(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2008-1607
(P2008-1607A)
(43)公開日　平成20年1月10日(2008.1.10)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/4152	(2006.01)	A61K 31/4152		4C076
A61K 47/20	(2006.01)	A61K 47/20		4C086
A61K 47/02	(2006.01)	A61K 47/02		
A61K 9/08	(2006.01)	A61K 9/08		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	

審査請求 未請求　請求項の数 15　ＯＬ　（全 14 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-170095 (P2006-170095)
(22)出願日　平成18年6月20日 (2006.6.20)

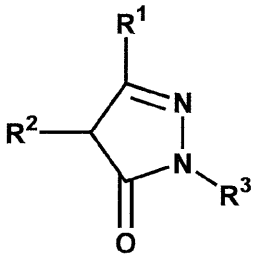
(71)出願人　000006725
三菱ウェルファーマ株式会社
大阪府大阪市中央区平野町２丁目６番９号
(74)代理人　110000109
特許業務法人特許事務所サイクス
(72)発明者　平宮　真奈美
東京都中央区日本橋本町二丁目２番６号
三菱ウェルファーマ株式会社東京オフィス内
(72)発明者　尾崎　和彦
東京都中央区日本橋本町二丁目２番６号
三菱ウェルファーマ株式会社東京オフィス内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピラゾロン化合物を含有する水溶液剤

(57)【要約】
【課題】ピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含有する水溶液剤であって、長期保存した場合における不純物の形成を抑制した安定な水溶液剤を提供すること。
【解決手段】以下の成分１及び成分２、又は以下の成分１、成分２及び成分３のみからなり、ｐＨが３．８～４．６に調整されている水溶液剤。成分１：ピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。成分２：水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物。成分３：等張化剤。
【選択図】なし

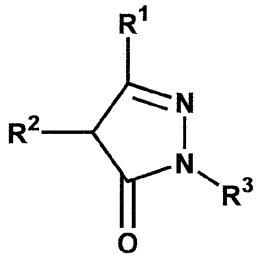
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の成分１及び成分２、又は以下の成分１、成分２及び成分３のみからなり、ｐＨが３．８～４．６に調整されている水溶液剤。
成分１：下記式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

（式中、R^1は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアルコキシカルボニルアルキルを表し、R^2は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は炭素数１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、R^1及びR^2は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、R^3は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換されたフェニルを表す。）
で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物
成分２：水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物
成分３：等張化剤
【請求項２】
水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物が、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩又はピロ亜硫酸塩である、請求項１に記載の水溶液剤。
【請求項３】
水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物が、亜硫酸水素ナトリウムである、請求項１又は２に記載の水溶液剤。
【請求項４】
式（Ｉ）で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、０．１～２．０ｍｇ／ｍｌ含有されている、請求項１から３の何れか１項に記載の水溶液剤。
【請求項５】
式（Ｉ）で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が１．５ｍｇ／ｍｌ含有されている、請求項１から４の何れか１項に記載の水溶液剤。
【請求項６】
式（Ｉ）で示されるピラゾロン誘導体が３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンである、請求項１から５の何れか１項に記載の水溶液剤。
【請求項７】
等張化剤が塩化ナトリウムである、請求項１から６の何れか１項に記載の水溶液剤。
【請求項８】
不純物の形成が抑制された、請求項１から７の何れか１項に記載の水溶液剤。
【請求項９】

以下の成分１及び成分２、又は以下の成分１、成分２及び成分３のみからなり、ｐＨが３．８～４．６に調整されている液剤。
成分１：下記式（Ｉ）：
【化２】

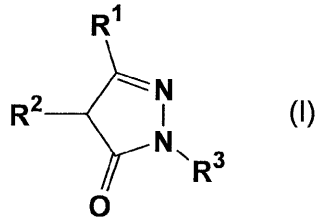


（Ｉ）

（式中、R^1は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアルコキシカルボニルアルキルを表し、R^2は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は炭素数１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、R^1及びR^2は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、R^3は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換されたフェニルを表す。）
で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物
成分２：亜硫酸塩、亜硫酸水素塩又はピロ亜硫酸塩の何れか１種以上
成分３：等張化剤
【請求項１０】
亜硫酸水素塩が、亜硫酸水素ナトリウムである、請求項９に記載の液剤。
【請求項１１】
式（Ｉ）で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、０．１～２．０ｍｇ／ｍｌ含有されている、請求項９又は１０に記載の液剤。
【請求項１２】
式（Ｉ）で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が１．５ｍｇ／ｍｌ含有されている、請求項９から１１の何れか１項に記載の液剤。
【請求項１３】
式（Ｉ）で示されるピラゾロン誘導体が３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンである、請求項９から１２の何れか１項に記載の液剤。
【請求項１４】
等張化剤が塩化ナトリウムである、請求項９から１３の何れか１項に記載の液剤。
【請求項１５】
不純物の形成が抑制された、請求項９から１４の何れか１項に記載の液剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含有する水溶液剤に関する。
【背景技術】
【０００２】

下記式（Ｉ）：

【化１】



(I)

（式中、R^1は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアルコキシカルボニルアルキルを表し、R^2は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、R^1及びR^2は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、R^3は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換されたフェニルを表す。）で表されるピラゾロン誘導体については、医薬の用途として、脳機能正常化作用（特許文献１参照）、過酸化脂質生成抑制作用（特許文献２参照）、抗潰瘍作用（特許文献３参照）、血糖上昇抑制作用（特許文献４参照）等が知られている。

【０００３】

また、上記式（Ｉ）の化合物のうち、３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンを有効成分とする製剤は、２００１年６月以来、脳保護剤（一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」：三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売）として上市されている。この「エダラボン」は、活性酸素に対して高い反応性を有することが報告されている（非特許文献１；非特許文献２参照）。このように、エダラボンは活性酸素をはじめとする種々のフリーラジカルを消去することで、細胞障害などを防ぐ働きをするフリーラジカルスカベンジャーである。

【０００４】

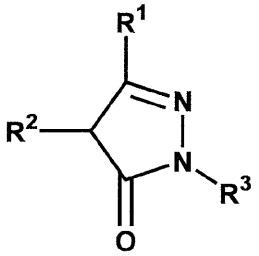
上記式（Ｉ）の化合物は、固体状態では極めて安定であるが水溶液とした場合には、溶存酸素により容易に酸化をうけ不溶性異物を生成し、特にpH2.5以下、及びpH6.0以上で加速されることが判明し液剤の製剤化にあたり相当な困難が予想された。特に注射剤とする場合には不溶性異物の発生は生体内に悪影響を及ぼし致命的欠陥となる。この問題を解決するために、特許文献５には、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩及びピロ亜硫酸塩の中から選ばれる１種以上及びシステイン類を含有する３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾロン－５－オンの水溶液であって、かつ該溶液のpHが2.5～6.0の範囲にあることを特徴とする注射剤が提唱されている。しかしながら、特に長期保存した場合におけるピラゾロン誘導体の３量体及びフェニルヒドラジンに代表される不純物の形成を抑制した安定な３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾロン－５－オン含有水溶液を開発することが望まれていた。

【０００５】

【特許文献１】特公平５－３１５２３号公報
【特許文献２】特公平５－３５１２８号公報
【特許文献３】特開平３－２１５４２５号公報
【特許文献４】特開平３－２１５４２６号公報
【特許文献５】特開昭６３－１３２８３３号公報
【非特許文献１】Kawai, H., et al., J. Phamacol. Exp. Ther., 281(2), 921, 1997
【非特許文献２】Wu, TW. et al., Life Sci, 67(19), 2387, 2000

【発明の開示】

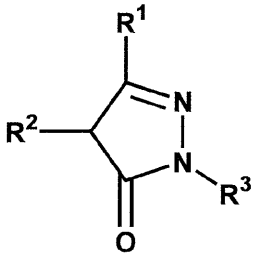
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
本発明の課題は、ピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含有する水溶液剤であって、長期保存した場合におけるピラゾロン誘導体の３量体及びフェニルヒドラジンに代表される不純物の形成を抑制した安定な水溶液剤を提供することを解決すべき課題とした。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本発明者らは、上記課題を解決することを目的として、式（Ｉ）で示されるピラゾロン誘導体を含有する水溶液の処方を鋭意検討した結果、式（Ｉ）で示されるピラゾロン誘導体を含有する水溶液に、水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物を添加し、さらに溶液のｐＨを３．８～４．６に調整することによって、長期保存した場合でも不純物の形成を抑制した安定な水溶液剤を提供できることを見出し、本発明を完成するに至った。
【０００８】
即ち、本発明によれば、以下の成分１及び成分２、又は以下の成分１、成分２及び成分３のみからなり、ｐＨが３．８～４．６に調整されている水溶液剤が提供される。
成分１：下記式（Ｉ）：
【化２】



（Ｉ）

（式中、R^1は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアルコキシカルボニルアルキルを表し、R^2は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は炭素数１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、R^1及びR^2は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、R^3は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換されたフェニルを表す。）
で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物
成分２：水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物
成分３：等張化剤
【０００９】
好ましくは、水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物は、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩又はピロ亜硫酸塩である。
好ましくは、水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物は、亜硫酸水素ナトリウムである。
【００１０】
好ましくは、式（Ｉ）で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、０．１～２．０ｍｇ／ｍｌ含有されている。
好ましくは、式（Ｉ）で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が１．５ｍｇ／ｍｌ含有されている。

【００１１】
好ましくは、式（Ｉ）で示されるピラゾロン誘導体は３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンである。
好ましくは、等張化剤は塩化ナトリウムである。
好ましくは、本発明の水溶液剤では、不純物の形成が抑制されている。
【００１２】
本発明の別の側面によれば、以下の成分１及び成分２、又は以下の成分１、成分２及び成分３のみからなり、ｐＨが３．８～４．６に調整されている液剤が提供される。
成分１：下記式（Ｉ）：
【化３】



（Ｉ）

（式中、R^1は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアルコキシカルボニルアルキルを表し、R^2は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は炭素数１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、R^1及びR^2は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、R^3は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換されたフェニルを表す。）
で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物
成分２：亜硫酸塩、亜硫酸水素塩又はピロ亜硫酸塩の何れか１種以上
成分３：等張化剤
【００１３】
好ましくは、亜硫酸水素塩は、亜硫酸水素ナトリウムである。
好ましくは、式（Ｉ）で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、０．１～２．０ｍｇ／ｍｌ含有されている。
好ましくは、式（Ｉ）で表されるピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が１．５ｍｇ／ｍｌ含有されている。
【００１４】
好ましくは、式（Ｉ）で示されるピラゾロン誘導体は３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンである。
【００１５】
好ましくは、等張化剤は塩化ナトリウムである。
好ましくは、本発明の液剤では、不純物の形成が抑制されている。
【発明の効果】
【００１６】
本発明によれば、ピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含有する水溶液剤及び液剤であって、３量体や類縁物質の生成を抑制した安定な水溶液剤及び液剤が提供される。本発明の水溶液剤及び液剤は、ピラゾロン誘導体若しくはその生理的に許容される塩、又はそれらの水和物若し

くは溶媒和物を有効成分として含有するので、脳機能正常化、過酸化脂質生成抑制、抗潰瘍、血糖上昇抑制など様々な用途に用いることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１７】

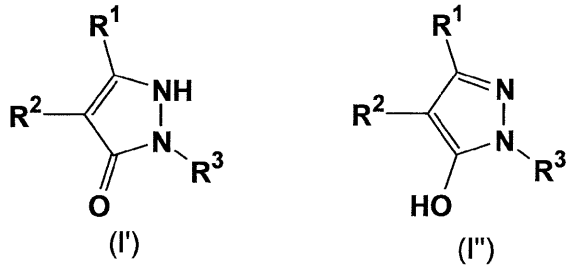
本発明の水溶液剤又は液剤は、本明細書に定義する式（Ｉ）で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含有する。

【００１８】

本発明で用いる式（Ｉ）で示される化合物は、互変異性により、以下の式（Ｉ'）又は（Ｉ”）で示される構造をもとりうる。本明細書の式（Ｉ）には、便宜上、互変異性体のうちの１つを示したが、当業者には下記の互変異性体の存在は自明である。本発明の医薬の有効成分としては、下記の式（Ｉ'）又は（Ｉ”）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を用いてもよい。

【００１９】

【化４】



【００２０】

式（Ｉ）において、R^1の定義におけるアリール基は単環性又は多環性アリール基のいずれでもよい。例えば、フェニル基、ナフチル基などのほか、メチル基、ブチル基などのアルキル基、メトキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基、塩素原子などのハロゲン原子、又は水酸基等の置換基で置換されたフェニル基等が挙げられる。アリール部分を有する他の置換基（アリールオキシ基など）におけるアリール部分についても同様である。

【００２１】

R^1、R^2及びR^3の定義における炭素数1～5のアルキル基は直鎖状、分枝鎖状のいずれでもよい。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。アルキル部分を有する他の置換基（アルコキシカルボニルアルキル基）におけるアルキル部分についても同様である。

【００２２】

R^1の定義における総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

【００２３】

R^1及びR^2の定義における炭素数３～５のアルキレン基としては、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルトリメチレン基、ジメチルトリメチレン基、メチルテトラメチレン基等が挙げられる。

【００２４】

R^2の定義におけるアリールオキシ基としては、ｐ－メチルフェノキシ基、ｐ－メトキシフェノキシ基、ｐ－クロロフェノキシ基、ｐ－ヒドロキシフェノキシ基等が挙げられ、アリールメルカプト基としては、フェニルメルカプト基、ｐ－メチルフェニルメルカプト基、ｐ－メトキシフェニルメルカプト基、ｐ－クロロフェニルメルカプト基、ｐ－ヒドロキシフェニルメルカプト基等が挙げられる。

【００２５】

R^2及びR^3の定義における炭素数1～3のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2－ヒドロキシエチル基、3－ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。R^3の定義における炭素数5～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【００２６】

R^3の定義において、フェニル基の置換基における炭素数1～5のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素数1～3のアルキルメルカプト基としては、メチルメルカプト基、エチルメルカプト基、プロピルメルカプト基等が挙げられ、炭素数1～4のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられ、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

【００２７】

本発明の医薬の有効成分として好適に用いられる化合物（Ｉ）として、例えば、以下に示す化合物が挙げられる。

３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－１－（２－メチルフェニル）－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－１－（３－メチルフェニル）－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－１－（４－メチルフェニル）－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－１－（３，４－ジメチルフェニル）－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－エチルフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－１－（４－プロピルフェニル）－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ブチルフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３－トリフルオロメチルフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；

【００２８】

１－（４－トリフルオロメチルフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３－メトキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－メトキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－エトキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－１－（４－プロポキシフェニル）－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ブトキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（２－クロロフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３－クロロフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３，４－ジクロロフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；

【００２９】

１－（４－ブロモフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３－メチルメルカプトフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－メチルメルカプトフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
４－（３－メチル－５－オキソ－２－ピラゾリン－１－イル）安息香酸；
１－（４－エトキシカルボニルフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ニトロフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
３－エチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－フェニル－３－プロピル－２－ピラゾリン－５－オン；

【００３０】
１，３－ジフェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
３－フェニル－１－（ｐ－トリル）－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－メトキシフェニル）－３－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－クロロフェニル）－３－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
３，４－ジメチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
４－イソブチル－３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
４－（２－ヒドロキシエチル）－３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－４－フェノキシ－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－４－フェニルメルカプト－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
【００３１】
３，３'，４，５，６，７－ヘキサヒドロ－２－フェニル－２Ｈ－インダゾール－３－オン；
３－（エトキシカルボニルメチル）－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１，３－ジメチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－エチル－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－ブチル－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（２－ヒドロキエチル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－シクロヘキシル－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－ベンジル－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
【００３２】
１－（α－ナフチル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－メチル－３－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
３－メチル－１－（４－メチルフェニル）－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ブチルフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－メトキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ブトキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ヒドロキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（２－ヒドロキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３－ヒドロキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
【００３３】
１－（４－ヒドロキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（３，４－ヒドロキシフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ヒドロキシフェニル）－３－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－アミノフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－メチルアミノフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－エチルアミノフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ブチルアミノフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（４－ジメチルアミノフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；
１－（アセトアミドフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン；及び
１－（４－シアノフェニル）－３－メチル－２－ピラゾリン－５－オン
【００３４】
本発明の水溶液剤又は液剤の有効成分としては、式（Ｉ）で表される遊離形態の化合物のほか、生理学的に許容される塩を用いてもよい。生理学的に許容される塩としては、塩

酸、硫酸、臭化水素塩、リン酸等の鉱酸との塩；メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、エタノールアミン、２－アミノ－２－メチル－１－プロパノール等のアミンとの塩が挙げられる。この他、生理的に許容されるものであれば塩の種類は特に限定されることはない。

【００３５】

式（Ｉ）で表される化合物はいずれも公知の化合物であり、特公平５－３１５２３号公報などに記載された方法により当業者が容易に合成できる。

【００３６】

本発明の水溶液剤又は液剤に処方される式（Ｉ）で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物（以下、これらを総称して、ピラゾロン誘導体とも言う）の濃度は、一般的には約０．１ｍｇ／ｍｌ以上約２．０ｍｇ／ｍｌ以下であり、好ましくは約０．１ｍｇ／ｍｌ以上約１．５ｍｇ／ｍｌ以下である。

【００３７】

本発明の水溶液剤には、水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物が含まれる。水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物は、好ましくは亜硫酸塩、亜硫酸水素塩又はピロ亜硫酸塩である。また、本発明の液剤には、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩又はピロ亜硫酸塩が含まれる。本発明で用いる亜硫酸塩としては、亜硫酸ナトリウム（Na_2SO_3）、亜硫酸カリウム（K_2SO_3）、亜硫酸カルシウム（$CaSO_3$）などが挙げられ、本発明で用いる亜硫酸水素塩としては、亜硫酸水素ナトリウム（$NaHSO_3$）、亜硫酸水素カリウム（$KHSO_3$）、亜硫酸水素アンモニウム（NH_4SO_3）などが挙げられ、ピロ亜硫酸塩としては、ピロ亜硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_5$）、ピロ亜硫酸カリウム（$K_2S_2O_5$）などが挙げられる。本発明の水溶液剤における水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物の使用量、並びに本発明の液剤における亜硫酸塩、亜硫酸水素塩又はピロ亜硫酸塩の使用量は特に限定されないが、一般的には、０．０１ｍｇ／ｍｌ以上５ｍｇ／ｍｌ以下であり、好ましくは０．１ｍｇ／ｍｌ以上２ｍｇ／ｍｌ以下であり、特に好ましくは０．１ｍｇ／ｍｌ以上１ｍｇ／ｍｌ以下である。

【００３８】

本発明の水溶液剤又は液剤には、所望により、等張化剤を含めることができる。等張化剤としては、塩化ナトリウムなどを用いて等張化することができる。

【００３９】

本発明の水溶液剤又は液剤の調製に用いられるｐＨ調節剤としては、一般に注射剤のｐＨ調節剤として用いられるものであれば特に制限なく用いることができ、例えば、水酸化ナトリウムなどを使用することができる。

【００４０】

本発明の水溶液剤又は液剤の液性、すなわちｐＨは、前記のｐＨ調節剤を用いることで調節することができる。本発明の水溶液剤又は液剤のｐＨは、ｐＨ３．８～４．６に調整されている。

【００４１】

本発明の水溶液剤又は液剤の調製における添加や混合の操作は通常の製剤学的手法に従って行うことができる。例えば、ピラゾロン誘導体、及び水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物をそれぞれ秤量し、混合したあとで水に溶解してもよいし、ピラゾロン誘導体を含有する水溶液に、秤量した水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物を溶解してもよい。また、水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物を含有する水溶液に、秤量したピラゾロン誘導体を溶解してもよい。水溶液中で亜硫酸水素イオンを発生する化合物を含有する水溶液とピラゾロン誘導体を含有する水溶液を各々調製しておいて、ピラゾロン誘導体の濃度が前記の濃度になるように、これらの水溶液を混合して調製することも可能である。また、その他の添加剤を含む場合も同様に調製することが可能である。

【００４２】
本発明の水溶液剤又は液剤は、例えば、プラスチック容器又はガラス容器などの容器に充填して使用することができる。容器は、密封可能であり、内容物の無菌性を保つことができる容器であればどのような形態であってもよいが、一般的に注射液の充填に用いられる、輸液バッグ、シリンジ、アンプル、バイアル等の容器が好ましく、輸液バッグ、シリンジ、アンプル等の容器がより好ましい。また、これらの容器は、不溶性異物生成の有無を確認するために、透明で無着色のものが好ましいが、不透明で着色されたものであってもよい。
【００４３】
本発明の水溶液剤又は液剤に含まれるピラゾロン化合物の投与経路は特に限定されず、経口的または非経口的に投与することができるが、好ましくは非経口的に投与される。
【００４４】
本発明の水溶液剤又は液剤に含まれるピラゾロン化合物の投与量は、有効成分の種類や作用の程度により適宜選択することができるが、通常は、有効成分である式（Ｉ）で示される化合物の重量として一般に経口投与の場合には一日あたり0.1～100mg/kg体重であり、非経口投与の場合には一日あたり0.1～100mg/kg体重である。
【００４５】
本発明の水溶液剤又は液剤は、脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善のほか、筋萎縮性側索硬化症、抗潰瘍剤、血糖上昇抑制剤として用いることができる。
本発明の水溶液剤又は液剤の投与時期及び投与期間も特に限定されず、適宜選択することができる。例えば、本発明の水溶液剤又は液剤は、対象疾患の発症に先立って予防的に投与してもよいし、発症後に、治療、症状の改善、又は症状の悪化の防止を目的として投与してもよい。
【００４６】
以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例により限定されるものではない。
【実施例】
【００４７】
（１）３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン（以下、エダラボンと称す）の合成
エタノール５０ｍｌ中にアセト酢酸エチル１３．０ｇ及びフェニルヒドラジン１０．８ｇを加え、３時間還流攪拌した。反応液を放冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールより再結晶して、表題の化合物１１．３ｇを無色結晶として得た。
収率　６７％
融点　１２７．５～１２８．５℃
【００４８】
（２）水溶液剤の調製
亜硫酸水素ナトリウムを添加した水溶液剤１（本発明）と、亜硫酸水素ナトリウムを添加しない水溶液剤２(比較例)とを、下記の表１に記載の処方に従って調製した。水溶液剤１（本発明）については、水酸化ナトリウムの添加量を調節して、ｐＨ３．５、ｐＨ３．７、ｐＨ３．８、ｐＨ３．９、ｐＨ４．６、ｐＨ５．７、及びｐＨ５．８のものをそれぞれ調整した。
【００４９】

【表１】
表１：

	水溶液剤１	水溶液剤２
エダラボン	１．５ｍｇ／ｍｌ	１．５ｍｇ／ｍｌ
亜硫酸水素ナトリウム	１ｍｇ／ｍｌ	０ｍｇ／ｍｌ
塩化ナトリウム	６．７５ｍｇ／ｍｌ	６．７５ｍｇ／ｍｌ
水酸化ナトリウム	適量	適量
リン酸	適量	適量
注射用水	適量	適量
	ｐＨ３．５～５．８	ｐＨ３．５

【００５０】
（３）水溶液剤の安定性の評価
上記（２）で調製した水溶液剤１と水溶液剤２とを６０℃で４週間保存後、品質評価を行った。品質評価は、純度試験（３量体、及びフェニルヒドラジンの含有量）により行った。純度試験（３量体、及びフェニルヒドラジンの含有量）は、以下の方法で行った。
【００５１】
３量体の生成量の測定方法
試料調製：試料を試料溶液とした。
試験条件
検出器：　紫外吸光光度計（測定波長：240nm）
カラム：　内径約4mm、長さ約15cmのステンレス管に約5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんしたもの。
カラム温度：　40℃
移動相：　水／メタノール／酢酸(100)混液（100:100:1）
流量：　毎分0.8mL
注入量：　10μL
【００５２】
フェニルヒドラジンの測定方法
試料調製：試料を試料溶液とした。
試験条件
検出器：　紫外吸光光度計（測定波長：240nm）
カラム：　内径約4mm、長さ約15cmのステンレス管に約5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんしたもの。
カラム温度：　40℃
移動相：　薄めた希酢酸（1→100）／メタノール混液（3:1）をアンモニア水溶液でpH5.5に調整した液
流量：　毎分1.0mL
注入量：　10μL
【００５３】
水溶液剤１と水溶液剤２の品質評価試験の結果を表２に示す。
【００５４】

【表２】

表２：

３量体(保持時間＝18分)の含有量（%）	
水溶液剤１	
ｐＨ３．８	０．０１
ｐＨ３．９	０．０１
ｐＨ４．６	０．０４
ｐＨ５．７	０．４１
ｐＨ５．８	０．４
水溶液剤２	１．４４

フェニルヒドラジン(保持時間＝4分)の含有量（%）	
水溶液剤１	
ｐＨ３．５	０．１８
ｐＨ３．７	０．１２
ｐＨ３．８	０．０５
ｐＨ３．９	０．０１
ｐＨ４．６	０．０１
水溶液剤２	未検出

【００５５】

水溶液剤に亜硫酸水素ナトリウムを添加することにより、３量体の生成は減少したが、亜硫酸水素ナトリウムを添加しない処方では認められなかったフェニルヒドラジンなどの類縁物質の生成が認められた。フェニルヒドラジンは安全性の面から０．１％以下にすることが好ましい。表２の結果からも分かるように、溶液のｐＨを３．８～４．６とすることによって、３量体の形成が少なく、かつフェニルヒドラジンの含有量も０．１％とすることができることが判明した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 25/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ 21/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	21/04	
Ａ６１Ｐ 1/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ 3/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ 25/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/02	

Ｆターム(参考) 4C076 AA12 BB01 BB11 CC01 CC09 CC16 CC21 DD23D DD24A FF14
FF61 FF63
4C086 BC36 MA03 MA05 MA17 MA52 MA55 NA03 ZA01 ZA20 ZA68
ZA94 ZC02 ZC35