

【11】證書號數：I542350

【45】公告日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 21 日

【51】Int. Cl. : A61K31/52 (2006.01) C07D473/08 (2006.01)
A61P3/06 (2006.01)

發明

全 21 頁

【54】名稱：K M U P 複合鉍鹽類及高分子聚合物之改善高脂血及體重失衡療效
USE FOR ANTI-HYPERLIPIDEMIA AND WEIGHT BALANCE OF KMUPS
AMINE SALTS AND CO-POLYMERS

【21】申請案號：100132154

【22】申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

【11】公開編號：201311249

【43】公開日期：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

【72】發明人：陳英俊 (TW) CHEN, ING JUN

【71】申請人：高雄醫學大學

KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY

高雄市三民區十全一路 100 號

【74】代理人：蔡清福

【56】參考文獻：

TW 201125565A1

審查人員：簡正芳

[57]申請專利範圍

1. 一種 KMUP 類醫藥化合物之用途，其係用於製備改善體重失衡之化合物，係選自 KMUP 類與 Statin 類藥物所合成之四級鉍鹽類；KMUP 類與羧甲基纖維素鈉(sodium CMC)所合成之四級鉍鹽類；KMUP 類化合物與高分子聚合物所合成之四級鉍鹽類；以及 KMUP 類與含羧酸基團之聚麩胺酸基團衍生物所合成之四級鉍鹽類。
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中高分子聚合物係選自玻尿酸(hyaluronic acid)、聚丙烯酸(polyacrylic acid)、聚甲基丙烯酸脂(Polymethacrylates)、優特奇(Eudragit)、硫酸葡聚糖(dextran sulfate)、硫酸乙醯肝素(heparan sulfate)、聚乳酸(polylactic acid 或稱為 polylactide, PLA)、聚羥基乙酸(polyglycolic acid, PGA)、聚乳酸鈉(polylactic acid sodium, PLA sodium)、聚羥基乙酸鈉(polyglycolic acid sodium, PGA sodium)。
3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中含羧酸基團之聚麩胺酸基團衍生物係選自海藻酸鈉(alginate sodium)、聚麩胺酸(γ -PGA)、聚麩胺酸鈉(γ -PGA sodium)或是聚海藻酸鈉(APA)。
4. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中之 Statin 類藥物係選自阿托伐他汀(Atorvastatin)、西立伐他汀(Cerivastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、羅瓦斯達汀(Lovastatin)、美伐他汀(Mevastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)、以及辛伐他汀(Simvastatin)。
5. 一種改善高脂血醫藥組合物之用途，其係用於製備改善體重失衡之組合物，係選自 KMUP 類與 Statin 類藥物所合成之四級鉍鹽類；KMUP 類化合物與羧甲基纖維素鈉(sodium CMC)所合成之四級鉍鹽類；KMUP 類化合物與高分子聚合物所合成之四級鉍鹽類；以及 KMUP 類與含羧酸基團之聚麩胺酸基團衍生物所合成之四級鉍鹽類。
6. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中高分子聚合物係選自玻尿酸(hyaluronic acid)、聚丙烯酸(polyacrylic acid)、聚甲基丙烯酸脂(Polymethacrylates)、優特奇(Eudragit)、硫酸葡聚糖(dextran sulfate)、硫酸乙醯肝素(heparan sulfate)、聚乳酸(polylactic acid 或稱為

polylactide,PLA)、聚羥基乙酸(polyglycolic acid,PGA)、聚乳酸鈉(polylactic acid sodium,PLA sodium)、聚羥基乙酸鈉(polyglycolic acid sodium,PGA sodium)。

7. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中含羧酸基團之聚麩胺酸基團衍生物係選自海藻酸鈉(alginate sodium)、聚麩胺酸(γ -PGA)、聚麩胺酸鈉(γ -PGA sodium)或是聚海藻酸鈉(APA)。
8. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中之 Statin 類藥物係選自阿托伐他汀(Atorvastatin)、西立伐他汀(Cerivastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、羅瓦斯達汀(Lovastatin)、美伐他汀(Mevastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、瑞舒伐它汀(Rosuvastatin)、以及辛伐他汀(Simvastatin)。

圖式簡單說明

第一圖 HMGR 蛋白表現量

投與 0.001-10 μ M 劑量之 KMUP-1，以及投與 simvastatin(10 μ M)觀察羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶(HMGR)之蛋白表現量，* P <0.05 與對照組(CTL)相比。

第二圖 HePG2 細胞株之 HMGR 蛋白表現量比率

第二圖(A)分別投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量之 KMUP-1，* P <0.05 與對照組相比，** P <0.01 與對照組相比。

第二圖(B)分別投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量之投與 simvastatin，* P <0.05 與對照組相比，** P <0.01 與對照組相比。

第三圖 高脂肪飼料餵食之 HMGR 蛋白表現量比率

高脂肪飼料(HFD)餵食之老鼠，依照體重投與 1、2.5、5 mg/kg 劑量之 KMUP-1 或 5 mg/kg 劑量之 simvastatin， $^{##}P$ <0.01 與標準飼料(STD)相比，* P <0.05 與未投與 KMUP-1 相比，** P <0.01 與未投與 KMUP-1 相比。

第四圖 影響 HMGR 之蛋白表現量比率

第四圖(A)添加 10-100 μ M mevalonate 觀察 HMGR 表現量之減少比率，* P <0.05 與對照組相比，** P <0.01 與對照組相比。

第四圖(B)添加 100 μ M mevalonate，再投與 10^{-5} M 藥物 simvastatin 或 KMUP-1 觀察 HMGR 之蛋白表現量比率， $^{##}P$ <0.01 與空白試劑相比，** P <0.01 與未添加 mevalonate 相比。

第五圖 高脂肪飼料餵食老鼠之蛋白表現量比率

第五圖(A)高脂肪飼料餵食之老鼠分別投與 1、2.5、5mg/kg 劑量 KMUP-1 或 5 mg/kg 之 simvastatin，影響過氧化物酶體增殖物啟動受體- γ (PPAR- γ)之蛋白表現量比率。

第五圖(B)分別投與 1、2.5、5mg/kg 劑量 KMUP-1 或 5 mg/kg 之 simvastatin，影響腺苷三磷酸結合盒轉運子 A1(ABCA1)之表現量比率。

第五圖(C)分別投與 1、2.5、5mg/kg 劑量 KMUP-1 或 5 mg/kg 之 simvastatin，影響 Rho 關聯蛋白激酶 2(ROCKII)之表現量比率，* P <0.05 與未投與 KMUP-1 相比，** P <0.01 與未投與 KMUP-1 相比。

第六圖 HePG2 細胞之 PPAR- γ 表現量

第六圖(A)投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 KMUP-1 影響 PPAR- γ 之表現量比率。

第六圖(B)投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 simvastatin 影響 PPAR- γ 之表現量比率。 $^{##}P$ <0.05、* P <0.05 與對照組相比，** P <0.01 與對照組相比。

第七圖 HePG2 細胞之腺苷三磷酸結合盒轉運子 A1 表現量

第七圖(A)投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 KMUP-1 影響 ABCA1 之表現量比率。

第七圖(B)投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 simvastatin 影響 ABCA1 之表現量比率。## $P<0.05$ 、* $P<0.05$ 與對照組相比，** $P<0.01$ 與對照組相比。

第八圖 HePG2 細胞之載脂蛋白 A - 1 表現量

第八圖(A)投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 KMUP-1 影響 APOA-1 之表現量比率。

第八圖(B)投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 simvastatin 影響 APOA-1 之表現量比率。## $P<0.05$ 、* $P<0.05$ 與對照組相比，** $P<0.01$ 與對照組相比。

第九圖 KMUP-1 影響肝細胞 X 受体 α 基因(LXR- α)之表現量

投與 0.001-10 μ M 劑量 KMUP-1 影響 LXR- α 之表現量比率。* $P<0.05$ 與對照組相比，** $P<0.01$ 與對照組相比。

第十圖 細胞膜之 RhoA 活性

投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 KMUP-1 影響 RhoA 之表現量比率，* $P<0.05$ 與對照組相比，** $P<0.01$ 與對照組相比。

第十一圖 高脂肪飼料老鼠之 ROCKII 表現

分別投與 1、2.5、5mg/kg 劑量 KMUP-1 或 5mg/kg 劑量 simvastatin 影響 Rho 關聯蛋白激酶 2(ROCKII)之表現量比率，* $P<0.05$ 與對照組相比，** $P<0.01$ 與對照組相比。

第十二圖 HepG2 細胞之 ROCKII 表現

第十二圖(A)投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 KMUP-1 影響 ROCKII 之表現量比率。

第十二圖(B)投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 simvastatin 影響 ROCKII 之表現量比率，* $P<0.05$ 與對照組相比，** $P<0.01$ 與對照組相比。

第十三圖 影響 HepG2 細胞蛋白之表現

第十三圖(A)分別投與 KMUP-1(10^{-5} M)、Simvastatin(10^{-5} M)、C3 exoenzyme(10 mg/kg)與 Y27632(10^{-5} M)影響 ROCK II 之表現比率。

第十三圖(B)分別投與 KMUP-1(10^{-5} M)、Simvastatin(10^{-5} M)、C3 exoenzyme(10 mg/kg)與 Y27632(10^{-5} M)影響 PPAR- γ 之表現比率，# $P<0.05$ 、* $P<0.05$ 與對照組相比，** $P<0.01$ 與對照組相比。

第十三圖(C)分別投與 KMUP-1(10^{-5} M)、Simvastatin(10^{-5} M)、C3 exoenzyme(10 mg/kg)與 Y27632(10^{-5} M)影響 ABCA1 之表現比率，# $P<0.05$ 、* $P<0.05$ 與對照組相比，** $P<0.01$ 與對照組相比。

第十四圖 RhoA/ROCK II 蛋白之表現

第十四圖(A)添加 10 μ M 異戊二烯焦磷酸(FPP)處理後再投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 KMUP-1 影響 ROCK II 蛋白之表現比率。

第十四圖(B)添加 10 μ M 四異戊二烯焦磷酸(GGPP)處理後再投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 KMUP-1 影響 ROCK II 蛋白之表現比率，# $P<0.05$ 、* $P<0.05$ 與對照組相比，** $P<0.01$ 與對照組相比。

第十四圖(C)添加 10 μ M 四異戊二烯焦磷酸處理後再投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量 KMUP-1 影響細胞膜 ROCK II 蛋白之表現比率，# $P<0.05$ 、* $P<0.05$ 與對照組相比，## $P<0.01$ 、** $P<0.01$ 與對照組相比。

第十五圖 GGPP 處理後 simvastatin 影響蛋白之表現添加 10 μ M 四異戊二烯焦磷酸處理後再投與 10^{-9} - 10^{-5} M 劑量之 simvastatin 影響 PPAR- γ 蛋白之表現比率，# $P<0.05$ 與對照組相比。

(4)

第十六圖 HepG2 細胞經 FPP 處理後蛋白之表現

第十六圖(A)添加 10 μ M 焦磷酸處理後再投與 10⁻⁹-10⁻⁵ M 劑量 KMUP-1 影響 PPAR- γ 蛋白之表現比率。

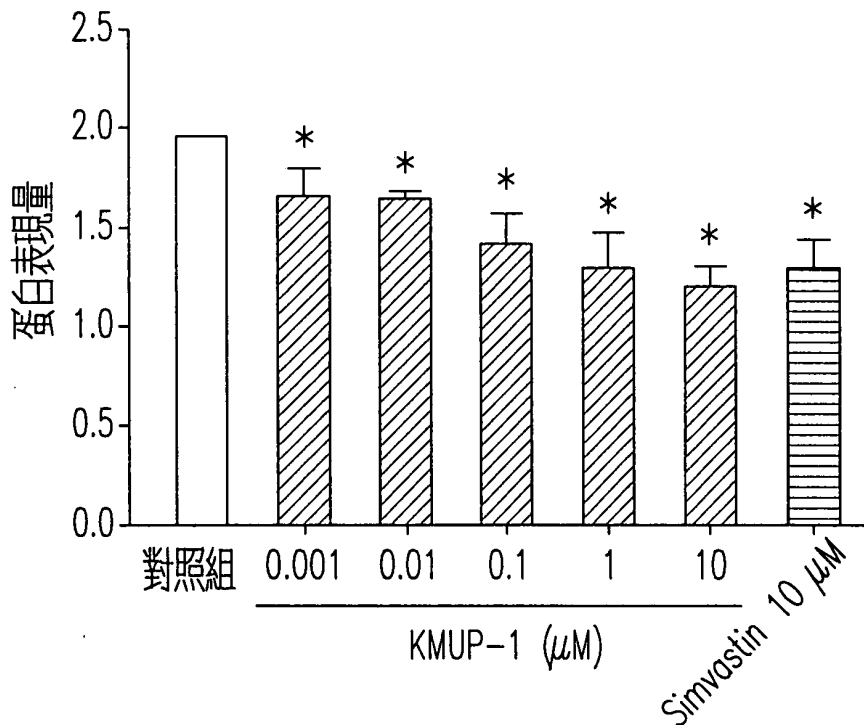
第十六圖(B)添加 10 μ M 焦磷酸處理後再投與 10⁻⁹-10⁻⁵ M 劑量 KMUP-1 影響 ABCA1 蛋白之表現比率，[#]*P*<0.05、^{*}*P*<0.05 與對照組相比，^{##}*P*<0.01、^{**}*P*<0.01 與對照組相比。

第十七圖 HepG2 細胞經 GGPP 處理後蛋白之表現

第十七圖(A)添加 10 μ M 四異戊二烯焦磷酸(GGPP)處理後再投與 10⁻⁹-10⁻⁵ M 劑量 KMUP-1 影響 PPAR- γ 蛋白之表現比率。

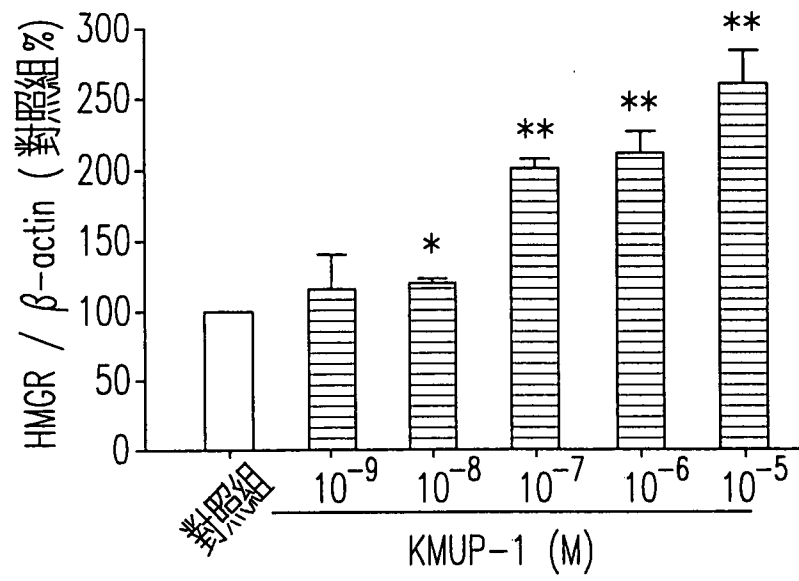
第十七圖(B)添加 10 μ M 四異戊二烯焦磷酸處理後再投與 10⁻⁹-10⁻⁵ M 劑量 KMUP-1 影響 ABCA1 蛋白之表現比率，[#]*P*<0.05、^{*}*P*<0.05 與對照組相比，^{**}*P*<0.01 與對照組相比。

第十八圖 Rp-8-pCPT-cGMPs 影響 ROCK II 之表現於 HepG2 細胞單獨添加 10 μ M 之 cGMP 抑制劑 Rp-8-pCPT-cGMPs，或以相同濃度之 Rp-8-pCPT-cGMPs 與 KMUP-1 同時添加，影響 ROCK II 蛋白之表現比率，^{##}*P*<0.01、^{**}*P*<0.01 與對照組相比。

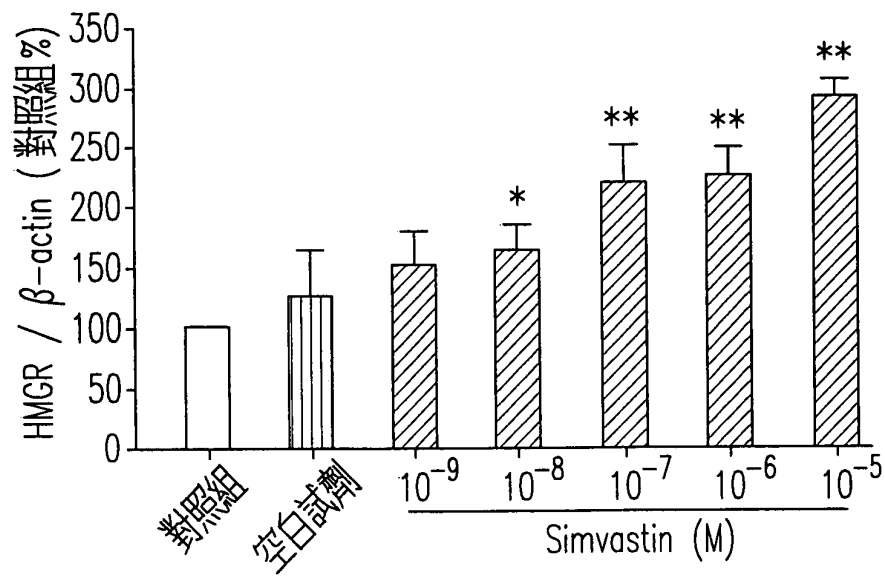


第一圖

(5)

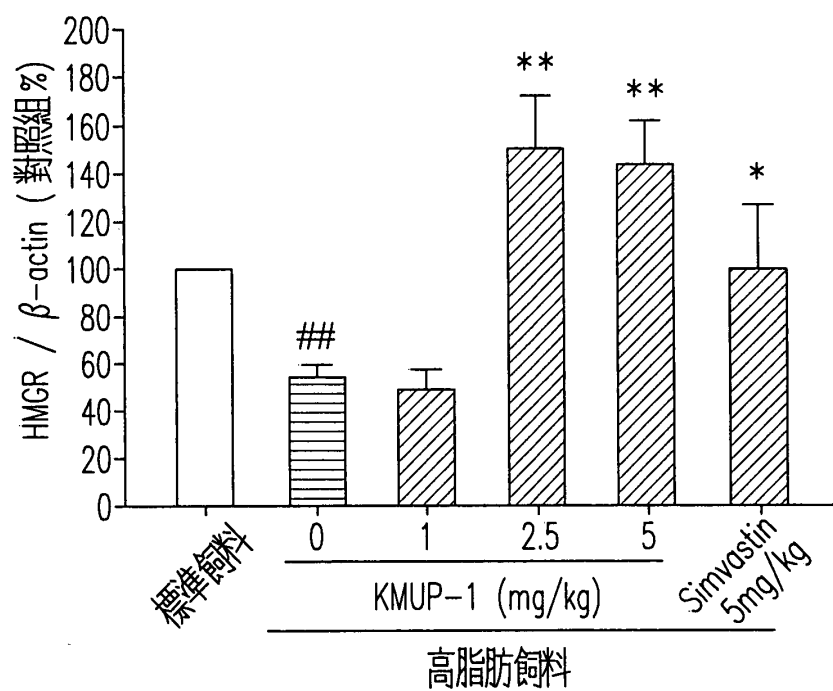


第二圖(A)



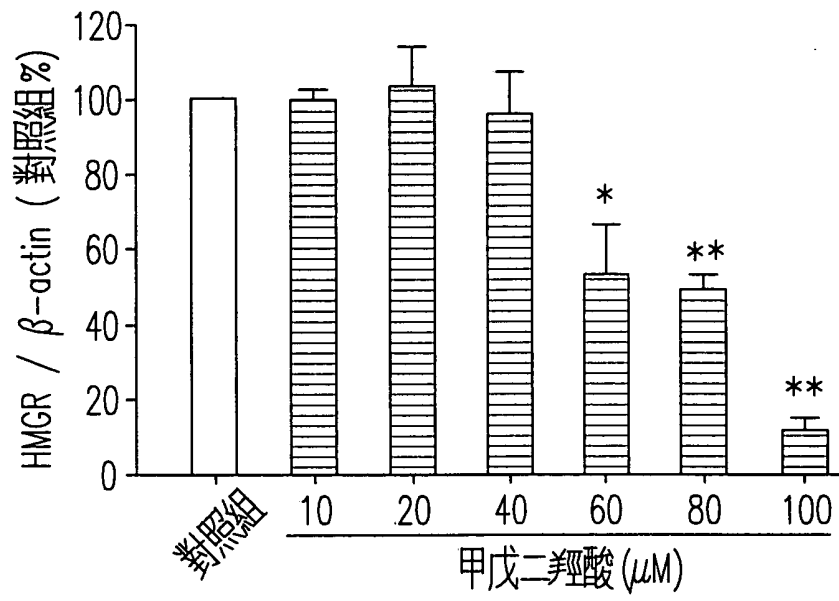
第二圖(B)

(6)

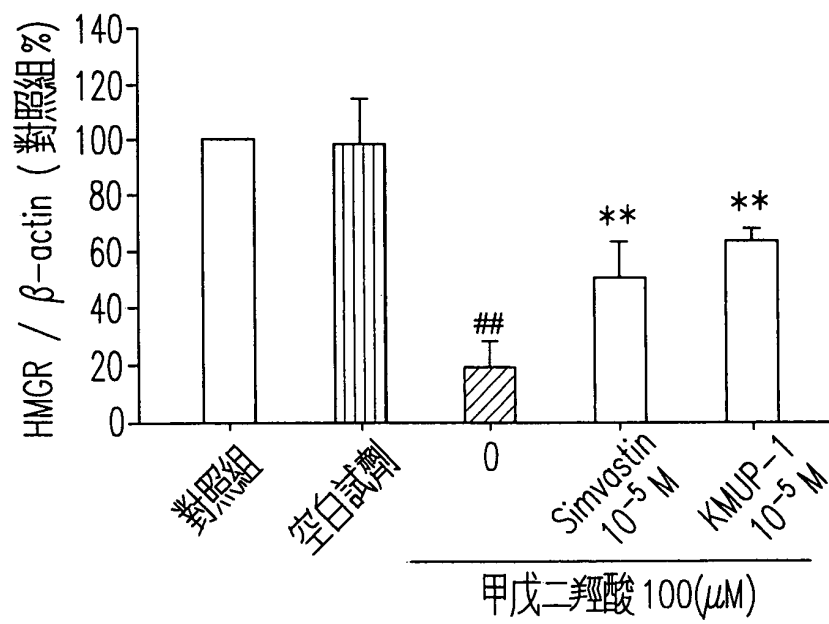


第三圖

(7)

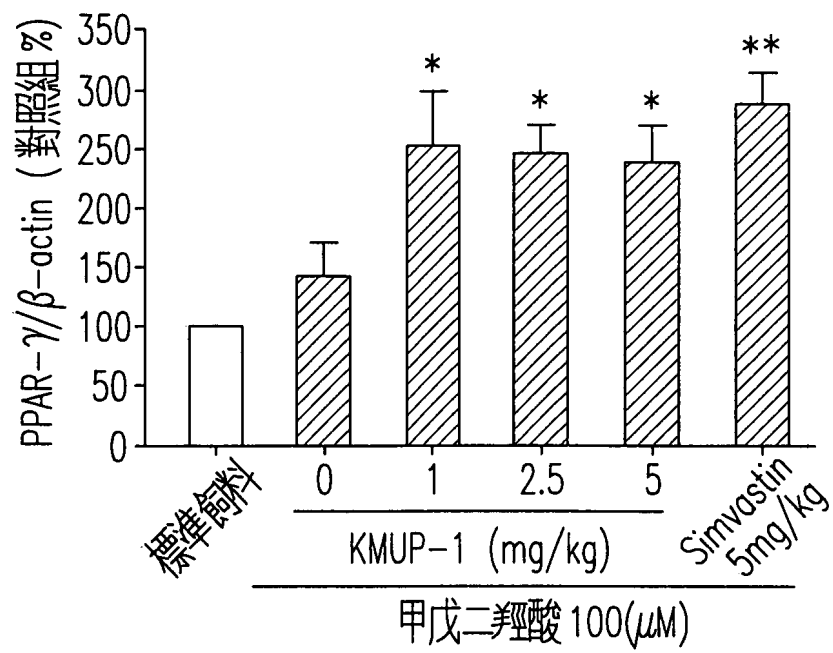


第四圖(A)

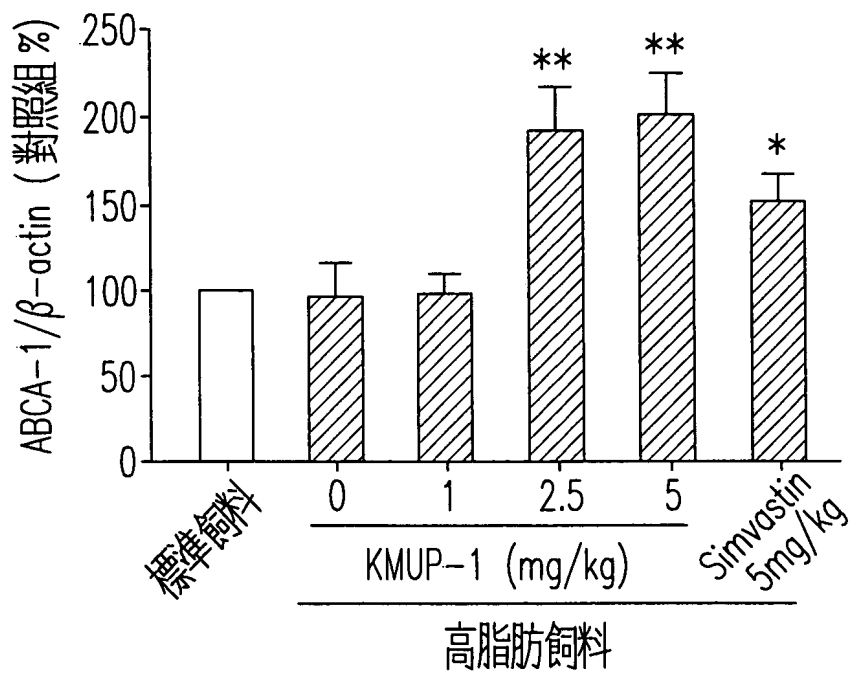


第四圖(B)

(8)

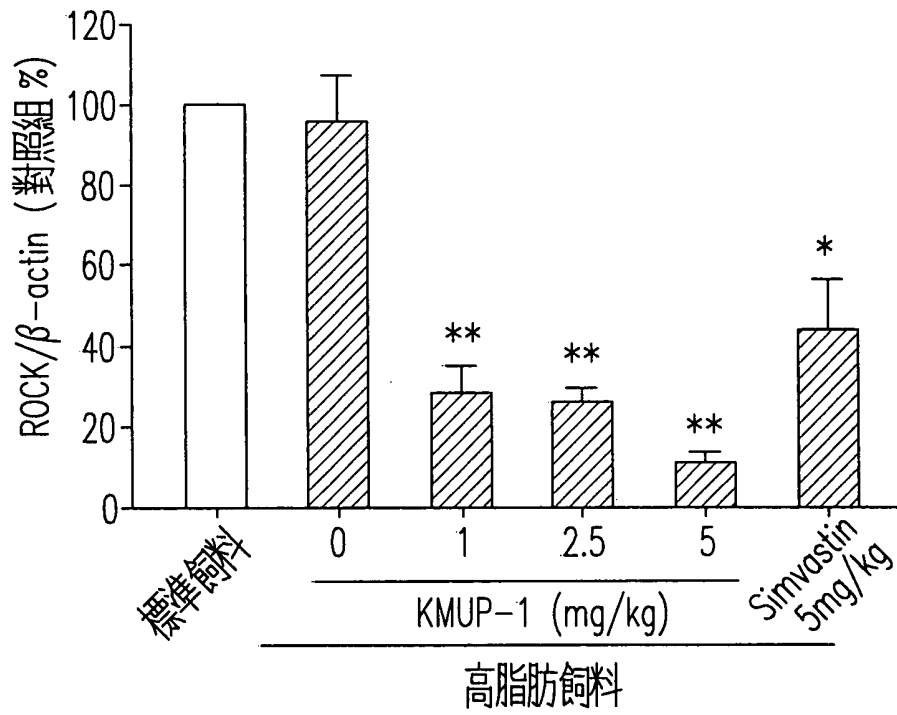


第五圖(A)

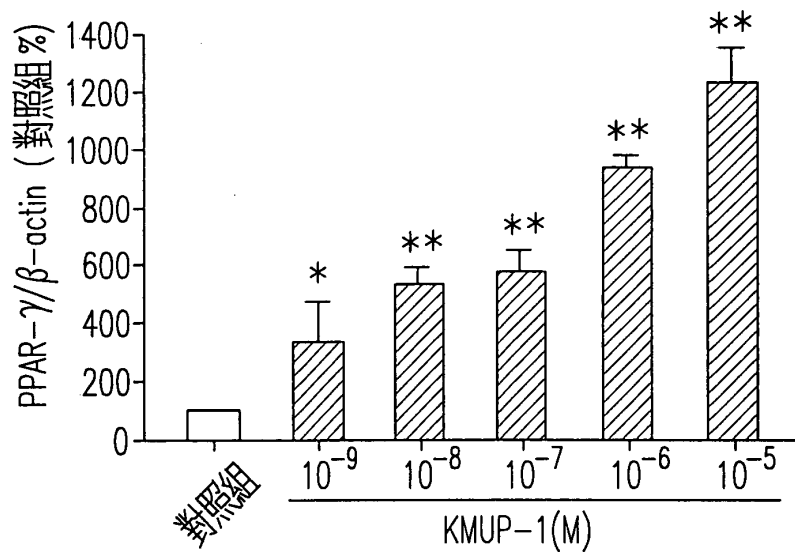


第五圖(B)

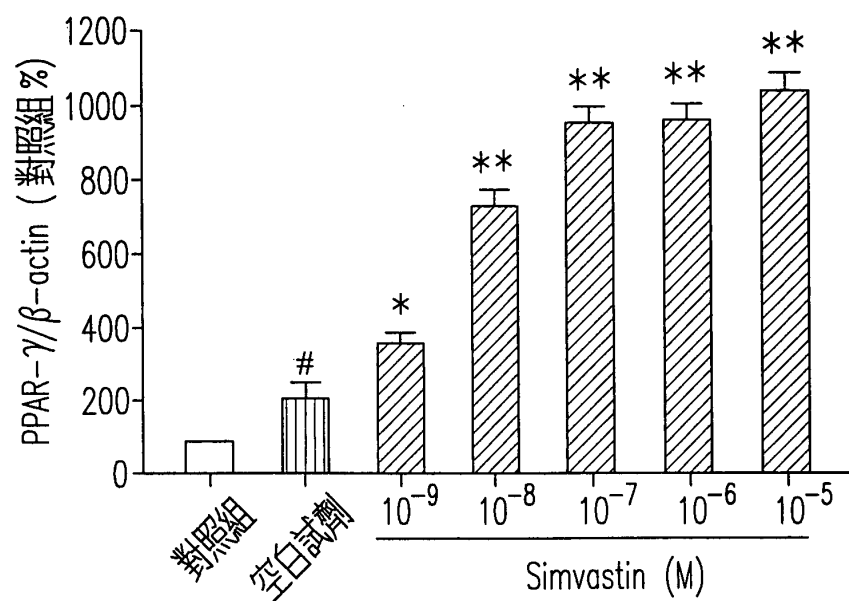
(9)



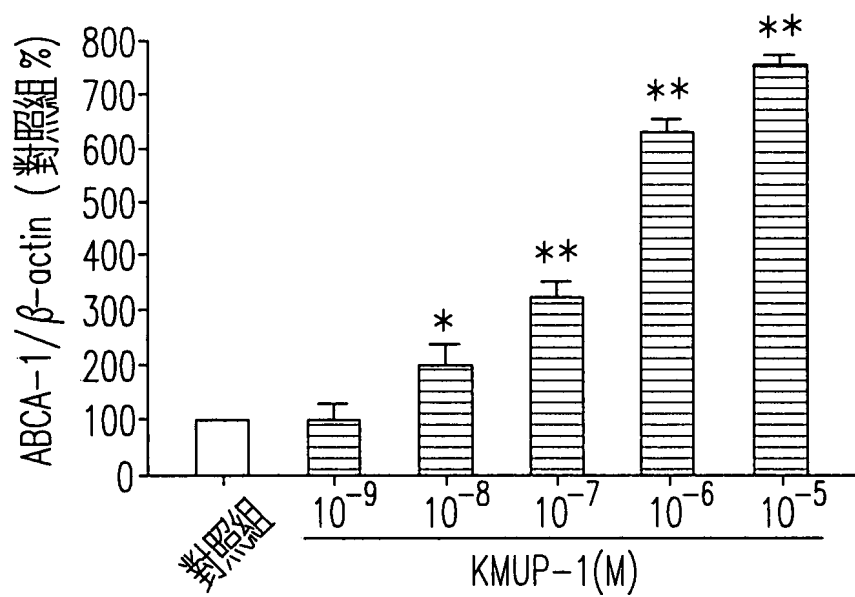
第五圖(C)



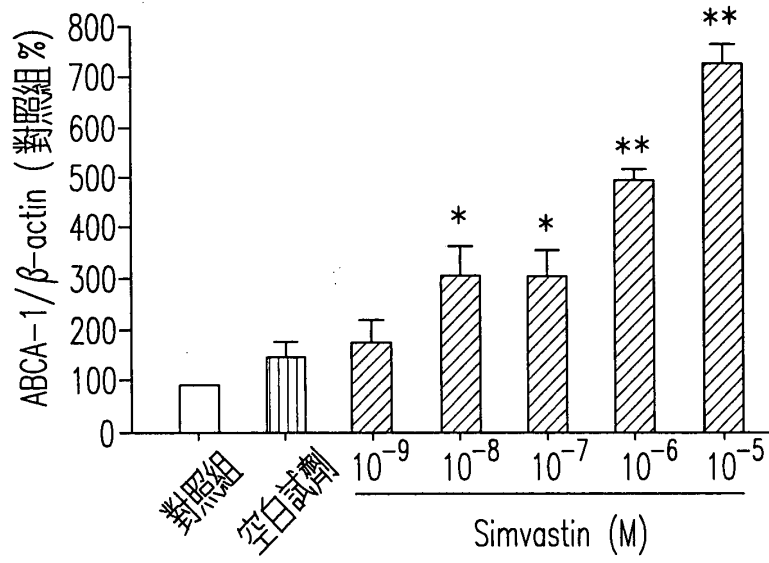
第六圖(A)



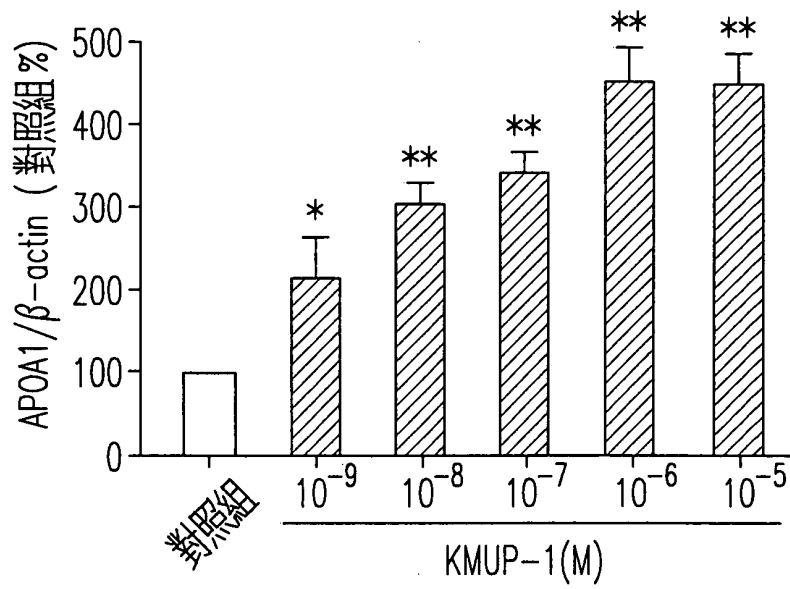
第六圖(B)



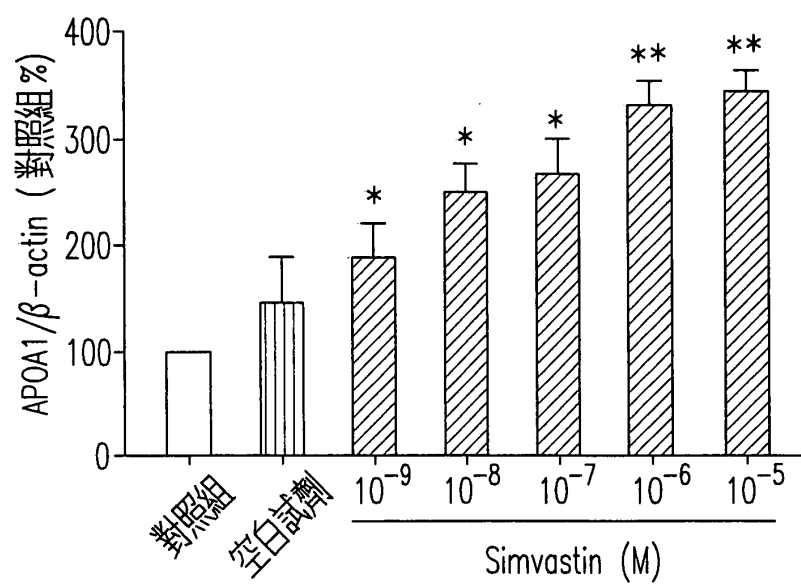
第七圖(A)



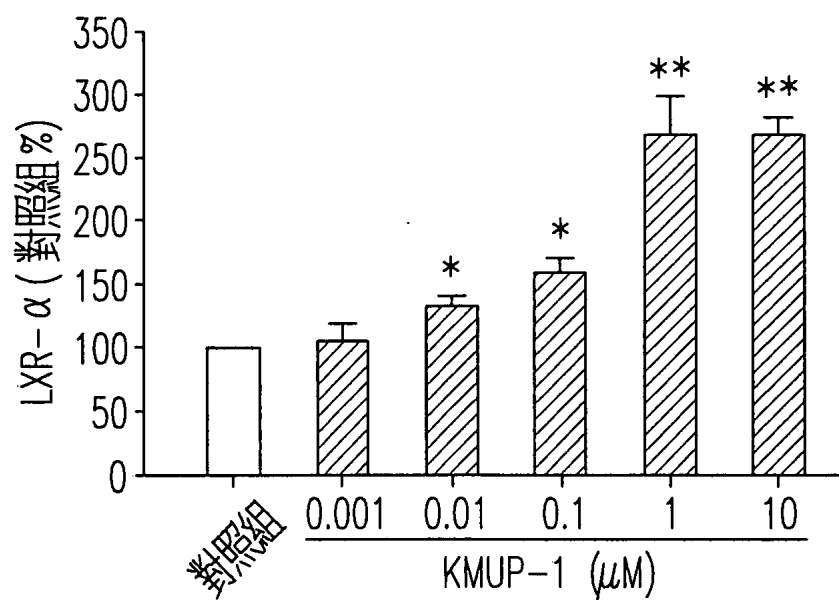
第七圖(B)



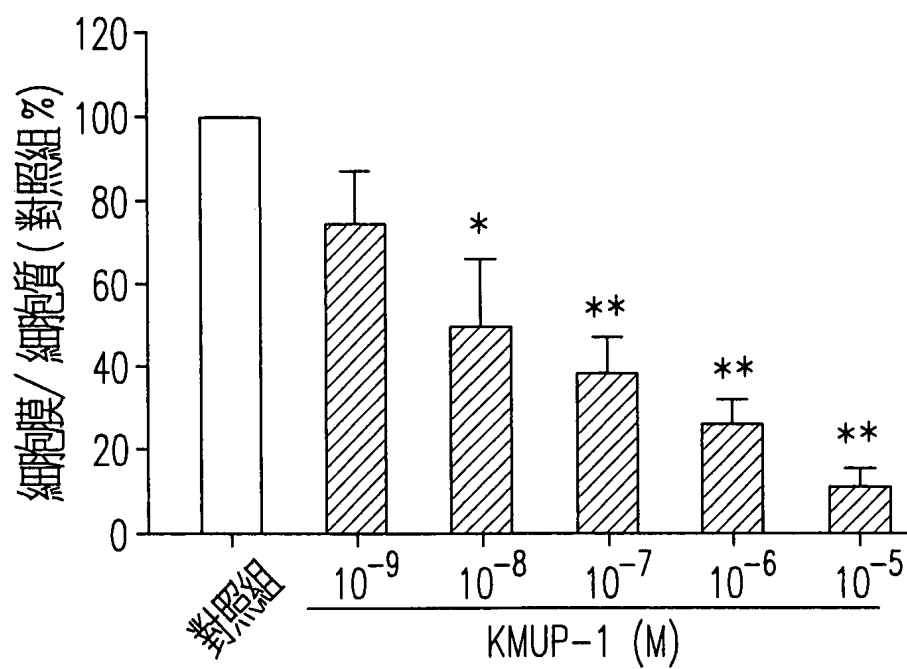
第八圖(A)



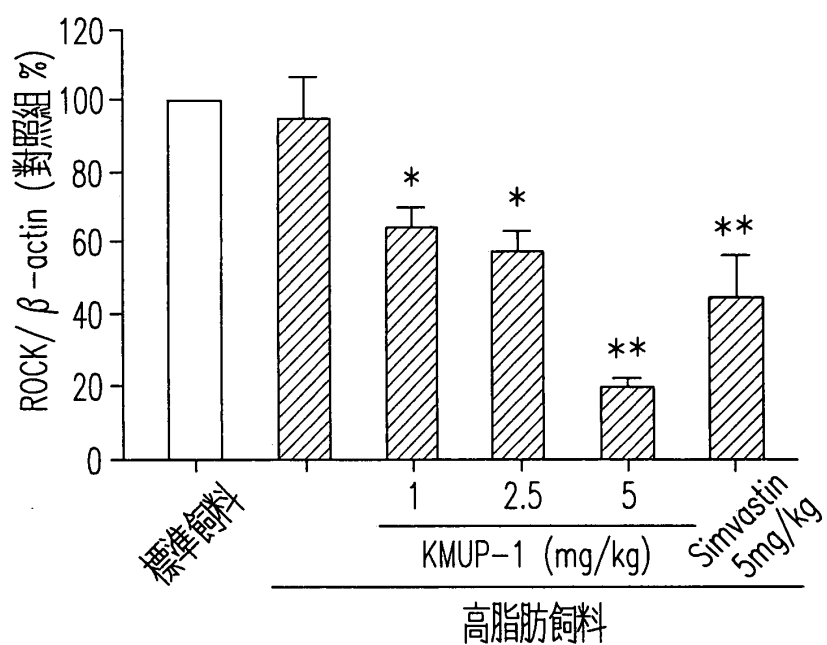
第八圖(B)



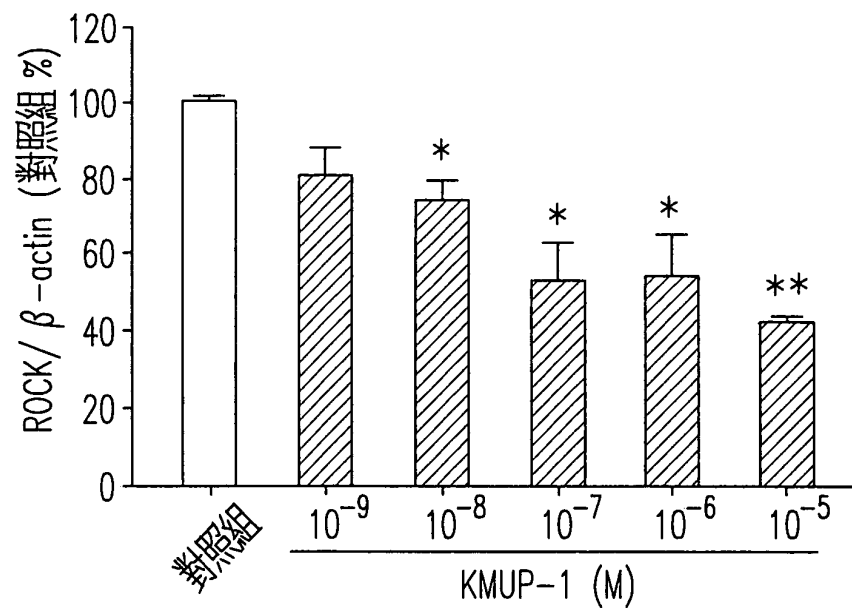
第九圖



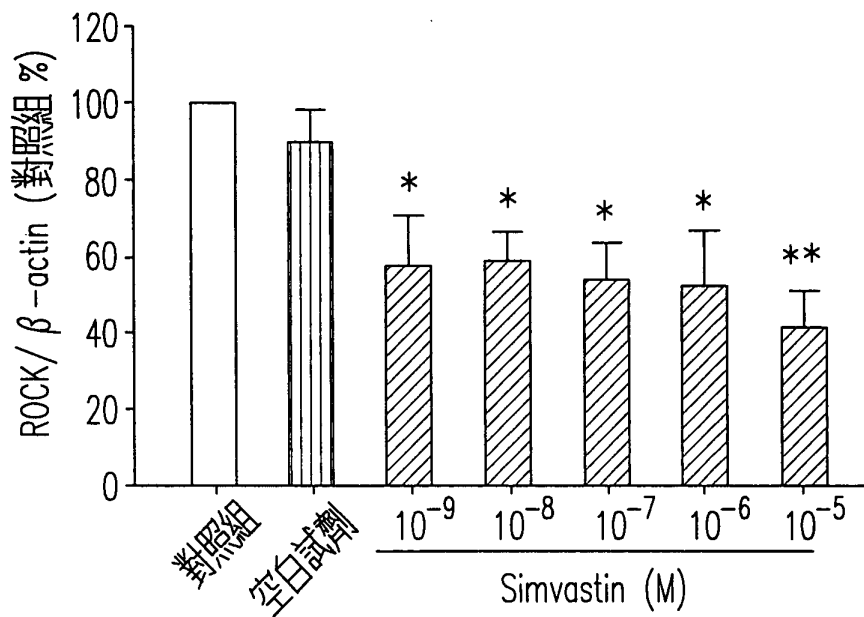
第十圖



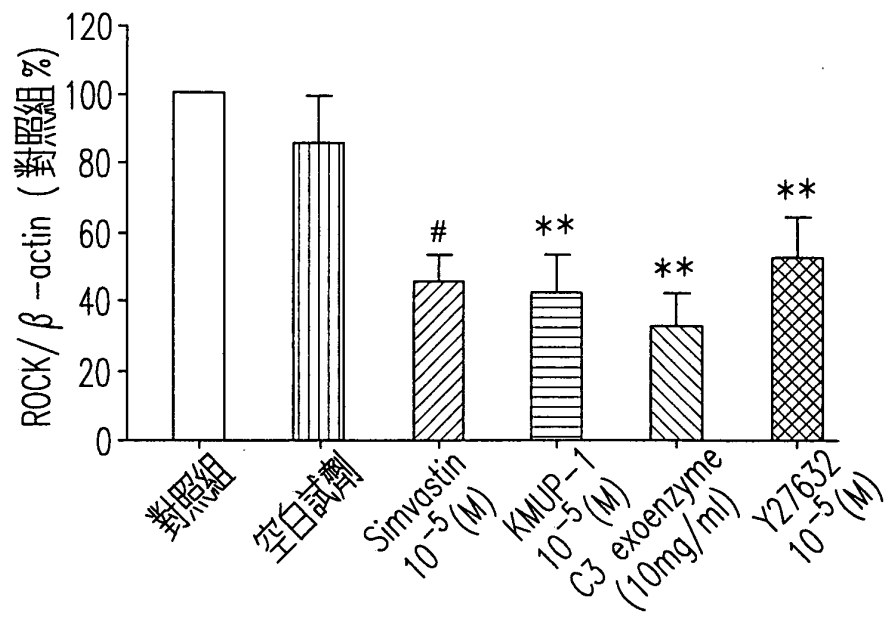
第十一圖



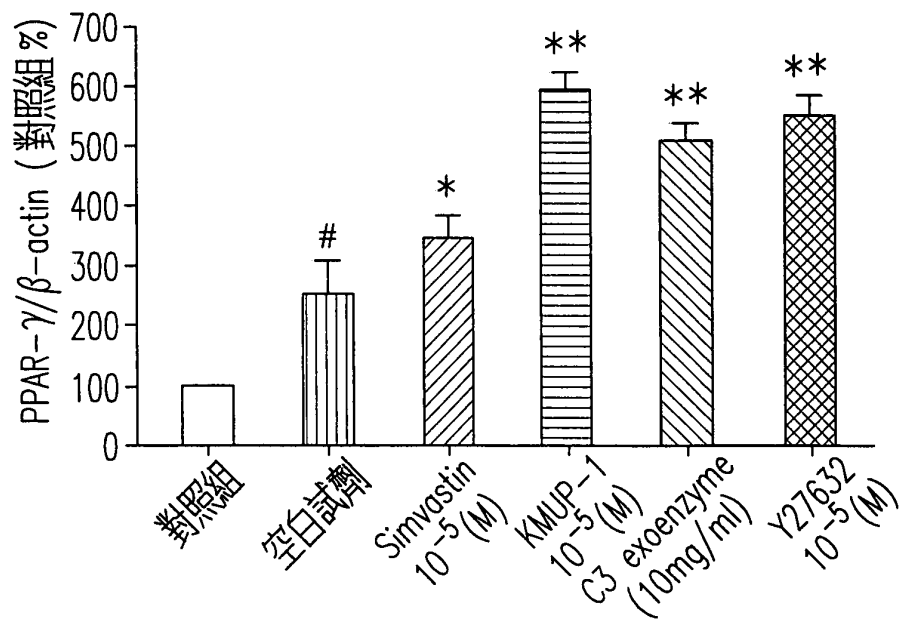
第十二圖(A)



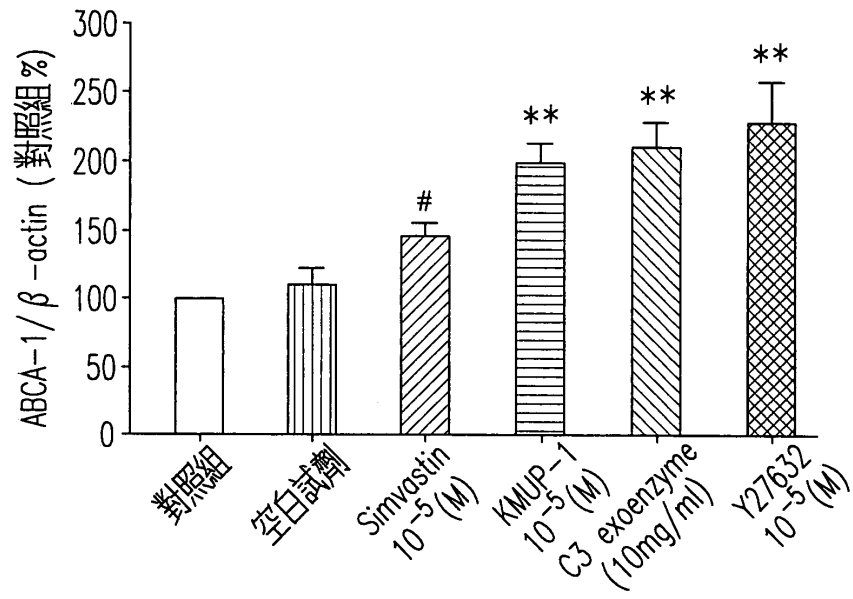
第十二圖(B)



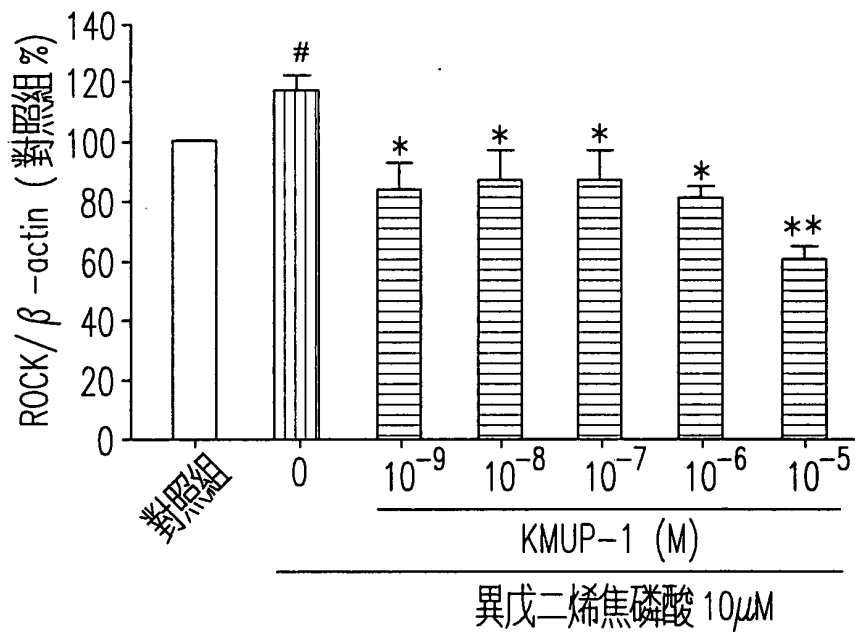
第十三圖 (A)



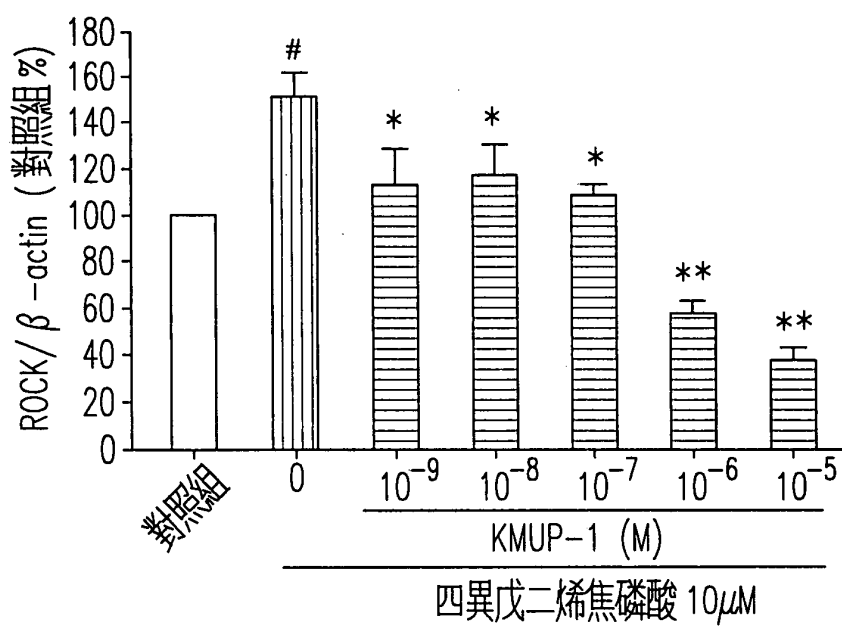
第十三圖 (B)



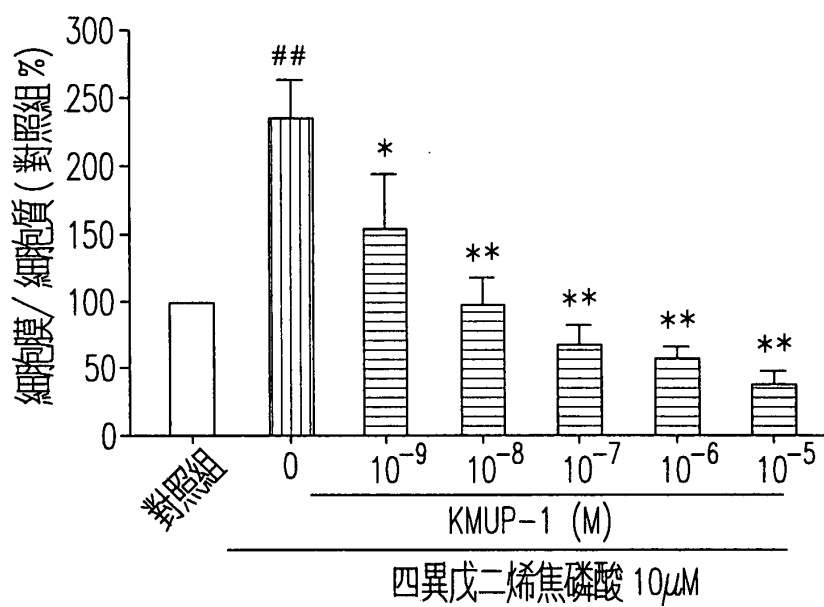
第十三圖(C)



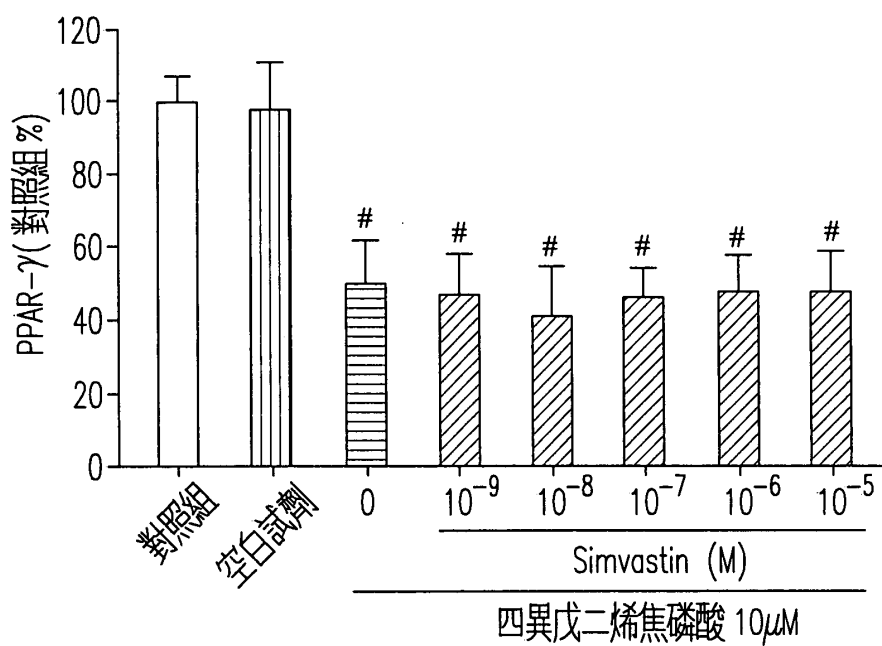
第十四圖(A)



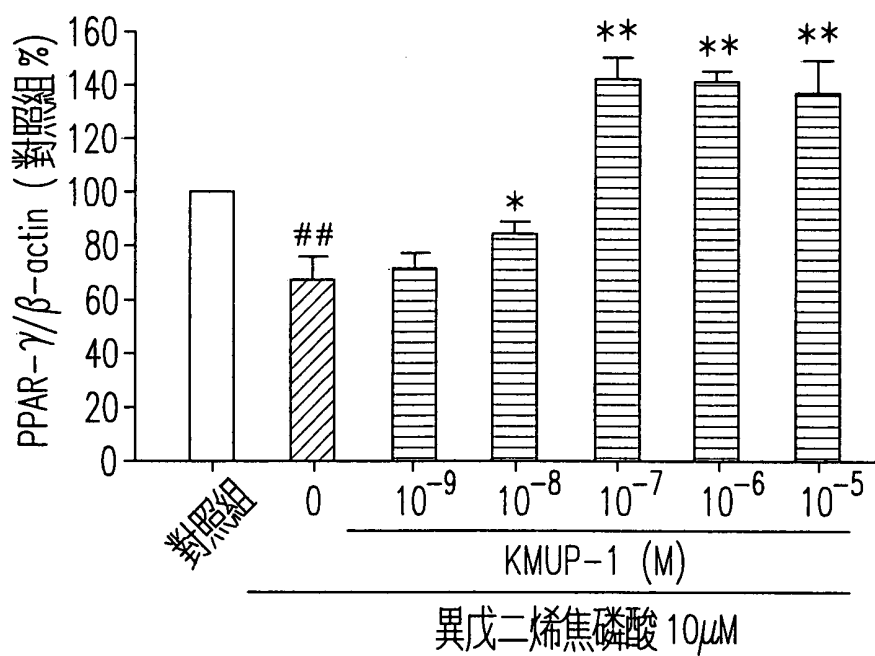
第十四圖(B)



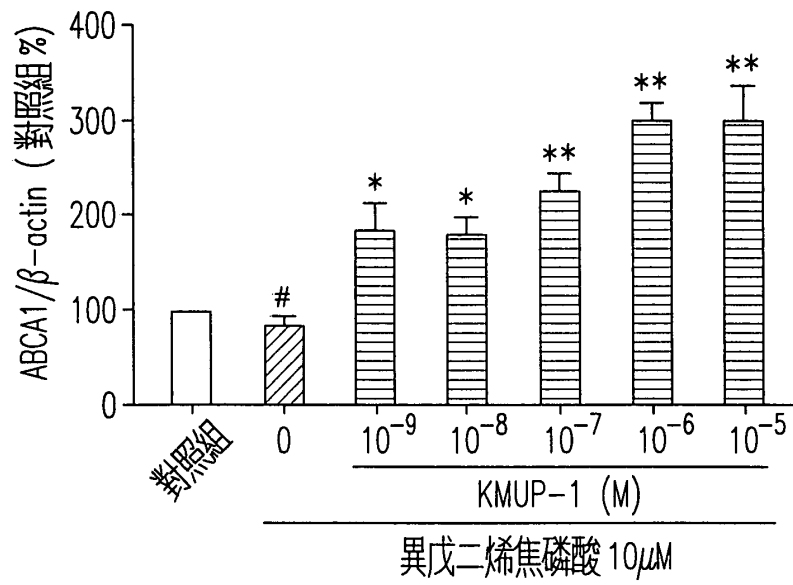
第十四圖(C)



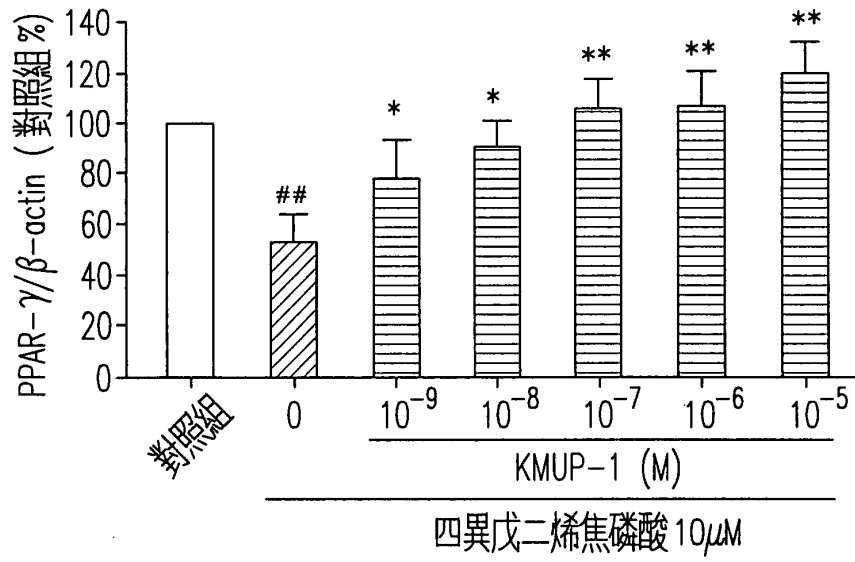
第十五圖



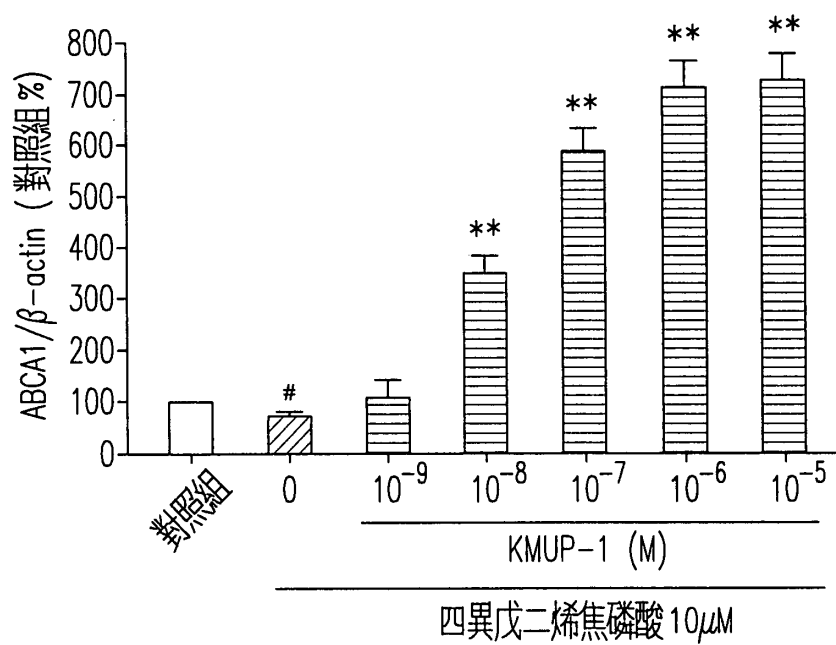
第十六圖(A)



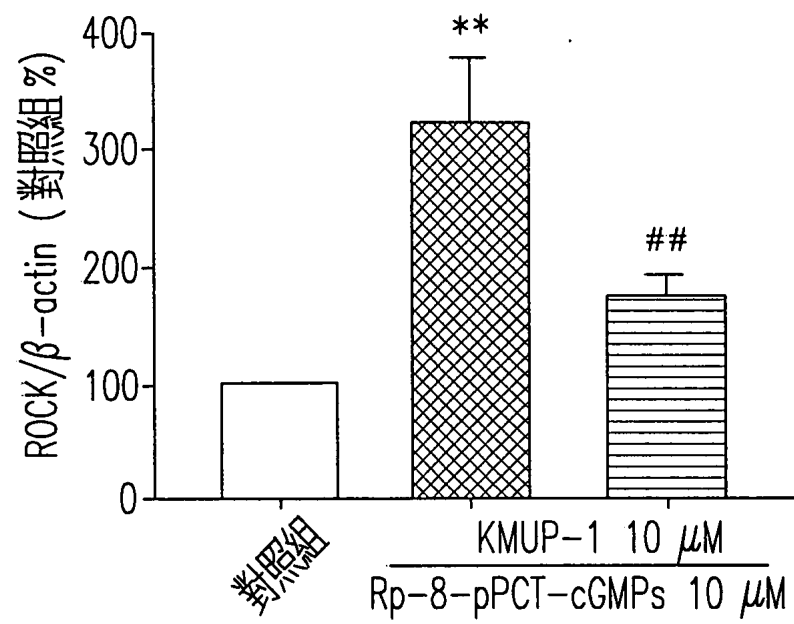
第十六圖(B)



第十七圖(A)



第十七圖(B)



第十八圖