

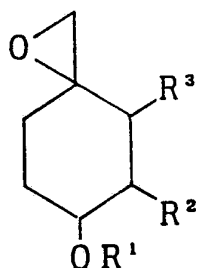


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

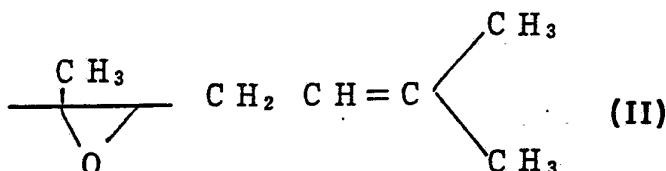
(51) 国際特許分類 5 A61K 31/335, 9/08		A1	(11) 国際公開番号 WO 93/05777
		(43) 国際公開日 1993年4月1日 (01.04.1993)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01177 (22) 国際出願日 1992年9月16日 (16. 09. 92) (30) 優先権データ 特願平3/268228 1991年9月18日 (18. 09. 91) JP 特願平4/203600 1992年7月30日 (30. 07. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 下条文男 (SHIMOJO, Fumio) [JP/JP] 〒666-01 兵庫県川西市大和東2-2-13 Hyogo, (JP) 澤居清治 (SAWAI, Seiji) [JP/JP] 〒665 兵庫県宝塚市社町5-3-104 Hyogo, (JP) 堀 貞夫 (HORI, Sadao) [JP/JP] 〒170 東京都豊島区南大塚3-22-13-503 Tokyo, (JP) 小関義之 (KOSEKI, Yoshiyuki) [JP/JP] 〒110 東京都台東区池之端2-1-45-505 Tokyo, (JP) 寺野 紘 (TERANO, Hiroshi) [JP/JP] 〒300 茨城県土浦市真鍋2600-3 Ibaraki, (JP) 奥原正国 (OKUHARA, Masakuni) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市梅園2-14-10 Ibaraki, (JP)		(74) 代理人 弁理士 植木久一 (UEKI, Kynichi) 〒530 大阪府大阪市北区堂島2丁目3番7号 シンコービル407 植木特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : TRANSOCULAR PREPARATION.

(54) 発明の名称 経眼製剤



(I)



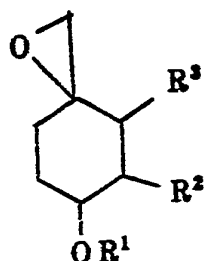
(II)

(57) Abstract

A transocular preparation containing an oxaspirooctane derivative represented by general formula (I) or a salt thereof as an active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein R¹ represents carbamoyl, etc., R² represents lower alkoxy, etc., and R³ represents a group of formula (II), etc.

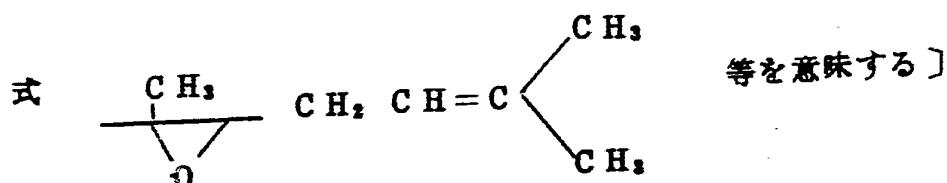
(57) 要約

本発明の経眼製剤は、一般式



(I)

〔式中 R¹ はカルバモイル基等、R² は低級アルコキシ基、R³ は



で示されるオキサスピロオクタン誘導体またはその塩を有効成分とし、医薬として許容される担体を含むものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CZ チェコスロヴァキア
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル

MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国

明 細 書

発明の名称

経眼製剤

技術分野

この発明は新規な経眼製剤に関するものである。さらに詳細にはこの発明は有効成分として後記一般式（I）で示されるオキサスピロオクタン誘導体またはその塩および医薬として許容される担体とを含有する経眼製剤に関するものである。

背景技術

オキサスピロオクタン誘導体（I）、その塩類、それらの製造法およびその血管新生阻害作用は、例えば日本特許公開平成2年第85272号公報に記載のように公知である。

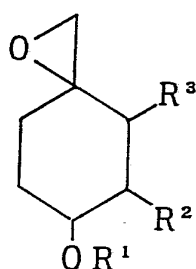
オキサスピロオクタン誘導体（I）が血管新生阻害作用を有することから、血管新生が深く関与している疾患、例えば増殖性の糖尿病性網膜症や老人性黄斑変性症等への治療が期待されるが、これを経口や注射等により患者に全身投与した場合には病変部位の血管新生を抑制するばかりでなく、正常部位の患者の身体の成長、維持に必要な血管新生をも抑制するという副作用を伴う。このような副作用を克服すべく、この発明者等は種々研究を行なった。その結果、一般に薬剤を経眼的に投与しても後眼部組織内へも高濃度に吸収させることは困難であるという技術常識にもかかわらず、オキサスピロオクタン誘導体（I）を経眼製剤として投与した場合は、驚くべきことに網膜等の後眼部まですみやかに高濃度で移行し、かつ眼内組織濃度と血中濃度の比は皮下投与などの場合

- 1 に比べて極めて高いという著しい効果を見出し、さらに鋭意研究の結果、この発明を完成した。

発明の開示

この発明の経眼製剤は一般式

5

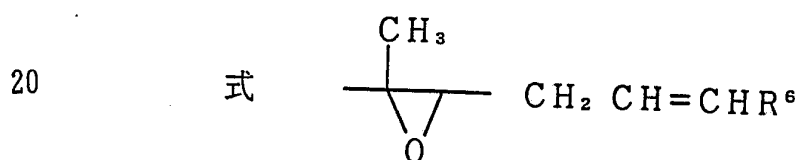
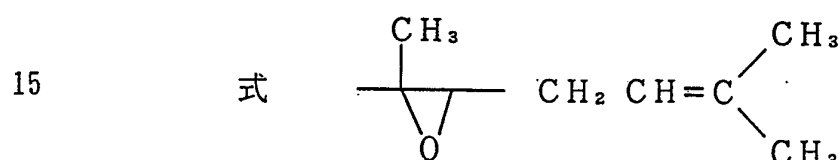


(I)

10

- [式中 R¹ はカルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基；ヒドロキシ（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルコキシ（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルキルチオ（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルキルカルバモイルオキシ（低級）アルキルカルバモイル基、ジ（低級）アルキルカルバモイル基；N－[ヒドロキシ（低級）アルキル]（低級）アルキルカルバモイル基；N－[ヒドロキシ（低級）アルキル]（低級）アルキルカルバモイルオキシ（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルキルカルバモイルオキシ（低級）アルケノイル基；N－[複素環カルボニルオキシ（低級）アルキル]（低級）アルキルカルバモイル基；シクロ（低級）アルキルカルバモイル基；アリールカルバモイル基；ハロアリールカルバモイル基；保護されたカルバモイル基；低級アルキルチオカルバモイル基；複素環カルバモイル基；アル（低
- 15
- 20
- 25

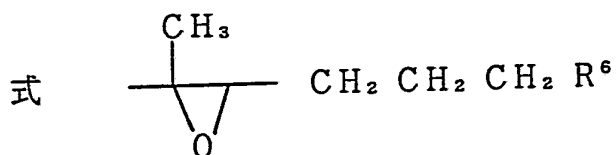
- 1 級) アルケノイル基; 低級アルコキシカルボニル基; 低級アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、
低級アルコキシ(低級)アルキル基または低級アルコキシカルボニル基を有していてもよい複素環カルボニル基; 低級アル
5 アルキル基; カルボキシ(低級)アルキル基; 保護されたカルボキシ(低級)アルキル基; ハロゲンまたは低級アルコキシ基を有していてもよいアル(低級)アルキル基; 複素環(低級)アルキル基; 低級アルキルカルバモイル(低級)アルキル基; ヒドロキシ(低級)アルケノイル基; アシルオキシ(低
10 級)アルケノイル基またはジアシルオキシ(低級)アルケノイル基; R^2 は低級アルコキシ基および R^3 は



(式中、 R^6 は保護されたカルボキシ基)

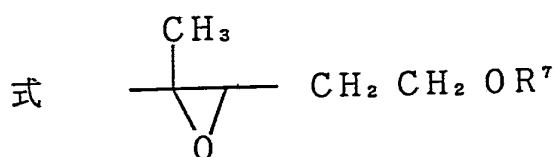
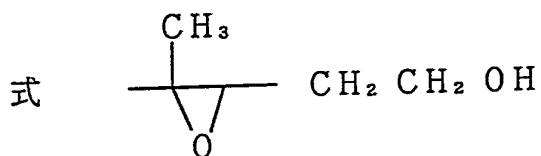
1

5



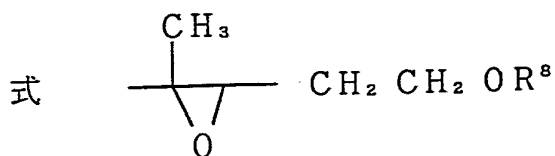
(式中、 R^6 は前と同じ意味)

10



(式中、 R^7 は保護されたカルボキシ (低級) アルキル基またはハロゲンを有していてもよいアル (低級) アルキル基)、または

15



20

(式中 R^8 はアシル基) をそれぞれ意味する] で示されるオキサスピロオクタン誘導体 (I) またはその塩および医薬として許容される担体とを含有する経眼製剤に関するものである。

25

1 発明を実施するための最良の形態

この発明の経眼製剤の有効成分であるオキサスピロオクタン誘導体(I)の置換基の定義について説明する。

「低級」とは、特記なき限り、炭素数1ないし6を意味する。
5

「低級アルキルカルバモイル基」、「ヒドロキシ（低級）アルキルカルバモイル基」、「低級アルコキシ（低級）アルキルカルバモイル基」、「低級アルキルチオ（低級）アルキルカルバモイル基」、「低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基」、「低級アルキルカルバモイル（低級）アルキルカルバモイル基」、「ジ（低級）アルキルカルバモイル基」、「[アル（低級）アルキル基]」、「N- [ヒドロキシ（低級）アルキル]（低級）アルキルカルバモイル基」、「N- [ヒドロキシ（低級）アルキル]（低級）アルキルカルバモイルオキシ（低級）アルキルカルバモイル基」、「低級アルキルカルバモイルオキシ（低級）アルケノイル基」、「低級アルキルチオカルバモイル基」、「低級アルキル基」、「ヒドロキシ（低級）アルキル基」、「低級アルコキシ（低級）アルキル基」、「カルボキシ（低級）アルキル基」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキル基」、「複素環（低級）アルキル基」または「低級アルキルカルバモイル（低級）アルキル基」における好適な「低級アルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。
20
25

1 「低級アルコキシ（低級）アルキルカルバモイル基」、「低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基」、
「低級アルコキシカルボニル基」および「低級アルコキシ（低級）アルキル基」における好適な「低級アルコキシ基」としては、
5 メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

「低級アルキルチオ（低級）アルキルカルバモイル基」における好適な「低級アルキルチオ基」としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基およびヘキシルチオ基などが挙げられる。
10

「低級アルキルカルバモイルオキシ（低級）アルケノイル基」、「ヒドロキシ（低級）アルケノイル基」、「アシルオキシ（低級）アルケノイル基」、「ジアシルオキシ（低級）アルケノイル基」および「アル（低級）アルケノイル基」における好適な「低級アルケノイル基」としては、アクリロイル基、クロトノイル基などの $C_3 - C_6$ アルケノイル基が挙げられる。
15

好適な「シクロ（低級）アルキルカルバモイル基」とは「シクロ（ $C_3 - C_7$ ）アルキルカルバモイル基」であり、シクロプロピルカルバモイル基、シクロブチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、シクロヘプチルカルバモイル基などが挙げられる。
20

「アリールカルバモイル基」、「ハロアリールカルバモイル基」、「アル（低級）アルキル基」および「アル（低級）アルケノイル基」における好適な「アリール基」としては、
25

1 フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基などが挙げられる。

 「ハロアリアル基」および「ハロゲン」における好適なハロゲンとしては、塩素、臭素、沃素およびフッ素が挙げられる。
5

 「N-〔複素環カルボニルオキシ（低級）アルキル〕（低級）アルキルカルバモイル基」、「複素環カルボニル基」、「複素環カルバモイル基」および「複素環（低級）アルキル基」における好適な「複素環」としては、窒素含有複素単環（例えば、ピリジル基、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、2-オキソピロリジル基等）、窒素および酸素含有複素単環（例えばモルホリニル基等）、窒素および硫黄含有複素単環（例えば、チオモルホリニル基等）、ベンゼン縮合窒素含有複素環（例えば、キノリル基等）などが挙げられる。
10
15

 好適な「保護されたカルバモイル基」とは、トリクロロアセチル基、ジクロロアセチル基、モノクロロアセチル基等のハロ（低級）アルカノイル基などの慣用のカルバモイル保護基で保護されたカルバモイル基を意味する。

20 「保護されたカルボキシ（低級）アルキル基」および「保護されたカルボキシ基」における好適な「保護されたカルボキシ基」としては、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカ
25

1 ルボニル基等) のようなエステル化されたカルボキシ基などが挙げられる。

 「アシルオキシ(低級)アルケノイル基」およびジアシル
 オキシ(低級)アルケノイル基」における好適な「アシル基」
5 としては、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等)、アロイル基(例えばベンゾイル等)、低級アルカンスルホニル基(例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基等)などが挙げられる。

 オキサスピロオクタン誘導体(I) の塩としては医薬として許
10 容される慣用の塩が挙げられる。

 本発明の経眼製剤の剤型は特に制限されるものではないが、代表的なものとしては、水溶液、非水溶液、懸濁液、眼軟膏等が例示される。またこれらの他、有効成分を連続的に放出する目的で、有効成分を満たした眼科用挿入剤にしてもよい。

15 この発明の経眼製剤に用いられる医薬として許容される担体としては、例えば水、オリーブ油等の溶剤ないし懸濁剤、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の増粘剤、例えば塩化ナトリウム等の等張化剤、例えばホウ酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等の緩衝剤、例えば塩化ベンザルコニウム等の保存剤、
20 例えばワセリン、ポリエチレングリコール、ヒドロカーボンゲル(流動パラフィンとポリエチレン樹脂の混合物)等の軟膏基剤、例えばエチレンビニルアセテート、ポリ乳酸等の樹脂類が挙げられる。

25 この発明の経眼製剤のうち、例えば水溶液製剤は、粉末状

1 のオキサスピロオクタン誘導体（I）或はその塩を適当な緩
 衝剤含有水溶液に加えて溶液状とし、必要に応じてこれを濾
 過して調製する。オキサスピロオクタン誘導体（I）の種類
 によっては、溶解補助剤や界面活性剤を併用し得ることは言
5 うまでもない。

 眼軟膏としてはワセリン、流動パラフィン、ラノリン、或
 はこれらの混合物、更にはこれらに熱可塑性樹脂、例えばポ
 リエチレン樹脂等を配合したもの等を基剤とする練合法によ
 る製剤の他、本発明において特に推奨される熔融法による製
10 剤が好適なものとして挙げられる。熔融法による眼軟膏製剤
 とは、オキサスピロオクタン誘導体（I）或はその塩を上記
 例示した様な基剤、特に流動パラフィンおよびポリエチレン
 樹脂からなるヒドロカーボングル基剤と練合しつつこれを加
 熱し、オキサスピロオクタン誘導体（I）或はその塩を該基
15 剤中で熔融混合状態としてからこれを急冷することにより、
 オキサスピロオクタン誘導体（I）を前記基剤中に微細に析
 出させたものであり、有効成分が基剤中に微晶として分散さ
 れているので、眼組織等への移行性が非常に優れたものとし
 て推奨される。この優れた移行性とは、眼内各組織への移行
20 容易性、或は眼軟膏中含有量を高めた場合における眼内各組
 織への移行濃度の上昇、更には持続的移行性等への期待を含
 むものである。

 この発明の経眼製剤中の有効成分である上記オキサスピロ
 オクタン誘導体（I）またはその塩の最適投与量は、疾患の
25 種類、症状等により異なるが、通常は0.01～10mg／日の範囲内

1 から適宜選択され、また経眼製剤中の有効成分の濃度は0.01
～50% (w/w) の範囲から剤型に応じた最適濃度が選択される。

この発明の製剤は患者の症状等を考慮して1日数回に分けて、または連続的に投与することもできる。

5 次に、この発明を試験例により説明する。

試験例 1

(1) 試験化合物

6-メチルカルバモイルオキシ-5-メトキシ-4-[2-
メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]
10 -1-オキサスピロ[2, 5]オクタン

(2) 試験製剤

(a) 点眼剤

上記試験化合物を2 mg/mlの濃度となるように等張ホウ酸緩
衝液 (pH 8) (日局11解説書、製剤細則18、点眼剤の項に記載)
15 に溶解した後、ミリポアフィルターで濾過して点眼投与製剤
を作成し、点眼瓶に充填した。

(b) 皮下投与製剤

上記試験化合物を8.8 mg/ml となるようにプロピレングリコール
に溶解した後、ミリポアフィルターで濾過して皮下投与製
20 剤を作成し、浸透圧ミニポンプ (ALzet, model
2 ML 1, 放出量0.284 ml /日, 1週間放出タイプ) に充填し
た。

(3) 試験動物

JW (clean) 系雌性家兔 (体重2.3 ~2.6 Kg) を用い、
25 1群3羽で実験した。なお、投与前後とも摂食および飲水は

1 自由とした。

(4) 試験方法

経眼投与の場合には、ウサギを首枷（かせ）固定台に固定し、上記点眼剤を点眼瓶を用いて1滴（約0.05ml）ずつ両眼に
5 点眼した後、これを5分間隔で5回繰り返し、ケージに戻した。この時の投与量は1mg/兎となる。最終投与の30分後に耳静脈から採血し、ただちに耳静脈にネンブタールを注射して麻酔下に断頭放出し、眼球を摘出した。

皮下連続投与の場合には、ウサギをネンブタール麻酔（0.
10 5～0.6ml/kg, i. v.）したのち横背部を剃毛し、手術用メスで横背部を約3cm切開し、そこから鉗子を挿入して皮下ポケットを作り、上記皮下投与製剤を充填した浸透圧ミニポンプを1個（17.6mg/2ml）皮下に埋め込んだ後、絹糸で縫合し、ケージに戻した。この時の投与量は2.5mg/兎/日となる。皮下に埋め込んだ日をDay0とした時、Day5に耳静脈にネンブタールを注射して麻酔下に断頭放血し、眼球を摘出した。尚、血中濃度測定用としてDay1, 4およびDay5に採血を行った。

摘出した眼球を氷冷下、生食液で洗浄後、各部分（角膜、前眼房水、虹彩、水晶体、硝子体、網脈絡膜、強膜）に分割
20 し、重量チェックの後、pH7.4 リン酸緩衝液を加え、ガラス製ポッター型ホモジナイザーでホモジネートした後、直ちに酢酸エチルで抽出、乾固し、測定試料とした。

尚、血液（全血）についても、採血後、全血にpH7.4 リン酸緩衝液を加え酢酸エチルで抽出、乾固し、測定試料とした。

25 試料中の試験化合物の定量は試験化合物に対する精製ポリ

1 クロナル抗体を用いたツー・ステップ酵素免疫定量法(EIA)
により行った。なお、試験化合物に対するポリクロナル抗
体の製造および酵素免疫定量法はTransplantation Proceeding,
14(5), 23-29(1987)に記載の方法に準じて行なった。結果を表
5 1 および表 2 に示す。

第 1 表

ウサギ経眼投与時の眼内組織移行性

(投与後30分, ウサギ 3羽, 組織: 左右の眼球を別々に処理して

10 n = 6 とした, n.d.: 0.05ng/tissue以下)

組織	平均組織中濃度 ± S.E (ng/g or ng/ml)
角膜	1.56 ± 0.73
前眼房水	140.64 ± 59.72
虹彩	n.d.
15 水晶体	12.45 ± 2.11
硝子体	9.99 ± 2.37
網脈絡膜	40.21 ± 9.40
強膜	0.78 ± 0.78
全血 (n=3)	19.60 ± 4.22

第 2 表

ウサギにミニポンプ皮下埋め込み連続投与 (2.5mg/兎/日) 5日目での
眼内組織移行性

(ウサギ 3羽, 組織: 左右の眼球を別々に処理して $n = 6$ とした,

n.d.: 0.05ng/tissue以下)

組織	平均組織中濃度 $\pm$ S.E (ng/g or ng/ml)
角膜	2.87 $\pm$ 0.52
前眼房水	0.79 $\pm$ 0.62
虹彩	n.d.
水晶体	0.20 $\pm$ 0.08
硝子体	1.19 $\pm$ 0.23
網脈絡膜	0.60 $\pm$ 0.26
強膜	1.06 $\pm$ 0.27
全血 Day1 (n=3)	30.58 $\pm$ 6.13
全血 Day4 (n=3)	13.72 $\pm$ 9.74
全血 Day5 (n=3)	22.51 $\pm$ 4.12

上記表から明らかなように、試験化合物の経眼投与後の眼
内移行性は極めて良好であり、皮下連続投与に比べて眼内組
織特に網脈絡膜等へ極めて高濃度で到達することが判明した。

試験例 2

ウサギ (ダッチ) 5羽の両眼を用い、0.2ml の滅菌空気を硝
子体に注入し、1 ~ 2 週間後に後部硝子体剥離が形成された
時点で Elvaxに包んだ80 μ g の塩化第二銅ペレットを後部硝子
体下腔に移植した。移植と同時にアミノアジピン酸 1mgを0.
2ml の生理食塩水に溶解して硝子体に注入して眼内 (硝子体内)
に血管新生を惹起させた。その24時間後に試験例 1 と同じ試験
化合物を含む等張リン酸緩衝液 (pH 8, 2mg/ml) を1滴ずつ

- 1 1日2回の割合で12日間連続投与し、12日後に眼球を摘出し新生血管の出現の有無を組織学的に観察した。その結果、42.9%の眼では完全に血管新生が抑制され、部分抑制も含めると85.7%の眼で眼内の血管新生が抑制された。

5 試験例 3

(1) 試験化合物

試験例 1 と同じ。

(2) 試験製剤

- 10 上記試験化合物を10%濃度となる様にヒドロカーボンゲル軟膏基剤中に分散させた。ヒドロカーボンゲル軟膏基剤としては、大正製薬（株）製プラスチベース（流動パラフィン95%、ポリエチレン樹脂5%）を用いた。

- 15 試験化合物と上記軟膏基剤を油浴中150℃で約5分間加熱溶解して澄明溶液とした後、これを水中で攪拌下に急冷することにより、試験化合物が微細に晶出した懸濁型眼軟膏を調製した。この眼軟膏を点眼容器へ充填するに当たっては、微細分散している試験化合物は溶解させずにプラスチベースのみが融解して流動化する温度（85～95℃）に加熱攪拌し、これを充填した。充填容器中で試験化合物が沈降するのを防止する
- 20 為に、充填容器は直ちに冷却した。

(3) in vivo における各組織内への移行試験

- 25 試験例 1 と同系の家兎（体重2.2 ～2.8 kg）を用い、1群3～8羽で実験した。尚投与前後とも摂食および飲水は自由とした。

- ウサギを首枷保定器に保定し、両眼の下眼瞼結膜嚢に眼軟

1 膏をそれぞれ50 μ l ずつ単回点眼投与した。投与後ウサギを首
枷保定器に保定し、耳静脈より血中濃度測定用として採血し
たのち、ネンブタール麻酔下(0.5~0.6 ml/kg, i. v.)、断頭放
5 血後に眼球を摘出した。尚、左右の眼球組織は別々の測定試
料として処理した。

摘出した眼球を氷冷下、生食液で洗浄後、前眼房水、虹彩
(毛様体を含む)、硝子体、網脈絡膜の各部位に分割採取し、
重量チェックの後pH7.4 リン酸緩衝液を加え、バイオトロンで
10 ホモジネートした。その後直ちに酢酸エチルで抽出、乾固の
後 EIA用測定試料とした。尚血液(全血)についても、採血後
直ちにpH7.4 リン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出、乾固し、
EIA用測定試料とした。

10%眼軟膏をウサギに50 μ l 単回点眼投与後の眼内組織中濃
度を表3に示す。参考として0.2 %点眼液投与時の結果を付記
15 した。これにより、眼軟膏投与後での眼内組織中濃度は、い
ずれも投与30分後に C_{max} に到達し、眼軟膏投与後の眼内組織
移行性は速やかであった。また前眼房水や硝子体では、点眼
液投与に比べて高い濃度推移が得られたことから、眼軟膏で
は1回の投与量を大幅に増すことができる点で、薬効発現に
20 おいても有効であると判断できる。

第 3 表

ウサギに点眼投与後の眼内組織移行性

製剤	組織中濃度 (ng/g or ng/ml, 平均値) (0.5 時間後)				
	前 眼 房 水	虹 彩	硝子体	網脈絡膜	血液
10%眼軟膏	5258.0	27.2	46.5	88.8	15.5
0.2 %点眼液	516.2	73.7	17.2	31.9	12.6

(点眼液は50 μ l, 5分毎5回投与)産業上の利用可能性

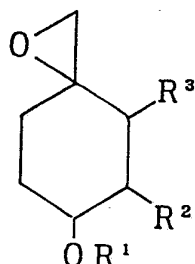
上記試験例に示した様に、本発明の経眼製剤は網膜に血管が新生し眼内出血から失明に至りうる増殖性の糖尿病性網膜症、網膜下新生血管に基づく円板状病変を主徴とする老人性円板状黄斑変性症等の疾患の予防や治療に極めて有用である。

1

請求の範囲

1. 一般式

5



(I)

10

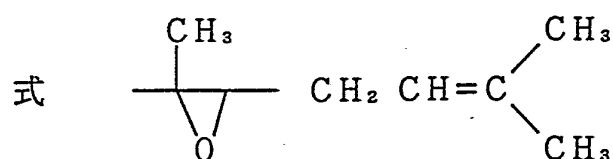
[式中 R^1 はカルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基；ヒドロキシ（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルコキシ（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルキルチオ（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルキルカルバモイルオキシ（低級）アルキルカルバモイル基；ジ（低級）アルキルカルバモイル基；N-〔ヒドロキシ（低級）アルキル〕（低級）アルキルカルバモイル基；N-〔ヒドロキシ（低級）アルキル〕（低級）アルキルカルバモイルオキシ（低級）アルキルカルバモイル基；低級アルキルカルバモイルオキシ（低級）アルケノイル基；N-〔複素環カルボニルオキシ（低級）アルキル〕（低級）アルキルカルバモイル基；シクロ（低級）アルキルカルバモイル基；アリールカルバモイル基；ハロアリールカルバモイル基；保護されたカルバモイル基；低級アルキルチオカルバモイル基；複素環カルバモイル基；アル（低級）アルケノイル基；低級アルコキシカルボニル基；低級ア

15

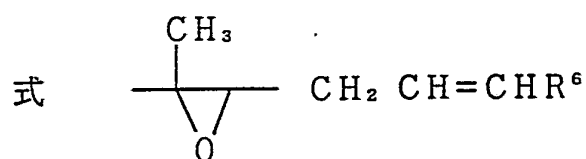
20

25

- 1 ルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、
 低級アルコキシ（低級）アルキル基または低級アルコキシカル
 ボニル基を有していてもよい複素環カルボニル基；低級アル
 キル基；カルボキシ（低級）アルキル基；保護されたカル
 5 ボキシ（低級）アルキル基；ハロゲンまたは低級アルコキシ
 基を有していてもよいアル（低級）アルキル基；複素環（低
 級）アルキル基；低級アルキルカルバモイル（低級）アルキ
 ル基；ヒドロキシ（低級）アルケノイル基；アシルオキシ（低
 級）アルケノイル基またはジアシルオキシ（低級）アルケノ
 10 イル基； R^2 は低級アルコキシ基および R^3 は



15

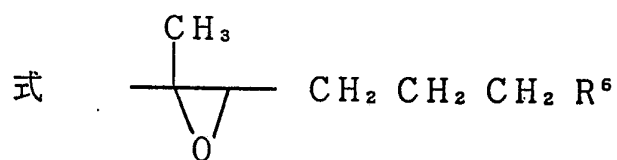


20

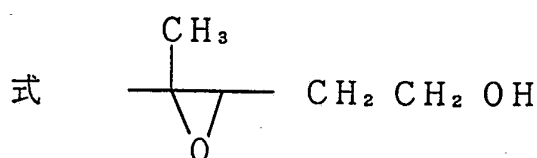
(式中、 R^6 は保護されたカルボキシ基)

25

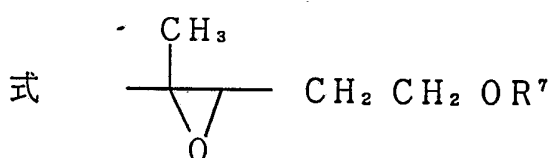
1



5

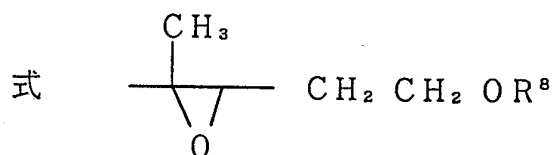
(式中、 R^6 は前と同じ意味)

10



(式中、 R^7 は保護されたカルボキシ (低級) アルキル基またはハロゲンをも有しているアル (低級) アルキル基)、または

15



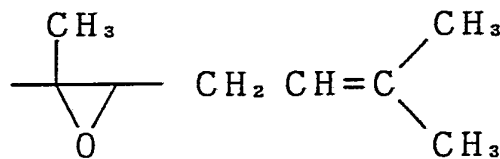
20

(式中 R^8 はアシル基)をそれぞれ意味する]で示されるオキサスピロオクタン誘導体またはその塩および医薬として許容される担体を含む経眼製剤。

25

- 1 2. オキサスピロオクタン誘導体(I) を示す一般式中、 R^1
 が低級アルキルカルバモイル基、 R^2 が低級アルコキシ基、お
 よび R^3 が式

5



10

をそれぞれ意味する請求項 1 記載の経眼製剤。

3. オキサスピロオクタン誘導体(I) を示す一般式中、 R^1
 がメチルカルバモイル基、 R^2 がメトキシ基および R^3 が請求
 15 項 2 と同じ意味である請求項 2 記載の経眼製剤。

4. オキサスピロオクタン誘導体(I)またはその塩を、ヒド
 ロカーボンゲルを主体とする基剤中に混合溶解し、これを急
 冷してオキサスピロオクタン誘導体(I)を微晶として晶析させ
 懸濁型軟膏としたものである請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載
 20 の経眼製剤。

5. ヒドロカーボンゲルが流動パラフィンとポリエチレン
 樹脂の混合物である請求項 4 記載の経眼製剤。

6. 請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の経眼製剤を用い、ヒ
 トの目に点眼する血管新生性疾患の治療法。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01177

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl⁵ A61K31/335, A61K9/08										
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">IPC</td> <td style="padding: 10px;">A61K31/335, A61K9/08</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸			Classification System	Classification Symbols	IPC	A61K31/335, A61K9/08				
Classification System	Classification Symbols									
IPC	A61K31/335, A61K9/08									
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category [*]</th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">X</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 2-85272 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), March 26, 1990 (26. 03. 90), Claim and page 17 & EP, A, 354787 & US, A, 4954496</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">1-3</td> </tr> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	JP, A, 2-85272 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), March 26, 1990 (26. 03. 90), Claim and page 17 & EP, A, 354787 & US, A, 4954496	1-3		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³								
X	JP, A, 2-85272 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), March 26, 1990 (26. 03. 90), Claim and page 17 & EP, A, 354787 & US, A, 4954496	1-3								
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family										
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">November 30, 1992 (30. 11. 92)</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">December 22, 1992 (22. 12. 92)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">Japanese Patent Office</td> <td></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	November 30, 1992 (30. 11. 92)	December 22, 1992 (22. 12. 92)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	Japanese Patent Office	
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report									
November 30, 1992 (30. 11. 92)	December 22, 1992 (22. 12. 92)									
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer									
Japanese Patent Office										

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

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

1. ☒ Claim numbers ... 6 ..., because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 6 pertains to a medical treatment of the human body by curing.

2. ☐ Claim numbers ..., because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers ..., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ 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 claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP92/ 01177

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. ³ A61K31/335, A61K9/08		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	A61K31/335, A61K9/08	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 2-85272 (藤沢薬品工業株式会社), 26. 3月. 1990 (26. 03. 90) クレーム及び 第17頁&EP, A, 354787&US, A, 4954496	1-3
※引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 30. 11. 92	国際調査報告の発送日 22.12.92	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 佐 伯 とも子	4 C 7 2 5 2

第2ページから続く情報

V. ☒ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☒ 請求の範囲 6 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

請求の範囲 6 は、人の身体の治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。