



(21)申請案號：109110097

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 25 日

(51)Int. Cl. :

A61K31/155 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/64 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2019/03/25美國62/823,575

(71)申請人：澳大利亞喬治全球健康研究所 (澳大利亞) THE GEORGE INSTITUTE FOR GLOBAL HEALTH (AU)
澳大利亞

(72)發明人：麥克馬宏 史蒂芬 MACMAHON, STEPHEN (AU) ；洛德傑斯 安東尼 RODGERS, ANTHONY (AU)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：87 項 圖式數：4 共 105 頁

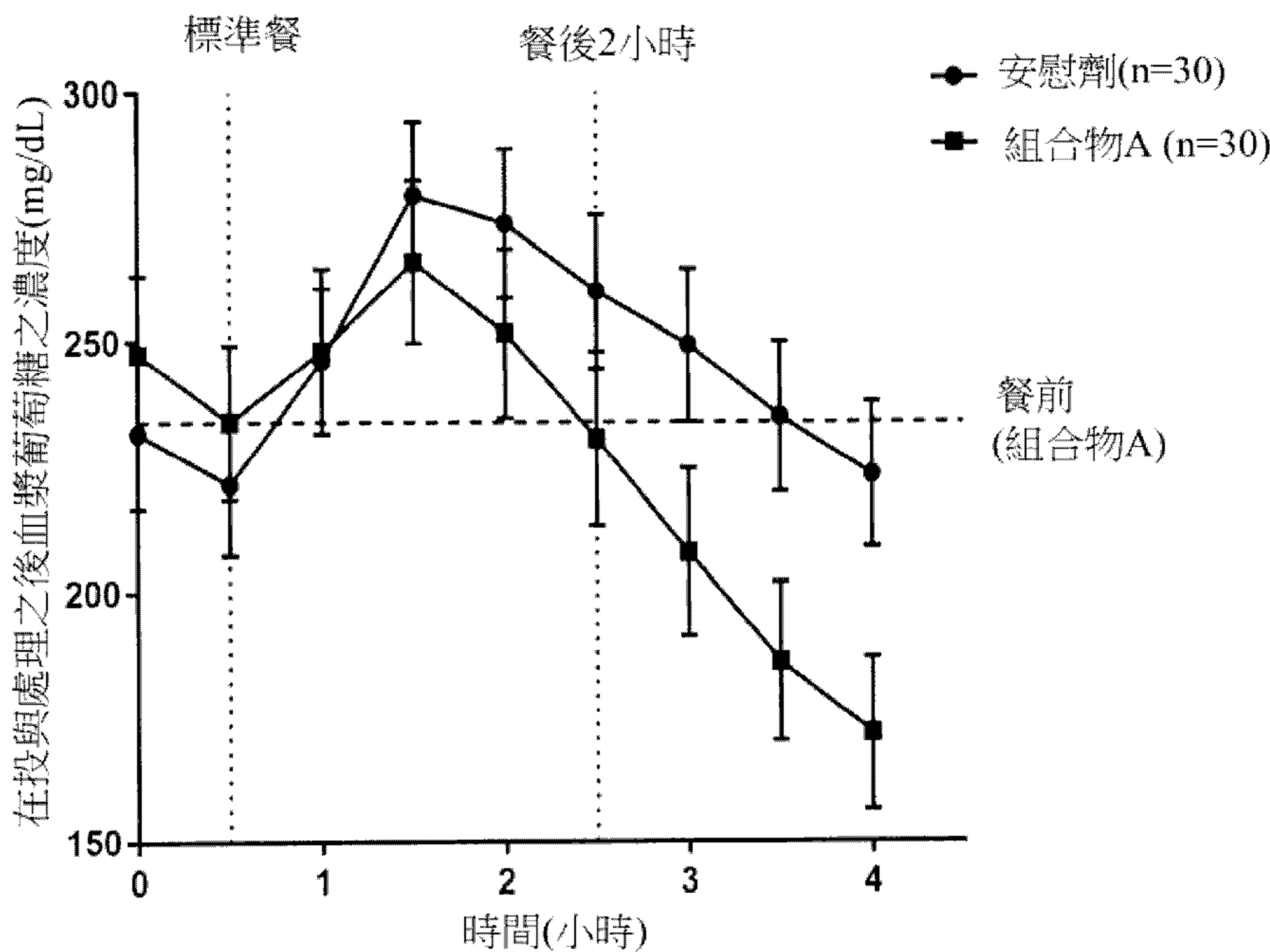
(54)名稱
低劑量三重組合調配物

(57)摘要

本發明提供適用於治療糖尿病及相關病狀、疾病及病症之醫藥組合物。

Provided herein are pharmaceutical compositions that are useful for the treatment of diabetes and associated conditions, diseases, and disorders.

指定代表圖：



【圖2】

202102208

【發明摘要】

【中文發明名稱】

低劑量三重組合調配物

【英文發明名稱】

LOW-DOSE TRIPLE COMBINATION FORMULATION

【中文】

本發明提供適用於治療糖尿病及相關病狀、疾病及病症之醫藥組合物。

【英文】

Provided herein are pharmaceutical compositions that are useful for the treatment of diabetes and associated conditions, diseases, and disorders.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

低劑量三重組合調配物

【英文發明名稱】

LOW-DOSE TRIPLE COMBINATION FORMULATION

【技術領域】

【先前技術】

【0001】通常稱為糖尿病(diabetes)之糖尿病(diabetes mellitus，DM)為在一段較長時間段內存在高血糖含量之一組代謝病症。高血糖之症狀包括尿頻、容易口渴及容易饑餓。若保持不治療，則糖尿病可引起許多併發症。

【發明內容】

【0002】在某些實施例中，本文提供包含以下之醫藥組合物：a)二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；b)雙胍；c)磺醯脲；及d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約75%。在某些實施例中，本文提供基本上由以下組成之醫藥組合物：a) DPP IV抑制劑；b)雙胍；c)磺醯脲；及d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑；其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約75%。在某些實施例中，本文提供包含以下之醫藥組合物：a)二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；b)雙胍；c)磺醯脲；及d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中(a)、(b)及(c)各自為(a)及(b)中之每一者之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之65%-75%，且(c)為(c)之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%-55%。在某些實施例中，本文提供基本上由

以下組成之醫藥組合物：a) DPP IV抑制劑；b)雙胍；c)磺醯脲；及d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑；其中(a)、(b)及(c)各自為(a)及(b)中之每一者之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約65%-75%，且(c)為(c)之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%-55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為格列汀(gliptin)。在一些實施例中，DPP IV抑制劑係選自西格列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、安奈格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、奧格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)、果格列汀(gosogliptin)、度格列汀(dutogliptin)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為磷酸西格列汀。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍。在一些實施例中，二甲雙胍經調配用於立即釋放。在一些實施例中，二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。在一些實施例中，磺醯脲係選自乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、胺磺丁脲(carbutamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列環脲(glycyclamide) (對甲苯磺醯環己脲(tolhexamide))、美他己脲(metahexamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide) (格列瑞得(glyburide))、格列波脲(glibornuride)、格列齊特(gliclazide)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、格列派特(glisoxepide)、格列吡脲(glyclopyramide)、格列美脲(glimepiride)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)

之約40%至約75%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約60%至約75%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約65%至約75%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約70%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約60%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%至約55%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約12.5 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約17.5 mg。在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約250 mg。在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約350 mg。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之劑量為約0.7 mg。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，雙胍為二甲雙胍，且磺醯脲為格

列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約5.0 mg至約18.75 mg，二甲雙胍之劑量為約100 mg至約375 mg，且格列美脲之劑量為約0.2 mg至約0.75 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約10 mg至約16.25 mg，二甲雙胍之劑量為約200 mg至約325 mg，且格列美脲之劑量為約0.4 mg至約0.65 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約10 mg至約15 mg，二甲雙胍之劑量為約200 mg至約300 mg，且格列美脲之劑量為約0.4 mg至約0.6 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約11.25 mg至約13.75 mg，二甲雙胍之劑量為約225 mg至約275 mg，且格列美脲之劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約12.5 mg，二甲雙胍之劑量為約250 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約17.5 mg，二甲雙胍之劑量為約350 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約40%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約35%。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約33%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之劑量為約0.33 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約8.25 mg，二甲雙胍之劑量為約165 mg，且格列美脲之劑量為約0.33 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約7.5 mg至約10 mg，二甲雙胍之劑量為約150 mg至約200 mg，且格列美脲之劑量為約0.3 mg至約0.4 mg。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約30%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約22%至約28%。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑

量(LDTD)之約25%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之劑量為約0.25 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約25%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約6.25 mg且二甲雙胍之劑量為約150 mg。在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約25%。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約125 mg。在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為DPP IV之西格列汀；(b)作為雙胍之二甲雙胍；及(c)作為磺醯脲之格列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約5 mg至約7.5 mg，二甲雙胍之劑量為約100 mg至約150 mg，且格列美脲之劑量為約0.2 mg至約0.3 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約6.25 mg，二甲雙胍之劑量為約150 mg，且格列美脲之劑量為約0.25 mg。在一些實施例中，將(a)、(b)及(c)提供於一種調配物中。在一些實施例中，將(a)、(b)及(c)各自提供於單獨調配物中。在一些實施例中，將(a)、(b)及(c)中之兩者提供於一種調配物中。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物適用於經口投與。

【0003】在某些實施例中，本文提供治療有需要之個體之糖尿病的方法，其包含投與本文所揭示之醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，治療引起代謝病症之改善、減慢該代謝病症之發展或延緩該代謝病症，該代謝病症諸如糖尿病、葡萄糖耐受性異常(impaired glucose tolerance)、空腹血糖異常(impaired fasting blood glucose)、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症、代謝症候群、腎功能受損、妊娠期糖尿病、移植後新發糖尿病(new onset diabetes after transplantation，

NODAT)及與其相關之併發症，以及移植後代謝症候群(post-transplant metabolic syndrome, PTMS)及與其相關之併發症。在一些實施例中，治療引起代謝病症改善、減慢該代謝病症之發展或延緩該代謝病症，該改善、減慢或延緩大於醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者的全部最低糖尿病治療劑量(LDTD)之劑量下所獲得之改善、減慢或延緩。在一些實施例中，當相比於用醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之最低糖尿病治療劑量(LDTD)治療時，該治療導致更長期耐受性且降低副作用之風險。在一些實施例中，該治療為糖尿病之初始或一線治療。在一些實施例中，個體在治療之前未接受任何糖尿病療法。在一些實施例中，個體在治療之前接受糖尿病療法並且用本文所揭示之調配物之治療為二線或維持治療。

【0004】在某些實施例中，本文提供包含以下之醫藥組合物：a)低劑量治療有效量之二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；b)低劑量治療有效量之雙胍；c)低劑量治療有效量之磺醯脲；及d)醫藥學上可接受之賦形劑，其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為格列汀。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀、維格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、安奈格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奧格列汀、依格列汀、果格列汀、度格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為磷酸西格列汀。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍。在一些實施例中，二甲雙胍經調配用於立即釋放。在一些實施例中，二甲雙胍經調

配用於緩慢釋放。在一些實施例中，磺醯脲為乙醯苯磺醯環己脲、胺磺丁脲、氯磺丙脲、格列環脲(對甲苯磺醯環己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(格列瑞得)、格列波脲、格列齊特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約70%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約60%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%至約55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約17.5 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約12.5 mg。在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約350 mg。在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約250 mg。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，雙胍為二甲雙胍，且磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約5.0 mg至約18.75 mg，二甲雙胍之劑量為約100 mg至約375 mg，且格列美脲之劑量為約0.2 mg至約0.75 mg。在一些實施例

中，西格列汀之劑量為約10 mg至約16.25 mg，二甲雙胍之劑量為約200 mg至約325 mg，且格列美脲之劑量為約0.4 mg至約0.65 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約10 mg至約15 mg，二甲雙胍之劑量為約200 mg至約300 mg，且格列美脲之劑量為約0.4 mg至約0.6 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約11.25 mg至約13.75 mg，二甲雙胍之劑量為約225 mg至約275 mg，且格列美脲之劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約12.5 mg，二甲雙胍之劑量為約250 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約40%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約35%。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約33%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之劑量為約0.33 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，雙胍為二甲雙胍，且磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約7.5 mg至約10 mg，二甲雙胍之劑量為約150 mg至約200 mg，且格列美脲之劑量為約0.3 mg至約0.4 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約8.25 mg，二甲雙胍之劑量為約165 mg，且格列美脲之劑量為約0.33 mg。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約30%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約22%至約28%。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約25%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之劑量為約0.25 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，雙胍為二甲雙胍，且磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，西

格列汀之劑量為約5 mg至約7.5 mg，二甲雙胍之劑量為約100 mg至約150 mg，且格列美脲之劑量為約0.2 mg至約0.3 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約6.25 mg，二甲雙胍之劑量為約150 mg，且格列美脲之劑量為約0.25 mg。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物適用於經口投與。在一些實施例中，醫藥組合物不包含任何其他額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。在一些實施例中，a)、b)及c)之組合產生協同效應。在一些實施例中，相比於自約100 mg西格列汀所得到餐後葡萄糖之最大降幅，醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。在一些實施例中，相比於自約850 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。在一些實施例中，相比於自約1700 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【0005】在某些實施例中，本文提供包含以下之醫藥組合物：a)低劑量治療有效量之二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；b)低劑量治療有效量之雙胍；c)低劑量治療有效量之磺醯脲；及d)醫藥學上可接受之賦形劑，其中(a)及(b)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約65%-75%，且(c)為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%-55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀且西格列汀之劑量為約16.25 mg至約18.75 mg。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍且二甲雙胍之劑量為約325 mg至約375 mg。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲，且格列美脲之劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖

尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，雙胍為二甲雙胍，且磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約17.5 mg，二甲雙胍之劑量為約350 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀且西格列汀之劑量為約17.5 mg。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍且二甲雙胍之劑量為約350 mg。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲且格列美脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，醫藥組合物適用於經口投與。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，二甲雙胍經調配用於立即釋放。在一些實施例中，二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。在一些實施例中，醫藥組合物不包含任何其他額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。在一些實施例中，a)、b)及c)之組合產生協同效應。在一些實施例中，相比於自約100 mg西格列汀所得到餐後葡萄糖之最大降幅，醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。在一些實施例中，相比於自約850 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。在一些實施例中，相比於自約1700 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【0006】在某些實施例中，本文提供包含以下之組合之醫藥組合物：a)約17.5 mg之西格列汀；b)約350 mg之二甲雙胍；c)約0.5 mg之格列美脲；及d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該組合為協同性。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物適用於經口投與。在一些實施例中，二甲雙胍經調配用於立即釋放。在一些實施例中，二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。

在一些實施例中，醫藥組合物不包含任何其他額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。在一些實施例中，a)、b)及c)之組合產生協同效應。在一些實施例中，相比於自約100 mg西格列汀所得到餐後葡萄糖之最大降幅，醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。在一些實施例中，相比於自約850 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。在一些實施例中，相比於自約1700 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【0007】在某些實施例中，本文提供治療有需要之個體之糖尿病的方法，其包含投與如本文所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，個體在以LDTD或更高劑量用DPP IV抑制劑、雙胍或磺醯脲中之一者或兩者治療之後血糖持續升高。在一些實施例中，醫藥組合物之該投與為糖尿病之初始或一線治療。

【0008】在某些實施例中，本文提供改善代謝病症、減慢該代謝病症之發展或延緩該代謝病症之方法，其中該代謝病症包含糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症、代謝症候群、腎功能受損、妊娠期糖尿病、移植後新發糖尿病(NODAT)及與其相關之併發症或移植後代謝症候群(PTMS)及與其相關之併發症，該方法包含向有需要之個體投與如本文所描述之醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

【0009】圖1展示組合物A之I期臨床試驗之研究設計。

【0010】圖2舉例說明在交叉研究中向2型糖尿病患者(n=30)投與單次劑量之安慰劑及組合物A之前及之後血漿葡萄糖濃度(平均值及標準誤

差)的時程。

【0011】圖3舉例說明在交叉研究中向2型糖尿病患者(n=30)投與單次劑量之安慰劑及組合物A之前及之後血清胰島素濃度(平均值及標準誤差)的時程。

【0012】圖4舉例說明100 mg之單次劑量之西格列汀對血漿葡萄糖(PG)之作用的曲線圖。

【實施方式】

交叉引用

【0013】本申請案主張於2019年3月25日申請之美國臨時專利申請案第62/823,575號之權益，該申請案以全文引用之方式併入。

【0014】在某些實施例中，本文揭示用於治療糖尿病之醫藥組合物，其包含低劑量治療有效量之DPP IV抑制劑(例如西格列汀)；低劑量治療有效量之雙胍(例如二甲雙胍)及低劑量治療有效量之磺醯脲(例如格列美脲)。在一些實施例中，各組分之劑量低於批准用於治療糖尿病之最低劑量。在一些實施例中，低劑量作為單一療法不產生或基本上不產生治療效果。

【0015】本發明識別本文所闡述之低劑量組合療法之技術效果。出人意料地，低劑量之DPP IV抑制劑(例如西格列汀)、低劑量之雙胍(例如二甲雙胍)及低劑量之磺醯脲(例如格列美脲)之組合產生大於以同等劑量作為單一療法投與之個別組分中之任一者之效果的治療效果。在一些情況下，當以單一療法形式投與時，個別組分在同等劑量下不產生或基本上不產生治療效果。

【0016】使用組分中之每一者之低劑量產生有利作用，包括但不限於避免或減輕負面副作用同時保持或改善益處。DPP IV抑制劑(例如西格

列汀)、雙胍(例如二甲雙胍)及磺醯脲(例如格列美脲)之已知副作用包括胃不適、噁心及低血糖。長期副作用亦包括維生素B12之吸收降低及乳酸中毒。降低此等副作用允許患者順應性增加且允許組合療法之早期引入以改善治療效果。本文在一個態樣中描述用於治療糖尿病之低劑量組合組合物，包括糖尿病之初始或一線治療。

某些術語

【0017】 除非相反說明，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用，以下術語具有下文所指定之含義。

【0018】 除非上下文另外明確指示，否則如本文及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一試劑」包括複數個此類試劑，且提及「該組合物」包括指代一或多種組合物(或複數種組合物)及熟習此項技術者已知之其同等物等等。當本文所用之範圍用於諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性時，意欲包括本文中範圍及特定實施例之所有組合及子組合。術語「約」在指代數值或數值範圍時意謂所提及之數值或數值範圍係在實驗變異性(experimental variability)之內(或在統計實驗誤差之內)的近似值，且因此在一些實施例中，數值或數值範圍可在所陳述之數值或數值範圍之1%與10%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise/comprises)」或「具有」或「包括」)並不意欲排除以下情形：在其他某些實施例中，例如本文所描述之任何主題組合物、組合物、方法或過程或其類似物之實施例「由所描述之特徵組成」或「基本上由所描述之特徵組成」。

【0019】 如本文所用之「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼

加成鹽兩者。在一些實施例中，本文所描述之化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽為由美國食品及藥物管理局(the US Food and Drug Administration)批准使用之形式。本文所描述之化合物之較佳醫藥學上可接受之鹽為醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

【0020】「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性之彼等鹽，其在生物學上或以其他方式合乎需要且其由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似者形成。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸。因此，例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及其類似鹽。亦涵蓋胺基酸鹽，諸如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人, “Pharmaceutical Salts,” *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)，其特此以全文引用之方式併入)。在一些實施例中，鹼性化合物之酸加成鹽係根據熟習此項技術者所熟悉之方法及技術藉由使游離鹼形式

與足夠量之所期望的酸接觸以產生鹽來製備。

【0021】「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性之彼等鹽，其在生物學上或以其他方式合乎需要。此等鹽係由無機鹼或有機鹼與游離酸加成來製備。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係由金屬或胺形成，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N,N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、仲乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基還原葡萄糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似者。參見Berge等人，見上文。

【0022】如本文所用，「水合物」為含有化學計量或非化學計量之水量的化合物，且在一些實施例中，係在與水結晶之過程期間形成。水合物意欲包括由美國食品及藥物管理局批准使用之本文所描述的化合物中之任一者之水合物。

【0023】如本文所用，關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康不具有持續有害作用。

【0024】如本文所用，術語「投與(administer/administering/administration)」及其類似術語係指在一些實施例中，用於使得能夠將化

合物或組合物遞送至所期望的生物作用位點之方法。此等方法包括但不限於經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內、血管內或輸注)、局部及經直腸投與。熟習此項技術者熟悉本文所描述之化合物及方法可採用之投與技術。在一些實施例中，本文所描述之化合物及組合物經口投與。

【0025】術語「個體(subject)」、「患者」或「個體(individual)」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括但不限於哺乳動物綱之任何成員：人類、非人類靈長類動物(諸如黑猩猩及其他猿及猴物種)。在一個態樣中，哺乳動物為人類。「個體(subject)」、「患者」或「個體(individual)」中無一者應解釋為需要或不需要醫療專業人員之干預。

【0026】如本文所用，「治療(treatment/treating)」或「緩解」或「減輕」在本文中可互換使用。此等術語係指獲得有益或所期望的結果之方法，該等結果包括但不限於抗糖尿病作用、治療效益及/或預防效益。

「治療效益」或「抗糖尿病作用」意謂根除或減輕所治療之潛在病症。藉由根除或減輕與潛在病症相關之生理症狀(例如改善：高血糖症、多尿症、劇渴症、多食症、糖尿病皮征等)中之一或多者來獲得治療效益，使得在患者中觀測到改善，儘管在一些實施例中患者罹患潛在病症。此外，治療效益係在根除或減輕與潛在病症(例如，心血管疾病)相關之併發症中之一或多者之情況下獲得。對於預防效益而言，在一些實施例中，向處於罹患特定疾病之風險下的患者或在一些實施例中，向報導有疾病之生理症狀中之一或多者但尚未作出此疾病之診斷的患者投與組合物。

【0027】術語「糖尿病(diabetes/diabetes mellitus)」在本文中可互換使用。此等術語係指1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病之併發症及鄰近疾

病病況。如本文所用，糖尿病(diabetes)或糖尿病(diabetes mellitus，DM)係指在一段較長時間段內存在高血糖含量之一組代謝病症。

【0028】 三重組合物

【0029】 本文描述了包含以下之醫藥組合物：(a)二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲；

其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約75%。

【0030】 本文描述了基本上由以下組成之醫藥組合物：(a)二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲；

其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約75%。

【0031】 本文描述了包含以下之醫藥組合物：a)二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；b)雙胍；及c)磺醯脲；

其中(a)及(b)各自為(a)及(b)中之每一者之最低糖尿病治療劑量(LDTD)的約65%-75%，且(c)為(c)之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%-55%。

【0032】 本文描述了基本上由以下組成之醫藥組合物：a)DPP IV抑制劑；b)雙胍；及c)磺醯脲；

其中(a)及(b)各自為(a)及(b)中之每一者之最低糖尿病治療劑量(LDTD)的約65%-75%，且(c)為(c)之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%-55%。

【0033】 本文描述了包含以下之醫藥組合物：(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲；其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量

(LDTD)之約30%至約70%。

【0034】本文描述了基本上由以下組成之醫藥組合物：(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲；其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約70%。

【0035】在一些實施例中，DPP IV抑制劑為列汀。在一些實施例中，DPP IV抑制劑係選自西格列汀、維格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、安奈格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奧格列汀、依格列汀、果格列汀、度格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0036】在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為磷酸西格列汀。

【0037】在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍。

【0038】在一些實施例中，二甲雙胍經調配用於立即釋放。在一些實施例中，二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。

【0039】在一些實施例中，磺醯脲係選自乙醯苯磺醯環己脲、胺磺丁脲、氯磺丙脲、格列環脲(對甲苯磺醯環己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(格列瑞得)、格列波脲、格列齊特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲。

【0040】在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約75%。

【0041】在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約60%至約75%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑

量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約65%至約75%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。

【0042】在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約70%。

【0043】在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約60%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%至約55%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。

【0044】在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約70%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約35%至約65%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約60%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%至約55%。

【0045】在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約12.5 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約17.5 mg。

【0046】在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲

雙胍之劑量為約250 mg。在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約350 mg。

【0047】在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且磺醯脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且磺醯脲之劑量為約0.7 mg。

【0048】在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，雙胍為二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且磺醯脲為格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，雙胍為二甲雙胍，且磺醯脲為格列美脲。

【0049】在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約5.0 mg至約18.75 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約100 mg至約375 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.2 mg至約0.75 mg。在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約10 mg至約16.25 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約200 mg至約325 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.4 mg至約0.65 mg。在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約10 mg至約15 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水

合物之劑量為約200 mg至約300 mg，且格列美脲之劑量為約0.4 mg至約0.6 mg。在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約11.25 mg至約13.75 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約225 mg至約275 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約12.5 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約250 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約17.5 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約350 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.5 mg。

【0050】在一些實施例中，西格列汀之劑量為約5.0 mg至約18.75 mg，二甲雙胍之劑量為約100 mg至約375 mg，且格列美脲之劑量為約0.2 mg至約0.75 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約10 mg至約16.25 mg，二甲雙胍之劑量為約200 mg至約325 mg，且格列美脲之劑量為約0.4 mg至約0.65 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約10 mg至約15 mg，二甲雙胍之劑量為約200 mg至約300 mg，且格列美脲之劑量為約0.4 mg至約0.6 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約11.25 mg至約13.75 mg，二甲雙胍之劑量為約225 mg至約275 mg，且格列美脲之劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約12.5 mg，二甲雙胍之劑量為約250 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約17.5 mg，二甲雙胍之劑量為約350 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。

【0051】在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約40%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約35%。

【0052】在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約33%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且磺醯脲之劑量為約0.33 mg。在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約8.25 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約165 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.33 mg。在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約7.5 mg至約10 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約150 mg至約200 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.3 mg至約0.4 mg。

【0053】在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約30%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約22%至約28%。在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約25%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且磺醯脲之劑量為約0.25 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約25%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約6.25 mg。在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約25%。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲

雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約125 mg。

【0054】在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為DPP IV之西格列汀；(b)作為雙胍之二甲雙胍；及(c)作為磺醯脲之格列美脲。在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為DPP IV之西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物；(b)作為雙胍之二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物；及(c)作為磺醯脲之格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約5 mg至約7.5 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約100 mg至約150 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.2 mg至約0.3 mg。在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約6.25 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約150 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.25 mg。

【0055】在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約325 mg至約375 mg。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍且二甲雙胍之劑量為約325 mg至約375 mg。

【0056】在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲，且格列美脲之劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。

【0057】在一些實施例中，DPP IV抑制劑為DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。

【0058】在一些實施例中，雙胍為雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。

【0059】在一些實施例中，磺醯脲為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。

【0060】在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，雙胍為二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且磺醯脲為格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀，雙胍為二甲雙胍，且磺醯脲為格列美脲。

【0061】在一些實施例中，西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約17.5 mg，二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約350 mg，且格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約17.5 mg，二甲雙胍之劑量為約350 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。

【0062】在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約17.5 mg。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀且西格列汀之劑量為約17.5 mg。

【0063】在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，且二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物之劑量為約350 mg。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍且二甲雙胍之劑量為約350 mg。

【0064】在一些實施例中，將(a)、(b)及(c)提供於一種調配物中。

在一些實施例中，將(a)、(b)及(c)各自提供於單獨調配物中。在一些實施例中，將(a)、(b)及(c)中之兩者提供於一種調配物中。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物適用於經口投與。

【0065】在一些實施例中，本文所描述之醫藥組合物包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，本文所描述之包含(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲之醫藥組合物基本上不含額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。

【0066】在一些實施例中，醫藥組合物包含抗糖尿病或抗高血糖之抗糖尿病活性劑或抗高血糖劑之組合，其中抗糖尿病或抗高血糖活性劑係由DPP IV抑制劑；雙胍；及磺醯脲組成。

【0067】本文描述了基本上由以下組成之醫藥組合物：(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲；其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約75%。

【0068】在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物在患有糖尿病之個體中獲得顯著抗糖尿病效果或治療效益。在一些實施例中，在最小副作用、不顯著副作用或無副作用之情況下，本文所揭示之醫藥組合物在患有糖尿病之個體中獲得顯著抗糖尿病效果或治療效益。在一些實施例中，組合物中之(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲之組合獲得協同效應。

DPP IV抑制劑

【0069】如本文所用，DPP IV抑制劑為阻斷酵素二肽基肽-4 (DPP IV)且降低升糖素及血糖含量之化合物。

【0070】在一些實施例中，DPP IV抑制劑為列汀。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀、維格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、安奈格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奧格列汀、依格列汀、果格列汀、度格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0071】在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為磷酸西格列汀或其水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為維格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為沙格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為利格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為吉格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為安奈格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為替格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為阿格列汀。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為曲格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為奧格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為依格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為果格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為度格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

雙胍

【0072】如本文所用，雙胍係指充當用於糖尿病或前期糖尿病治療之口服抗高血糖藥物之一類藥物的化合物。

【0073】在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍。在一些實施例中，雙胍為鹽酸二甲雙胍或其水合物。

磺醯脲

【0074】如本文所用，磺醯脲為增加胰臟中之 β 細胞之胰島素釋放之化合物。

【0075】在一些實施例中，磺醯脲為乙醯苯磺醯環己脲、胺磺丁脲、氯磺丙脲、格列環脲(對甲苯磺醯環己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(格列瑞得)、格列波脲、格列齊特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為乙醯苯磺醯環己脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為胺磺丁脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為氯磺丙脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列環脲(對甲苯磺醯環己脲)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為美他己脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為妥拉磺脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為甲苯磺丁脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列本脲(格列瑞得)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列波脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列齊特或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列吡嗪或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列吡嗪或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列喹酮或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲

為格列派特或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列吡脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列吡脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

最低糖尿病治療劑量

【0076】如本文所用，最低糖尿病治療劑量(LDTD)係指由美國食品及藥物管理局批准之用於糖尿病之單一藥劑的最低強度劑量且截至本申請案之申請日並未經橙皮書資料庫(the Orange Book database) (全球資訊網地址：accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/)標記為「停用」。最低糖尿病治療劑量並不包括用於最低糖尿病治療劑量與最低製造劑量不相同情況之最低製造劑量。此外，最低糖尿病治療劑量並不包括醫師所建議之對於最低糖尿病治療劑量與醫師建議之劑量不相同的情況之劑量。此外，本文所描述之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲之最低糖尿病劑量係指由美國食品及藥物管理局批准使用之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲形式之劑量，該劑量包括游離鹼、其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0077】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%

至約45%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約40%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約35%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約30%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約25%。

【0078】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約45%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約40%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約35%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約30%。

【0079】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約55%。在一些實

施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約45%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約40%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約35%。

【0080】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約45%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約40%。

【0081】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%

至約45%。

【0082】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約50%。

【0083】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約55%。

【0084】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約60%。

【0085】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約65%。

【0086】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約70%。

【0087】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%至約75%。

【0088】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約55%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約45%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約40%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約35%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約30%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約25%。

【0089】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約55%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約

25%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約45%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約40%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約35%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約30%。

【0090】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約55%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約45%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約40%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約35%。

【0091】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約55%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約45%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約

35%至約40%。

【0092】 在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約55%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約45%。

【0093】 在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約50%。

【0094】 在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約55%。

【0095】 在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約

55%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約60%。

【0096】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約65%。

【0097】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約70%。

【0098】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%至約75%。

【0099】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約45%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約40%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約35%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最

低糖尿病治療劑量之約20%至約30%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約25%。

【0100】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約45%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約40%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約35%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約30%。

【0101】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約45%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約40%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約35%。

【0102】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約45%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約40%。

【0103】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約45%。

【0104】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病

治療劑量之約45%至約50%。

【0105】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約55%。

【0106】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約60%。

【0107】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約65%。

【0108】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約70%。

【0109】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%至約75%。

【0110】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖

尿病治療劑量之約20%至約45%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約40%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約35%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約30%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約25%。

【0111】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約45%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約40%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約35%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約30%。

【0112】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約45%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約40%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約35%。

【0113】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約45%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約40%。

【0114】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約50%。

【0115】 在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約45%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約40%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約35%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約30%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約25%。

【0116】 在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約45%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約40%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約35%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約30%。

【0117】 在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約45%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約40%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約35%。

【0118】 在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約45%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約40%。

【0119】 在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約

40%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約50%。

【0120】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約45%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約40%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約35%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約30%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約25%。

【0121】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約45%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約40%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約35%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%至約30%。

【0122】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約45%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約40%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約35%。

【0123】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約35%至約45%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑

量之約35%至約40%。

【0124】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約50%。

【0125】在一些實施例中，DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之每一者之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約40%。

【0126】在一些實施例中，DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之每一者之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%至約30%。

【0127】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%或約30%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約5.0、約5.25、約5.5、約5.75、約6.0、約6.25、約6.5、約6.75、約7.0、約7.25或約7.5 mg。

【0128】在一些實施例中，雙胍抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%或約30%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍。在一些實施例中，二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍之劑量為約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145或約150 mg。

【0129】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、

約28%、約29%或約30%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，格列美脲之劑量為約0.20、約0.21、約0.22、約0.23、約0.24、約0.25、約0.26、約0.27、約0.28、約0.29或約0.30 mg。

【0130】 在一些實施例中，針對以下化合物之最低糖尿病治療劑量 (LDTD)及對應所提議之劑量及所提議之劑量範圍如表1中所描述。

表1.

藥劑	最低糖尿病治療劑量 (LDTD) (mg)	所提議之劑量(mg) (25% LDTD)	所提議之劑量範圍 20%-30% LDTD (mg)
西格列汀	25	6.25	5-7.5
維格列汀	50	12.5	10-15
沙格列汀	2.5	0.625	0.5-0.75
利格列汀	5	1.25	1-1.5
阿格列汀	6.25	1.5625	1.25-1.875
二甲雙胍	500	125	100-150
乙醯苯磺醯環己脲	250	62.5	50-75
妥拉磺脲	100	25	20-30
甲苯磺丁脲	250	62.5	50-75
格列本脲(格列瑞得)	1.25	0.3125	0.25-0.375
格列齊特	30	7.5	6-9
格列吡嗪	2.5	0.625	0.5-0.75
格列喹酮	30	7.5	6-9
格列美脲	1	0.25	0.2-0.3

【0131】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為DPP IV抑制劑之西格列汀；(b)作為雙胍之二甲雙胍；及(c)作為磺醯脲之格列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約5 mg至約7.5 mg，二甲雙胍之劑量為約100 mg至約150 mg，且格列美脲之劑量為約0.2 mg至約0.3 mg。

【0132】 在一些實施例中，(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲中之每一者的劑量為(a)、(b)及(c)中之每一者之最低糖尿病治療劑量 (LDTD)之約25%。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約6.25 mg，二甲

雙胍之劑量為約125 mg，且格列美脲之劑量為約0.25 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約6.25 mg，鹽酸二甲雙胍之劑量為約125 mg，且格列美脲之劑量為約0.25 mg。

【0133】在一些實施例中，DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之每一者之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%至約40%。

【0134】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%或約40%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約33%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約7.5、約7.75、約8.0、約8.25、約8.5、約8.75、約9.0、約9.25、約9.5、約9.75或約10 mg。

【0135】在一些實施例中，雙胍抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%或約40%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約33%。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍。在一些實施例中，二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍之劑量為約150、約155、約160、約165、約170、約175、約180、約185、約190、約195或約200 mg。

【0136】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%或約40%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約33%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，格列美脲之劑量為約0.30、約0.31、約0.32、約0.33、約0.34、約

0.35、約0.36、約0.37、約0.38、約0.39或約0.40 mg。

【0137】 在一些實施例中，針對以下化合物之最低糖尿病治療劑量 (LDTD)及對應所提議之劑量及所提議之劑量範圍如表2中所描述。

表2.

藥劑	最低糖尿病治療劑量 (LDTD) (mg)	提議之劑量(mg) (33% LDTD)	提議之劑量範圍 30%-40% LDTD (mg)
西格列汀	25	8.25	7.5 - 10
維格列汀	50	16.5	15 - 20
沙格列汀	2.5	0.825	0.75 - 1
利格列汀	5	1.65	1.5 - 2
阿格列汀	6.25	2.0625	1.875 - 2.5
二甲雙胍	500	165	150 - 200
乙醯苯磺醯環己脲	250	62.5	75 - 100
妥拉磺脲	100	0.33	30 - 40
甲苯磺丁脲	250	82.5	75 - 100
格列本脲(格列瑞得)	1.25	0.4125	0.375 - 0.5
格列齊特	30	9.9	9 - 12
格列吡嗪	2.5	0.825	0.75 - 1
格列喹酮	30	9.9	9 - 12
格列美脲	1	0.33	0.3 - 0.4

【0138】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為DPP IV抑制劑之西格列汀；(b)作為雙胍之二甲雙胍；及(c)作為磺醯脲之格列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約7.5 mg至約10 mg，二甲雙胍之劑量為約150 mg至約200 mg，且格列美脲之劑量為約0.3 mg至約0.4 mg。

【0139】 在一些實施例中，(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲中之每一者的劑量為(a)、(b)及(c)中之每一者之最低糖尿病治療劑量 (LDTD)之約33%。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約8.25 mg，二甲雙胍之劑量為約165 mg，且格列美脲之劑量為約0.33 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約8.25 mg，鹽酸二甲雙胍之劑量為約165 mg，且格列美脲之劑量為約0.33 mg。

【0140】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約45%。

【0141】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約50%。

【0142】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約55%。

【0143】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療

劑量之約55%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約65%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約60%。

【0144】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約65%。

【0145】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%至約75%。

【0146】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約55%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約45%。

【0147】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約

45%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約50%。

【0148】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約55%。

【0149】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約65%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約60%。

【0150】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約65%。

【0151】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約70%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%至約75%。

【0152】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約45%。

【0153】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約50%。

【0154】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約55%。

【0155】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量

之約55%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約60%。

【0156】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約65%。

【0157】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%至約75%。

【0158】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約45%。

【0159】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約60%。

劑量之約45%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約50%。

【0160】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約55%。

【0161】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約65%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約55%至約60%。

【0162】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約65%。

【0163】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約65%至約70%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%至約75%。

【0164】在一些實施例中，DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之每一

者之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約60%。

【0165】在一些實施例中，DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之每一者之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%至約50%。

【0166】在一些實施例中，DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之每一者之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%至約60%。

【0167】在一些實施例中，DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之每一者之劑量為最低糖尿病治療劑量之約45%至約55%。

【0168】在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約10、約10.25、約10.5、約10.75、約11、約11.25、約11.5、約11.75、約12、約12.25、約12.5、約12.75、約13、約13.25、約13.5、約13.75、約14、約14.25、約14.5、約14.75或約15 mg。

【0169】在一些實施例中，雙胍抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍。在一些實施例中，二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍之劑量為約200、約205、約210、約215、約220、約225、約230、約235、約

240、約245、約250、約255、約260、約265、約270、約275、約280、約285、約290、約295或約300 mg。

【0170】 在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、或約60%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，格列美脲之劑量為約0.40、約0.40、約0.41、約0.42、約0.43、約0.44、約0.45、約0.46、約0.47、約0.48、約0.49、約0.50、約0.51、約0.52、約0.53、約0.54、約0.55、約0.56、約0.57、約0.58、約0.59或約0.60 mg。

【0171】 在一些實施例中，針對以下化合物之最低糖尿病治療劑量(LDTD)及對應所提議之劑量及所提議之劑量範圍如表3中所描述。

表3.

藥劑	最低糖尿病 治療劑量 (LDTD) (mg)	所提議之劑 量(mg) (50% LDTD)	所提議之劑量範圍 40%-60% LDTD (mg)	所提議之劑量範圍 45%-55% LDTD (mg)
西格列汀	25	12.5	10 - 15	11.25 - 12.5
維格列汀	50	25	20 - 30	22.5 - 27.5
沙格列汀	2.5	1.25	1 - 1.5	1.125 - 1.375
利格列汀	5	2.5	2 - 3	2.25 - 2.75
阿格列汀	6.25	3.125	2.5 - 3.75	2.8125 - 3.4375
二甲雙胍	500	250	200 - 300	225 - 275
乙醯苯磺醯環 己脲	250	125	100 - 150	112.5 - 137.5
妥拉磺脲	100	50	40 - 60	45 - 55
甲苯磺丁脲	250	125	100 - 150	112.5 - 137.5
格列本脲 (格列瑞得)	1.25	0.625	0.5 - 0.75	0.5625 - 0.6875
格列齊特	30	15	12 - 18	13.5 - 16.5
格列吡嗪	2.5	1.25	1 - 1.5	1.125 - 1.375

藥劑	最低糖尿病 治療劑量 (LDTD) (mg)	所提議之劑 量(mg) (50% LDTD)	所提議之劑量範圍 40%-60% LDTD (mg)	所提議之劑量範圍 45%-55% LDTD (mg)
格列喹酮	30	15	12 - 18	13.5 - 16.5
格列美脲	1	0.5	0.4 - 0.6	0.45 - 55

【0172】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為DPP IV抑制劑之西格列汀；(b)作為雙胍之二甲雙胍；及(c)作為磺醯脲之格列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約10 mg至約15 mg，二甲雙胍之劑量為約200 mg至約300 mg，且格列美脲之劑量為約0.4 mg至約0.6 mg。

【0173】 在一些實施例中，西格列汀之劑量為約11.25 mg至約12.5 mg，二甲雙胍之劑量為約225 mg至約275 mg，且格列美脲之劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。在一些實施例中，二甲雙胍為鹽酸二甲雙胍。

【0174】 在一些實施例中，(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲中之每一者的劑量為(a)、(b)及(c)中之每一者之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約12.5 mg，二甲雙胍之劑量為約250 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約12.5 mg，鹽酸二甲雙胍之劑量為約250 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。

【0175】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。

【0176】 在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%或約75%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%。在一些實施例中，DPP IV抑制劑為西格列汀。在一些實施例

中，西格列汀之劑量為約15、約15.25、約15.5、約15.75、約16、約16.25、約16.5、約16.75、約17、約17.25、約17.5、約17.75、約18、約18.25、約18.5或約18.75 mg。

【0177】在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。在一些實施例中，雙胍抑制劑之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%或約75%。在一些實施例中，雙胍之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%。在一些實施例中，雙胍為二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍。在一些實施例中，二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍之劑量為約300、約305、約310、約315、約320、約325、約330、約335、約340、約345、約350、約355、約360、約365、約370或約375 mg。

【0178】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%至約75%。

【0179】在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%或約75%。在一些實施例中，磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%。在一些實施例中，磺醯脲為格列美脲。在一些實施例中，格列美脲之劑量為約0.60、約0.60、約0.61、約0.62、約0.63、約0.64、約0.65、約0.66、約0.67、約0.68、約0.69、約0.70、約0.71、約0.72、約0.73、約0.74或約0.75 mg。

【0180】在一些實施例中，針對以下化合物之最低糖尿病治療劑量

(LDTD)及對應所提議之劑量及所提議之劑量範圍如表4中所描述。

表4.

藥劑	最低糖尿病 治療劑量 (LDTD) (mg)	所提議之 劑量(mg) 70% LDTD	所提議之劑量範圍 60%-75% LDTD (mg)	所提議之劑量範圍 60%-70% LDTD (mg)
西格列汀	25	17.5	15 - 18.75	15 - 17.5
維格列汀	50	35	30 - 37.5	30 - 35
沙格列汀	2.5	1.75	1.5 - 1.875	1.5 - 1.75
利格列汀	5	3.5	3 - 3.75	3 - 3.5
阿格列汀	6.25	4.375	3.75 - 4.6875	3.75 - 4.375
二甲雙胍	500	350	300 - 375	300 - 350
乙醯苯磺醯環 己脲	250	175	150 - 187.5	150 - 175
妥拉磺脲	100	70	60 - 75	60 - 70
甲苯磺丁脲	250	175	150 - 187.5	150 - 175
格列本脲 (格列瑞得)	1.25	0.875	0.75 - 0.9375	0.75 - 0.875
格列齊特	30	21	18 - 22.5	18 - 21
格列吡嗪	2.5	1.75	1.5 - 1.875	1.5 - 1.75
格列喹酮	30	21	18 - 22.5	18 - 21
格列美脲	1	0.7	0.6 - 0.75	0.6 - 0.70

【0181】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為DPP IV抑制劑之西格列汀；(b)作為雙胍之二甲雙胍；及(c)作為磺醯脲之格列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約15 mg至約18.75 mg，鹽酸二甲雙胍之劑量為約300 mg至約375 mg，且格列美脲之劑量為約0.6 mg至約0.75 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約15 mg至約17.5 mg，鹽酸二甲雙胍之劑量為約300 mg至約350 mg，且格列美脲之劑量為約0.6 mg至約0.70 mg。在一些實施例中，二甲雙胍為鹽酸二甲雙胍。

【0182】 在一些實施例中，(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲中之每一者的劑量為(a)、(b)及(c)中之每一者之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約17.5 mg，二甲

雙胍之劑量為約350 mg，且格列美脲之劑量為約0.7 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約17.5 mg，鹽酸二甲雙胍之劑量為約350 mg，且格列美脲之劑量為約0.7 mg。

【0183】 在一些實施例中，(a) DPP IV抑制劑；(b)雙胍；及(c)磺醯脲之劑量為(a)及(b)中之每一者之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%，及(c)之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。

【0184】 在一些實施例中，針對以下化合物之最低糖尿病治療劑量(LDTD)及對應所提議之劑量及所提議之劑量範圍如表5中所描述。

表5.

藥劑	最低糖尿病治療劑量(LDTD) (mg)	所提議之劑量 (mg) (% LDTD)	所提議之劑量範圍 (% LDTD) (mg)
西格列汀	25	17.5 (70)	16.25 - 18.75 (65-75)
維格列汀	50	35 (70)	32.5 - 37.5 (65-75)
沙格列汀	2.5	1.75 (70)	1.625 - 1.875 (65-75)
利格列汀	5.0	3.5 (70)	3.25 - 3.75 (65-75)
阿格列汀	6.25	4.375 (70)	4.0625 - 4.6875 (65-75)
二甲雙胍	500	350 (70)	325 - 375 (65-75)
乙醯苯磺醯環己脲	250	125 (50)	(45-55)
妥拉磺脲	100	50 (50)	45 - 55 (45-55)
甲苯磺丁脲	250	125 (50)	112.5 - 137.5 (45-55)
格列本脲(格列瑞得)	1.25	0.625 (50)	0.5625 - 0.6875 (45-55)
格列齊特	30	15 (50)	13.5 - 16.5 (45-55)
格列吡嗪	2.5	1.25 (50)	1.125 - 1.375 (45-55)
格列喹酮	30	15 (50)	13.5 - 16.5 (45-55)
格列美脲	1	0.5(50)	0.45 - 0.55 (45-55)

【0185】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為DPP IV抑制劑之西格列汀；(b)作為雙胍之二甲雙胍；及(c)作為磺醯脲之格列美脲。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約17.5 mg，二甲雙胍之劑量為約350 mg，且格列美脲之劑量為約0.5 mg。在一些實施例中，西格列汀之劑量為約17.5 mg，鹽酸二甲雙胍之劑量為約350 mg，且格列美脲之劑量為約

0.5 mg。

調配物

【0186】 在一些實施例中，將DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲提供於一種調配物中。在一些實施例中，將DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲各自提供於單獨調配物中。在一些實施例中，將DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之兩者提供於一種調配物中。在一些實施例中，將DPP IV抑制劑及雙胍提供於一種調配物中。在一些實施例中，將DPP IV抑制劑及磺醯脲提供於一種調配物中。在一些實施例中，將雙胍及磺醯脲提供於一種調配物中。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物適用於經口投與。

【0187】 其他適合之調配物包括但不限於適用於經直腸、局部、頰內、非經腸(例如，皮下、肌肉內、皮內或靜脈內)、經直腸、經陰道或噴霧投與之彼等調配物，但在任何給定情況下，最合適之投與形式將取決於所治療病狀之程度及嚴重性，以及取決於所使用之特定化合物之性質。舉例而言，所揭示之組合物經調配為單位劑量。

【0188】 例示性醫藥組合物以醫藥製劑形式，例如以固體、半固體或液體形式使用，其包括所揭示之化合物中之一或多者作為活性成分，與適用於外部、經腸或非經腸施用之有機或無機載劑或賦形劑混合。在一些實施例中，活性成分例如與常用無毒、醫藥學上可接受之載劑一起混配，該等載劑係用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液及任何其他適合使用之形式。活性目標化合物以足以對疾病之過程或病狀產生所需

作用之量包括於醫藥組合物中。

【0189】在一些實施例中，對於製備諸如錠劑之固體組合物而言，將主要活性成分與醫藥學載劑(例如習知製錠成分，諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠)及其他醫藥學稀釋劑(例如水)混合，以形成含有所揭示之化合物或其無毒的醫藥學上可接受之鹽的均質混合物的固體預調配組合物。在一些實施例中，當提及此等預調配組合物為均質時，意謂活性成分均勻分散於整個組合物中，使得組合物易於再分為同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0190】在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物)中，主題組合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下中之任一者混合：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；(7)濕潤劑，諸如乙醯醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，在一些實施例中，組合物亦包含緩衝劑。在一些實施例中，類似類型之固體組合物亦用作使用諸如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0191】在一些實施例中，錠劑藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製製得。在一些實施例中，使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。在一些實施例中，藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之主題組合物之混合物來製備模製錠劑。在一些實施例中，藉由將錠劑囊封於硬明膠膠囊(例如包覆囊封)中來製備膠囊。在一些實施例中，錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒)視情況刻痕或製備有包衣及外殼，諸如醫藥調配技術中熟知之腸溶衣及其他包衣。

治療方法

【0192】本文所描述之醫藥組合物適用於治療有需要之個體之代謝病症。本文所描述之醫藥組合物適用於治療有需要之個體之糖尿病。

【0193】治療失敗之高發生率為患有2型糖尿病之患者之長期高血糖症相關的併發症或慢性損傷(包括微血管併發症，諸如糖尿病腎病變、視網膜病變或神經病變，及大血管併發症，諸如冠心病、腦血管疾病及周邊血管疾病)之高發生率的主要原因。因此，存在對相對於血糖控制、相對於疾病修飾特性及相對於心臟血管發病率及死亡率降低具有良好功效同時展示改善之安全概況的方法、藥物及醫藥組合物之未滿足之醫學需求。

【0194】在一些實施例中，本發明之治療或方法造成以下一或多者：

- i. 預防代謝病症、減慢該代謝病症之發展、延緩或治療該代謝病症；
- ii. 預防糖尿病、減慢糖尿病之發展、延緩或治療糖尿病；

- iii. 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖、連續量測之血糖及/或降低糖基化血紅素HbA1c；
- iv. 預防、減慢、延緩或逆轉代謝症候群及/或2型糖尿病引起之葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常及/或胰島素抗性之發展；
- v. 預防選自由糖尿病之血管及非血管併發症組成之群的病狀或病症、減慢該病狀或病症之發展、延緩或治療該病狀或病症；
- vi. 預防腎功能受損、減慢腎功能受損之發展、延緩或治療腎功能受損；
- vii. 預防視網膜血管疾病、減慢視網膜血管疾病之發展、延緩或治療視網膜血管疾病；
- viii. 降低體重及/或體脂肪、或預防體重及/或體脂肪增加、或促進體重及/或體脂肪降低；
- ix. 預防或治療胰臟 β 細胞之變性、及/或改進及/或恢復胰臟 β 細胞之功能、及/或恢復胰臟胰島素分泌之功能；
- x. 預防、減慢、延緩或治療由異位脂肪之異常積聚引起之疾病或病狀；
- xi. 維持及/或改進胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性，
- xii. 預防移植後新發糖尿病(NODAT)及/或移植後代謝症候群(PTMS)、減慢其之發展、延緩或治療移植後新發糖尿病(NODAT)及/或移植後代謝症候群(PTMS)；
- xiii. 預防、延緩或減少NODAT及/或PTMS相關之併發症，包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥反應、感染及死亡；

xiv. 治療高尿酸血症及高尿酸血症相關之病狀；

xv. 治療或預防腎結石；及/或

xvi. 治療低鈉血症。

【0195】在一些實施例中，治療造成減慢代謝病症(尤其2型糖尿病)之發展、延緩或治療該代謝病症。

【0196】在一些實施例中，治療造成有需要之患者(尤其2型糖尿病患者)之血糖控制得到改善。

【0197】在一些實施例中，儘管使用抗糖尿病藥物之單一療法或儘管使用兩種抗糖尿病藥物之組合療法仍不足以控制血糖之患者，該治療可以改善血糖控制。

【0198】在一些實施例中，治療產生降低葡萄糖作用、對胰島素含量之作用或其組合。在一些實施例中，在不存在任何不良事件或不良跡象之低發生率之情況下，治療產生降低葡萄糖作用、對胰島素含量之作用或其組合。

【0199】在一些實施例中，治療在治療之後約0.5小時、約1小時、約1.5小時、約2小時、約2.5小時、約3小時、約3.5小時、約4小時、約4.5小時、約5小時、約5.5小時、約6小時或超過約6小時產生降低葡萄糖作用。在一些實施例中，藉由量測主要終點、次要終點、三級終點或其組合來確定降低葡萄糖作用。

【0200】在一些實施例中，主要終點及次要終點分別為在投與單次劑量之治療後之從餐前至餐後的某一時間之血漿葡萄糖及血清胰島素的平均絕對變化。在一些實施例中，主要終點及次要終點分別為在投與單次劑量之治療後之從餐前至餐後約0.5小時、約1小時、約1.5小時、約2小時、

約2.5小時、約3小時、約3.5小時、約4小時、約4.5小時、約5小時、約5.5小時、約6小時或超過約6小時之血漿葡萄糖及血清胰島素之平均絕對變化。在一些實施例中，主要終點及次要終點分別為在投與單次劑量之治療後之從餐前至餐後約2小時的血漿葡萄糖及血清胰島素之平均絕對變化。在一些實施例中，將主要終點及次要終點與餐前血漿葡萄糖、血清胰島素或其組合進行比較。

【0201】 在一些實施例中，三級終點確定為給藥後血漿葡萄糖、血清胰島素或其組合之濃度時間曲線下之面積(AUC)。在一些實施例中，三級終點確定為用餐後血漿葡萄糖、血清胰島素或其組合之濃度時間曲線下之面積(AUC)。在一些實施例中，三級終點確定為給藥後約0.5小時、約1小時、約1.5小時、約2小時、約2.5小時、約3小時、約3.5小時、約4小時、約4.5小時、約5小時、約5.5小時、約6小時、約6.5小時、約7小時、約7.5小時、約8小時或超過約8小時之血漿葡萄糖、血清胰島素或其組合之AUC。在一些實施例中，三級終點確定為用餐後約0.5小時、約1小時、約1.5小時、約2小時、約2.5小時、約3小時、約3.5小時、約4小時、約4.5小時、約5小時、約5.5小時、約6小時、約6.5小時、約7小時、約7.5小時、約8小時或超過約8小時之血漿葡萄糖、血清胰島素或其組合之AUC。在一些實施例中，將三級終點與餐前血漿葡萄糖、血清胰島素或其組合進行比較。

【0202】 在一些實施例中，使用本文所描述之組合物(例如組合物A)之治療產生降低葡萄糖作用。在一些實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或用組合物中之一或兩種活性劑治療，使用本文所描述之組合物(例如組合物A)之治療產生至少或約5%、10%、15%、20%、30%、40%、

50%、60%、70%、80%、90%、95%或超過95%之降低葡萄糖作用。在一些實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或用組合物中之一或兩種活性劑治療，該治療造成餐後血漿葡萄糖降低至少或約5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超過95%。在一些實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或用組合物中之一或兩種活性劑治療，該治療造成餐後約0.5小時、約1小時、約1.5小時、約2小時、約2.5小時、約3小時、約3.5小時、約4小時、約4.5小時、約5小時、約5.5小時、約6小時、約6.5小時、約7小時、約7.5小時、約8小時或超過約8小時血漿葡萄糖降低至少或約5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超過95%。在一些實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或用組合物中之一或兩種活性劑治療，該治療造成餐後約0.5小時至約6小時、約1小時至約5小時或約2小時至約4小時血漿葡萄糖降低至少或約5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超過95%。在一些實施例中，將餐前治療之降低葡萄糖作用進行比較。

【0203】在一些實施例中，使用本文所描述之組合物(例如組合物A)之治療造成胰島素含量增加。在一些實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或用組合物中之一或兩種活性劑治療，使用本文所描述之組合物(例如組合物A)之治療造成胰島素含量增加至少或約5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超過95%。在一些實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或用組合物中之一或兩種活性劑治療，該治療造成餐後胰島素含量增加至少或約5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超過95%。在一些

實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或組合物中之一或兩種活性劑治療，該治療造成餐後約0.5小時、約1小時、約1.5小時、約2小時、約2.5小時、約3小時、約3.5小時、約4小時、約4.5小時、約5小時、約5.5小時、約6小時、約6.5小時、約7小時、約7.5小時、約8小時或超過約8小時胰島素含量增加至少或約5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超過95%。在一些實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或用組合物中之一或兩種治療，治療造成餐後約0.5小時至約6小時、約1小時至約5小時或約2小時至約4小時胰島素含量增加至少或約5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超過95%。在一些實施例中，將餐前治療之胰島素增加進行比較。

【0204】在一些實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或用組合物中之一或兩種活性劑治療，使用本文所描述之組合物(例如組合物A)之治療造成血漿葡萄糖含量、胰島素含量或其組合以較快速率回復至餐前含量。在一些實施例中，相比於無治療、安慰劑治療或用組合物中之一或兩種活性劑治療，使用本文所描述之組合物(例如組合物A)之治療造成血漿葡萄糖含量、胰島素含量或其組合回復至餐前含量之至少或約5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超過95%。

【0205】在一些實施例中，治療造成減慢或延緩葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群發展至2型糖尿病。

【0206】在一些實施例中，該方法使得預防由糖尿病併發症組成之

群引起之病狀或病症、減慢該病狀或病症之發展、延緩或治療該病狀或病症。

【0207】在一些實施例中，治療造成有需要之患者之體重降低或預防體重增加。

【0208】在一些實施例中，在良好藥理學及/或藥物動力學及/或物理化學特性之情況下，該方法使得有效治療代謝病症，諸如糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)及/或高血糖症。

【0209】在一些實施例中，在更長期耐受性且減少副作用(例如，低血糖；胰臟癌；過敏反應，包括全身性過敏反應、血管性水腫、皮疹、蕁麻疹、皮膚血管炎及包括史蒂芬-瓊森(Stevens-Johnson)症候群之剝脫性皮膚病狀；肝酶升高；急性胰臟炎，包括致命及非致命出血性及壞死性胰臟炎；腎功能惡化，包括急性腎衰竭(有時需要透析)；重度及失能關節痛；便秘；嘔吐；頭痛；肌痛；四肢痛；背痛；搔癢病；及/或類天疱瘡、關節疼痛、乳酸中毒、維生素B12及葉酸缺乏、鼻咽炎、上呼吸道感染)之風險的情況下，該方法使得有效治療代謝病症，諸如糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)及/或高血糖症。

【0210】在一些實施例中，治療造成糖尿病之治療改善，該治療改善大於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之任一者之全部最低糖尿病治療劑量所獲得的治療改善。

【0211】在一些實施例中，治療造成糖尿病之治療改善，該治療改善大於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑之全部最低糖尿病治療劑量所獲得之治療改善。在一些實施例中，治療造成糖尿病之治療改善，該治療改善大於用醫藥組合物中之雙胍之全部最低糖尿病治療劑量所獲得之治療改

善。在一些實施例中，治療造成糖尿病之治療改善，該治療改善大於用醫藥組合物中之磺醯脲之全部最低糖尿病治療劑量所獲得之治療改善。

【0212】在一些實施例中，當相比於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之任一者之全部最低糖尿病治療劑量治療時，治療導致更長期耐受性且降低副作用之風險。在一些實施例中，當相比於用醫藥組合物中之DPP IV之全部最低糖尿病治療劑量治療時，該治療導致更長期耐受性且降低副作用之風險。在一些實施例中，當相比於用醫藥組合物中之雙胍之全部最低糖尿病治療劑量治療時，該治療導致更長期耐受性且降低副作用之風險。在一些實施例中，當相比於用醫藥組合物中之磺醯脲之全部最低糖尿病治療劑量治療時，該治療導致更長期耐受性且降低副作用之風險。

【0213】在一些實施例中，治療造成糖尿病及/或相關病狀得到改善，該改善大於或等於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之任何兩者之組合所獲得的改善。在一些實施例中，治療造成糖尿病及/或相關病狀得到改善，該改善大於或等於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之任何兩者之組合所獲得的改善，其中各DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約25%。在一些實施例中，治療造成糖尿病及/或相關病狀得到改善，該改善大於或等於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之任何兩者之組合所獲得的改善，其中各DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約33%。在一些實施例中，治療造成糖尿病及/或相關病狀得到改善，該改善大於或等於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之任何兩者之組合所獲得的改善，其中各DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯

脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%。在一些實施例中，治療造成糖尿病及/或相關病狀得到改善，該改善大於或等於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之任何兩者之組合所獲得的改善，其中各DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約70%。在一些實施例中，治療造成糖尿病及/或相關病狀得到改善，該改善大於或等於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之任何兩者之組合所獲得的改善，其中DPP IV抑制劑及雙胍之劑量為DPP IV抑制劑及雙胍中之每一者之最低糖尿病治療劑量之約70%，且磺醯脲之劑量為磺醯脲之最低糖尿病治療劑量之約50%。

【0214】在一些實施例中，當相比於用醫藥組合物中之DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲中之任何兩者之組合治療時，該治療導致更長期耐受性且降低副作用之風險，其中各DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲之劑量為最低糖尿病治療劑量之約50%。

【0215】在一些實施例中，該治療為糖尿病之初始或一線治療。在一些實施例中，個體在治療之前具有極輕度之血糖升高。在一些實施例中，個體在治療之前未進行任何先前糖尿病療法。在一些實施例中，個體在治療之前具有極輕度之血糖升高，且在治療之前未進行任何先前糖尿病療法。在一些實施例中，個體在以LDTD或更高劑量用DPP IV抑制劑、雙胍或磺醯脲中之一者或兩者治療之後血糖持續升高。

【0216】本發明認識到，在一些實施例中，使用本文所揭示之醫藥組合物中之DPP IV抑制劑提供有益的治療效果，其包括但不限於血糖顯著降低、在血糖輕度升高之個體中血糖顯著降低、更長期耐受性及降低副作用之風險。

【0217】本文亦認識到，在一些實施例中，本文所描述之包含DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲之三重低劑量組合調配物提供比單獨給予之各個別藥物之LDTD更大的血糖降低。舉例而言，在一些實施例中，包含70% DPP IV抑制劑、50%雙胍及70%磺醯脲之三重組合調配物提供比單獨給予之DPP IV抑制劑之LDTD或雙胍之LDTD或磺醯脲之LDTD更大的或實質上更大的血糖降低。作為另一實例，在一些實施例中，包含50% DPP IV抑制劑、50%雙胍及50%磺醯脲之三重組合調配物提供比單獨給予之DPP IV抑制劑之LDTD或雙胍之LDTD或磺醯脲之LDTD更大的或實質上更大的血糖降低。

【0218】本文亦認識到，在一些實施例中，本文所描述之包含DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲之三重低劑量組合調配物提供大於單獨給予之各個別藥物之LDTD兩倍的血糖降低。舉例而言，在一些實施例中，包含70% DPP IV抑制劑、50%雙胍及70%磺醯脲之三重組合調配物提供大於或實質上大於單獨給予之各個別藥物之LDTD兩倍的血糖降低。作為另一實例，在一些實施例中，包含50% DPP IV抑制劑、50%雙胍及50%磺醯脲之三重組合調配物提供大於或實質上大於單獨給予之各個別藥物之LDTD兩倍的血糖降低。將藉由以下非限制性實例進一步理解本發明。

編號實施例

【0219】編號實施例1包含一種醫藥組合物，其包含：a)低劑量治療有效量之二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；b)低劑量治療有效量之雙胍；c)低劑量治療有效量之磺醯脲；及d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約75%。編號實施例2包含編號實施例1之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為列

汀。編號實施例3包含編號實施例1至2之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀、維格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、安奈格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奧格列汀、依格列汀、果格列汀、度格列汀或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。編號實施例4包含編號實施例1至3之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽。編號實施例5包含編號實施例1至4之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為磷酸西格列汀。編號實施例6包含編號實施例1至5之醫藥組合物，其中該雙胍為二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。編號實施例7包含編號實施例1至6之醫藥組合物，其中該雙胍為鹽酸二甲雙胍。編號實施例8包含編號實施例1至7之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於立即釋放。編號實施例9包含編號實施例1至8之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。編號實施例10包含編號實施例1至9之醫藥組合物，其中磺醯脲為乙醯苯磺醯環己脲、胺磺丁脲、氯磺丙脲、格列環脲(對甲苯磺醯環己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(格列瑞得)、格列波脲、格列齊特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。編號實施例11包含編號實施例1至10之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲。編號實施例12包含編號實施例1至11之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約70%。編號實施例13包含編號實施例1至12之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約60%。編號實施例14包含編號實施例1至13之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%至約55%。編號實施例15包含編號實施例1至14之醫藥組合物，其

中該DPP IV抑制劑為該DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LD_{TD})之約70%。編號實施例16包含編號實施例1至15之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約17.5 mg。編號實施例17包含編號實施例1至16之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為該DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LD_{TD})之約50%。編號實施例18包含編號實施例1至17之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約12.5 mg。編號實施例19包含編號實施例1至18之醫藥組合物，其中該雙胍為該雙胍之最低糖尿病治療劑量(LD_{TD})之約70%。編號實施例20包含編號實施例1至19之醫藥組合物，其中該雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約350 mg。編號實施例21包含編號實施例1至20之醫藥組合物，其中該雙胍為該雙胍之該最低糖尿病治療劑量(LD_{TD})之約50%。編號實施例22包含編號實施例1至21之醫藥組合物，其中該雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約250 mg。編號實施例23包含編號實施例1至22之醫藥組合物，其中該磺醯脲為該磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LD_{TD})之約50%。編號實施例24包含編號實施例1至23之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲，且該格列美脲之劑量為約0.5 mg。編號實施例25包含編號實施例1至24之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，該雙胍為二甲雙胍，且該磺醯脲為格列美脲。編號實施例26包含編號實施例1至25之醫藥組合物，其中西格列汀之劑量為約5.0 mg至約18.75 mg，二甲雙胍之劑量為約100 mg至約375 mg，且格列美脲之劑量為約0.2 mg至約0.75 mg。編號實施例27包含編號實施例1至28之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約10 mg至約16.25 mg，二甲雙胍之該劑量為約200 mg至約325 mg，且格列美脲之該劑量為約0.4 mg至約0.65

mg。編號實施例28包含編號實施例1至27之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約10 mg至約15 mg，二甲雙胍之該劑量為約200 mg至約300 mg，且格列美脲之該劑量為約0.4 mg至約0.6 mg。編號實施例29包含編號實施例1至28之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約11.25 mg至約13.75 mg，二甲雙胍之該劑量為約225 mg至約275 mg，且格列美脲之該劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。編號實施例30包含編號實施例1至29之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約12.5 mg，二甲雙胍之該劑量為約250 mg，且格列美脲之該劑量為約0.5 mg。編號實施例31包含編號實施例1至30之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之該劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約40%。編號實施例32包含編號實施例1至31之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之該劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約35%。編號實施例33包含編號實施例1至32之醫藥組合物，其中該磺醯脲為該磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約33%。編號實施例34包含編號實施例1至33之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之該劑量為約0.33 mg。編號實施例35包含編號實施例1至34之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，該雙胍為二甲雙胍，且該磺醯脲為格列美脲。編號實施例36包含編號實施例1至35之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約7.5 mg至約10 mg，二甲雙胍之該劑量為約150 mg至約200 mg，且格列美脲之該劑量為約0.3 mg至約0.4 mg。編號實施例37包含編號實施例1至36之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約8.25 mg，二甲雙胍之該劑量為約165 mg，且格列美脲之該劑量為約0.33 mg。編號實施例38包含編號實施例1至37之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之該劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約

30%。編號實施例39包含編號實施例1至38之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之該劑量為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約22%至約28%。編號實施例40包含編號實施例1至39之醫藥組合物，其中該磺醯脲為該磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約25%。編號實施例41包含編號實施例1至40之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之該劑量為約0.25 mg。編號實施例42包含編號實施例1至41之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，該雙胍為二甲雙胍，且該磺醯脲為格列美脲。編號實施例43包含編號實施例1至42之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約5 mg至約7.5 mg，二甲雙胍之該劑量為約100 mg至約150 mg，且格列美脲之該劑量為約0.2 mg至約0.3 mg。編號實施例44包含編號實施例1至43之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約6.25 mg，二甲雙胍之該劑量為約150 mg，且格列美脲之該劑量為約0.25 mg。編號實施例45包含編號實施例1至44之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。編號實施例46包含編號實施例1至45之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適用於經口投與。編號實施例47包含編號實施例1至46之醫藥組合物，其中該醫藥組合物不包含任何其他額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。編號實施例48包含編號實施例1至47之醫藥組合物，其中a)、b)及c)之組合產生協同效應。編號實施例49包含編號實施例1至48之醫藥組合物，其中相比於自約100 mg西格列汀所得餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。編號實施例50包含編號實施例1至49之醫藥組合物，其中相比於自約850 mg二甲雙胍所得餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。編號實施例51包含編號實施例1至50之醫藥組合物，其中相比於自約1700 mg二甲雙胍所

得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。編號實施例52包含一種醫藥組合物，其包含：a)低劑量治療有效量之二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；b)低劑量治療有效量之雙胍；c)低劑量治療有效量之磺醯脲；及d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，其中(a)及(b)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約65%-75%，且(c)為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%-55%。編號實施例53包含編號實施例1至52之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約16.25 mg至約18.75 mg。編號實施例54包含編號實施例1至53之醫藥組合物，其中該雙胍為二甲雙胍且二甲雙胍之劑量為約325 mg至約375 mg。編號實施例55包含編號實施例1至54之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲，且格列美脲之劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。編號實施例56包含編號實施例1至55之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為該DPP IV抑制劑之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。編號實施例57包含編號實施例1至56之醫藥組合物，其中該雙胍為該雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。編號實施例58包含編號實施例1至57之醫藥組合物，其中該磺醯脲為該磺醯脲之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。編號實施例59包含編號實施例1至58之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，該雙胍為二甲雙胍，且該磺醯脲為格列美脲。編號實施例60包含編號實施例1至59之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約17.5 mg，二甲雙胍之該劑量為約350 mg，且格列美脲之該劑量為約0.5 mg。編號實施例61包含編號實施例1至60之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀且該西格列汀之劑量為約17.5 mg。編號實施例62包含編號實施例1至61之醫藥組合物，其中雙胍為二甲雙胍且該二甲雙胍之劑量為約350

mg。編號實施例63包含編號實施例1至62之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲且該格列美脲之劑量為約0.5 mg。編號實施例64包含編號實施例1至63之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適用於經口投與。編號實施例65包含編號實施例1至64之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。編號實施例66包含編號實施例1至65之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於立即釋放。編號實施例67包含編號實施例1至66之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。編號實施例68包含編號實施例1至67之醫藥組合物，其中該醫藥組合物不包含任何其他額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。編號實施例69包含編號實施例1至68之醫藥組合物，其中a)、b)及c)之該組合產生協同效應。編號實施例70包含編號實施例1至69之醫藥組合物，其中相比於自約100 mg西格列汀所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。編號實施例71包含編號實施例1至70之醫藥組合物，其中相比於自約850 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。編號實施例72包含編號實施例1至71之醫藥組合物，其中相比於自約1700 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。編號實施例73包含一種醫藥組合物，其包含以下之組合：a)約17.5 mg之西格列汀；b)約350 mg之二甲雙胍；c)約0.5 mg之格列美脲；及d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。編號實施例74包含編號實施例1至73之醫藥組合物，其中該組合為協同性。編號實施例75包含編號實施例1至74之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。編號實施例76包含編號實施例1至75之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適用於經口投與。編號實施例77包含編號實施例1至76之

醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於立即釋放。編號實施例78包含編號實施例1至77之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。編號實施例79包含編號實施例1至78之醫藥組合物，其中該醫藥組合物不包含任何其他額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。編號實施例80包含編號實施例1至79之醫藥組合物，其中a)、b)及c)之組合產生協同效應。編號實施例81包含編號實施例1至80之醫藥組合物，其中相比於自約100 mg西格列汀所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。編號實施例82包含編號實施例1至81之醫藥組合物，其中相比於自約850 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。編號實施例83包含編號實施例1至82之醫藥組合物，其中相比於自約1700 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。編號實施例84包含一種治療有需要之個體之糖尿病的方法，其包含投與如本文所描述之醫藥組合物。編號實施例85包含編號實施例1至84之方法，其中在以LDTD或更高劑量用DPP IV抑制劑、雙胍或磺醯脲中之一或兩種治療之後，該個體之血糖持續升高。編號實施例86包含編號實施例1至85之方法，其中投與醫藥組合物為糖尿病之初始或一線治療。編號實施例87包含一種改善代謝病症、減慢該代謝病症之發展或延緩該代謝病症之方法，其中該代謝病症包含糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症、代謝症候群、腎功能受損、妊娠期糖尿病、移植後新發糖尿病(NODAT)及與其相關之併發症或移植後代謝症候群(PTMS)及與其相關之併發症，該方法包含向有需要之個體投與如本文所描述之醫藥組合物。

實例

【0220】提供下文所闡述之實例以向一般熟習此項技術者提供如何得到及使用所主張之實施例之完整揭示內容及描述，且並不意欲限制本文所揭示之範疇。熟習此項技術者顯而易見之修改意欲在以下申請專利範圍之範疇內。

【0221】實例1：DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲之組合在患有糖尿病之患者中之研究

【0222】此研究之目的為評估西格列汀、二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍及格列美脲在患有糖尿病之患者中之安全性及有效性。

【0223】患者進入準則

【0224】納入準則：2型糖尿病；不進行藥物處理或進行單一口服藥劑；若不進行藥物，則空腹血糖(FBG) ≥ 8 mmol/l及糖基化血紅素(HbA1c) ≥ 7.0 mmol/l；若施用一種藥物，則FBG ≥ 7.5 mmol/l及HbA1c ≥ 6.5 mmol/l。

【0225】排除準則：FBG > 10 mmol或HbA1c > 8.5 mmol；腎小球濾過率(Glomerular filtration rate, GFR) < 45 mL/分鐘；微血管疾病或神經病之臨床病史；用DPP-IV抑制劑、雙胍或磺醯脲處理之任何禁忌。

【0226】研究處理：

【0227】研究處理A：西格列汀5-7.5 mg (LDTD之20%-30%)、格列美脲0.2-0.3 mg (LDTD之20%-30%)及二甲雙胍100-150 mg (LDTD之20%-30%)之固定劑量組合；或與安慰劑匹配且每天上午服用一次。

【0228】研究處理B：西格列汀7.5-10 mg (LDTD之30%-40%)、格列美脲0.3-0.4 mg (LDTD之30%-40%)及二甲雙胍150-200 mg (LDTD之

30%-40%)之固定劑量組合；或與安慰劑匹配且每天上午服用一次。

【0229】研究處理C：西格列汀11.25-12.5 mg (LDTD之45%-55%)、格列美脲0.45-0.55 mg (LDTD之45%-55%)及二甲雙胍225-275 mg (LDTD之45%-55%)之固定劑量組合；或與安慰劑匹配且每天上午服用一次。

【0230】研究處理D：西格列汀15-18.75 mg (LDTD之60%-75%)、格列美脲0.60-0.75 mg (LDTD之60%-75%)及二甲雙胍300-375 mg (LDTD之60%-75%)之固定劑量組合；或與安慰劑匹配且每天上午服用一次。

【0231】研究處理E：

表5. 超低劑量降低葡萄糖之藥物組合之處理組及劑量

組	測試對象		人類 劑量水準	動物 劑量水準	動物濃度	動物體積
			(mg)	(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)
1	媒劑	二甲雙胍	0	0	0	10
2	組合物A	格列美脲	0.5	0.044	0.0044	10
		西格列汀	17.5	1.545	0.1545	
		二甲雙胍	350	30.833	3.0833	
3	1K-MET	二甲雙胍	1000	88.095	8.8095	10

- 每天上午服用一次

【0232】處理持續時間：6週

【0233】研究結果

【0234】主要：FBG

【0235】次要：持續血糖(CBG)值；耐受性及安全性(T&S)；特定言之，基於症狀或持續血糖值來診斷低血糖發作；黏著性；錠劑服用百分比(ADH)。

【0236】統計考慮

【0237】關於各研究處理-安慰劑比較之主要結果之假定：初始FBG水準：平均值=8 mmol/l；SD=2；在追蹤結束時研究處理組與安慰劑組之間的差值：1.2 mmol/l； $\beta=0.05$ ； $\alpha=0.85$ 。所需樣本大小=100

【0238】實例2：DPP IV抑制劑、雙胍及磺醯脲之組合在患有糖尿病之患者中之研究

【0239】此研究之目的為評估西格列汀、二甲雙胍或鹽酸二甲雙胍及格列美脲在患有糖尿病之患者中之安全性及有效性。

【0240】患者進入準則

【0241】納入準則：2型糖尿病；不進行藥物處理或進行單一口服藥劑；若不進行藥物，則空腹血糖(FBG) ≥ 8 mmol/l及糖基化血紅素(HbA1c) ≥ 7.0 mmol/l；若施用一種藥物，則FBG ≥ 7.5 mmol/l及HbA1c ≥ 6.5 mmol/l。

【0242】排除準則：FBG >10 mmol或HbA1c >8.5 mmol；腎小球濾過率(GFR) <45 mL/分鐘；微血管疾病或神經病之臨床病史；用DPP-4抑制劑、雙胍或磺醯脲處理之任何禁忌。

【0243】研究處理：西格列汀17.5 mg (LDTD之70%)、格列美脲0.5 mg (LDTD之50%)及二甲雙胍350 mg (LDTD之70%)之固定劑量組合；或與安慰劑匹配且每天上午服用一次。

【0244】處理持續時間：6週

【0245】研究結果

【0246】主要：FBG

【0247】次要：持續血糖(CBG)值；耐受性及安全性(T&S)；特定言之，基於症狀或持續血糖值來診斷低血糖發作；黏著性；錠劑服用百分比

(ADH)。

【0248】統計考慮

【0249】關於主要結果之假定：初始FBG水準：平均值=8 mmol/l；SD=2；在追蹤結束時研究處理組與安慰劑組之間的差值：1.2 mmol/l； $\beta=0.05$ ； $\alpha=0.85$ 。所需樣本大小=100。

【0250】實例3：患有2型糖尿病之患者之葡萄糖及胰島素概況之分析

【0251】此研究之目的為評估組合物A在患有糖尿病之患者中之藥效學(降低葡萄糖作用)及耐受性。

【0252】在本研究中，將患有2型糖尿病之三十名成年患者(23名女性及7名男性)(未曾接受治療、過去曾接受治療或目前接受除了胰島素及升糖素樣肽1類似物以外之僅一種降低葡萄糖治療類別處理)隨機分組，在3種處理、3種順序、3種時段之交叉研究中接受安慰劑或包含350 mg二甲雙胍、17.5 mg西格列汀及0.5 mg格列美脲之組合物A，如圖1中所示，在兩個時段之間有一週的清洗時間。主要終點及次要終點分別為在投與單次劑量之處理後，從餐前至餐後2小時(h)的血漿葡萄糖及血清胰島素之平均絕對變化。三級結果為用餐後血漿葡萄糖及血清胰島素之濃度-時間曲線下之120分鐘及210分鐘之面積(AUC)，及給藥後血漿葡萄糖及血清胰島素之濃度-時間曲線下之120分鐘及240分鐘之面積(AUC)。進行專案分析(ad hoc analysis)，在投與單次劑量之研究處理後之以下時間點：1、1.5、2、2.5、3、3.5及4小時，測定研究組之間從餐前血漿葡萄糖及血清胰島素之平均絕對變化之差值。

【0253】參與的患者在篩選訪診之前24小時及在研究訪診之前7天及直至研究結束不接受任何降低葡萄糖療法。在研究訪診期間，在投與單次

劑量之隨機處理之前及在處理投與之後的以下時間：0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5及4小時，採集參與者之血液樣本。參與者在血液採集之後0.5小時立即食用標準餐(550 kcal；由55%碳水化合物、15%蛋白質及30%脂肪構成)。藉由驗證方法對所有樣本進行血漿葡萄糖及血清胰島素之量測。量測血漿葡萄糖。

【0254】方法

【0255】統計分析

【0256】合併各處理組之資料。使用SPSS版本17.0，進行單因子變異數分析(ANOVA)，檢測處理組之間的主要終點(從餐前至餐後2小時時，血漿葡萄糖之平均絕對變化)及次要終點(從餐前至餐後2小時時，血清胰島素之平均絕對變化)的差值。使用Tukey測試進行事後多重成對比較。使用標準梯形法計算用餐後葡萄糖及胰島素之AUC_{120min}及AUC_{210min}以及給藥後之AUC_{120min}及AUC_{240min}。使用WinNonlin版本8.2來捉對比較研究處理組且估測順序與時段的影響。使用R統計程式(Statistical Programming)版本3.6.1執行專案分析，在投與單次劑量之研究處理後之以下時間點：1、1.5、2、2.5、3、3.5及4小時，測定研究組之間的血漿葡萄糖及血清胰島素自餐前濃度(0.5小時採集時間點)之平均絕對變化之差異。將p值<0.05視為統計上顯著。

【0257】結果

【0258】基線特徵概述於表6中。在本研究中招募三十名患有2型糖尿病之患者。參與患者之基線血漿糖化血紅素(HbA1c)及空腹血漿葡萄糖分別在 $\geq 6.1\%$ 至 $\leq 11.9\%$ 及 >119 至 260 mg/dL 之範圍內(表6)。

表6. 在篩選時研究群體之人口統計資料及特徵

個體識別	性別(M / F)	年齡(y)	體重(kg)	身高(cm)	BMI(kg/m ²)	2型糖尿病之持續時間(y)	HBA _{1c} (%)	FPG(mg/dL)	eGFR(mL/分鐘/1.73 m ²)
S-01	F	59	64	148	29.2	3	10.7	180	137
S-02	M	47	76	161	29.3	6	7.5	199	145
S-03	F	44	75	147	34.7	4	11.9	206	196
S-04	F	48	115	148	52.5	19	8.4	169	125
S-05	F	53	59	148	26.9	2	11.6	198	151
S-06	F	52	45	142	22.3	1	8.1	129	72
S-07	M	56	51	158	20.4	3	9.3	188	157
S-08	M	62	76	161	29.3	2	7	139	92
S-09	F	45	50	135	27.4	2	8.4	190	142
S-10	M	43	74	170	25.6	3	6.5	157	73
S-11	F	35	66	160	25.8	1	8.5	221	156
S-12	F	59	52	154	21.9	1	7.1	159	107
S-13	F	46	54	156	22.2	2	10.3	219	148
S-14	F	48	60	149.5	26.9	2	11	190	48
S-15	F	46	64	152	27.7	10	7.9	149	132
S-16	F	53	60	157	24.3	3	10.9	235	183
S-17	F	50	71	156	29.2	9	10.5	240	165
S-18	F	54	51	141	25.7	6	7.9	157	120
S-19	F	55	54	152	23.4	1	11.2	223	97
S-20	M	46	105	167	37.7	5	6.1	120	108
S-21	F	43	58	150.5	25.6	3	9.1	160	180
S-22	M	45	65	170	22.5	2	8.2	240	60
S-23	F	43	104	161	40.1	3	10.3	234	112
S-24	F	42	82	161	31.6	6	9.1	180	94
S-25	F	41	103	155	42.9	1	6.6	119	129
S-26	F	45	77	152	33.3	1	8.3	141	59
S-27	F	51	55	149	24.8	1	10.1	260	132
S-28	F	39	70	156	28.8	6	11.5	219	106
S-29	M	54	66	165.5	24.1	3	8.2	199	79
S-30	F	58	87	150.5	38.4	10	8.5	216	83
概述	23名女性(77%) 7名男性(23%)	48.7 ± 6.6	69.6 ± 18.1	154.4 ± 8.3	29.2 ± 7.2	4.0 ± 3.9	9.0 ± 1.7	188.1 ± 39.5	119.0 ± 39.6
a. 概述呈現為數字(百分比)或平均值±SD。 BMI=身體質量指數、eGFR=所估計之腎小球濾過率、FPG=空腹血漿葡萄糖、HBA1c=糖化血紅素。									

【0259】就功效而言，在針對主要終點(p<0.05，表7)及次要終點(p<0.05，表8)及三級結果(p<0.05，表9)之處理之間存在總體統計顯著差異。

表7. 單次劑量之研究處理對患有2型糖尿病之患者(n=30)之從餐前至2小時餐後血漿葡萄糖(2小時PPG)的作用.

比較	處理	估計值(95% CI)	P值
餐前血漿葡萄糖(95% CI)	安慰劑	221.6 (192.8, 250.4)	
	組合物A	234.0 (202.7, 265.3)	
2小時PPG (95% CI)	安慰劑	260.13 (228.4, 291.9)	
	組合物A	230.7 (195.3, 266.0)	
成對比較(Tukey測試)	組合物A對安慰劑	-41.9 (-58.1, - 25.6)	7.4 × 10 ^{-8*}

*統計顯著

表8. 單次劑量之研究處理對患有2型糖尿病之患者(n=30)之從餐前至2小時餐後血清胰島素的作用.

比較	處理	估計值(95% CI)	P值
餐前血清胰島素(95% CI)	安慰劑	12.3 (9.8, 14.7)	
	組合物A	14.8 (10.4, 19.2)	
2小時餐後血清胰島素(95% CI)	安慰劑	28.7 (22.9, 34.6)	
	組合物A	47.7 (36.8, 58.5)	
成對比較(Tukey測試)	組合物A對安慰劑	16.4 (-26.8, - 6.0)	0.0009*

*統計顯著

表9. 向患有2型糖尿病之患者(n=30)投與單次劑量之研究處理後之三級終點.

比較	處理	平均值±SD	P值
血漿葡萄糖之濃度-時間曲線(mg.h/dL)下之面積			
餐後AUC ₀₋₁₂₀	安慰劑	520.3 ± 159.7	
	組合物A	499.2 ± 178.9	
成對比較	組合物A對安慰劑		0.045*
用餐後AUC ₀₋₂₁₀	安慰劑	883.5 ± 281.3	
	組合物A	796.7 ± 310.3	
成對比較	組合物A對安慰劑		0.0005*
給藥後AUC ₀₋₁₂₀	安慰劑	500.2 ± 157.8	
	組合物A	499.0 ± 174.5	
成對比較	組合物A對安慰劑		0.7
給藥後AUC ₀₋₂₄₀	安慰劑	996.8 ± 320.4	
	組合物A	917.1 ± 351.7	
成對比較	組合物A對安慰劑		0.003*

血清胰島素之濃度-時間曲線(μIU.h/L)下之面積(AUC)			
用餐後AUC ₀₋₁₂₀ 成對比較	安慰劑	51.6 ± 24.8	
	組合物A	71.3 ± 46.7	
	組合物A對安慰劑		0.0001*
用餐後AUC ₀₋₂₁₀ 成對比較	安慰劑	87.4 ± 41.0	
	組合物A	132.1 ± 75.6	
	組合物A對安慰劑		0.000001*
給藥後AUC ₀₋₁₂₀ 成對比較	安慰劑	43.3 ± 20.8	
	組合物A	55.7 ± 38.3	
	組合物A對安慰劑		0.004*
給藥後AUC ₀₋₂₄₀ 成對比較	安慰劑	93.9 ± 44.0	
	組合物A	139.5 ± 80.4	
	組合物A對安慰劑		0.000002*

*統計顯著p值<0.05

【0260】就安全性及耐受性而言，向患有2型糖尿病之患者(n=30)投與單次劑量之安慰劑或組合物A均無不良事件。

【0261】對血漿葡萄糖之作用

【0262】血漿葡萄糖之時程：組合物A及安慰劑之單次劑量之後的血漿葡萄糖之時程展示於圖2中。在安慰劑組中，血漿葡萄糖在標準餐之後增加，正如所預期，比餐前濃度增加58 mg/dL之平均值，在1.5小時時間點(餐後1小時)獲得其峰值，隨後血漿葡萄糖在給藥後4小時時間點開始逐漸降低回復至大致餐前濃度。在組合物A組中，血漿葡萄糖比餐前濃度增加了32.1 mg/dL之平均值(在1.5小時採集時間點獲得)，隨後血漿葡萄糖穩定地降低直至最後採集時間點(4小時)。相比於安慰劑，在組合物A組中，血漿葡萄糖在2.5至4小時採集時間點內保持低於餐前。

【0263】主要終點：主要終點為從餐前至2小時餐後血漿葡萄糖(2小時PPG)之平均絕對變化。相比於安慰劑，組合物A顯著降低此終點處之血漿葡萄糖之濃度(表7及圖2)。組合物A與安慰劑組之間的從餐前至2小時PPG之平均絕對變化之差值為-41.9 mg/dL (p=7.4×10⁻⁸，表7)。

【0264】 專案分析：相比於安慰劑，組合物A在整個1.5-4小時取樣窗內獲得顯著更低的血漿葡萄糖(表10A-10C)。在組合物A與安慰劑組之間的給藥後1.5至4小時時間點自餐前血漿葡萄糖之平均絕對變化之差值為統計上顯著(表10A-10C)。在此時間間隔內(給藥後1.5-4小時)，組合物A與安慰劑組之間的自餐前血漿葡萄糖之平均絕對變化之差值在-25.9至-64.3 mg/dL之範圍內(表10A-10C)。組合物A之降低葡萄糖作用在4小時時間點達到峰值(表10A-10C)。

表10A. 單次劑量的研究處理對患有2型糖尿病之患者(n=30)之自餐前血漿葡萄糖之絕對變化的作用.

血漿葡萄糖(mg/dL)		
給藥後採集時間點	總體p值	組合物A對安慰劑
1小時	$1.0 \times 10^{-5*}$	-10.5 (-21.7, 0.7; 0.07)
1.5小時	$2.1 \times 10^{-12*}$	-25.9 (-39.2, -12.7; 0.00003*)
2小時	$1.1 \times 10^{-12*}$	-34.5 (-49.9, -19.0; 0.000002*)
2.5小時	$1.2 \times 10^{-13*}$	-41.9 (-58.1, -25.6; 0.0000001*)
3小時	$1.1 \times 10^{-13*}$	-53.9 (-71.7, -36.0; 0.0000000*)
3.5小時	$9.1 \times 10^{-14*}$	-61.5 (-80.1 -42.8; 0.0000000*)
4小時	$1.4 \times 10^{-12*}$	-64.3 (-84.2 -44.4; 0.0000000*)

*統計顯著

表10B.

參數	處理		P值	結論
	安慰劑	組合物A		
葡萄糖變化	38.53	-3.33	0.00000	顯著
用餐後AUC120	520.32	499.20	0.04552	顯著
用餐後AUC210	883.47	796.74	0.00057	顯著
給藥後AUC120	500.18	498.98	0.67212	不顯著
給藥後AUC240	996.83	917.13	0.00266	顯著

表10C. 對血漿葡萄糖之作用：血漿葡萄糖之絕對平均變化之差值(mg/dL)

時間點	組合物A對安慰劑	總體p值
0小時(空腹)	15.7 (-35.6, 67.1)	0.7
0.5小時	-3.3 (-11.1, 4.4)	0.45

1小時	-13.8 (-26.9, -0.7)*	3.4×10^{-5}
1.5小時	-29.3 (-45.2, -13.4)*	6.5×10^{-10}
2小時	-37.5 (-55.4, -19.6)*	1.5×10^{-10}
2.5小時 (2小時PPG)	-45.2 (-63.7, -26.7)*	9.6×10^{-12}
3小時	-57.2 (-77.0, -37.4)*	3.1×10^{-12}
3.5小時	-64.8 (-85.3, -44.3)*	1.6×10^{-12}
4小時	-67.6 (-89.1, -46.2)*	6.4×10^{-12}

*統計顯著(p值<0.05)。所有統計顯著之p值<0.001

【0265】 對血清胰島素之作用

【0266】 血清胰島素之時程：如圖3中所見，組合物A組相比於安慰劑組獲得高碳濃度之血清胰島素。血清胰島素在2.5小時採集時間點獲得其峰值，隨後開始逐漸降低但並不恢復至4小時時間點之餐前濃度(圖3)。同樣，在安慰劑組中，血清胰島素並不恢復至4小時時間點之餐前濃度(圖3)。

【0267】 次要終點：次要終點為從餐前至2小時餐後血清胰島素之平均絕對變化。在此時間點，組合物A比安慰劑顯著增加16.4 μIU/L之餐前之血清胰島素(p=0.0009，表11A-11B及圖3)。

表11A.

血清胰島素(μIU/mL)		
給藥後採集時間點	總體p值	組合物A對安慰劑
1小時	0.2	4.7 (-2.5; 12.0; 0.3)
1.5小時	0.03*	4.7 (-3.8, 13.1; 0.4)
2小時	0.0004*	11.8 (1.8, 21.8; 0.02*)
2.5小時	1.7×10^{-5} *	16.4 (6.04, 26.8; 0.0009*)
3小時	2.0×10^{-7} *	17.2 (8.2, 26.1; 0.00005*)
3.5小時	1.5×10^{-6} *	12.8 (5.8, 19.8; 0.0001*)
4小時	3.1×10^{-6} *	8.7 (2.7, 14.6; 0.002*)

*統計顯著

表11B. 在研究組之間處理後血清胰島素(mU/L)之絕對平均變化之差值 (95% CI)

時間點	組合物A對安慰劑	總體p值
0小時(空腹)	1.2 (-5.8, 8.2)	0.8
0.5小時	1.3 (-1.4, 4.0)	0.5
1小時	6.1 (-0.6, 12.8)	0.053
1.5小時	5.9 (-2.26, 14.2)	0.009
2小時	13.1 (3.4, 22.8)*	9.3×10^{-5}
2.5小時 (2小時PPG)	17.8 (7.7, 27.77)*	2.4×10^{-6}
3小時	18.5 (9.8, 27.1)*	1.6×10^{-8}
3.5小時	14.1 (7.1, 21.1)*	2.1×10^{-7}
4小時	10.0 (3.9, 16.1)*	6.4×10^{-7}

*統計顯著(p值<0.05)。所有統計顯著之p值<0.0001

【0268】 專案分析：在給藥後2至4小時時間點，組合物A與安慰劑組之間的自餐前血清胰島素之平均絕對變化之差值為統計上顯著(表11)。在給藥後3小時在組合物A與安慰劑之間夥的17.2 μIU/L之最大差值(表11)。

【0269】 三級結果：相比於安慰劑，組合物A在整個血液取樣窗內獲得血漿葡萄糖之濃度-時間曲線下之顯著更低的面積(AUC)。參見表9相比於安慰劑，組合物A在整個血液取樣窗內獲得血清胰島素之濃度-時間曲線下之顯著更高的面積(AUC)。參見表9。

【0270】 資料展示，組合物A具有顯著的降低葡萄糖作用且在向患有2型糖尿病之男性及女性患者投與單次劑量之後不產生任何不良事件。

【0271】 實例4. 比較分析

【0272】 將基於所公佈之研究之單次劑量的單一療法之後的血漿葡萄糖之時程與組合物A進行比較。

【0273】 表12展示相比於組合物A，在單次單一療法之各種劑量下針對安慰劑調節之離餐前之血漿葡萄糖之百分比變化。

表12. 百分比變化

	在2小時處之PPG	最大值
西格列汀100 mg	-6.3	-20.3 ^a
阿卡波糖(Acarbose) 100 mg	-5.3	-24.5 ^b
二甲雙胍850 mg	-9.4	與2小時處相同
二甲雙胍1700 mg	-21.9	與2小時處相同
組合物A	-26.4	
a. 在餐後1.5小時獲得最大值		
b. 在餐後1小時獲得最大值		

【0274】如圖4中所見，2小時餐後葡萄糖(PPG)相對於安慰劑(180分鐘)之平均差值為約1 mmol/L。與組合物A(不含藥物之西格列汀100 mg)相比，基線(空腹PG)低得多。西格列汀與安慰劑之間的最大差值為在給藥後120分鐘(用餐後90分鐘)時，約1.5 mmol/L。在給藥後約1小時(用餐後0.5小時)獲得最大PPG及血清胰島素。

【0275】儘管已在本文中展示且描述本發明之較佳實施例，但對於熟習此項技術者應顯而易見，此等實施例僅以實例方式提供。熟習此項技術者現將在不脫離本發明之情況下想到許多變化、改變及取代。應理解，本文所描述之本發明之實施例的各種替代方案可用於實踐本發明。預期以下申請專利範圍界定本發明之範疇，且由此涵蓋此等申請專利範圍及其同等者之範疇內的方法及結構。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合物，其包含：

- a)低劑量治療有效量之二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；
- b)低劑量治療有效量之雙胍；
- c)低劑量治療有效量之磺醯脲；及
- d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，

其中(a)、(b)及(c)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約75%。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為格列汀(gliptin)。

【請求項3】

如請求項1之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、安奈格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、奧格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)、果格列汀(gosogliptin)、度格列汀(dutogliptin)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【請求項4】

如請求項1之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項4之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為磷酸西格列汀。

【請求項6】

如請求項1之醫藥組合物，其中該雙胍為二甲雙胍(metformine)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【請求項7】

如請求項6之醫藥組合物，其中該雙胍為鹽酸二甲雙胍。

【請求項8】

如請求項6或請求項7之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於立即釋放。

【請求項9】

如請求項6或請求項7之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。

【請求項10】

如請求項1之醫藥組合物，其中該磺醯脲為乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、胺磺丁脲(carbutamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列環脲(glycyclamide) (對甲苯磺醯環己脲(tolhexamide))、美他己脲(metahexamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide) (格列瑞得(glyburide))、格列波脲(glibornuride)、格列齊特(gliclazide)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、格列派特(glisoxepide)、格列吡脲(glyclopyramide)、格列美脲(glimepiride)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【請求項11】

如請求項10之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約70%。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約40%至約60%。

【請求項14】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%至約55%。

【請求項15】

如請求項12之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為該DPP IV抑制劑之該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。

【請求項16】

如請求項1之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約17.5 mg。

【請求項17】

如請求項1至14中任一項之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為該DPP IV抑制劑之該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。

【請求項18】

如請求項1之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，且西格列汀之劑量為約12.5 mg。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之醫藥組合物，其中該雙胍為該雙胍之該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。

【請求項20】

如請求項1之醫藥組合物，其中該雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約350 mg。

【請求項21】

如請求項1至18中任一項之醫藥組合物，其中該雙胍為該雙胍之該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。

【請求項22】

如請求項1之醫藥組合物，其中該雙胍為鹽酸二甲雙胍，且鹽酸二甲雙胍之劑量為約250 mg。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之醫藥組合物，其中該磺醯脲為該磺醯脲之該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。

【請求項24】

如請求項1之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲，且該格列美脲之劑量為約0.5 mg。

【請求項25】

如請求項1之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，該雙胍為二甲雙胍，且該磺醯脲為格列美脲。

【請求項26】

如請求項25之醫藥組合物，其中西格列汀之劑量為約5.0 mg至約18.75 mg，二甲雙胍之劑量為約100 mg至約375 mg，且格列美脲之劑量為約0.2 mg至約0.75 mg。

【請求項27】

如請求項25之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約10 mg至約16.25 mg，二甲雙胍之該劑量為約200 mg至約325 mg，且格列美脲之該劑量為約0.4 mg至約0.65 mg。

【請求項28】

如請求項25之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約10 mg至約15 mg，二甲雙胍之該劑量為約200 mg至約300 mg，且格列美脲之該劑量為約0.4 mg至約0.6 mg。

【請求項29】

如請求項25之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約11.25 mg至約13.75 mg，二甲雙胍之該劑量為約225 mg至約275 mg，且格列美脲之該劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。

【請求項30】

如請求項25之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約12.5 mg，二甲雙胍之該劑量為約250 mg，且格列美脲之該劑量為約0.5 mg。

【請求項31】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之該劑量為該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約40%。

【請求項32】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之該劑量為該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約30%至約35%。

【請求項33】

如請求項31或請求項32之醫藥組合物，其中該磺醯脲為該磺醯脲之該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約33%。

【請求項34】

如請求項33之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之該劑量為約0.33 mg。

【請求項35】

如請求項31之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，該雙胍為二甲雙胍，且該磺醯脲為格列美脲。

【請求項36】

如請求項35之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約7.5 mg至約10 mg，二甲雙胍之該劑量為約150 mg至約200 mg，且格列美脲之該劑量為約0.3 mg至約0.4 mg。

【請求項37】

如請求項35之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約8.25 mg，二甲雙胍之該劑量為約165 mg，且格列美脲之該劑量為約0.33 mg。

【請求項38】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之該劑量為該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約20%至約30%。

【請求項39】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之該劑量為該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約22%至約28%。

【請求項40】

如請求項38或39之醫藥組合物，其中該磺醯脲為該磺醯脲之該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約25%。

【請求項41】

如請求項33之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲，且磺醯脲之該劑量為約0.25 mg。

【請求項42】

如請求項38之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，該雙胍為二甲雙胍，且該磺醯脲為格列美脲。

【請求項43】

如請求項42之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約5 mg至約7.5 mg，二甲雙胍之該劑量為約100 mg至約150 mg，且格列美脲之該劑量為約0.2 mg至約0.3 mg。

【請求項44】

如請求項42之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約6.25 mg，二甲雙胍之該劑量為約150 mg，且格列美脲之該劑量為約0.25 mg。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。

【請求項46】

如請求項1至44中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適用於經口投與。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物不包含任何其他額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。

【請求項48】

如請求項1至46中任一項之醫藥組合物，其中a)、b)及c)之組合產生

協同效應。

【請求項49】

如請求項1至48中任一項之醫藥組合物，其中相比於自約100 mg西格列汀所得餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【請求項50】

如請求項1至48中任一項之醫藥組合物，其中相比於自約850 mg二甲雙胍所得餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【請求項51】

如請求項1至48中任一項之醫藥組合物，其中相比於自約1700 mg二甲雙胍所得餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【請求項52】

一種醫藥組合物，其包含：

- a)低劑量治療有效量之二肽基肽酶IV (DPP IV)抑制劑；
- b)低劑量治療有效量之雙胍；
- c)低劑量治療有效量之磺醯脲；及
- d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，

其中(a)及(b)各自為最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約65%-75%，且(c)為該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約45%-55%。

【請求項53】

如請求項52之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀且西格

列汀之劑量為約16.25 mg至約18.75 mg。

【請求項54】

如請求項52之醫藥組合物，其中該雙胍為二甲雙胍且二甲雙胍之劑量為約325 mg至約375 mg。

【請求項55】

如請求項52之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲，且格列美脲之劑量為約0.45 mg至約0.55 mg。

【請求項56】

如請求項52之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為該DPP IV抑制劑之該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。

【請求項57】

如請求項52之醫藥組合物，其中該雙胍為該雙胍之最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約70%。

【請求項58】

如請求項52之醫藥組合物，其中該磺醯脲為該磺醯脲之該最低糖尿病治療劑量(LDTD)之約50%。

【請求項59】

如請求項52之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀，該雙胍為二甲雙胍，且該磺醯脲為格列美脲。

【請求項60】

如請求項59之醫藥組合物，其中西格列汀之該劑量為約17.5 mg，二甲雙胍之該劑量為約350 mg，且格列美脲之該劑量為約0.5 mg。

【請求項61】

如請求項52之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑為西格列汀且該西格列汀之該劑量為約17.5 mg。

【請求項62】

如請求項52之醫藥組合物，其中該雙胍為二甲雙胍且該二甲雙胍之該劑量為約350 mg。

【請求項63】

如請求項52之醫藥組合物，其中該磺醯脲為格列美脲且該格列美脲之該劑量為約0.5 mg。

【請求項64】

如請求項52至63中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適用於經口投與。

【請求項65】

如請求項52至63中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。

【請求項66】

如請求項52至65中任一項之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於立即釋放。

【請求項67】

如請求項52至65中任一項之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。

【請求項68】

如請求項52至67中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物不包含任何其他額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。

【請求項69】

如請求項52至67中任一項之醫藥組合物，其中a)、b)及c)之該組合產生協同效應。

【請求項70】

如請求項52至67中任一項之醫藥組合物，其中相比於自約100 mg西格列汀所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【請求項71】

如請求項52至67中任一項之醫藥組合物，其中相比於自約850 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【請求項72】

如請求項52至67中任一項之醫藥組合物，其中相比於自約1700 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【請求項73】

一種醫藥組合物，其包含以下之組合：

a)約17.5 mg之西格列汀；

b)約350 mg之二甲雙胍

c)約0.5 mg之格列美脲；及

d)至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項74】

如請求項73之醫藥組合物，其中該組合為協同性。

【請求項75】

如請求項73或74之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。

【請求項76】

如請求項73或74之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適用於經口投與。

【請求項77】

如請求項73至76中任一項之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於立即釋放。

【請求項78】

如請求項73至76中任一項之醫藥組合物，其中該二甲雙胍經調配用於緩慢釋放。

【請求項79】

如請求項73至78中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物不包含任何其他額外抗高血糖劑或抗糖尿病劑。

【請求項80】

如請求項73至78中任一項之醫藥組合物，其中a)、b)及c)之該組合產生協同效應。

【請求項81】

如請求項73至80中任一項之醫藥組合物，其中相比於自約100 mg西格列汀所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【請求項82】

如請求項73至80中任一項之醫藥組合物，其中相比於自約850 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【請求項83】

如請求項73至80中任一項之醫藥組合物，其中相比於自約1700 mg二甲雙胍所得到餐後葡萄糖之最大降幅，該醫藥組合物可以更大幅降低2小時餐後葡萄糖。

【請求項84】

一種治療有需要之個體之糖尿病的方法，其包括投與如請求項1至83中任一項之醫藥組合物。

【請求項85】

如請求項84之方法，其中該個體在接受LDTD或更高劑量的DPP IV抑制劑、雙胍或磺醯脲中之一者或兩者治療之後的血糖仍持續升高。

【請求項86】

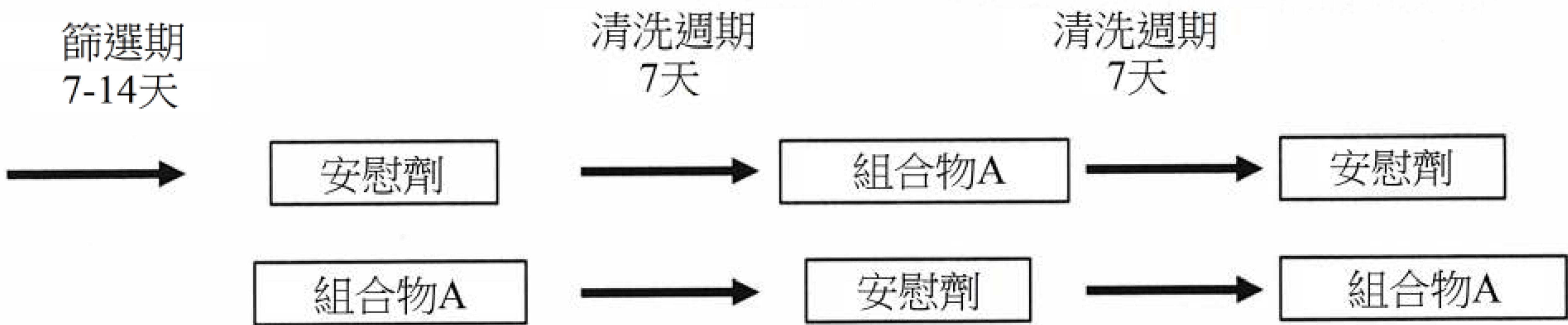
如請求項84之方法，其中該醫藥組合物之投與為糖尿病之初始或第一線治療。

【請求項87】

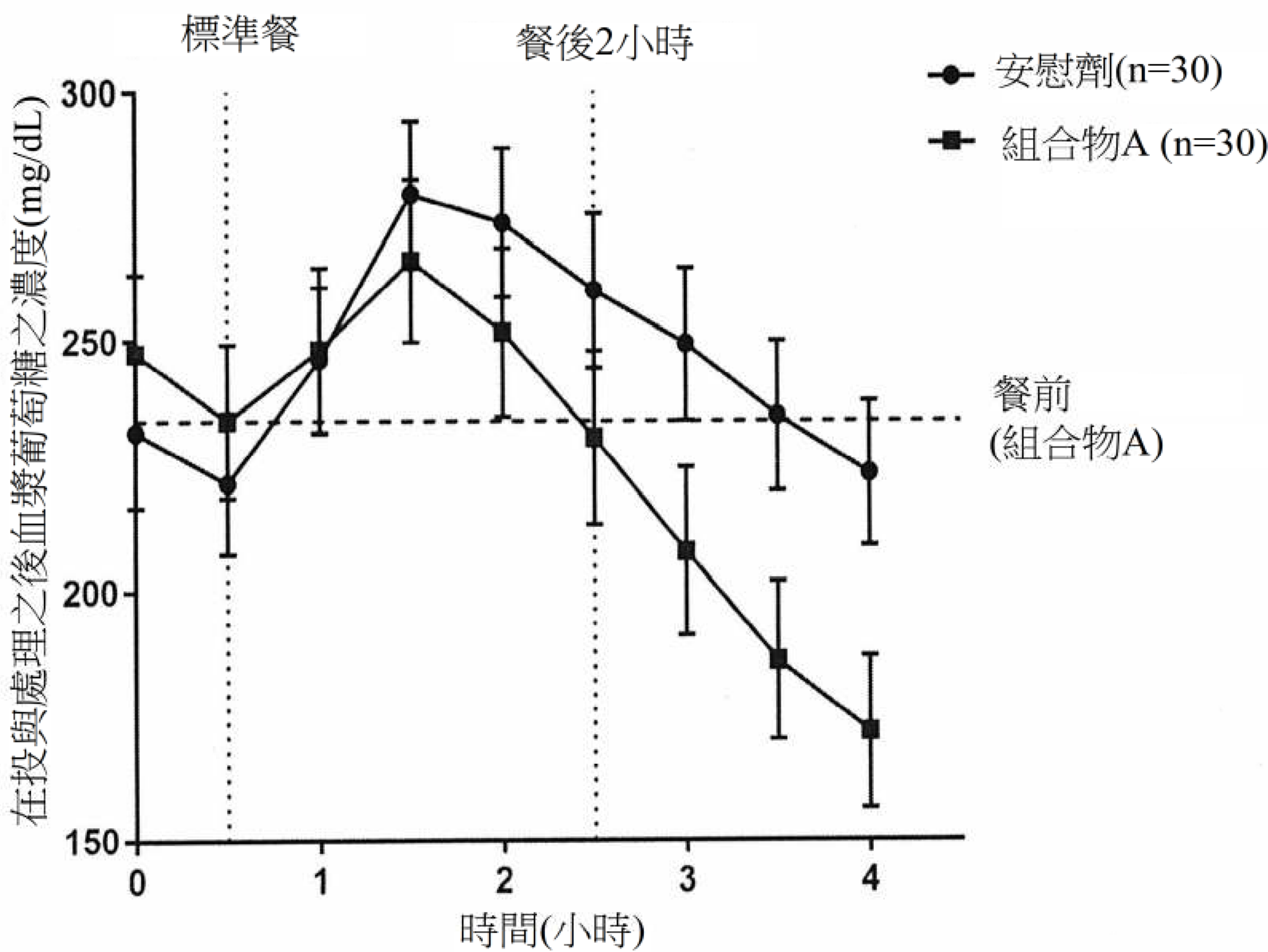
一種改善代謝病症、減慢該代謝病症之發展或延緩該代謝病症之方法，其中該代謝病症包含糖尿病、葡萄糖耐受性異常(impaired glucose tolerance)、空腹血糖異常(impaired fasting blood glucose)、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症、代謝症候群、腎功能受損、妊娠期糖尿病、移植後新發糖尿病(new onset diabetes after transplantation, NODAT)及與其相關之併發症或移植後代謝症候群(post-transplant

metabolic syndrome，PTMS)及其相關之併發症，該方法包括向有需要之
個體投與如請求項1至83中任一項之醫藥組合物。

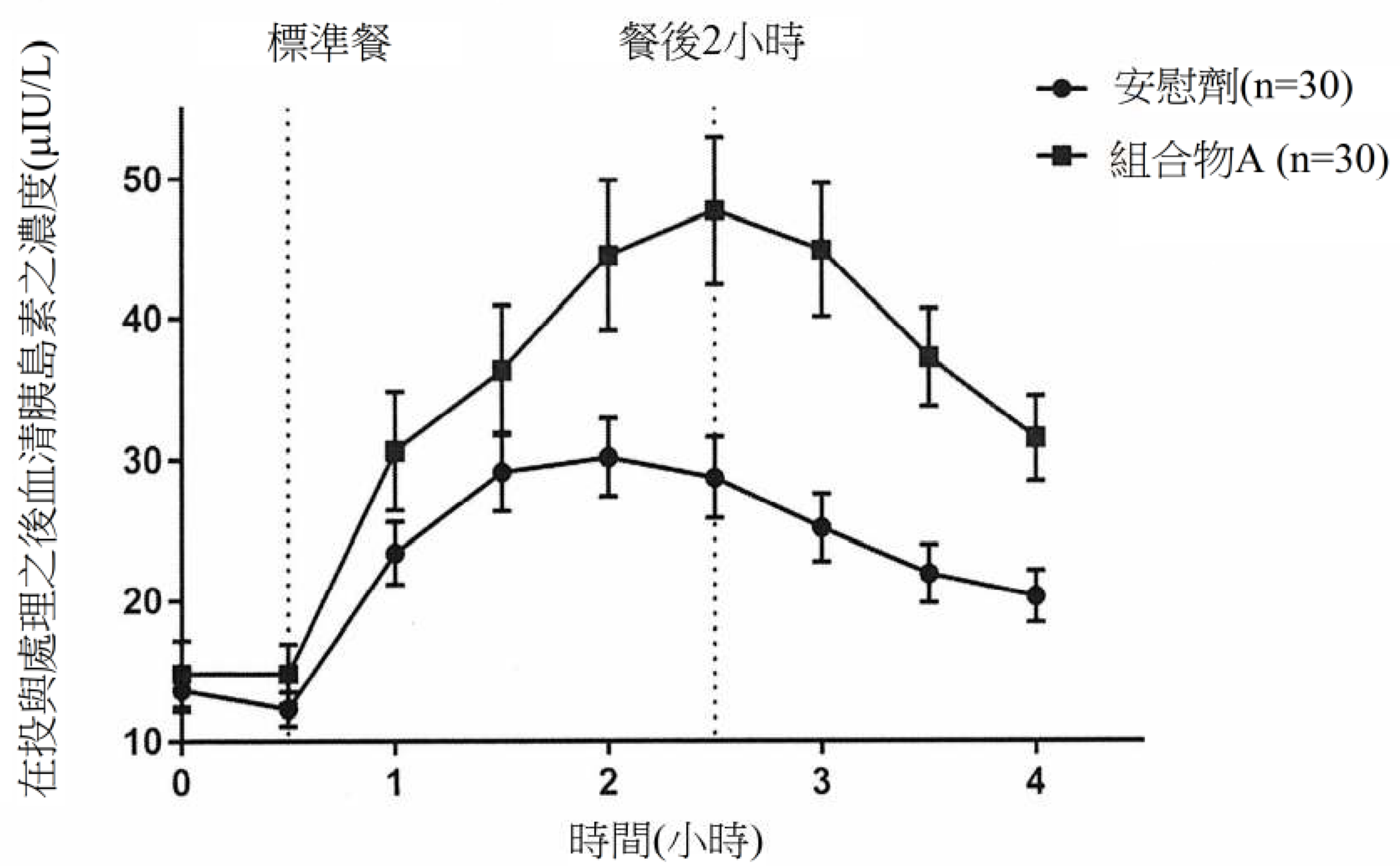
【發明圖式】



【圖1】

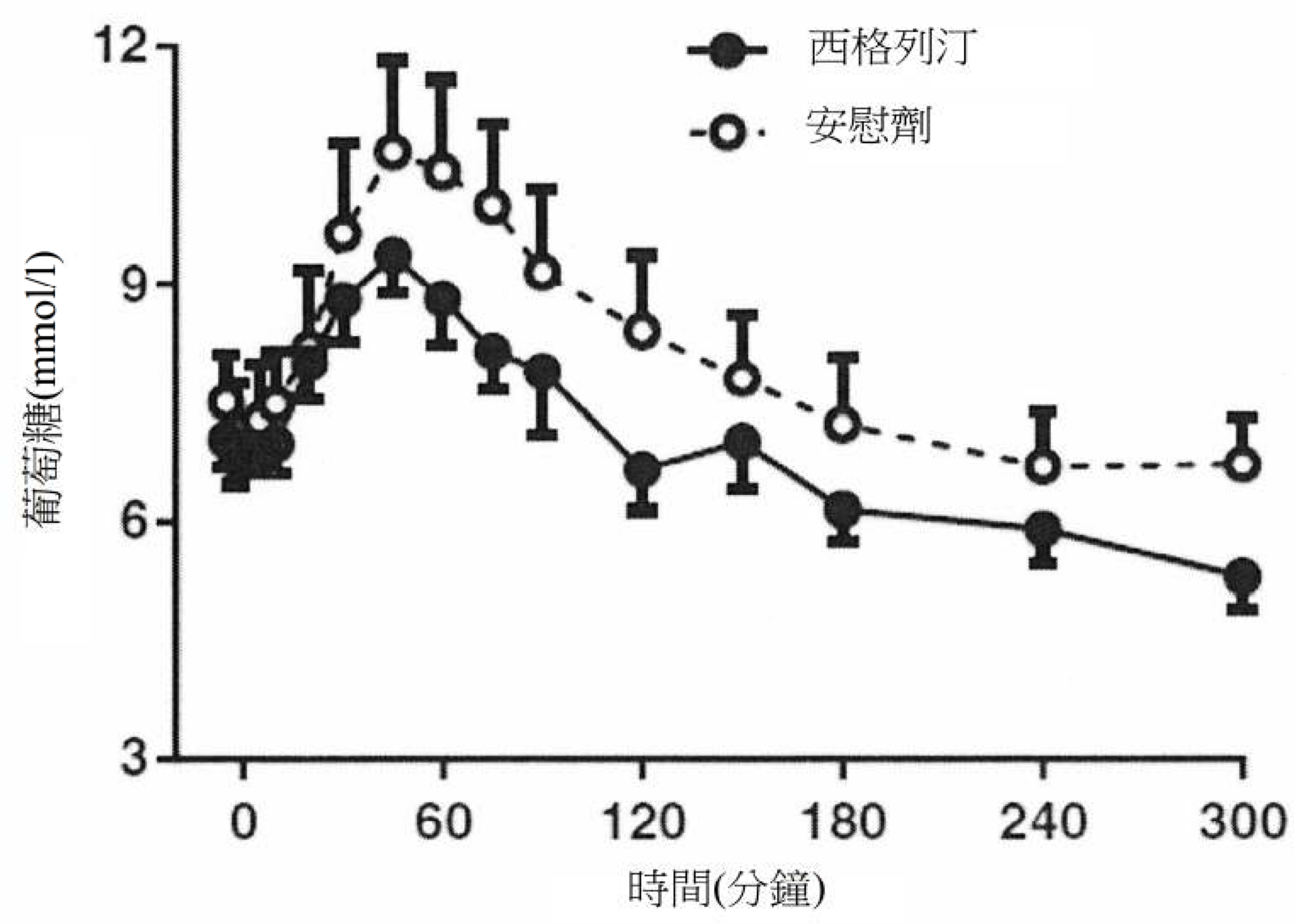


【圖2】



【圖3】

T2D



Diabetes Obes Metab. 2018;20:1080-1085.

【圖4】