



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I662967 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：103104311

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl. : *A61K38/22 (2006.01)**A61K45/06 (2006.01)**A61P1/06 (2006.01)*

(30)優先權：2013/03/25 日本

2013-062726

(71)申請人：日商志瑞亞新藥工業股份有限公司(日本) ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

國立大學法人埼玉大學(日本) SAITAMA UNIVERSITY (JP)

日本

(72)發明人：阪井貴文 SAKAI, TAKAFUMI (JP)；阪田一郎 SAKATA, ICHIRO (JP)；黑田香百合 KURODA, KAYURI (JP)；吉村真 YOSHIMURA, MAKOTO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

Curr Pharm Des, 2012;18(31):4755-4765

International Journal of Peptides Volume 2010 (2010), Article ID 820794, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2010/820794>

Neurogastroenterol Motil 2010 Oct;22(10):1069-e281

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：11 共 46 頁

(54)名稱

食後期之胃運動亢進劑

(57)摘要

本發明提供一種糖尿病性胃麻痺等胃腸障礙之治療藥。

本發明係一種食後期之胃運動亢進劑，其係以成分(A)及成分(B)作為有效成分，其特徵在於：將(A)腦腸肽或者腦腸肽促效劑及(B)腸動素或者腸動素促效劑兩者以於食後對胃產生作用之方式投予而使用。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

食後期之胃運動亢進劑

【技術領域】

本發明係關於一種食後期之胃運動亢進劑。

【先前技術】

已知關於糖尿病性胃麻痺、術後胃麻痺、功能性消化不良等疾病，食後期之胃運動不充分，食物之胃排出能力極度降低。作為使患有該等疾病時之食物胃排出能力亢進之藥劑，已知有鹽酸依託必利(Itopride Hydrochloride)、檸檬酸莫沙必利(Mosapride Citrate)等。然而，該等藥劑對於重症患者是否可獲得充分之效果尚不明確，期望開發出進而有效之藥劑。

腦腸肽為自胃中發現之肽，主要由胃內分泌細胞產生，作為參與攝食亢進或體重增加之攝食促進肽而為人所知。關於腦腸肽之食物胃排出能力，報告有若對健康者或糖尿病患者於食後向靜脈內持續注入或大量投予腦腸肽，則促進胃排出能力(非專利文獻1、2)。又，於空腹時即便投予作為腦腸肽促效劑之TZP-102，亦不促進胃排出能力(非專利文獻3)。

另一方面，腸動素為包含22個胺基酸之肽，作為有意識之犬或人之空腹期胃收縮之原因物質而為人所知。已知腸動素若於空腹期持續注入至靜脈內，則促進胃排出能力(非專利文獻4)。又，亦報告藉由作為腸動素促效劑之米坦西諾(mitemcinal)之空腹期投予，可使胃排出能力亢進(非專利文獻5)。

進而最近，使用錢鼠(Suncus murinus)之摘出胃，研究腦腸肽之

活體外(in vitro)之胃收縮誘發之機制，結果儘管進行高劑量投予，單獨以腦腸肽並未促進胃收縮，而暗示有以下之可能性：藉由低劑量之腸動素之預治療可恢復腦腸肽之敏感性，腸動素之預投予可打開腦腸肽迴路之閘門(非專利文獻6)。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Neurogastroenterol. Motil. 2010, 22, e192-e200

[非專利文獻2]Peptides 2006, 1603-1606

[非專利文獻3]Neurogastroenterol. Motil. 2013, 25, e140-e150

[非專利文獻4]Gastroenterology. 1992, 102, 97-101

[非專利文獻5]Aliment Pharmacol. Ther. 2007, 26, 1121-1130

[非專利文獻6]Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2012, 302: G1207-G1215

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之課題在於提供一種新穎之食後期之胃運動亢進劑。

[解決問題之技術手段]

因此，本發明者未就空腹時，而就食後期之食物之胃排出能力進行了各種研究。一般認為，腸動素為空腹期之胃收縮之原因物質，若不於空腹期進行投予，則不對胃收縮產生作用。然而，本發明者於將腦腸肽及腸動素兩者以於食後期產生作用之方式進行投予時，完全意外地發現，可以分別單獨利用腦腸肽及腸動素時不會產生作用之低劑量，獲得優異之胃運動亢進效果。又，亦發現，腦腸肽經由迷走神經(vagus nerve)刺激傳播性消化管收縮運動(MMC(Migrating motor complex, 移行性複合運動))，迷走神經對於開始食後期之胃收縮而言不可或缺，藉由腸動素所誘發之食後期胃收縮依賴於迷走神經，從

而完成本發明。

即，本發明提供如下之[1]~[12]。

[1]一種食後期之胃運動亢進劑，其係以成分(A)及成分(B)作為有效成分，其特徵在於：將(A)腦腸肽或者腦腸肽促效劑及(B)腸動素或者腸動素促效劑兩者以於食後對胃產生作用之方式投予而使用。

[2]如[1]之食後期之胃運動亢進劑，其中以於食後對胃產生作用之方式投予之方法係以於食後成分(A)及成分(B)兩者達到有效血藥濃度(effective blood concentration)之方式進行投予者。

[3]如[1]或[2]之食後期之胃運動亢進劑，其係患有選自糖尿病性胃麻痺、術後胃麻痺及功能性消化不良之疾病時之食後期之胃運動亢進劑。

[4]一種食後期之胃運動亢進方法，其特徵在於：將(A)腦腸肽或者腦腸肽促效劑及(B)腸動素或者腸動素促效劑兩者以於食後對胃產生作用之方式投予。

[5]如[4]之食後期之胃運動亢進方法，其中以於食後對胃產生作用之方式投予之方法係以於食後成分(A)及成分(B)兩者達到有效血藥濃度之方式進行投予者。

[6]如[4]或[5]之食後期之胃運動亢進方法，其係患有選自糖尿病性胃麻痺、術後胃麻痺及功能性消化不良之疾病時之食後期之胃運動亢進方法。

[7]一種成分(A)與成分(B)之組合，其特徵在於：其係用以使用於食後期之胃運動亢進之(A)腦腸肽或者腦腸肽促效劑與(B)腸動素或者腸動素促效劑之組合，且成分(A)及成分(B)兩者係以於食後對胃產生作用之方式投予而使用。

[8]如[7]之成分(A)與成分(B)之組合，其中以於食後對胃產生作用之方式投予之方法係以於食後成分(A)及成分(B)兩者達到有效血藥

濃度之方式進行投予者。

[9]如[7]或[8]之成分(A)與成分(B)之組合，其係用以使用於患有選自糖尿病性胃麻痺、術後胃麻痺及功能性消化不良之疾病時之食後期之胃運動亢進劑者。

[10]一種成分(A)與成分(B)之組合之用以製造食後期之胃運動亢進劑之用途，其特徵在於：將(A)腦腸肽或者腦腸肽促效劑及(B)腸動素或者腸動素促效劑兩者以於食後對胃產生作用之方式投予而使用。

[11]如[10]之用途，其中以於食後對胃產生作用之方式投予之方法係以於食後成分(A)及成分(B)兩者達到有效血藥濃度之方式進行投予者。

[12]如[10]或[11]之用途，其係用以製造患有選自糖尿病性胃麻痺、術後胃麻痺及功能性消化不良之疾病時之食後期之胃運動亢進劑之用途。

[發明之效果]

根據本發明，藉由將(A)腦腸肽或者腦腸肽促效劑及(B)腸動素或者腸動素促效劑兩者以於食後產生作用之方式投予，可獲得食後期之優異之胃運動亢進效果。其結果，可改善患有糖尿病性胃麻痺、術後胃麻痺、功能性消化不良等時之攝食障礙或食後期之各種症狀。本發明之該效果根據認為腸動素或腸動素促效劑於空腹期產生作用之先前之常識完全無法預想。

【圖式簡單說明】

圖1係表示食後期之腦腸肽(50 ng/kg)之單獨投予之效果之圖。

圖2係表示食後期之腸動素(300 ng/kg)之單獨投予之效果之圖。

圖3係表示食後期之腸動素(200 ng/kg)及腦腸肽(50 ng/kg)之共同投予之效果之圖。

圖4係表示食後期之腸動素(300 ng/kg)及腦腸肽(50 ng/kg)之共同

投予之效果之圖。

圖5A係表示斷食狀態下之實施假手術之錢鼠之胃之自發性收縮之圖。

圖5B係表示斷食狀態下之切除迷走神經之錢鼠之胃之自發性收縮之圖。

圖5C係表示實施假手術之錢鼠與切除迷走神經之錢鼠之MMC之各期之收縮時間之圖。

圖5D係表示實施假手術之錢鼠與切除迷走神經之錢鼠之MMC之II期之運動係數之圖。

圖6A係表示腦腸肽對實施假手術之錢鼠之MMC之II期之效果之圖。

圖6B係表示腦腸肽對切除迷走神經之錢鼠之MMC之II期之效果之圖。

圖6C係表示實施假手術之錢鼠與切除迷走神經之錢鼠之腦腸肽投予中之運動係數之圖。

圖7A係表示實施假手術之錢鼠之由腸動素投予引起之自發收縮之圖。

圖7B係表示切除迷走神經之錢鼠之由腸動素投予引起之自發收縮之圖。

圖7C係表示實施假手術之錢鼠與切除迷走神經之錢鼠之腸動素投予時之運動係數之圖。

圖7D係表示實施假手術之錢鼠與切除迷走神經之錢鼠之腸動素投予時之收縮時間之圖。

圖8A係表示實施假手術之錢鼠之食後之腸動素投予對胃收縮的作用之圖。

圖8B係表示切除迷走神經之錢鼠之食後之腸動素投予對胃收縮

的作用之圖。

圖8C係表示實施假手術之錢鼠與切除迷走神經之錢鼠之藉由食後之腸動素投予獲得之運動係數之圖。

圖9係表示藉由共同投予腦腸肽及腸動素所獲得之食後之胃運動亢進作用之圖。G表示腦腸肽，M表示腸動素，記載於G及M之數值表示投予量。

圖10係表示藉由共同投予腦腸肽及腸動素所獲得之食後期胃排出能力之圖。0.1%BSA/PBS表示對照組，M300表示腸動素投予300 ng/kg，G50表示腦腸肽投予50 ng/kg。

圖11A係表示腦腸肽促效劑(Z)及腸動素(M)之共同投予對食後期胃收縮之作用之圖。Z表示腦腸肽促效劑，M表示腸動素。M300表示腸動素投予300 ng/kg。於單獨投予腦腸肽促效劑(Z)之情形時，Z 10 mg、Z 30 mg表示投予10 mg/kg、30 mg/kg。於共同投予腦腸肽促效劑(Z)與腸動素(M)之情形時，Z50、Z100表示投予50 μg/kg、100 μg/kg。

圖11B係表示腦腸肽促效劑(Z)及腸動素(M)之共同投予對食後期胃收縮之作用之圖。Z表示腦腸肽促效劑，M表示腸動素。M300表示腸動素投予300 mg/kg。於單獨投予腦腸肽促效劑(Z)之情形時，Z 10 mg、Z 30 mg表示投予10 mg/kg、30 mg/kg。於共同投予腦腸肽促效劑(Z)與腸動素(M)之情形時，Z50、Z100表示投予50 μg/kg、100 μg/kg。

【實施方式】

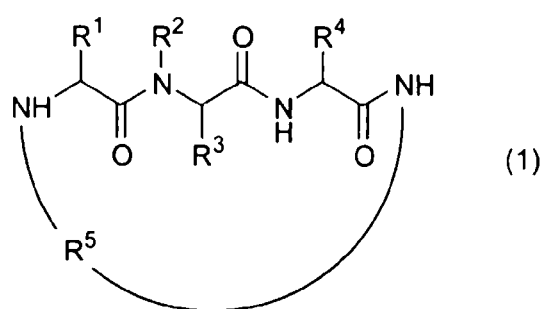
本發明之食後期之胃運動亢進劑之有效成分為(A)腦腸肽或者腦腸肽促效劑與(B)腸動素或者腸動素促效劑之組合。

人類腦腸肽為包含28個胺基酸殘基之肽，活性型係藉由辛酸將第三個絲胺酸之羥基酯化。腦腸肽促效劑係對腦腸肽受體選擇性較

高，且促效劑活性為腦腸肽之10倍～1/100倍左右之針對腦腸肽受體之促效劑，例如可列舉環狀肽化合物、肽化合物。作為環狀肽化合物，例如可列舉TZP-102、TZP-101等。作為肽化合物，例如可列舉：阿拉莫林(anamorelin)、伊帕瑞林(ipamorelin)、他比莫瑞林(tabimorelin)、卡普瑞林(capomorelin)、馬昔瑞林(macimorelin)、CP-464709-18、EX-1314、GTP-200、MK-0677、BMS-317180、WO2009/098901中所記載之化合物等。

於腦腸肽促效劑之中，作為環狀肽化合物，可列舉下述式(1)所表示之化合物或其鹽。

[化1]

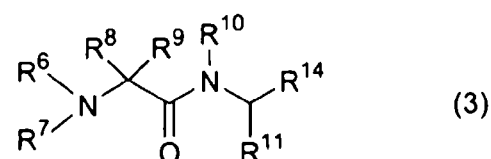


(式中，R¹、R³及R⁴表示烷基、環烷基、可具有取代基之芳基烷基、芳基或雜環式基，R²表示氫原子或烷基，R⁵表示伸烷基、烷基-O-烷基、烷基-O-伸芳基、或烷基-O-伸芳基-烷基)

此處，作為R¹、R³及R⁴所表示之基，較佳為C₁-C₆之直鏈或支鏈烷基、C₃-C₇環烷基、苯基-C₁₋₆烷基(亦可經鹵素、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基等取代)、C₆-C₁₀芳基、吡啶基、咪唑基。作為R²，較佳為C₁-C₆烷基。作為R⁵，較佳為直鏈或支鏈之C₅-C₈伸烷基、C₂-C₆烷基-O-C₂-C₆烷基、C₂-C₆烷基-O-伸苯基、C₂-C₆烷基-O-伸苯基-C₂-C₆烷基。此處，烷基或伸烷基亦可分支。

腦腸肽促效劑之中，作為肽化合物，可列舉下述式(2)或式(3)所表示之化合物或其鹽。

[化2]



(式中， R^6 及 R^7 相同或不同，表示氫原子、或碳數1~6之烷基；

R^8 及 R^9 相同或不同，表示氫原子、碳數1~6之直鏈狀、支鏈狀或者環狀之烷基(此處，烷基亦可經鹵素原子、羥基、碳數1~6之烷氧基、苯基、苄氧基或羥基苯基取代)，或者 R^8 或 R^9 與 R^6 或 R^7 亦可與所鄰接之氮原子一起形成吡咯啉環或者哌啉環(此處，吡咯啉環或者哌啉環亦可經羥基取代)；

R^{10} 及 R^{12} 相同或不同，表示氫原子或甲基；

R^{11} 表示碳數1~6之烷基(此處，烷基亦可經甲硫基或苄氧基取代)、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基、萘基- C_{1-4} 烷基或吡啶基- C_{1-4} 烷基(此處，苯基或吡啶基亦可經選自碳數1~6之烷基、鹵素原子、羥基及碳數1~6之烷氧基之1~4個基取代)；

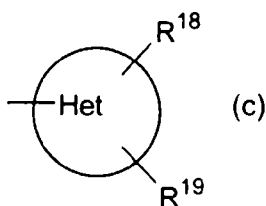
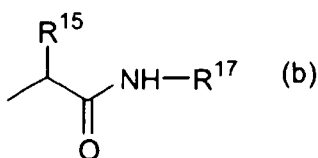
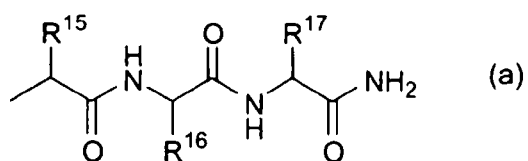
n 表示0或1之數；

A 表示單鍵、碳數1~4之伸烷基或碳數2~4之伸烯基；

R^{13} 表示式(a)、(b)或(c)；

R^{14} 表示式(c)

[化3]



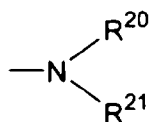
(式(a)、(b)中， R^{15} 及 R^{16} 相同或不同，表示苯基 C_1 - C_4 烷基或萘基 C_1 - C_4 烷基；

R^{17} 表示氫原子、碳數1~6之直鏈或者支鏈之烷基、或胺基- C_{1-6} 烷基；

R^{18} 表示氫原子、或- CH_2Ar (此處， Ar 表示苯基、萘基、包含選自S、N及O之1個或者2個之5員環或者6員環之芳香族雜環式基、或者苯環與包含選自S、N及O之1個或者2個之5員環或者6員環之雜環縮合而成之芳香族雜環式基(此處，該等苯基、萘基或芳香族雜環式基亦可經1~3個鹵素原子、碳數1~6之烷基或碳數1~6之烷氧基取代))；

R^{19} 表示氫原子、碳數1~6之烷基、碳數1~6之烷基磺醯基(此處，烷基或烷基磺醯基之烷基亦可經選自羥基、羥基烷基胺基甲酸酯基、鹵素原子及胺甲醯基烷基胺基甲酸酯基之基取代)、或者

[化4]

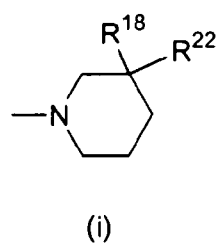
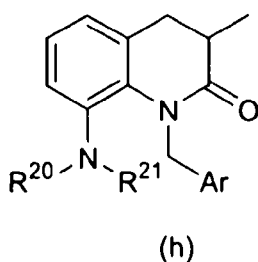
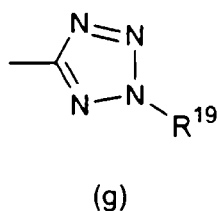
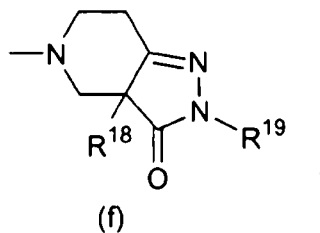
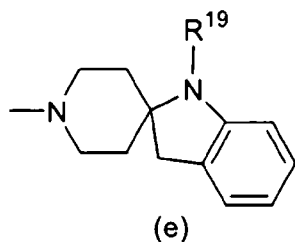
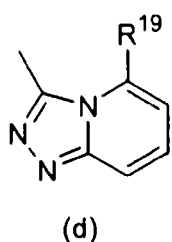


(此處， R^{20} 及 R^{21} 相同或不同，表示氫原子、碳數1~6之烷基、甲醯基或可經1~3個鹵素原子取代之碳數2~6之烷醯基， R^{20} 與 R^{21} 亦可與所鄰接之氮原子一起形成含有1個氮原子之5員環或6員環之雜環)；

Het所表示之環表示選自咪唑基、四唑基、吡啶基-哌啶-螺環基、吡唑并吡啶環基、1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮環基、哌啶環基及三唑并吡啶環基之環)

此處，作為Het所表示之環，更佳為以下之環。

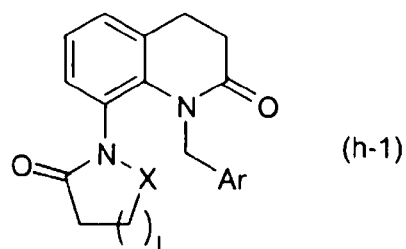
[化5]



(式中， R^{22} 表示可經1~3個 C_{1-4} 烷基取代之醯肼基， $R^{18} \sim R^{21}$ 、Ar與上述相同)

式(h)中，進而較佳為下述(h-1)。

[化6]

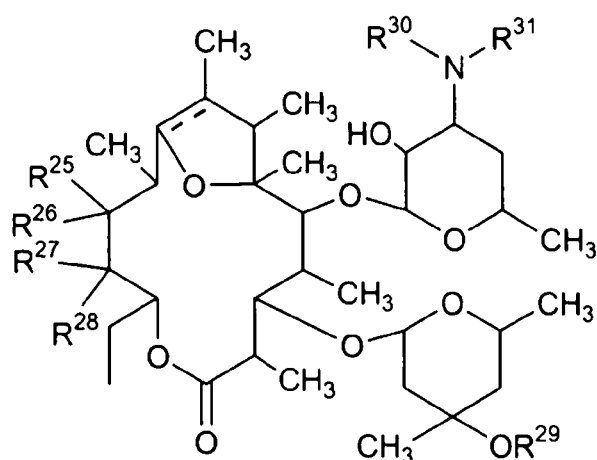


(式中，X表示 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{CH}-\text{OR}^{23}$ 、 $\text{CH}-\text{SR}^{23}$ 或 $\text{CH}-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ，i表示1或2之數， R^{23} 及 R^{24} 相同或不同，表示氫原子、或碳數1~6之直鏈狀、支鏈狀或者環狀之烷基，Ar與上述相同)

人類腸動素為包含22個胺基酸殘基之肽。腸動素促效劑係對腸動素受體選擇性較高，且促效劑活性為腸動素之10倍~1/100倍左右之針對腸動素受體之促效劑，可列舉巨環內酯系化合物，例如米坦西諾反丁烯二酸鹽(mitemcinal fumarate)、紅黴素、EM-523、GSK-962040、GSK-1322888、ABT-229、阿替莫汀(atilmotin)、RQ-00201894、SK-896、伊屈西那(idremcinal)等。

腸動素促效劑之中，作為紅黴素衍生物，可列舉下述式(4)之化合物。

[化7]



(式中， R^{25} 及 R^{26} 表示氫原子、羥基或甲基，或者一起形成側氧基；

R^{27} 及 R^{28} 表示氫原子、羥基或甲基；

R^{29} 表示氫原子或甲基；

R^{30} 及 R^{31} 表示碳數1~4之烷基；

虛線表示亦可具有雙鍵)

本發明之特徵在於：將成分(A)及成分(B)兩者以於食後對胃產生作用之方式投予而使用。已知成分(A)若通常於食後進行投予，則使食物胃排出能力亢進，且已知成分(B)僅於空腹時產生作用。然而，如下述實施例所示，於食後投予成分(A)及成分(B)兩者時，可以單獨利用成分(A)及成分(B)時不會使胃運動亢進之劑量，獲得優異之胃運動亢進效果。

此處，所謂以於食後對胃產生作用之方式投予，意指以於食後即食物進入胃後發揮成分(A)及成分(B)兩者之作用之方式投予，例如，以於食後成分(A)及成分(B)兩者達到有效血藥濃度之方式投予。達到有效血藥濃度之時間根據投予路徑而不同，例如於經口投予之情形時，為投予後20分鐘~60分鐘左右，於靜脈內投予之情形時，為投予後~投予後10分鐘左右。因此，只要考慮投予路徑，以成分(A)及成分(B)兩者於食後達到有效血藥濃度之方式投予即可。

另一方面，本發明中，所謂「食後」，意指自剛攝取食物後經過約30分鐘。

於成分(A)及成分(B)兩者為同一投予路徑之情形時，只要同時投予即可，於為不同投予路徑之情形時，投予時間不同。例如，於成分(A)為經口投予製劑，成分(B)為靜脈內投予製劑之情形時，較理想為成分(A)於即將攝取食物前~30分鐘前左右投予，成分(B)於食後馬上投予。

於本發明中，成分(A)及成分(B)可調配於同一製劑中，亦可分別調配於不同製劑中。又，含有成分(A)之製劑與含有成分(B)之製劑亦可分別為投予路徑不同之製劑。又，含有成分(A)之製劑與含有成分(B)之製劑亦可以組合製劑(套組)之形態銷售。

作為本發明之醫藥之投予形態，並無特別限制，可根據治療目的而適當選擇，具體而言，可例示：經口劑(錠劑、包衣錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑等)、注射劑、栓劑、貼附劑、軟膏劑等。腦腸肽、腸動素較佳為注射劑，腦腸肽促效劑、腸動素促效劑較佳為經口劑或注射劑。

本發明之醫藥可根據其投予形態，使用藥學上容許之載體，藉由通常公知之方法製備。作為該載體，可例示通常之藥劑所通用之各種載體，例如賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、稀釋劑、溶解助劑、懸浮劑、等張劑、pH值調整劑、緩衝劑、穩定劑、著色劑、矯味劑、矯臭劑等。

本發明中之成分(A)及成分(B)之投予量可為比被認為原本使成分(A)及成分(B)單獨產生作用之量低之劑量。例如，於成分(A)之情形時，以通常認為可單獨產生作用之量之 $1/50 \sim 1/500$ 即足夠，於成分(B)之情形時，以通常認為可單獨產生作用之量之 $1/3 \sim 1/30$ 即足夠。

關於本發明之腦腸肽之投予量，於靜脈內投予之情形時，較佳為成分每次 $1.5 \sim 20 \mu\text{g}$ ，更佳為 $2 \sim 6 \mu\text{g}$ 。又，關於腸動素之投予量，於靜脈內投予之情形時，較佳為成人每次 $6 \sim 40 \mu\text{g}$ ，更佳為 $9 \sim 20 \mu\text{g}$ 。又，腦腸肽促效劑、腸動素促效劑之投予量根據投予路徑、成分等而不同，可參考上述腦腸肽及腸動素之投予量，基於該成分之類腦腸肽作用、類腸動素作用而決定。

根據本發明，由於食後之胃運動亢進，故而促進食後之胃內之食物排出。因此，可改善因糖尿病性胃麻痺、術後胃麻痺、功能性消

化不良等導致胃之食物排出能力降低之症狀。

[實施例]

以下，列舉實施例詳細地說明本發明。

實施例1

就腦腸肽、腸動素及腦腸肽與腸動素之共同投予對錢鼠之食後期胃運動之影響進行研究。

(1)材料及方法

(A)藥物

將錢鼠腸動素(Scrum Inc, Tokyo, Japan)及人類腦腸肽(Asubio Pharma Co., Ltd., Hyogo, Japan)溶解於包含0.1%牛血清白蛋白之PBS(磷酸緩衝生理鹽水)中。

(B)動物

實驗中使用錢鼠(雄性，非近交系KAT株，8-9週齡，73-90 g)。錢鼠係以包含空罐之塑膠籠作為窩，於 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、照明時間8:00~20:00之條件下，且於商用之鱒魚飼料(SP, Nippon Formula Feed Manufacturing, Yokohama, Japan)之自由攝食條件下進行飼養。

(C)手術(力傳感器(force transducer)之縫著及頸靜脈導管(catheter)之安裝)

對斷食3小時之錢鼠腹腔內投予戊巴比妥鈉(50 mg/kg)，進行麻醉。正中切開後，使胃露出於體外，於胃體部之環肌(circular muscle)方向上縫著力傳感器。源自力傳感器之線通過腹壁，經由皮下而露出於脖頸之後側。

將靜脈內導管插入右頸靜脈後，固定於背部之體外。為了防止凝固，將導管以肝素化生理鹽水(100 units/mL)填滿。

使實施手術之錢鼠恢復數日。

(D)胃運動之測定

投予及胃運動之測定係於有意識、無麻醉及無約束之條件下進行。

(E)投予

對斷食之錢鼠(8~10小時)餵養飼料2 g，使其攝食10分鐘。10分鐘攝食後，自頸靜脈導管急速靜脈內投予腦腸肽(50 ng/kg)、腸動素(300 ng/kg)或腦腸肽及腸動素(腦腸肽：50 ng/kg，腸動素：100、200、300 ng/kg)之混合液。

(F)胃運動之測定

藉由類比數位轉換器(ADC-20，Pico Technology Ltd, St Neots, UK)轉換經放大之類比訊號，並藉由電腦記錄數位訊號。

有意識之錢鼠之MMC之III期收縮係基於犬及人之MMC之III期收縮而定義(即，使伴隨8 g以上之振幅之收縮群持續5分鐘以上)。

(G)數據解析

藉由運動係數(MI)將胃運動定量化。藉由藥物獲得之運動係數(MI)根據以下之式算出。

$$MI(\%) = A/B \times 100$$

A：投予藥物之10分鐘之收縮之AUC(Area Under concentration-time Curve，血藥濃度-時間曲線下面積)

B：藥物投予前出現之10分鐘自發性III期收縮之AUC

(H)統計分析

於單因素方差分析(one-way ANOVA)後，進行藉由Tukey法之多重比較檢定。將0.05以下之p值設為於統計學上具有顯著性。

(2)結果

(A)腦腸肽單獨之作用

50 ng/kg之腦腸肽(G)未誘發胃體部收縮(圖1)。

(B)腸動素單獨之作用

300 ng/kg之腸動素(M)未誘發胃體部收縮(圖2)。

(C)腦腸肽(G)及腸動素(M)共同投予之作用

G 50 ng/kg + M 200 ng/kg：誘發比自發性III期收縮小之類III期收縮(圖3)。

(運動係數：約45%)

G 50 ng/kg + M 300 ng/kg：誘發類III期收縮(圖4)。

(運動係數：約85%)

實施例2

(1)材料及方法

(A)藥物

將錢鼠腸動素(Scrum Inc., Tokyo, Japan)及人類腦腸肽(Asubio Pharma Co., Ltd., Hyogo, Japan)溶解於包含0.1%牛血清白蛋白之PBS中。

(B)動物

實驗中使用錢鼠(雄性，非近交系KAT株，7-15週齡，60-100 g)。錢鼠係以包含空罐之塑膠籠作為窩，於 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、照明時間8:00~20:00之條件下，且於商用之鱒魚飼料(SP, Nippon Formula Feed Manufacturing, Yokohama, Japan)之自由攝食條件下進行飼養。

(C)手術(力傳感器之縫著、迷走神經切除及頸靜脈導管之安裝)

對斷食3小時之錢鼠腹腔內投予戊巴比妥鈉(50 mg/kg)，進行麻醉。正中切開後，使胃露出於體外，於胃體部之環肌方向上縫著力傳感器。源自力傳感器之線通過腹壁，經由皮下而露出於脖頸之後側。其後，實施全迷走神經切除手術。使食道下部露出，將迷走神經之兩個分枝單離後，於肝枝及腹腔枝上切除約3 mm之迷走神經。對於假手術之錢鼠，使迷走神經露出，但不切斷。將靜脈內導管插入右頸靜脈後，固定於背部之體外。為了防止凝固，將導管以肝素化生理鹽水

(100 units/mL)填滿。

自手術2天後起，記錄胃運動。

(D)空腹及食後期之腸動素及腦腸肽之投予

空腹期

腸動素之投予係於自發性III期結束10分鐘後開始。合成錢鼠腸動素係以50 ng/kg/min持續注入10分鐘，持續注入量設為50 μ L/100 g BW/min。腦腸肽之投予係於自發性II期結束10分鐘後開始。醯基腦腸肽係以0.1、0.3、1、3 μ g/kg/min持續注入10分鐘。

食後期

為了觀察食後期收縮，於I期之間對錢鼠餵養1 g之飼料。攝食結束20分鐘後將腸動素以50 ng/kg/min持續注入10分鐘。

(E)胃運動之測定

藉由類比數位轉換器(ADC-20, Pico Technology Ltd, St Neots, UK)轉換經放大之類比訊號，並藉由電腦記錄數位訊號。有意識之錢鼠之MMC之III期收縮係基於犬及人之MMC之III期收縮而定義(即，使伴隨8 g以上之振幅之收縮群持續5分鐘以上)。

(F)數據

藉由運動係數(MI)將胃運動定量化。藉由藥物獲得之運動係數(MI)根據以下之式算出。

$$MI(\%) = A/B \times 100$$

A：投予藥物之10分鐘之收縮之AUC

B：藥物投予前出現之10分鐘自發性III期收縮之AUC

(G)統計分析

於方差分析後，藉由學生之t檢定(Student's t-test)進行統計分析。將0.05以下之p值設為於統計學上具有顯著性。

(2)結果

(A) 斷食狀態下之自發性收縮

對於斷食狀態之實施假手術(Sham)及切除迷走神經(Vagotomy)之錢鼠兩者，明確地觀察到包含I期、II期及III期之週期性傳播性消化管收縮運動(MMC)(圖5A及5B)。然而，切除迷走神經之錢鼠之II期之期間(57 ± 9 分鐘)明顯短於實施假手術之錢鼠之II期之期間(139 ± 16 分鐘)，並且切除迷走神經之錢鼠之I期之期間增加(238 ± 76 分鐘 vs 60 ± 6 分鐘)。於MMC之全期間及III期之期間，實施假手術與切除迷走神經之錢鼠無明顯差異(圖5C)。切除迷走神經之錢鼠之II期之運動係數(MI)($13\% \pm 3\%$)明顯低於實施假手術之錢鼠之II期之MI($29\% \pm 5\%$)(圖5D)。

(B) MMC之II期中之腦腸肽之效果

於II期收縮開始10分鐘後，將生理鹽水或腦腸肽(0.1、0.3、1、3或10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)向靜脈內注入10分鐘。對於實施假手術之錢鼠，腦腸肽使自發性II期收縮之振幅增大(圖6A)。然而，腦腸肽未使切除迷走神經之錢鼠之自發性II期收縮之振幅發生變化(圖6B)。

實施假手術之錢鼠之腦腸肽投予中之MI高於切除迷走神經之錢鼠之腦腸肽投予中之MI(圖6C)。

(C) MMC之I期中之腸動素之效果

於自發性III期收縮之10分鐘後，將腸動素(50 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$)向靜脈內注入10分鐘。於實施假手術及切除迷走神經之錢鼠兩者中觀察到腸動素誘發性類III期收縮(圖7A及7B)。腸動素投予中之運動係數(MI)及由腸動素獲得之收縮時間並未確認到明顯之差異(圖7C及7D)。

(D) 食後之胃運動及食後狀態下之腸動素之效果

攝食後，實施假手術之錢鼠之MMC之I期變為非週期性之食後期收縮，腸動素(50 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$)之10分鐘投予未誘發類III期收縮(圖8A)。作為對照，關於切除迷走神經之錢鼠，攝食不使MMC之I期中斷，外

因性腸動素與斷食狀態時之腸動素之作用同樣地誘導強勁之III期收縮(圖8B)。關於攝食開始後10分鐘之M1，切除迷走神經之錢鼠明顯低於實施假手術之錢鼠，關於食後之腸動素誘發性收縮之M1，切除迷走神經之錢鼠明顯高於實施假手術之錢鼠(圖8C)。

根據該等結果，可判定於錢鼠中，腦腸肽經由迷走神經而刺激MMC之II期，迷走神經對於食後期收縮之開始而言不可或缺，藉由腸動素所誘發之III期收縮之阻礙依賴於迷走神經。

實施例3(腦腸肽及腸動素之共同投予對食後期運動之作用)

(1)材料及方法

(A)藥物

將錢鼠腸動素(Scrum Inc., Tokyo, Japan)及人類腦腸肽(Asubio Pharma Co., Ltd., Hyogo, Japan)溶解於包含0.1%牛血清白蛋白之PBS中。

(B)動物

實驗中使用錢鼠(雄性，非近交系KAT株，7-39週齡，56-91 g)。錢鼠係以包含空罐之塑膠籠作為窩，於 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、照明時間8:00~20:00之條件下，且於商用之鱒魚飼料(SP, Nippon Formula Feed Manufacturing, Yokohama, Japan)之自由攝食條件下進行飼養。

(C)手術(力傳感器之縫著及頸靜脈導管之安裝)

對斷食3小時之錢鼠腹腔內投予戊巴比妥鈉(50 mg/kg)，進行麻醉。正中切開後，使胃露出於體外，於胃體部之環肌方向上縫著力傳感器。源自力傳感器之線通過腹壁，經由皮下而露出於脖頸之後側。

將靜脈內導管插入右頸靜脈後，固定於背部之體外。為了防止凝固，導管以肝素化生理鹽水(100 units/mL)充滿。

使實施手術之錢鼠恢復數日。

(D)胃運動之測定

投予及胃運動之測定係於有意識、無麻醉及無約束之條件下進行。

(E)投予

對斷食之錢鼠(8~10小時)餵養飼料2 g，使其攝食10分鐘。10分鐘攝食後，自頸靜脈導管急速靜脈內投予腦腸肽(50、1000、3000 ng/kg)、腸動素(300、500、1000、3000 ng/kg)或腦腸肽及腸動素(腦腸肽：15、50 ng/kg，腸動素：100、200、300 ng/kg)之混合液。

(F)胃運動之測定

藉由類比數位轉換器(ADC-20，Pico Technology Ltd, St Neots, UK)轉換經放大之類比訊號，並藉由電腦記錄數位訊號。

有意識之錢鼠之MMC之III期收縮係基於犬及人之MMC之III期收縮而定義(即，於伴隨8 g以上之振幅之收縮群持續5分鐘以上)。

(G)數據解析

藉由運動係數(ΔMI)將胃運動定量化。由藥物獲得之運動係數(ΔMI)根據以下之式算出。

$$\Delta MI(\%) = (A - C) / B \times 100$$

A：投予藥物之10分鐘之收縮之AUC

B：藥物投予前出現之10分鐘自發性III期收縮之AUC

C：餵食後5~10分鐘之出現5分鐘之收縮之AUC×2

(2)結果(圖9)。

(A)腦腸肽單獨之作用

50 ng/kg之腦腸肽(G)未誘發胃體部收縮。

(運動係數：約2.8%)

1000 ng/kg之腦腸肽(G)未誘發胃體部收縮。

(運動係數：約7.6%)

3000 ng/kg之腦腸肽(G)未誘發胃體部收縮。

(運動係數：約0.03%)

(B)腸動素單獨之作用

300 ng/kg之腸動素(M)未誘發胃體部收縮。

(運動係數：約4.9%)

500 ng/kg之腸動素(M)未誘發胃體部收縮。

(運動係數：約6.8%)

1000 ng/kg之腸動素(M)誘發類III期收縮。

(運動係數：約49.5%)

3000 ng/kg之腸動素(M)誘發類III期收縮。

(運動係數：約48.3%)

(C)腦腸肽(G)及腸動素(M)共同投予之作用

G 50 ng/kg + M 100 ng/kg：未誘發類III期收縮。

(運動係數：約13.5%)

G 100 ng/kg + M 100 ng/kg：未誘發類III期收縮。

(運動係數：約12.1%)

G 200 ng/kg + M 100 ng/kg：未誘發類III期收縮。

(運動係數：約4.8%)

G 300 ng/kg + M 100 ng/kg：未誘發類III期收縮。

(運動係數：約3.5%)

G 25 ng/kg + M 200 ng/kg：未誘發類III期收縮。

(運動係數：約19.4%)

G 50 ng/kg + M 200 ng/kg：誘發類III期收縮。

(運動係數：約24.4%)

G 100 ng/kg + M 200 ng/kg：未誘發類III期收縮。

(運動係數：約7.9%)

G 200 ng/kg + M 200 ng/kg：未誘發類III期收縮。

(運動係數：約1.2%)

G 300 ng/kg + M 200 ng/kg：未誘發類III期收縮。

(運動係數：約2.1%)

G 12.5 ng/kg + M 300 ng/kg：誘發類III期收縮。

(運動係數：約63.5%)

G 25 ng/kg + M 300 ng/kg：誘發類III期收縮。

(運動係數：約70.7%)

G 50 ng/kg + M 300 ng/kg：誘發類III期收縮。

(運動係數：約55.0%)

G 100 ng/kg + M 300 ng/kg：誘發類III期收縮。

(運動係數：約61.3%)

G 200 ng/kg + M 300 ng/kg：誘發類III期收縮。

(運動係數：約67.3%)

G 300 ng/kg + M 300 ng/kg：誘發類III期收縮。

(運動係數：約57.0%)

實施例4(腦腸肽及腸動素之共同投予對食後之胃排出之作用)

(1)材料及方法

(A)藥物

將錢鼠腸動素(Scrum Inc., Tokyo, Japan)及人類腦腸肽(Asubio Pharma Co., Ltd., Hyogo, Japan)溶解於含有0.1%牛血清白蛋白之PBS(以下稱為0.1%BSA/PBS)中。

(B)動物

實驗中使用錢鼠(雄性，非近交系KAT株，7-14週齡，60-91 g)。錢鼠係以包含空罐之塑膠籠作為窩，於 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、照明時間8:00~20:00之條件下，且於商用之鱒魚飼料(SP, Nippon Formula Feed Manufacturing, Yokohama, Japan)之自由攝食條件下進行飼養。

(C)手術(頸靜脈導管之安裝)

對斷食3小時之錢鼠腹腔內投予戊巴比妥鈉(50 mg/kg)，進行麻醉。將靜脈內導管插入右頸靜脈後，固定於背部之體外。為了防止凝固，將導管以肝素化生理鹽水(100 units/mL)填滿。

使實施手術之錢鼠恢復數日。

(D)胃排出之測定

對斷食11~12小時之I期期之錢鼠餵食1.5 g，攝食開始10分鐘後急速靜脈內投予作為溶劑之0.1%BSA/PBS溶液或引起III期類之強收縮之腦腸肽及腸動素(腦腸肽：50 ng/kg，腸動素：300 ng/kg)之混合液。投予20分鐘後，藉由向腹腔內過量投予戊巴比妥鈉使錢鼠安樂死，利用縫合線將幽門部及賁門部結紮，將胃摘出。繼而，沿著大彎將胃打開，將胃內之食物收集於培養皿內。將胃內殘留之食物於設定為37°C之培養箱(incubator)內進行乾燥，48小時後使用電子天平測定乾燥重量。利用(自胃取出之飼料之乾燥重量/食用之飼料之重量)×100算出胃內殘留率(%)進行評價。

(E)統計分析

藉由非成對學生之t檢定(Un-paired Student's t-test)進行。將0.05以下之p值設為於統計學上具有顯著性。

(2)結果(圖10)。

(A)0.1%BSA/PBS投予之作用

0.1%BSA/PBS：胃內殘留率為43.4%。

(B)腦腸肽(G)及腸動素(M)共同投予之作用

G 50 ng/kg + M 300 ng/kg：胃內殘留率為22.3%。

實施例5(腦腸肽促效劑及腸動素之共同投予對食後之食後期運動之作用)

(1)材料及方法

(A)藥物

將錢鼠腸動素(Scrum Inc., Tokyo, Japan)溶解於含有0.1%牛血清白蛋白之PBS中。腦腸肽促效劑(WO2009/098901之實施例34(a)之化合物)溶解於生理鹽水中。

(B)動物

實驗中使用錢鼠(雄性，非近交系KAT株，8-10週齡，76-84 g)。錢鼠係以包含空罐之塑膠籠作為窩，於 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、照明時間8:00~20:00之條件下，且於商用之鱒魚飼料(SP, Nippon Formula Feed Manufacturing, Yokohama, Japan)之自由攝食條件下進行飼養。

(C)手術(力傳感器之縫著及頸靜脈導管之安裝)

對斷食3小時之錢鼠腹腔內投予戊巴比妥鈉(50 mg/kg)，進行麻醉。正中切開後，使胃露出於體外，於胃體部之環肌方向上縫著力傳感器。源自力傳感器之線通過腹壁，經由皮下而露出於脖頸之後側。

將靜脈內導管插入右頸靜脈後，固定於背部之體外。為了防止凝固，將導管以肝素化生理鹽水(100 units/mL)填滿。

使實施手術之錢鼠恢復數日。

(D)胃運動之測定

投予及胃運動之測定係於有意識、無麻醉及無約束之條件下進行。

(E)投予

對斷食之錢鼠(8~10小時)餵養飼料2 g，使其攝食10分鐘。10分鐘攝食後，自頸靜脈導管急速靜脈內投予腦腸肽促效劑(10、30 mg/kg)或腦腸肽促效劑及腸動素(腦腸肽促效劑：50、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，腸動素：300 ng/kg)之混合液。

(F)胃運動之測定

藉由類比數位轉換器(ADC-20, Pico Technology Ltd, St Neots,

UK)轉換經放大之類比訊號，並藉由電腦記錄數位訊號。

有意識之錢鼠之MMC之III期收縮係基於犬及人之MMC之III期收縮而定義(即，於伴隨8 g以上之振幅之收縮群持續5分鐘以上)。

(G)數據解析

藉由運動係數(ΔMI)將胃運動定量化。藉由藥物獲得之運動係數(ΔMI)根據以下之式算出。

$$\Delta MI(\%) = (A - C) / B \times 100$$

A：投予藥物之10分鐘之收縮之AUC

B：藥物投予前出現之10分鐘自發性III期收縮之AUC

C：餵食後5~10分鐘之出現5分鐘之收縮之AUC×2

(2)結果(圖11A、B)

(A)腦腸肽促效劑單獨之作用

10 mg/kg之腦腸肽促效劑(Z)未誘發胃體部收縮。

(運動係數：約5.7%)

30 mg/kg之腦腸肽促效劑(Z)未誘發胃體部收縮。

(運動係數：約3.7%)

(B)腦腸肽促效劑(Z)及腸動素(M)共同投予之作用

Z 50 μ g/kg + M 300 ng/kg：誘發類III期收縮。

(運動係數：約65.9%)

Z 100 μ g/kg + M 300 ng/kg：誘發類III期收縮。

(運動係數：約59.1%)

【符號說明】

無

I662967

發明摘要

※ 申請案號： 103104311

※ 申請日： 103/02/10

※IPC 分類： A61K 38/22 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)

【發明名稱】

食後期之胃運動亢進劑

【中文】

本發明提供一種糖尿病性胃麻痺等胃腸障礙之治療藥。

本發明係一種食後期之胃運動亢進劑，其係以成分(A)及成分(B)作為有效成分，其特徵在於：將(A)腦腸肽或者腦腸肽促效劑及(B)腸動素或者腸動素促效劑兩者以於食後對胃產生作用之方式投予而使用。

【英文】

無

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種食後期之胃運動亢進劑，其係以成分(A)及成分(B)作為有效成分，其特徵在於：將(A)腦腸肽或者腦腸肽促效劑及(B)腸動素或者腸動素促效劑兩者以於食後對胃產生作用之方式投予而使用。
2. 如請求項1之食後期之胃運動亢進劑，其中以於食後對胃產生作用之方式投予之方法係以於食後成分(A)及成分(B)兩者達到有效血藥濃度之方式進行投予者，

食後係指自剛攝取食物後經過約30分鐘，達到有效血藥濃度之時間係考慮於經口投予之情形時為投予後20分鐘～60分鐘左右，於靜脈內投予之情形時為投予後～投予後10分鐘左右，而決定成分(A)及成分(B)之投予時期。
3. 如請求項2之食後期之胃運動亢進劑，其中將成分(A)及成分(B)於經口投予之情形時在攝取食物前～30分鐘前左右投予，於靜脈內投予之情形時在食後馬上投予。
4. 如請求項1至3中任一項之食後期之胃運動亢進劑，其係患有選自糖尿病性胃麻痺、術後胃麻痺及功能性消化不良之疾病時之食後期之胃運動亢進劑。