I377940

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：94137827

※ 申請日期：94.10.28　　※IPC 分類：A61K 31/415
A61P 29/02

一、發明名稱：（中文/英文）

JUN N-端激酶抑制劑用於治療青光眼性視網膜病與眼睛疾病之用途

USE OF INHIBITORS OF JUN N-TERMINAL KINASES FOR THE TREATMENT OF GLAUCOMATOUS RETINOPATHY AND OCULAR DISEASES

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

艾爾康股份有限公司/ALCON, INC.

代表人：（中文/英文）

史高尼德爾　馬汀/SCHNEIDER, MARTIN

巴斯勒　史帝芬/BASLER, STEFAN

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士胡南堡・保時 69 號・郵政信箱 62 號

P.O. Box 62, Bosch 69, CH-6331 Hunenberg, Switzerland

國　籍：（中文/英文）

瑞士/ Switzerland

三、發明人：（共 2 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 彭玉豪/ PANG, IOK-HOU
2. 克拉克　亞伯特 F./CLARK, ABBOT F.

國　籍：（中文/英文）

美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、2004, 10, 29、60/623, 755

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明一般地關於視神經保護的領域，且更特定地關於使用Jun N-端激酶(JNK)來治療青光眼性視網膜病變以及其他眼部疾病之用途。

【先前技術】

發明背景

許多眼睛中的病理變化，諸如：青光眼、急性缺血性視神經病變、黃斑部退化、色素性視網膜炎、視網膜剝離、視網膜撕裂或裂孔，以及其他引起視網膜神經元損害或死亡的缺血性視網膜病變或視神經病變，其等會導致失去視力。例如，初級開角性青光眼(POAG)係一惡化的疾病會導致視神經損害及最終失明。此疾病的肇因已被廣泛研究許多年，但仍未被完全了解。青光眼造成視網膜及視神經的神經元退化。甚至在最佳的醫療照護及外科手術治療下，其仍與視網膜神經節細胞(RGC)漸進式的喪失相關聯，此造成視力功能的衰退(Van Buskirk *et al.* (1993); Schumer *et al.* (1994))。

眼內壓力不正常的增加係青光眼的主要危險因子。現今，青光眼唯一可獲取的治療係由藥物或手術來降低IOP。降低IOP係有效於減緩POAG發展及延遲其損害作用。然而，青光眼患者的視野損失並非總是與IOP相關，且單純降低IOP也不會完全停止此疾病之進程。此暗示了眼壓並非是青光眼性視網膜病變及視神經病變的唯一肇因。其他的機制，特別是存在視神經頭

與視網膜者，有可能造成RGC死亡。

一些青光眼性視網膜病變的機制已被提出假說。似乎沒有單一者足以解釋青光眼患者通常被觀察到的廣泛程度與樣式之病理性變化。青光眼可能涉及多於一種的病因學且不同的機制顯現於不同患者及/或不同疾病階段中。某些較重要的提議係神經營養因子缺失、血管不正常（缺血）以及麩胺酸毒性。這些機制最終導致RGC凋亡(Clark & Pang (2002))。

該等相同的機制也已被提出涉及其他眼部疾病。例如，神經營養因子減少係與大鼠色素性視網膜炎模式相關(Amendola *et al.* (2003))。導入某些神經營養因子至視網膜可減少與色素性視網膜炎有關的視網膜損害(Tao *et al.* (2002))、視網膜剥離(Hisatomi *et al.*, (2002); Lewis *et al.* (1999))以及實驗性黃斑部退化(Yamada *et al.* (2001))。視網膜缺血係涉及於急性缺血性視神經病變、黃斑部退(Harris *et al.* (1999))，以及其他缺血性視網膜病變或視神經病變。相似地，麩胺酸毒性可能導致視網膜剥離所見之視網膜病變(Sherry & Townes-Anderson (2000))。

現今，沒有一種青光眼療法係尋求中止使眼部組織損害之疾病進程機制。所需的是一種針對青光眼疾病潛藏的病理原因之治療且藉此提供保護視網膜神經節細胞免於損失或損傷。

【發明內容】

發明概要

本發明藉由提供用於治療青光眼與其他眼部疾病的組成物及方法，該組成物及方法針對影響造成眼部組織損傷之機制，克服先前技藝的缺點。該組成物及方法包含至少一JNK抑

制劑供治療與眼部疾病相關之受害的視網膜組織，該眼部疾病諸如：青光眼、急性缺血性視神經病變、黃斑部退化、色素性視網膜炎、視網膜剥離、視網膜撕裂或裂孔以及其他缺血性視網膜病變或視神經病變。

圖式簡單說明

隨後的圖式形成本發明說明書的一部份且被含納來進一部展示本發明的某些態樣。本發明可藉由參考這些圖式結合呈現於此的特定具體例之詳細描述而被較佳地了解。

第1圖：SP600125偕同或不偕同營養因子，偕同或不偕同麩胺酸(100 μM)對大鼠RGC存活之作用。該等細胞係被培養在個別的條件下3天。存活係藉由計數所有Thy-1陽性的健康細胞來定量。

第2圖：SP600125對缺血/再灌流引起之視神經病變的影響。視神經損傷分數1分代表無損傷，5分代表完全損傷。*:相較於載劑處理組以Student's t-test 統計係$p < 0.05$。

第3圖：SP600125對培養之成鼠RGC的存活影響。該等細胞係以麩胺酸(100 μM)偕同或不偕同SP600125處理3天。

第4圖：SP600125對培養之成鼠RGC的存活影響。除了對照組以外，所有的井中經選擇的營養因子(bFGF, BDNF, CNTF)係被摒除。該等細胞被以指出濃度之SP600125培養3天。(TF = 營養因子)

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明針對用以治療青光眼及其他眼部疾病之組成物與

方法，包括急性缺血性視神經病變、黃斑部病變、色素性視網膜炎、視網膜剥離、視網膜撕裂或裂孔，以及其他缺血性視網膜病變或視神經病變。該組成物包含含於一藥學上可接受的載劑中之一或更多JNK抑制劑。

Jun N-端激酶(JNK)係壓力活化的蛋白質激酶之一族，包含至少10個異型體(isoforms)，其等係由來自三個基因JNK1、JNK2及JNK3之mRNA轉錄物替換裁接產生(Gupta *et al.* (1996))。JNK之活化作用係某些壓力引發型細胞凋亡所需要者(Tournier *et al.* (2000))，其導致數個轉錄因子及細胞蛋白質（特別是與細胞凋亡相關者，如：Bcl2、Bcl-X_L、p53等）之磷酸化。細胞培養中，JNK之活化作用與由多種侵犯所引起之神經細胞凋亡相關(Xia *et al.* (1995); Le-Niculescu *et al.* (1999))。JNK3係交感神經在營養因子撤除後死亡所必需者(Bruckner *et al.* (2001))。缺乏JNK3之小鼠能抵抗紅藻胺酸(kainic acid)所引起的海馬迴神經毒性(Yang *et al.* (1997))。因為這些神經保護作用，JNK抑制劑已被提出作為腦部退化性疾病（如：阿茲海默症、巴金森氏症、中風及缺血引發的腦失能）之治療劑。此外，因為JNK訊息傳遞路徑也調節某些涉及發炎反應的分子之活性與代謝(Manning & Mercurio (1997))，JNK抑制劑曾被提出作為免疫疾病（如：類風濕性關節炎、氣喘、慢性移植排斥、發炎性腸疾病及多發性硬化症）之治療劑。其他研究進一步指出JNK抑制劑可能有用於肥胖、第2型糖尿病(Hirosumi *et al.* (2002))及癌症(Adjei (2001))之潛在的治療劑。

JNK抑制劑即使有上述多重藥理作用，其仍不是顯然有用

於治療青光眼。理由如下。(1)以上所提及之疾病未曾被顯示與青光眼或前述眼部疾病有關聯。(2)一藥物於腦部有用並不預期其於眼睛有用，因為有用於腦部退化性疾病之治療劑不總是保護對抗青光眼性RGC細胞凋亡或其他眼部疾病。(3)發炎、免疫異常、糖尿病、肥胖、或癌症不被廣泛地接受是青光眼或前述眼部疾病之病因。

不可預期地，本發明人發現到非胜肽JNK抑制劑，SP-600125，係保護性對抗培養中麩胺酸引起或營養因子撤除引起的大鼠視網膜神經(RGC)死亡。本發明人也發現該化合物係保護性對抗大鼠之缺血/再灌流引起的視神經病變。因為營養因子的摒除、缺血及麩胺酸毒性係被提出為青光眼與多種眼部疾病的可能機制，所以這些資料指出非胜肽JNK抑制劑係有用於作為治療或預防青光眼及其他眼部疾病（諸如：急性缺血性視神經病變、黃斑部退化、色素性視網膜炎、視網膜剥離、視網膜撕裂或裂孔，以及其他缺血性視網膜病變或視神經病變）的治療劑。

在此所使用，”JNK抑制劑”指那些可降低JNK活性至對照值的50%或更低者。化合物對JNK活性的可能抑制作用可容易地被熟習本項技藝者評估。許多JNK活性測試套組係商業上可取得者，如Stratagene catalog # 205140、Upstate catalog # 17-166等等。

預期可用於本發明方法及組成物之JNK抑制劑包括，但不限於，SP600125及揭露於下列專利申請案之藥學上活性的化合物：WO200035906、WO200035909、WO200035921、WO200064872、

WO200112609、WO200112621、WO200123378、WO200123379、WO200123382、WO200147920、WO200191749、WO2002046170、WO2002062792、WO2002081475、WO2002083648、WO2003024967；此等係全部納入作為參考。

本方法包含投予一或更多JNK抑制劑至一人類病患以治療青光眼及/或其他眼部疾病，諸如：急性缺血性視神經病變、黃斑部退化、色素性視網膜炎、視網膜剥離、視網膜撕裂或裂孔，以及其他缺血性視網膜病變或視神經病變。

本發明之JNK抑制劑可被含納於多種類型的藥學組成物中，依據熟習本項技藝者所熟知的配方技術。一般地，該等JNK抑制劑將被配方成溶液或懸浮液供用於局部眼部或眼內投予，或作成供全身性投予（如：口服或靜脈）之錠劑、膠囊或溶液。

口服配方之JNK抑制劑係較佳的，因為便利投予之。口服配方可以是液體或固體型式。一般地，固體錠劑或膠囊劑型將含有多種賦形劑，諸如：填充劑、黏結劑、適時釋放塗料等等。液體劑型將會含有載劑、緩衝劑、張力劑、促溶劑等等。

一般地，用於上述目的之劑量會是變異的，但會是有效來抑制或舒緩視網膜神經病變的量。當使用於此，該用語"藥學上有效量"指抑制或舒緩視網膜神經病變的量。該等JNK抑制劑通常會以約0.01至約10.0重量/百分比的量被含納於這些配方中。較佳的濃度自約0.1至約5.0重量/百分比。用於局部投予，這些配方係每天一至六次被投遞至該疾病部位，取決於該習於此技藝的臨床醫師之例行裁量。全身性投予，例如，有用於治療之

錠劑或液體形式將含有約10-1000 mg的JNK抑制劑，且可每天服用1-4次，取決於該習於此技藝的臨床醫師之裁量。

當使用於此，該用語"藥學上可接受的載劑"指任何安全的配方，且提供適當的投遞供用於本發明有效量的至少一JNK抑制劑所欲之投予途徑。

隨後的實例被包括以示範本發明的較佳具體例。應被熟習本項技藝者所了解的是，揭露於實例中之技術係隨著本發明人發現的技術呈現以良好地實施本發明，且因此可被認為是構成實施本發明之較佳模式。然而，熟習本項技藝者基於本發明的揭露內容應會認知到許多變化可被進行於所揭露之該等特定具體例中，且仍獲得相似或相像的結果而不會遠離本發明的精神及範疇。

實例1

隨後的實例示範一JNK抑制劑對抗視網膜細胞受細胞毒性傷害之保護效用。

大鼠視網膜神經節細胞(RGC)存活測試

Sprague-Dawley大鼠成鼠被以CO_2窒息方式安樂死。牠們的眼睛被取下放置於Dulbecco's modified Eagle's培養基：營養混合物F12(1:1; DMEM/F12)中。該視網膜被培養在木瓜酵素溶液中，含有木瓜酵素(34 單位/mL)、DL-半胱胺酸(3.3 mM)以及牛血清白蛋白(0.4 mg/ml)於DMEM/F12中，在37 °C共25min。視網膜片接著被磨碎直到細胞被分散。細胞懸浮液（1.5 ml； 含有將近4.5 x 10^6 細胞）被放進各個經聚D-離胺酸塗敷的玻璃底部培養盤中。該等細胞被培養在先前Barres *et al.* (1988)所描述

之培養基中，於37°C下 95%空氣/5% CO_2中3天。

評估麩胺酸對細胞存活的毒性之實驗中，該等細胞被以100 μM麩胺酸培養3天。評估撤除神經營養因子對細胞存活的損傷作用之實驗中，鹼性纖維母細胞生長因子、獲自腦部的營養因子以及獲自睫狀體的神經營養因子被自培養基中移除且細胞被培養3天。評估一JNK抑制劑，SP600125，可能的保護作用之實驗中，該等細胞於麩胺酸存在下或所指出之營養因子不存在下被與該化合物培養3天。在3天培養期間後，該等細胞經免疫染色Thy-1，RGC的細胞表面標記，且在螢光顯微鏡下觀察。Thy-1陽性的細胞被計數及平均。該等結果被描述於第1圖。

第1圖描述RGC之存活依賴所指出之神經營養因子，使得神經營養因子自該培養基移除（TF撤除者）造成RGC死亡近對照組之50%。細胞與SP600125培養顯著地且完全地保護該等細胞對抗此傷害。第1圖亦顯示麩胺酸係有毒於RGC，因為添加100 μM麩胺酸至該培養基減少了細胞存活約50%。再者，細胞與SP600125培養顯著地且完全地保護該等細胞對抗此細胞毒性。

實例2

隨後的實例示範一JNK抑制劑對抗大鼠之缺血引起的視神經病變之保護效用。

大鼠之缺血/再灌流引起之視神經病變

Wistar成鼠被麻醉且各隻動物的一個眼睛之前室被插入套管。該套管被連接到一高漲的食鹽水保存液中，該保存液高度經調整至產生一眼壓係高於該動物收縮期血壓，如此藉由阻止視網膜血流而產生視網膜缺血。缺血60分鐘之後，該眼房內之

套管被移除以准許再灌流該視網膜。兩星期後，該等大鼠被安樂死，其等之視神經被分離，於含2%福馬林、2.5%戊醛之0.1M卡古第酸鹽緩衝溶液中被固定，經切片以及於依照Hollander與 Vaaland (1968)的描述製備之含1% 對-苯二胺的異丙醇:甲醇 (1:1)中被染色。各個視神經切片中視神經損傷被依Pang *et al.* (1999)先前報告之視神經損傷分數來排序。此排序系統中，分數1表示無損傷，分數5表示完全損傷。

為了測試SP600125的可能保護作用，經選擇的動物在引起缺血前2天開始，每天被腹腔內注射SP600125 (30 mg/kg)共連續16天。

第2圖顯示缺血/再灌流引起顯著的視神經損傷，如視神經損傷分數明顯增加所指出。也展現全身性投予SP600125能保護對抗視網膜之缺血性傷害，如視神經損傷分數顯著的減少所呈現。

實例3

一JNK抑制劑，SP600125，於培養的大鼠視網膜神經結細胞(RGC)中被測試。顯示該抑制劑保護對抗麩胺酸引起的及撤除營養因子引起的細胞毒性。

方法

A. RGC培養

Sprague-Dawley大鼠之成鼠被以CO_2窒息方式安樂死。牠們的眼睛被取下及分離。該視網膜被以木瓜酵素溶液在37°C下處理25min，隨後被以5 mL RGC培養基（含多種營養補充物之神經母細胞培養基＋1%胎牛血清）清洗3次。視網膜片細胞被

磨碎分散。細胞懸浮液被放進經聚D-離胺酸與層粘蛋白(laminin)塗敷的8井室培養玻璃片中。該等細胞被培養於37°C下95%空氣/5% CO_2中3天。

B. 細胞毒性傷害

關於麩胺酸引起的毒性之研究，細胞被預先以載劑或所指出之化合物處理30分鐘，接著以100 μM麩胺酸處理3天。

關於營養因子撤除研究，三種營養因子：鹼性纖維母細胞生長因子、獲自腦部的營養因子以及獲自睫狀體的神經營養因子被自培養基中移除。細胞被培養在具有所指出化合物之此種培養基中3天。

C.細胞存活之定量

培養期間之後，該細胞經固定以及以免疫細胞化學法對Thy-1（一種RGC標記）標定。細胞之存活係以人工計數每個井中Thy-1陽性健康的細胞來定量。

結果

A. SP600125對於大鼠RGC中麩胺酸引起的毒性之作用

先前已顯示麩胺酸對大鼠RGC係有毒的；以100 μM麩胺酸處理3天後，只有50-70%的細胞存活。以MK801預處理這些細胞可預防該麩胺酸引起的毒性。SP600125對此侵害之保護性係劑量依賴傾向(FIG. 3)。

B. SP600125對於RGC中營養因子撤除引起的毒性之作用

先前已顯示移除三種營養因子三天會引起將近40-50%細胞死亡。SP600125對此侵害之保護性係劑量依賴傾向(FIG. 4)。

實例4

有用於治療青光眼及其他眼部疾病之局部組成物：

組份	Wt.%
JNK 抑制劑	0.1-5
HPMC	0.01-10
氯化苯二甲烴銨	0.005-0.5
氯化鈉	0.5-2.0
依地酸二鈉	0.005-0.5
NaOH/HCl	q.s. pH 7.4
純化的水	q.s. 100 mL

上述配方之製備係先放入部分純化的水至一燒杯且加熱至90°C。該羥丙甲基纖維素(HPMC)隨後被加入該熱水且劇烈地旋轉震動來混合直到該HPMC被分散。之後，該產生的混合物當進行混合時冷卻以水合該HPMC。該產生的溶液之後係藉由在容器中被高壓蒸氣處理而無菌化，該容器具有一液體入口及一疏水、無菌的空氣過濾孔。

該氯化鈉及依地酸二鈉隨後被加入一第二部分的純化水及經溶解。該氯化苯二甲烴銨之後被加入該溶液，以及該溶液的pH被以0.1 NaOH/HCl調到7.4。該溶液之後以過濾法來無菌化。

SP600125係由乾熱或環氧乙烷來無菌化。若選擇環氧乙烷無菌作用，必須在50 °C下充氣至少72小時。該經無菌化的化合物被無菌地秤重且放入一加壓的球形研磨容器中。無菌的玻璃球隨後被加入該容器中且該容器的內容物被以225 rpm 無菌地研磨16小時，或直到所有的顆粒係約5微米。

在無菌條件下，藉由前述步驟所形成之該微米化的藥物懸浮液或溶液隨後被倒入該HPMC溶液，伴隨著、混合。該球形研磨容器及含納於此之球隨後被以一含有氯化鈉、依地酸二鈉

及氯化苯二甲烴銨之部分溶液清洗。該清洗液隨後被無菌地加入該HPMC溶液。該溶液的最終體積，若需要，被以純化的水調整，該溶液的pH被以NaOH/HCl調整到pH 7.4。

實例5

用於局部投予之較佳的配方

組份	Wt.%
SP600125	0.1-5
HPMC	0.5
氯化苯二甲烴銨	0.01
氯化鈉	0.8
依地酸二鈉	0.01
NaOH/HCl	q.s. pH 7.4
純化的水	q.s. 100 mL

實例6

用於口服投予之配方

錠劑：

1-1000 mg的JNK抑制劑以及非活性成分（如：澱粉、乳糖及硬脂酸鎂）可被依照習於此技藝者所知的錠劑配方程序來配方。

在此揭露及請求的所有組成物及/或方法可基於本發明的揭露內容在無須過度實驗下被製造及實行，雖然本發明的組成物及方法已以較佳具體例描述，對習於此技藝者而言，明顯的是變異可被施用於該等組成物及/或方法及所述之方法的步驟或步驟之順序，而不悖離本發明之概念、精神及範疇。更特定地，明顯的是某些化學上及結構上相關的化學劑可被用來替代在此所描述之化學劑而達成相似的結果。對於習於此技藝者而

言之所有明顯的取代及修飾係被視為落於申請專利範圍所界定之本發明之概念、精神及範疇內。

【圖式簡單說明】

第1圖：SP600125偕同或不偕同營養因子，偕同或不偕同麩胺酸(100 μM)對大鼠RGC存活之作用。該等細胞係被培養在個別的條件下3天。存活係藉由計數所有Thy-1陽性的健康細胞來定量。

第2圖：SP600125對缺血/再灌流引起之視神經病變的影響。視神經損傷分數1分代表無損傷，5分代表完全損傷。*:相較於載劑處理組以Student's t-test 統計係$p < 0.05$。

第3圖：SP600125對培養之成鼠RGC的存活影響。該等細胞係以麩胺酸(100 μM)偕同或不偕同SP600125處理3天。

第4圖：SP600125對培養之成鼠RGC的存活影響。除了對照組以外，所有的井中經選擇的營養因子(bFGF, BDNF, CNTF)係被摒除。該等細胞被以指出濃度之SP600125培養3天。(TF = 營養因子)

參考資料

隨後的參考資料所提供的實驗性程序或其他有關此所載述之詳細補充之內容，特定地納入於此作為參考。

專利案及公開的專利申請案

WO200035906

WO200035909

WO200035921

WO200064872

WO200112609

WO200112621

WO200123378

WO200123379

WO200123382

WO200147920

WO200191749

WO2002046170

WO2002062792

WO2002081475

WO2002083648

WO2003024967

書籍

其他公開資料

Adjei, "*Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy*," J NATL CANCER INST 93:1062-1074 (2001).

Amendola *et al.*, "*Postnatal changes in nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor levels in the retina, visual cortex, and geniculate nucleus in rats with retinitis pigmentosa*," NEUROSCI LETT 345:37-40 (2003).

Barres *et al.*, "*Immunological, morphological, and electrophysiological variation among retinal ganglion cells purified by panning,*" NEURON 1:791-803 (1988).

Bruckner *et al.*, "*JNK3 contributes to c-Jun activation and apoptosis but not oxidative stress in nerve growth factor-deprived sympathetic neurons,*" J NEUROCHEM 78:298-303 (2001).

Clark & Pang, "*Advances in Glaucoma Therapeutics,*" EXPERT OPIN EMERGING DRUGS 7:141-164 (2002).

Gupta *et al.*, "*Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with transcription factors,*" EMBO J 15:2760-2770 (1996).

Harris *et al.*, "*Progress in measurement of ocular blood flow and relevance to our understanding of glaucoma and age-related macular degeneration,*" PROG RETINA EYE RES 18:669-687 (1999).

Hirosumi *et al*, "*A central role for JNK in obesity and insulin resistance,*" NATURE 420:333-337 (2002).

Hisatomi *et al.*, "*Critical role of photoreceptor apoptosis in functional damage after retinal detachment,*" CURR EYE RES 24:161-172 (2002).

Hollander and Vaaland, "*A reliable staining method for semi-thin sections in experimental neuroanatomy,*" BRAIN RES 10:120-126 (1968).

Le-Niculescu *et al.*, "*Withdrawal of survival factors results in activation of the JNK pathway in neuronal cells leading to Fas ligand induction and cell death*," MOL CELL BIOL 19:751-763 (1999).

Lewis *et al.*, "*Effects of neurotrophin brain-derived neurotrophic factor in an experimental model of retinal detachment*," INVEST OPHTHALMOL VIS SCI 40:1530-1544 (1999).

Manning & Mercurio, "*Transcription inhibitors in inflammation*," EXP OPIN INVEST DRUGS 6:555-567 (1997).

Pang *et al.*, "*Age-dependent changes in ocular morphology of a spontaneous ocular hypertensive mouse strain (DBA/2J)*," INVEST OPHTHALMOL VIS RES 40:S671 (1999).

Schumer *et al.*, "*The nerve of glaucoma!*," ARCH OPHTHALMOL 112:37-44 (1994).

Sherry & Townes-Anderson, "*Rapid glutamtergic alterations in the neural retina induced by retinal detachment*," INVEST OPHTHALMOL VIS SCI 41:2779-2790 (2000).

Tao *et al.*, "*Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in anima models of retinitis pigmentosa*," INVEST OPHTHALMOL VIS SCI 43:3292-3298 (2002).

Tournier *et al.*, "*Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway*," SCIENCE 288:870-874 (2000).

Van Buskirk *et al.*, "*Predicted outcome from hypotensive therapy for glaucomatous optic neuropathy,*" AM J OPHTHALMOL 25:636-640 (1993).

Xia *et al.*, "*Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis,*" SCIENCE 270:1326-1331 (1995).

Yamada *et al.*, "*Fibroblast growth factor-2 decreases hyperoxia-induced photoreceptor cell death in mice,*" AM J PATHOL 159:1113-1120 (2001).

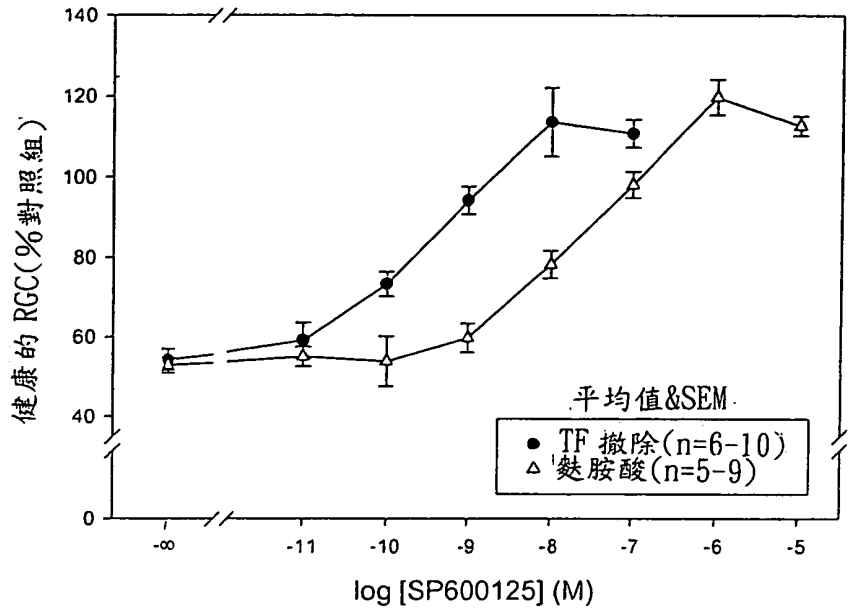
Yang *et al.*, "*Absence of excitotoxicity-induced apoptosis in the hippocampus of mice lacking the JNK3 gene,*" NATURE 389:865-870 (1997).

五、中文發明摘要：

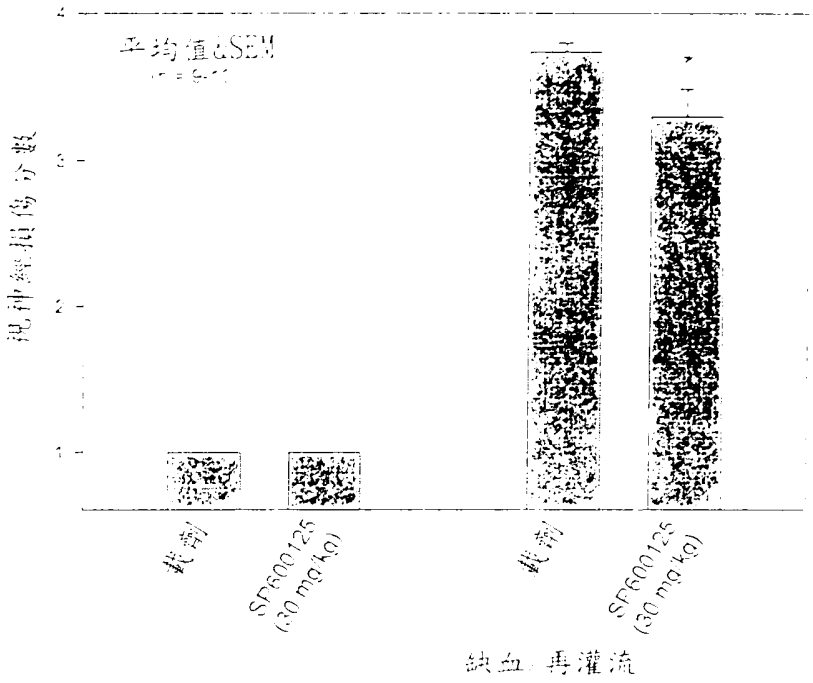
本發明揭露用於治療青光眼與其他眼部疾病的組成物及方法。該等組成物及方法係特定地關於Jun N-端激酶(JNK)抑制劑，如SP600125，用於治療青光眼及其他眼部疾病之用途。

六、英文發明摘要：

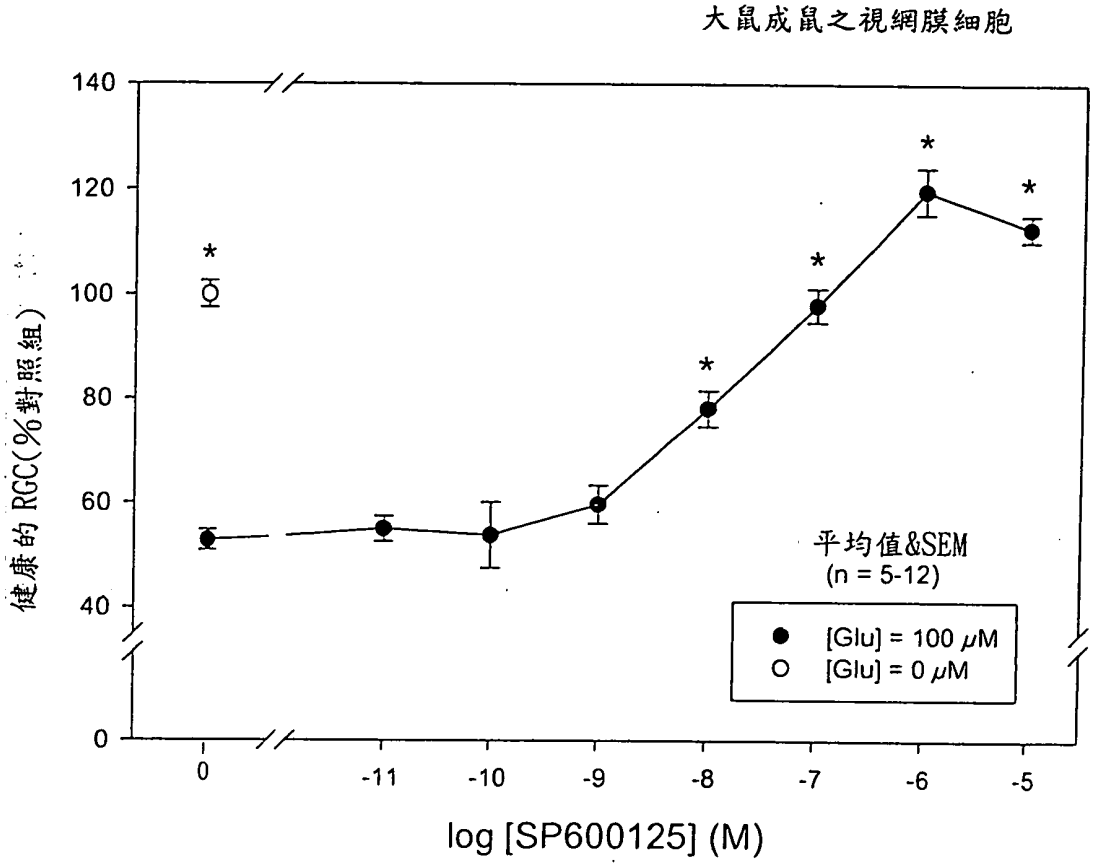
Compositions and methods for the treatment of glaucoma and other ocular diseases are disclosed. The compositions and methods are particularly directed to the use inhibitors of Jun N-terminal kinases (JNK), such as SP600125 in the treatment of glaucoma and other ocular diseases.


140
120
100
80
60
40
0
健康的 RGC(%對照組)
-∞
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
log [SP600125] (M)
平均值&SEM
TF 撤除(n=6-10)
麩胺酸(n=5-9)

第 1 圖

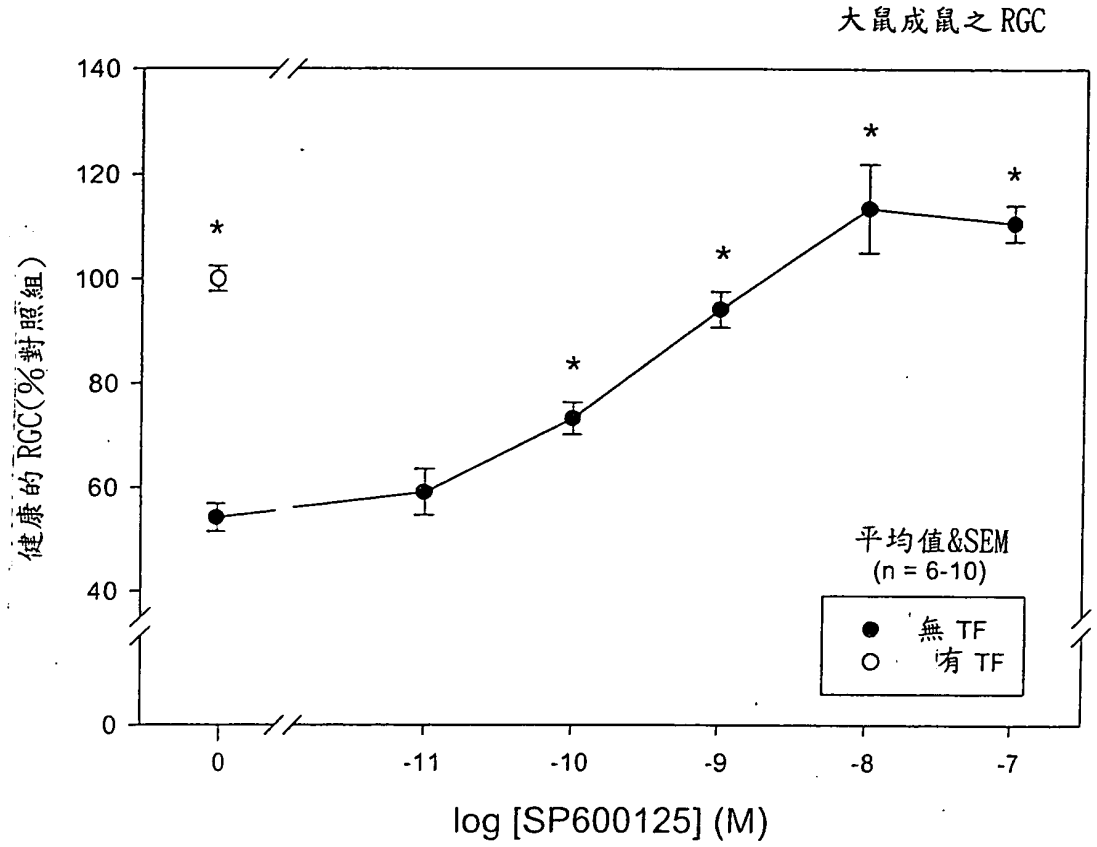

平均值±SEM
n = 6-11
視神經損傷分數
4
3
2
1
載劑
SP600125 (30 mg/kg)
載劑
SP600125 (30 mg/kg)
缺血-再灌流

第 2 圖



* 相較於只有麩胺酸的組別，以單向 ANOVA 及 Dunnett's 分析係 $p<0.05$

第 3 圖



* 相較於僅為無 TF 的組別，以單向 ANOVA 及 Dunnett's 分析，係 $p<0.05$

第 4 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 2 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：（無）

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

（無）

十、申請專利範圍：

1. 一種用於治療青光眼(其中該青光眼非為血管新生性青光眼)之組成物，該組成物包含一有效量之Jun N-端激酶(JNK)抑制劑以及一藥學上可接受的載劑，其中該JNK抑制劑係SP600125。

2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該組成物係一口服配方。

3. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該組成物係一局部眼科配方、外科手術注洗溶液配方或一眼內配方。