

發明專利說明書（各別申請）

（填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫）

※申請案號：P2104P76 (B) 86101306 631 ※原申請案號：_____

※申請日期：86.2.4 ※IPC分類：A61K31/55, 31/435

壹、發明名稱

（中文）用以治療青光眼、高眼壓、眼局部缺血和相關疾病的眼科組成物（二）

（英文）OPHTHALMIC COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF GLAUCOMA, OCULAR HYPERTENSION, OCULAR ISCHEMIA AND RELATED DISORDERS

貳、發明人（共2人）

發明人 1 ID：_____

姓名：（中文）麥可 A. 凱賓

（英文）MICHAEL A. KAPIN

住居所地址：（中文）美國德州阿靈頓·絲綢林小徑 3602 號

（英文）3602 SILKWOOD TRAIL ARLINGTON TEXAS 76046 USA

國籍：（中文）美國 （英文）USA

發明人 2 ID：_____

姓名：（中文）小路易士 M. 迪聖帝斯

（英文）LOUIS M. DESANTIS, JR.

住居所地址：（中文）美國德州福特渥斯·溫頓南梯坪 2316 號

（英文）2316 WINTON TERRACE WEST FORT WORTH, TEXAS 76109 USA

國籍：（中文）美國 （英文）USA

參、申請人（共2人）

申請人 1 ID: _____

姓名或名稱：(中文) 美商·艾爾康實驗股份有限公司 簽章

(英文) ALCON LABORATORIES, INC.

☐指定 _____ 為應受送達人

E-MAIL: _____

住居所地址：(中文) 美國德州福特渥斯南自由道 6201 號

(或營業所)(英文) 6201 SOUTH FREEWAY FORT WORTH, TEXAS

76134-2099 UNITED STATES OF AMERICA

(本地址與前向貴局申請者 ☒相同 ☐不相同)

國籍：(中文) 美國 (英文) U. S. A.

代表人：(中文) 詹姆斯 A. 阿諾 簽章

(英文) JAMES A. ARNO

電話：_____ 傳真：_____

申請人 2 ID: _____

姓名或名稱：(中文) 日商·旭化成股份有限公司 簽章

(英文) ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA ID: _____

住居所地址：(中文) 日本國大阪府大阪市北區堂島濱 1 丁目 2 番 6 號

(或營業所)(英文) 2-6, DOJIMAHAMA 1-CHOME, KITA-KU OSAKA-SHI, OSAKA 530-8205 JAPAN

(本地址與前向貴局申請者 ☒相同 ☐不相同)

國籍：(中文) 日本 (英文) JAPAN

代表人：(中文) 山田和見 簽章

(英文) TAKAMI YAMADA

電話：_____ 傳真：_____

☐ 續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. PCT；1996, 12, 20；PCT/US96/20197

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明概括地有關眼科學領域。特定言之，本發明係有關使用異噻啉磺醯基化合物治療眼疾包括視域減損及青光眼，該等化合物可降低眼內壓(IOP)及產生眼血管擴張。

【先前技術】

發明背景

雖然青光眼的基本肇因在現時尚未完全被了解，不過青光眼的特徵為對眼神經頭的損害，伴隨著正常視域的減小。青光眼性視域損失的一項危險因素為增高的 IOP。事實上，青光眼在過去係經由藥物及／或外科治療法予以治療以降低增高的 IOP。雖然增高的 IOP 係與青光眼中的視域減損進展速率有正面相關性，不過視域損失也可能在被認為是正常範圍內的 IOP 水平下發生。因此，其他因素，單獨者或伴隨增高 IOP 者，可能影響視域損失的發生和進展速率。

為了正常地維持健康和機能，視網膜和眼神經頭纖維（神經元）必須接受恰當的營養份和氧氣供給，且必須將其所產生的二氧化碳和其他代謝廢物脫除掉。此項係由這些組織的微循環所完成的。如本文所用者，“微循環”指的是血液流經營養血管，使養份，氣體和廢棄物移除穿過彼等的壁。血液流到眼部係依靠灌注壓（系統血壓減掉 IOP）。某些組織具有在一範圍灌注壓內維持血流（亦即，自動調節）之能力使得系統血壓的增加

玖、發明說明

可促成血管腔管徑的減低。相反地，彼等組織內系統壓力的減低可能導致血管擴張；不過，仍有灌注壓降到使血管擴張到最大之水平的點。灌注壓的任何進一步降低會導致流到組織的血液之減少（局部缺血）。局部缺血現象也可能來自阻塞，血管痙攣，血管阻力增加，或其他的微循環干擾。長期局部絕血最後可能導致組織壞死或視經細胞 apoptosis。於眼神經頭或視網膜的情況中，於神經元死亡之前可能發生視覺機能障礙之狀態。因此，若在青光眼或某些其他局部缺血性視網膜病或眼神經病所導致的眼神經纖維死亡中有包括局部缺血現象時，則其預防可能保護神經元免於死亡或機能減損。

某些異喹啉磺醯化合物的血管擴張和解痙活性已相對於非眼部組織說明過。參看，例如對應於美國專利第 4,678,783 號的 EP O 187 371 B1。這些血管性微可能與肌球蛋白-輕鏈激酶活性的抑制相關聯。肌球蛋白-輕鏈激酶為血管平滑肌內收縮活動的刺激-收縮偶合所需之酵素。此酵素的抑制會導致血管平滑肌鬆弛（亦即，血管擴張）而可能產生增加的血流。

【發明內容】

20 發明概述

本案發明人相信限制營養血液流到脈絡膜，視網膜和眼神經頭的微循環干擾可能包含在視域減損的進展中。雖然沒有理論約束，但本案發明人推斷經由增強眼血液流動以增進氧氣和養份輸送的化合物可能有利於預防眼神經頭

玖、發明說明

傷害且可能於隨後遏止或變更與青光眼和局部缺血性眼神經病相關聯的視域減損進展。

本發明提出可用以治療可能導致視網膜病和眼神經病的青光眼（有或無眼高血壓）和眼局部缺血之組成物和方法。該組成物含有異喹啉磺醯化合物，其可以減低或預防眼神經頭或視網膜的傷害以及將IOP減低到正常水平，因而減少或預防視域損失。

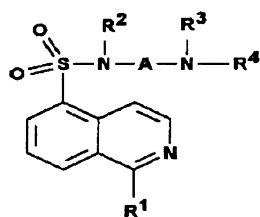
於本發明組成物和方法的另一實施例中，上述組成物可更包括擬黏液聚合物，膠凝性多醣，細分藥物載劑基質（於下文定義之），或這些成份的組合。這些添加的成份可提供組成物增進的舒適及提供持續的藥物釋放和輸送到眼部。

發明之詳細說明

IOP的增高係與青光眼性眼神經病的臨床顯示特徵相關聯者。眼神經機能障礙可能為眼神經頭構造中發生壓力誘發性變化及／或到眼神經頭和視網膜的循環減低之結果。除了影響血管阻力和血液流動之外，本案發明人也發現某些異喹啉磺醯化合物也會降低眼內壓。

本發明的異喹啉磺醯化合物為下面所示式(I)化合物，及其醫藥可接受的鹽。

玖、發明說明



(I)

式中 R^1 表氫原子，氯原子或羥基；且當 R^1 表氫原子時，

A 表伸乙基，該伸乙基為未經取代者或為具有 1 至 6
5 個碳原子的烷基、苯基或苄基所取代者，

R^2 和 R^3 係彼此直接鍵結因而形成三亞甲基，該三亞甲基為未經取代或為經具有 1 至 6 個碳原子的烷基、苯基或苄基所取代者，且

R^4 表氫原子及具有 1 至 6 個碳原子的烷基；且
10 當 R^1 表氯原子或羥基時，

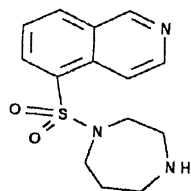
A 表具有 2 至 6 個碳原子的伸烷基，該伸烷基可為未經取代或為具有 1 至 6 個碳原子的烷基所取代者， R^2 和 R^3 不彼此鍵結且各自表示氫原子或具有 1 至 6 個碳原子的烷基，或 R^2 和 R^3 彼此直接鍵結，藉此形成一伸乙基，該伸乙
15 基為未經取代或為具有 1 至 6 個碳原子的烷基所取代者，或形成一個三亞甲基，該三亞甲基為未經取代或為具有 1 至 6 個碳原子的烷基所取代者；且

R^4 表氫原子，具 1 至 6 個碳原子的烷基或脒基；
及其藥學上接受的鹽類。有關上述烷基，彼等可為直鏈基
20 或支鏈基。這些化合物及其合成方法皆揭示於美國專利第

玖、發明說明

4,678,873號之中，其整個內容皆併於本文以為參考。其他的異喹啉磺醯衍生物及其合成方法皆揭示於美國專利第4,525,589號之中，其整個內容皆併於本文作為參考。

較佳的本發明異喹啉磺醯化合物為六氫-1-(5-異喹啉磺醯基)-5 醯基)-1H-1,4-二氮雜環庚烷，也稱為1-(5-異喹啉磺醯基)-同六氫吡啶，且為在下面以化合物(II)示出者，及其藥學上可接受的鹽類。



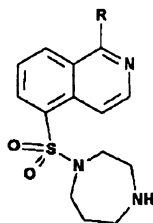
(II)

10

最佳者為化合物(II)的鹽酸鹽。稱為fasudil，AT-877，和HA-1077的化合物(II)鹽酸鹽為Asahi Chemical Industry, Co., Ltd. (日本)所製者。

另外，化合物(II)及其一較佳代謝物可用下式表之：

15



(III)

其中 R=H 或 OH。

玖、發明說明

一般而言，供局部給藥時，在本發明組成物中係使用約0.001至約10.0重量％之間的異噻啉磺醯基化合物量。其較佳者為使用約0.01至約3.0重量％，且特別較佳者為使用約0.1至約2.0重量％之量。

5 本發明組成物可另外包含提供持續釋放性及／或舒適性的成份。彼等成份包括擬黏液聚合物，膠凝性多醣及細分的藥物載劑基質。這些成份在1990年3月27日核發的美國專利第4,911,920號及1993年5月18日核發的美國專利第5,212,162號中有較詳細地討論。這兩專利的整個內容皆併
10 於本文作為參考。為本發明目的而言，“擬黏液聚合物”一詞包括carbomers（下文討論之），黏多醣（如玻糖醛酸，軟骨素硫酸鹽）和纖維素系聚合物（如甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羥乙基纖維素，羥甲基纖維素和羥丙基纖維素）。

15 可用於本發明中的較佳擬黏液聚合物為陰離子性且具有約50,000至六百萬道耳吞之間的分子量。這些較佳聚合物的特徵為具有羧酸官能基且較佳者每官能基含有2至7個碳原子。在眼科聚合物分散液製備中形成的凝膠具有約1,000至約300,000分泊(cps)之間的黏度。適當的聚合物為
20 羥基乙烯基聚合物，較佳者為稱為carbomer者，例如CARBOPOL® (Goodrich Co., Cleveland, Ohio)。特別較佳者為CARBOPOL® 934和940。彼等聚合物的典型用量為約0.05至約8.0重量％之間，依所欲組成物黏度而定。可傾

玖、發明說明

倒的液體組成物通常包含約0.05至約2.0重量％之間的聚合物用量。如本文所用者“細分藥物載物基質” (“DCS”)意指細分的固體，膠態粒子，或可溶性聚合物及／或多電解質，其可與藥物分子選擇性地吸附或結合。DCS的例子包括

5 ，但不限於：細分氧化矽，如發煙氧化矽，矽酸鹽和皂土；離子交換樹脂，其本質可為陰離子，陽離子或非離子；及

可溶性聚合物例如海藻酸，果膠，可溶性鹿角菜苷，CARBOPOL®，及聚苯乙烯磺酸。通常該DCS成份的使用

10 水平為約0.05至約10.0重量％範圍內。對於粒狀DCS，其平均粒徑範圍為約1至約20微米。DCS用量及其特性（如交聯量，粒度）可變異以產生對所選藥物合意的時間一釋放型態。

較佳的DCS為離子交換樹脂。用於層析術中的某些樹脂為在本發明組成物中用以結合藥物的理想DCS。彼等樹脂皆可便利地取得，例如得自Rohm & Haas（寡夕凡尼亞州，費城）名為AMBERLITE®者及得自Dow Chemical Co.（密西根州，米蘭）名為DOWEX®者。市售形式的樹脂所具平均粒徑為約40至約150微米。彼等市售粒子可根據已知

15 技術經由球磨而最方便地縮減到約1.0至約25微米之粒度範圍。所得球形粒子中至少有95％較佳地具有低於20微米之直徑。離子交換樹脂的典型含量為約0.05至約10.0重量％且具有約1至約20微米之間的平均粒徑。

20

玖、發明說明

除了上述主要成份之外，本發明組成物可更包括各種調配成份，例如抗微生物防腐劑及張性劑(tonicity agents)。適當的抗微生物防腐劑之例子包括：氯苄烷氨，硫柳汞，氯丁醇，對羥基苯甲酸甲酯，對羥基苯甲酸丙酯，苯乙醇、乙底酸鈉(edetate sodium)，山梨酸，polyquaternium1和諳於此技者所一般熟知的其他藥劑。彼等防腐劑若用到時的典型用量為0.001至約1.0重量%之間，可以用來調整調配物所具張性或同滲重量莫耳濃度的適當藥劑之例子包括：氯化鈉，氯化鉀，甘露糖醇，右旋糖，甘油和丙二醇。

10 彼等藥劑於用到時的典型用量為約0.1至約10.0重量%之間。

如諳於此技者所了解者，該組成物可調配成適合局部眼科輸藥的各種形式包括溶液，懸浮液，乳液，凝膠和可蝕性固體眼插入物。該組成物較佳者為水性者，具有約3.5

15 至約8.0之間的pH值及約280至約320毫滲莫／公斤(mOsm/kg)之同滲重量莫耳濃度。

本發明組成物也可以包括非水性調配物例如：實質非水性液體，實質非水性半固體組成物，和固體組成物或東西。第一類，實質非水性液體包括溶解或懸浮在下列一或多

20 種之中的異喹啉磺醯化合物：植物和礦物油，例如液體石蠟脂，玉米油，蓖麻油，芝麻油，和花生油；甘油三酸酯，例如食品和化粧品中常用的甘油三癸酸／辛酸酯；液體羊毛脂和羊毛脂衍生物及全氟烴。第二類，半固體組成

玖、發明說明

物，包括溶解或懸浮在下列一或多者之中的異喹啉磺醯化合物：各種石蠟脂，如白，黃，紅等；羊毛脂和羊毛脂衍生物；具有烴基質的膠凝礦油，例如PLASTIBASE®；石蠟脂／碳酸伸乙脂混合物；石蠟脂與界面活性劑和聚二醇，例如，polyoxyl 40硬脂酸酯和聚乙二醇之組合。

第三類，固體組成物或東西，包括異喹啉磺醯化合物締合著(i)非可蝕性裝置，其係插置於眼的結合膜囊內並於其後脫除掉者，例如Alza型擴散或滲透壓控制聚合物膜，及(ii)生物可蝕性聚合物，其不必再從結合膜囊取出者，例如基本上無水但為水可溶的聚合物和樹脂（如纖維素，聚羧酸等）。特別較佳者為美國專利第4,540,408號(Lloyd)和美國專利第4,730,013號(Bondi et al.)中所說明且詳述的生物可蝕性插入物，其中係在基本上由聚乙醇醇構成的非水性基質中夾帶本發明異喹啉磺醯化合物。這兩份專利的完整內容皆併於本文作為參考。

如更為諳於此技者所了解者，本發明異喹啉磺醯化合物也可以經眼內，眼周圍或系統地（如非經腸或經口地）給藥。

眼內或眼周圍給藥可經由將異喹啉磺醯化合物摻加在眼科手術所用手術注洗溶液中，或較佳者，經由玻璃狀體內或眼周圍注射而完成。彼等注射治療典型地對每一受治療眼睛需要約0.1 nM至約1 mM（約0.02奈克(ng)至500 微克）的異喹啉磺醯化合物。較佳者於彼等治療中每一眼使

玖、發明說明

用約200 nM至約160¹³（約40奈克至80微克）。

系統給藥的較佳途徑為經口和靜脈內。本發明異喹啉磺醯化合物的口服劑量典型地為約1.0至約1000 毫克，每天1至4次。較佳的口服劑量範圍為約10至約250毫克，每天2至3次。本發明異喹啉磺醯化合物的靜脈內給藥典型地為約0.01至約100毫克，每天1至4次。靜脈內給藥的較佳劑量範圍為約1.0至約30毫克，每天2至3次。

本發明也有關治療青光眼及與視域損失相關的其他眼疾和異常之方法。該治療可經由以局部，眼內，眼周圍或系統地投藥治療有效量的異喹啉磺醯化合物而完成。較佳的方法包括給患者受害眼睛局部施用治療有效量的本發明組成物。其頻率和劑量係由醫師根據各種臨床因素而決定的。較佳的方法典型地包括視需要給受害眼睛局部地施加一或兩滴（或等效量的固體或半固體劑形），較佳者每天一至三次。

【實施方式】

下面的實施例係提出用以進一步闡述本發明的各部份，但不是用來在任何方面限制本發明的範圍者。

20 實施例 1

對高眼壓猴子，Zew Zealand Albino (NAZ)和DutchBelted(DB)兔子的眼睛局部投藥化合物II鹽酸鹽，也稱為fasudil鹽酸鹽或只稱fasudil。其結果列於表1中。如

玖、發明說明

表 1 所列者，化合物 II 可以有效地降低正常眼壓和低眼壓（雷射誘導）靈長類的 IOP。於 NZA 兔子中，在四小時給藥期間可以將 IOP 明顯地降低到基線以下。化合物 II 也可降低 DB 兔子的 IOP；不過，其 IOP 的降低不似在 NZA 兔子研究中一樣地持續。

表 1 Fasudil 對於高眼壓和正常眼壓猴子，New Zealand Albino 兔子和 Dutch Belted 兔子的 IOP 降低之影響

動物模型	基線 IOP (mmHg)	相對於基線的變化%				
		1 HR	2 HR	3 HR	4 HR	6 HR
經雷射處理 MIOP (n=9) †	32.1±3.2	21.9±6.7 ↓	--	14.6±6.5 ↓	--	23.4±4.4 ↓
經雷射處理 MIOP (n=9)	38.2±3.3	15.9±6.8 ↓	--	16.1±4.8 ↓	--	7.1±4.9 ↓
正常 MIOP (n=9)	20.4±1.4	18.9±5.5 ↓	--	21.7±5.2 ↓	--	11.1±5.3 ↓
Dutch Belted Rabbit (n=7) ††	37.4±0.6	33.7±2.1 ↓	18.0±3.7 ↓	10.8±5.2 ↓	6.6±3.9 ↓	--
Dutch Belted Rabbit (n=7) ††	32.1±0.4	33.1±2.7 ↓	25.2±3.5 ↓	16.7±3.9 ↓	11.7±4.0 ↓	--
NZA Rabbit (n=7) ††	27.2±0.3	36.2±3.7 ↓	35.5±3.6 ↓	26.1±3.9 ↓	22.5±3.8 ↓	--

10

所有藥物係以局部方式用 500 微克劑量 (2× 25 微升) 給到眼部。Fasudil 係調配在含有 0.01% 氯苄烷氨的磷酸鹽緩衝食鹽水中。+ 在對側未處理的正常眼壓眼睛或在經賦形劑處理的高眼壓眼睛中觀察到沒有明顯的相對於基線值之 IOP 變化。++ 在前側未處理眼中未觀察到機對於基線值的明顯 IOP 變化。MIOP= 猴子眼內壓。n= 研究中的動物數目。

15

實施例 2

將化合物 II（鹽酸鹽）以 75 和 150 微克的劑量，局部投

玖、發明說明

藥到 Dutch Belted(DB)兔子的眼睛。其結果列於表 2 中。

表 2 Fasudil對 Dutch Belted 兔子 IOP 的劑量-反應研究

化合物	基線 IOP (mmHg)	相對於基線的變化%				
		0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr
第 1 組 Fasudil 150 μ g OD	33.0 $\pm$ 0.8	8.8 $\pm$ 3.8 ↓	11.5 $\pm$ 3.2 ↓	14.6 $\pm$ 3.5 ↓	3.4 $\pm$ 2.7 ↓	0.5 $\pm$ 3.2 ↑
第 1 組 賦形劑 OS	33.8 $\pm$ 0.6	3.3 $\pm$ 1.9 ↓	3.7 $\pm$ 2.4 ↓	5.7 $\pm$ 2.6 ↓	0 $\pm$ 2.4 ↓	2.1 $\pm$ 3.2 ↑
第 2 組 Fasudil 75 μ g OD	34.3 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 2.8 ↓	3.3 $\pm$ 1.9 ↓	1.7 $\pm$ 2.7 ↓	5.2 $\pm$ 2.2 ↓	2.9 $\pm$ 2.1 ↓
第 2 組 賦形劑 OS	33.8 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.6 ↑	5.9 $\pm$ 2.6 ↑	6.0 $\pm$ 3.9 ↑	4.5 $\pm$ 1.9 ↑	1.9 $\pm$ 3.4 ↑

5

所有藥物係以局部方式(1 $\times$ 30微升)投藥到眼部。所有化合物係經調配到含有0.01%氯苄烷銨的磷酸鹽緩衝食鹽水中。N=6動物／組；OD=經藥物處理的眼睛；OS=經賦形劑處理的對側眼睛。

10 實施例 3

用 NZA 兔子進行類似實施例 2 中所述之劑量研究。將化合物 II (鹽酸鹽) 以 50, 125 和 250 微克的劑量用局部眼用方式給藥。此研究的結果到於表 3 中。

表 3 Fasudil對於 NZA 兔子 IOP 的劑量-反應研究

15

玖、發明說明

化合物	基線 IOP (mmHg)	相對於基線的變化%				
		0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr
第1組 Fasudil 250 µg OD	20.6±0.3	5.5±6.7 ↓	21.1±5.4 ↓	24.9±6.1 ↓	25.1±4.1 ↓	16.3±4.0 ↓
第2組 賦形劑 OS	21.2±.5	1.1±3.7 ↓	4.4±3.4 ↑	2.7±3.2 ↑	2.7±3.9 ↑	5.4±3.6 ↑
第2組 Fasudil 125 µg OD	20.4±.7	2.8±3.8 ↑	11.6±2.9 ↓	11.0±4.7 ↓	7.0±4.8 ↓	5.1±2.7 ↓
第2組 賦形劑 OS	21.3±.6	5.3±2.6 ↑	8.3±6.0 ↑	7.3±4.6 ↑	7.2±5.3 ↑	17.1±6.5 ↑
第3組 Fasudil 50 µg	21.3±.5	1.6±3.0 ↓	3.2±3.1 ↑	2.1±4.7 ↑	1.7±4.3 ↓	10.8±5.7 ↑
第3組 賦形劑 OS	21.4±.8	6.7±4.1 ↑	9.1±1.7 ↑	3.6±3.3 ↑	9.8±7.6 ↑	7.4±4.5 ↑

所有藥物係以局部方式(1× 30微升)投藥到眼部。所有化合物皆經調配到含有0.01%氯苄烷銨的磷酸鹽緩衝食鹽水中。N=6動物／組；OD=經藥物處理的眼睛；OS=經賦形劑處理的對側眼睛。

實施例 4

在正常眼壓猴子中評估化合物 II 重複給藥對IOP降低的幅度和持續期之影響。如表 4 中所示者，以三次分隔10分鐘的給藥投藥合計900微克的化合物 II（鹽酸鹽）導致明顯的IOP降低。

表 4 Fasudil重複給藥對於正常眼壓Cynomolgus猴子的IOP之影響

玖、發明說明

化合物	基線 IOP (mmHg)	相對於基線的變化%		
		1 hr	3 hr	5 hr
Fasudil 900 µg OS	20.6±0.8	23.1±2.8 ↓	23.1±3.3 ↓	19.3±3.2 ↓
賦形劑 3 x 30 µl OS	20.2±0.8	4.1±1.8 ↓	0.3±4.4 ↑	1.1±3.7 ↓

Fasudil係以3×30微升局部投藥(1×30微升，相隔10分鐘)

。N=10藥物處理組而N=5賦形劑處理組。Fasudil係經調配

5 在含0.01%氯苄烷銨的磷酸鹽緩衝食鹽水中。

實施例 5

局部眼用方劑

成份	% (w/v)
化合物 II (鹽酸鹽)	1.5
氯苄烷銨	0.01
磷酸鹽緩衝食鹽水	適量到100

10

實施例 6

具有持續釋放性的局部眼用方劑

玖、發明說明

成 份	% (w/v)
化 合 物 II (鹽 酸 鹽)	1.0
Carbomer 934P or Carbomer 974P	0.5
NaCl	0.4
甘露糖醇	2.4
乙 底 酸 二 鈉	0.01
BAC	0.01
注 射 用 水	適 量 到 100
調 整 pH 用 的 NaOH 或 HCl	適 量

實施例 7

系統方劑 (口服)

5

成 份	重 量 比 例
化 合 物 II (鹽 酸 鹽)	50
檸 檬 酸 鈉	20
海 藻 酸	5
聚 乙 烯 基 吡 咯 酮	15
硬 脂 酸 鎂	5

製備：將乾組成物充分地摻合，用所得混合物打製成錠，

每錠的大小為使其含有10毫克的化合物II（鹽酸鹽）。

玖、發明說明

實施例 8

眼內或眼周圍方劑

(供玻璃狀體內或眼周圍注射所用者)

成 份	% (w/v)
化合物 II (鹽酸鹽)	0.002
無菌經平衡的鹽溶液	適量到 100

5

實施例 9

治療方法 (局部)

經由用實施例 5 的方劑局部給藥以治療患有高 IOP 及
 10 / 或視域損失的患者。對受害眼睛每天投藥 1 至 4 次一滴
 30 微米的方劑藉此降低 IOP 及 / 或視域損失的進展。

實施例 10

治療方法 (系統)

用實施例 7 的方劑經由口服給藥治療患有高 IOP 及 /
 15 或視域損失的患者。每天經口投藥 1 至 4 次的一或多粒該
 錠劑藉此降低 IOP 及 / 或視域損失的進展。

實施例 11

治療方法 (眼內或眼周圍)

用實施例 8 方劑經由玻璃狀體內或眼周圍給藥治療患

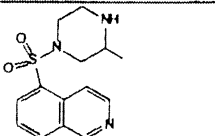
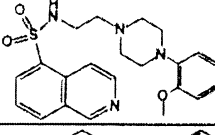
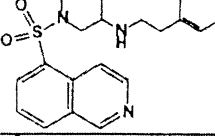
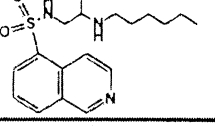
玖、發明說明

有高IOP及／或視域損失的患者。對受惠眼睛每月投藥一次10至25微升的該方劑由是降低IOP及／或視域損失的進展。

實施例12

- 5 給NZA兔子的眼睛局部投藥其他的異喹啉磺醯胺。其結果列於下面的表5中。

表5 其他的異喹啉磺酸胺對NZA兔子IOP的影響

化合物	基線 IOP (mmHg)	相對於基線的變化%		
		1 hr	3 hr	5hr
	20.4±0.8	14.6±2.6 ↓	7.2±4.1 ↓	0.9±3.5 ↑
	19.5±0.5	7.7±4.3 ↓	14.5±0.5 ↓	0.8±2.3 ↓
	15.6±0.5	16.8±5.7 ↑	16.0±5.7 ↑	37.0±4.1 ↑
	16.2±0.3	9.9±3.5 ↓	9.4±1.9 ↓	3.3±3.8 ↑

10

所有藥物係以500微克（2× 25微升）劑量用局部方式投藥到眼睛。所有化合物係經調配在含有0.01%氯苄烷銨的磷酸鹽緩衝食鹽水中，且於所有情況中N=7。

玖、發明說明

本發明已對照其某些較佳實施例說明過；不過，必須了解者其可用其別的特殊形式或變化形式實施而不違離其旨意在基本特性。所以上文所述實施例要認為是在所有方面皆為闡述性者而非限制性者，本發明範圍係後附申請專利範圍所示而非前述說明部份所表者。

【圖式簡單說明】（無）

肆、中文發明摘要

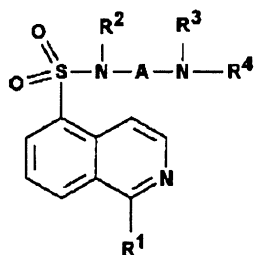
在眼科組成物中使用異喹啉磺醯化合物以治療青光眼或其他局部缺血性眼疾（例如視網膜病或眼神經病）。這些化合物可擴充眼血管，降低 IOP 及預防或減低視域損失的進展。

伍、英文發明摘要

Isoquinolinesulfonyl compounds are used in ophthalmic compositions to treat glaucoma or other ischemia-borne disorders such as retinopathies or optic neuropathies. These compounds vasodilate ocular vessels, lower IOP and prevent or reduce the progress of visual field loss.

拾、申請專利範圍

1. 一種用以治療一患有青光眼、高眼壓、眼局部缺血和相關疾病之一種或多種病況的患者之眼科組成物，其包括一治療有效量的具有下式之化合物作為唯一的治療活性組份：



(I)

5

其中 R^1 表氫原子、氯原子或羥基；

且當 R^1 表氫原子時，

A 表伸乙基，該伸乙基為未經取代者或為具有 1 至 6 個碳原子的烷基、苯基或苄基所取代者，

- 10 R^2 和 R^3 係彼此直接鍵結因而形成三亞甲基，該三亞甲基為未經取代或為經具有 1 至 6 個碳原子的烷基、苯基或苄基所取代者，且

R^4 表氫原子及具有 1 至 6 個碳原子的烷基；且

當 R^1 表氯原子或羥基時，

- 15 A 表具有 2 至 6 個碳原子的伸烷基，該伸烷基可為未經取代或為具有 1 至 6 個碳原子的烷基所取代者，
 R^2 和 R^3 不彼此鍵結且各自表示氫原子或具有 1 至 6 個碳原子的烷基，或 R^2 和 R^3 彼此直接鍵結，而藉此形成一個伸乙基，該伸乙基為未經取代或為具有

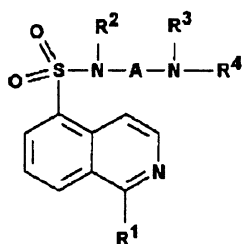
拾、申請專利範圍

1至6個碳原子的烷基所取代者，或形成一個三亞
 甲基，該三亞甲基為未經取代或為具有1至6個碳
 原子的烷基所取代者；且

R^4 表氫原子、具1至6個碳原子的烷基或腈基；

5 及其藥學上接受的鹽類及供之所用的眼科上可接受
 之載劑。

2. 一種用以治療一患有青光眼、高眼壓、眼局部缺血和
 相關疾病之一種或多種病況的患者之眼科組成物，其
 包括一治療有效量的具有下式之化合物：



(I)

10

其中 R^1 表氫原子、氯原子或羥基；

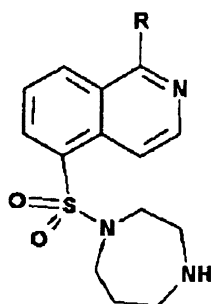
且當 R^1 表氫原子時，

A表伸乙基，該伸乙基為未經取代者或為具有1至6
 個碳原子的烷基、苯基或苄基所取代者，

15 R^2 和 R^3 係彼此直接鍵結因而形成三亞甲基，該三亞
 甲基為未經取代或為經具有1至6個碳原子的烷基
 、苯基或苄基所取代者，且

R^4 表氫原子及具有1至6個碳原子的烷基；但下列化
 合物被排除在外：

拾、申請專利範圍



(III)

當 R^1 表氯原子或羥基時，

A 表具有 2 至 6 個碳原子的伸烷基，該伸烷基可為未經取代或為具有 1 至 6 個碳原子的烷基所取代者，

5 R^2 和 R^3 不彼此鍵結且各自表示氫原子或具有 1 至 6 個碳原子的烷基，或 R^2 和 R^3 彼此直接鍵結，而藉此形成一個伸乙基，該伸乙基為未經取代或為具有 1 至 6 個碳原子的烷基所取代者，或形成一個三亞甲基，該三亞甲基為未經取代或為具有 1 至 6 個碳原子的烷基所取代者；且

R^4 表氫原子、具 1 至 6 個碳原子的烷基或脒基；

及其藥學上接受的鹽類及供之所用的眼科上可接受之載劑。

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第無圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)