

(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2004-538306**(P2004-538306A)**

(43) 公表日 平成16年12月24日(2004. 12. 24)

(51) Int.Cl.⁷**A 6 1 K 31/5575****A 6 1 P 27/06**

F I

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 P 27/06

テーマコード (参考)

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁)

(21) 出願番号 特願2003-516529 (P2003-516529)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月30日 (2002. 7. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年1月29日 (2004. 1. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/007699
 (87) 国際公開番号 W02003/011299
 (87) 国際公開日 平成15年2月13日 (2003. 2. 13)
 (31) 優先権主張番号 60/308, 589
 (32) 優先日 平成13年7月31日 (2001. 7. 31)
 (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 6 3 0 0 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 憲史

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

(57) 【要約】

本発明は、オメガ鎖末端に環構造を有する 1 5 - ケト - プロスタグランジン化合物を、高眼圧症および緑内障の処置を必要とする哺乳類対象の眼に一眼一回投与当たり 5 μ g を越え 5 0 μ g 未満の量で局所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開示する。本発明の処置によると、そのような高用量においても眼刺激性の副作用が実質的に削除または軽減される。

【特許請求の範囲】

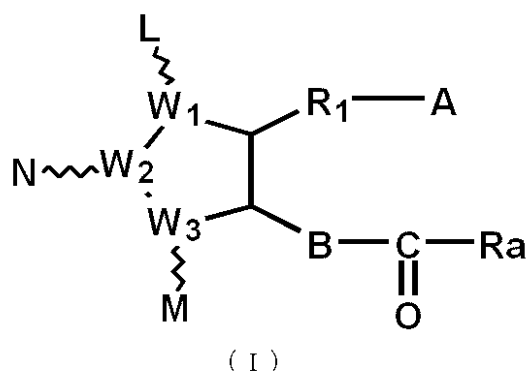
【請求項 1】

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高眼圧症および緑内障の処置を必要とする哺乳類対象の眼に一服一回投与あたり 5 μ g を越え 50 μ g 未満の量で局所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 記載の処置方法：

【化 1】



10

20

[式中、 W_1 、 W_2 および W_3 は炭素原子あるいは酸素原子、

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シ (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、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘導体；

B は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ ；

R_1 は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキシ、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；

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]。

30

【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を一服一回投与あたり 5 μ g を越え 30 μ g 未満の量で投与する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 6】

15 - ケト - プロスタグランジン化合物を一服一回投与あたり 5 μ g を越え 15 μ g 未満の量で投与する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

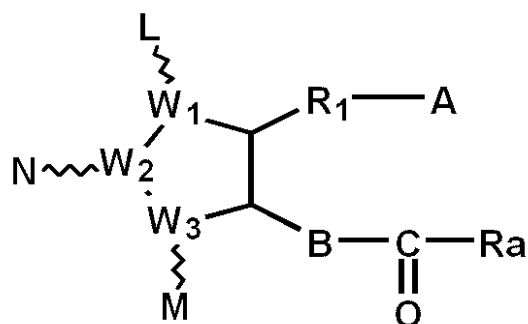
オメガ鎖末端に環構造を有する 15 - ケト - プロスタグランジン化合物を一服一回投与あたり 5 μ g を越え 50 μ g 未満の量で含む哺乳類対象の高眼圧症および緑内障の処置のための眼科用組成物。

【請求項 8】

50

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 7 記載の組成物：

【化 2】



(I)

10

[式中、W₁、W₂ および W₃ は炭素原子あるいは酸素原子、
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シ (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；

20

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、オキシ、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；

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]。

【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 - プロスタグランジン化合物である、請求項 7 記載の組成物。

【請求項 10】

30

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 7 記載の組成物。

【請求項 11】

一眼一回投与あたり 5 μg を越え 30 μg 未満の用量である、請求項 7 から 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

一眼一回投与あたり 5 μg を越え 15 μg 未満の用量である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

40

眼科用組成物が点眼剤組成物である、請求項 7 から 12 のいずれかに記載の組成物。

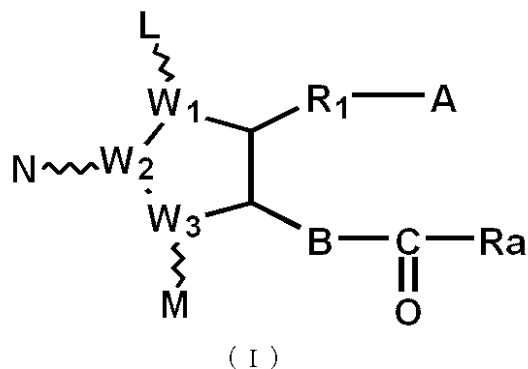
【請求項 14】

哺乳類対象の高眼圧症および緑内障の処置のための眼科用組成物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であって、該組成物が一眼一回投与あたり 5 μg を越え 50 μg 未満の用量で 15 - ケト - プロスタグランジン化合物を含むものである使用。

【請求項 15】

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 14 記載の使用：

【化 3】



10

[式中、 W_1 、 W_2 および W_3 は炭素原子あるいは酸素原子、
 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シ（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、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘導体；

B は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-C \equiv C-$ ；

R_1 は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキシ、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； 20

R_a 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]。

【請求項 16】

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 14 記載の使用。

【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 - 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 14 30 記載の使用。

【請求項 18】

一眼一回投与あたり $5 \mu g$ を越え $30 \mu g$ 未満の用量である、請求項 14 から 17 のいずれかに記載の使用。

【請求項 19】

一眼一回投与あたり $5 \mu g$ を越え $15 \mu g$ 未満の用量である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

眼科用組成物が点眼剤組成物である、請求項 14 から 19 のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、結膜充血などの眼刺激性が実質的に削除または軽減された高眼圧症および緑内障の処置方法に関する。本発明はまた、本発明の処置に有用な組成物も提供する。

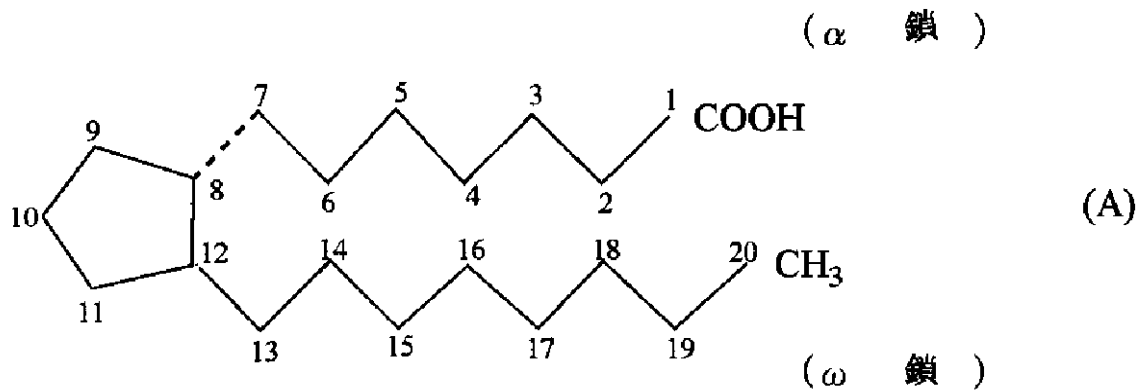
【背景技術】

【0002】

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）は一般的に、式（A）に示すプロスタ酸骨格を有する。

【化 1】

50



10

【0003】

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、PGA類、PGB類、PGC類、PGD類、PGE類、PGF類、PGG類、PGH類、PGI類およびPGJ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タイプに分類される。

(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。 20

【0004】

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。

【0005】

PGE₁、PGE₂ および PGE₃ 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、PGF₁、PGF₂ および PGF₃ 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。

【0006】

幾つかの15 - ケト (すなわち、水酸基の代わりに15位にオキシ基を持つ) - PG類および13, 14 - ジヒドロ - 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化合物が眼圧降下作用を有し、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、米国特許第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形態で本明細書に含まれる)。

30

【0007】

一方、高眼圧症および緑内障用の点眼薬として上市されている「キサラタン (登録商標)」は、有効成分として、オメガ鎖末端に環構造を有し15位がヒドロキシ体のプロスタグランジン誘導体であるラタノプロスト、即ち、13, 14 - ジヒドロ - 17 - フェニル - 18, 19, 20 - トリノール - PGF₂ イソプロピルエステルを含む。「キサラタン (登録商標)」点眼薬におけるラタノプロストの臨床濃度は0.005%であり、「キサラタン (登録商標)」点眼液一滴中の容量約30 ~ 35 μl から換算するとラタノプロストの臨床用量は一眼一回投与あたりおよそ1.5 μg ~ 1.75 μg である。この点眼薬は、臨床用量において虹彩色素沈着、結膜充血などの眼刺激性、結膜浮腫などの副作用の問題が指摘されている (American Journal of Ophthalmology 2001; 131: 631-635, Survey of Ophthalmology 1997; 41: S105-S110、これらの引用文献は引用形態で本明細書に含まれる)。

40

【0008】

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が眼圧降下作用を

50

有する事は知られている。米国特許第 5 3 2 1 1 2 8 号には、1 3 , 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 1 7 - フェニル - 1 8 , 1 9 , 2 0 - トリノール - P G F₂ イソプロピルエステルを健常人の眼に 5 μ g、サルに 3 μ g 投与すると眼圧降下作用を示し、ヒトにおいて結膜充血、眼刺激性、異物感などの副作用が認められなかったことが記載されている。また、1 3 , 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 1 7 - フェニル - 1 8 , 1 9 , 2 0 - トリノール - P G F₂ イソプロピルエステルを一眼あたり 5 0 μ g でサルに投与すると眼圧降下作用を示すことが報告されている（基礎と臨床第 2 8 巻第 1 1 号 3 5 0 5 - 3 5 0 9 頁, 1 9 9 4 年）。

【 0 0 0 9 】

しかしながら、高眼圧症および緑内障の処置においてオメガ鎖末端に環構造を有する 1 5 - ケト - プロスタグランジン化合物を哺乳類の眼に高用量投与した時に、結膜充血などの眼刺激性がどの程度発現するかについては全く知られていない。 10

[発明の開示]

【 0 0 1 0 】

本発明者は、オメガ鎖末端に環構造を有する 1 5 - 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、該化合物を哺乳類の眼に高用量局所投与しても、眼圧が効果的に降下する一方で結膜充血などの眼刺激性が実質的に削除または軽減されることを見出した。

【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明は、オメガ鎖末端に環構造を有する 1 5 - ケト - プロスタグランジン化合物を高眼圧症および緑内障の処置を必要とする哺乳類対象の眼に一眼一回投与あたり 5 μ g を越え 5 0 μ g 未満の量で局所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。本発明によると、高用量においても、結膜充血などの眼刺激性を実質的に削除または軽減しつつ対象の眼圧の効果的な降下が観察される。 20

【 0 0 1 2 】

また、本発明は、オメガ鎖末端に環構造を有する 1 5 - ケト - プロスタグランジン化合物を一眼一回投与あたり 5 μ g を越え 5 0 μ g 未満の量で含む哺乳類対象の高眼圧症および緑内障の処置のための眼科用組成物に関する。

【 0 0 1 3 】

さらに、本発明は、一眼一回投与あたり 5 μ g を越え 5 0 μ g 未満の量で 1 5 - ケト - プロスタグランジン化合物を含む、哺乳類対象の高眼圧症および緑内障の処置のための眼科用組成物を製造するためのオメガ鎖末端に環構造を有する 1 5 - ケト - プロスタグランジン化合物の使用に関する。 30

【 0 0 1 4 】

本発明において、「1 5 - ケト - プロスタグランジン化合物（以下 1 5 - ケト - P G 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らず、プロスタノ酸骨格の 1 5 位に水酸基の代わりにオキシ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。

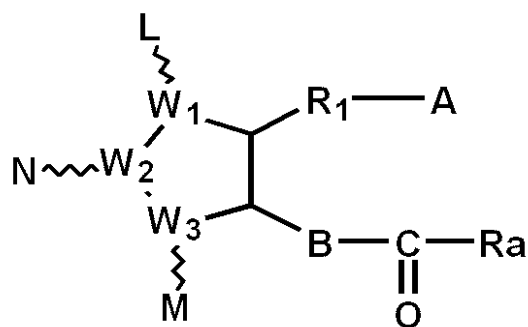
【 0 0 1 5 】

本発明の 1 5 - ケト - P G 化合物の命名に際しては、前記式（A）に示したプロスタノ酸の番号を用いる。 40

【 0 0 1 6 】

本発明で使用される好ましい化合物は、式（I）：

【 化 2 】



(I)

10

[式中、 W_1 、 W_2 および W_3 は炭素原子あるいは酸素原子、
 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シ（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、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘導体；

B は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ ；

R_1 は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキシ、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；そして、

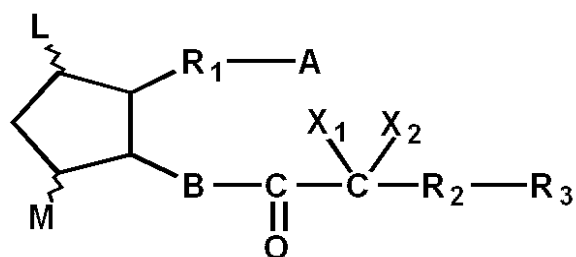
R_a は、末端がシクロ（低級）アルキル基；シクロ（低級）アルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；複素環基；複素環オキシ基で置換された飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基] で表される化合物である。

20

【0017】

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)

【化3】



(II)

30

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

B は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ ；

X_1 および X_2 は、水素、低級アルキルまたはハロゲン；

R_1 は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキシ、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；

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、アリールオキシ、複素環または複素環オキシ] で表される化合物である。

40

【0018】

上式中、 R_1 および R_a の定義における「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二重結合および/または三重結

50

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結合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結合は両方の位置番号を表示して示す。

【0019】

「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、R₂の場合炭素数1～10、特に1～8の炭化水素である。

【0020】

「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。

10

【0021】

「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。

【0022】

「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。

【0023】

「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。

20

【0024】

「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。

【0025】

「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。

【0026】

「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。

30

【0027】

「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。

【0028】

「アリール」の語は、非置換または置換された芳香性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。

【0029】

「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。

40

【0030】

「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

50

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、プリニル基、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。この場合の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。

【0031】

「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。

【0032】

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。

【0033】

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、リジン塩、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。

【0034】

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等のヒドロキシ（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。

【0035】

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等のヒドロキシ（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。

【0036】

10

20

30

40

50

Aのアミドは、式 $-CONR'R''$ 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、アニリドおよびトリリ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。

【0037】

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。

【0038】

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。

【0039】

好ましいBの例は、 $-CH_2-CH_2-$ 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。

【0040】

好ましい X_1 および X_2 は少なくとも一方がハロゲンであり、よ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。

【0041】

好ましい R_1 は炭素数1~10の炭化水素であり、好ましくは炭素数6~10の炭化水素である。

【0042】

R_1 の具体例としては、例えば、次のものが挙げられる。

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、
 $-CH_2-C(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、
 $-CH_2-C(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、
 など。

【0043】

好ましい R_a 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、好ましくは1~8の炭化水素である。

【0044】

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るてもよい。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化合物の配置を有する化合物の混合物も包含する。

【0045】

本発明に用いられる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-プロスタグランジンF化合物およびその誘導体あるいはアナログである。

【0046】

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位のオキシ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。

【0047】

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

10

20

30

40

50

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、本発明において用いられる 15 - ケト - P G 化合物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らず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。

【0048】

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。

【0049】

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、米国特許第 6242485 号（これらの文献はいずれも引用形態で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。

【0050】

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。

【0051】

「処置を必要とする対象」の語は、眼圧の降下が望まれる疾患、例えば緑内障および高眼圧症を患う対象、または、このような疾患に罹患し得る対象を意味する。対象は、ヒトを含むあらゆる哺乳類対象であってよい。

【0052】

本発明によると上記の 15 - ケト - P G 化合物は眼科用組成物として製剤すればよく、哺乳類対象に眼局所投与される。本発明の眼科用組成物は、点眼剤および眼軟膏剤などの眼科の分野で用いられる全ての眼局所投与用製剤を含む。眼科用組成物は、当該技術分野で知られている常套手段に従って調製することができる。点眼剤は有効成分を無菌の水溶液、例えば生理食塩水、緩衝液等に溶解させて調製してもよいし、点眼剤組成物を、用時溶解用に活性成分を組み合わせた粉末組成物として調製してもよい。

【0053】

点眼剤は、例えば、EP - A - 0406791（この引用文献は引用形態で本明細書に包含される）に記載のような点眼剤とすることが好ましく、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、マルトース等）、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加えてもよい。

【0054】

点眼剤は保存剤を含まない無菌の 1 回使い切り型のユニット・ドーズ・タイプとして製剤してもよい。

【0055】

また、眼軟膏は、通常用いられる眼軟膏用基剤中に有効成分を混和し、常法に従って製剤化することによって無菌的に調製することができる。眼軟膏の基剤としては、ワセリン、ゼレン 50、プラスチベース、マクロゴール等が例示されるが、これらに限定されない。更に親水性を高めることを目的として界面活性剤を加えることができる。また、眼軟膏についても必要に応じて前記の例えば保存剤等の添加剤を配合することもできる。

【0056】

本発明によると上記の 15 - ケト - 化合物を一眼一回投与あたり 5 μ g を越え 50 μ g 未満の量で対象の眼に局所投与する。15 - ケト - 化合物の用量は一眼一回投与当たり、好ましくは 30 μ g 未満、より好ましくは 20 μ g 未満、さらに好ましくは 15 μ g 未満、最も好ましくは 12 μ g 未満である。用量の下限は一眼一回投与当たり 7 μ g か 10 μ g

とすればよい。

【0057】

上記の15-ケト-化合物の用量は、使用する化合物、動物またはヒト等のような対象の種類、年齢、体重、処置されるべき症状、所望の治療効果、処置期間等により異なるが、上記の範囲内で適宜選択すればよい。

【0058】

本発明によると、上記15-ケト-プロスタグランジン化合物の投与頻度は、使用する化合物、動物またはヒト等のような対象の種類、年齢、体重、処置されるべき症状、所望の治療効果、処置期間等により異なるが、少なくとも1日1回、好ましくは1日1から6回、より好ましくは1日1から4回の投与頻度とすればよい。

10

【0059】

本発明において用いられる15-ケト-プロスタグランジン化合物を用いた場合、高用量においても眼刺激性が実質的に削除または低減されるため、本発明の処置を長期間行なうことができる。

【0060】

本発明の眼科用組成物は単一の有効成分を含むものでもよいし、2以上の有効成分を組合せて含むものでもよい。複数の有効成分を組み合わせる場合は、それぞれの含量は治療効果と安全性を考慮して適宜増減するとよい。

【0061】

本発明の眼科用組成物における15-ケト-プロスタグランジン化合物の濃度は、投与される化合物の量が一眼一回投与あたり5 μ gを越え50 μ g未満、好ましくは30 μ g未満、より好ましくは20 μ g未満、さらに好ましくは15 μ g未満、最も好ましくは12 μ g未満の範囲となるように適宜調整するとよい。量の下限は一眼一回投与当たり7 μ gか10 μ gとすればよい。

20

【0062】

さらに、本発明の眼科用組成物は、本発明の目的に反しない限り、その他の医薬上有効な成分を含んでいてもよい。

【0063】

本発明によると、15-ケト-プロスタグランジン化合物を高用量投与しても高眼圧症及び緑内障の安全かつ快適な処置を長期間行なうことができる。さらに、本発明の眼科用組成物はアレルギー性疾患、ドライアイなど角結膜になんらかの障害を有する高眼圧および緑内障の対象に対しても安全に投与することが可能である。

30

【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。

【実施例1】

【0065】

本発明の化合物である13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルと13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルの結膜充血の発現率を比較した。

40

【0066】

1) 方法

白色ウサギ(各3例合計12例)に、13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルあるいは13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルを1.75 μ gあるいは50 μ gの用量で片眼に単回点眼投与した。

【0067】

2) 評価方法

点眼2時間後の結膜充血の有無を判定し、結膜充血が発現した例数の割合を各群ごとにパ

50

ーセント評価した。

【 0 0 6 8 】

3) 試験結果

結果を表 1 に示す。

【 0 0 6 9 】

【 表 1 】

試験群	結膜充血の発現率	
	1.75 μ g 点眼	50 μ g 点眼
13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF ₂ α イソプロピルエステル	0 %	33 %
13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF ₂ α イソプロピルエステル	67 %	100 %

10

【 0 0 7 0 】

13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルを投与した場合、臨床用量である1.75 μ g 点眼で67%、50 μ g 点眼では100%の対象に結膜充血が認められた。

【 0 0 7 1 】

一方、本発明の化合物である13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルを投与した場合、1.75 μ g の用量の点眼では全く結膜充血は見られず、50 μ g の高用量の点眼においても13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルを1.75 μ g 点眼した場合の1/2程度しか結膜充血は認められなかった。

20

【 実施例 2 】

【 0 0 7 2 】

方法

30 μ g の用量の13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルを、黒ウサギ (Dutch rabbit) (雄4例、雌4例、合計8例) の片眼に点眼投与した。投与は13週間にわたり、2時間間隔で1日4回行った。角膜、結膜および虹彩を投与開始前、投与開始4、8および13週間後に、刺激性応答が起こっているかについて観察した。観察は1日の最後の投与後、0.5時間から2時間の間に行なった。角膜を混濁の存在および角膜における混濁の面積について観察した。結膜を、充血、発赤および腫れが発生しているかについて観察した。虹彩を充血、うっ血、腫れおよび出血が発生しているかについて観察した。角膜、結膜または虹彩において刺激性応答を示した例の割合を各群においてパーセント評価した。

30

【 0 0 7 3 】

試験結果

表2に示すように、13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルの13週間、1日4回、一眼一回投与当たり30 μ g の用量での点眼投与は、角膜、結膜および虹彩に影響を与えなかった。

40

【 0 0 7 4 】

【 表 2 】

被験化合物	用量	n	眼刺激の発生率			
			点眼投与開始後の時間			
			前	4週間	8週間	13週間
13, 14-ジヒドロ- 15-ケト-17-フェニル -18, 19, 20- トリノール-PGF _{2α} イソプロピルエステル	13週間 4回/日 30 μg/眼	8	0%	0%	0%	0%

10

【0075】

これらの結果は、本発明の化合物によると、高用量においても、眼刺激性が実質的に削除または低減されることを示す。

【実施例3】

【0076】

方法

13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルを12 μgの用量で6名の健康なボランティアの片目（被験眼）に点眼投与した。媒体溶液を反対の眼（対照眼）に点眼投与した。眼圧（IOP）を圧平眼圧計によって投与前、投与4、6、および12時間後に測定した。被験化合物の眼圧降下効果を、眼圧測定の各時点での被験眼と対照眼との眼圧差に基いて評価した。

20

【0077】

試験結果

表3に示すように、13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルの12 μgの用量の点眼投与により、対照眼と比較して、投与の4、6および12時間後にそれぞれ眼圧が1.0、0.8および1.1 mmHg 降下した。

【0078】

【表3】

被験化合物	用量	n	眼圧降下効果		
			投与後時間（時間）		
			4	6	12
13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF _{2α} イソプロピルエステル	12 μg/眼	6	-1.0 mmHg	-0.8 mmHg	-1.1 mmHg

30

【実施例4】

【0079】

方法

眼の前方に異常を有さない9匹の雄性カニクイザル（体重3.2から5.4 kg）を用いた。

40

【0080】

13, 14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18, 19, 20-トリノール-PGF₂ イソプロピルエステルを15 μg/眼の用量で動物の右眼に30 μL/眼の投与容量で局所点眼投与した。左眼には等容量の媒体を点眼投与した。

【0081】

眼圧（IOP）測定を空圧圧平式眼圧計（Model 30 ClassicTM、Mentor O & O、Inc.、USA）を用いて投与の直前（0時間）および投与の2、4、8、12、24、28、および32時間後に行なった。

50

【 0 0 8 2 】

眼圧測定と同時に眼刺激を表 4 に示す判定基準にしたがってスコア付けした。これらの判定基準は、ドレーズ試験 (Draize test) に基く。

【 0 0 8 3 】

【 表 4 】

眼障害のスコア付けのためのスケール

1. 角膜		
A. 混濁—混濁程度(最も濃い領域を読むために採取)		10
混濁無し	0	
散在または分散した領域—虹彩の詳細が明白に見える	1	
簡単に認識できる半透明領域、虹彩の詳細がわずかにくもっている	2	
乳白色領域、虹彩の詳細が見えない、瞳孔の大きさはかろうじて認識できる	3	
不透明、虹彩が見えない	4	
B. 混濁している角膜の面積		
4 分の 1 (またはそれ未満)、ゼロでは無い	1	
4 分の 1 より大—2 分の 1 未満	2	
2 分の 1 より大、4 分の 3 未満	3	
4 分の 3 より大から全領域	4	
スコア = A × B × 5 最大合計 = 80		20
2. 虹彩		
A. 明度		
正常	0	
正常以上の曇、うっ血、腫れ、角膜周囲充血		
(これらのいずれかまたはすべてあるいは組合せ)	1	
出血、肉眼崩壊 (いずれか一方または両方)	2	
スコア = A × 5 最大合計 = 80		
3. 結膜		
A. 発赤 (眼瞼結膜のみに関する)		
正常	0	
明かに正常を超えて充血した血管	1	
より広範性の、濃い深紅色、個々の血管は簡単には認識できない	2	30
広範性の濃い赤色	3	
B. 結膜浮腫		
腫れ無し	0	
正常を超える腫れ (瞬膜を含む)	1	
瞼の部分的翻転を伴う明かな腫れ	2	
瞼がほぼ半分閉じる程度の腫れ	3	
瞼が半分から完全に閉じる程度の腫れ	4	
C. 眼脂		
眼脂無し	0	
正常とは異なる程度 (正常の動物の内眼角において観察される少量は除く)	1	40
瞼および睫を湿らせる程度の眼脂	2	
瞼および目の周りのかなりの領域を湿らせる程度の眼脂	3	
スコア (A+B+C) × 2 最大合計 = 20		

最大合計スコアは、角膜、虹彩 および結膜について得られた全てのスコアの和

【 0 0 8 4 】

試験結果

表 5 に示すように、 1 3 , 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 1 7 - フェニル - 1 8 , 1 9 , 50

20 - トリノール - PGF₂ イソプロピルエステルの 15 μg / 眼の用量での局所投与により、有意に眼圧が低下した。

【0085】

表6に示すように、13, 14 - ジヒドロ - 15 - ケト - 17 - フェニル - 18, 19, 20 - トリノール - PGF₂ イソプロピルエステルの局所投与後に、眼刺激の徴候または症候は観察されなかった。

【0086】

以上の結果より、本発明の化合物は眼圧低下効果を示す一方、高用量においても眼刺激性が実質的に削除または軽減されることが示された。

【表5】

【表 6】

13,14-ジヒドロ-15-ケト-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF_{2α} イソプロピルエステルの
サルの眼における眼圧に対する効果

処置	眼圧 (mmHg)							
	投与後時間 (時間)							
	0	2	4	8	12	24	28	32
左眼: 媒体	19.3 ± 0.4	19.8 ± 0.3	20.1 ± 0.3	20.1 ± 0.4	18.2 ± 0.5	19.4 ± 0.6	19.4 ± 0.4	18.7 ± 0.4
右眼: 13, 14-ジヒドロ-15-ケト -17-フェニル- 18, 19, 20-トリノール- PGF _{2α} イソプロピル エステル (15 μg/眼)	19.7 ± 0.6	17.7** ± 0.5	7.0** ± 0.5	16.6** ± 0.6	14.4** ± 0.8	16.6** ± 0.6	16.7** ± 0.5	17.2* ± 0.4

n = 9, 平均 ± SE, **p < 0.01, *p < 0.05 媒体処置した 反対側眼 との比較

(対応スチューデント t - 検定),

**p < 0.01, *p < 0.05 媒体処置した 反対側眼 との比較 (対応 ウィルコクソン検定)

眼刺激の評価

処置	投与後時間	眼刺激 (スコア)				
		角膜	虹彩	結膜		
		混濁	明度	発赤	結膜浮腫	眼脂
13,14-ジヒドロ- 15-ケト-17-フェニル- 18,19,20-トリノール- PGF _{2α} イソプロピル エステル (15 μg/眼)	前	0	0	0	0	0
	2 時間	0	0	0	0	0
	4 時間	0	0	0	0	0
	8 時間	0	0	0	0	0
	12 時間	0	0	0	0	0
	24 時間	0	0	0	0	0
	28 時間	0	0	0	0	0
	32 時間	0	0	0	0	0

眼刺激は表 4 に示す判断基準にしたがってスコア付けした。

10

20

30

40

【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
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/011299 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 31/557 (81) Designated States (*national*): AU, AG, AI, 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, GI, 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.
- (21) International Application Number: PCT/JP02/07699
- (22) International Filing Date: 30 July 2002 (30.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/308,589 31 July 2001 (31.07.2001) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): SU-CAMPO AG [CH/CH]; Graben 5, CH-6300 Zug (CH).
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (*for US only*): UENO, Ryuji [JP/US]; 11025 Siamore Drive, Potomac, Montgomery, MD 20854 (US).
- (74) Agents: AOYAMA, Tamotsu et al.; AOYAMA & PARTNERS, IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0001 (JP).
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/011299 A2

(54) Title: METHOD AND COMPOSITION FOR TREATMENT OF OCULAR HYPERTENSION AND GLAUCOMA

(57) Abstract: The instant invention discloses a method for treatment of ocular hypertension and glaucoma, which comprises administering topically to the eyes of a mammalian subject in need of such treatment more than 5 micrograms and less than 50 micrograms per eye per administration of 15-keto-prostaglandin compound having a ring structure at the end of the omega chain. The treatment of the present invention causes substantially no or reduced ophthalmic irritating side effect even in such a high dose.

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

1

DESCRIPTION

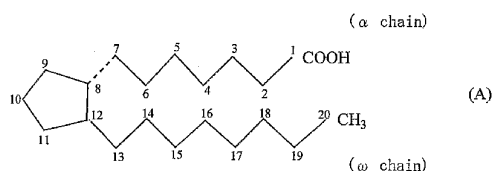
METHOD AND COMPOSITION FOR TREATMENT OF
OCULAR HYPERTENSION AND GLAUCOMA

5 TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a method for treating ocular hypertension and glaucoma, which causes reduced or substantially no ocular irritation such as conjunctival hyperemia. The present invention also provides a composition useful for treatment of the present invention.

10 BACKGROUND ART

Prostaglandins (hereinafter referred to as PG(s)) are the members of class of organic carboxylic acids that are contained in the tissues or organs of humans or other mammals and exhibit a wide range of physiological activity. PGs found in nature (primary PGs) generally have a prostanoid 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

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

2

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:

- 5 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
10 type (the hydroxyl group is of an α -configuration) and β type (the hydroxyl group is of a β -configuration).

 PGE₁, PGE₂ and PGE₃ are known to have vasodilation, hypotension, gastric secretion decreasing, intestinal tract movement enhancement, uterine contraction, diuretic,
15 bronchodilation and antiulcer activities. PGF_{1 α} , PGF_{2 α} and PGF_{3 α} have been known to have hypertension, vasoconstriction, intestinal tract movement enhancement, uterine contraction, lutein body atrophy and bronchoconstriction activities.

 Some 15-keto (i.e., having oxo at the 15-position instead
20 of hydroxy)-PGs and 13,14-dihydro-15-keto-PGs are known as the substances naturally produced by the action of enzymes during the metabolism of primary PGs. It is also known that some 15-keto-PG compounds have intraocular pressure reducing effects and are effective for the treatment of ocular
25 hypertension and glaucoma (U.S. Patent Nos. 5,001,153,

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

3

5,151,444, 5,166,178 and 5,212,200, all of which are incorporated herein by reference).

Meanwhile, "Xalatan[®]" that has been launched as an eye drops for ocular hypertension and glaucoma contains, as an active ingredient thereof, latanoprost, i.e., 13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF₂ isopropyl ester, which is a prostaglandin derivative having a ring structure at the end of the ω chain and having hydroxy at the 15-position. The clinical concentration of latanoprost in the "Xalatan[®]" eye drops is 0.005% and, estimating from about 30-35 μ l of one drop volume of "Xalatan[®]" eye drops, the clinical dose of latanoprost is about 1.5 μ g-1.75 μ g per eye per administration. Problematic side effects of this eye drops in clinically applied dose, including iris pigmentation, ocular irritation such as conjunctival hyperemia and chemosis of conjunctiva have been reported (American Journal of Ophthalmology 2001;131:631-635, Survey of Ophthalmology 1997; 41:S105-S110, the cited references are herein incorporated by reference).

It is known that a 15-keto-prostaglandin compound having a ring structure at the end of the ω chain has intraocular pressure reducing effects. U.S. Patent No. 5,321,128 describes that administration of 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF₂ isopropyl ester to healthy human eyes and monkey eyes in a dose of 5 μ g and 3 μ g, respectively, showed intraocular pressure reducing effects, and showed no

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

4

side effect such as conjunctival hyperemia, ocular irritation and foreign body sensation in the human. There is another document reporting that administration of 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester to
5 monkey eyes (50μg per eye) showed intraocular pressure reducing effects (Clinical Report Vol. 28, No. 11, pages 3505-3509, 1994).

However, in the treatment of ocular hypertension and glaucoma, nobody has known the extent of ocular irritation such
10 as conjunctival hyperemia shown in the administration of a 15-keto-prostaglandin compound having a ring structure at the end of the ω chain to mammal eyes in a high dose.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

The present inventor has conducted intensive studies on
15 the biological activity of a 15-keto-prostaglandin compound having a ring structure at the end of the ω chain, and found that administration of said compound topically to mammal eyes effectively lowered the intraocular pressure while causes substantially no or reduced ocular irritation such as
20 conjunctival hyperemia, even in a high dose.

Namely, the present invention relates to a method for treatment of ocular hypertension and glaucoma, which comprises administrating a 15-keto-prostaglandin compound having a ring
structure at the end of the ω chain topically to the eyes of
25 a mammalian subject in need of such treatment more than 5μg and

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

5

less than 50 μ g per eye per administration. According to the present invention, intra ocular pressure of the subject is effectively lowered while substantially no or reduced ocular irritation, such as conjunctival hyperemia, is observed despite
5 of the high dose.

The present invention further relates to an ophthalmic composition for treating ocular hypertension and glaucoma of a mammalian subject, which comprises a 15-keto-prostaglandin compound having a ring structure at the end of the ω chain in
10 an amount to provide a dose of more than 5 μ g and less than 50 μ g per eye per administration.

The present invention further relates to use of a 15-keto-prostaglandin compound having a ring structure at the end of the ω chain for manufacturing an ophthalmic composition
15 for treating ocular hypertension and glaucoma of a mammalian subject, wherein said composition comprises the 15-keto-prostaglandin compound in an amount to provide a dose of more than 5 μ g and less than 50 μ g per eye per administration.

In the present invention, the "15-keto-prostaglandin compound" (hereinafter, referred to as "15-keto-PG compound")
20 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
25 five-membered ring, the number of double bonds, presence or

WO 03/011299

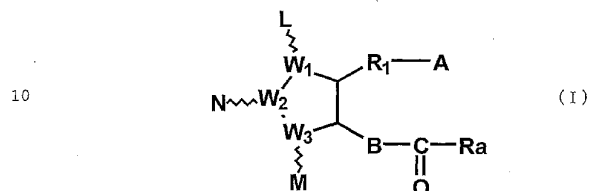
PCT/JP02/07699

6

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).

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



15 [wherein W_1 , W_2 and W_3 are carbon atom or oxygen atom, L, M and N are hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, hydroxy(lower)alkyl or oxo (wherein at least one of L and M is a group other than hydrogen, and the five-membered ring may have at least one double bond);

20 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 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

25 R_1 is a saturated or unsaturated bivalent lower or medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or heterocyclic group; and

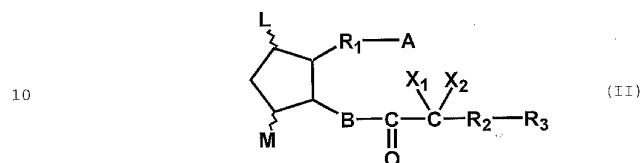
WO 03/011299

PCT/JP02/07699

7

R_a is a saturated or unsaturated lower or medium aliphatic hydrocarbon residue, which is substituted at the end by cyclo(lower)alkyl, cyclo(lower)alkyloxy, aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group.]

5 A group of particularly preferable compounds among the above-described compounds are represented by the formula (II):



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

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

B is -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-;

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

R₁ is a saturated or unsaturated bivalent lower or medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted with halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or heterocyclic group;

25 R₂ is a single bond or lower alkylene; and

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

8

R₃ is cyclo(lower)alkyl, cyclo(lower)alkyloxy, aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group.

In the above formula, the term "unsaturated" in the definitions for R₁ and R_a 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 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 or medium aliphatic hydrocarbon" 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 R₁ and 1 to 10, especially 1 to 8 carbon atoms for R_a.

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.

The term "lower alkyl" refers to a straight or branched chain saturated hydrocarbon group containing 1 to 6 carbon atoms and includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl,

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

9

butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl and hexyl.

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

5 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.

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

20 The term "aryl" may include unsubstituted or substituted aromatic hydrocarbon rings (preferably monocyclic groups), for example, phenyl, tolyl, xylyl. Examples of the substituent include halogen atom and halo substituted (lower)alkyl, wherein halogen atom and lower alkyl are as defined above.

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

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

10

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(s) and 1 to 4, preferably 1 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, pyrimidyl, pyrazinyl, 2-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidino, piperazinyl, morpholino, indolyl, benzothienyl, quinolyl, isoquinolyl, purinyl, quinazolinyl, carbazolyl, acridinyl, phenanthridinyl, benzimidazolyl, 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 represented by the formula $\text{HcO}-$, 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.

Suitable "pharmaceutically acceptable salts" include conventionally used non-toxic salts, for example a salt with

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

11

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, tris(hydroxymethylamino)ethane salt, monomethyl-monoethanolamine salt, lysine 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 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 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

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

12

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.

5 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
10 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
15 ester, salicyl ester, 3,4-di-methoxyphenyl ester and benzamidophenyl ester; and aryl(lower)alkyl ester such as benzyl ester, trityl ester and benzhydryl ester.

 The amide of A means a group represented by the formula -CONR'R", wherein each of R' and R" is hydrogen atom, lower alkyl,
20 aryl, alkyl- or aryl-sulfonyl, lower 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
 methylsulfonylamide, ethylsulfonyl-amide and
25 tolylsulfonylamide.

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

13

Preferred examples of L and M include hydroxy which provides a 5-membered ring structure of, so called, PGF type.

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

5 Preferred 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 of them is halogen, more preferably, both of them are halogen, especially, fluorine that provides a structure of, so called
10 16,16-difluoro type.

Preferred R_1 is a hydrocarbon containing 1-10 carbon atoms, preferably, 6-10 carbon atoms.

Examples of R_1 include, for example, the following groups:

15 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$

20 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$

25 Preferred R_a is a hydrocarbon containing 1-10 carbon

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

14

atoms, more preferably, 1-8 carbon atoms which is substituted by aryl or aryloxy at the end.

The configuration of the ring and the α - and/or ω chains in the above formula (I) and (II) may be the same as or different from that of the primary PGs. However, the present invention also includes a mixture of a compound having a primary type configuration and a compound of a non-primary type configuration.

The typical example of the compound used in the invention is a 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostaglandin F compound and its derivative or analogue.

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.

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. 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.

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

15

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

5 Some of the compounds used in the present invention may be prepared by the method disclosed in USP Nos. 5,073,569, 5,166,174, 5,221,763, 5,212,324, 5,739,161 and 6,242,485 (these cited references are herein incorporated by reference).

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

15 The term "a subject in need of such treatment" means a subject who is suffering 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.

20 According to the present invention, the 15-keto-PG compound described as above may be formulated as an ophthalmic composition and applied topically to the eyes of a mammalian subject. The ophthalmic composition of the present invention may be any form for local eye administration used in the ophthalmic field such as eye drops and eye ointment. The
25 ophthalmic composition may be prepared in a conventional manner

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

16

known to the art. The eye drops may be prepared by dissolving the active ingredients in a sterile aqueous solution such as saline and buffering solution, or the eye drop composition may be provided as a combined powder composition comprising the active ingredient to be dissolved in the aqueous solution before use.

Eye drops such as the ones as described in EP-A-0406791 are preferably used in the present invention (the cited reference is herein incorporated by reference). If desired, additives ordinarily used in conventional eye drops may be added. Such additives may include isotonicizing agents (e.g., sodium chloride), buffering agent (e.g., boric acid, sodium monohydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate), preservatives (e.g., benzalkonium chloride, benzethonium chloride, chlorobutanol), thickeners (e.g., saccharide such as lactose, mannitol, maltose; hyaluronic acid or its salt such as sodium hyaluronate, potassium hyaluronate; mucopolysaccharide such as chondroitin sulfate; sodium polyacrylate, carboxyvinyl polymer, crosslinked polyacrylate.)

The eye drops may be formulated as a sterile unit dose type eye drops containing no preservatives.

Eye ointment may also be prepared in a conventional manner known to the art. For example, it may be prepared by mixing the active ingredient into a base component

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

17

conventionally used for known eye ointments under a sterile condition. Examples of the base components for the eye ointment include petrolatum, selen 50, Plastibase and macrogol, but not limited thereto. Further, in order to increase the hydrophilicity, a surface-active agent can be added to the composition. The eye ointment may also contain the above-mentioned additives such as the preservatives and the like, if desired.

According to the present invention, more than 5 μ g and less than 50 μ g per eye of the above-defined 15-keto-compound is topically administered to the subject per administration. The dose of the 15-keto-compound is preferably less than 30 μ g, more preferably less than 20 μ g, further more preferably less than 15 μ g and still further preferably less than 12 μ g per eye per administration. The lower limit of the dose may be more than 7 μ g or more than 10 μ g per eye per administration.

The dose of the above-defined 15-keto-compound may vary within the range defined as above depending on the compound to be used, the type of subject such as animals or human, age, weight, symptom to be treated, desirable therapeutic effect, period for treatment and the like.

According to the invention, the frequency of the administration of the above-defined 15-keto-prostaglandin compound may vary depending on the compound to be used, the type of subject such as animals or human, age, weight, symptom to

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

18

be treated, desirable therapeutic effect, period for treatment and the like. The frequency of administration may be at least once a day and preferably, one to six times, more preferably, one to four times a day.

5 Since the 15-keto-prostaglandin compound used in the invention causes substantially no or reduced ocular irritation even in a high dose, the treatment of the instant invention may be carried out for a long period of time.

10 The ophthalmic composition of the invention may contain a single active ingredient 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 therapeutic effects and safety.

15 The concentration of the 15-keto-prostaglandin compound in the ophthalmic composition of the present invention is adjusted so that the amount of the compound to be administered is within the range of more than 5 μ g and less than 50 μ g, preferably less than 30 μ g, more preferably less than 20 μ g,
20 further more preferably less than 15 μ g and still further preferably less than 12 μ g per eye per administration. The lower limit of the amount may be more than 7 μ g or more than 10 μ g per eye per administration.

25 Further, the ophthalmic composition of the present invention may contain any other pharmaceutically active

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

19

ingredients as far as they are not contrary to the objects of the present invention.

Despite the high dose of the 15-keto-prostaglandin compound, a safe and comfortable treatment of ocular hypertension and glaucoma can be conducted for a long period of time according to the present invention. Besides, the present ophthalmic composition may be administered safely to subjects with ocular hypertension and glaucoma having some disorders on their cornea or conjunctiva such as allergic disease and dry eye.

The present invention will be described in more detail with reference to the following example, which is not intended to limit the present invention.

EXAMPLE 1

The incidence rate of conjunctival hyperemia was compared between the present compound 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester and 13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester.

1) Method

Either 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester or 13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester was ocularly administered once to one eye of white rabbits (three cases each, total of 12 cases) in a dose of 1.75μg or 50μg.

2) Evaluation Method

The presence of conjunctival hyperemia was examined at two hours after the administration and the ratio of cases showing conjunctival hyperemia was evaluated by percent in each group.

5 3) Results

Table 1 shows the results.

Table 1

Groups	Incidence Rate of Conjunctival Hyperemia	
	1.75 μ g eye drop	50 μ g eye drop
13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF _{2α} isopropyl ester	0%	33%
13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF _{2α} isopropyl ester	67%	100%

In the administration of 13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2 α} isopropyl ester, 67% of the subjects receiving a clinical dose of 1.75 μ g and 100% of the subjects receiving 50 μ g showed conjunctival hyperemia.

On the other hand, in the administration of the present compound 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2 α} isopropyl ester, none of the subjects receiving the dose of 1.75 μ g showed conjunctival hyperemia. Even in the administration of a high dose of 50 μ g, the percent of the subjects showing conjunctival hyperemia was only about half the percent of the subjects receiving 1.75 μ g of 13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2 α} isopropyl ester.

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

21

EXAMPLE 2

Method

13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester at a dose of 30 μg was ocularly administered to one eye of Dutch rabbits (4 male and 4 female, total 8 cases). The administration was performed 4 times a day with 2-hour intervals for 13 weeks. The cornea, conjunctiva and iris were observed about occurrence of irritable response before, and 4, 8, and 13 weeks after the initiation of the administration. The observation was performed within the time from 0.5 hour to 2 hours after the last administration of the day. The cornea was observed about a presence of opacity and its area in the cornea. The conjunctiva was observed about occurrence of hyperemia, redness and swelling. The iris was observed about occurrence of hyperemia, congestion, swelling and hemorrhage. The ratio of cases showing irritable response in the cornea, conjunctiva or iris was evaluated by percent in the group.

Results

As shown in Table 2, the ocular administration of 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester at a dose of 30 μg/eye each 4 times a day for 13 weeks had no effect on the cornea, conjunctiva and iris.

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

22

Table 2

Test Compound	Dose	n	Incidence rate of ocular irritation			
			Time after the initiation of ocular administration			
			Pre	4 weeks	8 weeks	13 weeks
13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF _{2α} isopropyl ester	30 µg/eye 4 times/day for 13 weeks	8	0%	0%	0%	0%

These results demonstrate that the present compound causes substantially no or reduced ocular irritation even in a high dose.

5 EXAMPLE 3

Method

13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester at a dose of 12 µg was ocularly administered to one eye (test eye) of 6 healthy volunteers. The vehicle solution was ocularly administered to the contralateral eye (control eye). Intraocular pressure (IOP) was measured by means of an applanation tonometer before, and 4, 6, and 12 hours after the administration. The IOP lowering effect of the test compound was evaluated based on difference in IOP between test eye and the control eye at each time point of IOP measurement.

Results

As shown in Table 3, the ocular administration of 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester at a dose of 12 µg lowered the IOP by 1.0, 0.8 and 1.1 mmHg at 4, 6, and 12 hours after the administration

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

23

respectively as compared with the control eye.

Table 3

Test compound	dose	n	Intraocular pressure lowering effect		
			Time after administration (hours)		
			4	6	12
13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF _{2α} isopropyl ester	12 μg/eye	6	-1.0 mmHg	-0.8 mmHg	-1.1 mmHg

EXAMPLE 4

Method

5 Nine male cynomolgus monkeys (body weights of animals ranged between 3.2 and 5.4 kg) without abnormalities in the anterior segment of the eye were used.

13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester at a dose of 15 μg/eye was administered
 10 topically to the right eyes of the animals at an administration volume of 30 μL/eye. The left eye received an equal volume of the vehicle.

Intraocular pressure (IOP) measurements were conducted by means of an applanation pneumatonometer (Model 30 Classic™, 15 Mentor O & O, Inc., USA) immediately before the administration (0-hour), and at 2, 4, 8, 12, 24, 28, and 32 hours after the administration.

Eye irritancy was scored according to the criteria presented in Table 4 at the same time points as IOP measurements.

20 These criteria are based on those of Draize test.

Table 4: Scale for Scoring Ocular Lesions

1. Cornea	
A. Opacity—Degree of Density (area which is most dense is taken for reading.)	
5	No opacity..... 0
	Scattered or diffuse area—details of iris clearly visible..... 1
	Easily discernible translucent areas, details of iris slightly obscured..... 2
	Opalescent areas, no details of iris visible, size of pupil barely discernible... 3
	Opaque, iris invisible..... 4
10	B. Area of Cornea Involved
	One quarter (or less) but not zero..... 1
	Greater than one quarter—less than one-half..... 2
	Greater than one-half less than three quarters..... 3
	Greater than three quarters up to whole area..... 4
15	Score equals $A \times B \times 5$ Total maximum = 80
2. Iris	
A. Values	
20	Normal..... 0
	Folds above normal, congestion, swelling, circumcorneal injection (any one or all of these or combination of any thereof)..... 1
	Hemorrhage; gross destruction (any one or both of these)..... 2
	Score equals $A \times 5$ Total maximum = 80
25	3. Conjunctivae
A. Redness (refers to palpebral conjunctivae only)	
	Normal..... 0
	Vessels definitely injected above normal..... 1
	More diffuse, deeper crimson red, individual vessels not easily discernible.. 2
30	Diffuse beefy red..... 3
B. Chemosis	
	No swelling..... 0
	Any swelling above normal (includes nictitating membrane)..... 1
35	Obvious swelling with partial eversion of the lids..... 2
	Swelling with lids about half closed..... 3
	Swelling with lids about half closed to completely closed..... 4
C. Discharge	
40	No discharge..... 0
	Any amount different from normal (does not include small amount observed in inner canthus of normal animals)..... 1
	Discharge with moistening of the lids and hairs just adjacent to the lids..... 2
45	Discharge with moistening of the lids and considerable area around the eye.. 3
	Score $(A + B + C) \times 2$ Total maximum = 20

The maximum total score is the sum of all scores obtained for the cornea, iris and conjunctivae.

Results

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

25

As shown in Table 5, topical administration of 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester at a dose of 15 µg/eye produced a significant IOP reduction.

5 As shown in Table 6, no signs or symptoms of ocular irritation were observed after topical administration of 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester.

10 These results demonstrate that the compound used in the invention shows IOP-lowering effect while causes substantially no or reduced ocular irritation even in a high dose.

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

26

Table 5.
Effects of 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester
on IOP in monkey eyes

Treatment	IOP (mmHg)						
	Time after administration (hr)						
	0	2	4	8	12	24	32
Left eye: Vehicle	19.3 ± 0.4	19.8 ± 0.3	20.1 ± 0.3	20.1 ± 0.4	18.2 ± 0.5	19.4 ± 0.6	18.7 ± 0.4
Right eye: 13,14-dihydro-15- keto-17-phenyl- 18,19,20-trinor-PGF _{2α} isopropyl ester (15 µg/eye)	19.7 ± 0.6	17.7** ± 0.5	7.0** ± 0.5	16.6** ± 0.6	14.4** ± 0.8	16.6* ± 0.6	17.2* ± 0.4

n = 9, Mean ± SE, **p < 0.01, *p < 0.05 compared to vehicle-treated contralateral eye (paired Student's t-test),
*p < 0.01, *p < 0.05 compared to vehicle-treated contralateral eye (paired Wilcoxon's test)

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

27

Table 6. Evaluation for eye irritancy

Treatment	Time after administ- ration	Eye irritancy (Score)				
		Cornea	Iris	Conjunctivae		
		Opacity	Values	Redness	Chemosis	Discharge
13,14-dihydro- 15-keto-17-phenyl- 18,19,20-trinor- PGF _{2α} isopropyl ester (15 µg/eye)	Before	0	0	0	0	0
	2hr	0	0	0	0	0
	4hr	0	0	0	0	0
	8hr	0	0	0	0	0
	12hr	0	0	0	0	0
	24hr	0	0	0	0	0
	28hr	0	0	0	0	0
	32hr	0	0	0	0	0

Eye irritancy was scored according to the criteria presented in Table 4

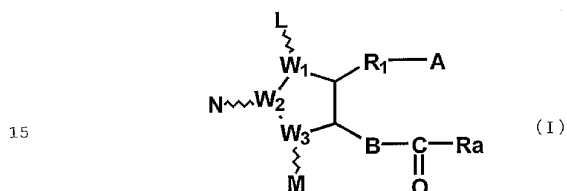
WO 03/011299

PCT/JP02/07699

28

CLAIMS

1. A method for treatment of ocular hypertension and glaucoma, which comprises administrating topically to the eyes of a mammalian subject in need of such treatment more than 5 μ g and less than 50 μ g per eye per administration of a 15-keto-prostaglandin compound having a ring structure at the end of the ω chain.
2. The method as described in claim 1, wherein said 15-keto-prostaglandin compound is a compound represented by the following general formula (I):



- wherein W_1 , W_2 and W_3 are carbon atom or oxygen atom,
 L , M and N are hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl,
 20 hydroxy(lower)alkyl or oxo provided that at least one of L and M is a group other than hydrogen, and 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;
- 25 B is $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

29

R_1 is a saturated or unsaturated bivalent lower or medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or heterocyclic group; and

5 R_a is a saturated or unsaturated lower or medium aliphatic hydrocarbon residue, which is substituted at the end by cyclo (lower) alkyl, cyclo (lower) alkyloxy, aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group.

3. The method as described in claim 1, wherein said 15-
10 keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin compound.

4. The method as described in claim 1, wherein said 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostaglandin compound.

15 5. The method as described any one of claims 1-4, wherein more than 5 μg and less than 30 μg of said 15-keto-prostaglandin compound is administrated per eye per administration.

6. The method as described in claim 5, wherein more than
20 5 μg and less than 15 μg of said 15-keto-prostaglandin compound is administrated per eye per administration.

7. An ophthalmic composition for treatment of ocular hypertension and glaucoma of a mammalian subject, which comprises a 15-keto-prostaglandin compound having a ring
25 structure at the end of the ω chain in an amount to

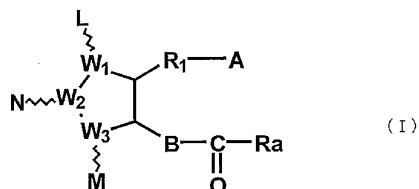
WO 03/011299

PCT/JP02/07699

30

provide a dose of more than 5µg and less than 50µg per eye per administration.

8. The composition as described in claim 7, wherein said 15-keto-prostaglandin compound is a compound represented by the following general formula (I):



- wherein W₁, W₂ and W₃ are carbon atom or oxygen atom, L, M and N are hydrogen, hydroxy, halogen, lower alkyl, hydroxy(lower)alkyl or oxo provided that at least one of L and M is a group other than hydrogen, and the five-membered ring may have at least one double bond;

A is -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH or a functional derivative thereof;

B is -CH₂-CH₂-, -CH=CH- or -C≡C-;

- R₁ is a saturated or unsaturated bivalent lower or medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or heterocyclic group; and

- Ra is a saturated or unsaturated lower or medium aliphatic hydrocarbon residue, which is substituted at the

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

31

end by cyclo (lower) alkyl, cyclo (lower) alkyloxy, aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group.

9. The composition as described in claim 7, wherein said 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-
5 prostaglandin compound.

10. The composition as described in claim 7, wherein said 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostaglandin compound.

11. The composition as described in any one of claims 7-10,
10 wherein the dose is more than 5 μ g and less than 30 μ g per eye per administration.

12. The composition as described in claim 11, wherein the dose is more than 5 μ g and less than 15 μ g per eye per administration.

13. The composition as described in any one of claims 7-12,
15 wherein the ophthalmic composition is an eye drop composition.

14. Use of a 15-keto-prostaglandin compound having a ring structure at the end of the ω chain for manufacturing an
20 ophthalmic composition for treating ocular hypertension and glaucoma of a mammalian subject, wherein said composition comprises a 15-keto-prostaglandin compound in an amount to provide a dose of more than 5 μ g and less than 50 μ g per eye per administration.

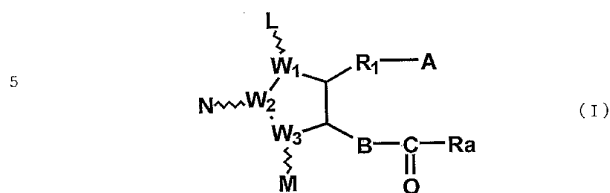
25 15. The use as described in claim 14, wherein said 15-

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

32

keto-prostaglandin compound is a compound represented by the following general formula (I):



wherein W_1 , W_2 and W_3 are carbon atom or oxygen atom,

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

15 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 $-\text{C}=\text{C}-$;

20 R_1 is a saturated or unsaturated bivalent lower or medium aliphatic hydrocarbon residue, which is unsubstituted or substituted by halogen, alkyl, hydroxy, oxo, aryl or heterocyclic group; and

Ra is a saturated or unsaturated lower or medium aliphatic hydrocarbon residue, which is substituted at the end by cyclo (lower) alkyl, cyclo (lower) alkyloxy, aryl, aryloxy, heterocyclic group or heterocyclic-oxy group.

25 16. The use as described in claim 14, wherein said 15-

WO 03/011299

PCT/JP02/07699

33

keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin compound.

17. The use as described in claim 14, wherein said 15-keto-prostaglandin compound is a 13,14-dihydro-15-keto-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostaglandin compound.
- 5 18. The use as described in any one of claims 14-17, wherein the dose is more than 5 μ g and less than 30 μ g per eye per administration.
19. The use as described in claim 18, wherein the dose is more than 5 μ g and less than 15 μ g per eye per administration.
- 10 20. The use as described in any one of claims 14-19, wherein the ophthalmic composition is an eye drop composition.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/011299 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/5575 (81) Designated States (*national*): AI, 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, GI, 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.
- (21) International Application Number: PCT/JP02/07699 (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 30 July 2002 (30.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/308,589 31 July 2001 (31.07.2001) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): SU-CAMPO AG [CH/CH]; Graben 5, CH-6300 Zug (CH).
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (*for US only*): UENO, Ryuji [JP/US]; 11025 Siamore Drive, Potomac, Montgomery, MD 20854 (US).
- (74) Agents: AOYAMA, Tamotsu et al.; AOYAMA & PARTNERS, IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0001 (JP).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 30 October 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/011299 A3

(54) Title: TREATMENT OF OCULAR HYPERTENSION AND GLAUCOMA

(57) Abstract: The instant invention discloses a method for treatment of ocular hypertension and glaucoma, which comprises administering topically to the eyes of a mammalian subject in need of such treatment more than 5 micrograms and less than 50 micrograms per eye per administration of 15-keto-prostaglandin compound having a ring structure at the end of the omega chain. The treatment of the present invention causes substantially no or reduced ophthalmic irritating side effect even in such a high dose.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/JP 02/07699
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, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STJERNSCHANTZ 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 page 471; figure 1; table 3	1-20
X	EP 0 366 279 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 2 May 1990 (1990-05-02) claims 1,6,11,14	1-20
	-/--	
<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 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 principles 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 "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 June 2003		Date of mailing of the international search report 16/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6816 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Berte, M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. Application No. PCT/JP 02/07699
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	US 2002 035149 A1 (UENO RYUJI) 21 March 2002 (2002-03-21) column 4, line 0055; claims 1, 28-39 -----	1-20
P, X	WO 02 07731 A (SUCAMPO AG ; UENO RYUJI (US)) 31 January 2002 (2002-01-31) claims 1, 3, 7, 8, 11, 15 -----	1-20
P, X	WO 01 68072 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 20 September 2001 (2001-09-20) claims 1, 5, 6, 10, 11 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/JP 02/07699

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0366279 A	02-05-1990	JP 2008226 C	11-01-1996
		JP 2096528 A	09-04-1990
		JP 7039343 B	01-05-1995
		JP 2009965 C	02-02-1996
		JP 2096529 A	09-04-1990
		JP 7039344 B	01-05-1995
		AT 111736 T	15-10-1994
		AT 162074 T	15-01-1998
		DE 68918391 D1	27-10-1994
		DE 68918391 T2	19-01-1995
		DE 68928551 D1	19-02-1998
		DE 68928551 T2	23-04-1998
		EP 0366279 A2	02-05-1990
		EP 0580268 A2	26-01-1994
		US 6420422 B1	16-07-2002
		US 5194429 A	16-03-1993
		US 5236907 A	17-08-1993
US 2002035149 A1	21-03-2002	US 2002035148 A1	21-03-2002
		AU 7273801 A	05-02-2002
		WO 0207731 A2	31-01-2002
WO 0207731 A	31-01-2002	US 2002035148 A1	21-03-2002
		AU 7273801 A	05-02-2002
		WO 0207731 A2	31-01-2002
		US 2002035149 A1	21-03-2002
WO 0168072 A	20-09-2001	US 2001034355 A1	25-10-2001
		AU 4114301 A	24-09-2001
		BR 0109192 A	27-05-2003
		EP 1272194 A2	08-01-2003
		WO 0168072 A2	20-09-2001
		NO 20024381 A	15-11-2002
		US 2001056104 A1	27-12-2001
		US 2002022644 A1	21-02-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
	International application No. PCT/JP 02/07699
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:	
<div style="margin-bottom: 10px;">1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 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.</div> <div style="margin-bottom: 10px;">2. <input checked="" 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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</div> <div>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).</div>	
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:	
<div style="margin-bottom: 10px;">1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</div> <div style="margin-bottom: 10px;">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.</div> <div style="margin-bottom: 10px;">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.:</div> <div>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.:</div>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Remark on Protest</div><div><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></div>	

International Application No. PCT/JP 02 07699

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-20 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many variables that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT, arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and concise), namely compounds have been searched which are recited in the examples and closely related homologous compounds.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,N Z,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 2 0 8 5 4 メリーランド州モンゴメリー、ポトマック、スタンモア・ドライブ 1 1
0 2 5 番

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA02 MA01 MA04 NA06 NA10 ZA33