201927298

(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 201927298 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：107146097　(22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/335 (2006.01)*　*A61K31/5513 (2006.01)*

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/21　日本　2017-244847

2018/09/26　日本　2018-180658

(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)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：8 項　圖式數：2　共 35 頁

(54)名稱

賽佩普斯特（Ｓｅｐｅｔａｐｒｏｓｔ）及Ｒｈｏ激酶抑制劑之組合醫藥

(57)摘要

本發明之目的在於發現作為青光眼或高眼壓症之預防或治療劑有用之青光眼或高眼壓症之預防或治療藥之組合。

本發明藉由將賽佩普斯特與 Rho 激酶抑制劑加以組合，與單獨使用各藥劑時相比，眼壓下降作用增強。作為投予之形態，可併用投予，亦可以調配劑之形式投予。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

賽佩普斯特(Sepetaprost)及Rho激酶抑制劑之組合醫藥

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種青光眼或高眼壓症之預防或治療劑，其特徵在於：其係將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑組合投予。又，本發明亦關於一種含有賽佩普斯特之青光眼或高眼壓症之預防或治療劑，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

【先前技術】

【0002】

青光眼係各種病因導致眼壓上升，眼球之內部組織(視網膜、視神經等)受到損傷導致有失明之危險性之難治性之眼病。作為青光眼之治療方法，通常為眼壓下降療法，作為其代表性者，有藥物療法、雷射治療法、手術療法等。

【0003】

藥物療法係使用交感神經促效劑(地匹福林(Dipivefrine)等非選擇性刺激劑、溴莫尼定(Brimonidine)等α_2受體促效劑)、交感神經阻斷劑(噻嗎洛爾(Timolol)、苯呋洛爾(Befunolol)、卡替洛爾(Carteolol)、尼普地洛爾(Nipradilol)、倍他洛爾(Betaxolol)、左旋布諾洛爾(Levobunolol)、美替洛爾(Metipranolol)等β受體阻斷劑、鹽酸布那唑吩等α_1受體阻斷劑)、副交感神經促效劑(匹魯卡品(Pilocarpine)等)、碳酸酐酶抑制藥(乙醯唑胺等)、前列腺素類(異丙烏諾前列酮(Isopropyl Unoprostone)、拉坦前列素

療劑。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻1]國際公開第2010/113957號

[專利文獻2]日本專利第2726672號公報

[專利文獻3]國際公開第2002/38158號

[專利文獻4]國際公開第2004/019951號

[專利文獻5]國際公開第2004/045644號

[專利文獻6]國際公開第2011/013651號

[非專利文獻]

【0007】

[非專利文獻1]Clinical Ophthalmology, 2010, 4, 1-9

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0008】

發現作為青光眼或高眼壓症之預防或治療劑有用之青光眼或高眼壓症之預防或治療藥之組合係非常有興趣之課題。

[解決問題之技術手段]

【0009】

本發明者等人對利用與青光眼或高眼壓症之預防或治療劑之組合獲得之效果進行了銳意研究，結果發現，藉由將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑組合，與單獨使用各藥劑時相比，眼壓下降作用增強，從而完成本發

明。

【0010】

即，本發明係關於以下。

【0011】

(1)一種青光眼或高眼壓症之預防或治療劑，其特徵在於：其係將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑組合投予。

(2)如上述(1)所記載之預防或治療劑，其係含有賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑之調配劑。

(3)如上述(1)所記載之預防或治療劑，其中賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑係於不同之時間投予或同時投予。

(4)一種青光眼或高眼壓症之預防或治療劑，其係含有賽佩普斯特者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

(5)如上述(4)所記載之預防或治療劑，其係與Rho激酶抑制劑於不同之時間投予或同時投予。

(6)如上述(1)至(5)中任一項所記載之預防或治療劑，其中Rho激酶抑制劑係選自由雷帕地爾、奈他地爾及該等之鹽所組成之群中之至少1種。

(7)如上述(1)至(6)中任一項所記載之預防或治療劑，其中Rho激酶抑制劑為雷帕地爾一鹽酸鹽二水合物。

(8)如上述(1)至(6)中任一項所記載之預防或治療劑，其中Rho激酶抑制劑為奈他地爾之二甲磺酸鹽或二鹽酸鹽。

【0012】

又，本發明亦關於以下。

【0013】

(9)一種眼壓下降劑，其特徵在於：其係將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑組合而成。

(10)一種眼壓下降劑，其係含有賽佩普斯特者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

【0014】

進而，本發明亦關於以下。

【0015】

(11)一種青光眼或高眼壓症之預防或治療用組合物，其係含有賽佩普斯特者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑組合投予。

(12)一種青光眼或高眼壓症之預防或治療方法，其包括將治療有效量之賽佩普斯特及治療有效量之Rho激酶抑制劑投予至必需其等之對象。

(13)一種賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合之用途，其係用以製造用於青光眼或高眼壓症之預防或治療之醫藥。

(14)一種賽佩普斯特之用途，其係用以製造用於青光眼或高眼壓症之預防或治療之醫藥，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

(15)一種賽佩普斯特，其係用於青光眼或高眼壓症之預防或治療中者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

(16)一種賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合，其係用於青光眼或高眼壓症之預防或治療中。

【0016】

進而，本發明亦關於以下。

【0017】

(17)一種眼壓下降用組合物，其係含有賽佩普斯特者，其特徵在於：

其係與Rho激酶抑制劑組合投予。

(18)一種眼壓下降方法，其包括將治療有效量之賽佩普斯特及治療有效量之Rho激酶抑制劑投予至必需其等之對象。

(19)一種賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合之用途，其係用以製造用於眼壓下降之醫藥。

(20)一種賽佩普斯特之用途，其係用以製造用於眼壓下降之醫藥，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

(21)一種賽佩普斯特，其係用於眼壓下降中者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

(22)一種賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合，其係用於眼壓下降中者。

【0018】

再者，上述(1)至(22)之各構成可任意選擇2種以上加以組合。

[發明之效果]

【0019】

藉由將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑加以組合並對眼投予，眼壓下降作用增強。因此，本發明作為青光眼或高眼壓症之預防或治療劑而有用。進而，根據本發明，可確保作為醫藥品充分之安全性。

【圖式簡單說明】

【0020】

圖1係表示賽佩普斯特與雷帕地爾之單獨及併用各投予組之眼壓下降幅度之經時變化的曲線圖。

圖2係表示賽佩普斯特與奈他地爾之單獨及併用各投予組之眼壓下降

於賽佩普斯特存在幾何異構物及/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中。

【0026】

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

【0027】

於賽佩普斯特存在同質多晶型及/或同質多晶型群(同質多晶型系統)之情形時，該等同質多晶型體及/或同質多晶型群(同質多晶型系統)亦包含於本發明中。此處，所謂同質多晶型群(同質多晶型系統)，意指根據該等結晶之製造、晶化、保存等之條件及/或狀態(再者，本狀態亦包括製劑化而成之狀態)晶型發生各種變化之情形時之各階段下之晶型及/或其整體。

【0028】

賽佩普斯特亦可採用水合物或溶劑合物之形態。

【0029】

於本發明之治療劑等中，賽佩普斯特之含量並無特別限制，又，亦取決於投予形態，於點眼劑之情形時，賽佩普斯特之含量較佳為0.000001~5%(w/v)，更佳為0.00001~0.05%(w/v)。此處，「%(w/v)」意指藥劑100 mL中所含之有效成分或添加劑之質量(g)。例如，所謂賽佩普斯特0.01%(w/v)意指藥劑100 mL中所含之賽佩普斯特之含量為0.01 g。

【0030】

再者，賽佩普斯特之含量於賽佩普斯特為水合物或溶劑合物之形態之情形時，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為基準計算出者。

【0031】

本發明之治療劑等中之所謂Rho激酶抑制劑意指抑制伴隨Rho之活性化而活性化之絲胺酸/蘇胺酸激酶之化合物。例如，可列舉抑制ROKα(ROCK-II)、p160ROCK(ROKβ、ROCK-I)及其他具有絲胺酸/蘇胺酸激酶活性之蛋白質之化合物。

【0032】

作為Rho激酶抑制劑之具體例，可例示：國際公開第98/06433號、國際公開第00/09162號所揭示之(R)-反式-N-(吡啶-4-基)-4-(1-胺基乙基)環己烷甲醯胺、(R)-(+)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(1-胺基乙基)苯甲醯胺等Rho激酶抑制劑；國際公開第97/23222號、Nature, 389, 990-994(1997)所揭示之1-(5-異喹啉磺醯基)高哌啡、1-(5-異喹啉磺醯基)-2-甲基哌啡等Rho激酶抑制劑；國際公開第01/56988號所揭示之(1-苄基吡咯啶-3-基)-(1H-吲唑-5-基)胺等Rho激酶抑制劑；國際公開第02/100833號所揭示之(1-苄基哌啶-4-基)-(1H-吲唑-5-基)胺等Rho激酶抑制劑；國際公開第02/076976號所揭示之N-[2-(4-氟苯基)-6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基]-N-(1H-吲唑-5-基)胺等Rho激酶抑制劑；國際公開第02/076977號所揭示之N-4-(1H-吲唑-5-基)-6,7-二甲氧基-N-2-吡啶-4-基-喹唑啉-2,4-二胺等Rho激酶抑制劑；國際公開第99/64011號所揭示之4-甲基-5-(2-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-磺醯基)異喹啉等Rho激酶抑制劑；國際公開第2006/068208號所揭示之(S)-(-)-1-(4-氟-5-異喹啉磺醯基)-2-甲基-1,4-高哌啡等Rho激酶抑制劑；國際公開第2010/126626號所揭示之2,4-二甲基苯甲酸4-(3-胺基-1-(異喹啉-6-基胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)苄酯等Rho激酶抑制劑。其中，尤佳為(S)-(-)-1-(4-氟-5-異喹啉磺醯基)-2-甲基-1,4-高哌啡、2,4-二甲基苯

【0036】

於本發明之治療劑等中，雷帕地爾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；或者三乙基胺鹽或胍鹽等有機胺鹽等，較佳可列舉鹽酸鹽，更佳可列舉一鹽酸鹽。

【0037】

於雷帕地爾或其鹽存在幾何異構物及/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中。

【0038】

於雷帕地爾或其鹽存在質子互變異構性之情形時，該等互變異構物(酮體、烯醇體)亦包含於本發明中。

【0039】

於雷帕地爾或其鹽存在同質多晶型及/或同質多晶型群(同質多晶型系統)之情形時，該等同質多晶型體及/或同質多晶型群(同質多晶型系統)亦包含於本發明中。此處，所謂同質多晶型群(同質多晶型系統)，意指根據該等結晶之製造、晶化、保存等之條件及/或狀態(再者，本狀態亦包括製劑化而成之狀態)晶型發生各種變化之情形時之各階段下之晶型及/或其整體。

【0040】

所表示之化合物(CAS登錄編號：1254032-66-0)，亦稱為2,4-二甲基苯甲酸[4-[(1S)-1-(胺基甲基)-2-(異喹啉-6-基胺基)-2-酮乙基]苯基]甲酯。由於具有Rho激酶抑制作用與正腎上腺素轉運體(NEP)抑制作用，表現出眼壓下降作用，故而作為青光眼及高眼壓症之治療劑於美國出售(RHOPRESSA(註冊商標)0.02%)。

【0044】

於本發明之治療劑等中，奈他地爾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(甲烷磺酸鹽)、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；或者三乙基胺鹽或胍鹽等有機胺鹽等，較佳可列舉甲磺酸鹽(甲烷磺酸鹽)或鹽酸鹽，更佳可列舉二甲磺酸鹽(二甲烷磺酸鹽)或二鹽酸鹽。

【0045】

於奈他地爾或其鹽存在幾何異構物及/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中。

【0046】

於奈他地爾或其鹽存在質子互變異構性之情形時，該等互變異構物(酮體、烯醇體)亦包含於本發明中。

【0047】

於奈他地爾或其鹽存在同質多晶型及/或同質多晶型群(同質多晶型系

統)之情形時，該等同質多晶型體及/或同質多晶型群(同質多晶型系統)亦包含於本發明中。此處，所謂同質多晶型群(同質多晶型系統)，意指根據該等結晶之製造、晶化、保存等之條件及/或狀態(再者，本狀態亦包括製劑化而成之狀態)晶型發生各種變化之情形時之各階段下之晶型及/或其整體。

【0048】

於本發明之治療劑等中，奈他地爾或其鹽亦可採用水合物或溶劑合物之形態。作為奈他地爾之鹽及水合物，最佳為奈他地爾二甲磺酸鹽(CAS登錄編號：1422144-42-0)。於本發明之治療劑等中，亦將奈他地爾或其鹽、或者該等之水合物或溶劑合物簡稱為「奈他地爾」。

【0049】

於本發明之治療劑等中，奈他地爾或其鹽之含量並無特別限制，又，亦取決於投予形態，於點眼劑之情形時，奈他地爾或其鹽之含量之下限較佳為0.001%(w/v)，更佳為0.003%(w/v)，進而較佳為0.005%(w/v)，尤佳為0.01%(w/v)。又，上述含量之上限較佳為0.2%(w/v)，更佳為0.1%(w/v)，進而較佳為0.06%(w/v)，尤佳為0.04%(w/v)。更詳細而言，上述含量可為組合上述下限及上限之任一者而成之範圍，較佳為0.001~0.2%(w/v)，更佳為0.003~0.1%(w/v)，進而較佳為0.005~0.06%(w/v)，尤佳為0.01~0.04%(w/v)，最佳為0.02%(w/v)。

【0050】

再者，該等奈他地爾或其鹽之含量於奈他地爾或其鹽為鹽、水合物或溶劑合物之形態之情形時，可為以奈他地爾或其鹽之游離體、鹽、水合物及溶劑合物之任一者為基準所計算出者。

【0051】

於本發明之治療劑等中，除了賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑以外，亦可進而與一種或複數種其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥組合使用。其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥只要為具有眼壓下降作用而對青光眼治療有用者即可，可列舉：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、前列腺素類等。

【0052】

作為非選擇性交感神經促效劑之具體例，可列舉地匹福林，作為α_2受體促效劑之具體例，可列舉溴莫尼定、阿可樂定(Apraclonidine)，作為α_1受體阻斷劑之具體例，可列舉布那唑吩，作為β受體阻斷劑之具體例，可列舉噻嗎洛爾、苯呋洛爾、卡替洛爾、尼普地洛爾、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，可列舉匹魯卡品，作為碳酸酐酶抑制劑之具體例，可列舉多佐胺、布林唑胺(Brinzolamide)、乙醯唑胺，作為前列腺素類之具體例，可列舉異丙烏諾前列酮、拉坦前列素、曲伏前列素、貝美前列素。該等亦包括作為醫藥所容許之鹽之形態。作為鹽之具體例，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；或者三乙基胺鹽或胍鹽等有機胺鹽等。

【0053】

進而，其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥亦可採用水合物或溶劑合物之形態。

【0054】

於本發明之治療劑等中，於與其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥組合使用之情形時，其含量並無特別限制，亦取決於所含有之預防或治療藥之種類或投予形態，於點眼劑之情形時之較佳之含量如以下所述。

【0055】

非選擇性交感神經促效劑之含量根據藥物之種類而有所不同，於地匹福林之情形時，較佳為0.001~3%(w/v)，更佳為0.04~0.1%(w/v)，尤佳為0.04%(w/v)或0.1%(w/v)。

【0056】

α_2受體促效劑之含量根據藥物之種類而有所不同，於溴莫尼定之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為0.1~0.5%(w/v)，尤佳為0.1%(w/v)、0.15%(w/v)、0.2%(w/v)或0.5%(w/v)。又，於阿可樂定之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為0.5~1%(w/v)，尤佳為0.5%(w/v)。

【0057】

α_1受體阻斷劑之含量根據藥物之種類而有所不同，於布那唑吡之情形時，較佳為0.001~0.3%(w/v)，更佳為0.003~0.03%(w/v)，尤佳為0.01%(w/v)。

【0058】

β受體阻斷劑之含量根據藥物之種類而有所不同，於噻嗎洛爾之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為0.1~0.5%(w/v)，尤佳為0.1%(w/v)、0.25%(w/v)或0.5%(w/v)。又，於苯呋洛爾之情形時，較佳為

0.01~5%(w/v)，更佳為0.25~1%(w/v)，尤佳為0.25%(w/v)、0.5%(w/v)或1%(w/v)。於卡替洛爾之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為1~2%(w/v)，尤佳為1%(w/v)或2%(w/v)。於尼普地洛爾之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，尤佳為0.25%(w/v)。於倍他洛爾之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為0.25~0.5%(w/v)，尤佳為0.25%(w/v)或0.5%(w/v)。於左旋布諾洛爾之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為0.25~0.5%(w/v)，尤佳為0.25%(w/v)或0.5%(w/v)。於美替洛爾之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，尤佳為0.3%(w/v)。

【0059】

副交感神經促效劑之含量根據藥物之種類而有所不同，於匹魯卡品之情形時，較佳為0.01~20%(w/v)，更佳為0.1~5%(w/v)，尤佳為0.5%(w/v)、1%(w/v)、2%(w/v)、3%(w/v)或4%(w/v)。

【0060】

碳酸酐酶抑制劑之含量根據藥物之種類而有所不同，於多佐胺之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為0.5~2%(w/v)，尤佳為0.5%(w/v)、1%(w/v)或2%(w/v)。又，於布林唑胺之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為0.1~2%(w/v)，尤佳為1%(w/v)。又，於乙醯唑胺之情形時，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為1~5%(w/v)。再者，於經口投予乙醯唑胺之情形時，可使用250~1000 mg作為1天量。

【0061】

前列腺素類之含量根據藥物之種類而有所不同，於拉坦前列素之情形時，較佳為0.0001~5%(w/v)，更佳為0.0005~1%(w/v)，進而較佳為0.001~0.1%(w/v)，尤佳為0.005%(w/v)。於異丙烏諾前列酮之情形時，

較佳為0.001~5%(w/v)，更佳為0.01~1%(w/v)，進而較佳為0.12~0.15%(w/v)，尤佳為0.12%(w/v)或0.15%(w/v)。於貝美前列素之情形時，較佳為0.0001~5%(w/v)，更佳為0.001~1%(w/v)，進而較佳為0.01~0.03%(w/v)，尤佳為0.01%(w/v)或0.03%(w/v)。於曲伏前列素之情形時，較佳為0.0001~5%(w/v)，更佳為0.001~1%(w/v)，尤佳為0.004%(w/v)。

【0062】

再者，該等其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥之含量於其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥為鹽、水合物或溶劑合物之形態之情形時，可為以其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥之游離體、鹽、水合物及溶劑合物之任一者為基準所計算出者。

【0063】

於本發明之治療劑等中，亦可將一種或複數種其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥代替Rho激酶抑制劑而與賽佩普斯特組合使用。作為其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥，只要為具有眼壓下降作用或神經保護作用等而對青光眼治療有用者即可，可列舉：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、副交感神經促效劑、碳酸酐酶抑制劑、前列腺素類、NMDA(N-methyl-D-aspartic acid，N-甲基-D-天冬胺酸)拮抗劑等，該等之具體例或其含量係依照上述。作為更具體之組合之例，可列舉：賽佩普斯特與地匹福林之組合、賽佩普斯特與溴莫尼定之組合、賽佩普斯特與阿可樂定之組合、賽佩普斯特與布那唑啉之組合、賽佩普斯特與匹魯卡品之組合、賽佩普斯特與碳醯膽鹼(Carbachol)之組合、賽佩普斯特與地美卡林(Demecarium)之組合、賽佩普斯特與膽鹼硫磷酯

(Echothiophate)之組合、賽佩普斯特與溴化地斯的明(Distigmine Bromide)之組合、賽佩普斯特與多佐胺之組合、賽佩普斯特與布林唑胺之組合、賽佩普斯特與乙醯唑胺之組合、賽佩普斯特與二氯苯磺胺之組合、賽佩普斯特與甲醋唑胺(Methazolamide)之組合、賽佩普斯特與異丙烏諾前列酮之組合、賽佩普斯特與拉坦前列素之組合、賽佩普斯特與曲伏前列素之組合、賽佩普斯特與貝美前列素之組合。

【0064】

本發明之治療劑等之特徵在於：藉由將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑組合投予，而預防或治療青光眼或高眼壓症。作為本發明之治療劑等中之青光眼，可例示：原發性隅角開放性青光眼、續發性隅角開放性青光眼、正常眼壓性青光眼、房水分泌過多性青光眼、原發性隅角閉鎖性青光眼、續發性隅角閉鎖性青光眼、高突虹膜性青光眼、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、晶狀體之囊膜性青光眼、高突虹膜症候(plateau iris syndrome)等。

【0065】

於本發明之治療劑等中，作為投予形態，可將含有賽佩普斯特之製劑與含有Rho激酶抑制劑之另一製劑投予(併用投予)，又，亦可以含有賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑之一種製劑(調配劑)投予。又，於除了賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑以外，進而組合一種或複數種其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥使用之情形時，可將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑、其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥併用投予，亦可將調配該等中任意成分而成之調配劑與其餘成分併用投予，亦可製成調配全部成分而成之調配劑。

【0066】

本發明之治療劑等可經口投予，亦可非經口投予，該等之製劑化無需特別之技術，可使用通用之技術進行製劑化。作為投予劑型，可列舉：點眼劑、眼軟膏、注射劑、錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑等，較佳為點眼劑或眼軟膏。

【0067】

於將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑、其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥分別進行製劑化之情形時，可分別依照公知之方法製備製劑。作為Rho激酶抑制劑或者其他青光眼或高眼壓症之預防或治療藥之製劑，亦可使用已有市售之雷帕地爾、奈他地爾、地匹福林、溴莫尼定、阿可樂定、布那唑吩、噻嗎洛爾、苯呋洛爾、卡替洛爾、尼普地洛爾、倍他洛爾、左旋布諾洛爾、美替洛爾、匹魯卡品、多佐胺、布林唑胺、乙醯唑胺、異丙烏諾前列酮、拉坦前列素、曲伏前列素、貝美前列素、COSOPT(註冊商標)調配點眼液、XALACOM(註冊商標)調配點眼液、DUOTRAV(註冊商標)調配點眼液等製劑或依照其者。

【0068】

又，於製備調配各成分而成之一種製劑之情形時，亦可依照公知之方法製備。

【0069】

於製成點眼劑之情形時，於向純化水、緩衝液等中添加賽佩普斯特或Rho激酶抑制劑並攪拌後，利用pH值調整劑調整pH值，藉此可製備所需之點眼劑。又，可視需要使用點眼劑所通用之添加劑，作為添加劑，可列舉：等張劑、緩衝劑、界面活性劑、穩定劑、防腐劑、助溶劑等。

【0070】

點眼劑之pH值只要處於眼科製劑容許之範圍內即可，較佳為pH值為4~8之範圍，更佳為pH值為5~7之範圍。

【0071】

於製成眼軟膏之情形時，可使用通用之基劑製備，作為基劑，可列舉白凡士林、液態石蠟等。

【0072】

於製成錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑等經口劑之情形時，可視需要添加增量劑、潤滑劑、結合劑、崩解劑、包衣劑、皮膜劑等進行製備。作為增量劑，可列舉：乳糖、結晶纖維素、澱粉、植物油等，作為潤滑劑，可列舉：硬脂酸鎂、滑石等，作為結合劑，可列舉：羥丙基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮等，作為崩解劑，可列舉：羧甲基纖維素鈣、低取代羥丙基甲基纖維素等，作為包衣劑，可列舉：羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、矽樹脂等，作為皮膜劑，可列舉：明膠皮膜等。

【0073】

本發明之治療劑等之投予方法可根據劑型、應投予之患者之症狀之輕重、年齡、體重、投予路徑、醫生之判斷等適當變化，於含有賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑之調配劑之情形時，可每天投予1~5次，較佳為每天投予1次或2次，最佳為每天投予1次。於將含有賽佩普斯特之製劑與含有Rho激酶抑制劑之製劑併用投予之情形時，可將各製劑每天於不同之時間或同時投予1~3次，較佳為每天投予1次或2次，最佳為每天投予1次。再者，於併用投予中，於在不同之時間投予製劑之情形時，投予製劑之順序並無限制，投予一製劑後，於12小時以內、較佳為6小時以內、更佳為1

小時以內、進而較佳為30分鐘以內、尤佳為5分鐘以內、最佳為迅速投予其他製劑即可。於上述投予方法中，於點眼投予之情形時，較佳為每次投予1~3滴，更佳為每次投予1或2滴，最佳為每次投予1滴。

【0074】

上述本發明之治療劑等之詳細之說明亦適用於本發明之一種青光眼或高眼壓症之預防或治療劑，其係含有賽佩普斯特者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。上述本發明之治療劑等之詳細之說明亦適用於本發明之一種眼壓下降劑，其特徵在於：其係將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑組合而成。上述本發明之治療劑等之詳細之說明亦適用於本發明之一種眼壓下降劑，其係含有賽佩普斯特者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

【0075】

又，上述本發明之治療劑等之詳細之說明亦適用於本發明之以下所示之態樣。

【0076】

本發明之一態樣係一種青光眼或高眼壓症之預防或治療用組合物，其係含有賽佩普斯特者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑組合投予。

【0077】

本發明之一態樣係一種青光眼或高眼壓症之預防或治療方法，其包括將治療有效量之賽佩普斯特及治療有效量之Rho激酶抑制劑投予至必需其等之對象。

【0078】

本發明之一態樣係一種賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合之用途，

其係用以製造用於青光眼或高眼壓症之預防或治療之醫藥。

【0079】

本發明之一態樣係一種賽佩普斯特之用途，其係用以製造用於青光眼或高眼壓症之預防或治療之醫藥，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

【0080】

本發明之一態樣係一種賽佩普斯特，其係用於青光眼或高眼壓症之預防或治療中者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

【0081】

本發明之一態樣係一種賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合，其係用於青光眼或高眼壓症之預防或治療中。

【0082】

本發明之一態樣係一種眼壓下降用組合物，其係含有賽佩普斯特者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑組合投予。

【0083】

本發明之一態樣係一種眼壓下降方法，其包括將治療有效量之賽佩普斯特及治療有效量之Rho激酶抑制劑投予至必需其等之對象。

【0084】

本發明之一態樣係一種賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合之用途，其係用以製造用於眼壓下降之醫藥。

【0085】

本發明之一態樣係一種賽佩普斯特之用途，其係用以製造用於眼壓下降之醫藥，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

【0086】

本發明之一態樣係一種賽佩普斯特，其係用於眼壓下降中者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

【0087】

本發明之一態樣係一種賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合，其係用於眼壓下降中者。

[實施例]

【0088】

以下示出藥理試驗之結果，該等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。

【0089】

[藥理試驗]

[實施例1]

為了調查賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合之有用性，而研究對實驗動物(正常眼壓猴)併用投予賽佩普斯特與作為Rho激酶抑制劑之雷帕地爾時之眼壓下降效果。

【0090】

(受驗化合物溶液之製備)

(1)賽佩普斯特溶液之製備

將賽佩普斯特溶解於含有助溶劑之純化水中後，使用通用之方法製備所需之濃度之賽佩普斯特溶液。

【0091】

(2)雷帕地爾溶液之製備

直接使用市售之雷帕地爾點眼液(興和股份有限公司，GLANATEC(註冊商標)點眼液0.4%)。

【0092】

(試驗方法)

研究併用投予賽佩普斯特與雷帕地爾時之眼壓下降效果。作為比較對象，亦對單獨投予賽佩普斯特或單獨投予雷帕地爾時之眼壓下降效果進行研究。於對照中投予賽佩普斯特溶液之基劑及生理鹽水。

【0093】

(試驗所使用之藥劑及動物)

賽佩普斯特溶液：0.0003%(w/v)賽佩普斯特溶液(點眼量：20 μL/eye)

雷帕地爾溶液：0.4%(w/v)雷帕地爾溶液(商品名：GLANATEC(註冊商標)點眼液0.4%，點眼量：20 μL/eye)

實驗動物：食蟹猴(性別：雄性，一組8隻)

【0094】

(投予方法及測定方法)

[1]賽佩普斯特與雷帕地爾之併用投予

(1)對實驗動物之單隻眼滴一滴0.4%鹽酸奧布卡因點眼液(商品名：配樂視(Benoxil)(註冊商標)點眼液0.4%)，進行局部麻醉。

【0095】

(2)於即將投予受驗化合物溶液前測定眼壓，作為投予前之眼壓值(0小時)。

【0096】

(3)對實驗動物之單隻眼點眼投予賽佩普斯特溶液(對側眼不進行處理)。間隔少許時間(約5分鐘後)，將雷帕地爾溶液點眼投予至同一隻眼。

【0097】

(4)於點眼投予賽佩普斯特溶液2、4、6、8及24小時後對眼壓測定眼各點眼投予一滴0.4%鹽酸奧布卡因點眼液進行局部麻醉後，測定眼壓。又，眼壓係各測定3次，算出其等之平均值。眼壓變化值(mmHg)係算出各測定時點中與投予前之眼壓值之差。

【0098】

[2]賽佩普斯特之單獨投予

將雷帕地爾溶液代替為生理鹽水，除此以外，藉由與上述併用投予試驗相同之方法進行試驗。

【0099】

[3]雷帕地爾之單獨投予

將賽佩普斯特溶液代替為賽佩普斯特溶液之基劑，除此以外，藉由與上述併用投予試驗相同之方法進行試驗。

【0100】

[4]對照

將賽佩普斯特溶液代替為賽佩普斯特溶液之基劑，將雷帕地爾溶液代替為生理鹽水，除此以外，藉由與上述併用投予試驗相同之方法進行試驗。

【0101】

(結果)

將各投予組之眼壓下降幅度之經時變化示於圖1及表1。關於眼壓值

之變化量，各組均以8隻之平均值±SEM表示各個體之各測定時點中與投予前之值(0小時)之差。對照組與賽佩普斯特組、雷帕地爾組、或賽佩普斯特/雷帕地爾併用組之比較、及賽佩普斯特/雷帕地爾併用組與賽佩普斯特組或雷帕地爾組之比較係於實施Bartlett檢定後，於分散均勻之情形時使用Dunnett檢定，於分散不均勻之情形時使用Steel檢定。相對於對照組之顯著水準於Dunnett檢定中以##：$p<0.01$表示，於Steel檢定中以*：$p<0.05$、**：$p<0.01$表示。相對於賽佩普斯特/雷帕地爾併用組之顯著水準於Dunnett檢定中以†：$p<0.05$、††：$p<0.01$表示，於Steel檢定中以$$：$p<0.01$表示。

【0102】

[表1]

點眼後時間	2	4	6	8	24
對照	0.0	-0.2	-0.2	-0.1	0.0
賽佩普斯特	-0.1	-0.9	-1.8	-1.9	-0.6
雷帕地爾	-2.4	-1.8	-1.6	-1.5	-0.4
賽佩普斯特/雷帕地爾併用	-3.0	-3.5	-3.4	-3.8	-0.7

【0103】

根據圖1及表1可明確，賽佩普斯特與雷帕地爾之併用投予組與藥劑單獨投予組、即賽佩普斯特投予組及雷帕地爾投予組相比，表現出優異之眼壓下降作用及該作用之持續效果。尤其是於投予後2、4及8小時，賽佩普斯特與雷帕地爾之併用投予組之眼壓值之變化量大於賽佩普斯特投予組及雷帕地爾投予組之眼壓值之變化量之和，確認到眼壓下降作用之協同性效果。

【0104】

根據以上可知，藉由將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑加以組合，可獲得更強力之眼壓下降作用及該作用之持續效果。

【0105】

[實施例2]

為了調查賽佩普斯特及Rho激酶抑制劑之組合之有用性，而研究對實驗動物(正常眼壓猴)併用投予賽佩普斯特與作為Rho激酶抑制劑之奈他地爾時之眼壓下降效果。

【0106】

(受驗化合物溶液之製備)

(1)賽佩普斯特溶液之製備

將賽佩普斯特溶解於含有助溶劑之純化水中後，使用通用之方法製備所需之濃度之賽佩普斯特溶液。

【0107】

(2)奈他地爾溶液之製備

將奈他地爾之二甲磺酸鹽溶解於含有助溶劑之生理鹽水中後，使用通用之方法製備所需之濃度之奈他地爾溶液。

【0108】

(試驗方法)

研究併用投予賽佩普斯特與奈他地爾時之眼壓下降效果。作為比較對象，亦對單獨投予賽佩普斯特或單獨投予奈他地爾時之眼壓下降效果進行研究。於對照中投予賽佩普斯特溶液之基劑及奈他地爾溶液之基劑。

【0109】

(試驗所使用之藥劑及動物)

賽佩普斯特溶液：0.0003%(w/v)賽佩普斯特溶液(點眼量：20 μL/eye)

奈他地爾溶液：0.01%(w/v)奈他地爾溶液(點眼量：20 μL/eye)

實驗動物：食蟹猴(性別：雄性，一組8隻)

【0110】

(投予方法及測定方法)

[1]賽佩普斯特與奈他地爾之併用投予

(1)對實驗動物之單隻眼滴一滴0.4%鹽酸奧布卡因點眼液(商品名：配樂視(註冊商標)點眼液0.4%)，進行局部麻醉。

【0111】

(2)於即將投予受驗化合物溶液前測定眼壓，作為投予前之眼壓值(0小時)。

【0112】

(3)對實驗動物之單隻眼點眼投予賽佩普斯特溶液(對側眼不進行處理)。間隔少許時間(約5分鐘後)，將奈他地爾溶液點眼投予至同一隻眼。

【0113】

(4)於點眼投予賽佩普斯特溶液2、4、6、8及24小時後對眼壓測定眼各點眼投予一滴0.4%鹽酸奧布卡因點眼液進行局部麻醉後，測定眼壓。又，眼壓係各測定3次，算出其等之平均值。眼壓變化值(mmHg)係算出各測定時點中與投予前之眼壓值之差。

【0114】

[2]賽佩普斯特之單獨投予

將奈他地爾溶液代替為奈他地爾溶液之基劑，除此以外，藉由與上述併用投予試驗相同之方法進行試驗。

【0115】

[3]奈他地爾之單獨投予

將賽佩普斯特溶液代替為賽佩普斯特溶液之基劑，除此以外，藉由與上述併用投予試驗相同之方法進行試驗。

【0116】

[4]對照

將賽佩普斯特溶液代替為賽佩普斯特溶液之基劑，將奈他地爾溶液代替為奈他地爾溶液之基劑，除此以外，藉由與上述併用投予試驗相同之方法進行試驗。

【0117】

(結果)

將各投予組之眼壓下降幅度之經時變化示於圖2及表2。關於眼壓值之變化量，各組均以8隻之平均值±SEM表示各個體之各測定時點中與投予前之值(0小時)之差。對照組與賽佩普斯特組、奈他地爾組、或賽佩普斯特/奈他地爾併用組之比較、及賽佩普斯特/奈他地爾併用組與賽佩普斯特組或奈他地爾組之比較係於實施Bartlett檢定後，於分散均勻之情形時使用Dunnett檢定，於分散不均勻之情形時使用Steel檢定。相對於對照組之顯著水準於Steel檢定中以*：$p<0.05$、**：$p<0.01$表示，於Dunnett檢定中以#：$p<0.05$、###：$p<0.001$表示。相對於賽佩普斯特/奈他地爾併用組之顯著水準於Dunnett檢定中以†：$p<0.05$表示。

【0118】

[表2]

點眼後時間	2	4	6	8	24
對照	0.2	0.0	-0.1	-0.3	0.0
賽佩普斯特	-0.2	-1.6	-2.2	-2.0	-1.1
奈他地爾	-0.4	-2.2	-2.1	-2.3	-0.6
賽佩普斯特/奈他地爾併用	-0.3	-3.0	-3.2	-3.9	-1.1

【0119】

根據圖2及表2可明確，賽佩普斯特與奈他地爾之併用投予組與藥劑單獨投予組、即賽佩普斯特投予組及奈他地爾投予組相比，表現出優異之眼壓下降作用及該作用之持續效果。

【0120】

根據以上可知，藉由將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑加以組合，可獲得更強力之眼壓下降作用及該作用之持續效果。

[產業上之可利用性]

【0121】

藉由將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑加以組合並對眼投予，眼壓下降作用增強。因此，本發明作為青光眼或高眼壓症之預防或治療劑而有用。

201927298

【發明摘要】

【中文發明名稱】

賽佩普斯特(Sepetaprost)及Rho激酶抑制劑之組合醫藥

【中文】

本發明之目的在於發現作為青光眼或高眼壓症之預防或治療劑有用之青光眼或高眼壓症之預防或治療藥之組合。

本發明藉由將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑加以組合，與單獨使用各藥劑時相比，眼壓下降作用增強。作為投予之形態，可併用投予，亦可以調配劑之形式投予。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種青光眼或高眼壓症之預防或治療劑，其特徵在於：其係將賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑組合投予。

【第2項】

如請求項1之預防或治療劑，其係含有賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑之調配劑。

【第3項】

如請求項1之預防或治療劑，其中賽佩普斯特與Rho激酶抑制劑係於不同之時間投予或同時投予。

【第4項】

一種青光眼或高眼壓症之預防或治療劑，其係含有賽佩普斯特者，其特徵在於：其係與Rho激酶抑制劑併用。

【第5項】

如請求項4之預防或治療劑，其係與Rho激酶抑制劑於不同之時間投予或同時投予。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之預防或治療劑，其中Rho激酶抑制劑係選自由雷帕地爾、奈他地爾及該等之鹽所組成之群中之至少1種。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之預防或治療劑，其中Rho激酶抑制劑為雷帕地爾一鹽酸鹽二水合物。

【第8項】

如請求項1至6中任一項之預防或治療劑，其中Rho激酶抑制劑為奈他地爾之二甲磺酸鹽或二鹽酸鹽。