリジニル) - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸、7 - (3 - アミノ - 1 - ピロリジニル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸、1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - (3 - メチルアミノ - 1 - ピロリジニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸、7 - (3 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ピロリジニル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸などの化合物およびそれらの薬理的に許容される塩が挙げられる。

ピリドンカルボン酸の薬理的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、酢酸、乳酸、コハク酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、マロン酸、グルコン酸、p - トルエンスルホン酸などの有機酸塩、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸などの酸から形成される酸付加塩やナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩などが挙げられる。

グリチルリチン酸の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。

ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩に添加させるグリチルリチン酸の量としては、ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩 1 重量部に対し、好ましくは 0.001 ~ 100 重量部程度、さらに好ましくは 0.001 ~ 10 重量部程度が例示される。

ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化剤は、グリチルリチン酸またはその塩を有効成分とするものである。

本発明の水溶液剤に使用される溶媒としては、精製水、特に注射用蒸留水が好ましい。該水溶液剤中のピリドンカルボン酸の濃度は、グリチルリチン酸および

その塩の配合によって著しく高められ、通常0.5 (w/v) %以上、好ましくは5.0 (w/v) %以上となり、特に好適には10 (w/v) %にまで達する。

該水溶液剤にはさらに緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、防腐剤、粘稠剤、キレート剤、芳香剤などの各種添加剤を適宜添加してもよい。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、アミノ酸などが挙げられる。

等張化剤としては、例えばソルビトール、グルコース、マンニトールなどの糖類、グリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコール類、塩化ナトリウムなどの塩類が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンオキステアリン酸トリグリセリド、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などの非イオン界面活性剤などが挙げられる。

防腐剤としては、例えば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などの第四級アンモニウム類、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などのパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、ソルビン酸およびそれらの塩、チメロサル、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

粘稠剤としては、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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およびそれらの塩などが挙げられる。

キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸などが挙げられる。

芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル、ユーカリ油などが挙げられる。

本発明の水溶液剤は、点眼剤、点鼻剤および点耳剤とされることが好ましい。点眼剤として用いる場合、そのpHは通常約3.5~8.5、好ましくは約6~8に、点鼻剤として用いる場合、そのpHは通常約3.5~8.5、好ましくは

約6～8に、点耳剤として用いる場合、そのpHは通常約3.5～8.5、好ましくは約6～8に調整する。

本発明の水溶液剤の製造方法は、先に説明したピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化と同様にして行われる。なお、上記の各種添加剤の添加は適宜の工程において添加すればよい。

本発明の水溶液剤は、例えば点眼剤の態様で用いる場合、眼炎症を有効に消炎させるに十分な量であればよく、症状、炎症の種類、該液剤を適用する人、動物の種類などによって変動しうるが、一般に20～200 μ g/1回、好ましくは50～100 μ g/1回を1日1～12回の範囲で適宜選択しうる。

以下に実験例、実施例を挙げて、本発明を更に詳細に説明する。

実験例

ピリドンカルボン酸の溶解度に及ぼすグリチルリチン酸およびその塩の効果
0.1%グリチルリチン酸ジカリウムを含有する1.6%ホウ酸水溶液100mlに、過剰量の塩酸ロメフロキサシンを加え、pHを水酸化ナトリウムにより7に調整した。また、0.1%グリチルリチン酸ジカリウムを含有するリン酸水溶液（塩化ナトリウムで等張化したもの）に過剰量のオフロキサシンを加えて、pHを水酸化ナトリウムにより7に調整した。これらを25℃にて約1週間振盪した後、0.45 μ mのメンブランフィルターでろ過し、塩酸ロメフロキサシンおよびオフロキサシンの含量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。結果を表1に示す。

表1

薬剤名	溶解度 (mg/ml)	
	無添加	0.1% グリチルリチン酸ジカリウム配合
塩酸ロメフロキサシン	1.10 (n=2)	2.98 (n=2)
オフロキサシン	5.16 (n=1)	9.42 (n=1)

n : 検体数

表1から明らかなように、0.1%グリチルリチン酸ジカリウムの配合により溶解度が塩酸ロメフロキサシンでは約3倍に、オフロキサシンでは約2倍に増加し、0.1%グリチルリチン酸ジカリウムの顕著な可溶化効果が認められた。

実施例

下記の処方に従い、点眼剤を調製した。

塩酸ロメフロキサシン0.3gを水100mlに加え塩酸でpH3に調整し、塩酸ロメフロキサシンを溶解する。この液にグリチルリチン酸ジカリウム0.1gを添加した後、水酸化ナトリウムでpH7に調整する。

本液は室温3日間保存の後も結晶の析出は認められなかった。グリチルリチン酸ジカリウム無添加の場合は、室温1時間～1日程度で結晶の析出が認められた。

塩酸ロメフロキサシン	0.3g
グリチルリチン酸ジカリウム	0.1g
ホウ酸	1.6g
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量
全量	100ml
pH	7.0

産業上の利用可能性

本発明の可溶化方法によれば、生理的pH付近におけるピリドンカルボン酸化合物またはそれらの塩の溶解度を向上させることができ、主として点眼用、点鼻用および点耳用などに適用される水溶液剤を調製することができる。

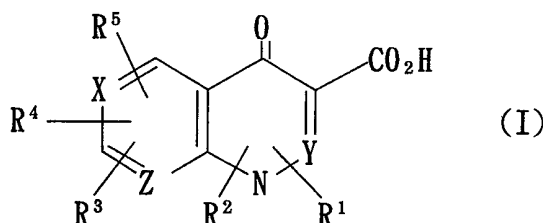
本出願は日本で出願された平成10年特許願第265523号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩に、グリチルリチン酸またはその塩を配合することを特徴とするピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化方法。

2. ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を水に添加し、pHを3以下にし、これにグリチルリチン酸またはその塩を添加した後、該水溶液のpHを3.5～8.5に調整することによる請求の範囲第1項記載のピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化方法。

3. ピリドンカルボン酸が、一般式 (I) :



(式中、X、YおよびZは同一または異なってもよく、それぞれ窒素原子または置換されてもよいCHを示し、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は同一または異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン、カルボキシル基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基を示すか、或いはR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵から選ばれる少なくとも2つが一緒になって、ヘテロ原子を介し、または介することなく置換されてもよい4～7員環を形成してもよい)で表される化合物である請求の範囲第1項記載のピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化方法。

4. ピリドンカルボン酸が、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシン、フレロキサシン、シノキサシン、レボフロキサシンおよびスパルフロキサシンからなる群より選ばれる1種の化合物である請求の範囲第1項記載のピリドンカルボン酸またはその

薬理的に許容される塩の可溶化方法。

5. グリチルリチン酸またはその塩を有効成分とするピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の可溶化剤。

6. ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩、およびグリチルリチン酸またはその塩を含む水溶液剤。

7. 点眼剤、点鼻剤または点耳剤の形態である請求の範囲第6項記載の水溶液剤。

8. ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩に、グリチルリチン酸またはその塩を配合することを特徴とするピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の水溶液剤の製造方法。

9. ピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩を水に添加し、pHを3以下にし、これにグリチルリチン酸またはその塩を添加した後、該水溶液のpHを3.5～8.5に調整することによる請求の範囲第8項記載のピリドンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩の水溶液剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04992

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/435, A61K31/47, A61K31/495, A61K47/28, A61K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/435, A61K31/47, A61K31/495, A61K47/28, A61K9/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 63-288626, A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 04 August, 1988 (04.08.88), especially, Claims (Family: none)	1-9
A	JP, 3-109326, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 09 May, 1991 (09.05.91), especially, Claims (Family: none)	1-9
A	JP, 61-180771, A (Bayer Aktiengesellschaft), 13 August, 1986 (13.08.86), especially, Claims & EP, 187315, A1 & US, 4772605, A	1-9
A	JP, 60-994910, A (Bayer Aktiengesellschaft), 28 May, 1985 (28.05.85), especially, Claims & US, 4705789, A & EP, 138018, A2	1-9
A	JP, 2-83318, A (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 23 March, 1990 (23.03.90), especially, Claims (Family: none)	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 December, 1999 (01.12.99)Date of mailing of the international search report
14 December, 1999 (14.12.99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04992

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 62-149671, A (LION CORPORATION), 03 July, 1987 (03.07.87), especially, Claims (Family: none)	1-9
A	JP, 9-216820, A (LION CORPORATION), 19 August, 1997 (19.08.97), especially, Claims (Family: none)	1-9
A	JP, 10-25255, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 January, 1998 (27.01.98), especially, Claims (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ A61K31/435, A61K31/47, A61K31/495, A61K47/28, A61K9/08		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ A61K31/435, A61K31/47, A61K31/495, A61K47/28, A61K9/08		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 63-288626, A (大日本製薬株式会社), 4. 8月. 1988 (04. 08. 88), 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 3-109326, A (杏林製薬株式会社), 9. 5月. 1991 (09. 05. 91), 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 61-180771, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャ フト), 13. 8月. 1986 (13. 08. 86), 特に特許請 求の範囲 & EP, 187315, A1 & US, 47726 05, A	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「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 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「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) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日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 「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 「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 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01. 12. 99	国際調査報告の発送日 14.12.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ	4C 9454
電話番号 03-3581-1101 内線 3450		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 60-994910, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 28. 5月. 1985 (28. 05. 85), 特に特許請求の範囲 & US, 4705789, A & EP, 138018, A2	1-9
A	J P, 2-83318, A (ゼリア新薬工業株式会社), 23. 3月. 1990 (23. 03. 90), 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	J P, 62-149671, A (ライオン株式会社), 3. 7月. 1987 (03. 07. 87), 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	J P, 9-216820, A (ライオン株式会社), 19. 8月. 1997 (19. 08. 97), 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	J P, 10-25255, A (大正製薬株式会社), 27. 1月. 1998 (27. 01. 98), 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9