

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4667042号
(P4667042)

(45) 発行日 平成23年4月6日 (2011.4.6)

(24) 登録日 平成23年1月21日 (2011.1.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 233/64 (2006.01)

C O 7 D 233/64 1 O 1

A 6 1 K 31/4174 (2006.01)

C O 7 D 233/64 C S P

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4174

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 9/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00

請求項の数 4 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-556387 (P2004-556387)
 (86) (22) 出願日 平成15年12月5日 (2003.12.5)
 (65) 公表番号 特表2006-509780 (P2006-509780A)
 (43) 公表日 平成18年3月23日 (2006.3.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/FI2003/000933
 (87) 国際公開番号 W02004/050635
 (87) 国際公開日 平成16年6月17日 (2004.6.17)
 審査請求日 平成18年10月18日 (2006.10.18)
 (31) 優先権主張番号 20022159
 (32) 優先日 平成14年12月5日 (2002.12.5)
 (33) 優先権主張国 フィンランド (FI)

(73) 特許権者 300046083
 オリオン コーポレーション
 フィンランド共和国、O 2 2 0 0 エスポ
 ー、オリオンチエ 1
 (74) 代理人 100098464
 弁理士 河村 洵
 (74) 代理人 100149630
 弁理士 藤森 洋介
 (74) 代理人 100154449
 弁理士 谷 征史
 (72) 発明者 エルビネン、トミ
 フィンランド共和国、フィン-7 0 2 0 0
 クオピオ、ソンパチエ 3 イー 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規医薬化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4- [6- (2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ) インダン-1-イルメチル] -1 H-イミダゾール-1-イウムクロライドまたはその薬学的に許容できる水和物。

【請求項 2】

高血圧症、緑内障、偏頭痛、下痢、虚血、化学物質依存症、低血圧症、ショック、心肺機能蘇生、排尿障害、禁断症候群、鬱血性心不全、不安症、神経障害、筋骨格障害、精神障害または認知障害の治療に、または、鎮静剤または鎮痛剤、鼻の鬱血除去薬、または麻酔補助剤として用いられる医薬の製造のための、4- [6- (2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ) インダン-1-イルメチル] -1 H-イミダゾール-1-イウムクロライドまたはその薬学的に許容できる水和物の使用。

【請求項 3】

活性剤として 4- [6- (2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ) インダン-1-イルメチル] -1 H-イミダゾール-1-イウムクロライドまたはその薬学的に許容できる水和物と、任意の薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 4】

活性剤として 4- [6- (2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ) インダン-1-イルメチル] -1 H-イミダゾール-1-イウムクロライドまたはその薬学的に許容できる水和物と、任意の薬学的に許容できる賦形剤とを含む、高血圧症、緑内障、偏頭痛、下痢、虚血、化学物質依存症、低血圧症、ショック、心肺機能蘇生、排尿障害、禁断症候群、鬱血

性心不全、不安症、神経障害、筋骨格障害、精神障害または認知障害の治療用の、または、鎮静剤または鎮痛剤、鼻の鬱血除去薬、または麻酔補助剤としての医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルファ2アドレナリン作用薬であるMPV-2426の新規な生可逆性のプロドラッグ、特にエステル誘導体、該プロドラッグフォーム(forms)を製造する方法、そのようなプロドラッグフォームを含む医薬組成物、およびそのプロドラッグフォームの使用方法に関する。

【背景技術】

10

【0002】

MPV-2426 [4-(6-ヒドロキシインダン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-1-イウムクロライド]が、高血圧症、緑内障、偏頭痛、下痢、虚血、化学物質依存症、術前の不安などの不安症、および種々の神経障害、筋骨格障害、精神障害および認知障害の治療に有用なアルファ2作動薬として、並びに鎮静剤および鎮痛剤、鼻の鬱血除去薬、および麻酔補助剤として、US 6,313,311 B1に開示されている。MPV-2426は、副作用が少なく、空間的に制限された、そして効果的な抗ノシセプションを与える。MPV-2426の脊椎内、鞘内、または硬膜外の投与についてはWO 00/18400 A1に開示されている。MPV-2426の投与による低血圧、ショック、および心肺蘇生の治療についてはWO 01/30347 A1に開示されている。

20

【0003】

アルファ2作用薬は、眼圧(IOP)を下げることが知られている。これらの治療剤のIOP低下効果についての最初の報告が1966年に発表された。[典拠:Makabe, R.Dt sch.Med. Wochenschr., 91(1966)1686]。

【0004】

プロドラッグは、化学的または酵素的転換の後に活性薬を放出して施療措置を行なう薬分子の薬学的に不活性な誘導体である。プロドラッグは、親ドラッグ(parent drug)と関連した種々の薬学的または生物薬剤学の問題を克服するように設計される。生体膜を横切る良好な透過性を持ったプロドラッグは、最適な脂質親和性を表すものである。さらに、プロドラッグは、化学的分解に対して十分安定なものであり、また、吸収中あるいは吸収後に体内において酵素的加水分解を経て活性親ドラッグに戻るものである。

30

【発明の開示】

【0005】

本発明は、非酵素媒体中で化学的に安定であり、(生物学的膜を通して浸透することができる)適当な脂質親和性を持っており、また生体内で親ドラッグへと容易に加水分解する、MPV-2426の新規な生可逆性のエステルプロドラッグを提供する。

【0006】

本発明はまた、高血圧症、緑内障、偏頭痛、下痢、虚血、化学物質依存症、低血圧症、ショック、心肺機能蘇生、排尿障害、禁断症候群、鬱血性心不全、preparative anxietyなどの不安症、および種々の神経障害、筋骨格障害、精神障害および認知障害の治療に、並びに鎮静剤および鎮痛剤、鼻の鬱血除去薬、または麻酔補助剤として用いられる医薬の製造のための化合物を提供する。また、本発明は、活性剤として発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。さらに、本発明はアルファ2作動薬が有用であることが示される、疾病または症状の治療のための方法を提供するもので、該方法は、そのような治療を必要としている哺乳類に対して有効な量の本発明の化合物からなる。

40

【0007】

発明の追加の実施態様の一部を後続の明細書中に示す。また、一部はこの記載から自明となるか、または発明の実施によって習得されるであろう。発明の実施態様は、特に添付の請求項にて示された要素および組み合わせによって実現され、そして達成されるであろう

50

。

【0008】

前記の概略の記載および以下の詳細な説明は、単に例示的かつ説明的なものであって、請求された発明を制限するものではないことを理解するべきである。

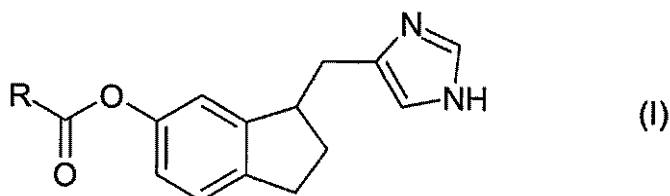
【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明は、一般式 I の新規な生可逆性のエステルプロドラッグ：

【0010】

【化1】



10

【0011】

(式中、Rは無置換または置換された低級アルキル、無置換または置換されたアリール、無置換または置換されたシクロアルキル、無置換または置換されたヘテロアリール、無置換または置換された低級アルキルアミノ、または、一つまたは二つの窒素原子を含む5または6員環の飽和複素環式の基を表す)

20

または、その薬学的に許容可能な塩または水和物を提供する。

【0012】

たとえば、Rは、無置換または置換された低級アルキル、または無置換または置換されたアリール、たとえば無置換または置換された低級アルキルを表す。好ましくは、この化合物は、4-[6-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)インダン-1-イルメチル]-1H-イミダゾール-1-イウムクロライド(4-[6-(2,2-dimethylpropanoyloxy)indan-1-ylmethyl]-1H-imidazol-1-ium chloride)、4-(6-アセトキシインダン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-1-イウムクロライド(4-(6-acetoxyindan-1-ylmethyl)-1H-imidazol-1-ium chloride)、または4-(6-ブチリロキシインダン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-1-イウムクロライド(4-(6-butyryloxyindan-1-ylmethyl)-1H-imidazol-1-ium chloride)である。

30

【0013】

Rの定義では、「低級の」という用語は最大10個の炭素原子、たとえば、最大6個の炭素原子を持った残基を示す。「アルキル」という用語は、単独で、または「シクロアルキル」または「アルキルアミノ」のような用語と組合わせて、直鎖または分岐鎖の炭化水素残基を示す。「アリール」という用語は、炭素環式芳香族基、好ましくは単環式または二環式の基を示す。「ヘテロアリール」の用語は、窒素および／または酸素および／または硫黄である1から3個のヘテロ原子、たとえば窒素および／または酸素および／または硫黄である1から2個のヘテロ原子を含む単環式または二環式の基を示す。種々の残基に結合する用語「置換された」は、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、低級アルコキシ、アリールまたはトリフルオロメチル置換基を言う。置換された残基は、1から3個の前記置換基、たとえば1または2個の前記置換基を含んでもよい。「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、たとえば塩素または臭素を示す。

40

【0014】

式Iの化合物は、十分な脂質親和性と化学的加水分解に対する安定性を与え、そして酵素加水分解を経て活性親ドラッグに戻ることができる。

【0015】

本発明は、高血圧症、緑内障、偏頭痛、下痢、虚血(ischemia)、化学物質依存症、低

50

血圧症、ショック (shock)、心肺機能蘇生、排尿障害、禁断症候群 (withdrawal syndromes)、鬱血性心不全、術前の不安 (preoperative anxiety) などの不安症、および種々の神経障害、筋骨格障害、精神障害および認知障害の治療に、並びに鎮静剤および鎮痛剤、鼻の鬱血除去薬、または麻酔補助剤 (adjunct to anaesthesia) に用いられる医薬の製造のための化合物を提供する。

【0016】

また、本発明は、活性剤として発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。さらに、本発明は、アルファ2作動薬が有用であると示される疾病または症状の治療のための方法を提供するもので、該方法は、そのような治療を必要としている哺乳類に対して有効な量の本発明の化合物からなる。

10

【0017】

本発明の化合物は、適当な原材料を用いて、文献で知られている方法と同様にして、またはこれらにしたがって、種々の合成経路によって合成することができる。

【0018】

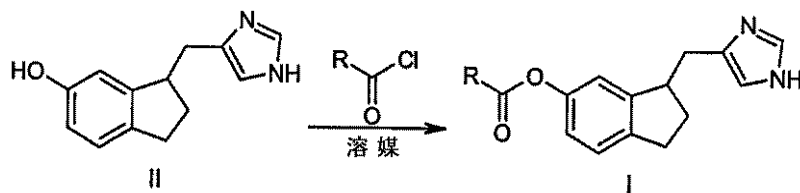
一般に、式 I の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物は、たとえば、スキーム 1 と同様にして、またはこれにしたがって、合成することができる。

【0019】

【化2】

スキーム 1

20



【0020】

(Rは、上に定義したとおりである)

【0021】

30

ヒドロキシインダン化合物II、またはその薬学的に許容できる塩または水和物を、溶媒、たとえばトリフルオロ酢酸 (TFA) に溶解し、そして塩化カルボン酸をこれに加える。混合物を、たとえば、室温で24時間、攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして生成化合物Iを、従来の方法で反応混合物から単離する。必要に応じて、発明の化合物を、当業者に周知の方法を用いてそれらの薬学的に許容できる塩または水和物に変換する。

【0022】

前記の合成経路は、本発明の化合物の合成について説明することを意図したものであって、その合成は必ずしもそれに限定されるものではない。即ち、当業者の一般的な知識の範囲内にある他の可能な合成方法もある。

【0023】

40

実施例 1

4-(6-アセトキシインダン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-1-イウムクロライド

4-(6-ヒドロキシインダン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-1-イウムクロライド (100 mg, 0.399 mmol) を 1 ml のトリフルオロ酢酸 (TFA) に溶解し、塩化酢酸 (0.510 mmol) を加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。TFAを蒸発させて、残渣を水に溶解し、2 M NH₃ (aq.) で塩基性にした。水相をジクロロメタン (DCM) で抽出した。結合した抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣をジエチルエーテルに溶解し、溶液を乾燥塩酸ガスで飽和させた。沈殿物をろ過し、真空下で乾燥した。白色の吸湿性の固体で、収量 105 mg (82%)。

50

【0024】

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) : δ 1.72 (m, 1H), 2.18–2.26 (m, 4H), 2.72–2.87 (m, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.56 (qui, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 14.44 (s, 2H).

【0025】

^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS) : δ 21.11, 29.60, 30.46, 31.68, 43.93, 115.72, 117.00, 120.29, 125.33, 132.32, 132.40, 141.37, 146.32, 149.39, 170.11.

【0026】

HPLC-MS (EI) : m/z = 257.2 ((M+H) $^+$ -Cl $^-$). Anal. - Calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 58.94, H 5.66, N 9.04. Found C 58.66, H 5.78, N 8.83.

【0027】

実施例 24 – (6-ブチロキシインダン-1-イルメチル) – 1H-イミダゾール-1-イウムクロライド

4 – (6-ヒドロキシインダン-1-イルメチル) – 1H-イミダゾール-1-イウムクロライド (100mg、0.399mmol) と塩化酪酸 (510mmol) とを TFA (1ml) 中で反応させて、実施例 1 に記載した様に精製した。白色の吸湿性の固体で、収量 90mg (77%)。

【0028】

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) : δ 1.02 (t, 3H), 1.70–1.79 (m, 3H), 2.18–2.24 (m, 1H), 2.52 (t, 2H), 2.73–2.86 (m, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.53 (qui, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 11.28 (s (broad), 2H).

【0029】

^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS) : δ 13.66, 18.45, 29.68, 30.52, 31.68, 36.24, 43.98, 115.79, 117.05, 120.36, 125.36, 132.32, 132.59, 141.32, 146.36, 149.51, 172.85.

【0030】

-HPL-MS (EI) : m/z = 285.2 ((M+H) $^+$ -Cl $^-$). Anal. - Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 61.16, H 6.39, N 8.29. Found C 61.30, H 6.46, N 8.22.

【0031】

実施例 3

4 – [6 – (2, 2-ジメチルプロパノイロキシ) インダン-1-イルメチル] – 1H-イミダゾール-1-イウムクロライド

4 – (6-ヒドロキシインダン-1-イルメチル) – 1H-イミダゾール-1-イウムクロライド (100mg、0.399mmol) と 2, 2-塩化ジメチルプロピオン酸 (510mmol) とを TFA (1ml) 中で反応させて、実施例 1 に記載した様に精製した。白色の固体で、収量 74mg (56%)。M. p. 176–177°C.

【0032】

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) : δ 1.33 (s, 9H), 1.69–1.78 (m, 1H), 2.16–2.25 (m, 1H), 2.74–2.88 (m, 3H), 3.23 (dd, 1H), 3.57 (qui, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 14.38 (s, 1H), 14.47 (s, 1H).

【0033】

10

20

30

40

50

^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS) : δ 27.17, 29.64, 30.55, 31.57, 39.07, 43.95, 115.69, 116.96, 120.24, 125.33, 132.12, 132.66, 141.20, 146.30, 149.30, 177.87,

HPLC-MS (EI) : $m/z = 297.7$ ($\text{M}^+ - 2\text{H}^+ - \text{Cl}^-$). Anal. - Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. HCl : C 64.57, H 6.92, N 8.37. Found C 64.05, H 7.00, N 8.24.

【0034】

試験例

生体膜を横切る良好な透過性を持ったプロドラッグは、最適な脂質親和性（一般にオクタノール-水の分配係数、 $\log P_{\text{app}}$ として記載される）を表すはずである。また、プロドラッグは、化学的分解に対して十分安定していて、吸収中または吸収後に体内において酵素的加水分解を経て活性な親ドラッグに戻るはずである。

10

【0035】

試験例1. 脂質親和性

1-オクタノールとリン酸塩バッファー pH 5.0 または 7.4 とのあいだの見かけの分配係数 ($\log P_{\text{app}}$) を室温で測定して、脂質親和性を評価した。一般に、吸収と膜浸透に対して、2-3 の範囲の $\log P_{\text{app}}$ 値が最適と考えられている。

【0036】

方法

1-オクタノールとリン酸塩バッファー (0.16 M、pH 5.0 または pH 7.4、 $\mu = 0.5$) とのあいだの試験化合物の分布から、見かけの分配係数 (P_{app}) を評価した。バッファーと1-オクタノールとの相は、室温で24時間激しく攪拌することによって使用前に飽和させた。リン酸塩バッファー中の化合物の既知の濃度は、適当な量の1-オクタノールと振とうして、均衡を達成した。1時間振とうした後、相を遠心分離により分離して、バッファー相中の化合物の濃度をHPLCによって測定した。

20

【0037】

結果

化合物の $\log P_{\text{app}}$ 値を表1に示す。化合物の脂質親和性は、親ドラッグのものよりも実質的に高かった。脂質親和性が高くなると、膜浸透性が高められると共に、薬物動力学特性が変化する結果、作用の持続期間が長くなる（身体中に長時間留まるようになる）ことになる。

30

【0038】

試験例2. 化学的安定性

方法

適当な量の試験化合物（最初の濃度は0.1-0.4 mMであった）を、予備加熱したリン酸塩バッファー (0.16 M、 $\mu = 0.5$, pH 7.4 or pH 5.0) に溶解した。その溶液をサーモスタットにかけた37℃の水浴に入れて、アリコートに適当な時間間隔で採取し、HPLCによって分析して、化合物の分解率を測定した。擬似第一順半減期 ($t_{1/2}$) を、時間超過して残存した化合物について半対数プロットした直線傾斜から計算した。

40

【0039】

結果

pH 5.0 および 7.4 の水溶液中の化合物の分解は、擬似第一順反応速度論に従った。分解の半減期 ($t_{1/2}$) を表2に示す。化合物の安定性は7.4でよりもpH 5.0の方が実質的に高かった。

【0040】

【表 1】

表 1. MPV-2426 およびそのエステルの見かけの分配係数
($\log P_{app}$, mean $\pm$ SD, $n=3$)

化合物	pH 5.0での $\log P_{app}$	pH 7.4での $\log P_{app}$
MPV-2426	0.01 $\pm$ 0.02	1.87 $\pm$ 0.00
実施例1	0.13 $\pm$ 0.00	2.05 $\pm$ 0.01
実施例2	1.25 $\pm$ 0.01	3.17 $\pm$ 0.02
実施例3	1.75 $\pm$ 0.01	3.59 $\pm$ 0.03

10

【0041】

試験例 3. 酵素加水分解

身体に薬学的効果を与えるためには、プロドラッグを親ドラッグへと酵素的に分解させるべきである。したがって、血清エステラーゼに対する化合物の感受性を評価した。

【0042】

方法

適当な量の試験化合物を、37℃で単一量（たとえば1ml）のリン酸塩バッファー（0.16M, $\mu=0.5$, pH 7.4）に溶解した。4倍量（たとえば4ml）の予熱したヒト血清を加えて、溶液を37℃の水浴で混合した（最初の濃度は0.2-0.5mMであった）。適当な時間間隔で、300 μ lのアリコートを回収し、600 μ lのアセトニトリルで蛋白質除去した。混合および遠心分離の後、600 μ lの上澄み液を40℃の空気流下で蒸発させて乾燥した。残渣を300 μ lの移動相に再溶解し、HPLCによって分析した。擬似第一順半減期（ $t_{1/2}$ ）を、時間超過して残存した化合物について半対数プロットした直線傾斜から計算した。また、親ドラッグの形成についても測定した。

20

【0043】

結果

80%ヒト血清中のプロドラッグの加水分解は、擬似第一順反応速度論に従った。分解の半減期（ $t_{1/2}$ ）を表2に示す。MPV-2426の全てのプロドラッグは、80%ヒト血清（pH 7.4）中で、酵素加水分解を経て定量的に親ドラッグ、MPV-2426を放出した。37℃で80%のヒト血清中において、そのピバロイルエステルの加水分解によるMPV-2426の形成を図1に示す。

30

【0044】

【表 2】

表 2. リン酸塩バッファー溶液（pH 5.0および7.4）中
および37℃、80%ヒト血清（pH 7.4）中の加水分解速度

化合物	$t_{1/2}$ (日)	$t_{1/2}$ (日)	$t_{1/2}$ (分)
	リン酸塩バッファー pH 5.0	リン酸塩バッファー pH 7.4	80%ヒト血清 (pH 7.4)
実施例1	23	1.1	0.18
実施例2	49	2.5	0.20
実施例3	310	31	30

40

【0045】

試験例 4. 兎における IOP の研究

50

本発明のプロドラッグが、親ドラッグを放出することができ、それによって生体内で薬学的に活性であることを証明するために、IOPの研究を行なった。プロドラッグのIOP低減効果も、MPV-2426の効果と比較した。

【0046】

方法

IOP試験を行なうために、兎を静かな室内に置かれたプラスチックの制限箱に入れた。試験溶液一滴(25 μ l)を、その左目の角強膜縁上方に一方向的に注入した。注入中、上瞼を眼球から僅かに引き離した。BioRad (Cambridge, MA) Digilab Modular One Pneumatonometer を用いてIOPを測定した。各測定の前に、不快感を除くためにオキシブプロカイン(0.06%)を1-2滴、眼圧測定前に角膜に適用した。上および下の瞼を優しく引き込ませて、圧平センサーを角膜の中心に接触させた。各々の測定において、各処置した(同側(ipsilateral))および無処置の(反対側(contralateral))目から少なくとも2回読取をして、これらの読取値の平均を用いた。兎のIOPは、目薬の投与の前2, 1, および0時間と、後0.5, 1, 2, 3, 4および5時間に測定した。目薬の投与の時点(0時間)のIOPを基線値として用いた。全ての研究は、遮蔽され、かつランダム化されたクロスオーバーデザインを用いて設定した。各投与のあいだには、各兎に対して少なくとも72時間のウォッシュアウト時間を与えた。

【0047】

【表 3】

表 3. 25 μ l の MPV-2426 またはそのリン酸塩バッファー溶液 pH 5.0 中のピバロイルエステル (PIV) 25 μ l を一方的に投与した後の、平常血圧の兎の処置したのと無処置の目の所定の時間 (h) での眼圧 (IOP) の変化 (mean mmHg $\pm$ SE, n = 5 - 6)

時間 (h)	0	0.5	1	2	3	4	5
処置した目							
pH 5.0 バッファー	0.0 $\pm$ 0.0	1.5 $\pm$ 0.9	-1.2 $\pm$ 1.2	0.1 $\pm$ 1.8	-0.3 $\pm$ 1.3	0.0 $\pm$ 1.2	0.3 $\pm$ 2.0
0.1 μ g の PIV	0.0 $\pm$ 0.0	1.7 $\pm$ 0.9	0.2 $\pm$ 1.3	0.8 $\pm$ 1.2	0.6 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 0.9
1.0 μ g の PIV	0.0 $\pm$ 0.0	-1.0 $\pm$ 0.3	-3.6 $\pm$ 0.7	-4.6 $\pm$ 1.4	-4.3 $\pm$ 1.1	-2.0 $\pm$ 1.4	-0.9 $\pm$ 1.8
2.5 μ g の PIV	0.0 $\pm$ 0.0	0.6 $\pm$ 0.9	-2.9 $\pm$ 1.3	-3.3 $\pm$ 1.8	-1.6 $\pm$ 1.7	1.0 $\pm$ 2.2	1.3 $\pm$ 1.9
3.4 μ g の PIV ^a	0.0 $\pm$ 0.0	-0.9 $\pm$ 0.9	-2.9 $\pm$ 0.5	-6.5 $\pm$ 1.1*	-5.2 $\pm$ 1.7	-3.2 $\pm$ 0.9	-1.4 $\pm$ 0.7
2.5 μ g の MPV-2426	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 1.0	-2.6 $\pm$ 1.1	-3.0 $\pm$ 0.7	-2.4 $\pm$ 0.5	-0.4 $\pm$ 1.2	-0.1 $\pm$ 0.8
無処置の目							
pH 5.0 バッファー	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.5	-0.5 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 1.5	-1.3 $\pm$ 0.7	-0.7 $\pm$ 1.2	-0.8 $\pm$ 1.3
0.1 μ g の PIV	0.0 $\pm$ 0.0	1.4 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 1.3
1.0 μ g の PIV	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 1.4	-2.1 $\pm$ 1.2	-2.1 $\pm$ 1.8	-0.9 $\pm$ 2.4	-1.4 $\pm$ 0.7	-0.8 $\pm$ 2.1
2.5 μ g の PIV	0.0 $\pm$ 0.0	-0.2 $\pm$ 0.9	-0.6 $\pm$ 0.7	0.0 $\pm$ 1.5	0.1 $\pm$ 1.0	1.0 $\pm$ 1.8	0.3 $\pm$ 1.6
3.4 μ g の PIV ^a	0.0 $\pm$ 0.0	0.4 $\pm$ 0.7	-2.7 $\pm$ 0.8	-1.3 $\pm$ 0.6	-2.8 $\pm$ 0.8	-0.8 $\pm$ 0.7	-0.8 $\pm$ 1.0
2.5 μ g の MPV-2426	0.0 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 1.0	-1.3 $\pm$ 0.7	-1.6 $\pm$ 0.9	-1.7 $\pm$ 0.6	0.4 $\pm$ 1.1	0.4 $\pm$ 1.1

^a 2.5 μ g の MPV-2426 と等モル

* 95%信頼レベルにおいてMPV-2426の値とは著しく異なったデータ(典拠: ANOVA, Fisher's PLSD試験)

【0048】

結果

MPV-2426 のピバロイルエステルを3つの異なった投与量 (0.1 μ g、1.0 μ g、および2.5 μ g) で局部に一方的に投与した後の眼圧 (IOP) の変化を表3に示した。IOPの低減効果は、1時間から5時間の試験に亘って継続した。無処置の目についてはあまり顕著な変化は観察されなかった。

【0049】

MPV-2426 のピバロイルエステルは、MPV-2426 の等モルの投与量と比較して、増大したIOP低減能力を示した (表3)。また、MPV-2426 のピバロイルエステルには、作用の長期持続が観察された。

【図面の簡単な説明】

【0050】

【図1】 37℃で80%のヒト血清中において、そのピバロイルエステル (Δ) の加水分

10

20

30

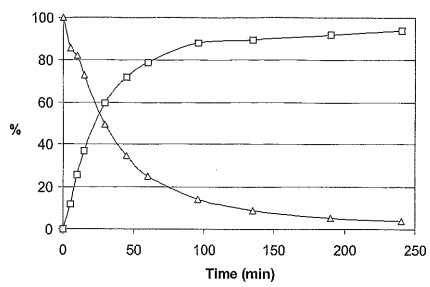
40

50

解によるMPV-2426 (□) の形成を示す。

【図 1】

FIG. 1



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/02
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 1
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
			A 6 1 P 27/06

- (72)発明者 ニエミ、リク
フィンランド共和国、エフアイー８７１００ カヤーニ、ケベツクヤ １２ セー ５
- (72)発明者 フースコネン、ユハニ
フィンランド共和国、フィンー４０３４０ イベスキュレ、ヒツラクヤ ７

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 国際公開第９７／０１２８７４ (WO, A 1)
特表２００２－５２５３２４ (JP, A)
国際公開第０１／０３０３４７ (WO, A 1)
ドラッグデリバリーシステム, 株式会社南江堂, １９８６年 ４月１５日, PP.48-57

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 233/64
A61K 31/4174
A61P 1/12-27/06
CA/REGISTRY(STN)