



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I432188 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：098143150

(51)Int. Cl. : A61K31/13 (2006.01)
A61P17/06 (2006.01)(30)優先權：2008/12/19 美國
2009/02/03 歐洲專利局(71)申請人：梅茲製藥有限兩合公司 (德國) MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (DE)
德國(72)發明人：柏德克 彼得 BODERKE, PETER (DE)；吉伯爾 亞歷山大 GEBAUER,
ALEXANDER (DE)；哈達斯 布珊 HARDAS, BHUSHAN (US)；河梅爾 班赫
HAUPTMEIER, BERNHARD (DE)；普斯 瑞那 POOTH, RAINER (DE)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 6034134

US 2007/0141148A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：5 共 0 頁

(54)名稱

供治療發炎性皮膚疾病之 1-氨基-烷基環己烷衍生物類

1-AMINO-ALKYLCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY
SKIN DISEASES

(57)摘要

本發明關於對罹患發炎性皮膚疾病之個體的治療，該治療包含對該個體投予有效量之 1-氨基-烷基環己烷衍生物。

The present invention relates to the treatment of an individual afflicted with inflammatory skin diseases comprising administering to the individual an effective amount of a 1-amino-alkylcyclohexane derivative.

圖 1

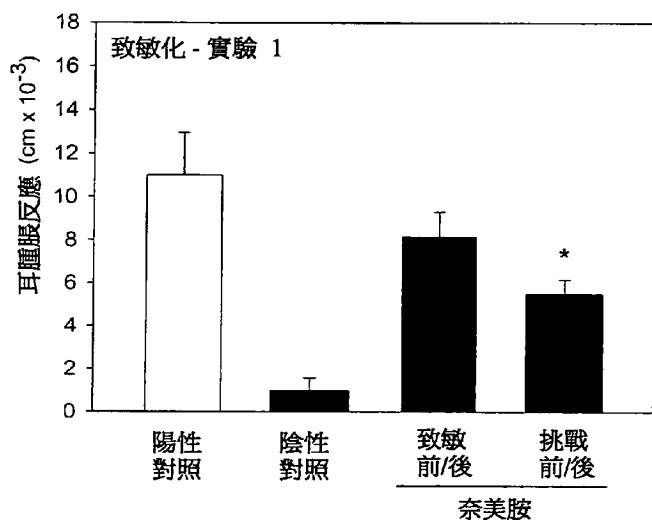


圖1. 奈美膠甲磺酸鹽對皮膚過敏之效應. 結果為平均值±平均值標準誤(SEM).
*與陽性對照比較時 $p<0.05$ (杜奈特檢定)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於對罹患發炎性皮膚疾病之個體的治療，該治療包含對該個體投予有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物。

【先前技術】

本發明關於治療罹患發炎性皮膚疾病之病患的方法，該發炎性皮膚疾病包括痤瘡 (acne)、玫瑰斑 (rosacea)、濕疹 (eczema)、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、牛皮癬 (psoriasis) 或油性皮膚。

痤瘡係最常見之皮膚疾病。流行病學資料顯示，高達 80% 之個體可能罹患此病。男性及女性發生痤瘡之機率大約相等，發病年齡通常始於 10 至 14 歲，在 20 至 25 歲時消退。在一些病患中，痤瘡一直持續存在到 40 或 50 歲（持久性痤瘡）。痤瘡之臨床特徵從輕微表現（例如少數粉刺（痤瘡病灶）伴隨偶而發炎之膿疱性丘疹至較嚴重病例中之「臨床」痤瘡）至臉部或上軀幹之嚴重發炎及膿瘍形成不等。隨後可能發生毛囊破裂導致異物反應包括膿瘍、瘻管及發炎之全身性症狀（聚會性痤瘡）。

一般相信由雄性素所調節之皮脂產生增加被認為是痤瘡（皮脂漏）發生之主要原因之一。痤瘡發生之另一前提係導致過度角化之毛囊角質化擾亂。導致毛囊過度角化之 [S] 因素包括下列：局部毛囊亞麻仁油酸缺乏、致粉刺皮脂成

分、由皮脂、細菌性代謝物及發炎媒介物所組成之脂肪組成物改變。

丙酸桿菌（瘡痘丙酸桿菌 (*Propionibacterium acnes*)）係毛囊中之優勢細菌。這些細菌喜好微氧或厭氧條件且優先群集於有高皮脂產生之區域。在 11 至 20 歲之痤瘡患者所發現之丙酸桿菌濃度相較於 11 至 20 歲無痤瘡者高出 4 個對數級。細菌脂肪酶釋放刺激性及前發炎性 (pro-inflammatory) 游離酸和其他潛在之前發炎性細菌代謝物諸如蛋白酶、玻尿酸酶及趨化因子。丙酸桿菌之代謝物誘發毛囊及圍毛囊發炎，尤其是趨化物質。其他免疫性及發炎性因子亦影響痤瘡之發生及病程（例如類鐸受體 2、IL-1、IL-8、LTB4、PPAR α ）。

有許多局部性及全身性治療選擇可用於痤瘡。痤瘡之局部性治療包括：類視色素 (retinoids)，其使毛囊角化正常化；過氧化苯甲醯 (benzoylperoxide) (BPO)，其係減少毛囊內瘡痘丙酸桿菌 (*P. acnes*) 之抗細菌劑；及具有抗細菌功效之局部抗生素。痤瘡之全身性治療選擇包括抗生素。女性病患之全身性治療選擇亦包括荷爾蒙。

玫瑰斑 (rosacea) 是一種常見之慢性皮膚發炎疾病，主要發生於臉部皮膚。該病常見於 30 至 40 歲之年齡，以 40 至 50 歲為尖峰。玫瑰斑之原因尚未被鑑別。臉部血管反應性、真皮結締組織結構或組成、皮脂腺結構、微生物群集及多種因素之組合分別改變皮膚對玫瑰斑促發因子之反應，這些因素被視為主要之病理機制。重要之促發因子

特別似乎為高溫或低溫、日曬、風、熱飲、辣食、酒精、運動、情緒及導致臉部潮紅及發紅之局部刺激物。早期玫瑰斑之特徵為主要發生於臉頰之持續紅斑及毛細管擴張，隨後通常發生丘疹及膿疱性丘疹。晚期可能發生廣泛之結締組織及皮脂腺增生。這可導致鼻肥大，稱為肥大性酒渣鼻。玫瑰斑分階段發生，可能影響眼睛，最常導致眼瞼炎及結膜炎。玫瑰斑可發生於臉部以外之區域，諸如耳後區域以及頸部、胸部、背部及頭皮。玫瑰斑之臨床表現可能類似痤瘡，但不同的是，玫瑰斑不是原發性毛囊疾病。

口服四環素抗生素諸如四環素、強力黴素（doxycycline）及二甲胺四環素（minocycline）及局部抗生素諸如用於痤瘡之咪唑尼達（metronidazole）亦可作為玫瑰斑之治療選擇，且被用於緩解丘疹、膿疱、發炎及若干發紅。

濕疹（eczema）係包含許多發炎皮膚狀況之總稱，諸如異位性皮膚炎、過敏性接觸性皮膚炎及職業性皮膚炎。

異位性皮膚炎是一種通常始於早期嬰兒時期之搔癢症（雖然成年發生之變異型亦被辨識）。異位性皮膚炎之特徵為搔癢、濕疹性病灶、乾燥症（皮膚乾燥）及苔癬樣硬化（皮膚增厚及皮膚瘢痕增加）。

異位性皮膚炎起因於導致缺陷性皮膚屏障之基因易感性基因、先天免疫系統缺陷與對過敏原及微生物抗原之加劇免疫反應之複雜交互作用。該屏障之功能異常係由角化[S]封套基因（絲聚蛋白（filagrin）及兜甲蛋白（loricrin）

) 之下調、腦醯胺之量減少、內源性溶蛋白酶之量增加及跨表皮水分流失嚴重所造成。對該屏障之干擾亦可能由肥皂及清潔劑及 / 或暴露於源自家塵蟎及金黃葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 之外源性蛋白酶所致。此因異位性皮膚缺乏特定內源性蛋白酶抑制劑而惡化。這些表皮變化可能導致皮膚吸收之過敏原增加及微生物群集增加。目前認為微生物超抗原扮演重要角色；它們可以更輕易地經由該受干擾之屏障滲進活皮膚層並誘導 T 細胞（主要為顯示先前遭遇抗原之經活化之記憶 T 細胞）偶而伴隨巨噬細胞之流入。

搔癢係異位性皮膚炎之顯著特徵，其表現為暴露於過敏原、濕度改變、流汗及低濃度之刺激物後之皮膚過度反應及搔抓。對搔癢之機制了解不多；然而，一般相信發炎細胞扮演重要角色。有所謂的癢 - 抓循環。重複搔抓活化在前額皮質及眼窩前額皮質之區域。此可解釋搔抓之快樂及衝動成分，且可能與內源性類鴉片之釋放有關。異位性皮膚炎之重複搔抓導致神經肽及鴉片劑之分泌，此可能進一步加劇惡性癢抓循環。

牛皮癬 (psoriasis) 係致病機轉未知之多源性遺傳多因子發炎性皮膚疾病，其致病機轉可能受一些環境因素影響。有強烈的基因基礎導致表皮生長及分化之複雜改變及多重生化、免疫及血管異常，並與神經系統功能有不甚了解之關係。牛皮癬之致病機轉相當複雜，涉及局部及全身性因子。目前來說，異常之表皮過度增生被視為在 T 淋巴

細胞媒介之自體免疫反應之後的次級現象。亦有報告指出，對鏈球菌屬之免疫反應亦可能是因素之一。病灶皮膚之表皮增生的特徵在於增加自靜止 G0 族群招募循環週期細胞。與較早之資料不同的是，牛皮癬病灶中之細胞循環時間實質上為正常。特別地，基底上層部分之特徵在於表現正常皮膚中不存在或被限制表現之分子。在原發性角質細胞培養中，源自牛皮癬斑之 CD4+ T 淋巴細胞株之可溶性因子促進牛皮癬 CD29+ 角蛋白 (keratin) -10 次族群之增生，然而源自正常個體之 CD29+ 角蛋白 -10 角質細胞對來自相同 T 細胞株之可溶性因子無法呈現該生長反應。此顯示源自牛皮癬斑之表皮細胞的次族群確實對源自牛皮癬斑之 T 淋巴細胞株有異常反應。

油性皮膚是因為皮脂腺過度產生皮脂。過度產生皮脂可能係由懷孕及停經期間之荷爾蒙不平衡、遺傳、飲食、避孕藥、化妝品之使用或溼熱天氣或疾病諸如帕金森氏症所引起。

過多之皮脂造成表面油膩、阻塞毛孔、提供生活在皮膚上之細菌（丙酸桿菌）養分且導致痤瘡急性發作。

觸染性膿疱病 (*impetigo contagiosa*) 係最常發生於學校兒童之間之表層細菌性皮膚感染。進行密切接觸運動諸如橄欖球及摔角之人不論年齡為何也容易得到此病。膿疱病不常發生於成人。該病具高度觸染性，又名學校瘡 (*school sores*)。其主要係由金黃葡萄球菌及化膿鏈球菌 (*[S] Streptococcus pyogenes*) 所引起。膿痘症通常呈現為由乾

燥血清形成之蜂蜜色瘡痂，常見於手臂、腿部或臉部。該感染係藉由直接接觸病灶或鼻腔帶菌者而擴散。潛伏期為1至3天。在空氣中之乾燥鏈球菌對完整皮膚不具感染性。搔抓可能擴散病灶。良好的衛生習慣有助於防止膿疱病擴散。

觸染性膿疱病之亞型為水泡性膿疱病（bulous impetigo）及膿瘍（ecthyma）。水泡性膿疱病主要影響2歲以下之嬰幼兒。該疾病造成不痛之充滿液體之水泡，通常在軀幹、手臂及腿上。水泡周圍之皮膚通常呈現紅色及發癢，但不感疼痛。水泡可能有大有小，當破裂時形成黃色結痂，相較於其他類型膿疱病之瘡可能持續較長時間。膿瘍係較為嚴重之膿疱病型式，其中感染進入更深之皮膚第二層真皮層。徵候及症狀包括：

- 疼痛、充滿液體或膿液之瘡，會變成深層潰瘍，通常在腿及腳上；

- 覆蓋瘡之硬、厚、灰黃色結痂；

- 感染區域之淋巴腺腫大；

- 結痂掉落後出現針尖大小至銅幣大小之小孔；

- 潰瘍癒合後仍有疤痕。

對觸染性膿疱病及彼之亞型之治療通常開立局部或口服抗生素。輕微病例可用殺菌性軟膏治療，諸如梭鏈孢酸（fusidic acid）、莫匹羅星（mupirocin）、氯黴素（chloramphenicol）、氯碘喹啉（clioquinol）或新黴素（neosporin）。較嚴重之病例需要口服抗生素，諸如雙氯青

黴素 (dicloxacillin) 、氟氯青黴素 (flucloxacillin) 或紅黴素 (erythromycin) 。或者，安莫西林 (amoxicillin) 與克拉維酸鉀 (clavulanate potassium) 、頭孢菌素 (cephalosporins) (第一代) 及許多其他抗生素之組合亦可被用來作為抗生素治療。該提及之藥物可以彼之任何醫藥上可接受之鹽、光學異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、水合物及醫藥上可接受之鹽之形式使用。

發炎性皮膚疾病之現存治療有許多缺點。

類視色素係痤瘡之可用治療選擇。在經類視色素治療後之臨床改善通常需要數週之久，且類視色素已知具有致畸胎性。類視色素亦可能為刺激物。BPO 之起始作用相當快且對丙酸桿菌之抗藥性尚未被報告；然而，BPO 係漂白劑，因此可能使衣物及床單變白。另外，BPO 係潛在之刺激物，可能具有突變劑之作用。許多目前所使用之局部抗生素已導致高比例之抗藥性。因此，有需要改善痤瘡及其他發炎性皮膚疾病之治療。

1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺 (neramexane) (亦稱為 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷) 已被發現可用於治療許多疾病，特別是特定神經疾病，包括阿茲海默症及神經病性疼痛。1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺係詳細揭示於美國專利號 6,034,134 及 6,071,966 中，該等專利之主題藉此以參照方式納入此處。

WO 2007/062815 亦揭示包含奈美胺之修飾釋放劑型 [S] 可被用於治療許多狀況包括糖尿病神經病性疼痛、肌萎縮

性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、過敏性腸症候群、食慾疾患、肥胖、暴食症、自閉症、注意力不足症候群、注意力不足過動症、雙極性疾患、耳鳴、黴菌症及牛皮癬症。

意外的是，目前已發現 1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺亦適用於治療發炎性皮膚疾病。

1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺對皮脂細胞之有利影響亦導致有效治療發炎性皮膚疾病，包括痤瘡、玫瑰斑、濕疹、異位性皮膚炎、牛皮癬及油性皮膚。對皮脂細胞增生及/或分化之影響及因此減低脂肪產生之能力允許調節皮脂分泌。除了調節整體皮脂之外，皮脂之組成物亦可能被影響，導致該有病毛囊之病態生理表現型之正常化。

發炎性皮膚疾病之病患通常展現受干擾之皮膚屏障功能。1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺可能改善皮膚屏障功能且防止屏障恢復之延緩，導致對皮膚恆定性之正向效應。

【發明內容】

發明摘要

本發明關於一種在有此需要之個體中治療發炎性皮膚疾病之方法，該發炎性皮膚疾病諸如痤瘡、玫瑰斑、濕疹、異位性皮膚炎、牛皮癬或油性皮膚，該方法包含對該個體投予有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺

或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽）。本發明亦關於一種治療發炎性皮膚疾病諸如觸染性膿疱病之方法。

本發明之另一態樣關於該方法，其中奈美胺甲礦酸鹽係以約 5 毫克至約 150 毫克/天之範圍投予，或奈美胺甲礦酸鹽係以約 5 毫克至約 100 毫克/天之範圍投予，或奈美胺甲礦酸鹽係以約 5 毫克至約 75 毫克/天之範圍投予，或其中奈美胺甲礦酸鹽係以約 50 毫克/天投予，或其中奈美胺甲礦酸鹽係於例如口服調製劑中以約 75 毫克/天投予。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽）係經一天一次、一天二次（b.i.d.）或一天三次投予。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽）係以立即釋放型調製劑投予。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽）係以修飾釋放型調製劑投予。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽）係以局部調製劑投予，諸如局部洗去性〔S〕（rinse-off）或駐留性（leave-on）調製劑。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）係以介於 0.1 至 99 重量 % 之調製劑投予。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）係以口服調製劑投予。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）係經全身性投予。

本發明之另一態樣關於一種在有此需要之個體中治療發炎性皮膚疾病之方法，該方法包含對該個體投予有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與已顯示可有效治療或預防發炎性皮膚疾病之額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）。

本發明之另一態樣關於一種在有此需要之個體中治療座瘡之方法，該方法包含對該個體投予有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與已顯示可有效治療或預防發炎性皮膚疾病之額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）。

本發明之另一態樣關於一種在有此需要之個體中治療 [5] 座瘡之方法，該方法包含對該個體投予有效量之 1-胺基-

烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與已顯示可有效治療或預防痤瘡之額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素、類固醇或其他非特定劑）。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與該額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）係一起投予。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與該額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）係以單一調製劑投予。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與該額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）係以局部調製劑投予，諸如局部洗去性或駐留性調製劑。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與該額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）係經全身性投予。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與該額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗

生素、類視色素或類固醇) 係以口服調製劑投予。

本發明之另一態樣關於供治療發炎性皮膚疾病諸如痤瘡、玫瑰斑、濕疹、異位性皮膚炎、牛皮癬或油性皮膚之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽)。本發明之另一態樣關於供治療發炎性皮膚疾病諸如觸染性膿疱病之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽)。

本發明之另一態樣關於一種 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽)於製造供治療發炎性皮膚疾病之藥物上之用途。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中奈美胺甲磺酸鹽係以約 5 毫克至約 150 毫克/天之範圍投予，或奈美胺甲磺酸鹽係以約 5 毫克至約 100 毫克/天之範圍投予，或奈美胺甲磺酸鹽係以約 5 毫克至約 75 毫克/天之範圍投予，或其中奈美胺甲磺酸鹽係以約 50 毫克/天投予，或其中奈美胺甲磺酸鹽係於例如口服調製劑中以約 75 毫克/天投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽)係經一天一次、一天二次(b.i.d.)或一天三次投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，[5] 其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫

藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽) 係以立即釋放調製劑或修飾釋放調製劑投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽) 係以局部調製劑投予，諸如局部洗去性或駐留性調製劑。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽) 係以介於 0.1 至 99 重量% 之調製劑投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽) 係以口服調製劑投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽) 係經全身性投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中至少一種已顯示可有效治療或預防發炎性皮膚疾病之額外醫藥劑(例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇) 係經投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽) 與該額外醫藥劑(

例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇) 係一起投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽)與該額外醫藥劑(例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇)係以單一調製劑投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽)與該額外醫藥劑(例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇)係以局部調製劑投予，諸如局部洗去性或駐留性調製劑。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽)與該額外醫藥劑(例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇)係以口服調製劑投予。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽)與該額外醫藥劑(例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇)係經全身性投予。

本發明之另一態樣關於一種供治療發炎性皮膚疾病之[5]醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之 1-胺基-烷

基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與可隨意選擇地至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之另一態樣關於一種供治療發炎性皮膚疾病之醫藥組成物，該醫藥組成物於立即或修飾釋放之調製劑中包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）。

本發明之另一態樣關於一種於局部調製劑中包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）之醫藥組成物。

本發明之另一態樣關於一種供治療發炎性皮膚疾病之醫藥組成物，該醫藥組成物於局部調製劑中包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）。

本發明之另一態樣關於一種供治療發炎性皮膚疾病之醫藥組成物，該醫藥組成物於口服調製劑中包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）。

本發明之另一態樣關於一種醫藥組成物，其包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與已顯示可有效治療發炎性皮膚疾病之至少一種額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）之組合，且可隨意選擇地包含至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之另一態樣關於一種醫藥組成物，其包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽）與已顯示可有效治療或預防發炎性皮膚疾病之至少一種額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）之組合，且可隨意選擇地包含至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之另一態樣關於一種醫藥組成物，其包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽）與已顯示可有效治療或預防痤瘡之至少一種額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素、類固醇或其他非特定劑）之組合，且可隨意選擇地包含至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之另一態樣關於一種呈局部或口服調製劑形式之醫藥組成物，其包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽）與已顯示可有效治療發炎性皮膚疾病之至少一種額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）之組合，且可隨意選擇地包含至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之另一態樣關於一種呈局部或口服調製劑形式之醫藥組成物，其包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲礦酸鹽）與已顯示可有效治療或預防發炎性皮膚疾病之

至少一種額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）之組合，且可隨意選擇地包含至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之另一態樣關於一種呈局部或口服調製劑形式之醫藥組成物，其包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）與已顯示可有效治療或預防痤瘡之至少一種額外醫藥劑（例如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）之組合，且可隨意選擇地包含至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之另一態樣關於一種供減少皮脂分泌及/或調節皮脂組成之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）。

本發明之另一態樣關於一種 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）於製造供減少皮脂分泌及/或調節皮脂組成之藥物上之用途。

本發明之另一態樣關於如上述定義之衍生物或用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽）係以局部調製劑投予，諸如局部洗去性或駐留性調製劑。

本發明之另一態樣關於一種於有此需要之個體中減少皮脂分泌及/或調節皮脂組成之方法，該方法包含對該個體投予有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺

或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽)。

本發明之另一態樣關於該方法，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽諸如奈美胺甲磺酸鹽)係以局部調製劑投予，諸如局部洗去性或駐留性調製劑。

本發明之詳細說明

此處所使用之用語「發炎性皮膚疾病」包括痤瘡、濕疹、異位性皮膚炎、玫瑰斑、牛皮癬及油性皮膚。此處所使用之用語「發炎性皮膚疾病」亦包括觸染性膿疱病。此處所使用之用語「觸染性膿疱病」包括水泡性膿疱病及膿瘡。

此處所使用之用語「痤瘡」包括尋常痤瘡(*acne vulgaris*)、持久性痤瘡及臨床痤瘡。

此處所使用之用語「玫瑰斑」包括玫瑰斑之持續水腫、聚會性玫瑰斑、暴發性玫瑰斑(*rosacea fulminans*)、眼性玫瑰斑、類狼瘡或肉芽腫性玫瑰斑、類固醇性玫瑰斑、革蘭氏陰性玫瑰斑、鹵素性玫瑰斑、玫瑰斑之腫塊、紅斑性毛細管擴張性玫瑰斑、丘疹膿疱性玫瑰斑、腫塊性玫瑰斑及眼部玫瑰斑。

此處所使用之用語「濕疹」包括異位性濕疹、刺激性接觸性皮膚炎、過敏性接觸性皮膚炎、職業性皮膚炎、乾燥性濕疹、脂漏性皮膚炎、汗皰(*dyshidrosis*)、圓盤狀[5]濕疹、靜脈性濕疹、庖疹樣皮膚炎、神經性皮炎及自體濕

疹化。

此處所使用之用語「牛皮癬」包括尋常牛皮癬、斑塊性牛皮癬、屈側牛皮癬、倒轉性牛皮癬、滴狀牛皮癬、膿疱性牛皮癬、指甲牛皮癬、紅皮病牛皮癬及牛皮癬性關節炎。

此處所使用之用語「抗微生物劑」包括局部抗微生物劑諸如BPO、二氯苯氧氯酚(triclosan)、氯己啶(chlorhexidine)、柳酸、硫黃、間苯二酚及彼等之光學異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、水合物、其醫藥上可接受之鹽及混合物。

此處所使用之用語「抗生素」包括局部抗生素及口服抗生素。

此處所使用之用語「局部抗生素」包括紅黴素、克林達黴素(clindamycin)、四環素、咪唑尼達(metronidazole)及彼等之光學異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、水合物、其醫藥上可接受之鹽及混合物。

此處所使用之用語「口服抗生素」包括紅黴素、四環素、氧四環素、強力黴素(doxycycline)、二甲胺四環素(minocycline)、賴甲四環素(lymecycline)、甲氧苄胺嘧啶(trimethoprim)及彼等之光學異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、水合物、其醫藥上可接受之鹽及混合物。

此處所使用之用語「類視色素」包括局部類視色素及[§]口服類視色素諸如視黃酸(isotretinoin)及彼等之光學異

構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、水合物、其醫藥上可接受之鹽及混合物。

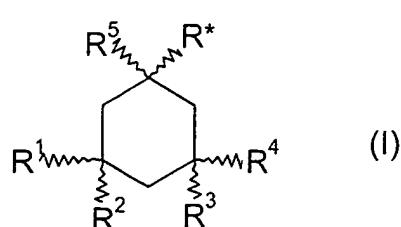
此處所使用之用語「局部類視色素」包括視黃醇（retinol）、全反視黃酸（tretinoïn）、視黃酸（isotretinoïn）、莫維A胺（motretinide）、阿達帕林（adapalene）、他扎羅汀（tazarotene）及彼等之光學異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、水合物、其醫藥上可接受之鹽及混合物。

此處所使用之用語「類固醇」包括螺甾內酯（spironolactone）、屈螺酮（drospirenone）、環孕酮（cyproterone）、醋酸環孕酮（cyproterone acetate）及彼等之光學異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、水合物、其醫藥上可接受之鹽及混合物。

此處所使用之用語「個體」包含包括動物及人之哺乳動物。

此處所使用之用語「1-氨基-烷基環己烷衍生物」係描述1-氨基-烷基環己烷或源自1-氨基-烷基環己烷之化合物，例如1-氨基-烷基環己烷之醫藥上可接受之鹽。

本發明之1-氨基-烷基環己烷衍生物可以通式（I）及彼之光學異構物、鏡像異構物、水合物及醫藥上可接受之鹽表示：



其中 R^* 係 $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

其中 $n+m=0$ 、 1 或 2

其中 R^1 至 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-6} 烷基，其中 R^8 及 R^9 係獨立選自氫或 C_{1-6} 烷基或一起表示低級亞烷基 $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 係指包含地 2 至 5 。

本發明所使用之 1 -胺基-烷基環己烷之非限制性實例包括：

1 -胺基- $1,3,5$ -三甲基環己烷、

1 -胺基- 1 （反）， 3 （反）， 5 -三甲基環己烷、

1 -胺基- 1 （順）， 3 （順）， 5 -三甲基環己烷、

1 -胺基- $1,3,3,5$ -四甲基環己烷、

1 -胺基- $1,3,3,5,5$ -五甲基環己烷（奈美胺）、

1 -胺基- $1,3,5,5$ -四甲基- 3 -乙基環己烷、

1 -胺基- $1,5,5$ -三甲基- $3,3$ -二乙基環己烷、

1 -胺基- $1,5,5$ -三甲基-順- 3 -乙基環己烷、

1 -胺基-（ $1S,5S$ ）順- 3 -乙基- $1,5,5$ -三甲基環己烷、

1 -胺基- $1,5,5$ -三甲基-反- 3 -乙基環己烷、

1 -胺基-（ $1R,5S$ ）反- 3 -乙基- $1,5,5$ -三甲基環己烷、

1 -胺基- 1 -乙基- $3,3,5,5$ -四甲基環己烷、

1 -胺基- 1 -丙基- $3,3,5,5$ -四甲基環己烷、

N -甲基- 1 -胺基- $1,3,3,5,5$ -五甲基環己烷、

N -乙基- 1 -胺基- $1,3,3,5,5$ -五甲基-環己烷、

N -（ $1,3,3,5,5$ -五甲基環己基）吡咯啶、

[S]

3,3,5,5-四甲基環己基甲胺、

1-胺基-1-丙基-3,3,5,5-四甲基環己烷、

1-胺基-1,3,3,5(反)-四甲基環己烷(軸向胺基基團)
)、

3-丙基-1,3,5,5-四甲基環己胺半水合物、

1-胺基-1,3,3,5-四甲基-3-乙基環己烷、

1-胺基-1,3,5-三甲基環己胺、

1-胺基-1,3-二甲基-3-丙基環己胺、

1-胺基-1,3(反),5(反)-三甲基-3(順)-丙基環己
烷、

1-胺基-1,3-二甲基-3-乙基環己胺、

1-胺基-1,3,3-三甲基環己胺、

順-3-乙基-1(反)-3(反)-5-三甲基環己胺、

1-胺基-1,3(反)-二甲基環己烷、

1,3,3-三甲基-5,5-二丙基環己胺、

1-胺基-1-甲基-3(反)-丙基環己烷、

1-甲基-3(順)-丙基環己胺、

1-胺基-1-甲基-3(反)-乙基環己烷、

1-胺基-1,3,3-三甲基-5(順)-乙基環己烷、

1-胺基-1,3,3-三甲基-5(反)-乙基環己烷、

順-3-丙基-1,5,5-三甲基環己胺、

反-3-丙基-1,5,5-三甲基環己胺、

N-乙基-1,3,3,5,5-五甲基環己胺、

N-甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、

1-胺基-1-甲基環己烷、
 N,N-二甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、
 2-(3,3,5,5-四甲基環己基)乙胺、
 2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基環己基)丙-2-胺、
 2-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)-乙胺半水合物、
 N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)-吡咯啶、
 1-胺基-1,3(反),5(反)-三甲基環己烷、
 ● 1-胺基-1,3(順),5(順)-三甲基環己烷、
 1-胺基-(1R,5S)反-5-乙基-1,3,3-三甲基環己烷、
 1-胺基-(1S,5S)順-5-乙基-1,3,3-三甲基環己烷、
 1-胺基-1,5,5-三甲基-3(順)-異丙基-環己烷、
 1-胺基-1,5,5-三甲基-3(反)-異丙基-環己烷、
 1-胺基-1-甲基-3(順)-乙基-環己烷、
 1-胺基-1-甲基-3(順)-甲基-環己烷、
 1-胺基-5,5-二乙基-1,3,3-三甲基-環己烷、
 ● 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、
 1-胺基-1,5,5-三甲基-3,3-二乙基環己烷、
 1-胺基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己烷、
 N-乙基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、
 N-(1,3,5-三甲基環己基)吡咯啶或哌啶、
 N-[1,3(反),5(反)-三甲基環己基]吡咯啶或哌啶
 、
 N-[1,3(順),5(順)-三甲基環己基]吡咯啶或哌啶[S]

N- (1,3,3,5-四甲基環己基) 吡咯啶或哌啶、
 N- (1,3,3,5,5-五甲基環己基) 吡咯啶或哌啶、
 N- (1,3,5,5-四甲基-3-乙基環己基) 吡咯啶或哌啶、
 N- (1,5,5-三甲基-3,3-二乙基環己基) 吡咯啶或哌啶

、
 N- (1,3,3-三甲基-順-5-乙基環己基) 吡咯啶或哌啶、
 N-[(1S,5S) 順-5-乙基-1,3,3-三甲基環己基] 吡咯啶
 或哌啶、

N- (1,3,3-三甲基-反-5-乙基環己基) 吡咯啶或哌啶、
 N-[(1R,5S) 反-5-乙基-3,3-三甲基環己基] 吡咯啶或
 哌啶、

N- (1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己基) 吡咯啶或哌啶、
 N- (1-丙基-3,3,5,5-四甲基環己基) 吡咯啶或哌啶、
 N- (1,3,3,5,5-五甲基環己基) 吡咯啶，
 及彼等之光學異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、水合
 物、其醫藥上可接受之鹽及混合物。

1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺，1-胺基-
 1,3,3,5,5-五甲基環己烷）係揭示於美國專利號 6,034,134
 及 6,071,966。1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）
 可根據本發明以任何醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構
 物、共軛物及前藥之形式使用，應了解在此說明中任何言
 及 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）之用法亦指
 該鹽、溶劑合物、異構物、共軛物及前藥。

醫藥上可接受之鹽包括但不限於酸添加鹽，諸如該些

以鹽酸、甲磺酸（methylsulfonic acid）、氯溴酸、氯碘酸、過氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、醋酸、丙酸、甘醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、碳酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸（methanesulfonic acid）、乙磺酸、羥乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己基胺基磺酸、柳酸、對胺柳酸、2-苯氧苯甲酸或2-乙醯氧苯甲酸所製備者。所有這些鹽類（或其他類似鹽類）可能以習知方法製備。該鹽之性質並不重要，只要其不具毒性且實質上不干擾所欲之藥理活性。

此處之用語「類似物」或「衍生物」按習知醫藥意義使用，係指結構類似參照分子（諸如奈美胺）之分子，但已經目標及對照方式修飾以利用替代性取代基取代該參照分子之一或多個特定取代基，藉此產製結構類似該參照分子之分子。類似物之合成及篩選（例如利用結構及/或生化分析）以鑑定可能具有改善或偏頗特徵（諸如對特定目標受體類型之較高效價及/或選擇性、較高穿透哺乳動物屏障諸如細胞膜之能力、較少副作用等）之稍微經修飾版本之已知化合物係醫藥化學中廣為週知之藥物設計方法。

此處所使用之用語「治療」係指緩解或減輕個體疾病之至少一種症狀。在本發明之意義中，用語「治療」亦指停止、延緩疾病之起始（意即在疾病臨床表現之前之期間）及/或降低疾病發生或惡化之風險。

關於用語「治療有效的」劑量或量係指在對有此需要〔S〕之哺乳動物投予時足以導致所欲活性之化合物或醫藥組成

物之量。

用語「醫藥上可接受的」與本發明之組成物一起使用時，係指當對哺乳動物（例如人）投予時為生理上可耐受且通常不產生非所欲反應之該組成物之分子實體及其他成分。用語「醫藥上可接受的」亦可能指經聯邦主管機關或州政府核准或列示於美國藥典或其他一般公認藥典以供哺乳動物特別是人使用。

關於本發明之醫藥組成物之用語「載劑」係指與活性化合物（例如奈美胺）一起投予之稀釋劑、賦形劑或載劑。該醫藥載劑可為液體（諸如水、鹽水溶液、含水葡萄糖溶液、含水甘油溶液）及包括石油、動物、植物或合成來源之油脂，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及該類似物。適當之醫藥載劑係描述於例如“Remington's Pharmaceutical Sciences” by A.R. Gennaro, 20th Edition 中。

用語「約」或「大約」通常指在給定值或範圍之 20% 以內，或者 10% 以內，包括 5% 以內。或者，特別是在生物系統中，用語「約」係指在給定值之大約一個對數級（意即數量級）以內，包括 2 倍以內。

醫藥調製劑及投予

本發明之方法亦提供包含治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）之醫藥組成物。本發明之組成物可另包含載劑或賦形劑（所有皆為醫藥上可接受的）

。該組成物可能被調製成供一天一次、一天二次或一天三次投予。

本發明之活性成分（例如奈美胺，諸如奈美胺甲礦酸鹽）或組成物可被用於治療至少一種該提及之疾患，其中該治療係經適應或經適當準備以供如此處所揭示之特定投予（例如供一天一次、一天二次或一天三次投予）。就此目的而言，包裝仿單及/或病患資訊包含對應資訊。

本發明之活性成分（例如奈美胺，諸如奈美胺甲礦酸鹽）或組成物可被用於製造供治療至少一種該提及之疾患之藥物，其中該藥物係經適應或經適當準備以供如此處所揭示之特定投予（例如供一天一次、一天二次或一天三次投予）。就此目的而言，包裝仿單及/或病患資訊包含對應資訊。

根據本發明，1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）之劑型可為如下所述之固體、半固體或液體調製劑。

本發明之1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）可以包含不具毒性之醫藥上可接受之習知載劑之劑量單位調製劑經口服、局部、非經腸或經黏膜（例如經頰、經吸入或經直腸）投予。在對兒科個體投予之另一實施態樣中，該1-胺基-烷基環己烷衍生物可被調製成調味液體（例如薄荷口味）。本發明之1-胺基-烷基環己烷衍生物可以膠囊、錠劑或該類似物之形式或以液體調製劑經口服投予，或以半固體諸如軟膏、乳霜、凝膠、水凝膠經局部投予〔S〕（見Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition,

by A.R. Gennaro)。

為了以錠劑或膠囊形式口服投予，本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）可與不具毒性之醫藥上可接受之賦形劑組合，諸如結合劑（例如預凝化玉米澱粉、聚乙烯氫吡咯酮或羥丙基甲基纖維素）；填充劑（例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇及其他還原及非還原糖類、微晶體纖維素、硫酸鈣或磷酸氫鈣）；潤滑劑（例如硬脂酸鎂、滑石、矽石、硬脂酸、硬脂醯富馬酸鈉、甘油山嵛酸酯、硬脂酸鈣及該類似物）；崩解劑（例如馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉）；或潤濕劑（例如月桂硫酸鈉）、著色劑及調味劑、明膠、甜味劑、天然膠及合成膠（諸如阿拉伯膠、西黃蓍膠或藻酸鹽）、緩衝鹽、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及該類似物。

錠劑可能被包含例如阿拉伯膠、明膠、滑石、二氧化鈦或該類似物之濃縮糖溶液包覆。或者，該錠劑可被聚合物包覆，該聚合物溶解於易揮發性有機溶劑或有機溶劑之混合物中。在特定實施態樣中，奈美胺係經調製成立即釋放（IR）或修飾釋放（MR）劑型。立即釋放之固體劑型允許在短期諸如 60 分鐘或更短之時間內釋放大部分或所有活性成分，且使快速吸收該藥物變得可能（1-胺基-烷基環己烷諸如奈美胺之立即釋放調製劑係揭示於美國公開申請案 2006/0002999 及 2006/0198884，該些申請案之主題藉此以參照方式納入）。修飾釋放固體口服劑型允許在延長的時間期間內持續釋放該活性成分，這是為了在類似之

延長時間區間維持治療有效之血漿量及/或修飾該活性成分之其他藥物動力學特性（奈美胺之修飾釋放調製劑係揭示於美國公開申請案 2007/0141148，該申請案之主題藉此以參照方式納入）。

為了調製軟明膠膠囊，本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）可與例如植物油或聚乙二醇混合。硬明膠膠囊可能包含活性物質之顆粒，使用任何如上述用於錠劑之賦形劑例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉（例如馬鈴薯澱粉、玉米澱粉或澱粉果膠）、纖維素衍生物或明膠。液體或半固體之藥物亦可被填充至硬明膠膠囊中。

本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）亦可被導入例如由聚乙醇酸/乳酸（PGLA）所製成之微球或微膠囊（見例如美國專利號 5,814,344、5,100,669 及 4,849,222；PCT 公開號 WO 95/11010 及 WO 93/07861）。生物相容性聚合物可被使用以達成藥物之控制釋放，包括例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚 ϵ -己內酯、聚羥丁酸、聚原酸酯、聚甲醛、聚氫吡喃、聚氯基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物之半固體或液體形式之調製劑亦可被使用。該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）可能構成介於 0.1 至 99 重量% 之調製劑，更特定地介於 0.5 至 20 重量% 之意圖供注射用之調製劑，[S] 及介於 0.2 至 50 重量% 之適用於口服投予之調製劑。

適用於局部投予之本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物之半固體或液體形式調製劑亦可被使用。

或者，適用於局部投予之本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物之乾燥（固體）調製劑可被使用。

該等調製劑包括凝膠、乳霜、軟膏、水凝膠、糊劑、乳劑、噴劑、溶液、乳液等。

該等調製劑亦包括粉末、油凝膠、懸浮液、水包油乳劑、油包水乳劑、多相乳劑、微米乳劑、奈米乳劑、自乳化系統、含水溶液、非含水溶液、糊劑或經皮系統。上述調製劑之組合亦可被使用。

該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）可能構成介於 0.1 至 99 重量 % 之調製劑，更特定地介於 0.5 至 50 重量 % 之調製劑或介於 1 至 25 重量 % 之調製劑或介於 2 至 20 重量 % 之調製劑。

在本發明之一實施態樣中，該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）係以修飾釋放調製劑投予。修飾釋放劑型提供一種藉由降低不良藥物反應之發生率以改善病患遵醫性且確保有效及安全治療之方法。相較於立即釋放劑型，修飾釋放劑型可被用於延長投予後之藥理活性及減少藥物之血漿濃度在整個投藥間隔期間之變化性，藉此消除或降低尖銳波峰。

修飾釋放劑型包含包覆藥物或包含藥物之核心。該核心接著被其內有藥物分散之釋放修飾聚合物包覆。該釋放 [5] 修飾聚合物逐漸崩解，隨時間釋放藥物。因此，當組成物

暴露於含水環境意即胃腸道時，該組成物之最外層有效地減緩且藉以調節藥物擴散通過包覆層。該藥物之靜擴散速率主要取決於胃液穿透該包覆層或基質之能力以及該藥物本身之可溶性。

在本發明之另一實施態樣中，該 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）係調製成口服液體調製劑。供口服投予之液體製劑可採例如溶液、糖漿、乳劑或懸浮液之形式，或可被製備成乾燥產物以於使用前用水或其他適當載劑重建。口服投予之製劑可經適當地調製以給予活性化合物之控制或延後釋放。1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺之口服液體調製劑係描述於 PCT 國際申請案 PCT/US2004/037026，該申請案之主題藉此以參照方式納入此處。

為了以液體形式口服投予，本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）可與不具毒性之醫藥上可接受之惰性載劑（例如乙醇、甘油、水）、懸浮劑（例如山梨醇糖漿、纖維素衍生物或可食氫化脂肪）、乳化劑（例如卵磷脂或阿拉伯膠）、非含水載劑（例如杏仁油、油性酯類、乙醇或分餾蔬菜油）、保存劑（例如甲基或丙基對羥苯甲酸酯或山梨酸）或該類似物組合。穩定劑諸如抗氧化劑（例如 BHA、BHT、五倍子酸丙酯、抗壞血酸鈉、檸檬酸）亦可被添加以穩定該劑型。舉例來說，溶液可包含約 0.2 至約 20 重量 % 之奈美胺並以糖和乙醇、水、甘油及丙二醇之混合物平衡。可隨意選擇的是，該液體調製劑可包

含著色劑、調味劑、甜味劑、增稠劑諸如羧甲基纖維素或其他賦形劑。

在另一實施態樣中，治療有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）係以包含保存劑、甜味劑、增溶劑及溶劑之口服溶液投予。該口服溶液可能包括一或多種緩衝劑、調味劑或額外之賦形劑。在另一實施態樣中，薄荷或其他調味被加至該奈美胺衍生物之口服液體調製劑。

在吸入投予方面，本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）可從使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之加壓包裝或氣霧器，以氣霧噴劑表現之形式被方便地遞送。在加壓氣霧之例中，該劑量單位可藉由提供閥門以遞送經測量之量加以決定。在吸入器或吹入器中所使用之例如明膠膠囊及卡匣可被調製以包含該化合物之粉末混合物及適當之粉末基底諸如乳糖或澱粉。

注射用之非經腸應用之溶液可被製備成該活性物質之濃度為例如自約 0.5 至約 10 重量% 之醫藥上可接受之水溶性鹽之含水溶液。這些溶液亦可能包含穩定劑及 / 或緩衝劑，且可方便地以許多劑量單位安瓿提供。

本發明之調製劑可藉由直接注射例如經大量濃注或連續輸注以非經腸之方式遞送，意即經靜脈內（i.v.）、側腦室內（i.c.v.）、皮下（s.c.）、腹腔內（i.p.）、肌肉內（i.m.）、真皮下（s.d.）或皮內（i.d.）投予。注射用 [51] 調製劑可以包含添加保存劑之單位劑量形式例如安瓿或多

劑量容器呈現。或者，該活性成分可呈使用前須經適當載劑例如無熱原無菌水重建之粉末形式。

本發明亦提供包含一或多個容器之醫藥包裝或套組，該一或多個容器包含 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）及可隨意選擇之該調製劑之多種成分。在特定實施態樣中，奈美胺係提供為口服溶液（2 毫克/毫升），利用 2 茶匙容量之針筒投予（dosage KORC®）。每支口服針筒具有刻度以供測量，在針筒右側（尖端朝下）之線代表茶匙單位，左側之線代表毫升單位。

理想之治療有效量可經實驗測定，考慮到該投予之確實模式、該投予藥物之形式、該投予所欲解決之適應症、受影響之個體（例如體重、健康、年齡、性別等）及負責之醫師或獸醫師之偏好及經驗。

直腸應用之劑量單位可能為溶液或懸浮液，或可能被製備成包含奈美胺與中性脂基底之混合物之栓劑或留置灌腸劑，或包含該活性物質與蔬菜油或石蠟油之混合物之明膠直腸膠囊。

本發明之組成物的毒性及治療效果可藉由在實驗動物進行之標準醫藥程序測定，例如測定 LD₅₀（對 50% 之族群為致死之劑量）及 ED₅₀（對 50% 之族群為治療有效之劑量）。治療及毒性效應之間的劑量比係治療指數，該指數可以 LD₅₀/ED₅₀ 之比表示。治療指數越大之組成物係為較佳。

[5]

本發明之活性化合物於治療性治療人之適當每日劑量

約為口服投予之 0.01 至 10 毫克/公斤體重，及非經腸投予之 0.001 至 10 毫克/公斤體重。舉例來說，奈美胺（例如奈美胺甲磺酸鹽）用於成人之適當每日劑量係介於每天約 5 毫克至約 150 毫克之範圍內，諸如介於約 5 毫克至約 120 毫克，介於約 5 毫克至約 100 毫克，介於約 5 毫克至約 75 毫克，或介於約 5 毫克至約 50 毫克，諸如每天 25 毫克或 37.5 毫克或 50 毫克。舉例來說，該每日劑量可能按體重調整，諸如 90 公斤體重以內為 50 毫克/天，或體重 \geq 90 公斤之病患為 75 毫克/天。彼之等莫耳量之其他醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、共軛物、前藥或衍生物諸如奈美胺鹽酸鹽亦為適當。對年齡 4 至 14 歲之小兒科病患而言，奈美胺（例如奈美胺甲磺酸鹽）可以約 0.5 毫克/天至最高劑量 10 毫克/天之口服液體劑型投予。

此處所顯示之每日劑量可被以例如 1 或 2 個投藥單位投予每天一次、二次或三次。每個劑量單位之適當劑量因此可能為每日劑量被分成（例如等分成）每日所投予之劑量單位的次數，因此通常約等於該每日劑量或彼之一半、三分之一、四分之一或六分之一。因此每個劑量單位之劑量可能從此處所示之各每日劑量計算。舉例來說，每日劑量 5 毫克可能根據所選擇之投藥計畫被視為提供每個劑量單位之劑量約為例如 5 毫克、2.5 毫克、1.67 毫克、1.25 毫克或 0.83 毫克。相同的，每天 150 毫克之劑量對應該相應投藥計劃之每個劑量單位之劑量約為例如 150 毫克、[5] 75 毫克、50 毫克、37.5 毫克或 25 毫克。

治療期可能為短期例如數週（例如 8 至 14 週）或長期直到主治醫師認為不再需要繼續投藥。

本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物（例如奈美胺）可被以單一療法投予，或與另一被開立以供治療發炎性皮膚疾病之劑組合投予。

此處所使用之關於活性成分之用語「組合」係定義包含二種活性劑之單一醫藥組成物（調製劑）（例如包含 1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺與另一被開立以供治療發炎性皮膚疾病之劑之醫藥組成物），或被一起投予之各包含活性劑之二種分開之醫藥組成物（例如包含 1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺之醫藥組成物及包含另一被開立以供治療發炎性皮膚疾病之劑之另一種醫藥組成物）。

在本發明之意義中，所使用之用語「一起投予」係指同時以一組成物、或同時以不同之組成物或相繼地投予 1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺與一或多種額外之活性劑（例如另一被開立以供治療發炎性皮膚疾病之劑諸如抗微生物劑、抗生素、類視色素或類固醇）。然而，就相繼投予被視為「一起」而言，1-胺基-烷基環己烷衍生物諸如奈美胺與該一或多種額外之活性劑必須間隔一段時間投予，該時間間隔仍允許所產生之對治療哺乳動物之發炎性皮膚疾病上之有益效應。

[S]

【實施方式】

代表性調製劑之實施例

在常用溶劑、輔助劑及載劑之協助下，活性成分可被製成錠劑、包膜錠劑、膠囊、滴液、栓劑、注射及輸注製劑、凝膠、乳霜、軟膏及該類似物，且可由口服、經直腸、非經腸、局部及其他途徑被治療性地應用。適用於口服投予之錠劑可利用習知之製錠技術製備。下列實施例僅供說明之用，不應被視為限制性。

調製劑實施例 1：奈美胺甲磺酸鹽立即釋放錠劑

下列表格提供 12.5、25.0、37.5 及 50.0 毫克劑量之奈美胺立即釋放錠劑之組成，包括活性成分、包覆劑及其他賦形劑。

表 1 - 奈美胺甲磺酸鹽，12.5 毫克膜衣錠

成分	量(毫克)	功能
奈美胺甲磺酸鹽	12.50	活性醫藥成分
微晶體纖維素	103.25	結合劑
交聯羧甲纖維素鈉	6.25	崩解劑
膠態二氧化矽	1.25	助流劑
滑石	1.25	滑動劑
硬脂酸鎂	0.50	潤滑劑
核心重量	125.00	
包覆劑(HPMC)(Opadry 或 Sepifilm)	5.00	包覆
膜衣重量	5.00	
膜衣錠總重	130.00	

表 2 - 奈美胺甲磺酸鹽，25.0 毫克膜衣錠

成分	量(毫克)	功能
奈美胺甲磺酸鹽	25.00	活性醫藥成分
微晶體纖維素	206.50	結合劑
交聯羧甲纖維素鈉	12.5	崩解劑
膠態二氧化矽	2.50	助流劑
滑石	2.50	滑動劑
硬脂酸鎂	1.00	潤滑劑
核心重量	250.00	
包覆劑(HPMC)(Opadry 或 Sepifilm)	10.00	包覆
膜衣重量	10.00	
膜衣錠總重	260.00	

表 3 - 奈美胺甲磺酸鹽，37.5 毫克膜衣錠

成分	量(毫克)	功能
奈美胺甲磺酸鹽	37.50	活性醫藥成分
微晶體纖維素	309.75	結合劑
交聯羧甲纖維素鈉	18.75	崩解劑
膠態二氧化矽	3.75	助流劑
滑石	3.75	滑動劑
硬脂酸鎂	1.50	潤滑劑
核心重量	375.00	
包覆劑(HPMC)(Opadry 或 Sepifilm)	15.00	包覆
膜衣重量	15.00	
膜衣錠總重	390.00	

表 4 - 奈美胺甲磺酸鹽，50.0 毫克膜衣錠

成分	量(毫克)	功能
奈美胺甲磺酸鹽	50.00	活性醫藥成分
微晶體纖維素	413.00	結合劑
交聯羧甲纖維素鈉	25.00	崩解劑
膠態二氧化矽	5.00	助流劑
滑石	5.00	滑動劑
硬脂酸鎂	2.00	潤滑劑
核心重量	500.00	
包覆劑(HPMC)(Opadry 或 Sepifilm)	20.00	包覆
膜衣重量	20.00	
膜衣錠總重	520.00	

下列表格提供奈美胺局部調製劑之組成。

調製劑實施例 2：

表 5 - 乳化性軟膏 (Unguentum emulsificans)

說明	量
乳化性十八醇十六醇混合物 (Alcohol cetyllicus et stearyllicus emulsificans)	30.0 克
亞液態石蠟	35.0 克
白凡士林	35.0 克

表 6 - 含 1% 奈美胺之含水乳化性軟膏

(Unguentum emulsificans aquosum)

說明	量
奈美胺甲磺酸鹽	1.0 克
乳化性軟膏(Unguentum emulsificans)	30.0 克
純水	69.0 克

表 7 - 含 20% 奈美胺之含水乳化性軟膏

(Unguentum emulsificans aquosum)

說明	量
奈美胺甲磺酸鹽	20.0 克
乳化性軟膏	30.0 克
純水	50.0 克

調製劑實施例 3：

表 8 - 含水乳化性非離子型乳霜

(Cremor nonionicus emulsificans aquosum)

說明	量
非離子型乳化性十八醇十六醇混合物	21.0 克
月桂酸-2-乙基己酯	10.0 克
甘油 85%	5.0 克
山梨酸鉀	0.14 克
無水檸檬酸	0.07 克
純水	63.79 克

表 9 - 含 1% 奈美胺之含水乳化性非離子型乳霜

說明	量
奈美胺甲磺酸鹽	1.0 克
含水乳化性非離子型乳霜	99.0 克

表 10 - 含 10% 奈美胺之含水乳化性非離子型乳霜

說明	量
奈美胺甲磺酸鹽	10.0 克
含水乳化性非離子型乳霜	90.0 克

調製劑實施例 4：

表 11 - 聚乙二醇軟膏 (Macrogol i unguentum)

說明	量
聚乙二醇 300 (Macrogol 300)	50.0 克
聚乙二醇 1500 (Macrogol 1500)	50.0 克

表 12 - 含 2% 奈美胺之聚乙二醇軟膏

說明	量
奈美胺甲磺酸鹽	2.0 克
聚乙二醇軟膏	98.0 克

表 13 - 含 15% 奈美胺之聚乙二醇軟膏

說明	量
奈美胺甲磺酸鹽	15.0 克
聚乙二醇軟膏	85.0 克

調製劑實施例 5：

表 14 - 含水非離子型擦劑

(Linimentum nonionicum aquosum)

說明	量
非離子型乳化性十八醇十六醇混合物	10.5 克
月桂酸-2-乙基己酯	5.0 克
甘油 85%	2.5 克
山梨酸鉀	0.14 克
無水檸檬酸	0.07 克
純水	81.79 克

表 15 - 含 3% 奈美胺之含水非離子型擦劑

說明	量
奈美胺甲磺酸鹽	3.0 克
含水非離子型擦劑	97.0 克

表 16 - 含 12% 奈美胺之含水非離子型擦劑

說明	量
奈美胺甲磺酸鹽	12.0 克
含水非離子型擦劑	88.0 克

表 17 - 含 25% 奈美胺之含水非離子型擦劑

說明	量
奈美胺甲磺酸鹽	25.0 克
含水非離子型擦劑	75.0 克

實施例

下列實施例說明本發明但不限制本發明之範圍。

實施例 1：奈美胺於接觸性過敏小鼠模型中之效應

由半抗原接觸表皮所誘發之接觸性過敏模型 (CHS) 係作為延遲型過敏反應之模型 (Schwarz et al., 2004, The Journal of Immunology, 172:1036-1043)。抗原特異性 T 淋巴細胞被誘發，此可由授受性轉移 (adoptive transfer) 實驗證實。只有在已被成功致敏化之小鼠中才能誘發耳朵腫脹反應，顯示該反應係免疫反應而非毒性反應。陰性對照組（意即尚未致敏化之小鼠）在第一次施用半抗原至牠們的耳朵上時不會出現耳部腫脹之反應。由於藥物抑制

致敏化可能表示該個別物質之免疫抑制活性，CHS 模型被用來篩選具免疫抑制特性之藥物。

雖然耳朵腫脹反應（挑戰）也代表免疫反應（T 淋巴細胞為必要媒介物），但是耳朵腫脹反應最後係由被抗原特異性 T 淋巴細胞所誘導之發炎性細胞激素媒介。因此，此免疫反應之挑戰亦可被抗發炎性藥物抑制。因此，CHS 模型被用來測量抗發炎特性且亦允許鑑別具有免疫抑制性及抗發炎特性之物質。

奈美胺係經測試其於影響免疫性及 / 或發炎性反應上之療效。

材料及方法

動物

此試驗使用 C57BL/6N 公鼠（6 至 8 週齡，約 20 克）。

允許動物在試驗開始前適應環境 5 天。光週期、溫度及溼度受到自動控制。光週期係 12 小時。每日監測顯示溫度及溼度分別維持在 $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 及 $50 \pm 5\%$ 之目標範圍內。該些動物被飼養於有網蓋之聚丙烯籠（艾必克（Ebeco）公司，M-3 型）（每籠最多飼養 7 隻小鼠）。定期（即每 7 天）更換鼠籠、墊料及水瓶。動物可隨意攝取標準飼料（供應商）。動物可隨意攝取符合國內品質之自來水。

[5]

藥物

奈美胺甲磺酸鹽係以氯化鈉溶液稀釋，在每次注射前新鮮配製，劑量係由藥物動力學先導性試驗測定。根據該先導性試驗，使用在致敏化前 1 小時注射 5 毫克/公斤之劑量及致敏化後 1 及 3 小時注射 3.2 毫克/公斤之劑量。

治療

所有動物抵達時被隨機分配至治療組，以使治療組平均分散於籠飼系統中。

治療組及動物數量如表 18 所示之安排：

表 18

組別	治療組	劑量程度 (毫克/公斤/天)*	實驗 1,2,3 之動物數量
1	陽性對照	0	3,5,8
2	陰性對照	0	2,3,5
3	致敏化前投予奈美胺	致敏化前 1 小時 5 毫克/公斤, 致敏化後 1 小時 3.2 毫克/公斤及 3 小時 3.2 毫克/公斤	6,7,8
4	挑戰前投予奈美胺	挑戰前 1 小時 5 毫克/公斤, 挑戰後 1 小時 3.2 毫克/公斤及 3 小時 3.2 毫克/公斤	6,7,8

劑量係指游離鹼/酸，從游離鹼至鹽形式之轉換因數為 1.57。

使用鐵製投藥套管，以固定劑量體積 200 微升投藥溶液每公斤體重經腹腔注射動物。每隻動物之投藥體積係根據每天投藥當時之動物體重決定。

[S]

在第 0 天，藉由在小鼠剃毛之背上塗抹 50 微升二硝

基氟苯（DNFB，密蘇里州聖路易斯市西格瑪（Sigma）公司）溶液（0.5%於4:1丙酮：橄欖油中）。在第5天時，20微升之0.3%DNFB被施用於左耳。在誘導後24小時利用彈簧式測微器定量耳朵之腫脹。接觸性過敏（CHS）係藉由比較經半抗原挑戰耳朵之腫脹量與經載體治療之耳朵的厚度加以測定，以公分 $\times 10^{-3}$ （平均值±標準差）表示。陽性對照組之動物以50微升之0.5%DNFB經剃毛皮膚致敏化。5天後在左耳上進行挑戰（0.3%DNFB，20微升）。24小時後測量耳朵厚度（公分 $\times 10^{-3}$ ）。陰性對照組之小鼠經20微升之0.3%DNFB之挑戰，並於24小時後測量耳朵厚度（公分 $\times 10^{-3}$ ）。

資料評估

致敏化之結果係利用單因子ANOVA（排除陰性對照組）及之後的杜奈特（Dunnett）事後檢定分析。結果顯示於圖1至3。

結果

奈美胺似乎對於免疫反應之誘導上沒有影響；然而，在挑戰前後投予奈美胺顯著降低耳朵腫脹反應。這些結果顯示奈美胺可能展現抗發炎特性但不具免疫抑制作用，且奈美胺可能可用於治療發炎性皮膚疾病諸如痤瘡、玫瑰斑、濕疹、異位性皮膚炎、牛皮癬及油性皮膚。

實施例 2：奈美胺於皮膚炎小鼠模型之效應

為了進一步測試抗發炎特性，使用刺激性皮膚炎小鼠模型。由巴豆油（croton oil）所誘發之耳朵腫脹反應係毒性反應。此反應係濃度依賴性現象，與致敏化之淋巴細胞無關。抗發炎性物質已顯示可減少耳朵腫脹反應至特定程度。

對奈美胺進行抗發炎特性之測試。

動物

此試驗使用 C57BL/6N 公鼠（6 至 8 週齡，約 20 克）。

允許動物在試驗開始前適應環境 5 天。光週期、溫度及溼度受到自動控制。光週期係 12 小時。每日監測顯示溫度及溼度分別維持在 $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 及 $50 \pm 5\%$ 之目標範圍內。該些動物被飼養於有網蓋之聚丙烯籠（艾必克 (Ebeco) 公司，M-3 型）（每籠最多飼養 7 隻小鼠）。定期（即每 7 天）更換鼠籠、墊料及水瓶。動物可隨意攝取標準飼料（供應商）。動物可隨意攝取符合國內品質之自來水。

藥物

奈美胺甲磺酸鹽係以氯化鈉溶液稀釋，在每次注射前新鮮配製，劑量係由藥物動力學先導性試驗測定。根據該先導性試驗，使用在致敏化前 1 小時 5 毫克/公斤之劑量 [S] 及致敏化後 1 及 3 小時 3.2 毫克/公斤之劑量。

治療

所有動物抵達時被隨機分配至治療組，以使治療組平均分散於籠飼系統中。

治療組及動物數量如表 19 所示之安排：

表 19

組別	治療組	劑量程度(毫克/公斤/天)*	實驗 1,2 之動物數量
1	陽性對照	0	4,7
2	陰性對照	0	2,5
3	刺激前投予奈美胺	刺激前 1 小時 5 毫克/公斤, 刺激後 1 小時 3.2 毫克/公斤及 3 小時 3.2 毫克/公斤	8,8

劑量係指游離鹼/酸，從游離鹼至鹽形式之轉換因數為 1.57。

使用鐵製投藥套管，以固定劑量體積 200 微升投藥溶液每公斤體重經腹腔注射動物。每隻動物之投藥體積係根據每天投藥當時之動物體重決定。

使用鐵製投藥套管，以固定劑量體積 200 微升投藥溶液每公斤體重經腹腔注射動物。每隻動物之投藥體積係根據每天投藥當時之動物體重決定。

20 微升之 1% 巴豆油丙酮溶液係施用於左耳。耳朵腫脹係於 7 小時及 24 小時後測量。耳朵腫脹係利用彈簧式測微器定量。刺激性反應係藉由比較經刺激物處理之耳朵腫脹量與經載體（丙酮）處理之耳朵厚度加以測定，以公分 $\times 10^{-3}$ 表示。另一組係以奈美胺（如上所述）及巴豆油治療。[5]

資料評估

致敏化之結果係利用學生檢定分析（比較治療組與陽性對照組）。結果顯示於圖 4 至 5。

結果

奈美胺降低由巴豆油所誘發之耳朵腫脹反應至若干程度，這表示奈美胺可用於治療發炎性皮膚疾病諸如痤瘡、玫瑰斑、濕疹、異位性皮膚炎、牛皮癬及油性皮膚。

實施例 3：奈美胺對痤瘡丙酸桿菌之抗微生物特性

為了測定奈美胺對特定微生物族群（意即痤瘡丙酸桿菌）之療效，進行對數級降低試驗。

該微生物係藉由接種於液體硫乙醇酸鹽（FTM）以製備。該微生物接著於 $35.2 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ 培養 24 小時。將該微生物懸浮液調整成每毫升約 10^7 至 10^8 菌落形成單位（CFU），並標記為原菌懸浮液。另外利用 PBS 製備原菌懸浮液之 1:10 稀釋液以達成每毫升約 10^5 至 10^6 CFU 之濃度。

奈美胺甲磺酸鹽（1 克）係稀釋於 9.0 毫升之 DI 水中以製備 10% 溶液（1:10 稀釋）。接著將 5 毫升轉移至 11 毫升之 DI 水中以製備 3.125% 溶液。此溶液接著與該微生物一起培養並於 30 秒、1 分鐘及 5 分鐘之間隔測定。

自各稀釋液取 1 毫升以塗抹接種於含 5% 羊血之胰蛋白酶大豆培養基。該培養基係於 $35.2 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ 厥氧培養最少

48 小時。磷酸鹽緩衝鹽水對照組重複相同方法。經培養期後，計算所有培養基以測定在各時間點仍存在之微生物數量。

計算各時間間隔之對照組及產品組之各微生物之濃度。計算對數級降低以測定相較於起始接種物之微生物族群的改變（降低或增加）。最低需要之殺菌濃度係定義為相較於起始接種物降低 3 個對數級。結果顯示於表 20。

表 20

暴露時間	有機體之濃度(CFU/ml)		降低%		對數級降低	
	對照	產品	對照	產品	對照	產品
起始	2.1E+05	2.1E+05	N/A	N/A	N/A	N/A
30 秒	1.6E+05	1.8E+04	23.8	91.6	0.1	1.1
1 分	1.6E+05	4.4E+04	23.8	79.0	0.1	0.7
5 分	1.5E+05	<10	28.6	100.0	0.1	4.3

結果

根據在對數級降低實驗中所測量之活性，奈美胺展現對痤瘡丙酸桿菌之抗菌活性。這些結果顯示，奈美胺可用於治療發炎性皮膚疾病諸如痤瘡、玫瑰斑、濕疹、異位性皮膚炎、牛皮癬及油性皮膚。

實施例 4：局部奈美胺調製劑之局部耐受性

此試驗之目標係評估局部調製劑中，不同劑量程度之奈美胺甲磺酸鹽於每天皮膚治療小型豬經 14 天後之局部耐受性。

該試驗係於 4 隻哥廷根 (Göttingen) SPF 迷你母豬 (

來自 埃 勒 高 哥 廷 根 小 型 豬 Aps (Ellegaard Göttingen Minipigs Aps) 公 司) 進 行 。 每 隻 動 物 在 背 上 標 記 5 個 施 藥 部 位 (25 平 方 公 分) ， 每 天 投 藥 8 小 時 。 在 整 個 試 驗 期 間 每 個 測 試 部 位 係 用 於 相 同 之 測 試 項 目 或 安 慰 劑 。 測 試 組 係 以 下 列 濃 度 之 奈 美 肼 甲 磺 酸 鹽 治 療 : 0 、 0.5 、 2.5 、 5.0 及 10.0% (重 量 / 重 量) 。

在 每 次 治 療 開 始 後 2 至 4 小 時 紀 錄 臨 床 症 狀 ， 在 治 療 前 評 估 局 部 皮 膚 反 應 (發 紅 、 水 腫) 。 每 週 紀 錄 體 重 (第 1 天 及 屍 體 解 剖 時 亦 紀 錄) 。 所 有 動 物 均 進 行 大 體 屍 體 解 剖 ， 然 而 並 未 觀 察 到 巨 觀 改 變 ， 因 此 只 收 集 皮 膚 施 藥 部 位 並 進 行 後 繢 之 巨 觀 及 顯 微 組 織 病 理 學 評 估 。

未 觀 察 到 與 動 物 之 臨 床 症 狀 及 體 重 增 加 相 關 之 測 試 項 目 相 關 變 化 。 另 外 ， 在 整 個 試 驗 期 間 未 觀 察 到 測 試 項 目 相 關 之 皮 膚 反 應 。 皮 膚 施 藥 部 位 之 組 織 病 理 學 評 估 結 果 顯 示 ， 相 較 於 未 治 療 之 皮 膚 樣 本 並 無 治 療 相 關 性 巨 觀 或 顯 微 發 現 。

總 結 來 說 ， 以 劑 量 程 度 0.5% 、 2.5% 、 5.0% 及 10.0% 之 奈 美 肼 甲 磺 酸 鹽 局 部 調 製 劑 皮 膚 治 療 哥 �廷 根 小 型 豬 14 天 導 致 無 測 試 項 目 相 關 性 變 化 。 在 此 試 驗 之 條 件 下 ， 奈 美 肼 局 部 調 製 劑 顯 示 良 好 之 局 部 耐 受 性 。

實 施 例 5 : 奈 美 肼 對 相 關 細 菌 之 抗 微 生 物 效 價 - 藉 由 洋 菜 稀 釋 方法 測 定 MIC 及 MBC 值

[5]

爲 了 評 估 奈 美 肼 對 座 瘡 相 關 細 菌 之 抗 微 生 物 效 價 ， 建

立對下列細菌之最低抑制濃度 (MIC) 及最低殺菌濃度 (MBC) :

1. 表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) ATCC 12228
2. 塗瘡丙酸桿菌 (*Propionibacterium acnes*) ATCC 11828
3. 顆粒丙酸桿菌 (*Propionibacterium granulosum*) ATCC 11829
4. 貪婪丙酸桿菌 (*Propionibacterium avidum*) ATCC 25577

方法

該樣本之 MIC 係利用根據 DIN 58940 之洋菜稀釋法測定。在 5.5 公分直徑之培養皿中倒入 2.5 毫升之新鮮製備之繆勒 - 希頓 (Mueller-Hinton) 洋菜 (默克 (Merck) 公司, 目錄號 1.05437) 或威金斯 - 查格氏 (Wilkins-Chalgren) 洋菜 (歐克索 (Oxoid) 公司, 目錄號 CM653) , 於 50°C 維持液狀並加入 50.0 體積 % 之各種濃度之樣本稀釋液。

製備測試溶液及洋菜板

測試下列濃度範圍之不同測試化合物：

測試產品編號	測試產品名稱	濃度範圍[%]
1	奈美胺甲磺酸鹽	$6.25-1 \times 10^{-2}$
2	奈美胺鹽酸鹽	$1.56-2 \times 10^{-3}$

爲了製備起始樣本稀釋液，以純水製備個別樣本溶液之 12.5%、3.12%懸浮液。在這些原液加入純水以製備其他稀釋液。所有測試化合物經調整成 pH 5.5。在 1 號測試產品部分，亦製備分別調整成 pH 6.0 及 pH 7.4 之稀釋液。

進行洋菜稀釋測試

在接種方面，將 1 微升之個別細菌懸浮液置於各洋菜板之中心。待乾燥後，於 $36.0 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 培養該接種板。培養期之長度係根據平行培養之個別生長對照組而定。

表 21-測試有機體及測試微生物懸浮液之微生物數

編號	測試有機體		CFU*/ml
1	座瘡丙酸桿菌	ATCC 11828	2.6×10^8
2	貪婪丙酸桿菌	ATCC 25577	3.0×10^8
3	顆粒丙酸桿菌	ATCC 11829	3.9×10^8
4	表皮葡萄球菌	ATCC 12228	1.9×10^7

* = 菌落形成單位

所有測試微生物之純度及特性係藉由在哥倫比亞血洋菜上製備 1 至 3 號細菌（厭氧）及 4 號細菌（有氧）之次培養加以檢查。隨後，利用 ATB/API 測定生化特性以鑑別細菌。

該測試微生物懸浮液係藉由將各細菌之數個個別菌落接種至無菌鹽水溶液直到達到對應麥克法蘭（McFarland）標準 1.0（約 10^8 cfu/ml ）之混濁度。之後，該測試微生物

[S]

物懸浮液以鹽水溶液進一步以 1:10 稀釋，並利用螺旋接種儀進行表面鋪展法以測定該微生物數（見表 21）。

該洋菜板在表 22 所示之條件下培養，接著進行評估。所給定之 MIC 值代表無巨觀可視生長時之最低活性物質濃度。極低、幾乎無法看見之生長或少數小型個別菌落被評估為抑制。

表 22 - 接種及培養條件

測試有機體編號	生長條件	營養培養基	培養
1-3	厭氧	威金斯-查格氏洋菜	36°C 16 至 20 小時
4	有氧	繆勒-希頓洋菜	36°C 16 至 20 小時

最低殺菌濃度 (MBC) 之測定

在最低殺菌濃度測定中之所有陰性測試係驗證殘留細菌之基礎，該接種洋菜部分被切下並置於繆勒-希頓肉汁（1 號細菌）或威金斯-查格氏肉汁（2 至 4 號細菌）中。於 $36.0 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 培養適當時後（由不含測試化合物之對照組判斷），手動檢查該測試物之微生物生長（=混濁度）及測定最低殺菌濃度。MBC 表示無明顯渾濁度之濃度。檢查生長細菌之特性以排除非特異性污染。

資料評估

摘列出下列結果並製成表格：

- a) 最低抑制濃度 (MIC) * 之結果
- b) 最低殺菌濃度 (MBC) 之結果

[5]

* MIC 係指無巨觀生長之濃度。幾乎無明顯、極低生

長或少數單一菌落並不被認定。對照組必須分別具有良好發育之生長。無菌對照組之洋菜板上必須無生長。

各測試化合物之結果係顯示於表 23 至 30。這些表格之最後一欄摘列該測試細菌經測定之 MIC 及 MBC 值。

細菌於雙板之生長係以 + (亦即生長) 或 - (亦即無生長) 表示，+- 表示雙板上之生長微弱或在一板上生長但在另一板不生長。所有細菌在不含任何測試化合物之個別對照板上顯示適當之生長。未觀察到使用稀釋劑（純水）之影響。對照板未見污染。

表 23 - 奈美胺甲磺酸鹽於 pH 5.5 之 MIC 值

終濃度(%)	6.25	3.13	2.50	1.56	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.01	MIC(%)
痤瘡丙酸桿菌	--	--	--	--	--	--	--	--	++	++	0.08
貪婪丙酸桿菌	--	--	--	--	--	--	--	--	++	++	0.08
顆粒丙酸桿菌	--	--	--	--	--	--	--	--	++	++	0.08
表皮葡萄球菌	--	--	--	--	--	--	--	++	++	++	0.16

表 24 - 奈美胺甲磺酸鹽於 pH 5.5 之 MBC 值

終濃度(%)	6.25	3.13	2.50	1.56	0.63	0.31	0.16	0.08	MBC(%)
痤瘡丙酸桿菌	--	--	--	--	++	++	++	++	1.56
貪婪丙酸桿菌	--	--	--	--	--	++	++	++	0.63
顆粒丙酸桿菌	--	--	--	--	--	++	++	++	0.63
表皮葡萄球菌	--	--	--	--	++	++	++	未測試	1.56

表 25 - 奈美胺甲磺酸鹽於 pH 6.0 之 MIC 值

終濃度(%)	6.25	3.13	2.50	1.56	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.01	MIC(%)
痤瘡丙酸桿菌	--	--	--	--	--	--	--	--	++	++	0.08
顆粒丙酸桿菌	--	--	--	--	--	--	--	--	+-	++	0.08

表 26 - 奈美胺甲磺酸鹽於 pH 6.0 之 MBC 值

終濃度(%)	6.25	3.13	2.50	1.56	0.63	0.31	0.16	0.08	MBC(%)
痤瘡丙酸桿菌	--	--	--	--	--	++	++	++	0.63
顆粒丙酸桿菌	--	--	--	--	--	--	++	++	0.31

表 27 - 奈美胺甲磺酸鹽於 pH 7.4 之 MIC 值

終濃度(%)	6.25	3.13	2.50	1.56	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.01	MIC(%)
痤瘡丙酸桿菌	--	--	--	--	--	--	--	++	++	++	0.16
顆粒丙酸桿菌	--	--	--	--	--	--	--	--	+-	++	0.08

表 28 - 奈美胺甲磺酸鹽於 pH 7.4 之 MBC 值

終濃度(%)	6.25	3.13	2.50	1.56	0.63	0.31	0.16	0.08	MBC(%)
痤瘡丙酸桿菌	--	--	--	--	++	++	++	未測試	1.56
顆粒丙酸桿菌	--	--	--	--	++	++	++	++	1.56

表 29 - 奈美胺鹽酸鹽於 pH 5.5 之 MIC 值

終濃度(%)	1.56	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.002	MIC(%)
痤瘡丙酸桿菌	--	--	--	--	++	++	++	++	++	++	0.16
貪婪丙酸桿菌	--	--	--	--	+-	++	++	++	++	++	0.16
顆粒丙酸桿菌	--	--	--	--	--	++	++	++	++	++	0.08
表皮葡萄球菌	--	--	++	++	++	++	++	++	++	++	0.63

表 30 - 奈美胺鹽酸鹽於 pH 5.5 之 MBC 值

終濃度(%)	1.56	0.63	0.31	0.16	0.08	MBC(%)
痤瘡丙酸桿菌	--	++	++	++	未測試	1.56
貪婪丙酸桿菌	--	++	++	++	未測試	1.56
顆粒丙酸桿菌	--	--	++	++	++	0.63
表皮葡萄球菌	++	++	未測試	未測試	未測試	>1.56

結果

表 31 摘列在此試驗中所建立之所有測試化合物之 MIC 及 MBC 值。一般必需認為，由該使用方法所測定之值可有 2 倍之差異（經 1:2 稀釋）。

表 31 - 經測定之 MIC 及 MBC 值（以 % 表示）之摘要

化合物	痤瘡丙酸桿菌		貪婪丙酸桿菌		顆粒丙酸桿菌		表皮葡萄球菌	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
奈美胺甲磺酸鹽 pH 5.5	0.08	1.56	0.08	0.63	0.08	0.63	0.16	1.56
奈美胺甲磺酸鹽 pH 6.0	0.08	0.63	未測試	未測試	0.08	0.31	未測試	未測試
奈美胺甲磺酸鹽 pH 7.4	0.16	1.56	未測試	未測試	0.08	1.56	未測試	未測試
奈美胺鹽酸鹽 pH 5.5	0.16	1.56	0.16	1.56	0.08	0.63	0.63	>1.56

奈美胺對所有測試之痤瘡相關細菌展現抗菌活性。在此試驗之範圍內，在皮膚相關之 pH 5.5 所建立之 MIC 值及 MBC 值對於不同菌株係可相比較的。因此，奈美胺對所有測試細菌顯示類似療效。

pH 對此抗菌活性亦無明顯之影響。在 pH 6.0 及 pH 7.4 所建立之 MIC 值及 MBC 值係屬於在 pH 5.5 所建立之值的相同範圍內。奈美胺鹽酸鹽所獲得之 MIC 值及 MBC 值亦為相同。例外的是表皮葡萄球菌之值，這些值與奈美胺甲磺酸鹽所獲得之值有最高 2 倍之差異。這些資料顯示該活性物質之鹽形式對奈美胺之抗菌活性具有次要影響。[5]

因此，該發現之對痤瘡相關細菌之抗菌活性係奈美胺

之特性。

實施例 6：奈美胺對相關細菌之抗微生物效價 - 於定量懸浮測定法中測定殺菌活性

為了進一步評估奈美胺之抗微生物效價，進行定量懸浮測定法。

方法

1.0 毫升之細菌測試懸浮液（微生物數： $1.5-5.0 \times 10^8$ cfu/ml）及 1.0 毫升之蒸餾水被加至 8.0 毫升之產品測試溶液。碼表開始計時。在暴露時間結束時，將 0.1 毫升之測試混合液加至 50 毫升之潤洗液（=測試中和混合液，TNM， 10^0 ）。藉由微量吸取 500 微升之 TNM 至 9.0 毫升之胰化蛋白-NaCl（代表過濾前 TNM 之 10^{-2} 稀釋）及微量吸取 50 微升之 TNM 至 9.0 毫升之胰化蛋白-NaCl（代表過濾前 TNM 之 10^{-3} 稀釋）以分別製備二個 TNM 稀釋液。該 TNM（雙份）及各稀釋液被轉移至裝有過濾膜（0.45 微米）之膜過濾器並直接過濾。接著，以 150 毫升之蒸餾水清洗該過濾膜。將該膜轉移至洋菜板。在適當條件下培養後，計算及報告菌落。

奈美胺甲磺酸鹽以 4 個不同濃度測試（0.1 重量/重量%，0.5%，2.0%，5.0%）以評估其對痤瘡丙酸桿菌（ATCC 11828）之殺菌活性。除了奈美胺之濃度的影響之外，以 4 [5] 種不同培養時間（5 分鐘、30 分鐘、6 小時、24 小時）評

估與細菌接觸時間之重要性。

經過所欲之培養時間後，自該測定中完全清除該測試化合物係由膜過濾證實。使用微生物數介於 $1.5-5.0 \times 10^8$ cfu/ml 之細菌懸浮液。所有測定係於 5.5 之皮膚相關 pH 進行。

讀取在測定中減低之細菌數，以對數級降低表示。此細菌數之減少係與化合物殺死細菌之能力相關，因此對應彼此之 MBC 值。表面消毒之化合物需要大於 5 倍之對數級減少，而手部消毒化合物需要大於 3 倍之對數級減少。

結果

奈美胺甲礦酸鹽之結果摘要顯示於表 32。

表 32-奈美胺甲礦酸鹽之對數級減少值摘要

濃度/接觸時間	5 分鐘	30 分鐘	6 小時	24 小時
0.1%	<1.41	<1.41	<1.41	<1.41
0.5%	<1.41	<1.41	2.60	>5.48
2.0%	<1.41	>5.48	>5.48	>5.48
5.0%	4.33	>5.48	>5.48	>5.48

在此測定中，0.5% 之濃度在經 24 小時接觸時間後能有效減少痤瘡丙酸桿菌。即使在 6 小時之接觸後，可獲得顯著之對數級降低（2.6 倍）。以 2.0% 溶液而言，在此測定中超過 5 倍對數級減少之最高減少僅需經 30 分鐘培養 [5] 後即可達到。以 5.0% 溶液而言，僅需經 5 分鐘培養後即可獲得 4.33 倍之對數級減少。

這些資料證實奈美胺有效地減少懸浮液中與痤瘡相關之痤瘡丙酸桿菌細菌。依濃度而定，僅需短暫之培養時間以顯示此抗微生物活性。

實施例 7：奈美胺對化膿鏈球菌及金黃葡萄球菌之抗微生物效價 - 藉由洋菜稀釋方法測定 MIC 值

為了評估奈美胺對異位性皮膚炎及局部皮膚感染（膿疱病）之重要細菌菌株的抗微生物效價，建立對下列細菌之最低抑制濃度（MIC）：

- 5. 金黃葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538
- 6. 化膿鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*) ATCC 12344

雖然金黃葡萄球菌感染係非常常見於異位性皮膚炎之併發症，該相同菌株亦與化膿鏈球菌一起涉及局部皮膚感染（膿疱病）。

方法

該樣本之 MIC 係利用根據 DIN 58940 之洋菜稀釋法測定。在 5.5 公分直徑之培養皿中倒入 2.5 毫升之新鮮製備之 2 倍濃縮繆勒-希頓 (Mueller-Hinton) 洋菜 (默克 (Merck) 公司，目錄號 1.05437)，於 pH 5.5 50°C 維持液狀並加入 50.0 體積 % 之各種濃度之樣本稀釋液。

[5]

製備測試溶液及洋菜板

奈美胺甲礦酸鹽係以 $6.25 \cdot 1 \cdot 10^{-2}$ % 之濃度範圍測試。
所有測試溶液調整成 pH 5.5。

進行洋菜稀釋測試

在接種方面，將 1 微升之個別細菌懸浮液置於各洋菜板之中心。待乾燥後，於 $36.0 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 培養該接種板。培養期之長度係根據平行培養之個別生長對照組而定。

表 33 - 測試有機體及測試微生物懸浮液之微生物數

編號	測試有機體		CFU * / ml
1	金黃葡萄球菌	ATCC 6538	3.4×10^7
2	化膿鏈球菌	ATCC 12344	3.6×10^7

* = 菌落形成單位

該測試微生物懸浮液係藉由將各細菌之數個個別菌落接種至無菌鹽水溶液直到達到對應麥克法蘭 (McFarland) 標準 1.0 (約 10^8 cfu/ml) 之混濁度。之後，該測試微生物懸浮液以鹽水溶液進一步以 1:10 稀釋，並利用螺旋接種儀進行表面鋪展法以測定該微生物數 (見表 33)。

該洋菜板在表 34 所示之條件下培養，接著進行評估。所給定之 MIC 值代表無巨觀可視生長時之最低活性物質濃度。極低、幾乎無法看見之生長或少數小型個別菌落被評估為抑制。

表 34 - 接種及培養條件

[S]

測試有機體編號	生長條件	營養培養基	培養
1-2	有氧	繆勒-希頓洋菜	36°C 16 至 20 小時

資料及結果評估

各測試化合物之結果係顯示於表 35。細菌於雙板之生長係以+（亦即生長）或-（亦即無生長）表示，+-表示雙板上之生長微弱或在一板上生長但在另一板不生長。二個細菌菌株在不含任何測試化合物之個別對照板上顯示適當之生長。未觀察到使用稀釋劑（純水）之影響。對照板未見污染。一般必需認為，由該使用方法所測定之值可有 2 倍之差異（經 1:2 稀釋）。

表 35 - 奈美胺甲磺酸鹽於 pH 5.5 之 MIC 值

終濃度(%)	6.25	3.13	2.50	1.56	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.01	MIC(%)
金黃葡萄球菌	--	--	--	--	+-	++	++	++	++	++	1.56
化膿鏈球菌	--	--	--	--	--	--	--	--	++	++	0.08

奈美胺對異位性皮膚炎及皮膚疾病觸染性膿疱病之重要菌株金黃葡萄球菌展現抗菌活性，且甚至對亦與觸染性膿疱病有關之化膿鏈球菌展現更高活性。

該使用之洋菜稀釋測試法係建立測試化合物之抗菌活性之標準方法。該細菌之生長條件及接種數量避免過度估計測試化合物之抗菌效果。經選擇之皮膚相關 pH 5.5 進一步促進對治療皮膚相關性細菌性感染上重要之資料之產生。該獲得之資料因此適用於決定奈美胺對二種細菌菌株之治療性抗菌潛力。

因此這些資料允許預測奈美胺於涉及測試菌株之適應 [S] 症上之治療性用途。

本發明不限於此處所描述之特定實施態樣之範圍。事實上，除了此處之說明以外，本發明之許多修飾將為該領域之技藝人士從前述說明所變得顯而易見。該些修飾係意圖落於隨附申請專利範圍請求項之範圍內。

此處所引述之所有專利、申請案、出版物、測試方法、文獻及其他材料藉此以參照方式納入。

【圖式簡單說明】

圖 1 至 3 顯示奈美胺於接觸性過敏小鼠模型中之效應。

圖 4 至 5 顯示奈美胺於皮膚炎小鼠模型中之效應。

公告本

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

860752

※申請案號：98143150

A61K 31/13 (2006.01)

※申請日：98年12月16日

※IPC分類：

C07C 211/35 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

供治療發炎性皮膚疾病之1-胺基-烷基環己烷衍生物類

1-amino-alkylcyclohexane derivatives for the treatment of inflammatory skin diseases

二、中文發明摘要：

本發明關於對罹患發炎性皮膚疾病之個體的治療，該治療包含對該個體投予有效量之1-胺基-烷基環己烷衍生物。

[S]

三、英文發明摘要：

The present invention relates to the treatment of an individual afflicted with inflammatory skin diseases comprising administering to the individual an effective amount of a 1-amino-alkylcyclohexane derivative.

[5]

I432188

860752

圖 1

公 告 版

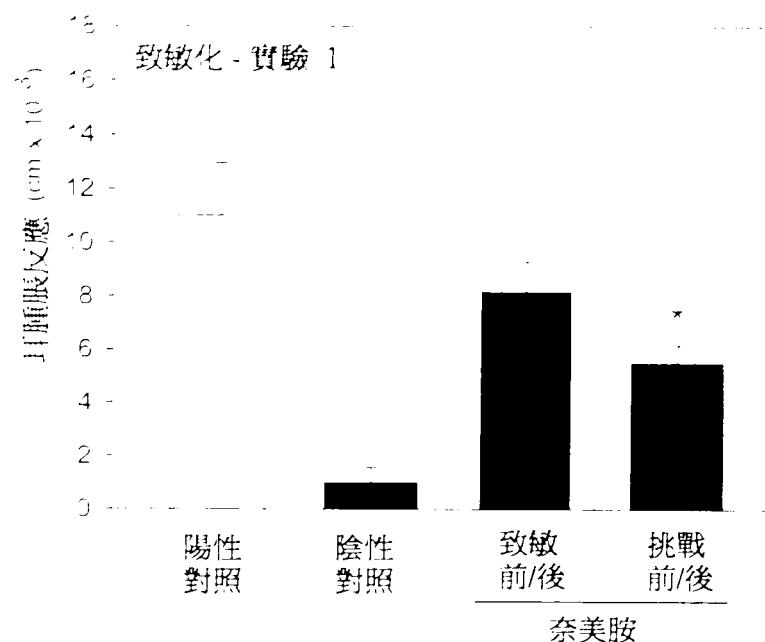


圖1. 奈美胺甲磺酸鹽對皮膚過敏之效應. 結果為平均值±平均值標準誤(SEM).
*與陽性對照比較時 $p < 0.05$ (杜奈特檢定)

圖 2

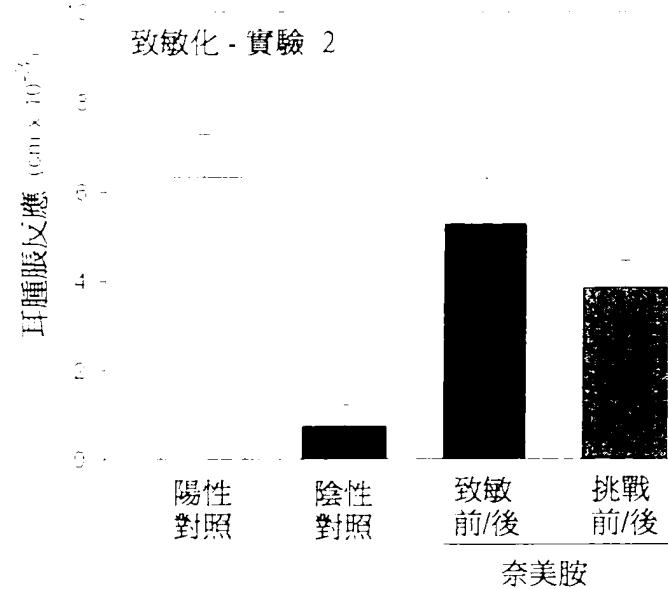


圖2. 奈美胺甲礦酸鹽對皮膚過敏之效應. 結果為平均值 \pm 平均值標準誤(SEM).

圖3

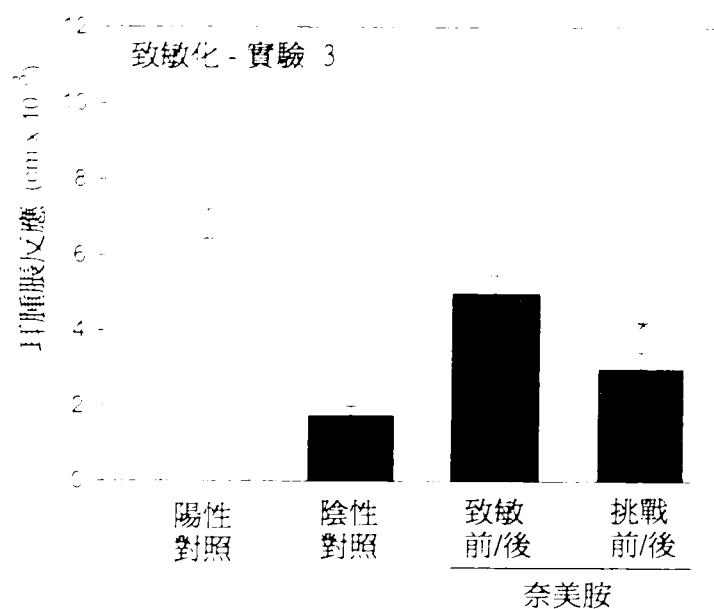


圖3. 奈美胺甲磺酸鹽對皮膚過敏之效應. 結果為平均值±平均值標準誤(SEM).
*與陽性對照比較時 $p<0.05$ (杜奈特檢定)

圖 4

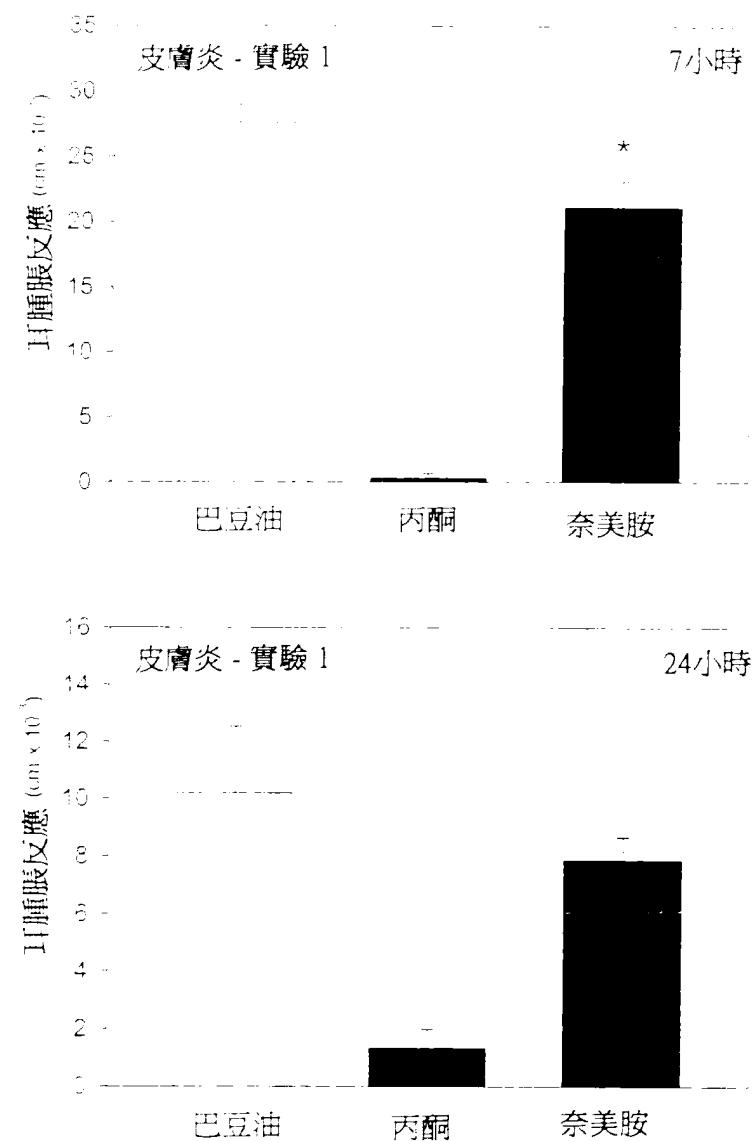


圖4. 奈美胺甲磺酸鹽對挑戰後7及24小時之皮膚炎反應之效應。
使用學生t檢定分析資料。*單獨巴豆油比較 $p < 0.05$ 。
結果以平均值 \pm 平均值標準誤(SEM)表示。

圖 5

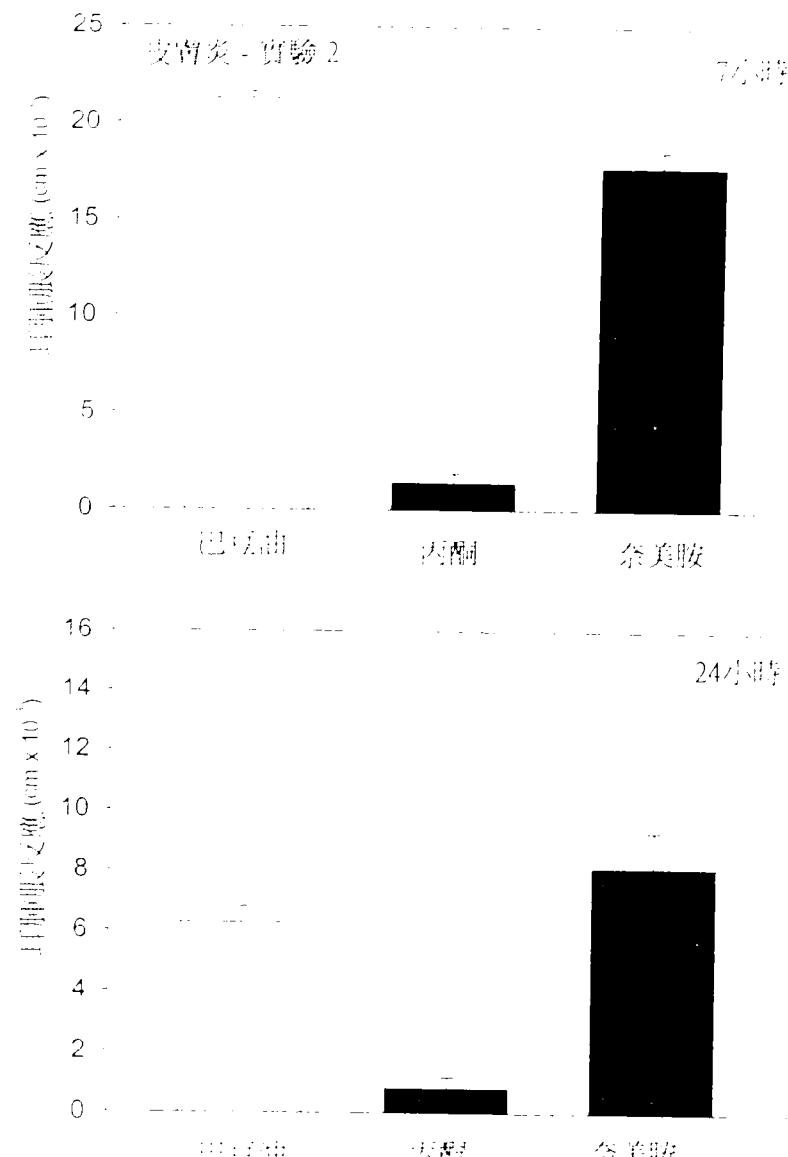
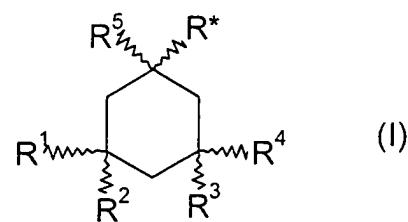


圖5. 奈美胺用硫酸鹽對挑戰後7及24小時之支氣管炎反應的影響。
使用學生t檢定分析資料(巴可油與奈美胺、巴可油比較),
結果以不對值±不均值標準誤差(SEM)表示。

四、指定代表圖：

- (一)、本案指定代表圖為：第(1)圖。
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式(I)



第 098143150 號

公告本

民國 102 年 11 月 1 日修正

71-2

修正
補充
102年11月1日

七、申請專利範圍：

1. 一種奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽於製造藥物之用途，該藥物係供治療或預防痤瘡、油性皮膚及觸染性膿疱病。
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該奈美胺之醫藥上可接受之鹽係奈美胺甲礦酸鹽。
3. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中奈美胺甲礦酸鹽係以約 5 毫克至約 150 毫克/天之範圍或約 5 毫克至約 100 毫克/天之範圍或約 5 毫克至約 75 毫克/天之範圍投予。
4. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中奈美胺甲礦酸鹽係以約 50 毫克/天投予。
5. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中奈美胺甲礦酸鹽係以約 75 毫克/天投予。
6. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽係經一天一次、一天二次 (b.i.d.) 或一天三次投予。
7. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽係以局部調製劑投予。
8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽係以介於 0.1 至 99 重量 % 之調製劑投予。
9. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中奈美胺或彼之醫藥上可接受之鹽係以口服調製劑投予。

10. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其係供治療或預防痤瘡。

11. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其係供治療或預防油性皮膚。

12. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其係供治療或預防觸染性膿疱病。