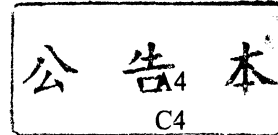


申請日期	07.12.8
案號	87120313
類別	A61K ^{3/13}



589174

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	治療高危險性葡萄糖耐力障礙之藥劑
	英 文	AGENT FOR TREATING HIGH-RISK IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE
二、發明 人	姓 名	1.小高裕之 2.中岡一郎 3.鈴木喜晴
	國 籍	日本國
	住、居所	1.日本國兵庫縣神戶市北區桂木2丁目12番地12 2.日本國大阪府枚方市出口2丁目29番1-731號 3.日本國大阪府吹田市山田南50番 B-303號
三、申請人	姓 名 (名稱)	武田藥品工業股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區道修町4丁目1番1號
	代 表 人 姓 名	武田國男

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權
日本

1997年12月10日 特願平9-339686(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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

技術領域

本發明係有關一種治療高危險性葡萄糖耐力障礙之藥劑，特別係有關一種預防由高危險性葡萄糖耐力障礙轉變成為糖尿病之藥劑。本藥劑在糖尿病或高危險性葡萄糖耐力障礙之治療領域方面有用。

技術背景

依據WHO(世界衛生組織)公佈之以葡萄糖耐力試驗為基準之準則，係藉測定空腹血糖值及負載葡萄糖2小時後之血糖值來區分糖尿病或葡萄糖耐力障礙(下文中亦稱為IGT)。罹患IGT之病人其血糖值較糖尿病患者為高，且據報導為易於發展成糖尿病及併發動脈硬化症之高危險群。特別是，已知IGT病患其負載葡萄糖2小時後之血糖濃度為170mg/dl或更高者，亦即，IGT高危險病患，發展成糖尿病之比率相當高[糖尿病新知(Diabetes Frontier), 136頁, 1992]。

佛格力糖(voglibose)係一種 α -葡萄糖苷酶抑制劑，有關佛格力糖對於抗胰島素IGT及糖尿病之影響有下列之研究發表:[日本藥理與治療(Japanese Pharmacology Therapeutics), 24(5):213(1966); 臨床代謝實驗(Metabol. Exp. Clin)., 45:731, 1996]。

亦已知佛格力糖(AO-128)於老鼠體內具有降低血糖值及增進葡萄糖耐力之效果[日本藥理與治療, 19(11):161(1991); 營養科學及維他命學期刊(Journal of Nutrition Science and Vitaminology), 45(1):33(1992)]。另一方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

面，亦有報告指出佛格力糖增進葡萄糖耐力之效果並未能在人類身上獲得證實[臨床成人病(Rinsho-Seijinbyo), 22(4):109(1992)]。

特別是關於上述高危險之IGT，迄今未有防止其轉換成糖尿病或治療使回復正常之研究報告出現。

發明之揭示

本發明之目標係開發一種預防由高危險性IGT轉變成糖尿病之藥劑，該藥劑係作為糖尿病預防劑以及治療高危險性IGT之藥劑使用。

本發明係關於：

(1)一種用於預防由高危險性葡萄糖耐力障礙轉變成糖尿病之藥劑，該藥劑係包括 α -葡萄糖苷酶抑制劑；

(2)一種用於治療高危險性葡萄糖耐力障礙之藥劑，該藥劑係包括 α -葡萄糖苷酶抑制劑；

(3)上述第(1)或(2)項中之藥劑，其中 α -葡萄糖苷酶抑制劑為佛格力糖；

(4)上述第(1)、(2)或(3)項中之藥劑，其中高危險性葡萄糖耐力障礙係於口服75克葡萄糖耐力試驗中之2小時血糖值在170至199mg/dl之間；

(5)上述第(2)或(3)項之藥劑，係投藥至75g口服葡萄糖耐力試驗2小時之血糖值降至正常範圍為止；

(6)上述(1)、(2)或(3)項之藥劑，係投藥13週或更長久；

(7)上述(1)或(3)項之藥劑，其中糖尿病係非胰島素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(3)

依存型糖尿病；

(8)上述(1)、(2)或(3)項之藥劑，係製備成口服劑；

(9)上述(1)、(2)或(3)項之藥劑，其給藥劑量係每天0.15至15mg；

(10)上述(1)、(2)或(3)項之藥劑，係於飯前60分鐘內投藥；

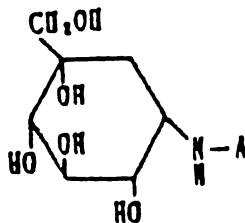
(11)一種治療IGT或預防IGT進展成糖尿病之方法，包括投與(1)至(10)項之藥劑。

(12)利用X-葡萄糖苷酶抑制劑治療IGT或預防IGT進展成糖尿病之用途，包括投與(1)至(10)項之藥劑。

(13)利用 α -葡萄糖苷抑制劑製造治療IGT或預防由IGT進展成糖尿病之醫藥品之用途，包括投與(1)至(10)項之藥劑。

本發明所用之 α -葡萄糖苷酶抑制劑係具有抑制消化酶諸如澱粉酶、麥芽糖酶、 α -糊精酶及蔗糖酶之效力，因而可延緩澱粉及蔗糖之分解。

上述醫藥化合物之數種型式為，例如，通式(I)之費利醇胺(valiolamine)衍生物：



式中A代表可被羥基、苯氧基、噁吩基、呋喃基、吡啶基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(5)

- (7) N-[(R)- β -羥苯乙基]費利醇胺、
- (8) N-[(S)- β -羥苯乙基]費利醇胺、
- (9) N-(β -羥基-2-甲氧基苯乙基)費利醇胺、
- (10) N-(3,5-二-第三丁基-4-羥苄基)費利醇胺、
- (11) N-(環己基甲基)費利醇胺、
- (12) N-香葉草基費利醇胺、
- (13) N-(1,3-二羥基-2-丙基)費利醇胺、
- (14) N-(1,3-二羥基-1-苯基-2-丙基)費利醇胺、
- (15) N[(R)- α -(羥甲基)苄基]費利醇胺、
- (16) N-環己基費利醇胺、
- (17) N-(2-羥環己基)費利醇胺、
- (18) N-[(1R,2R)-2-羥環己基]費利醇胺、
- (19) N-(2-羥環戊基)費利醇胺、
- (20) 4-[(1S,2S)-(2,4,5(OH)/3,5)-2,3,4,5-四羥基-5-(羥甲基)環己基]胺基-4,6-二去氧- α -D-葡萄糖喃糖苷甲酯、
- (21) 4-[(1S,2S)-(2,4,5(OH)/3,5)-2,3,4,5-四羥基-5-(羥甲基)環己基]胺基-4-去氧- α -D-葡萄糖喃糖苷甲酯、
- (22) [(1S,2S)-(2,4,5(OH)/3,5)-2,3,4,5-四羥基-5(羥甲基)環己基][(1R,2S)-(2,6/3,4)-4-胺基-2,3-二羥基-6-(羥甲基)環己基]胺、
- (23) N-[(1R,2S)-(2,4/3,5)-2,3,4-三羥基-5(羥甲基)環己基]費利醇胺、
- (24) N-[(1R,2S)-2,6/3,4)-4-胺基-2,3-二羥基-6-甲基環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

己基]費利醇胺、

(25) N-[(1R, 2S)-(2, 6/3, 4)-2, 3, 4-三羥基-6-甲基環己基]
]費利醇胺、

(26) N-[(1R, 2S)-(2, 4, 6/3)-2, 3, 4-三羥基-6-甲基環己基]
]費利醇胺、

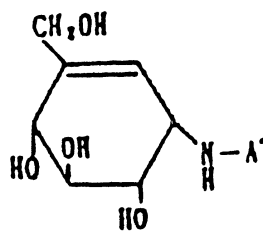
(27) 4-0- α -[4-(((1S)-(1, 2, 4, 5(OH)/3, 5)-2, 3, 4, 5-四
羥基-5-(羥甲基)環己基)胺基)]-4, 6-二去氧-D-葡萄糖吡喃
糖苷基]-D-葡萄糖吡喃糖、以及

(28) 1, 6-脫水-4-0- α -[4-(((1S)-(1, 2, 4, 5(OH)/3, 5)-2,
3, 4, 5-四羥基-5-(羥甲基)環己基)胺基)]-4, 6-二去氧-D-
葡萄糖吡喃糖苷基]- β -D-葡萄糖吡喃糖。

上述化合物中，為達本發明目的之較佳者為 N-(1, 3-
二羥基-2-丙基)費利醇胺，亦即，[2-羥基-1-C-(羥甲基)
乙基]費利醇胺或 1L(1S)-(1(OH), 2, 4, 5/3)-5-[[2-羥基-
1-(羥甲基)乙基]胺基]-1-C-(羥甲基)-1, 2, 3, 4-環己烷四
醇(下文中亦稱為佛格力糖)。

其他 α -葡萄糖苷酶抑制劑為通式 [II] 之費利烯胺 (
valienamine) 之 N-取代衍生物：

[II]



[式中 A' 為可被羥基、苯氧基、噁吩基、咪喃基、吡啶基

五、發明說明 (g)

585, 1979)及其N-取代之衍生物, 例如, 密格力醇 (miglitol) (BAY m1099)及BAY。1248 (J. Clin. Invest. 14(2-II), 47, 1984; 糖尿病學 27(2), 288A, 346A及323A, 1984)亦可做為 α -葡萄糖苷酶抑制劑使用。

該等 α -葡萄糖苷酶抑制劑可單獨使用或與一或多種其他之同類抑制劑合併使用。

用於本發明之較佳 α -葡萄糖苷酶抑制劑為佛格力糖、阿卡糖或密格力醇, 以佛格力糖為特佳。

WHO(世界衛生組織)已提出一項有關"葡萄糖耐力障礙"定義之準則, 係以75g口服葡萄糖耐力試驗(75g-OGTT)為基準。依據此項準則, "葡萄糖耐力障礙"之情況為: 空腹血糖值(靜脈血漿)低於140mg/dl及經一夜禁食、進行75g-OGTT試驗2小時後之血糖值(靜脈血漿)為140-199mg/dl。

本文中所用"高危險性葡萄糖耐力障礙"一詞係指下列情況, 即空腹血糖值(靜脈血漿)低於140mg/dl, 而在禁食一夜、進行75g-OGTT2小時後之血糖值為170-199mg/dl。

另一方面, 糖尿病之情況為: 空腹血糖值(靜脈血漿)為140mg/dl或更高, 而在上述75g-OGTT2小時後之血糖值為200mg/dl或更高。有各種型式之糖尿病包括, 胰島素依存型糖尿病(第1型; IDDM)及非胰島素依存型糖尿病(第2型; NIDDM), 而本發明之醫藥組成物適用於, 特別是, 對抗非胰島素依存型糖尿病。

為達本發明之目的, "治療"一詞係指使高危險性葡萄糖耐力障礙者在一夜禁食後進行75g OGTT2小時之血糖值

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

降低至正常範圍之處置。

"正常範圍"係指空腹血糖值(靜脈血漿)低於110mg/dl,或禁食一夜後於75g-OGTT2小時之血糖值低於140mg/dl,或二者。

另一方面,"預防轉變"意謂防止血糖值由上述定義之高危險性IGT患者之觀測值轉變成上述定義之糖尿病患者之觀測值,而並不需要將上述兩種血糖值降低至正常範圍。

雖然 α 葡萄糖苷酶抑制劑可單獨使用,但一般係與其他成分諸如醫藥上可接受之載劑,以習知方法製成醫藥組成物使用。

使用於本發明之醫藥組成物,可依據本項技藝之傳統方法製備,例如,日本藥典(如第13修訂本)所敘述者。本組成物之某些劑量形式可為,例如,口服用藥諸如錠劑、膠囊(包含膠囊及微膠囊)、粉劑、顆粒劑、丸劑及糖漿劑或非口服用藥諸如注射劑及栓劑,上述藥劑可分別以口服或非口服方式投藥。除上述常見之劑量形式以外,口服之可崩解型固體配方(如錠劑、顆粒及細顆粒)及口服或非口服用之持續釋外型製劑(錠劑、顆粒劑、細顆粒劑、丸劑、膠囊、糖漿、乳化劑、懸濁劑、溶液)亦可應用於本發明。該等配方亦可依傳統方法製備。本發明之特佳醫藥配方為口服用藥劑。

本文中所用之醫藥上容許之載劑可為任何傳統上做為醫藥物質之有機或無機載劑,單獨或混合使用。該等載劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

係做為固體配方之賦形劑、潤滑劑、粘結劑、崩解劑、酸、發泡劑、安定劑、包覆劑等、或做為液體配方之溶劑、助溶劑、懸浮劑、等滲劑、緩衝劑、鎮定劑、乳化劑等。此外，需要時亦可使用其他添加物諸如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑及矯味劑。

賦形劑之較佳實例包括，例如，乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、赤藻糖醇、澱粉、結晶性纖維素及輕質無水矽酸。

潤滑劑之較佳實例包括，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠體二氧化矽、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、硬脂酸等。

粘結劑之較佳實例包括，例如，預糊化澱粉、甲基纖維素、結晶性纖維素、蔗糖、D-甘露糖醇、海藻糖、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯膠粉末、明膠、支鏈澱粉等。使用結晶性纖維素做為粘結劑可提供一種在保有極佳快速崩解特性時仍具有極佳組成強度特性之固體製劑。此種結晶性纖維素包括微晶性纖維素。結晶性纖維素之實例包括 CEOLUS KG801、avicel PH101、avicel PH102、avicel PH301、avicel PH302、avicel RC-A591NF(結晶性纖維素羧甲基纖維素鈉)等。

崩解劑之較佳實例包括，例如，澱粉、羧甲基纖維素、低取代之羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯聚乙烯吡咯烷酮 [ISP公司 (U.S.A.)、BASF(德國)製]，交聯羧甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

基纖維素鈉[FMC-旭化學股份有限公司(日本)], 羧甲基纖維素鈣[Gotoku化學(藥品), (日本)]; 羥丙基纖維素; 羧甲基澱粉鈉[松谷化學股份有限公司(日本)]; 玉米澱粉等, 而以交聯聚乙炔吡咯烷酮為佳。上述崩解劑之二種或二種以上可依一定比例混合。交聯聚乙炔吡咯烷酮可使用任何稱為1-乙炔基-2-吡咯烷酮均聚物之交聯均聚物, 而一般係使用分子量至少為1,000,000之交聯聚乙炔吡咯烷酮。市售交聯聚乙炔吡咯烷酮產品之特定實例包括交聯性聚乙炔吡咯烷酮、Kollidon CL[BASF(德國)製], Polyplasdone XL、Polyplasdone XL-10、INF-10[ISP製], 聚乙炔聚吡咯烷酮、PVPP及1-乙炔基-吡咯烷酮均聚物。所用之崩解劑, 例如, 對每100重量份固體製劑其用量為0.1至20重量份, 較好為1至10重量份。

酸之較佳實例包括檸檬酸、酒石酸、蘋果酸等。

發泡劑之較佳實例包括碳酸氫鈉等。

如果製藥活性成份為鹼性時安定劑之較佳實例包括一種鹼性物質。

溶劑之較佳實例包括, 例如, 注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油以及三辛酸甘油酯。

助溶劑之較佳實例包括, 例如, 聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、海藻糖、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、以及檸檬酸鈉。

懸浮劑之較佳實例包括, 例如, 界面活性劑諸如硬脂醯基三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸、卵磷脂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(13)

、氯化苯甲基烷銨、氯化苯甲基乙氧銨、及單硬脂酸甘油酯；以及親水性聚合物諸如聚乙烯醇、聚乙炔吡咯烷酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、以及羥丙基纖維素。

等滲劑之較佳實例包括，例如，氯化鈉、甘油、以及D-甘露糖醇。

緩衝劑之較佳實例包括，例如包含磷酸塩、乙酸塩、碳酸塩、檸檬酸塩等之緩衝溶液。

鎮定劑之較佳實例包括，例如，苯甲醇。

通常使用能賦與安定O/W乳液之乳化劑。此類乳化劑之較佳實例包括陰離子界面活性劑(如油酸鈉、硬脂酸鈉、月桂基硫酸鈉)、非離子性界面活性劑(如Tween80、Tween60、HCO-60、HCO-70)、聚乙烯醇、聚乙炔吡咯烷酮以及明膠。二種或更多種該類乳化劑可依適當比例混合使用。外在水相中乳化劑之濃度範圍例如為0.01至20%，較好為0.05 to 10%。

防腐劑之較佳實例包括，例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脫氫乙酸以及山梨酸。

抗氧化劑之較佳實例包括，例如，亞硫酸塩及抗壞血酸。

著色劑之較佳實例包括各種食用著色劑(如，食用黃色號5號、食用紅色2號、食用藍色2號等)、食用鋁色澱、紅色氧化鐵、染料諸如二氧化鈦等。

甜味劑之較佳實例包括糖精鈉、甘草酸二鉀、阿斯巴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

甜、甜菊、索馬甜(thaumatin)等。

矯味劑之較佳實例包括檸檬、萊姆檸檬、柑橘、薄荷腦等。

包覆劑(為了遮蓋味道及賦與腸特性或持續釋出之特性)之較佳實例包括羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧化乙二醇、Tween80、Pluronic F68、乙酸酞酸纖維素、酞酸羥丙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、Eudragit(羅姆公司,西德,甲基丙烯酸-丙烯酸共聚物)。特別是,該包覆劑可依傳統方法使用以製備腸用固體配方諸如顆粒劑及細顆粒劑。該類腸配方尚可用於製備錠劑、膠囊、快速崩解錠劑等。

本發明所使用之上述可快速崩解之固體配方,包括(1) α -葡萄糖苷酶抑制、(2)一或多種選自山梨糖醇、麥芽糖醇、還原型澱粉糖、木糖酸、還原型帕拉第糖(paratinose)及赤藻糖醇之水溶性糖醇(下文中亦稱為水溶性糖醇)、及(3)低取代之羥丙基纖維素,其羥丙氧基含量為7.0至9.9重量%者。

於此種可快速崩解之固體配方中, α -葡萄糖苷酶抑制劑可以習知方法包覆,以遮蓋味道或氣味或用於腸溶解或持續釋放。用於該配方之包覆材料包括,例如,腸溶性聚合物諸如乙酸酞酸纖維素、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物S、酞酸羥丙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、羧甲基乙基纖維素等;胃溶性聚合物諸如聚乙縮醛二乙基胺基乙酸酯、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物等；水溶性聚合物諸如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等；水不可溶聚合物諸如乙基纖維素、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS、乙基丙烯酸酯甲基丙烯酸甲酯共聚物等；蠟等；以及上述做為包覆劑之試劑。

該配方所用 α -葡萄糖苷酶抑制劑之量，對100份重之固體製劑而言為0.01至70重量份，較好為0.02至50重量份，更好為0.005至30重量份。

上述水溶性糖醇意指1g水溶性糖醇加至水中後，在20℃、每隔5分鐘激烈振盪30秒之情況下，30分鐘內溶解且所需之水量少於30毫升之水溶性糖醇。水溶性糖醇可使用山梨糖醇、麥芽糖醇、還原澱粉醇、木糖醇、還原帕拉第糖或赤藻糖醇。該水溶性糖醇可依一定比例兩種或多種混合使用。較佳之水溶性糖醇為木糖醇或赤藻糖醇，特別佳者為赤藻糖醇。所用赤藻糖醇為使用葡萄糖為起始原料以酵母醱酵生產者，其顆粒大小至多為50篩目。此種赤藻糖醇為市售商品諸如日研化學股份有限公司(日本)之產品。水溶性糖醇之使用量，對100份重固體製劑而言為5至97重量份，較好為10至90重量份。

本發明所用之上述低取代羥丙基纖維素中羥丙氧基含量為7.0至9.9重量%之範圍。羥丙氧基含量為7.0至9.9重量百分率之低取代羥丙基纖維素之實例包括LH-22、LH-32及其混合物。該類物質為市售商品，例如信越化學股份有限公司(日本)製品。此種羥丙氧基含量為7.0至9.9重量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

% 之低取代羥丙基纖維素之使用量對 100 份重固體製劑而言為 3 至 50 重量份，較好為 5 至 40 重量份。固體製劑中為達快速崩解作用，較好使用羥丙氧基含量為 7.0 至 9.9 重量 % 之低取代羥基丙基纖維素。快速崩解配方特別適用於可迅速崩解、且可乾服或與水共同服用之製劑。其劑型包括錠劑、顆粒劑、細顆粒劑等，以錠劑為佳。

該快速崩解固體配方另可含有各種在製造常用劑型之製品時習用之添加劑。此種添加劑之使用量為在製造常用劑型之製品時習用之量。此種添加量包括例如，粘結劑、酸、發泡劑、人工甜味劑、矯味劑、潤滑劑、著色劑、安定劑、崩解劑等。該等物質如上述係製藥領域常用者。

快速崩解配方之模製步驟可為傳統方法，例如，當固體製劑為錠劑時，可使用單一穿孔製錠機或迴轉式製錠機，於 0.5 至 3 噸 / 平方公分之加壓下以上述之適當物質製錠。乾燥步驟可使用本項技藝中常用之任何技術，諸如真空乾燥、流動床乾燥等。

持續釋出之劑型可依傳統方法製備。例如，口服持續釋出之配方，可為錠劑、膠囊、顆粒、細顆粒等。較好為顆粒或含顆粒之膠囊型式。為使上述配方達到持續釋出之效果，使用具有可於消化道諸如小腸或大腸、胃、直腸等長時間滯留特性之基質。此基質為聚甘油酯脂肪酸酯或該酯與熔點範圍 30 至 120℃，較好為 40 至 120℃ 之脂質之混合物。較好為使粘性物質諸如天然或合成聚合物分散於基質中或將該基質包覆以此等粘性物質。上述聚甘油酯脂肪酸酯可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

為單 -、雙 - 或三 - 酯，其可由具約 2 至 20 聚合度之聚甘油與含 12 至 22 個碳原子之脂肪酸所構成。脂肪酸通常為不飽和脂肪酸諸如硬脂酸等。脂質可使用傳統上做為脂質用之物質，其具體例為含 14 至 22 個碳原子之飽和脂肪酸，諸如棕櫚酸等或其塩。粘性物質之具體例為天然粘性聚合物諸如明膠、卡德蘭糖 (cardlan)、膠等，以及合成粘性聚合物諸如羧乙烯聚合物、丙烯酸聚合物等。上述成份之比例可適當調整使其配方可獲得持續 - 釋出效果。持續 - 釋出聚合物之生產方法之實例為噴霧乾燥法、噴霧冷卻法等。活性成分 α - 葡萄糖苷酶抑制劑之量為配方總量之 0.05 至 5.0% (w/w) 範圍內。此配方通常可在消化道中留滯 3 至 20 小時，該配方係每天給藥 1 或 2 次。

本發明所用之醫藥組成物其毒性低，因此可安全地投藥於哺乳動物 (如人類、小鼠、老鼠、兔、犬、貓、牛、馬、豬、猴等)。

本發明之醫藥組成物所使用劑量係依據治療對象、劑量型式、給藥方法等而適當加以選擇。其劑量之選擇一般係使口服時，有效量之 α - 葡萄糖苷酶抑制劑，特別是，上述費利醇胺衍生物諸如佛格力糖之劑量，為 0.15 至 15 mg/天，較好為 0.2 至 1.5 mg/天，更好為 0.3 至 0.9 mg/天。於口服持續 - 釋出之劑量型式時，給藥之方式應使每天活性成份之量在上述劑量範圍內。於非經口給藥時，給藥劑量視劑量型式而定。任何情況下，劑量必需為劑量型式可顯示如口服配方同樣醫藥功效之醫藥上有效量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

給藥次數視劑量型式而定。例如，口服劑型諸如錠劑、膠囊、粉末、顆粒、糖漿、及口服崩解性配方(錠劑，膠囊等)每天給藥1至3次，較好為每天3次；持續-釋外型製劑於配方之每一預定期投與一次，通常每天1次。該配方一般為飯前60分鐘內投與，較好為飯前30分鐘內投與，更好為飯前5分鐘內投與。任何種類之口服劑型均以飯前投與為佳。

另一方面，非口服劑量型式諸如注射劑及栓劑，可每天投與少於1次。持續釋外型製劑於配方之每一預定期投與1次，該配方一般不需於飯前投與。

雖然給藥期係視個別病患而定，但任何配方一般均較好為投與13週或更久，更好為20週或更久，以及最好為28週或更長久，以達到本發明之目的。

此種給藥較好為連續性，只要基本上仍連續給藥，則不需每天投與。此意謂在短期內重覆投與本藥劑至該藥劑能繼續呈現本發明之效果。例如，每隔2天給藥1次等。於間歇性給藥時，其給藥間隔通常為兩週長或更久，但其間隔短於2週亦可。

實行本發明之最佳模式

茲以下列實施例更詳細闡釋本發明，然而本發明並非局限於此。

實施例

[實施例 1]

依據傳統步驟，製備包括下列成份之錠劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

(每錠之含量)

佛格力糖	0.3mg
玉米澱粉	35.0mg
羥丙基纖維素	5.8mg
硬脂酸鎂	0.6mg
乳糖	適量

總量	200.0mg
----	---------

[實施例2]

依據傳統步驟，製備包括下列成份之錠劑。

(每錠之含量)

佛格力糖	0.2mg
玉米澱粉	23.0mg
羥丙基纖維素	0.4mg
硬脂酸鎂	0.6mg
乳糖	適量

總量	130.0mg
----	---------

[試驗1]

於28週內分別對葡萄糖耐力障礙高危險群之病患A(女性, 62歲)、B(男性, 68歲)以及C(男性, 53歲)投與佛格力糖(0.6mg/天, 三餐飯前各投與0.2mg, 錠劑)。在服用佛格力糖期間之前與之後, 分別進行75g口服葡萄糖耐力試驗(下文中稱為OGTTs)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(20)

茲將服用佛格力糖期間之前及之後進行此種OGTTs之結果分別示於表1及表2。

表1 投與佛格力糖前之血糖值(mg/dl)

病患	OGTT前	OGTT2小時 之值	差異
A	136	186	50
B	128	178	50
C	127	196	69

表2 投與佛格力糖一段期間後之血糖值(mg/dl)

病患	OGTT前	OGTT2小時 之值	差異
A	135	172	37
B	118	138	20
C	122	157	35

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(21)

如表1所示，病患A、B及C在OGTTs2小時之值分別為186、178及196mg/dl，而全部落在170及199mg/dl間。換言之，所有病患均具有高危險性之葡萄糖耐力障礙。

比較表1及表2，明顯得知高危險性之葡萄糖耐力障礙患者，服用佛格力糖後其葡萄糖耐力顯著改善。

詳言之，在投與佛格力糖之前罹有高危險性葡萄糖耐力障礙之病患A、B及C，其OGTTs2小時之值在服用佛格力糖一段時期後分別為172、138及157mg/dl，全部低於200mg/dl，如表1及表2所示。此外，一例中其葡萄糖耐力障礙改善至低於140mg/dl之正常值。因此，該試驗中並無由高危險性葡萄糖耐力障礙轉變成糖尿病之現象，而此種治療甚至展現可使2小時OGTT之血糖值降至低於140mg/dl正常範圍之效果。

本發明之效果

本發明之藥劑在預防會以高比例轉變成糖尿病之高危險性葡萄糖耐力障礙方面具有優越效果，因此可用於預防糖尿病。本藥劑亦可用於治療高危險性葡萄糖耐力障礙。本發明之藥劑毒性低，因此可安全地投與哺乳動物，特別是人類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 治療高危險性葡萄糖耐力障礙之藥)劑

本發明係開發一種用於預防自高危險性葡萄糖耐力障礙轉變成糖尿病之藥劑，該藥劑包含 α -葡萄糖苷酶抑制劑，係作為糖尿病預防劑以及治療高危險性葡萄糖耐力障礙之藥劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱： AGENT FOR TREATING HIGH-RISK IMPAIRED)
GLUCOSE TOLERANCE

The present invention is to develop an agent, which comprises α -glucosidase inhibitor, for prevention of transition from high-risk IGT to diabetes mellitus, used as prophylaxis for diabetes mellitus, as well as agents for treating high-risk IGT.

訂

線

五、發明說明(4)

、環己基或隨意取代之苯基取代之C₁₋₁₀無環烴基，可被
 羥基、羥甲基、甲基或胺基取代之C₅₋₆環烴基，或糖殘基
 。彼等化合物揭示於美國專利案號4,701,559；4,777,294
 ；4,595,678及日本專利申請公開案號200335/1982；59946
 /1983；162597/1983；216145/1983；73549/1984；95297
 /1984。

上述通式[I]中，A包含C₁₋₁₀之直鏈或枝鏈之脂族烴
 基，該烴基可為飽和或不飽和，且可被羥基、苯氧基、噁
 吩基、呋喃基、吡啶基、環己基或可被取代之苯基所取代
 。該苯基上之取代基包含低級烷基(如，C₁₋₆)，低級烷氧
 基(如，C₁₋₆)、鹵素(例如，氟、氯、溴、碘)、苯基等。

此外，A代表C₅₋₆環烴基或糖殘基。該等基可被羥基
 、羥甲基、甲基或胺基取代。"糖殘基"一詞於本文中意謂
 自醣分子移除一個氫原子後殘留之基，而亦可代表例如，
 由單醣或寡醣衍生物而得之殘基。

此等衍生物亦可使用與無機酸，如塩酸，或有機酸如
 檸檬酸所形成之塩型。

以下為通式[I]所示之費利醇胺衍生物之一部份。

- (1) N-苯乙基費利醇胺、
- (2) N-(3-苯基烯丙基)費利醇胺、
- (3) N-呋喃甲基費利醇胺、
- (4) N-噁吩甲基費利醇胺、
- (5) N-(3-吡啶基甲基)費利醇胺、
- (6) N-(4-溴苄基)費利醇胺、

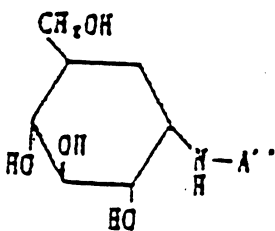
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明(7)

、環己基或可被如 A 中所述之取代基 [例如低級烷基 (如, C₁₋₆), 低級烷氧基 (如, C₁₋₆)、鹵素 (例如, 氟、氯、溴、碘)、苯基等] 隨意取代之苯基所取代之 C₁₋₁₀ 無環烴基或可被羥基、羥甲基、甲基或胺基取代之 C₅₋₆ 環烴基, 或糖殘基], 揭示於美國專利案號 4,486,602 及日本專利申請公開案號 64648/1982。

通式 [III] 代表之費利胺 (validamine) N-取代衍生物,
[III]



[式中 A'' 為可被羥基、苯氧基、噁吩基、呋喃基、吡啶基、環己基或被如 A 及 A' 中所定義之相同取代基隨意取代之苯基取代之 C₁₋₁₀ 無環烴基, 可被羥基、羥甲基或胺基取代之 C₅₋₆ 環烴基, 或糖殘基], 揭示於美國專利案號 4,701,559; 4,777,294 及日本專利申請公開案號 114554/1982, 亦可做為較佳之 α -葡萄糖苷酶抑制劑使用。此外, 為達本發明之目的, 下列化合物亦可做為 α -葡萄糖苷酶抑制劑使用:

阿卡糖 (Acarbose) (BAYg5421, Naturwissenschaften 64, 533-537, 1997, U.S.P. No. 4,062,950 及日本專利申請公告案號 39474/1979); 崔斯錠 (trestatin) (J. Antibiotics 36, 1157-1175, 1983 及 37,182-186, 1984 以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (8)

及 U.S.P. No. 765 及日本專利申請公開案號 163511/1979), 阿地普素 (adiposins) J. Antibiotics 35, 1234-1236, 1982), J. Jap. Soc. Starch Sci 26, 134-144 (1979), 27, 107-113, 1980, 日本專利申請公開案號 106402/1979; 案號 64509/1980; 案號 123986/1981 及案號 125398/1981, 及 U.S.P. No. 4,197,292), 阿米洛斯特素 (amylostatins) (Agric. Biol. Chem. 46, 1941-1945, 1982, 日本專利申請公開案號 123891/1975; 71494/1980; 157595/1980 及 U.S.P. No. 4,010,258), 寡斯特素 (oligostatins) (SF-1130x, 日本專利申請公開案號 26398/1978; 43294/1981 及 U.S.P. No. 4,316,894, J. Antibiotics 34, 1424-1433, 1981), 以及胺基糖化合物 (U.S.P. No. 4,254,256 及日本專利申請公開案號 92909/1979)。

關於源自微生物之 α -葡萄糖苷酶抑制劑, 包括上述化合物在內, 可參考 E. Truscheit 之一般評論 (general review) (Angewandte Chemi 93, 738-755, 1981)。

此外, 由阿卡糖或寡斯特素 C 經甲醇分解所得之化合物, 亦即 4-[(1S,6S)-4,6/5)-4,5,6-三羥基-3-羥甲基-2-環己烯-1-基]胺基-4,6-二去氧- α -D-葡萄糖吡喃糖苷甲酯 [第 182 次 ACS 國家會議摘要論文, MEDI69, 1981 年 8 月, 紐約, J. Antibiotics 34, 1429-1433, 1981, 以及日本專利申請公開案號 24397/1982]、1-去氧諾加利黴素 (1-deoxynojirimycin) (Naturwissenschaften 66, 584-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

附件

2

公告本

第 87120313 號 專利申請

申請專利範圍修正本

修正
補充
本 92 年 12 月 31 日

(92 年 12 月 31 日)

1. 一種用於預防由高危險性葡萄糖耐力障礙轉變成在 75g 口服葡萄糖耐力試驗中之 2 小時血糖值呈現 200mg/dl 或 200mg/dl 以上之糖尿病之藥劑，該藥劑係佛格力糖 (voglibose)，其中高危險性葡萄糖耐力障礙係於 75g 口服葡萄糖耐力試驗中之 2 小時血糖值呈現 170 至 199mg/dl 之間，該藥劑係供飯前 60 分鐘內投藥，而投藥 13 週或更久。
2. 一種用於治療由高危險性葡萄糖耐力障礙之藥劑，該藥劑係佛格力糖 (voglibose)，其中高危險性葡萄糖耐力障礙係於 75g 口服葡萄糖耐力試驗中之 2 小時血糖值呈現 170 至 199mg/dl 之間，該藥劑係供飯前 60 分鐘內投藥，而投藥 13 週或更久，至 75g 口服葡萄糖耐力試驗 2 小時之血糖值降低至 140mg/dl 以下為止。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之藥劑，其中糖尿病係非胰島素依存型糖尿病。
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之藥劑，係呈口服用製劑形式。
5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之藥劑，其投藥劑量為每天 0.15 至 15mg。