202220666

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202220666 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：110129745 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/558 (2006.01)* *A61P27/06 (2006.01)*

(30)優先權：2020/08/13 日本 2020-136796

(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：山元誉子 YAMAMOTO, YASUKO (JP) ；谷口孝純 TANIGUCHI, TAKAZUMI (JP) ；島崎敦 SHIMAZAKI, ATSUSHI (JP) ；木村恵利香 KIMURA, ERIKA (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 32 頁

(54)名稱

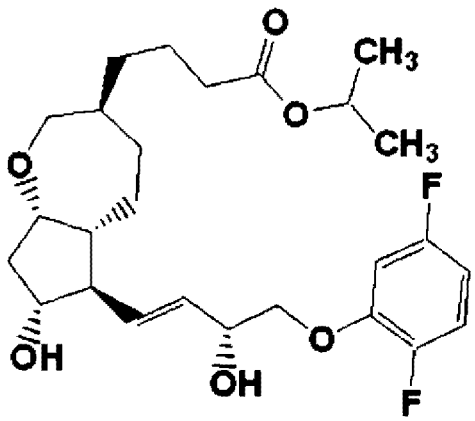
含有賽佩普斯特（ＳＥＰＥＴＡＰＲＯＳＴ）之醫藥製劑

(57)摘要

本發明之目的在於發現一種用於治療或預防青光眼或高眼壓症之醫藥製劑，該醫藥製劑針對青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者表現出效果。

期待賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者，表現出優異之降眼壓作用。因此，本發明之含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者而言，作為可治療或預防青光眼或高眼壓症之醫藥製劑有用。

特徵化學式：



（1）

【發明摘要】

【中文發明名稱】

含有賽佩普斯特(Sepetaprost)之醫藥製劑

【中文】

本發明之目的在於發現一種用於治療或預防青光眼或高眼壓症之醫藥製劑，該醫藥製劑針對青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者表現出效果。

期待賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者，表現出優異之降眼壓作用。因此，本發明之含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者而言，作為可治療或預防青光眼或高眼壓症之醫藥製劑有用。

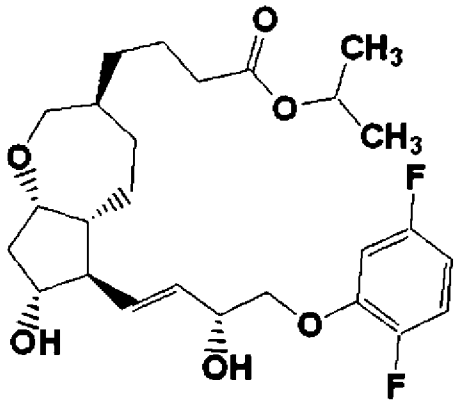
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



（1）

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含有賽佩普斯特(Sepetaprost)之醫藥製劑

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種醫藥製劑，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且向其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。

【先前技術】

【0002】

青光眼係一種難治性眼部疾病，其存在因各種病因使得眼壓上升，眼球之內部組織(視網膜、視神經等)受損，從而導致失明之危險性。作為青光眼之治療方法，一般而言係降眼壓療法，作為代表性之治療方法，包含藥物療法、雷射治療法、手術療法等。

【0003】

藥物療法中使用如下述之藥物：交感神經促效劑(地匹福林等非選擇性刺激劑、溴莫尼定等α_2受體促效劑)、交感神經阻斷劑(噻嗎洛爾、苯呋洛爾、卡替洛爾、尼普洛爾、倍他洛爾、左旋布諾洛爾、美替洛爾(Metipranolol)等β受體阻斷劑、鹽酸布那唑嗪等α_1受體阻斷劑)、副交感神經促效劑(匹魯卡品等)、碳酸酐酶抑制藥(乙醯唑胺等)、前列腺素類(異丙基烏諾前列酮、拉坦前列素、曲伏前列素、比馬前列素等)、Rho激酶抑制劑(瑞舒地爾)等。

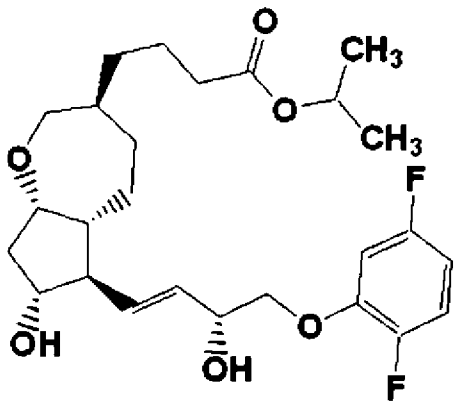
【0004】

該等藥物之中，含有拉坦前列素之滴眼劑自1996年在國際上誕生以來，因其強效之降眼壓作用與良好之耐受性而被世界各國廣泛使用。然而，已知存在一定數量之對拉坦前列素之效果不充分之患者。

【0005】

另一方面，賽佩普斯特係式(1)

[化1]



（1）

所表示之化合物，且在專利文獻1中被記載為極其多數量之化合物之一種。關於該等化合物，記載了由於具有強效且持續之降眼壓作用，因此可作為青光眼治療劑。

【0006】

然而，任何文獻中均完全未記載賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者表現出何種效果，又，亦不存在關於此類效果之其他文獻或研究報告。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0007】

專利文獻1：國際公開第2011/013651號

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0008】

發現一種針對青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者表現出效果之用於治療或預防青光眼或高眼壓症之醫藥製劑，係非常受關注之課題。

[解決問題之技術手段]

【0009】

因此，本發明人等進行了銳意研究，結果發現了賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者表現出優異之降眼壓作用，從而完成本發明。具體而言，本發明提供以下內容。

【0010】

[1]

一種醫藥製劑，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且向其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。

[2]

如上述[1]中所記載之醫藥製劑，其中上述青光眼或高眼壓症之治療或預防係在利用上述其他青光眼或高眼壓症治療藥對青光眼或高眼壓症進行治療或預防之後，進而藉由上述有效成分降低眼壓而治療或預防青光眼或高眼壓症。

[3]

如上述[1]或[2]中所記載之醫藥製劑，其中上述其他青光眼或高眼壓症治療藥之有效成分係前列腺素$F_{2\alpha}$衍生物。

[4]

如上述[1]至[3]中任一項所記載之醫藥製劑，其中上述其他青光眼或高眼壓症治療藥之有效成分係拉坦前列素。

[5]

如上述[1]至[4]中任一項所記載之醫藥製劑，其中賽佩普斯特之含量為0.0001～0.05%(w/v)。

[6]

如上述[1]至[5]中任一項所記載之醫藥製劑，其中賽佩普斯特之含量為0.001～0.005%(w/v)。

[7]

如上述[1]至[6]中任一項所記載之醫藥製劑，其中賽佩普斯特之含量為0.002%(w/v)。

[8]

如上述[1]至[7]中任一項所記載之醫藥製劑，其係滴眼劑。

[9]

一種醫藥製劑，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

[10]

一種治療或預防青光眼或高眼壓症之方法，其包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且上述患者係其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者。

[11]

如上述[10]中所記載之方法，其中上述青光眼或高眼壓症之治療或預防係在利用上述其他青光眼或高眼壓症治療藥對青光眼或高眼壓症進行治療或預防之後，進而藉由上述有效成分降低眼壓而治療或預防青光眼或高眼壓症。

[12]

如上述[10]或[11]中所記載之方法，其中上述其他青光眼或高眼壓症治療藥之有效成分係前列腺素$F_{2\alpha}$衍生物。

[13]

如上述[10]至[12]中任一項所記載之方法，其中上述其他青光眼或高眼壓症治療藥之有效成分係拉坦前列素。

[14]

如上述[10]至[13]中任一項所記載之方法，其中上述醫藥製劑中之賽佩普斯特之含量為0.0001～0.05%(w/v)。

[15]

如上述[10]至[14]中任一項所記載之方法，其中上述醫藥製劑中之賽佩普斯特之含量為0.001～0.005%(w/v)。

[16]

如上述[10]至[15]中任一項所記載之方法，其中上述醫藥製劑中之賽佩普斯特之含量為0.002%(w/v)。

[17]

如上述[10]至[16]中任一項所記載之方法，其中上述投予係滴眼投予。

[18]

一種用於治療或預防青光眼或高眼壓症之方法，其包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

[19]

一種治療或預防青光眼或高眼壓症之方法，其包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且包括以下步驟：

(1)向患者投予賽佩普斯特以外之其他青光眼或高眼壓症治療藥之第一處置步驟；

(2)判斷上述第一處置步驟中治療效果是否不充分或預防效果是否不充分之步驟；及

(3)當上述第一處置步驟中之治療效果不充分或預防效果不充分時，向患者進而投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑之第二處置步驟。

[20]

一種如上述[1]至[9]中任一項所記載之醫藥製劑之用途，其係用於製造用於治療或預防青光眼或高眼壓症之藥劑。

【0011】

進而，本發明亦關於以下內容。

【0012】

[21]

一種醫藥製劑，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且向其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。

[22]

一種醫藥製劑，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

[23]

一種組合物，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且向其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。

[24]

一種組合物，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

【0013】

再者，上述[1]至[24]之各構成可任意地選擇2種以上進行組合。

[發明之效果]

【0014】

提示賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者而言，表現出優異之降眼壓作用，在後述之實施例中將詳細地進行說

明。因此，賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者而言，作為用於治療或預防青光眼或高眼壓症之醫藥製劑有用。

【實施方式】

【0015】

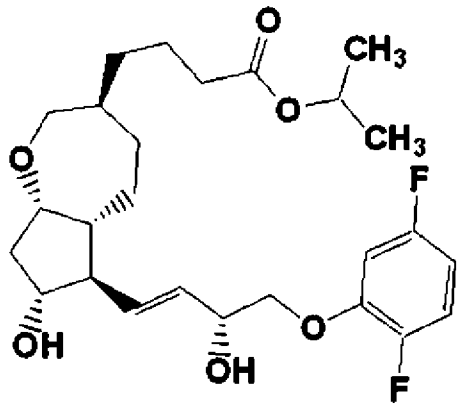
以下，對本發明之實施方式詳細地進行說明。

【0016】

[醫藥製劑]

本發明之醫藥製劑中所含有之賽佩普斯特係下述式(1)：

[化2]



（1）

所表示之化合物(CAS登記編號：1262873-06-2)，亦稱為2-除草靈-4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-二氟苯氧基)-3-羥基-1-丁烯-1-基]-7-羥基八氫-2H-環戊[b]喔庚英-3-基}丁酸酯。

【0017】

賽佩普斯特可依照國際公開第2011/013651號(專利文獻1)中所記載之方法、本技術領域中普遍之方法等進行製造。

【0018】

於賽佩普斯特中存在幾何異構物及/或光學異構物之情形時，該等異構物亦包含於本發明之範圍內。

【0019】

於賽佩普斯特中存在質子互變異構之情形時，該等互變異構物(酮體、烯醇體)亦包含於本發明中。

【0020】

於賽佩普斯特中存在多晶型及/或多晶型組(多晶型系統)之情形時，該等多晶型體及/或多晶型組(多晶型系統)亦包含於本發明中。此處，多晶型組(多晶型系統)係指當該等結晶因製造、晶化、保存等條件及/或狀態(再者，本狀態中亦包含製劑化後之狀態)使得晶形發生各種變化時，各階段中之晶形及/或其整體。

【0021】

賽佩普斯特亦可採取水合物或溶劑合物之形態。

【0022】

本發明之醫藥製劑中所含有之賽佩普斯特之含量並無特別限制，且根據投予形態亦會有所不同，但其下限例如為0.000001%(w/v)，較佳為0.000005%(w/v)、0.00001%(w/v)、0.00005%(w/v)，更佳為0.0001%(w/v)，進而較佳為0.0005%(w/v)，特佳為0.001%(w/v)。上述含量之上限例如為5%(w/v)，較佳為3%(w/v)、1%(w/v)、0.5%(w/v)、0.1%(w/v)，更佳為0.05%(w/v)，進而較佳為0.01%(w/v)，特佳為0.005%(w/v)。更加詳細而言，上述含量可為上述下限及上限之任一者組合而成之範圍，例如為0.000001～3%(w/v)，較佳為0.000005～1%(w/v)、0.00001～0.5%(w/v)、0.00005～0.1%(w/v)，更佳為0.0001～0.05%(w/v)，進而較佳為0.0005～0.01%(w/v)，特佳為0.001～0.005%(w/v)。更加具體而言，較佳為0.001%(w/v)、0.002%(w/v)、

0.003%(w/v)、0.004%(w/v)、0.005%(w/v)、及將該等量作為上限或下限之範圍，最佳為0.002%(w/v)。又，可例舉上述含量例如作為醫藥製劑係滴眼劑時之較佳之含量。此處，「%(w/v)」係指醫藥製劑100 mL中所含有之有效成分(賽佩普斯特)或添加劑(界面活性劑等)之質量(g)。例如，賽佩普斯特0.01%(w/v)係指醫藥製劑100 mL中所含有之賽佩普斯特之含量為0.01 g。

【0023】

再者，於賽佩普斯特係水合物或溶劑合物之形態之情形時，賽佩普斯特之含量亦可為以賽佩普斯特之游離體、水合物及溶劑合物之任一者作為基準而計算得出之值。

【0024】

[添加劑]

本發明之醫藥製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、增稠劑、基劑、pH值調整劑等。該等可分別單獨使用，或亦可適當組合2種以上使用，且可適量進行調配。

【0025】

於本發明之醫藥製劑係滴眼劑之情形時，較佳為以水為基劑。

【0026】

本發明之醫藥製劑之pH值較佳為4.0～8.0，更佳為5.0～7.0。

【0027】

[用途]

如後述之藥理試驗之項中所示，賽佩普斯特對於拉坦前列素低反應

性之猴而言，表現出充分之降眼壓作用。由此，期待本發明中之醫藥製劑針對其他青光眼或高眼壓症治療藥低反應性之患者或其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者而言，亦表現出優異之降眼壓作用，作為青光眼治療或預防劑、以及/或者高眼壓症治療或預防劑、以及/或者降眼壓劑有用。作為本發明中之青光眼，可例舉：原發開角型青光眼、繼發開角型青光眼、正常眼壓青光眼、房水分泌過多青光眼、原發閉角型青光眼、繼發閉角型青光眼、高褶虹膜型青光眼、混合型青光眼、發育性青光眼、類固醇性青光眼、剝脫性青光眼、澱粉樣蛋白青光眼、血管新生青光眼、惡性青光眼、晶狀體囊膜性青光眼、高褶虹膜綜合症等，較佳為可例舉：原發開角型青光眼、正常眼壓青光眼、原發閉角型青光眼，尤其是，本發明之醫藥製劑對於原發開角型青光眼有效。又，於本發明中，作為治療或預防對象之青光眼、高眼壓症亦可分別為利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼、利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

【0028】

本發明之醫藥製劑較佳為向其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。其他青光眼或高眼壓症治療藥係指含有賽佩普斯特以外之有效成分(其他有效成分)之青光眼或高眼壓症治療藥中之任一種，所謂賽佩普斯特以外之有效成分，具體而言可例舉：非選擇性交感神經促效劑、α_2受體促效劑、α_1受體阻斷劑、β受體阻斷劑、副交感神經促效劑、碳酸酐酶抑制劑、前列腺素類、Rho激酶抑制劑等。

【0029】

作為非選擇性交感神經促效劑之具體例，可例舉地匹福林，作為α_2

受體促效劑之具體例，可例舉：溴莫尼定、阿可樂定，作為α_1受體阻斷劑之具體例，可例舉布那唑嗪，作為β受體阻斷劑之具體例，可例舉：噻嗎洛爾、苯呋洛爾、卡替洛爾、尼普洛爾、倍他洛爾、左旋布諾洛爾、美替洛爾，作為副交感神經促效劑之具體例，可例舉匹魯卡品，作為碳酸酐酶抑制劑之具體例，可例舉：多佐胺、布林佐胺、乙醯唑胺，作為前列腺素類之具體例，可例舉：拉坦前列素、異丙基烏諾前列酮、比馬前列素、曲伏前列素，作為Rho激酶抑制劑之具體例，可例舉：法舒地爾、瑞舒地爾。其中，作為本發明中之其他青光眼或高眼壓症治療藥之有效成分，較佳為可例舉前列腺素類，更佳為可例舉前列腺素$F_{2\alpha}$衍生物，進而較佳為可例舉拉坦前列素，特佳為可例舉拉坦前列素滴眼液，最佳為可例舉0.005%拉坦前列素滴眼液。

【0030】

又，其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者，係指在利用其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療中無法獲得充分之效果之患者，亦可指對其他青光眼或高眼壓症治療藥低反應性(抵抗性)之患者。因此，上述青光眼治療或預防劑、以及/或者高眼壓症治療或預防劑、以及/或者降眼壓劑亦可稱為針對其他青光眼或高眼壓症治療藥低反應性(抵抗性)之患者之青光眼治療或預防劑、以及/或者高眼壓症治療或預防劑、以及/或者降眼壓劑。其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者中亦包含儘管投予了其他青光眼或高眼壓症治療藥，但眼壓並未充分地下降之患者。具體而言，就人類患者而言，可例舉利用其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療時，治療後之眼壓相對於治療前之眼壓之下降率(降眼壓率：{[治療前眼壓(mmHg)－治療後眼壓(mmHg)]/[治療前眼壓(mmHg)]}×

100%)例如為18%以下、較佳為17%以下、更佳為16%以下、進而較佳為15%以下、進而更佳為14%以下、尤佳為13%以下、特佳為12%以下、最佳為10%以下之患者。再者，此處所例舉出之降眼壓率為一例，該下降率因其他青光眼或高眼壓症治療藥之作用機理可發生變動。例如，利用其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療所產生之效果不足本來可發揮之降眼壓率之50%之患者，亦包含於本發明中所謂之其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者中。又，就人類患者而言，可例舉利用其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療時，治療後之眼壓相對於治療前之眼壓之下降幅度(＝降眼壓幅度：[治療前眼壓(mmHg)－治療後眼壓(mmHg)])例如為4.5 mmHg以下、較佳為4.2 mmHg以下、更佳為4 mmHg以下、進而較佳為3.7 mmHg以下、進而更佳為3.5 mmHg以下、尤佳為3.2 mmHg以下、特佳為3 mmHg以下、最佳為2.5 mmHg以下之患者。再者，此處所例舉出之降眼壓幅度為一例，該下降幅度因其他青光眼或高眼壓症治療藥之作用機理可發生變動。例如，利用其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療所產生之效果不足本來可發揮之降眼壓幅度之50%之患者，亦包含於本發明中所謂之其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者中。上述利用其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療通常而言以1天1～3次、每1次1～3滴進行滴眼投予，較佳為在1週以上、較佳為2週以上、更佳為4週以上、進而較佳為2個月以上、特佳為6個月以上、最佳為1年以上之期間內進行治療。又，其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者中還包含因副作用等而無法使用其他青光眼或高眼壓症治療藥之患者或無法得到治療之患者。再者，作為本發明之醫藥製劑之對象之患者係包含牛或豬等家畜、兔、猴、狗、貓、及人類在內之之哺乳類，較佳為人類。

【0031】

本發明之醫藥製劑對於利用其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療之患者之眼壓而言，即便是如上述般被認為效果不充分之程度之降眼壓率及降眼壓幅度，亦可進而降低該眼壓。關於利用本發明之醫藥製劑進行治療後之眼壓相對於治療前之眼壓之下降率(降眼壓率)，例如就人類患者而言，較適宜為至少5%、例如為6%以上、較佳為7%以上、更佳為8%以上、進而較佳為9%以上、進而更佳為10%以上、尤佳為11%以上、特佳為12%以上、最佳為13%以上。作為利用本發明之醫藥製劑所產生之上述降眼壓率之上限值，例如就人類患者而言，可例舉：40%以下，較佳為35%以下，更佳為30%以下，進而較佳為28%以下，進而更佳為26%以下，尤佳為24%以下，特佳為22%以下，最佳為20%以下，且可適當選擇上述下限值與上限值適當組合而成之範圍。利用本發明之醫藥製劑所產生之較佳之上述降眼壓率，例如就人類患者而言，為5～40%，較佳為7～35%，更佳為9～30%。又，藉由本發明之醫藥製劑，利用本發明之醫藥製劑進行治療後之眼壓相對於治療前之眼壓之下降幅度(降眼壓幅度)，例如就人類患者而言，較適宜為至少1.0 mmHg以上、較佳為1.2 mmHg以上、更佳為1.4 mmHg以上、進而較佳為1.6 mmHg以上、進而更佳為1.8 mmHg以上、尤佳為2.0 mmHg以上、特佳為2.5 mmHg以上、最佳為2.9 mmHg以上。作為利用本發明之醫藥製劑所產生之上述降眼壓幅度之上限值，例如就人類患者而言，可例舉10.0 mmHg以下，較佳為可例舉8.0 mmHg以下，更佳為可例舉6.0 mmHg以下，進而較佳為可例舉5.5 mmHg以下，進而更佳為可例舉5.0 mmHg以下，尤佳為可例舉4.5 mmHg以下，特佳為可例舉4.0 mmHg以下，最佳為可例舉3.2 mmHg以下，且可適當選擇上

述下限值與上限值適當組合而成之範圍。利用本發明之醫藥製劑所產生之較佳之上述降眼壓幅度，例如就人類患者而言，為1.0～10.0 mmHg，較佳為1.4～8.0 mmHg，更佳為1.8～6.0 mmHg。再者，此處所定義之「利用本發明之醫藥製劑進行治療後之眼壓相對於治療前之眼壓之下降率(降眼壓率)」及「下降幅度(降眼壓幅度)」係指後述[投予方法]之(3)所示般之第二處置步驟中之眼壓之下降率及下降幅度，不包含[投予方法]之(1)所示之第一處置步驟般之利用上述其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療所產生之降眼壓率及降眼壓幅度。因此，以賽佩普斯特作為有效成分之本發明之醫藥製劑可疊加以拉坦前列素等作為有效成分之其他青光眼或高眼壓症治療藥之治療效果來降低眼壓。

【0032】

本發明之醫藥製劑可與1種或複數種、較佳為1～3種、更佳為1或2種追加之青光眼或高眼壓症治療藥併用(例如，以套組之形式併用)，亦可含有追加之有效成分。作為追加之青光眼或高眼壓症治療藥，並無特別限制，具體而言，較佳為市售或開發中之青光眼或高眼壓症治療藥等，更佳為市售之青光眼或高眼壓症治療藥等。更加具體而言，可例舉含有非選擇性交感神經促效劑、α_2受體促效劑、α_1受體阻斷劑、β受體阻斷劑、副交感神經促效劑、碳酸酐酶抑制劑、前列腺素類、Rho激酶抑制劑等作為有效成分之青光眼或高眼壓症治療藥。追加之有效成分並無特別限制，具體而言，可例舉：非選擇性交感神經促效劑、α_2受體促效劑、α_1受體阻斷劑、β受體阻斷劑、副交感神經促效劑、碳酸酐酶抑制劑、前列腺素類、Rho激酶抑制劑等。再者，於本發明之醫藥製劑與上述追加之青光眼或高眼壓症治療藥併用之情形時、或於本發明之醫藥製劑含有上述追加之有效

成分之情形時，上述「利用本發明之醫藥製劑進行治療後之眼壓相對於治療前之眼壓之下降率(降眼壓率)」及「下降幅度(降眼壓幅度)」係指除去上述追加之青光眼或高眼壓症治療藥、或上述追加之有效成分之效果以外之部分。

【0033】

作為非選擇性交感神經促效劑之具體例，可例舉地匹福林，作為α_2受體促效劑之具體例，可例舉：溴莫尼定、阿可樂定，作為α_1受體阻斷劑之具體例，可例舉布那唑嗪，作為β受體阻斷劑之具體例，可例舉：噻嗎洛爾、苯呋洛爾、卡替洛爾、尼普洛爾、倍他洛爾、左旋布諾洛爾、美替洛爾，作為副交感神經促效劑之具體例，可例舉匹魯卡品，作為碳酸酐酶抑制劑之具體例，可例舉：多佐胺、布林佐胺、乙醯唑胺，作為前列腺素類之具體例，可例舉：異丙基烏諾前列酮、比馬前列素、曲伏前列素，作為Rho激酶抑制劑之具體例，可例舉：法舒地爾、瑞舒地爾。

【0034】

[投予形態]

本發明之醫藥製劑可經口投予，亦可非經口投予，例如可為：滴眼投予、玻璃體內投予、結膜囊內投予、前房內投予、結膜下投予、Tenon囊下投予或淚點塞投予。作為本發明之醫藥製劑之劑形，可例舉：滴眼劑、眼軟膏、注射劑、淚點塞、錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑等，尤佳為滴眼劑。

【0035】

[用法、用量]

本發明之醫藥製劑之用法、用量只要是足以發揮所需藥效之用法、

用量，則並無特別限制，可根據疾病之症狀、患者之年齡或體重、醫藥製劑之劑形等適當進行選擇。

【0036】

具體而言，於滴眼劑之情形時，可以1～5滴、較佳為1～3滴、更佳為1～2滴、特佳為1滴之1次之量，按照1天1～4次、較佳為1天1～3次、更佳為1天1～2次、特佳為1天1次，每天至每週地進行滴眼投予。較佳為按照1天1次1滴，每天進行滴眼投予。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。

【0037】

[投予方法]

本發明之醫藥製劑可向上述其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。即，本發明之醫藥製劑之投予方法包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且上述患者係其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者。藉此，可治療或預防患者之青光眼或高眼壓症。再者，如上所述，本發明之醫藥製劑亦可謂向對上述其他青光眼或高眼壓症治療藥低反應性(抵抗性)之患者投予。

【0038】

又，本發明之醫藥製劑之投予方法還可事先利用其他有效成分對青光眼或高眼壓症進行治療或預防。藉此，在利用其他青光眼或高眼壓症治療藥對青光眼或高眼壓症進行治療或預防之後，進而可藉由賽佩普斯特(有效成分)降低眼壓而治療或預防青光眼或高眼壓症。

【0039】

再者，本發明之醫藥製劑之投予方法可為經口投予，亦可為非經口

投予，例如可為：滴眼投予、玻璃體內投予、結膜囊內投予、前房內投予、結膜下投予、Tenon囊下投予或淚點塞投予，較佳為滴眼投予。

【0040】

又，於利用上述其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療或預防時，預估無法獲得充分之效果或無法獲得效果之情形時，可繼續投予本發明之醫藥製劑。即，本發明之醫藥製劑之投予方法包括如下述之步驟：

(1)利用賽佩普斯特以外之上述其他有效成分治療或預防青光眼或高眼壓症之第一處置步驟；

(2)判斷上述第一處置步驟中治療效果是否不充分或預防效果是否不充分之任意步驟；及

(3)繼上述第一處置步驟之後，投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑來治療或預防青光眼或高眼壓症之第二處置步驟。

【0041】

藉由基於如上述般之投予方法向患者投予本發明之醫藥製劑，從而當無論利用上述其他有效成分進行治療或預防所產生之效果如何，亦或該效果不充分時，藉由本發明之醫藥製劑能夠追加性地獲得降眼壓作用等，進而可治療或預防青光眼或高眼壓症。

【0042】

更加具體地對上述投予方法進行說明，首先第一是投予賽佩普斯特以外之上述其他青光眼或高眼壓症治療藥(其他有效成分)，來進行青光眼或高眼壓症之治療或預防。其後，於利用上述其他有效成分之治療效果不充分或預估預防效果不充分之情形時，判斷為「利用上述其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼」或「利用上述其他有效成分進行高眼

壓症治療存在抵抗性之高眼壓症」，並繼續投予本發明之含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑。此處所謂「治療效果不充分」及「預估預防效果不充分」，除了處於上述「利用其他青光眼或高眼壓症治療藥進行治療中無法獲得充分之效果之患者」之降眼壓率及降眼壓幅度之程度之情形以外，亦包含眼壓之絕對值依然為被判斷成青光眼或高眼壓症之程度之較高之狀態，例如眼壓之絕對值為22 mmHg以上、較佳為21.5 mmHg以上、更佳為21 mmHg以上、進而較佳為20.5 mmHg以上、特佳為20 mmHg以上之情形。於此類儘管投予了上述其他有效成分，但仍然持續殘存有青光眼或高眼壓症得不到治癒等或復發之潛在危險性之情形時，較合適使用本發明之醫藥製劑作為第2次投予方法。如此，本發明之醫藥製劑不僅在此前利用拉坦前列素等上述其他有效成分進行青光眼或高眼壓症之治療等不充分之情形時，還在認為利用上述其他有效成分完成了充分之治療或預防之情形時，均發揮可進一步完成治療或預防之意料之外之作用效果，且解決性質不同於先前之課題。

【0043】

例如，若例舉拉坦前列素作為其他有效成分，則當在藉由拉坦前列素進行青光眼或高眼壓症之治療及預防之後，進而需要降低眼壓時，或當在藉由拉坦前列素進行治療或預防之後，引起或預估眼壓再次上升(回升)時，藉由本發明之醫藥製劑，可期待針對上述降眼壓之要求或防止眼壓之再次上升(回升)之效果。

【0044】

又，上述本發明之醫藥製劑等之詳細說明亦應用於本發明之以下所示之形態中。

【0045】

本發明之一形態係一種治療或預防青光眼或高眼壓症之方法，其包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且上述患者係其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者。

【0046】

本發明之一形態係一種用於治療或預防青光眼或高眼壓症之方法，其包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

【0047】

本發明之一形態係一種治療或預防青光眼或高眼壓症之方法，其包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且包括以下步驟：(1)向患者投予賽佩普斯特以外之其他青光眼或高眼壓症治療藥之第一處置步驟；(2)判斷上述第一處置步驟中治療效果是否不充分或預防效果是否不充分之步驟；及(3)當上述第一處置步驟中之治療效果不充分或預防效果不充分時，向患者進而投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑之第二處置步驟。

【0048】

本發明之一形態係一種含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑之用途，其係用於製造用於治療或預防青光眼或高眼壓症之藥劑，且向其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。

【0049】

本發明之一形態係一種含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑之用途，其係用於製造用於治療或預防青光眼或高眼壓症之藥劑，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

【0050】

本發明之一形態係一種醫藥製劑，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且向其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。

【0051】

本發明之一形態係一種醫藥製劑，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

【0052】

本發明之一形態係一種組合物，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且向其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。

【0053】

本發明之一形態係一種組合物，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼

壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

【0054】

以下，示出了關於本發明之藥理試驗之實施例。再者，該等例示用於更好地理解本發明，並不限定本發明之範圍。

[實施例]

【0055】

[藥理試驗]

[實施例1]

1.拉坦前列素低反應性之猴之挑選

向食蟹獼猴(正常眼壓之猴)投予拉坦前列素滴眼液，對各個體之拉坦前列素反應性進行試驗，從而挑選出拉坦前列素低反應性之猴。

【0056】

＜實驗材料＞

(滴眼液)

拉坦前列素滴眼液：Xalatan(註冊商標)滴眼液0.005%(w/v)(輝瑞股份有限公司)

(實驗動物)

食蟹獼猴：32隻(性別：雄)

【0057】

＜投予方法及測定方法＞

(1)在即將投予受驗滴眼液之前測定眼壓，將其作為投予前之眼壓值(0小時)。

(2)使用PIPETMAN，向實驗動物之單眼(右眼)一次性滴眼投予受驗滴眼液(20 μL/單眼)。另一側眼不進行處置。

(3)在投予後經過2、4、6小時之時點測定眼壓。又，眼壓係分別測定3次，並算出其平均值。眼壓變化值(mmHg)係針對各測定時點，算出與投予前之眼壓值(0小時)之差。

【0058】

再者，試驗係利用交叉法實施。投予生理鹽水作為受驗滴眼液而當作對照組。實施2個療程之拉坦前列素滴眼液之投予，分別作為拉坦前列素(第1次)組、及拉坦前列素(第2次)組。

【0059】

＜拉坦前列素低反應性之猴之挑選＞

自經過試驗之食蟹獼猴(32隻)之中，挑選出當拉坦前列素(第1次)投予及拉坦前列素(第2次)投予時，在投予後經過2、4、6小時之所有時點，降眼壓幅度均未達1 mmHg之個體，作為拉坦前列素低反應性之猴(7隻)。

【0060】

＜結果＞

對於挑選出之拉坦前列素低反應性之猴(7隻)，按照各受驗滴眼液投予組，分別將投予後經過2、4、6小時之時點之眼壓變化值(mmHg)示於表1中。

【0061】

[表1]

組	投予後時間		
	2	4	6
對照	-0.6	-0.1	-0.5
拉坦前列素(第1次)	1.0	-0.2	-0.6
拉坦前列素(第2次)	0.4	0.0	-0.1

【0062】

根據表1可知，關於選拔出之拉坦前列素低反應性之猴(7隻)，在投予後經過6小時之期間內，與對照組同樣地幾乎未確認到拉坦前列素(第1次)組及拉坦前列素(第2次)組中之經時性之眼壓變化。

【0063】

[實施例2]

2.拉坦前列素低反應性之猴之拉坦前列素之降眼壓效果試驗

向拉坦前列素低反應性之猴投予拉坦前列素滴眼液，對投予後經過10、12小時後之降眼壓效果進行研究。

【0064】

＜實驗材料＞

(滴眼液)

拉坦前列素滴眼液：Xalatan(註冊商標)滴眼液0.005%(w/v)(輝瑞股份有限公司)

(實驗動物)

食蟹獼猴：「1.拉坦前列素低反應性之猴之挑選」中所選拔出之7隻(性別：雄)

【0065】

＜投予方法及測定方法＞

(1)在即將投予受驗滴眼液之前測定眼壓，將其作為投予前之眼壓值(0小時)。

(2)使用PIPETMAN，向實驗動物之單眼(右眼)一次性滴眼投予受驗滴眼液(20 μL/單眼)。另一側眼不進行處置。

(3)在投予後經過10、12小時之時點測定眼壓。又，眼壓係分別測定3次，並算出其平均值。眼壓變化值(mmHg)係針對各測定時點，算出與投予前之眼壓值(0小時)之差。

【0066】

＜結果＞

對於經過了試驗之拉坦前列素低反應性之猴，將投予拉坦前列素滴眼液之後經過10、12小時之時點之眼壓變化值(mmHg)示於表2中。

【0067】

[表2]

組	投予後時間	
	10	12
拉坦前列素	-0.5	-1.2

【0068】

向拉坦前列素低反應性之猴投予了拉坦前列素滴眼液，結果由表2可知，在投予後經過12小時後，降眼壓幅度仍為1.2 mmHg左右，較小，降眼壓效果不充分。

【0069】

[實施例3]

3.拉坦前列素低反應性之猴之賽佩普斯特之降眼壓效果試驗

向拉坦前列素低反應性之猴投予賽佩普斯特滴眼液，對投予後經過10、12小時後之降眼壓效果進行研究。

【0070】

＜實驗材料＞

(滴眼液)

賽佩普斯特滴眼液：利用通用之方法，將賽佩普斯特溶解於基劑中

而製得0.002%(w/v)之濃度之賽佩普斯特滴眼液。

(實驗動物)

食蟹獼猴：「1.拉坦前列素低反應性之猴之挑選」中所選拔出之7隻(性別：雄)

【0071】

＜投予方法及測定方法＞

(1)在即將投予受驗滴眼液之前測定眼壓，將其作為投予前之眼壓值(0小時)。

(2)使用PIPETMAN，向實驗動物之單眼(右眼)一次性滴眼投予受驗滴眼液(20 μL/單眼)。另一側眼不進行處置。

(3)在投予後經過10、12小時之時點測定眼壓。又，眼壓係分別測定3次，並算出其平均值。眼壓變化值(mmHg)係針對各測定時點，算出與投予前之眼壓值(0小時)之差。

【0072】

再者，試驗係利用交叉法實施。投予上述基劑作為受驗滴眼液而當作對照組。實施2個療程之賽佩普斯特滴眼液之投予，分別作為賽佩普斯特(第1次)組、賽佩普斯特(第2次)組。

【0073】

＜結果＞

對於經過了試驗之拉坦前列素低反應性之猴，按照各受驗滴眼液投予組，分別將投予滴眼液之後經過10、12小時之時點之眼壓變化值(mmHg)示於表3中。

【0074】

[表3]

組	投予後時間	
	10	12
對照	-0.7	-1.0
賽佩普斯特(第1次)	-3.1	-3.3
賽佩普斯特(第2次)	-2.6	-3.4

【0075】

向拉坦前列素低反應性之猴投予了賽佩普斯特滴眼液，結果由表3可知，在投予後經過10、12小時後，降眼壓幅度分別在第1次中為3.1、3.3 mmHg，在第2次中為2.6、3.4 mmHg，較大。據此，可知對於拉坦前列素低反應性之猴而言，藉由投予賽佩普斯特投予能夠獲得充分之降眼壓效果。

【0076】

根據上文，期待賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥為低反應性之患者，表現出優異之降眼壓作用，提示賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者，表現出優異之降眼壓效果。由此表明，賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者而言，可發揮青光眼或高眼壓症之治療或預防效果。

[產業上之可利用性]

【0077】

期待賽佩普斯特針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者，表現出優異之降眼壓作用。因此，本發明之含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑針對其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者而言，作為可治療或預防青光眼或高眼壓症之醫藥製劑有用。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥製劑，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且向其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者投予。

【請求項2】

如請求項1之醫藥製劑，其中上述青光眼或高眼壓症之治療或預防係在利用上述其他青光眼或高眼壓症治療藥對青光眼或高眼壓症進行治療或預防之後，進而藉由上述有效成分降低眼壓而治療或預防青光眼或高眼壓症。

【請求項3】

如請求項1或2之醫藥製劑，其中上述其他青光眼或高眼壓症治療藥之有效成分係前列腺素$F_{2\alpha}$衍生物。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之醫藥製劑，其中上述其他青光眼或高眼壓症治療藥之有效成分係拉坦前列素。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之醫藥製劑，其中賽佩普斯特之含量為0.0001～0.05%(w/v)。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之醫藥製劑，其中賽佩普斯特之含量為0.001～0.005%(w/v)。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之醫藥製劑，其中賽佩普斯特之含量為0.002%(w/v)。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之醫藥製劑，其係滴眼劑。

【請求項9】

一種醫藥製劑，其係含有賽佩普斯特作為有效成分且用於治療或預防青光眼或高眼壓症者，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

【請求項10】

一種治療或預防青光眼或高眼壓症之方法，其包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且上述患者係其他青光眼或高眼壓症治療藥之效果不充分之患者。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中上述青光眼或高眼壓症之治療或預防係在利用上述其他青光眼或高眼壓症治療藥對青光眼或高眼壓症進行治療或預防之後，進而藉由上述有效成分降低眼壓而治療或預防青光眼或高眼壓症。

【請求項12】

如請求項10或11之方法，其中上述其他青光眼或高眼壓症治療藥之有效成分係前列腺素$F_{2\alpha}$衍生物。

【請求項13】

如請求項10至12中任一項之方法，其中上述其他青光眼或高眼壓症

治療藥之有效成分係拉坦前列素。

【請求項14】

如請求項10至13中任一項之方法，其中上述醫藥製劑中之賽佩普斯特之含量為0.0001～0.05%(w/v)。

【請求項15】

如請求項10至14中任一項之方法，其中上述醫藥製劑中之賽佩普斯特之含量為0.001～0.005%(w/v)。

【請求項16】

如請求項10至15中任一項之方法，其中上述醫藥製劑中之賽佩普斯特之含量為0.002%(w/v)。

【請求項17】

如請求項10至16中任一項之方法，其中上述投予係滴眼投予。

【請求項18】

一種用於治療或預防青光眼或高眼壓症之方法，其包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且上述青光眼係對於利用賽佩普斯特以外之其他有效成分進行青光眼治療存在抵抗性之青光眼，上述高眼壓症係對於利用上述其他有效成分進行高眼壓症治療存在抵抗性之高眼壓症。

【請求項19】

一種治療或預防青光眼或高眼壓症之方法，其包括向患者投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑，且包括以下步驟：

(1)向患者投予賽佩普斯特以外之其他青光眼或高眼壓症治療藥之第一處置步驟；

(2)判斷上述第一處置步驟中治療效果是否不充分或預防效果是否不充分之步驟；及

(3)當上述第一處置步驟中之治療效果不充分或預防效果不充分時，向患者進而投予含有賽佩普斯特作為有效成分之醫藥製劑之第二處置步驟。

【請求項20】

一種如請求項1至9中任一項之醫藥製劑之用途，其係用於製造用於治療或預防青光眼或高眼壓症之藥劑。