

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4681734号
(P4681734)

(45) 発行日 平成23年5月11日(2011.5.11)

(24) 登録日 平成23年2月10日(2011.2.10)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08

請求項の数 7 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-573735 (P2000-573735)
 (86) (22) 出願日 平成11年9月13日(1999.9.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1999/004992
 (87) 国際公開番号 W02000/016774
 (87) 国際公開日 平成12年3月30日(2000.3.30)
 審査請求日 平成18年9月8日(2006.9.8)
 (31) 優先権主張番号 特願平10-265523
 (32) 優先日 平成10年9月18日(1998.9.18)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000199175
 千寿製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 澤 嗣郎
 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1 105号
 審査官 前田 佳与子

最終頁に続く

(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

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ロメフロキサシン、オフロキサシンおよびレボフロキサシンからなる群より選ばれる1種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、溶媒を精製水または注射用蒸留水とするpH3.5~8.5の水溶液に対する可溶化方法。

【請求項2】

ロメフロキサシン、オフロキサシンおよびレボフロキサシンからなる群より選ばれる1種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項1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。

【請求項3】

グリチルリチン酸またはその塩を有効成分とする、溶媒を精製水または注射用蒸留水とするpH3.5~8.5の水溶液に対する、ロメフロキサシン、オフロキサシンおよびレボフロキサシンからなる群より選ばれる1種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剤。

【請求項4】

ロメフロキサシン、オフロキサシンおよびレボフロキサシンからなる群より選ばれる1種

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、およびグリチルリチン酸またはその塩を含む水溶液剤。

【請求項 5】

点眼剤、点鼻剤または点耳剤の形態である請求項 4 記載の水溶液剤。

【請求項 6】

ロメフロキサシン、オフロキサシンおよびレボフロキサシンからなる群より選ばれる 1 種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、該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。

【請求項 7】

ロメフロキサシン、オフロキサシンおよびレボフロキサシンからなる群より選ばれる 1 種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項 6 記載の、該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】

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った問題がある。

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

10

20

30

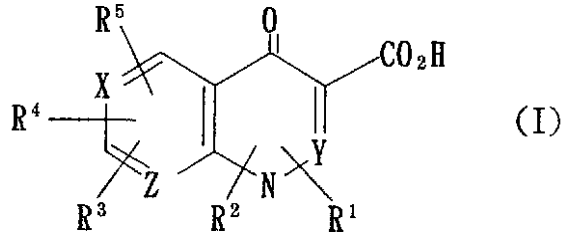
40

50

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)：



10

(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。

20

(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。

30

(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。

40

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。

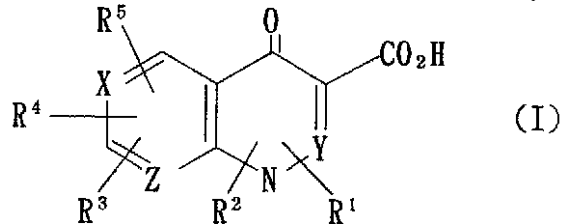
ピリドンカルボン酸は、ピリジン骨格またはピリダジン骨格の3位にカルボキシル基を、4位にオキソ基を有する化合物であれば特に制限はない。

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

50

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)：



10

(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。

「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。

20

「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。

30

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)；

40

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；

50

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。

10

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、4 H - 1, 2, 4 - トリアゾリル、1 H - 1, 2, 3 - トリアゾリル、2 H - 1, 2, 3 - トリアゾリルなど）、テトラゾリル（例えば、1 H - テトラゾリル、2 H - 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；

20

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、3 H - 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；

30

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）；

40

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「アリール基」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

50

オキシ、アルコキシ、アリールオキシ、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、さらにアリール基が挙げられる。

「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、ジオキサニル、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 ～ 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]ジオキサソロ[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、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

10

20

30

40

50

、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 . 0 0 1 ~ 1 0 0 重量部程度、さらに好ましくは 0 . 0 0 1 ~ 1 0 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 1 0 (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シ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 2 0 ~ 2 0 0 μ g / 1 回、好ましくは 5 0 ~ 1 0 0 μ g / 1 回を 1

10

20

30

40

50

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、0.45μm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。

10

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)

20

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。

30

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

40

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。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I
A 6 1 K	47/28	(2006.01)	A 6 1 K 47/28
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02

- (56) 参考文献 特開平 0 2 - 0 8 3 3 1 8 (J P , A)
特開昭 6 3 - 1 8 8 6 2 6 (J P , A)
特開昭 6 0 - 0 9 4 9 1 0 (J P , A)
特開平 1 0 - 0 2 5 2 5 5 (J P , A)
特開平 0 9 - 2 1 6 8 2 0 (J P , A)
特開昭 6 2 - 1 4 9 6 7 1 (J P , A)
特開昭 6 1 - 1 8 0 7 7 1 (J P , A)
特開平 0 3 - 1 0 9 3 2 6 (J P , A)
米国特許第 0 5 5 6 3 1 4 9 (U S , A)
特開平 0 8 - 2 4 5 3 8 2 (J P , A)
特開平 0 5 - 2 7 1 0 5 3 (J P , A)

(58) 調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/33-33/44
A61K 31/19
A61K 9/08
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)