

(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2004-529177
(P2004-529177A)

(43) 公表日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int.Cl.⁷A 61 K 31/5575
A 61 P 27/06

F 1

A 61 K 31/5575
A 61 P 27/06

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 61 頁)

(21) 出願番号 特願2002-589015 (P2002-589015)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月13日 (2002.5.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年11月13日 (2003.11.13)
 (86) 國際出願番号 PCT/JP2002/004600
 (87) 國際公開番号 WO2002/092098
 (87) 國際公開日 平成14年11月21日 (2002.11.21)
 (31) 優先権主張番号 60/290,355
 (32) 優先日 平成13年5月14日 (2001.5.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 501131276
 スキャンポ・アーゲー
 S u c a m p o A G
 スイス、ツェーハー-6300ツーク、グラーベン5番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 肇史
 (74) 代理人 100127638
 弁理士 志賀 美苗

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】高眼圧症および緑内障の処置方法

(57) 【要約】

高眼圧症および緑内障の処置方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効成分として15-ケト-プロスタグランジン化合物を含む点眼剤を1回1眼当たり少なくとも20μLを超える容量を投与することを含む方法が開示される。本方法によると、該化合物の眼圧下降効果が驚くべく増強される。

【特許請求の範囲】

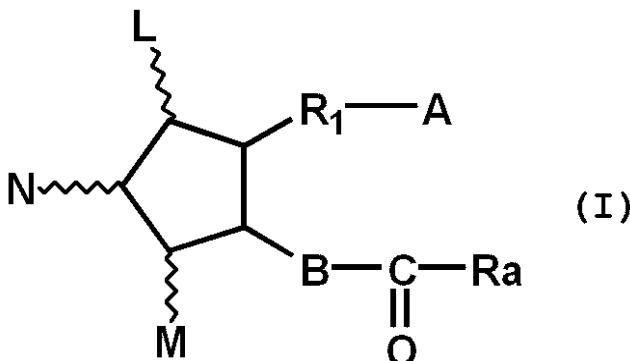
【請求項 1】

高眼圧症および緑内障の処置を必要とする対象に、15-ケト-プロスタグランジン化合物を有効成分として含む点眼剤を1回1眼あたり少なくとも20μLを超える容量で投与することを含む高眼圧症および緑内障の処置方法。

【請求項 2】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が、下記一般式(I)で表される化合物である、請求項1記載の方法

【化1】



[式中、L、MおよびNは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキソ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい)；Aは、-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体；Bは、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-または-C-C-；R₁は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素における少なくとも1個の炭素原子は酸素、窒素または硫黄原子によって置換されてもよい；Raは、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環または複素環オキシで置換された、飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基；シクロ(低級)アルキル基；シクロ(低級)アルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；複素環基；複素環オキシ基]。

【請求項 3】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロスタグランジン化合物である、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が15-ケト-20-低級アルキル-プロスタグランジン化合物である、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-低級アルキル-プロスタグランジン化合物である、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が15-ケト-20-エチル-プロスタグランジン化合物である、請求項1記載の方法。

【請求項 7】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-プロスタグランジン化合物である、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が15-ケト-プロスタグランジンF化合物であ

る、請求項1記載の方法。

【請求項9】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-プロスタグランジンF₂である請求項1記載の方法。

【請求項10】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-プロスタグランジンF₂イソプロピルエステルである請求項1記載の方法。

【請求項11】

1回1眼あたり25μL以上の容量を投与する、請求項1記載の方法。

【請求項12】

1回1眼あたり30μL以上の容量を投与する、請求項1記載の方法。

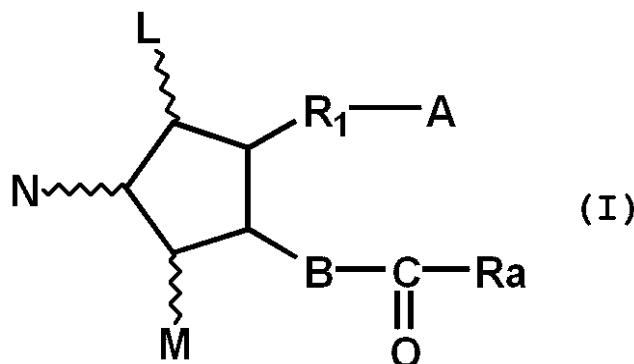
【請求項13】

15-ケト-プロスタグランジン化合物を有効成分として含み、高眼圧症および緑内障の処置を必要とする対象に1回1眼あたり20μL以上の容量を投与する、高眼圧症および緑内障の処置用点眼剤組成物。

【請求項14】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が、下記一般式(I)で表される化合物である、請求項13記載の組成物

【化2】



[式中、L、MおよびNは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキソ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい)；

Aは、-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体；

Bは、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-または-CC-；

R₁は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素における少なくとも1個の炭素原子は酸素、窒素または硫黄原子によって置換されていてもよい；

Raは、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環または複素環オキシで置換された、飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基；シクロ(低級)アルキル基；シクロ(低級)アルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；複素環基；複素環オキシ基]。

【請求項15】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロスタグランジン化合物である、請求項13記載の組成物。

【請求項16】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が15-ケト-20-低級アルキル-プロスタグランジン化合物である、請求項13記載の組成物。

【請求項17】

10

20

30

40

50

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-低級アルキル-プロスタグランジン化合物である、請求項13記載の組成物。

【請求項18】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が15-ケト-20-エチル-プロスタグランジン化合物である、請求項13記載の組成物。

【請求項19】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-プロスタグランジン化合物である、請求項13記載の組成物。

【請求項20】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が15-ケト-プロスタグランジンF化合物である、請求項13記載の組成物。 10

【請求項21】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-プロスタグランジンF₂である請求項13記載の組成物。

【請求項22】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-プロスタグランジンF₂イソプロピルエステルである請求項13記載の組成物。

【請求項23】

1回1眼あたり投与容量が25μL以上である請求項13記載の組成物。

【請求項24】

1回1眼あたり投与容量が30μL以上である請求項13記載の組成物。 20

【請求項25】

請求項13～24のいずれかに記載の組成物を含有する点眼剤製品であって、該組成物が1回1眼あたり投与容量が20μL以上である点眼容器に入れられている点眼剤製品。

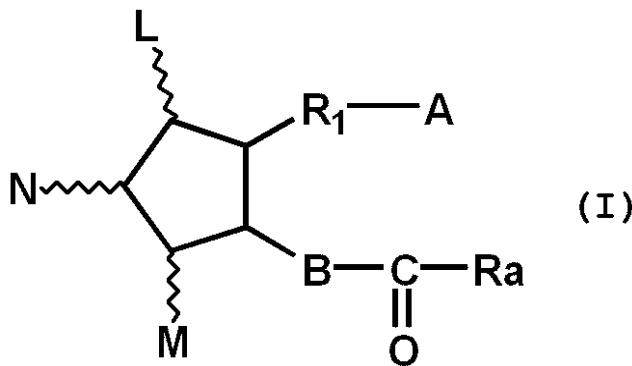
【請求項26】

高眼圧症および緑内障の処置用の点眼剤組成物を製造するための15-ケト-プロスタグランジン化合物の使用であって、該点眼剤組成物がそのような処置を必要とする対象に1回1眼あたり20μL以上の容量で投与されるものである使用。

【請求項27】

15-ケト-プロスタグランジン化合物が、下記一般式(I)で表される化合物である、 30
請求項26記載の使用

【化3】



[式中、L、MおよびNは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキソ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい)；

Aは、-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体；

Bは、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-または-C-C-；

R₁は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素における少なくとも1個の炭素原子は酸素、窒素または硫黄原子によって置換さ

れてもよい；

R_aは、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環または複素環オキシで置換された、飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基；シクロ(低級)アルキル基；シクロ(低級)アルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；複素環基；複素環オキシ基】。

【請求項 28】

15-ケト-プロスタグランдин化合物が13, 14-ジヒドロ-15-ケト-プロスタグランдин化合物である、請求項26記載の使用。

【請求項 29】

15-ケト-プロスタグランдин化合物が15-ケト-20-低級アルキル-プロスタグランдин化合物である、請求項26記載の使用。

【請求項 30】

15-ケト-プロスタグランдин化合物が13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-低級アルキル-プロスタグランдин化合物である、請求項26記載の使用。

【請求項 31】

15-ケト-プロスタグランдин化合物が15-ケト-20-エチル-プロスタグランдин化合物である、請求項26記載の使用。

【請求項 32】

15-ケト-プロスタグランдин化合物が13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-プロスタグランдин化合物である、請求項26記載の使用。

【請求項 33】

15-ケト-プロスタグランдин化合物が15-ケト-プロスタグランдинF化合物である、請求項26記載の使用。

【請求項 34】

15-ケト-プロスタグランдин化合物が13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-プロスタグランдинF₂である請求項26記載の使用。

【請求項 35】

15-ケト-プロスタグランдин化合物が13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-プロスタグランдинF₂イソプロピルエステルである請求項26記載の使用。

【請求項 36】

1回1眼あたりの投与容量が25μL以上である、請求項26記載の使用。

【請求項 37】

1回1眼あたりの投与容量が30μL以上である、請求項26記載の使用。

【請求項 38】

請求項26～37のいずれかに記載の使用であって、該組成物が1回1眼あたり投与容量が20μL以上である点眼容器に入れられている点眼剤製品として提供されるものである使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、15-ケトプロスタグランдин化合物を有効成分として含む点眼剤を特定容量以上点眼投与することを特徴とする高眼圧症および緑内障の処置方法に関する。

【背景技術】

【0002】

眼科疾患の治療方法の1つとして、疾患の治療に有効な薬理活性成分を点眼剤、眼軟膏剤等として調製し、角膜、結膜上等に局所的に適用することが広く行なわれている。点眼された薬物は涙液と混合した後に、主として角膜を透過して眼内に移行する。しかしながら、点眼された薬物は極めて速い速度で結膜囊から排出されてしまうため、眼内への移行は極めて少なく、生体における薬物の利用率は極めて小さいことが知られている。

10

20

30

40

50

【0003】

一般に、1回の点眼における点眼容量が増加されても眼における薬物効果はほとんど増強しないことが知られている。同一薬物濃度においては、1回の点眼容量を増加しても角膜前涙液層（PTF）中の薬物濃度を高めることにはならず、例えば、0.01%フルオレセイン溶液を5、10、20μl点眼してメニスカス（眼瞼縁）のフルオレセイン濃度を測定した結果では、見かけの初濃度は各点眼容量の間で有意差は認められず、さらに初濃度が点眼したフルオレセイン濃度の36～45%に過ぎないことから点眼された液が涙液と充分に混合する前にすみやかに結膜囊から排出されることも明らかにされている。また、0.5%ピロカルピン点眼剤を5、10、20、50μlと点眼容量を増加しても縮瞳効果はわずかに増える傾向を認めるだけで、各点眼容量間での効果の有意差は認められない（Makoto Sugaya et. al., Jpn. J. Ophthalmol. Vol.22: 127-141, 1978）。

10

【0004】

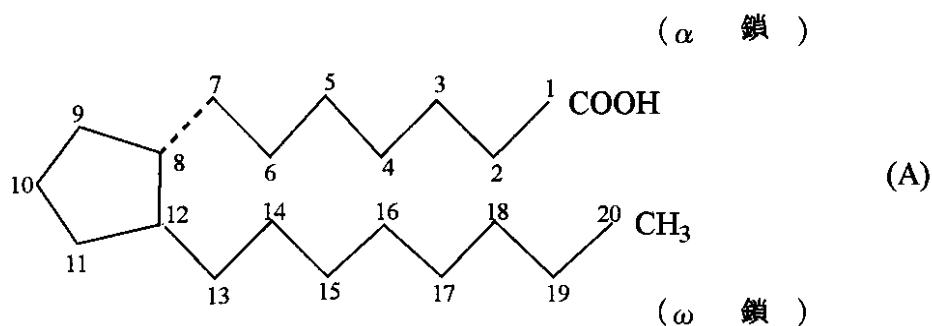
さらに、20μLを超える容量によってもチモロール点眼剤の治療効果は増強しないことが報告されている（DICP, The Annals of Pharmacotherapy, Vol.24, 1990）。

【0005】

プロスタグランジン類（以後プロスタグランジンはPG（類）として示す）はヒトおよび他の哺乳類の組織または器官に含有され、広範囲の生理学的活性を示す有機カルボン酸の1群である。天然に存在するPG類（天然PG類）は一般に、式（A）に示すプロスタン酸骨格を有する。

【化1】

20



30

【0006】

一方幾つかの天然PG類の合成類似体は修飾された骨格を持っている。天然PG類は5員環部分の構造特性によって、PG A類、PG B類、PG C類、PG D類、PG E類、PG F類、PG G類、PG H類、PG I類およびPG J類に分類され、さらに炭素鎖部分の不飽和結合の数と位置によって、

下付1:13, 14-不飽和-15-OH

下付2:5, 6-および13, 14-ジ不飽和-15-OH

下付3:5, 6-、13, 14-および17, 18-トリ不飽和-15-OH

の3つのタイプに分類される。

40

【0007】

さらに、PG F類は9位の水酸基の配置によって（水酸基がアルファー配置である）および（水酸基がベータ配置である）に分類される。

【0008】

PG E₁、PG E₂およびPG E₃は血管拡張、血圧降下、胃液分泌減少、腸管運動亢進、子宮収縮、利尿、気管支拡張および抗潰瘍活性をもつことが知られている。また、PG F₁、PG F₂およびPG F₃は血圧上昇、血管収縮、腸管運動亢進、子宮収縮、黄体退行および気管支収縮特性を有することが知られている。

【0009】

また、幾つかの15-ケト-PG類（すなわち、水酸基の代わりに15位にオキソ基を持つ）および13, 14-ジヒドロ-15-ケト-PG類は、天然PG類のインビボでの代

50

謝中に酵素の作用によって自然に產生する物質として知られている。さらに 15-ケト-PG 化合物は、米国特許第 5073569 号、米国特許第 5166174 号、米国特許第 5221763 号、米国特許第 5212324 号、米国特許第 5739161 号等の明細書（上記文献はいずれも引用により本明細書に含まれる）に記載されている。

【0010】

さらに幾つかの 15-ケト（すなわち、水酸基の代わりに 15 位にオキソ基を持つ）-PG 類および 13, 14-ジヒドロ-15-ケト-PG 類が眼圧下降作用を有し、高眼圧症および緑内障の処置に有効であることも知られている（米国特許第 5001153 号、米国特許 5151444 号、米国特許第 5166178 号、米国特許第 5212200 号、これらの文献はいずれも引用により本明細書に含まれる）。

10

【0011】

しかしながら、15-ケト-プロスタグランジン化合物が、点眼量の違いにより、眼圧下降作用にどのような影響を及ぼすかについては知られていない。

【発明の開示】

【0012】

本発明者は、15-ケト-プロスタグランジン化合物の生物活性について鋭意研究の結果、予想外にも一回の点眼容量を増加することにより眼圧下降作用が増強すること、また眼圧下降作用の持続時間も延長することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】

すなわち、本発明は、15-ケトプロスタグランジン化合物を有効成分として含有する点眼剤を特定容量以上点眼投与することを特徴とする高眼圧症および緑内障の対象の処置方法に関する。

20

【0014】

本発明は、高眼圧症および緑内障の処置を必要とする対象に、15-ケト-プロスタグランジン化合物を有効成分として含む点眼剤を 1 回 1 眼あたり少なくとも 20 μ L の容量を投与することを含む高眼圧症および緑内障の処置方法を提供する。

【0015】

本発明はさらに、高眼圧症および緑内障の処置を必要とする対象に、15-ケト-プロスタグランジン化合物を有効成分として含み、1 回 1 眼あたり少なくとも 20 μ L の容量を投与する、高眼圧症および緑内障の処置用点眼剤組成物を提供する。

30

【0016】

本発明はまた、高眼圧症および緑内障の処置用点眼剤組成物の製造のための 15-ケト-プロスタグランジン化合物の使用を提供し、ここで、該点眼剤組成物はそのような処置を必要とする対象に、1 回 1 眼あたり少なくとも 20 μ L の容量を投与される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明において、「15-ケト-プロスタグランジン化合物（以下「15-ケト-PG 化合物」と略称する）」とは、5員環の構造、鎖・鎖上の 2 重結合の数、その他置換基の存否および鎖上部分の変形にかかわりなく、プロスタン酸骨格の 15 位に水酸基の代わりにオキソ基を有する化合物のあらゆる誘導体またはアナログ（置換体を含む）を包含する。

40

【0018】

本発明の 15-ケト-PG 化合物の命名に際しては、前記式（A）に示したプロスタン酸の番号を用いる。

【0019】

前記式（A）は C-20 の基本骨格のものであるが、本発明の 15-ケト-PG 化合物では炭素数がこれによって限定されるものではない。即ち、式（A）において、PG 化合物の基本骨格を構成する炭素の番号はカルボン酸を 1 とし、5 員環に向かって順に 2 ~ 7 までを 鎖上の炭素に、8 ~ 12 までを 5 員環の炭素に、13 ~ 20 までを 鎖上に付しているが、炭素数が 鎖上で減少する場合、2 位から順次番号を抹消し、鎖上で増加する

50

場合 2 位にカルボキシル基(1 位)に代わる置換基がついたものとして命名する。同様に、炭素数が鎖上で減少する場合、20 位から炭素の番号を順次減じ、鎖上で増加する場合、21 番目以後の炭素原子は置換基として命名する。また、化合物の立体配置に関しては、特に断りのない限り、上記式(A)の有する立体配置に従うものとする。

【0020】

また、例えば PGD、PGE、PGF は、9 位および/または 11 位に水酸基を有する PG 化合物をいうが、本発明では、9 位および/または 11 位の水酸基に代えて他の基を有するものも包含する。これらの化合物を命名する場合、9-デヒドロキシ-9-置換-PG 化合物あるいは 11-デヒドロキシ-11-置換-PG 化合物の形で命名する。なお、水酸基の代わりに水素を有する場合は、単に 9-あるいは 11-デヒドロキシ化合物と称する。

【0021】

前述のように、本発明では 15-ケト-プロスタグランジン化合物の命名はプロスタン酸骨格に基づいて行うが、上記化合物がプロスタグランジンと類似の部分構造を有する場合には、簡略化のため「PG」の略名を利用することがある。この場合、鎖の骨格炭素数が 2 個延長された PG 化合物、すなわち 鎖の骨格炭素数が 9 である PG 化合物は、2-デカルボキシ-2-(2-カルボキシエチル)-15-ケト-PG 化合物と命名する。同様に 鎖の骨格炭素数が 11 である PG 化合物は、2-デカルボキシ-2-(4-カルボキシブチル)-15-ケト-PG 化合物と命名する。また、鎖の骨格炭素数が 2 個延長された PG 化合物、すなわち 鎖の骨格炭素数が 10 である PG 化合物は、15-ケト-20-エチル-PG 化合物と命名する。なお、命名はこれを IUPAC 命名法に基づいて行うことも可能である。

【0022】

本発明において用いられる 15-ケト-PG 類は 15 位に水酸基の代わりにオキソ基を有するあらゆる PG の誘導体またはアナログであり得、13-14 位に 1 つの 2 重結合を有する 15-ケト-PG タイプ 1 化合物類、13-14 位と 5-6 位に 2 つの 2 重結合を有する 15-ケト-PG タイプ 2 化合物類、5-6 位、13-14 位および 17-18 位に 3 つの 2 重結合を有する 15-ケト-PG タイプ 3 化合物類、あるいはこれらの化合物の 13-14 位の 2 重結合が単結合となった 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG 化合物類などが例示される。

【0023】

本発明に用い得る代表的な化合物の例は、15-ケト-PG タイプ 1、15-ケト-PG タイプ 2、15-ケト-PG タイプ 3、13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG タイプ 1、13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG タイプ 2、13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG タイプ 3 等およびそれらの誘導体またはアナログである。

【0024】

アナログ(置換体を含む)または誘導体の例は、上記 15-ケト-PG 化合物の鎖末端のカルボキシル基がエステル化された化合物、鎖末端の骨格炭素数が延長された化合物、生理学的に許容し得る塩、2-3 位の炭素結合が 2 重結合あるいは 5-6 位の炭素結合が 3 重結合を有する化合物、3 位、5 位、6 位、16 位、17 位、18 位、19 位および/または 20 位の炭素に置換基を有する化合物、9 位および/または 11 位の水酸基の代りに低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を有する化合物等である。

【0025】

本発明において 3 位、17 位、18 位および/または 19 位の炭素原子に結合する好適な置換基としては、例えば炭素数 1~4 のアルキル基があげられ、特にメチル基、エチル基があげられる。16 位の炭素原子に結合する好適な置換基としては、例えばメチル基、エチル基などの低級アルキル基、水酸基あるいは塩素、フッ素などのハロゲン原子、トリフルオロメチルフェノキシ等のアリールオキシ基があげられる。17 位の炭素原子の好適な置換基としては、メチル、エチルなどの低級アルキル、ヒドロキシ、塩素、フッ素等のハロゲン原子、トリフルオロメチルフェノキシなどのアリールオキシが挙げられる。20 位

10

20

30

40

50

の炭素原子に結合する好適な置換基としては、C 1 - 4 アルキルのような飽和または不飽和の低級アルキル基、C 1 - 4 アルコキシのような低級アルコキシ基、C 1 - 4 アルコキシ - C 1 - 4 アルキルのような低級アルコキシアルキルを含む。5 位の炭素原子の好適な置換基としては、塩素、フッ素などのハロゲン原子を含む。6 位の炭素原子の好適な置換基としては、カルボニル基を形成するオキソ基を含む。9 位および 11 位の炭素原子にヒドロキシ基、低級アルキルまたはヒドロキシ（低級）アルキル置換基を有する場合のこれらの基の立体配置は、またはそれらの混合物であってもかまわない。

【0026】

さらに、上記アナログは、鎖が天然の PG 類より短い化合物の鎖末端にアルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、フェニル基等の置換基を有するものであってもよい。

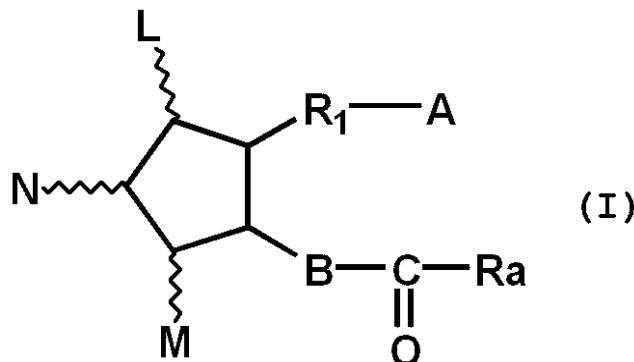
【0027】

特に好ましい化合物としては、13 - 14 位の炭素結合が単結合となった 13, 14 - ジヒドロ - 15 - ケト - PG 化合物、鎖末端が延長された化合物、および鎖末端に環構造を有する化合物があげられる。

【0028】

本発明で使用される好ましい化合物は下記式（I）で表される：

【化2】



【0029】

[式中、L、M および N は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキルまたはオキソ（ただし、L および M の基のうちの少なくとも 1 つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも 1 つの二重結合を有していてもよい）；

A は、-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOH またはそれらの官能性誘導体；

B は、-CH₂-CH₂-、-CH=CH- または -C=C-；

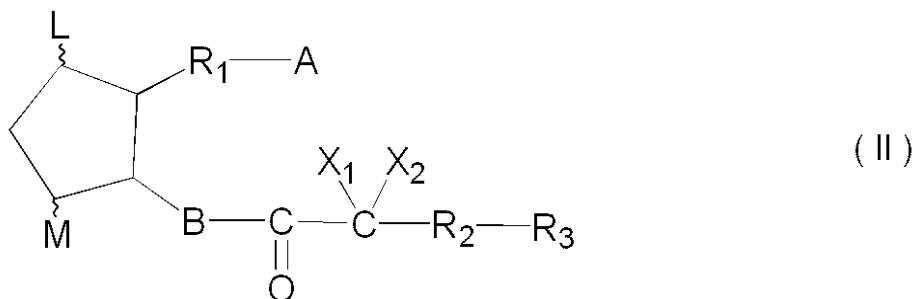
R₁ は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素における少なくとも 1 個の炭素原子は任意に酸素、窒素または硫黄原子によって置換されていてもよい；

Ra は、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環または複素環オキシで置換された、飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基；シクロ（低級）アルキル基；シクロ（低級）アルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；複素環基；複素環オキシ基]。

【0030】

上記化合物のうち、特に好ましい化合物の一群としては、式（II）で表されるものである：

【化3】



【0031】

[式中、LおよびMは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキソ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい)；Aは、-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体；Bは、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-または-C-C-；X₁およびX₂は、水素、低級アルキルまたはハロゲン；R₁は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素における少なくとも1個の炭素原子は任意に酸素、窒素または硫黄原子によって置換されていてもよい；R₂は、単結合または低級アルキレン；そして、R₃は、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環または複素環オキシ]。

【0032】

上記式中、R₁およびR_aにおける「不飽和」の語は、主鎖および/または側鎖の炭素原子間の結合として、少なくとも1つまたはそれ以上の2重結合および/または3重結合を孤立、分離または連続して含むことを意味する。通常の命名法に従って、連続する2つの位置間の不飽和は若い方の位置番号を表示することにより示し、連続しない2つの位置間の不飽和は両方の位置番号を表示して示す。

【0033】

「低～中級脂肪族炭化水素」の語は、炭素数1～14の直鎖または分枝鎖(ただし、側鎖は炭素数1～3のものが好ましい)を有する炭化水素を意味し、好ましくはR₁の場合炭素数1～10、特に6～10の炭化水素であり、R_aの場合炭素数1～10、特に1～8の炭化水素である。

【0034】

「ハロゲン」の語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

【0035】

「低級」の語は、特にことわりのない限り炭素原子数1～6を有する基を包含するものである。

【0036】

「低級アルキル」の語は、炭素原子数1～6の直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルを含む。

【0037】

「低級アルコキシ」の語は、低級アルキルが上述と同意義である低級アルキル-O-を意味する。

【0038】

「ヒドロキシ(低級)アルキル」の語は、少なくとも1つのヒドロキシ基で置換された上記のような低級アルキルを意味し、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-メチル-1-ヒドロキシエチルである。

【0039】

10

20

30

40

50

「低級アルカノイルオキシ」の語は、式 RCO-O-（ここで、RCO-は上記のような低級アルキルが酸化されて生じるアシル、例えばアセチル）で示される基を意味する。

【0040】

「シクロ（低級）アルキル」の語は、炭素原子3個以上を含む上記のような低級アルキル基が閉環して生ずる環状基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含む。

【0041】

「シクロ（低級）アルキルオキシ」の語は、シクロ（低級）アルキルが上述と同意義であるシクロ（低級）アルキル-O-を意味する。

【0042】

「アリール」の語は、非置換または置換されていてもよい芳香族炭化水素環基を包含し、好ましくは単環性の、例えばフェニル、トリル、キシリルが例示される。置換基としては、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル基（ここで、ハロゲン原子および低級アルキル基は前記の意味）が含まれる。

【0043】

「アリールオキシ」の語は、式 ArO-（ここで、Arは上記のようなアリール基）で示される基を意味する。

【0044】

「複素環」としては、置換されていてもよい炭素原子および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1乃至4個、好ましくは1乃至3個含む、5乃至14員、好ましくは5乃至10員の、単環式乃至3環式、好ましくは単環式の複素環基が例示される。複素環基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジニル基、2-ピロリニル基、ピロリジニル基、2-イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、2-ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、インドリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、ブリニル基、キナゾリニル基、カルバゾリル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズイミダゾリニル基、ベンゾチアゾリル基、フェノチアジニル基などが例示される。置換基としてはハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル基（ここで、ハロゲン原子および低級アルキル基は前記の意味）が例示される。

【0045】

「複素環オキシ」の語は、式 HcO-（ここでHcは上記のような複素環基）で示される基を意味する。

【0046】

Aの「官能性誘導体」の語は、塩（好ましくは、医薬上許容し得る塩）、エーテル、エステルおよびアミド類を含む。

【0047】

適当な「医薬上許容し得る塩」としては、慣用される非毒性塩を含み、例えば、無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩等）、アンモニウム塩、有機塩基との塩、例えばアミン塩（例えばメチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ベンジルアミン塩、ピペリジン塩、エチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）エタン塩、モノメチル-モノエタノールアミン塩、プロカイン塩、カフェイン塩等）、塩基性アミノ酸塩（例えばアルギニン塩、リジン塩等）、テトラアルキルアンモニウム塩等が挙げられる。これらの塩類は、例えば対応する酸および塩基から常套の反応によってまたは塩交換によって製造し得る。

【0048】

エーテルの例としてはアルキルエーテル、例えば、メチルエーテル、エチルエーテル、ブ

10

20

30

40

50

ロピルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、イソブチルエーテル、*t* - ブチルエーテル、ペンチルエーテル、1 - シクロプロピルエチルエーテル等の低級アルキルエーテル、オクチルエーテル、ジエチルヘキシルエーテル、ラウリルエーテル、セチルエーテル等の中級または高級アルキルエーテル、オレイルエーテル、リノレンイルエーテル等の不飽和エーテル、ビニルエーテル、アリルエーテル等の低級アルケニルエーテル、エチニルエーテル、プロピニルエーテル等の低級アルキニルエーテル、ヒドロキシエチルエーテル、ヒドロキシソプロピルエーテルのようなヒドロキシ(低級)アルキルエーテル、メトキシメチルエーテル、1 - メトキシエチルエーテル等の低級アルコキシ(低級)アルキルエーテル、および例えばフェニルエーテル、トシリルエーテル、*t* - ブチルフェニルエーテル、サリチルエーテル、3, 4 - ジメトキシフェニルエーテル、ベンズアミドフェニルエーテル等の所望により置換されたアリールエーテル、ベンジルエーテル、トリチルエーテル、ベンズヒドリルエーテル等のアリール(低級)アルキルエーテルが挙げられる。
10

【0049】

エステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、*t* - ブチルエステル、ペンチルエステル、1 - シクロプロピルエチルエステル等の低級アルキルエステル、ビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル、エチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル、ヒドロキシエチルエステルのようなヒドロキシ(低級)アルキルエステル、メトキシメチルエステル、1 - メトキシエチルエステル等の低級アルコキシ(低級)アルキルエステルのような脂肪族エステルおよび例えばフェニルエステル、トリルエステル、*t* - ブチルフェニルエステル、サリチルエステル、3, 4 - ジメトキシフェニルエステル、ベンズアミドフェニルエステル等の所望により置換されたアリールエステル、ベンジルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル等のアリール(低級)アルキルエステルが挙げられる。
20

【0050】

Aのアミドとは、式 - C O N R ' R '' で示される基を意味し、ここで R ' および R '' はそれぞれ、水素、低級アルキル、アリール、アルキル - またはアリール - スルホニル、低級アルケニル、低級アルキニルであり、例えば、メチルアミド、エチルアミド、ジメチルアミド、ジエチルアミド等の低級アルキルアミド、アニリド、トルイジド等のアリールアミド、メチルスルホニルアミド、エチルスルホニルアミド、トリルスルホニルアミド等のアルキル - もしくはアリール - スルホニルアミド等が挙げられる。
30

【0051】

好ましいLおよびMの例は、ヒドロキシであり、いわゆるPGFタイプと称される5員環構造を有するものである。

【0052】

好ましいAの例は、- C O O H 、その医薬上許容し得る塩、エステル、アミドである。

【0053】

好ましいBの例は、- C H₂ - C H₂ - であり、いわゆる13, 14 - ジヒドロタイプと称される構造を有するものである。

【0054】

好ましいX₁ およびX₂ の例は少なくとも一方がハロゲンであり、好ましくは両方がハロゲンである。特に好ましくはフッ素であり、いわゆる16, 16 - ジフルオロタイプと称される構造を有するものである。
40

【0055】

好ましいR₁ は炭素数1 ~ 10の炭化水素であり、特に好ましくは6 ~ 10の炭化水素である。さらに、脂肪族炭化水素における少なくとも1個の炭素原子は任意に酸素、窒素または硫黄で置換されていてもよい。

【0056】

R₁ の具体例としては、例えば、次のものが挙げられる。

- C H₂ - ,
50

- C H₂ - C H = C H - C H₂ - C H₂ - C H₂ - ,
 - C H₂ - C H₂ - C H₂ - C H₂ - C H = C H - ,
 - C H₂ - C C - C H₂ - C H₂ - C H₂ - ,
 - C H₂ - C H₂ - C H₂ - C H₂ - C H (C H₃) - C H₂ - ,
 - C H₂ - C H₂ - C H₂ - C H₂ - O - C H₂ - ,
 - C H₂ - C H = C H - C H₂ - O - C H₂ - ,
 - C H₂ - C C - C H₂ - O - C H₂ - ,
 - C H₂ - ,
 - C H₂ - C H = C H - ,
 - C H₂ - C C - C H₂ - C H₂ - C H₂ - C H₂ - ,
 - C H₂ - C H (C H₃) - C H₂ - ,
 - C H₂ - ,
 - C H₂ - C H = C H - C H₂ - ,
 - C H₂ - C C - C H₂ - ,
 - C H₂ - C H (C H₃) - C H₂ -
 など。

【0057】

好みしい R_a は炭素数 1 ~ 10 の炭化水素であり、特に好みしくは炭素数 1 ~ 8 の炭化水素であり、さらに炭素数 1 の側鎖を 1 または 2 有していてもよい。 20

【0058】

上記式 (I) および (II) 中、環、および / または 鎖の配置は、天然の PG 類の配置と同様かまたは異なっていてもよい。しかしながら、本発明は、天然の配置を有する化合物および非天然の配置を有する化合物の混合物も包含する。

【0059】

本発明の典型的な化合物の例は、13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-低級アルキル-プロスタグラニン F 化合物、13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-プロスタグラニン F 化合物およびその誘導体あるいはアナログである。 30

【0060】

本発明で用いる 15-ケト-PG 化合物において、11 位のヒドロキシと 15 位のオキソ間のヘミアセタール形成により、ケト-ヘミアセタール平衡を生ずる場合がある。

【0061】

このような互変異性体が存在する場合、両異性体の存在比率は他の部分の構造または置換基の種類により変動し、場合によっては一方の異性体が圧倒的に存在することもあるが、本発明においてはこれら両者を含むものとし、このような異性体の存在の有無にかかわりなくケト型の構造式または命名法によって化合物を表わすことがあるが、これは便宜上のものであってヘミアセタール型の化合物を排除しようとするものではない。

【0062】

本発明においては、個々の互変異性体、その混合物または光学異性体、その混合物、ラセミ体、その他の立体異性体等の異性体も、同じ目的に使用することが可能である。

【0063】

本発明に使用する化合物のあるものは、米国特許第 5 0 7 3 5 6 9 号、米国特許第 5 1 6 6 1 7 4 号、米国特許第 5 2 2 1 7 6 3 号、米国特許第 5 2 1 2 3 2 4 号、米国特許第 5 7 3 9 1 6 1 号、米国特許出願第 0 9 0 1 1 2 1 8 号（これらの文献はいずれも引用により本願明細書に含まれる）等に記載の方法によって製造し得る。

【0064】

本発明にいう「処置」には、予防、治療、症状の軽減、症状の減退、進行停止等、あらゆる管理が含まれる。

【0065】

本発明において、「そのような処置を必要とする対象」の語は、例えば緑内障や高眼圧症などの眼圧の下降が望まれる疾患に罹患したかあるいはそのような疾患に罹患しやすい対象を意味する。対象は、ヒトを含むあらゆる哺乳類対象で有り得る。

【0066】

本発明によると、有効成分として上記の15-ケト-プロスタグランジン化合物を含み、さらに点眼投与に好適な希釈剤を含む点眼剤組成物が調製、投与される。該点眼剤組成物は眼科分野で公知の方法によって製造すればよい。例えば、組成物は、有効成分を無菌の水溶液、例えば生理食塩水、緩衝液等に溶解または懸濁させることによって調製し、眼科用溶液または懸濁液としてもよい。あるいは、成分を乾式混合して得た粉末組成物として提供し、使用時に眼科投与に好適な水溶液に溶解する組成物とすることもできる。

10

【0067】

点眼剤組成物は、例えば、E P - A - 0 4 0 6 7 9 1 (この参考文献は引用により本願明細書に含まれる)に記載のようなものとすることが好ましい。

【0068】

所望により等張化剤(例えば塩化ナトリウムなど)、緩衝剤(例えばホウ酸、リン酸-水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなど)、保存剤(例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノールなど)、増粘剤(例えば乳糖、マンニトール、マルトースなどの糖類、例えばヒアルロン酸ナトリウム、ヒアルロン酸カリウム等のヒアルロン酸もしくはその塩、例えばコンドロイチン硫酸等のムコ多糖類、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、架橋ポリアクリル酸塩など)のような点眼剤に通常用いられる添加剤を組成物に加えてもよい。

20

【0069】

本発明の点眼剤組成物は、保存剤を含まない無菌の1回使いきり型のユニット・ドーズ・タイプとして製剤化することも可能である。

【0070】

本発明において用いられる点眼剤の有効成分の濃度および投与回数は、使用する有効成分、動物またはヒト等のような対象の種類、処置すべき対象の年齢、体重、性別、処置されるべき症状、所望の治療効果、投与方法、処置期間等により異なり、適宜適切な濃度および投与回数を選択しうる。例えば本発明の好適な15-ケト-プロスタグランジン化合物の1つであるイソプロピルウノプロストンの場合、通常、成人に対して、0.01~1.0%、好ましくは0.05~0.5%含有する点眼剤を少なくとも1日1回以上投与することができる。

30

【0071】

本発明は、下記実施例に示す通り、同一有効成分濃度においても、一回の点眼容量を増加することにより眼圧下降作用が増強すること、また眼圧下降作用の持続時間も延長することを見出したものである。したがって、本発明における一回の点眼容量は、一眼あたり、少なくとも20μLを超える容量、好ましくは25μL以上、より好ましくは30μL以上、さらに好ましくは35μL以上で用いられる。

40

【0072】

本発明によると、1回の投与容量の上限は特に制限されない。上限は一眼あたり、約60μLとすることができます。

【0073】

点眼剤の1回投与容量は通常の方法により調整でき、たとえば、好適な容器または点眼容器により、所望の容量を投薬できる。

【0074】

したがって、本発明はまた、1回点眼容量が一眼あたり少なくとも20μL、好ましくは少なくとも25μL、より好ましくは少なくとも30μL、さらに好ましくは少なくとも35μLである点眼容器に入れられた、上記組成物を含む点眼剤製品を提供する。

【0075】

50

本発明の別の態様として、一回の点眼容量が 20 μ Lまでの場合は、「一回投与」は、一回に 2 ~ 3 滴の点眼とすることもできる。このような態様によっても、本発明と同様の効果を得ることが可能となる。

【0076】

本発明においては、1種類の有効成分を単独で点眼剤組成物に含めることもできるし、また2種類以上の有効成分を併用して含めることもできる。複数の有効成分を併用する場合には、各々の含有量は、それらの治療効果や安全性等を考慮して適宜増減することができる。

【0077】

更に、点眼剤組成物においては、本発明の目的に反しない限り、他の薬理活性成分を適宜含有させることもできる。 10

【0078】

以下、本発明を実施例により、さらに詳細に説明するが、これは本発明を限定するものではない。

【実施例1】

【0079】

試験方法

白色家兎の片眼に、イソプロピルウノプロストン点眼液 0.12%(レスキュラ(登録商標)点眼液 0.12%)あるいはマレイン酸チモロール点眼液 0.5%(チモプトール(登録商標)点眼液 0.5%)を 20 μ L/眼または 40 μ L/眼で単回点眼した。対照群には生理食塩液を点眼した。点眼前および点眼 1、2、4、6、8 時間後に 0.4% 塩酸オキシブロカイン(0.4% ベノキシール(登録商標)液、参天製薬株式会社、大阪、日本)による点眼麻酔下で、空圧圧平式眼圧計(Applanation PneumatographTM、Alcon Laboratories Inc., TX, USA)を用いて眼圧を測定した。 20

【0080】

結果

眼圧測定結果を図1および図2に示す。

【0081】

イソプロピルウノプロストン点眼液 20 μ L/眼および 40 μ L/眼の点眼により、眼圧下降が認められた。イソプロピルウノプロストン点眼液 20 μ L/眼投与群および 40 μ L/眼投与群ともに眼圧の最大眼圧下降は点眼 2 時間後に見られ、それぞれ 3.5 ± 0.6 および 4.6 ± 0.6 mmHg であった。20 μ L/眼投与群では、点眼 2 時間後に眼圧最大下降を示し、点眼 6 時間後に眼圧は元の水準に戻った。一方、40 μ L/眼投与群では、点眼 2 時間後に 20 μ L/眼投与群より大きい眼圧最大下降を示し、点眼 6 時間後においても眼圧下降作用が持続した。イソプロピルウノプロストン点眼液 40 μ L/眼投与群の眼圧下降は、点眼 2 時間後から点眼 6 時間後まで、20 μ L/眼投与群の眼圧下降に比べ $1.0 \sim 1.3$ mmHg 大きかった。イソプロピルウノプロストン点眼液の投与では、点眼容量に依存し眼圧下降作用の増大と作用持続時間の延長が認められた。 30

【0082】

一方、マレイン酸チモロール点眼液投与では、20 μ L/眼および 40 μ L/眼点眼後の眼圧下降は同等であった。マレイン酸チモロール点眼液 20 μ L/眼および 40 μ L/眼点眼群ともに眼圧の最大眼圧下降は点眼 1 時間後に見られ、それぞれ 2.9 ± 0.8 および 3.0 ± 0.6 mmHg であった。マレイン酸チモロール点眼液の投与では、点眼容量を増加しても眼圧下降作用の増大や作用持続時間の延長は認められなかった。 40

【0083】

以上の結果は、マレイン酸チモロール点眼液の眼圧下降作用は点眼容量を増加しても増大しないが、イソプロピルウノプロストン点眼液の眼圧下降作用は点眼容量を増すことにより増大し、眼圧下降作用の持続時間も延長することを示している。

【実施例2】

【0084】

試験方法

白色家兎の片眼に、イソプロピルウノプロストン点眼液0.12%(レスキュラ(登録商標)点眼液0.12%)を30μL/眼、40μL/眼、50μL/眼または60μL/眼で単回点眼した。対照群には媒体30μL/眼を点眼した。点眼前および点眼6時間後に0.4%塩酸オキシブロカイン(0.4%ベノキシール(登録商標)液、参天製薬株式会社)による点眼麻酔下で、空圧圧平式眼圧計(Aplanation PneumatonomographTM、Alcon Laboratories Inc.)を用いて眼圧を測定した。

【0085】

結果

処置前から投与6時間後の眼圧変化の結果を表1に示す。

【0086】

イソプロピルウノプロストン点眼液30μL/眼、40μL/眼、50μL/眼または60μL/眼の投与後の眼圧下降効果は、容量依存的に増大した。

【0087】

以上の結果は、イソプロピルウノプロストン点眼液の点眼容量を増加すると、眼圧下降効果が増大することを示す。

【0088】

【表1】

表1：白色家兎の眼圧に対する

イソプロピルウノプロストン点眼液の効果
(△眼圧 (mmHg))

| 群 | n | △眼圧 (mmHg) |
|-------------|---|------------|
| 媒体 30 μL | 6 | 2.0 ± 0.7 |
| レスキュラ 30 μL | 7 | -0.9 ± 0.7 |
| レスキュラ 40 μL | 6 | -1.8 ± 1.6 |
| レスキュラ 50 μL | 6 | -2.7 ± 0.8 |
| レスキュラ 60 μL | 6 | -3.5 ± 0.8 |

(平均 ± SE)

10

20

30

【図面の簡単な説明】

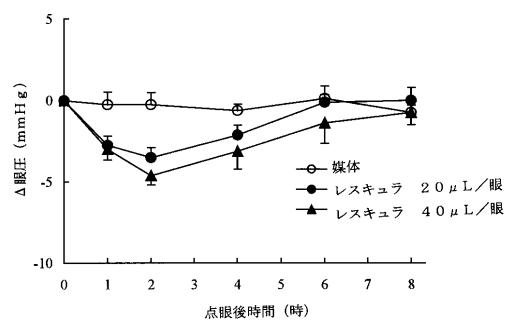
【0089】

【図1】図1は、白色家兎 (n = 8) におけるイソプロピルウノプロストン点眼剤の眼圧 (眼圧 : mmHg) に対する効果を表す。

【図2】図2は、白色家兎 (n = 8) におけるマレイン酸チモール点眼剤の眼圧 (眼圧 : mmHg) に対する効果を表す

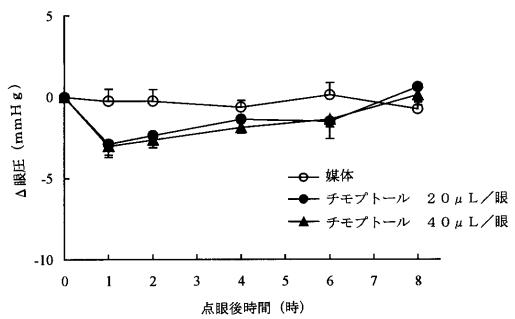
【図1】

Fig. 1



【図2】

Fig. 2



【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 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092098 A1(51) International Patent Classification¹: A61K 31/5575,
A61P 27/06

(21) International Application Number: PCT/JP02/04600

(22) International Filing Date: 13 May 2002 (13.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/290,355 14 May 2001 (14.05.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): SU-
CAMPO AG [CH/CH]; Graben 5, CH-6300 Zug (CH).(81) Designated States (national): AL, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, FE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

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

(74) Agents: AOYAMA, Tamotsu et al.; AOYAMA & PART-
NERS, IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku, Os-
aka-shi, Osaka 540-0001 (JP).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/092098 A1

(54) Title: METHOD FOR TREATING OCULAR HYPERTENSION AND GLAUCOMA

(55) Abstract: A method for treating ocular hypertension and glaucoma, which comprises an administration of eye drops comprising a 15-keio-prostaglandin compound as an active ingredient to a subject in need of such treatment in a single administration volume of at least 20μl/ml/eye is disclosed. According to the present method, the intraocular pressure reducing effect of the compound is surprisingly augmented.

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

1

DESCRIPTION

METHOD FOR TREATING OCULAR HYPERTENSION AND GLAUCOMA

5 Technical Field

The present invention relates to a method for treating ocular hypertension and glaucoma characterized by ocular administration of eye drops comprising a 15-keto-prostagladin compound as an active ingredient in a 10 specified volume or more.

RELATED ART

As one method for treating ophthalmic diseases, it is a common practice to formulate pharmacologically active ingredients effective for the treatment of these diseases 15 into eye drops, eye ointments or the like and topically apply such preparations onto a cornea, conjunctiva and the like. The administered drug, after being mixed with lacrimal fluid, mainly permeates the cornea and goes into the eyes. However, it is known that the administered drug 20 is discharged from the conjunctival sac so speedily that a very small volume of it goes into the eyes, resulting in a very small availability of the drug within the living body.

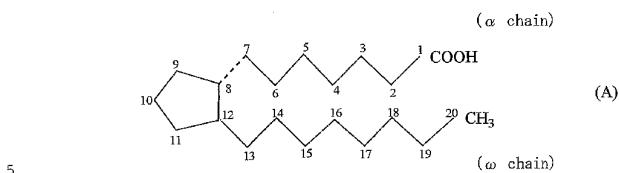
It is generally known that increase in a single administration volume will hardly increase the 25 pharmacological efficacy within the eyes. In the same drug

concentration, the increase in the single administration volume will not increase the concentration of the drug within a precorneal tear film (PTF). For example, when 0.01% fluorescein solution is administered in different 5 administration volumes (5, 10 and 20 μ L) and their respective fluorescein concentrations in a meniscus (eyelid margin) are measured, no significant difference is observed in an apparent initial concentration among each administration volume. Further, since the initial 10 concentration is no more than 36 - 45% of the concentration of the administered fluorescein, it has been revealed that the administered solution, prior to full mixture with the lacrimal fluid, is speedily discharged from the conjunctival sac. Furthermore, when 0.5% pilocarpine eye 15 drops are administered in increased volumes (5, 10, 20 and 50 μ L), miotic effects tend to increase only slightly. There is no significant difference in the effects among each administration volume (Makoto Sugaya et. al., Jpn. J. Ophthalmol. Vol.22: 127-141,1978).

20 Furthermore, it is reported that there was no increase in the therapeutic effect of timolol eye drop with a volume greater than 20 μ L (DICP, The Annals of Pharmacotherapy, Vol.24, 1990).

25 Prostaglandins (hereinafter, referred to as PG(s)) are members of class of organic carboxylic acids, which are

contained in tissues or organs of human or other mammals, and exhibit a wide range of physiological activity. PGs found in nature (primary PGs) generally have a prostanoic acid skeleton as shown in the formula (A):



On the other hand, some of synthetic analogues of primary PGs have modified skeletons. The primary PGs are classified to PGAs, PGBs, PGCs, PGDs, PGEs, PGFs, PGGs, PGHs, PGIs and PGJs according to the structure of the five-membered ring moiety, and further classified into the following three types by the number and position of the unsaturated bond at the carbon chain moiety:

Subscript 1: 13,14-unsaturated-15-OH
 Subscript 2: 5,6- and 13,14-diunsaturated-15-OH
 Subscript 3: 5,6-, 13,14-, and 17,18-triunsaturated-15-OH.

Further, the PGFs are classified, according to the configuration of the hydroxyl group at the 9-position, into α type (the hydroxyl group is of an α-configuration) and β type (the hydroxyl group is of a β-configuration).

PGE₁, PGE₂, and PGE, are known to have vasodilation,

hypotension, gastric secretion decreasing, intestinal tract movement enhancement, uterine contraction, diuretic, bronchodilation and anti ulcer activities. PGF_{1 α} , PGF_{2 α} and PGF_{3 α} have been known to have hypertension, vasoconstriction, 5 intestinal tract movement enhancement, uterine contraction, lutein body atrophy and bronchoconstriction activities.

In addition, some 15-keto PGs (i.e. those having an oxo group at position 15 in place of the hydroxy group) and 13,14-dihydro-15-keto-PGs are known as substances naturally 10 produced by enzymatic reactions during in vivo metabolism of primary PGs. 15-keto PG compound have been disclosed in the specification of USP Nos. 5,073,569, 5,166,174, 5,221,763, 5,212,324 and 5,739,161 (These cited references are herein incorporated by reference).

15 Moreover, it is known that some 15-keto (i.e., having oxo at the 15-position instead of hydroxy)-PGs and 13,14-dihydro-15-keto-PGs have intraocular pressure 20 reducing effects and are effective for the treatment of ocular hypertension and glaucoma (US Patent Nos. 5,001,153; 5,151,444; 5,166,178 and 5,212,200. These publications are incorporated herein by reference).

However, it is not yet known how the 15-keto-prostaglandin compound affects the IOP reducing effects when it is administered in different volumes.

25 Disclosure of Invention

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

The present inventor has conducted intensive studies on biological activities of the 15-keto-prostaglandin compound and have surprisingly found that the increase in the single administration volume will increase the IOP reducing effect and extend the retention time of the IOP reducing effect, which has resulted in the completion of 5 the present invention.

Accordingly, the present invention relates to a method for treating a subject having ocular hypertension and 10 glaucoma characterized by ocular administration of eye drops comprising a 15-keto-prostaglandin compound as an active ingredient in a specified volume or more.

The present invention provides a method for treating ocular hypertension and glaucoma, which comprises an 15 administration of eye drops comprising a 15-keto-prostaglandin compound as an active ingredient to a subject in need of such treatment in a single administration volume of at least 20μL/eye.

In another aspect of the invention, the present 20 invention provides an eye drop composition for treating ocular hypertension and glaucoma which comprises a 15-keto-prostaglandin compound as its active ingredient, which is administrated to a subject in need of such treatment in a single administration volume of at least 20μL/eye.

25 In further aspect of the invention, the present

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

invention provides use of a 15-keto-prostaglandin compound for manufacturing an eye drop composition for treating ocular hypertension and glaucoma, wherein the eye drop composition is administrated to a subject in need of such treatment in a single administration volume of at least 20 μ L/eye.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig 1. represents effect of isopropyl unoprostone eye drops on intraocular pressure (Δ IOP:mmHg) in albino rabbits (n=8)

Fig 2. represents effect of timolol maleate eye drops on intraocular pressure (Δ IOP:mmHg) in albino rabbits (n=8)

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In the present invention, the "15-keto-prostaglandin compound" (hereinafter, referred to as "15-keto-PG compound") may include any of derivatives or analogs (including substituted derivatives) of a compound having an oxo group at 15-position of the prostanoic acid skeleton instead of the hydroxy group, irrespective of the configuration of the five-membered ring, the number of double bonds, presence or absence of a substituent, or any other modification in the α or ω chain.

The nomenclature of the 15-keto-PG compounds used herein is based on the numbering system of the prostanoic acid represented in the above formula (A).

The formula (A) shows a basic skeleton of the C-20 carbon atoms, but the 15-keto-PG compounds in the present invention are not limited to those having the same number of carbon atoms. In the formula (A), the numbering of the 5 carbon atoms which constitute the basic skeleton of the PG compounds starts at the carboxylic acid (numbered 1), and carbon atoms in the α -chain are numbered 2 to 7 towards the five-membered ring, those in the ring are 8 to 12, and those in the ω -chain are 13 to 20. When the number of 10 carbon atoms is decreased in the α -chain, the number is deleted in the order starting from position 2; and when the number of carbon atoms is increased in the α -chain, compounds are named as substitution compounds having 15 respective substituents at position 2 in place of the carboxy group (C-1). Similarly, when the number of carbon atoms is decreased in the ω -chain, the number is deleted in the order starting from position 20; and when the number of carbon atoms is increased in the ω -chain, the carbon atoms beyond position 20 are named as substituents. 20 Stereochemistry of the compounds is the same as that of the above formula (A) unless otherwise specified.

In general, each of the terms PGD, PGE and PGF represents a PG compound having hydroxy groups at positions 25 9 and/or 11, but in the present specification, these terms also include those having substituents other than the

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

8

hydroxy group at positions 9 and/or 11. Such compounds are referred to as 9-dehydroxy- 9-substituted-PG compounds or 11-dehydroxy-11-substituted-PG compounds. A PG compound having hydrogen in place of the hydroxy group is simply 5 named as 9- or 11-dehydroxy compound.

As stated above, the nomenclature of the 15-keto-prostaglandin compounds is based on the prostanoic acid skeleton. However, in case the compound has a similar 10 partial construction as a prostaglandin, the abbreviation of "PG" may be used. Thus, a PG compound of which α -chain is extended by two carbon atoms, that is, having 9 carbon atoms in the α -chain is named as 2-decarboxy-2-(2-carboxyethyl)-15-keto- PG compound. Similarly, a PG compound having 11 carbon atoms in the α -chain is named as 15 15-decarboxy-2-(4-carboxybutyl)- 15-keto-PG compound. Further, a PG compound of which ω -chain is extended by two 20 carbon atoms, that is, having 10 carbon atoms in the ω -chain is named as 15-keto-20-ethyl-PG compound. These compounds, however, may also be named according to the IUPAC nomenclatures.

The 15-keto-PGs used in the present invention may include any PG derivatives or analogs insofar as having an oxo group at position 15 in place of the hydroxy group. Accordingly, for example, a 15-keto-PG type 1 compound 25 having a double bond at 13-14 position, a 15-keto-PG type 2

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

9

compound having two double bond at 13-14 and 5-6 position, a 15-keto-PG type 3 compound having three double bond at 5-6, 13-14 and 17-18 position, 13,14-dihydro-15-keto-PG compound wherein the double bond at 13-14 position is 5 single bond.

Typical examples of the compounds used in the present invention include 15-keto-PG type 1, 15-keto-PG type 2, 15-keto-PG type 3, 13,14-dihydro-15-keto-PG type 1, 13,14-dihydro-15-keto-PG type 2, 13,14-dihydro-15-keto-PG type 3 and the derivatives or analogs thereof.

Examples of the analogs (including substituted derivatives) or derivatives include a 15-keto-PG compound of which carboxy group at the end of α -chain is esterified; a compound of which α -chain is extended; physiologically acceptable salt thereof; a compound having a double bond at 2-3 position or a triple bond at position 5-6, a compound having substituent(s) at position 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 and/or 20; and a compound having lower alkyl or a hydroxy (lower) alkyl group at position 9 and/or 11 in place of the 20 hydroxy group.

According to the present invention, preferred substituents at position 3, 17, 18 and/or 19 include alkyl having 1-4 carbon atoms, especially methyl and ethyl. Preferred substituents at position 16 include lower alkyl such as methyl and ethyl, hydroxy, halogen atoms such as

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

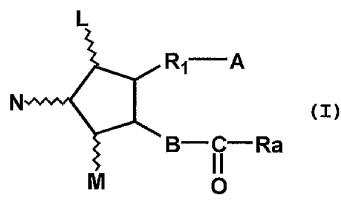
10

chlorine and fluorine, and aryloxy such as trifluoromethylphenoxy. Preferred substituents at position 17 include lower alkyl such as methyl and ethyl, hydroxy, halogen atoms such as chlorine and fluorine, aryloxy such as trifluoromethylphenoxy. Preferred substituents at position 20 include saturated or unsaturated lower alkyl such as C1-4 alkyl, lower alkoxy such as C1-4 alkoxy, and lower alkoxy alkyl such as C1-4 alkoxy-C1-4 alkyl. Preferred substituents at position 5 include halogen atoms such as chlorine and fluorine. Preferred substituents at position 6 include an oxo group forming a carbonyl group. Stereochemistry of PGs having hydroxy, lower alkyl or hydroxy(lower)alkyl substituent at position 9 and 11 may be α , β or a mixture thereof.

Further, the above analogs may be compounds having an alkoxy, cycloalkyl, cycloalkyloxy, phenoxy or phenyl group at the end of the ω -chain where the chain is shorter than the primary PGs.

Especially preferred compounds include a 13,14-dihydro-15-keto-PG compound which has a single bond at position 13-14; a compound of which ω -chain is extended; a compound having a ring structure at the ω -chain end.

A preferred compounds used in the present invention is represented by the formula (I):



wherein,

L, M and N are hydrogen atom, hydroxy, halogen atom, lower alkyl, hydroxy(lower)alkyl, or oxo, wherein at least one of L and M is a group other than hydrogen, and the 5 five-membered ring may have at least one double bond;

A is $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ or a functional derivative thereof;

B is $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

10 R₁ is a saturated or unsaturated bivalent lower to medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or heterocyclic group and at least one of carbon atom in the aliphatic hydrocarbon is optionally substituted by oxygen, nitrogen or sulfur atom; and

15 Ra is a saturated or unsaturated lower to medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen atom, oxo, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, cyclo(lower)alkyl, cyclo(lower)alkyloxy, aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group;

WO 02/092098

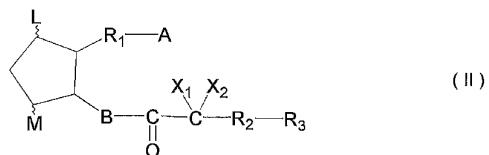
PCT/JP02/04600

12

cyclo(lower)alkyl; cyclo(lower)alkyloxy; aryl; aryloxy; heterocyclic group; heterocyclic-oxo group.

A group of particularly preferable compounds among the above described compounds is represented by the formula

5 (II) :



wherein L and M are hydrogen atom, hydroxy, halogen atom, lower alkyl, hydroxy(lower)alkyl or oxo, wherein at least one of L and M is a group other than hydrogen, and 10 the five-membered ring may have at least one double bond;

A is $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ or a functional derivative thereof;

B is $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

X₁ and X₂ are hydrogen, lower alkyl, or halogen;

15 R₁ is a saturated or unsaturated bivalent lower to medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or heterocyclic group and at least one of carbon atom in the aliphatic hydrocarbon is optionally substituted by oxygen, nitrogen or sulfur atom;

20 R₂ is a single bond or lower alkylene; and

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

R_3 is lower alkyl, lower alkoxy, cyclo(lower)alkyl, cyclo(lower)alkyloxy, aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group.

In the above formula, the term "unsaturated" in the 5 definitions for R_1 and R_2 is intended to include at least one or more double bonds and/or triple bonds that are isolatedly, separately or serially present between carbon atoms of the main and/or side chains. According to the usual nomenclature, an unsaturated bond between two serial 10 positions is represented by denoting the lower number of the two positions, and an unsaturated bond between two distal positions is represented by denoting both of the positions.

The term "lower to medium aliphatic hydrocarbon" 15 refers to a straight or branched chain hydrocarbon group having 1 to 14 carbon atoms (for a side chain, 1 to 3 carbon atoms are preferable) and preferably 1 to 10, especially 6 to 10 carbon atoms for R_1 and 1 to 10, especially 1 to 8 carbon atoms for R_2 .

20 The term "halogen atom" covers fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "lower" throughout the specification is intended to include a group having 1 to 6 carbon atoms unless otherwise specified.

25 The term "lower alkyl" refers to a straight or

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

branched chain saturated hydrocarbon group containing 1 to 6 carbon atoms and includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl and hexyl.

5 The term "lower alkoxy" refers to a group of lower alkyl-O-, wherein lower alkyl is as defined above.

The term "hydroxy(lower)alkyl" refers to a lower alkyl as defined above which is substituted with at least one hydroxy group such as hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl and 1-methyl-1-hydroxyethyl.

10 The term "lower alkanoyloxy" refers to a group represented by the formula RCO-O-, wherein RCO- is an acyl group formed by oxidation of a lower alkyl group as defined above, such as acetyl.

15 The term "cyclo(lower)alkyl" refers to a cyclic group formed by cyclization of a lower alkyl group as defined above but contains three or more carbon atoms, and includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

20 The term "cyclo(lower)alkyloxy" refers to the group of cyclo(lower)alkyl-O-, wherein cyclo(lower)alkyl is as defined above.

25 The term "aryl" may include unsubstituted or substituted aromatic hydrocarbon rings (preferably monocyclic groups), for example, phenyl, tolyl, xylyl.

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

Examples of the substituents are halogen atom and halo(lower)alkyl, wherein halogen atom and lower alkyl are as defined above.

The term "aryloxy" refers to a group represented by 5 the formula ArO- , wherein Ar is aryl as defined above.

The term "heterocyclic group" may include mono- to tri-cyclic, preferably monocyclic heterocyclic group which is 5 to 14, preferably 5 to 10 membered ring having optionally substituted carbon atom and 1 to 4, preferably 1 10 to 3 of 1 or 2 type of hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom. Examples of the heterocyclic group include furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, 15 pyrimidyl, pyrazinyl, 2-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidino, piperazinyl, morpholino, indolyl, benzothienyl, quinolyl, isoquinolyl, purinyl, quinazolinyl, carbazolyl, acridinyl, phenanthridinyl, benzimidazolyl, 20 benzimidazolinyl, benzothiazolyl, phenothiazinyl. Examples of the substituent in this case include halogen, and halogen substituted lower alkyl group, wherein halogen atom and lower alkyl group are as described above.

The term "heterocyclic-oxy group" means a group 25 represented by the formula HcO- , wherein Hc is a

heterocyclic group as described above.

The term "functional derivative" of A includes salts (preferably pharmaceutically acceptable salts), ethers, esters and amides.

5 Suitable "pharmaceutically acceptable salts" include conventionally used non-toxic salts, for example a salt with an inorganic base such as an alkali metal salt (such as sodium salt and potassium salt), an alkaline earth metal salt (such as calcium salt and magnesium salt), an ammonium salt; or a salt with an organic base, for example, an amine salt (such as methylamine salt, dimethylamine salt, cyclohexylamine salt, benzylamine salt, piperidine salt, ethylenediamine salt, ethanolamine salt, diethanolamine salt, triethanolamine salt, triis(hydroxymethylamino)ethane 15 salt, monomethyl- monoethanolamine salt, procaine salt and caffeine salt), a basic amino acid salt (such as arginine salt and lysine salt), tetraalkyl ammonium salt and the like. These salts may be prepared by a conventional process, for example from the corresponding acid and base or by salt 20 interchange.

Examples of the ethers include alkyl ethers, for example, lower alkyl ethers such as methyl ether, ethyl ether, propyl ether, isopropyl ether, butyl ether, isobutyl ether, t-butyl ether, pentyl ether and 1-cyclopropyl ethyl ether; and medium or higher alkyl ethers such as octyl 25

ether, diethylhexyl ether, lauryl ether and cetyl ether; unsaturated ethers such as oleyl ether and linolenyl ether; lower alkenyl ethers such as vinyl ether, allyl ether; lower alkynyl ethers such as ethynyl ether and propynyl ether; hydroxy(lower)alkyl ethers such as hydroxyethyl ether and hydroxyisopropyl ether; lower alkoxy (lower)alkyl ethers such as methoxymethyl ether and 1-methoxyethyl ether; optionally substituted aryl ethers such as phenyl ether, tosyl ether, t-butylphenyl ether, salicyl ether, 3,4-di-methoxyphenyl ether and benzamidophenyl ether; and aryl(lower)alkyl ethers such as benzyl ether, trityl ether and benzhydryl ether.

Examples of the esters include aliphatic esters, for example, lower alkyl esters such as methyl ester, ethyl ester, propyl ester, isopropyl ester, butyl ester, isobutyl ester, t-butyl ester, pentyl ester and 1-cyclopropylethyl ester; lower alkenyl esters such as vinyl ester and allyl ester; lower alkynyl esters such as ethynyl ester and propynyl ester; hydroxy(lower)alkyl ester such as hydroxyethyl ester; lower alkoxy (lower) alkyl esters such as methoxymethyl ester and 1-methoxyethyl ester; and optionally substituted aryl esters such as, for example, phenyl ester, tolyl ester, t-butylphenyl ester, salicyl ester, 3,4-di-methoxyphenyl ester and benzamidophenyl ester; and aryl(lower)alkyl ester such as benzyl ester,

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

trityl ester and benzhydryl ester.

The amide of A mean a group represented by the formula $-\text{CONR}'\text{R}''$, wherein each of R' and R'' is hydrogen atom, lower alkyl, aryl, alkyl- or aryl-sulfonyl, lower 5 alkenyl and lower alkynyl, and include for example lower alkyl amides such as methylamide, ethylamide, dimethylamide and diethylamide; arylamides such as anilide and toluidide; and alkyl- or aryl-sulfonylamides such as methylsulfonylamine, ethylsulfonyl-amide and 10 tolylsulfonylamine.

Preferred example of L and M is hydroxy which has a 5-membered ring structure of, so called, PGF type.

Preferred example A is $-\text{COOH}$, its pharmaceutically acceptable salt, ester or amide thereof.

15 Preferred example B is $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, which provide the structure of so-called, 13,14-dihydro type.

Preferred example of X_1 and X_2 is that at least one 20 of them is halogen, more preferably, both of them are halogen, especially, fluorine that provides a structure of, so called 16,16-difluoro type.

Preferred R_1 is a hydrocarbon containing 1-10 carbon atoms, preferably, 6-10 carbon atoms. Further, at least one of carbon atom in the aliphatic hydrocarbon is optionally substituted by oxygen, nitrogen or sulfur.

25 Examples of R_1 include, for example, the following

groups:

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 5 -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-O-CH₂-,
 10 -CH₂-C≡C-CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
 15 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-
 20 Preferred Ra is a hydrocarbon containing 1-10 carbon atoms, more preferably, 1-8 carbon atoms. Ra may have one or two side chains having one carbon atom.
 The configuration of the ring and the α - and/or ω chains in the above formula (I) and (II) may be the same as
 25 or different from that of the primary PGs. However, the

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

20

present invention also includes a mixture of a compound having a primary type configuration and a compound of a non-primary type configuration.

5 The Examples of the typical compound in the invention are 13,14-dihydro-15-keto-20-lower alkyl prostaglandin F compound and 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostaglandin F compound, the derivatives or analogs thereof.

10 The 15-keto-PG compound of the present invention may be in the keto-hemiacetal equilibrium by formation of a hemiacetal between hydroxy at position 11 and oxo at position 15.

15 If such tautomeric isomers as above are present, the proportion of both tautomeric isomers varies with the structure of the rest of the molecule or the kind of the substituent present. Sometimes one isomer may predominantly be present in comparison with the other. However, it is to be appreciated that the 15-keto-PG compounds used in the invention include both isomers.

20 Further, while the compounds used in the invention may be represented by a structure formula or name based on keto-type regardless of the presence or absence of the isomers, it is to be noted that such structure or name does not intend to exclude the hemiacetal type compound.

25 In the present invention, any of isomers such as the

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

21

individual tautomeric isomers, the mixture thereof, or optical isomers, the mixture thereof, a racemic mixture, and other steric isomers may be used in the same purpose.

Some of the compounds used in the present invention 5 may be prepared by the method disclosed in USP Nos. 5,073,569, 5,166,174, 5,221,763, 5,212,324 and 5,739,161 and U.S. patent application Ser. No. 09011218 (these cited references are herein incorporated by reference).

The term "treatment", "treat" or "treating" used 10 herein includes any means of control such as prevention, care, relief of the condition, attenuation of the condition and arrest of progression.

In the present invention, the term "a subject in need of such treatment" means a subject who is suffering 15 from a disease in which a reduction in his/her intraocular pressure is desirable, for example, glaucoma and ocular hypertension, or a subject who is susceptible to suffering from such disease as discussed above. The subject may be any mammalian subject including human beings.

According to the present invention, an eye drop 20 composition comprising the above-described 15-keto-prostaglandin compound as an active ingredient and a diluent suitable for ocular administration are prepared and administrated. The eye drop composition may be any of 25 those manufactured according to any procedures known to the

art of ophthalmic field. For example, the composition may be an ophthalmic solution or suspension that is prepared by dissolving or suspending the active ingredients in a sterile aqueous diluent such as physiological saline, 5 buffering solution and the like. Alternatively, the composition may be that provided as a powder composition obtained by dry blending the ingredients, which is to be dissolved with an aqueous diluent suitable for ocular administration before use.

10 Eye drop compositions described in EP-A-0406791 (the disclosure of the publication is incorporated herein by reference) are preferred for the present invention.

15 If desired, additives ordinarily used in conventional eye drops may be added to the composition. Such additives may include isotonizing agents (e.g., sodium chloride), buffering agent (e.g., boric acid, sodium monohydrogenphosphate, sodium dihydrogenphosphate), preservatives (e.g., benzalkonium chloride, benzethonium chloride and chlorobutanol), thickeners (e.g., saccharide 20 such as lactose, mannitol and maltose; e.g., hyaluronic acid or its salt such as sodium hyaluronate, potassium hyaluronate; e.g., mucopolysaccharide such as chondroitin sulfate; e.g., sodium polyacrylate, carboxyvinyl polymer and crosslinked polyacrylate).

25 The eye drop composition may be formulated as a

sterile unit dose type product containing no preservatives.

The concentration of the active ingredient and the administration frequency of the eye drops used in the present invention may vary depending on the active ingredients used in the eye drops, the kind, such as animals or human beings, age, weight, and sex of the subject to be treated, symptoms to be treated, effects of treatment to be desired, administration methods, period of treatment and the like. Accordingly, suitable concentration and administration frequency may be chosen as desired. Taking an example of isopropyl unoprostone, which is one of preferred 15-keto prostaglandin compounds used in the present invention, eye drops containing 0.01 - 1.0%, preferably 0.05 - 0.5% of isopropyl unoprostone may be ordinarily administered to an adult human at least once a day.

As shown in the following examples, it was found in the present invention that even in the same concentration of an active ingredient, the increase in the single administration volume will increase the IOP reducing effects and also extend the retention time of the IOP reducing effects. Accordingly, in the present invention, the single administration volume per eye is at least 20 μ L, preferably at least 25 μ L, more preferably at least 30 μ L further more preferably at least 35 μ L.

According to the present invention, upper limit of the single administration volume is not particularly limited. The upper limit may be about $60\mu\text{L}$ per eye.

5 The single administration volume of the eye drops may be adjusted by any conventional method, for example, by selecting suitable container or eyedropper, which can dispense the desired volume.

Accordingly, the present invention also provides an eye drop product comprising the above described composition 10 which is incorporated in an eye drop container of which single administration volume is at least $20\mu\text{L}/\text{eye}$, preferably at least $25\mu\text{L}/\text{eye}$, more preferably at least $30\mu\text{L}/\text{eye}$ and further more preferably at least $35\mu\text{L}/\text{eye}$.

When the single drop volume is less than $20\mu\text{L}$, which 15 is another form of the present invention, the "single administration" may be two to three drops. In such a form, too, it is possible to obtain the same effects as in the present invention.

In the present invention, the eye drop composition 20 may include one active ingredient only or a combination of two or more active ingredients. In a combination of plural active ingredients, their respective contents may be suitably increased or decreased in consideration of their effects, safety and the like.

25 Further, the eye drop composition may suitably

include other pharmacologically active ingredients as far as they do not contradict the object of the present invention.

5 The further details of the present invention will follow with reference to the examples, which, however, are not intended to limit the present invention.

Example 1

Test method

10 0.12% isopropyl unoprostone eye drops (0.12% Rescula® eye drops) or 0.5% timolol maleate eye drops (0.5% Timoptol® eye drops) was administered once to one eye of albino rabbits (20 μ L/eye or 40 μ L/eye). The control group received physiological saline solution. IOP was measured with a pneumatonometer (Applanation Pneumatonograph™, 15 Alcon Laboratories, Inc., TX, USA) before the administration and at one, two, four, six and eight hours after the administration under topical anesthesia with 0.4% oxybuprocaine hydrochloride (Benoxy 0.4% solution, Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Osaka, Japan)

20 Results

The results of IOP measurement are shown in Figs. 1 and 2.

25 The administration of isopropyl unoprostone eye drops in 20 μ L/eye and 40 μ L/eye lowered the IOP. In both of the 20 μ L/eye group and the 40 μ L/eye group administered with

isopropyl unoprostone eye drops, the maximum IOP reduction was seen at two hours after the administration, which were 3.5 ± 0.6 and 4.6 ± 0.6 mmHg, respectively. In the $20 \mu\text{L}/\text{eye}$ group, the maximum IOP reduction was seen at two hours after the administration and the IOP returned to its initial level at six hours after the administration. In the $40 \mu\text{L}/\text{eye}$ group, on the other hand, the maximum IOP reduction greater than that in the $20 \mu\text{L}/\text{eye}$ group was seen at two hours after the administration, and the IOP reducing effects was retained at six hours after the administration. From two to six hours after the administration, the IOP reduction in the $40 \mu\text{L}/\text{eye}$ group administered with isopropyl unoprostone eye drops was greater than that in the $20 \mu\text{L}/\text{eye}$ group by $1.0 - 1.3$ mmHg. The administration of isopropyl unoprostone eye drops increased the IOP reducing effects and extended the retention time of said effects depending on the administration volume.

On the other hand, the IOP reductions after the administration of both $20 \mu\text{L}/\text{eye}$ and $40 \mu\text{L}/\text{eye}$ timolol maleate eye drops were same. In both the $20 \mu\text{L}/\text{eye}$ group and the $40 \mu\text{L}/\text{eye}$ group administered with timolol maleate eye drops, the maximum IOP reduction was seen at one hour after the administration, which were 2.9 ± 0.8 and 3.0 ± 0.6 mmHg, respectively. The increase in the administration volume of timolol maleate eye drops neither increased the

IOP reducing effects nor extended the retention time of said effects.

These results indicate that the increase in the administration volume of timolol maleate eye drops will not 5 increase the IOP reducing effects, but the increase in the administration volume of isopropyl unoprostone eye drops will increase the IOP reducing effects and also will extend the retention time of said effects.

Example 2

10 Test method

0.12% isopropyl unoprostone eye drops (0.12% Rescula® eye drops) was administered once to one eye of albino rabbits at an administration volume of 30µL/eye, 15 40µL/eye, 50µL/eye or 60µL/eye. The control group received vehicle at 30µL/eye. IOP was measured with a pneumatonometer (Applanation Pneumatonograph™, Alcon Laboratories, Inc.) before the administration and at six hours after the administration under topical anesthesia with 0.4% oxybuprocaine hydrochloride (Benoxil® 0.4% 20 solution, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.)

Results

The results of IOP change at six hours after the administration from pre-treatment are shown in Table 1.

25 The IOP reducing effects after the administration of isopropyl unoprostone eye drops at 30, 40, 50 or 60µL/eye

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

were increased in a volume dependent manner.

The results indicate that the increase in the administration volume of isopropyl unoprostone eye drops will increase the IOP reducing effects.

5

Table 1. Effect of isopropyl unoprostone eye drops on intraocular pressure (Δ IOP:mmHg) in albino rabbits

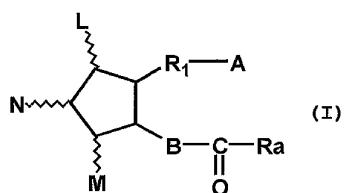
| Group | n | Δ IOP (mmHg) |
|---------------------------------|---|---------------------|
| Vehicle 30 μ L | 6 | 2.0 \pm 0.7 |
| Rescula [®] 30 μ L | 7 | -0.9 \pm 0.7 |
| Rescula [®] 40 μ L | 6 | -1.8 \pm 1.6 |
| Rescula [®] 50 μ L | 6 | -2.7 \pm 0.8 |
| Rescula [®] 60 μ L | 6 | -3.5 \pm 0.8 |

(Mean \pm SE)

10

CLAIMS

1. A method for treating ocular hypertension and glaucoma, which comprises an administration of eye drops comprising a 5 15-keto-prostaglandin compound as an active ingredient to a subject in need of such treatment in a single administration volume of at least 20 μ L/eye.
2. The method as described in Claim 1 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a compound as shown by the 10 following general formula (I).



wherein L, M and N are hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, hydroxy (lower) alkyl or oxo, wherein at least one of the groups of L and M is a group other than hydrogen, and a five-membered ring may have at least one double bond;

15 A is -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH or functional derivatives thereof;

B is -CH₂-CH₂-, -CH=CH- or -C≡C-;

R₁ is a saturated or unsaturated lower to medium bivalent aliphatic hydrocarbon residue, which is

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

30

unsubstituted or substituted by halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or a heterocyclic group and at least one of carbon atom in the aliphatic hydrocarbon is optionally substituted by oxygen, nitrogen or sulfur atom.

- 5 Ra is a saturated or unsaturated lower to medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, oxo, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, cyclo (lower) alkyl, cyclo (lower) alkyloxy, aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group; cyclo (lower) alkyl; cyclo (lower) alkyloxy; aryl; aryloxy; heterocyclic group; heterocyclic-oxy group.
- 10 3. The method as described in Claim 1 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin compound.
- 15 4. The method as described in Claim 1 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 15-keto-20-lower alkyl-prostaglandin compound.
5. The method as described in Claim 1 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-20-lower alkyl-prostaglandin compound.
- 20 6. The method as described in Claim 1 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 15-keto-20-ethyl-prostaglandin compound.
7. The method as described in Claim 1 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-20-
- 25

ethyl-prostaglandin compound.

8. The method as described in Claim 1 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 15-keto-prostaglandin F compound.

5 9. The method as described in Claim 1 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-20-ethyl-prostaglandin F_{2a}.

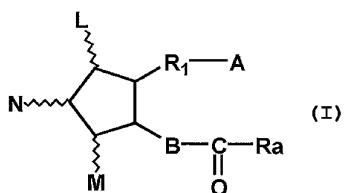
10. The method as described in Claim 1 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-20-ethyl-prostaglandin F_{2a} isopropyl ester.

11. The method as described in Claim 1, wherein the single administration volume is at least 25μL/eye.

12. The method as described in Claim 1, wherein the single administration volume is at least 30μL/eye.

15 13. An eye drop composition for treating ocular hypertension and glaucoma comprising a 15-keto-prostaglandin compound as an active ingredient, which is administrated to a subject in need of such treatment in a single administration volume of at least 20μL/eye.

20 14. The composition as described in Claim 13 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a compound as shown by the following general formula (I).



wherein L, M and N are hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, hydroxy (lower) alkyl or oxo, wherein at least one of the groups of L and M is a group other than hydrogen, and a five-membered ring may have at least one double bond;

5 A is $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ or functional derivatives thereof;

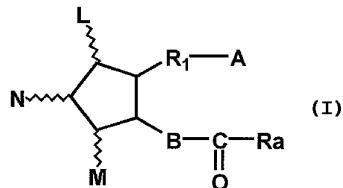
B is $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

10 R₁ is a saturated or unsaturated lower to medium bivalent aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or a heterocyclic group and at least one of carbon atom in the aliphatic hydrocarbon is optionally substituted by oxygen, nitrogen or sulfur atom.

15 Ra is a saturated or unsaturated lower to medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, oxo, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, cyclo (lower) alkyl, cyclo (lower) alkyloxy, aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group; cyclo (lower) alkyl; cyclo (lower) alkyloxy; aryl;

- aryloxy; heterocyclic group; heterocyclic-oxy group.
15. The composition as described in Claim 13 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin compound.
- 5 16. The composition as described in Claim 13 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 15-keto-20-lower alkyl-prostaglandin compound.
17. The composition as described in Claim 13 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-10 20-lower alkyl-prostaglandin compound.
18. The composition as described in Claim 13 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 15-keto-20-ethyl-prostaglandin compound.
19. The composition as described in Claim 13 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-20-ethyl-prostaglandin compound.
20. The composition as described in Claim 13 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 15-keto-prostaglandin F compound.
- 20 21. The composition as described in Claim 13 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-20-ethyl-prostaglandin F_{2a}.
22. The composition as described in Claim 13 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-25 20-ethyl-prostaglandin F_{2a} isopropyl ester.

23. The composition as described in Claim 13, wherein the single administration volume is at least $25\mu\text{L}/\text{eye}$.
24. The composition as described in Claim 13, wherein the single administration volume is at least $30\mu\text{L}/\text{eye}$.
- 5 25. An eye drop product comprising the composition as described in any of Claims 13-24, wherein the composition is incorporated in an eye drop container of which single administration volume is at least $20\mu\text{L}/\text{eye}$.
- 10 26. Use of a 15-keto-prostaglandin compound for manufacturing an eye drop composition for treating ocular hypertension and glaucoma, wherein the eye drop composition is administrated to a subject in need of such treatment in a single administration volume of at least $20\mu\text{L}/\text{eye}$.
- 15 27. Use as described in Claim 26 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a compound as shown by the following general formula (I).



wherein L, M and N are hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, hydroxy (lower) alkyl or oxo, wherein at least one of the groups of L and M is a group other than hydrogen,

and a five-membered ring may have at least one double bond;
A is -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH or functional derivatives thereof;

B is -CH₂-CH₂-, -CH=CH- or -C≡C-;
5 R₁ is a saturated or unsaturated lower to medium bivalent aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or a heterocyclic group and at least one of carbon atom in the aliphatic hydrocarbon is optionally 10 substituted by oxygen, nitrogen or sulfur atom.

R₂ is a saturated or unsaturated lower to medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, oxo, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, cyclo (lower) alkyl, cyclo (lower) alkyloxy, 15 aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group; cyclo (lower) alkyl; cyclo (lower) alkyloxy; aryl; aryloxy; heterocyclic group; heterocyclic-oxy group.

28. Use as described in Claim 26 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto- 20 prostaglandin compound.

29. Use as described in Claim 26 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 15-keto-20-lower alkyl-prostaglandin compound.

30. Use as described in Claim 26 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-20-lower 25

alkyl-prostaglandin compound.

31. Use as described in Claim 26 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 15-keto-20-ethyl- prostaglandin compound.

5 32. Use as described in Claim 26 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15- keto-20-ethyl-prostaglandin compound.

33. Use as described in Claim 26 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 15-keto-prostaglandin F 10 compound.

34. Use as described in Claim 26 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto- 20-ethyl-prostaglandin F_{2α}.

35. Use as described in Claim 26 wherein the 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto- 20-ethyl-prostaglandin F_{2α} isopropyl ester.

36. Use as described in Claim 26, wherein the single administration volume is at least 25μL/eye.

37. Use as described in Claim 26, wherein the single 20 administration volume is at least 30μL/eye.

38. Use as described in any one of Claims 26-37, wherein the composition is provided as an eye drop product incorporated in an eye drop container of which single administration volume is at least 20μL/eye.

WO 02/092098

PCT/JP02/04600

1 / 1

Fig. 1

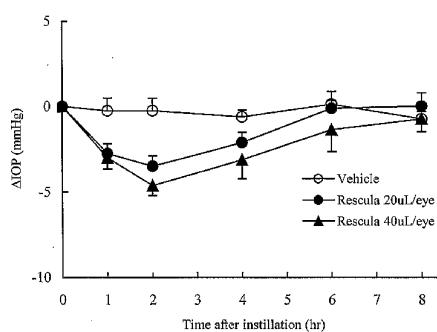
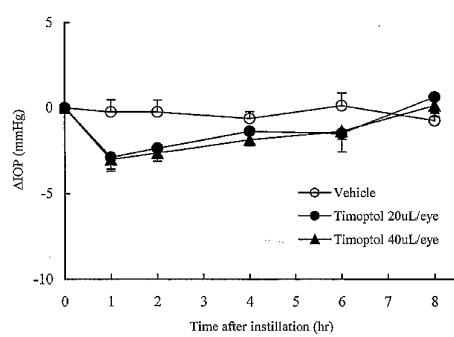


Fig. 2



【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No PCT/JP 02/04600 |
|---|--|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/5575 A61P27/06 | | |
| 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) IPC 7 A61K | | |
| 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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, PASCAL, EMBASE, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | EP 0 561 073 A (UEENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 22 September 1993 (1993-09-22) * see in particular pages 13 and 14, test examples 1 and 2 * | 1-38 |
| X | EP 0 458 588 A (UEENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 27 November 1991 (1991-11-27) * see in particular page 13, test example 2; pages 14 and 15, formulation examples 6-10 and table 2; claim 5 * | 1-38 |
| X | US 5 212 200 A (UEENO RYUZO ET AL) 18 May 1993 (1993-05-18) * see in particular column 16, example 2; column 19, table 1 (6), test drug 87; columns 21-23, example 3, tables 2 and 3; column 23, example 4, table 4 * | 1-38 |
| | --- | -/- |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C | | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | | |
| *C* 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 | | |
| Date of the actual completion of the international search 7 October 2002 | Date of mailing of the international search report 14/10/2002 | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office P.O. Box 5016 Patenttaan 2 NL - 1000 HV Amsterdam tel. (31-70) 340-2040, fax 31 651 epo nl Fax (31-70) 340-3016 | Authorized officer Rodriguez-Palmero, M | |

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

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No PCT/JP 02/04600 |
|---|---|---|
| C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X P,X | WO 00 38689 A (UEENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 6 July 2000 (2000-07-06) * see the abstract * -& EP 1 142 576 A (SUCAMPO AG) 10 October 2001 (2001-10-10) * see in particular paragraphs 26 and 29; claims 6 and 13 * ----- | 1-38 1-38 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

| | |
|---|--|
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | |
| International application No. PCT/JP 02/04600 | |
| Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet) | |
| <p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 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. 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). | |
| Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet) | |
| <p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: | |
| Remark on Protest <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. </div> | |

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/JP 02/04600

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| EP 0561073 | A 22-09-1993 | AT 207360 T DE 69232150 D1 DE 69232150 T2 DK 561073 T3 EP 0561073 A1 ES 2166353 T3 JP 6040919 A PT 561073 T US 5432174 A | 15-11-2001 29-11-2001 07-03-2002 12-11-2001 22-09-1993 16-04-2002 15-02-1994 29-04-2002 11-07-1995 |
| EP 0458588 | A 27-11-1991 | AT 114470 T CA 2042972 A1 DE 69105349 D1 DK 458588 T3 EP 0458588 A1 ES 2067864 T3 JP 4253910 A JP 7098751 B US 5208256 A | 15-12-1994 23-11-1991 12-01-1995 13-03-1995 27-11-1991 01-04-1995 09-09-1992 25-10-1995 04-05-1993 |
| US 5212200 | A 18-05-1993 | AT 72235 T AT 82499 T AT 108330 T AU 600168 B2 AU 2231388 A CA 1324129 A1 CA 1328075 A1 DE 3850676 D1 DE 3868127 D1 DE 3876050 D1 DE 3876050 T2 EP 0289349 A1 EP 0308135 A2 EP 0455264 A2 ES 2032016 T3 ES 2052735 T3 GB 2209939 A ,B GR 3003749 T3 GR 3006319 T3 JP 2592204 B2 JP 6080571 A JP 1151552 A JP 1941635 C JP 6067900 B JP 1858208 C JP 2000108 A JP 5071567 B KR 9306202 B1 KR 9300051 B1 NZ 226197 A US 5001153 A US 5591887 A US 6420422 B1 US 5106869 A US 5151444 A US 5770759 A US 5166178 A US 5221763 A | 15-02-1992 15-12-1992 15-07-1994 02-08-1990 23-03-1989 09-11-1993 29-03-1994 18-08-1994 12-03-1992 24-12-1992 25-03-1993 02-11-1988 22-03-1989 06-11-1991 01-01-1993 16-07-1994 01-06-1989 16-03-1993 21-06-1993 19-03-1997 22-03-1994 14-06-1989 23-06-1995 31-08-1994 27-07-1994 05-01-1990 07-10-1993 08-07-1993 06-01-1993 25-02-1992 19-03-1991 07-01-1997 16-07-2002 21-04-1992 29-09-1992 23-06-1998 24-11-1992 22-06-1993 |

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

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members | | | | International Application No. PCT/JP 02/04600 | |
|---|---------------------|----------------------------|---------------|--|--|
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date | |
| US 5212200 | A | ZA | 8806871 A | 30-05-1989 | |
| | | ZA | 8806872 A | 26-07-1989 | |
| | | ZA | 8806909 A | 30-05-1989 | |
| | | OA | 9028 A | 31-03-1991 | |
| WO 0038689 | A | 06-07-2000 | WO 0038689 A1 | 06-07-2000 | |
| | | EP | 1142576 A1 | 10-10-2001 | |

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

page 2 of 2

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 上野 隆司

アメリカ合衆国 20854メリーランド州モンゴメリー、ポートマック、スタンモア・ドライブ 11
025番

F ターム(参考) 4C086 AA02 DA03 MA01 MA04 MA58 NA14 ZA33