



(21)申請案號：107134052

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/444 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/29 日本

2017-190757

(71)申請人：日商參天製藥股份有限公司(日本) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：谷口孝純 TANIGUCHI, TAKAZUMI (JP)；赤石貴浩 AKAISHI, TAKAHIRO (JP)；
中澤仁志 NAKAZAWA, HITOSHI (JP)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 42 頁

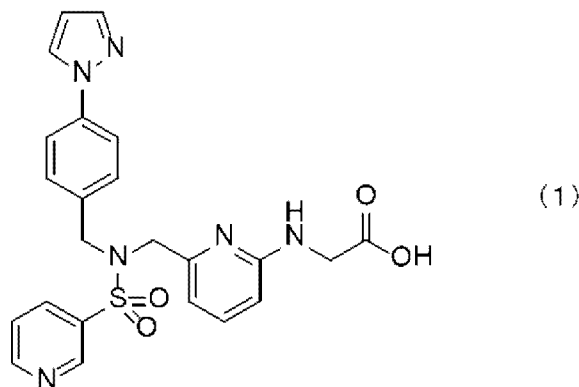
(54)名稱

含有吡啶基胺乙酸化合物之醫藥

(57)摘要

本發明發現歐米德尼培(Omidenepag)或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用途。為了發現歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用途而進行了銳意研究，結果發現，歐米德尼培或其酯或者該等之鹽會使視網膜血管顯著地擴張，使血流量顯著地增加。因此，可期待歐米德尼培或其酯或者該等之鹽保護視網膜神經細胞，對與視網膜神經細胞損傷有關之眼疾病之預防及/或治療而言較為有用。

特徵化學式：





公告本

I842679

【發明摘要】

【中文發明名稱】

含有吡啶基胺乙酸化合物之醫藥

【中文】

本發明發現歐米德尼培(Omidenepag)或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用途。為了發現歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用途而進行了銳意研究，結果發現，歐米德尼培或其酯或者該等之鹽會使視網膜血管顯著地擴張，使血流量顯著地增加。因此，可期待歐米德尼培或其酯或者該等之鹽保護視網膜神經細胞，對與視網膜神經細胞損傷有關之眼疾病之預防及/或治療而言較為有用。

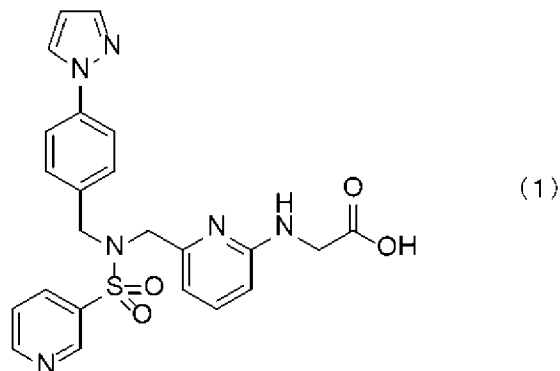
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

111年9月13日修正本

【中文發明名稱】

含有吡啶基胺乙酸化合物之醫藥

【技術領域】**【0001】**

本發明係關於一種含有歐米德尼培(Omidenepag)或其酯或者該等之鹽作為有效成分之視網膜神經細胞保護劑或視網膜血流改善劑。

【先前技術】**【0002】**

視網膜係包括內限膜、神經纖維層、神經節細胞層、內叢狀層、內核層、外叢狀層、外核層、外限膜、視細胞層及視網膜色素上皮層之10層之厚度約0.1~0.5 mm之組織。於視網膜中存在如下視網膜神經細胞群：視細胞、雙極細胞、神經節細胞、水平細胞、無軸突神經細胞及穆勒細胞(Muller cell)。

【0003】

視網膜神經細胞於視覺資訊之接收與傳遞中發揮將光刺激轉換為電信號並將其向腦傳遞之重要的作用。

【0004】

若對其傳遞機制進行詳細說明，則從眼進入之視覺資訊被視細胞進行電信號化，經由水平細胞、雙極細胞及/或無軸突神經細胞後被傳遞至神經節細胞。繼而，該電信號經由包含神經節細胞之軸突之視神經纖維之束即視神經而被傳遞至腦。

因此，若視網膜神經細胞受到損傷，則妨礙視覺資訊向腦之傳遞，

結果產生視野障礙。例如於視網膜血管阻塞症、糖尿病視網膜病變、缺血性視神經症、青光眼、黃斑部病變、視網膜色素變性症、利伯病(Leber's disease)等各種視網膜疾病中，產生伴隨視網膜神經細胞之功能衰竭之視野障礙廣為人知(非專利文獻1)。

【0005】

此外，於視網膜神經細胞中，經由視網膜血流進行氧或營養之供給、以及氣體交換及其他代謝物之去除，視網膜中之血液循環與糖尿病視網膜病變或青光眼等之發病有較大關係。

實際上，青光眼患者中視網膜(視神經乳頭部)之血流降低與視野障礙之程度呈正相關(非專利文獻2、3)。

進而，於兔子之研究中，揭示由內皮素-1引起之視網膜之血流降低會誘發視網膜神經細胞之減少(非專利文獻4)，認為視網膜之血流降低係由視網膜神經細胞之功能衰竭引起之各種疾病之原因。

由此認為，視網膜之血流改善具有保護視網膜神經細胞之作用，目前為了將鈣離子通道拮抗劑等以改善視網膜血流為目的之藥劑應用於由視網膜神經細胞損傷引起之眼疾病之治療，而進行各種研究。

【0006】

除此以外，作為具有直接抑制視網膜神經細胞損傷之可能性之藥劑，為了將麩胺酸神經毒性抑制藥、抗氧化劑、抗炎症劑、神經營養因子、蛋白酶抑制劑、NO合成抑制劑等亦用於由視網膜神經細胞損傷引起之眼疾病之治療，而進行各種研究。

【0007】

目前，作為該等之例，專利文獻1中揭示有含有作為 β 阻斷劑之一之

Nipradilol作為有效成分之視網膜神經細胞保護劑，專利文獻2中揭示有含有鹽酸布那唑啉等 α_1 受體阻斷劑作為有效成分之視神經節細胞保護劑，非專利文獻5中揭示有作為前列腺素衍生物之一之Latanoprost之神經保護作用等。

【0008】

已知作為EP2受體促效劑之ONO-AE1-259-01會使視網膜血管擴張，並且具有視網膜神經保護作用(非專利文獻6、非專利文獻7)。

【0009】

另一方面，歐米德尼培作為龐大數量之吡啶基胺乙酸化合物之一種而記載於專利文獻3及專利文獻4中。又，記載有該等吡啶基胺乙酸化合物具有EP2促效作用(專利文獻4)，因此可期待降眼壓作用，可成為青光眼治療劑(專利文獻3)。

進而，專利文獻5及6中記載有藉由將歐米德尼培與噻嗎洛爾(timolol)等其他青光眼治療藥組合而增強降眼壓作用，專利文獻7中記載有歐米德尼培於特定之含量時表現出尤其優異之降眼壓作用，專利文獻8中記載有歐米德尼培作為伴隨高度地上升之眼壓之疾病之治療劑而有用。

又，專利文獻9~11中記載有含有歐米德尼培作為有效成分之特定之製劑。

【0010】

再者，專利文獻1~11及本說明書所記載之文獻之全部記載內容作為本說明書之揭示而引用。

【0011】

然而，全部文獻中均完全未記載歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之

視網膜血管擴張作用、視網膜神經細胞保護作用及視網膜血流改善作用。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0012】

[專利文獻1]日本專利特開2001-072591號公報

[專利文獻2]國際公開第03/004058號說明書

[專利文獻3]美國專利申請案公開第2012/0190852號說明書

[專利文獻4]美國專利申請案公開第2011/0054172號說明書

[專利文獻5]美國專利申請案公開第2014/0018396號說明書

[專利文獻6]美國專利申請案公開第2014/0018350號說明書

[專利文獻7]美國專利申請案公開第2015/0196541號說明書

[專利文獻8]國際公開第2017/006985號說明書

[專利文獻9]美國專利申請案公開第2016/0317512號說明書

[專利文獻10]美國專利申請案公開第2016/0317664號說明書

[專利文獻11]國際公開第2017/002941號說明書

[非專利文獻]

【0013】

[非專利文獻1]Brain Res Bull., 2004, 62(6), 447-453

[非專利文獻2]Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2001, 239, 549-555.

[非專利文獻3]Acta. Ophthalmol. Scand., 2003, 81, 253-259.

[非專利文獻4]Exp. Eye Res., 2006, 83, 629-637.

[非專利文獻5]Exp. Eye Res., 2001, 72, 479-486

[非專利文獻6]Eur. J. Pharmacol., 2007, 570, 135-141

[非專利文獻7]Eur. J. Pharmacol., 2009, 616, 64-67

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0014】

發現歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用途係興趣非常大之課題。

[解決問題之技術手段]

【0015】

因此，本發明者等為了發現歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用途而進行銳意研究，結果發現，歐米德尼培或其酯或者該等之鹽與其他EP2促效劑相比，會使視網膜血管顯著地擴張，並且可顯著地增加血流量，從而完成本發明。具體而言，本發明提供以下。

【0016】

本發明之其他態樣可如以下所述。

[1]

一種藥劑，其係用於視網膜血管擴張作用、視網膜神經細胞保護及/或視網膜血流改善，且含有歐米德尼培或其酯或者該等之鹽作為有效成分。

[2]

如上述[1]所記載之藥劑，其中上述藥劑為視網膜神經細胞保護用之藥劑，上述視網膜神經細胞為視細胞、雙極細胞、視神經節細胞、水平細胞或無軸突神經細胞。

[3]

如上述[1]所記載之藥劑，其中上述藥劑為視網膜血流改善用之藥劑。

[4]

如上述[1]至[3]中任一項所記載之藥劑，其中歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之含量為0.000001～30%(w/v)。

[5]

如上述[4]所記載之藥劑，其中歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之含量為0.0015～10%(w/v)。

[6]

如上述[4]所記載之藥劑，其中歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之含量為0.002%(w/v)。

[7]

如上述[1]至[6]中任一項所記載之藥劑，其中歐米德尼培或其酯或者該等之鹽為歐米德尼培 異丙酯。

[8]

如上述[1]至[7]中任一項所記載之藥劑，其投予形態為點眼投予、玻璃體內投予、結膜囊內投予、前房內投予、結膜下投予、筋膜囊下投予或淚管栓塞投予。

[9]

如上述[8]所記載之藥劑，其投予形態為點眼投予或玻璃體內投予。

[10]

一種藥劑，其係用於視網膜血管擴張作用、視網膜神經細胞保護及/

或視網膜血流改善，且含有歐米德尼培或其酯或者該等之鹽作為有效成分，且

上述歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之含量為0.0015~10%(w/v)，
投予形態為點眼投予或玻璃體內投予。

[11]

一種藥劑，其係用於視網膜血管擴張作用、視網膜神經細胞保護及/或視網膜血流改善，且含有歐米德尼培或其酯或者該等之鹽作為有效成分，且

上述歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之含量為0.002%(w/v)，
投予形態為點眼投予。

[12]

如上述[1]至[11]中任一項所記載之藥劑，其係用於眼疾病之預防及/或治療。

[13]

如上述[12]所記載之藥劑，其中上述眼疾病係與視網膜神經細胞損傷及/或視網膜血流相關之眼疾病。

[14]

如上述[12]或[13]所記載之藥劑，其中上述眼疾病為視野異常、視網膜血管阻塞症、糖尿病視網膜病變、缺血性視神經症、青光眼、青光眼性視神經症、青光眼性視野狹窄、青光眼性視神經萎縮、PPG(Preperimetric glaucoma，前期青光眼)、由血流循環不全引起之視神經障礙、黃斑部病變、視網膜色素變性症、利伯病、早產兒視網膜病、視網膜脫離或視網膜色素上皮脫離。

[15]

一種歐米德尼培或其酯或者該等之鹽，其係用於眼疾病之預防及/或治療。

[16]

一種用於眼疾病之預防及/或治療之方法，其包括對患者投予含有歐米德尼培或其酯或者該等之鹽作為有效成分之藥劑。

[17]

如[16]所記載之方法，其中上述眼疾病係與視網膜神經細胞損傷及/或視網膜血流相關之眼疾病。

[18]

一種藥劑之製造方法，該藥劑係用於視網膜血管擴張作用、視網膜神經細胞保護及/或視網膜血流改善，該方法包括以歐米德尼培或其酯或者該等之鹽作為有效成分進行製劑化之步驟。

[19]

一種歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之用途，其係用於製造視網膜血管擴張作用、視網膜神經細胞保護用及/或視網膜血流改善用之藥劑。

【0017】

再者，上述[1]至[19]之各構成可任意選擇2種以上加以組合。

[發明之效果]

【0018】

藉由下文所述之實施例進行詳細說明，但可知歐米德尼培或其酯或者該等之鹽與其他EP2促效劑相比，可顯著地擴張視網膜血管。伴隨該視網膜血管之擴張，可顯著地增加視網膜血管之血流量，因此可理解其作為

視網膜神經細胞保護劑及/或視網膜血流改善劑而較為有用，並且對與視網膜神經細胞損傷相關之眼疾病之預防或治療而言較為有用。

【實施方式】

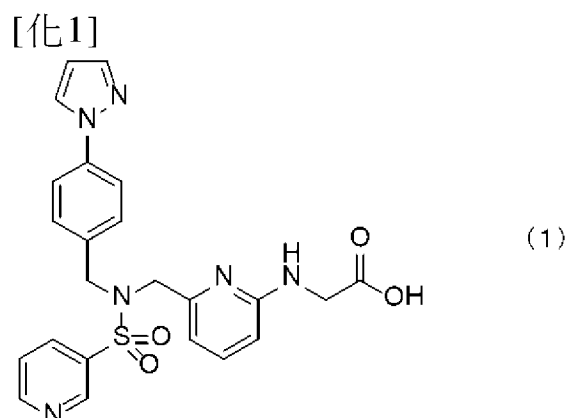
【0019】

以下，對本發明之實施形態進行詳細說明。

【0020】

[藥劑]

本發明之視網膜血管擴張用、視網膜神經細胞保護用及/或視網膜血流改善用之藥劑(視網膜血管擴張劑、視網膜神經細胞保護劑及/或視網膜血流改善劑、或者合併而亦簡稱為「藥劑(medicament)」)所含之歐米德尼培係下述式(1)：

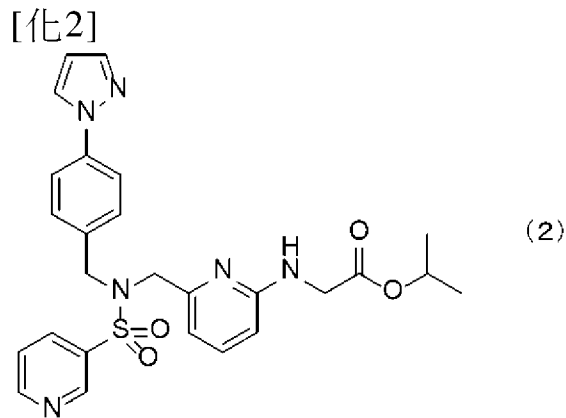


所表示之化合物(CAS登錄編號；1187451-41-7)，亦稱為(6-[[4-(吡啶-1-基)苄基][吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸。

【0021】

本發明之藥劑所含之歐米德尼培之酯較佳為藉由歐米德尼培之羧基與碳數1~6之一元醇進行脫水縮合所形成之酯，適宜為藉由歐米德尼培之羧基與更佳為碳數2~5、進而較佳為碳數3~4之一元醇進行脫水縮合所形成之酯。作為具體之酯，可列舉：甲酯、乙酯、正丙酯、異丙酯、正丁

酯、異丁酯、第二丁酯、第三丁酯、正戊酯或正己酯，較佳為可列舉乙酯、正丙酯、異丙酯，更佳為可列舉異丙酯。具體而言，歐米德尼培之異丙酯係下述式(2)：



所表示之化合物(CAS登錄編號；1187451-19-9)，亦稱為歐米德尼培異丙酯或(6-{{[4-(吡啶-1-基)苄基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸異丙酯。

【0022】

本發明之藥劑所含之歐米德尼培之鹽或歐米德尼培之酯之鹽只要為藥理上容許之鹽，則無特別限制。具體而言，可列舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽等無機酸鹽；乙酸鹽、三氟乙酸鹽、苯甲酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、麩胺酸鹽或天冬胺酸鹽等有機酸鹽；鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽或鎂鹽等金屬鹽；銨鹽等無機鹽；或三乙基胺鹽或胍鹽等有機胺鹽等，較佳為可列舉鹽酸鹽或三氟乙酸鹽。

【0023】

本發明之藥劑所含之歐米德尼培或其酯或者該等之鹽可依照美國專利申請案公開第2012/0190852號說明書(專利文獻3)或美國專利申請案公

開第2011/0054172號說明書(專利文獻4)、美國專利申請案公開第2017/0121288號說明書、美國專利申請案公開第2017/0114043號說明書所記載之方法、該技術領域中之通常之方法等而製造。於該製造方法中，本發明之藥劑所含之歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之含量、添加劑之種類或量、投予形態等之較佳之範圍可採用如該等文獻所記載之態樣。再者，本案所使用之「歐米德尼培或其酯或者該等之鹽」之用語為包括(1)歐米德尼培、(2)歐米德尼培之酯、(3)歐米德尼培之鹽、及(4)歐米德尼培之酯之鹽在內之含義。

【0024】

本發明之藥劑所含之歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之含量並無特別限制，又，亦取決於投予形態，其下限例如為0.000001%(w/v)，較佳為0.00001%(w/v)，更佳為0.00003%(w/v)、0.0001%(w/v)、0.001%(w/v)、0.01%(w/v)、0.1%(w/v)或1%(w/v)。上述含量之上限例如可為30%(w/v)、25%(w/v)、20%(w/v)、15%(w/v)或12%(w/v)，又，可為0.03%(w/v)、0.01%(w/v)、0.005%(w/v)、0.003%(w/v)或0.0027%(w/v)。更詳細而言，上述含量可為將上述下限及上限之任一者加以組合而成之範圍，例如為0.000001~30%(w/v)，較佳為0.00001~25%(w/v)，更佳為0.00003~20%(w/v)，進而較佳為0.0001~15%(w/v)，尤佳為0.0013~12%(w/v)，進而更佳為0.0015~10%(w/v)，最佳為0.002%(w/v)。此處，「%(w/v)」意指藥劑100 mL中所含之有效成分(歐米德尼培或其酯或者該等之鹽)或添加劑(界面活性劑等)之質量(g)。例如，所謂歐米德尼培0.01%(w/v)意指藥劑100 mL中所含之歐米德尼培之含量為0.01 g。

【0025】

於本發明之藥劑為點眼劑之情形時，本發明之藥劑所含之歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之含量之下限較佳為0.0003%(w/v)，更佳為0.001%(w/v)，進而較佳為0.0013%(w/v)，尤佳為0.0015%(w/v)。又，上述含量之上限較佳為0.03%(w/v)，更佳為0.01%(w/v)，進而較佳為0.005%(w/v)，尤佳為0.003%(w/v)，進而更佳為0.0027%(w/v)。更詳細而言，上述含量可為將上述下限及上限之任一者加以組合而成之範圍，較佳為0.0003~0.03%(w/v)，更佳為0.001~0.01%(w/v)，進而較佳為0.001~0.005%(w/v)，尤佳為0.001~0.003%(w/v)，進而更佳為0.0013~0.003%(w/v)，特佳為0.0015~0.0027%(w/v)。更具體而言，較佳為0.0010%(w/v)、0.0011%(w/v)、0.0012%(w/v)、0.0013%(w/v)、0.0014%(w/v)、0.0015%(w/v)、0.0016%(w/v)、0.0017%(w/v)、0.0018%(w/v)、0.0019%(w/v)、0.0020%(w/v)、0.0021%(w/v)、0.0022%(w/v)、0.0023%(w/v)、0.0024%(w/v)、0.0025%(w/v)、0.0026%(w/v)、0.0027%(w/v)、0.0028%(w/v)、0.0029%(w/v)、0.0030%(w/v)、0.005%(w/v)、0.01%(w/v)、0.03%(w/v)及以該等量作為上限或下限之範圍，最佳為0.002%(w/v)。

【0026】

於本發明之藥劑為眼科用注射劑之情形時，本發明之藥劑所含之歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之含量之下限較佳為0.000001%(w/v)，更佳為0.000003(w/v)，進而較佳為0.000005%(w/v)，尤佳為0.00001%(w/v)，進而更佳為0.00003%(w/v)。又，上述含量之上限較佳為30%(w/v)，更佳為10%(w/v)，進而較佳為1%(w/v)，尤佳為

0.1%(w/v)，進而更佳為0.01%(w/v)。更詳細而言，上述含量可為將上述下限及上限之任一者加以組合而成之範圍，較佳為0.000001～30%(w/v)，更佳為0.000003～10%(w/v)，進而較佳為0.000005～1%(w/v)，尤佳為0.00001～0.1%(w/v)，進而更佳為0.00003～0.01%(w/v)。

【0027】

再者，於本發明之藥劑含有歐米德尼培或其酯之鹽之情形時，意指鹽游離時之歐米德尼培或其酯之含量為上述範圍。

【0028】

[添加劑]

本發明之藥劑中可視需要使用添加劑。作為添加劑，例如可添加界面活性劑、緩衝劑、等張劑、穩定劑、防腐劑、抗氧化劑、黏稠化劑、基劑、pH值調整劑等。

【0029】

可於本發明之藥劑中適當調配可用作醫藥品之添加物之界面活性劑。

作為界面活性劑之例，可列舉：聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、維生素E TPGS(D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate，D- α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯)、聚氧烯脂肪酸酯、聚氧烯聚氧丙二醇、蔗糖脂肪酸酯等。

更具體而言，作為聚氧烯蓖麻油，可使用氧化乙烯之聚合數不同之各種聚氧烯蓖麻油，氧化乙烯之聚合數較佳為5～100，更佳為20～50，尤佳為30～40，最佳為35。作為聚氧烯蓖麻油之具體例，可列

舉：聚烴氧5蓖麻油、聚烴氧9蓖麻油、聚烴氧15蓖麻油、聚烴氧35蓖麻油、聚烴氧40蓖麻油等，最佳為聚烴氧35蓖麻油。

【0030】

作為聚氧乙烯氫化蓖麻油，可使用氧化乙烯之聚合數不同之各種聚氧乙烯氫化蓖麻油，氧化乙烯之聚合數較佳為10~100，更佳為20~80，尤佳為40~70，最佳為60。作為聚氧乙烯氫化蓖麻油之具體例，可列舉：聚氧乙烯氫化蓖麻油10、聚氧乙烯氫化蓖麻油40、聚氧乙烯氫化蓖麻油50、聚氧乙烯氫化蓖麻油60等，最佳為聚氧乙烯氫化蓖麻油60。

【0031】

作為聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯，可列舉：聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯40、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯、聚山梨醇酯65等，最佳為聚山梨醇酯80。

維生素E TPGS亦稱為生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯。

【0032】

作為聚氧乙烯脂肪酸酯，可列舉硬脂酸聚烴氧40等。

作為聚氧乙烯聚氧丙烷二醇，可列舉：聚氧乙烯(160)聚氧丙烷(30)二醇、聚氧乙烯(42)聚氧丙烷(67)二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烷(39)二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烷(67)二醇、聚氧乙烯(20)聚氧丙烷(20)二醇等。

作為蔗糖脂肪酸酯，可列舉蔗糖硬脂酸酯等。

【0033】

於在本發明之藥劑中調配界面活性劑之情形時，其含量可根據界面活性劑之種類等而適當調整。具體而言，下限較佳為0.001%(w/v)，更佳

為0.01%(w/v)，進而較佳為0.1%(w/v)，尤佳為0.5%(w/v)，最佳為0.8%(w/v)。上限較佳為10%(w/v)，更佳為5%(w/v)，進而較佳為4%(w/v)，尤佳為3%(w/v)，最佳為2%(w/v)。更詳細而言，含量可為將上述下限及上限之任一者加以組合而成之範圍，較佳為0.001～10%(w/v)，更佳為0.01～5%(w/v)，進而較佳為0.1～4%(w/v)，尤佳為0.5～3%(w/v)，進而更佳為0.5～2%(w/v)，最佳為0.8～2%(w/v)。

【0034】

可於本發明之藥劑中適當調配可用作醫藥品之添加物之緩衝劑。

作為緩衝劑之例，可列舉：磷酸或其鹽、硼酸或其鹽、檸檬酸或其鹽、乙酸或其鹽、碳酸或其鹽、酒石酸或其鹽、 ϵ -胺基己酸、氨丁三醇等。更具體而言，作為磷酸鹽，可列舉：磷酸鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸鉀、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀等，作為硼酸鹽，可列舉：硼砂、硼酸鈉、硼酸鉀等，作為檸檬酸或其鹽，可列舉：檸檬酸一水合物、檸檬酸鈉、檸檬酸二鈉、檸檬酸三鈉等，作為乙酸鹽，可列舉：乙酸鈉、乙酸鉀等，作為碳酸鹽，可列舉：碳酸鈉、碳酸氫鈉等，作為酒石酸鹽，可列舉：酒石酸鈉、酒石酸鉀等。其中，較佳為硼酸或其鹽、或者檸檬酸或其鹽。

【0035】

於在本發明之藥劑中調配緩衝劑之情形時，其含量可根據緩衝劑之種類等而適當調整，較佳為0.001～10%(w/v)，更佳為0.01～5%(w/v)，進而較佳為0.1～3%(w/v)，尤佳為0.1～2%(w/v)，最佳為0.2～2%(w/v)。

【0036】

可於本發明之藥劑中適當調配可用作醫藥品之添加物之等張劑。

作為等張劑之例，可列舉離子性等張劑或非離子性等張劑等。

作為離子性等張劑，可列舉：氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂等，作為非離子性等張劑，可列舉：甘油、丙二醇、山梨醇、甘露醇等。於在本發明之藥劑中調配等張劑之情形時，其含量可根據等張劑之種類等而適當調整，較佳為0.01~10%(w/v)，更佳為0.02~7%(w/v)，進而較佳為0.1~5%(w/v)，尤佳為0.5~4%(w/v)，最佳為0.8~3%(w/v)。

【0037】

可於本發明之藥劑中適當調配可用作醫藥品之添加物之穩定化劑。

作為穩定化劑之例，可列舉：乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸一鈉、乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸四鈉、檸檬酸鈉等，尤佳為乙二胺四乙酸二鈉。乙二胺四乙酸鈉亦可為水合物。於在本發明之藥劑中調配穩定劑之情形時，其含量可根據穩定劑之種類等而適當調整，較佳為0.001~1%(w/v)，更佳為0.005~0.5%(w/v)，最佳為0.01~0.1%(w/v)。

【0038】

可於本發明之藥劑中適當調配可用作醫藥品之添加物之防腐劑。

作為防腐劑之例，可列舉：氯化苄烷銨、溴化苄烷銨、苄索氯銨、山梨酸、山梨酸鉀、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇等。於在本發明之藥劑中調配防腐劑之情形時，其含量可根據防腐劑之種類等而適當調整，較佳為0.0001~1%(w/v)，更佳為0.0005~0.1%(w/v)，進而較佳為0.001~0.05%(w/v)，最佳為0.005~0.010%(w/v)。又，亦較佳為不含防腐劑之情形。

【0039】

可於本發明之藥劑中適當調配可用作醫藥品之添加物之抗氧化劑。

作為抗氧化劑之例，可列舉：抗壞血酸、生育酚、二丁基羥基甲苯、丁基羥基甲氧苯、異抗壞血酸鈉、沒食子酸丙酯、亞硫酸鈉等。於在本發明之藥劑中調配抗氧化劑之情形時，其含量可根據抗氧化劑之種類等而適當調整，較佳為0.0001~1%(w/v)，更佳為0.0005~0.1%(w/v)，最佳為0.001~0.05%(w/v)。

【0040】

可於本發明之藥劑中適當調配可用作醫藥品之添加物之黏稠化劑。

作為黏稠化劑之例，可列舉：甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羧甲基乙基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇等。

於在本發明之藥劑中調配黏稠化劑之情形時，其含量可根據黏稠化劑之種類等而適當調整，較佳為0.001~5%(w/v)，更佳為0.01~1%(w/v)，最佳為0.1~0.5%(w/v)。

【0041】

可於本發明之藥劑中適當調配可用作醫藥品之添加物之基劑。

作為基劑之例，可列舉：水、生理鹽水、二甲基亞砷、PEG400等聚乙二醇、檸檬酸三丁酯、乙醯檸檬酸三丁酯、苯甲酸苄酯、白凡士林、液態石蠟等，較佳為水、生理鹽水、二甲基亞砷、PEG400。

【0042】

本發明之藥劑之pH值較佳為4.0~8.0，更佳為4.5~7.5，尤佳為5.0~7.0，進而更佳為5.5~6.5，最佳為5.5~6.1。又，pH值亦可為6.0~8.0。本發明之藥劑中，作為用以調整該pH值之pH值調整劑，例如亦可添加鹽酸、磷酸、檸檬酸、乙酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀等。

【0043】

[用途]

本發明中之藥劑對視網膜血管之擴張、視網膜神經細胞保護及/或視網膜血流改善而言較為有用。此處，「視網膜神經細胞」意指與視覺信號向腦之傳遞有關之神經細胞。具體而言，可列舉：視細胞、雙極細胞、視神經節細胞、水平細胞、及無軸突神經細胞等。

【0044】

本發明中之「視網膜神經細胞保護」不僅意指抑制由包括視網膜血管之血流量降低在內之若干原因導致產生之視網膜神經細胞死亡及/或視網膜神經細胞之功能降低，而且亦意指預防將來有可能發生之視網膜神經細胞死亡及/或視網膜神經細胞之功能降低。

【0045】

本發明中之「視網膜血流改善」意指使視網膜組織及對視網膜組織提供營養之血管之血流量增加之現象。具體而言，意指使眼動脈、睫狀後長動脈、睫狀後短動脈、視網膜中心動脈、視網膜血管、視網膜組織、視神經乳頭部組織等中之血流量增加。

再者，通常，血流量之增加不僅可藉由血管擴張產生，而且亦可藉由血流流動性之增加、及血流速度之增加而產生。

【0046】

本發明之藥劑可用於眼疾病之預防及/或治療。此處，本發明中之「眼疾病」包括與眼相關之所有疾病，主要意指與視網膜神經細胞損傷及/或視網膜血流相關之眼疾病。具體而言，可列舉：視野異常、視網膜血管阻塞症、糖尿病視網膜病變、缺血性視神經症、青光眼、青光眼性視神經症、青光眼性視野狹窄、青光眼性視神經萎縮、PPG(Preperimetric glaucoma)、由血流循環不全引起之視神經障礙、黃斑部病變、視網膜色素變性症、利伯病、早產兒視網膜病、視網膜脫離、及視網膜色素上皮脫離等，較佳為可列舉：視野異常、缺血性視神經症、青光眼、青光眼性視神經症、青光眼性視野狹窄、青光眼性視神經萎縮、由血流循環不全引起之視神經障礙。

再者，作為本發明之藥劑之對象之患者為包括牛或豬等家畜、兔、猴、犬、貓、及人類在內之哺乳類，較佳為人類。

【0047】

[投予形態]

本發明之藥劑可為經口投予，亦可為非經口投予，例如可為點眼投予、玻璃體內投予、結膜囊內投予、前房內投予、結膜下投予、筋膜囊下投予或淚管栓塞投予。作為本發明之藥劑之劑形，可列舉：點眼劑、眼軟膏、注射劑、淚管栓塞、錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑等，尤佳為點眼劑、眼科用注射劑、淚管栓塞。作為眼科用注射劑，可列舉：玻璃體內投予、前房內投予、結膜囊內投予、前房內投予、結膜下投予或筋膜囊下投予用之注射劑。本發明之藥劑之劑形可依照藥品之技術領域中之通常之方法而製造。錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑等經口劑除了使用上述添加劑以外，可視需要使用乳糖、結晶纖維素、澱粉、植物油等增量劑、硬脂酸

鎂、滑石等潤滑劑、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮等黏合劑、羧甲基纖維素鈣、低取代羥丙基甲基纖維素等崩解劑、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、矽樹脂等包衣劑、明膠覆膜等覆膜劑等進行製劑化。

【0048】

本發明之藥劑可裝入由各種素材製造之容器中保存。例如，可使用聚乙烯製、聚丙烯製等容器，於以點眼劑之形式使用之情形時，就點眼之容易性(容器之硬度)或本化合物之穩定性等觀點而言，較佳為裝入聚乙烯製之容器中保存。

【0049】

[用法、用量]

本發明之藥劑之用法、用量只要為對發揮所需之藥效而言充分之用法、用量，則無特別限制，可根據疾病之症狀、患者之年齡或體重、藥劑之劑形等適當選擇。

具體而言，於點眼劑之情形時，可以1次1~5滴、較佳為1~3滴、更佳為1~2滴、尤佳為1滴之量，以1天1~4次、較佳為1天1~3次、更佳為1天1~2次、尤佳為1天1次之方式，每天~每週點眼投予。較佳為以1天1次且每次1滴之方式每天點眼投予。此處，1滴通常為約0.01~約0.1 mL，較佳為約0.015~約0.07 mL，更佳為約0.02~約0.05 mL，尤佳為約0.03 mL。

【0050】

於眼科用注射劑之情形時，較佳為每次1~1000 μL ，更佳為每次5~700 μL ，進而較佳為每次10~500 μL ，最佳為每次20~300 μL 。於藥物之投予量方面，較佳為0.0001~30000 $\mu\text{g}/\text{eye}$ ，更佳為0.0005~10000

$\mu\text{g}/\text{eye}$ ，最佳為 $0.001 \sim 5000 \mu\text{g}/\text{eye}$ 。於以眼科用注射劑之形式連續投予本發明之藥劑之情形時，只要對發揮所需之藥效而言充分，則投予間隔並無特別限制，較佳為以每週1次～每3年1次之間隔投予，更佳為以每週1次、每2週1次、每月1次、每2個月1次、每3個月1次、每4個月1次、每5個月1次、每6個月1次、每年1次、每2年1次或每3年1次之間隔投予，最佳為以每2個月1次、每3個月1次、每4個月1次、每5個月1次或每6個月1次之間隔投予。又，投予間隔可適當變更。

【0051】

於經口劑之情形時，可將每天 $0.01 \sim 5000 \text{ mg}$ 、較佳為 $0.1 \sim 1000 \text{ mg}$ 之量以1次～分為數次(2～5次、較佳為2～3次)投予。

【0052】

以上關於本發明之藥劑之詳細說明亦適用於：用於本發明之眼疾病之預防及/或治療之歐米德尼培或其酯或者該等之鹽；包括對患者投予含有歐米德尼培或其酯或者該等之鹽作為有效成分之藥劑的用於眼疾病之預防及/或治療之方法；包括以歐米德尼培或其酯或者該等之鹽作為有效成分進行製劑化之步驟之用於視網膜血管擴張作用、視網膜神經細胞保護及/或視網膜血流改善之藥劑之製造方法；及用於製造視網膜血管擴張作用、視網膜神經細胞保護用及/或視網膜血流改善用之藥劑的歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之用途。

【0053】

以下揭示與本發明之製劑例及藥理試驗結果相關之實施例。再者，該等例示係用以更充分地理解本發明者，並不對本發明之範圍進行限定。

[實施例]

【0054】

[製劑例]

本發明之歐米德尼培或其酯或者該等之鹽可用於如上所述之藥劑之製造。將本發明之藥劑(點眼劑)中之代表性之製劑例(製劑例1~120)示於以下之表1~12。又，將本發明之藥劑(注射劑)中之代表性之製劑例示於製劑例121及122。

再者，下述製劑例中各成分之調配量係製劑100 mL中之含量。

【0055】

點眼劑(100 mL中)

表1

製劑例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
歐米德尼培異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0056】

表2

製劑例	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
歐米德尼培異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0057】

表3

製劑例	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
歐米德尼培異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0058】

表4

製劑例	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
歐米德尼培異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0059】

表5

製劑例	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
歐米德尼培異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0060】

表6

製劑例	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
歐米德尼培異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0061】

表7

製劑例	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
歐米德尼培異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0062】

表8

製劑例	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
歐米德尼培異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g	0 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0063】

表9

製劑例	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
歐米德尼培 異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0064】

表10

製劑例	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
歐米德尼培 異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0065】

表11

製劑例	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
歐米德尼培 異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚煙氧35蓖麻油	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0066】

表12

製劑例	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
歐米德尼培 異丙酯	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g	0.002 g
檸檬酸三鈉二水合物	0.10 g	0.12 g	0.14 g	0.16 g	0.18 g	0.09 g	0.11 g	0.13 g	0.15 g	0.17 g
檸檬酸一水合物	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g	0.05 g	0.04 g	0.03 g	0.02 g	0.01 g
聚癸氧35蓖麻油	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	0.8 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
乙二胺四乙酸二鈉	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
甘油	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.3 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g	2.7 g
氯化苄烷銨	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
純化水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH值	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1	5.5~ 6.1

【0067】

[製劑例121]

注射劑1(100 mL中)

歐米德尼培 0.003 g

PEG400 適量

【0068】

[製劑例122]

注射劑2(100 mL中)

歐米德尼培 0.0003 g

PEG400 適量

【0069】

再者，於上述製劑例1~122中，藉由適當調整歐米德尼培及/或添加劑之種類及/或調配量，可獲得所需之藥劑。尤其是藉由將上述製劑例1~122之歐米德尼培之調配量由0.002 g變更為0.001 g、0.0011 g、0.0012 g、0.0013 g、0.0014 g、0.0015 g、0.0016 g、0.0017 g、0.0018 g、0.0019 g、0.0021 g、0.0022 g、0.0023 g、0.0024 g、0.0025 g、0.0026 g、0.0027 g、0.0028 g、0.0029 g、或0.003 g，而可獲得所需之藥劑。

【0070】**[藥理試驗1]**

為了發現歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用用途，而研究對兔投予歐米德尼培時之視網膜血管擴張作用。

【0071】**(受驗化合物溶液之製備)****1)基劑A之製備**

於20 μL 之二甲基亞砒中添加生理鹽水16 mL加以溶解。溶解後，添加0.1 mol/L氫氧化鈉溶液使製劑之pH值成為7.2後，添加生理鹽水，使總量成為20 mL，而獲得基劑A。

【0072】**2)歐米德尼培試樣1及2之製備**

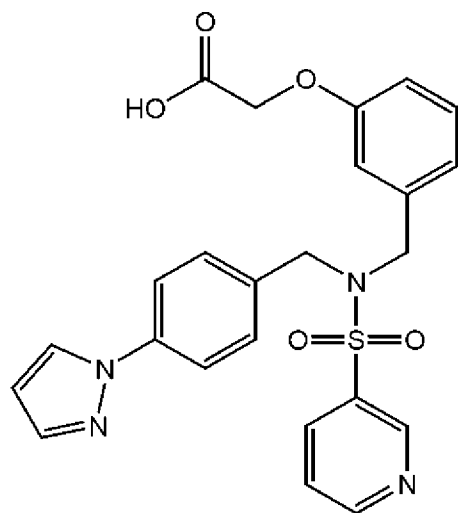
將4.01 mg之歐米德尼培溶解於二甲基亞砒中，使總量成為129 μL 。將其中10 μL 添加至生理鹽水中加以溶解，添加適量之氫氧化鈉溶液，使製劑之pH值成為6.2後，進一步添加生理鹽水使總量成為10 mL，而獲得歐米德尼培試樣1(含有0.00311%(w/v)(31.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之歐米德尼培)。又，於0.1 mL之歐米德尼培試樣1中添加基劑A，使總量成為10 mL，而獲得歐米德尼培試樣2(含有0.0000311%(w/v)(0.311 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之歐米德尼培)。

【0073】**3)CP-544326試樣1及2之製備**

將5.98 mg之CP-544326(EP2促效劑)溶解於二甲基亞砒中，使總量成為192 μL 。將其中10 μL 添加至生理鹽水中加以溶解，添加氫氧化鈉溶液，使製劑之pH值成為6.5後，進一步添加生理鹽水使總量成為10 mL，

而獲得 CP-544326 試樣 1(含有 0.00311%(w/v)(31.1 $\mu\text{g/mL}$) 之 CP-544326)。又，於 0.1 mL 之 CP-544326 試樣 1 中添加基劑 A，使總量成為 10 mL，而獲得 CP-544326 試樣 2(含有 0.0000311%(w/v)(0.311 $\mu\text{g/mL}$) 之 CP-544326)。

[化3]



(CP-544326)

【0074】

(試驗方法)

作為受驗化合物溶液，將基劑 A、歐米德尼培試樣 1 及 2、以及 CP-544326 試樣 1 及 2 各 20 μL 投予至玻璃體內(注射劑、單次)，對此時之視網膜血管直徑之變化進行研究。又，使用有色兔(血統：荷蘭、性別：雄性、一組 3 隻)作為實驗動物。

【0075】

(受驗化合物溶液之投予方法及視網膜血管直徑測定方法)

1) 將上述實驗動物保持固定後，對視網膜血管直徑測定眼滴 1 滴(約 0.03 mL) 0.4% 托品醯胺(Tropicamide)點眼液(商品名：Mydrin M 點眼液 0.4%)，使其充分散瞳後，拍攝測定眼之眼底圖像，由所獲得之眼底圖像測定即將投予前之視網膜血管直徑等。

2)對實驗動物之視網膜血管直徑測定眼滴1滴(約0.03 mL)0.4%鹽酸奧布卡因點眼液(商品名：配樂視(Benoxil)點眼液0.4%)，進行局部麻醉後，使用連接有30G注射針之微量注射器，於玻璃體內投予各受驗化合物溶液各20 μ L。

3)於投予各受驗化合物溶液後1小時、2小時、6小時及24小時拍攝視網膜血管直徑測定眼之眼底圖像，由所獲得之眼底圖像測定視網膜血管直徑等。

【0076】

(基劑修正視網膜血管直徑變化率之算出方法)

(a)由在即將進行上述投予之前、投予後1小時、2小時、6小時及24小時所拍攝之各眼底圖像，分別計測(i)鼻側之視網膜動脈之血管直徑、(ii)耳側之視網膜動脈之血管直徑、及(iii)視神經乳頭直徑(通過視神經乳頭部之中心之縱向之直徑)作為血管直徑。

(b)由各時間之眼底圖像所計測之(i)鼻側之視網膜動脈之血管直徑及(ii)耳側之視網膜動脈之血管直徑之平均值除以(iii)視神經乳頭直徑而算出修正視網膜血管直徑。

[修正視網膜血管直徑] = $\frac{([(\text{i})\text{鼻側之視網膜動脈之血管直徑}] + [(\text{ii})\text{耳側之視網膜動脈之血管直徑}]) / 2}{[(\text{iii})\text{視神經乳頭直徑}]}$

(c)算出投予後1小時、2小時、6小時及24小時之各時間之修正視網膜血管直徑相對於即將投予前之修正視網膜血管直徑之比率(視網膜血管直徑變化率(%))。

[投予後之各時間之視網膜血管直徑變化率(%)] = $\frac{[\text{投予後之各時間之修正視網膜血管直徑}]}{[\text{即將投予前之修正視網膜血管直徑}]} \times 100$

(d)於投予後之各時間分別算出同時實施之投予基劑之組之視網膜血管直徑變化率(%)與投予各試樣(歐米德尼培試樣1及2、以及CP-544326試樣1及2)之組之視網膜血管直徑變化率(%)的差(基劑修正視網膜血管直徑變化率(%))。

[各時間之基劑修正視網膜血管直徑變化率(%)]=[投予各試樣後之各時間之視網膜血管直徑變化率(%)]-[投予基劑後之各時間之視網膜血管直徑變化率(%)]

(e)對於各組3隻之實驗動物，算出上述(a)~(d)之基劑修正視網膜血管直徑變化率(%)，將加以平均所獲得者作為最終之「基劑修正視網膜血管直徑變化率(%)」之值。

【0077】

(結果)

將投予各試樣後之基劑修正視網膜血管直徑變化率(%)之平均值示於表13。

表13

試樣	濃度	基劑修正視網膜血管直徑變化率(%)			
		投予後 1小時	投予後 2小時	投予後 6小時	投予後 24小時
歐米德尼培試樣1	0.00311%(w/v)(31.1 µg/mL)	81.2	71.9	88.1	11.8
歐米德尼培試樣2	0.0000311%(w/v)(0.311 µg/mL)	35.8	35.4	22.3	2.9
CP-544326試樣1	0.00311%(w/v)(31.1 µg/mL)	48.4	57.5	72.2	3.7
CP-544326試樣2	0.0000311%(w/v)(0.311 µg/mL)	14.8	9.0	0.8	3.5

【0078】

根據表13可知，歐米德尼培與相同濃度之CP-544326相比，表現出顯著較強之視網膜血管擴張作用(基劑修正視網膜血管直徑變化率之上升)。

根據以上可知，歐米德尼培或其酯或者該等之鹽與其他EP2促效劑相

比，可使視網膜血管顯著地擴張，進而可使血流量顯著地增加。又，可知藉由伴隨視網膜血管之顯著之擴張效果的視網膜血管之血流量之顯著增加，可期待視網膜之血流改善效果，除此以外，可期待抑制視網膜神經細胞死亡及/或視網膜神經細胞之功能降低、保護視網膜神經細胞之作用。

【0079】

[藥理試驗2]

為了發現歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用用途，而研究對兔投予歐米德尼培異丙酯時之視網膜血管擴張作用。

【0080】

(受驗化合物溶液之製備)

1)基劑B之製備

於20 μL 之二甲基亞砷中添加生理鹽水16 mL加以溶解。溶解後，添加0.1 mol/L氫氧化鈉溶液使製劑之pH值成為7.0後，添加生理鹽水，使總量成為20 mL，而獲得基劑B。

【0081】

2)歐米德尼培異丙酯試樣1及2之製備

將3.98 mg之歐米德尼培異丙酯溶解於二甲基亞砷中，使總量成為118 μL 。將其中10 μL 添加至生理鹽水中加以溶解，添加適量之氫氧化鈉溶液，使製劑之pH值成為6.4後，進一步添加生理鹽水使總量成為10 mL，而獲得歐米德尼培異丙酯試樣1(含有0.00338%(w/v)(33.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之歐米德尼培異丙酯)。又，於0.1 mL之歐米德尼培異丙酯試樣1中添加基劑B，使總量成為10 mL，而獲得歐米德尼培異丙酯試樣2(含有0.0000338%(w/v)(0.338 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之歐米德尼培異丙酯)。

【0082】

(試驗方法)

藉由與藥理試驗1同樣之方法，將基劑B、歐米德尼培異丙酯試樣1及2各20 μL 投予至玻璃體內(注射劑、單次)，對此時之視網膜血管直徑之變化進行研究。再者，於投予各受驗化合物溶液後1小時、2小時、6小時、24小時及48小時後拍攝視網膜血管直徑測定眼之眼底圖像，由所獲得之眼底圖像測定視網膜血管直徑等。又，使用有色兔(血統：荷蘭、性別：雄性、一組3隻)作為用作實驗動物之該兔。

【0083】

(結果)

將投予各試樣後之基劑修正視網膜血管直徑變化率(%)之平均值示於表14。

表14

試樣	濃度	基劑修正視網膜血管直徑變化率(%)				
		投予後 1小時	投予後 2小時	投予後 6小時	投予後 24小時	投予後 48小時
歐米德尼培 異丙酯試樣1	0.00338%(w/v)(33.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	58.4	81.7	73.8	16.0	0.0
歐米德尼培 異丙酯試樣2	0.0000338%(w/v)(0.338 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	25.1	34.5	18.4	6.8	1.7

【0084】

根據表14可知，歐米德尼培異丙酯亦表現出顯著較強之視網膜血管擴張作用(基劑修正視網膜血管直徑變化率之上升)。又，歐米德尼培異丙酯0.00338%(w/v)與歐米德尼培 0.00311%(w/v)均為65.0 μM ，但前者即便於投予後24小時依然表現出16.0%之基劑修正視網膜血管直徑變化率，因此歐米德尼培異丙酯與歐米德尼培(表13：11.8%之基劑修正視網膜血管直徑變化率)相比，作用更為持續。

【0085】**[藥理試驗3]**

為了發現歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用用途，而研究對兔投予歐米德尼培時之視神經乳頭部之組織血流增加作用。

【0086】**(受驗化合物溶液之製備)****1)基劑C之製備(3次製備)**

於20 μL 之二甲基亞砷中添加生理鹽水16 mL加以溶解。溶解後，添加0.1 mol/L氫氧化鈉溶液使製劑之pH值成為6.4~7.2後，添加生理鹽水，使總量成為20 mL，而獲得基劑C。

【0087】**2)歐米德尼培試樣3之製備(3次製備)**

將3.99~4.03 mg之歐米德尼培溶解於二甲基亞砷中，使總量成為128~130 μL 。將其中10 μL 添加至生理鹽水中加以溶解，添加適量之氫氧化鈉溶液，使製劑之pH值成為6.3~7.2後，進一步添加生理鹽水使總量成為10 mL，而獲得歐米德尼培試樣3(含有0.00311%(w/v)(31.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之歐米德尼培)。

【0088】**(試驗方法)**

作為受驗化合物溶液，將基劑C及歐米德尼培試樣3各20 μL 投予至玻璃體內(注射劑、單次)，對此時之視神經乳頭部組織血流之變化進行研究。又，使用有色兔(血統：荷蘭、性別：雄性、一組3隻)作為實驗動物。

【0089】

(受驗化合物溶液之投予方法及視神經乳頭部組織血流方法)

1)將上述實驗動物保持固定後，對視神經乳頭部組織血流測定眼滴1滴(約0.03 mL)0.4%托品醯胺點眼液(商品名：Mydrin M點眼液0.4%)，使其充分散瞳後，藉由雷射散斑血流成像(Laser Speckle Flowgraphy)(Softcare有限公司製造之LSFG-NAVI)對測定眼之視神經乳頭部之組織血流進行測定。

2)對實驗動物之視神經乳頭部組織血流測定眼滴1滴(約0.03 mL)0.4%鹽酸奧布卡因點眼液(商品名：配樂視點眼液0.4%)，進行局部麻醉後，使用連接有30G注射針之微量注射器，於玻璃體內投予各受驗化合物溶液各20 μ L。

3)於投予各受驗化合物溶液後1小時及2小時測定視神經乳頭部組織血流測定眼之視神經乳頭部組織血流。

【0090】

(基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率之算出方法)

(a)算出投予後1小時及2小時之各時間之視神經乳頭部組織血流相對於即將投予前之視神經乳頭部組織血流之比率(視神經乳頭部組織血流變化率(%))。

[投予後之各時間之視神經乳頭部組織血流變化率(%)] = [投予後之各時間之視神經乳頭部組織血流] / [即將投予前之視神經乳頭部組織血流] \times 100

(b)於投予後之各時間分別算出同時實施之投予基劑C之組之視神經乳頭部組織血流變化率(%)與投予歐米德尼培試樣3之組之視神經乳頭部

組織血流變化率(%)的差(基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%))。

[各時間之基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)]=[投予歐米德尼培試樣3後之各時間之視神經乳頭部組織血流變化率(%)]-[投予基劑C後之各時間之視神經乳頭部組織血流變化率(%)]

(c)對於各組3隻之實驗動物，算出上述(a)~(b)之基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)，將加以平均所獲得者作為最終之「基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)」之值。

【0091】

(結果)

將基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)之平均值示於表15。

表15

試樣	濃度	基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)	
		投予後1小時	投予後2小時
歐米德尼培試樣3	0.00311%(w/v)(31.1 µg/mL)	343.6	327.8

【0092】

根據表15可知，歐米德尼培藉由玻璃體內投予而表現出顯著較強之血流增加作用(基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率之上升)。

【0093】

[藥理試驗4]

為了發現歐米德尼培或其酯或者該等之鹽之新的醫藥用用途，而研究對兔點眼投予歐米德尼培異丙酯時之視神經乳頭部之組織血流增加作用。

【0094】

(受驗化合物溶液之製備)

1)基劑D之製備

於純化水中添加聚烴氧35蓖麻油、甘油、檸檬酸鈉、乙二胺四乙酸鈉、氯化苄烷銨，使該等溶解，調整pH值後，添加純化水調整總量。

【0095】

2)歐米德尼培異丙酯試樣3之製備

於純化水中添加歐米德尼培異丙酯、聚烴氧35蓖麻油、甘油、檸檬酸鈉、乙二胺四乙酸鈉、氯化苄烷銨，使該等溶解，調整pH值後，添加純化水調整總量，而製備0.002w/v%之歐米德尼培異丙酯溶液(歐米德尼培異丙酯試樣3)。

【0096】

(試驗方法)

作為受驗化合物溶液，將基劑D及歐米德尼培異丙酯試樣3各50 μ L點眼投予(點眼劑、1天1次、反覆點眼14天)，對此時之視神經乳頭部組織血流之變化進行研究。又，使用有色兔(血統：荷蘭、性別：雄性、一組4隻)作為實驗動物。

【0097】

(受驗化合物溶液之投予方法及視神經乳頭部組織血流方法)

1)將上述實驗動物保持固定後，對視神經乳頭部組織血流測定眼滴1滴(約0.03 mL)0.4%托品醯胺點眼液(商品名：Mydrin M點眼液0.4%)，使其充分散瞳後，藉由雷射散斑血流成像(Softcare有限公司製造之LSFG-NAVI)對測定眼之視神經乳頭部之組織血流進行測定。

2)對實驗動物之單隻眼(視神經乳頭部組織血流測定眼)以1天1次、每次50 μ L之方式點眼投予各受驗化合物溶液14天(對側眼不進行處理)。

3)於各受驗化合物溶液投予開始第1天、第7天及第14天之投予各受驗化合物溶液後1小時及2小時測定視神經乳頭部組織血流測定眼之視神經乳頭部組織血流。

【0098】

(基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率之算出方法)

(a)算出各受驗化合物溶液投予開始第1天、第7天及第14天之投予各受驗化合物溶液後1小時及2小時之各時間之視神經乳頭部組織血流相對於即將投予前之視神經乳頭部組織血流之比率(視神經乳頭部組織血流變化率(%))。

[投予後之各時間之視神經乳頭部組織血流變化率(%)]=[投予後之各時間之視神經乳頭部組織血流]/[即將投予前之視神經乳頭部組織血流]×100

(b)於投予後之各時間分別算出同時實施之投予基劑D之組之視神經乳頭部組織血流變化率(%)與投予歐米德尼培異丙酯試樣3之組之視神經乳頭部組織血流變化率(%)的差(基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%))。

[各時間之基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)]=[投予歐米德尼培異丙酯試樣3後之各時間之視神經乳頭部組織血流變化率(%)]-[投予基劑D後之各時間之視神經乳頭部組織血流變化率(%)]

(c)對於各組4隻之實驗動物，算出上述(a)~(b)之基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)，將加以平均所獲得者作為最終之「基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)」之值。

【0099】

(結果)

將基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)之平均值示於表16。

表16

試樣	濃度	基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率(%)					
		第1天		第7天		第14天	
		投予後 1小時	投予後 2小時	投予後 1小時	投予後 2小時	投予後 1小時	投予後 2小時
歐米德尼培 異丙酯試樣3	0.002%(w/v)(20 µg/mL)	7.2	6.3	9.9	12.4	13.6	11.5

根據表16可知，歐米德尼培異丙酯藉由點眼而表現出良好之血流增加作用(基劑修正視神經乳頭部組織血流變化率之上升)。

【0100】

根據以上可知，歐米德尼培或其酯或者該等之鹽與其他EP2促效劑相比，可使視網膜血管顯著地擴張，進而可使血流量顯著地增加。又，可知藉由伴隨視網膜血管之顯著之擴張效果的視網膜血管之血流量之顯著增加，可期待視網膜之血流改善效果，除此以外，可期待抑制視網膜神經細胞死亡及/或視網膜神經細胞之功能降低、保護視網膜神經細胞之作用。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種歐米德尼培(Omidenepag)或藉由歐米德尼培之羧基與碳數1~6之一元醇進行脫水縮合所形成之其酯、或者該等之藥理上容許之鹽之用途，其係用於製造用於眼疾病之預防及/或治療之藥劑，且

上述眼疾病為糖尿病視網膜病變、由血流循環不全引起之視神經障礙、黃斑部病變、視網膜色素變性症、利伯病、早產兒視網膜病、或視網膜脫離。

【第2項】

如請求項1之用途，其中上述眼疾病為視網膜血管阻塞症、缺血性視神經症、或視網膜色素上皮脫離。

【第3項】

如請求項1或2之用途，其中上述藥劑中之歐米德尼培或其酯或者該等之藥理上容許之鹽之含量為0.000001~30%(w/v)。

【第4項】

如請求項3之用途，其中上述藥劑中之歐米德尼培或其酯或者該等之藥理上容許之鹽之含量為0.0015~10%(w/v)。

【第5項】

如請求項3之用途，其中上述藥劑中之歐米德尼培或其酯或者該等之藥理上容許之鹽之含量為0.002%(w/v)。

【第6項】

如請求項1或2之用途，其中歐米德尼培或其酯或者該等之藥理上容許之鹽為歐米德尼培異丙酯。

【第7項】

如請求項1或2之用途，其中上述藥劑之投予形態為點眼投予、玻璃體內投予、結膜囊內投予、前房內投予、結膜下投予、筋膜囊下投予或淚管栓塞投予。

【第8項】

如請求項7之用途，其中上述藥劑之投予形態為點眼投予或玻璃體內投予。

【第9項】

一種歐米德尼培異丙酯或其藥理上容許之鹽之用途，其係用於製造用於眼疾病之預防及/或治療之藥劑，

上述眼疾病為糖尿病視網膜病變、由血流循環不全引起之視神經障礙、黃斑部病變、視網膜色素變性症、利伯病、早產兒視網膜病、或視網膜脫離，

上述歐米德尼培異丙酯或其藥理上容許之鹽之含量為0.0015～10%(w/v)，且

上述藥劑之投予形態為點眼投予或玻璃體內投予。

【第10項】

如請求項9之用途，其中上述眼疾病為視網膜血管阻塞症、缺血性視神經症、或視網膜色素上皮脫離。

【第11項】

一種歐米德尼培異丙酯或其藥理上容許之鹽之用途，其係用於製造用於眼疾病之預防及/或治療之藥劑，

上述眼疾病為糖尿病視網膜病變、由血流循環不全引起之視神經障

礙、黃斑部病變、視網膜色素變性症、利伯病、早產兒視網膜病、或視網膜脫離，

上述歐米德尼培異丙酯或其藥理上容許之鹽之含量為0.002%(w/v)，

且

上述藥劑之投予形態為點眼投予。

【第12項】

如請求項11之用途，其中上述眼疾病為視網膜血管阻塞症、缺血性視神經症、或視網膜色素上皮脫離。

【第13項】

一種歐米德尼培或藉由歐米德尼培之羧基與碳數1~6之一元醇進行脫水縮合所形成之其酯、或者該等之藥理上容許之鹽之用途，其係用於製造用於眼疾病之預防及/或治療之藥劑，

上述眼疾病為視野異常、或青光眼，且

上述藥劑之投予形態為玻璃體內投予。

【第14項】

如請求項13之用途，其中上述眼疾病為青光眼性視神經症、青光眼性視野狹窄、青光眼性視神經萎縮、或前期青光眼(Preperimetric glaucoma, PPG)。

【第15項】

如請求項13或14之用途，其中上述藥劑中之歐米德尼培或其酯或者該等之藥理上容許之鹽之含量為0.000001~30%(w/v)。

【第16項】

如請求項13或14之用途，其中歐米德尼培或其酯或者該等之藥理上容許之鹽為歐米德尼培異丙酯。