

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506010

(P2004-506010A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 K 31/165

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 27/02

F I

A 6 1 K 31/165

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 27/02

テーマコード (参考)

4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願2002-518951 (P2002-518951)	(71) 出願人	399054697
(86) (22) 出願日	平成13年8月13日 (2001.8.13)		アルコン, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月7日 (2003.2.7)		スイス ツェーハー 6331 ヒューネ
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/025319		ンベルク ベッシュ 69 ピー. オー.
(87) 国際公開番号	W02002/013805		ボックス 62
(87) 国際公開日	平成14年2月21日 (2002.2.21)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/225, 132		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成12年8月14日 (2000.8.14)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), AU, BR, CA, CN, JP, KR, M X, PL, US, ZA	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ギャマシュ, ダニエル エイ.
			アメリカ合衆国 テキサス 76017,
			アーリントン, ハンターウッド レー
			ン 5610

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 網膜および視神経乳頭の神経変性障害を処置する方法

(57) 【要約】

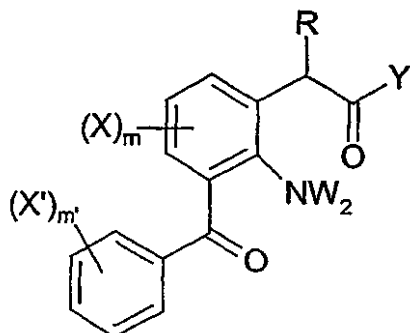
神経変性網膜障害を処置するための3-ベンゾイルフェニル酢酸および誘導体(ネパフェナクを含む)の使用が、開示される。本発明の組成物または方法において使用するための、最も好ましい化合物は、2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-フェニルアセトアミド; 2-アミノ-3-ベンゾイル-フェニルアセトアミド(ネパフェナク); および2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-フェニルアセトアミドである。本発明に従って、式(I)の化合物の治療的に有効な量は、網膜および視神経乳頭の神経変性障害を処置または予防するために、代表的には、局所投与または全身投与される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

網膜または視神経乳頭の神経変性障害を罹患しているかまたは罹患しやすくなっている患者のそのような神経変性障害を処置または予防する方法であって、該方法は、該患者に、以下の式：

【化 1】



10

の 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体の治療的に有効な量を投与する工程を包含し、

ここで、

R は、H、 C_{1-4} 分枝（非分枝）アルキル、 CF_3 、 SR^4 であり；

Y は、 OR' 、 $NR''R'$ であり；

20

R' は、H、置換（非置換）の C_{1-10} 分枝（非分枝）アルキル（以下の X により規定されるような置換基）、置換（非置換）複素環（以下の X により規定されるような置換基）、 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_n \cdot A$ であり；

n は、2 ~ 6 であり；

n' は、1 ~ 6 であり；

Z は、存在しない、O、 $C=O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)NR^3$ 、 $NR^3C(=O)$ 、 $S(O)_{n2}$ 、 $CHOR^3$ 、 NR^3 であり；

n^2 は、0 ~ 2 であり；

R^3 は、H、 C_{1-6} 分枝（非分枝）アルキル、置換（非置換）アリール（以下の X により規定されるような置換基）、置換（非置換）複素環（以下の X により規定されるような置換基）であり；

30

A は、H、OH、必要に応じて、置換（非置換）アリール（以下の X により規定されるような置換基）、置換（非置換）複素環（以下の X により規定されるような置換基）、 $-(CH_2)_nOR^3$ であり；

R'' は、H、OH、 OR' であり；

X および X' は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 OR' 、CN、OH、 $S(O)_{n2}R^4$ 、 CF_3 、 R^4 、 NO_2 であり；

R^4 は、 C_{1-6} 分枝（非分枝）アルキルであり；

m は、0 ~ 3 であり；

m' は、0 ~ 5 であり；そして、

40

W は、O、H である、方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、

R は、H、 C_{1-2} アルキルであり；

Y は、 $NR'R''$ であり；

R' は、H、 C_{1-6} 分枝（非分枝）アルキル、 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_n \cdot A$ であり；

Z は、存在しない、O、 $CHOR^3$ 、 NR^3 であり；

R^3 は、H であり；

A は、H、OH、置換（非置換）アリール（以下の X により規定されるような置換基）で

50

あり；

X および X' は、独立して、H、F、Cl、Br、CN、CF₃、OR'、SR⁴、R⁴ であり；

R'' は、H であり；

R⁴ は、C₁ - 4 分枝（非分枝）アルキルであり；

m は、0 ~ 2 であり；

m' は、0 ~ 2 であり；

W は、H であり；

n は、2 ~ 4 であり；そして、

n' は、0 ~ 3 である、方法。

10

【請求項 3】

請求項 2 に記載の方法であって、前記 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体が、2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンゾイル) - フェニルアセトアミド；2 - アミノ - 3 - ベンゾイル - フェニルアセトアミド；および 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - フェニルアセトアミドからなる群より選択される、方法。

【請求項 4】

前記 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体が、眼に局所投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体の治療的に有効な量が、約 0.001 ~ 約 4.0% (w/v) である、請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 6】

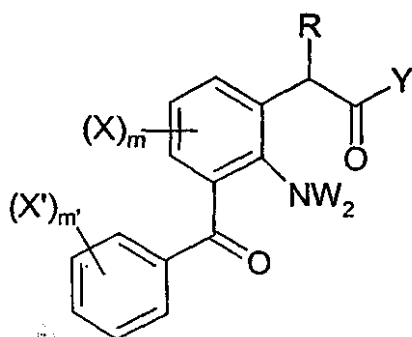
請求項 1 に記載の方法であって、前記 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体が、経口投与、静脈内投与、結膜下注射または結膜下移植での投与、サブテノン注射またはサブテノン移植での投与、硝子体内注射または硝子体内移植での投与、あるいは外科的洗浄溶液での投与である、方法。

【請求項 7】

網膜または視神経乳頭の神経変性障害を罹患しているかまたは罹患しやすくなっている患者のそのような神経変性障害を処置または予防する方法であって、該方法は、該患者に、以下の式：

30

【化 2】



40

の 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体の治療的に有効な量を投与する工程を包含し、ここで、

R は、H、C₁ - 4 分枝（非分枝）アルキル、CF₃、SR⁴ であり；

Y は、OR'、NR''R' であり；

R' は、H、置換（非置換）の C₁ - 10 分枝（非分枝）アルキル（以下の X により規定されるような置換基）、置換（非置換）複素環（以下の X により規定されるような置換基）、- (CH₂)_n Z (CH₂)_n - A であり；

n は、2 ~ 6 であり；

n' は、1 ~ 6 であり；

50

Z は、存在しない、O、C = O、O C (= O)、C (= O) O、C (= O) N R ³、N R ³ C (= O)、S (O) _{n 2}、C H O R ³、N R ³ であり；

n ² は、0 ~ 2 であり；

R ³ は、H、C _{1 - 6} 分枝（非分枝）アルキル、置換（非置換）アリール（以下の X により規定されるような置換基）、置換（非置換）複素環（以下の X により規定されるような置換基）であり；

A は、H、OH、必要に応じて、置換（非置換）アリール（以下の X により規定されるような置換基）、置換（非置換）複素環（以下の X により規定されるような置換基）、- (C H ₂) _n O R ³ であり；

R " は、H、OH、O R ' であり；

10

X および X ' は、独立して、H、F、C l、B r、I、O R '、C N、O H、S (O) _n R ⁴、C F ₃、R ⁴、N O ₂ であり；

R ⁴ は、C _{1 - 6} 分枝（非分枝）アルキルであり；

m は、0 ~ 3 であり；

m ' は、0 ~ 5 であり；そして、

W は、O、H であり；

ここで、

該障害は、萎縮性黄斑変性；色素性網膜炎；医源性網膜症；網膜裂孔および網膜孔；糖尿病性網膜症；鎌状赤血球網膜症；網膜の静脈閉塞および動脈閉塞；ならびに視神経症からなる群より選択される、方法。

20

【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法であって、ここで、

R は、H、C _{1 - 2} アルキルであり；

Y は、N R ' R " であり；

R ' は、H、C _{1 - 6} 分枝（非分枝）アルキル、- (C H ₂) _n Z (C H ₂) _n、A であり；

Z は、存在しない、O、C H O R ³、N R ³ であり；

R ³ は、H であり；

A は、H、OH、置換（非置換）アリール（以下の X により規定されるような置換基）であり；

30

X および X ' は、独立して、H、F、C l、B r、C N、C F ₃、O R '、S R ⁴、R ⁴ であり；

R " は、H であり；

R ⁴ は、C _{1 - 4} 分枝（非分枝）アルキルであり；

m は、0 ~ 2 であり；

m ' は、0 ~ 2 であり；

W は、H であり；

n は、2 ~ 4 であり；そして、

n ' は、0 ~ 3 である、方法。

【請求項 9】

40

請求項 8 に記載の方法であって、前記 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体が、2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンゾイル) - フェニルアセトアミド；2 - アミノ - 3 - ベンゾイル - フェニルアセトアミド；および 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - フェニルアセトアミドからなる群より選択される、方法。

【請求項 10】

前記 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体が、眼に局所投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体の治療的に有効な量が、約 0 . 0 0 1 ~ 約 4 . 0 % (w / v) である、請求項 10 に記載の方法。

50

【請求項 1 2】

請求項 7 に記載の方法であって、前記 3 - ベンゾイルフェニル酢酸または誘導体が、経口投与、静脈内投与、結膜下注射または結膜下移植での投与、サブテノン注射またはサブテノン移植での投与、硝子体内注射または硝子体内移植での投与、あるいは外科的洗浄溶液での投与である、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、網膜症の処置に関する。詳細には、本発明は、網膜および視神経乳頭の神経変性障害を処置または予防するための、特定の 3 - ベンゾイルフェニル酢酸および誘導体の使用に関する。 10

【0002】

(発明の背景)

3 - ベンゾイルフェニル酢酸および特定のその誘導体は、抗炎症性活性を有することが知られている。米国特許第 4, 254, 146 号、同第 4, 045, 576 号、同第 4, 126, 635 号および同第 4, 503, 073 号、ならびに英国特許出願第 2, 071, 086 A および同第 2, 093, 027 A は、抗炎症性活性を有する種々の 3 - ベンゾイルフェニル酢酸、塩およびエステル、ならびにそれらの水和物を開示している。米国特許第 4, 568, 695 号は、抗炎症性活性を有する 2 - アミノ - 3 - ベンゾイルフェニルエチルアルコールを開示している。米国特許第 4, 313, 949 号は、抗炎症性活性を 20 有する 2 - アミノ - 3 - ベンゾイル - フェニルアセトアミドを開示している。

【0003】

特定の誘導体である 2 - アミノ - 3 - ベンゾイルベンゼン酢酸 (アンフェナク) および 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロ - ベンゾイル) ベンゼン酢酸もまた、経口投与に対して最小限の副作用を有するかまたは副作用を有さない、非ステロイド抗炎症性薬物を発見する試みにおいて、Walshら、J. Med. Chem., 33: 2296 ~ 2304 (1990) により評価されている。

【0004】

米国特許第 4, 683, 242 号は、炎症を制御し、痛みを緩和するための 2 - アミノ - 3 - ベンゾイルフェニル酢酸、塩およびエステル、ならびにそれらの水和物およびアルコールの経皮投与を教示している。 30

【0005】

米国特許第 4, 910, 225 号は、眼の炎症、鼻の炎症または耳の炎症を制御するために局所投与するための特定のベンゾイルフェニル酢酸を開示している。酢酸のみが、'225 特許において開示されており；エステルまたはアミドは、眼、鼻および耳に局所投与するための抗炎症性剤として言及または教示されていない。

【0006】

米国特許第 5, 475, 034 号は、3 - ベンゾイルフェニル酢酸 (3 - benzoyl phenylacetic acid) の特定のアミドおよびエステル誘導体を含む、局所投与可能な組成物を開示しており、これらとしては、眼の炎症性障害および眼の痛みを処置するために有用なネパフェナク (nepafenac) が挙げられる。'035 特許の第 15 欄、35 ~ 39 行によると、「このような障害としては、ブドウ膜炎、強膜炎、上強膜炎、角膜炎、外科的に誘導される炎症および眼内炎が挙げられるがこれらに限定されない」。 40

【0007】

米国特許第 6, 066, 671 号は、3 - ベンゾイルフェニル酢酸の特定のアミドおよびエステル誘導体の局所的な使用を開示しており、これらとしては、GLC1A 緑内障を処置するためのネパフェナクが挙げられる。

【0008】

(発明の要旨)

現在、特定の 3 - ベンゾイルフェニル酢酸および誘導体（ネパフェナク（2 - アミノ，3 - ベンゾイル - フェニルアセトアミド）を含む）が、網膜および視神経乳頭の神経変性障害を処置する際に有用であることが見出されている。

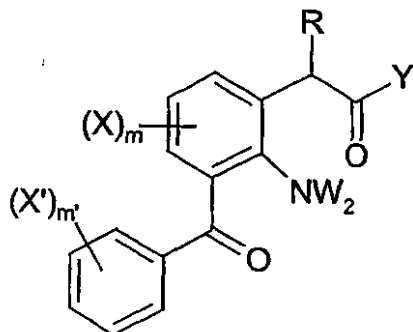
【0009】

（発明の詳細な説明）

本発明の方法において有用である 3 - ベンゾイルフェニル酢酸および誘導体は、以下の式（I）のものである：

【0010】

【化3】



(I)

10

R は、H、 C_{1-4} 分枝（非分枝）アルキル、 CF_3 、 SR^4 であり；

Y は、 OR' 、 $NR''R'$ であり；

R' は、H、置換（非置換）の C_{1-10} 分枝（非分枝）アルキル（以下の X により規定されるような置換基）、置換（非置換）複素環（以下の X により規定されるような置換基）、 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_n \cdot A$ であり；

n は、2 ~ 6 であり；

n' は、1 ~ 6 であり；

Z は、存在しない、O、 $C=O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)NR^3$ 、 $NR^3C(=O)$ 、 $S(O)_{n2}$ 、 $CHOR^3$ 、 NR^3 であり；

n^2 は、0 ~ 2 であり；

R^3 は、H、 C_{1-6} 分枝（非分枝）アルキル、置換（非置換）アリール（以下の X により規定されるような置換基）、置換（非置換）複素環（以下の X により規定されるような置換基）であり；

A は、H、OH、必要に応じて、置換（非置換）アリール（以下の X により規定されるような置換基）、置換（非置換）複素環（以下の X により規定されるような置換基）、 $-(CH_2)_nOR^3$ であり；

R'' は、H、OH、 OR' であり；

X および X' は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 OR' 、CN、OH、 $S(O)_{n2}R^4$ 、 CF_3 、 R^4 、 NO_2 であり；

R^4 は、 C_{1-6} 分枝（非分枝）アルキルであり；

m は、0 ~ 3 であり；

m' は、0 ~ 5 であり；

W は、O、H である。

【0011】

本明細書中で使用される場合、酸（ $Y = OH$ ）は、同様に、薬学的に受容可能な塩を含む。

【0012】

本発明の方法において使用するための、好ましい組成物は、式 I のものであり、ここで：

R は、H、 C_{1-2} アルキルであり；

Y は、 $NR'R''$ であり；

R' は、H、 C_{1-6} 分枝（非分枝）アルキル、 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_n \cdot A$ であり；

50

Z は、存在しない、O、 CHOR^3 、 NR^3 であり；

R^3 は、H であり；

A は、H、OH、置換（非置換）アリール（以下の X により規定されるような置換基）であり；

X および X' は、独立して、H、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 OR' 、 SR^4 、 R^4 であり；

R'' は、H であり；

R^4 は、 C_{1-4} 分枝（非分枝）アルキルであり；

m は、0 ~ 2 であり；

m' は、0 ~ 2 であり；

W は、H であり；

n は、2 ~ 4 であり；

n' は、0 ~ 3 である。

【0013】

本発明の組成物または方法において使用するための、最も好ましい化合物は、2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンゾイル) - フェニルアセトアミド；2 - アミノ - 3 - ベンゾイル - フェニルアセトアミド（ネパフェナク）；および 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - フェニルアセトアミドである。

【0014】

本発明に従って、式（I）の化合物の治療的に有効な量は、網膜および視神経乳頭の神経変性障害を処置または予防するために、局所（topically）投与、局所（locally）投与または全身投与される。このような障害としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：萎縮性黄斑変性；色素性網膜炎；医原性網膜症；網膜裂孔および網膜孔；糖尿病性網膜症；鎌状赤血球網膜症；網膜の静脈閉塞および動脈閉塞；ならびに視神経症。特定の眼の障害（例えば、鎌状赤血球網膜症、および網膜の静脈閉塞または動脈閉塞）は、血管形成成分および神経変性成分の両方によって特徴付けられ得る。本発明に従って、式（I）の化合物は、神経変性によって少なくとも一部特徴付けられる障害を処置または予防するために投与される。

【0015】

式（I）の化合物は、種々の方法において投与され得、これらの方法としては、眼への局所送達のための形態、例えば、結膜下注射または結膜下移植、硝子体内注射または硝子体内移植、サブテノン注射（sub-Tenon's injection）またはサブテノン移植、外科的洗浄溶液の併用などが挙げられる。さらに、式（I）の化合物は、経口的または静脈内のように、全身投与され得る。注射可能な組成物、移植物および全身投与に適切な薬学的ビヒクルまたは投薬形態が、知られている。しかしながら、式（I）の化合物およびとりわけ、Y が $\text{NR}'\text{R}''$ である場合の式（I）の化合物は、好ましくは、眼に局所投与され、種々の局所投与可能な眼の組成物（例えば、溶液、懸濁液、ゲルまたは軟膏）中に処方され得る。

【0016】

必要に応じて、複数用量の使用のための保存剤および他の従来使用される眼のアジュバントを含有する、水溶液または懸濁液中における式（I）の化合物を含有する薬学的組成物は、眼に局所投与され得る。最も好ましい送達形態は、水性点眼剤によってであるが、ゲルまたは軟膏もまた使用され得る。水性点眼剤、ゲルおよび軟膏は、従来技術に従って処方され得、1 つ以上の賦形剤を含む。例えば、局所投与可能な組成物は、以下を含み得る：張度調整剤（例えば、マンニトールまたは塩化ナトリウム）；保存剤（例えば、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ポリクオタニウム - 1 またはクロルヘキシジン）；緩衝化剤（例えば、ホスフェート、ボレート、カルボネートおよびシトレート）；ならびに濃化剤（例えば、高分子量のカルボキシビニルポリマー（カルボマー、ヒドロキシエチルセルロースまたはポリビニルアルコールとして公知のものを含む））。

【0017】

10

20

30

40

50

網膜および視神経乳頭の神経変性障害を処置または予防する際に使用される式(I)の化合物の用量は、予防または処置されるべき障害の型、患者の年齢および体重、ならびに調製物の形態/投与経路に依存する。眼への局所的な投与が意図される組成物は、代表的には、1日あたり1回～数回、1～2滴を用い、約0.001～約4.0%(w/v)、好ましくは、約0.01～約0.5%(w/v)の量で、式(I)の化合物を含有する。同様に、他の形態の調製物についての代表的な用量は、注射に関して約1～100mg/日/成人、経口調製物に関して約10～1000mg/成人であり、各々、1日あたり1回～数回投与される。

【0018】

さらなる治療剤が、式(I)の化合物を補助するために添加され得る。

10

【0019】

以下の実施例は、本発明の種々の局面を例示するために示されているが、いかなる局面においても本発明の範囲を制限することを意図しない。以下の割合は、重量/容量に基づいて示される。

【0020】

(実施例1:)

以下の処方物は、本発明に有用な代表的な局所用組成物を示す。

【0021】

(処方物1)

式(I)の化合物	0.01～0.5%	20
ポリソルベート 80	0.01%	
塩化ベンザルコニウム	0.01% + 10% 過剰	
EDTA二ナトリウム	0.1%	
第一リン酸ナトリウム	0.03%	
第二リン酸ナトリウム	0.1%	
塩化ナトリウム	290～300 mOsm/Kg に十分な量	
NaOHおよび/またはHCl	pH 4.2～7.4	
でのpH調整		
水	100% に十分な量	

30

(処方物2)

式(I)の化合物	0.01～0.5%	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5%	
ポリソルベート 80	0.01%	
塩化ベンザルコニウム	0.01% + 5% 過剰	
EDTA二ナトリウム	0.01%	
第二リン酸ナトリウム	0.2%	
塩化ナトリウム	290～300 mOsm/Kg に十分な量	
NaOHおよび/またはHCl	pH 4.2～7.4	
でのpH調整		
水	100% に十分な量	40

(処方物3)

ネパフェナク	0.1 + 6% 過剰	
Carbopol 974 P	0.08%	
チロキサポール	0.01%	
グリセリン	2.4%	
EDTA二ナトリウム	0.01%	
塩化ベンザルコニウム	0.01%	
NaOHおよび/またはHCl	pH 7.5 ± 0.2	
でのpH調整		
水	100% に十分な量。	50

【 0 0 2 2 】

本発明は、特定の好ましい実施形態を参照して記載されているが、他の特定の形態またはその変更において、本発明の特殊な特徴または本質的な特徴から逸脱することなく具体化され得ることが理解されるべきである。従って、上記の実施形態は、全ての局面において例示され、かつ制限されないとみなされ、本発明の範囲は、前記の説明ではなく添付の特許請求の範囲によって示される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/13805 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/00** Road 809, Cleburne, TX 76031 (US). **YANNI, John, M.** [US/US]; 2821 Donnybrook Drive, Burleson, TX 76028 (US). **KAPIN, Michael, A.** [US/US]; 3602 Silkwood Trail, Arlington, TX 76016 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/25319
- (22) International Filing Date: 13 August 2001 (13.08.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/225,132 14 August 2000 (14.08.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ALCON UNIVERSAL LTD.** [CH/CH]; Bosch 69, P.O. Box 62, CH-6331 Hünenberg (CH).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): **GAMACHE, Daniel, A.** [US/US]; 5610 Hunterwood Lane, Arlington, TX 76017 (US). **GRAFF, Gustav** [US/US]; 6500 County
- (74) Agents: **RYAN, Patrick, M.** et al.; R & D Counsel Q-148, 6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134-2099 (US).
- (81) Designated States (national): AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, PL, US, ZA.
- (84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**WO 02/13805 A2**

(54) Title: METHOD OF TREATING NEURODEGENERATIVE DISORDERS OF THE RETINA AND OPTIC NERVE HEAD

(57) Abstract: The use of 3-benzolphenylacetic acids and derivatives, including nepafenac, to treat neurodegenerative retinal disorders is disclosed.

WO 02/13805

PCT/US01/25319

METHOD OF TREATING NEURODEGENERATIVE DISORDERS OF THE
RETINA AND OPTIC NERVE HEAD5 FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to the treatment of retinopathy. In particular, this invention relates to the use of certain 3-benzoylphenylacetic acids and derivatives to treat or prevent neurodegenerative disorders of the retina and
10 optic nerve head.

BACKGROUND OF THE INVENTION

3-benzoylphenylacetic acid and certain of its derivatives are known to
15 possess anti-inflammatory activity. U.S. Patent Nos. 4,254,146, 4,045,576, 4,126,635, and 4,503,073, and U.K. Patent Application Nos. 2,071,086A and 2,093,027A disclose various 3-benzoylphenylacetic acids, salts and esters, and hydrates thereof, having anti-inflammatory activity. U.S. Patent No. 4,568,695 discloses 2-amino-3-benzoylphenylethyl alcohols having anti-inflammatory
20 activity. U.S. Patent No. 4,313,949 discloses 2-amino-3-benzoylphenylacetamides having anti-inflammatory activity.

Certain derivatives of 2-amino-3-benzoylbenzeneacetic acid (amfenac) and 2-amino-3-(4-chloro-benzoyl)benzeneacetic acid have also been evaluated
25 by Walsh et al., J. Med Chem., 33:2296-2304 (1990), in an attempt to discover nonsteroidal anti-inflammatory prodrugs with minimal or no gastrointestinal side effects upon oral administration.

U.S. patent No. 4,683,242 teaches the transdermal administration of 2-
30 amino-3-benzoylphenylacetic acids, salts, and esters, and hydrates and alcoholates thereof to control inflammation and alleviate pain.

WO 02/13805

PCT/US01/25319

U.S. Patent No. 4,910,225 teaches certain benzoylphenylacetic acids for local administration to control ophthalmic, nasal or otic inflammation. Only acetic acids are disclosed in the '225 patent; no esters or amides are mentioned or taught as anti-inflammatory agents for local administration to the eyes, nose and ears.

U.S. Patent No. 5,475,034 discloses topically administrable compositions containing certain amide and ester derivatives of 3-benzoylphenylacetic acid, including nepafenac, useful for treating ophthalmic inflammatory disorders and ocular pain. According to the '035 patent at Col. 15, lines 35-39, "[s]uch disorders include, but are not limited to uveitis, scleritis, episcleritis, keratitis, surgically-induced inflammation and endophthalmitis."

U.S. Patent No. 6,066,671 discloses the topical use of certain amide and ester derivatives of 3-benzoylphenylacetic acid, including nepafenac, for treating GLC1A glaucoma.

SUMMARY OF THE INVENTION

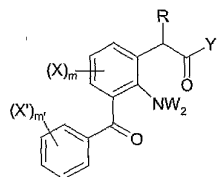
It has now been found that certain 3-benzoylphenylacetic acids and derivatives, including nepafenac (2-amino,3-benzoyl-phenylacetamide), are useful in treating neurodegenerative disorders of the retina and optic nerve head.

WO 02/13805

PCT/US01/25319

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The 3-benzoylphenylacetic acids and derivatives useful in the methods of the present invention are those of formula (I) below.



(I)

R = H, C₁₋₄ (un)branched alkyl, CF₃, SR⁴

Y = OR', NR''R';

R' = H, C₁₋₁₀ (un)branched alkyl, (un)substituted (substitution as defined by X below), (un)substituted heterocycle (substitution as defined by X below),

-(CH₂)_nZ(CH₂)_nA;

n = 2-6;

n' = 1-6;

Z = nothing, O, C=O, OC(=O), C(=O)O, C(=O)NR³, NR³C(=O), S(O)_{n2}, CHOR³, NR³;

n² = 0-2;

R³ = H, C₁₋₆ (un)branched alkyl, (un)substituted aryl (substitution as defined by X below), (un)substituted heterocycle (substitution as defined by X below)

A = H, OH, optionally (un)substituted aryl (substitution as defined by X below),

(un)substituted heterocycle (substitution as defined by X below), -(CH₂)_nOR³;

R'' = H, OH, OR'

X and X' independently = H, F, Cl, Br, I, OR', CN, OH, S(O)_{n2}R⁴, CF₃, R⁴, NO₂;

R⁴ = C₁₋₆ (un)branched alkyl;

m = 0-3;

m' = 0-5;

W = O, H.

WO 02/13805

PCT/US01/25319

As used herein, the acid (Y = OH) includes pharmaceutically acceptable salts as well.

5 Preferred compounds for use in the methods of the present invention are those of Formula I wherein:

R = H, C₁₋₂ alkyl;
 Y = NR'R";
 10 R' = H, C₁₋₆ (un)branched alkyl, $-(CH_2)_mZ(CH_2)_nA$;
 Z = nothing, O, CHOR³, NR³;
 R₃ = H;
 A = H, OH, (un)substituted aryl (substitution as defined by X below);
 X and X' independently = H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OR', SR⁴, R⁴;
 15 R" = H;
 R⁴ = C₁₋₄ (un)branched alkyl;
 m = 0-2;
 m' = 0-2;
 W = H;
 20 n = 2-4;
 n' = 0-3.

The most preferred compounds for use in the compositions or method of the present invention are 2-Amino-3-(4-fluorobenzoyl)-phenylacetamide; 2-
 25 Amino-3-benzoyl-phenylacetamide (nepafenac); and 2-Amino-3-(4-chlorobenzoyl)-phenylacetamide.

According to the present invention, a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) is administered topically, locally or systemically to
 30 treat or prevent neurodegenerative disorders of the retina and optic nerve head. Such disorders include, but are not limited to atrophic macular degeneration; retinitis pigmentosa; iatrogenic retinopathy; retinal tears and holes; diabetic retinopathy; sickle cell retinopathy; retinal vein and artery occlusion; and optic

WO 02/13805

PCT/US01/25319

neuropathy. Certain ophthalmic disorders, such as sickle cell retinopathy and retinal vein or artery occlusion, can be characterized by both angiogenesis and neurodegenerative components. According to the present invention, a compound of formula (I) is administered to treat or prevent disorders
5 characterized, at least in part, by neurodegeneration.

The compounds of formula (I) can be administered in a variety of ways, including all forms of local delivery to the eye, such as subconjunctival injections or implants, intravitreal injections or implants, sub-Tenon's injections
10 or implants, incorporation in surgical irrigating solutions, etc. Additionally, the compounds of formula (I) can be administered systemically, such as orally or intravenously. Suitable pharmaceutical vehicles or dosage forms for injectable compositions, implants, and systemic administration are known. The compounds of formula (I) and especially those wherein $Y = NR'R''$, however,
15 are preferably administered topically to the eye and can be formulated into a variety of topically administrable ophthalmic compositions, such as solutions, suspensions, gels or ointments.

Pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) in
20 aqueous solution or suspension, optionally containing a preservative for multidose use and other conventionally employed ophthalmic adjuvants, can be topically administered to the eye. The most preferred form of delivery is by aqueous eye drops, but gels or ointments can also be used. Aqueous eye drops, gels and ointments can be formulated according to conventional
25 technology and would include one or more excipients. For example, topically administrable compositions may contain tonicity-adjusting agents, such as mannitol or sodium chloride; preservatives such as chlorobutanol, benzalkonium chloride, polyquaternium-1, or chlorhexidine; buffering agents, such as phosphates, borates, carbonates and citrates; and thickening agents,
30 such as high molecular weight carboxy vinyl polymers, including those known as carbomers, hydroxyethylcellulose, or polyvinyl alcohol.

WO 02/13805

PCT/US01/25319

The doses of the compounds of formula (I) used in the treatment or prevention of neurodegenerative disorders of the retina and optic nerve head will depend on the type of disorder to be prevented or treated, the age and body weight of the patient, and the form of preparation/route of administration.

5 Compositions intended for topical ophthalmic administration will typically contain a compound of formula (I) in an amount of from about 0.001 to about 4.0% (w/v), preferably from about 0.01 to about 0.5% (w/v), with 1-2 drops once to several times a day. Likewise, representative doses for other forms of preparations are approximately 1 – 100 mg/day/adult for injections and
 10 approximately 10 – 1000 mg/adult for oral preparations, each administered once to several times a day.

Additional therapeutic agents may be added to supplement the compounds of formula (I).

15

The following examples are presented to illustrate various aspects of the present invention, but are not intended to limit the scope of the invention in any respect. The percentages are expressed on a weight/volume basis.

20 Example 1: The following formulations are representative of the topical compositions useful in the present invention.

Formulation 1

	Compound of formula (I)	0.01 – 0.5%
25	Polysorbate 80	0.01%
	Benzalkonium Chloride	0.01% + 10% excess
	Disodium EDTA	0.1%
	Monobasic Sodium Phosphate	0.03%
	Dibasic Sodium Phosphate	0.1%
30	Sodium Chloride	q.s. 290-300 mOsm/Kg
	pH adjustment with NaOH and/or HCl	pH 4.2 – 7.4
	Water	q.s. 100%

WO 02/13805

PCT/US01/25319

Formulation 2

	Compound of formula (I)	0.01 – 0.5%
	Hydroxypropyl Methylcellulose	0.5%
5	Polysorbate 80	0.01%
	Benzalkonium Chloride	0.01% + 5% excess
	Disodium EDTA	0.01%
	Dibasic Sodium Phosphate	0.2%
	Sodium Chloride	q.s. 290-300 mOsm/Kg
10	pH adjustment with NaOH and/or HCl	pH 4.2 – 7.4
	Water	q.s. 100%

Formulation 3

15	Nepafenac	0.1 + 6% excess
	Carbopol 974P	0.08%
	Tyloxapol	0.01%
	Glycerin	2.4%
20	Disodium EDTA	0.01%
	Benzalkonium Chloride	0.01%
	pH adjustment with NaOH and/or HCl	pH 7.5 ± 0.2
	Water	q.s. 100%

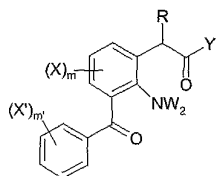
25 This invention has been described by reference to certain preferred embodiments; however, it should be understood that it may be embodied in other specific forms or variations thereof without departing from its special or essential characteristics. The embodiments described above are therefore
30 considered to be illustrative in all respects and not restrictive, the scope of the invention being indicated by the appended claims rather than by the foregoing description.

WO 02/13805

PCT/US01/25319

We Claim:

1. A method of treating or preventing a neurodegenerative disorder of the retina or optic nerve head in a patient suffering from or predisposed to such a disorder which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of 3-benzoylphenylacetic acid or derivative of the formula:



wherein

- 10 R = H, C₁₋₄ (un)branched alkyl, CF₃, SR⁴;
 Y = OR', NR''R';
 R' = H, C₁₋₁₀ (un)branched alkyl, (un)substituted (substitution as defined by X below), (un)substituted heterocycle (substitution as defined by X below),
 -(CH₂)_nZ(CH₂)_nA;
 15 n = 2-6;
 n' = 1-6;
 Z = nothing, O, C=O, OC(=O), C(=O)O, C(=O)NR², NR²C(=O), S(O)_{n2},
 CHOR³, NR³;
 n² = 0-2;
 20 R³ = H, C₁₋₆ (un)branched alkyl, (un)substituted aryl (substitution as defined by X below), (un)substituted heterocycle (substitution as defined by X below);
 A = H, OH, optionally (un)substituted aryl (substitution as defined by X below), (un)substituted heterocycle (substitution as defined by X below), -(CH₂)_nOR³;
 R'' = H, OH, OR';
 25 X and X' independently = H, F, Cl, Br, I, OR', CN, OH, S(O)_{n2}R⁴, CF₃, R⁴,
 NO₂;

WO 02/13805

PCT/US01/25319

R^4 = C₁₋₆ (un)branched alkyl;

m = 0-3;

m' = 0-5; and

W = O, H.

5

2. The method of Claim 1 wherein

R = H, C₁₋₂ alkyl;

Y = NR¹R²;

R' = H, C₁₋₆ (un)branched alkyl, $-(CH_2)_nZ(CH_2)_m A$;

10 Z = nothing, O, CHOR³, NR³;

R_3 = H;

A = H, OH, (un)substituted aryl (substitution as defined by X below);

X and X' independently = H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OR¹, SR⁴, R⁴;

R'' = H;

15 R^4 = C₁₋₄ (un)branched alkyl;

m = 0-2;

m' = 0-2;

W = H;

n = 2-4; and

20 n' = 0-3.

3. The method of Claim 2 wherein the 3-benzoylphenylacetic acid or derivative is selected from the group consisting of 2-Amino-3-(4-fluorobenzoyl)-phenylacetamide; 2-Amino-3-benzoyl-phenylacetamide; and
25 2-Amino-3-(4-chlorobenzoyl)-phenylacetamide.

4. The method of Claim 1 wherein the 3-benzoylphenylacetic acid or derivative is topically administered to the eye.

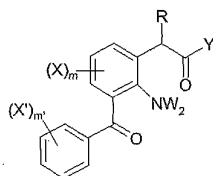
30 5. The method of Claim 4 wherein the therapeutically effective amount of 3-benzoylphenylacetic acid or derivative is from about 0.001 to about 4.0% (w/v).

WO 02/13805

PCT/US01/25319

6. The method of Claim 1 wherein the 3-benzoylphenylacetic acid or derivative is administered orally, intravenously, in a subconjunctival injection or implant, in a sub-Tenon's injection or implant, in an intravitreal injection or implant, or in a surgical irrigating solution.

7. A method of treating or preventing a disorder of the retina or optic nerve head in a patient suffering from or predisposed to such a disorder which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of 3-benzoylphenylacetic acid or derivative of the formula:



wherein

R = H, C₁₋₄ (un)branched alkyl, CF₃, SR⁴;

Y = OR', NR''R';

15 R' = H, C₁₋₁₀ (un)branched alkyl, (un)substituted (substitution as defined by X below), (un)substituted heterocycle (substitution as defined by X below),
-(CH₂)_nZ(CH₂)_nA;

n = 2-6;

n' = 1-6;

20 Z = nothing, O, C=O, OC(=O), C(=O)O, C(=O)NR³, NR³C(=O), S(O)_{n2},
CHOR³, NR³;

n² = 0-2;

R³ = H, C₁₋₆ (un)branched alkyl, (un)substituted aryl (substitution as defined by X below), (un)substituted heterocycle (substitution as defined by X below);

25 A = H, OH, optionally (un)substituted aryl (substitution as defined by X below),
(un)substituted heterocycle (substitution as defined by X below), -(CH₂)_nOR³;

WO 02/13805

PCT/US01/25319

$R'' = H, OH, OR'$;

X and X' independently = H, F, Cl, Br, I, OR', CN, OH, $S(O)_{n2}R^4$, CF_3 , R^4 , NO_2 ;

$R^4 = C_{1-6}$ (un)branched alkyl;

5 $m = 0-3$;

$m' = 0-5$; and

W = O, H;

wherein the disorder is selected from the group consisting of atrophic macular degeneration; retinitis pigmentosa; iatrogenic retinopathy; retinal tears and
10 holes; diabetic retinopathy; sickle cell retinopathy; retinal vein and artery occlusion; and optic neuropathy.

8. The method of Claim 7 wherein

$R = H, C_{1-2}$ alkyl;

15 $Y = NR'R''$;

$R' = H, C_{1-6}$ (un)branched alkyl, $-(CH_2)_nZ(CH_2)_nA$;

Z = nothing, O, $CHOR^3$, NR^3 ;

$R_3 = H$;

A = H, OH, (un)substituted aryl (substitution as defined by X below);

20 X and X' independently = H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , OR', SR^4 , R^4 ;

$R'' = H$;

$R^4 = C_{1-4}$ (un)branched alkyl;

$m = 0-2$;

$m' = 0-2$;

25 W = H;

$n = 2-4$; and

$n' = 0-3$.

9. The method of Claim 8 wherein the 3-benzoylphenylacetic acid or

30 derivative is selected from the group consisting of 2-Amino-3-(4-fluorobenzoyl)-phenylacetamide; 2-Amino-3-benzoyl-phenylacetamide; and 2-Amino-3-(4-chlorobenzoyl)-phenylacetamide.

WO 02/13805

PCT/US01/25319

10. The method of Claim 7 wherein the 3-benzoylphenylacetic acid or derivative is topically administered to the eye.

11. The method of Claim 10 wherein the therapeutically effective amount of
5 3-benzoylphenylacetic acid or derivative is from about 0.001 to about 4.0% (w/v).

12. The method of Claim 7 wherein the 3-benzoylphenylacetic acid or derivative is administered orally, intravenously, in a subconjunctival injection
10 or implant, in a sub-Tenon's injection or implant, in an intravitreal injection or implant, or in a surgical irrigating solution.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/13805 A3

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/215**, (US). KAPIN, Michael, A. [US/US]; 3602 Silkwood Trail, Arlington, TX 76016 (US).
31/165, 31/185, A61P 9/00
- (21) International Application Number: PCT/US01/25319 (74) Agents: RYAN, Patrick, M. et al.; R & D Counsel Q-148, 6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134-2099 (US).
- (22) International Filing Date: 13 August 2001 (13.08.2001) (81) Designated States (national): AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, PL, US, ZA.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English (84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (30) Priority Data: 60/225,132 14 August 2000 (14.08.2000) US
Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (71) Applicant (for all designated States except US): ALCON, INC. [CH/CH]; Bosch 69, P.O. Box 62, CH-6331 Hünenberg (CH).

- (72) Inventors; and (88) Date of publication of the international search report:
30 May 2002
(75) Inventors/Applicants (for US only): GAMACHE, Daniel, A. [US/US]; 5610 Hunterwood Lane, Arlington, TX 76017 (US). GRAFF, Gustav [US/US]; 6500 County Road 809, Cleburne, TX 76031 (US). YANNI, John, M. [US/US]; 2821 Donnybrook Drive, Burleson, TX 76028
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/13805 A3

(54) Title: METHOD OF TREATING NEURODEGENERATIVE DISORDERS OF THE RETINA AND OPTIC NERVE HEAD

(57) Abstract: The use of 3-benzolphenylacetic acids and derivatives, including nepafenac, to treat neurodegenerative retinal disorders is disclosed.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Form ECT/ISA(210 (second sheet)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/25319

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 30 26 402 A (SYNTEX CORP) 4 February 1982 (1982-02-04) -----	
A	EP 0 326 915 A (SENJU PHARMA CO ; ROBINS CO INC A H (US)) 9 August 1989 (1989-08-09) cited in the application -----	
A	US 4 254 146 A (WALSH DAVID A) 3 March 1981 (1981-03-03) cited in the application -----	
A	US 4 045 576 A (WELSTEAD JR WILLIAM J ET AL) 30 August 1977 (1977-08-30) cited in the application -----	
A	US 5 475 034 A (YANNI JOHN M ET AL) 12 December 1995 (1995-12-12) cited in the application -----	
A	GB 2 071 086 A (ROBINS CO INC A H) 16 September 1981 (1981-09-16) cited in the application -----	
A	GB 2 093 027 A (ROBINS CO INC A H) 25 August 1982 (1982-08-25) cited in the application -----	
A	US 4 313 949 A (SHANKLIN JR JAMES R ET AL) 2 February 1982 (1982-02-02) cited in the application -----	
A	US 4 683 242 A (POSER RICHARD G) 28 July 1987 (1987-07-28) cited in the application -----	
A	US 4 503 073 A (WALSH DAVID A ET AL) 5 March 1985 (1985-03-05) cited in the application -----	
A	US 4 568 695 A (MORAN HENRY W ET AL) 4 February 1986 (1986-02-04) cited in the application -----	

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

International Application No. PCT/US 01 25319

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/25319

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6066671	A	23-05-2000	AU 1625999 A 12-07-1999
		BR 9813767 A	03-10-2000
		CA 2313386 A1	01-07-1999
		EP 1039895 A1	04-10-2000
		JP 2001526218 T	18-12-2001
		WO 9932104 A1	01-07-1999
		US 6342524 B1	29-01-2002
WO 0128474	A	26-04-2001	AU 1081201 A 30-04-2001
		AU 7373300 A	30-04-2001
		WO 0128472 A1	26-04-2001
		WO 0128474 A1	26-04-2001
US 6342524	B1	29-01-2002	US 6066671 A 23-05-2000
		AU 1625999 A	12-07-1999
		BR 9813767 A	03-10-2000
		CA 2313386 A1	01-07-1999
		EP 1039895 A1	04-10-2000
		JP 2001526218 T	18-12-2001
		WO 9932104 A1	01-07-1999
US 5811446	A	22-09-1998	AU 7358398 A 13-11-1998
		WO 9847366 A1	29-10-1998
DE 3026402	A	04-02-1982	DE 3026402 A1 04-02-1982
EP 0326915	A	09-08-1989	AT 80043 T 15-09-1992
		AU 2878689 A	27-07-1989
		CA 1325382 A1	21-12-1993
		DE 68902649 D1	08-10-1992
		DE 68902649 T2	11-02-1993
		EP 0326915 A1	09-08-1989
		ES 2052784 T3	16-07-1994
		GR 3005586 T3	07-06-1993
		HK 162895 A	27-10-1995
		JP 2124817 A	14-05-1990
		JP 2683676 B2	03-12-1997
		KR 9605707 B1	01-05-1996
		PH 26827 A	05-11-1992
		PH 30230 A	05-02-1997
		US 4910225 A	20-03-1990
US 4254146	A	03-03-1981	AU 534384 B2 26-01-1984
		AU 6346280 A	30-04-1981
		BE 885700 A1	02-02-1981
		CA 1146964 A1	24-05-1983
		CA 1159079 A2	20-12-1983
		CH 648285 A5	15-03-1985
		DE 3038966 A1	30-04-1981
		FR 2467840 A1	30-04-1981
		GB 2061274 A ,B	13-05-1981
		IL 61210 A	31-07-1985
		IT 1133696 B	09-07-1986
		JP 1599542 C	31-01-1991
		JP 2022059 B	17-05-1990
		JP 56081540 A	03-07-1981
		NL 8005750 A	22-04-1981
		PH 15693 A	11-03-1983

Form: PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 Internatic Application No
 PCT/US 01/25319

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4045576	A	30-08-1977	AT 329542 B	10-05-1976
			AT 347433 B	27-12-1978
			AT 977475 A	15-05-1978
			AU 1614276 A	26-01-1978
			AU 5584673 A	21-11-1974
			AU 530940 B2	04-08-1983
			AU 6181480 A	08-01-1981
			BE 799611 A1	17-09-1973
			BE 837154 A1	16-04-1976
			CA 1012979 A1	28-06-1977
			CA 1087205 A1	07-10-1980
			CA 1103679 A2	23-06-1981
			CH 577461 A5	15-07-1976
			DE 2324768 A1	29-11-1973
			DE 2636582 A1	24-02-1977
			ES 446625 A1	01-06-1977
			FR 2184934 A1	28-12-1973
			GB 1432576 A	22-04-1976
			GB 1521097 A	09-08-1978
			JP 1136375 C	28-02-1983
			JP 52023052 A	21-02-1977
			JP 57026585 B	05-06-1982
			JP 876459 C	10-08-1977
			JP 49041349 A	18-04-1974
			JP 52003381 B	27-01-1977
			JP 55000349 A	05-01-1980
			MX 4035 E	18-11-1981
			NL 7306833 A ,B,	20-11-1973
			PH 12656 A	11-07-1979
			PH 15112 A	10-08-1982
			SE 400966 B	17-04-1978
			US 4126635 A	21-11-1978
			US 4182774 A	08-01-1980
US 5475034	A	12-12-1995	AU 689277 B2	26-03-1998
			AU 2818495 A	04-01-1996
			CA 2167524 A1	14-12-1995
			CN 1129397 A	21-08-1996
			EP 0716600 A1	19-06-1996
			JP 2866744 B2	08-03-1999
			JP 8510479 T	05-11-1996
			TW 425382 B	11-03-2001
WO 9533457 A1	14-12-1995			
GB 2071086	A	16-09-1981	AU 538240 B2	02-08-1984
			AU 6733081 A	27-08-1981
			BE 887566 A1	15-06-1981
			CA 1156655 A1	08-11-1983
			CH 648283 A5	15-03-1985
			DE 3105285 A1	21-01-1982
			FR 2476071 A1	21-08-1981
			IL 61945 A	30-09-1984
			IT 1146744 B	19-11-1986
			JP 1053266 B	13-11-1989
			JP 1570051 C	10-07-1990
			JP 56131552 A	15-10-1981
			NL 8100808 A	16-09-1981

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/25319

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2093027	A	25-08-1982	AT 387213 B 27-12-1988
			AT 43382 A 15-05-1988
			AU 7950382 A 26-08-1982
			BE 892156 A1 16-06-1982
			CA 1173852 A1 04-09-1984
			CH 651294 A5 13-09-1985
			DE 3204854 A1 09-09-1982
			DK 67382 A ,B, 18-08-1982
			EG 15798 A 30-06-1986
			ES 509622 D0 16-12-1982
			ES 8301895 A1 01-04-1983
			FI 820392 A ,B, 18-08-1982
			FR 2499981 A1 20-08-1982
			GR 76516 A1 10-08-1984
			HK 90384 A 23-11-1984
			HU 187644 B 28-02-1986
			IE 52289 B1 02-09-1987
			IT 1157001 B 11-02-1987
			JP 1707317 C 27-10-1992
			JP 3065338 B 11-10-1991
			JP 57149256 A 14-09-1982
			KE 3454 A 12-10-1984
			KR 8802289 B1 22-10-1988
			LU 83928 A1 07-06-1983
			MY 90885 A 31-12-1985
			NL 8200607 A 16-09-1982
			NO 820468 A ,B, 18-08-1982
			NZ 199745 A 12-07-1985
			PL 235095 A1 08-11-1982
			PT 74441 A ,B 01-03-1982
			SE 453387 B 01-02-1988
			SE 8200891 A 18-08-1982
			SG 68584 G 15-03-1985
			YU 32582 A1 30-06-1985
			ZA 8200697 A 26-01-1983
US 4313949	A	02-02-1982	AT 374170 B 26-03-1984
			AT 474580 A 15-08-1983
			AT 379740 B 25-02-1986
			AT 538481 A 15-07-1985
			AU 532359 B2 29-09-1983
			AU 6211680 A 02-04-1981
			BE 885393 A1 16-01-1981
			BR 8006042 A 07-04-1981
			CA 1128512 A1 27-07-1982
			CH 646138 A5 15-11-1984
			CS 227012 B2 16-04-1984
			DE 3035688 A1 16-04-1981
			DK 405780 A ,B, 27-03-1981
			EG 15020 A 31-03-1985
			ES 495329 D0 16-10-1981
			ES 8200329 A1 16-01-1982
			ES 503019 D0 01-05-1982
			ES 8204715 A1 16-08-1982
			FI 803002 A ,B, 27-03-1981
			FR 2465710 A1 27-03-1981
			GB 2059963 A ,B 29-04-1981
			GR 70049 A1 26-07-1982

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1982)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US 01/25319

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4313949	A		HK 59383 A	02-12-1983
			HU 183215 B	28-04-1984
			IE 50268 B1	19-03-1986
			IL 60999 A	31-05-1984
			IN 151313 A1	26-03-1983
			IN 155995 A1	20-04-1985
			IN 156254 A1	08-06-1985
			IN 156255 A1	08-06-1985
			IT 1133823 B	24-07-1986
			JP 1041616 B	06-09-1989
			JP 1559426 C	16-05-1990
			JP 56057751 A	20-05-1981
			KE 3307 A	19-08-1983
			KR 8400763 B1	08-06-1984
			LU 82797 A1	10-05-1982
			MX 7159 E	02-12-1987
			NL 8005346 A	30-03-1981
			NO 802834 A ,B,	27-03-1981
			NZ 195061 A	27-04-1984
			PH 22628 A	28-10-1988
			PL 226919 A1	01-02-1982
			PT 71839 A ,B	01-10-1980
			SE 448626 B	09-03-1987
			SE 8006668 A	27-03-1981
			SG 42983 G	11-01-1985
			YU 73083 A1	31-12-1983
			YU 73183 A1	31-12-1983
			YU 245080 A1	30-09-1983
US 4683242	A	28-07-1987	AT 71358 T	15-01-1992
			AU 596813 B2	17-05-1990
			AU 6444786 A	30-04-1987
			DE 3683350 D1	20-02-1992
			EP 0221753 A2	13-05-1987
			ES 2039354 T3	16-07-1996
			GR 3004278 T3	31-03-1993
			HU 42948 A2	28-09-1987
			IE 59229 B	26-01-1994
			JP 2087427 C	02-09-1996
			JP 7116027 B	13-12-1995
			JP 62126124 A	08-06-1987
			PH 22410 A	26-08-1988
			ZA 8607988 A	24-06-1987
US 4503073	A	05-03-1985	NONE	
US 4568695	A	04-02-1986	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(72)発明者 グラフ, ガスタブ

アメリカ合衆国 テキサス 76031, クレバーン, カウンティ ロード 809 650
0

(72)発明者 ヤンニ, ジョン エム.

アメリカ合衆国 テキサス 76028, バーレソン, ドニーブルック ドライブ 2821

(72)発明者 カピン, マイケル エイ.

アメリカ合衆国 テキサス 76016, アーリントン, シルクウッド トレイル 3602

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 GA09 GA22 MA01 MA04 MA37 MA42 MA43 MA48

MA72 MA78 MA86 NA14 ZA21 ZA33 ZA36 ZA39