（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有　□無主張優先權
美國	1999年09月17日	09/398,364	☑有 □無 主張優先權
美國	2000年04月07日	09/545,480	☑有 □無 主張優先權
英國	2000年08月26日	0021055.9	☑有 □無 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

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（1）

本發明係關於一種組合例如組合製劑或醫藥組合物其分別包含納提葛奈或利帕葛奈以及至少一種其它選自噻唑啶二酮衍生物(葛塔宗)，磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群之抗糖尿病化合物，用於同時、分開或循序投藥用以預防、延遲進行或治療疾病，特別代謝疾病以及尤指第2型糖尿病及糖尿病關聯的疾病及病情；此種組合用於製備代謝疾病的預防、延遲進行或治療用藥之用法；此種組合用於哺乳動物之美容處理俾發揮體重減輕之有利美容效果之用法；於溫血動物預防、延遲進行或治療疾病之方法；改良溫血動物體表外觀之方法；本發明亦有關一種醫藥組合物包含納提葛奈作為組合物的唯一有效成分及一種醫藥可接受性載劑以及此種醫藥組合物之製法。

一般接受的糖尿病治療目標係提供症狀的緩解，改善生活品質，以及預防急性(高滲透壓性昏迷以及酮酸中毒)及慢性併發症(例如糖尿病性神經病變，糖尿病性腎病變及早發現動脈粥瘤硬化)。第2型糖尿病之特徵為周邊胰島素抗性增高及胰島素分泌異常。辨識至少兩種胰島素的分泌異常：於第一期胰島素顯示延遲及不足，循環葡萄糖濃度升高；而於第二期胰島素的分泌喪失。已知數種代謝、激素及藥物實體可刺激胰島素的分泌，包括葡萄糖，胺基酸類及胃腸道肽類。對第1型IDDM病人進行胰島素防治及併發症試驗(DCCT)確知血中葡萄糖的下降與糖尿病之微小血管併發症的開始及進行減慢有關(糖尿病防治及併發症試驗研究小組；新英格蘭醫學期刊1993，329，977-986)。因此治療

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

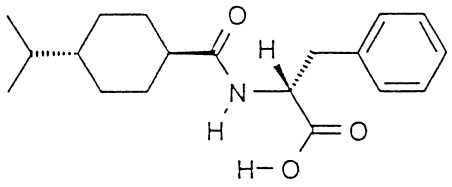
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（2）

目標集中在讓第2型糖尿病病人獲得最理想的血糖控制且可能變正常。目前口服藥劑對某些病人無法滿足此種治療上的挑戰，偶爾造成副作用或有其它問題。

本發明係有關一種組合例如組合製劑或醫藥組合物分別包含納提葛奈(I)



(I)

或利帕葛奈以及至少一種其它抗糖尿病化合物選自噻唑啶二酮衍生物(葛塔宗)，磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群，其中各例之活性成分係以自由態形式或醫藥可接受性鹽形式以及選擇性至少一種醫藥可接受性載劑存在；用於同時、分開或循序投藥特別用於預防、延遲進行或治療疾病，特別代謝疾病及尤指第2型糖尿病以及糖尿病關聯的疾病及病情。此種組合較佳爲組合製劑或醫藥組合物。

「組合製劑或醫藥組合物分別包含納提葛奈或利帕葛奈以及至少一種其它抗糖尿病化合物選自葛塔宗，磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群，其中各例之活性成分係以自由態形式或醫藥可接受性鹽形式以及選擇性至少一種醫藥可接受性載劑存在，用於同時、分開或循序投藥」一詞特別表示「部件之套件組」代表成分納提葛奈或利帕葛奈以及至少一種其它選自葛塔宗、磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群之抗糖尿病化合物可獨立投藥，或使用不等量成分以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（3）

固定組合投藥，亦即同時或於不同時間點投藥。然後部件之套件組的各個部件例如可同時投藥或慢性交錯投藥，換言之於不同時間點投藥而部件套件組之任何部件間的時間間隔相等或不等。較佳時間間隔係選擇使合併使用各部件對治療疾病或病情的效果係大於僅使用各成分中的任一成分所得的效果。較佳至少有一種有利效果，例如交互提升納提葛奈或利帕葛奈以及至少一種其它選自葛塔宗、磺醯脲及梅弗明組成的組群之抗糖尿病化合物的效果，特別爲協同效果例如大於加成效果，額外有利作用，較少副作用，於非有效劑量之一種或各種成分納提葛奈或利帕葛奈以及至少一種其它選自葛塔宗、磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群之抗糖尿病化合物具有組合治療效果，以及特別納提葛奈或利帕葛奈以及至少一種其它選自葛塔宗、磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群之抗糖尿病化合物間具有強力協同效果。

特別本發明係關於一種治療代謝疾病之方法，特別糖尿病及特別第2型糖尿病，或關聯糖尿病的疾病或病情，該方法包含對有需要的溫血動物合併投予治療有效量之組合製劑包含納提葛奈及一種抗糖尿病噻唑啶二酮衍生物，其中各活性成分係以自由態形式或醫藥可接受性鹽存在。

「組合製劑或醫藥組合物分別包含納提葛奈或抗糖尿病噻唑啶二酮衍生物，其中各活性成分係以自由態形式或醫藥可接受性鹽形式存在以及選擇性至少一種醫藥可接受性載劑作爲組合製劑用於同時、分開或循序使用」特別表示

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（4）

「部件套件組」，其意義爲納提葛奈及抗糖尿病性噻唑啶二酮衍生物成分可分開給藥或於不同的時間點使用含有可區別數量之各成分的不同組合投藥。但至少有一種有利效果，例如納提葛奈及抗糖尿病性噻唑啶二酮效果交互增強，特別爲協同增效，例如大於加成效果，額外有利作用、較少副作用、個別成分納提葛奈及抗糖尿病性噻唑啶二酮衍生物之非有效劑量合併具有療效，特別納提葛奈與抗糖尿病性噻唑啶二酮衍生物間具有強力協同效果。

本案定義之「糖尿病關聯的疾病及病情」一詞包含但非限於高血糖，高胰島素血症，高脂血症，胰島素抗性，葡萄糖代謝不全，肥胖，糖尿病性視網膜病變，視黃斑變性，白內障，糖尿病性腎病變，腎絲球體硬化，糖尿病性神經病變，勃起功能異常，經前症候群，血管再度狹窄及潰瘍性結腸炎。此外，「糖尿病關聯疾病及病情」包括但非限於：冠心病，高血壓，心絞痛，心肌梗塞，中風，皮膚及結締組織病症，足部潰瘍，代謝性酸中毒，關節炎，鬆骨病，及特別葡萄糖耐性受損病情。

「預防」一詞表示將組合製劑或醫藥組合物預防性投予健康病人以防前述疾病及病情爆發。此外「預防」一詞表示預防性投予此等組合給欲治療的疾病特別糖尿病前期階段病人。「延遲進行」一詞用於此處表示投予組合例如組合製劑或醫藥組合物給欲治療的疾病特別糖尿病前期階段病人，其中病人被診斷出具有相對疾病的前期形式。「治療方法」一詞用於此處包括預防疾病之方法，亦即預防性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（5）

投予組合如組合製劑或醫藥組合物給健康病人預防所述疾病及病情的爆發。

前文說明中「活性劑」活性化合物或某些情況下的「化合物」等詞的意義須視爲相當。

除非另行陳述，本揭示內容中，標示爲「低碳」之有機基團及化合物含有不多於7個較佳不多個4個碳原子。

低碳伸烷基較佳爲亞甲基，伸乙基，或伸丙基。其可無取代或例如以羥基取代。

磺醯脲衍生物例如爲葛索皮(glisoxepid)，葛布賴(glyburide)，亞托薩麥(acetohexamide)，克羅普麥(chloropropamide)，葛玻賴(glibornuride)，托布塔麥(tolbutamide)，托拉撒麥(tolazamide)，葛皮載(glipizide)，卡布塔麥(carbutamide)，葛葵東(gliquidone)，葛薩麥(glyhexamide)，芬布塔麥(phenbutamide)或托賽克麥(tolcyclamide)；及較佳葛美皮賴(glimepiride)或葛克載(gliclazide)。

鹵原子較佳表示氟、氯或溴。

低碳烷基若未另行陳述則較佳爲乙基或最佳爲甲基。

低碳烷氧基較佳爲甲氧基或乙氧基。

環烷基例如C_3-C_8環烷基較佳爲環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

芳基較佳爲苯基或萘基，其各自例如可以低碳烷基或鹵原子或三氟甲基取代。

納提葛奈(EP 196222，EP 526171，US 5,463,116及US

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（6）

5,488,150)，2-乙氧-4-[N-{1-(2-六氫吡啶基-苯基)-3-甲基-1-丁基}-胺基羰基甲基]苯甲酸(利帕葛奈，US 5216 167也稱做(S)-2-乙氧-4-{2-[[3-甲基-1-[2-(1-六氫吡啶基)苯基]丁基]-胺基]-2-氧基乙基}苯甲酸)；5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧)苯基]-甲基}-噻唑啶-2,4-二酮(皮葛塔宗(pioglitazone) EP 0 193 256 A1)，5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)乙氧)苯基]甲基}-噻唑啶-2,4-二酮(羅希葛塔宗(rosiglitazone) EP 0 306 228 A1)，5-{[4-((3,4-二氫-6-羥-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯幷哌喃-2-基)甲氧)-苯基]-甲基}-噻唑啶-2,4-二酮(車葛塔宗(troglitazone) EP 0 139 421)，(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯幷哌喃-6-基)甲基-噻唑啶-2,4-二酮(恩葛塔宗(englitazone) EP 0 207 605 B1)，5-(2,4-二氧基噻唑啶-5-基甲基)-2-甲氧-N-(4-三氟甲基苄基)苯甲醯胺(KRP297，JP 10087641-A)，5-[6-(2-氟-苄基氧)萘-2-基甲基]-噻唑啶-2,4-二酮(MCC555，EP 0 604 983 B1)，5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧基丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啶-2,4-二酮(達葛塔宗(darglitazone)EP 0 332 332)，5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啶-2,4-二酮(AY-31637，US 4,997,948)以及5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧)-苯基]甲基}-噻唑啶-2,4-二酮(希葛塔宗(ciglitazone)，US 4,287,200)，概略且特別揭示於各個物質後方括弧引述的文獻，特別化合物之申請專利範圍及實施例之終產物，終產物主題，醫藥製劑及申請專利範圍併述於此以供參考。同樣包含對映立體異構物以及對應晶體修改例如此處揭示的溶劑合物及多形性異構物。納提葛奈一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（7）

詞用於此處包含晶體修改(多形性異構物)例如分別揭示於EP 0526171 B1或US 5,488,510，其主旨併述於此以供參考，特別申請專利範圍第8至10項之主題以及B型晶體修改的對應參考部份。較佳本發明使用B或H型，更佳H型。

此等化合物及其它化合物或片段之任一種多種組合於後文於組合物及疾病治療方法說明中稱做為「抗糖尿病藥物」。

此外MCC555可配方如EP 0 604 983 B1第49頁第30至45行揭示；恩葛塔宗揭示於EP 0 207 605 B1由第6頁第52行至第7頁第6行或類似第24頁實例27或28；以及達葛塔宗及5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧]苄基}-噻唑啶-2,4-二酮(BM-13.1246)可配方成如EP 0 332 332 B1第8頁第42行至54行之揭示。AY-31637可如US 4,997,948第4欄第32至51行之揭示投藥及羅希葛塔宗係如EP 0 306 228 A1第9頁第32至40行揭示，後者較佳呈馬來酸鹽。

相對於單一病人的需求或依據醫生欲以分開錠劑投予組合或醫藥組合物，較佳投予抗糖尿病劑如所出售的形式例如羅希葛塔宗以商品名(亞芳地亞(AVANDIA™))出售的形式。卓葛塔宗以商品名瑞祖林(ReZulin™)，皮雷(PRELAY™)，羅摩錦(ROMOZIN™)(英國)或諾斯卡(NOSCAL™)(日本)出售的形式投藥。皮葛塔宗可如EP 0 193 256 A1實例2之揭示或較佳呈單鹽酸鹽形式或以商品名亞托斯(ACTOS™)出售的形式投藥。希葛塔宗例如可如US 4,287,200實例13揭示之配方。若藥物梅弗明係以分開醫藥組合物投藥，則可呈其出售的形式例如以商品名代北托桑(DIABETOSAN™)出售的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（8）

形式投藥。若藥物梅弗明係於分開醫藥組合物以其鹽酸鹽形式投藥，則梅弗明鹽酸鹽可以其例如以商品名代北泰斯(DIABETASE)500™，代北泰斯850™，格科法吉(GLUCOPHAGE) S™之形式投藥。葛布賴可以其以商品名亞茲格空(AZUGLUCON™)或優格空(EUGLUCON™)出售的形式投藥。托布塔麥可以其以商品名歐拉北(ORABET)出售的形式投藥，葛美皮賴可以商品名亞瑪利(AMARYL™)出售的形式投藥，葛克載係以商品名代亞美隆(DIAMICRON™)出售的形式，葛玻賴係以商品名格波黎(GLUBORID™)出售的形式及葛葵東係以商品名格利弄(GLURENORM™)出售的形式投藥。

欲組合之化合物可存在呈醫藥可接受性形式。若此等化合物例如具有至少一個鹼性中心，則可形成酸加成鹽。若有所需，也可形成一個對應酸加成鹽及具有額外存在的鹼性中心。具有酸基(例如COOH)之化合物也與鹼形成鹽。例如欲組合之化合物可存在呈鈉鹽，馬來酸鹽或鹽酸鹽。欲組合之化合物也可存在呈溶劑合物形式。

羅希葛塔宗之推薦劑量係以單一藥物以4毫克或8毫克以單一劑量或每日平分兩次投藥。羅希葛塔宗用於治療糖尿病的最佳反應出現於每日兩次每次4毫克。皮葛塔宗以單一藥物投藥之推薦劑量爲15毫克，30毫克或45毫克每日一次。

糖尿病及相關疾病及病情的本質受到多重因素影響。於某些情況下，可併用具有不同作用機轉的藥物。但僅考慮具有不同作用模式但作用在類似領域藥物的任一種組合不

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（9）

一定可獲得具有優異效果的組合。

更出人意外者爲實驗發現合併投予納提葛奈或利帕葛奈及至少一種其它抗糖尿病化合物選自葛塔宗類組成的組群，特別羅希葛塔宗，卓葛塔宗及皮葛塔宗，磺醯脲衍生物及梅弗明，結果不僅可獲得有利效果特別協同性治療效果，同時經由組合治療也可獲得額外效果，以及比較僅使用此處揭示組合中之一種醫藥活性化合物的單一治療可獲得進一步出乎意外的有利效果。

特別更出乎意外的爲實驗發現合併投予納提葛奈或其醫藥可接受性鹽及抗糖尿病性噻唑啶二酮衍生物不僅可獲得有利的特別協同增效性療效，同時經由組合治療可獲得額外效果，例如出乎意外的效果延長，更寬廣多樣性的治療性處理，以及對糖尿病關聯疾病及病情之出乎意外的有利效果例如體重的增加減少。

由已建立的試驗模式特別此處所述試驗模式顯示納提葛奈或利帕葛奈於至少一種抗糖尿病化合物的組合，該化合物係選自葛塔宗類組成的組群特別羅希葛塔宗、卓葛塔宗及皮葛塔宗，磺醯脲衍生物及雙胍梅弗明或於各案例中其醫藥可接受性鹽，結果可獲得更有效的預防或較佳疾病特別代謝性疾病更特別第2型糖尿病，糖尿病關聯疾病及病情的治療。特別由已經建立的試驗模式及特別此處所述試驗模式顯示納提葛奈及抗糖尿病性噻唑啶二酮衍生物的組合或於各案例其醫藥可接受性鹽，可獲得更有效的預防或較佳治療疾病，特別代謝性病症，更特別糖尿病及特別第2型

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

糖尿病及糖尿病關聯疾病及病情。

若同時投藥不僅獲得進一步增強的有利的特別協同治療效果，同時經由同時治療也獲得額外效果例如效果出乎意外的延長，更寬廣多樣化的治療性處理以及對糖尿病關聯疾病及病情出乎意外的有利效果如體重增加減少。此外，用於病人特別老年病人更方便且更容易記住每次服用兩錠例如餐前服用兩錠而非較非複雜的治療計畫係錯開服藥。更佳於此處揭示的全部案例，兩種活性成分係以固體組合以及呈單一錠投藥。服用單一錠又比同時服用兩錠更容易處理。此外，更容易包裝。

業界人士全然有能力選擇相關動物試驗模式來證實前文及後文指示的治療適應症及有利效果。藥理活性例如特別可於小鼠之活體試驗程序或後述臨床研究中獲得驗證。

於小鼠對血糖控制的活體試驗

ICR-CDI小鼠(雄性，五週齡，體重約20克)空腹18小時然後用作試驗個體。根據本發明之組合及單獨活性成分懸浮於0.5% CMC-0.14 M氯化鈉緩衝液(pH 7.4)或懸浮於0.5%重量比。如此所得溶液或懸浮液以固定量口服投予試驗個體。經預定時間後相對於對照組決定血糖降低百分比。

於患有第2型糖尿病但接受飲食治療或單一療法及單獨飲食治療控制不足的個體進行臨床雙盲式隨機平行組研究

研究證實本案所請求的組合特別組合製劑或醫藥組合物具有協同效果。如本案定義對糖尿病關聯疾病及病情的效果可直接由研究結果決定或經由改變業界人士已知的研究

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（11）

設計決定。

此等研究特別適合評估使用納提葛奈，利帕葛奈，葛塔宗，磺醯脲衍生物或梅弗明之單一治療以及納提葛奈或利帕葛奈與一或多種選自葛塔宗類，磺醯脲衍生物或梅弗明組成的組群之化合物的組合用於控制血糖的效果。研究特別適合評估使用梅弗明或其對應鹽酸鹽或納提葛奈及梅弗明或其對應鹽酸鹽用於控制血糖的效果。診斷患有第2型糖尿病而單獨接受飲食治療無法接近正常血糖值(HbA_{1c}<6.8%)選用於接受本試驗。使用納提葛奈單一療法、葛塔宗單一療法、梅弗明單一療法及合併治療(如後述)對血糖控制達成的效果係於16或24週後與使用安慰劑的對照組結果比較決定，全部個體皆使用治療前期的相同飲食。血糖控制的量測可有效推定糖尿病的治療終點。HbA_{1c}是最可靠的血糖控制量測值(D. Goldstein等人，糖尿病之血糖試驗；糖尿病照顧1995，18(6)，896-909)且爲此等研究的主要反應變數。由於血紅素的糖化作用係由紅血球製造時血糖濃度決定，故HbA_{1c}可估計先前三個月的平均血糖。

開始爲期16或24週的雙盲式處理前，個體於早餐、中餐及晚餐前投予4或8週納提葛奈匹配安慰劑，以及

(1)安慰劑匹配葛塔宗車葛塔宗於後期例如僅早餐投藥(第1項研究第1期)，

(2)安慰劑匹配葛塔宗皮葛塔宗5毫克錠稍後於早餐、中餐及晚餐前投藥(第2研究第1期)。

然後個體分成四個處理組進行16週或24週的雙盲式研究

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（12）

（第2期），容後詳述。每處理組隨機分配約150至170人。總研究期包括各個體的適應期爲24至28週。統計分析可藉業界已知方法進行。

研究1：120毫克納提葛奈及車葛塔宗之組合

本研究之特定具體實施例中，始於爲期24週的雙盲式處理前，個體於早餐、中餐及晚餐前投予納提葛奈匹配安慰劑以及稍後僅於早餐共同投予安慰劑匹配抗糖尿病性噻唑啶二酮(第1期)。然後個體分成四組接受24週的雙盲研究(第2期)，容後詳述，該例係選用車葛塔宗做抗糖尿病性噻唑啶二酮。每處理組約隨機分派170人。總研究期包括各個體的適應期爲28週

處理組	處理
1	120毫克*納提葛奈+車葛塔宗安慰劑**
2	600毫克**車葛塔宗+納提葛奈安慰劑*
3	120毫克*納提葛奈+600毫克**車葛塔宗
4	納提葛奈安慰劑*+車葛塔宗安慰劑**

*早餐、中餐及晚餐前投藥

**每日劑量

納提葛奈錠含有120毫克或匹配之安慰劑。車葛塔宗錠係由市面上購得且用以製備600毫克錠劑匹配對應的安慰劑膠囊。

研究2：120毫克納提葛奈及皮葛塔宗的組合

處理組	處理
1	120毫克*納提葛奈+皮葛塔宗安慰劑*

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（13）

2	5毫克*皮葛塔宗+納提葛奈安慰劑*
3	120毫克*納提葛奈+5毫克*皮葛塔宗
4	納提葛奈安慰劑*+皮葛塔宗安慰劑*

*於早餐、中餐及晚餐前投藥

納提葛奈錠劑含有120毫克或匹配的安慰劑。皮葛塔宗錠劑爲市面上購得且用以製備5毫克錠劑匹配對應的安慰劑膠囊。

研究3：60毫克納提葛奈與250毫克梅弗明組合呈單一醫藥組合物投藥

本研究中於第1期，個體於開始接受爲期24週的處理前於早餐、中餐及晚餐前投予匹配安慰劑爲期4週。然後個體分成後述四處理組接受24週的研究(第2期)。包括各個體適應期的總研究期間共28週。兩種藥物組合成固體醫藥組合物於每餐前投藥包含下列醫藥活性成分：

處理組	處理
1	60毫克納提葛奈
2	250毫克梅弗明
3	60毫克納提葛奈+250毫克梅弗明
4	僅安慰劑

研究4：60或120毫克納提葛奈於餐前與1000毫克梅弗明每日劑量的組合

具有HbA_{1c}值6.8-11%的個體於開始第0期之前接受梅弗明至少3個月以及在最末4週至少接受每日1500毫克劑量。於第0期後經歷4週，該段期間1000毫克/日梅弗明加納提葛奈

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（14）

安慰劑給予個體，個體隨機分配成納提葛奈安慰劑組，60毫克納提葛奈或120毫克納提葛奈(正餐前服用)經歷24週，同時繼續接受每日1000毫克梅弗明。

處理組	處理
1	納提葛奈安慰劑*+1000毫克梅弗明**
2	60毫克納提葛奈*+1000毫克梅弗明**
3	120毫克納提葛奈*+1000毫克梅弗明**

*正餐前投藥

**早餐及晚餐後即刻投藥

例如遵循下列程序採集血樣：建議個體服用研究用藥的早晨劑量或在定期研究訪視的當日早晨吃早餐。早晨劑量係由現場訪視人員在採集全部空腹實驗室樣本且完成全部實驗程序之後投藥。訪視規則係第1期每兩週間隔而第2期每4至8週間隔訪視1次。個體於各次訪視時至少空腹7小時。全部實驗室評估用的血樣係在上午7點至10點間抽取。全部試驗藉係根據GLP（優良實驗室規範)原理遵照業界已知程序進行。

HbA_{1c}係藉高效液相層析術(HPLC)使用離子交換法於拜雷代亞買(Bio-Rad Diamat)分析儀上進行。若觀察得血色素變異或血色素劣化則採用候補親和術方法。進一步欲測定的參數爲空腹血漿血糖(FPG)，空腹脂質[總脂質，HDL（高密度脂蛋白)-及LDL（低密度脂蛋白)-膽固醇，及三酸甘油酯類]及體重。FPG係使用己糖激酶方法測量，LDL-膽固醇係使用菲德沃(Friedewald)方程式計算，若三酸甘油酯小於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（15）

400毫克/分升(4.5毫莫耳/升)。

血容及血紅素，血小板數目，紅血球數目，總及差異白血球數目(嗜鹼性細胞，嗜伊紅細胞，淋巴細胞，單核細胞，分節嗜中性細胞及總嗜中性細胞)；白蛋白，鹼性磷酸酶，丙胺酸轉胺酶(血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶)，天冬酸轉胺酶(血清麩胺酸草醯乙酸轉胺酶)，血中尿素氮或尿素，重碳酸鹽，鈣，氯，總肌胺酸磷酸激酶(CPK)，肌胺酸磷酸激酶肌-腦部份同型酶(若CPK升高)，直接膽紅素，肌酸酐，γ-麩胺醯基轉移酶，乳酸去氫酶，鉀，鈉，總膽紅素，血中總蛋白及尿酸；以及膽紅素，葡萄糖，酮類，pH，蛋白質，及個體尿液比重係藉實驗室分析測定。此外，訪視期間測量體重、血壓(收縮壓及舒張壓，靜坐3分鐘後)及撓骨脈搏(靜坐3分鐘後)。

結果明白顯示根據本發明之組合可用於預防、延遲進行且可能治療代謝性病症特別糖尿病，特別第2型糖尿病以及糖尿病關聯疾病及病情。本發明之組合也可用於預防及較佳治療其它疾病。

組合投予納提葛奈或利帕葛奈以及至少一種其它選自葛塔宗類、磺醯脲衍生物及梅弗明之抗糖尿病化合物可獲得有利的且特別爲協同性療效，特別第2型糖尿病，也獲得額外效果例如糖尿病造成的死亡率減低，出乎意外地延長藥物效果(如此延長最終需要施打胰島素的時間)，寬廣多變的治療性處理，維持第2型糖尿病病人的目標血糖值，提供第2型糖尿病病人的良好初始血糖控制，空腹血漿血糖濃度僅

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（16）

有溫和變化，以及進一步出乎意外地提供有利效果包含比較僅使用此處揭示組合中的一種藥物活性成分之單一治療，體重增加較小或無，胃腸道副作用減少或安全性改良。特別於第2型糖尿病以外之代謝性病症治療期間以及第2型糖尿病關聯的疾病及病情治療期間也觀察到進一步出乎意外的效果。進一步效果爲較低劑量之根據本發明組合的個別藥物可用於降低劑量，例如劑量不僅較小同時也較不頻繁施用，或可用於減少副作用(例如貧血、水腫、頭痛)的發生。

此外，於此處揭示之多種組合，對單一成分觀察得副作用出乎意外地於使用組合時不會累進。

特別使用納提葛奈可觀察得有利療效、額外效果及特別出乎意外的有利效果。使用納提葛奈與梅弗明或梅弗明鹽酸鹽的組合可觀察得極佳結果。

有利療效、額外效果以及出乎意外的有利效果於患有較爲嚴重型第2型糖尿病病人觀察得，亦即具有基線值升高HbA_{1c}(糖化血色素)值大於8%或更佳具有基線值HbA_{1c}值大於9.5%(使用此處所述組合治療前)。若納提葛奈投予此種病人，較佳係每餐投予病人約90至200毫克更佳100至150毫克例如120毫克納提葛奈劑量作爲組合的一部份。

本發明之較佳具體實施例中，每餐投予約40至85毫克更佳60毫克劑量納提葛奈作爲帶有HbA_{1c}基線值6.8%至8%特別6.8%至7%個體組合的一部份。如此提供稍後提高納提葛奈之選擇之道，該選擇之道之優異之處可用於病人開始接

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（17）

受治療一段時間後HbA_{1c}基線值超過7%的情況或恆定或臨床醫師決定由於其它理由必需改變成更高劑量納提葛奈。本具體實施例之較佳組合成分爲梅弗明。

此外，於具有重高指數(BMI)20至35千克/平方米，特別BMI 27至35千克/平方米或甚至30至35千克/平方米病人觀察得額外治療效果、額外效果以及出乎意外的更爲提升的效果。BMI大於30千克/平方米者定義爲臨床肥胖。

此外，於使用此處揭示組合之任一種成分的單一治療控制不良的病人可觀察得額外療效、額外效果以及出乎意外的效果。

進一步效果爲可使用較低劑量之根據本發明欲組合的個別藥物來降低劑量，因此劑量不僅較小同時也較少施用，或可用以減少副作用(例如貧血、水腫、頭痛)的發生。此係根據接受治療病人的需求及需要決定。

本發明之較佳具體實施例中，組合爲包含納提葛奈及葛塔宗之組合製劑用於同時、分開或循序預防或治療疾病。

特別本發明係關於一種組合製劑其包含納提葛奈及葛塔宗，其中於各案例存在的活性成分爲自由態或醫藥可接受性鹽形式以及選擇性至少一種醫藥可接受性載劑，作爲組合製劑用於同時、分開或循序用於預防或治療疾病，特別代謝性病症，更特別糖尿病及特別第2型糖尿病以及糖尿病關聯疾病及病情。

本發明之較佳具體實施例中，組合包含納提葛奈或利帕葛奈以及至少另一種選自葛塔宗類、磺醯脲衍生物組成的

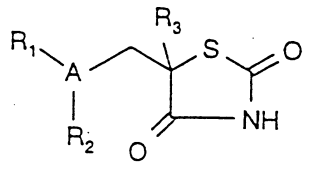
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（18）

組群之抗糖尿病化合物，以及進一步包含胰島素，或該組合包含至少兩種選自葛塔宗類、磺醯脲衍生物及梅弗明或其醫藥可接受性鹽組成的組群之抗糖尿病化合物。

也較佳為一種組合其中該另一種抗糖尿病化合物為梅弗明或梅弗明鹽酸鹽，或係選自葛塔宗類，特別羅希葛塔宗或卓葛塔宗或更特別皮葛塔宗組成的組群。

較佳抗糖尿病性噻唑啶二酮衍生物(葛塔宗類)係以下式(II)表示，



(II)

其中

A表示

萘基，苯并噁唑基，二氫苯并哌喃基；

苯基或苯乙炔基，二基團為無取代或以鹵原子取代；

R_1表示鹵原子或-XR_4基，其中

X為氧，亞甲基，羰基或-NH-，

R_4為

(i)萘基；

(ii)苯基，無取代或由2,4-二氧基-5-噻唑啶基取代；或

(iii)低碳烷基或羥低碳烷基，各例中為無取代或由下列基團取代：

a)吲哚或2,3-二氫吲哚，

b)吡啶基，低碳烷基吡啶基，N-低碳烷基-N-吡啶基胺基或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（19）

鹵苯基，

c)二氫苯幷哌喃基，其爲無取代或以羥基或低碳烷基取代，

d)喏唑基，其係以低碳烷基及苯基取代，

e)環烷基其爲無取代或以低碳烷基取代，或

f)芳基環烷基羰基；

R_2表示氫或三氟甲基苯基-低碳烷基胺基甲醯基；以及

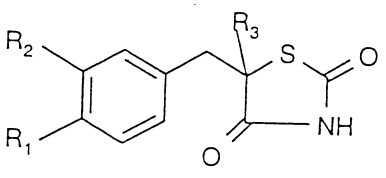
R_3表示氫或芳基磺醯基。

本發明之極佳具體實施例中，A表示萘基較佳2-萘基；R_1表示位於萘基基團之6-位置且爲-XR_4，其中X爲氧；R_4爲低碳烷基，最佳爲甲基其係以鹵苯基取代最佳2-氟苯基。R_2及R_3皆爲氫。

本發明之另一較佳具體實施例中，A表示二氫苯幷哌喃基，較佳3,4-二氫-2H-1-苯幷哌喃-2-基；R_1較佳位於苯幷哌喃基基團之2-位置且較佳爲-XR_4，其中X爲低碳伸烷基，較佳爲亞甲基；以及R_4較佳爲無取代苯基。R_2及R_3皆爲氫。

本發明之另一較佳具體實施例中，A表示苯乙炔基；R_1較佳位於苯基基團之4-位置且較佳爲鹵原子，最佳爲氯；R_2較佳爲氫及R_3爲芳基磺醯基，其中較佳芳基爲苯基其爲無取代或由鹵原子較佳氟，低碳烷基較佳甲基或低碳烷氧基較佳甲氧基取代；或萘基。最佳R_3爲苯基磺醯基其爲無取代。

又一較佳具體實施例中，葛塔宗以式(IIa)表示，



(IIa)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（20）

其中R_1爲XR_4，X爲氧及R_4爲低碳烷基，由吲哚或2,3-二氫吲哚取代，最佳爲2-(吲哚-1-基)乙氧基或2-(2,3-二氫吲哚-1-基)乙氧基。R_2及R_3爲氫。

本發明之另一較佳具體實施例中，葛塔宗係以式(IIa)表示，其中R_1爲XR_4，X爲氧及R_4爲羥低碳烷基，較佳2-羥乙基，由喔唑基較佳4-喔唑基取代，其係由苯基及低碳烷基較佳甲基取代。R_2及R_3皆爲氫。

本發明之一極佳具體實施例中，葛塔宗係以式(IIa)表示，其中R_1爲XR_4，X爲氧及R_4爲低碳烷基較佳甲基或乙基及最佳甲基；R_2爲三氟甲基苯基-低碳烷基胺基甲醯基，較佳三氟甲基苄基胺基甲醯基；以及R_3爲氫。

本發明之另一較佳具體實施例中，葛塔宗係以式(IIa)表示，其中R_1爲XR_4，X爲-NH-及R_4爲芳基-環烷基羰基。較佳R_4爲苯基環烷基羰基，該基團中苯基殘基及羰基殘基係鍵結於環烷基環的同一個碳原子。最佳R_4爲1-苯基-1-環丙烷羰基。R_2及R_3皆爲氫。

本發明之一極佳具體實施例中，葛塔宗係以式(IIa)表示，其中R_1爲XR_4，X爲氧及R_4爲低碳烷基較佳甲基或乙基及最佳甲基，由吡啶基或低碳烷基-吡啶基取代。更佳低碳烷基係由低碳烷基-2-吡啶基及最佳由乙基-2-吡啶基取代。R_2及R_3皆爲氫。

本發明之極佳具體實施例中，葛塔宗係以式(IIa)表示，其中R_1爲XR_4，X爲氧及R_4爲低碳烷基較佳甲基，其係以二氫苯幷哌喃基取代較佳3,4-二氫-2H-1-苯幷哌喃-2-基取代，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（21）

該基爲無取代或較佳由低碳烷基較佳甲基或乙基及羥基取代。最佳X爲氧，R_4爲甲基其係由3,4-二氫-6-羥-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯幷哌喃-2-基取代。R_2及R_3爲氫。

本發明之另一較佳具體實施例中，葛塔宗係以式(IIa)表示，其中R_1爲XR_4，X較佳爲氧及R_4爲低碳烷基以環烷基較佳C_5-C_7環烷基更佳環己基取代，該基爲無取代或以低碳烷基較佳乙基或甲基及更佳甲基取代。R_2及R_3爲氫。

本發明之極佳具體實施例中，葛塔宗係以式(IIa)表示，其中R_1爲XR_4，X爲氧及R_4爲低碳烷基較佳乙基，其係由N-低碳烷基-N-吡啶基胺基較佳N-甲基-N-吡啶基胺基及最佳N-甲基-N-2-吡啶基胺基取代。R_2及R_3爲氫。

本發明之另一較佳具體實施例中，葛塔宗係以式(IIa)表示，其中R_1爲XR_4，X爲氫或羰基而R_4爲低碳烷基較佳乙基其係由低碳烷基較佳甲基取代之喏唑基及無取代苯基取代。R_2及R_3爲氫。

本發明之另一較佳具體實施例中，葛塔宗係以式(IIa)表示，其中R_1爲XR_4，X爲低碳伸烷基較佳亞甲基，R_4爲苯基較佳於4-位置以2,4-二氧基-5-噻唑啶基取代。R_2及R_3爲氫。

本發明之又一較佳具體實施例中，葛塔宗爲5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啶-2,4-二酮。

本發明之極佳具體實施例中，A表示苯幷喏唑基，較佳5-苯幷喏唑基；R_1較佳位於苯幷喏唑基基團之2-位置且爲$-XR_4$，其中X爲低碳伸烷基較佳亞甲基及R_4爲萘基，較佳2-萘基。R_2及R_3皆爲氫。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（22）

根據本發明之全部特徵方面之極佳葛塔宗係選自羅希葛塔宗MCC555車葛塔宗及特別皮葛塔宗及其醫藥可接受性鹽組成的組群。於皮葛塔宗之例，本發明特別係有關一鹽酸鹽。

本發明之又一較佳具體實施例中，根據本發明之全部特徵方面之葛塔宗係選自T-174，KRP297及其醫藥可接受性鹽組成的組群。

根據本發明之全部特徵方面之另一較佳葛塔宗係選自下列組成的組群：恩葛塔宗，達葛塔宗，希葛塔宗，AY-31637，5-{[4-(2-(1-吲哚基)乙氧)苯基]甲基}-噻唑啶-2,4-二酮(DRF2189)，5-{[4-(2-(2,3-二氫吲哚-1-基)乙氧)苯基]-甲基}-噻唑啶-2,4-二酮，BM-13.1246，貳{4-[(2,4-二氧基-5-噻唑啶基)甲基]苯基}甲烷(YM268)，5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥乙氧]苄基}-噻唑啶-2,4-二酮(AD-5075)，5-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]-5-苯基磺醯基)噻唑啶-2,4-二酮，5-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基磺醯基)噻唑啶-2,4-二酮，5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羰基胺基)-苄基]-噻唑啶-2,4-二酮(DN-108)及其醫藥可接受性鹽。

本發明之極佳具體實施例中，納提葛奈係組合梅弗明、梅弗明鹽酸鹽或其混合物投藥。納提葛奈及梅弗明、梅弗明鹽酸鹽或其混合物係於不同的時間點投藥，例如納提葛奈於早餐、中餐及晚餐前投藥，而梅弗明、梅弗明鹽酸鹽或其混合物係於早餐、中餐及晚餐後或同時投藥。較佳納提葛奈及梅弗明、梅弗明鹽酸鹽或其混合物係同時投予。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（23）

極爲較佳，納提葛奈及梅弗明、梅弗明鹽酸鹽或其混合物係每日三次於早餐、中餐及晚餐前投藥。也極佳以固定組合投予納提葛奈及梅弗明、梅弗明鹽酸鹽或其混合物。

本發明之目的係提供一種醫藥組合物包含定量該量對代謝性病症特別第2型糖尿病或糖尿病關聯疾病或病情爲治療有效量之(i)納提葛奈或利帕葛奈或其醫藥可接受性鹽以及(ii)至少一種抗糖尿病化合物選自葛塔宗類，磺醯脲衍生物及梅弗明或其醫藥可接受性鹽組成的組群以及至少一種醫藥可接受性載劑。此種組合中，成分(i)及(ii)係共同、接續或分開以組合單位劑型或兩個分開單位劑型投藥。較佳單位劑型爲固定組合物。較佳本發明之醫藥組合物包含納提葛奈包含納提葛奈之B或H型基體修改，更佳爲H型。

特別本發明係關於一種醫藥組合物包含治療有效量之醫藥可接受性鹽、葛塔宗或其醫藥可接受性鹽以及至少一種醫藥可接受性載劑。

此外，本發明係關於一種組合製劑或醫藥組合物，其包含納提葛奈及葛塔宗，其中組合製劑或醫藥組合物包含又一種醫藥活性化合物例如選自磺醯脲衍生物，其醫藥可接受性鹽，梅弗明及胰島素組成的組群；或其中組合製劑或醫藥組合物分別包含至少另一種葛塔宗或其醫藥可接受性鹽。

本發明之又一特徵方面係使用一種醫藥組合物包含納提葛奈或利帕葛奈以及至少另一種抗糖尿病化合物選自葛塔宗類，磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群，各例中係呈自

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（24）

由態形式或其醫藥可接受性鹽用以製備代謝性病症，特別第2型糖尿病或糖尿病關聯疾病或病情之預防、延遲進行或治療用藥。特別本發明之又一特徵方面係有關使用一種醫藥組合物，該組合物包含納提葛奈及葛塔宗於各例中係呈自由態形式或醫藥可接受性鹽形式用於製備代謝性病症，更特別糖尿病及特別第2型糖尿病及糖尿病關聯疾病及病情之預防或治療用醫藥製劑之用途。

此外，本發明係關於一種醫藥組合物，包含納提葛奈或利帕葛奈及至少另一種抗糖尿病化合物選自葛塔宗類，磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群，於各例係呈自由態形式或其醫藥可接受性鹽用於預防、延遲進行或治療高血糖，高胰島素血症，高脂血症，胰島素抗性，葡萄糖代謝不全，肥胖，糖尿病性視網膜病變，視黃斑變性，白內障，糖尿病性腎病變，腎絲球體硬化，糖尿病性神經病變，勃起功能異常，經前症候群，血管再度狹窄，潰瘍性結腸炎，冠心病，高血壓，心絞痛，心肌梗塞，中風，皮膚及結締組織病症，足部潰瘍，代謝性酸中毒，關節炎，鬆骨病，及特別葡萄糖耐性受損病情及特別第2型糖尿病。

本發明之又一特徵方面爲口服劑型及醫藥配方(組合物)用於對患有第2型糖尿病或有疾病風險的哺乳類投藥。須了解接受本發明處理後第2型糖尿病疾病症狀有任何統計學上有意義的衰減結束於本發明之範圍。

根據本發明之各口服配方(組合物)可額外包含惰性成分包括醫藥可接受性載劑、稀釋劑、填充劑、增溶劑或乳化劑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（25）

及鹽類如業界人士眾所周知。例如用於組合治療之錠劑可根據習知程序採用業界人士眾所周知的固體載劑配方。用於本發明之組合治療之膠囊劑可由任何醫藥可接受性材料如明膠或纖維素衍生物製備。

用於此處「組合治療」一詞表示包含納提葛奈或利帕葛奈及至少另一種選自葛塔宗類、磺醯脲衍生物及梅弗明之抗糖尿病化合物的組合用於治療、延遲進行或預防此處所述疾病之一特別代謝性病症。

固體載劑例如包括膨潤土、矽石及其它常用載劑。進一步可用於本發明之組合治療配方之載劑及稀釋劑之非限制性實例包括鹽水及任何生理緩衝鹽水溶液如磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)及水。

須了解含於各劑型之個別劑量之活性成分的單位含量本身不一定構成有效量，原因在於有效量可能需要投予複數劑量單位才能達成。

本發明之劑型之較佳投藥途徑爲經口或經腸道。較佳經口或經腸道之藥物配方或劑型例如包含約1毫克至約1000毫克納提葛奈。

本發明之另一較佳具體實施例中，本發明之組合治療用之醫藥配方或劑型也可以氣霧劑形式投予患有第2型糖尿病特徵疾病之哺乳類。預期如治療其它過敏疾病狀態所見，使用氣霧劑投藥治療或預防第2型糖尿病，抗糖尿病藥物或糖尿病抑制及片段或其類似物的需要量減低。以氣霧劑形式投藥之抗糖尿病藥物或其類似物用量爲每日每千克哺乳

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（26）

動物體重約0.1毫克至10毫克，以單一劑型或多個劑型投藥。確切投藥量將隨病人疾病狀態及嚴重程度以及病人的生理情況決定。

用於本發明之組合治療之氣霧劑醫藥配方如業界眾所周知包含醫藥可接受性載劑、稀釋劑、增溶劑、或乳化劑及其鹽類作爲選擇性成分。此等物質例如包括生理食鹽水例如生理緩衝鹽水溶液及水。

根據本發明之替代具體實施例，投予抗糖尿病藥物或疾病抑制片段或類似物之途徑可呈氣霧劑或吸入劑型。本發明之抗糖尿病藥物及相關化合物可呈乾粉或水溶液形式投藥。較佳氣霧劑醫藥配方包含例如含約1毫克至約1000毫克抗糖尿病藥物、疾病壓抑片段或其類似物之生理可接受性緩衝鹽水溶液。

乾氣霧劑呈細分抗糖尿病藥物、疾病壓抑片段或其類似物之固體粒子形式，或溶解或懸浮液體也可用於本發明。抗糖尿病藥物可呈撒布粉劑且包含具有平均粒徑約1至5微米較佳2至3微米之細分粒子。細分粒子可使用業界眾所周知的技術藉粉化及過篩製備。粒子可經由吸入預定量的細分物質呈粉末形式投藥。

可用於本發明之組合治療而用於氣霧劑醫藥配方之載劑及或稀釋劑之特定非限制性實例包括水及醫藥可接受性緩衝鹽水溶液例如pH 7.0-8.0之磷酸鹽緩衝鹽水溶液。

本發明之醫藥配方可以氣霧劑噴霧形式使用霧化器投藥，霧化器例如述於1986年11月25日獲頒的美國專利第

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（27）

4,624,251號；1972年11月21日獲頒的3,703,173；1971年2月9日獲頒的3,561,444以及1971年1月13日獲頒的4,635,627。氣霧劑物質由欲接受治療的個體吸入。

其它氣霧劑輸送系統例如加壓計量劑量吸入器(MDI)及乾粉吸入器揭示於Newman, S.P.，氣霧劑及肺臟，Clarke, S.W.及Davia, D.編輯197-224頁，巴特沃斯(Butterworths)，英國倫敦1984年可用以實施本發明。

此處所揭示之該型氣霧劑輸送系統可得自無數商業來源包括菲迅士(Fisons)公司(麻省貝德福)，先靈公司(紐澤西州凱尼沃斯)及美國芳希爾(Pharmoseal)公司(加州伐雷西亞)。

實際使用上，抗糖尿病藥物或其組合可根據習知醫藥混料技術作為活性成分緻密混合醫藥載劑。載劑依據預定投藥之製劑劑型例如經口或經腸道外(包括靜脈)而呈多種形式。製備口服劑型組合物時，可使用任一種尋常醫藥介質例如水，甘醇類，油類，醇類，矯味劑，保藏劑，著色劑等用於口服液體製劑例如懸浮液劑、酏劑及溶液劑；或載劑例如澱粉，醣類，微晶纖維素，稀釋劑，造粒劑，潤滑劑，黏結劑，崩散劑等用於口服固體製劑例如散劑、膠囊劑及錠劑，以固體口服製劑優於液體製劑。由於容易投藥故錠劑及膠囊劑代表於採用固體醫藥載劑時最優異的口服劑量單位形式。若有所需，錠劑可以標準水性或非水性技術包衣。

除前述常見劑型外，抗糖尿病藥物或其組合也可藉控制釋放手段及/或輸藥裝置投藥，例如述於美國專利第

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（28）

3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；3,630,200及4,008,719號，其揭示併述於此以供參考。

適合經口投藥之本發明醫藥組合物用於組合治療時可呈分立單位如膠囊劑、片劑或錠劑各自含有預定量之活性成分，成粉末或顆粒或呈於水性液體、非水性液體之溶液或懸浮液，水包油乳液或油包水液態乳液。此等組合物可藉任一種製藥方法製造，但全部方法包括將活性成分組合載劑的步驟，構成一或多種必須成分。通常組合物係經由均勻緊密混合活性成分與液體載劑或細分固體載劑或二者，及然後若有所需將產物成形爲預定製劑製備。例如錠劑可經由選擇性與一或多種輔助成分藉壓縮或模製製備。壓縮錠劑製法係於適當機器內壓縮呈自由流動形式如粉末或顆粒形式選擇性混合黏結劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、界面活性或分散劑。模製錠可於適當機器內成形使用惰性液體稀釋劑濕潤的粉狀化合物混合物製備。

本發明之化合物的組合可用於治療糖尿病。用於此項目的，本發明之組合可經口、腸外(包括皮下注射、靜脈肌肉、胸內注射或輸注技術)、吸入噴霧或經直腸呈含有習知無毒醫藥可接受性載劑、佐劑及媒劑之劑量單位配方形成投藥。可以固定組合劑型投藥或分開投藥。

如此根據本發明之組合治療，進一步提供一種治療肥胖及糖尿病之方法及醫藥組合物。投予需要此種治療病人的治療包括一種醫藥組合物包含醫藥載劑及治療有效量之本發明組合所含之各種化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（29）

此等醫藥組合物可呈口服投藥懸浮液劑或錠劑；鼻用噴霧劑；無菌注射製劑例如無菌注射水性或油性懸浮液劑或栓劑劑型。

根據本發明方法，組合物之個別成分可於治療過程分開或同時以分開或單一組合形式投藥。例如於此處定義之納提葛奈或利帕葛奈及/或葛塔宗或梅弗明之二成分式組合，使用納提葛奈或利帕葛奈治療可始於葛塔宗或梅弗明治療開始前、其後或同時進行。此外，投藥一詞也包含使用抗糖尿病藥物之前驅藥其於活體內可轉成選擇性抗糖尿病藥物。因此須了解本發明涵括所有此種同時或交替治療投藥計畫，以及「投藥」一詞也據此闡釋。

當任一種活性成分於組合治療係呈懸浮液口服投藥時，此等組合物係根據醫藥配方業界眾所周知的技術製備，含有微晶纖維素用以提供體劑，藻蛋白酸或藻蛋白酸鈉作爲懸浮劑，甲基纖維素作爲黏度促進劑及業界已知之甜味劑/矯味劑。此外，此等組合物含有磷酸二鈣，澱粉，硬脂酸鎂及乳糖及/或業界已知之其它賦形劑、黏結劑、增量劑、崩散劑、稀釋劑及潤滑劑。

當藉鼻用氣霧劑或吸入投藥時，此等組合物係根據醫藥配方業界人士眾所周知的技術製備，可製備成於鹽水溶液，採用苄醇或其它適當保藏劑、吸收促進劑來提高生物利用率，氟化碳類及/或其它業界已知之增溶劑或分散劑。

用於該組合的化合物也可以靜脈(包括大劑量及輸注)，腹內，皮下，局部使用或未使用密封治療或肌肉注射形式投

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（30）

藥，全部皆使用醫藥業界眾所周知的劑型。當藉注射投藥時，注射溶液劑或懸浮液劑可根據已知技術使用適當無毒腸外可接受性稀釋劑或溶劑調配，例如甘露糖醇，1,3-丁二醇，水，林格氏溶液或等張氯化鈉溶液；或適當分散或濕潤及懸浮劑例如無菌溫和固定油類包括合成一酸或二酸甘油酯類及脂肪酸類包括油酸。

當以酸劑形式經直腸投藥時，此等組合物可經由藥物混合適當非刺激性賦形劑例如可可脂，合成甘油酸酯類或聚乙二醇類製備，此等賦形劑於常溫爲固體但於直腸腸腔內液化及/或溶解而釋放出藥物。

本發明之組合之活性成分可呈醫藥組合物投藥例如含有惰性稀釋劑或可吸收性食用載劑，或可包封於硬或軟殼膠囊劑內部，或可壓縮成錠，或可直接攙混入膳食食物。供口服治療投藥包括舌下投藥，活性化合物結合賦形劑而以錠劑、丸劑、膠囊劑、安瓿、散劑、酏劑、懸浮液劑、糖漿劑等劑型使用。此等組合物及製劑含有0.1%活性成分。活性成分於此等組合物之百分比當然可改變且方便地約占劑量單位之2%至約60%重量比。活性成分於此等治療有用組合物殘量爲可獲得有效劑量。活性化合物也可經鼻內例如呈液態滴劑或噴霧劑使用。

用於組合治療之各種活性成分之有效劑量隨使用之特定化合物、投藥模式、接受治療的病情以及接受治療的病情嚴重程度而定。如此利用本發明化合物之用法用量係根據多種因素選擇包括病人類別、種族、年齡、體重、性別及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（31）

醫事情況；接受治療病情嚴重程度；投藥途徑；病人的肝腎功能及採用之特定化合物選擇。醫師、臨床醫師或獸醫師可方便決定且處方預防、對抗或停止病情進行需要使用之藥物有效用量。最理想的精準達成藥物濃度於可獲得功效而不產生毒性之濃度需要基於藥物對目標位置利用率之動力學決定。涉及考慮藥物的分布、平衡及清除。

本發明組合物之納提葛奈或利帕葛奈含量當然例如依據預期投藥途徑以及前述其它成分之存在程度改變。但通常納提葛奈或利帕葛奈之存在量占組合物總重係於0.05特別約0.1至35%重量比之範圍。

納提葛奈或利帕葛奈適合以占組合物總重約0.5至約90%重量比之量存在於本發明之組合物。於根據本發明之組合物包含額外成分梅弗明爲例，其通常存在量係占組合物總重約1至約90%重量比更常見約5或10至約70%重量比。以包含額外成分噻唑啶二酮衍生物之本發明之組合物爲例，其通常之存在量係占組合物總重約2至約50%重量比。

錠劑、丸劑、膠囊劑等也含有黏結劑例如西黃蓍膠，阿拉伯膠，玉米澱粉或明膠；賦形劑例如磷酸二鈣；崩散劑例如玉米澱粉，馬鈴薯澱粉，藻蛋白酸；潤滑劑例如硬脂酸鎂及甜味劑例如蔗糖，乳糖或沙卡林。當單位劑型爲膠囊時，除前述類別物質外可含有液體載劑如脂肪油。

多種其它材料可作爲包衣或修改單位劑型的物理形式。例如錠劑可以蟲膠、糖或二者包衣。糖漿劑或酏劑除了活性成分可含有蔗糖作爲甜味劑，對羥苯甲酸甲酯及丙酯作

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（32）

爲保藏劑，染料及矯味劑例如櫻桃或柳橙口味。

此等活性化合物也可經腸外投藥用於本發明之組合治療。活性化合物之溶液劑或懸浮液劑可於水中製備且適當混合界面活性劑例如羥丙基纖維素。分散劑也可於甘油、液體聚乙二醇類及其餘油類之混合物製備。於尋常儲存及使用條件下，此等製劑含有保藏劑以防微生物生長。

特別本發明係關於一種用於組合治療之醫藥組合物包含納提葛奈及梅弗明於醫藥載劑，較佳呈錠劑、膠囊劑、懸浮液劑或液劑劑型。此等醫藥組合物最佳每一劑量單位含有約100毫克至約130毫克納提葛奈及約320毫克至約1500毫克更佳330毫克至350毫克梅弗明。

適合注射用之醫藥劑型包括無菌水溶液或分散液及無菌粉末用於臨時準備無菌注射用溶液劑或分散液劑。總而言之，劑型必須爲無菌且必須爲流體至足夠以注射器抽取的程度。於製造及儲存條件下必須穩定且須保藏不受微生物如細菌及眞菌的污染。載劑可爲溶劑或分散介質含有例如水，乙醇，多元醇(例如甘油，丙二醇及液體聚乙二醇)，其適當混合物及植物油類。

當調配本發明所述之抗糖尿病藥物組合時，各成分於本發明組合物之相對比例當然依據相關組合物之特定類型而有極大變化，例如是否爲錠劑、口含錠、液劑例如乳液劑或微乳液劑或懸浮液劑等。相對比例當然也隨使用的特定成分及產物組合物之預定物理特性改變。於任何特定例之有用比例的決定通常係在業界人士之技巧範圍內。後文指

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（33）

出的全部比例及相對重量須了解皆係指示本發明之較佳或個別教示而就廣義而言絕非囿限本發明。

須了解後文方法之討論中述及式I化合物也包括其醫藥可接受性鹽類。

本發明之又一特徵方面爲一種治療患有代謝性病症特別第2型糖尿病或糖尿病關聯疾病或病情之溫血動物特別人類之方法，包含對該動物以可共同有效對抗該代謝性病症之數量投予納提葛奈或利帕葛奈與至少另一種選自葛塔宗類、磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群之抗糖尿病化合物的組合，其中兩種化合物也以其醫藥可接受性鹽類形式存在。較佳此種治療方法係使用納提葛奈及至少另一種選自葛塔宗類、磺醯脲衍生物及梅弗明組成的組群之抗糖尿病性化合物含於同一單位劑型進行。組合較佳係同時投藥。

特別本發明係關於一種治療糖尿病或糖尿病關聯疾病或病情之方法，包含對有需要的溫血動物合併投予治療有效量之納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式，以及葛塔宗呈自由態或醫藥可接受性鹽形式同時或以任何順序循序，分開或於一固定組合投藥。較佳於此種方法，納提葛奈及葛塔宗係呈組合製劑提供。較佳具體實施例中，此種方法進一步包含投予治療有效量之至少另一種醫藥活性化合物選自磺醯脲衍生物，其醫藥可接受性鹽，梅弗明及胰島素組成的組群；或至少另一種葛塔宗或其醫藥可接受性鹽。較佳於此種方法，葛塔宗爲式(II)化合物其中A表示萘基，苯幷噁唑基，二氫苯幷哌喃基，吲哚，苯基(選擇性由鹵

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（34）

原子取代)或苯基乙炔基(選擇性由鹵原子取代)；R_1表示鹵原子或-XR_4基團其中X爲氧，低碳伸烷基，羰基或-NH-，R_4爲萘基；苯基其爲無取代或由2,4-二氧基-5-噻唑啶基取代；或低碳烷基或羥低碳烷基其爲無取代或由下列基團取代：a)吲哚或2,3-二氫吲哚，b)吡啶基，低碳烷基-吡啶基，N-低碳烷基-N-吡啶基胺基或鹵苯基，c)二氫苯幷哌喃基，其爲無取代或由羥基及低碳烷基取代，d)喔唑基其係由低碳烷基及苯基取代，e)環烷基其爲無取代或由低碳烷基取代或f)芳基環烷基羰基；R_2表示氫或三氟甲基苯基-低碳烷基胺基甲醯基以及R_3表示氫或芳基磺醯基。本方法之第一更佳具體實施例中，葛塔宗係選自恩葛塔宗，達葛塔宗，希葛塔宗，DRF2189，BM-13.1246，AY-31637，YM268，AD-5075，DN-108，5-{[4-(2-(2,3-二氫吲哚-1-基)乙氧)苯基]甲基}-噻唑啶-2,4-二酮，5-[3-(4-氯-苯基)-2-丙炔基]-5-苯基磺醯基)噻唑啶-2,4-二酮，以及5-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基磺醯基)噻唑啶-2,4-二酮或其醫藥可接受性鹽組成的組群。此種方法之第二更佳具體實施例中，葛塔宗係選自羅希葛塔宗，皮葛塔宗，車葛塔宗及MCC555或其醫藥可接受性鹽組成的組群。此種方法之第二更佳具體實施例中，葛塔宗係選自T-174及KRP297或其醫藥可接受性鹽組成的組群。

特別本發明係關於一種治療糖尿病或糖尿病關聯疾病或病情之方法，包含對有需要的溫血動物合併投予治療有效量之納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式，以及一種

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（35）

葛塔宗呈自由態或醫藥可接受性鹽形式，同時或以任何順序循序，分開或呈一固定組合投藥，該方法進一步包含投予治療有效量之至少又一種醫藥活性化合物選自磺醯基脲衍生物，其醫藥可接受性鹽，梅弗明及胰島素組成的組群；或至少另一種葛塔宗或其醫藥可接受性鹽。本發明之特定具體實施例特別係有關使用有效量之至少一種短效降血糖劑與至少另一種長效降血糖劑的組合以足夠治療飯後血糖過高之用量而治療第2型糖尿病病人之方法。較佳短效降血糖劑爲納提葛奈。也較佳長效降血糖劑爲梅弗明。另一較佳具體實施例中，長效降血糖劑爲葛塔宗最佳爲5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啶-2,4-二酮；羅希葛塔宗，皮葛塔宗，卑葛塔宗，MCC555，T-174；KRP297；恩葛塔宗，達葛塔宗，希葛塔宗，AY-31637，5-{[4-(2-(1-吲哚基)乙氧)苯基]甲基}-噻唑啶-2,4-二酮(DRF2189)，5-{[4-(2-(2,3-二氫吲哚-1-基)乙氧)苯基]甲基}-噻唑啶-2,4-二酮，BM-13.1246，貳{4-[(2,4-二氧基-5-噻唑啶基)甲基]苯基}甲烷(YM268)，5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥乙氧]苄基}-噻唑啶-2,4-二酮(AD-5075)，5-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]-5-苯基磺醯基)噻唑啶-2,4-二酮，5-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基磺醯基)噻唑啶-2,4-二酮或5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羰基胺基)-苄基]-噻唑啶-2,4-二酮(DN-108)或其醫藥可接受性鹽。本具體實施例中，短效降血糖劑及長效降血糖劑係含於同一劑量單位。

本發明亦係關於此處揭示之組合用於預防、延遲進行或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（36）

治療疾病，此種醫藥製劑的組合用於預防、延遲進行或治療代謝性病症，以及此種組合用於化妝用途治療哺乳類俾執行化妝上有效的減輕體重之用途。

納提葛奈或利帕葛奈或其醫藥可接受性鹽之每日劑量對葛塔宗，磺醯脲衍生物或梅弗明或於各例中其醫藥可接受性鹽之比可於寬廣限度內特別隨選用之化合物性質改變。為了獲得各成分之協同效果，較佳納提葛奈或其醫藥可接受性鹽對葛塔宗之比係於12000：1至1：2800及更佳500：1至1：100之範圍，例如1.5：1，以及於羅希葛塔宗之例為400：1至2：1以及於皮葛塔宗之例為50：1至1：3。納提葛奈對羅希葛塔宗之比較佳為50：1至20：1例如22.5：1或45：1。納提葛奈對皮葛塔宗之比較佳為30：1至3：1例如24：1，12：1或8：1之範圍。本發明之較佳具體實施例中，納提葛奈對梅弗明之每日劑量之比為1：3.5至1：40較佳1：4至1：7.1及更佳1：4.1至1：4.5例如1：4.2。本發明之進一步較佳具體實施例中，納提葛奈對梅弗明之每日劑量之比為1：2至1：3。

本發明之一較佳具體實施例中，納提葛奈對梅弗明鹽酸鹽之每日劑量之比為1：1.25至1：9更佳1：2.5至1：5之範圍例如1：4.2。本發明之進一步較佳具體實施例中，納提葛奈對梅弗明鹽酸鹽之每日劑量之比為4：1至1：1，更佳2.5：1至1.5：1之範圍例如2：1。本發明之另一較佳具體實施例中，納提葛奈對梅弗明鹽酸鹽之每日劑量之比為25：1至4.5：1，更佳20：1至8：1特別18：1，16：1，14：1，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（37）

10：1及特別12：1。

治療有效量之本發明組合物之各種成分可同時或循序且以任何順序投藥。

對應活性成分或其醫藥可接受性鹽也可以水合物形式使用或包括其它用於結晶化的溶劑。

特別治療有效量之本發明組合之各種成分可同時或以任何順序循序投藥，各成分可分開或呈固定組合投藥。例如本發明之處理方法包含(i)投予呈自由態或醫藥可接受性鹽形式之納提葛奈以及(ii)投予呈自由態或醫藥可接受性鹽形式之葛塔宗，同時或以任何順序循序投予合併治療有效量之較佳爲協同有效量，例如對應此處所述比例之每日劑量。

若無另行指示，根據本發明之醫藥組合物可以已知方式製備，適合供腸道例如經口或直腸及腸外投予哺乳類(溫血動物)包括人類，該組合物包含治療有效量之藥理活性化合物，或單獨或組合一或多種醫藥可接受性載劑特別適合供腸道或腸外應用。

若無另行指示，新穎醫藥組合物含有例如約10至100%較佳80%，較佳約20%至約60%活性成分。可用於腸道或腸外投藥之組合治療用之醫藥製劑有例如單位劑型如糖衣錠，錠劑，膠囊劑或栓劑以及安瓿。若無另行指示，則係以已知方式製備，例如利用習知混合、造粒、包糖衣、溶解或凍乾處理。如此口服用之醫藥製劑可經由合併活性成分與固體載劑，若有所需造粒所得混合物以及若有所需添加適當賦形劑後可處理混合物或粒劑而獲得錠劑或糖衣錠核心。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（38）

此處揭示之組合之個別成分之劑量可調整而獲得最理想的治療反應。下述醫藥組合物之確切用量、特定劑量以及任何特定病人之劑量頻率可隨業界人士已知因素改變，包括溫血動物種類、體重、性別、飲食及年齡，欲治療的病情性質及嚴重程度，投藥模式及採用的特定組合決定。特別欲採用的式(II)納提葛奈及抗糖尿病劑噻唑啶二酮衍生物之組合之劑量範圍係依據業界人士已知的因素決定，包括溫血動物種類、體重及年齡，欲治療的病情性質及嚴重程度，投藥模式及採用的特定物質。除非另行陳述，否則納提葛奈及式(II)葛塔宗較佳平分劑量且每日投予1至4次，較佳該組合係於餐食同服或較佳於餐前服用。

納提葛奈投予溫血動物之劑量為約5至1200更佳10至1000及最佳25至800毫克/日之範圍，特別當溫血動物為體重約70千克的人類時尤為如此。本發明之較佳具體實施例中，60毫克或120毫克納提葛奈(I)每日施用三次。利帕葛奈係以每餐較佳0.01至8毫克，更佳每餐約0.2至5毫克及最佳每餐約0.5毫克至4毫克之劑量投藥。

若溫血動物為人類，則MCC555之劑量較佳係於每一成年病人約0.1至2000，更佳約0.25至500，及最佳0.5至100毫克/日之範圍。若溫血動物為人類，則恩葛塔宗或達葛塔宗劑量較佳係於每日約0.05至50，更佳約0.05至5毫克/千克病人體重之範圍。AY-31637之劑量於溫血動物為人類時係於每日約0.5至200，及更佳約2.5至100毫克/千克病人體重之範圍。希葛塔宗之劑量若溫血動物為人類係於每日約0.25至

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（39）

200，及更佳約0.5至50毫克/千克病人體重之範圍。DN-108之劑量係於約0.25至200，更佳約5至100毫克/千克溫血動物體重之範圍。若抗糖尿病性噻唑啶二酮爲T-174，KRP297，AD-5075，5-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]-5-苯基磺醯基)噻唑啶-2,4-二酮，或5-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]-5-(4-氟-苯基磺醯基)噻唑啶-2,4-二酮，則化合物劑量較佳係於約0.1至2500，更佳約0.5至200及最佳1至1000毫克/日之範圍。若抗糖尿病性噻唑啶二酮爲羅希葛塔宗，則於溫血動物爲體重約70千克人類之例，化合物劑量較佳係於約0.1至500，更佳約0.5至100及最佳1至20例如1、2、4或8毫克/日/每一成年病人之範圍。若溫血動物爲體重約70千克之人類則皮葛塔宗較佳係於約0.1至1000更常見約1至500及最佳10至150例如15、30、45或90毫克/日/每一成年病人之範圍。

較佳具體實施例中，活性成分爲梅弗明，溫血動物爲體重約70千克的人類，則化合物劑量較佳用於每一成年病人係於約750至2000，及最佳1000至1500毫克/日之範圍。本發明之較佳具體實施例中，180毫克納提葛奈及750毫克梅弗明可以體重約70千克之人類病人作爲每日劑量。本發明之又一較佳具體實施例中，活性成分梅弗明係以梅弗明鹽酸鹽形式以1500至3000特別1500，1700或2550毫克/日劑量投予約70千克體重溫血動物。另一較佳具體實施例中，活性成分梅弗明係呈梅弗明鹽酸鹽形式以700至1250特別750至1100例如1000毫克/日劑量投予體重約70千克之溫血動物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（40）

若選用磺醯脲衍生物葛布賴作為活性成分以及溫血動物為體重約70千克之人類，則化合物劑量較佳係於約0.5至20，更佳1.75至15例如3.5、7.0或10.5毫克/日之範圍。若選用磺醯脲衍生物托布塔麥作為活性成分及溫血動物為體重約70千克的人類，則化合物之劑量較佳係於約100至3500，更佳250至3000，例如500，1000，1500，2000，2500毫克/日之範圍。若磺醯脲衍生物葛美皮賴選用作為活性成分及溫血動物為體重約70千克的人類，則化合物劑量較佳係於約0.25至12，更佳0.5至10及最佳1至3毫克/日之範圍。若選用磺醯脲衍生物葛克載作為活性成分及溫血動物為體重約70千克之人類，則化合物劑量較佳係於約5至500，更佳15至300及最佳40至120毫克/日之範圍。若選用磺醯脲衍生物葛玻賴作為活性成分及溫血動物為體重約70千克之人類，則化合物劑量較佳係於約5至250，更佳12.5至75及最佳12.5至50毫克/日之範圍。若選用磺醯脲衍生物葛葵東作為活性成分及溫血動物為體重約70千克之人類，則化合物劑量較佳係於約5至500，更佳30至120及最佳30至45毫克/日之範圍。

梅弗明(二甲基雙胍)及其鹽酸鹽之製備為業界現況且首先揭示於Emil A. Werner及James Bell，化學會期刊121，1922，1790-1794。DRF2189及5-{[4-(2-(2,3-二氫吲哚-1-基)乙氧)苯基]-甲基}-噻唑啶-2,4-二酮之製備述於B.B. Lohray等人，醫藥化學期刊1998，41，1619-1630；第1627及1628頁之實例2d及3g。5-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]-5-苯基磺醯基)-噻唑啶-2,4-二酮及其它此處所述A為苯基乙炔基之化合物之製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（41）

可根據J. Wrobel等人，醫藥化學期刊，1998，41，1084-1091所述方法進行。

本發明之又一目的係提供一種醫藥組合物其可有效用於治療或預防代謝病症，特別糖尿病及特別第2型糖尿病或糖尿病關聯疾病或病情。

本發明之另一目的係提供一種容易製造的例如納提葛奈組合物特別醫藥組合物。

後文揭示之組合較佳包含納提葛奈作爲唯一活性劑特別藥理活性劑。

於此等特徵方面及如後文揭示，本發明係關於一種組合物，特別醫藥組合物，含有納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式及醫藥可接受性載劑，其中組合物可於打錠前，於水存在下造粒而無需隨後之粉化步驟；以及

本發明係關於一種組合物特別醫藥組合物包含納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式及醫藥可接受性載劑，其中當投藥後約90%重量比納提葛奈可於10分鐘時間以內釋放。

本發明亦係關於一種製造組合物特別醫藥組合物之方法，該組合物含有納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式及醫藥可接受性載劑，其中該方法包括於水存在下造粒藥物物質及一或多種醫藥可接受性載劑而無需隨後的粉化步驟。

本發明亦係關於一種治療或預防糖尿病或糖尿病關聯疾病或病情之方法，係經由對有需要的溫血動物投予一種醫藥組合物含有治療有效量之納提葛奈呈自由態或醫藥可接

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（42）

受性鹽形式，其中該組合物可於打錠前，於水存在下造粒而無需隨後之粉化步驟。

至於組合物特別醫藥組合物之活性劑特別藥物物質，納提葛奈述於EP 196222及EP 526171，其全體內容併述於此以供參考。

活性藥物物質可呈前文定義之醫藥可接受性鹽存在例如酸加成鹽如鈉鹽或馬來酸鹽。

根據本發明之口服組合物可額外包含惰性成分包括醫藥可接受性載劑。用於此處「醫藥可接受性載劑」一詞表示組合物特別醫藥組合物之成分，但活性藥物物質除外。醫藥可接受性載劑例如包括黏結劑，崩散劑，稀釋劑，填充劑，滑動劑，抗黏著劑，潤滑劑，增溶劑或乳化劑及鹽類。例如錠劑可根據業界眾所周知之習知程序採用固體載劑配方。常用於錠劑組合物之打錠助劑可用於此處且參考有關該主題之參考文獻特別Fiedler's「Lexicon der Hilfstoffe」第4版，ECV Aulendorf 1996，併述於此以供參考。

可使用的崩散劑包括CMC-Ca，CMC-Na，交聯聚乙烯基吡咯啶酮（克普維隆(Crospovidone)，Polyplasdone of Kollidon XL)，藻蛋白酸，藻蛋白酸鈉及瓜爾膠。較佳崩散劑包括交聯聚乙烯基吡咯啶酮(克普維隆)，克卡美洛(croscarmellose)鈉(Ac-Di-Sol)。其它崩散劑包括具低度取代的羥丙基醚纖維素，其中極小部份纖維素之哌喃糖環擁有的羥基使用環氧丙烷醚化。此種羥丙基纖維素含有5.0至約16.0%重量比羥丙基用於定量測定具低度取代之乾羥丙基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（43）

纖維素(參考日本藥典13版，D885至D-888；美國藥典第23版，2253-2254頁，；各自明白併述於此以供參考)。纖維素之羥丙基醚例如包括新越化學公司製造之L-HPC (LH-11，LH-20，LH-21，LH-22，LH-30，LH-31，LH-32等)。醫藥組合物中，羥丙基醚纖維素的存在爲選擇性。如此於較佳具體實施例中，組合物特別醫藥組合物不含前述羥丙基醚纖維素。

特佳崩散劑爲克卡美洛鈉及交聯聚乙烯基吡咯啶酮。

崩散劑用量可爲約2至約20或至多約30%重量比，但最高濃度可能造成錠劑於儲存過程中起泡。特佳範圍爲2-15%重量比，又更佳2-10%重量比；以4-10%重量比亦爲較佳崩散劑含量範圍。

組合物特別醫藥組合物用之黏結劑包括澱粉例如馬鈴薯澱粉，小麥澱粉，玉米澱粉，樹膠類例如西黃蓍膠，阿拉伯膠或明膠，微晶纖維素例如以商品名亞維希(Avicel)，飛崔克(Filtrak)，賀威騰(Heweten)或法瑪西亞(Pharmacel)出售之產品，羥丙基纖維素，羥乙基纖維素(HEC)及羥丙基甲基纖維素(HPMC)，例如具有羥丙基含量5至16%重量比及分子量約80,000至1,150,000，特別140,000至850,000之羥丙基纖維素，或聚乙烯基吡咯啶酮如普維隆。以聚乙烯基吡咯啶酮爲特佳。

黏結劑用量可爲約0.1至5%重量比。特佳範圍爲1-5%重量比及又更佳爲2-4%重量比。

有用的滑動劑包括滑石，三矽酸鎂，粉狀纖維素，澱粉

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（44）

，滑石及三鹼基磷酸鈣。以膠體矽石(例如亞洛希(Aerosil))為特佳。

抗黏附劑用量至多約5%重量比或0至約5%重量比。特佳範圍為0.5-2%重量比及又更佳為0.5-1%重量比。

有用的填充劑或稀釋劑包括糕餅師用糖，可壓縮糖，葡萄糖酸鹽，糊精，葡萄糖，乳糖，甘露糖醇，微晶纖維素，特別具有密度約0.45克/立方厘米，例如亞維希，粉狀纖維素，山梨糖醇，蔗糖及滑石。乳糖及微晶纖維素為特佳，分開或呈10-90至90-10，特別25-75至75-25例如67-33%重量比之混合物。

組合物特別醫藥組合物之潤滑劑包括硬脂酸及其鹽類如鎂、鋁或鈣硬脂酸鹽，聚乙二醇4000-8000如6000及滑石。以硬脂酸鎂為特佳。

潤滑劑用量為約0.75至約3%重量比。特佳範圍為約1.5至約3%重量比，及又更佳為約1.8至約2.5%重量比。

如此本發明之此例之特佳具體實施例包括納提葛奈或利帕葛奈呈錠劑劑型之醫藥製劑，核心中包含乳糖一水合物，微晶纖維素，普維隆，克卡美洛鈉；而於包衣包含硬脂酸鎂，歐帕錐(opadry)白，克卡美洛鈉及膠體二氧化矽。

組合物特別醫藥組合物之醫藥可接受性載劑總量為約30至約75%重量比。特佳範圍為50-70%重量比，又更佳約53至約67%重量比。

一或多種添加劑可由技藝精湛人士選擇且就固體口服劑型之特定預定性質藉例行實驗或無需任何額外負擔而選用。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（45）

於前述各成分之範圍以內，各添加劑之絕對量以及相對於其它添加劑之相對量係於固體口服劑型之預定性質有關而可藉例行實驗無需額外增加負擔而由業界人士選用。

當需要加速或即刻釋放，例如於30分鐘如20分鐘如10分鐘特別5分鐘時間內例如於水或人造胃液(例如HCl 0.1N)例如呈錠劑形式釋放約60%至95%例如75%例如85%例如約90%重量比時，可使用崩散劑例如交聯聚乙烯基吡咯啶酮，如以商品名波里帕隆(Polyplasdone)XL或柯里隆(Kollidon)CL爲已知。

特別崩散劑具有分子量超過1,000,000，更特別粒徑分布小於400微米或小於74微米，或反應性添加劑(發泡混合物)其於水存在下可進行錠劑的快速崩散，所謂的發泡錠含有固體形式酸典型爲檸檬酸，其於水中作用於含有化學結合二氧化碳之鹼例如碳酸氫鈉或碳酸鈉而釋放出二氧化碳。

後文本發明係有關一種組合物特別醫藥組合物包含(a)呈自由態或醫藥可接受性鹽形式之納提葛奈以及(b)醫藥可接受性載劑，其中當投藥時可於10分鐘以內釋放約90%重量比納提葛奈。較佳此種組合物包含崩散劑，特別具有分子量超過1,000,000之崩散劑。此外崩散劑較佳具有粒徑分布小於400微米或更佳小於74微米。本發明之此一方面之極佳具體實施例中，崩散劑爲交聯聚乙烯基吡咯啶酮。

於固體口服劑型，其中活性劑爲納提葛奈或其醫藥可接受性鹽，較佳添加劑爲微晶纖維素，羥丙基纖維素，羧甲基纖維素(CMC)或CMC-鈉、鎂、鈣或鋁硬脂酸鹽，聚乙烯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（46）

基吡咯啶酮，無水膠體矽石，乳糖及其任一種組合。添加劑用量部份隨活性劑用量決定。硬脂酸鹽例如硬脂酸鎂之較佳用量爲1.0至5.0%重量比，例如1.5至3.0%重量比。矽石之用量較佳爲0.5至10%，特別1至5%重量比。

本發明之適合經口投藥之組合物特別醫藥組合物可呈分立單位存在例如膠囊劑、片劑或錠劑各自含有預定量之活性成分呈粉末或顆粒。此種組合物可藉任一種製藥方法製備，但全部方法皆包括將活性成分結合載劑組成一或多種需要的成分之步驟。通常組合物係經由均勻緊密混合活性成分與液體載劑或細分固體載劑或二者及然後若有所需將產物成形爲預定形狀製備。例如錠劑可藉壓縮或模製製備，選擇性使用一或多種輔助成分。壓縮錠之製法係於適當機器壓縮成自由流動形式之活性成分例如粉末或顆粒，選擇性混合黏結劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑或分散劑。模製錠可於適當機器模製使用惰性液體稀釋劑濕潤的粉狀化合物混合物製備。較佳各錠含有約2.5毫克至約500毫克活性成分，較佳約60毫克至約200毫克及最佳約120毫克至約180毫克活性成分。

當單位劑型爲膠囊劑時，其除了前述類型材料外可含有一種液體載劑例如脂肪油。本發明使用之膠囊劑可由任一種醫藥可接受性材料例如明膠或纖維素衍生物製造。

可存在多種其它材料作爲包衣或修改單位劑型的物理形式。例如錠劑可以蟲膠、糖或二者包衣。

組合物特別醫藥組合物可經腸道例如經口或直腸投予哺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（47）

乳類(溫血動物)包括人類，組合物包含治療有效量之藥理活性化合物，單獨或組合一或多種醫藥可接受性載劑特別適合供腸道或腸外使用。

組合物特別醫藥組合物含有例如約10至約100%重量比較佳80%重量比較佳約20至約60%重量比活性成分。最佳商用濃度爲18至29%活性成分之範圍。根據本發明之腸道投藥用組合物例如呈單位劑型如糖衣錠、錠劑、膠囊或栓劑。

此等劑型係藉已知方法製備，例如利用習知混合、造粒、包糖衣、溶解或凍乾製程製備。如此經由組合活性成分於固體載劑，若有所需造粒所得混合物，以及若有所需於添加適當賦形劑後處理混合物或顆粒獲得錠劑或糖衣錠核心而獲得醫藥組合物。

造粒步驟可藉高切變濕造粒機屬於業界習用類別進行。可使用頂或底驅動之造粒機，科雷特瑞(collette gral)造粒機爲較佳具體實施例。業界人士容易決定最理想的造粒時間。較佳造粒時間爲約1至約4分鐘，及最佳約2分鐘。

造粒後，顆粒可藉習知步驟乾燥，包括例如流化床造粒機進行乾燥步驟。然後乾顆粒送至線網過篩裝置而打散任何具有非期望大小的顆粒部份。較佳過篩裝置例如包括費威特(Frewitt)MG 400及費威特MG 624。

造粒後，顆粒進一步攪混額外組合物成分或甚至額外量之先前已經造粒的成分。具有各種混合容器幾何之擴散混合機可用於攪混步驟。典型用於攪混之混合機包括例如V字形攪混機或倉式攪混機如史托林(Stocklin)混合機。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（48）

本發明之較佳具體實施例中，組合物特別醫藥組合物係藉下述製程製造，包含於水存在下造粒而形成顆粒，乾燥顆粒以及選擇性經由線網篩過篩顆粒。全部組合物成分可於造粒之前或造粒之中添加。另外，全部或部份一或多種成分可於造粒步驟完成後添加。例如全部或部份抗黏附劑(例如矽石)，全部或部份潤滑劑(例如硬脂酸鎂)及/或全部或部份崩散劑(例如克卡美洛或其任一種鹽)可於造粒後添加。本發明之較佳特徵方面，全部成分，硬脂酸鎂及膠體矽石除外皆載入造粒機內然後稍後添加硬脂酸鎂及膠體矽石。

本發明之一特徵方面，組合物特別醫藥組合物之製法可無需粉化步驟進行。用於此處「粉化作用」及「粉化」等詞表示涉及將粒子研磨或軋碎而縮小粒子大小。本發明較佳特徵方面，可製造組合物特別醫藥組合物而於造粒步驟及乾燥及/或壓縮步驟用以將顆粒壓縮成錠劑之間無需將顆粒粉化。

此處所述組合物特別醫藥組合物進一步可接受造粒而於造粒步驟之前或之後無需粉化。用於此處「可接受造粒而無需粉化」一詞定義爲組合物之一種性質而與實際製造組合物無需粉末步驟的需求相反。如此「可造粒而無需粉化」當用以描述組合物時特別未對組合物加諸任何製程或產品限制。組合物進一步可例如藉壓縮成功地成形爲方便供病人投藥之錠劑。

觀察到於造粒後，可獲得具有可接受之顆粒大小之顆粒組合物，即使於造粒期間加水亦如此。更特別，組合物特

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（49）

別醫藥組合物可於約25至約80%重量比水存在下無需前述粉化步驟而造粒(或於造粒後成功地打錠)。較佳造粒可添加約25至約40%重量比水進行。更佳當製造含120毫克，90毫克，60毫克及30毫克納提葛奈之錠劑時造粒可藉添加約22至約37%重量比水及又更佳27%重量比水進行。當製造180毫克納提葛奈錠時，較佳添加約33至約40及更佳33至約37%重量比水造粒。因乾燥步驟後顆粒可經過篩而未損失實質量之材料，故可成功地避免粉化步驟。

本發明之又一特徵方面爲一種納提葛奈之組合物特別醫藥組合物呈醫藥可接受性組合物例如錠劑劑型包含醫藥可接受性黏結劑、賦形劑等及醫藥可接受性包衣。此種組合物進一步較佳包含潤滑劑，最佳爲硬脂酸或鎂、鋁或鈣硬脂酸鹽，抗黏附劑或著色劑。

藉已經確立的試驗模式以及特別此處所述試驗模式顯示納提葛奈或其醫藥可接受性鹽可獲得更有效的預防、延遲進行或較佳治療疾病，特別代謝性疾病，更特別糖尿病及特別第2型糖尿病及糖尿病關聯疾病及病情。

業界人士全然有能力選擇相關動物試驗模式來證實前文及後文指出的治療適應症及有利效果。藥理活性例如於前述小鼠之活體試驗程序或臨床研究獲得驗證。

此外本發明係關於一種製劑或組合物特別醫藥組合物包含納提葛奈或其醫藥可接受性鹽。

本發明之又一特徵方面爲一種納提葛奈組合物特別醫藥組合物呈醫藥可接受性組合物例如錠劑劑型，包含醫藥可

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（50）

接受性黏結劑、賦形劑等及醫藥可接受性包衣。

較佳組合物包含納提葛奈之B或H型晶體修改，更佳H型。活性成分或其醫藥可接受性鹽也可呈水合物或包括其它結晶用溶劑。

納提葛奈之劑量範圍隨業界人士已知之多種因素決定，包括溫血動物種類、體重及年齡，欲治療的病情性質及嚴重程度，以及使用的投藥模式。除非於此處另行陳述，否則納提葛奈較佳以平分劑量每日投藥1至4次。

特別當溫血動物爲體重約70千克的人類時，納提葛奈投予溫血動物之劑量較佳係於約5至1200更佳10至1000及最佳25至800毫克/日之範圍。

本發明之又一特徵方面爲一種呈錠劑劑型之納提葛奈醫藥組合物，於核心包含乳糖一水合物，微晶纖維素，聚乙烯基吡咯啶酮，克卡美洛鈉，膠體二氧化矽及硬脂酸鎂；以及選擇性塗層如歐帕雒黃。

此外，本發明係有關一種醫藥組合物包含(a)納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式及(b)醫藥可接受性載劑，其中該組合物於打錠前可於水存在下造粒而無需隨後的粉化步驟，用於預防、延遲進行或治療高血糖，高胰島素血症，高脂血症，胰島素抗性，葡萄糖代謝不全，肥胖，糖尿病性視網膜病變，視黃斑變性，白內障，糖尿病性腎病變，腎絲球體硬化，糖尿病性神經病變，勃起功能異常，經前症候群，血管再度狹窄，潰瘍性結腸炎，冠心病，高血壓，心絞痛，心肌梗塞，中風，皮膚及結締組織病症，足

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（51）

部潰瘍，代謝性酸中毒，關節炎，鬆骨病，及特別葡萄糖耐性受損病情及特別第2型糖尿病。

本發明之進一步特徵方面爲一種醫藥組合物，包含(a)納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式以及(b)醫藥可接受性載劑，其中組合物於打錠前可於水存在下造粒而無需隨後之粉化步驟，(i)用於預防、延遲進行或治療代謝性病症及(ii)使用此種組合物用於製備預防、延遲進行或治療代謝性病症用藥之用途。

此外本發明係關於一種改良哺乳類包括人類特別患有代謝性病症特別第2型糖尿病病人身體外觀之方法，包含對該哺乳類經口投予

(i)此處所述組合例如呈組合製劑或呈組合物或

(ii)一種組合物包含(a)納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式及(b)醫藥可接受性載劑，其中該組合物於打錠前可於水存在下造粒而無需隨後之粉化步驟，

投藥劑量爲可有效影響例如增加或減少葡萄糖代謝或藉其它機轉影響體重，以及重複投予該劑量直到出現體重減輕的審美有利效果爲止。此種組合及組合物也可用於供美感因素進一步增加人體體重。此外本發明係關於此處所述組合及組合物可用於改良哺乳類特別人類之身體外觀，以及使用此種組合及組合物改良哺乳類特別人類之身體外觀之用途。體重過重爲發展出代謝性病症特別第2型糖尿病的風險因素之一，且經常爲此種代謝性病症特別第2型糖尿病的結果。此外已知多種抗糖尿病劑可造成體重增加。如此患

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（52）

有代謝性病症特別第2型糖尿病病人常面對體重過重問題。因此對患有代謝性病症特別第2型糖尿病病人應執行減重。此處所述組合特別組合製劑或組合物及此處所述組合物分別爲可用以替代或補充第2型糖尿病病人服用的抗糖尿病藥物以防止體重的進一步增加而獲得美感效果。

特別本發明係關於一種改良哺乳動物之身體外觀之方法，包含對該哺乳類投予呈自由態或醫藥可接受性鹽形式之納提葛奈及呈自由態或醫藥可接受性鹽形式之葛塔宗，其劑量可有效影響葡萄糖代謝且重複投予該劑量直到出現於審美上有利的體重減輕效果爲止，其中活性成分可同時或以任何順序循序分開或於一固定組合投藥。又特別本發明係關於一種改良哺乳類身體外觀之方法，包含對該哺乳類投予一種組合物包含(a)納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式及(b)醫藥可接受性載劑，其中該組合物於打錠前可於水存在下造粒而無需隨後之粉化步驟。此外本發明係關於一種改良哺乳類身體外觀之方法，包含對該哺乳類經口投予一種組合物，包含(a)納提葛奈呈自由態或醫藥可接受性鹽形式以及(b)醫藥可接受性載劑，其中當投藥時約90%重量比納提葛奈可於10分鐘時間以內釋放。

下列實例舉例說明前述發明但絕非意圖囿限本發明之範圍。

實例1：納提葛奈錠劑

108,000錠劑各含120毫克納提葛奈製備如後：

組成：納提葛奈　　12.960千克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（53）

乳糖，NF	30.564千克
微晶纖維素，NF	15.336千克
普維隆，USP	2.592千克
克卡美洛鈉，NF	3.974千克
膠體二氧化矽，NF	1.382千克
硬脂酸鎂，NF	1.231千克
包衣：歐帕錐黃	1.944千克
純水，USP*	適量

*於製程中被去除

製備方法-變化(a)：微晶纖維素、普維隆、部份克卡美洛鈉、納提葛奈及乳糖於高切變混合機內混合及隨後使用純水造粒。另外微晶纖維素、普維隆、部份克卡美洛鈉、納提葛奈及乳糖於科雷特瑞造粒機添加純水造粒。濕粒於流化床乾燥機乾燥且過篩。膠體二氧化矽及其餘克卡美洛鈉混合，通過篩且於V字形攪混機內與乾燥顆粒共同攪混。硬脂酸鎂過篩，攪混來自V字形攪混機的攪合物，隨後總混合物壓縮成錠。歐帕錐黃懸浮於純水，錠劑使用包衣懸浮液包衣。

實例2：納提葛奈1號製劑配方

內部顆粒：

納提葛奈	120毫克
乳糖一水合物	283毫克
微晶纖維素	142毫克
普維隆	24毫克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（54）

克卡美洛鈉	24毫克
外部顆粒：	
硬脂酸鎂	7毫克
歐帕錐白	20毫克

實例3：納提葛奈2號製劑配方

內部顆粒：	
納提葛奈	120毫克
乳糖一水合物	283毫克
微晶纖維素	142毫克
普維隆	24毫克
克卡美洛鈉	24毫克
外部顆粒：	
克卡美洛鈉	12.8毫克
硬脂酸鎂	11.4毫克
歐帕錐黃	18.0毫克
膠體二氧化矽	12.8毫克

下列實例顯示單一治療性組合物之製備，其中納提葛奈爲唯一活性劑且於造粒之後未進行隨後的粉化步驟；但絕非意圖囿限本發明。

實例4：納提葛奈錠劑

108,000錠劑各含120毫克納提葛奈製備如後：

組成：	納提葛奈	12.960千克
	乳糖，NF	30.564千克
	微晶纖維素，NF	15.336千克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（55）

普維隆，USP	2.592千克
克卡美洛鈉，NF	3.974千克
膠體二氧化矽，NF	1.382千克
硬脂酸鎂，NF	1.231千克
包衣：歐帕錐黃	1.944千克
純水，USP*	適量

*於製程中被去除

製備方法：微晶纖維素、普維隆、部份克卡美洛鈉、納提葛奈及乳糖於科雷特瑞造粒機藉添加純水造粒。濕顆粒於流化床乾燥器乾燥及過篩。膠體二氧化矽及其餘克卡美洛鈉混合，過篩及於V字形攪混機內攪混乾燥顆粒。硬脂酸鎂過篩，攪混來自V字形攪混機的攪合物及隨後整體混合物壓縮成錠。歐帕錐黃懸浮於純水，錠劑以包衣懸浮液包衣。此種方法之變化法包括添加膠體矽石及剩餘克卡美洛鈉至乾燥後之第二造粒機載入材料然後共同過篩；每批組合多達3造粒機/乾燥機載入材料。

實例5：納提葛奈(60毫克)之醫藥組合物

納提葛奈	60毫克
乳糖一水合物	141.5毫克
微晶纖維素	71毫克
普維隆	12毫克
克卡美洛鈉	18.4毫克
硬脂酸鎂	5.7毫克
膠體二氧化矽	6.4毫克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（56）

歐帕錐桃	9毫克

實例6：納提葛奈(120毫克)之醫藥組合物

納提葛奈	120毫克
乳糖一水合物	283毫克
微晶纖維素	142毫克
普維隆	24毫克
克卡美洛鈉	36.8毫克
硬脂酸鎂	11.4毫克
歐帕錐黃	18.0毫克
膠體二氧化矽	12.8毫克

實例7：納提葛奈(180毫克)之醫藥組合物

納提葛奈	180毫克
乳糖一水合物	214毫克
微晶纖維素	107毫克
普維隆	23毫克
克卡美洛鈉	58.5毫克
硬脂酸鎂	15.2毫克
歐帕錐紅	18.0毫克
膠體二氧化矽	12.3毫克

實例8：納提葛奈之組合物特別醫藥組合物

5.112千克微晶纖維素，0.864千克聚乙烯基吡咯啶酮，0.864千克克卡美洛鈉，4.320千克納提葛奈及10.118千克乳糖於科雷特瑞造粒機造粒同時加入5/7升純水。所得顆粒於格雷特(Glatt)CGP30流化床乾燥器乾燥。試樣之顆粒大小分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（57）

布藉過篩決定，如表1所示。

表1

	保有之累進重量百分比							
批號	25號 710微米	35號 500微米	45號 355微米	60號 250微米	80號 180微米	120號 125微米	170號 90微米	325號 45微米
60毫克納提葛奈	1.0	4.1	8.2	14.7	17.9	20.7	38.2	85.3
120毫克納提葛奈	0.6	2.8	7.0	10.5	13.4	16.0	28.3	89.8
30毫克納提葛奈	1.1	4.9	11.6	18.5	22.0	25.3	37.1	88.3

如此如表1可知，組合物可於水存在下造粒而無需粉化步驟，提供一種粒狀組合物含有低於約1%重量比大小710微米(25號)或以上之顆粒，低於約5%重量比大小500微米(35號)或以上之顆粒，低於約12%重量比大小355微米或以上之顆粒，低於約20%重量比大小250微米或以上之顆粒，低於約25%重量比大小180微米或以上之顆粒，低於約40%重量比大小125微米或以上之顆粒，低於約70%重量比大小90微米或以上之顆粒，及/或低於約99%重量比大小45微米或以上之顆粒。

更佳組合物可於水存在下造粒，無需粉化步驟而提供一種粒狀組合物含有低於約1%重量比大小710微米(25號)或以上之顆粒，低於約5%重量比大小500微米(35號)或以上之顆粒，低於約2%重量比大小355微米或以上之顆粒，低於約20%重量比大小250微米或以上之顆粒，低於約25%重量比

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（58）

大小180微米或以上之顆粒，低於約25%重量比大小125微米或以上之顆粒，低於約40-50%重量比大小90-95微米或以上之顆粒，及/或低於約90%重量比大小45微米或以上之顆粒。

其它本發明之具體實施例對業界人士經由考慮此處揭示之說明及本發明之實務將顯然自明。意圖說明書及實例僅供舉例說明之用本發明之眞正範圍及精髓係由如下申請專利範圍指示。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

公告本

92年9月12日修正替換頁

申請日期	89.09.15
案號	089118960
類別	A61K 3/16、9/20、A61P 3/10、3/04、9/00、15/00、17/00、19/02、19/10

A4
C4

中文說明書替換頁(92年9月)

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	治療糖尿病或與糖尿病相關聯疾病或病症之組合
	英文	COMBINATION FOR TREATING DIABETES OR A DISEASE OR CONDITION ASSOCIATED WITH DIABETES
二、發明創作人	姓名	1.馬裘里 瑞根 蓋林　2.麥可 伯哥斯基 3.理查 歐文 曼尼歐　4.亞尼斯 亞都魁達 卡那奇 5.克利斯坦 蓋塔　6.麥哥 亞里生
	國籍	1.2.美國　3.6.英國 4.印度　5.法國
	住、居所	1.美國紐澤西州郝伯根市帕克路710號 2.瑞士巴塞爾市哈莫街71號 3.美國紐澤西州莫特亞林頓市曼普巷24號 4.美國紐澤西州希伯洛夫市諾崔路34號 5.法國海根翰市貝里路13號 6.瑞士巴塞爾市克瑞夫街16號
三、申請人	姓名（名稱）	瑞士商諾華公司
	國籍	瑞士
	住、居所（事務所）	瑞士巴塞爾市史克瓦司伍德利路215號
	代表人姓名	1.漢斯 魯道夫 豪斯　2.亨里特 布魯諾

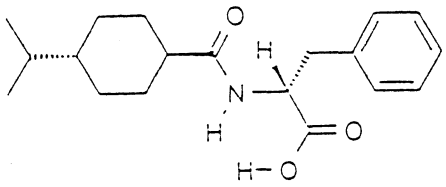
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

頁請委員明示，本案修正後是否變更原實質內容

裝 訂 線

四、中文發明摘要（發明之名稱：治療糖尿病或與糖尿病相關聯疾病或病症之組合）

本發明係關於一種組合例如組合製劑或醫藥組合物分別包含納提葛奈(nateglinide)(I)

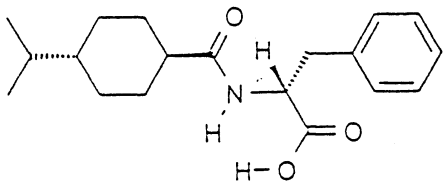


(I)

或利帕葛奈(repaglinide)以及至少一種其它選自由噻唑啶二酮衍生物（葛塔宗(glitazones)），磺醯脲衍生物及梅弗明(metformin)所組成的組群之抗糖尿病化合物，用以同時，分開或循序用於預防疾病、延遲疾病之進行或治療疾病，特別指代謝病症及尤指第2型糖尿病以及與糖尿病相關聯之疾病及病症；關於一種組合物，其分別包含納提葛奈及醫

英文發明摘要（發明之名稱：COMBINATION FOR TREATING DIABETES OR A DISEASE OR CONDITION ASSOCIATED WITH DIABETES）

The invention relates to a combination, such as a combined preparation or pharmaceutical composition, respectively, which comprises nateglinide (I)



(I)

or repaglinide and at least one other antidiabetic compound selected from the group consisting of thiazolidinedione derivatives (glitazones), sulfonyl urea derivatives and metformin for simultaneous, separate or sequential use in the prevention, delay of progression or treatment of diseases, especially metabolic disorders and in particular type 2 diabetes and diseases and conditions associated with diabetes; to a composition,

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

四、中文發明摘要（發明之名稱：）

藥可接受性載劑，及此種組合物之製法；此種組合或組合物用於製備代謝疾病之預防、延遲進行或治療用藥之用途；於溫血動物中預防、延遲進行或治療疾病之方法；此種組合或組合物用於美容上處理哺乳動物俾發揮美容減重之有利效果之用途；以及關係改良溫血動物體表外觀之方法。

英文發明摘要（發明之名稱：）

respectively, which comprises nateglinide and a pharmaceutically acceptable carrier and to a process of making such composition; the use of such combination or composition for the preparation of a medicament for the prevention, delay of progression or treatment of metabolic disorders; a method of prevention, delay of progression or treatment of diseases in warm-blooded animals; the use of such combination or composition for the cosmetic treatment of a mammal in order to effect a cosmetically beneficial loss of body weight; and to a method of improving the bodily appearance of a warm-blooded animal.

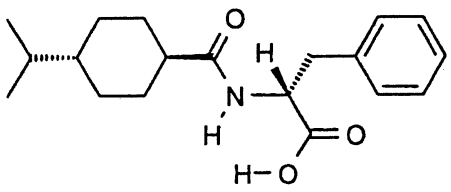
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

年 月 日 修正
95. 5. 26 補充

六、申請專利範圍

1. 一種治療糖尿病之組合，其包含納提葛奈(nateglinide)(I)



(I)

以及一種選自皮葛塔宗(pioglitazone)、羅希葛塔宗(rosiglitazone)及車葛塔宗(troglitazone)之抗糖尿病葛塔宗(glitazone)，其中活性成分於各例中係以自由態形式或以醫藥可接受性鹽形式存在，以及視需要包含至少一種醫藥可接受性載劑；供同時、分開或循序使用。

2. 如申請專利範圍第1項之組合，其為組合製劑或醫藥組合物。

3. 如申請專利範圍第1或2項之組合，其中葛塔宗為皮葛塔宗(pioglitazone)。

4. 如申請專利範圍第1或2項之組合，其中葛塔宗為羅希葛塔宗(rosiglitazone)。

5. 如申請專利範圍第1或2項之組合，進一步包含胰島素，或該組合包含至少2種選自由羅希葛塔宗(rosiglitazone)和皮葛塔宗(pioglitazone)之葛塔宗(glitazones)及梅弗明(metformin)所組成之群之抗糖尿病化合物，或其醫藥可接受性鹽。

6. 如申請專利範圍第1或2項之組合，其特徵在於納提葛奈係以B型或H型晶體修改形式存在。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

7. 一種治療糖尿病之醫藥組合物，包含納提葛奈(nateglinide)，及一選自羅希葛塔宗(rosiglitazone)和皮葛塔宗(pioglitazone)之抗糖尿病葛塔宗(glitazone)，於一醫藥載劑中。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線