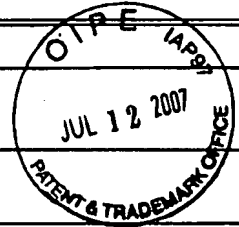


INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT



FORM PTO 1449 (modified)

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
PATENT AND TRADEMARK OFFICE

ATTY DOCKET NO.
2005_0232A

SERIAL NO.
10/525,006

LIST OF REFERENCES CITED BY APPLICANT(S)
(Use several sheets if necessary)

APPLICANT
Shirou SAWA et al.

Date Submitted to PTO: July 12, 2007

FILING DATE
March 28, 2005

GROUP
1609

U.S. PATENT DOCUMENTS

*EXAMINER INITIAL	DOCUMENT NUMBER	DATE	NAME	CLASS	SUBCLASS	FILING DATE IF APPROPRIATE
AA						
AB						
AC						
AD						
AE						
AF						
AG						
AH						
AI						

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

	DOCUMENT NUMBER	DATE	COUNTRY	CLASS	SUBCLASS	TRANSLATION YES NO	
/T.P.T./	AJ	96/14829	5/1996	WO			
	AK						
	AL						
	AM						
	AN						

OTHER DOCUMENT(S) (Including Author, Title, Date, Pertinent Pages, Etc.)

AO	
AP	
AQ	

EXAMINER /Timothy Thomas/

DATE CONSIDERED 09/19/2007

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609; Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include cop. this form with next communication to applicant.

Notice of References Cited	Application/Control No. 10/525,006	Applicant(s)/Patent Under Reexamination SAWA ET AL.	
	Examiner Timothy P. Thomas	Art Unit 1614	Page 1 of 1

U.S. PATENT DOCUMENTS

*	Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Name	Classification
*	A US-6,319,513	11-2001	Dobrozsi, Douglas Joseph	424/434
*	B US-2007/0082857 A1	04-2007	Sawa, Shirou	514/035
*	C US-6,369,112	04-2002	Xia, Erning	514/635
	D US-			
	E US-			
	F US-			
	G US-			
	H US-			
	I US-			
	J US-			
	K US-			
	L US-			
	M US-			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

*	Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Country	Name	Classification
*	N WO 01/15677 A2	03-2001	PCT/US	Gamache, et al.	A61K 31/00
	O				
	P				
	Q				
	R				
	S				
	T				

NON-PATENT DOCUMENTS

*	Include as applicable: Author, Title Date, Publisher, Edition or Volume, Pertinent Pages)
U	ISTA Pharmaceuticals; "New Drug Applications: Xibrom", http://www.drugs.com/nda/xibrom_040525.html , accessed online 9/19/2007
V	Nolan, et al.; "The topical anti-inflammatory and analgesic properties of bromfenic in rodents"; Agents and Actions; 1988 Aug; 25(1-2):77-85, abstract
W	
X	

*A copy of this reference is not being furnished with this Office action. (See MPEP § 707.05(a).) Dates in MM-YYYY format are publication dates. Classifications may be US or foreign.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 March 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/15677 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/00**,
31/498, A61P 27/16

Donnybrook Drive, Burleson, TX 76028 (US). **SHARIF, Najam, A.** [US/US]; 7 Courtney Court, Arlington, TX 76015 (US).

(21) International Application Number: PCT/US00/22764

(22) International Filing Date: 18 August 2000 (18.08.2000)

(74) Agents: **YEAGER, Sally, S.** et al.; Alcon Research, Ltd., R & D Counsel, Mail Code Q-148, 6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(81) Designated States (*national*): AU, BR, CA, CN, JP, MX, PL, TR, US, ZA.

(30) Priority Data:
09/387,358 31 August 1999 (31.08.1999) US

(84) Designated States (*regional*): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

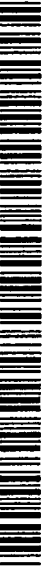
(71) Applicant (*for all designated States except US*): **ALCON LABORATORIES, INC.** [US/US]; 6201 South Freeway, Mail Code Q-148, Fort Worth, TX 76134 (US).

Published:
— *Without international search report and to be republished upon receipt of that report.*

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **GAMACHE, Daniel, A.** [US/US]; 5610 Hunterwood Lane, Arlington, TX 76017 (US). **YANNI, John, M.** [US/US]; 2821

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 01/15677 A2

(54) Title: USE OF 5-HT_{1B/1D} AGONISTS TO TREAT OTIC PAIN

(57) Abstract: Compositions and methods for treating otic pain are disclosed. In particular, the invention discloses compositions and methods of using 5-HT_{1B/1D} agonists for the prevention or alleviation of otic pain.

Use of 5-HT_{1B/1D} Agonists to Treat Otic Pain

5

The present invention relates to the pharmaceutical treatment of otic pain. In particular, the present invention relates to the topical use of 5-HT_{1B/1D} receptor agonists and partial agonists for the prevention or alleviation of pain in the ear.

10 Background of the Invention

Pain is a perceived nociceptive response to local stimuli in the body. The perception of pain at the level of the central nervous system requires the transmission of painful stimuli by peripheral sensory nerve fibers. Upon stimulation of tissue (i.e., thermal, mechanical or
15 chemical), electro-chemical signals are transmitted from the sensory nerve endings to the spinal column, and hence to the brain where pain is perceived.

The ear is highly innervated with sensory afferents capable of transmitting various painful stimuli to the central nervous system. The ear is comprised of outer, middle and inner ear portions and otic pain may arise in any of these portions of the ear. Pain conditions
20 involving the ear, therefore, can arise in numerous instances, such as: foreign body stimulus, inflammation, edema, otic congestion, otic pressure, infection, accidental trauma, surgical procedures and post-surgical recovery.

The outer or "external" ear is comprised of the pinna and external ear canal ("EAC"). The EAC is a tubular, slightly curved structure extending from the pinna to the tympanic
25 membrane or "ear drum." Sound travels through the EAC and causes the tympanic membrane to vibrate. Various disorders can arise in the outer ear eliciting pain to the host. For example, otitis externa is an acute, painful inflammatory condition of the EAC that

affects all age groups of humans and accounts for roughly half of the ear pain pathologies known to exist. During the summer months, cases of otitis externa tend to increase due to what is known as "swimmer's ear." Swimmer's ear generally arises from the seepage of water into the EAC during swimming and the onset of infection and pain. Other outer ear disorders causing pain to the host include insertion of foreign objects in the ear, cerumen 5 impaction, long-term use of hearing aids, and dermatological disorders, including psoriasis, eczema and seborrhea.

The middle ear is an air-filled cavity between the outer and inner ears. The middle ear is separated from the outer ear by the tympanic membrane and abuts the inner ear. It has a 10 volume of about two milliliters and is connected to the back of the throat via the eustachian tube. The middle ear contains the malleus, incus and stapes, which are tiny bones that translate the movement of the tympanic membrane to the inner ear. Various conditions of the middle ear can cause pain to the host. For example, otitis media, which can be acute ("AOM") or associated with effusion ("OME"), is an inflammatory condition of the middle ear which 15 generally affects children more often than adults (Karver, *Otitis Media, Primary Care*, Volume 25, No. 3, pages 619-632 (1998)). The etiology of otitis media is fairly broad and can be caused by various inflammatory events including infection and allergy. Effusion, which can be sterile or contain infectious material, may also result from otitis media. The fluid consists of various inflammatory cells (white blood cells), mediators of allergy and 20 inflammation and cellular debris.

The inner ear comprises the sensory organs of the auditory and vestibular systems. It consists of two major compartments, known as the bony and membranous labyrinths. These chambers are highly organized and sensitive tissues and provide both auditory perception and

balance to the animal. Various pathologies may arise in the inner ear, creating distortion of hearing, loss of balance and pain.

Since otic pain is often associated with infection and resultant congestion and pressure, the primary therapeutic approach to treating otic pain is the administration of
5 antibiotics, both systemically and topically.

Various other therapies have been attempted for the alleviation of otic pain. Topical steroids (e.g., hydrocortisone) and systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as aspirin and ibuprofen, have been used typically in conjunction with anti-infectives to treat otic pain.

10 Local anesthetics are another class of compounds which relieve pain by directly inhibiting nerve cellular function. A drawback of local anesthetic therapy is the short duration of action of such drugs. Another problem with the use of local anesthetics is that their mechanism of action, non-specific membrane stabilization, can have the undesired coincident effect of also inhibiting biological functions of cells, such as fibroblasts and
15 surrounding neural cells. Therefore, even though pain sensation can be abated with local anesthetic treatment, healing and normal function of the tissue may be significantly compromised. There is a need, therefore, to discover agents which potently and specifically inhibit the transmission of painful stimuli by sensory afferents, following local otic application.

20 Opiates are a class of compounds with well documented clinical analgesic efficacy. Opiates can be administered in a number of ways. For example, opiates can be administered systematically, by intravenous injection or oral dosage, or locally, by subcutaneous, intramuscular or topical application. Systemic administration of opiates, however, has been

associated with several problems including dose escalation (tolerance), addiction, respiratory depression and constipation.

Other agents have also been suggested for use in treating pain. Such agents include tricyclic antidepressants such as imipramine and desipramine, alpha-2 adrenergic agonists, serotonin uptake blockers, such as prozac, and other analgesics such as paracetamol, as described in United States Patent No. 5,270,050 (Coquelet et al.). Some of these therapies, however, have been associated with side-effects such as dryness of mouth, drowsiness, constipation, and low potencies and efficacies.

A class of agents which potently and specifically inhibit the transmission of painful stimuli by sensory afferents without local anesthetic activity following local otic application has yet to be described.

Serotonin, or 5-hydroxytryptamine ("5-HT"), is an endogenous peripheral and central neurotransmitter. Activation of serotonin receptors elicits the transduction of specific intracellular signals which lead to various physiological responses, depending on the receptor sub-type activated and the tissue stimulated. Certain classes of molecules have been discovered which bind to 5-HT receptors and either elicit 5-HT agonist or antagonist responses. Researchers have pursued the use of various 5-HT receptor agonists and antagonists in an effort to modulate cellular activity, and hence, effect various therapies to the afflicted tissues.

A number of different sub-types of 5-HT receptors have been discovered, based on differential agonist/antagonist sensitivities, second messenger coupling and protein structures. Such sub-types include, for example, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} (Hoyer et al., *VII. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin)*, Pharmacological Reviews, volume 46, No. 2, Pages 157-170 (1994)). While all

serotonin receptors bind serotonin, different sub-types of serotonin receptors, which demonstrate a selective sensitivity to different agonists and antagonists, exist in various tissues and species. As noted by Hoyer et al. (1994), there are significant differences in the types of serotonin receptors evident among various species. For example, the 5-HT_{1B} receptor exists in rodents, while the homolog of this receptor, the pharmacologically defined 5-HT_{1D} receptor, exists in canine, pig and human species (Adham et al., *The Rat 5-Hydroxytryptamine_{1B} Receptor Is the Species Homologue of the Human 5-Hydroxytryptamine_{1D} Receptor*, Molecular Pharmacology, volume 41, pages 1-7 (1992) and Hoyer et al., *VII. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin)*, Pharmacological Reviews, volume 46, no. 2, pages 157-170 (1994)).

Numerous therapeutic approaches involving the manipulation of various serotonin receptors have been attempted. For example, the use of 5-HT₃ antagonists to treat emesis in cancer chemotherapy patients is disclosed in U.S. Patent No. 5,446,050 (Rosen); the use of certain 5-HT₁ agonists to treat a myriad of ailments is disclosed in U.S. Patent No. 5,409,941 (Nowakowski); and the use of 5-HT₂ antagonists to treat CNS disorders such as anxiety have been disclosed in U.S. Patent No. 5,393,761 (Perregaard et al.). However, nowhere in these publications has it been disclosed to use 5-HT_{1B} or 5-HT_{1D} agonists for the treatment of otic pain.

20

Summary of the Invention

The present invention is directed to compositions and methods of treating otic pain. More specifically, the present invention provides compositions containing 5-HT_{1D} and/or 5-

HT_{1B} agonists for the treatment of otic pain. The present invention is also directed to compositions comprising combinations of 5-HT_{1D} and/or HT_{1B} agonists and other pharmaceutical agents (i.e., anti-microbial agents, anti-inflammatory agents or anti-allergy agents) and methods of use.

5 The methods of the present invention involve the topical otic or intranasal application of the compositions of the present invention. One advantage of this therapy is that the inhibition of pain is receptor-specific, as contrasted with non-specific therapy, such as local anesthetic treatment. This specific activity may reduce greatly the number of dosings per day, and also reduce the drawbacks of short duration of action and inhibition of wound
10 healing which are associated with local anesthetics. Additionally, serotonin receptor binding agents acting locally within otic tissue avoid the problems of tolerance, addiction and constipation associated with the chronic, systemic administration of opiates.

Detailed Description of the Invention

15

The present invention is directed to the use of 5-HT_{1D} and/or 5-HT_{1B} receptor agonists for the prevention or alleviation of otic pain. The 5-HT_{1D} ("1D") receptor is found in human tissue such as cerebral arteries and parts of the brain, such as the basal ganglia, raphe and the cerebral cortex (Hoyer et al., (1994)). The 5-HT_{1B} ("1B") receptor, thus far, has been found
20 in the CNS and peripheral nerves of other species such as rat, mouse and hamster. However, the 1B receptor has been shown to possess similar homology, and thus similar sensitivity, as the 1D receptor (Hoyer et al., (1994)). It has now been found that 1B receptor agonists will activate 1D receptors. It is believed that the 5-HT_{1B} and/or 5-HT_{1D} receptors are present in otic tissue.

The compounds of the present invention are 1D agonists, 1B agonists or 1B/1D agonists. As used herein, a "1B agonist" refers to a compound which activates a 1B receptor, a "1D agonist" refers to a compound which activates a 1D receptor, and a "1B/1D agonist" refers to a compound which activates either a 1B or a 1D receptor.

5 Preferred 1B/1D agonists of the present invention are: 7-trifluoromethyl-4(4-methyl-1-piperazinyl)-pyrrolo[1,2-a]quinoxaline maleate (CGS-12066A); Anpirtoline; RU-24969; 5-carboxamidotryptamine (5-CT); 5-methoxy-n,n,dimethyl-tryptamine; 1H-Indole-5-methanesulfonamide, 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-,butanedioate (Sumatriptan (GR43175C)); Methanesulfonamide,N-[4-[[5-[3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methyl]phenyl] (L-694247); Metergoline; LY165163 (PAPP); BMS-180048; 10 PNU-142633; 1H-2-Benzopyran-6-carboxamide, 3,4-dihydro-1-[2-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-methyl-, (S) -, (PNU-109291); 5(R)-(methylamino)-2,4,5,6-tetrahydro-1H-imidazo[4,5,1-ij]-quinolin-2-onemaleate (PNU-95666); N-[4-methoxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-phenylethyl)-1-piperazinecarboxamide (F-14258); F-12640, which 15 is a 4-aryl-1-(tryptamine-5-0-carboxymethyl)-piperazide; ALX-0646; 1H-Carbazole-6-carboxamide, 2,3,4,9-tetrahydro-3-(methylamino)-, (R) (frovatriptan); 1H-Indole, 3-((1-methyl-2-pyrrolidinyl)methyl)-5-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)-(R) (eletriptan); Pyrrolidine, 1-(((3-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)methyl)sulfonyl) (almotriptan); 1H-Indole-3-ethanamine,N,N-dimethyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-,monobenzoate (rizatriptan 20 benzoate); 1H-Indole-5-ethanesulfonamide, N-methyl-3-(1-methyl-4-piperidinyl) (naratriptan); 2-Oxazolidinone, 4-((3-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)methyl)-, (S) (zolmitriptan); Glycinamide, N-[[[3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]acetyl]-L-tyrosyl- (IS-159); 1'-Methyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-ylcarbonyl]-2,3,6,7-tetrahydro-5H-spiro[furo[2,3-f]indole-3,4'-piperidine] (SB-224289); L-782097; 3-[3-

[4-(5,6-Dimethoxypyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]propyl]-N-methyl-1H-indol-5-ylmethylsulfonamide (VS-395); (R)-N-methyl-[3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-1H-indol-5-yl]methanesulphonamide (CP-122288); 3-[3-[4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-propyl]-N-methyl-1H-indole-5-ylmethanesulfonamide (avitriptan); Piperazine, 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl) (eltoprazine); N-[3-(2-dimethylamino)ethoxy-4-methoxyphenyl]-2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-(1,1'-biphenyl)-4-carboxamide (SB-216641); and 3-[4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl]-1,1-diphenyl-2-propanol (BRL-15572).

Other classes of 1B/1D agonists have been suggested or are known in the art and may be useful in the present invention. For example, U.S. Patent Nos. 5,504,104 (Glennon) and 5,252,749 (Badorc et al.) disclose tryptamine analogs and thienocyclopentanone oxime ethers, respectively, and WIPO Patent Publication No. WO 95/14004 (Halazy et al.) discloses azipiperazines, for use as 1B/1D agonists; the foregoing patents and publication are incorporated herein by reference to the extent they disclose 1B, 1D or 1B/1D agonists and methods of preparation or attainment. The 1B/1D agonists of the present invention are available from commercial sources or may be synthesized by methods known to those skilled in the art.

The 1B/1D agonists of the present invention may also be elucidated by employing standard methods known in the art. For example, the 1B/1D compounds may be ascertained by using radioligand binding assays to determine drug affinities at the 5HT_{1B/D} receptor such as those described in Hoyer, et al., *Characterization of the 5HT_{1B} recognition sites in rat brain: binding studies with (-)-[¹²⁵I]cyanopindolol*, Eur. J. Pharmacol., volume 118, pages 1-12 (1985). The 1B/1D compounds may also be determined using a number of functional *in vitro* assays. Common assays include methods involving the inhibition of forskolin-induced

adenylyl cyclase activity in (1) cells that naturally express the 5HT_{1B/D} receptor (e.g., in Chinese hamster ovary cells as described in Giles, et al., *Characterization of a 5HT_{1B} receptor in CHO cells: functional responses in the absence of radioligand binding*, Br. J. Pharmacol., volume 117, pages 1119-1126 (1996)), and (2) in host cells genetically
5 engineered to express recombinant human or animal 5HT_{1B/D} receptors (e.g., Price, et al., *SB-216641 and BRL-15572 compounds to pharmacologically discriminate h5HT_{1B} and h5HT_{1D} receptors*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., volume 356, pages 312-320 (1997)). In addition, intercellular Ca²⁺-mobilization assays have also been employed to determine the efficacy of 1B/1D compounds for agonist activity at the 5HT_{1B/D} receptor
10 (Dickenson and Hill, *Coupling of an endogenous 5HT_{1B}-like receptor to increases in intracellular calcium through a pertussis toxin-sensitive mechanism in CHO-K1 cells*, Br. J. Pharmacol., volume 116, pages 2889-2896 (1995)). Assays involving the functional activity *in vivo* at the 5HT_{1B/D} receptor are also useful for the determination 1B/1D compounds. For example, Matsubara et al. describe a method to elucidate 1B/1D compounds using the
15 electrically-induced neurogenic plasma extravasation from the brain dura matter by stimulation of the trigeminal ganglion (Matsubara, et al., *CP-93,129, a potent and selective 5HT_{1B} receptor agonist blocks neurogenic plasma extravasation within rat but not in guinea pig dura matter*, Br. J. Pharmacol., volume 104, pages 3-4 (1991)).

The 1B/1D agonists of the present invention will be contained in topical or intranasal
20 compositions, in accordance with formulation techniques known to those skilled in the art. The compounds may be included in solutions, suspensions, aerosols and other dosage forms adapted for the particular 1B/1D agonist and dosing regimen.

The 1B/1D compounds will be contained in compositions of the present invention in concentrations effective to prevent or ameliorate otic pain. As used herein, the term

“pharmaceutically effective amount” refers to that amount of one or more 1B/1D agonists which prevents or alleviates otic pain. Generally, the dosage of 1B/1D agonists utilized for any of the uses described herein will be from about one to two drops of a 0.01 to 3% weight/volume (“% w/v”) composition, or corresponding amount for aerosol application, administered one to
5 four times per day.

The present invention is particularly directed to the provision of compositions adapted for topical treatment of otic tissues. The compositions may also be adapted for administration intranasally for treatment of otic tissues, such as nasal drops or an aerosol composition. The otic compositions of the present invention will include one or more 1B/1D agonists and a
10 pharmaceutically acceptable vehicle for these agonist(s). Various types of vehicles may be used. The vehicles will generally be aqueous in nature. Aqueous solutions or suspensions are generally preferred, based on ease of formulation, as well as a patient’s ability to easily administer such compositions by means of instilling one to two drops of the solutions in the affected ears. However, the compounds of the present invention may also be readily
15 incorporated into other types of compositions, such as aerosols (intranasal or intraotic), suspensions, viscous or semi-viscous gels or other types of solid or semi-solid compositions. Suspensions may be preferred for 1B/1D agonists which are relatively insoluble in water.

As stated above, the compositions of the present invention may also contain additional pharmaceutically active agents or may be dosed concurrently with other pharmaceutical
20 compositions.

In particular, when treating a mammal for the prevention, treatment or amelioration of otic infection, the compositions of the present invention may also contain one or more antibiotic, antiviral and/or antifungal agents (hereinafter collectively referred to as “anti-microbial agents”) or may be dosed concurrently or sequentially with anti-microbial agent

containing compositions. Examples of anti-microbial agents include, but are not limited to, chlorempenicol, ofloxacin, norfloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, natamycin, neomycin, polymyxin B, gentamycin, tobramycin, bacitracin, gramicidin, erythromycin, moxifloxacin, oxazolidinones, trovafloxacin, grepafloxacin, sulfacetamide, tetracycline, sulfisoxazole, diolamine, trifluorothymidine, acyclovir, gancyclovir, vaniomycin or other antibiotic, antiviral and antifungal agents known to those skilled in the art. The 1B/1D agonist/anti-microbial agent combination compositions will contain one or more 1B/1D agonists, as stated above, and one or more anti-microbial agents in an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic infection. As used herein, such an amount is referred to as "an effective amount of one or more anti-microbial agents" or "an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic infection." In general, however, the 1B/1D agonist/anti-microbial combination compositions of the present invention will typically contain one or more antibiotics in an amount of about 0.05 to 3.0 % w/v.

When treating a mammal for the prevention, treatment or amelioration of otic allergic reactions and responses, the compositions of the present invention may also contain one or more anti-allergy agents, histamine H₁ receptor antagonists or anti-histaminic agents (hereinafter collectively referred to as "anti-allergy agents"), or may be dosed concurrently or sequentially with anti-allergy agent containing compositions. Examples of anti-allergy agents include, but are not limited to, mizolastine, mapinastine, levocabastine, pheniramine, antazoline, ketotifen, azelastine, doxepine analogs, such as those described in U.S. Patent Nos. 4,871,865 (Lever et al.) and 4,923,892 (Lever et al.), cetirizine, loratadine, fenoxifenadine, diphenhydramine, brompheniramine, chlorpheniramine, clemastine, pyrillamine, cromolyn, nedocromil, lodoxamide, or other anti-allergy agents known to those skilled in the art. The 1B/1D agonist/anti-allergy agent combination compositions will contain

one or more 1B/1D agonists, as stated above, and one or more anti-allergy agents in an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic allergic reactions and responses. As used herein, such an amount is referred to as "an effective amount of one or more anti-allergy agents" or "an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic allergic reactions or responses." In
5 general, however, the 1B/1D agonist/anti-allergy agent combination compositions of the present invention will typically contain one or more anti-allergy agents in an amount of about 0.001 to 1.0 % w/v.

When treating a mammal for the prevention, treatment or amelioration of otic inflammatory reactions and responses, the compositions of the present invention may also
10 contain one or more anti-inflammatory agents or may be dosed concurrently or sequentially with anti-inflammatory agent containing compositions. Examples of anti-inflammatory agents include, but are not limited to, PAF antagonists, such as SR-27417, A-137491, ABT-299, apafant, bepafant, minopafant, E-6123, BN-50727, nupafant and modipafant; PDE IV inhibitors, such as ariflo, torbafylline, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfylline, CG-
15 1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004, and roflumilast; cyclooxygenase type I and II inhibitors, such as nepafenac, amfenac, diclofenac, flurbiprofen, indomethacin, naproxen, ketorolac, ibuprofen, bromfenac, ketoprofen, meclofenamate, piroxicam, sulindac, suprofen, mefanamic acid, diflusal, oxaprozin, tolmetin, fenoprofen, benoxaprofen, nabumetome, etodolac, phenylbutazone,
20 aspirin, oxyphenbutazone, NCX-4016, HCT-1026, NCX-284, NCX-456, tenoxicam and carprofen; cyclooxygenase type II selective inhibitors, such as NS-398, vioxx, celecoxib, P54, etodolac, darbufelone mesylate, L-804600 and S-33516; and inhibitors of cytokine production, such as inhibitors of the NFkB transcription factor; or other anti-inflammatory agents known to those skilled in the art. The 1B/1D agonist/anti-inflammatory agent

combination compositions will contain one or more 1B/1D agonists, as stated above, and one or more anti-inflammatory agents in an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic inflammatory reactions and responses. As used herein, such an amount is referred to as “an effective amount of one or more anti-inflammatory agents” or “an amount effective to prevent, 5 treat or ameliorate otic inflammatory reactions or responses.” In general, however, the 1B/1D agonist/anti-inflammatory agent combination compositions of the present invention will typically contain one or more anti-inflammatory agents in an amount of about 0.01 to 1.0 % w/v.

The otic compositions of the present invention may also include various other 10 ingredients, such as buffers, preservatives, co-solvents and viscosity building agents.

An appropriate buffer system (e.g., sodium phosphate, sodium acetate or sodium borate) may be added to prevent pH drift under storage conditions.

Otic products are typically packaged in multidose form. Preservatives are thus required in multidose compositions to prevent microbial contamination during use. Suitable 15 preservatives include: benzalkonium chloride, thimerosal, chlorobutanol, methyl paraben, propyl paraben, phenylethyl alcohol, edetate disodium, sorbic acid, polyquaternium-1, or other agents known to those skilled in the art. Such preservatives are typically employed at a level of from 0.001 to 1.0 % w/v.

Some of the compounds of the present invention may have limited solubility in water 20 and therefore may require a surfactant or other appropriate co-solvent in the composition. Such co-solvents include: polyethoxylated castor oils, Polysorbate 20, 60 and 80; Pluronic® F-68, F-84 and P-103 (BASF Corp., Parsippany NJ, USA); cyclodextrin; or other agents known to those skilled in the art. Such co-solvents are typically employed at a level of from 0.01 to 2% w/v.

Viscosity greater than that of simple aqueous solutions may be desirable to increase otic absorption of the active compound, to decrease variability in dispensing the formulations, to decrease physical separation of components of a suspension or emulsion of formulation and/or otherwise to improve the otic formulation. Such viscosity building agents include, for example, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose or other agents known to those skilled in the art. Such agents are typically employed at a level of from 0.01 to 2% w/v.

The compositions may also be used for treating irritated tissues following otic surgery. The compositions may be used for acute treatment of temporary conditions, or may be administered chronically. The compositions may also be used prophylactically, especially prior to otic surgery or noninvasive otic procedures, or other types of surgery.

As stated above, the compounds and compositions of the invention will be used to prevent or ameliorate otic pain associated with various stimuli. For example, the 1B/1D agonists and compositions of the present invention may be used in treating pain arising from allergens, inflammation, trauma, congestion, infection, foreign body sensation and surgery, e.g., following cochlear implant surgery. With such treatment, the 1B/1D agonists can be individually dosed, or in combination with other pharmaceutical agents known in the art.

The compositions of the present invention are further illustrated by the following formulation examples 1-4. The ingredient "1B/1D agonist" denotes a compound of the present invention.

Example 1

The following is an example of an otic/nasal solution:

5	Ingredient	Amount (% w/v)
10	7-trifluoromethyl-4(4-methyl-1-piperazinyl) -pyrrolo[1,2-a]quinoxaline maleate (CGS-12066A)	0.01-1.0
	Phosphate Buffered Saline	1.0
	Polysorbate 80	0.5
15	Purified water	q.s. to 100%

Example 2

The following is an example of an otic/nasal suspension:

25	Ingredient	Amount (% w/v)
	1B/1D agonist	0.01-1.0
	Monobasic sodium phosphate	0.05
	Dibasic sodium phosphate (anhydrous)	0.15
	Sodium chloride	0.75
30	Disodium EDTA (Edetate disodium)	0.05
	Cremophor EL	0.1
	Benzalkonium chloride	0.01
	HCl and/or NaOH	pH 7.3 - 7.4
35	Purified water	q.s. to 100%

Example 3

5 The following is an example of an otic/nasal suspension or solution:

Ingredient	Amount (% w/v)
1B/1D agonist	0.01-1.0
10 Phosphate Buffered Saline	1.0
Hydroxypropyl- β -cyclodextrin	4.0
Purified water	q.s. to 100%

15

Example 4

20 The following is an example of an otic/nasal suspension:

Ingredient	Amount (% w/v)
1B/1D agonist	0.1-1.0
25 Moxifloxacin	0.3
Benzalkonium Chloride	0.01
Edetate Disodium, USP	0.01
Sodium Chloride, USP	0.3
Sodium Sulfate, USP	1.2
30 Tyloxapol, USP	0.05
Hydroxyethylcellulose	0.25
Sulfuric Acid and/or	
Sodium Hydroxide, NF	q.s.
Purified Water, USP	q.s. to 100%

35

What is claimed is:

1. A topical otic or intranasal composition for treating otic pain comprising a pharmaceutically effective amount of one or more 1B/1D agonist(s) in a pharmaceutically acceptable vehicle.

2. A composition according to Claim 1, wherein the 1B/1D agonist is selected from the group consisting of: CGS-12066A; Anpirtoline; RU-24969; 5-carboxamidotryptamine; 5-methoxy-n,n,dimethyl-tryptamine; Sumatriptan; L-694247; Metergoline; LY165163; BMS-180048; PNU-142633; PNU-109291; PNU-95666; F-14258; F-12640; ALX-0646; frovatriptan; eletriptan; almotriptan; rizatriptan benzoate; naratriptan; zolmitriptan; IS-159; SB-224289; L-782097; VS-395; CP-122288; avitriptan; eltoprazine; BRL-15572; and SB-216641.

3. A composition according to Claim 2, wherein the 1B/1D agonist is 7-trifluoromethyl-4(4-methyl-1-piperazinyl)-pyrrolo[1,2-a]quinoxaline maleate.

4. A composition according to Claim 2, wherein the 1B/1D agonist is Anpirtoline.

5. A composition according to Claim 1, wherein the composition also comprises one or more anti-microbial agents in an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic infections.

6. A composition according to Claim 1, wherein the composition also comprises one or more anti-allergy agents in an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic allergy reactions or responses.

7. A composition according to Claim 1, wherein the composition also comprises one or more anti-inflammatory agents in an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic inflammatory reactions or responses.

8. A composition according to Claim 5, wherein the anti-microbial agent(s) is/are selected from the group consisting of: chlorempenicol, ofloxacin, norfloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, natamycin, neomycin, polymyxin B, gentamycin, tobramycin, bacitracin, gramicidin, erythromycin, moxifloxacin, oxazolidinones, trovafloxacin, grepafloxacin, 5 sulfacetamide, tetracycline, sulfisoxazole, diolamine, trifluorothymidine, acyclovir, gancyclovir and vaniomycin.

9. A composition according to Claim 6, wherein the anti-allergy agent(s) is/are selected from the group consisting of: mizolastine, mapinastine, levocabastine, pheniramine, 10 antazoline, ketotifen, azelastine, doxepine analogs, cetirizine, loratadine, fenoxifenadine, diphenhydramine, brompheniramine, chlorpheniramine, clemastine, pyrillamine, cromolyn, nedocromil and lodoxamide.

10. A composition according to Claim 7, wherein the anti-inflammatory agent(s) 15 is/are selected from the group consisting of: PAF antagonists; PDE IV inhibitors; cyclooxygenase type I and II inhibitors; cyclooxygenase type II selective inhibitors; and inhibitors of cytokine production.

11. A composition according to Claim 10, wherein the PAF antagonists are 20 selected from the group consisting of SR-27417, A-137491, ABT-299, apafant, bepafant, minopafant, E-6123, BN-50727, nupafant and modipafant; the PDE IV inhibitors are selected from the group consisting of ariflo, torbafylline, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfylline, CG-1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004 and roflumilast; the cyclooxygenase type I and II inhibitors 25 are selected from the group consisting of nepafenac, amfenac, diclofenac, flurbiprofen, indomethacin, naproxen, ketorolac, ibuprofen, bromfenac, ketoprofen, meclofenamate, piroxicam, sulindac, suprofen, mefanamic acid, diflusal, oxaprozin, tolmetin, fenoprofen, benoxaprofen, nabumetome, etodolac, phenylbutazone, aspirin, oxyphenbutazone, NCX-4016, HCT-1026, NCX-284, NCX-456, tenoxicam and carprofen; the cyclooxygenase type II 30 selective inhibitors are selected from the group consisting of NS-398, vioxx, celecoxib, P54, etodolac, darbufelone mesylate, L-804600 and S-33516; and the inhibitors of cytokine

production are selected from the group consisting of inhibitors of the NFkB transcription factor.

12. A method for treating otic pain which comprises administering to a mammal a
5 topical or intranasal composition comprising a pharmaceutically effective amount of one or more 1B/1D agonists in a pharmaceutically acceptable vehicle.

13. A method according to Claim 12, wherein the 1B/1D agonist is selected from the group consisting of: CGS-12066A; Anpirtoline; RU-24969; 5-carboxamidotryptamine; 5-
10 methoxy-n,n,dimethyl-tryptamine; Sumatriptan; L-694247; Metergoline; LY165163; BMS-180048; PNU-142633; PNU-109291; PNU-95666; F-14258; F-12640; ALX-0646; frovatriptan; eletriptan; almotriptan; rizatriptan benzoate; naratriptan; zolmitriptan; IS-159; SB-224289; L-782097; VS-395; CP-122288; avitriptan; eltoprazine; BRL-15572; and SB-216641.

15

14. A method according to Claim 13, wherein the 1B/1D agonist is 7-trifluoromethyl-4(4-methyl-1-piperazinyl)-pyrrolo[1,2-a]quinoxaline maleate.

15. A method according to Claim 14, wherein the 1B/1D agonist is
20 Anpirtoline.

16. A method according to Claim 12, further comprising administering the composition topically to the ear or intranasally.

25 17. A method according to Claim 13, further comprising administering the composition topically to the ear or intranasally.

18. A method according to Claim 12, wherein the otic pain is caused by otitis media, otitis externa, otic surgery or swimmer's ear.

30

19. A method according to Claim 12, wherein the composition further comprises one or more anti-microbial agents in an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic infections.

5 20. A method according to Claim 12, wherein the composition further comprises one or more anti-allergy agents in an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic allergic reactions or responses.

10 21. A method according to Claim 12, wherein the composition further comprises one or more anti-inflammatory agents in an amount effective to prevent, treat or ameliorate otic inflammatory reactions or responses.

15 22. A method according to Claim 19, wherein the anti-microbial agent(s) is/are selected from the group consisting of: chloremphenicol, ofloxacin, norfloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, natamycin, neomycin, polymyxin B, gentamycin, tobramycin, bacitracin, gramicidin, erythromycin, moxifloxacin, oxazolidinones, trovafloxacin, grepafloxacin, sulfacetamide, tetracycline, sulfisoxazole, diolamine, trifluorothymidine, acyclovir, gancyclovir and vaniomycin.

20 23. A method according to Claim 20, wherein the anti-allergy agent(s) is/are selected from the group consisting of: mizolastine, mapinastine, levocabastine, pheniramine, antazoline, ketotifen, azelastine, doxepine analogs, cetirizine, loratadine, fenoxifenadine, diphenhydramine, brompheniramine, chlorpheniramine, clemastine, pyrilamine, cromolyn, nedocromil and lodoxamide.

25 24. A method according to Claim 21, wherein the anti-inflammatory agent(s) is/are selected from the group consisting of: PAF antagonists; PDE IV inhibitors; cyclooxygenase type I and I inhibitors; cyclooxygenase type II selective inhibitors; and inhibitors of cytokine production.

30 25. A method according to Claim 24, wherein the PAF antagonists are selected from the group consisting of SR-27417, A-137491, ABT-299, apafant, bepafant, minopafant,

E-6123, BN-50727, nupafant and modipafant; the PDE IV inhibitors are selected from the group consisting of ariflo, torbafylline, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfylline, CG-1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004 and roflumilast; the cyclooxygenase type I and I inhibitors are selected from
5 the group consisting of nepafenac, amfenac, diclofenac, flurbiprofen, indomethacin, naproxen, ketorolac, ibuprofen, bromfenac, ketoprofen, meclofenamate, piroxicam, sulindac, suprofen, mefanamic acid, diflusal, oxaprozin, tolmetin, fenoprofen, benoxaprofen, nabumetome, etodolac, phenylbutazone, aspirin, oxyphenbutazone, NCX-4016, HCT-1026, NCX-284, NCX-456, tenoxicam and carprofen; the cyclooxygenase type II selective
10 inhibitors are selected from the group consisting of NS-398, vioxx, celecoxib, P54, etodolac, darbufelone mesylate, L-804600 and S-33516; and the inhibitors of cytokine production are selected from the group consisting of inhibitors of the NFkB transcription factor.

26. A method according to Claim 19, wherein the otic pain is caused by otitis
15 media, otitis externa, otic surgery or swimmer's ear.

27. A method according to Claim 22, wherein the otic pain is caused by otitis media, otitis externa, otic surgery or swimmer's ear.




UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
 United States Patent and Trademark Office
 Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 www.uspto.gov

BIB DATA SHEET

CONFIRMATION NO. 1756

SERIAL NUMBER 10/525,006	FILING or 371(c) DATE 03/28/2005 RULE	CLASS 514	GROUP ART UNIT 1614	ATTORNEY DOCKET NO. 2005_0232A		
APPLICANTS Shirou Sawa, Kobe-shi, JAPAN; Shuhei Fujita, Kakogawa-shi, JAPAN;						
** CONTINUING DATA ***** This application is a 371 of PCT/JP04/00350 01/16/2004						
** FOREIGN APPLICATIONS ***** JAPAN 2003-12427 01/21/2003						
** IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED **						
Foreign Priority claimed <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	35 USC 119(a-d) conditions met <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Met after Allowance	STATE OR COUNTRY JAPAN	SHEETS DRAWINGS 0	TOTAL CLAIMS 18	INDEPENDENT CLAIMS 5
Verified and Acknowledged	/TIMOTHY P THOMAS/ Examiner's Signature		Initials			
ADDRESS WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P. 2033 K STREET N. W. SUITE 800 WASHINGTON, DC 20006-1021 UNITED STATES						
TITLE Aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid						
FILING FEE RECEIVED 1530	FEES: Authority has been given in Paper No. _____ to charge/credit DEPOSIT ACCOUNT No. _____ for following:			<input type="checkbox"/> All Fees <input type="checkbox"/> 1.16 Fees (Filing) <input type="checkbox"/> 1.17 Fees (Processing Ext. of time) <input type="checkbox"/> 1.18 Fees (Issue) <input type="checkbox"/> Other _____ <input type="checkbox"/> Credit		

Search Notes 	Application/Control No. 10525006	Applicant(s)/Patent Under Reexamination SAWA ET AL.
	Examiner Thomas, Timothy P	Art Unit 1614

SEARCHED			
Class	Subclass	Date	Examiner

SEARCH NOTES		
Search Notes	Date	Examiner
WEST	9/19/2007	TPT
Google	9/19/2007	TPT
STN Search	9/19/2007	TPT
PubMed	9/19/2007	TPT
Inventro Name Search	9/19/2007	TPT
IDS References	9/19/2007	TPT

INTERFERENCE SEARCH			
Class	Subclass	Date	Examiner



A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI
Welcome timott

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

J.

Search PubMed



for

Preview

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

About Entrez

Text Version

Entrez PubMed

Overview

Help | FAQ

Tutorials

New/Noteworthy

E-Utilities

PubMed Services

Journals Database

MeSH Database

Single Citation

Matcher

Batch Citation

Matcher

Clinical Queries

Special Queries

LinkOut

My NCBI

Related Resources

Order Documents

NLM Mobile

NLM Catalog

NLM Gateway

TOXNET

Consumer Health

Clinical Alerts

ClinicalTrials.gov

PubMed Central

- Search History will be lost after eight hours of inactivity.
- Search numbers may not be continuous; all searches are represented.
- To save search indefinitely, click query # and select Save in My NCBI.
- To combine searches use #search, e.g., #2 AND #3 or click query # for more options.

Search

Most Recent Queries

Time Result

#4 Search bromfenac

13:45:34

79

Clear History

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

Sep 19, 2007

- 1:34pm Searched for [bromfenac sodium](#) - Viewed 3 results
- [Bromfenac sodium, acetaminophen/oxycodone, ibuprofen,...](#) - inist.fr
 - [Bromfenac Sodium \(Zhongchang Chemical Co., Ltd., China\)](#) - alibaba.com
 - [Comparison of 0.1% Bromfenac Sodium and 0.1% Pemirolast...](#) - springerlink.com
- 1:28pm Searched for [bromfenac sodium](#) - Viewed 7 results
- [Xibrom New Drug Application](#) - drugs.com
 - [New drugs 98, part IV: Bromfenac sodium Nursing - Find Articles](#) - findarticles.com
 - [PharmGKB: bromfenac sodium](#) - pharmgkb.org
 - [Topical Bromfenac Sodium for Long-Term Management of Vernal ...](#) - karger.com
 - [IngentaConnect Gastrointestinal blood loss induced by...](#) - ingentaconnect.com
 - [Double-blind, single-dose comparison of bromfenac sodium,...](#) - sagepub.com
 - [DailyMed: About DailyMed](#) - nih.gov
- 7:37am Searched for [tyloxapol](#) - Viewed 1 result
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Tyloxapol>
- 7:33am Searched for [tyloxapol](#) - Viewed 1 result
- [Tyloxapol \(T8761\) - Product Information Sheet](#) - sigmaaldrich.com
- 7:32am Searched for [polyhydric alcohol](#) - Viewed 1 result
- [Sugar alcohol - Wikipedia, the free encyclopedia](#) - wikipedia.org - See 1 more page

10/525006

=> d his

(FILE 'HOME' ENTERED AT 10:45:50 ON 19 SEP 2007)

FILE 'REGISTRY' ENTERED AT 10:46:00 ON 19 SEP 2007

E BROMFENAC

L1 2 S E3

E TYLOXAPOL

L2 1 S E3

FILE 'CAPLUS' ENTERED AT 10:47:28 ON 19 SEP 2007

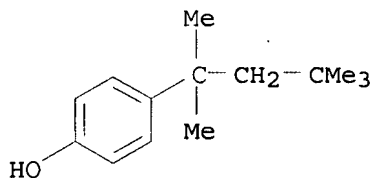
L3 3 S L1 AND L2

9/19/2007

L3 ANSWER 1 OF 3 CAPLUS COPYRIGHT 2007 ACS on STN
 ACCESSION NUMBER: 2005:490281 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 143:48056
 TITLE: Novel nanoparticulate nimesulide compositions
 INVENTOR(S): Bosch, H. William; Wertz, Christian F.
 PATENT ASSIGNEE(S): Elan Pharma International Ltd., Ire.
 SOURCE: PCT Int. Appl., 87 pp.
 CODEN: PIXXD2
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: English
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 2005051356	A1	20050609	WO 2003-US32731	20031031
W: 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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW				
RW: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG				
CA 2544404	A1	20050609	CA 2003-2544404	20031031
AU 2003303744	A1	20050617	AU 2003-303744	20031031
EP 1684725	A1	20060802	EP 2003-815810	20031031
R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, FI, RO, CY, TR, BG, CZ, EE, HU, SK				
JP 2007522079	T	20070809	JP 2005-510942	20031031
PRIORITY APPLN. INFO.:			WO 2003-US32731	W 20031031
AB The present invention provides nanoparticulate nimesulide compns. The compns. preferably comprise nimesulide and at least one surface stabilizer adsorbed on or associated with the surface of the nimesulide particles. The nanoparticulate nimesulide particles preferably have an effective average particle size of less than about 2000 nm. The invention also provides methods of making and using nanoparticulate nimesulide compns. An aqueous solution of 1% (weight/weight) Plasdone S-630 was combined with 4.25 g of nimesulide (5% weight/weight) and stirred for 1 h at 4200 rpm with chilled water (10°) recirculated through the milling chamber. The process yielded a colloidal dispersion of nimesulide with a mean particle size of 150 nm, a D50 of 124 nm, a D90 of 256 nm, and a D95 of 293 nm.				
IT 25301-02-4, Tyloxapol 91714-94-2, Bromfenac RL: THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses) (novel nanoparticulate nimesulide compns.)				
RN 25301-02-4 CAPLUS				
CN Formaldehyde, polymer with oxirane and 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol (CA INDEX NAME)				
CM 1				
CRN 140-66-9				
CMF C14 H22 O				

10/525006



CM 2

CRN 75-21-8

CMF C2 H4 O



CM 3

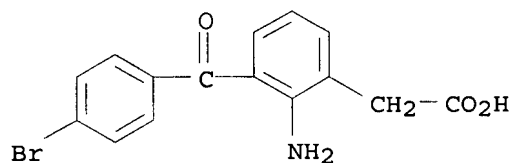
CRN 50-00-0

CMF C H2 O

H₂C=O

RN 91714-94-2 CAPLUS

CN Benzeneacetic acid, 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)- (CA INDEX NAME)



REFERENCE COUNT: 5 THERE ARE 5 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

L3 ANSWER 2 OF 3 CAPLUS COPYRIGHT 2007 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 2004:633519 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 141:145741

TITLE: Aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid

INVENTOR(S): Sawa, Shirou; Fujita, Shuhei

PATENT ASSIGNEE(S): Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Japan

SOURCE: PCT Int. Appl., 26 pp.

CODEN: PIXXD2

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: Japanese

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
------------	------	------	-----------------	------

9/19/2007

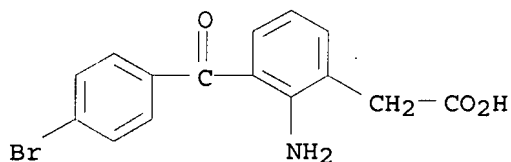
10/525006

CM 3

CRN 50-00-0
CMF C H2 O

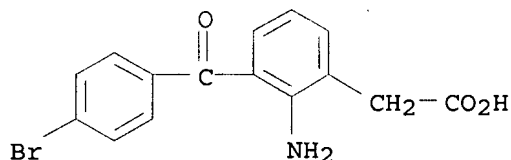
H₂C=O

RN 91714-93-1 CAPLUS
CN Benzeneacetic acid, 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)-, sodium salt (1:1) (CA INDEX NAME)



● Na

RN 91714-94-2 CAPLUS
CN Benzeneacetic acid, 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)- (CA INDEX NAME)



REFERENCE COUNT: 11 THERE ARE 11 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

L3 ANSWER 3 OF 3 CAPLUS COPYRIGHT 2007 ACS on STN
ACCESSION NUMBER: 2001:167791 CAPLUS
DOCUMENT NUMBER: 134:227362
TITLE: Use of 5-HT1B/1D agonists to treat otic pain
INVENTOR(S): Gamache, Daniel A.; Yanni, John M.; Sharif, Najam A.
PATENT ASSIGNEE(S): Alcon Laboratories, Inc., USA
SOURCE: PCT Int. Appl., 22 pp.
CODEN: PIXXD2
DOCUMENT TYPE: Patent
LANGUAGE: English
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 2001015677	A2	20010308	WO 2000-US22764	20000818
WO 2001015677	A3	20020328		

W: AU, BR, CA, CN, JP, MX, PL, TR, US, ZA

9/19/2007

10/525006

RW: AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE

PRIORITY APPLN. INFO.: US 1999-387358 A 19990831

AB Topical otic or intranasal compns. and methods for treating otic pain caused by otitis, surgery, or swimmer's ear are disclosed. In particular, the invention discloses compns. and methods of using 5-HT1B/1D agonists for the prevention or alleviation of otic pain. Compns. also comprise an antimicrobial, antiallergy, and anti-inflammatory agent to treat otic infections, allergies, and inflammations associated with otic pain. For example, an otic/nasal solution contained CGS-12066A 0.01-1.0%, phosphate buffered saline 1.0%, Polysorbate 80 0.5%, and water up to 100% (weight/volume), resp.

IT 25301-02-4, Tyloxapol 91714-94-2, Bromfenac
RL: THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)
(topical compns. of 5-HT1B/1D agonists for treatment of otic pain)

RN 25301-02-4 CAPLUS

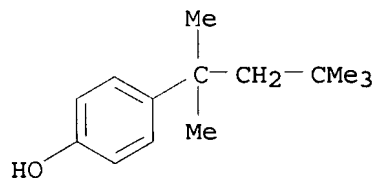
CN Formaldehyde, polymer with oxirane and 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol
(CA INDEX NAME)

CM 1

CRN 140-66-9

CMF C14 H22 O

ex 4 0.05%



CM 2

CRN 75-21-8

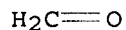
CMF C2 H4 O



CM 3

CRN 50-00-0

CMF C H2 O



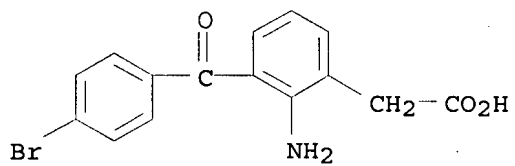
RN 91714-94-2 CAPLUS

CN Benzeneacetic acid, 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)- (CA INDEX NAME)

*claim 11
p. 12, line 17
0.01-1%*

9/19/2007

10/525006



9/19/2007

WEST Search History

DATE: Wednesday, September 19, 2007

Hide?	Set Name	Query	Hit Count
		<i>DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB,DWPI; THES=ASSIGNEE; PLUR=YES; OP=ADJ</i>	
<input type="checkbox"/>	L11	l2 near3 (0.02 or 0.3)	6
<input type="checkbox"/>	L10	l1 near10 (0.1 or 0.2)	7
<input type="checkbox"/>	L9	l1 near3 (0.1 or 0.2)	2
<input type="checkbox"/>	L8	L6 and (@ad<20030121 or @pd<20030121 or @rlad<20030121 or @prad<20030121)	64
<input type="checkbox"/>	L7	L6 and (@ad<20040116 or @pd<20040116 or @rlad<20040116 or @prad<20040116)	68
<input type="checkbox"/>	L6	L3 and l4	75
<input type="checkbox"/>	L5	L4 with l3	1
<input type="checkbox"/>	L4	tyloxapol or Macrocydon or Superinone or Alevoire or Enuclene or Exosurf or (Triton A-20) or Superiuone or "Triton WR 1339" or "Triton W.R.1339"	1609
<input type="checkbox"/>	L3	bromfenac or xibrom or duract or (AHR 10282B) or (120638-55-3) or ("Benzeneacetic acid, 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)") or ("2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacet")	569
		<i>DB=PGPB,USPT; THES=ASSIGNEE; PLUR=YES; OP=ADJ</i>	
<input type="checkbox"/>	L2	tyloxapol or Macrocydon or Superinone or Alevoire or Enuclene or Exosurf or (Triton A-20) or Superiuone or "Triton WR 1339" or "Triton W.R.1339"	1500
<input type="checkbox"/>	L1	bromfenac or xibrom or duract or (AHR 10282B) or (120638-55-3) or ("Benzeneacetic acid, 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)") or ("2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacet")	558

END OF SEARCH HISTORY



ITW

THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : **Confirmation No. 1756**
Shirou SAWA et al. : Attorney Docket No. 2005_0232A
Serial No. 10/525,006 : Group Art Unit 1614
Filed March 28, 2005 : Examiner Timothy P. Thomas
AQUEOUS LIQUID PREPARATION : Mail Stop: Amendment
CONTAINING 2-AMINO-3-(4-
BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

RESPONSE

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

This is responsive to the Official Action dated July 24, 2007.
The Official Action constitutes a requirement for restriction and a species requirement.
Applicants elect to prosecute the invention of Group I, claims 19-38.
Applicants elect claim 20 as the single species.
The claims readable on the elected species are claims 19-40.
Favorable action on the merits is solicited.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By: Warren M. Cheek, Jr.

Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
August 20, 2007
Page 537 of 752



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

Table with 5 columns: APPLICATION NO., FILING DATE, FIRST NAMED INVENTOR, ATTORNEY DOCKET NO., CONFIRMATION NO.
10/525,006 03/28/2005 Shirou Sawa 2005_0232A 1756

513 7590 07/24/2007
WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P.
2033 K STREET N. W.
SUITE 800
WASHINGTON, DC 20006-1021

EXAMINER

THOMAS, TIMOTHY P

ART UNIT PAPER NUMBER

1614

MAIL DATE DELIVERY MODE

07/24/2007

PAPER

Please find below and/or attached an Office communication concerning this application or proceeding.

The time period for reply, if any, is set in the attached communication.

Office Action Summary

Application No.

10/525,006

Applicant(s)

SAWA ET AL.

Examiner

Timothy P. Thomas

Art Unit

1614

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address --

Period for Reply

A SHORTENED STATUTORY PERIOD FOR REPLY IS SET TO EXPIRE 1 MONTH(S) OR THIRTY (30) DAYS, WHICHEVER IS LONGER, FROM THE MAILING DATE OF THIS COMMUNICATION.

- Extensions of time may be available under the provisions of 37 CFR 1.136(a). In no event, however, may a reply be timely filed after SIX (6) MONTHS from the mailing date of this communication.
- If NO period for reply is specified above, the maximum statutory period will apply and will expire SIX (6) MONTHS from the mailing date of this communication.
- Failure to reply within the set or extended period for reply will, by statute, cause the application to become ABANDONED (35 U.S.C. § 133). Any reply received by the Office later than three months after the mailing date of this communication, even if timely filed, may reduce any earned patent term adjustment. See 37 CFR 1.704(b).

Status

- 1) Responsive to communication(s) filed on 04 June 2007.
- 2a) This action is **FINAL**. 2b) This action is non-final.
- 3) Since this application is in condition for allowance except for formal matters, prosecution as to the merits is closed in accordance with the practice under *Ex parte Quayle*, 1935 C.D. 11, 453 O.G. 213.

Disposition of Claims

- 4) Claim(s) 19-40 is/are pending in the application.
- 4a) Of the above claim(s) _____ is/are withdrawn from consideration.
- 5) Claim(s) _____ is/are allowed.
- 6) Claim(s) _____ is/are rejected.
- 7) Claim(s) _____ is/are objected to.
- 8) Claim(s) 19-40 are subject to restriction and/or election requirement.

Application Papers

- 9) The specification is objected to by the Examiner.
- 10) The drawing(s) filed on _____ is/are: a) accepted or b) objected to by the Examiner.
Applicant may not request that any objection to the drawing(s) be held in abeyance. See 37 CFR 1.85(a).
Replacement drawing sheet(s) including the correction is required if the drawing(s) is objected to. See 37 CFR 1.121(d).
- 11) The oath or declaration is objected to by the Examiner. Note the attached Office Action or form PTO-152.

Priority under 35 U.S.C. § 119

- 12) Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).
- a) All b) Some * c) None of:
- Certified copies of the priority documents have been received.
 - Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.
 - Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this National Stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* See the attached detailed Office action for a list of the certified copies not received.

Attachment(s)

- | | |
|--|---|
| 1) <input type="checkbox"/> Notice of References Cited (PTO-892) | 4) <input type="checkbox"/> Interview Summary (PTO-413)
Paper No(s)/Mail Date. _____ |
| 2) <input type="checkbox"/> Notice of Draftsperson's Patent Drawing Review (PTO-948) | 5) <input type="checkbox"/> Notice of Informal Patent Application |
| 3) <input type="checkbox"/> Information Disclosure Statement(s) (PTO/SB/08)
Paper No(s)/Mail Date _____ | 6) <input type="checkbox"/> Other: _____ |

Art Unit: 1614

DETAILED ACTION

Status of Application

1. Acknowledgement of a second set of preliminary amendments to the claims, filed 4/3/2007, is made. Claims 1-18 are cancelled. New claims 19-40 have been added and are pending.
2. The previous restriction requirement is modified as follows for application to the 4/3/2007 set of claims.

Election/Restrictions

3. Restriction is required under 35 U.S.C. 121 and 372.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

In accordance with 37 CFR 1.499, applicant is required, in reply to this action, to elect a single invention to which the claims must be restricted.

Group I, claim(s) 19-38, drawn to an aqueous liquid preparation.

Group II, claim(s) 39, drawn to a method for stabilizing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid in an aqueous liquid preparation.

Group III, claim(s) 40, drawn to a method for inhibiting decrease in preservative effect of a preservative.

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the technical feature common to the claims is 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid (bromfenac) with a second component (an alkyl aryl polyether alcohol type polymer or a polyethylene glycol fatty acid ester) in an aqueous liquid preparation. Desai et al. (WO 96/14829; IDS Ref. AJ) teaches aqueous ophthalmic compositions (example 1) consisting of, inter alia, bromfenac (claim 5), with optional components, including tyloxapol (an alkyl aryl

Art Unit: 1614

polyether alcohol type polymer (p.4, line 29). Since the technical feature has previously been disclosed, there is no unifying corresponding technical feature.

4. This application contains claims directed to more than one species of the generic invention. These species are deemed to lack unity of invention because they are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

The species are as follows:

A single disclosed alkyl aryl polyether alcohol type polymer or polyethylene glycol fatty acid ester (e.g., tyloxapol or polyethylene glycol monostearate)

Applicant is required, in reply to this action, to elect a single species to which the claims shall be restricted if no generic claim is finally held to be allowable. The reply must also identify the claims readable on the elected species, including any claims subsequently added. An argument that a claim is allowable or that all claims are generic is considered non-responsive unless accompanied by an election.

Upon the allowance of a generic claim, applicant will be entitled to consideration of claims to additional species which are written in dependent form or otherwise include all the limitations of an allowed generic claim as provided by 37 CFR 1.141. If claims are added after the election, applicant must indicate which are readable upon the elected species. MPEP § 809.02(a).

5. The claims are deemed to correspond to the species listed above in the following manner:

tyloxapol (claims 20-40)
polyethylene glycol monostearate (claims 39-40)

The following claim(s) are generic: Claim 19.

Art Unit: 1614

6. The species listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, the species lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: As outlined above, tyloxapol has been disclosed in aqueous compositions containing bromfenac by Desai. While both may be useful as stabilizers, the species fall within different types of compounds with different chemical structures and chemical properties.

7. Applicant is advised that the reply to this requirement to be complete must include (i) an election of a species or invention to be examined even though the requirement be traversed (37 CFR 1.143) and (ii) identification of the claims encompassing the elected invention.

The election of an invention or species may be made with or without traverse. To reserve a right to petition, the election must be made with traverse. If the reply does not distinctly and specifically point out supposed errors in the restriction requirement, the election shall be treated as an election without traverse.

Should applicant traverse on the ground that the inventions or species are not patentably distinct, applicant should submit evidence or identify such evidence now of record showing the inventions or species to be obvious variants or clearly admit on the record that this is the case. In either instance, if the examiner finds one of the inventions unpatentable over the prior art, the evidence or admission may be used in a rejection under 35 U.S.C.103(a) of the other invention.

8. Applicant is reminded that upon the cancellation of claims to a non-elected invention, the inventorship must be amended in compliance with 37 CFR 1.48(b) if one or more of the currently named inventors is no longer an inventor of at least one claim remaining in the application. Any amendment of inventorship must be accompanied by a request under 37 CFR 1.48(b) and by the fee required under 37 CFR 1.17(i).

Art Unit: 1614

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to Timothy P. Thomas whose telephone number is (571) 272-8994. The examiner can normally be reached on Monday-Thursday 6:30 a.m. - 5:00 p.m..

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Ardin Marschel can be reached on (571) 272-0718. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see <http://pair-direct.uspto.gov>. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

/TPT/

Timothy P. Thomas
Patent Examiner

Frederick Krass
Primary Examiner
Art Unit 1614
F.K.



IFW

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : **Confirmation No. 1756**
 Shirou SAWA et al. : Attorney Docket No. 2005_0232A
 Serial No. 10/525,006 : Group Art Unit 1609
 Filed March 28, 2005 : Examiner Timothy P. Thomas

AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING
 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC
 ACID

Mail Stop: Amendment

SECOND SUPPLEMENTAL INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT

Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Pursuant to the provisions of 37 CFR 1.56, 1.97 and 1.98, Applicants request consideration of the references listed on attached form PTO-1449 and any additional information identified below in paragraph 3. A legible copy of each reference listed on the Form PTO-1449 is enclosed, except a copy is not provided for:

- each U.S. Patent and U.S. Patent application publication;
- each reference previously cited in the international application PCT/_____; and/or
- each reference previously cited in prior parent application Serial No. _____.

1a. This Information Disclosure Statement is submitted:
 within three months of the filing date (or of entry into the National Stage) of the above-entitled application, **or**

before the mailing of a first Office Action on the merits or the mailing of a first Office Action after the filing of an RCE,

and thus no certification and/or fee is required.

1b. This Information Disclosure Statement is submitted

after the events of above paragraph 1a and prior to the mailing date of a final Office Action or a Notice of Allowance or an action which otherwise closes prosecution in the application, and thus:

(1) the certification of paragraph 2 below is provided, **or**

(2) the fee of \$180.00 specified in 37 CFR 1.17(p) is enclosed.

1c. This Information Disclosure Statement is submitted:

after the mailing date of a final Office Action or Notice of Allowance or action which otherwise closes prosecution in the application, and prior to payment of the issue fee, and thus:

the certification of paragraph 2 below is provided, and

the fee of \$180.00 specified in 37 CFR 1.17(p) is enclosed.

2. It is hereby certified

a. that each item of information contained in this Information Disclosure Statement was first cited in any communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of the Statement, or

b. that no item of information contained in the Information Disclosure Statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application and, to the knowledge of the person signing the certification after making reasonable inquiry, was known to any individual designated in §1.56(c) more than three months prior to the filing of the Statement.

3. Consideration of the following list of additional information (including any copending or abandoned U.S. application, prior uses and/or sales, etc.) is requested.
4. For each non-English language reference listed on the attached form PTO-1449, reference is made to:
- a. a full or partial English language translation submitted herewith,
 - b. a foreign patent office search report (in the English language) submitted herewith,
 - c. the concise explanation contained in the specification of the present application at page,
 - d. the concise explanation set forth in the attached English language abstract,
 - e. the concise explanation set forth below or on a separate sheet attached to the reference:
5. A foreign patent office search report citing one or more of the references is enclosed.
6. Statement Under 37 CFR 1.704(d)

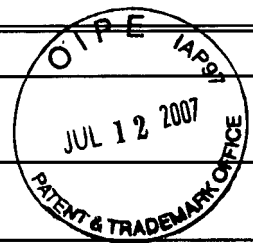
Each item of information contained in the Information Disclosure Statement was first cited in any communication from a foreign Patent Office in a counterpart application, and this communication was not received by any individual designated in §1.56(c) more than thirty days prior to the filing of the Information Disclosure Statement.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By Wachuck
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
July 12, 2007



FORM PTO 1449 (modified)

ATTY DOCKET NO.
2005_0232A

SERIAL NO.
10/525,006

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
PATENT AND TRADEMARK OFFICE

LIST OF REFERENCES CITED BY APPLICANT(S)
(Use several sheets if necessary)

APPLICANT
Shirou SAWA et al.

Date Submitted to PTO: July 12, 2007

FILING DATE
March 28, 2005

GROUP
1609

U.S. PATENT DOCUMENTS

*EXAMINER INITIAL	DOCUMENT NUMBER	DATE	NAME	CLASS	SUBCLASS	FILING DATE IF APPROPRIATE
AA						
AB						
AC						
AD						
AE						
AF						
AG						
AH						
AI						

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

DOCUMENT NUMBER	DATE	COUNTRY	CLASS	SUBCLASS	TRANSLATION YES NO	
AJ 96/14829	5/1996	WO				
AK						
AL						
AM						
AN						

OTHER DOCUMENT(S) (Including Author, Title, Date, Pertinent Pages, Etc.)

AO	
AP	
AQ	

EXAMINER

DATE CONSIDERED

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609; Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include cop. this form with next communication to applicant.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/00, 47/18	A1	(11) International Publication Number: WO 96/14829 (43) International Publication Date: 23 May 1996 (23.05.96)
<p>(21) International Application Number: PCT/US95/14910</p> <p>(22) International Filing Date: 16 November 1995 (16.11.95)</p> <p>(30) Priority Data: 08/340,763 16 November 1994 (16.11.94) US</p> <p>(71) Applicant: ALCON LABORATORIES, INC. [US/US]; 6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134-2099 (US).</p> <p>(72) Inventors: DESAI, Suketu, Dipakbhai; 7401 Kingswood Drive, Fort Worth, TX 76133 (US). NELMS, Diane, S.; 5604 Wedgmont Circle North, Fort Worth, TX 76133 (US).</p> <p>(74) Agents: RYAN, Patrick, M. et al.; Alcon Laboratories, Inc., Patent Dept., Q-148, 6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134-2099 (US).</p>	<p>(81) Designated States: AU, CA, JP, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i></p>	
<p>(54) Title: PRESERVED OPHTHALMIC DRUG COMPOSITIONS CONTAINING POLYMERIC QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Disclosed are storage-stable preserved ophthalmic compositions containing acidic drugs in combination with polymeric quaternary ammonium compounds and boric acid.</p>		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	GB	United Kingdom	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Niger
BE	Belgium	GR	Greece	NL	Netherlands
BF	Burkina Faso	HU	Hungary	NO	Norway
BG	Bulgaria	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BJ	Benin	IT	Italy	PL	Poland
BR	Brazil	JP	Japan	PT	Portugal
BY	Belarus	KE	Kenya	RO	Romania
CA	Canada	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KZ	Kazakhstan	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxembourg	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LV	Latvia	TG	Togo
CZ	Czech Republic	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DE	Germany	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
DK	Denmark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	US	United States of America
FI	Finland	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**PRESERVED OPHTHALMIC DRUG COMPOSITIONS
CONTAINING POLYMERIC QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS**

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates generally to ophthalmic compositions. In particular, the present invention relates to the use of a polymeric quaternary ammonium compound and boric acid to provide preserved, storage-stable ophthalmic compositions of acidic drugs.

Ophthalmic formulations generally contain one or more active compounds along with excipients such as surfactants, comforting agents, complexing agents, stabilizers, buffering systems, chelating agents, viscosity agents or gelling polymers and anti-oxidants. Ophthalmic formulations which are intended for multidose use require a preservative.

Organo-mercurials have been used as preservatives in ophthalmic formulations including ophthalmic solutions of acidic drugs. These organo-mercurials include thimerosal, phenylmercuric acetate and phenylmercuric nitrate. Organo-mercurials, however, have limitations due to potential mercury toxicity and poor chemical stability.

Sorbic acid, has also been used to preserve ophthalmic formulations, but it too possesses poor chemical stability as well as poor antimicrobial activity.

Benzalkonium chloride is a widely used preservative in ophthalmic solutions. However, benzalkonium chloride and other quaternary ammonium compounds are generally considered to be incompatible with ophthalmic compositions of drugs with acidic groups, such as nonsteroidal antiinflammatory drugs ("NSAIDS"). These preservative lose their ability to function as they form complexes with the charged drug compounds.

U.S. Patent No. 5,110,493 discloses stable ophthalmic NSAID formulations which do not contain organo-mercurial preservatives. Instead, the reference NSAID formulations use quaternary ammonium compounds, such as cetyltrimethylammonium bromide, cetylpyridinium chloride and preferably, benzalkonium chloride, and a stabilizing amount of a nonionic surfactant.

PCT application WO 94/15597 discloses the use of lauralkonium chloride, the C₁₂ homolog of benzalkonium chloride, in ophthalmic formulations of drugs which are incompatible with benzalkonium chloride. Unlike the mixture of alkyldimethylbenzylammonium chloride known as benzalkonium chloride, this PCT application discloses that lauralkonium chloride is compatible with acidic drug entities; apparently it does not form insoluble ion complexes with the charged drug compounds.

In some cases, the present lack of a single preservative which is safe, stable, and able to meet both the United States Pharmacopoeia (USP) and European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) preservative effectiveness requirements for ophthalmic formulations of acidic drugs has forced pharmaceutical companies to develop more than one formulation of the same drug, with each formulation containing a different preservative.

U.S. Patent No. 4,960,799 discloses storage stable aqueous ophthalmic compositions containing diclofenac, a nonsteroidal antiinflammatory drug, and/or its pharmaceutically acceptable salts. The reference compositions include EDTA as a stabilizing agent, a solubilizer such as polyethoxylated castor oil, and a bacteriostat. The preferred bacteriostats are thimerosal and sorbic acid. No mention is made of any polymeric quaternary ammonium preservative.

The use of Polyquad[®] and other polymeric quaternary ammonium compounds as a disinfectant and preservative in contact lens care and artificial tear solutions is known. See, for example, U.S. Patent Nos. 5,037,647; 4,525,346; and 4,407,791. None of these references disclose the use of a polymeric quaternary ammonium compound as a preservative in any formulations of ophthalmic drugs.

SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been discovered that the use of a combination of a polymeric quaternary ammonium compound such as Polyquad[®] and boric acid in ophthalmic compositions of acidic drugs provides a storage-stable composition which has surprisingly good preservative efficacy. This preservative combination of a polymeric quaternary ammonium compound and boric acid is useful in ophthalmic compositions of acidic drugs such as prostaglandins,

antifungals, antibacterials, and diagnostic agents. This preservative combination is especially useful in ophthalmic solutions of drugs containing either a carboxyl group such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or a sulfonamide group such as antibacterial drugs.

The present invention also relates to a method for treating or controlling ocular inflammation which comprises topically administering to the affected eye a composition comprising a NSAID, a polymeric quaternary ammonium compound and boric acid.

Among other factors, the present invention is based on the discovery that ophthalmic compositions containing a polymeric quaternary ammonium compound and boric acid may be effectively preserved by the USP and Ph.Eur. preservative effectiveness requirements despite the absence of EDTA, a conventional chelating agent known to potentiate the antimicrobial activity of preservatives such as benzalkonium chloride and sorbic acid.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The polymeric quaternary ammonium compounds useful in the compositions of the present invention are those which have an antimicrobial effect and which are ophthalmically acceptable. Preferred compounds of this type are described in US Patents Nos. 3,931,319; 4,027,020; 4,407,791; 4,525,346; 4,836,986; 5,037,647 and 5,300,287; and PCT application WO 91/09523 (Dziabo et al.). The most preferred polymeric ammonium compound is polyquaternium-1, otherwise known as Polyquad® or Onamer M®, with a number average molecular weight between 2,000 to 30,000. Preferably, the number average molecular weight is between 3,000 to 14,000.

The polymeric quaternary ammonium compounds are generally used in the compositions of the present invention in an amount from about 0.00001 to about 3 wt%, preferably from about 0.001 to about 0.1 wt%. Most preferably, the compositions of the present invention contain from about 0.001 to about 0.05 wt% of polymeric quaternary ammonium compounds.

The boric acid used in the compositions of the present invention includes not only boric acid, but also its ophthalmically acceptable acid addition salts, as well as borate-polyol complexes of the type described in US Patent No.

5,342,620 (Chowhan). In general, an amount from about 0.3 to about 5.0 wt% is used in the compositions of the present invention. It is preferred to use from about 0.3 to about 3.0 wt%, and it most preferred to use from about 0.5 to about 2.0 wt%. The water soluble borate-polyol complexes useful in the compositions of the present invention preferably comprise borate and polyol in a molar ratio between about 1:1 and about 1:10.

Suitable ophthalmic agents which may be included in the compositions of the present invention and administered via the method of the present invention include, but are not limited to, the racemic and enantiomeric forms and ophthalmically acceptable salts, amides, esters and prodrugs of the following types of drugs containing an acidic functionality such as -COOH, -SO₂NH₂, or SO₂NHR groups: anti-glaucoma agents, such as carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandins and prostaglandin derivatives; non-steroidal anti-inflammatory agents, including but not limited to those classified as aryl- or heteroaryl-alkanoic acids, such as diclofenac, bromfenac, flurbiprofen, suprofen, ketorolac, indomethacin and ketoprofen; anti-bacterials and anti-infectives, including sulfa drugs, such as sulfacetamide sodium, and beta-lactams such as penicillins and cephalosporins; and diagnostic agents such as sodium fluorescein. Combinations of ophthalmic agents may also be used in the compositions of the present invention.

The compositions of the present invention may additionally include other ophthalmically acceptable components such as comfort enhancing agents, buffers (e.g., phosphate, acetate, carbonate, and citrate), other preservatives (e.g., benzalkonium chloride and individual homologs of benzalkonium chloride, parabens, chlorobutanol, and biguanides such as chlorhexidine and hydroxypropyl methyl biguanide), surfactants (e.g. poloxamers such as Pluronic[®]; polysorbates such as Tweens[®]; tyloxapol; sarcosinates such as Hamposyl[®]; and polyethoxylated castor oils such as Cremophor[®]), and tonicity agents (e.g., sodium chloride, mannitol, dextrose and xylitol). In addition, other excipients, such as antioxidants, chelating agents and complexing agents may be added to the compositions of the present invention as desired or as necessary.

The compositions of the present invention may also include viscosity modifying agents such as: cellulosic ethers, such as, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxyethyl cellulose (HEC), ethyl hydroxyethyl cellulose,

hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, and carboxymethyl cellulose; carbomers (e.g. Carbopol®); polyvinyl alcohol; polyvinyl pyrrolidone; alginates; carrageenans; and guar, karaya, agarose, locust bean, tragacanth and xanthan gums. The concentration of such viscosity modifiers will vary between about 0.1 to about 5 wt%, but such formulations will generally have a viscosity between about 10 and about 5000 centipoise.

The ophthalmic compositions of the present invention may additionally contain polymers which will undergo sol-to-gel transition upon exposure to physical or chemical stimuli, such as changes in pH, ion concentration, and/or temperature. Examples of such polymers include but are not limited to: certain carrageenans, and gellan, locust and xanthan gums, such as those described in US Serial No. 08/108,824 (Lang et al.), US 4,861,760 (Mazuel et al), US 4,136,173 (Pramoda et al), US 4,136,177 (Lin et al.), and US 4,136,178 (Lin et al). The contents of these patent applications and patents relating to the polymers cited above are hereby incorporated by reference herein.

The acidic drugs in the compositions of the present invention may also be encapsulated in microparticles such as microcapsules, microspheres, nanocapsule, nanospheres, and liposomes to improve comfort, and/or provide for sustained release.

The following examples are presented to illustrate further various aspects of the present invention, but are not intended to limit the scope of the invention in any respect.

EXAMPLE 1

The following formulations are representative of preferred compositions of the present invention.

Ingredient	Formulation (wt%)		
	A	B	C
Sodium Diclofenac	0.1	---	---
Sulfacetamide Sodium	---	10	---
Suprofen	---	---	0.25
HPMC*	0.1	0.1	0.1
Tromethamine	2.0	2.0	2.0
Boric Acid	1.2	1.2	1.2
Vitamin E TPGS**	3.0	3.0	3.0
Mannitol	3.5	1.6	3.6
Polyquad®	0.005	0.005	0.005
HCl/NaOH	q.s. to pH 7.4	q.s. to pH 7.4	q.s. to pH 7.4
Purified Water	q.s. to 100%	q.s. to 100%	q.s. to 100%

* Hydroxypropyl Methyl Cellulose

** Vitamin E Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate

Preparation:

The preparation of Formulation A is detailed below. Formulations B and C can be prepared in similar fashion.

Initially, a 10% stock solution of TPGS and a 2% stock solution of HPMC were prepared in water under constant stirring. Heat was applied if necessary to ensure complete dissolution.

To a tared glass vessel containing approximately 40 % final weight of purified water was added diclofenac-sodium. This mixture was stirred until the diclofenac was completely dissolved. The following ingredients were then added with stirring in the order given below, and each ingredient was completely dissolved before addition of the next ingredient: stock solution of vitamin E TPGS; tromethamine; boric acid; Polyquad®; mannitol; and stock solution of HPMC.

Water was then added to bring the formulation to 95% of its final weight, and the pH of the formulation adjusted to between 7 and 7.4 using NaOH and/or HCl. Water was then added to bring the final weight to 100%. The resulting formulations were approximately isotonic (above 300 milliOsmoles per kilogram (mOsm/kg)).

EXAMPLE 2

The antimicrobial preservative effectiveness of the polymeric quaternary ammonium compound/boric acid combination of the present invention was determined using an organism challenge test according to the methods described in the United States Pharmacopeia (USP) and European Pharmacopoeia (Ph.Eur.). Samples were inoculated with known levels of gram-positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) and gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 and *Escherichia coli* ATCC 8739) vegetative bacteria, yeast (*Candida albicans* ATCC 10231) and mold (*Aspergillus niger* ATCC 16404) and sampled at specified intervals to determine if the antimicrobial preservative system was capable of killing or inhibiting the propagation of organisms purposely introduced into the formulation. The rate or level of antimicrobial activity determined compliance with the USP and/or Ph.Eur. preservative efficacy standards for ophthalmic preparations.

The compendial preservative standards for ophthalmic preparations are presented below:

For Bacteria:

Time Pull	Log Reduction of Organism Population		
	USP	Ph.Eur. A (Target)	Ph.Eur. B (Min)
6 hours	-	2	-
24 hours	-	3	1
7 days	-	-	3
14 days	3	-	-
28 days	NI	NR	NI

For Fungi:

Time Pull	USP	Ph.Eur. A (Target)	Ph.Eur. B (Min)
7 days	-	2	-
14 days	NI	-	1
28 days	NI	NI	NI

NR = No organisms recovered

NI = No increase at this or any following time pulls

- = No requirement at this time pull

The results of the preservative challenge study conducted on Formulation A are shown below in Table 1. These results illustrate that an ophthalmic formulation of an acidic drug can be globally preserved, that is, can comply with the USP and Ph.Eur. A preservative effectiveness requirements for ophthalmic preparations, using a combination of a polymeric quaternary ammonium compound and boric acid.

Table 1

Preservative Challenge Results for Formulation A

TEST ORGANISM	INITIAL COUNT	Number of Microorganisms Per Milliliter*					
		6 Hr	24 Hr	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28
<i>S. aureus</i>	1.5 X 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i>	1.0 X 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	1.1 X 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	1.2 X 10 ⁶	6.3 X 10 ⁵	4.1 X 10 ⁴	4.4 X 10 ²	<10	<10	<10
<i>A. niger</i>	1.3 X 10 ⁶	1.4 X 10 ⁶	3.9 X 10 ⁴	2.5 X 10 ²	8.0 X 10 ¹	6.5 X 10 ¹	<10

*Limit of detection: <10 CFU/mL

The invention has been described by reference to certain preferred embodiments; however, it should be understood that it may be embodied in other specific forms or variations thereof without departing from its spirit or essential characteristics. The embodiments described above are therefore considered to be illustrative in all respects and not restrictive, the scope of the invention being indicated by the appended claims rather than by the foregoing description.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A preserved storage stable ophthalmic composition comprising a therapeutically effective amount of one or more acidic ophthalmic agents, a preservative-effective amount of a combination of an antimicrobial polymeric quaternary ammonium compound and boric acid, and an ophthalmically acceptable vehicle.

2. The composition of Claim 1 wherein the acidic ophthalmic agent is selected from the group consisting of anti-glaucoma, non-steroidal anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-infective and diagnostic agents.

3. The composition of Claim 2 wherein the ophthalmic agent is a non-steroidal anti-inflammatory agent.

4. The composition of Claim 3 wherein the non-steroidal anti-inflammatory agent comprises an aryl- or heteroaryl-alkanoic acid, or an ophthalmically acceptable salt, ester, amide, or prodrug thereof.

5. The composition of Claim 4 wherein the non-steroidal anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of: diclofenac, flurbiprofen, suprofen, bromfenac, keterolac, indomethacin, ketaprofen, and ophthalmically acceptable salts, esters, amides or prodrugs thereof.

6. The composition of Claim 5 wherein the non-steroidal anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of diclofenac and its ophthalmically acceptable salts, esters, amides, or prodrugs thereof.

7. The composition of Claim 5 wherein the non-steroidal anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of suprofen and its ophthalmically acceptable salts, esters, amides, or prodrugs thereof.

8. The composition of Claim 5 wherein the non-steroidal anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of bromfenac and its ophthalmically acceptable salts, esters, amides, or prodrugs thereof.

9. The composition of Claim 8 wherein the antimicrobial polymeric quaternary ammonium compound is polyquaternium-1.

10. The composition of Claim 9 wherein the polyquaternium-1 has a number average molecular weight from 2,000 to 30,000.

5 11. The composition of Claim 10 wherein the polyquaternium-1 has a number average molecular weight from 3,000 to 14,000.

12. The composition of Claim 1 wherein the concentration of the antimicrobial polymeric quaternary ammonium compound is between about 0.00001 and about 3 percent by weight.

13. The composition of Claim 12 wherein the concentration of the antimicrobial polymeric quaternary ammonium compound is between about 0.001 and about 0.1 percent by weight.

15 14. The composition of Claim 13 wherein the concentration of the antimicrobial polymeric quaternary ammonium compound is between about 0.001 and about 0.05 percent by weight.

20 15. The composition of Claim 1 wherein the ophthalmically active forms of boric acid are selected from the group consisting of boric acid, ophthalmically acceptable acid addition salts of boric acid and borate-polyol complexes.

25 16. The composition of Claim 1 wherein the concentration of boric acid is between about 0.3 and about 6 percent by weight.

17. The composition of Claim 16 wherein the concentration of boric acid or ophthalmically active forms thereof is between about 0.3 and about 3 percent by weight.

30 18. The composition of Claim 17 wherein the concentration of boric acid or ophthalmically active forms thereof is between about 0.5 and about 2 percent by weight.

35 19. The composition of Claim 15 wherein the ophthalmically active forms of boric acid are water soluble borate-polyol complexes having a molar ratio of borate to polyol from 1:1 to 1:10.

20. A method for treating or controlling ocular inflammation, comprising the topical ocular application of the composition of Claim 3.

21. The method of Claim 20, wherein the non-steroidal anti-inflammatory agent comprises an aryl- or heteroaryl- alkanolic acid, or an ophthalmically acceptable salt, ester, amide or prodrug thereof.

22. The method of Claim 21 wherein the non-steroidal anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of diclofenac and its ophthalmically acceptable salts, esters, amides or prodrugs.

23. The method of Claim 21 wherein the non-steroidal anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of suprofen and its ophthalmically acceptable salts, esters, amides or prodrugs.

24. The method of Claim 21 wherein the non-steroidal anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of bromfenac and its ophthalmically acceptable salts, esters, amides or prodrugs.

25. A globally preserved ophthalmic formulation comprising diclofenac or an ophthalmically acceptable salt, ester, amide or prodrug thereof, and which meets USP and Ph.Eur. preservative effectiveness requirements using a combination of an antimicrobial polymeric quaternary ammonium compound and boric acid.

26. The formulation of Claim 25 wherein the formulation comprises sodium diclofenac, hydroxypropylmethyl cellulose, tromethamine, boric acid, mannitol, Polyquad® and a comfort-enhancing agent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 95/14910

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/00 A61K47/18

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 6 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 306 984 (SYNTEX INC.,U.S.A.) 15 March 1989 cited in the application see the whole document ---	1-26
A	WO,A,94 15597 (ALLERGAN INC.,U.S.A.) 21 July 1994 cited in the application see the whole document ---	1-26
A	US,A,4 960 799 (I.E.NAGY) 2 October 1990 cited in the application see the whole document ---	1-26
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

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 principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 1996

Date of mailing of the international search report

22.03.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 95/14910

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 076 136 (ALCON LABORATORIES INC.,U.S.A.) 6 April 1983 cited in the application see the whole document see claims see examples -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.

PCT/US 95/ 14910

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 20-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body by therapy (Rule 39.1 (iv) PCT), the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 95/14910

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-306984	15-03-89	AU-B- 2204288	16-03-89
		CA-A- 1328614	19-04-94
		DE-A- 3870111	21-05-92
		FI-B- 94924	15-08-95
		IE-B- 60717	10-08-94
		JP-A- 1104023	21-04-89
		JP-B- 6096542	30-11-94
		NO-B- 175404	04-07-94
		US-A- 5414011	09-05-95
		US-A- 5110493	05-05-92
-----	-----	-----	-----
WO-A-9415597	21-07-94	AU-B- 6021794	15-08-94
-----	-----	-----	-----
US-A-4960799	02-10-90	NONE	
-----	-----	-----	-----
EP-A-76136	06-04-83	US-A- 4407791	04-10-83
		AU-B- 557817	08-01-87
		AU-B- 9050382	08-04-83
		CA-A- 1194421	01-10-85
		WO-A- 8301003	31-03-83
		US-A- 4525346	25-06-85
-----	-----	-----	-----



IFW

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : **Confirmation No. 1756**
 Shirou SAWA et al. : Attorney Docket No. 2005_0232A
 Serial No. 10/525,006 : Group Art Unit 1609
 Filed March 28, 2005 : Examiner Timothy P. Thomas

AQUEOUS LIQUID PREPARATION : Mail Stop: Amendment
CONTAINING 2-AMINO-3-(4-
BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

RESPONSE

Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

This is responsive to the Official Action dated May 23, 2007.

The Official Action constitutes a requirement for restriction of claims 1-18.

However, claims 1-18 were cancelled without prejudice and new claims 19-40 were added in a Second Preliminary Amendment dated April 3, 2007. A copy of the amendment is enclosed.

Accordingly, the Examiner is respectfully requested to issue a new restriction requirement. Favorable action on the merits is solicited.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By: Warren M. Cheek, Jr.
 Warren M. Cheek, Jr.
 Registration No. 33,367
 Attorney for Applicants

WMC/dlk
 Washington, D.C. 20006-1021
 Telephone (202) 721-8200
 Facsimile (202) 721-8250
 June 4, 2007

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
 TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
 FEES FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
 ACCOUNT NO. 23-0975



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : **Confirmation No. 1756**
Shirou SAWA et al. : Attorney Docket No. 2005_0232A
Serial No. 10/525,006 : Group Art Unit 1615
Filed March 28, 2005 : Examiner **Not Yet Assigned**
AQUEOUS LIQUID PREPARATION : **Mail Stop: Amendment**
CONTAINING 2-AMINO-3-(4-
BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

SECOND SUPPLEMENTAL PRELIMINARY AMENDMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Please amend the above-identified application as follows:

COPY
Page 5 of 752

Amendments to the Claims

1-18. (Cancelled)

19. (Previously presented) An aqueous liquid preparation comprising 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, and an alkyl aryl polyether alcohol type polymer or a polyethylene glycol fatty acid ester.

20. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 19, wherein the alkyl aryl polyether alcohol type polymer is tyloxapol;

wherein the concentration of the tyloxapol is selected from a range of about 0.01 w/v % to about 0.5 w/v %; and

wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof is selected from a range of about 0.01 to about 0.5 w/v %.

21. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 20, wherein the pharmacologically acceptable salt of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid is a sodium salt.

22. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 21, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid sodium salt is selected from a range of about 0.05 to about 0.2 w/v %.

23. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 22, wherein the concentration of the tyloxapol is selected from a range of about 0.01 w/v % to about 0.3 w/v %.

24. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 23, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid sodium salt is about 0.1 w/v %.

25. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 24, wherein the concentration of the tyloxapol is about 0.02 w/v %.

26. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 25, wherein the formulation further includes one or more additives selected from the group consisting of a preservative, buffer, thickener, stabilizer, chelating agent, and pH controlling agent.

27. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 26, wherein said preservative is benzalkonium chloride; wherein said buffer is boric acid and/or sodium borate; wherein said thickener is polyvinylpyrrolidone; wherein said stabilizer is sodium sulfite; wherein said chelating agent is sodium edetate; and wherein said pH controlling agent is sodium hydroxide.

28. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 27, wherein the pH is from about 7 to about 9.

29. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 28, wherein the pH is from about 7.5 to about 8.5.

30. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 27, wherein said liquid preparation is in the form of an eye drop.

31. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 23, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid sodium salt is about 0.2 w/v %.

32. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 31, wherein the concentration of the tyloxapol is about 0.3 w/v %.

33. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 32, wherein the formulation further includes one or more additives selected from the group consisting of a preservative, buffer, thickener, stabilizer, chelating agent, and pH controlling agent.

34. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 33, wherein said preservative is benzalkonium chloride; wherein said buffer is boric acid and/or sodium borate; wherein said thickener is polyvinylpyrrolidone; wherein said stabilizer is sodium sulfite; wherein said chelating agent is sodium edetate; and wherein said pH controlling agent is sodium hydroxide.

35. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 34, wherein said liquid preparation is in the form of an eye drop.

36. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 31, wherein the concentration of the tyloxapol is about 0.02 w/v %.

37. (Currently amended) The aqueous liquid preparation according to claim 36, wherein the formulation further includes one or more additives selected from the group consisting of a preservative, buffer, thickener, stabilizer, chelating agent, and pH controlling agent.

38. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 37, wherein said preservative is benzalkonium chloride; wherein said buffer is boric acid and/or sodium borate; wherein said thickener is polyvinylpyrrolidone; wherein said chelating agent is sodium edetate; and wherein said pH controlling agent is sodium hydroxide.

39. (Previously presented) A method for stabilizing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof in an aqueous liquid preparation, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof.

40. (Previously presented) A method for inhibiting decrease in preservative effect of a preservative in an aqueous liquid preparation of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof and a preservative.

REMARKS

Claim 37 has been amended to correct an inadvertent omission.
Favorable action on the merits is solicited.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By: Warren M. Cheek, Jr.
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
April 3, 2007



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

clj

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
-----------------	-------------	----------------------	---------------------	------------------

10/525,006	03/28/2005	Shirou Sawa	2005_0232A	1756
------------	------------	-------------	------------	------

513 7590 05/23/2007
WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P.
2033 K STREET N. W.
SUITE 800
WASHINGTON, DC 20006-1021

EXAMINER

THOMAS, TIMOTHY P

ART UNIT	PAPER NUMBER
----------	--------------

1609

MAIL DATE	DELIVERY MODE
-----------	---------------

05/23/2007

PAPER

Please find below and/or attached an Office communication concerning this application or proceeding.

The time period for reply, if any, is set in the attached communication.

Office Action Summary

Application No. 10/525,006	Applicant(s) SAWA ET AL.	
Examiner Timothy P. Thomas	Art Unit 1609	

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address --
Period for Reply

A SHORTENED STATUTORY PERIOD FOR REPLY IS SET TO EXPIRE 1 MONTH(S) OR THIRTY (30) DAYS, WHICHEVER IS LONGER, FROM THE MAILING DATE OF THIS COMMUNICATION.

- Extensions of time may be available under the provisions of 37 CFR 1.136(a). In no event, however, may a reply be timely filed after SIX (6) MONTHS from the mailing date of this communication.
- If NO period for reply is specified above, the maximum statutory period will apply and will expire SIX (6) MONTHS from the mailing date of this communication.
- Failure to reply within the set or extended period for reply will, by statute, cause the application to become ABANDONED (35 U.S.C. § 133). Any reply received by the Office later than three months after the mailing date of this communication, even if timely filed, may reduce any earned patent term adjustment. See 37 CFR 1.704(b).

Status

- 1) Responsive to communication(s) filed on 17 February 2005.
- 2a) This action is **FINAL**.
- 2b) This action is non-final.
- 3) Since this application is in condition for allowance except for formal matters, prosecution as to the merits is closed in accordance with the practice under *Ex parte Quayle*, 1935 C.D. 11, 453 O.G. 213.

Disposition of Claims

- 4) Claim(s) 1-18 is/are pending in the application.
4a) Of the above claim(s) _____ is/are withdrawn from consideration.
- 5) Claim(s) _____ is/are allowed.
- 6) Claim(s) _____ is/are rejected.
- 7) Claim(s) _____ is/are objected to.
- 8) Claim(s) 1-18 are subject to restriction and/or election requirement.

Application Papers

- 9) The specification is objected to by the Examiner.
- 10) The drawing(s) filed on _____ is/are: a) accepted or b) objected to by the Examiner.
Applicant may not request that any objection to the drawing(s) be held in abeyance. See 37 CFR 1.85(a).
Replacement drawing sheet(s) including the correction is required if the drawing(s) is objected to. See 37 CFR 1.121(d).
- 11) The oath or declaration is objected to by the Examiner. Note the attached Office Action or form PTO-152.

Priority under 35 U.S.C. § 119

- 12) Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).
a) All b) Some * c) None of:
1. Certified copies of the priority documents have been received.
2. Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.
3. Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this National Stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).
* See the attached detailed Office action for a list of the certified copies not received.

Attachment(s)

- 1) Notice of References Cited (PTO-892)
- 2) Notice of Draftsperson's Patent Drawing Review (PTO-948)
- 3) Information Disclosure Statement(s) (PTO/SB/08)
Paper No(s)/Mail Date _____
- 4) Interview Summary (PTO-413)
Paper No(s)/Mail Date. _____
- 5) Notice of Informal Patent Application
- 6) Other: _____

Art Unit: 1609

DETAILED ACTION

Election/Restrictions

1. Restriction is required under 35 U.S.C. 121 and 372.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

In accordance with 37 CFR 1.499, applicant is required, in reply to this action, to elect a single invention to which the claims must be restricted.

Group I, claim(s) 1-16, drawn to an aqueous liquid preparation.

Group II, claim(s) 17, drawn to a method for stabilizing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl) phenylacetic acid.

Group III, claim(s) 18, drawn to a method for inhibiting decrease in preservative effect of a preservative in an aqueous liquid preparation of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl) phenylacetic acid.

2. The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the technical feature common to all the claims is the sodium salt/hydrate of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl) phenylacetic acid (also known as bromfenac sodium hydrate) in an aqueous liquid preparation. Such a preparation has been disclosed in "New Drugs in Japan, 2001" (translation of table (2), provided by applicant). Therefore, since the technical feature common to the claims was known in the art at the time of the invention, no corresponding special technical feature is present in the claims.

3. This application contains claims directed to more than one species of the generic invention. These species are deemed to lack unity of invention because they are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

The species are as follows:

Art Unit: 1609

The polymer additive selected from: a) tyloxapol (claims 3, 15, 17, 18); b) polyethylene glycol monostearate (claims 5, 16, 17, 18); c) any other alkyl aryl polyether alcohol type polymer, not in a) (claim 1); or d) any other polyethylene glycol fatty acid ester, not in b) (claim 1).

Applicant is required, in reply to this action, to elect a single species to which the claims shall be restricted if no generic claim is finally held to be allowable. The reply must also identify the claims readable on the elected species, including any claims subsequently added. An argument that a claim is allowable or that all claims are generic is considered non-responsive unless accompanied by an election.

Upon the allowance of a generic claim, applicant will be entitled to consideration of claims to additional species which are written in dependent form or otherwise include all the limitations of an allowed generic claim as provided by 37 CFR 1.141. If claims are added after the election, applicant must indicate which are readable upon the elected species. MPEP § 809.02(a).

4. The claims are deemed to correspond to the species listed above in the following manner:

- a) claims 1-3, 6, 8-15, 17-18
- b) claims 1, 4-5, 7-14, 16-18
- c) claims 1-2, 6, 8-14
- d) claims 1, 4, 7-14

The following claim(s) are generic: 1, 8-14.

5. The species listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, the species lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the group of polymer additives does not constitute a proper Markush group, different core polymer repeating groups are represented by the different species or possible other choices, each of which

Art Unit: 1609

consist of a range of polymer compounds with different chemical and physical properties.

6. Applicant is advised that the reply to this requirement to be complete must include (i) an election of a species or invention to be examined even though the requirement be traversed (37 CFR 1.143) and (ii) identification of the claims encompassing the elected invention.

The election of an invention or species may be made with or without traverse. To reserve a right to petition, the election must be made with traverse. If the reply does not distinctly and specifically point out supposed errors in the restriction requirement, the election shall be treated as an election without traverse.

Should applicant traverse on the ground that the inventions or species are not patentably distinct, applicant should submit evidence or identify such evidence now of record showing the inventions or species to be obvious variants or clearly admit on the record that this is the case. In either instance, if the examiner finds one of the inventions unpatentable over the prior art, the evidence or admission may be used in a rejection under 35 U.S.C.103(a) of the other invention.

7. Applicant is reminded that upon the cancellation of claims to a non-elected invention, the inventorship must be amended in compliance with 37 CFR 1.48(b) if one or more of the currently named inventors is no longer an inventor of at least one claim remaining in the application. Any amendment of inventorship must be accompanied by a request under 37 CFR 1.48(b) and by the fee required under 37 CFR 1.17(i).

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to Timothy P. Thomas whose telephone number is (703)

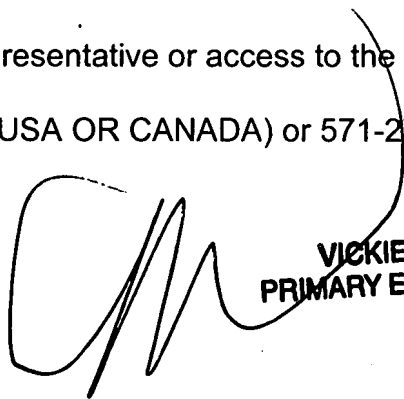
Art Unit: 1609

272-8994. The examiner can normally be reached on Monday-Thursday 6:30 a.m. - 5:00 p.m..

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisors, Cecilia Tsang or Janet Andres can be reached on (571) 272-0562 or (571) 272-0867. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see <http://pair-direct.uspto.gov>. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

Timothy Thomas
Timothy P. Thomas, Ph.D.
Patent Examiner



VICKIE KIM
PRIMARY EXAMINER

WEST Search History

DATE: Thursday, May 17, 2007

Hide?	Set Name	Query	Hit Count
	<i>DB=PGPB,USPT; THES=ASSIGNEE; PLUR=YES; OP=ADJ</i>		
<input type="checkbox"/>	L12	L11 and @ad<20030121	1
<input type="checkbox"/>	L11	L10 and (tyloxapol or (polyethylene glycol monostearate))	9
<input type="checkbox"/>	L10	L9 and eye drops	85
<input type="checkbox"/>	L9	bromfenac	515
	<i>DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB,DWPI; THES=ASSIGNEE; PLUR=YES; OP=ADJ</i>		
<input type="checkbox"/>	L8	l6 and "polyethylene glycol monostearate"	2
<input type="checkbox"/>	L7	l6 and "polyoxyl 40 stearate"	1
<input type="checkbox"/>	L6	L5 and @ad<20030121	75
<input type="checkbox"/>	L5	L4 and tyloxapol	152
<input type="checkbox"/>	L4	eye drops	11301
<input type="checkbox"/>	L3	tyloxapol	1172
<input type="checkbox"/>	L2	L1	0
	<i>DB=PGPB,USPT; THES=ASSIGNEE; PLUR=YES; OP=ADJ</i>		
<input type="checkbox"/>	L1	"2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid"	0

END OF SEARCH HISTORY

PATENT APPLICATION FEE DETERMINATION RECORD
Effective December 8, 2004

Application or Docket Number

10/525006

CLAIMS AS FILED - PART I

	(Column 1)	(Column 2)
U.S. NATIONAL STAGE FEES		
BASIC FEE	SMALL ENT. = \$ 150	LARGE ENT. = \$ 300
EXAMINATION FEE	Satisfies PCT Article 33(1) (4) = \$ 50 / \$ 100	All other situations = \$ 100 / \$ 200
SEARCH FEE	U.S. is ISA = \$ 50 / \$ 100 ALL other countries = \$ 200 / \$ 400	All other situations = \$ 250 / \$ 500
FEE FOR EXTRA SPEC. PGS.	minus 100 =	/ 50 =
TOTAL CHARGEABLE CLAIMS	18 minus 20 =	.
INDEPENDENT CLAIMS	5 minus 3 =	2
MULTIPLE DEPENDENT CLAIM PRESENT		<input type="checkbox"/>

SMALL ENTITY TYPE OR

OTHER THAN SMALL ENTITY

RATE	FEE
BASIC FEE	
EXAM. FEE	
SEARCH FEE	
X \$ 125 =	
X \$ 25 =	
X \$ 100 =	
+ \$ 180 =	
TOTAL	

OR

RATE	FEE
BASIC FEE	300
EXAM. FEE	200
SEARCH FEE	400
X \$ 250 =	
X \$ 50 =	
X \$ 200 =	400
+ \$ 360 =	
TOTAL	

* If the difference in column 1 is less than zero, enter "0" in column 2

CLAIMS AS AMENDED - PART II

4/11/05

	(Column 1)	(Column 2)	(Column 3)
AMENDMENT A	CLAIMS REMAINING AFTER AMENDMENT	HIGHEST NUMBER PREVIOUSLY PAID FOR	PRESENT EXTRA
Total	18	Minus 18	=
Independent	5	Minus 3	=
FIRST PRESENTATION OF MULTIPLE DEPENDENT CLAIM			<input type="checkbox"/>

SMALL ENTITY OR

OTHER THAN SMALL ENTITY

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 25 =	
X \$ 100 =	
+ \$ 180 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

OR

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 50 =	
X \$ 200 =	
+ \$ 360 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

4-3-07 Pre-Andt

	(Column 1)	(Column 2)	(Column 3)
AMENDMENT B	CLAIMS REMAINING AFTER AMENDMENT	HIGHEST NUMBER PREVIOUSLY PAID FOR	PRESENT EXTRA
Total	22	Minus 22	= 2
Independent	3	Minus 3	=
FIRST PRESENTATION OF MULTIPLE DEPENDENT CLAIM			<input type="checkbox"/>

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 25 =	
X \$ 100 =	
+ \$ 180 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

OR

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 50 =	
X \$ 200 =	
+ \$ 360 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

- * If the entry in column 1 is less than the entry in column 2, write "0" in column 3.
 - ** If the "Highest Number Previously Paid For" IN THIS SPACE is less than "20", enter "20".
 - *** If the "Highest Number Previously Paid For" IN THIS SPACE is less than "3", enter "3".
- The "Highest Number Previously Paid For" (Total or Independent) is the highest number found in the appropriate box in column 1.



IFW

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : **Confirmation No. 1756**
Shirou SAWA et al. : Attorney Docket No. 2005_0232A
Serial No. 10/525,006 : Group Art Unit 1615
Filed March 28, 2005 : Examiner **Not Yet Assigned**
AQUEOUS LIQUID PREPARATION : **Mail Stop: Amendment**
CONTAINING 2-AMINO-3-(4-
BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

SECOND SUPPLEMENTAL PRELIMINARY AMENDMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
FEES FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
ACCOUNT NO. 23-0975

Sir:

Please amend the above-identified application as follows:

Amendments to the Claims

1-18. (Cancelled)

19. (Previously presented) An aqueous liquid preparation comprising 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, and an alkyl aryl polyether alcohol type polymer or a polyethylene glycol fatty acid ester.

20. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 19, wherein the alkyl aryl polyether alcohol type polymer is tyloxapol;

wherein the concentration of the tyloxapol is selected from a range of about 0.01 w/v % to about 0.5 w/v %; and

wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof is selected from a range of about 0.01 to about 0.5 w/v %.

21. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 20, wherein the pharmacologically acceptable salt of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid is a sodium salt.

22. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 21, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid sodium salt is selected from a range of about 0.05 to about 0.2 w/v %.

23. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 22, wherein the concentration of the tyloxapol is selected from a range of about 0.01 w/v % to about 0.3 w/v %.

24. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 23, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid sodium salt is about 0.1 w/v %.

25. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 24, wherein the concentration of the tyloxapol is about 0.02 w/v %.

26. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 25, wherein the formulation further includes one or more additives selected from the group consisting of a preservative, buffer, thickener, stabilizer, chelating agent, and pH controlling agent.

27. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 26, wherein said preservative is benzalkonium chloride; wherein said buffer is boric acid and/or sodium borate; wherein said thickener is polyvinylpyrrolidone; wherein said stabilizer is sodium sulfite; wherein said chelating agent is sodium edetate; and wherein said pH controlling agent is sodium hydroxide.

28. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 27, wherein the pH is from about 7 to about 9.

29. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 28, wherein the pH is from about 7.5 to about 8.5.

30. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 27, wherein said liquid preparation is in the form of an eye drop.

31. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 23, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid sodium salt is about 0.2 w/v %.

32. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 31, wherein the concentration of the tyloxapol is about 0.3 w/v %.

33. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 32, wherein the formulation further includes one or more additives selected from the group consisting of a preservative, buffer, thickener, stabilizer, chelating agent, and pH controlling agent.

34. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 33, wherein said preservative is benzalkonium chloride; wherein said buffer is boric acid and/or sodium borate; wherein said thickener is polyvinylpyrrolidone; wherein said stabilizer is sodium sulfite; wherein said chelating agent is sodium edetate; and wherein said pH controlling agent is sodium hydroxide.

35. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 34, wherein said liquid preparation is in the form of an eye drop.

36. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 31, wherein the concentration of the tyloxapol is about 0.02 w/v %.

37. (Currently amended) The aqueous liquid preparation according to claim 36, wherein the formulation further includes one or more additives selected from the group consisting of a preservative, buffer, thickener, stabilizer, chelating agent, and pH controlling agent.

38. (Previously presented) The aqueous liquid preparation according to claim 37, wherein said preservative is benzalkonium chloride; wherein said buffer is boric acid and/or sodium borate; wherein said thickener is polyvinylpyrrolidone; wherein said chelating agent is sodium edetate; and wherein said pH controlling agent is sodium hydroxide.

39. (Previously presented) A method for stabilizing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof in an aqueous liquid preparation, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof.

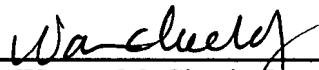
40. (Previously presented) A method for inhibiting decrease in preservative effect of a preservative in an aqueous liquid preparation of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof and a preservative.

REMARKS

Claim 37 has been amended to correct an inadvertent omission.
Favorable action on the merits is solicited.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By: 
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
April 3, 2007

150/1614



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : Confirmation No. 1756

Shirou SAWA et al. : Attorney Docket No. 2005_0232A

Serial No. 10/525,006 : Group Art Unit 1615

Filed March 28, 2005 : Examiner Not Yet Assigned

AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING
2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC
ACID

Mail Stop: AMENDMENT

PATENT OFFICE FEE TRANSMITTAL FORM

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
FEE FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
ACCOUNT NO. 23-0975.

1 Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
1 Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Attached hereto is a check in the amount of **\$100.00** to cover Patent Office fees relating to filing the following attached papers:

Additional Claims Fee Transmittal Letter

Excess of Twenty **\$100.00**

Independent \$

Multiple Dependent Fee \$

A duplicate copy of this paper is being submitted for use in the Accounting Division, Office of Finance.

The Commissioner is authorized to charge any deficiency or to credit any overpayment associated with this communication to Deposit Account No. 23-0975, with the EXCEPTION of deficiencies in fees for multiple dependent claims in new applications.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By Warren M. Cheek, Jr.
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

03/23/2007 LLANDGRA 00000015 10525006

01 FC:1615 100.00 OP

WMC/dlk
WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P.
2033 K St., N.W., Suite 800
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
March 20, 2007

[Check No. 79468]



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : **Confirmation No. 1756**
 Shirou SAWA et al. : Attorney Docket No. 2005_0232A
 Serial No. 10/525,006 : Group Art Unit 1615
 Filed March 28, 2005 : Examiner **Not Yet Assigned**
 AQUEOUS LIQUID PREPARATION : **Mail Stop: Amendment**
 CONTAINING 2-AMINO-3-(4-
 BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
 TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
 FEE FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
 ACCOUNT NO. 23-0975.

ADDITIONAL CLAIMS FEE TRANSMITTAL LETTER

Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Transmitted herewith is an Amendment in the above-identified application. Additional fees required as a result of this Amendment are calculated as follows:

	SMALL ENTITY	or	LARGE ENTITY
Total Claims exceeding 20 (not already paid for): 2 x	(\$ 25 = \$)	or	(\$50 = \$100.00)
Indep. Claims exceeding 3 (not already paid for): x	(\$100 = \$)	or	(\$200 = \$)
<input type="checkbox"/> Multiple Dep. Claim(s) (if there previously were none): +	(\$180 = \$)	or	(\$360 = \$)
 Total Additional Fee =	 <u>\$</u>	 or	 <u>\$100.00</u>

- Small entity status of this application has been previously asserted.
- Small entity status of this application is established by the verified statement under 37 C.F.R. 1.9 and 1.27 which
 - is enclosed or
 - has been previously submitted.

A check in the amount of \$100.00 is enclosed.

Please charge Deposit Account No. 23-0975 the amount of \$ to cover additional fee. The Commissioner is authorized to charge any deficiency associated with this communication or to credit any overpayment to the Deposit Account. The original and two copies of this document are enclosed.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By Warren M. Cheek, Jr.
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
March 20, 2007



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : **Confirmation No. 1756**
Shirou SAWA et al. : Attorney Docket No. 2005_0232A
Serial No. 10/525,006 : Group Art Unit 1615
Filed March 28, 2005 : Examiner **Not Yet Assigned**
AQUEOUS LIQUID PREPARATION : **Mail Stop: Amendment**
CONTAINING 2-AMINO-3-(4-
BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
FEE FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
ACCOUNT NO. 23-0975.

SUPPLEMENTAL PRELIMINARY AMENDMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Please amend the above-identified application as follows:

Amendments to the Claims

1-18. (Cancelled)

19. (New) An aqueous liquid preparation comprising 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, and an alkyl aryl polyether alcohol type polymer or a polyethylene glycol fatty acid ester.

20. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 19, wherein the alkyl aryl polyether alcohol type polymer is tyloxapol;
wherein the concentration of the tyloxapol is selected from a range of about 0.01 w/v % to about 0.5 w/v %; and
wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof is selected from a range of about 0.01 to about 0.5 w/v %.

21. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 20, wherein the pharmacologically acceptable salt of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid is a sodium salt.

22. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 21, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid sodium salt is selected from a range of about 0.05 to about 0.2 w/v %.

23. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 22, wherein the concentration of the tyloxapol is selected from a range of about 0.01 w/v % to about 0.3 w/v %.

24. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 23, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid sodium salt is about 0.1 w/v %.

25. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 24, wherein the concentration of the tyloxapol is about 0.02 w/v %.

26. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 25, wherein the formulation further includes one or more additives selected from the group consisting of a preservative, buffer, thickener, stabilizer, chelating agent, and pH controlling agent.

27. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 26, wherein said preservative is benzalkonium chloride; wherein said buffer is boric acid and/or sodium borate; wherein said thickener is polyvinylpyrrolidone; wherein said stabilizer is sodium sulfite; wherein said chelating agent is sodium edetate; and wherein said pH controlling agent is sodium hydroxide.

28. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 27, wherein the pH is from about 7 to about 9.

29. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 28, wherein the pH is from about 7.5 to about 8.5.

30. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 27, wherein said liquid preparation is in the form of an eye drop.

31. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 23, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid sodium salt is about 0.2 w/v %.

32. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 31, wherein the concentration of the tyloxapol is about 0.3 w/v %.

33. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 32, wherein the formulation further includes one or more additives selected from the group consisting of a preservative, buffer, thickener, stabilizer, chelating agent, and pH controlling agent.

34. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 33, wherein said preservative is benzalkonium chloride; wherein said buffer is boric acid and/or sodium borate; wherein said thickener is polyvinylpyrrolidone; wherein said stabilizer is sodium sulfite; wherein said chelating agent is sodium edetate; and wherein said pH controlling agent is sodium hydroxide.

35. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 34, wherein said liquid preparation is in the form of an eye drop.

36. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 31, wherein the concentration of the tyloxapol is about 0.02 w/v %.

37. (New) The aqueous liquid according to claim 36, wherein the formulation further includes one or more additives selected from the group consisting of a preservative, buffer, thickener, stabilizer, chelating agent, and pH controlling agent.

38. (New) The aqueous liquid preparation according to claim 37, wherein said preservative is benzalkonium chloride; wherein said buffer is boric acid and/or sodium borate; wherein said thickener is polyvinylpyrrolidone; wherein said chelating agent is sodium edetate; and wherein said pH controlling agent is sodium hydroxide.

39. (New) A method for stabilizing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof in an aqueous liquid preparation, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof.

40. (New) A method for inhibiting decrease in preservative effect of a preservative in an aqueous liquid preparation of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof and a preservative.

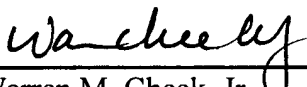
REMARKS

Claims 1-18 are cancelled without prejudice and new claims 19-40 are added. The new claims are supported by the original claims and the disclosure of the specification.

Favorable action on the merits is solicited.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By: 
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
March 20, 2007

PATENT APPLICATION FEE DETERMINATION RECORD
Effective December 8, 2004

Application or Docket Number

10/525006

CLAIMS AS FILED - PART I

SMALL ENTITY TYPE OR

OTHER THAN SMALL ENTITY

	(Column 1)	(Column 2)
U.S. NATIONAL STAGE FEES		
BASIC FEE	SMALL ENT. = \$ 150	LARGE ENT. = \$ 300
EXAMINATION FEE	Satisfies PCT Article 33(1)-(4) = \$ 50 / \$ 100	All other situations = \$ 100 / \$ 200
SEARCH FEE	U.S. is ISA = \$ 50 / \$ 100 ALL other countries = \$ 200 / \$ 400	All other situations = \$ 250 / \$ 500
FEE FOR EXTRA SPEC. PGS.	minus 100 =	/ 50 =
TOTAL CHARGEABLE CLAIMS	18 minus 20 =	
INDEPENDENT CLAIMS	5 minus 3 =	2
MULTIPLE DEPENDENT CLAIM PRESENT	<input type="checkbox"/>	

RATE	FEE
BASIC FEE	
EXAM. FEE	
SEARCH FEE	
X \$ 125 =	
X \$ 25 =	
X \$ 100 =	
+ \$ 180 =	
TOTAL	

RATE	FEE
BASIC FEE	300
EXAM. FEE	200
SEARCH FEE	400
X \$ 250 =	
X \$ 50 =	
X \$ 200 =	400
+ \$ 360 =	
TOTAL	

* If the difference in column 1 is less than zero, enter "0" in column 2

CLAIMS AS AMENDED - PART II

11/10/05

	(Column 1)	(Column 2)	(Column 3)
AMENDMENT A	CLAIMS REMAINING AFTER AMENDMENT	HIGHEST NUMBER PREVIOUSLY PAID FOR	PRESENT EXTRA
Total	* 18	Minus ** 18	=
Independent	* 5	Minus *** 3	=
FIRST PRESENTATION OF MULTIPLE DEPENDENT CLAIM <input type="checkbox"/>			

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 25 =	
X \$ 100 =	
+ \$ 180 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 50 =	
X \$ 200 =	
+ \$ 360 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

	(Column 1)	(Column 2)	(Column 3)
AMENDMENT B	CLAIMS REMAINING AFTER AMENDMENT	HIGHEST NUMBER PREVIOUSLY PAID FOR	PRESENT EXTRA
Total	*	Minus **	=
Independent	*	Minus ***	=
FIRST PRESENTATION OF MULTIPLE DEPENDENT CLAIM <input type="checkbox"/>			

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 25 =	
X \$ 100 =	
+ \$ 180 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 50 =	
X \$ 200 =	
+ \$ 360 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

* If the entry in column 1 is less than the entry in column 2, write "0" in column 3.
 ** If the "Highest Number Previously Paid For" IN THIS SPACE is less than "20", enter "20".
 *** If the "Highest Number Previously Paid For" IN THIS SPACE is less than "3", enter "3".
 The "Highest Number Previously Paid For" (Total or Independent) is the highest number found in the appropriate box in column 1.


UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

 UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
 United States Patent and Trademark Office
 Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 www.uspto.gov

U.S. APPLICATION NUMBER NO. 10/525,006	FIRST NAMED APPLICANT Shirou Sawa	ATTY. DOCKET NO. 2005_0232A
---	--------------------------------------	--------------------------------

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/JP04/00350

 513
 WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P.
 2033 K STREET N. W.
 SUITE 800
 WASHINGTON, DC 20006-1021

I.A. FILING DATE 01/16/2004	PRIORITY DATE 01/21/2003
--------------------------------	-----------------------------

CONFIRMATION NO. 1756
371 ACCEPTANCE LETTER


Date Mailed: 07/07/2005

NOTICE OF ACCEPTANCE OF APPLICATION UNDER 35 U.S.C 371 AND 37 CFR 1.495

The applicant is hereby advised that the United States Patent and Trademark Office in its capacity as a Designated / Elected Office (37 CFR 1.495), has determined that the above identified international application has met the requirements of 35 U.S.C. 371, and is ACCEPTED for national patentability examination in the United States Patent and Trademark Office.

The United States Application Number assigned to the application is shown above and the relevant dates are:

03/28/2005	03/28/2005
DATE OF RECEIPT OF 35 U.S.C. 371(c)(1), (c)(2) and (c)(4) REQUIREMENTS	DATE OF COMPLETION OF ALL 35 U.S.C. 371 REQUIREMENTS

A Filing Receipt (PTO-103X) will be issued for the present application in due course. **THE DATE APPEARING ON THE FILING RECEIPT AS THE " FILING DATE" IS THE DATE ON WHICH THE LAST OF THE 35 U.S.C. 371 (c)(1), (c)(2) and (c)(4) REQUIREMENTS HAS BEEN RECEIVED IN THE OFFICE. THIS DATE IS SHOWN ABOVE.** The filing date of the above identified application is the international filing date of the international application (Article 11(3) and 35 U.S.C. 363). Once the Filing Receipt has been received, send all correspondence to the Group Art Unit designated thereon.

The following items have been received:

- Copy of the International Application filed on 02/17/2005
- English Translation of the IA filed on 02/17/2005
- Copy of the International Search Report filed on 02/17/2005
- Preliminary Amendments filed on 02/17/2005
- Information Disclosure Statements filed on 02/17/2005
- Oath or Declaration filed on 03/28/2005
- Request for Immediate Examination filed on 02/17/2005
- U.S. Basic National Fees filed on 02/17/2005
- Priority Documents filed on 02/17/2005
- Power of Attorney filed on 03/28/2005

Applicant is reminded that any communications to the United States Patent and Trademark Office must be mailed to the address given in the heading and include the U.S. application no. shown above (37 CFR 1.5)

LAMONT M HUNTER

Telephone: (703) 308-9140 EXT 201

PART 3 - OFFICE COPY

FORM PCT/DO/EO/903 (371 Acceptance Notice)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of :
 Shirou SAWA et al. : **Mail Stop: PCT**
 Serial No. 10/525,006 ✓ : Attorney Docket No. 2005_0232A
 Filed February 17, 2005 :

AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING
 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID
**[Corresponding to PCT/JP2004/000350
 Filed January 16, 2004]**

SUPPLEMENTAL INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT

Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Pursuant to the provisions of 37 CFR 1.56, 1.97 and 1.98, Applicants request consideration of the references listed on attached form PTO-1449 and any additional information identified below in paragraph 3. A legible copy of each reference listed on the Form PTO-1449 is enclosed, except a copy is not provided for:

- each U.S. Patent and U.S. Patent application publication;
- each reference previously cited in the international application PCT/_____ ; and/or
- each reference previously cited in prior parent application Serial No. _____.

1a. This Information Disclosure Statement is submitted:

within three months of the filing date (or of entry into the National Stage) of the above-entitled application, or

before the mailing of a first Office Action on the merits or the mailing of a first Office Action after the filing of an RCE,

and thus no certification and/or fee is required.

1b. This Information Disclosure Statement is submitted

after the events of above paragraph 1a and prior to the mailing date of a final Office Action or a Notice of Allowance or an action which otherwise closes prosecution in the application, and thus:

(1) the certification of paragraph 2 below is provided, **or**

(2) the fee of \$180.00 specified in 37 CFR 1.17(p) is enclosed.

1c. This Information Disclosure Statement is submitted:

after the mailing date of a final Office Action or Notice of Allowance or action which otherwise closes prosecution in the application, and prior to payment of the issue fee, and thus:

the certification of paragraph 2 below is provided, and

the fee of \$180.00 specified in 37 CFR 1.17(p) is enclosed.

2. It is hereby certified

a. that each item of information contained in this Information Disclosure Statement was first cited in any communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of the Statement, or

b. that no item of information contained in the Information Disclosure Statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application and, to the knowledge of the person signing the certification after making reasonable inquiry, was known to any individual designated in §1.56(c) more than three months prior to the filing of the Statement.

3. Consideration of the following list of additional information (including any copending or abandoned U.S. application, prior uses and/or sales, etc.) is requested.
4. For each non-English language reference listed on the attached form PTO-1449, reference is made to:
- a. a full or partial English language translation submitted herewith,
 - b. a foreign patent office search report (in the English language) submitted herewith,
 - c. the concise explanation contained in the specification of the present application at page,
 - d. the concise explanation set forth in the attached English language abstract,
 - e. the concise explanation set forth below or on a separate sheet attached to the reference:
5. Enclosed are English language references corresponding to the foreign language references cited in the International Search Report and specification.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By Warren M. Cheek, Jr.
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
April 11, 2005

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT

FORM PTO 1449 (modified)

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
PATENT AND TRADEMARK OFFICE

LIST OF REFERENCES CITED BY APPLICANT(S)
(Use several sheets if necessary)

Date Submitted to PTO: April 11, 2005

ATTY DOCKET NO.
2005_0232A

SERIAL NO.
10/525,006

APPLICANT
Shirou SAWA et al.

FILING DATE
February 17, 2005

GROUP

U.S. PATENT DOCUMENTS

*EXAMINER INITIAL		DOCUMENT NUMBER	DATE	NAME	CLASS	SUBCLASS	FILING DATE IF APPROPRIATE
	AA	5,603,929	2/1997	Desai et al.			Corresponds to Ref AH
	AB	5,653,972	8/1997	Desai et al.			Corresponds to Ref AH
	AC	4,910,225	3/1990	Ogawa et al.			Corresponds to Ref AI
	AD	5,110,493	5/1992	Cherng-Chyi et al.			Corresponds to Ref AJ
	AE	6,383,471	5/2002	Chen et al.			Corresponds to Ref AK
	AF	4,045,576	8/1977	Welstead, Jr. et al.			Corresponds to Ref AM
	AG	4,683,242	7/1987	Poser			Corresponds to Ref AN

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

		DOCUMENT NUMBER	DATE	COUNTRY	CLASS	SUBCLASS	TRANSLATION YES NO.
	AH	9-503791	4/1997	JP			
	AI	2-124817	5/1990	JP			
	AJ	1-104023	4/1989	JP			
	AK	00/59475	10/2000	WO			
	AL	11-228404	8/1999	JP			Yes
	AM	5-223052	8/1993	JP			Abstract
	AN	62-126124	6/1987	JP			No
	AO						

OTHER DOCUMENT(S) (Including Author, Title, Date, Pertinent Pages, Etc.)

	AP	New Drugs in Japan, 2001, 2001 Edition, Published by Yakuji Nippo Ltd., May 11, 2001, pp. 27-29, and its English translation of the material portions.
	AQ	

EXAMINER

DATE CONSIDERED

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609; Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-228404
 (43)Date of publication of application : 24.08.1999

(51)Int.Cl. A61K 31/215
 A61K 9/08
 A61K 47/12
 A61K 47/16

(21)Application number : 10-169342 (71)Applicant : SENJU PHARMACEUT CO LTD
 (22)Date of filing : 02.06.1998 (72)Inventor : SAWA SHIRO
 OTORI SATOSHI

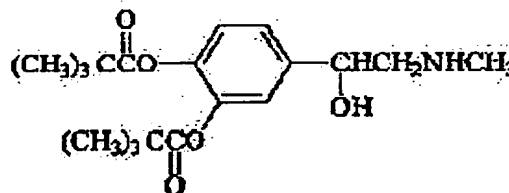
(30)Priority
 Priority number : 09362161 Priority date : 11.12.1997 Priority country : JP

(54) STABLE AQUEOUS EYE DROP

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject preparation having significantly improved stability of dipivefrin in the vicinity of physiological pH by formulating an aqueous eye drop comprising dipivefrin as an active ingredient with a specific component.

SOLUTION: This aqueous eye drop comprises dipivefrin of the formula or its salt as an active ingredient and contains a component selected from an amino acid, benzoic acid and nicotinic acid amide. Glutamic acid, lysine or the like is preferable as the amino acid. In the case of the amino acid, the concentration is preferably 0.1-0.5 (W/V)%. In the case of benzoic acid and nicotinic acid amide, the concentration is preferably 0.5 (W/V)%. The concentration of dipivefrin in the aqueous preparation is preferably 0.04-0.1 (W/V)%. Preferably the aqueous eye drop contains a component selected from a nonionic surfactant, a polyhydric alcohol, a water-soluble polymer and a neutral salt to more improve stability. A polyoxyethylene sorbitan monooleate or the like is preferable as the nonionic surfactant and glycerol or the like is preferable as the polyhydric alcohol.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]
 [Date of sending the examiner's decision of rejection]
 [Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
 [Date of final disposal for application]
 [Patent number]
 [Date of registration]
 [Number of appeal against examiner's decision of rejection]
 [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
 [Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Aqueous ophthalmic solutions which are the aqueous ophthalmic solutions which make an active principle dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, and are characterized by containing further the component of at least 1 chosen from the group which consists of amino acid, a benzoic acid, and nicotinamide.

[Claim 2] Aqueous ophthalmic solutions characterized by being the aqueous ophthalmic solutions which make an active principle dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, containing the component of at least 1 chosen from the group which consists of amino acid, a benzoic acid, and nicotinamide, and containing the component of at least 1 further chosen from the group which consists of a nonionic surfactant, polyhydric alcohol, a water soluble polymer, and neutral salt.

[Claim 3] Stable aqueous ophthalmic solutions characterized by being the aqueous drugs which make an active principle dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, containing epsilon-aminocaproic acid, and containing the component of at least 1 further chosen from the group which consists of a nonionic surfactant, polyhydric alcohol, a water soluble polymer, and neutral salt.

[Claim 4] Aqueous ophthalmic solutions of claim 2 which are what is chosen from the group which amino acid becomes from glutamic acid, a lysine, and a histidine.

[Claim 5] Claim 2 or 4 aqueous ophthalmic solutions which are what is chosen from the group which a nonionic surfactant becomes from polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, tyloxapol, and polyoxyl 40 stearate.

[Claim 6] Aqueous ophthalmic solutions of claim 3 which are what is chosen from the group which a nonionic surfactant becomes from polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, tyloxapol, and polyoxyl 40 stearate.

[Claim 7] Which aqueous ophthalmic solutions of claims 2, 4, and 5 which are what is chosen from the group which polyhydric alcohol becomes from propylene glycol, a glycerol, a sorbitol, and xylitol.

[Claim 8] Claim 3 or 6 aqueous ophthalmic solutions which are what is chosen from the group which polyhydric alcohol becomes from propylene glycol, a glycerol, a sorbitol, and xylitol.

[Claim 9] Which aqueous ophthalmic solutions of claims 2, 4, 5, and 7 which are what is chosen from the group which a water soluble polymer becomes from a polyvinyl pyrrolidone, the hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol, and a carboxymethyl cellulose.

[Claim 10] Which aqueous ophthalmic solutions of claims 3, 6, and 8 which are what is chosen from the group which a water soluble polymer becomes from a polyvinyl pyrrolidone, the hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol, and a carboxymethyl cellulose.

[Claim 11] Claim 2 whose neutral salt is what is chosen from the group which consists of a sodium chloride, a calcium chloride, a magnesium chloride, a sodium sulfate, a calcium sulfate, magnesium sulfate, a sodium nitrate, a calcium nitrate, and a magnesium nitrate thru/or which 10 aqueous ophthalmic solutions.

[Claim 12] Claim 1 whose pH is 3.5-8.5 thru/or which 11 aqueous ophthalmic solutions.

[Claim 13] Claim 1 whose concentration of dipivefrin is 0.01 - 1.0 W/V% thru/or which 12 aqueous ophthalmic solutions.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPJ are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

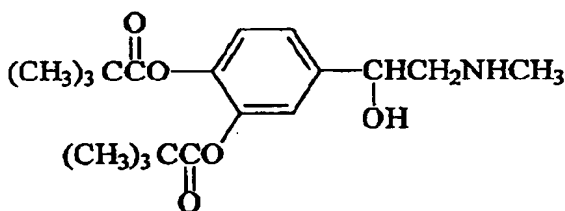
[0001]

[Field of the Invention] This invention is aqueous ophthalmic solutions which use as a principal component dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, and relates to the aqueous ophthalmic solutions with which the stability of dipivefrin is improved.

[0002]

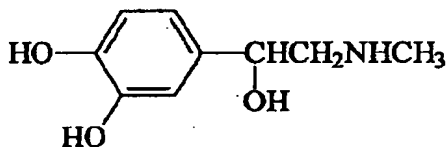
[Description of the Prior Art] Dipivefrin (Dipivefrin) is formula: [0003].

[Formula 1]



[0004] It is compound [which is come out of and expressed], i.e., (**)-2-methylamino-1-[3 and 4-screw (pivaloyloxy) phenyl], ethanol, and is epinephrine: [0005].

[Formula 2]



[0006] It is used for antiglaucoma ophthalmic solutions as a ** prodrug. That is, pivaloyl esterification of the two phenolic hydroxyl groups of epinephrine is carried out, and both dipivefrin is excellent in cornea permeability, when instillation administration is carried out as compared with epinephrine, since lipophilicity is high. After penetrating a cornea, dipivefrin is changed into the epinephrine which is active metabolite by hydrolysis, and does so a curative effect with the epinephrine effective in open-angle glaucoma, hypertonia-bulbi glaucoma, etc. produced in this way. For this reason, dipivefrin also has few side effects, and expresses a curative effect with low concentration as compared with epinephrine, and it is known as useful drugs.

[0007] However, the present condition is that dipivefrin has only the pharmaceutical preparation of 2 agent nature which consists of a freeze-drying object and a solution as dipivefrin pharmaceutical preparation which is easy to receive hydrolysis, and is marketed in Japan in the water solution since it is very unstable. Although the pharmaceutical preparation of this 2 agent nature has the advantage that it is stable in the usual preservation conditions, it needs preparation of the drugs by mixing a freeze-drying object and a solution before the beginning of using, and has resulted in it being not only inconvenient, but avoiding mixing of dust, bacteria, etc. as much as possible, and forcing a patient careful cautions. Moreover, after the dissolution cannot deny a possibility the point that it is necessary to use up promptly since it is unstable is not only also inconvenient, but that it may use the pharmaceutical preparation after degradation accidentally.

[0008] Since it is such, as for dipivefrin ophthalmic solutions, it is desirable to consider as the gestalt of the water-soluble agent of stable 1 agent nature as much as possible, and the aqueous pharmaceutical preparation of 1 agent nature is used actually overseas. However, since the aqueous pharmaceutical preparation of this 1 agent nature has pH far lower than physiological pH range called the need [of maintaining the stability of dipivefrin] top pH 3, eye stimulative is strong. Since this stimulus served as a burden to a patient, it was by no means desirable for the patient.

[0009]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In such a background, development of the dipivefrin aqueous pharmaceutical preparation of 1 agent nature with a stimulus stable fewer moreover was desired. This invention is aqueous ophthalmic solutions which use dipivefrin as a principal component, and aims at offering the aqueous ophthalmic solutions which made the stability of dipivefrin improve intentionally [near the physiological pH].

[0010]

[Means for Solving the Problem] this invention person found out that the stability of dipivefrin was notably improved in the water solution containing amino acid, a benzoic acid, or nicotinamide. Moreover, that much more stabilization is obtained also found out by making these solutions contain a nonionic surfactant, polyhydric alcohol, a water soluble polymer, or neutral salt further.

Furthermore, a header and this invention were completed for extent of these stabilization being what is sufficient for enabling commercial production of the 1 agent nature ophthalmic solutions of dipivefrin.

[0011] That is, this invention is aqueous ophthalmic solutions which make an active principle dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, and offers the aqueous ophthalmic solutions characterized by containing further the component of at least 1 chosen from the group which consists of amino acid, a benzoic acid, and nicotinamide.

[0012]

[The mode of implementation of invention] As a salt permitted like pharmaceuticals of dipivefrin, organic-acid salts, such as inorganic-acid salts, such as a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a nitric acid, and a phosphoric acid, a formic acid, an acetic acid, a tartaric acid, a lactic acid, a citric acid, a fumaric acid, a maleic acid, a succinic acid, methanesulfonic acid, ethane sulfonic acid, and benzenesulfonic acid, can be mentioned, for example.

[0013] When using amino acid for this invention, they may be known various amino acid. As desirable amino acid, epsilon-aminocaproic acid, glutamic acid, a lysine, and a histidine are mentioned especially. In making the aqueous ophthalmic solutions of this invention contain amino acid, these very thing may be added and they may be added in the form of a salt. As such a salt, although sodium glutamate, lysine hydrochloride, a histidine hydrochloride, etc. are mentioned, for example, it is not limited to these. Although considering as 0.01 - 1 W/V% is desirable as for the concentration and it is desirable especially to consider as 0.05 - 0.5 W/V% when using amino acid, it is not necessarily limited to these. Moreover, although it is desirable to consider as 0.01-1- /V% as for the concentration and it is desirable especially to consider as 0.1 - 0.5 W/V% when using a benzoic acid, it is not necessarily limited to these. Although it is desirable to consider as 0.01-1- /V% as for the concentration and it is desirable especially to consider as 0.1 - 0.5 W/V% when using nicotinamide, it is not necessarily limited to these.

[0014] In this invention, although satisfactory stabilization is attained by content of amino acid, a benzoic acid, or nicotinamide, it is much more desirable to improvement in stability to make the component of at least 1 chosen as this from the group which consists of a nonionic surfactant, polyhydric alcohol, a water soluble polymer, and neutral salt further contain.

[0015] The nonionic surfactants to be used may be known various nonionic surfactants. As a desirable nonionic surfactant, polyoxyethylene sorbitan monooleate (polysorbate 80), polyoxyethylene hydrogenated castor oil, tyloxapol (Tyloxapol; the 23rd edition of United States Pharmacopeia), polyoxyl 40 stearate, etc. are mentioned especially. Although considering as 0.01 - 10 W/V% is desirable, considering as 0.05 - 5 W/V% is still more desirable as for the content of a nonionic surfactant and it is desirable especially to consider as 2W [0.1-]/V%, it is not necessarily limited to these.

[0016] The polyhydric alcohol to be used may be known various things. As desirable polyhydric alcohol, propylene glycol, a glycerol, a sorbitol, and xylitol are mentioned especially. Moreover, although considering as 0.1 - 5 W/V% is desirable as for the concentration of the polyhydric alcohol to be used and it is desirable especially to consider as 0.3 - 3 W/V%, it is not necessarily limited to these.

[0017] Although the water soluble polymers to be used may be known various things, as a desirable example, a polyvinyl pyrrolidone, the hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol, a carboxymethyl cellulose, etc. are mentioned especially. Although considering as 0.1 - 5 W/V% is desirable as for the concentration of the water soluble polymer to be used and it is desirable especially to consider as 0.3 - 3 W/V%, it is not necessarily limited to these.

[0018] The neutral salt to be used is a neutral salt made from strong acid and a strong base. As desirable neutral salt, a sodium chloride, a calcium chloride, a magnesium chloride, a sodium sulfate, a calcium sulfate, magnesium sulfate, a sodium nitrate, a calcium nitrate, and a magnesium nitrate are mentioned. Among these especially desirable things are a sodium chloride, a calcium chloride, a magnesium chloride, and magnesium sulfate. Although it is desirable especially to consider as 0.1 - 3 W/V% as for the concentration of the neutral salt to be used, it is not necessarily limited to this.

[0019] As pH of the aqueous ophthalmic solutions of this invention, it is desirable to consider as the range of 3.5-8.5, and it is desirable especially to consider as the range of 4-6. Since stabilization of dipivefrin can be attained according to this invention, as a result of being referred to as pH of the neutral range from the conventional 1 agent nature dipivefrin ophthalmic solutions, stimulative low pharmaceutical preparation can be offered.

[0020] As for the concentration of the dipivefrin in the aqueous pharmaceutical preparation of this invention, it is desirable to consider as 0.01 - 1.0 W/V% of range, and it is desirable especially to consider as 0.04 - 0.1 W/V% of range.

[0021] The aqueous ophthalmic solutions of this invention may add a buffer, a preservative, an isotonicizing agent, and pH regulator further if needed, and these will not be limited especially if used for the usual ophthalmic solutions.

[0022] As a buffer, an acetic acid, a phosphoric acid, boric acids, those salts, etc. can be mentioned, for example.

[0023] As the above-mentioned preservative, quaternary ammonium salt, such as acid, such as alcohols, such as phenol nature matter, such as a phenol, cresol, and a paraoxybenzoic acid, chlorobutanol, and propylene glycol (this functions also as a stabilizing agent in this invention as above-mentioned), a benzoic acid (this also functions also as a stabilizing agent in this invention as above-mentioned), and a dehydroacetic acid, or salts of those, a benzalkonium chloride, and benzethonium chloride, a thimerosal, etc. can be mentioned, for example.

[0024] As an isotonicizing agent, a sodium chloride (it functions also as a stabilizing agent), a boric acid, a borax, a glycerol, a glucose, a mannitol, etc. can be used.

[0025]

[Example] Although an example and the example of an experiment are given to below and this invention is explained to it still more concretely, it does not mean that this invention is limited to these examples.

[0026] <Example 1 of an experiment> The pharmaceutical preparation of examples 1-6 was prepared by adding dipivefrin hydrochloride after dissolving epsilon-aminocaproic acid (0.5g), sodium glutamate (0.5g), lysine hydrochloride (0.5g), a histidine hydrochloride (0.5g), a benzoic acid (0.3g), or nicotinamide (0.5g) in sterile purified water, as shown in the following table 1, adding sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or a sodium hydroxide, and setting the whole quantity to 100ml. pH was set to 5.0. Since these additives had buffer capacity in the pH5 neighborhood, otherwise, the buffer was not added. On the other hand, since pH of a solution fell when decomposition generates an acid, dipivefrin hydrochloride added the sodium acetate usually used as a buffer to the pharmaceutical preparation of the example 1 of a comparison, and prepared the same dipivefrin hydrochloride water solution (pH5.0) as the above.

[0027]

[Table 1]

処方	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
塩酸ジピペフリン	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
酢酸ナトリウム	500mg	—	—	—	—	—	—
ε-アミノカプロン酸	—	500mg	—	—	—	—	—
グルタミン酸ナトリウム	—	—	500mg	—	—	—	—
塩酸リジン	—	—	—	500mg	—	—	—
塩酸ヒスチジン	—	—	—	—	500mg	—	—
安息香酸	—	—	—	—	—	300mg	—
ニコチン酸アミド	—	—	—	—	—	—	500mg
塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
滅菌精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
全量	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

[0028] Glass ampul was filled up with these and pH and the dipivefrin hydrochloride content of each pharmaceutical preparation were measured after saving at 25 degrees C, 40 degrees C, and 60 degrees C. HPLC performed measurement of dipivefrin hydrochloride. The survival rate (100% of initial value) of the dipivefrin hydrochloride after saving under a monograph affair and pH of pharmaceutical preparation are shown in Table 2.

[0029]

[Table 2]

処方	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
製造時 残存率	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
pH	5.02	4.99	5.04	5.36	4.95	5.04	5.07
60°C-1週 残存率	75.2	83.7	83.4	82.1	84.2	88.3	88.2
pH	4.99	4.99	5.03	4.47	4.93	5.04	4.82
60°C-2週 残存率	61.6	66.4	72.4	72.6	68.2	68.6	80.9
pH	4.88	4.98	4.89	4.20	4.80	4.82	4.60
40°C-1ヵ月 残存率	80.8	88.9	88.4	—	—	87.2	89.6
pH	4.94	4.91	4.90	—	—	4.91	4.73
40°C-2ヵ月 残存率	58.3	75.1	78.6	—	—	87.9	81.1
pH	4.92	4.92	4.98	—	—	4.85	4.62
40°C-3ヵ月 残存率	54.1	62.4	67.2	—	—	82.5	74.0
pH	4.93	4.98	4.96	—	—	4.86	4.60
25°C-1ヵ月 残存率	95.8	98.8	98.2	—	—	98.7	97.4
pH	4.92	4.91	4.98	—	—	5.03	4.91
25°C-3ヵ月 残存率	88.4	94.4	92.2	—	—	95.0	90.7
pH	5.03	4.99	5.04	—	—	5.00	4.86

[0030] As compared with the dipivefrin survival rate of the example 1 of a comparison, the survival rate is highly maintained for any example containing various amino acid, a benzoic acid, or nicotinamide, and the remarkable stabilization by these addition was checked over the examined total-temperature range so that clearly from Table 2.

[0031] <Example 2 of an experiment> The pharmaceutical preparation of examples 7-13 was prepared by adding dipivefrin hydrochloride after dissolving a sodium chloride (3 or 0.4g), propylene glycol (1g), tyloxapol (1 or 0.3g), or a polyvinyl pyrrolidone (1g) in the solution containing epsilon-aminocaproic acid (0.5g) and sodium glutamate (0.3g), as shown in the next table 3, adding sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or a sodium hydroxide, and setting the whole quantity to 100ml. pH was set to 4.5. the dipivefrin hydrochloride water solution (pH4.5) same except containing only epsilon-aminocaproic acid and sodium glutamate as an additive for a comparison as the above — the example 2 of a comparison and the example 3 of a comparison were prepared, respectively.

[0032]

[Table 3]

処方	比較例	実施例	実施例	実施例	比較例	実施例	実施例	実施例	実施例
	2	7	8	9	3	10	11	12	13
塩酸ジピペフリン	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
ε-アミノカプロン酸	500mg	500mg	500mg	500mg	—	—	—	—	—
グルタミン酸ナトリウム	—	—	—	—	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg
塩化ナトリウム	—	3000mg	400mg	—	—	—	400mg	—	—
プロピレングリコール	—	—	1000mg	—	—	1000mg	1000mg	—	—
チロキサポール	—	—	—	1000mg	—	—	—	300mg	—
ポリピニルピロリドン	—	—	—	—	—	—	—	—	1000mg
塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
滅菌精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
全量	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5

[0033] Glass ampul was filled up with these and a dipivefrin hydrochloride content and pH of pharmaceutical preparation were measured after saving at 40 and 60 degrees C. A result is shown in the next table 4.

[0034]

[Table 4]

処方		比較例	実施例	実施例	実施例	比較例	実施例	実施例	実施例	実施例
		2	7	8	9	3	10	11	12	13
製造時	残存率	100.0	100.0	10.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	pH	4.50	4.52	4.53	4.52	4.8	4.51	4.47	4.47	4.51
60°C-1週	残存率	90.6	95.2	92.1	93.9	88.3	94.4	95.0	91.9	93.3
	pH	4.47	4.48	4.47	4.48	4.47	4.47	4.48	4.48	4.46
60°C-2週	残存率	82.2	86.2	86.1	85.4	75.0	85.5	86.3	80.8	84.9
	pH	4.45	4.44	4.47	4.43	4.47	4.52	4.58	4.43	4.44
40°C-1ヵ月	残存率	91.9	91.7	92.8	93.9	92.2	95.3	95.4	94.7	95.3
	pH	4.47	4.47	4.46	4.47	4.41	4.44	4.44	4.36	4.47
40°C-2ヵ月	残存率	86.1	87.4	88.1	89.5	84.2	89.7	89.8	88.9	90.0
	pH	4.52	4.54	4.50	4.56	4.39	4.42	4.46	4.34	4.44
25°C-1ヵ月	残存率	96.4	96.9	96.7	97.5	99.0	98.5	100.2	98.8	99.1
	pH	4.48	4.47	4.46	4.48	4.41	4.41	4.51	4.39	4.43

[0035] Stabilization of dipivefrin hydrochloride was seen by adding a sodium chloride, propylene glycol, tyloxapol, or a polyvinyl pyrrolidone in the solution of the dipivefrin hydrochloride containing epsilon-aminocaproic acid or sodium glutamate so that clearly from Table 4. As a result of predicting chemical stability based on the kinetics generally performed about the case where various additives are especially added to this using sodium glutamate, in 15 degrees C, it was predicted that the preservation for about two years was possible. This stability enables commercial production of 1 agent nature ophthalmic solutions.

[0036] (Pharmaceutical preparation example 1) Dipivefrin hydrochloride was dissolved in this after dissolving the following basis component in sterile purified water, sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or the sodium hydroxide was added, pH was set to 4.5, sterile purified water was added, and the whole quantity was set to 100mL(s).

[0037]

Dipivefrin hydrochloride [..... 0.4g benzalkonium chloride / 0.005g hydrochloric acid or sodium hydroxide / ... Optimum dose sterile purified water / Optimum dose whole quantity / 100mL[0038]] 0.1g sodium glutamate 0.3g propylene glycol 1.0g sodium chloride (Pharmaceutical preparation example 2) Dipivefrin hydrochloride was dissolved in this after dissolving the following basis component in sterile purified water, sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or the sodium hydroxide was added, pH was set to 4.5, sterile purified water was added, and the whole quantity was set to 100mL (s).

[0039]

Dipivefrin hydrochloride [..... 0.9g benzalkonium chloride / 0.005g hydrochloric acid or sodium hydroxide / ... Optimum dose sterile purified water / Optimum dose whole quantity / 100mL[0040]] 0.1g sodium glutamate 0.3g tyloxapol 0.3g sodium chloride (Pharmaceutical preparation example 3) Dipivefrin hydrochloride was dissolved in this after dissolving the following basis component in sterile purified water, sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or the sodium hydroxide was added, pH was set to 4.5, sterile purified water was added, and the whole quantity was set to 100mL(s).

[0041]

Dipivefrin hydrochloride [..... 0.005g epsilon-aminocaproic acid / 0.5g hydrochloric acid or sodium hydroxide / ... Optimum dose sterile purified water / Optimum dose whole quantity / 100mL[0042]] 0.1g propylene glycol 1.0g sodium chloride 4.0g benzalkonium chloride (Pharmaceutical preparation example 4) Dipivefrin hydrochloride was dissolved in this after dissolving the following basis component in sterile purified water, a small amount of hydrochloric acid or sodium hydroxide was added, pH was set to 4.5, sterile purified water was added, and the whole quantity was set to 100mL(s).

[0043]

Dipivefrin hydrochloride [..... 1.0g concentrated glycerin / 1.5g benzalkonium chloride / 0.005g hydrochloric acid or sodium hydroxide / ... Optimum dose sterile purified water / Optimum dose whole quantity / 100mL[0044]] 0.1g monosodium glutamate ... 0.1g propylene glycol 0.5g polyvinyl pyrrolidone

[Effect of the Invention] Since the ophthalmic solutions of this invention have pH by the side of neutrality more, there are few stimuli to an eye than the conventional 1 agent nature dipivefrin ophthalmic solutions of low pH. Moreover, in this invention, since stabilization of dipivefrin is attained, it becomes unnecessary for a such neutrality side pH to also adopt a 2 agent nature gestalt like the conventional 2 agent nature dipivefrin ophthalmic solutions, and it can cancel a patient's inconvenience and worries about contamination.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-228404

(43)公開日 平成11年(1999)8月24日

(51)Int.Cl. ⁹	識別記号	F I
A 6 1 K 31/215	ABL	A 6 1 K 31/215
9/08		9/08
47/12		47/12
47/16		47/16
		ABL
		V
		J
		J

審査請求 未請求 請求項の数13 F D (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平10-169342

(22)出願日 平成10年(1998)6月2日

(31)優先権主張番号 特願平9-362161

(32)優先日 平9(1997)12月11日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000199175

千寿製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

(72)発明者 澤 嗣郎

兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1-

105号

(72)発明者 大鳥 聡

兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1-

401号

(74)代理人 弁理士 早坂 巧

(54)【発明の名称】 安定な水性点眼剤

(57)【要約】

【課題】 ジピペフリンを主成分とする水性点眼剤であって、生理的pH近くにおいてジピペフリンの安定性を有意に改善させた水性点眼剤を提供すること。

【解決手段】 ジピペフリンまたはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする水性点眼剤であって、アミノ酸、安息香酸及びニコチン酸アミドよりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を更に含有することを特徴とする、水性点眼剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】ジピベフリンまたはその薬剂的に許容される塩を有効成分とする水性点眼剤であって、アミノ酸、安息香酸及びニコチン酸アミドよりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を更に含有することを特徴とする、水性点眼剤。

【請求項2】ジピベフリンまたはその薬剂的に許容される塩を有効成分とする水性点眼剤であって、アミノ酸、安息香酸及びニコチン酸アミドよりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を含有し、更に、非イオン性界面活性剤、多価アルコール、水溶性高分子及び中性塩類よりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を含有することを特徴とする、水性点眼剤。

【請求項3】ジピベフリンまたはその薬剂的に許容される塩を有効成分とする水性薬剤であって、 ϵ -アミノカプロン酸を含有し、更に、非イオン性界面活性剤、多価アルコール、水溶性高分子及び中性塩類よりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を含有することを特徴とする、安定化された水性点眼剤。

【請求項4】アミノ酸が、グルタミン酸、リジン及びヒスチジンよりなる群より選ばれるものである、請求項2の水溶性点眼剤。

【請求項5】非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びチロキサポール及びステアリン酸ポリオキシル40よりなる群より選ばれるものである、請求項2又は4の水溶性点眼剤。

【請求項6】非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びチロキサポール及びステアリン酸ポリオキシル40よりなる群より選ばれるものである、請求項3の水溶性点眼剤。

【請求項7】多価アルコールが、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール及びキシリトールよりなる群より選ばれるものである、請求項2、4及び5の何

れかの水性点眼剤。

【請求項8】多価アルコールが、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール及びキシリトールよりなる群より選ばれるものである、請求項3又は6の水溶性点眼剤。

【請求項9】水溶性高分子が、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロースよりなる群より選ばれるものである、請求項2、4、5及び7の何れかの水性点眼剤。

【請求項10】水溶性高分子が、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロースよりなる群より選ばれるものである、請求項3、6及び8の何れかの水性点眼剤。

【請求項11】中性塩類が、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硝酸ナトリウム、硝酸カルシウム、硝酸マグネシウムよりなる群より選ばれるものである、請求項2乃至10の何れかの水性点眼剤。

【請求項12】pHが3.5~8.5である、請求項1乃至11の何れかの水性点眼剤。

【請求項13】ジピベフリンの濃度が0.01~1.0 W/V%である、請求項1乃至12の何れかの水性点眼剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

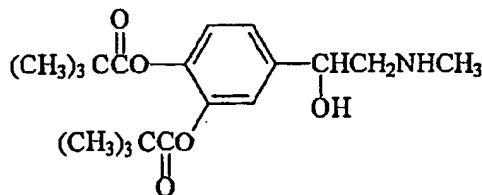
【発明の属する技術分野】本発明は、ジピベフリンまたはその薬剂的に許容される塩を主成分とする水性点眼剤であって、ジピベフリンの安定性が改善されている水性点眼剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】ジピベフリン(Dipivefrin)は式：

【0003】

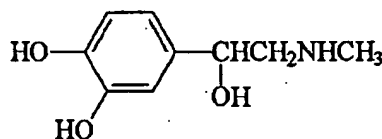
【化1】



【0004】で表される化合物、すなわち(±)-2-メチルアミノ-1-[3,4-ビス(ピバロイル-オキシ)フェニル]エタノールであり、エピネフリン：

【0005】

【化2】



【0006】のプロドラッグとして抗緑内障点眼剤に使

用されている。即ち、ジビペフリンは、エピネフリンの2個のフェノール性水酸基が共にピバロイルエステル化されておりエピネフリンに比して脂溶性が高いため、点眼投与した場合角膜透過性に優れている。角膜を透過した後、ジビペフリンは加水分解により活性代謝物であるエピネフリンに変換され、こうして生じたエピネフリンが開放隅角緑内障、高眼圧緑内障等に有効な治療効果を奏する。このため、ジビペフリンは、副作用も少なく、エピネフリンに比して低濃度で治療効果を現し、有用な薬剤として知られている。

【0007】しかしながら、ジビペフリンは、水溶液中で加水分解を受け易く、非常に不安定であるため、日本国内で市販されているジビペフリン製剤としては、凍結乾燥物と溶解液とからなる二剤性の製剤しかないのが現状である。この二剤性の製剤は、通常の保存条件において安定であるという利点があるものの、使用開始前に凍結乾燥物と溶解液とを混合することによる薬剤の調製を必要とし、単に不便であるのみならず、埃や細菌などの混入を極力避けるよう細心の注意を患者に強いる結果となっている。また、溶解後は不安定であるため速やかに使い切る必要があるという点も、不便であるのみならず、劣化後の製剤を誤って使用する虞が否定できない。

【0008】このようなことから、ジビペフリン点眼剤は極力安定な一剤性の水性剤の形態とすることが好ましく、現に海外では一剤性の水性製剤が使用されている。しかしながら、この一剤性の水性製剤は、ジビペフリンの安定性を維持する必要上pH3という、生理的pH範囲よりもはるかに低いpHを有しているため眼刺激性が強い。この刺激は患者への負担となるため、患者にとって決して好ましくなかった。

【0009】

【本発明が解決しようとする課題】このような背景において、刺激がより少なくしかも安定な一剤性のジビペフリン水性製剤の開発が望まれていた。本発明は、ジビペフリンを主成分とする水性点眼剤であって、生理的pH近くにおいてジビペフリンの安定性を有意に改善させた水性点眼剤を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者は、アミノ酸、安息香酸又はニコチン酸アミドを含有する水溶液中においてはジビペフリンの安定性が顕著に改善されることを見出した。また、これらの溶液に更に、非イオン性界面活性剤、多価アルコール、水溶性高分子又は中性塩を含有させることにより一層の安定化が得られることも見出した。更にこれらの安定化の程度が、ジビペフリンの一剤性点眼剤の製品化を可能にするに足るものであることを見出し、本発明を完成させた。

【0011】即ち本発明は、ジビペフリンまたはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする水性点眼剤であって、アミノ酸、安息香酸及びニコチン酸アミドよりな

る群より選ばれる少なくとも一の成分を更に含有することを特徴とする、水性点眼剤を提供する。

【0012】

【発明の実施の態様】ジビペフリンの薬剤学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸塩、ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸塩を挙げることができる。

【0013】本発明にアミノ酸を用いる場合、それは、既知の種々のアミノ酸であってよい。特に好ましいアミノ酸としては、 ϵ -アミノカプロン酸、グルタミン酸、リジン及びヒスチジンが挙げられる。アミノ酸を本発明の水性点眼剤に含有させるに当たっては、それら自体を添加してもよく、またそれらを塩の形で添加してもよい。そのような塩としては、例えばグルタミン酸ナトリウム、塩酸リジン、塩酸ヒスチジン等が挙げられるが、これらに限定されない。アミノ酸を用いる場合その濃度は、0.01~1W/V%とするのが好ましく、0.05~0.5W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。また安息香酸を用いる場合、その濃度は、0.01~1/V%とするのが好ましく、0.1~0.5W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。ニコチン酸アミドを用いる場合には、その濃度は、0.01~1/V%とするのが好ましく、0.1~0.5W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。

【0014】本発明においては、アミノ酸、安息香酸又はニコチン酸アミドの含有により、十分な安定化が図られるが、これに更に、非イオン性界面活性剤、多価アルコール、水溶性高分子及び中性塩類よりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を含有させることが安定性の向上に一層好ましい。

【0015】使用する非イオン性界面活性剤は、既知の種々の非イオン性界面活性剤であってよい。特に好ましい非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ポリソルベート80）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、チロキサポール（Tyloxapol;米国薬局方第23版）及びステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。非イオン性界面活性剤の含有量は、0.01~10W/V%とするのが好ましく、0.05~5W/V%とするのが更に好ましく、0.1~2W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。

【0016】使用する多価アルコールは、既知の種々のものであってよい。特に好ましい多価アルコールとしては、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール及びキシリトールが挙げられる。また使用する多価アルコールの濃度は、0.1~5W/V%とするのが好ましく、0.3~3W/V%とするのが特に好ましいが、必

ずしもこれらに限定されない。

【0017】使用する水溶性高分子は、既知の種々のものであってよいが、特に好ましい例としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロース等が挙げられる。使用する水溶性高分子の濃度は、0.1~5W/V%とするのが好ましく、0.3~3W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。

【0018】使用する中性塩は、強酸と強塩基とから作られる中性の塩である。好ましい中性塩としては、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硝酸ナトリウム、硝酸カルシウム及び硝酸マグネシウムが挙げられる。これらのうち特に好ましいのは塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び硫酸マグネシウムである。使用する中性塩の濃度は、0.1~3W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれに限定されない。

【0019】本発明の水溶性点眼剤のpHとしては、3.5~8.5の範囲とするのが好ましく、4~6の範囲とするのが特に好ましい。本発明によればジピペフリンの安定化が図れるため、従来の一剤性ジピペフリン点眼剤より中性の範囲のpHとすることができる結果、刺激性の低い製剤が提供できる。

【0020】本発明の水溶性製剤におけるジピペフリンの濃度は、0.01~1.0W/V%の範囲とするのが好ましく、0.04~0.1W/V%の範囲とするのが特に好ましい。

【0021】本発明の水溶性点眼剤は、必要に応じ、緩衝剤、保存剤、等張化剤、pH調整剤を更に加えても良く、これらは通常の点眼剤に使用されるものであれば特に限定されない。

【0022】緩衝剤としては、例えば、酢酸、リン酸、

ホウ酸及びそれらの塩等を挙げることができる。

【0023】上記保存剤としては、例えば、フェノール、クレゾール、パラオキシ安息香酸エステル等のフェノール性物質、クロロブタノール、プロピレングリコール（これは、上記の通り本発明において安定化剤としても機能する）等のアルコール類、安息香酸（これも、上記の通り本発明において安定化剤としても機能する）、デヒドロ酢酸等の酸性物質又はその塩類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の四級アンモニウム塩、チメロサル等を挙げることができる。

【0024】等張化剤としては、塩化ナトリウム（安定化剤としても機能する）、ホウ酸、ホウ砂、グリセリン、グルコース、マンニトール等を使用することができる。

【0025】

【実施例】以下に実施例及び実験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されることを意図しない。

【0026】<実験例1>下記の表1に示すようにε-アミノカブロン酸(0.5g)、グルタミン酸ナトリウム(0.5g)、塩酸リジン(0.5g)、塩酸ヒスチジン(0.5g)、安息香酸(0.3g)又はニコチン酸アミド(0.5g)を滅菌精製水に溶解後、塩酸ジピペフリンを加え、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えて全量を100mlとすることにより、実施例1~6の製剤を調製した。pHは5.0とした。これらの添加剤はpH5付近に緩衝能を持つため、他に緩衝剤は添加しなかった。一方、塩酸ジピペフリンは分解により酸を生成した場合、溶液のpHが低下するため、比較例1の製剤には、緩衝剤として通常用いられる酢酸ナトリウムを加えて、上記と同様の塩酸ジピペフリン水溶液(pH5.0)を調製した。

【0027】

【表1】

処方	比較例1	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
塩酸ジピペフリン	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
酢酸ナトリウム	500mg	—	—	—	—	—	—
ε-アミノカブロン酸	—	500mg	—	—	—	—	—
グルタミン酸ナトリウム	—	—	500mg	—	—	—	—
塩酸リジン	—	—	—	500mg	—	—	—
塩酸ヒスチジン	—	—	—	—	500mg	—	—
安息香酸	—	—	—	—	—	300mg	—
ニコチン酸アミド	—	—	—	—	—	—	500mg
塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
滅菌精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
全量	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

【0028】これらを、ガラスアンブルに充填し、25℃、40℃及び60℃に保存後、各製剤のpH及び塩酸ジピペフリン含量を測定した。塩酸ジピペフリンの測定

はHPLCにより行なった。各条件下に保存後の塩酸ジピペフリンの残存率(初期値100%)及び製剤のpHを表2に示す。

【0029】

【表2】

処方		比較例1	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
製造時	残存率	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	pH	5.02	4.99	5.04	5.36	4.95	5.04	5.07
60℃-1週	残存率	75.2	83.7	83.4	82.1	84.2	88.3	88.2
	pH	4.99	4.99	5.03	4.47	4.93	5.04	4.82
60℃-2週	残存率	61.6	66.4	72.4	72.6	68.2	68.6	80.9
	pH	4.88	4.98	4.89	4.20	4.80	4.82	4.60
40℃-1ヵ月	残存率	80.8	88.9	88.4	—	—	87.2	89.6
	pH	4.94	4.91	4.90	—	—	4.91	4.73
40℃-2ヵ月	残存率	58.3	75.1	78.6	—	—	87.9	81.1
	pH	4.92	4.92	4.98	—	—	4.85	4.62
40℃-3ヵ月	残存率	54.1	62.4	67.2	—	—	82.5	74.0
	pH	4.93	4.98	4.96	—	—	4.86	4.60
25℃-1ヵ月	残存率	95.8	98.8	98.2	—	—	98.7	97.4
	pH	4.92	4.91	4.98	—	—	5.03	4.91
25℃-3ヵ月	残存率	88.4	94.4	92.2	—	—	95.0	90.7
	pH	5.03	4.99	5.04	—	—	5.00	4.86

【0030】表2から明らかなように、比較例1のジベペフリン残存率に比して、各種アミノ酸、安息香酸又はニコチン酸アミドを含有する何れの実施例も、残存率が高く維持されており、試験した全温度範囲にわたってこれらの添加による顕著な安定化が確認された。

【0031】<実験例2>次の表3に示すようにε-アミノカプロン酸(0.5g)およびグルタミン酸ナトリウム(0.3g)を含有する溶液に、塩化ナトリウム(3あるいは0.4g)、プロピレングリコール(1g)、チロキサポール(1または0.3g)あるいはポ

リビニルピロリドン(1g)を溶解後、塩酸ジベペフリンを加え、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えて全量を100mlとすることにより、実施例7~13の製剤を調製した。pHは4.5とした。比較のため、添加物としてε-アミノカプロン酸およびグルタミン酸ナトリウムのみを含有する以外は上記と同様の塩酸ジベペフリン水溶液(pH4.5)、それぞれ比較例2及び比較例3、を調製した。

【0032】

【表3】

処方	比較例2	実施例7	実施例8	実施例9	比較例3	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13
塩酸ジベペフリン	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
ε-アミノカプロン酸	500mg	500mg	500mg	500mg	—	—	—	—	—
グルタミン酸ナトリウム	—	—	—	—	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg
塩化ナトリウム	—	3000mg	400mg	—	—	—	400mg	—	—
プロピレングリコール	—	—	1000mg	—	—	1000mg	1000mg	—	—
チロキサポール	—	—	—	1000mg	—	—	—	300mg	—
ポリビニルピロリドン	—	—	—	—	—	—	—	—	1000mg
塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
滅菌精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
全量	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5

【0033】これらを、ガラスアンプルに充填し、40及び60℃に保存後、塩酸ジベペフリン含量及び製剤のpHを測定した。結果を次の表4に示す。

【0034】

【表4】

処方		比較例 2	実施例 7	実施例 8	実施例 9	比較例 3	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13
製造時	残存率	100.0	100.0	10.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	pH	4.50	4.52	4.53	4.52	4.8	4.51	4.47	4.47	4.51
60°C-1週	残存率	90.6	95.2	92.1	93.9	88.3	94.4	95.0	91.9	93.3
	pH	4.47	4.48	4.47	4.48	4.47	4.47	4.48	4.48	4.46
60°C-2週	残存率	82.2	86.2	86.1	85.4	75.0	85.5	86.3	80.8	84.9
	pH	4.45	4.44	4.47	4.43	4.47	4.52	4.58	4.43	4.44
40°C-1ヵ月	残存率	91.9	91.7	92.8	93.9	92.2	95.3	95.4	94.7	95.3
	pH	4.47	4.47	4.46	4.47	4.41	4.44	4.44	4.36	4.47
40°C-2ヵ月	残存率	86.1	87.4	88.1	89.5	84.2	89.7	89.8	88.9	90.0
	pH	4.52	4.54	4.50	4.56	4.39	4.42	4.46	4.34	4.44
25°C-1ヵ月	残存率	96.4	96.9	96.7	97.5	99.0	98.5	100.2	98.8	99.1
	pH	4.48	4.47	4.46	4.48	4.41	4.41	4.51	4.39	4.43

【0035】表4から明らかなように、 ϵ -アミノカプロン酸又はグルタミン酸ナトリウムを含有する塩酸ジベフリンの溶液に、塩化ナトリウム、プロピレングリコール、チロキサール又はポリビニルピロリドンを添加することにより、塩酸ジベフリンの安定化が見られた。特に、グルタミン酸ナトリウムを用いこれに各種添加物を加えた場合につき、一般に行われる速度論に基づく化学的安定性の予測を行った結果、15°Cにおいて約2年間の保存が可能と予測された。この安定性は、一剤性点眼剤の製品化を可能にするものである。

【0036】(製剤実施例1)下記の基剤成分を滅菌精製水に溶解後、これに塩酸ジベフリンを溶解させ、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えてpHを4.5とし、滅菌精製水を加えて全量を100mLとした。

【0037】
 塩酸ジベフリン 0.1g
 グルタミン酸ナトリウム 0.3g
 プロピレングリコール 1.0g
 塩化ナトリウム 0.4g
 塩化ベンザルコニウム 0.005g
 塩酸又は水酸化ナトリウム 適量
 滅菌精製水 適量
 全量 100mL

【0038】(製剤実施例2)下記の基剤成分を滅菌精製水に溶解後、これに塩酸ジベフリンを溶解させ、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えてpHを4.5とし、滅菌精製水を加えて全量を100mLとした。

【0039】
 塩酸ジベフリン 0.1g
 グルタミン酸ナトリウム 0.3g
 チロキサール 0.3g
 塩化ナトリウム 0.9g

塩化ベンザルコニウム 0.005g
 塩酸又は水酸化ナトリウム 適量
 滅菌精製水 適量
 全量 100mL

【0040】(製剤実施例3)下記の基剤成分を滅菌精製水に溶解後、これに塩酸ジベフリンを溶解させ、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えてpHを4.5とし、滅菌精製水を加えて全量を100mLとした。

【0041】
 塩酸ジベフリン 0.1g
 プロピレングリコール 1.0g
 塩化ナトリウム 4.0g
 塩化ベンザルコニウム 0.005g
 ϵ -アミノカプロン酸 0.5g
 塩酸又は水酸化ナトリウム 適量
 滅菌精製水 適量
 全量 100mL

【0042】(製剤実施例4)下記の基剤成分を滅菌精製水に溶解後、これに塩酸ジベフリンを溶解させ、少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えてpHを4.5とし、滅菌精製水を加えて全量を100mLとした。

【0043】
 塩酸ジベフリン 0.1g
 グルタミン酸モノナトリウム 0.1g
 プロピレングリコール 0.5g
 ポリビニルピロリドン 1.0g
 濃グリセリン 1.5g
 塩化ベンザルコニウム 0.005g
 塩酸又は水酸化ナトリウム 適量
 滅菌精製水 適量
 全量 100mL

【0044】
 【発明の効果】本発明の点眼剤は、より中性側のpHを

有するため、従来の低pHの一剤性ジピペフリン点眼剤より眼に対する刺激が少ない。また本発明ではそのような中性側pHでもジピペフリンの安定化が図られている

ため、従来の二剤性ジピペフリン点眼剤のような二剤性形態を採用する必要がなくなり、患者の不便や汚染の心配を解消できる。

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-223052

(43)Date of publication of application : 31.08.1993

(51)Int.Cl.

F03B 13/14
H02K 7/18
H02K 17/42

(21)Application number : 04-056724

(71)Applicant : KANEMATSU ENG KK

(22)Date of filing : 06.02.1992

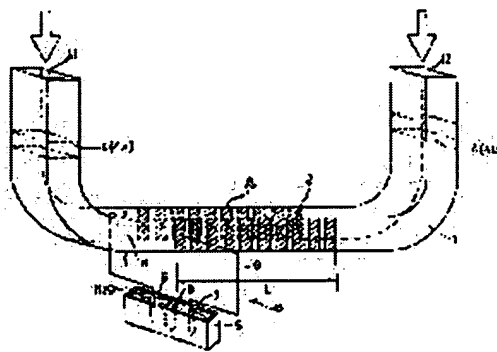
(72)Inventor : YAMAZAKI TAKASUKE
MATSUOKA JUNICHI
ISHIMURA AKIRA

(54) CURRENT GENERATOR UTILIZING WAVE ENERGY AND HYDROGEN GAS GENERATOR THEREWITH

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a current generator and a hydrogen gas generator utilizing wave energy, having a simple structure, capable of reducing the running cost, and capable of generating hydrogen gas with the generated current.

CONSTITUTION: A current generator A is provided with a U-shaped passage 1 arranged under the water, a fluid metal 2 such as mercury put in the U-shaped passage 1, a magnetic field generating means 3 surrounding the U-shaped passage 1, and a moving means 4 reciprocating the fluid metal 2 in the U-shaped passage 1 via the height difference of waves, and a current is generated by the reciprocating movement of the fluid metal 2 in the magnetic field by the magnetic field generating means 3. The current generated by the current generator A is fed to an electrolysis tank 5 to electrolyze water H₂O, and hydrogen gas H₂ is generated in a hydrogen gas generator B.



BEST AVAILABLE COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
F 0 3 B 13/14		7828-3H		
H 0 2 K 7/18	Z	6821-5H		
17/42		7254-5H		

審査請求 未請求 請求項の数3(全6頁)

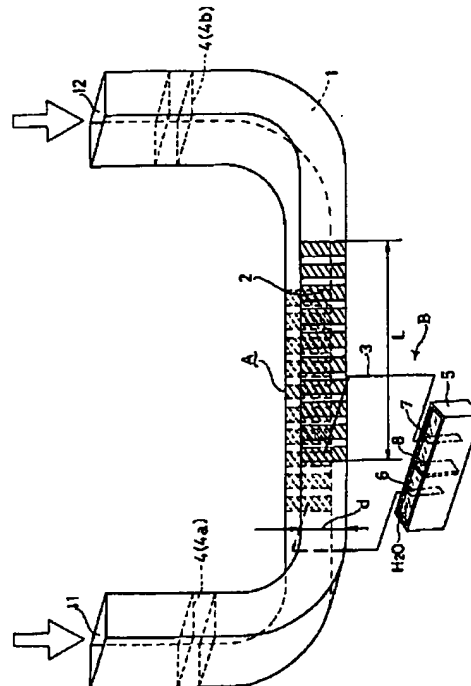
(21) 出願番号	特願平4-56724	(71) 出願人	000165343 兼松エンジニアリング株式会社 高知県高知市布師田3981番地7
(22) 出願日	平成4年(1992)2月6日	(72) 発明者	山崎 右 高知市上町4丁目11番5号
		(72) 発明者	松岡 順一 高知県高岡郡東津野村力石1449番地
		(72) 発明者	石村 章 高知市布師田3981番地7 兼松エンジニアリング株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 清原 義博

(54) 【発明の名称】 波浪エネルギーを利用した電流発生装置及びこの電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 構造が簡単でランニングコストの低減を図ることができ、発生された電流を用いて水から水素ガスを得ることができる波浪エネルギーを利用した電流発生装置及び水素ガス発生装置を提供する。

【構成】 水面S下に配置されたU字通路1と、このU字通路1内に配入された水銀等からなる流動性金属2と、このU字通路1を取り巻く磁場発生手段3と、波浪の高低差によって前記流動性金属2をU字通路1内で往復移動させる移動手段4とが備えられ、前記磁場発生手段3による磁場中での流動性金属2の往復移動によって電流を発生させる構成となされた電流発生装置Aである。また、この電流発生装置Aによって発生された電流が供受される電気分解槽5により水H₂Oを電気分解し、水素ガスH₂を発生させる水素ガス発生装置Bである。



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水面下に配置されたU字通路と、このU字通路内に配入された水銀等からなる流動性金属と、このU字通路を取り巻くように配設された磁場発生手段と、波浪の高低差によって前記流動性金属をU字通路内で往復移動させる移動手段とが備えられ、

前記磁場中での前記流動性金属の往復移動によって電流を発生させる構成となされたことを特徴とする波浪エネルギーを利用した電流発生装置。

【請求項2】 前記移動手段が、前記U字通路の両端開口部内に配入されたブースターからなる請求項1に記載の波浪エネルギーを利用した電流発生装置。

【請求項3】 請求項1又は請求項2に記載した電流発生装置によって発生された電流が供受される電気分解槽により水を電気分解し、水素ガスを発生させることを特徴とする電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、海あるいは湖等の水面に発生する波浪を利用して電流を発生させ、更にこの発生された電流による水の電気分解によって水素ガスを発生させ、引いては波のエネルギーの吸収により除波効果をも合わせ持つ波浪エネルギーを利用した電流発生装置及びこの電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、電流を発生する装置としては、水力発電装置や火力発電装置あるいは原子力発電装置等がある。また、エネルギー燃料としては、石油、石炭や天然ガス等の所謂化石燃料と称されるものが主に使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ところが、上記した各種発電装置は、大掛かりな装置が多く、設備投資が高くて、装置の構造も複雑なものであるといった問題点があった。また、前記した化石燃料と称される天然のエネルギーは、地下埋蔵量が限られているために、今後の生産供給において、不安定な要素を持つものであるといった問題点があった。

【0004】この発明の目的は、上記従来の問題点を解決することにあり、海あるいは湖等の水面に発生する波浪を利用して電流を発生することができ、しかも、構造が簡単でランニングコストの低減を図ることができ、更に、この発生された電流の用いて略無限に存在する水からエネルギー燃料としての水素ガスを得ることができ、このエネルギー燃料としての水素ガスを安定供給することができる波浪エネルギーを利用した電流発生装置及びこの電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置を提供することである。

【0005】

2

【課題を解決するための手段】この発明は、上記目的を達成するために、波浪エネルギーを利用した電流発生装置として、水面下に配置されたU字通路と、このU字通路内に配入された水銀等からなる流動性金属と、このU字通路を取り巻くように配設された磁場発生手段と、波浪の高低差によって前記流動性金属をU字通路内で往復移動させる移動手段とが備えられ、前記磁場中での前記流動性金属の往復移動によって電流を発生させる構成とした。更に、前記移動手段が、前記U字通路の両端開口部内に配入されたブースターからなるものとした。また、電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置として、前記した電流発生装置によって発生された電流が供受される電気分解槽により水を電気分解し、水素ガスを発生させるものとした。

【0006】

【作用】この発明の波浪エネルギーを利用した電流発生装置では、水面下に配置されたU字通路内の水銀等からなる流動性金属を磁場中で、波浪の高低差による移動手段の移動作用によって往復移動させることによって、ファラデーの電磁誘導の原理で電流が発生される。更に、前記した移動手段としてブースターを用いることによって、波浪の高低差を効率良く移動作用に変換することができ、U字通路内の水銀等の流動性金属の往復移動する流速が高速化され、変換効率が向上される。しかも、このブースターは、波浪の不規則性を平滑化して定常的な脈動とするとともに、波動の共振状態に近づくように、制御パラメータの設定を容易にとることができ、且つU字通路内の水銀等からなる流動性金属を海水等の外水と遮断して、安全性を保つ役目をする。

【0007】また、この発明の電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置では、前記のようにして発生された電流を電気分解槽に供受することによって、この電気分解槽内に貯水された水が電気分解され、水素ガスが発生される。この水素ガスは、主としてエネルギー燃料として使用される。このように、略無限に存在する水からエネルギー燃料としての水素ガスが得られるので、エネルギー燃料を安定供給することができる。

【0008】

【実施例】以下、この発明に係る波浪エネルギーを利用した電流発生装置及びこの電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置の実施例について、図面に基づいて説明する。図1はこの発明に係る波浪エネルギーを利用した電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置の一実施例を示す概略斜視図、図2はこの発明に係る波浪エネルギーを利用した電流発生装置が海水下に設置された一構造例を示す概略縦断面図、図3は図2の状態から海水の波浪の高低差が変化した状態を示す概略断面図、図4はこの発明の水素ガス発生装置における電気分解槽の一例を示す概略断面図、図5はこの発明に係る波浪エネルギーを利用した電流発生装置が海水下に設置された他の構造

3

例を示す概略縦断面図である。

【0009】この発明に係る波浪エネルギーを利用した電流発生装置Aは、図2に示すように、海水等の水面S下に配置されたU字通路1と、このU字通路1内に配入された水銀等からなる流動性金属2と、このU字通路1を取り巻くように配設された磁場発生手段3と、波浪の高低差によって前記した流動性金属2をU字通路1内で往復移動させる移動手段4とが備えられ、前記した磁場発生手段3による磁場中での流動性金属2の往復移動によって電流を発生させる構成となされている。この実施例では、移動手段4がプースター4a、4bからなるものについて、図示している。

【0010】前記したU字通路1は、この図2に示す実施例では、海面下に打設されたコンクリートK内に設けられており、このU字通路1の両端開口部11、12は、2段階に広がるように形成され、段部11a、11b及び12a、12bが設けられている。前記したプースター4a、4bは、その底面積がU字通路1の断面積より大きく形成されていて、このU字通路1の両端開口部11、12の第1の段部11a及び12a上に配入され、その銜部41がU字通路1の両端開口部11、12の第2の段部11b及び12b上に配入されるようになされている。このプースター4a、4bはU字通路1の両端開口部11、12に対して、密封した状態で、上下移動可能に配入されている。水銀等からなる流動性金属2が配入されるU字通路1の径dは、電磁気等からなる磁場発生手段3の内径よりもやや小さめとされ、この磁場発生手段3の長さLは、U字通路1内に配入された水銀等からなる流動性金属2の配入全長よりも、短くなされている。尚、U字通路1としては、図2に示すものに限らず、図1に示すような方形断面を有するU字管や断面円形のU字管等を使用してもよい。このU字通路1は、テレスコピック管とし、波長の変化に応じて伸縮可能とすることもできる。

【0011】この発明に係る水素ガス発生装置Bは前記した電流発生装置Aが備えられたものであって、図1に示すように、電流発生装置Aによって発生された電流が供受される電気分解槽5により水H₂Oを電気分解し、水素ガスH₂を発生させるものである。この電気分解槽5には、図4に示すように、陽極板6と陰極板7とが間隔を隔てて配入されていて、その中央部分にアスベスト隔膜8が電気分解槽5内を左右に分けるように配設されている。この電気分解槽5には、真水を貯水することが好ましく、この真水の場合は、電気分解の触媒として水酸化ナトリウム(NaOH)が混入される。また、電気分解槽5に海水を貯水してもよく、この場合は、特に電気分解の触媒は必要としない。

【0012】次に、上記した実施例の電流発生装置Aとこの電流発生装置Aが備えられた水素ガス発生装置Bの作用について説明する。まず、図2、図3に示すよう

4

に、海水等の波浪Hの高低が変化するに伴って、U字通路1の両端開口部11、12に配入された移動手段4を構成するプースター4a、4bがこれらの両端開口部11、12内で上下移動する。これらのプースター4a、4bの上下移動によって、U字通路1内に配入された水銀等からなる流動性金属2が負圧F1又はF2を受けて、U字通路1内を往復移動する。この負圧F1又はF2は、U字通路1の段面積よりプースター4a、4bの底面積が大きいので、数十～数百倍の圧力となって、負圧の小さい方のプースター4a又は4bにかかる。このことによって、負圧の小さい方のプースター4a又は4bはフロートとなっており自体の浮力とあわさって容易に上方へ移動されて水銀等からなる流動性金属2の往復移動の流速が高速化される。したがって、磁場発生手段3による磁場中における水銀等からなる流動性金属2の往復移動によって、ファラデーの電磁誘導の原理で発生する電流は大きくなる。

【0013】この電流が供受された水素ガス発生装置Bの電気分解槽5では、この電気分解槽内に貯水された水が電気分解され、陰極板7側に水素ガスH₂が発生される。この水素ガスH₂は、主としてエネルギー燃料として使用される。このように、略無限に存在する水からエネルギー燃料としての水素ガスH₂が得られるので、エネルギー燃料を安定供給することができる。しかも、前記したプースター4a、4bは、波浪の不規則性を平滑化して定常的な脈動とするとともに、波動の共振状態に近づくように、制御パラメータ(管長の伸縮、フロート上下動の制動、印加磁場強度等)の設定を容易にとることができ、且つU字通路内の水銀等からなる流動性金属を海水等の外水と遮断して、安全性を保つ役目をする。尚、電気分解槽5の陽極板6側には酸素O₂が発生するので、この酸素O₂も有効に利用することができる。

【0014】図5に示すのは、移動手段4を構成するプースター4a、4bに中空部42がそれぞれ設けられていて、浮力を大きくして、これらのプースター4a、4bが元の位置すなわち両端開口部11、12の最高部に戻り易くしている。更に、U字通路1の両端開口部11、12の近傍箇所に、大気開放用の枝管部(第2図部分拡大図参照)に切り替え弁を設けることによって、水銀等からなる流動性金属2に作用する負圧の大きさを調整するとともに、プースター4a、4bの上下移動をスムーズに行うことができるようにすることも可能である。

【0015】

【発明の効果】以上説明したように、この発明の波浪エネルギーを利用した電流発生装置は、水面下に配置されたU字通路と、このU字通路内に配入された水銀等からなる流動性金属と、このU字通路を取り巻くように配設された磁場発生手段と、波浪の高低差によって前記流動性金属をU字通路内で往復移動させる移動手段とが備え

られ、前記磁場中での前記流動性金属の往復移動によって電流を発生させる構成となされたものであるから、以下に述べる効果を奏する。すなわち、海あるいは湖等の水面に発生する波浪を利用して電流を発生することができ、しかも、構造が簡単でランニングコストの軽減を図ることができる。

【0016】更に、前記移動手段が、前記U字通路の両端開口部内に配入されたプースターからなるものでは、U字通路内における水銀等の流動性金属の往復移動の流速を高速化することができ、大きな電流を得ることができる。しかも、このプースターによって、波浪の不規則性を平滑化して定常的な脈動とすることができるとともに、波動の共振状態に近づくように、制御パラメータの設定を容易にとることができ、且つU字通路内の水銀等からなる流動性金属を海水等の外水と遮断して、安全性を保つことができる。消波効果も併せ持つ。

【0017】また、この電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置は、前記した電流発生装置によって発生された電流が供受される電気分解槽により水を電気分解し、水素ガスを発生させるものであるから、以下に述べる効果を奏する。すなわち、この電流の用いて略無限に存在する水からエネルギー燃料としての水素ガスを獲得することができ、このエネルギー燃料としての水素ガスを安定供給することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】この発明に係る波浪エネルギーを利用した電流発生装置が備えられた水素ガス発生装置の一実施例を示す概略斜視図である。

【図2】この発明に係る波浪エネルギーを利用した電流発生装置が海水下に設置された一構造例を示す概略縦断面図である。

【図3】図3の状態から海水の波浪の高低差が変化した状態を示す概略断面図である。

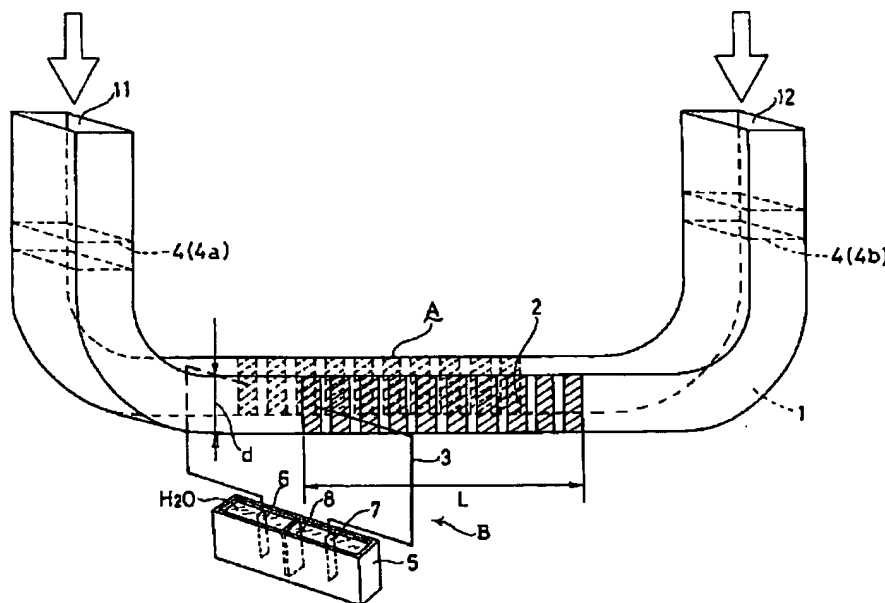
【図4】この発明の水素ガス発生装置における電気分解槽の一例を示す概略断面図である。

【図5】この発明に係る波浪エネルギーを利用した電流発生装置が海水下に設置された他の構造例を示す概略縦断面図である。

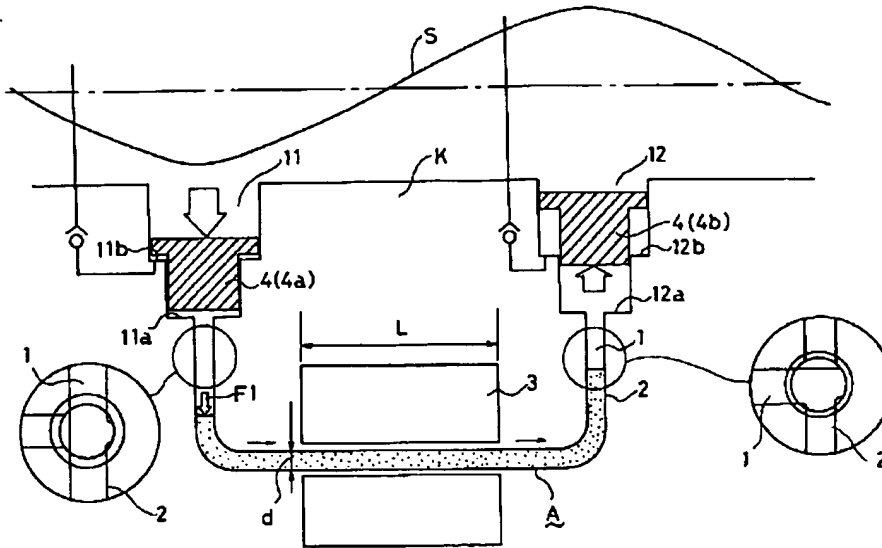
【符号の説明】

- A 電流発生装置
- B 水素ガス発生装置
- S 水面
- 1 U字通路
- 2 水銀等からなる流動性金属
- 3 磁場発生手段
- 4 移動手段
- 4 a, 4 b プースター
- 5 電気分解槽

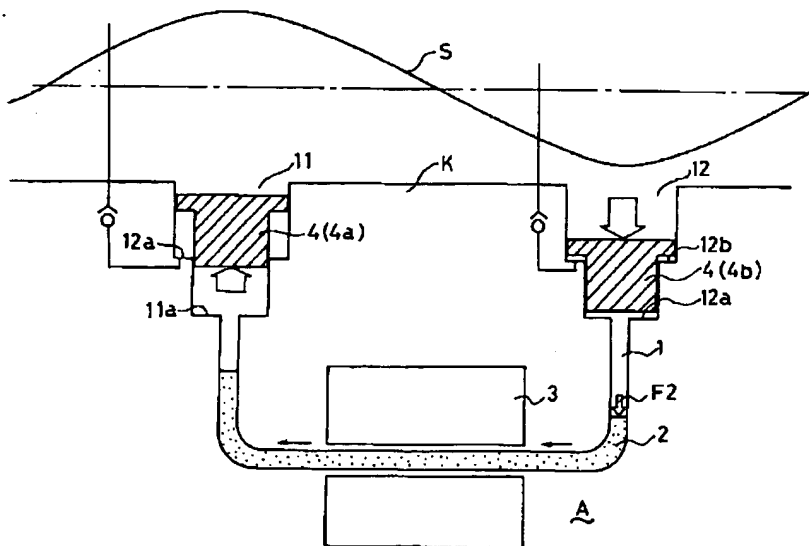
【図1】



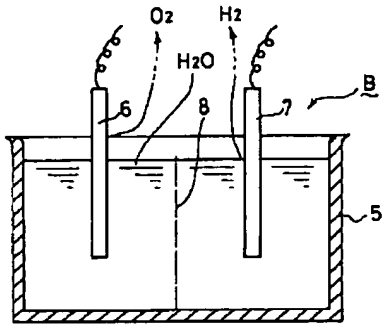
【図2】



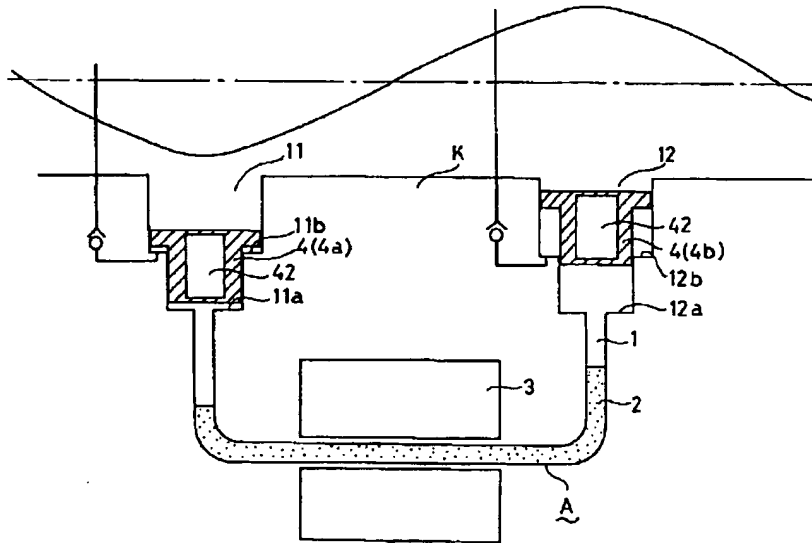
【図3】



【図4】



【図5】



⑫ 公開特許公報(A)

昭62-126124

⑬ Int.Cl.⁴ A 61 K 31/195 31/215 // C 07 C 101/447
 識別記号 AAH ABE
 庁内整理番号 7330-4C 7330-4C
 ⑭ 公開 昭和62年(1987)6月8日
 審査請求 未請求 発明の数 1 (全22頁)

⑮ 発明の名称 経皮投与用薬剤組成物

⑯ 特 願 昭61-256712

⑰ 出 願 昭61(1986)10月28日

優先権主張 ⑱1985年10月28日 ⑲米国(U S) ⑳792269

㉑ 発 明 者 リチャード・ジョー アメリカ合衆国バージニア州23229, リッチモンド, デ
ジ・ポーザー ナ・ドライブ 1601

㉒ 出 願 人 エイ・エッチ・ロビン アメリカ合衆国バージニア州23220, リッチモンド, カミ
ス・カンパニー・イン ングス・ドライブ 1407
コーポレーテッド

㉓ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外5名

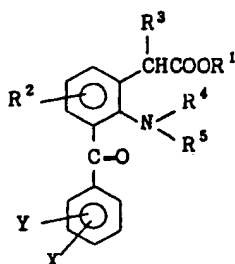
明 細 書

1. (発明の名称)

経皮投与用薬剤組成物

2. (特許請求の範囲)

(1) a) 次式:



(式中、

R¹ は水素原子、低級アルキル基または薬理
学上許容されうる陽イオンを表わし、

R² は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキ
ル基または低級アルコキシ基を表わし、

R³, R⁴ および R⁵ は水素原子または低級ア
ルキル基を表わし、

Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル

基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ト
リフルオロメチル基または低級アルキルチオ基
を表わし、

Yは水素原子、低級アルキル基、低級アルコ
キシ基、ニトロ基、またはトリフルオロメチル
基を表わす。)

て表わされる化合物およびその水和物から選択
される少なくとも1つの化合物:

および

b) これらの適当なキャリアー
とからなる生存動物への外用経皮剤に適する薬
剤組成物。

(2) 経皮剤がクリームであり、該クリームの pH
が 6.5 - 8.0 である特許請求の範囲第 1 項記載
の組成物。

(3) 経皮剤が有効成分吸蔵装置に包まれる特許請
求の範囲第 1 項記載の組成物。

(4) R¹ がナトリウムイオンである特許請求の範
囲第 1 項記載の組成物。

(5) 化合物が 2 - アミノ - 3 - ベンゾイルフェニ

- ル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (6) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (7) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-メトキシフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (8) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、ナトリウム塩、二水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (9) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、エチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (10) 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (11) 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (12) 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロペンゾイル)フェニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (13) 化合物が2-アミノ-3-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (14) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、マグネシウム塩、三水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (15) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、カルシウム塩、二水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (16) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (17) 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (18) 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (19) 化合物が2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (20) 化合物が2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (21) 化合物が2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (22) 化合物が2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (23) 化合物が2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (24) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-6-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (25) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

れりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

39 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

40 化合物が2-アミノ-3-(4-(メチルチオ)ベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

41 化合物が2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

42 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

43 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

44 化合物が2-アミノ-3-(4-ヨードベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

45 化合物が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

46 化合物が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-プロモフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

47 化合物が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-メトキシフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

48 化合物が2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上

その薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

39 化合物が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

40 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

41 化合物が2-アミノ-3-(4-プロモ-2-クロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

42 化合物が2-アミノ-3-(4-プロモ-2-クロロベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

43 化合物が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸またはその

許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

44 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル酢酸、ナトリウム塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

45 化合物が2-アミノ-3-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸、ナトリウム塩、半水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

46 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロフェニル酢酸、ナトリウム塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

47 化合物が2-アミノ-3-(2-クロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

48 化合物が2-アミノ-3-(3-クロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されりる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

49 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-

- フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 49 化合物が2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 50 化合物が2-アミノ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 51 化合物が2-アミノ-3-(2-メチルベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 52 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-4-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 53 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 54 化合物が2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 55 化合物が2-アミノ-3-(4-ヨードベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 56 化合物が2-ジメチルアミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 57 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 58 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロ- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 59 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 60 化合物が2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 61 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 62 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジメチルベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 63 化合物が2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 64 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル- α -メチルフェニル酢酸、亜鉛塩、半水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 65 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロフェニル酢酸、エチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 66 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 67 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロ- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 68 化合物が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-クロロ- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

- 69 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)- α -エチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 70 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 71 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 72 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロ- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 73 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイルフェニル酢酸、エチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 74 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベン

ゾイル)-5-クロロフェニル酢酸、エチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

- 81 キャリヤーがpH 約6.5~8.0の水中油型クリームである特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 82 キャリヤーがヒドロキシエチルセルロースを含む水からなるヒドロゲルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. [発明の詳細な説明]

(産業上の利用分野)

本発明は、特定の2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、その塩およびエステルを、痛みおよび/または炎症を抑えるために動物およびヒトへ経皮投与するために使用することに関する。

(従来技術)

特定の2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸が米国特許第4045576号、同第4503073号、英国特許第2093027号、J. MED. CHEM., Vol 25, pp 446-

ゾイル)-5-フルオロ- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

- 75 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、亜鉛塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 76 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、ジヒドロキシアルミニウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 77 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、銅塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 78 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸、ナトリウム塩、1.5水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 79 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 80 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベン

451(1982) およびVol 27, pp 1379-1388(1984) に記載されており、全ての記載およびそこに示された製法がここに参考として加えられている。炎症および腫れ痛みを抑えるために化合物を経口、非経口および静脈内投与することが前述の参考文献に記載されている。上記参考文献のいずれにも本発明の経皮投与方法は記載されていない。

日本国特許出願公開昭和58年第201710号公報(1983年11月24日公開)には、口腔の炎症治療のために安定化されたペースト製剤状のアムフェナック(Amfenac)[®] ナトリウム塩またはカルシウム塩を経口粘膜投与することについて記載している。アムフェナック[®]は2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸であり、本発明の有効な化合物の1つである。

J. BELGE. RHUMATOL. MED. PHYS. (ベルギー)、Vol 30, pp 129-141 (1975)には、フェマエイ、ジエイ、ビイ、(Famaey, J.B.) が、とりわけケトプロフェン

(Ketoprofen)[®]を含む非ステロイド系抗炎症薬から調製されるクリームに関係したソノフォレンス (sonophoresis) を研究する必要性について記載している。ケトプロフェン[®]は3-ベンゾイル- α -メチルフエニル酢酸である。本発明化合物は、アミノ基が常に最初の環の2位に存在するという点で構造的にケトプロフェン[®]と異なる。

米国特許第4404198号には、動物およびヒトの炎症を起こした皮膚へ局所適用するものとしてフェニル酢酸とオイゲノールの組合わせについて記載されている。

レシントンのPharmaceutical Sciences, 16版(1985), p 1523には次のような記載がある:

'溶液の電解質は皮膚をほとんど透過しない。弱電解質のイオン化は実質的にその透過性を減少する。たとえば、サリチル酸ナトリウムはサリチル酸と比較してあまり透過しない'

これと対照的に、下記の式Iで表わされる2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸の塩は、経

水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基または低級アルキルチオ基を表わし、

Yは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わす。)

で表わされる2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、エステルおよび塩並びにそれらの水和物の経皮投与に關する。薬剤学上許容されうる塩は、R¹が、水和物およびアルコラートをも含めて、薬剤学上許容されうる陽イオンであることの代用語であり、その際の酸成分は生じ得る任意のものでよい。

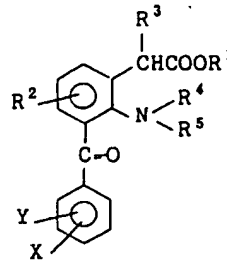
ここで示されそして本明細書の他の箇所でも示される式I中の記号の別の定義において、用語は次の意味を有する。

ここで使用される語'低級アルキル'とは、炭素原子6個まで好ましくは炭素原子4個を超えない直鎖および枝分れ鎖であり、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、アミル、イソアミルおよび

皮投与されると抗炎症および鎮痛剤として非常に良く効く。

(発明の構成)

本発明は、詳しくは、次式I:



式I

(式中、

R¹ は水素原子、低級アルキル基または薬剤学上許容されうる塩を形成する薬剤学上許容されうる陽イオンを表わし、

R² は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表わし、

R³, R⁴ および R⁵ は水素原子または低級アルキル基を表わし、

Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、

びヘキシル基である。用語'低級アルコキシ'とは、O-低級アルキル基である。

ここで関係する用語'ハロゲン原子'は、塩素、臭素、弗素および沃素原子を含む。

ここで使用される場合'ベンゾイル基'は、非置換ベンゾイル基、一置換ベンゾイル基および二置換ベンゾイル基に關する。

本発明は、式Iで表わされる化合物の薬理的に有効な投与量が動物の皮膚を通して輸送されうるといふ発見に基づく。経口投与と比較して経皮投与は胃酸に暴され場合により劣化するということが避けられる。

それゆえ本発明の目的は、2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、その塩およびエステルをヒトおよび動物に経皮投与することにより痛みおよび炎症の有効な軽減を提供することである。

他の目的は、2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、その塩およびエステルを経皮投与することにより、経口投与と反対に、胃の刺激を避けるかまたは改善することである。

他の目的は、2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、塩およびエステルの分解に対し安定な水性薬剤組成物を提供することである。

さらに他の目的は、動物およびヒトに対する2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、塩およびエステルの経皮投与により関節炎症状のための痛みおよび炎症を軽減することである。

別の目的は、当業者には明らかであろうし、後述の記載により明らかになるであろう。

本発明は、痛みおよび炎症の治療のためにヒトおよび動物に経皮投与する際に式Iで表わされる化合物を含有する。生体への経皮的外用に適する薬剤組成物を提供する。

本発明の方法において、式Iで表わされる化合物は、クリーム、ローション、軟膏、溶液、懸濁液および吸蔵装置の形状で動物およびヒトの皮膚へ外用塗布される。放出速度は、半透過膜、マトリックスの組成および強化薬品により変化したりまたは調節される。キャリアー、吸蔵装置および投与方法は後にさらに詳細に記載する。

実施例において、「フェニル酢酸」の用語に代えて「ベンゼン酢酸」の用語を用いる。

例

№	名 称
1.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸
2.	2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロベンゼン酢酸、半水和物
3.	2-アミノ-3-ベンゾイル-5-メトキシベンゼン酢酸、ナトリウム塩、1.5水和物
4.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、二水和物
5.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、エチルエステル
6.	2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物
7.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、カリウム塩、一水和物
8.	2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸、エチルエステル

経口および静脈内投与と比較して、これら薬剤の経皮放出は治療活性の期間を延長し、経口投与で見られるより胃の刺激が少ない。

薬剤組成物が液状たとえばクリーム状の場合または収容装置の溜め部に液状薬剤組成物として化合物を含有する場合には、好ましい組成物は水中油型（すなわち50%以上水）基剤キャリアーを有しpHは約6.5~8.0である。1つ以上の式Iで表わされる化合物を使用しても良いことは明らかである。

(実施例)

以下に示す式Iの例1~76は本発明における有効な化合物を示すが、これに限定されない。例1~59の化合物は上記文献に記載されたものとして調製され名称により以下に示す。例60~76の化合物は上記文献には明らかでなく、調製例はここに詳細に示す。化合物の構造は表Iに示す。例77-86は好ましい化合物の幾つかがどのようにして配合され経皮的に使用されるかを示すものであるが、これらに限定されない。なお、

9.	2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)ベンゼン酢酸
10.	2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)ベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物
11.	2-アミノ-3-(4-メトキシベンゾイル)ベンゼン酢酸、
12.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、マグネシウム塩、三水和物、
13.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、カルシウム塩、二水和物、
14.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物、
15.	2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物
16.	2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸、ナトリウム塩
17.	2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]ベンゼン酢酸、ナトリウム塩、

- 一水和物
18. 2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:3)
 19. 2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
 20. 2-アミノ-3-ベンゾイル-4-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
 21. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩
 22. 2-アミノ-3-ベンゾイル-6-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
 23. 2-アミノ-3-ベンゾイル-5-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 24. 2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 25. 2-アミノ-3-[(4-(メチルチオ)ベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 二水和物
 26. 2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸
 27. 2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
 28. 2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 29. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
 30. 2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
 31. 2-アミノ-3-(4-プロモ-2-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 32. 2-アミノ-3-(4-プロモ-2-クロロベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 一水和物
 33. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩
 34. 2-アミノ-3-(4-ヨードベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 35. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 一水和物
 36. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-プロモベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 37. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-メトキシベンゼン酢酸, ナトリウム塩
 38. 2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:7)
 39. 2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩
 40. 2-アミノ-3-(4-メトキシベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 41. 2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
 42. 2-アミノ-3-(2-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 一水和物
 43. 2-アミノ-3-(3-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 44. 2-アミノ-3-ベンゾイル-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 45. 2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩
 46. 2-アミノ-3-[(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル]ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
 47. 2-アミノ-3-(2-メチルベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
 48. 2-アミノ-3-ベンゾイル-4-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩

- ン酢酸, ナトリウム塩, 水和物 (4:1)
49. 2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
50. 2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
51. 2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物 (4:1)
52. 2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 2-プロパノール (2:1)
53. 2-アミノ-3-(2,4-ジメチルベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩
54. 2-アミノ-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, 水和物 (4:3)
55. 2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物 (4:3)

得られる; m.p. 144°C (分解)。

分析: 計算値 (C₃₀H₂₅N₂O₆·Zn):

C, 61.82; H, 4.32; N, 4.81

実測値: C, 61.47; H, 4.14; N, 4.88

例 61

2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロベンゼン酢酸エチルエステル

乾燥テトラメチルフラン 250 ml 中に 2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩 3.12 g (0.1 モル) が溶解した液を窒素下にヨウ化エチル 4.4 g (0.3 モル) で処理し, 2 時間攪拌する。次いで得られた溶液を水 1 l へ添加しエチルエーテルで数回抽出する。集めたエーテル層を水で洗い, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過し, ストリップして固体黄色残渣を得る。この物質を無水エチルアルコールから再結晶すると黄色針状物 1.5 g が得られる; m.p. 80-82°C。

分析: 計算値 (C₁₇H₁₆ClNO₃):

C, 64.26; H, 5.08; N, 4.41

56. 2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-プロモベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
57. 2-アミノ-3-(4-ヨードベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物 (4:1)
58. 2-ジメチルアミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸
59. 2-アミノ-3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 二水和物

例 60

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸, 亜鉛塩, 半水和物

水 125 ml 中に 2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 一水和物 14.7 g (0.05 モル) が溶解した液へ, 水 25 ml 中に硫酸亜鉛七水和物 7.2 g (0.025 モル) が溶解している液を加える。沈でんした固体を濾過して集め, 水とメチルアルコールで洗い, 乾燥すると, 標記化合物である黄色粉末 12.5 g (86%) が

実測値: C, 64.17; H, 5.01; N, 4.39

例 62

2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-α-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物, 2-プロパノール (4:1:2)

この化合物は例 51 の化合物の合成に使用した方法により調製される。7-(4-クロロベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン 10.7 g (0.038 モル) と 3N 水酸化ナトリウム 180 ml を一緒にし, 2-プロパノールから再結晶すると, 標記化合物である明黄色結晶 2.7 g (22%) が得られる; m.p. 130-140°C (溶媒消失)。

分析: 計算値 (C₁₆H₁₃ClNNaO₃·0.5C₃H₈O·0.25H₂O):

C, 58.34; H, 4.90; N, 3.89

実測値: C, 58.16; H, 4.96; N, 3.85

例 63

2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロ-α-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩

7-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン6.6g(0.022モル)と3N水酸化ナトリウム180mlの混合物を100℃で窒素雰囲気下に12時間加熱する。混合物を水約600mlで希釈し、濃塩酸でpH 7.5まで滴定し、ろ過する。ろ液を減圧下に濃縮し、結晶性残渣を熱無水エチルアルコールで磨砕する。混合物をろ過し、ろ液を再び減圧下に濃縮する。母液を無水エチルアルコールから再結晶し、得られた固体をジエチルエーテルでリンスすると標記化合物である黄色粉末2.7g(38%)が得られる；m.p. 155-170℃。

分析：計算値(C₁₆H₁₂Cl₂FNNaO₃):

C, 55.91; H, 3.52; N, 4.08

実測値：C, 56.07; H, 3.63; N, 4.02

例64

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロ-α-メチルベンゼン酢酸，ナトリウム塩

し、2-プロパノールとテトラヒドロフランから連続的に再結晶すると、標記化合物である黄色粉末4.1g(45%)が得られる；m.p. 140-145℃。

分析：計算値(C₁₇H₁₅Cl₂NNaO₃·0.25H₂O):

C, 59.31; H, 4.54; N, 4.07

実測値：C, 59.11; H, 4.44; N, 3.93

例66

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-α-メチルベンゼン酢酸，ナトリウム塩，水和物，2-プロパノール(4:1:2)

この化合物は、例63の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(4-ブロモベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン5.3g(0.016モル)と3N水酸化ナトリウム150mlを一括にし、2-プロパノールから3回再結晶し2-プロパノール-メチルアルコールから1回再結晶すると、標記化合物である黄色粉末2.4g(37%)が得られる；m.p. 245-247℃(分解，

この化合物は例63の化合物を合成するのに使用される方法により調製される。7-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン8.6g(0.0236モル)と3N水酸化ナトリウム180mlとを一括にすると、標記化合物である黄色粉末5.5g(58%)が得られる；m.p. 175-180℃(2-プロパノール)。

分析：計算値(C₁₆H₁₂BrClNNaO₃):

C, 47.50; H, 2.99; N, 3.46

実測値：C, 47.64; H, 3.34; N, 3.27

例65

2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-α-エチルベンゼン酢酸，ナトリウム塩，水和物(4:1)

この化合物は、例63の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(4-クロロベンゾイル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン8.0g(0.027モル)と3N水酸化ナトリウム180mlを一括に

110℃で溶媒消失)。

分析：計算値(C₁₆H₁₃BrClNNaO₃·0.25H₂O·0.5C₃H₈O):

C, 51.93; H, 4.36; N, 3.46

実測値：C, 51.92; H, 4.26; N, 3.50

例67

2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-α-メチルベンゼン酢酸，ナトリウム塩，2-プロパノール(1:1)

この化合物は、例63の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(2,4-ジクロロベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン1.2g(0.035モル)と3N水酸化ナトリウム180mlを一括にすると標記化合物である黄色結晶物8.5g(58%)が得られる；m.p. 125℃(溶媒消失)(2-プロパノール)。

分析：計算値(C₁₆H₁₂Cl₂NNaO₃H₂O):

C, 54.30; H, 4.76; N, 3.33

実測値：C, 54.00; H, 4.66; N, 3.31

例68

2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロ- α -メチルベンゼン酢酸、ナトリウム塩

この化合物は、例63の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン4.3g(0.013モル)と3N水酸化ナトリウム120mlを一緒にすると、黄色固体4.2gが得られ、これをアセトンに溶かし、ろ過し、ろ液を濃縮し、残渣を熱リグロインとともに磨砕すると標記化合物である黄色粉末4.1g(85%)が得られる；m.p. 155-170℃(分解)。

分析：計算値(C₁₆H₁₂Cl₂NNaO₃):

C, 53.36; H, 3.36; N, 3.89

実測値：C, 53.55; H, 3.50; N, 3.82

例69

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸、エチルエステル

ジメチルホルムアミド500ml中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸

色結晶物である無色結晶物5.3g(38%)が得られる；m.p. 162-165℃(98%エタノール水溶液)。

分析：計算値(C₁₆H₁₂BrFNNaO₃):

C, 49.51; H, 3.12; N, 3.61

実測値：C, 49.29; H, 3.14; N, 3.50

例71

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、亜鉛塩

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩6.36g(0.021モル)が水100ml中に溶解した液を、水100ml中に硫酸亜鉛七水和物2.94g(0.01モル)が溶解した液で滴加処理する。直ちに沈でん物が現われる。混合物を10分間攪拌し、沈でん物をろ去し、トルエン-石油エーテルから再結晶すると、生成物4.4gが得られる；m.p. 95-140℃。

分析：計算値(C₃₀H₂₄N₂O₆Zn):

C, 62.79; H, 4.22; N, 4.88

実測値：C, 62.78; H, 4.17; N, 4.84

例72

3.5.6g(0.1モル)のスラリーをヨウ化エチル32.0g(0.2モル)で処理し、雰囲気温度で24時間攪拌する。混合物をろ過し、ろ液を水3.5ℓへ注文する。沈でんした固形分をろ過により集め、水で洗い、無水エタノールから再結晶すると、標記化合物である金色の針状物26.8g(74%)が得られる；m.p. 107-109℃。

分析：計算値(C₁₇H₁₆BrNO₃):

C, 56.37; H, 4.45; N, 3.87

実測値：C, 56.22; H, 4.42; N, 3.87

例70

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-フルオロ- α -メチルベンゼン酢酸、ナトリウム塩

この化合物は例63の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(4-プロモベンゾイル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オンは12.5g(0.036モル)および3N水酸化ナトリウム120mlを一緒にすると標記化合物である黄

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ジヒドロキシャルミニウム塩、一水和物

激しく攪拌した脱イオン水350ml中に2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物2.09g(0.07モル)および無水炭酸ナトリウム5.6g(0.053モル)が溶解した液を、脱イオン化水85ml中に三塩化アルミニウム六水和物8.5g(0.035モル)が溶解した液で滴加処理する。滴加完了後、スラリーをゆつくり70℃まで加熱し、50℃まで次第に冷却し、ろ過により集める。ろ過ケーキをメチルアルコールで洗い、次いで脱イオン水100ml中で攪拌し、50℃まで加熱し、ろ過により集める。ろ過ケーキを水次いでメチルアルコールで洗い、56℃で乾燥すると、標記化合物である黄色粉末9.0g(78%)が得られる；m.p. 193℃(分解)。

分析：計算値(C₁₅H₁₅AlNO₄·H₂O):

C, 54.06; H, 4.86; N, 4.20

実測値：C, 53.77; H, 4.46; N, 4.15

例73

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸, 銅塩
(2:1), 一水和物

水100 ml中に2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物1.8 g (0.04モル)が溶解した液を濾過し、濾液を水25 ml中に硫酸第二銅五水和物5.2 g (0.021モル)が溶解した液で処理する。直ちに緑色の固体が沈殿する。混合物をさらに5分間攪拌し、固体を濾過により集め、水とメチルアルコールで洗い、乾燥すると、標記化合物である黄緑色固体1.02 g (89%)が得られる; m.p. 166°C (分解)。

分析: 計算値 ($C_{30}H_{26}N_2O_7Cu$):

C, 61.06; H, 4.44; N, 4.75

実測値: C, 60.95; H, 4.17; N, 4.75

例74

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 1.5 水和物

トルエン2.37 lとエチルアルコール0.79 lの攪拌混合物へ7-(4-プロモベンゾイル)-

19に対し溶媒混合物6 mlの割合で加える。次いで全混合物を1時間還流加熱する。熱混合物を濾過して未溶解固形物を除く。濾液を減圧下に濃縮すると湿り気のあるスラッジが得られる。スラッジを、スラッジ19につきジイソプロピルエーテル5 mlでスラリー化する。固体を集め恒電になるまで乾燥すると標記化合物が76%の収率で得られる; m.p. 284-286°C (分解)。

分析: 計算値 ($C_{15}H_{14}NO_4.5BrNa$):

C, 47.02; H, 3.68; N, 3.66

実測値: C, 47.74; H, 3.57; N, 3.66

例75

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 一水和物

例74の方法を用いて、7-(4-プロモベンゾイル)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを標記化合物である黄色粉末へ転化する; m.p. 261-63°C (分解)

分析: 計算値 ($C_{15}H_{10}NO_3BrCl$):

C, 44.09; H, 2.96; N, 3.43

1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン3.44 g (1.0モル)を加える。窒素洗浄を開始し、次の反応の間これを炭づ。50%水溶液としての水酸化ナトリウム8.0 g (2.0モル)を一回分加える。深赤色溶液を還流加熱し、黄色固体が沈殿を開始する。還流をさらに1時間続け、サンプルをTLC分析用に取る(TLCは溶出液として5%酢酸エチル-ベンゼンを用いてシリカゲルプレート上を走査する。生成物は原点に留まり2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸は約0.40のRf値を有する)。TLCプレートは出発物質のオキシインドールのこん跡が存在するだけであることを示す。混合物を35°Cまで冷却し、ジイソプロピルエーテル3.2 lを加える。混合物を8-12時間冷却し、生成物を濾過して集めると粗生成物が93%の収率で得られる。

乾燥した固体を40メッシュの篩を通すことにより分類する。分類された粗生成物を、85%ジメトキシエタンと15%水の混合物へ、粗生成物

実測値: C, 43.85; H, 2.91; N, 3.36

例76

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, エチルエステル

ジメチルホルムアミド400 ml中に2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物4.09 g (0.1モル)が溶解した液を、ヨウ化エチル32.0 g (0.2モル)で処理し、溶液を雰囲気温度で一晩放置する。溶液を冷水3.5 l中へ注入し、固体が次第に結晶化する。固体を濾過により集め、水で洗い、無水エタノールから再結晶すると、標記化合物である黄色固体3.62 g (91%)が得られる; m.p. 92-94°C。

分析: 計算値 ($C_{17}H_{15}BrClNO_3$):

C, 51.48; H, 3.81; N, 3.53

実測値: C, 51.34; H, 3.68; N, 3.55

例77

たとえば水中油型クリームを、例21および74の活性物質すなわち2-アミノ-3-(4-

プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸のナトリウム塩5重量多を含む以下の配合物A (pH=約7.0)で調製し、痛みおよび炎症のあるヒトまたは動物の皮膚約15cm²の面にクリーム約4g (活性物質200mg)を塗ると、当該箇所からの軽減が塗布後約2~4時間で始まり約2~4日間継続する。この期間経過後さらにクリームを塗るとより一層痛みが軽くなる。

例78

例77の方法において、例1の化合物、すなわち2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸のナトリウム塩を活性物質として置き換えると、痛みと炎症が同様に抑えられる。

例79

例77の方法において、例5の化合物、すなわち2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸エチルエステルを活性物質として置き換えると、痛みと炎症が抑えられる。

例80

例77の方法において、例55の化合物、すな

例82の方法において、例1の化合物、すなわち2-アミノ-3-ベンゾイル酢酸のナトリウム塩を活性物質として置き換えると痛みと炎症が同様に抑えられる。

例84

例1-76における他の化合物を例83の方法で置き換えると、痛みと炎症からの軽減が期待されうる。

例85

例21と74、すなわち2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸のナトリウム塩5重量多を含む以下の配合物A (pH=7.0)で水中油型クリームであつて、"Pharmaceutical Compositions and Methods of Administration"で以下に記載されたものから選択された閉路装置に含まれたものを、クリーム約4g (活性物質200mg)の量で、ヒトまたは動物へ投与すると、痛みおよび炎症のような症状がある場合このような症状を軽くする。

例86

わち2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸のナトリウム塩を活性物質として置き換えると、痛みと炎症が抑えられる。

例81

例1~76の化合物のいずれか(例77~80ですでに使用したもの以外)を活性物質として例77の方法において置換すると痛みと炎症からの軽減がまた期待されうる。

例82

たとえば例21および74の活性物質、すなわち2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸のナトリウム塩5重量多を含む以下の配合物Cで調製されたヒドロゲル製剤を、関節炎症状を呈するヒトまたは動物の皮膚約15cm²の面へヒドロゲル約4g (活性物質200mg)で投与すると、痛みと炎症の軽減が投与後約2~4時間で始まり約2~4日間続き、その後さらに多量のヒドロゲルを塗布するとさらに軽減される。

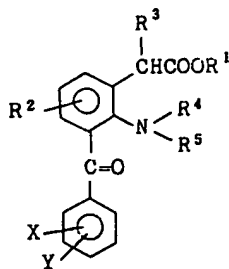
例83

例85の方法において、例1の化合物、すなわち2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸のナトリウム塩を活性物質として置き換える場合、痛みと炎症が同様に抑制される。

例87

例1-76の他のいかなる化合物も例85の方法で置き換えられた場合には痛みおよび炎症の軽減が期待されうる。

第 1 表



例

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点 (°C)	参考文献
1	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	122	米国 4126635 例3
2	-H(B)	5-Cℓ	-H	-H	-H	-H	-H	85-87	' 例6
3	Na ⁺ (E)	5-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	265*	' 例7
4	Na ⁺ (G)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-	' 例8
5	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	-H	-H	77-78	' 例9
6	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	265*	' 例14
7	K ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-	' 例16
8	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	101-102	' 例21
9	-H	-H	-H	-H	-H	4-F	-H	136-137	' 例22
10	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	4-F	-H	240-250*	' 例23

(つぎ)

例

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点 (°C)	参考文献
11	-H	-H	-H	-H	-H	4-OCH ₃	-H	117-118	米国 4126635 例24
12	Mg ⁺⁺ (H)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	150-190	' 例25
13	Ca ⁺⁺ (G)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	160-240*	' 例26
14	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	254-255.5	' 例27
15	Na ⁺ (D)	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-F	-H	140-160	英国 2093027 例1
16	Na ⁺	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	262	' 例2
17	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	4-SCH ₃	-H	244-247	米国 4503073 例4
18	Na ⁺ (C)	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-SCH ₃	-H	259-260	' 例10
19	Na ⁺	5-F	-H	-H	-H	4-SCH ₃	-H	241-244	' 例12
20	Na ⁺ (A)	4-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	206-207	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (1984) 27, 1379-1388 例 143
21	Na ⁺	-H	-H	-H	-H	4-Br	-H	285*	' 例158
22	Na ⁺ (A)	6-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	235-238	' 例145
23	Na ⁺ (B)	5-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	252*	' 例144
24	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Cℓ	235-240*	' 例162
25	Na ⁺ (G)	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-SCH ₃	-H	225-260*	' 例168
26	-H	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-CH ₃	-H	118-120*	' 例167
27	Na ⁺ (A)	5-F	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	237-240	' 例176

(つづき)

例

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点(℃)	参考文献
28	Na ⁺ (B)	5-CH ₃	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Cℓ	185-188	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (1984) 27, 1379-1388 例172
29	Na ⁺	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-Br	-H	264-266*	例182
30	Na ⁺ (A)	5-OCH ₃	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	215-220	例165
31	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Br	125-130	例164
32	Na ⁺ (D)	5-Cℓ	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Br	235*	例185
33	Na ⁺	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-Br	-H	267-270*	例171
34	Na ⁺ (B)	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-I	-H	275-278*	例183
35	Na ⁺ (D)	5-F	-H	-H	-H	4-Br	-H	244-247*	例177
36	Na ⁺ (B)	5-Br	-H	-H	-H	4-Br	-H	268-269*	例187
37	Na ⁺	5-OCH ₃	-H	-H	-H	4-Br	-H	245-250*	例166
38	Na ⁺ (F)	-H	-H	-H	-H	3-Cℓ	4-Cℓ	260-265*	例163
39	Na ⁺	-H	-H	-H	-H	4-F	-H	260*	例154
40	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	4-OCH ₃	-H	230-232*	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (1984) 27, 1379-1388 例149
41	Na ⁺	5-Cℓ	-H	-H	-H	-H	-H	260*	例148
42	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	2-Cℓ	-H	260*	例155
43	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	3-Cℓ	-H	259-260*	例156
44	Na ⁺ (B)	5-F	-H	-H	-H	-H	-H	253*	例146

(つづき)

例

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点(℃)	参考文献
45	Na ⁺	-H	-H	-H	-H	4-CH ₃	-H	264-264.5	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (1984) 27, 1379-1388 例153
46	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	4-CF ₃	-H	265*	例151
47	Na ⁺ (A)	-H	-H	-H	-H	2-CH ₃	-H	268-272*	例152
48	Na ⁺ (A)	4-Cℓ	-H	-H	-H	-H	-H	229-231	例147
49	Na ⁺	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	>260*	例181
50	Na ⁺	5-F	-H	-H	-H	4-F	-H	118-124	例175
51	Na ⁺ (A)	5-F	-H	-H	-H	4-CH ₃	-H	239-244	例174
52	Na ⁺ (I)	5-F	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Cℓ	215-217	例178
53	Na ⁺	-H	-H	-H	-H	2-CH ₃	4-CH ₃	240*	例161
54	-H(C)	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-OH	-H	87-90	例184
55	Na ⁺ (C)	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-CH ₃	-H	259-260	例180
56	Na ⁺ (B)	5-Br	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	270-275	例186
57	Na ⁺ (A)	-H	-H	-H	-H	4-I	-H	280-282	例159
58	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	144-146	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (1982) 25, 446-451 例26
59	Na ⁺ (G)	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	95-103	例15
60	Zn ⁺⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	144	--
61	-C ₂ H ₅	5-Cℓ	-H	-H	-H	-H	-H	80-82	--

(つづき)

例 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点(℃)	参考文献
62	Na ⁺ (A)(I)	-H	-CH ₃	-H	-H	4-Cℓ	-H	130-140	--
63	Na ⁺	5-F	-CH ₃	-H	-H	4-Cℓ	-H	155-170	--
64	Na ⁺	5-Cℓ	-CH ₃	-H	-H	4-Br	-H	175-180	--
65	Na ⁺ (A)	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	4-Cℓ	-H	140-145	--
66	Na ⁺ (A)(I)	-H	-CH ₃	-H	-H	4-Br	-H	245-247*	--
67	Na ⁺ (J)	-H	-CH ₃	-H	-H	2-Cℓ	4-Cℓ	125	--
68	Na ⁺	5-Cℓ	-CH ₃	-H	-H	4-Cℓ	-H	155-170*	--
69	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	4-Br	-H	107-109	--
70	Na ⁺	5-F	-CH ₃	-H	-H	4-Br	-H	162-165	--
71	Zn ⁺⁺	-H	-H	-H	-H	-H	-H	95-140	--
72	-Al(OH) ₂ (D)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	193*	--
73	Cu ⁺⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	166*	--
74	Na ⁺ (E)	-H	-H	-H	-H	4-Br	-H	284-286*	--
75	Na ⁺ (D)	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-Br	-H	261-263*	--
76	-C ₂ H ₅	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-Br	-H	92-94	--

注
* -分解
(A) = 0.25 H₂O (C) = 0.75 H₂O (E) = 1.5 H₂O (G) = 2 H₂O (I) = .5 CH₃CH(OH)CH₃ R¹, R², R³, R⁴, R⁵, XおよびYは式Iにおけるものである。
(B) = 0.5 H₂O (D) = . H₂O (F) = 1.75 H₂O (H) = 3 H₂O (J) = . CH₃CH(OH)CH₃

皮膚投与の動学的および薬理学的の評価

クリーム製剤 - 配合物 A (中性 pH=7.0) 注参照

1. 油相組成物

成分	重量(%)
メチルグルコース 1.5水和物(a)	16.0
メチルグルセチ-20 1.5水和物(b)	24.0
メチルグルセチ-20(c)	40.0
アセチル化 ラノリン(d)	20.0
セチアシル アルコール(e)	50.0
乳化ワックス, N.F. (f)	50.0
重鉱油(n)	10.0
白色石油 U.S.P. (h)	50.0
グリセリル モノステアレート(i)	50.0
ステアリン酸, N.F. (j)	25.0

2. 水相組成物

成分	重量(%)
4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル* (k)	1.8
4-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル(l)	0.2
ケイ酸アルミニウム マグネシウム(m)	15.0
脱イオン水	648.0
合計	1000.0

3. 活性物質..... 可変

混合方法:

油相成分(上記1)を混合し、混合物が溶解するまで80℃に温める。これと別に、保存剤と水を85℃に加温して溶かし、ケイ酸アルミニウムマグネシウムを加えて分散させ水相を形成する(上記2)。85℃にて撹拌した油相へ水相を加えて水中油型クリームを作る。活性物質を所望の割合、通常クリーム中6重量%まで均一に分散させる。

クリーム製剤 - 配合物 B (pH を 3.5 に調整)

注 参 照

1. 油 相

成 分	重 量 (g)
配合物 A と同じ	配合物 A と同じ (335.0g)

2. 水 相

安息香酸ナトリウム **	10
プロピオン酸ナトリウム **	10
脱イオン水	6320
ケイ酸アルミニウムマグネシウム	150
HCℓ (pH 3.5 に調整するための 1 N 溶液)	160
合 計	10000

3. 活性物質 可 変
混合方法

配合物 A と同じであるが、ただし塩酸を加えて pH 3.5 に調整する。

配合物 A および B の注 :

a) アメリコールグルケート SS[®] アメリコール社製
(ニュージャージー 08817, エジソン, P.O.Box 351)

- k) メチル パラベン, N.F. ザ ナショナル
フォーミュラリイ第 16 版 参 照
- ℓ) プロピル パラベン, ザ ナショナル フォ
ーミュラリイ第 16 版 参 照
- ll) ヴイーガム K[®], アール. ティ. ヴァンダー
ビルト カンパニー社 (コネチカット 06855,
ノーウオーク, ウインフィールドストリート
30)

* 4-ヒドロキシ安息香酸は pH = 7 で効果
的の保存剤である。

** 安息香酸ナトリウムとプロピオン酸ナトリ
ウムは酸性状態下で安定剤として有効であ
る。

ヒドロゲル製剤 - 配合物 C

成 分	重 量 (g)
ヒドロキシエチルセルロース, N.F. (a)	20
水	480

式 I で表わされる活性物質 可 変
混合方法

蒸留水を約 80℃ まで加熱する。水を迅速に攪

b) アメリコール グルカメート SSE-20[®],
アメリコール社製

c) アメリコール グルカム[®], アメリコール社
製

d) アメリコール モデュラン[®], アメリコール
社製

e) クロダコール CS-50[®], クロダ社 (ニュ
ーヨーク 10010, ニューヨーク, マディ
リンアベニュー 51) 製

f) パラルワックス[®], クロダ社製

g) カイドール[®], ウイトコ ケミカル社 (ニュ
ーヨーク 10017, ニューヨーク, パーク
アベニュー 277, ソンネボーン地区) 製

h) 米国薬局方第 21 版 (1984) 参 照

i) セラソント S.D.[®], バンダイク アンド
カンパニー社 (ニュージャージー 07109,
ベルヴィレ, メインアンドウィリアム スト
リート)

j) ザ ナショナル フォーミュラリイ 第 16
版 参 照

拌して渦を作り、この渦へ塊のないヒドロキシエ
チルセルロースを加え、滑らかな粘濁性ゲルが得
られるまで攪拌を続ける。ゲルを個々のボルトへ
注入し、次いでこれを 121℃、15 psig で
15 分間オートクレーブする。活性物質を加えて
から研和して使用試験を行なう。

注 - 配合物 C :

a) ナトロゾール, ハーキュレス社 (デラウエア
19899, ウィルミントン, マーケット
ストリート 910) 製

ワセリン軟膏の調製 - 配合物 D

白色ワセリン、U.S.P. の公知帳中に式 I で
表わされる活性物質の公知帳を研和する。

動的評価

最初に、皮をはいだマウスから切り取った皮膚
を用いて、上記 A, B, C および D の配合物によ
るインビトロ試験を、ホランド、ジエイ、エム
(Holland, J.M.) によるトキシコロジー ア
ンド アプライド ファルマコロジー 72:
272-280 (1984) に記載されたと同様の方

法による拡散試験とともに行なうと、以下の順序で例74の化合物の1重量%濃度を有する経皮フラックスが得られた：配合物A (pH = 7.0) > 配合物B (pH = 3.5) > 配合物C (ヒドロゲル) > 配合物D (ワセリン)。さらに、配合物Aは最も再現性の高いフラックスを得た。

動的評価方法において、配合物A, B, CおよびDを別々の試験において新流細胞に固定した切開マウス皮膚の上皮側へ施し、その間培地(50 mM HEPES 緩衝液を有するハンクス平衡塩類溶液, pH = 7.40 (フロウ ラボラトリーズ, ダブリン, ページニア), 37°Cで95% O₂/5% CO₂でガス化および抗生物質で保護)を、2 ml/hr で皮膚の真皮側に対し垂直チャンパーからポンプで注入する。滲流サンプルを18時間集める。滲流物へ移った化合物(例74)の正味μgを時間に対してプロットするとS字状カーブが得られる。カーブの線状部分を順分して測定しこの線状部分の傾斜と切片を線状回帰分析により計算する。このことおよび皮膚の公知面積により、薬剤のフ

ーム賦形剤(対照-活性物質なし)0.2 mlまたは有効成分含有配合物0.2 mlを、10~15秒間ラット背中の脱毛面へ十分にすり込む。ラットを直ちにプレキシガラス製観察用シリンダーへ入れ動きを制限し、これによりクリームが偶然口に入らないようにする。次いでラットを静かな部屋へ4時間入れる。投与後4時間してから、1%カラジーン0.1 mlを各ラットの左後足へ注射する。ラットを観察用シリンダーへ戻し静かな部屋へさらに3時間入れ、その後左後足の容積を測定する。カラジーン注射0時の足容積をカラジーン注射3時間後の足容積から差し引くことにより浮腫の程度を測定する。2テールのデュネ t-検定(Dunnett's t-test)を用いて、処理群の浮腫と適当な対照群とを比較する(デュネ, シイ, ダブリュ, (Dunnett, C.W.)(1955); J.A.M. STAT. ASSOC. 50:1096-1121)。

抗炎症試験結果 - 皮膚投与

式Iで表わされる化合物の幾つかを、上記で調製されたようなクリームと混合し、遊離液または

ラックスを計算しそして結果を第2表に示す。

第2表

毛のないマウス皮膚を用いた例74の化合物の経皮フラックス

配合物	フラックス, μg/hr/cm ² (a)
配合物 A (pH=7.0)	0.52±0.01
配合物 B (pH=3.5)	0.37±0.20
配合物 C (ヒドロゲル)	0.18±0.02
配合物 D (ワセリン)	0.07±0.02

(a) 透過の直線区間

平均±標準偏差, n=2

抗炎症試験方法 - カラジーン誘起ラット - 後足浮腫

試験一日前に、各ラットの尾のすぐ上部の下方背約1'x1'の面の毛を、市販の脱毛剤ネイア(Nair)[®]を用いてそり、脱毛する。ラットを食飼および水供給のために飼育箱へ戻す。

次の日、各ラットの体重を測定し、左後足の容積を記録する。ラットをランダムにグループ分けする。クリームを次のようにして塗布する：クリ

エステル重量に基づいて各化合物3.2重量%を含むクリームを作る。一群6匹(無作為抽出された)のラットを各々化合物含有クリーム0.2 mlで処理し前述のカラジーン誘因ラット - 後足浮腫試験を行なう。対照ラットを試験化合物含有クリームで処理する。結果を第3表に示す。

第 3 表

カラジーン誘因ラット後足浮腫試験 -
様々な化合物を経皮投与

試験化合物 (例%)	クリーム配合物 (a)	3時間目の浮腫測定 (ml ± S. D.)	変化率 %	有意差
対 照	B, pH=3.5	0.98 ± 0.18	-	
74 (b) (c)	B, pH=3.5	0.38 ± 0.18	-61	p < 0.05
対 照	B, pH=3.5	0.86 ± 0.30	-	
74 (b) (c)	B, pH=3.5	0.48 ± 0.17	-44	p < 0.05
対 照	A, pH=7.0	0.82 ± 0.13	-	
75 (b) (c)	A, pH=7.0	0.47 ± 0.21	-43	p < 0.05
対 照	A, pH=7.0	0.80 ± 0.28	-	
75 (b) (c)	A, pH=7.0	0.20 ± 0.15	-75	p < 0.05
対 照	A, pH=7.0	0.93 ± 0.32	-	
5 (b)	A, pH=7.0	0.27 ± 0.18	-71	p < 0.05
19 (b) (c)	A, pH=7.0	0.55 ± 0.14	-41	p < 0.05
55 (b) (c)	A, pH=7.0	0.33 ± 0.20	-64	p < 0.05
57 (b) (c)	A, pH=7.0	0.40 ± 0.14	-57	p < 0.05
69 (b)	A, pH=7.0	0.50 ± 0.20	-46	p < 0.05

(a) クリーム 0.2 ml

(b) クリームは化合物 3.2 重量%を含有する

(c) 遊離酸に基づいて計算

さらに、好ましい化合物 1 つを、配合物 B (pH = 3.5) のクリームにおける様々な濃度で前述のカラジーン誘因ラット後足浮腫試験に用いて別に試験を行なう。結果を第 4 表に示す。

第 4 表

カラジーン誘因ラット後足浮腫試験 -
 様々な濃度の 2 - アミノ - 3 - (4 - プロモベンゾイル)
 ベンゼン酢酸, ナトリウム塩水和物

経皮投与

試験化合物	クリーム中の試験化合物濃度	投与量	3 時間浮腫	変化率
	% (W / W) (a)	mg / Kg	ml ± S. D.	%
対照	-	-	0.98 ± 0.18	-
例 7 4	3.16	36.5	0.38 ± 0.18 (b)	- 6.1
'	1.0	11.9	0.42 ± 0.15 (b)	- 5.7
'	0.32	3.7	0.37 ± 0.19 (b)	- 6.2
'	0.10	1.1	0.42 ± 0.21 (b)	- 5.7
'	0.032	0.37	0.73 ± 0.33	- 2.6
対照	-	-	0.86 ± 0.34	-
例 7 4	3.16	31.5	0.48 ± 0.17 (b)	- 4.4
'	1.0	10.3	0.37 ± 0.05 (b)	- 5.7
'	0.32	3.0	0.42 ± 0.15 (b)	- 5.2
'	0.10	0.94	0.55 ± 0.20	- 3.6
'	0.032	0.32	1.05 ± 0.22	+ 2.2
'	0.01	0.10	0.88 ± 0.33	+ 3

(a) 遊離酸に基づいて計算

(b) 対照物と非常に大きな差異; $p < 0.05$ 、
 デュネ t - 検定

別の比較試験において、上述の配合物 B のクリーム (pH = 3.5) における例 7 4 の化合物は、所定の投与量を経口投与されたときとほぼ同程度の活性経皮投与であったが、一方インドメサシンは所定量を経口投与されたときより著しく活性が低いということが見出された。ラットに経皮投与した例 7 4 の化合物は、経皮または経口投与されたインドメサシンよりも浮腫に対しより活性であった。

マウスに対する皮膚投与における鎮痛試験

クリーム製剤

活性物質を、上記配合物 A (pH = 7.0) で配製したクリームへ、遊離酸に基づいて計算された様々な濃度で混入する。

鎮痛試験方法 - マウスにおけるアセチルコリン誘因腹腔内収縮試験

マウス頭部後方の背中 $\frac{3}{4}$ " × $\frac{3}{4}$ " の面積の毛をそ

り、次いで化粧用脱毛剤ネイア[®]で脱毛することによりマウスを試験用に準備する。マウスは実験前に餌および水に自由に近づけるようにする。1 日後マウスの体重を測定し、首の周囲に厚紙でできた首輪 (1 - $\frac{3}{4}$ " × 1 - $\frac{3}{4}$ " のもので中心に $\frac{1}{4}$ " の穴があるもの) をはめて塗布化合物が口から入らないようにする。IBM スクランブラーで作ったランダム表を用いてマウスを 10 の群へ無作為抽出する (第 3 順位の無作為順位ブロック表を用いて対照群と試験群を選択する)。無作為抽出したマウスに、クリーム 50 μ l 投与 (経皮 10 秒間皮膚へすり込む) する 1 時間前に、餌を与え例々の観察用ケージへ入れる。

対照として働くマウスは試験化合物を含まないクリームで処理する。脱毛部分へクリーム塗布してから 4 時間後に、 $\frac{5}{16}$ インチ、25 - ゲージの使い捨て針を有するプラスチック注射器でアセチルコリンプロミド 6 mg / Kg (食塩水中 10 ml / Kg) を腹腔内注射する。各マウスを直ちに逆さにした 1 l ビーカーへ入れ、腹腔内収縮の存在について

3分間観察する。この間に腹腔内収縮が起きない場合、反応が妨害されたものとみなされる。ED₅₀および95%信頼限界をプロビット分析法を用いてコンピューターにより測定する。対照を含む10匹のマウスを各濃度で測定する。

例74の化合物を混合した上記配合物A (pH = 7.0) のクリームを試験化合物を含まない対照物と比較しながら前記方法で用いると、第5表における次の結果が得られた。

第 5 表

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸ナトリウム塩水和物を含むクリーム
の皮膚投与量と鎮痛効果^{a)}の関係

pH = 7.0のクリ-ム(配合物A)ピヒクル中に用いられる化合物	50μlクリ-ム中の薬剤濃度(重量%)	妨害率 %	ED ₅₀ クリ-ム中の薬剤濃度 % (信頼限界 95%)
対照(クリ-ムだけ)	0	0	
例74	0.01	0)	
	0.032	20)	0.128
	0.10	60)	
	0.32	80)	(0.06-0.29)
	1.0	80)	
	3.16	90)	

a) クリームで予備処理4時間後アセチルコリンプロミドで誘発

薬剤組成物および投与方法

動物およびヒトに対する経皮投与用の薬剤組成物は、活性物質として式Iで表わされる化合物少なくとも1種とキャリアとからなるものであり、前記キャリアは活性物質を不当に不安定にするものでなく、そして皮膚に対し非毒性であり、活性物質を皮膚を通して血液流れへ全身吸収するために放出させるものである。キャリアは幾つかの異なつた形、たとえばクリームおよび軟膏、ペースト、ゲルならびに吸蔵装剤とすることができる。

上記したように、キャリアは不当に活性物質を不安定にするものであつてはならない。2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸およびそのエステルが酸性条件下でベンゾイル-インドリン-2-オンへ劣化する傾向があるので、キャリアおよび活性物質の低pHは避けるべきである。並びに約8以上の高いpHは皮膚に対し炎症を起こすといふことを考えると、薬剤組成物のpHは約6.5~約8.0の間であることが理想的である。そ

れゆえ、約6.5~約8.0のpHが好ましい。キャリア+活性物質のpHが約7.0であるのが最も好ましい。

クリームと軟膏は、水中油型または油中水型のいずれの半固形エマルジョンで粘稠液体でよいが、好ましくは水中油型である。

活性物質を含む石油または親水性石油中に分散した吸収性粉末からなるペーストを使用してもよい。

当該分野で公知であり前記配合物Cで説明した様々なゲルが適当なキャリアである。

様々な型の吸蔵装剤(プaster)は、式Iで表わされる活性物質を動物およびヒトの皮膚へ放出するのに用いられる。1つの型の装剤は、クリーム状、軟膏状等の活性物質を含む溜め部の上面および側面をカバーする不透過性外側基材と、溜め部の底面を横切る半透過膜(放出調整膜)および外側基材で形成される溜め部周囲の側端部上の触圧接着剤ならびに半透過膜上および接着剤に対する不透過性剝離ストリップとからなる。このよ

うな吸蔵装置は、PHYSICIANS' DESK REFERENCE, 39版(1985), p. 873-874 に記載されている。シリコン膜は半透過膜として使用するのに適する。

適当な吸蔵装置の別の型は、式Iの活性物質を含むより硬いマトリックスからなる溜め部を有するものであり、これが溜め部として働きそして半透過膜の必要性を排除する、すなわちマトリックスが溜め部と放出調整システムを一緒にして作用するものである。装置は溜め部の上面と側面上の不透過膜および溜め部周囲の側面端部上の触圧接着剤を有する。このようなマトリックスは、グリセリン、水、ラクトース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびニトログリセリン放出用に使用される一つの系に匹敵する保存剤からなる混合物により準備される。これについてはPHYSICIANS' DESK REFERENCE, 39版(1985), p1050 を参照せよ。

吸蔵装置の別の型は、式Iで表わされる活性成分を含む接着剤上の不透過性基材と接着剤上の不

透過性剝離ストリップとからなる。この型のものにおいては薬剤は接着剤から与えられる。

吸蔵装置は体表面のいずれかの部分の皮膚に、好ましくは付属器官の動きの妨げにならないように接着される。同様に、クリームおよび軟膏も体表面のいずれかの部分の皮膚に施こされる。

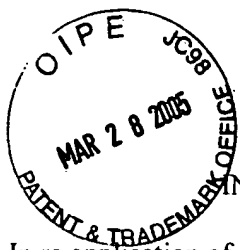
いずれのキャリアーも透過性増強剤、すなわち皮膚の透過性に直接効果を有する物質を含むことができる。好ましいクリーム配合物AおよびBは透過性増強剤の1種である水を多量に含む。他の適当な増強剤は、オイグノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、N,N-ジエチル-ε-トリアミド(DEET)および1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン(アゾン)である。

組成物を投与単位として配合または分配することが有利であり、各単位は有効成分の決まった投与量を供給するのに適するものである。クリームまたは軟膏の単位投与は小さな包みたとえば密封したホイル包みで供給され、これは端部を裂いて

開封しそしてキャリアー中の物質をしぼり出すかまたはチューブから糊り取る。上述の吸蔵装置は自動的に単位投与量になる。有効成分が有効量となるように、すなわち適当な有効投与量が使用される投与形態と一致するようにすることが必要なだけである。正確な個々の投与量ならびに毎日の投与量は、勿論、医師または獣医師の指示に基づいて一般的な医薬原則にしたがい決定される。

動物を用いた限界試験に基づいて、たとえば上記配合物Aでは、成人に対し有効成分(式I)3~6重量%を含有する総量50~300mgを含むクリーム(pH=6.5~8.0)を塗布し、皮膚5~15cm²面上に広げると、痛みおよび炎症の軽減が塗布後4時間目に始まり72時間まで続くのに十分である。予定される投与は2~4日毎に一度である。他のビヒクルおよび吸蔵装置による同様の量の放出が単位投与量として予定される。しかしながら、本発明の適用は、動物データからの移し代えの際の不確実さのため、これらの予定により限定されるべきではない。

JC03 Rec'd PCT/PTO 28 MAR 2005 PCT B



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of :
Shirou SAWA et al. : **Mail Stop: PCT**
Serial No. 10/525,006 : Attorney Docket No. 2005_0232A
Filed February 17, 2005 :

AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING
2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID
[Corresponding to PCT/JP2004/000350
Filed January 16, 2004]

COMMISSIONER IS AUTHORIZED TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE FEES FOR THIS PAPER TO DEPOSIT ACCOUNT NO. 23-0975.

PATENT OFFICE FEE TRANSMITTAL FORM

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE FEES FOR THIS PAPER TO DEPOSIT ACCOUNT NO. 23-0975

Attached hereto is a check in the amount of \$130.00 to cover Patent Office fees relating to filing the following attached papers:

Late filing of executed Declaration \$130.00

A duplicate copy of this paper is being submitted for use in the Accounting Division, Office of Finance.

The Commissioner is authorized to charge any deficiency or to credit any overpayment associated with this communication to Deposit Account No. 23-0975, with the EXCEPTION of deficiencies in fees for multiple dependent claims in new applications.

03/31/2005 GFREY1 00000034 10525006
01 FC:1617 130.00 0P

Respectfully submitted,
Shirou SAWA et al.

By Warren M. Cheek, Jr.
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P.
2033 K St., N.W., Suite 800
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
March 28, 2005

[Check No. 67380]
2005_0232A



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of :
Shirou SAWA et al. : **Mail Stop: PCT**
Serial No. 10/525,006 : Attorney Docket No. 2005_0232A
Filed February 17, 2005 :

AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING
2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID
[Corresponding to PCT/JP2004/000350
Filed January 16, 2004]

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
FEE FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
ACCOUNT NO. 23-0975.

SUBMISSION OF EXECUTED DECLARAITON

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Enclosed herewith is the required Declaration for the above-identified application which was originally filed without an executed Declaration.

Also enclosed is the PTO surcharge of **\$130.00** required by 37 CFR 1.492(e).

It is respectfully submitted that the application is now complete, and early indication thereof is now requested.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By Warren M. Cheek, Jr.
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
March 28, 2005



Reg'd PCT/PTO 17 FEB 2005

10/525006

Rev. 5/30/01

Effective March 1998

DECLARATION AND POWER OF ATTORNEY FOR U.S. PATENT APPLICATION

(X) Original () Supplemental () Substitute (X) PCT () Design

As a below named inventor, I hereby declare that: my residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name; that I verily believe that I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural inventors are named below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

Title: AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

of which is described and claimed in:

- () the attached specification, or
(X) the specification in the application Serial No. ... filed February 17, 2005;
and with amendments through ... (if applicable), or
(X) the specification in International Application No. PCT/JP2004/000350, filed January 16, 2004, and as amended on ... (if applicable).

I hereby state that I have reviewed and understand the content of the above-identified specification, including the claims, as amended by any amendment(s) referred to above.

I acknowledge my duty to disclose to the Patent and Trademark Office all information known to me to be material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, '1.56.

I hereby claim priority benefits under Title 35, United States Code, '119 (and '172 if this application is for a Design) of any application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any application for patent or inventor's certificate having a filing date before that of the application on which priority is claimed:


Table with 4 columns: COUNTRY, APPLICATION NO., DATE OF FILING, PRIORITY CLAIMED. Row 1: Japan, 2003-012427, January 21, 2003, Yes.

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code '120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code '112, I acknowledge the duty to disclose information material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, '1.56 which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application.

Table with 3 columns: APPLICATION SERIAL NO., U.S. FILING DATE, STATUS: PATENTED, PENDING, ABANDONED.

And I hereby appoint Michael R. Davis, Reg. No. 25,134; Matthew M. Jacob, Reg. No. 25,154; Warren M. Cheek, Jr., Reg. No. 33,367; Nils Pedersen, Reg. No. 33,145; Charles R. Watts, Reg. No. 33,142; and Michael S. Huppert, Reg. No. 40,268, who together constitute the firm of WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P., as well as any other attorneys and agents associated with Customer No. 000513, to prosecute this application and to transact all business in the U.S. Patent and Trademark Office connected therewith.

I hereby authorize the U.S. attorneys and agents named herein to accept and follow instructions from Iwatani Patent Office, as to any action to be taken in the U.S. Patent and Trademark Office regarding this application without direct communication between the U.S. attorneys and myself. In the event of a change in the persons from whom instructions may be taken, the U.S. attorneys named herein will be so notified by me

Direct Correspondence to Customer No:  000513 PATENT TRADEMARK OFFICE	Direct Telephone Calls to: WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P. 2033 "K" Street, N.W., Suite 800 Washington, D.C. 20006-1021 Phone:(202) 721-8200 Fax:(202) 721-8250
--	---

L-00

Full Name of First Inventor	FAMILY NAME SAWA	FIRST GIVEN NAME Shirou	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY Kobe-shi Jpx	STATE OR COUNTRY Japan	COUNTRY OF CITIZENSHIP Japan
Post Office Address	ADDRESS 366-1-105, Minamibefu 4-chome, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo 651-2116 Japan	CITY	STATE OR COUNTRY ZIP CODE

200

Full Name of Second Inventor	FAMILY NAME FUJITA	FIRST GIVEN NAME Shuhei	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY Kakogawa-shi Jpx	STATE OR COUNTRY Japan	COUNTRY OF CITIZENSHIP Japan
Post Office Address	ADDRESS 439-7-305, Hiratsu, Yonedacho, Kakogawa-shi, Hyogo 675-0054 Japan	CITY	STATE OR COUNTRY ZIP CODE

Full Name of Third Inventor	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY	STATE OR COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
Post Office Address	ADDRESS	CITY	STATE OR COUNTRY ZIP CODE

Full Name of Third Inventor	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY	STATE OR COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
Post Office Address	ADDRESS	CITY	STATE OR COUNTRY ZIP CODE

Full Name of Third Inventor	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY	STATE OR COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
Post Office Address	ADDRESS	CITY	STATE OR COUNTRY ZIP CODE

Full Name of Third Inventor	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY	STATE OR COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
Post Office Address	ADDRESS	CITY	STATE OR COUNTRY ZIP CODE

I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and that all statements on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

1st Inventor Shirou Sawa Date March 14, 2005
Shirou SAWA

2nd Inventor Shuhei Fujita Date March 14, 2005
Shuhei FUJITA

3rd Inventor _____ Date _____

4th Inventor _____ Date _____

5th Inventor _____ Date _____

6th Inventor _____ Date _____

The above application may be more particularly identified as follows:

U.S. Application Serial No. _____ Filing Date February 17, 2005

Applicant Reference Number S30F1252(US) Atty Docket No. 2005 0232A

Title of Invention AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
 United States Patent and Trademark Office
 Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 www.uspto.gov



Bib Data Sheet

CONFIRMATION NO. 1756

SERIAL NUMBER 10/525,006	FILING OR 371(c) DATE 03/28/2005 RULE	CLASS 514	GROUP ART UNIT 1615	ATTORNEY DOCKET NO. 2005_0232A
------------------------------------	---	---------------------	-------------------------------	--

APPLICANTS

Shirou Sawa, Kobe-shi, JAPAN;
 Shuhei Fujita, Kakogawa-shi, JAPAN;

**** CONTINUING DATA *******

This application is a 371 of PCT/JP04/00350 01/16/2004

**** FOREIGN APPLICATIONS *******

JAPAN 2003-12427 01/21/2003

Foreign Priority claimed 35 USC 119 (a-d) conditions met Verified and Acknowledged	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Met after Allowance Examiner's Signature _____ Initials _____	STATE OR COUNTRY JAPAN	SHEETS DRAWING	TOTAL CLAIMS 18	INDEPENDENT CLAIMS 5
--	---	----------------------------------	-----------------------	---------------------------	--------------------------------

ADDRESS

513

TITLE

Aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid

FILING FEE RECEIVED 1430	FEES: Authority has been given in Paper No. _____ to charge/credit DEPOSIT ACCOUNT No. _____ for following:	<input type="checkbox"/> All Fees <input type="checkbox"/> 1.16 Fees (Filing) <input type="checkbox"/> 1.17 Fees (Processing Ext. of time) <input type="checkbox"/> 1.18 Fees (Issue) <input type="checkbox"/> Other _____ <input type="checkbox"/> Credit
------------------------------------	---	---

FORM PTO 1390 (REV 5-93)		US DEPARTMENT OF COMMERCE PATENT AND TRADEMARK OFFICE	ATTORNEY DOCKET NUMBER 2005_0232A
TRANSMITTAL LETTER TO THE UNITED STATES DESIGNATED/ELECTED OFFICE (DO/EO/US) CONCERNING A FILING UNDER 35 U.S.C. §371			U.S. APPLICATION NO. (if known, see 37 CFR 1.51) NEW 2004/525006
International Application No. PCT/JP2004/000350	International Filing Date January 16, 2004	Priority Date Claimed January 21, 2003	
Title of Invention AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID			
Applicant(s) For DO/EO/US Shirou SAWA, Shuhei FUJITA			
herewith submits to the United States Designated/Elected Office (DO/EO/US) the following items and other information:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> This is a FIRST submission of items concerning a filing under 35 U.S.C. §371. 2. <input type="checkbox"/> This is a SECOND or SUBSEQUENT submission of items concerning a filing under 35 U.S.C. §371. 3. <input checked="" type="checkbox"/> This express request to begin national examination procedures (35 U.S.C. §371(f)) at any time rather than delay examination until the expiration of the applicable time limit set in 35 U.S.C. §371(b) and PCT Articles 22 and 39(1). 4. <input checked="" type="checkbox"/> A proper Demand for International Preliminary Examination was made by the 19th month from the earliest claimed priority date. 5. <input checked="" type="checkbox"/> A copy of the International Application as filed (35 U.S.C. §371(c)(2)) <ol style="list-style-type: none"> a. <input type="checkbox"/> is transmitted herewith (required only if not transmitted by the International Bureau). b. <input checked="" type="checkbox"/> has been transmitted by the International Bureau. c. <input type="checkbox"/> is not required, as the application was filed in the United States Receiving Office (RO/US) 6. <input checked="" type="checkbox"/> A translation of the International Application into English (35 U.S.C. §371(c)(2)). ATTACHMENT A 7. <input type="checkbox"/> Amendments to the claims of the International Application under PCT Article 19 (35 U.S.C. §371(c)(3)). <ol style="list-style-type: none"> a. <input type="checkbox"/> are transmitted herewith (required only if not transmitted by the International Bureau). b. <input type="checkbox"/> have been transmitted by the International Bureau. c. <input type="checkbox"/> have not been made; however, the time limit for making such amendments has NOT expired. d. <input type="checkbox"/> have not been made and will not be made. 8. <input type="checkbox"/> A translation of the amendments to the claims under PCT Article 19. 9. <input checked="" type="checkbox"/> An <u>unexecuted</u> oath or declaration of the inventor(s) (35 U.S.C. §371(c)(4)). ATTACHMENT B 10. <input type="checkbox"/> A translation of the annexes to the International Preliminary Examination Report under PCT Article 36 (35 U.S.C. §371(c)(5)). 			
Items 11. to 14. below concern other document(s) or information included:			
11. <input checked="" type="checkbox"/> An Information Disclosure Statement under 37 CFR 1.97 and 1.98. ATTACHMENT C			
12. <input type="checkbox"/> An assignment document for recording. A separate cover sheet in compliance with 37 CFR 3.28 and 3.31 is included.			
13. <input checked="" type="checkbox"/> A FIRST preliminary amendment. ATTACHMENT D			
<input type="checkbox"/> A SECOND or SUBSEQUENT preliminary amendment.			
14. <input checked="" type="checkbox"/> Other items or information: <input type="checkbox"/> WO 2004/064828 - ATTACHMENT E			

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
FEE FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
ACCOUNT NO. 23-0975.

DESCRIPTION

AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING
2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

5

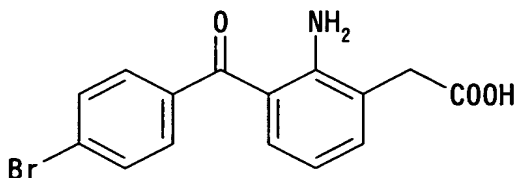
TECHNICAL FIELD

The present invention relates to an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof. More particularly, the present invention relates to an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof and an alkyl aryl polyether alcohol type polymer or a polyethylene glycol fatty acid ester.

15

BACKGROUND ART

Benzoylphenylacetic acid derivatives including bromfenac (generic name) of formula (I):



20

of which chemical name is 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid are known as disclosed in JP-A-23052/1977 and its corresponding US patent No. 4,045,576. 2-Amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid, its pharmacologically acceptable salt and a hydrate thereof are

25

known as a non-steroidal anti-inflammatory agent, and they are effective against inflammatory diseases of anterior or posterior segment of the eye, such as blepharitis, conjunctivitis, scleritis, and postoperative inflammation in the field of ophthalmology, and its sodium salt has been practically used in the form of eye drops ("New Drugs in Japan, 2001", 2001 Edition, Published by Yakuji Nippo Ltd., May 11, 2001, p.27-29).

The eye drop as mentioned above is designed to stabilize 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid by means of addition of a water-soluble polymer (e.g. polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, etc.) and a sulfite (e.g. sodium sulfite, potassium sulfite, etc.) (Japanese patent No. 2,683,676 and its corresponding US patent No.4,910,225).

In addition, as an eye drop other than the above-mentioned one, Japanese patent No. 2,954,356 (corresponding to US patents Nos. 5,603,929 and 5,653,972) discloses a stable ophthalmic composition which comprises incorporating an antibacterial quaternary ammonium polymer and boric acid into an acidic ophthalmic agent. The acidic agent described therein includes, for example, 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid.

Further, in Japanese patent No. 2,954,356, there is the following description-"Benzalkonium chloride is a widely used preservative in ophthalmic solutions. However, benzalkonium chloride and other quaternary ammonium compounds are generally considered to be incompatible with ophthalmic compositions of drugs with acidic groups, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs. These preservatives lose their

ability to function as they form complexes with the charged drug compounds".

In these prior art references, there is no disclosure that alkyl aryl polyether alcohol type polymers or polyethylene glycol fatty acid esters are able to stabilize an aqueous liquid preparation of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or its pharmacologically acceptable salt, and inhibit decrease in preservative effect of benzalkonium chloride and other quaternary ammonium compounds.

10

DISCLOSURE OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide an aqueous liquid preparation comprising 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, which is stable within a pH range giving no irritation to eyes and in which, when a preservative such as benzalkonium chloride is incorporated therein, preservative effect of the preservative does not substantially deteriorate.

20

Another object of the invention is to provide a method for stabilizing an aqueous liquid preparation of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof.

25

Further object of the invention is to provide an aqueous liquid preparation comprising 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof and a preservative, wherein, when specifically a quaternary ammonium salt such as

benzalkonium chloride is incorporated as a preservative, decrease in preservative effect of said preservative is inhibited.

As a result of various studies, the inventors of the present invention have found that, by adding, for example, an alkyl aryl polyether alcohol type polymer such as tyloxapol, or a polyethylene glycol fatty acid ester such as polyethylene glycol monostearate to an aqueous liquid preparation of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, the aqueous solution becomes stable within a pH range giving no irritation to eyes, and change of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid over time can be inhibited, and furthermore, when the aqueous solution contains a preservative, deterioration in the preservative effect of said preservative can be inhibited for a long period of time. The inventors of the present invention have further studied extensively and completed the present invention.

Namely, the present invention relates to:

- (1) An aqueous liquid preparation comprising 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, and an alkyl aryl polyether alcohol type polymer or a polyethylene glycol fatty acid ester,
- (2) The aqueous liquid preparation according to the above (1), wherein the alkyl aryl polyether alcohol type polymer has a polymerization degree of 3 to 10, the alkyl contains 1 to 18 carbon atoms, the aryl is a phenyl residue, and the polyether

alcohol is represented by the formula $O(CH_2CH_2O)_xH$ in which X is an integer of 5 to 100,

(3) The aqueous liquid preparation according to the above (1) or (2), wherein the alkyl aryl polyether alcohol type polymer is tyloxapol,

(4) The aqueous liquid preparation according to the above (1), wherein the carbon number of the fatty acid in the polyethylene glycol fatty acid ester is 12 to 18,

(5) The aqueous liquid preparation according to the above (1) or (4), wherein the polyethylene glycol fatty acid ester is polyethylene glycol monostearate,

(6) The aqueous liquid preparation according to any one of the above (1) to (3), wherein the concentration of the alkyl aryl polyether alcohol type polymer is selected from a range of minimum concentration of 0.01 w/v % to maximum concentration of 0.5 w/v %,

(7) The aqueous liquid preparation according to any one of the above (1), (2) or (4), wherein the concentration of the polyethylene glycol fatty acid ester is selected from a range of minimum concentration of 0.02 w/v % to maximum concentration of 0.1 w/v %,

(8) The aqueous liquid preparation according to any one of the above (1) to (7), wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof is 0.01 to 0.5 w/v %,

(9) The aqueous liquid preparation according to any one of the above (1) to (8), wherein benzalkonium chloride is contained as a preservative,

(10) The aqueous liquid preparation according to anyone of the above (1) to (9), wherein the pharmacologically acceptable salt of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid is a sodium salt,

5 (11) The aqueous liquid preparation according to any one of the above (1) to (10), wherein the pH of the aqueous liquid preparation is within a range of 7 to 9,

(12) The aqueous liquid preparation according to the above (11), wherein the pH of the aqueous liquid preparation is within a
10 range of 7.5 to 8.5,

(13) The aqueous liquid preparation according to any one of the above (1) to (12), wherein the aqueous liquid preparation is an eye drop,

(14) The aqueous liquid preparation according to any one of the
15 above (1) to (12), wherein the aqueous liquid preparation is a nasal drop,

(15) An eye drop comprising sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate hydrate and 0.01 to 0.5 w/v % of tyloxapol,

20 (16) An eye drop comprising sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate hydrate and 0.02 to 0.1 w/v % of polyethylene glycol monostearate,

(17) A method for stabilizing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically
25 acceptable salt thereof or a hydrate thereof in an aqueous liquid preparation, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing

2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, and

5 (18) A method for inhibiting decrease in preservative effect of a preservative in an aqueous liquid preparation of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing
10 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof and a preservative.

According to the present invention, a stable aqueous
15 liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof can be prepared by incorporating an alkyl aryl polyether alcohol type polymer such as tyloxapol, or a polyethylene glycol fatty acid ester
20 such as polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof. Also, an aqueous liquid preparation of the present invention, wherein a preservative is incorporated, has a
25 sufficient preservative effect.

Therefore, the aqueous liquid preparation of the present invention is advantageously used as an eye drop for the treatment of, for example, blepharitis, conjunctivitis,

scleritis, and postoperative inflammation. In addition, such aqueous liquid preparation can be used as a nasal drop for the treatment of, for example, allergic rhinitis and inflammatory rhinitis (e.g. chronic rhinitis, hypertrophic rhinitis, nasal polyp, etc.).

The pharmacologically acceptable salt of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid includes, for example, an alkali metal salt such as sodium salt and potassium salt, and an alkaline earth metal salt such as calcium salt and magnesium salt, among which sodium salt is especially preferable.

2-Amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid and its pharmacologically acceptable salt can be prepared according to the method as described in JP-A-23052/1977 (corresponding to US patent No. 4,045,576) or by a similar method thereof. These compounds can be obtained as their hydrate depending on synthetic conditions and recrystallization conditions. The hydrate includes 1/2 hydrate, 1 hydrate, and 3/2 hydrate; among which 3/2 hydrate is preferable.

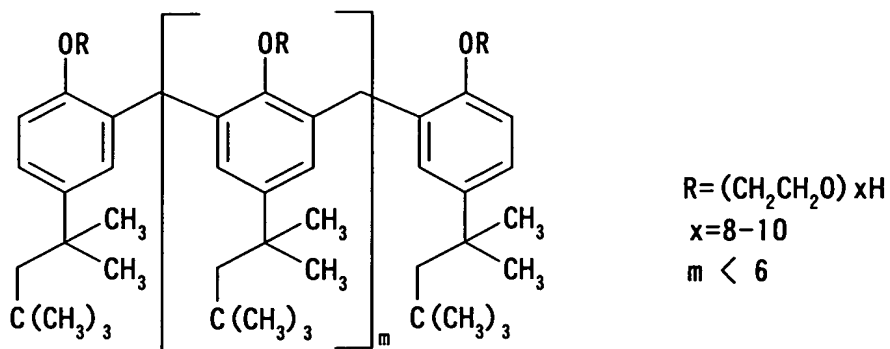
In the aqueous liquid preparation of the present invention, the content (concentration range) of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof is usually about 0.01 to 0.5 w/v %, preferably about 0.05 to 0.2 w/v %, especially about 0.1 w/v %, and it is preferable to appropriately vary the content depending on the purpose of use and the degree of disease to be treated.

The carbon number of the alkyl in the an alkyl aryl polyether alcohol type polymer which is a non-ionic surfactant

used as a stabilizer for 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof is approximately 1 to 18. Specifically, the alkyl group includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, butyl, isobutyl, 5 sec-butyl, tert-butyl, cyclobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-ethylpropyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, cyclopentyl, hexyl, cyclohexyl, heptyl, 10 isoheptyl, octyl, isooctyl, nonyl, isononyl, decyl, isodecyl, undecyl, isoundecyl, dodecyl, isododecyl, tridecyl, isotridecyl, tetradecyl, isotetradecyl, pentadecyl, isopentadecyl, hexadecyl, isohexadecyl, heptadecyl, isoheptadecyl, octadecyl, isooctadecyl, and isomers thereof, 15 among which octyl and its isomer (e.g. isooctyl, sec-octyl, 1-methylheptyl, 1-ethylhexyl, 2-ethylhexyl, 1-propylpentyl, 1,5-dimethylhexyl, 1,1,3,3-tetramethylbutyl, etc.) are preferable, and 1,1,3,3-tetramethylbutyl which is an isomer of octyl groups is especially preferable.

20 The aryl in the alkyl aryl polyether alcohol type polymer can be preferably a phenyl residue. The polyether alcohol can be represented by the formula $O(CH_2CH_2O)_xH$ in which X is an integer of 5 to 100, preferably 5 to 30, more preferably 8 to 10. The average polymerization degree is preferably about 3 25 to 10.

Among the above-mentioned alkyl aryl polyether alcohol type polymers, tyloxapol having the following formula is especially preferable.



The fatty acid of the polyethylene glycol fatty acid ester which is a non-ionic surfactant used as a stabilizer for 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof can be preferably a fatty acid having the carbon number of 12 to 18. Specific examples of such polyethylene glycol fatty acid esters are polyethylene glycol monostearate (e.g. polyoxyl 8 stearate, polyoxyl 40 stearate, etc.), polyethylene glycol monolaurate, polyethylene glycol monooleate, polyethylene glycol diisostearate, polyethylene glycol dilaurate, polyethylene glycol dioleate, and the like. Among these compounds, polyethylene glycol monostearate is preferable, and polyoxyl 40 stearate is especially preferable. The polyoxyl 40 stearate is a monostearic acid ester of an ethylene oxide condensed polymer, and can be represented by the formula $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ which is a non-ionic surfactant and n is about 40.

Although the content (concentration range) of the alkyl aryl polyether alcohol type polymer in the aqueous liquid preparation of the present invention depends on the kind of compounds used, the minimum concentration is about 0.01 w/v %

and the maximum concentration is about 0.5 w/v %. With respect to the tyloxapol content (concentration range), for example, the minimum content is about 0.01 w/v %, 0.02 w/v % or 0.03 w/v %, and the maximum content is about 0.05 w/v %, 0.1 w/v %, 0.3 w/v % or 0.5 % w/v, and preferably the minimum content is about 0.02 w/v % and the maximum content is about 0.05 w/v %.

Although the content (concentration range) of the polyethylene glycol fatty acid ester in the aqueous liquid preparation of the present invention depends on the kind of compounds used, it is within a range of about 0.02 w/v % of minimum concentration to about 0.1 w/v % of maximum concentration. For example, the content (concentration range) of polyethylene glycol monostearate is within a range of about 0.02 w/v % of minimum content to about 0.1 w/v of maximum content, and preferably within a range of about 0.02 w/v % of the minimum content to about 0.05 w/v % of the maximum content.

The incorporation ratio of tyloxapol in the aqueous liquid preparation of the invention is within a range of the minimum content of about 0.1 or 0.2 part by weight to the maximum content of about 0.5, 1, 3 or 5 parts by weight, relative to 1 part by weight of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or its pharmacologically acceptable salt or a hydrate thereof.

The incorporation ratio of polyethylene glycol monostearate in the aqueous liquid preparation of the present invention is within a range of the minimum content of about 0.2 part by weight to the maximum content of about 0.5 or 1 part by weight, relative to 1 part by weight of

2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or its pharmacologically acceptable salt or a hydrate thereof.

The preservative used in the present invention includes, for example, quaternary ammonium salts (e.g. benzalkonium chloride, benzethonium chloride, etc.), chlorhexidine gluconate, and the like, among which benzalkonium chloride is especially preferable.

Further, so long as the purpose of the present invention is achieved, conventional various additives such as isotonics, buffers, thickeners, stabilizers, chelating agents, pH controlling agents, perfumes and the like may be appropriately added to the aqueous liquid preparation of the present invention. The isotonics include sodium chloride, potassium chloride, glycerine, mannitol, sorbitol, boric acid, glucose, propylene glycol and the like. The buffers include, for example, phosphate buffer, borate buffer, citrate buffer, tartarate buffer, acetate buffer, boric acid, borax, amino acids, and the like. The thickeners include polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose, carboxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinyl alcohol, sodium polyacrylate, and the like. The stabilizers include sulfites such as sodium sulfite and the like. The chelating agents include sodium edetate, sodium citrate, condensed sodium phosphate and the like. The pH controlling agents include hydrochloric acid, sodium hydroxide, phosphoric acid, acetic acid and the like. The perfumes include 1-menthol, borneol, camphor, Eucalyptus oil, and the like.

With respect to the concentrations of the above various additives in the aqueous liquid preparation of the present invention,

the isotonic is incorporated into an osmotic pressure ratio of about 0.8 to 1.2, and the concentrations of the buffer and the thickner to be added are about 0.01 to 2 w/v % and 0.1 to 10 w/v %, respectively.

The pH of the aqueous liquid preparation of the present invention is adjusted to about 6 to 9, preferably about 7 to 9, especially about 7.5 to 8.5.

So long as the purpose of the present invention is achieved, other same or different kind of active ingredients may be appropriately added.

The aqueous liquid preparation of the present invention can be prepared by per se known method or according to the method as described in the Japanese Pharmacopoeia, 14th Edition, General Rules for Preparations, Solutions or Ophthalmic solutions.

The aqueous liquid preparation of the present invention can be applied to warm-blooded animals such as human, rat, mouse, rabbit, cow, pig, dog, cat, and the like.

The aqueous liquid preparation of the present invention can be prepared easily by dissolving the above-mentioned components in, for example, distilled water or sterile purified water. For example, the aqueous liquid preparation in the form of an eye drop can be used for the treatment of inflammatory diseases in anterior or posterior segment of the eye such as blepharitis, conjunctivitis, scleritis, postoperative

inflammation, and the like. The dose of the aqueous liquid preparation containing 0.1 w/v % of sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate hydrate is, for example, administered to an adult 3 to 6 times daily in an amount of 1 to 2 drops per one time. Depending on the degree of diseases, frequency of dosing is appropriately controlled.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The present invention is illustrated by way of the following Experimental Examples and Working Examples, but it is not restricted by these Examples.

Experimental Example 1: Stability test of sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate

Four eye drops of sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate comprising the components as shown in Table 1 were prepared, filled respectively into a polypropylene container and subjected to stability test at 60°C.

Table 1

Component	Comparison Example 1	A-01	A-02	A-03
Sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
Boric acid	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g
Benzalkonium chloride	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g
Polysorbate 80	0.15 g	-	-	-
Polyoxyl 40 stearate	-	0.15 g	-	-
Tyloxapol	-	-	0.15 g	0.02 g
Sterile purified water	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Total volume	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.0	7.0	7.0	7.0
Remaining rate (%) at 60 °C after 4 weeks	51.3	63.7	73.8	89.6

The remaining rate (%) in the above Table 1 indicates values obtained by correcting moisture vaporization from the container. As is apparent from the Table 1, stability test was carried out under the conditions of pH 7.0 at 60°C for 4 weeks, and sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate in each eye drop was stable in the order of tyloxapol-containing preparation > polyoxyl 40 stearate-containing preparation > polysorbate 80-containing preparation.

Further, with respect to eye drops containing tyloxapol (compositions A-02 and A-03), sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate in composition A-03 containing 0.02 w/v % of tyloxapol is more stable than that in composition

A-02 containing 0.15 w/v % of tyloxapol.

Experimental Example 2: Stability test of sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate

5 Five eye drops of sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate comprising the components as shown in Table 2 were prepared, filled respectively into a polypropylene container and preserved at 60°C for 4 weeks, and then the content of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic
10 acid and the pH in each eye drop were measured.

Table 2

Components		A-04	A-05	A-06	A-07	A-08
Sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate		0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
Boric acid		1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g
Borax		1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g
Benzalkonium chloride		0.005g	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
Polysorbate 80		—	—	—	—	—
Tyloxapol		0.02 g	0.05 g	0.03 g	—	—
Polyoxyl 40 stearate		—	—	—	0.02 g	0.05 g
Polyvinylpyrrolidone (K-30)		2.0 g	2.0 g	2.0 g	2.0 g	1.0 g
Sodium edetate		0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
Sodium hydroxide		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Sterile purified water		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Total volume		100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH		8.17	8.16	8.15	8.19	8.19
60°C, 4 weeks	Remaining rate (%)	92.6	90.9	92.0	93.4	93.1
	pH	8.15	8.16	8.15	8.13	8.14

Table 2 shows the remaining rate and the pH of sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate after storage at 60°C for 4 weeks, when the remaining rate of sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate at the time of production of eye drops is set to 100%. The remaining rate is a value obtained by correcting moisture vaporization from the container. As is

apparent from Table 2, the remaining rate of sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate in the compositions A-04, A-05, A-06, A-07 and A-08 containing 0.02 w/v %, 0.03 w/v % and 0.05 w/v % of tyloxapol or 0.02 w/v % and 0.05 w/v % of polyoxyl 40 stearate is not less than 90 % after storage at 60°C for 4 weeks, which indicates that those compositions have sufficient stability for eye drops.

Experimental Example 3: Preservative effect test of aqueous liquid preparation containing sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate

Preservative effect test of compositions A-04, A-05 and A-07 of Experimental Example 2 was carried out against *Staphylococcus aureus* (hereinafter referred to as *S. aureus*), *Escherichia Coli* (hereinafter referred to as *E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (hereinafter referred to as *P. aeruginosa*), *Candida albicans* (hereinafter referred to as *C. albicans*) and *Aspergillus niger* (hereinafter referred to as *A. niger*).

The results are shown in Tables 3-1, 3-2 and 3-3.

Table 3-1

A-04	Cell count (CFU/mL)						
	Inoculum count	6 hours after inocula- tion	24 hours after inocula- tion	7 days after inocula- tion	14 days after inocula- tion	21 days after inocula- tion	28 days after inocula- tion
<i>S. aureus</i>	2.1×10^6	3.0×10^1	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	6.5×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	5.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	3.2×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.8×10^5	—	—	0	0	0	0

Table 3-2

A-05	Cell count (CFU/mL)						
	Inoculum count	6 hours after inocula- tion	24 hours after inocula- tion	7 days after inocula- tion	14 days after inocula- tion	21 days after inocula- tion	28 days after inocula- tion
<i>S. aureus</i>	2.1×10^6	1.7×10^5	2.0×10^1	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	6.5×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	5.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	3.2×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.8×10^5	—	—	0	0	0	0

Table 3-3

A-07	Cell count (CFU/mL)						
	Inoculum	6 hours	24 hours	7 days	14 days	21 days	28 days
	count	after	after	after	after	after	after
		inocula-	inocula-	inocula-	inocula-	inocula-	inocula-
		tion	tion	tion	tion	tion	tion
<i>S. aureus</i>	2.7×10^6	3.1×10^4	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	7.4×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	8.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	4.6×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.0×10^5	—	—	0	0	0	0

As is apparent from Tables 3-1, 3-2 and 3-3, the preservative effect of composition A-04 was found to be compatible with EP-criteria A in European Pharmacopoeia (EP), and those of compositions A-05 and A-07 were found to be compatible with EP-criteria B.

The EP-criteria A and EP-criteria B are given in the following.

10 EP-criteria A:

Viable cell counts of bacteria (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) 6 hours, 24 hours, and 28 days after inoculation decrease to not more than 1/100, not more than 1/1000, and undetectable, respectively.

15 Viable cell count of fungi (*C. albicans*, *A. niger*) 7 hours after inoculation decreases to not more than 1/100, and thereafter, the cell count levels off or decreases.

EP-criteria B

Viable cell counts of bacteria (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) 24 hours and 7 days after inoculation decrease to not more than 1/10 and not more than 1/1000, respectively, and thereafter, the cell count levels off or decreases.

- 5 Viable cell count of fungi (*C. albicans*, *A. niger*) 14 days after inoculation decreases to not more than 1/10, and thereafter, the cell count keeps the same level as that of 14 days after inoculation.

10 **Example 1: Eye Drop**

Sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate 3/2 hydrate	0.1 g
Boric acid	1.1 g
Borax	1.1 g
Benzalkonium chloride	0.005 g
Tyloxapol	0.02 g
Polyvinylpyrrolidone (K-30)	2.0 g
Sodium edetate	0.02 g
Sodium hydroxide	q.s.
Sterile purified water	to make total volume of 100 mL
	pH 8.17

An eye drop is prepared using the above components in a conventional manner.

Example 2: Eye Drop

Sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate 3/2 hydrate	0.1 g
Boric acid	1.1 g
Borax	1.1 g
Benzalkonium chloride	0.005 g
Tyloxapol	0.05 g
Polyvinylpyrrolidone (K-30)	2.0 g
Sodium edetate	0.02 g
Sodium hydroxide	q.s.
Sterile purified water	to make total volume of 100 mL
	pH 8.16

An eye drop is prepared using the above components in a conventional manner.

Example 3: Eye Drop

Sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate 3/2 hydrate	0.1 g
Boric acid	1.1 g
Borax	1.1 g
Benzalkonium chloride	0.005 g
Polyoxyl 40 stearate	0.02 g
Polyvinylpyrrolidone (K-30)	2.0 g
Sodium edetate	0.02 g
Sodium hydroxide	q.s.
Sterile purified water	to make total volume of 100 mL
	pH 8.19

An eye drop is prepared using the above components in a conventional manner.

5 **INDUSTRIAL APPLICABILITY**

The aqueous liquid preparation of the present invention in the form of eye drops is useful for the treatment of blepharitis, conjunctivitis, scleritis, and postoperative inflammation. Such preparation is also useful for the treatment of nasal drop for treatment of, for example, allergic rhinitis and inflammatory rhinitis (e.g. chronic rhinitis, hypertrophic rhinitis, nasal polyp, etc.)

10

The present application is based on application No. 12427/2003 filed in Japan, and includes the entire contents thereof. By reference, the references including patents and patent applications cited herein are incorporated in the

15

present application at the same level as when the entire contents thereof are disclosed. Furthermore, since it is obvious that the present invention can be carried out beyond the description of the above explanation and Working Examples, in light of the foregoing description, various other modifications and changes can be made to the present invention, and thus these modifications and changes should be considered to be within the scope of the claims appended hereto.

CLAIMS

1. An aqueous liquid preparation comprising 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, and an alkyl aryl polyether alcohol type polymer or a polyethylene glycol fatty acid ester.
- 5
2. The aqueous liquid preparation according to claim 1, wherein the
- 10 alkyl aryl polyether alcohol type polymer has a polymerization degree of 3 to 10, the alkyl contains 1 to 18 carbon atoms, the aryl is a phenyl residue, and the polyether alcohol is represented by the formula $O(CH_2CH_2O)_xH$ in which X is an integer
- 15 of 5 to 100.
3. The aqueous liquid preparation according to claim 1 or 2, wherein the alkyl aryl polyether alcohol type polymer is tyloxapol.
- 20
4. The aqueous liquid preparation according to claim 1, wherein the carbon number of the fatty acid in the polyethylene glycol fatty acid ester is 12 to 18.
- 25
5. The aqueous liquid preparation according to claim 1 or 4, wherein the polyethylene glycol fatty acid ester is polyethylene glycol monostearate.

6. The aqueous liquid preparation according to any one of claims 1 to 3, wherein the concentration of the alkyl aryl polyether alcohol type polymer is selected from a range of minimum concentration of 0.01 w/v % to maximum concentration of 0.5 w/v %.

7. The aqueous liquid preparation according to any one of claims 1, 2 or 4, wherein the concentration of the polyethylene glycol fatty acid ester is selected from a range of minimum concentration of 0.02 w/v % to maximum concentration of 0.1 w/v %.

8. The aqueous liquid preparation according to any one of claims 1 to 7, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof is 0.01 to 0.5 w/v %.

9. The aqueous liquid preparation according to any one of claims 1 to 8, wherein benzalkonium chloride is contained as a preservative.

10. The aqueous liquid preparation according to any one of 1 to 9, wherein the pharmacologically acceptable salt of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid is a sodium salt.

11. The aqueous liquid preparation according to any one of claims 1 to 10, wherein the pH of the aqueous liquid preparation is within a range of 7 to 9.

12. The aqueous liquid preparation according to claim 11, wherein the pH of the aqueous liquid preparation is within a range of 7.5 to 8.5.

5

13. The aqueous liquid preparation according to any one of claims 1 to 12, wherein the aqueous liquid preparation is an eye drop.

10

14. The aqueous liquid preparation according to any one of claims 1 to 12, wherein the aqueous liquid preparation is a nasal drop.

15

15. An eye drop comprising sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate hydrate and 0.01 to 0.5 w/v % of tyloxapol.

20

16. An eye drop comprising sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate hydrate and 0.02 to 0.1 w/v % of polyethylene glycol monostearate.

25

17. A method for stabilizing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof in an aqueous liquid preparation, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate

thereof.

18. A method for inhibiting decrease in preservative effect
of a preservative in an aqueous liquid preparation of
5 2-amino-3-(4- bromobenzoyl)phenylacetic acid or a
pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof,
which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol
monostearate into an aqueous liquid preparation containing
2-amino-3-(4- bromobenzoyl)phenylacetic acid or a
10 pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof
and a preservative.

Abstract

An aqueous liquid preparation of the present invention containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or its pharmacologically acceptable salt or a hydrate thereof, an alkyl aryl polyether alcohol type polymer such as tyloxapol, or a polyethylene glycol fatty acid ester such as polyethylene glycol monostearate is stable. Since even in the case where a preservative is incorporated into said aqueous liquid preparation, the preservative exhibits a sufficient preservative effect for a long time, said aqueous liquid preparation in the form of an eye drop is useful for the treatment of blepharitis, conjunctivitis, scleritis, and postoperative inflammation. Also, the aqueous liquid preparation of the present invention in the form of a nasal drop is useful for the treatment of allergic rhinitis and inflammatory rhinitis (e.g. chronic rhinitis, hypertrophic rhinitis, nasal polyp, etc.).

DECLARATION AND POWER OF ATTORNEY FOR U.S. PATENT APPLICATION

(X) Original () Supplemental () Substitute (X) PCT () DESIGN

As a below named inventor, I hereby declare that: my residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name; that I verily believe that I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural inventors are named below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

Title: AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

of which is described and claimed in:

() the attached specification, or
 (X) the specification in application Serial No. NEW, filed February 17, 2005, and with amendments through _____, or
 (X) the specification in International Application No. PCT/JP2004/000350, filed January 16, 2004, and as amended on _____ (if applicable).

I hereby state that I have reviewed and understand the content of the above-identified specification, including the claims, as amended by any amendment(s) referred to above.

I acknowledge my duty to disclose to the Patent and Trademark Office all information known to me to be material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56.

I hereby claim priority benefits under Title 35, United States Code, §119 (and §172 if this application is for a Design) of any application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any application for patent or inventor's certificate having a filing date before that of the application on which priority is claimed:

COUNTRY	APPLICATION NO.	DATE OF FILING	PRIORITY CLAIMED
Japan	2003-012427	January 21, 2003	Yes

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code §120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code §112, I acknowledge the duty to disclose information material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56 which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application:

APPLICATION SERIAL NO.	U.S. FILING DATE	STATUS: PATENTED, PENDING, ABANDONED

And I hereby appoint Michael R. Davis, Reg. No. 25,134; Matthew M. Jacob, Reg. No. 25,154; Warren M. Cheek, Jr., Reg. No. 33,367; Nils Pedersen, Reg. No. 33,145; Charles R. Watts, Reg. No. 33,142; Michael S. Huppert, Reg. No. 40,268; and Jeffrey R. Filipek, Reg. No. 41,471, who together constitute the firm of WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P., as well as any other attorneys and agents associated with Customer No. 000513, to prosecute this application and to transact all business in the U.S. Patent and Trademark Office connected therewith.

I hereby authorize the U.S. attorneys and agents named herein to accept and follow instructions from IWATANI PATENT OFFICE as to any action to be taken in the U.S. Patent and Trademark Office regarding this application without direct communication between the U.S. attorneys and myself. In the event of a change in the persons from whom instructions may be taken, the U.S. attorneys named herein will be so notified by me.

Direct Correspondence to: <p style="text-align: center;">CUSTOMER NO. 000513</p>	Direct Telephone Calls to: <p style="text-align: center;">WENDEROTH, LIND & PONACK, L.L.P. 2033 "K" Street, N.W., Suite 800 Washington, D.C. 20006-1021</p> <p style="text-align: center;">Phone:(202) 721-8200 Fax:(202) 721-8250</p>
---	---

Full Name of First Inventor	FAMILY NAME SAWA	FIRST GIVEN NAME Shirou	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY Hyogo	STATE OR COUNTRY Japan	COUNTRY OF CITIZENSHIP Japan
Post Office Address	ADDRESS 366-1-105, Minamibefu 4-chome,	CITY Nishi-ku, Kobe-shi,	STATE OR COUNTRY Hyogo
			ZIP CODE 651-2116, Japan

Full Name of Second Inventor	FAMILY NAME FUJITA	FIRST GIVEN NAME Shuhei	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY Hyogo	STATE OR COUNTRY Japan	COUNTRY OF CITIZENSHIP Japan
Post Office Address	ADDRESS 439-7-305, Hiratsu, Yonedacho,	CITY Kakogawa-shi,	STATE OR COUNTRY Hyogo
			ZIP CODE 675-0054, Japan

Full Name of Third Inventor	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY	STATE OR COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
Post Office Address	ADDRESS	CITY	STATE OR COUNTRY
			ZIP CODE

Full Name of Fourth Inventor	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY	STATE OR COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
Post Office Address	ADDRESS	CITY	STATE OR COUNTRY
			ZIP CODE

Full Name of Fifth Inventor	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
Residence & Citizenship	CITY	STATE OR COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
Post Office Address	ADDRESS	CITY	STATE OR COUNTRY
			ZIP CODE

Full Name of Sixth Inventor	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME	
Residence & Citizenship	CITY	STATE OR COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP	
Post Office Address	ADDRESS	CITY	STATE OR COUNTRY	ZIP CODE

I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and that all statements on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

1st Inventor _____ Date _____
 Shirou SAWA

2nd Inventor _____ Date _____
 Shuhei FUJITA

3rd Inventor _____ Date _____

4th Inventor _____ Date _____

5th Inventor _____ Date _____

6th Inventor _____ Date _____

The above application may be more particularly identified as follows:

U.S. Application Serial No. NEW Filing Date February 17, 2005

Applicant Reference Number S30F1252(US) Atty Docket No. 2005 0232A

Title of Invention AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

PATENT APPLICATION SERIAL NO. 10/525006

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
PATENT AND TRADEMARK OFFICE
FEE RECORD SHEET

07/01/2005 LHUNTER 00000002 230975 10525006
01 FC:1614 400.00 DA

02/28/2005 GFREY1 00000036 10525006
01 FC:1631 300.00 OP
02 FC:1632 500.00 OP
03 FC:1633 200.00 OP
04 FC:1614 200.00 OP
05 FC:1206 100.00 OP

Adjustment date: 07/01/2005 LHUNTER
02/28/2005 GFREY1 00000036 10525006
04 FC:1614 -200.00 OP
05 FC:1206 -100.00 OP

Adjustment date: 07/01/2005 LHUNTER
02/28/2005 GFREY1 00000036 10525006
02 FC:1632 -500.00 OP

07/01/2005 LHUNTER 00000001 230975 10525006
01 FC:1642 400.00 DA

PTO-1556
(5/87)

PATENT APPLICATION FEE DETERMINATION RECORD
Effective December 8, 2004

Application or Docket Number

10/525006

CLAIMS AS FILED - PART I

	(Column 1)	(Column 2)
U.S. NATIONAL STAGE FEES		
BASIC FEE	SMALL ENT. = \$ 150	LARGE ENT. = \$ 300
EXAMINATION FEE	Satisfies PCT Article 33(1)-(4) = \$ 50 / \$ 100	All other situations = \$ 100 / \$ 200
SEARCH FEE	U.S. is ISA = \$ 50 / \$ 100 ALL other countries = \$ 200 / \$ 400	All other situations = \$ 250 / \$ 500
FEE FOR EXTRA SPEC. PGS.	minus 100 =	/ 50 =
TOTAL CHARGEABLE CLAIMS	18 minus 20 = *	
INDEPENDENT CLAIMS	5 minus 3 = *	2
MULTIPLE DEPENDENT CLAIM PRESENT <input type="checkbox"/>		

SMALL ENTITY TYPE

OR

OTHER THAN SMALL ENTITY

RATE	FEE
BASIC FEE	
EXAM. FEE	
SEARCH FEE	
X \$ 125 =	
X \$ 25 =	
X \$ 100 =	
+ \$ 180 =	
TOTAL	

OR

RATE	FEE
BASIC FEE	300
EXAM. FEE	200
SEARCH FEE	400
X \$ 250 =	
X \$ 50 =	
X \$ 200 =	400
+ \$ 360 =	
TOTAL	

* If the difference in column 1 is less than zero, enter "0" in column 2

CLAIMS AS AMENDED - PART II

	(Column 1)	(Column 2)	(Column 3)
AMENDMENT A	CLAIMS REMAINING AFTER AMENDMENT	HIGHEST NUMBER PREVIOUSLY PAID FOR	PRESENT EXTRA
	Total *	Minus **	=
	Independent *	Minus ***	=
FIRST PRESENTATION OF MULTIPLE DEPENDENT CLAIM <input type="checkbox"/>			

SMALL ENTITY

OR

OTHER THAN SMALL ENTITY

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 25 =	
X \$ 100 =	
+ \$ 180 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

OR

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 50 =	
X \$ 200 =	
+ \$ 360 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

	(Column 1)	(Column 2)	(Column 3)
AMENDMENT B	CLAIMS REMAINING AFTER AMENDMENT	HIGHEST NUMBER PREVIOUSLY PAID FOR	PRESENT EXTRA
	Total *	Minus **	=
	Independent *	Minus ***	=
FIRST PRESENTATION OF MULTIPLE DEPENDENT CLAIM <input type="checkbox"/>			

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 25 =	
X \$ 100 =	
+ \$ 180 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

OR

RATE	ADDITIONAL FEE
X \$ 50 =	
X \$ 200 =	
+ \$ 360 =	
TOTAL ADDIT. FEE	

* If the entry in column 1 is less than the entry in column 2, write "0" in column 3.

** If the "Highest Number Previously Paid For" IN THIS SPACE is less than '20', enter "20".

*** If the "Highest Number Previously Paid For" IN THIS SPACE is less than '3', enter "3".

The "Highest Number Previously Paid For" (Total or Independent) is the highest number found in the appropriate box in column 1.

DO/EO WORKSHEET

Paralegal/National Stage Division

U.S. Appl. No. 10/525 004

International Appl. No. JP2004/000350

Application filed by : 20 months 30 months

WIPO PUBLICATION INFORMATION :

Publication No.: WO2004/064828

Publication Language : English German Japanese Chinese Korean
 French Spanish Russian Other : _____

Publication Date : DB May 04

Not Published : U.S. only designated EP request

Published : EP request

INTERNATIONAL APPLICATION PAPERS IN THE APPLICATION FILE :

- International Application (RECORD COPY)
- Article 19 Amendments
- PCT/IPEA/409 IPER : EP JP SE AU
 US FR CN ES RU AT KR _____
- Annexes to 409
- Priority Document (s) No. 1

- PCT/IB/331
- Request form PCT/RO/101
- PCT/ISA/210 - Search Report : EP JP SE AU
 US FR CN ES RU AT KR _____
- Search Report References
- Other : _____

RECEIPTS FROM THE APPLICANT (other than checked above) :

- Basic National Fee (or authorization to charge)
- Description Claims Abstract
- Drawing Figure(s) - (# of drwgs. _____)
- Translation of Article 19 Amendments
 entered not entered :
 not a page for page substitution
 replaced by Article 34 Amendment
- Annexes to 409
 entered not entered :
 not a page for page substitution
 other : _____
- Application Data Sheet
- Power of Attorney/ Change of Address

- Preliminary Amendment(s) Filed on :
1. _____ 2. _____ 3. _____
- Information Disclosure Statement(s) Filed on :
1. 17 Feb 05 2. 11 Apr 05 3. _____
- Assignment Document (forwarded to Assignment Branch)
- Assignee PG Publication Notice
- Substitute Specification Filed on :
1. _____ 2. _____
- Verified Small Status Statement
- Oath/ Declaration (executed) 28 MAR 05
- DNA Diskette Sequence Listing
- Other : _____

NOTES : I.A. used as Specification Other :

35 U.S.C. 371 - Receipt of Request (PTO-1390)

Date Acceptable Oath/ Declaration Received

Date of Completion of requirements under 35 U.S.C. 371

Date of Completion of ALL requirements (no EP requested)

Date of Completion of DO/EO 903 - Notification of Acceptance

Date of Completion of DO/EO 905 - Notification of Missing Requirements

Date of Completion of DO/EO 909 - Notification of Abandonment

Date of Completion of DO/EO 916 - Notification of Defective Response

Date of Completion of DO/EO 922

Date of Completion of DO/EO 923

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of :
Shirou SAWA et al. : **Mail Stop: PCT**
Serial No. NEW : Attorney Docket No. 2005_0232A
Filed February 17, 2005 :

AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING
2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID
[Corresponding to PCT/JP2004/000350
Filed January 16, 2004]

PRELIMINARY AMENDMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Prior to calculating the filing fee, please amend the above-identified application as follows:

Amendments to the Specification

Page 1, immediately after the title, please insert:

This application is a U.S. national stage of International Application No.
PCT/JP2004/000350 filed January 16, 2004.

Amendments to the Claims

1. **(Original)** An aqueous liquid preparation comprising 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, and an alkyl aryl polyether alcohol type polymer or a polyethylene glycol fatty acid ester.
2. **(Original)** The aqueous liquid preparation according to claim 1, wherein the alkyl aryl polyether alcohol type polymer has a polymerization degree of 3 to 10, the alkyl contains 1 to 18 carbon atoms, the aryl is a phenyl residue, and the polyether alcohol is represented by the formula $O(CH_2CH_2O)_xH$ in which X is an integer of 5 to 100.
3. **(Currently amended)** The aqueous liquid preparation according to claim 1 ~~or~~ 2, wherein the alkyl aryl polyether alcohol type polymer is tyloxapol.
4. **(Original)** The aqueous liquid preparation according to claim 1, wherein the carbon number of the fatty acid in the polyethylene glycol fatty acid ester is 12 to 18.
5. **(Currently amended)** The aqueous liquid preparation according to claim 1 ~~or~~ 4, wherein the polyethylene glycol fatty acid ester is polyethylene glycol monostearate.
6. **(Currently amended)** The aqueous liquid preparation according to ~~any one of claims 1 to 3~~ claim 1, wherein the concentration of the alkyl aryl polyether alcohol type polymer is selected from a range of minimum concentration of 0.01 w/v % to maximum concentration of 0.5 w/v %.
7. **(Currently amended)** The aqueous liquid preparation according to ~~any one of claims 1, 2 or 4~~ claim 1, wherein the concentration of the polyethylene glycol fatty acid ester is selected from a range of minimum concentration of 0.02 w/v % to maximum concentration of 0.1 w/v %.

8. (Currently amended) The aqueous liquid preparation according to ~~any one of claims 1 to 7~~ claim 1, wherein the concentration of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof is 0.01 to 0.5 w/v %.

9. (Currently amended) The aqueous liquid preparation according to ~~any one of claims 1 to 8~~ claim 1, wherein benzalkonium chloride is contained as a preservative.

10. (Currently amended) The aqueous liquid preparation according to ~~any one of 1 to 9~~ claim 1, wherein the pharmacologically acceptable salt of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid is a sodium salt.

11. (Currently amended) The aqueous liquid preparation according to ~~any one of claims 1 to 10~~ claim 1, wherein the pH of the aqueous liquid preparation is within a range of 7 to 9.

12. (Original) The aqueous liquid preparation according to claim 11, wherein the pH of the aqueous liquid preparation is within a range of 7.5 to 8.5.

13. (Currently amended) The aqueous liquid preparation according to ~~any one of claims 1 to 12~~ claim 1, wherein the aqueous liquid preparation is an eye drop.

14. (Currently amended) The aqueous liquid preparation according to ~~any one of claims 1 to 12~~ claim 1, wherein the aqueous liquid preparation is a nasal drop.

15. (Original) An eye drop comprising sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate hydrate and 0.01 to 0.5 w/v % of tyloxapol.

16. (Original) An eye drop comprising sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate

hydrate and 0.02 to 0.1 w/v % of polyethylene glycol monostearate.

17. (Original) A method for stabilizing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof in an aqueous liquid preparation, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof.

18. (Original) A method for inhibiting decrease in preservative effect of a preservative in an aqueous liquid preparation of 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof, which comprises incorporating tyloxapol or polyethylene glycol monostearate into an aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate thereof and a preservative.

REMARKS

The specification has been amended to reflect the national stage status. In addition, the claims have been amended to remove the multiple dependencies in order to eliminate improper multiple dependencies and to reduce the PTO filing fee.

Favorable action on the merits is solicited.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By Warren M. Cheek, Jr.
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
February 17, 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of :
 Shirou SAWA et al. : **Mail Stop: PCT**
 Serial No. NEW : Attorney Docket No. 2005_0232A
 Filed February 17, 2005 :

AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING
 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID
**[Corresponding to PCT/JP2004/000350
 Filed January 16, 2004]**

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT

Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Pursuant to the provisions of 37 CFR 1.56, 1.97 and 1.98, Applicants request consideration of the references listed on attached form PTO-1449 and any additional information identified below in paragraph 3. A legible copy of each reference listed on the Form PTO-1449 is enclosed, except a copy is not provided for:

- each U.S. Patent and U.S. Patent application publication;
- each reference previously cited in the international application PCT/JP2004/000350; and/or
- each reference previously cited in prior parent application Serial No. _____

1a. This Information Disclosure Statement is submitted:

within three months of the filing date (or of entry into the National Stage) of the above-entitled application, **or**

before the mailing of a first Office Action on the merits or the mailing of a first Office Action after the filing of an RCE,

and thus no certification and/or fee is required.

1b. This Information Disclosure Statement is submitted

after the events of above paragraph 1a and prior to the mailing date of a final Office Action or a Notice of Allowance or an action which otherwise closes prosecution in the application, and thus:

(1) the certification of paragraph 2 below is provided, **or**

(2) the fee of \$180.00 specified in 37 CFR 1.17(p) is enclosed.

1c. This Information Disclosure Statement is submitted:

after the mailing date of a final Office Action or Notice of Allowance or action which otherwise closes prosecution in the application, and prior to payment of the issue fee, and thus:

the certification of paragraph 2 below is provided, and

the fee of \$180.00 specified in 37 CFR 1.17(p) is enclosed.

2. It is hereby certified

a. that each item of information contained in this Information Disclosure Statement was first cited in any communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of the Statement, or

b. that no item of information contained in the Information Disclosure Statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application and, to the knowledge of the person signing the certification after making reasonable inquiry, was known to any individual designated in §1.56(c) more than three months prior to the filing of the Statement.

3. Consideration of the following list of additional information (including any copending or abandoned U.S. application, prior uses and/or sales, etc.) is requested.
4. For each non-English language reference listed on the attached form PTO-1449, reference is made to:
- a. a full or partial English language translation submitted herewith,
 - b. a foreign patent office search report (in the English language) submitted herewith,
 - c. the concise explanation contained in the specification of the present application at page,
 - d. the concise explanation set forth in the attached English language abstract,
 - e. the concise explanation set forth below or on a separate sheet attached to the reference:
5. A foreign patent office search report citing one or more of the references is enclosed.

Respectfully submitted,

Shirou SAWA et al.

By Warren M. Cheek, Jr.
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
February 17, 2005

FORM PTO 1449 (modified)

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
PATENT AND TRADEMARK OFFICE

LIST OF REFERENCES CITED BY APPLICANT(S)
(Use several sheets if necessary)

Date Submitted to PTO: February 17, 2005

ATTY DOCKET NO.
2005_0232A

CLASSIFICATION NO. NEW **10/525006**

APPLICANT
Shirou SAWA et al.

FILING DATE
February 17, 2005

GROUP

U.S. PATENT DOCUMENTS

*EXAMINER INITIAL	DOCUMENT NUMBER	DATE	NAME	CLASS	SUBCLASS	FILING DATE IF APPROPRIATE
AA						
AB						
AC						
AD						

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

	DOCUMENT NUMBER	DATE	COUNTRY	CLASS	SUBCLASS	TRANSLATION YES NO	
AE	9-503791	4/1997	JP				
AF	2-124817	5/1990	JP				
AG	1-104023	4/1989	JP				
AH	00/59475	10/2000	WO				
AI	11-228404	8/1999	JP				
AJ							
AK							
AL							

OTHER DOCUMENT(S) (Including Author, Title, Date, Pertinent Pages, Etc.)

AM	
AN	
AO	

EXAMINER

DATE CONSIDERED

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609; Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of form with next communication to applicant.

第Ⅷ欄 (iv) 発明者である旨の申立て (米国を指定国とする場合)

申立ては実審規則第214号に規定する以下の標準文官を使用して作成しなければならない。第Ⅷ欄と同欄(i)-(v)の備考の総論部分、及び本頁に特有の事項について第Ⅷ欄(v)の備考を参照。この欄を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

発明者である旨の申立て (規則 4.17(iv)及び 51 の 2.1(a)(iv)) (米国を指定国とする場合)

私は、特許請求の範囲に記載され、かつ特許が求められている対象に関して、自らが最初、最先かつ唯一の発明者である (発明者が1名しか記載されていない場合) か、あるいは共同発明者である (複数の発明者が記載されている場合) と信じていることを、ここに申し立てる。

本申立ては、本書がその一部をなす国際出願を対象としたものである (出願時に申立てを提出する場合)。

本申立ては、国際出願 PCT/_____ を対象としたものである (規則 26 の 3 に従って申立てを提出する場合)。

私は、特許請求の範囲を含め、上記国際出願を検討し、かつ内容を理解していることを、ここに表明する。私は、PCT 規則 4.10 の規定に従い、上記出願の願書において主張する優先権を特定し、かつ、「先の出願」という見出しの下に、出願番号、国名又は世界貿易機関の加盟国名、出願日、出願月、出願年を記載することで、米国以外の少なくとも一国を指定している PCT 国際出願を含め、優先権を主張する本出願の出願日より前の出願日を有する、米国以外の国で出願された特許又は発明証の出願をすべて特定している。

先の出願:

私は、連邦規則法典第 37 編規則 1.56 (37 C.F.R. § 1.56) に定義された特許性に関し重要であると知った情報について開示義務があることを、ここに承認する。さらに、一部継続出願である場合、先の出願の日から一部継続出願の PCT 国際出願日までの間に入手可能になった重要な情報について開示義務があることを承認する。

私は、表明された私自身の知識に基づく陳述が真実であり、かつ情報と信念に関する陳述が真実であると信じていることをここに申し立てる。さらに、故意に虚偽の陳述などを行った場合は、米国法典第 18 編第 1001 条に基づき、罰金、拘禁、又はその両方により処罰され、またそのような故意による虚偽の陳述は、本出願又はそれに対して与えられるいかなる特許についても、その有効性を危うくすることを理解した上で陳述が行われたことを、ここに申し立てる。

氏名: 澤 嗣郎

住所: 神戸市 兵庫県 日本国

(都市名、米国の州名 (該当する場合) 又は国名)

郵便のあて名: 〒651-2116 日本国兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1 105号

国籍: 日本国 JAPAN



発明者の署名: 澤 嗣郎

(国際出願の願書に発明者の署名がない場合や、規則 26 の 3 に基づいて国際出願の出願後に申立ての補充や追加がなされた場合。署名は代理人ではなく、発明者のものでなければならない。)

日付: 18. 12. 03

(国際出願の願書に発明者の署名がない場合や、規則 26 の 3 に基づいて国際出願の出願後に申立ての補充や追加がなされた場合)

氏名: 藤田 修平

住所: 神戸市 兵庫県 日本国

(都市名、米国の州名 (該当する場合) 又は国名)

郵便のあて名: 〒651-2135 日本国兵庫県神戸市西区王塚台3丁目93 ルックハイツ2-105

国籍: 日本国 JAPAN



発明者の署名: 藤田 修平

(国際出願の願書に発明者の署名がない場合や、規則 26 の 3 に基づいて国際出願の出願後に申立ての補充や追加がなされた場合。署名は代理人ではなく、発明者のものでなければならない。)

日付: 18. 12. 03

(国際出願の願書に発明者の署名がない場合や、規則 26 の 3 に基づいて国際出願の出願後に申立ての補充や追加がなされた場合)

この申立ての続葉として「第Ⅷ欄(iv)の続き」がある

16. 1. 2004

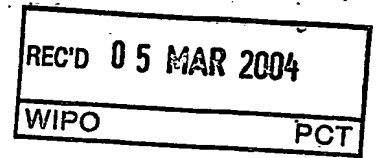
日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 1月21日

出願番号
Application Number: 特願2003-012427
[ST. 10/C]: [JP 2003-012427]



出願人
Applicant(s): 千寿製薬株式会社

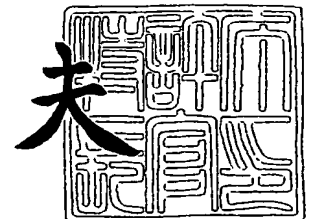


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月19日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 598-03

【提出日】 平成15年 1月21日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/08
A61K 31/195
A61K 47/18
A61K 47/32
A61P 27/02
A61P 27/16

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区南別府 4-366-1 105号

【氏名】 澤 嗣郎

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区王塚台 3-93 ルックハイツ 2-10
5

【氏名】 藤田 修平

【特許出願人】

【識別番号】 000199175

【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100118360

【弁理士】

【氏名又は名称】 松田 玲子

【電話番号】 06-6201-9627

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004167

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0104918

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸
含有水性液剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物と、アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有する水性液剤。

【請求項2】 アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーはその重合度が3~10であり、アルキルの炭素数が1~18であり、アリアルがフェニル残基であり、かつポリエーテルアルコールが式 $(CH_2CH_2O)_xH$ で表され、式中のXは5~100の整数を示すものである請求項1記載の水性液剤。

【請求項3】 アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーがチロキサポールである請求項1または2に記載の水性液剤。

【請求項4】 ポリエチレングリコール脂肪酸エステル中の脂肪酸の炭素数が12~18である請求項1記載の水性液剤。

【請求項5】 ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがモノステアリン酸ポリエチレングリコールである請求項1または4に記載の水性液剤。

【請求項6】 アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーの濃度は下限濃度が0.01w/v%で、上限濃度が0.5w/v%の範囲から選択される請求項1~3のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項7】 ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの濃度は下限濃度が0.02w/v%で、上限濃度が0.1w/v%の範囲から選択される請求項1、2または4のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項8】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度は0.01~0.5w/v%である請求項1~7のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項9】 保存剤として塩化ベンザルコニウムを含有する請求項1~8のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 10】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理的に許容できる塩がナトリウム塩である請求項 1~9 のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 11】 水性液剤の pH が 7~9 の範囲内である請求項 1~10 のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 12】 水性液剤の pH が 7.5~8.5 の範囲内である請求項 11 に記載の水性液剤。

【請求項 13】 点眼液である請求項 1~12 のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 14】 点鼻液である請求項 1~12 のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 15】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物およびチロキサポール 0.01 w/v%~0.5 w/v% を含有する点眼液。

【請求項 16】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール 0.02 w/v%~0.1 w/v% を含有する点眼液。

【請求項 17】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、水性液剤中の 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理的に許容できる塩およびそれらの水和物を安定化する方法。

【請求項 18】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物および保存剤を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、該水性液剤中の保存剤の防腐効力の低下を抑制する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくは

その薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物とアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有する水性液剤に関する。

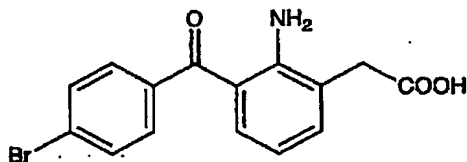
【0002】

【従来の技術】

次の式 (I) :

【0003】

【化1】



【0004】

で表され、化学名が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸(一般名:プロムフェナク)である化合物を包含するベンゾイルフェニル酢酸誘導体が知られている(特許文献1参照)。2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理的に許容できる塩およびそれらの水和物は、非ステロイド性抗炎症剤として知られ、眼科領域においては外眼部および前眼部の炎症性疾患(眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症)に対して有効であり、そのナトリウム塩として点眼液の形態で実用に供されている(非特許文献1参照)。

【0005】

上記点眼液は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸に、水溶性高分子(ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど)および亜硫酸塩(亜硫酸ナトリウム塩、亜硫酸カリウム塩など)を添加することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の安定化が図られている(特許文献3参照)。

【0006】

また上記以外の点眼剤として、酸性眼科用試剤に抗菌性高分子4級アンモニウム化合物およびホウ酸を配合させてなる安定な眼科用組成物が報告され、酸性眼科用試剤の例示として2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸が挙げられている(特許文献4参照。)

【特許文献1】

特開昭52-23052号公開公報

【特許文献2】

特開昭62-126124号公開公報

【特許文献3】

特許第2683676号公報

【特許文献4】

特許第2954356号公報, 6欄, 26-27行, 45行

【非特許文献1】

「最近の新薬2001」、2001年版、株式会社薬事日報社、2001年5月11日、p. 27-29

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する、眼に刺激のないpH領域で安定で、かつ十分な防腐効力を有する水性液剤を提供することにある。

【0008】

また、本発明の他の目的は、水溶液における2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化方法を提供することにある。

【0009】

さらに本発明の他の目的は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物および防腐剤を含有する水性液剤中の防腐剤の防腐効力の低下を抑制する方法を提供するこ

とにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは種々検討を重ねた結果、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理学的に許容される塩およびそれらの水和物がチロキサポールなどのアルキルアリアルポリエーテル型ポリマーまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルを添加することにより、眼刺激のないpH領域において安定で、かつ十分な防腐効力を有することを見出し、さらに研究を進めて本発明を完成させた。

【0011】

すなわち、本発明は、

(1) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有する水性液剤。

(2) アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーはその重合度が3~10であり、アルキルの炭素数が1~18であり、アリアルがフェノール残基であり、かつポリエーテルアルコールが式 $(CH_2CH_2O)_X H$ で表され、式中のXは5~100の整数を示すものである上記(1)記載の水性液剤。

(3) アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーがチロキサポールである上記(1)または(2)に記載の水性液剤。

(4) ポリエチレングリコール脂肪酸エステル中の脂肪酸の炭素数が12~18である上記(1)記載の水性液剤。

(5) ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがモノステアリン酸ポリエチレングリコールである上記(1)または(4)に記載の水性液剤。

(6) アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーの濃度は下限濃度が0.01w/v%で、上限濃度が0.5w/v%の範囲から選択される上記(1)~(3)のいずれかに記載の水性液剤。

(7) ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの濃度は下限濃度が0.02w/v%

v%で、上限濃度が0.1w/v%の範囲から選択される上記(1)、(2)または(4)のいずれかに記載の水性液剤。

(8) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度は0.01~0.5w/v%である上記(1)~(7)のいずれかに記載の水性液剤。

(9) 保存剤として塩化ベンザルコニウムを含有する上記(1)~(8)のいずれかに記載の水性液剤。

(10) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理的に許容できる塩がナトリウム塩である上記(1)~(9)のいずれかに記載の水性液剤。

(11) 水性液剤のpHが7~9の範囲内である上記(1)~(10)のいずれかに記載の水性液剤。

(12) 水性液剤のpHが7.5~8.5の範囲内である上記(11)に記載の水性液剤。

(13) 点眼液である上記(1)~(12)のいずれかに記載の水性液剤。

(14) 点鼻液である上記(1)~(12)のいずれかに記載の水性液剤。

(15) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物およびチロキサポール0.01w/v%~0.5w/v%を含有する点眼液。

(16) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール0.02w/v%~0.1w/v%を含有する点眼液。

(17) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、水性液剤中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理的に許容できる塩およびそれらの水和物を安定化する方法。

(18) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物および保存剤を含有する水性液剤

にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、該水性液剤中の保存剤の防腐効力の低下を抑制する方法に関する。

【0012】

本発明において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理的に許容できる塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩やカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。これらの塩のうち、特にナトリウム塩が好ましい。

【0013】

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸およびその薬理的に許容できる塩は、例えば、特許文献1記載の方法またはそれに準じた方法により適宜製造することができる。これら化合物は、合成の条件、再結晶の条件などによりそれらの水和物として得られる。水和物としては例えば3/2水和物が例示される。

【0014】

本発明の水性液剤において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の含有量は、通常、0.01w/v%~0.5w/v%程度、好ましくは0.05w/v%~0.2w/v%程度、特に好ましくは0.1w/v%程度とし、使用目的、適応症状の程度に応じて適宜増減する。

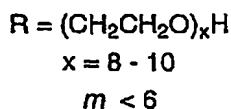
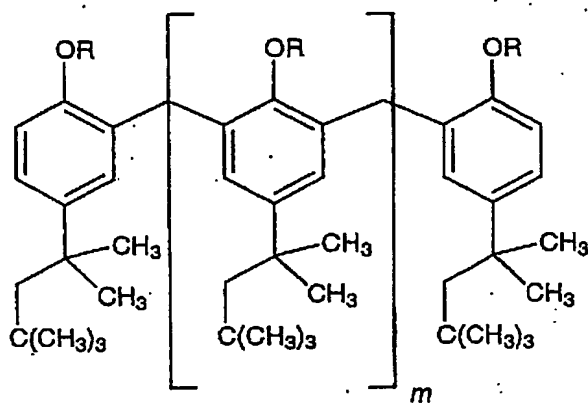
【0015】

本発明において2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化剤として用いられる、非イオン性界面活性剤のアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマー(重合度:3~10)は、アルキルの炭素数は1~18程度である。具体的には、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、4-メチルペンチル基、1,1ジメチルブチル

基、2,2-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、ノニル基、イソノニル基、デシル基、イソデシル基、ウンデシル基、イソウンデシル基、ドデシル基、イソドデシル基、トリデシル基、イソトリデシル基、テトラデシル基、イソテトラデシル基、ペンタデシル基、イソペンタデシル基、ヘキサデシル基、イソヘキサデシル基、ヘプタデシル基、イソヘプタデシル基、オクタデシル基、イソオクタデシル基およびそれらの異性体などが挙げられるが、これらのうちオクチル基の異性体である1,1,3,3-テトラメチルブチル基が特に好ましい。上記アリアルとしてはフェノール残基が好ましい。上記ポリエーテルアルコールとしては、式 $(\text{CH}_2\text{C}(\text{H}_2\text{O}))_x\text{H}$ (式中のXは5~100の整数を示す。) で表されるポリエーテルアルコール、好ましくはXは5~30の整数であるポリエーテルアルコール、さらに好ましくはXは8~10の整数であるポリエーテルアルコールである。上記アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーのうち、下記構造を有するチロキサポール (Tyloxapol) が特に好ましい。

【0016】

【化2】



【0017】

本発明において2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化剤として用いられる、非イオン性界面活性剤のポリエチレングリコール脂肪酸エステルの脂肪酸は炭素数12~18の脂肪酸が好ましい。具体的化合物としては、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノオレイン酸ポリエチレングリコール、ジイソステアリン酸ポリエチレングリコール、ジラウリル酸ポリエチレングリコール、ジオレイン酸ポリエチレングリコールなどが挙げられる。これらのうちモノステアリン酸ポリエチレングリコールが好ましく、ステアリン酸ポリオキシシル40 (Polyoxyl 40 stearate) が特に好ましい。ステアリン酸ポリオキシシル40は、酸化エチレンの縮重合体のモノステアリン酸エステルで、 $C_{17}H_{35}COO(CH_2CH_2O)_nH$ で表され、nは約40の非イオン性界面活性剤である。

【0018】

本発明の水性液剤において、アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーの含有量は使用する化合物の種類などによって異なるが、下限0.01w/v%程度、上限0.5w/v%程度である。たとえば、チロキサポールの含有量は、下限0.01、0.02、0.03w/v%程度、上限0.05、0.1、0.3、0.5w/v%程度、好ましくは下限0.02w/v%程度、上限0.05w/v%程度である。

【0019】

本発明の水性液剤において、ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの含有量は使用する化合物の種類などによって異なるが、下限0.02w/v%程度、上限0.1w/v%程度である。たとえば、モノステアリン酸ポリエチレングリコールの含有量は、下限0.02w/v%程度、上限0.1w/v%程度、好ましくは下限0.02w/v%程度、上限0.05w/v%程度である。

【0020】

本発明の水性液剤において、たとえばチロキサポールの配合比は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物1重量部に対し、下限0.1、0.2重量部程度、上

限0.5、1、3、5重量部程度である。

【0021】

本発明の水溶性液剤において、たとえばモノステアリン酸ポリエチレングリコールの配合比は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物1重量部に対し、下限0.2重量部程度、上限0.5、1重量部程度である。

【0022】

本発明の水溶性液剤に用いられる防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウムや塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類、グルコン酸クロルヘキシジンなどが挙げられるが、特に塩化ベンザルコニウムが好ましい。

【0023】

さらに、本発明の水溶性液剤には、本発明の目的に反しない限り、通常用いられる等張化剤、緩衝剤、粘稠化剤、安定化剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤等の各種添加剤を適宜添加してもよい。等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ブドウ糖、プロピレングリコールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、ホウ酸、ホウ砂、アミノ酸などが挙げられる。粘稠化剤としては、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウムなどが挙げられる。安定化剤としては、亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩などが挙げられる。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウムなどが挙げられる。pH調整剤としては、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸などが挙げられる。芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル、ユーカリ油などが挙げられる。

【0024】

本発明の水溶性液剤に配合される上記各添加剤の濃度は、例えば等張化剤は浸透圧比が0.8~1.2程度になる濃度に配合し、緩衝剤は0.01~2w/v%

程度、粘稠化剤は0.1~10w/v%程度である。

【0025】

本発明の水溶性液剤のpHは、約7~9程度、好ましくは約7.5~8.5程度に調整される。

【0026】

本発明の水溶性液剤においては、本発明の目的に反しない限り、その他の同種または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

【0027】

本発明の水溶性液剤は、自体公知の調製法、例えば、第14改正日本薬局方、製剤総則の液剤あるいは点眼剤に記載された方法で製造することができる。

【0028】

本発明の水溶性液剤は、温血動物（例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）に使用することができる。

【0029】

本発明の水溶性液剤を、例えば、点眼剤として使用する場合は、外眼部および前眼部の炎症性疾患、具体的には例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症などに用いることができる。その投与量は、例えば2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物0.1w/v%含有する本発明の点眼剤を成人に点眼する場合は、1回1~2滴を1日3~6回点眼すればよい。なお、適応症状の程度などにより、適宜投与回数を増減する。

【0030】

【実施例】

以下に、実験例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0031】

実験例1 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの安定性試験

(実験方法)

表1に示す4処方 of 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸

ナトリウム配合の点眼液を調製し、ポリプロピレン容器に充填後、60℃における安定性について試験した。

【0032】

【表1】

処方	比較例1	A-01	A-02	A-03
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
硼酸	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g
塩化ベンザルコニウム	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
ポリソルベート80	0.15g	—	—	—
ステアリン酸ポリオキシル40	—	0.15g	—	—
チロキサポール	—	—	0.15g	0.02g
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.0	7.0	7.0	7.0
60℃-4W	51.3	63.7	73.8	89.6

【0033】

表1の残存率(%)は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの含量に対し、容器からの水分の飛散を補正した値である。表1から明らかなように、pH7.0、60℃、4週において、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシル40、チロキサポール配合点眼液の順で2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムは安定であった。

また、チロキサポール配合点眼液において、チロキサポール0.02w/v%の方が0.15w/v%配合したものよりも2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムは安定であった。

【0034】

実験例2 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの安定性試験

(実験方法)

表2に示す5処方の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸配合の点眼液を調製し、ポリプロピレン容器に充填した。60℃、4週間保存後、点眼液中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸量および

点眼液の pH を測定した。調整時の 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸を 100% としたときの残存量および pH を表 2 に示した。なお残存量は容器からの水分の飛散を補正した値である。

【0035】

【表 2】

処方	A-04	A-05	A-06	A-07	A-08	
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	
砂糖	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	
砂糖	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	
塩化ベンザルコニウム	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g	
ポリリパート 80	—	—	—	—	—	
チロキソール	0.02 g	0.05 g	0.03 g	—	—	
ステアリン酸ポリオキシル 40	—	—	—	0.02 g	0.05 g	
ポリニルピロドン(K-30)	2.0 g	2.0 g	2.0 g	2.0 g	1.0 g	
イソト酸ナトリウム	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量	適量	
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	
pH	8.17	8.16	8.15	8.19	8.19	
60°C-4W	残存量	92.6	90.9	92.0	93.4	93.1
	pH	8.15	8.16	8.15	8.13	8.14

【0036】

表 2 から明らかなように、0.02、0.03 および 0.05 w/v% チロキソールまたは 0.02、0.05 w/v% ステアリン酸ポリオキシル 40 を配合した処方では 60°C、4 週で残存率が 90% 以上であり、点眼液剤として十分な安定性を示した。

【0037】

実験例 3 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム含有水性液剤の防腐効力試験

実験例 2 の A-04、A-05 および A-07 の処方の防腐効力につき試験した。

その結果を表3に示す。

【0038】

【表3】

表3-1

A-04	接種菌数	6 th	24 th	1W	2W	3W	4W
<i>S. aureus</i>	2.1×10^6	3.0×10^1	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	6.5×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	5.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	3.2×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.8×10^5	—	—	0	0	0	0

Unit : CFU/mL

表3-2

A-05	接種菌数	6 th	24 th	1W	2W	3W	4W
<i>S. aureus</i>	2.1×10^6	1.7×10^5	2.0×10^1	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	6.5×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	5.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	3.2×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.8×10^5	—	—	0	0	0	0

Unit : CFU/mL

表3-3

A-07	接種菌数	6 th	24 th	1W	2W	3W	4W
<i>S. aureus</i>	2.7×10^6	3.1×10^4	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	7.4×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	8.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	4.6×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.0×10^5	—	—	0	0	0	0

Unit : CFU/mL

【0039】

表3-1、表3-2および表3-3から明らかなように、処方A-04の防腐効力はEP-Aの基準1)、処方A-05およびA-07の防腐効力はEP-Bの基準2)に適合することがわかった。

【0040】

1) EP (European Pharmacopoeia) -Aの基準

細菌 (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) の生菌数が、接種 6 時間後に 1/100 以下、24 時間後に 1/1000 以下となり、28 日後に生菌が検出されないこと。

真菌 (*C. Albicans*, *A. niger*) の生菌数が、接種 7 日後に 1/100 以下、以降は 7 日後と同レベルかそれ以下となること。

2) EP-Bの基準

細菌 (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) の生菌数が、接種 24 時間後に 1/10 以下、7 日後に 1/1000 以下となり、以降は 7 日後と同レベルかそれ以下となること。

真菌 (*C. Albicans*, *A. niger*) の生菌数が、接種 14 日後に 1/10 以下、以降は 7 日後と同レベルかそれ以下となること。

【0041】

実施例 1 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2 水和物

	0.1 g
ホウ酸	1.1 g
ホウ砂	1.1g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.02g
ポリビニルピロリドン (K-30)	2.0g
エデト酸ナトリウム	0.02g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量 100 mL
	pH8.17

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0042】

実施例 2 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2 水和物

	0.1 g
ホウ酸	1.1 g
ホウ砂	1.1g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.05g
ポリビニルピロリドン (K-30)	2.0g
エデト酸ナトリウム	0.02g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 mL
	pH8.16

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0043】

実施例3 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物

	0.1 g
ホウ酸	1.1 g
ホウ砂	1.1g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
ステアリン酸ポリオキシシル40	0.02g
ポリビニルピロリドン (K-30)	2.0g
エデト酸ナトリウム	0.02g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 mL
	pH8.19

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0044】

【発明の効果】

本発明によれば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸も

しくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤に、チロキサポールなどのアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルを配合することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する安定な水性液剤を調製できる。また、本発明の水性液剤は十分な防腐効力も有している。

したがって、本発明の水性液剤は、例えば点眼液として、眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症などの治療に有利に用いられる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安定化された 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する安定かつ十分な防腐効力を有する水性液剤を提供する。

【解決手段】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物とチロキサポールなどのアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーまたはモノステアリン酸グリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルとを含有する水性液剤。

【選択図】 なし

特願 2003-012427

出願人履歴情報

識別番号

[000199175]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

氏名

千寿製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年8月5日 (05.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/064828 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34, A61P 27/02, 29/00, A01N 25/02, 33/12

LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000350

(22) 国際出願日: 2004年1月16日 (16.01.2004)

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-12427 2003年1月21日 (21.01.2003) JP

規則4.17に規定する申立て:

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 Osaka (JP).

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 澤 詞郎 (SAWA, Shirou) [JP/JP]; 〒651-2116 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1105号 Hyogo (JP). 藤田修平 (FUJITA, Shuhei) [JP/JP]; 〒651-2135 兵庫県神戸市西区王塚台3丁目93ルックハイツ2-105 Hyogo (JP).

— USのみのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒530-0003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番27号 桜橋千代田ビル5階 Osaka (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

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

(54) Title: AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

(54) 発明の名称: 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸含有水性液剤

(57) Abstract: An aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid, its pharmacologically acceptable salt or a hydrate thereof together with an alkyl aryl polyether alcohol-type polymer such as tyloxapol or a polyethylene glycol fatty acid ester such as glycol monostearate is stable and an antiseptic contained therein, if any, can exert a sufficient antiseptic efficacy over a long time. Therefore, the preparation is useful as an ophthalmic drop for treating palpebritis, conjunctivitis, scleritis and postoperative inflammation. It is also useful as a nasal drop for treating allergic rhinitis and inflammatory rhinitis (chronic rhinitis, thickening rhinitis, nasal polyp, etc.).

(57) 要約: 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物とチロキサポールなどのアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーまたはモノステアリン酸グリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルとを含有する水性液剤は安定であり、防腐剤が配合されている場合でも防腐剤は長期間にわたって、十分な防腐効力を有するので、点眼剤として眼瞼炎、結膜炎、強膜炎および術後炎症などの治療に有用である。また、点鼻剤としてアレルギー性鼻炎および炎症性鼻炎(慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻茸など)の治療に有用である。

WO 2004/064828 A1

525,006

10/525006

(2)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年8月5日 (05.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/064828 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34, A61P 27/02, 29/00, A01N 25/02, 33/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000350

(22) 国際出願日: 2004年1月16日 (16.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-12427 2003年1月21日 (21.01.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8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): 澤 嗣郎 (SAWA, Shirou) [JP/JP]; 〒651-2116 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1 105号 Hyogo (JP). 藤田 修平 (FUJITA, Shuhel) [JP/JP]; 〒651-2135 兵庫県神戸市西区王塚台3丁目93ルックハイツ2-105 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒530-0003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番27号 桜橋千代田ビル5階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

- AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))
- US のみ のための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

添付公開書類:

- 国際調査報告書

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

(54) Title: AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

(54) 発明の名称: 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸含有水性液剤

(57) Abstract: An aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid, its pharmacologically acceptable salt or a hydrate thereof together with an alkyl aryl polyether alcohol-type polymer such as tyloxapol or a polyethylene glycol fatty acid ester such as glycol monostearate is stable and an antiseptic contained therein, if any, can exert a sufficient antiseptic efficacy over a long time. Therefore, the preparation is useful as an ophthalmic drop for treating palpebritis, conjunctivitis, scleritis and postoperative inflammation. It is also useful as a nasal drop for treating allergic rhinitis and inflammatory rhinitis (chronic rhinitis, thickening rhinitis, nasal poly, etc.).

(57) 要約: 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物とチロキサポールなどのアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーまたはモノステアリン酸グリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルとを含有する水性液剤は安定であり、防腐剤が配合されている場合でも防腐剤は長期間にわたって、十分な防腐効力を有するので、点眼剤として眼瞼炎、結膜炎、強膜炎および術後炎症などの治療に有用である。また、点鼻剤としてアレルギー性鼻炎および炎症性鼻炎(慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻茸など)の治療に有用である。

WO 2004/064828 A1

明 細 書

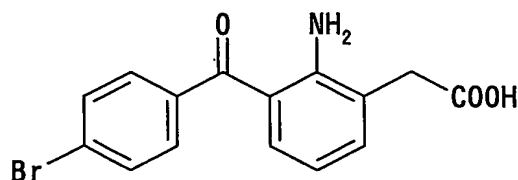
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸含有水性液剤

5 技術分野

本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物とアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有する水性液剤に関する。

背景技術

次の式 (I) :



15

で表され、化学名が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸(一般名:プロムフェナク)である化合物を包含するベンゾイルフェニル酢酸誘導体が知られている(特開昭52-23052号、対応US特許4,045,576号)。2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理的に許容できる塩およびそれらの水和物は、非ステロイド性抗炎症剤として知られ、眼科領域においては外眼部および前眼部の炎症性疾患(例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症など)に対して有効であり、そのナトリウム塩が点眼液の形態で実用に供されている(「最近の新薬2001」、2001年版、

20

株式会社薬事日報社、2001年5月11日、p. 27-29)。

上記点眼液は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸に、水溶性高分子(ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど)および亜硫酸塩(亜硫酸ナトリウム塩、亜硫酸カリウム塩など)を添加することにより、

5 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の安定化が図られている(特許第2683676号、対応US特許4,910,225号)。

また上記以外の点眼剤として、特許第2954356号(対応US特許5,603,929号、5,653,972号)には、酸性眼科用試剤に抗菌性高分子4級アンモニウム化合物およびホウ酸を配合させてなる安定な眼科用組成

10 物が報告されている。酸性眼科用試剤の例示として2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸が挙げられている。

また、特許第2954356号には、「塩化ベンザルコニウムは、眼科用溶液において広く使用される保存剤である。しかし、塩化ベンザルコニウムおよび他の4級アンモニウム化合物は、一般に非ステロイド系抗炎症薬剤のような、

15 酸性基を有する薬剤の眼科用組成物と適合しないと考えられる。これらの保存剤は、荷電した薬剤化合物と錯体を形成するにつれて、機能する能力を失う」旨記載されている。

これら先行技術には、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルが、2-アミノ-3-(4-プロ

20 モベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩などの水性液剤の安定化を図れ、かつ塩化ベンザルコニウムおよび他の4級アンモニウム化合物の防腐効力の低下を抑制する旨の記載はない。

発明の開示

25 本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する、眼に刺激の

ないpH領域において安定で、しかも塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤が配合されている場合は、防腐効力が実質的に劣化しない水性液剤を提供することにある。

5 また、本発明の他の目的は、水溶液における2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化方法を提供することにある。

さらに本発明の他の目的は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物および防腐剤を含有する水性液剤中に、特に塩化ベンザルコニウムなどの第4級アンモニウム塩類が防腐剤として配合されている場合に、防腐剤の防腐効力の低下が抑制された水性液剤を提供することにある。

本発明者らは種々検討を重ねた結果、水性液剤中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の水性液剤が、例えばチロキサポールなどのアルキルアリアルポリエーテル型ポリマーまたは、例えばモノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステル₁₅の添加により、眼刺激のないpH領域において安定で、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の経時変化を抑制できること、さらに水性液剤が防腐剤を含有する場合、防腐剤の防腐効力が劣化することを長期間にわたり抑制できることを見出し、さらに研究を進めて本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、

(1) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物と、アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有することを特徴とする水性液剤、

(2) アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーはその重合度が3

～10であり、アルキルの炭素数が1～18であり、アリールがフェニル残基であり、かつポリエーテルアルコールが式 $O(CH_2CH_2O)_xH$ で表され、式中のXは5～100の整数を示すものである上記(1)記載の水性液剤、

(3) アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーがチロキサポール
5 である上記(1)または(2)に記載の水性液剤、

(4) ポリエチレングリコール脂肪酸エステル中の脂肪酸の炭素数が12～18である上記(1)記載の水性液剤、

(5) ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがモノステアリン酸ポリエチレングリコールである上記(1)または(4)に記載の水性液剤、

10 (6) アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーの濃度は下限濃度が0.01w/v%で、上限濃度が0.5w/v%の範囲から選択される上記(1)～(3)のいずれかに記載の水性液剤、

(7) ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの濃度は下限濃度が0.02w/v%で、上限濃度が0.1w/v%の範囲から選択される上記(1)、(2)

15 または(4)のいずれかに記載の水性液剤、

(8) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度は0.01～0.5w/v%である上記(1)～(7)のいずれかに記載の水性液剤、

20 (9) 防腐剤として塩化ベンザルコニウムを含有する上記(1)～(8)のいずれかに記載の水性液剤、

(10) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理学的に許容できる塩がナトリウム塩である上記(1)～(9)のいずれかに記載の水性液剤、

25 (11) 水性液剤のpHが7～9の範囲内である上記(1)～(10)のいずれかに記載の水性液剤、

(12) 水性液剤のpHが7.5～8.5の範囲内である上記(11)に記載

の水性液剤、

(13) 点眼液である上記(1)～(12)のいずれかに記載の水性液剤、

(14) 点鼻液である上記(1)～(12)のいずれかに記載の水性液剤、

5 (15) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物、およびチロキサポール0.01w/v%～0.5w/v%を含有する点眼液、

(16) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物、およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール0.02w/v%～0.1w/v%を含有する点眼液、

10 (17) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、水性液剤中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理的に許容できる塩およびそれらの水和物を安定化する方法、

15 および

(18) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物および防腐剤を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、該水性液剤中の防腐剤の防腐効力の低下を抑制する方

20 法、
に関する。

本発明によれば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤に、チロキサポールなどのアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリ

25 マーまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルを配合することにより、2-アミノ-3-(4-プロモ

ベンゾイル) フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する安定な水性液剤を調製できる。また、本発明の水性液剤は、防腐剤が配合される場合に、十分な防腐効力も有している。

したがって、本発明の水性液剤は、例えば点眼液として、例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症などの治療に有利に用いられる。また、点鼻剤として、例えばアレルギー性鼻炎および炎症性鼻炎（例えば慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻茸など）などの治療に有利に用いることができる。

本発明において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸の薬理的に許容できる塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩やカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。これらの塩のうち、特にナトリウム塩が好ましい。

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸およびその薬理的に許容できる塩は、例えば、特開昭52-23052号（対応US特許4,045,576号）記載の方法またはそれに準じた方法により適宜製造することができる。これら化合物は、合成の条件、再結晶の条件などによりそれらの水和物として得られる。水和物としては例えば1/2水和物、1水和物、3/2水和物などが例示されるが、3/2水和物が好ましい。

本発明の水性液剤において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の含有量（濃度範囲）は、通常、0.01w/v%~0.5w/v%程度、好ましくは0.05w/v%~0.2w/v%程度、特に好ましくは0.1w/v%程度とし、使用目的、適応症状の程度に応じて適宜増減するのが好ましい。

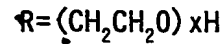
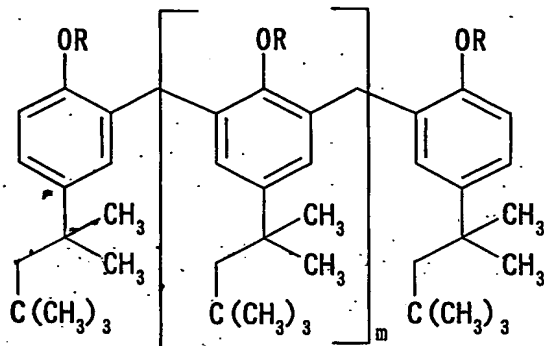
本発明において2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化剤として用いられる、非イオン性界面活性剤のアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーのアルキルの炭素数は1~18程度である。具体的には、たとえば

メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-エチルプロピル基、4-メチルペンチル基、1, 1ジメチルブチル基、2, 2ジメチルブチル基、1, 2ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、ノニル基、イソノニル基、デシル基、イソデシル基、ウンデシル基、イソウンデシル基、ドデシル基、イソドデシル基、トリデシル基、イソトリデシル基、テトラデシル基、イソテトラデシル基、ペンタデシル基、イソペンタデシル基、ヘキサデシル基、イソヘキサデシル基、ヘプタデシル基、イソヘプタデシル基、オクタデシル基、イソオクタデシル基およびそれらの異性体などが挙げられるが、これらのうちオクチル基およびその異性体（例えばイソオクチル基、*sec*-オクチル基、1-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、1-プロピルペンチル基、1, 5ジメチルヘキシル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基など）が好ましく、オクチル基の異性体である1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基が特に好ましい。

アルキルアリーールポリエーテルアルコール型ポリマーのアリーールはフェニル残基が好ましい。ポリエーテルアルコールとしては、式 $O(CH_2CH_2O)_xH$ （式中のXは5～100の整数を示す。）で表されるポリエーテルアルコール、好ましくはXは5～30の整数であるポリエーテルアルコール、さらに好ましくはXは8～10の整数であるポリエーテルアルコールである。

ポリマーの平均重合度は3～10程度が好ましい。

上記アルキルアリーールポリエーテルアルコール型ポリマーのうち、下記構造を有するチロキサポール（Tyloxapol）が特に好ましい。



$$x = 8-10$$

$$m < 6$$

本発明において2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化剤として用いられる、非イオン性界面活性剤のポリエチレングリコール脂肪酸エステルの脂肪酸は炭素数12~18の脂肪酸が好ましい。具体的化合物としては、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(ステアリン酸ポリオキシル8、ステアリン酸ポリオキシル40など)、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノオレイン酸ポリエチレングリコール、ジイソステアリン酸ポリエチレングリコール、ジラウリル酸ポリエチレングリコール、ジオレイン酸ポリエチレングリコールなどが挙げられる。これらのうちモノステアリン酸ポリエチレングリコールが好ましく、ステアリン酸ポリオキシル40(Polyoxyl 40 stearate)が特に好ましい。ステアリン酸ポリオキシル40は、酸化エチレンの縮重合体のモノステアリン酸エステルで、 $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ で表され、 n は約40の非イオン性界面活性剤である。

本発明の水性液剤において、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーの含有量(濃度範囲)は使用する化合物の種類などによって異なるが、下限0.01w/v%程度、上限0.5w/v%程度である。たとえば、チロキサポールの含有量(濃度範囲)は、下限0.01、0.02または0.03w/v%程度、上限0.05、0.1、0.3または0.5w/v%程度、好ましくは下限0.02w/v%程度、上限0.05w/v%程度である。

本発明の水性液剤において、ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの含有量（濃度範囲）は使用する化合物の種類などによって異なるが、下限0.02 w/v%程度、上限0.1 w/v%程度である。たとえば、モノステアリン酸ポリエチレングリコールの含有量（濃度範囲）は、下限0.02 w/v%程度、上限0.1 w/v%程度、好ましくは下限0.02 w/v%程度、上限0.05 w/v%程度である。

本発明の水性液剤において、たとえばチロキサポールの配合比は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物1重量部に対し、下限0.1または0.2重量部程度、上限0.5、1、3または5重量部程度である。

本発明の水性液剤において、たとえばモノステアリン酸ポリエチレングリコールの配合比は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物1重量部に対し、下限0.2重量部程度、上限0.5、1重量部程度である。

本発明の水性液剤に用いられる防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウムや塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類、グルコン酸クロルヘキシジンなどが挙げられるが、特に塩化ベンザルコニウムが好ましい。

さらに、本発明の水性液剤には、本発明の目的に反しない限り、通常用いられる等張化剤、緩衝剤、粘稠化剤、安定化剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤などの各種添加剤を適宜添加してもよい。等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ブドウ糖、プロピレングリコールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、ホウ酸、ホウ砂、アミノ酸などが挙げられる。粘稠化剤としては、ポリピニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロ

ピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウムなどが挙げられる。安定化剤としては、亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩などが挙げられる。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウムなどが挙げられる。pH調整剤としては、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸などが挙げられる。芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル、ユーカリ油などが挙げられる。

本発明の水性液剤に配合される上記各添加剤の濃度は、例えば等張化剤は浸透圧比が0.8~1.2程度になる濃度に配合し、緩衝剤は0.01~2w/v%程度、粘稠化剤は0.1~10w/v%程度である。

10 本発明の水性液剤のpHは、約6~9程度、好ましくは約7~9程度、特に好ましくは約7.5~8.5程度に調整される。

本発明の水性液剤においては、本発明の目的に反しない限り、その他の同種または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

15 本発明の水性液剤は、自体公知の調製法、例えば、第14改正日本薬局方、製剤総則の液剤あるいは点眼剤に記載された方法で製造することができる。

本発明の水性液剤は、温血動物（例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）に使用することができる。

20 本発明の水性液剤は、上記した成分を例えば蒸留水、滅菌精製水に溶解させることにより容易に製造される。例えば、点眼剤として使用する場合は、外眼部および前眼部の炎症性疾患、具体的には例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症などに用いることができる。その投与量は、例えば2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物0.1w/v%含有する本発明の点眼剤を成人に点眼する場合は、1回1~2滴を1日3~6回点眼すればよい。なお、適応症状の程度などにより、適宜投与回数を増減する。

25

発明を実施するための最良の形態

以下に、実験例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

実験例1 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの安定性試験

5. 第1表に示す4処方方の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム配合の点眼液を調製し、ポリプロピレン容器に充填後、60℃における安定性について試験した。

第1表

処 方	比較例1	A-01	A-02	A-03
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
酢酸	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g
塩化ベンザルコニウム	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
ポリソルベート80	0.15g	—	—	—
ステアリン酸ポリオキシル40	—	0.15g	—	—
チロキサポール	—	—	0.15g	0.02g
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.0	7.0	7.0	7.0
60℃-4Wの残存率(%)	51.3	63.7	73.8	89.6

- 10 第1表の残存率(%)は、容器からの水分の飛散を補正した値である。第1表から明らかのように、pH7.0、60℃、4週において、チロキサポール、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリソルベート80配合点眼液の順で2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムは安定であった。

また、チロキサポール配合点眼液（処方A-02およびA-03）において、チロキサポール0.02w/v%配合した処方A-03の方が0.15w/v%配合した処方A-02よりも2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムは安定であった。

5

実験例2 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの安定性試験

10

第2表に示す5処方の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸配合の点眼液を調製し、ポリプロピレン容器に充填した。60℃、4週間保存後、点眼液中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸量および点眼液のpHを測定した。

第2表

処 方		A-04	A-05	A-06	A-07	A-08
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム		0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
柿酸		1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g
柿砂		1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g
塩化ベンザルコニウム		0.005g	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
ポリリルベ-ト80		—	—	—	—	—
チロキサポ-ル		0.02 g	0.05 g	0.03 g	—	—
ステアリン酸ポリオキシル40		—	—	—	0.02 g	0.05 g
ポリビニルピロリドン(K-30)		2.0 g	2.0 g	2.0 g	2.0 g	1.0 g
エト酸ナトリウム		0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
水酸化ナトリウム		適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水		適量	適量	適量	適量	適量
全量		100 mL	100mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH		8.17	8.16	8.15	8.19	8.19
60℃-4W	残存率 (%)	92.6	90.9	92.0	93.4	93.1
	pH	8.15	8.16	8.15	8.13	8.14

点眼液調整時の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムを100%としたときの、60℃、4週後の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの残存率およびpHを第2表に示した。なお残存率は容器からの水分の飛散を補正した値である。第2表から明らかなように、pH約8.2において、0.02、0.03および0.05w

5 /v%チロキサポールまたは0.02、0.05w/v%ステアリン酸ポリオキシル40を配合した処方A-04、A-05、A-06、A-07およびA-08は、60℃、4週で2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの残存率が90%以上であり、点眼液剤として十分な安定性を示した。

実験例3 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム含有水性液剤の防腐効力試験

10 実験例2の処方A-04、A-05およびA-07について、*Staphylococcus aureus* (以下、*S. aureus*と略記する。)、*Escherichia Coli* (以下、*E. coli*と略記する。)、*Pseudomonas aeruginosa* (以下、*P. aeruginosa*と略記する。)、*Candida albicans* (以下、*C. albicans*と略記する。)および*Aspergillus niger* (以下、*A. niger*と略記する。)に対する防腐効力につき試験した。

その結果を第3-1表、第3-2表および第3-3表に示す。

15 第3-1表

A-04	菌数 (CFU/mL)						
	接種菌数	接種 6時間後	接種 24時間後	接種 7日後	接種 14日後	接種 21日後	接種 28日後
<i>S. aureus</i>	2.1×10^6	3.0×10^1	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	6.5×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	5.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	3.2×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.8×10^5	—	—	0	0	0	0

第3-2表

A-05	菌数 (CFU/mL)						
	接種菌数	接種 6時間後	接種 24時間後	接種 7日後	接種 14日後	接種 21日後	接種 28日後
<i>S. aureus</i>	2.1×10^6	1.7×10^5	2.0×10^1	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	6.5×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	5.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	3.2×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.8×10^5	—	—	0	0	0	0

第3-3表

A-07	菌数 (CFU/mL)						
	接種菌数	接種 6時間後	接種 24時間後	接種 7日後	接種 14日後	接種 21日後	接種 28日後
<i>S. aureus</i>	2.7×10^6	3.1×10^4	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	7.4×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	8.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	4.6×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.0×10^5	—	—	0	0	0	0

- 5 第3-1表、第3-2表および第3-3表から明らかなように、処方A-04の防腐効力は欧州薬局方 (European Pharmacopoeia; EP) のEP-A基準 (criteria A)、処方A-05およびA-07の防腐効力はEP-B基準 (criteria B) に適合することがわかった。

EP-A基準およびEP-B基準は以下のとおりである。

EP-A基準；

細菌 (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) の生菌数が、接種6時間後に1/100以下、24時間後に1/1000以下となり、28日後に生菌が検出されないこと。

- 5 真菌 (*C. albicans*, *A. niger*) の生菌数が、接種7日後に1/100以下、以降は7日後と同レベルかそれ以下となること。

EP-B基準；

- 10 細菌 (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) の生菌数が、接種24時間後に1/10以下、7日後に1/1000以下となり、以降は7日後と同レベルかそれ以下となること。

真菌 (*C. albicans*, *A. niger*) の生菌数が、接種14日後に1/10以下、以降は7日後と同レベルかそれ以下となること。

実施例1 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2

15	水和物	0.1g
	ホウ酸	1.1g
	ホウ砂	1.1g
	塩化ベンザルコニウム	0.005g
	チロキサポール	0.02g
20	ポリピニルピロリドン (K-30)	2.0g
	エデト酸ナトリウム	0.02g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量100mL
		pH8.17

- 25 以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

実施例2 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2

	水和物	0.1g
	ホウ酸	1.1g
	ホウ砂	1.1g
5	塩化ベンザルコニウム	0.005g
	チロキサポール	0.05g
	ポリピニルピロリドン (K-30)	2.0g
	エデト酸ナトリウム	0.02g
	水酸化ナトリウム	適量
10	滅菌精製水	全量100mL
		pH8.16

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

実施例3 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2

15	水和物	0.1g
	ホウ酸	1.1g
	ホウ砂	1.1g
	塩化ベンザルコニウム	0.005g
	ステアリン酸ポリオキシル40	0.02g
20	ポリピニルピロリドン (K-30)	2.0g
	エデト酸ナトリウム	0.02g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量100mL
		pH8.19

25 以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

産業上の利用可能性

本発明の水性液剤は、例えば点眼液として、眼瞼炎、結膜炎、強膜炎および術後炎症などの治療に有用である。また、点鼻剤として、アレルギー性鼻炎および炎症性鼻炎（慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻茸など）の治療に有用である。

5

本出願は日本で出願された特願2003-12427を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。また、本明細書において引用された特許および特許出願を含む文献は、引用したことによってその内容のすべてが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。さらに、

10 本発明は、前述の説明および実施例に特に記載した以外も、実施できることは明らかであるので、上述の教示に鑑みて、本発明の多くの改変および変形が可能であり、従ってそれらも本件添付の請求の範囲の範囲内のものである。

請求の範囲

1. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物と、アルキルアリールポリ
5 エーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有することを特徴とする水性液剤。
2. アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーはその重合度が3
~10であり、アルキルの炭素数が1~18であり、アリールがフェニル
10 残基であり、かつポリエーテルアルコールが式 $O(CH_2CH_2O)_xH$ で表され、式中のXは5~100の整数を示すものである請求の範囲1記載の水性液剤。
3. アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーがチロキサポール
15 である請求の範囲1または2に記載の水性液剤。
4. ポリエチレングリコール脂肪酸エステル中の脂肪酸の炭素数が12~18である請求の範囲1記載の水性液剤。
- 20 5. ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがモノステアリン酸ポリエチレングリコールである請求の範囲1または4に記載の水性液剤。
6. アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーの濃度は下限濃度が0.01w/v%で、上限濃度が0.5w/v%の範囲から選択される
25 請求の範囲1~3のいずれかに記載の水性液剤。

7. ポリエチレングリコール脂肪酸エステル濃度は下限濃度が0.02 w/v%で、上限濃度が0.1 w/v%の範囲から選択される請求の範囲1、2または4のいずれかに記載の水溶性液剤。

5. 8. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度は0.01~0.5 w/v%である請求の範囲1~7のいずれかに記載の水溶性液剤。

10. 9. 防腐剤として塩化ベンザルコニウムを含有する請求の範囲1~8のいずれかに記載の水溶性液剤。

10. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理的に許容できる塩がナトリウム塩である請求の範囲1~9のいずれかに記載の水溶性液剤。

15

11. 水性液剤のpHが7~9の範囲内である請求の範囲1~10のいずれかに記載の水溶性液剤。

20

12. 水性液剤のpHが7.5~8.5の範囲内である請求の範囲11に記載の水溶性液剤。

13. 点眼液である請求の範囲1~12のいずれかに記載の水溶性液剤。

14. 点鼻液である請求の範囲1~12のいずれかに記載の水溶性液剤。

25

15. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・

水和物、およびチロキサポール0.01w/v%~0.5w/v%を含有する点眼液。

16. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物、およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール0.02w/v%~0.1w/v%を含有する点眼液。
17. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、水性液剤中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理的に許容できる塩およびそれらの水和物を安定化する方法。
18. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物および防腐剤を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、該水性液剤中の防腐剤の防腐効力の低下を抑制する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34, A61P27/02, 29/00,
A01N25/02, 33/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34, A01N25/02, 33/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),
JMEDPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-503791 A (Arukon Laboratories Inc.), 15 April, 1997 (15.04.97), Full text & WO 96/14829 A1 & EP 739197 A1	1-18
A	JP 2-124817 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 May, 1990 (14.05.90), Full text & EP 326915 A1 & US 4910225 A	1-18
A	JP 1-104023 A (Syntex (U.S.A.) Inc.), 21 April, 1989 (21.04.89), Full text & EP 306984 A1 & US 5110493 A	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 March, 2004 (29.03.04)

Date of mailing of the international search report
13 April, 2004 (13.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/000350

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/59475 A1 (LIPOCINE, INC.), 12 October, 2000 (12.10.00), Full text (Family: none)	1-18
A	JP 11-228404 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 August, 1999 (24.08.99), Full text (Family: none)	1-18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ A61K31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34,
 A61P27/02, 29/00, A01N25/02, 33/12

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ A61K31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34,
 A01N25/02, 33/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),
 EMBASE (STN), JMEDPlus (JOIS)

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 9-503791 A (アルコン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド) 1997. 04. 15, 全文 & WO 96/14829 A1 & EP 739197 A1	1-18
A	JP 2-124817 A (千寿製薬株式会社) 1990. 05. 14, 全文 & EP 326915 A1 & US 4910225 A	1-18
A	JP 1-104023 A (シンテックス (ユー・エス・エイ) インコーポレイテッド) 1989. 04. 21, 全文 & EP 306984 A1 & US 5110493 A	1-18

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 29. 03. 2004	国際調査報告の発送日 13. 4. 2004
----------------------------	---------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	4C 3127
---	--	---------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/59475 A1 (LIPOCINE, INC.) 2000. 10. 12, 全文 (ファミリーなし)	1-18
A	JP 11-228404 A (千寿製薬株式会社) 1999. 08. 24, 全文 (ファミリーなし)	1-18