

(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

1996 年 3 月 27 日 60/014229

☒無主張優先權

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

1. 發明範圍

本發明係關於 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑或其藥學上可被接受的酸加成鹽，在哺乳動物上治療或預防良性前列腺肥大 (BPH) 的用途，更具體地說，係關於預防或減少在哺乳動物上形成 BPH 的方法，包括在該哺乳動物上用藥 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑或其藥學上可被接受的酸加成鹽。

2. 一般背景

良性前列腺肥大 (BPH) 為影響老年人的其中一種最普遍的非惡性贅瘤病變，症狀發生在約 50 歲且多至 80% 60 歲及 80 歲以上的男性，在美國，BPH 為一個重要的健康問題，每年導致約 1 百 70 萬的人到醫院看病。

BPH 起源自前列腺的進行性肥大，導致尿道狹窄，妨礙正常的排尿、蓄尿及相關的刺激症狀，在 BPH 的徵候上顯示有兩種組成成份的尿道狹窄：與前列腺體相關的靜態組成成份及與前列腺及尿道平滑肌中去甲腎上腺素能緊張性相關的動態組成成份，數種功能性的研究顯示收縮回應主要是經由 α_1 - 腎上腺素受體轉達，自體射線照相數據建議此等主要位在基質的平滑肌上。

因為約 50% 病人的前列腺排放阻塞是經由交感神經系統轉達，且因此逆向地可預期排尿阻塞及相關症狀疾病

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

可經由 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑紓解。

苯氧苄胺(一種非選擇性的 α_1 與 α_2 腎上腺素受體對抗劑)及哌唑嗪(一種選擇性的 α_1 與 α_2 腎上腺素受體對抗劑)的早期研究顯示可有效地治療 B P H, 選擇性的 α_1 藥劑比非選擇性的苯氧苄胺產生較少及更可耐受的副作用, 在文獻數據的後續分析中, 此 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑產生降低 51% 的 B P H 症狀值, 改進排尿率及排出後的殘留體積, 且不會增加與 B P H 手術相關的失禁、陽痿或其他負面效應。

Kenny, B. et al. (α_1 -Adrenoreceptor Antagonists As Treatments For Benign Prostatic Hyperplasia, Exp. Opin. Invest. Drugs, (1995), 4(100, 915-23), 全文併在本案供參考), 討論數種 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑的用途, 例如使用特拉唑嗪(terazosin)、多士唑嗪(doxazosin)及其 6'-與 7'-羥基代謝物、吲哚哌胺及天士唑嗪(tamsulosin)治療 B P H 症狀, 但是, 沒有建議可用 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑預防 B P H 的形成, 或如果形成時, 用其治療以減輕腫瘤。

Kaplan, S.A. et al, (Urology, 46(40, 1995, 512-17), Kirby, R.S. (Urology, 46(2), 1995, 182-6)及 Fawzy, A. et al. (The Journal of Urology, 154, 105-9 (1995))討論使用多士唑嗪治療平滑肌前列腺排放阻塞動態組成成份的正常血壓男性時, 多士唑嗪對血壓之效應, 但是沒有建議可用 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑預防 B P H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

的形成，或如果形成時，用其治療以減輕腫瘤。

美國專利編號 4, 188, 390 揭示多士啞嗪，4-胺基-2-[4-(1-4-苯並二噁-2-羰基)六氫吡啶-1-基]-6, 7-二甲氧基喹啉及其藥學上可被接受之鹽類，以及其作為心血管系統調節劑之用途，尤其是治療高血壓。

美國專利編號 4, 758, 569 主張多士啞嗪在哺乳動物上阻止動脈硬化形成用途的專利權，美國專利編號 4, 582, 832 揭示並主張三甲氧喹啉或其藥學上可被接受之鹽類阻止動脈硬化的專利權。

美國專利編號 4, 868, 216 及 4, 987, 152 主張天士啞嗪及其鹽酸鹽分別在寄主上產生 α_1 -腎上腺素受體對抗活性或治療尿道功能障礙的專利權。

α_1 -腎上腺素受體對抗劑例如 2, 4, 6, 7-四取代喹啉揭示在美國專利編號 3, 511, 836、4, 001, 237 及 4, 188, 390 供作為降血壓劑使用。美國專利編號 4, 112, 097 也主張特拉啞嗪及其四氫吡喃-2-羰基同系物在哺乳動物上治療高血壓用途的專利權，這些參考文獻中沒有揭示彼等化合物在哺乳動物上預防或減輕 B P H 的用途。

雖然許多專利及研究例如上述提到者，係關於 α_1 -腎上腺素受體對抗劑在治療高血壓、動脈硬化、尿道功能障礙及 B P H 中平滑肌緊張性的用途，但是沒有報導或建

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

議 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑或其藥學上可被接受之酸加成鹽在哺乳動物上預防或減輕 B P H 的用途。

發明概述

現在頃經發現含 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑或其藥學上可被接受之酸加成鹽的藥劑，用藥至哺乳動物在 B P H 發生前可預防其形成，或在 B P H 發生後可減輕其病情，更具體地說，此藥劑以有效治療劑量用藥時，可預防 B P H 的形成，或如果 B P H 已經存在時，其可增加不正常細胞的破壞率（脫噬作用），但不會影響正常細胞，此 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑較宜選自包括阿福唑嗪（alfuzosin）、吲哚哌胺、特拉唑嗪、布納唑嗪（bunazosin）、多士唑嗪及其 6' - 與 7' - 經基代謝物、哌唑嗪、天士唑嗪、阿本諾克（abanoquil）、Recordate 15 / 1739（商標名稱）、RS 17053（商標名稱）、SL 89.0591（商標名稱）、Kenny et al.（Id. 917 及 919 - 920 頁）提到的其他 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑等。

發明的詳細敘述

本發明係關於使用含 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑及其藥學上可被接受之酸加成鹽的藥劑，預防 B P H 的形成或形成後將其減輕，可在本發明中實際使用的 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑包括阿福唑嗪、吲哚哌胺、特拉唑嗪、布納

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(5)

唑嗪、多士唑嗪、哌唑嗪、天士唑嗪、阿本諾克、Reco-
rdati 15 / 1739 (商標名稱)、RS

17053 (商標名稱)、SL 89.0591 (商標
名稱)等，較佳的藥劑係選自哌唑嗪、多士唑嗪及其6'-
與7'-羟基代謝物，及其藥學上可被接受之酸加成鹽
，最適宜的 α_1 -腎上腺素受體對抗劑為多士唑嗪及其
6'-與7'-羟基代謝物。

可在本發明中實際使用的 α_1 -腎上腺素受體對抗劑
之較佳藥學上可被接受之酸加成鹽為從無機酸類例如氫氯
酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸類例如磺酸類之苯磺酸、
對甲苯磺酸(PtSA)、甲磺酸(MSA)及三氟甲基
磺酸；羧酸類例如醋酸、丙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸
、馬來酸、富馬酸、琥珀酸及蘋果酸製成的鹽類，在多元
酸例如硫酸及磷酸的情形下，可從其中任何一種離子形式
形成鹽類，例如在磷酸的情形下，可從其中單一、二-及
三元酸形式，最適宜的酸為氫氯酸。

在預防BPH的形成或形成後將其減輕時， α_1 -腎
上腺素受體對抗劑或其藥學上可被接受之酸加成鹽(以下
稱為“活性化合物”)可經由口服或不經腸道用藥，包括
經皮膚進入的途徑，但是通常以口服方式用藥活性化合物
較佳，一般而言，此活性化合物最宜每天以約0.01至
約2.0毫克/公斤的劑量範圍用藥，但是必須隨著病人的
體重而改變，熟悉開處方或給藥此化合物的技藝者，可
輕易地決定在特定病人上治療或預防良性前列腺肥大(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

B P H) 形成的適當劑量，例如在多士唑嗪的情形下，治療高血壓的有效劑量為每天約 0 . 0 2 至約 0 . 6 0 毫克／公斤體重，在男性的較佳最大口服劑量範圍為每天約 0 . 1 5 至約 0 . 3 0 毫克／公斤體重，當然其他變數可能產生，其決定於病人的種類及用藥期間對特定活性化合物及調配物的個別回應、及組成物的用藥間隔。有時發現劑量合適低於前述的較低量，且有時可能需要較大的量，且用藥後沒有不欲的副作用，在後者的情形下，可能需要將總劑量分成較小的劑量並在當天分成數次用藥，或是此藥劑可在控制釋放的調配物之下用藥。

對於口服用藥之目的，含賦形劑例如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣的片劑，可以與不同的分解劑例如澱粉，以馬鈴薯或樹薯澱粉較佳、藻抗酸及部份的複合矽酸鹽，以及黏著劑例如聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠一起使用，此外，潤滑劑例如硬脂酸鎂、硫酸月桂酯鈉及滑石通常非常適於供片劑製造之目的。類似型態的固體組成物也可在軟彈性及硬填充明膠膠囊中使用，當需要水性懸浮液及／或酏劑供口服用藥時，活性化合物可摻混不同的甜味劑或香料、色素，且必要時，加入乳化劑及／或懸浮劑，以及稀釋劑例如水、乙醇、丙二醇、甘油及其混合物。

雖然此活性化合物的較佳用藥模式為口服方式，但是也可用不經腸道的方式用藥。

對於不經腸道用藥之目的，可以使用此活性化合物在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

芝麻油或花生油或水性丙二醇中的溶液，以及先前列舉的相對應水溶性酸加成鹽的無菌水溶液，這種水溶液必要時必須適當地緩衝化，且用足量的鹽水或葡萄糖的液體稀釋劑使其具有等滲性，這些特別的水溶液尤其適合供靜脈、肌肉內及皮下注射之目的，關於此點，使用的無菌水性介質可用熟悉此項技藝者習知的標準技術獲得，例如蒸餾水通常作為液體稀釋劑使用，且最後的製劑係經由適當的殺菌過濾器過濾例如熔結玻璃、矽藻土或未上釉的瓷器過濾器，此型態的較佳過濾器包括 Berkefeld (商標名稱)、Chamberland (商標名稱) 及 asbestos Disk- Metal Seitz (商標名稱) 過濾器，其中經由吸氣泵的幫助將液體吸至無菌容器內，不用說，這些注射溶液的整個製備過程必須進行必要的步驟，確保所得的最終產物為無菌狀態。

此活性化合物也可經皮用藥，對於經皮用藥之目的，特定化合物的劑量形式包括例如溶液、乳液、軟膏、乳劑、膠、栓劑、限制率持續釋出的調配物及其裝置，這種劑量形式包括特定化合物且可包括乙醇、水、助穿透劑及惰性載劑例如膠形成劑、礦物油、乳化劑、苧醇等，特定的經皮助流動組成物揭示在審理中的美國專利申請序號

9 2 5 , 6 4 1 , 其係歸屬於此發明的受託者，其中的揭示併在本案供參考。

此藥劑在上皮細胞，即沒有牽涉前列腺功能障礙例如前列腺排放阻塞的部份，對於由交感神經傳達的脫噬作用之效應，可用老鼠前列腺再組成 (M P R) 系統測定 (參

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(8)

見 Slawin et al, Cancer research, 53, 4461-5 (1993))。

爲了測試 TGF- β 1 的過度釋出是否與 BPH 發病機理相關，我們發展出一種使用 MPR 系統的模式，使用帶有老鼠 TGF- β 1 cDNSS (Babe TGF- β 1 Gal 及 Babe TGF- β 1 Neo) 的重組逆轉錄病毒或對照病毒 (BAG-a) 使從成長 17 天的 C57BL/6 老鼠胚胎分離之尿生殖竇 (UGS) 細胞感染，然後將 UGS 細胞在成年雄性老鼠的腎囊中培養，在正常情形下發展成前列腺組織，相對於 BAG-a 對照組，Babe TGF- β 1 感染的 MPRs 含數目增加的局部性傷害，包括良性上皮增生以及基質細胞增生，用 K-14 及 tGF- β 1 抗血清將這些傷害進行免疫染色，顯現基底的上皮細胞明顯地被 TGF- β 1 聚集的增生基質包圍，此外，數目大量增加的神經元細胞，主要爲兒茶酚胺能性，也含感染 Babe TGF- β 1 的 MPRs。

使用此模式，評估一種 α 1 - 腎上腺素受體阻滯劑之多士唑嗪在 BPH 傷害形成上的效應，表 1 的數據顯示以腹腔內注射方式用藥多士唑嗪 (3 毫克/公斤體重) 時，與只著述無菌水的對照組比較 (55.6 $\pm$ 5.52 毫克, $p < 0.05$)，造成感染 Babe TGF- β 1 的 MPRs 之濕重的明顯降低 (39.2 $\pm$ 4.8 毫克，平均值 $\pm$ 標準偏差)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9)

表 I

1	2	3	4	5
欄 1	對 照 組 *	多 士 唑 嗪 *	se-c	se-d
Babe TGF- β 1	55.63	39.2	5.519	4.807

* 值 = 毫 克 ; c = 對 照 組 ; d = 多 士 唑 嗪

在經多士唑嗪處理及沒有處理的群組中，免疫組織化學在 PCNA 標示上顯示沒有明顯的差別，相反地，在感染 Babe TGF- β 1 的 MPRs 上皮中，觀察到經多士唑嗪處理組 (A 1 = 4 . 7) 相對於未處理組 (A 1 = 3 . 1 , p < 0 . 0 5) , 其脫噬率 (A 1) 明顯地增加。

表 II

1	2	3	4	5
欄 1	對 照 組 *	多 士 唑 嗪 *	se-c	se-d
Babe TGF- β 1	3.143	4.743	0.812	0.394

數值表示脫噬體 / 1 0 0 0 上皮細胞，其他的定義參見表 I。

由此可看出多士唑嗪在 BPH 的形成或破壞上有明顯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(10)

的效應，其對於正常細胞的脫噬作用沒有任何效應，多士唑嗪在預防BPH形成或破壞的活性機理顯示與前列腺發展範圍內脫噬作用的誘導相關，但是本發明並不決定在關於其機理的任何理論之正確性。

(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：

)

用以治療或預防良性前列腺肥大之
藥學組成物

一種可在哺乳動物上治療或預防BPH的藥學組成物，其包含 α_1 -腎上腺素受體對抗劑或其藥學上可被接受的酸加成鹽，其量為可有效治療或預防BPH。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要(發明之名稱：

)

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING OR PREVENTING
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

A pharmaceutical composition for treating or preventing a BPH in a mammal which comprises an α_1 -adrenoreceptor antagonist or pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof in an amount effective for treating or preventing the BPH.

修正
本年 月 日
補充 90.5.18

公告本

附件-A:第86110043號專利申請案中文說明書修正頁

民國90年5月修正

申請日期	86 年 7 月 12 日
案 號	86110043
類 別	Abik 31/95

A4
C4

586928

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	用以治療或預防良性前列腺肥大之藥學組成物
	英 文	Pharmaceutical compositions for treating or preventing benign prostatic hyperplasia
二、發明 人	姓 名	(1) 堤蒙斯·湯潛森 Thompson, Timothy C. (2) 關元 Yang, Guang (3) 麥克·威利 Wyllie, Michael G.
	國 籍	(1) 美國 (2) 加拿大 (3) 英國
	住、居所	(1) 美國德州休斯頓·伊模珍尼街4907號 4907 Imogene Street, Houston, TX, 77096 USA (2) 美國德州·休斯頓印度高5515號 5515 Indigo, Houston, TX, 77096, USA (3) 美國紐約州·紐約38街東330號 330 East 38th Street, New York, NY, 10017, USA
	代 表 人 姓 名	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc. (2) 貝爾醫藥學會 Baylor College of Medicine (1) 美國 (2) 美國 (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. (2) 美國德州七七〇三〇休斯頓歐恩貝爾廣場 Texas Medical Center, One Baylor Plaza, Houston, Texas 77030, USA (1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J. (2) 山姆·斯·克拉克 Crocker, Samuel S.
三、申請人		

裝

訂

線

修正

本 年 月 日
補充 90.5.18A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

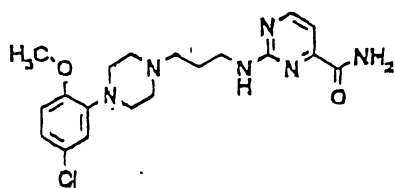
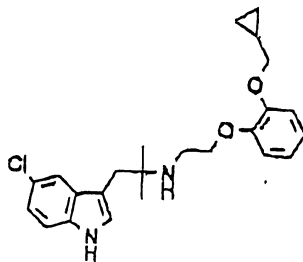
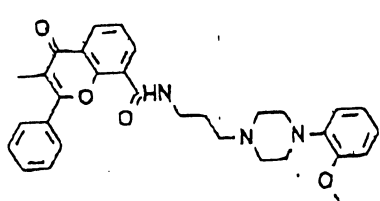
附件二 A：

第 86110043 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 5 月修正

1. 一種用以治療或預防哺乳動物之良性前列腺肥大 (B P H) 的藥學組成物，其包含選自阿福唑嗪 (alfuzosin)、吲哚哌胺 (indoramin)、特拉唑嗪 (tetrazosin)、布納唑嗪 (bunazosin)、多士唑嗪 (doxazosin) 及其 6'-及 7'-羥基代謝物、哌唑嗪 (prazosin)、天士唑嗪 (tamsulosin)、阿本諾克 (abanoquil)、

中之 α_1 -腎上腺素受體對抗劑，

或其藥學上可被接受的酸加成鹽，其供每日投服且劑量為可有效預防 B P H 發生或降低其之器官損害。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 α_1 -腎上腺素受體對抗劑係選自多士唑嗪及其 6'-及 7'-羥基代謝物及哌唑嗪。

3. 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中該

六、申請專利範圍

α_1 - 腎上腺素受體對抗劑為多士啞嗪的 6' - 經基代謝物。

4 . 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中該 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑為多士啞嗪的 7' - 經基代謝物。

5 . 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項之藥學組成物，其中該藥劑為口服用藥的形式。

6 . 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項之藥學組成物，其中該藥劑為腹膜內用藥的形式。

7 . 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項之藥學組成物，其中該藥劑為經皮用藥的形式。

8 . 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項之藥學組成物，其中該藥劑為不經腸道用藥的形式。

9 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，含少於每日有效劑量的 α_1 - 腎上腺素受體對抗劑或其藥學上可被接受的酸加成鹽供每天數次用藥。