



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201219384 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：099138067

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

C07D209/02 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(71)申請人：江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.
(CN)

中國大陸

(72)發明人：馬淑芹 MA, SHUQIN (CN)；袁開紅 YUAN, KAIHONG (CN)；劉華文 LIU, HUAWEN (CN)；朱亞飛 ZHU, YAFEI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 22 頁

(54)名稱

治療包括人類之哺乳動物中第 2 型糖尿病的醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES IN
MAMMALS INCLUDING HUMAN BEINGS

(57)摘要

本發明公開了治療包括人類之哺乳動物中第 2 型糖尿病的醫藥組成物，特別是含有(3aS,5s,6aR)-5-(2-((2S,4S)-2-氟基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N,N,5-三甲基-六氫環戊[C]比咯-2(1H)-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和羅格列酮或吡格列酮或它們藥學上可接受的鹽的固定劑量組合的醫藥組成物，製備該醫藥組成物的方法和該醫藥組成物治療包括人類之哺乳動物中第 2 型糖尿病的用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及治療包括人類之哺乳動物中第 2 型糖尿病的醫藥組成物，特別是含有羅格列酮或吡格列酮或它們藥學上可接受的鹽與(3aS, 5s, 6aR)-5-(2-((2S, 4S)-2-氰基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N, N, 5-三甲基-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽的固定劑量組合的醫藥組成物，製備該醫藥組成物的方法和該醫藥組成物治療包括人類之哺乳動物中第 2 型糖尿病的用途。

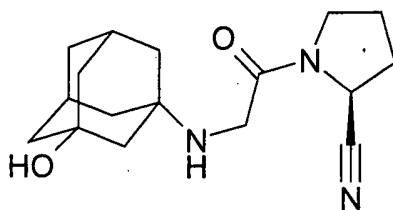
【先前技術】

第 2 型糖尿病是由涉及胰島素抵抗和消弱胰島素分泌的雙重內分泌缺陷的複雜病理生理學導致的慢性和漸進性疾病。第 2 型糖尿病的治療一般從飲食和鍛練開始，隨後進行口服抗糖尿病藥物單一療法。對於許多患者，這一方案並不能在長期治療期間充分控制血糖，這就導致在診斷之後的數年內需要進行聯合療法。然而兩種或者更多種口服抗糖尿病藥物的共-處方對於使用的許多患者而言會導致複雜和困難的治療方案。將兩種或者更多種抗糖尿病試劑合併成單個製劑提供了不會增加患者每日治療制度複雜性的遞送聯合療法的可能方式。

二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制劑表示一類開發用於治療或者改進患有第 2 型糖尿病患者中的血糖生成控制的新試劑。在當前臨床試驗中用於治療第 2 型糖尿病的藥物有

MK-0431、維達列汀(LAF-237)、saxagliptin(BMS-47718)、P93/01(Prosidon)、SYR322(Takeda)、GSK823093、Roche0730699、TS021(Taisho)、E3024(Eisai)和 PHX-1149(Phenomix)。比如，已經發現，將維達列汀口服給藥至第2型糖尿病患者可以降低與顯著降低的 HbA1C 水準相關的空腹葡糖和飯後葡糖偏差。關於應用 DPP-IV 治療第2型糖尿病的綜述可以參見以下公開物：(1)H.-U. Demuth 等人，“Type 2 diabetes-Therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors”，Biochim. Biophys. Acta. 1751:33-44(2005)和(2)K. Augustyns 等人，“Inhibitors of proline-specific dipeptidyl peptidases:DPP4 inhibitors as a novel approach for the treatment of Type 2 diabetes”，Expert Opin. Ther. Patents, 15:1387-1407(2005)。

目前一些 DPP-IV 抑制劑已被公開(US5462928、US5543396、W09515309、W02003004498、W02003082817、W02004032836、W02004085661)，其中 Novartis 公司生成的 DPP-IV 抑制劑 HAF-237 顯示了良好的 DPP-IV 抑制活性及選擇性，並已於 2007 年上市。



LAF-237

為了將 PPAR 抗糖尿病劑，特別是格列酮施用於成年

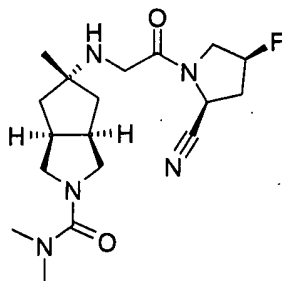
糖尿病患者(體重: 50kg), 例如, 每日劑量通常為 0.01 到 1000 mg, 較佳為 0.1 到 500 mg。該劑量每天施用一次到幾次。特別地, 當鹽酸吡格列酮用作胰島素致敏劑時, 每天鹽酸吡格列酮的劑量通常是 7.5 到 60 mg, 較佳為 15 到 45 mg。當羅格列酮(或者馬來酸鹽)用作胰島素致敏劑時, 每天羅格列酮的劑量通常是 1 到 12 mg, 較佳為 2 到 12 mg。

格列酮較佳為吡格列酮、鹽酸吡格列酮或者羅格列酮(或者其馬來酸鹽), 特別較佳為鹽酸吡格列酮。

本領域中已經提出抗糖尿病藥和噻唑烷二酮衍生物的組合的藥物劑型。例如, EP00749751 教導了包含胰島素敏感性增強劑(其是噻唑烷二酮化合物)與其他抗糖尿病劑組合的醫藥組成物。更特別地, EP00749751 教導較佳的胰島素敏感性增強劑是吡格列酮, 其可以與其他抗糖尿病劑如羅格列酮、苯乙雙胍或者丁雙胍組合, 並且這些藥物可以結合(混合和/或包衣)常規賦形劑以提供味道掩蔽或者持續釋放。抗糖尿病藥和噻唑烷二酮衍生物的組合的另一實例是美國專利號 6,011,049, 該專利教導了緩釋形式, 如滲透泵或者皮膚貼劑形式的含有吡格列酮或者曲格列酮和羅格列酮或吡格列酮的單一醫藥組成物。抗糖尿病藥和噻唑烷二酮衍生物的其他組合可以見美國專利號 6,524,621; 6,475,521; 6,451,342 和 6,153,632 和 PCT 專利申請 WO 01/3594, 將它們引入本文作為參考。

【發明內容】

具有以下結構式的(3aS, 5s, 6aR)-5-(2-((2S, 4S)-2-氰基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N, N, 5-三甲基-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-甲醯胺是化合物 A。



化合物 A

化合物 A 或其鹽對 DPP-IV 活性抑制時間比 LAF-237 長，抑制強度比 LAF-237 大。經實驗研究，本發明人驚奇地發現：化合物 A 或其鹽和羅格列酮或吡格列酮或它們的鹽的複方藥效顯著地高於任一成分的單獨用藥，尤其是當羅格列酮或其鹽和化合物 A 或其鹽的調配比為 1：6.25 至 1：75，吡格列酮或其鹽和化合物 A 或其鹽的調配比為 1：3 至 1：50 時，效果更好。因此，化合物 A 或者其鹽與羅格列酮或其鹽組成的組成物，化合物 A 或者其鹽與吡格列酮或其鹽組成的組成物在臨床上具有重大意義。

本發明提供了化合物 A 或其藥學上可接受的鹽和羅格列酮或吡格列酮或它們藥學上可接受的鹽的固定劑量組合的醫藥組成物。本發明的醫藥組成物提供兩種活性藥物成分是立即釋放或緩慢釋放。本發明的醫藥組成物是片劑形式，並且特別是塗膜片劑，也可以是其他口服劑型例如膠囊劑等。

本發明的一方面涉及用於醫學給藥化合物 A 或者其藥

學上可接受的鹽和羅格列酮或吡格列酮或它們藥學上可接受的鹽的固定劑量組合的劑型。所述劑型可以為粉劑或者固體形式，並且包括片劑、膠囊、小袋等等。具體的固體劑型涉及含有化合物 A 或者其藥學上可接受的鹽和羅格列酮或吡格列酮或者其等藥學上可接受的鹽的固定劑量組合的片劑。

本發明還提供了經由乾燥或者濕法處理方法製備化合物 A 或其鹽和羅格列酮或吡格列酮或它們鹽的固定劑量組合的醫藥組成物的方法。乾法處理方法包括乾法壓縮和乾法成粒，以及濕法處理方法包括濕式粒化。

本發明的另一方面提供了本發明醫藥組成物在治療包括人類之哺乳動物中第 2 型糖尿病的用途，該用途包括給予需要該治療的主體治療有效量的本發明醫藥組成物。

在本發明的具體實施方案中，醫藥組成物包含(1)化合物 A 或者其藥學上可接受的鹽，為第一種活性藥物成分；(2)羅格列酮或吡格列酮或它們的鹽，為第二種活性藥物成分；和(3)潤滑劑或者助流劑。在本發明該方面的具體實施方案中，醫藥組成物還可以含有一種或者多種賦形劑，所述賦形劑選自一種或者多種粘合劑(結合劑)；一種或者多種稀釋劑；一種或者多種表面活性劑或者潤濕劑；一種或者多種崩解劑；和一種或者多種抗氧化劑。

化合物 A 藥學上可接受的鹽、羅格列酮或吡格列酮的鹽包括但不限於，對甲苯磺酸鹽、磷酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、甲磺酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、

琥珀酸鹽、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、枸橼酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、萘磺酸鹽、乳酸鹽或蘋果酸鹽。

合併入本發明醫藥組成物中的化合物 A 或者其鹽的每人每日用劑量為 25 毫克至 300 毫克。化合物 A 或者其鹽的較佳每人每日用劑量為 50 毫克至 200 毫克。個別的每人每日用劑量為 25、50、75、100、150、200、250 和 300 毫克化合物 A 或者其鹽。

合併入本發明固定劑量組合中的羅格列酮或其鹽的每人每日用劑量為 1 毫克至 12 毫克，個別的每人每日用劑量為 1、2、4、8、10 和 12 毫克，吡格列酮或其鹽的每人每日用劑量為 7.5 毫克至 60 毫克，個別的人日用劑量為 7.5、15、30、45 和 60 毫克。羅格列酮或吡格列酮或它們鹽的這些日用劑量表示在中國和/或美國批准用於市售治療人類第 2 型糖尿病的日用劑量。

在本發明的固定劑量組合中，化合物 A 或者其鹽和羅格列酮或吡格列酮或它們的鹽每人每日用劑量的具體實施方案如下：

化合物 A 或其鹽(mg) 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300

羅格列酮或其鹽(mg) 1, 2, 4, 8, 12

吡格列酮或其鹽(mg) 7.5, 15, 30, 45, 60

可以是化合物 A 或其鹽任何治療有效量與羅格列酮或吡格列酮或它們鹽的任何治療有效量的組成物，例如：

50+2, 50+4, 100+2, 100+4 或 50+7.5, 50+15, 50+30, 50+45, 75+7.5, 75+15, 100+30, 100+45 等等。

本發明的醫藥組成物中的兩種活性藥物成分可以有四種釋放形式：

成分：	化合物 A 或其鹽	羅格列酮或吡格列酮或它們的鹽
	立即釋放	立即釋放
	立即釋放	緩慢釋放
	緩慢釋放	立即釋放
	緩慢釋放	緩慢釋放

本發明的醫藥組成物通過濕法或者乾法處理方法進行製備。在一種實施方案中，醫藥組成物通過濕法處理方法進行製備。在該實施方案的一類中，醫藥組成物通過濕式造粒方法進行製備。在進行濕式粒化中，可以應用高剪切粒化或者流化床粒化。在一種實施方案中，使用流化床粒化具有使得片劑具有更高徑向強度的優點。

可以將通過乾法或者濕法處理方法獲得的醫藥組成物壓縮成片劑、封裝或者計量入小袋中。

醫藥組成物含有一種或者多種潤滑劑或者助流劑。潤滑劑的實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂富馬酸鈉、氫化蓖麻油或其混合物。較佳的潤滑劑是硬脂酸鎂或者硬脂富馬酸鈉或者其混合物。助流劑的實例包括膠體二氧化矽、磷酸鈣、矽酸鎂和滑石。

本發明的醫藥組成物任選含有一種或者多種粘合劑。粘合劑的實施方案包括羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HMPC)、羥乙基纖維素、澱粉 1500、聚乙烯吡咯

烷酮(聚烯吡酮)和共聚烯吡酮。較佳的粘合劑是聚乙烯吡咯烷酮。

本發明的醫藥組成物還可以任選含有一種或者多種稀釋劑。稀釋劑的實例包括甘露醇、山梨醇、磷酸二氫鈣二水合物、微晶纖維素和粉化纖維素。優選的稀釋劑是微晶纖維素。微晶纖維素可以得自於數個供應商，包括 FMC Corporation 製造的 Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 103、Avicel PH 105 和 Avicel PH 200。

本發明的醫藥組成物還可以任選含有崩解劑。崩解劑可以是數種改性澱粉、改性纖維素聚合物或者聚羧酸中的一種，比如交聯羥甲基纖維素鈉、澱粉乙醇酸鈉、波拉克林鉀和羥甲基纖維素鈣(CMC Calcium)。在一種實施方案中，崩解劑是交聯羥甲基纖維素鈉。交聯羥甲基纖維素鈉 NF 類型 A 在市場上以商品名“Ac-di-sol”獲得。

本發明的醫藥組成物還可以視需要含有一種或者多種表面活性劑或者潤濕劑。表面活性劑可以為陰離子、陽離子或者中性表面活性劑。陰離子表面活性劑包括月桂基硫酸鈉、十二烷基磺酸鈉、油烯基硫酸鈉和與硬脂酸脂和滑石混合的月桂酸鈉。陽離子表面活性劑包括苯紮氯銨和烷基三甲基溴化銨。中性表面活性劑包括甘油單油酸脂、聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸脂、聚乙醇和脫水山梨醇脂。潤濕劑的實施方案包括泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物和聚氧乙烯硬脂酸脂。

可以視需要將抗氧化劑加入到製劑中，從而給予其化

學穩定性。抗氧化劑選自 α -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、生育酚富集天然來源的提取物，L-抗壞血酸和它的鈉或者鈣鹽、抗壞血醯棕櫚酸酯、倍酸丙酯、倍酸辛酯、倍酸十二烷基酯、丁基化羥基甲苯(BHT)和丁基化羥基苯甲醚(BHA)。在一種實施方案中，抗氧化劑為 BHT 或者 BHA。

本發明醫藥組成物的較佳劑型是經由壓縮方法製備的片劑。該片劑可以用比如羥丙基纖維素和羥丙基甲基纖維素的混合物進行塗膜，該混合物中含有二氧化鈦和/或其他著色劑，比如氧化鐵、染料和色澱；聚乙烯醇(PVA)和聚乙二醇(PEG)的混合物，含有二氧化鈦和/或其他著色劑，比如氧化鐵、染料和色澱；或者任何其他適宜的即時釋放塗覆劑。包衣對最終的片劑提供味道掩蔽和另外的穩定性。市售的塗膜為 Colorcon 提供的為配製粉末混合物的 Opadry®。

最後，如果需要，可以加入甜味劑和/或增香劑。

本發明的羅格列酮或吡格列酮或它們的鹽既可以是立即釋放也可以是緩慢釋放，化合物 A 或其鹽可以是立即釋放，也可以是緩慢釋放。

本發明的藥物片劑組合物還可以含有一種或者多種另外的選自多種藥物製劑領域已知的賦形劑中的製劑成分。根據對藥物組合的期望的性能，基於它們在製備片劑組合物中的已知用途，可以單獨或者聯合選擇任意種成分。該成分包括但不限於稀釋劑、壓縮助劑、助流劑、崩解劑、潤滑劑、香料、增香劑、甜味劑和防腐劑。

在此使用的術語“片劑”意圖包括所有形狀和大小的壓縮藥物劑量製劑，無論塗覆與否。可以用於塗覆的物質包括羥丙纖維素、羥丙基甲基纖維素、二氧化鈦、滑石、甜味劑、著色劑和增香劑。

本發明還提供了經由口服給藥需要該治療的主體治療有效量的一種本發明固定劑量組合醫藥組成物治療哺乳動物包括人 2 型糖尿病的方法。在一種實施方案中，需要該治療的主體是人類。在另一實施方案中，醫藥組成物為片劑的形式，也可以是膠囊劑形式。

含有固定劑量組合的醫藥組成物可以每日一次(QD)、每日兩次(BID)或者每日三次(TID)給藥。

本發明化合物 A 的合成方法

(3aS, 5s, 6aR)-5-(2-((2S, 4S)-2-氟基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N, N, 5-三甲基-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-甲醯胺(化合物 A)的合成方法按照

PCT/CN2008/071014 實施例 18 所述的方法製備，因此將該公開內容作為參考文獻。

【實施方式】

以下實施例進一步描述和說明了在本發明範圍內的實施方案。實施例和試驗例僅僅是為了例證說明的目的，並不意圖將其視為對本發明的限制，其可能存在多種不悖離本發明精神和範圍的變體。

實施例 1、化合物 A 對甲苯磺酸鹽與馬來酸羅格列酮複方片劑

處方

每片含：

化合物 A 對甲苯磺酸鹽	50 mg
馬來酸羅格列酮	4 mg
微晶纖維素	10 mg
2%澱粉漿	適量
硬脂酸鎂	0.5 mg

製備方法：將化合物 A 對甲苯磺酸鹽，馬來酸羅格列酮，微晶纖維素混勻，用 2%澱粉漿濕法製粒。乾燥，加入硬脂酸鎂，混勻壓片。

類似的，經由調節複方中化合物 A 或其鹽，羅格列酮或其鹽的用量，來製備含有不同比例的兩種活性成分的複方，例如羅格列酮或其鹽與化合物 A 或其鹽的比例為 1：6.25、1：12.5、1：25、1：50、1：75 等等。

實施例 2、化合物 A 對甲苯磺酸鹽與鹽酸吡格列酮複方片劑

處方

每片含：

化合物 A 對甲苯磺酸鹽	50 mg
鹽酸吡格列酮	15 mg
微晶纖維素	10 mg
2%澱粉漿	適量
硬脂酸鎂	0.5 mg

製備方法：將化合物 A 對甲苯磺酸鹽，鹽酸吡格列酮，微晶纖維素混勻，用 2%澱粉漿濕法製粒。乾燥，加入硬脂酸鎂，混勻壓片。

類似的，經由調節複方中化合物 A 或其鹽，吡格列酮或其鹽的用量，來製備含有不同比例的兩種活性成分的複方，例如吡格列酮或其鹽與化合物 A 或其鹽的比例為 7.5：

25, 7.5 : 50, 7.5 : 75, 7.5 : 100, 7.5 : 150, 7.5 : 375
等等。

試驗例 1：化合物 A、LAF-237 的體外活性及選擇性研究

方法：

解凍 DPP-IV-Glo. 使用前緩衝並平衡到室溫，使用前緩衝凍存的螢光素檢測試劑，懸浮 DPP-IV-Glo. 在基質中加入超純水輕微混合均勻後，製成 1 mM 的基質，將螢光素檢測試劑放入茶色瓶中，加入 DPP-IV-Glo.。螢光素檢測試劑應在 1 分鐘內溶解，用 DMSO 溶解受試化合物至最終操作濃度的 50 倍，每個試管中加入 50 倍濃度的受試化合物 2 μ L，在反面對照和空白對照組中加入 2 μ L DMSO，在每個試管中加入 46 μ L Tris 緩衝液，在空白對照組中加入 48 μ L Tris 緩衝液，在陰性對照組和測試樣品的每個試管中加入 2 μ L DPP4 酶，振動混合並離心試管。將試管中物質全部轉移到 96-孔盤，混合基質和 DPP-IV-Glo. 比例為 1:49。振動混合至充分混合。使用前在室溫靜置 30 至 60 分鐘，在每個 96-孔盤的孔中加入 50 μ L DPP-IV-Glo. 和基質的混合液，用封膜封住盤，用平板振盪器在 300 至 500 rpm/30 s 下慢慢混合 96 孔中物質。在室溫培養 30 分鐘到 3 小時，在 NOVOstar 多功能酶標儀檢測化學發光計數值。

〔表 1〕

受試 化合物	DPP-IV	DPP8		DPP9	
	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)	選擇比 (DPP8/DPP-IV)	IC ₅₀ (μ M)	選擇比 (DPP9/DPP-IV)
化合物 A	0.019	7.10	374	0.90	47
LAF-237	0.014	3.82	273	0.23	14

結果：化合物 A 對 DPP4 的抑制活性優於對照藥物 LAF-237，選擇性也大於 LAF-237。

試驗例 2：不同比例羅格列酮和化合物 A 醫藥組成物對正常 ICR 小鼠的口服糖耐受研究

雄性 ICR 小鼠於禁食 6 小時後口服雙重蒸餾水、不同調配比(羅格列酮馬來酸鹽：化合物 A 對甲苯磺酸鹽=1：6.25，1：12.5，1：25，1：50，1：75)相同劑量(10mg/kg)的醫藥組成物，各組於給藥 30 分鐘時口服葡萄糖 2.5g/kg，做口服糖耐受試驗。於給糖後 0、30、60、120 分鐘時取血，測定血清葡萄糖濃度。

血清葡萄糖測定方法：

採用葡萄糖試劑盒測定血清中的葡萄糖含量，取 250 μ l 酶工作液，加入 5 μ l 血清，同時設立空白管(加入 5 μ l 雙重蒸餾水)及標準管(加入 5 μ l 葡萄糖標液)，混勻，37℃ 水浴 20 分鐘，以空白管調零，OD505nm 處比色測定。

血清葡萄糖含量 BG(nmol/l)=OD_{樣品管}/OD_{標準管}×5.55

資料處理和統計分析：

1、採用均值±SD 及 Student-t test 對資料進行統計學分析

2、計算給糖後 30 分鐘時血糖下降百分率以及曲線下面積 AUC

[表 2]: 正常 ICR 小鼠口服受試醫藥組成物(10mg/kg)後對口服糖耐受的影響(均值±SD, n=6)

組別	體重 g	給藥前 0 分鐘	給糖後(nmol/l)		
			30 分鐘	60 分鐘	120 分鐘
空白對照	27.5±1.0	6.14±0.86	13.5±01.48	10.89±1.88	8.18±0.89
1:6.25	25.0±1.4	6.26±0.60	8.82±2.10**	8.72±0.82*	7.17±0.82
1:12.5	27.2±1.3	5.64±0.71	8.15±0.93***	8.09±0.67**	6.02±0.23*
1:25	28.2±1.6	6.32±1.28	8.69±1.12***	8.82±0.72*	7.10±0.53*
1:50	27.8±1.0	6.57±0.64	8.49±1.11***	8.89±0.82*	6.61±1.04*
1:75	26.3±3.7	6.09±0.59	8.44±2.30**	9.03±0.78	7.28±0.61

*, P<0.05; 與空白對照組相比;

**, P<0.01; 與空白對照組相比;

***, P<0.001; 與空白對照組相比;

試驗例 3: 不同比例吡格列酮和化合物 A 醫藥組成物對正常 ICR 小鼠的口服糖耐受研究

雄性 ICR 小鼠於禁食 6 小時後口服雙重蒸餾水、不同調配比(吡格列酮鹽酸鹽: 化合物 A 對甲苯磺酸鹽=7.5: 25, 7.5: 50, 7.5: 75, 7.5: 100, 7.5: 150, 7.5: 375)相同劑量(30mg/kg)的混合物, 各組於給藥 30 分鐘時口服葡萄糖 2.5g/kg, 做口服糖耐受試驗。於給糖後 0、30、60、120 分鐘時取血, 測定血清葡萄糖濃度。

血清葡萄糖測定方法;

採用葡萄糖試劑盒測定血清中的葡萄糖含量, 取 250 μ l 酶工作液, 加入 5 μ l 血清, 同時設立空白管(加入 5

μ l 雙重蒸餾水)及標準管(加入 5 μ l 葡萄糖標液),混勻, 37°C 水浴 20 分鐘,以空白管調零,OD505nm 處比色測定。

血清葡萄糖含量 $BG(nmol/l) = OD \text{ 樣品管} / OD \text{ 標準管} \times 5.55$

資料處理和統計分析;

1、採用均值 $\pm$ SD 及 Student-t test 對資料進行統計學分析

2、計算給糖後 30 分鐘時血糖下降百分率以及曲線下面積 AUC

[表 3]: 正常 ICR 小鼠口服受試複方物(30mg/kg)後對口服糖耐受的影響(均值 $\pm$ SD, $n=6$)

組別	體重 g	給藥前				給糖後(nmol/l)			
		0 分鐘	30 分鐘	60 分鐘	120 分鐘				
空白 對照	26.5 $\pm$ 1.4	4.43 $\pm$ 0.72	11.96 $\pm$ 1.16	10.33 $\pm$ 2.13	6.47 $\pm$ 1.12				
7.5:25	26.4 $\pm$ 0.5	4.57 $\pm$ 1.20	9.44 $\pm$ 2.14*	7.18 $\pm$ 1.33*	5.73 $\pm$ 0.60				
7.5:50	26.3 $\pm$ 1.1	4.40 $\pm$ 0.67	7.38 $\pm$ 1.59***	6.13 $\pm$ 0.63**	5.26 $\pm$ 0.77				
7.5:75	26.2 $\pm$ 1.8	4.19 $\pm$ 0.77	7.80 $\pm$ 1.37***	6.74 $\pm$ 0.87**	5.16 $\pm$ 0.37*				
7.5:100	26.0 $\pm$ 1.4	3.92 $\pm$ 0.81	7.11 $\pm$ 0.16***	6.01 $\pm$ 1.13**	5.15 $\pm$ 0.71*				
7.5:150	25.8 $\pm$ 1.7	4.13 $\pm$ 1.41	7.33 $\pm$ 2.22**	6.02 $\pm$ 0.76***	5.12 $\pm$ 0.66*				
7.5:375	26.5 $\pm$ 2.3	4.73 $\pm$ 0.80	9.35 $\pm$ 2.19*	8.33 $\pm$ 1.06	6.68 $\pm$ 0.82				

*, $P < 0.05$; 與空白對照組相比;

**, $P < 0.01$; 與空白對照組相比;

***, $P < 0.001$; 與空白對照組相比;

試驗例 4: 化合物 A 對甲苯磺酸鹽、LAF-237 分別與羅格列酮馬來酸鹽或吡格列酮鹽酸鹽的聯合服用在遺傳性肥胖且患糖尿病的 Wistar 肥鼠中的效應

將 14 至 19 週齡的雄性 Wistar 肥鼠分成 8 組，每組 5 至 6 隻動物，分別服用蒸餾水、化合物 A 對甲苯磺酸鹽、羅格列酮馬來酸鹽、吡格列酮鹽酸鹽、LAF-237+羅格列酮馬來酸鹽、LAF-237+吡格列酮鹽酸鹽、化合物 A 對甲苯磺酸鹽+羅格列酮馬來酸鹽和化合物 A 對甲苯磺酸鹽+吡格列酮鹽酸鹽 14 天。從尾靜脈取血，使用一種商品試劑盒 (NC-ROPET, Nippon Chemiphar CO.) 以酶法分別測定血漿葡萄糖和血紅蛋白 A1。結果表示為每組 (n=5 至 6) 的平均值±標準偏差並以 Dunnett' s 檢驗分析，在表 4 中給出。使用 1% 的顯著性水準。

[表 4]

	劑量	血漿葡萄糖	血紅蛋白
對照組		356±31	5.9±0.5
化合物 A 對甲苯磺酸鹽	10mg/kg	224±52*	5.9±0.3
羅格列酮馬來酸鹽	2.5mg/kg	327±45	6.2±0.6
吡格列酮鹽酸鹽	5mg/kg	298±27	5.8±0.2
LAF-237	10mg/kg	284±31	6.1±0.4
LAF-237+羅格列酮馬來酸鹽	10mg/kg+2.5mg/kg	175±13*	4.7±0.5*
LAF-237+吡格列酮鹽酸鹽	10mg/kg+5 mg/kg	168±7*	4.6±0.5*
化合物 A 對甲苯磺酸鹽+羅格列酮馬來酸鹽	10mg/kg+2.5mg/kg	125±21*	4.3±0.4*
化合物 A 對甲苯磺酸鹽+吡格列酮鹽酸鹽	10mg/kg+5 mg/kg	112±17*	4.2±0.3*

*: P < 0.01 與對照組相比

表 4 中化合物 A 對甲苯磺酸鹽與羅格列酮馬來酸鹽或吡格列酮鹽酸鹽聯合服用很明顯地降低了血液葡萄糖和血

紅蛋白的濃度，其強度大於化合物 A 對甲苯磺酸鹽、羅格列酮馬來酸鹽、吡格列酮鹽酸鹽、LAF-237 的單獨給藥，而且其強度大於 LAF-237 與羅格列酮馬來酸鹽或吡格列酮鹽酸鹽聯合用藥。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99138061

C07D 403/12 (2006.01)

※申請日：

※IPC 分類：

C07D 209/62 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

治療包括人類之哺乳動物中第2型糖尿病的醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF

TYPE 2 DIABETES IN MAMMALS INCLUDING HUMAN BEINGS

二、中文發明摘要：

本發明公開了治療包括人類之哺乳動物中第2型糖尿病的醫藥組成物，特別是含有(3aS, 5s, 6aR)-5-(2-((2S, 4S)-2-氰基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N, N, 5-三甲基-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和羅格列酮或吡格列酮或它們藥學上可接受的鹽的固定劑量組合的醫藥組成物，製備該醫藥組成物的方法和該醫藥組成物治療包括人類之哺乳動物中第2型糖尿病的用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a pharmaceutical composition for the treatment of type 2 diabetes in mammals including human beings, wherein the pharmaceutical composition contains (3aS,5s,6aR)-5-(2-((2S,4S)-2-cyano-4-fluoropyrrolidine-1-yl)-2-oxo-ethylamino)-N,N,5-trimethyl-hexahydro-cyclopenta[C]pyrrole-2(1H)-carboxamide or its pharmaceutically acceptable salts and rosiglitazone or pioglitazone or their pharmaceutically acceptable salts, preparation method thereof and a method of treating 2 type diabetes in mammals including human beings with the composition.

七、申請專利範圍：

1. 一種治療哺乳動物中第 2 型糖尿病的醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效量的羅格列酮或吡格列酮或它們藥學上可接受的鹽與 (3aS, 5s, 6aR)-5-(2-((2S, 4S)-2-氰基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N, N, 5-三甲基-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽，其中羅格列酮或其藥學上可接受的鹽與 (3aS, 5s, 6aR)-5-(2-((2S, 4S)-2-氰基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N, N, 5-三甲基-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽的重量比為 1 : 6.25 至 1 : 75，吡格列酮或其藥學上可接受的鹽與 (3aS, 5s, 6aR)-5-(2-((2S, 4S)-2-氰基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N, N, 5-三甲基-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽的重量比為 1 : 3 至 1 : 50。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的醫藥組成物，其中所述 (3aS, 5s, 6aR)-5-(2-((2S, 4S)-2-氰基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N, N, 5-三甲基-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽的每人每日用量為 25 至 300 mg。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的醫藥組成物，其中該羅格列酮或其藥學上可接受的鹽的每人每日用量為 1 至 12 mg，所述吡格列酮或其藥學上可接受的鹽的每人每日用量為 7.5 至 60 mg。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物為片劑、硬膠囊劑、軟膠囊劑、口服溶液劑、緩釋劑、滴丸劑、沖劑、顆粒劑、緩釋微丸或其他口服劑型。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述的醫藥組成物，其中該(3aS, 5s, 6aR)-5-(2-(((2S, 4S)-2-氰基-4-氟-吡咯烷-1-基)-2-氧乙胺基)-N, N, 5-三甲基-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽是立即釋放或緩慢釋放。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述的醫藥組成物，其中該羅格列酮或吡格列酮或它們藥學上可接受的鹽是立即釋放或緩慢釋放。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物是以一日一次、一日兩次或一日三次給藥的藥用組合物。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥學上可接受的鹽選自對甲苯磺酸鹽、磷酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、甲磺酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、枸橼酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、茶磺酸鹽、乳酸鹽或蘋果酸鹽。
9. 一種申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述的醫藥組成物的用途，係用在製備治療包括人類之哺乳動物糖尿病的藥物。

四、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表化學式