

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 肯尼斯 韋德

WIDDER, KENNETH

2. 杰 里契特

LICHTER, JAY

3. 納森 L 瑪塔

MATA, NATHAN L.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 美國 U.S.A.

3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004 年 06 月 23 日；60/582,293
2. 美國；2004 年 11 月 19 日；60/629,695
3. 美國；2005 年 03 月 11 日；60/660,904
4. 美國；2005 年 04 月 18 日；60/672,405
5. 美國；2005 年 06 月 10 日；11/150,641

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

相關申請案之前後參照

本申請案係請求2004年6月23日提出申請之美國臨時申請案序號60/582,293，2004年11月19日提出申請之美國臨時申請案序號60/629,695，2005年3月11日提出申請之美國臨時申請案序號60/660,904，2005年4月18日提出申請之美國臨時申請案序號60/672,405之權益，其全部之揭示內容均據此以其全文併於本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

本文中所述之方法與組合物係針對眼疾之治療。

【先前技術】

視覺循環或類視色素循環為一系列光驅動與酵素催化反應，其中活性視覺發色團視紫質係被轉化成全反式-異構物，其係於隨後再生。此循環之一部份係發生在視網膜桿之外部分段內，且此循環之一部份係發生在視網膜色素上皮(RPE)中。此循環之成份包括各種脫氫酶與異構酶，以及蛋白質，用於輸送受光體與RPE間之中間物。

與視覺循環有關聯之其他蛋白質係負責輸送、移除及/或處置化合物與有毒產物，其係由於過量生產視覺循環類視色素譬如全反式-視黃醛(atRAL)而蓄積。例如，N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺(A2E)係由於全反式-視黃醛與磷脂醯乙醇胺之縮合而發生。雖然某些含量之此發射橘色之螢光團係為受光體與RPE所容許，但過量可能會導致不利作用，包括產生脂褐質，且可能隱結於斑點下。參閱，例如

Finnemann, S.C., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99: 3842-47 (2002)。此外，A2E 可能對 RPE 為細胞毒性，其可能會導致視網膜傷害與破壞。隱結係為胞外沉積物，其係蓄積在 RPE 下方，且係為發展與老化有關聯斑點變性之危險因子。參閱，例如 Crabb, J.W. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99: 14682-87 (2002)。因此，移除與處置由於視覺循環中之副反應而發生之有毒產物係為重要的，因為數條証據顯示有毒產物之過度蓄積係部份負責與斑點變性及視網膜營養障礙有關聯之病徵。

與老化有關聯之斑點變性有兩個一般種類：濕與乾形式。乾斑點變性，其係構成所有病例之約 90 百分比，亦被稱為萎縮性、非滲出性或類隱結斑點變性。關於乾斑點變性，隱結典型上係蓄積在視網膜中之 RPE 組織下方。於是當隱結干擾受光體在斑點中之功能時，可發生視覺損失。斑點變性之此種形式會造成視覺之逐漸喪失，歷經許多年。

濕斑點變性，其係構成約 10 百分比之病例，亦被稱為脈絡膜新血管生成作用、視網膜下新血管生成作用、滲出性或盤狀變性。在濕斑點變性中，異常血管生長可形成於斑點下方；此等血管可滲漏血液與流體至斑點中，且傷害受光體細胞。研究已証實斑點變性之乾形式可導致斑點變性之濕形式。斑點變性之濕形式可迅速地進展，並造成對中樞視覺之嚴重傷害。

Stargardt 疾病，亦稱為 Stargardt 斑點營養障礙或黃斑底，係為最頻繁遭遇到之斑點營養障礙之幼年展開形式。研究顯示此症狀係以正染色體隱性特質在 *ABCA4* 基因（亦稱為

ABCR 基因) 中傳遞。此基因為 ABC 超族群之一個成員，該基因係使涉及廣範圍物質之能量依賴性輸送越過細胞膜之跨膜蛋白質編碼。

Stargardt 疾病之病徵包括中樞視覺上之減退與暗適應困難，此為通常隨著年齡而惡化之問題，以致許多罹患 Stargardt 疾病之人們會歷經視覺損失為 20/100 至 20/400。一般係鼓勵具有 Stargardt 疾病之人們避免明亮光線，因為可能過度產生全反式-視黃醛。

診斷 Stargardt 疾病之方法包括觀察斑點中衰退之萎縮或"青銅箔"外觀，及許多帶黃白色點之存在，其係發生在圍繞呈現萎縮中樞斑點損害之視網膜內。其他診斷試驗包括利用視網膜電圖、眼電圖及暗適應測試。此外，螢光素血管照片可用以確認診斷。在此後述試驗中，"暗"或"無徵狀"脈絡膜之觀察，係顯示伴隨著脂褐質蓄積在病患之視網膜色素上皮中，此為斑點變性早期病徵之一。

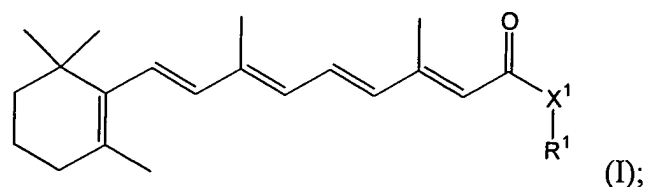
目前，關於斑點變性與斑點營養障礙之治療選擇很有限。一些患有乾形式 AMD 之病患已對高劑量之維生素與礦物質有回應。此外，少數研究已顯示隱結之雷射光凝聚會防止或延遲隱結之發展，該隱結可能會導致乾形式 AMD 之較嚴重病徵。最後，某些研究已証實體外電滲有利於患有乾形式 AMD 之病患。

但是，成功已受到限制，且持續強烈需要新穎方法與治療藥品，以處理和限制與斑點變性及營養障礙有關聯之視覺損失。

【發明內容】

本文所提出者為方法、組合物及配方，用於(a)治療眼疾，與(b)控制病徵，其係為前兆(例如危險因子)或與此種眼疾有關聯。於一方面，此種方法與配方係包括利用視黃基衍生物。在其他方面，眼疾係為斑點變性、斑點營養障礙及視網膜營養障礙。在其他方面，此方法與配方係用以保護哺乳動物之眼睛隔離光線；在其他方面，此方法與配方係用以限制全反式-視黃醛、N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺、N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺、N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、脂褐質、地理學上萎縮(其中暗點為一項非限制性實例)、受光體變性及/或隱結在哺乳動物之眼睛中形成。在其他方面，此種方法與配方係包括利用可減弱夜晚視覺之藥劑。在其他方面，此種方法與配方係包括利用藥劑以治療眼疾，其方式是(a)降低血清視黃醇在病患身體中之含量，(b)調制酵素或蛋白質在病患眼睛中之活性，其中此種酵素或蛋白質係涉及視覺循環，譬如舉例言之，為卵磷脂-視黃醇醯基轉移酶及/或細胞視黃醛結合蛋白質，或(c)合併(a)與(b)之作用。在又其他方面，此方法與配方係併用其他治療形態。

於一方面係為降低全反式-視黃醛在哺乳動物眼睛中形成之方法，其包括對該哺乳動物投予至少一次有效量之第一種具有式(I)結構之化合物：



其中 X_1 係選自包括 NR^2 、 O 、 S 、 CHR^2 ； R^1 為 $(CHR^2)_x-L^1-R^3$ ，其中 x 為 0, 1, 2 或 3； L^1 為單鍵或 $-C(O)-$ ； R^2 為部份基團，選自包括 H 、 (C_1-C_4) 烷基、 F 、 (C_1-C_4) 氟烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 氟烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基胺及 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷氧基；且 R^3 為 H 或部份基團，視情況被 1-3 個獨立經選擇之取代基取代，取代基選自包括 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_5-C_7) 環烯基及雜環，其條件是當 x 為 0 且 L^1 為單鍵時， R^3 不為 H ；或其活性新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物。

於另一方面係為降低 N -亞視黃基- N -視黃基乙醇胺、 N -亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫- N -亞視黃基- N -視黃基-磷脂醯乙醇胺、 N -亞視黃基- N -視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫- N -亞視黃基- N -視黃基-乙醇胺及 / 或 N -亞視黃基-磷脂醯乙醇胺在哺乳動物眼睛中形成之方法，其包括對該哺乳動物投予至少一次有效量之第一種具有式 (I) 結構之化合物。

於另一方面係為降低脂褐質在哺乳動物眼睛中形成之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之第一種具有式 (I) 結構之化合物。

於另一方面係為降低隱結在哺乳動物眼睛中形成之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之第一種具有式 (I) 結

構之化合物。

於另一方面係為在哺乳動物眼睛中調制卵磷脂-視黃醇醯基轉移酶之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之第一種具有式(I)結構之化合物。

於另一方面係為在哺乳動物眼睛中治療斑點變性之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之第一種具有式(I)結構之化合物。於此方面之進一步具體實施例中，斑點變性為幼年斑點變性，包括 Stargardt 疾病。於此方面之進一步具體實施例中，(a)斑點變性為乾形式之與老化有關聯之斑點變性，或(b)斑點變性為視錐-視網膜桿營養障礙。於此方面之進一步具體實施例中，斑點變性為濕形式之與老化有關聯之斑點變性。於此方面之進一步具體實施例中，斑點變性為脈絡膜新血管生成作用、視網膜下新血管生成作用、滲出或盤狀變性。

於另一方面係為降低地理學上萎縮(其中暗點為一項非限制性實例)及/或受光體變性在哺乳動物眼睛中形成或限制其擴展之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之第一種具有式(I)結構之化合物。

於另一方面係為在哺乳動物眼睛中降低異常血管生長在斑點下方形成之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之第一種具有式(I)結構之化合物。

於另一方面係為在哺乳動物之任何眼睛中保護受光體之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之第一種具有式(I)結構之化合物。

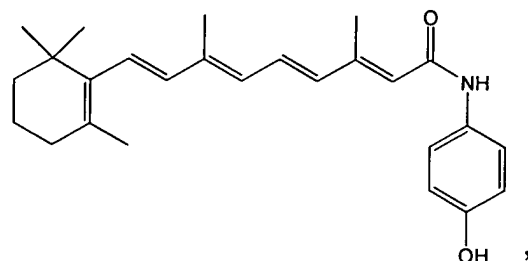
於另一方面係為保護哺乳動物眼睛隔離光線之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之具有式(I)結構之化合物。

於另一方面係為在哺乳動物眼睛中瓦解視覺循環之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之具有式(I)結構之化合物。

於另一方面係為式(I)化合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係在動物中治療眼部疾病或症狀，其中至少一種視覺循環蛋白質之活性會助長該疾病或症狀之病理學及/或徵候。在此方面之一項具體實施例中，視覺循環蛋白質係選自包括卵磷脂-視黃醇醯基轉移酶與細胞視黃醛結合蛋白質。在此方面之另一項或進一步具體實施例中，眼部疾病或症狀為視網膜病。在進一步或替代具體實施例中，視網膜病為斑點變性。在進一步或替代具體實施例中，疾病或症狀之病徵為全反式-視黃醛、N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺、N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺、N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、脂褐質、受光體變性、地理學上萎縮(其中暗點為一項非限制性實例)、脈絡膜新血管生成作用及/或隱結在哺乳動物眼睛中形成。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，其中 (a) X^1 為 NR^2 ，其中 R^2 為 H 或 (C_1-C_4) 烷基；(b) 其中 x 為 0；(c) x 為 1，且 L^1 為 $-C(O)-$ ；(d) R^3 為視情況經取代之芳基；(e) R^3 為視情況經取代之雜芳基；(f) X^1 為 NH，且 R^3 為視情況經取代

之芳基，包括又進一步具體實施例，其中(i)芳基具有一個取代基，(ii)芳基具有一個取代基，選自包括鹵素、OH、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $O(C_1-C_4)$ 氟烷基及 $N[(C_1-C_4)烷基]_2$ ，(iii)芳基具有一個取代基，其係為OH，(v)芳基為苯基，



或(vi)芳基為萘基；(g)化合物為

或其活性新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物；(h)化合物為4-羥苯基視黃醯胺，或其新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物；(i)化合物為4-甲氧苯基視黃醯胺，或(j)4-酮基吩瑞亭奈德(fenretinide)，或其新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，其中(a)有效量之化合物係以系統方式投予哺乳動物；(b)有效量之化合物係以經口方式投予哺乳動物；(c)有效量之化合物係以靜脈內方式投予哺乳動物；(d)有效量之化合物係以眼部方式投予哺乳動物；(e)有效量之化合物係藉由離子電滲法投予；或(f)有效量之化合物係藉由注射投予哺乳動物。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，其中哺乳動物為人類，包括一些具體實施例，其中(a)人類為關於Stargardt疾病之突變型 $ABCA4$ 基因之帶原者，或該人類具有Stargardt疾病之突變型 $ELOV4$ 基因，或具有遺傳性變異在互補因子H中，伴隨著與老化有關聯之斑點變性，或(b)該

人類具有眼部症狀或特質，選自包括 Stargardt 疾病、隱性色素性視網膜炎、地理學上萎縮(其中暗點為一項非限制性實例)、受光體變性、乾形式 AMD、隱性視錐-視網膜桿營養障礙、滲出性與老化有關聯之斑點變性、視錐-視網膜桿營養障礙及色素性視網膜炎。於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，其中哺乳動物為關於視網膜變性之動物模式，其實例係提供於本文中。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，包括有效量化合物之多次投藥，包括進一步具體實施例，其中 (i) 多次投藥間之時間為至少一週；(ii) 多次投藥間之時間為至少一天；及 (iii) 化合物係以每日為基礎投予哺乳動物；或 (iv) 化合物係每 12 小時投予哺乳動物。在進一步或替代具體實施例中，此方法包括藥物停止期，其中化合物之投藥係暫時中止，或被投予化合物之劑量係暫時降低；於藥物停止期結束時，化合物之服藥係重新開始。藥物停止期之長度可以改變，從 2 天至 1 年。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，包括投予至少一種其他藥劑，選自包括一氧化氮生產之誘發物、消炎劑、生理學上可接受之抗氧化劑、生理學上可接受之礦物、帶負電荷磷脂、類胡蘿蔔素、制菌素、抗血管生成藥物、間質金屬蛋白酶抑制劑、13-順式-視黃酸(包括 13-順式-視黃酸之衍生物)、11-順式-視黃酸(包括 11-順式-視黃酸之衍生物)、9-順式-視黃酸(包括 9-順式-視黃酸之衍生物)及視黃基胺衍生物。在進一步具體實施例中：

- (a) 該其他藥劑為一氧化氮生產之誘發物，包括具體實施例，其中一氧化氮生產之誘發物係選自包括瓜胺酸、鳥胺酸、亞硝化L-精胺酸、亞硝鹽基化L-精胺酸、亞硝化N-羥基-L-精胺酸、亞硝鹽基化N-羥基-L-精胺酸、亞硝化L-高精胺酸及亞硝鹽基化L-高精胺酸；
- (b) 該其他藥劑為消炎劑，包括具體實施例，其中消炎劑係選自包括非類固醇消炎藥物、脂肪氧化酶抑制劑、潑尼松、地塞米松及環氧化酶抑制劑；
- (c) 該其他藥劑為至少一種生理學上可接受之抗氧化劑，包括具體實施例，其中生理學上可接受之抗氧化劑係選自包括維生素C、維生素E、 β -胡蘿蔔素、輔酶Q及4-羥基-2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-N-氧基，或具體實施例，其中(i)該至少一種生理學上可接受之抗氧化劑係與具有式(I)結構之化合物一起投藥，或(ii)至少兩種生理學上可接受之抗氧化劑係與具有式(I)結構之化合物一起投藥；
- (d) 該其他藥劑為至少一種生理學上可接受之礦物，包括具體實施例，其中生理學上可接受之礦物係選自包括鋅(II)化合物、Cu(II)化合物及硒(II)化合物，或具體實施例，進一步包含對該哺乳動物投予至少一種生理學上可接受之抗氧化劑；
- (e) 該其他藥劑為帶負電荷磷脂，包括具體實施例，其中帶負電荷磷脂為磷脂鹽甘油；
- (f) 該其他藥劑為類胡蘿蔔素，包括具體實施例，其中類

胡蘿蔔素係選自包括黃體素與玉米黃質；

(g) 該其他藥劑為制菌素，包括具體實施例，其中制菌素係選自包括洛蘇伐制菌素(rosuvastatin)、皮替伐制菌素(pitavastatin)、辛伐制菌素(simvastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)、些利伐制菌素(cerivastatin)、美伐制菌素(mevastatin)、威洛制菌素(velostatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、致密素、洛伐制菌素(lovastatin)、達伐制菌素(dalvastatin)、弗因多制菌素(fluidostatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)鈣及二氫致密素；

(h) 該其他藥劑為抗血管生成藥物，包括具體實施例，其中抗血管生成藥物為Rhufab V2、色胺鹽基-tRNA合成酶、抗-VEGF經PEG化之阿普塔體(aptamer)、角鯊胺、恩尼可塔維(anecortave)醋酸鹽、風車子制菌素A4前體藥物、MacugenTM、米非普利史東(mifepristone)、沙提隆(subtenon)丙酮化氟羥脫氫皮甯醇、玻璃狀體內結晶性丙酮化氟羥脫氫皮甯醇、AG3340、二氟羥去二氫可體酮丙醯及VEGF-拮；

(i) 該其他藥劑為間質金屬蛋白酶抑制劑，包括具體實施例，其中間質金屬蛋白酶抑制劑為金屬蛋白酶之組織抑制劑， α_2 -巨球蛋白、四環素、異羥肱酸酯、螯合劑、合成MMP片段、琥珀鹽基巰基嘌呤、磷鹽胺酸酯及羥胺酸；

(j) 該其他藥劑為13-順式-視黃酸(包括13-順式-視黃酸之

衍生物)、11-順式-視黃酸(包括11-順式-視黃酸之衍生物)或9-順式-視黃酸(包括9-順式-視黃酸之衍生物);

(k) 該其他藥劑為視黃基胺衍生物,包括全反式-視黃基胺衍生物、13-順式-視黃基胺衍生物、11-順式-視黃基胺衍生物或9-順式-視黃基胺衍生物;

(l) 投予該其他藥劑,(i)在具有式(I)結構之化合物投藥之前,(ii)在具有式(I)結構之化合物投藥之後,(iii)與具有式(I)結構化合物之投藥同時,或(iv)在具有式(I)結構之化合物投藥之前與之後;或

(m)該其他藥劑與具有式(I)結構之化合物,係在相同醫藥組合物中投藥。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例,其包括對哺乳動物施予體外電滲。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例,其包括對該哺乳動物施予療法,選自包括有限之視網膜移位、光動態療法、隱結雷射、斑孔手術、斑點移位手術、 ϕ -運動、質子光束療法、視網膜脫落與玻璃狀體手術、鞏膜起皺、斑點下手術、經瞳孔熱療法、光系統I療法、微電流刺激、消炎劑、RNA干擾物,眼睛藥物之投藥,譬如碘化磷素或也可硫吩(echothiophate)或碳酸酐酶抑制劑,微晶片植入、幹細胞療法、基因替補療法、核糖酵素基因療法、受光體/視網膜細胞移植及針刺法。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例,包括利用雷射光凝聚,以自哺乳動物之眼睛移除隱結。

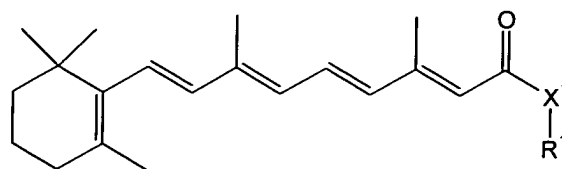
於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，其包括對該哺乳動物投予至少一次有效量之第二種具有式(I)結構之化合物，其中第一種化合物係與第二種化合物不同。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，包括(a)監測隱結在哺乳動物眼睛中形成；(b)藉由自螢光度量脂褐質在哺乳動物眼睛中之含量；(c)度量哺乳動物眼睛中之視覺敏度；(d)在哺乳動物眼睛上進行視野檢查，包括具體實施例，其中視野檢查為Humphrey視野檢查；(e)度量哺乳動物眼睛中之N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺及/或N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺之自螢光或吸收光譜；(f)進行閱讀速度及/或閱讀敏度檢查；(g)度量暗點大小；或(h)度量地理學上萎縮損害之大小與數目。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，包括測定哺乳動物是否為Stargardt疾病之突變型*ABCA4*對偶基因之帶原者，或具有Stargardt疾病之突變型*ELOV4*對偶基因，或具有遺傳性變異在互補因子H中，伴隨著與老化有關聯之斑點變性。

於任何前文提及之方面中係為進一步具體實施例，包括視網膜變性之另一種治療。

於另一方面係為醫藥組合物，其包含有效量之具有以下結構之化合物：



其中 X_1 係選自包括 NR^2 、 O 、 S 、 CHR^2 ； R^1 為 $(CHR^2)_x-L^1-R^3$ ，其中 x 為 0, 1, 2 或 3； L^1 為單鍵或 $-C(O)-$ ； R^2 為部份基團，選自包括 H 、 (C_1-C_4) 烷基、 F 、 (C_1-C_4) 氟烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 氟烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基胺及 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷氧基；且 R^3 為 H 或部份基團，視情況被 1-3 個獨立經選擇之取代基取代，取代基選自包括 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_5-C_7) 環烯基及雜環；其條件是當 x 為 0，且 L^1 為單鍵時， R 不為 H ；或其活性新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物；及藥學上可接受之載劑。

在醫藥組合物方面之進一步具體實施例中，(a) 藥學上可接受之載劑係適用於眼部投藥；(b) 藥學上可接受之載劑包括溶血磷脂醯膽鹼、單酸甘油酯及脂肪酸；(c) 藥學上可接受之載劑進一步包括粉末、增甜劑及保濕劑；(d) 藥學上可接受之載劑包括玉米油與非離子性界面活性劑；(e) 藥學上可接受之載劑包括二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼、大豆油、第三-丁基醇及水；(f) 藥學上可接受之載劑包括乙醇、經烷氧基化之蓖麻油及非離子性界面活性劑；(g) 藥學上可接受之載劑包括長期釋出配方；或(h) 藥學上可接受之載劑包括快速釋出配方。

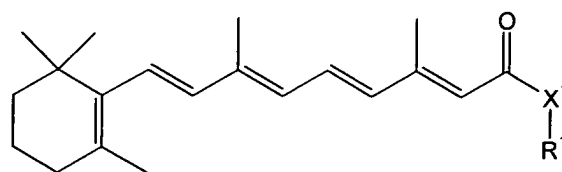
在醫藥組合物方面之進一步具體實施例中，醫藥組合物

進一步包含有效量之至少一種其他藥劑，選自包括一氧化氮生產之誘發物、消炎劑、生理學上可接受之抗氧化劑、生理學上可接受之礦物、帶負電荷磷脂、類胡蘿蔔素、制菌素、抗血管生成藥物、間質金屬蛋白酶抑制劑、13-順式-視黃酸(包括13-順式-視黃酸之衍生物)、11-順式-視黃酸(包括11-順式-視黃酸之衍生物)、9-順式-視黃酸(包括9-順式-視黃酸之衍生物)及視黃基胺衍生物。在進一步具體實施例中，(a)該其他藥劑為生理學上可接受之抗氧化劑；(b)該其他藥劑為一氧化氮生產之誘發物；(c)該其他藥劑為消炎劑；(d)該其他藥劑為生理學上可接受之礦物；(e)該其他藥劑為帶負電荷磷脂；(f)該其他藥劑為類胡蘿蔔素；(g)該其他藥劑為制菌素；(h)該其他藥劑為抗血管生成劑；(i)該其他藥劑為間質金屬蛋白酶抑制劑；或(j)該其他藥劑為13-順式-視黃酸。

於另一方面係為治療視網膜病之方法，其包括調制視黃醇在哺乳動物身體中之血清含量，包括具體實施例，其中(a)視網膜病為幼年斑點變性，包括Stargardt疾病；(b)視網膜病為乾形式之與老化有關聯之斑點變性；(c)視網膜病為視錐-視網膜桿營養障礙；(d)視網膜病為色素性視網膜炎；(e)視網膜病為濕形式之與老化有關聯之斑點變性；(f)視網膜病係為或呈現地理學上萎縮及/或受光體變性；或(g)視網膜病為脂褐質為基礎之視網膜變性。

在前文所提及方面之一項具體實施例中，此方法進一步包括對該哺乳動物投予至少一次有效量之第一種具有以下

結構之化合物：

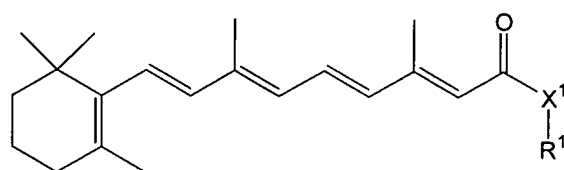


其中 X₁ 係選自包括 NR²、O、S、CHR²；R¹ 為 (CHR²)_x-L¹-R³，其中 x 為 0, 1, 2 或 3；L¹ 為單鍵或 -C(O)-；R² 為部份基團，選自包括 H、(C₁-C₄)烷基、F、(C₁-C₄)氟烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-C(O)OH、-C(O)-NH₂、-(C₁-C₄)烷基胺、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(C₁-C₄)氟烷基、-C(O)-(C₁-C₄)烷基胺及 -C(O)-(C₁-C₄)烷氧基；且 R³ 為 H 或部份基團，視情況被 1-3 個獨立經選擇之取代基取代，取代基選自包括 (C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、芳基、(C₃-C₇)環烷基、(C₅-C₇)環烯基及雜環；其條件是當 x 為 0 且 L¹ 為單鍵時，R 不為 H；或其活性新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物。

於又進一步具體實施例中，此方法進一步包括投予至少一種其他藥劑，選自包括一氧化氮生產之誘發物、消炎劑、生理學上可接受之抗氧化劑、生理學上可接受之礦物、帶負電荷磷脂、類胡蘿蔔素、制菌素抗血管生成藥物、間質金屬蛋白酶抑制劑、13-順式-視黃酸(包括13-順式-視黃酸之衍生物)、11-順式-視黃酸(包括11-順式-視黃酸之衍生物)、9-順式-視黃酸(包括9-順式-視黃酸之衍生物)及視黃基胺衍生物。進一步具體實施例包括一些方法，其中：(a)該其他藥劑為一氧化氮生產之誘發物；(b)該其他藥劑為消炎劑；(c)該其他藥劑為至少一種生理學上可接受之抗氧化劑；(d)

該其他藥劑為至少一種生理學上可接受之礦物；(e)該其他藥劑為帶負電荷磷脂；(f)該其他藥劑為類胡蘿蔔素；(g)該其他藥劑為制菌素；(h)該其他藥劑為抗血管生成藥物；(i)該其他藥劑為間質金屬蛋白酶抑制劑；或(j)該其他藥劑為13-順式-視黃酸。

於前文所提及方面之進一步具體實施例中，治療視網膜病之方法係進一步包括在哺乳動物眼睛中調制卵磷脂-視黃醇醯基轉移酶，包括具體實施例，其中(a)視網膜病為幼年斑點變性，包括 Stargardt 疾病；(b)視網膜病為乾形式之與老化有關聯之斑點變性；(c)視網膜病為視錐-視網膜桿營養障礙；(d)視網膜病為色素性視網膜炎；(e)視網膜病為濕形式之與老化有關聯之斑點變性；(f)視網膜病係為或呈現地理學上萎縮及/或受光體變性；或(g)視網膜病為脂褐質為基礎之視網膜變性。於又進一步具體實施例中，此方法進一步包括對該哺乳動物投予至少一次有效量之第一種具有以下結構之化合物：



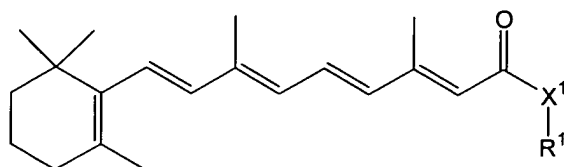
其中 X_1 係選自包括 NR^2 、 O 、 S 、 CHR^2 ； R^1 為 $(CHR^2)_x-L^1-R^3$ ，其中 x 為 0, 1, 2 或 3； L^1 為單鍵或 $-C(O)-$ ； R^2 為部份基團，選自包括 H 、 (C_1-C_4) 烷基、 F 、 (C_1-C_4) 氟烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 氟烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基胺及 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷氧基；且 R^3 為 H 或部份基團，視情況被 1-3

個獨立經選擇之取代基取代，取代基選自包括(C₂-C₇)烯基、(C₂-C₇)炔基、芳基、(C₃-C₇)環烷基、(C₅-C₇)環烯基及雜環；其條件是當x為0且L¹為單鍵時，R不為H；或其活性新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物。

於又再進一步具體實施例中，此方法進一步包括投予至少一種其他藥劑，選自包括一氧化氮生產之誘發物、消炎劑、生理學上可接受之抗氧化劑、生理學上可接受之礦物、帶負電荷磷脂、類胡蘿蔔素、制菌素、抗血管生成藥物、間質金屬蛋白酶抑制劑、13-順式-視黃酸(包括13-順式-視黃酸之衍生物)、11-順式-視黃酸(包括11-順式-視黃酸之衍生物)、9-順式-視黃酸(包括9-順式-視黃酸之衍生物)及視黃基胺衍生物。進一步具體實施例包括一些方法，其中：(a)該其他藥劑為一氧化氮生產之誘發物；(b)該其他藥劑為消炎劑；(c)該其他藥劑為至少一種生理學上可接受之抗氧化劑；(d)該其他藥劑為至少一種生理學上可接受之礦物；(e)該其他藥劑為帶負電荷磷脂；(f)該其他藥劑為類胡蘿蔔素；(g)該其他藥劑為制菌素；(h)該其他藥劑為抗血管生成藥物；(i)該其他藥劑為間質金屬蛋白酶抑制劑；或(j)該其他藥劑為13-順式-視黃酸。

於另一方面係為治療視網膜病之方法，其包括對哺乳動物投予一種減弱哺乳動物夜晚視覺之藥劑，包括具體實施例，其中(a)視網膜病為幼年斑點變性，包括Stargardt疾病；(b)視網膜病為乾形式之與老化有關聯之斑點變性；(c)視網

膜病為視錐-視網膜桿營養障礙；(d)視網膜病為色素性視網膜炎；(e)視網膜病為濕形式之與老化有關聯之斑點變性；(f)視網膜病係為或呈現地理學上萎縮及/或受光體變性；或(g)視網膜病係為脂褐質為基礎之視網膜變性。於又進一步具體實施例中，此方法進一步包括對該哺乳動物投予至少一次有效量之第一種具有以下結構之化合物：



其中 X_1 係選自包括 NR^2 、 O 、 S 、 CHR^2 ； R^1 為 $(CHR^2)_x-L^1-R^3$ ，其中 x 為 0, 1, 2 或 3； L^1 為單鍵或 $-C(O)-$ ； R^2 為部份基團，選自包括 H 、 (C_1-C_4) 烷基、 F 、 (C_1-C_4) 氟烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 氟烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基胺及 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷氧基；且 R^3 為 H 或部份基團，視情況被 1-3 個獨立經選擇之取代基取代，取代基選自包括 (C_2-C_7) 烯基、 (C_2-C_7) 炔基、芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_5-C_7) 環烯基及雜環；其條件是當 x 為 0 且 L^1 為單鍵時， R 不為 H ；或其活性新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物。

於又再進一步具體實施例中，此方法進一步包括投予至少一種其他藥劑，選自包括一氧化氮生產之誘發物、消炎劑、生理學上可接受之抗氧化劑、生理學上可接受之礦物、帶負電荷磷脂、類胡蘿蔔素、制菌素、抗血管生成藥物、間質金屬蛋白酶抑制劑、13-順式-視黃酸(包括 13-順式-視黃

酸之衍生物)、11-順式-視黃酸(包括11-順式-視黃酸之衍生物)、9-順式-視黃酸(包括9-順式-視黃酸之衍生物)及視黃基胺衍生物。進一步具體實施例包括一些方法,其中:(a)該其他藥劑為一氧化氮生產之誘發物;(b)該其他藥劑為消炎劑;(c)該其他藥劑為至少一種生理學上可接受之抗氧化劑;(d)該其他藥劑為至少一種生理學上可接受之礦物;(e)該其他藥劑為帶負電荷磷脂;(f)該其他藥劑為類胡蘿蔔素;(g)該其他藥劑為制菌素;(h)該其他藥劑為抗血管生成藥物;(i)該其他藥劑為間質金屬蛋白酶抑制劑;或(j)該其他藥劑為13-順式-視黃酸。

於另一方面係為醫藥組合物,用於(a)降低N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺、N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺及/或N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺在哺乳動物眼睛中形成,(b)降低脂褐質在哺乳動物眼睛中形成,(c)降低隱結在哺乳動物眼睛中形成,(d)在哺乳動物眼睛中預防斑點變性,(e)降低全反式-視黃醛在哺乳動物眼睛中形成,(f)瓦解哺乳動物眼睛中之視覺循環;及/或(g)保護哺乳動物眼睛隔離光線,其包含有效量之至少一種具有式(I)結構之化合物,及藥學上可接受之載劑。

化合物,包括但不限於具有式(I)結構者,已發現可用於(a)降低N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺、N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-乙

醇胺及/或N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺在哺乳動物眼睛中形成，(b)降低脂褐質在哺乳動物眼睛中形成，(c)降低隱結在哺乳動物眼睛中形成，(d)在哺乳動物眼睛中預防斑點變性，(e)降低全反式-視黃醛在哺乳動物眼睛中形成，及/或(f)保護哺乳動物眼睛隔離光線，其具有至少一個下列性質：瓦解哺乳動物眼睛中視覺循環之能力，在哺乳動物中造成可逆夜盲症之能力，對哺乳動物眼睛可接受之生物利用率，及對哺乳動物眼睛僅造成有限且可接受刺激之能力。

於另一個或進一步方面係為降低地理學上萎縮及/或受光體變性在哺乳動物眼睛中形成或限制其擴展之方法，其包括對該哺乳動物投予至少一次有效量之第一種具有式(I)結構之化合物。於進一步或替代具體實施例中係為一些方法，其進一步包括投予至少一種其他藥劑，選自包括一氧化氮生產之誘發物、消炎劑、生理學上可接受之抗氧化劑、生理學上可接受之礦物、帶負電荷磷脂、類胡蘿蔔素、制菌素、抗血管生成藥物、間質金屬蛋白酶抑制劑、13-順式-視黃酸(包括13-順式-視黃酸之衍生物)、11-順式-視黃酸(包括11-順式-視黃酸之衍生物)、9-順式-視黃酸(包括9-順式-視黃酸之衍生物)及視黃基胺衍生物。

於涉及具有式(I)結構化合物投藥之任何前文所提及方法之進一步或替代具體實施例中，係為一些方法，其進一步包括度量哺乳動物之閱讀速度及/或閱讀敏度。

於涉及具有式(I)結構化合物投藥之任何前文所提及方法之進一步或替代具體實施例中，係為一些方法，其進一步

包括度量暗點在哺乳動物眼睛中之數目及/或大小。

於涉及具有式(I)結構化合物投藥之任何前文所提及方法之進一步或替代具體實施例中，係為一些方法，其進一步包括度量地理學上萎縮損害在哺乳動物眼睛中之大小及/或數目。

於涉及具有式(I)結構化合物投藥之任何前文所提及方法之進一步或替代具體實施例中，係為一些方法，其進一步包括降低維生素A在哺乳動物眼睛中之酯化作用。

於涉及具有式(I)結構化合物投藥之任何前文所提及方法之進一步或替代具體實施例中，係為一些方法，其進一步包括降低脂褐質在哺乳動物眼睛之視網膜色素上皮中之自螢光。

於涉及具有式(I)結構化合物投藥之任何前文所提及方法之進一步或替代具體實施例中，係為一些方法，其進一步包括在哺乳動物眼睛中降低LRAT下游之視覺循環蛋白質之受質濃度。於進一步或替代具體實施例中，下游視覺循環蛋白質係選自包括查伯酮(chaperone)蛋白質、異構酶及脫氫酶。

於進一步方面係為在哺乳動物眼睛中降低LRAT下游之視覺循環蛋白質之受質濃度之方法，其包括對該哺乳動物投予至少一次有效量之第一種具有式(I)結構之化合物。於進一步或替代具體實施例中，下游視覺循環蛋白質係選自包括查伯酮(chaperone)蛋白質、異構酶及脫氫酶。

於進一步方面係為降低維生素A在哺乳動物眼睛中酯化

作用之方法，其包括對該哺乳動物投予至少一次有效量之第一種具有式(I)結構之化合物。

於另一方面係為調制細胞視黃醛結合蛋白質(CRALBP)活性之方法，其包括使CRALBP與具有式(I)結構之化合物接觸。於進一步具體實施例中，化合物係直接接觸細胞視黃醛結合蛋白質。於進一步具體實施例中，此種調制係發生在活體內。於一項替代具體實施例中，此種調制係發生在活體外。於進一步具體實施例中，此種調制係發生在哺乳動物眼睛中。於進一步具體實施例中，此種調制係對具有眼部疾病或症狀之哺乳動物提供治療利益。於進一步具體實施例中，此種調制係改善或者減輕哺乳動物中之至少一種與眼部疾病或症狀有關聯之徵候。於進一步或替代具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括斑點變性、斑點營養障礙、視網膜病。於進一步或替代具體實施例中，化合物係為4-羥苯基視黃醯胺；或其新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物。於進一步或替代具體實施例中，化合物係為4-甲氧苯基視黃醯胺；或其新陳代謝產物或藥學上可接受之前體藥物或溶劑合物。

於另一方面係為間接地調制未直接被式(I)化合物調制之視覺循環蛋白質活性之方法。於此種方面之一項具體實施例中，式(I)化合物係直接調制視覺循環蛋白質之一(藉由結合至此種蛋白質或藉由結合至此種蛋白質之配位體，其中結合可為化學結合、物理結合或其組合，包括氫鍵)，以降低視覺循環蛋白質之預期反應產物之濃度。於進一步具體

實施例中，直接被式(I)化合物調制之視覺循環蛋白質為LRAT。於進一步具體實施例中，LRAT被式(I)化合物之直接調制，會降低全反式-視黃基酯類之濃度。於進一步具體實施例中，在全反式-視黃基酯類濃度上之降低，會間接地調制下游視覺循環蛋白質之活性，其方式是降低此種下游視覺循環蛋白質之受質濃度。在進一步具體實施例中，此種下游視覺循環蛋白質包括異構酶、查伯酮(chaperone)蛋白質及脫氫酶。

本文中所述方法與組合物之其他目的、特徵及優點，將自下文詳述而明瞭。但應明瞭的是，詳細說明與特殊實例，雖然顯示特殊具體實施例，但僅以說明方式給予，因為在本發明之精神與範圍內之各種改變與修正，將為熟諳此藝者自此詳細說明而明瞭。

本文中所引用之所有參考資料，包括專利、專利申請案及公報，均據此以其全文併於本文供參考。

發明詳述

具有式(I)結構之化合物已被使用於治療癌症。特定言之，化合物N-(4-羥苯基)視黃醯胺，亦稱為吩瑞亭奈德(fenretinide)、HPR或4-HPR，已被廣泛地測試，用於治療乳癌。Moon等人, *Cancer Res.*, 39: 1339-46 (1979)。吩瑞亭奈德(fenretinide)係被描述於美國專利4,190,594與4,323,581中。此外，製備吩瑞亭奈德之其他方法係為已知，且再者，吩瑞亭奈德之其他許多類似物已被製成，並測試其治療癌症之有效性。參閱，例如美國專利申請案公報2004/0102650；美國專利6,696,606；

Villeneuve & Chan, *Tetrahedron Letters*, 38 : 6489-92 (1997) ; Um, S.J. 等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 52 : 501-506 (2004) 。但是，其中令人關切者是此種化合物在人類病患中產生某些副作用之一般傾向，包括夜晚視覺之減弱。參閱，例如 Decensi, A. 等人, *J. Natl. Cancer Inst.*, 86 : 1-5-110 (1994) ; Mariani, L., *Tumori.*, 82 : 444-49 (1996) 。最近研究亦已提供一些証據，N-(4-羥苯基)視黃醯胺可在某些經培養RPE細胞中引致似神經元分化。參閱 Chen, S. 等人, *J. Neurochem.*, 84 : 972-81 (2003) 。

令人驚訝的是，式(I)化合物可用以對患有或容易感染各種斑點變性與營養障礙之病患提供利益，該疾病包括但不限於乾形式之與老化有關聯之斑點變性與 Stargardt 疾病。明確言之，式(I)化合物係對此種人類病患提供至少一些下述利益：降低全反式-視黃醛(atRAL)之量、降低A2E之形成、降低脂褐質之形成、降低隱結之形成及降低光敏性。有在眼部與眼睛組織中降低形成A2E之傾向，一部份因降低全反式-視黃醛在此等組織中之過度蓄積所造成。由於A2E本身對RPE為細胞毒性(其可能會導致視網膜細胞死亡)，故具有式(I)結構之化合物之投藥(單獨或併用其他藥劑，如本文中所述)會降低A2E細胞毒劑之蓄積速率，因此提供病患利益。此外，由於A2E為脂褐質之主要螢光團，故降低A2E在眼部與眼睛組織中之量，亦會造成降低蓄積脂褐質在此種組織中之傾向。因此，在一些方面，於本文中所述之方法與組合物可被視為脂褐質為基礎之治療法，因為具有式(I)結構之化合物之投藥(單獨或併用其他藥劑，如本文中所

述)會減少、降低或以其他方式衝擊脂褐質在眼部及/或眼睛組織中之蓄積。降低脂褐質在眼部及/或眼睛組織中之蓄積速率，有利於具有疾病或症狀譬如斑點變性及/或營養障礙之病患。

此外，由於乾形式之與老化有關聯之斑點變性係經常為濕形式之與老化有關聯斑點變性之先質，故式(I)化合物之用途亦可作為預防療法，用於此後述眼部症狀。

令人感興趣的是，式(I)化合物及/或其衍生物對於視覺循環中之酵素或蛋白質亦具有作用。例如，在視網膜色素上皮中之酯化作用，係涉及卵磷脂-視黃醇醯基轉移酶(LRAT)，其會催化醯基從卵磷脂轉移至視黃醇。式(I)及/或其衍生物之投藥會改變LRAT之活性，其可有利於患有或容易感染各種斑點變性與營養障礙之病患。

在血清中之維生素A係被傳輸至額外肝標的組織，且立即被細胞膜結合之酵素LRAT酯化。LRAT會催化脂肪酸從細胞膜磷脂轉移至視黃醇，於是產生全反式視黃基酯類，此為維生素A在所有組織中之主要儲存形式。在RPE中，全反式視黃基酯類係為會產生光敏感性視覺發色團先質11-順式視黃醇之獨特異構酶之單獨受質。此類視色素之後續氧化作用及共軛至視網膜中之視蛋白脫輔基蛋白，會產生視紫質。

N-4-(羥苯基)視黃醯胺已在製自肝臟與小腸之細胞膜中，被証實會造成LRAT活性之顯著抑制。此外，吾人已首次証實(例如實例13)在眼睛之RPE中之LRAT活性係被HPR抑制。

正如在實例中所討論者，HPR之投藥亦伴隨著降低之血清視黃醇與視黃醇結合蛋白質(RBP)。因此，除了HPR之系統作用(例如降低之血清視黃醇含量)以外，亦有胞內酶專一作用(例如RPE細胞中之LRAT活性)。維生素A在眼睛中之等穩性不僅倚賴視黃醇從血清之傳輸，而且倚賴視黃基酯類之胞內儲存體以提供視覺發色團之事實，指出HPR之作用可在此器官中最顯著。

此外，具有式(I)結構之化合物亦會結合至細胞視黃醛結合蛋白質(CRALBP)，其係為另一種視覺循環蛋白質。為說明此作用，且僅舉例言之，於圖7&8中所呈現之數據証實HPR結合至CRALBP。因此，在眼部組織中，於其中可發現CRALBP，預期具有式(I)結構之化合物會結合至CRALBP，且因此(a)調制其他化合物譬如視黃醛結合至CRALBP，(b)調制CRALBP之活性，(c)充作對CRALBP之配位體，(d)接受藉由CRALBP所催化之活性，包括輸送活性，及/或(e)在本文中所述之方法與組合物中充作治療劑。

視覺循環 脊椎動物視網膜含有兩種類型之受光體細胞-視網膜桿與視錐。視網膜桿係專用於低光線條件下之視覺。視錐較不敏感，提供在高暫時與空間解析下之視覺，且能提供彩色知覺。在日光條件下，視網膜桿回應係被飽和，且視覺係完全被視錐所媒介。兩種細胞類型含有一種稱為外部片段之結構，包含膜狀圓盤之堆疊。視覺轉導之反應係發生在此等圓盤之表面上。於視覺上之第一個步驟係為光子被視蛋白-色素分子(視紫質)之吸收，其係涉及發

色團之11-順式至全反式異構化作用。在光敏性可被恢復之前，所形成之全反式-視黃醛必須在多酵素過程中被轉化回復11-順式-視黃醛，該過程係發生在視網膜色素上皮中，其為鄰近視網膜之單層細胞。

斑點或視網膜變性與營養障礙斑點變性(亦被稱為視網膜變性)係為涉及視網膜中央部份之斑點退化之眼睛疾病。大約85%至90%斑點變性之病例為"乾燥"(萎縮或非新血管)類型。在乾斑點變性中，視網膜之退化係伴隨著小黃色沉積物在斑點中形成，稱為隱結；此外，脂褐質在RPE中之蓄積，會導致受光體變性與地理學上萎縮。此現象會導致斑點變薄與乾透。在視網膜中因隱結所造成變薄之位置與量，係直接與中樞視覺損失之量有關聯。視網膜色素沉著層之變性及覆蓋在隱結上之受光體，會變得萎縮，且可能會造成中樞視覺之緩慢損失。最後，視網膜色素上皮及其下方之受光體細胞之損失，會造成地理學上萎縮。對哺乳動物投予至少一種具有式(I)結構之化合物，可降低哺乳動物眼睛中之受光體變性及/或地理學上萎縮之形成或限制其擴展。僅舉例言之，HPR及/或MPR對哺乳動物之投藥，可在哺乳動物眼睛中用以治療受光體變性及/或地理學上萎縮。

在"潮濕"斑點變性中，新血管係形成(意即新血管生成作用)以改善血液供應至視網膜組織，特別是斑點下方，負責吾人清晰中樞視覺之視網膜部份。此等新血管易受到傷害，且有時會破裂，造成出血及對周圍組織之損傷。雖然

濕斑點變性只發生在約10百分比之所有斑點變性病例中，但其係構成大約90%斑點變性相關之失明。新血管生成作用可能會導致快速損失視覺，與視網膜組織之最後傷痕及眼睛中之出血。此傷疤組織與血液會在視覺上產生暗扭曲區域，經常使得眼睛法定上失明。濕斑點變性經常以中樞視野之扭曲開始。直線變成波狀。許多具有斑點變性之人們亦報告具有視線模糊與空白點在其視野中。生長促進蛋白質，被稱為血管內皮生長因子或VEGF，已被作為在眼睛中觸發此異常血管生長之標的。此項發現已導致會抑制或阻斷VEGF之實驗藥物之積極研究。研究已証實抗-VEGF劑可用以阻斷與預防異常血管生長。此種抗-VEGF劑會阻止或抑制VEGF刺激，因此有較少血管生長。此種抗-VEGF劑亦可成功地用於抗血管生成，或阻斷VEGF引致血管在視網膜下方生長以及血管滲露之能力。至少一種具有式(I)結構之化合物對哺乳動物之投藥，可降低濕形式之與老化有關聯之斑點變性在哺乳動物眼睛中形成或限制其擴展。僅舉例言之，HPR及/或MPR對哺乳動物之投藥，可用以在哺乳動物眼睛中治療濕形式之與老化有關聯之斑點變性。同樣地，式(I)化合物(僅舉例言之，係包括HPR及/或MPR)可用以治療脈絡膜新血管生成作用及異常血管在哺乳動物眼睛斑點下方形成。

Stargardt疾病為斑點營養障礙，其係作為童年期間展開之斑點變性隱性形式之表象。參閱，例如 Allikmets 等人, *Science*, 277: 1805-07 (1997); Lewis 等人, *Am. J. Hum. Genet.*, 64: 422-34 (1999)

；Stone 等人, *Nature Genetics*, 20: 328-29 (1998); Allikmets, *Am. J. Hum.*, 67: 793-799 (2000); Klevering 等人, *Ophthalmology*, 111: 546-553 (2004)

。Stargardt 疾病之臨床特徵為中樞視覺之漸進損失，及覆蓋在斑點上之 RPE 之進行性萎縮。Rim 蛋白質 (RmP) 之人類 *ABCA4* 基因之突變型，係負責 Stargardt 疾病。在此疾病過程中之早期，病患顯示延遲暗適應，但其他方面為正常視網膜桿功能。於組織學上，Stargardt 疾病係伴隨著脂褐質色素顆粒在 RPE 細胞中之沉積。

ABCA4 中之突變型亦已牽涉隱性色素性視網膜炎，參閱例如 Cremers 等人, *Hum. Mol. Genet.*, 7: 355-62 (1998)，隱性視錐-視網膜桿營養障礙，參閱上述相同出處，及非滲出性之與老化有關聯之斑點變性，參閱，例如 Allikmets 等人, *Science*, 277: 1805-07 (1997); Lewis 等人, *Am. J. Hum. Genet.*, 64: 422-34 (1999)，惟 *ABCA4* 突變型在 AMD 中之感染率仍然不確定。參閱 Stone 等人, *Nature Genetics*, 20: 328-29 (1998); Allikmets, *Am. J. Hum.*, 67: 793-799 (2000); Klevering 等人, *Ophthalmology*, 111: 546-553 (2004)。類似 Stargardt 疾病，此等疾病係伴隨著延遲視網膜桿暗適應。參閱，Steinmetz 等人, *Brit. J. Ophthalm.*, 77: 549-54 (1993)。脂褐質沉積於 RPE 細胞中，亦顯著地在 AMD 中見及，參閱 Kliffen 等人, *Microsc. Res. Tech.*, 36: 106-22 (1997)，及色素性視網膜炎之一些病例中。參閱 Bergsma 等人, *Nature*, 265: 62-67 (1977)。此外，Stargardt 疾病之正染色體顯性形式係因 *ELOV4* 基因中之突變型所造成。參閱 Karan 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2005)。

此外，有數種類型之斑點變性會影響兒童、少年或成人，

其一般係被稱為早期展開或幼年斑點變性。許多此等類型係為遺傳性，且被視為斑點營養障礙，代替變性。斑點營養障礙之一些實例包括：視錐-視網膜桿營養障礙、角膜營養障礙、Fuch氏營養障礙、Sorsby氏斑點營養障礙、最良好疾病及幼年視網膜先天性裂以及Stargardt疾病。

化學術語

"烷氧基"係指(烷基)O-基團，其中烷基係如本文定義。

"烷基"係指脂族烴基。烷基部份基團可為"飽和烷基"，這意謂其未含有任何烯烴或炔烴部份基團。烷基部份基團亦可為"不飽和烷基"部份基團，這意謂其含有至少一個烯烴或炔烴部份基團。"烯烴"部份基團係指包含至少兩個碳原子與至少一個碳-碳雙鍵之基團，而"炔烴"部份基團係指包含至少兩個碳原子與至少一個碳-碳參鍵之基團。烷基部份基團，無論是飽和或不飽和，可為分枝狀、直鏈或環狀。

"烷基"部份基團可具有1至10個碳原子(無論何時其出現於本文中，數字範圍譬如"1至10"係指在特定範圍中之各整數；例如"1至10個碳原子"係意謂烷基可包含1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，至高達(且包含)10個碳原子，惟本定義亦涵蓋其中未指定數字範圍之"烷基"一詞存在)。烷基亦可為"低碳烷基"，具有1至5個碳原子。本文中所述化合物之烷基可被指稱為" C_1 - C_4 烷基"或類似指稱。僅舉例言之，" C_1 - C_4 烷基"係表示有一至四個碳原子在烷基鏈中，意即烷基鏈係選自包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基及第三-丁基。典型烷基包括

但絕不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

"烷基胺"一詞係指 $-N(\text{烷基})_x\text{H}_y$ 基團，其中 x 與 y 係選自基團 $x=1, y=1$ 與 $x=2, y=0$ 。當 $x=2$ 時，烷基可一起採用，視情況形成環狀環系統。

"烯基"一詞係指一種烷基類型，其中烷基之最初兩個原子係形成雙鍵，其並非芳族基團之一部份。意即，烯基係以原子 $-C(R)=C-R$ 開始，其中 R 係指烯基之其餘部份，其可為相同或不同。烯基之非限制性實例包括 $-\text{CH}=\text{CH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CCH}_3$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CCH}_3$ 。烯基部份基團可為分枝狀、直鏈或環狀(於此種情況中，其亦被稱為"環烯基")。

"炔基"一詞係指一種烷基類型，其中烷基之最初兩個原子係形成參鍵。意即，炔基係以原子 $-\text{C}\equiv\text{C}-R$ 開始，其中 R 係指炔基之其餘部份，其可為相同或不同。炔基之非限制性實例包括 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 及 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ 。炔基部份基團之" R "部份可為分枝狀、直鏈或環狀。

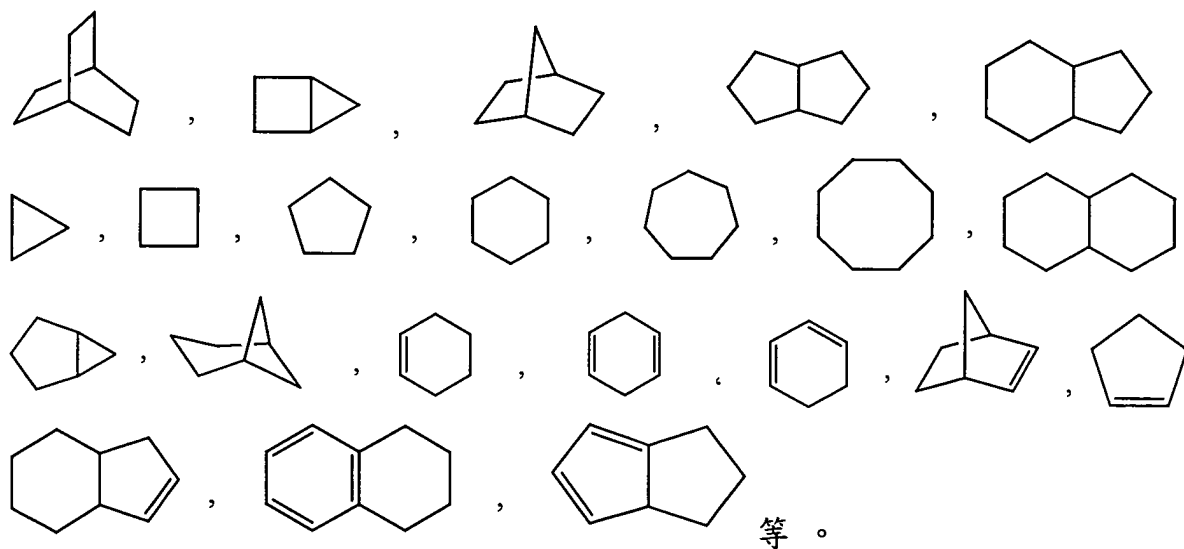
"醯胺"為具有式 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 之化學部份基團，其中 R 係選自包括烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經過環碳結合)及雜脂環族(經過環碳結合)。醯胺可為胺基酸或肽分子，經連接至式(I)化合物，於是形成前體藥物。於本文中所述化合物上之任何胺、羥基或羧基側鏈，可為醯胺化。製造此種醯胺類之程序與特定基團，係為熟諳此藝者所已知，且可容易地發現於參考資料來源中，譬如 Greene 與 Wuts,

有機合成之保護基，第3版，John Wiley & Sons, New York, NY, 1999，其係以全文併於本文供參考。

"芳族"或"芳基"術語係指芳族基團，其具有至少一個具有共軛 π 電子系統之環，且包括碳環族芳基(例如苯基)與雜環族芳基(或"雜芳基"或"雜芳族")基團(例如吡啶)。此術語包括單環狀或稠合環多環狀(意即，共有相鄰碳原子對之環)基團。"碳環族"一詞係指含有一或多個以共價方式閉合環結構，且形成環主鏈之原子均為碳原子之化合物。因此，此術語係區別碳環族與雜環族環，於後者中環主鏈含有至少一個不同於碳之原子。

"氰基"係指-CN基團。

"環烷基"一詞係指單環狀或多環狀基團，其僅含有碳與氫，且可為飽和、部份不飽和或完全不飽和。環烷基包括具有3至10個環原子之基團。環烷基之說明例包括下列部份基團：



"酯"一詞係指具有式-COOR之化學部份基團，其中R係選自包括烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經過環碳結合)及雜

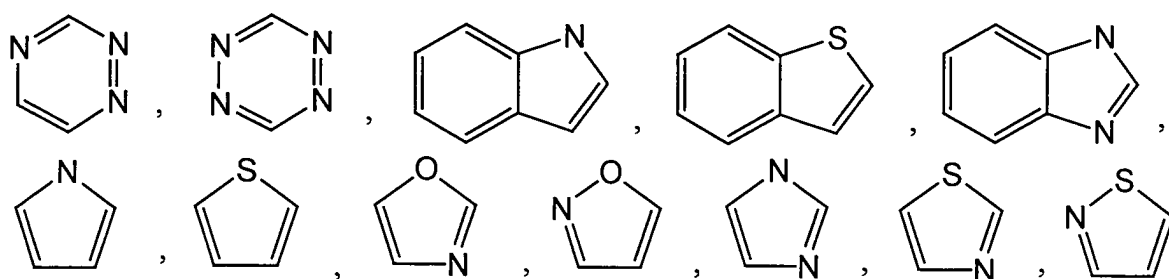
脂環族(經過環碳結合)。於本文中所述化合物上之任何胺、羥基或羧基側鏈均可被酯化。製造此種酯類之程序與特定基團，係為熟諳此藝者所已知，且可容易地發現於參考資料來源中，譬如 Greene 與 Wuts, 有機合成之保護基, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999，其係以全文併於本文供參考。

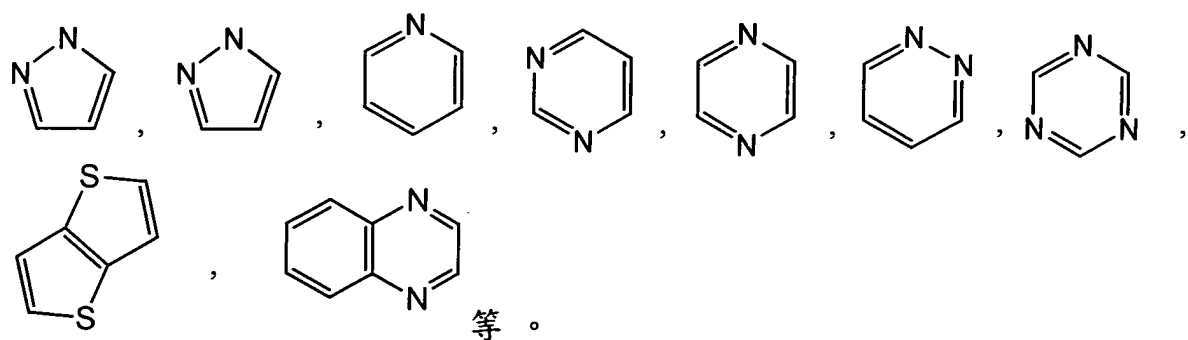
"鹵基"或者"鹵素"術語係意謂氟基、氯基、溴基或碘基。較佳鹵基為氟基、氯基及溴基。

術語"鹵烷基"、"鹵烯基"、"鹵炔基"及"鹵烷氧基"係包括烷基、烯基、炔基及烷氧基結構，其係被一或多個鹵基或被其組合取代。術語"氟烷基"與"氟烷氧基"個別包括鹵烷基與鹵烷氧基，其中鹵基為氟。

術語"雜烷基"、"雜烯基"及"雜炔基"包括視情況經取代之烷基、烯基及炔基，且其具有一或多個骨架鏈原子，選自碳以外之原子，例如氧、氮、硫、磷或其組合。

術語"雜芳基"或者"雜芳族"係指芳基，其包含一或多個環雜原子，選自氮、氧及硫。含N-"雜芳族"或"雜芳基"部份基團係指芳族基團，其中環之至少一個骨架原子為氮原子。多環狀雜芳基可為經稠合或非稠合。雜芳基之說明例包括下列部份基團：

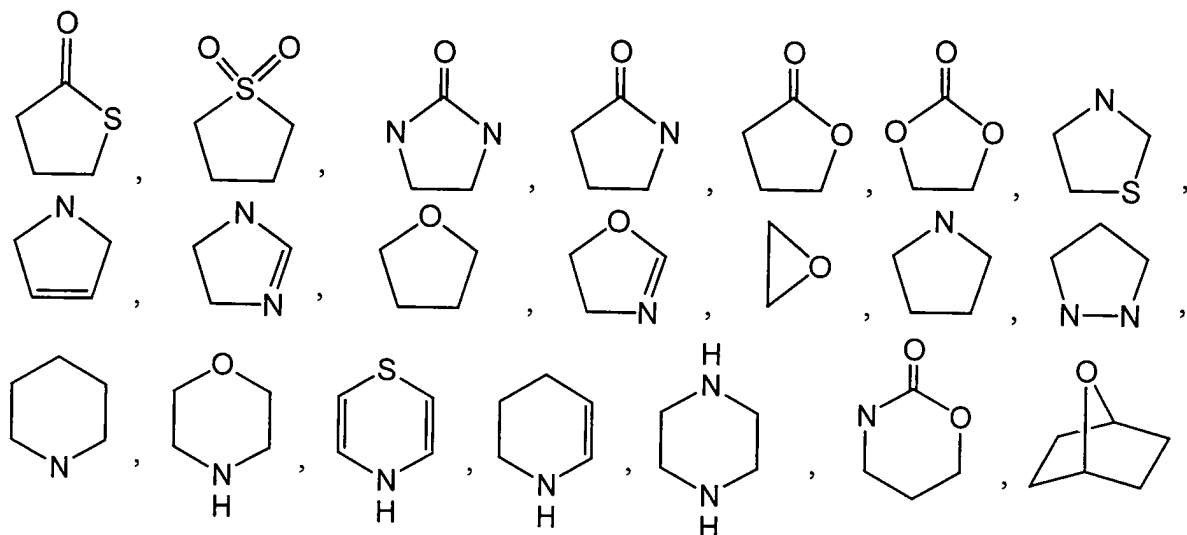


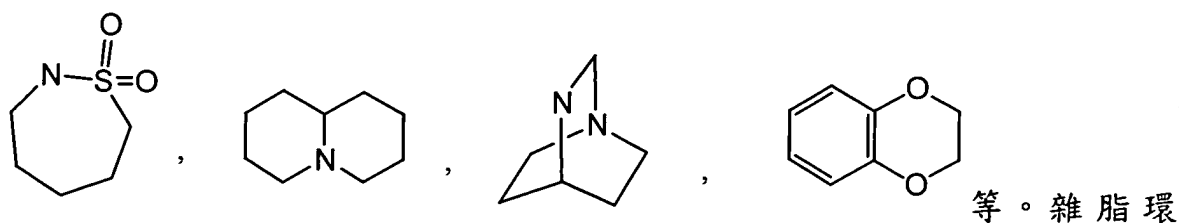


"雜環"一詞係指雜芳族與雜脂環族基團，含有一至四個雜原子，各選自O、S及N，其中各雜環族基團具有4至10個原子在其環系統中，且其附帶條件是該基團之環未含有兩個相鄰O或S原子。非芳族雜環狀基團包括僅具有4個原子在其環系統中之基團，但芳族雜環狀基團必須具有至少5個原子在其環系統中。雜環族基團包括苯并稠合環系統。4-員雜環族基團之實例為一氮四圓基(衍生自一氮四圓)。5-員雜環族基團之實例為噻唑基。6-員雜環族基團之實例為吡啶基，而10-員雜環族基團之實例為喹啉基。非芳族雜環狀基團之實例為四氮吡咯基、四氮呋喃基、二氮呋喃基、四氮噻吩基、四氮哌喃基、二氮哌喃基、四氮硫代哌喃基、六氮吡啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、硫氧陸圓基、六氮吡啶基、一氮四圓基、環氧丙烷基、環硫丙烷基、高六氮吡啶基、氧七圓基、硫七圓基、氧氮七圓烯基、二氮七圓烯基、硫氮七圓烯基、1,2,3,6-四氮吡啶基、2-二氮吡咯基、3-二氮吡咯基、二氮吡啶基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧陸圓基、1,3-二氧伍圓基、二氮吡啶基、二硫陸圓基、二硫伍圓基、二氮哌喃基、二氮噻吩基、二氮呋喃基、四氮吡啶基、二氮咪唑基、四氮咪唑基、3-氮雙環并[3.1.0]己烷基、3-氮雙環并[4.1.0]庚烷基、3H-吡啶基及喹啉基。芳族雜環狀

基團之實例為吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噻唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、喹啉基、吲唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咕基、苯并呋咕基、苯并硫苯基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基及呋喃并吡啶基。前述基團，當衍生自上文所列示之基團時，可為C-連接或N-連接，在其可行之處。例如，衍生自吡咯之基團可為吡咯-1-基(N-連接)或吡咯-3-基(C-連接)。再者，衍生自咪唑之基團可為咪唑-1-基或咪唑-3-基(兩者均為N-連接)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(全部均為C-連接)。雜環族基團包括苯并稠合環系統，及被一或兩個酮基(=O)部份基團取代之環系統，譬如四氫吡咯-2-酮。

"雜脂環族"係指環烷基，其包含至少一個雜原子，選自氮、氧及硫。此基團可與芳基或雜芳基稠合。雜環烷基之說明例包括：





族術語亦包括碳水化合物之所有環形式，包括但不限於單糖、雙糖及寡糖。

"員環"一詞可包括任何環狀結構。"員"一詞係意欲表示構成環之骨架原子數目。因此，例如環己基、吡啶、哌喃及硫代哌喃為6-員環，而環戊基、吡咯、呋喃及噻吩為5-員環。

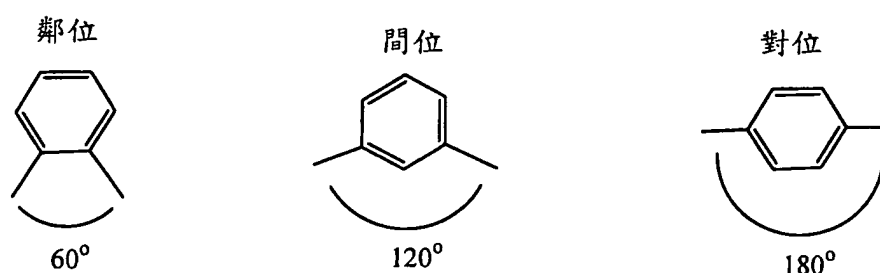
"異氰酸基"係指-NCO基團。

"異硫氰基"係指-NCS基團。

"硫醇基"係指(烷基)S-基團。

於本文中使用的術語"親核基團"與"親電子基團"具有其關於合成及/或物理有機化學所熟悉之常用意義。碳親電子基團典型上包含一或多個烷基、烯基、炔基或芳族(經 sp^3 、 sp^2 或 sp 混軌域)碳原子，被具有Pauling陰電性大於碳本身之任何原子或基團取代。碳親電子基團之實例包括但不限於羰基化物(醛類、酮類、酯類、醯胺類)、肱類、脞類、環氧化物、氮丙啶類，烷基-、烯基-及芳基鹵化物，醯類、磺酸酯類(芳基、烷基等)。碳親電子基團之其他實例包括於電子上與拉電子基共軛之不飽和碳原子，實例為在 α -不飽和酮中之 β -碳，或在氟取代芳基中之碳原子。產生碳親電子基團之方法，尤其是在正確地產生經控制產物之方式中，係為熟諳有機合成技藝者所已知。

芳族取代基之相對配置(鄰位、間位及對位)會對此種立體異構物賦予獨特化學，且在芳族化學領域內係經充分明瞭。對-與間-取代圖樣係突出兩個取代基至不同取向。鄰位-配置之取代基相對於彼此係以 60° 取向；間位-配置之取代基係相對於彼此以 120° 取向；對位-配置之取代基係相對於彼此以 180° 取向。



取代基之相對配置，意即鄰位、間位、對位，亦會影響取代基之電子性質。在未被束縛至任何特定類型或程度之理論下，已知鄰位-與對位-配置之取代基於電子上會互相影響，相較於相應間位-配置之取代基，達較大程度。間位-二取代芳族化合物，相較於其相應之鄰位與對位-二取代芳族化合物，經常使用不同途徑合成。

"部份基團"一詞係指分子之特定鏈段或官能基。化學部份基團經常被認為是被嵌入或附加至分子之化學個體。

"鍵結"或"單鍵"術語係指當藉由該鍵結接合之原子被認為是較大亞結構之一部份時，在兩個原子或兩個部份基團間之化學鍵。

"亞磺基"係指 $-S(=O)-R$ ，其中 R 係選自包括烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經過環碳結合)及雜脂環族(經過環碳結合)。

"磺醯基"係指 $-S(=O)_2-R$ ，其中R係選自包括烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經過環碳結合)及雜脂環族(經過環碳結合)。

"氰硫基"係指 $-CNS$ 基團。

"視情況經取代"一詞係意謂被指稱之基團可被一或多個其他基團取代，個別且獨立地選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環族、羥基、烷氧基、芳氧基、巰基、烷硫基、芳基硫基、氰基、鹵基、羰基、硫代羰基、異氰酸基、氰硫基、異硫氰基、硝基、全鹵烷基、全氟烷基、矽烷基及胺基，包括單-與二-取代之胺基，及其經保護之衍生物。可形成上述取代基之保護性衍生物之保護基，係為熟諳此藝者所已知，且可參閱參考資料，譬如上述之 Greene 與 Wuts。

本文所提出之化合物可具有一或多個對掌中心，且各中心可以R或S組態存在。本文所提出之化合物包括所有非對映異構、對掌異構及差向立體異構形式，以及其適當混合物。若需要，立體異構物可藉此項技藝中已知之方法獲得，例如藉由對掌性層析管柱分離立體異構物。

本文中所述之方法與配方包括利用具有式(I)結構之化合物之N-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)或藥學上可接受之鹽，以及具有相同類型活性之此等化合物之活性新陳代謝產物。僅舉例言之，吩瑞亭奈德(fenretinide)之已知新陳代謝產物為N-(4-甲氧苯基)視黃醯胺，亦稱為4-MPR或MPR。吩瑞亭奈德之另一種已知新陳代謝產物為4-酮基吩瑞亭奈德。在一些狀況中，化合物可以互變異構物存在。所有互

變異構物均被包含在本文所提出之化合物範圍內。此外，本文中所述之化合物可以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在，具有藥學上可接受之溶劑，譬如水、乙醇等。本文所提出化合物之溶劑化合形式，亦被認為是於本文中所揭示。

醫藥組合物

另一方面為醫藥組合物，其包含式(I)化合物與藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。

"醫藥組合物"一詞係指式(I)化合物與其他化學成份之混合物，後者譬如載劑、安定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑。醫藥組合物有助於化合物投予生物體。多種投予化合物之技術存在於此項技藝中，包括但不限於：靜脈內、口腔、氣溶膠、非經腸、眼部、肺及局部投藥。

"載劑"一詞係指相對較無毒性之化學化合物或作用劑，其有助於摻入化合物至細胞或組織中。

"稀釋劑"一詞係指在傳輸之前用以稀釋吾人感興趣化合物之化學化合物。稀釋劑亦可用以使化合物安定化，因其可提供更安定環境。被溶於緩衝溶液中之鹽(其亦可提供pH控制或維持)係於此項技藝中作為稀釋劑使用，包括但不限於磷酸鹽緩衝之鹽水溶液。

"生理學上可接受"一詞係指一種物質，譬如載劑或稀釋劑，其不會消除化合物之生物學活性或性質，且為無毒性。

"藥學上可接受之鹽"一詞係指化合物之調配物，其不會對其所投予之生物體造成顯著刺激，且不會消除化合物之

生物學活性與性質。藥學上可接受之鹽可經由使式(I)化合物與酸反應而獲得，該酸譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、柳酸等。藥學上可接受之鹽亦可經由使式(I)化合物與鹼反應以形成鹽而獲得，譬如銨鹽，鹼金屬鹽，譬如鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽，譬如鈣或鎂鹽，有機鹼之鹽，譬如二環己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺，及與胺基酸之鹽，譬如精胺酸、離胺酸等，或藉由此項技藝中已知之其他方法獲得。

於本文中所揭示化合物之"新陳代謝產物"係為該化合物之衍生物，其係在該化合物被生物代謝時形成。"活性新陳代謝產物"一詞係指化合物之生物活性衍生物，其係在該化合物被生物代謝時形成。"經生物代謝"一詞係指一些過程之總和(包括但不限於水解反應及藉酵素催化之反應)，特定物質係藉此等過程，被生物體改變。因此，酵素可產生特定結構變更成為化合物。例如，細胞色素P450會催化多種氧化與還原反應，然而脲苷二磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶會催化經活化之葡萄糖醛酸分子轉移成芳族醇類、脂族醇類、羧酸類、胺類及自由態巰基。關於新陳代謝作用之進一步訊息，可得自治療學之藥理學基礎，第9版，McGraw-Hill (1996)。

於本文中所揭示化合物之新陳代謝產物，可無論是藉由對宿主投予化合物，並分析得自宿主之組織試樣，或經由化合物與肝細胞於活體外培養，並分析所形成之化合物而確認。兩種方法均為此項技藝中所習知。

僅舉例言之，MPR係為HPR之已知新陳代謝產物，此兩者均為被包含在式(I)結構內。MPR係系統地蓄積在已經以慢性方式使用HPR治療之病患中。MPR系統地蓄積理由之一，係為MPR僅(就是有也很有限)緩慢地經生物代謝，然而HPR係經生物代謝成MPR。此外，MPR可進行相對較緩慢之清除率。因此，(a)當投予與測定HPR之生物利用率時，必須考量MPR之藥物動力學與藥效學，(b)MPR對新陳代謝作用係比HPR更安定，及(c)於吸收之後，MPR可比HPR較立即為生物利用。吩瑞亭奈德(fenretinide)之另一種已知新陳代謝產物為4-酮基吩瑞亭奈德(fenretinide)。

MPR亦可被視為活性新陳代謝產物。如圖9與10中所示，MPR(類似HPR)可結合至視黃醇結合蛋白質(RBP)，並防止RBP結合至轉赤蘚素(TTR)。結果，當無論是HPR或MPR被投予病患時，所形成預期特徵之一為MPR將蓄積並結合至RBP，且抑制視黃醇結合至RBP，以及RBP結合至TTR。因此，MPR可(a)充作視黃醇結合至RBP之抑制劑，(b)充作RBP至TTR之抑制劑，(c)限制視黃醇輸送至某些組織，包括眼部組織，及(d)被RBP輸送至某些組織，包括眼部組織。MPR顯示比HPR較微弱地結合至RBP，且因此為視黃醇結合至RBP之較不強抑制劑。雖然如此，預期MPR與HPR兩者會大約相當地抑制RBP結合至TTR。再者，預期MPR(類似HPR)將結合至視覺循環蛋白質，包括LRAT與CRALBP。在此等方面，MPR具有如HPR之相同作用模式，並可在本文所述之方法與組合物中充作治療劑。

"前體藥物"係指會在活體內被轉化成母體藥物之藥劑。前體藥物經常是有用的，因為在一些狀況中，其可能比母體藥物更易於投藥。其可例如藉口服投藥而為生物可利用，然而母體則否。前體藥物亦可在醫藥組合物中具有經改良之溶解度，優於母體藥物。前體藥物之實例而非限制，係為以酯("前體藥物")投予之式(I)化合物，以幫助傳遞越過細胞膜，其中水溶解度係不利於移動性，但一旦在細胞內部，其係接著經代謝地水解成羧酸，意即活性實體，其中水溶性是有利的。前體藥物之另一項實例可為經結合至酸基之短肽(聚胺基酸)，其中肽係經生物代謝，以顯現出活性部份基團。

本文中所述之化合物可以本身被投予人類病患，或在醫藥組合物中，其中係將其與其他活性成份(譬如在組合療法中)或適當載劑或賦形劑混合。本申請案化合物之調配與投藥之技術，可參閱"Remington：製藥科學與實務"，第20版，(2000)。

投藥途徑

適當投藥途徑可包括例如口腔、直腸、經黏膜、經皮、肺、眼部或腸投藥；非經腸傳輸，包括肌內、皮下、靜脈內、髓內注射，以及鞘內、直接室內、腹膜腔內、鼻內或眼球內注射。

或者，吾人可以局部而非系統方式投予此化合物，例如經由化合物直接注射至器官中，經常以積貯或持續釋出配方進行。再者，吾人可以標的藥物傳輸系統投予此藥物，

例如在以器官專一之抗體塗覆之微脂粒中。微脂粒將被器官作為標的，且選擇性地被吸收。此外，藥物可被提供呈快速釋出配方形式，呈長期釋出配方形式，或呈中間釋出配方形式。

組合物/配方

包含式(I)化合物之醫藥組合物可以本身已知之方式製造，例如利用習用混合、溶解、粒化、糖衣錠製造、研末、乳化、包覆、捕獲或壓縮方法。

醫藥組合物可以習用方式調配，使用一或多種生理學上可接受之載劑，包括賦形劑與輔助劑，其有助於活性化合物加工處理成為可以藥學方式使用之製劑。適當配方係依所選擇之投藥途徑而定。任何習知技術、載劑及賦形劑可以適當且如此項技藝中所明瞭之方式使用；例如，在上文Remington氏醫藥科學中所述者。

式(I)化合物可以多種方式投藥，包括局部傳輸至眼睛之所有形式。此外，式(I)化合物可系統地投藥，譬如以經口方式或靜脈內方式。式(I)化合物可以局部方式投予眼睛，且可被調配成多種可以局部方式投藥之眼用組合物，譬如溶液、懸浮液、凝膠或軟膏。因此，"眼部投藥"係涵蓋但不限於眼球內注射、視網膜下注射、玻璃狀體內注射、眼周圍投藥、結合膜下注射、眼球後注射、眼房內注射(包括進入前或玻璃狀體室中)、Tenon氏囊下注射或植入物、眼用溶液、眼用懸浮液、眼用軟膏、眼睛植入物與眼睛插入物、眼球內溶液、離子電滲法之利用、摻入手術沖洗溶液

中及裏布(僅舉例言之,被插入穹窿中之飽和棉花小壓布)。

組合物對眼睛之投藥一般會造成藥劑與角膜之直接接觸,至少一部份經投予之藥劑係通過其間。此組合物在眼睛中經常具有有效滯留時間為約2至約24小時,更典型上為約4至約24小時,且最典型上為約6至約24小時。

包含式(I)化合物之組合物,說明上而言,可採取液體形式,其中藥劑係存在於溶液、懸浮液或兩者中。典型上,當組合物以溶液或懸浮液投藥時,第一部份藥劑係存在於溶液中,而第二部份藥劑係以微粒子形式,存在於液體基質之懸浮液中。在一些具體實施例中,液體組合物可包括凝膠配方。在其他具體實施例中,液體組合物為水溶液。或者,組合物可採取軟膏之形式。

可使用之組合物可為水溶液、懸浮液或溶液/懸浮液,其可以眼藥水形式呈現。所要之劑量可經由已知數目之液滴投予眼睛。例如,對於25微升之液滴體積而言,投予1-6滴將傳輸25-150微升之組合物。含水組合物典型上含有約0.01%至約50%,更典型上為約0.1%至約20%,又更典型上為約0.2%至約10%,且最典型上為約0.5%至約5%重量/體積之式(I)化合物。

典型上,含水組合物具有眼睛上可接受之pH與重量滲莫濃度。關於配方、組合物或成份之"眼睛上可接受",典型上係意謂對於經治療之眼睛或其功能或對於被治療病患之一般健康狀態,未具有持續不利作用。短暫作用,譬如少許刺激或"針刺"感覺,係為關於藥劑之局部眼部投藥所常

見，且與討論中之配方、組合物或成份為"眼睛上可接受"一致。

可使用之含水懸浮液亦可含有一或多種聚合體作為懸浮劑。可使用之聚合體包括水溶性聚合體，譬如纖維素聚合體，例如羥丙甲基纖維素，與水不溶性聚合體，譬如交聯之含羧基聚合體。可使用之組合物亦可包含眼睛上可接受之黏液黏著聚合體，例如選自羧甲基纖維素、碳聚體(Carbomer)(丙烯酸聚合體)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、多嗜碳酸劑、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及葡聚糖。

可使用之組合物亦可包含眼睛上可接受之促溶劑，以幫助式(I)化合物之溶解。一般而言，"促溶劑"一詞係包括會造成藥劑之微胞溶液或真實溶液形成之作用劑。某些眼睛上可接受之非離子性界面活性劑，例如聚花楸酸酯80，可作為促溶劑使用，眼睛上可接受之二醇類，聚二醇，例如聚乙二醇400，及二醇醚亦然。

可使用之組合物亦可包含一或多種眼睛上可接受之pH值調整劑或緩衝劑，包括酸類，譬如醋酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼類，譬如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、醋酸鈉、乳酸鈉及參-羥甲基胺基甲烷；及緩衝劑，譬如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。此種酸、鹼及緩衝劑，係以為保持組合物之pH值在眼睛上可接受範圍內所需要之量加入。

可使用之組合物亦可以為致使組合物之重量滲莫濃度進

入眼睛上可接受之範圍內所需要之量，包含一或多種眼睛上可接受之鹽。此種鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子，與氯化物、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、重碳酸根、硫酸根、硫代硫酸根或酸性亞硫酸根陰離子者；適當鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

其他可使用之組合物亦可包含一或多種眼睛上可接受之防腐劑，以抑制微生物活性。適當防腐劑包括含汞物質，譬如汞吩(merfen)與硫柳汞；被安定化之二氧化氯；及四級銨化合物，譬如氯化苄烷氧銨、溴化鯨蠟基三甲基銨及氯化鯨蠟基吡錠。

又其他可使用之組合物可包含一或多種眼睛上可接受之界面活性劑，以提高物理安定性或提供其他目的。適當非離子性界面活性劑包括聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯，與植物油，例如聚氧化乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧化乙烯烷基醚類與烷基苯基醚類，例如辛苯醇醚10、辛苯醇醚40。

又其他可使用之組合物可包含一或多種抗氧化劑，以在需要時提高化學安定性。適當抗氧化劑，僅舉例言之，係包括抗壞血酸與偏亞硫酸氫鈉。

含水懸浮液組合物可被包裝在單一劑量不可再封閉容器中。或者，可使用多重劑量可再封閉容器，於此情況中，其典型上係在組合物中加入防腐劑。

眼用組合物亦可採取固體物件形式，其可被插入眼睛與眼瞼之間，或在結合膜袋囊中，其係於其中釋出藥劑。釋

出係至淚流體中，其係浸泡角膜之表面，或直接至角膜本身，固體物件一般係與其密切接觸。適合以此種方式植入眼睛中之固體物件，一般主要由聚合體所組成，且可為生物可降解或生物不可降解。

對靜脈內注射而言，式(I)化合物可被調配在水溶液中，較佳係在生理學上可相容之緩衝劑中，譬如Hank氏溶液、林格氏溶液或生理食鹽水緩衝劑。對經黏膜投藥而言，對於欲被滲透障壁適當之浸透劑，係被使用於此配方中。此種浸透劑係為此項技藝中一般已知。對其他非經腸注射而言，適當配方可包括水性或非水性溶液，較佳係具有生理學上可相容緩衝劑或賦形劑。此種賦形劑係為此項技藝中一般已知。

一種促進較高含量之式(I)化合物溶解之可使用配方，僅舉例言之，係為陽性、負性或中性荷電之磷脂，或膽汁鹽/磷脂醯膽鹼混合之脂質聚集體系統，譬如在Li, C.Y.等人, *Pharm. Res.* 13: 907-913 (1996)中所述者。可用於相同目的，而具有式(I)結構化合物之另一種配方係涉及利用溶劑，包括醇，譬如乙醇，且併用經烷氧基化之蓖麻油。參閱，例如美國專利公報案號2002/0183394。或者，包含式(I)化合物之配方為乳化液，由被分散於水相中之類脂質、安定化量之非離子性界面活性劑、選用之溶劑及選用之等滲劑所組成。參閱上述相同出處。包含式(I)化合物之又另一種配方，係包含玉米油與非離子性界面活性劑。參閱美國專利4,665,098。包含式(I)化合物之又再另一種配方，係包含溶血磷脂醯

膽鹼、單酸甘油酯及脂肪酸。參閱美國專利 4,874,795。包含式 (I) 化合物之又一另一種配方，係包含粉末、增甜劑及保濕劑。參閱國際公報 WO 2004/069203。而包含式 (I) 化合物之又一另一種配方，係包含二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼、大豆油、第三-丁基醇及水。參閱美國專利申請案公報 2002/0143062。

對口服投藥而言，式 (I) 化合物可容易地經調配，其方式是將活性化合物與此項技藝中所習知之藥學上可接受之載劑或賦形劑合併。此種載劑使得本文中所述之化合物能夠被調配成片劑、粉末、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液等，由欲被治療之病患口腔攝食。供口服使用之醫藥製劑可以下述方式獲得，將一或多種固體賦形劑與一或多種本文中所述之化合物混合，視情況將所形成之混合物研磨，及處理顆粒之混合物，若需要則於添加適當輔助劑後，獲得片劑或糖衣錠核芯。適當賦形劑係為特別是填料，譬如糖類，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或花楸醇；纖維素製劑；例如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、微晶性纖維素、羥丙甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他，譬如：聚乙烷基四氫吡咯酮 (PVP 或波威酮 (povidone)) 或磷酸鈣。若需要，可添加崩解劑，譬如交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烷基四氫吡咯酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，譬如海藻酸鈉。

糖衣錠核芯具有適當塗層。為達此項目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烷基四氫吡

咯酮、聚羧乙烯凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適當有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或色素添加至片劑或糖衣錠塗層中，以供識別或特徵表現出活性化合物劑量之不同組合。

可以口服方式使用之醫藥製劑包括由明膠製成之推送配合膠囊，以及由明膠與增塑劑(譬如甘油或花楸醇)製成之軟性密封膠囊。推送配合膠囊可含有活性成份，並混合填料，譬如乳糖，黏合劑，譬如澱粉，及/或潤滑劑，譬如滑石或硬脂酸鎂，及視情況選用之安定劑。在軟性膠囊中，可使活性化合物溶解或懸浮於適當液體中，譬如脂肪油類、液態石蠟或液態聚乙二醇。此外，可添加安定劑。供口服投藥之所有配方應呈適合此種投藥之劑量。

對面頰或舌下投藥而言，組合物可採取以習用方式調配之片劑、錠劑或凝膠形式。

供具有式(I)結構之化合物投藥之另一種可使用配方，係採用經皮傳輸裝置("貼藥")。此種經皮貼藥可以控制之量，用以提供本發明化合物之連續或不連續灌注。供藥劑傳輸之經皮貼藥之構造與用途，係為此項技藝中所習知。參閱，例如美國專利 5,023,252。此種貼藥可經建構，以供連續、搏動或依要求傳輸藥劑。又再者，式(I)化合物之經皮傳輸，可利用離子電滲貼藥等達成。經皮貼藥可提供此等化合物之經控制傳輸。吸收速率可利用速率控制薄膜或藉由捕獲化合物在聚合體基質或凝膠內而被減緩。反之，吸收增強劑可用以增加吸收。適於經皮投藥之配方可被呈現為不連

續貼藥，且可為親脂性乳化液，或經緩衝水溶液，經溶解及/或分散於聚合體或黏著劑中。經皮貼藥可被放置在病患身體之不同部份上，包括在眼睛上。

可用於具有式(I)結構化合物之眼睛投藥之其他離子電滲裝置，係為由 Optis France S.A. 建造且取得專利權之 Eyegate 塗藥器，及 Iomed 公司發展之 OcuPhorTM 眼睛離子電滲系統。

對於藉吸入投藥而言，式(I)化合物可合宜地以來自加壓包裝或霧化罐之氣溶膠噴霧呈現形式傳輸，並利用適當推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當氣體。在加壓氣溶膠之情況中，可經由提供閥門，決定劑量單位，以傳輸經計量之量。供使用於吸入器或吹入器之膠囊與藥筒，例如明膠，可經調配而含有化合物與適當粉末基料譬如乳糖或澱粉之粉末混合物。

此等化合物可經調配，以藉由注射供非經腸投藥，例如藉由大丸劑注射或連續灌注。注射用配方可以單位劑型呈現，例如在安瓿瓶中或在多劑量容器中，具有添加之防腐劑。此等組合物可採取多種形式，譬如懸浮液、溶液或乳化液，在油性或水性媒劑中，並可含有調配劑，譬如懸浮、安定化及/或分散劑。

供非經腸投藥之醫藥配方包括呈水溶性形式之活性化合物之水溶液。此外，活性化合物之懸浮液可按適當方式製成油性注射懸浮液。適當親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油類，譬如芝麻油，或合成脂肪酸酯類，譬如油酸乙酯或三

酸甘油酯，或微脂粒。含水注射懸浮液可含有會增加懸浮液黏度之物質，譬如羧甲基纖維素鈉、花楸醇或葡聚糖。此懸浮液亦可視情況含有適當安定劑或會增加化合物溶解度之作用劑，以允許製備高度濃縮溶液。

或者，活性成份可呈粉末形式，在使用之前，以適當媒劑賦形，例如無菌、不含熱原之水。

化合物亦可被調配在直腸組合物中，譬如直腸凝膠、直腸泡沫物、直腸氣溶膠、栓劑或保留灌腸劑，例如含有習用栓劑基料，譬如可可豆脂或其他甘油酯。

除了前述配方以外，化合物亦可被調配成積貯製劑。此種長期作用配方可藉由植入(例如皮下方式或肌內方式)或藉由肌內注射投藥。因此，例如化合物可與適當聚合性或疏水性物質(例如作成在可接受油中之乳化液)或離子交換樹脂一起調配，或作成節制性地可溶之衍生物，例如作成節制性可溶鹽。

可注射積貯形式可經由形成式(I)化合物在生物可降解聚合體中之微包覆基質(亦稱為微膠囊基質)而製成。依藥物對聚合體之比例，及所採用特定聚合體之性質而定，藥物釋出之速率可加以控制。積貯可注射配方可藉由捕獲藥物在微脂粒或微乳化液中而製成。僅舉例言之，可使用背後近鞏膜積貯作為具有式(I)結構化合物之投藥模式。鞏膜為薄無血管層，包含高度有規則膠原網狀組織，圍繞脊椎動物眼睛之大部份。由於鞏膜為無血管，故其可被利用作為天然儲藏積貯，經注射之物質不能夠迅速地自其移除或自

眼睛去除。用於化合物投予眼睛鞏膜層之配方，可為適合藉由注射經過具有適合注入鞏膜層之小直徑之套管，施加至鞏膜之任何形式。可注射施加形式之實例，係為溶液、懸浮液或膠質懸浮液。

供疏水性式(I)化合物用之醫藥載劑，係為共溶劑系統，包含苧醇、非極性界面活性劑、水可溶混有機聚合體及水相。此共溶劑系統可為10%乙醇、10%聚乙二醇300、10%聚乙二醇40蓖麻油(PEG-40 蓖麻油)，與70%水溶液。此共溶劑系統會使疏水性化合物充分地溶解，且本身在系統投藥時產生低毒性。當然，共溶劑系統之比例可相當大地被改變，而不會破壞其溶解度與毒性特徵。再者，共溶劑成份之身分可以改變：例如，可使用其他低毒性非極性界面活性劑，以代替PEG-40 蓖麻油，聚乙二醇300之分率大小可以改變；其他生物可相容聚合體可替代聚乙二醇，例如聚乙烷基四氫吡咯酮；及其他糖類或多糖可被加入水溶液中。

或者，可採用其他供疏水性醫藥化合物用之傳輸系統。微脂粒與乳化液係為疏水性藥物之傳輸媒劑或載劑之習知實例。某些有機溶劑，譬如N-甲基四氫吡咯酮，亦可採用，惟經常係以較大毒性為代價。此外，化合物可使用持續釋出系統傳輸，譬如含有治療劑之固體疏水性聚合體之半透性基質。各種持續釋出物質已被確立，且係為熟諳此藝者所習知。持續釋出膠囊，依其化學性質而定，可釋出化合物歷經數週，至高達超過100天。依治療試劑之化學性質與生物安定性而定，可採用其他供蛋白質安定化之策略。

供具有式(I)結構之化合物投藥之一種配方，已經與吩瑞亭奈德(fenretinide)一起使用於治療神經胚細胞瘤、前列腺及卵巢癌，且係由Avanti極性脂質公司(Alabaster, Alabama)，以名稱Lym-X-SorbTM銷售。此配方包含有組織之脂質基質，包括溶血磷脂醯膽鹼、單酸甘油酯及脂肪酸，其係經設計以改良吩瑞亭奈德之口服使用性。此種配方，意即包含溶血磷脂醯膽鹼、單酸甘油酯及脂肪酸之口服配方，係被建議亦提供具有式(I)結構化合物之經改良生物利用率，用於治療眼部與眼睛疾病及症狀，包括但不限於斑點變性與營養障礙。

所有本文中所述之配方均可得利於抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇化合物及其他一般安定劑。此種安定劑之實例包括但不限於：(a)約0.5%至約2% w/v 甘油，(b)約0.1%至約1% w/v 甲硫胺酸，(c)約0.1%至約2% w/v 單硫基甘油，(d)約1 mM至約10 mM EDTA，(e)約0.01%至約2% w/v 抗壞血酸，(f)0.003%至約0.02% w/v 聚花楸酸酯80，(g)0.001%至約0.05% w/v 聚花楸酸酯20，(h)精胺酸，(i)肝素，(j)葡聚糖硫酸鹽，(k)環糊精，(l)五糖多硫酸鹽及其他類肝素，(m)二價陽離子，譬如鎂與鋅；或(n)其組合。

許多式(I)化合物可以具有藥學上可相容抗衡離子之鹽提供。藥學上可相容鹽可以許多酸類形成，包括但不限於鹽酸、硫酸、醋酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、琥珀酸等。相較於相應之自由態酸或鹼形式，鹽傾向於更可溶於水性或其他質子溶劑中。

治療方法、劑量及組合療法

"哺乳動物"一詞係意謂所有哺乳動物(包括人類)。僅舉例言之，哺乳動物係包括人類、非人類靈長類動物、乳牛、狗、貓、山羊、綿羊、豬、大白鼠、老鼠及兔子。

於本文中使用的"有效量"一詞係指被投予化合物之量，其將舒解被治療疾病、症狀或病症之一或多種病徵達某種程度。

含有本文中所述化合物之組合物可被投予，以供預防及/或治療處理。"治療"一詞係用以指無論是預防及/或治療處理。在治療應用上，組合物係被投予已經患有疾病、症狀或病症之病患，其量足以治癒或至少部份遏制該疾病、病症或症狀之徵候。對此項用途有效之量，係依疾病、病症或症狀之嚴重性與期間，先前療法，病患之健康狀態及對藥物之回應，以及治療醫師之判斷而定。藉由例行實驗術(例如劑量逐步修正臨床試驗)以測定此種治療上有效量，係被認為是良好地在此項技藝之技術範圍內。

在預防應用上，含有本文中所述化合物之組合物，係被投予容易感染特定疾病、病症或症狀或者處於其危險下之病患。此種量係被定義為"預防上有效量或劑量"。在此項用途中，精確量亦依病患之健康情況、體重等而定。藉由例行實驗術(例如劑量逐步修正臨床試驗)以測定此種預防上有效量，係被認為是良好地在此項技藝之技術範圍內。

術語"加強"或"提高"係意謂無論是在功效或延續時間上，增加或延長所要之作用。因此，關於加強治療劑之作

用，"加強"一詞係指無論是在功效或延續時間上，增加或延長其他治療劑對於系統作用之能力。於本文中使用的"加強有效量"係指足夠加強另一種治療劑在所要系統中作用之量。當使用於病患中時，對此項用途有效之量，係依疾病、病症或症狀之嚴重性與期間，先前療法，病患之健康狀態及對藥物之回應，以及治療醫師之判斷而定。在其中病患之症狀未改善之情況中，於醫生之判斷時，化合物之投藥可以慢性方式投予，意即歷經長期時間，包括病患壽命之整個延續時間，以改善或者控制或限制病患疾病或症狀之病徵。

在其中病患之狀況確實改善之情況中，於醫生之判斷時，化合物之投藥可連續地給予；或者，被投予藥物之劑量可暫時減少或暫時中止，歷經一定長度之時間(意即"藥物停止期")。藥物停止期之長度可以改變，在2天與1年之間，僅舉例言之，包括2天，3天，4天，5天，6天，7天，10天，12天，15天，20天，28天，35天，50天，70天，100天，120天，150天，180天，200天，250天，280天，300天，320天，350天及365天。於藥物停止期中之劑量降低可為10%-100%，僅舉例言之，係包括10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%及100%。

一旦病患症狀之改善已發生，若必要則投予維持劑量。接著，劑量或投藥頻率或兩者可作為病徵之函數，被降至保持經改善疾病、病症或症狀之程度。但是，於長期基準

下，在病徵之任何復發時，病患可能需要間歇性治療。

將相應於此種量之特定藥劑之量，係依一些因素而改變，譬如特定化合物、疾病狀態及其嚴重性，需要治療之病患或宿主之身分(例如體重)，但雖然如此，可以此項技藝中已知之方式例行性地測定，根據圍繞此病例之特定狀況，包括例如被投予之特定藥劑、投藥途徑、被治療之症狀及被治療之病患或宿主。但是，一般而言，對於成年人類治療所採用之劑量，典型上係在每天0.02-5000毫克之範圍內，較佳為每天1-1500毫克。所要之劑量可合宜地以單一劑量呈現，或作成分離劑量，同時(或歷經短期時間)或在適當間隔下投藥，例如每天二、三、四或更多個亞劑量。

在某些情況中，可適當地投予至少一種本文中所述之化合物(或藥學上可接受之鹽、酯、醃胺、前體藥物或溶劑合物)，併用另一種治療劑。僅舉例言之，若在接受本文化合物之一時，被病患歷經之副作用之一為發炎，則可適當地投予消炎劑，且併用最初治療劑。或者，僅舉例言之，本文中所述化合物之一之治療有效性，可藉由佐劑之投藥而被加強(意即獨自之佐劑僅可具有最低治療利益，但併用另一種治療劑，對病患之整體治療利益係被加強)。或者，僅舉例言之，病患所歷經之利益可藉由投予本文中所述化合物之一，與另一種亦具有治療利益之治療劑(其亦包括治療服用法)而被增加。僅舉例言之，在涉及投予本文中所述化合物之一以治療斑點變性時，增加之治療利益亦可藉由對病患提供其他關於斑點變性之治療劑或療法而造成。總

之，無關於被治療之疾病、病症或症狀，病患所歷經之整體利益，可僅只是兩種治療劑之加成，或病患可歷經增效利益。

可行組合療法之特定非限制性實例，包括利用至少一種式(I)化合物，與一氧化氮(NO)誘發物、制菌素、帶負電荷磷脂、抗氧化劑、礦物質、消炎劑、抗血管生成劑、間質金屬蛋白酶抑制劑及類胡蘿蔔素。在數種情況中，適當組合劑可落在多重種類(僅舉例言之，黃體素係為抗氧化劑與類胡蘿蔔素)中。再者，式(I)化合物亦可與其他藥劑一起投藥，該其他藥劑可對病患提供利益，僅舉例言之，係包括環孢素A。

此外，式(I)化合物亦可合併使用可對病患提供其他或增效利益之程序，僅舉例言之，係包括利用體外電滲(亦稱為薄膜差別過濾)，利用可植入小型望遠鏡、隱結之雷射光凝聚及微刺激療法。

已証實利用抗氧化劑，有利於患有斑點變性與營養障礙之病患。參閱，例如 *Arch. Ophthalmol.*, 119: 1417-36 (2001); Sparrow 等人, *J. Biol. Chem.*, 278: 18207-13 (2003)。可與至少一種具有式(I)結構之化合物合併使用之適當抗氧化劑之實例，包括維生素C、維生素E、 β -胡蘿蔔素及其他類胡蘿蔔素、輔酶Q、4-羥基-2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-N-氧基(亦稱為坦波(Tempol))、黃體素、丁基化羥基甲苯、白藜蘆醇、卓洛斯(trolox)類似物(PNU-83836-E)及山桑萃液。

亦已証實利用某些礦物質有利於患有斑點變性與營養障

礙之病患。參閱，例如 *Arch. Ophthalmol.*, 119: 1417-36 (2001)。可與至少一種具有式(I)結構之化合物合併使用之適當礦物質之實例，包括含銅礦物質，譬如氧化銅(僅舉例言之)；含鋅礦物質，譬如氧化鋅(僅舉例言之)；及含硒化合物。

亦已証實利用某些帶負電荷磷脂有利於患有斑點變性與營養障礙之病患。參閱，例如 Shaban & Richter, *Biol. Chem.*, 383: 537-45 (2002)；Shaban 等人, *Exp. Eye Res.*, 75: 99-108 (2002)。可與至少一種具有式(I)結構之化合物合併使用之適當帶負電荷磷脂之實例，包括心磷脂與磷脂醯甘油。帶正電荷及/或中性磷脂，當與具有式(I)結構之化合物合併使用時，亦可對患有斑點變性與營養障礙之病患提供利益。

利用某些類胡蘿蔔素係與維持受光體細胞中所必須之光保護有關聯。類胡蘿蔔素係為類萜基團之天然生成黃色至紅色色素，其可被發現於植物、藻類、細菌及某些動物譬如鳥與貝殼類動物中。類胡蘿蔔素係為大種類之分子，其中超過600種天然生成之類胡蘿蔔素已被確認。類胡蘿蔔素包括烴類(胡蘿蔔素)，及其氧化、醇性衍生物(葉黃素)。其包括放線紅蘚醇、蝦青素、斑螫黃質、辣椒紅、辣椒玉紅素、 β -8'-脫輔基胡蘿蔔醛(脫輔基胡蘿蔔醛)、 β -12'-脫輔基胡蘿蔔醛、 α -胡蘿蔔素、 β -胡蘿蔔素、"胡蘿蔔素"(α -與 β -胡蘿蔔素之混合物)、 γ -胡蘿蔔素、 β -隱黃質、黃體素、番茄紅素、紫赤蘚素、玉米黃質及其含羥基-或羧基-成員之酯類。許多類胡蘿蔔素於天然中係以順式-與反式-異構形式存在，而合成化合物經常為外消旋混合物。

在人類中，視網膜係選擇性地主要蓄積兩種類胡蘿蔔素：玉米黃質與黃體素。此兩種類胡蘿蔔素被認為有助於保護視網膜，因其係為強力抗氧化劑，且會吸收藍色光。以鸕鷀之研究証實，在類胡蘿蔔素缺乏膳食下飼養之組群，具有伴隨著低濃度玉米黃質之視網膜，且患有嚴重光傷害，如藉由極高數目之細胞凋零受光體細胞所証實者，然而具有高玉米黃質濃度之組群，具有最少傷害。與至少一種具有式(I)結構化合物併用之適當類胡蘿蔔素之實例，包括黃體素與玉米黃質，以及任何前述類胡蘿蔔素。

適當一氧化氮誘發物包括會刺激內源NO或提高內源內皮衍生之鬆弛因子(EDRF)於活體內含量或為氧化氮合成酶受質之化合物。此種化合物包括例如L-精胺酸、L-高精胺酸及N-羥基-L-精胺酸，包括其亞硝化與亞硝鹽基化類似物(例如亞硝化L-精胺酸、亞硝鹽基化L-精胺酸、亞硝化N-羥基-L-精胺酸、亞硝鹽基化N-羥基-L-精胺酸、亞硝化L-高精胺酸及亞硝鹽基化L-高精胺酸)、L-精胺酸之先質及/或其生理學上可接受之鹽，包括例如瓜胺酸、鳥胺酸、麩氨胺、離胺酸，包含至少一種此等胺基酸之多肽，酵素精胺酸酶之抑制劑(例如N-羥基-L-精胺酸與2(S)-胺基-6-硼己酸)及氧化氮合成酶之受質，細胞活素、腺苷、血管舒緩激肽、鈣網狀菌素、雙醋苯啶及酚酞。EDRF為由內皮分泌之血管鬆弛因子，且已被確認為一氧化氮或其密切相關衍生物(Palmer等人, *Nature*, 327: 524-526 (1987); Ignarro等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 9265-9269 (1987))。

制菌素係充作脂質降低劑及/或適當一氧化氮誘發物。此外，於制菌素利用與斑點變性之延遲展開或發展間之關係已被証實。G McGwin 等人，英國眼科學期刊, 87: 1121-25 (2003)。因此，當與式(I)化合物合併投藥時，制菌素可對患有眼疾(譬如斑點變性與營養障礙及視網膜營養障礙)之病患提供利益。適當制菌素，僅舉例言之，係包括洛蘇伐制菌素(rosuvastatin)、皮替伐制菌素(pitivastatin)、辛伐制菌素(simvastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)、些利伐制菌素(cerivastatin)、美伐制菌素(mevastatin)、威洛制菌素(velostatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、致密素、洛伐制菌素(lovastatin)、達伐制菌素(dalvastatin)、弗因多制菌素(fluidostatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)鈣(其係為阿托瓦制菌素之半鈣鹽)及二氫致密素。

式(I)化合物可與其一起使用之適當消炎劑，僅舉例言之，係包括阿斯匹靈及其他柳酸鹽、可若莫林(cromolyn)、聶朵可洛密(nedocromil)、茶鹼、吉留通(zileuton)、雜呔路卡斯特(zafirlukast)、蒙帖路卡斯特(montelukast)、普朗路卡斯特(pranlukast)、吲哚美薩辛(indomethacin)及脂肪氧化酶抑制劑；非類固醇消炎藥物(NSAID)(譬如異丁苯丙酸(ibuprofen)與那丙新(naproxin))；潑尼松、地塞米松、環氧化酶抑制劑(意即COX-1及/或COX-2抑制劑，譬如NaproxenTM或CelebrexTM)；制菌素(僅舉例言之，洛蘇伐制菌素(rosuvastatin)、皮替伐制菌素(pitivastatin)、辛伐制菌素(simvastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)、些利伐制菌素(cerivastatin)、美伐制菌素

(mevastatin)、威洛制菌素(velostatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、致密素、洛伐制菌素(lovastatin)、達伐制菌素(dalvastatin)、弗因多制菌素(fluidostatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)鈣(其係為阿托瓦制菌素之半鈣鹽)與二氫致密素);及已分離之類固醇。

適當間質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑亦可併用式(I)化合物投藥,以治療眼睛症狀或與斑點或視網膜變性有關聯之病徵。已知MMP會使胞外間質之大部份成份水解。此等蛋白酶係在許多生物學過程中扮演一項中樞角色,譬如正常組織改造、胚胎發生、傷口癒合及血管生成。但是,MMP之過度表現已被發現於許多疾病狀態中,包括斑點變性。許多MMP已被確認,其大部份係為多功能部位鋅內肽酶。許多金屬蛋白酶抑制劑係為已知(參閱,例如MMP抑制劑之回顧,Whittaker, M. 等人,化學回顧99(9): 2735-2776(1999))。MMP抑制劑之代表性實例包括金屬蛋白酶(TIMPS)(例如TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3或TIMP-4)之組織抑制劑、 α_2 -巨球蛋白、四環素類(例如四環素、二甲胺四環素及強力霉素)、異羧酐酸酯(例如BATIMASTAT、MARIMISTAT及TROCADE)、螯合劑(例如EDTA、半胱胺酸、乙醯半胱胺酸、D-青霉胺及金鹽)、合成MMP片段、琥珀醯基巰基嘌呤、膦醯胺酸酯及羧胺酸。可與式(I)化合物合併使用之MMP抑制劑之實例,僅舉例言之,係包括任何前述抑制劑。

亦已証實利用抗血管生成或抗-VEGF藥物係對患有斑點變性與營養障礙之病患提供利益。可與至少一種具有式(I)

結構之化合物合併使用之適當抗血管生成或抗-VEGF藥物之實例，包括 Rhufab V2 (LucentisTM)、色胺鹼基-tRNA合成酶 (TrpRS)、Eye001 (抗-VEGF經PEG化之阿普塔體 (aptamer))、角鯊胺、RetaaneTM 15毫克 (安可塔維 (anecortave) 醋酸鹽，供積貯懸浮液用；Alcon公司)、風車子制菌素 A4 前體藥物 (CA4P)、MacugenTM、MifeprexTM (米非普利史東 (mifepristone)-ru486)、沙提隆 (subtenon) 丙酮化氟羥脫氫皮甯醇、玻璃狀體內結晶性丙酮化氟羥脫氫皮甯醇、普利諾制菌素 (Prinomastat) (AG3340-合成間質金屬蛋白酶抑制劑，Pfizer)、二氟羥去二氫可體酮丙鹽 (包括膚輕松眼球內植入物，Bausch & Lomb/控制傳輸系統)、VEGFR 抑制劑 (Sugen) 及 VEGF-阱 (Regeneron/Aventis)。

已被用以舒解視覺減弱之其他醫藥療法，可併用至少一種式 (I) 化合物。此種治療法包括但不限於藥劑，譬如 VisudyneTM，伴隨著利用非熱雷射、PKC412、安多維恩 (Endovion) (NeuroSearch A/S)，神經營養因子，舉例言之，係包括神經膠質衍生之神經營養因子與睫狀神經營養因子，戴阿塔堅 (diatazem)、多左鹼胺 (dorzolamide)、光卓普 (Phototrop)、9-順式-視黃醛，眼睛藥療法 (包括回聲療法)，包括磷素碘化物或也可硫吩 (echothiophate) 或碳酸酐酶抑制劑，AE-941 (AEterna 實驗室公司)、Sirna-027 (Sirna 治療劑公司)、佩甲塔尼 (pegaptanib) (NeXstar 醫藥/Gilead 科學)、神經營養素 (僅舉例言之，係包括 NT-4/5, Genentech)、Cand5 (Acuity 醫藥)、瑞尼必祖馬 (ranibizumab) (Genentech)、INS-37217 (Inspire 醫藥)、整合素拮抗劑 (包括得自 Jerini AG 與 Abbott 實驗室者)、EG-3306 (Ark 治療

劑公司)、BDM-E (BioDiem 公司)、酞胺哌啶酮(譬如由 EntreMed 公司所使用者)、心臟營養素-1 (Genentech)、2-甲氧雌二醇 (Allergan/Oculex)、DL-8234 (Toray 工業)、NTC-200 (Neurotech)、四硫基鉬酸鹽 (Michigan 大學)、LYN-002 (Lynkeus Biotech)、微阿加爾 (microalgal) 化合物 (Aquasearch/Albany, Mera 醫藥)、D-9120 (Celltech 集團 plc)、ATX-S10 (Hamamatsu Photonics)、TGF- β 2 (Genzyme/Celtrix)、酪胺酸激酶抑制劑 (Allergan, SUGEN, Pfizer)、NX-278-L (NeXstar 醫藥/Gilead 科學)、Opt-24 (OPTIS France SA)、視網膜細胞神經節神經保護劑 (Cogent 神經科學)、N-硝基吡唑衍生物 (Texas A&M 大學系統)、KP-102 (Krenitsky 醫藥) 及環孢素 A。參閱美國專利申請案公報 20040092435。

總之，多重治療劑(其中一種為本文中所述化合物之一)可以任何順序或甚至同時投予。若為同時，則多重治療劑可以單一合成一體形式或以多重形式提供(僅舉例言之，無論是以單一丸劑或以兩顆個別丸劑)。治療劑之一可以多劑量給予，或兩者可以多劑量給予。若並非同時，則在多劑量間之計時可以改變，從大於零週至低於四週。此外，組合方法、組合物及配方並不被受限於僅利用兩種藥劑；吾人設想到利用多重治療組合。僅舉例言之，具有式(I)結構之化合物可具有至少一種抗氧化劑與至少一種帶負電荷磷脂；或具有式(I)結構之化合物可具有至少一種抗氧化劑與至少一種一氧化氮生產之誘發物；或具有式(I)結構之化合物可具有至少一種一氧化氮生產之誘發物與至少一種帶負電荷磷脂等等。

此外，式(I)化合物亦可與可對病患提供其他或增效利益之程序合併使用。已知、經建議或被認為會舒解視覺減弱之程序，係包括但不限於"有限之視網膜移位"、光動態療法(僅舉例言之，係包括受體作為標的之PDT, Bristol-Myers Squibb公司；波非莫(porfimer)鈉，用於與PDT一起注射；維替波吩(verteporfin), QLT公司；洛斯塔波吩(rostoporfin)與PDT, Miravent醫療技術；塔拉波吩(talaporfin)鈉與PDT, Nippon石油；莫提沙吩(motexafin)鎳, Pharmacyclics公司)、反有意義寡核苷酸(舉例言之，係包括由Novagali Pharma SA測試之產物，與ISIS-13650, Isis醫藥)、雷射光凝聚、隱結雷射、斑孔手術、斑點移位手術、可植入小型望遠鏡、 ϕ -運動血管X射線檢法(亦稱為顯微雷射療法與進料血管治療)、質子光線療法、微刺激療法、視網膜脫離與玻璃狀體手術、鞏膜起皺、斑點下手術、經瞳孔熱療法、光系統I療法、RNA干擾物(RNAi)之利用、體外電滲(亦稱為薄膜差別過濾與電療法)、微晶片植入、幹細胞療法、基因替補療法、核糖酵素基因療法(包括缺氧回應元素之基因療法, Oxford Biomedica；Lentipak, Genetix；PDEF基因療法, GenVec)、受光體/視網膜細胞移植(包括可移植視網膜上皮細胞，Diacrin公司；視網膜細胞移植物，Cell Genesys公司)及針刺法。

可用以有利於個體之其他組合，包括使用基因測試，以測定該個體是否為已知與某些眼睛症狀有關聯之突變型基因之帶原者。僅舉例言之，於人類*ABCA4*基因中之缺陷，係被認為是與五種獨特視網膜表現型有關聯，包括Stargardt疾

病、視錐-視網膜桿營養障礙、與老化有關聯之斑點變性及色素性視網膜炎。參閱，例如 Allikmets 等人, *Science*, 277: 1805-07 (1997); Lewis 等人, *Am. J. Hum. Genet.*, 64: 422-34 (1999); Stone 等人, *Nature Genetics*, 20: 328-29 (1998); Allikmets, *Am. J. Hum. Gen.*, 67: 793-799 (2000); Klevering 等人, *Ophthalmology*, 111: 546-553 (2004)。此外，Stargardt 疾病之正染色體顯性形式，係為因 *ELOV4* 基因中之突變型所造成。參閱 Karan 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2005)。預期具有任何此等突變型之病患，將在本文所述方法中發現治療及/或預防利益。

式(I)化合物之合成

式(I)化合物可使用熟諳此藝者已知之標準合成技術，或使用此項技藝中已知之方法，且併用本文中所述之方法合成。參閱，例如美國專利申請案公報 2004/0102650；Um, S.J. 等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 52: 501-506 (2004)。此外，數種式(I)化合物，譬如吩瑞亭奈德(fenretinide)，可購自不同市售供應商。亦可利用下述合成方法，作為進一步導引。

經由親電子基團與親核基團之反應形成共價鏈結

共價鏈結與會產生彼等之先質官能基之經選擇實例，係示於標題為"共價鏈結及其先質之實例"之表中。先質官能基係以親電子性基團與親核性基團顯示。於有機物質上之官能基可直接連接，或經由如下文定義之任何可使用間隔基或連結基連接。

表1：共價鏈結及其先質之實例

共價鏈結產物	親電子劑	親核劑
羧醯胺	活化酯類	胺類 / 苯胺類
羧醯胺	醯基疊氮化物	胺類 / 苯胺類
羧醯胺	醯基鹵化物	胺類 / 苯胺類
酯類	醯基鹵化物	醇類 / 酚類
酯類	醯基腈類	醇類 / 酚類
羧醯胺	醯基腈類	胺類 / 苯胺類
亞胺類	醛類	胺類 / 苯胺類
胺類	醛類或酮類	胺類
胺類	醛類或酮類	羥基胺類
烷基胺類	烷基鹵化物	胺類 / 苯胺類
酯類	烷基鹵化物	羧酸類
硫醚	烷基鹵化物	硫醇類
醚類	烷基鹵化物	醇類 / 酚類
硫醚	烷基磺酸鹽	硫醇類
酯類	烷基磺酸鹽	羧酸類
醚類	烷基磺酸鹽	醇類 / 酚類
酯類	酞類	醇類 / 酚類
羧醯胺	酞類	胺類 / 苯胺類
硫酚	芳基鹵化物	硫醇類
芳基胺類	芳基鹵化物	胺類
硫醚	吡啶類	硫醇類
二羥基硼酯類	二羥基硼烷化物	二醇類
羧醯胺類	羧酸類	胺類 / 苯胺類
酯類	羧酸類	醇類
胺類	醯胺類	羧酸類
N-醯基脲類或酞類	碳化二亞胺類	羧酸類
酯類	重氮基烷類	羧酸類
硫醚	環氧化物	硫醇類
硫醚	鹵基乙醯胺	硫醇類

胺三吡類	鹵基三吡類	胺類 / 苯胺類
三吡基醚類	鹵基三吡	醇類 / 酚類
脘類	鹽亞胺基酯類	胺類 / 苯胺類
脘類	異氰酸酯類	胺類 / 苯胺類
聚胺基甲酸酯類	異氰酸酯類	醇類 / 酚類
硫脘類	異硫氰酸酯類	胺類 / 苯胺類
硫醚類	順丁烯二鹽亞胺類	硫醇類
亞磷酸鹽酯類	磷鹽胺酸酯類	醇類
矽烷基醚類	矽烷基鹵化物	醇類
烷基胺類	磺酸酯類	胺類 / 苯胺類
硫醚	磺酸酯類	硫醇類
酯類	磺酸酯類	羧酸類
醚類	磺酸酯類	醇類
磺鹽胺類	磺鹽基鹵化物	胺類 / 苯胺類
磺酸酯類	磺鹽基鹵化物	酚類 / 醇類

一般而言，碳親電子基團係容易受到被互補親核基團之攻擊，包括碳親核基團，其中攻擊之親核基團係帶來一對電子至碳親電子基團，以在親核基團與碳親電子基團之間形成新鍵結。適當碳親核基團包括但不限於烷基、烯基、芳基及炔基 Grignard、有機鋰、有機鋅，烷基-、烯基-、芳基-及炔基-錫試劑(有機錫烷)，烷基-、烯基-、芳基-及炔基-硼烷試劑(有機硼烷與有機二羥基硼烷化物)；此等碳親核劑具有在水或極性有機溶劑中之動力學上安定之優點。其他碳親核劑包括磷亞烷基化合物、烯醇及烯醇化物試劑；此等碳親核劑具有相對較容易自熟諳合成有機化學技藝者所習知之先質產生之優點。碳親核劑，當併用碳親電子劑時，會在碳親核基團與碳親電子基團之間引起新碳-

碳鍵結。

適合偶合至碳親電子基團之非碳親核基團，包括但不限於一級與二級胺類、硫醇類、硫醇化物與硫醚類、醇類、烷氧化物、疊氮化物、胺脲等。此等非碳親核劑，當併用碳親電子劑時，典型上會產生雜原子鏈結(C-X-C)，其中X為雜原子，例如氧或氮。

保護基之利用

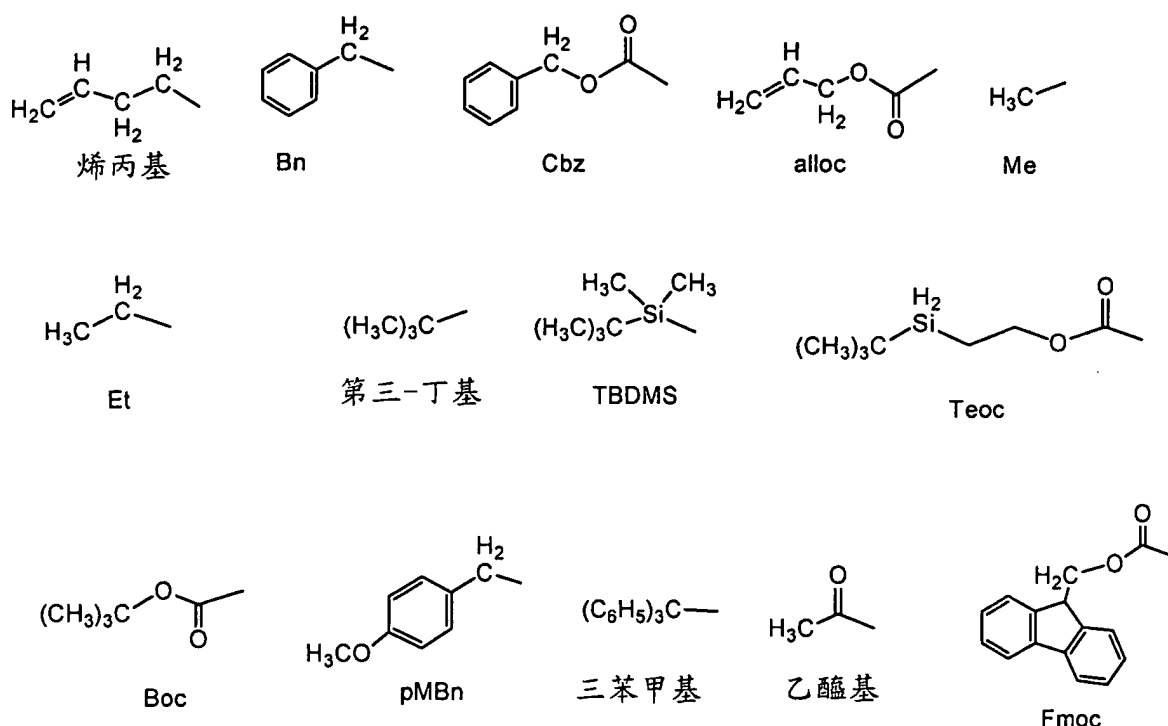
"保護基"一詞係指化學部份基團，其會阻斷一些或所有反應性部份基團，且防止此種基團參與化學反應，直到保護基被移除為止。各保護基較佳係可藉不同方式移除。在全部不相稱反應條件下分裂之保護基，係符合差別移除之要求條件。保護基可藉由酸、鹼及氫解作用移除。基團，譬如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、縮醛及第三-丁基二甲基矽烷基，係為酸不安定性，且可在以Cbz基團保護之胺基存在下，用以保護羧基與羥基反應性部份基團，其可藉由氫解作用移除，及Fmoc基團，其係為鹼不安定性。羧酸與羥基反應性部份基團可以鹼不安定基團阻斷，譬如但不限於甲基、乙基及乙醯基，在以酸不安定基團阻斷之胺類存在下，譬如胺基甲酸第三-丁酯，或以胺基甲酸酯類阻斷，其係為酸與鹼安定，但可以水解方式移除。

羧酸與羥基反應性部份基團亦可以水解方式可移除之保護基阻斷，譬如苄基，而能夠與酸形成氫鍵結合之胺基，可以鹼不安定基團譬如Fmoc阻斷。羧酸反應性部份基團可藉由轉化成如本文舉例之簡易酯衍生物而被保護，或其可

以氧化方式可移除之保護基譬如2,4-二甲氧基苄基阻斷，而共同存在之胺基可以氟化物不安定之矽烷基胺基甲酸酯類阻斷。

烯丙基阻斷基團可於酸-與鹼-保護基存在下使用，因為前者係為安定，且可接著藉由金屬或 π -酸觸媒移除。例如，經烯丙基阻斷之羧酸可於酸不安定性胺基甲酸第三-丁酯或鹼不安定性醋酸胺保護基存在下，以 Pd_0 -催化之反應去除保護。保護基之又另一種形式為樹脂，化合物或中間物可連接至其上。只要殘基被連接至樹脂，該官能基即被阻斷且不能夠反應。一旦自樹脂釋出，官能基即可用於反應。

典型阻斷/保護基可選自：



其他保護基係被描述於 Greene 與 Wuts, 有機合成之保護基, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 其係以全文併於本

文供參考。

【實施方式】

說明例

下述實例係提供測試式(I)化合物有效性與安全性之說明性方法。提供此等實例係僅供說明目的用，而非限制本文中所提供請求項之範圍。

人類研究

斑點或視網膜變性之偵測 眼睛中異常血管之確認可以血管照片進行。此確認可幫助測定那一位病患為候選者，以利用候選物質或其他治療方法，以阻礙或防止進一步視覺損失。血管照片亦可用於治療之追蹤，以及任何新血管生長之未來評估。

螢光素血管照片(螢光素血管X射線檢法，螢光素血管顯微鏡術)為在眼睛背後之脈絡膜與視網膜循環顯像之技術。螢光素染料係以靜脈內方式注射，接著多幀照相術(血管X射線檢法)、檢眼鏡評估(血管顯微鏡術)或藉由Heidelberg視網膜血管描記像(同焦點掃描雷射系統)。此外，視網膜可藉由OTC檢查，其為一種非侵入性方式，以獲得視網膜之高解析橫截面影像。螢光素血管照片係被使用於評估廣範圍視網膜與脈絡膜疾病，經過對餵入視網膜之血管之滲漏或可能傷害之分析。其亦已被Berkow等人，*Am. J. Ophthalmol.* 97: 143-7 (1984)，用以評估視神經與虹膜之異常。

同樣地，使用吲哚花青綠之血管照片，可使用於使眼睛

背後之循環顯像。其中螢光素係更有效用於研究視網膜循環，吡啶花青係更良好地用於觀察較深脈絡膜血管層。當新血管生成作用可能不會以單獨之螢光素染料發現時，利用吡啶花青血管X射線檢法是有幫助的。

關於具有式(I)結構之化合物之適當人類劑量，係使用標準劑量逐步修正研究測定。但是，在利用此種化合物於癌症治療時，某種指引可得自研究。例如，4800毫克/平方米劑量之吩瑞亭奈德(fenretinide)，其係為具有式(I)結構之化合物，已被投予患有多種癌症之病患。此種劑量係每日投予三次，且所發現之毒性為最小。但是，對此種病患所建議之劑量為900毫克/平方米，以關於可達成血漿含量上所發現之極限值為基準。此外，吩瑞亭奈德之生物利用率係隨著三餐而增加，其中血漿濃度在高脂肪餐後，相較於碳水化合物餐後，係較大三倍。

在人類中偶爾夜盲症之觀察，暗示吾人在正常治療劑量下視紫質再生作用之顯著減弱。以此等資料為基礎，吾人提出吩瑞亭奈德在RPE組織中之抑制濃度係在類似或可能低於癌症治療之人類治療劑量之劑量下達成。

實例1：式(I)化合物治療斑點變性功效之測試

關於預測試，所有人類病患係進行例行眼科學檢查，包括螢光素血管X射線檢法，視覺敏度、電生理學參數及生物化學與流變學參數之度量。加入規範如下：在至少一個眼睛中，視覺敏度在20/160與20/32之間，而AMD之徵候，譬如隱結、小房萎縮、色素凝集、色素上皮脫離或視網膜下

新血管生成作用。懷孕或活性地哺養兒童之病患係被排除在研究之外。

被診斷患有斑點變性或其具有進行性形成之A2E、脂褐質或隱結在其眼睛中之兩百人類病患，係被區分成約100位病患之對照組，與100位病患之實驗組。吩瑞亭奈德(fenretinide)係以每日為基礎投予實驗組。安慰劑係以如吩瑞亭奈德被投予實驗組之相同服用法，被投予對照組。

吩瑞亭奈德或安慰劑對病患之投藥，可為無論是以經口方式或以非經腸方式，在有效抑制斑點變性發展或再發生之量下投藥。有效劑量係在約1-4000毫克/平方米之範圍內，至高一天三次。

一種在對照組與實驗組中度量斑點變性進展之方法，係為經最良好校正之視覺敏度，當藉由早期治療糖尿病患者之視網膜病研究(ETDRS)圖表(Lighthouse, Long Island, NY)，使用線條評估，與強制選擇方法(Ferris等人 *Am J Ophthalmol*, 94: 97-98 (1982))度量時。視覺敏度係被記錄於logMAR中。於ETDRS圖表上一條線條之改變，係相當於0.1 logMAR。用於度量對照組與實驗組中之斑點變性進展之其他典型方法，包括利用視野檢查，包括但不限於Humphrey視野檢查，及度量/監測N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺及/或N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺在病患眼睛中之自螢光或吸收光譜。自螢光係使用多種設備度量，包括但不限於同焦點掃描雷射檢眼

鏡。參閱 Bindewald 等人, *Am. J. Ophthalmol.*, 137: 556-8 (2004)。

用於度量對照組與實驗組中之斑點變性進展之其他方法，包括取得基底照片，使用 Heidelberg 視網膜血管描記像（或者，在 M. Hammer 等人, *Ophthalmologe* 2004 年 4 月 7 日 [專利之 Epub 頭] 中所述之技術）觀察自螢光隨著時間之改變，及在基線、三、六、九及十二個月下，於追蹤問診時取得螢光素血管照片。形態學改變之考証包括以下之改變，(a) 隱結大小、特性及分佈；(b) 脈絡膜新血管生成作用之發展與進展；(c) 其他間隔基底改變或異常；(d) 閱讀速度及/或閱讀敏度；(e) 暗點大小；或 (f) 地理學上萎縮損害之大小與數目。此外，Amsler 網格試驗與色彩測試係視情況施行。

為評估藥物投藥期間之統計學上視覺改善，診查者係利用 ETDRS (LogMAR) 圖表，及經標準化之折射與視覺敏度擬案。經過可採用之治療後間隔問診，距基線之平均 ETDRS (LogMAR) 最良好校正視覺敏度 (BCVA) 之評估，可幫助測定統計視覺改善。

為評估對照組與實驗組間之 ANOVA (於組群間之方差分析)，經過可採用之治療後間隔問診，於 ETDRS (LogMAR) 視覺敏度上距基線之平均改變，係使用兩組 ANOVA，與具有未結構化協方差之重複度量分析，使用 SAS/STAT 軟體 (SAS 研究所公司, Cary, North Carolina) 比較。

於研究開始後之毒性評估，包括隨後一年期間每三個月查核，隨後一年每四個月及接著每六個月。吩瑞亭奈德及其新陳代謝產物 N-(4-甲氧苯基)-視黃醯胺之血漿含量，亦可

在此等問診期間評估。毒性評估包括使用吩瑞亭奈德之病患，以及對照組中之病患。

實例2：式(I)化合物降低A2E生產之功效測試

相同擬案設計，包括預測試、投藥、服藥及毒性評估擬案，其係描述於實例1中，亦被用以測試式(I)化合物在降低或者限制A2E在病患眼睛中生產之功效。

用於度量或監測A2E形成之方法，係包括利用N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺及/或N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺在病患眼睛中之自螢光度量。自螢光係度量使用多種設備，包括但不限於同焦點掃描雷射檢眼鏡，參閱 Bindewald 等人，*Am. J. Ophthalmol.*, 137: 556-8 (2004)，或在實例1中指出之自螢光或吸收光譜度量技術。可作為特定治療功效之替代標記物使用之其他試驗，包括利用視覺敏度與視野檢查、閱讀速度及/或閱讀敏度檢查，於暗點及/或地理學上萎縮損害之大小與數目上之度量，如實例1中所述。採用實例1中所述之統計分析。

實例3：式(I)化合物降低脂褐質生產之功效測試

相同擬案設計，包括預測試、投藥、服藥及毒性評估擬案，其係描述於實例1中，亦被用以測試式(I)化合物在降低或者限制脂褐質在病患眼睛中生產之功效。亦可採用實例1中所述之統計分析。

可作為特定治療功效之替代標記物使用之試驗，包括利

用視覺敏度與視野檢查、閱讀速度及/或閱讀敏度檢查，於暗點及/或地理學上萎縮損害之大小與數目上之度量，及度量/監測某些化合物在病患眼睛中之自螢光，如實例1中所述。

實例4：式(I)化合物降低隱結生產之功效測試

相同提案設計，包括預測試、投藥、服藥及毒性評估提案，其係描述於實例1中，亦被用以測試式(I)化合物降低或者限制隱結在病患眼睛中生產或形成之功效。亦可採用實例1中所述之統計分析。

在對照組與實驗組中用於度量隱結進行性形成之方法，包括在追蹤問診之基線、三、六、九及十二個月下取得基底照片與螢光素血管照片。形態學改變之考証，可包括以下改變，(a)隱結大小、特性及分佈，(b)脈絡膜新血管生成作用之發展與進展，及(c)其他間隔基底改變或異常。其他可作為特定治療功效之替代標記物使用之試驗，包括利用視覺敏度與視野檢查、閱讀速度及/或閱讀敏度檢查，於暗點及/或地理學上萎縮損害之大小與數目上之度量，及度量/監測某些化合物在病患眼睛中之自螢光，如實例1中所述。

實例5：對斑點營養障礙之基因測試

於人類 *ABCA4* 基因上之缺陷，係被認為與五種獨特視網膜表現型有關聯，包括 Stargardt 疾病、視錐-視網膜桿營養障礙、與老化有關聯之斑點變性(乾形式與濕形式)及色素性視網膜炎。參閱，例如 Allikmets 等人, *Science*, 277: 1805-07 (1997)；Lewis 等人, *Am. J. Hum. Genet.*, 64: 422-34 (1999)；Stone 等人,

Nature Genetics, 20 : 328-29 (1998) ; Allikmets, *Am. J. Hum. Gen.*, 67 : 793-799 (2000) ; Klevering 等人, *Ophthalmology*, 111 : 546-553 (2004) 。此外，Stargardt 疾病之正染色體顯性形式，係為因 *ELOV4* 基因之突變型所造成。參閱 Karan 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2005)。病患可藉任何下列檢測，被診斷為具有 Stargardt 疾病：

- 直接定序突變型偵測策略，其可涉及將 *ABCA4* 或 *ELOV4* 之所有表現序列與側接插入序列區域定序，以提供順序突變型；
- 基因組 Southern 分析；
- 微陣列檢測，其包括所有已知 *ABCA4* 或 *ELOV4* 變種；及
- 藉由與使用抗體之免疫細胞化學分析及 Western 分析結合之液相層析法協力質量光譜法分析。

基底照片、螢光素血管照片及掃描雷射檢眼鏡成像，伴隨著病患及其家族之病歷，可預期及 / 或確認診斷。

老鼠與大白鼠研究

式 (I) 化合物阻斷 A2E 在 *abca4*^{-/-} 老鼠中形成之最適宜劑量，可使用標準劑量逐步修正研究測定。一種說明途徑，利用吩瑞亭奈德 (fenretinide)，其係為具有式 (I) 結構之化合物，係於下文提出。但是，類似途徑可用於其他具有式 (I) 結構之化合物。

吩瑞亭奈德對於得自光適應老鼠之視網膜中全反式-視黃醛之作用，較佳係在包括人類治療劑量之劑量下測定。較佳方法包括以單一早晨腹腔內劑量治療老鼠。可能需

要增加注射頻率，以整天保持降低含量之全反式-視黃醛在視網膜中。

ABCA4被剔除之老鼠 ABCA4係使 rim 蛋白質 (RmP) 編碼，該蛋白質為 ATP-結合卡匣 (ABC) 輸送子，在視網膜桿與視錐受光體之外部片段圓盤中。關於 RmP 之經輸送受質係為未知。以剔除突變型在 *abca4* 基因中產生之老鼠，參閱 Weng 等人, *Cell*, 98: 13-23 (1999)，可用於 RmP 功能研究，以及候選物質有效性之活體內篩檢。此等動物明示複雜眼睛表現型：(i) 減緩受光體變性，(ii) 在光曝露後，視網膜桿感光度之延遲回復，(iii) 在光漂白劑後，於受光體外部片段中提高 atRAL 與降低 atROL，(iv) 構成上提高之磷脂醯乙醇胺 (PE)，在外部片段中，及 (v) 脂褐質蓄積在 RPE 細胞中。參閱 Weng 等人, *Cell*, 98: 13-23 (1999)。

受光體變性之速率可在經處理與未經處理之野生型與 *abca4*^{-/-} 老鼠中，藉由兩種技術監測。一種為老鼠在不同時間下藉由 ERG 分析之研究，並採用臨床診斷程序。參閱 Weng 等人, *Cell*, 98: 13-23 (1999)。將電極置於已麻醉老鼠之角膜表面上，並自視網膜記錄對閃光之電回應。 α -波之振幅，其係由於受光體之光引致過度極化所造成，其係為受光體變性之敏感性指標。參閱 Kedzierski 等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 38: 498-509 (1997)。ERG 係在活動物上進行。因此，相同老鼠可在時間-過程研究期間重複分析。關於定量受光體變性之明確技術，係為視網膜切片之組織學分析。在各時點下，留在視網膜中之受光體數目，係計數受光體核在外部核層

中之橫列而測得。

組織萃取 使眼睛試樣在冰上，於1毫升PBS pH 7.2中溶解，並使用雙玻璃-玻璃均化器，以手均化。在添加1毫升氯仿/甲醇(2:1, v/v)之後，使試樣進一步均化。將試樣轉移至硼矽酸鹽管件，並使脂質萃取於4毫升氯仿中。將有機萃液以3毫升PBS pH7.2洗滌，然後將試樣在3,000 x 克下離心10分鐘。傾析氯仿相，並將水相以另一份4毫升氯仿再萃取。在離心分離後，合併氯仿相，並使試樣於氮氣下乾涸。使試樣殘留物再懸浮於100微升己烷中，並藉HPLC分析，如下文所述。

HPLC分析 層析分離係於Agilent Zorbax Rx-Sil管柱(5微米，4.6 X 250毫米)上，使用裝有螢光與二極體陣列偵測器之Agilent 1100系列液體層析儀達成。流動相(己烷/2-丙醇/乙醇/25 mM KH_2PO_4 , pH 7.0/醋酸; 485/376/100/50/0.275, v/v)係在1毫升/分鐘下傳輸。試樣峰鑒定係藉由比較被認證標準物之滯留時間與吸收光譜施行。數據係以得自螢光偵測器之尖峰螢光(L.U.)報告。

實例6：吩瑞亭奈德對於A2E蓄積之作用

進行吩瑞亭奈德對實驗組老鼠之投藥，及DMSO單獨對於對照組老鼠之投藥，並檢測A2E之蓄積。實驗組係每天給予2.5至20毫克/公斤吩瑞亭奈德，在10至25微升DMSO中。若以最高劑量50毫克/公斤，未見及作用，則測試較高劑量。對照組係單獨給予10至25微升DMSO注射液。老鼠係藉由腹腔內(i.p.)注射，投予無論是實驗或對照物質，歷經

各種實驗時期，不超過一個月。

為檢測 A2E 在 *abca4*^{-/-} 老鼠 RPE 中之蓄積，藉由每天腹膜腔內注射，對 2-月大之 *abca4*^{-/-} 老鼠，提供 2.5 至 20 毫克/公斤吩瑞亭奈德。1 個月後，殺死實驗與對照老鼠，並藉由 HPLC 測定 A2E 在 RPE 中之含量。此外，N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺及/或 N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺之自螢光或吸收光譜，可使用 UV/Vis 分光光度計監測。

實例 7：吩瑞亭奈德對於脂褐質蓄積之作用

進行吩瑞亭奈德對實驗組老鼠之投藥，及 DMSO 單獨對於對照組老鼠之投藥，並檢測脂褐質之蓄積。實驗組係每天給予 2.5 至 20 毫克/公斤吩瑞亭奈德，在 10 至 25 微升 DMSO 中。若以最高劑量 50 毫克/公斤，未見及作用，則測試較高劑量。對照組係給予 10 至 25 微升單獨 DMSO 之注射液。老鼠係藉由腹膜腔內注射，投予無論是實驗或對照物質，歷經各種實驗時期，不超過一個月。或者，可以泵植入老鼠中，其係傳輸無論是實驗或對照物質，其速率為 0.25 微升/小時，歷經各種實驗時期，不超過一個月。

為檢測吩瑞亭奈德在吩瑞亭奈德處理與未經處理之 *abca4*^{-/-} 老鼠中，對於脂褐質形成之作用，可藉由電子或螢光顯微鏡術檢查眼睛。

實例 8：吩瑞亭奈德對於視網膜桿細胞死亡或視網膜桿功能性損害之作用

進行吩瑞亭奈德對實驗組老鼠之投藥，及DMSO單獨對於對照組老鼠之投藥，並檢測吩瑞亭奈德對於視網膜桿細胞死亡或視網膜桿功能性損害之作用。實驗組係每天給予2.5至20毫克/公斤吩瑞亭奈德，在10至25微升DMSO中。若以最高劑量50毫克/公斤，未見及作用，則測試較高劑量。對照組係給予10至25微升DMSO單獨之注射液。老鼠係藉由腹膜腔內注射，投予無論是實驗或對照物質，歷經各種實驗時期，不超過一個月。或者，可以泵植入老鼠中，其係傳輸無論是實驗或對照物質，其速率為0.25微升/小時，歷經各種實驗時期，不超過一個月。

經處理至每天2.5至20毫克/公斤吩瑞亭奈德，歷經大約8週之老鼠，可藉由監測ERG記錄及進行視網膜組織學，檢測吩瑞亭奈德對於視網膜桿細胞死亡或視網膜桿功能性損害之作用。

實例9：保護以防止光傷害之測試

下述研究係修改自Sieving, P.A. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 98: 1835-40 (2001)。關於慢性光曝露研究，係將Sprague-Dawley雄性7週大之白化病大白鼠飼養在5勒克司螢光白色光之12:12小時亮/暗循環中。藉由腹膜腔內注射20-50毫克/公斤吩瑞亭奈德在0.18毫升DMSO中之注射液，對慢性大白鼠每日給予三次，歷經8週。對照組係藉由腹膜腔內注射，接受0.18毫升DMSO。於最後注射後2天，殺死大白鼠。若以最高劑量50毫克/公斤，未見及作用，則測試較高劑量。

關於急性光曝露研究，係使大白鼠經暗適應過夜，並在

陰暗紅色光下給予吩瑞亭奈德 20-50 毫克/公斤在 0.18 毫升 DMSO 中之單一腹腔腔內注射，且在 ERG 度量之前，於曝露至漂白光之前保持在黑暗中 1 小時。使大白鼠曝露至 2,000 勒克司白色螢光歷經 48 小時。ERG 係 7 天後記錄，並立即進行組織學。

使大白鼠使安樂死，並移除眼睛。外部核層厚與視網膜桿外部片段 (ROS) 長度之直行細胞計數，係每 200 微米越過兩個半球度量，並將數目平均以獲得越過整個視網膜之細胞改變之度量。ERG 係在 4 與 8 週處理下自慢性大白鼠記錄。在急性齧齒動物中，自漂白光之視網膜桿回復係藉由暗適應 ERG，利用不會誘出視錐貢獻之刺激進行追蹤。視錐回復係使用光適應 ERG 追蹤。在 ERG 之前，動物係在陰暗紅色光中預備且經麻醉。瞳孔係擴張，且 ERG 係同時利用金線角膜圈環自雙眼記錄。

實例 10：涉及吩瑞亭奈德與阿古坦 (Accutane) 之組合療法

將老鼠及/或大白鼠以實例 6-9 中所述之方式進行測試，但使用另外兩個分組。在該另外分組之一中，係將老鼠及/或大白鼠之組群以漸增劑量之阿古坦 (Accutane) 處理，從每天 5 毫克/公斤至每天 50 毫克/公斤。在第二個另外分組中，係將老鼠及/或大白鼠之組群以每天 20 毫克/公斤之吩瑞亭奈德，與從每天 5 毫克/公斤至每天 50 毫克/公斤之漸增劑量阿古坦 (Accutane) 之組合處理。組合療法之利益係按實例 6-9 中所述檢測。

實例 11：吩瑞亭奈德對於脂褐質 (及 / 或 A2E) 在 *abca4* 不存在之突變老鼠中蓄積之功效：階段 I-劑量回應及對於血清視黃醇之作用

在動物與人類病患中，HPR 對於降低血清視黃醇之作用，會導致吾人發掘亦可實現降低脂褐質與毒性雙-類視色素共軛物 A2E 之可能性。關於此途徑之理論係以兩個獨立科學證據線索為基礎：1) 經由抑制已知視覺循環酵素 (11-順式視黃醇脫氫酶) 降低眼睛維生素 A 濃度，會在脂褐質與 A2E 上造成深遠降低；2) 被保持在維生素 A 缺乏之膳食下之動物，展示急驟降低脂褐質蓄積。因此，此實例之目的係為檢查 HPR 在動物模式中之作用，其展示脂褐質與 A2E 大量蓄積在 *abca4* 不存在之突變型老鼠之眼睛組織中。

最初研究係經由檢查 HPR 對於血清視黃醇之作用開始。將動物區分成三個組群，並給予無論是 DMSO、10 毫克 / 公斤 HPR 或 20 毫克 / 公斤 HPR，歷經 14 天。在研究期結束時，自動物收集血液，製備血清，並將血清之乙腈萃液藉由逆相 LC/MS 分析。進行 UV-可見光譜與質量 / 電荷分析，以確認經溶離吸收峰之身分。得自此等分析之試樣層析圖係顯示：圖 1a.- 得自接受 HPR 媒劑 DMSO 之 *abca4* 不存在之突變型老鼠之萃液；圖 1b.- 10 毫克 / 公斤 HPR；圖 1c.- 20 毫克 / 公斤 HPR。數據明白地顯示在血清視黃醇上之劑量依賴性降低。定量數據顯示，在 10 毫克 / 公斤 HPR 下，全反式視黃醇係被降低 40%，參閱圖 11。關於 20 毫克 / 公斤 HPR，血清視黃醇係被降低 72%，參閱圖 11。視黃醇與 HPR 在血清中之穩定狀態濃

度(在 20 毫克/公斤 HPR 下)，係個別經測定為 2.11 μM 與 1.75 μM 。

基於此等發現，吾人尋求進一步發掘 HPR 處理期間視黃醇降低之機制。可主張之假說為 HPR 可藉由在 RBP 上之視黃醇結合位置處競爭，置換視黃醇。就像視黃醇一樣，HPR 將在蛋白質螢光區域中吸收(淬滅)光能；但是，與視黃醇不同，HPR 不會發射螢光。因此，吾人可藉由觀察蛋白質(340 毫微米)與視黃醇(470 毫微米)螢光上之降低，度量視黃醇自 RBP 完全蛋白質之置換。吾人進行競爭結合檢測，使用類似上述 20 毫克/公斤 HPR 下，自 14 天試驗所測得之 RBP-視黃醇/HPR 濃度。得自此等分析之數據顯現出 HPR 在生理溫度下有效地自 RBP-視黃醇完全蛋白質置換視黃醇，參閱圖 3b。HPR 對 RBP 之競爭性結合為劑量依賴性，且可飽和。在對照檢測中，於視黃醇螢光上之降低係伴隨著同時增加蛋白質螢光，參閱圖 3a。此作用係被測定為由於溫度作用，因 RBP-視黃醇之解離常數會隨著在 37°C 下增加時間而增加(降低親和力)。概略言之，此等數據指出 HPR 之增加超過等莫耳當量，相對於 RBP 完全蛋白質(例如 1.0 μM HPR，0.5 μM RBP)，將造成顯著分率之視黃醇於活體內自 RBP 被置換。

實例 12：吩瑞亭奈德對於脂褐質(及/或 A2E)蓄積在 *abca4* 不存在之突變老鼠中之功效：階段 II-*abca4* 不存在之突變老鼠之慢性治療

吾人開始一個月之研究，以評估 HPR 對於降低 A2E 與 A2E 先質在 *abca4* 不存在突變老鼠中之作用。HPR 係在 DMSO 中

(20 毫克 / 公斤腹膜腔內) 每日投予 *abca4* 不存在之突變老鼠 (BL6/129, 2 個月大), 歷經 28 天期間。對照年齡 / 品種相符之老鼠係僅接受 DMSO 媒劑。將老鼠在 0、14 及 28 天 (每組 $n=3$) 取樣, 將眼睛剝出, 並萃取氯仿可溶性成份 (脂質、類視色素及脂質-類視色素共軛物)。藉由頸部脫位, 使老鼠犧牲, 剝出眼睛, 並個別地驟然冷凍於低溫小玻瓶中。然後, 將試樣萃取物藉 HPLC 使用線上螢光偵測分析。得自此項研究之結果顯示顯著之早期降低 A2E 先質, A2PE-H2, 參閱圖 4a, 及隨後降低 A2E, 參閱圖 4b。定量分析顯現出, 在 28 天 HPR 處理後, A2PE-H2 之 70% 降低, 及 A2E 之 55% 降低。可進行類似研究, 以確定 HPR 處理對於視網膜電圖測定與形態學表現型之作用。

實例 13: 吩瑞亭奈德在視網膜色素上皮中對於維生素 A 等穩性之作用

吾人係使用活體外生物化學檢測, 檢查 HPR 對於視覺循環之酵素或蛋白質之作用。明確言之, 係研究外源全反式視黃醇被製自牛 RPE 之細胞膜之利用。得自吾人研究之代表性數據係示於圖 5 中。抑制數據之動力學分析顯示 LRAT 之最高抑制作用一半, 係發生在大約 20 μM HPR 下。HPR 在 RPE 中之穩定狀態含量 (測定自己每日以腹膜腔內給予 20 毫克 / 公斤 HPR 歷經 28 天之老鼠) 範圍為 5-10 μM 。將此牢記在心, 吾人係在類似上述檢測中, 檢查 10 μM HPR 對於全反式視黃基酯類與 11-順式視黃醇生產之作用。除了降低全反式視黃醇利用 (圖 6c) 與全反式視黃基酯合成 (圖 6a) 以外, 數

據顯現出 11-順式視黃醇生物合成之統計學上顯著抑制 ($p < 0.05$ ，藉由星號顯示)，參閱圖 6b。於內源類視色素存在下，外源全反式視黃醇之利用係極端低，且 11-順式視黃醇係僅由內源全反式視黃基酯類產生。事實上，當吾人於內源視黃基酯類存在下進行吾人之實驗時，吾人並未發現 HPR 對於 11-順式視黃醇生產之作用；但是，LRAT 活性之抑制係持續著。因此，視黃酸顯示會影響視覺循環中之至少兩個標的。吾人已測定出 11-順式視黃醇生物合成之 HPR-所引致降低，係經由 LRAT 抑制及降低全反式視黃基酯含量而發生。在此狀況中，異構酶係對受質耗乏，且 11-順式視黃醇生產係衰退。

在聚集體中，自數項研究得以明瞭的是，對於視覺發色團生物合成之調制，係存在多重標的。於是，降低之視覺發色團會導致繼起之降低全反式視黃醛，類視色素，A2E 係自其產生。因此，以 HPR 處理不僅具有系統作用，在於降低被傳輸至眼睛之視黃醇量，而且是胞內作用，在於降低全反式視黃醛之穩定狀態含量。最後結果將是降低 RPE 中之 A2E，如上文所証實。

因此，此項研究結果之一係為斑點變性與營養障礙之治療，包括但不限於控制全反式視黃醛、N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺、N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、N-亞視黃基-N-視黃基-磷脂醯乙醇胺、二氫-N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺、N-亞視黃基-磷脂醯乙醇胺、地理學上萎縮、暗點、脂褐質及隱結在哺乳動物

眼睛中形成，可藉由一或多種藥劑之投藥而達成，該藥劑可降低血清視黃醇之含量，及調制視覺循環中之至少一種酵素或蛋白質，舉例言之，係包括LRAT活性。此雙作用途徑以治療斑點或視網膜營養障礙與變性，或減輕與此種疾病或症狀有關聯之病徵，係被認為是一般可應用之途徑，且如本文中所述，已以吩瑞亭奈德發現。此外，(a)在病患中投予一或多種會降低血清視黃醇含量，而不會調制視覺循環中之至少一種酵素之藥劑，或(b)投予一或多種會調制視覺循環中之至少一種酵素，而不會降低病患本身中之血清視黃醇含量之藥劑，亦可提供治療此種營養障礙與變性或其有關聯之病徵。檢測，譬如本文中所述者，可用以選擇其他具有此雙作用之藥劑，包括選自具有式(I)結構之化合物之藥劑，以及其他藥劑。推斷之前導化合物包括已知或經証實會影響視黃醇血清含量之其他藥劑。

為測定HPR對於活體內視覺循環酵素或蛋白質之作用，視紫質自內源類視色素儲存體之再生作用，可在HPR處理之老鼠與年齡/品種相符對照組中檢驗。

實例 14：涉及吩瑞亭奈德與制菌素之組合療法

將老鼠及/或大白鼠以實例6-9中所述之方式測試，但使用另外兩個分組。在另外分組之一中，係將老鼠及/或大白鼠組群以適當制菌素處理，譬如：Lipitor[®](阿托瓦制菌素(atorvastatin))、Mevacor[®](洛伐制菌素(lovastatin))、Pravachol[®](普拉伐制菌素(pravastatin)鈉)、Zocor[™](辛伐制菌素(simvastatin))、Leschol(弗伐制菌素(fluvastatin)鈉)等，使用最適宜劑量，以

體重為基準。在第二個另外分組中，老鼠及/或大白鼠組群係以每天20毫克/公斤吩瑞亭奈德，及漸增劑量之前一步驟使用之制菌素之組合處理。此種制菌素之經建議人類劑量係為例如：Lipitor[®](阿托瓦制菌素(atorvastatin)) 10-80毫克/天、Mevacor[®](洛伐制菌素(lovastatin)) 10-80毫克/天、Pravachol[®](普拉伐制菌素(pravastatin)鈉) 10-40毫克/天、ZocorTM(辛伐制菌素(simvastatin)) 5-80毫克/天、Leschol(弗伐制菌素(fluvastatin)鈉) 20-80毫克/天。供老鼠及/或大白鼠被實驗者用之制菌素劑量，應以體重為基準計算。組合療法之利益係如實例6-9中所述進行檢測。

實例15：涉及吩瑞亭奈德、維生素及礦物質之組合療法

老鼠及/或大白鼠係以實例14中所述之方式測試，但使用經選擇之維生素與礦物質。吩瑞亭奈德併用維生素與礦物質之投藥，可為無論是以經口方式或以非經腸方式，在有效抑制斑點變性之發展或再發生之量下投藥。試驗劑量最初係在每天約20毫克/公斤吩瑞亭奈德與100-1000毫克維生素C、100-600毫克維生素E、10,000-40,000 IU維生素A、50-200毫克鋅及1-5毫克銅之範圍內，歷經15至20週。組合療法利益係如實例6-9中所述進行檢測。

實例16：結合至細胞視黃醛結合蛋白質(CRALBP)之螢光淬滅研究

將0.5 μ M下之脫輔基CRALBP與1 μ M 11-順式視黃醛(11 cRAL)、全反式視黃醛(atRAL)或N-4-羥苯基視黃醯胺(HPR)在PBS中，於室溫下培養1小時。作為對照組，將相同體積

之 DMSO 添加至脫輔基 CRALBP 溶液中。發射微米至 500 毫微米之間度量，其中激發波下，及 2 毫微米帶通(參閱圖 7)。

與 DMSO 對照組比較，全部三種類視色 CRALBP 之螢光發射淬滅，其中 11cRAL 具有最高淬滅程度，而 HPR 具有最低，這指出全部三種化合物均結合至 CRALBP。螢光淬滅可能由於蛋白質芳族殘基與所結合類視色素間之螢光共振能轉移所造成。

實例 17：結合至 CRALBP 之尺寸排阻層析研究

將 4 μM 下之脫輔基 CRALBP 與 8 μM 11cRAL、atRAL 或 HPR 在 PBS 中，於室溫下培養 1 小時。在對照實驗中，將相等體積之 DMSO 添加至 CRALBP 溶液中。將 50 微升各試樣混合物藉由 BioRad Bio-Sil SEC 125 凝膠過濾管柱(300x7.8 毫米)分析。

在 DMSO 對照組(參閱圖 8a)中，脫輔基 CRALBP 係以多聚體溶離(溶離吸收峰在 8.1 毫升)；而配位體結合之完全蛋白質係轉變成單體形式(溶離吸收峰在 9.4 毫升)。於 11cRAL 存在下，大部份 CRALBP 係與配位體結合，並顯示強 430 毫微米吸光率，在單體溶離位置(參閱圖 8b)。低於一半之 atRAL 係結合至 CRALBP(參閱圖 8c)，而僅少量 HPR 結合至 CRALBP，藉由 350 毫微米吸收峰顯示(參閱圖 8d)。

實例 18：MPR 結合至視黃醇結合蛋白質(RBP)之螢光淬滅研究

將 0.5 μM 下之脫輔基 RBP 個別與 0、0.25、0.5、1 及 2 μM 之 MPR 在 PBS 中，於室溫下培養 1 小時。作為對照組，亦將相同濃度之脫輔基 RBP 與 1 μM 之 HPR 或 1 μM 之 atROL 培養。全

部混合物均含有 0.2% 乙醇 (v/v)。發射光譜 550 毫微米之間度量，其中激發波長在 280 微米帶通。

如圖 9 中所示，MPR 顯示 RBP 螢光之濃對於 0.5 μM RBP，淬滅飽和在 1 μM MPR 下。由於所發光之螢光淬滅可能歸因於蛋白質芳族殘基與所結合 MPR 分子間之螢光共振能轉移，故提出 MPR 係結合至 RBP。被 MPR 淬滅之程度係小於被 atROL 與 HPR，此為兩種結合至 RBP 之其他配位體。

實例 19：轉斯瑞亭 (Transthyretin)(TTR) 結合至 RBP 之尺寸排阻研究

將 10 μM 下之脫輔基 RBP 與 50 μM MPR 在 PBS 中，於室溫下培養 1 小時。然後，將 10 μM TTR 添加至該溶液中，並將混合物於室溫下再培養一小時。將添加與未添加 TTR 之 50 微升試樣混合物，藉由 BioRad Bio-Sil SEC125 凝膠過濾管柱 (300x7.8 毫米) 分析。在對照實驗中，係將 atROL-RBP 與 atROL-RBP-TTR 混合物以相同方式分析。

如圖 10a 中所示，MPR-RBP 試樣係顯示 RBP 溶離吸收峰 (在 11 毫升)，具有強吸光率在 360 毫微米，顯示 RBP 結合至 MPR；在與 TTR 一起培養後，此 360 毫微米吸光率係保持具有 RBP 溶離吸收峰，然而 TTR 溶離吸收峰 (在 8.6 毫升) 並未含有任何顯見 360 毫微米吸光率 (參閱圖 10b)，顯示 MPR-RBP 並未結合至 TTR。在 atROL-RBP 對照實驗中，RBP 溶離吸收峰顯示強 330 毫微米吸光率 (參閱圖 10c)；與 TTR 一起培養後，超過一

半之此 330 毫微米吸光率係移轉至 TTR 溶離吸收峰(參閱圖 10d)，顯示 atROL-RBP 結合至 TTR。因此，MPR 會抑制 TTR 結合至 RBP。

實例 20：血清視黃醇作為 HPR 濃度之函數之分析

ABCA4 不存在之突變老鼠係每日給予所指示之 HPR 劑量，在 DMSO 中(腹膜腔內)，歷經 28 天(每劑量組 $n=4$ 隻老鼠)。在研究期結束時，採取血液試樣，並製備血清。在血清蛋白質之乙腈沉澱後，視黃醇與 HPR 之濃度係藉由 LC/MS 自可溶性相測得(參閱圖 11)。經溶離化合物之身分係藉由 UV-vis 吸收光譜學及試樣吸收峰與被認證標準物之共溶離確認。

實例 21：在 ABCA4 不存在之突變老鼠中，HPR 濃度對於視黃醇、A2PE-H₂ 及 A2E 上降低之相互關係

將得自實例 25(28 天時間點)中之圖 18 試驗組 A-G 所示數據之組群平均值作圖，以說明增加血清 HPR 與降低血清視黃醇間之強烈相互關係(參閱圖 12)。於血清視黃醇上之降低係高度地與 A2E 及先質化合物(A2PE-H₂)上之降低有關聯。在 2.5 毫克/公斤劑量組中，於 A2PE-H₂ 上之顯著降低(~47%)，係在血清視黃醇降低僅 20% 時發現。關於此不相稱降低之原因，係關於在此 2-月大動物組群中，與其他組群比較，本性上較低眼睛類視色素含量。可能情況是，若此等動物已被保持在 2.5 毫克/公斤劑量下，歷經較長期時間，則於 A2E 上之較大降低亦會獲得。

實例 22：HPR 結合至細胞視黃醛結合蛋白質(CRALBP)之螢光分析

CRALBP 蛋白質螢光以 11-順式視黃醛 (11cRAL) 之淬滅 重組脫輔基 CRALBP ($0.5 \mu\text{M}$) 之螢光發射，係使用 280 毫微米激發度量 ("無 11cRAL")。天然配位體 (11cRAL) 之添加會使 CRALBP 蛋白質螢光以濃度依賴方式淬滅 (參閱圖 13A)。此等數據証實用以確認蛋白質-配位體交互作用之技術途徑。

CRALBP 蛋白質螢光以 HPR 之淬滅 所示之數據係使用與上述相同之實驗設計獲得。重組脫輔基 CRALBP 之螢光發射，係使用 280 毫微米激發度量 ("無 HPR")。HPR 之添加會使 CRALBP 蛋白質螢光以濃度依賴方式淬滅，類似使用天然配位體所發現者 (參閱圖 13b)。此等數據強烈地指出 CRALBP 係在生理濃度下結合 HPR。

實例 23：HPR 結合至細胞視黃醛結合蛋白質 (CRALBP) 之分光鏡分析

為確認 HPR 結合至 CRALBP 之螢光分析期間所獲得之數據，故使用親和層析法與分光鏡分析，進行第二個分析。重組脫輔基 CRALBP 係以組胺酸標記建構，其係在表現無性繁殖之後，用以在 Ni^{+} 親和力管柱上純化蛋白質。此處吾人係利用脫輔基 CRALBP 之此項特徵，以專一性地 "捕獲" 蛋白質與任何蛋白質-配位體物種，供分光鏡分析。製備兩種結合混合物，其含有脫輔基 CRALBP ($10 \mu\text{M}$) 與 11cRAL ($20 \mu\text{M}$) 或 HPR ($20 \mu\text{M}$) 之任一個。在關於非專一性配位體結合至親和力基質上之分析之對照實驗中，吾人係製備兩種其他混合物，其僅含有 11cRAL ($20 \mu\text{M}$) 或 HPR ($20 \mu\text{M}$) 在結合緩衝劑中。使結合混合物通過個別 Ni^{+} 親和力管柱，並將管柱廣泛地洗

滌，以溶離出未結合之蛋白質與配位體。在添加溶離緩衝劑之後，將溶離份藉由光譜學分析。11cRAL + 脫輔基 CRALBP 結合混合物(正對照組)之分光鏡分析，係確認此項技術有效作為光譜，與結合至 CRALBP 之 11cRAL 一致。重要的是，數據亦顯示 HPR 結合脫輔基 CRALBP。若 HPR 未結合脫輔基 CRALBP，則在經溶離之 HPR + 脫輔基 CRALBP 試樣中，將只有發現蛋白質吸光率(280 毫微米)。替代地，係見及兩個吸收最大值：一個在 280 毫微米，而第二個在 360 毫微米，其可歸因於 HPR 之吸收(參閱圖 14)。

吾人進行 11cRAL 與 HPR 結合至脫輔基 CRALBP 之解離常數(K_D)之分析(參閱圖 15)。螢光淬滅數據之轉變，對各配位體顯現出類似數值(~30 毫微米)。此項計算係以完全淬滅蛋白質螢光所必須之配位體濃度為基準。數據顯現出 11cRAL 與 HPR 兩者使脫輔基 CRALBP 螢光淬滅，最高在~1.5 μ M 下。因此，雖然脫輔基 CRALBP 係被描述為 11 順式-專一類視色素結合蛋白質，其似乎亦結合 HPR。在動物試驗期間(即使在最低治療劑量 2.5 毫克/公斤下)，HPR 在 RPE 中之濃度遠超過 30 nM 之事實，指出在視覺循環中，於視覺發色團生物合成期間，將預期某種程度之 HPR 所媒介抑制。

實例 24：在視網膜色素上皮(RPE)中，HPR 對於維生素 A 酯化之作用

在視覺循環中，HPR 之第二個標的係使用活體外生物化學檢測確認。卵磷脂視黃醇醯基轉移酶(LRAT)會催化視黃醇轉化成視黃基酯類。LRAT 係為關鍵性的，不僅對視黃醇

-視黃基酯等穩性，而且對受質之產生，供視覺發色團生物合成。於圖 16 試驗組 A 中所示之數據，係說明 HPR 對於視黃基酯合成速率之抑制作用。在此項檢測中，係使用牛 RPE 微粒體作為酵素來源，而全反式視黃醇(atROL)為受質。HPR 係以濃度依賴方式降低淨視黃基酯合成。於試驗組 A 中動力學數據之二次轉換(Eadie-Hofstee)，顯現出此抑制模式為競爭性(參閱圖 16，試驗組 B)。因此，HPR 係與 atROL 競爭 LRAT 上之結合位置。表觀抑制常數(K_i)係經測定為 $\sim 6 \mu\text{M}$ 。這意謂在 $6 \mu\text{M}$ HPR 下，視黃基酯合成之速率係被降低達 50%。在個別研究中，吾人已測定出，以 10 毫克/公斤劑量之 HPR，在此 RPE 中之 HPR 濃度係趨近 $10 \mu\text{M}$ 。

概略言之，自實驗 20-24 中所述之數據得以明瞭，在動物試驗期間，HPR 對於降低 A2E 及其先質蓄積之顯著作用，係由於降低血清視黃醇之系統作用，及視覺循環內之胞內作用所致。

實例 25：HPR 對於類視色素、A2E 螢光團及視黃醛生理學之穩定狀態濃度之作用

類視色素組合物在光適應 DMSO-與 HPR-處理老鼠(圖 17，試驗組 A)中之分析，顯示由於 HPR 處理(每日 10 毫克/公斤，歷經 28 天)之結果，造成視覺循環類視色素之大約 50% 降低。圖 17 之試驗組 B 與 C 顯示 HPR 不會影響視覺發色團在此等老鼠中之再生作用(試驗組 B 為視覺發色團生物合成，試驗組 C 為經漂白發色團再循環)。圖 17 之試驗組 D-F 為視網膜桿功能(試驗組 D)、視網膜桿與視錐功能(試驗組 E)及自

光漂白回復(試驗組F)之電生理學度量。唯一值得注意之差異為在 HPR-處理老鼠(試驗組F)中之延遲暗適應。

ABCA4 不存在之突變老鼠係每日給予 DMSO 中之所指示劑量之 HPR，或單獨 DMSO，歷經 28 天(每治療組 $n=16$ 隻老鼠)。在研究展開時，於 2.5 毫克/公斤組群中之老鼠為 2 個月大，在其他治療組中之老鼠為 3 個月大。在所指示之時間下，代表性老鼠係取自各組群($n=4$)，供 A2E 先質化合物(參閱圖 18，A2PE- H_2 ，試驗組 A、C 及 E)與 A2E(參閱圖 18，試驗組 B、D 及 F)分析。將眼睛剝出，半切斷，並藉由氯仿/甲醇-水相分配作用，自後極萃取脂質可溶性成份。藉 LC 分析試樣萃液。經溶離化合物之身分係藉由 UV-vis 吸收光譜學，及試樣吸收峰與被認證標準物之共溶離而確認。註：於 10 毫克/公斤組群中，在適當年齡與品種相符老鼠中之限制，係妨礙 14-天間隔下之分析。數據顯示 A2PE- H_2 與 A2E 在研究期間之劑量依賴性降低。

於圖 18 中之試驗組 G-I 顯示形態學/組織學証據，HPR 係在 *abcr* 不存在之突變老鼠(Stargardt 動物模式)之 RPE 中，顯著地降低脂褐質自螢光。處理條件均如上述。在 HPR-處理動物中之自螢光含量，係相當於年齡相當之野生型動物。圖 19 顯示得自 DMSO-與 HPR-處理動物之視網膜之光學顯微鏡檢查法影像。在視網膜細胞結構中，未發現迷行形態學或完整性之危害。

脂褐質在視網膜色素上皮(RPE)中之蓄積，為在視網膜之各種變性疾病中所發現之共同病理學特徵。存在於脂褐質

顆粒中之毒性維生素A為基礎之螢光團(A2E)，係與RPE及受光體細胞之死亡有關聯。在此等實驗中，吾人係採用動物模式，其係明示加速之脂褐質蓄積，以評估以血清維生素A(視黃醇)之降低為基礎之治療途徑之功效。吩瑞亭奈德係有效且可逆地降低血清視黃醇。HPR對於潛伏不存在之突變型在Stargardt氏疾病基因(ABCA4)中之老鼠之投藥，係在血清視黃醇/視黃醇結合蛋白質上產生深遠降低，並遏制A2E與脂褐質自螢光蓄積在RPE中。於生理學上，HPR所引致之視覺發色團降低，係以暗適應中之適度延遲作為表象；發色團再生作用動力學為正常。重要的是，HPR對於維生素A酯化作用與發色團移動之專一胞內作用，亦經確認。此等發現係証實A2E生物合成之維生素A依賴性質，且確認治療途徑，其係容易地可轉移至患有脂褐質為基礎之視網膜疾病之人類病患。

實例 26：藥物停止期間 HPR 療法之利益係持續著

HPR(10毫克/公斤，在DMSO中)係每日投予ABCA4^{-/-}老鼠，歷經28天期間。對照ABCA4^{-/-}老鼠係僅接受DMSO，歷經相同期間。在28天治療期間後，A2E先質(A2PE-H₂)與A2E之生物化學(HPLC)分析顯現出此等螢光團在HPR-處理老鼠眼睛中之降低(圖18)。藉由螢光顯微鏡術之進一步分析，更加証明生物化學數據，且顯現出HPR-處理ABCA4^{-/-}老鼠之脂褐質自螢光含量，係相當於未經處理野生型老鼠中所發現之含量。藉由光學顯微鏡檢查法之組織學診察，未顯示視網膜細胞結構或形態學之改變(圖19)。重要的是，在脂褐質

自螢光上所發現之降低，在停止 HPR 療法後，係持續長時間。HPR (10 毫克 / 公斤) 或 DMSO 投藥係在 28 天處理之後中止，並於 2 週後與 4 週後，再評估 A2E 與先質含量。

吾人係藉 HPLC 檢驗眼杯萃液，並採用藉由吸光率與螢光測定法之偵測。所顯示吸收峰之身分，係藉由線上光譜分析及藉由被認證標準物之共溶離確認。數據顯示在已於先前保持在 HPR 療法下之動物中 (圖 20，試驗組 A)，A2E 與先質 (A2PE-H₂ 與 A2PE) 含量，相對於對照老鼠 (圖 20，試驗組 B)，仍然保持顯著地降低，即使未接受 HPR 劑量 12 天後 (意即 12-天藥物停止期) 亦然。類似結果係在 28-天藥物停止期後之老鼠中發現：A2E 與先質 (A2PE-H₂ 與 A2PE) 含量，相對於對照老鼠，仍然保持顯著地降低 (比較圖 20 試驗組 C，經處理老鼠，與圖 20 試驗組 D，對照老鼠)。再者，A2E 與先質 (A2PE-H₂ 與 A2PE) 含量，於 12- 或 28- 天藥物停止期後，仍然保持在於或接近緊接於 28 天處理後之含量 (意即約 50% 降低，相對於對照組)，惟 28- 天藥物停止期後，A2E 與先質 (A2PE-H₂ 與 A2PE) 之量，相對於 12- 天藥物停止期含量，已增加達數百分點。儘管在 HPR 藥物停止期，A2E 與先質 (A2PE-H₂ 與 A2PE) 於動物眼睛中含量上之持續降低，吾人在 28- 天藥物停止期，於動物眼睛中不能夠偵測出無論是 HPR 或 HPR 新陳代謝產物 (例如 MPR)。於圖 20 試驗組 C 與 D 中之軌跡，顯示與所指示吸收峰有關聯之自螢光強度。得以顯見，吸收峰螢光軌跡係具有豐富 A2E、A2PE 及 A2PE-H₂。

此等數據係關於臨床試驗期間之毒性，其方式是在證明

較高劑量下之臨床功效後，保持病患在降低之 HPR 劑量下。此分析可排除需要其他藉由顯微鏡術之確証。就吾人所知，此作用尚未以其他治療眼疾或特質之方法發現，該眼疾或特質係選自包括 Stargardt 疾病、乾形式之與老化有關聯之斑點變性、脂褐質為基礎之視網膜變性、受光體變性及地理學上萎縮。此作用亦未以降低 N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺在哺乳動物眼睛中形成之方法，或降低脂褐質在哺乳動物眼睛中形成之方法發現。

此作用不能歸因於血清視黃醇之長期降低，因為在最後 HPR 劑量後 48 小時，血清視黃醇已回復至基線。HPR 會蓄積在 RPE 內，且吾人確認視覺循環之專一酵素與蛋白質之 HPR 所媒介抑制之事實，指出 HPR 在藥物停止期間之潛在有利作用，係可歸因於視覺循環內之作用。再者，HPR 會降低血清視黃醇含量，其會導致降低視黃醇在經處理動物眼睛中之含量。一旦視黃醇之含量已在眼睛中被降低，則在眼睛中之後續增加視黃醇含量上有時間遲緩。A2E、A2PE 及 A2PE-H₂ 在眼睛中之生產，單獨或合併，係保持很低，而不管 HPR 不存在於血清或眼睛中。

所有於本文中所揭示與請求之方法，在明白本發明揭示內容之後，均可施行與完成，而無需過度實驗。熟諳此藝者將顯而易見的是，一些變型可施用於此等方法中，及本文中所述方法之步驟或步驟順序中，而未偏離本發明之概念、精神及範圍。更明確言之，顯而易見的是，某些化學上與生理學上相關之藥劑可用以取代本文中所述之藥劑，

而同時達成相同或類似結果。熟諳此藝者顯見之所有此種類似替代物與修正，均被認為係在如隨文所附請求項所界定之本發明精神、範圍及概念內。

【圖式簡單說明】

圖 1a-1c 係說明血清乙腈萃液之各種逆相 LC 分析。血清係得自以無論是 DMSO (圖 1a)、10 毫克/公斤 N-4-(羥苯基)視黃醯胺 (HPR) (圖 1b) 或 20 毫克/公斤 HPR (圖 1c) 投藥歷經 14 天之老鼠。

圖 2a 係說明全反式視黃醇 (atROL) 與 HPR 之眼睛濃度，作為時間之函數，在注射 10 毫克/公斤 HPR 後之老鼠中。

圖 2b 係說明在老鼠中以 DMSO、10 毫克/公斤 HPR 或 20 毫克/公斤 HPR 14-天處理後，全反式視黃醇與 HPR 之血清濃度；參閱圖 11 關於此圖之更新與校正版本。

圖 3a 係說明當藉由螢光淬滅度量時，視黃醇與視黃醇-結合蛋白質間之交互作用之對照結合檢測。

圖 3b 係說明在 HPR (2 μ M) 存在下，當藉由螢光淬滅度量時，視黃醇與視黃醇-結合蛋白質間之交互作用之結合檢測。

圖 4a 係說明 HPR 對於 A2PE-H2 生物合成在 *abca4* 不存在之突變老鼠中之作用。

圖 4b 係說明 HPR 對於 A2E 生物合成在 *abca4* 不存在之突變老鼠中之作用。

圖 5 係說明在 RPE 中使用活體外生物化學檢測，HPR 劑量對於 LRAT 活性之作用。

圖 6a 係說明使用活體外生物化學檢測，HPR 對於全反式

視黃基酯生物合成之作用。

圖 6b 係說明使用活體外生物化學檢測，HPR 對於 11-順式視黃醇生物合成之作用。

圖 6c 係說明使用活體外生物化學檢測，HPR 對於全反式視黃醇利用之作用。

圖 7 係說明當藉由螢光淬滅度量時，細胞視黃醛結合蛋白質 (CRALBP) 與各種配位體之交互作用。

圖 8 係說明當藉由尺寸排阻層析與 UV/可見分光光度測定法度量時，CRALBP 與各種配位體之交互作用。

圖 9 係說明當藉由螢光淬滅度量時，N-4-(甲氧苯基)視黃醯胺 (MPR) 結合至視黃醇結合蛋白質 (RBP)。

圖 10 係說明當藉由尺寸排阻層析與 UV/可見分光光度測定法度量時，TTR 結合至 RBP-MPR 之調制。

圖 11 係說明血清視黃醇作為吩瑞亭奈德濃度之函數之分析。

圖 12 係說明相互關係圖，關於吩瑞亭奈德濃度在 *ABCA4* 不存在之突變老鼠中對視黃醇、A2PE-H2 及 A2E 上之降低。

圖 13 係說明 (a) CRALBP 蛋白質螢光以 11-順式-視黃醛 (11 cRAL) 之淬滅，與 (b) CRALBP 蛋白質螢光以吩瑞亭奈德之淬滅。

圖 14 係說明吩瑞亭奈德結合至 CRALBP 之分光鏡分析。

圖 15 係說明脫輔基 CRALBP 作為無論是 11 cRAL 或吩瑞亭奈德濃度之函數之螢光淬滅。

圖 16 係說明吩瑞亭奈德對於視網膜色素上皮中維生素 A

酯化之作用。

圖 17 係說明類視色素組合物在光適應 DMSO- 與 HPR- 處理之老鼠 (試驗組 A) 中；HPR 對於視覺發色團再生作用之影響 (試驗組 B)；HPR 對於經漂白發色團再循環之作用 (試驗組 C)；及視網膜桿功能之電生理學度量 (試驗組 D)，視網膜桿與視錐功能 (試驗組 E) 及自光漂白作用之回復性 (試驗組 F)。

圖 18 係說明 A2PE-H₂ 與 A2E 含量作為吩瑞亭奈德劑量與治療期間之函數 (試驗組 A-F) 及脂褐質自螢光在 ABCA4 不存在突變老鼠之 RPE 中作為吩瑞亭奈德處理之函數 (試驗組 G-I) 之分析。

圖 19 係說明得自 DMSO- 與 HPR- 處理動物之視網膜之光學顯微鏡檢查法影像。

圖 20 係說明在 12-天藥物停止期後，得自對照老鼠 (試驗組 A) 與先前保持在 HPR 療法下之老鼠 (試驗組 B) 之眼杯萃液之吸光率與螢光層析圖；在 28-天藥物停止期後，得自對照老鼠 (試驗組 C) 與先前保持在 HPR 療法下之老鼠 (試驗組 D) 之眼杯萃液之吸光率與螢光層析圖；直方圖係呈現關於試驗組 A-D 中所述老鼠之相對 A2E 含量。

五、中文發明摘要：

會造成可逆夜盲症之化合物，可用以治療與視覺循環過程期間蓄積之廢棄產物之過度產生有關聯之眼疾。吾人係描述使用此種化合物及其衍生物之方法與組合物，以治療例如斑點變性與營養障礙，或減輕與此種眼疾有關聯之病徵。此種化合物及其衍生物可作為單一藥劑療法或併用其他藥劑或療法使用。

六、英文發明摘要：

十一、圖式：

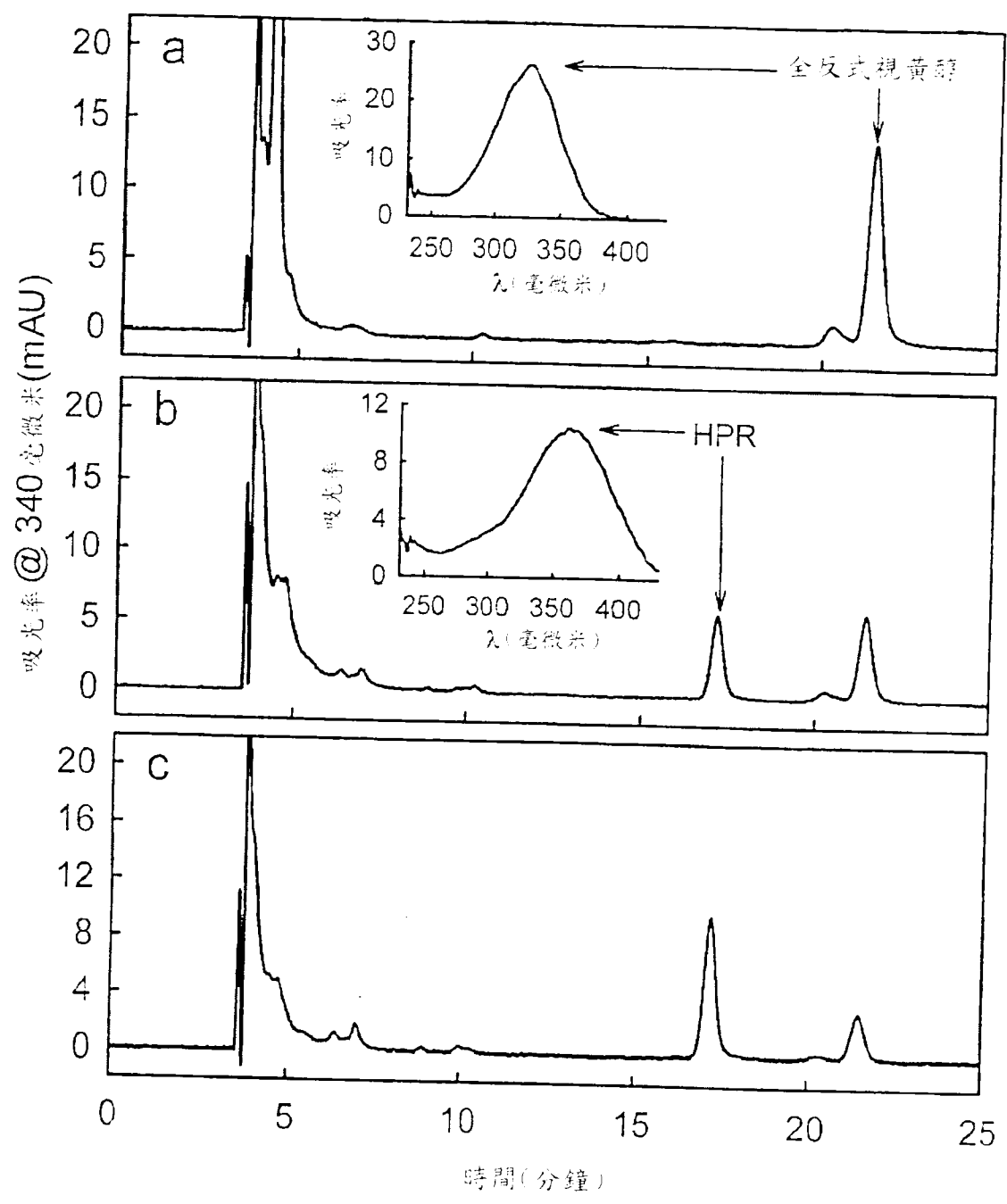


圖 1a-c

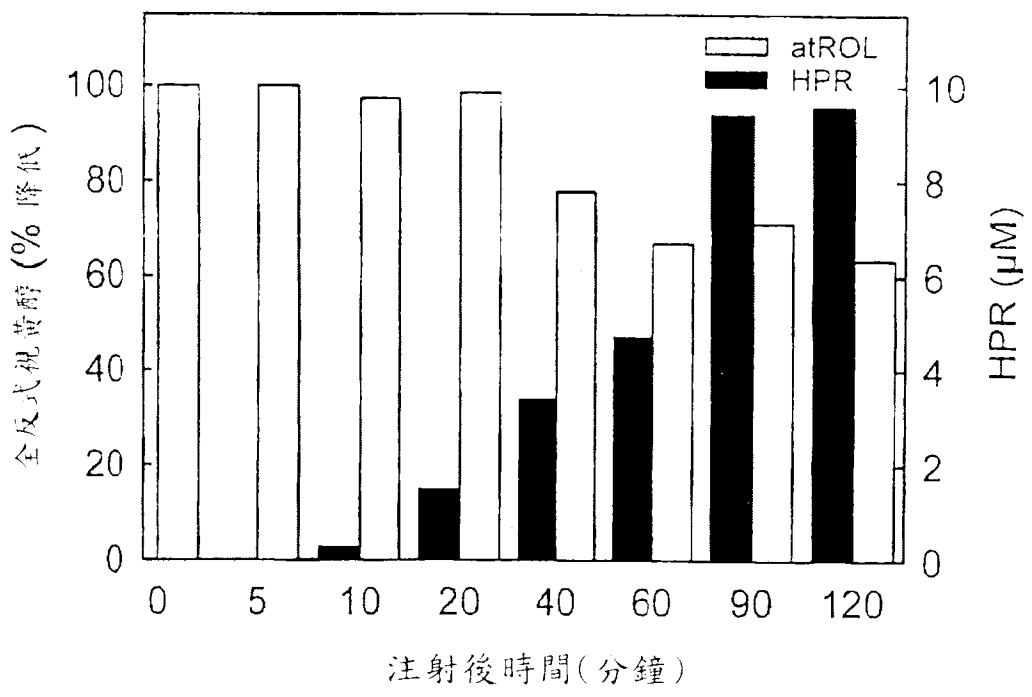


圖2a

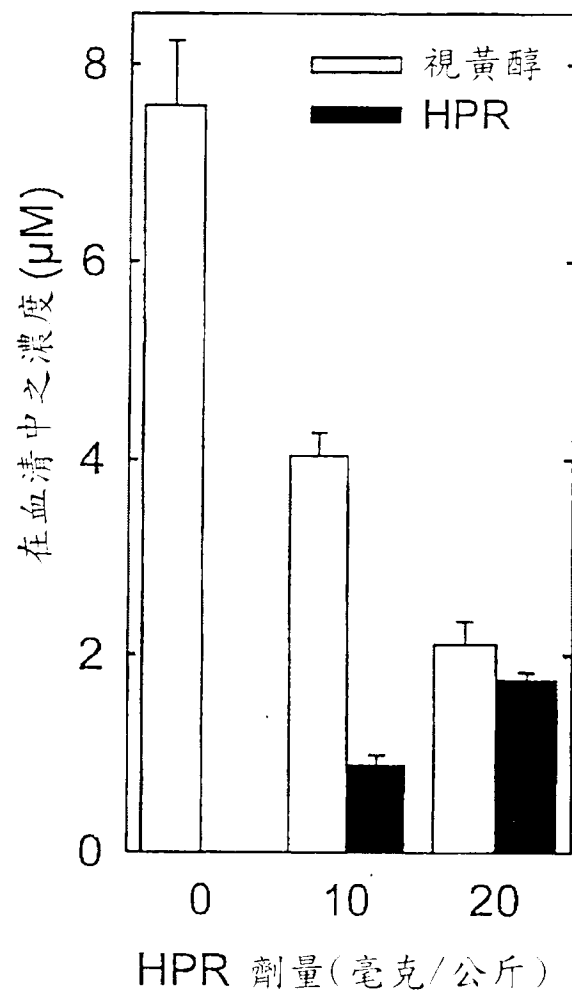


圖 2b

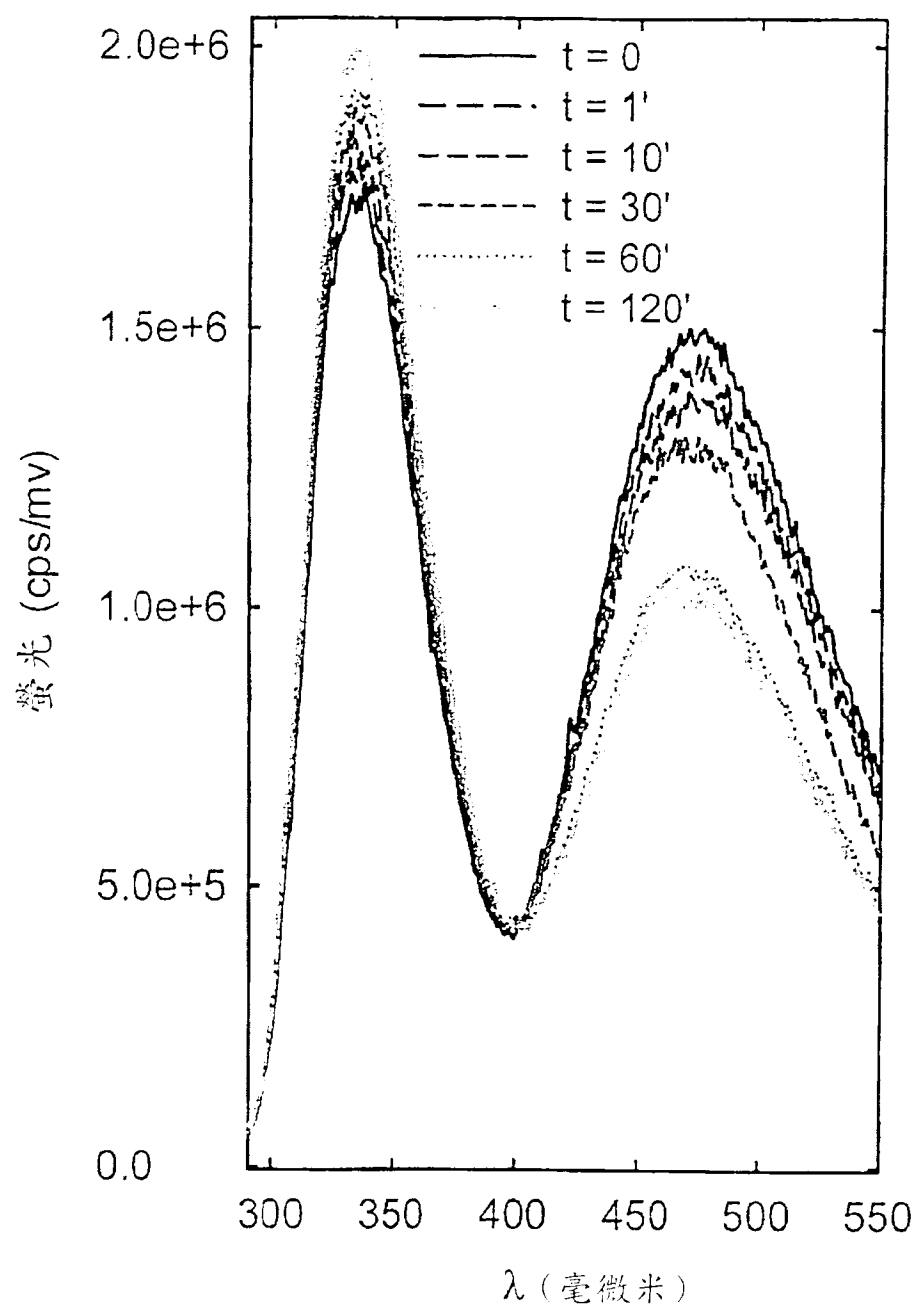


圖 3a

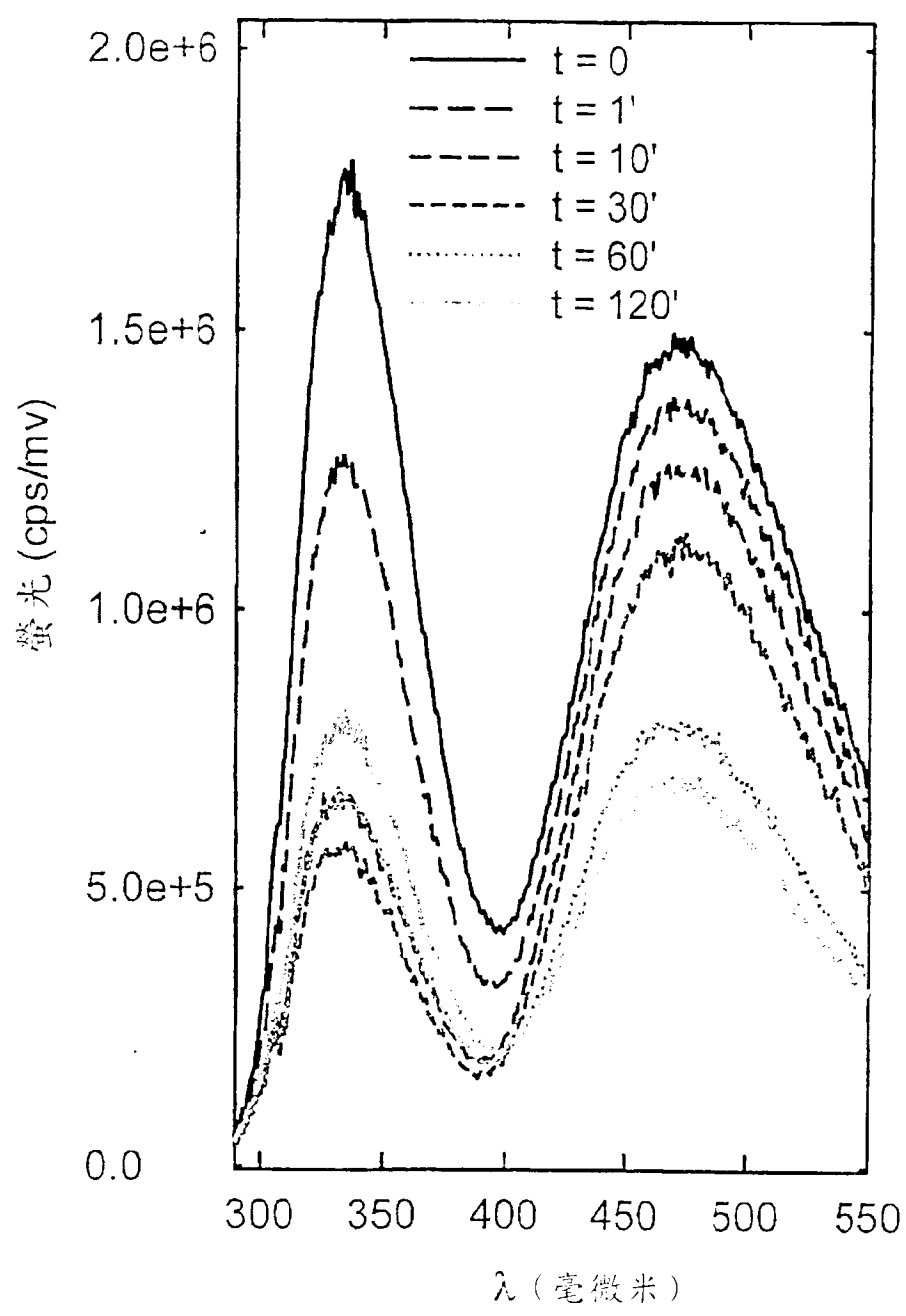


圖 3b

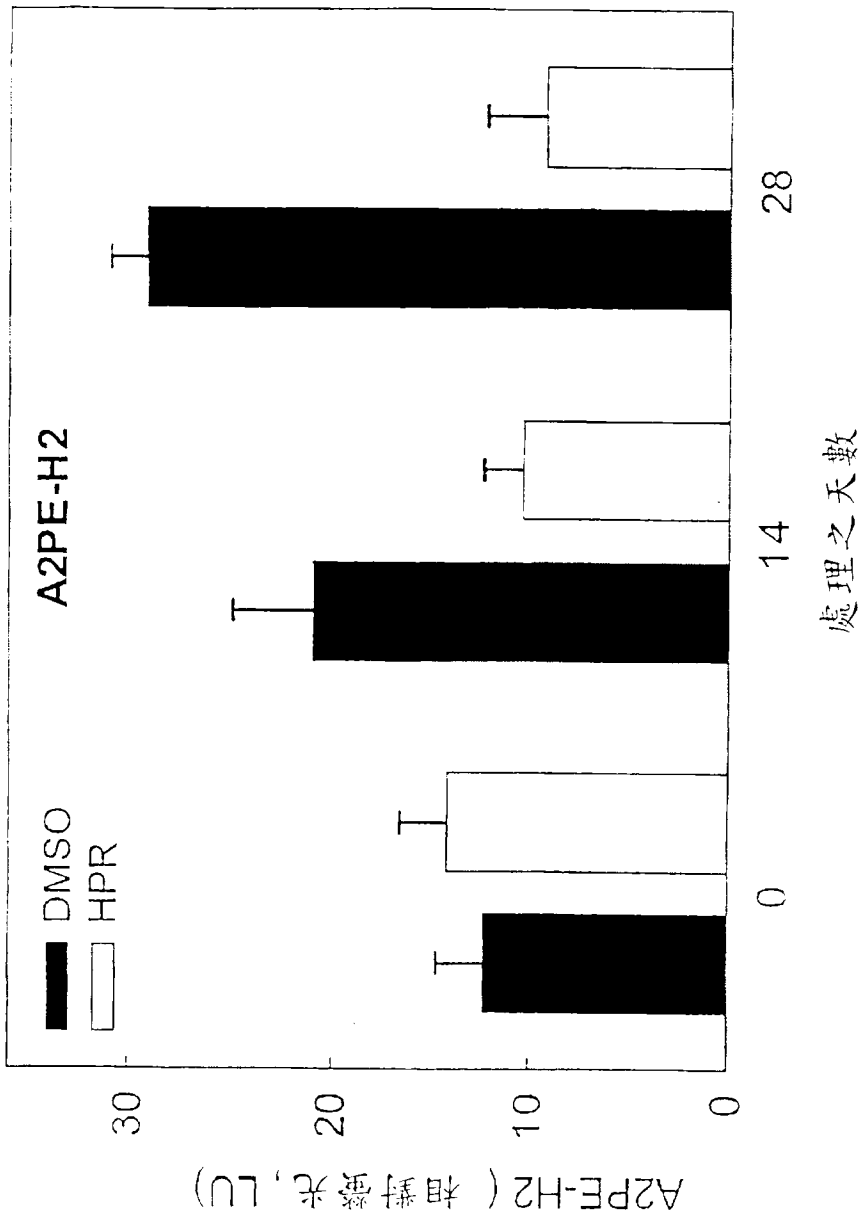


圖4a

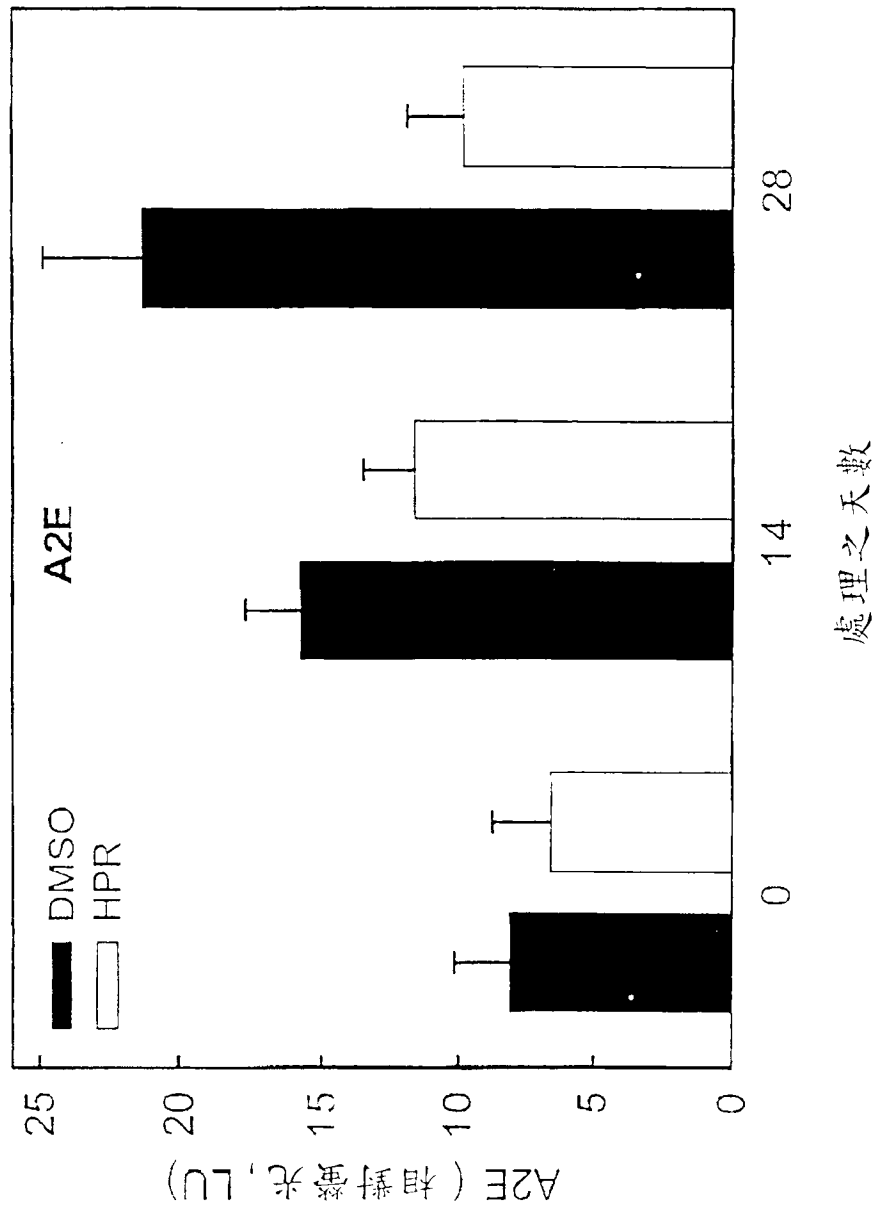


圖 4b

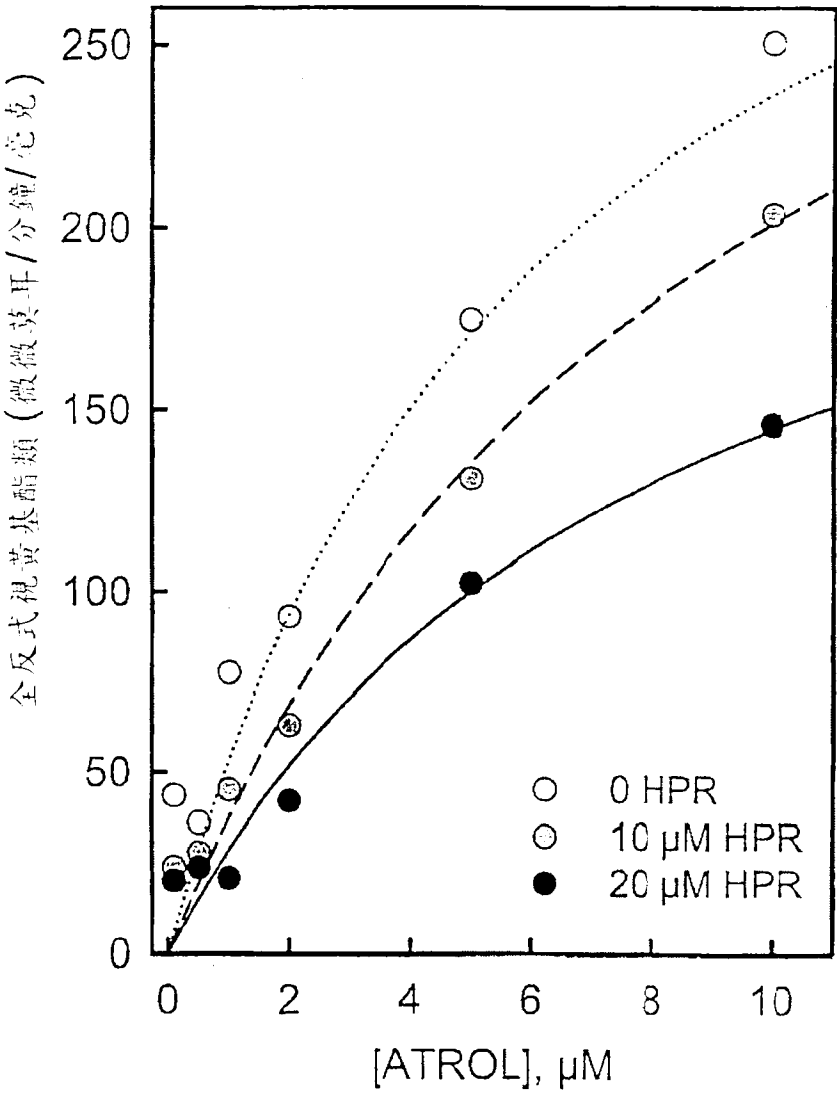


圖5

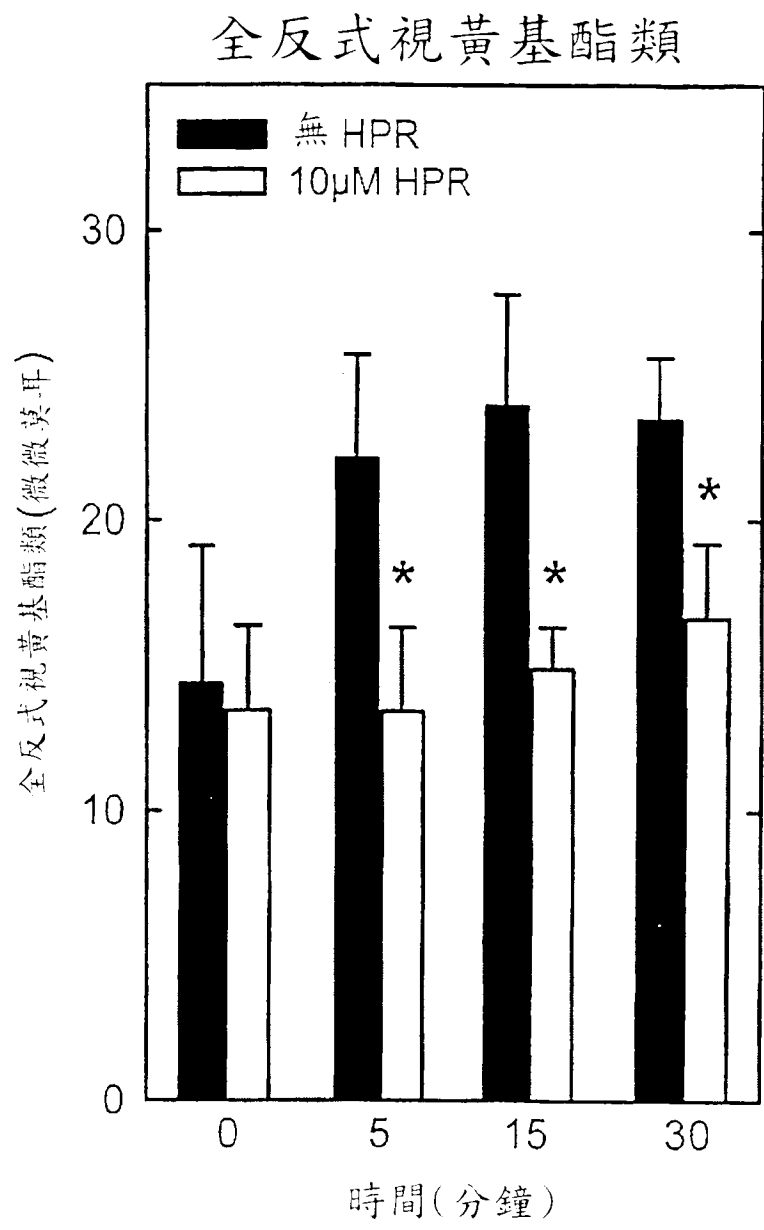


圖6a

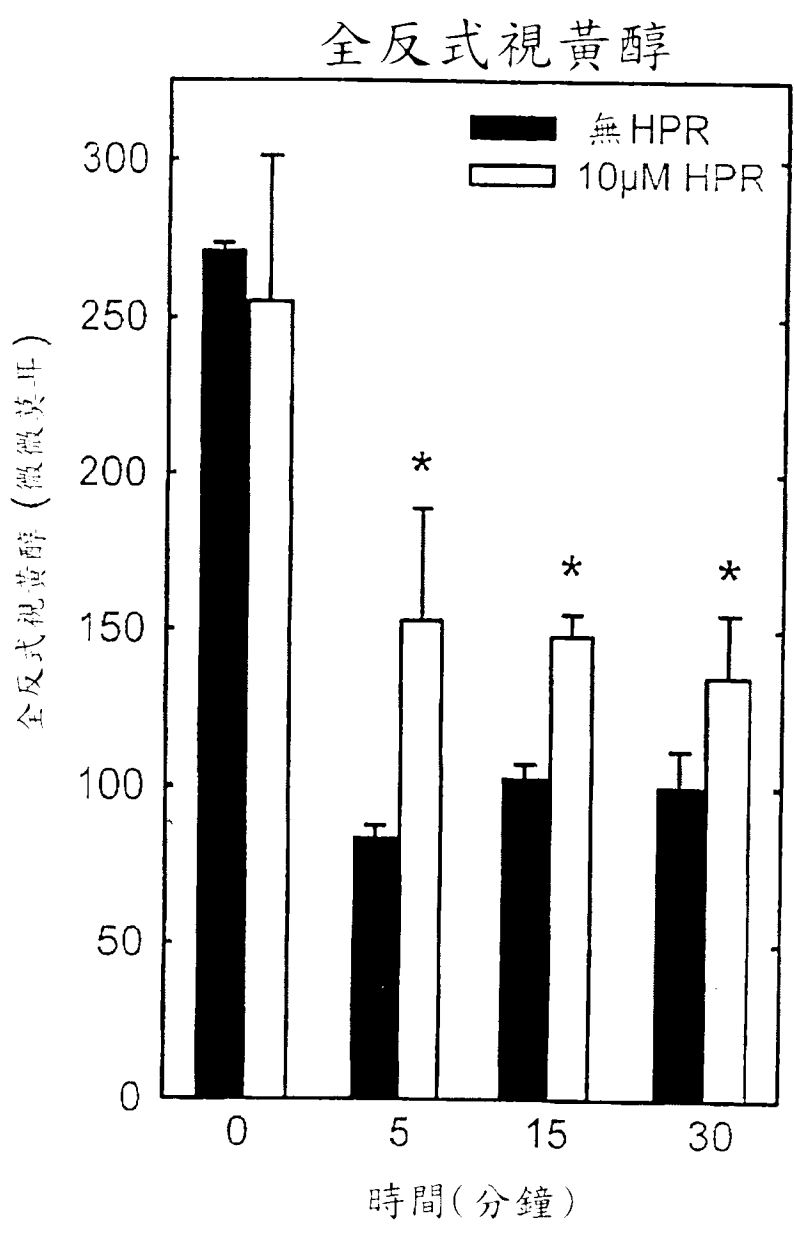


圖6c

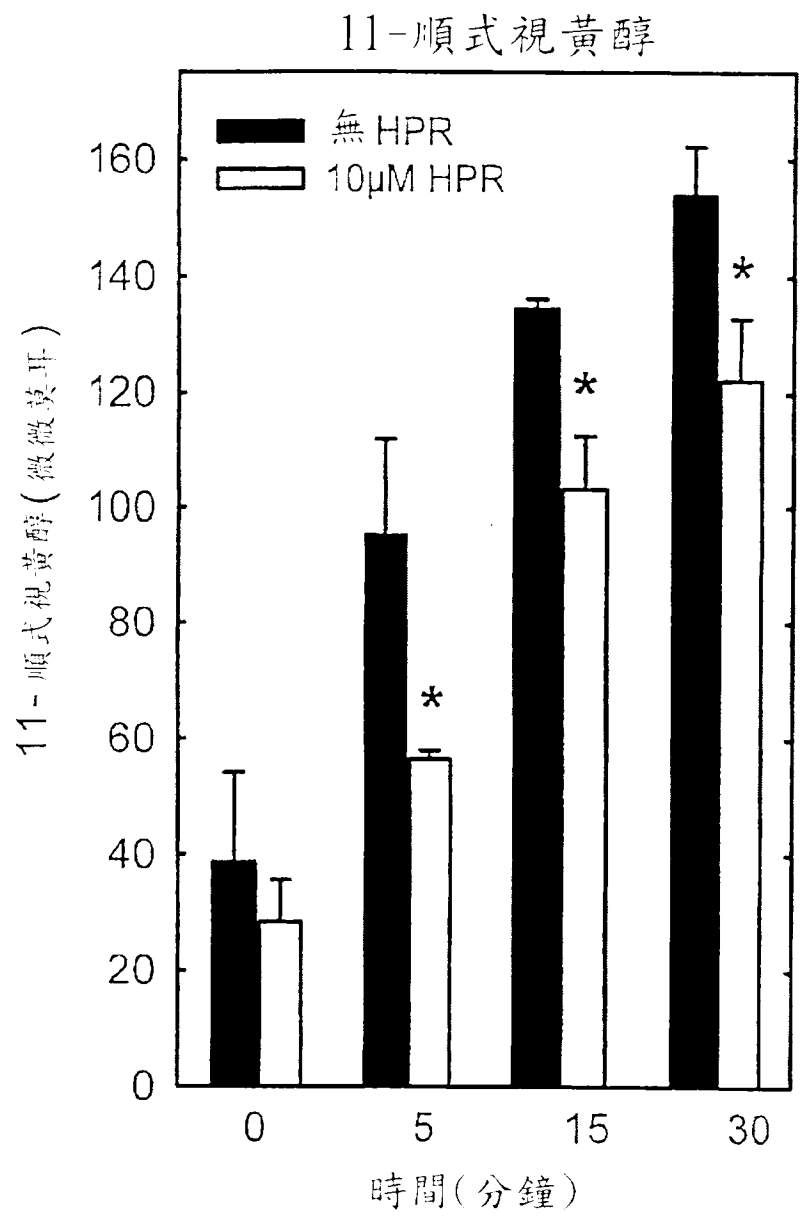


圖 6b

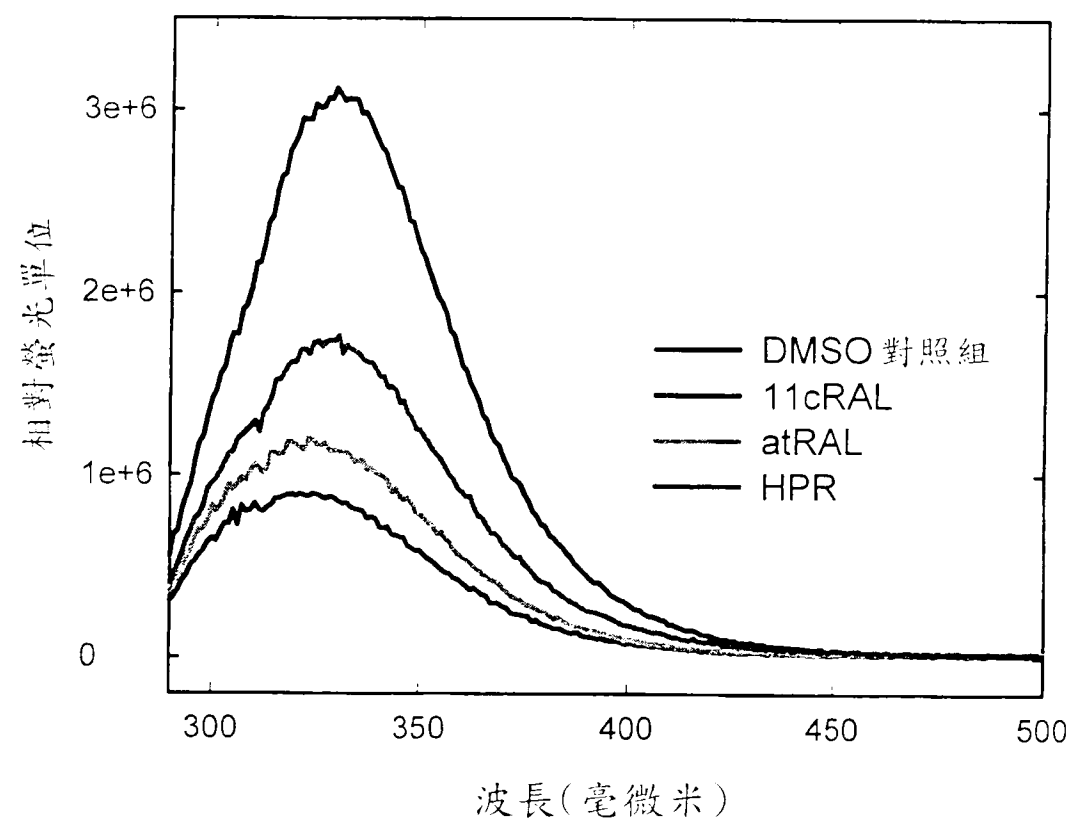


圖 7

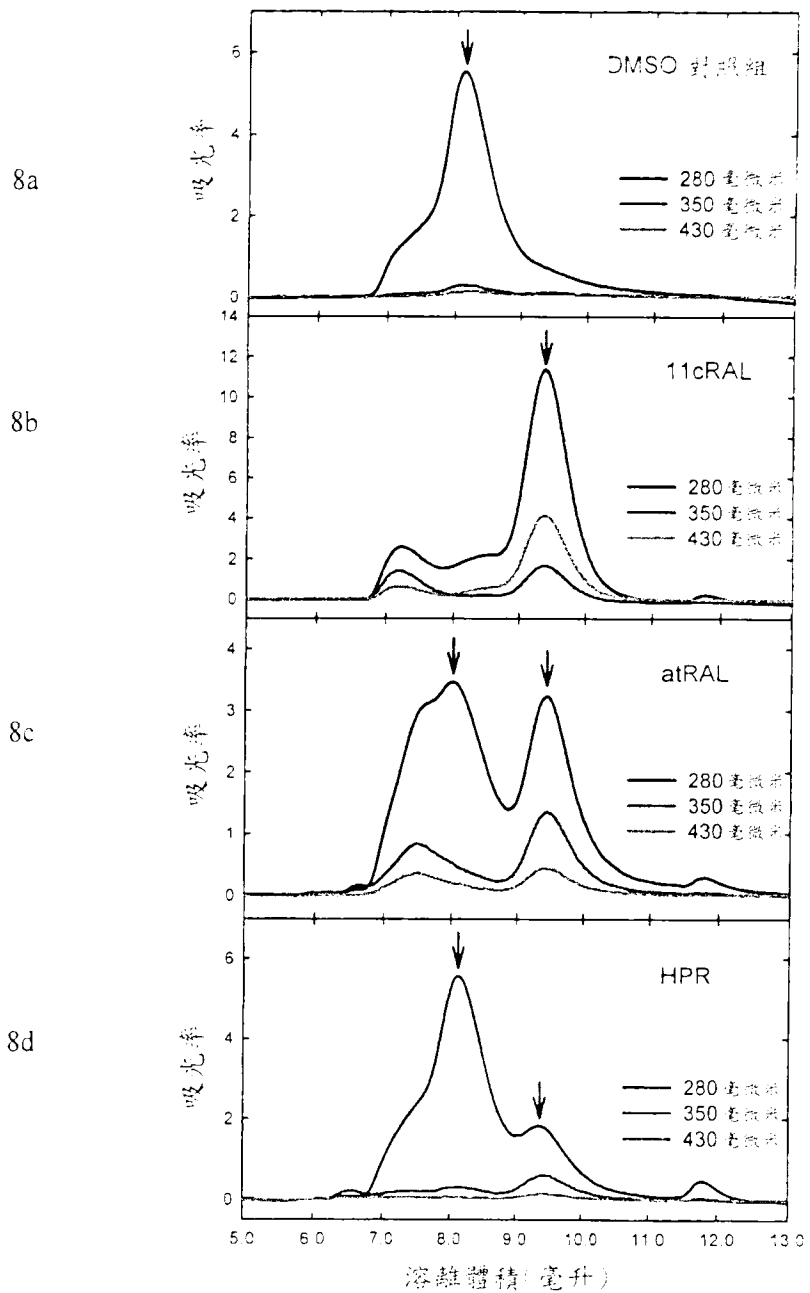


圖8

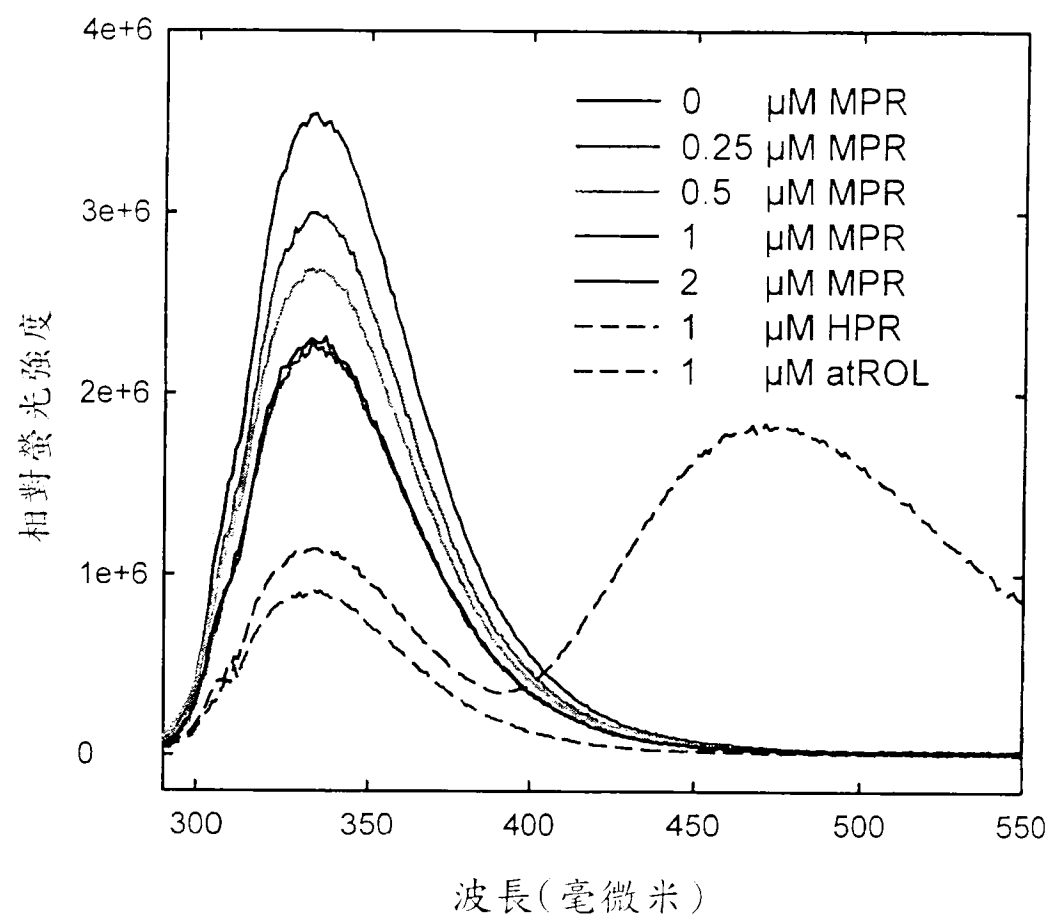


圖9

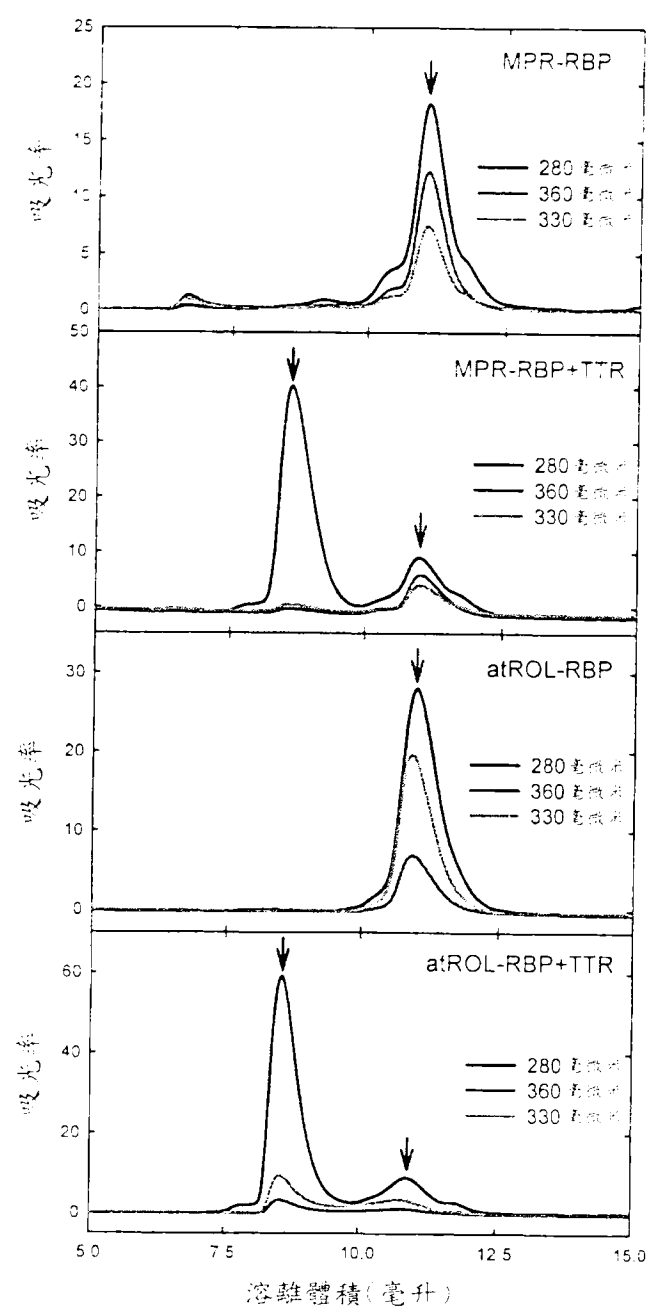


圖10

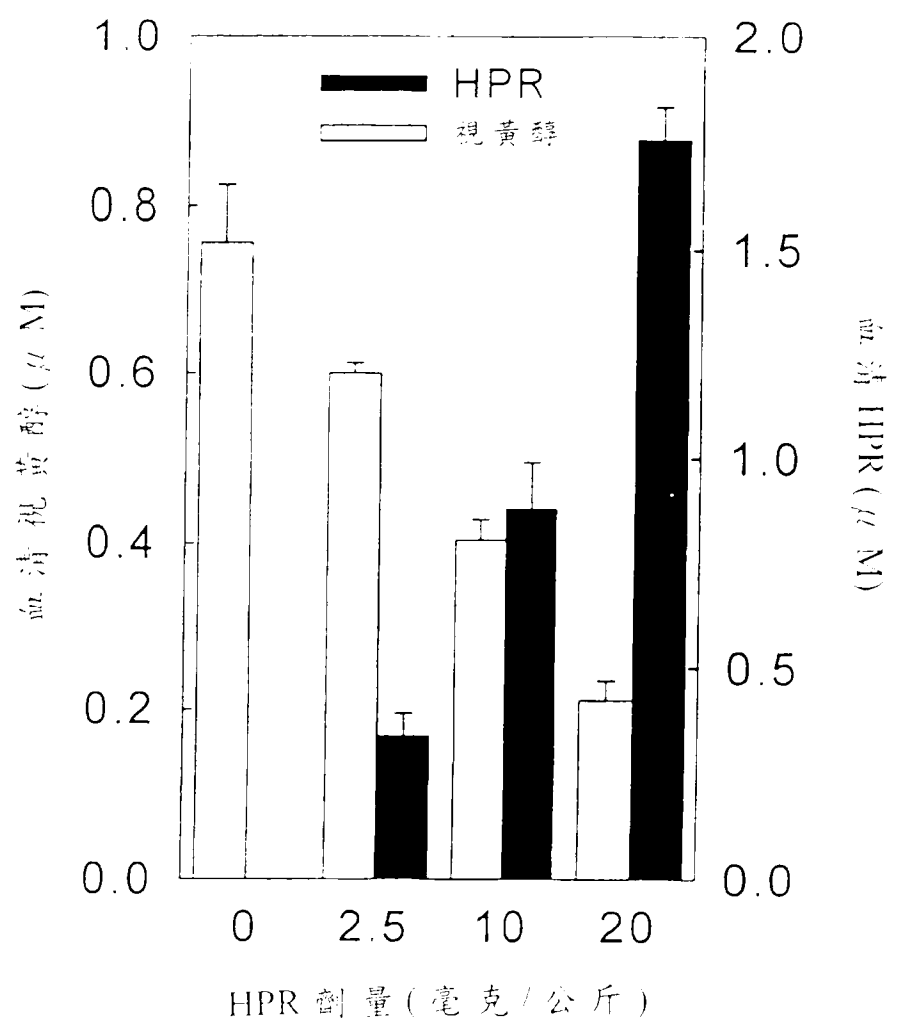


圖 11

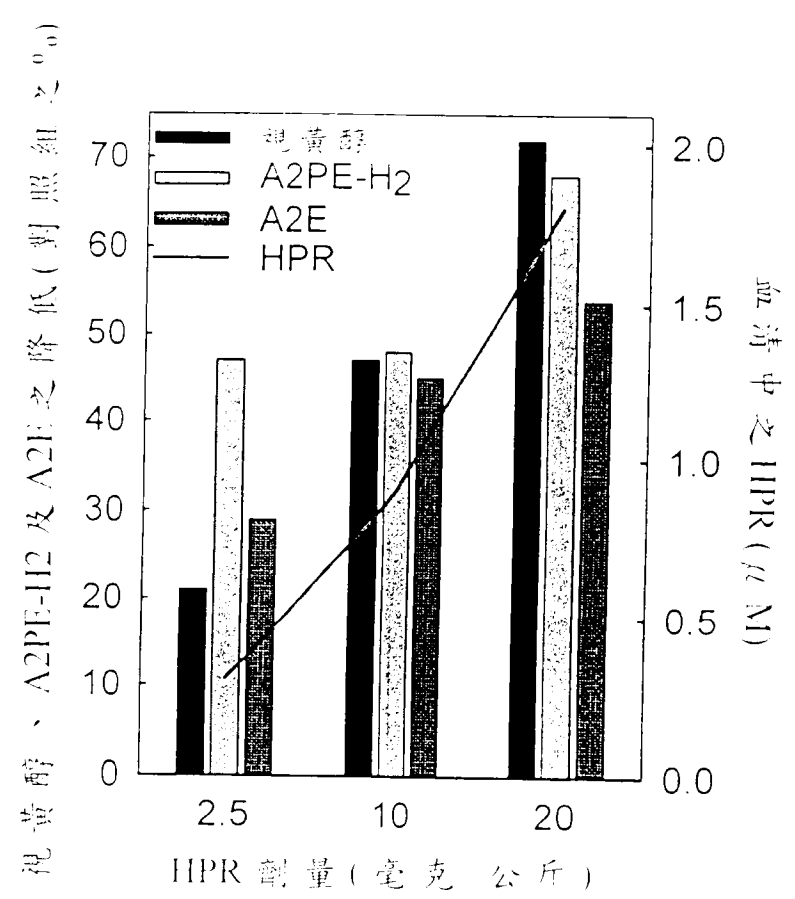


圖 12

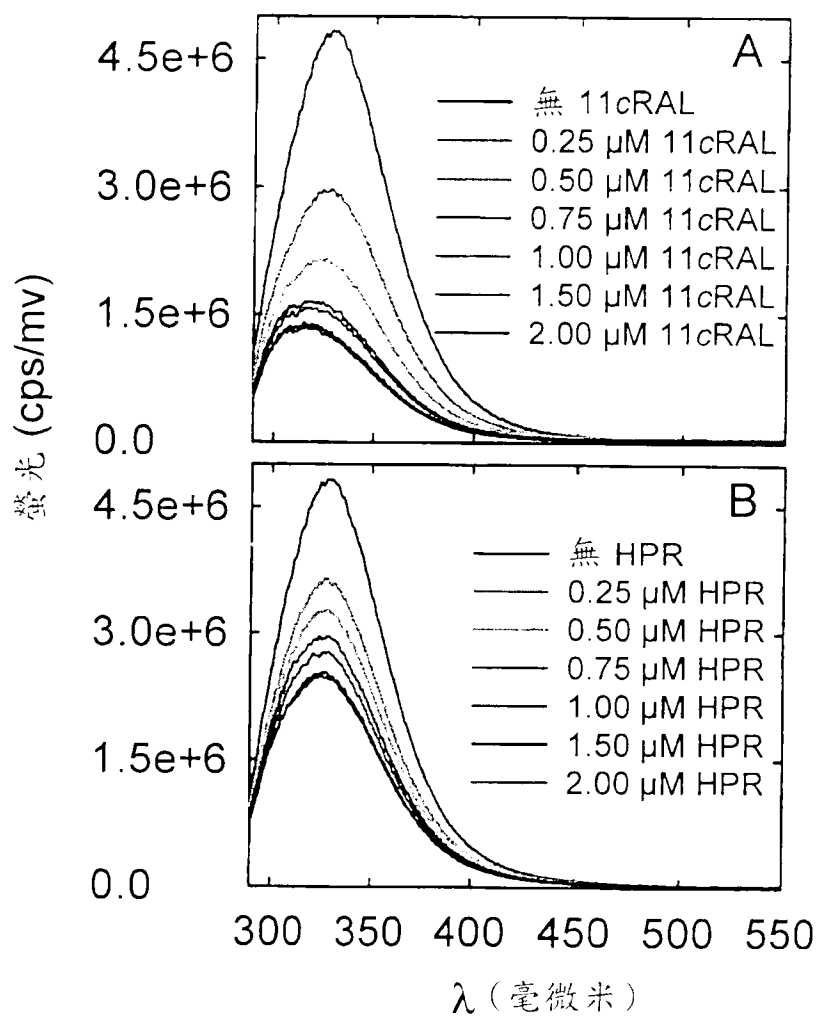


圖13

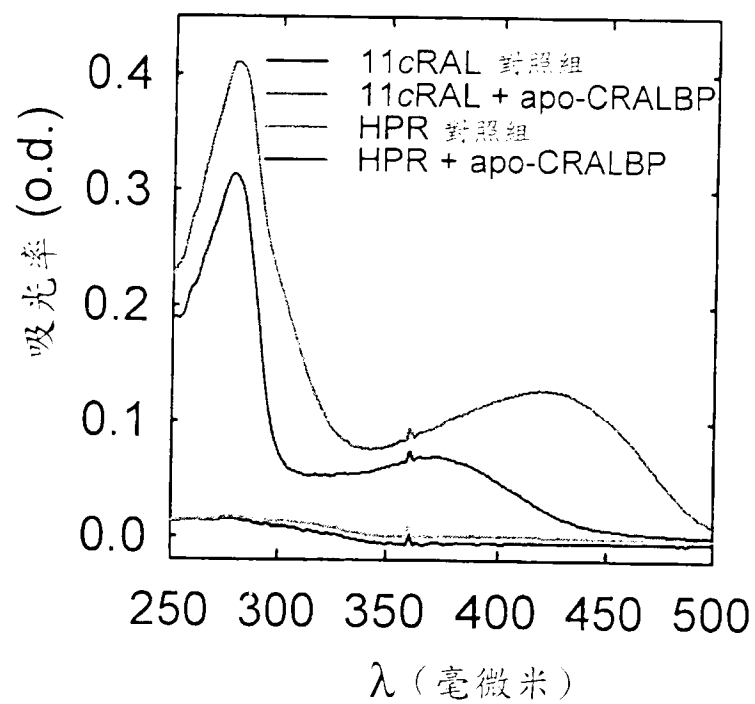


圖14

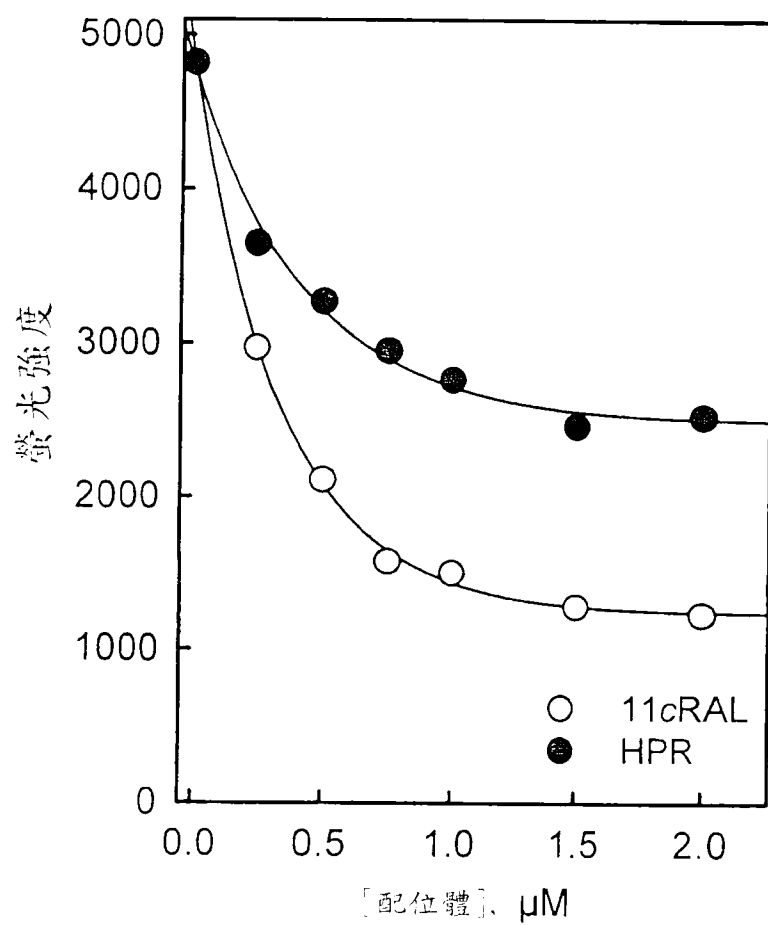


圖15

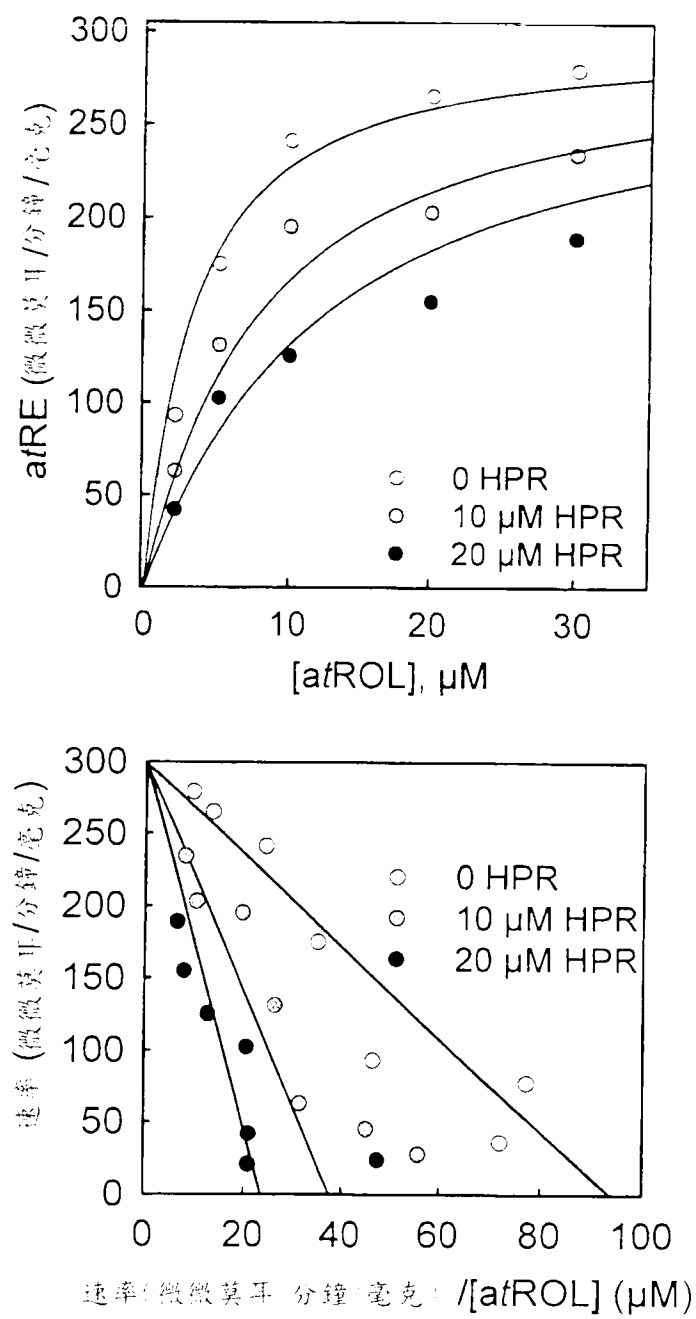


圖16

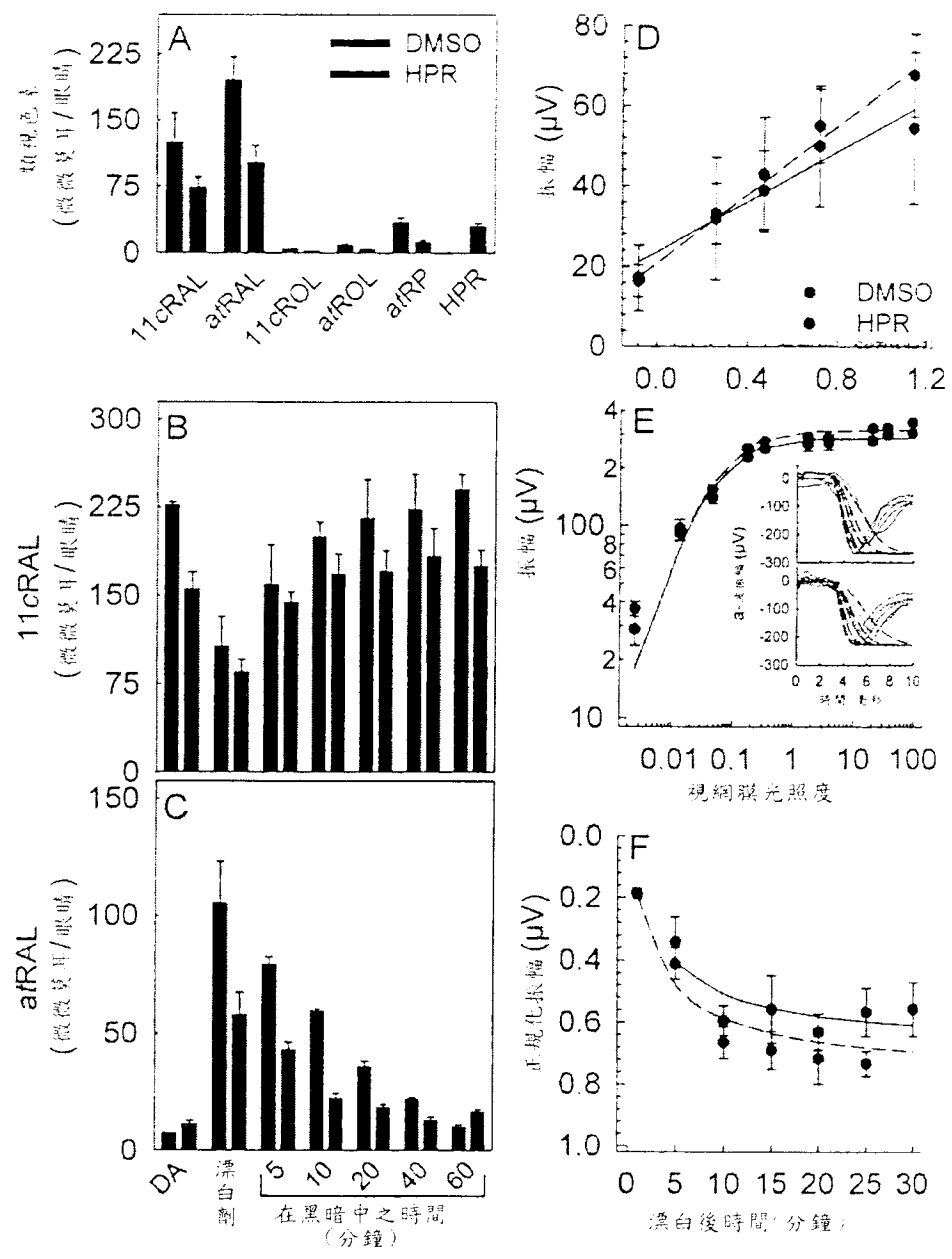


圖17

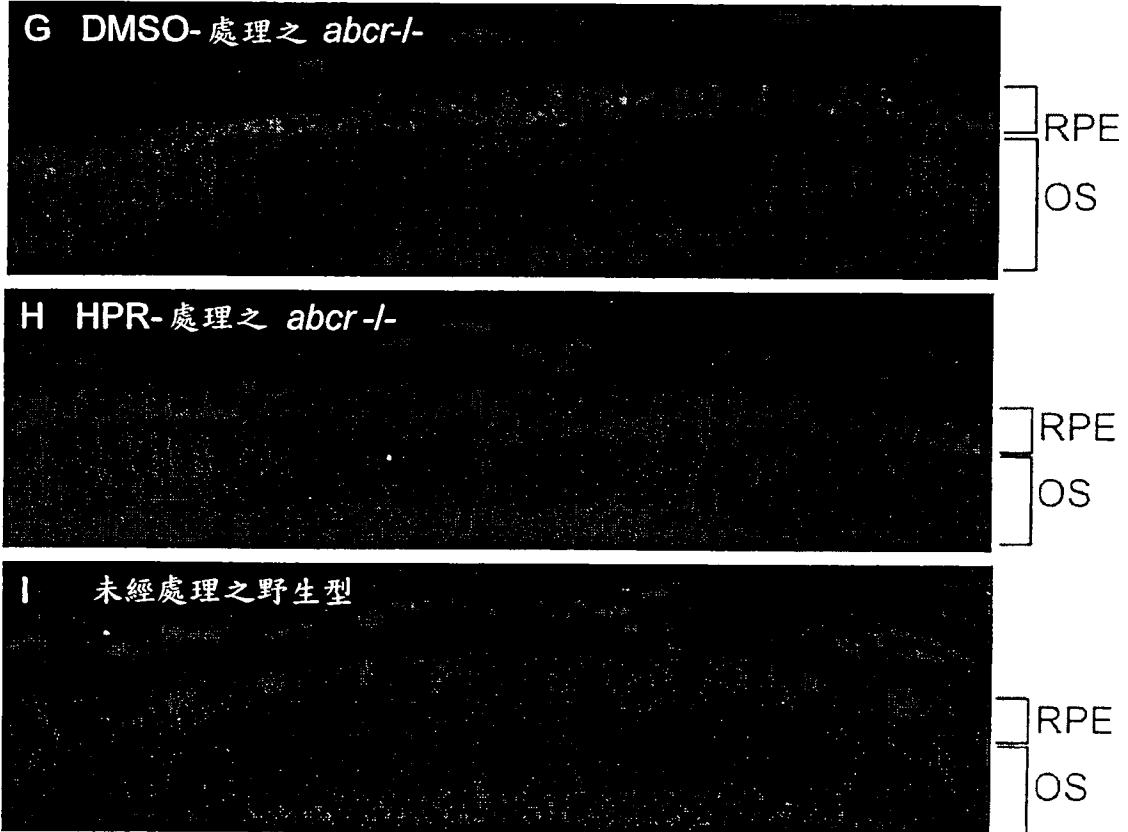
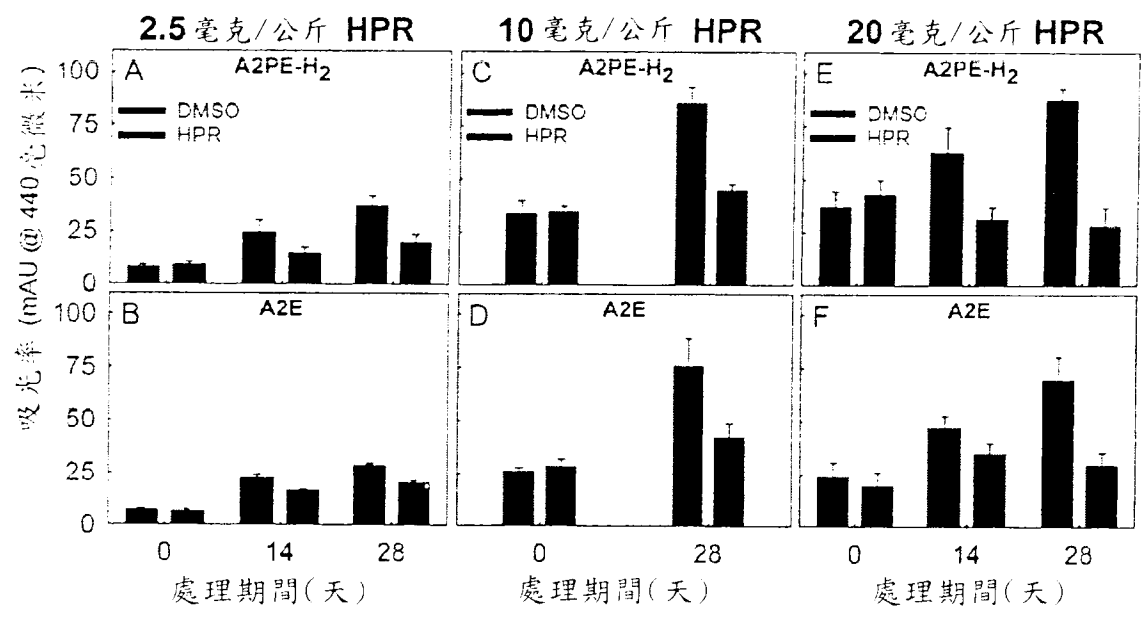


圖 18

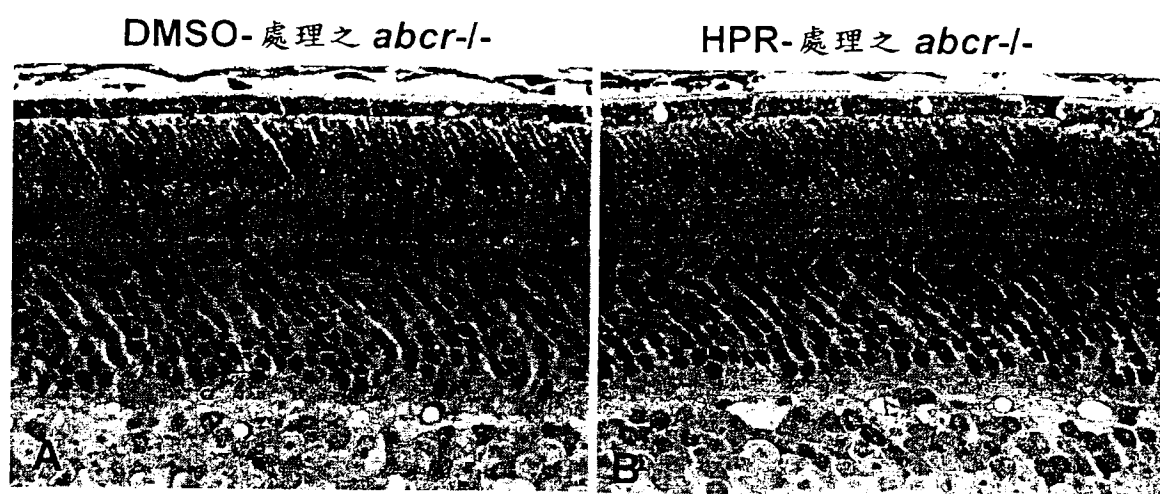


圖 19

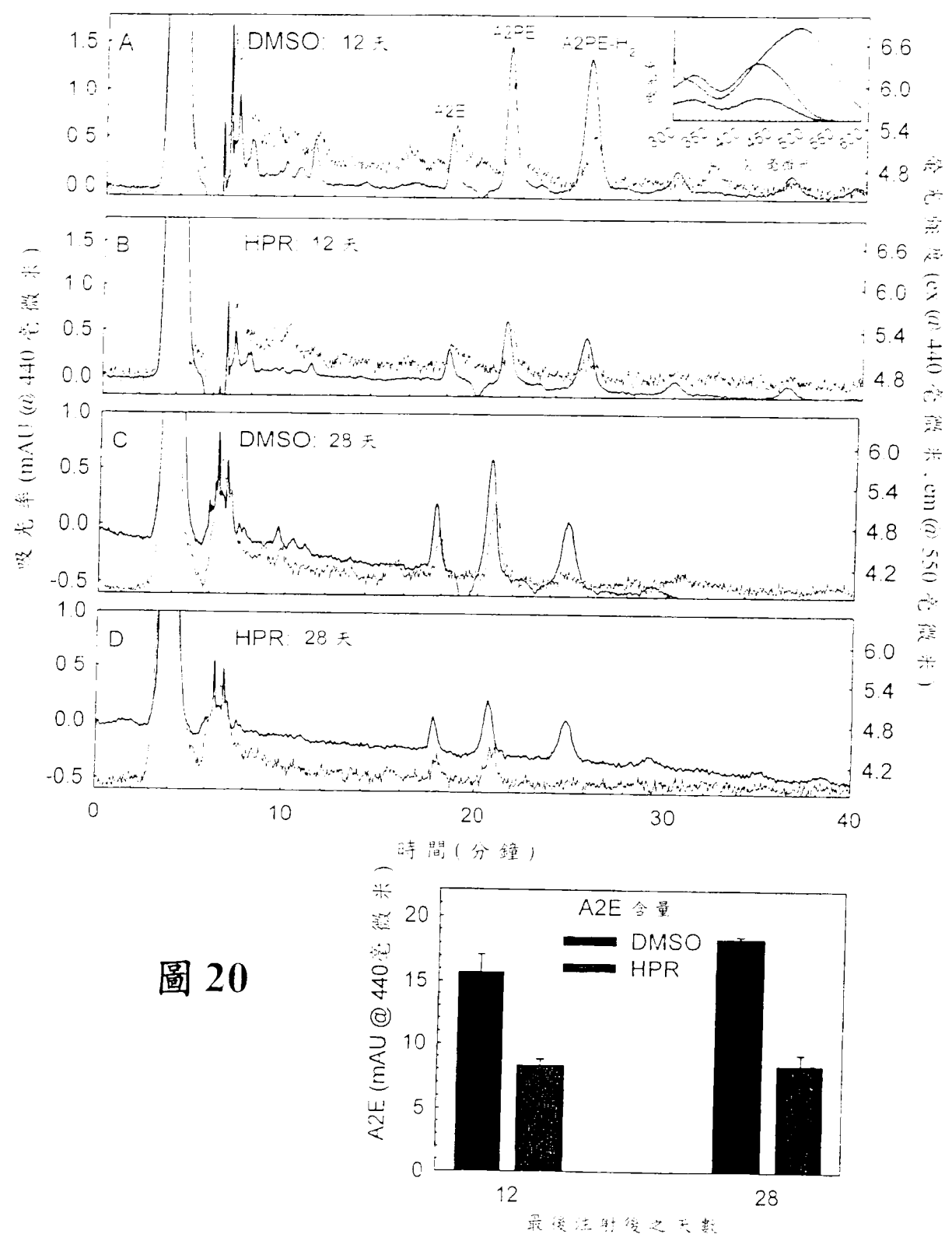


圖 20

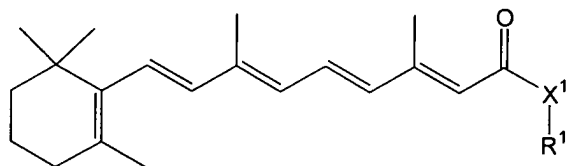
七、指定代表圖：

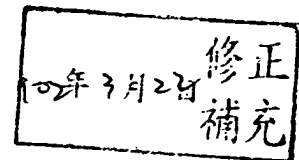
(一)本案指定代表圖為：第 (3a) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：





發明專利說明書

中文說明書替換頁(102 年 3 月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：094120880

A61K 31/07 (2006.01)

※ 申請日期：94.6.22

※IPC 分類：A61K 31/167 (2006.01)
31/165 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 27/02 (2006.01)

用視黃基衍生物治療眼疾之方法及組合物

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING OPHTHALMIC
CONDITIONS WITH RETINYL DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞克塞拉股份有限公司

ACUCELA, INC.

代表人：(中文/英文)

里歐 卡巴達

KUBOTA, RYO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國華盛頓州西雅圖市 1301 街 1900 室

1301 SECOND AVE., STE. 1900, SEATTLE, WA 98101-3805, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

十、申請專利範圍：

1. 一種以有效量之4-羥苯基視黃醯胺或4-甲氧苯基視黃醯胺製備用於降低在哺乳動物眼睛中*N*-亞視黃基-*N*-視黃基乙醇胺的形成、脂褐質的形成、或地理性萎縮、或者用以治療哺乳動物眼睛中的斯特格氏病(Stargardt Disease)的藥物之用途。
2. 如請求項1之用途，其中該化合物是4-羥苯基視黃醯胺。
3. 如請求項2之用途，其中該藥物進一步包含口服可接受之醫藥賦形劑。
4. 如請求項1之用途，其中該哺乳動物為人類，具有選自由斯特格氏病、乾性與年齡有關之黃斑變性、脂褐質為基礎之視網膜變性、受光體變性及地理性萎縮所組成之群組的眼疾或特質。
5. 如請求項1之用途，其中該哺乳動物帶有ABCA4基因。