



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111479568 A

(43)申请公布日 2020.07.31

(21)申请号 201880081551.1

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(22)申请日 2018.12.20

11256

代理人 杨宏军 焦成美

(30)优先权数据

2017-244847 2017.12.21 JP

2018-180658 2018.09.26 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.06.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2018/046970 2018.12.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/124488 JA 2019.06.27

(71)申请人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

(72)发明人 山元誉子 谷口孝纯

(51)Int.Cl.

A61K 31/335(2006.01)

A61K 31/472(2006.01)

A61K 31/551(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61P 27/06(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

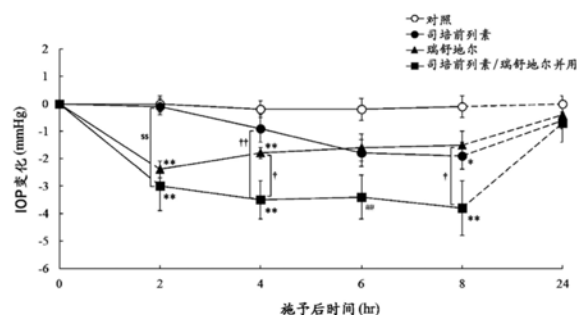
权利要求书1页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

司培前列素与Rho激酶抑制剂的组合药物

(57)摘要

本发明的目的在于发现作为青光眼或高眼压症的预防或治疗剂有用的、青光眼或高眼压症的预防或治疗药的组合。通过将司培前列素和Rho激酶抑制剂组合,从而与单独使用各药剂时相比,降眼压作用得以增强。作为施予方式,可以并用施予,也可以作为配合剂来施予。



1. 青光眼或高眼压症的预防或治疗剂,其特征在于,其是司培前列素和Rho激酶抑制剂组合而施予。

2. 根据权利要求1所述的预防或治疗剂,其是含有司培前列素和Rho激酶抑制剂的配合剂。

3. 根据权利要求1所述的预防或治疗剂,其中,司培前列素和Rho激酶抑制剂在不同的时间施予或同时施予。

4. 青光眼或高眼压症的预防或治疗剂,其含有司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂并用。

5. 根据权利要求4所述的预防或治疗剂,其与Rho激酶抑制剂在不同的时间施予或同时施予。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的预防或治疗剂,其中,Rho激酶抑制剂是选自由瑞舒地尔、奈他地尔及它们的盐组成的组中的至少1种。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的预防或治疗剂,其中,Rho激酶抑制剂为瑞舒地尔一盐酸盐二水合物。

8. 根据权利要求1~6中任一项所述的预防或治疗剂,其中,Rho激酶抑制剂为奈他地尔的二甲磺酸盐或二盐酸盐。

司培前列素与Rho激酶抑制剂的组合药物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种青光眼或高眼压症的预防或治疗剂,其特征在于,其是司培前列素和Rho激酶抑制剂组合而施予。另外,本发明还涉及一种青光眼或高眼压症的预防或治疗剂,其含有司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂并用。

背景技术

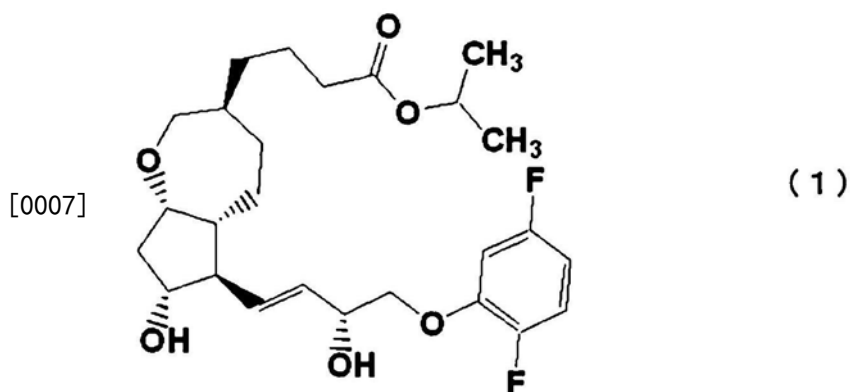
[0002] 青光眼是具有因各种病因而眼压上升、眼球的内部组织(视网膜、视神经等)受到损害从而以至失明的危险性的难治性的眼疾病。作为青光眼的治疗方法,通常有降眼压疗法,作为其代表性的治疗方法,有药物疗法、激光疗法、手术疗法等。

[0003] 在药物疗法中使用拟交感神经药(sympathomimetic agents)(地匹福林(Dipivefrine)等非选择性刺激药、溴莫尼定(Brimonidine)等 α_2 受体激动剂)、交感神经阻滞药(sympatholytic agent)(噻吗洛尔(Timolol)、苯呋洛尔(Befunolol)、卡替洛尔(Cartelol)、尼普地洛(Nipradilol)、倍他洛尔(Betaxolol)、左布诺洛尔(Levobunolol)、美替洛尔(Metipranolol)等 β 受体阻断剂;盐酸布那唑嗪(bunazosin hydrochloride)等 α_1 受体阻断剂)、拟副交感神经药(匹鲁卡品(Pilocarpine)等)、碳酸酐酶抑制剂(乙酰唑胺(acetazolamide)等)、前列腺素(prostaglandin)类(异丙基乌诺前列酮(isopropyl unoprostone)、拉坦前列素(Latanoprost)、曲伏前列素(Travoprost)、比马前列素(Bimatoprost)等)、Rho激酶抑制剂(瑞舒地尔(Ripasudil))等药物。

[0004] 另外,为了得到更强力的降眼压的效果,已有许多报道将具有降眼压作用的药剂组合来使用。例如在日本专利第2726672号公报(专利文献2)中报道了交感神经阻滞药与前列腺素类的组合施予。另外,在国际公开第2002/38158号(专利文献3)中公开了将若干具有降眼压作用的药剂组合而对眼进行施予的青光眼的治疗方法。而且,在国际公开第2004/019951号(专利文献4)中报道了Rho激酶抑制剂与前列腺素类的组合施予,在国际公开第2004/045644号(专利文献5)中报道了Rho激酶抑制剂及 β 受体阻断剂的组合施予。另外,市售有多佐胺(Dorzolamide)和噻吗洛尔的配合剂、拉坦前列素和噻吗洛尔的配合剂、溴莫尼定和噻吗洛尔的配合剂等(非专利文献1)。

[0005] 但是,司培前列素是式(1)所示的化合物,并且在专利文献6中被作为庞大数量的化合物之一而记载。据记载,这些化合物具有强力且持续的降眼压作用,因此可以成为青光眼治疗剂。

[0006] 【化学式1】



[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:国际公开第2010/113957号

[0011] 专利文献2:日本专利第2726672号公报

[0012] 专利文献3:国际公开第2002/38158号

[0013] 专利文献4:国际公开第2004/019951号

[0014] 专利文献5:国际公开第2004/045644号

[0015] 专利文献6:国际公开第2011/013651号

[0016] 非专利文献

[0017] 非专利文献1:Clinical Ophthalmology,2010,4,1-9

发明内容

[0018] 发明要解决的课题

[0019] 发现作为青光眼或高眼压症的预防或治疗剂而有用的、青光眼或高眼压症的预防或治疗药的组合是非常有趣的课题。

[0020] 用于解决课题的手段

[0021] 本申请的发明人对由与青光眼或高眼压症的预防或治疗剂的组合带来的效果进行了深入研究,结果发现,通过将司培前列素和Rho激酶抑制剂组合,从而与单独使用各药剂时相比,降眼压作用得以增强,从而完成本发明。

[0022] 即,本发明涉及以下内容。

[0023] (1) 青光眼或高眼压症的预防或治疗剂,其特征在于,其是司培前列素和Rho激酶抑制剂组合而施予。

[0024] (2) 根据前述(1)所述的预防或治疗剂,其是含有司培前列素和Rho激酶抑制剂的配合剂。

[0025] (3) 根据前述(1)所述的预防或治疗剂,其中,司培前列素和Rho激酶抑制剂在不同的时间施予或同时施予。

[0026] (4) 青光眼或高眼压症的预防或治疗剂,其含有司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂并用。

[0027] (5) 根据前述(4)所述的预防或治疗剂,其与Rho激酶抑制剂在不同的时间施予或同时施予。

[0028] (6) 根据前述(1)～(5)中任一项所述的预防或治疗剂,其中,Rho激酶抑制剂是选自瑞舒地尔、奈他地尔及它们的盐组成的组中的至少1种。

[0029] (7) 根据前述(1)～(6)中任一项所述的预防或治疗剂,其中,Rho激酶抑制剂为瑞舒地尔一盐酸盐二水合物。

[0030] (8) 根据前述(1)～(6)中任一项所述的预防或治疗剂,其中,Rho激酶抑制剂为奈他地尔的二甲磺酸盐或二盐酸盐。

[0031] 另外,本发明还涉及以下内容。

[0032] (9) 降眼压剂,其特征在于,其组合有司培前列素和Rho激酶抑制剂。

[0033] (10) 降眼压剂,其含有司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂并用。

[0034] 而且,本发明还涉及以下内容。

[0035] (11) 青光眼或高眼压症的预防或治疗用组合物,其含有司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂组合而施予。

[0036] (12) 青光眼或高眼压症的预防或治疗方法,其包括将治疗有效量的司培前列素及治疗有效量的Rho激酶抑制剂对所需对象进行施予的步骤。

[0037] (13) 司培前列素和Rho激酶抑制剂的组合在用于预防或治疗青光眼或高眼压症的药物的制造中的用途。

[0038] (14) 司培前列素在用于预防或治疗青光眼或高眼压症的药物的制造中的用途,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂并用。

[0039] (15) 用于青光眼或高眼压症的预防或治疗的用途的司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂并用。

[0040] (16) 司培前列素与Rho激酶抑制剂的组合,其用于青光眼或高眼压症的预防或治疗的用途。

[0041] 而且,本发明还涉及以下内容。

[0042] (17) 降眼压用组合物,其含有司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂组合而施予。

[0043] (18) 降眼压方法,其包括将治疗有效量的司培前列素及治疗有效量的Rho激酶抑制剂对所需对象进行施予的步骤。

[0044] (19) 司培前列素与Rho激酶抑制剂的组合在用于降眼压的药物的制造中的用途。

[0045] (20) 司培前列素在用于降眼压的药物的制造中的用途,其特征在于,与Rho激酶抑制剂并用。

[0046] (21) 用于降眼压的用途的司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂并用。

[0047] (22) 司培前列素与Rho激酶抑制剂的组合,其用于降眼压的用途。

[0048] 需要说明的是,前述(1)～(22)的各构成可任意选择2个以上来组合。

[0049] 发明效果

[0050] 通过将司培前列素和Rho激酶抑制剂组合而对眼进行施予,从而降眼压作用得以增强。因此,本发明作为青光眼或高眼压症的预防或治疗剂有用。而且,根据本发明,可确保作为医药品的充分的安全性。

附图说明

[0051] 图1是表示司培前列素和瑞舒地尔的单独施予组及并用施予组的各施予组的降眼压幅度的经时性变化的图表。

[0052] 图2是表示司培前列素和奈他地尔的单独施予组及并用施予组的各施予组的降眼压幅度的经时性变化的图表。

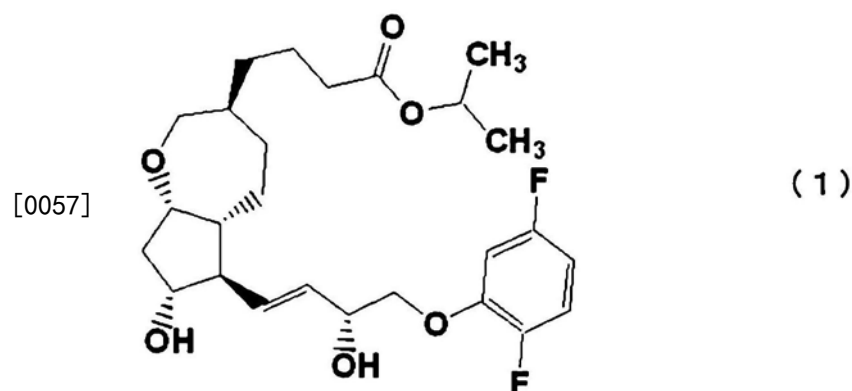
具体实施方式

[0053] 以下,对本发明进行详细地说明。

[0054] 本发明为青光眼或高眼压症的预防或治疗剂,其特征在于,其是司培前列素和Rho激酶抑制剂组合而施予,以下,也将它们简称为“治疗剂等”。

[0055] 在本发明的治疗剂等中,司培前列素是下述式(1)所示的化合物(CAS登记号:1262873-06-2),也称为2-丙基4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-二氟苯氧基)-3-羟基-1-丁烯-1-基]-7-羟基八氢-2H-环戊二烯并[b]氧杂卓-3-基}丁酸酯。

[0056] 【化学式2】



[0058] 司培前列素可以按照国际公开第2011/013651号(专利文献6)中记载的方法、该技术领域中的通常的方法等来制造。

[0059] 在司培前列素存在几何异构体和/或光学异构体的情况下,这些异构体也包含在本发明的范围中。

[0060] 在司培前列素存在质子互变异构性的情况下,这些互变异构体(酮体、烯醇体)也包含在本发明中。

[0061] 在司培前列素存在多晶型和/或多晶型组(多晶型系统)的情况下,这些多晶型体和/或多晶型组(多晶型系统)也包含在本发明中。在此,所谓多晶型组(多晶型系统),是指晶型根据这些晶体的制造、结晶、保存等的条件和/或状态(需要说明的是,本状态也包括经制剂化的状态)而发生各种变化的情况的各阶段中的晶型和/或其整体。

[0062] 司培前列素也可以采用水合物或溶剂合物的形态。

[0063] 在本发明的治疗剂等中,司培前列素的含量并无特别限制,另外也取决于施予方式,但是,在滴眼剂的情况下,司培前列素的含量优选为0.000001~5% (w/v),更优选为0.00001~0.05% (w/v)。在此,“% (w/v)”是指在100mL药剂中所含的有效成分、添加剂的质量(g)。例如,所谓司培前列素0.01% (w/v),是指在100mL药剂中所含的司培前列素的含量为0.01g。

[0064] 需要说明的是,就司培前列素的含量而言,在司培前列素为水合物、溶剂合物的形态的情况下,可以是以司培前列素的游离体、水合物及溶剂合物中的任一者作为基准而计算出的含量。

[0065] 本发明的治疗剂等中的Rho激酶抑制剂是指抑制随着Rho的活化而被活化的丝氨酸/苏氨酸激酶的化合物。可列举例如抑制ROK α (ROCK-II)、p160ROCK (ROK β 、ROCK-I) 及其他具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的蛋白的化合物。

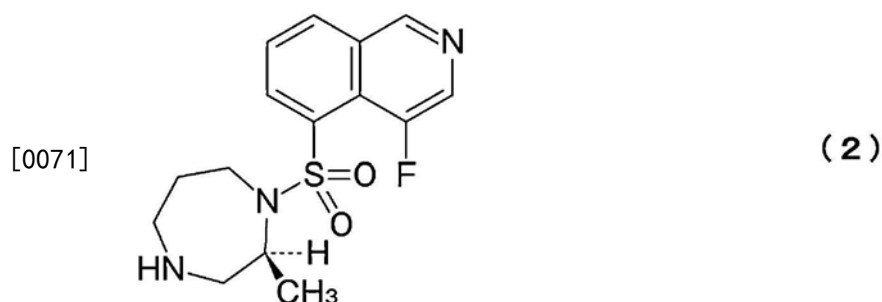
[0066] 作为Rho激酶抑制剂的具体例,可例示:国际公开第98/06433号、国际公开第00/09162号中公开的(R)-反式-N-(吡啶-4-基)-4-(1-氨基乙基)环己烷甲酰胺、(R)-(+)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(1-氨基乙基)苯甲酰胺等Rho激酶抑制剂;国际公开第97/23222号、Nature,389,990-994(1997)中公开的1-(5-异喹啉磺酰基)高哌嗪、1-(5-异喹啉磺酰基)-2-甲基哌嗪等Rho激酶抑制剂;国际公开第01/56988号中公开的(1-苄基吡咯烷-3-基)-(1H-吡唑-5-基)胺等Rho激酶抑制剂;国际公开第02/100833号中公开的(1-苄基哌啶-4-基)-(1H-吡唑-5-基)胺等Rho激酶抑制剂;国际公开第02/076976号中公开的N-[2-(4-氟苯基)-6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基]-N-(1H-吡唑-5-基)胺等Rho激酶抑制剂;国际公开第02/076977号中公开的N-4-(1H-吡唑-5-基)-6,7-二甲氧基-N-2-吡啶-4-基-喹唑啉-2,4-二胺等Rho激酶抑制剂;国际公开第99/64011号中公开的4-甲基-5-(2-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-磺酰基)异喹啉等Rho激酶抑制剂;国际公开第2006/068208号中公开的(S)-(-)-1-(4-氟-5-异喹啉磺酰基)-2-甲基-1,4-高哌嗪等Rho激酶抑制剂;国际公开第2010/126626号中公开的4-(3-氨基-1-(异喹啉-6-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苄基2,4-二甲基苯甲酸酯等Rho激酶抑制剂。其中,特别优选(S)-(-)-1-(4-氟-5-异喹啉磺酰基)-2-甲基-1,4-高哌嗪、4-(3-氨基-1-(异喹啉-6-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苄基2,4-二甲基苯甲酸酯、[4-[(1S)-1-(氨基甲基)-2-(异喹啉-6-基氨基)-2-氧代乙基]苯基]甲基2,4-二甲基苯甲酸酯。

[0067] 在本发明的治疗剂等中,Rho激酶抑制剂的含量并无特别限制,另外也取决于施予方式,但是,在滴眼剂的情况下,Rho激酶抑制剂的含量优选为0.0001~5% (w/v),更优选为0.001~1% (w/v)。

[0068] 需要说明的是,就这些Rho激酶抑制剂的含量而言,在Rho激酶抑制剂为盐、水合物、溶剂合物的形态的情况下,可以是以Rho激酶抑制剂的游离体、盐、水合物及溶剂合物中的任一者作为基准而计算出的含量。

[0069] 在本发明的治疗剂等中,瑞舒地尔是下述式(2)所示的化合物(CAS登记号:223645-67-8),也称为(S)-(-)-1-(4-氟-5-异喹啉磺酰基)-2-甲基-1,4-高哌嗪。由于具有Rho激酶抑制作用,并且促进房水从经由小梁网-巩膜静脉窦的主流出路流出,因此作为青光眼及高眼压症的治疗剂而出售(Glanatec(注册商标)滴眼液0.4%)。

[0070] 【化学式3】



[0072] 在本发明的治疗剂等中,瑞舒地尔的盐只要是药理上容许的盐,就没有特别限制。具体而言,可列举:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐或磷酸盐等无机酸盐;乙酸盐、三氟乙酸盐、苯甲酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、谷氨酸盐或天冬氨酸盐等有机酸盐;钠盐、钾盐、钙盐或镁盐等金属盐;铵盐等无机盐;或者三乙基胺盐或胍盐等有机胺盐等。优选列举盐酸盐,更优选列举一盐酸盐。

[0073] 在瑞舒地尔或其盐存在几何异构体和/或光学异构体的情况下,这些异构体也包含在本发明的范围中。

[0074] 在瑞舒地尔或其盐存在质子互变异构性的情况下,这些互变异构体(酮体、烯醇体)也包含在本发明中。

[0075] 在瑞舒地尔或其盐存在多晶型和/或多晶型组(多晶型系统)的情况下,这些多晶型体和/或多晶型组(多晶型系统)也包含在本发明中。在此,所谓多晶型组(多晶型系统),是指晶型根据这些晶体的制造、结晶、保存等的条件和/或状态(需要说明的是,本状态也包括经制剂化的状态)而发生各种变化的情况的各阶段中的晶型和/或其整体。

[0076] 在本发明的治疗剂等中,瑞舒地尔或其盐也可以采用水合物或溶剂合物的形态。作为瑞舒地尔的盐及水合物,最优选瑞舒地尔一盐酸盐二水合物(CAS登记号:887375-67-9)。在本发明的治疗剂等中,也将瑞舒地尔或其盐、或者它们的水合物或溶剂合物简称为“瑞舒地尔”。

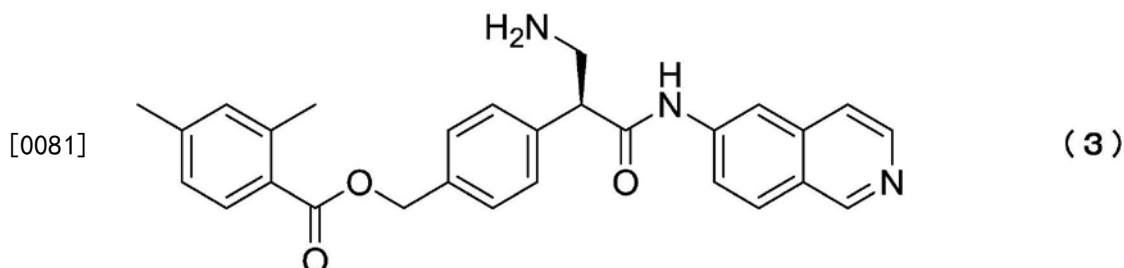
[0077] 在本发明的治疗剂等中,瑞舒地尔或其盐的含量并无特别限制,另外也取决于施予方式,但是,在滴眼剂的情况下,瑞舒地尔或其盐的含量的下限优选为0.01% (w/v),更优选为0.05% (w/v),进一步优选为0.1% (w/v),特别优选为0.2% (w/v)。另外,上述含量的上限优选为3% (w/v),更优选为2% (w/v),进一步优选为1% (w/v),特别优选为0.6% (w/v)。更详细而言,上述含量可以是组合了任意的上述下限及上限而得的范围,但优选为0.01~3% (w/v),更优选为0.05~2% (w/v),进一步优选为0.1~1% (w/v),特别优选为0.2~0.6% (w/v),最优选为0.4% (w/v)。

[0078] 需要说明的是,就这些瑞舒地尔或其盐的含量而言,在瑞舒地尔或其盐为盐、水合物、溶剂合物的形态的情况下,可以是以瑞舒地尔或其盐的游离体、盐、水合物及溶剂合物中的任一者作为基准而计算出的含量。

[0079] 在本发明的治疗剂等中,奈他地尔(Netarsudil)是下述式(3)所示的化合物(CAS登记号:1254032-66-0),也称为[4-[(1S)-1-(氨基甲基)-2-(异喹啉-6-基氨基)-2-氧代乙基]苯基]甲基2,4-二甲基苯甲酸酯。由于具有Rho激酶抑制作用和去甲肾上腺素转运蛋白(NEP)抑制作用,并且显示降眼压作用,因此在美国作为青光眼及高眼压症的治疗剂而出售

(RHOPRESSA (注册商标) 0.02%)。

[0080] 【化学式4】



[0082] 在本发明的治疗剂等中,奈他地尔的盐只要是药理上容许的盐,就没有特别限制。具体而言,可列举:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐或磷酸盐等无机酸盐;乙酸盐、三氟乙酸盐、苯甲酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐(甲磺酸盐)、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、谷氨酸盐或天冬氨酸盐等有机酸盐;钠盐、钾盐、钙盐或镁盐等金属盐;铵盐等无机盐;或者三乙基胺盐或胍盐等有机胺盐等。优选列举甲磺酸盐(甲磺酸盐)或盐酸盐,更优选列举二甲磺酸盐(二甲磺酸盐)或二盐酸盐。

[0083] 在奈他地尔或其盐存在几何异构体和/或光学异构体的情况下,这些异构体也包含在本发明的范围中。

[0084] 在奈他地尔或其盐存在质子互变异构性的情况下,这些互变异构体(酮体、烯醇体)也包含在本发明中。

[0085] 在奈他地尔或其盐存在多晶型和/或多晶型组(多晶型系统)的情况下,这些多晶型体和/或多晶型组(多晶型系统)也包含在本发明中。在此,所谓多晶型组(多晶型系统),是指晶型根据这些晶体的制造、结晶、保存等的条件和/或状态(需要说明的是,本状态也包括经制剂化的状态)而发生各种变化的情况的各阶段中的晶型和/或其整体。

[0086] 在本发明的治疗剂等中,奈他地尔或其盐也可以采用水合物或溶剂合物的形态。作为奈他地尔的盐及水合物,最优选奈他地尔二甲磺酸盐(CAS登记号:1422144-42-0)。在本发明的治疗剂等中,也将奈他地尔或其盐、或者它们的水合物或溶剂合物简称为“奈他地尔”。

[0087] 在本发明的治疗剂等中,奈他地尔或其盐的含量并无特别限制,另外也取决于施予方式,但是,在滴眼剂的情况下,奈他地尔或其盐的含量的下限优选为0.001% (w/v),更优选为0.003% (w/v),进一步优选为0.005% (w/v),特别优选为0.01% (w/v)。另外,上述含量的上限优选为0.2% (w/v),更优选为0.1% (w/v),进一步优选为0.06% (w/v),特别优选为0.04% (w/v)。更详细而言,上述含量可以是组合了任意的上述下限及上限而得的范围,但优选为0.001~0.2% (w/v),更优选为0.003~0.1% (w/v),进一步优选为0.005~0.06% (w/v),特别优选为0.01~0.04% (w/v),最优选为0.02% (w/v)。

[0088] 需要说明的是,就这些奈他地尔或其盐的含量而言,在奈他地尔或其盐为盐、水合物、溶剂合物的形态的情况下,可以是以奈他地尔或其盐的游离体、盐、水合物及溶剂合物中的任一者作为基准而计算出的含量。

[0089] 在本发明的治疗剂等中,也可以除司培前列素和Rho激酶抑制剂以外还组合1种或多种其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药进行使用。其他的青光眼或高眼压症的预防

或治疗药只要是具有降眼压作用而对治疗青光眼有用的预防或治疗药即可,可列举非选择性拟交感神经药、 α_2 受体激动剂、 α_1 受体阻断剂、 β 受体阻断剂、拟副交感神经药、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素类等。

[0090] 作为非选择性拟交感神经药的具体例,可列举地匹福林,作为 α_2 受体激动剂的具体例,可列举溴莫尼定、阿可乐定(apraclonidine),作为 α_1 受体阻断剂的具体例,可列举布那唑嗪,作为 β 受体阻断剂的具体例,可列举噻吗洛尔、苯呋洛尔、卡替洛尔、尼普地洛、倍他洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔,作为拟副交感神经药的具体例,可列举匹鲁卡品,作为碳酸酐酶抑制剂的具体例,可列举多佐胺、布林唑胺(Brinzolamide)、乙酰唑胺,作为前列腺素类的具体例,可列举异丙基乌诺前列酮、拉坦前列素、曲伏前列素、比马前列素。它们也包括作为药物而容许的盐的形态。作为盐的具体例,可列举:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐或磷酸盐等无机酸盐;乙酸盐、三氟乙酸盐、苯甲酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、谷氨酸盐或天冬氨酸盐等有机酸盐;钠盐、钾盐、钙盐或镁盐等金属盐;铵盐等无机盐;或者三乙基胺盐或胍盐等有机胺盐等。

[0091] 而且,其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药也可以采用水合物或溶剂合物的形态。

[0092] 在本发明的治疗剂等中,在与其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药组合使用的情况下,其含量并无特别限制,也取决于所含有的预防或治疗药的种类、施予方式,但是,滴眼剂的情况的优选含量如下所示。

[0093] 非选择性拟交感神经药的含量根据药物的种类的不同而不同,但是,在地匹福林的情况下,优选为0.001~3% (w/v),更优选为0.04~0.1% (w/v),特别优选为0.04% (w/v)或0.1% (w/v)。

[0094] α_2 受体激动剂的含量根据药物的种类的不同而不同,但是,在溴莫尼定的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为0.1~0.5% (w/v),特别优选为0.1% (w/v)、0.15% (w/v)、0.2% (w/v)或0.5% (w/v)。另外,在阿可乐定的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为0.5~1% (w/v),特别优选为0.5% (w/v)。

[0095] α_1 受体阻断剂的含量根据药物的种类的不同而不同,但是,在布那唑嗪的情况下,优选为0.001~0.3% (w/v),更优选为0.003~0.03% (w/v),特别优选为0.01% (w/v)。

[0096] β 受体阻断剂的含量根据药物的种类的不同而不同,但是,在噻吗洛尔的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为0.1~0.5% (w/v),特别优选为0.1% (w/v)、0.25% (w/v)或0.5% (w/v)。另外,在苯呋洛尔的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为0.25~1% (w/v),特别优选为0.25% (w/v)、0.5% (w/v)或1% (w/v)。在卡替洛尔的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为1~2% (w/v),特别优选为1% (w/v)或2% (w/v)。在尼普地洛的情况下,优选为0.01~5% (w/v),特别优选为0.25% (w/v)。在倍他洛尔的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为0.25~0.5% (w/v),特别优选为0.25% (w/v)或0.5% (w/v)。在左布诺洛尔的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为0.25~0.5% (w/v),特别优选为0.25% (w/v)或0.5% (w/v)。在美替洛尔的情况下,优选为0.01~5% (w/v),特别优选为0.3% (w/v)。

[0097] 拟副交感神经药的含量根据药物的种类的不同而不同,但是,在匹鲁卡品的情

下,优选为0.01~20% (w/v),更优选为0.1~5% (w/v),特别优选为0.5% (w/v)、1% (w/v)、2% (w/v)、3% (w/v)或4% (w/v)。

[0098] 碳酸酐酶抑制剂的含量根据药物的种类的不同而不同,但是,在多佐胺的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为0.5~2% (w/v),特别优选为0.5% (w/v)、1% (w/v)或2% (w/v)。另外,在布林唑胺的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为0.1~2% (w/v),特别优选为1% (w/v)。另外,在乙酰唑胺的情况下,优选为0.01~5% (w/v),更优选为1~5% (w/v)。需要说明的是,在将乙酰唑胺进行口服施予的情况下,可以使用250~1000mg作为1日量。

[0099] 前列腺素类的含量根据药物的种类的不同而不同,但是,在拉坦前列素的情况下,优选为0.0001~5% (w/v),更优选为0.0005~1% (w/v),进一步优选为0.001~0.1% (w/v),特别优选为0.005% (w/v)。在异丙基乌诺前列酮的情况下,优选为0.001~5% (w/v),更优选为0.01~1% (w/v),进一步优选为0.12~0.15% (w/v),特别优选为0.12% (w/v)或0.15% (w/v)。在比马前列素的情况下,优选为0.0001~5% (w/v),更优选为0.001~1% (w/v),进一步优选为0.01~0.03% (w/v),特别优选为0.01% (w/v)或0.03% (w/v)。在曲伏前列素的情况下,优选为0.0001~5% (w/v),更优选为0.001~1% (w/v),特别优选为0.004% (w/v)。

[0100] 需要说明的是,就这些其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药的含量而言,在其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药为盐、水合物、溶剂合物的形态的情况下,可以是以其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药的游离体、盐、水合物及溶剂合物中的任一者作为基准而计算出的含量。

[0101] 在本发明的治疗剂等中,也可以代替Rho激酶抑制剂而将1种或多种其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药与司培前列素组合使用。作为其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药,只要是具有降眼压作用、神经保护作用等而对治疗青光眼有用的预防或治疗药即可,可列举非选择性拟交感神经药、 α_2 受体激动剂、 α_1 受体阻断剂、拟副交感神经药、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素类、NMDA拮抗药等,它们的具体例及其含量依照上述。作为更具体的组合的例子,可列举司培前列素和地匹福林的组合、司培前列素和溴莫尼定的组合、司培前列素和阿可乐定的组合、司培前列素和布那唑啉的组合、司培前列素和匹鲁卡品的组合、司培前列素和卡巴胆碱(carbachol)的组合、司培前列素和癸二胺苯酯(demecarium)的组合、司培前列素和二乙氧磷酰硫胆碱(Echothiophate)的组合、司培前列素和溴地斯的明(distigmine bromide)的组合、司培前列素和多佐胺的组合、司培前列素和布林唑胺的组合、司培前列素和乙酰唑胺的组合、司培前列素和双氯非那胺(diclofenamide)的组合、司培前列素和醋甲唑胺(methazolamide)的组合、司培前列素和异丙基乌诺前列酮的组合、司培前列素和拉坦前列素的组合、司培前列素和曲伏前列素的组合、司培前列素和比马前列素的组合。

[0102] 本发明的治疗剂等具有如下特征:通过将司培前列素和Rho激酶抑制剂组合而进行施予,从而预防或治疗青光眼或高眼压症。作为本发明的治疗剂等中的青光眼,可例示原发性开角型青光眼、继发性开角型青光眼、正常眼压性青光眼、房水产生过多性青光眼、原发性闭角型青光眼、继发性闭角型青光眼、高褶虹膜性青光眼、混合型青光眼、发育性青光眼、类固醇性青光眼、剥脱性青光眼、淀粉样变性青光眼、新生血管性青光眼、恶性青光眼、

晶状体的囊膜性青光眼、高褶虹膜综合征 (plateau iris syndrome) 等。

[0103] 在本发明的治疗剂等中,作为施予方式,可以将含有司培前列素的制剂和含有Rho激酶抑制剂的其他制剂进行施予(并用施予),另外,也可以以含有司培前列素和Rho激酶抑制剂的1个制剂(配合剂)的形式进行施予。另外,在除了司培前列素和Rho激酶抑制剂以外还组合1种或多种其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药进行使用的情况下,可以将其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药与司培前列素和Rho激酶抑制剂进行并用施予,也可以将配合有它们之中的任意成分而成的配合剂和其余的成分进行并用施予,还可以制成配合有全部成分的配合剂。

[0104] 本发明的治疗剂等可以是口服施予,也可以是非口服施予,对于它们的制剂化而言无需特别的技术,可以使用通用的技术进行制剂化。作为施予剂型,可列举滴眼剂、眼软膏、注射剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂等,优选滴眼剂或眼软膏。

[0105] 在将司培前列素、Rho激酶抑制剂和其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药分别进行制剂化的情况下,可以分别依据已知的方法制备制剂。作为Rho激酶抑制剂、其他的青光眼或高眼压症的预防或治疗药的制剂,也可以使用已市售的瑞舒地尔、奈他地尔、地匹福林、溴莫尼定、阿可乐定、布那唑嗪、噻吗洛尔、苯呋洛尔、卡替洛尔、尼普地洛、倍他洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、匹鲁卡品、多佐胺、布林唑胺、乙酰唑胺、异丙基乌诺前列酮、拉坦前列素、曲伏前列素、比马前列素、COSOPT(注册商标)配合滴眼液、XALACOM(注册商标)配合滴眼液、DUOTRAV(注册商标)配合滴眼液等制剂或依据其得到的制剂。

[0106] 另外,制备配合有各成分的1个制剂的情况也可以依据已知的方法进行制备。

[0107] 在制成滴眼剂的情况下,可以通过在精制水、缓冲液等中添加司培前列素、Rho激酶抑制剂并搅拌后利用pH调节剂调节pH来制备所期望的滴眼剂。另外,可以根据需要使用在滴眼剂中通用的添加剂,作为添加剂,可列举等渗剂、缓冲剂、表面活性剂、稳定剂、防腐剂、增溶剂等。

[0108] 滴眼剂的pH只要在眼科制剂中所容许的范围内即可,优选为pH4~8的范围,更优选为pH5~7的范围。

[0109] 在制成眼软膏的情况下,可以使用通用的基质进行制备,作为基质,可列举白凡士林、液体石蜡等。

[0110] 在制成片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂等口服剂的情况下,可以根据需要添加增量剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、包衣剂、成膜剂等来制备。作为增量剂,可列举乳糖、结晶纤维素、淀粉、植物油等,作为润滑剂,可列举硬脂酸镁、滑石等,作为粘合剂,可列举羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮等,作为崩解剂,可列举羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基甲基纤维素等,作为包衣剂,可列举羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、硅树脂等,作为成膜剂,可列举明胶皮膜等。

[0111] 本发明的治疗剂等的施予方法可以根据剂型、所应施予的患者的症状的轻重、年龄、体重、施予路径、医生的判断等进行适当变化,在含有司培前列素和Rho激酶抑制剂的配合剂的情况下,可以在1天施予1~5次,优选在1天施予1次或2次,最优选在1天施予1次。在对含有司培前列素的制剂和含有Rho激酶抑制剂的制剂进行并用施予的情况下,可以将各个制剂在不同的时间或同时在1天施予1~3次,优选在1天施予1次或2次,最优选在1天施予1次。需要说明的是,在并用施予中在不同的时间将制剂进行施予的情况下,对将制剂进行

施予的顺序并无限制,只要在施予一个制剂后在12小时以内、优选6小时以内、更优选1小时以内、进一步优选30分钟以内、特别优选5分钟以内、最优选迅速地施予其他制剂即可。在上述施予方法中,在滴眼施予的情况下,每1次优选施予1~3滴,更优选施予1或2滴,最优选施予1滴。

[0112] 上述本发明的治疗剂等的详细说明也被应用到本发明的以与Rho激酶抑制剂并用为特征的、含有司培前列素的青光眼或高眼压症的预防或治疗剂中。上述本发明的治疗剂等的详细说明也被应用于本发明的以将司培前列素和Rho激酶抑制剂组合为特征的降眼压剂。上述本发明的治疗剂等的详细说明也被应用于本发明的以与Rho激酶抑制剂并用为特征的、含有司培前列素的降眼压剂。

[0113] 另外,上述本发明的治疗剂等的详细说明也被应用于本发明的以下所示的方式中。

[0114] 本发明的一个方式为青光眼或高眼压症的预防或治疗用组合物,其含有司培前列素,其特征在于,其是与Rho激酶抑制剂组合而施予。

[0115] 本发明的一个方式为青光眼或高眼压症的预防或治疗方法,其包括将治疗有效量的司培前列素及治疗有效量的Rho激酶抑制剂对所需对象进行施予的步骤。

[0116] 本发明的一个方式为司培前列素和Rho激酶抑制剂的组合在用于预防或治疗青光眼或高眼压症的药物的制造中的用途。

[0117] 本发明的一个方式为司培前列素在用于预防或治疗青光眼或高眼压症的药物的制造中的用途,其特征在于,与Rho激酶抑制剂并用。

[0118] 本发明的一个方式为用于预防或治疗青光眼或高眼压症的用途的司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂并用。

[0119] 本发明的一个方式为司培前列素和Rho激酶抑制剂的组合,其用于预防或治疗青光眼或高眼压症的用途。

[0120] 本发明的一个方式为降眼压用组合物,其含有司培前列素,其特征在于,其是与Rho激酶抑制剂组合而施予。

[0121] 本发明的一个方式为降眼压方法,其包括将治疗有效量的司培前列素及治疗有效量的Rho激酶抑制剂对所需对象进行施予的步骤。

[0122] 本发明的一个方式为司培前列素和Rho激酶抑制剂的组合在用于降眼压的药物的制造中的用途。

[0123] 本发明的一个方式为司培前列素在用于降眼压的药物的制造中的用途,其特征在于,与Rho激酶抑制剂并用。

[0124] 本发明的一个方式为用于降眼压的用途的司培前列素,其特征在于,其与Rho激酶抑制剂并用。

[0125] 本发明的一个方式为司培前列素和Rho激酶抑制剂的组合,其用于降眼压的用途。

[0126] 实施例

[0127] 以下示出药理试验的结果,其是为了更好地理解本发明,并不对本发明的范围进行限定。

[0128] [药理试验]

[0129] [实施例1]

[0130] 为了调查司培前列素和Rho激酶抑制剂的组合的有用性,研究了对实验动物(正常眼压猴)并用施予司培前列素和作为Rho激酶抑制剂的瑞舒地尔时的降眼压效果。

[0131] (受试化合物溶液的制备)

[0132] (1) 司培前列素溶液的制备

[0133] 将司培前列素溶解于包含增溶剂的精制水后,使用通用的方法,制备成所期望浓度的司培前列素溶液。

[0134] (2) 瑞舒地尔溶液的制备

[0135] 直接使用市售的瑞舒地尔滴眼液(兴和株式会社、Glanatec(注册商标)滴眼液0.4%)。

[0136] (试验方法)

[0137] 对并用施予司培前列素和瑞舒地尔时的降眼压效果进行了研究。作为比较对象,还对单独施予司培前列素或单独施予瑞舒地尔时的降眼压效果进行了研究。作为对照,施予了司培前列素溶液的基质及生理盐水。

[0138] (在试验中使用的药剂及动物)

[0139] 司培前列素溶液:0.0003% (w/v) 司培前列素溶液(滴眼量:20 μ L/眼)

[0140] 瑞舒地尔溶液:0.4% (w/v) 瑞舒地尔溶液(商品名:Glanatec(注册商标)滴眼液0.4%、滴眼量:20 μ L/眼)

[0141] 实验动物:食蟹猴(性别:雄性、一组8只)

[0142] (施予方法及测定方法)

[0143] (1) 司培前列素和瑞舒地尔的并用施予

[0144] (1) 对实验动物的一只眼睛滴加一滴0.4%奥布卡因盐酸盐滴眼液(商品名:Benoxil(注册商标)滴眼液0.4%),进行了局部麻醉。

[0145] (2) 在即将施予受试化合物溶液之前测定眼压,作为施予前的眼压值(0小时)。

[0146] (3) 对实验动物的一只眼睛滴加司培前列素溶液(对侧眼不进行处置)。间隔少许时间(约5分钟后),对同一只眼睛滴加瑞舒地尔溶液。

[0147] (4) 在司培前列素溶液滴眼2、4、6、8及24小时后,对眼压测定眼逐滴地滴加0.4%奥布卡因盐酸盐滴眼液而进行局部麻醉后,测定了眼压。另外,眼压各测定3次,算出其平均值。关于眼压变化值(mmHg),针对各测定时间点算出与施予前的眼压值的差。

[0148] (2) 司培前列素的单独施予

[0149] 将瑞舒地尔溶液替换为生理盐水,除此以外,利用与上述并用施予试验相同的方法进行了试验。

[0150] (3) 瑞舒地尔的单独施予

[0151] 将司培前列素溶液替换为司培前列素溶液的基质,除此以外,利用与上述并用施予试验相同的方法进行了试验。

[0152] (4) 对照

[0153] 将司培前列素溶液替换为司培前列素溶液的基质,将瑞舒地尔溶液替换为生理盐水,除此以外,利用与上述并用施予试验相同的方法进行了试验。

[0154] (结果)

[0155] 将各施予组的降眼压幅度的经时性变化示于图1及表1中。关于眼压值的变化量,

针对各个体的各测定时间点,各组均以8只的平均值 $\pm$ SEM示出与施予前的值(0小时)的差。关于对照组与司培前列素组、瑞舒地尔组、或司培前列素/瑞舒地尔并用组的比较、以及司培前列素/瑞舒地尔并用组与司培前列素组或瑞舒地尔组的比较,实施Bartlett检验后,在分散均匀的情况下,使用Dunnett检验,在分散不均匀的情况下,使用Steel检验。关于相对于对照组的显著性水平,在Dunnett检验中,以 $\#\# : p < 0.01$ 来表示,在Steel检验中,以 $* : p < 0.05$ 、 $** : p < 0.01$ 来表示。关于相对于司培前列素/瑞舒地尔并用组的显著性水平,在Dunnett检验中,以 $\dagger : p < 0.05$ 、 $\dagger\dagger : p < 0.01$ 来表示,在Steel检验中,以 $\$ \$: p < 0.01$ 来表示。

【0156】 【表1】

【0157】	滴眼后时间	2	4	6	8	24
	对照	0.0	-0.2	-0.2	-0.1	0.0
	司培前列素	-0.1	-0.9	-1.8	-1.9	-0.6
	瑞舒地尔	-2.4	-1.8	-1.6	-1.5	-0.4
	司培前列素/ 瑞舒地尔并用	-3.0	-3.5	-3.4	-3.8	-0.7

【0158】 由图1及表1可知,司培前列素和瑞舒地尔的并用施予组显示出比药剂单独施予组、即司培前列素施予组及瑞舒地尔施予组优异的降眼压作用及该作用的持续效果。尤其在施予后2、4及8小时,司培前列素和瑞舒地尔的并用施予组的眼压值的变化量比司培前列素施予组及瑞舒地尔施予组的眼压值的变化量之和,确认到降眼压作用的协同效果。

【0159】 综上可知,通过将司培前列素和Rho激酶抑制剂组合,从而得到更强的降眼压作用及该作用的持续效果。

【0160】 [实施例2]

【0161】 为了调查司培前列素和Rho激酶抑制剂的组合的有用性,研究了对实验动物(正常眼压猴)并用施予司培前列素和作为Rho激酶抑制剂的奈他地尔时的降眼压效果。

【0162】 (受试化合物溶液的制备)

【0163】 (1) 司培前列素溶液的制备

【0164】 将司培前列素溶解于包含增溶剂的精制水后,使用通用的方法,制备成所期望浓度的司培前列素溶液。

【0165】 (2) 奈他地尔溶液的制备

【0166】 将奈他地尔的二甲磺酸盐溶解于包含增溶剂的生理盐水后,使用通用的方法,制备成所期望浓度的奈他地尔溶液。

【0167】 (试验方法)

【0168】 对并用施予司培前列素和奈他地尔时的降眼压效果进行了研究。作为比较对象,还对单独施予司培前列素或单独施予奈他地尔时的降眼压效果进行了研究。作为对照,施予了司培前列素溶液的基质及奈他地尔溶液的基质。

【0169】 (在试验中使用的药剂及动物)

【0170】 司培前列素溶液:0.0003% (w/v) 司培前列素溶液(滴眼量:20 μ L/眼)

【0171】 奈他地尔溶液:0.01% (w/v) 奈他地尔溶液(滴眼量:20 μ L/眼)

【0172】 实验动物:食蟹猴(性别:雄性、一组8只)

[0173] (施予方法及测定方法)

[0174] (1)司培前列素和奈他地尔的并用施予

[0175] (1)对实验动物的一只眼睛滴加一滴0.4%奥布卡因盐酸盐滴眼液(商品名: Benoxil(注册商标)滴眼液0.4%),进行了局部麻醉。

[0176] (2)在即将施予受试化合物溶液之前测定眼压,作为施予前的眼压值(0小时)。

[0177] (3)对实验动物的一只眼睛滴加司培前列素溶液(对侧眼不进行处置)。间隔少许时间(约5分钟后),对同一只眼睛滴加奈他地尔溶液。

[0178] (4)在司培前列素溶液滴眼2、4、6、8及24小时后,对眼压测定眼逐滴地滴加0.4%奥布卡因盐酸盐滴眼液而进行局部麻醉后,测定了眼压。另外,眼压各测定3次,算出其平均值。关于眼压变化值(mmHg),针对各测定时间点,算出与施予前的眼压值的差。

[0179] (2)司培前列素的单独施予

[0180] 将奈他地尔溶液替换为奈他地尔溶液的基质,除此以外,利用与上述并用施予试验相同的方法进行了试验。

[0181] (3)奈他地尔的单独施予

[0182] 将司培前列素溶液替换为司培前列素溶液的基质,除此以外,利用与上述并用施予试验相同的方法进行了试验。

[0183] (4)对照

[0184] 将司培前列素溶液替换为司培前列素溶液的基质,将奈他地尔溶液替换为奈他地尔溶液的基质,除此以外,利用与上述并用施予试验相同的方法进行了试验。

[0185] (结果)

[0186] 将各施予组的降眼压幅度的经时性变化示于图2及表2中。关于眼压值的变化量,针对各个体的各测定时间点,各组均以8只的平均值 $\pm$ SEM示出与施予前的值(0小时)的差。关于对照组与司培前列素组、奈他地尔组、或司培前列素/奈他地尔并用组的比较、以及司培前列素/奈他地尔并用组与司培前列素组或奈他地尔组的比较,实施Bartlett检验后,在分散均匀的情况下,使用Dunnett检验,在分散不均匀的情况下,使用Steel检验。关于相对于对照组的显著性水平,在Steel检验中,以 $*$: $p<0.05$ 、 $**$: $p<0.01$ 来表示,在Dunnett检验中,以 $\#$: $p<0.05$ 、 $###$: $p<0.001$ 来表示。关于相对于司培前列素/奈他地尔并用组的显著性水平,在Dunnett检验中,以 $\dagger$: $p<0.05$ 来表示。

[0187] 【表2】

[0188]	滴眼后时间	2	4	6	8	24
	对照	0.2	0.0	-0.1	-0.3	0.0
	司培前列素	-0.2	-1.6	-2.2	-2.0	-1.1
	奈他地尔	-0.4	-2.2	-2.1	-2.3	-0.6
	司培前列素/ 奈他地尔并用	-0.3	-3.0	-3.2	-3.9	-1.1

[0189] 由图2及表2可知,司培前列素和奈他地尔的并用施予组显示出比药剂单独施予组、即司培前列素施予组及奈他地尔施予组优异的降眼压作用及该作用的持续效果。

[0190] 综上可知,通过将司培前列素和Rho激酶抑制剂组合,从而得到更强的降眼压作用及该作用的持续效果。

[0191] 产业上的可利用性

[0192] 通过将司培前列素和Rho激酶抑制剂组合而对眼进行施予,从而降眼压作用得以增强。因此,本发明作为青光眼或高眼压症的预防或治疗剂有用。

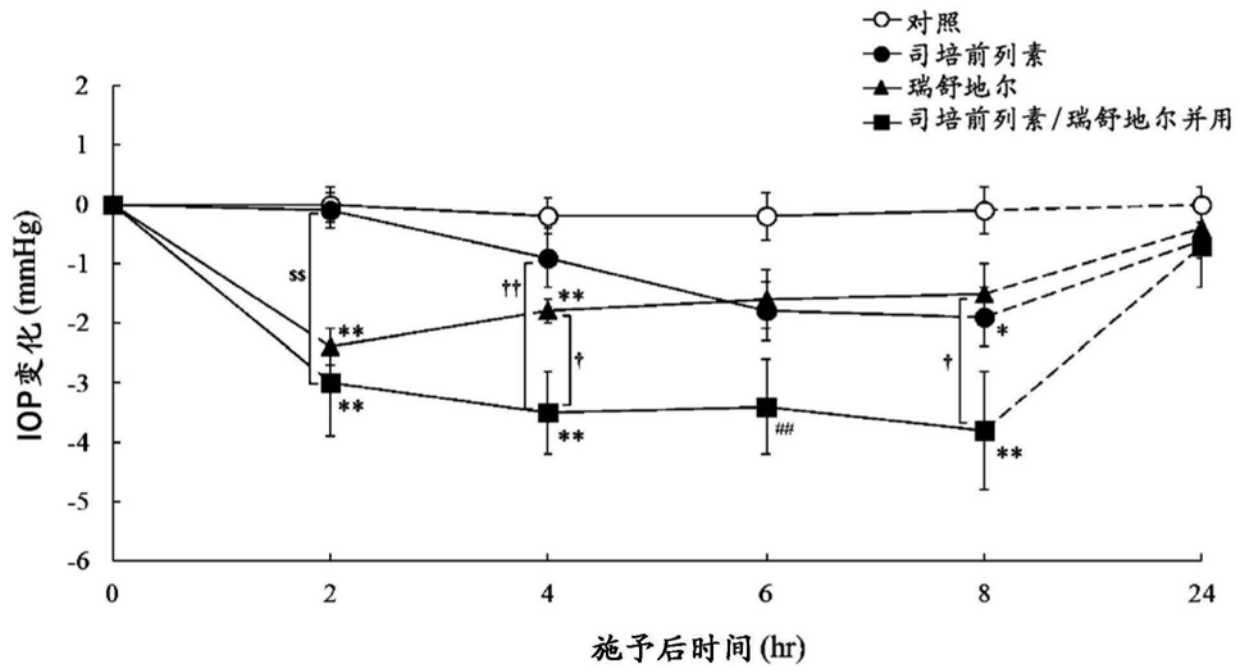


图1

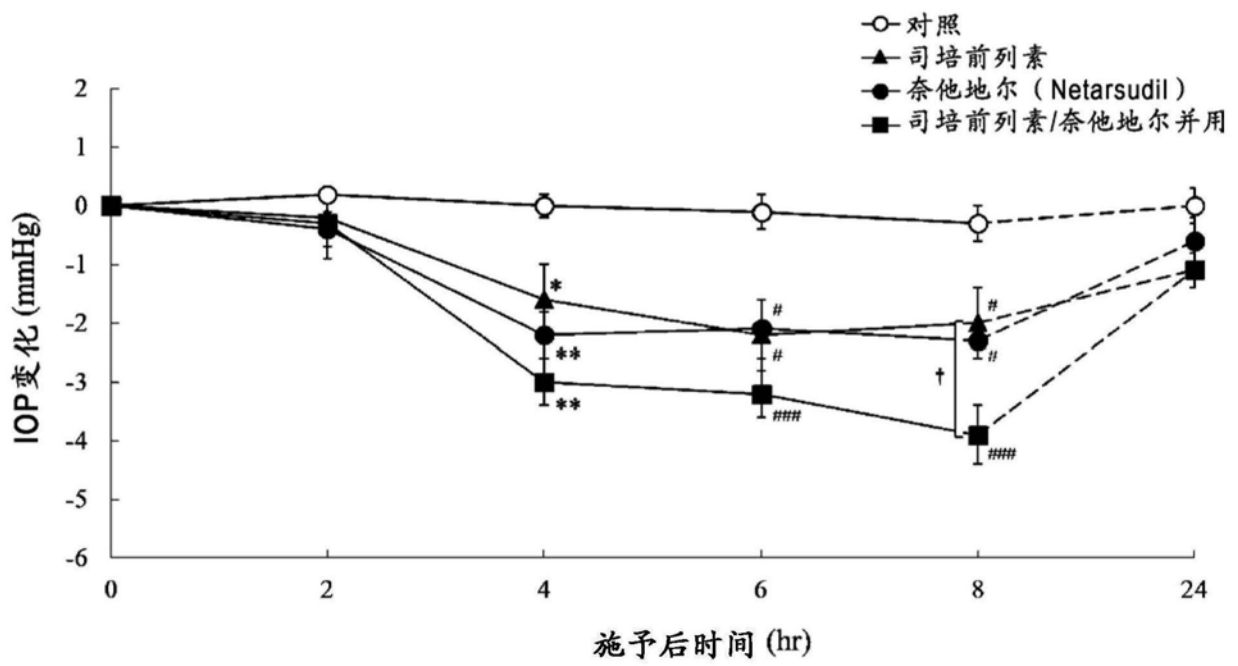


图2