



(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 201406707 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：102115446

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07C215/38 (2006.01)

C07C215/68 (2006.01)

C07C217/72 (2006.01)

C07C317/32 (2006.01)

A61K31/137 (2006.01)

A61K31/145 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/04 美國

61/643,051

2012/05/04 美國

61/643,058

2012/05/04 美國

61/643,178

2013/03/14 美國

61/781,907

(71)申請人：亞克塞拉股份有限公司 (美國) ACUCELA INC. (US)

美國

(72)發明人：巴菲克 克雷斯 BAVIK, CLAES OLOF (US)；亨利 蘇珊 HENRY, SUSAN HAYNES (US)；窪田良 KUBOTA, RYO (JP)；卡莎 維拉第米爾 KUKSA, VLADIMIR A. (RU)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：23 共 205 頁

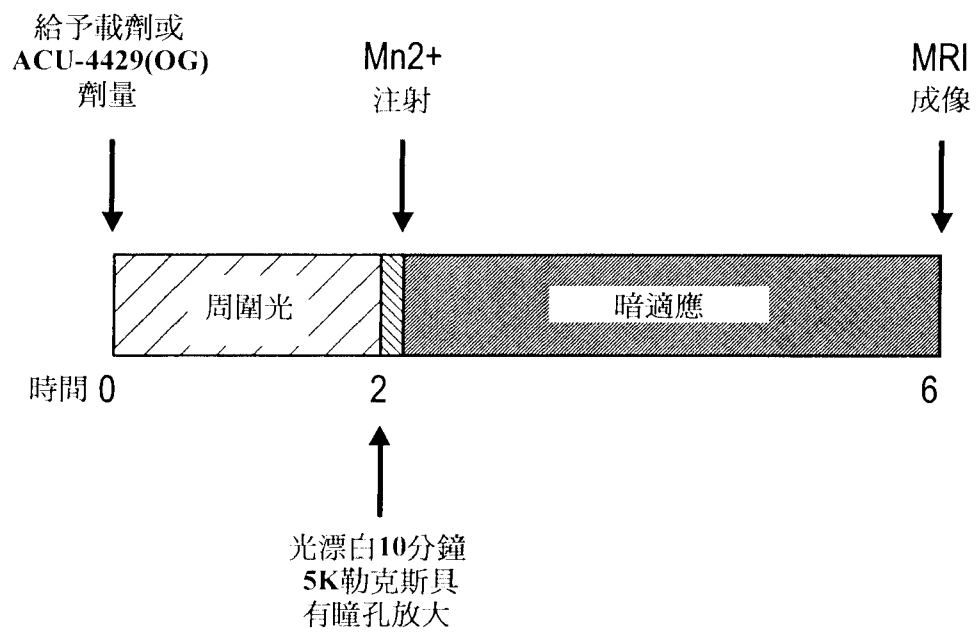
(54)名稱

用以治療糖尿病性視網膜病變及其他眼部疾病之方法

METHODS FOR THE TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY AND OTHER OPHTHALMIC DISEASES

(57)摘要

本發明提供用於治療眼部疾病或病況(諸如與患者體內之糖尿病相關之眼部疾病或病症)的方法。本發明亦提供治療患者體內之早產兒視網膜病變的方法。此外，本發明提供用於治療患者體內濕性老年性黃斑變性的方法。該方法包含投予有此需要之患者此處所揭露之抑制或減緩一或多種這類病況之病徵或症狀的化合物。



第 1 圖



(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 201406707 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：102115446

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07C215/38 (2006.01)

C07C215/68 (2006.01)

C07C217/72 (2006.01)

C07C317/32 (2006.01)

A61K31/137 (2006.01)

A61K31/145 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/04 美國

61/643,051

2012/05/04 美國

61/643,058

2012/05/04 美國

61/643,178

2013/03/14 美國

61/781,907

(71)申請人：亞克塞拉股份有限公司 (美國) ACUCELA INC. (US)

美國

(72)發明人：巴菲克 克雷斯 BAVIK, CLAES OLOF (US)；亨利 蘇珊 HENRY, SUSAN

HAYNES (US)；窪田良 KUBOTA, RYO (JP)；卡莎 維拉第米爾 KUKSA,

VLADIMIR A. (RU)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：23 共 205 頁

(54)名稱

用以治療糖尿病性視網膜病變及其他眼部疾病之方法

METHODS FOR THE TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY AND OTHER OPHTHALMIC DISEASES

(57)摘要

本發明提供用於治療眼部疾病或病況(諸如與患者體內之糖尿病相關之眼部疾病或病症)的方法。本發明亦提供治療患者體內之早產兒視網膜病變的方法。此外，本發明提供用於治療患者體內濕性老年性黃斑變性的方法。該方法包含投予有此需要之患者此處所揭露之抑制或減緩一或多種這類病況之病徵或症狀的化合物。

發明摘要

※申請案號：102115446

※申請日：102 年 04 月 30 日

※IPC 分類：

C07C 215/38 (2006.01)
C07C 215/68 (2006.01)
C07C 217/72 (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用以治療糖尿病性視網膜病變及其他眼部疾病之方法

Methods for the treatment of diabetic retinopathy and other ophthalmic diseases

【中文】

本發明提供用於治療眼部疾病或病況(諸如與患者體內之糖尿病相關之眼部疾病或病症)的方法。本發明亦提供治療患者體內之早產兒視網膜病變的方法。此外，本發明提供用於治療患者體內濕性老年性黃斑變性的方法。該方法包含投予有此需要之患者此處所揭露之抑制或減緩一或多種這類病況之病徵或症狀的化合物。

【英文】

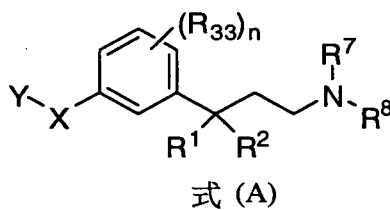
Methods are provided herein for the treatment of ophthalmic diseases or conditions such as an ophthalmic disease or disorder associated with diabetes in a patient. Also provided herein are methods of treating retinopathy of prematurity in a patient. Further, provided herein are methods for treating wet age-related macular degeneration in a patient. The methods comprise administration of compounds disclosed herein to a patient in need thereof that inhibit or slow one or more signs or symptoms of such conditions.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式(A)



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用以治療糖尿病性視網膜病變及其他眼部疾病之方法

Methods for the treatment of diabetic retinopathy and other ophthalmic diseases

【技術領域】

[0001] 糖尿病性視網膜病變為糖尿病常見且特殊之微血管併發症，並為工作年齡群中可預防性失明的首要原因。此疾病在三分之一的糖尿病患者中鑑定出且與危及生命之全身血管併發症（包括中風、冠狀動脈心臟疾病和心臟衰竭）的風險增加有關。理想之血糖、血壓及可能之血脂控制仍然為降低視網膜病變發展和進展之風險的基礎。

[0002] 美國每年約有 400-800 個嬰兒因為早產兒視網膜病變（ROP）而眼盲，而全世界有超過數千人的視力因此減弱。這問題在開發中國家日益嚴重，因為新生兒重症照護中之穩定改善已使極低出生體重之嬰兒（他們是ROP風險最高之患者）的存活率增加。

[0003] 視網膜包含將光轉導成神經信號的光受體且亦具有豐富的血管供應。ROP之臨床特點為視網膜血管異常，其出現在未足月年齡。此異常血管不足以在視桿細胞光受體（體內任何細胞中最需要氧的細胞）的成熟過程中供給氧。在最嚴重之ROP病例中，滲漏之視網膜血管觸

動視網膜剝離而造成視力喪失。然而，在較輕度之 ROP 病例中，視網膜血管異常通常不需要治療就能解決，但患者卻終身苦於視覺障礙，即使有最佳的光學矯正。

[0004] 老年性黃斑變性（AMD）為美國 55 歲以上之個人嚴重視力喪失的主要原因。AMD 之發生形式為萎縮型或（較少見）滲出型。於滲出型 AMD 中，血管從脈絡膜毛細血管通過 Bruch 膜中之缺陷生長，且在一些情況中係在視網膜色素上皮細胞下方（脈絡膜新血管增生或血管增生）。從這些血管滲出之漿液性或出血性滲出物組織化會造成黃斑區纖維血管瘢痕化，伴隨神經視網膜變性、視網膜色素上皮細胞剝離及撕裂、玻璃體出血及中心視力永久喪失。此過程造成 AMD 患者中視力顯著喪失之 80% 以上病例。

【先前技術】

[0005] 脈絡膜新血管增生（CNV）在大多數病例中已被證明對治療有抗性。雷射治療可在不涉及視網膜中心之選定的病例中切除 CNV 並協助保留視力，但僅限於這類病例之約 10%。不幸的是，即使有成功的雷射光凝術，約 50-70% 之眼睛會復發新血管增生（50% 超過 3 年，而第 5 年時 > 60%）。（Macular Photocoagulation Study Group, Arch. Ophthalmol. 204:694-701 (1986)）。此外，許多發展出 CNV 之患者因為 CNV 過大而無法進行雷射治療，或不能確定位置，使得醫生無法準確地瞄準雷射，因而並非

雷射治療之良好候選人。

[0006] 視網膜新血管增生 (RNV) 會在許多結合視網膜缺血之視網膜病變中發展出，諸如鎌狀細胞性視網膜病變、Eales 病、眼部缺血症候群、頸內動脈海綿竇痛、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、高黏性症候群、特發性閉塞性小動脈炎、放射性視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、視網膜動脈阻塞、視網膜栓塞。視網膜新血管增生亦可伴隨發生發炎性疾病 (散射狀視網膜病變、視網膜血管炎、類肉瘤病、弓形體病及葡萄膜炎)、脈絡膜黑色素瘤、慢性視網膜剝離、色素失調症及很少之視網膜色素變性。

[0007] 幾乎所有 RNV 之共通因素為視網膜缺血，其釋出擴散性血管生成因子 (諸如 VEGF)。新血管增生從視網膜內開始，然後侵害視網膜內界膜。新血管生長在內視網膜上，且在玻璃體剝離後生長在其後表面上 (玻璃體剝離)。新血管增生可能從視盤表面或視網膜爆發。RNV 通常進展成玻璃體視網膜新血管增生。虹膜新血管增生往往在視網膜新血管增生後發生。

【發明內容】

[0008] 本發明提供用於治療各種眼科疾病或病況 (諸如與患者體內之糖尿病相關的眼科疾病或病症) 的方法。本發明亦提供治療患者體內之早產兒視網膜病變的方法。此外，本發明提供用於治療患者體內濕性老年性黃斑變性的方法。

[0009] 於一觀點中，本發明為經由投予有此需要之患者視覺週期調整（Visual Cycle Modulation）（VCM）化合物來治療未成熟眼睛中之早產兒視網膜病變的方法。此處所描述之方法關於投服此處所描述之為視覺週期調整劑（VCM）的化合物，其減少或抑制視桿細胞光受體中能源需求的過程。於一實施例中，該 VCM 化合物係經口投服。

[0010] 於另一觀點中，本文所描述的為經由投予具有不成熟的視網膜之患者 VCM 化合物來改善由視桿細胞介導之視網膜功能的方法。本文所描述之方法減少發展中之視網膜的視桿細胞之能源需求，從而在視網膜成熟時，相對於未以作用劑治療之患者改善由視桿細胞介導之視網膜功能。

[0011] 於另一觀點中，本文描述經由投予有此需要之患者包含本文所描述之化合物的組成物來調整視覺週期的方法，其中調整視覺週期可治療早產兒之視網膜病變。

[0012] 本文亦描述經由將細胞與抑制視桿細胞中之能源需求的 VCM 化合物接觸來改善發展中之視桿細胞的功能和/或抑制視覺週期之方法。於這類方法之一種實施例中，該治療係局部投予眼睛。於這類方法之另一實施例中，該治療被投予至遠離眼睛之部位或是經系統途徑投服。

[0013] 於一實施例中，欲以本文所描述之化合物治療之患者係投服一或多種另外之化合物或治療。例如，於

一實施例中係以補充氧氣治療患者。

[0014] 於進一步之觀點中為用於治療患者體內之濕性老年性黃斑變性的方法，其包含投予患者治療上有效量之視覺週期調整（VCM）化合物。

[0015] 欲治療之患者包括人類和非人類（例如家養或野生動物）。

[0016] 於一實施例中，該 VCM 化合物之組成物係經口投服。組成物可能經投服一或多次。投藥次數可能為每天一次以上、每天一次、二天一次、每週或每月一次。

[0017] 於這類方法中，治療改善患者之一或多種症狀。可能藉由這類方法改善之症狀包括，但不限於流血、滲漏、結疤、光受體受損、視力喪失或彼等之組合。

[0018] 於一實施例中為用於治療患者體內之脈絡膜新血管增生的方法，其包含投予患者治療上有效量之視覺週期調整（VCM）化合物。

[0019] 此處所描述之一種實施例為在需要使眼睛接觸亮光、雷射光之醫療程序期間、造成瞳孔延長和/或過度放大、或使眼睛對光敏感之程序期間用於保護眼睛的方法，該方法包含投予有此需要之患者包含此處所描述之化合物的組成物。此處所描述之為足夠劑量的化合物抑制至少 50%之視覺週期。因此，於一些實施例中，有效劑量抑制接受該醫療程序之受試者的眼睛之視覺週期至少 50%、至少 75%或至少 90%。此外，抑制之持續時間亦取決於劑量。因此，於一實施例中，設抑制作用持續（例如其

$t_{1/2}$) 至少 1 小時、至少 2 小時、至少 4 小時、至少 8 小時、至少 12 小時、至少 24 小時或至少 48 小時 (其各為半衰期)。最後，本發明之化合物為視覺週期之可逆抑制劑，因此該受試者之視覺週期在 3 個半衰期內回復至正常。於一實施例中，與上述這類醫療程序中一起使用的化合物為艾美舒司塔 (emixustat)。

[0020] 於一些實施例中，視覺週期之抑制情形係藉由 ERG 測定。關於足以抑制視覺週期達至少 50% 之此處所描述之化合物的劑量以及用於在受試者中測定視覺週期之抑制情形的方法 (包括 ERG) 描述於美國專利申請刊物 US 2011/0003895 中 (其揭露內容以引用方式併入本文)。

[0021] 於一實施例中，該組成物係在醫療程序前經口投服。於一實施例中，該組成物係在醫療程序後 24 小時和/或 48 小時投服。

[0022] 欲治療之患者包括人類和非人類 (如家養或野生動物)。

[0023] 於一實施例中，該 VCM 化合物之組成物係經口投服。組成物可投服一或多次。投藥次數可能為每天一次以上、每天一次、二天一次、每週或每月一次。

[0024] 於這類方法中，治療使患者之一或多種症狀改善。可能藉由這類方法改善之症狀包括，但不限於 Bruch 膜之缺陷、眼部血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 之量增加、近視 (myopia)、近視性變性 (myopic

degeneration) 、 中 心 視 力 惡 化 、 視 物 變 形 (metamorphopsia) 、 顏 色 干 擾 (color disturbances) 、 血 管 出 血 或 彼 等 之 組 合 。

[0025] 用於治療患者之視網膜新血管增生的方法包含投予患者治療上有效量之視覺週期調整 (VCM) 化合物。

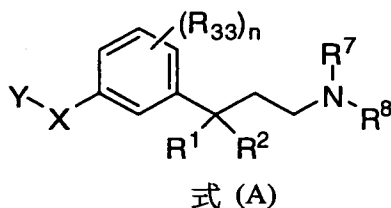
[0026] 欲治療之患者包括人類和非人類 (如家養或野生動物) 。

[0027] 於一實施例中，該 VCM 化合物之組成物係經口投服。組成物可投服一次或多次。投藥次數可能為每天一次以上、每天一次、二天一次、每週或每月一次。

[0028] 於一實施例中，視網膜血管增生結合一或多種視網膜病變有關，包括，但不限於鎌狀細胞性視網膜病變、Eales 病、眼部缺血症候群、頸內動脈海綿竇痛、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、高黏性症候群、特發性閉塞性小動脈炎、放射性視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、視網膜動脈阻塞、視網膜栓塞、散射狀視網膜病變、視網膜血管炎、類肉瘤病、弓形體病、葡萄膜炎、脈絡膜黑色素瘤、慢性視網膜剝離、色素失調症及視網膜色素變性。

[0029] 於另一觀點中為用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其包含投予患者治療上有效量之包含式 (A) 化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構

物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽的組成物：



其中，

X 係選自 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、 $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-S-$ 、 $C(R^9)_2-S(O)_2-$ 或 $-C(R^9)_2-NR^9-$ ；

Y 係選自：

a) 經取代或未經取代之碳環基，其選擇性地經 C_1-C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代；

b) 經取代或未經取代之碳環烷基，其選擇性地經 C_1-C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代；

c) 經取代或未經取代之芳烷基，其選擇性地經 C_1-C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代；或

d) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 烷基，其選擇性地經鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代；

R^1 為氫且 R^2 為羥基；或者 R^1 與 R^2 形成一個合氧基；

R^7 為氫；

R^8 是氫或 CH_3 ；

各 R^9 獨立為氫或經取代或未經取代之 C_1-C_4 烷基；

各 R^{33} 獨立選自鹵素或經取代或未經取代之 C_1-

C₄ 烷基，

且 n 為 0、1、2、3 或 4。

[0030] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症的方法，其中 n 為 0、1 或 2。

[0031] 另一實施例提供其中 X 為 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 之方法。另一實施例提供其中 X 為 $-C\equiv C-$ 之方法。另一實施例提供其中 X 為 $-C(R^9)_2-O-$ 之方法。另一實施例提供其中 X 為 $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ 之方法。另一實施例提供其中 X 為 $-C(R^9)_2-S-$ 之方法。另一實施例提供其中 X 為 $-C(R^9)_2-S(O)_2-$ 之方法。另一實施例提供其中 X 為 $-C(R^9)_2-NR^9-$ 之方法。

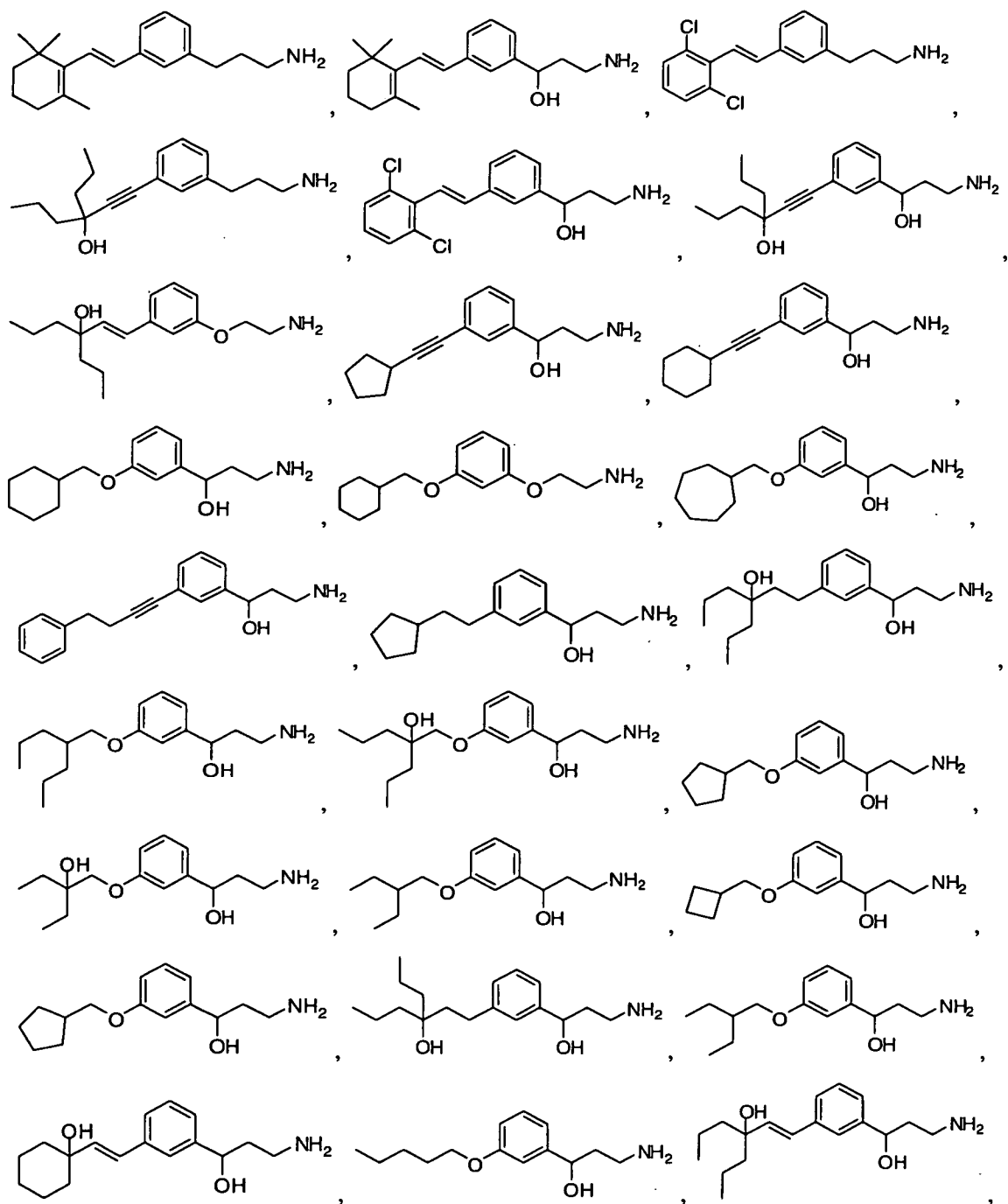
[0032] 另一實施例提供其中 Y 為經取代或未經取代之碳環基、或經取代或未經取代之 C₃-C₁₀ 烷基之方法。另一實施例提供其中 Y 為經取代或未經取代的碳環基之方法。另一實施例提供其中該經取代或未經取代之碳環基為經取代或未經取代之 4-、5-、6-或 7-員環之方法。另一實施例提供其中該經取代或未經取代之碳環基為 6-員環之方法。另一實施例提供其中該經取代或未經取代之 6-員環為經取代或未經取代之環己基之方法。另一實施例提供其中該經取代或未經取代之 6-員環為經取代或未經取代之環己基且 X 為 $-C(R^9)_2-O-$ 之方法。

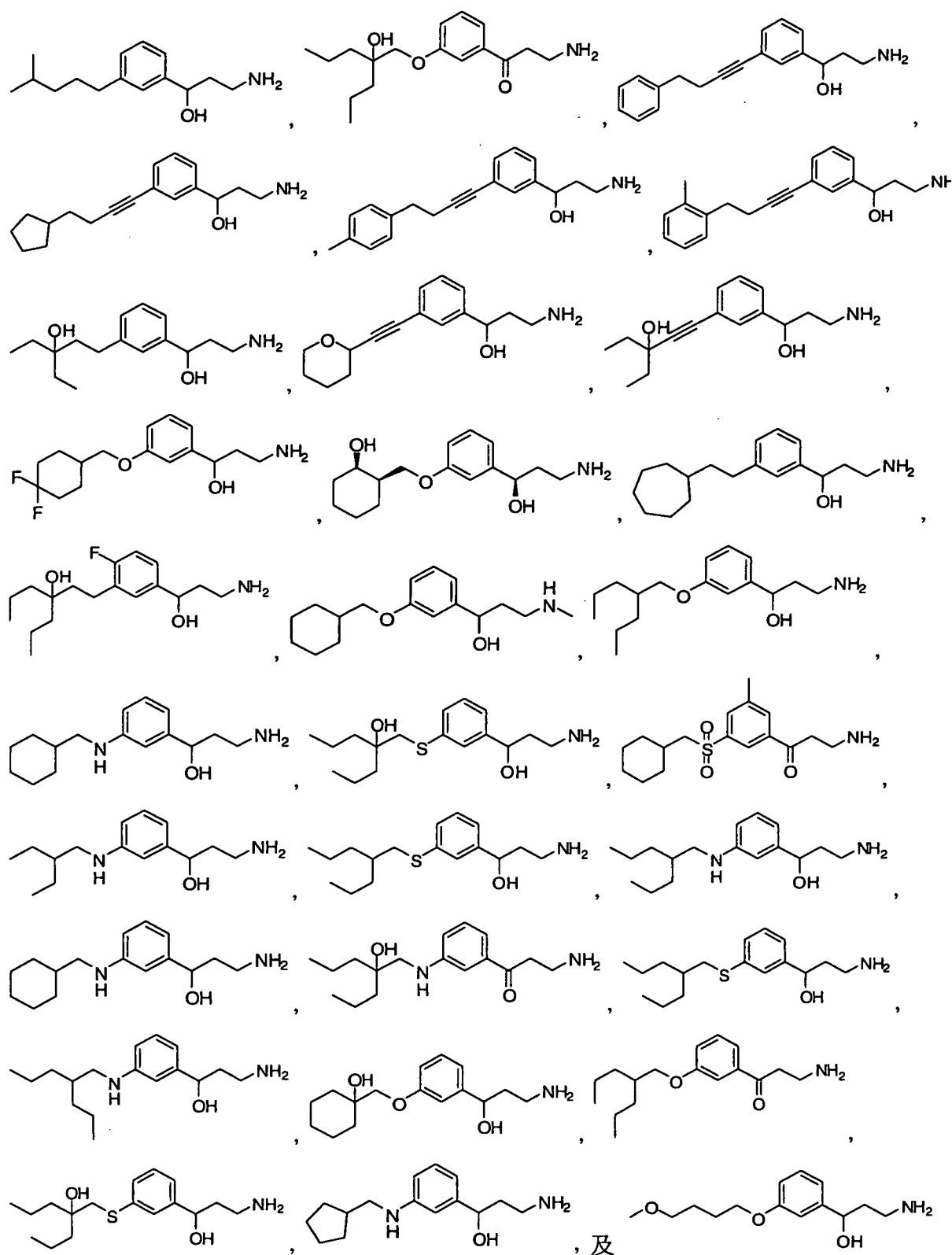
[0033] 另一實施例提供其中 Y 為經取代或未經取代

之 C_3-C_{10} 烷基之方法。另一實施例提供其中該經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 烷基為經取代或未經取代之 C_3-C_6 烷基之方法。另一實施例提供其中該經取代之 C_3-C_6 烷基係經 C_1-C_2 烷氧基取代之方法。另一實施例提供其中該經取代之 C_3-C_6 烷基為 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 之方法。

[0034] 另一實施例提供其中 R^1 為氫且 R^2 為羥基之方法。另一實施例提供其中 R^1 與 R^2 形成一個合氧基之方法。另一實施例提供其中 R^8 為氫之方法。另一實施例提供其中 R^8 為甲基之方法。另一實施例提供其中 R^1 為氫、 R^2 為羥基且 X 為 $-C(R^9)_2-O-$ 之方法。

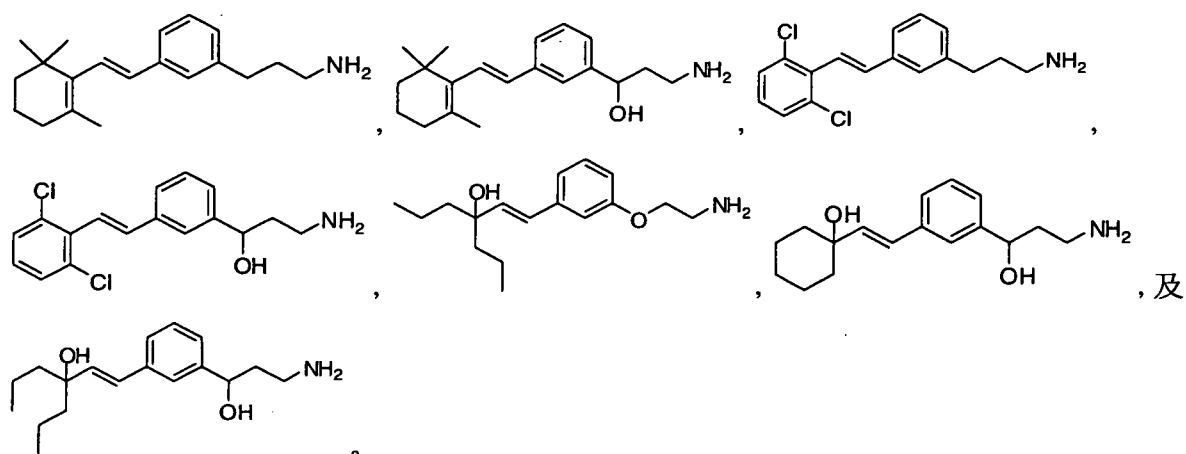
[0035] 一種實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其包含投予患者治療上有效量之包含選自下列群組之化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽的組成物：



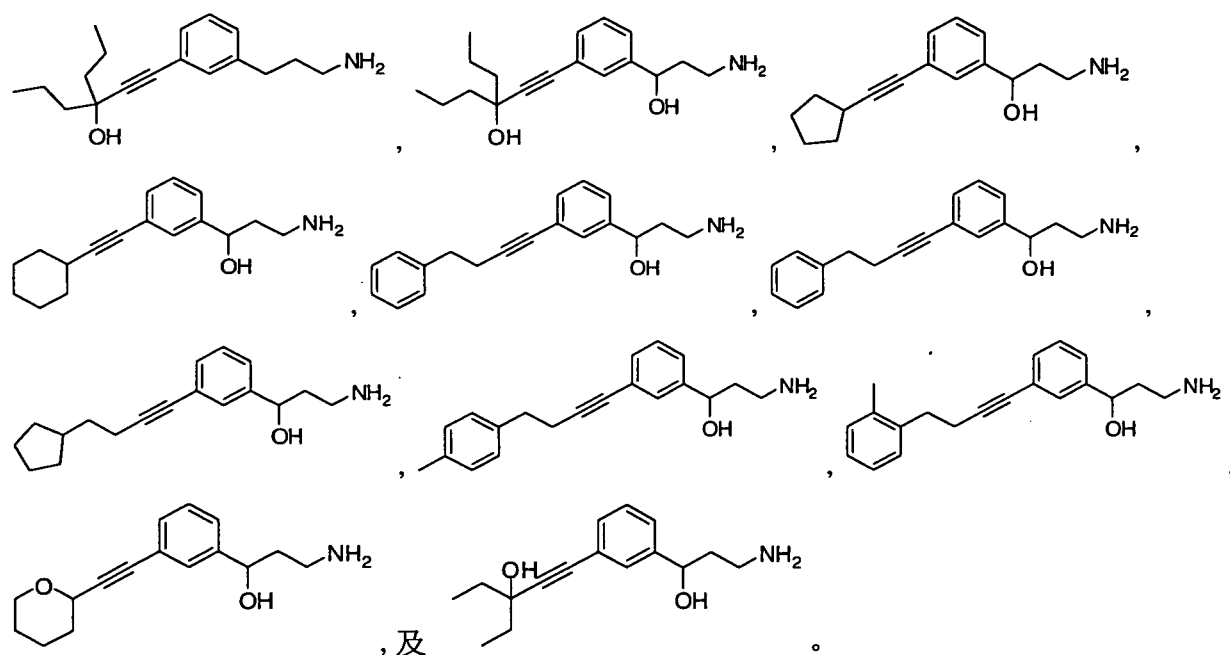


[0036] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾

病或病症之方法，其中該組成物包含選自下列群組之化合物或其立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：

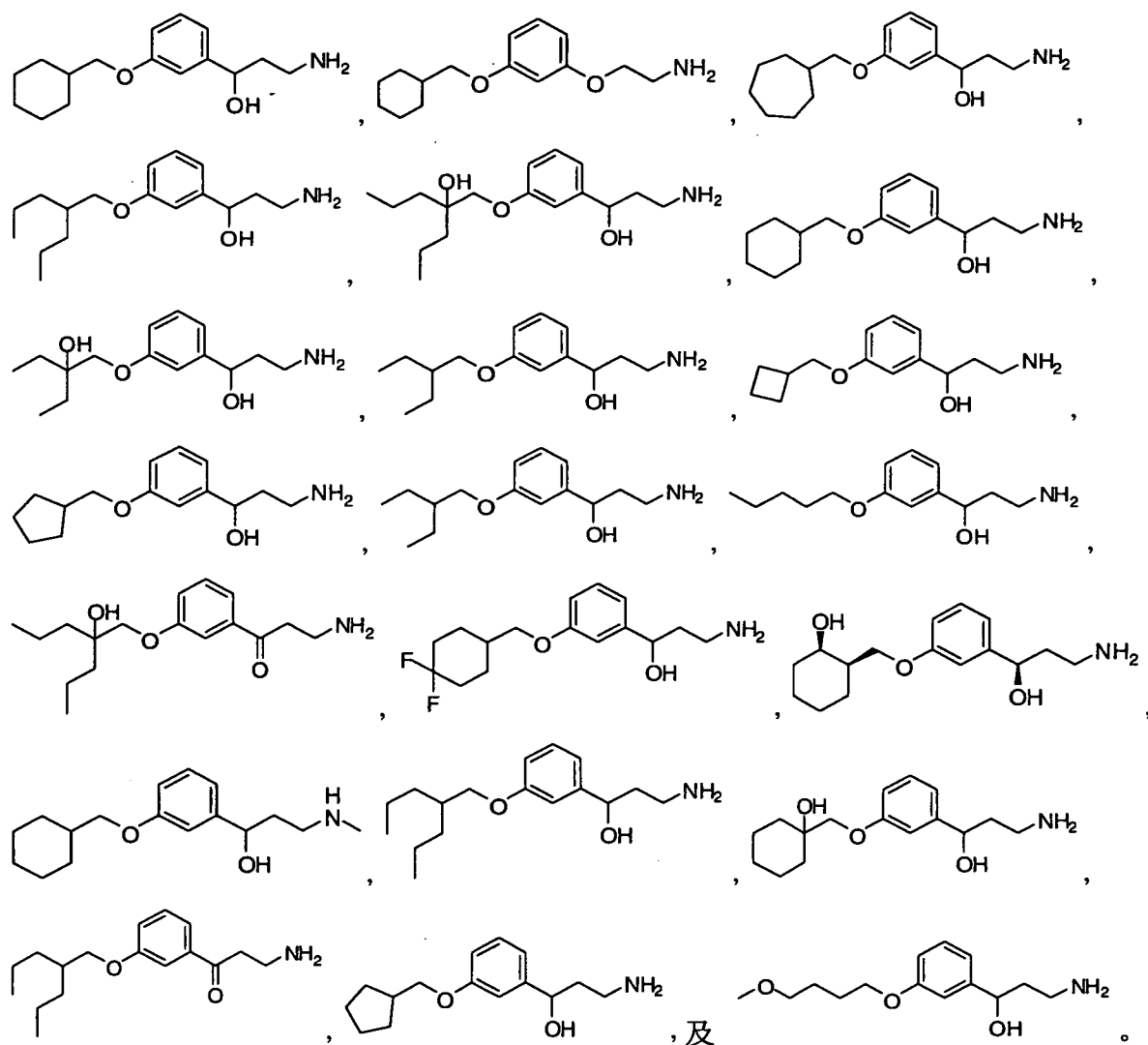


[0037] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含選自下列群組之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：

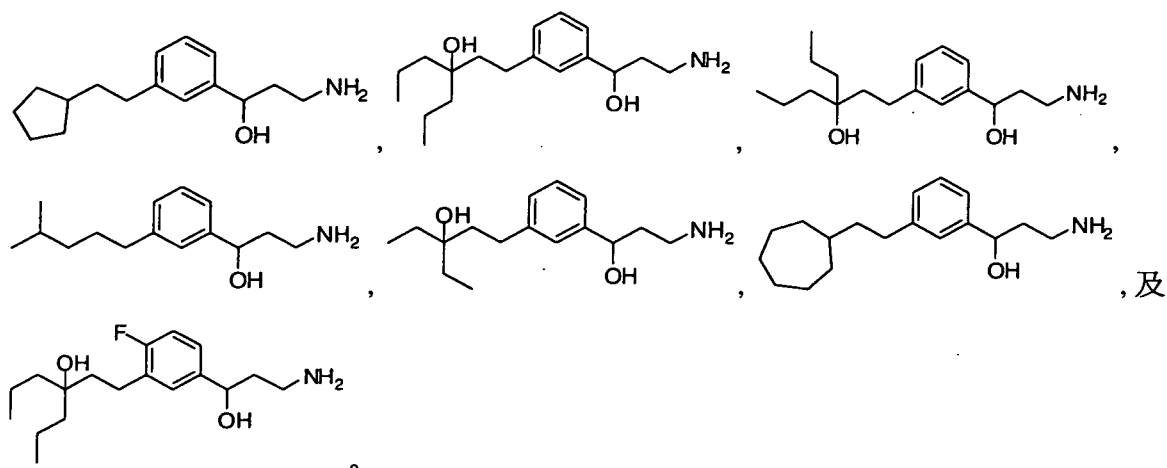


[0038] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病

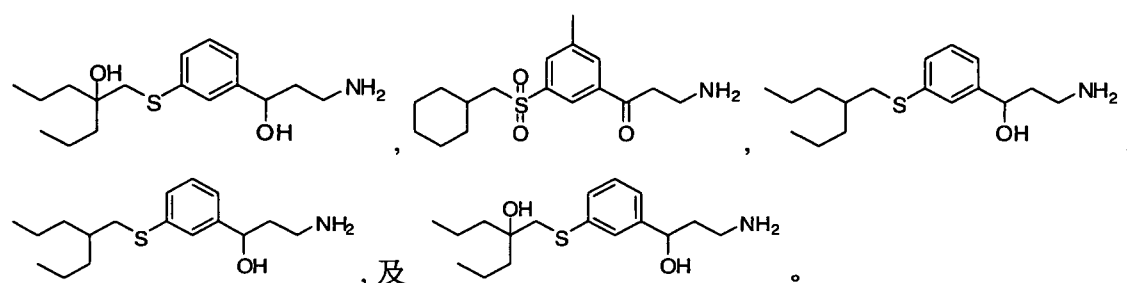
相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含選自下列群組之化合物或其互變異構物、立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



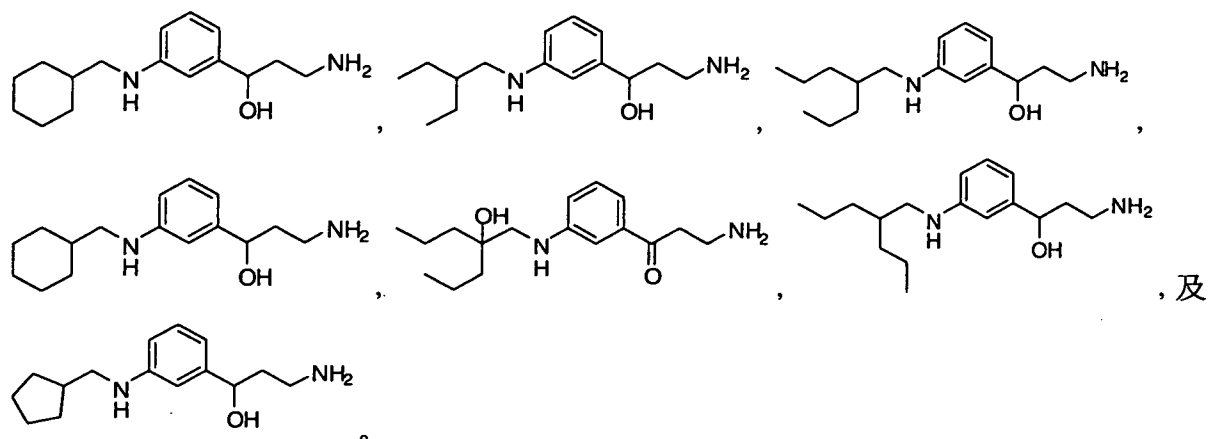
[0039] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含選自下列群組之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



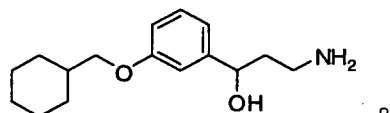
[0040] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含選自下列群組之化合物或其互變異構物、立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



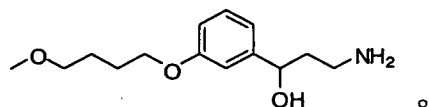
[0041] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含選自下列群組之化合物或其互變異構物、立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



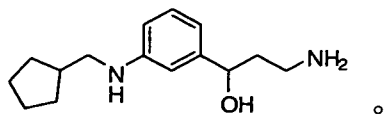
[0042] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含具有下列構造之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



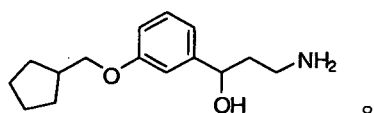
[0043] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含具有下列構造之化合物、其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



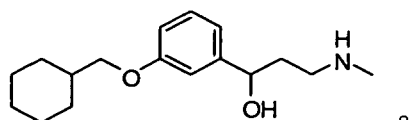
[0044] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含具有下列構造之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



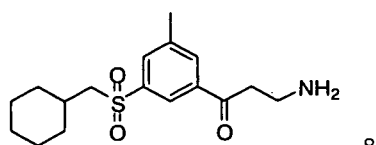
[0045] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含具有下列構造之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



[0046] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含具有下列構造之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：

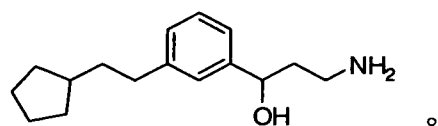


[0047] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含具有下列構造之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



[0048] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病

相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物包含具有下列構造之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



[0049] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物係經口投予患者。另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該組成物係每天投服一次。另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該治療使患者之中心視力改善。

[0050] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其進一步包含投服一或多種額外之治療攝生法。另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症；治療或預防患者體內之早產兒視網膜

病變；或治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之方法，其中該一或多種治療攝生法為雷射療法、冷凍療法、螢光血管造影（fluorescein angiography）、玻璃體切割術（vitrectomy）、皮質類固醇（corticosteroids）、抗血管內皮生長因子（VEGF）治療、用於持久性瀰漫性糖尿病性黃斑水腫之玻璃體切割術、管理糖尿病性視網膜病變中之藥物玻璃體溶解術（pharmacologic vitreolysis）、貝特類藥物（fibrates）、腎素-血管緊張素（renin-angiotensin system）系統（ras）阻斷劑、過氧化物酶體（peroxisome）增殖劑活化之受體 γ 激動劑、抗蛋白激酶 C（PKC）、胰島細胞移植、治療性寡核苷酸、生長激素及胰島素生長因子（IGF）、系統性因子之控制或彼等之組合。

[0051] 另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症之方法，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為糖尿病性視網膜病變。另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症之方法，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為非增殖性糖尿病性視網膜病變。另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症之方法，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為增殖性糖尿病性視網膜病變。另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症之方法，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為糖尿病性黃斑病變。另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病

相關之眼部疾病或病症之方法，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為糖尿病性黃斑水腫。另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症之方法，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為新血管性青光眼。另一實施例提供用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症之方法，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為黃斑部缺血。

納入之參考資料

[0052] 本專利說明書中提及之所有出版物、專利及專利申請案以引用方式併入本文，其程度與各單獨之出版物、專利或專利申請案被具體且個別指明以引用方式併入本文相同。

【圖式簡單說明】

[0053] 本發明之新穎特性特別列舉於所附之申請專利範圍中。經由參考下列利用本發明之原理的解說性實施例中之詳細說明將可更了解本發明之特性和優點，附圖中：

[0054] 第 1 圖之圖形描繪如實例 3 中所描述之第 1-3 組之時間軸。

[0055] 第 2 圖之圖形描繪如實例 3 中所描述之第 4 組之時間軸。

[0056] 第 3 圖之圖形描繪如實例 3 中所描述之第 5-6

組之時間軸。

[0057] 第 4A 圖描繪視覺週期，其顯示出視網膜中視覺活性之類維生素 A (retinoids) 的生化轉化作用。第 4B 圖說明 ACU-4429 之可能的作用方式。

[0058] 第 5 圖之圖形描繪 ACU-4429 1a 期之平均口服藥代動力學 (PK) 變化形廓的數據。

[0059] 第 6 圖之圖形描繪 ACU-4429 1a 期之視桿細胞 ERG 抑制情形。

[0060] 第 7 圖之圖形描繪 1b 期之 PK 數據。

[0061] 第 8 圖提供測試 ACU-4935 是否降低由缺氧條件引起之 VEGF 上調的實驗之時間軸。

[0062] 第 9 圖之圖形說明以 ACU-4935 治療後由缺氧條件造成之 VEGF 蛋白質表現。

[0063] 第 10 圖之圖形說明以 ACU-4935 治療後由缺氧條件造成之 VEGF mRNA 水準。

[0064] 第 11 圖：血或血漿 (第 11A 圖) 或眼組織中之平均濃度時間變化形廓 (第 11B 圖)。

[0065] 第 12 圖：依實例 10 中之描述在第 7 天給藥後 4 小時之代謝物放射性變化形廓。第 12A 圖提供 G4M 第 8 天 4 小時血漿的結果。第 12B 圖提供 G3M 4 小時視網膜色素上皮細胞的結果。

[0066] 第 13 圖之圖形說明依實例 10 中之描述回收的放射活性劑量之平均累積百分比。

[0067] 第 14 圖：視覺週期調整劑 (VCMs) (諸如

ACU-4420 及 ACU-4935) 抑制視覺週期異構酶，從而模擬構成光轉導並減少暗電流的狀態。

[0068] 第 15 圖：說明以 ACU-4420 和 ACU-4935 治療 129 SvE 幼鼠 (PO) 的變化形廓。

[0069] 第 16A-16B 圖顯示 VCMs 抑制新血管增生。第 16A 圖描繪視網膜平面封固製品之異凝集素 (isolectin) 染色。新血管區以紅色描出輪廓。第 16B 圖為比較各治療組中之新血管增生%的長方條統計圖。第 16C-16F 圖顯示 ACU-4429 以劑量依賴的方式抑制新血管增生及 11-順式-RAL。第 16C 和 16D 圖顯示 ACU-4429 以劑量依賴的方式降低眼睛中之 11-順式-RAL 濃度，因此，降低視覺週期異構酶活性 (ED₅₀ 為 0.88 毫克/公斤)。ACU-4429 與載劑之間的差異為統計上有意義 (P < 0.01)。第 16E 和 16F 圖顯示 ACU-4429 以劑量依賴的方式減少左眼之新血管增生 (在經異凝集素染色之平面封固製品中測量)；藉由單因子變異數分析比較 21%O₂ 之載劑 (水)、75%O₂ 之載劑 (水) 及 ACU-4429 治療劑時，此下降在 3.0 和 10.0 毫克/公斤明顯。

[0070] 第 17 圖為神經視網膜及其血管供應之圖解 (不按比例)。其中指出神經視網膜之各層 (神經節細胞層、內叢狀層、內核層、外叢狀層、外核層)。血流迅速通過脈絡膜血管。藉由眼底鏡看見之視網膜血管位於視網膜玻璃體表面上之神經節細胞之間並延伸微血管網絡深入受體後層。視網膜小動脈之口徑調整至擾動血氧水準

（“自動調節”）。

[0071] 第 18 圖說明顯示為年齡函數之人視紫紅質含量的邏輯增長曲線（Fulton *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1999) 40: 1878-1883）。箭頭指示早產兒之 ROP 發病年齡（Palmer *et al.* *Ophthalmology*, (1991) 98:1628-1640）。

[0072] 第 19 圖為早產兒視網膜病變之大鼠模型。（a）在 22 日齡之對照組和 ROP 大鼠中注射螢光素後使用藍（488nm）雷射刺激（Seeliger *et al.*, *Vision Res.*, (2005) 45: 3512-9）所取得之雷射掃描眼底鏡（SLO）圖像。（使用染色之大鼠來協助 SLO 成像。）各視網膜小動脈之集成曲率係以對照組之平均值（ICA）的比例表示。ROP 大鼠之 ICA 值越高反映其小動脈越彎曲。對照組和 ROP 眼底中之脈絡膜外觀類似。（b）對照組和 ROP 大鼠之樣本視網膜電流圖（ERG）對全視野刺激有反應。依指示以相同的閃光強度測試這兩種大鼠。垂直之灰線表示閃光出現的時間。

[0073] 第 20 圖說明實驗範例之特性。周圍氧氣和光週期被嚴格控制並同步化。VCM 之給藥係經設計以瞄準視網膜中視紫紅質發展增加的快速增長期（箭頭）。灰色棒表示該三個測試窗口。

[0074] 第 21 圖提供石蠟切片之 H&E 染色的照片（來自實例 7，慢性光誘導 CNV）。外核層為來自經光線和載劑處理之動物的眼睛切片之最薄處。

[0075] 第 22 圖之圖形描繪來自經周圍光線和 3000 lux 加載劑或 ACU-4429 處理之動物的 H&E 切片中外核層中之核行數。數據為平均值 $\pm$ SEM。

[0076] 第 23 圖之圖形描繪橫跨層/截面的血管數目。

【實施方式】

發明之詳細說明

[0077] 本揭露內容關於用於治療糖尿病性視網膜病變之方法。此處所使用之“糖尿病性視網膜病變”係指於糖尿病中所見到之由於微血管的變化而造成之視網膜中的變化。供應氧氣予眼睛之視網膜的血管由於長期之高血糖水準（高血糖（hyperglycemia））而損壞。一般而言此疾病在幾個月之期間內緩慢地發展，但隨著時間推移，糖尿病性視網膜病變可以變得更糟，並導致視力喪失。糖尿病性視網膜病變通常會影響雙眼。糖尿病性視網膜病變從輕度之非增殖性異常（其特徵為血管滲透性增加）進展至中度和重度之非增殖性糖尿病性視網膜病變（NPDR）（其特徵為血管封閉），再進展至增殖性糖尿病性視網膜病變（PDR）（其特徵為視網膜及玻璃體後表面上長出新血管）。黃斑水腫（其特徵為視網膜從滲漏之血管增厚）可在視網膜病變之所有階段發展出。此外，諸如妊娠、青春期的、血糖控制、高血壓及白內障手術可加速這些變化。

[0078] 非增殖性糖尿病性視網膜病變、增殖性糖尿病性視網膜病變及糖尿病性黃斑病變為糖尿病性視網膜病

變的三種主要類型。

[0079] 非增殖性糖尿病性視網膜病變（NDPR）被視為是視網膜病變的早期階段且最常見於糖尿病患者中。視網膜中之微小血管僅輕微受影響，但可能會形成凸起（微動脈瘤）且彼此連接（視網膜內微血管異常）和/或漏液（水腫）、蛋白質沉澱物（滲出物）及血（出血）。非增殖性糖尿病性視網膜病變（NPDR）之另一典型徵兆為視網膜上出現腫大的白色斑塊（棉絮斑）。這些變化可能發生在整個視網膜之任何地方，包括黃斑部。

[0080] 非增殖性糖尿病性視網膜病變有三個階段，詳述於下：

[0081] （1）輕微之非增殖性糖尿病性視網膜病變：在此最早之階段中，至少可能出現一個微動脈瘤。微動脈瘤為視網膜血管中像氣球般腫脹之小面積。

[0082] （2）中度非增殖性糖尿病性視網膜病變：隨著病情進展，一些滋養視網膜的血管被阻塞。

[0083] （3）重度非增殖性糖尿病性視網膜病變：更多血管被堵塞，剝奪視網膜數個區域之血液供應。這些視網膜區域發送信號給身體以長出用於滋養之新血管。

[0084] 非增殖性糖尿病性視網膜病變不應對患者造成任何問題，因為只要黃斑不受影響視力仍保持正常。然而，由於糖尿病性視網膜病變之症狀在這個階段通常不會見到，建議應進行定期之視網膜篩檢眼睛測試以監測進展為視網膜病變之更嚴重階段的徵兆。

[0085] 增殖性糖尿病性視網膜病變（PDR）：此階段係在嚴重的非增殖性糖尿病性視網膜病變之後到來，其特點為眼睛中異常新血管生長。當糖尿病造成血管堵塞時，眼睛和視網膜之部分發展出缺血，因為其缺乏氧氣和營養。眼睛試圖藉由長出新的血管供應缺氧區來回應此種情況。不幸的是，替代形成的為容易出血的脆弱新血管。此過程被稱為新血管增生。這些異常的新血管生長在視網膜表面上錯誤的地方並進入玻璃體凝膠。當這些新血管流血入玻璃體腔時會發生玻璃體出血。血液阻擋進入眼內的光線到達視網膜。視力損失之量可為輕微到嚴重且取決於眼睛內有多少血。當出血在幾個月內逐步清除時視力可能會慢慢改善。

[0086] 異常之新血管亦可能導致在網膜上拉扯之瘢痕組織形成，並可能導致牽引性視網膜剝離。視網膜剝離可影響視網膜之任何部分。若其影響黃斑，患者可能會失去他/她的中心視力且其只能以手術治療。

[0087] 糖尿病性黃斑病變：糖尿病性黃斑病變為最常見之糖尿病患者視力喪失的原因。當黃斑受到由糖尿病引起之視網膜病變之變化影響時即發生視力喪失。黃斑係位於視網膜中心，對中心視力及清楚看見精緻細節是很重要的。因此，發展出糖尿病性黃斑病變的患者之中心視力及看到細節的能力將受到影響。例如，受影響的人可能會發現難以識別在遠處的臉孔或閱讀小印刷字。視力喪失的量可能是輕微到嚴重。然而，即使在最壞的情況下，允許

個人在家裡和外面隨意移動的周邊視覺將保持不受影響。

[0088] 糖尿病性視網膜病變（DR）為眼部疾病，其特徵為糖尿病患者體內因微血管基底膜增厚及微血管之週細胞和內皮細胞之間缺乏接觸而發展出之過度血管增生。週細胞損失增加微血管滲漏並導致血-視網膜屏障破裂。糖尿病性視網膜病變為視網膜微血管變化的結果。由高血糖引起之週細胞死亡和基底膜增厚導致血管壁不適用。這些損害改變血液-視網膜屏障的形成，亦使視網膜血管變得更易滲透。小血管-諸如在眼睛中者-特別容易被不佳的血糖（血中葡萄糖）控制損害。葡萄糖和/或果糖過度積累會損害視網膜中的微小血管。當受損之血管洩漏液體和脂質至黃斑時，亦可發展出黃斑水腫。這些液體使黃斑部腫脹，而使視力模糊。此損壞亦造成視網膜缺氧。

[0089] 隨著病情進展，視網膜缺乏氧氣刺激血管沿著視網膜及填充在眼睛內部之透明、凝膠狀玻璃體增生。若不及時治療，這些新血管可流血、使視線模糊並破壞視網膜。纖維血管增殖亦可引起牽引性視網膜剝離。新血管也可以長入眼睛前房的角度並造成新血管增生性青光眼。

[0090] 來自糖尿病性黃斑病變之視力喪失以 2 種方式產生。

[0091] 糖尿病性黃斑水腫（DME）為黃斑腫脹和增厚。這是由於流體從黃斑部中之視網膜血管滲漏。因為黃斑部之光受體的結構和功能被破壞而使視覺變得模糊。黃斑水腫造成之視力喪失可以雷射和注射入眼球控制。

[0092] 當到達黃斑之小視網膜血管（微血管）封閉時會發生黃斑缺血。視力變得模糊是因為黃斑部未接收到足夠使其正常運作的血液供應。不幸的是，黃斑缺血還沒有有效的治療。黃斑水腫係由於流體從視網膜血管滲漏。硬滲出物為在視網膜上所見到之黃色沈積物。其係由蛋白質滲漏造成。

[0093] 下列醫學病況為糖尿病性視網膜病變之一些可能原因。

[0094] 糖尿病：長期之高血糖（高血中葡萄糖水準）影響視網膜微血管之解剖結構和功能。當葡萄糖被轉移到替代之代謝途徑時，過多之葡萄糖被轉化成山梨糖醇。山梨糖醇導致視網膜微血管週細胞死亡或功能障礙。這弱化微血管壁而容許微動脈瘤形成，此為糖尿病性視網膜病變之早期徵兆。此薄弱之微血管壁亦可造成滲透性及滲出物增加。由於糖尿病造成血小板增加聚集和黏附（形成血液凝塊）之傾向，微血管循環變得遲緩或甚至因阻塞而完全受損。此亦促成糖尿病性視網膜病變的發展。

[0095] 第 1 型和第 2 型糖尿病：被診斷為第 1 型糖尿病的個人被認為是胰島素依賴型，因為他們需要注射或其他藥物以提供他們身體本身無法製造之胰島素。由於缺乏胰島素，血糖未受控制而水準過高。被診斷為第 2 型糖尿病的個人被認為是非胰島素依賴型或抗胰島素。受此類型之糖尿病影響的個人能製造足夠的胰島素，但身體無法正確地使用它。然後身體藉由製造甚至更多的胰島素來補

償，這可能會導致伴隨發生血糖水準異常增加。所有患有第 I 型糖尿病（幼年發病）和第 II 型糖尿病（成年發病）的人均處於發展出糖尿病性視網膜病變的風險中。然而，與患有第 2 型糖尿病的人相比，患有第 1 型糖尿病的人更容易引起糖尿病性視網膜病變。

[0096] 糖尿症（Diabetes mellitus）第 1 型和糖尿症第 2 型：患有糖尿症第 1 型和糖尿症第 2 型的人均處於增加之發展出糖尿病性視網膜病變的風險中。

[0097] 過量酒精：若使用過量的酒精會降低維生素 B 12 和硫胺的水準。然而，僅是飲酒並不會與糖尿病性視網膜病變相關聯，來自酒精之空熱量消耗使得堅持限制熱量之糖尿病飲食非常困難，目前還不清楚適量之酒精對視網膜病變有何影響。

[0098] 高血壓及其他血管危險因素：諸如肥胖及血脂異常可影響視網膜病變的發生和發展。

[0099] 高膽固醇：膽固醇可經由硬化大動脈血管及可對眼睛的小血管造成損害而使視網膜病變加劇。

[0100] 腎臟病：由蛋白尿及升高之尿素/肌酐水準顯明之腎病，此為出現視網膜病變之很好的預測標的。

[0101] 懷孕：雖然可能不會直接導致視網膜病變，但其可加劇現有之視網膜病變。患有糖尿病的婦女在懷孕期間的風險稍高。建議所有患有糖尿病之孕婦每三個月進行散瞳檢查來保護他們的視力。

[0102] 腎臟損傷：與糖尿病性視網膜病變有關，雖

然似乎是糖尿病性視網膜病變導致腎臟損傷，而非腎臟損傷導致糖尿病性視網膜病變。

[0103] 染色體 15q 缺失：涉及 15 號染色體長臂之遺傳物質缺失的一種罕見的染色體疾病。

[0104] 眼內手術被認為可能會增加糖尿病性視網膜病變進展的風險。

[0105] 早期之非增殖性糖尿病性視網膜病變通常沒有症狀。糖尿病性視網膜病變之徵兆和症狀常在病情朝向惡化或增殖性糖尿病性視網膜病變時出現。糖尿病性視網膜病變的診斷徵兆包括下列之一或多項：血管之變化；視網膜腫脹（黃斑水腫）；在視網膜上有灰白色沈積物；損壞之神經組織；血管滲漏之可視外觀；中心或外週視力喪失；暫時或永久性視力喪失；視野發展出暗點或陰影；斑點、模糊、朦朧或複視之視覺；眼睛痛；與老花眼無關之近距視力問題；浮在視覺上之斑點或暗線（飛蚊症）；色覺障礙；視力喪失；中心視力有暗點或盲點；夜間視力不佳或衰退；靜脈擴張和視網膜內微血管異常；視網膜病變之末期微小血管沿著視網膜在填充眼睛內部之透明、凝膠狀的玻璃體中生長；影響到控制眼球運動之眼肌的神經損傷（神經病變）；眼睛不自主運動（眼球震顫）；視力波動及逐步惡化；黃斑水腫；黃斑缺血；牽引性視網膜剝離；突然、劇烈之無痛性視力喪失；血管滲透性增加，導致水腫；內皮細胞的增殖；視野中有閃光（photopsias）或缺陷；虹膜上出現異常血管（虹膜紅變或 nvi）、白內

障（與糖尿病相物關）及玻璃體細胞（若視網膜剝離時形成孔，玻璃體或色素細胞中有血）；微動脈瘤-微血管壁被物理弱化而使微血管壁易滲漏；硬滲出物-從視網膜血管滲漏出之脂蛋白/其他蛋白質的沉澱物；出血-弱化之微血管破裂，沿著表淺視網膜層中之神經纖維束軌道出現小血點/大血點或"火焰"出血（出血來自較大且較表淺之動脈）；棉絮斑-因缺血性梗死邊緣之不良軸索代謝所積聚的軸索碎片；及新血管增生-企圖（由殘餘之健康視網膜）重建缺氧視網膜組織之血管。

[0106] 本揭露內容亦關於使用視覺週期調整（VCM）化合物來治療早產兒視網膜病變（ROP）的方法。本文所描述之工作首次證明以非類維生素 A VCM 系統性治療不成熟之眼睛的視網膜病變的效果。當受試者為新生兒時，此方法的一個關鍵要素為高 O₂ 含量。早產兒被放在高氧氣大氣下以支持不成熟的肺部功能，其中高濃度之氧抑制視網膜血管的正常發育。當嬰兒被放回正常的空氣時，視網膜由於血管發育不足而變得缺血。缺血觸發 VEGF 表現及新血管增生。參見，例如，第 4B 圖。VCM 之運作方式為增加能減少暗電流之載脂蛋白-視紫紅質，從而降缺氧氣消耗。

[0107] 此處所描述的為用於治療或預防視網膜之疾病或病症的 VCM 化合物，特別是用於治療或預防相關於或涉及血管異常（諸如，例如 ROP）之視網膜疾病或病症的 VCM 化合物。此處所描述之方法關於投服用於調整視

覺週期的 VCM 化合物。

[0108] 由於為同一系統，哺乳動物之視網膜會遭遇影響神經視網膜與滋養它之血管的平衡互連之疾病；當這種平衡被打亂時就會發生視力喪失。主要影響神經視網膜之疾病（諸如光受體變性）亦影響視網膜血管。臨床特徵為脈絡膜或視網膜血管異常的疾病（例如 ROP）亦影響視網膜神經元。這些病況均涉及神經組織之缺氧缺血性病變。光受體為體內任何細胞中需氧最多之特化細胞（Steinberg, R., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1987) 28: 1888-1903），其參與視網膜之所有缺氧缺血性疾病。

[0109] 在正常發育中，當視桿光受體分化並開始製造視紫紅質（負責捕捉光之分子）時；其異常之高氧需求使視網膜缺氧，驅使視網膜血管生長。然而，在 ROP 中，所投予之用於早產兒之急性心肺保健的補充氧氣使視網膜成為高氧，中斷正常的血管生長，使得周邊視網膜無血管。當停止補充氧氣時，周邊視網膜變成缺氧。缺氧觸動會導致形成異常之視網膜血管（此在臨床上用來診斷 ROP）的分子級聯反應。雖然早產兒接受高大氣氧氣，不成熟的肺部及其他醫療併發症往往會導致血氧波動，因而在視網膜發生缺氧和高氧事件，這會影響敏感的光受體。發育中之神經視網膜及其血管受合作分子之控制，而 ROP 之血管異常與神經視網膜的功能有關。最近的研究發現 ROP 中視桿細胞功能障礙的程度有助於預測在視網膜血管中所觀察到之異常程度，但在視網膜血管中所觀察到的異

常程度可能無法協助預測 ROP 中視桿細胞功能障礙的程度。因此，視桿細胞造成 ROP。

[0110] 本文所使用之“不成熟的視網膜”係指早產兒之視網膜或具有類似於早產兒視網膜之形態/功能的視網膜。不成熟之視網膜可由出現發育不良或無組織之血管，有或無疤痕組織存在來表徵。一般而言，人類早產兒為妊娠 37 週或更早出生之嬰兒。相反地，術語“視網膜成熟”係指足月嬰兒的視網膜或具有類似於足月嬰兒之視網膜形態/功能的視網膜。

[0111] 本文所使用之短語“降低視桿細胞之能量需求”或“抑制視桿細胞之能量需求”係指降低視桿細胞之氧需求至少 10%；較佳地，降低視桿細胞之氧需求至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或更多。一般而言，視桿細胞之氧需求宜保持在低於誘導病理性血管生成（例如血管生長）或血管異常所需之氧水準。

[0112] 本文所使用之術語“血管異常”係指不允許視網膜正常發育至如同本文所使用之術語“視網膜成熟”的異常或病態水準之血管生長（例如血管生成）或形態（例如彎曲）。熟習本技藝之人士可滴定投服之作用劑的量或定時投藥以使血管的生長和形態維持低於病態血管之生長（例如藉由 Laser Doppler Blood Flow 分析評估）。於替代之實施例中係使用視網膜血管之彎曲水準來評估病態血管之形態和/或生長的程度。測量彎曲度之方法進一

步描述於本文中。

[0113] 本文所使用之術語“補充氧氣”係指將受試者之血液氧水準維持在所需水準所必要之高於周圍空氣中之氧（即，約 20-21%）的氧濃度。一般而言，補充氧氣係提供在臨床設置中以將血氧水準保持在 100%，此可使用，例如經皮之氧氣監測來評估。監控血氧水準並改變“補充氧氣”以維持，例如 100%之血氧水準為臨床設置（例如新生兒加護病房）中之標準程序且為熟習醫學技藝之人士所熟知。

[0114]

視網膜血管和神經疾病

[0115] 儘管視網膜新血管增生性疾病（諸如早產兒視網膜病變（ROP））之醫療管理有進步，視網膜神經血管疾病仍然是全世界致盲的首要原因。

[0116] 在 ROP 方面，目前的治療為本身具有負面後果之周邊血管光凝術及療效不明之實驗方法，諸如以抗血管生成的藥物治療。因為視桿光受體是眼睛特有的且為體內之任何細胞中氧需求最高者，其可能涉及缺氧缺血性視網膜新血管增生性疾病（Arden *et al.*, *Br J Ophthalmol* (2005) 89:764；及 Fulton *et al.*, *Doc Ophthalmol*, (2009) 118(1):55-61）。大鼠 ROP 模型提供可研究和操縱光受體與視網膜血管之關係的體內系統。

[0117] 視網膜功能異常為視網膜新血管增生性疾病的特性。（Fulton *et al.*, *Doc Ophthalmol*, (2009) 118(1):

55-61)。視網膜新血管增生性疾病中之視力喪失來自於血管異常，而在血管異常解決後仍然存在之終身視網膜功能障礙的嚴重程度與先前血管疾病的嚴重程度有關 (Fulton *et al.*, *Arch Ophthalmol* (2001) 119:499)。然而，大鼠 ROP 模型之數據顯示視桿光受體之功能障礙在血管異常（傳統上 ROP 係由血管異常界定並預測其嚴重程度）之前 (Reynaud, and Dorey, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1994) 35:3169; Akula, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2007) 48: 4351)。血管形態異常為 ROP 之主要診斷標準；然而，ROP 主要為具有繼發性血管異常之神經視網膜的病症。決定急性 ROP 之特徵的血管異常外觀與視桿光受體外節段之發育拉長一致並且伴隨視網膜之視紫紅質含量增加 (Lutty *et al.*, *Mol Vis* (2006) 12: 532；及 Dembinska *et al.*, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2002) 43: 2481)。

[0118]

視桿細胞生理學及代謝

[0119] 視桿細胞執行三種聯結之代謝需求過程：產生暗電流、維持視色素（視覺週期）及外節段更替，所有這些均接著伴隨發生視桿細胞外節段（ROS）發育拉長及眼睛的視紫紅質含量增加。視桿細胞之信號轉導機制為生理上獨有的。在黑暗中透過 ROS 中之環單磷酸鳥苷（cGMP）的門控通道進入之鈉和其他陽離子在視桿細胞內節段（RIS）中藉由抽叫及排除，速度快至每半分鐘使

等於整個細胞質之體積進入循環 (Hagins, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* (1989) 86:1224)。閃光之後由視紫紅質捕捉光子所起始之分子級聯反應及造成之 cGMP 減少可導致暗電流在形成延遲高斯 (Gaussian) 後衰減，此作用可使用內在放大常數，A 描述 (Lamb and Pugh, *J Physiol* (1992) 449: 719；及 Pugh and Lamb, *Biochem Biophys Acta* (1993) 1141:111)。

[0120] 捕捉光子後，視紫紅質之發色團 (視黃醇) 經歷異構體變化，使視紫紅質從視蛋白釋出並啟動光轉導。耗用之發色團從 ROS 通過到達網膜色素上皮 (RPE)，其在此經歷一系列轉形作用，再透過 RPE 頂端突起再次以視黃醇的形式返回 ROS。在該處變成共價連接視蛋白中之活性部位賴胺酸，再次變成視紫紅質並完成視覺週期 (R. R. Rando, *Chem Rev* (2001) 101:1881)。視覺週期中的限速步驟由 isomerohydrolase 酶複合物，RPE65 介導 (Moiseyev et al., *Proc Natl Acad Sci USA* (2005) 102:12413)。ROS 中之光轉導的其他副產物透過 ROS 尖端之晝夜脫落過程排除；每個 RPE 細胞每天吞噬數千個從 30-50 個包埋之視桿細胞脫落的視盤 (R. W. Young, *J Cell Biol* (1967) 33:61)。透過針對性抑制 RPE65 活性來控制性下調視覺週期可降低通過 ROS/RPE 複合體的類維生素 A 通量；這將減少視桿細胞之代謝需求而使其較不易受高氧和缺氧傷害 (Wellard et al., *Vis Neurosci* (2005) 22:501)。其亦可能減緩吞噬，從而延長視桿細胞之外節

段。

[0121]

從動物模型轉譯到患者

[0122] 光受體緊密貼靠脈絡膜血管。高度組織化之接受器後視網膜神經元形成由視網膜血管供應的層。雖然脈絡膜為光受體之主要供應者，然而，光受體變性與視網膜小動脈變薄有關（Hansen *et al.*, *Vision Research*, 48(3):325-31 (2008)）。由於光受體層為異常的氧氣槽，不欲受理論的約束，據推測，當光受體變性時，其代謝需求減少且視網膜血管因神經視網膜對氧之需求不斷降低而變少（Hansen *et al.*, *Vision Research*, 48(3):325-31 (2008)）。

[0123] 光受體與視網膜血管網絡之間的緊密聯結在發育中之視網膜中是顯而易見的。受體後細胞在光受體之前分化，此為最後成熟之視網膜細胞。如同視桿細胞外節段之形成係從後方進展至沿周梯度，血管覆蓋亦如是。因此，神經和血管組分同時且協同發育為正常視網膜成熟的特徵。早產兒中，ROP 之發病年齡約為視桿細胞外節段長度快速發育增加的年齡，因此，會增加視紫紅質之含量。除了不成熟之光受體及視網膜血管外，早產兒具有不成熟的肺部而創造出不穩的呼吸狀態，伴隨對未成熟之細胞的缺氧傷害風險。臨床上，此可經由投予補充氧氣來對抗，但高氧和低氧水準已知均會損害不成熟的光受體（Fulton *et al.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1999) 40:

168-174；及 Wellard *et al.*, *Vis. Neurosci.*, (2005) 22: 501-507)。

[0124] 將幼鼠飼養在棲息地，在視桿細胞外節段拉長之關鍵期給予交替期間之相對高和相對低的氧氣，以誘導大鼠之 ROP 模型 (Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9; Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 5788-97; Dembinska *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2001) 42: 1111-1118; Liu *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 5447-52; Liu *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 2639-47; Penn *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995. 36: 2063-2070)。誘導後，視網膜血管異常隨之而來，神經視網膜之結構和功能也異常 (Fulton *et al.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1999) 40: 168-174; Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9; Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 5788-97; Dembinska *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2001) 42: 1111-1118; Liu *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 5447-52; Liu *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 2639-47; Reynaud *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1995) 36:2071-2079)。ROP 大鼠中之視網膜血管形態及神經視網膜功能的異常類似於在兒科 ROP 患者中所發現者 (Dembinska *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2001) 42: 1111-1118; Liu *et al.*, *Invest. Ophthalmol.*

Vis. Sci., (2006) 47: 5447-52; Liu *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 2639-47; Reynaud *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1995) 36:2071-2079; Barnaby, A. M., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007). 48:4854-60; Fulton *et al.*, *Arch. Ophthalmol.*, (2001) 119: 499-505; Gelman, R., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2005) 46(12): 4734-4738; Moskowitz *et al.*, *Optometry & Vision Science*, (2005) 82: 307-317; Fulton, A. B., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 49(2):814-9 (20089))。因此，大鼠模型可以外推到人類治療。

[0125] 使用白化大鼠 ROP 模型來研究視網膜發育期間之神經和血管特性 (Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9; Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 5788-97; Liu, K., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 5447-52; Liu *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 2639-47)。不同的氧氣接觸計劃表在模仿人類 ROP 病例中所觀察到之全部 (輕微到嚴重) 視網膜病變的視網膜血管及神經視網膜模型上誘導出一系列影響。定時接觸氧以在外節段拉長及視網膜之視紫紅質含量增加的年齡期間影響視網膜。視網膜電圖 (ERG) 反應及視網膜血管特性的縱貫性測量係在大鼠之嬰兒 (約 20 日齡)、青春期 (約 30 日齡) 和成人 (約 60 日齡) 期取得。

[0126]

神經功能之評估

[0127] 使用 ERG 來表徵神經功能。記錄依先前詳述之內容經暗適應的動物對一系列強度的全視野刺激之 ERG 反應 (Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9)。爲了概述視桿光受體的活性，將光轉導之活化模型與 a-波擬合並計算所產生之敏感性 (SROD) 及飽和振幅 (RROD) 參數。受體後活性以 b 波代表。刺激/反應功能係藉由飽和振幅 (V_{max}) 及產生半最大反應 (對數) 之刺激概述；這些參數係從對 b 波振幅擬合之 Michaelis-Menten 函數推衍 (Hood Birch, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (1994) 35: 2948-2961; Lamb, and Pugh, *J. Physiol. (Lond)*. (1992) 449:719-758; Pugh. and Lamb, *Biochim. Biophys. Acta*, 1993. 1141: 111-149; Pugh and Lamb, in *Handbook of biological physics. Volume 3* (2000), Elsevier Science. p. 183-255; Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9)。

[0128]

血管特徵之評估

[0129] 視網膜血管參數係使用圖像分析軟體推衍且可應用到數位眼底照片 (Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9; Martinez-Perez, M. E., (2001), Imperial College: London; Martinez-Perez *et al.*, *Trans. Biomed. Eng.*, (2002) 49: 912-917)。集成曲率 (IC) (其與經驗豐富之臨床醫生所報告的主觀血管彎曲

評估相符) 可用於明確說明各眼底血管狀態 (Gelman, R. M. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2005) 46(12): 4734-4738)。小動脈和小靜脈均明顯受 ROP 影響。然而, 人們已經發現小動脈明顯受影響, 而小靜脈受的影響少一些; 因此, 本文所描述的分析中使用小動脈參數 ICA (Akula *et al.*, *Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9; Liu *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 5447-52; Liu *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2006) 47: 2639-47; Gelman, R., M. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2005) 46(12): 4734-4738)。

[0130]

視網膜敏感性和血管的關係

[0131] 使用年輕 (20 日齡) 時之視桿光受體敏感性 (SROD) 來預測由 ICA 明確說明之視網膜血管的結果。年輕時之敏感性較佳與較佳 (較不彎曲) 之血管結果有關 (Akula *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2007) 48: 4351-9)。停止誘導氧氣接觸後, 受體後神經視網膜敏感度恢復 (b 波對數) 且血管彎曲減少。發育中之視網膜神經元和血管的調節係在數種生長因子 (諸如血管內皮生長因子 (VEGF)、腦信號蛋白 (semaphorin)) 及其神經纖毛蛋白受體的合作控制下發生 (Gariano *et al.*, *Gene Expression Patterns*, (2006) 6: 187-192)。在 ROP 的大鼠模型中已發現這些生長因子的表現已改變 (Mocko *et al.*, *ARVO Absract*, (2008))。

[0132] 本文亦描述用於治療患者之濕性老年性黃斑變性的方法，其包含投予患者治療上有效量之視覺週期調整（VCM）化合物。

[0133]

視覺週期調整

[0134] 本文所使用之“視覺週期調整（VCM）”係指光子在視網膜中生物轉化成電子信號。（參見，例如第1A和1B圖）。視網膜含有被稱為“視桿”（負責夜間視覺）和“視錐”（負責白天視覺）的光受體細胞。視桿細胞比視錐細胞數量多許多且較活躍。過度活躍之視桿細胞使毒素積聚在眼內，然而視錐細胞提供我們視覺信息之絕大多數-包括顏色。VCM基本上“減緩”視桿細胞之活動，並減少視網膜中之代謝負荷和氧氣消耗。第4B圖說明VCM影響視覺週期之一種方式。

[0135] 本文揭露有用於改善ROP之結果的VCM化合物。VCM化合物可單獨投服或與一或多種另外之化合物/治療一起投服，該另外之化合物/治療包括，但不限於：降低視桿細胞光受體之能源需求的藥物治療可以減少不適當之血管增生，及增加患者接觸之光的環境治療。由於視桿細胞光受體之生理學，在低光度的情況下代謝需求最高；因此，曝露於增加之光度下可以降低代謝需求，從而緩和ROP的表現。

[0136]

黃斑變性

[0137] 黃斑變性係指負責高敏銳視力之中心視網膜部分（稱為黃斑部）的光受體損失。黃斑變性與細胞外基質組分及其他碎片異常沉積在視網膜色素上皮與脈絡膜血管之間的膜中有關。此碎片狀物質稱為玻璃膜疣。玻璃膜疣係藉由眼底鏡眼部檢查來觀察。正常人的眼睛可能具有不含玻璃膜疣的黃斑部，然而，玻璃膜疣可能富含於視網膜周邊。黃斑部中出現軟玻璃膜疣，但黃斑部視力無任何視力損失的情況被認為是 AMD 之早期階段。

[0138]

老年性黃斑變性（AMD）

[0139] 老年性黃斑變性（AMD）係指導致視網膜黃斑部異常的疾病；其為歐洲和美國地區視力喪失的主要原因。在日本，因為人口老化，該疾病亦穩定增加。黃斑部係位於視網膜中心，該區中密佈著在光受體細胞之間的視錐細胞。來自外界的光線被角膜和晶狀體折射，然後匯聚於黃斑部，尤其是中央窩。閱讀字母的能力取決於此區域之功能。在老年性黃斑變性中，黃斑部（其為如上述之重要區域）隨著年齡的增長而變性，並造成視力障礙，主要之形式為影像變形（眼偏視）和中心盲點。

[0140] 中心地區萎縮“乾”性末期 AMD，係由視網膜下方的視網膜色素上皮細胞層萎縮造成，這會透過眼睛中心部分之光受體（視桿和視錐細胞）損失而導致視力喪失。新血管增生性或滲出性 AMD（“濕”性末期 AMD）由於脈絡膜毛細血管層中異常的血管生長（脈絡膜新血管

增生) 通過 Bruch 膜，最終導致黃斑區下血液和蛋白質滲漏而造成視力喪失。來自這些血管之出血、滲出和疤痕最終對光受體造成不可逆轉的損害，若未治療則視力快速喪失。濕性老年性黃斑變性為預後不良之疾病，其造成快速且嚴重的視力障礙。主要之病理狀況為脈絡膜新血管增生。

[0141] 老年性黃斑變性 (AMD) 為已開發國家中失明的主要原因之一。核准之大分子 LUCENTIS®、AVASTIN®及 MACUGEN®已改善 AMD 患者可用之治療選擇。LUCENTIS®為 Fab，而 AVASTIN®為單株抗體。其均結合血管內皮生長因子 (VEGF) 且可用於治療 AMD；然而，只有少數之經治療的患者經歷視力顯著改善。

[0142]

脈絡膜新血管增生 (CNV)

[0143] 脈絡膜新血管增生 (CNV) 係指在眼睛的脈絡膜層中創造新血管。CNV 可在 Bruch 膜 (脈絡膜的最裡層) 有缺陷的個人中迅速發生。其亦與血管內皮生長因子 (VEGF) 過量有關。如同濕性 AMD，CNV 亦常與罕見之遺傳性疾病彈性假黃瘤同時出現，而很少與較常見之視盤玻璃膜疣同時出現。CNV 亦與極端近視或惡性近視變性有關，其中脈絡膜新血管增生主要發生在視網膜 (特異地) 黃斑組織內出現被稱為漆裂紋之裂紋時。

[0144] CNV 可使中心視力突然惡化，在幾個星期內

明顯可見。其他可發生之症狀包括視物變形及顏色混亂。新血管出血可加速 CNV 症狀發作。

[0145] CNV 可經由測量超敏視銳度分析儀（Preferential Hyperacuity Perimeter）來檢測。根據螢光血管造影，CNV 可被描述為典型或隱匿性。PHP 為應用靜態和自動化視野測量原理來檢測視野中之缺陷的專門化視野計。PHP 依賴超銳度之概念來測量中心和近中心視野的細微差別，而非測量周圍視野。超銳度為辨別標的物之細微錯位的能力。中央小窩中之超銳度，或游標銳度之閾值為 3 至 6 弧秒（seconds of arc）。因此，超銳度之閾值約 10 倍低於最佳解析物體所要求的值（中央小窩中最佳解析所要求的為約 30 到 60 弧秒）。

[0146] 除了其他眼部疾病外，脈絡膜新血管增生（CNV）在黃斑變性中常發生且與脈絡膜血管內皮細胞增殖、細胞外基質過度製造及形成纖維血管視網膜下膜相關聯。視網膜色素上皮細胞增殖和血管生成因子的製造顯示出影響脈絡膜新血管增生。

[0147] 現行視網膜學中之護理標準為在玻璃體內注射抗 VEGF 藥物以控制新血管增生及減少視網膜色素上皮細胞下之流體面積。這些藥物通常被稱為 AVASTIN®及 LUCENTIS®，雖然其有效性已被證明能顯著改善具 CNV 之視力預後，這些新血管增生區的復發率仍然很高。根據美國眼科學會，以及臨床報告之更進一步支持，患有 CNV 之個人應該知道他們的對側眼處於發展出 CNV 的更

大風險中（25%）。

[0148] 在“濕性”（亦稱為“新血管增生”）老年性黃斑變性中，CNV 係以光動力療法加上光敏藥物（諸如維替泊芬（verteporfin））治療。維替泊芬（一種苯並卟啉（benzoporphyrin）衍生物）為一種靜脈內親脂性光敏藥物，其吸收峰在 690 nm 處。此藥物最先在 2000 年 4 月 12 日由食品藥物管理局（FDA）核准，隨後在 2000 年 7 月 18 日被核准列入美國藥典中，當與眼光動力療法一起使用，由醫師經由靜脈注射提供時可符合醫療照護之藥物定義（見§80.2，“光動力療法”）。對患有老年性黃斑變性的患者而言，維替泊芬之保險給付僅涵蓋那些在初次訪視時藉由螢光血管造影（CPT 代碼 92235）確診之具有主要為典型中心窩下脈絡膜新血管增生（CNV）病變（其中典型 CNV 區佔整個病變區> 50%）之新血管增生性老年性黃斑變性的診斷（ICD-9-CM 362.52）。接著，追蹤訪視將需要在治療前進行螢光血管造影。OPT 加維替泊芬之保險給付涵蓋上述之適應症且仍維持不涵蓋所有其他與 AMD 相關之適應症（見§80.2）。用於非 AMD 病況之 OPT 加維替泊芬透過個別契約者之酌情考量可合格涵蓋。維替泊芬係經由靜脈給藥。然後，藉由雷射光在眼睛內被活化。此藥物破壞新血管，並藉由形成血栓來防止任何新血管形成。

[0149] 抗 VEGF 藥物，諸如哌加他尼（pegaptanib）和雷珠單抗（ranibizumab）亦可用於治療 CNV。抗

VEGFs 結合 VEGF 並將其去活化。

[0150] CNV 係指脈絡膜血管異位生長，穿透 Bruch 膜及視網膜色素上皮細胞。在濕性老年性黃斑變性中，出血及包含脂肪之血漿組分從早產兒之血管叢滲漏為神經視網膜迅速功能障礙的直接原因。CNV 被認為係由主要包含巨噬細胞之炎性細胞（其浸潤後吞噬積累在視網膜下黃斑區之玻璃膜疣）引起。炎性細胞（諸如巨噬細胞）亦為製造血管生成因子（諸如血管內皮生長因子（VEGF））的來源，且其作用以增加在發炎部位之新血管增生。此過程被稱為“炎性新生血管化”。同時，玻璃膜疣包含晚期之糖化終產物（AGE）及 β 澱粉樣蛋白，其為刺激 VEGF 製造之物質；這些物質會刺激已遷移之視網膜色素上皮細胞吞噬玻璃膜疣，造成 VEGF 分泌，而這被認為是 CNV 發展的另一種可能機制。涉及 CNV 之疾病包括近視脈絡膜新血管增生和特發性脈絡膜新血管增生，以及老年性黃斑變性。涉及 CNV 之疾病的發展有時可歸因於血管樣紋、損傷、葡萄膜炎，等。現已提出主要為視網膜下黃斑區中之 Bruch 膜和視網膜色素上皮細胞的組織損傷，以及隨後的發炎涉及這些疾病和老年性黃斑變性中之 CNV 發病機制。

[0151]

需要長時間眼睛曝光之醫療程序

[0152] 大多數眼科操作、手術、程序和檢查需要暴露在瞄準眼睛的明亮光線下，且在許多情況下，此暴光為

長時間的；此處所揭露之化合物有用於限制或預防由這類暴光對眼睛所造成之不欲有的損害。

[0153] 一些醫療程序旨在校正眼睛之結構缺陷。

[0154] 眼屈光手術涉及手術重塑角膜或白內障的各種方法（例如放射狀角膜切開術採用以金剛石刀製作之輪輻形切口）。於某些情況中，使用受準分子雷射來重塑角膜曲率。於某些情況中，成功之眼屈光手術減輕或治療常見之視力障礙，諸如近視、遠視和散光，以及退化性疾病，諸如錐形角膜。其他類型之眼屈光手術包括角膜磨鑲術（keratomileusis）（將角膜盤切削，很快地冷凍，車床精磨，然後回復至其原來的視力）、自動板層角膜移植術（lamellar keratoplasty）（ALK）、雷射輔助之原位角膜磨鑲術（LASIK）、飛秒雷射刀（intraLASIK）、雷射輔助之上皮下方角膜磨鑲術（LASEK 又名 Epi-LASIK）、屈光性角膜切削術（photorefractive keratectomy）、雷射熱角膜成形術、傳導性角膜成形術、角膜緣鬆解切口、散光角膜切開術、放射狀角膜切開術、微型不對稱放射狀角膜切開術、六角狀角膜切開術、表面角膜鏡片術（epikeratophakia）、角膜內環或環段植入體（角膜環）、隱形眼鏡植入體、老花眼逆轉術、前睫狀鞏膜切開術（anterior ciliary sclerotomy）、老花眼之雷射逆轉術、鞏膜擴張帶及 Karmra 鑲嵌。

[0155] 角膜手術包括，但不限於角膜移植手術、穿透性角膜成形術、人工角膜手術、光療角膜切削術、翼狀

齧肉切除術、角膜染色術（corneal tattooing）及骨齒人工角膜手術（osteo-odonto-keratoprosthesis）（OOKP）。在某些情況中，角膜手術不需要雷射。在其他情況中，角膜外科手術使用雷射（例如光療角膜切削術，其除去表面角膜混濁及表面不規則）。在某些情況中，患者被給予深色眼鏡以在這些程序後保護其眼睛遠離亮光。

[0156] 一些程序旨在從眼睛移除有缺陷之組分或液體。

[0157] 白內障手術涉及手術移除晶狀體並以塑料眼內晶狀體替換。通常，使用光來協助外科醫生。

[0158] 促進多餘的房水從眼睛逸出以降低眼內壓的青光眼手術有多種類型。在某些情況下，這些醫療程序使用雷射（例如雷射小梁成形術（laser trabeculoplasty）應用雷射光束來燒灼位於靠近虹膜基底之小梁網狀結構區，以增加液體流出；雷射周邊虹膜切開術應用雷射光束以選擇性地燒灼通過虹膜接近其基底的孔；等）。管道成形術（Canaloplasty）為經設計之透過眼睛自然排水系統增加排水的先進、非穿透性程序，其在簡單之微創手術中使用微導管技術。其他用於治療青光眼的醫療程序包括雷射、非穿透性手術、防護性濾過手術及引流閥植入體。

[0159] 玻璃體視網膜手術包括玻璃體切除術（例如前段玻璃體切除術及睫狀體扁平部玻璃體切除術（pars plana vitrectomy））。在某些情況中，玻璃體視網膜手術係用於預防或治療在白內障或角膜手術期間玻璃體脫出、

除去在，諸如無晶狀體眼瞳孔阻滯性青光眼之病況中錯位的玻璃體組織、透過切開去除玻璃體混濁及膜、視網膜剝離修復（使用火針術（ignipuncture）、鞏膜扣壓術（scleral buckle）或雷射光凝術、充氣性視網膜固定術（pneumatic retinopexy）、視網膜冷凍法（retinal cryopexy）或視網膜冷凍療法（cryotherapy））、黃斑孔修復、部分板層鞏膜葡萄膜切除術（partial lamellar sclerouvectomy）、部分板層鞏膜環脈絡膜切除術（partial lamellar sclerocyclochoroidectomy）、部分板層鞏膜脈絡膜切除術（partial lamellar sclerochoroidectomy）、後段鞏膜切除術、放射狀視神經切開術及黃斑轉位手術。泛視網膜光凝（PRP）（此為一種經常用於治療糖尿病性視網膜病變之光凝雷射療法）旨在治療玻璃體出血、眼中來自傷口之流血、視網膜撕裂、蛛網膜下腔出血或阻塞之血管。在一些情況中，一旦移除血液後以雷射進行光凝可將不健康的血管收縮或將視網膜孔密封。

[0160] 一些醫療程序修整支持眼功能或眼睛外觀之結構或功能。眼外肌手術通常修正斜視，其包括以下內容：放鬆及弱化程序（例如消退、肌切除術（myectomy）、肌切開術（myotomy）、肌腱切除術（tenectomy）、跟腱切斷術（tenotomy）、拉緊，等）、增強程序（例如切除、翻折、眼睛肌肉從其附著在眼球上的原始位置移動至較前面的位置，等）；轉置和重新定位之程序及可調整之縫線手術（例如在手術後第一天內藉由

可縮短或拉長之針腳重新連接眼外肌以取得更好之眼睛對位的方法）。

[0161] 眼部整形手術（Oculoplastic surgery 或 oculoplastics）為處理眼睛和相關結構之重建的眼科次專科，包括雙眼皮手術、淚溝阻塞修復、眼眶骨折修復、眼內和眼周圍腫瘤切除及臉部回春程序，包括雷射磨皮、眼睛拉提、眉毛拉提、臉部拉提、肉毒桿菌注射、超級除皮微晶磨皮及吸脂。一些眼睛程序改善淚器，包括淚腺鼻腔吻合術（dacryocystorhinostomy）、淚管淚囊造口術（canaliculodacryocystostomy）、淚小管切開術（canaliculotomy）、淚腺切除術（dacryoadenectomy）、淚囊切除術（dacryocystectomy）和淚囊造口術（dacryocystostomy）。

化合物

[0162] 除非有相反的規定，本專利說明書和所附之申請專利範圍中所使用之下列術語具有下文中所指明之含義。

[0163] 除非上下文另外清楚指明，本專利說明書和所附之申請專利範圍中所使用之單數型“一（a、an）”和“該（the）”包括複數引用。因此，例如，“化合物”之引用包括數個這類化合物，“細胞”之引用包括對一或多個細胞（或數個細胞）以及熟習本技藝之人士所已知之彼等的同等項，等之引用。此外，例如，“該方法”

之引用包括一或多種本文所描述之類型的方法和/或步驟，和/或熟習本技藝之人士在閱讀本揭露內容後將清楚明白者，等。當本文所使用之範圍係用於物理性質（諸如分子量），或化學性質（諸如化學式）時，所有其中之範圍和特定實施例之組合及次組合均欲被包括在內。當指的是數目或數值範圍時，術語“約”意指該引用之數目或數值範圍為在實驗變異性之內的近似值（或在統計實驗誤差之內），因此，該數目或數值範圍可能在所陳述之數目或數值範圍的 1% 至 15% 之間變化。術語“包含（comprising）”（及相關之術語，諸如“包含（comprise 或 comprises）”或“具有（having）”或“包括（including）”）並不欲排除，例如，在其他某些實施例中，此處所描述之物質的任何組成、組成物、方法，或過程，等之實施例可能“由所描述之特性組成”或“基本上由所描述之特性組成”。

[0164] “胺基”係指-NH₂基。

[0165] “氰基”係指-CN基。

[0166] “硝基”係指-NO₂基。

[0167] “氧雜”係指-O-基。

[0168] “合氧基”係指=O基。

[0169] “硫酮基”係指=S基。

[0170] “亞胺基”係指=N-H基。

[0171] “胍基”係指=N-NH₂基。

[0172] “烷基”係指僅由碳和氫原子組成，不含有

不飽和基，具有 1 至 15 個碳原子之直鏈或支鏈型烴鏈基（例如 C_1-C_{15} 烷基）。於某些實施例中，烷基包含 1 至 13 個碳原子（例如 C_1-C_{13} 烷基）。於某些實施例中，烷基包含 1-8 個碳原子（例如 C_1-C_8 烷基）。於其它實施例中，烷基包含 5-15 個碳原子（例如 C_5-C_{15} 烷基）。於其它實施例中，烷基包含 5-8 個碳原子（例如 C_5-C_8 烷基）。烷基係藉由單鍵連接到分子之其餘部分，例如甲基（Me）、乙基（Et）、正丙基、1-甲基乙基（異丙基）、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基（第三丁基）、3-甲基己基、2-甲基己基，等。除非另外在本專利說明書中具體指明烷基係選擇性地經一或多個下列取代基取代：鹵素、氰基、硝基、合氧基、硫酮基、三甲矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中 t 為 1 或 2）、 $-S(O)_tOR^a$ （其中 t 為 1 或 2）及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中 t 為 1 或 2），其中各 R^a 係獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基。

[0173] “烯基”係指僅由碳和氫原子組成，含有至少一個雙鍵且具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈型烴鏈基團。於某些實施例中，烯基包含 2 至 8 個碳原子。於其它實施例中，烯基包含 2 至 4 個碳原子。烯基係藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙烯基（即，乙烯基（vinyl））、丙-1-烯基（即烯丙基）、丁-1-烯基、戊-1-

烯基、戊-1,4-二烯基，等。除非另外在本專利說明書中具體指明，烯基係選擇性地經一或多個下列取代基取代：鹵素、氰基、硝基、合氧基、硫酮基、三甲矽烷基、

$-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、

$-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中 t 為 1 或 2）、 $-S(O)_tOR^a$ （其中 t 為 1 或 2）及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中 t 為 1 或 2），其中各 R^a 係獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基。

[0174] “炔基”係指僅由碳和氫原子所組成，含有至少一個三鍵，具有 2 至 12 個碳原子的直鏈或支鏈型烴鏈基團。於某些實施例中，炔基包含 2 至 8 個碳原子。於其它實施例中，炔基具有 2 至 4 個碳原子。炔基係藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基，等。除非另外在本專利說明書中具體指明，炔基係選擇性地經一或多個下列取代基取代：鹵素、氰基、硝基、合氧基、硫酮基、三甲矽烷基、 $-OR^a$ 、

$-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、

$-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、

$-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中 t 為 1 或 2）、 $-S(O)_tOR^a$ （其中 t 為 1 或 2）及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中 t 為 1 或 2），其中各 R^a 係獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基。

[0175] “伸烷基”或“伸烷基鏈”係指僅由碳和氫

組成，不含有不飽和鍵且具有 1 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈型二價烴鏈，其連接該分子之其餘部分至基團，例如伸甲基、伸乙基、伸丙基、正-伸丁基，等。伸烷基鏈係透過單鍵連接至分子之其餘部分及透過單鍵連接至基團。伸烷基鏈連接分子之其餘部分及連接基團的點可透過該伸烷基鏈中之一個碳原子或鏈中任何二個碳原子。除非另外在本專利說明書中具體指明，伸烷基鏈係選擇性地經一或多個下列取代基取代：鹵素、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、合氧基、硫酮基、三甲矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中 t 為 1 或 2）、 $-S(O)_tOR^a$ （其中 t 為 1 或 2）及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中 t 為 1 或 2），其中各 R^a 係獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基。

[0176] “伸烯基”或“伸烯基鏈”係指僅由碳和氫組成，含有至少一個雙鍵且具有 2 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈型二價烴鏈，其連接該分子之其餘部分至基團，例如伸乙烯基、伸丙烯基、正-伸丁烯基，等。伸烯基鏈係透過雙鍵或單鍵連接至分子之其餘部分及透過雙鍵或單鍵連接至基團。伸烯基鏈連接分子之其餘部分及連接基團的點可透過鏈中之一個碳原子或任何二個碳原子。除非另外在本專利說明書中具體指明，伸烯基鏈係選擇性地經一或多個下列取代基取代：鹵素、氰基、硝基、芳基、環烷基

、雜環基、雜芳基、合氧基、硫酮基、三甲矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中 t 為 1 或 2）、 $-S(O)_tOR^a$ （其中 t 為 1 或 2）及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中 t 為 1 或 2），其中各 R^a 係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基（選擇性地經一或多個鹵素取代）、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，除非另外指明，其中上述各取代基為未經取代的。

[0177] “芳基”係指經由從環碳原子移除氫原子而自芳族單環或多環烴環系統衍生的基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及 6 至 18 個碳原子，其中在該環系中至少有一個環為完全不飽和的，即，其含有根據休克爾（Hückel）理論之環狀，非定域（ $4n+2$ ） π -電子系統。芳基包括，但不限，諸如苯基、苄基及萘基之基團。除非另外在本專利說明書中具體指明，術語“芳基”或字首“芳（ar）”（諸如在“芳烷基”中）係欲包括選擇性地經一或多個獨立選自下列群組之取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵素、氟烷基、氰基、硝基、選擇性地經取代之芳基、選擇性地經取代之芳烷基、選擇性地經取代之芳烯基、選擇性地經取代之芳炔基、選擇性地經取代之碳環基、選擇性地經取代之碳環烷基、選擇性地經取代之雜環基、選擇性地經取代之雜環烷基、選擇性地經被取代之雜芳基、選擇性地經取代之雜芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、

$-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、
 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、
 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、
 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2) 及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)，其中各 R^a 係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基（選擇性地經一或多個鹵素取代）、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，各 R^b 係獨立為直接鍵或直鏈或支鏈型伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或支鏈型伸烷基或伸烯基鏈，除非另外指明，否則其中各上述取代基為未經取代的。

[0178] “芳烷基”係指式 $-R^c$ -芳基之基團，其中 R^c 為如上述定義之伸烷基鏈，例如苺基、二苯甲基，等。該芳烷基之伸烷基鏈部分係依上述用於伸烷基鏈之描述選擇性地經取代。該芳烷基之芳基部分係依上述用於芳基之描述選擇性地經取代。

[0179] “芳烯基”係指式 $-R^d$ -芳基之基團，其中 R^d 為如上述定義之伸烯基鏈。該芳烯基之芳基部分係依上述用於芳基之描述選擇性地經取代。該芳烯基之伸烯基鏈部分係依上述用於伸烯基之描述選擇性地經取代。

[0180] “芳炔基”係指式 $-R^e$ -芳基之基團，其中 R^e 為如上述定義之伸炔基鏈。該芳炔基之芳基部分係依上述用於芳基之描述選擇性地經取代。該芳炔基之伸炔基鏈部分係依上述用於伸炔基鏈之描述選擇性地經取代。

[0181] “碳環基”係指僅由碳和氫原子所組成之具

有 3 至 15 個碳原子的穩定非芳族單環或多環烴基，其可能包括稠合或橋連之環系。於某些實施例中，碳環基包含 3 至 10 個碳原子。於其它實施例中，碳環基含有 5 至 7 個碳原子。該碳環基係藉由單鍵連接至分子之其餘部分。碳環基可能為飽和的（即，僅含有單 C-C 鍵）或不飽和的（即，含有一個或多個雙鍵或三鍵）。完全飽和之碳環基亦稱為“環烷基”。單環形環烷基之實例包括，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦稱為“環烯基”。單環形環烯基之實例包括，例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環形碳環基之基團包括，例如金剛烷基、降冰片基（即二環[2.2.1]庚烷基）、降冰片烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-二環[2.2.1]庚烷基，等。除非另外在本專利說明書中具體指明，術語“碳環基”係欲包括選擇性地被一或多個獨立選自下列群組之取代基所取代的碳環基：烷基、烯基、炔基、鹵素、氟烷基、合氧基、硫酮基、氰基、硝基、選擇性地經取代之芳基、選擇性地經取代之芳烷基、選擇性地經取代之芳烯基、選擇性地經取代之芳炔基、選擇性地經取代之碳環基、選擇性地經取代之碳環烷基、選擇性地經取代之雜環基、選擇性地經取代之雜環烷基、選擇性地經取代之雜芳基、選擇性地經取代之雜芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$

(其中 t 為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2) 及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)，其中各 R^a 係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，各 R^b 係獨立為直接鍵或直鏈或支鏈型伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或支鏈型伸烷基或伸烯基鏈，除非另外指明，否則其中上述各取代基為未經取代的。

[0182] “碳環烷基”係指式 $-R^c$ -碳環基之基團，其中 R^c 為如上述定義之伸烷基鏈。該伸烷基鏈及碳環基係依上述之定義選擇性地經取代。

[0183] “鹵基”或“鹵素”係指溴、氯、氟或碘取代基。

[0184] “氟烷基”係指被一或多個如上述定義之氟基所取代之如上述定義的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基，等。該氟烷基之烷基部分可能依上述用於烷基之定義選擇性地經取代。

[0185] “雜環基”係指包含 2 至 12 個碳原子及 1 至 6 個選自氮、氧和硫之雜原子的穩定之 3 至 18 員非芳族環基團。除非另外在本專利說明書中具體指明，該雜環基為單環、雙環、三環或四環系統，其可能包括稠合或橋連之環系。在該雜環基中之雜原子可能選擇性地被氧化。若存在時，一或多個氮原子選擇性地被季銨化。該雜環基為部分或完全飽和。該雜環可能透過環之任一原子連接該分子之其餘部分。這類雜環基之實例包括，但不限於二氧戊

環基、噻吩基 [1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-合氧基六氫吡嗪基、2-合氧基六氫吡啶基、2-合氧基吡咯啉基、噁唑啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-六氫吡啶酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫代嗎啉基、硫嗎啉基、1-合氧基-硫代嗎啉基及1,1-二合氧基-硫代嗎啉基。除非另外在本專利說明書中具體指明，術語“雜環基”係欲包括如上述定義之選擇性地經一或多個選自下列群組之取代基取代的雜環基：烷基、烯基、炔基、鹵素、氟烷基、合氧基、硫酮基、氰基、硝基、選擇性地經取代之芳基、選擇性地經取代之芳烷基、選擇性地經取代之芳烯基、選擇性地經取代之芳炔基、選擇性地經取代之碳環基、選擇性地經取代之碳環烷基、選擇性地經取代之雜環基、選擇性地經取代之雜環烷基、選擇性地經取代之雜芳基、選擇性地經取代之雜芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中 t 為 1 或 2）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （其中 t 為 1 或 2）及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中 t 為 1 或 2），其中各 R^a 係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，各 R^b 係獨立為直接鍵或直鏈



或支鏈型伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或支鏈型伸烷基或伸烯基鏈，除非另外指明，否則其中上述各取代基為未經取代的。

[0186] “*N*-雜環基”或“*N*-連接之雜環基”係指含有至少一個氮之如上述定義的雜環基，其中該雜環基連接至分子之其餘部分的連接點係透過雜環基中之氮原子。*N*-雜環基係依上述用於雜環基之描述選擇性地經取代。這類 *N*-雜環基團之實例包括，但不限於 1-嗎啉基、1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基、吡啶基、咪啶基及咪啶基。

[0187] “*C*-雜環基”或“*C*-連接之雜環基”係指含有至少一個雜原子之如上述定義的雜環基，其中該雜環基連接至分子之其餘部分的點係透過雜環基中之碳原子。*C*-雜環基係依上述用於雜環基之描述選擇性地經取代。這類 *C*-雜環基團之實例包括，但不限於 2-嗎啉基、2-或 3-或 4-六氫吡啶基、2-六氫吡嗪基、2-或 3-吡咯啶基，等。

[0188] “雜環烷基”係指式- R^c -雜環基之基團，其中 R^c 為如上述定義之伸烷基鏈。若該雜環基為含氮雜環基，該雜環基係選擇性地在氮原子連接烷基。該雜環烷基之伸烷基鏈係依上述用於伸烷基鏈之描述選擇性地經取代。該雜環烷基之雜環部分係依上述用於雜環基之描述選擇性地經取代。

[0189] “雜芳基”係指包含 2 至 17 個碳原子及 1 至 6 個選自氮、氧和硫之雜原子，從 3 至 18 員芳環基團衍

吡基、異噻唑基、5,8-橋亞甲基-5,6,7,8-四氫噻唑啉基、
 蔡啶基、1,6-蔡啶酮基、噁二唑基、2-合氧基吡庚因基、
 噁唑基、環氧乙基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯並[h]噻唑
 啉基、1-苯基-1*H*-吡咯基、啡吡基、啡噻吡基、啡噁吡
 基、酞吡基、喋啶基、噁呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑並
 [3,4-*d*]嘧啶基、吡啶基、吡啶並[3,2-*d*]嘧啶基、吡啶並
 [3,4-*d*]嘧啶基、吡吡基、嘧啶基、嗒吡基、吡咯基、噻唑
 啉基、噻喏啉基、噻啉基、異噻啉基、四氫噻啉基、
 5,6,7,8-四氫噻唑啉基、5,6,7,8-四氫苯並[4,5]噻吩並[2,3-*d*]
 嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5*H*-環庚烷並[4,5]噻吩並[2,3-*d*]嘧
 啶基、5,6,7,8-四氫吡啶並[4,5-*c*]嗒吡基、噻唑基、噻二唑
 基、三唑基、四唑基、三吡基、噻吩並[2,3-*d*]嘧啶基、噻
 吩並[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩並[2,3-*c*]吡啶基及噻吩基
 (thiophenyl) (即，噻吩基(thienyl))。除非另外在
 本專利說明書中具體指明，術語“雜芳基”欲包括如上述
 定義之雜芳基，其選擇性地經一或多個選自下列群組之取
 代基取代：烷基、烯基、炔基、鹵素、氟烷基、鹵烯基、
 鹵炔基、合氧基、硫酮基、氰基、硝基、選擇性地經取代
 之芳基、選擇性地經取代之芳烷基、選擇性地經取代之芳
 烯基、選擇性地經取代之芳炔基、選擇性地經取代之碳環
 基、選擇性地經取代之碳環烷基、選擇性地經取代之雜環
 基、選擇性地經取代之雜環烷基、選擇性地經取代之雜芳
 基、選擇性地經取代之雜芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、
 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、

$-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為 1 或 2) 及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為 1 或 2)，其中各 R^a 係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，各 R^b 係獨立為直接鍵或直鏈或支鏈型伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或支鏈型伸烷基或伸烯基鏈，除非另外指明，否則其中上述各取代基為未經取代的。

[0190] “*N*-雜芳基”係指含有至少一個氮之如上述定義的雜芳基，其中該雜芳基連接至分子之其餘部分的連接點係透過雜芳基團中的氮原子。*N*-雜芳基係依上述用於雜芳基之描述選擇性地經取代。

[0191] “*C*-雜芳基”係指如上述定義之雜芳基，其中該雜芳基連接至分子之其餘部分的連接點係透過雜芳基團中的碳原子。*C*-雜芳基係依上述用於雜芳基之描述選擇性地經取代。

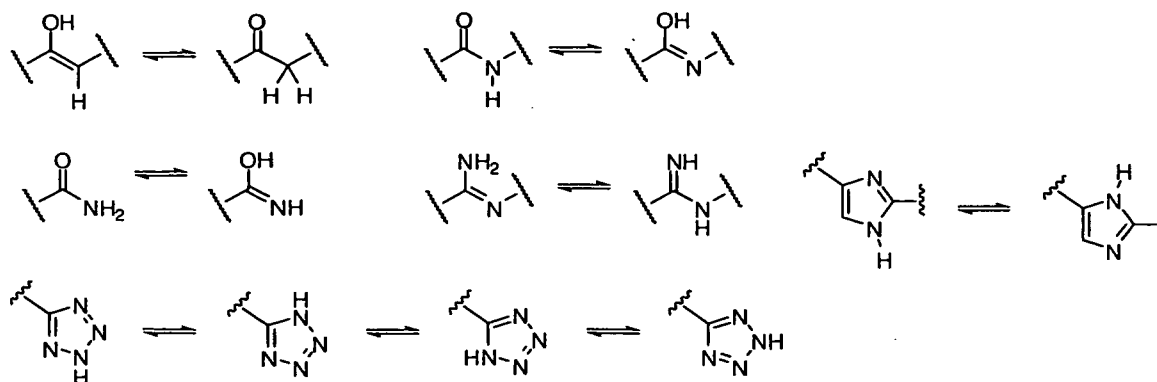
[0192] “雜芳烷基”係指式 $-R^c$ -雜芳基之基團，其中 R^c 為如上述定義之伸烷基鏈。若該雜芳基為含氮之雜芳基，該雜芳基係選擇性地在氮原子連接烷基。該雜芳烷之伸烷基鏈係依上述用於伸烷基鏈之描述選擇性地經取代。該雜芳烷基之雜芳基部分係依上述用於雜芳基之描述選擇性地經取代。

[0193] 化合物或其藥學上可接受之鹽可能含有一或

多個不對稱中心，因此可能產生對映異構體、非對映異構體及其它可能就胺基酸之絕對立體化學定義為（*R*）-或（*S*）-或（*D*）-或（*L*）-之立體異構型。除非另外具體指明，當此處所描述之化合物含有烯屬雙鍵或其它幾何不對稱中心時，該化合物欲包括 *E* 和 *Z* 幾何異構體二者（例如順式或反式）。同樣地，所有可能之異構體及其外消旋和光學上純型，和所有互變異構體型亦欲包括在內。

[0194] “立體異構體”係指由相同原子組成，但藉由具有不同三維結構（其不能互換）之相同鍵鍵結的化合物。因此，各種立體異構體及彼等之混合物，包括“對映體”（此係指其分子為彼此無法重疊之鏡像的兩種立體異構體）均為所考慮者。

[0195] 此處所呈現之化合物可能以互變異構體存在。“互變異構體”係指質子從分子的一個原子轉移到同一分子中之另一個原子，並伴隨著相鄰雙鍵之異構化。在其中可能互變異構化的鍵結安排中，將存在互變異構體之化學平衡。此處所揭露之化合物的所有互變異構型均為所考慮者。互變異構體之確切比例取決於幾種因素，包括溫度、溶劑和 pH。互變異構體相互轉換之一些實例包括：



[0196] “選擇性的”或“選擇性地”意指隨後描述之事件或情況可能會或可能不會發生且該描述包括當事件或情勢發生的情況及其不發生之情況。例如，“選擇性地經取代之芳基”意指該芳基可能會或可能不會被取代且該描述包括經取代之芳基及未經取代之芳基二者。

[0197] “藥學上可接受之的鹽”包括酸和鹼加成鹽。此處所描述之任一經取代之雜環胺衍生物化合物的藥學上可接受之鹽欲涵蓋任何及所有藥學上合適之鹽型。此處所描述之化合物的較佳之藥學上可接受的鹽為藥學上可接受之酸加成鹽及藥學上可接受之鹼加成鹽。

[0198] “藥學上可接受之酸加成鹽”係指保留游離鹼之生物有效性和性質之那些鹽類，其不為生物學上或其它方面不利的，且其為以無機酸（諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、磷酸，等）形成之鹽。亦包括那些以有機酸形成之鹽，該有機酸為，諸如脂族單羧酸和二羧酸、經苯基取代之鏈烷酸、羥基鏈烷酸、鏈烷二酸、芳香酸、脂族及芳族磺酸，等且包括，例如醋酸、三氟醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸，等。因此，示範之鹽類包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、一氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異

丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、酞酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基醋酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽，等。胺基酸之鹽類，諸如精胺酸鹽、葡糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽（參見，例如 Berge S.M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)，其全部內容以引用方式併入本文）亦在考量之中。鹼性化合物之酸加成鹽可能根據熟習本技藝之人士所熟悉之方法和技術經由將游離鹼型與足夠量之所需的酸接觸來製造。

[0199] “藥學上可接受之鹼加成鹽”係指保留游離酸之生物有效性和性質之那些鹽類，其不為生物學上或其它方面不利的。這些鹽類係經由將無機鹼或有機鹼加入游離酸來製成。藥學上可接受之鹼加成鹽可能以金屬或胺，諸如鹼金屬和鹼土金屬或有機胺形成。從無機鹼衍生之鹽包括，但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽，等。自有機鹼衍生之鹽包括，但不限於一級、二級和三級胺、經取代之胺，包括天然產生的經取代之胺、環形胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、賴胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因（procaine）、*N,N*-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、哈胺（hydrabamine）、膽鹼、甜菜

鹼、乙二胺、乙二苯胺、*N*-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、六氫吡咩、六氫吡啶、*N*-乙基六氫吡啶、聚胺樹脂，等。見，Berge，等人（同上）。

[0200] 本文所使用之“治療（*treatment* 或 *treating*）”，或“減輕（*palliating*）”或“改善（*ameliorating*）”在此可互換使用。這些術語係指用於取得有益或所需之結果（包括，但不限於治療益處和/或預防益處）的方法。“治療益處”係指消除或改善正在接受治療之潛在疾病。另外，治療益處係經由消除或改善一或多種與潛在疾病有關之生理症狀，從而在患者中觀察到改善來實現，即使該患者仍可能受潛在疾病折磨。在預防性益處方面，可能將該組成物投予處於發展出特定疾病之風險中的患者，或投予報告具有一或多種疾病之生理症狀的患者，即使可能尚未作出本病之診斷。

[0201] “前藥”係指可能在生理條件下被轉化或經由溶劑分解成此處所描述之生物活性化合物的化合物。因此，術語“前藥”係指藥學上可接受之生物活性化合物的先質。當投予受試者時，前藥可能為去活性的，但在體內被轉化成活性化合物（例如經由水解）。前藥化合物通常在哺乳動物中提供溶解度、組織相容性或延遲釋出的優勢（見，例如 Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)）。

[0202] Higuchi, T., et al., “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 及

Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供前藥之討論，此兩者之全部內容以引用方式併入本文。

[0203] 術語“前藥”亦欲包括任何經共價鍵結之載體，當這類前藥被投予哺乳動物受試者時，其會在體內釋出活性化合物。如此處所描述之活性化合物的前藥可經由修改存在於活性化合物中之官能基，使修改處裂解（無論是在常規操作中或在體內）成母活性化合物來製備。前藥包括那些其中之羥基、胺基或巰基與任一可在活性化合物之前藥被投予哺乳動物受試者時分別裂解形成游離之羥基、游離之胺基或游離之巰基的基團鍵結的化合物。前藥之實例包括，但不限於活性化合物中之醇或胺官能基的醋酸化物、甲酸化物和苯甲酸化物衍生物，等。

組成物及投藥模式

[0204] 於一些實施例中，此處所描述之化合物當與可接受之載體或賦形劑組合時係配製成藥學上可接受之組成物。

[0205] 因此，於一些實施例中，組成物除活性成分外，包括可接受之賦形劑、載體、緩衝劑、穩定劑或其他本技藝中已知之用於欲投予患者之組成物中的物質。這類物質為非毒性且不干擾該活性成分之療效。該載體或其他物質之確切性質取決於該投藥途徑。

[0206] 可接受之載體及其調製劑描述於且通常描述於，例如 Remington's pharmaceutical Sciences (18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990)中。

[0207] 組成物係經配製成與心目中之特定的投服途徑相容。因此，組成物包括適合用於藉由各種途徑投服之載體、稀釋劑或賦形劑。

[0208] 欲投服之組成物的“治療上有效量”為預防、改善或治療疾病或病症所需之最低量。該組成物係選擇性地與目前用於預防或治療所討論之病症的一或多種作用劑一起配製。這類其他作用劑之有效量取決於存在於該調製劑中之化合物的量、病症或治療之類型及上文討論之其他因素。這些通常係採用如上文所使用之相同劑量及投服途徑，或以如上文所使用之劑量的約 1-99%投服。一般而言，減輕或治療疾病或病症涉及減輕一或多種與該疾病或病症相關之症狀或醫療問題。

[0209] 此處所描述之化合物係以任何適合有效取得眼睛所需之治療效果的方式投服。因此，投服方法包括，但不限於局部、眼內（包括玻璃體內）、透皮、口服、靜脈內、結膜下、視網膜下或腹膜投服途徑。

[0210] 該化合物可採用之投服技術和方法為本技藝已知且描述於本文中，例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 目前版本；Pergamon;及 Remington's, Pharmaceutical Sciences (目前

版本), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中所討論者。於某些實施例中, 本文所描述之化合物及組成物係經口投服。

[0211] 用於口服之液體調製劑型可能為水性懸浮液, 例如藥學上可接受之水溶性口服分散液、乳劑、溶液、酏劑、凝膠及糖漿。見, 例如 Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)。除了該化合物外, 液體劑型選擇性地包括適合用於口服之藥學上可接受的載體或賦形劑, 及選擇性地, 一或多種添加劑, 諸如: (a) 崩散劑; (b) 分散劑; (c) 潤濕劑; (d) 防腐劑; (e) 黏度增強劑; (f) 甜味劑; 和/或 (g) 調味劑。於一些實施方式中, 該水溶性分散液進一步包括晶體形成抑制劑。

[0212] 於一實施例中, 可能將乳化劑和/或懸浮劑, 以及稀釋劑, 諸如水、乙醇、丙二醇、甘油及彼等之各種組合添加入組成物中。

[0213] 水(例如 5%)可能以刺激長期儲存之工具的形式加入, 以測定特性, 諸如該調製劑隨著時間推移之貨架期或穩定性。無水組成物及劑型可能使用無水或含有低水分之成分, 及低水分或低濕度條件製備。若預期在製造、包裝和/或存儲期間會大量接觸水分和/或濕度時, 可將含有乳糖之組成物和劑型製成無水形式。可能製備和貯存無水組成物, 如此可保持其無水性質。因此, 可使用已知可防止接觸到水之材料來包裝該無水組成物, 從而使其可以被包含在合適之配方套組中。

[0214] 於額外或替代之實施例中，該組成物可能為片劑、膠囊、丸劑、粉劑、緩釋調製劑、溶液、懸浮液或乳劑之形式。

[0215] 用於口服投藥之固體劑型包括，例如，但不限於膠囊、片劑、丸劑、粉劑和顆粒。

[0216] 在這類固體劑型中，本文所揭露之組成物可能與下列物質混合：至少一種惰性、藥學上可接受之賦形劑或載體，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，和/或 a) 填料或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b) 黏合劑，諸如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c) 濕潤劑，諸如甘油；d) 崩散劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e) 溶液阻滯劑，諸如石蠟；f) 吸收促進劑，諸如季銨化合物；g) 潤濕劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h) 吸收劑，諸如高嶺土和膨潤土黏土；及 i) 潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及彼等之混合物。在膠囊、片劑和丸劑之情況中，該劑型亦可能包含緩衝劑。

[0217] 類似類型之固體組成物亦可能以填充在軟、硬明膠膠囊中之充填劑形式使用，其使用諸如乳糖或奶糖，以及高分子量聚乙二醇，等之賦形劑。若合適時，該活性組分亦可為具有一或多種上述之賦形劑的微量包封形式。於製備如此處所揭露之用於口服的劑量單位形式之藥學調製劑時，該選定之化合物可與固態粉末成分，諸如乳

糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物、明膠或另一合適之成分，以及崩散劑和潤滑劑（諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯富馬酸鈉及聚乙二醇蠟）混合。然後將該混合物加工成顆粒或壓製成片劑。

[0218] 組成物可為適合用於單次投服準確劑量之單位劑量型。於進一步或另外之實施例中，該化合物之量係在約 0.001 至約 1000 毫克/公斤體重/天之範圍內。於進一步或另外之實施例中，該化合物之量係在約 0.5 至約 50 毫克/公斤/天之範圍內。於進一步或另外之實施例中，該化合物之量為約 0.001 至約 7 克/天。於進一步或另外之實施例中，該化合物之量為約 0.002 至約 6 克/天。於進一步或另外之實施例中，該化合物之量為約 0.005 至約 5 克/天。於進一步或另外之實施例中，該化合物之量為約 0.01 至約 5 克/天。於進一步或另外之實施例中，該化合物之量為約 0.02 至約 5 克/天。於進一步或另外之實施例中，該化合物之量為約 0.05 至約 2.5 克/天。於進一步或另外之實施例中，該化合物之量為約 0.1 至約 1 克/天。於一些實施例中，低於上述範圍之下限的劑量水準可能綽綽有餘。於其它實施例中，高於上述範圍之上限的劑量水準可能是必要的。

[0219] 於一些實施例中，用於口服投遞之組成物包含至少約 1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9 或 99.99%之本文所描述的化合物。於其它實施例中，用於口服投遞之組成物包含不超過

約 2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5 或 100%之本文所描述的化合物。於一些實施例中，組成物含有約 1-100%、約 10-100%、約 20-100%、約 50-100%、約 80-100%、約 90-100%、約 95-100%或約 99-100%之本文所描述的化合物。於一些實施例中，組成物含有約 1-90%、約 10-90%、約 20-90%、約 50-90%或約 80-90%之本文所描述的化合物。於一些實施例中，組成物包含約 1-75%、約 10-75%、約 20-75%或約 50-75%之本文所描述的化合物。於一些實施例中，組成物包含約 1-50%、約 10-50%、約 20-50%、約 30%-50%或約 40-50%之本文所描述的化合物。於一些實施例中，組成物含有約 1-40%、約 10%-40%、約 20%-40%或約 30-40%之本文所描述的化合物。於一些實施例中，組成物含有約 1-30%、約 10%-30%或約 20-30%之本文所描述的化合物。於一些實施例中，組成物含有約 1-20%或約 10-20%之本文所描述的化合物。於一些實施例中，組成物含有約 1-10%之本文所描述的化合物。

治療方法

[0220] 本發明提供經由投予患者治療上有效量之本文所提供之組成物來治療患者體內之糖尿病性視網膜病變（緩解一或多種症狀，或停止一或多種症狀）的方法。該治療可改善患者之病況且可經由測定是否發生下列一或多種因素來評估：黃斑水腫減少或視力增加。本文所描述之

化合物亦可用於治療糖尿病性視網膜病變用之藥物中。

[0221] “患者”為顯示本文所描述之一或多種臨床表現和/或疾病或病症之症狀的哺乳動物。患者之非限制性實例包括，但不限於人類或非人類動物，諸如靈長類動物、嚙齒動物、牛、馬、豬、綿羊，等。於某些情況中，患者可能無症狀，但仍具有該疾病或病症之臨床表現。於一實施例中，欲治療之患者為人。

[0222] 根據患者之健康、疾病或病況之進展及治療之療效，可投服本文所提供之組成物一或多次。在整個治療過程中可以調整療法和治療。

[0223] 糖尿病性視網膜病變之徵兆和症狀包括，但不限於下列之一或多項：血管中之變化；視網膜腫脹（黃斑水腫）；視網膜上之蒼白沈積物；受損之神經組織；血管滲漏之可視外觀；中心或外週視力喪失；暫時或永久性視力喪失；斑點、模糊、朦朧或複視之視覺；眼睛痛；飛蚊症（floaters）；色覺障礙；視覺喪失；中心視力黑暗或有盲點；靜脈擴張和視網膜內微血管異常；神經病變；視力波動及逐步惡化；黃斑水腫；黃斑缺血；牽引性視網膜剝離；內皮細胞增殖；視野中有閃光（photopsias）；虹膜紅變或虹膜表面新生血管（nvi）；微動脈瘤；硬分泌物；出血；及棉絮斑為糖尿病性視網膜病變之症狀。

[0224] 於一實施例中，以本文所描述之化合物治療DR可阻斷異常血管形成、減緩從血管滲漏、減少視網膜腫脹、防止視網膜剝離、防止或減緩失明和/或減少視力

喪失。

[0225] 欲在這類方法中投服之化合物係藉由任何合適之方式投服，諸如本文所描述及本技藝中所已知者。

[0226] 在預防或治療疾病方面，化合物之適當劑量將部分取決於欲治療之患者、疾病之嚴重程度和病程、投服該化合物是用於預防或治療目的、先前療法、患者之臨床病史和對該化合物之反應，以及主治醫師之斟酌。該化合物係一次投予患者或在一系列治療中適當地投予患者。

[0227] 該組成物可以與劑量調製劑相容之方式及治療上有效量投服。欲投服之量取決於欲接受治療之受試者、患者之免疫系統利用該活性成分之能力。需要投服之活性成分的精確量取決於醫生之判斷且為每個個體所特有的。初次投服及加強注射之合適攝生法亦可改變。根據疾病之類型和嚴重程度，投予患者之初始候選劑量為約 0.1 微克/公斤至約 150 毫克/公斤之化合物，無論是，例如經由一或多次分別投服，或經由連續輸注。其他初始劑量包括，但並不限於約 0.25 微克/公斤、約 0.5 微克/公斤、約 1 微克/公斤、約 10 微克/公斤、約 50 微克/公斤、約 100 微克/公斤、約 250 微克/公斤、約 500 微克/公斤、約 750 微克/公斤、約 1 毫克/公斤、約 5 毫克/公斤、約 10 毫克/公斤、約 15 毫克/公斤、約 20 毫克/公斤、約 25 毫克/公斤、約 50 毫克/公斤、約 75 毫克/公斤、約 100 毫克/公斤、約 125 毫克/公斤、約 150 毫克/公斤或更多。之後，典型之每日劑量可能根據上述因素而為約 0.1 微克/公斤至

約 150 毫克/公斤或更多。在數天或更長之時間內反復投藥時，該治療可根據病況持續至取得所需之疾病症狀受抑制。然而，其他劑量攝生法也可能有用。劑量可能每天、每二天、每週、每月或每兩個月給予一次。此外，化合物之劑量可以每週給予兩次、每週、每兩週、每三週、每四週、每六週、每八週、每十二週給予一次，或以其中週數之任何組合給予。給藥週期亦在考量之內，諸如，例如每週投服一次或兩次，共 4 週，之後兩週不給予療法。額外之給藥週期亦在考量之內，包括，例如不同之劑量組合及本文所描述之每週週期。治療期間可評估一或多種症狀並據此調整劑量。劑量可經口和/或經玻璃體內投服。

[0228] 組成物可根據欲治療之病況而單獨投予或與第二治療組合，同時或依序投予。當投予二或多種組成物，或一種組成物和一種治療時，可將該組成物們或組成物/治療組合投予（依次或同時）。組成物可以單一劑量或多劑量中投服。

[0229] 當術語“單位劑量”之使用與組成物有關時，其係指適合作為人類之單位劑量的物理上分離之單位，各單位含有預定量之活性物質，此經計算之預定量的活性物質與所需之稀釋劑（即，載體或賦形劑）結合後能產生所需之治療效果。

[0230] 根據疾病之類型和嚴重程度，用於投予患者之初始候選劑量為約 0.1 微克/公斤至約 150 毫克/公斤之化合物，其藉由，例如一或多次分別投藥，或藉由連續

輸注來投予患者。其他初始劑量包括，但不限於約 0.25 微克/公斤、約 0.5 公斤/公斤、約 1 微克/公斤、約 10 微克/公斤、約 50 微克/公斤、約 100 微克/公斤、約 250 微克/公斤、約 500 微克/公斤、約 750 微克/公斤、約 1 毫克/公斤、約 5 毫克/公斤、約 10 毫克/公斤、約 15 毫克/公斤、約 20 毫克/公斤、約 25 毫克/公斤、約 50 毫克/公斤、約 75 毫克/公斤、約 100 毫克/公斤、約 125 毫克/公斤、約 150 毫克/公斤或更多。之後，根據上述因素，典型之每日劑量可能在約 0.1 微克/公斤至約 150 毫克/公斤或更多之範圍內。在數天或更長之時間內反復投藥時，該治療可根據該病況持續至所需之疾病症狀受抑制。然而，其他劑量攝生法也可能有用。

[0231] 於一實施例中，如本文所描述之患有老年性黃斑變性、脈絡膜新血管增生和/或糖尿病性視網膜病變之患者的治療包括改善至少一種本文所描述之症狀。改善包括，例如此處所描述之一或多種徵兆或症狀被改善 2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。組成物可以能有啓產生一些期望之療效的治療上有效量，以適用於任何醫學治療之合理的利益/風險比投予患者。爲了將本發明組成物投予人類患者，該組成物可藉由本技藝之一般技術人士已知之方法調製。

[0232] 此處所使用之術語“治療”係指治療性治療及預防措施二者。需要治療者包括那些已經患有病症，以

及那些要防止病症惡化之患者。於一實施例中，患有如本文所描述之糖尿病性視網膜病變之患者的治療意指一或多種徵兆或症狀未惡化或進展。於另一實施例中，患有如本文所描述之老年性黃斑變性和/或脈絡膜新血管增生之患者的治療意指一或多種徵兆或症狀未惡化或進展。如本文所描述之“預防”係指預防、防止糖尿病性視網膜病變、老年性黃斑變性和/或脈絡膜新血管增生之症狀開始、防止糖尿病性視網膜病變、老年性黃斑變性和/或脈絡膜新血管增生之一或多種徵兆或症狀進展。如本文所使用之“抑制”、“治療（treatment）”和“治療（treating）”係指，例如症狀停滯、存活延長、症狀部分或全部改善。

[0233] 本文中定義之“投藥”為提供患者組成物，使組成物在患者體內之方式。這種投藥可藉由任何途徑進行，包括，但不限於本文所描述之投藥模式或本技藝中所習知者。“共同給藥”意指彼此在相當短之期間內投藥；這類期間可少於2週、少於7天、少於1天，甚至可以同時給藥。

[0234] 該組成物中之活性成分的實際劑量水準可以改變以取得能有效讓特定患者、組成物及投服模式達到所需之治療反應，且對患者沒有毒性的活性成分量。所選擇之劑量水準將取決於多種因素，包括所使用之特定化合物的活性、投藥途徑、投藥時間、所使用之特定化合物的排泄速率、治療之持續時間，與所使用之特定化合物組合使

用之其他藥物、化合物和/或物質、接受治療之患者的年齡、性別、體重、病況、一般健康和先前病史，及醫學技藝中所熟知之類似因素。

[0235] 於一實施例中，該化合物可以單一劑量投服，每天一次。於其它實施例中，該化合物可以多劑量投服，每天一次以上。於其它實施例中，該化合物可能每天投服兩次。於其它實施例中，該化合物可能每天投服三次。於其它實施例中，該化合物可能每天投服四次。於其它實施例中，該化合物可能每天投服四次以上。

[0236] 當患者經歷部分或全部緩解，或減少疾病之徵兆或症狀，具體地說，包括，但不限於延長生存時係達到反應。根據預後因素，包括復發次數、病期以及其他因素，預期之無進展生存時間可以數個月至數年測量。延長之存活，包括，但不限於至少 1 個月（mo）、約至少 2 個月（mos.）、約至少 3 個月、約至少 4 個月、約至少 6 個月、約至少 1 年、約至少 2 年、約至少 3 年或者更久之時間。總存活期亦可以數個月至數年測量。患者之症狀可以保持停滯或可能減少。

[0237] 本技藝之一般技術的醫師或獸醫可以很容易地測定並開立所需之有效量（ED₅₀）的組成物。例如，醫師或獸醫可在組成物中所使用之化合物劑量低於欲達到理想療效所需的水準開始，再逐漸增加劑量，直到達到所欲之效果。或者，劑量可以保持不變。

[0238] 這類成分之毒性和療效可藉由標準之製藥程

序在細胞培養或實驗動物中測定，例如用於測定 LD_{50} （使 50%人口致命的劑量）和 ED_{50} （在 50%人口中治療有效的劑量）之程序。毒性和療效之間的劑量比為治療指數且其可以 LD_{50}/ED_{50} 比表示。雖然可使用表現出毒性副作用之化合物，設計將這類化合物瞄準受影響組織之部位的遞送系統時應小心，以盡量減少對健康細胞之潛在傷害，藉此減少副作用。

[0239] 本發明亦提供藉由投服含有本文所描述之化合物的組成物來治療有此需要之患者體內的早產兒視網膜病變（ROP）之方法。

[0240] 本發明提供治療或預防早產兒視網膜病變之方法，其包含投予有此需要之患者包含視覺週期調整劑（VCM）化合物之組成物（諸如那些此文所描述者）。

[0241] 於一實施例中，該化合物改變視覺週期。欲以這類方法治療之患者為早產兒。

[0242] 於另一實施例中，該患者另外以補充氧氣治療。

[0243] 於另一實施例中，該治療係局部投予眼睛或經系統途徑投服。

[0244] 本發明提供如此文所描述之視覺週期調整劑於治療早產兒視網膜病變之藥物調製劑中的用途。此文所描述之治療可由醫生投予和監測。投藥途徑、劑量和療效之具體測量可由給藥之醫生選擇，並可能取決於，諸如疾病之嚴重性、患者之年齡、體重和性別以及其他因素，諸

如患者之其他醫療問題。

[0245] 在任何指定組成物之效力方面亦可使用實驗動物模型來測定，例如此文所描述之 ROP 大鼠模型。當使用實驗動物模型時，當觀察到 ROP 之標記或症狀減少時，可評估療效。

[0246] 投服之量和頻率亦將部分取決於組成物本身、其穩定性和特定活性，以及投服途徑。與區域性/局部性投服之組成物相比，較大量之組成物通常必須經由系統途徑投藥。

[0247] 眼睛之組織或結構非常適合局部投服許多藥物。眼內注射及口服給藥亦有效。劑量將可能取決於投服途徑，例如，在系統性投藥方面，將在約 0.1 毫克/公斤體重至約 10 毫克/公斤體重之間變化，在局部或眼內注射途徑方面，將在 0.01 毫克至 10 毫克之間變化。其他劑量亦在本發明之考量內。

[0248] 欲投服之組成物的“治療上有效量”將由這類考量管理，且為預防、改善或治療疾病或病症所需之最低量。該組成物不必一定，但可選擇性地與一或多種目前用於預防或治療所討論之病症的作用劑一起調製。這類其他作用劑之有效量取決於存在於調製劑中之化合物的量、病症或治療之類型以及上文中討論之其他因素。這些通常係以上述之相同劑量和給藥途徑使用，或為上述所使用之劑量的約 1 至 99%。一般來說，減輕或治療疾病或病症涉及減輕與該疾病或病症相關之一或多種症狀或醫療問題。

[0249] 一般而言，在此文所描述之方法中，若（a）例如，血管異常之可衡量的症狀與治療開始前所測量刺者相比較減少至少 10%，（b）該疾病之進展暫停（例如患者不惡化或脈管停止病態生長），或（c）症狀減輕或甚至改善（例如測得之血管數目或彎曲減少），則該化合物被決定為“治療上有效”。治療效力可由一般開業醫師，或依本文之描述，或本技藝中所已知者判斷。

[0250] 如本文所揭露之組成物亦可以預防或治療上有效量投服。預防或治療上有效量意指，至少部分地，達到所需效果、或使正在接受治療之特定疾病或病症延緩發病、進展受抑制或完全停止所需的組成物量。當然，這類量將取決於正在接受治療之特定病況、該病況之嚴重性及個別患者之參數，包括年齡、身體狀況、尺寸、重量和同時進行之治療。這些因素為本技藝之一般技術人士所熟知且不需超過常規之實驗即可得到解決。一般而言，宜使用最大劑量，亦即，根據宣告之醫學判斷的最高安全劑量。然而，本技藝之一般技術人士將會理解出於醫療原因、心理原因或幾乎任何其他原因可投服較低劑量或可耐受之劑量。

[0251] 本文所使用之“改善由視桿細胞介導之視網膜功能”係指增加由視桿細胞介導之視網膜功能至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、至少 1 倍、2 倍、至少 5 倍、至少 10 倍、至少 50

倍、至少 100 倍、至少 1000 倍或更高。

[0252] “由視桿細胞介導之視網膜功能”係指在運作之視網膜中的視桿細胞之功能且可包括諸如周邊視力角度、微光視力、暗視/“夜視”及對周圍運動之敏感性的臨床終點。由視桿細胞介導之視網膜功能可藉由下述方法在體內進行評估，例如：使用視網膜電圖測量由視桿細胞活化之光轉導或去活化之光轉導；光漂白後暗電流之恢復情況；測量 ERG a 波或 b 波；恢復光轉導之速度；或由視桿細胞介導之反應振幅。用於測量由視桿細胞介導之視網膜功能的方法為本技藝所已知和/或更詳細地解釋於本文中。

[0253] 治療效力可由該給藥之臨床醫師監測。當該疾病或病症為早產兒視網膜病變時可適用視網膜病變或早產之國際分類（ICROP）。ICROP 使用一系列參數將疾病分類。這些參數包括將疾病定位在各區中（第 1、2 及 3 區）、根據時鐘 1-12 小時之疾病圓周範圍、疾病之嚴重程度（第 1-5 期）及是否存在“外加疾病”。

[0254] 區域中心在視神經。第 1 區為視網膜之後區，其定義為半徑長為從視神經延伸至黃斑之兩倍距離的圓圈。第 2 區為內緣由第 1 區界定，外緣由半徑（此半徑之定義為從視神經至鼻側鋸齒緣的距離）界定之環形。第 3 區為視網膜剩餘之顳側弧形斑。

[0255] 疾病圓周範圍係以節段描述，仿若眼睛頂部係在時鐘面之 12。例如，人們可能報告在 4 至 7 點鐘之 3

小時節段處有第一期疾病。

[0256] 疾病期別係描述血管化及和缺血性視網膜間之交界處的眼底鏡檢查結果。第 1 期為隱約之分界線。第 2 期為提高之脊。第 3 期為視網膜外纖維血管組織。第 4 期為次全性視網膜剝離。第 5 期為全視網膜剝離。

[0257] 此外，“外加疾病”可能出現在任何階段。“外加疾病”描述在視網膜血管後所觀察到之明顯程度的血管擴張和彎曲。這反映通過視網膜之血流量增加。

[0258] 相對於治療前之分類，ICROP 之任何改善均被認為是有效的治療。類似地，當預防疾病為目標時，若已治療之個體中的 ROP 之一或多種徵兆或症狀相對於未接受這類治療之類似個體的預期病程較不嚴重，則該治療被認為是有效的。此疾病為已知且經表徵至熟習本技藝之人士通常可根據，例如對早期患者之知識來預測在沒有治療的情況下將出現之疾病程度。ROP 之一或多種症狀無法發展或惡化，或是任何其他涉及異常血管增生之視網膜疾病或病症無法發展或惡化均可被認為是有效地預防個體中的疾病，否則該個體被預期將會發展出這類疾病或經歷疾病惡化。同樣地，相對於無治療時所預期之疾病狀態的任何改善均可被認為是有效治療。

[0259] 亦可測量熟習本技藝之人士所已知之其他視網膜疾病的臨床上可接受之標記來替代 ICROP 量尺，以監測或測定此處所描述之視網膜疾病或病症的治療或預防效果。一般而言，視網膜疾病標記中至少 10%之差異被認

爲是有意義的。

[0260] 本發明亦提供用於治療與患者眼睛新血管增生相關之眼科疾病或病症的方法，其中該與新血管增生相關之眼科疾病或病症爲視網膜新血管增生。另一實施例提供用於治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼科疾病或病症之方法，其中該與新血管增生相關之眼科疾病或病症爲脈絡膜新血管增生。另一實施例提供用於治療與患者眼睛新血管增生相關之眼科疾病或病症之方法，其中該與新血管增生相關之眼科疾病或病症係選自鑷狀細胞性視網膜病變、Eales 病、眼部缺血症候群、頸內動脈海綿竇痛、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、高黏性症候群、特發性閉塞性小動脈炎、放射性視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、視網膜動脈阻塞、視網膜栓塞、散射狀視網膜病變、視網膜血管炎、類肉瘤病、弓形體病、葡萄膜炎、脈絡膜黑色素瘤、慢性視網膜剝離、色素失調症及視網膜色素變性。另一實施例提供用於治療與患者眼睛新血管增生相關之眼科疾病或病症之方法，其中該與新血管增生相關之眼科疾病或病症爲濕性老年性黃斑變性。另一實施例提供用於治療與患者眼睛新血管增生相關之眼科疾病或病症之方法，其中該與新血管增生相關之眼科疾病或病症爲新血管增生性老年性黃斑變性。

[0261] 本發明提供經由投予患者治療上有效量之本文所提供的組成物來治療患者體內之新血管增生性老年性黃斑變性（例如濕性老年性黃斑變性（AMD））或脈絡膜

新血管增生（CNV）的方法。本文所描述之化合物亦可使用在用於治療黃斑變性（例如濕性老年性黃斑變性（AMD））或脈絡膜新血管增生（CNV）的藥物中。本文所提供之所有老年性黃斑變性之引用係指該疾病之新血管增生或濕性階段。

[0262] 本發明提供經由投予患者治療上有效量之本文所提供的組成物來治療患者體內之老年性黃斑變性（AMD）的方法。該治療可改善患者之病況並可經由測定是否發生下列一或多種因素來評估：玻璃膜疣；色素改變；滲出物變化（例如眼睛出血、硬滲出物、視網膜下/下-RPE/視網膜內液體）；萎縮（初期及地域的）；視力急劇降低（2階層或更多；例如 20/20 至 20/80）；視銳度分析儀變化（在濕性 AMD 方面）；視力模糊（那些患有非滲出性黃斑變性者可能無症狀或注意到中心視力逐漸喪失，然而那些患有滲出性黃斑變性者經常注意到視力喪失快速發病）；中心盲點（視覺陰影或視域缺漏）；視力扭曲（即，視物變形；直線格子顯示出波浪狀且部分格子可能出現空白。當患者在他們家看著小百葉窗時往往首先注意到這一點）；難以分辨顏色（特別是深色與深色之分辨及淡色與淡色之分辨）；暴露在強光下後視覺功能恢復緩慢；及對比敏感度喪失。本文描述經由投服此處所描述之化合物來治療或預防 AMD 的方法。本文所描述之化合物亦可使用在用於治療 AMD 的藥物中。於一實施例中，將本文所描述之化合物之一投予患者後可改善一或多種

AMD 之徵兆或症狀。改善亦包含停止一或多種症狀，使其不惡化。

[0263] “治療”涉及 CNV 之疾病係指抑制或改善由涉及 CNV 之疾病所引起的症狀。治療涉及 CNV 之疾病亦指抑制 CNV 進展及由來自異常新生之血管的出血或血漿成分滲漏所造成的膜神視網膜功能障礙。

[0264] 本文所使用之“抑制 CNV”除了指抑制新血管增生外，係指抑制視網膜發炎（抑制視網膜中發炎細胞生長）及抑制發炎細胞製造促血管生成因子。視網膜中之發炎反應可能由受傷誘發，或由代謝分解產物（諸如玻璃膜疣）累積誘發。

[0265] 藉由使用螢光素眼底血管造影，等檢測新血管增生之大小（體積）可以確認 CNV 受抑制。當投服本揭露內容之作用劑後新血管增生之體積減少時，CNV 被認為受抑制。用於檢測 CNV 的方法並不限於上述方法，CNV 可藉由已知方法及本文之實例中所描述的方法檢測。

[0266] 在涉及 CNV 進展之疾病方面，視力因圖像扭曲、中心暗點，等而受損。在這類視力障礙的情況中，當投服此處所描述之化合物而視力改善時，該化合物被認為對罹患涉及 CNV 之疾病的患者有用。本發明提供用於治療脈絡膜新血管增生的方法。該治療可改善患者之病況且可以經由測定視力是否增加來評估。本文描述經由投服此處所描述之化合物來治療或預防脈絡膜新血管增生的方

法。

[0267] 除了其他眼部疾病外，脈絡膜新血管增生（CNV）常發生在黃斑變性中且與脈絡膜血管內皮細胞增殖、細胞外基質過度製造和形成纖維視網膜下纖維血管有關。視網膜色素上皮細胞增殖及血管生成因子的製造顯示出影響脈絡膜新血管增生。脈絡膜新血管增生（CNV）為視網膜之視網膜色素上皮細胞（RPE）層下方的異常血管發展。這些血管突破 Bruch 膜，破壞視網膜色素上皮細胞，出血，最終導致黃斑結疤而造成中心視力完全喪失（盤狀結疤）。

[0268] 於一實施例中，以本文所描述之化合物治療 CNV 可減少、減緩或抑制視網膜之視網膜色素上皮細胞層下方的異常血管發展，減緩或抑制 Bruch 膜損壞，並減緩或抑制視網膜色素上皮細胞破裂，及減緩或抑制黃斑結疤。

[0269] 許多伴隨視網膜缺血（諸如鎌狀細胞性視網膜病變、Eales 病、眼部缺血症候群、頸內動脈海綿竇痛、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、高黏性症候群、特發性閉塞性小動脈炎、放射性視網膜病變、視網膜靜脈阻塞、視網膜動脈阻塞或視網膜栓塞）之視網膜病變中會發展出視網膜新血管增生。視網膜新血管增生亦可隨著發炎性疾病（諸如散射狀視網膜病變、視網膜血管炎、類肉瘤病、弓形體病或葡萄膜炎），或其他病況（諸如脈絡膜黑色素瘤、慢性視網膜剝離、色素失調症及很少發生之視網

膜色素變性) 發生。

[0270] 幾乎所有視網膜新血管增生之共同因素為視網膜缺血，其被認為釋出擴散性血管生成因子（諸如 VEGF）。新血管增生在視網膜內開始，然後破壞視網膜內界膜。新血管生長在視網膜內層，且在玻璃體分離後（玻璃體剝離）生長在玻璃體後表面上。新血管增生可能從視盤或視網膜的表面爆發。視網膜新血管增生常進展成玻璃體視網膜新血管增生。虹膜新血管增生及新血管增生性青光眼往往跟隨視網膜新血管增生而來。

[0271] 治療效果係藉由常用於評估眼內新血管增生性疾病之各種終點測量。例如可評估視力喪失。視力喪失可藉由，例如，但不限於下列方法評估：測量從基線至所需時間點之最佳矯正視力（BCVA）的平均變化（例如其中該 BCVA 係基於早期治療糖尿病性視網膜病變研究（ETDRS）視力表，且在 4 米之測試距離下評估）、測量與基線相比較時，在所需時間點下，視力喪失少於 15 個字母之受試者的比例、測量與基線相比較時，在所需時間點下，視力增進多於或等於 15 個字母之受試者的比例、測量在所需時間點下，具有相當於 20/2000 或更糟之斯內倫（Snellen）視力之受試者的比例、測量 NEI 視覺功能問卷、測量所需的時間點之 CNV 大小及 CNV 之滲漏量，例如藉由螢光血管造影，等。可進行之眼部評估包括，但不限於，例如進行眼科檢查、測量眼內壓、評估視力、眼裂隙燈測量壓力、評估眼內發炎，等。

[0272] 本發明提供在眼睛需要接觸亮光、雷射光、造成瞳孔長期和/或過度擴張、或以其他方式令眼睛對光敏感化的醫療程序中保護眼睛的方法，該方法包含投予有此需要之患者包含本文所描述之化合物的組成物。

[0273] 於一實施例中，該醫療程序為眼屈光手術、角膜手術、白內障手術、青光眼手術、管道成形術、玻璃體視網膜手術、泛視網膜光凝術、眼肌手術、眼整形手術、雷射治療或焦點或光柵雷射光凝術。於一實施例中，該醫療程序為眼屈光手術。於一實施例中，該醫療程序為角膜手術。於一實施例中，該醫療程序為白內障手術。於一實施例中，該醫療程序為青光眼手術。於一實施例中，該醫療程序為管道成形術。於一實施例中，該醫療程序為玻璃體視網膜手術。於一實施例中，該醫療程序為泛視網膜光凝術。於一實施例中，該醫療程序為眼肌手術。於一實施例中，該醫療程序為眼整形手術。於一實施例中，該醫療程序為雷射療法。於一實施例中，該醫療程序為焦點或光柵雷射光凝術。

[0274] 於一實施例中，該組成物係在醫療程序之前和之後經口投予患者。

[0275] 於一實施例中，該組成物係在醫療程序之前經口投服。於一實施例中，該組成物係在醫療程序之前約0.5小時、1小時、1.5小時、2小時、2.5小時、3小時、3.5小時、4小時、6小時、12小時或24小時投服。

[0276] 於一實施例中，該組成物係在醫療程序之後

投服。於一實施例中，該組成物係在醫療程序之後 1 小時、3 小時，6 小時，12 小時，24 小時或 48 小時投服。於一實施例中，該組成物係在醫療程序之後 24 小時投服。於一實施例中，該組成物係在醫療程序之後 48 小時投服。於一實施例中，該組成物係在醫療程序之後 24 小時和 48 小時投服。

[0277] 於一實施例中，該組成物係以化合物之單一劑量形式投服。於一實施例中，該組成物包含約 2 毫克、5 毫克、10 毫克、15 毫克、20 毫克、25 毫克、30 毫克、35 毫克、40 毫克、45 毫克、50 毫克、60 毫克、70 毫克、80 毫克、90 毫克或約 100 毫克。

[0278] 於這類方法中所欲投服之化合物係藉由任何合適之方式投服，諸如本文所描述及本技藝中所已知者。

[0279] 在用於預防或治療疾病方面，該化合物之適當劑量將部分取決於欲治療之患者、疾病之嚴重程度和病程、投服之化合物係用於預防或治療目的、先前之療法、患者之臨床病史和對該化合物之反應，以及主治醫生之酌情考量。該化合物適合一次或在一系列之治療中投予患者。

[0280] 該組成物可以與該劑量調製劑相容之方式及治療上有效量投服。欲投服之量係取決於欲治療之受試者、患者之免疫系統利用該活性成分之能力。欲投服之所需活性成分的精確量取決於醫師的判斷且為每個個體所特有的。合適之初次投藥及加強劑量之攝生法亦為可變的。

[0281] 組成物可單獨投服或根據欲治療之病況與第二治療同時或依序組合投服。當投服二或多種組成物，或組成物與治療時，可將組成物們或組成物/治療組合投服（依次或同時）。組成物可在單一劑量或多劑量中投服。

[0282] 本文所描述之化合物可依需要與本技藝已知之一或多種標準治療性治療，例如下文中之較詳細的描述組合投服。

組合療法

[0283] 糖尿病性視網膜病變為潛伏之糖尿病況的後果，用於降低其發展之風險或延緩其發展之額外方法為：維持最佳之血糖水準；規律之徹底的眼睛檢查；遵循健康之飲食計劃；吃不同種類之食物，且每餐吃適量之碳水化合物；規律運動；確實按照規定吃藥；吃低脂肪及低鹽飲食，以將膽固醇和血壓保持在正常水準；不抽煙；控制血壓和膽固醇水準；及懷孕期間小心監測血壓。

[0284] 應理解的是，此文所描述之任何方法可與一或多種另外之療法組合，包括，但不限於雷射療法（例如焦點或光柵雷射光凝術或焦點雷射治療或播散性（泛視網膜）雷射光凝術或播散性雷射治療）、冷凍療法、螢光血管造影、玻璃體切割術、皮質類固醇（例如玻璃體內注射曲安奈德（triamcinolone acetonide））、抗血管內皮生長因子（VEGF）治療（例如哌加他尼（Pegaptanib）（Macugen；輝瑞公司，美國紐約）、雷珠單抗

(Ranibizumab) (*Lucentis* ; Genentech 公司 , 南舊金山 , 美國加州) 、 貝伐單抗 (Bevacizumab) (Avastin ; Genentech 公司) 及 VEGF Trap-Eye (Regeneron 製藥公司 , Tarrytown , 美國紐約) 、 用於持久性瀰漫性糖尿病性黃斑水腫之玻璃體切割術、管理糖尿病性視網膜病變中之藥物玻璃體溶解術、貝特類藥物、腎素-血管緊張素系統 (ras) 阻斷劑、過氧化物酶體增殖劑活化之受體 γ (PPAR- γ) 激動劑、抗蛋白激酶 C (魯伯斯塔 (Ruboxistaurin)) 、胰島細胞移植；治療性寡核苷酸、生長激素和胰島素生長因子 (IGF) 及系統性因子之控制。

[0285] 此文所使用的術語“共同投服”，“與…組合投服”及其語法同等物，等係欲包含將選定之化合物投予單一患者，且欲包括其中該化合物係經由相同或不同途徑投服，或在相同或不同時間投服的治療攝生法。於一些實施例中，此處所描述之化合物將與其他作用劑共同投服。這些術語包含投予一名患者二或多種化合物，從而使二種化合物在同一時間存在於患者體內。這些術語亦包含投予一名患者一種化合物及一種治療（例如雷射療法），從而使二種化合物在同一時間存在於患者體內。其包括在分開之組成物中同時投服，在分開之組成物中在不同的時間投服，和/或在其中同時存有兩種化合物之組成物中投服。因此，於一些實施例中，該化合物及其他作用劑/治療係在單一組成物或單一時間投服。於一些實施例中，該

化合物及其他作用劑係混合在單一組成物中。

雷射療法

[0286] 從 1960 年代起，雷射光凝術已被用於治療非增殖性糖尿病性視網膜病變、黃斑水腫及增殖性糖尿病性視網膜病變。

[0287] 雷射治療通常針對受損之眼組織。一些雷射直接藉由“點焊”及密封洩漏區（光凝術）來治療滲漏之血管。其他雷射消除從新血管增生形成之異常血管。亦可使用雷射破壞未涉及視覺之正常視網膜的外圍部分。這樣做是為協助維持視網膜中心部分之視覺。

[0288] 兩種常用來治療重大糖尿病性眼疾之雷射治療類型為：

焦點或光柵雷射光凝術或焦點雷射治療：

[0289] 此類型之雷射能量直接針對患處或以控制之網格狀施用以破壞受損之眼組織並清除造成盲點及視力喪失之疤痕。此雷射治療方法一般針對特定、個別的血管。

[0290] 此為用於治療來自糖尿病性黃斑腫脹之黃斑病變的主要視網膜病變雷射治療法。此視網膜雷射密封滲漏液體和血液之視網膜血管。這減少進一步之流體和血液滲漏並減少黃斑腫脹。視網膜雷射亦可能以某種方式刺激視網膜細胞將黃斑處之任何多餘的流體“抽吸”掉。雷射僅針對於黃斑部之某些部分；並未碰觸周邊視網膜之其餘

部分。

[0291] 視網膜雷射治療之目的並非改善視力，而是防止其繼續惡化。

播散性（泛視網膜）雷射光凝術或播散性雷射治療：

[0292] 泛視網膜光凝術為增殖性糖尿病性視網膜病變的第一線治療。其施用約 1200 至 1800 個雷射能量小點在視網膜的最外（外週）區，未接觸內側部分。此雷射治療可收縮異常的血管。此治療牽涉到雷射照射大面積之視網膜，目的在將視網膜週邊之缺血性視網膜細胞凝固或灼燒。

[0293] 在泛視網膜雷射後，整個視網膜周邊的缺血性細胞被瘢痕組織所取代。這減少製造會刺激異常新血管生長之化學物質的製造。播散性雷射治療通常是在二或多個療期完成。

[0294] 雷射手術通常有助於治療糖尿病性視網膜病變。為了減少黃斑水腫，雷射光會聚焦在受損的視網膜上以密封滲漏之視網膜血管。在異常之血管生長（新血管增生）方面，雷射治療被投遞在整個周邊視網膜。所產生之小雷射疤痕會減少異常之血管生長，並協助將視網膜黏結至眼睛後方，從而防止視網膜剝離。雷射手術可以大大地降低嚴重視力損害的機會。

冷凍療法：

[0295] 冷凍療法（冷凍）可能有助於治療糖尿病性視網膜病變。若玻璃體被血遮蔽，則無法使用雷射手術直到血液沈澱或清除。在一些這些病例中，視網膜冷凍療法可能協助收縮異常血管並將視網膜黏結至眼睛後方。

螢光血管造影：

[0296] 螢光血管造影已用來作為了解具糖尿病性視網膜病變之眼睛的視網膜循環中的臨床病理變化。其亦有助於將糖尿病性視網膜病變分類並預測從基線螢光血管造影特徵（尤其是微血管無灌注模式）開始的進展。

[0297] 其將鑑定黃斑周邊之滲漏來源並引導雷射治療黃斑水腫。螢光素血管造影在治療增殖性糖尿病性視網膜病變時可能並非必要，但可有用於評估視網膜缺血之徵兆。於一些病例中，螢光血管造影可鑑定以其他方式看不到的新血管。

[0298] 在葡萄糖耐受不良的患者中，螢光血管造影可檢測早期之視網膜微血管變化，在糖尿病變顯露前指出早期的血-視網膜屏障破裂。這些及其他研究證明螢光血管造影毫無疑問可在無臨床視網膜病變之糖尿病患者中檢測到明確之早期的視網膜血管變化。

[0299] 然而，目前在管理糖尿病性視網膜病變中螢光血管造影之常規使用應由臨床經驗引導，因為極少之證據即可提供確定之指導方針。

玻璃體切割術：

[0300] 玻璃體切割術（從眼睛中間手術切除玻璃體凝膠）通常用於患有較末期視網膜疾病的患者中。該程序的目的係防止視網膜完全剝離。此程序常用於治療不能清除之玻璃體出血、玻璃體黃斑牽引、視網膜前膜及視網膜剝離。

[0301] 在玻璃體切割手術期間係使用手術顯微鏡及小型手術工具來去除眼睛中伴隨著異常血管的血液和瘢痕組織。去除玻璃體出血可使光線再次聚焦在視網膜上。

[0302] 玻璃體切割術常可經由去除引起出血之異常血管來防止玻璃體進一步出血。去除瘢痕組織有助於視網膜回復至其正常位置。玻璃體切割術後可接著進行，或伴隨雷射治療。

[0303] 若在玻璃體出血的人們中早期進行玻璃體切割術可減少視力喪失，尤其是若他們患有嚴重之增殖性視網膜病變。

[0304] 傳統的雷射治療在具有玻璃體出血之眼睛、或具有牽引性視網膜剝離之眼睛和活躍進展之 PDR 中可能會失敗。早期玻璃體切除術已被證明可以改善具有增殖性視網膜病變及嚴重玻璃體出血之患者的視力恢復。

眼屈光手術：

[0305] 眼屈光手術涉及手術重塑角膜或白內障的各種方法（例如放射狀角膜切開術使用以金剛石刀作出之輪

輻形切口)。於一些病例中係使用準分子雷射來重塑角膜曲率。成功的眼屈光手術可以減輕或治癒常見之視力障礙，諸如近視、遠視和散光，以及像圓錐角膜之退行性病變。其他類型之眼屈光手術包括角膜磨鑲術 (keratomileusis) (削去角膜盤，快速冷凍，車磨，然後回復到原來的視力)、自動板層角膜成形術 (lamellar keratoplasty) (ALK)、雷射輔助之原位角膜磨鑲術 (LASIK)、飛秒雷射刀 (intraLASIK)、雷射輔助之上皮下角膜磨鑲術 (LASEK 又名 Epi-LASIK)、屈光性角膜切削術、雷射熱角膜成形術、傳導性角膜成形術、角膜緣鬆解切口、散光角膜切開術、放射狀角膜切開術、微型不對稱放射狀角膜切開術、六角狀角膜切開術、表層角膜鏡片術 (epikeratophakia)、角膜內環或環段植入體 (角膜環)、隱形眼鏡植入體、老花眼逆轉術、前睫狀鞏膜切開術、老花眼雷射逆轉術、鞏膜擴張帶及角膜鑲嵌術。

角膜手術：

[0306] 角膜手術之實例包括，但不限於角膜移植手術、穿透性角膜成形術、人工角膜、光療角膜切削術、翼狀胬肉切除術、角膜染色術及骨齒人工角膜 (OOKP)。在一些病例中，角膜手術不需要雷射。在其他病例中，角膜手術使用雷射 (例如光療角膜切削術，其除去表面之角膜混濁及表面凹凸)。在一些病例中，患者被給予深色眼鏡以保護他們的眼睛在這些程序後不接觸亮光。

白內障和青光眼手術：

[0307] 白內障手術涉及手術切除晶狀體並以人工晶狀體更換。通常使用光來協助外科醫生。

[0308] 青光眼手術促進多餘的房水從眼睛排出以降低眼壓。在某些病例下，這些醫療程序使用雷射（例如雷射小梁成形術應用雷射光束來燒灼位於靠近虹膜基底之小梁網狀結構以增加液體流出；雷射周邊虹膜切開術應用雷射光束來選擇性通過虹膜在接近其基底處燒灼一個孔；等）。管道形成術為經過設計的先進、非穿透性程序，其在簡單之微創程序中使用微導管技術來增加通過眼睛之自然排水系統之排水。其他用於治療青光眼之醫療程序包括雷射、非穿透性手術、防護性濾過手術及引流閥植入體。

皮質類固醇（玻璃體內注射曲安奈德）

[0309] 皮質類固醇降低血管滲透性並減少血視網膜屏障破裂。其抑制 VEGF 基因轉錄和轉譯，以及白細胞黏附血管壁。其特別針對與血管滲透性增加相關之併發症。

[0310] 玻璃體內曲安奈德（IVTA）（4 毫克）可協助降低糖尿病性視網膜病變進展之風險。然而，此研究歸結出在這個時候使用 IVTA 來降低視網膜病變之進展是不保證可行的，因為與 IVTA 相關之青光眼和白內障的風險增加，且因為光凝術已經可以成功且安全地治療 PDR。

[0311] 幾個小規模之隨機臨床試驗證明與單獨之用

於治療 PDR 和黃斑水腫的雷射光凝術相比較，雷射光凝術（泛視網膜和黃斑）與 IVTA 之組合與改善之最佳矯正視力和黃斑中心厚度，以及總黃斑體積降低有關。另一方面，最近的研究證明與作為那些患者之標準治療的泛視網膜光凝術及黃斑光凝術相比較，在具有共同存在之高風險增殖性糖尿病性視網膜病變（PDR）和臨床顯著性黃斑水腫的眼睛中組合 IVTA 與泛視網膜光凝術，及黃斑光凝術治療並無有利效果。

抗血管內皮生長因子（VEGF）治療

[0312] 目前有四種用於管理糖尿病性視網膜病變的抗 VEGF 作用劑，包括哌加他尼（Pegaptanib）（Macugen；輝瑞公司，美國紐約）、雷珠單抗（Ranibizumab）（Lucentis；Genentech 公司，南舊金山，美國加州）、貝伐單抗（Bevacizumab）（Avastin；Genentech 公司）及 VEGF Trap-Eye（Regeneron 製藥公司，Tarrytown，美國紐約）。

[0313] 哌加他尼為針對 VEGF-A 165 同工型之聚乙二醇化 RNA 適體（aptamer）。在 DME 患者中進行之玻璃體內哌加他尼第 II 期臨床試驗且追蹤 36 週後顯示出視力變好、中心視網膜厚度減少、額外之光凝療法的需求減少之結果。在具有視網膜新血管增生之患者中進行的相同研究之基線回顧性分析顯示出在玻璃體內投服哌加他尼後新血管增生退回。最近在一項回顧性研究中證明經由玻璃體

內途徑反復投予糖尿病性黃斑水腫患者哌加他尼可顯著改善最佳矯正視力並減少黃斑中心平均厚度。

[0314] 雷珠單抗為對所有同工型人 VEGF-A 具特異性之重組人化單株抗體片段。在 DME 患者玻璃體內注射雷珠單抗之先導性研究證明中心凹厚度減少，並維持或改善視力。最近，Nguyen，等人（2009）證明在 6 個月期間反復在 DME 患者玻璃體內注射雷珠單抗可產生較焦點/光柵雷射治療顯著較佳之視覺結果。糖尿病性視網膜病變臨床研究網（2010a）評估玻璃體內注射 0.5 毫克雷珠單抗或 4 毫克曲安奈德加焦點/光柵雷射治療之組合與單獨之焦點/光柵雷射治療於治療糖尿病性黃斑水腫的比較。Nguyen，等人（2010 年）在一項隨機研究中證明眼內注射雷珠單抗對糖尿病性黃斑水腫之助益持續至少 2 年，而當與焦點或光柵雷射治療組合時，剩餘之水腫量減少，控制水腫所需之注射的頻率亦降低。

[0315] VEGF Trap 為一種 115 kDa 重組融合蛋白質，其係由與人類 IgG1 之 Fc 結構域融合的人 VEGF 受體 1 和 2 之 VEGF 結合域組成。一項先導性研究證明糖尿病性黃斑水腫患者對單次玻璃體內注射 VEGF Trap-Eye 之耐受性良好且有效。

[0316] 貝伐單抗為能有效對抗所有同工型 VEGF-A 之全長重組之人化抗體。其被 FDA 核准作為用於轉移性結腸直腸癌之輔助性系統性治療。一些研究報告玻璃體內貝伐單抗（IVB）於治療糖尿病性黃斑水腫（DME）、增

生性糖尿病性視網膜病變（PDR）之併發症及虹膜新血管增生之標示外用途。幾項研究證明 IVB 注射在增殖性糖尿病性視網膜病變（PDR）患者中可造成視網膜和虹膜新血管增生顯著退回及玻璃體出血快速解決。此外，IVB 注射被證明為治療高風險增殖性糖尿病性視網膜病變（PDR）和新血管增生性青光眼時對 PRP 之有效的輔助治療。短期結果表明 IVB 有可能不僅能防止視網膜厚度增加，亦可在白內障手術後降低具有糖尿病性黃斑水腫（DME）之眼睛的視網膜厚度。

持久性瀰漫性糖尿病性黃斑水腫之玻璃體切除術

[0317] 切除持久性瀰漫性黃斑水腫（DME）之黃斑部視網膜前後玻璃體的玻璃體切除術已快速被廣泛接受。大量之玻璃體切除術（聯合或不聯合內界膜剝除）療效的系列評估已得到相互矛盾的結果。在一個試驗中觀察到聯合內界膜剝除之玻璃體切除術優於在具有持久性瀰漫性糖尿病性黃斑水腫（DME），但先前對傳統之雷射治療無反應，且距離和閱讀視力及水腫形態積極受影響的眼睛中所觀察到者。其他研究表明聯合及不聯合內界膜剝除內界膜剝離之玻璃體切除術對具有雷射光凝術難治性之瀰漫性非牽引性無回應糖尿病性黃斑水腫（DME）之眼睛提供解剖和視覺益處。

[0318] 其他的研究顯示出玻璃體切除術對治療糖尿病性黃斑水腫（DME）的視力和黃斑厚度方面之益處僅限

於顯現出黃斑牽引徵兆之患者（無論是在臨床上和/或光學同調斷層掃描上（optical coherence tomography））。

管理糖尿病性視網膜病變之藥物玻璃體溶解術

[0319] 在示範期間觀察到玻璃體內注射微纖維蛋白溶酶（microplasmin）並引起合併之玻璃體後剝離（PVD）及玻璃體液化會增加玻璃體腔的氧張力。另一方面，透明質酸酶引起玻璃體液化，但未引起玻璃體後剝離（PVD）則無法增加玻璃體內的氧張力。此外，當經微纖維蛋白溶酶治療之動物接觸到 100% 氧氣時，與對照組或經透明質酸酶治療之眼睛相比較，玻璃體腔中之氧含量加速增加。這些發現表明玻璃體切除術於增加玻璃體腔內之氧張力的有利效果可能經由酶催化性誘導 PVD 及玻璃體液化來重現，但無手術時間、風險和費用。2009 年證明玻璃體內注射自體纖維蛋白溶酶，但不進行玻璃體切除術會誘導完全 PVD 並有效減少因難治性瀰漫性糖尿病黃斑水腫造成之黃斑增厚及改善視力。因此，不進行玻璃體切除術，藉由創傷性藥物分離玻璃體後皮質，使內界膜與玻璃體後之間被乾淨地分開可以降低術中醫源性損傷的風險，諸如視網膜撕裂和神經纖維損害，以及術後之後遺症。

貝特類藥物

[0320] 貝特類藥物為廣泛開立之治療血脂異常的降脂藥物。其主要臨床效果（由過氧化物酶體增殖活化之受

體 α 的活化作用介導) 為適度降低總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇水準、顯著降低三酸甘油酯及增加高密度脂蛋白膽固醇。非諾貝特干預及減少糖尿病事件 (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) (FIELD) 研究證明以非諾貝特進行之長期降脂療法可降低第 II 型糖尿病患者之糖尿病性視網膜病的進展及雷射治療之需求，雖然此效果之機制似乎與脂質之血漿濃度無關。最近，ACCORD 研究組 (2010) 證明用於加強之血脂異常療法的非諾貝特降低第 II 型糖尿病患者之糖尿病性視網膜病變的進展速率。

腎素-血管緊張素系統 (RAS) 阻斷劑

[0321] 一些研究表明 RAS 阻斷劑可能降低糖尿病性視網膜病變的負擔。該胰島素依賴型糖尿病中應用賴諾普利 (Lisinopril) 的 Eurodiab 對照試驗 (Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes) (EUCLID) 結果表明以血管緊張素轉換酶抑制劑賴諾普利阻斷腎素-血管緊張素系統可減少第 1 型糖尿病患者之視網膜病變發生及進展。

過氧化物酶體增殖劑活化之受體 γ (PPAR- γ) 激動劑

[0322] PPAR γ 激動劑羅格列酮 (rosiglitazone) 抑制實驗性糖尿病大鼠中所觀察到之視網膜白血球留滯及視網膜滲漏。此外，小鼠中之內源性 PPAR γ 表現減少導致糖

尿病小鼠之視網膜白血球留滯和視網膜滲漏惡化。馬來酸羅格列酮（Avandia；葛蘭素史克，美國北卡羅萊納州）為用於改善糖尿病患者之血糖控制的口服藥物。此藥物活化該具有潛在之抗血管生成活性的 PPAR γ 並導致脂肪和其他組織中之胰島素敏感化。

抗蛋白激酶 C（魯伯斯塔（Ruboxistaurin））

[0323] PKC 介導數種糖尿病之眼部併發症。其被 VEGF 活化且為糖尿病性視網膜病變療法之潛在目標。

[0324] 魯伯斯塔（RBX）（一種口服 PKC β 抑制劑）為具有足夠之生物利用度以允許每日口服一次的選擇性抑制劑。在蛋白激酶 C β 抑制劑-糖尿病性視網膜病變研究 2（PKC-DRS2）中，口服 RBX（每日 32 毫克）減少持續之中度視力喪失、雷射治療黃斑水腫之需求及黃斑水腫的進展，同時增加非增殖性視網膜病變患者視力改善的發生。

胰島細胞移植

[0325] 最近的研究證明以加強之胰島分離、不含皮質類固醇之免疫抑制以及提供超過 10,000 胰島當量/公斤體重之足夠的胰島質量可觀察到胰島移植體結果改善。這些改善對第 1 型糖尿病受試者有益，包括長期的 C 肽分泌、改善之血糖控制及減少低血糖發作。

治療性寡核苷酸

[0326] 寡核苷酸代表一種針對疾病過程中之特定連接的新治療實體。寡核苷酸治療劑有兩種主要類別：反義寡核苷酸，包括短干擾 RNA (siRNA) 及寡核苷酸適體。

[0327] 反義寡核苷酸為設計用來結合特定信息 RNA (mRNA) 的新穎治療劑，其造成編碼標的蛋白質的信息降解，從而減少製造與目標疾病相關之特定的蛋白質。經由玻璃體內注射來投遞反義寡核苷酸為治療視網膜疾病之合理策略。藥物投遞反義及其他寡核苷酸的替代選擇已在研究中，包括眼眶投藥、離子導入及緩釋調製劑。

生長激素和胰島素生長因子 (IGF)

[0328] 生長激素及胰島素生長因子 (IGF) 調節視網膜內皮前體細胞之功能並驅動視網膜血管生成以反應缺氧；IGF 1 亦可破壞血-視網膜屏障並增加視網膜血管滲透性。

玻璃體內透明質酸酶

[0329] 玻璃體內綿羊透明質酸酶注射可有效清除玻璃體出血。數個人類病例系列證明玻璃體腔注射自體纖維蛋白溶酶為用於治療糖尿病性黃斑水腫和增殖性糖尿病性視網膜病變之玻璃體手術的安全且有效之輔助治療。

系統性因素之控制：

[0330] 糖尿病性視網膜病變之初級預防涉及嚴格之血糖、脂質和血壓控制。預防糖尿病性視網膜病變應控制之一些系統性因素詳細說明如下。

血糖控制：

[0331] 高血糖觸動一連串最終導致發展出糖尿病性視網膜病變的事件。因此，可能用於減緩糖尿病性視網膜病變進展的一種治療為控制血糖。控制血糖可能降低第 1 型和第 2 型糖尿病之糖尿病性視網膜病變的發展和進展的風險。

血壓控制：

[0332] 高血壓透過增加血流量和血管內皮細胞之機械損傷（拉伸），刺激 VEGF 釋出來加重糖尿病性視網膜病變。嚴格之血壓控制可能減少第 2 型糖尿病人中約三分之一的視網膜病變進展的風險、一半之視力喪失及三分之一之雷射治療的需求。血壓控制亦可減少糖尿病性視網膜病變之發病和進展。

血脂控制：

[0333] 血脂異常涉及糖尿病性視網膜病變之發病機制。視網膜病變之嚴重程度與三酸甘油酯增加有關，而與高密度脂蛋白膽固醇為負相關。羥甲基戊二醯輔酶 A（HMG CoA）抑制劑可能有用於管理血脂異常患者中之

糖尿病性視網膜病變（DR）及糖尿病性黃斑水腫（DMO）。

[0334] 透過參考以下非限制性實例可更清楚地了解本發明之應用。下列實例之呈現是爲了更充分地說明代表性實施例，但不應以任何方式被解釋爲用來限制應用之廣泛範圍。

[0335] 術語 ACU-4429 係指化合物（R）-3-胺基-1-（3-（環己基甲氧基）苯基）丙-1-醇。術語 ACU-4935 係指化合物（R）-3-胺基-1-（3-（2-丙基戊氧基）苯基）丙-1-醇。

實例 1：糖尿病性視網膜病變之可接受的動物模型

[0336] 小鼠、大鼠、倉鼠、狗、貓和猴子爲用於研究糖尿病性視網膜病變之一些常見的動物模型。

[0337] 動物實驗在了解視網膜病變之發病機制中具關鍵性，因爲系統性結構、功能及生化研究不能在人體內進行。動物實驗在發展輔助治療策略的嘗試中很重要。糖尿病中之特有的視網膜病變已在實驗性糖尿病或半乳糖餵養的動物中被成功複製。

[0338] 大鼠及經基因工程修改之小鼠可能仍然是研究視網膜病變之發病機制及努力研發抑制視網膜病變之藥物療法（Diabetic Retinopathy by Elia Duh, Springer, Humana Press, 2009）時使用最多的模型。然而，由於大型動物與人類在視網膜病變的發展速率、動物的壽命及眼

睛的大小上較相當，較大的動物（諸如貓、狗）在糖尿病性視網膜病變模型中仍然有相當大的價值。此外，只有靈長類動物有黃斑，此為糖尿病性視網膜病變損害的重要部位。

[0339] 從細胞培養分析和動物研究中取得之數據可用於配製一系列在人體中使用之劑量。這類化合物之劑量宜落在具有很少或沒有毒性之循環濃度的範圍內（包括 ED50）。該劑量可能根據所使用之劑量型及所採用之投服途徑在此範圍內變化。在本發明方法中所使用之任何化合物方面，該治療上有效劑量可從細胞培養分析中初步估計。在動物模型中可依在細胞培養中所測定者配製能取得包括 IC50（即，取得半數最大抑制之試驗化合物的濃度）之循環血漿濃度安排的劑量。血漿中之水準可，例如藉由高效液相色層分析法測量。這類資訊可用於更準確地決定在人體中 useful 之劑量。

[0340] 用於研究糖尿病性視網膜病變之一些常見的動物模型及來源和相關文本詳述於下：

小鼠

[0341] 可用於測試化合物在小鼠中之治療效力的方案包括那些描述於，例如 Elia Duh 之 *Diabetic Retinopathy*，Springer, Humana Press, 2009; Kern 等人之 (*Arch Ophthalmol.* 1996; 114(8):986-990); Feit-Leichman 等人之 (*Investigative Ophthalmology & Visual Science*,

46(11): 4281-4287, November 2005)中者。

大鼠

[0342] 可用於測試化合物在大鼠中之治療效力的方案包括那些描述於，例如 Elia Duh 之 *Diabetic Retinopathy* , Springer, Humana Press, 2009 ; Sima 等人之 (*Current Eye Research*, 1985, Vol. 4(10) Pages 1087-1092); Kato 等人之 (*Journal of Diabetes and Its Complications*, Volume 17(6): 374-379, November 2003); Sima 等人之 (*Metabolism*, 32 (7, Suppl. 1): 136-140, July 1983); Lu 等人之 (*Journal of Ophthalmology*, 47(1): 28-35, 2003); 及 Deng 等人之 (*International Journal of Diabetes*, vol. 6 (issue 1), 1998)中者。

倉鼠及其他嚙齒類動物

[0343] 可用於測試化合物在倉鼠和其他嚙齒類動物中之治療效力的臨床實驗計劃包括那些描述於，例如 Elia Duh 之 *Diabetic Retinopathy* , Springer, Humana Press, 2009 中者。

狗

[0344] 可用於測試化合物在狗中之治療效力的臨床實驗計劃包括那些描述於，例如 Elia Duh 之 *Diabetic Retinopathy*, Springer, Humana Press, 2009 ; Engerman 等

人之 (*Arch Ophthalmol.* 1995; 113(3):355-358) ; 及 Kador 等人之 (*Arch Ophthalmol.* 1990; 108(9):1301-1309) 中者。

貓

[0345] 可用於測試化合物在貓中之治療效力的臨床實驗計劃包括那些描述於，例如 Elia Duh 之 *Diabetic Retinopathy* , Springer, Humana Press, 2009 ; Mansour 等人之 (*Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 31, No. 3, March 1990) ; 及 Henson 和 O'Brien (*ILAR Journal Volume 47(3): 234-242*) 中者。

猴子/靈長類動物

[0346] 可用於測試化合物在猴子和靈長類動物中之治療效力的臨床實驗計劃包括那些描述於，例如 Kim 等人之 (*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:4543-4553) ; Akimba: A Novel Murine Model for Diabetic Retinopathy (www.Bio-link.com) ; 及 Elia Duh 之 *Diabetic Retinopathy*, Springer, Humana Press, 2009 中者。

實例 2：化合物於治療糖尿病性視網膜病變之用途

[0347] 啟動單中心、開放標籤、劑量遞增先導研究來評估此處所描述之口服化合物在具有涉及中心之臨床上顯著的糖尿病性黃斑水腫 (DME) 的患者中之生物活性並



報告任何相關之不良事件。登記具有涉及黃斑中心之 DME 且接受研究之眼睛的最佳矯正視力（BCVA）係介於 20/63 至 20/400 之間的患者。

[0348] 將符合條件之患者以 1:1 之比例隨機分配接受化合物之每日口服劑量（2 毫克、5 毫克、7 毫克、10 毫克或 20 毫克），直到第 24 個月。主要終點為眼睛及系統不良反應事件之頻率和嚴重程度。次要終點為：1）使用標準化折射及開始測試距離為 2 米之測試方案，以早期治療糖尿病性視網膜病變研究（ETDRS）視力表評估之最佳矯正視力評估，及 2）藉由光學同調斷層掃描測量之視網膜厚度。評估之醫生不知道患者的治療分配；投予劑量之醫生知道有關患者之測試或假治療的治療分配，但不知道化合物之劑量。每個研究現場之其他工作人員、患者和中央閱讀中心之工作人員都不知道患者之治療分配。

[0349] 使用用於缺失數據之最後一個觀察值推估法（last-observation-carried-forward method），在意向性治療的基礎上進行所有患者之效力分析。在所有成對比較方面，調整統計模型之視力基線得分（<55 個字母相對於 ≥ 55 個字母）。使用科克倫卡方檢驗（Cochran chi-square test）進行二分法終點之組間比較。使用變異數分析模型分析從基線視力開始的變化。在病變特點之終點方面，使用調整基線值之共變量分析模型。使用 Hochberg-Bonferroni 多重比較程序來調整用於主要終點之兩個成對治療比較。安全性分析包括所有經治療之患者。

[0350] 對 DME 患者而言，化合物被預期是耐受性良好之療法。該化合物在具有涉及中心之臨床上明顯之 DME 的患者中將具有維持或改善最佳矯正視力及降低視網膜厚度的潛力。

實例 3：MEMRI 臨床實驗計劃

[0351] 在實驗期開始前，將大鼠保持在規律之實驗室照明下（12 小時光照，12 小時黑暗）-光照、光漂白、暗適應將隨小組改變（見下文）。

[0352] 根據以下之組別分配經由管餵投予動物劑量。在實驗期之每一週為大鼠進行稱重。

[0353] 在光漂白前 10-30 分鐘經由施予 1 滴托平卡胺（tropicamide）（0.5%）來放大瞳孔。在磁共振成像前經由暴露於 5000 勒克斯（lux）下 4 小時來將動物光漂白 10 分鐘。

[0354] 光漂白後，成像期開始前 4 小時立即為大鼠注射。MEMRI 信號反映實驗期間活性依賴性管道表現狀態。

[0355] 在清醒大鼠之右下腹腔中經腹膜內途徑注射 MnCl_2 。

[0356] MnCl_2 60 毫克/公斤，[20 毫克/毫升]；（大鼠的體重（以公斤計）乘以 3 以取得以毫升計之注射體積）。

[0357] 記得標記每一經注射之大鼠並在筆記本記錄

注射、漂白時間、成像開始和結束，以及光照條件。

[0358] 在注射和運送至成像中心進行實踐實驗之間，將所有組之大鼠，除第 4 組之外，保持在黑暗（IOP 房間）中 4 小時。在注射氯化錳和 MRI 成像之間的 4 小時期間將動物保持遠離暴露在光線下之第 4 組。其他組遵循各小組之光-暗-漂白週期。

[0359] 經由 IACUC 核准的路線將大鼠運送至成像中心，每一小組隨後接受嚴密之光暗週期。

[0360] 依特定實驗之規定為每隻大鼠之兩個眼睛或單側成像。

[0361] MRI 參數包括：

[0362] 採用內徑 12 毫米之線性表面線圈，使用快照 FLASH 反轉復原（IR）成像序列來取得在軸向和矢狀面平分視網膜的單一成像層。成像參數為 $TR/TE=1000/2.7$ 毫秒，反轉時間（TI）為 125 毫秒，掃描寬度=73.5 千赫，取得數目=120；層厚度=0.7 毫米，視野=12 毫米×12 毫米，採 256×256 數據矩陣，產生 47 微米之面內分辨率。每隻動物之約略掃描時間為~16 分鐘。

[0363] 一隻眼睛成像（包括設置和偵察成像）所需的總時間約 1 小時。若動物移動，則重新成像。

[0364] （T1 映射）：測定的為在臨床實驗計劃發展期間最理想者，採用內徑 12 毫米之線性表面線圈，使用快照 FLASH 反轉復原（IR）成像序列來取得在軸向和矢狀面平分視網膜的單一成像層。成像參數為 $TR/TE=$

2000/2.7 毫秒，掃描寬度=73.5 千赫，取得數目=32；層厚度=0.7 毫米，視野=12 毫米×12 毫米，採 192×192 數據矩陣（補零至 256×256），產生 47 微米之名義面內分辨率。使用在 6 個反轉時間[TI=50、150、300、400、900、1800 毫秒]取得之信號來取得 T1 映射。

[0365]等到動物已從麻醉中甦醒再運送。當動物從麻醉中醒來，成像後使用熱燈來協助維持體溫。

[0366]

小組

組別	藥物治療	光漂白後之光治療	動物數目
1	ACU-4429 (1 毫克/公斤/天)	暗適應	5
2	ACU-4429 (10 毫克/公斤/天)	暗適應	5
3	ACU-4429 載劑	暗適應	5
4	ACU-4429 載劑	光適應	5
5	視黃醇乙醯胺 (200 毫克/公斤)	暗適應	5
6	視黃醇乙醯胺載劑	暗適應	5
合計			30

研究設計

[0367] 第 1-3 組之時間軸說明於第 1 圖中。

[0368] 第 4 組之時間軸說明於第 2 圖中。

[0369] 第 5-6 組之時間軸說明於第 3 圖中。

單劑量研究

[0370] 本研究之目的為測定單一（高）劑量之 ACU-4429 是否減少光漂白後之暗適應後的視網膜陽離子活性（ Mn^{2+} 攝入）回復。給予第 1-4 組（ACU-4429 相對於載

劑)劑量並將其保持在室內光線下 2 小時。在光漂白前 18 小時給予第 5 和 6 組(視黃醇乙醯胺相對於載劑)劑量。動物將會瞳孔放大並接觸適度之漂白白光(5,000 勒克斯之漫射性白色螢光)10 分鐘。光漂白後不久,經由腹腔內(IP)途徑為動物注射 Mn^{2+} ,再暗適應 4 小時(在成像行列中之動物將保持在暗適應)。第 3 組之動物將被留在環境室內光下以作為光對照組(預料該以視黃醇乙醯胺及 ACU-4429 治療之視網膜的行爲如同其係經光適應的)。MRI 成像(每隻動物 30 分鐘到 1 小時)係在注射 Mn^{2+} (i.p.)後進行 4 小時,且係在成像之前動物被安置之相同的光照條件下進行。動物之劑量將交錯給予以確保所有動物從給予劑量到成像的時間是相同的。

多劑量研究

[0371] 本研究的目的是測試在正常的光週期下隨著時間推移重複進行 ACU-4429(10 毫克/公斤/天)治療是否能減少暗適應後視網膜陽離子活性(Mn^{2+} 攝入)之回復。三組:第 1 組:5 毫克/公斤之 ACU-4429,每天二次(10 毫克/公斤/天);第 2 組:載劑(經暗適應的);第 3 組:載劑(室內光線)。所有劑量係在正常週期之光線接觸下(約 100 勒克司之漫射性白色螢光 12 小時)條件下,在開燈和開燈時給予,共 6 天。在第 7 天早晨給藥後不久,在所有動物的兩隻眼睛裡施用 1 滴硫酸阿托品(1%)以使瞳孔放大。投予最後一個劑量後 6 小時,及

在正常光線下至少 6 小時後，經由 IP 途徑為第 1 組（ACU-4429）和第 2 組（經暗適應的）注射 Mn^{2+} ，再暗適應 4 小時（在成像行列中之動物將保持在暗適應）後在黑暗中成像（每隻動物 30 分鐘到 1 小時）。第 3 組（室內光線）係在接受最後一個劑量後 6 小時經由 IP 途徑注射 Mn^{2+} ，並保持在正常室內光線下超過 4 小時，直到成像。第 3 組的成像係在正常光線下進行。

實例 4：減少大鼠中由氧誘導之視網膜病變

[0372] 目的：具有由氧誘導之視網膜病變（OIR）的大鼠為人類早產兒視網膜病變（ROP）常用的模型。OIR 和 ROP 二者之特點為視網膜血管異常及持續之神經視網膜功能障礙。

[0373] 方法：經由將 4 窩同窩出生之 Sprague-Dawley 幼鼠（N=24）從出生那一天（P0）開始至 P14 暴露在 50%和 10%之氧氣交替期下來誘導 OIR。光週期為 12 小時光照（10-30 勒克斯）和 12 小時黑暗；光到暗之轉變與每次氧氣交替一致。從 P7 開始 15 天，在此轉變之 1 小時內，經口投予第一和第四窩幼鼠 6 毫克/公斤之臨床研發的候選物；第二和第三窩只投服載劑。在 P20-22，當典型觀察到明顯之視網膜血管異常時，記錄視網膜電流圖並評估受體及受體後功能。藉由 ANOVA 評估治療效果。

[0374] 評估：評估以臨床研發之候選物治療後改變之最大視桿細胞反應及光轉導之放大常數。此外，藉由雙

閃光臨床實驗計劃評估光轉導去活化之時間常數。亦評估受體後敏感性（對數）及最大暗視覺（scotopic）b 波振幅。以臨床研發之候選物治療後之光受體反應的變更及源自內層視網膜之反應可能被評估。內層視網膜係由視網膜血管供給；在這類治療後使用眼底照片之定量圖像分析來測定與 OIR 相關之血管異常程度。以該臨床研發之候選物治療之動物中的血管異常程度預計會降低。

實例 5：ROP 大鼠模型中之視覺週期調整和視桿細胞功能。

[0375] ROP 之大鼠模型提供方便之研究和操縱光受體與視網膜血管之關係的體內系統。所有實驗係根據 ARVO 關於動物在眼科和視覺研究中之動物用途的聲明進行並取得波士頓兒童醫院之動物護理和使用委員會之核准。

[0376] OIR 和 ROP 二者之特徵為神經視網膜持續功能障礙及視網膜血管異常。在具有由氧誘導之視網膜病變（OIR）的大鼠中研究臨床研發之候選物（視覺週期調整劑（VCM））的系統性效果。

[0377] 經由將 Sprague-Dawley 幼鼠（N=46）從出生那一天開始至出生後（P）14 天暴露在 24 小時之 $50\pm 1\%$ 和 $10\pm 1\%$ 氧氣交替期來誘導視網膜病變。光週期係控制在 12 小時 10-30 勒克斯光照及 12 小時黑暗，除了需要保持持續黑暗的測試日外。光到暗之轉變與每次之氧氣交替一致。

[0378] 從 P7 開始二週，在此轉變期間，經口投予第一和第四窩幼鼠 6 毫克/公斤之臨床研發的候選物；第二和第三窩只投服等體積的載劑。（20%二甲亞砜，DMSO）。投藥時間表持續之年齡範圍係經過設計以在視網膜之視紫紅質含量開始迅速增加時開始並持續至視紫紅質含量超過成鼠量的 50%（Fulton 和 Baker, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1984) 25:647）。

[0379] 從 P7-14，在每次氧交替之間將經治療之大鼠保持在室內空氣（20.8%氧）中約 20 分鐘。依循縱貫性設計，在 P20-22、P30-32 及 P60-62 進行測試以評估大鼠。這些日期係經過選擇，因為其分別捕捉血管異常之高點、明顯恢復期及成鼠年齡。在各測試年齡下，使用非侵入性技術來評估神經視網膜之功能和視網膜血管的形態。

[0380] 最後一次給藥後不久（0-2 天），藉由視網膜電流圖（ERG）評估該化合物對神經視網膜之效果。刺激（其係經設計用來評估視桿細胞光受體及由視桿細胞介導之受體後神經功能）之時點和強度係受電腦控制。進行兩套實驗。第一套中，評估在經暗適應視網膜中之視桿細胞和由視桿細胞介導之神經功能。第二套中，評估視桿細胞光受體從亮光（視紫紅質光漂白刺激）恢復的情形。每一套實驗係在約半數之來自同一窩的患者中進行。

[0381] 爲了評估 VCM 治療是否影響視網膜血管，取得顯示每個 ERG 期後之視網膜主要血管的眼底寬視野圖像。如第 19 圖所示，合成圖像以顯示後極部（在由渦狀

靜脈縛住之圓內的區域，與視神經頭同一中心）及視網膜區域（此為人類患者中診斷高風險 ROP 的最重要區域）之完整視圖。以 RISA 訂製圖像分析軟體分析小動脈（Gelman, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2005) 46: 4734）。

實例 6：由雷射誘導之脈絡膜新血管增生及黃斑變性的動物模型

脈絡膜新血管增生之小鼠模型

[0382] 此處所描述之 VCM 化合物的效果可在脈絡膜新血管增生的小鼠模型中評估。

[0383] 簡單地說，以鹽酸氯胺酮：甲苯噻吡（100 毫克/公斤：10 毫克/公斤）將 4 至 5 週齡之 C57BL/6 小鼠麻醉並以 1%托吡卡胺（tropicamide）（Alcon Laboratories, Inc Fort Worth, TX）散瞳。使用光凝器之裂隙燈遞送系統（OcuLight;Iridex, Mountain View, CA）及手持式蓋片作為接觸鏡片在每個視網膜投遞三次 532 nm 二極管雷射光凝術之燒灼（75- μ m 之焦點大小，0.1-秒之持續期間，120mW）。在視網膜後極部之 9、12 及 3 點的位置處執行燒灼。雷射處理時產生的氣泡（其指出 Bruch 膜破裂）為取得 CNV 之重要因素；因此，研究中僅包括其中產生氣泡之燒灼。

[0384] 進行四個獨立實驗以調查在 Bruch 膜破裂後第 0 天口服之臨床研發之候選物的效果。第 1-4 組中之小鼠每日分別口服劑量為 0.3、1、3 和 10 毫克/公斤之臨床

研發之候選物。第 4 組僅接受載劑。

[0385] 14 天後，將小鼠麻醉並以螢光素標記之葡聚糖（ 2×10^6 平均分子量，Sigma-Aldrich 公司）灌注，製備脈絡膜平面封固。簡單地說，移出眼睛，在 10% 磷酸鹽緩衝之福馬林中固定 1 小時，並移除角膜和晶狀體。將整個視網膜仔細地從眼杯切開，從眼杯邊緣往所有四個四分圓的平分線做徑向切口，將視網膜平面固定在水溶性固定介質（Aquamount；BDH，英國 Poole）中。藉由螢光顯微鏡（Axioskop；Carl Zeiss Meditec，紐約 Thornwood）檢查平面封固，並以三個電荷耦合器件（CCD）彩色攝影機（1K-TU40A，東芝，日本東京）將圖像數位化。使用影像擷取卡圖像分析軟體來測量每個 CNV 病變之面積。採用 ANOVA 進行統計比較，在多重比較時採用 Dunnett 校正。

抑制脈絡膜新血管增生之小鼠模型

[0386] 雖然動物本身不發展老年性黃斑變性（AMD），類似於在 AMD 中看到之脈絡膜新血管增生可以經由在 Bruch 膜及覆蓋其上之視網膜色素上皮細胞（RPE）中使用雷射製造局部破壞來產生。這種傷害刺激下方之脈絡膜微血管異常生長進入 RPE 層和視網膜下腔。Bruch 膜的破壞常見於所有形式之脈絡膜新血管增生（CNV），包括為濕式 AMD 之特徵者。

[0387] 在經雷射誘導之脈絡膜新血管增生模型中，

在雷射損傷前一天及雷射後第 2、5、8 和 11 天以口服之 (1) 臨床研發之候選物，或 (2) 假治療劑治療具有 9 或 10 隻小鼠之組別。雷射損傷後 14 天，經由靜脈內途徑為小鼠注射以螢光素標記之葡聚糖 (50 毫克)，為其實施安樂死並將眼睛迅速切出以製成脈絡膜平面封固，或在最佳之包埋化合物的切削溫度下冷凍並切片以評估病變。

[0388] 藉由螢光血管造影將 CNV 病變可視化並根據標準程序分級。

實例 7：在慢性之光誘導的脈絡膜新血管增生中的療效研究

[0389] 目的：本研究之目的係使用 Wistar 大鼠，每天以 0.3 毫克和 3 毫克/公斤/天之臨床研發的候選物口服治療一次共 3 個月 (90 天)，以測試該臨床研發的候選物在體內防護 3000 勒克斯光損傷的有效性。在大鼠中之長期光損傷 (3 個月) 已被證明會導致光受體變性及脈絡膜新血管增生 (CNV)。評估示範性臨床研發之候選物於防護對抗光誘導之 ONL 喪失及 CNV 的療效。

[0390] 材料與方法：在開始給藥前一天及每週一次，共 13 週，將臨床研發之候選物稱重投入新的空玻璃閃爍小瓶中。將臨床研發之候選物溶解在去離子水中直至所需之劑量體積 (0.5 毫升/動物) 中取得所需之劑量濃度。將給藥溶液貯存於 4°C 並用於每天給藥一次，共 1 週。用於對照組給藥之載劑為去離子水。本研究中使用

16 隻雌性 Wistar 大鼠（查爾斯河實驗室）。開始給藥時動物約為 12 週齡且平均體重為 220 克。

[0391]分析：每天早上（在光開啓後 1 小時內）使用配有 20 號灌胃針之 1 毫升注射器經由口服、灌食給予動物分配之載劑對照組或測試物劑量一次。動物被容納在週期性的光下，從而使籠子的中心有 12 小時之 3000 勒克斯白光，及 12 小時之黑暗交替。完成研究後，以二氧化碳將動物安樂死，接著創造氣胸。在頸椎脫位後不久，移出動物的兩隻眼睛以進行分析。此分析包括切片染色和平面封固分析。在室溫下，將眼杯固定在 4%PFA 中 1 小時。將一個眼杯加工處理以進行石蠟包埋，切片並以 H&E 或異凝集素 B4 染色。將另一隻眼睛固定以用於平面封固。將平面封固之眼睛切開至視網膜和脈絡膜/鞏膜綜合體。以異凝集素 B4 將視網膜、脈絡膜/鞏膜綜合體染色。

[0392]

研究設計

治療設計及動物分配組別	治療	劑量(毫克/公斤)	3000 勒克斯曝光	每組之動物數	全部
NC(1,2)	載劑	NA	否	2	4
3,2	載劑	NA	是	2	4
5,6	ACU-4429	3	是	2	4
7,8	ACU-4429	0.3	是	2	4

NC = 正常光線對照組

[0393]數據分析：以 H&E 染色後，藉由顯微鏡檢查眼睛切片並將接近視神經之 ONL 區在 40×10 之放大倍數

下拍攝照片以計算外核細胞數。在 8"×11"紙張上沖洗顯微鏡照片。計算被兩條垂直線貫穿之均勻地分散在照片上的 ONL 細胞核之數目，平均之細胞數代表那隻眼睛之 ONL 厚度。以異凝集素 B4 將石蠟切片染色以測定是否出現脈絡膜新血管增生。異凝集素 B4 可將血管染色。（參見第 16 圖）。爲了量化脈絡膜新血管增生，計算每一切片中從脈絡膜跨越通過視網膜的血管數量，並在 Excel 中進行分析。在 10-33 個切片上計算血管並以每隻動物之平均值報告數據。由於平面封固之數據尙無定論，這份報告中將其排除。

[0394]

結果

ONL 原始計數

條件	DC				LC				4429,3 毫克/公斤				4429,03 毫克/公斤			
動物#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
計數1	8	7	11	10	1	2	0	1	2	1	1	1	0	0	1	1
計數2	8	6	9	12	1	1	0	1	3	2	1	1	1	1	1	2
計數3	10	9	10	9	1	0	1	1	1	2	2	1	0	1	1	2
計數4	10	9	10	9	1	0	1	2	3	2	2	1	0	1	1	1
平均	9.0	7.8	10.0	10.0	1.0	0.8	0.5	1.3	2.3	1.8	1.5	1.0	0.3	0.8	1.0	1.5
組別平均值	9.2				0.9				1.6				0.9			

單因子 ANOVA

杜克多重比較試驗	平均差	q	P 值
LC (載劑)相對於 DC	-8.325	25.25	P<0.01
LC (載劑)相對於 4429, 3 毫克/公斤	-0.750	2.275	P>0.05
LC (載劑)相對於 4429, 0.3 毫克/公斤	0.00	0	P>0.05
4429, 0.3 毫克/公斤相對於 3 毫克/公斤	-0.750	2.275	P>0.05

[0395] 第 22 圖說明來自以周圍光及 3000 勒克斯/載劑或臨床研發之候選物治療之動物的 H&E 染色切片中之外核層的細胞核列數。數據為平均值±SEM。

5

- 127 -

單因子 ANOVA

杜克多重比較試驗	平均差	q	P 值
LC (載劑)相對於 DC	0.4296	9.046	P <0.01
LC (載劑)相對於 4429, 3 毫克/公斤	0.2755	5.801	P <0.01
LC (載劑)相對於 4429, 0.3 毫克/公斤	0.3328	7.008	P <0.01
4429, 0.3 毫克/公斤相對於 3 毫克/公斤	-0.0573	1.207	P >0.05

[0396] 第 23 圖說明穿越各層/各部分之血管數。

結論：臨床研發之候選物保護視網膜免於由光誘導之 ONL 變薄，雖然此結果並非統計上顯著。以臨床研發之候選物進行之治療提供對抗脈絡膜新血管增生之重要的保護。

實例 8：ACU-4429（一種新穎之視覺週期調整劑）在健康志願者中之第 I 期劑量範圍研究

[0397] 視覺週期調整（VCM）係指光子在視網膜中生物轉化成電子信號。（參見，例如第 4A 和 4B 圖）

[0398] 視網膜中含有被稱為“視桿”（負責夜間視覺）和“視錐”（負責白天視覺）之光接受器細胞。視桿細胞數目較視錐細胞多得多且較活躍。視桿細胞過度活躍造成毒素在眼睛積聚，而視錐細胞提供絕大多數之視覺信息，包括顏色。VCM 基本上“減緩”視桿細胞之活動並之減少視錐細胞上之代謝負荷。

[0399] 異構酶/RPE65 代表一個抑制標的，因為其特異於視覺週期。視桿細胞為 A2E 之主要來源（90%之光受體細胞）

[0400] A2E 毒性：

- 在接觸光時產生自由基；
- 似洗滌劑之特性可損壞 RPE 細胞膜；
- 抑制 RPE 溶酶體（導致玻璃膜疣形成）；及
- 活化補體因子。

[0401] ACU-4429 係經設計以防止或抑制視覺週期之有毒副產品產生，這可能導致退化性眼疾。其係以口服之每日丸形式投予患者，而非注射入眼內。臨床前數據指出 ACU-4429 減緩視桿細胞之視覺週期。

第 1 期數據：

[0402] 在 55-80 歲的健康志願者中觀察安全性和耐受性。藉由視網膜電流圖（ERG）觀察視覺週期之劑量倚賴性調整。

臨床安全性和耐受性

[0403] 125 名健康受試者已接受最新之 ACU-4429 劑量。其在健康受試者中之耐受性良好，沒有與 DMC 有關之不良事件。在一些受試者中出現頭痛，但是是短暫的且可能與藥物無關。觀察到輕度及過渡性視力不良事件。ACU-4429 產生非常良好之藥理反應，即使在較低的劑量

下。視錐 ERG 未觀察到任何變化。

[0404]總體而言，ACU-4429 具有口服生物利用度。劑量與 AUC 和 $C_{\max}$ 之間具有線性相關，且在首次劑量後達到穩定狀態。ERG b 波振幅中觀察到劑量依賴性下降。

[0405] AUC 約隨劑量成比例增加，因此，在門診中可藉由增加或減少 ACU-4429 之口服劑量很容易地調整系統性暴露。最大血漿濃度（ $C_{\max}$ ）亦隨劑量呈線性增加。ACU-4429 可很容易地從胃腸道吸收。（參見第 7 圖）。ACU-4429 第 1a 相之視桿 ERG 抑制作用（24 小時）說明於第 6 圖中。

劑量	遏制
20 毫克	29% ± 35%
40 毫克	86% ± 10%
60 毫克	93% ± 4%
75 毫克	98% ± 1%

第 1b 期研究設計

研究設計	單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的、多劑量增量研究
目的	評估安全性、耐受性及藥物動力學(PK)
劑量	5 小組,隨機化 6:2 5, 10, 20, 30, 40 毫克 每一小組 14 天
終點	安全性、耐受性及 PK
主要納入標準	男女二性之健康志願者,年齡 55 - 80, 體重 ≥ 50 且 ≤ 110 公斤
主要排除標準	• 眼睛病況(白內障、青光眼、葡萄膜炎、糖尿病性視網膜病變及活躍性結膜炎) • 在 28 天內更改慢性處方藥物 • 過去一年以類維生素 A 化合物治療 • 上週內以 Viagra[®], Cialis[®], Levitra[®] 治療 • 伴隨催眠藥、抗抑鬱藥和精神活性物質;洋地黃苷(哇巴因、地高辛、洋地黃毒苷); L-DOPA; 氯喹或羥氯喹;系統性皮質類固醇;外用抗青光眼藥物;治療“濕性”AMD 之藥物的治療

第 1b 期-人口統計學

	ACU-4429 N=30	安慰劑 N=10
年齡, 平均 (SD)	39.8 (8.48)	37.7 (8.55)
男性, n (%)	22 (73.3%)	8 (80%)
種族, n (%)		
白人	25 (83.3%)	5 (50.0%)
黑人或非裔美人	5 (6.7%)	3 (30%)
亞洲人	0	1 (10%)
其他	0	1 (10%)

第 1b 期-不良事件摘要

小組	具視覺 AE 之 受試者數目	視覺 AE 之數目
5 毫克	0	0
10 毫克	2	21*
20 毫克	6	29
30 毫克	6	26
40 毫克	6	33

*1 位受試者具有 19 項視覺 AE; 所有視覺不良事件均為輕度。

第 1b 期 PK 數據

[0406] C_{max} 為第一個劑量及最後一個劑量後約 4 小時；PK 參數類似於第 1a 期研究；第一個劑量後水準達到穩定狀態。（參見第 7 圖）。

實例 9：測試 ACU-4935 是否降低由缺氧條件所造成之 VEGF 上調的實驗

[0407] 第 8 圖描述測試 ACU-4935 是否降低由缺氧條件所造成之 VEGF 上調的實驗。簡單地說，令動物暗適應 16 小時，給予 ACU-4935 劑量。給藥後，以 50000 勒克斯 2 小時將動物光漂白 10 分鐘，隨後在黑暗中恢復 2 小時。以 6%O₂ 誘導缺氧 6 小時。將一部分動物安樂死並在時間 0 時採集樣本。另一部分動物被送回黑暗中超過 2 小時後再被安樂死並採集樣本。

[0408] 測試樣本之 VEGF 蛋白（第 9 圖）和 mRNA 表現（第 10 圖）。以 ACU-4935 治療後觀察到 VEGF 蛋白之表現有些微的差異。與載劑對照組相比較，以 ACU-4935 治療後 VEGF mRNA 的水準在時間 0 時降低，在缺氧下 2 小時後稍微增加。

實例 10：[¹⁴C]-ACU-4429 在比格犬之眼睛中的分佈

[0409] ACU-4429 (C₁₆H₂₅NO₂·HCl) 為一種口服視覺週期調整劑，其已被證明可降低視桿視覺系統之活性，從而減輕視網膜上之代謝負荷。

[0410] 進行下列實驗來檢查單次和重複口服 0.3 毫克/公斤之 [¹⁴C]-ACU-4429 劑量（40μCi/公斤）後，ACU-4429 及其代謝產物在雄性比格犬中之藥物動力學變化形廓、眼睛分佈和排泄。

[0411] 以口服單一劑量或重複劑量（每日一次，連

續 7 天) 之形式投予未禁食之全部 36 隻雄性比格犬在膠囊中之 [^{14}C]-ACU-4429 (0.3 毫克/公斤, $40\mu\text{Ci}$ /公斤) 粉末。在單一劑量後, 評估在 168 小時之期間內的質量平衡或在第一個每日劑量後, 評估在 336 小時之期間內的質量平衡; 分析尿液和糞便中之放射活性和代謝變化形廓。在最後一個劑量後之 0.25、1、2、4、8、12、48、72、96、168 和 192 小時收集血液; 分析的血液和血漿之放射活性及血漿之代謝變化形廓。在最後一個劑量後之 4、8、12、24、48、72 和 168 小時收集 (3 隻動物/時間點) 眼部組織 (脈絡膜、虹膜-睫狀體和 RPE) 並分析放射活性 (右眼) 或代謝變化形廓 (左眼)。

[0412]在比格犬中, 口服之 [^{14}C]-ACU-4429 可很容易地被吸收 ($T_{\text{max}}=4$ 小時) 及從血漿中排除; 大部分放射活性並不優先與紅血球結合。放射活性透過尿液和糞便 (分別為 46%和 44%) 被迅速排除, 而從血漿中清除基本上是在給予劑量後 48 小時前完成。其他數據指出 ACU-4429 母分子優先分佈至含有黑色素之眼組織, 包括 VCM 作用之建議部位, RPE, 儘管其快速從系統中清除 (見第 11 圖和 12 圖)。

連續 7 天口服給藥後眼組織中之 ACU-4429- C_{max} 較血漿中者高出 278 倍 (930 相對於 3.34 奈克-當量/克) (第 11 圖)。

參考文獻

[0413] ¹ Kubota *et al.*, *Retina*, 2012, 32(1): 183-188。

[0414] ² Sparrow *et al.*, *Vision Res.*, 2003, 43(28): 2983-2990; Travis *et al.*, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2007: 47: 469-512。

實例 11：VCM 作為視網膜新血管增生之抑制劑

[0415] 在黑暗條件下，視網膜中之離子通道開啓，使多餘之離子流入視網膜細胞。視網膜需要能量及氧氣將多餘之離子流泵出。在正常之健康條件下，對視網膜之血液供應勉強足以支持此過程，這比其他細胞之任何功能產生更多的熱量及消耗更多的氧氣。若血液供應被危及（如同經常發生在糖尿病患中者），缺氧會視網膜中發展出。視網膜創造新、小、滲漏血管來彌補，導致增殖性糖尿病性視網膜病變。

[0416] 視覺週期調整劑（VCM）（諸如 ACU-4420 和 ACU-4935）抑制視覺週期異構酶²，從而模擬構成光轉導的狀態並減少暗電流（見第 14 圖）。本發明者相信減少暗電流將會降低視網膜中之代謝負擔和相關之氧需求，這應可減少缺氧、缺氧誘導之因子 1（HIF-1 α ）及血管內皮生長因子（VEGF）的製造，並造成新血管增長受抑制。

[0417] 此研究評估 VCM ACU-4429 和 ACU-4935 在由氧氣誘導之視網膜病變（OIR）的小鼠模型中對視網膜新血管增生的影響。³⁻⁵

[0418] 依第 15 圖中之圖示處理 129 SvE 幼鼠 (PO)。經腹膜內途徑投服 ACU-4429 (0.03 至 10 毫克/公斤)、ACU-4935 (0.3 毫克/公斤/天)、陽性對照組 (10 毫克/公斤/天魯伯斯塔) 或載劑 2 次, 共 4 天。

ACU-4429 及 ACU-4935 之參數

VCM	化學式	IC ₅₀ (體外異構酶活性)	ED ₅₀ (體內異構酶分析 單劑量,小鼠)
ACU-4429	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ ·HCl	4.4 nM	0.18 毫克/公斤
ACU-4935	C ₁₇ H ₂₉ NO ₂	5.2 nM	0.0004 毫克/公斤

[0419] 在 P17 將幼鼠安樂死, 當新血管增生達到最多時, 移出眼睛以供分析。欲萃取類維生素 A 時, 在 P16 將小鼠移至暗室並在紅燈下進行安樂死。

[0420] 以異凝集素將平面封固之製品染色以將視網膜新血管增生區可視化並以 Adobe Photoshop 中之套索工具定量之; 新血管增生之總面積表示整個視網膜之個別區域的總和, 且 %新血管增生係相對於視網膜之總面積⁴。在紅光下從右眼萃取出類維生素 A 並分析 11-順式-ROL-肱含量以指出 11-順式-ROL 濃度並作為週期異構酶活性的指標。

[0421] 使用 GraphPad Prism 軟體進行統計分析。

[0422] 在具有 OIR 之小鼠中, 與以載劑治療者相比較, 以 ACU-4420 或 ACU-4935 治療可顯著降低視網膜新血管增生的面積。以 ACU-4429 (3 毫克/公斤/天) 治療可減少 32%之視網膜新血管增生面積, 以 ACU-4935 (0.3 毫

克/公斤/天) 治療可減少 23%之視網膜新血管增生面積，以魯伯斯塔 (10 毫克/公斤/天，陽性對照組) 治療可減少 29%之視網膜新血管增生面積；以該二種 VCM 治療時之平均減少量顯著 ($p < 0.05$) 多於以載劑治療者，與以魯伯斯塔治療者並無顯著差異 ($p < 0.05$)。

[0423] ACU-4429 以劑量依賴的方式抑制新血管增生及 11-順式-RAL 之製造，ED50 值分別為 0.46 毫克/公斤和 0.88 毫克/公斤。

參考文獻

[0424] 1. Arden *et al.*, *Br. J. Ophthalmol.*, 2005; 89(6): 764-769。

[0425] 2. Kubota *et al.*, *Retina*, 2012; 32(1): 183-188。

[0426] 3. Chan *et al.*, *Lab. Invest.*, 2005; 85(6): 721-733。

[0427] 4. Connor *et al.*, *Nat. Protoc.*, 2009; 4(10): 1565-1573。

[0428] 5. Yoshida *et al.*, *FASEB J.*, 2010; 24(6): 1759-1767。

實例 12：視網膜電流圖材料和方法

閃光之校準

[0429] 使用帶有 ColorDome Ganzfeld 刺激器之

Espion e^2 (Diagnosys LLC, 麻州 Lowell) 投遞 ERG 刺激。綠色 LED 閃光燈方面，經由測量投射在位於大鼠角膜位置處之積分放射計 (IL1700; International Light, 麻州 Newburyport) 上的通量密度，並依循由 Lyubarsky 和 Pugh (1996) 所詳述之程序來計算每一視桿細胞之光異構化速率 (R^*)。該 LED 被視為單色光，而 λ 等於 530nm。閃光之強度由公式 1 得到

$$i(\lambda) = Q(\lambda) \cdot T(\lambda) \cdot \frac{a_{\text{瞳孔}}}{a_{\text{視網膜}}} \cdot a_{\text{視桿細胞}}(\lambda) \quad (1)$$

其中 $i(\lambda)$ 為 R^* ， $Q(\lambda)$ 為計算出之角膜處的光子密度， $T(\lambda)$ 為眼介質及視網膜前接受器之透射率。（~80%，在 530 nm 處，Alpern 等人，1987），而 $a_{\text{瞳孔}}$ 、 $a_{\text{視網膜}}$ 和 $a_{\text{視桿細胞}}(\lambda)$ 分別為放大之瞳孔的面積（~平方毫米；Dodt 和 Echte，1961）、視網膜表面之面積（~50 平方毫米；Hughes，1979）及視桿細胞光受體之終端光收集區面積（~1.5 平方毫米，在 530 nm 處）。 $a_{\text{視桿細胞}}(\lambda)$ 考慮外節段之長度、視桿細胞之吸收光譜和感光色素之光密度，以及光受體之半徑（Baylor 等人，1979）。由於受 OIR 影響之大鼠視桿細胞的這些參數值中有幾個數值不明，刺激係以成年對照組大鼠之預期值表示。 $Q(\lambda)$ 係藉式 (2) 找出：

$$Q(\lambda) = \lambda \cdot \frac{P_{\lambda}}{h \cdot c} \quad (2)$$

其中 P_{λ} 為放射通量 (W)， h 為普朗克 (Plank) 常數，而 c 為光速 (Wysecki 和 Stiles, 1982)。為了評估 "白" 氬弧閃光強度，記錄穿插綠色和白色閃光之強度系列，而

根據暗適應 b 波之刺激/反應曲線的移動來估計該相等的光。

漂白光之校準

[0430] 使用具有 EXR 300W 鹵素燈（色溫 3350°）之 Ektagraphic III B 幻燈機（Eastman Kodak，紐約州羅切斯特市）製造光漂白。爲了將光漫射，將切半橫斷之乒乓球放置在眼睛上。將投影機放置在一個平台上從而使其鏡頭距離球的表面約 6 厘米。使用放置在大鼠頭部之乒乓球下方的放射計（將其集成功能關閉）測量光的功率。假設 $\lambda = 500\text{nm}$ ，使用公式（2）計算投射在光檢測器（量子厘米⁻²秒⁻¹）之光子數。藉由公式（3）估計光漂白之強度

$$R_0(t) = \exp\left(-\frac{Q(\lambda) \cdot t}{Q_e}\right) \quad (3)$$

其中 $1-R_0$ 爲曝光結束時漂白之視紫紅質的部分， t 爲曝光期間（60 秒），而 Q_e （量子厘米⁻²），光敏性之倒數，爲使 $1/e$ 之視紫紅質未漂白所需之能量（Perlman，1978）。早期之測量指示在 Sprague Dawley 大鼠中之 Q_e 值爲約 15.8 對數量子厘米⁻²（Fulton 和 Baker，1984）。因此，光（其產生約 15.9 對數量子厘米⁻²）將視網膜上之~60%視紫紅質漂白。

準備

[0431] 經由腹膜內注射，以約 75 毫克/公斤之氯胺酮（ketamine）和 8 毫克/公斤之甲苯噻吡（xylazine）之負 5

荷劑量將暗適應之受試者麻醉。隨後經由肌肉內注射投予加強劑量（50%之負荷劑量）。以 1%鹽酸去氧腎上腺素（phenylephrine hydrochloride）和 0.2%鹽酸環戊通（cyclopentolate hydrochloride）（Cyclomydril；愛爾康，德克薩斯州沃思堡）之組合將瞳孔放大。以一滴 0.5%鹽酸丙美卡因（proparacaine hydrochloride）將角膜麻醉。將 Burian-Allen 雙極電極（Hansen 實驗室，愛荷華州 Coralville）放置在角膜上並將接地電極放置在尾部。熄滅紅燈，另外將動物保持在完全黑暗中 10 分鐘以令彼等在實驗開始前，回復至完全暗適應之狀態。

光轉導之活化

[0432]在第一次測試日期將動物分配為等半危險，從而使每窩產仔之一半（如果是單數則四捨五入）參與光轉導之活化和去活化，及受體後視網膜功能之研究；其餘參與光漂白實驗。從 ERG 估計視桿細胞光反應之特性，這是經由將涉及光轉導活化之 Lamb 和 Pugh 生化過程模型（1992；Pugh 和 Lamb，1993）的 Hood 和 Birch（1992）公式之參數擬合在由五次最亮閃光所引起的 a 波中進行：

$$P_3(i,t) = Rm_{p3} \cdot (1 - \exp(-1/2 \cdot i \cdot S \cdot (t - t_d)^2))$$

for $t_d < t < 20$ ms. (4)

[0433]在此模式中， i 為閃光強度（ R^* ）， t 為經過的時間（s）。模型中之自由參數 Rm_{p3} 、 S 和 t_d 的數值係使用將平方之偏差的總和最小化的慣常程序（fmins; MATLAB R11, The Math-works, 麻州 Natick）最優化。

Rm_{P3} 為飽和之視桿細胞反應的振幅 (μV) ; 其與暗電流之幅度成比例且取決於 ROS 中可藉由光關閉之管道數量 (Lamb 及 Pugh, 1992; Pugh 及 Lamb, 1993) , 反過來說, 其在正常條件下直接取決於 ROS 之長度 (Reiser et al., 1996) 。 S 為敏感性 ($R^{*-1}s^{-2}$) 參數, 若刺激強度被正確地具體指明, 則其與放大常數 A (其總結由視紫紅質光異構化所起始之一系列過程的動力學) 相關並造成光受體漿膜中的通道關閉。 t_d 為短暫延遲 (秒) 。 模型擬合限制在 a 波之前緣。

光轉導之去活化

[0434] 在相同的大鼠中使用雙閃光範式衍生出對‘綠色’ ($\lambda_{max} \approx 530nm$) 條件閃光 (CF) 產生約 $150 R^*$ 之視桿反應的時間過程。此綠色閃光, 雖然引出小於飽和視桿反應之一半的 a -波, 仍然足以完全抑制暗電流。首先, 單獨記錄對 CF 之反應。然後, 測定對強烈、視桿飽和 (約 $10,000 R^*$) 之‘白’氙弧探針閃光的反應振幅。在出現後 8 毫秒 (就在 a 波谷底之前) 測量之 PF 反應的振幅, a_{max} (μV) 與最大視桿暗電流成比例。接著, CF 和 PF 一起出現, 被 10 個預定之刺激間隔 (10 毫秒、20 毫秒、50 毫秒、0.1 秒、0.15 秒、0.2 秒、0.4 秒、0.7 秒、1 秒及 1.4 秒) 分隔。在雙閃光條件下, 單獨記錄之對 CF 的反應作為用於測量在每個刺激間之時間 t 處對 PF 的反應振幅 ($a_{sat,t}$) 的基線。因此, 在經過之時間 t , 被 CF 抑制的

暗電流之比例， SF_t ，係由式（5）計算出

$$SF_t = 1 - \frac{a_{sat,t}}{a_{max}} \quad (5)$$

[0435] 爲了衍生去活化之時間過程的數值，測定視桿反應之波谷及配適通過恢復期之線。註記達到 50%恢復之延時（毫秒）。

受體後功能

[0436] 在相同的動物中從 ERG 的 b 波評估由視桿細胞介導之受體後功能。使用一系列產生約 0.075 至 300 R^* 之 13 次‘綠色’閃光來引出 b 波反應。將對 Naka-Rushton 函數之參數這類反應振幅（ μV ）最優化。

$$\frac{V(i)}{V_m} = \frac{i}{i + \sigma} \quad (6)$$

在此公式中， $V(i)$ 爲對 i 強度之閃光（ R^* ）的反應振幅， V_m 爲 b 波之飽和振幅， a 爲引起具有一半 V_m 振幅之 b 波的強度。該函數僅適配於那些首先觀察到 a 波侵入的強度。若 i 被正確地具體指明，對數 σ 爲受體後敏感性之測量值。

從光漂白恢復

[0437] 在第二組在小組中執行的實驗中評估從光漂白劑恢復之暗電流。使用呈現給經暗適應之眼睛的視桿飽和 PF（10,000 R^* ）來測定暗電流之幅度。在光漂白曝光後，在 2 分鐘之間隔下監測對 PF 之反應共約 40 分鐘。在

每一個時間點計算回復之暗電流部分（ $1-SFt$ ）。經由將函數（7）之參數最優化來找出飽和視桿光反應回復 50% 的時間（ t_{50} ），

$$t(P) = -t_0 \cdot \ln\left(\frac{P - P_0}{B}\right) \quad (7)$$

然後求解 $P=50\%$ 之公式。在此公式中， $t(P)$ 為 a 波達到其暗適應值之 $P\%$ 所需的時間， t_0 為再生之時間常數， P_0 為暗適應 a 波之標準化振幅（100%），而 B 為一個標量。通常， t_{50} 長於記錄期間，因此係經由外推取得。

刺激投遞

[0438] ERG 刺激之時機和強度受電腦控制。用於評估受體和受體後反應之敏感性及振幅的強度系列之刺激間間隔及掃描數目的平均值詳述於下文中。在去活化實驗方面，對條件閃光之反應為 8 次的平均，對探針閃光之反應為 4 次的平均，且在雙閃光條件下，所有痕跡為兩次掃描的平均值，記錄間隔為 1 分鐘。在光漂白實驗中，每 2 分鐘投遞一次探針閃光。

ERG 強度系列

光源	強度 ^a (R')	掃描 (最少)	I.S.I. (s)
‘綠色’ LED	0.075	32	0.35
	0.15	24	0.40
	0.30	24	0.45
	0.60	18	0.50
	1.0	18	0.60
	2.5	14	0.75
	5.0	14	1.0
	9.5	11	1.5
	20	11	2.0
	40	8	2.5
	75	8	4.0
	150	6	5.5
	300	6	8.0
氙弧	1000	5	18
	2500	4	27
	5000	4	40
	10,000	3	60
	20,000	3	90

^a ‘綠色’LED 及氙弧閃光之效率 ($R \cdot \text{cd}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^2$) 分別在~150 和~75 計算。

視網膜血管之分析

[0439] 使用非侵入性技術在受試者之兩隻眼睛評估血管彎曲性（此縱貫性研究中之必要項目）。本研究中採用之 OIR 模型的特點為 NV 發生率 100%；其特徵亦在於彎曲之視網膜血管。在患者體內，後極部為診斷高風險 ROP 最重要的區域。

相對應地，在每一 ERG 期間後，取得並合成顯示出視網膜之主要血管的眼底之寬視野圖像以顯示後極之完整視圖，後極部在此處之定義為在由渦狀靜脈縛住之圓內的

區域且與視神經頭同一中心；該渦狀靜脈界定該平分線。依前述識別小動脈並使用 RISA 軟體測量其彎曲部分（Akula et al., 2007; Akula et al., 2008; Gelman et al., 2005; Hansen et al., 2008; Martinez-Perez et al., 2002, 2007）。簡單地說，從主要圖像收取各血管並個別分割。若需要時，以手工編輯分割後之圖像，以去除多餘之部分，諸如背景脈絡膜血管。RISA 構建骨架並標記終端和分叉點。然後，使用者選擇用於分析之血管段，而 RISA 自動計算各血管之選定節段的整合之曲率， IC 。 IC 捕捉任何離開線性過程之偏離且為沿著血管之角度的總和，以血管長度標準化（弧度像素⁻¹）。因此，理論之直血管具有 $IC=0$ 。高 IC 值充分捕捉醫生很可能會指名為彎曲之血管。計算每位受試者之小動脈彎曲， TA （弧度像素⁻¹）作為兩隻眼睛中所有可測量之小動脈的平均整合曲率（中位數 10）。

實例 13：早產兒視網膜病變之人體臨床試驗

[0440]目的：這項研究之主要目的是評估臨床試驗候選物在經口投予具 ROP 之新生兒時的安全性。本研究之進一步目的係根據 ROP 的嚴重程度，透過一系列計劃在不同的時間間隔進行的眼科檢查來評估與接受常規治療（由 ETROP 合作組採用之治療）之對照組中所觀察到者相比較時，臨床試驗候選物於減少 ROP 之進展的療效。

[0441]方法：進行介入性先導性隨機對照試驗以評估

相對於僅使用傳統方法（由 ETROP 合作組採用之治療）治療具有第 2 期 ROP（第 II-III 區無 plus）之早產兒（胎齡小於 32 週），以傳統的方法加臨床試驗候選物治療時的安全性。

[0442]在登記時若符合以下任何排除標準則將該患者排除此研究外：（1）早產兒心動過緩事件/天超過 10（HR <90bpm）；（2）心房-心室（A-V）阻斷（第二或第三級）；（3）明顯的先天性心臟異常（不包括動脈導管未閉、卵圓孔未閉或小室間隔缺損）；（4）心臟衰竭；（5）低血壓（平均血壓 <45 毫米汞柱）；（6）低血糖（<50 毫克/百毫升）；及（7）血小板數 <100000/毫米³。

[0443]爲了比較治療組和對照組中進展到更嚴重之 ROP 的新生兒的比例，考慮正常之分佈、0.05 之 α 誤差及 80% 之檢定力，計算估計之樣本量。每一組之樣本大小有 22 名參加者。從第 2 期 ROP 進展到更進一期之發病率隨著胎齡減少而增加。爲了確保兩個組（治療和對照組）中之胎齡均勻分佈，招募之新生兒將根據胎齡被隨機化且分層爲三個不同的組：第 1 組（23-25 週）、第 2 組（26-28 週）及第 3 組（29-32 週）。

[0444]研究開始時，將每個妊娠組中之患者進一步分爲兩組，一組接受口服劑量爲 0.5 毫克/公斤/6 小時之懸浮液形式的臨床研發之候選物，其他則接受懸浮液形式的安慰劑。在治療和安慰劑二組中，繼續進行由 ETROP 合作組採用之傳統治療。治療和安慰劑二組均在 40 週胎齡

時接受眼科檢查。眼科醫生不知道那位患者接受臨床研發之候選物而那位患者接受安慰劑。

[0445]評估：爲了評估臨床研發之候選物的安全性，持續監測心臟和呼吸系統參數（心跳頻率、血壓、血氧飽和度、呼吸支持）。當被診斷爲第 2 期 ROP 時盡快進行血液採樣，以檢查腎、肝和代謝平衡。使用 Kruskal-Wallis 試驗來評估接受臨床研發之候選物的新生兒與接受安慰劑之新生兒之間可能的差異。亦藉由相對風險（RR）來評估安全性。計算治療組之副作用機率相關於對照組之副作用機率的比率來作爲 RR。亦可計算治療組中 ROP 進展至更嚴重之 ROP 的機率相關於對照組的比例來作爲 RR。在此情況下，小於 1 之 RR 值與治療效力相關聯。如果有必要，取得每一胎齡組之 RR。

[0446] 在效力方面，使用最近出版之設計用來評估各方面之視覺功能的一系列行爲試驗（Ricci et al, *Early Hum Dev.* 2008 Feb; 84(2): 107-13）評估在 40 週胎齡之所有新生兒（治療和對照組），這些行爲試驗之項目包括評估眼球運動（自發行爲及對目標之反應）、固定並追蹤黑/白目標（水平、垂直及弧形）的能力、對彩色目標的反應、區分空間頻率增加之黑色和白色條紋的能力，以及對慢慢遠離該嬰兒之目標保持注意力的能力。在 1、4 1/2、12、18 和 24 個月的矯正年齡根據優先強迫選擇（Teller 視力卡）、立體視覺和眼球運動力，藉由眾所周知之工具進行測量以再次評估視覺功能（Ricci et al. *J Pediatr.*

2010 Apr; 156(4): 550-5) , 尤其視力方面 (雙眼和單眼) 。

實例 14：脈絡膜新血管增生的人體臨床試驗

[0447]目的：這項研究之主要目的是評估臨床研發之候選物在經由口服投予患有繼發於老年性黃斑變性 (AMD) 之脈絡膜新血管增生 (CNV) 的患者時的安全性。本研究之進一步目的係評估與接受安慰劑之對照組中所觀察到者相比較，該臨床研發之候選物於治療繼發於老年性黃斑變性 (AMD) 之脈絡膜新血管增生 (CNV) 中的效力。

[0448]方法：進行介入性先導性隨機對照試驗以比較該臨床研發之候選物相對於安慰劑在患有繼發於老年性黃斑變性 (AMD) 之脈絡膜新血管增生 (CNV) 的患者中之安全性和效力。合格患者之條件：(1) 其為 50 歲或更高齡之男性或女性；(2) 其被診斷出患有原發或復發之繼發於 AMD 的黃斑凹下 CNV，包括那些具有典型為主性、最低典型性或活躍之隱匿性病變，但無典型組成部分者；(3) 該研究之眼睛的 BCVA 得分介於 73 和 24 個字母 (包括在內) (斯內倫視力等值為約 20/40 至 20/320) (4) 包含在病變內之 CNV 的總面積 (包括典型和隱匿性組成部分) 至少為該病變總面積的 50%，及 (5) 病變總面積不超過 12 個視盤面積。

[0449]若符合下列條件之一則該患者是不合格的：

(1) 患者之對側眼的斯內倫視力等值低於 20/200；(2) 出現血管樣條紋、假定之眼組織胞漿菌病症候群、近視（超過-8 屈光度）或研究之眼中具有繼發於 AMD 以外之原因的 CNV；(3) 研究之眼睛中央凹下纖維化或萎縮；(4) 研究之眼睛具有玻璃體出血、視網膜撕裂或孔源性視網膜剝離或黃斑裂孔的病史（第 3 或 4 期）(5) 研究之眼睛在篩選前 30 天之內具有活躍的，或眼部發炎或感染的病史；(6) 研究之眼睛具有控制不良的青光眼；(7) 在篩選前 30 天之內以維替泊芬（verteporfin）、外放射治療、中央凹下焦點雷射光凝法、玻璃體切割術、黃斑下手術或經瞳孔熱療法治療研究之眼睛；(8) 先前以抗血管生成藥物（哌加他尼、雷珠單抗、貝伐單抗、醋酸阿奈可（anecortave acetate）、皮質類固醇激素、蛋白激酶 C 抑制劑、角鯊胺、siRNA VEGF-Trap，等）治療研究之眼睛中的新血管增生性 AMD；(9) 研究之眼睛中的眼內手術史，包括眼坦部玻璃體切除術（pars plana vitrectomy），除了超過篩選前 60 天之簡單的白內障手術外；篩選前 30 日內在研究之眼睛中的 YAG 雷射後囊膜切開術（posterior capsulotomy）病史。

[0450]在研究開始時，將患者分成六組。將劑量為 2、5、7、10 和 20 毫克/天之片劑形式的臨床研發之候選物經口分別投予前 5 組之患者共 3 個月。在同一期間將片劑形式之安慰劑經口投予第六組患者。治療組和安慰劑組均在每個月底進行眼科檢查。眼科醫生不知道那個患者接

受臨床研發之候選物及那個患者接受安慰劑。

[0451]評估：爲了評估臨床研發之候選物的安全性，在口服臨床研發之候選物後監控心臟和呼吸系統參數（心跳頻率、血壓、血氧飽和度、呼吸支持）。亦進行血液採樣以檢查腎、肝臟和代謝平衡。藉由相對風險（RR）進一步評估臨床研發之候選物的安全性。計算治療組之副作用機率相關於對照組之副作用機率的比率來作爲 RR。亦可計算治療組中 DR 進展至更嚴重之 DR 的機率相關於對照組的比例以作爲 RR。在此情況下，RR 值低於 1 將與治療效力相關聯。

[0452]爲了評估臨床研發之候選物的效力，結果測量包括眼睛和非眼睛不良事件之發病率、從基線開始 3 個月，視力（VA）可多閱讀 ≥ 15 個字母之患者的百分比、從基線開始 3 個月，VA 會少閱讀 ≥ 15 個字母之患者的百分比及從基線開始 3 個月，VA 和中心視網膜厚度（CRT）之平均變化。

實例 15：與葡萄膜炎相關之視網膜新血管增生的人體臨床試驗

[0453]目的：這項研究之主要目的係評估當將臨床研發之候選物口服投予患有與葡萄膜炎相關之視網膜新血管增生（RNV）的患者時的安全性。本研究之進一步目的係評估與接受安慰劑治療之對照組所觀察到者相比較，該臨床研發之候選物於治療與葡萄膜炎相關之視網膜新血管增

生（RNV）的效力。

[0454]方法：進行介入性先導性隨機對照試驗以比較該臨床研發之候選物在患有與葡萄膜炎相關之視網膜新血管增生（RNV）的患者中相對於安慰劑之安全性和效力。合格患者之條件：（1）其為至少有一隻眼睛具有非感染性中間或後葡萄膜炎或全葡萄膜炎之 18 至 70 歲（包含在內）的男性或女性，這些人在其他方面之健康狀況良好；（2）黃斑水腫，平均中心視網膜厚度 ≥ 250 微米；（3）玻璃體混濁積分 ≥ 1 ，但 ≤ 3 （根據國家眼科學會分級系統）；（4）最佳矯正視力不差於 20/400 且不優於 20/40；及（5）每日潑尼松劑量 < 1 毫克/公斤。

[0455] 若符合下列條件之一則該患者是不合格的：

- （1）具有脈絡膜新血管增生的患者；
- （2）具有匍行性脈絡膜病變、急性多灶性板狀色素上皮病變（multifocal placoid pigment epitheliopathy）或白點視網膜脈絡膜病變的患者（例如多發短暫性白點症候群（MEWDS）或多灶性脈絡膜炎）；
- （3）與其他眼部疾病相關之黃斑水腫（例如糖尿病性視網膜病變）；
- （4）先前曾進行玻璃體切割術之患者；
- （5）可能影響視力評估及視網膜厚度之任何眼睛病況；
- （6）同時使用某些免疫抑制劑（不同作用劑之特異沖洗期定義在臨床實驗計劃中）；
- （7）目前或過去的 6 個月內使用已知對晶狀體、視網膜或視神經有毒的系統性藥物（例如去鐵胺（deferoxamine）、氯喹（chloroquine）及乙胺丁醇（ethambutol））
- （8）其他臨

床實驗計劃中定義之納入/排除標準可能適用。

[0456] 在研究開始時，將患者分為六組。將劑量為 2、5、7、10 和 20 毫克/天之片劑形式的臨床研發之候選物分別經口投予前 5 組之患者共 3 個月。在同一期間將片劑形式之安慰劑經口投予第六組患者。治療組和安慰劑組均在每個月底進行眼科檢查。眼科醫生不知道那個患者接受臨床研發之候選物及那個患者接受安慰劑。

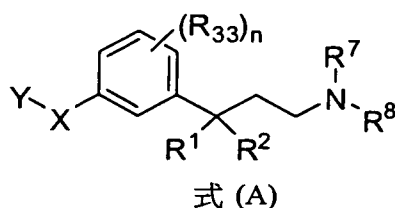
[0457] 評估：為了評估臨床研發之候選物的安全性，口服臨床研發之候選物後監控心臟和呼吸系統參數（心跳頻率、血壓、血氧飽和度、呼吸支持）。亦進行血液採樣以檢查腎、肝臟和代謝平衡。藉由相對風險（RR）進一步評估臨床研發之候選物的安全性。計算治療組之副作用機率相關於對照組之副作用機率的比率來作為 RR。亦可計算治療組中 DR 進展至更嚴重之 DR 的機率相關於對照組的比例以作為 RR。在此情況下，RR 值低於 1 將與治療效力相關聯。

[0458] 為了評估臨床研發之候選物的效力，由經認證的檢查者在預定之每月眼科檢查時評估最佳矯正視力（BCVA）及中心視網膜厚度（CRT）。結果測量包括眼睛和非眼睛不良事件之發病率、從基線開始 3 個月，視力（VA）可多閱讀 ≥ 15 個字母之患者的百分比、從基線開始 3 個月，VA 會少閱讀 ≥ 15 個字母之患者的百分比，及從基線開始 3 個月，VA 和中心視網膜厚度（CRT）之平均變化。

[0459]雖然本發明之某些實施例已顯示及描述於本文中，熟習本技藝之人士將清楚了解這些實施例僅作為示例。在不悖離這些實施例之範圍的情況下可能會出現多種變化、改變和取代。應理解的是本文所描述之實施例的各種替代臨床實驗計劃可能被採用。下列申請專利範圍旨在界定本發明之範圍，從而涵蓋在這些專利申請項及其等同物之範圍內的方法和結構。

申請專利範圍

1. 一種用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病或病症之藥學組成物，其包含治療上有效量之式 (A) 之化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



其中，

X 係選自 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、 $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-S-$ 、 $-C(R^9)_2-S(O)_2-$ 或 $-C(R^9)_2-NR^9-$ ；

Y 係選自：

a) 經取代或未經取代之碳環基，其選擇性地經 C_1-C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基所取代；

b) 經取代或未經取代之碳環烷基，其選擇性地經 C_1-C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基所取代；

c) 經取代或未經取代之芳烷基，其選擇性地經 C_1-C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基所取代；或

d) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 烷基，其選擇性地經鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基所取代；

R^1 為氫且 R^2 為羥基；或者 R^1 與 R^2 形成一個合氧基；

R^7 為氫；

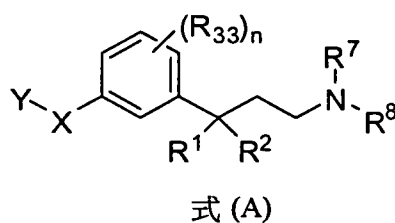
R^8 是氫或 CH_3 ；

各 R^9 獨立為氫或經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷基 ；

各 R^{33} 獨立選自鹵素或經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷基 ；

且 n 為 0、1、2、3 或 4。

2. 一種用於治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之藥學組成物，其包含治療上有效量之式 (A) 之化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



其中，

X 係選自 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、 $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-S-$ 、 $C(R^9)_2-S(O)_2-$ 或 $-C(R^9)_2-NR^9-$ ；

Y 係選自：

a) 經取代或未經取代之碳環基，其選擇性地經 C_1 - C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1 - C_4 烷氧基所取代；

b) 經取代或未經取代之碳環烷基，其選擇性地經 C_1 - C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1 - C_4 烷氧基所取代；

c) 經取代或未經取代之芳烷基，其選擇性地經 C_1 - C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1 - C_4 烷氧基所取代；或

d) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 烷基，其選擇性地經鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基所取代；

R^1 為氫且 R^2 為羥基；或者 R^1 與 R^2 形成一個合氧基；

R^7 為氫；

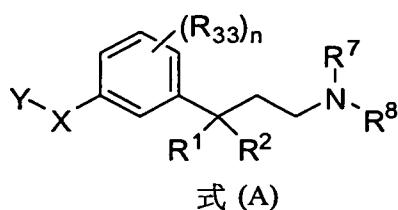
R^8 是氫或 CH_3 ；

各 R^9 獨立為氫或經取代或未經取代之 C_1-C_4 烷基；

各 R^{33} 獨立選自鹵素或經取代或未經取代之 C_1-C_4 烷基，

且 n 為 0、1、2、3 或 4。

3. 一種用於治療或預防早產兒視網膜病變之藥學組成物，其包含治療上有效量之式 (A) 之化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



其中，

X 係選自 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、 $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-S-$ 、 $-C(R^9)_2-S(O)_2-$ 或 $-C(R^9)_2-NR^9-$ ；

Y 係選自：

a) 經取代或未經取代之碳環基，其選擇性

地經 C_1-C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基所取代；

b) 經取代或未經取代之碳環烷基，其選擇性地經 C_1-C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基所取代；

c) 經取代或未經取代之芳烷基，其選擇性地經 C_1-C_4 烷基、鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基所取代；或

d) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} 烷基，其選擇性地經鹵素、 $-OH$ 或 C_1-C_4 烷氧基所取代；

R^1 為氫且 R^2 為羥基；或者 R^1 與 R^2 形成一個合氧基；

R^7 為氫；

R^8 是氫或 CH_3 ；

各 R^9 獨立為氫或經取代或未經取代之 C_1-C_4 烷基；

各 R^{33} 獨立選自鹵素或經取代或未經取代之 C_1-C_4 烷基，

且 n 為 0、1、2、3 或 4。

4.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中 n 為 0、1 或 2。

5.如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中 X 為 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 。

6.如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中 X 為 $-C \equiv C-$ 。

7.如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中 X 為 $-C(R^9)_2-O-$ 。

8.如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中 X 爲 $-\text{C}(\text{R}^9)_2-\text{C}(\text{R}^9)_2-$ 。

9.如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中 X 爲 $-\text{C}(\text{R}^9)_2-\text{S}-$ 。

10.如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中 X 爲 $-\text{C}(\text{R}^9)_2-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

11.如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中 X 爲 $-\text{C}(\text{R}^9)_2-\text{NR}^9-$ 。

12.如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中 Y 爲經取代或未經取代之碳環基，或經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 烷基。

13.如申請專利範圍第 12 項之藥學組成物，其中 Y 爲經取代或未經取代之碳環基。

14.如申請專利範圍第 12 項之藥學組成物，其中 Y 爲經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 烷基。

15.如申請專利範圍第 13 項之藥學組成物，其中該經取代或未經取代之碳環基爲經取代或未經取代之 4-、5-、6-或 7-員環。

16.如申請專利範圍第 14 項之藥學組成物，其中該經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} 烷基爲經取代或未經取代之 C_3 - C_6 烷基。

17.如申請專利範圍第 16 項之藥學組成物，其中該經取代之 C_3 - C_6 烷基係經 C_1 - C_2 烷氧基所取代。

18.如申請專利範圍第 16 項之藥學組成物，其中該經

取代之 C_3-C_6 烷基為 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 。

19.如申請專利範圍第 15 項之藥學組成物，其中該經取代或未經取代之碳環基為 6 員環。

20.如申請專利範圍第 19 項之藥學組成物，其中該經取代或未經取代之 6 員環為經取代或未經取代之環己基。

21.如申請專利範圍第 20 項之藥學組成物，其中 X 為 $-C(R^9)_2-O-$ 。

22.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中 R^1 為氫且 R^2 為羥基。

23.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中 R^1 與 R^2 形成一個合氧基。

24.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中 R^8 為氫。

25.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中 R^8 為甲基。

26.如申請專利範圍第 22 項之藥學組成物，其中 X 為 $-C(R^9)_2-O-$ 。

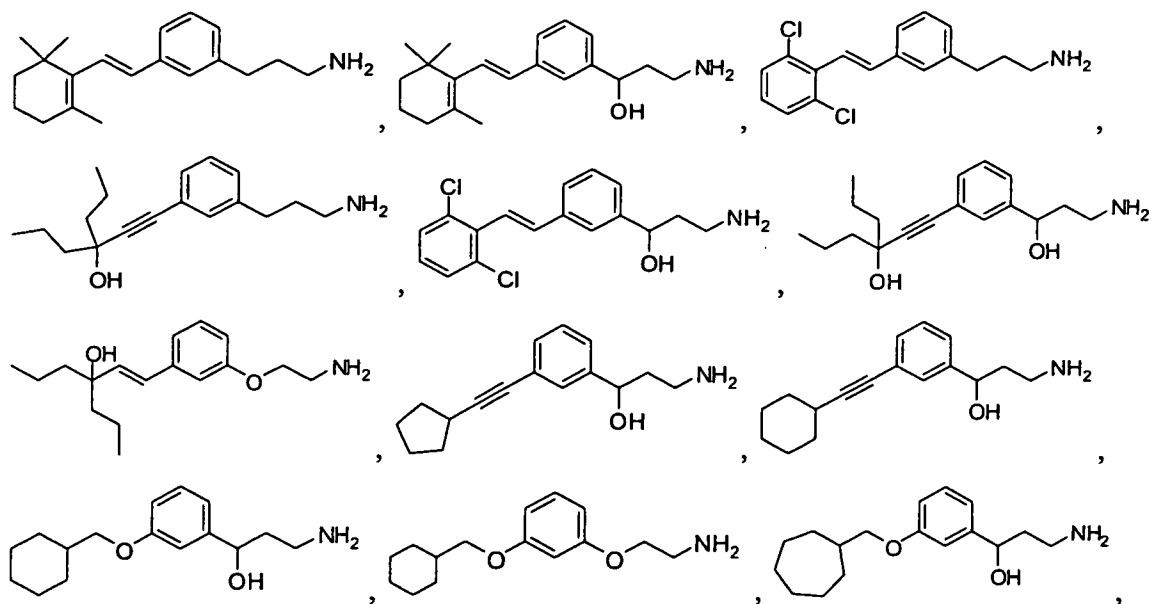
27.如申請專利範圍第 23 項之藥學組成物，其中 X 為 $-C(R^9)_2-O-$ 。

28.如申請專利範圍第 24 項之藥學組成物，其中 X 為 $-C(R^9)_2-O-$ 。

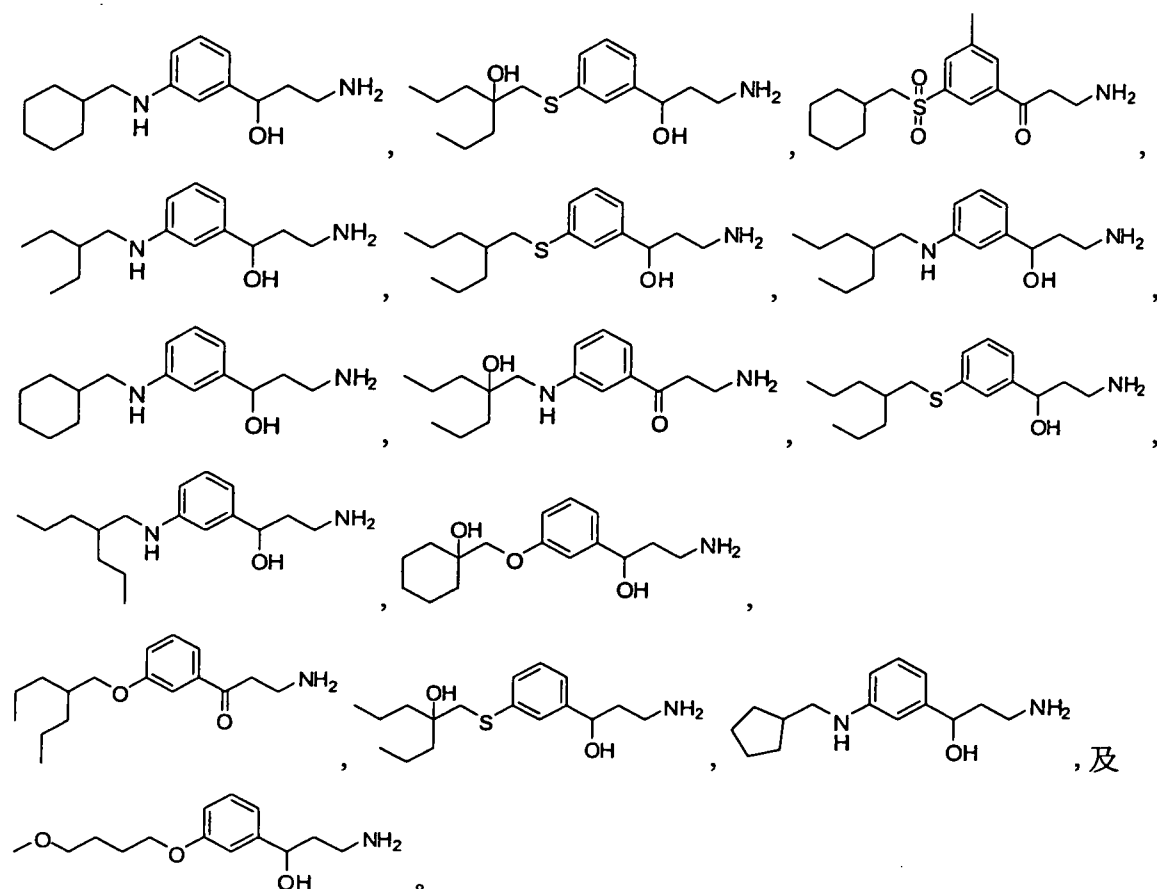
29.如申請專利範圍第 25 項之藥學組成物，其中 X 為 $-C(R^9)_2-O-$ 。

30.一種用於治療患者體內與糖尿病相關之眼部疾病

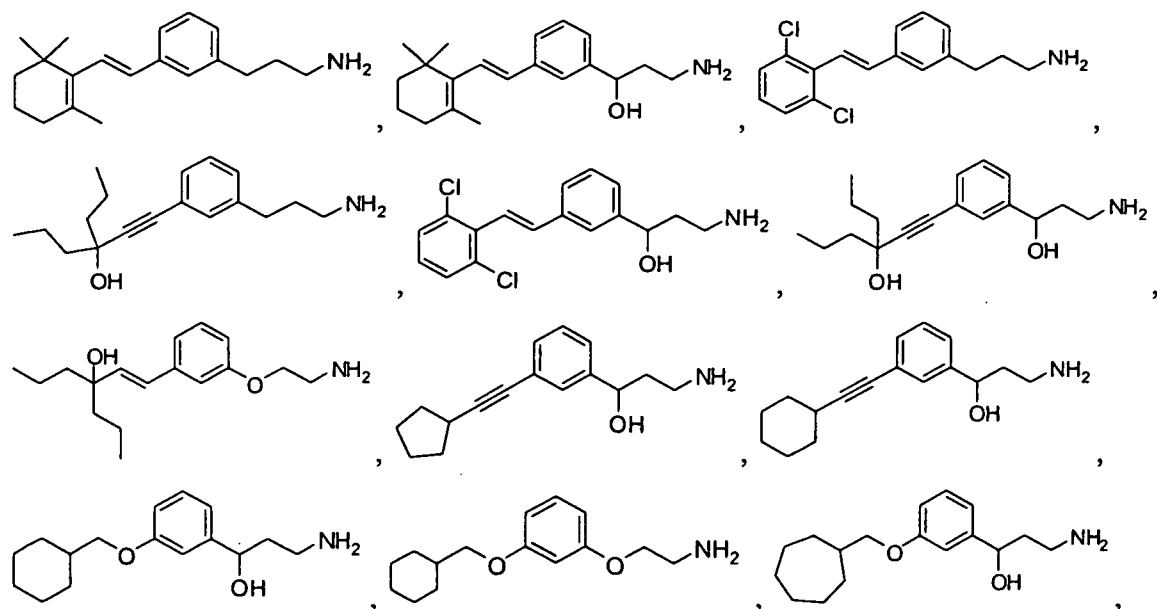
或病症之藥學組成物，其包含治療上有效量之選自如下群體之化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽之組成物：



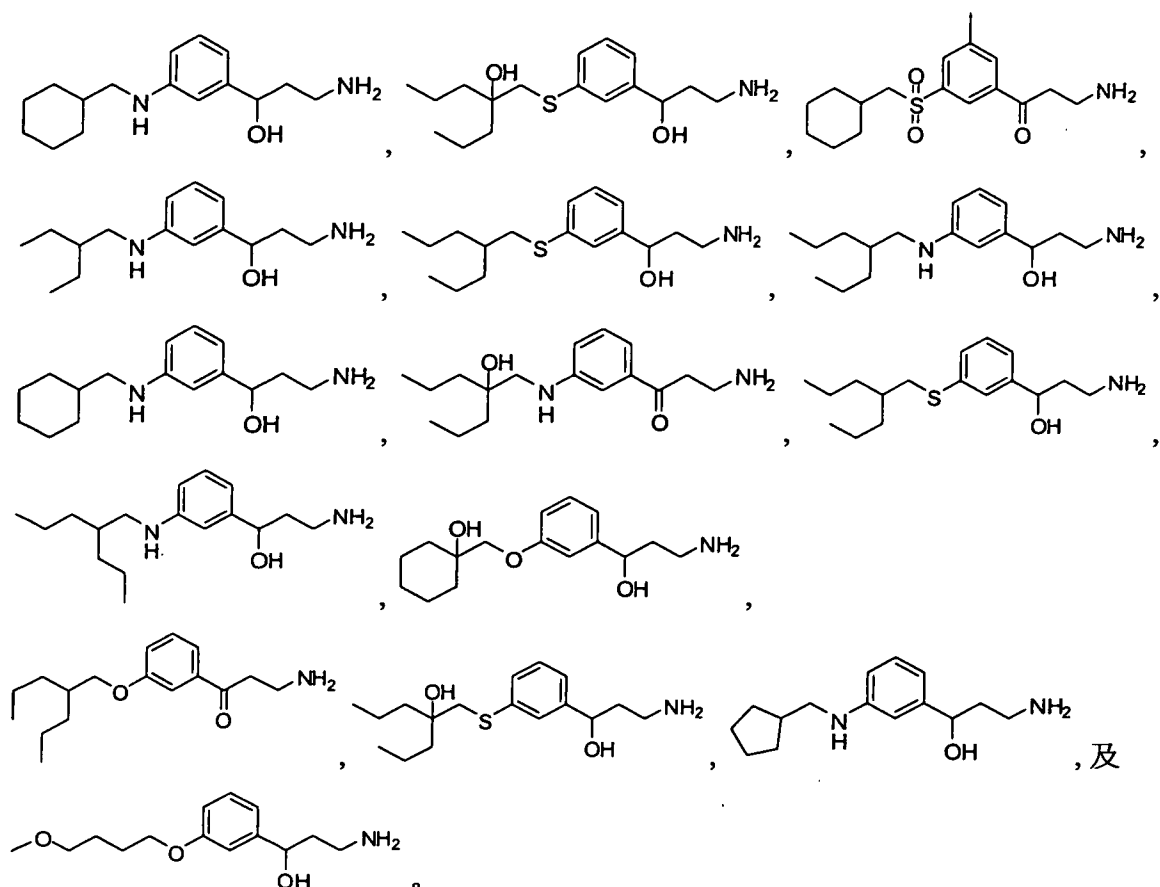




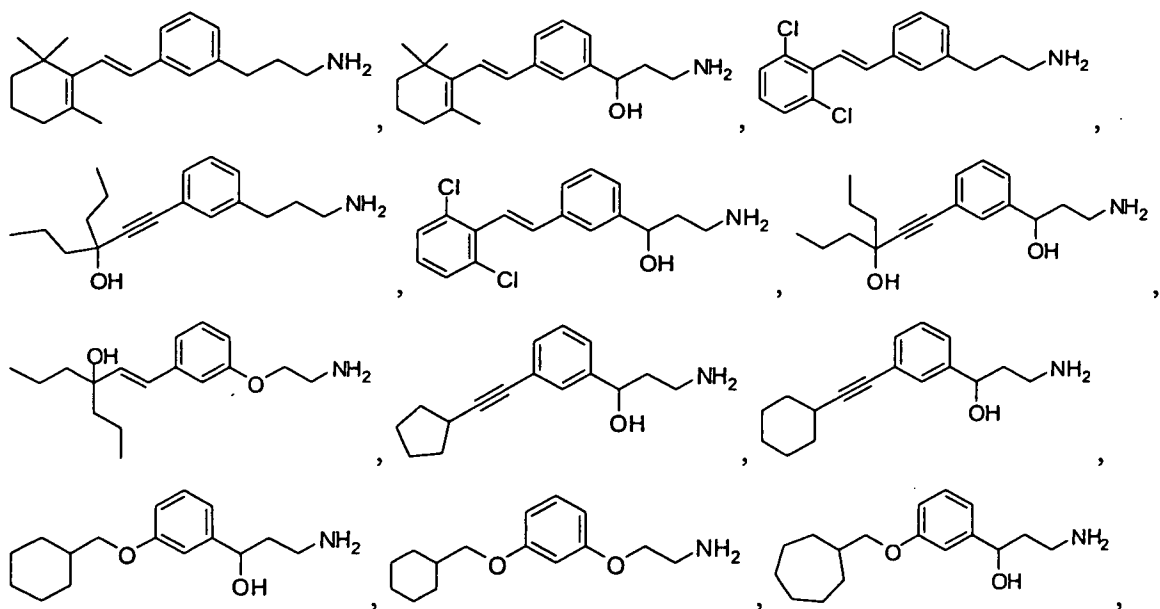
31. 一種用於治療與患者眼睛中新血管增生相關之眼部疾病或病症之藥學組成物，其包含治療上有效量之選自如下群體之化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



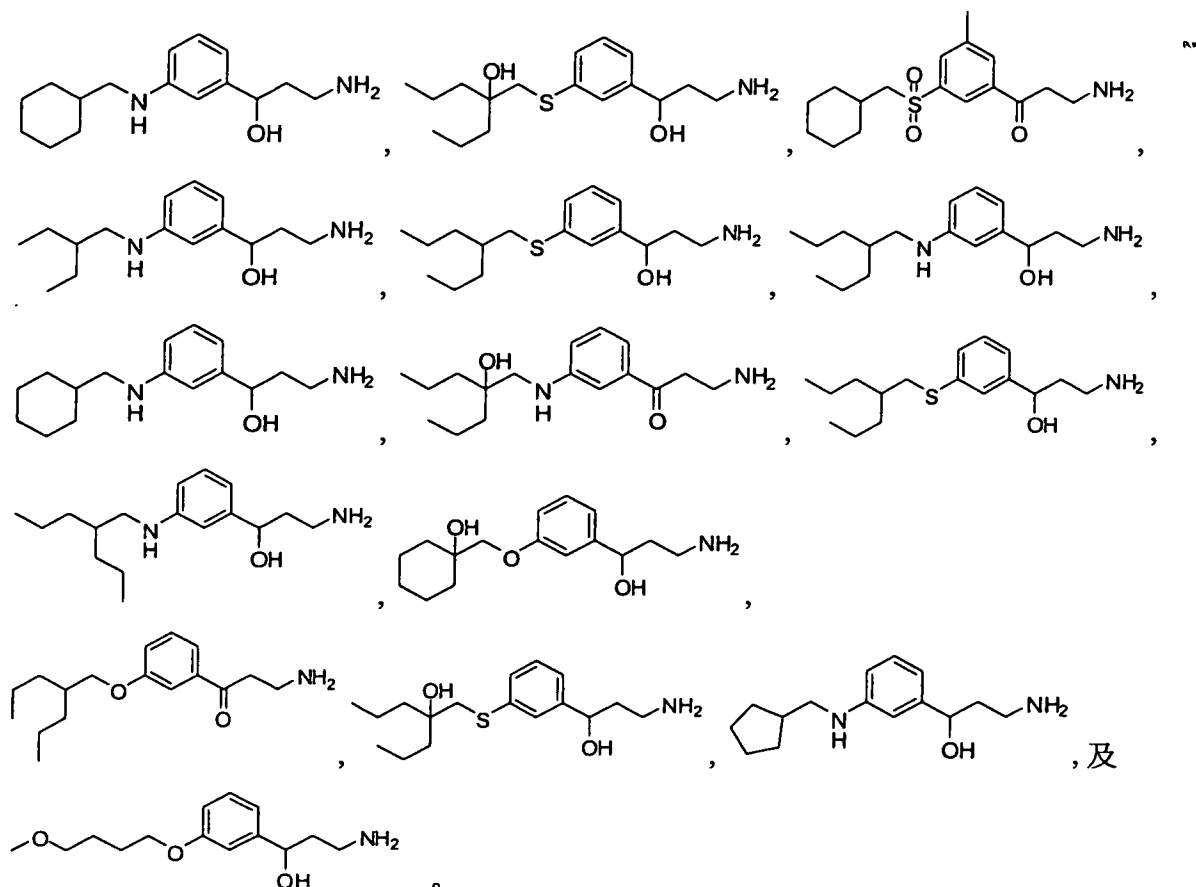




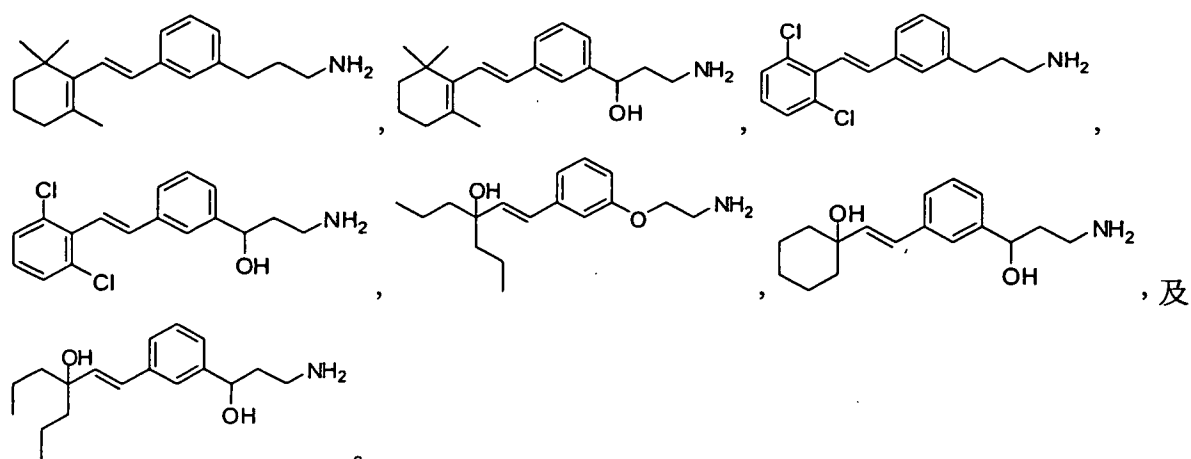
32. 一種用於治療或預防早產兒視網膜病變之藥學組成物，其包含治療上有效量之選自如下群體之化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



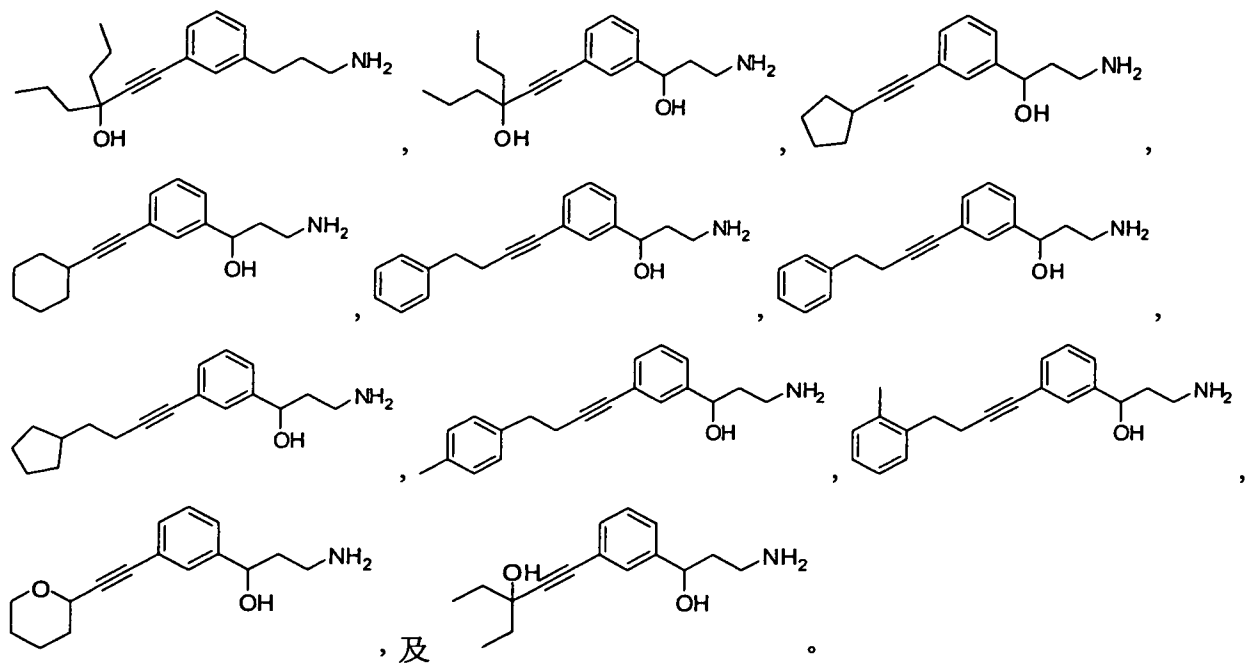




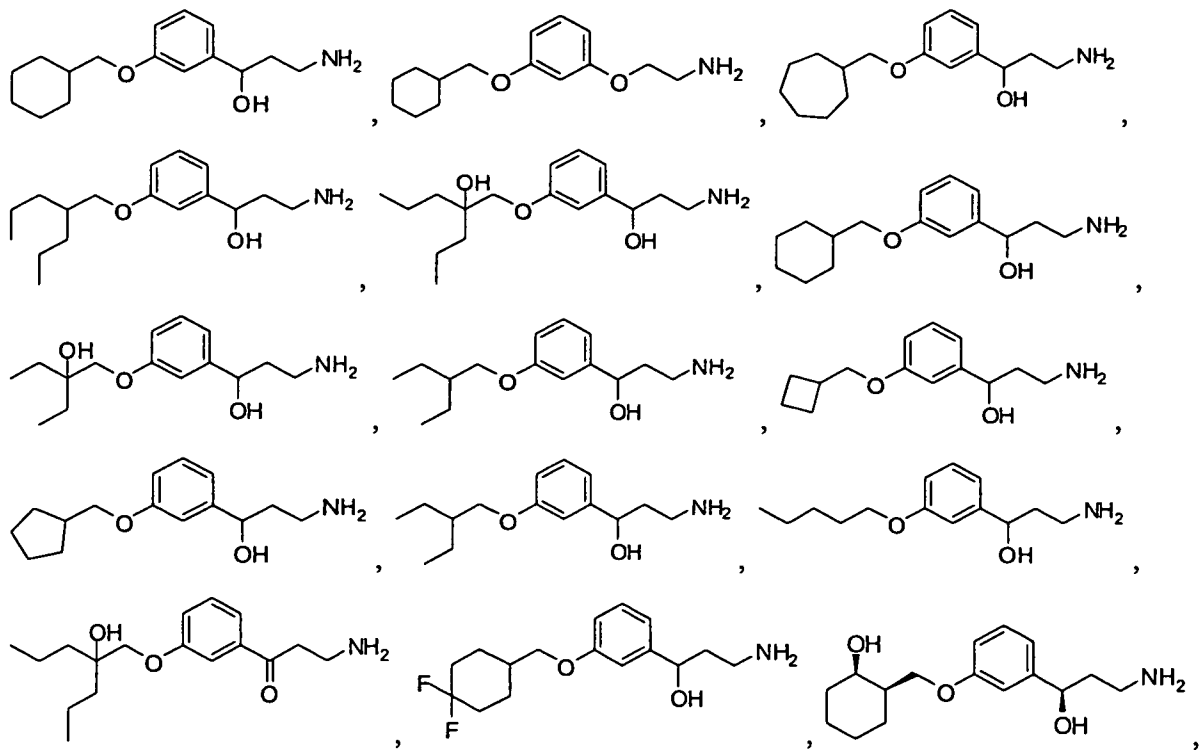
33.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含選自如下群體之化合物或其立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：

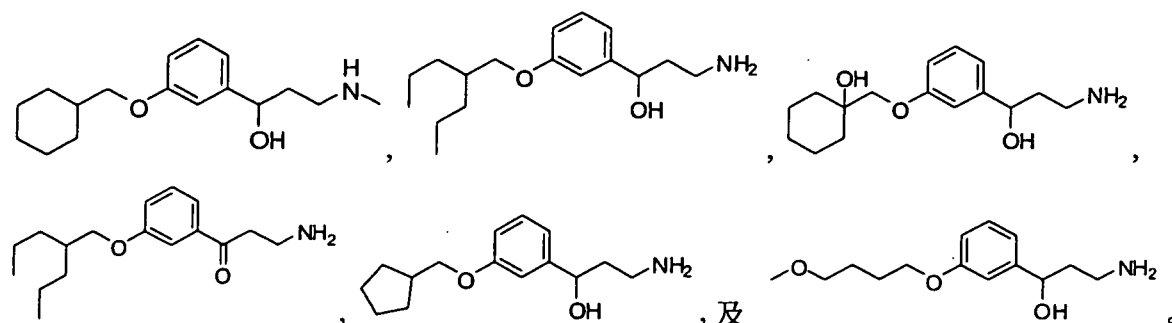


34.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含選自如下群體之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：

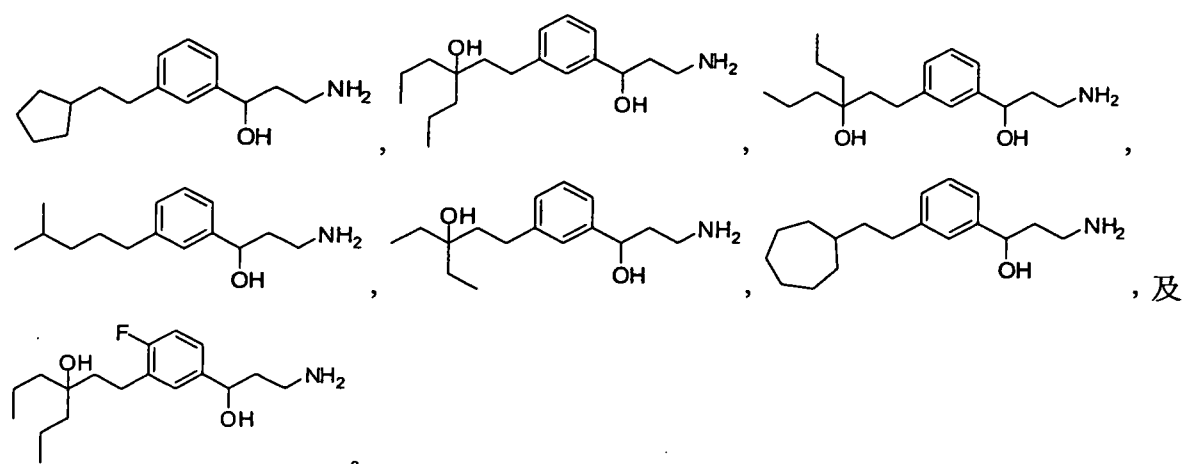


35.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含選自如下群體之化合物或其互變異構物、立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：

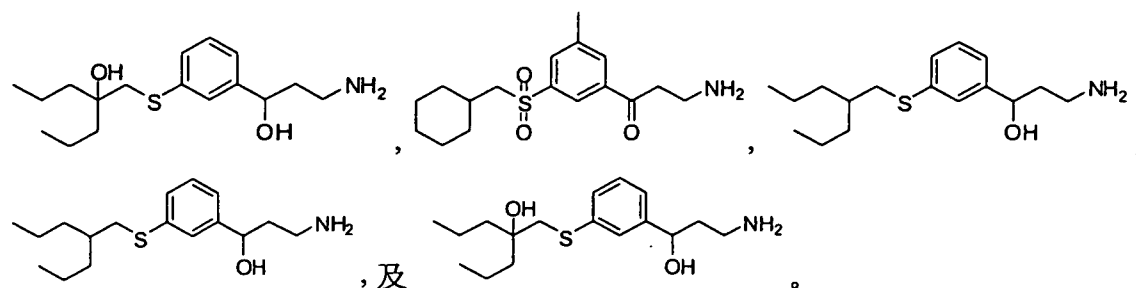




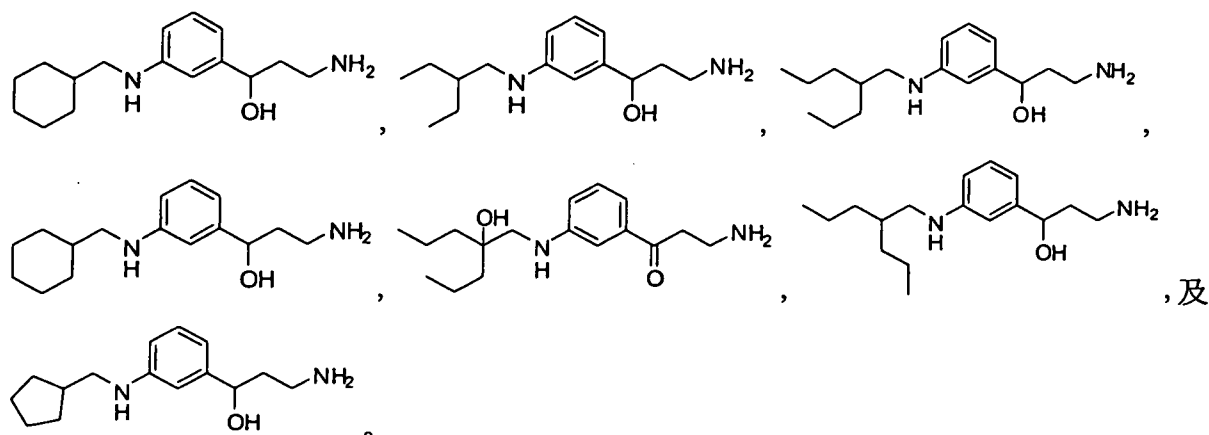
36.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含選自如下群體之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



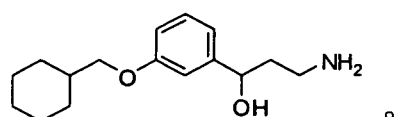
37.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含選自如下群體之化合物或其互變異構物、立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



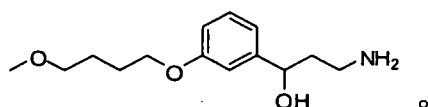
38.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含選自如下群體之化合物或其互變異構物、立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



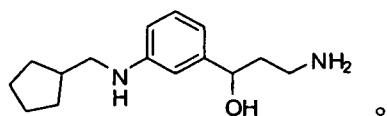
39.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含具下列結構之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



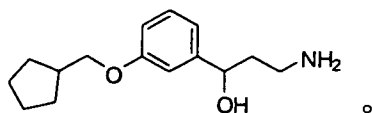
40.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含具下列結構之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



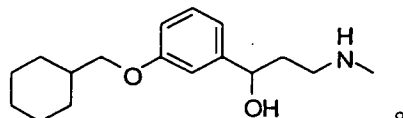
41.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含具下列結構之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



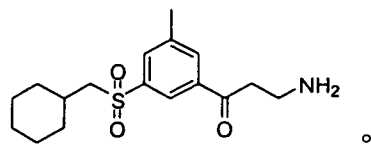
42.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含具下列結構之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



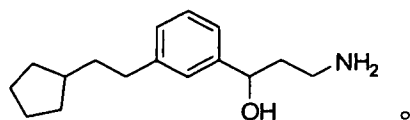
43.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含具下列結構之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



44.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含具下列結構之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



45.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含具下列結構之化合物或其立體異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽：



46.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物可經口投予患者。

47.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該組成物可每天投服一次。

48.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，其中該治療造成患者之中心視力 (central vision) 改善。

49.如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之藥學組成物，

5

其被投予至患者後，可有一或多種額外之治療攝生法再被投予。

50.如申請專利範圍第 46 項之藥學組成物，其中該一或多種治療攝生法為雷射療法、冷凍療法、螢光血管造影（fluorescein angiography）、玻璃體切割術（vitrectomy）、皮質類固醇（corticosteroids）、抗血管內皮生長因子（VEGF）治療、用於持久性瀰漫性糖尿病性黃斑水腫之玻璃體切割術、管理糖尿病性視網膜病變中之藥物玻璃體溶解術（pharmacologic vitreolysis）、貝特類藥物（fibrates）、腎素-血管緊張素（renin-angiotensin system）系統（ras）阻斷劑、過氧化物酶體（peroxisome）增殖劑活化之受體 γ 激動劑、抗蛋白激酶C（PKC）、胰島細胞移植、治療性寡核苷酸、生長激素及胰島素生長因子（IGF）、系統性因子之控制或彼等之組合。

51.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為糖尿病性視網膜病變。

52.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為非增殖性糖尿病性視網膜病變。

53.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為增殖性糖尿病性視網膜病變。

54.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該與

糖尿病相關之眼部疾病或病症為糖尿病性黃斑病變。

55.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為糖尿病性黃斑水腫。

56.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為新生血管性青光眼。

57.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該與糖尿病相關之眼部疾病或病症為黃斑缺血。

58.如申請專利範圍第 49 項之藥學組成物，其中該一或多種治療攝生法包含投服蘭尼單抗（ranibizumab）、貝伐單抗（bevacizumab）或哌加他尼（pegaptanib）。

59.如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中該與新血管增生相關之眼部疾病或病症為濕性老年性黃斑變性。

60.如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中該與新血管增生相關之眼部疾病或病症為脈絡膜新血管增生。

61.如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中該與新血管增生相關之眼部疾病或病症係選自如下群體：Bruch 膜之缺陷（defects in Bruch's membrane）、眼部血管內皮細胞生長因子（VEGF）量增加、近視（myopia）、近視性變性（myopic degeneration）、中心視力惡化、視物變形（metamorphopsia）、顏色干擾（color disturbances）、血管出血或彼等之組合。

62.如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中該與新血管增生相關之眼部疾病或病症為視網膜新血管增生。

63.如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物，其中該患者為早產兒。

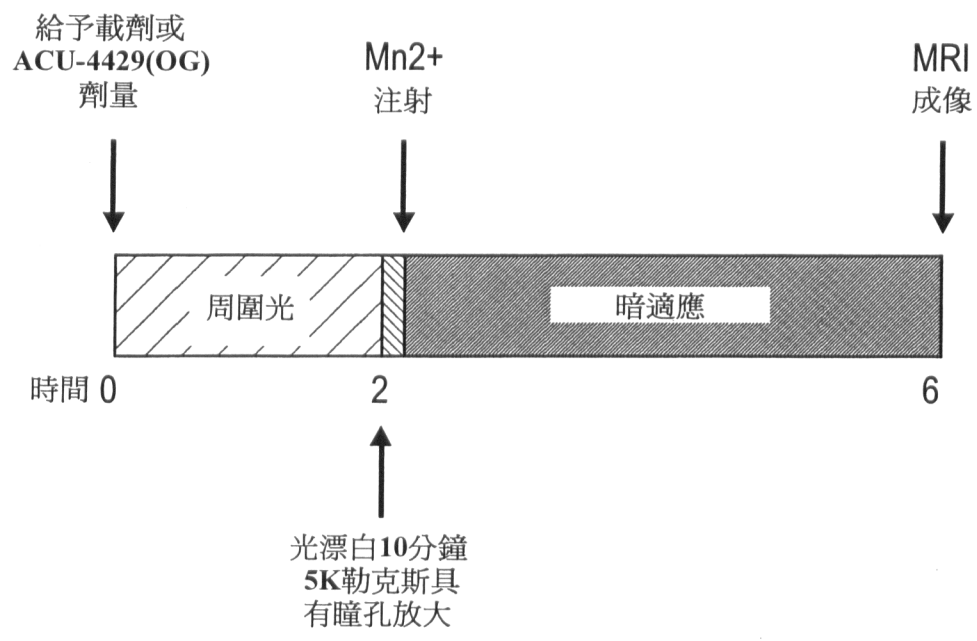
64.如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物，其中該患者可進一步以補充氧氣治療。

65.一種用於在需要讓眼睛接觸亮光、雷射光之醫療程序、造成瞳孔長期和/或過度擴張之程序或使眼睛對光線敏感的醫療程序之間保護眼睛之藥學組成物，該藥學組成物包含如申請專利範圍第 1 項中所定義之化合物。

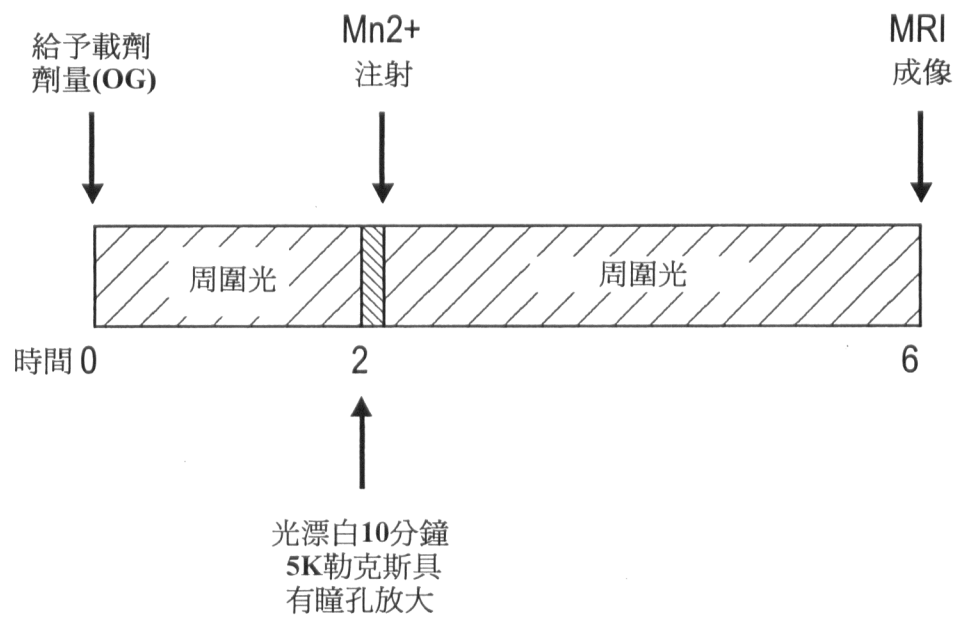
66.如申請專利範圍第 62 項之藥學組成物，其中該組成物係在醫療程序之前可經口投服。

67.如申請專利範圍第 62 項之藥學組成物，其中該組成物可在醫療程序之前 24 小時內和/或醫療程序之後 48 小時內經口投服。

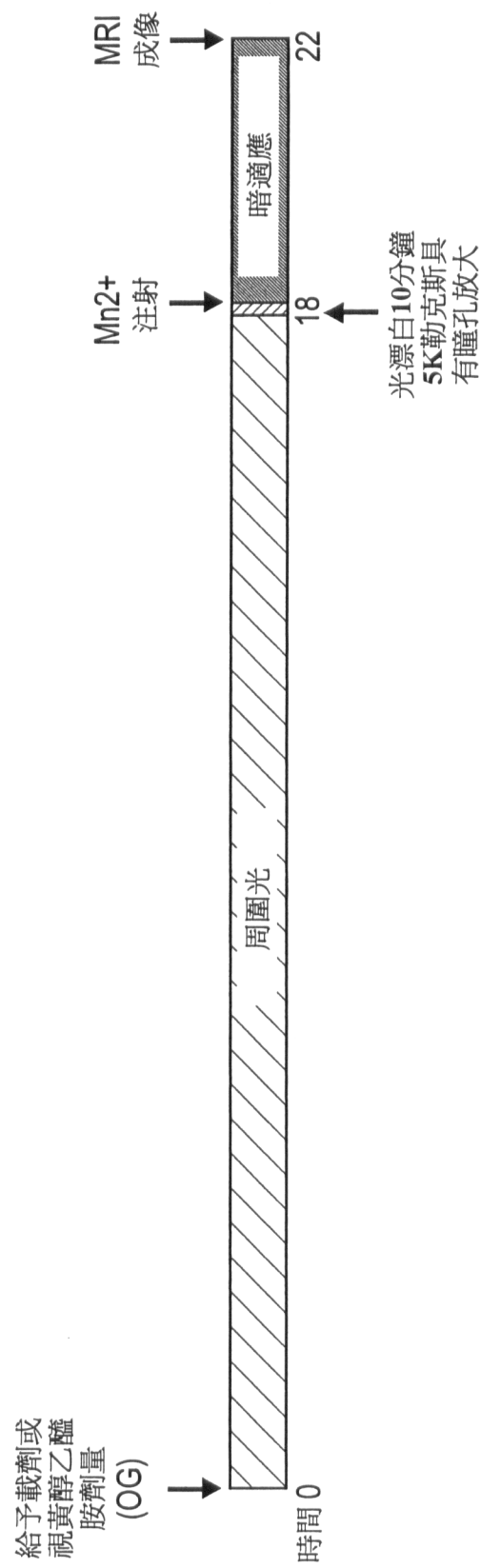
圖 式



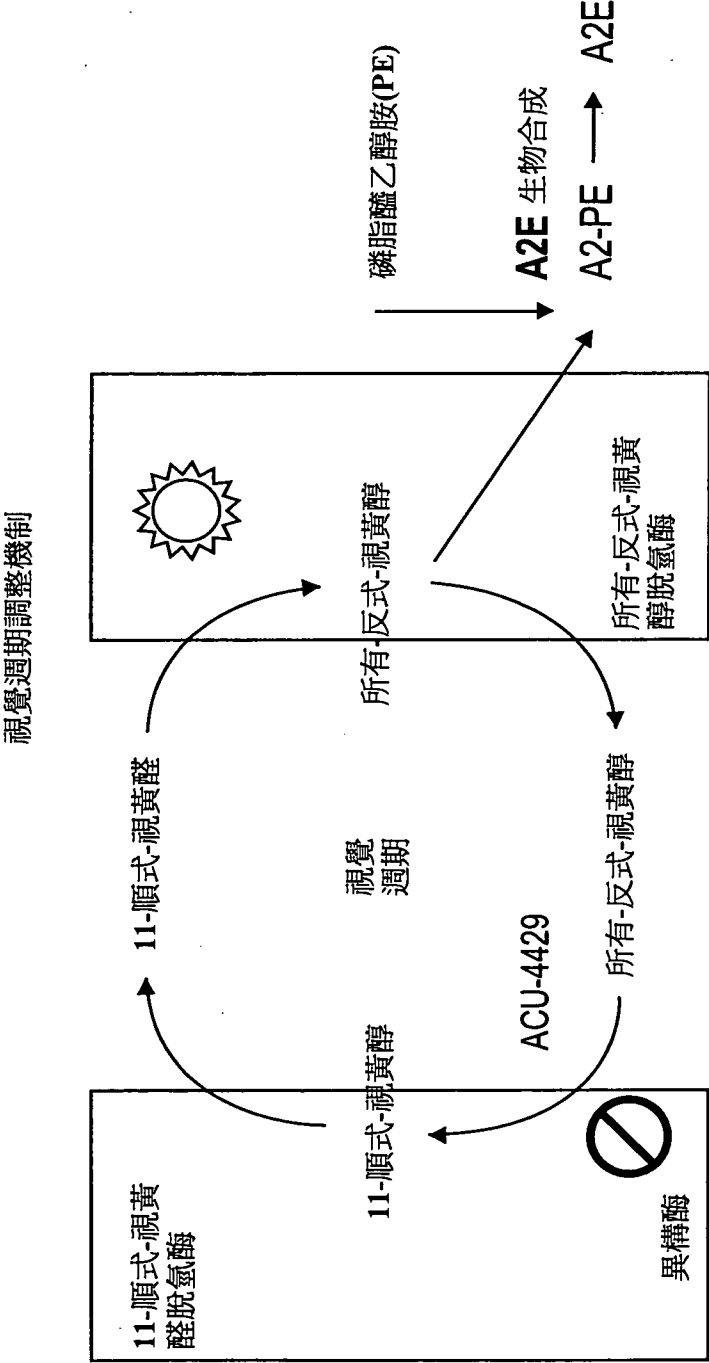
第 1 圖



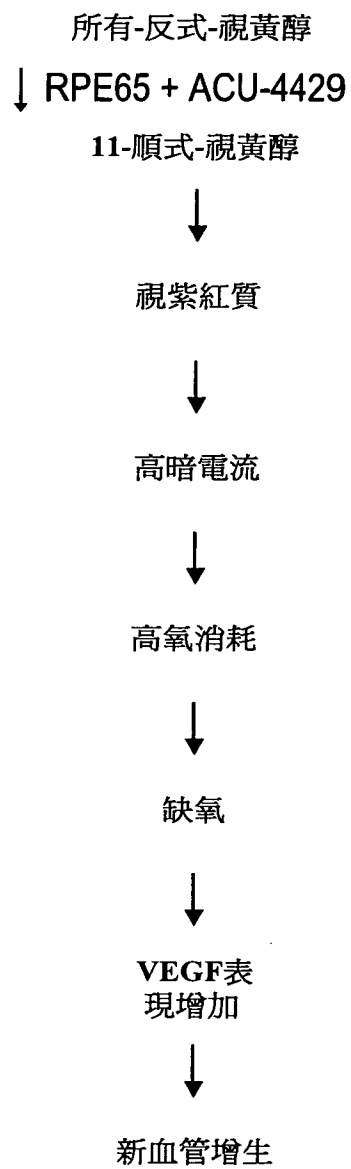
第 2 圖



第 3 圖

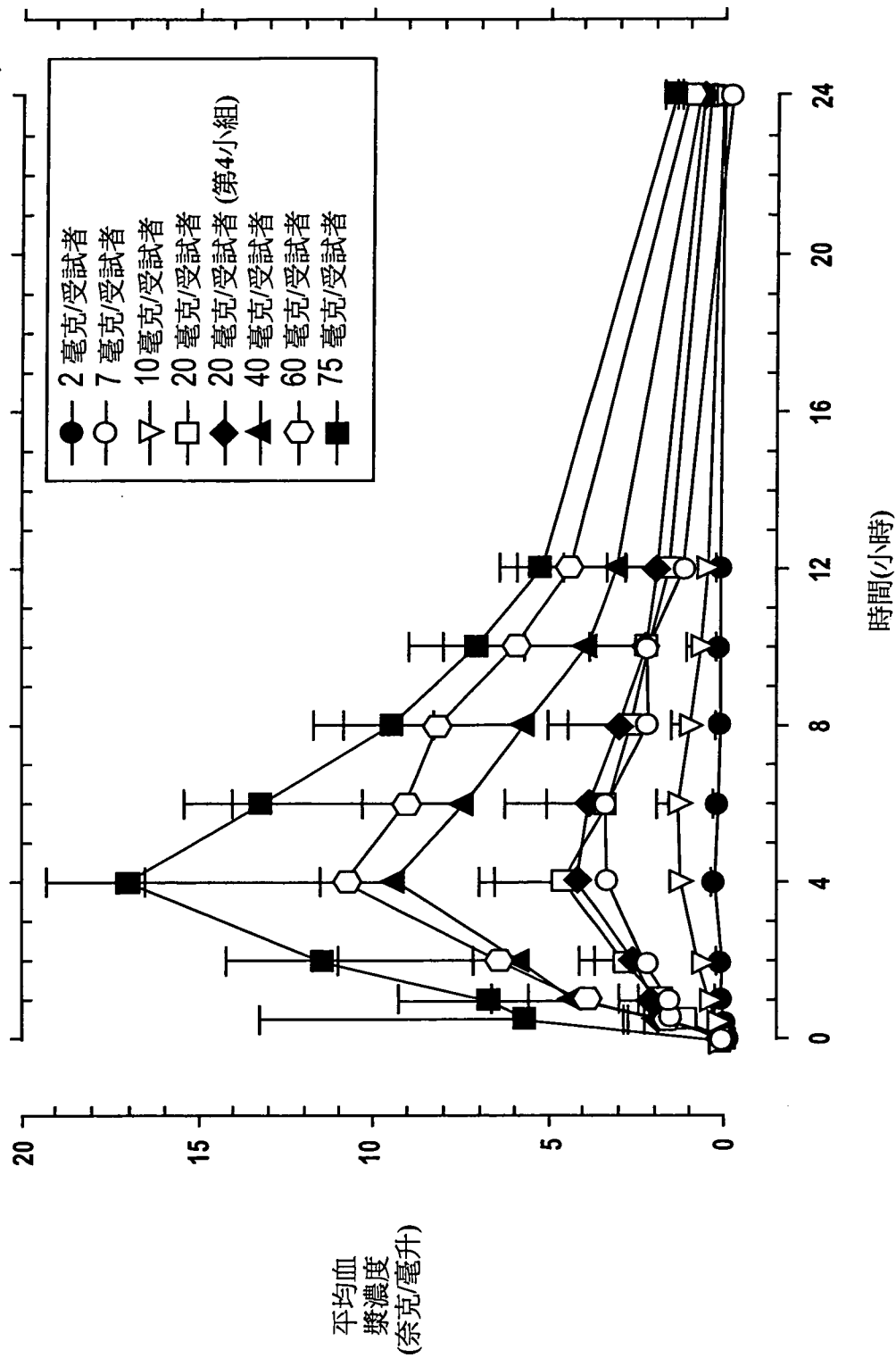


第 4A 圖



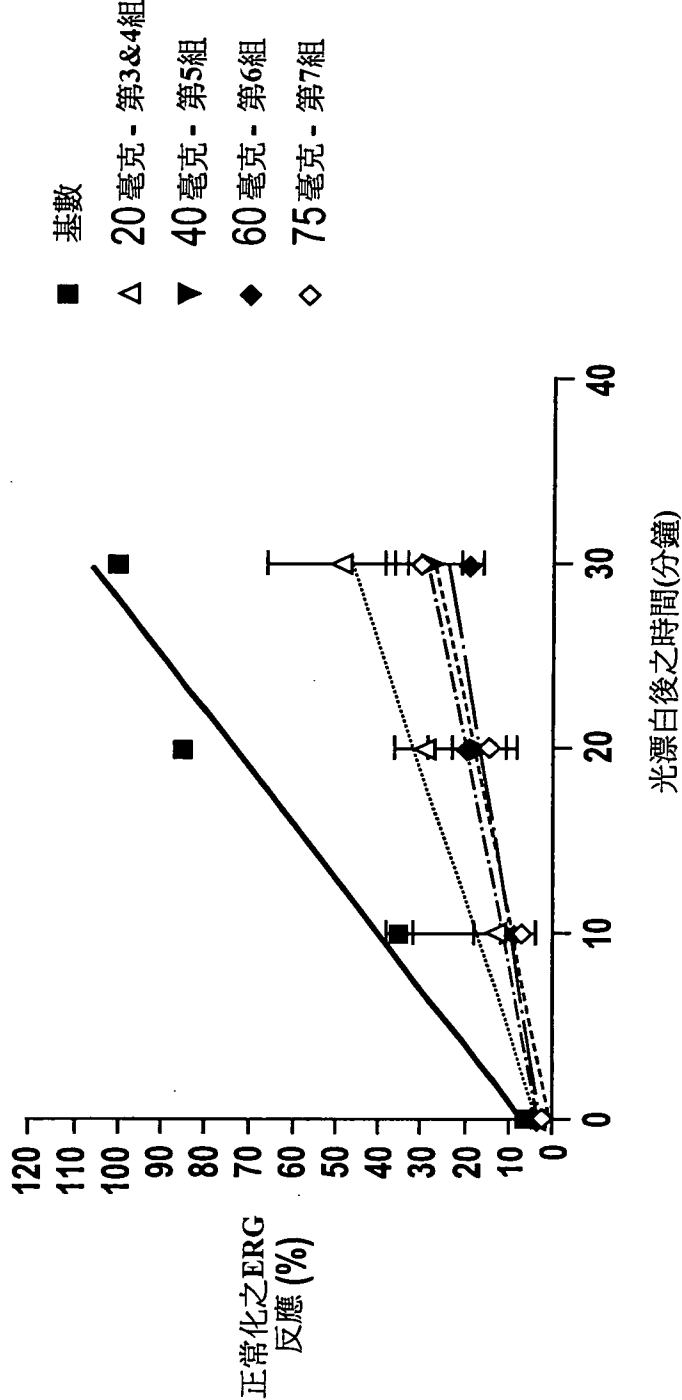
第 4B 圖

ACU-4429第1a期:平均口服PK變化形廓

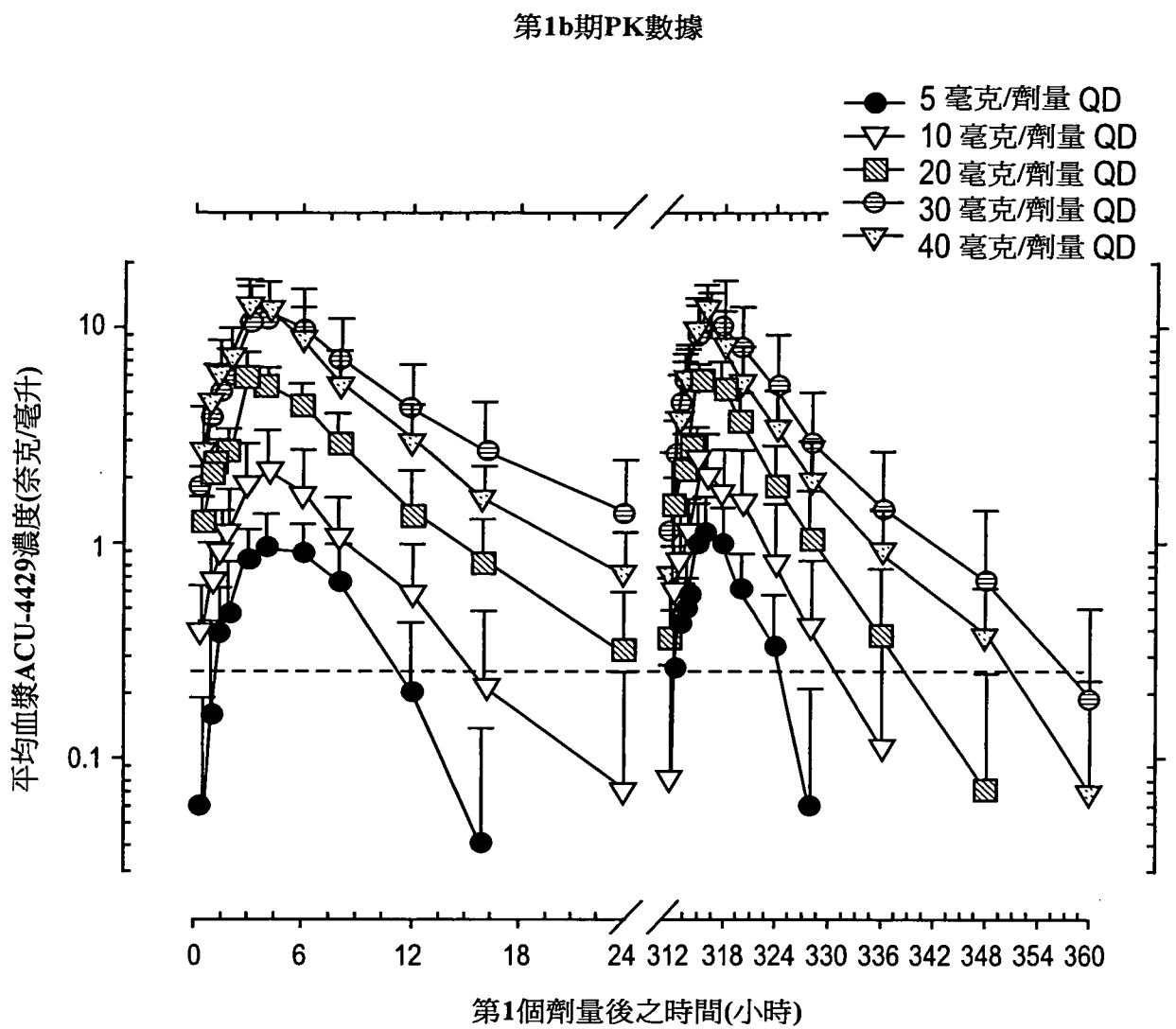


第 5 圖

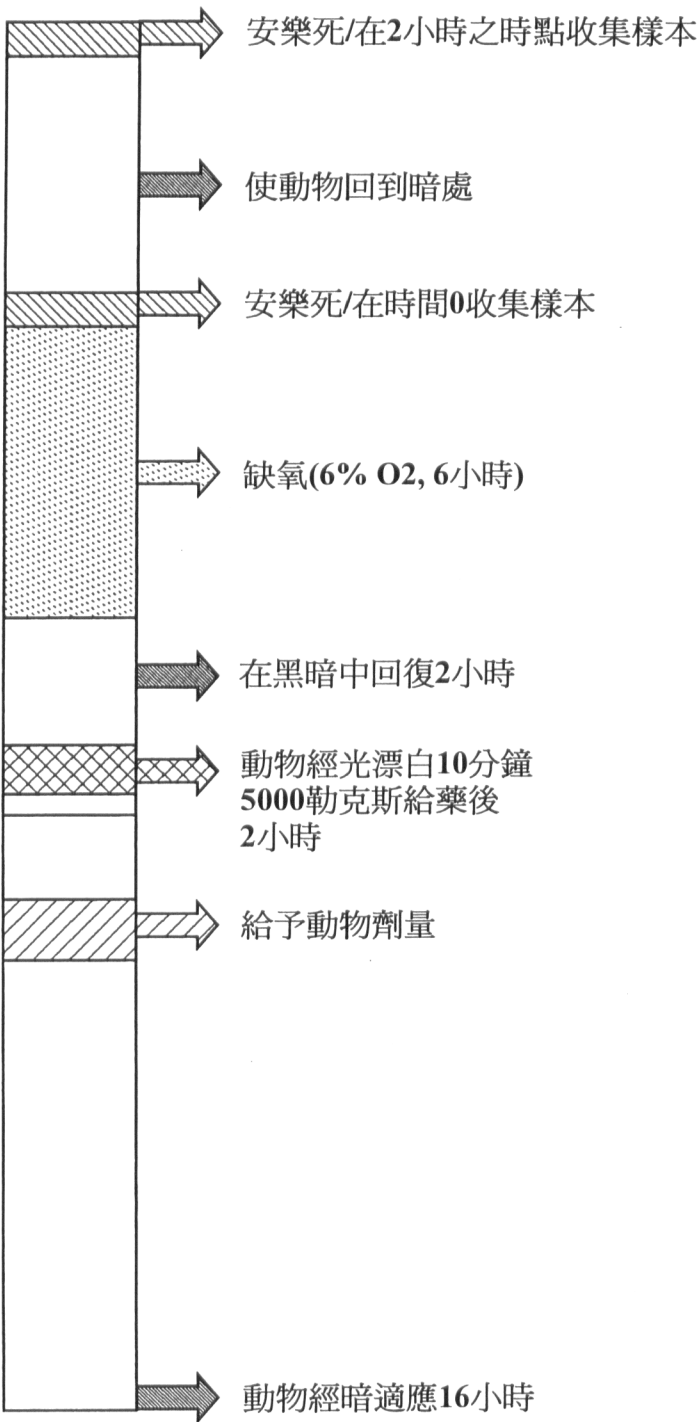
ACU-4429第1a期: 視桿ERG抑制作用(24小時)



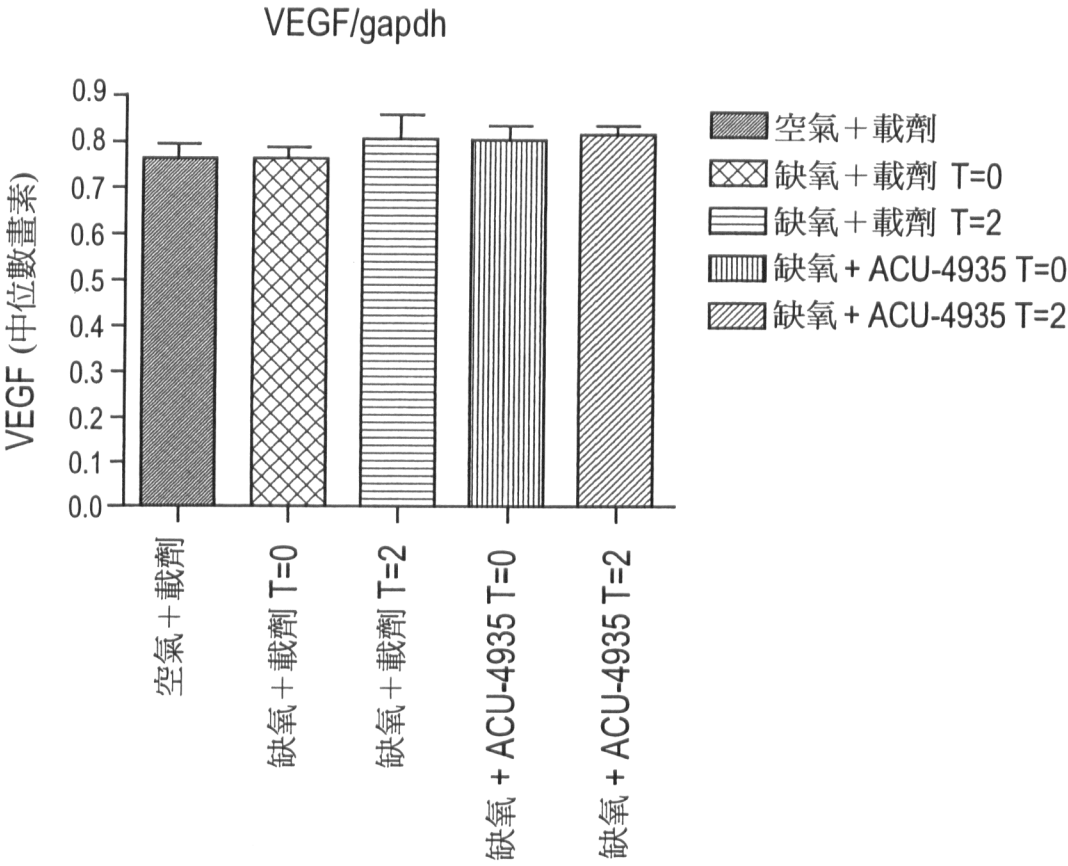
第 6 圖



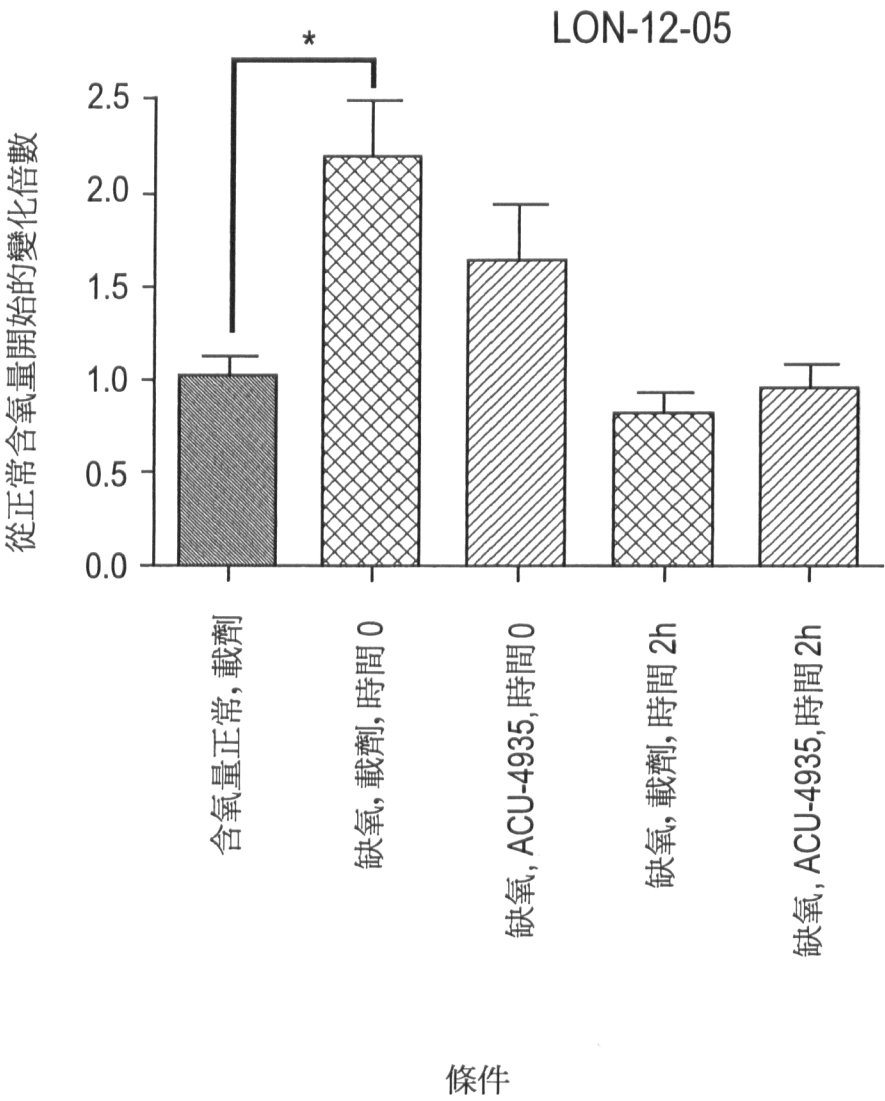
第 7 圖



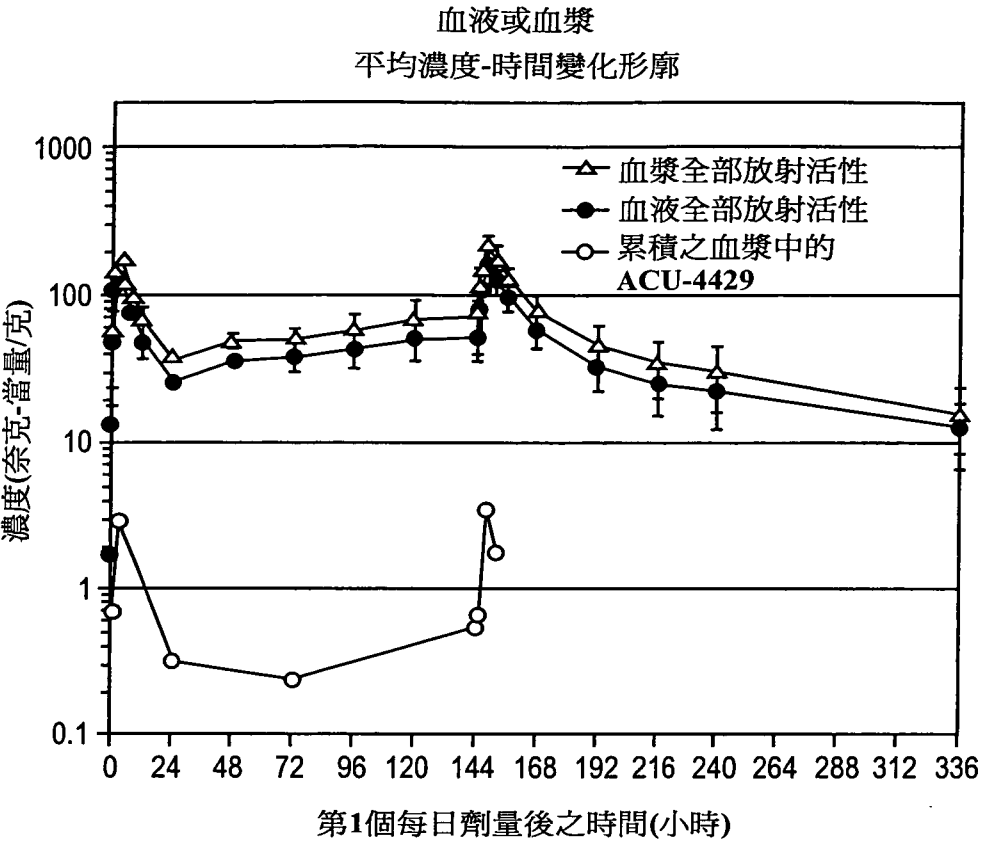
第 8 圖



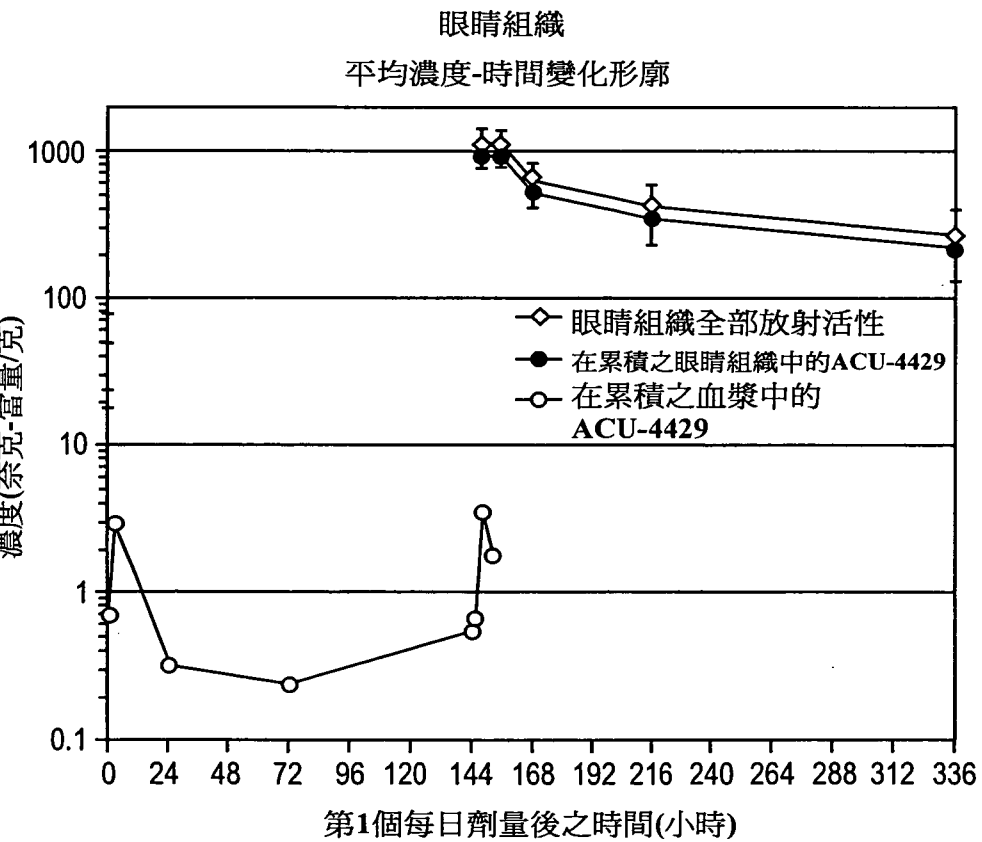
第 9 圖



第 10 圖

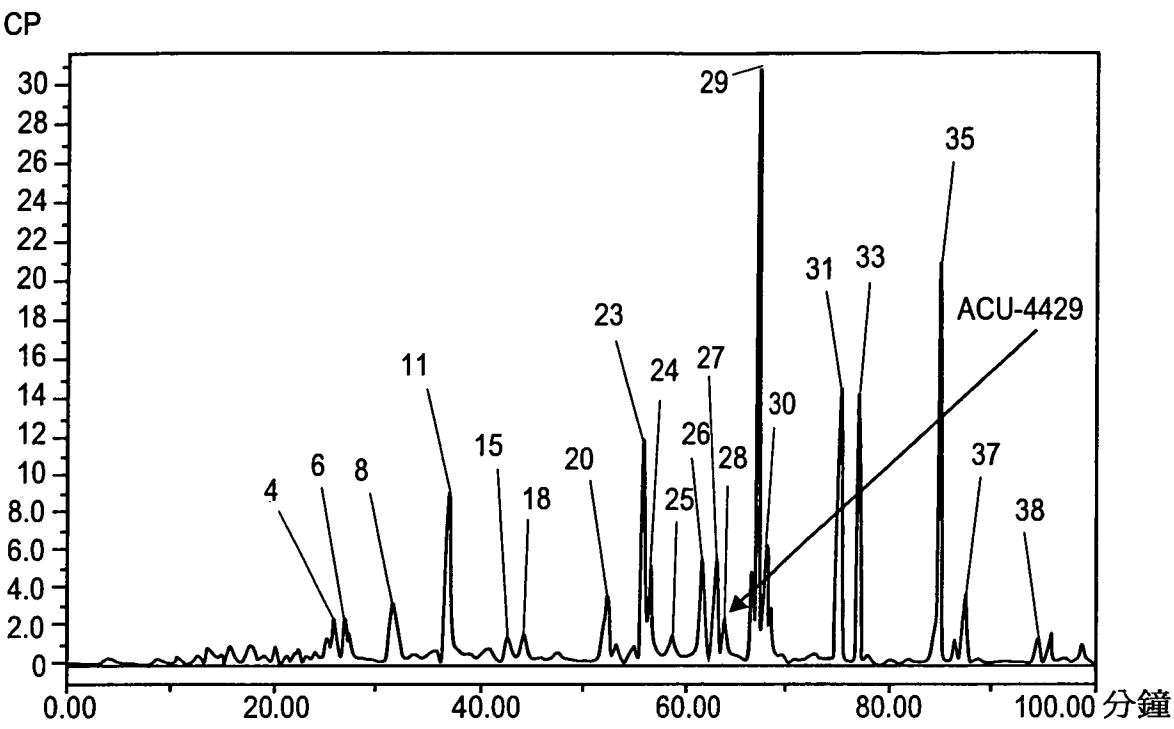


第 11A 圖

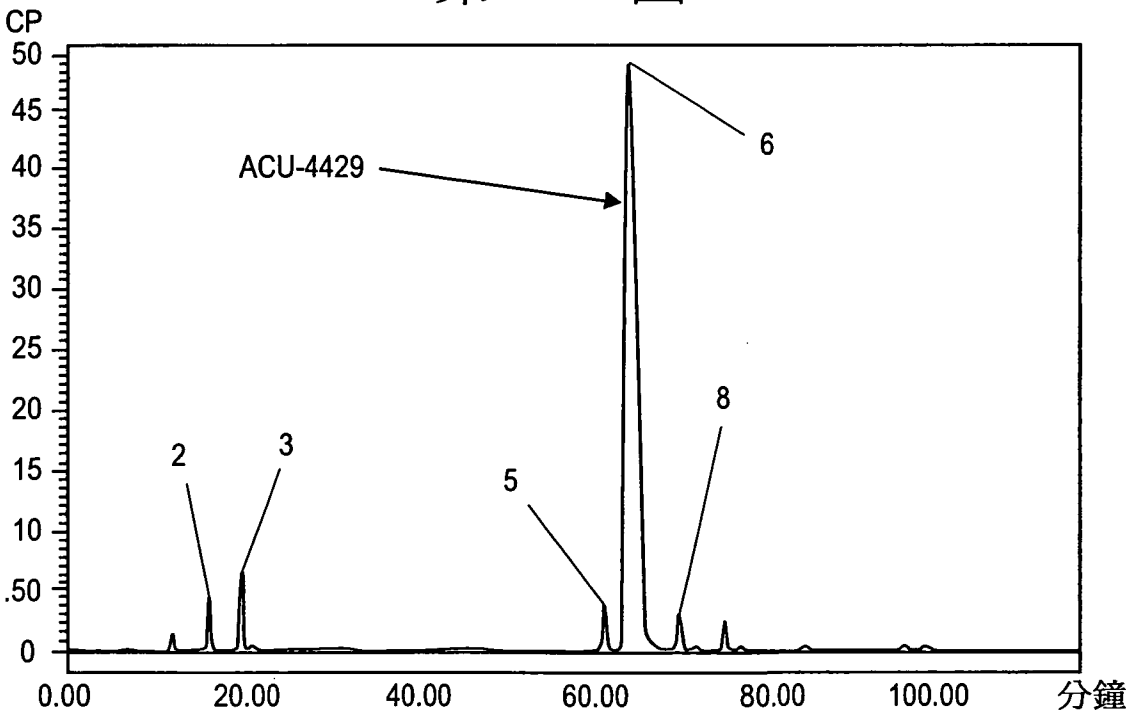


第 11B 圖

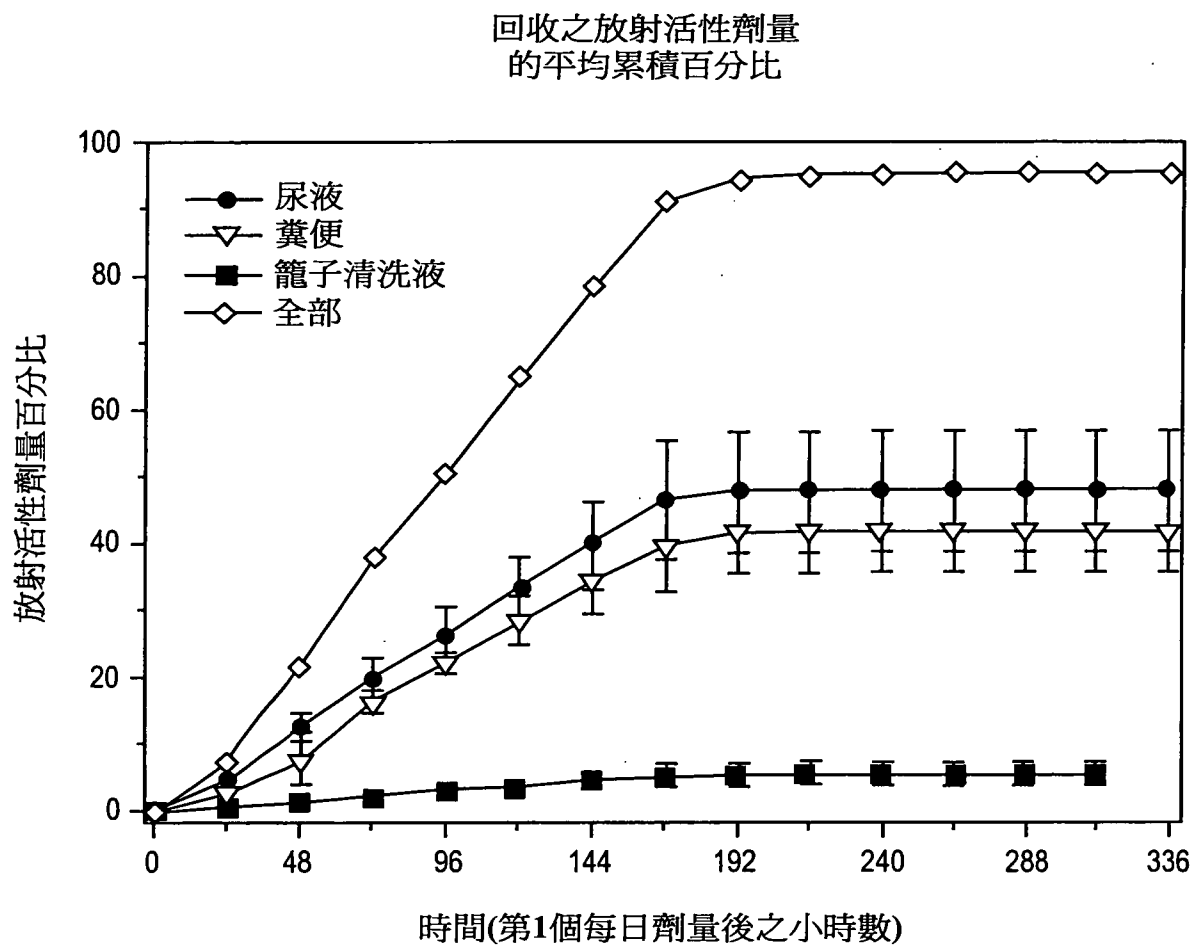
第7天給藥後4小時之代謝物變化形廓



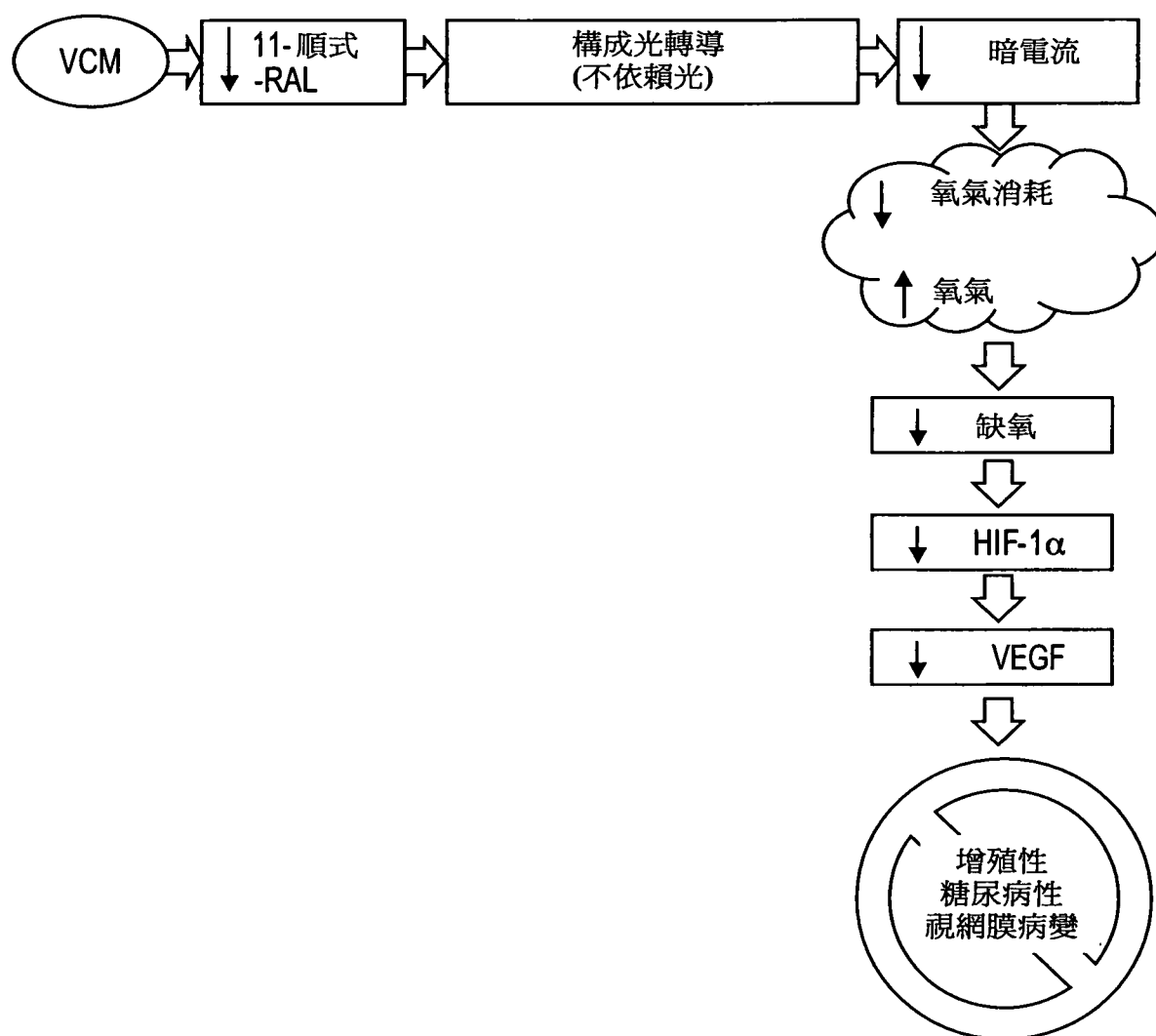
第 12A 圖



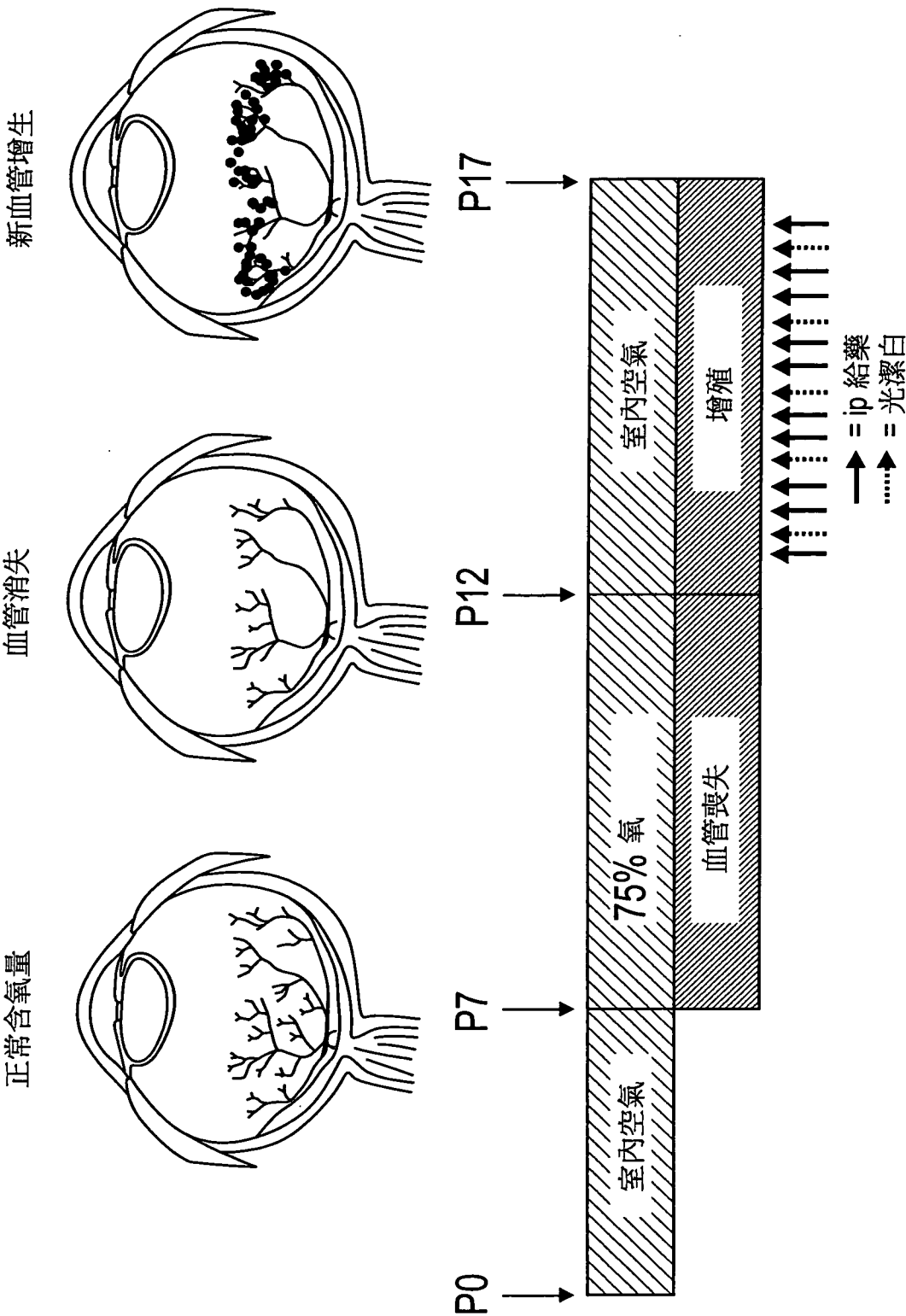
第 12B 圖



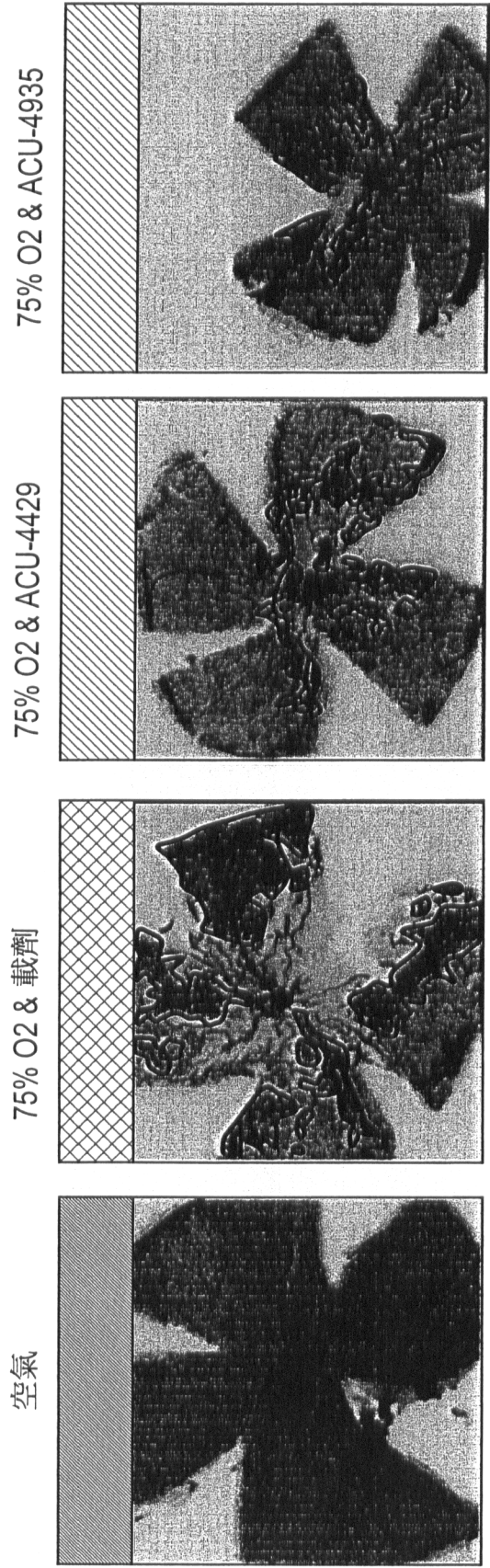
第 13 圖



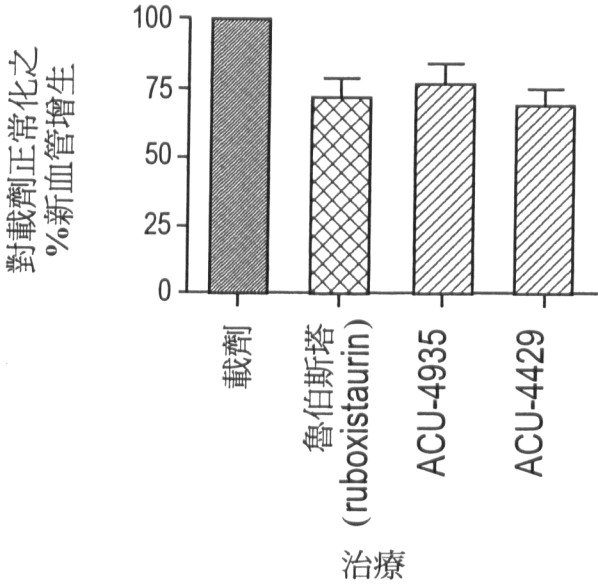
第 14 圖



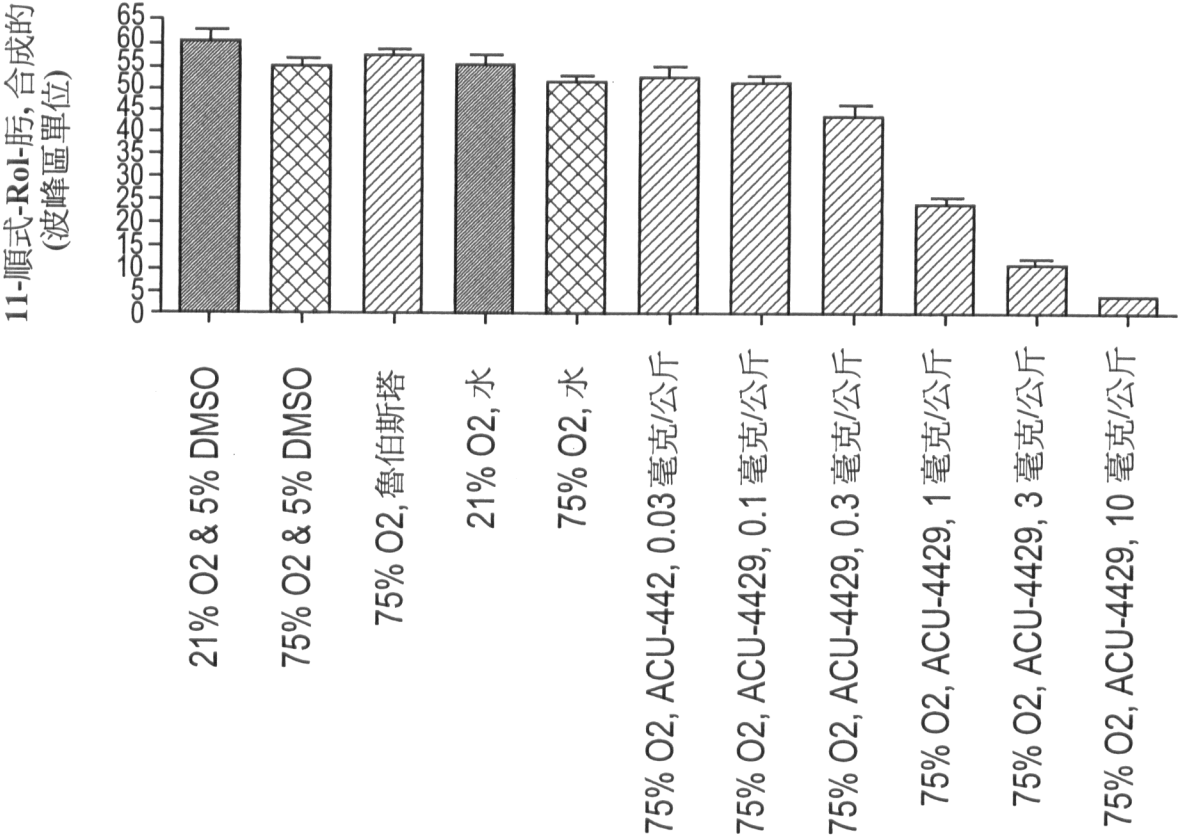
第15圖



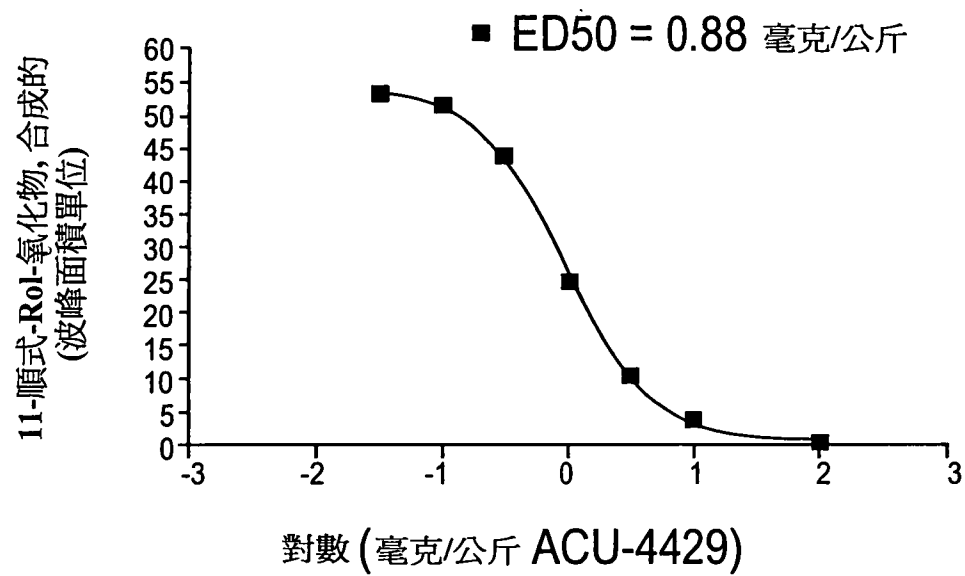
第 16A 圖



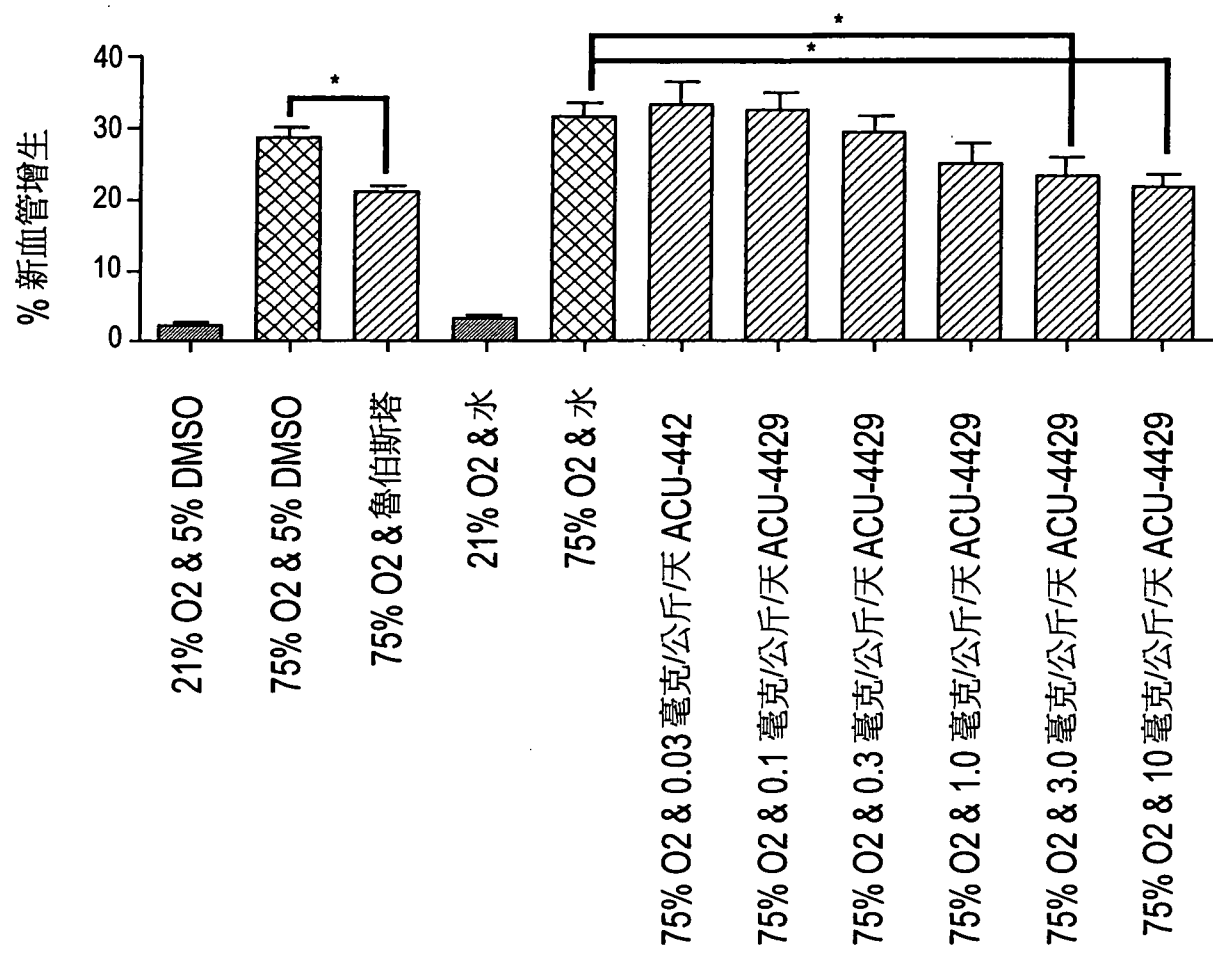
第 16B 圖



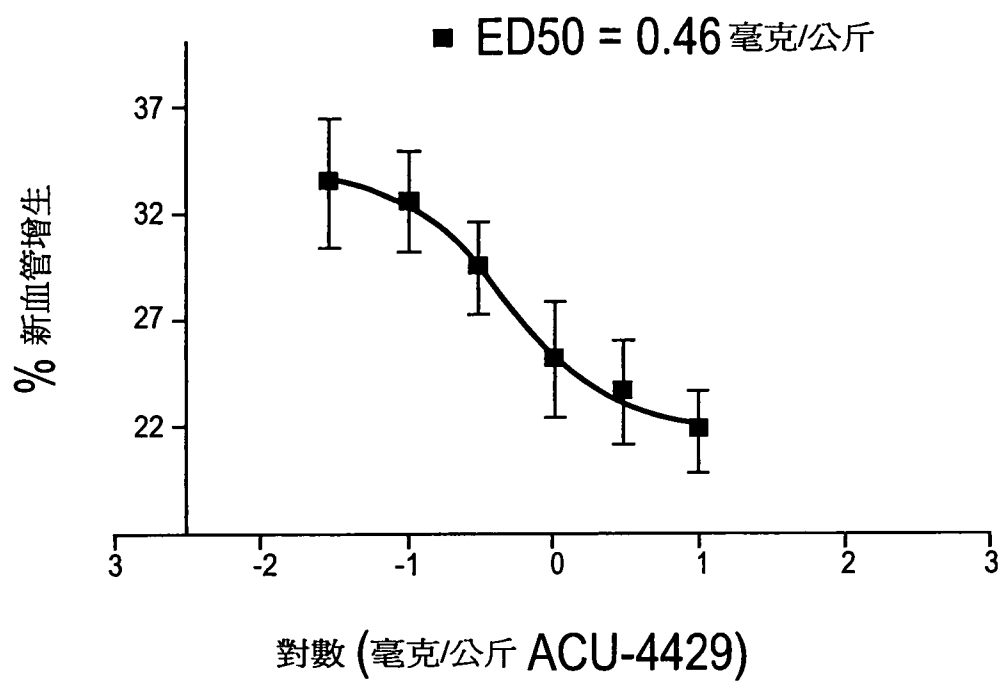
第 16C 圖



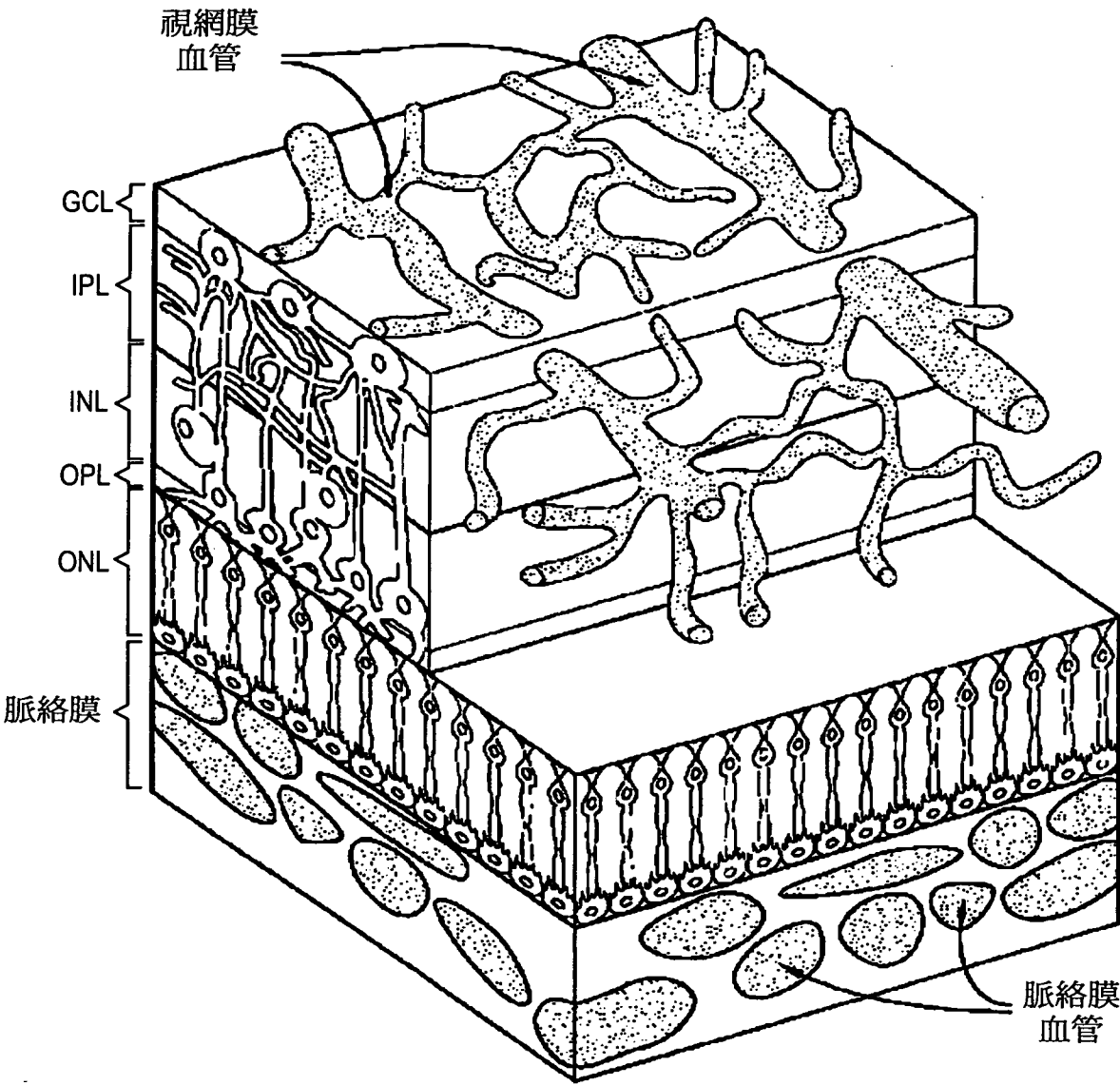
第 16D 圖



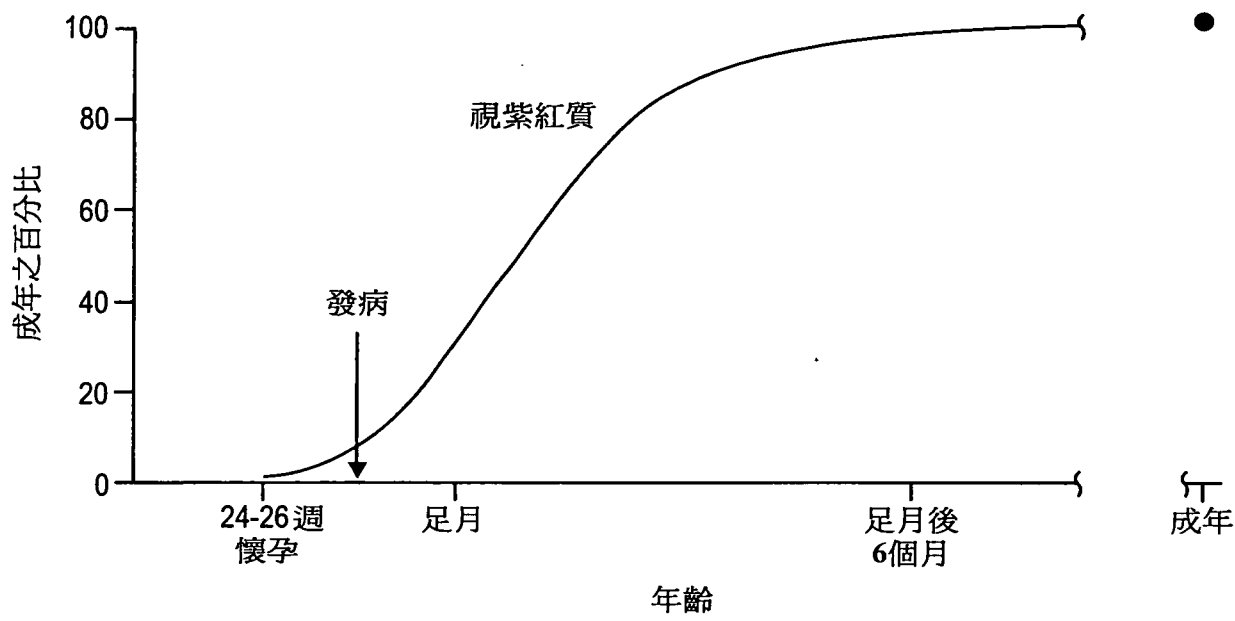
第 16E 圖



第 16F 圖



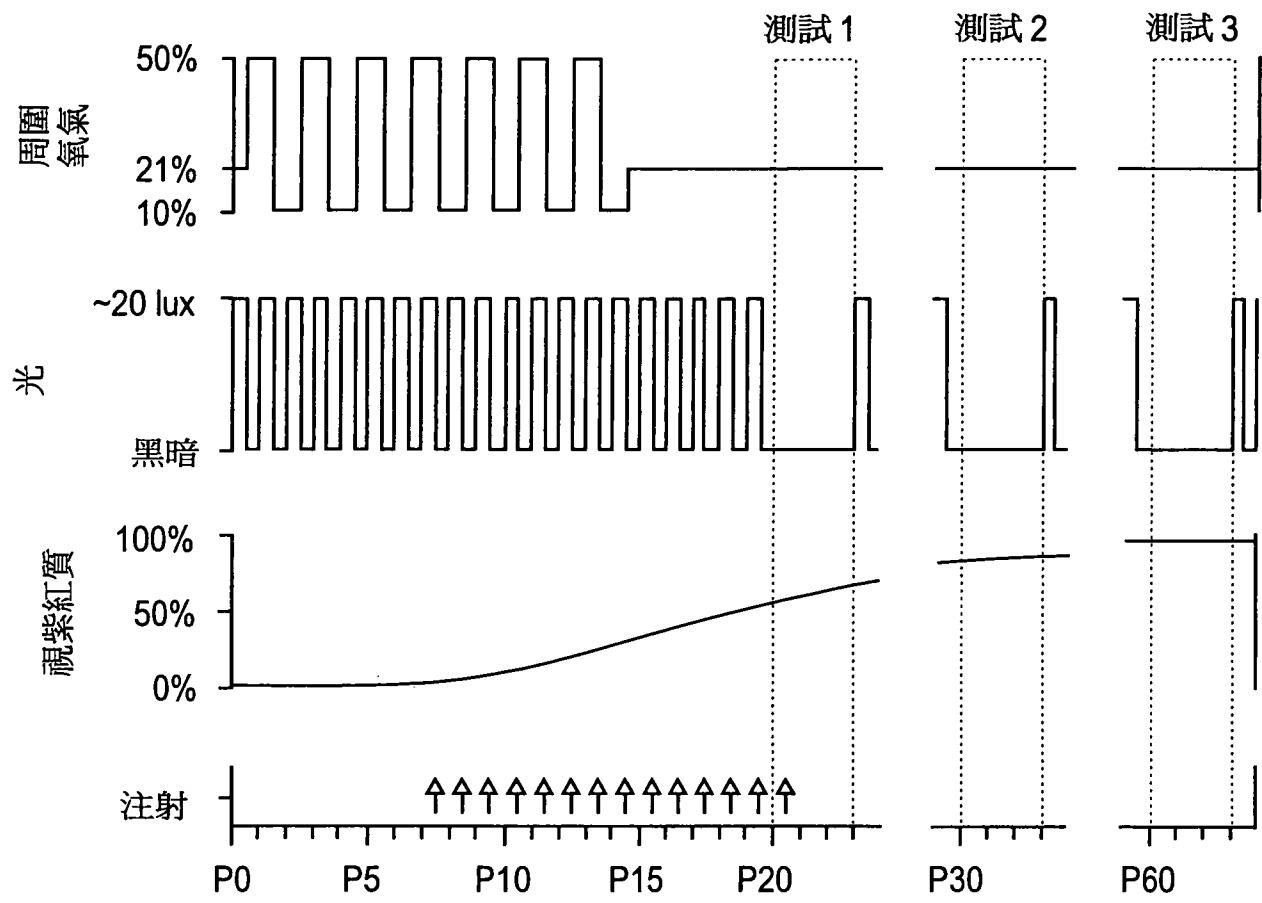
第 17 圖



第 18 圖



第 19 圖



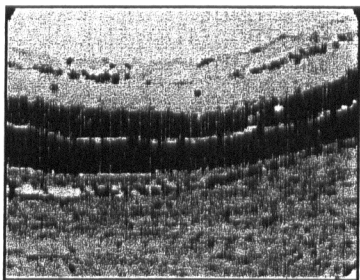
第 20 圖



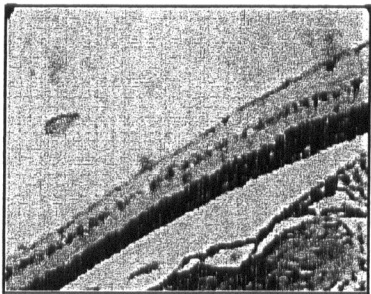
ONL之比較

INL
ONL
脈絡膜

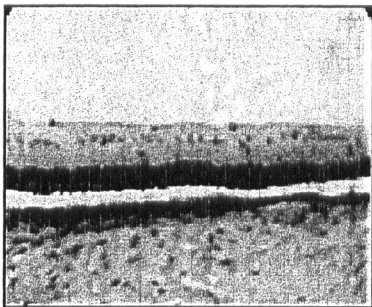
正常光
300勒克斯



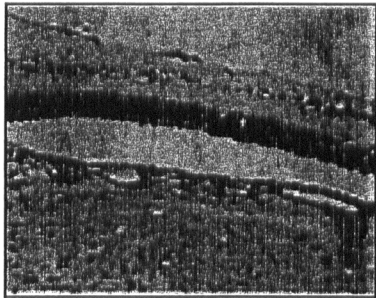
3K勒克斯+載劑



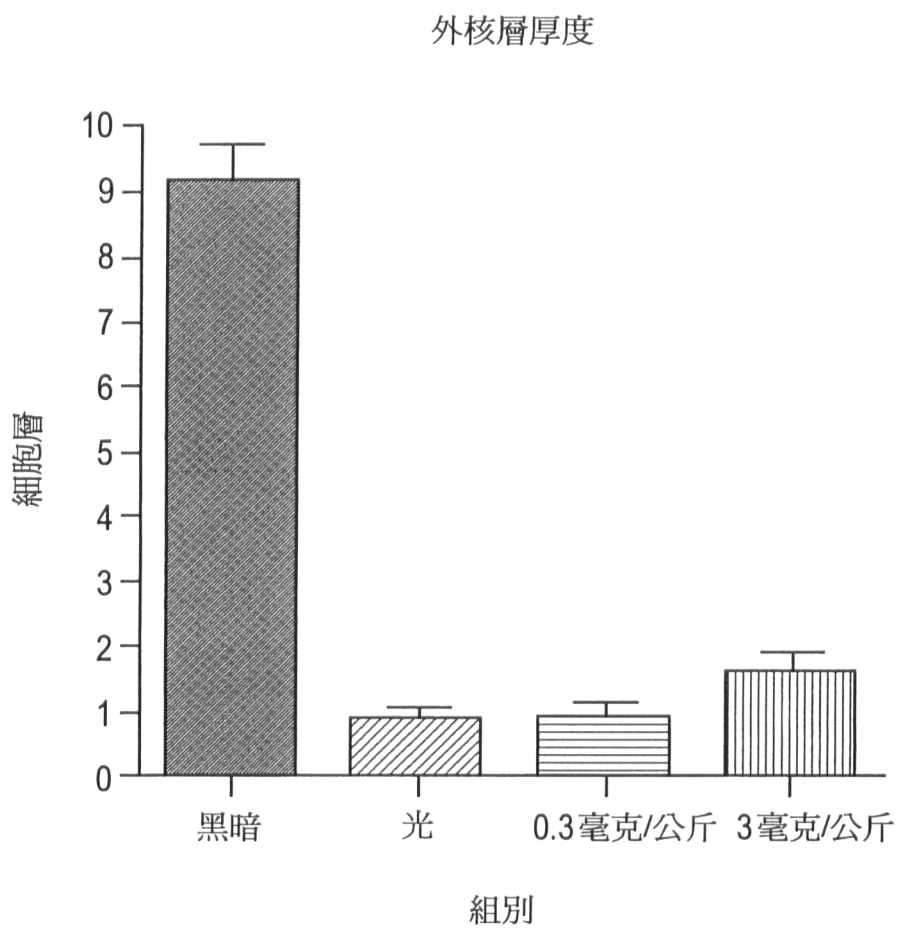
3K勒克斯+3毫克/公斤



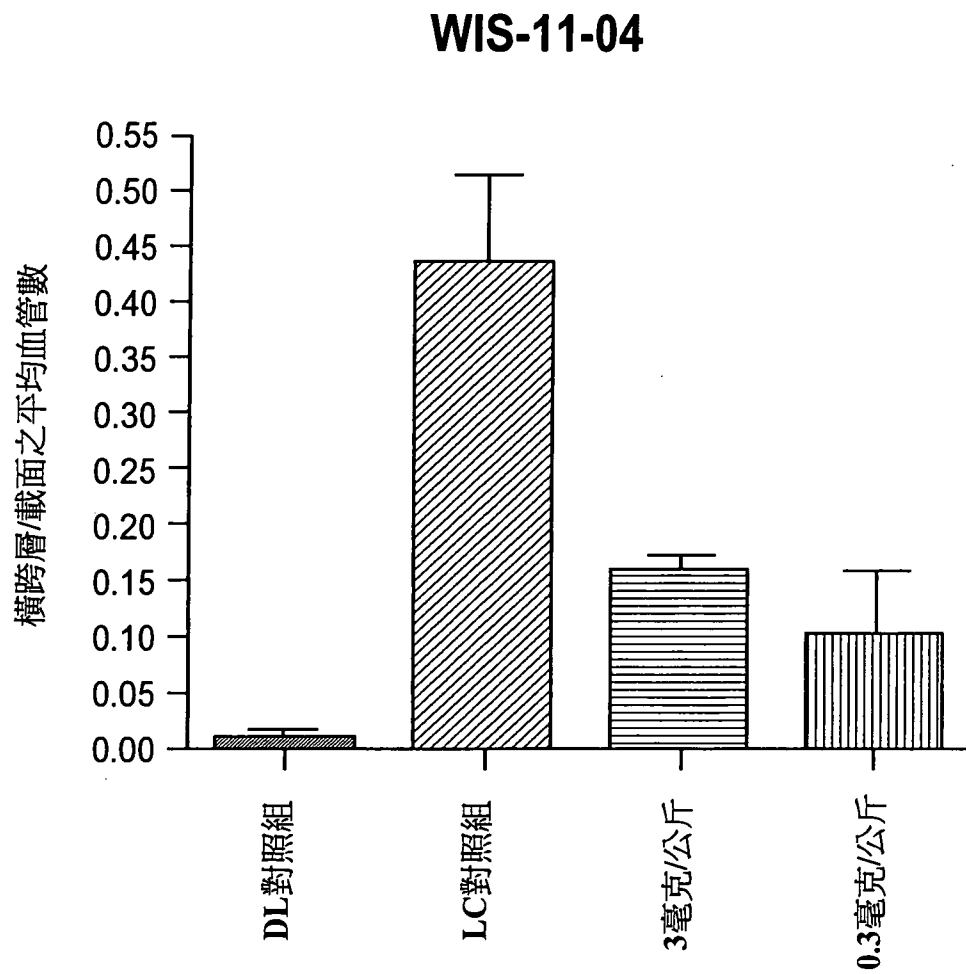
3K勒克斯+0.3毫克/公斤



第 21 圖



第 22 圖



第 23 圖