

(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 2000,03,17 60/190,288

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係有關使用1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇以降低及控制眼壓以及治療青光眼。

發明之詳細說明

青光眼病狀其特徵在於因為視神經的不可回復的傷害造成永久性失去視覺功能。數種型態及功能各異的青光眼其典型特徵是高眼壓，其被認為偶而與該疾病的病理路徑有關。高眼壓是一種狀態，其中眼壓升高但並沒有明顯的視功能損失發生；該等病人被認為可能會發展成與青光眼有關的視覺缺失的高危險群。某些具有青光眼性視野缺失的病人其眼壓相對地低。這些所謂眼壓正常或低眼壓性青光眼的病人也同時可受益於降低及控制眼壓的藥劑。如果青光眼或高眼壓被早期測得，並且立即以可有效降低升高眼壓的藥劑處理，視覺功能的損失或漸進的損壞可以逐漸獲得改善。已經證明可有效降低眼壓的藥物治療包括降低眼房水產生的藥劑以及增加其流出機轉的藥劑。該等治療通常以一或兩種可能路徑投藥，局部的(直接使用於眼睛)或口服。

有某些個人對於使用某些現有的青光眼治療反應不佳。因此，有需要其他可控制眼壓的局部治療劑。

化合物1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇，其在WO98/30548揭露。在該申請的實施例46中揭露了1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇的S-對映異構物。在該申請所列舉的功效是用以治療中樞神經系統疾病，諸如性心理異常；性器官發展不良，食慾控制異常，焦慮，沮喪以及睡眠異常。眼科用途並未被

五、發明說明(2)

揭露。

發明之概要說明

本發明有關使用 1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇以降低及控制眼壓以及治療青光眼。

較佳具體例說明

令人驚訝地，已經發現 1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇(化合物)以及其 S-對映異構物，當以 300 μ g 劑量使用在高眼壓的雷射猴子模型時，會產生如下表所示眼壓明顯的降低。眼壓的測量是在以 0.1% 丙氧苯卡因(proparacaine)進行輕度角膜麻醉後，以 Alcon Pneumatonometer 呼吸氣計測量。在每次測量後眼睛以鹽水沖洗。在測得基礎眼壓後，測試的化合物僅在 9 隻 cynomolgus 猴右眼滴入整 30 μ L。載劑滴入另外 6 隻猴子的右眼。連續眼壓測試在 1，3，6 小時進行。一種化合物被認為在此高眼壓模式中有效，如果雷射過眼睛(O.D)的基礎眼壓在局部投藥後降低至少 20%。

眼壓對 1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇(化合物)以及其 S-對映異構物的反應

	劑量 (μ g)	基礎眼壓 (mmHg)	眼壓反應%變化 (Δ mmHg)		
			1 小時	3 小時	6 小時
化合物	300	40.1	-17.6(7.3)	-28.1(11.8)	-33.8(14.6)
	載劑	40.5	-6.5(3.0)	-13.6(5.7)	-8.1(3.8)
S-對映異構物	300	40.3	-15.0(6.4)	-35.3(14.8)	-40.8(17.1)
	載劑	38.0	-3.1(1.8)	-6.8(3.3)	-4.7(2.8)

1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇(化合物)的 S-對映異構物是降

五、發明說明 (3)

低及控制眼壓以及治療青光眼的較佳異構物。

該化合物可以併入不同種類的眼科配方 (ophthalmic formulation) 以使用在眼部 (例如，局部，眼房內，或經由植入)。其較佳併入局部眼科配方以使用於眼睛。該化合物可與眼科可接受的防腐劑，表面活性劑，增黏劑，增滲透劑，緩衝劑，氯化鈉，以及水混和形成一種水性滅菌眼用懸浮液或溶液。眼用溶液的配方可藉將該化合物溶解在生理學可接受的等壓緩衝液中製成。此外，該眼用溶液可包含一種眼科可接受的表面活性劑，以協助該化合物的溶解。更進一步，該眼用溶液可含有一種可增加黏稠度的製劑，諸如，羥甲基纖維，羥乙基纖維，羥丙基甲基纖維，甲基纖維，聚氯吡咯烷酮，或其類似物，以增加該配方在結膜囊中停留。凝膠劑也可使用，包括但不限於，結蘭膠及三仙膠。為了製造滅菌的眼用藥膏配方，該化合物在一適當載體中與一種防腐劑混和，諸如，礦物油，液態羊毛脂，或白石臘脂。滅菌眼用凝膠配方可藉由將該活性成分懸浮在一種親水性鹼中製造，該鹼是由混和例如 carbolpol-974 或其類似物等製成，根據已發表的眼用類似物準備方法；防腐劑和滲透劑可併入使用。

該化合物最佳為一種局部眼用懸浮液或溶液配方，其 pH 約為 5 至 8。該化合物正常將佔這些配方中的 0.01% 至 5% 重量，但是最佳的量約為 0.1% 至 2% 重量。因此，根據熟悉的臨床醫師囑咐，在局部使用這些配方時，每天使用 1 至 4 次，每次 1 至 2 滴將其施用在眼睛表面。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

該化合物也可與其他治療青光眼的藥劑混和使用，諸如，但不限於， β -阻斷劑(例如，噻嗎心安(timolol), betaxolol, levobetaxolo, carbeolol, 左旋丁萘酮心胺(levobunolol), 萘心安(propranolol))，碳脫水酶抑制劑(例如，brinzolamide 及 dorzolamide)， α 1 拮抗劑(例如 nipradolol)， α 2 拮抗劑(例如 iopidine 及 brimonidine)，縮瞳劑(例如，毛果芸香鹼(pilocarpine) 及腎上腺素)，前列腺素類似物(例如，latanoprost, travaprost, unoprostone, 以及 U.S. Patent Nos. 5,889,052；5,296,504；5,422,368；及 5,151,444 中列出的化合物)，低張脂肪(例如 lumigan 以及 5,352,708 所列出的化合物)，以及神經元保護劑(例如 U.S. Patent No. 4,690,931 的化合物，特別是 eliprodil 及 Reliprodil，如在審查中的專利申請案 U.S.S.N06/203350 中所列出的，以及 WO94/13275 中適當的化合物，包括二甲金剛胺(memantine))。

依照本發明，根據熟練的醫師指示每天投藥1至4次，以下的局部眼用配方是有效的。

實施例 1

成分	量(wt%)
1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇 S-(+)對映異構物	0.01-2%
羥丙基甲基纖維	0.5%
二鹼磷酸鈉(無水)	0.2%
氯化鈉	0.5%
二鈉 EDTA(乙二胺四乙酸二鈉)	0.01%
多乙氧基醚 80	0.05%
氯化苯甲煙銨	0.01%

五、發明說明 (5)

氫氧化鈉/氫氯酸	用以調整pH至7.3--7.4
純水	約至100%

實施例 2

成分	量(wt%)
1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇	0.01-2%
甲基纖維	4.0%
二鹼磷酸鈉(無水)	0.2%
氯化鈉	0.5%
二鈉 EDTA(乙二胺四乙酸二鈉)	0.01%
多乙氧基醚 80	0.05%
氯化苯甲煙銨	0.01%
氫氧化鈉/氫氯酸	用以調整pH至7.3--7.4
純水	約至100%

實施例 3

成分	量(wt%)
1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇(化合物)S-(+)對映異構物	0.01-2%
Guar gum	0.4-0.6%
二鹼磷酸鈉(無水)	0.2%
氯化鈉	0.5%
二鈉 EDTA(乙二胺四乙酸二鈉)	0.01%
多乙氧基醚 80	0.05%
氯化苯甲煙銨	0.01%
氫氧化鈉/氫氯酸	用以調整pH至7.3--7.4
純水	約至100%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

實施例 4

成分	量(wt%)
1-(2-胺丙基)-吡啶-6-醇	0.01-2%
白石臘脂及礦物油及綿羊脂	藥膏稠度
二鹼磷酸鈉(無水)	0.2%
氯化鈉	0.5%
二鈉 EDTA(乙二胺四乙酸二鈉)	0.01%
多乙氧基醚 80	0.05%
氯化苯甲烴銨	0.01%
氫氧化鈉/氫氯酸	用以調整pH至7.3--7.4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：用於控制 IOP 及治療青光眼之 5HT₂ 激動劑)

本發明揭露使用 1-(2-胺丙基)-吲唑-6-醇控制眼壓以及治療青光眼的組成及方法。

英文發明摘要(發明之名稱： 5HT₂ AGONISTS FOR CONTROLLING IOP AND TREATING GLAUCOMA)

Compositions and methods for controlling intraocular pressure and treating glaucoma using 1-(2-aminopropyl)-indazol-6-ol are disclosed.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

公告本

91. 5. 22 修正
年 月 日 補充

申請日期	89. 11. 27
案 號	89125126
類 別	ACIK ^{3/4} t, ^{3/4} act, ^{3/4} t, ACIP ^{27/66}

A4
C4

546139

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	用於控制IOP及治療青光眼之5HT ₂ 激動劑
	英 文	5HT ₂ AGONISTS FOR CONTROLLING IOP AND TREATING GLAUCOMA
二、發明人	姓 名	1. 傑西 A. 梅 2. 安烏拉 P. 丹塔納拉顏
	國 籍	美 國
	住、居所	1. 美國德州福特渥斯市·東喜德林道4132號 2. 美國德州福特渥斯市·灣邊道5824號
三、申請人	姓 名 (名稱)	1. 瑞士商·艾爾康股份有限公司 2. 日商·山之內製藥股份有限公司
	國 籍	1. 瑞 士 2. 日 本
	住、居所 (事務所)	1. 瑞士胡南堡·保時 69 號·郵政信箱 62 號 2. 日本國東京都中央區日本橋本町二丁目3番11號
	代 表 人 姓 名	1. 馬汀·史高尼德爾及史帝芬·巴斯勒 2. 堀口 宏

裝

訂

線

六、申請專利範圍

第89125126號專利申請案 申請專利範圍 修正本92年5月6日

1. 一種用以控制眼壓的局部眼用醫藥組成物，其包含有一種藥學上有效量的1-(2-胺丙基)吡啶-6-醇。
2. 如申請專利範圍第1項的醫藥組成物，其使用1-(2-胺丙基)吡啶-6-醇的S-(+)-異構物。
3. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中1-(2-胺丙基)吡啶-6-醇的濃度介於0.01至5重量百分率。
4. 如申請專利範圍第3項之醫藥組成物，其中濃度介於0.1至2重量百分率。
5. 如申請專利範圍第2項之醫藥組成物，其中1-(2-胺丙基)吡啶-6-醇的S-(+)-異構物濃度介於0.01至5重量百分率。
6. 如申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其中濃度介於0.1至2重量百分率。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂