

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年5月6日 (2011.5.6)

【公表番号】特表2011-509237(P2011-509237A)

【公表日】平成23年3月24日 (2011.3.24)

【年通号数】公開・登録公報2011-012

【出願番号】特願2010-507751(P2010-507751)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/557 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/5575 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/557

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 43/00 1 1 2

【手続補正書】

【提出日】平成22年2月23日 (2010.2.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

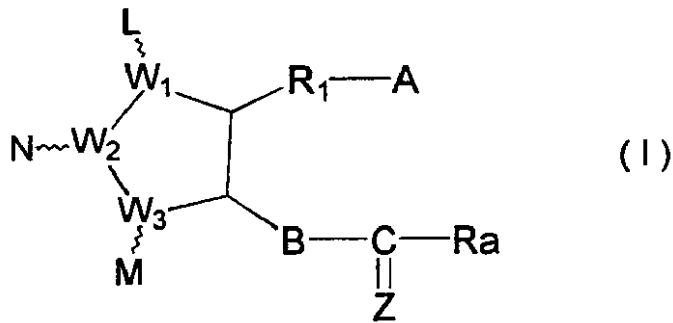
【請求項 1】

(a) プロスタグランジン化合物、(b) 糖アルコール、(c) ポリオールおよび (d) 医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 2】

プロスタグランジン化合物が下記式 (I) で表される化合物である、請求項 1 記載の医薬組成物：

【化 1】



〔式中、 W_1 、 W_2 および W_3 は、炭素または酸素原子であり；

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であり、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、 W_1 、 W_2 または W_3 が酸素原子である場合はその酸素原子に結合する L 、 M または N は存在せず、5 員環は少なくとも 1 つの二重結合を有していてもよく；

A は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘導体であり；

B は、単結合、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C-C-CH_2-$ または $-CH_2-C-C-$ であり；

Z は

【化 2】



であり、ここで R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ（低級）アルキルであり、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシまたは低級アルコキシとなることはなく；

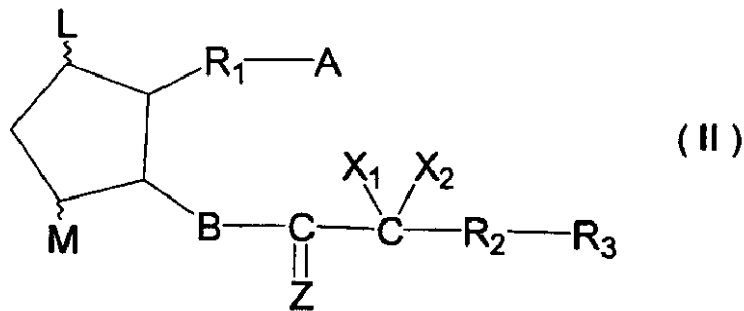
R_1 は非置換またはハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素における少なくとも 1 個の炭素原子は酸素、窒素または硫黄によって置換されていてもよく；

R_a は非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、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、複素環基または複素環オキシ基で置換された、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；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；複素環基；または複素環オキシであり、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、窒素または硫黄によって置換されていてもよい〕。

【請求項 3】

プロスタグランジン化合物が下記式 (II) で表される化合物である、請求項 1 記載の医薬組成物：

【化 3】



〔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であり、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く；

A は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはそれらの官能性誘導体であり；

B は、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C})-$ であり；

Z は

【化 4】



であり、ここで R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ（低級）アルキルであり、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシまたは低級アルコキシとなることはなく；

X_1 および X_2 は、水素、低級アルキルまたはハロゲンであり；

R_1 は非置換またはハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基で置換された、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、窒素または硫黄によって置換されていてもよく；

R_2 は、単結合または低級アルキレンであり；

R_3 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、複素環基または複素環-オキシ基である〕。

【請求項 4】

プロスタグランジン化合物が、イソプロピルウノプロストンである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

さらに非イオン性界面活性剤を含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

緑内障および／または高眼圧症または網膜色素変性症の処置に用いられる、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

糖アルコールがマンニトール、ソルビトール、マルチトール、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液または還元麦芽糖デンプン水アメである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

糖アルコールがマンニトールである、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ポリオールがグリセリン、ポリエチレングリコールまたはプロピレングリコールである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ポリオールがグリセリンである、請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

眼局所投与に適した製剤である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

点眼剤として製剤化されている、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

ポリエチレン容器に保存された、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

ポリエチレン容器が低密度ポリエチレンでできている、請求項 13 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

医薬上許容し得る担体が水である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

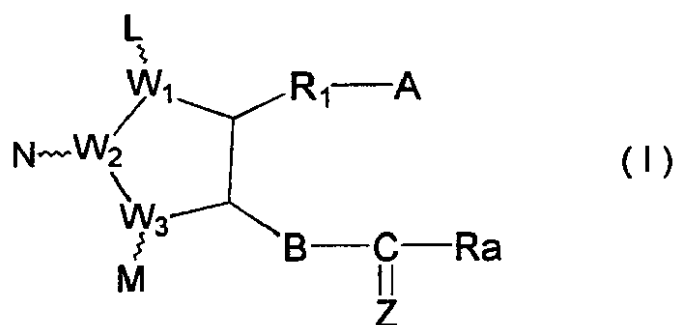
【0011】

すなわち、本発明は、以下のとおりである。

(1) (a) プロスタグランジン化合物、(b) 糖アルコール、(c) ポリオールおよび (d) 医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物。

(2) 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、(1) 記載の医薬組成物：

【化 5】



[式中、 W_1 、 W_2 および W_3 は、炭素または酸素原子であり；

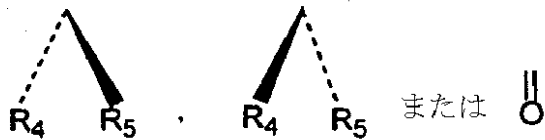
L 、 M および N は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキルまたはオキソであり（ただし、 L および M の基のうちの少なくとも 1 つは水素以外の基であり、 W_1 、 W_2 または W_3 が酸素原子である場合はその酸素原子に結合する L 、 M または N は存在せず、5 員環は少なくとも 1 つの二重結合を有していてもよい）；

A は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘導体であり；

B は、単結合、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C-C-CH_2-$ または $-CH_2-C-C-$ であり；

Z は

【化 6】



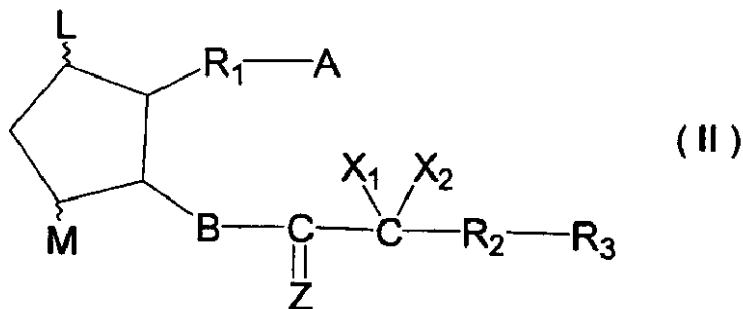
であり（ R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ（低級）アルキルであり、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシまたは低級アルコキシとなることはない）；

R_1 は非置換またはハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基で置換された、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、窒素または硫黄によって置換されていてもよい）；

R_a は非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、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、複素環基または複素環オキシ基で置換された、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；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；複素環基；または複素環オキシ基である（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、窒素または硫黄によって置換されていてもよい）]。

（3）プロスタグランジン化合物が下記一般式（II）で表される化合物である、（1）記載の医薬組成物；

【化 7】



[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であり（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、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘導体であり；

B は、単結合、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C-C-CH_2-$ または $-CH_2-C-C-$ であり；

Z は

【化 8】



であり（ R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ

シまたはヒドロキシ（低級）アルキルであり、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシまたは低級アルコキシとなることはない）；

X_1 および X_2 は、水素、低級アルキルまたはハロゲンであり；

R_1 は非置換またはハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基で置換された、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、窒素または硫黄によって置換されていてもよい）；

R_2 は、単結合または低級アルキレンであり；

R_3 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、複素環基または複素環-オキシ基である］。

（４）プロスタグランジン化合物が、イソプロピルウノプロストンである、（１）記載の医薬組成物。

（５）さらに非イオン性界面活性剤を含有する、（１）記載の医薬組成物。

（６）緑内障および／または高眼圧症または網膜色素変性症の処置に用いられるものである、（１）記載の医薬組成物。

（７）糖アルコールがマンニトール、ソルビトール、マルチトール、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液あるいは還元麦芽糖デンプン水アメである、（１）記載の医薬組成物。

（８）糖アルコールがマンニトールである、（７）記載の医薬組成物。

（９）ポリオールがグリセリン、プロピレングリコールあるいはポリエチレングリコールである、（１）記載の医薬組成物。

（１０）ポリオールがグリセリンである、（９）記載の医薬組成物。

（１１）眼局所投与に適した製剤である、（１）記載の医薬組成物。

（１２）点眼剤として調製されている、（１）記載の医薬組成物。

（１３）ポリエチレン容器に保存された、（１）記載の医薬組成物。

（１４）ポリエチレン容器が低密度ポリエチレンでできている、（１３）記載の医薬組成物。

（１５）医薬上許容し得る担体が水である、（１）記載の医薬組成物。

【手続補正３】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００１７

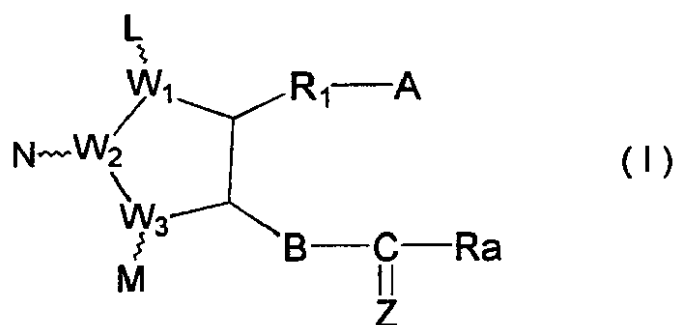
【補正方法】変更

【補正の内容】

【００１７】

本発明で使用される好ましいプロスタグランジン化合物は、下記式（１）によって示されるものである：

【化９】



〔式中、 W_1 、 W_2 および W_3 は、炭素または酸素原子であり；

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であり（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、 W_1 、 W_2 または W_3 が酸素原子である場合はその酸素原子に結合するL、MまたはNは存在せず、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、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘導体であり；

Bは、単結合、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C-C-CH_2-$ または $-CH_2-C-C-$ であり；

Zは

【化10】



であり(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキルであり、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシまたは低級アルコキシとなることはない)；

R_1 は非置換またはハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基で置換された、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、窒素または硫黄によって置換されていてもよい)；

R_a は非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、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、複素環基または複素環オキシ基で置換された、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；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；複素環基；または複素環オキシ基である(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、窒素または硫黄によって置換されていてもよい)。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

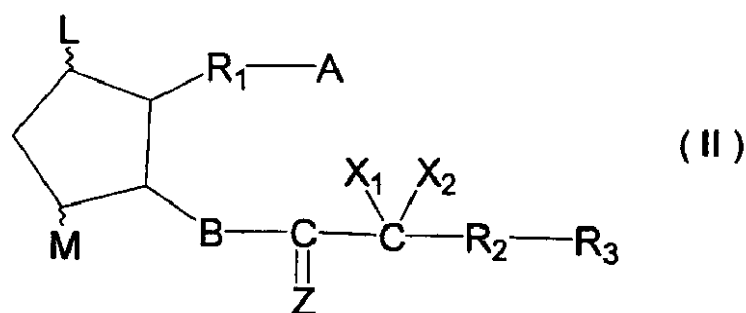
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

本発明において用いられるより好ましいPG化合物は、下記式(II)によって示されるものである；

【化11】



[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であり(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、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはそれらの官能性誘導体であり；

B は、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C})-$ であり；

Z は

【化 1 2】



であり (R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ (低級) アルキルであり、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシまたは低級アルコキシとなることはない)；

X_1 および X_2 は、水素、低級アルキルまたはハロゲンであり；

R_1 は非置換またはハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、オキシ、アリールまたは複素環基で置換された、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、窒素または硫黄によって置換されていてもよい)；

R_2 は、単結合または低級アルキレンであり；

R_3 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、複素環基または複素環-オキシ基である]。