

發明專利說明書

200304813

(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：P 21052 P 2

※ 申請日期：P 2.3.10

※IPC 分類：

A61K 31/25

A61P 3/10

壹、發明名稱：(中文/英文)

有機酸鹽/SALTS OF ORGANIC ACID

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司/NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 漢斯 魯道夫 豪斯

HANS-RUDOLF HAUS

2. 亨里特 布魯諾

HENRIETTE BRUNNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士/SWITZERLAND

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 保羅 艾倫 蘇頓/PAUL ALLEN SUTTON

2. 理查 維多 維維勒契亞/RICHARD VICTOR VIVILECCHIA

3. 大衛 約翰 帕克/DAVID JOHN PARKER

4. 瑪利琳 德拉 克魯茲/MARILYN DE LA CRUZ

住居所地址：(中文/英文)

- 1.美國新澤西州帕西潘尼市爾文頓路 34 號
34 IRVINGTON ROAD, PARSIPPANY, NJ 07054, U.S.A.
- 2.美國新澤西州洛克威市安德列街 155 號
155 ANDREA DRIVE, ROCKAWAY, NJ 07866, U.S.A.
- 3.美國新澤西州西米爾佛市邊脊路 316 號
316 RIDGE ROAD, WEST MILFORD, NJ 07480, U.S.A.
- 4.美國新澤西州麥特文市波斯契街 27 號
27 PORSCHE DRIVE, MATAWAN NJ 07747, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

- 1.美國/U.S.A.
- 2.美國/U.S.A.
- 3.美國/U.S.A.
- 4.美國/U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ **本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1.美國；2002 年 03 月 11 日；60/363,178

2.

3.

4.

5.

☒ **主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002 年 03 月 11 日；60/363,178

2.

3.

4.

5.

☐ **主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

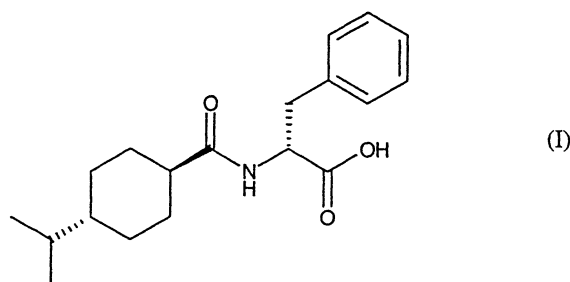
玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於有機酸鹽(特別為那特格利德(nateglinide)鹽),含一或多種那特格利德鹽及視需要選用之一或多種額外成份之合併製劑及其在用以預防或治療糖尿病,心血管疾病或與其有關之病症之醫藥組合物方面之用途。

【先前技術】

N-(反式-4-異丙基環己基羰基)-D-苯基丙胺酸(亦稱為那特格利德(nateglinide))具有該通式(I)



那特格利德(nateglinide)在美國專利案第4,816,484號及歐洲專利0 196 222中有揭示。已知那特格利德具有幾種結晶型式,例如,B-型及H-型結晶。該H-型結晶及其製法在美國專利第5,463,116號及歐洲專利0 526 171中有描述。含那特格利德之組合物可以以例如,品名STARLIX[®]購自Novartis。那特格利德在降低血糖含量方面具有療效,其可刺激胰臟之胰島素分泌,因此,已被使用以治療糖尿病。

然而,仍然有必要改良該那特格利德在水性系統內之溶解性以增加該那特格利德之吸收性及增加那特格利德在蓋

倫調配物中之安定性。

【發明內容】

本發明係關於有機酸鹽(特別為那特格利德(nateglinide)鹽)，含一或多種那特格利德鹽及視需要選用之一或多種額外成份之合併製劑及其在用以預防或治療糖尿病，心血管疾病或與其有關之病症之醫藥組合物方面之用途。更詳細地說，本發明係關於該那特格利德之陰離子與一個選自鈉，鉀，鈣，鎂，銨，N-甲基-D-葡萄糖胺，三(羥甲基)-胺基甲烷及賴胺酸所組成之群組之適合陽離子之鹽類。

根據本發明一方面，係提供熔點在50至300°C範圍內之那特格利德鹽。在一項較佳方面中，根據本發明該那特格利德鹽之熔點在150至300°C範圍內。在另一項較佳方面中，根據本發明該那特格利德鹽之熔點在55至125°C範圍內。

在本發明另一方面中，係提供水溶性為至少0.18毫克/毫升之那特格利德鹽。在一項更佳方面中，根據本發明該那特格利德鹽之水溶性為至少0.4毫克/毫升，且在一項最佳方面中，根據本發明該那特格利德鹽之水溶性為至少40毫克/毫升。

通常，根據本發明那特格利德鹽在水中具有高度解離性，因此，可實質上改良水溶性。此外，就固體劑型而言，於某些條件下，該高水溶性可以使該鹽，鹽水合物或鹽陰離子之生物可用率增加，其對患者很有利。而且，已證明根據本發明之部份該鹽類(特別為該鹼土鹽類)具有優異物理安定性。於室溫以及稍高之溫度下，就不同的相對濕度

而言，根據本發明該鹽類(其包括鹽水合物，但不包括鉀及鈣鹽)在多種溫度下，經數小時(例如，4小時)，顯示實際上並無吸水性或水損失現象。而且，例如，除了此等具吸濕性或適度吸濕性之鹽類之熔點會受影響外，於不同相對濕度下，根據本發明該鹽類之熔點並不會因貯存而改變。

本發明另一方面係關於一種含一或多種那特格利德鹽之組合物。在一項較佳方面中，此種組合物為一種合併製劑或醫藥組合物。此種醫藥組合物更佳可用以治療糖尿病，心血管疾病或與其有關之病症。

本發明又另一方面係關於根據本發明一種那特格利德鹽用於製備可治療糖尿病，心血管疾病或其有關之病症之藥物之用途。

本發明又另一方面係關於一種治療糖尿病，心血管疾病或與其有關之病症之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予有效量根據本發明之那特格利德鹽，或含該那特格利德鹽之化合物或醫藥組合物。

如文中使用，該名詞“含那特格利德鹽之化合物”及“含那特格利德鹽之醫藥組合物”係意指包括此種含超過一種那特格利德鹽(例如，兩種不同那特格利德鹽)之化合物或醫藥組合物。

而且，本發明係關於一種藉由以適合鹼反應物處理那特格利德溶液以製備那特格利德鹽之方法。

本發明一方面亦係關於一種製備那特格利德鹽之方法，其包括添加鈣鹽或鎂鹽之適合溶劑溶液至該那特格利德之

鈉或鉀鹽溶液內。

【實施方式】

經由示差熱分析(DTA)測定，使用在該反應內以製備根據本發明那特格利德鹽之該所謂H-型那特格利德之熔點為140°C，且其可根據熟悉本技藝者已知之方法(其亦揭示在，例如，先前之歐洲專利0 526 171中)製成。

根據本發明該那特格利德鹽包括結晶性，半結晶性及非晶形那特格利德鹽。如文中使用，該名詞“半結晶性”應該清楚地包括具有不同比例之根據本發明該那特格利德鹽之非晶型-及結晶性部份之混合物。如文中使用，該名詞“那特格利德鹽”或“那特格利德鹽類”包括由醫藥上可接受溶劑(例如，水合物)形成之媒合物及該那特格利德鹽之多形性型式。媒合物及尤其該那特格利德鹽之水合物可以分別以下述型式存在：半-，單-，倍半-，二-，三-，四-，五-，六媒合物或水合物。用於結晶作用之溶劑(例如，醇，特別為乙醇；酮，特別為丙酮；酯，例如，醋酸乙酯)可包括在該晶柵內。

在本發明一項具體實例中，該那特格利德鹽為一種那特格利德鈉鹽。該鈉鹽可被製成4種不同水合物型式，亦即，該半水合物，水合物，倍半水合物及三水合物。這些型式全部皆具結晶性。就其水溶性而言，該鈉鹽最佳。該那特格利德鈉鹽之水溶性超過40毫克/毫升。尤其在合併製劑或醫藥組合物(其含那特格利德及一或多種其鹽，各該鹽具不同溶解度，所以可以使調配物具所要功率或作用之性質)中

，該那特格利德鈉鹽之水溶性可以使該物質之生物可用率更大及更快速。

在本發明另一項具體實例中，該那特格利德鹽為一種那特格利德鉀鹽。就4種不同鹽型式而言，已製成並描述一種無水型式及3種水合物型式之該那特格利德鉀鹽。該水合物型式當中一種具強濕性，並可以在84%相對濕度之大氣中形成二水合物。根據本發明該鉀鹽亦很適合，因此其具超過40毫克/毫升之高水溶性。

在本發明另一項具體實例中，該那特格利德鹽為一種那特格利德鈣鹽。本發明者已製備兩種多形性水合物型式之該那特格利德鈣鹽，其中之一僅具輕微吸濕性，然而另一種全然不具吸濕性。該鈣鹽之總體密度較高，因此，優於，例如，該鈉鹽。該那特格利德鈣鹽之水溶性比該那特格利德游離態酸之水溶性高很多。

亦已製造一種那特格利德鎂鹽。所製成該鹽可晶化成非吸濕性單水合物，其較佳總體密度及水溶性與該鈣類似物之總體密度及水溶性相當。

在本發明又另一項具體實例中，該那特格利德鹽為一種那特格利德銨鹽。該鹽可晶化成為各種無水型式。

在本發明另一項具體實例中，該那特格利德鹽為該那特格利德之N-甲基-D-葡糖胺鹽。該那特格利德之N-甲基-D-葡糖胺鹽具非吸濕性之無水材質，其總體密度與該那特格利德之鹼金屬鹽之總體密度相當。該鹽之水溶性比該那特格利德鹼金屬鹽之水溶性還低，但是仍然比該那特格利德

鹼土金屬鹽之水溶性顯著高。

在本發明又另一項具體實例中，該那特格利德鹽為該那特格利德之三(羥甲基)-胺基甲烷鹽。該鹽以定義清楚的桿狀物型式存在。然而，目前並不清楚該鹽是半水合物或二水合物。一旦脫水時，該鹽會變成非晶形。令人驚訝的是，該鹽之總體密度亦相當高。其與該那特格利德之賴胺酸鹽之總體密度大約相同，因此，表示比，例如，該游離態酸之總體密度還好的很多。該那特格利德之三(羥甲基)-胺基甲烷鹽亦具有超過40毫克/毫升之高水溶性。

在本發明又另一項具體實例中，該那特格利德鹽為該那特格利德之賴胺酸鹽。已製備3種不同型式之該鹽，亦即，一種無水型式，倍半水合物及二水合物。已發現該倍半水合物具適當吸濕性。而且，已意外發現該那特格利德賴胺酸鹽之總體密度比上述該那特格利德之游離態酸及其它鹽之總體密度明顯改進很多。該賴胺酸鹽之水溶性與該那特格利德之N-甲基-D-葡萄糖胺鹽之水溶性相當，因此，又比該游離態酸之水溶性高很多。

該那特格利德鹽類之製法在溶劑中形成一種那特格利德溶液(其中於環境溫度下，該那特格利德具可溶性)，然後添加該鹼反應物之溶液在相同或不溶劑內。可視需要冷卻該溶液或添加另一溶劑(例如，對所形成該那特格利德鹽而言，具較低水溶性)，其可增進該那特格利德鹽類之沈澱。然後，例如，藉由過濾離析該已沈澱之那特格利德鹽類，接著乾燥。

溶劑之實例(較佳為醫藥上可接受溶劑)為乙腈；酯，例如，醋酸甲酯，醋酸乙酯；水；甲苯及諸如此類。乙腈及醋酸乙酯特別有效。較佳之混合溶劑包括極性溶劑(例如，乙腈，丙酮及低碳醇，例如，乙醇及異丙醇)與水之混合物。該環境溫度(亦即，該溶解溫度)之範圍較佳自室溫至該溶劑之約該沸點，且更佳自室溫至80°C。該溶劑中那特格利德之含量範圍較佳佔所形成該混合物重量之1至50%。另一方面，就使用小於1重量%那特格利德所需該溶劑之體積而言，其並無效。可冷卻以誘發或促進該所要結晶型式之那特格利德沈澱之該較低溫度範圍較佳為室溫至約-15°C，且更佳為約5至約0°C。最好添加晶種至該溶液內以進一步幫助沈澱。然後可維持所形成該混合物於該較低溫度下，其維持時間足確保該所要型式之那特格利德鹽沈澱。

在本發明一項具體實例中，一旦分別添加氯化鈣或氯化鎂溶液時，該鈣或鎂鹽可以自該那特格利德鈉鹽內沈澱。

就該結晶性鹽之形狀而言，此等可以使所形成該那特格利德鹽之總體密度更高之形式通常較佳。因此，例如，桿形優於針形，因為已知針狀物之總體密度不如桿狀物之總體密度。

本發明該那特格利德鹽較佳以實質上純型式存在，例如，純度>95%，更佳>98%，且最佳>99%。

根據本發明該那特格利德鹽較佳以含額外成份之合併製劑或醫藥組合物之型式投予。額外成份包括常用以製備醫藥組合物之天然及/或人工成份。此種成份為熟悉本技藝者

所知。本發明該組合物所使用之該額外成份之使用量較佳相當於由美國食品暨藥物管理局(FDA)，環境保護局(the Environmental Protection Agency)，美國農業部(the United States Department of Agriculture)，或其它可相提並論的管理局認為兼具安全性及有效性之數量。就此等尚未得到管理許可之額外成份而言，較佳為通常在本技藝中被視為兼具安全性及有效性之數量。

而且，根據本發明之一或多種那特格利德鹽係以如上述含一或多種額外醫藥上活性物質之合併製劑或醫藥組合物型式投予。

在一項更特佳具體實例中，該額外醫藥上活性物質為抗糖尿病藥。該成份又較佳為胰島素分泌增強劑或胰島素敏化劑。在另一項具體實例中，至少一種其它活性成份為選自使用以治療非糖尿病性病徵之物質所組成之群組。

在另一項更特佳具體實例中，該額外醫藥上活性物質為凝乳抑制劑，ACE抑制劑或血管緊縮素II抑制劑，後者亦稱為AT₁-受體拮抗劑。

該名詞“抗糖尿病藥”通常包含熟悉本技藝者已知可用以治療第1型及第2型糖尿病之該化合物，物質及組合物。特定言之，該名詞包含胰島素增分泌增強劑，胰島素敏化劑及二肽基肽酶IV(DPP IV)拮抗劑。

【實施方式】

胰島素增分泌增強劑為藥理活性化合物，其具有可促進胰島素自胰臟 β -細胞分泌之性質。胰島素增分泌增強劑之

實例包括那特格利德(nateglinide)，雷帕格利德(repaglinide)，升血糖激素受體拮抗劑，磺基脲衍生物，內分泌激素(特別為似升血糖激素肽-1(GLP-1)或 GLP-1 激動劑)， β -細胞咪唑啉受體拮抗劑及由 T. Page 等人在 Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468 中所描述之 BTS 67582。

可以以其上市之品名，例如，NovoNormTM之型式投予雷帕格利德(repaglinide)。

如文中使用，該名詞“升血糖激素受體拮抗劑”特別指 WO 98/04528 中所述之化合物(特別為 BAY27-9955)及 Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918 中所述之化合物(特別為 CP-99, 711)，J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157 中所述之化合物(特別為 NNC 92-1687)，及 J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697 中所述之化合物(特別為 L-168,049)及美國專利 US 5,880,139，WO 99/01423，US 5,776,954，WO 98/22109，WO 98/22108，WO 98/21957 及 WO 97/16442 中所述之化合物。

該磺基脲衍生物為，例如，格列派特(glisoxepid)，格列苯脲(glyburide)，格列賓拉鹽胺(glibenclamide)，醋磺己脲，氯磺丙脲，格列波脲(glibornuride)，托布特鹽胺(tolbutamide)，甲苯磺酸 RY 庚因脲酶(tolazamide)，格列吡啉(glipizide)，卡布特鹽胺(carbutamide)，格列喹酮(gliquidone)，格萊喜鹽胺(glyhexamide)，芬布特鹽胺(phenbutamide)或托賽可鹽胺(tolcyclamide)；且較佳為格列美脲(glimepiride)或甲磺吡脲(gliclazide)。可以分別以，例

如，其上市之品名 RASTINON HOECHST™，AZUGLUCON™，DIAMICRON™，GLUBORID™，GLURENORM™，PRO-DIABAN™及 AMARYL™之型式投予托布特醯胺，格列賓醯胺，甲磺吡脲，格列波脲，格列喹酮，格列派特及格列美脲。

GLP-1為一種改變胰島素的蛋白質，其係為，例如，由 W.E. Schmidt等人在 *Diabetologia* 28, 1985, 704-707及美國專利 US 5,705,483 中所描述之蛋白質。文中使用該名詞“GLP-1激動劑”係指 GLP-1(7-36)NH₂之變式及類似物，其在美國專利 US 5,120,712，US 5,118,666，US 5,512,549，WO 91/11457及 *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826(C. Orskov等人)中有詳細揭示。

該名詞“GLP-1激動劑”特別包含如同 GLP-1(7-37)之化合物，在該化合物中，於該 GLP-1(7-36)NH₂分子之第37個位置處，以 Gly取代 Arg³⁶之該羧基末端性醯胺官能基，且其變式及類似物包括 GLN⁹-GLP-1(7-37)，D-GLN⁹-GLP-1(7-37)，乙醯基 LYS⁹-GLP-1(7-37)，LYS¹⁸-GLP-1(7-37)及特別為 GLP-1(7-37)OH，VAL⁸-GLP-1(7-37)，GLY⁸-GLP-1(7-37)，THR⁸-GLP-1(7-37)，MET⁸-GLP-1(7-37)及4-咪唑丙醯基-GLP-1。特佳亦為由 Greig等人在 *Diabetologia* 1999, 42, 45-50中所述之該 GLP激動劑類似物 exendin-4。

如文中使用，該名詞“β-細胞咪唑啉受體拮抗劑”係指如此等在 WO 00/78726及藉由 Wang等人在 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 278; 82-89中所述之化合物，例如 PMS 812。

如文中使用，該名詞“胰島素敏化劑”係指可增加該組織對於胰島素之敏感性之任何及全部藥理活性化合物。胰島素敏感性增強劑包括，例如，GSK-3抑制劑，視網膜狀X受體(RXR)激動劑， β -3 AR激動劑，UCPs激動劑，抗糖尿病噻唑啉二酮(格利塔脞(glitazones))，非格利塔脞(non-glitazone)型PPAR γ 激動劑，雙PPAR γ /PPAR α 激動劑，抗糖尿病含鈳化合物及雙胍，例如，美福明(metformin)。

該胰島素敏感性增強劑較佳選自抗糖尿病噻唑啉二酮，抗糖尿病含鈳化合物及美福明所組成之群組。

“GSK-3抑制劑”之實例包括此等在WO 00/21927及WO 97/41854中所揭示之抑制劑，但不限於此。

“RXR激動劑”係指當併用RXR同二聚體或異種二聚體時可增加該RXR之轉錄調節活性之化合物或組合物，可藉由熟悉本技藝者已知之分析法測定該活性，這些分析法包括美國專利續號第4,981,784號，第5,071,773號，第5,298,429號，第5,506,102號，WO 89/05355，WO 91/06677，WO 92/05447，WO 93/11235，WO 95/18380，PCT/US93/04399，PCT/US94/03795及CA 2,034,220中所描述或揭示之該“共轉移感染”或“順式-反式”分析法，但不限於此，且這些專利皆併於本文供參考。其包括(但不限於)可優先活化RXR然後才活化RAR之化合物(亦即，RXR特異激動劑)及可活化RXR與RAR之化合物(亦即，泛激動劑)。其亦包括活化RXR之化合物(亦即，局部激動劑)，以下文章，專利及專利申請案中所揭示或描述之具RXR激動劑活性之化合物併於本文供參

考：美國專利續號，第5,399,586號及第5,466,861號，WO 96/05165，PCT/US95/16842，PCT/US95/16695，PCT/US93/10094，WO 94/15901，PCT/US92/11214，WO 93/11755，PCT/US93/10166，PCT/US93/10204，WO 94/15902，PCT/US93/03944，WO 93/21146，臨時申請案60,004,897及60,009,884，Boehm，等人，J. Med. Chem. 38(16):3146-3155，1994，Boehm，等人，J. Med. Chem. 37(18):2930-2941，1994，Antras等人，J. Biol. Chem. 266: 1157-1161 (1991)，Salazar-Olivo等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 204:157-263 (1994)及Safanova, Mol. Cell. Endocrin. 104:201-211 (1994)。RXR特定激動劑包括(但不限於)LG 100268(亦即，2-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)-環丙基]-吡啶-5-羧酸)及LGD 1069(亦即，4-[(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)-2-羧基]-苯甲酸)及其類似物，衍生物與醫藥上可接受鹽。該LG 100268及LGD 1069之結構及合成法揭示在Boehm，等人，J. Med. Chem. 38(16):3146-3155 (1994)中，該資料併於本文供參考。Pan激動劑包括(但不限於)ALRT 1057(亦即9-順式維生素A酸)及其類似物，衍生物與醫藥上可接受鹽。

“ β -3 AR激動劑”之實例包括(但不限於)CL-316,243 (Lederle Laboratories)及此等在WO 99/29672，WO 98/32753，WO 98/20005，WO 98/09625，WO 97/46556，WO 97/37646及美國專利第5,705,515號中所述之激動劑。

如文中使用之該名詞“UCPs激動劑”係指UCP-1激動劑，

較佳為UCP-2激動劑，且又更佳為UCP-3激動劑。UCPs在Vidal-Puig等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 第235冊(1)，第79-82頁(1997年)中有揭示。此種激動劑為可增加該UCPs活性之化合物或組合物。

該抗糖尿病噻唑啉二酮(格利塔脞(glitazone))為，例如，(S)-((3,4-二氫-2-(苯基甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮(恩格利塔脞(englitazone))，5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-1-氧基丙基)-苯基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(達格利塔脞(darglitazone))，5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基}甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(西格利塔脞(ciglitazone))，5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(DRF2189)，5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-乙氧基]}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮(BM-13.1246)，5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮(AY-31637)，雙{4-[(2,4-二氧基-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷(YM268)，5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(AD-5075)，5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羰基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(DN-108)，5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基-甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基}-5-苯基磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮，5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氯苯基磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮，5-{[4-[2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基]苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅西格利塔脞(rosiglitazone))，5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(飄格利塔脞(pioglitazone))，

5-{[4-((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}-噻唑啉-2,4-二酮(托格利塔脞(troglitazone))，5-[6-(2-氟-苄氧基)萘-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(MCC555)，5-{[2-(2-萘基)-苯并呋唑-5-基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(T-174)及5-(2,4-二氧噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯醯胺(KRP297)。

該噻唑啉二酮更佳選自以下所組成之群組：5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅西格利塔脞)，5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(飄格利塔脞)；及5-{[4-((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}-噻唑啉-2,4-二酮(托格利塔脞)，MCC555，T-174 及 KRP297，特別為羅西格利塔脞，飄格利塔脞及托格利塔脞或其醫藥上可接受鹽。

該格利塔脞5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(飄格利塔脞，歐洲專利EP 0 193 256 A1)，5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅西格利塔脞，歐洲專利0 306 228 A1)，5-{[4-((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}-噻唑啉-2,4-二酮(托格利塔脞，歐洲專利0 139 421)，(S)-((3,4-二氫-2-(苯基甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基)-噻唑啉-2,4-二酮(恩格利塔脞，歐洲專利0 207 605 B1)，5-(2,4-二氧噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯醯胺(KRP297，日本專利JP 10087641-A)

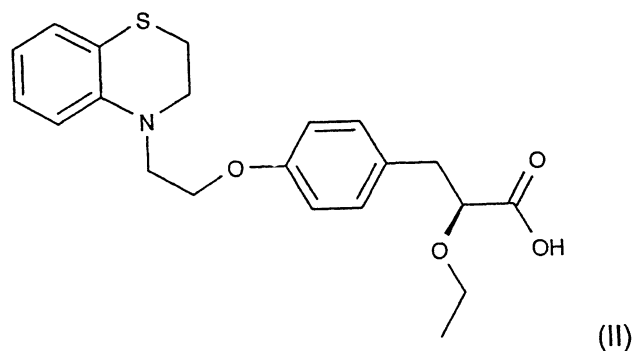
，5-[6-(2-氟-苄氧基)苯-2-基甲基]噻唑啉-2,4-二酮(MCC555，歐洲專利0 604 983 B1)，5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-1-氧基丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(達格利塔腺，歐洲專利0 332 332)，5-(2-苯基磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮(AY-31637，美國專利US 4,997,948)，5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基}甲基)-噻唑啉-2,4-二酮(西格利腺，US 4,287,200)於各情況中，一般性及明確性揭示在各物質外之方括弧內所列舉的文件內，於各情況中，特別在該化合物申請專利範圍內)，且該操作實例之最終產物，該最終產物之論題，該醫藥製劑及該申請專利範圍皆併於本申請案內作為這些公告之參考。該DRF2189及5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮之製法在B.B. Lohray等人，J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630；第1627頁及1628頁上之實例2d及3g中有描述。可根據J. Wrobel等人在J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091中所述方法製備該5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮及其它化合物(其中A為文中所述之苯基乙炔基)。

更詳細地說，可以如EP 0 604 983 B1第49頁第30至45行所揭示之方法調製MCC555；可以如EP 0 207 605 B1第6頁第52行至第7頁第6行所揭示之方法調製恩格利塔腺，或第24頁上之實例27或28之方法調製其類似物；可以如EP 0 332 332 B1第8頁第42行至第54行所揭示之方法調製達格利塔腺及5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(BM-13.1246)。可以如US 4,997,948第4列第

32行至第51行所揭示之方法投予AY-31637；可以如EP 0 306 228 A1第9頁第32行至第40行所揭示之方法投予羅西格利塔脞，該後者較佳呈其馬來酸鹽型式。可以以已上市之品名AVANDIATM藥物之型式投予羅西格利塔脞。可以以已上市之品名ReZulinTM，PRELAYTM，ROMOZINTM(在英國)或NOSCALTM(在日本)藥物之型式投予托格利塔脞。可以如EP 0 193 256 A1之實例2所揭示方法投予飄格利塔脞，且其較佳呈該單鹽酸鹽之型式。為了符合單一患者之需要，亦可以以已經上市，例如，品名為ACTOSTM藥物之型式投予飄格利塔脞。可以如US 4,287,200之實例13中所揭示之方法調製成西格利塔脞。

非格利塔脞型PPAR γ 激動劑特別為N-(2-苯甲噻基苯基)-L-酪胺酸類似物，例如，GI-262570及JTT501。

如文中使用，該名詞“雙PPAR γ /PPAR α 激動劑”係指同時為PPAR γ 及PPAR α 激動劑之化合物。較佳雙PPAR γ /PPAR α 激動劑特別為此等 ω -[(氧噻唑啉烷氧基)苯基]烷醇酸酯及其類似物，更特佳為WO 99/20614中所描述之該通式(II)化合物



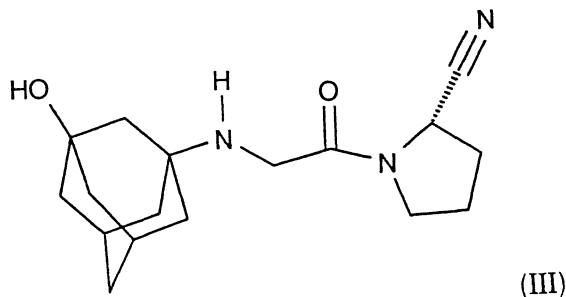
及由 Fukui 在 Diabetes 2000, 49(5), 759-767 中所描述之該化合物 NC-2100。

該抗糖尿病含鈳化合物較佳為雙配位基單親質子性螯合物之生理上可耐受鈳複合物或其醫藥上可接受鹽，其中，該螯合物為 α -羥基吡喃酮或 α -羥基吡啶酮，特別為此等揭示在US 5,866,563之各該實例中之螯合物，該專利之操作實例併於本文供參考。

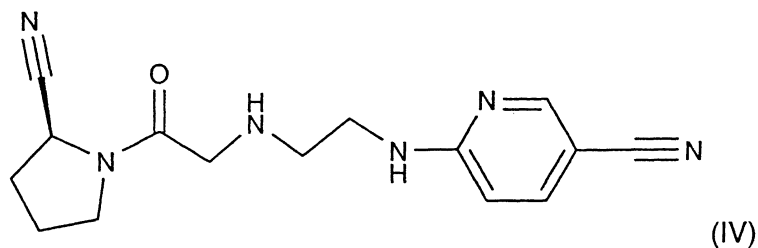
在一項更佳具體實例中，該胰島素敏感性增強劑為美福明(metformin)。

該美福明(二甲基雙胍)及其鹽酸鹽為最新研究之藥物，且其首先經由Emil A. Werner and James揭示在Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794中。可以以已上市，品名為GLUCOPHAGETM藥劑之型式投予美福明。該美福明可以以游離態型式或醫藥上可接受鹽之型式存在，且其包括對應立體異構物及該對應結晶改質物，例如，媒合物及多晶型物。該美福明較佳為美福明鹽酸鹽。

該名詞“二肽基肽酶IV拮抗劑”或“DPP IV拮抗劑”包含如WO 97/40832中所定義及詳細命名之該酶二肽基肽酶IV之全部活性減少效應物，例如，異亮胺酸基-噻唑啉及以下通式(III)及通式(IV)化合物

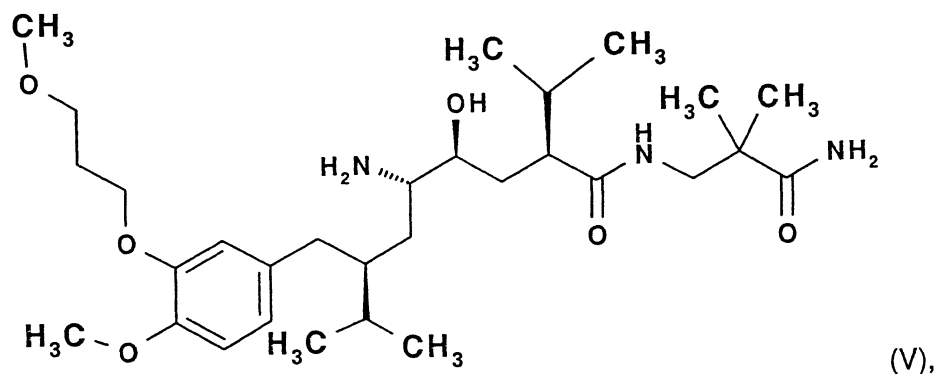


及



或這些化合物之醫藥上可接受鹽，特別為該通式(IV)化合物之二鹽酸鹽。該通式(III)化合物及其製法揭示在 WO 00/34241 中，然而該通式(IV)化合物，其二鹽酸鹽及其製法揭示在 WO 98/19998 內，其說明內容皆併於本文供參考。

可較佳使用在本發明中之該凝乳抑制劑為該通式(V)化合物



或其醫藥上可接受鹽。該通式(I)腎酵素抑制劑(化學上之定義為 2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-N-(3-胺基-2,2-二甲基-3-氧丙基)-2,7-二(1-甲基乙基)-4-羥基-5-胺基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)苯基]-辛醯胺在 EP 678503 A 中有詳細描述。更特佳為其半-反丁烯二酸鹽。

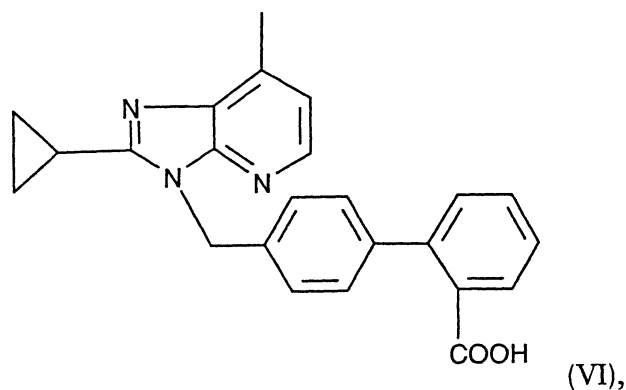
該ACE抑制劑種類包含有不同結構特性之化合物，例如，該化合物之實例為選自以下所組成之群組：阿拉普利(alacepril)，苯草普利(benazepril)，苯草普利拉(benazeprilat)

，卡托普利(captopril)，西羅普利(ceronapril)，西拉普利(cilazapril)，地拉普利(delapril)，依那普利(enalapril)，依那普利拉(enaprilat)，福辛普利(fosinopril)，咪達普利(imidapril)，賴諾普利(lisinopril)，莫雷托普利(moveltopril)，培哌普利(perindopril)，喹那普利(quinapril)，及雷米普利(ramipril)，螺普利(spirapril)，替莫普利(temocapril)，及群多普利(trandolapril)，或，於各情況中，其醫藥上可接受鹽。

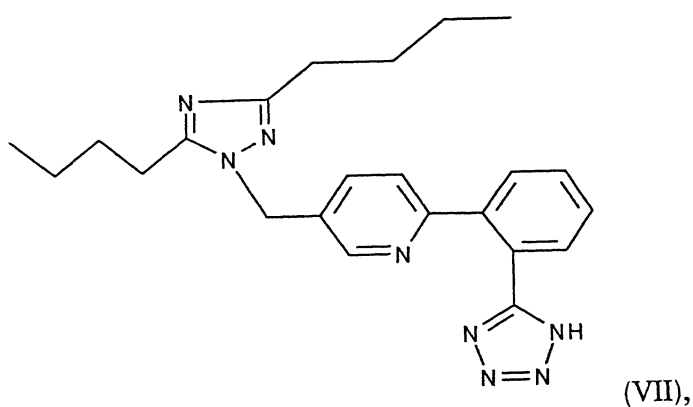
較佳ACE抑制劑為此等已上市之藥劑，最佳為苯草普利(benazepril)及依那普利(enalapril)。

已知AT₁-受體拮抗劑(亦稱為血管收縮素II受體拮抗劑或血管收縮素抑制劑)為此等可以與該血管收縮素II受體之AT₁-受體亞型結合但不會導致該受體產生活化作用之活性成份。由於該AT₁受體之抑制作用，可以，例如，使用這些拮抗劑作為治療鬱血性心衰竭之抗高血壓劑。

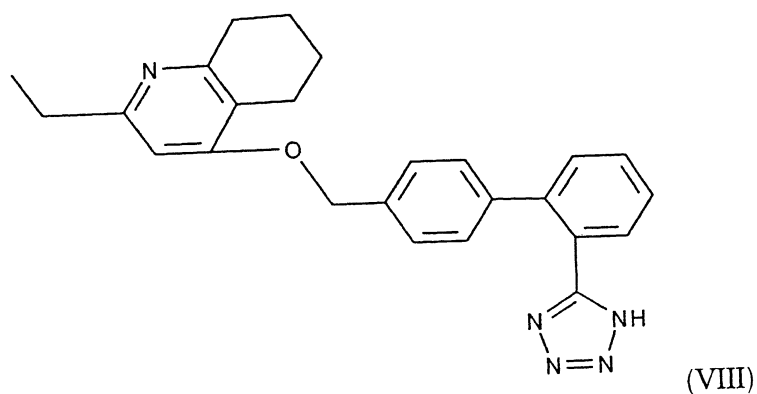
該AT₁受體拮抗劑種類包含具有不同結構特性之化合物，基本上較佳為該非-性種類。例如，該化合物之實例選自以下所組成之群組：瓦耳沙坦(valsartan)(參閱EP 443983)，洛沙坦(losartan)(參閱EP 253310)，坎特沙坦(candesartan)(參閱 EP 459136)，伊普沙坦(eprosartan)(參閱 EP 403159)，耳伯沙登(參閱 EP 454511)，歐米沙坦(olmesartan)(參閱 EP 503785)，搭索沙坦(tasosartan)(參閱 EP 539086)，特米沙坦(telmisartan)(參閱 EP 522314)，具以下通式(IV)，名稱為E-1477之化合物



具以下通式(VII)，名稱為 SC-52458 之化合物



及具以下通式(VIII)，名稱為 ZD-8731 之化合物



或，於各情況下，其醫藥上可接受鹽。

較佳AT₁-受體拮抗劑為此等已上市之藥劑，最佳為瓦耳沙坦(valsartan)或其醫藥上可接受鹽。

含一或多那特格利德鹽及至少一種其它成份與視需要選用之至少一種(亦即，一或多種，例如，兩種)醫藥上可接受

載劑(其可同時，個別或連續使用)之醫藥製劑特別為“成份之套組”，就該那特格利德鹽或那特格利德鹽及一或多種其它醫藥上活性成份之組合而言，其可獨立投予或藉由使用不同固定組合物(其具不同組份量)投予，亦即，可以於不同時間下投予或同時投予。然後可例如，同時或按時間交錯配合投予該成份套組之各該成份，亦即於不同時間下，使用相同或不同時間間隔投予該成份套組之任何成份。所挑選的時間間隔較佳可以使合併使用各該成份對於該所治療疾病或病症之作用大於僅使用任一種各該組份所得之作用。較佳至少有一項有利作用，例如，一或多那特格利德鹽及至少一種其它醫藥上活性成份之互相增強的作用，額外有用作用，副作用小，在不同的(例如，單一療法)非有效劑量之一種或各種該組份中之治療上合併作用，及特別為如文中所述用於組合之該物質化合物間之增效作用，例如，超過加成作用。

本發明亦係關於一種商業包裝，其含有根據本發明該那特格利德鹽，其可視需要併用一或多種如上述之不同那特格利德鹽或其它化合物或物質，且含有對於同時，個別或連續使用之指示。

藉由已確定之試驗模式及特別為此等文中所述根據本發明之試驗模式可知，含有一或多種那特格利德鹽及視需要選用之至少一或多種選自那特格利德，雷帕格利德，美福明，磺醯基脲，噻唑啉二酮衍生物所組成之群組之醫藥上活性成份或於各情況下含其醫藥上可接受鹽或至少一種如

前文所述組合用之其它化合物之組合物可更有效治療前文所述之疾病及病症。

得自合併療法之額外優點為療效顯著延長，治療性療法之多樣化增廣，副作用減少。

同樣，就人類患者而言，同時服用2片錠劑(例如，在餐前)比時間錯開之服藥(亦即，根據更複雜的治療計劃)更方便且容易。在文中所述之全部病況中更佳以固定組合物之型式(亦即，呈單一錠劑型式)投予該活性成份。同時服用單一錠劑又比同時服用2片或更多片錠劑還容易。而且，很容易進行其包裝處理。

通常，與僅投予該成份之投予量比較，自上述事實可知可以投予具相當少量至少一種其它活性成份之醫藥組合物。然而，亦可較佳使用該至少一種醫藥上活性成份，其用量彷彿可明顯增強其作用之僅投予該成份之使用量。

然而，通常較佳使用僅可能少的該至少一種額外醫藥上活性成份，亦即，可誘發該所要療效之與一或多種那特格利德鹽組合之使用量。其優點為可以使該至少一種其它活性成份之可能副作用保持於最低程度，因此，其可以在至少更具耐受性之範圍內。另一方面，亦可增強該至少一種其它活性成份之藥效藉以縮短成份治療所需時間。

熟悉本技藝者完全可選擇相關動物試驗模式以證明前文及下文所示之治療特徵及有用療效。可例如，遵照在小鼠中或如下述之臨床研究中之本質上活體內試驗程度證明該藥理活性。

在小鼠中進行之血糖控制之活體內試樣

使ICR-CDI小鼠(雌性，5週大，體重：約20克)禁食18小時，然後作為試驗動物。使根據本發明該組合物(例如，合併製劑或醫藥組合物)懸浮在0.5% CMC 0.14莫耳濃度氯化鈉緩衝溶液(pH 7.4)內或懸浮在0.5重量%溶液內。使該試驗動物口服固體容量之如此得到之該溶液或懸浮液。經預定時間後，測定該血糖對該對照物群組之減少百分比。

HbA_{1c}之活體內試驗

例如，可遵照以下程序以採取血液試樣：建議該試驗動物不要服用該研究藥物之晨劑量或不要吃預定研究診察當天之早餐。於收集全部禁食的實驗室試樣並完全所有研究程序後，藉由現場人員投予該晨劑量。計劃於試驗期I時，以2間隔(試驗期II時，以4至8週間隔)進行診察。於各次診察時，驗驗動物已禁食至少7小時。於早上7點與早上10點鐘之間抽取供實驗室評估之全部血液試樣。遵照本技藝已知程序，根據GLP (Good Laboratory Practice)原則進行全部試驗。

在Bio-Rad Diamat分析儀上使用離子交換法藉由高效液相層析法(HPLC)測定HbA_{1c}。若發現血紅素變體或血紅素降解尖峰，則可使用親和性方法。計劃測定之其它參數為禁食之血漿葡萄糖(FPG)，禁食之脂質(全部，HDL(高密度脂蛋白)-及LDL(低密度脂蛋白)-膽固醇，及三酸甘油脂)及體重。使用該已糖激酶方法測定FPG，若三酸甘油酯低於400毫克/分升(4.5毫莫耳/升)，則使用弗里特華德(Friedewald)

公式計算該LDL膽固醇。

藉由實驗室分析測定血細胞比容，血紅素，血小板計數，紅血球計數，總共及分別白血球計數(嗜鹼細胞，嗜伊紅血球，淋巴球，單核血球，分段嗜中性白血球及全部嗜中性白血球)；血液中之白蛋白，鹼性磷酸酶，丙胺酸胺基轉移酶(血清麩胺酸丙酮酸轉胺基酶)，天冬胺酸胺基轉移酶(血清麩胺酸草醯乙酸轉胺基酶)，血脲氮或尿素，重碳酸鹽，鈣，氯化物，總肌酸磷酸激酶(CPK)，肌酸磷酸激酶肌-腦部份同功酶(若CPK含量增加)，直接的膽紅素，肌胺酸酐， γ -麩胺醯轉移酶，乳酸脫氫酶，鉀，鈉，總膽紅素，總蛋白質及尿酸；及該試驗動物尿中之膽紅素，葡萄糖，酮，pH，蛋白質及比重。而且，在該診察時，測定體重，血壓(3分鐘就座後，收縮壓及舒張壓)及橈動脈脈搏。

該結果清楚地顯示可以使用根據本發明該那特格利德鹽以治療新陳代謝病症及特別為糖尿病，心血管疾病或與其有關之病症。

與僅使用文中所述該組合物中所使用的一種醫藥上活性化合物之單一療法比較，投予一或多種那特格利德鹽及視需要選用之至少一種其它醫藥上活性成份(其係選自那特格利德，雷帕格利德，美福明，磺醯基脲，噻唑啉二酮所組成之群組)尤其對於第2型糖尿病可產生有利及更特佳(特別為增效性或強化性)療效以及額外優點，例如，顯著延長的藥效，更多樣化的治療，使患者能適地控制初血糖，僅適度地改變禁食之血漿葡萄糖含量，其它顯著的有利療效

，其包括，例如，體重減輕，胃腸副作用降低或安全性改良。更詳細地說，在療糖尿病，心血管疾病及與其有關之病症時，可以發現該另外顯著的有利療效。其它優點為可以使用根據本發明欲合併之該較低劑量個別藥物以減少該劑量，例如，通常該劑量之需要量不但較小，而且不常被採用，或可以使用以減少副作用(例如，貧血，水腫，頭痛)發生。

而且，在許多如文中所述之組合物中，一旦使用該組合物時，使用各該組份當中一種所發現的該副作用並不會累積。

使用那特格利德，尤其可發現該有利療效，額外優點及特別為該顯著有利療效。使用該含有那特格利德鹽及美福明或美福明鹽酸鹽之組合物已得到很好結果。

使用上述試驗模式亦可評估本發明該合併製劑或醫藥組合物在糖尿病，心血管疾病或其相關病症之適用性。

可以使用以形成如上述該合併製劑或醫藥組合物之其它藥物為本技藝所熟知。

以該組合物之總重為基準計，根據本發明該醫藥組合物中之額外成份之總含量較佳為約30至約75重量%。以該醫藥組合物總重為基準計，該額外成份之總含量更佳為約50至約70重量%，最佳為約53至約67重量%。

根據本發明該醫藥組合物可以呈下述型式：散劑，顆粒，溶液，懸浮液，乳劑，膠囊，扁囊劑，錠劑及其組合物。較佳在用膳前約1至約60分鐘投予該組合物。更佳在用膳

前約1至約30分鐘內投予該組合物。最佳在用膳前約1至約5分鐘投予該組合物。

根據本發明該組合物之有效劑量單位可根據以下因素而不同：該那特格利德鹽之濃，用藥方式，欲治療病症及欲治療病症之嚴重性。較佳劑量單位之那特格利德鹽含量分別相當於40，60，120及180毫克該那特格利德鹽之游離態酸。

此外，與欲治療之該患者有關之各種因素為，例如，物種型式，年齡，體重及性別。在本發明一項較佳具體實例中，該組合物係以相當於該那特格利德游離態酸之劑量投予至成人患者，其劑量範圍為每天50毫克至約1200毫克，更佳為每天約90毫克至約540毫克。

在本發明一項具體實例中，該含至少一種根據本發明之那特格利德鹽之醫藥組合物係藉由一種下述方法製成，該方法包括於水存在下造粒以形成顆粒，乾燥該顆粒，並視需要藉由，例如，線網篩篩選。可以在該造粒程序以前或進行時添加全部該組合物之成份。或者，可以在完成該造粒步驟後添加全部或一部份該一或多種該成份。例如，可以在該造粒步驟後添加全部或一部份抗黏著劑(例如，矽石)，全部或一部份潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)及/或全部或一部份分解劑(例如，交聯羧甲基纖維素或其任何鹽)。

可以使用根據本發明該醫藥組合物以預防或治療糖尿病(特別為第2型糖尿病)，心血管疾病及與其有關之病症，如全部專利說明書從頭到尾及本申請專利範圍中所使用，該

名詞“心血管疾病及其相關病症”包含高血糖，血胰島素過多症，血脂肪過多，胰島素抗性，受損葡萄糖新陳代謝，肥胖症，糖尿病性視網膜病，斑狀變性，白內障，糖尿病性腎病，腎小球硬化症，糖尿病性神經病變，勃起機能障礙，行經前症候群，血管再狹窄，潰瘍性結腸炎，冠狀動脈心臟病，高血壓，心絞痛，心肌梗塞，中風，皮膚與結締組織病症，足潰瘍，新陳代謝的酸中毒，關節炎，骨質疏鬆症，多囊卵巢綜合症(PCOS)及受損葡萄糖耐受性。如文中使用，“預防”係指對健康患者或罹患早期糖尿病之患者預防性投予該組合物以避免文中所述各種疾病及病症發生。

亦可使用根據本發明該醫藥組合物以治療肥胖症，其可減少患者之體重。因此，本發明亦係關於一種改良哺乳動物之身體外觀之方法，其包括使該哺乳動物口服如文中所述之那特格利德鹽組合物。

本發明另一項具體實例係關於一種治療糖尿病，心血管疾病或其有關病症之方法。此種治療方法包括對需要此種療法之哺乳動物(特別為人類)投予有效量根據本發明之那特格利德鹽或其與如前文所述之其它物質或化合物之組合物。

以下非限制實例係說明本發明進一步方面。

實例 1：那特格利德(Nateglinide)鈉鹽之製法

化合物 1

攪拌23.81克那特格利德之700毫升異丙醇溶液，並添加

12.5 毫升 6 當量濃度(N)氫氧化鈉水溶液。於室溫下攪拌該混合物，費時 1.5 至 2 小時。藉由吸濾法離析所形成該固體，並經 50 毫升異丙醇洗滌，然後於 55°C 下利用真空(20 毫米 Hg)乾燥該固體。經 Karl Fischer 測定，所得到該固體之水含量為 2.67%。

化合物 2

攪拌 3.17 克那特格利德之 35 毫升異丙醇溶液，並藉由一滴滴添加 1.7 毫升 6 N 氫氧化鈉以進行處理。攪拌該混合物，費時 1 小時，該固體出現後，於室溫下再添加 35 毫升異丙醇。藉由吸濾法離析所形成該固體，並經 IPA 洗滌。於 55°C 下利用真空(20 毫米 Hg)乾燥該固體，費時一夜。

化合物 3

製備每毫升乙醇可產生具 0.0651 毫莫耳那特格利德之溶液之 1033 毫克那特格利德之 50 毫升乙醇儲備溶液。

添加 10.678 毫克醋酸鈉至 2 毫升上述儲備溶液內，並於 40°C 下攪拌 30 分鐘。使溶液蒸發至乾燥，並收集該固體殘留物。

化合物 4

製備 317.4 毫克那特格利德之 1 毫升乙醇溶液。分兩份(每份 0.5 毫升)添加 1 毫升 1 N NaOH 至該溶液內。使用華特曼(Whatman)濾紙過濾該沈澱物。於 50°C，27 毫米 Hg 下，在真空烘箱內乾燥該剩餘固體，費時 16 小時。

實例 2：那特格利德鉀鹽之製法

化合物 5

攪拌23.81克那特格利德之700毫升異丙醇溶液，並一滴滴添加12.6毫升6 N氫氧化鉀以進行處理。於室溫下攪拌該混合物，費時1小時。藉由吸濾法離析所形成該固體，並經150毫升2：1異丙醇/醋酸乙酯洗滌。於55°C在真空(20毫米Hg)下乾燥該固體，費時一夜。根據Karl Fischer測定，所得該固體之水含量為2.12%。

化合物 6

攪拌3.17克那特格利德之50毫升異丙醇，並一滴滴添加2.0毫升5 N氫氧化鈉以進行處理。於室溫下攪拌該混合物，費時半小時。藉由吸濾法離析所形成該固體，並經異丙醇洗滌兩次。於55°C在真空(20毫米Hg)下乾燥該固體，費時一夜。

化合物 7

於84%相對濕度下，使化合物5保持於濕氣室內，費時24小時，形成化合物7。

化合物 8

添加1.5毫升1 N氫氧化鉀至309.17毫克那特格利德之1.5毫升乙醇溶液內。攪拌該溶液，費時16小時，然後使所形成漿體冷卻至4°C，並使用華特曼濾紙過濾。於50°C在27毫米Hg下，在真空烘箱內使該剩餘固體乾燥16小時。

實例 3：那特格利德鈣鹽之製法

化合物 9

攪拌23.81克那特格利德之1000毫升去離子水溶液，並一滴滴添加75.0毫升1 N氫氧化鈉以進行處理。使該混合物加

熱至 60-65°C，費時 25 分鐘，得到一種溶液。使該溶液冷卻至 50°C，並過濾。以半小時一滴滴添加 11.03 克氯化鈣二水合物之 100 毫升去離子水溶液。藉由吸濾法離析所形成固體，並經 250-300 毫升去離子水洗滌。於 55°C 在真空 (20 毫米 Hg) 下使該固體乾燥一夜。

化合物 10

攪拌 23.81 克那特格利德之 700 毫升異丙醇溶液，並一滴滴添加 77.5 毫升 1 N 氫氧化鈉以進行處理。使混合物加熱至 55-60°C，費時 15 分鐘，得到一種溶液。使該溶液冷卻至 25°C，並一滴滴添加 6.06 克氯化鈣二水合物之 50 毫升水溶液。完成添加後，添加 250 毫升水，並於室溫下攪拌該漿體，費時 18 小時。藉由吸濾法離析所形成固體，並經水洗滌。於 55°C 在真空 (20 毫米 Hg) 下使該固體乾燥一夜。根據 Karl Fischer 測定，所得到該固體之水含量為 0.58%。

實例 4：那特格利德鎂鹽之製法

化合物 11

攪拌 3.17 克那特格利德之 150 毫升去離子水及 4-5 毫升異丙醇溶液，並一滴滴添加 10.5 毫升 1 N 氫氧化鈉以進行處理。使該混合物加熱至 80°C，得到一種溶液。在 28°C 以下之溫度冷卻該溶液。一滴滴添加 2.03 克氯化鎂六水合物之 15 毫升去離子水。藉由吸濾法離析所形成該固體，並經去離子水洗滌。於 55°C 在真空 (20 毫米 Hg) 下乾燥該固體，費時一夜。

實例 5：那特格利德 N-甲基-D-葡糖胺之製法

化合物 12

攪拌 23.81 克那特格利德之 350 毫升甲醇溶液，並一滴滴添加 14.79 克 N-甲基 D-葡萄糖胺之 75 毫升 1:1 甲醇/水溶液進行處理。於室溫下攪拌該混合物，費時 35 分鐘，然後使其靜置一夜。藉由吸濾離析所形成固體，並經甲醇洗滌。於 55°C 在真空 (20 毫米 Hg) 下乾燥該固體，費時一夜。如根據 Karl Fischer 測定，所得到該固體之水含量小於 0.1%。

實例 6：那特格利德三(羥甲基)胺基甲烷鹽之製法化合物 13

製備 6.00 克那特格利德之 40 毫升異丙醇溶液。添加 2.28 克三(羥甲基)胺基甲烷至該溶液內。於 40°C 下攪拌所形成溶液，費時幾小時。然後，攪拌使該溫度上升至 55°C 以蒸發過量溶劑。藉由氣流乾燥該殘留物，使剩餘材質經庚烷濕磨，然後過濾。藉由氣流乾燥該空氣。

實例 7：那特格利德賴胺酸鹽之製法化合物 14

使 6.00 克那特格利德溶解在 21 毫升異丙醇內。接著添加 2.76 克賴胺酸之 12 毫升水溶液於其內。攪拌所形成該溶液數分鐘，然後放入冰浴內。持續攪拌直到形成固體為止。

化合物 15

使 3 毫升丙醇 (93%；剩餘物：水) 及 3 毫升水之混合物加熱至 40°C，並使 1.34 克那特格利德溶解於其中。添加 0.62 克賴胺酸至該溶液內並溶解。藉由溶解 0.53 克那特格利德在丙酮 (97%；剩餘物：水) 內，並藉由添加 0.25 克賴胺酸進行粉

碎，製成晶種。添加約30至50毫克該晶種至該溶液內。藉由氣流乾燥該似凝膠材質。

化合物 16

那特格利德之儲備溶液之製法為使1033毫克那特格利德溶解在50毫升乙醇內，得到一種每毫升乙醇具有0.0651毫莫耳那特格利德之溶液。添加47.5毫克賴胺酸至5毫升該儲備溶液內，於40℃下攪拌該漿體以溶解該賴胺酸。於相同溫度下持續攪拌16小時。在冰箱內使用該溶液冷卻至4℃，費時數週。接著藉由氣流進行乾燥。添加5毫升異丙醇至該剩餘之殘留物內。藉由氣流蒸發過量溶劑。收集所形成固體。

實例 8：那特格利德銨鹽之製法

化合物 17

攪拌23.81克那特格利德之700毫升異丙醇溶液，並一滴添加10.5毫升濃氫氧化銨以進行處理。20分鐘後，添加150毫升醋酸乙酯。於室溫下攪拌該混合物，費時1.75小時。藉由吸濾法離析所形成固體，並經150毫升2：1異丙醇/醋酸乙酯洗滌。於55℃在真空(20毫米Hg)下乾燥該固體，費時一夜。該產率為8.94克。如根據Karl Fischer測定，該水含量小於0.1%。

化合物 18

攪拌3.17克那特格利德之50毫升異丙醇溶液，並一滴滴添加1.4毫升濃氫氧化銨以進行處理。然後，添加40毫升醋酸乙酯。於室溫下攪拌該混合物，費時1小時。藉由吸濾法

離析所形成該固體，並經醋酸乙酯洗滌。於55°C在真空(20毫米Hg)下乾燥該固體，費時一夜。

化合物 19

添加1.1毫升濃氫氧化銨至10.02克那特格利德之20毫升乙醇溶液內。於35°C下攪拌該溶液，並添加100毫升乙。持續攪拌數分鐘。使用華特曼濾紙，藉由過濾收集該固體，並進一步藉由氣流乾燥。

實例 9

一種含實例1-8所製成該那特格利德鹽之醫藥組合物。

組成

粒狀內：

那特格利德鹽	120毫克
乳糖單水合物	200-350毫克
微結晶性纖維素	90-200毫克
聚乙烯吡咯酮	10-30毫克
交聯羧甲基纖維素鈉	10-30毫克

粒狀外：

硬脂酸鎂	1-15毫克
opadry white	10-30毫克

使微結晶狀纖維素，聚乙烯吡咯酮，交聯羧甲基纖維素鈉，該那特格利德鹽(例如，該那特格利德鈉鹽)及乳糖在高剪力混合器內混合，其後使用純水造粒。使該濕顆粒在流化床乾燥器內乾燥，並使其通過篩。混合膠態二氧化矽，使其通過篩，並與該已乾燥顆粒在V-混合器內摻合。使硬

脂酸鎂通過篩，與得自該V-混合器之該摻合物摻合，其後將全部該混合物壓縮成錠劑。使Opadry黃懸浮在純水內，並以該塗佈懸浮液塗覆該錠劑。

根據本發明該那特格利德鹽在水中具有高度解離性，因此，可實質上改良水溶性。這些性質很好，因為該溶解過程更快，並製備含此種鹽之溶液所需之水量較少。此外，於某些條件下，就有利於患者之固體劑型而言，該較高水溶性可以使該鹽或鹽水合物之生物可用率增加。

在下文中，係表示該表I至表IV所挑選的分析資料。表IV表示根據本發明那特格利德鹽之XRPD圖案中所挑選之反射最大值之特性尖峰。在這些表中，以下化合物分別為那特格利德之各種鹽，例如，第1至第4化合物為鈉鹽，第5至第8化合物為鉀鹽，第9及第10化合物為鈣鹽，第11化合物為鎂鹽，第12化合物為N-甲基-D-葡萄糖胺鹽，第13化合物為三(羥甲基)-胺基甲烷鹽，第14至第16化合物為賴胺酸鹽，第17至第19化合物為銨鹽。

表 I

鹽之評價

鹽	結晶狀	LOH DTA◇	MP DTA	產率 %
游離態酸 H型	結晶狀	0.0	140°C	<0.1
鈉 (第1化合物)	結晶狀	2.4% 124°C	287°C	1.19

鈉 (第2化合物)	結晶狀	3.5% 78℃	220℃	-
鈉 (第3化合物)	結晶狀	13.6% 55℃	262℃	-
鈉 (第4化合物)	結晶狀	7.1% 96℃	287℃	-
鉀 (第5化合物)	結晶狀	1.2% 144℃	299℃	8.2#
鉀 (第6化合物)	結晶狀	5.0% 61℃	220℃	-
鉀 (第8化合物)	結晶狀	1.0% NA	186℃	-
鈣 (第9化合物)	結晶狀 非晶形	5.7% 81℃	282℃	0.4
鈣 (第10化合物)	結晶狀 非晶形	4.9% 97℃	250℃	-
鎂 (第11化合物)	結晶狀	4.9% 92℃	268℃	<0.1
N-甲基d-葡萄糖 胺 (第12化合物)	結晶狀	0.1%	221℃	<0.1
TRIS (第13化合物)	結晶狀	2.1% 60℃	<60℃	<0.1

賴胺酸 (第14化合物)	結晶狀	5.3% 82°C	226°C	1.3
賴胺酸 (第15化合物)	結晶狀	2.0% [⚡] NA	222°C	-
賴胺酸 (第16化合物)	結晶狀	8.4% 87°C	222°C	-
鉍 (第17化合物)	結晶狀	1.2%* 123°C	123°C	<0.1
鉍 (第18化合物)	結晶狀	4.0%* 74°C	74°C	-
鉍 (第19化合物)	結晶狀	1.3%* 146°C	154°C	-
- 未測定 結晶性 藉由X-射線粉末繞射法(XRPD) LOH 一旦加時之損失 DTA 示差熱分析 產率 於84% RH相對濕度下之產率(以重量表示)				
#XRPD改變，其係經由熱重量測定法確認				

表 II

鹽之元素分析

鹽		碳	氫	氮	金屬	KF- H ₂ O(%)	註 解
TRD							
游離態鹼	計算值	71.88	8.59	4.41			
Na ⁺	計算值	67.24	7.72	4.13	Na, 6.77		
	實測值	67.02	7.84	4.04	Na, 6.64	2.67	半水合物
K ⁺	計算值	64.19	7.37	3.94	K, 10.97		
	實測值	63.62	7.29	3.84	K, 10.58	2.12	半水合物
Ca ⁺²	計算值	67.83	7.79	4.16	1/2Ca, 5.96		
	實測值	67.53	7.83	4.06	Ca, 5.93		單水合物
Mg ⁺²	計算值	69.45	7.98	4.26	1/2Mg, 3.70		
	實測值	69.19	8.11	4.13	1/2Mg, 3.50	5.20	單水合物
NH ₄ ⁺	計算值	68.23	9.04	8.37	----		1:1 [¥]
		70.00	8.83	6.45			2:1
		70.61	8.75	5.78			3:1
		70.93	8.74	5.44			4:1
	實測值	70.90	8.94	5.58	----	<0.10	
	實測值	70.26	8.49	5.27	----	0.58	

N-Me-D- 葡糖胺	計算值	60.92	8.65	5.40	----		
	實測值	60.82	8.46	5.43	----	<0.10	
“Tris”	計算值	62.99	8.73	6.39	----		水合物，變數
	實測值	63.73	8.69	6.33		5.9	
賴胺酸	計算值	64.75	8.93	9.06	----		水合物，變數
	實測值	62.2	9.02	8.38		5.00	

$^{15}\text{NH}_4$ 之比

表II之資料顯示該礦物，N-甲基葡糖胺及三(三(羥甲基)胺基甲烷)鹽之理論及實驗值皆一致。該資料亦顯示該銨及賴胺酸鹽之值有偏差。

該銨鹽之酸-鹼比尚未確定。元素分析顯示可能為4：1比；然而，該固體必需在分析前，加熱($\sim 100^\circ\text{C}$)至恆重。在該乾燥程序進行時，會損失部份氨，然而，直到加熱至 110°C (圖10)前，並不會發生重大的損失。

表 III

鹽之物理資料

	酸：鹼 比	鹽：酸 比	總體密度	水溶性
			克/厘米 ²	毫克/毫升
鈉	1：1	1.07	0.14	>40
鉀	1：1	1.12	0.17	>40
鈣	2：1	1.06	0.24	0.54

鎂	2 : 1	1.08	0.21	0.45
鉍	3 : 1	1.01	0.20	<0.2
N-甲基-d-葡萄糖胺	1 : 1	1.57	0.16	7.3
TRIS	1 : 1	1.38	0.51	>40
賴胺酸	1 : 1	1.46	0.50	7.1
B型那特格利德 (nateglinide)			0.18	0.09
H型那特格利德 (nateglinide)			0.28	0.09

表 IV				
化合物號數	XRPD(2 θ)中所挑選反射最大值之位置以度數表示			
1	4.5	5.1	16.3	18.4
2	3.4	4.5	4.9	5.4
3	5.0	8.8	17.9	29.8
4	4.6	13.8	17.0	18.3
5	4.8	5.4	15.1	15.9
6	4.9	5.0	19.9	20.0
7	4.4	4.9	13.3	16.2
8	4.7	5.5	13.5	15.4
9	4.8	15.5	18.6	19.3
10	4.3	5.1	18.4	18.7
11	4.2	5.7	13.5	19.9

12	7.8	11.2	12.9	20.4
13	16.7	18.2	20.0	21.7
14	8.6	18.3	18.8	20.3
15	8.4	19.2	20.2	23.8
16	4.3	7.4	10.6	14.9
17	4.7	4.8	13.7	15.4
18	4.7	13.4	15.3	18.4
19	5.2	13.1	19.4	21.3

在以下清單中，係表示該第1至第19化合物在X-射線繞射測定法中所得之該反射最大值(以度數表示)之位置及其對應相對強度。

第1化合物		第2化合物		第3化合物	
位置	相對	位置	相對	位置	相對
(度數)	強度	(度數)	強度	(度數)	強度
5.1	100.0	3.4	82.9	5.0	100.0
4.5	42.3	4.5	100.0	6.5	4.7
16.3	21.6	4.9	26.7	8.6	6.8
18.4	15.4	5.4	22.4	8.8	15.4
14.0	13.8	6.6	18.1	10.2	4.0
14.4	8.9	7.8	3.0	11.6	11.1
16.0	8.0	9.1	2.3	11.8	7.5
19.1	6.0	9.8	3.6	12.9	4.1
30.4	4.4	12.5	6.9	14.2	8.1
16.9	4.0	12.8	5.0	15.6	14.2
18.1	3.9	13.4	11.3	17.1	11.7
11.3	3.7	13.7	19.9	17.9	17.7
17.4	3.6	14.1	7.2	18.7	8.1
18.0	3.6	15.3	6.3	19.2	12.6
6.4	3.2	15.8	5.8	19.3	9.7
6.4	3.2	16.0	4.5	20.2	11.4
21.1	2.7	16.6	10.3	22.0	4.4
20.3	2.5	16.9	12.9	22.1	3.9
12.3	2.0	18.2	22.2	22.6	8.0
35.3	1.8	19.3	10.9	23.0	4.3
13.5	1.6	19.6	3.3	24.8	4.3
22.3	1.4	20.0	8.7	25.1	5.0
7.3	1.3	20.2	7.4	27.0	4.9
19.4	1.2	20.5	3.9	29.8	22.0
13.4	1.1	21.1	3.2	32.7	5.4
9.2	1.1	21.7	8.2	33.7	5.1
19.6	1.1	24.6	2.1	35.6	5.4
28.1	1.1	25.0	2.2	36.6	6.8
28.0	1.0	27.5	2.1	37.6	6.2
27.4	1.0	29.2	4.1		
27.5	0.9	29.3	4.6		
22.4	0.9	29.4	2.9		

第4化合物

位置 (度數)	相對 強度
4.6	100.0
5.4	14.0
6.7	14.3
7.9	3.1
9.3	2.5
12.7	8.6
13.0	6.2
13.5	6.8
13.8	16.0
14.3	9.3
15.0	2.8
15.5	1.6
15.6	1.6
15.9	4.8
17.0	16.6
17.3	2.4
17.4	3.2
18.3	19.0
19.4	14.0
19.7	2.1
20.2	5.9
20.7	1.9
20.8	2.8
21.8	7.1
22.8	2.2
23.0	1.9
23.9	1.9
23.9	2.7
24.7	2.8
25.1	2.1
27.7	2.0
29.4	5.8
33.6	2.3
33.7	2.7
35.2	2.0
37.9	2.0
38.2	1.8

第5化合物

位置 (度數)	相對 強度
4.8	100.0
5.4	28.1
13.8	12.4
15.1	34.4
15.9	28.4
18.4	7.4
18.9	17.1
21.7	4.2
23.1	3.2
23.2	3.5
23.3	3.4
24.9	3.5
26.4	4.2
30.4	4.1
30.5	3.1
30.8	3.1
30.9	3.7
31.1	4.0
31.3	2.9
34.9	3.3
35.0	3.8
35.2	2.9

第6化合物

位置 (度數)	相對 強度
4.9	100.0
5.0	96.6
5.4	4.7
6.8	13.7
14.4	9.1
14.6	5.3
14.9	14.8
15.0	12.4
15.2	11.4
16.0	10.2
17.0	7.0
17.4	7.5
18.6	23.4
18.8	23.1
19.1	23.5
19.4	17.2
19.6	11.0
19.9	32.7
20.0	33.3
20.4	12.7
20.5	11.8
20.6	10.8
20.9	4.7
21.0	7.5
21.1	6.9
21.4	6.7
22.3	11.5
22.4	12.6
22.5	10.2
25.3	5.6
25.5	6.9
28.6	8.0
28.9	7.3
29.0	4.5
37.9	4.2

第7化合物
位置 相對
(度數) 強度

4.4	100.0
4.9	37.3
5.9	12.8
6.5	5.5
6.7	9.4
11.7	8.6
13.1	19.8
13.3	27.6
13.7	7.2
15.2	5.9
15.7	10.0
15.8	4.8
16.2	33.6
18.1	10.0
18.2	6.4
18.4	6.7
19.1	7.8
20.3	5.5
22.6	4.8
22.9	8.0
26.3	6.1

第8化合物
位置 相對
(度數) 強度

4.7	100.0
5.2	25.1
5.5	30.1
6.0	9.8
6.9	4.9
12.0	6.5
13.5	33.9
15.4	41.0
15.8	14.3
16.0	15.4
16.4	21.5
17.6	7.2
18.3	9.3
18.4	9.8
18.6	9.7
19.2	14.0
19.3	17.5
19.4	13.0
21.2	8.5
22.8	4.6
22.9	10.5
23.0	8.5
23.6	4.2
23.7	3.9
26.5	8.6
27.4	4.3
27.6	4.3
29.2	3.9
30.8	3.9
31.8	4.8
35.4	4.6

第9化合物
位置 相對
(度數) 強度

4.8	99.3
4.8	100.0
5.2	18.0
5.3	17.0
13.5	8.9
14.2	4.0
14.3	7.3
14.4	5.1
15.5	23.1
15.9	4.6
16.6	5.1
18.2	10.2
18.3	16.0
18.6	26.2
19.0	10.7
19.2	14.9
19.3	21.5
20.1	4.3
20.3	9.3
20.5	11.1
20.6	7.6
21.0	20.6
21.4	7.5
21.5	9.6
21.7	9.1
22.6	8.0
22.8	5.0
22.9	3.8
23.5	4.8
25.0	3.9
25.6	4.3
25.8	4.5
31.2	4.4

第10化合物

位置 (度數)	相對 強度
------------	----------

4.3	24.1
5.1	100.0
6.4	9.4
6.7	6.4
9.4	4.9
9.9	2.3
10.5	2.4
12.3	3.6
13.5	2.7
13.7	2.6
14.6	6.0
15.1	3.0
17.2	8.3
17.4	5.9
17.6	6.0
18.2	11.0
18.4	11.6
18.7	18.0
19.3	3.1
19.6	7.5
20.6	6.5
20.9	5.5
21.9	9.1
22.3	3.8
22.4	4.3
22.5	4.9
23.5	3.5
24.4	3.0
24.9	3.3
25.1	3.1
25.2	3.4
25.4	3.9
25.5	3.9
27.7	4.6
31.2	2.4
36.7	2.0
39.2	2.0

第11化合物

位置 (度數)	相對 強度
------------	----------

4.2	53.2
5.7	100.0
7.4	3.0
7.4	3.5
7.5	3.6
8.1	2.0
10.7	5.7
11.0	2.3
13.5	28.1
13.5	28.3
15.4	8.2
15.9	11.8
16.0	12.7
16.1	10.3
16.7	3.2
17.1	9.8
18.6	7.2
18.8	9.7
18.9	9.6
19.3	3.0
19.4	1.9
19.7	14.9
19.9	17.6
20.1	13.6
20.6	2.0
20.7	3.0
20.9	2.7
21.0	3.0
21.3	4.7
21.5	3.1
22.3	4.8
22.4	5.6
22.6	6.3
22.7	5.3
22.8	7.3
23.0	5.8
23.2	4.4
23.6	1.8
26.7	2.6
32.3	1.7

第12化合物

位置 (度數)	相對 強度
------------	----------

7.8	100.0
8.3	16.9
9.0	5.6
11.2	53.3
12.9	47.9
15.7	29.4
16.4	38.0
17.9	31.6
18.3	11.6
18.6	5.5
19.2	25.0
19.7	5.9
20.4	51.4
22.5	7.8
23.1	11.6
24.1	13.6
25.7	6.6
27.6	6.7
27.8	6.3
29.9	6.7
32.2	5.1
33.2	9.0
35.0	8.8
38.8	4.8

第13化合物
位置 相對
(度數) 強度

4.2	4.3
4.4	4.0
7.1	14.0
8.9	41.4
11.1	13.0
12.2	6.4
12.9	11.3
13.4	40.3
13.7	7.4
14.6	28.7
15.7	19.9
16.4	4.1
16.7	76.9
18.2	100.0
18.7	40.3
18.9	27.4
19.3	16.6
19.8	15.3
20.0	52.4
20.3	8.1
20.7	26.8
21.0	5.9
21.2	10.1
21.7	54.8
21.9	7.3
23.0	6.4
23.7	7.2
24.1	8.5
25.0	9.4
26.4	6.9
26.6	11.9
27.1	10.3
27.5	6.7
28.6	17.4
30.8	4.9
31.3	5.0
32.0	6.0
32.4	4.2
33.5	4.3
34.6	5.6
35.4	5.8
36.9	5.3

第14化合物
位置 相對
(度數) 強度

4.4	20.7
4.6	10.2
4.9	7.8
5.1	7.0
6.5	11.4
6.6	14.1
7.4	10.4
7.5	7.8
8.6	100.0
9.8	20.7
10.5	8.8
10.7	12.9
11.2	25.8
12.6	30.9
12.9	15.3
13.1	18.0
13.5	20.3
14.9	21.3
15.2	19.0
18.0	30.3
18.3	42.9
18.4	31.5
18.8	56.0
19.3	19.8
19.4	24.1
19.5	22.2
20.3	33.9
20.5	11.9
21.1	31.2
21.3	30.7
21.5	14.7
21.6	15.2
21.7	13.2
22.4	7.6
22.8	7.0
22.9	9.0
23.5	9.6
23.6	10.6
23.8	27.2
24.1	18.2
24.2	6.5
25.2	13.7
25.5	10.2
26.3	21.1
26.6	8.8
27.0	10.8
30.6	7.6

第15化合物
位置 相對
(度數) 強度

4.2	3.7
7.8	3.4
8.4	49.5
10.1	8.7
11.6	4.9
12.5	30.6
12.8	20.5
15.7	10.0
16.0	3.1
16.9	9.7
18.0	21.2
18.2	8.3
19.2	41.5
19.9	32.4
20.2	100.0
21.5	13.5
21.7	11.8
22.7	25.0
23.8	32.8
24.1	7.1
24.3	3.1
25.1	3.3
25.3	7.0
25.4	6.5
26.2	15.3
26.9	3.4
28.3	3.6
28.4	6.6
28.8	3.5
29.0	6.1
29.1	5.9
29.2	6.2
30.5	4.4
31.9	3.2

第16化合物
位置 相對
(度數) 強度

4.3	73.6
5.0	47.9
7.4	100.0
8.1	21.5
9.1	28.5
10.2	23.9
10.6	50.8
13.0	42.5
14.9	69.6
15.3	7.0
16.2	7.4
17.3	11.0
17.8	6.6
18.6	30.2
18.8	27.6
19.2	36.6
20.0	34.4
20.0	34.2
20.2	32.5
21.2	29.1
21.3	27.5
21.4	25.6
21.7	23.7
22.7	17.8
22.9	9.4
23.0	6.6
24.2	8.4
24.9	11.5
25.0	12.4
25.1	15.6
25.3	18.6
25.4	9.0
26.4	13.6
26.5	12.3
27.4	10.1
27.5	14.3
28.6	8.3
28.7	9.2
31.6	7.0

第17化合物
位置 相對
(度數) 強度

4.7	100.0
4.8	93.1
5.4	35.9
7.7	11.7
8.6	5.3
8.7	5.1
9.5	1.7
9.7	2.3
9.8	2.4
10.7	5.5
11.6	4.4
13.7	37.1
14.5	1.6
15.4	43.7
16.1	29.0
16.7	6.7
17.1	1.6
18.9	35.4
19.2	12.8
19.4	12.4
20.3	2.3
20.6	2.5
21.4	8.1
21.8	1.6
22.9	1.5
23.2	2.7
23.2	2.7
27.5	1.7
27.8	1.4
29.7	1.3
29.9	1.8
30.1	1.5

第18化合物
位置 相對
(度數) 強度

4.7	100.0
5.2	11.9
7.7	8.9
8.6	6.1
10.3	7.4
11.7	1.8
11.8	2.1
13.4	17.6
15.3	64.2
16.0	10.7
18.4	29.7
19.3	5.3
20.5	6.7
20.7	4.0
21.5	3.7
22.9	2.1
23.0	2.9
23.2	3.8
26.0	2.2
30.4	1.7
30.6	1.7
30.8	1.8
31.2	3.9
32.7	1.9
37.2	2.0

第19化合物		
位置	相對	
(度數)	強度	
5.2	100.0	
9.8	7.8	
13.1	76.4	
15.1	5.8	
18.3	12.7	
19.4	41.9	
20.1	28.7	
21.3	29.6	
21.7	3.9	
22.1	3.0	
22.4	9.3	
23.6	24.2	
24.7	7.5	
25.3	3.0	
26.6	9.2	
29.2	5.4	
30.3	8.0	
31.0	3.2	
31.1	3.9	
31.5	7.6	
34.6	3.4	

伍、中文發明摘要：

本發明係關於有機酸鹽(特別為那特格利德(nateglinide)鹽)，含一或多種那特格利德鹽及視需要選用之一或多種額外成份之合併製劑及其在用以預防或治療糖尿病，心血管疾病或與其有關之病症之醫藥組合物方面之用途。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to salts of organic acid, in particular salt of nateglinide, combined preparations comprising one or more salts of nateglinide and, optionally, one or more additional ingredients and the use thereof in pharmaceutical compositions for preventing or treating diabetes, cardiovascular diseases, or conditions associated therewith.

拾、申請專利範圍：

1. 一種那特格利德(nateglinide)鹽，其熔點在 50 至 300°C 範圍內。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之那特格利德鹽，其熔點在 50 至 125°C 範圍內。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之那特格利德鹽，其熔點在 150 至 300°C 範圍內。
4. 一種那特格利德鹽，其在水中溶解度為至少 0.18 毫克/毫升。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之那特格利德鹽，其在水中溶解度為至少 0.4 毫克/毫升。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之那特格利德鹽，其在水中溶解度為至少 40 毫克/毫升。
7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項之那特格利德鹽，其所具有之 X-射線粉末繞射(XRPD)圖案包含如表 IV 所述之反射最大值之組合。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之那特格利德鹽，其係以非晶形型式存在。
9. 根據申請專利範圍第 7 項之那特格利德鹽，其係以結晶狀型式存在。
10. 根據申請專利範圍第 7 項之那特格利德鹽，其係以非晶形型式及結晶狀型式之混合物型式存在。
11. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之那特格利德鹽，其中該陽離子係為選自以下所組成之群組： Na^+ ， K^+ ， Ca^{2+}

， Mg^{2+} ，該叁(羥甲基)-胺基甲烷之質子化型式，該N-甲基-D-葡萄糖胺之質子化型式及賴胺酸之質子化型式。

12. 根據申請專利範圍第11項之那特格利德鹽，其中該陰離子對該陽離子之比為1：1。
13. 根據申請專利範圍第11項之那特格利德鹽，其中該陰離子對該陽離子之比為2：1。
14. 根據申請專利範圍第1至6項中任一項之那特格利德鹽，其經加熱時，質量之損失在0.1%與14%之間。
15. 根據申請專利範圍第14項之那特格利德鹽，其經加熱時，質量之損失在0.1%與9%之間。
16. 根據申請專利範圍第1至6項中任一項之那特格利德鹽，其總體密度在0.1克/厘米³與0.6克/厘米³之間。
17. 一種組合物，其包含根據申請專利範圍第1至6項中任一項之那特格利德鹽。
18. 根據申請專利範圍第17項之組合物，其含有一或多種選自維生素，營養補助劑及醫藥上活性物質之群組之額外成份。
19. 根據申請專利範圍第18項之組合物，其含有那特格利德(nateglinide)或雷帕格利德(repaglinide)作為額外成份。
20. 根據申請專利範圍第18項之組合物，其中該醫藥上活性物質係選自以下所組成之群組：胰島素敏化劑，胰島素分泌增強劑，二肽基肽酶IV抑制劑，ACE抑制劑及血管收縮素II抑制劑。
21. 根據申請專利範圍第18項之組合物，其係為一種合併製劑

或醫藥組合物。

22. 根據申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其係用以治療糖尿病，心血管疾病或與其有關之病症。
23. 一種用於治療糖尿病，心血管疾病或其有關之病症之醫藥組合物，其包括有效量根據申請專利範圍第1至6項中任一項之那特格利德鹽。
24. 根據申請專利範圍第23項之醫藥組合物，其中該心血管疾病或與其有關之病症係選自以下所組成之群組：高血糖，血胰島素過多症，血脂肪過多，胰島素抗性，受損葡萄糖新陳代謝，肥胖症，糖尿病性視網膜病，斑狀變性，白內障，糖尿病性腎病，腎小球硬化症，糖尿病性神經病變，勃起機能障礙，行經前症候群，血管再狹窄，潰瘍性結腸炎，冠狀動脈心臟病，高血壓，心絞痛，心肌梗塞，中風，皮膚與結締組織病症，足潰瘍，新陳代謝的酸中毒，關節炎，骨質疏鬆症，多囊卵巢綜合症(PCOS)及受損葡萄糖耐受性。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

