



(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 201412325 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：102121549

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 18 日

(51)Int. Cl.：

A61K38/05 (2006.01)

A61K31/405 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/20 歐洲專利局

12004638.8

2012/06/20 美國

61/661,971

(71)申請人：梅茲製藥有限兩合公司 (德國) MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (DE)
德國

(72)發明人：洛斯 赫曼 RUSS, HERMANN (DE)；丹茲 渥希 DANYSZ, WOJCIECH (PL)；
帕森斯 克利斯朵夫 PARSONS, CHRISTOPHER GRAHAM RAPHAEL (GB)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：2 共 82 頁

(54)名稱

用於治療患有青光眼及其他退化性眼疾之人類視力喪失的間隔醫療

INTERVAL THERAPY FOR THE TREATMENT OF LOSS OF EYESIGHT IN HUMANS WITH
GLAUCOMA AND OTHER DEGENERATIVE EYE DISEASES

(57)摘要

透過阻斷 β -澱粉樣蛋白(A β)衍生物之毒性作用來預防及治療眼部病症(尤其是青光眼)的方法、
用於達成彼等之這類預防及間隔治療的醫藥組成物。



(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 201412325 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：102121549

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 18 日

(51)Int. Cl. : *A61K38/05 (2006.01)*

A61K31/405 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/20 歐洲專利局

12004638.8

2012/06/20 美國

61/661,971

(71)申請人：梅茲製藥有限兩合公司 (德國) MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (DE)
德國

(72)發明人：洛斯 赫曼 RUSS, HERMANN (DE)；丹茲 渥希 DANYSZ, WOJCIECH (PL)；
帕森斯 克利斯朵夫 PARSONS, CHRISTOPHER GRAHAM RAPHAEL (GB)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：2 共 82 頁

(54)名稱

用於治療患有青光眼及其他退化性眼疾之人類視力喪失的間隔醫療

INTERVAL THERAPY FOR THE TREATMENT OF LOSS OF EYESIGHT IN HUMANS WITH
GLAUCOMA AND OTHER DEGENERATIVE EYE DISEASES

(57)摘要

透過阻斷 β -澱粉樣蛋白(A β)衍生物之毒性作用來預防及治療眼部病症(尤其是青光眼)的方法、
用於達成彼等之這類預防及間隔治療的醫藥組成物。

發明摘要

※申請案號：102121549

※申請日：102 年 06 月 18 日

※IPC 分類：

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療患有青光眼及其他退化性眼疾之人類視力喪失的間隔醫療

Interval therapy for the treatment of loss of eyesight in humans with glaucoma and other degenerative eye diseases

【中文】

透過阻斷 β -澱粉樣蛋白(A β)衍生物之毒性作用來預防及治療眼部病症(尤其是青光眼)的方法、用於達成彼等之這類預防及間隔治療的醫藥組成物。

【英文】

Methods for the prevention and treatment of ocular disorders, in particular glaucoma, through blocking the toxic effects of β -amyloid (A β) derivatives, pharmaceutical compositions for effecting such prevention and interval treatment thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【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】：無

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)

用於治療患有青光眼及其他退化性眼疾之人類視力喪失的間隔醫療

Interval therapy for the treatment of loss of eyesight in humans with glaucoma and other degenerative eye diseases

【技術領域】

[0001] 本發明關注透過調節 β -澱粉樣蛋白($A\beta$) 衍生物之毒性作用來預防及治療眼部病症(尤其是青光眼和黃斑變性)的方法、用於達成彼等之這類預防及治療的醫藥組成物，及對這類治療有效之特殊投藥。

【先前技術】

[0002] 研究顯示出在美國，青光眼是導致失明的第二主要原因 [Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. Am J Epidemiology 1983; 118: 166-191]。青光眼之病理關聯為形成視神經之視網膜神經節細胞(RGC)及其軸突之逐漸變性。

[0003] 青光眼之分類包括下列不同類型：原發性閉角型青光眼、繼發性開角型青光眼、由類固醇引起之青光眼、創傷性青光眼、色素分散症候群、假性剝脫症候群(pseudoexfoliation syndrome)、繼發性閉角型青光眼、新

血管增生性青光眼、葡萄膜炎(uveitis)和青光眼，以及其他未進一步確定之眼病理。

[0004] 類似地，黃斑變性為涉及視網膜病理之病況，其亦被歸因於出現 β -澱粉樣蛋白，而導致視力逐漸喪失，最終導致失明。

[0005] 過去，青光眼之定義包括眼內壓(IOP)升高至超過正常範圍。然而，許多具有明確升高之 IOP 的個人並未發展出青光眼，而高達 50%之患有青光眼的患者 IOP 未增加。

[0006] 目前用於治療青光眼之可用的藥物屬於數種藥理類別，包括 β -腎上腺素能阻斷劑、膽鹼能激動劑、碳酸酐酶抑制劑和 $\alpha 2$ 激動劑。其均在藉以降低 IOP 之機制下運行。這些現有之醫療通常係以眼藥水之形式投予。高張劑(Hyperosmotics)可經由靜脈內途徑投予以進行緊急治療。此外，在特殊病例中係應用雷射治療和手術方法。

[0007] 不論醫療，青光眼患者在經過 20 年的追蹤後將達到 27%患者有至少有一隻眼睛，9%患者有兩隻眼睛具有與青光眼有關的失明[Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. Ophthalmology 1998 ; 105: 2099-2104]。因此，對於替代之治療策略存有明顯未被滿足的醫療需求。尤其是對在正常化 IOP 下具有漸進性青光眼性損害之患者而言，聚焦在退化之視網膜神經節細胞的醫療是必要的。

[0008] 關於視網膜神經節細胞變性之原因有不同的

理論，包括機械性、血管性和興奮毒性機制。就在最近， β -澱粉樣蛋白($A\beta$)已被發現與垂死的視網膜神經節細胞共存[McKinnon SJ. Glaucoma: Ocular Alzheimer's disease? Front Biosci. 2003 ; 8: 1140-1156 ; Yoneda S, Hara H, Hirata A, Fukushima M, Inomata Y, Tanihara H. Vitreous fluid levels of beta-amyloid(1-42) and tau in patients with retinal diseases. Jpn J Ophthalmol. 2005 ; 49(2): 106-108]。尤其是，動物研究證明可溶性 $A\beta_{1-42}$ 肽低聚物對視網膜神經節細胞而言為非常強之毒素[Dahlgren KN, Manelli AM, Stine WB Jr, Baker LK, Krafft GA, LaDu MJ. Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability. J Biol Chem. 2002 ; 277(35):32046-32053 ; Guo L, Salt TE, Luong V, Wood N, Cheung W, Maass A, Ferrari G, Russo-Marie F, Sillito AM, Cheetham ME, Moss SE, Fitzke FW, Cordeiro F. Targeting amyloid- β in glaucoma treatment. PNAS 2007 ; 104 (33): 13444-13449]。

[0009] 數種針對 $A\beta$ 之可能治療正在研發中。這些方法之共同機制為或是經由防止 $A\beta$ 形成(例如 APP 分泌酶抑制劑)、或透過抗體中和 $A\beta$ 、或經由干擾 $A\beta$ 聚集來對抗 $A\beta$ 之不利影響。科學界對後種機制之關注越來越多，因為來自動物模型之數據清楚地顯示出 $A\beta$ 聚集抑制劑或 $A\beta$ 聚集調節劑對由 $A\beta$ 誘導之神經毒性的有利效果。

[0010] 抑制神經毒性 $A\beta$ 聚集物種已被證明可減少

視網膜神經節細胞之青光眼性變性 [Guo, et al., PANS 2007, 13444]。這些動物實驗中所使用之抑制劑為剛果紅及 $A\beta$ 抗體。這些作用劑僅為藥理學研究工具且不適合因為各種原因而用來治療人類。

[0011] 提供用於預防和治療眼部病症(尤其是青光眼和黃斑變性)之新穎方法，以及使該新穎方法之這類預防和治療生效的醫藥組成物將是有利的。根據目前的科學理解， $A\beta$ 聚集抑制劑或 $A\beta$ 聚集調節劑係經長時間內連續投藥以造成治療相關之神經保護作用。據了解，醫療中斷- 即使只是很短的期間-造成在沒有抑制劑/調節劑的情況下，神經毒性聚集立即重新啟動且病情進展的情況(可能甚至較先前更具侵略性)。如上述之其他與 $A\beta$ 相關疾病的醫療為當然之相同範例。

[0012] 此外，治療與 $A\beta$ 相關之眼睛病況(諸如青光眼或黃斑變性)往往會需要涉及令人不舒服之步驟的給藥途徑，諸如玻璃體內注射。因此，改善患者的依從性及整體福利是有需要的。

[0013] 若該神經保護作用能經由間隔醫療達到對患者將是一個重大利益，該間隔醫療之特點為第一有效劑量後，再接續“加強劑”劑量，二者之間可有無藥物期，而非嚴格之連續給藥方案。當然，這類給藥時間表應仍亦確保醫療之最佳可能臨床結果。

[0014] PCT 國際申請案第 PCT/EP2008/006888 號揭露 $A\beta$ 聚集調節劑可在治療青光眼中產生治療相關之神經保

護作用。

[0015] 藉由本發明，現已發現採用這類 $A\beta$ 聚集調節劑之間隔醫療可為用於治療青光眼和黃斑變性之有效方法。

[0016] 此外，間歇治療已被測定出可透過投予降低劑量之 $A\beta$ 聚集調節劑以足夠或穩定之治療效果來防止患者的青光眼復發。與這類治療相關之利益為藥物暴露顯著減少，尤其是減少長期暴露而治療效果仍然足夠。另外，其增加患者之給藥方便性，從而正面影響依從性。

[0017] 由本發明提出之本技藝中的其他需要在下文中將變得顯明，且熟習本技藝之人士將清楚明白更進一步之需求。

【發明內容】

[0018] 因此，我們相信包含在本發明之內容可總結於下列文字中：

[0019] 一種用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白($A\beta$)毒性相關之眼部病況的方法，其包含以下步驟：投予該對象包含胺基酸序列 X-Y 或 Y-X 之肽，其中 X 為芳香族胺基酸且 Y 為甘胺酸以外之其他胺基酸，該肽係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該肽，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該肽，

之後可重複該投予方法；

[0020] 這類方法，其中在該第二期之期間內，該肽之投予劑量為該治療上有效劑量之 20-75%；

[0021] 這類方法，其中在該第二期之期間內，該肽之投予劑量為該治療上有效劑量之 25-50%；

[0022] 這類方法，其中在該第二期之期間內不投予該肽，之後在另一第一投予期中投予該對象治療上有效劑量之該肽；

[0023] 這類方法，其中在該第二期之後在另一第一投予期中投該對象治療上有效劑量之該肽；

[0024] 這類方法，其中在該第一期之期間內係持續投予治療上有效劑量之該肽至少一週；

[0025] 這類方法，其中在該第一期之期間內係持續投予治療上有效劑量之該肽最多一個月；

[0026] 這類方法，其中該第二期為至少一(1)個月，或至少 2 個月；

[0027] 這類方法，其中該第二期為最多 3 個月、或最多 6 個月、或最多 1 年；

[0028] 這類方法，其中該第二期為三(3)至六(6)個月；

[0029] 這類方法，其中該肽係選自以下群組：D-Trp-Aib (SEQ ID NO.30)、Tyr-Tyr (SEQ ID NO.6)、Tyr-

Tyr-NH₂ (SEQ ID NO.11)、 D-Tyr-Aib (SEQ ID NO.16)、 D-Pro-D-Tyr (SEQ ID NO.17)、 D-Tyr-D-Pro (SEQ ID NO.18)、 D-Tyr-D-Tyr (SEQ ID NO.27)、 D-Pro-Aib (SEQ ID NO.28)、 D-Phe-D-Pro (SEQ ID NO.29)、 D-Trp-D-Pro (SEQ ID NO.31)、 D-Phe-Pro (SEQ ID NO.32) 及 Pro-D-Phe (SEQ ID NO.33) ；

[0030] 這類方法，其中該肽係呈藥學上可接受之鹽的形式；

[0031] 這類方法，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以數個單一劑量之形式在一(1)或更多天組成的一段時間內投予；

[0032] 這類方法，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以選自遞加及遞減之不同劑量強度投予；

[0033] 這類方法，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以速釋調合物投予；

[0034] 這類方法，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以控釋調合物投予；

[0035] 這類方法，其中該至少一種眼睛病況係選自以下群組：原發性閉角型青光眼、繼發性開角型青光眼、寬角型青光眼、由類固醇引起之青光眼、創傷性青光眼、色素分散症候群、假性剝脫症候群、繼發性閉角型青光眼、新血管增生性青光眼、葡萄膜炎和青光眼、老年性黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、退化性視神經病變及特點為視力逐漸喪失，最終導致失明的眼病理；

[0036] 這類方法，其中該肽在第一和/或第二期中係與治療上有效劑量之至少一種可有效治療或預防至少一種眼睛病況的額外藥劑組合投予；

[0037] 這類方法，其中該至少一種額外藥劑為經投予以治療眼疾之藥物且包含至少一種選自以下群組之作用劑：抗青光眼藥物、抗生素、消炎藥、類固醇、抗過敏藥物及人工淚液；

[0038] 這類方法，其中該至少一種額外藥劑係選自：乙醯唑胺(acetazolamide)、雙氯非那胺(diclofenamide)、卡替洛爾(carateolol)、噻嗎洛爾(timolol)、美替洛爾(metipranolol)、倍他洛爾(betaxolol)、吲哚洛爾(pindolol)、左布諾洛爾(levobunolol)、溴莫尼定(brimonidine)、可樂定(clonidine)、毛果芸香鹼(pilocarpine)、胺甲醯膽鹼(carbachol)、地匹福林(dipivefrine)、阿可樂寧(apraclonidine)、派立明(brinzolamide)、多佐胺(dorzolaminde)、比馬前列素(bimatoprost)、速為坦(travaprost)、拉坦前列素(latanoprost)、金黴素(chlortetracycline)、環丙沙星(ciprofloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、夫西地酸(fusidinic acid)、慶大黴素(gentamicin)、卡那黴素(kanamycin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、土黴素(oxytetracycline)、那他黴素(natamycin)、疊氮氨基黴素(azidamfenicol)、氯黴素(chloramphenicol)、妥布黴素(tobramycin)、紅黴素(erythromycin)、多黏菌素-B

(polymyxin-B)、無環鳥苷(acaclovir)、氟尿苷(trifluridine)、倍他米松 (betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、氟米龍(fluorometholone)、氫化可的松(hydrocortisone)、潑尼松龍(prednisolone)、利美索龍(rimexolone)、色甘酸鹽(cromoglicate)、氮卓斯汀(azelastine)、洛度沙胺(lodoxamide)、依美斯汀(emedastine)、奈多羅米(nedocromile)、左卡巴斯汀(levocabastine)、奧洛他定(olopatadine)、酮替芬(ketotifene)、羥丙甲纖維素(hypromellose)、卡波姆(carbomere)、透明質酸鹽(hyaluronate)、羧甲基纖維素(carmellose)、羥丙甲纖維素(hypromellose)、聚維酮(povidone)、羥乙纖維素(hyetellose)、聚乙烯醇(polivinylalcohol)、右泛醇(dexpanthenol)、四氫唑林(tetryzoline)、曲克蘆丁(troxerutine)、曲馬唑啉(tramazoline)、萘甲唑啉(naphazoline)、賽洛唑啉(xylometazoline)、苯腎上腺素(phenylephrine) 及安他唑啉(antazoline)；

[0039] 這類方法，用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白(A β)毒性相關之眼部病況，其包含投予該對象選自以下群組之物質和/或彼等之組合物的步驟：(-) - 表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯 (EGCG)、D-pep (QSHYRHISPAQV)、IAPP-GI、甘露糖、蔗糖、棉籽糖、白藜蘆醇(resveratrol)、根皮素(phloretin)、柚皮素(naringenin)、芹菜素(apigenin)、槲皮素(quercetin)、台灣杉黃酮(taiwaniaflavone) (TF)、2',8"-聯芹菜素

(2',8"-biapigenin)、穗花杉雙黃酮(amentoflavone)及巴西人蔘黃酮(sumaflavone)，該物質和/或彼等之組合係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該物質，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該物質，

之後可重複該投予方法；

[0040] 這類方法，用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白(A β)毒性相關之眼睛病況，其包含下列步驟：以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予該對象一種物質，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該物質，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該物質，

之後可重複該投予方法；

其中該物質係選自下列群組：

(R)-(2-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯)，

(2-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙醯胺基)-2-甲基丙酸甲酯)，

(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙醯胺基)環戊烷羧酸甲酯)，

(R)-1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環戊烷羧酸，

(R)-(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環丙烷羧酸)，

(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環丙烷羧酸乙酯)，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環己烷羧酸，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環己烷羧酸乙酯，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯基)-2-甲基吡咯啉-2-羧酸甲酯，

(R)-3-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)氧雜環丁烷-3-羧酸，

(R)-3-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)氧雜環丁烷-3-羧醯胺，

(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺，

(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸)；

[0041] 這類方法，用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白(A β)毒性相關之眼睛病況，其包含下列步驟：以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該物質，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該物質，

之後可重複該投予方法；

其中該物質係選自以下群組：

N-((R)-2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-丙基)-2,2-二甲基-丙醯胺酸，

(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，

(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸醯胺，

(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，

(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，

(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸，

(R)-5-胺基-4-羥基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己酸，

(R,E)-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-5-(N-甲基乙醯胺)己-3-烯酸，

(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-醯胺，

(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-

3 -烯酸-甲基醯胺，

(E)-(S)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-醯胺，

(E)-(S)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，

(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸-甲基醯胺，

(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸；

[0042] 本發明進一步包含用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 $A\beta$ 毒性相關之眼睛病況的大體積無毒性 β -澱粉樣蛋白($A\beta$)蛋白質聚集體；

[0043] 這類聚集體，其中該聚集體係藉由投予該對象 $A\beta$ 聚集調節劑之間隔醫療誘導及維持，其中該 $A\beta$ 聚集調節劑係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該 $A\beta$ 聚集調節劑，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該 $A\beta$ 聚集調節劑，

之後可重複該投予方法；

[0044] 這類聚集體，其中該聚集體係經由投予該對象選自以下群組之 $A\beta$ 聚集調節劑來誘導及/或維持：D-Trp-Aib (SEQ ID NO. 30)、(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-

基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸、(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺及(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，

該 $A\beta$ 聚集體調節劑係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該 $A\beta$ 聚集體調節劑，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該 $A\beta$ 聚集體調節劑，

之後可重複該投予方法；

[0045] 這類聚集體，其中該聚集體係在 $A\beta$ 產製細胞之條件介質中被誘導出或來自合成之 $A\beta$ ，其中一種選自以下群組之 $A\beta$ 聚集調節劑已在足以誘導聚集成大體積無毒性聚集體的條件下被添加在該 $A\beta$ 產製細胞之條件介質中或添加在該合成之 $A\beta$ 中：D-Trp-Aib (SEQ ID NO. 30)、(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸、(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺及(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，然後將這類聚集體分離出並清洗。

[0046] 本發明亦關於用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白($A\beta$) 毒性相關之眼睛病況的包含胺基酸序列 X-Y 或 Y-X 之肽，其中 X 為芳香族胺基酸且 Y 為甘胺酸以外之其他胺基酸，該肽係以至少一

治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該肽，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該肽，

之後可重複該投予方法；

[0047] 這類肽，其中在該第二期之期間內，該肽之投予劑量為該治療上有效劑量之 20-75%；

[0048] 這類肽，其中在該第二期之期間內，該肽之投予劑量為該治療上有效劑量之 25-50%；

[0049] 這類肽，其中在該第二期之期間內不投予該肽，之後在另一第一投予期中投予該對象治療上有效劑量之該肽；

[0050] 這類肽，其中在該第二期之後在另一第一投予期中投予該對象治療上有效劑量之該肽；

[0051] 這類肽，其中在該第一期之期間內係持續投予治療上有效劑量之該肽至少一週；

[0052] 這類肽，其中在該第一期之期間內係持續投予治療上有效劑量之該肽最多一個月；

[0053] 這類肽，其中該第二期為至少一(1)個月，或至少 2 個月；

[0054] 這類肽，其中該第二期為最多 3 個月、或最多 6 個月、或最多 1 年；

[0055] 這類肽，其中該第二期為三(3)至六(6) 個

月；

[0056] 這類肽，其中該肽係選自以下群組：D-Trp-Aib (SEQ ID NO. 30)、Tyr-Tyr (SEQ ID NO. 6)、Tyr-Tyr-NH₂ (SEQ ID NO. 11)、D-Tyr-Aib (SEQ ID NO. 16)、D-Pro-D-Tyr (SEQ ID NO. 17)、D-Tyr-D-Pro (SEQ ID NO. 18)、D-Tyr-D-Tyr (SEQ ID NO. 27)、D-Pro-Aib (SEQ ID NO. 28)、D-Phe-D-Pro (SEQ ID NO. 29)、D-Trp-D-Pro (SEQ ID NO. 31)、D-Phe-Pro (SEQ ID NO. 32) 及 Pro-D-Phe (SEQ ID NO. 33)；

[0057] 這類肽，其中該肽係呈藥學上可接受之鹽的形式；

[0058] 這類肽，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以數個單一劑量之形式在一(1)或更多天組成的一段時間內投予；

[0059] 這類肽，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以選自遞加及遞減之不同劑量強度投予；

[0060] 這類肽，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以速釋調合物投予；

[0061] 這類肽，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以控釋調合物投予；

[0062] 這類肽，其中該至少一種眼睛病況係選自以下群組：原發性閉角型青光眼、繼發性開角型青光眼、寬角型青光眼、由類固醇引起之青光眼、創傷性青光眼、色素分散症候群、假性剝脫症候群、繼發性閉角型青光眼、

新血管增生性青光眼、葡萄膜炎和青光眼、老年性黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、退化性視神經病變及特點為視力逐漸喪失，最終導致失明的眼病理；

[0063] 這類肽，其中該肽在第一和/或第二期中係與治療上有效劑量之至少一種可有效治療或預防至少一種眼睛病況的額外藥劑組合投予；

[0064] 這類肽，其中該至少一種額外藥劑為經投予以治療眼疾之藥物且包含至少一種選自以下群組之作用劑：抗青光眼藥物、抗生素、消炎藥、類固醇、抗過敏藥物及人工淚液；

[0065] 這類肽，其中該至少一種額外藥劑係選自：乙醯唑胺、雙氯非那胺、卡替洛爾、噻嗎洛爾、美替洛爾、倍他洛爾、吲哚洛爾、左布諾洛爾、溴莫尼定、可樂定、毛果芸香鹼、胺甲醯膽鹼、地匹福林、阿可樂寧、派立明、多佐胺、比馬前列素、速為坦、拉坦前列素、金黴素、環丙沙星、氧氟沙星、夫西地酸、慶大黴素、卡那黴素、左氧氟沙星、洛美沙星、土黴素、那他黴素、疊氮氯黴素、氯黴素、妥布黴素、紅黴素、多黏菌素-B、無環鳥苷、氟尿苷、倍他米松、地塞米松、氟米龍、氫化可的松、潑尼松龍、利美索龍、色甘酸鹽、氮卓斯汀、洛度沙胺、依美斯汀、奈多羅米、左卡巴斯汀、奧洛他定、酮替芬、羥丙甲纖維素、卡波姆、透明質酸鹽、羧甲基纖維素、羥丙甲纖維素、聚維酮、羥乙纖維素、聚乙烯醇、右泛醇、四氫唑林、曲克蘆丁、曲馬唑啉、蔡甲唑啉、賽洛唑啉

、苯腎上腺素及安他啉；

[0066] 本發明亦關於用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白($A\beta$)毒性相關之眼睛病況的選自以下群組之物質和/或彼等之組合：(-)-表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、D-pep (QSHYRHISPAQV)、IAPP-GI、甘露糖、蔗糖、棉籽糖、白藜蘆醇、根皮素、柚皮素、芹菜素、槲皮素、台灣杉黃酮(TF)、2',8"-聯芹菜素、穗花杉雙黃酮及巴西人蔘黃酮，該物質和/或彼等之組合係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該物質，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該物質，

之後可重複該投予方法；

[0067] 以及用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白($A\beta$)毒性相關之眼睛病況的選自以下群組之物質：

(R)-(2-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯)，

(2-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙醯胺基)-2-甲基丙酸甲酯)，

(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙醯胺基)環戊烷羧酸甲酯)，

(R)-1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環戊烷羧酸，

(R)-(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環丙烷羧酸)，

(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環丙烷羧酸乙酯)，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環己烷羧酸，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環己烷羧酸乙酯，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯基)-2-甲基吡咯啉-2-羧酸甲酯，

(R)-3-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)氧雜環丁烷-3-羧酸，

(R)-3-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)氧雜環丁烷-3-羧醯胺，

(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺，

(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸)；

該物質係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該物質，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑

量投予該物質，

之後可重複該投予方法；

[0068] 以及用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白(A β)毒性相關之眼睛病況的選自以下群組之物質：

N-((R)-2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-丙基)-2,2-二甲基-丙醯胺酸，(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸醯胺，(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸，(R)-5-胺基-4-羥基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己酸，(R,E)-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-5-(N-甲基乙醯胺)己-3-烯酸，(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-醯胺，(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，(E)-(S)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-醯胺，(E)-(S)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸-甲基醯胺，(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸，該物質係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

- a)不投予該物質，或
 - b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該物質，
- 之後可重複該投予方法。

【圖式簡單說明】

[0069] 第 1 圖：D-Trp-Aib 對經 β 澱粉樣蛋白刺激之視網膜神經節細胞的保護作用。將去極化之分離出的視網膜神經節細胞(RGC)在 36°C 下預培育 90 分鐘-箭頭顯示出施用 $\text{A}\beta$ 1-42 的時點-第 1A 圖。經過不同的時間(介於 2 分鐘和 10 分鐘之間)後，細胞靜息電位朝向較正之電位。第 1B 圖中，很明顯地， $\text{A}\beta$ 1-42 之 $\text{A}\beta$ 1-42 去極化效果可經由與 $1\mu\text{M}$ D-Trp-Aib 共同培育(90 分鐘，在 36°C 下)來防止。第 1C 圖說明在控制條件下、在 50nM $\text{A}\beta$ 及兩種不同濃度之 D-Trp-Aib 中之 RGCs 的平均靜息電位。

[0070] 第 2 圖：在控制條件下，強直刺激造成強 LTP。與在不含 D-Trp-Aib 的連續稀釋條件下聚集之 $\text{A}\beta$ 1-42 50nM 一起預先培育會造成強烈抑制 LTP。在“接種” D-Trp-Aib 連續稀釋條件(D-Trp-Aib 之起始濃度 = $0.1\mu\text{M}$ ，D-Trp-Aib 之最終濃度 = 0.1nM)後聚集之 $\text{A}\beta$ 1-42 50nM 會造成對 LTP 之抑制顯著減少(非成對雙尾學生 t 檢定， $p = 0.0184$)。

【實施方式】

[0071] 本文所使用之“間隔醫療”係指其中先投予用於第一期之第一治療上有效劑量，再投予用於規定之第二期的較低第二劑量(例如介於第一劑量之 0 和 ≤ 0.75 之間的第二劑量)之治療。

[0072] 關於該第一治療上有效劑量之投予，這類投予亦可由在短期時間(通常為 1-7 天)內投予之數個單一劑量(通常為 1-10)所組成。此外，在投予數個劑量的情況下，他們的劑量強度可有所變化。它的目的是，這類變化可根據藥物及其耐受性而同時包括遞加和遞減。

[0073] 尤其是，關於眼睛病況的治療，用於第一劑量之途徑可與用於第二劑量之途徑有所不同。例如，第一劑量可能經由玻璃體內注射投予，而第二劑量可能局部投予。

[0074] “間歇性間隔治療”係指間隔治療之特殊實施例，其中該第二劑量等於第一劑量之 0%。

[0075] 第二期通常為較第一期長之期間。例如，第一期可為一天，而第二期可為一或數週，或一或數個月；或者第一期將為一週，而第二期將為二或數週，或一或數個月。通常，第二期將少於或等於一年。

[0076] 本文所使用之“連續治療”不包含上述定義之施用用於第二期的第二劑量。

[0077] 本發明解決眼睛病症之習知醫療的限制，並提供藥學上可接受之醫療以有效地治療青光眼及其他退化

性眼部病症之病人的視力喪失。該基本機制為透過阻斷特定之神經毒性 $A\beta$ 物種的毒性作用來防止或逆轉視網膜神經節細胞的損失。

[0078] 所述之用於本醫療中之代表性物質在最初設計時係用於治療特點為形成澱粉樣蛋白原纖維的疾病，諸如第 II 型糖尿病和普粒子疾病(prion disease)[Porat Y, Mazor Y, Efrat S, Gazit E. Inhibition of islet amyloid polypeptide fibril formation : A potential role for heteroaromatic interactions. Biochemistry 2004 ; 43:14454-14462]，以及大腦之退化性疾病，包括阿茲海默症型癡呆 [GAZIT E., US Published Application No. US2006/0234947 A1]。更具體地說，Gazit 揭露短鏈肽(可能包含經改質之胺基酸，諸如胺基異丁酸)經由與分子識別過程交互作用及澱粉樣蛋白原纖維自行組裝可應用於中斷毒性 $A\beta$ 物種形成。[Gazit, 2006]我們已經確定這些物質在不同於大腦之另一器官系統(即，眼睛)中顯示出治療效果。PCT 國際申請案第 PCT/EP2008/006888 號。這些物質在青光眼之動物模型中證明預防和治療視網膜神經節細胞損失之治療效果。與已知之作用劑(剛果紅和 $A\beta$ 抗體)相比較，這些物質具有下列優點：

- 他們為可以成本效益方式大規模生產之小分子。
- 他們可以很容易地被投予病人，不論是經由口(例如片劑或膠囊)、或局部投予(例如眼藥水、眼藥膏、眼內狄波藥庫)。

- 他們的耐受性良好。
- 他們具有簡單之藥代動力學性質。

[0079] 然而，亦可其他物質應用在本發明的方法中。具體而言，本發明包含使用多酚(-)-表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)之方法(Hudson SA, Ecroyd H, Dehle FC, Musgrave IF, Carver JA. (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) maintains kappacasein in its pre-fibrillar state without redirecting its aggregation pathway. J Mol Biol 2009 Sep 25 ; 392(3):689-700) (Ehrnhoefer DE, Bieschke J, Boeddrich A, Herbst M, Masino L, Lurz R, et al. EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. Nat Struct Mol Biol 2008 Jun ; 15(6):558-66)。12 聚體肽 D-pep(QSHYRHISPAQV)亦為本方法中有作用之較大多肽的代表。Wiesehan, K., Stohr, J., Nagel-Steger, L., van Groen, T., Riesner, D. and Wilibold, D. (2008) Inhibition of cytotoxicity and amyloid fibril formation by a D-amino acid peptide that specifically binds to Alzheimer's disease amyloid peptide. Protein Eng Des Sel 21: 241-6。其他肽物種(包括胰島澱粉樣多肽(IAPP)IAPP-GI 之雙 N-甲基化類似物)可應用在本發明之方法中。Rezaei-Ghaleh N, Andreetto E, Yan LM, Kapurniotu A, Zweckstetter M. Interaction between amyloid beta peptide and an aggregation blocker peptide mimicking islet amyloid polypeptide. PLoS One 2011 ;

6(5):e20289。醣類亦可應用在本發明之方法中，包括那些簡單的醣類甘露糖、蔗糖及棉籽糖。Wang MS, Boddapati S, Sierks MR. Antifibrillizing agents catalyze the formation of unstable intermediate aggregates of beta-amyloid. *Biotechnol Prog* 2010 Jul; 26(4):1172-9。多酚苷元 (aglycone)(其代表物可包括白藜蘆醇、根皮素 (phloretin)、柚皮素、芹菜素及槲皮素) 亦可用於本發明之方法中。Ladiwala AR, Mora-Pale M, Lin JC, Bale SS, Fishman ZS, Dordick JS, et al. Polyphenolic Glycosides and Aglycones Utilize Opposing Pathways To Selectively Remodel and Inactivate Toxic Oligomers of Amyloid beta. *Chembiochem* 2011 Jun 10。生物類黃酮，諸如台灣杉黃酮 (TF)、2',8"-聯芹菜素、穗花杉雙黃酮及巴西人蔘黃酮為可應用於本發明方法中之黃酮類物種的代表物。Thapa A, Woo ER, Chi EY, Sharoar MG, Jin HG, Shin SY, 等人。雙黃酮類化合物經由累積無毒性之低聚物狀結構而在抑制澱粉樣蛋白- β 毒性及纖維生成上優於單糖(*Biochemistry* 2011 Apr 5; 50(13): 2445-55)。

[0080] 此外，我們已確定這些化合物之作用機制的特徵在於形成化合物本身加 $A\beta$ 蛋白之無害組件。在原子力顯微鏡照片中，這些組件顯示出係呈大體積之 $A\beta$ 蛋白聚集體形式。這些聚集體為惰性且對神經元無毒。這些無毒性大體積 $A\beta$ 蛋白聚集體的組裝非常迅速，從而避免 $A\beta$ 之單體聚集成致病性、高結構化之 β 片狀低聚物，其最

終導致對患者之治療益處。

[0081] 迄今為止，連續之 $A\beta$ 聚集調節劑水準一直被認為對確保有毒之 $A\beta$ 低聚物無法形成是必要的。然而，本發明係基於意外發現無連續之 $A\beta$ 聚集調節劑水準亦可取得有利之治療效果。事實上，投予 $A\beta$ 聚集調節劑之第一有效劑量即足以啟動形成無毒性大體積 $A\beta$ 蛋白聚集體。令人驚訝的是，第一次啟動該路徑後，其變成有機體中 $A\beta$ 處理的主要路徑且 - 在一段時間後 - 仍然是主要的路徑，即使是聚集調節劑不再存在後。這意味著如上述之 $A\beta$ 聚集調節劑 - 當間歇施用時 - 作用啟動一種之後可自我維護的過程。當無毒性大體積 $A\beta$ 蛋白聚集體一旦形成後，其作為生物 “磁鐵” 以自動從有機體移除可溶性 $A\beta$ 。在這種情況下， $A\beta$ 之處理重新導向該迅速形成的無毒性大體積 $A\beta$ 蛋白聚集體，即使是沒有藥劑存在時。連續解除提高之 $A\beta$ 水準的毒性為神經保護治療效果的根本原因。

[0082] 包含投予這些物質的方法可應用在治療罹患各類眼部病症之患者，包括如前述之各種形式的青光眼、及色素分散症候群、假性剝脫症候群、繼發性閉角型青光眼、新血管增生性青光眼、葡萄膜炎、老年性黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、退化性視神經病變及其他熟習本技藝之人士已知之特點為視力逐漸喪失，最終導致失明的眼病理。這類病況之共同點為具有與視網膜或視神經退化過程相關之視力逐漸衰退。在疾病進展之所有階段均可能進

行治療，包括為預防期之非常早期的階段。臨床效果可能為兩倍，首先在已罹患青光眼變性之那些患者中快速改善眼睛視力，接著放緩或停止視力逐步惡化。即使在一或兩個眼睛中曾經歷與青光眼有關之失明患者亦可能恢復一定程度之視力。

[0083] 本發明方法可選擇地包含在一定的時間間隔投予含有這些物質的製劑。這導致形成可作為可溶性 $A\beta$ 之額外縮合中心的新鮮無毒性之大體積 $A\beta$ 聚集體(“加強劑”給藥)。根據潛在疾病治療之類型和階段，週期可能為數天至數月。與已知之連續治療方案相比，本發明之間隔醫療具有下列優點：

- 與必須頻繁地每天給藥數次到每天至少給藥一次相比較，每隔一天給藥至每年僅給藥數次的治療間隔在方便性及患者之生活品質上明顯改善。無論給藥的途徑和與 $A\beta$ 相關之疾病類型為何，這都是成立的。

- 間隔醫療之患者的依從性亦有所提高。患者越需經常投予藥物，他們越被治療困擾而逕行省略給藥之時間點。隨著依從性提高治療效益也改善。

- 創新之治療方案顯著降低對該藥物之整體暴露。減少暴露意味著降低不利影響的風險。因此，耐受性和安全性變化形廓可大幅增加，而不會失去有利的治療效果。

- 每名患者欲施用之化合物的總劑量減少，這顯著降低了生產成本。

[0084] 或者，大體積之無毒性 $A\beta$ 聚集體可經由合

成取得(合成之大體積聚集體)或從 $A\beta$ 產製細胞的條件介質取得。例如，可將 $A\beta$ 產製細胞的條件介質與 $A\beta$ 聚集調節劑一起培育。

[0085] $A\beta$ 蛋白與對應之 $A\beta$ 聚集調節劑形成無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體後，這些無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體可藉由差超速離心(differential ultracentrifugation)/ 清洗(或其他合適之技術，諸如連續稀釋)分離出，直到所有可移除之 $A\beta$ 聚集調節劑已被沖洗掉。然後，可投予經清洗和表面上不含 $A\beta$ 聚合調節劑的無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體來代替 $A\beta$ 聚集調節劑，以經由促進進一步形成大體積 $A\beta$ 聚集體來阻斷特定之神經毒性 $A\beta$ 物種的毒性作用。

[0086] 本發明方法可選擇性地包含投予至少一種本技藝中已知之能有效治療眼部病症之額外藥劑。無關本間隔治療方案，根據該至少一種額外藥劑之較佳治療方案可包括這類投予。這些額外藥劑可選自一般類別之抗青光眼藥物，包括上述者、抗生素、抑病毒劑、類固醇、抗過敏藥物、人工淚液及其他用於局部和系統性眼睛治療之藥物。代表性之抗青光眼藥物包括乙醯唑胺、雙氯非那胺、卡替洛爾、噻嗎洛爾、美替洛爾、倍他洛爾、吲哚洛爾、左布諾洛爾、溴莫尼定、可樂定、毛果芸香鹼、胺甲醯膽鹼、地匹福林、阿可樂寧、派立明、多佐胺、比馬前列素、速爲坦及拉坦前列素。用於眼睛感染之代表性抗生素爲金黴素、環丙沙星、氧氟沙星、夫西地酸、慶大黴素、卡那黴素、左氧氟沙星、洛美沙星、土黴素、那他黴素、疊氮

氯黴素、氯黴素、妥布黴素、紅黴素及多黏菌素-B。代表性抑病毒劑包括無環鳥苷及氟尿苷。代表性類固醇包括倍他米松、地塞米松、氟米龍、氫化可的松、潑尼松龍及利美索龍。代表性抗過敏藥物包括色甘酸鹽、氮卓斯汀、洛度沙胺、依美斯汀、奈多羅米、左卡巴斯汀、奧洛他定及酮替芬。代表性人工淚液包括羥丙甲纖維素、卡波姆、透明質酸鹽、羧甲基纖維素、羥丙甲纖維素、聚維酮、羥乙纖維素、聚乙烯醇及右泛醇。其他常用之代表性眼睛治療劑為四氫唑林、曲克蘆丁、曲馬唑啉、蔡甲唑啉、賽洛唑啉、苯腎上腺素、安他唑啉。

[0087] 下列描述於美國公開申請案第 US2006/0234947 A1 號中之肽為那些可能含有經改質之胺基酸的短鏈肽之代表，諸如上文所討論之 Gazit 所述的胺基異丁酸。 D-Phe-D-Phe-D-Pro (SEQ ID NO.1)、Aib-D-Phe-D-Asn-Aib (SEQ ID NO.2)、D-Phe-D-Asn-D-Pro (SEQ ID NO.3)、Aib-Asn-Phe-Aib (SEQ ID NO.4)、Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe (SEQ ID NO.5)、Tyr-Tyr (SEQ ID NO.6)、D-Phe-D-Phe-D-Pro (SEQ ID NO.7)、Aib-D-Phe-D-Asn-Aib (SEQ ID NO.8)、Aib-Asn-Phe-Aib (SEQ ID NO.9)、Tyr-Tyr (SEQ ID NO.10)、Tyr-Tyr-NH₂ (SEQ ID NO. 11)、Aib-Phe-Phe (SEQ ID NO.12)、Asn-Tyr-Aib (SEQ ID NO.13)、Asn-Tyr-Pro (SEQ ID NO.14)、 β -胺基異丁酸 (Aib)-D-Pro-D-Tyr-D-Asn (SEQ ID NO.15)、D-Tyr-Aib (SEQ ID NO. 16)、D-Pro-D-Tyr (SEQ ID NO.17)、D-Tyr-

D-Pro (SEQ ID NO. 18)、Asn-Tyr-Tyr-Pro (SEQ ID NO.19)、Tyr-Tyr-Aib (SEQ ID NO. 20)、Aib-Tyr-Tyr (SEQ ID NO. 21)、Aib-Tyr-Tyr-Aib (SEQ ID NO. 22)、D-Asn-Tyr-Tyr-D-Pro (SEQ ID NO. 23)、Pro-Tyr-Tyr (SEQ ID NO. 24)、Tyr-Tyr-Pro (SEQ ID NO. 25)、Pro-Tyr-Tyr-Pro (SEQ ID NO. 26)、D-Tyr-D-Tyr (SEQ ID NO.27)、D-Pro-Aib (SEQ ID NO.28)、D-Phe-D-Pro (SEQ ID NO.29)、D-Trp-Aib (SEQ ID NO.30)、D-Trp-D-Pro (SEQ ID NO.31)、D-Phe-Pro (SEQ ID NO.32)及 Pro-D-Phe (SEQ ID NO.33)。除非另有說明，據理解，殘質 Aib 係指 α -胺基異丁酸。

[0088] 另外，包含色胺酸部分之短鏈分子可作為合適之 $A\beta$ 聚集調節劑。合適之化合物描述於國際申請案第 PCT/IL2011/050010 號中，因此以引用方式被併入本文中。尤其是，呈現於所提交之申請案的表 1、實例和申請專利範圍中之化合物均適合用於根據本文所述之方法。例如，可使用下列化合物或彼等之藥學上可接受的鹽：

(R)-(2-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯)，

(2-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙醯胺基)-2-甲基丙酸甲酯)，

(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙醯胺基)環戊烷羧酸甲酯)，

(R)-1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環戊烷羧

酸，

(R)-(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環丙烷羧酸)，

(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環丙烷羧酸乙酯)，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環己烷羧酸，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環己烷羧酸乙酯，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯基)-2-甲基吡咯啉-2-羧酸甲酯，

(R)-3-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)氧雜環丁烷-3-羧酸，

(R)-3-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)氧雜環丁烷-3-羧醯胺，

(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺，

(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸

[0089] 其他合適之化合物描述於國際申請案第 PCT/EP2011/068820 號中，因此以引用方式被併入本文中。尤其是，呈現於所提交之申請案的實例和申請專利範圍中之化合物均適合用於根據本文所述之方法。例如，可使用下列化合物或彼等之藥學上可接受的鹽：

N-((R)-2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-丙基)-2,2-二甲基-

丙醯胺酸，

(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，

(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸醯胺，

(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，

(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，

(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸，

(R)-5-胺基-4-羥基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己酸，

(R,E)-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-5-(N-甲基乙醯胺)己-3-烯酸，

(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-醯胺，

(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，

(E)-(S)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-醯胺，

(E)-(S)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，

(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-

己酸-甲基醯胺，

(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2 -二甲基-4-側氧基-己酸。

[0090] 熟習本技藝之人士將清楚明白所述之物質本質上僅作為代表且藥理學技藝中之一般技術人士已知替代之物質。

[0091] 本文所使用之術語“類似物”或“衍生物”在傳統製藥觀點中係指一種分子，其結構上類似於本方法之活性物質(諸如 D-Trp-Aib)，但已以針對性及受控制之方式被修改，以替換之取代基取代該指示分子之一或多個特定取代基，從而產生在結構上類似於該指示分子之分子。合成和篩選類似物(例如使用結構和/或生化分析)以鑑定可能具有經改善或偏差之特性(諸如在特定之靶的受體類型具較高之效力和/或選擇性、較強之滲透哺乳動物的血-腦屏障之能力、副作用較少，等)之已知物質的些微修改之版本是藥物化學中眾所周知的藥物設計方法。

[0092] 另外，使用熟習本技藝之人士已知的方法可創造在控制 β -澱粉樣蛋白(A β)之毒性上具有改善之治療效力，即，對特殊之靶的受體類型具較高之效力和/或選擇性、較高或較低之滲透哺乳動物的血-腦屏障的能力(例如較高或較低之血-腦屏障滲透率)、副作用較少，等的本發明物質之類似物和衍生物。

[0093] 由於本發明物質之高活性度和低毒性一起呈現最有利的治療指數，可將本發明之物質以有效劑量投予

有此需要之對象(例如存活動物(包括人)體)，以治療、減輕或改善、緩和或排除對本發明之物質具感受性之指徵或病況，或本申請案他處所列舉之代表性指徵或病況，本發明之物質選擇性地與一或多種藥學上可接受之賦形劑、載體或稀釋劑，尤其是，且選擇性地以彼等之醫藥組成物之形式，同時、同步或一起投予，無論是經由口服、直腸或腸胃道外途徑(包括靜脈內、眼內和皮下)投予，或在某些情況中甚至是經由局部途徑投予(包括眼藥水、眼藥膏及眼內狄波藥庫調合物)。像往常一樣，根據確切的投予模式、投予之形式、投予針對之指徵、牽涉之對象和牽涉之對象的體重，及負責之醫生或獸醫的喜好和經驗，合適之劑量範圍包括每日 1-1000 毫克，或是每日 10-500 毫克，及選擇性地每日 50-500 毫克。

[0094] 應用於劑量或量之術語“治療上有效的”係指在投予有此需要的存活之動物體(包括人體)時足以產生所需活性的物質或醫藥組成物之量。本文所使用之術語“治療”意指緩解或減輕對象中至少一種疾病之症狀。在本發明的意義中，術語“治療”亦表示遏制、延緩發病(即，在疾病之臨床表現前的時期)和/或降低疾病發展或惡化的風險。

[0095] 當與本發明之組成物一起使用時，短語“藥學上可接受的”係指為生理上可耐受，且當投予哺乳動物(例如人)時通常不會產生不良反應之這類組成物的分子實體和其他成分。術語“藥學上可接受的”亦可能意指被聯

邦或州政府之管理機構核准或列在美國藥典或其他被普遍認可之用於哺乳動物，尤其是人類的藥典中。

[0096] 本發明之物質可呈藥學上可接受之鹽的形式。“藥學上可接受之鹽”係指那些具有母化合物之生物有效性及性能且非生物學或其他方面不利之鹽。該鹽或異構體之性質並非關鍵，其先決條件為該鹽或異構體無毒性且大體上不會干擾所需之藥理活性。

[0097] 應用在本發明之醫藥組成物的術語“載體”係指與活性物質(如 D-Trp-Aib)一起投予之稀釋劑、賦形劑或載劑。這類藥學載體可為無菌液體，諸如水、生理鹽水溶液、右旋糖水溶液、甘油水溶液及油(包括石油、動物、植物或合成來源之油，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油，等)。合適之藥學載體描述於 A.R. Gennaro 之 "Remington's Pharmaceutical Sciences"，第 20 版中。

[0098] 術語“約”或“大約地”通常係指在指定之數值或範圍的 20%以內，或在 10%以內，包括在 5%以內。或者，尤其是在生物系統中，術語“約”係指在約一個對數(即，一個量級)內，包括在指定值之 1/2 之內。

[0099] 連同本發明之方法，本發明亦提供包含治療上有效劑量之活性物質和/或亞治療上有效劑量之活性物質(例如介於治療上有效劑量之 0 和 ≤ 0.75 之間的活性物質)的醫藥組成物。本發明之組成物可進一步包含載體或賦形劑(均為藥學上可接受的)。

[0100] 本 $A\beta$ 聚集調節劑或包含彼等之醫藥組成物

可根據本發明之投予計劃表用於治療眼部病症(包括青光眼)。於一實施例中，該調節劑和/或醫藥組成物(藥物)適於或經適當製備以用於本文所揭露之特定投予(例如間歇治療、維持醫療、一天投予一次、一天投予兩次或一天投予三次)。為此，該包裝和/或包裝說明書和/或患者資訊和/或劑型本身可能包含對應之資訊。

[0101] 本發明之活性成分(例如 $A\beta$ 聚集調節劑)或組成物可用於製造用於治療眼部病症(包括青光眼)之藥物，其中該藥物適於或經適當製備以用於本文所揭露之特定投予(例如間歇治療、維持醫療、一天投予一次、一天投予兩次或一天投予三次)。為此，該包裝說明書和/或患者資訊包含對應之資訊。

[0102] 根據本發明，該活性物質之劑型可為根據下文之固體、半固體或液體調合物。

[0103] 本發明之活性物質可在含有習知之非毒性藥學上可接受之載體的劑量單位調合物中經由口服、局部、腸胃道外或黏膜途徑(例如經頰、吸入或直腸)投予。於用於投予兒科對象之另一實施例中，該活性物質可被配製成經調味之液體(例如薄荷味)。該活性物質可以膠囊、片劑，等形式，或以半固體、或液體調合物之形式經口投予(見 A.R. Gennaro 之 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 20 版)。

[0104] 在以片劑或膠囊之形式口服方面，可將該活性物質與無毒性，藥學上可接受之賦形劑結合，該藥學上

可接受之賦形劑為，諸如結合劑(例如預膠化之玉米澱粉、聚乙烯吡咯啉酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇及其他還原和非還原糖、微晶型纖維素、硫酸鈣或磷酸氫二鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽、硬脂酸、硬脂醯富馬酸鈉、山萘酸甘油酯、硬脂酸鈣，等)；崩散劑(例如馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉)；或潤濕劑(例如月桂基硫酸鈉)、著色劑及調味劑、明膠、甜味劑、天然和合成膠(諸如阿拉伯膠、西黃蓍膠或藻酸鹽)、緩衝鹽、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟，等。

[0105] 該片劑可以濃縮之糖溶液塗覆，該濃縮之糖溶液可含有，例如阿拉伯膠、明膠、滑石、二氧化鈦，等。或者，片劑可以溶解在容易揮發之有機溶劑或有機溶劑之混合物中的聚合物塗覆。於特定實施例中，該活性物質係經配製成速釋 (IR) 或控釋 (MR) 之片劑。速釋固體劑型允許大部分或全部之活性成分在很短的一段時間內，諸如 60 分鐘或更短的時間內釋出，且使藥物被快速吸收成為可能。控釋之固體口服劑型允許該活性物質在延長之時間內持續釋出以在類似之延長的時間間隔內保持治療上有效之血漿水準和/或修改該活性物質之其他藥代動力學性能。

[0106] 在軟明膠膠囊之調合物方面，該活性物質可與，例如植物油或聚乙二醇混合。硬明膠膠囊可含有使用上述之用於片劑之賦形劑，例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、

甘露糖醇、澱粉(例如馬鈴薯澱粉、玉米澱粉或支鏈澱粉)、纖維素衍生物或明膠的活性物質顆粒。亦可將該藥物之液體或半固體填入硬明膠膠囊中。

[0107] 本發明之組成物亦可被引入微球或微膠囊(例如從聚乙醇酸/乳酸(PGLA)製造)中(見, 例如美國專利第 5,814,344 號; 5,100,669 及 4,849,222; PCT 刊物第 WO 95/11010 和 WO 93/07861 號)。生物相容性聚合物可用於達成控制釋出活性物質, 該相容性聚合物包括, 例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸之共聚物、聚 ϵ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

[0108] 亦可使用半固體或液體形式之活性物質的調合物。該物質可構成該調合物之 0.1 至 99 重量%, 更具體地說, 在用於注射之調合物方面為 0.5 至 20 重量%, 在適合用於口服之調合物方面為 0.2 至 50 重量%。

[0109] 於本發明之一種實施例中, 該活性物質係在控釋之調合物中投予。控釋劑量型提供用於改善患者之依從性之工具並經由降低不良藥物反應之發生率來確保有效和安全之醫療。與速釋劑量型相比較, 控釋劑量型可在投予後用來延長藥理學作用, 並在整個劑量間隔期間減少藥物之血漿濃度的變化, 從而排除或降低藥物血漿濃度之尖峰。

[0110] 控釋劑量型可包含以活性物質塗覆或含有活性物質的核心。然後, 以其中分散著活性物質之聚合物塗

覆該核心。該釋出改質聚合物逐漸崩解，隨著時間的推移釋出該活性物質。因此，當組成物暴露於水性環境(即，胃腸道)中時，該組成物之最外層有效地減緩且從而調節活性物質擴散通過塗覆層。活性物質之淨擴散率主要取決於胃液滲透該塗覆層或基質的能力並取決於該活性物質本身之溶解度。

[0111] 於本發明之另一實施例中，該活性物質被配製在口服之液體調合物中。用於口服之液體製劑可呈，例如溶液、糖漿、乳劑或懸浮液之形式，或者其可以用於在使用前以水或其他合適之載劑重構成之乾燥產品形式呈現。用於口服之製劑可經適當地配製以將該活性化合物控制或延遲釋出。

[0112] 在以液體形式口服方面，該活性物質可與無毒性，藥學上可接受之惰性載體(例如乙醇、甘油、水)、懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化之食用脂肪)、乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)、非水性載劑(例如杏仁油、油酯、乙醇或分餾之植物油)、防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯、或山梨酸)，等結合。亦可加入穩定劑，諸如抗氧化劑(BHA、BHT、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、檸檬酸)以穩定劑型。例如，溶液可含有約 0.2 重量%至約 20 重量%之活性物質，剩餘部分以糖和乙醇、水、甘油及丙二醇之混合物平衡。可選擇地，這類液體調合物可含有著色劑、調味劑、糖精和作為增稠劑之羧甲基纖維素或其他賦形劑。

[0113] 於另一實施例中，該活性物質之治療上有效劑量係在含有防腐劑、增甜劑、增溶劑及溶劑的口服溶液中投予。口服溶液可包含一或多種緩衝劑、調味劑或其他賦形劑。於另一實施例中，該活性物質之口服液體調合物中添加了薄荷或其他調味劑。

[0114] 在經由吸入投予方面，該活性物質可經由使用合適之推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適之氣體，以從加壓包或噴霧器中呈現之氣溶膠噴霧形式很方便地投遞。在經加壓之氣溶膠的情況中，該劑量單位可經由提供閥來測定，以投遞經計量之劑量。用於吸入器或吹入器之膠囊和藥筒(例如明膠之膠囊和藥筒) 可被配製成含有該化合物與合適之粉末基質(諸如乳糖或澱粉)的粉末混合物。

[0115] 用於經腸胃道外注射施用之溶液可在該活性物質之水溶性藥學上可接受之鹽的水溶液中製備，較佳地，其濃度為約 0.5 重量%至約 10 重量%。這些溶液亦可含有穩定劑和/或緩衝劑且可方便地在各種劑量單位安瓿中提供。

[0116] 本發明之調合物可經由腸胃道外投遞，即，藉由直接注射(例如經由大丸劑注射或連續輸注)，經由眼內、靜脈內(i.v.)、腦室內(i.c.v.)、皮下(s.c.)、腹膜內(i.p.)、肌肉內(i.m.)、皮下(s.d.)或皮內(i.d.)途徑投予。用於注射之調合物可添加防腐劑，以單位劑量型呈現在，例如安瓿中或多劑量容器中。或者，該活性成分可呈用於在

使用前以合適之載劑，例如無菌之無熱原水重構成的粉末形式。

[0117] 本發明亦提供藥物包或套組，其包含一或多個含有活性物質及，選擇性地，該調合物之多種成分的容器。於一特定之實施例中，該活性物質係以口服溶液之形式提供(例如 2 毫克/毫升)，該口服溶液係經由使用 2 茶匙容量的注射器(劑量 KORC®)投予。每一次口服注射器具再用於測量之影線記號，在注射器右側(尖端朝下)的線代表茶匙單位，而在左邊的線代表毫升單位。

[0118] 最佳之治療上有效劑量可經由實驗，考慮確切之投予模式、在何種物質中投予該藥物、投予針對之指徵、所涉及之對象(例如體重、健康、年齡、性別，等)及負責之醫生或獸醫的喜好和經驗來決定。

[0119] 用於直腸施用之劑量單位可呈溶液或懸浮液、或可製備成栓劑或保留灌腸劑的形式(其包含本發明物質與中性脂肪基質之混合物)、或明膠直腸膠囊(其包含活性物質與植物油或石蠟油之混合物)。

[0120] 本發明之組成物的毒性和療效可能藉由標準的製藥程序在實驗動物中測定，例如經由測定 LD₅₀(使 50%族群死亡的劑量)及 ED₅₀(能有效治療 50%族群的劑量)。治療和毒性作用之間的劑量比為治療指數，其可以 LD₅₀/ED₅₀ 之比例表示。顯示出大治療指數之組成物為較佳者。

[0121] 在人類之治療性治療中，本發明之活性物質

的合適有效劑量為約 0.01-10 毫克/公斤體重(經口投予)和 0.001-10 毫克/公斤體重(經胃腸道外投予)。

[0122] 治療期間可為短期，例如數週(例如 8-14 週)或長期，直到主治醫生認為不再需要進一步之投予。

[0123] 本發明之活性物質可以單一醫療之形式投予，或與另一經開立用來治療與 β -澱粉樣蛋白 ($A\beta$) 毒性相關的眼睛病況 (或更具體地說，青光眼) 的物質組合投予。

[0124] 本文中，應用在活性物質之術語“組合”係用來定義包含兩種活性物質之單一醫藥組成物(調合物)(例如包含如本文所述之活性物質及另一經開立用來治療與 β -澱粉樣蛋白 ($A\beta$) 毒性相關的眼睛病況或，更具體地說，青光眼的物質之醫藥組成物)，或欲共同投予之各包含一種活性物質的兩種分開之醫藥組成物(例如包含本發明之活性物質，或另一經開立用來治療與 β -澱粉樣蛋白 ($A\beta$) 毒性相關的眼睛病況(或，更具體地說，青光眼)的物質之醫藥組成物)。

[0125] 在本發明之含義中，術語“共同投予”係用於指在一種組成物中同時投予，或在不同組成物中同時或依序投予如本文所述之活性物質和第二活性物質(例如另一經開立用來治療與 β -澱粉樣蛋白 ($A\beta$) 毒性相關的眼睛病況 (或，更具體地說，青光眼) 的物質)。然而，在被認為是“共同”之依序投予方面，如本文所述之活性物質與該第二活性物質必須相隔一段時間分開投予，而該相隔

之時間仍能容許產生用於治療哺乳動物體內與 β -澱粉樣蛋白(A β)毒性相關之眼睛病況的有利效果。本發明包含這類“組合”投予策略，其中在這類組合醫療之所有特定日子期間，該 A β 聚集調節劑係以治療有效劑量投予、亞治療有效劑量投予或不投予。

[0126] 本發明之實驗物質可用於治療青光眼及與年齡有關之 RGC 功能障礙，因為 A β 之作用亦被建議用於後項病況。此外，以目前用於青光眼之降眼壓劑和建議之未來醫療，諸如抗氧化劑、鈣道阻斷劑、NO 合成酶抑制劑、神經營養素(neurotrophin)及抗細胞凋亡劑進行之組合治療可以預期看似合理之協同治療效果。

[0127] 本發明提供具有至少一種本文所述之特徵和/或優點的物質在本發明方法中之新穎、有價值且令人驚訝之應用和用途，以及彼等之新穎醫藥組成物。

[0128] 以本發明之物質治療活動物體，以抑制其中選定之病痛的進展或緩解該病痛的治療方法係如先前之陳述藉由任何正常接受之藥學途徑，採用至少一個能有效減輕欲緩解之特定病痛的選定劑量，再接續一段亞有效劑量或無劑量之期間。

[0129] 使用本發明之物質製造用於治療存活動物中選定之病痛或病況的進展或緩解該病痛或病況（尤其是諸如與 β -澱粉樣蛋白(A β)毒性相關之眼睛病況）之藥物係以慣常的方式進行，其包含將有效劑量之本發明化合物與藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載體混合的步驟，以

及本發明之治療方法、醫藥組成物和本發明化合物於製造藥物之用途。

[0130] 經由混合活性物質與合適之藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑或載體來製備之代表性醫藥組成物包括片劑、膠囊、注射用溶液、液體口服調合物、氣溶膠調合物、TDS 調合物及奈米顆粒調合物，藉由這些組成物可製造用於口服、注射或外用，及符合前述的藥物。

藥理學-摘要

[0131] 使用本發明之活性物質及彼等之醫藥組成物的方法之特徵在於獨特之有利和不可預知的性能使如本文所申請專利範圍之“整體內容”不明顯。因此，本發明之方法和醫藥組成物在標準之可接受的可靠之測試程序中顯現出下列有價值之性質和特徵：

藥理學實例 1

方法

[0132] 在青光眼之實驗模型中，澱粉樣前體蛋白 (APP) 之表現增加且可能與視網膜神經節細胞 (RGC) 中之凋亡有關 [McKinnon, S. J.; Lehman, D. M.; Kerrigan-Baumrind, L. A.; Merges, C. A.; Pease, M. E.; Kerrigan, D. F.; Ransom, N. L.; Tahzib, N. G.; Reitsamer, H. A.; Levkovitch-Verbin, H.; Quigley, H. A., and Zack, D. J. Caspase activation and amyloid

precursor protein cleavage in rat ocular hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Apr; 43(4):1077-87]。

此外，注射 $A\beta_{1-42}$ 會誘導 RGC 中細胞凋亡。干擾 APP- $A\beta$ 通路(諸如眼部施用抗體、抑制 β -分泌酶活性或抑制低聚合反應)可至少暫時防止青光眼中因眼壓增高而導致的 RGC 凋亡(Guo 等人，2007)。

實驗程序

[0133] 在雄性 Dark Aguti 大鼠模型中，青光眼係經由將高張生理鹽水注射入一隻眼睛的鞏膜靜脈中誘導眼壓增高(慢性高眼壓 -OHT)來產生，而另一隻眼睛係作為對照組[Morrison J.C., Moore C.G., Deppmeier L.M., Gold B.G., Meshul C.K., Johnson E.C. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. Exp Eye Res. 1997; 64(1): 85-96]。在治療組(每組 $N = 4-8$)中，在誘導青光眼時經由玻璃體內途徑注射各種劑量之本發明物質(在 5 微升體積中)，且在某些組中接著持續投予 7 天以查看這類延長之治療是否提高療效。在誘導慢性高眼壓症(OHT) 3 週和 6 週後藉由動態共焦掃描雷射眼底鏡及螢光素標記之 Annexin V 評估每隻動物中 RGC 凋亡的程度。在 3 和 6 週後殺死動物，將他們的眼睛摘除並固定在 4%多聚甲醛中一整夜。之後，分離出視網膜以評估與細胞凋亡相關之變化，例如：以 FITC Annexin V 套組(BD Biosciences 公司，美國 Franklin Lakes)將其可視化

[Cordeiro, M. F., Guo, L., Luong, V., Harding, G., Wang, W., Jones, H. E., Moss, S. E., Sillito, A. M., and Fitzke, F. W. 2004 Real-time imaging of single nerve cell apoptosis in retinal neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 13352-6 ; Kietselaer, B. L., Hofstra, L., Dumont, E. A., Reutelingsperger, C. P., and Heidendal, G. A. 2003 The role of labeled Annexin A5 in imaging of programmed cell death. From animal to clinical imaging. *Q J Nucl Med*, 47, 349-61]或 TUNEL(dUTP 缺口端標記法)[羅氏，原位細胞死亡偵測套組，經螢光標記] [Szydlowska K., Kaminska B., Baude A., Parsons C. G., Danysz W. 2007 Neuroprotective activity of selective mGlu1 and mGlu5 antagonists in vitro and in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 554, 18-29.]。在至少一個評估的時間點處，以本發明之實驗物質治療的動物中的 RGC 凋亡減少。

[0134] 於進一步之實驗中，大鼠接受全身治療(s.c.)並依上述重複進行實驗。本研究之目的係證明全身投予是否可在該眼睛中產生足夠高之濃度。因此，另外，在該眼睛之玻璃體腔中分析本發明物質之濃度。在以實驗物質進行全身治療之動物中，在至少一個評估的時間點處 RGC 凋亡減少，且偵測到在該眼睛之玻璃體腔中試驗物質之濃度明顯。

[0135] 除了在誘導青光眼前 24 小時施用(s.c.)該物質一次外，依上述重複該實驗。研究顯示在誘導青光眼之時

間點處，在該眼睛中之該施用物質的濃度可忽略不計。令人驚訝地，在這類治療後，當在某一時間點(例如 3 週後)評估時，RGC 之損失相對於對照組而言是減少的。

體外實驗 1

[0136] 另外，在體外證明實驗物質對 RGC 細胞之毒性的效果。以實驗物質(300、100、30、10、3、1、0.3 μ M)或載劑將 A β 預先聚集 1-7 天，然後將一部分此溶液添加入初級 RGC 培養中 48 小時，以產生 A β =1 μ M 之最終濃度。在此培育期間，細胞被保持在 37 $^{\circ}$ C、95%濕度及 5%CO₂ 培養箱中。之後，使用 FITC Annexin V 套組(BD Biosciences 公司，美國 Franklin Lakes)及選擇性地，碘化丙啶證明細胞凋亡/壞死[Szydlowska，等，2007]。

體外實驗 2

[0137] 或者，可使用藉由如下述之穿孔膜片鉗技術記錄之 RGC 膜電位在體外證明實驗物質對於對視網膜神經節細胞(RGC)之毒性的影響。此技術提供長時間監測細胞膜電位的機會，因為該細胞質透析被膜中由抗生素形成之穿孔減少。由此，該膜僅可讓小陽離子滲透。

[0138] A β 係從來自 Bachem (編碼 H-1368 批號 1030255) 之凍乾 A β 1-42 製得，該凍乾之 A β 1-42 係以 1 毫克/毫升之濃度溶解在 HFIP (Sigma Aldrich 公司) 中。在實驗中，A β 濃度通常設定為 50nM。A β 係在 36 $^{\circ}$ C

溫育 90 分鐘後使用，且在任何情況下係從在生理槽溶液中稀釋那一刻起的 2 小時內使用。

[0139] RGCs 係從新生(P5-P6)小鼠視網膜分離出。使用由 Miltenyi Biotec 套組所提供之標準化程序化來分離 RGCs。在 4 天培養期結束時，經由出現一個代表軸突之長突起來鑑定培養中之 RGCs。

[0140] 在膜片鉗記錄之前，以外記錄溶液(140mM 氯化鈉、2.5 氯化鉀、1.8 氯化鈣、0.5 氯化鎂、10 葡萄糖、10 Hepes, pH 7.4)取代浸泡該細胞之培養介質。使用在細胞內溶液(140mM 氯化鉀、10 氯化鈉、2 氯化鎂、0.1 氯化鈣、10 葡萄糖、10 Hepes, pH 6.9)中稀釋，最終濃度為 5 微克/毫升之抗生素短桿菌肽(Sigma Aldrich 公司)進行膜片鉗實驗。使用該溶液填充膜片移液管，以在“穿孔之膜片鉗程序”期間在膜中開孔。在該短桿菌肽之濃度下，約 5-10 分鐘後，電進入該細胞。

[0141] 首先，測量在對照條件中之 RGCs 靜息電位。將訂製之 U 型管灌注裝置朝向觀察中之細胞且在少於 1 秒內取得完整之針對該灌注視網膜神經節細胞之溶液的改變。

[0142] 依上述評估下列化合物（例如(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸、(R)-2-胺基-N-1 (1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺及 (R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸、D-Trp-Aib (SEQ ID NO.30)) 對經 β 澱粉樣蛋

白刺激之視網膜神經節細胞的作用。第 1 圖中說明 D-Trp-Aib 之保護效果的實例。A β 1-42 50nM (在 36°C 下預培育 90 分鐘) 將經分離出之視網膜神經節細胞 (RGC) 去極化-箭頭顯示出施用 A β 1-42 之時間點-第 1A 圖。經過不同之時間 (在 2 和 10 分鐘之間) 後, 細胞靜息電位朝向較正電位移動。在該第 1B 圖中, 很明顯地, A β 1-42 之 A β 1-42 去極化效果係藉由與 1 μ M D-Trp-Aib 共同培育 (90 分鐘, 在 36°C) 來預防。第 1 C 圖說明在控制條件下、在 50nM A β 及兩種不同濃度之 D-Trp-Aib 中的 RGCs 之平均靜息電位。在控制條件 (-59.4 $\pm$ 2.8mV) 與 A β 刺激 (35.6 $\pm$ 1.8mV) 之間的差異非常明顯 (n=5, p =0.01)。施用 A β 與 A β 加 0.5 μ M D-Trp-Aib (-39.3 $\pm$ 1.8mV) 之間並未發現明顯差異。然而, 以 A β 50nM 加 1 μ M D-Trp-Aib (-48.9 $\pm$ 2.4mV) 刺激時, RGCs 之平均靜息膜電位與對照組 (n=5, p =0.05)、單純之 A β 刺激 (n=5, p =0.05) 及 A β 加 0.5 μ M D-Trp-Aib (n=5, p =0.05) 具有統計學差異。這些結果證明, D-Trp-Aib 可防止 A β 1-42 毒性。

[0143] 這些數據強力表明本發明之實驗物質可用於治療青光眼和與年齡有關之 RGC 功能障礙, 因為 A β 亦被建議涉及後項病況 [Guo 等人, 2007]。此外, 從目前用於青光眼之降眼壓劑和建議之未來醫療 (諸如抗氧化劑、鈣道阻斷劑、NO 合成酶抑制劑、神經營養素及抗細胞凋亡劑) 進行之組合治療可以預期看似合理之協同治療效

果 [Hartwick A. T. 2001. Beyond intraocular pressure: neuroprotective strategies for future glaucoma therapy. Optom Vis Sci 78, 85-94.]。

藥理學實例 2

實驗程序

製造合成之大體積聚集體的方法

[0144] 將 A β 1-42(訂單編號 62-0-80, 批次 Y11042T1, 美國肽公司, 美國加州, Sunnyvale 94086)懸浮在密閉之 Eppendorf 小瓶中之 100% HFIP(Sigma Aldrich 公司)中使濃度為約 1 毫克/毫升(2 毫克溶解在 2 毫升 HFIP 中)並在 37°C 下搖動 1.5 小時。令其冷卻至室溫, 然後將該溶液分成等分試樣, 使用 Speedvac, 藉由蒸發約 30 分鐘來除去 HFIP。乾燥時, 將 A β 1-42 儲存於 -20°C。借助超音波水浴, 加入/不加入 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)(即, 比例為 10:1 時則為 100 mM D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)對 10mM A β 1-42)將 A β 1-42 溶解在無水 DMSO(Sigma Aldrich 公司)中使濃度成為在 PBS 中之所需濃度的 100 倍(即, 所需濃度 100 μ M 時則配製成 10mM)。然後, 將此溶液立即在 PBS 中稀釋成最終濃度為在 1%DMSO 中之 100 μ M A β 。令這些溶液在室溫下聚集不同的時間(例如 1 小時、1 天、1 週)後再使用。

[0145] 在 PBS 中聚集後, 將溶液在 PBS 中連續稀釋 10 倍, 然後以 A β 1-42 “再填充”, 以去除 D-Trp-Aib(

SEQ ID NO.30)，但保持總 $A\beta$ 1-42 濃度。重複此 $A\beta$ 1-42 種子轉移步驟至少 4 次，使 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30) 之最終殘留濃度低於起始濃度之 10,000 倍(例如 $1\mu\text{M}$ 降低至 0.1nM)。

[0146] 在單獨之 $A\beta$ 1-42 的情況中，所產生之溶液主要含有毒性低聚物種/種子，但在以 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)處理之溶液的情況下亦有無毒/解毒之 $A\beta$ 1-42 種子。使用經清洗且表面上不含 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)之無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體，以其原本之形式或進一步稀釋後作為體外或動物實驗中之活性劑。

[0147] 使用本文所揭露之任何其他 $A\beta$ 聚集調節劑，同樣應用該程序以取得大體積之聚集體，例如使用(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸、(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺及(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸。

從產製細胞之條件介質製造大體積聚集體之方法

[0148] 將 $A\beta$ 產製細胞之條件介質與合適濃度之各種 $A\beta$ 聚集調節劑(即，D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)、(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸、(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺及(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，等)一起培育。將 $A\beta$ 蛋白與各別之 A

β 聚集調節劑一起培育數小時後形成如上述之無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體。藉由差超速離心/清洗(或其他合適之技術，諸如連續稀釋)分離這些無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體，直到所有可移除之 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)(或其他 $A\beta$ 聚集調節劑)均被沖洗掉。使用經清洗且表面上不含 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)之無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體，以其原本之形式或進一步稀釋後作為體外或動物實驗中之活性劑。

確認不含 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)之無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體之保護效果的方法

[0149] 從經乙醚麻醉且斷頭之成年(2 個月)小鼠取得橫向海馬迴切片(350 微米厚)。迅速移出大腦並使用組織震動切片機在冰冷之林格氏液中製備切片。將所有切片放置在維持室中至少 60 分鐘，然後轉移到用於細胞外或全細胞記錄之澆注室。溶液通過該維持室之流速為 1.5 毫升/分鐘。該溶液之組成為 124mM 氯化鈉、3 mM KCl、26 mM 碳酸氫鈉、2 mM 氯化鈣、1 mM 硫酸鎂、10 mM D-葡萄糖及 1.25 mM 磷酸二氫鈉，以 95% O_2 -5% CO_2 混合物鼓泡且其最終 pH 為 7.3。所有實驗均在室溫下進行。

[0150] 使用填充灌注液之玻璃移液管(1-2MW)從海馬迴之 CA1 區的樹突狀區取得場域興奮性突觸後電位(fEPSPs)的細胞外記錄。將記錄放大、過濾(3 kHz)及數位化(9 kHz)。將放大之 fEPSPs 及 NMDA-EPSPs 過濾

(3 kHz)、數位化(15 kHz)，並使用“LTP-程式”軟體在線上測量和繪圖。在峰值振幅之 20 至 80%之間測量 fEPSP 之斜率。相關於強直刺激前之 30 分鐘控制期將 fEPSPs 斜率正常化。

[0151] 在長期增效(LTP)誘導方面，將高頻刺激調節脈衝(100Hz；4-5 V)施用在謝弗(Schaffer)側枝-聯合通路。在施用強直刺激前進行穩定的基線記錄至少 30 分鐘。依“Method of producing synthetic bulky aggregates”中之描述，加入或不加入 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)來製備 A β 1-42 並在誘導 LTP 前 90 分鐘將其加入槽液中(使最終之 A β 1-42 濃度為 50-100nM)。

[0152] 如第 2 圖中所示。在控制條件下，強直刺激造成強 LTP。與在不含 D-Trp-Aib 的連續稀釋條件下聚集之 A β 1-42 50nM 一起預先培育會造成強烈抑制 LTP。在“接種” D-Trp-Aib 連續稀釋條件(D-Trp-Aib 之起始濃度 = 0.1 μ M，D-Trp-Aib 之最終濃度 = 0.1nM)後聚集之 A β 1-42 50nM 會造成對 LTP 之抑制顯著減少(非成對雙尾學生 t 檢定，p = 0.0184)。

[0153] 這些結果證明 A β 1-42 對 fEPSP 之毒性作用及從投予合成之大體積聚集體產生之對應的保護作用。

以大體積聚集體治療

[0154] 在如上述之雄性 Dark Aguti 大鼠青光眼模型中，可經由玻璃體內注射施用如上述之無毒性大體積聚集

體，諸如不含 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)之無毒大體積 $A\beta$ 聚集體，以提供持久之減少 RGC 凋亡的有利效果。

藥理學實例 3

[0155] 使用藥理學實例 1 指出之青光眼大鼠模型(莫里森(Morrison)模型)，經由將高張生理鹽水施用在眼睛鞏膜靜脈內來誘導青光眼。這造成眼內壓長期增加，因此而導致與 $A\beta$ -相關之視網膜神經節細胞的神經退化。將經清洗且表面上不含 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)之無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體(依上述製備)經眼內途徑注射入大鼠的眼睛，從而顯著減少視網膜神經節細胞之由 $A\beta$ 誘導的細胞凋亡。

[0156] 進一步之動物實驗證明在 3 天至 4 週(甚至更久)之期間內間歇施用 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)或其他 $A\beta$ 聚集調節劑在防止 $A\beta$ 毒性上具有與每天施藥數次之繁重的連續治療相同的療效。

藥理學實例 4

[0157] 於另一以青光眼大鼠進行之動物研究中(依上述之程序，莫里森模型)，於誘導青光眼前施用 D-Trp-Aib (SEQ ID NO.30) (單次皮下注射) 3 天。雖然在誘導青光眼之時點動物體內已無法再檢測出 D-Trp-Aib (SEQ ID NO.30) (在大鼠中之半衰期為 1-2 小時)，其對視網膜神經節細胞提供強力之神經保護作用。此令人意外之發現的解

釋為以 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)進行之預治療導致形成由 D-Trp-Aib(SEQ ID NO.30)及遍佈各處之低濃度的生理上 $A\beta$ 所組成的無毒性 $A\beta$ 大體積聚集體(可能為極小之無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體)。這些無毒性大體積 $A\beta$ 聚集體在誘導青光眼後作用隔離有毒之 $A\beta$ ，即使是釋出高濃度之 $A\beta$ 。

[0158] $A\beta$ 調節劑之功能在不同的施用途徑中，包括口服、皮下、腹膜內、靜脈內、肌肉內(包括藥庫)、結膜下、局部(諸如眼藥水、凝膠、植入物、經修改之隱形眼鏡，等)及其他藥學調合物中是一致的。

[0159] 根據上述用於與 $A\beta$ 相關之神經退化性疾病的原型模型之正面結果可歸結出該新穎之神經保護機制對其他與 $A\beta$ 相關之疾病同樣有效，尤其是在眼睛之黃斑變性(AMD)中。

結論

[0160] 總而言之，由上述可知，顯然地，本發明提供物質及彼等之新穎的醫藥組成物在本發明方法中之新穎、有價值且令人驚訝的應用及用途，其全部具有前述更具體列舉之特徵和優點。

[0161] 如同報告之測試所證明者，所述之用於使用本發明之活性物質及彼等之組成物的方法的高度活性為效用之指示。然而，在人體中進行之臨床評估尚未完成。可以清楚了解的是，在本發明範圍內之用於人類的任何物質

或組成物的銷售及交易當然要事先獲得負責及授權通過對這類問題之裁決的政府機構(諸如美國聯邦食品和藥物管理局)核准。

[0162] 如本文所述之用於抑制本文中所選定之疾病的進展或減輕該疾病之治療存活動物的方法係如前文所陳述般藉由任何正常接受的藥學途徑，採用所選定之能有效地減輕需要被減輕之特殊疾病的劑量和投予方案。

[0163] 使用本發明之大體積聚集體來製造用於治療存活動物之藥物，以抑制本文中所選定之疾病或病況(尤其是諸如與 β -澱粉樣蛋白($A\beta$)毒性相關之眼睛病況的疾病或病況)的進展或減輕該疾病或病況係以本發明之間歇方式進行，其包含選擇性地將有效劑量之本發明化合物與藥學上可接受的稀釋劑、賦形劑或載體混合之步驟，以及治療方法、醫藥組成物和本發明化合物於製造藥物之用途。

[0164] 經由選擇性地將活性物質與合適之藥學上可接受的稀釋劑、賦形劑或載體混合所製備之代表性醫藥組成物包括片劑、膠囊劑、注射用溶液、液體口服調合物、氣溶膠調合物、TDS 調合物及奈米顆粒調合物，從而製造亦符合前述之用於口服、注射或局部使用的藥物。

[0165] 本發明不侷限於本文所述之特定實施例的範圍內。事實上，除了本文所述者外，熟習本技藝之人士從前文之描述將可清楚明白本發明之各種修改。

[0166] 本文中引用之所有專利、申請案、刊物、試

驗方法、文獻和其他材料以引用方式被併入本文中。

序列表

<110> RUSS, et al.
 <120> 以 β 澱粉樣聚集調節劑進行間隔治療來預防及治療 β 澱粉樣毒性
 <130> MERZ 177 SEQ PRO
 <160> 33
 <170> PatentIn 3.1 版

<210> 1
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽

<220>
 <221> misc_特性
 <222> (1)..(3)
 <223> 立體異構物 D

<400> 1
 Phe Phe Pro
 1

<210> 2
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽

<220>
 <221> misc_特性
 <222> (1)..(1)
 <223> α -胺基異丁酸 (Aib)

<220>
 <221> misc_特性
 <222> (2)..(3)
 <223> 立體異構物 D

<220>
 <221> misc_特性
 <222> (4)..(4)
 <223> α -胺基異丁酸 (Aib)

<400> 2
 Xaa Phe Asn Xaa
 1

<210> 3
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽

<220>
 <221> misc_特性

201412325

<222> (1)..(3)
<223> 立體異構物 D

<400> 3

Phe Asn Pro
1

<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(1)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<220>
<221> misc_特性
<222> (4)..(4)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<400> 4

Xaa Asn Phe Xaa
1

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 5

Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 6
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 6

Tyr Tyr
1

<210> 7
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(3)
<223> 立體異構物 D

<400> 7

201412325

Phe Phe Pro
1

<210> 8
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(1)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<220>
<221> misc_特性
<222> (2)..(3)
<223> 立體異構物 D

<220>
<221> misc_特性
<222> (4)..(4)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<400> 8

Xaa Phe Asn Xaa
1

<210> 9
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(1)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<220>
<221> misc_特性
<222> (4)..(4)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<400> 9

Xaa Asn Phe Xaa
1

<210> 10
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 10

Tyr Tyr
1

<210> 11
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_特性

<222> (2)..(2)

<223> 醯胺化胺基酸

<400> 11

Tyr Tyr

1

<210> 12

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(1)

<223> α -胺基異丁酸 (Aib)

<400> 12

Xaa Phe Phe

1

<210> 13

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_特性

<222> (3)..(3)

<223> α -胺基異丁酸 (Aib)

<400> 13

Asn Tyr Xaa

1

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 14

Asn Tyr Pro

1

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(1)

<223> β -胺基異丁酸

<220>
<221> misc_特性
<222> (2)..(4)
<223> 立體異構物 D

<400> 15

Xaa Pro Tyr Asn
1

<210> 16
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(1)
<223> 立體異構物 D

<220>
<221> misc_特性
<222> (2)..(2)
<223> α -胺基異丁酸 (Aib)

<400> 16

Tyr Xaa
1

<210> 17
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(2)
<223> 立體異構物 D

<400> 17

Pro Tyr
1

<210> 18
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(2)
<223> 立體異構物 D

<400> 18

Tyr Pro
1

<210> 19
<211> 4

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 19

Asn Tyr Tyr Pro
1

<210> 20
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (3)..(3)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<400> 20

Tyr Tyr Xaa
1

<210> 21
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(1)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<400> 21

Xaa Tyr Tyr
1

<210> 22
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(1)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<220>
<221> misc_特性
<222> (4)..(4)
<223> α -氨基異丁酸 (Aib)

<400> 22

Xaa Tyr Tyr Xaa
1

<210> 23



201412325

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(1)
<223> 立體異構物 D

<220>
<221> misc_特性
<222> (4)..(4)
<223> 立體異構物 D

<400> 23

Asn Tyr Tyr Pro
1

<210> 24
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 24

Pro Tyr Tyr
1

<210> 25
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 25

Tyr Tyr Pro
1

<210> 26
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 26

Pro Tyr Tyr Pro
1

<210> 27
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(2)

201412325

<223> 立體異構物 D

<400> 27

Tyr Tyr
1

<210> 28

<211> 2

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(1)

<223> 立體異構物 D

<220>

<221> misc_特性

<222> (2)..(2)

<223> α -胺基異丁酸 (Aib)

<400> 28

Pro Xaa
1

<210> 29

<211> 2

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(2)

<223> 立體異構物 D

<400> 29

Phe Pro
1

<210> 30

<211> 2

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(1)

<223> 立體異構物 D

<220>

<221> misc_特性

<222> (2)..(2)

<223> α -胺基異丁酸 (Aib)

<400> 30

Trp Xaa
1

201412325

<210> 31
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(2)
<223> 立體異構物 D

<400> 31

Trp Pro
1

<210> 32
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(1)
<223> 立體異構物 D

<400> 32

Phe Pro
1

<210> 33
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_特性
<222> (2)..(2)
<223> 立體異構物 D

<400> 33

Pro Phe
1

申請專利範圍

1. 一種包含胺基酸序列 X-Y 或 Y-X 之肽，其中 X 為芳香族胺基酸且 Y 為甘胺酸以外之其他胺基酸，該肽係用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白 ($A\beta$) 毒性相關之眼睛病況 (optical condition)，該肽係以至少一治療上有效之劑量在至少一 (1) 天的第一期內每天投予，接著為至少一 (1) 週的第二期，在此第二期中，

a) 不投予該肽，或

b) 以多於該治療上有效劑量之 0% 且至多為 75% 的劑量投予該肽，

之後可重複該投予方法。

2. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中在該第二期之期間內該肽之投予劑量為該治療上有效劑量之 20-75%。

3. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中在該第二期之期間內該肽之投予劑量為該治療上有效劑量之 25-50%。

4. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中在該第二期之期間內不投予該肽，之後在另一第一投予期中投予該對象治療上有效劑量之該肽。

5. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中在該第二期之後為另一第一投予期以投予該對象治療上有效劑量之該肽。

6. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中在該第一期之期間內係持續投予該治療上有效劑量之該肽至少一週。

7. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中在該第一期之期間內係持續投予該治療上有效劑量之該肽最多一個月。

8. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該第二期為至少一(1)個月，或至少 2 個月。

9. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該第二期為最多 3 個月，或最多 6 個月，或最多 1 年。

10. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該第二期為三(3)至六(6)個月。

11. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該肽係選自 D-Trp-Aib (SEQ ID NO. 30)、Tyr-Tyr (SEQ ID NO. 6)、Tyr-Tyr-NH₂ (SEQ ID NO. 11)、D-Tyr-Aib (SEQ ID NO. 16)、D-Pro-D-Tyr (SEQ ID NO. 17)、D-Tyr-D-Pro (SEQ ID NO. 18)、D-Tyr-D-Tyr (SEQ ID NO. 27)、D-Pro-Aib (SEQ ID NO. 28)、D-Phe-D-Pro (SEQ ID NO. 29)、D-Trp-D-Pro (SEQ ID NO. 31)、D-Phe-Pro (SEQ ID NO. 32) 及 Pro-D-Phe (SEQ ID NO. 33)。

12. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該肽係呈藥學上可接受之鹽的形式。

13. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以數個單一劑量之形式在一(1)或更多天組成的一段時間內投予。

14. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以選自遞加 (up titration) 及遞減 (down titration) 之不同劑量強度投予。

15. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以速釋調合物投予。

16. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該肽或其藥學上可接受之鹽係以控釋調合物投予。

17. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該至少一種被預防和/或治療之眼睛病況係選自以下群組：原發性閉角型青光眼、繼發性開角型青光眼、寬角型青光眼、由類固醇引起之青光眼、創傷性青光眼、色素分散症候群、假性剝脫症候群(pseudo exfoliation syndrome)、繼發性閉角型青光眼、新血管增生性青光眼、葡萄膜炎(uveitis)和青光眼、老年性黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、退化性視神經病變及特點為視力(vision)逐漸喪失，最終導致失明的眼病理。

18. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中該肽在第一和/或第二期中係與治療上有效劑量之至少一種可有效治療或預防至少一種眼睛病況的額外藥劑組合投予。

19. 如申請專利範圍第 18 項之肽，其中該至少一種額外藥劑為經投予以治療眼疾之藥物且包含至少一種選自以下群組之作用劑：抗青光眼藥物、抗生素、消炎藥、類固醇、抗過敏藥物及人工淚液。

20. 如申請專利範圍第 18 項之肽，其中該至少一種額外藥劑係選自：乙醯唑胺(acetazolamide)、雙氯非那胺(diclofenamide)、卡替洛爾(cartolol)、噻嗎洛爾(timolol)、美替洛爾(metipranolol)、倍他洛爾(betaxolol)、吲哚洛

爾 (pindolol)、左布諾洛爾 (levobunolol)、溴莫尼定 (brimonidine)、可樂定 (clonidine)、毛果芸香鹼 (pilocarpine)、胺甲醯膽鹼 (carbachol)、地匹福林 (dipivefrine)、阿可樂寧 (apraclonidine)、派立明 (brinzolamide)、多佐胺 (dorzolamidine)、比馬前列素 (bimatoprost)、速爲坦 (travaprost)、拉坦前列素 (latanoprost)、金黴素 (chlortetracycline)、環丙沙星 (ciprofloxacin)、氧氟沙星 (ofloxacin)、夫西地酸 (fusidinic acid)、慶大黴素 (gentamicin)、卡那黴素 (kanamycin)、左氧氟沙星 (levofloxacin)、洛美沙星 (lomefloxacin)、土黴素 (oxytetracycline)、那他黴素 (natamycin)、疊氮氯黴素 (azidamfenicol)、氯黴素 (chloramphenicol)、妥布黴素 (tobramycin)、紅黴素 (erythromycin)、多黏菌素-B (polymyxin-B)、無環鳥苷 (aciclovir)、氟尿苷 (trifluridine)、倍他米松 (betamethasone)、地塞米松 (dexamethasone)、氟米龍 (fluorometholone)、氫化可的松 (hydrocortisone)、潑尼松龍 (prednisolone)、利美索龍 (rimexolone)、色甘酸鹽 (cromoglicate)、氮卓斯汀 (azelastine)、洛度沙胺 (lodoxamide)、依美斯汀 (emedastine)、奈多羅米 (nedocromil)、左卡巴斯汀 (levocabastine)、奧洛他定 (olopatadine)、酮替芬 (ketotifen)、羥丙甲纖維素 (hypromellose)、卡波姆 (carbomer)、透明質酸鹽 (hyaluronate)、羧甲基纖維素 (carmellose)、羥丙甲纖維素

(hypromellose)、聚維酮(povidone)、羥乙纖維素(hydetellose)、聚乙烯醇(polivinylalcohol)、右泛醇(dexpanthenol)、四氫唑林(tetryzoline)、曲克蘆丁(troxerutine)、曲馬唑啉(tramazoline)、萘甲唑啉(naphazoline)、賽洛唑啉(xylometazoline)、苯腎上腺素(phenylephrine)及安他唑啉(antazoline)。

21. 一種選自以下群組之用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白($A\beta$)毒性相關之眼睛病況的物質和/或彼等之組合物：(-)-表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、D-pep (QSHYRHISPAQV)、IAPP-GI、甘露糖、蔗糖、棉籽糖、白藜蘆醇、根皮素、柚皮素、芹菜素、槲皮素、台灣杉黃酮(TF)、2',8"-聯芹菜素、穗花杉雙黃酮(amentoflavone)及巴西人蔘黃酮(sumafavone)，該物質和/或彼等之組合係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該物質，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該物質，

之後可重複該投予方法。

22. 一種用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白($A\beta$)毒性相關之眼睛病況的物質，該物質係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二

期中，

a)不投予該物質，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該物質，

之後可重複該投予方法；

其中該物質係選自以下群組：

(R)-(2-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯)，

(2-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙醯胺基)-2-甲基丙酸甲酯)，

(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙醯胺基)環戊烷羧酸甲酯)，

(R)-1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環戊烷羧酸，

(R)-(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環丙烷羧酸)，

(1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環丙烷羧酸乙酯)，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環己烷羧酸，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)環己烷羧酸乙酯，

1-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯基)-2-甲基吡咯啉-2-羧酸甲酯，

(R)-3-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)氧雜環丁

烷-3-羧酸，

(R)-3-(2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙醯胺基)氧雜環丁烷-3-羧醯胺，

(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺，

(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸)。

23. 一種用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 β -澱粉樣蛋白(A β)毒性相關之眼睛病況的物質，該物質係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該物質，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該物質，

之後可重複該投予方法；

其中該物質係選自以下群組：

N-((R)-2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-丙基)-2,2-二甲基-丙醯胺酸，

(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，

(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸醯胺，

(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-

烯酸-甲基醯胺，

(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，

(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸，

(R)-5-胺基-4-羥基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己酸，

(R,E)-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-5-(N-甲基乙醯胺)己-3-烯酸，

(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-醯胺，

(E)-(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，

(E)-(S)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-醯胺，

(E)-(S)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸-甲基醯胺，

(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸-甲基醯胺，

(R)-5-乙醯胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-側氧基-己酸。

24. 一種用於預防和/或治療有此需要之對象至少一種與 A β 毒性相關之眼睛病況的大體積無毒性 β -澱粉樣蛋白(A β)蛋白質聚集體。

25. 如申請專利範圍第 24 項之聚集體，其中該聚集體係藉由間隔醫療誘導及維持，該間隔醫療係經由投予該對象 A β 聚集調節劑來進行，其中該 A β 聚集調節劑係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該 A β 聚集調節劑，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該 A β 聚集調節劑，

之後可重複該投予方法。

26. 如申請專利範圍第 24 項之聚集體，其中該聚集體係經由投予該對象選自以下群組之 A β 聚集調節劑來誘導及/或維持：D-Trp-Aib (SEQ ID NO. 30)、(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸、(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺及(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，

該 A β 聚集調節劑係以至少一治療上有效之劑量在至少一(1)天的第一期內每天投予，接著為至少一(1)週的第二期，在此第二期中，

a)不投予該 A β 聚集調節劑，或

b)以多於該治療上有效劑量之 0%且至多為 75%的劑量投予該 A β 聚集調節劑，

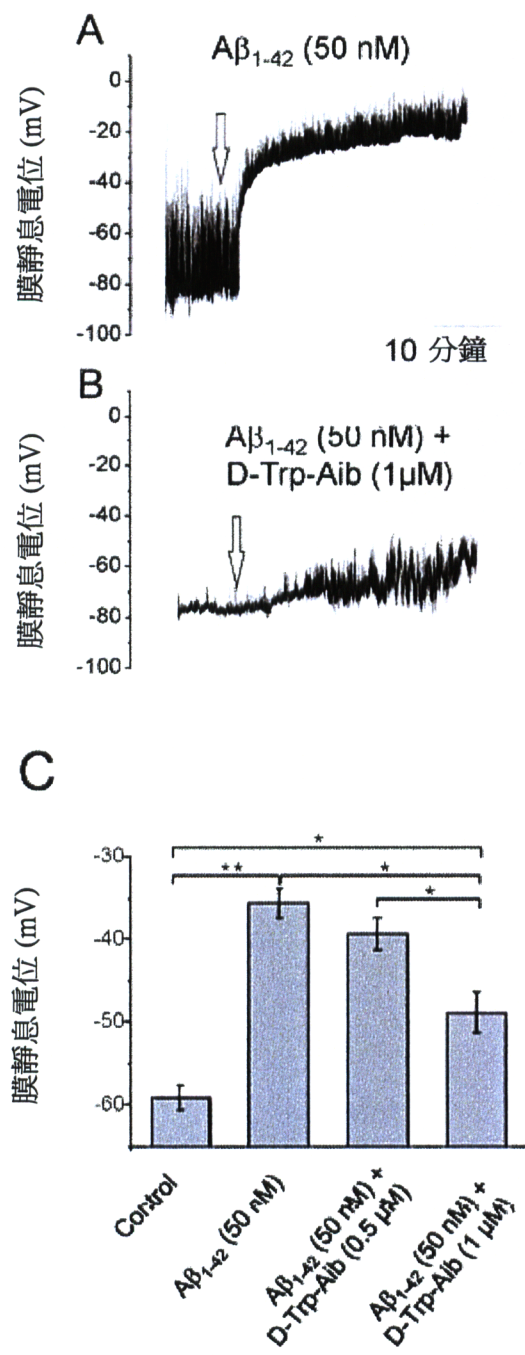
之後可重複該投予方法。

27. 如申請專利範圍第 24 項之聚集體，其中該聚集

體系在 $A\beta$ 產製細胞之條件介質中被誘導出或來自合成之 $A\beta$ ，其中一種選自以下群組之 $A\beta$ 聚集調節劑已在足以誘導聚集成大體積無毒性聚集體的條件下被添加在該 $A\beta$ 產製細胞之條件介質中或添加在該合成之 $A\beta$ 中：D-Trp-Aib (SEQ ID NO. 30)、(E)-(R)-5-胺基-6-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸、(R)-2-胺基-N-1(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-3-(1-H-吡啶-3-基)丙醯胺及(R)-3-((2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-己-3-烯酸，然後將這類聚集體分離出並清洗。

圖式

第 1 圖



第 2 圖

