

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880003451.3

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

[43] 公开日 2009年12月2日

[11] 公开号 CN 101594884A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

[22] 申请日 2008.1.30

[21] 申请号 200880003451.3

[30] 优先权

[32] 2007. 1. 31 [33] JP [31] 021852/2007

[86] 国际申请 PCT/JP2008/051338 2008. 1. 30

[87] 国际公布 WO2008/093691 日 2008. 8. 7

[85] 进入国家阶段日期 2009. 7. 29

[71] 申请人 株式会社三和化学研究所

地址 日本爱知县

[72] 发明人 钟金淑子 钟森文 日比千寻

[74] 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

代理人 龙 淳

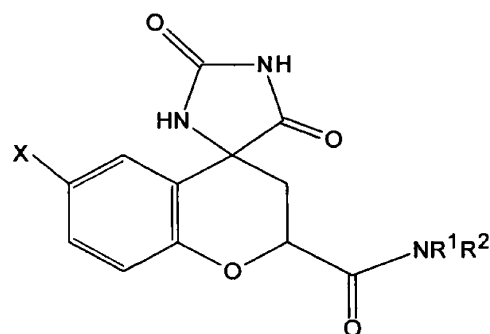
权利要求书 3 页 说明书 9 页 附图 2 页

[54] 发明名称

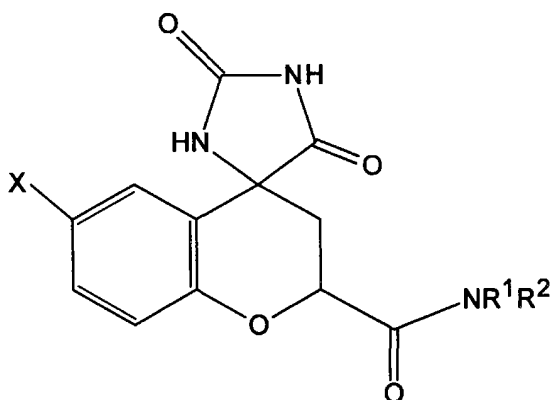
视网膜神经或视神经的保护剂

[57] 摘要

本发明的课题在于提供一种与现有的治疗药不同的机制显示有效性、能够长期服用的视网膜神经或视神经的保护剂。本发明的视网膜神经或视神经的保护剂将具有醛糖还原酶抑制作用的化合物例如上述通式所示的化合物作为有效成分。作为化合物，优选(2S, 4S)-6-氟-2', 5'-二氧代螺[色满-4, 4'-咪唑烷]-2-甲酰胺。式中，X表示卤素原子或氢原子；R¹、R²分别独立地表示氢原子或可以具有取代基的C1~6烷基，或者表示R¹、R²以及与R¹、R²连接的氮原子一起、或者再与其它的氮原子或氧原子一起形成的5~6元的杂环。



1. 一种视网膜神经或视神经的保护剂，其特征在于：
将具有醛糖还原酶抑制作用的化合物作为有效成分。
2. 如权利要求 1 所述的视网膜神经或视神经的保护剂，其特征在于：其是视功能降低或者恶化的预防或治疗剂。
3. 如权利要求 2 所述的视网膜神经或视神经的保护剂，其特征在于：所述视功能降低或者恶化起因于青光眼、黄斑病变、葡萄膜炎或眼血管阻塞导致的视网膜缺血或视网膜缺血再灌注损伤。
4. 如权利要求 3 所述的视网膜神经或视神经的保护剂，其特征在于：所述视网膜缺血再灌注损伤是对增龄性黄斑变性、糖尿病黄斑病变、糖尿病视网膜病变、BRVO（视网膜分支静脉阻塞）或 CRVO（视网膜中央静脉阻塞）进行光凝固术、玻璃体手术或药物治疗后引起的症状，对原发性开角型青光眼或正常眼压青光眼进行药物治疗或激光小梁成形术后引起的症状，对原发性闭角型青光眼进行药物治疗、激光虹膜切开术或手术虹膜切除术之后引起的症状，或者对难治性视神经病变进行血栓溶解疗法之后引起的症状。
5. 如权利要求 1~4 中任一项所述的视网膜神经或视神经的保护剂，其特征在于：具有醛糖还原酶抑制作用的化合物为下述通式表示的化合物，



式中，X 表示卤素原子或氢原子；R¹、R² 分别独立地表示氢原子或可以具有取代基的 C1~6 烷基，或者表示 R¹、R² 以及与 R¹、R² 连接的氮原子一起、或者再与其它的氮原子或氧原子一起形成的 5~6 元的杂环。

6. 如权利要求 5 所述的视网膜神经或视神经的保护剂，其特征在于：所述通式所表示的化合物是(2S,4S)-6-氟-2',5'-二氧代螺[色满-4,4'-咪唑烷]-2-甲酰胺（非达司他）。

7. 如权利要求 1~4 中任一项所述的视网膜神经或视神经的保护剂，其特征在于：具有醛糖还原酶抑制作用的化合物是选自雷尼司他（AS-3201）、ARI-809（CP-744809）、依帕司他、唑泊司他、折那司他、托瑞司他、咪瑞司他、泊那司他、Voglistat、TAT（WP-921）、M-160209、SG-210 和 NZ-314 中的化合物。

8. 具有醛糖还原酶抑制作用的化合物在制造视网膜神经或视神经的保护剂中的使用。

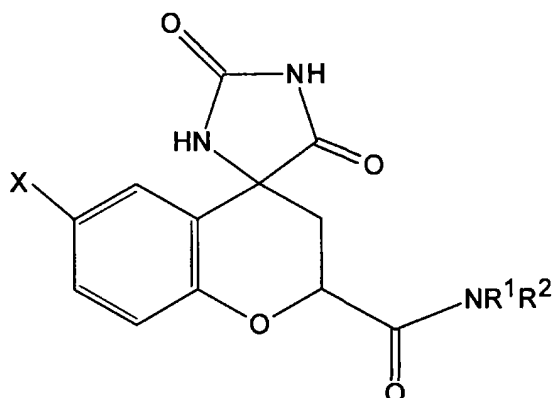
9. 如权利要求 8 所述的具有醛糖还原酶抑制作用的化合物的使用，其特征在于：所述视网膜神经或视神经的保护剂是视功能降低或者恶化的预防或治疗剂。

10. 如权利要求 9 所述的具有醛糖还原酶抑制作用的化合物的使用，其特征在于：所述视功能降低或者恶化起因于青光眼、黄斑病变、葡萄膜炎或眼血管阻塞导致的视网膜缺血或视网膜缺血再灌注损伤。

11. 如权利要求 10 所述的具有醛糖还原酶抑制作用的化合物的使用，其特征在于：所述视网膜缺血再灌注损伤是对增龄性黄斑变性、糖尿病黄斑病变、糖尿病视网膜病变、BRVO（视网膜分支静脉阻塞）或 CRVO（视网膜中央静脉阻塞）进行光凝固术、玻璃体手术或药物治疗后引起的症状，对原发性开角型青光眼或正常眼压青光眼进行药物治疗或激光小梁成形术后引起的症状，对原发性闭角型青光眼进行

药物治疗、激光虹膜切开术或手术虹膜切除术之后引起的症状，或者对难治性视神经病变进行血栓溶解疗法之后引起的症状。

12. 如权利要求 8~11 中任一项所述的具有醛糖还原酶抑制作用的化合物的使用，其特征在于：具有醛糖还原酶抑制作用的化合物为下述通式表示的化合物，



式中，X 表示卤素原子或氢原子；R¹、R² 分别独立地表示氢原子或可以具有取代基的 C1~6 烷基，或者表示 R¹、R² 以及与 R¹、R² 连接的氮原子一起、或者再与其它氮原子或氧原子一起形成的 5~6 元的杂环。

13. 如权利要求 12 所述的具有醛糖还原酶抑制作用的化合物的使用，其特征在于：所述通式所表示的化合物是(2S,4S)-6-氟-2',5'-二氧代螺[色满-4,4'-咪唑烷]-2-甲酰胺（非达司他）。

14. 如权利要求 8~11 中任一项所述的具有醛糖还原酶抑制作用的化合物的使用，其特征在于：具有醛糖还原酶抑制作用的化合物是选自雷尼司他（AS-3201）、ARI-809（CP-744809）、依帕司他、唑泊司他、折那司他、托瑞司他、咪瑞司他、泊那司他、Voglistat、TAT（WP-921）、M-160209、SG-210 和 NZ-314 中的化合物。

视网膜神经或视神经的保护剂

技术领域

本发明涉及将具有醛糖还原酶抑制作用的化合物作为有效成分的视网膜神经或视神经的保护剂。

背景技术

视网膜神经细胞死亡导致的种种视网膜变性疾病是主要的失明原因。即，视力低下、视野缺陷等视功能障碍是由持续或急性的高眼压、缺血、炎症等导致的视网膜神经或视神经发生变性、脱落引起的。另外，视网膜神经或视神经通常不能再生，因此重新获得失去的功能是极为困难的。

其中，原发性开角型青光眼在发达国家中是失明的主要原因，通过给药或者激光小梁成形术进行降低眼压的疗法。但是即使能够延缓青光眼的恶化，阻止其发展或者改善也仍然是困难的。特别是，急性原发性闭角型青光眼导致急剧并且高度的视功能障碍，失明的风险很高，虽然可以实行早期的眼压降低疗法，但是现在并没有取得令人满意的治疗成果。最近由于患病率高，正常眼压青光眼受到关注，其中通过眼压降低疗法是有效的，但是也不能阻止其恶化。青光眼的治疗处于这样的状态，因此希望能够获得除了针对其原因的眼压以外的新型药物疗法。

另外，社会老龄化导致的增龄性黄斑变性患者正在增多。对渗出型增龄性黄斑变性病变的治疗中，用激光破坏脉络膜新生血管，但是，这对黄斑中心部位不能适用，因此期望能够获得新型药物疗法。

另外，对视网膜分枝静脉阻塞（BRVO）、视网膜中央静脉阻塞（CRVO）、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑病变，可以使用光凝固疗法，但是新生血管的增殖受到抑制，相反地会引起视网膜的炎症和循环障碍，容易引起视力低下等问题。另外，对重症黄斑病变和重症增殖视网膜病变等实施玻璃体手术，会因为手术导致急剧的缺血再灌注

状态，视力不能恢复或者视力恢复非常缓慢，临床学家和患者都非常苦恼。因此，希望能够获得通过眼科手术疗法预防视功能恶化的新型药物疗法。

另一方面，本申请的提出公司发现了作为强的醛糖还原酶（AR）抑制剂的(2S,4S)-6-氟-2',5'-二氧代螺[色满-4,4'-咪唑烷]-2-甲酰胺（通用名：非达司他（Fidarestat））。该化合物作为即使长期服用也具有高的安全性的化合物被开发，现在作为糖尿病型神经障碍治疗药物正在进行临床试验。

对包括上述非达司他的乙内酰脲衍生物，在日本特开昭 61-200991 中记载了对糖尿病型视神经障碍的作用，在日本特开平 4-173791 中记载了对循环器官类疾病的作用，在日本特开平 6-135968 中记载了对衰老导致的各种疾病的作用，在日本特开平 7-242547 中记载了对单纯糖尿病型视网膜病变的作用，在日本特开平 8-231549 中记载了对糖尿病型角膜病变的作用，在 WO2005 / 072066 中记载了对糖尿病黄斑病变的作用，在 WO2005 / 079792 中记载了对重症糖尿病视网膜病变的作用，另外在 WO2006 / 090699 中记载了对缺血或缺血再灌注引起的心脏功能障碍或心肌障碍的作用。但是，对作为视网膜神经或视神经的保护剂的作用完全未知。并且，也没有对其他的醛糖还原酶抑制剂作为视网膜神经或视神经保护剂的作用的报告。

专利文献 1：日本特开昭 61-200991

专利文献 2：日本特开平 4-173791

专利文献 3：日本特开平 6-135968

专利文献 4：日本特开平 7-242547

专利文献 5：日本特开平 8-231549

专利文献 6：WO2005 / 072066

专利文献 7：WO2005 / 079792

专利文献 8：WO2006 / 090699

发明内容

如上所述，关于由视网膜缺血或缺血再灌注损伤引起的视功能障碍的预防或治疗剂，从临床实践方面考虑，希望能够获得有效性和安

全性高的治疗剂。尤其是，从内科疗法和眼科手术疗法的安全性方面出发，强烈希望获得能够长时间服用的安全性高的药物疗法。因此，本发明的目的在于提供一种能够长期服用的视网膜神经或视神经的保护剂。

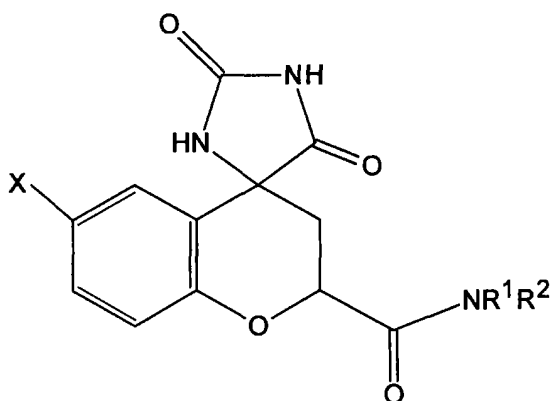
鉴于上述事实，本发明人等提出了称为对视网膜神经或视神经的神经保护剂的新概念药剂。这是与通过对青光眼的原因即眼压上升或眼内炎症的改善、次要地保护视网膜神经或视神经的现有药剂不同的作用机制的药剂。即，是对成为视网膜神经变性的原因的高眼压、炎症或血栓几乎没有影响的、保护视网膜神经或视神经的药剂。

在本发明中，制作小鼠急性眼动脉阻塞模型，即小鼠眼动脉阻塞模型，评价具有 AR 抑制作用的化合物对视网膜神经或视神经的神经保护效果。其结果表明，AR 基因缺陷或具有 AR 抑制作用的化合物的给药，对由小鼠眼动脉缺血再灌注引起的视网膜神经节细胞的脱落有效。即，本发明提供将具有醛糖还原酶（AR）抑制作用的化合物作为有效成分的视网膜神经或视神经的保护剂。

本发明的视网膜神经或视神经的保护剂，例如，能够作为视功能低下或者恶化的预防或治疗剂使用。这里，作为视功能低下或者恶化，可以列举起因于青光眼、黄斑病变、葡萄膜炎或眼血管阻塞引起的视网膜缺血或视网膜缺血再灌注损伤等的症状。

另外，作为上述视网膜缺血再灌注损伤，可以列举是对增龄性黄斑变性、糖尿病黄斑病变、糖尿病视网膜病变、BRVO（视网膜分支静脉阻塞）或 CRVO（视网膜中央静脉阻塞）进行光凝固术、玻璃体手术或药物疗法后引起的症状，对原发性开角型青光眼或正常眼压青光眼进行药物疗法或激光小梁成形术后引起的症状，对原发性闭角型青光眼进行药物疗法、激光虹膜切开术或手术虹膜切除术之后引起的症状，或者对难治性视神经病变进行血栓溶解疗法之后引起的症状。

作为具有 AR 抑制作用的化合物，可以列举下述通式所示的乙内酰脲衍生物。作为乙内酰脲衍生物，优选(2S,4S)-6-氟-2',5'-二氧代螺[色满-4,4'-咪唑烷]-2-甲酰胺（通用名：非达司他）。



(式中, X 表示卤素原子或氢原子; R^1 、 R^2 分别独立地表示氢原子或可以具有取代基的 C1~6 烷基, 或者表示 R^1 、 R^2 以及与 R^1 、 R^2 连接的氮原子一起、或者再与其它的氮原子或氧原子一起形成的 5~6 元的杂环。)

除此之外, 作为具有 AR 抑制作用的化合物, 还可以列举雷尼司他 (Ranirestat) (AS-3201)、ARI-809、依帕司他 (Epalrestat)、唑泊司他 (Zopolrestat)、折那司他 (Zenarestat)、托瑞司他 (Tolrestat)、咪瑞司他 (Imirestat)、泊那司他 (Ponalrestat)、Voglistat、TAT (WP-921)、M-160209、SG-210 和 NZ-314 等。

本发明的其他方面表现为, 具有醛糖还原酶抑制作用的化合物在制造视网膜神经或视神经的保护剂中的使用。对此, 与上述药剂的发明相同的几个下位概念的发明也成立。

发明的效果

本发明能够提供对视网膜缺血或视网膜缺血再灌注损伤引起的视功能障碍有效的视网膜神经或视神经的保护剂。本发明的视网膜神经或视神经的保护剂, 尤其是使用非达司他作为 AR 抑制剂时, 在低用量时显示优异的效果, 能够长期给药, 从安全性方面不存在问题。

附图说明

图 1 表示在小鼠眼动脉阻塞模型中, 非达司他对视网膜神经节细胞死亡的效果。

图 2 表示在小鼠眼动脉阻塞模型中, AR 基因缺陷小鼠对视网膜神经节细胞死亡的效果。

具体实施方式

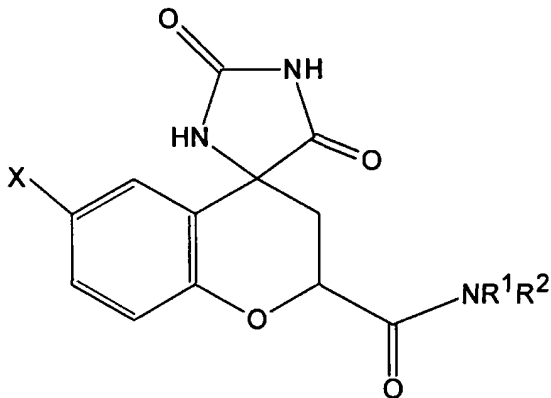
以下，对本发明进行详细的说明。

本发明提供将具有醛糖还原酶（AR）抑制作用的化合物作为有效成分的视网膜神经或视神经的保护剂。本发明的视网膜神经或视神经的保护剂例如具有视功能降低或者恶化的预防或治疗效果。

这里，视功能降低或者恶化是指视力降低或者视野缺陷等，可以例示起因于青光眼、黄斑病变、葡萄膜炎或眼血管阻塞导致的视网膜缺血或视网膜缺血再灌注损伤等。另外，作为青光眼，包括原发性开角型青光眼、原发性闭角型青光眼、急性闭角型青光眼、继发性青光眼（血管新生性青光眼、皮质类固醇性青光眼）和发育性青光眼等。作为黄斑病变，包括视网膜色素变性、伴随浮肿或新生血管的黄斑病变和增龄性黄斑变性等。作为葡萄膜炎，包括原因为白塞病（Behçet's disease）、原田病、结节病（Sarcoidosis）等以及原因不明的病变。作为眼血管阻塞，包括 BRVO（视网膜分支静脉阻塞）、CRVO（视网膜中央静脉阻塞）、CRAO（视网膜中央动脉阻塞）和难治性视神经病变（脑梗塞或短暂性脑缺血发作等的视神经营养血管的循环障碍导致的缺血性视神经病变）等。

另外，作为上述视网膜缺血再灌注损伤，可以列举对增龄性黄斑变性、糖尿病黄斑病变、糖尿病视网膜病变、BRVO（视网膜分支静脉阻塞）或 CRVO（视网膜中央静脉阻塞）进行光凝固术、玻璃体手术或者 VEGF 或类固醇等的药物治疗后引起的症状，对原发性开角型青光眼或正常眼压青光眼进行药物治疗或激光小梁成形术后引起的症状，对原发性闭角型青光眼进行药物治疗、激光虹膜切开术或手术虹膜切除术之后引起的症状，或者对难治性视神经病变进行血栓溶解疗法之后引起的症状。

作为具有 AR 抑制作用的化合物，例如可以列举下述通式所示的乙内酰胺衍生物。



(式中, X 表示卤素原子或氢原子; R^1 、 R^2 分别独立地表示氢原子或可以具有取代基的 C1~6 烷基, 或者表示 R^1 、 R^2 以及与 R^1 、 R^2 连接的氮原子一起、或者再与其它的氮原子或氧原子一起形成的 5~6 元的杂环。)

该乙内酰脲衍生物中, X 优选氟。 R^1 、 R^2 优选氢原子或可以具有取代基的 C1~3 的烷基。其中, 最优的化合物为(2S,4S)-6-氟-2',5'-二氧代螺[色满-4,4'-咪唑烷]-2-甲酰胺(通用名: 非达司他)。

作为具有 AR 抑制作用的化合物, 还可以列举雷尼司他(Ranirestat)(AS-3201)、ARI-809、依帕司他(Epalrestat)、唑泊司他(Zopolrestat)、折那司他(Zenarestat)、托瑞司他(Tolrestat)、咪瑞司他(Imirestat)、泊那司他(Ponalrestat)、Voglistat、TAT(WP-921)、M-160209、SG-210 和 NZ-314 等。

本发明的视网膜神经或视神经的保护剂, 根据选择的化合物不同, 可以通过通常的制剂技术, 例如作为片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、液剂或者糖浆制剂进行口服给药, 或者作为滴眼剂、注射剂或栓剂等进行非口服给药。关于制剂, 在作成固体制剂时, 制剂时可以使用药学上可接受的赋形剂, 例如淀粉、乳糖、精制白糖、葡萄糖、结晶纤维素、羧基纤维素、羧甲基纤维素、羧乙基纤维素、磷酸钙、硬脂酸镁、阿拉伯树胶等, 必要时可以配合润滑剂、结合剂、崩解剂、包覆剂、着色剂等。在为液体制剂时, 可以使用稳定剂、溶解助剂、悬浊剂、乳化剂、缓冲剂、保存剂等。

给药量根据选择的化合物、症状、年龄、给药方式以及剂型等不同, 通常对成人, 作为本发明化合物, 以 1 天 0.1~200mg 的范围内给药, 优选 1 天 1~100mg 分 1 次或数次连续数日给药。以上的说明, 特

别是使用非达司他作为 AR 抑制剂时最为优选。

实施例

1. 试验方法

实验中使用小鼠急性眼动脉梗塞模型，即小鼠眼动脉闭塞模型。作为实验 1，使用 8~10 周龄的 C57BL / 6N 系正常小鼠(野生型小鼠)，作为具有 AR 抑制作用的化合物，评价非达司他的治疗效果。这里，将小鼠分为只给药赋形剂的对照组和给药非达司他的非达司他给药组两组。另外，作为实验 2，使用 8~10 周龄的 C57BL / 6N 系正常小鼠(野生型小鼠：AR^{+/+}小鼠)和 AR 基因缺陷型小鼠 (AR^{-/-}小鼠)，研究 AR 的作用。这里将小鼠分成野生型小鼠组 (AR^{+/+}小鼠)和 AR 基因缺陷型小鼠组 (AR^{-/-}小鼠) 两组，没有药物给药组。

使用的小鼠(体重 24~28g)在气体麻醉下通过尼龙单丝腔内缝合法，从总颈动脉在中大脑动脉和前大脑动脉的分支点向右内颈动脉插入尼龙丝，在右眼实施视网膜缺血。缺血 2 小时后拔去尼龙丝，再灌注 22 小时。另一方面，以左眼作为正常对照眼进行评价。为了确认缺血或再灌注，在实验实施中，用激光多普勒血流仪对中大脑动脉的相对脑血流量 (rCBF) 进行监控，以 rCBF 降低 75%以上作为中大脑动脉缺血状态。药物给药在再灌注开始 15 分钟前通过强制胃内给药实施。实验结束后，将摘出眼在 4%多聚甲醛中 4℃固定一晚。通过对视网膜神经节细胞层进行苏木精伊红染色，观察存活的视网膜神经节细胞数(存活视网膜神经节细胞数)，进行计数。并且，将显示细胞核固缩的细胞作为非存活细胞，对各视网膜切片中视网膜神经节层全部细胞进行计数。另外，全部测定通过双盲法进行。

2. 结果

(1) 对视网膜神经节细胞的存活的病理发现

[实验 1]

对照组中，通过 2 小时的视网膜缺血后的 22 小时的缺血后再灌注，在视网膜缺血侧发现视网膜神经节细胞的死亡 (▼) (图 1: D2)。但是，在视网膜非缺血侧，没有发现视网膜神经节细胞的死亡 (图 1: D1)。另一方面，非达司他给药组中，视网膜缺血侧以及视网膜非缺血侧都没有发现视网膜神经节细胞的死亡 (图 1: D3、D4)。

[实验 2]

在视网膜缺血侧，野生型小鼠组中发现视网膜神经节细胞的死亡（图 2: A2），但是，在 AR 基因缺陷型小鼠组中没有发现（图 2: A4）。另一方面，在视网膜非缺血侧，两个小鼠组都没有发现视网膜神经节细胞的死亡（图 2: A1、A3）。

(2) 存活视网膜神经节细胞数

[实验 1]

结果如表 1 所示。对照组视网膜缺血侧的存活视网膜神经节细胞数，与视网膜非缺血侧相比有显著减少 ($P<0.001$)。另一方面，非达司他给药组中，视网膜缺血侧的存活视网膜神经节细胞数与对照组相比有显著增多 ($P<0.001$)。视网膜非缺血侧，非达司他给药组和对照组之间存活视网膜神经节细胞数没有差别。

[表 1]

非达司他对存活视网膜神经节细胞数的效果

	视网膜非缺血侧	视网膜缺血侧
对照组	24±1	4±1 ^{***}
非达司他给药组	23±1	21±1 ⁺⁺⁺

视网膜切片每 1 μ m 的存活视网膜神经节细胞数 平均±SEM

^{***} $P<0.001$: 对照组的视网膜缺血侧 vs 视网膜非缺血侧

⁺⁺⁺ $P<0.001$: 非达司他给药组的视网膜缺血侧 vs 对照组的视网膜缺血侧

[实验 2]

结果如表 2 所示。野生型小鼠组中视网膜缺血侧的存活视网膜神经节细胞数，与视网膜非缺血侧相比有显著减少 ($P<0.001$)。另一方面，AR 基因缺陷型小鼠组中，视网膜缺血侧的存活视网膜神经节细胞数与野生型小鼠相比有显著增多 ($P<0.01$)。视网膜非缺血侧，野生型小鼠组和 AR 基因缺陷型小鼠组之间存活视网膜神经节细胞数没有差别。

[表 2]

AR 基因缺陷型小鼠对存活视网膜神经节细胞数的效果

	视网膜非缺血侧	视网膜缺血侧
野生型小鼠	23±1	3±1 ^{***}
AR 基因缺陷型小鼠	21±3	18±2 ⁺⁺

视网膜切片每 1 μ m 的存活视网膜神经节细胞数 平均 \pm SEM

^{***} P<0.001: 野生型小鼠的视网膜缺血侧 vs 视网膜非缺血侧

⁺⁺ P<0.01: 野生型小鼠的视网膜缺血侧 vs AR 基因缺陷型小鼠的视网膜缺血侧

3. 讨论

视网膜神经节细胞发挥视网膜内的光接收和神经传递的重要作用，视网膜神经节细胞的变性以及脱落，会引起视力降低、视野缺损等视功能障碍。这里，使用小鼠急性眼动脉梗塞模型，即小鼠眼动脉阻塞模型，研究了非达司他以及 AR 基因缺陷对视网膜神经节细胞的效果。其结果显示，非达司他对视网膜缺血再灌注后发现的视网膜神经节细胞的死亡和存活的视网膜神经节细胞数的减少有显著的有效性。另外，其效果与 AR 基因缺陷产生的效果大致相同。

这些结果显示，非达司他等 AR 抑制剂对青光眼、黄斑病变、葡萄膜炎或眼血管阻塞等导致的慢性或急性的视网膜缺血或视网膜缺血再灌注损伤引起的视网膜神经和 / 或视神经细胞变性或细胞脱落，具有保护视网膜神经和 / 或视神经的作用。即，非达司他等 AR 抑制剂对视网膜神经和 / 或视神经的细胞变性或细胞脱落引起的视力低下或者视野缺陷等视功能降低或恶化，表现了具有预防或治疗效果的可能性。

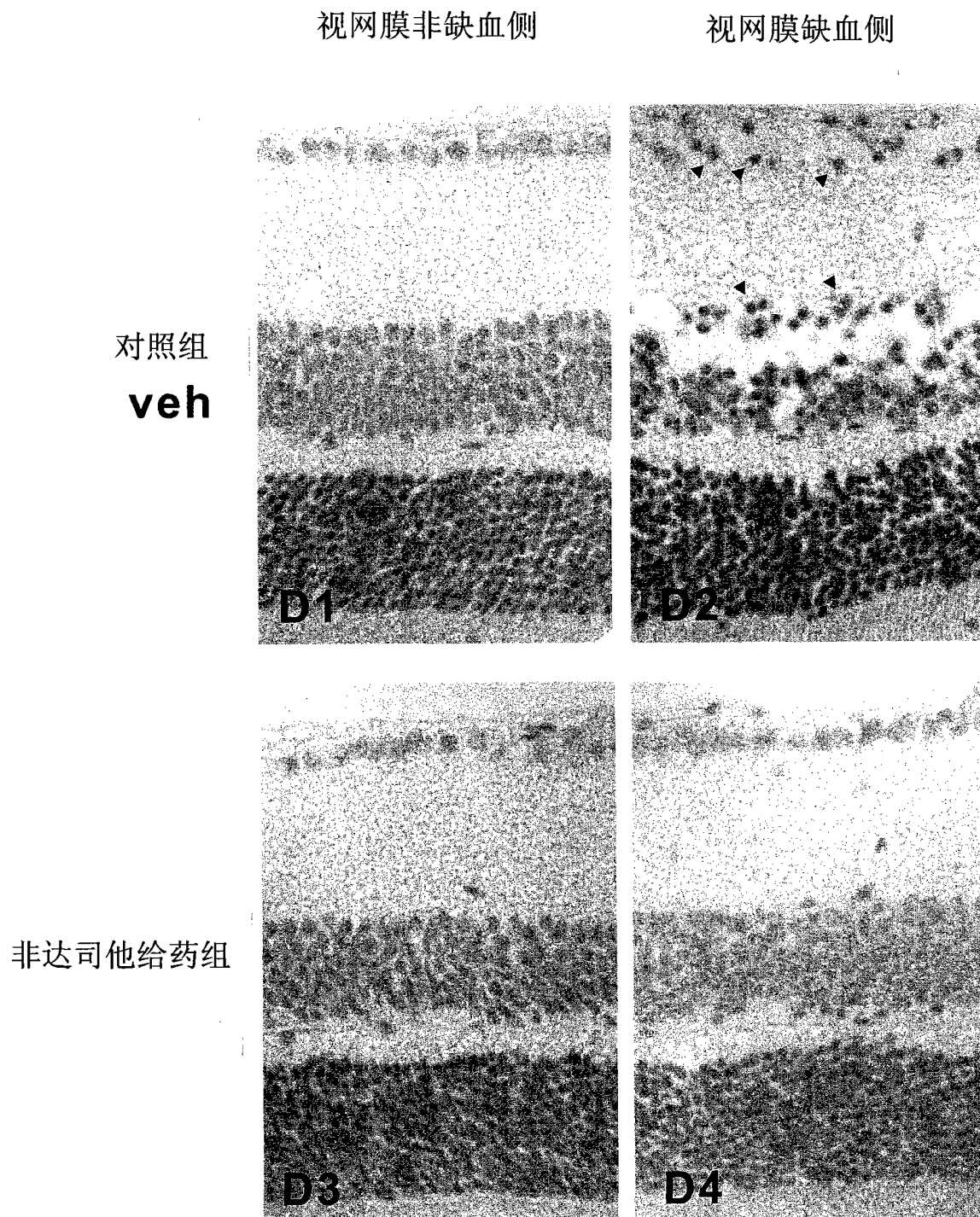


图 1

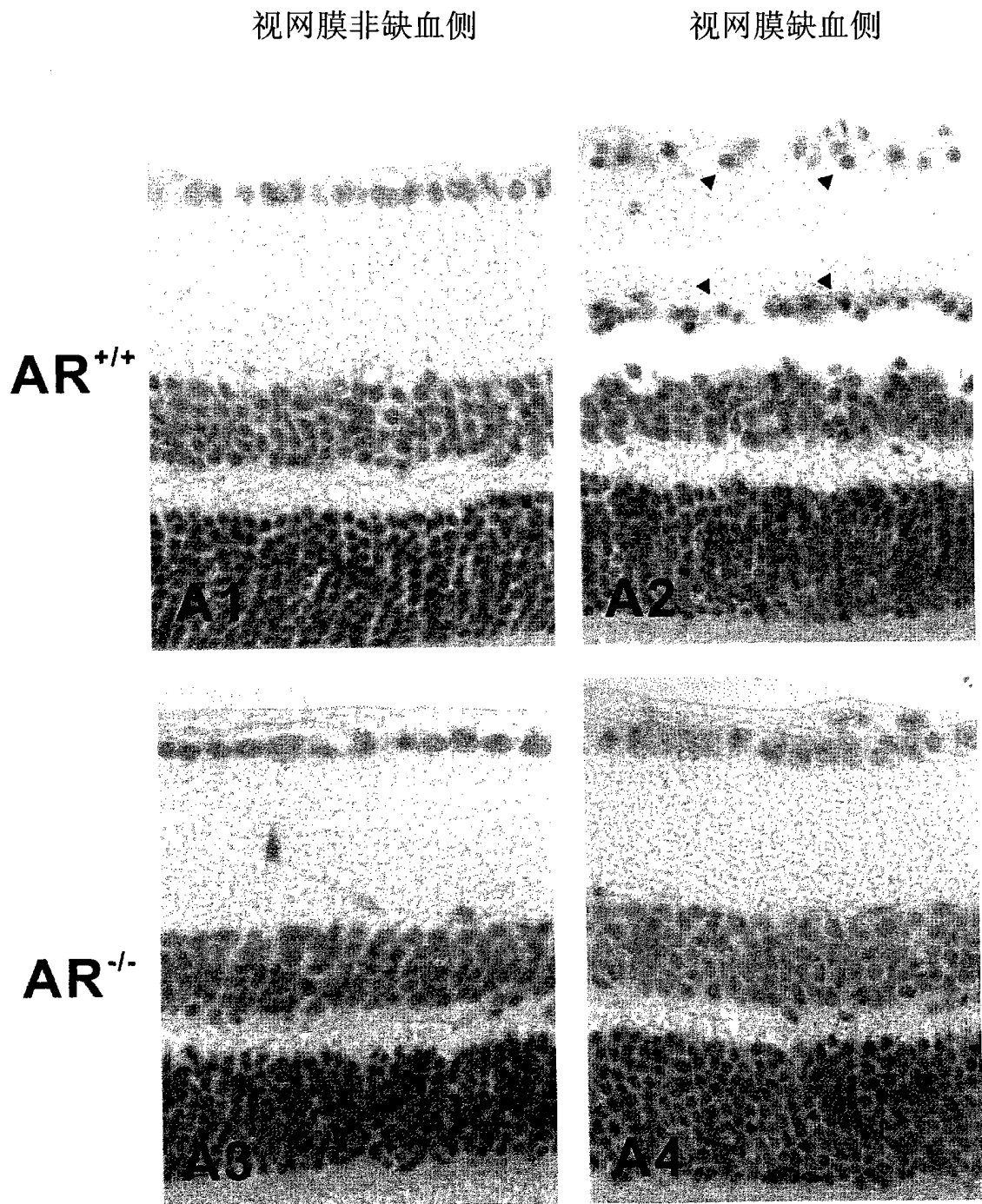


图 2