

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97126022

※ 申請日期： 97.7.10

※IPC 分類：

A61K 31/4704 (2006.01,

A61K 31/4709 (2006.01,

A61K 31/41 (2006.01,

C07D 401/02 (2006.01,

A61P 1/16 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

包含西洛他唑之脂肪肝治療用藥劑

A MEDICAMENT FOR TREATING FATTY LIVER COMPRISING CILOSTAZOL

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

大塚製藥股份有限公司

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)(簽章) 岩本太郎 / IWAMOTO, TARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都千代田區神田司町2丁目9番地

9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo-to, Japan

國 籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 中島淳 / NAKAJIMA, ATSUSHI

2. 藤田浩司 / FUJITA, KOJI

3. 米田正人 / YONEDA, MASATO

4. 向田修 / MUKEDA, OSAMU

5. 市村貴子 / ICHIMURA, TAKAKO

國 籍：(中文/英文) 1. 至 5. 日本國 / JAPAN

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2007 年 07 月 11 日；特願 2007-181760（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

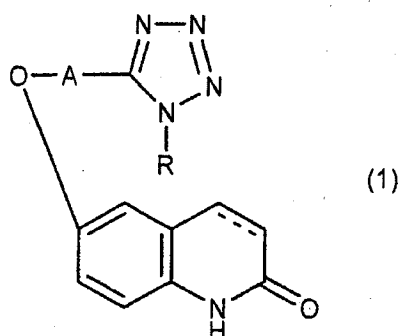
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關預防及/或治療脂肪肝之藥劑。更具體而言，本發明係有關包含式(1)之喹諾酮(carbostyryl)衍生物或其鹽作為活性成分的預防及/或治療脂肪肝之藥劑：



式中，A為低碳數伸烷基，R為環烷基，該喹諾酮骨架之3-位與4-位間的鍵結為單鍵或雙鍵。

【先前技術】

式(1)之喹諾酮衍生物或其鹽以及其製備方法係揭示於日本專利公報 JP-63-20235-B。已知喹諾酮衍生物(1)具有血小板凝集抑制作用、磷酸二酯酶(PDE)抑制作用、抗潰瘍作用、降血壓作用及消炎作用，而有用於作為抗血栓劑、改善腦循環的藥物、消炎劑、抗潰瘍藥物、抗高血壓藥物、抗氣喘藥物、磷酸二酯酶抑制劑等。

此外，日本專利公報 JP-9-157170-A 報導喹諾酮衍生物可用於作為肝細胞生長因子(hepatocyte growth factor, HGF)產生的促進劑。因此，預期其肝細胞生長作用將有用於治療諸如猛暴性肝衰竭之疾病或在肝切除術後促進肝之再生。

近來，對於代謝症候群的關注已逐漸增加。關於該症候群的評估，係採用內臟脂肪作為該評估的其中一項標準。在內臟脂肪中，尤其對於脂肪肝的關注正逐漸增加。脂肪肝是一種脂肪堆積在肝臟中的病症，其會引起少許主觀症狀。然而，放任不加以治療時，該病症可能會更加惡化，且不少罹患脂肪肝的患者可能發展成肝炎、肝硬化及肝癌。

脂肪肝可概略區分為酒精性脂肪肝及非酒精性脂肪肝。隨著代謝症候群的患者增加，在日本對於非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的關注正逐漸增加，非酒精性脂肪性肝炎是一種脂肪肝伴隨著肝細胞壞死、炎症及/或纖維形成等症狀之疾病，其甚至會侵襲不飲酒者。雖然 NASH 的成因尚未被充分釐清，但一般認為至少脂肪肝可能是其中一項成因。因此，嚴格的營養療法對於 NASH 的治療很重要，而對於難處理的症狀亦考慮藥物療法(M. Yoneda, et al., *Folia Pharmacologica Japonica*, Vol.128 (2006), No.4 235-238)。

因此，脂肪肝係對於朝向嚴重情況發展具有極度關鍵的因素，然而，預防及治療脂肪肝之有效藥劑卻很少。故仍期望開發出對於脂肪肝，尤其是其成因尚未被充分釐清的 NASH 以及可能朝向 NASH 發展的非酒精性脂肪肝有效的藥劑。

【發明內容】

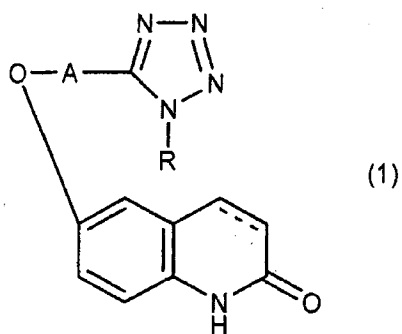
如上所述，由於尚未發現令人滿意的預防及治療脂肪

肝之藥劑，因此，在日本及其他國家均期望開發出預防及治療脂肪肝之藥劑。此外，由於 NASH 是最近激增的疾病，故治療 NASH 之藥劑仍然缺乏或很少。再者，NASH 的病症被認為是由各種複雜相關的因素所構成，因而利用單一藥劑治療該疾病並不足夠，通常必須使用複數種藥劑來治療。由治療此種新疾病—NASH 的需求之觀點，一般期望開發出治療用的新穎藥劑，或將現有的藥劑應用於治療中。

本發明人已深入地研究預防及/或治療脂肪肝之新穎藥劑，並發現上式(1)之喹諾酮衍生物，尤其是 6-[4-(1-環己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氫喹諾酮(西洛他唑(cilostazol))，或其鹽係有用於預防及/或治療脂肪肝。如上所述，已知喹諾酮衍生物作為 HGF 之促進劑具有肝細胞生長作用，然而，由機構觀點(mechanistic viewpoint)而言，令人非常驚訝且出乎意料地，該衍生物亦可用於治療脂肪肝，儘管該兩種疾病之標的器官同樣是肝臟。

本發明人已首次發現對於罹患脂肪肝的模型動物，6-[4-(1-環己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氫喹諾酮(西洛他唑)或其鹽可增進脂肪肝的治療，因而完成本發明。

本發明係提供預防及/或治療脂肪肝之藥劑，其包含下列通式之喹諾酮衍生物或其鹽作為活性成分：



式中，A 為低碳數伸烷基，R 為環烷基，該喹諾酮骨架之 3-位與 4-位間的鍵結為單鍵或雙鍵。

本發明亦提供預防及/或治療脂肪肝之藥劑，其包含 6-[4-(1-環己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氫喹諾酮(西洛他唑)或其鹽作為活性成分。

本發明亦提供預防及/或治療脂肪肝之組成物，其包含上述喹諾酮衍生物(1)。

本發明亦提供上述喹諾酮衍生物(1)之用途，係用於製備預防及/或治療脂肪肝之藥劑。

本發明亦提供預防及/或治療脂肪肝之方法，其包含對有該需求的患者投予有效量的上述喹諾酮衍生物(1)。

依據本發明，6-[4-(1-環己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氫喹諾酮(西洛他唑)或其鹽可經由預防及/或治療脂肪肝及抑制 NASH 的初期階段而有用於預防/治療 NASH。再者，本發明提供預防及/或治療 NASH 之藥劑，其包含上述喹諾酮衍生物(1)作為活性成分。

【實施方式】

上述喹諾酮衍生物(1)中，環烷基包括 C₃-C₈ 環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。

較佳的環烷基為環己基。低碳數伸烷基包括 C_1 - C_6 伸烷基，如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、及伸戊基，其中，較佳者為伸丁基。

較佳的喹諾酮衍生物(1)為 6-[4-(1-環己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氫喹諾酮，其以西洛他唑的商品名上市作為抗血小板劑。

喹諾酮衍生物(1)可藉由將其以醫藥上可接受之酸進行處理而輕易地轉化為其鹽。該酸包括，例如：無機酸，如鹽酸、硫酸、磷酸、及氫溴酸；以及有機酸，如草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、及苯甲酸。

此等喹諾酮衍生物(1)及其鹽與其製備方法係揭示於日本專利公報 JP-63-20235-B。

式(1)之喹諾酮衍生物可以散裝(bulk)或較佳地以含有習知醫藥載劑或稀釋劑的醫藥製劑形式使用。本發明的劑型包括，但不限於，例如日本專利公報 JP-10-175864-A 所例示的劑型，且典型地為：口服固體劑型，如錠劑、膠囊及粒劑；各種適用於口服投予的液體製劑；以及非經口製劑，如注射劑及栓劑。喹諾酮衍生物(1)的劑量並不侷限於特定範圍。喹諾酮衍生物(1)或其鹽可以每成人(體重 50 kg)每日 100 至 400 mg 的量使用，其係每日投予一次或每日投予二至數次。每製劑組成可包括 0.1 至 70% (重量/重量) 的喹諾酮衍生物(1)，較佳為每製劑之劑量單位包括 50 至 100 mg 的喹諾酮衍生物(1)。

注射用製劑通常係製備成液體製劑、乳液或懸浮液的形式，其係經滅菌且進一步較佳係使其與血液等張。呈液體、乳液或懸浮液形式之製劑通常係使用習知醫藥稀釋劑製備，該醫藥稀釋劑係例如水、乙醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇、聚氧基化異硬脂醇(polyoxylated isostearyl alcohol)、及聚氧伸乙基山梨醇酐脂肪酸酯。此等製劑可藉由將喹諾酮衍生物(1)與等張劑(諸如氯化鈉、葡萄糖、甘油)以足以使之成為等張的量混合而製備，且可進一步藉由與習知增溶劑、緩衝劑、麻醉劑、及視需要地與著色劑、防腐劑、香料、調味劑、甜味劑及其他藥劑混合而製備。

本發明製劑諸如錠劑、膠囊、用於口服投予的液體可藉由習知方法製備。錠劑可藉由將喹諾酮衍生物(1)與習知醫藥載劑(如明膠、澱粉、乳糖、硬脂酸鎂、滑石、阿拉伯膠等)混合而製備。膠囊可藉由將喹諾酮衍生物(1)與惰性醫藥填充劑或稀釋劑混合，並將該混合物裝填至硬明膠膠囊或軟膠囊而製備。口服液體製劑(如糖漿或酏劑)係藉由將喹諾酮衍生物(1)與甜味劑(如蔗糖)、防腐劑(如對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯)、著色劑、調味劑等混合而製備。用於非經口投予的製劑亦可藉由習知方法製備，例如，藉由將本發明喹諾酮衍生物(1)溶解於無菌水性載劑(較佳為水或鹽水溶液)中而製備。適用於非經口投予的較佳液體製劑係藉由下列步驟製備：將大約 50 至 100 mg 的喹諾酮衍生物(1)溶解於水及有機溶劑中，並進一步溶解於分子量 300 至 5000 的聚乙二醇中，其中，較佳可併入潤滑劑，如

羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇。較佳地，上述液體製劑可進一步包含消毒劑(如苯甲醇、酚、乙汞硫柳酸鈉(thimerosal))、殺真菌劑，及進一步視需要地包含等張劑(如蔗糖、氯化鈉)、局部麻醉劑、安定劑、緩衝劑等。考慮到維持安定性，用於非經口投予的製劑可置入膠囊中，隨後藉由習知冷凍乾燥技術去除水性介質。該製劑可藉由在使用時溶解於水性介質中而恢復成液體製劑。

實施例

對 Fisher 344 大鼠分別只餵食一般飲食或餵食膽鹼缺乏、L-胺基酸限制(choline-deficient, L-amino acid-defined (CDAA))飲食，以製備對照組及作為脂肪肝動物模型之 CDAA 組。藉由每日投予下列三種藥劑至 CDAA 組而製備三種藥劑處理組。(阿斯匹靈(aspirin)及噻氯匹定(ticlopidine)為具有與西洛他唑相同的血小板凝集抑制作用的藥劑。)

6 mg/kg 西洛他唑

5 mg/kg 阿斯匹靈

10 mg/kg 噻氯匹定

在開始投予藥劑之後 6 週，摘取各藥劑處理組之大鼠的肝臟並以蘇木精-伊紅(Hematoxylin-eosin)染色劑及 Masson 染色劑予以染色，並觀察其中之脂質小滴(lipid droplet)。蘇木精-伊紅染色的結果係顯示於第 1 圖至第 5 圖，而 Masson 染色的結果係顯示於第 6 圖至第 9 圖。依據此等結

果，西洛他唑投予組(亦即，投予 6 mg/kg 西洛他唑 + CDAA)的肝臟脂質小滴明顯地少於未投予西洛他唑的 CDAA 組的肝臟脂質小滴或阿斯匹靈/噻氯匹定投予組的肝臟脂質小滴。此外，測定彼等大鼠中肝臟三酸甘油酯的量以及血清三酸甘油酯濃度。所有各組大鼠之血清三酸甘油酯濃度係顯示於第 10 圖。如結果所示，發現西洛他唑投予(6 mg/kg)組的血清三酸甘油酯濃度顯著地低於對照組及其他藥劑處理組的血清三酸甘油酯濃度。因此，發現西洛他唑是對於預防及/或治療脂肪肝有用的藥劑。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示僅給予一般飲食共 6 週的對照組大鼠之經蘇木精-伊紅染色的肝臟之結果。

第 2 圖顯示給予 CDAA 飲食共 6 週的 CDAA 組大鼠之經蘇木精-伊紅染色的肝臟之結果。

第 3 圖顯示每日給予 CDAA 飲食 + 6 mg/kg 西洛他唑共 6 週的西洛他唑投予組大鼠之經蘇木精-伊紅染色的肝臟之結果。

第 4 圖顯示每日給予 CDAA 飲食 + 5 mg/kg 阿斯匹靈共 6 週的阿斯匹靈投予組大鼠之經蘇木精-伊紅染色的肝臟之結果。

第 5 圖顯示每日給予 CDAA 飲食 + 10 mg/kg 噻氯匹定共 6 週的噻氯匹定投予組大鼠之經蘇木精-伊紅染色的肝臟之結果。

第 6 圖顯示給予 CDAA 飲食共 6 週的 CDAA 組大鼠之

經 Masson 染色的肝臟之結果。

第 7 圖顯示每日給予 CDAA 飲食 + 6 mg/kg 西洛他唑共 6 週的西洛他唑投予組大鼠之經 Masson 染色的肝臟之結果。

第 8 圖顯示每日給予 CDAA 飲食 + 5 mg/kg 阿斯匹靈共 6 週的阿斯匹靈投予組大鼠之經 Masson 染色的肝臟之結果。

第 9 圖顯示每日給予 CDAA 飲食 + 10 mg/kg 噻氯匹定共 6 週的噻氯匹定投予組大鼠之經 Masson 染色的肝臟之結果。

第 10 圖顯示 CDAA 組、噻氯匹定投予組、阿斯匹靈投予組、西洛他唑投予組及對照組之各個大鼠在開始投予藥劑之後 6 週的血清三酸甘油酯濃度。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

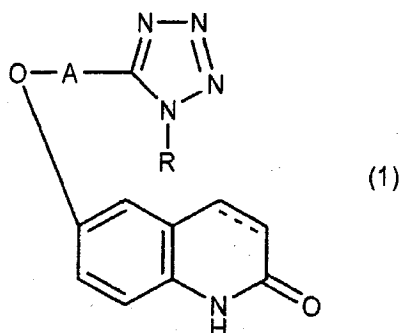
本發明係有關預防及/或治療脂肪肝之藥劑，其包含西洛他唑或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。

六、英文發明摘要：

The invention relates to a medicament for preventing and/or treating fatty liver which comprises as an active ingredient cilostazol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種預防及/或治療脂肪肝之藥劑，其包含下列通式(1)之喹諾酮(carbostyryl)衍生物或其鹽作為活性成分：

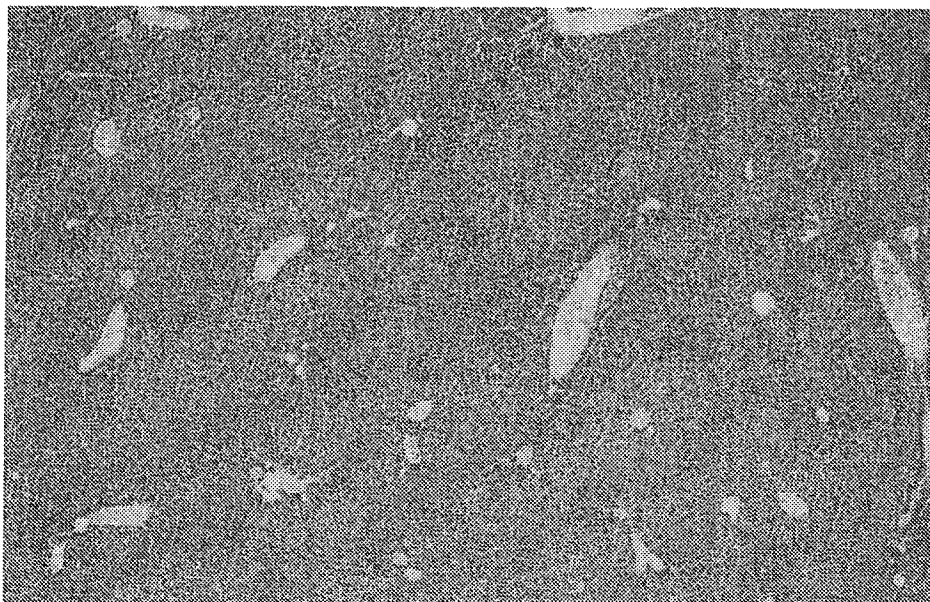


式中，A 為低碳數伸烷基，R 為環烷基，該喹諾酮骨架之 3-位與 4-位間的鍵結為單鍵或雙鍵。

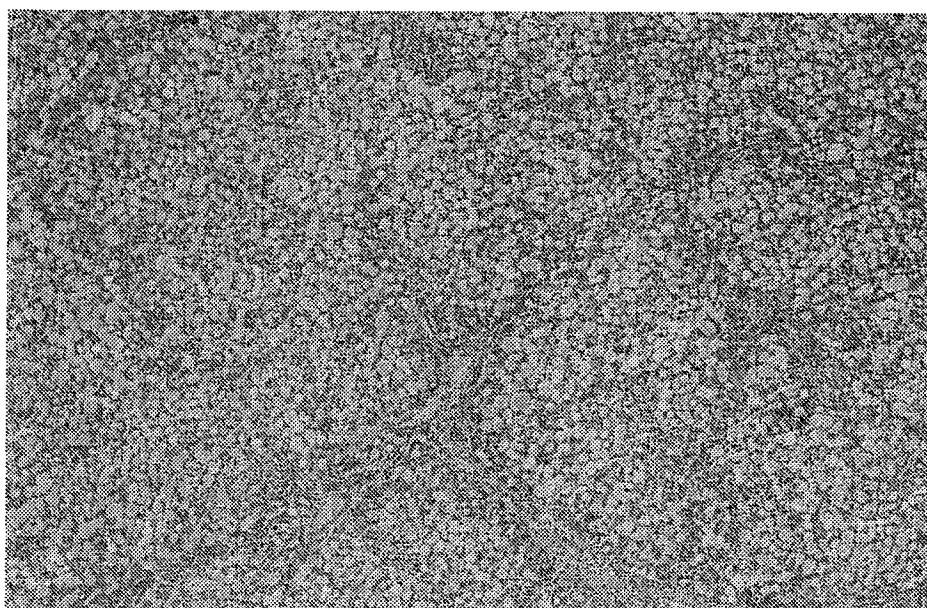
2. 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中，該活性成分為 6-[4-(1-環己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氫喹諾酮或其鹽。
3. 一種如申請專利範圍第 1 或 2 項之喹諾酮衍生物或其鹽之用途，係用於製備預防及/或治療脂肪肝之藥劑。
4. 一種預防及/或治療脂肪肝之方法，其包含對有預防及/或治療脂肪肝之需求的患者投予有效量的如申請專利範圍第 1 或 2 項之喹諾酮衍生物或其鹽。

1/6

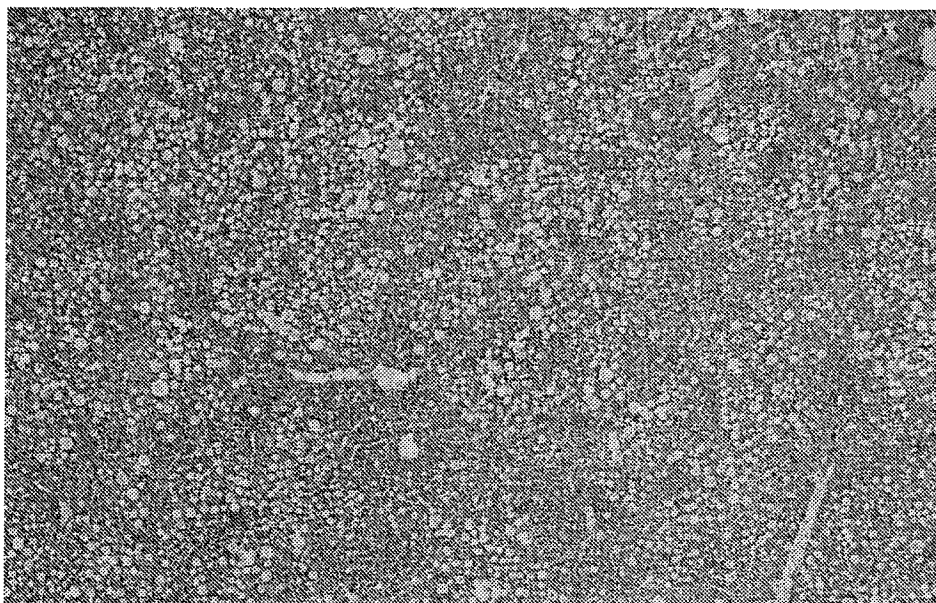
第1圖



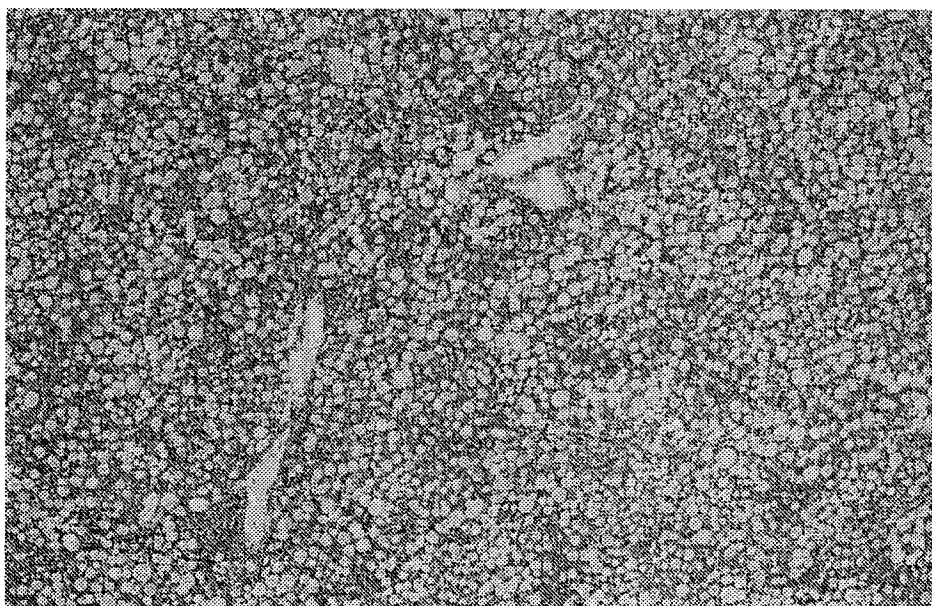
第2圖



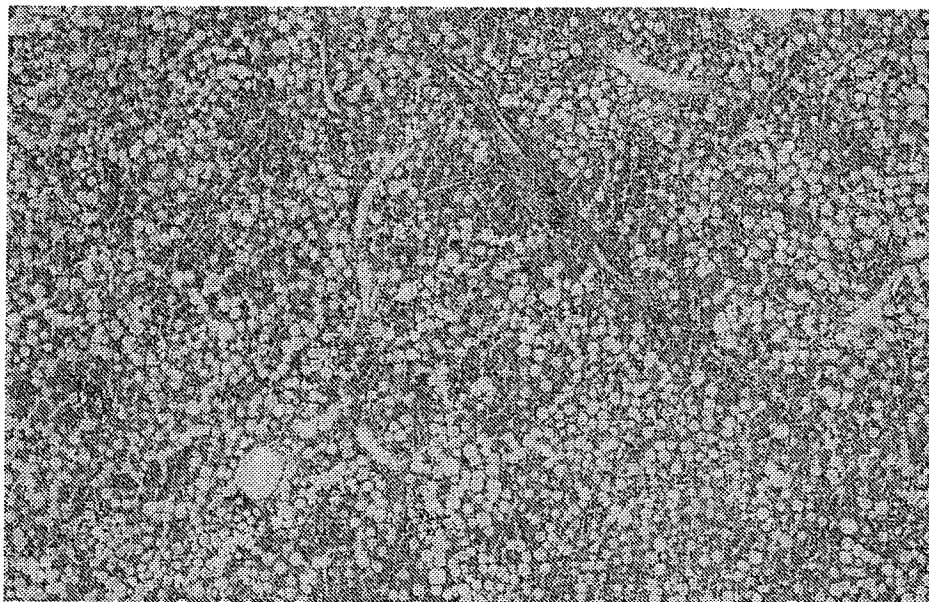
第3圖



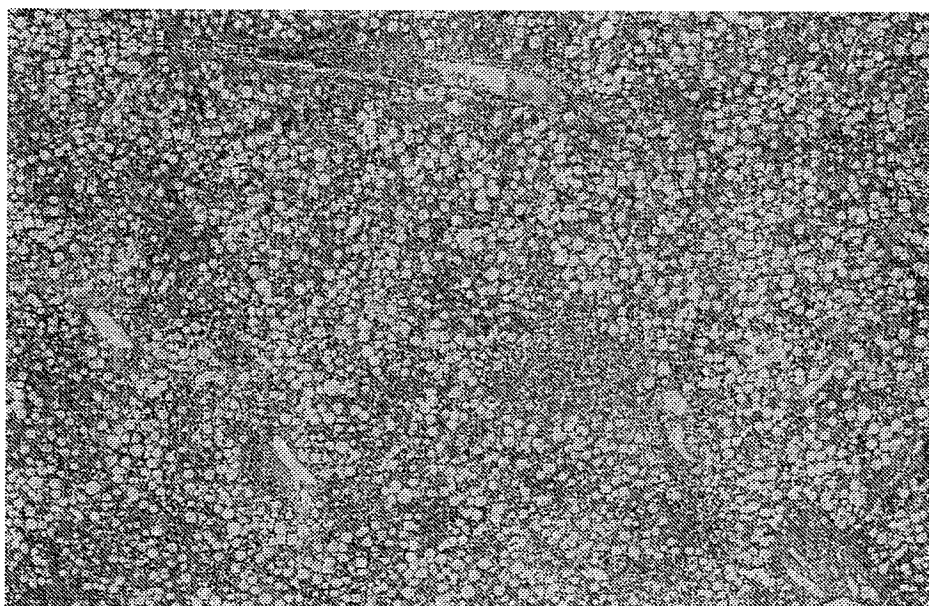
第4圖



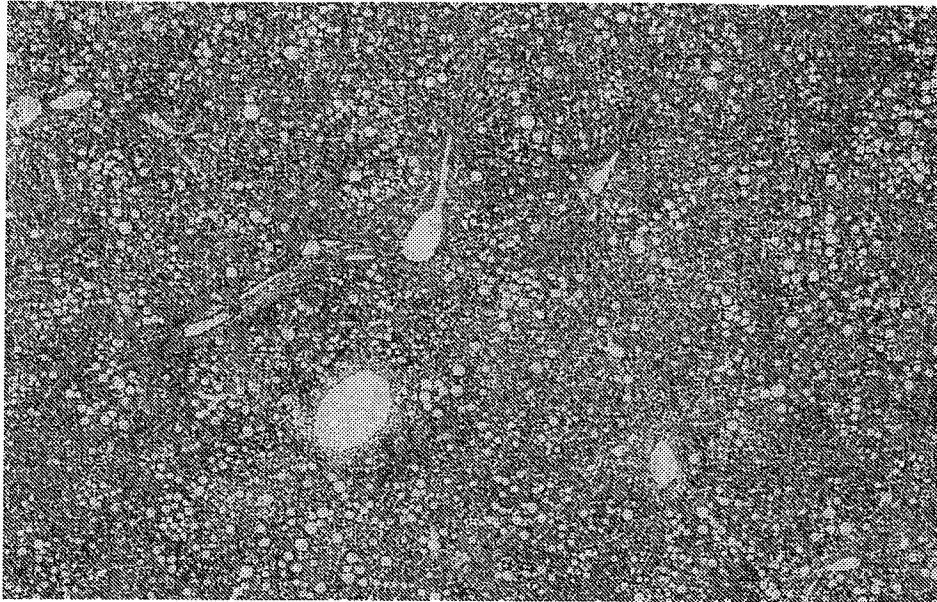
第5圖



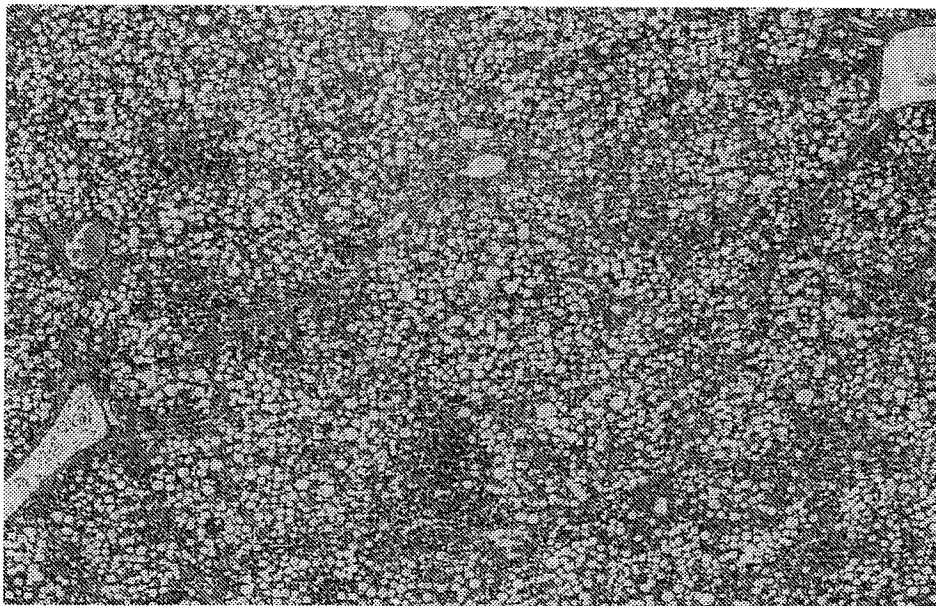
第6圖



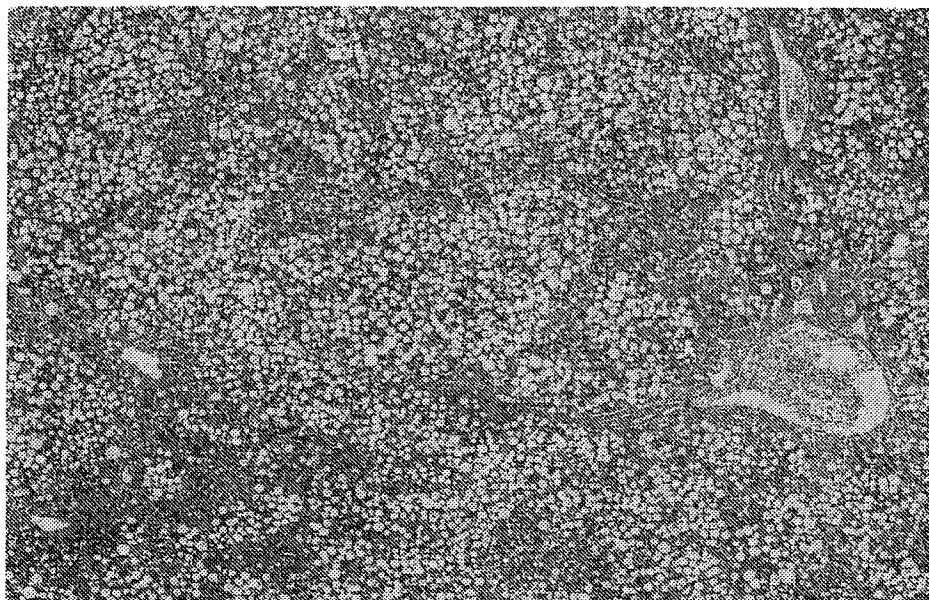
第7圖



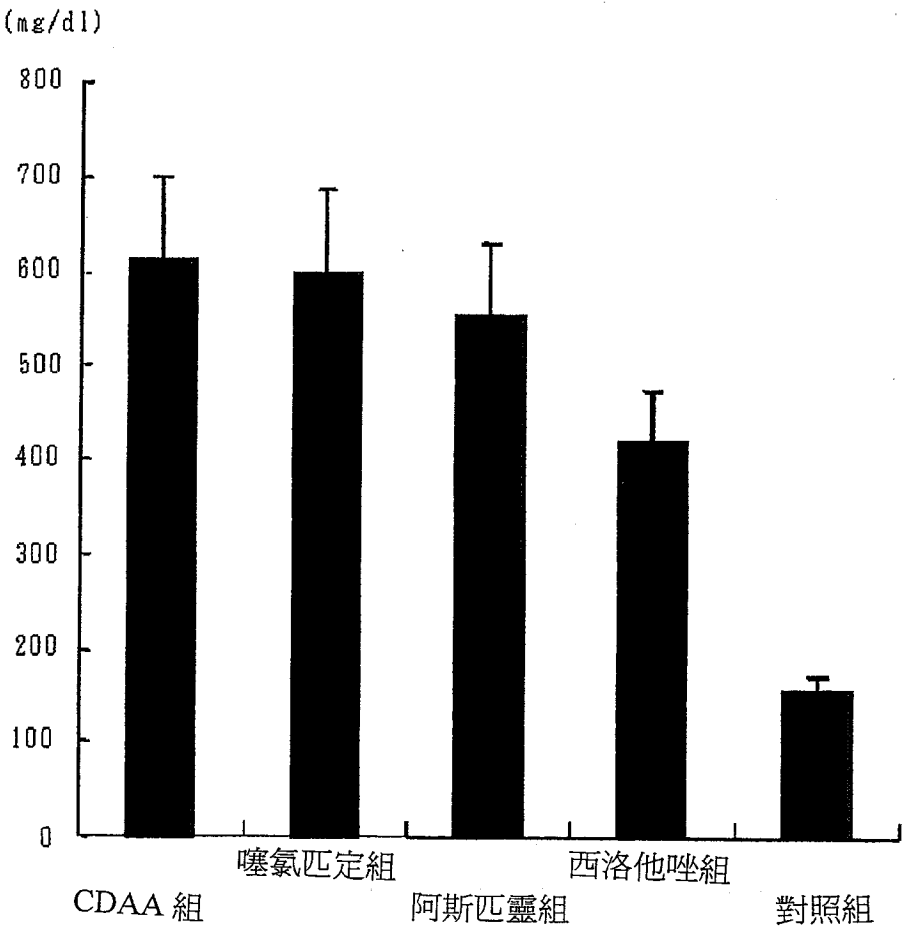
第8圖



第9圖



第 1 0 圖



七、指定代表圖：本案無代表圖

(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：

由於本案的圖皆為試驗化合物的結果數據，並非本案的代表圖。

故本案無指定代表圖。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

