

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月15日 (15.03.2001)

PCT

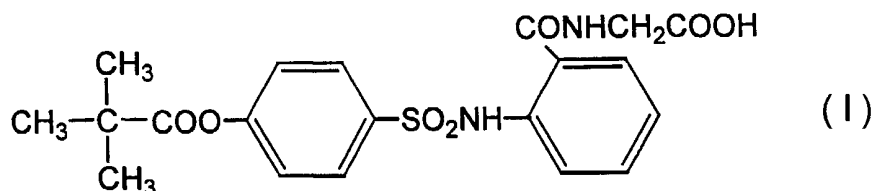
(10) 国際公開番号
WO 01/17527 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/235, 9/10, 9/06, 47/04, 47/12, 47/10, 47/32, A61P 27/02 PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目5番8号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06014 (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中 裕亮 (NAKA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒654-0132 兵庫県神戸市須磨区多井畑南町39-3 Hyogo (JP). 川瀬和一十 (KAWABATA, Kazuhito) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所内 Osaka (JP). 徳重秀樹 (TOKUSHIGE, Hideki) [JP/JP]; 〒651-2116 兵庫県神戸市西区南別府4丁目 366番地の1-102号 Hyogo (JP).
- (22) 国際出願日: 2000年9月5日 (05.09.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/251538 1999年9月6日 (06.09.1999) JP (74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP). 千寿製薬株式会社 (SENJU (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

(54) Title: PREVENTIVE AND THERAPEUTIC AGENTS FOR EYE DISEASES

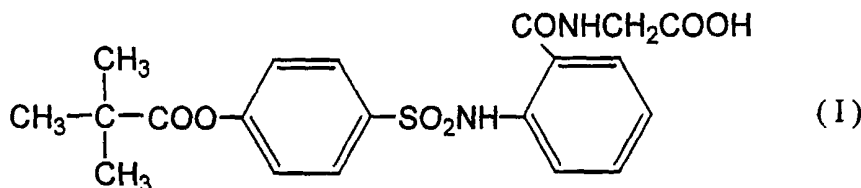
(54) 発明の名称: 眼疾患の予防、治療剤



(57) Abstract: Preventive and therapeutic agents for eye diseases, particularly inflammatory eye diseases and corneal ulcer, containing as the active ingredient the compound of formula (I), pharmacologically acceptable salts thereof, or hydrates of both.

(57) 要約:

本発明は、式 (I) :



で表わされる化合物またはその薬理的に許容される塩もしくは水和物を有効成分とする眼疾患、特に眼炎症性疾患および角膜潰瘍用の予防、治療剤を提供する。



WO 01/17527 A1



DZ, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

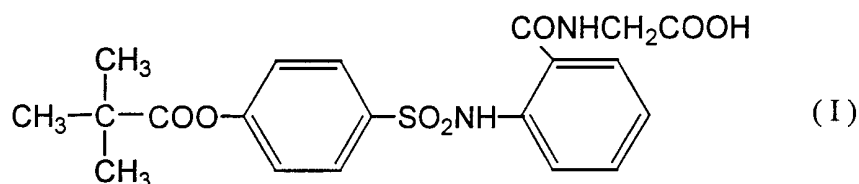
眼疾患の予防、治療剤

5 技術分野

本発明は、白血球（好中球）由来のエラスターゼ活性阻害作用を有する眼疾患の予防、治療剤に関する。

背景技術

- 10 特公平5-81586号および特開平5-194366号（対応ヨーロッパ公開539223号）は、ヒト好中球由来のエラスターゼ活性阻害作用を有し、肺気腫、アテローム性動脈硬化、リウマチ性関節炎などの予防、治療に有用な、式（I）：



- 15 で表わされる化合物（以下、式（I）の化合物という）ならびにその塩および水和物を開示している。

- 一方、眼領域において、白血球や、そのエラスターゼが関与する種々の疾患が報告されている。例えば、眼感染症、角膜外傷、角膜潰瘍やぶどう膜炎などである。眼感染症では、白血球の細胞浸潤により、眼内に膿瘍が形成される [Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 40, 385-391 (1999)]。角膜外傷の一つであるアルカリ外傷（腐食）では、アルカリ腐食の早期から白血球が角膜実質細胞に出現し、さらにアルカリ腐食2~3週間後から白血球エラスターゼの活性が認められることが報告されている [Ophthalmic. Res., 29, 154-160 (1997)]。また、角膜潰瘍においても、角膜創傷や角膜剥離などにより角膜実質内に白血球が浸潤し、エラスターゼやコラーゲンなどのたん白分解酵素が放出あるいは分泌される [Klin. Monatsbl. Augenheilkd, 188, 593-595 (1986)]。ぶどう膜炎、特に、ベーチェ
- 20
- 25

角結膜炎、春季カタル、結膜アレルギー、ぶどう膜炎、ベーチェット病、白内障術後炎症および偽翼状片など様々な眼炎症疾患、特に角結膜における炎症疾患

(例えば、角膜ヘルペス、細菌性角膜炎、細菌性結膜炎、真菌性角膜炎、アcantトアメーバ角膜炎、角膜外傷、アルカリ腐食角結膜炎、角膜潰瘍、ビタミンA欠
5 乏による角膜軟化症、壊死性角膜炎、神経麻痺性角膜炎、糖尿病性角膜症、乾性角結膜炎、コンタクトレンズ装着時の角結膜炎、春季カタル、結膜アレルギーなど)の予防、治療に有用である。また、角膜潰瘍(上記の種々の角膜潰瘍およびそれ以外の原因に起因する角膜潰瘍も含む。)、特に感染性角膜潰瘍の予防、治療に有用である。

10 本発明の眼疾患の予防、治療剤は、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、自体公知の方法に従って、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、点眼剤、眼軟膏剤などの各種の経口、非経口用の剤形の医薬または獣医薬組成物とすることができ、特に局所投与用の剤形、好ましくは、点眼剤、眼軟膏剤として用いることが望ましい。

15 点眼剤には、例えば、水性点眼液、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、可溶化点眼液などの水性点眼剤、非水性点眼液、非水性懸濁点眼液などの非水性点眼剤が含まれるが、水性点眼剤が好ましい。とりわけ水性懸濁点眼液が好ましい。

水性点眼剤には、通常用いられる各種の添加剤、例えば、緩衝剤(例、リン酸塩緩衝剤、ホウ酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、酒石酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、
20 アミノ酸、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなど)、等張化剤(例、ソルビトール、グルコース、マンニトールなどの糖類、グリセリン、濃グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどの多価アルコール類、塩化ナトリウムなどの塩類など)、保存剤または防腐剤(例、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチルやパラオキシ安息香酸エチルな
25 どのパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸またはその塩、チメロサール、クロロブタノールなど)、溶解補助剤または安定化剤(例、シクロデキストリン類およびその誘導体、ポリビニルピロリドンなどの水溶性高分子、ポリソルベート80(Tween 80)などの界面活性剤など)、pH調整剤(例、塩酸、酢酸、リン酸、水酸化ナトリウム、水

酸化カリウム、水酸化アンモニウムなど)、増粘剤(例、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびその塩など)、キレート剤(例、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウムなど)などを適宜配合できる。

水性懸濁点眼液には、上記添加剤の他、懸濁化剤(例、ポリビニルピロリドン、モノステアリン酸グリセリンなど)および分散剤(例、チロキサポール、ポリソルベート80などの界面活性剤、アルギン酸ナトリウムなどのイオン性高分子など)などを配合することにより、より均一な微細粒子でかつ分散性の良好な水性懸濁点眼液を製造することができる。

水性懸濁点眼液を製造する際、pH調整剤を用いて、酸性側(pH4~5.5)にすることが好ましい。pH調整剤として、好ましくは塩酸である。

水性懸濁点眼剤に配合する緩衝剤としては、クエン酸ナトリウムまたは酢酸ナトリウムが好ましく、等張化剤としては、濃グリセリンおよび/またはプロピレングリコールが好ましく、懸濁化剤としては、ポリビニルピロリドンが好ましい。また、分散剤としては界面活性剤および/またはアルギン酸ナトリウムが好ましい。該界面活性剤として、好ましくはチロキサポールまたはポリソルベート80である。

眼軟膏剤には、精製ラノリン、ワセリン、プラスチックベース、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどのような自体公知の軟膏基剤が用いられる。

本発明の予防、治療剤は、眼疾患に罹患した、またはそのおそれのある哺乳動物(例、ヒト、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、サルなど)に投与することができる。投与ルートや投与量は、症状、患者の年齢、体重などによっても異なるが、例えば、成人に点眼剤として用いる場合、式(I)の遊離の化合物として、約0.001~5(w/v)%、好ましくは、約0.01~3(w/v)%程度含有する水性点眼剤として、症状に応じて1回量1~数滴を1日1~8回投与することが望ましい。

眼軟膏剤として用いる場合、式(I)の遊離の化合物として、約0.001~5(w/w)%、好ましくは、約0.01~3(w/w)%程度含有する眼軟膏

剤を、症状に応じて1日1～4回投与することが望ましい。

本発明の予防、治療剤には、その目的に反しないかぎり、さらに他の薬効剤、例えば、ステロイド性抗炎症剤（デキサメサゾン、プレドニゾロンなど）、非ステロイド性抗炎症剤（ジクロフェナクナトリウム、プラノプロフェンなど）、抗アレルギー剤（トラニラスト、フマル酸ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウムなど）、抗ヒスタミン剤（塩酸ジフェンヒドラミンなど）、緑内障用薬（塩酸ピロカルピン、サリチル酸フィゾスチグミン、チモロール、イソプロピルウノプロストンなど）、抗生物質（硫酸ゲンタマイシン、硫酸フラジオマイシン、トブラマイシン、スルベニシリン、セフメノキシム、エリスロマイシン、コリスチン、オキシテトラサイクリン、ポリミキシンB、クロラムフェニコール、マイクロマイシン、ジベカシン、シソマイシンなど）、抗菌剤（スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、エノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、シノキサシン、スパルフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、ピペミド酸、フレロキサシン、レボフロキサシンなど）、抗ウイルス剤（イドクスウリジン、アシクロビルなど）、抗真菌剤（ピマリシン、フルコナゾール、ミコナゾール、アムホテリシンB、フルシトシン、イトラコナゾールなど）を適宜配合または併用してもよい。

本発明の予防、治療剤は、特に眼感染症に起因する炎症、角膜潰瘍などの予防、治療において、上記抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤および抗真菌剤の少なくとも1種と共に用いることが好ましい。かかる場合、抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤および抗真菌剤は本発明の予防、治療剤と合剤としてもよく、個別に各々点眼してもよい。個別に点眼する場合、本発明の予防、治療剤並びに抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤および抗真菌剤は同時に点眼してもよく、各々一定時間ごとに点眼してもよい。なお、同時に点眼する場合、本発明の予防、治療剤、あるいは抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤または抗真菌剤の何れかを点眼したのち、該点眼した薬剤を洗い流さないように暫時経過後、他方の薬剤を点眼するのがよい。また上記抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤および抗真菌剤は、内服または点滴静注により全身投与としてもよい。

以下に、試験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

試験例 1

眼炎症疾患に対する化合物Aの効果を以下のとおり試験した。

- 5 眼感染症でしばしば検出される緑膿菌由来のエンドトキシンを用いたウサギ角膜炎モデルおよびウサギ角膜アルカリ腐食モデルに対する化合物Aの点眼投与による効果を検討した。

実験材料および方法

(1) 使用動物

- 10 福崎養兔組合から購入した体重約2～2.5kgの雄性日本白色ウサギを用いた。飼育は温度 $24 \pm 4^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 15\%$ の条件で行った。

(2) 試験物質

- 15 化合物Aを投与する際には、化合物Aを基剤（0.1% NaH_2PO_4 、0.1%ポリソルベート80および0.9% NaCl 、pH5.0）に懸濁した1.0%化合物A点眼液を用いた。ポジティブコントロール薬剤として0.1%ベタメタゾン点眼液（リンデロンTM液、塩野義）を用いた。また、対照群には基剤を投与した。

(3) 試験方法

1) エンドトキシン誘発角膜炎に対する効果

- 20 体重2～2.5kgの日本白色雄性ウサギ16匹を用いた。ウサギを4匹ずつ4群に群分けし、5%塩酸ケタミンおよび2%塩酸キシラジン等量混合液を1mL/kgずつ筋肉内投与し全身麻酔を施した。生理食塩液に溶解した緑膿菌由来エンドトキシン1%溶液をウサギの両眼角膜実質層にそれぞれ10 μL ずつ注入した。エンドトキシン注入の翌日から30日目まで5日毎にスリットランプを用いて前眼部の状態を観察し、表1の基準に従い角膜混濁、角膜潰瘍および血管新生などについて採点評価した。各試験物質はエンドトキシン注入直後から点眼投与を開始し、以後2時間おきに20 μL を毎日4回点眼投与した。

2) アルカリ腐食角膜炎に対する効果

体重2～2.5kgの日本白色雄性ウサギ16匹を用いた。ウサギを4匹ずつ

4群に群分けし、5%塩酸ケタミンおよび2%塩酸キシラジン等量混合液の筋肉内投与による全身麻酔および塩酸オキシプロカインによる点眼局所麻酔をウサギに施した。2N NaOHに浸した直径10mmのろ紙をウサギの右眼角膜中央部に1分間接触させてアルカリ腐食を作成し、ただちに10mL以上の生理食塩液で洗浄した。アルカリ腐食5日目から5日毎に30日目まで角膜潰瘍の深度および新生血管の観察をスリットランプを用いて行い、表1の基準に従って採点評価した。各試験物質はアルカリ腐食を行なった直後から点眼投与を開始し、以後2時間おきに20 μ Lを毎日4回点眼投与した。

表1.

10 ウサギ角膜炎の採点評価基準

○角膜混濁^(注1)

A) 程度

- 混濁は認められない。……………0
- 軽度の混濁を認めるが前房内ははっきり識別できる。……………1
- 15 虹彩の細部が識別しにくい。……………2
- 前房内がほとんど透視できない。……………3

B) 上記に該当する角膜領域の大きさ

- 全体の1/3以下。……………1
- 全体の1/3より大きく2/3より小さい。……………2
- 20 2/3より大きい。……………3

○角膜潰瘍

- 角膜潰瘍は認められない。……………0
- 角膜表面から前房内に向かって1/3未満の深度で潰瘍が認められる。……………1
- 角膜表面から前房内に向かって1/3以上2/3未満の深度で潰瘍が認められる。……………2
- 25 角膜表面から前房内に向かって2/3以上の深度で潰瘍が認められる。……………3
- 角膜に穿孔を認める。……………4

○血管新生^(注1)

A) 長さ

- 角膜への血管新生は認められない。……………0

- 角膜輪部と中央部間の1/3未満までの伸長。……………1
 角膜輪部と中央部間の2/3未満までの伸長。……………2
 角膜輪部と中央部間の2/3以上まで伸長。……………3

B) 領域

- 5 角膜周囲の1/3未満。……………0.5
 角膜周囲の1/3以上2/3未満まで発達。……………1
 角膜周囲の2/3以上で発達。……………2

注1) いずれもA)のスコア値×B)のスコア値で採点する。

結果および考察

10 1) エンドトキシン誘発角膜炎に対する効果

エンドトキシン注入後5日目～30日目までの角膜炎症状の経時的変化を図1～3に示した。対照群ではいずれの症状も15日目にピークに達した後、徐々に回復し、30日目にはほぼ消失した。化合物A点眼液投与群では角膜混濁、角膜潰瘍および血管新生のすべての項目で対照群に対する抑制効果が観察された。ポジティブコントロールとして用いた0.1%リン酸ベタメタゾン点眼群では観察期間中、角膜炎の発症がほぼ完全に抑制された。各症状がピークに達する15日目の各群の採点合計値を示したのが図4で、化合物A点眼液投与群の対照群に対する抑制率は59.4%になり、統計学的有意差も認められた。

20 この結果から、眼感染症時の角膜炎の諸症状に対して化合物A点眼液が有効に作用することが判明した。

また、今回、ポジティブコントロールとして用いたリン酸ベタメタゾン点眼液は非常に強い抗炎症作用を示したが、臨床での眼感染症においてはステロイド剤の長期投与は感染増悪という副作用も示すことから、その使用は制限される場合が多い。

25 したがって、感染増悪の危険性が少ないと考えられる化合物A点眼液は眼感染症に対し有効な薬剤になる。

2) アルカリ腐食角膜炎に対する効果

角膜アルカリ処理後5日目～30日目までの角膜炎症状の経時的変化を図5～7に示した。対照群では角膜アルカリ処理後20～25日目にピークに達した。

化合物A点眼液投与群では20日目の角膜潰瘍に有意な抑制効果が観察されたが、血管新生および角膜混濁に関して抑制効果は認められなかった。ポジティブコントロールとして用いた0.1%リン酸ベタメタゾン点眼群では15日目に血管新生の有意な抑制を認めた。

5

試験例2

実験材料および方法

(1) 使用動物

北山ラベスから購入した体重約2kgの雄性日本白色種ウサギを用いた。飼育は温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ の条件で行った。

10

(2) 試験物質

化合物Aを投与する際には、化合物Aを基剤(0.1%酢酸ナトリウム、0.1%ポリソルベート80、0.9%NaCl; pH5.0)に懸濁した1.0%化合物A点眼液を用いた。抗菌剤は0.3%塩酸ロメフロキサシン(LFLX)点眼液を、対照物質として生理食塩液を使用した。

15

(3) 試験方法

1) 瞬膜の切除

0.4%塩酸オキシブプロカインの点眼投与により局所麻酔を施した後、瞬膜を切除した。

20

2) 菌の接種

起炎菌は眼科臨床分離株である緑膿菌*Pseudomonas aeruginosa* ホー134株を用いた。ウサギに、5%塩酸ケタミンおよび2%塩酸キシラジン(等量混合液)で全身麻酔を施した後、30G針をつけた $100\mu\text{L}$ のマイクロシリンジに $3.9 \times 10^4\text{CFU/mL}$ の菌懸濁液 $30\mu\text{L}$ ($1.17 \times 10^3\text{CFU/角膜}$)を片眼の角膜実質内に注入して接種を行った。

25

3) 点眼投与

角膜実質内に菌懸濁液を注入し、確実に接種できた動物を、菌接種直後からの試験物質点眼群として①生理食塩液点眼群(対照群、 $n=6$)、②1.0%化合物A点眼液点眼群(化合物A群、 $n=6$)、菌接種1日後(角膜潰瘍発症後)か

らの点眼群として③1. 0%化合物A点眼液点眼群（化合物A後投与群、n=5）、④0. 3%LFLX点眼液点眼群（LFLX群、n=6）、⑤1. 0%化合物A点眼液-0. 3%LFLX点眼液併用点眼群（化合物A-LFLX併用群、n=6）となるよう群分けをし、菌接種直後あるいは菌接種1日後（角膜潰瘍発症後）から、各試験物質を1日4回50 μ L点眼投与した。化合物A-LFLX併用群の場合は、0. 3%LFLX点眼液を点眼投与し、その約10分後に1. 0%化合物A点眼液を点眼投与した。

4) 感染症状の観察

菌接種後24時間おきに、表2のウサギ角膜病変採点基準（Barletta J.P. et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 37:20-28, 1996.）に従い、角膜潰瘍について観察し、採点評価を行った。

表2.

ウサギ角膜病変採点基準

○角膜潰瘍

15	角膜潰瘍が認められない。……………	0
	角膜潰瘍が角膜全体の全体の1/4未満。……………	1
	角膜潰瘍が角膜全体の全体の1/4より大きく1/2より小さい。……	2
	角膜潰瘍が角膜全体の1/2より大きく3/4より小さい。……………	3
	角膜潰瘍が角膜全体の3/4より大きい。……………	4

20 結果および考察

1) 緑膿菌感染性角膜潰瘍に対する効果—菌接種直後から点眼開始による効果—

菌接種直後より点眼開始した結果を図8に示した。角膜潰瘍は、対照群（生理食塩液群）では徐々に進行し菌接種5日後には広範囲の角膜潰瘍形成が認められた。それに対し、化合物A群は菌接種3日後から対照群と比較して角膜潰瘍の形成が抑制され、統計学的有意差も認められた（図8）。

2) 緑膿菌感染性角膜潰瘍に対する効果—菌接種1日後からの点眼開始による効果—

菌接種1日後（角膜潰瘍発症後）から点眼を開始した化合物A後投与群では、

菌接種3日後から角膜潰瘍の形成が抑制された。LFLX群では対照群と同様な推移を示し、角膜潰瘍の形成抑制が認められなかった(図9)。化合物A-LFLX併用群では菌接種3日後から角膜潰瘍の形成が強く抑制され、統計学的有意差も認められた(図9)。

- 5 今回の試験結果より、エラスターゼ阻害剤である化合物Aが細菌感染性の角膜潰瘍に対して有効であることが判った。また、エラスターゼ阻害剤と抗菌剤とを併用すると、各薬剤を単独で使用するよりも細菌感染性角膜潰瘍に対し極めて有効であることが判った。

10 実施例1

以下の処方により水性点眼液剤を調製した。

成分	量
化合物A	0.1 g
塩化ナトリウム	0.9 g
15 酢酸ナトリウム	0.1 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 mL (pH6.0)

- 20 精製水約80 mLに化合物A、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムを溶解した。塩酸と水酸化ナトリウムでpHを6.0に調整した。滅菌精製水を加え、全量100 mLとし、水性点眼液剤を調製した。

実施例2

- 25 以下の処方により水性懸濁点眼液剤を調製した。

成分	量
化合物A	1.0 g
塩化ナトリウム	0.9 g
酢酸ナトリウム	0.1 g

	ポリソルベート 80	0.2 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
5	滅菌精製水	全量 100 mL (pH 5.0)

精製水約 80 mL に塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム、ポリソルベート 80 および塩化ベンザルコニウムを溶解した。塩酸と水酸化ナトリウムで pH を 5.0 に調整し、化合物 A を加えホモジナイザーにより均一に懸濁させた。滅菌精製水を加え、全量 100 mL とし、水性懸濁点眼液剤を調製した。

10

実施例 3

以下の処方により水性懸濁点眼液剤を調製した。

	成分	量
	化合物 A	0.5 g
15	濃グリセリン	2.6 g
	酢酸ナトリウム	0.1 g
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.2 g
	パラオキシ安息香酸メチル	0.03 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.02 g
20	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL (pH 5.0)

精製水約 80 mL を加温してパラオキシ安息香酸メチルおよびパラオキシ安息香酸プロピルを溶解した。この溶液にヒドロキシプロピルメチルセルロースを分散させた後、室温まで冷却して溶かした。この溶液に濃グリセリンおよび酢酸ナトリウムを加え塩酸と水酸化ナトリウムで pH を 5.0 に調製した。この液に化合物 A を添加し、ホモジナイザーにより均一に懸濁させた。滅菌精製水を加え、全量 100 mL とし、水性懸濁点眼液剤を調製した。

25

実施例 4

以下の処方により眼軟膏を調製した。

	化合物A	2.0 g
	流動パラフィン	2.0 g
5	白色ワセリン	全量 100 g

流動パラフィン、白色ワセリンを予め加熱滅菌した。次いで、化合物Aを流動パラフィンと十分混和後、白色ワセリンと練りあわせて、眼軟膏を調製した。

実施例 5

10 以下の処方により水性懸濁点眼液剤を調製した。

	成分	量
	化合物A	1.0 g
	クエン酸ナトリウム	0.1 g
	濃グリセリン	1.2 g
15	パラオキシ安息香酸メチル	0.026 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.014 g
	プロピレングリコール	1.0 g
	ポリビニルピロリドン(K-25)	0.5 g
	アルギン酸ナトリウム	0.2 g
20	塩酸	適量
	精製水	全量 100 mL (pH 5.0)

25 精製水約 80 mL にクエン酸ナトリウム、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、プロピレングリコールおよびポリビニルピロリドンを溶解した。この溶液に化合物Aを溶解し 0.22 μ m メンブランフィルターでろ過した後、塩酸で pH 5.0 に調整し、化合物Aの微細結晶 (2~3 μ m) を析出させた。アルギン酸ナトリウムを溶解し、精製水を加え、全量 100 mL とし、水性懸濁点眼液剤を調製した。

本水性懸濁点眼液剤を 60°C、4 週保存後の化合物Aの残存率は 101.7% で、かつ凝集がなく再分散性も良好であった。

実施例 6

以下の処方により水性懸濁点眼液剤を調製した。

	成分	量
5	化合物 A	1. 0 g
	クエン酸ナトリウム	0. 1 g
	濃グリセリン	1. 2 g
	パラオキシ安息香酸メチル	0. 0 2 6 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0. 0 1 4 g
10	プロピレングリコール	1. 0 g
	ポリビニルピロリドン(K-25)	0. 5 g
	アルギン酸ナトリウム	0. 2 g
	チロキサポール	0. 1 g
	塩酸	適量
15	精製水	全量 1 0 0 mL (pH 5. 0)
	<p>精製水約 8 0 mL にクエン酸ナトリウム、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、プロピレングリコールおよびポリビニルピロリドンを溶解した。この溶液に化合物 A を溶解し 0. 2 2 μ m メンブランフィルターでろ過した後、塩酸で pH 5. 0 に調整し、化合物 A の微細結晶 (2 ~ 3 μ m) を析出させた。アルギン酸ナトリウムおよびチロキサポールを溶解し、</p>	
20	<p>精製水を加え、全量 1 0 0 mL とし、水性懸濁点眼液剤を調製した。</p> <p>本水性懸濁点眼液剤を 6 0 °C、2 週保存後の化合物 A の残存率は 1 0 2. 5 % で、かつ凝集がなく再分散性も良好であった。</p>	

25 実施例 7

以下の処方により水性懸濁点眼液剤を調製した。

	成分	量
	化合物 A	1. 0 g
	クエン酸ナトリウム	0. 1 g

18

	濃グリセリン	1. 2 g
	パラオキシ安息香酸メチル	0. 0 2 6 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0. 0 1 4 g
	ポリビニルピロリドン(K-25)	0. 5 g
5	アルギン酸ナトリウム	0. 2 g
	チロキサポール	0. 1 g
	塩酸	適量
	精製水	全量100mL (pH5. 0)

10 精製水約80mLにクエン酸ナトリウム、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルおよびポリビニルピロリドンを溶解した。この溶液に化合物Aを溶解し0. 22 μ mメンブランフィルターでろ過した後、塩酸でpH5. 0に調整し、化合物Aの微細結晶(2~3 μ m)を析出させた。アルギン酸ナトリウムおよびチロキサポールを溶解し、精製水を加え、全量100mLとし、水性懸濁点眼液剤を調製した。

15

実施例8

以下の処方により水性懸濁点眼液剤を調製した。

	成分	量
	化合物A	1. 0 g
20	クエン酸ナトリウム	0. 1 g
	濃グリセリン	1. 2 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	ポリビニルピロリドン(K-25)	0. 5 g
	アルギン酸ナトリウム	0. 2 g
25	チロキサポール	0. 1 g
	塩酸	適量
	精製水	全量100mL (pH5. 0)

精製水約80mLにクエン酸ナトリウム、濃グリセリンおよびポリビニルピロリドンを溶解した。この溶液に化合物Aを溶解し0. 22 μ mメンブランフィル

ターでろ過した後、塩酸でpH 5.0に調整し、化合物Aの微細結晶（2～3 μm）を析出させた。アルギン酸ナトリウムおよびチロキサポールを溶解後、塩化ベンザルコニウムを溶解した。精製水を加え、全量100 mLとし、水性懸濁点眼液剤を調製した。

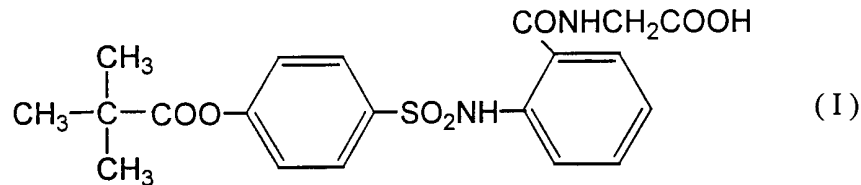
5

産業上の利用の可能性

本発明によれば、眼疾患、特に眼炎症性疾患および角膜潰瘍の予防、治療に有用な医薬または獣医薬組成物が提供できる。

請求の範囲

1. 式 (I) :



- 5 で表わされる化合物またはその薬理的に許容される塩もしくは水和物を有効成分として含有する眼疾患の予防、治療剤。
2. 有効成分が、N-[o-(p-ピバロイルオキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]グリシン・モノナトリウム塩・4水和物である請求の範囲第1項記載の予防、治療剤。
- 10 3. 局所投与用の剤形である請求の範囲第1項記載の予防、治療剤。
4. 点眼剤である請求の範囲第3項記載の予防、治療剤。
5. 水性懸濁点眼液である請求の範囲第4項記載の予防、治療剤。
6. 眼軟膏剤である請求の範囲第3項記載の予防、治療剤。
7. 眼炎症疾患の予防、治療用である請求の範囲第1項記載の予防、治療剤。
- 15 8. 角結膜における炎症疾患の予防、治療用である請求の範囲第7項記載の予防、治療剤。
9. 角膜潰瘍の予防、治療用である請求の範囲第1項記載の予防、治療剤。
10. 感染性角膜潰瘍の予防、治療用である請求の範囲第9項記載の予防、治療剤。
- 20 11. 抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤および抗真菌剤の少なくとも1種と併用することを特徴とする請求の範囲第1～10項いずれか1項記載の予防、治療剤。
12. 式 (I) で表わされる化合物またはその薬理的に許容される塩もしくは水和物の有効量を、眼疾患の予防、治療を必要とする哺乳動物に投与することを特徴とする眼疾患の予防、治療方法。
- 25 13. N-[o-(p-ピバロイルオキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]グリシン・モノナトリウム塩・4水和物を投与する請求の範囲第12項記載

- の予防、治療方法。
- 1 4. 眼疾患が眼炎症疾患である請求の範囲第 1 2 項記載の予防、治療方法。
- 1 5. 眼炎症疾患が角結膜における炎症疾患である請求の範囲第 1 4 項記載の予防、治療方法。
- 5 1 6. 眼疾患が角膜潰瘍である請求の範囲第 1 2 項記載の予防、治療方法。
- 1 7. 角膜潰瘍が感染性角膜潰瘍である請求の範囲第 1 6 項記載の予防、治療方法。
- 1 8. 抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤および抗真菌剤の少なくとも 1 種を併用することを特徴とする請求の範囲第 1 2 項記載の予防、治療方法。
- 10 1 9. 眼疾患の予防、治療剤の製造における、式 (I) で表わされる化合物またはその薬理的に許容される塩もしくは水和物の使用。
- 2 0. N-[o-(p-ピバロイルオキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]グリシン・モノナトリウム塩・4 水和物の使用である請求の範囲第 1 9 項記載の使用。
- 15 2 1. 眼疾患が眼炎症疾患である請求の範囲第 1 9 項記載の使用。
- 2 2. 眼炎症疾患が角結膜における炎症疾患である請求の範囲第 2 1 項記載の使用。
- 2 3. 眼疾患が角膜潰瘍である請求の範囲第 1 9 項記載の使用。
- 2 4. 角膜潰瘍が感染性角膜潰瘍である請求の範囲第 2 3 項記載の使用。
- 20 2 5. 抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス剤および抗真菌剤の少なくとも 1 種と併用することを特徴とする請求の範囲第 1 9 項記載の使用。
- 2 6. 一種またはそれ以上の pH 調整剤によって pH 4 ~ 5. 5 に調整された、式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩もしくは水和物の水性懸濁点眼液。
- 25 2 7. pH 調整剤が塩酸、または塩酸および水酸化ナトリウムである請求項 2 6 記載の水性懸濁点眼液。
- 2 8. 緩衝剤、等張化剤、懸濁化剤および分散剤を含有してなる請求項 2 6 記載の水性懸濁点眼液。
- 2 9. 緩衝剤がクエン酸ナトリウムまたは酢酸ナトリウムである請求項 2 8 記載

の水性懸濁点眼液。

30. 等張化剤が濃グリセリンおよび／またはプロピレングリコールである請求項28記載の水性懸濁点眼液。

31. 懸濁化剤がポリビニルピロリドンである請求項28記載の水性懸濁点眼液。

5 32. 分散剤が界面活性剤および／またはアルギン酸ナトリウムである請求項28記載の水性懸濁点眼液。

33. 界面活性剤がチロキサポールまたはポリソルベート80である請求項32記載の水性懸濁点眼液。

図1

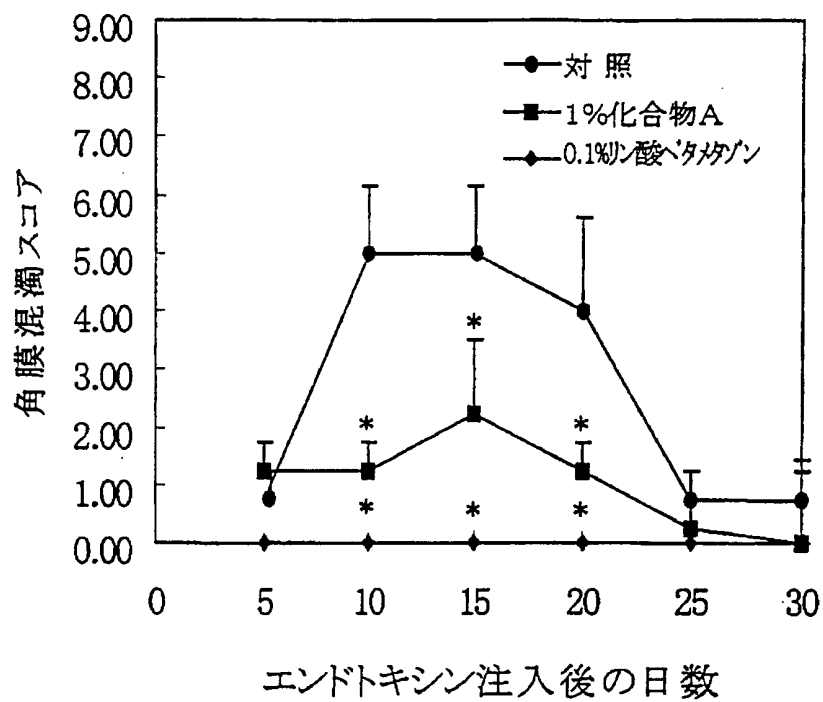


図 2

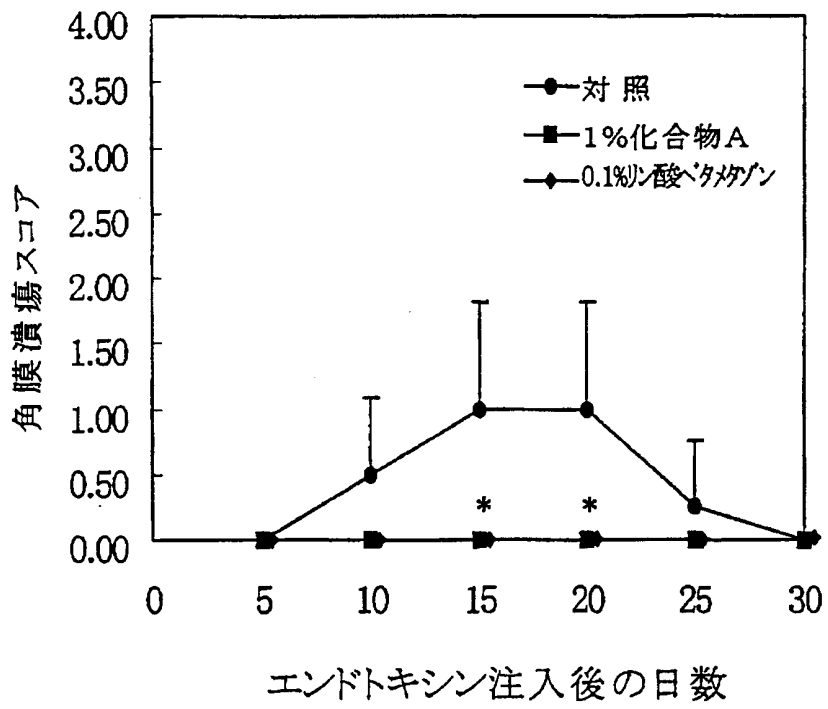


図3

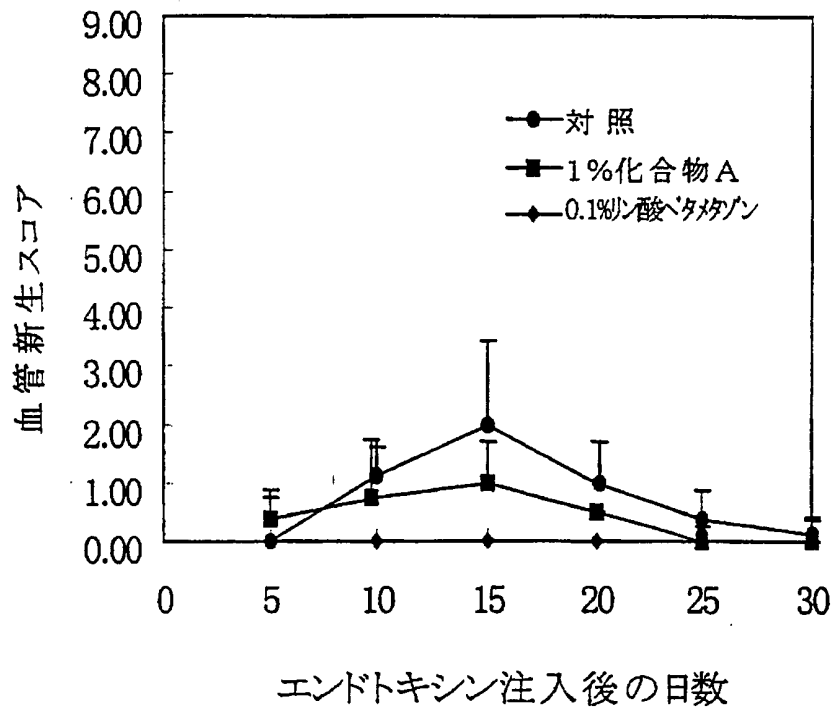


図4

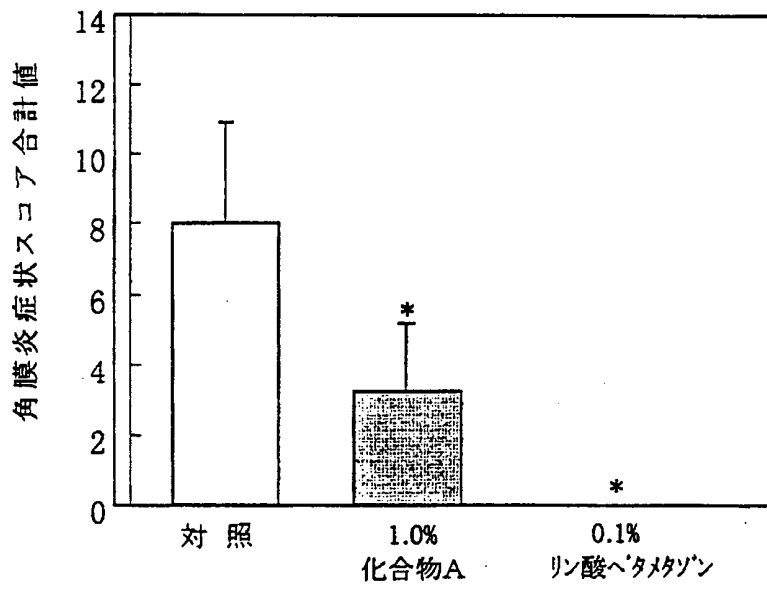


図 5

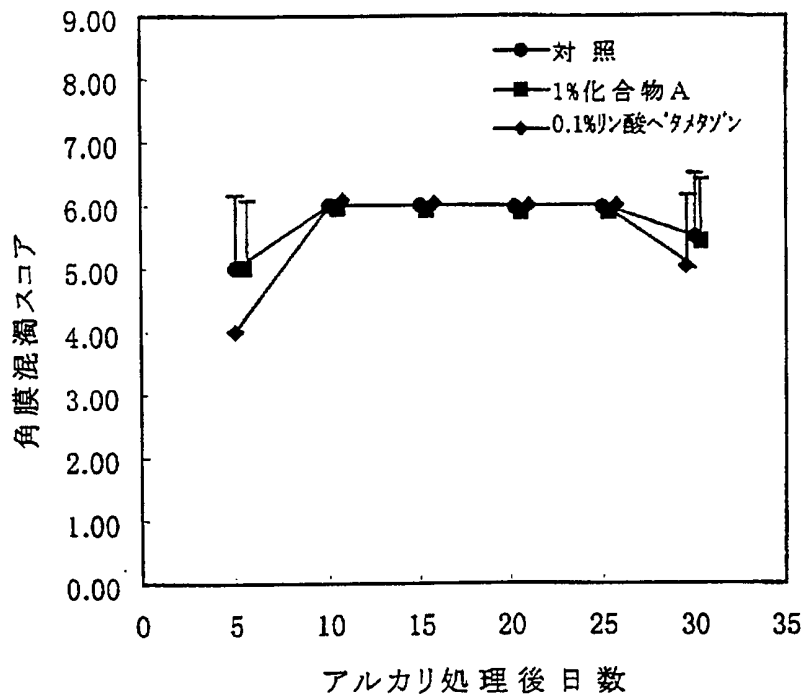


図6

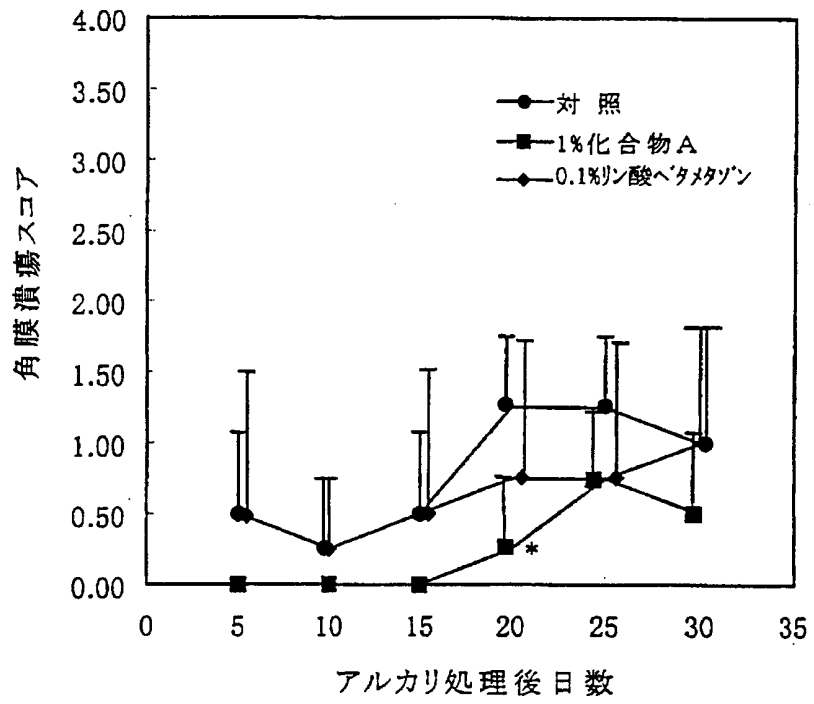


図 7

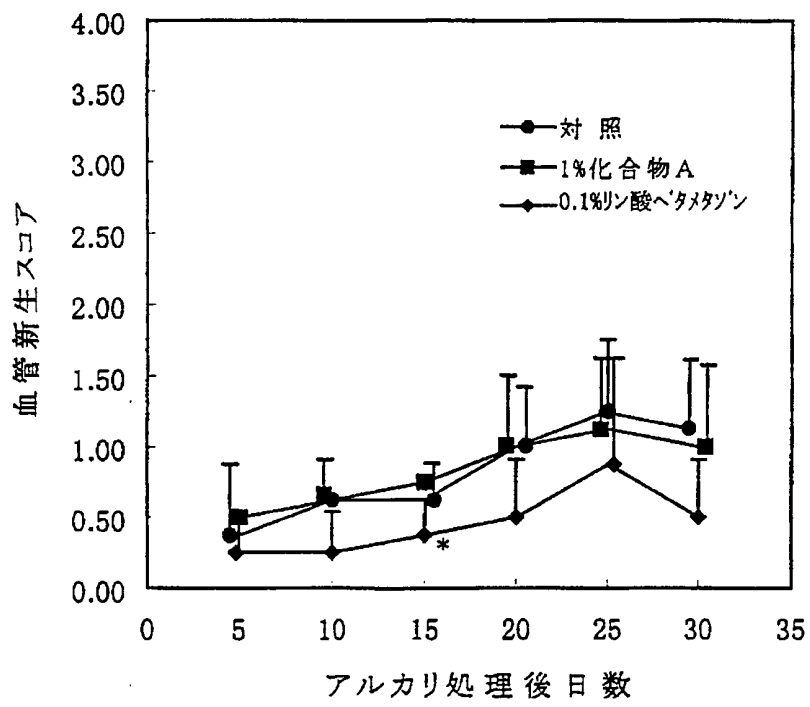


図 8

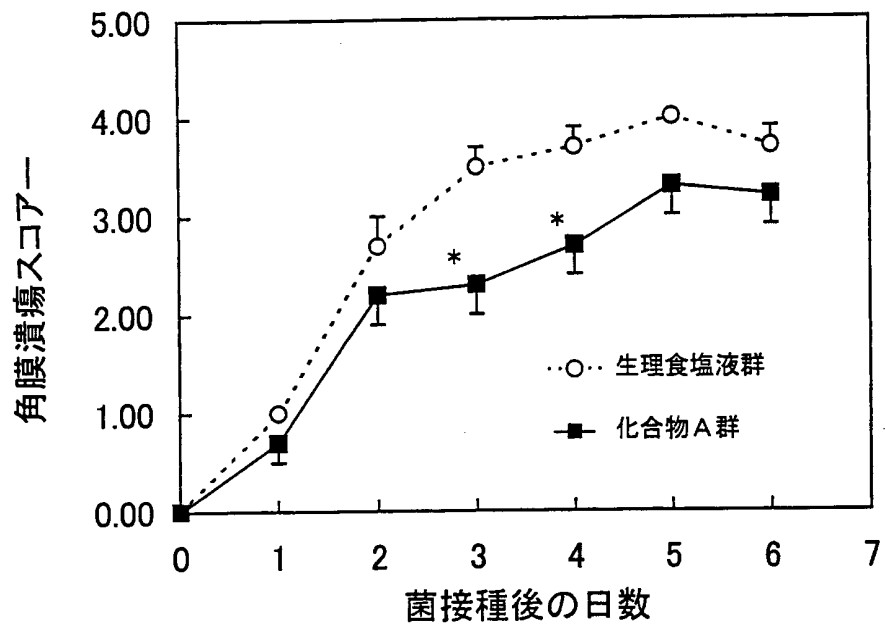
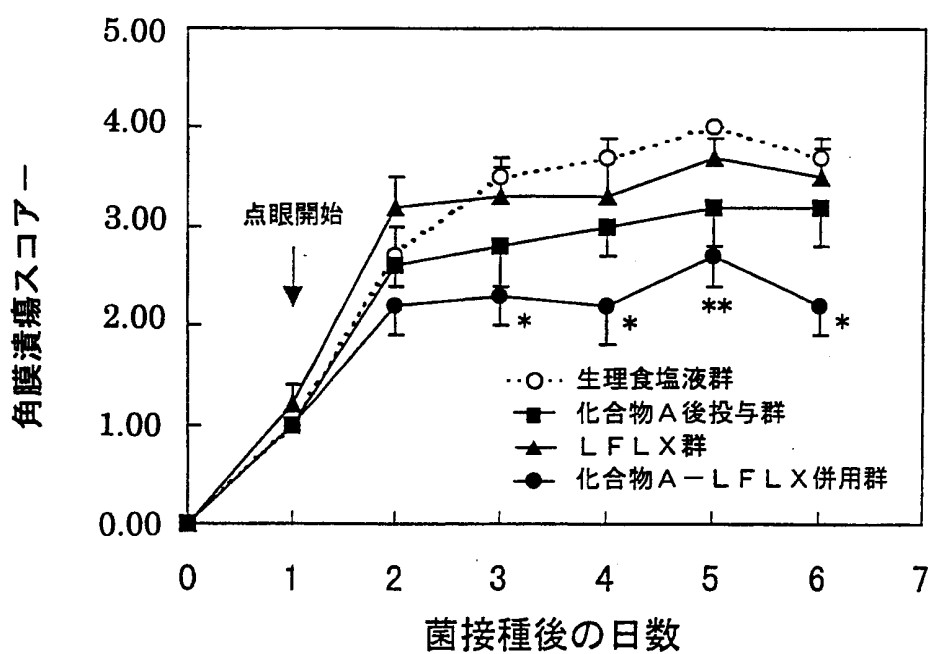


図 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/235, 9/10, 9/06, 47/04, 47/12, 47/10, 47/32, A61P27/02

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)

Int.Cl⁷ A61K31/235, 9/10, 9/06, 47/04, 47/12, 47/10, 47/32, A61P27/02

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 practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 539223, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 April, 1993 (28.04.93), & JP, 5-194366, A & CA, 2081268, A & US, 5359121, A	1-11, 19-33
Y	EP, 347168, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 December, 1989 (20.12.89), (especially, page 16, compound 2(63)) & JP, 3-20253, A & US, 5017610, A & CA, 1340191, A	1, 3-11, 19, 21-33
Y	WO, 90/04409, A1 (University of Kentucky Research Foundation), 03 May, 1990 (03.05.90), (Claims 21-40, page 131, line 34 to page 136, line 5), & US, 5008245, A & US, 5922319, A & CA, 2001629, A & EP, 367514, A2 & EP, 396709, A1 & AU, 8945110, A	1-11, 19-33
Y	J. Cejkova et al., "Histochemical changes in the rabbit cornea and plasmin activity in the tear fluid during contact lens wear. Favourable influence of protease inhibitors	1-11, 19-33

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family 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 doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" 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

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 November, 2000 (16.11.00)

Date of mailing of the international search report
05 December, 2000 (05.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06014

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>(aprotinin, PC5, elastatinal)" Histochemistry, Vol.97, No.1 (1992), pp.69-76</p> <p>A. Spierer et al., "The effect of 2-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-leucine, a specific inhibitor of Pseudomonas aeruginos a elastase, on experimental Pseudomonas keratitis in rabbit eyes," Curr. Eye Res., Vol.3, No.4, (1984), pp.645-650</p>	1-11,19-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06014

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 12-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 12 to 18 pertain to methods for treatment of the human body by therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv)).
2. 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. 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)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. 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. 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 The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁷ A61K31/235, 9/10, 9/06, 47/04, 47/12, 47/10, 47/32, A61P27/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁷ A61K31/235, 9/10, 9/06, 47/04, 47/12, 47/10, 47/32, A61P27/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 539223, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28. 4月. 1993 (28. 04. 93) & JP, 5-194366, A & CA, 2081268, A & US, 5359121, A	1-11, 19-33
Y	EP, 347168, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20. 12月. 1989 (20. 12. 89) (特に、第16頁の2(63)の化合物) & JP, 3-20253, A & US, 5017610, A & CA, 1340191, A	1, 3-11, 19, 21-33
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16. 11. 00	国際調査報告の発送日 05.12.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村玲英子 印	4C 8517
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 90/04409, A1 (UNIVERSITY OF KENTUCKY RESEARCH FOUNDATION) 03. 5月. 1990 (03. 05. 90) (クレーム21-40, 第131頁34行~第136頁5行) & US, 5008245, A & US, 5922319, A & CA, 2001629, A & EP, 367514, A2 & EP, 396709, A1 & AU, 8945110, A	1-11, 19-33
Y	J. Cejkova et al. "Histochemical changes in the rabbit cornea and plasmin activity in the tear fluid during contact lens wear. Favourable influence of protease inhibitors (aprotinin, PC5, elastatinal)" Histochemistry, Vol. 97, No. 1 (1992) p. 69-76	1-11, 19-33
Y	A. Spierer et al. "The effect of 2-mercaptoacetyl-L-phenylalanyl-L-leucine, a specific inhibitor of Pseudomonas aeruginosa elastase, on experimental Pseudomonas keratitis in rabbit eyes," Curr. Eye Res. Vol. 3, No. 4 (1984) p. 645-650	1-11, 19-33

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 12-18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法に関するものである。(PCT 第 17 条 (2) (a) (i)、PCT 規則 39.1 (iv))
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。