

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Superintendente

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053244- -00009-0000

Fecha: 2012-04-25 16:48:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 25

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 07.053.244

Asunto : Solicitud de Patente para:

GOTAS PARA LOS OJOS QUE COMPRENDEN (S)-(-)-1-(4-FLUORO-5-ISOQUINOLINASULFONIL)-2-METIL HOMOPIPERAZINA PARA EL TRATAMIENTO TERAPÉUTICO CONTRA GLAUCOMA

Solicitante : KOWA CO., LTD.

Fecha de Solicitud : 28 de Mayo de 2007

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, abogada con Tarjeta Profesional No. 23.555, obrando como apoderada de **KOWA CO., LTD.**, solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 15511 de fecha 20 de Marzo de 2012, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"GOTAS PARA LOS OJOS QUE COMPRENDEN (S)-(-)-1-(4-FLUORO-5-ISOQUINOLINASULFONIL)-2-METIL HOMOPIPERAZINA PARA EL TRATAMIENTO TERAPÉUTICO CONTRA GLAUCOMA"** a favor de **KOWA CO., LTD.**



II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. 15511 de fecha 20 de Marzo de 2012, fue notificada mediante edicto No. 8275 desfijado el dieciocho (18) de Abril de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el

CAVELIER

ABOGADO
GOTAS

recurso de reposición vence el veinticinco (25) de Abril de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCIÓN No. 15511

Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1. Negar el privilegio de patente para la invención **"GOTAS PARA LOS OJOS QUE COMPRENDEN (S)-(-)-1-(4-FLUORO-5-ISOQUINOLINASULFONIL)-2-METIL HOMOPIPERAZINA PARA EL TRATAMIENTO TERAPÉUTICO CONTRA GLAUCOMA"**.

3.2. En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

"En el presente caso, la formulación reivindicada carece de nivel inventivo, comoquiera que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención de la misma es obvia, tal y como se demostrará a continuación."

"Como se observa, la diferencia entre la invención en estudio y el producto de D1 consiste en que no se especifica que la composición está destinada a ser utilizada como gotas para los ojos."

"Asimismo, la diferencia entre la invención reivindicada y el producto divulgado en el documento D2 consiste en que el compuesto contenido en la solicitud corresponde específicamente a (s)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina. Por el contrario, la materia divulgada en la anterioridad D2 menciona de forma general algunos derivados de hexahidro-1-(5-isoquinolinsulfonil)-1H-1,4-diazepina."

"El efecto que logra la formulación de la solicitud es que permite el tratamiento del glaucoma mediante la disminución de la presión intraocular. Sin embargo, D2 divulga que los derivados de hexahidro-1-(5-isoquinolinsulfonil)-1H-1,4-diazepina son útiles para el tratamiento del glaucoma por vía tópica (columna 11, ejemplo 9; Fl. 83 y columna 13, líneas 1-4; Fl. 84)."

Visto lo anterior, el técnico de nivel medio versado en la materia se encontraba en la capacidad de anticipar los elementos característicos de las gotas para los ojos reivindicadas, en virtud de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, por tal motivo, la materia estudiada carece de nivel inventivo al tenor del artículo 18 de la Decisión 486."



GAVELIER

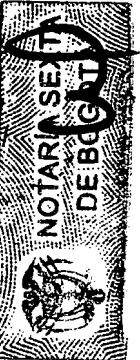
ABOGADOS



"Ahora bien, frente a los resultados presentados por la solicitante, se aclara que éstos obedecen a una propiedad intrínseca del compuesto (s)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina, la cual se divulgó en D1 (pág. 15, líneas 11; Fl. 75 y pág. 63, ejemplo 54; Fl. 76). En consecuencia, no puede atribuirse un efecto sorprendente a las gotas reclamadas en la presente solicitud, teniendo en cuenta que la capacidad de disminución de la presión intraocular es una propiedad farmacológica del activo conocido en el estado de la técnica. De otro lado, las gotas reclamadas no proporcionan algún resultado inesperado o sorprendente."

"Asimismo, se advierte a la solicitante que las gotas reclamadas ya eran sugeridas en el estado de la técnica, puesto que la presencia del buffer en la composición ya se había revelado en el documento D1 (pág. 15, línea 11; Fl. 75) y en D2 (columna 13, líneas 1 a 4; Fl. 84). De la misma manera, D2 enseña que las composiciones acuosas tienen un pH entre 3.5 y 8.0 (columna 5, líneas 16 a 17; Fl. 80), lo cual sugiere al técnico de nivel medio versado en la materia el rango reclamado por el solicitante."

"Por otra parte, este Despacho reitera que los resultados de ensayos presentados por la solicitante (Fls. 100 a 102) ratifican la información proporcionada en D2, la cual demuestra la utilidad de los derivados de isoquinolinsulfonil en la disminución de la presión intraocular, siendo las composiciones adecuadas para el tratamiento del glaucoma. Adicionalmente, los resultados presentados por el solicitante no son sorprendentes debido a que enseñan un cambio de presión intraocular en conejos de 34.3 a 2.9 luego de 4 horas de la aplicación de fasudil (1-(5-isoquinolinasulfonil)-homopiperazina) (columna 7, tabla 2; Fl. 81), lo que demuestra la efectividad de estos compuestos en el tratamiento del glaucoma."



IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

- 4.1. Revocar la Resolución No. 15511 de fecha 20 de Marzo de 2012, en el sentido de:

Conceder el privilegio de patente de invención para **"GOTAS PARA LOS OJOS QUE COMPRENDEN (S)-(-)-1-(4-FLUORO-5-ISOQUINOLINASULFONIL)-2-METIL HOMOPIPERAZINA PARA EL TRATAMIENTO TERAPÉUTICO CONTRA GLAUCOMA"** a favor de **KOWA CO., LTD.**



V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

La anterior afirmación tiene justificación jurídica y técnica por las siguientes razones:

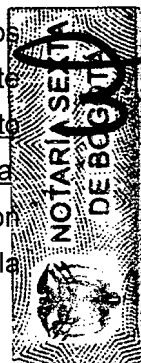
5.1. Violación del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica.



A este respecto manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

Una vez más debemos mencionar que el Examinador malinterpretó los resultados presentados en la tabla 2 del documento citado D2, al afirmar que:

“[...] Adicionalmente, los resultados presentados por el solicitante no son sorprendentes, debido a que enseñan un cambio de presión intraocular en conejos de 34.3 a 2.9 luego de 4 horas de la aplicación de fasudil (1-(5-isoquinolinasulfonil)-homopiperazina) (columna 7,



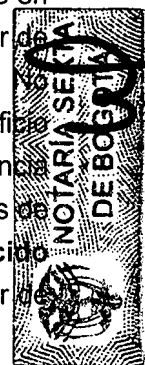
tabla 2; Fl. 81), lo que demuestra la efectividad de estos compuestos en el tratamiento del glaucoma.”

[negrita fuera del texto]

En este sentido, resulta necesario aclarar que la tabla 2 de la anterioridad D2 en realidad muestra una disminución en la presión intraocular de **2.9%**, y no del 91% como considera el Señor Examinador, ya que los cálculos para determinar la disminución en la presión intraocular se deben realizar con los datos calculados a la línea basal de presión intraocular (PIO) de 34,3 mmHg y no con respecto a este valor. Por lo tanto, la comparación hecha de 34.3 mmHg a 2.9 mmHg no se realiza de una forma correcta, y no permite obtener el verdadero valor correspondiente a la presión intraocular de **2.9%**.

Por el contrario, la combinación de (s)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o una de sus sales, junto con ácido fosfórico o una de sus sales muestra una reducciones a PIO de **más del 50%**, como se puede observar a partir del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1 de la presente solicitud. En la medida que la disminución a partir de D2 solo corresponde a un 2.9%, resulta sorprendente alcanzar una disminución en la PIO de más de 50%, lo cual no podría haberse derivado a partir de las enseñanzas de las anterioridades citadas.

Igualmente, resulta necesario recordar que si bien el pH de la composición reivindicada se ajusta usando hidróxido de sodio, dicha composición no contiene dihidrogenofosfato, lo que contribuye en gran medida en la acción de reducción de la presión intraocular, como se puede observar a partir de la comparación hecha entre el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1 de la presente solicitud. No obstante, los resultados de los ensayos presentados junto con el memorial de respuesta al Oficio No. 02317, demuestran que no existe cambio en la disminución de la PIO por la adición o ausencia de ácido fosfórico en combinación con fasudil. De esta manera, el efecto de la reducción de más de 50% de la PIO es **específico para la combinación del compuesto de la solicitud y el ácido fosfórico**, lo cual no podría haber sido anticipado por una persona versada en la materia a partir de las composiciones enseñadas en D1 y D2.



Por lo tanto, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, las gotas para los ojos que comprenden (s)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal sí presentan un resultado sorprendente relacionado con la disminución en la presión intraocular. Con base en lo anterior, una persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ya que estas no permiten obtener la composición en gotas tal y como es reclamado, o el efecto alcanzado por la misma.

En vista de lo anterior, se considera que D1 y D2 tomados en combinación resultan insuficientes para que la persona medianamente versada en la materia pueda deducir de manera obvia todas las características de la presente invención, ya que estos no presentan indicios suficientes a partir del

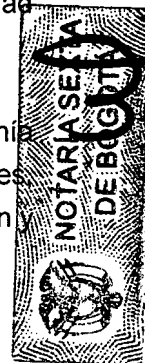
estado de la técnica. Dado lo anterior, consideramos que ninguna de las anterioridades citadas por el Examinador puede ser considerada una anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la presente invención. De esta manera se desvirtúa lo manifestado por su Despacho con respecto a que la presente invención no había superado un prejuicio técnico y por ende, queda acreditado el nivel inventivo de la misma.

5.2. Conclusión

En línea con los argumentos presentados y con las disposiciones de la legislación actual en materia de patentes, consideramos que el estudio de patentabilidad no fue correctamente realizado y que contrario a lo que afirma el Examinador, las gotas para los ojos que comprenden (s)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal presenta nivel inventivo, teniendo en cuenta que la presente invención responde a una necesidad, presenta ventajas reales y que las enseñanzas de las anterioridades citadas no llevan a un técnico versado en la materia a resolver el problema acá planteado y a obtener la presente invención ya que no enseñan o sugieren las características técnicas esenciales relacionadas con la misma. Por lo tanto es claro que a partir de las anterioridades citadas no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la composición acá reivindicada.

Por lo tanto, la decisión tomada en este sentido debe ser revocada, dado que la solicitud en estudio cumple con los requerimientos de patentabilidad tal como exige la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Por último, se desea poner de presente que aunque nos encontramos de acuerdo con la soberanía y autonomía de su Oficina para realizar el examen de patentabilidad de las solicitudes de patentes, consideramos relevantes tener de presente que la solicitud bajo estudio ha sido otorgada en Japón y aceptada por la Oficina Europea.



VI. PETICIONES

Ruego a Usted entonces, lo siguiente:

6.1. Que se revoque el artículo PRIMERO de la Resolución No. 15511 en cuanto niega el privilegio de patente para el capítulo reivindicatorio de la presente invención.

6.2. Que en consecuencia se otorgue el privilegio de patente de invención para **"GOTAS PARA LOS OJOS QUE COMPRENDEN (S)-(-)-1-(4-FLUORO-5-ISOQUINOLINASULFONIL)-2-METIL HOMOPIPERAZINA PARA EL TRATAMIENTO TERAPÉUTICO CONTRA GLAUCOMA"** a favor de KOWA CO., LTD.



VII. ANEXOS

Copia de los títulos de patentes y pliegos reivindicatorios concedidos por Japón y aprobados por la Oficina Europea.

VIII. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LOS RECURRENTES

El nombre y dirección del recurrente son:

KOWA CO., LTD
6-29 Nishiki 3-chome,
Naka-ku, Nagoya-shi,
Aichi 460-8625
Japón

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,

Luiz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555



RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante el

25 DEC 2012

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE

BOGOTA D.C.

~~Compensació (gran)~~

~~Quilley's exhibit (200) (201) (202) (203)~~

Y declaró(a) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Vue Demanda 50682
TP #23555 CST.



(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4099201号
(P4099201)

(45) 発行日 平成20年6月11日 (2008. 6. 11)

(24) 登録日 平成20年3月21日 (2008. 3. 21)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 33/42 (2006. 01)	A 6 1 K 33/42
A 6 1 K 31/551 (2006. 01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 27/06 (2006. 01)	A 6 1 P 27/06

請求項の数 5 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2006-549049 (P2006-549049)	(73) 特許権者 000163006 興和株式会社 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(86) (22) 出願日 平成17年12月22日 (2005. 12. 22)	
(86) 国際出願番号 PCT/JP2005/023570	(74) 代理人 110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(87) 国際公開番号 W02006/068208	(74) 代理人 100068700 弁理士 有賀 三幸
(87) 国際公開日 平成18年6月29日 (2006. 6. 29)	(74) 代理人 100077562 弁理士 高野 登志雄
審査請求日 平成19年6月19日 (2007. 6. 19)	(74) 代理人 100096736 弁理士 中嶋 俊夫
(31) 優先権主張番号 60/638, 118	(74) 代理人 100117156 弁理士 村田 正樹
(32) 優先日 平成16年12月23日 (2004. 12. 23)	(74) 代理人 100111028 弁理士 山本 博人
(33) 優先権主張国 米国 (US)	
早期審査対象出願	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 緑内障予防又は治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(S) - (-) - 1 - (4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル) - 2-メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩を含有する緑内障予防又は治療剤。

【請求項 2】

(S) - (-) - 1 - (4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル) - 2-メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩を含有する高眼圧症予防又は治療剤。

【請求項 3】

点眼剤である請求項 1 記載の緑内障予防又は治療剤、又は請求項 2 記載の高眼圧症予防又は治療剤。

【請求項 4】

緑内障予防又は治療剤を製造するための (S) - (-) - 1 - (4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル) - 2-メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩の使用。

【請求項 5】

高眼圧症予防又は治療剤を製造するための (S) - (-) - 1 - (4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル) - 2-メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、(S) - (-) - 1 - (4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル) - 2-メチルホモピペラジン又はその塩を含有する緑内障予防又は治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

通常、眼球中では眼房水が絶えず循環し、一定の眼圧を維持している。しかし、房水の出口である線維柱帯における流量が徐々に減少したり、隅角が狭くなったり、房水の流れが妨げられると眼球中の眼圧が上昇し、その結果、視神経が圧迫され視野異常を来す緑内障や、視野異常を伴わないが長期的に緑内障に発展する可能性が高い高眼圧症等が発症する。この緑内障や高眼圧症の治療には、上昇した眼圧を低下させる必要があり、実際の医療現場では、エピネフリン等の交感神経興奮薬、塩酸ピロカルピン等の副交感神経興奮薬、チモロール等のβ遮断薬、イソプロピルウノプロストン等のプロスタグランジン薬、ドルゾラミド等の炭酸脱水酵素阻害剤等が使用されているが、いずれの治療薬も眼圧低下作用は十分であるとは言えない。

10

【0003】

また近年、眼圧低下作用を増強させる目的で、β遮断薬、プロスタグランジン薬、炭酸脱水酵素阻害剤を組み合わせた治療や（非特許文献1）、β遮断薬にアルギン酸を組み合わせる眼圧低下作用を持続させる方法（特許文献1）も報告されている。更に最近では、Rhokinase阻害活性を有する化合物が緑内障の予防・治療効果に優れており、強い眼圧低下作用を有しているとの報告がある（特許文献2）。

20

【0004】

また、緑内障の中には眼圧の上昇を伴わずに緑内障（正常眼圧緑内障）を発症する患者も多数存在し、その治療には正常である眼圧を更に低下させなければならない。しかし、正常眼圧を低下させることは、上昇した眼圧を低下させるより困難であって、上記の既存薬やそれらの組み合わせでは正常眼圧緑内障の治療には限界があり、医療現場からはさらなる眼圧低下作用の増強が求められている。

【非特許文献1】眼科診療プラクティス4（5）：2-6，2001

【特許文献1】特表2002-511430号公報

【特許文献2】国際特許公開第00/9162号パンフレット

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、眼圧低下作用が強力で、正常な眼圧からでも十分な眼圧低下作用を有する緑内障予防又は治療剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、サブスタンスP拮抗作用、ロイコトリエンD4拮抗作用及びRhokinase阻害作用を有し、喘息の予防又は治療剤として知られている(S) - (-) - 1 - (4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル) - 2-メチルホモピペラジン又はその塩と、リン酸又はその塩とを組み合わせる使用した場合に、強力な眼圧低下作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

40

【0007】

すなわち、本発明は(S) - (-) - 1 - (4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル) - 2-メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩を含有する緑内障予防又は治療剤に係るものである。

【0008】

また、本発明は(S) - (-) - 1 - (4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル) - 2-メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩を含有する高眼圧症予防又は治療剤に係るものである。

【0009】

50

また、本発明は、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩を含有する点眼剤に係るものである。

【0010】

また、本発明は、緑内障予防又は治療剤を製造するための(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩の使用に係るものである。

【0011】

また、本発明は、高眼圧症予防又は治療剤を製造するための(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩の使用に係るものである。

10

【0012】

また、本発明は、点眼剤を製造するための(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩の使用に係るものである。

【0013】

また、本発明は、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩を投与することを特徴とする緑内障の予防又は治療方法に係るものである。

20

【0014】

また、本発明は、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩及びリン酸又はその塩を投与することを特徴とする高眼圧症の予防又は治療方法に係るものである。

【発明の効果】

【0015】

本発明の緑内障予防又は治療剤等は、強力な眼圧低下作用を有し、正常な眼圧からでも十分な効果を発揮する。従って、これを用いれば、少ない投与回数で緑内障や高眼圧症に対して高い予防・治療効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

30

【図1】本発明製剤の眼圧低下作用を示す図である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明の緑内障予防又は治療剤、高眼圧症予防又は治療剤及び点眼剤は、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩と、リン酸又はその塩を含有してなるものである。

【0018】

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジンは、サブスタンスP拮抗作用、ロイコトリエンD4拮抗作用及びRhoキナーゼ阻害作用を有する公知の化合物であり(特開平11-349482号公報)、公知の方法、例えば、国際特許公開第99/20620号パンフレットに記載の方法により製造することができる。

40

【0019】

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジンの塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩、又は酢酸、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、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩等が挙げられ、特に塩酸塩が好ましい。

【0020】

50

また、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩は、未溶媒和型のみならず、水和物又は溶媒和物としても存在することができ、本発明においては、全ての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。

【0021】

リン酸又はその塩としては、リン酸、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム等が挙げられ、特にリン酸二水素ナトリウムが好ましい。

【0022】

本発明の緑内障予防又は治療剤、高眼圧症予防又は治療剤及び点眼剤において、(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩は、当該医薬組成物の全重量に対して0.1～5重量%含有するのが好ましく、より好ましくは0.1～3重量%であり、特に好ましくは0.1～2重量%である。また、リン酸又はその塩は、医薬組成物全重量に対して0.01～5重量%含有するのが好ましく、より好ましくは0.1～3重量%であり、特に好ましくは0.1～1重量%である。

【0023】

(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩と、リン酸又はその塩を組み合わせる用いた場合、後記試験例に示すように、正常眼圧からでも優れた眼圧低下作用を有する。従って、これらを含む医薬は、緑内障の予防又は治療剤、高眼圧症の予防又は治療剤として有用である。ここで、緑内障としては、例えば原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の嚢性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障等が挙げられる。

【0024】

本発明の緑内障或いは高眼圧症の予防又は治療剤は、眼科用製剤、特に点眼剤として用いるのが好ましく、斯かる点眼剤は、水性点眼剤、非水性点眼剤、懸濁性点眼剤、乳濁性点眼剤、眼軟膏等のいずれでもよい。

【0025】

本発明の点眼剤のpH及び浸透圧は、特に限定されないが、pHは通常5～9、好ましくは5～8、特に好ましくは5～7であるのが好ましく、浸透圧は、通常200～700 mOsm/Kg、好ましくは200～600 mOsm/Kgであり、生理食塩水に対する浸透圧比が、0.6～3、特に0.6～2であるのが好ましい。pH及び浸透圧をこの範囲内とすることにより、適用時に目に刺激を与えない製剤とすることができる。

【0026】

本発明の点眼剤には、必須成分である(S) - (-) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルホモピペラジン又はその塩、及びリン酸又はその塩の他に、必要に応じて等張化剤、キレート剤、安定化剤、pH調節剤、防腐剤、抗酸化剤、溶解補助剤、粘稠化剤、他の薬効成分等を配合することができる。

【0027】

等張化剤としては、グルコース、トレハロース、ラクトース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール等の糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム等の無機塩類等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～5重量%が好ましい。

【0028】

キレート剤としては、エデト酸二ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、エデト酸カルシウム等のエデト酸塩類、エチレンジアミン四酢酸塩、ニトリロ三酢酸又はその塩、ヘキサメタリン酸ソーダ、クエン酸

等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～0.2重量%が好ましい。

【0029】

安定化剤としては、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～1重量%が好ましい。

【0030】

pH調節剤としては、塩酸、炭酸、酢酸、クエン酸等の酸が挙げられ、更に水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩又は炭酸水素塩、酢酸ナトリウムなどのアルカリ金属酢酸塩、クエン酸ナトリウムなどのアルカリ金属クエン酸塩、トロメタモール等の塩基等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～20重量%が好ましい。

10

【0031】

防腐剤としては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の第4級アンモニウム塩、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロロブタノール、ポリクオード、ポリヘキサメチレンピグアニド、クロルヘキシジン等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～0.2重量%が好ましい。

【0032】

抗酸化剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、濃縮混合トコフェロール等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～0.4重量%が好ましい。

20

【0033】

溶解補助剤としては、安息香酸ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、ブドウ糖、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、D-マンニトール等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～3重量%が好ましい。

【0034】

粘稠化剤としては、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロースナトリウム、キサントガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、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、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0～70重量%が望ましい。

30

【0035】

他の薬効成分としては、例えば、受容体非選択性交感神経興奮薬、 $\alpha 2$ 受容体選択性交感神経興奮薬等の交感神経興奮薬、非選択的 β 受容体遮断薬、 $\beta 1$ 受容体遮断薬、 $\alpha \beta$ 受容体遮断薬、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬等の交感神経興奮薬、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン薬、炭酸脱水素酵素阻害薬、高張浸透圧薬、ムスカリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、グルタメート拮抗薬等が挙げられる。

【0036】

本発明の点眼剤の調製は、例えば、所望な上記成分を滅菌精製水、生理食塩水等の水性溶剤、又は綿実油、大豆油、ゴマ油、落花生油等の植物油等の非水性溶剤に溶解又は懸濁させ、所定の浸透圧に調整し、濾過滅菌等の滅菌処理を施すことにより行うことができる。尚、眼軟膏剤を調製する場合は、前記各種の成分の他に、軟膏基剤を含むことができる。前記軟膏基剤としては、特に限定されないが、ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレン等の油性基剤；油相と水相とを界面活性剤等により乳化させた乳剤性基剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール等からなる水溶性基剤等が好ましく挙げられる。

40

【0037】

本発明の緑内障予防又は治療剤、高眼圧症予防又は治療剤を投与する場合、その用量は

50

(6)

JP 4099201 B2 2008.6.11

、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整されるが、通常は、成人に対しての有効成分量として、1日あたり、0.05～10mg、好ましくは0.1～5mgであり、1日1回又は2～数回に分割して投与すればよく、液体点眼剤の場合は、1回に1～数滴点眼すればよい。

【実施例】

【0038】

以下、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0039】

実施例1

(S)－(－)－1－(4－フルオロ－5－イソキノリンスルフォニル)－2－メチルホモピペラジン・塩酸塩 1.1g、無水リン酸二水素ナトリウム(太平化学産業(株)製) 0.8g、塩化カリウム 0.5gに精製水を50g加え攪拌し、完全に溶解させ、精製水に溶解した水酸化ナトリウムを添加してpHを6.7とし、更に精製水を加えて全量を100gとした。なお、浸透圧は348mOsm/Kgであった。

【0040】

実施例2

無水リン酸二水素ナトリウムを0.6gとして、実施例1と同様に点眼剤を調製した。なお、浸透圧は332mOsm/Kgであった。

【0041】

実施例3

無水リン酸二水素ナトリウムを0.4gとして、実施例1と同様に点眼剤を調製した。なお、浸透圧は315mOsm/Kgであった。

【0042】

実施例4

無水リン酸二水素ナトリウムを0.2gとして、実施例1と同様に点眼剤を調製した。なお、浸透圧は301mOsm/Kgであった。

【0043】

実施例5

(S)－(－)－1－(4－フルオロ－5－イソキノリンスルフォニル)－2－メチルホモピペラジン・塩酸塩 0.55g、無水リン酸二水素ナトリウム(太平化学産業(株)製) 0.4g、塩化カリウム 0.96gに精製水を50g加え攪拌し、完全に溶解させ、精製水に溶解した水酸化ナトリウムを添加してpHを6.7とし、更に精製水を加えて全量を100gとした。なお、浸透圧は313mOsm/Kgであった。

【0044】

実施例6

(S)－(－)－1－(4－フルオロ－5－イソキノリンスルフォニル)－2－メチルホモピペラジン・塩酸塩 0.275g、無水リン酸二水素ナトリウム(太平化学産業(株)製) 0.4g、塩化カリウム 0.99gに精製水を50g加え攪拌し、完全に溶解させ、精製水に溶解した水酸化ナトリウムを添加してpHを6.7とし、更に精製水を加えて全量を100gとした。なお、浸透圧は315mOsm/Kgであった。

【0045】

比較例1

(S)－(－)－1－(4－フルオロ－5－イソキノリンスルフォニル)－2－メチルホモピペラジン・塩酸塩 1.1g、塩化カリウム 1gに精製水を50g加え攪拌し、完全に溶解させ、精製水に溶解した水酸化ナトリウムを添加してpHを6.7とし、更に精製水を加えて全量を100gとした。なお、浸透圧は344mOsm/Kgであった。

【0046】

比較例2

(S)－(－)－1－(4－フルオロ－5－イソキノリンスルフォニル)－2－メチルホモピペラジン・塩酸塩 1.1g、塩化カリウム 0.9g、アルギン酸(ダックアシッド

10

20

30

40

50

A・紀文フードケミファ（株）製）0.1gに精製水50g加え攪拌し、完全に溶解させ、精製水に溶解した水酸化ナトリウムを添加してpHを6.7とし、更に精製水を加えて全量を100gとした。なお、浸透圧は340mOsm/Kgであった。

【0047】

比較例3

0.5%のマレイン酸チモロール点眼液（商品名：チモプトール[®]）0.5%、製造元：万有製薬、販売元：参天製薬：製造番号：9AC19P）を使用した。なお、pHは6.9、浸透圧は270mOsm/Kgであった。

【0048】

試験例1

正常眼圧の雄性日本白色家兎（2.0－2.5Kg）を無麻酔で家兎固定器に固定し、ベノキシール（参天製薬）1滴点眼による眼局所麻酔を両眼に行った。その後、空圧圧平式眼圧計（Alcon Applanation PneumatographTM，日本アルコン）で両眼の眼圧を測定し0時間値とした。0時間値測定後速やかに実施例1～4及び比較例1～3の点眼剤を家兎の左眼に50μl投与し、点眼1時間後、2時間後、3時間後及び4時間後に左眼の眼圧を測定した（n＝4～6）。結果を表1及び図1（実施例1及び比較例1～3の結果）に示す。

【0049】

【表1】

	(mmHg)						
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2	比較例3
0時間値	22.9	23.8	26.6	21.7	21.9	21.2	24.4
1時間後	11.1	11.9	12.2	10.7	15.2	15.4	19.1
2時間後	13.3	12.3	14.9	14.3	15.9	14.9	18.8
3時間後	15.8	15.2	19.4	16.8	16.1	17.6	20.1
4時間後	18.2	16.7	20.8	22.2	19.6	20.7	21.0

【0050】

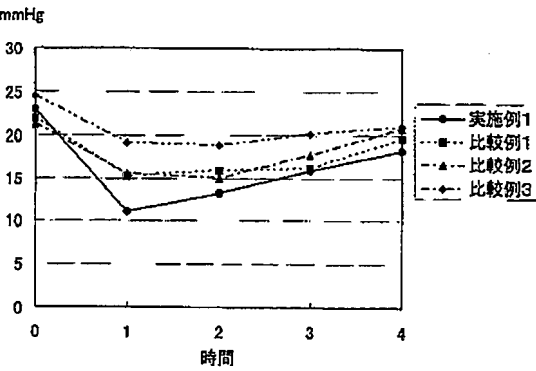
表1及び図1から本発明の製剤（実施例1～4）は、リン酸を配合しない製剤（比較例1）、リン酸のかわりにアルギン酸を配合した製剤（比較例2）、市販薬として汎用されているチモロール点眼剤（比較例3）と比べて、正常眼圧からでも優れた眼圧低下作用を有することがわかる。

また、実施例5及び6の点眼剤についても同様に優れた眼圧低下作用が認められた。

(8)

JP 4099201 B2 2008. 6. 11

【図 1】



フロントページの続き

(74)代理人 100101317

弁理士 的場 ひろみ

(74)代理人 100121153

弁理士 守屋 嘉高

(74)代理人 100134935

弁理士 大野 詩木

(74)代理人 100130683

弁理士 松田 政広

(72)発明者 杉本 信

静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社 富士研究所内

(72)発明者 水野 憲

東京都東村山市野口町2-17-43-304

(72)発明者 高橋 正寿

東京都東大和市芋窪5-1271-1-201

(72)発明者 金箱 眞

静岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社 富士研究所内

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 国際公開第2006/057397 (WO, A1)

特開平11-349482 (JP, A)

Arch. Ophthalmol., 2001年, Vol.119, 1171-1178

(58)調査した分野(Int. Cl., DB名)

A61K 33/42

A61K 31/551

REGISTRY/Caplus/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)



(11) EP 1 818 059 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- | | |
|---|--|
| (45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
03.12.2008 Bulletin 2008/49 | (51) Int Cl.:
A61K 31/551 ^(2006.01) A61K 33/42 ^(2006.01)
A61P 27/06 ^(2006.01) |
| (21) Application number: 05819681.7 | (86) International application number:
PCT/JP2005/023570 |
| (22) Date of filing: 22.12.2005 | (87) International publication number:
WO 2006/068208 (29.06.2006 Gazette 2006/26) |

(54) PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR GLAUCOMA
PRÄVENTIVER ODER THERAPEUTISCHER WIRKSTOFF GEGEN GLAUKOM
AGENT DE PREVENTION OU DE TRAITEMENT DU GLAUCOME

(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR (30) Priority: 23.12.2004 US 638118 P (43) Date of publication of application: 15.08.2007 Bulletin 2007/33 (73) Proprietor: Kowa Company, Ltd. Naka-ku Nagoya-shi, Aichi-ken 460-8625 (JP) (72) Inventors: • KANEBAKO, Makoto Fuji-Shi, Shizuoka 4178650 (JP) • TAKAHASHI, Masatoshi Higashiyamato-shi Tokyo 207-0033 (JP) • MIZUNO, Ken Tokyo 189-0022 (JP) • SUGIMOTO, Shin Fuji-shi, Shizuoka 4178650 (JP)	(74) Representative: Hartz, Nikolai Wächtershäuser & Hartz, Patentanwälte, Weinstrasse 8 80333 München (DE) (56) References cited: WO-A-97/23222 JP-A- 10 310 576 JP-A- 11 349 482 JP-A- 2001 509 780 • SASAKI YASUHARU ET AL: "The novel and specific Rho-kinase inhibitor (S)-(+)-2-methyl-1-((4-me thyl-5-isoquinoline) sulfonyl)-homopiperazi ne as a probing molecule for Rho-kinase-involved pathway" PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 93, no. 2-3, February 2002 (2002-02), pages 225-232, XP002458450 ISSN: 0163-7258 • HONJO M. ET AL.: 'Effects of Protein Kinase Inhibitor, HA1077, on Intraocular Pressure and Outflow Facility in Rabbit Eyes' ARCH. OPHTHALMOL. vol. 119, no. 8, 2001, pages 1171 - 1178, XP002999418
---	--

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 818 059 B1

Description

FIELD OF THE INVENTION

5 [0001] This invention relates to a preventing or treating agent for glaucoma comprising (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 [0002] In the eye, aqueous humor continuously circulates to maintain intraocular pressure at a constant level. However, when flow rate of the aqueous humor at the trabecular meshwork which is the outlet of the aqueous humor reduces, or when corner angle narrows to block the flow of the aqueous humor, intraocular pressure will be raised to press the optic nerve, and this results in the onset of glaucoma associated with abnormality in visual field, or ocular hypertension which might not be associated with such abnormal visual field but which is likely to develop into glaucoma in a long term. In
15 treating such glaucoma or ocular hypertension, the increased intraocular pressure should be reduced, and in the clinical practice, sympathetic stimulants such as epinephrine, parasympathetic stimulants such as pilocarpine hydrochloride, β blockers such as timolol, prostaglandin analogs such as isopropyl unoprostone, carbonic anhydrase inhibitors such as dorzolamide have been used. None of these drugs, however, have proved to be sufficient in their action of reducing the intraocular pressure.

20 [0003] Recently, other treatments have also been reported including the treatment by a combination of a β blocker, a prostaglandin analog, and a carbonic anhydrase inhibitor in order to enhance the intraocular pressure-reducing action (Non-Patent Document), and the treatment by a combination of a β blocker and alginic acid to sustain the intraocular pressure-reducing action (Patent document 1). Another recent report discloses that a compound having Rho kinase inhibitory action has excellent preventing and treating effects for glaucoma as well as strong intraocular pressure-reducing
25 action (Patent Document 2).

[0004] Many of the glaucoma patients suffer from the type of glaucoma (normal tension glaucoma) not associated with the increase of intraocular pressure. In the case of such patients, reduction of the intraocular pressure from the normal level is required. Reducing the intraocular pressure from the normal level, however, is harder than reducing the intraocular pressure at an elevated level, and this imposed a certain limitation on the treatment of the normal tension
30 glaucoma by the conventional drug or combination of such conventional drugs. Accordingly, there has been a demand for a drug with an enhanced intraocular pressure-reduction action.

Non-Patent Document: Clinical Practice in Ophthalmology 4(5): 2-6, 2001, in Japanese
Patent Document 1: JP-A-2002-511430
Patent Document 2: WO 00/9162

35 The document WO 97/23222 discloses the reduction of intraocular pressure in animal studies following the topical administration of a composition comprising the Rho-kinase inhibitor fasudil hydrochloride and a phosphate buffer.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

40 PROBLEMS TO BE SOLVED BY THE INVENTION

[0005] An object of the present invention is to provide a preventing or treating agent for glaucoma which has strong action of reducing the intraocular pressure, namely an action sufficiently strong to reduce the intraocular pressure from the normal level.

45

MEANS FOR SOLVING THE PROBLEMS

[0006] The inventors of the present invention have made an extensive study to solve the problems as described above, and found that a strong intraocular pressure-reducing action can be realized when (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt which is a known prophylactic or therapeutic agent for asthma and known to have antagonistic action for substance P, antagonistic action for leukotriene D4, and inhibitory action on Rho kinase is
50 used in combination with phosphoric acid or its salt. The present invention has been completed based on such findings.

[0007] Accordingly, this invention relates to a preventing or treating agent for glaucoma comprising (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

55 [0008] This invention also relates to a preventing or treating agent for ocular hypertension comprising (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

[0009] This invention also relates to eye drops comprising (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

EP 1 818 059 B1

[0010] This invention also relates to use of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for producing a preventing or treating agent for glaucoma.

[0011] This invention also relates to use of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for producing a preventing or treating agent for ocular hypertension.

5 [0012] This invention also relates to use of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for producing eye drops.

[0013] Further, a method for preventing or treating glaucoma wherein (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt is administered is described.

10 [0014] Further, a method for preventing or treating ocular hypertension wherein (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt is administered is described

EFFECT OF THE INVENTION

15 [0015] The preventing or treating agent for glaucoma of the present invention have strong action of reducing the intraocular pressure, and the action is so strong that the intraocular pressure can be sufficiently reduced even from the normal level. Accordingly, use of such agent realizes significant preventing or treating effects for glaucoma or ocular hypertension in a reduced number of administrations.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

20 [0016]

FIG. 1 is a view showing the action of reducing the intraocular pressure in the present preparation.

THE BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

[0017] The preventing or treating agent for glaucoma, the preventing or treating agent for ocular hypertension, and eye drops of the present invention comprise (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

30 [0018] (S)-(-)-1-(4-Fluoro-5-Isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine is a known compound (JP-A-11-349482) having antagonistic action for substance P, antagonistic action for leukotriene D₄, and inhibitory action on Rho kinase, and this compound can be produced by the method described, for example, in WO 99/20620.

[0019] Examples of the salt of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine include inorganic acid salts such as hydrochloride, sulfate, nitrate, hydrofluoride, and hydrobromide, and organic acid salts such as acetate, tartarate, lactate, citrate, fumarate, malate, succinate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, naphthalenesulfonate, and camphorsulfonate. The preferred is hydrochloride.

[0020] The (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine and its salt may be present in unsolvated form, and also, as a hydrate or a solvate, and all crystal forms, hydrates, and solvates.

40 [0021] Examples of the phosphoric acid or its salt include phosphoric acid, disodium hydrogenphosphate, dipotassium hydrogenphosphate, sodium dihydrogenphosphate, and potassium dihydrogenphosphate, and the most preferred is sodium dihydrogenphosphate.

[0022] In the preventing or treating agent for glaucoma, the preventing or treating agent for ocular hypertension, and the eye drops of the present invention, (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt is preferably incorporated at a content of 0.1 to 5 % by weight, more preferably at 0.1 to 3 % by weight, and most preferably at 0.1 to 2 % by weight in relation to total weight of the drug composition. The phosphoric acid or its salt is preferably incorporated at a content of 0.01 to 5 % by weight, more preferably at 0.1 to 3 % by weight, and most preferably at 0.1 to 1 % by weight in relation to total weight of the drug composition.

50 [0023] When (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt is used in combination with phosphoric acid or its salt, it exhibits excellent action of reducing the intraocular pressure even from the normal intraocular pressure level as will be demonstrated later in the Test Examples. Therefore, the drug containing such combination of reagents is useful as a preventing or treating agent for glaucoma or as a preventing or treating agent for ocular hypertension. The glaucoma postulated include primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, glaucoma producing excessive aqueous humor, ocular hypertension, acute angle closure glaucoma, chronic angle closure glaucoma, plateau iris syndrome, mixed glaucoma, steroid glaucoma, capsular glaucoma, pigmentary glaucoma, amyloid glaucoma, and neovascular glaucoma, and malignant glaucoma.

55 [0024] The preventing or treating agent for glaucoma or ocular hypertension of the present invention is preferably used as an ophthalmic preparation, and in particular, in the form of eye drops. Such eye drops may be any of aqueous eye drops, non-aqueous eye drops, suspension eye drops, emulsion eye drops, ophthalmic ointment.

EP 1 818 059 B1

[0025] The eye drops of the present invention may have any osmotic pressure and pH. The pH, however, is typically in the range of 5 to 9, preferably 5 to 8, and most preferably 5 to 7, and the osmotic pressure is typically 200 to 700 mOsm/Kg, and preferably 200 to 600 mOsm/Kg. Ratio of the osmotic pressure in relation to that of the physiological saline is preferably in the range of 0.6 to 3, and most preferably 0.6 to 2. When the pH and the osmotic pressure is within such range, the resulting preparation will be less stimulative to the eye upon its application.

[0026] If necessary, the eye drops of the present invention may also contain an isotonic agent, a chelating agent, a stabilizer, a pH adjusting agent, an antiseptic, an antioxidant, a solubilizer, a thickener, and other effective components in addition to the essential components, that is, the (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and the phosphoric acid or its salt.

[0027] Exemplary isotonic agents include saccharides such as glucose, trehalose, lactose, fructose, mannitol, xylitol, and sorbitol; polyhydric alcohols such as glycerin, polyethyleneglycol, and propylene glycol; and inorganic salts such as sodium chloride, potassium chloride, and calcium chloride; and such isotonic agent is preferably incorporated at a content of 0 to 5 % by weight in relation to the total weight of the composition.

[0028] Exemplary chelating agents include edetates such as disodium edetate, calcium disodium edetate, trisodium edetate, tetrasodium edetate, and calcium edetate; ethylenediaminetetraacetic acid, nitrilotriacetic acid or its salt, sodium hexametaphosphate, and citric acid; and such isotonic agent is preferably incorporated at a content of 0 to 0.2 % by weight in relation to the total weight of the composition.

[0029] Exemplary stabilizers include sodium hydrogen sulfite; and such stabilizer is preferably incorporated at 0 to 1% by weight in relation to the total weight of the composition.

[0030] Exemplary pH adjusting agents include acids such as hydrochloric acid, carbonic acid, acetic acid, and citric acid; alkaline metal carbonate or hydrogencarbonate such as sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkaline metal acetates such as sodium acetate; alkaline metal citrates such as sodium citrate; and bases such as trometamol; and such pH adjusting agent is preferably incorporated at 0 to 20% by weight in relation to the total weight of the composition.

[0031] Exemplary antiseptics include sorbic acid, potassium sorbate, methyl paraoxybenzoate, ethyl paraoxybenzoate, propyl paraoxybenzoate, butyl paraoxybenzoate and other paraoxybenzoates; chlorhexidine gluconate, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, cetylpyridinium chloride and other quaternary ammonium salts; alkylpolyaminoethylglycine, chlorobutanol, polyquad, polyhexamethylene biguanide, and chlorhexidine; and such antiseptic is preferably incorporated at 0 to 0.2 % by weight in relation to the total weight of the composition.

[0032] Exemplary antioxidants include sodium hydrogen sulfite, dry sodium hydrogen sulfite, sodium pyrosulfite, concentrated mixed tocopherol; and such antioxidant is preferably incorporated at 0 to 0.4% by weight in relation to the total weight of the composition.

[0033] Exemplary solubilizers include sodium benzoate, glycerin, D-sorbitol, glucose, propylene glycol, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, macrogol, and D-mannitol, and such solubilizer is preferably incorporated at 0 to 3% by weight in relation to the total weight of the composition.

[0034] Exemplary thickeners include polyethyleneglycol, methyl cellulose, ethyl cellulose, carmellose sodium, xanthan gum, chondroitin sulfate sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, and polyvinyl alcohol, and such solubilizer is preferably incorporated at 0 to 70% by weight in relation to the total weight of the composition.

[0035] Examples of other effective components include non-receptor selective sympathetic stimulants, α -2 receptor selective sympathetic stimulants, and other sympathetic stimulants, non-selective β receptor blocker, β -1 receptor blocker, α - β receptor blocker, α -1 receptor blocker and other sympathetic stimulants, parasympathetic stimulants, prostaglandin analogs, carbonic anhydrase inhibitors, hyperosmotic agents, muscarinergic agents, cholinesterase inhibitors, and glutamate antagonists.

[0036] The eye drops of the present invention may be prepared by dissolving or suspending the desired components as described above in an aqueous solvent such as sterilized purified water, or physiological saline, or in a non-aqueous solvent such as cottonseed oil, soybean oil, sesameoil, orpeanutoil, adjusting the osmotic pressure to a predetermined range, and sterilizing the solution or the suspension for example, by filter sterilization. When an ophthalmic ointment is prepared, the composition may further include an ointment base in addition to the components as described above. Exemplary preferable ointment bases include oil bases such as vaseline, liquid paraffin, and polyethylene; emulsion bases having oil phase and water phase emulsified by a surfactant, and water-soluble bases such as hydroxypropyl methylcellulose, carboxymethylcellulose, and polyethyleneglycol.

[0037] In administering the preventing or treating agent for glaucoma or the prophylactic or therapeutic agent for ocular hypertension of the present invention, the dose may be adjusted by considering age, body weight, and other conditions of the patient, administration route, nature and seriousness of the disease. The dose, however, is generally 0.05 to 10 mg, and preferably 0.1 to 5 mg per day per adult in terms of the effective ingredient, and this dose may be administered in a single dose or in 2 to several divided doses per day. In the case of the liquid eye drops, 1 to several drops may be administered at one time.

EP 1 818 059 B1

EXAMPLES

[0038] Next, the present invention is described in further detail by referring to Examples and Comparative Examples.

5 Example 1

[0039] To 1.1 g of (S) - (-) -1- (4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl) -2-methyl homopiperazine hydrochloride, 0.8 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate (manufactured by Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), and 0.5 g of potassium chloride was added 50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 348 mOsm/Kg.

Example 2

15 [0040] Eye drops were prepared by repeating the procedure of Example 1 by using 0.6 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate. Osmotic pressure was 332 mOsm/Kg.

Example 3

20 [0041] Eye drops were prepared by repeating the procedure of Example 1 by using 0.4 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate. Osmotic pressure was 315 mOsm/Kg.

Example 4

25 [0042] Eye drops were prepared by repeating the procedure of Example 1 by using 0.2 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate. Osmotic pressure was 301 mOsm/Kg.

Example 5

30 [0043] To 0.55 g of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine hydrochloride, 0.4 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate (manufactured by Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), and 0.96 g of potassium chloride was added 50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 313 mOsm/Kg.

Example 6

35 [0044] To 0.275 g of (S) - (-) -1- (4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine hydrochloride, 0.4 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate (manufactured by Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), and 0.99 g of potassium chloride was added 50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 315 mOsm/Kg.

Comparative Example 1

40 [0045] To 1.1 g of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine hydrochloride and 1 g of potassium chloride was added 50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 344 mOsm/Kg.

Comparative Example 2

45 [0046] To 1.1 g of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine hydrochloride, 0.9 g of potassium chloride, 0.1 g of alginate acid (Duckacid A manufactured by Kibun Food Chemifa Co., Ltd.) was added 50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 340 mOsm/Kg.

EP 1 818 059 B1

Comparative Example 3

[0047] 0.5% timolol maleate eye drops (product name, Timoptol (R) 0.5%; manufactured by Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. and sold by Santen Pharmaceutical Co., Ltd.; lot number, 9AC19P) were used. The pH was 6.9, and osmotic pressure was 270 mOsm/Kg.

Test Example 1

[0048] Male Japanese white rabbits with normal intraocular pressure (2.0 to 2.5 Kg) were placed in a rabbit fixer with no anesthetization, and a drop of Benoxil (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) was instilled in both eyes of the rabbit for local anesthesia of the eyes. Intraocular pressure of both eyes was then measured with applanation pneumatonometer (Alcon Applanation Pneumatograph (TM), Alcon Japan), and the value measured was used as 0-hour value. After measuring the 0-hour value, 50 µl of the eye drops of Examples 1 to 4 and Comparative Examples 1 to 3 were administered to the left eye, and intraocular pressure of this eye was measured at 1 hour, 2 hours, 3 hours, and 4 hours after the instillation (n = 4 to 6). The results are shown in Table 1 and FIG. 1 (The results of Example 1 and Comparative Examples 1 to 3).

[0049]

Table 1

	(mmHg)						
	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Comp. Ex. 1	Comp. Ex. 2	Comp. Ex. 3
The value after 0 hour	22.9	23.8	26.6	21.7	21.9	21.2	24.4
The value after 1 hour	11.1	11.9	12.2	10.7	15.2	15.4	19.1
The value after 2 hours	13.3	12.3	14.9	14.3	15.9	14.9	18.8
The value after 3 hours	15.8	15.2	19.4	16.8	16.1	17.6	20.1
The value after 4 hours	18.2	16.7	20.8	22.2	19.6	20.7	21.0

[0050] As demonstrated in Table 1 and FIG. 1, the preparations of the present invention (Examples 1 to 4) exhibit superior action of reducing the intraocular pressure even from normal intraocular pressure compared to the preparation containing no phosphoric acid (Comparative Example 1), the preparation containing alginic acid instead of the phosphoric acid (Comparative Example 2), and the widely used commercially available timolol eye drops (Comparative Example 3). The eye drops of Examples 5 and 6 also exhibited equally excellent action of reducing the intraocular pressure.

Claims

1. A preventing or treating agent for glaucoma or for ocular hypertension, said agent comprising (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.
2. Eye drops comprising (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.
3. Use of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for producing a prophylactic or therapeutic agent for glaucoma.
4. Use of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for producing a preventing or treating agent for ocular hypertension.
5. Use of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for producing eye drops.

EP 1 818 059 B1

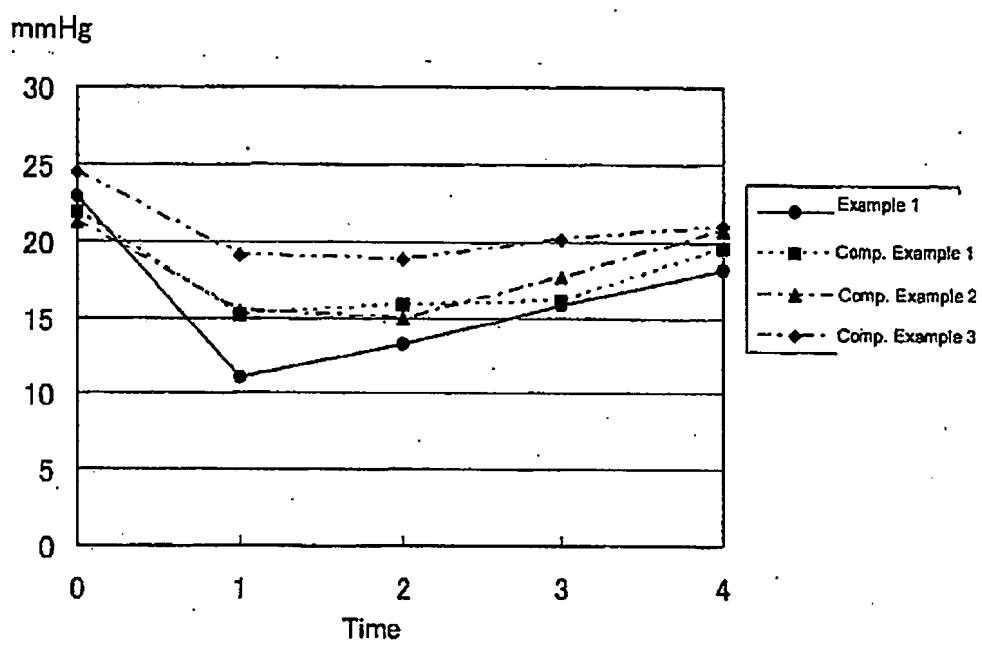
Patentansprüche

- 5
- 10
- 15
1. Mittel zur Prävention oder Behandlung von Glaukom oder Augenhochdruck, das (S)-(-)-1-(4-Fluor-5-isochnolinsulfonyl)-2-methylhomopiperazin oder sein Salz und Phosphorsäure oder ihr Salz aufweist.
 2. Augentropfen, die (S)-(-)-1-(4-Fluor-5-isochnolinsulfonyl)-2-methylhomopiperazin oder sein Salz und Phosphorsäure oder ihr Salz aufweisen.
 3. Verwendung von (S)-(-)-1-(4-Fluor-5-isochnolinsulfonyl)-2-methylhomopiperazin oder seines Salzes und Phosphorsäure oder ihres Salzes zur Herstellung eines prophylaktischen oder therapeutischen Mittels für Glaukom.
 4. Verwendung von (S)-(-)-1-(4-Fluor-5-isochnolinsulfonyl)-2-methylhomopiperazin oder seines Salzes und Phosphorsäure oder ihres Salzes zur Herstellung eines Mittels zur Prävention oder Behandlung von Augenhochdruck.
 5. Verwendung von (S)-(-)-1-(4-Fluor-5-isochnolinsulfonyl)-2-methylhomopiperazin oder seines Salzes und Phosphorsäure oder ihres Salzes zur Herstellung von Augentropfen.

Revendications

- 20
- 25
- 30
- 35
1. Agent de prévention ou de traitement du glaucome ou de l'hypertension oculaire, ledit agent comprenant de la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-méthylhomopipérazine ou son sel et de l'acide phosphorique ou son sel.
 2. Collyre comprenant de la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-méthylhomopipérazine ou son sel et de l'acide phosphorique ou son sel.
 3. Utilisation de la (S) - (-) -1- (4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-méthylhomopipérazine ou de son sel et de l'acide phosphorique ou de son sel pour la production d'un agent prophylactique ou thérapeutique pour le glaucome.
 4. Utilisation de la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-méthylhomopipérazine ou de son sel et de l'acide phosphorique ou de son sel pour la production d'un agent de prévention ou de traitement de l'hypertension oculaire.
 5. Utilisation de la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-méthylhomopipérazine ou de son sel et de l'acide phosphorique ou de son sel pour la production d'un collyre.

Fig. 1



EP 1 818 059 B1**REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION**

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- JP 2002511430 A [0004]
- WO 009162 A [0004]
- WO 9723222 A [0004]
- JP 11349482 A [0018]
- WO 9920620 A [0018]

Non-patent literature cited in the description

- *Clinical Practice in Ophthalmology*, 2001, vol. 4 (5), 2-6 [0004]