

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☐無主張優先權

美國 1997 年 5 月 5 日 60/045,635 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明()
1

本發明的範圍

本發明與以類固醇抗發炎藥物 (N S A I D s) 來治療犬隻疼痛與炎症有關，特別是這種藥物的胃腸道副作用的發生率較低，而這種副作用對犬類是一個較顯著、較嚴重的問題。

本發明的背景

本領域中之內行人士 (例如獸醫) 都知道：犬科物種 (即：狗類) 特別是較老的狗很容易產生慢性發炎，如：退化性關節疾病。因為有很多的狗是做為寵物，或者是做為功能犬 (如：看守犬和導盲犬)，所以製藥界一直在找能夠延緩或完全終止在犬隻中之此類發炎疾病的發展，或者至少能夠阻止發炎症狀，如：疼痛和水腫。製藥人員一直對非類固醇抗炎症藥物 (N S A I D s) 做研究，希望能發展出用於人類和犬隻的抗發炎、此痛劑。研究者對這類抗炎藥物有很廣、很新的研究，在這數十年的期間也發現並發展出可用於人類的改良製劑。

然而，能用於犬隻的 N S A I D s 有較多的限制，如：只有二種此類 N S A I D s 為食品藥物管理局、獸類藥物委員物 (F A D / C V M) 所核准，即：

A R Q U E L ®、甲氨滅酸及 R I M A D Y L ®、卡伯分。因此：對於將 N S A I D s 用於犬隻中的安全和效力問題，獸醫界在這方面的知識和經驗較少。在獸類藥品中，N S A I D s 最常用來治療退化性關節疾病 (D J D) 這

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(2)

種疾病通常是由多種疾病發展而來的結果，如：臀部結構不良和骨軟炎及關節傷害。另外，除了治療慢性疼痛和炎症外，NSAIDs對治療犬隻開刀後的急性疼痛及與骨關節炎有關的臨床症狀都同樣有效。

在對於犬科物種之NSAID治療有大量需求但又缺乏用於此目的之被核准的NSAIDs的情形下，造成被迫使用核准用於人體但未被批准用於犬隻的藥物，由於缺乏適合劑量的數據，有時被造成了很糟的結果。獸醫界的文獻中有很多關於批准用於人類的NSAIDs，如：消炎痛（Indomethacin）、萘普生（Naproxen）、阿斯匹靈、布洛芬（Ibuprofen）和布他酮（Phenylbutazone）。這些藥當用於犬隻時常之會引起胃腸道出血、穿孔以及腹膜炎，雖然在人類病患身上也會發生這些副作用，但犬隻常因缺乏適合劑量的資料而給予過高的劑量。因為遺傳上，犬科物種特別容易產生這種胃腸道副作用，也因此特別需要安全又有效的NSAIDs來治療犬隻的疼痛和炎症。

在尋找治療犬科物種之安全又有效的製劑時，除了要考慮到胃腸道反應的副作用外，其它如腎臟和肝臟毒性無副作用也要注意。然而，其中最嚴重的副作用還是胃腸道的反應，如：一次或多次的潰瘍，包括：食道、胃、十二指腸或小腸和大腸的穿孔和出血。這些副作用通常可以慢慢消退，但是也可能很嚴重，有時甚至有生命危險。因此，在犬隻中使用NSAIDs的治療指數可能低到必須避免這種治療。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明(3)

“治療指數”通常的定義為一種藥物的 LD_{50} 對 ED_{50} 的比例，這個指數可以做為用來決定一種藥物是否達到某種治療效果的好選擇。但是，此處“治療指數”一詞與獸類健康領域所使用的定義較為一致，也就是動物所能接受的最高劑量與產生效用的最低劑量的比例。本發明中動物一詞所指的是犬類。特定犬科物種所能接受的最高劑量可以經由不同的分析和技術來決定。例如：腸胃出血可以經由一般用來測定糞便中隱藏的血的分析方法來決定。在研究中將實驗用的動物安樂死後，解剖也能提供有價值的資料。

直到目前為止，我們都知道可選擇的 $NSAIDs$ ，尤其是用來治療犬科物種的，都擁有較低的治療指數。獸醫界一直希望治療指數能夠不要這麼低，以致於被迫放棄將這些藥物用於犬隻身上。因此，本發明一個重要的因素是意外發現了一種抗炎成分，當使用它來治療犬隻的發炎和疼痛時可以得到很高的治療指數。本發明的該抗炎組成物有一個令人意外的與其它 $NSAIDs$ 都不相同的獨特性質。

最近幾年累積了不少有關 $NSAIDs$ 達成其抗炎治療效果及造成胃腸道副作用機轉的知識。雖然大部分 $NSAIDs$ 機轉的知識都是跟人類有關，但有很大部分的知識也可延伸到犬隻上。如下所述，有些部分也因“種”的不同而有些差異。關於 $NSAIDs$ 的治療效果，很久以前我們所知道 $NSAIDs$ 減輕發炎的機轉是由於中斷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(4)

花生四烯酸階式反應的結果。這個花生四烯酸階式反應的最終產物為內分泌產品－前列腺素、血栓烷和白三素。這些脂化合物被指為二十烷酸聚合體，因為它們通常是 C_{20} 聚不飽和脂肪酸的衍生物，其中最多的為花生四烯酸。為 $Cis-\Delta^5$ 、 $Cis-\Delta^8$ 、 $Cis-\Delta^{11}$ 、 $Cis-\Delta^{14}$ 二十烷酸的花生四烯酸為最大部分之前列腺素和白三素的先驅物質，而前列腺素和白三素又為炎症的介體。

在花生四烯酸階式形成反應的第一階段中，花生四烯酸是經由荷爾蒙或蛋白酶的組織特定性刺激而釋放出來或者經由與一種特定的磷脂酶 A_2 有關的細胞膜微擾而形成。所得之游離的花生四烯酸鹽接著在此階式形成過程的第二階段中，由雙官能酶前列腺素內過氧化合物合成酶（也可稱為前列腺素 H 合成酶，以下稱為 PGH 合成酶）作用其上，這種酶的第一個活性是做為一種環－氧合酶，第二個活性則與二個電子還原作用有關。大部分的 $NSAIDs$ 為 PGH 合成酶之環氧合酶活性的抑制劑，因此會阻止不同的前列腺素的形成，而這些前列腺素為局部的作用荷爾蒙，它們能經由與特定的細胞接受器結合來完成其功能。這些前列腺素的作用能力很強，但也很快的被分解掉，一部分的這些前列腺素為發炎過程的介體，一部分則具有保護胃腸道的功能。阻止這些有利的前列腺素形成便成為使用 $NSAIDs$ 治療胃腸道之副作用的主要原因之一。相對的，研究者也一直在找尋一種藥劑，當它做為環－氧合酶抑制劑時，也可經由其它外加的作用方式來降低胃腸道

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (5)

及其它副作用。

從最近對人類及所有其它哺乳類做的研究得知：環氧合酶 (COX) 含有二種同功酶：①一種為組成性酶 (COX-1)，②一種為可誘導性酶 (COX-2)，它們在不同的系統中有不同的活性。COX-2 同功酶的確認是指向早先的推測，也就是 COX-2 可能完全或大部分與發炎部位所產生的前列腺素有關。目前已證明上述所指為事實，所以選擇性的抑制 COX-2 同功酶能降低發炎症狀，但卻沒有胃腸道毒性的副作用。COX-1 及 COX-2 有 60% 的同源性，類似的 K_m 值以及相同的花生四烯酸結合部位。但是 COX-2 較 COX-1 能接受較廣範圍的作用物。

另一種代謝過程是將上述花生四烯酸鹽經由脂氧合酶的作用來製造白三素。部分的這些白三素也是發炎作用的介體，相對的，研究人員花了很多精力來尋找環氧合酶和脂氧合酶的雙重抑制劑。

被用來治療犬隻炎症的一種特殊 NSAIDs，且為目前為止被食品和藥物檢驗局獸類藥物委員會（以下稱為 FDA/CVM）所批准的二種藥物中的一種即是上述的卡伯分。卡伯分，外消旋性 6-氯基- α -甲基咪唑-2-醋酸，是屬於芳基丙酸類的 NSAIDs。其它屬於此類的藥物有：苯噁丙酸 (benoxaprofen)、西多普芬 (cidoprofen)、苯氧苯丙酸 (fenoprofen)、氟洛畢普芬 (flurbiprofen)、氟如普芬 (furaprofen)、吲哚洛芬 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(6)

eindoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、吡丙芬(pirprofen)及噻丙吩(suprofen)。雖然這些化合物的結構很相近，却擁有不同的抗炎和其它生物性質。例如：卡伯分是一種相當弱的環氧合酶抑制劑，但却能明顯地降低人類及其它動物的疼痛、浮腫和發炎症狀。這些有關卡伯分的評估都列在專門的文獻中，我們將在下面文章中截錄並討論其中的一部分。同時，卡伯分對抑制鼠數的脂氧合酶無效，相對的，對抑制白三素的產生也無效。雖然目前對卡伯分的作用模式仍然不清楚，但可知的是卡伯分擁有一些抑制磷脂酶 A₂ 的活性。

先前技藝的說明

如下列參考資料內容所載，目前本領域的知識範圍對於為什麼卡伯分在犬類身上能夠有很好的抗發炎活性而沒有胃腸道及其它方面的副作用仍然沒有很好的解釋。上述文章中，我們曾提到卡伯分具有很弱甚至沒有環氧合酶抑制劑的活性，因此我們可確定卡伯分擁有不同的作用機轉。

如上述，目前已經證實組成性 COX-1 和可誘導性 COX-2 同工酶的存在，並且對它們在保護腸胃道黏膜及調節發炎的角色也有相當的報導。因此導出尋找一種當用於犬隻、人類及其它動物時只會抑制可誘導性 COX-2，也就是選擇性的 COX-2 抑制劑的研究。這些研究包括：評估不同種的 NSAIDs 鏡像體的抑制活性，這

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7)

些 N S A I D s 鏡像體包括：酮洛芬、酮洛來克（Ketorolac）及氟洛畢普芬（flurbiprofen）。評估的項目包括比較①各個鏡像體間抑制力的效價，以及②個別處理時各鏡像體對 C O X - 1 及 C O X - 2 酶的抑制力。結果得知：①上述三種 N S A I D s 對 C O X - 1 和 C O X - 2 酶有相同的抑制力，②任何一種 N S A I D s 的 R 或 S 鏡像體對 C O X - 1 或 C O X - 2 都不具有任何選擇性，③不同的鏡像體有不同的抑制力，一般而言，S 鏡像體有較強的抑制力，④各鏡像體對 C O X - 1 和 C O X - 2 有相同的抑制力，亦即是：沒有一種鏡像體能區分這二種同工酶。

根據先前技藝之結果，得知：帶有羧酸部分的 N S A I D s 或卡伯分對在犬隻或任何其它種的動物體內 C O X - 2 的抑制力都沒有選擇性，這些結果也再一次確認前述技藝研究結果中所揭示的 C O X - 1 同工酶及 C O X - 2 同工酶與不同之抑制劑複合而成之序列構造中，其基本官能基分子結構層次中的構造體。研究這些報告後得知，含羧酸的抑制劑，如：卡伯分，先天上無法成為選擇性的 C O X - 2 抑制劑。目前，只有含磺醯部分的化合物及一種萘基 - 2 - 丁酮的化合物，也就是那巴米同（nabumetone），對 C O X - 2 同工酶具有選擇性的抑制作用。

目前本領域中，經由上述證實組成性 C O X - 1 和可誘導性 C O X - 2 同工酶的存在後便有很多研究是以不同

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (8)

種類的動物為對象來進行，為的是找出是否有任何對一或多種該類動物之特定立體選擇性抑制作用的存在。這些針對某些 N S A I D s 的 R 和 S - 鏡像體對不同種動物的 C O X - 1 和 C O X - 2 的抑制力差異研究中得到一個一致的結果，便是：所有研究的手性型 N S A I D s 的 R - 和 S - 鏡像體具有不同效價的抑制力。同時，也得知任何一種手性型 N S A I D s 的 R - 或 S - 鏡像體對 C O X - 1，和 C O X - 2 都不具選擇性。例如：雖然在某種動物身上，S - 鏡像體對 C O X - 1 和 C O X - 2 同功酶的抑制力較 R - 鏡像體對相同之同功酶的抑制力強三倍，但 S - 鏡像體對 C O X - 1 及 C O X - 2 同功酶的抑制力是相同強度的，亦即：S - 鏡像體在該物種中沒有 C O X - 2 的選擇性抑制力。

從上述的所有研究來看，我們完全沒有預期到卡伯分在犬隻內是一種很強的 C O X - 2 同功酶抑制劑，而且還是選擇性的 C O X - 2 抑制劑。更甚者，卡伯分抑制 C O X - 2 的能力為其它 N S A I D s（包括含羧酸部分的 N S A I D s）的 2 倍，其中含磺醯部分的 N S A I D s 有顯著的 C O X - 2 選擇性。在所有 N S A I D s 中，選擇卡伯分為用於犬隻之優良的 C O X - 2 同功酶選擇性抑制劑，雖然不違反本領域目前的觀念，但確實也是令人意外的發現。在本實驗中，所有其它的 N S A I D s 都是美國或國際貿易上核准使用於人類的，而在這所有評估的 N S A I D s 中（包括核准使用於人類

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(9)

或還在臨床實驗階段)，卡伯分在犬隻中有特殊的效用。

從上述本領域對犬隻的研究中得知，卡伯分的 S - 鏡像體對 C O X - 2 同工酶及 C O X - 1 同功酶有高度的選擇性抑制力，同樣令人意外的是，這種對 C O X - 2 的選擇性比其它 N S A I D s 之 S - 鏡像體（包括含羧酸部分的 N S A I D s）高過很多，其中含磺醯部分的 N S A I D s 有顯著的 C O X - 2 選擇性。在所有 N S A I D s 中選擇卡伯分的 S - 鏡像體來做為犬隻中 C O X - 2 同功酶之選擇性抑制劑，且僅有很少或完全沒有胃腸道副作用，完全與本領域所教導的理念相反，也是令人意外的發明結果，這點包括所有在美國及國際貿易上核准用於人類的 N S A I D s。

從本領域上述情況的觀點看，尤其是對犬隻做的研究得到的結果，雖然完全出乎意外，但却也跟本發明的結果論相符合，也就是卡伯分的 S - 鏡像體因為對 C O X - 2 同工酶的高度選擇性，在與所有其它的 N S A I D s（包括那些常有羧酸部分者或它們的 S - 鏡像體）相比時有令人意外之良好的抗發炎止痛和抗熱活性，當與所有其它的 N S A I D s（包括那些帶有羧酸部分者或它們的鏡像體）比較時，也會有令人意外之低度的胃腸道及其它方面的副作用。

如上述，卡伯分屬於芳基丙酸類的 N S A I D s，同時也屬於被取代之咪唑醋酸類化合物的次型中的一員。這些用來做為抗炎、止痛和抗風濕痛的製劑都記錄於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (10)

U . S . 3 , 8 9 6 , 1 4 5 中，卡伯分在犬隻中的抗炎活性由“馬克樂”(McKellar)等人一起研究並報告於“藥效動力學，卡伯分在犬隻中的抗藥性以及對血漿血栓烷的抑制力，小動物應用雜誌，31，443~448，1990”。卡伯分的個別(-)(R)和(+)(S)鏡像體及卡伯分外消旋化合物在犬隻中的生物活性又由馬克樂再做進一步的研究，並且報告於“卡伯分在犬隻中的立體選擇藥效學及藥物動力學，J . V e t 藥理治療學，17，447-454，1994中”，當在報告這些研究結果時，這些作者下了下列結論：

“[t]”C P E [卡伯分]的作用模式仍然未知……當C P F以外消旋混合物或者(+)(S)或(-)(R)鏡像體的形式給予時，並不會顯著的抑制從血中產生T x B₂或者是從發炎滲出液中產生P E G²和12-H E F T。這樣的反應模式告訴我們C P F與傳統N S A I D的作用模式不同。

大部分的N S A I D s的主要作用模式是抑制由花生四烯酸衍生成發炎性前列腺素時所需要的環氧合酶。……目前所知與發炎症狀有關的多種介體提供了很多抗炎藥物可能的作用目標，而很可能的是C P F有它自己的還沒被確認出來的一個或多個介體。

因此本領域的工作人員得到的結論就是：卡伯分有一種“並不屬於”環氧合酶抑制劑的作用模式。事實上，卡伯分對環氧合酶、脂氧合酶和磷脂酶的低活性指出也許其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

主要的作用模式並不同於甘酸鹽抑制作用的機轉。基於上述的發現和結論也讓很多本領域中的工作人員偏離本發明的方向，也就是：給予犬隻幾乎能完全抑制 P G E₂ 合成的卡伯分劑量。下列為一個實際的實施例：

另一個卡伯分在犬隻中之作用的研究是由“郝思格”等人發表於卡伯分（雷米迴－V，Rimadyl-V™）在209個犬科動物退化性關節疾病之臨床病例中的治療效用”，V . C . O . T，1992；5：140－4中。這幾位作者從體外的研究中得到一個卡伯分可能經由抑制嗜中性細胞轉移而產生抗發炎作用的理論。這也許能解釋為什麼卡伯分在做為抗發炎劑時跟消炎痛有相同的效力，但產生潰瘍的機率却16倍低於消炎痛（Indomethacin）但這些作者對他們自己的結論也有很多的保留，因此並沒有指向本發明之研究方向。

“維蘇爾”（Vasseur）等人以卡伯分治療犬隻的骨質疏鬆症；並發表於“卡伯分效能之隨機的經控制的試驗，一種用於治療犬隻骨質疏鬆症的非類固醇類抗發炎藥物，J Am Vet Med Assoc, 206(6):867-811,1995”一文中，這些研究者也同樣無法解釋卡伯分的活性。另一方面，他們得到的結論為：前列腺素可以保護胃腸道黏膜以及“如同其它NSAID一樣，卡伯分可以抑制前列腺素合成酶的合成，阻礙前列腺素的生物合成”，但是，這個結論與他們的研究結果不一致，也就是“卡伯分在犬隻的胃腸道黏膜上僅有極少甚至沒有作用”。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (12)

拉賽爾 (Lascelles) 等人以卡伯分來治療犬隻的急性手術後疼痛，並且發表於“卡伯分和哌替啶 (Pethidine) 對手術後犬隻之止痛和鎮定效果，獸醫學記錄，134：187～191，1994”一文中。這些研究者同樣的也對卡伯分的作用模式不了解，一方面認為“卡伯分……在治療的劑量時，很像一種不好的前列腺素合成酶（或環氧合酶的抑制劑，這種酶負責合成由受傷組織所製造的發炎介體”，另一方面，然而，研究指出：卡伯分對急性或慢性疼痛都是很好的止痛劑。

更早時，由高特 (Gaut) 等人對消炎痛及卡伯分的立體異構物和外消旋物進行它們在人體中之生物活性的比較，並且發表於“在抗發炎活性、血小板聚集的抑制作用，及前列腺素合成酶之抑制作用間的立體異構物關係”一文中，載於“前列腺素，第10冊，第1輯，七月，1975”。這個研究得到的結論是：卡伯分外消旋體跟消炎痛的不同處是：對血小板的凝聚力沒有作用，因此在具有抗發炎活性的劑量下並不會延長血流時間，從這個研究數據也得知：卡伯分外消旋體和〔S〕異構物之對抗關節炎的活性有較大的特定性，與消炎痛相比之下也較不會引起潰瘍。

在第九屆有關前列腺素及其相關化合物的世界會議中發表的一部分有關前列腺素的先進研究報告大部分都集中在討論COX-2的選擇性。由巴茲提尼 (Battistini) 等人所發表，標題為“COX-1和COX-2：趨向較具

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

選擇性之 N S A I D s 的發展”，刊登於 D N & P , 7 (8) , 1 0 月 , 1 9 9 4 的報告中包括：以不同種的細胞（如：人類、小老鼠、和大老鼠）得到之比較性數據，其中所使用的不同的刺激方法是參照巴茲提尼等人於技術文獻中所提供的方法。數據中列有不同的抗發炎化合物，包括卡伯分的 I C ₅₀ 值與 C O X - 1 和 C O X - 2 的比例，而 C O X - 2 / C O X - 1 則用來決定對 C O X - 2 的選擇性。為了更於比較，將巴茲提尼等人發表的比例顛倒，如此才能與本發明的其它數據一致。最具 C O X - 2 選擇性的化合物，其比例為 1 , 4 2 8 . 5 7 至 5 0 , 0 0 0 . 0 0 。卡伯分的 C O X - 1 和 C O X - 2 同工酶的 I C ₅₀ (μ M) 值完全相同 (1 0 . 9 6) , 因此其比例為 1 . 0 , 這也很清楚的告訴我們卡伯分對 C O X - 2 沒有選擇性。這些由巴茲提尼等人所使用的數據原先是由：①阿克沙濃等人發表於“非類固醇抗發炎藥物在做為環氧合酶 - 1 或環氧合酶 - 2 之抑制劑時的相對強度”載於 Br. J. 藥學發展支援 , 1 8 3 號 , 5 ~ 7 頁 , 1 9 9 4 年 1 月”的文章中，及②由米契等人發表於“非類固醇抗發炎藥在做為組成性或可誘發性環氧合酶抑制劑時的選擇性”，載於國家學院科學發展 , U S A , 9 0 : 1 1 6 9 3 ~ 7 , 1 9 9 3 的文章中。卡伯分對 C O X - 1 (從牛動脈之內皮細胞所衍生來的) 及 C O X - 2 (從受脂多糖刺激之 J 7 7 4 . 2 巨噬細胞衍生而來) 的抑制作用的 I C ₅₀ (μ g / ml) 值分別為 3 $\pm$ 0 . 4 1 和 3 $\pm$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (14)

1 . 7 2 , 同樣的 , 所得比例為 1 . 0 0 。 這與許多種對 C O X - 2 多出 1 0 0 0 至 4 0 0 0 倍選擇性之化合物的數據相比是完全相反的。這篇報告同時觀察到在大多數對 C O X - 2 有選擇抑制作用的 N S A I D s 中 (包括卡伯分在內) 沒有一種為羧酸。的確 , 所有對 C O X - 2 有選擇性的抑制劑都帶有一個磺醯基於其分子中 , 例如 : 美洛斯肯 (meloxicam) 其磺醯基則併入 1 , 2 - 苯並噻嗪 - 1 , 1 - 二氧化物的環結構中。如果這個相關性成立的話 , 這篇報告中推測 : C O X 蛋白質中的 A r g 1 5 0 剩餘物不是是 C O X - 2 選擇性抑制劑的一個必要的結合部位。A r g 為 C O X 活性的必要元素 , 因為 A r g 能與花生四烯酸的終端羧基結合 , 因此也可能為大部分已有之 N S A I D s 的羧酸官能基的結合部位。相對的 , 一種抑制劑結果對 C O X - 2 有選擇性 , 則必須能與 C O X - 2 同功酶的蛋白質結構中的一個特殊結構相結合 , 而不是 C O X - 1 和 C O X - 2 同功酶的蛋白質結構中共有的部分。

柯倫波等人在 " 具有選擇性環氧合酶抑制力的抗發炎製劑的基本結構 " (載於 " 自然 " , 3 8 4 , 6 4 4 ~ 6 4 8 , 1 9 9 6 年 1 2 月) 一文中對典型的 N S A I D s 和 C O X - 2 選擇性抑制劑與 P C H 合成酶 (一般稱為環氧合酶) 的蛋白質結構間的分子作用有較詳細的解釋。這些解釋是以下列幾種在 3 . 0 至 2 . 5 Å 之解析作用中所決定的結構為根據 : ① 未配位的老鼠 C O X

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

- 2 的結構，②與氟洛畢普芬 (flurbiprofen) 和消炎痛及 S C - 5 5 8 (此為一種具有苯基氨磺醯基團但沒有羧酸基的 C O X - 2 選擇性抑制劑) 複合的結構。

上述報告指出由於 8 7 % 的相同性以及在環氧合酶活性部位中嚴格的序列保守性二種因素可推論人類和鼠類的 C O X - 2 酶應該很類似。氟洛畢普芬 (Flurbiprofen) 為一種屬於 C O X - 1 和 C O X - 2 的慢速連結競爭性抑制劑，它連結在長的疏水性溝槽上並將受質自環 - 氧合酶的活性部位排除。S C - 5 5 8 為一種帶有一個中心吡唑環及一個連接至芳環上的氨磺醯基團之二芳基雜環抑制劑。在 C O X - 2 中，從細胞膜延伸至環氧合酶的活性部位的溝槽在 S C - 5 5 8 的結合部位成岔形，這個溝槽的一個分支形成可接受 S C - 5 5 8 的溴苯基環的洞穴，另一個分支則形成小袋子，這個小袋子沒有辦法接納 C O X - 1 的結構，但却可以完全納入 C O X - 2 的整個苯基氨磺醯的部分。這種袋子比較能接納 C O X - 2 是因為纈氨酸取代了在 5 2 3 位置有一個很大側鏈的異白氨酸。將苯氨磺酸基團加至 C O X - 2 的新袋子是藉著以纈氨酸取代另一個位於 4 3 4 的異白氨酸來促成，藉著這種取代形成一種跨過新親水性袋子的分子門。最後，以 C O X - 2 上的精氨酸來取代 C O X - 1 5 1 3 位置的組氨酸，然後將這二種酶重疊放置可發現 C O X - 1 酶上組氨酸的咪唑環無法如 C O X - 2 酶上的精氨酸充分延伸到能與 S C - 5 5 8 上的氨磺醯基團直接作用。這篇報告主要的發現便

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (16)

是：在上述的三種情形看來，C O X - 2 的抑制能力可以經由改變一種氨基酸而有很大的改變。

這篇報告同樣也得到一個結論：決定 S C - 5 5 8 所屬之二芳基雜環類的抑制劑對 C O X - 2 的選擇性主要是在苯基氨磺醯的部分。但是，缺乏羧酸基團也是很重要的原因，位於 1 2 0 位置的帶有胍基的精氨酸是在疏水性環氧合酶溝槽中少數幾個帶電位的剩餘物之一，它可以經由電位間的作用來穩定 N S A I D s (如：氟洛畢普芬 (Flurbiprofen) 的羧酸鹽。在 S C - 5 5 8 中缺少這種羧酸鹽基團是造成 C O X - 2 選擇性的重要因素之一。上述的結論也同樣支持：當藉著將一個酸性基團併入二芳基雜環結構的吡唑上以改良對 C O X - 2 抑制力時往往會造成較差的選擇性。

本篇報告設立第一個被成功研究之細胞膜蛋白質的範例來做為以構造為基礎之藥物設計的標的並模擬本領域目前所知之關於 N S A I D s 對環氧合酶間之構造／活性的關係以及它們所產生之抗發炎活性對它們在胃腸道副作用的關係。本領域認為本發明提供令人意外之理想有效／安全之用來治療犬隻發炎狀況的方法是個意料之外的發展。

卡洛巴扎等人在“由手性之非類固醇類抗發炎藥品對可誘發之環氧合酶所產生的立體選擇性抑制作用”(載於臨床藥學期刊 1 9 9 6 ; 3 6 : 5 0 5 ~ 5 1 2 中)一文中對 C O X - 2 同功酶之鏡像選擇性抑制作用的可能性進行研究。由酮洛芬、氟洛畢普芬、及酮洛來克所產生之對

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

C O X - 2 的立體選擇性抑制作用是在三種不同的玻管內系統進行研究，而所得結果則與在三種相同之玻管內模式中進行研究的 C O X - 1 抑制作用相比較。結果發現：二種同功酶都會受所有的三種 N S A I D s 以相等效力加以抑制；但三種 N S A I D s 的 R - 鏡像體對二種同功酶的抑制效力都明顯地較低。換一種說法，所有的三種 R - 鏡像體在抑制 C O X - 1 和 C O X - 2 上顯示出相等的效力，但在三種情況下，所有它們的效力強度都比相對應之 S - 鏡像體較低。`鏡像選擇性的有意義程度`在本研究中僅指 `R -` 對 `S -`，且根據本發明並沒有指出 C O X - 2 選擇性是由卡伯分之 S - 鏡像體所獨特地顯現出來的。

本發明的摘要

根據本發明提供一種用來治療或預防在犬科物種中與可誘導之環 - 氧合酶 - 2 (C O X - 2) 有關的疼痛及發炎過程和疾病，而且可藉著參考 C O X - 1 活性而選擇性地抑制 C O X - 2 活性來同時降低或排除由於組成性環 - 氧合酶 - 1 (C O X - 1) 同時受到抑制而引起之不想要的副作用，其中 C O X - 2 : C O X - 1 活性之抑制作用的選擇性比例至少為 3 : 1，此數值是以給予一個可對 > 80 % C O X - 2 產生抑制作用的劑量 (以對 $\geq$ 90 % 的 C O X - 2 產生抑制作用的劑量較佳) 時，於體外所測得之全血中的抑制程度為根據。此方法包含給予該犬科物種

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (18)

的成員一根據上述限制之用來治療疼痛及發炎之有效量的抗發炎選擇性 COX - 2 抑制性化合物，此抗發炎化合物包含一種獨立地選自主要由下列各項抗發炎化合物所組成之群體中的化合物：水楊酸衍生物；對一胺基苯酚衍生物；吲哚及茛醋酸；雜芳基醋酸；芳基丙酸；氨基酸；烯酸醇；及烷酮類。

本發明的範圍也包含了實行上述治療或預防疼痛及發炎疾病及過程的方法，此方法是藉著給予超過一種選自上述群體中之抗發炎化合物來進行。對此種抗發炎活性劑之任一組合的需要性可能是以得到各相關作用劑之藥效動力性質的較佳平衡為根據。例如：作用開始的迅速性可以藉著延長的治療半生期來平衡，或是，在某些組織中形成大型細胞貯存庫的趨勢可以利用較高速率的血漿蛋白質連結來加以平衡。所有此類組合都可包含在本發明的範圍內。

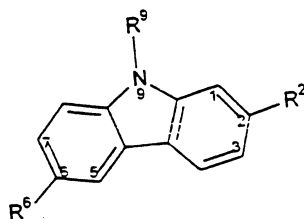
本發明提供任何能合乎上述限制之抗發炎的選擇性 COX - 2 抑制劑。在這種選擇性抑制化合物中，較合適的為一種下式所示之用來治療或預防犬科物種之疼痛和發炎過程及疾病的卡伯分化合物次層，及其 (-) (R) 及 (+) (S) 鏡像體；和其所有用來治療或預防疼痛及發炎之治療上活性的藥學上可接受的鹽類，先驅藥物及代謝物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

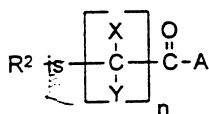
線

五、發明說明 (19)



式 (I)

其中：



此處 A 為羥基；(C₁ - C₄) 烷氧基、胺基、羥基 - 胺基、- (C₁ - C₂) 烷胺基、二 - (C₁ - C₂) 烷胺基；X 和 Y 獨立地為 H 或 (C₁ - C₂) 烷基；且 n 為 1 或 2；

R⁶ 為鹵素，(C₁ - C₃) 烷基、三氟甲基、或硝基；

R⁹ 為 H；(C₁ - C₃) 烷基、苯基或苯基 - (C₁ - C₂) 烷基，此處苯基係隨意地被氟基或氨基所單一取代；或 - (C = O) - R¹，此處 R¹ 為 (C₁ - C₂) 烷基；

其中 X 和 Y 並不相同。此處式 (I) 之抑制劑是以 (-) (R) 及 (+) (S) 鏡像體存在，根據本發明僅單獨提供 (+) (S) 鏡像，或在二種鏡像體一同存在時，本發明還提供其外消旋混合物或非外消旋性混合物。

本發明還提供較佳形式之上述用來治療或預防犬科物種之疼痛及發炎過程和疾病的方法，此較佳形式是給予該動物一用來治療疼痛和發炎之治療上有效量的抗發炎選擇性 COX - 2 抑制化合物，在該動物中此化合物之體外

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (20)

C O X - 2 I C ₅₀ 效價需至少大於它對 C O X - 1 之體外 I C ₅₀ 效價的 3 0 倍，以至少大於 4 0 倍較佳，再好一點是至少大於 5 0 倍，更好一點是至少大於 6 0 倍，再更好是至少大於 8 0 倍，而以至少大於 1 0 0 倍最好，且其中該抑制劑係選自由如下之抗發炎化合物所組成的群體中：此群體主要為水楊酸衍生物；對-胺基苯酚衍生物；吡啶及茛醋酸；雜芳基醋酸；芳基丙酸；氨基酸；烯酸醇；及烷酮類。

本發明還進一步提供另一較佳形式之上述用來治療或預防犬科物種之疼痛及發炎過程和疾病的方法，此方法是給予該動物一用來治療疼痛及發炎之治療上有效量的抗發炎選擇性 C O X - 2 抑制化合物，此化合物大體上會僅選擇性地抑制可誘導的 C O X - 2，並且大體上對於對應的組成性 C O X - 1 沒有抑制性。

本發明提供之上述方法其中該治療上有效量之式 (I) 所定義的抗發炎化合物，尤其是該 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 咪唑 - 2 - 醋酸之 (+) (S) - 鏡像體是以系統給予途徑來給予該犬科動物，其中該系統給予途徑包括：(1) 將一種含有該抑制劑的藥學組成物以下列之系統給予途徑將之注射入或輸入適合的體組織或體腔中：動脈內、皮內或經皮膚的、皮下的、肌肉內的、脊柱內的、鞘內的、或靜脈內的途徑（此藥學組成物中的抑制劑是含於一種適合用來遞送該抑制劑的液體中），此處該抑制劑為：(a) 為一種溶質含於溶液中；(b) 含於一種乳液之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (21)

不連續相中，或含於一種逆轉乳液之不連續相中，此種逆轉乳液在注射或輸入時會逆轉，該乳液含有適合的乳化劑，或 (c) 為一種懸浮的固體含於膠體或微粒形式之懸浮液中； (2) 將含有該抑制劑之藥學組成物經系統給予途徑注射入或輸入合適的體組織或體腔中，而此藥學組成物中之抑制劑是溶於可做為用來遞送該抑制劑之貯存庫的合適液體中，其中該組成物提供貯存庫給該抑制劑，然後，再以延遲一、持續一、及 / 或經控制釋出的方式釋出該抑制劑以分佈至全身系統中； (3) 將含該抑制劑之組成物以滴注法、吸入法或吹氣法遞送至適合的體組織或體腔中，而此抑制劑是在一種適合用來遞送該抑制劑的固體形式中，此處該抑制劑含於： (a) 一種固體的植入組成物中而此組成物是裝置在合適的體組織或體腔中，該組成物會延遲一、持續、及 / 或控制釋出的方式釋出該抑制劑； (b) 一種可吸入肺部的微粒組成物中；或 (c) 一種可吹入合適的體組織或體腔中的微粒組成物中，此處該組成物隨意地以延遲一、持續一、及 / 或控制釋出的方式釋出該抑制劑；或 (4) 食入一種含該抑制劑的藥學組成物，而此抑制劑是含於可經由口服遞送該抑制劑之合適的固體或液體中，此處該抑制劑是： (a) 含於一種固體劑型中；或 (b) 含於一種液體劑型中。栓劑可被視為一種特殊型式的移植物，這是因為它們含有的基質在室溫時為固體，但在體溫時則會溶化，因此可慢慢釋出活性成分使它們浸注入身體的周圍組織，然後，該活性成分被吸收後再遞送

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (22)

至系統中。能經皮膚及經黏膜給予達到系統遞送目的之劑也型包含在本發明中，尤其是本發明還包含了皮膚貼片技術。

上述治療或預防疼痛及發炎的方法還包括食入或給予一種選自如下群體的固體口服劑型：①延遲釋出的口服錠片、膠束、大錠劑、藥片、糖劑、及多微粒、腸衣包膜錠片及膠束，這些劑型可預防組成物在胃部釋出及被吸收，以便於遞送至狗胃的尾端，②持續釋出的口服錠片、膠束及超微粒，這些劑型可將活性成分以經控制的方法在至少10小時的期間內遞送至系統中，③迅速溶解的錠片、未包膠束的溶液口服糊劑，併入或可被併入受治療之狗的食物中的顆粒，④可咀嚼的劑型，在此種劑型中，該活性成份是伴隨著令人愉悅的咀嚼而被食入體中的，或者也可在需治療的狗咀嚼該劑型時經由未被食入之咀嚼物中濾取出組成物而將它遞送至系統中。任一種根據本領域中所熟知的方法來製劑的液體劑型都可直接給予該需要治療的狗，或者是加入該需要治療的狗的飲水中。另一方面，濃縮的液體劑型是製劑成需先將它加入指定量的水中，再從其中取出一份的量來直接給予狗或加入狗的飲水中。

本發明提供之上述方法，其中該如定義之式 (I) 所示抗發炎化合物的治療上有效量是以局部給予的方式給予該犬科動物的發炎部位上。本發明還提供該局部給予的方法，其中該局部給予的方式包括：①將一種含該抑制劑的藥學組成物注射或輸入發炎部位中，而此抑制劑是含於用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (23)

來遞送該抑制劑的合適液體形式中，再經局部給予途徑（包括：動脈內、關節內、軟骨內、肋骨內、束內、皮內或經皮膚的、束內的、韌帶內的、髓內、肌肉內、神經內、骨內、骨盒腔內、心包內、脊柱內、長骨內、滑膜內、跗骨內、或鞘內）給予動物；注射或輸入的組成物包括能使該抑制劑以延遲釋出，經控制釋出及／或持續釋出的方式遞送至該局部之發炎部位的成分；此處該抑制劑是：（a）做為溶質含於溶液中；（b）含於乳液之不連續相，或逆轉乳液之不連續相（此種逆轉乳液在注射或輸入時會逆轉中，該乳液中含有合適的乳化劑；或（c）做為一種懸浮固體含於膠體或微粒形式之懸浮液中，該懸浮液含有適合的懸浮劑；（2）注射或輸入一種含該抑制劑的藥學組成物，此組成物中的抑制劑是含於一種適合的液體中，該液體可做為一個用來遞送該抑制劑至局部之發炎部位的貯存庫；其中該組成物可提供該抑制劑貯存之處所，然後，將該抑制劑以延遲釋出，持續釋出，及／或經控制釋出的方式送至該局部的發炎部位；或（3）將一種含該抑制劑之組成物以滴注法、吸入法或吹氣法遞送至該局部的發炎部位，而該抑制劑是在一種適合用來遞來該抑制劑的固體形式中，此抑制劑可含於：（a）一種固體的植入組成物中，此組成物是裝置在該局部的發炎部位中，該組成物可隨意地延遲釋出、持續釋出、及／或經控制釋出該抑制劑至該局部的發炎部位；（b）一種可吸入局部之發炎部位（包括肺部）的微粒組成物中，或（c）一種可吹入局部

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (24)

之發炎部位的微粒組成物中，此處該組成物可隨意地延遲釋出、持續釋出、及／或經控制釋出該抑制劑至該局部的發炎部位。另一種用於局部給藥之特殊劑型也包含在本發明的範圍內。例如：用來敷用在皮膚上的組成物（尤其是藉著加上摩擦來加強組成物之吸收更好）可用來將抑制劑的活性成分遞送入需要此種治療的局部區域中，如：發炎的關節。此種組成物可為凝膠、洗液、香脂、油膏、及其它設計成用於局部塗敷之製劑等類型。

還有，本發明所提供之上述方法，其中給予該犬科物種之動物的治療上有效量的抗發炎抑制劑其治療量的表示法為：該動物每天每公斤體重給予的毫克數，其範圍約從 0.01 毫克／公斤至 20.0 毫克／公斤／天，以約 0.1 毫克／公斤至 12.0 毫克／公斤／天較佳，以約 0.5 毫克／公斤至 10.0 毫克／公斤／天更佳，而最合適的為約 0.5 毫克／公斤至 8.0 毫克／公斤／天。一般，6-氨基- α -甲基-9H-吡啶-2-醋酸的給予劑量是以約 4.0 毫克／公斤／天的速率給予。

另外，根據本發明，一種用來治療或預防犬科物種之動物的疼痛和發炎過程以及疾病的藥學組成物，它含有一種藥學上可接受的載體及治療疼痛和發炎上有效量的環-氧合酶-2 (COX-2) 其中 COX-2 對 COX-1 的選擇性比例至少為 3:1，此比例是以給予一個能對 $\geq 80\%$ COX-2 產生抑制作用的劑量時，於體外全血中所測量到的抑制程度為根據（以使 $\geq 90\%$ COX-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (25)

2 受到抑制的劑量較佳)。在一種較佳形式之用來治療或預防疼痛及發炎過程和疾病的藥學組成物中，該治療上有效之抗發炎選擇性 COX - 2 之抑制劑的體外 IC₅₀ 效價至少需大於環 - 氧合酶 - 1 (COX - 1) 之體外 IC₅₀ 效價的 30 倍，以至少大於 COX - 1 之 IC₅₀ 效價的 40 倍較佳，再好一點為至少大於 50 倍，更好一些為至少大於 60 倍，再更好一些為至少大於 80 倍，最好則是至少大於 100 倍，其中該抑制劑係選自主要由如下之抗發炎化合物所組成的群體中：水楊酸衍生物、對 - 胺基苯酚衍生物；吲哚及茛醋酸；雜芳基醋酸；芳基丙酸；氨基酸；烯酸醇；及烷酮類。

再者，上述藥學組成物其中該抑制劑係選自由芳基丙酸類所組成的群體中；而且，該抑制劑為一種上述所定義之式 (I) 所示的化合物。還有，上述藥學組成物，其中該式 (I) 所示之抑制性化合物在體外的環 - 氧合酶 - 2 (COX - 2) IC₅₀ 效價至少大於其體外的環 - 氧合酶 - 1 (COX - 1) IC₅₀ 效價的 100 倍；且其中 X 及 Y 二者之一為 H，另一個為甲基；且其中當所產生的二個鏡像體都存在時，(+) (S) 鏡像異構物的存在量至少為 75%。特別是上述藥學組成物其中對式 (I) 而言，在 R² 方面，n = 1，X 和 Y 其中之一為 H 且另一個為甲基，而 A 為羥基，(C₁ - C₂) 烷氧基、或胺基；R⁶ 為氨基或三氟甲基；且 R⁹ 為 H、甲基、乙醯基、苯甲醯、或乙醯氧基；且其中當所產生的二種鏡像體一同存在時，(+

五、發明說明 (26)

) (S) 鏡像體的存在量至少為 85 % , 以至少為 90 % 較佳 , 更好為至少為 95 % , 而以至少為 99 % 最好。

還有 , 在上述藥學組成物中 , 該抑制劑含有 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 咪唑 - 2 - 醋酸 ; 且其中當所產生的二種鏡像體一同存在時 , (+) (S) 鏡像體的存在量至少為 85 % , 以至少 95 % 較佳 , 以至少 95 % 更合適 , 而以至少 99 % 最佳。詳細地說 , 前述及以下所說明的藥學組成物中 , 該抑制劑全部由 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 咪唑 - 2 - 醋酸的 (+) (S) 鏡像體所組成。

還有 , 就所使用的劑量攝生法和給藥參數而言 , 上述藥學組成物其中所存在之抗發炎抑制劑的治療上有效量為可提供給該受治療之動物充分量的該抑制劑 , 其藥量的表示法是以該動物每天每公斤體重給予的毫克數來表示 , 其範圍是在約 0.01 毫克 / 公斤至 20.0 毫克 / 公斤 / 天之間 , 以約 0.1 毫克 / 公斤至 12.0 毫克 / 公斤 / 天較佳 , 以約 0.5 毫克 / 公斤至 10.0 毫克 / 公斤 / 天更佳 , 且最佳為約 0.5 毫克 / 公斤至約 8.0 毫克 / 公斤 / 天之間。一般而言 , 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 咪唑 - 2 - 醋酸的給藥速率為約 4.0 毫克 / 公斤 / 天。

本發明之藥學組成物的較佳形式為一種抗發炎選擇性 COX - 2 抑制劑 , 此組成物大體上僅選擇性地抑制可誘導的 COX - 2 , 而大體上不會抑制相對應的組成性 COX - 1。詳細地說 , 其較佳的體系包括一種藥學上可接受的載體與一用來治療疼痛及發炎之治療上有效量的抗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (27)

發炎選擇性 COX - 2 抑制劑，此抑制劑含有一種式 (I) 所示之化合物，其中在 R² 方面，n = 1，X 及 Y 其中之一為 H，且另一個為甲基，而 A 為羥基，(C₁ - C₂) 烷氧基、或胺基；R⁶ 為氯基或三氟甲基；且 R⁹ 為 H，甲基、乙醯基、苯甲醯、或甲氧羰基；且 (+) (S) 鏡像體的存在量至少為 99%。尤其是，該抑制劑全部由 6 - 氯基 - α - 甲基 - 9H - 吡啶 - 2 - 醋酸的 (+) (S) - 鏡像體所組成。較佳的情形是：在該藥學組成物中，就所使用的劑量攝生法和給藥參數來說，該抑制劑的治療上有效量為能提供一受治療之動物充分量的該抑制劑，此藥量的表示法為該動物每天每公斤體重給予的毫克數，其範圍約為 0.5 毫克 / 公斤 / 天至 8.0 毫克 / 公斤 / 天之間。

還有，含有上述藥學組成物的劑型為一種方便劑型，它能提供用來治療疼痛及發炎之治療上有效量的抗發炎選擇性 COX - 2 抑制劑。然而，許多前述及下面說明之藥學組成物都是製成長期作用型，即：提供較數小時或較一天為長的抑制活性，甚至取而代之的提供數天至一星期或更長的抑制活性。植入物和貯存庫為此類長期作用之藥學組成物的實施例，且某些此類組成物可提供長至一個月或更久之抑制活性。這類可用來治療或預防疼痛及發炎之治療上有效量的抑制劑，其表示法是以該犬科物種之動物每天每公斤體重給予的毫克數表示，其範圍約為 0.01 毫克 / 公斤至 20.0 毫克 / 公斤 / 天，以約 0.1 毫克 /

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (28)

公斤至約 12.0 毫克／公斤／天較佳，以約 0.5 毫克／公斤至 10.0 毫克／公斤／天更佳，且以約 0.5 毫克／公斤至 8.0 毫克／公斤／天最佳。一般而言，6-氨基- α -甲基-9H-吡啶-2-醋酸的給藥速率約為 4.0 毫克／公斤／天。

詳細地說，上述藥學組成物其中該用來治療疼痛及發炎之治療上有效量的抗發炎抗制劑是以一種適合系統給藥的劑型提供給該犬科物種動物，其中該藥學組成物中所含有的該抑制劑是含在一種適合用來遞送該抑制劑的液體形式中，並且以下列方式遞送：(1)經由動脈內、波內或經皮膚、皮下、肌肉內、脊柱內、鞘內、或靜脈內等途徑以注射或輸入法遞送，其中該抑制劑是：(a)做為溶質含於溶液中；(b)含於一種乳液的不連續相中，或含於一種逆轉乳液的不連續相中，此種逆轉乳液會在注射或輸入時會發生逆轉，該乳液中含有適合的乳化劑；或(c)為一種懸浮固體含於膠體或微粒形式的懸浮液中，該懸浮液含有合適的懸浮劑；(2)以一種貯存庫形式注射或輸入合適的體組織或體腔中，其中該組成物可貯存該抑制劑，然後，必延遲一、持續一、及／或經控制釋出的方式將該抑制劑分布至系統中；(3)將該藥學組成物以滴注法、吸入法或吹氣法送至適合的體組織或體腔中且此組成物是含在一種適合的固體形式中，此處該抑制劑是：(a)含於一種可延遲一、持續一、及／或經控制釋出該抑制劑的固體植入組成物中；(b)含於一種可吸入肺部之微粒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (29)

組成物中；或 (c) 含於一種可吹入適合之體組織或體腔中的微粒組成物中，此處該組成物隨意地以延遲一、持續一、及／或經控制釋出的方式釋出該抑制劑；或 (4) 食入一種含於合適之固體或液體形式中的該藥學組成物，此種形式之組成物是以口服方式遞送該抑制劑的，此處該抑制劑是：(a) 含於一種固體劑型中；或 (b) 含於一種液體劑型中。

在上述可持續釋出一、延遲釋出一、及／或經控制釋出該抗發炎選擇性 COX - 2 抑制劑的較佳的藥學組成物中，還包括了所有如下述的劑型，這類劑型可使至少 80 % 之 COX - 2 同工酶活性受到抑制，且所產生之該抑制劑的血漿濃度至少為 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 並可維持至少 4 小時；以至少 8 小時較佳，再稍佳者為至少 12 小時；更適合的為至少 16 小時；再更為適合的為至少 20 小時；且最佳者為至少 24 小時。較適合的情況是，本發明包括上尤能使至少 80 % 之 COX - 2 同工酶活性受到抑制的劑型，且此劑型可使該抑制劑的血漿濃度至少為 $15 \mu\text{g} / \text{ml}$ 並維持至少 4 小時，以至少 8 小時較佳，更佳者為至少 12 小時，再適合一些的為至少 16 小時，更適合的為至少 20 小時，且最佳者為至少 24 小時。更適合的情況是，本發明還包括能使至少 90 % 之 COX - 2 同工酶活性受到抑制的上述劑型，此劑型能使該抑制劑的血漿濃度至少為 $20 \mu\text{g} / \text{ml}$ ，並維持至少 4 小時，以至少 8 小時較佳，再好一點者為至少 12 小時，更適合一些者為至少 16

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (30)

小時，再更佳者為至少 20 小時，而以至少 24 小時者最佳。

上述藥學組成物的特殊劑型包括可做為一種特殊型式之植入物的栓劑在內，此種栓劑含有在室溫時為固體在體溫時會溶解的基質，它會慢慢地釋出活性成分浸潤至身體的周圍組織，然後，該活性成分會被吸收再運送至系統中；經口服途徑的固體劑型係選自如下之群體中：①延遲釋出的口服錠片、膠束、大錠劑、藥片、糖劑及多微粒、腸衣包膜的錠片及膠束，這些劑型可預防組成物在胃部釋出並被吸收，以便於將組成物遞送至狗胃的尾端，②持續釋出的口服錠片、膠束及微粒劑型，此種劑型能將活性成分以一種經控制的方法在至多 24 小時的期間內遞送至系統中，③迅速溶解的錠片、未包膠束的溶液及口服糊劑，已併入或可被併入受治療的狗的食物中的顆粒，及④一種可咀嚼的劑型，在此劑型中，該抑制劑的活性成分是伴隨著令人愉悅的咀嚼而被攝入體中，或者，也可在需要治療的狗咀嚼該劑型時從未被食入之咀嚼物中濾取該活性成分而將它遞送至系統；經口服之液體劑型係選自如下之群體中：溶液、懸浮液、乳液、轉逆乳液、弛劑、萃取液、酏劑、及濃縮液，這些劑型可隨意地加入受治療之狗的飲水中。任一種根據本領域中所熟知之方法所製劑之這些液態劑型都可以直接給予受治療的狗或將它加入狗的飲水中。另一方面，濃縮液體劑型是製劑成先將它加入一定量的水中再從其中取出部分來直接給予狗或加至狗的飲水中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (31)

還有，上述藥學組成物，其中該用來治療疼痛及發炎之治療上有效量的該抗發炎抑制劑是以一種適合在該犬科物種動物中之發炎部位局部給藥的劑型來提供，其中該藥學組成物所含有的該抑制劑是在一種適合用來遞送該抑制劑的液體型式中，藉著下列方式遞送：（1）經由動脈內、關節內、軟骨內、肋骨內、束內、皮內、或經皮膚的、束內的、韌帶內的、髓內、肌肉內、神經內、鼻內、眼內（即：眼部給藥）、骨內、骨盆腔內、心包內、脊柱內、長骨內、滑膜內、跗骨內、或鞘內等途徑以注射法或輸入法遞送至局部的發炎部位；組成物中包含了能使該抑制劑以延遲釋出、經控制釋出、及／或持續釋出的方式釋出該抑制劑以送至局部發炎部位的成分；此處該抑制劑是：（1）做為溶質含於溶液中；（b）含於一種乳液的不連續相中，或含於一種逆轉乳液的不連續相中，此種逆轉乳液在注射或輸入時會發生逆轉，該乳液中含有合適的乳化劑；或（c）以一種懸浮固體含於膠狀或微粒形式的懸浮液中，該懸浮液中含有合適的懸浮劑；或（2）以一種用來遞送該抑制劑的貯存庫形式經注射或輸入方式遞送至該局部的發炎部位；其中該組成物提供該抑制劑貯存的地方，然後，以延遲釋出一、持續釋出一、及／或經控制釋出的方式將該抑制劑送入局部的發炎部位，且其中該組成物也包含能確保該抑制劑具有主要的局部活性而帶有少量系統存留活性的成分；或其中該藥學組成物所含有的該抑制劑是在一種適合用來遞送該抑制劑的固體中以（3）滴注法

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

備

五、發明說明 (32)

、吸入法或吹氣法遞送至該局部的發炎部位，此處該抑制劑是含於：（a）一種固體植入的組成物中，此組成物是裝置在該局部的發炎部位，該組成物可隨意地以延遲釋出、持續釋出、及／或經控制釋出的方式將該抑制劑遞送至該局部的發炎部位；（b）在一種微粒組成物中，此組成物再被吸入局部的發炎部位（包括肺部）中；或（c）在一種微粒組成物中，此組成物可被吹入局部的發炎部位，此處該組成物中含有能確保該抑制劑具有主要的局部活性，而帶有不明顯的存留活性的成分，並隨意地以延遲釋出、持續釋出、及／或經控制釋出的方式將該抑制劑遞送至該局部的發炎部位。

本發明還提供由一或多種其它治療上之活性作用劑與用來治療疼痛及發炎之本發明藥學組成物中之活性成分所組成的組成物。當一處關節發炎情況嚴重且同時受微生物（如：細菌、黴菌、原蟲、病毒及此類物）感染時，本發明的活性成分需與一或多種抗細菌的、抗黴菌的、殺原蟲的、抗病毒的或類似的治療作用劑合併使用。還有，本發明的活性成分不僅可與其它 N S A I D s 合併使用，也可與其它發炎介體的抑制劑合併使用，這些抑制劑包括了一或多種選自主要由下列抑制劑及其範例所組成的群體中，包括：H₁－接受器拮抗劑；激肽－B₁及B₂－接受器拮抗劑；前列腺素抑制劑如：P G D－、P G F－、P G I₂，及P G E－接受器拮抗劑；血栓烷A₂（T X A₂）抑制劑；5－及12－脂氧化酶抑制劑；白三素

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (33)

L T C₄ - L T D₄ / L T E₄ -、及 L T B₄ - 抑制劑；
 P A F - 接受器拮抗劑；在帶有不同之親水基團的硫代亞金基團此種形勻中的金；免疫抑制作用劑，如：環孢菌素、硫唑嘌呤、及甲氨喋呤；抗發炎類皮質糖；青黴胺；羥基氫奎寧；抗痛風作用劑，如：秋水仙素、黃嘌呤氧化酶抑制劑，如：別嘌呤醇，促排尿酸尿作用劑，如：丙磺舒、磺吡唑酮。還有，本發明的抗發炎作用劑是與用來治療在老狗中所發現的疾病狀況、症候群及症狀之治療作用劑合併使用，這些治療作用劑包括一或多種選自主要由下列各治療作用劑所組成的群體中的試劑，而所治療的狀況包括認知治療以拮抗記憶損失及障礙；抗高血壓及其它心血管病的藥劑以抵消動脈粥狀硬化的結果，包括：高血壓、心肌缺血（包括：心絞痛、充血性心臟衰竭、及心肌梗塞），這些藥劑係選自如下之群體中：①利尿劑：血管擴張劑（如：肼肼嗪（hydralazine））、 β -腎上腺素激導接受器拮抗劑（如：心得安（propranolol）血管緊張素 - I I 轉化酶作用劑（ACE - 抑制劑）（如：用來治療有僧帽瓣不全疾病的老狗的乙氧苯丙脯酸（enalapril）與中性的內肽酶抑制劑合併使用的乙氧苯丙脯酸血管緊張素 I I 接受器拮抗劑（如：艾歐沙擔（losartan）腎活素抑制劑）、鈣道阻斷劑（如：硝苯吡啶（nifedipine））抑交感的作用劑（如：甲基多巴（methyldopa）） α -腎上腺素激導的拮抗劑（如：可樂定（clonidine）） α -腎上腺素激導的接受器拮抗劑（如：普羅柔心（prazosin））及 H M G

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (34)

— C o A — 還原酶抑制劑 (抗高膽硬脂血劑 (如 : 艾歐華史汀 (Iovastatin) 或艾妥華史汀) , ② 抗贅瘤作用劑 , 抗有絲分裂藥物 , 包括長春花膺鹼 , 如 : 長春花鹼及長春新鹼 ; ③ 生長激素促泌素 ; ④ 強效止痛劑 ; ⑤ 局部及系統麻醉藥 ; 及 ⑥ H₂ - 接受器拮抗劑和其它 ⑦ 胃部保護劑 。 上述治療劑的組合還可用來 ① 治療狗的急症 , 包括 : 與退化性關節疾病同時發生的細菌感染 ; ② 治療狗的慢性疾病 , 包括 : 滑關節炎 , 其中用於此目的的攝生法包括給予本發明之抗發炎作用劑再與其它一般用來治療慢性疾病的基本藥品合併使用 ; ③ 將本發明之抗發炎劑與一或多種其它治療劑共同組合製劑以製成所想要的一種含有所有形成此組合之藥物的方便劑型 , 此劑型中所包括的不同的藥物具有不同的半生期 , 因此可將這些具不同之釋出時間的藥物們製成經控制釋出的形式而得到相當一致的劑型 ; ④ 製成一種藥用食物劑型 , 在此組合劑型中所使用的藥物是與餵食動物的組成物一同存在 。 還有 , 本發明還提供 “ 共同 - 給藥 ” , 在此種劑型中的藥物組合是藉著將必須合併使用的該藥物們同時給予動物來取得組合藥物 ; 本發明的共同給藥方式是藉著給予不同劑型和不同的給藥途徑來進行的 ; 本發明也可根據不同 , 但正常且持續給藥的安排來利用組合藥物 , 藉此 , 所需用的該藥物們可維持它們狗體內所需要的血漿濃度 , 即使是組合成該組合物之單一藥物並不同時給予該隻狗 。

本發明也要提供一種適合商業上用來治療或預防犬科

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (35)

物種動物之疼痛及發炎過程和疾病的包裝，此包裝包括①一個合適的容器，該容器可為一個外包裝加上一個可移動的內容器；在該容器內則裝有一種含活性成分的合適劑型，此劑型包含了一種C O X - 2的選擇性抑制劑，其中該C O X - 2對C O X - 1的選擇性比例至少為3 : 1，此比例是如本文中其它處所說明的，以給予一個可使 $\geq 80\%$ 之C O X - 2受到抑制的劑量時，於體外所測到之全血中的抑制程度為根據（以 $\geq 90\%$ 的C O X - 2抑制程度較佳）；及②與該容器一圖之印上指示和資料的物質此指示和資料的物質可黏附至該容器上或附於該容器中，或做為該容器主要之部分的展示，該指示及資料的物質以文字陳述的方法告訴其讀者，當將該活性成分給予需治療的狗時，可有效地抑制C O X - 2在該隻狗體中疼痛和發炎之存在處或預期存在處被誘導出，其中C O X - 2對C O X - 1之選擇性比例至少為3 : 1（此比例是以給予一個可對至少 80% 之C O X - 2產生抑制作用的劑量時，於體外所測得之全血中的抑制程度為根據），藉著這種對C O X - 2的抑制作用可以治療或預防由C O X - 2而來的疼痛及發炎，在一該種包裝之較佳的適用產品中，該指示和資料的物質會對其讀者說明當將該活性成分給予至需要治療的狗體中時，會在該狗中，對被誘導出之C O X - 2進行有效的完全抑制作用，然後藉此來治療狗體中之疼痛及發炎；但是，當將該成分依此途徑給予該狗時，大體上它對該狗體中之組成性C O X - 1沒有抑制作用，因此，在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (36)

大多數的狗中，也可有效地避免因為該 C O X - 1 受到抑制而產生的腸胃疾病及其它不良作用。

本發明還提供了緊接之上述說明中的該類包裝，此包裝包含了一個如說明中之合適的容器；在該容器中裝有一種式 (I) 所示之化合物的口服劑型，此種口服劑型可為下列形式：可咀嚼的或可食入的口服錠片，做成小袋形的單一劑量，由一個單一劑量的小包所製成的懸浮液，一種口服懸浮液的粉末，或本身為一種口服懸浮液（這些劑型本身不能帶有不良的食物作用）；及與該容器相組成之印好的指示及資料物質，而不論該口服劑型可與食物一同食用或不能與食物一同服用，該指示及資料物質的說明都沒有或暗示著任何的限制。

本發明的詳細說明

本發明的目的是找出一種解決一個嚴重問題的辦法，此問題是數十年來在家畜領域中需要一種對狗有效又安全的抗炎治療法。此問題的嚴重性和難處理是由於幾乎所有曾試用於狗的抗炎劑（尤其是 N S A I D s ）都伴隨著令人無法接受的且有時是非常危險的不良反應，因而減少了這些抗炎劑的用途。目前為止，這些不良反應中最普遍和最具威脅性的是對腸胃黏膜的干擾和刺激會導致潰瘍、出血且甚至是穿孔和腹膜炎。這些不想要有的不良反應是由 N S A I D 抑制劑對不同的前列腺素的抑制作用所促成的，這結果使得對保護腸胃道的黏膜的血液供應受到限制，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (37)

也就是血液供應量和保護作用嚴重減少。

由 N S A I D s 所造成的胃部損害至少是由二種不同的機制所引起的。由口服 N S A I D s 引起的局部刺激會使酸回流入胃部黏膜而引起組織受損。另一方面，腸胃道外的給予途徑也可以造成損害及出血，這是與胃部前列腺素的生物合成受到抑制有關，而前列腺素對胃部黏膜具有細胞保護的作用。這些前列腺素（尤其是 P G I₂ 及 P G E₂）可抑制胃分泌酸，增加黏膜血流並促成腸內細胞保護性黏液的分泌。其它不想有的 N S A I D s 的副作用包括：對血小板功能的干擾、懷孕或自動分娩的延滯、腎功能的改變，及過敏反應。

所有上述之不想有的 N S A I D s 副作用可能是在內生性前列腺素的合成被阻斷時決定的。於是，對於找到不會產生這些系統中不想有的副作用的 N S A I D s 就有很大的需求了。狗不僅容易受到發炎過程和疾病（如：退化性關節炎）的侵害，也對不良腸胃反應所引起的併發症特別易感。

如此處所使用的“狗”一詞是代表犬科物種中的任一員，而在犬科物種中有許多不同的種型。在實驗室中使用的是一種特殊的種型來進行生物活性的測定，可預期到的是，本發明的抑制性化合物可用來治療任一種型之成員的疼痛和發炎。

就最廣泛的觀點而言，本發明主要是意外發現了一小族抗炎劑，這類抗炎劑具有一高度的犬類環氧合酶 - 2（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

修

五、發明說明 (38)

C O X - 2) 選擇性，而此族抗炎劑的卡伯分，6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 咪唑 - 2 - 醋酸為最好的範例，且此選擇性在廣大類型的羧基 - 及羧 - 基 (C₁ - C₄) 烷芳基及 / 或、雜芳基抗炎劑中是很獨特的，而卡伯分屬之化合物也屬於此族群。目前為止，此種化合物在狗體中之獨特且令人意外的選擇性對於受任何一種發炎過程和疾病所苦的狗具有令人滿意之安全、有效的療效。

在治療發炎過程和疾病的領域中 (尤其是狗的疾病領域) 已普遍接受，體內製造不同前列腺素化合物的內生式串聯反應是先從花生四烯酸開始再由稱為環 - 氧合酶的必須酵素來帶動。此種酵素以二種同功酶的形式存在，但它們彼此分開各自獨立作用，此二種同功酶一為組成性環 - 氧合酶 - 1 (C O X - 1) 同功酶，一為環 - 氧合酶 - 2 (C O X - 2) 同功酶。狗的 C O X - 1 同功酶是負責製造前列腺素，這些前列腺素在胃、腸、腎及血小板中行使重要功能，有些在自然中為保護性質的，尤其是與胃腸道的黏膜有關。狗的 C O X - 2 同功酶負責製造如 P G E₂ 的前列腺素，此種前列腺素促成嗜中性白血球、巨噬細胞、內皮細胞及纖維母細胞中的急性和慢性發炎，在這些細胞中會表現出 C O X - 2 的基因。C O X - 2 可被內毒素、脂多糖 (L P S)，不同的細胞素 (如：I L - 1 及 T N F)、生長因子 (如：E G F 及 P D G F) 以及其它作用劑所誘發。例如：在老鼠模型中以角叉藥膠誘發胸膜炎後，可利用免疫點墨法來偵測胞膜滲出液之單核細胞中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (39)

的 C O X - 2 同功酶。

最後，此領域中的目標一直是找出能百分之百有效地抑制狗的 C O X - 2 同功酶的活性，但同時不對 C O X - 1 同功酶的活性產生任何抑制作用的化合物。因為實際問題，便改成尋找能選擇性地抑制 C O X - 2 同功酶的化合物，亦即，此種化合物能使 C O X - 2 同功酶的作用受到相當高程度的抑制，但同時在此劑量時，對 C O X - 1 同功酶則僅有相當低的抑制作用，因而只會產生最少量的不想要的副作用。一直到有了本發明的發現，雖一顯示出具有 C O X - 2 選擇性的化合物為那些帶有磺醯或磺醯胺基團的化合物，而非羧基團的化合物（此為絕大多數之典型 N S A I D s 的特性）。這些觀察可得到一個推測：

C O X - 1 同功酶的 A r g 1 5 0 剩餘物並非 C O X - 2 選擇性抑制劑的必須連結處，然而，A r g 1 5 0 剩餘物對 C O X - 1 活性是很必要的，因為它連接到花生四烯酸之尾端羧基上，而類似地，上述之典型 N S A I D s 的羧酸官能的基也有相似的作用。可預期的是，C O X - 2 選擇性抑制劑會連結在狗的 C O X - 2 同功酶的某些獨特部件上，而非連接在狗的 C O X - 1 和 C O X - 2 同功酶的共通部位上。

於是，本發明提供一個顧及對相對應之組成性環 - 氧合酶 - 1 (C O X - 1) 的抑制作用來選擇性地抑制可誘導的環 - 氧合酶 - 2 (C O X - 2) 的方法，並藉此治療或預防在犬科物種之成員中與此酶相關的疼痛與發炎，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

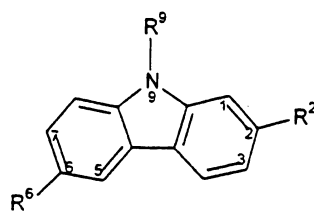
訂

線

五、發明說明 (40)

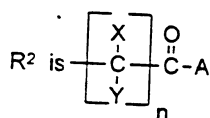
C O X - 2 : C O X - 1 的選擇性比例至少為 3 : 1 , 此比例是以給予一個可對 $\geq 90\%$ C O X - 2 產生抑制作用之劑量或劑量範圍時, 於體外及體內所測得之全血中的抑制程度為根據, 此方法包括給予該成員一種與上述限制一致之用來治療疼痛及發炎的治療上有效量之抗發炎化合物。

本發明還提供上述之治療或預防在犬科物種動物中之疼痛及發炎過程和疾病的方法, 其中該抗發炎之選擇性 C O X - 2 抑制劑包含了: ①一種下式所示的化合物:



式 (I)

其中:



此處 A 是羥基, (C₁ - C₄) 烷氧基胺基、羥基 - 胺基、- - (C₁ - C₂) 烷胺基、二 - (C₁ - C₂) 烷胺基;
X 和 Y 獨立地為氫或 (C₁ - C₂) 烷基; 且 n 為 1 或 2;
;

R⁶ 為鹵素, (C₁ - C₃) 烷基; 三氟甲基、或硝基;

;

R⁹ 為 H; (C₁ - C₂) 烷基; 苯基或苯基 - (C₁ -

五、發明說明 (41)

C_2) 烷基，此處苯基係隨意地被氟基或氯基所單取代；
 $C(=O)-R$ ，此處 R 為 (C_1-C_2) 烷基或苯基，隨意地被氟基或氯基所單取代；或 $-C(=O)-O-R^1$ ，此處 R^1 為 (C_1-C_2) 烷基；

此處 X 和 Y 並不相同，②其 $(-)$ (R) 及 $(+)$ (S) 鏡像體；及③所有其用來治療或預防疼痛及發炎之治療上活性的藥學上可接受的鹽類，先驅藥物及代謝物。此處式 (I) 之抑制劑是以 $(-)$ (R) 及 $(+)$ (S) 鏡像體存在，根據本發明所提供的 $(+)$ (S) 鏡像體是單獨存在的，或者，當二種鏡像體共同存在時本發明提供的為一種其外消旋性或非外消旋性混合物。

令人驚訝的是較佳的卡伯分屬化合物 (以一個 α - 甲基 - 醋酸官能度為其特徵) 較任何羧基基之典型 NSAIDs 具有數倍強之 $COX-2$ 選擇性，並且較某些含磺醯及磺醯胺之 NSAIDs 具有數倍強的 $COX-2$ 選擇性，該 NSAIDs 在本領域中被認為是高度 $COX-2$ 選擇性化合物。本發明的這個觀點具體表現在一個用來治療或預防狗的發炎過程或疾病的方法中，此方法包括了給予該動物們一種治療上有效量之抗發炎的狗環 - 氧合酶 - 2 ($COX-2$) 抑制劑，在該隻狗中， $COX-2$ 的體外 IC_{50} 效價至少 50 倍大於狗環氧合酶 - 1 ($COX-1$) 之體外 IC_{50} 效價；其中該抑制劑係選自主要由下列抗發炎化合物所組成的群體中：水楊酸衍生物類；對 - 胺基苯酚衍生物類；吲哚及茛醋酸類；雜芳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

備

五、發明說明(42)

基醋酸類；芳基丙酸類；氨基酸類；烯醇酸類；及烷酮類；以及，特別是一種選自由下列作用劑所組成之群體中的化合物：羧基—及羧基（ $C_1 - C_4$ ）烷芳基及／或雜芳基抗發炎作用劑。特別是，該抑制劑係選自由非類固醇抗發炎藥物之芳基丙酸屬所組成的群體中。

本方法中較適合使用卡伯分及卡伯分屬衍生物，且本發明的組成物可依一般有機化學家所熟知的合成方法加以製備。例如：式（I）所示之化合物（此處 R^6 為鹵素，（ $C_1 - C_3$ ）烷基，三氟甲基、或硝基；且此處 R^9 為 H 或甲基）可依下列方法來製備：將（1）苯基聯氨（其中之苯基部分具有所需要的 R^6 取代作用且該聯氨的 α -氮具有所需要的 R^7 取代作用）與（2）環己酮（具有所需要的 R^2 取代作用）進行反應。然後，將所產生的 1，2，3，4-四氫吡啶加以芳構化以產生所需要之式（I）的吡啶。芳構化作用可利用下列方式來進行：（1）以一種芳構化作用劑，如：對-氯醌、鄰-氯醌、2，3-二氯基-5，6-二氰基苯醌（DDQ）、硫、碳-上-鈹、或氧化鉛；在（2）一種溶劑（如：二甲苯、苯、喹啉、二甲基亞砷（DMSO）、及二甲基甲醯胺（DMF））的存在下；（3）於室溫至反應混合物的回流溫度範圍（以後者較佳）內。

為酸類之式（I）所示之化合物（即：此處之 A 為羧基及此類酸與鹼所形成的鹽）可以依下列步驟被轉化成式（I）之醯胺類，此處 A 為胺基、羧胺基、—（ $C_1 -$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (43)

C₂) 烷胺基、及二 - (C₁ - C₂) 烷胺基：(1) 以五氯化磷 (P C l₅) 處理而形成相對應的鹽基氯，接著再 (2) 於一等價的吡啶或三乙胺的存在下，與適當的胺反應以形成所需要的鹽胺，來做為質子轉移步驟中之鹼，並藉以移去所形成的 H⁺ C l⁻。該於步驟 (1) 中所形成之相同的鹽基氯可與適當的烷醇反應以提供其中之 A 為 (C₁ - C₄) 烷氧基的式 (I) 所示的酯類。此反應在一種鹼 (如：吡啶) 的存在下進行較好，此種鹼可以中和所形成之 H⁺ C l⁻，如此一來，H⁺ C l⁻ 便不會干擾任何對酸敏感的烷醇反應物。

上述用手製備於本方法及本發明組成物中所使用之較佳的卡伯分屬化合物的合成方法詳述於美國專利號

3, 896, 145 中，此篇全文在併入做為參考資料。

當 X 和 Y 在 R₂ 取代基中的定義不相同時，則會有一手性的 (不對稱的) 碳原子存在。當有 (R) - 及 (S) - 兩種鏡像體的 50 : 50 混合物存在時會產生 (R) - 及 (S) - 鏡像體的外消旋混合物。依照本發明，已發現：具有一個手性型碳原子之較佳的式 (I) 卡伯分屬化合物 (S) - 鏡像體擁有出人意表的狗 C O X - 2 選擇性能力，幾乎沒有一種帶有羧酸部分之典型的 N S A I D s 具有獨特的生物活性，尤其是它們的 S - 鏡像體。因此，帶有一個手性碳原子的式 I 化合物卡伯分屬 (S) - 鏡像體與幾乎所有的其它帶有羧酸部分之 N S A I D s 相比下，有令人驚訝之降低狗體中不良的腸胃及其它反應的能力，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(44)

尤其是與其它 N S A I D s 的 (S) - 鏡像體相比時。因此，也令人相當意外的是，由於它為一種狗 C O X - 2 同功酶高選擇性抑制劑，卡伯分的 S - 鏡像體在與幾乎其它所有帶有羧酸部分之 N S A I D s 相比時有令人意外之改良的抗發炎性、止痛及抗發熱活性。

本發明中一種特別好的體系是僅利用卡伯分的 (S) - 鏡像體，6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 吡啶 - 2 - 醋酸來做為本發明之方法及組成物中的活性成分或處理作用劑。然而，其它體系也欲包含在本發明較合適之體系的範圍中。例如：可使用 (R) - 及 (S) - 鏡像體的非外消旋性混合物，而且，在此體系中，(S) - 鏡像體的存在量至少為 85%，以至少 90% 較佳，更佳者為至少 95%，而最佳者為至少 99%。既然 (R) - 及 (S) - 鏡像體的分子量、密度，等等都相同便沒有必要說明上述百分比的任何算法。換言之，它們可以重量、體積、化學當量，等等來算百分率。包含上述指定量之 (R) - 鏡像體在內的原因只是為了實用上不需要，自外消旋混合物中絕對清除任何一點 (R) - 鏡像體的痕量，還有，也為了有利的生物性質而有這種安排。

對本領域中的人來說，在本文中他處所提到之較佳的卡伯分化合物的劑量範圍最好能參考鏡像體的一種 50 : 50 外消旋混合物（此種混合物中牽涉到一種手性的化合物）來說明，這主要是為了求方便的緣故。當用來做為治療作用劑的活性成分中所含有的鏡像體混合物不同於 50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (45)

: 50 混合物，或當治療劑實質上僅單獨含 100% 之 (+) (S) 或 (—) (R) 鏡像體時，內行人士可以利用直接的方法來計算所需之實際劑量，亦即是，僅需將所提出的劑量乘上一個因子，此因子能反應出所使用的鏡像體量與提出之劑量（以鏡像體的一種 50 : 50 混合物為基礎）所對應的鏡像體量之間的比例。因此，當對應於 50 : 50 外消旋混合物所提出的劑量為 4 mg / kg / 天時，若使用的為實質上 100% (+) (S) 鏡像體時，其相對應的劑量為提出之劑量的一半，即 2 mg / kg / 天。

既然含有一種較佳之卡伯分屬化合物的本發明藥學組成物所要利用的為①含 50% 之 (S) - 鏡像體的外消旋混合物及②含約 99% 或少於 99% 之 (S) - 鏡像體及少於 50% 之 (R) - 鏡像體的非外消旋性混合物，則必須將帶有一個手性型碳原子的式 (I) 所示之卡伯分屬化合物外消旋物加以解析成光學上活性的異構物。此解析反應可利用本領域中已知步驟及技術很容易地完成。例如：某些外消旋混合物可以以低共熔混合物的形式被沈澱下來然後再將它們分開。然而，利用化學步驟來進行解析通常為較合適的情況，依據化學步驟，可利用一種光學上活性的解析作用劑自該外消旋混合物形成非對映異構體。例如，可將一種光學活性的基質（如：D - α - 甲苳胺）與羧基團進行反應。由此形成的非對映異構體再以選擇性結晶化作用加以分離並轉化成相對應的光學異構物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

後

五、發明說明 (46)

本發明中所使用的所有較佳之卡伯分屬化合物的抗發炎之治療上活性及藥學上可接受的鹽類型，前驅藥物和代謝物都包含在本發明的範圍內。特別是，還包含了其酸加成鹽（此處 A 的定義為除了“羥基”外的任何東西），這些酸加成鹽是以藥學上可接受的有機及無機酸（例如：氫鹵化物，如：氯化氫、溴化氫、碘化氫；其它礦物酸，及它們相對應的鹽類，如：硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、等；及烷基—及—芳基磺酸鹽，如：乙磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、及苯磺酸鹽；以及其它有機酸和它們相對應的鹽，如：醋酸、酒石酸、順丁烯二酸、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、菸鹼酸鹽等）處理式（I）所示之化合物而形成的。

當本發明中所用使用之較佳的卡伯分屬化合物中的“A”定義為“羥基”時，其鹽類可以利用藥學上可接受的鹼加以處理而形成。此類鹼的實施例有：鹼金屬氫氧化物，如：乙醇酸鉀及丙醇酸鈉；及不同的有機鹼，如：吡啶、二乙醇胺、及N—甲基各鹼胺。式（I）所示之化合物的鋁鹽也包括在內。

除了上述式（I）化合物之不同鹽類的用途外，本發明的範圍還包括了利用上述化合物所有止痛及抗發炎之治療上活性及藥學上可接受的前驅藥物和代謝物來做為活性成分。特別是，包括了那些衍生物，其中之R⁹的定義為（C₁—C₂）烷基，尤其是甲基；苯基或苯基—（C₁—C₂）烷基，尤其是苄基，此處之苯基係隨意地被氟基或氯基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (47)

，尤其是 4 - 氟基 - 苯基所單取代； $-C(=O)-R$ ，此處 R 為 $(C_1 - C_2)$ 烷基或苯基，尤其是乙醯基及苯甲醯，此處苯基係隨意地被氟基或氯基所單取代；或 $-C(=O)-O-R^1$ ，此處 R^1 為 $(C_1 - C_2)$ 烷基，尤其是乙醯氧基。這些 N - 部分在式 (I) 所示之化合物的代謝過程中會裂解而使這些特定的衍生物成為所需要的前驅藥物。

就在前述的段落中說明了本發明特別與較佳之式 (I) 所示的卡伯分屬化合物有關。然而，本發明還包含了較廣的範圍來提供抗發炎的選擇性 $COX-2$ 抑制劑。如已說明的，此種選擇性 $COX-2$ 抑制劑包含了那些其中之 $COX-2$ 對 $COX-1$ 的選擇性比例至少為 3 : 1 的抑制劑（此比例是以給予一個能產生 $\geq 80\%$ 之 $COX-2$ 抑制作用的劑量時於體內及體外所測得之全血中的抑制程度為根據）。根據下述之藥物動力學 (PK) 的數據，證實了犬隻體內對本發明之抗發炎選擇性 $COX-2$ 抑制劑的藥學或毒性反應與該抑制劑可測得之濃度（如：在該狗類動物之血中或血漿中的濃度）間存著某種關係。為了立即說明本發明，在此，將該犬隻體內的藥學反應當做是由 $COX-2$ 同功酶所產生的抗發炎反應；而將犬隻體內的毒性反應當成不想要的副作用（如：由對 $COX-1$ 同功酶之抑制作用所產生的腸胃反應）。因此，在該犬隻之系統循環中的抑制性藥物的濃度會與在作用處之抑制性藥物的濃度有關。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(48)

如爲人所熟知的，最重要的藥物動力學參數爲①生物利用性，此爲犬隻體內吸收入系統中循環的該藥物部分；②分佈的體積（此與體中可含該藥物的空間量有關）；及③清除率（此與身體排除一種特殊藥物的能力有關）。根據本發明，C O X - 2 對 C O X - 1 的選擇性比例（必須爲至少 3 : 1）是以在體外所測量到之犬隻全血中各該同功酶的抑制百分比（%）爲基礎。體外的測量步驟可以簡單摘要如下：首先，給予預先選出的犬隻一個事先決定好全血劑量（如：2 m g / l b）含量的選擇性抑制劑的測試化合物。此劑量的給予方式是根據一個事先決定好的劑量攝生法來進行，如：一天一次（s . i . d），一天二次（b . i . d）等等，然後，自各測試動物中收集全血樣本。對 C O X - 1 及 C O X - 2 所進行的分析是利用下列方法對該血液樣本進行刺激來做基礎：以鈣離子載體來刺激血栓烷 B₂（C O X - 1 活性），或以脂多糖（L P S）來刺激前列腺素 E₂（C O X - 2 活性）。這些步驟在下列實施例的說明中會有較詳細的敘述。

C O X - 2 選擇性爲本發明中所用之抗發炎抑制劑的必須特性，而且與對 C O X - 1 活性的抑制作用相比時，其比例必須至少爲 3 : 1。因爲所給予的化合物也許可在它的全部劑量範圍中的某些點擁有所需要的選擇性比例，可是最終却無法提供對 C O X - 2 活性適當的抑制作用，所以對一種指定給予的化合物而言僅擁有一個 3 : 1 的選擇性比例是不夠的。於是，對一種本發明範圍內的抗發炎

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (49)

抑制劑而言，還必須能對 C O X - 2 的活性具有至少 80 % 的抑制作用且以能抑制至少 90 % C O X - 2 的活性較佳。這種抑制程度是提供適當之藥學活性以治療及預防疼痛和發炎所需之最低的抑制程度。

還有，對一種指定給予的化合物而言，若僅是在給予的劑量下擁有一個 3 : 1 的選擇性比例，且在某些其它的劑量時，能對 $\geq 80\%$ C O X - 2 活性產生抑制作用（以至少 90 % 較佳）仍是不夠的，它還必須達到下列條件：以上二種標準必須在給藥後同時達到同一個程度。因此，本發明中之抑制劑也必須能在一個給予的藥劑濃度或一個藥劑濃度範圍內，既有 3 : 1 的選擇性比例也能對至少 80 % 的 C O X - 2 活性產生抑制作用。

爲了示範將上述限制應用至一種可能的選擇性 C O X - 2 抑制劑上的方法，可考慮下列實施例。於全部給藥劑量爲 2 m g / l b , s . i . d 的全血樣品中，根據上述步驟來測量 C O X - 1 及 C O X - 2 活性的抑制情況以評估該候選之抑制劑，其中 C O X - 1 及 C O X - 2 的活性程度需在給藥後的 2 , 4 及 12 小時測量。當將 C O X - 1 , C O X - 2 及未處理樣本的數據點畫在一個抑制百分比對時間的圖形上時，可發現：C O X - 1 曲線自 2 小時處的 a % 陡降至 10 ~ 15 %，而在 12 小時後無抑制情形。另一方面，C O X - 2 曲線在相同時期內僅輕微程度地降下，在 2 小時處，自 a % 僅稍降到 95 %，而 12 小時後，自 a % 的抑制作用降至約 90 %。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (50)

因此，在給藥劑量為 $2 \text{ mg} / \text{lb}$ ，每天一次時，該可能的抑制劑可符合下列幾項標準 (1) 至少為 3 : 1 的選擇性比例，及 (2) 成為本發明範圍內之抗發炎選擇性 COX - 2 抑制劑所需具有的對 ≥ 80 COX - 2 的抑制力。由於來自此二圖的數據已在相同劑量 ($2 \text{ mg} / \text{lb}$) 及相同時間期 (12 小時) 內進行比較，因此也就可符合第 3 項了，亦即，需在相同劑量或劑量範圍內合乎前二項標準。

對於該候選化合物的其它許多種劑量可再進行類似的測試並將所得數據畫成圖形。然而，組合結果則是利用一個 COX - 1 及 COX - 2 的抑制百分比對劑量濃度或血漿濃度 (不是時間) 的圖形來示範。代表 COX - 2 數據的曲線首先出現並迅速上升，在產生可辨認之抑制百分比的最低劑量濃度點開始，並且在劑量接近較高濃度時，達到 $\geq 80\%$ 的抑制程度，然後變成漸近線。代表 COX - 1 數據的曲線稍後出現並且上升較 COX - 2 數據的曲線緩慢，在一個有意義的較低抑制百分比處變成漸近線。如果有一個候選化合物的線與 Y 軸平行且在某些劑量濃度處截取二條曲線產生的數據點可符合 3 : 1 比例及 $\geq 80\%$ 的活性抑制此二種限制，則此候選化合物是在本發明的範圍內。

與那些包含在本發明內之抗發炎選擇性抑制劑有關的本發明內容可以用不同的觀點或方法來表示 (雖然是大致上與上述使用的名詞相當)。例如：本發明可被認為是特

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

別提供一個用來治療或預防一隻犬科物種動物之疼痛及發炎過程和疾病的方法，它包含了給予該動物一個治療上有效量之用來治療疼痛及發炎的環氧合酶 - 2 抗發炎抑制劑，在該動物中之 $COX - 2$ 體外 IC_{50} 效價至少較在該動物中之環氧合酶 - 1 ($COX - 1$) 體外 IC_{50} 效價大了 30 倍，而以至少大 40 倍較佳，以至少大 50 倍更佳，再更好一些為至少大 60 倍，還要更好者為至少大 80 倍，而以至少大 100 倍為最好；其中該抑制劑係選自主要由下列化合物所組成之群體中：水楊酸衍生物；對 - 胺基苯酚衍生物；吲哚及茛醋酸；雜芳基醋酸；芳基丙酸類；氨基酸；烯醇酸；及烷酮類。

根據本發明之上述，用來治療或預防疼痛及發炎過程和疾病的方法，其中式 I 所示之環氧合酶 - 2 ($COX - 2$) 抑制性化合物的體外 IC_{50} 效價係至少大於該環氧合酶 - 1 ($COX - 1$) 體外 IC_{50} 效價的 100 倍；其中 X 和 Y 其中之一為 H 且另一個為甲基；且其中當所產生的二種鏡像體一同存在時，(+) (S) 鏡像體的存在量至少為 75%。特別是，上述提供之方法，其中在式 (I) 中，在 R^2 方面， $n = 1$ ，X 和 Y 其中之一為 H 且另一個為甲基，而 A 為羥基，($C_1 - C_2$) 烷氧基，或胺基； R^6 為鹵基，特別是氯基，或三氟甲基；且 R^9 為 H，甲基、乙醯基、苯甲醯、或甲氧羰基；且其中當所產生的二種鏡像體一同存在時，(+) (S) 的存在量至少為 85%，以至少 90% 較佳，以至少 95% 更佳，且以至少 99% 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (52)

最佳。

還有，本發明提供之上述方法，其中該抑制劑包含了 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 咪唑 - 2 - 醋酸；且其中當所產生的二種鏡像體一同存在時，(+) (S) 的存在量至少為 85 %，以至少 90 % 較佳，至至少 95 %，更佳，且以至少 99 % 為最佳。特別是，本發明提供之上述方法，其中該抑制劑全部由 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 咪唑 - 2 - 醋酸所組成。

本發明也可被描述為提供一個方法，此方法大體上僅選擇性地抑制可誘導的環 - 氧合酶 - 2 (COX - 2) 而大體上不會抑制相對應之組成性環氧合酶 - 1 (COX - 1)，且因此可用來治療或預防在犬科物種動物中與此有關之疼痛及發炎過程和疾病。此方法包含給予該動物一個治療上有效量之用來治療疼痛和發炎之上述式 (I) 所示的抗發炎化合物，在此式 (I) 所示之化合物中， R^2 、X、Y、n、A、 R^6 、及 R^9 與定義同；所給予的包含了該 (-) (R) 及 (+) (S) 鏡像體；以及所有上述化合物的抗發炎之治療上活性的及藥學上可接受的鹽類型、先驅藥物和代謝物。再來，當式 (I) 所示之抑制劑是以 (-) (R) 及 (+) (S) 鏡像物存在時，根據本發明僅提供 (+) (S) 鏡像體，或當二種鏡像體一同存在時，本發明提供的為其外消旋的或非外消旋的混合物。

在一個與上述類似的方法中，本發明還可說成是包含上述之大體上僅選擇性地抑制環氧合酶 - 2 (COX - 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (53)

) 的方法，其中該抑制劑包含 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 呋唑 - 2 - 醋酸；且其中當所產生的二種鏡像體都存在時，(+) (S) 鏡像體的存在量至少為 85 %，以至少 90 % 較佳，以至少 95 % 更佳，而以至少 99 % 最佳。特別是，上述提供之方法中，其中該抑制劑係全部由 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 呋唑 - 2 - 醋酸之 (+) (S) - 鏡像體所組成。

當式 (I) 所示之化合物，或它們的鏡像體或鹽類為本發明之方法及組成物中的活性成分時便可被併入標準的藥學劑型中。例如：它們可用於系統或局部、口服或腸胃道外的給藥途徑中，而且為了這個目的，它們需與有用的藥學賦形劑、稀釋劑及佐劑（如：有機及無機的惰性載體，如：水、凝膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂滑石粉、蔬菜油、樹膠、聚二醇、等等）合併。這些藥學製品可以以固體形式（如：錠片、糖錠、栓劑、膠束，尤其是與一種適合狗的美食合併或混合在一起）使用；或者，它們也可以液體形式給藥（如：為溶液、懸浮液、標準及轉化乳液、及弛劑等形式）。可以加入的藥學賦形劑及其它佐劑包括：防腐劑、抗氧化劑、抗微生物劑及其它穩定劑；潤濕劑、乳化劑、及懸浮劑、抗結塊化合物；香料及顏色添加劑；用來改良可壓縮性的組成物，或製造以延遲一、持續一、或經控制釋出的方式釋出的活性成分；及用來改變藥學製品之滲透壓或做為緩衝劑之不同的鹽類。曾成功使用過的特殊劑型包括：一種用於血管內注射之卡伯分的 5 % 混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

微膠粒溶液，一種 3 % 美味糊劑及劑量為 25 mg、75 mg、及 100 mg 的口服錠片。

在本發明之方法和組成物中，特別是當其中之抑制劑包含了 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 咪唑 - 2 - 醋酸，且所產生的二種鏡像體一同存在時，使用外消旋性混合物為一種較佳的體系。特別是，在此種較佳之非外消旋混合物中，最好其中之 (+) (S) 鏡像體至少存在 85 % 以上，以至少 90 % 較佳，以至少 95 % 更佳，而以至少 99 % 最佳。因此，在此種非外消旋混合物中，該 (+) (S) 鏡像體為佔絕大多數的成分，不僅是因為它較 (-) (R) 鏡像體在抑制環氧合酶 - 2 (COX - 2) 時很明顯地較具潛力，也因為它在抑制環氧合酶 - 2 (COX - 2) 與抑制環氧合酶 - 1 (COX - 1) 二方面相比時具有高度的選擇性。該相對較少量的 (-) (R) 鏡像體 (即：各少於 15 %，少於 10 % 及少於 5 %) 的存在係由於對環氧合酶或其它酶的抑制性質的平衡需要而隨意地包含在內。當 (-) (R) 鏡像體的存在量少於 5 % 及少於 1 % 時，其包含在內的理由通常會反應用來解析該鏡像體之方法的實際性。從一個實際的標準觀點來說，不論此方法會耗費時間或需要許多時間，它通常只是單純地希望能使該少量的 (-) (R) 鏡像體遺留至該最後的，非外消旋性混合物的最後產物。

本發明之式 (I) 所示的抗發炎抑制劑可以以一種含於適合之液體中的藥學組成物的形式經由注射或輸入的系

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (55)

統給藥方式給予一隻欲接受治療的狗。在犬隻體內有許多部位及器官系統可讓此正確製劑的藥學組成物一經注射或輸入後能滲透至被治療之犬隻的全身及所有器官系統。注射法通常是將一個單一劑量的藥學組成物以針筒強制送入相關的組織中。最普遍的注射形式為肌肉內、血管內及皮下。相對地，輸入法是將藥學組成物逐漸引入相關的組織內。最普遍的輸入形式是靜脈內。其它的注射或輸入形式包括：動脈內、皮內或經皮膚的（包括皮下的），或脊柱內（尤其是鞘內的）。在些液態藥學組成物中，該抗發炎抑制劑可做為溶質含於溶液中。此為此類組成物中最普遍也最佳之形式，但需要一種具有好的水溶解度的處於鹽形式中的抑制劑。水（或生理食鹽水）為目前為止此類組成物之最好的溶劑。偶而可使用過飽和溶液，但這些溶液存在了穩定性的問題使得它們實際上較不適於每日使用。

如同有時會發生的，若是無法得到具有所需之水溶解度的某種式（I）所示之化合物，內行人士可以製備一種乳液，此種乳液是將一種不連續相或內相之液體小顆粒分散在第二種與此液體互不相溶的連續相或外相液體中。此二種液體利用藥學上可接受的乳化劑來維持在乳化狀態。因此，如果該抗發炎抑制劑為一種不溶於水的油，則它可以一種乳液形式來給予，在此乳液中，它為該不連續相。還有，當該抑制劑不溶於水但可溶於一種與水不相溶的溶劑中時，也可使用乳液的形式。而抑制劑最常做為一種油—中—水乳液中的不連續相或內相，它也可做為一種逆轉

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (56)

乳液中的不連續相或內相，此種逆轉乳液通常為水—中—油乳液，此處之抗發炎抑制劑可溶於水中且可以一種簡單的水溶液形式給予。然而，當將逆轉乳液注射或輸入一種水溶性介質（如：血液）中時它可較水溶液更迅速且有效的將抑制劑分散至水溶性介質中。逆轉乳液可利用本領域中所熟知之合適的藥學上可接受的乳化劑來製造。在該抗發炎抑制劑僅具有有限之水溶解度時，也可利用適合之藥學上可接受的懸浮劑將該抑制劑製成一種懸浮於懸液中之膠狀或微粒形式的懸浮固體。含有該抑制劑之懸浮固體也可製劑成延遲一、持續一、及／或經控制釋出的組成物。

雖然系統給藥最常利用注射或輸入一種液體的方式來進行，但是有很多情況下，將該抗發炎抑制劑以固體的方式遞送較為有利或甚至是必須如此。固體的系統給藥法通常是將一種合適之含該抑制劑的固體藥學組成物以滴注法、吸入法或吹氣法來進行給藥。滴注該抑制劑的方法可能需要將一種固體的植入物植入適合的體組織或體腔中。此植入物可能含有一種由生物相容及生物可蝕之物質所製成的母質，在該母質中，固體抑制劑之顆粒可分散於其中，或也可能將一種液體抑制劑的小水液或分離的小單位包陷在其中，該母質可如所需要的情況崩解並完全由身體所吸收。此母質組成物也可被送來在一段延長的時間內，甚至是數個用內以經控制的、持續的、及／或延遲釋出的方式釋出該抑制劑。

此處所描述之大部分的劑型可以製劑成可自該劑型中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (57)

經控制一、持續一、及／或延遲釋出活性成分的形式。在一種能將抗發炎選擇性 COX-2 抑制劑之活性成分以延遲一、持續一、及／或經控制釋出之方式釋出的本發明較佳之藥學組成物 4 包括了所有如下之口服劑型：這類口服劑型能對至少 80 % 之 COX-2 同功酶活性產生抑制作用並使該抑制劑的血漿濃度至少為 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 且持續至少 4 小時；以至少 8 小時較佳；以至少 12 小時更佳；以至少 16 小時更好一些；甚至以至少 20 小時還要更好；而以至少 24 小時為最好。較合適的情況是本發明包括如下之劑型：此種劑型能對至少 80 % 之 COX-2 同功酶活性產生抑制作用，使該抑制劑的血漿濃度至少為 $15 \mu\text{g} / \text{ml}$ ，並且持續至少 4 小時，以至少 8 小時較佳，而以至少 12 小時更佳，以至少 20 小時再更佳，而以至少 24 小時最好。更合適的情況是：本發明包括如下之劑型：此劑型能對至少 90 % 之 COX-2 同功酶活性產生抑制作用，使該抑制劑之血漿濃度至少為 $20 \mu\text{g} / \text{ml}$ ，且持續至少 4 小時，而以至少 8 小時較佳，以至少 12 小時更佳，以至少 20 小時還更好，而以至少 24 小時最好。

於是，一種根據本發明之有用的卡伯分經控制釋出的劑型可在口服單一劑量 $2 \text{ mg} / \text{lb}$ 後，在一天大部分的時間內維持高於 $2 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之卡伯分血漿濃度。根據本發明，較佳之卡伯分經控制釋出的口服劑型為如下述者：當經控制釋出與立即釋出之劑型以相同的劑量（如：2、1.8、1.6、或 $1.4 \text{ mg} / \text{lb}$ ）給予時，較佳之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (58)

經控制釋出的劑型可維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之卡伯分血漿濃度持續一段時間，此段時期較那些可維持與此種劑型相當之血漿濃度的立即釋出劑型所持續的時期為長。例如：本發明之較佳的 $2 \text{ mg} / \text{l b}$ 口服經控制釋出劑型維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之血漿卡伯分濃度超過 10.5 小時。

含劑量為 1.8、1.6 及 1.4 $\text{mg} / \text{l b}$ 的立即釋出卡伯分劑型可維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之血漿濃度各自達 9.5 小時，8.5 小時，及 7.5 小時之久。較佳的 1.9 $\text{mg} / \text{l b}$ 口服經控制釋出卡伯分劑型可維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之血漿卡伯分濃度超過 9.5 小時。類似地，1.6 $\text{mg} / \text{l b}$ 及 1.4 $\text{mg} / \text{l b}$ 二種劑量之臨界持續時間各自為 8.5 小時及 7.5 小時。較佳之經控制釋出卡伯分口服劑型在高於 $2 \text{ mg} / \text{l b}$ 或低於 1.4 $\text{mg} / \text{l b}$ 劑量時的作業特性可依假定之線性藥效動力學以類似方法計算出。更合適之經控制釋出卡伯分口服劑型為那些可維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之血漿卡伯分濃度超過一段時期的劑型，此段時期需較任何較高劑量之卡伯分立即釋出劑型所持續的時間期為長或是與此相等。因此，這些經控制釋出之劑型在犬科物種動物的血中維持對至少 80% 之 COX-2 的抑制作用所持續的時間較一種較高劑量的立即釋出劑型所持續的時間長。

最佳之經控制釋出卡伯分口服劑型為那些能維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 的卡伯分血漿濃度超過一段時期的劑型，此段時期超過或等於劑量為 $2 \text{ mg} / \text{l b}$ 之卡伯分立即釋出

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (59)

劑型所持續的時期 (1 0 . 5 小時) 長。劑量為 2 m g / 1 b 之口服立即釋出劑型的執行效果可做為比較用的基本標準，而這是因為 2 m g / 1 b / 天為本發明目前所推薦且令人接受之有效的口服劑量。

“植入物”一詞都是代表一種含抗發炎抑制劑的固體藥學組成物，而“貯存庫”一詞通常指一種含抗發炎抑制劑的液體藥學組成物，此貯存庫可貯存於任何一種合適的體組織或體腔中以形成一種貯存所或貯存池再慢慢地移行至周圍組織和器官中，最後可分散至系統中。然而，這些區分在本領域中並不總是如此嚴格，因此，本發明的領域中也包括液體植入物及固體貯存庫，且甚至含有混合了固體及液體的型式。栓劑可被視為一種植入物的型式，這是因為它們包含了在室溫時為固體在體溫時會溶化的基質。栓劑會慢慢釋出所含之活性物質使之滲入身體周圍組織，而活性成分便可在該處被吸收並運送至組織以達到系統給藥。

系統給藥的方式也可以藉著將一種粉末吸入或用吹氣的方法來達成，此粉末即為含該抑制劑的微粒組成物。例如，於粉末型式中的抑制劑可利用傳統用於噴霧微粒配方之裝置吸入肺臟中。此做成微粒配方的抑制劑也可以吹氣法給予，亦即：藉著簡單撒佈法或利用傳統用於噴霧化微粒配方的傳統裝置讓組成物以吹入法或分散法進入適合的體組織或體腔中。這些微粒組成物也可依所熟知及已知的步驟製成延遲一、持續一、及／或經控制釋出之抗發炎抑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (60)

制劑的組成物。

其它可能用於液體或固體形式之本發明抑制劑的系統給藥方式包括：經皮膚的、鼻內的及經眼睛的途徑。特別或根據為人所熟知之藥物遞送技術製備皮膚貼片，並將此貼片敷用於需治療之犬隻的皮膚上，然後，經由此貼片的溶解特性，讓該活性成分通過表皮移行進入狗皮的皮層（此為狗之一般循環的一部分），最後，經過一段所需要的延長時期來將活性成分分佈至系統中。本發明還包括可置於皮膚表皮層下之植入物（即：在治療中之狗的表皮及真皮之間）。此種植入物是依據為人熟知之常用於遞送技術中的方法和物質來製劑的，且也可將活性物質以經控制製釋出、持續釋出、及／或延遲釋出的方式遞送入犬隻的系統循環中。此種表皮下（皮下）的植入物提供與經皮膚的貼片相同的裝置設備及遞送效率，但不會有因為暴露於狗皮膚的上層而導致降解，損害或意外移除的限制。

也可設計製備成適合經口服途徑給予犬隻的特殊型式之藥學組成物。適合口服給予（即由口食入或經由口部給藥）的藥學組成物可為固體或液體。較佳之系統給予的口服劑型為①固體，如：好吃的口服組成物，如：迅速溶解的美味鬆餅、錠片、膠束、喉片、藥錠、等等，及②液體，如：溶液、懸浮液、乳液、弛劑、酏劑、等。適合經口服途徑給予狗的特殊型式藥學組成物可以以下列形式使用：①以口服糊劑的形式遞送至狗的舌部後方，②以顆粒形式併入狗食中，③以可咀嚼之形式讓其中之活性成分與美

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (61)

味的咀嚼物一同食入，或④以可咀嚼的形式藉著被治療的狗在咀嚼不被食入的咀嚼物時讓活性成分自其中濾出來以遞送此活性成分。如本領域中所已知的，此種美味組成物的配方需考慮狗咀嚼該劑型的程度，及所產生的劑量濃度。

在其它給予途徑及此處所描述之對應劑型方面，可供口服之劑型也可製劑成經控制釋出、持續釋出、及／或延遲釋出活性成分的劑型。典型劑型可包括：延遲釋出的口服錠片、膠束及多微粒和腸衣包膜的錠片和膠束，這些劑型會防止活性成分在胃中釋出及被吸收並促使活性成分經腸遞送至胃部尾端（即：狗的小腸）。其它典型的口服劑型包括持續釋出的口服錠片、膠束、及多微粒，這些劑型會以一種經控制的方式在一段延長的時間內（即：24小時的期間）將活性成分做系統遞送。在需要活性成分快速遞送的地方，經控制釋出的口服劑型也可以製備成快速溶解的錠片形式，這種劑型也可包含活性成分的高溶解性鹽類為較佳。

此處所描述之包含在本發明範圍內的劑型主要是為了方便起見而被分類成供局部給藥及系統給藥，以及分類成固體和液體等形式。然而，這些區分相當模糊並且不該在任何方面限制本發明關於給藥途徑和劑型的範圍。例如：此處的描述可清楚的發現某些給予途徑表面上看來是局部給予，但也會有系統作用或系統反應的結果。液體及固體劑型間的界限在實際操作時也可能很模糊。例如：適合用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (62)

於本發明中的口服劑型包括了包於膠束內的溶液，因此這是一種混合固體及液體的配方。包含在本發明範圍內的微乳液配方的特徵為一種混合的固體及液體劑型。

抗發炎抑制劑可以經局部給藥的方式遞送至需治療之犬隻的發炎處。局部給予是以較集中的方式，而系統給予是以較廣泛的方式將含抗發炎抑制劑的藥學組成物遞送至受疼痛及發炎之苦的狗身上。然而，貯存庫和植入物以及延遲釋出一、持續釋出一、及經控制釋出之配方的使用則模糊了這些區分。所以，上述大部分含抗發炎抑制劑之液體及固體藥學組成物可著重於選擇該組成物中之成分來加強該抑制劑在給藥處的局部組織的吸收以適用於局部給藥的目的，此種劑型也會預防此抑制劑過濾及移行至更遠的組織和系統而導致系統留存。

局部給藥的方式是集中在合適的組織和體腔內，而抗發炎抑制劑可經由注射、輸注、植入、貯存、插入、滴注或肺吹氣等方式進入該部位。這種局部給藥的方勻特別適用於與發炎的關節及退化性關節疾病相關的病症。藉由將抑制劑直接注射入關節可在短時間內獲得高濃度的抑制劑。如此，不僅可加強抑制劑進入發炎部位獲得治療上的活性，也可同時將可能發生的不良反應降至最低。此方法可得到局部濃度的抑制劑及相對較低的留存濃度。

延遲釋外型之含抑制劑的藥學組成物也可製成注射劑型。這些已知組成物的配方可以為固體、半固體、凝膠或其它液體／固體組合物，在這些配方中可利用可被蝕去的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

母質或一系列包膜來使抑制劑以一個事先決定的速率或依所需要的不同速率來連續釋出。所有這些所使用的生物可蝕聚合物的不同組合（如：不同的纖維素聚合物，及天然物質，如：玉米粉及硬脂酸鎂）是含在母質中以使抑制劑慢慢地及／或均勻地散出。這些藥學組成物可以以液體（如果合適的話）或懸浮於液體中的型式注射入局部，或者，如果本質上較傾向固體則可以其它方式來遞送。

該用來治療疼痛及發炎的治療上有效量的式（I）所示之抑制性化合物在給予需治療之狗時，其劑量的表示法為每天該犬隻的每公斤體重所給予的毫克數“毫克／公斤／天”。在此所使用的表示法“每天”不應該被解釋成必須將任何一種用來給予的特定劑型每天給予該受治療的狗。表示法“每天”只是用來表示一段不定的但又不太方便表示的時間，它是做為用來測量所給予之抗發炎抑制劑劑量的全部單位中的一部分。抑制劑的劑量（即：用來治療疼痛及發炎的治療上有效量）通常是由約0.01毫克／公斤／天至約20.0毫克／公斤／天，以約0.1毫克／公斤／天至約12.0毫克／公斤／天較佳，以約0.5毫克．公斤／天至約10.0毫克／公斤／天更佳，且以約0.5毫克／公斤／天至約8.0毫克／公斤／天最佳。例如，一隻50磅重23公斤的狗（1公斤＝2.2磅）以約每天10毫克至180毫克的治療劑來治療最好。分割量並不具有意義，而該給藥劑量會大約接近一個與方便有效之單一給藥劑量相對應的數字。當劑型為

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (64)

，如：一種可注射的液體時則可獲得較精確之較佳劑量。另一方面，當劑型為，如：一種口服錠片時，則必須將此劑量製成更接近較佳之給藥劑量。因此，10毫克的劑量約可以將一個25毫克的錠片分成二半而得，而180毫克劑量則可將一個100毫克的錠片和一個75毫克的錠片一同使用或與三個25毫克錠片一同使用，而這些為典型的口服錠片給藥量。如內行人士所清楚明白的，當使用最為頻繁的劑型為口服錠片且許多此類疾病的犬隻都是每日接受治療時，可藉著使用一種內含該錠片所有可用劑量（如：25毫克、75毫克及100毫克）的發藥機，以使操作更為方便。利用這種方式，幾乎任何較佳的給藥劑量都可由該錠片及／和其半片的組合而取得近似值。

對內行人士而言，（如：獸醫）不僅要決定較佳的給藥途徑及相對之給藥劑型和劑量，還要決定較佳之劑量攝生法，即：給劑量的頻率。一般而言，就是決定一天給藥一次（s . i . d）及一天給藥二次（b . i . d），前者提供較迅速且深廣的治療，而後者則是較持續的治療。然而，此一般化的給藥法並未考慮到重要差異，如：牽涉的疼痛或發炎的特殊類型，牽涉的特殊治療及它的藥物動力學和牽涉的特殊病人（狗）。對市面上改良的產品而言，許多此類資料已由所進行的臨床研究結果來提供。在另一情況中，此類資料也可根據內行人士所有的知識和技術依當時情況直接取得。

上述劑量範圍（也已在此文中其它處說明）是適用於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (65)

具有一個手性型碳原子之式 (I) 所示化合物的外消旋混合物，或適用於無手性型碳原子存在之式 (I) 所示的單一化合物如本領域中一般人（即：臨床獸醫或在動物健康方面上有較高程度及經驗的人）所感知的，當牽涉到除了式 (I) 所示之化合物的外消旋混合物外的化合物時，該抗發炎的治療上有效量會有所不同。例如：當混合物中的 85 % 為 (S) - 鏡像體時，會傾向降低所需要的給藥劑量。這些考量都是基於相等效價的假設以及 (S) - 鏡像體較 (R) - 鏡像體活躍的事實。然而，在決定正確的給藥劑量時介於二種鏡像體之間差異程度的高低也必須考慮到其它的差異，尤其是二種鏡像體之間在藥物動力學上的差異。例如，已發現 (+) (S) 及 (-) (R) 鏡像體在清除率上。有很明顯的差異。換言之，這對所給予的活性化合物的量會有一個可計算的影響。一般而言，此類決定是由內行人士依個案來進行，但這些步驟都是屬於本領域中的一般技術，藉著這些已建構好的方法可以得到用來協助計算的必須數據。

典型的劑型和用量包括 (1) 以血管內途徑給予卡伯分的劑量速率為 4 . 0 毫克 / 公斤 / 天 (體重) ，注射進入的部位為頭部靜脈； (2) 以口服途徑給予卡伯分的劑量速率為 4 . 0 毫克 / 公斤 / 天 (體重) ，這是將口服糊劑置於舌頭後面，且在飯前 1 小時餵食； (3) 口服給予 25 毫克、75 毫克、及 100 毫克的卡伯分錠片製劑，給予速率為 4 . 0 毫克 / 公斤 / 天，且此製劑是在飯前 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

小時餵予犬隻，置於的位置為舌頭後方。

本發明之活性成分也可與其它本領域之內行人士所熟知之治療上的活性成分合併使用，而這通常是在給予本發明之治療劑的情況下決定。例如：當關節也同時由微生物（如：細菌、黴菌）引起嚴重發炎及感染時，本發明之活性成分需與一或多種抗菌、抗黴、抗原蟲、抗病毒或類似的治療劑合併使用。本發明之活性成分不只可與此處所詳述之其它類型的 N S A I D s 合併使用，也可與其它發炎促成因子的抑制劑合併使用。其它此類抑制劑的群體及其實施例包括，如：H₁ - 接受器拮抗劑；激肽 - B₁ - 及 B₂ - 接受器拮抗劑；前列腺素抑制劑，如：P G D - 、 P G I₂ - 、及 P G E - 接受器拮抗劑；血栓烷 A₂ (T X A₂ -) 抑制劑；5 - 及 12 - 脂氧合酶抑制劑；白三素 L T C₄ - L T D₄ / L T E₄ - ，及 L T B₄ - 抑制劑；P A F 接受器拮抗劑；帶有不同親水基團之硫代亞金基團中的金；免疫抑制劑，如：環孢菌素、硫唑嘌呤及甲氨喋呤；抗發炎糖類皮質激素；青黴胺；羥氯喹啉；抗痛風劑，如：秒水仙素、植物黃質氧化酶抑制劑，如：別嘌呤醇、及促尿酸尿的作用劑，如：丙磺舒、磺吡啶酮、及苯溴馬隆。

由於發炎在老狗體中最為盛行，因此內行人士會覺得將本發明之抗發炎劑與用來治療大量發現於老狗之疾病的治療劑合併給予是一件很好的事。此類治療劑及它們用來治療的狀況包括，如：與記憶力喪失和記憶不良對抗的認

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (67)

知治療。另一大類此種治療劑，包括：抗高血壓及其它心血管藥以用來對抗高血壓和心肌缺血（包括：心絞痛、充血性心力衰竭、及心肌梗塞），這類藥如：利尿劑、血管擴張劑（如：肼肽嗪）、 β -腎上腺素接受器拮抗劑（如：心得安）、血管緊張素-I I轉化酶抑制劑（ACE-抑制劑）（如：用來治療有二尖瓣功能不足之老狗的乙氧苯丙脯酸，及與中性內肽酶抑制劑合併使用的乙氧苯丙脯酸）、血管緊張素 I I 接受器拮抗劑（如：艾歐沙坦（Iosartan））、腎活素抑制劑、鈣道阻斷劑（如：硝苯吡啶）、抗交感作用劑（如：甲基多巴）、 α_2 -腎上腺素激動劑（如：可樂定）、 α -腎上腺素接受器拮抗劑（如：哌唑嗪）、及 H M G - C o A - 還原酶抑制劑（抗-高膽固醇血症）（如：艾歐華史汀（Iovastatin））。

此類治療劑還有其它類型，包括：抗腫瘤作用劑，尤其是抗絲狀分裂的藥品，包括：長春花膺鹼，如：長春花鹼及長春新鹼等可用來治療不同的癌症；用來治療腎衰竭的藥；用來治療狗身上多餘體重問題的抗肥胖藥物；用來治療使狗很不舒服之內-及外寄生蟲疾病的抗寄生蟲藥；及用來治療狗之不同癢症的抗癢藥。

可用來與本發明之抗發炎劑合併使用的藥物包括：生長激素促分泌劑；強力止痛藥；局部及系統麻醉藥；及 H_2 -接受器拮抗劑及其它胃部保護作用劑。本領域中之內行人士所已知的某些上述治療劑的組合最常用來治療不同的急性情況（於狗體內），如：與退化性關節炎同時發生之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (68)

細菌感染。然而，內行人士對治療狗的慢性疾病如果沒有較大興趣時也仍會與對急性疾病一樣注意。

本發明之抗發炎作用劑可根據用於此目的的攝生法而與其它經常使用之用來治療如骨關節炎類慢性疾病的藥物合併使用。可推想到之合併給藥的形式有很多種，而這些都仍在本發明的範圍內。例如，本發明之抗發炎劑可以僅與其它一或多種可用來形成所要之組合物的治療劑合併製劑成一種方便的劑型，如：含所有形成該組合物之藥品的口服錠片。不同藥品所具有之不同半生期可由內行人士在製備配方時將該藥物們製成帶有不同釋放時間之經控制釋出的型式而獲得相當一致的給藥劑量以解決此問題。根據製劑領域中所熟知的方法也可製備一種藥用飼料的劑型，在此劑型中用於組合物中的藥品僅共同存在於與飼料組成的混合物中。本發明也包含共同給予的方式，在此方式中可藉著同時給予欲合併給予的藥物而將藥品組合。此種共同給予的方式甚至可以藉著給予不同的劑型及給予途徑的方式來進行。本發明還包含對這類組合物的使用。本發明還可根據不同但規律且持續給藥的搖劃來使用此種組合物，藉著此種方式可使所牽涉到的藥品在受治療之狗的血漿中維持在所需要的濃度，即使組合此組合物的個別藥品並沒有同時給予該狗也可達到此目的。所有這類組成物的設計與給予方式都在本領域的技術範圍中。

本發明的方法與組成物可用來治療或預防狗體內的疼痛及／或發炎。由特定神經尾端所引起之局部的不舒服、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (69)

痛苦、或劇痛可能是由與發炎無關的原因所引起或被視為與發炎分開且不同的疼痛。例如：慢性疼痛及由外科手術所引發及／或與外科手術相關（如：手術中及手術後的疼痛）的疼痛最初可能與發炎沒有什麼關聯。類鴉片止痛劑在治療術後疼痛上有效但並不會影響發炎。然而，NSAIDs 在治療某些術後疼痛的類型中較此種類鴉片止痛劑優越，且它們在將由發炎而引起疼痛接受器敏感化的刺激變成正常無痛的機械性或化學性刺激上特別有效。NSAIDs 可抑制做為發炎促成因子之前列腺素的生物合成與釋出，數據顯示 NSAIDs 的止痛效果可由非抑制前列腺素合成的機制而來。

如前所述，本發明是以用來治療和預防疼痛和發炎的觀點來說明，因為在由 COX-2 所促成之組織傷害和疾病過程以及狀況中它們最常一同發生。然而，在本發明之用來預防和治療疼痛和發炎的用途中，也不需要將它們一直纏連在一起；因此，它們或者是個別分開的或者是合併在一起都可被視為包含在本發明之方法，組成物及其它方面之陳述內容的主題。

發炎過程本身有許多參與的因素，包括：感染劑、缺血、抗原抗體的交互反應，及熱或其它物理傷害。各個因素所引起的反應特徵並不相同，但它們都有很強的共同性。臨床症狀包括：紅斑、水腫、觸痛及疼痛。可識別的有三個階段，但各階段是由不同的機制所促成的。首先是與血管擴張及微血管滲透性增加有關的急性過渡期；第二階

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (70)

段是與白血球和噬細胞浸潤有關的延遲的次急性期；第三階段是與組織退化及纖維化有關的慢性增生期。

N S A I D s 為一種抗發炎劑的類型，它顯示出是藉著抑制酵素的製造及前列腺素的釋出來作用的，這二種作用參與了發炎及發燒的發病原理。然而，N S A I D s 並不會抑制也會造成發炎之花生四烯酸衍生物（如：白三素）的形成，也不會干擾其它許多發炎介質的形成。

根據本發明已發現到式（I）所示之卡伯分層化合物，尤其是卡伯分本身，且最為特別的是卡伯分（S）-鏡像體，在N S A I D s 中只有此層化合物具有一羧酸部分，且有令人料想不到的對C O X - 2同功酶的高選擇性。而此種特殊同功酶為一種重要的發炎介質，另外還有許多其它重要的發炎促成劑，它們或者與N S A I D s 不會相互作用，或者與N S A I D s 之作用間的關係並不十分清楚。此種介質包括數種白血球；細胞附著分子；可溶性介質，如：C 5 a、P A F及白三素B₄；細胞素如I L - 1及T N F；生長因子，如：G M - C S F及T G F - β ₁；組織胺、緩激肽及5 - H T。而此處所顯示之式（I）所示的化合物則為C O X - 2的獨特的抑制劑，將式（I）所示之化合物的抗發炎活性攀附於任何特殊之作用機制是沒有意義的。

確實，上述已進一步指出卡伯分及其它式（I）所示之化合物的抗發炎作用模式並不十分清楚，且至目前為止所推想的真正作用模式可能與嗜中性白血球（也稱為多形

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (71)

核白血球)。有關 P A F 會刺激此類細胞聚集，釋出白三素及溶酶體酵素，並產生超氧化物，而這些都會促成發炎。

卡伯分及式 (I) 所示之化合物在 N S A I D s 中的獨特性質已被歸於一般名詞。同樣地，式 (I) 所示之化合物無疑地為 N S A I D s，它們還未被置於任何已識別之 N S A I D s 的化學類別中：

水楊酸	...	阿斯匹靈
p - 氨基苯酚	...	醋氨酚
吲哚 / 節醋酸	...	消炎痛、舒靈酸、乙哌來克
雜芳基醋酸	...	痛滅定、載克洛分、奇多米克
芳基丙酸	...	布洛芬、萘普生、氟洛畢普芬 (消炎止痛藥)、酮洛芬
氨基酸	...	甲滅酸、甲氨滅酸
烯醇酸	...	歐西肯類，如：炎痛喜康
吡唑烷二酮	...	苯丁唑酮
烷酮	...	那巴米同

雖然卡伯分及式 (I) 所示之化合物為丙酸類，但它們並不屬於芳基丙酸次群，這是因為卡伯分的吡唑基團為雜芳基而非芳基。而卡伯分類不屬於雜芳基醋酸類，是因為卡伯分類為丙酸類而非醋酸類。該卡伯分類無法在不違反某些分類的準則下而置於任何其它的次群中。上列表中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (72)

唯一被核准用來治療人類之具有人類 COX - 2 選擇性活性的 NSAID 爲“那巴米同”(nabumetone)，此化合物並非一種酸而爲一種丁酮。雖然酸性代謝物爲活性類，但比代謝物在犬隻中僅有一小部份卡伯分的 COX - 2 選擇性。

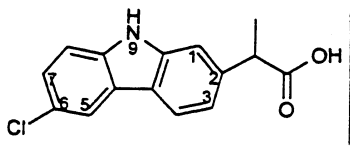
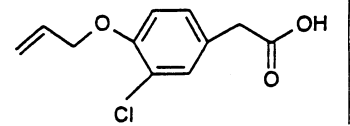
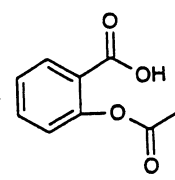
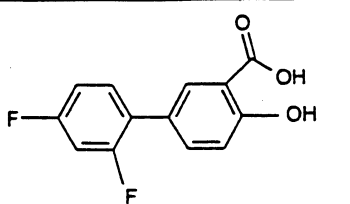
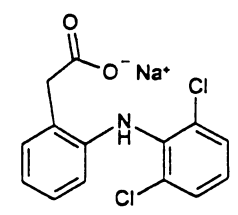
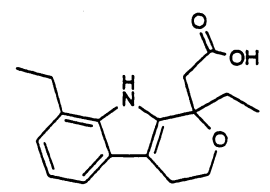
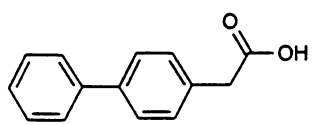
下列表格中列出了許多種包含在此廣大群體中之 NSAIDs 的典型化合物，其中列出了各化合物的一般名稱及 IUPAC 學名及其構造。所有列舉出的化合物都出現在“洛克維爾醫師所著，美國法馬可皮爾康維遜公司 1995 年夫利格版的 USAN 及國際藥物名稱字典”中。USAN (聯邦所採用的名稱) 計劃爲藥品創造簡單而有用之非專利名稱，而選擇名稱的過程是在藥品進入臨床檢驗階段時開始的。卡伯分的名字和構造列於表格開端以便於進行比較。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (73)

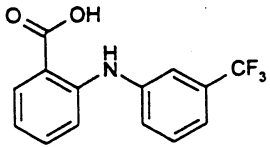
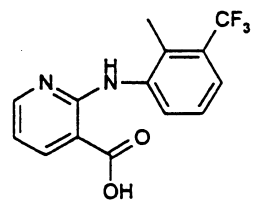
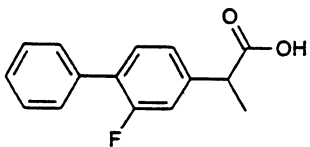
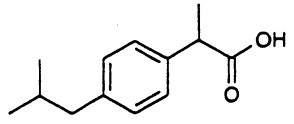
表 1

一般名稱	IUPAC 名稱	構造
卡伯分	6-氯基- α -甲基-9H-吡啶-2-醋酸	
烯氯苯乙酸馬耳芬	3-氯基-4-(2-丙烯氧基)-苯醋酸	
阿斯匹靈	2-(乙醯氧基)-苯甲酸	
二氟尼索	2',4'-二氟基-4-羥基-3-二苯基羧酸	
戴克洛芬	2-[(2,6-二氯苯基)胺基]-苯醋酸	
乙哌來克	1,8-二乙基 1,3,4,9-四氫-吡喃[3,4-b]吡啶-1-醋酸	
苯爾比內克	[1,1'-二苯基]-4-醋酸	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

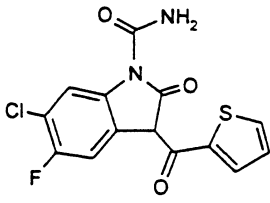
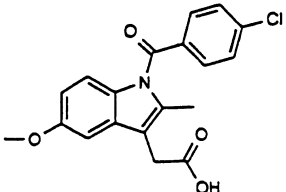
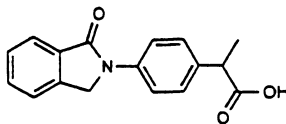
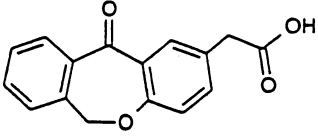
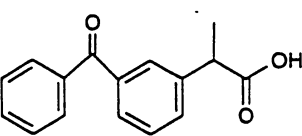
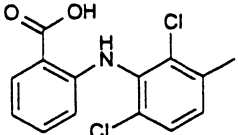
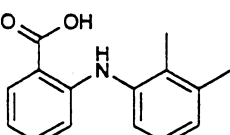
訂

五、發明說明 (74)

一般名稱	IUPAC 名稱	構造
氟苯滅酸	2-[[3-(三氟甲基)苯基]胺基]-苯甲酸	
氟尼辛美格明 (班那邁®) ¹	2-[[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯基]胺基]-3-吡啶羧酸; 與 1-去氧基-1-(甲胺基)-D-葡萄糖醇複合 (1:1)	
氟洛畢普芬	2-氟基- α -甲基[1,1'-二苯基]-4-醋酸	
布洛芬	α -甲基-4-(2甲丙基)苯醋酸	

¹ 註冊商標；准許在美國以外用於狗中

五、發明說明 (75)

一般名稱	IUPAC 名稱	構造
伊羅尼戴普	6-氯基-5-氟基-2,3-二氫-(羥基-2-噁嗪基甲撐)-2-氧代-1H-吡啶-1-羧醯胺	
消炎痛	1-(4-氯苯甲醯)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-醋酸	
吡啶洛芬	4-(1,3-二氫-1-氧代-2H-異吡啶-2-基)-苯醋酸	
異塞派克	6,11-二氫-11-氧代-二苯並[b,e]雜雜草-2-醋酸	
酮洛芬 (酮芬 ®) ¹	3-苯甲醯-α-甲基-苯醋酸	
甲氨滅酸 (艾克爾 ®) ¹	2-[(2,6-二氯基-3-甲苯基)胺基]-苯甲酸	
甲滅酸	2-[(2,3-二甲苯基)胺基]苯甲酸	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

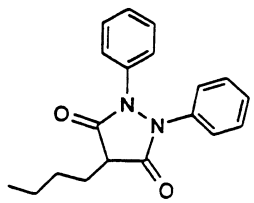
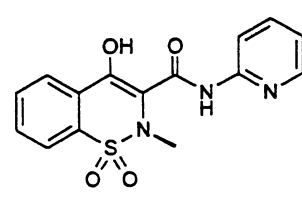
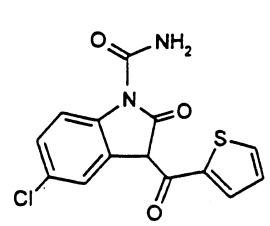
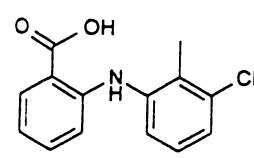
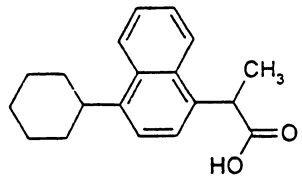
五、發明說明 (76)

一般名稱	IUPAC 名稱	構造
美 洛 斯 肯 (邁 它 肯 [®])	4-羥基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯並噻嗪-3-羧醯胺	
那 巴 米 同 及 6-MNA	4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-丁酮;先驅藥物;於體外代謝以活化描述於右的 6-甲氧基-2-萘基-醋酸	
萘 普 生	6-甲氧基- α -甲基-2-萘醋酸	
萘 氟 滅 酸	2-[3-(三氟甲基)苯胺基]菸鹼酸	
萘 美 沙 賴 得 (沙 賴 汀 [®]) ¹	4'-硝基-2'-苯氧基甲磺醯基苯胺	
NS-398	N-[2-(環己氧基)-4-硝基苯基]-甲磺醯胺	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (77)

一般名稱	IUPAC 名稱	構造
布他酮	4-丁基-1,2-二苯基-3,5 吡唑烷二酮	
比洛斯肯 (費爾汀®) ¹	4-羥基-2-甲基-N-2-吡 啶基-2H-1,2-苯並噻嗪 -3-羧醯胺-1,1-二氧化 物	
泰尼戴普	5-氨基-2,3-二氫-3-(羥 基-2-噻吩基甲叉)-2-氧 代-1H-吡咯-1-羧醯胺	
多芬滅酸	N-(3-氯基-鄰-甲苯基)- 氨基萘酸	
維達洛芬	(±)-4-環己基-α-甲基 -1-萘醋酸	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (78)

較佳體系的說明

以一個 α - 甲基 - 醋酸官能度為其特徵的卡伯分屬化合物放犬隻體內較任何上表所例之含羧基或含磺醯 - ，或含磺胺 - 的 N S A I D s 多出好幾倍的 C O X - 2 選擇性。為了證明此意料外的性質可將本發明之化合物 - 卡伯分的 C O X - 2 選擇性與自上表所選出的某些化合物的 C O X - 2 選擇性進行比較。結果說明於下述之工作實施例中。

如上述，對 C O X - 2 的選擇性傳統上是以對 C O X - 1 的抑制作用相對於 C O X - 2 之抑制作用的比例來決定的（或是反過來）。在本說明中，於狗體內對 C O X - 1 的抑制作用相對於對 C O X - 2 之抑制作用的比例主要是為了簡單的原因而使用。二種抑制作用值都是 I C ₅₀ 值，此值表示當一種測試化合物愈活躍時，I C ₅₀ 值愈小。實際上，這會使比例反轉，因此，當一種測試化合物對狗的 C O X - 2 具有很好選擇性時，C O X - 1 : C O X - 2 的比例為較大的數字在上，較小的數字在下。因此，對狗 C O X - 2 最具選擇性的測試化合物會是擁有最高比例數字的那些。

實施例 1

由卡伯分及其它 N S A I D s 對狗之環 - 氧合酶 - 1 及 - 2 所產生之抑制作用的比較性評估。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (79)

對犬隻 C O X - 1 活性的評估計劃

在進行分析的前一天先將測試藥品化合物以 0 . 1 毫升 D M S O / 9 . 9 毫升滿克斯 (Hank ' s) 平衡鹽溶液 (H B S S) 溶解並稀釋，再貯存於 4 °C 中一整晚。在進行分析當天，自狗捐贈者身上取得檸檬酸化的血，於室溫， $190 \times g$ 下離心 25 分鐘，並將所得到之含血小板豐富的血漿移至一根新管中以進行下面的步驟。清洗該血小板後於室溫， $1500 \times g$ 下離心 10 分鐘。以含滿克斯緩衝液 (無 C a 存在) 的血小板緩衝液與 0 . 2 % 牛血清白蛋白 (B S A) 及 20 m M H E P E S 來清洗血小板。然後將血小板樣品調整成 $1.5 \times 10^7 / ml$ ，再將 50 ml 之鈣離子載體 (A 2 3 1 8 7) 與氯化鈣溶液加入盤中之 50 μl 的測試化合物稀釋液中以得到最後濃度為 1 . 7 μM 的 A 2 3 1 8 7 及 1 . 26 m M 的 C a 。然後，將 100 μl 之沖洗好的狗血小板加入其中並將樣本於 37 °C 溫育 15 分鐘，接著，再加入 20 μl 之 77 m M E D T A 以終止反應。將盤子於 4 °C， $2000 \times g$ 下離心 10 分鐘，再取 50 μl 的上清液以酵素免疫分析 (E I A) 法進行血栓烷 B₂ (T X B₂) 的分析。T X B₂ 的 p g / ml 是從包含在每一盤之標準線中計算得到的，由此數據可算出 C O X - 1 的抑制百分比及測試藥物的 I C₅₀ 值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (80)

對狗 C O X - 2 活性的評估計劃

取來自“美國型培養收存處”編為 D H 8 2 的犬類組織細胞瘤（類似巨噬細胞）細胞株以用於評估不同測試藥物對 C O X - 2 之抑制活性的計劃中。將 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之 L P S 加入這些細胞的培養盒中，再將培養盒培養一整晚。在進行分析的前一天製備用於 C O X - 2 分析的測試藥物稀釋液，而這些測試藥物與上述 C O X - 1 計劃中所使用的為相同藥物。將細胞自培養盒中刮下收集起來，再以合併了 1 % 胎失血清的“最低伊高氏介質”（M E M）清洗之，然後於 1500 rpm 下，離心 2 分鐘，並將細胞濃度調整為 3.2×10^5 細胞 / 毫升。將含花生四烯酸的 M E M $50 \mu\text{l}$ 加入 $50 \mu\text{l}$ 之測試藥物稀釋液中，使最後濃度成為 $10 \mu\text{M}$ ，再將 $100 \mu\text{l}$ 的細胞懸浮液加入其中使最後濃度為 1.6×10^5 細胞 / 毫升。將測試樣品懸浮液溫育 1 小時於 1000 rpm ， 4°C 下離心 10 分鐘，再取各測試藥物樣品一小份 $50 \mu\text{l}$ 至 E I A 盤中，進行 E I A 分析以測試前列腺素 E_2 （P G E₂），而 P G E₂ 的 pg / ml 濃度則自包含在各 E I A 盤中的標準線計算得到。由此數據中可計算出 C O X - 2 的抑制百分比及各測試藥物的 IC_{50} 值。在數個月的過程中重覆檢測對 C O X - 1 及 C O X - 2 的抑制作用。將結果加以平均後計算出一個 C O X - 1 : C O X - 2 的比例。由此獲得的數據與各測試樣本所進行的測試數且均列於下列數值表格中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (81)

NSAID	測試 數目	COX-1 IC50 μ M	COX-2 IC50 μ M	COX-1/COX-2 比例
卡伯分(外消旋)	9	13.2	0.102	129
卡伯分(S-)	3	6.71	0.0371	181
卡伯分(R-)	4	>25.0	5.97	>4.19
氟芬滅酸	6	2.31	0.0475	48.6
萘美沙賴得	6	2.15	0.0565	38.0
萘氟滅酸	6	1.03	0.0464	22.2
甲氯滅酸	5	0.737	0.0478	15.4
多芬滅酸	4	0.206	0.0137	15.0
萘普生	3	7.08	0.626	11.3
甲滅酸	4	0.403	0.0362	11.1
苯爾比內克	3	2.54	0.362	7.01
6-MNA	6	28.3	4.21	6.72
NS-398	7	0.587	0.137	4.28
氟洛畢普芬	4	0.505	0.123	4.10
戴克洛芬	3	0.246	0.778	3.16
美洛斯肯	5	0.891	0.307	2.90
布他酮	5	>10.0	3.79	>2.46
布洛芬	4	1.03	0.391	2.63
泰尼戴普	12	0.469	0.228	2.06
烯氯苯乙酸馬耳芬	3	13.2	7.41	1.78
伊羅尼戴普	16	0.472	0.270	1.75
氟尼辛	5	0.00768	0.0121	0.635
乙哌來克	3	1.33	2.57	0.517
比洛斯肯	6	0.223	0.585	0.381
酮洛芬	5	0.0286	0.123	0.232
消炎痛	6	0.0558	0.366	0.152
阿斯匹靈	3	34.3	>100	>0.343
維達洛芬				

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (82)

實施例 2

卡伯分在犬類全血中對 C O X - 1 及 C O X - 2 活性之抑制作用的體外測是

本研究的目的是利用一個體外步驟來評估卡伯分對犬類全血中之 C O X - 1 及 C O X - 2 的抑制效能。經由口服給予的方式給予 3 隻狗劑量為 10 mg / kg (毫克 / 公斤) 之外消旋 6 - 氨基 - α - 甲基 - 9 H - 咪唑 - 2 - 醋酸 (卡伯分) 的膠束劑型, 另外三隻狗給予相同之卡伯分劑型, 但劑量為 2 mg / kg (毫克 / 公斤), 還有另外三隻狗則不做任何處理。在給藥之前先從所有的狗體中收集 0 - 小時血液樣品, 接著再取 1 - 小時、3 - 小時、6 - 小時的給藥後血液樣品。準備下列 (A) 或 (B) 的試管, (A): 含 2 μ l 之最後濃度為 50 μ M 的鈣離子載體 A 23187, 此化合物會刺激血栓烷 B₂ (TXB₂) 的製造以用來測試 C O X - 1 的活性, (B): 含 2 μ l 之最後濃度為 10 μ g / ml 的脂多糖 (LPS), 此化合物會刺激前列腺素 (PGE₂) 的製造, 以用來測定 C O X - 2 的活性。將含賦形劑的試管拿來做為對照組, 其中不含任何作用劑來刺激任何物質的製造。在上述各試管中加入 500 μ l 的樣品血液, 然後將含鈣離子載體的試管於 37 °C 下溫育 1 小時, 將含 LPS 的試管在 37 °C 下溫育一整晚。溫育完畢後, 加入 10 μ l 的 EDTA 使最後濃度為 0.3% 以防止血漿凝固 (這種情形有時會在冷凍血漿解凍後發生)。將溫育過的樣本於 4 °C 下離心,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (83)

並取出所產生的血漿約 $200\ \mu\text{l}$ ，於 $-20\ ^\circ\text{C}$ 下，貯存於聚丙烯 96 凹槽培養盤中。利用來自卡曼 (Cayman) 的酵素免疫分析 (EIA) 套件，以追蹤物對抗體之競爭性聯結的原理來測量 TXB_2 及 PGE_2 的製造量，並以比色法來決定終點。將血漿樣本稀釋至約為檢驗或研究試驗套件 (即 TXB_2 為 $1/500$ ， PGE_2 為 $1/750$) 中的標準量範圍內。

列於表 3 中的數據可證明在 0 小時的時候， $\text{COX}-1$ 及 $\text{COX}-2$ 活性的抑制百分比。此數據為治療組中每一個樣本所製造之 TXB_2 及 PGE_2 的均值 (單位為 pg/ml)。血漿稀釋液在該數據值中並沒有影響。

表 3 中的數據顯示出 $2\ \text{mg/kg}$ 的劑量在所有的時間點都能產生有意義的 $\text{COX}-2$ 抑制作用。與給藥劑量為 $10\ \text{mg/kg}$ 的實驗組相比較，可發現在給藥後 3 - 及 6 - 小時之時間點處的 $\text{COX}-2$ 抑制作用有些許降低。表 3 中的數據也顯示出 $2\ \text{mg/kg}$ 的劑量在所有的時間點都無法產生有意義的 $\text{COX}-1$ 抑制作用。此結果與研究中所觀察到的狗對卡伯分的優越耐受性一致。 $10\ \text{mg/kg}$ 實驗組的數據顯示出在每個時間點都能對 $\text{COX}-2$ 產生完全的抑制作用且在開始的第 1 小時對 $\text{COX}-1$ 活性有很強的抑制作用並在 3 - 至 6 - 小時的時間點時維持在停頓期。由上述可知，表 3 中的數據清楚證實 $2\ \text{mg/kg}$ 的卡伯分劑量濃度具有很好的 $\text{COX}-2$ 選擇性，當給藥劑量由 $2\ \text{mg/kg}$ 增至 $10\ \text{mg/kg}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (84)

k g 時，C O X - 1 活性的抑制作用也明顯地增加。

表 3

COX-1 活性抑制作用－群體平均值							
小時	TXB2 Pg/ml / 凹槽				抑制百分比		
	0-小時	1-小時	3-小時	6-小時	1-小時	3-小時	6-小時
未處理	102	134	77	65	0%	25%	36%
2mg/kg	72	75	66	46	0%	8%	36%
10mg/kg	51	31	6	7	39%	88%	86%

COX-2 活性抑制作用－群體平均值							
小時	PGE2 Pg/ml / 凹槽				抑制百分比		
	0-小時	1-小時	3-小時	6-小時	1-小時	3-小時	6-小時
未處理	393	900	349	405	0%	11%	0%
2mg/kg	511	33	98	190	94%	81%	63%
10mg/kg	336	19	12	12	94%	96%	96%

當測試組所測量到的抑制百分比大於未處理之對照組時可觀察到對 C O X 的抑制作用。上表中之抑制百分比可根據下列方程式直接計算而得：

$$\% \text{ 抑制 (1 - 小時) } = \frac{(PGE_2 \text{ 在 } t = 0) - (PGE_2 \text{ 在 } t = 1)}{(PGE_2 \text{ 在 } t = 0)} \times 100$$

實施例 3

卡伯分對犬類全血中 C O X - 2 活性之抑制作用的體外測定

本研究依照上述實施例 2 的步驟進行，但其中有些下述的修正細節。

於 0 - 小時的時間點經口服給予的方式給予 3 隻狗錠

五、發明說明 (85)

片劑型的外消旋 6 - 氨基 - α - 甲基 - 咪唑 - 2 - 醋酸 (卡伯分) , 劑量為 2 m g / k g ; 另給 3 隻狗同樣劑型之卡伯分 , 劑量為 4 m g / k g ; 而有 3 隻狗來做任何處理。在給藥前先於 0 小時的時間點自所有的犬隻收集血液樣本 , 然後在給藥後的 - 2 及 4 - 小時收集血液樣本。製備內含 2 μ l , 最後濃度為 1 0 μ g / ml 脂多糖 (L P S) 的試管。未處理的試管則做為對照組。將 5 0 0 μ l 之血液樣本加入上述各試管中 , 並於 3 7 $^{\circ}$ C 下溫育一整晚。溫育後 , 加入 1 0 μ l 之 E D T A , 使最後濃度為 0 . 3 % 。將溫育好的樣本在 4 $^{\circ}$ C 下離心並將所得之血漿樣本取約 2 0 0 μ l 貯存於 - 2 0 $^{\circ}$ C 的丙烯 9 6 - 凹槽培養盤中。利用來自 " 卡曼 " (Cayman) 的酵素免疫分析 (E I A) 套件來測量 P G E ₂ 的製造量 , 以比色法來決定終點。將血漿濃度稀釋成 1 / 7 5 0 以測量 P G E ₂ 。

利用一個 5 微米 , 1 0 0 $\times$ 4 . 6 m m " 克羅泰克 " 手性型的 A G P 分析柱並使用由 1 0 : 9 0 v / v 2 - 丙醇 : 0 . 1 M 磷酸緩衝液 (p H 6 . 0) 所組成的流動相和螢光偵測 (2 8 5 n m 激發 , 3 4 5 n m 發射) 來進行 H P L C , 以分析血漿樣本中之全部血漿卡伯分濃度。以 0 . 0 5 M 檸檬酸 (p H 5 . 1) 將血漿樣本 (0 . 2 ml) 加以緩衝 , 接著 , 再加入 (S) - 萘普生做為內標準 , 然後 , 以 4 : 1 v / v 二乙醚 : 二氯甲烷萃取之。將乙醚層分離出來 , 再以 0 . 0 0 5 M N a C O ₃ 重新萃取 , 然後 , 再將有機層吸除。以 0 . 0 5 M 檸檬酸 (p H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (86)

5 . 1) 將水溶液層加以緩衝，然後再以二乙醚：二氯甲烷萃取之。然後，將乙醚層移至乾淨的試管中，於氮流下蒸發掉，再將剩餘物重建於 H P L C 的流動相中以進行分析。

下列表 4 中所列的數據顯示出 P G E₂ (p g / ml / 凹槽) 的製造量，以各犬隻之 0 小時數值為基礎來計算 C O X - 2 活性的抑制百分比，以及各犬隻之血漿化合物的暴露量。

表 4 中的數據顯示出給藥後 2 - 及 4 - 小時處可觀察到劑量組間的結果有一點不同，4 m g / k g 劑量的一組顯示出具有稍強之 C O X - 2 抑制作用。體外 C O X - 2 抑制作用與血漿卡伯分濃度有很好的關取性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (87)

表 4

COX-2 活性的抑制作用及卡伯分血漿濃度								
狗 編號	劑 量 (mg/kg)	PEG2 (Pg/ml / 凹 槽)			抑制百分比		血 漿 濃 度	
		0-小時	2-小時	4-小時	2-小時	4-小時	μ g/ml	
							2-小時	4-小時
35769	0	426	340	439	20%	0%	—	—
05690	0	130	239	219	0%	0%	—	—
06044	0	860	660	632	23%	27%	—	—
35773	2	293	35	69	88%	77	21.9	13.4
35742	2	541	113	223	79%	59%	8.6	5.7
36184	2	409	46	90	89%	78%	17.2	10.6
05717	4	471	25	20	95%	96%	37.6	29.1
05704	4	393	21	25	96%	94%	29.9	21.1
36185	4	622	14	14	98%	98%	29.0	27.0

上表中之抑制百分比可根據下列方程式直接計算出：

$$\% \text{ 抑制 (2 - 小時) } = \frac{(PGE_2 \text{ 在 } t=0) - (PGE_2 \text{ 在 } t=2)}{(PGE_2 \text{ 在 } t=0)} \times 100$$

實施例 4

於角義菜膠所誘發之發炎模型中卡伯分對犬類 COX-2 活性之抑制作用的體內測定

本研究的目的是偵測體內一個經誘發的發炎過程中，於一個皮下植入的小室中的 COX-2 活性。COX-2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(88)

酵素可以在角義菜膠處理後的5小時以“西方分析法”偵測(T.克尼等人著,藥學實驗理論期刊(1997)282,1094-1101)。另外,C O X - 1的活性可以利用實施例2中的體外方法同時進行測定。將聚乙烯“閃動”高爾夫球(外徑約4.2公分)以外科手術植入六隻獵犬肩胛骨後的皮下。在成為實驗組之前牠們可以有一個月的時間自手術中復原。

準備二組重複的實驗組。在實驗當天,在誘發發炎前30分鐘,經口服途徑給予三隻狗劑量為2mg/kg的卡伯分而其它三隻狗則做為對照組,將球周圍的毛髮剔除並探查該區域以定位在閃動高爾夫球中間的洞。將此區域做下記號並以2%碘酊加以消毒。將一隻針插入洞中取出1.5cc的液體,以下稱此滲出液體稱為“E F”。在取出1.5cc的E T後,將1.5cc的0.33%角義菜膠水溶液加入球中,以引發發炎反應。在注射入角義菜膠後的0.5及24小時後取出E T樣本。同時亦取出血液樣本,如此可同時進行體外的C O X - 1全血分析(以實施例2中的方法進行)。

在進行分析前需先將E T樣本加以純化,這是因為體內樣本中的P G E₂量很低。該純化的工作是利用4ml P E G₂親和分析柱(卡曼化學公司)來完成。首先,以10毫升0.1M磷酸緩衝液沖洗分析柱,然後再以10毫升水沖洗之。以0.1M磷酸緩衝液將E T稀釋成1:5的比例,並將它加入分析柱中。以10毫升之磷酸緩衝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (89)

液沖洗該分析柱，再以 10 毫升水沖洗之。最後，以 2.5 毫升 95% 乙醇將 PGE_2 自分析性中移去。將樣本於氮流下蒸發，再將它稀釋，以根據實施例 2 和 3 的方法，利用卡曼 $\text{EIA-PGE}_2(\text{COX}-2)$ 套件來分析 PGE_2 。

表 5 中說明由角義菜膠所誘發，在“閃動”高爾夫球中所合成的 PGE_2 幾乎為背景濃度的 4 倍。此增加量在第 5 小時可見到並至少持續至第 24 小時。施以卡伯分劑量為 2 mg/kg 的動物顯示出 PGE_2 的合成幾近被完全抑制，且這數據在 5 小時及 24 小時為統計上有意義的數據，其 p -值分別為 0.13 及 0.15。體外測定 $\text{COX}-1$ 的數據顯示出在任何測試的時間點對 TXB_2 都沒有抑制作用。這表示卡伯分在體內對 $\text{COX}-2$ 有抑制作用，而同時對體外 $\text{COX}-1$ 的活性沒有任何作用。

表 5

體內 COX-2 活性抑制一組平均值					
給藥劑量 (mg/kg)	PGE_2			抑制百分比	
		Pg/ml / 凹槽			
	0-小時	5-小時	24-小時	5-小時	24-小時
0	3.4	17.1	13.0	0%	0%
2	6.5	1.9	3.2	71%	51%

五、發明說明(90)

實施例 5

計算經控制釋出劑型之口服藥物的遞送輸出速率和劑量，此速率和劑量可使犬隻體內 80% COX-2 受到抑制並且其持續時間較立即釋出劑型所維持之時間長

此研究是爲了得到能用來決定本發明中有用的、較佳的、更佳的、及最佳之口服卡伯分經控制釋出劑型的數據。

於上述實施例 3 中自犬隻體內所收隻到之血漿樣本也以一根 5 微米， 100×4.6 mm “克羅泰克” 手性型的 AGP 分析柱利用 HPLC 來分析全部血漿卡伯分濃度，使用的流動相是由 10 : 90 v/v 2-丙醇 : 0.1 M 磷酸緩衝液 (pH 6.0) 所組成，並利用螢光偵測 (285 nm 激發，345 nm 發射)。以 0.05 M 檸檬酸 (pH 5.1) 將血漿樣本 (0.2 毫升) 加以緩衝，接著，再加入 (S)-萘普生以做為內標準，然後，以 4 : 1 v/v 二乙醇 : 二氯甲烷萃取之。將乙醚層分離出，再以 0.005 M Na_2CO_3 重新萃取，然後，將有機相吸出。以 0.05 M 檸檬酸 (pH 5.1) 將水溶液相加以緩衝，再以二乙醚 : 二氯甲烷重新萃取。然後，將乙醚層移至乾淨的試管內，於氮流下蒸發掉，並於 HPLC 流動相中重建該剩餘物以進行分析。

將卡伯分血漿濃度對 COX-2 之抑制百分比 (來自實施例 3) 畫圖。檢查此圖形可發現到：可使 80% COX-2 受到抑制的作用是在血漿卡伯分濃度約為 10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (91)

$\mu g / ml$ 處發生，而使 50% COX-2 受到抑制的作用則發生在血漿卡伯分濃度約為 $2 \mu g / ml$ 處，使 90% COX-2 受到抑制的作用則發生在血漿卡伯分濃度約為 $20 \mu g / ml$ 時。

接著，以口服途徑將劑量為 $2 mg / lb$ 的立即釋出型卡伯分配方給予犬隻服用，而血漿卡伯分濃度可維持在 $10 \mu g / ml$ 以上持續約 10.5 小時。根據本發明， $2 mg / lb / 天$ 的劑量是在卡伯分較佳之給藥劑量的範圍內。

根據本發明之一種有用的卡伯分經控制釋出劑型，它可在給予 $2 mg / lb$ 之單一口服劑量後可使一天中大部分時間之卡伯分血漿濃度維持高於 $2 \mu g / ml$ 。

根據本發明之較佳的卡伯分口服經控制釋出劑型為那些可將血漿卡伯分濃度維持超過 $10 \mu g / ml$ ，並且持續一段時間。而此後時間較相同劑量（如：2、1.8、1.6、或 1.4）之立即釋出劑型，維持在與經控制釋出劑型相當之血漿濃度時所持續的時間為長。例如：本發明之較佳的口服經釋出劑型（劑量為 $2 mg / lb$ ）將血漿卡伯分濃度維持高於 $10 \mu g / ml$ 的時間超過 10.5 小時。

含劑量為 1.8、1.6 及 1.4 mg / lb 的卡伯分立即釋出劑型可維持高於 $10 \mu g / ml$ 之血漿卡伯分濃度的時間分別為 9.5 小時、8.5 小時及 7.5 小時。

較佳之劑量為 1.8 mg / lb 的口服經控制釋出卡

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (92)

伯分劑型將血漿卡伯分濃度維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 的時間超過 9.5 小時。同樣的，對 $1.6 \text{mg} / \text{lb}$ 和 $1.4 \text{mg} / \text{lb}$ 的劑量而言，其臨界持續時間分別為 8.5 小時及 7.5 小時。較佳之口服經控制釋出卡伯分劑型於高於 $2 \text{mg} / \text{lb}$ 或低於 $1.4 \text{mg} / \text{lb}$ 的劑量時，其作用特性也可依假定的線性藥效動力學以類似方法計算出。

更佳之口服經控制釋出的卡伯分劑型為那些可維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之血漿卡伯分濃度的時間等於或超過較高劑量之立即釋出卡伯分劑型所能維持的時間。這些經控制釋出的劑型可對狗血中 80% 之 COX-2 持續產生抑制力的時間超過一個較高劑量之立即釋出劑型所能維持的時間。

大部分較佳的口服經控制釋出卡伯分劑型為那些能將血漿卡伯分濃度維持在約 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 上的劑型並且維持的時間需等於或超過劑量為 $2 \text{mg} / \text{lb}$ 之口服立即釋出劑型所能維持的時間，而該口服經控制釋出卡伯分劑型的劑量是低於 $2 \text{mg} / \text{lb}$ 。劑量為 $2 \text{mg} / \text{lb}$ 之口服立即釋出劑型的作用情形可做為此種比較目的之基礎標準，因為，目前根據本發明之口服劑型的建議劑量及可接受的有效口服劑量為 $2 \text{mg} / \text{lb}$ 。

依照下述，可計算出經控制釋出之口服劑型的卡伯分釋出速率，此速率可使犬類卡伯分血漿濃度高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 。為了便於計算，這些計算出來的速率為零階速率；因此，該計算出來的速率是用於經控制釋出的設計，這些

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (93)

設計使卡伯分在固定速率（即：零階速率）下釋出。內行人士將感知，實用劑型在“零階”釋出的僅為它們的藥物釋出時間的一部分，之後，它們則在“第一階”釋出，或在“混合階”釋出。為了讓內行人士對下列分析中卡伯分遞送速率（或釋出速率）的定義更為明白，有用的釋出速率的定義為：使80%的卡伯分自劑型中釋出所需的時間（不論藥物釋出的機制為何）。

使被刺激之血漿的卡伯分濃度高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 的零階釋出速率可由“饒（Zhou）及諾泰利（Notari）”的方法來測定，見由“繞，M及N．Re”所著“利用口服給藥劑量的藥物動力數據來選擇延長釋出配方的方法學”及使用“被刺激數據之方法的確認”一文（載於“生物藥學藥品分配，1995，16，319～331”中）。將由口服給予犬類 $2 \text{mg} / \text{lb}$ 卡伯分立即釋出配方所得之平均數據配入下列方程式。

$$C = C_i(e^{-S_2 t} - e^{-S_1 t})$$

此處 C_i ， S_2 ，及 S_1 為參數， t 為時間。在零階釋出時，血漿卡伯分濃度所受的刺激是以下列方程式計算：

$$C = (k_0 C_i / D_{ref}) [(e^{-S_1 t} - 1) / S_1 - (e^{-S_2 t} - 1) / S_2]$$

此處 k_0 為零階釋出速率而 D_{ref} 為參考劑量。當完全釋出後，可應用下列方程式：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (94)

$$C = (k_0 C_i / D_{ref}) [(1 - e^{-S_1 T}) / S_1] e^{-S_2 T} - [(1 - e^{-S_2 T}) / S_2] e^{-S_2 T}$$

此處 $T = D_{CR} / k_0$ ，而 D_{CR} 為經控制釋出的給藥劑量。

較佳之口服經控制釋出卡伯分劑型

下列表 6 證明能在 1 . 6 至 19 . 2 小時中釋出併於其中之 80 % 卡伯分的口服經控制釋出卡伯分劑型 (2 mg / lb 給藥劑量) 具有將血漿卡伯分濃度維持在 10 μ g / ml 以上，超過 10 . 5 小時的能力。因此，這些劑型是劑量為 2 mg / lb 時的較佳劑型。

下列表 7 證明能在 1 . 6 至 19 . 2 小時中釋出併於其中之 80 % 卡伯分的口服經控制釋出卡伯分劑型 (1 . 8 mg / lb 的給藥劑量) 具有能維持高於 10 μ g / ml 之卡伯分血漿濃度超過 9 . 5 小時的能力。因此，這些是劑量為 1 . 8 mg / lb 時的較佳劑型。

表 8 證明能在 1 . 6 至 19 . 2 小時中釋出併於其中之 80 % 卡伯分的口服經控制釋出卡伯分劑型 (1 . 6 mg / lb 的給藥劑量) 具有能維持高於 10 μ g / ml 之卡伯分血漿濃度超過 8 . 5 小時的能力。因此，這些是劑量為 1 . 6 mg / lb 時的較佳劑型。

表 9 證明能在 1 . 6 至 19 . 2 小時中釋出併於其中之 80 % 卡伯分的口服經控制釋出卡伯分劑型 (1 . 4 mg / lb 的給藥劑量) 具有能維持高於 10 μ g / ml 之卡伯分血漿濃度超過 7 . 5 小時的能力。因此，這

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (95)

些是劑量為 $1.4 \text{ mg} / \text{lb}$ 時的較佳劑型。

更佳之口服卡伯分經控制釋出劑型

本發明之經控制釋出卡伯分的劑型特別有用，因為它們能維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之卡伯分血漿濃度超過

10.5 小時，即使所給予的劑量低於較佳的 $2 \text{ mg} / \text{lb}$ 。表 7 證明能在 4.8 至 19.2 小時中釋出併於其中之 80% 卡伯分的口服經控制釋出卡伯分劑型 ($1.8 \text{ mg} / \text{lb}$ 的給藥劑量) 具有能維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之卡伯分血漿濃度超過 10.5 小時的能力。這些是劑量為 $1.8 \text{ mg} / \text{lb}$ 時的更佳劑型。

表 8 證明能在 4.8 至 19.2 小時期間釋出併於其中之 80% 卡伯分的口服經控制釋出卡伯分劑型 ($1.6 \text{ mg} / \text{lb}$ 的給藥劑量) 具有能維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之血漿卡伯分濃度超過 9.5 小時的能力。亦即：比 $1.8 \text{ mg} / \text{lb}$ 立即釋出劑型所能達到之期間為長。因此，這些是劑量濃度為 $1.6 \text{ mg} / \text{lb}$ 時之更佳劑型。

表 9 證明能在 4.8 至 19.2 小時期間釋出併於其中之 80% 卡伯分的口服經控制釋出卡伯分劑型 (給藥劑量為 $1.4 \text{ mg} / \text{lb}$) 具有能維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之血漿卡伯分濃度超過或等於 8.5 小時的能力，亦即：比 $1.6 \text{ mg} / \text{lb}$ 立即釋出劑型所能達到之期間更長。因此，這些為劑量濃度 $1.4 \text{ mg} / \text{lb}$ 時之更佳劑型。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(96)

最佳之口服卡伯分經控制釋出劑型

最佳之口服經控制釋出劑型為那些當所給予之劑量為 $2\text{ mg} / 1\text{ b}$ 或少於 $2\text{ mg} / 1\text{ b}$ 時，能維持血漿卡伯分濃度高於 $10\text{ }\mu\text{g} / \text{ml}$ ，且持續的時間等於或較劑量為 $2\text{ mg} / 1\text{ b}$ 的立即釋出卡伯分劑型所維持的時間（ 10.5 小時）長的劑型。劑量 $2\text{ mg} / 1\text{ b}$ 之口服立即釋出劑型可做為用來比較的基礎標準為，因為 $2\text{ mg} / 1\text{ b} / \text{天}$ 的劑量為目前根據本發明所推薦之有效的口服劑量。表 6 - 9 中的數據是用來定義本發明之最佳的口服經控制釋出劑型的特徵。

在劑量為 $1.6\text{ mg} / 1\text{ b}$ 時，最佳之口服經控制釋出卡伯分劑型為那些能在 6.4 至 19.2 小時期間釋出併於其中之 80% 卡伯分的劑型。在 $1.6\text{ mg} / 1\text{ b}$ 劑量時，最佳之口服經控制釋出卡伯分劑型為那些能在約 12.8 小時（ $10 \sim 14$ 小時）期間釋出併於其中之 80% 卡伯分的劑型。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (97)

表 6

在給予能於不同速率（經計算的）下釋出卡伯分之經控制
釋出劑型後，血漿卡伯分濃度維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 的小
時數；給藥劑量 = $2 \text{ mg} / \text{lb}$

口服釋出速率 ($\text{mg}/\text{lb}/\text{hr}$)	自劑型中釋出 80% 之 卡伯分的時間 (小時)	血漿卡伯分濃度高於 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的期間 (小時)
0.084	19.2	17.50
0.100	16	16.5
0.125	12.8	15.5
0.165	9.6	13.5
0.250	6.4	12.5
0.330	4.8	12
1.0	1.6	11

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (98)

表 7

在給予能在不同速率（經計算的）下釋出卡伯分之經控制
釋出劑型後，血漿卡伯分濃度維持高於 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 的小
時數；給藥劑量 = $1.8 \text{ mg} / \text{lb}$

口服釋出速率 ($\text{mg}/\text{lb}/\text{hr}$)	自劑型中釋出 80% 之 卡伯分的時間(小時)	血漿卡伯分濃度高於 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的期間(小時)
0.075	19.2	14
0.090	16	14.5
0.113	12.8	14.5
0.150	9.6	13
0.225	6.4	11.5
0.3	4.8	11
0.9	1.6	10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (99)

表 8

在給予能在不同速率（經計算的）下釋出卡伯分之經控制
釋出劑型後，血漿卡伯分濃度維持高於 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的小
時數；給藥劑量 = $1.6 \text{ mg}/\text{lb}$

口服釋出速率 ($\text{mg}/\text{lb}/\text{hr}$)	劑型中釋出 80% 之卡 伯分的時間 (小時)	血漿卡伯分濃度高於 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的期間 (小時)
0.067	19.2	11
0.080	16	13
0.100	12.8	12.5
0.135	9.6	11.5
0.2	6.4	11
0.27	4.8	10
0.8	1.6	9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (100)

表 9

在給予能在不同速率（經計算的）下釋出卡伯分之經控制釋出劑型後，血漿卡伯分濃度維持高於 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的小時數；給藥劑量 = $1.4 \text{ mg}/\text{lb}$

口服釋出速率 ($\text{mg}/\text{lb}/\text{hr}$)	自劑型中釋出 80% 之 卡伯分的時間(小時)	血漿卡伯分濃度高於 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的期間(小時)
0.059	19.2	0
0.07	16	9
0.088	12.8	10.5
0.115	9.6	10
0.175	6.4	9.5
0.23	4.8	8.5
0.7	1.6	8

實施例 6

犬隻的卡伯分植入物

卡伯分植入物可用來在一般延長的期間內（如：3 天、7 天、30 天、等等）遞送卡伯分。下列詳述的實施例說明了自含卡伯分的植入物中釋出卡伯分的較佳速率，及相關的劑量。

利用下列方程式（來自由“吉巴迪，M 及 D．沛利爾”所著“藥學動力學”第 2 版，“藥物及藥理科學”J．史瓦布利克版，第 15 冊，1982 年，紐約：馬賽戴克公司）可計算出能使犬隻之血漿卡伯分濃度穩定維持在

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (101)

10 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 的卡伯分輸入速率：

$$C_{ss} = \frac{R_0}{Cl}$$

此處 C_{ss} 為穩定狀態之血漿卡伯分濃度， R_0 為輸入速率，而 Cl 為系統清除率。系統清除率是在經口服給予狗 2 mg / lb 卡伯分後由觀察到之藥物動力學利用下列方程式所估計的：

$$Cl = \frac{FD}{AUC}$$

此處 F 為生物利用率（假定一個植入物為 1）， D 為口服給藥劑量，而 AUC 為將血漿卡伯分濃度對時間之曲線外推至無限遠時其下方之平均面積。

結果可得：每磅體重之清除率為 $Cl = 5 \text{ ml} / \text{hr}$ 。利用此清除率及 C_{ss} 為 10 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 的目標，可計算出 50 $\mu\text{g} / \text{lb} / \text{hr}$ 的卡伯分釋出速率 R_0 ，此速率乘上 24 $\text{hr} / \text{天}$ 時可得到 1.2 $\text{mg} / \text{lb} / \text{天}$ 之每日輸出速率。全部給藥劑量為 3.6 mg / lb 或 8.4 mg / lb ，或 36 mg / lb 時，則各需要 3、7、或 30 天的治療期。總括，一個每磅體重含 8.4 mg 卡伯分的植入物，以每磅體重每小時釋出 50 μg 卡伯分的速率可維持 10 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 的血漿卡伯分濃度持續 7 天。此濃度可維持抑制 80% $\text{COX} - 2$ 持續 7 天。

爲了得到植入物的給藥劑量及維持 2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (50

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (102)

% COX - 2 受到抑制) 之血漿卡伯分濃度所需的卡伯分釋出速率，可將維持血漿卡伯分濃度在目標 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 時所需的劑量及所需的釋出速率乘上 0.2 來做線性調整。因此，目標為 $0.2 \mu\text{g} / \text{ml}$ 之血漿卡伯分濃度需要 $10 \mu\text{g} / 1 \text{ b} / \text{h r}$ 的卡伯分釋出速率，或 $0.24 \text{ mg} / 1 \text{ b} / \text{天}$ 。全部劑量為 $0.72 \text{ mg} / 1 \text{ b}$ 或 $1.68 \text{ mg} / 1 \text{ b}$ 或 $7.2 \text{ mg} / 1 \text{ b}$ 則各需要 3、7、或 30 天的治療期。

為了得到能維持 $20 \mu\text{g} / \text{ml}$ (使 90% COX - 2 受到抑制) 之血漿卡伯分濃度，所需要的植入物劑量及卡伯分釋出速率，必須將目標為 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ 時的所需劑量和釋出速率乘以 2 以做線性調整。因此，對目標 $20 \mu\text{g} / \text{ml}$ 的血漿卡伯分濃度來說則需要 $100 \mu\text{g} / 1 \text{ b} / \text{h r}$ 的卡伯分釋出速率，或 $2.4 \text{ mg} / 1 \text{ b} / \text{天}$ 。全部劑量為 $7.2 \text{ mg} / 1 \text{ b}$ 或 $16.8 \text{ mg} / 1 \text{ b}$ 或 $72 \text{ mg} / 1 \text{ b}$ 則各需要 3、7、或 30 天的治療期。

本發明之有用的卡伯分植入物是以 $0.24 \text{ mg} / 1 \text{ b} / \text{天}$ 或更多的釋出速率將卡伯分釋入狗體內。

本發明之較佳的卡伯分植入物是以 0.24 至 $1.2 \text{ mg} / 1 \text{ b} / \text{天}$ 的釋出速率將卡伯分釋入狗體內。

本發明更佳之卡伯分植入物是以 1.2 至 $2.4 \text{ mg} / 1 \text{ b} / \text{天}$ 的釋出速率將卡伯分釋入狗體內。

有用之卡伯分植入物所具有的全部卡伯分劑量可高至 2 克，比數值是受限於可給予狗的植入物的合理大小。當

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (103)

然，也可同時給予超過一個的植入物。

實施例 7

(S) - 6 - 氨基 - α - 甲基 - 咪唑 - 2 - 醋酸的解析

將 20 毫升含 4.3 克之 (R) - α - 甲苄胺的丙酮溶液加入一個含 9.7 克部分溶解的 6 - 氨基 - α - 甲基 - 咪唑 - 2 - 醋酸 (自一個先前溶解之外消旋物的過濾物中回收) 的溶液中。在室溫下置放 24 小時後，將混合物加以過濾並以冷丙酮沖洗過濾塊，乾燥後可得 7.3 克重的物質。自丙酮中另外再進行再結晶二次，如此可得到 1.9 克之 (S) - 6 - 氨基 - α - 甲基 - 咪唑 - 2 - 醋酸 (R) - α - 甲苄胺鹽， $[\alpha]_D^{22} - 13.6^\circ$ ，若從丙酮中再做更進一步的再結晶也不會改變此旋光度。將此鹽溶於 50 毫升溫丙酮中，並在過濾後將溶液倒入 500 毫升之稀釋的鹽酸中。經過過濾和乾燥後可得 1.4 克物質，此物質從氯仿中結晶化後可得 0.9 克之 (S) - 6 - 氨基 - α - 甲基 - 咪唑 - 2 - 醋酸，m.p. $198^\circ \sim 201^\circ$ ， $[\alpha]_D^{22} + 53.2^\circ$ ，(c 1.33, CH₃OH)。

實施例 8

COX - 2 選擇性的種特異性：比較在犬科種動物 (狗) 中的活性與在白兔 (Rattus norvegicus) 和人類 (Homo sapiens) 中的活性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (104)

卡伯分所展現出之在老鼠體內的高度 C O X - 2 選擇性已在實施例 1 中充分證明。同樣令人驚訝的發現是，此時 C O X - 2 酶的選擇性抑制活性僅將定於犬科物種而不會發生在其它物種中。此發現是根據在 *Rattus norvegicus* (白兔) 和 *Homo sapiens* (人類) 之動物中，對外消旋卡伯分的抑制活性進行評估後所得的結果。

對體內環 - 氧合酶選擇性的評估是利用 "格利弗斯" 所著，說明於 "作用劑和作用"，32 (1991)，313 - 320 中的方法於老鼠體內進行的。對 C O X - 2 的抑制活性的評估是根據外消旋卡伯分在前列腺素 P G E₂ 之製造上的效果來進行的，測量處為老鼠的滑膜液。滑膜液是由滑膜所分泌並含於關節腔中。在關節發炎時，C O X - 2 會於關節組織中被引發出來而使前列腺素產物於滑膜腔中堆積。該對 C O X - 1 活性的抑制是根據在老鼠胃部黏膜界限處所測得之前列腺素 P G E₂ 的製造來評估，因為此外消旋卡伯分會影響前列腺素 P G E₂ 的製造，而老鼠胃部黏膜處含有多量之組成性 C O X - 1 同功酶，當此種胃部同功酶受到抑制時會產生不良的腸胃副作用。C O X - 1 E D₅₀ 為 6 . 4 m g / k g，而 C O X - 2 E D₅₀ 為 0 . 6 3 m g / k g。這些結果顯示出在老鼠體內，外消旋卡伯分對 C O X - 2 同功酶的選擇性僅有 10 倍。

在人類方面，對 C O X - 2 之抑制活性是根據在人類臍靜脈中受 I L - 1 及佛波醇內豆蔻酸鹽醋酸酯 (P A M

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (105)

Phorbol myristate aceta) 所刺激之內皮細胞中，外消旋卡伯分對 COX - 2 濃度的作用來評估，此方法是根據「哈比」等人所著，載於「生物化學，268，23448 ~ 23454，1993」中的方法來進行的。這些內皮細胞在介白素 - 1 (IL - 1) 及 PMA 的刺激下會含有多量之可誘發的 COX - 2 同功酶。而 COX - 1 的抑制活性是根據「葛羅斯曼」等人所著，載於「發炎研究，44，253 ~ 257，1995」中的步驟來進行的，他們利用人類經過清洗的血小板 (HWP) TXB₂ 的生物化學分析來測量外消旋卡伯分對 COX - 1 濃度的作用，以評估 COX - 1 的抑制活性。這些經過清洗的血小板很像含有多量之組成性 COX - 1 同功酶。HUVEC (COX - 2) IC₅₀ (μM) 為 1.20，而 HWP TXB₂ (COX - 1) IC₅₀ (μM) 為 0.77。這些結果顯示出，在人類體中，外消旋卡伯分對 COX - 2 同功酶沒有選擇性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (106)

實施例 9

(S) - 6 - 氨基 - α - 甲基 - 咪唑 - 2 - 醋酸的錠片配
方

錠片配方

成分	每錠片的重量
(S)-6-氨基- α -甲基-咪唑-2-醋酸	25.00 毫克
乳糖, U.S.P.	64.50 毫克
玉米粉	10.00 毫克
硬脂酸鎂	0.50 毫克

實施例 10

(S) - 6 - 氨基 - α - 甲基 - 咪唑 - 2 - 醋酸的膠束配
方

膠束配方

成分	每膠束的重量
(S)-6-氨基- α -甲基-咪唑-2-醋酸	50 毫克
乳糖, U.S.P.	124 毫克
玉米粉	30 毫克
滑石粉, U.S.P.	5 毫克
	全部重量 210 毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (107)

實施例 1 1

(S) - 6 - 氯基 - α - 甲基 - 咪唑 - 2 - 醋酸的腸胃道
外 配 方

腸胃道外配方

每 1 C C 安 瓶 內 的 成 分	每 安 瓶 的 重 量
(S)-6-氯基 - α - 甲基 - 咪唑 - 2 - 醋酸	10.2 毫 克
對 位 羥 基 過 苯 甲 酸 甲 酯 , U . S . P .	1.8 毫 克
對 位 羥 基 過 苯 甲 酸 丙 酯 , U . S . P .	0.2 毫 克
氫 氧 化 鈉 , U . S . P . q . . p h	9.0 毫 克
注 射 用 水 , U . S . P . q . . p h	1.0 c c

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

附件 3: 第 87106689 號專利申請案

中文說明書無劃線替換頁 民國 92 年 9 月 10 日修正

申請日期	87 年 4 月 30 日
案 號	87106689
類 別	A61K31/40

92.9.10

A4
C4

之本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 590773

一、發明 名稱	中 文	治療犬隻疼痛與炎症之 COX-2 選擇性卡伯分 (Carprofen)
	英 文	Cox-2 selective carprofen for treating pain and inflammation in dogs
二、發明 人	姓 名	(1) 克利斯汀·嵐迪 Lundy, Kristin M. ☒ 安索尼·芮凱特 Ricketts, Anthony Paul
	國 籍	(1) 美國 ☒ 英國
	住、居所	(1) 美國康乃狄格州·葛洛頓馬瑞迪恩街六〇〇第 六三一號公寓 600 Meridian Street, Apt. 631, Groton, CT 06340, U. S. A. ☒ 美國康乃狄格州史湯尼頓彼革特街 1306 號 1306 Pequot Trail, Stonington, CT 06378, U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

四、中文發明摘要 (發明之名稱：治療犬隻疼痛與炎症之 COX-2 選擇性卡伯分 (Carprofen))

藉著參考 COX-1 活性來選擇性地抑制 COX-2 活性以治療或預防犬隻體內與可誘發之環-氧合酶-2 (COX-2) 活性相關的發炎過程和疾病，而在同時降低或排除與組成性環-氧合酶-1 活性同時受到抑制相關之不想要的副作用，其中該對 COX-2 : COX-1 活性之抑制作用的選擇性比例至少為 3 : 1 以數值是以體外所測量到之全血中的抑制程度為根據；該抑制劑係選自主要由下列各項所組成之抗發炎化合物的群體中：水楊酸衍生物，對-胺基苯酚衍生物、吲哚及茛醋酸類、雜芳基醋酸類、芳基丙酸類、氨基酸類、類醇酸類、及烷酮類；特別是，該抑制劑是由 6-氯基- α -甲基-9H-吡啶-2-醋酸之 (+) (S) -鏡像體所組成的。

英文發明摘要 (發明之名稱：

COX-2 SELECTIVE CARPROFEN FOR
TREATING PAIN AND INFLAMMATION IN DOGS)

Treating or preventing inflammatory processes and diseases in dogs associated with the activity of inducible cyclo-oxygenase-2 (COX-2), while at the same time reducing or eliminating undesirable side effects associated with simultaneous inhibition of the activity of constitutive cyclo-oxygenase-1 (COX-1) by selectively inhibiting COX-2 activity with reference to COX-1 activity, wherein the selectivity ratio of COX-2 : COX-1 activity inhibition is at least 3 : 1 based on ex vivo inhibition levels measured in whole blood ; the inhibitor is a member selected from the group of anti-inflammatory compounds consisting essentially of salicylic acid derivatives, *p*-aminophenol derivatives, indole and indene acetic acids, heteroaryl acetic acids, arylpropionic acids, anthranilic acids, enolic acids, and alkanones; the inhibitor in particular is comprised of (+)(S)-enantiomer of 6-chloro- α -methyl-9H-carbazole-2-acetic acid.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件 2A： 第 87106689 號 專利 申請 案

中文 申請 專利 範圍 替換 本

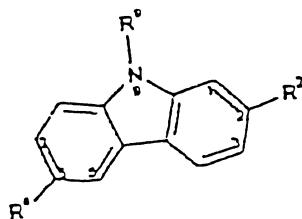
民國 93 年 3 月 23 日 修正

1. 一種可咀嚼的調和物，包括卡伯分（carprofen）與美味的咀嚼物，其中卡伯分係隨著該咀嚼物而消耗。

2. 一種可咀嚼的調和物，包括卡伯分與咀嚼物，其中卡伯分係由該咀嚼物濾漏出而遞送。

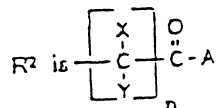
3. 一種植入物，包括卡伯分，其中該植入物以約 50 μg / 磅 / 小時的速率釋出卡伯分。

4. 一種用來預防或治療在犬科物種中與可誘發之環－氧合酶－2（COX－2）的活性相關之疼痛及發炎過程和疾病的藥學組成物，包括治療有效量之式（I）化合物：



式（I）

其中：

R² 為

此處 A 為羥基；（C₁－C₄）烷氧基、胺基、羥基－胺基、－（C₁－C₂）烷胺基、二－（C₁－C₂）烷胺基；X 和 Y 係獨立地為氫或（C₁－C₂）烷基；

且 n 為 1 或 2；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

六、申請專利範圍

R^6 為鹵素， $(C_1 - C_3)$ 烷基、三氟甲基或硝基；

R^9 為 H； $(C_1 - C_3)$ 烷基、苯基或苯基 - $(C_1 - C_2)$ 烷基，此處苯基係隨意地被氟基或氯基所單取代；或 - $C(=O) - R$ ，此處 R 為 $(C_1 - C_2)$ 烷基或苯基，隨意地被氟基或氯基所單取代；或 - $C(=O) - O - R^1$ ，此處 R^1 為 $(C_1 - C_2)$ 烷基；

此處 X 和 Y 不相同；

以及其 $(-)$ (R) 與 $(+)$ (S) 鏡像體；醫療可接受鹽形式，先驅藥物和代謝物質，

且呈足以維持高於約 $10 \mu g/mL$ 血漿濃度超過 10.5 小時之控制釋出劑型。

5. 如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中該式 (2) 化合物為卡伯分。

6. 如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中該化合物之投予劑量為約 1.4 mg/磅 至 2.0 mg/磅 。

7. 如申請專利範圍第 5 項之藥學組成物，其中該化合物之投予劑量為約 1.4 mg/磅 至 2.0 mg/磅 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂