

修正
本 年 月 日
補充 91. 5. 22

公告本

I286933

申請日期	90. 8. 13
案 號	90119751
類 別	A61K 3/00, 3/165, 3/195, A61P 27/02

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	用於治療網膜及視神經頭的神經退化症之方法
	英 文	METHOD OF TREATING NEURODEGENERATIVE DISORDERS OF THE RETINA AND OPTIC NERVE HEAD
二、發明人	姓 名	(1)丹尼爾 A. 蓋馬其 (2)古斯達夫·格瑞佛 (3)約翰 M. 亞尼 (4)麥克 A. 卡賓
	國 籍	美 國
	住、居所	(1)美國德州亞靈頓·獵木巷5610號 (2)美國德州克萊伯恩809郡路6500號 (3)美國德州伯樂森丹尼布洛克道2821號 (4)美國德州亞靈頓·巨盤木徑3602號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商·艾爾康股份有限公司
	國 籍	瑞 士
	住、居所 (事務所)	瑞士胡南堡·保時 69 號·郵政信箱 62 號
	代 表 人 姓 名	(1)馬汀·史高尼德爾 (2)史帝芬·巴斯勒

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：2000,08,14 案號：60/225,132，☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

發明範疇

本發明係有關於視網膜病的治療。本發明特別係有關於使用特定3-苯甲醯苯基乙酸及其衍生物治療或預防網膜及視神經頭的神經退化症。

發明背景

已知3-苯甲醯苯基乙酸及其特定之衍生物係具有抗發炎活性。美國專利第4,254,146、4,045,576、4,126,635與4,503,073號及U.K.專利申請案第2,071,086A與2,093,027A係揭露各種3-苯甲醯苯基乙酸、鹽類、酯類與其等之水合物，其具有抗發炎活性。美國專利第4,568,695號係揭露具有抗發炎活性的2-胺基-3-苯甲醯苯基乙醇。美國專利第4,313,949號係揭露具有抗發炎活性的2-胺基-3-苯甲醯-苯基乙醯胺。

部分2-胺基-3-苯甲醯苯基乙酸(阿姆費奈(amfenac))與2-胺基-3-(4-氯-苯甲醯)苯基乙酸的衍生物亦已為Walsh等人所評估，J. Med Chem., 33:2296-2304 (1990)，其希望可發現在口服供藥上具有最低或不具胃腸副作用的非類固醇抗發炎前藥物。

美國專利第4,683,242係教示經皮膚供給2-胺基-3-苯甲醯苯基乙酸、其等之鹽、酯、水合物及乙醇化物，以控制發炎反應並減輕疼痛。

美國專利第4,910,225係教示用於局部供藥之特定的苯甲醯苯基乙酸，以控制眼睛、鼻子或耳朵的發炎反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

於4,910,225專利中僅揭示乙酸，而未提及或教示將酯類或醯胺用於作為局部供藥至眼睛、鼻子或耳朵的抗發炎劑。

美國專利第 5,475,034 係揭露可局部地供藥的組成物，其包含特定之3-苯甲醯苯乙酸的醯胺及酯類衍生物，包括奈普費奈(nepafenac)，以使用於治療眼科發炎疾病及眼睛疼痛。依‘035 專利第15欄第35-39行內容，“此病症包括但不限於葡萄膜炎、鞏膜炎、鞏膜外層炎、角膜炎、手術所引發之發炎反應與眼內炎。”

美國專利第6,066,671係揭露局部使用特定之3-苯甲醯苯基乙酸之醯胺與酯類衍生物(包括奈普費奈)以治療GLC1A青光眼。

本發明之概述

現今已發現特定之3-苯甲醯苯基乙酸及其衍生物(包括奈普費奈(2-胺基-3-苯甲醯-苯基乙醯胺))係有效使用於治療網膜與視神經頭的神經退化症。

本發明之詳細說明

使用於本發明之方法中的3-苯甲醯苯基乙酸及其衍生物係為下式(I)之化合物。

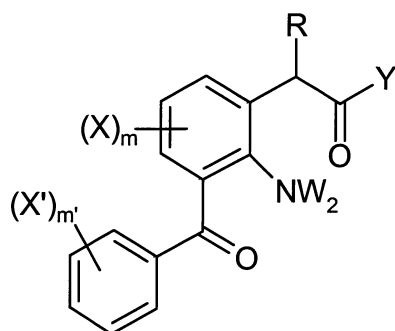
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)



(I)

其中

 $R = H、C_{1-4} \text{ (非)支鏈烷基、} CF_3、SR^4；$
 $Y = OR'、NR''R'；$
 $R' = H、C_{1-10} \text{ (非)支鏈烷基、(非)取代(取代基係以如後之X來界定)、(非)取代之雜環基(取代基係以如後之X來界定)、} -(CH_2)_nZ(CH_2)_n、A；$
 $n = 2-6；$
 $n' = 1-6；$
 $Z = \text{無、O、C=O、OC(=O)、C(=O)O、C(=O)NR}^3、NR^3C(=O)、S(O)n^2、CHOR^3、NR^3；$
 $n^2 = 0-2；$
 $R^3 = H、C_{1-6} \text{ (非)支鏈烷基、(非)取代之芳基(取代基係以如後之X來界定)、(非)取代之雜環基(取代基係以如後之X來界定)；}$
 $A = H、OH、\text{任擇之(非)取代的芳基(取代基係以如後之X來界定)、(非)取代之雜環基(取代基係以如後之X來界定)、} -(CH_2)_nOR^3；$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (4)

$R'' = H、OH、OR'$

X與X'係各自為 $=H、F、Cl、Br、I、OR'、CN、OH、S(O)_nR^4、CF_3、R^4、NO_2$ ；

$R^4 = C_{1-6}$ (非)支鏈烷基；

$m = 0-3$ ；

$m' = 0-5$ ；

$W = O、H$ 。

此處所使用之酸($Y = OH$)包括藥學上可接受之鹽類。

使用於本發明方法中之較佳化合物係為具有式I之化合物，其中：

$R = H、C_{1-2}$ 烷基；

$Y = NR'R''$ ；

$R' = H、C_{1-6}$ (非)支鏈烷基、 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_nA$ ；

$Z = \text{無}、O、CHOR^3、NR^3$ ；

$R^3 = H$ ；

$A = H、OH、$ (非)取代之芳基(取代基係以如後之X來界定)；

X與X'係各自為 $=H、F、Cl、Br、CN、CF_3、OR'、SR^4、R^4$ ；

$R'' = H$ ；

$R^4 = C_{1-4}$ (非)支鏈烷基；

$m = 0-2$ ；

$m' = 0-2$ ；

$W = H$ ；

$n = 2-4$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

$n' = 0-3$ 。

用於本發明之組成物與方法中之最佳化合物為2-胺基-3-(4-氟苯甲醯)-苯乙醯胺、2-胺基-3-苯甲醯-苯乙醯胺(奈普費奈)與2-胺基-3-(4-氯苯甲醯)-苯乙醯胺。

如本發明，一藥學有效量之式(I)化合物係以局部(topically)、局部(locally)或全身方式供給，以治療或預防網膜與視神經頭的神經退化症。此種症狀包括但不限於萎縮性斑點退化症、色素性視網膜炎、醫源性視網膜病、網膜破裂及穿孔(tears and holes)、糖尿病視網膜病、鐮狀細胞視網膜病、網膜靜脈及動脈閉塞及視神經病。某些眼科疾病，諸如鐮狀細胞視網膜病與網膜靜脈及動脈閉塞，可以血管生成與神經退化之組成而特徵化之。如本發明，一式(I)之化合物係被供給，以治療或預防至少部分以神經退化為特徵之疾病。

式(I)化合物可以多種方式供藥之，其包括所有局部輸送至眼睛的方式，諸如結膜下注射或植入、玻璃體內注射或植入、眼球下(sub-Tenon's)注射或植入、併入外科沖洗液中等等。此外，亦可以全身性方式，諸如口服或靜脈注射方式，來供給該式(I)化合物。用於可注射組成物、植入及全身性供藥之合適的藥學載體或劑量形式係為習知。式(I)化合物特別係為下者，其中 $Y = NR'R''$ ，但，較佳係以局部性方式供藥至眼睛，且可被配方成各種可局部供藥之眼科組成物，諸如溶液、懸浮液、膠體或藥膏。

呈水溶液或懸浮液形式之含有式(I)化合物的藥學組

五、發明說明(6)

成物(其任擇地含有一用於多重劑量使用之保存劑及其他傳統上所應用之眼科佐劑)可以局部方式供藥至眼睛。輸送之最佳方式係為水性眼睛滴液，但亦可使用膠體或藥膏方式。水性眼睛滴液、膠體及藥膏可以傳統技術配方之，且可包括一或多種賦型劑。例如，可局部供藥之組成物可含有張度調節劑(諸如甘露醇或氯化鈉)、保存劑(諸如氯丁醇、氯化苄烷胺、聚季胺鹽-1或雙氯苯雙胍己烷)、緩衝劑(諸如磷酸鹽、硼酸鹽、碳酸鹽及檸檬酸鹽)及增稠劑(諸如高分子量羧乙烯基聚合物，其包括習知之卡布莫(carbomers)、羥乙基纖維素或聚乙醇醇)。

使用於治療或預防網膜與視神經頭之神經退化症的式(I)化合物的劑量係取決於欲被預防或治療之疾病的種類、病患的年齡與體重以及製備與方式/供藥途徑。欲用於局部眼科供藥之組成物典型上係含有一量自約0.001到約4.0% (w/v)的式(I)化合物，較佳係自0.01到約0.5% (w/v)，每天一到多次，一次1-2滴。相同地，用於其他製備形成之代表性的劑量為注射時約1-100 mg/天/成人，且口服製備時為約10-1000 mg/成人，每天供藥一到多次。

可添加其他治療物質以補充式(I)化合物。

接下來之實施例係用於例示說明本發明之各種不同的態樣，但就任一方面而言，其非用於限制本發明之範圍。百分比係以重量/體積之基礎來表示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

實施例1：以下之配方係表示本發明所使用之局部組成物。

配方1

式(I)化合物	0.01 - 0.5%
縮聚山梨醇油酸脂 80	0.01%
氯化苄烷胺	0.01% + 額外10%
EDTA 二鈉	0.1%
一鹼價磷酸鈉	0.03%
二鹼價磷酸鈉	0.1%
氯化鈉	q.s. 290-300 mOsm/Kg
以NaOH及/或HCl調整pH	pH 4.2 - 7.4
水	q.s. 100%

配方2

式(I)化合物	0.01 - 0.5%
羥丙基甲基纖維素	0.5%
縮聚山梨醇油酸脂 80	0.01%
氯化苄烷胺	0.01% + 額外5%
EDTA 二鈉	0.01%
二鹼價磷酸鈉	0.2%
氯化鈉	q.s. 290-300 mOsm/Kg
以NaOH及/或HCl調整pH	pH 4.2 - 7.4
水	q.s. 100%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(8)

配方 3

奈普費奈	0.1 + 額外 6%
卡布波 (Carbopol)974P	0.08%
四丁酚醛	0.01%
甘油	2.4%
EDTA 二鈉	0.01%
氯化苄烷胺	0.01%
以 NaOH 及 / 或 HCl 調整 pH	pH 7.5 ± 0.2
水	q.s. 100%

本發明係以參照某些較佳實施例來描述，但，必須了解的是，其係可以其他特定形成具體實施之，或在不偏離其特定或必要特徵下進行其等之變化。因此，就各方面而言，前述之具體實施例係被視為例示說明之用，而非限制之用，本發明之範疇係由所附隨之申請專利範圍來指明，而非前述之描述內容。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：用於治療網膜及視神經頭的神經退化症之方法）

本發明係揭露使用 3-苯甲醯苯乙酸及其衍生物，
包括奈普費奈，來治療神經退化之網膜疾病。

英文發明摘要（發明之名稱：METHOD OF TREATING
NEURODEGENERATIVE DISORDERS OF THE
RETINA AND OPTIC NERVE HEAD）

The use of 3-benzolphenylacetic acids and derivatives,
including nepafenac, to treat neurodegenerative retinal
disorders is disclosed.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

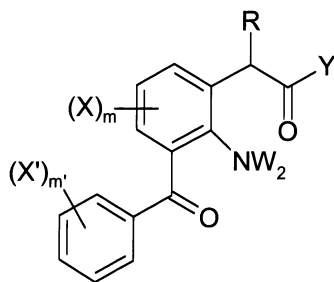
線

六、申請專利範圍

第 90119751 號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：96 年 6 月

1. 一種如下式的 3-苯甲醯苯乙酸或衍生物於製造一藥物之用途，該藥物係用於治療或預防下述疾病之任一者：萎縮性斑點退化症、色素性視網膜炎、醫源性視網膜病、網膜破裂及穿孔(tears and holes)、糖尿病視網膜病、鎌狀細胞視網膜病及網膜靜脈與動脈閉塞；



其中

 $R = H、C_{1-4}$ (非)支鏈烷基、 CF_3 、 SR^4 ； $Y = OR'、NR''R'$ ； $R' = H、C_{1-10}$ (非)支鏈烷基、被 X 取代之烷基、雜環基、被 X 取代之雜環基， $-(CH_2)_nZ(CH_2)_nA$ ； $n = 2-6$ ； $n' = 1-6$ ； $Z = \text{無}、O、C=O、OC(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^3、NR^3C(=O)、S(O)n^2、CHOR^3、NR^3$ ； $n^2 = 0-2$ ；

六、申請專利範圍

$R^3 = H$ 、 C_{1-6} (非)支鏈烷基、芳基、被X取代之芳基、雜環基、被X取代之雜環基；

$A = H$ 、 OH 、芳基、被X取代的芳基、雜環基、被X取代之雜環基、 $-(CH_2)_nOR^3$ ；

$R'' = H$ 、 OH 、 OR' ；

X與X'係各自為 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR' 、 CN 、 OH 、 $S(O)_nR^4$ 、 CF_3 、 R^4 、 NO_2 ；

$R^4 = C_{1-6}$ (非)支鏈烷基；

$m = 0-3$ ；

$m' = 0-5$ ；以及

$W = O$ 、 H 。

2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中

$R = H$ 、 C_{1-2} 烷基；

$Y = NR'R''$ ；

$R' = H$ 、 C_{1-6} (非)支鏈烷基、 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_nA$ ；

$Z = \text{無}$ 、 O 、 $CHOR^3$ 、 NR^3 ；

$R_3 = H$ ；

$A = H$ 、 OH 、芳基、被X取代之芳基；

X與X'係各自為 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 CF_3 、 OR' 、 SR^4 、 R^4 ；

$R'' = H$ ；

$R^4 = C_{1-4}$ (非)支鏈烷基；

$m = 0-2$ ；

$m' = 0-2$ ；

六、申請專利範圍

$W = H$;

$n = 2-4$; 以及

$n' = 0-3$ 。

3. 如申請專利範圍第2項之用途，其中3-苯甲醯苯乙酸或衍生物係選自於由2-胺基-3-(4-氟苯甲醯)-苯乙醯胺、2-胺基-3-苯甲醯-苯乙醯胺及2-胺基-3-(4-氯苯甲醯)-苯乙醯胺所構成之族群中。
4. 如申請專利範圍第1項之用途，其中3-苯甲醯苯乙酸或衍生物係以局部方式供藥至眼睛。
5. 如申請專利範圍第4項之用途，其中3-苯醯基苯乙酸或衍生物之藥學有效量係自約0.001到約4.0% (w/v)。
6. 如申請專利範圍第1項之用途，其中3-苯甲醯苯乙酸或衍生物係以口服、靜脈內、結膜下注射或植入、眼球下(sub-Tenon's)注射或植入、玻璃體內注射或植入或以外科沖洗液方式來供藥。