

申請日期	89.4.10
案 號	89106589
類 別	A61K 31/00

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	改善酮病之藥劑
	英 文	AGENT FOR IMPROVING KETOSIS
二、發明人 創作	姓 名	1.小高裕之 2.鈴木正美
	國 籍	日本國
三、申請人	住、居所	1.日本國兵庫縣神戶市北區桂木2丁目12番地12 2.日本國大阪府池田市五月丘5丁目1番地3
	姓 名 (名稱)	武田藥品工業股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府中央區道修町4丁目1番1號
	代 表 人 姓 名	武田國男

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
1999 年 4 月 14 日 特願平 11-107119 (主張優先權)

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

[技術領域]

本發明係有關可改善(改良或治療)酮病之藥劑，該藥劑包括胰島素增敏劑(胰島素抗性改良劑)。

另外，本發明係有關可改善(改良或治療)酸中毒之藥劑，該藥劑包括胰島素增敏劑。

進一步地，本發明係有關可預防或治療高滲性非酮昏迷、傳染病、糖尿病性骨質疏鬆症、糖尿病性壞疽、口乾燥病、聽覺降低、心絞痛、腦血管疾病或末梢循環障礙之藥劑，該藥劑包括胰島素增敏劑。

[發明背景]

酮病係指由於酮體之增量製造，超過身體可利用之量，而大量累積在組織及體液中之狀況。已知由酮體釋放之氫離子濃度之增加會導致酸中毒。

酸中毒係指體液(特別是血液)之酸鹼平衡偏向酸性部份。已知嚴重之酸中毒會導致意識障礙或昏迷。

胰島素增敏劑亦稱為胰島素敏感性加強劑，可視需要與其他糖尿病治劑組合作為糖尿病治劑用。

JP-A Ha (1997)-67271 敘述“一種製藥組成物，其包括胰島素敏感性加強劑與選自下述組群之至少一員之組合： α -配糖酶抑制劑、醛糖還原酶抑制劑、縮二脲、司特丁化合物(statin compound)、角鯊烯合成抑制劑、纖維化化合物(fibrate compound)、LDL 代謝加強劑、以及血管緊張素轉化酶抑制劑”。

WO 98/57634 敘述“一種治療哺乳類糖尿病及與糖尿

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

病相關情況之方法，該方法包括對有需要之哺乳類投予有效、無毒性以及製藥上可接受量之胰島素增敏劑以及縮二脲抗高血糖劑”。

胰島素增敏劑亦已知為預防以及治療惡病質有用之藥劑(WO 97/37656)。

然而，目前對胰島素增敏劑可做為改進酮病或酸中毒之有用藥劑方面，仍無相關報告。

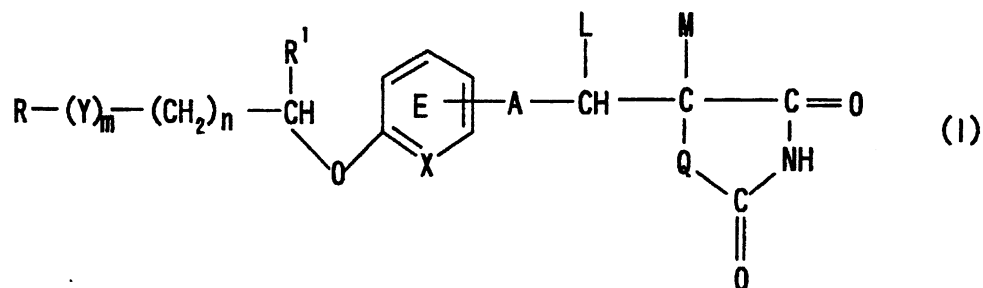
因此，發展出具優異作用及低毒性之改善酮病之藥劑，是迫切需要的。進一步，發展出具優異作用及低毒性之改善酸中毒之藥劑，亦是迫切需要的。

[發明概述]

本發明係有關

(1)一種用於改善酮病之藥劑，該藥劑包括胰島素增敏劑；

(2)如第(1)項之藥劑，其中該胰島素增敏劑係具下式之化合物或其鹽：



其中 R 代表可經取代之羥基、或可經取代之雜環基；

Y 代表 -CO-、-CH(OH)-、或 -NR³-[式中 R³ 代表可經取代之烷基]；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

m 為 0 或 1 ;

n 為 0、1 或 2 ;

x 代表 CH 或 N ;

A 代表化學鍵或含有 1 至 7 個碳原子之二價脂族烴基 ;

Q 代表氧或硫 ;

R¹ 代表氫或烷基 ;

E 環可進一步含有 1 至 4 個取代基，該等取代基可與 R¹ 結合形成環 ;

L 與 M 各自代表氫，或可互相結合形成化學鍵。

(3)如第(1)項之藥劑，其中該胰島素增敏劑係皮格利宗鹽酸鹽(pioglitazone hydrochloride)、妥格利宗(troglitazone)、玫瑰格利宗(rosiglitazone)、4-[4-2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基]苯甲基]異噁唑烷-3,5-二酮或 5-[[6-(2-氟苯甲氧基)-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮 ;

(4)如第(1)項之藥劑，其中該酮病係糖尿病性酮病 ;

(5)如第(1)項之藥劑，其中該酮病係由縮二脲所導致之酮病 ;

(6)如第(1)項之藥劑，係可用於預防或治療肝糖原質病、內分泌疾病、碳水化合物或有機酸之先天代謝障礙、丙酮血症嘔吐或胃腸疾病之藥劑 ;

(7)一種用於改善酸中毒之藥劑，該藥劑包括胰島素增敏劑，

(8)如第(7)項之藥劑，其中該胰島素增敏劑係具下式之

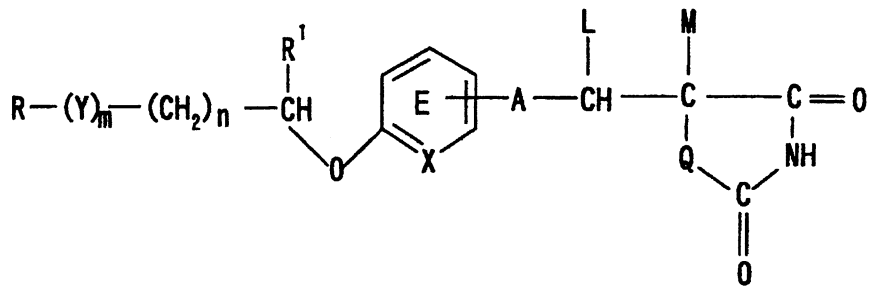
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (4)

化合物或其鹽：



其中 R 代表可經取代之烴基、或可經取代之雜環基；

Y 代表 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、或 $-\text{NR}^3-$ [式中 R^3 代表可經取代之烷基]；

m 為 0 或 1；

n 為 0、1 或 2；

x 代表 CH 或 N；

A 代表化學鍵或含有 1 至 7 個碳原子之二價脂族烴基；

Q 代表氧或硫；

R^1 代表氫或烷基；

E 環可進一步含有 1 至 4 個取代基，該等取代基可與 R^1 結合形成環；

L 與 M 各自代表氫，或可互相結合形成化學鍵。

(9) 如第 (7) 項之藥劑，其中該胰島素增敏劑係皮格利宗鹽酸鹽、妥格利宗、玫瑰格利宗、4-[4-2(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基]苯甲基]異噁唑烷-3,5-二酮、或 5-[[6-(2-氟苯甲氧基)-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮；

(10) 如第 (7) 項之藥劑，其中該酸中毒係糖尿病性酸中毒；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

(11)如第(7)項之藥劑，其中該酸中毒係由縮二脲所導致之酸中毒；

(12)如第(7)項之藥劑，係用於預防或治療意識障礙、昏迷或呼吸系統疾病之藥劑；

(13)一種用於預防或治療高滲性非酮昏迷、傳染病、糖尿病性骨質疏鬆症、糖尿病性壞疽、口乾燥病、聽力降低、心絞痛、腦血管疾病或末稍循環障礙之藥劑，該藥劑包括胰島素增敏劑；

(14)如第(13)項之藥劑，其中該胰島素增敏劑係皮格利宗鹽酸鹽、妥格利宗、玫瑰格利宗、4-[4-2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基]苯甲基]異噁唑烷-3,5-二酮、或5-[[6-(2-氟苯甲氧基)-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮；

(15)一種用於改善酮病之藥劑，該藥劑包括與胰島素組合之胰島素增敏劑；

(16)一種用於改善酸中毒之藥劑，該藥劑包括與胰島素組合之胰島素增敏劑；

(17)一種用於改善或治療有需要之哺乳類之酮病之方法，該方法包括對該哺乳類投予有效量之胰島素增敏劑；

(18)一種用於改善或治療有需要之哺乳類之酸中毒之方法，該方法包括對該哺乳類投予有效量之胰島素增敏劑；

(19)一種用於預防或治療有需要之哺乳類之高滲性非酮昏迷、傳染病、糖尿病性骨質疏鬆症、糖尿病性壞疽、口乾燥病、聽力降低、心絞痛、腦血管疾病或末稍循環障

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明(6)

礙之方法，該方法包括對該哺乳類投予有效量之胰島素增敏劑；

(20)一種使用胰島素增敏劑製造用於改善或治療酮病之醫藥製劑之用途；

(21)一種使用胰島素增敏劑製造用於改善或治療酸中毒之醫藥製劑之用途；

(22)一種使用胰島素增敏劑製造用於治療高滲性非酮昏迷、傳染病、糖尿病性骨質疏鬆症、糖尿病性壞疽、口乾燥病、聽力降低、心絞痛、腦血管疾病或末稍循環障礙之醫藥製劑之用途。

本發明所使用之胰島素增敏劑係指回復受損之胰島素受體功能及改良胰島素抗性之任何或所有藥劑。該胰島素增敏劑之特定實例包括式(I)所示之上述化合物或其鹽。

參照式(I)，R所示可經取代之烴基中烴基之實例包含脂族烴基、脂環族烴基、脂環族-脂族烴基、芳族-脂族烴基及芳族烴基。組成此等烴基之碳原子之數目較佳為1至14個。

脂族烴基較佳為 C_{1-8} 脂族烴基，其實例包含飽和 C_{1-8} 脂族烴基(如，烷基等)，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基、異己基、庚基、及辛基；及不飽和 C_{2-8} 脂族烴基(如，烯基、二烯基、炔基、二炔基等)，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、3-己烯基、2,4-己二烯基、5-己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、3-己炔基、2,4-己二炔基、5-己炔基、1-庚炔基、及 1-辛炔基。

脂環族烴基較佳為 C_{3-7} 脂環族烴基，其實例包含飽和 C_{3-7} 脂環族烴基(如，環烷基等)，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等；及不飽和 C_{3-7} 脂環族烴基(如，環烯基、環二烯基等)，例如 1-環戊烯基、2-環戊烯基、3-環戊烯基、1-環己烯基、2-環己烯基、3-環己烯基、1-環庚烯基、2-環庚烯基、3-環庚烯基、及 2,4-環庚二烯基。

脂環族-脂族烴基係由上述脂環族烴基及脂族烴基所組成之基團(如，環烷基-烷基、環烯基-烷基等)，較佳為 C_{4-9} 脂環族-脂族烴基。該脂環族-脂族烴基之實例包含環丙甲基、環丙乙基、環丁甲基、環戊甲基、2-環戊烯基甲基、3-環戊烯基甲基、環己甲基、2-環己烯基甲基、3-環己烯基甲基、環己乙基、環己丙基、環庚甲基、環庚乙基等。

芳族-脂族烴基較佳為 C_{7-13} 芳族-脂族烴基(如，芳烷基等)。該芳族-脂族烴基之實例包含 C_{7-9} 苯烷基，例如苯甲基、苯乙基、1-苯乙基、3-苯丙基、2-苯丙基及 1-苯丙基； C_{11-13} 萘烷基例如 α -萘甲基、 α -萘乙基、 β -萘甲基、及 β -萘乙基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

芳族烴基較佳為 C_{6-14} 芳族烴基(如，芳基等)，其實例包含苯基及萘基(α -萘基、 β -萘基)。

參照式(I)，R 所示可經取代之雜環基中雜環基之實例包含除了碳原子外，含有選自氧、硫及氮之 1 至 4 個雜原子作為環成員之 5 至 7 員雜環基或稠環基。稠環基之實例包含由此等 5 至 7 員雜環基與含 1 或 2 個氮原子之 6 員環、苯環、或含 1 個硫原子之 5 員環所組成者。

雜環基之實例包含 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、3-嗒咭基、4-嗒咭基、2-吡咭基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、異噻唑基、異噻唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、四唑-5-基、苯并咪唑-2-基、吲哚-3-基、1H-吲哚-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡咭-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡咭-2-基、苯并吡喃基、以及二氫苯并吡喃基。較佳之雜環基為吡啶基、噻唑基或噻唑基。

參照式(I)，R 所示之烴基及雜環基可分別含有 1 至 5 個、較佳為 1 至 3 個在可取代位置上之取代基。該取代基包含例如脂族烴基、脂環族烴基、芳基、芳族雜環基、非芳族雜環基、鹵原子、硝基、可經取代之胺基、可經取代之醯基、可經取代之羥基、可經取代之硫醇基、可經酯化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(9)

之羧基、脒基、胺基甲鹽基、胺磺鹽基、磺基、氰基、疊氮基、及亞硝基。

脂族烴基之實例包含含有 1 至 15 個碳原子之直鏈或支鏈脂族烴基，例如烷基、烯基、及炔基。

較佳之烷基為 C_{1-10} 烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、1-乙丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙丁基、庚基、辛基、壬基及癸基。

較佳之烯基為 C_{2-10} 烯基，例如乙烯基、烯丙基、異丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、及 5-己烯基。

較佳之炔基為 C_{2-10} 炔基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、及 5-己炔基。

脂環族烴基之實例包含含有 3 至 12 個碳原子之飽和或不飽和脂環族烴基；例如環烷基、環烯基、及環二烯基。

較佳之環烷基為 C_{3-10} 環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2,2,1]庚基、雙環[2,2,2]辛基、雙環[3,2,1]辛基、雙環[3,2,2]壬基、雙環[3,3,1]壬基、雙環[4,2,1]壬基、及雙環[4,3,1]癸基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

較佳之環烯基為 C_{3-10} 環烯基，例如 2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基、2-環己烯-1-基、及 3-環己烯-1-基。

較佳之環二烯基為 C_{4-10} 環二烯基，例如 2,4-環戊二烯-1-基、2,4-環己二烯-1-基、及 2,5-環己二烯-1-基。

較佳之芳基為 C_{6-14} 芳基，例如苯基、萘基(1-萘基、2-萘基)、蒽基、菲基、及蒾烯蒽基。

較佳之芳族雜環基包含單環芳族雜環基，例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咕基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、及三吡基；稠合芳族雜環基，例如苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、異吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并異噁唑基、苯并噻唑基、1,2-苯并異噻唑基、1H-苯并二唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、苯并嗒吡基、萘啶基、嘧啶基、喋啶基、卟啉基、 α -卟啉基、 β -卟啉基、 γ -卟啉基、吡啶基、吩噻吡基、吩噻吡基、吩吡基、吩噁噻基、噻蒽基、菲啶基、菲啉基、吲吡基、吡咯并[1,2-b]嗒吡基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]嗒吡基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、及 1,2,4-三唑并[4,3-b]嗒吡基。

較佳之非芳族雜環基包含環氧乙烷基、環氧丙烷基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

環氧丁烷基、環硫丁烷基、吡咯烷基、四氫呋喃基、硫茂烷基、哌烷基、四氫吡喃基、嗎啉基、硫碼啉基、哌啶基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-嗎啉基(morpholinol)、及 1-硫碼啉基。

鹵原子之實例包含氟、氯、溴及碘。

至於可經取代之胺基，該經取代胺基之實例包含經 N-單取代之胺基及經 N,N-二取代之胺基。經此取代之胺基之實例包含含有 1 個或 2 個選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、芳基、雜環基、或 C_{1-10} 鹼基之取代基之胺基(如，甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、二丁胺基、二烯丙胺基、環己胺基、苯胺基、N-甲基-N-苯胺基、乙醯胺基、丙醯胺基、苯甲醯胺基、菸鹼醯胺基等)。

可經取代之鹼基中鹼基之實例包含 C_{1-13} 鹼基，例如 C_{1-10} 烷鹼基、 C_{3-10} 烯鹼基、 C_{4-10} 環烷鹼基、 C_{4-10} 環烯鹼基、 C_{6-12} 芳族羰基。

C_{1-10} 烷鹼基之實例包含甲鹼基、乙鹼基、丙鹼基、丁鹼基、異丁鹼基、戊鹼基、異戊鹼基、三甲基乙鹼基、己鹼基、庚鹼基、及辛鹼基。

較佳之 C_{3-10} 烯鹼基之實例包含丙烯鹼基、甲基丙烯鹼基、巴豆鹼基、及異巴豆鹼基。

較佳之 C_{4-10} 環烷鹼基之實例包含環丁烷羰基、環戊烷羰基、環己烷羰基、及環庚烷羰基。

較佳之 C_{4-10} 環烯基之實例包含 2-環己烷羰基。

較佳之 C_{6-12} 芳族羰基之實例包含苯甲鹼基、萘甲鹼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (12)

基、及菸鹼鹽基。

經取代鹽基中之取代基實例包含 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵原子(如，氯、氟、溴等)、硝基、羥基、及胺基。

至於可經取代之羥基，該經取代羥基之實例包含烷氧基、環烷氧基、烯氧基、環烯氧基、芳烷氧基、鹽氧基、及芳氧基。

較佳之烷氧基包含 C_{1-10} 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、庚氧基、及壬氧基。

較佳之環烷氧基包含 C_{3-10} 環烷氧基，例如環丁氧基、環戊氧基、及環己氧基。

較佳之烯氧基包含 C_{2-10} 烯氧基，例如烯丙氧基、巴豆氧基、2-戊烯氧基、及 3-己烯氧基。

較佳之環烯氧基包含 C_{3-10} 環烯氧基，例如 2-環戊烯基甲氧基、及 2-環己烯基甲氧基。

較佳之芳烷氧基包含 C_{7-10} 芳烷氧基，例如苯基- C_{1-4} 烷氧基(如，苯甲氧基、苯乙氧基等)。

較佳之鹽氧基包含 C_{2-13} 鹽氧基，更佳為 C_{2-4} 烷鹽氧基(如，乙鹽氧基、丙鹽氧基、丁鹽氧基、異丁鹽氧基等)。

較佳之芳氧基包含 C_{6-14} 芳氧基，例如苯氧基、及萘氧基。該芳氧基可含有 1 或 2 個取代基，該取代基之實例包含鹵原子(如，氯、氟、溴等)。經取代之芳氧基之實例包含 4-氯苯氧基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

至於可經取代之硫醇基，該經取代硫醇基之實例包含烷硫基、環烷硫基、烯硫基、環烯硫基、芳烷硫基、醯硫基、及芳硫基。

較佳之烷硫基包含 C_{1-10} 烷硫基，例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、己硫基、庚硫基、及壬硫基。

較佳之環烷硫基包含 C_{3-10} 環烷硫基，例如環丁硫基、環戊硫基、及環己硫基。

較佳之烯硫基包含 C_{2-10} 烯硫基，例如烯丙硫基、巴豆硫基、2-戊烯硫基、及 3-己烯硫基。

較佳之環烯硫基包含 C_{3-10} 環烯硫基，例如 2-環戊烯硫基、及 2-環己烯硫基。

較佳之芳烷硫基包含 C_{7-10} 芳烷硫基，例如苯基- C_{1-4} 烷硫基(如，苯甲硫基、苯乙硫基等)。

醯硫基較佳為 C_{1-13} 醯硫基，更佳為 C_{2-4} 烷醯硫基(如，乙醯硫基、丙醯硫基、丁醯硫基、異丁醯硫基等)。

較佳之芳硫基包含 C_{6-14} 芳硫基，例如苯硫基、及萘硫基。該芳硫基可含有 1 或 2 個取代基，該取代基之實例包含鹵原子(如，氯、氟、溴等)。經取代之芳硫基實例包含 4-氯苯硫基。

可經酯化之羧基包含烷氧羰基，芳烷氧羰基、及芳氧羰基。

較佳之烷氧羰基包含 C_{2-5} 烷氧羰基，例如甲氧羰基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (14)

乙氧羰基、丙氧羰基、及丁氧羰基。

較佳之芳烷氧羰基包含 C_{8-10} 芳烷氧羰基，例如苯甲氧羰基。

較佳之芳氧羰基包含 C_{7-15} 芳氧羰基，例如苯氧羰基、及對甲苯氧羰基。

在 R 所示烴基或雜環基上較佳之取代基包含 C_{1-10} 烷基、芳族雜環基、及 C_{6-14} 芳基。特佳為 C_{1-3} 烷基、呋喃基、噻吩基、苯基、或萘基。

參照式(I)，當 R 所示之烴基或雜環基上之取代基為脂環烴基、芳基、芳族雜環基、或非芳族雜環基時，該取代基可進一步含有 1 個或 1 個以上、較佳為 1 個至 3 個適合的取代基，其實例包含 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、芳族雜環基(如，噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘔唑基、噻唑基等)、非芳族雜環基(如，四氫呋喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、1-哌啶基、1-吡咯烷基、1-吡嗪基等)、 C_{7-9} 芳烷基、胺基、N-單- C_{1-4} 烷基胺基、N,N-二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{2-8} 醯胺基(如，乙醯胺基、丙醯胺基、苯甲醯胺基等)、脒基、 C_{2-8} 醯基(如， C_{2-8} 烷基醯基等)、胺基甲醯基、N-單- C_{1-4} 烷基胺甲醯基、N,N-二- C_{1-4} 烷基胺甲醯基、胺磺醯基、N-單- C_{1-4} 烷基胺磺醯基、N,N-二- C_{1-4} 烷基胺磺醯基、羧基、 C_{2-8} 烷氧羰基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-5} 烯氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{7-9} 芳烷氧基、 C_{6-14} 芳氧基、巯基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{7-9} 芳烷硫基、 C_{6-14} 芳硫基、磺基、氟基、疊氮基、硝基、亞硝基、及鹵原子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

式(I)中，R較佳為可經取代之雜環基，更佳者，R係為含有1個至3個選自C₁₋₃烷基、呋喃基、噻吩基、苯基、及萘基之取代基之吡啶基、嘔唑基、或噻唑基。

參照式(I)，Y代表-CO-、-CH(OH)-、或-NR³-[式中R³代表可經取代之烷基]，較佳為-CH(OH)-或-NR³-。該可經取代之烷基中烷基之實例包含C₁₋₄烷基，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、及第三丁基。取代基之實例包含鹵原子(如，氟、氯、溴、碘)、C₁₋₄烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基等)、羥基、硝基、及C₁₋₄鹼基、(如，甲鹼基、乙鹼基、丙鹼基等)。

m代表0或1，較佳為0。

n代表0、1或2，較佳為0或1。

x代表CH或N，較佳為CH。

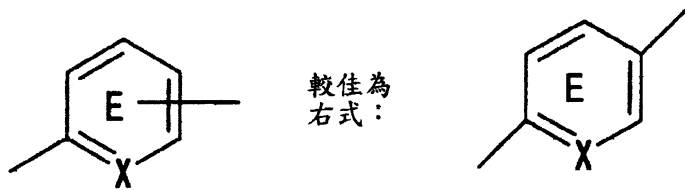
參照式(I)，A代表化學鍵或含有1至7個碳原子之二價脂烴基。該脂族烴基可為直鏈或支鏈、或進一步可為飽和或不飽和者。例如，-CH₂-、-CH(CH₃)-、-(CH₂)₂-、-CH(C₂H₅)-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₇-等為可及之飽和二價脂族烴基，而-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-、-CH=CH-CH₂-、-C(C₂H₅)=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH₂-等為可述及之不飽和二價脂族烴基。A較佳代表化學鍵或含有1至4個碳原子之二價脂族烴基，其較佳為飽和基。更佳者為A代表化學

五、發明說明 (16)

鍵或 $-(CH_2)_2-$ 。

R^1 所示之烷基包含類似於上述 R^3 所示之烷基。 R^1 較佳為氫。

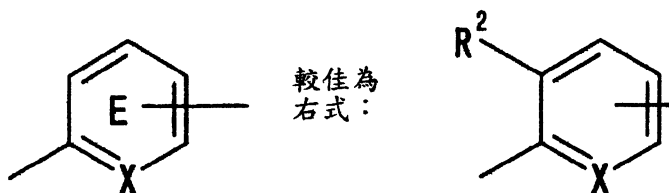
參照式(I)，其部份結構式：



其中每一符號之意係如前文所述。

更進一步者，E 環可視需要於可取代之位置含有 1 至 4 個取代基。該取代基之實例包含烷基、可經取代之羥基、鹵原子、可經取代之醯基、硝基、可經取代之胺基。此等取代基可相同於上述 R 所示之烴基或雜環基之取代基。

E 環，亦即部份結構式：



其中 R^2 代表氫、烷基、可經取代之羥基、鹵原子、可經取代之醯基、硝基、或可經取代之胺基。

R^2 所示之烷基、可經取代之烴基、鹵原子、可經取代之醯基以及可經取代之胺基可分別相同於前述 R 所示烴基或雜環基中述及之取代基。 R^2 較佳為氫、可經取代之烴基、或鹵原子。 R^2 更佳為氫、或可經取代之羥基，特佳為氫或 C_{1-4} 烷氧基。

參照式(I)，L 及 M 分別代表氫、或可互相結合形成化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

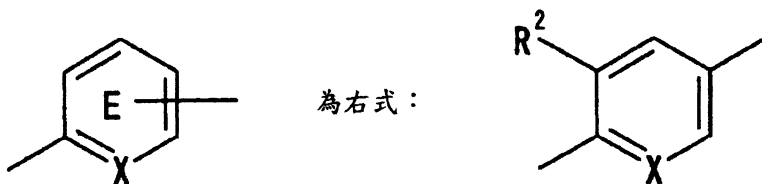
五、發明說明 (17)

學鍵；其較佳均為氫。

L 及 M 互相結合形成化學鍵之化合物，由於在唑烷二酮(azolidinedione)環上之 5-位置有雙鍵，故可呈(E)-及(Z)-之異構物型存在。

其 L 及 M 分別代表氫之化合物，由於唑烷二酮環上之 5-位置之不對稱碳，而可呈光學異構物[如(R)-以及(S)-型]存在。該化合物包含旋光性化合物，亦即(R)-與(S)-型，以及外消旋體。

式(I)所示之較佳化合物包含其 R 代表吡啶基、噁唑基或噻唑基視需要可含有 1 至 3 個選自 C_{1-3} 烷基、呋喃基、噻吩基、苯基、及萘基之組群之取代基；m 為 0；n 為 0 或 1；x 代表 CH；A 代表化學鍵或 $-(CH_2)_2-$ ； R^1 代表氫；E 環，亦即以下之部份結構式：



其中 R^2 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；及 L 與 M 代表氫之化合物。

式(I)所示之較佳化合物之實例包含 5-[4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苯甲基]-2,4-噻唑烷二酮(俗名：皮格利宗/AD-4833)、5-[4-[2-(3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(俗名：妥格利宗/CS-045)、5[[4-2-(甲基-2-吡啶基胺基)乙氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(俗名：玫瑰格利宗/BRL-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (18)

49653)、及 5-[3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。

式(I)所代表之特佳化合物為皮格利宗。

式(I)所示化合物之鹽包含藥理上可接受之鹽，如無機鹼式鹽、有機鹼式鹽、無機酸式鹽、有機酸式鹽、以及酸性或鹼性胺基酸式鹽。

較佳之無機鹼式鹽包含鹼金屬鹽，如鈉、鉀等；或鹼土金屬鹽如鈣、鎂等；鋁鹽、以及銨鹽。

較佳之有機鹼式鹽包含與三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、N,N-二(苯甲基)仲乙二胺等形成之鹽。

較佳之無機酸式鹽包含與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。

較佳之有機酸式鹽包含與甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。

較佳之鹼性胺基酸式鹽包含與精胺酸、賴胺酸、鳥胺酸等形成之鹽。較佳之酸性胺基酸式鹽包含與天冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽。

式(I)所示之化合物或其鹽，較佳為皮格利宗鹽酸鹽、妥格利宗或玫瑰格利宗(或其馬來酸鹽)；特佳為皮格利宗鹽酸鹽。

式(I)所示化合物或其鹽之製備方法，可參照下列參考文件：JP-A S55(1980)-22636(EP-A-8203)、JP-A S60(1985)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)

208980(EP-A-155845)、JP-A S61(1986)-286376(EP-A-208420)、JP-A S61(1986)-8532(EP-A-177353)、JP-A S61(1986)-267580(EP-A-193256)、JP-A H5(1993)-86057(WO-A-92/18501)、JP-A H7(1995)-82269(EP-A-605228)、JP-A H7(1995)-101945(EP-A-612743)、EP-A-643050、EP-A-710659 等，或類似之方法。

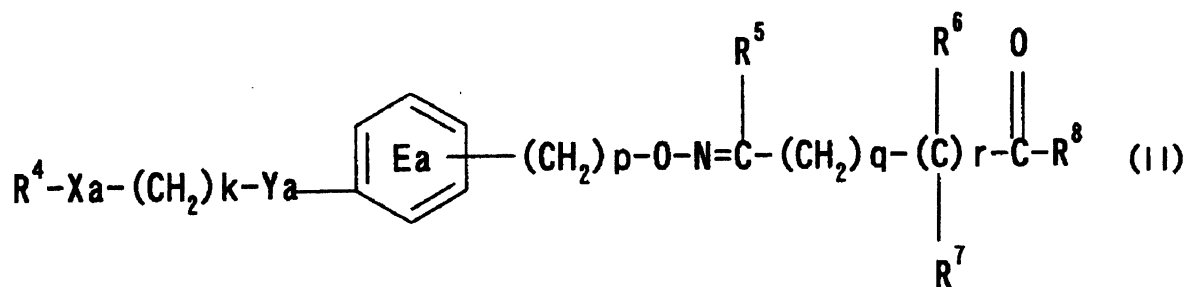
本發明所用胰島素增敏劑之實例；除了前文所述之化合物外，包含 4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基]苯甲基]異噁唑烷-3,5-二酮(JTT-501)、5-[[3,4-二氫-2-(苯甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮[俗名：英格利宗(englitazone)]、5-[[4-[3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代丙基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮[俗名：達格利宗(darglitazone)/CP-86325]、5-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲基)苯并呋喃-5-基甲基]-2,4-噁唑烷二酮(CP-92768)、5-(2-萘基磺醯基)-2,4-噻唑烷二酮(AY-31637)、4-[(2-萘基)甲基]-3H-1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物(AY-30711)、5-[[6-(2-氟苯甲氧基)-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(MCC-555)、[5-[(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)甲基]-2-甲氧基-N-[(4-三氟甲基)苯基]甲基]苯甲醯胺基(AHG-255)、4-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)乙烯基]苯甲酸(LGD1069)、6-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)環丙基]菸鹼酸(LG100268)、1,4-雙[4-[(3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷-2-基)甲基]苯氧基]-2-丁烯(YM-440)、比薩洛丁(bexarotene)、GI-262570、DRF-2593、HQL-975、DN-108、CS-011、地

五、發明說明 (20)

利普田(dexlipotam)、INS-1、AR-H-0329242、CLX-0901、FK-614、KRP-297、CRE-16336、NN-2344、BM-13-1258、S-15261、KB-R-7785、DRF-2725、GW-2570、GW-2433、MXC-3255、L-746449、L-767827、L-783281、GW-409544等。

上述化合物可呈鹽之形式使用，該鹽包含類似於上述式(I)所示化合物之鹽。

本發明所用之胰島素增敏劑，進一步包含敘述於WO99/58510中之下式(II)之化合物或其鹽：



其中 R^4 代表可經取代之烴基、或可經取代之雜環基；
Xa 代表化學鍵、-CO-、-CH(OH)-、或 -NR⁹-[式中 R^9 代表氫或可經取代之烷基]；

k 為 1 至 3 之整數；

Ya 代表氧原子、硫原子、-SO-、-SO₂-、或 -NR¹⁰-[式中 R^{10} 代表氫、或可經取代之烷基]；

Ea 環代表苯環，其進一步可含有 1 至 3 個取代基；

p 為 1 至 8 之整數；

R^5 代表氫、可經取代之烴基、或可經取代之雜環基；

q 為 0 至 6 之整數；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (21)

r 為 0 或 1；

R^8 代表羥基、 $-OR^{11}$ [式中 R^{11} 代表可經取代之羥基]、或 $-NR^{12}R^{13}$ [式中 R^{12} 及 R^{13} 可相同或不同，其代表氫、可經取代之羥基、可經取代之雜環基、或可經取代之醯基；或 R^{12} 及 R^{13} 可結合形成環]；

R^6 及 R^7 可相同或不同，其代表氫或可經取代之羥基；或 R^6 及 R^7 可結合形成環。

參照式 (II)， R^4 所示之“可經取代之羥基或可經取代之雜環基”係包含相同於式 (I) 中 R 所述及者。

R^4 較佳為可經取代之雜環基；更佳為可各自經取代之吡啶基、嘮唑基、噻唑基或三唑基。 R^4 特佳為吡啶基、嘮唑基、噻唑基或三唑基；其各自可含有選自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、呋喃基、噻吩基、苯基及萘基之組群之取代基。在此，呋喃基、噻吩基、苯基、及萘基可含有 1 或 2 個選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵素 (如，氟、氯、溴、碘等)、及 C_{1-3} 鹵烷基之組群之取代基。

參照式 (II)，Xa 定義中 R^9 所示之“可經取代之烷基”包含相同於式 (I) Y 之定義中 R^3 所述及者。

參照式 (II)，k 代表 1 至 3 之整數，較佳為 1 或 2。

參照式 (II)，Ya 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、或 $-NR^{10}-$ ，其中 R^{10} 代表氫或可經取代之烷基，較佳為 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR^{10}-$ 。在此， R^{10} 所示之“可經取代之烷基”包含相同於式 (I) Y 之定義中 R^3 所述及者。

參照式 (II)，Ea 環所示之“可進一步含有 1 至 3 個取

五、發明說明 (22)

代基之苯環中之取代基包含相同於式(I)E環中述及之取代基。該取代基較佳為 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵原子。

參照式(II)，p 較佳為 1 至 3 之整數。

參照式(II)， R^5 所示之“可經取代之烴基、或可經取代之雜環基包含相同於式(I)中 R 所述及者。

R^5 較佳為可經取代之烴基，更佳為可各自經取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{8-10} 苯基烯、或 C_{6-14} 芳基。該等烴基之取代基較佳為鹵原子、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{6-14} 芳氧基、及芳族雜環基(如，呋喃基、噻吩基)。

參照式(II)，q 較佳為 0 至 4 之整數。

參照式(II)， R^8 之定義中 R^{11} 所示之“可經取代之烴基”包含相同於式(I)中 R 所述及者。

R^{11} 較佳為“ C_{1-4} 烷基”及“可經 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基、乙基)或鹵原子(較佳為氯)取代之 C_{6-10} 芳基(較佳為苯基)。

參照式(II)， R^8 之定義中 R^{12} 及 R^{13} 所示之“可經取代之烴基”及“可經取代之雜環基”係包含相同於式(I)中 R 所述及者。

至於 R^{12} 及 R^{13} 所示之“可經取代之醯基之取代基”係相同於式(I)之 R 中述及之取代基。

R^{12} 及 R^{13} 結合所形成環之實例包含 5 至 7 員環狀胺基酸。較佳為 1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-六甲叉亞胺基、4-嗎啉基、4-硫嗎啉基等。

參照式(II)， R^6 及 R^7 所示之“可經取代之烴基”係包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (23)

含相同於式(I)中 R 所述及者；特佳為式(I)Y 之定義中 R³ 所述之“可經取代之烷基”。

R⁶ 以及 R⁵ 結合所形成環之實例包含 C₅₋₁₁ 環烷烴以及 C₅₋₁₁ 環烯烴，特別是環戊烷、環戊烯、環己烷、環己烯、環庚烷、環庚烯、環辛烷、環辛烯、環壬烷、環壬烯、環癸烷、環癸烯、環十一烷、環十一烯等。

式(II)所示之化合物由於亞胺鍵而可呈(E)-異構物及(Z)-異構物存在。該化合物係包含單獨之(E)-異構物或(Z)-異構物，或其混合物。

式(II)所示化合物之較佳實例包含下列(1)至(10)之化合物：

(1) Z-2-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞胺基]-2-苯基乙酸；

(2) Z-4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞胺基]-4-苯基丁酸；

(3) Z-2-(4-溴苯基)-2-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞胺基]乙酸；

(4) Z-2-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞胺基]-2-(4-苯氧苯基)乙酸；

(5) Z-4-(4-氟苯基)-4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞胺基]丁酸；

(6) Z-3-甲基-2-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞胺基]丁酸；

(7) E-4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (24)

胺基]-4-苯基丁酸；

(8)E-4-(4-氟苯基)-4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞胺基]丁酸；

(9)E-4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞胺基]-4-苯基丁醯胺；

(10)E-8-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧亞胺基]-8-苯基辛酸。

下文中，此等化合物亦簡稱為化合物(I)、化合物(2)等。

式(II)所示化合物之鹽，係包含相同於式(I)所示化合物之鹽；特佳為鈉鹽、鉀鹽、鹽酸鹽等。

胰島素增敏劑較佳為皮異格利宗鹽酸鹽、妥格利宗、玫瑰格利宗(較佳為其馬來酸鹽)、4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)-乙氧基]苯甲基]異噁唑烷-3,5-二酮、或5-[[6-(2-氟苯甲氧基)-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮，特佳為皮酸格利宗鹽酸鹽。

本發明用於改善酮病或酸中毒之藥劑，可包括2種或2種以上之胰島素增敏劑。使用2種胰島素增敏劑之特定組合係包含皮格利宗鹽酸鹽與選自下列組群之一員之組合：妥格利宗、玫瑰格利宗(較佳為其馬來酸鹽)、4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基]苯甲基]異噁唑烷-3,5-二酮、5-[[6-(2-氟苯甲氧基)-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮；1,4-雙[4-(3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷-2-基)甲基]苯氧基]-2-丁烯、比薩洛丁、GI-262570、DRF-2593、HQL-975、及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (25)

DN-108。

評估改善酮病之作用，例如可添加試驗用化合物至“導致酮病系統”中，然後測定該系統中酮體濃度之變化。

例如，觀察具有非胰島素依賴型(第 2 型)的動物模式威星(Wistar)肥鼠之糖尿病性酮病。因此，可藉由服用該試驗化合物之威星肥鼠(實驗組)以及未服用該試驗化合物之威星肥鼠(控制組)，而來比較該兩組鼠體血漿內之總酮體濃度之差異，以評估該試驗化合物之改善酮病效能。血漿內之總酮體濃度係指血漿酮體(如乙醯乙酸、3-羥基丁酸等)之濃度；該酮體濃度可由下列方式測定之：

[血漿內總酮體濃度之測定方法]

於氧化型 β -硫菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(thio-NAD)存在下，以 3-羥基丁酸脫氫酶(3-HBDH)使樣品中之 3-羥基丁酸(3-HB)特異氧化，以產生乙醯乙酸(AcAc)及還原型 β -硫菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(thio-NADH)。另一方面，於還原型 β -菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)存在下，以 3-HBDH 使 AcAc 特異還原而產生 3-HB 及氧化型 β -菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)。總酮體濃度係樣品中 3-HB 及 AcAc 之總和；其可藉由測定 thio-NADH 之產生速率而計算出。

如前文所述，本發明之酮病係包含糖尿病性酮病。該糖尿病性酮病係指患有糖尿病(第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病等)病人之酮病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (26)

縮二胍有時會導致酮病，如後文之實施例所敘述。本發明所指之酮病其中係包含由縮二胍所導致之酮病。

評估改善酸中毒之作用，例如可添加試驗用化合物至“導致酮病系統”中，然後決定該系統中，血漿 pH 之變化。而該血漿 pH 之變化係因血漿總酮體濃度。或血漿內乳酸濃度之變化而定；因此測定上述濃度之變化亦可進行評估。

例如，如前文所述，可藉由服用試驗用化合物之威星肥鼠(實驗組)、以及未服用試驗用化合物之威星肥鼠(控制組)，並比較該兩組鼠體血漿內總酮體濃度之差異，以間接評估該試驗用化合物對改善酸中毒之效能。

如前文所述，本發明所指之酸中毒係包含糖尿病性酸中毒。該糖尿病性酸中毒係指患有糖尿病(第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病等)病人之酸中毒。

縮二胍有時會導致酸中毒。本發明所指之酸中毒，其中係包含由縮二胍所導致之酸中毒。

本發明之可改善酮病之藥劑、或可改善酸中毒之藥劑，可為本身為活性成分之胰島素增敏劑。一般而言，可依據本質上已知之製造方法[製藥技術領域之習知方法，如記載於日本藥典(如，第 13 版)等之方法]將活性成分與製藥上可接受之適當載體摻和而製造此等藥劑。

本發明之改善酮病藥劑及改善酸中毒藥劑，其劑型之實例包含口服劑型，如片劑、膠囊(包含軟膠囊以及微膠囊)、粉末、顆粒、糖漿等；以及非口服劑型，如注射劑型

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (27)

(如，皮下注射、靜脈注射、肌肉注射、腹膜內注射等)；外用劑型(如，鼻腔噴霧製劑、經皮製劑、軟膏等)；栓劑(如，肛門栓劑、陰道栓劑等)；丸劑、滴注浸劑等。

茲詳述製造口服劑型及非口服劑型之方法於下。

口服劑型之製造，可藉由在活性成分中添加，如，賦形劑(如，乳糖、蔗糖、澱粉、D-甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、丁四醇、結晶纖維素、輕質矽酸酐等)；崩解劑(如，碳酸鈣、澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、低取代之羥丙基纖維素、交聯羧甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉、輕質矽酸酐等)；黏合劑(如， α -澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、結晶纖維素、甲基纖維素、蔗糖、D-甘露糖醇、海藻糖、糊精等)；或潤滑劑(如，滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣矽膠體、聚乙二醇 6000 等)；然後將混合物予以壓縮模製。於口服劑型中，可添加酸如鹽酸、磷酸、丙二酸、琥珀酸、DL-蘋果酸、酒石酸、馬來酸、反丁烯二酸、檸檬酸等；或鹼如碳酸鈉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉、酒石酸鈉等；以促進活性成分之溶解。

該口服劑型可依據本質上已知之方法包衣，以遮蔽味道、供腸溶解、或延緩釋放。可使用之包衣材料包含腸衣聚合物，如醋纖維素乙酸鄰苯二酸酯、甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基丙烯酸共聚物 S、羥丙基甲基纖維素鄰苯二酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯、羧甲基乙基纖維素等；胃衣聚合物如聚乙烯縮醛二乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

胺乙酸酯、胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E 等；水溶性聚合物如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等；水不溶性聚合物如乙基纖維素、胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等、蠟等。於進行包衣時，增塑劑如聚乙二醇等；以及防曬劑如氧化鈦、三氧化二鐵等可與上述包衣材料一起使用。

注射用劑型之製造可將活性成分與分散劑[如，Tween80(美國 Atlas Powder 製造)、HCO 60(日本 Nikko 化學公司製造)、聚乙二醇、羧甲基纖維素、海藻酸鈉等]、防腐劑(如，對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、苯甲醇、氯丁醇、酚等)、等滲劑(如，氯化鈉、甘油、D-山梨醇、D-甘露糖醇、木糖醇、葡萄糖、果糖等)等一起溶解、懸浮或乳化於水性載劑(如，蒸餾水、生理食鹽水、林格氏液等)或油性載劑(如，植物油，例如橄欖油、芝麻油、棉花籽油、玉米油等；或丙二醇、聚乙二醇、三辛酸甘油酯等)之中。

如果需要，亦可使用添加劑如增溶劑(如，水楊酸鈉、乙酸鈉、聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、海藻糖、苯甲酸苯甲酯、乙醇、參胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等)；懸浮劑(如，表面活性劑如硬脂醯三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸、卵磷脂、氯化苄烷銨、氯化苄乙氧銨、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等)；緩衝劑(如，緩衝液如磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (29)

等)；穩定劑(如，人類血清蛋白等)；鎮靜劑(如，丙二醇、利多卡因鹽酸鹽、苯甲醇等)；防腐劑(如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、氯化苄烷銨、苯甲醇、苯乙醇、去氫乙酸、山梨糖酸等)等。

外用劑型之製造，可藉由將活性成分加工成為固體、半固體或液體組成物而達成。例如，固體組成物之製造可直接將活性成分加工製成；或可另摻合賦形劑(如，乳糖、D-甘露糖醇、澱粉、微晶纖維素、蔗糖等)、增稠劑(如，天然膠、纖維素衍生物、丙烯酸聚合物等)等並加工至粉末狀。液狀組成物之製造，實質上類同於注射用劑型之製造方法。半固體組成物較佳呈水狀、油性膠凝體、或油膏形式。該等組成物可視需要含有 pH 控制劑(如，磷酸、檸檬酸、鹽酸、氫氧化鈉等)、防腐劑(如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、氯化苄烷銨、苯甲醇、苯乙醇、去氫乙酸、山梨糖酸等)等。

栓劑之製造，可藉由將活性成分加工成為固體、半固體或液體之油性或水性組成物而達成。可用於製造該組成物之油性基質之實例包含高級脂肪酸甘油酯[如，可可脂、瓦特司(Witepsols)(德國 huels Aktiengesellschaft 製造)等]、中鏈脂肪酸三甘油酯[如，米格歐(Migriols)(德國 huels Aktiengesellschaft 製造)等]，植物油(如，芝麻油、大豆油、棉花籽油等)等。水性基質之實例包含聚乙二醇、丙二醇等。進一步地，水性膠凝體基質之實例包含天然膠、纖維素衍生物、乙烯聚合物、以及丙烯酸聚合物等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (30)

本發明改善酮病藥劑或改善酸中毒藥劑之胰島素增敏劑之含量為，例如 0.1 至 100 wt%；較佳為 5 至 80wt%。

本發明改善酮病之藥劑或改善酸中毒之藥劑，具低毒性，並可安全地以口服或非口服方式使用於哺乳類上(如，人類、小鼠、鼠、兔、狗、貓、牛、馬、豬、猴等)。

本發明改善酮病之藥劑或改善酸中毒藥劑，其劑量之決定可參考相關文獻所建議之以胰島素增敏劑作為活性成分之參考劑量；並可依據使用之對象，該對象之年齡及體重、目前臨床狀況、投藥時間、劑型、投藥方法等來作適當之選擇。胰島素增敏劑之劑量可依據臨床使用之劑量來作適當之選擇。

投予成人(體重：50 公斤)之改善酮病藥劑或改善酸中毒藥劑，例如，一般日劑量為 0.01 至 1000 毫克，較佳 0.1 至 600 毫克之胰島素增敏劑活性成分。該劑量可每天一次或分數次給藥。

特別是，當以包括皮格利宗鹽酸鹽為胰島素增敏劑之改善酮病或酸中毒藥劑口服投予成人(體重：50 公斤)時，其日劑量一般為 7.5 至 60 毫克，較佳為 15 至 45 毫克之皮格利宗鹽酸鹽。該劑量可以一日一次至兩次給藥。

當以包括妥格利宗胰島素增敏劑之改善酮病或酸中毒藥劑口服投予成人(體重：50 公斤)時，其日劑量一般為 100 至 1000 毫克；較佳為 200 至 600 毫克之妥格利宗。該劑量可以一日一次至兩次給藥。

當以包括玫瑰格利宗胰島素增敏劑之改善酮病或酸中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (31)

毒藥劑口服投予成人(體重：50 公斤)時，其日劑量一般為 1 至 12 毫克；較佳為 2 至 12 毫克之玫瑰格利宗(或其馬來酸鹽)該劑量可以一日一次至兩次給藥。

本發明之改善酮病藥劑可改善或治療顯示出酮病之其他疾病之酮病，如肝糖原質病、內分泌疾病(如，甲狀腺機能亢進、肢端肥大症、親鉻細胞瘤、高血糖症)、碳水化合物或有機酸之先天代謝障礙(如，果糖-二磷酸酶缺乏症、甲基丙二酸酸血症、丙酸酸血症、異戊酸酸血症、 β -酮硫解酶缺乏症、乳酸血症)、丙酮血症、嘔吐或胃腸疾病(如、腹瀉)等，亦可使用做為預防或治療上述疾病之藥劑。

本發明之改善酸中毒藥劑，可改善或治療顯示出酸中毒之其他疾病之酸中毒，如意識障礙、昏迷、呼吸系統疾病(如，肺結核病)等，亦可使用做為預防或治療上述疾病之藥劑。

本發明之改善酮病藥劑或改善酸中毒藥劑中，為了“減少胰島素增敏劑用量”、“減少胰島素增敏劑副作用”等目的，可使用不影響胰島素增敏劑改善酮病作用或改善酸中毒作用之副劑(con comitant drug)。該副劑之實例包含“除了胰島素增敏劑外之抗糖尿病藥劑”，“治療糖尿病併發症之藥劑”、“可治療肥胖症之藥劑”、“治療高血壓之藥劑”、“治療高血脂之藥劑”、“利尿劑”等。

更進一步者，膳食治療(限制營養或熱量之治療)或復健運動亦可配合本發明之改善酮病藥劑或改善酸中毒藥劑一起使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (32)

“除胰島素增敏劑外之抗糖尿病藥劑”之實例包含胰島素分泌增進劑、縮二脲、胰島素、 α -配糖酶抑制劑、 β_3 激動劑等。

胰島素分泌增進劑之實例包含磺醯脲；其詳細實例包含甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、甲磺氫草脲、乙磺環己脲、甘吡醯胺(glyclopyramide)或其銨鹽、優降糖、利克司(gleclazide)、1-丁基-3-間胺醯脲、胺磺丁脲、利寶奴(glibornuride)、皮嗪(glipizide)、利癸冬(gliguidone)、利司比(glisoxepid)、利補噻唑(glibuthiazole)、利補唑(glibuzole)、格萊己醯胺(glyhexamide)、甘密定(glymidine)、甘派醯胺(glypinamide)、芬布醯胺(phenbutamide)、甲磺環己脲、利梅皮(glimepiride)等。

除以上所述外，胰島素分泌增進劑包含 N-[[4-(1-甲乙基)環己基]羰基]-D-苯基丙胺酸[那特萘(Nateglinide, AY-4166)]、(2S)-2-苯甲基-3-(順-六氫-2-異吲哚滿基羰基)丙酸鈣二水合物[嘮啉格萘(Mitiglinide, KAD-1229)、瑞帕萘(Repaglinide)、GLP[(類胰高血糖素胜肽)-1、GLP-1(7-36)-醯胺、V8-GLP-1(LY-307161)、伊司啉-4(Exendin-4)(AC-2993)、DPP-728-A、V-411、JT-608等。

縮二脲之實例包含苯乙雙脲、二甲雙脲、丁二脲等。

胰島素之實例包含萃取自牛或豬隻胰臟之動物胰島素；將萃取自豬胰臟之胰島素進行酵素合成處理之半合成人類胰島素；一般利用大腸桿菌或酵母菌藉基因工程技術合成之人類胰島素等。亦可使用含有 0.45 至 0.9(w/w)% 鋅

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明（³³）

之胰島素-鋅；以氯化鋅製造之魚精蛋白-胰島素-鋅、魚精蛋白硫酸鹽以及胰島素等。又，胰島素可為其片段或衍生物（如，INS-1 等）。

胰島素之型式有超級立即作用型(super immediate-acting)、立即作用型(immediate-acting)、雙效型、中效型、長效型等，可依據病人情況而做適宜之選擇。

α -配糖酶抑制劑之實例包含愛卡保(Acarbose)、佛格保(Voglibose)、米格托(Miglitol)、伊米格托(emiglitate)等。

β_3 激動劑之實例包含 SR-58611-A、SB-226552、AZ40140 等。

除了以上所述之外，“除了胰島素增敏劑外之抗糖尿病藥劑”之實例包含麥角司(ergoset)、普林特(pramlintkde)、勒帕茄碱、BAY-27-9955、T-1095 等。

“治療糖尿病併發症藥劑”之實例包含醛糖還原酶抑制劑、糖化抑制劑(glycation inhibitor)、蛋白激酶 C 抑制劑等。

醛糖環原酶抑制劑之實例包含甲苯瑞特(tolurestat)、引帕瑞特(epalrestat)、3,4-二氫-2,8-二異丙基-3-硫代-2H-1,4-苯并嘔咩-4-乙酸、伊瑪瑞特(imirestat)、辛那瑞特(zenarestat)、6-氟-2,3-二氫-2',5'-二氧代-螺[4H-1-苯并吡喃-4,4'-咪唑烷]-2-羧醯胺(SNK-860)、周普瑞特(zopolrestat)、山梨尼(sorbinil)、1-[(3-溴-2-苯甲并呋喃基)磺醯基]-2,4-咪唑烷二酮(M-16209)、CT-112、NZ-314、ARI-509 等。

五、發明說明 (34)

糖化抑制劑之實例包含皮瑪格丁(pimagedine)等。

蛋白激酶 C 抑制劑實例包含 NGF、LY-333531 等。

除了以上所述，“治療糖尿病併發症藥劑”之實例包含愛伯特(alprostadiol)、噻哌鹽酸鹽(thiapride hydrochloride)、塞羅唑(cilostazol)、慢心利鹽酸鹽、廿碳五烯酸乙酯、馬啉(memantine)、皮瑪格啉(pimagedine)(ALT-711)等。

“治療肥胖症藥劑”之實例包含脂肪酶抑制劑、減食慾藥等。

脂肪酶抑制劑之實例包含歐利特(orlistat)等。

減食慾藥之實例包含戴芬氟胺(dexfenfluramine)、氟西啉(fluxetine)、西補胺(sibutramine)、拜胺(baiamine)等。

“治療高血壓藥劑”之實例包含血管緊張素轉化酶抑制劑、鈣拮抗劑、鉀離子管道開口劑(potassium channel openers)、血管緊張素 II 拮抗劑等。

血管緊張素轉化酶抑制劑之實例包含卡多普利(captopril)、伊那普利(enalapril)、艾拉塞普利(alacepril)、地拉普利(delapril)、拉姆普利(ramipril)、樂那普利(lisinopril)、咪普利(imidapril)、苯普利(benazepril)、色隆普利(ceronapril)、西拉普利(cilazapril)、伊那吡樂(enalaprilat)、佛司諾普利(fosinopril)、瑪特普利(movaltopril)、皮林普利(perindopril)、喹哪普利(quinapril)、司哌普利(spirapril)、特嗎卡普利

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

(temocapril)、瑞道普利(trandolapril)、滿尼(manidipine)等。

鈣拮抗劑之實例包含硝苯吡啶、安樂吡啶(amlodipine)、伊風吡啶(eforidipine)、尼卡吡啶(nicardipine)等。

鉀離子管道開口劑之實例包含樂卡梅啉(levcromakalim)、L-27152、AL 0671、NIP-121 等。

血管緊張素 II 拮抗劑之實例包含樂薩田(lasartan)、嵌得薩田塞思特(candesartan cilexetil)、哇薩田(valsartan)、爾巴薩田(irbesartan)、4-(1-羥基-1-甲乙基)-2-丙基-1-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基-甲基]咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二噁茂烷-4-基)甲酯(CS-866)、E4177 等。

“治療高血脂藥劑”之實例包含 HMG-60A 還原酶抑制劑、纖維化化合物等。

HMG-CoA 還原酶抑制劑之實例包含帕佛司特丁(pravastatin)、辛佛司特丁(simastatin)、樂佛司特丁(lovastatin)、艾托司特丁(atorvastatin)、氟佛司特丁(flurastatin)、利盤特(lipantil)、噁瑞司特丁(erivastatin)、伊它司特丁(itarastatin)、ZD-4522、或其鹽(如，鈉鹽等)等。

纖維化化合物之實例包含苯氯丁(benzafibrate)、伯氯丁(beclofibrate)、賓尼氯丁(binifibrate)、西羅氯丁(ciplofibrate)、利諾氯丁(clinofibrate)、克羅氯丁(clofibrate)、祛脂酸(lofibric)伊特氯丁(etofibrate)、菲諾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

氯丁(fenofibrate)、葉芽氯丁斯(gemfibrozil)、尼古氯丁(nicofibrate)、皮瑞氯丁(pirifibrate)、羅尼氯丁(ronifibrate)、辛氯丁(simfibrate)、茶氯丁(theofibrate)等。

“利尿劑”之實例包含黃嘌呤衍生物製劑、噻吡製劑、抗醛固酮製劑、碳酸鹽脫水酶抑制劑、氯苯磺醯胺製劑等。

黃嘌呤衍生物製劑之實例包含可可豆鹼與水楊酸鈉、可可豆鹼與水楊酸鈣等。

噻吡製劑之實例包含乙噻吡(ethiazide)、環戊噻吡(cyclopenthiazide)、三氯甲噻吡(trichlormethiazide)氫氯噻吡(hydrochlorothiazide)、氫氟甲噻吡(hydroflumethiazide)、苯甲氫氯噻吡(benzylhydrochlorothiazide)、五氟特吡(pentatizide)、聚噻吡(polythiazide)、甲基克噻吡(methyclothiazide)等。

抗醛固酮製劑之實例包含安體舒通、三胺喋呤等。

碳酸鹽脫水酶抑制劑之實例包含乙醯唑胺等。

氯苯磺醯胺製劑之實例包含氯噻酮、倍可降、印達醯胺(indapamide)等。

除了以上所述，“利尿劑”之實例包含偶氮西邁(azosemide)、異山梨醇(isosorbide)、利尿酸、吡泰(piretanide)、丁苯氧酸、復安酸等。

以上之副劑可視需要選擇二種或二種以上混合使用。二種副劑組合之詳例包含“胰島素分泌促進劑及縮二脈之組合”、“胰島素分泌促進劑及 α -配糖酶抑制劑之組合”、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

“胰島素及縮二脲之組合”、“胰島素及 α -配糖酶抑制劑之組合”等。

使用本發明之改善酮病藥劑改善或治療糖尿病性酮病時，特別是針對罹患第 I 型糖尿病患者之酮病而言，以胰島素增敏劑與胰島素之組合使用為較佳。

使用本發明之改善酸中毒藥劑改善或治療糖尿病性酸中毒時，特別是針對罹患第 I 型糖尿病患者之酸中毒而言，以胰島素增敏劑與胰島素之組合使用為較佳。

服用胰島素增敏劑及副劑之時間並無限制，可以同時或錯開時間給藥。

副劑之劑量係依據臨床使用劑量決定之，並可依據使用對象、該對象之年齡及體重、目前臨床情況、給藥時間、劑型、給藥方法、組合等做適當之選擇。

只要於給藥時將胰島素增敏劑及副劑組合，則副劑之給藥方法並無限制。該方法包含(1)同時投予以胰島素增敏劑與副劑製備之單一製劑；(2)經由相同給藥途徑，一起投予分別由胰島素增敏劑及副藥製備之兩種製劑；(3)經由相同給藥途徑，錯開時間投予分別由胰島素增敏劑及副藥製備之兩種製劑；(4)經由不同給藥途徑，一起投予分別由胰島素增敏劑及副藥製備之兩種製劑；(5)經由不同給藥途徑，錯開時間投予分別由胰島素及副藥製備之兩種製劑(如，依序先投予胰島素增敏劑，然後投予副劑，或將次序顛倒過來)。將“除胰島素增敏劑外之抗糖尿病藥劑”投予成人(體重：50 公斤)時，舉例而言，日劑量通常為 0.1 至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

2500 毫克，較佳 0.5 至 1000 毫克。該劑量可一日一次至數次給藥。

將胰島素分泌增進劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 0.1 至 1000 毫克，較佳 1 至 100 毫克。該劑量可一日一次至數次給藥。

將縮二脲投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 10 至 2500 毫克，較佳 100 至 1000 毫克。該劑量可一日一次至數次給藥。

將胰島素投予(通常呈注射劑型給藥)成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 10 至 100U(單位)，較佳 10 至 80U(單位)。該劑量可一日一次至數次給藥。

將 α -配糖酶抑制劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 0.1 至 400 毫克，較佳 0.6 至 300 毫克。該劑量可一日一次至數次給藥。

將 β_3 激動劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 10 至 2000 毫克，較佳 100 至 1000 毫克。該劑量可一日一次至數次給藥。

將“治療糖尿病併發症藥劑”投予成人(體重：50 公斤)時，舉例而言，日劑量通常為 0.1 至 2000 毫克。該劑量可一日一次至數次給藥。

將醛糖還原酶抑制劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 1 至 1000 毫克。該劑量可每一日一次至數次給藥。

將糖化抑制劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通

五、發明說明 (39)

常為 1 至 2000 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將蛋白激酶 C 抑制劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 0.1 至 100 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將“治療肥胖症之藥劑”投予成人(體重：50 公斤)時，舉例而言，日劑量通常為 0.01 至 1000 毫克，較佳為 0.1 至 1000 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將脂肪酶抑制劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 0.1 至 1000 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將減食慾藥投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 0.01 至 1000 毫克，較佳為 0.1 至 500 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將“治療高血壓藥劑”投予成人(體重：50 公斤)時，舉例而言，日劑量通常為 0.01 至 1000 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將血管緊張素轉化酶抑制劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 0.01 至 500 毫克，較佳 0.1 至 100 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將鈣拮抗劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 0.1 至 500 毫克，較佳 1 至 200 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將鉀離子管道開口劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 0.01 至 1000 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

五、發明說明 (40)

將血管緊張素 II 拮抗劑投予成人(體重: 50 公斤)時, 日劑量通常為 0.1 至 500 毫克, 較佳 1 至 100 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將“治療高血脂藥劑”投予成人(體重: 50 公斤)時, 舉例而言, 日劑量通常為 0.01 至 3000 毫克, 較佳 1 至 2000 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將 HMG-CoA 還原酶抑劑投予成人(體重: 50 公斤)時, 日劑量通常為 0.01 至 100 毫克, 較佳 0.5 至 50 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將纖維化化合物投予成人(體重: 50 公斤)時, 日劑量通常為 1 至 2000 毫克, 較佳 10 至 1500 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將“利尿劑”投予成人(體重: 50 公斤)時, 舉例而言, 日劑量通常為 0.01 毫克至 100 克, 較佳為 0.05 毫克至 10 克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將黃嘌呤衍生物製劑投予成人(體重: 50 公斤)時, 日劑量通常為 0.1 至 100 毫克, 較佳 0.5 至 10 克。該劑量可每日一次至數次給藥。

當成人服用將噻吡製劑投予成人(體重: 50 公斤)時, 日劑量通常為 0.01 至 2000 毫克, 較佳 0.05 至 500 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將抗醛固酮製劑投予成人(體重: 50 公斤)時, 日劑量通常為 1 至 2000 毫克, 較佳為 10 至 1000 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

五、發明說明 (41)

將碳酸鹽脫水酶抑制劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 10 至 5000 毫克，較佳 50 至 2000 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

將氯苯磺醯胺製劑投予成人(體重：50 公斤)時，日劑量通常為 1 至 2000 毫克，較佳 10 至 1000 毫克。該劑量可每日一次至數次給藥。

胰島素增敏劑與副劑之比例係依據使用對象、該對象之年齡及體重、目前臨床情況、投藥時間、劑型、投藥方法等而可做適當之選擇。例如，副藥之使用比例相對於每一重量份胰島素增敏劑，為 0.0001 至 10000 重量份。

本發明之“包括胰島素增敏劑之預防或治療高滲性非酮昏迷、傳染病(如，呼吸系統感染、尿道感染、消化道感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性骨質疏鬆症、糖尿病性壞疽、口乾燥病、聽覺降低、心絞痛、腦血管疾病或末梢循環障礙之藥劑”係為低毒性，並且可以口服或非口服方式安全使用於哺乳類(如，人類、小鼠、鼠、兔、狗、貓、牛、馬、豬、猴等)。

該等藥劑之製造方法、劑型、劑量、組合方式等皆相同於上述之改善酮病之藥劑或改善酸中毒之藥劑。

更進一步者，該等藥劑中亦可使用與上述改善酮病藥劑或改善酸中毒藥劑相同之副劑，以達到“降低胰島素增敏劑用量”、“降低胰島素增敏劑作用”等目的。

[實施本發明之最佳模式]

本發明進一步以下列實施例加以敘述，該實施例為提

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

供對本發明之了解，而非用以限制本發明。

實施例 1

將皮格利宗鹽酸鹽 2479.5 克(以皮格利宗計為 2250 克)、乳糖 13930.5 克、羧甲基纖維素鈣 540 克填充至液流床成粒及乾燥機(Powerex 製造)內，於預熱溫度下混合，以含有羥丙基纖維素 450 克之水溶液 7500 克噴霧，得到顆粒物。以切割粉碎機(昭和化學機械廠製造)將 16820 克顆粒物加工磨碎，得到經磨碎之顆粒。將該經磨碎之顆粒 16530 克、羧甲纖維素鈣 513 克以及硬脂酸鎂 57 克於滾筒拌合機(昭和化學機械廠製造)內混合，得到經混合之散劑。以壓片機(菊水製造廠製造)將該經混合散劑 16800 克壓片製成片劑 140000 片。該片劑之組成如下表所列，每片含有 15 毫克皮格利宗。

每片之組成(單位：毫克)：

(1)皮格利宗鹽酸鹽	16.53
(2)乳糖	92.87
(3)羧甲基纖維素鈣	7.2
(4)羥丙基纖維素	3.0
(5)硬脂酸鎂	0.4
總計：	120.0

實施例 2

以類同於實施例 1 之方法，製得片劑 140000 片，其組成如下表所列，每片含有 30 毫克皮格利宗。

每片之組成(單位：毫克)：

五、發明說明 (43)

(1)皮格利宗鹽酸鹽	33.06
(2)乳糖	76.34
(3)羧甲基纖維素鈣	7.2
(4)羥丙基纖維素	3.0
(5)硬脂酸鎂	0.4
總計：	120.0

實施例 3

以類同於實施例 1 之方法，製得片劑 140000 片，其組成如下表所列，每片含有 45 毫克皮格利宗。

每片之組成(單位：毫克)：

(1)皮格利宗鹽酸鹽	49.59
(2)乳糖	114.51
(3)羧甲基纖維素鈣	10.8
(4)羥丙基纖維素	4.5
(5)硬脂酸鎂	0.4
總計：	180.0

試驗例 1

胰島素增敏劑(皮格利宗鹽酸鹽)對糖尿病性酮病之藥效研究係以具非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)之威星肥鼠做為動物實驗模式。

首先，將威星肥鼠(31 星期大、雄性)分成二組，每組六隻。將其中一組經口投予懸浮於 0.5(w/v)%甲基纖維素水溶液之將皮格利宗鹽酸鹽(1 毫克/公斤/日)，另一組口服投予 0.5(w/v)%之甲基纖維素水溶液；該二組分別藥 14

五、發明說明 (44)

天。於給藥期間後，收集威星肥鼠之尾部靜脈血，以 Auto Wako 總酮體分析儀器(日本和光純藥工業公司製造)及 Hitachi 7070 自動分析儀進行酵素分析以測定鼠血漿中之總酮體。

另將威星瘦鼠(6 隻)，不具糖尿病(正常)之動物模式，經口投予 0.5(w/n)% 甲基纖維素水溶液 14 天，然後以上述相同方法測定其血漿中之總酮體。

結果示於表 1。於表中 Pio 係指皮格利宗鹽酸鹽，表中之值代表平均值±標準偏差(實驗個數=6)。

表 1

威星瘦鼠	97.67±	23.18 μ m
威星肥鼠未投予 Pio	170.23±	22.33 μ m
威星肥鼠投予 Pio	125.72±	12.49 μ m*

*：p<0.01 針對威星肥鼠之唐那實驗(Dunnet's test)

如表 1 所示，正常組之威星瘦鼠，其總酮體濃度為 97.67± 23.18 M m。

另一方面，NIDDM 組(未投予皮格利宗鹽酸鹽)之威星肥鼠，其總酮體濃度為 170.23± 22.33 μ M，與威星瘦鼠正常組相較下，高出 72.56 μ M。

NIDDM 組(投予皮格利宗鹽酸鹽)之威星肥鼠，其總酮體濃度為 125.72± 12.49 μ M，濃度與未投予皮格利宗鹽酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (48)

(二甲雙胍)導致之酮病。

[工業利用性]

本發明之改善酮病藥劑具低毒性，可用來預防或治療顯示酮病之疾病，如肝糖原質病、內分泌疾病(如，甲狀腺亢進、肢端肥大、親鉻細胞瘤、高血糖症)、碳水化合物或有機酸之先天代謝障礙(如，果糖-二磷酸酶缺乏症、甲基丙二酸酸血症、丙酸酸血症、異戊酸酸血症、 β -酮硫酶缺乏症、乳酸血症)、丙酮血症嘔吐以及胃腸疾病(如，腹瀉)。

本發明之改善酸中毒藥劑具低毒性，可用來預防或治療顯示酸中毒之疾病，如意識障礙、昏迷、呼吸系統疾病(如，肺結核)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：改善酮病之藥劑)

本發明有關一種改善酮病之藥劑，設藥劑包括胰島素增敏劑，且具有優異之作用及低毒性。

英文發明摘要(發明之名稱：AGENT FOR IMPROVING KETOSIS)

An agent for improving ketosis which comprises an insulin sensitizer, which has an excellent action and low toxicity.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

五、發明說明(⁴⁵)

鹽組相較下，降低 $44.51 \mu\text{M}$ 。

以上實驗結果顯示胰島素增敏劑可改善糖尿病性酮病。

試驗例 2

胰島素增敏劑(皮格利宗鹽酸鹽)對於由縮二胍(二甲雙胍)導致之酮病之藥效，係以 NIDDM 模式之威星肥鼠進行研究。

首先，將威星肥鼠(31 星期大、雄性)分成三組，命名為 A、B、及 C 組，每組六隻。A 組經口投予 0.5(w/v)% 甲基纖維素水溶液，B 組經口投予懸浮於 0.5(w/n)% 甲基纖維素水溶液之二甲雙胍(300 毫克/公斤體重/日)，C 組經口投予懸浮於 0.5(w/n)% 甲基纖維素水溶液之二甲雙胍(300 毫克/公斤體重/日)以及懸浮於 0.5(w/n)% 甲基纖維素水溶液之皮格利宗鹽酸鹽(1 毫克/公斤體重/日)，分別給藥 14 天。於給藥期間後，收集威星肥鼠之尾部靜脈血，並以上述實驗例 1 相同之方法測定其血漿中之總酮體。

結果示於表 2。於表中，Pio 及 Met 分別代表皮格利宗鹽酸鹽及二甲雙胍，表中之值代表平均值 $\pm$ 標準偏差(實驗個數=6)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁴⁶)

表 2

A 組：

威星肥鼠	170.23± 22.23 μ M
未投予 Met 及 Pio	

B 組：

威星肥鼠	182.00± 22.50 M m
投予 Met	

C 組：

威星肥鼠	155.25± 42.12 μ M
投予 Met 及 Pio	

如表 2 所示，未投予二甲雙胍及皮格利宗鹽酸鹽之組 (A 組)，其總酮體濃度為 $170.23 \pm 22.23 \mu$ M。

另一方面，投予二甲雙胍之組 (B 組)，其總酮體濃度為 $182.00 \pm 22.50 \mu$ M，與未投予二甲雙胍及苯異格利酮鹽酸鹽之組 (A 組) 相較下，高出 11.7μ M。

投予二甲雙胍及皮格利宗鹽酸鹽之組 (C 組)，其總酮體濃度為 $155.25 \pm 42.12 \mu$ M。與投予二甲雙胍之組 (B 組) 相較下降低 26.75μ M。

試驗例 3

以實驗例 2 之相同方式測定威星肥鼠血漿之總酮體濃度方法，惟給藥期間從原來之 14 天改為 7 天。

結果示於表 3。於表中，Pio 及 Met 分別代表皮格利宗鹽酸鹽及二甲雙胍，表中之值代表平均值±標準偏差(實驗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (47)

個數=6)。

表 3

A 組：

威星肥鼠

$160.37 \pm 14.00 \mu M$

未投予 Met 及 Pio

B 組：

威星肥鼠

$199.23 \pm 55.69 \mu M$

投予 Met

C 組：

威星肥鼠

$153.50 \pm 26.14 \mu M$

投予 Met 及 Pio

如表 3 所示，未投予二甲雙胍及皮格利宗鹽酸鹽之組 (A 組)，其總酮體濃度為 $160.37 \pm 14.00 \mu M$ 。

另一方面，投予二甲雙胍之組 (B 組)，其總酮體濃度為 $199.23 \pm 55.69 \mu M$ ，與未投予二甲雙胍及皮格利宗鹽酸鹽之組 (A 組) 相較下，高出 $38.86 \mu M$ 。

投予二甲雙胍及皮格利宗鹽酸鹽之組 (C 組)，其總酮體濃度為 $153.50 \pm 26.14 \mu M$ ，與投予二甲雙胍之組 (B 組) 相較下，降低 $45.73 \mu M$ 。

由以上試驗例 2 及 3 之結果顯示，胰島素增敏劑 (皮格利宗鹽酸鹽) 可改善由縮二胍 (二甲雙胍) 導致之酮病。更進一步者，以上試驗例 2 及 3 之結果顯示，胰島素增敏劑 (皮格利宗鹽酸鹽) 亦可改善由糖尿病導致之酮病以及由縮二胍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

公告本

第 89106589 號專利申請案
申請專利範圍修正本年 月 日 修正
補充

(94 年 6 月 10 日)

1. 一種改善酮病之醫藥組合物，包括皮格利宗(pioglitazone)或其鹽。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該酮病係糖尿病性酮病。
3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該酮病係由縮二胍導致之酮病。
4. 一種用於改善糖尿病性酮病或縮二胍所導致之酸中毒之醫藥組合物，包括皮格利宗或其鹽。
5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中該酸中毒係糖尿病性酸中毒。
6. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中該酸中毒係由縮二胍導致之酸中毒。
7. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該皮格利宗或其鹽係皮格利宗鹽酸鹽(pioglitazone hydrochloride)。
8. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中該皮格利宗或其鹽係皮格利宗鹽酸鹽。