

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/64

A61K 31/70 A61K 31/715

/(A61K31/64,31:

715,31:70)

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98807147.9

[43]公开日 2000年8月16日

[11]公开号 CN 1263467A

[22]申请日 1998.7.16 [21]申请号 98807147.9

[30]优先权

[32]1997.7.18 [33]GB [31]9715298.7

[86]国际申请 PCT/GB98/02112 1998.7.16

[87]国际公布 WO99/03478 英 1999.1.28

[85]进入国家阶段日期 2000.1.12

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡

[72]发明人 R·E·布金哈姆

S·A·史密斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹雯 周慧敏

权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用噻唑烷二酮、促胰岛素分泌剂和  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂治疗糖尿病

[57]摘要

在哺乳动物中治疗糖尿病和与糖尿病有关的适应症的方法,包括将有效非毒性且可药用量的胰岛素敏化剂、促胰岛素分泌剂和  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药对需要这种治疗的哺乳动物给药;以及用于治疗的组合物。

ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 在哺乳动物中治疗糖尿病和与糖尿病有关的适应症的方法，包括将有效非毒性且可药用量的胰岛素敏化剂、促胰岛素分泌剂和 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂降血糖药对需要这种治疗的哺乳动物给药。

5 2. 权利要求1的方法，其中所述促胰岛素分泌剂是格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、格列美脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、醋酸己脲、氯磺丁脲、氯磺丙脲、格列波脲、格列喹酮、格列生脲、格列索脲、格列派特、格列吡脲、格列环脲或瑞格列奈。

10 3. 权利要求1的方法，其中所述 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂降血糖药是阿卡波糖、乙格列酯或米格列醇。

4. 权利要求1-3中任一项的方法，其中所述胰岛素敏化剂是5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(化合物I)。

15 5. 权利要求1-4中任一项的方法，其中包括将2-12 mg化合物(I)给药。

6. 权利要求1-5中任一项的方法，其中包括将2-4、4-8或8-12 mg化合物(I)给药。

7. 权利要求1-6中任一项的方法，其中包括将2-4 mg化合物(I)给药。

20 8. 权利要求1-6中任一项的方法，其中包括将4-8 mg化合物(I)给药。

9. 权利要求1-6中任一项的方法，其中包括将8-12 mg化合物(I)给药。

25 10. 权利要求1-6中任一项的方法，其中包括将2 mg化合物(I)给药。

11. 权利要求1-6中任一项的方法，其中包括将4 mg化合物(I)给药。

12. 权利要求1-6中任一项的方法，其中包括将8 mg化合物(I)给药。

30 13. 权利要求1的方法，其中所述胰岛素敏化剂是(+)-5-[[4-[(3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基]苄基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(或曲格列酮)、5-[4-[(1-甲基环己

基)甲氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(或环格列酮)、5-[4-[2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(或吡格列酮)、或5-[(2-苄基-2,3-二氢苯并吡喃)-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮(或恩格列酮);或其可药用盐。

5 14. 含有胰岛素敏化剂、促胰岛素分泌剂和 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药以及可药用载体的药物组合物。

15. 权利要求14的药物组合物,其中所述促胰岛素分泌剂是磺脲脲。

10 16. 权利要求14或15的药物组合物,其中所述促胰岛素分泌剂是格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、格列美脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、醋酸己脲、氯磺丁脲、氯磺丙脲、格列波脲、格列喹酮、格列生脲、格列索脲、格列派特、格列吡脲、格列环脲或瑞格列奈。

17. 权利要求1的组合物,其中所述 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药是阿卡波糖、乙格列酯或米格列醇。

15 18. 权利要求14-17中任一项的组合物,其中所述胰岛素敏化剂是化合物(I)。

19. 权利要求14-17中任一项的组合物,其中含有2-12 mg化合物(I)。

20 20. 含有胰岛素敏化剂、促胰岛素分泌剂以及可药用载体的用作活性治疗物质的药物组合物。

21. 用于治疗糖尿病和与糖尿病有关的适应症的含有胰岛素敏化剂、促胰岛素分泌剂以及可药用载体的药物组合物。

25 22. 权利要求14、20或21中任一项的组合物,其中所述胰岛素敏化剂是(+)-5-[[4-[(3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基]苄基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(或曲格列酮)、5-[4-[(1-甲基环己基)甲氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(或环格列酮)、5-[4-[2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(或吡格列酮)、或5-[(2-苄基-2,3-二氢苯并吡喃)-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮(或恩格列酮);或其可药用盐。

# 说明书

## 用噻唑烷二酮、促胰岛素分泌剂 和 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂治疗糖尿病

5 本发明涉及治疗方法，尤其是治疗糖尿病、特别是非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）或2型糖尿病以及与糖尿病有关的适应症的方法。

促胰岛素分泌剂是能够通过胰腺 $\beta$ 细胞促进胰岛素分泌增加的化合物。

10 磺酰脲是促胰岛素分泌剂众所周知的实例。磺酰脲起降血糖药的作用，并被用于治疗2型糖尿病。磺酰脲的实例包括格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、格列美脲、妥拉磺脲和甲苯磺丁脲。

$\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药，例如阿卡波糖、乙格列酯和米格列醇通常被用于治疗2型糖尿病。

15 欧洲专利申请公开 EP 0306228 涉及一些噻唑烷二酮衍生物，该专利申请公开了其具有抗高血糖和降血脂活性。EP 0306228 公开的一个具体的噻唑烷二酮是 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮（下文称为“化合物(I)”）。W094/05659 公开了一些包括马来酸盐的化合物(I)的盐。

20 化合物(I)是一类称为“胰岛素敏化剂”的降血糖药的实例。化合物(I)尤其是噻唑烷二酮类胰岛素敏化剂。

欧洲专利申请公开号：0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740；国际专利申请公开号 92/18501, 93/02079, 93/22445 以及美国专利 5104888 和 5478852 也公开了一些噻唑烷二酮类胰岛素敏化剂。

25 另一类通常被认为具有胰岛素敏化剂活性的化合物是由在国际专利申请公开 W093/21166 和 W094/01420 中描述的化合物所代表的化合物。下文中将这些化合物称为“无环胰岛素敏化剂”。无环胰岛素敏化剂的其它实例是在美国专利 5232945 和国际专利申请公开 30 W092/03425 和 W091/19702 中公开的化合物。

其它胰岛素敏化剂的实例是在欧洲专利申请公开 EP 0533933、日本专利申请公开 05271204 和美国专利 5264451 中公开的化合物。

上述出版物列入本发明以供参考。

现在惊奇地发现，化合物(I)、促胰岛素分泌剂和 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药联合应用能提供特别优良的血糖控制效果，该联合应用可特别用于治疗糖尿病、尤其是2型糖尿病以及与糖尿病有关的适应症。这种治疗的副作用非常小。

因此，本发明提供了在哺乳动物例如人中治疗糖尿病、尤其是2型糖尿病以及与糖尿病有关的适应症的方法，所述方法包括将有效非毒性且可药用量的胰岛素敏化剂、促胰岛素分泌剂以及 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药对需要这种治疗的哺乳动物给药。

本发明方法包括将胰岛素敏化剂、促胰岛素分泌剂以及 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药一起给药或将其依次给药。

一起给药包括，将含有胰岛素敏化剂、促胰岛素分泌剂以及 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药的制剂给药，或将每种活性剂的独立制剂基本上同时给药。

另一方面，本发明提供了胰岛素敏化剂例如化合物(I)、促胰岛素分泌剂以及 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药在制备用于治疗糖尿病、尤其是2型糖尿病以及与糖尿病有关的适应症的组合物中的应用。

合适的胰岛素敏化剂是噻唑烷二酮类胰岛素敏化剂。

合适的噻唑烷二酮类胰岛素敏化剂是化合物(I)。

其它合适的噻唑烷二酮胰岛素敏化剂包括(+)-5-[[4-[(3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基]苄基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(或曲格列酮)、5-[4-[(1-甲基环己基)甲氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(或环格列酮)、5-[4-[2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(或吡格列酮)、或5-[(2-苄基-2,3-二氢苯并吡喃)-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮(或恩格列酮)。

合适的促胰岛素分泌剂是磺酰脲。

合适的磺酰脲包括格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、格列美脲、妥拉磺脲和甲苯磺丁脲。

其它磺酰脲包括醋酸己脲、氯磺丁脲、氯磺丙脲、格列波脲、格列喹酮、格列生脲、格列索脲、格列派特、格列吡脲和格列环脲。

其它合适的促胰岛素分泌剂包括瑞格列奈。

合适的 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药是阿卡波糖。

其它合适的 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药是乙格列酯和米格列醇。

5 特别的，本发明方法包括，尤其是当每日给药时将2-12 mg化合物(I)给药。

本发明方法尤其包括，每日将2-4、4-8、或8-12 mg化合物(I)给药。

10 本发明方法尤其包括，特别是当每日给药时将2-4 mg化合物(I)给药。

本发明方法尤其包括，特别是当每日给药时将4-8 mg化合物(I)给药。

本发明方法尤其包括，特别是当每日给药时将8-12 mg化合物(I)给药。

15 本发明方法优选包括，特别是当每日给药时将2 mg化合物(I)给药。

本发明方法优选包括，特别是当每日给药时将4 mg化合物(I)给药。

本发明方法优选包括，特别是当每日给药时将8 mg化合物(I)给药。

20 应当理解，胰岛素敏化剂例如化合物(I)、促胰岛素分泌剂以及 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药分别以其可药用形式作为适当的相关药物活性剂给药，其可药用形式包括可药用衍生物，例如其可药用盐、酯和溶剂化物。在本说明书一些实例中，用于表示相关促胰岛素分泌剂和 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂的名称可以涉及该相关活性剂的特定药物形式：应当理解，该活性剂的所有可药用形式都包括在本发明范围内。

25 胰岛素敏化剂例如化合物(I)的适当可药用盐形式包括在上述专利和专利申请中描述的可药用盐，例如在EP 0306228及W094/05659中描述的化合物(I)的可药用盐。式(I)化合物优选的可药用盐是马来酸盐。

30 胰岛素敏化剂例如化合物(I)的适当可药用溶剂化物形式包括在上述专利和专利申请中描述的可药用溶剂化物，例如在EP 0306228及W094/05659中描述的化合物(I)的可药用溶剂化物，尤其是水合物。

促胰岛素分泌剂和  $\alpha$  - 葡糖苷酶抑制剂降血糖药的适当可药用形式取决于所用的具体化合物，但是包括所选具体化合物的已知的可药用形式。这类衍生物可查阅或参考标准参考书，例如英国和美国药典、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) 和 Martindale The Extra Pharmacopoeia (伦敦, The Pharmaceutical Press) (例如参见第 31 版第 341 页和其引用页)。

胰岛素敏化剂，例如化合物 (I)、或其可药用盐、或其可药用溶剂化物可用已知方法制得，例如在上述专利和专利申请、如在描述化合物 (I) 的 EP 0306228 和 W094/05659 中公开的方法。上述专利和专利申请的公开物，例如 EP 0306228 和 W094/05659 的公开物列入本发明以供参考。

化合物 (I) 可以几种互变异构形式中的一种存在，所有互变异构形式如单个互变异构形式或其混合物形式都包括在术语化合物 (I) 范围内。化合物 (I) 具有手性碳原子，因此可以高至两种立体异构体形式存在，无论化合物 (I) 是以单个异构体还是异构体混合物的形式存在，术语化合物 (I) 包括所有这些包括外消旋体在内的异构体形式。

所选的促胰岛素分泌剂和  $\alpha$  - 葡糖苷酶抑制剂降血糖药是依据已知方法制得的，这类方法可查阅或参考标准参考书，例如英国和美国药典、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) 和 Martindale The Extra Pharmacopoeia (伦敦, The Pharmaceutical Press) (例如参见第 31 版第 341 页和其引用页)。

本说明书中的术语“与糖尿病有关的适应症”包括与糖尿病本身有关的适应症以及与糖尿病有关的并发症。“与糖尿病有关的适应症”还包括与前驱糖尿病状态有关的适应症。

本说明书中的术语“与前驱糖尿病状态有关的适应症”包括适应症，例如胰岛素性，包括遗传性抗胰岛素性，葡萄糖耐量下降和高胰岛素血症。

术语“与糖尿病本身有关的适应症”包括高血糖，抗胰岛素性，包括后天性胰岛素抗性。其它与糖尿病本身有关的适应症包括高血压和心血管病，尤其是动脉粥样硬化和与抗胰岛素性有关的适应症。与抗胰岛素性有关的适应症包括多囊性卵巢综合征和类固醇诱导的抗胰岛素性和妊娠性糖尿病。

“与糖尿病有关的并发症”包括肾病，尤其是与 2 型糖尿病有关的肾病，神经病和视网膜病。

与 2 型糖尿病有关的肾病包括肾病、肾小球性肾炎、肾小球硬化、高血压性肾硬化和晚期肾病。其它与 2 型糖尿病有关的肾病包括  
5 肾病综合征。

为了避免疑问，当本发明给出可药用形式的化合物 (I) 的包括 mg 量在内的标量时，标量指化合物 (I) 本身的量：例如 2 mg 马来酸盐形式的化合物 (I) 是指含有 2 mg 化合物 (I) 的马来酸盐。

糖尿病优选为 II 型糖尿病。

10 本发明治疗所提供的特别优良的血糖控制效果是指，相对于各单个活性剂效果的加和所预期到的对照效果的协同作用。

血糖控制可用常规方法，例如通过测定常用的血糖控制指数如禁食时血浆葡萄糖浓度或糖基化的血红蛋白 (Hb A1c) 浓度来进行特征描述。这类指数是用标准方法测定的，例如在 Tuescher A,  
15 Richterich, P., Schweiz. Med. Wschr. 101 (1971), 345 和 390, 和 Frank P., “测定糖基化的血红蛋白来监控糖尿病患者”，《临床产品》(Clinical Products)1988 中描述的方法。

在一个优选的方面，当依据本发明治疗而使用时，各种活性剂的剂量水平将比达到血糖控制的纯粹加和效果所需的剂量要低。

20 将胰岛素敏化剂最先给药是合适的。

将促胰岛素分泌剂第二给药是合适的。

将  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂第三给药是合适的。

还需指出，相当于单个活性剂，本发明治疗将使高级糖基化最终产物 (AGEs)、leptin 和血清脂质包括总胆固醇、HDL-胆固醇、LDL-  
25 -胆固醇的水平改善，包括使其比例改善，尤其是使血清脂质包括总胆固醇、HDL-胆固醇、LDL-胆固醇的水平改善，包括使其比例改善。

本说明书所用术语“可药用”既包括可人医药用，也包括可兽药用：例如术语“可药用”包括可兽药用化合物。

在本发明方法中，活性药物优选以药物组合物形式给药。如上所述，这类组合物既可以含有所有药物，也可以仅含有其中一种药物。  
30

因此，在本发明一个方面，本发明提供了含有胰岛素敏化剂尤其是 2-12 mg 例如化合物 (I)、促胰岛素分泌剂和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂



降血糖药以及可药用载体的药物组合物。

这类组合物可通过将胰岛素敏化剂尤其是 2-12 mg 例如化合物 (I)、促胰岛素分泌剂和  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药以及可药用载体混合制得。

5 组合物通常是适于口服的组合物。然而，组合物也可以适于以其它给药方式给药，例如以非肠道给药、舌下给药或透皮给药方式给药。

组合物可制成片剂、胶囊、粉剂、粒剂、锭剂、栓剂、可重新组成的粉剂、或液体制剂，例如口服或无菌的非肠道给药溶液或悬浮液。

10 为了达到给药的一致性，本发明组合物优选制成单位剂量形式。

口服单位剂量剂型可以是片剂或胶囊，并且可以含有常规赋形剂例如粘合剂，例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄耆胶、或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘氨酸；压片润滑剂，例如硬脂酸镁；崩解剂，例如淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙酸淀粉钠或微晶纤维素；或可药用增湿剂例如十二烷基硫酸钠。

组合物优选制成含有适当相关日剂量的单位剂量剂型。

20 胰岛素的合适剂量包括在上述专利和专利申请中公开的剂量。

包含单位剂量的化合物 (I) 适当剂量包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 mg 的化合物 (I)。

在治疗中，本发明药物每天可给药 1-6 次，但最优选每天 1-2 次。

25 化合物 (I) 的具体剂量有 2 mg/日；4 mg/日，包括每天给药 2 次，每次 2 mg；8 mg/日，包括每天给药 2 次，每次 4 mg。

包含单位剂量的促胰岛素分泌剂例如磺酰脲，或  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂降血糖药的适当剂量包括这些化合物的包括单位剂量在内的已知剂量，这些已知剂量在参考书中描述或提到过，例如英国和美国药典、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)、Martindale The Extra Pharmacopoeia (伦敦，The Pharma-ceutical Press) (例如参见第 31 版第 341 页和其引用页)。



- 60% 重量的活性物质。

如果需要的话，可将组合物包装成具有书面或印刷使用说明的包装盒。

5 组合物可依据常规方法配制，例如在标准参考书，例如英国和美国药典、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) 和 Martindale The Extra Pharmacopoeia (伦敦, The Pharmaceutical Press) (例如参见第 31 版第 341 页和其引用页) 以及 Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books) 中描述的方法。

10 本发明还提供了用作活性治疗物质的含有胰岛素敏化剂尤其是 2 - 12 mg 如化合物 (I)、促胰岛素分泌剂和  $\alpha$  - 葡萄糖苷酶抑制剂降血糖药以及可药用载体的药物组合物。

本发明还提供了胰岛素敏化剂尤其是 2 - 12 mg 如化合物 (I)、促胰岛素分泌剂和  $\alpha$  - 葡萄糖苷酶抑制剂降血糖药在制备用于治疗糖尿病及与糖尿病有关的适应症的药物中的应用。

15 尤其是，本发明提供了用于治疗糖尿病及与糖尿病有关的适应症的含有胰岛素敏化剂尤其是 2 - 12 mg 化合物 (I)、促胰岛素分泌剂和  $\alpha$  - 葡萄糖苷酶抑制剂降血糖药以及可药用载体的药物组合物。

2 - 4 mg 包括 2.1 - 4、2.2 - 4、2.3 - 4、2.4 - 4、2.5 - 4、2.6 - 4、2.7 - 4、2.8 - 4、2.9 - 4 或 3 - 4 mg。

20 4 - 8 mg 包括 4.1 - 8、4.2 - 8、4.3 - 8、4.4 - 8、4.5 - 8、4.6 - 8、4.7 - 8、4.8 - 8、4.9 - 8、5 - 8、6 - 8 或 7 - 8 mg。

8 - 12 mg 包括 8.1 - 12、8.2 - 12、8.3 - 12、8.4 - 12、8.5 - 12、8.6 - 12、8.7 - 12、8.8 - 12、8.9 - 12、9 - 12、10 - 12 或 11 - 12 mg。

25 在上述剂量范围内，预计本发明组合物或方法不会带来任何不利的毒理学作用。

化合物 (I) 的组合物

浓缩物的制备：片剂浓缩物是用下述材料制得的

30

组分	含量 (%)
磨细的化合物(I)的马来酸盐	13.25 (纯马来酸盐)
羟乙酸淀粉钠	5.00
羟丙基甲基纤维素 2910	5.00
微晶纤维素(Avicel PH 102)	20.0
乳糖一水合物(常用级)	加至 100
纯化水	*

\*制备过程中被除去

然后用下述材料将浓缩物制成片剂

	含量 (mg/片)			
片剂强度	1.0 mg	2.0 mg	4.0 mg	8.0 mg
活性组分:				
化合物(I)的马来酸盐浓缩颗粒				
	10.00	20.00	40.00	80.00
其它组分:				
羟乙酸淀粉钠	6.96	6.46	5.46	10.92
微晶纤维素(Avicel PH 102)	27.85	25.85	21.85	43.70
乳糖一水合物(Pharmatose DCL 15)	104.44	96.94	81.94	163.88
硬脂酸镁	0.75	0.75	0.75	1.50
片剂核心总重量				
	150.0	150.0	150.0	300.0
Opadry	4.5	4.5	4.5	9.0
膜包衣的片剂总重量				
	154.5	154.5	154.5	309.0

组合物的其它活性剂在此处的参考中是公开的。