



(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 201215389 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100122222

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/426 (2006.01)*

*C07D277/00 (2006.01)*

*A61K31/381 (2006.01)*

*A61K31/395 (2006.01)*

*A61K31/41 (2006.01)*

*A61P9/12 (2006.01)*

*A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2010/06/25 日本

2010-145056

(71)申請人：帝人製藥股份有限公司 (日本) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：白倉尚 SHIRAKURA, TAKASHI (JP)；田村瑞穗 TAMURA, MIZUHO (JP)；高橋良昌 TAKAHASHI, YOSHIMASA (JP)；桑原一平 KUWAHARA, IPPEI (JP)

(74)代理人：林志剛

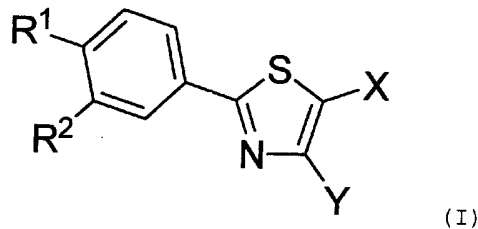
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 22 頁

(54)名稱

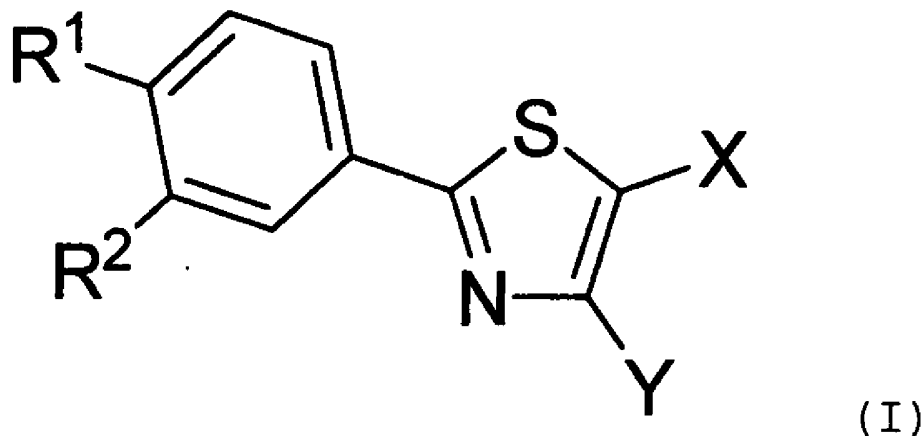
緩釋性之高血壓及腎功能障礙治療劑

(57)摘要

本申請提供了比現有藥物更為有效治療或預防高血壓或正常偏高值高血壓，及腎功能障礙的藥劑。



本治療藥含有下列化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類作為有效成分，是用以治療或預防高血壓、正常偏高值高血壓、及腎功能障礙的緩釋性醫藥組成物。





(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 201215389 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100122222

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/426 (2006.01)*

*C07D277/00 (2006.01)*

*A61K31/381 (2006.01)*

*A61K31/395 (2006.01)*

*A61K31/41 (2006.01)*

*A61P9/12 (2006.01)*

*A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2010/06/25 日本

2010-145056

(71)申請人：帝人製藥股份有限公司 (日本) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：白倉尚 SHIRAKURA, TAKASHI (JP)；田村瑞穗 TAMURA, MIZUHO (JP)；高橋

良昌 TAKAHASHI, YOSHIMASA (JP)；桑原一平 KUWAHARA, IPPEI (JP)

(74)代理人：林志剛

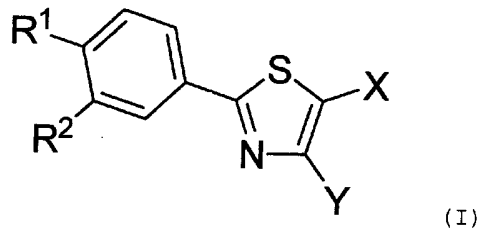
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 22 頁

(54)名稱

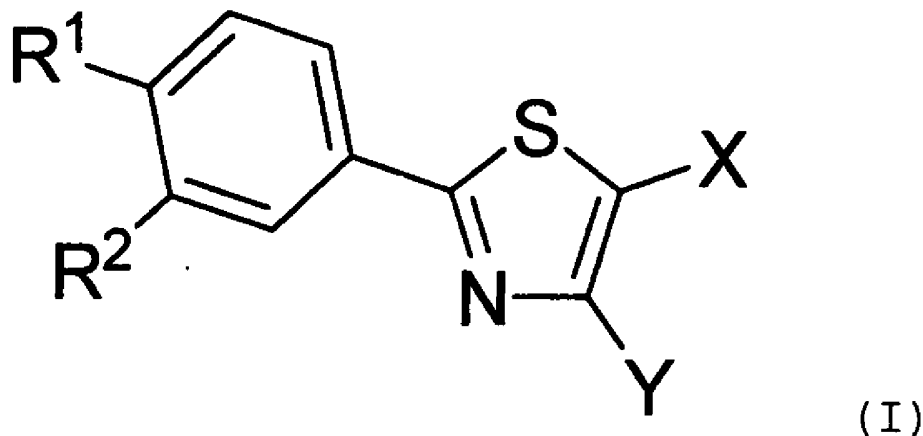
緩釋性之高血壓及腎功能障礙治療劑

(57)摘要

本申請提供了比現有藥物更為有效治療或預防高血壓或正常偏高值高血壓，及腎功能障礙的藥劑。



本治療藥含有下列化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類作為有效成分，是用以治療或預防高血壓、正常偏高值高血壓、及腎功能障礙的緩釋性醫藥組成物。



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明為有關治療或預防高血壓症或正常偏高值血壓的緩釋性醫藥組成物，以及利用此組成物的治療方法或預防方法。

而且本發明是有關治療或預防腎臟機能障礙的緩釋性醫藥組成物，以及利用此組成物的治療方法或預防方法。

### 【先前技術】

黃嘌呤氧化酶抑制劑具有妨礙尿酸合成，使血液中尿酸值下降的作用，改善高尿酸血症及痛風。

曾有人指出高尿酸血症和高血壓相關，確實有高尿酸血症是引發高血壓的危險因子的報告(非專利文獻 1)。所以改善高尿酸血症的黃嘌呤氧化酶抑制劑，有作為高血壓治療藥的可能性。

也曾有人指出高尿酸血症和腎功能障礙有所關聯，有利用動物實驗證實高尿酸血症在腎功能障礙的發生和進展上的病理關係，以及在臨床上是腎機能預後不良的危險因子的報告(非專利文獻 2, 3)。所以改善高尿酸血症的黃嘌呤氧化酶抑制劑，有作為腎功能障礙治療藥的可能性。

黃嘌呤氧化酶抑制劑已知除了妨礙尿酸合成，也同時抑制活性含氧物種的產生(非專利文獻 4)。由於活性含氧物種具有細胞妨礙性質，顯示引起高血壓或腎功能障礙發病的相關可能性(非專利文獻 5)。因黃嘌呤氧化酶抑制劑

能妨礙活性含氧物種的生成，有不經降低尿酸的作用，而改善高血壓或腎功能障礙的可能性。

本發明中使用的 2-(3-氫基-4-異丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑羧酸等之 2-苯基噻唑化合物，具有妨礙黃嘌呤氧化酶使得尿酸下降，可能作為高尿酸血症及痛風的治療藥(非專利文獻 6)，並且已知具有降低血壓作用，可能作為高血壓的治療藥；具有保持腎功能作用，可能作為腎功能障礙的治療藥(專利文獻 1, 2)。但是尚未得知透過緩釋性的投與能讓該效果更佳。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1]WO2008/064015

[專利文獻 2]WO2007/019153

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]Hypertension. 2006;48:1031-1036

[非專利文獻 2]American Journal of Kidney Diseases. 2004;44:642-650

[非專利文獻 3]Hypertension. 2003;41:1183-1190

[非專利文獻 4]Journal of Physiology. 2004;555:589-606

[非專利文獻 5]Journal of Nephrology. 2008;21(2): 175-179

[非專利文獻 6]Arthritis and Rheumatism. 2005;52:916-923

【發明內容】

[發明概要]

[發明欲解決的課題]

本發明的目的為提供比起既有藥物效果更高之高血壓或正常偏高值血壓的治療藥或預防藥。並且，本發明的目的是提供比現有方法效果更高之高血壓或正常偏高值血壓的治療方法或預防方法。

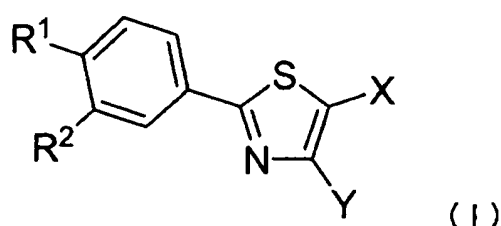
本發明的目的為提供比起既有藥物效果更高之腎功能障礙治療藥或預防藥。並且，本發明的目的是提供比現有方法效果更高之腎功能障礙治療方法或預防方法。

[解決課題之手段]

本項發明的發明者們對課題進行確切的研究時，發現將本發明中所使用的 2-苯基噻唑化合物以緩釋性投與的話，能獲得比起速效性投與有最佳的藥效。

亦即，本發明為含有下列化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類作為有效成分，是用以治療或預防高血壓、正常偏高值血壓的緩釋性醫藥組成物。

【化1】



(化學式中

$R^1$  表示  $C_1 \sim C_8$  的烷氧基、嗎啉基、4-甲基哌嗪-1-基或哌啶基，

$R^2$  表示硝基或氰基，

X 為羧基或  $C_2 \sim C_7$  之烷氧羰基，

Y 為氫原子或  $C_1 \sim C_6$  之烷基)。

本發明為含有上列化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類為有效成分，用以治療或預防腎功能障礙的緩釋性醫藥組成物。

本發明為高血壓或正常偏高值血壓的治療方法或預防方法，包含緩釋性投與治療或預防高血壓或正常偏高值血壓時有效劑量的上述化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類。

本發明為腎功能障礙的治療方法或預防方法，包含緩釋性投與治療或預防腎功能障礙時有效劑量的上述化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類。

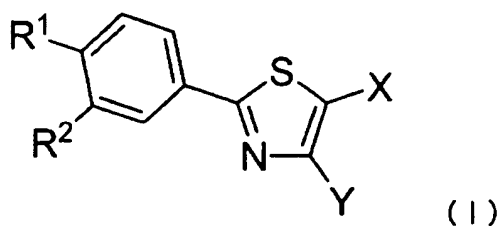
[發明的效果]

根據本發明緩釋性投與 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類，比起速效性投與可獲得更強力的治療效果或預防效果。

[實施發明的形態]

本發明所使用下記化學式 (I) 所表示的 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類，例如 2-(3-氰基-4-異丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑羧酸，所相關的化合物可由 WO92/09279 記載的方法等公開方法製造。

【化 2】



(化學式中

$R^1$  表示  $C_1 \sim C_8$  的烷氧基、嗎啉基、4-甲基哌嗪-1-基或哌啶基，

$R^2$  表示硝基或氰基，

X 為羧基或  $C_2 \sim C_7$  之烷氧羰基，

Y 為氫原子或  $C_1 \sim C_6$  之烷基)。

上述化學式 (I) 所表示的化合物，必要時可變更為醫藥上許可的鹽類。相關的鹽類，例如有鹽酸、氫溴酸、氫碘

酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等無機酸鹽類；蟻酸、醋酸、丙酸、三氟乙酸、磷苯二甲酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、安息香酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸等有機酸鹽類；離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸等胺基酸鹽類；鈉、鉀、鋰等鹼性金屬鹽類；鈣、鎂等鹼土族金屬鹽；鋁、鋅、鐵等金屬鹽；甲胺、乙胺、t-辛胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙二胺、哌啶、哌嗪、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N-甲基葡萄糖胺、參(羥甲)胺基甲烷、N,N'-二苯乙二胺等有機鹽基鹽類；鉍鹽等。

本發明所謂的有效成分投與量，為治療或預防高血壓或正常偏高值血壓、伴隨高尿酸血症或痛風的高血壓或正常偏高值血壓、伴隨腎功能障礙的高血壓或正常偏高值血壓、腎功能障礙、伴隨高尿酸血症或痛風的腎功能障礙、或者伴隨高血壓或正常偏高值血壓的腎功能障礙之有效劑量。並且可隨病患的年齡、體重、併用療法的種類、治療頻率、期待效果的種類或投與法等加以訂定。

本發明的治療劑或預防劑不論連日投與或是間歇投與均可，一日的投與次數可為1次或分為2~3次。

本發明所謂的「緩釋性醫藥組成物」，為可以長時間例如13小時以上，希望是16小時以上，最好是18小時以上，能維持有效血中濃度的組成物。

本發明所謂的「緩釋性投與」，為可以長時間例如13

小時以上，希望是 16 小時以上，最好是 18 小時以上，能維持有效血中濃度的投與。緩釋性製劑有緩釋性醫藥組成物的製劑型態，及為能緩釋性投與的製劑型態。

在此，「有效血中濃度」是指對治療或是預防對象疾病的有效血中濃度。有效血中濃度可由該業者自實驗上或臨床上訂定。

相關的緩釋性製劑可使用固形製劑、半固形製劑、及液體製劑等任一劑型、口服劑及非口服劑(注射劑、經皮劑、點眼劑、塞劑、經鼻劑、及吸入劑等)任一投與途徑之製劑。相關製劑可用已知方法製造。

相關緩釋性製劑通常是在製劑化時所使用的一般添加劑中加入緩釋化劑調製而成。本發明中所使用的緩釋化劑是指在生體中為了控制從製劑裡溶出有效成分而添加的添加劑，舉例來說有羥丙基甲基纖維素等水溶性高分子類、羥乙基纖維素等不水溶性高分子類、甲基丙烯酸共聚物等腸溶性高分子類、聚乳酸等生物分解性高分子類的例子。製劑化時所使用的一般添加劑有乳糖、白糖、葡萄糖、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸、合成矽酸鋁、鎂鋁矽酸鹽、及磷酸氫鈣等賦型劑；結晶纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、及聚乙烯吡咯啉等結合劑；澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、及羧甲基澱粉鈉等崩壞劑；滑石、及硬脂酸類等滑順劑；羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯、及乙基纖維素等包覆劑；著色

劑；若為半固形製劑時有白色凡士林等基劑；若為液狀製劑時有乙醇等溶劑、乙醇等溶解輔佐劑、對羥基苯甲酸等防腐劑、葡萄糖之類的等張劑、檸檬酸等的緩衝劑、L-抗壞血酸等抗氧化劑、EDTA等螯合劑、及聚山梨醇酯80等懸浮化劑・乳化劑等例子。有關緩釋性製劑的劑型、緩釋化劑、添加劑，可由該業者適當選擇，例如含有本發明的有效成分與羥丙基甲基纖維素等緩釋化劑，該緩釋化劑在製劑全體上呈矩陣狀分布的矩陣型製劑；結晶纖維素的核心粒子被含有本發明的有效成分與羥丙基甲基纖維素等緩釋化劑層層包覆的顆粒；含有本發明的有效成分與乳糖等賦型劑之裸錠由乙基纖維素等緩釋化劑包覆的膜控制型錠劑。

本發明中的高血壓症定義為收縮壓 140 mmHg 以上及 / 或舒張壓 90 mmHg 以上。另外，本發明中的正常偏高值血壓定義為收縮壓在 130 mmHg 以上未達 140 mmHg 之範圍及 / 或舒張壓 85 mmHg 以上未達 90 mmHg 之範圍。

另外本發明中的高血壓症包含伴隨高尿酸血症或痛風的高血壓或正常偏高值血壓，以及伴隨腎功能障礙的高血壓或正常偏高值血壓。

本發明所稱的腎功能障礙不限哪一種原因所造成的腎臟疾病，只要是超過正常值的蛋白或白蛋白持續排泄於尿中的狀態，例如輕微的狀態定義為，尿中白蛋白排泄量 30 mg/日以上，20  $\mu$ g/分以上或 30 mg/g 肌酸酐 (mg/gCr，尿中白蛋白 / 肌酸酐比) 以上的狀態，以及 / 或者由各國基準從

血清肌酸酐所推算出的推測絲球體過濾量 (eGFR) 在 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以下的狀態；中度到嚴重的狀態定義為，例如尿蛋白排泄量為 0.5 g/日以上，或尿中白蛋白排泄量 300 mg/日以上，200 µg/分以上或 300 mg/g 肌酸酐 (mg/gCr，尿中白蛋白/肌酸酐比) 以上的狀態，以及/或者由各國基準從血清肌酸酐所推算出的推測絲球體過濾量 (eGFR) 在 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以下的狀態。

使用本發明治療或預防腎功能障礙，可治療或預防造成腎功能障礙原因的疾病，例如糖尿病性腎症、慢性腎絲球體腎炎、腎病症候群、或 IgA 腎症等。

另外本發明中的腎功能障礙包含伴隨高尿酸血症或痛風的腎功能障礙，以及伴隨高血壓或正常偏高值血壓的腎功能障礙。

## 【實施方式】

### [實施例]

#### 實施例 1

利用自然發病高血壓模式確認非布索坦的速釋性及緩釋性投與之效果

12 週齡的雄性 SHR (Spontaneously Hypertensive Rat：高血壓自然發病大鼠) 經 1 週以上的檢疫後做為檢體。自 13 週齡開始 2 週的 Tail-Cuff 法血壓計 (BP-2000, Visitech system, Napa Place, NC, USA) 之血壓測定馴化。結束馴化後於 15 週齡時進行血壓測定，讓收縮期血壓不產生偏差

地將檢體分爲 3 組 (每組 10 隻) 後開始進行投與。第 1 組爲對照組投與自來水。第 2 組在飲水中投與非布索坦。第 3 組強制口服投與非布索坦。

飲水中投與是使能自由飲用將非布索坦溶解後的水溶液。如此一來比起單次口服投與，更能長時間將藥物暴露於血中，也就是能實現緩釋性投與。一方面，口服投與是將非布索坦溶於 0.5% MC 溶液中成爲 2 mg/mL 濃度的懸濁溶液，以 5 mL/kg 的劑量強制口服投與。由此方式投與後血中濃度迅速上升，隨時間經過血中濃度會消失，就能實現速釋性投與。投與 18 天後利用 Tail-Cuff 法測定收縮壓。表 1 表示組別、非布索坦投與量、收縮壓測定值 (平均值 ± 標準誤差 : mmHg)。

經由本評估可確認緩釋性投與非布索坦比起速釋性投與更能強力地讓血壓下降。

[表 1]

組別及非布索坦的緩釋性或速釋性投與造成之血壓變化

組別	被驗物質投與量及投與法
組 1	自來水
組 2 緩釋性投與組	非布索坦 1.5 mg/Kg/day 飲水中投與
組 3 速釋性投與組	非布索坦 10 mg/Kg/day 口服投與

組名	第 1 組	第 2 組	第 3 組
投與前	202±3	203±3	201±4
投與第 18 天	221±3	199±3	217±3

## 實施例 2

在阿黴素誘發腎臟症狀的小鼠模式確認了非布索坦速釋性及緩釋性投與的效果。阿黴素誘發腎臟症狀的模式是於絲球體上皮細胞引起損傷，出現蛋白尿的腎功能障礙的模式。

將 7 週齡的雄性 BALB/c AnNCr1Cr1j 小鼠經過 1 週以上的檢疫後作為檢體。

於 8 週齡時實施 24 小時蓄尿，利用 ELISA 法測定蓄尿中的尿中白蛋白。為了不使尿中白蛋白排泄量有偏頗，將檢體分為 3 組後開始投與藥物。第 1 組的控制組投與自來水。第 2 組在飲水中投與非布索坦。第 3 組強制口服投與非布索坦。

飲水中投與是讓檢體自由飲用溶解了非布索坦的水溶液，因此比起單次的口服投與有更長的時間讓藥物暴露於血中，亦即實現了緩釋性投與。另一方面，口服投與是藉由探針強制口服投與將非布索坦溶於 0.5%MC 溶液的懸濁液，如此一來投與後血中濃度就會急速上昇，隨時間經過非布索坦在血中的濃度消失，即可實現速釋性投與。第一天開始投與後，從小鼠的尾部靜脈投與 10 mg/kg 的阿黴素。之後連續 5 天進行飲水或口服投與，投與開始 5 天後實施 24 小時蓄尿，利用 ELISA 法測定蓄尿中的尿中白蛋白。表 2 表示組別及非布索坦投與量，和各組的尿中白蛋白排泄量(平均值±標準誤差：mg/day)。

從本評估確認了緩釋性投與非布索坦，比速釋性投與

更能改善腎功能障礙。

[表 2]

組別、非布索坦緩釋性或速釋性投與引起的尿中白蛋白變化

組別	被驗物質投與量及投與方法
第 1 組	自來水
第 2 組 緩釋性投與組	非布索坦 3 mg/kg/day 飲水投與
第 3 組 速釋性投與組	非布索坦 3 mg/kg/day 口服投與

組名	尿中白蛋白排泄量(mg/day)		
	第 1 組	第 2 組	第 3 組
Day 0	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1
Day 5	26.9±12.0	9.5±3.9	18.4±9.7

[產業上利用可能性]

本發明可使用於高血壓或正常偏高值血壓的預防或預防。另外，本發明可使用於腎功能障礙的治療或預防。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100122222

※申請日：100年06月24日

一、發明名稱：(中文/英文)

緩釋性之高血壓及腎功能障礙治療劑

A61K 31/426 (2006.01)

C07D 277/00 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

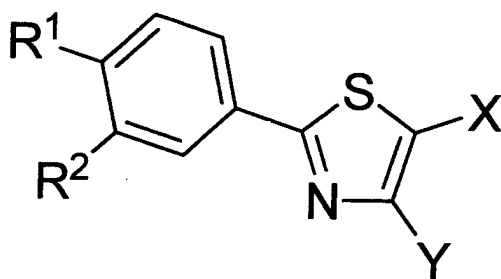
※IPC分類：A61K 31/41 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

## 二、中文發明摘要：

本申請提供了比現有藥物更為有效治療或預防高血壓或正常偏高值高血壓，及腎功能障礙的藥劑。



(I)

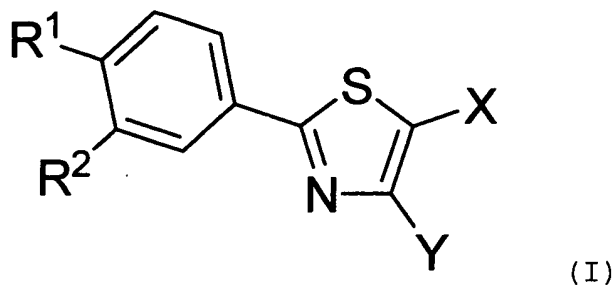
本治療藥含有下列化學式(I)所表示的2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類作為有效成分，是用以治療或預防高血壓、正常偏高值高血壓、及腎功能障礙的緩釋性醫藥組成物。

## 三、英文發明摘要：

The present invention provides a therapeutic or preventive agent for hypertension or normal high blood pressure, and for renal dysfunction, that is more effective than existing drugs.

More specifically, the present invention provides a sustained-release pharmaceutical composition for treating or preventing hypertension or normal high blood pressure, and for renal dysfunction, comprising as an active ingredient a 2-phenylthiazole compound represented by the following formula (I)

[Chemical Formula 1]

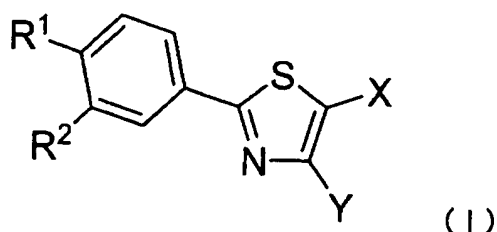


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

### 七、申請專利範圍：

1. 一種用以治療或預防高血壓、或正常偏高值高血壓的緩釋性醫藥組成物，其特徵為：含有下列化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類為有效成分，

【化 1】



(化學式中

R<sup>1</sup> 表示 C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> 的烷氧基、嗎啉基、4-甲基哌嗪-1-基或哌啶基，

R<sup>2</sup> 表示硝基或氰基，

X 為羧基或 C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> 之烷氧羰基，

Y 為氫原子或 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 之烷基)。

2. 如申請專利範圍第 1 項所記載的緩釋性醫藥組成物，其中高血壓或正常偏高值高血壓是指伴隨有高尿酸血症或痛風之高血壓或正常偏高值高血壓。

3. 如申請專利範圍第 1 項所記載的緩釋性醫藥組成物，其中高血壓或正常偏高值高血壓是指伴隨有腎功能障礙之高血壓或正常偏高值高血壓。

4. 一種用以治療或預防腎功能障礙的緩釋性醫藥組成

物，其特徵為：含有上列化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或該等之在醫藥上許可的鹽類為有效成分。

5.如申請專利範圍第 4 項所記載的緩釋性醫藥組成物，其中腎功能障礙是指伴隨有高尿酸血症或痛風的腎功能障礙。

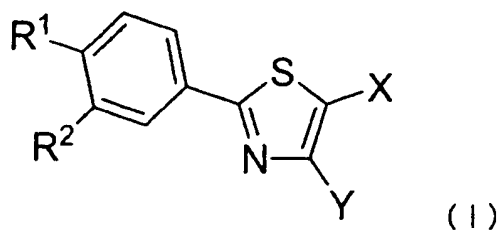
6.如申請專利範圍第 4 項所記載的緩釋性醫藥組成物，其中腎功能障礙是指伴隨有高血壓或正常偏高值高血壓的腎功能障礙。

7.如申請專利範圍第 4 項至第 6 項中任一項之緩釋性醫藥組成物，其中腎功能障礙是指糖尿病性腎症、慢性腎絲球體腎炎、腎病症候群、或 IgA 腎症。

8.如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之緩釋性醫藥組成物，其中上述化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物是指 2-(3-氰基-4-異丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑羧酸或該等之在醫藥上許可的鹽類。

9.一種高血壓或正常偏高值高血壓的治療方法或預防方法，其含有能緩釋性投與，用以治療或預防高血壓或正常偏高值高血壓的有效量，如下列化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或其醫藥上許可的鹽類，

【化 2】



(化學式中

$R^1$  表示  $C_1 \sim C_8$  的烷氧基、嗎啉基、4-甲基哌嗪-1-基或哌啶基，

$R^2$  表示硝基或氰基，

X 為羧基或  $C_2 \sim C_7$  之烷氧羰基，

Y 為氫原子或  $C_1 \sim C_6$  之烷基)。

10.如申請專利範圍第 9 項所記載的治療方法或預防方法，其中高血壓或正常偏高值高血壓是指伴隨有高尿酸血症或痛風之高血壓或正常偏高值血壓。

11.如申請專利範圍第 9 項所記載的治療方法或預防方法，其中高血壓或正常偏高值血壓是指伴隨有腎功能障礙之高血壓或正常偏高值血壓。

12.一種腎功能障礙的治療方法或預防方法，其特徵為：含有能緩釋性投與，用以治療或預防腎功能障礙的有效量之上列化學式(I)所表示的 2-苯基噻唑化合物或其醫藥上許可的鹽類。

13.如申請專利範圍第 12 項所記載的治療方法或預防方法，其中腎功能障礙是指伴隨有高尿酸血症或痛風的腎功能障礙。

14.如申請專利範圍第 12 項所記載的治療方法或預防方法，其中腎功能障礙是指伴隨有高血壓或正常偏高值血壓的腎功能障礙。

15.如申請專利範圍第 12 項至第 14 項中任一項之治

療方法或預防方法，其中腎功能障礙是指糖尿病性腎症、慢性腎絲球體腎炎、腎病症候群、或 IgA 腎症。

16.如申請專利範圍第9項至第15項中任一項之治療方法或預防方法，其中上述化學式(I)所表示的2-苯基噻唑化合物是指2-(3-氰基-4-異丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑羧酸或其醫藥上許可的鹽類。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

