

(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2005-519978

(P2005-519978A)

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**A61K 31/5575****A61P 27/02****A61P 27/06**

F 1

A 61 K 31/5575

A 61 P 27/02

A 61 P 27/06

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2003-579795 (P2003-579795)	(71) 出願人	501131276 スキャンボ・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
(86) (22) 出願日	平成15年3月26日 (2003.3.26)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月15日 (2003.12.15)	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(86) 國際出願番号	PCT/IB2003/001181	(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行
(87) 國際公開番号	W02003/082257	(74) 代理人	100122301 弁理士 富田 憲史
(87) 國際公開日	平成15年10月9日 (2003.10.9)	(74) 代理人	100127638 弁理士 志賀 美苗
(31) 優先権主張番号	60/367,722		
(32) 優先日	平成14年3月28日 (2002.3.28)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

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】

本発明は、オメガ鎖末端に環構造を有する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、特定の浸透圧比に調整することにより、眼圧下降作用が改善された点眼剤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。

## 【特許請求の範囲】

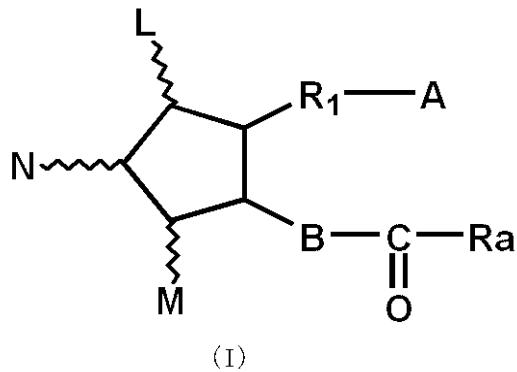
## 【請求項 1】

高眼圧症および緑内障の処置を必要とする対象に対して、オメガ鎖末端に環構造を有する 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、その浸透圧比が 0 . 5 以上である点眼剤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。

## 【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】



10

20

[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、低級アルカノイルオキシまたはオキソ（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、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-COCH<sub>2</sub>OH、-COOH またはそれらの官能性誘導体；

B は、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH- または -C=C-；

R<sub>1</sub> 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（脂肪族炭化水素中の少なくとも 1 つの炭素原子は酸素、窒素あるいは硫黄で置換されていてもよい）；そして、

Ra は、末端がシクロ（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（脂肪族炭化水素はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシによって置換されていてもよい）]。

## 【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 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 - 17 - フェニル - 18 , 19 , 20 - トリノール - PGF<sub>2</sub> 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 6】

点眼剤の浸透圧比が約 0 . 5 - 1 . 5 である、請求項 1 記載の方法。

30

40

50

## 【請求項 7】

点眼剤の浸透圧比が約 0 . 7 - 1 . 3 である、請求項 1 記載の方法。

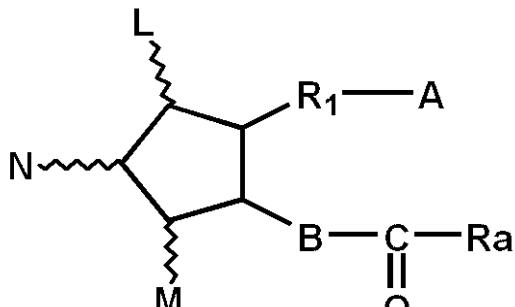
## 【請求項 8】

有効成分としてオメガ鎖末端に環構造を有する 15 - ケト - プロスタグラニン化合物を含み、その浸透圧比が 0 . 5 以上である高眼圧症および緑内障の処置のための点眼剤。

## 【請求項 9】

15 - ケト - プロスタグラニン化合物が、下記一般式 (I) で表される化合物である、請求項 8 記載の点眼剤：

## 【化 2】



(I)

10

20

[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、低級アルカノイルオキシまたはオキソ（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、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-COCH<sub>2</sub>OH、-COOH またはそれらの官能性誘導体；

B は、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH- または -C=C-；

R<sub>1</sub> 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（脂肪族炭化水素中の少なくとも 1 つの炭素原子は酸素、窒素あるいは硫黄で置換されていてもよい）；そして、

Ra は、末端がシクロ（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（脂肪族炭化水素はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシによって置換されていてもよい）]。

## 【請求項 10】

15 - ケト - プロスタグラニン化合物が 13 , 14 - ジヒドロ - 15 - ケト - プロスタグラニン化合物である、請求項 8 記載の点眼剤。

## 【請求項 11】

15 - ケト - プロスタグラニン化合物が 13 , 14 - ジヒドロ - 15 - ケト - 17 - フェニル - 18 , 19 , 20 - トリノール - プロスタグラニン化合物である、請求項 8 記載の点眼剤。

## 【請求項 12】

15 - ケト - プロスタグラニン化合物が 13 , 14 - ジヒドロ - 15 - ケト - 17 - フェニル - 18 , 19 , 20 - トリノール - PGF<sub>2</sub> イソプロピルエステルである、請求項 8 記載の点眼剤。

## 【請求項 13】

点眼剤の浸透圧比が約 0 . 5 - 1 . 5 である、請求項 8 記載の点眼剤。

30

40

50

## 【請求項 14】

点眼剤の浸透圧比が約 0 . 7 - 1 . 3 である、請求項 8 記載の点眼剤。

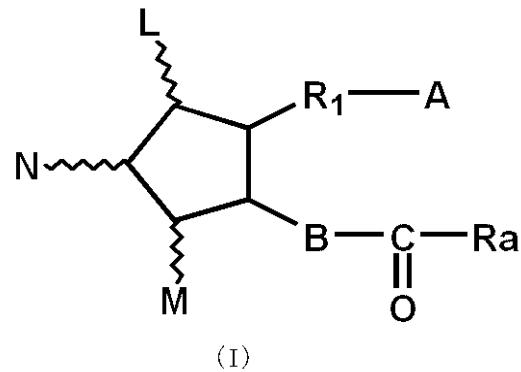
## 【請求項 15】

浸透圧比が 0 . 5 以上である高眼圧症および緑内障の処置のための点眼剤を製造するためのオメガ鎖末端に環構造を有する 15 - ケト - プロスタグランジン化合物の使用。

## 【請求項 16】

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 15 記載の使用：

## 【化 3】



10

20

[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、低級アルカノイルオキシまたはオキソ（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、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-COCH<sub>2</sub>OH、-COOH またはそれらの官能性誘導体；

B は、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH- または -C=C-；

R<sub>1</sub> 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（脂肪族炭化水素中の少なくとも 1 つの炭素原子は酸素、窒素あるいは硫黄で置換されていてもよい）；そして、

Ra は、末端がシクロ（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（脂肪族炭化水素はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシによって置換されていてもよい）]。

## 【請求項 17】

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 15 記載の使用。

## 【請求項 18】

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 - 17 - フェニル - 18 , 19 , 20 - トリノール - プロスタグランジン化合物である、請求項 15 記載の使用。

## 【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 - 17 - フェニル - 18 , 19 , 20 - トリノール - PGF<sub>2</sub> イソプロピルエステルである、請求項 15 記載の使用。

## 【請求項 20】

点眼剤の浸透圧比が約 0 . 5 - 1 . 5 である、請求項 15 記載の使用。

30

40

50

## 【請求項 2 1】

点眼剤の浸透圧比が約 0 . 7 - 1 . 3 である、請求項 15 記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、高眼圧症および緑内障の処置方法に関する。より詳細には本発明は、オメガ鎖末端に環構造を有する 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、その浸透圧比が特定の範囲に調整されている眼局所投与用点眼剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

人の涙液の浸透圧は、生理的食塩水、即ち 0 . 9 w / v % 塩化ナトリウム水溶液とほぼ同じであることが知られており、安全性の点から物理的、化学的性状を眼内の生理的状態に近づけることが必要とされている人工涙液型の点眼剤は、浸透圧比を 0 . 85 ~ 1 . 55 (対生理食塩水浸透圧比) の範囲にすることが規定されている(薬審 2 第 667 号)。

## 【0 0 0 3】

一方、糖尿病性角膜症等の治療に有効であるクロマン誘導体を含有する点眼剤において、浸透圧比を低くすればするほど有効成分の眼内移行性は良くなることが報告されており、点眼剤の浸透圧比を 0 . 1 ~ 0 . 9 、好ましくは 0 . 3 ~ 0 . 6 、特に好ましくは 0 . 4 ~ 0 . 5 に調整することが提案されている(特開平 11 - 130675 号公報)。

## 【0 0 0 4】

従来、緑内障および高眼圧症の全身投与用処置剤として、マンニトール(静脈内投与製剤)、濃グリセリン、イソソルビド(経口投与製剤)などの高浸透圧剤が用いられている。これらの高浸透圧剤は、全身投与によって血清浸透圧を上昇させ、それにより血液から房水への水分の移行を阻害することで房水産生を抑制し、患者の眼圧(以後、眼圧を「IOP」と称する)下降作用を発揮するものである。

## 【0 0 0 5】

これら高浸透圧剤は、主として眼科手術後の急激な眼圧上昇による急性高眼圧発作の処置に用いられている。

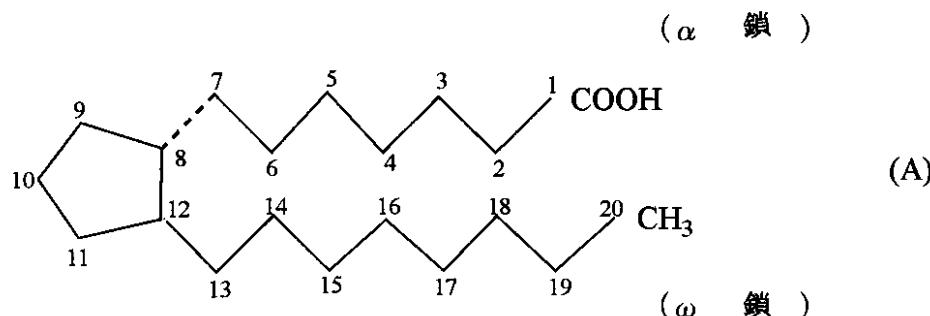
## 【0 0 0 6】

しかしながら、緑内障および高眼圧症の処置用点眼剤において、浸透圧比が眼圧下降作用に及ぼす影響については知られていない。

## 【0 0 0 7】

プロスタグランジン類(以後 PG(類)として示す)はヒトまたは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一群である。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】



## 【0 0 0 8】

一方天然 PG 類の幾つか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、以下の 3 つのタイプに分類される。

10

20

30

40

50

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。

#### 【0009】

さらに、PGF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。

#### 【0010】

PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>およびPGE<sub>3</sub>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、PGF<sub>1</sub>、PGF<sub>2</sub>およびPGF<sub>3</sub>は血圧上昇、血管収縮、腸管運動亢進性、子宮収縮、黄体退行および気管収縮特性を有することが知られている。  
10

#### 【0011】

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（すなわち、13位と14位の間が単結合である）-15-ケト-PG類は、天然PG類の代謝中に酵素の作用によって自然に産生する物質として知られている。また、幾つかの15-ケト-PG化合物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は知られている（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）。

#### [発明の開示]

20

#### 【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、オメガ鎖末端に環構造を有する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眼局所投与用点眼剤の浸透圧比を特定の範囲に調整することによって、眼圧下降作用が増強することを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 【0013】

すなわち、本発明は、高眼圧症および緑内障の処置を必要とする対象に対して、オメガ鎖末端に環構造を有する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、その浸透圧比が0.5以上である点眼剤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に関する。  
30

#### 【0014】

また、本発明は、有効成分としてオメガ鎖末端に環構造を有する15-ケト-プロスタグランジン化合物を含み、その浸透圧比が0.5以上である高眼圧症および緑内障の処置のための点眼剤に関する。

#### 【0015】

さらに、本発明は、浸透圧比が0.5以上である高眼圧症および緑内障の処置のための点眼剤を製造するためのオメガ鎖末端に環構造を有する15-ケト-プロスタグランジン化合物の使用に関する。

#### 【0016】

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

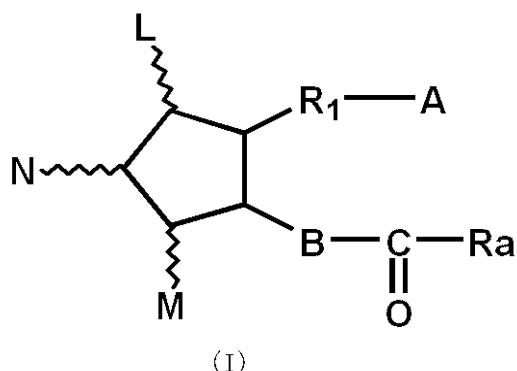
#### 【0017】

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。

#### 【0018】

本発明で使用される好ましい化合物は、下記式(I)によって示されるものである：

## 【化2】



10

[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、低級アルカノイルオキシまたはオキソ(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、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-COCH<sub>2</sub>OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体；

Bは、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-または-C=C-；

R<sub>1</sub>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(脂肪族炭化水素の少なくとも1つの炭素原子は任意に酸素、窒素あるいは硫黄で置換されてもよい)；そして、

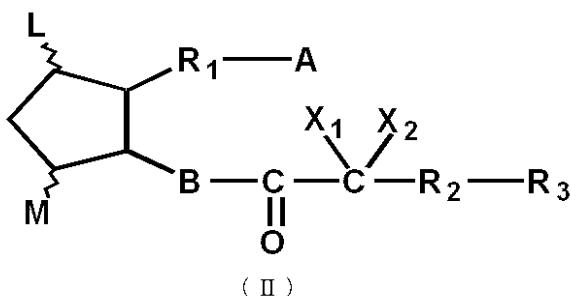
Raは、末端がシクロ(低級)アルキル基；シクロ(低級)アルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；複素環基または；複素環オキシ基で置換された飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基(脂肪族炭化水素は任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシで置換されてもよい)】。

## 【0019】

30

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】



40

[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、低級アルカノイルオキシまたはオキソ(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、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-COCH<sub>2</sub>OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体；

Bは、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-または-C=C-；

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は、水素、低級アルキルまたはハロゲン；

50

$R_1$  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（脂肪族炭化水素の少なくとも1つの炭素原子は任意に酸素、窒素あるいは硫黄で置換されていてよい）；

$R_2$  は、単結合または低級アルキレン；そして、

$R_3$  は、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、アリルオキシ、複素環または複素環オキシ】。

#### 【0020】

上記式中、 $R_1$  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。

#### 【0021】

「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  $R_1$  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。

#### 【0022】

「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。

#### 【0023】

「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。

#### 【0024】

「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。

#### 【0025】

「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。

#### 【0026】

「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。

#### 【0027】

「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。

#### 【0028】

「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。

#### 【0029】

「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。

#### 【0030】

「アリール」の語は、非置換でも置換されていてもよい芳香族炭化水素環基を包含し、好ましくは单環性の、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、ハロゲンおよび低級アルキル基は前記の意味）が含まれる。

#### 【0031】

10

20

30

40

50

「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。

【0032】

「複素環」としては、置換され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個、好ましくは5乃至10個の、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、ハロゲンおよび低級アルキル基は前記の意味)が例示される。

10

【0033】

「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。

20

【0034】

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。

【0035】

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、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、シクロヘキシリルアミン塩、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。

30

【0036】

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、プロピルエーテル、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、ジエチルヘキシリルエーテル、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、リノレニ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、ヒドロキシイ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。

40

【0037】

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、

50

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。

## 【0038】

Aのアミドとしては、式-CO NR'R"で表される基を意味する。ここで、R'およびR"はそれぞれ水素原子、低級アルキル、アリール、アルキル-あるいはアリール-スルホニル、低級アルケニルおよび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、アニリドおよびトルイジドのようなアリールアミド、メチルスルホニルアミド、エチルスルホニルアミドおよび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。

## 【0039】

好ましいI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。

## 【0040】

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

## 【0041】

好ましいBの例は、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-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。

## 【0042】

好ましいX<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は水素およびハロゲンを含み、好ましくは両方が水素であるか、または少なくとも一方がハロゲンである。X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>の両方がハロゲン、特にフッ素である化合物は、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り、これもまた好ましい。

## 【0043】

好ましいR<sub>1</sub>は炭素数1~10の炭化水素であり、特に好ましくは炭素数6~10の炭化水素である。また、脂肪族炭化水素における少なくとも1つの炭素原子は任意に酸素、窒素あるいは硫黄で置換されていてもよい。

## 【0044】

R<sub>1</sub>の具体例としては、例えば、次のものが挙げられる。

- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、
- CH<sub>2</sub>-C-C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-C-C-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、
- CH<sub>2</sub>-C-C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、

10

20

30

40

50

- C H<sub>2</sub> - C H = C H - ,  
 - C H<sub>2</sub> - C C - C H<sub>2</sub> - C H ( C H<sub>3</sub> ) - C H<sub>2</sub> - ,  
 など。

## 【0045】

好みしい R<sub>a</sub> は末端がアリール基またはアリールオキシ基で置換された炭素数 1 ~ 10 、好みしくは 1 ~ 8 の炭化水素である。

## 【0046】

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。  
10

## 【0047】

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

## 【0048】

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。

## 【0049】

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分子の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。  
20

## 【0050】

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。

## 【0051】

本発明に使用する化合物のあるものは、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、米国特許出願第 09011218 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。  
30

## 【0052】

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。

## 【0053】

本発明にいう「点眼剤」の語は、眼局所投与用液体組成物をいい、溶液、乳濁液、懸濁液およびゲルが含まれる。

## 【0054】

本発明にいう「浸透圧比」とは、生理食塩水（即ち、NaCl 1.900 g / 水 100 mL）の与えるオスモル濃度（osmolarity）に対する試料溶液のオスモル濃度の比を示す。生理食塩水のオスモル濃度は一定（286 mOsm）であることから、試料溶液のオスモル濃度 C<sub>T</sub> (mOsm) を測定すれば、次式より試料溶液の浸透圧比を計算することができる。  
40

浸透圧比（オスモル比）= C<sub>T</sub> / C<sub>s</sub>  
 (式中 C<sub>s</sub> は 0.9% 塩化ナトリウム水溶液のオスモル濃度 (= 286 mOsm) であり、C<sub>T</sub> は、試料溶液のオスモル濃度 (mOsm) である)。

## 【0055】

試料溶液のオスモル濃度は、例えば、日本薬局方に記載の常套の方法によって測定できる。

## 【0056】

本発明の点眼剤は、常套手段に従って製造することができ、例えば、有効成分を無菌の水溶液、例えば生理食塩水、緩衝液等に溶解させるかまたは用時溶解用に粉末組成物を組み合わせて作られる。

#### 【0057】

本発明の点眼剤の浸透圧比は、0.5（浸透圧143m0sm）以上、好ましくは0.5～1.5（浸透圧143～429m0sm）程度、より好ましくは0.7～1.3（浸透圧200～372m0sm）程度、さらには0.8～1.3（浸透圧229～372m0sm）程度の範囲に調整するのが好ましい。特に好ましくは、浸透圧比を約1（浸透圧286m0sm）に調整することである。

#### 【0058】

点眼剤の浸透圧を調整するためには、本発明の目的に反しない限り、眼科分野で用いられているあらゆる常套の浸透圧調整剤を用いることができる。浸透圧調整剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、ホウ酸、ホウ砂、水酸化ナトリウム、塩酸、マンニトール、イソソルビトール、プロピレングリコール、ブドウ糖、グリセリンなどが挙げられるが、通常眼科用に用いられるものであれば特に限定されない。

#### 【0059】

本発明の点眼剤は、所望により、眼科の分野で通常用いられる添加剤を含んでいてもよい。添加剤としては例えば、緩衝剤（例えばホウ酸、リン酸一水素ナトリウム、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、マルトース糖の糖類、例えばヒアルロル酸ナトリウル、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）などが挙げられる。

#### 【0060】

本発明の点眼剤は、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。

#### 【0061】

本発明の点眼剤においては、1種類の有効成分を単独で当該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。

#### 【0062】

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頻度は、使用する化合物、対象の種類、年齢、体重、処置されるべき症状、所望の治療効果、投与容量、処置期間等により異なり、適宜適切な濃度を選択しうるが、典型的には有効成分を0.0001～1.0w/v%の範囲で含む点眼剤が本発明により提供され使用される。典型的な点眼頻度はを少なくとも1日1回である。

#### 【0063】

更に、本発明の点眼剤においては、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。

#### 【0064】

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。

#### 【0065】

以下の実施例において浸透圧はOSMOMETER（モデルOM-801, VOGEL）により室温で測定した。

#### 【実施例1】

#### 【0066】

10

20

30

40

50

オメガ鎖末端に環構造を有する 15 - ケト - プロスタグラニン化合物である被験物質 1 ( 13 , 14 - ジヒドロ - 15 - ケト - 17 - フェニル - 18 , 19 , 20 - トリノール - PGF<sub>2</sub> イソプロピルエステル ) を 0.001 w / v % 含有し、浸透圧比がそれぞれ 0.7 ( 浸透圧 200 mOsm ) および 1.0 ( 浸透圧 286 mOsm ) である 2 種類の被験点眼剤を調製し使用した。一方の被験点眼剤の 30 μL / 眼を 9 匹のカニクイザルの一目に点眼し、1 週間の間隔をあけて他方の被験点眼剤の 30 μL / 眼を同眼に点眼した。それぞれの被験点眼剤の点眼直前、点眼 2、4、8、12 および 24 時間後に空圧圧平式眼圧計を用い眼圧を測定した。点眼後各測定時間における点眼前 ( 0 時間 ) からの眼圧変化値 ( IOP ) に基づき、IOP · AUC<sub>0 - 24 h</sub> ( 曲線下面積 ) を算出した。IOP · AUC<sub>0 - 24 h</sub> の数字が大きいほど眼圧下降作用が大きいことを表す。

10

## 【 0067 】

結果を表 1 に示す。浸透圧比が 1.0 である被験物質 1 を含有する点眼剤は、浸透圧比が 0.7 である被験物質 1 を含有する点眼剤に比べ有意に大きい眼圧下降作用を示した。

## 【 0068 】

【表 1】

被験物質	浸透圧比	例数	△ IOP · AUC <sub>0 - 24 h</sub> 平均値 ± S.E.
被験物質 1 0.001 %	0.7	9	22.8 ± 11.8
被験物質 1 0.001 %	1.0	9	55.1 ± 10.7 *

被験物質 1 : 13 , 14 - ジヒドロ - 15 - ケト - 17 - フェニル - 18 , 19 , 20 - トリノール - PGF<sub>2α</sub> イソプロピルエステル

20

\* p < 0.05 浸透圧比 0.7 の被験物質 1 0.001 % 点眼剤との比較  
( ベアスチュードント ' t - 検定 )

## 【実施例 2】

## 【 0069 】

被験物質 1 を 0.001 w / v % 含有する 3 種の点眼剤を調製し使用した。点眼剤の浸透圧比はそれぞれ 0.8 ( 浸透圧 229 mOsm ) 、 1.0 ( 浸透圧 286 mOsm ) および 1.3 ( 浸透圧 372 mOsm ) に調整した。8 匹のカニクイザルを用い、被験点眼剤を実施例 1 と同様にして点眼した。即ち、点眼剤の 30 μL / 眼を同眼に 1 週間の間隔をあけて点眼した。それぞれの被験点眼剤の点眼直前、点眼 2、4、8、12 および 24 時間後に空圧圧平式眼圧計を用い眼圧を測定した。点眼後各測定時間における点眼前 ( 0 時間 ) からの眼圧変化値 ( IOP ) に基づき、IOP · AUC<sub>0 - 24 h</sub> ( 曲線下面積 ) を算出した。

30

IOP · AUC<sub>0 - 24 h</sub> の数字が大きいほど眼圧下降作用が大きいことを表す。

## 【 0070 】

結果を表 2 に示す。浸透圧比が 1.0 である被験物質 1 を含有する点眼剤は、浸透圧比が 0.8 および 1.3 である被験物質 1 を含有する点眼剤に比べ大きい眼圧下降作用を示した。

## 【 0071 】

【表 2】

被験物質	浸透圧比	例数	△ IOP · AUC <sub>0 - 24 h</sub> 平均値 ± S.E.
被験物質 1 0.001 %	0.8	8	41.1 ± 18.7
被験物質 1 0.001 %	1.0	8	62.3 ± 19.3
被験物質 1 0.001 %	1.3	8	37.9 ± 14.8

40

## 【比較例】

## 【 0072 】

オメガ鎖末端に直鎖構造を有する 15 - ケト - プロスタグラニン化合物である被験物質 2 ( 13 , 14 - ジヒドロ - 15 - ケト - 20 - エチル - PGF<sub>2</sub> イソプロピルエステル ) を 0.05 w / v % 含有し、浸透圧比がそれぞれ 0.3 ( 浸透圧 86 mOsm ) 、 0.7

50

(浸透圧 200 m0sm) および 1.0 (浸透圧 286 m0sm) である 3 種類の点眼剤を調製し使用した。それぞれの被験点眼剤の 35 μL / 眼を 1 週間の間隔を開けて白色家兔の一目に投与した。点眼直前、点眼 1、2、3、4、5 および 6 時間後に空圧圧平式眼圧計を用い眼圧を測定した。点眼後各測定時間における点眼前 (時間 0) からの眼圧変化値 (IOP) に基づき、 $\Delta IOP \cdot AUC_{0-6h}$  (曲線下面積) を算出した。 $\Delta IOP \cdot AUC_{0-6h}$  の数字が大きいほど眼圧下降作用が大きいことを表す。

#### 【0073】

結果を表 3 に示す。浸透圧比が 0.3、0.7 および 1.0 である被験物質 2 を含有する各点眼剤の眼圧下降作用はいずれも同等であった。

#### 【0074】

10

#### 【表 3】

被験物質	浸透圧比	例数	$\Delta IOP \cdot AUC_{0-6h}$ 、平均値 ± S.E.
被験物質 2 0.05%	0.3	6	18.9 ± 4.4
被験物質 2 0.05%	0.7	6	22.5 ± 5.1
被験物質 2 0.05%	1.0	6	20.3 ± 4.6

被験物質 2 : 13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGF<sub>2α</sub>  
イソプロピルエステル

#### 【0075】

20

これらの結果から、オメガ鎖末端に直鎖構造を有する 15-ケト-プロスタグランジン化合物が浸透圧比により眼圧下降作用の違いが認められないのに対して、オメガ鎖末端に環構造を有する 15-ケト-プロスタグランジン化合物は、それを含有する点眼剤の浸透圧比の違いにより眼圧下降作用が有意に変化することが明らかである。

#### 【手続補正書】

【提出日】平成 15 年 12 月 15 日 (2003.12.15)

#### 【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】

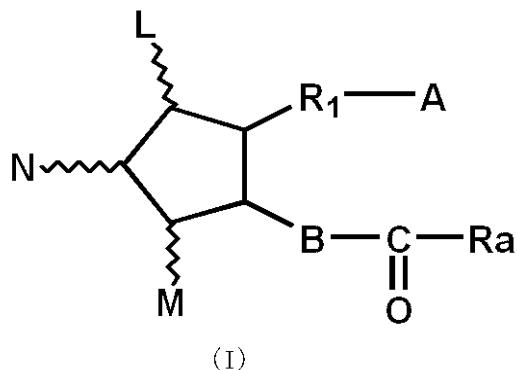
#### 【請求項 1】

有効成分としてオメガ鎖末端に環構造を有する 15-ケト-プロスタグランジン化合物を含み、その浸透圧比が 0.5 以上である高眼圧症および緑内障の処置のための点眼剤。

#### 【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 記載の点眼剤：

## 【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、低級アルカノイルオキシまたはオキソ(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、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-COCH<sub>2</sub>OH、-COOHまたはそれらの官能性誘導体；

Bは、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-または-C=C-；

R<sub>1</sub>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(脂肪族炭化水素中の少なくとも1つの炭素原子は酸素、窒素あるいは硫黄で置換されていてもよい)；そして、

Raは、末端がシクロ(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(脂肪族炭化水素はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシによって置換されていてもよい)】。

## 【請求項3】

15-ケト-プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロスタグラニン化合物である、請求項1記載の点眼剤。

## 【請求項4】

15-ケト-プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18,19,20-トリノール-プロスタグラニン化合物である、請求項1記載の点眼剤。

## 【請求項5】

15-ケト-プロスタグラニン化合物が13,14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>イソプロピルエステルである、請求項1記載の点眼剤。

## 【請求項6】

点眼剤の浸透圧比が0.5-1.5である、請求項1記載の点眼剤。

## 【請求項7】

点眼剤の浸透圧比が0.7-1.3である、請求項1記載の点眼剤。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IB 03/01181
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/5575		
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, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 68072 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 20 September 2001 (2001-09-20) claims 1,10,11	1-21
Y	WO 99 51273 A (ALCON LAB INC) 14 October 1999 (1999-10-14) claims 1,4,5	1-21
Y	EP 0 366 279 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 2 May 1990 (1990-05-02) claims 1,11,13,15	1-21
X	EP 0 667 160 A (ALCON LAB INC) 16 August 1995 (1995-08-16) claims 1,10	1-21
	-/-	
<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 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)		
"G" 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		
"B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report	
15 September 2003	22/09/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5318 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 espn, Fax: (+31-70) 340-3046	Authorized officer  Berte, M.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IB 03/01181
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 07731 A (SUCAMPO AG ; UENO RYUJI (US)) 31 January 2002 (2002-01-31) claims 1-3,7 -----	1-21
X	STJERNCHANTZ J ET AL: "MICROVASCULAR EFFECTS OF SELECTIVE PROSTAGLANDIN ANALOGUES IN THE EYE WITH SPECIAL REFERENCE TO LATANOPROST AND GLAUCOMA TREATMENT" PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH, OXFORD, GB, vol. 19, no. 4, July 2000 (2000-07), pages 459-496, XP001126960 ISSN: 1350-9462 table 3 page 471, column 2, paragraph 3 - page 48, column 1, paragraph 1 -----	1-21
P,X	WO 02 092098 A (SUCAMPO AG ; UENO RYUJI (US)) 21 November 2002 (2002-11-21) claims -----	1-21
P,X	WO 03 011299 A (SUCAMPO AG ; UENO RYUJI (US)) 13 February 2003 (2003-02-13) claims -----	1-21
P,X	WO 03 018025 A (SUCAMPO AG ; UENO RYUJI (US)) 6 March 2003 (2003-03-06) claims -----	1-21

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

national application No.  
PCT/IB 03/01181

**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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 1-7 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.  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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/01181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0168072	A 20-09-2001	US 2001034355 A1 AU 4114301 A BR 0109192 A CA 2402897 A1 CN 1429112 T CZ 20023092 A3 EP 1272194 A2 HU 0300391 A2 WO 0168072 A2 NO 20024381 A US 2001056104 A1 US 2002022644 A1		25-10-2001 24-09-2001 27-05-2003 20-09-2001 09-07-2003 14-05-2003 08-01-2003 28-06-2003 20-09-2001 15-11-2002 27-12-2001 21-02-2002
WO 9951273	A 14-10-1999	AT 245451 T AU 740586 B2 AU 3194799 A BR 9910113 A CA 2322579 A1 CN 1295483 T DE 69909768 D1 EP 1069913 A1 JP 2002510654 T NZ 506921 A TR 200002848 T2 WO 9951273 A1 US 6261547 B1 ZA 200004413 A		15-08-2003 08-11-2001 25-10-1999 26-12-2000 14-10-1999 16-05-2001 28-08-2003 24-01-2001 09-04-2002 01-02-2002 21-02-2001 14-10-1999 17-07-2001 22-05-2001
EP 0366279	A 02-05-1990	JP 2008226 C JP 2096528 A JP 7039343 B JP 2009965 C JP 2096529 A JP 7039344 B AT 111736 T AT 162074 T DE 68918391 D1 DE 68918391 T2 DE 68928551 D1 DE 68928551 T2 EP 0366279 A2 EP 0580268 A2 US 6420422 B1 US 5194429 A US 5236907 A		11-01-1996 09-04-1990 01-05-1995 02-02-1996 09-04-1990 01-05-1995 15-10-1994 15-01-1998 27-10-1994 19-01-1995 19-02-1998 23-04-1998 02-05-1990 26-01-1994 16-07-2002 16-03-1993 17-08-1993
EP 0667160	A 16-08-1995	US 5721273 A AT 216889 T AU 687906 B2 AU 7913894 A CA 2138181 A1 DE 69430521 D1 EP 1088816 A2 EP 0667160 A2 JP 2769294 B2 JP 10120572 A US 2002107414 A1 US 6344581 B1		24-02-1998 15-05-2002 05-03-1998 22-06-1995 16-06-1995 06-06-2002 04-04-2001 16-08-1995 25-06-1998 12-05-1998 08-08-2002 05-02-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Int'l Application No PCT/IB 03/01181	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
EP 0667160	A	US 5627209 A US 5807892 A		06-05-1997 15-09-1998	
WO 0207731	A 31-01-2002	US 2002035148 A1 AU 7273801 A CA 2416681 A1 EP 1317269 A2 WO 0207731 A2 US 2002035149 A1		21-03-2002 05-02-2002 31-01-2002 11-06-2003 31-01-2002 21-03-2002	
WO 02092098	A 21-11-2002	WO 02092098 A1		21-11-2002	
WO 03011299	A 13-02-2003	WO 03011299 A2 WO 03011178 A2		13-02-2003 13-02-2003	
WO 03018025	A 06-03-2003	WO 03018025 A1 NO 20031779 A US 2003060511 A1		06-03-2003 22-04-2003 27-03-2003	

---

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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,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,LI,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,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 AA01 AA02 DA01 DA02 MA01 MA17 MA58 NA14 ZA33