



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201103534 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099111992

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/382 (2006.01)*

*C07D335/02 (2006.01)*

*A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2009/04/16 日本

2009-100210

(71)申請人：大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：高橋禎介 TAKAHASHI, TEISUKE (JP)；內田佐江子 UCHIDA, SAEKO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 70 頁

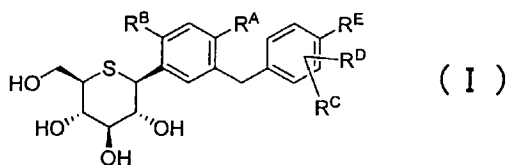
(54)名稱

藥學組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明關於一種包含下列者之組合的醫藥組成物：(A)以通式(I)代表的1-硫代-D-葡萄糖醇化合物：



及(B)雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶IV抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及GLP-1模擬劑中之至少一員，該醫藥組成物具有預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之卓越效力，且其到目前未引起可察覺的副作用。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201103534 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099111992

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/382 (2006.01)*

*C07D335/02 (2006.01)*

*A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2009/04/16 日本

2009-100210

(71)申請人：大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：高橋禎介 TAKAHASHI, TEISUKE (JP)；內田佐江子 UCHIDA, SAEKO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 70 頁

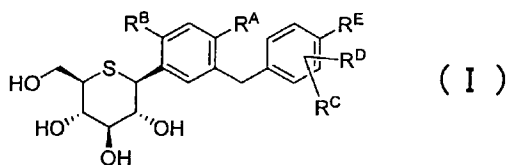
(54)名稱

藥學組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明關於一種包含下列者之組合的醫藥組成物：(A)以通式(I)代表的1-硫代-D-葡萄糖醇化合物：



及(B)雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶IV抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及GLP-1模擬劑中之至少一員，該醫藥組成物具有預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之卓越效力，且其到目前未引起可察覺的副作用。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明關於有用於治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之醫藥組成物。本發明更特別關於包含 SGLT2 抑制劑與雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員之組合的醫藥組成物。

### 【先前技術】

糖尿病為主要以胰島素作用不全所致之慢性高血糖症為特徵之疾病群組且伴隨各種代謝異常。糖尿病的初步治療係由運動及膳食療法所組成；若該等方法不能勝任適當的血糖控制時，則進行以口服抗糖尿病劑的藥物療法。然而，取決於糖尿病患者的症狀而定，以單一藥物治療有時在達成良好的血糖控制方面遇到困難，且更甚的是副作用的發生阻礙藥物以適當的劑量或於適當的時間期限內使用。根據一個文獻報導，以雙胍單獨用於患有第 2 型糖尿病的病患而使糖化血紅素（HbA1c）值降低至 7% 或更低的可能性僅有約 25% 的機率（參見非專利文件 1）。若單獨使用磺醯尿素時，亦知副作用（諸如發生低血糖症及體重增加）不是唯一的問題，而是其改善高血糖症的作用變得不適合於病患，病患分泌胰島素的能力隨糖尿病症狀的進展使  $\beta$ -細胞不足而衰退。若單獨使用胰島素增敏劑時，亦知會出現諸如體重增加、水腫、心臟衰竭及肝疾病之副

作用的偶發問題。若單獨使用胰島素時，亦知會出現低血糖症及體重增加的問題。若單獨使用  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑時，亦知會出現異常徵候成為副作用的偶發問題。另外，當單獨使用 GLP-1 模擬劑時，噁心及嘔吐為已知的治療問題。此外，當患有第 2 型糖尿病的病患長期處於高血糖症狀時，已知該病患將遭受  $\beta$ -細胞功能衰退；然而，大部分的抗糖尿病劑不能適當地制止  $\beta$ -細胞功能衰退，即使血液葡萄糖值下降了。

作為解決以單一藥物治療所牽連的前述問題之手段的組合療法係在檢視下使用以不同機制起作用的抗糖尿病劑之組合。然而，少數組合能夠減少因使用單一藥物的前述問題。例如，若使用磺醯尿素與其他的抗糖尿病劑組合時，已知進一步增加低血糖症發生的風險，其為經認定之磺醯尿素副作用。另外，經認定來自磺醯尿素及胰島素增敏劑之體重增加通常不可能藉由使用彼等與其他抗糖尿病劑的組合而予以控制。於是，複數個藥物的新穎組合依需要可達成良好的血糖控制且到目前未引起可察覺的副作用。

血液中的葡萄糖係在每個腎臟的腎小球中過濾且接著藉由位於近端小管起點的鈉依賴性葡萄糖輔運送因子（SGLT）介導而再吸收。以 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物代表的 SGLT2 抑制劑（參見專利文件 1）抑制具有低葡萄糖親和性，但具有高葡萄糖運送能力的 SGLT2 之活性，所以彼等藉由促進尿葡萄糖排泄而在各種動物模式中展現血液葡萄糖降低作用。

最近曾報導胰島素增敏劑的副作用可能藉由彼等與 SGLT2 抑制劑組合而減少（參見專利文件 2），但是沒有任何組合 SGLT2 抑制劑與胰島素增敏劑以提供增強血液葡萄糖降低作用的醫藥組成物之報導。亦有文獻指導 SGLT2 抑制劑與二肽基肽酶 IV 抑制劑之組合用途（參見專利文件 3 和 4）。然而，沒有任何提出由本發明縝密之醫藥組成物類型之報導，該醫藥組成物包含 SGLT2 抑制劑與雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員。

專利文件 1：國際發表案 WO 2006/073197 A1 之政府公報

專利文件 2：EP 1381361 B1 之專利政府公報

專利文件 3：國際發表案 WO 2009/022007 A1 之政府公報

專利文件 4：國際發表案 WO 2009/022010 A1 之政府公報

非專利文件 1：Tonyobyougaku (Kiso to Rinshou) [Diabetology (Fundamentals and Clinical Applications)], pp.949-954, 2007, Nishimura Shoten

## 【發明內容】

本發明的目的係提供一種包含複數種藥物之組合的新穎醫藥組成物，其具有預防或治療糖尿病、與糖尿病有關

之疾病或糖尿病併發症之卓越效力，且其到目前未引起可察覺的副作用。

本發明的另一目的係提供一種使用醫藥組成物預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法。

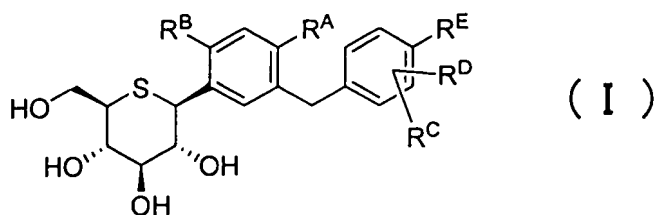
本發明者發現當具有 SGLT2 抑制作用之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物與雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員組合投予時，則引起顯著的血液葡萄糖降低作用、制止胰臟  $\beta$ -細胞不足及減輕副作用；本發明已以此發現為基準予以實現。

因此，本發明提供下列者：

(1) 一種包含下列者之組合的醫藥組成物：

(A) 以通式 (I) 代表的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物

:



[其中  $R^A$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $-OR^F$  或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $-OR^F$ ；

$R^C$  及  $R^D$  可相同或不同且各自為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-8}$  烷基或  $-OR^F$ ；

$R^E$  為 (i) 氫原子，(ii) 鹵素原子，(iii) 羥基，

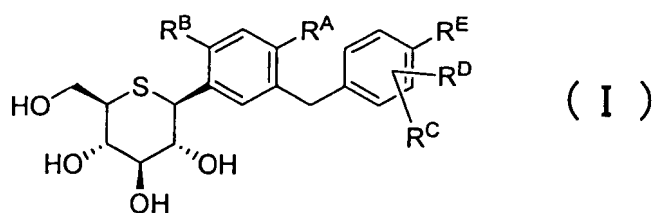
(iv) 隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-8}$  烷基，(v)  $-OR^F$ ，或 (vi)  $-SR^F$ ；

$R^F$  為隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-6}$  烷基]或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物；及

(B) 雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員。

(2) 根據 (1) 之醫藥組成物，其包含下列者之組合：

(A) 以通式 (I) 代表的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物：



[其中  $R^A$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $-OR^F$  或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $-OR^F$ ；

$R^C$  及  $R^D$  可相同或不同且各自為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-8}$  烷基或  $-OR^F$ ；

$R^E$  為 (i) 氫原子，(ii) 鹵素原子，(iii) 羥基，(iv) 隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-8}$  烷基，(v)  $-OR^F$ ，或 (vi)  $-SR^F$ ；

$R^F$  為隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-6}$  烷基]或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物；及

(B) 雙胍、促胰島素分泌劑或胰島素增敏劑。

(3) 根據 (1) 或 (2) 之醫藥組成物，其中 (A) 為以通式 (I) 代表的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物，

其中  $R^A$  為  $C_{1-6}$  烷基或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^C$  及  $R^D$  各自為氫原子；

$R^E$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷硫基。

(4) 根據 (1) 至 (3) 中任一者之醫藥組成物，其中 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物係選自：

(1S) -1,5-脫水-1-[5-(4-乙氧基苯甲基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇；

(1S) -1,5-脫水-1-[4-氯-3-(4-甲基苯甲基)苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇；

(1S) -1,5-脫水-1-[4-氯-3-[4-(甲硫基)苯甲基]苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇；

(1S) -1,5-脫水-1-[4-氯-3-(4-乙基苯甲基)苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇；

(1S) -1,5-脫水-1-[5-(4-乙基苯甲基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇；

(1S) -1,5-脫水-1-[4-氯-3-[4-(丙-2-基)苯甲基]苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇；

(1S) -1,5-脫水-1-[2-甲氧基-4-甲基-5-[4-(丙-2-基)苯甲基]苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇；及

(1S) -1,5-脫水-1-[4-氯-5-(4-乙基苯甲基)-2-甲氧基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇。



(5) 根據(1)至(4)中任一者之醫藥組成物，其中1-硫代-D-葡萄糖醇化合物為(1S)-1,5-脫水-1-[5-(4-乙氧基苯甲基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇。

(6) 根據(1)至(5)中任一者之醫藥組成物，其中雙胍為美福敏(metformin)鹽酸鹽。

(7) 根據(1)至(5)中任一者之醫藥組成物，其中促胰島素分泌劑為克吡嘍(glipizide)、優降糖(glibenclamide)或馬爾胰(glimepiride)。

(8) 根據(7)之醫藥組成物，其中促胰島素分泌劑為克吡嘍。

(9) 根據(1)至(5)中任一者之醫藥組成物，其中胰島素增敏劑為皮利酮(pioglitazone)。

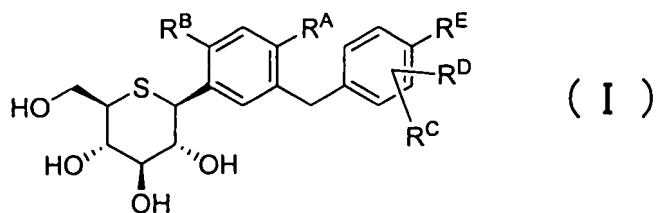
(10) 根據(1)及(3)至(5)中任一者之醫藥組成物，其中二肽基肽酶IV抑制劑為西塔利汀(sitagliptin)或維達葛利汀(vildagliptin)。

(11) 根據(1)及(3)至(5)中任一者之醫藥組成物，其中 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑為伏格列波糖(voglibose)、米吉利妥(miglitol)或阿卡波糖(acarbose)。

(12) 一種預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將下列者同時或分開投予需要之病患：

(A) 以通式(I)代表的1-硫代-D-葡萄糖醇化合物

•



[其中  $R^A$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $-OR^F$  或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $-OR^F$ ;

$R^C$  及  $R^D$  可相同或不同且各自為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-8}$  烷基或  $-OR^F$ ；

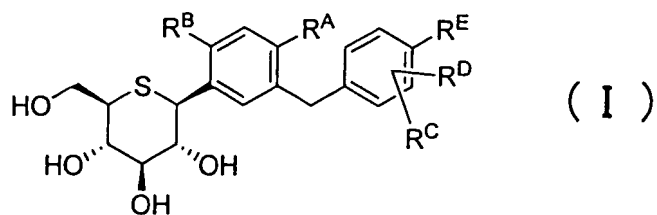
$R^E$  為 (i) 氫原子, (ii) 鹵素原子, (iii) 羥基, (iv) 隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-8}$  烷基, (v)  $-OR^F$ , 或 (vi)  $-SR^F$ ;

R<sup>F</sup> 為隨意地以鹵素原子取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基]或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物；及

(B) 雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員。

( 13 ) 根據 ( 12 ) 之預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將下列者同時或分開投予需要之病患：

(A) 以通式 (I) 代表的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物



[其中  $R^A$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $-OR^F$  或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $-OR^F$ ；

$R^C$  及  $R^D$  可相同或不同且各自為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-8}$  烷基或  $-OR^F$ ；

$R^E$  為 (i) 氫原子，(ii) 鹵素原子，(iii) 羥基，  
(iv) 隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-8}$  烷基，(v)  $-OR^F$ ，  
或 (vi)  $-SR^F$ ；

$R^F$  為隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-6}$  烷基]或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物；及

(B) 雙胍、促胰島素分泌劑或胰島素增敏劑。

(14) 根據 (12) 或 (13) 之預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其中糖尿病為第 2 型糖尿病。

(15) 根據 (12) 至 (14) 中任一者之預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其中糖尿病併發症為糖尿病視網膜病變、糖尿病腎病變、糖尿病神經病變、心血管病症、缺血性心臟疾病或末梢動脈疾病。

本發明的優點

包含複數種藥物的本發明醫藥組成物顯示超越個別藥

物之卓越的糖化血紅素（GHb）值下降作用及血漿葡萄糖水平下降作用。另外，包含複數種藥物的本發明醫藥組成物制止隨糖尿病症狀進展可能出現的血漿胰島素水平下降。此外，包含複數種藥物的本發明醫藥組成物減輕個別藥物的副作用（亦即體重增加及低血糖症）。

本發明較佳的具體例

“C<sub>1-6</sub> 烷基”係指具有 1-6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，且可以甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、二級丁基、正戊基、三級戊基、3-甲基丁基、新戊基及正己基例示。

術語“鹵素原子”可以氟原子、氯原子、溴原子及碘原子例示。

“醫藥上可接受之鹽”可以下列者例示：以無機酸所形成之鹽類，諸如硫酸、氫氯酸、氫溴酸、磷酸和硝酸；以有機酸所形成之鹽類，諸如乙酸、草酸、乳酸、酒石酸、富馬酸、馬來酸、檸檬酸、苯磺酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、乙烷磺酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、半乳糖二酸和萘-2-磺酸；以一或多種金屬離子所形成之鹽類，諸如鋰離子、鈉離子、鉀離子、鈣離子、鎂離子、鋅離子和鋁離子；及以胺所形成之鹽類，諸如氨、精胺酸、離胺酸、哌啶、膽鹼、二乙胺、4-苯基環己胺、2-胺基乙醇和苯並新（benzathine）。

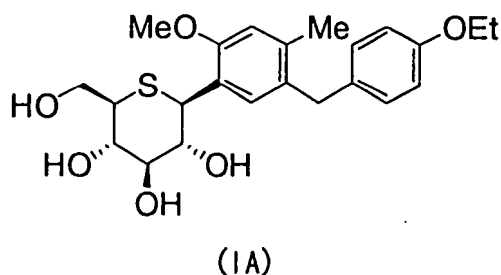
本發明化合物可以各種溶劑合物存在。以彼等作為藥物的應用性觀點而言，彼等亦可為水合物。

本發明化合物包含所有包括鏡像異構物、非鏡像異構物、平衡化合物、該等形式以所欲比例之混合物及外消旋體的情況。

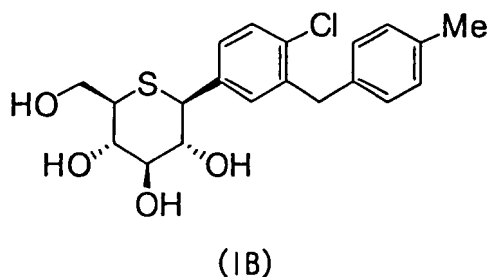
在本發明使用的式 (I) 之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物以及其醫藥上可接受之鹽，及亦在本發明使用的化合物或鹽之水合物的製造方法揭示於國際公開案 WO 2006/073197 A1 之政府公報中。

在式 (I) 之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物之中，以下列者較佳，因為彼等展現卓越的 SGLT2 抑制活性：

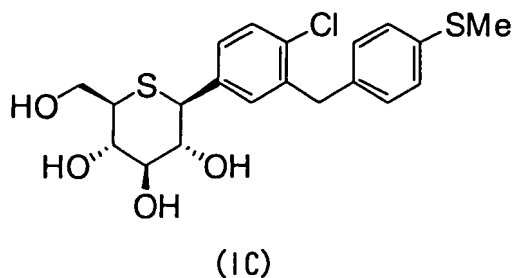
(1S) -1,5-脫水-1-[5-(4-乙氧基苯基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇 (式 (IA))，



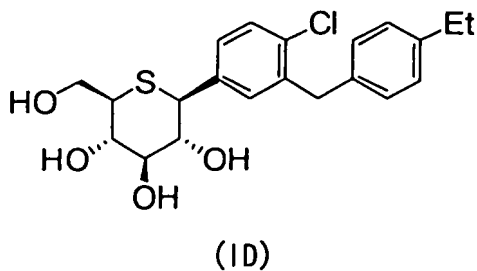
(1S) -1,5-脫水-1-[4-氯-3-(4-甲基苯基)苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇 (式 (IB))，



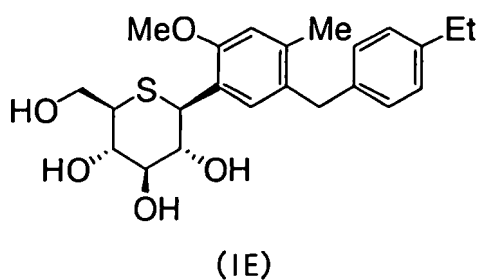
(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[4-(甲硫基)苯甲基]苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇(式(IC))，



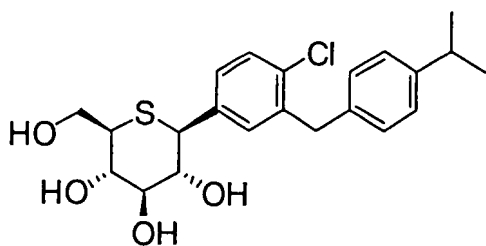
(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-(4-乙基苯甲基)苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇(式(ID))，



(1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙基苯甲基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇(式(IE))，

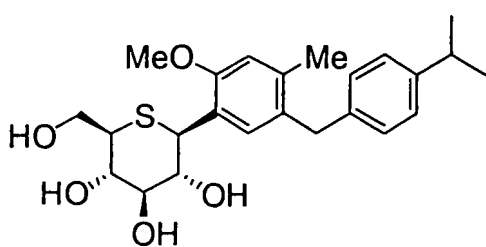


(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[4-(丙-2-基)苯甲基]苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇(式(IF))，



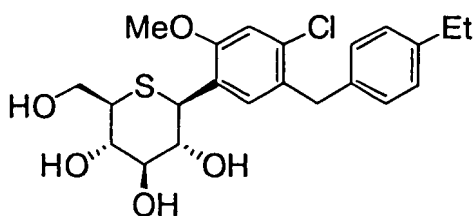
(IF)

(1S) -1,5-脫水 -1-[2-甲氧基 -4-甲基 -5-[4-(丙 -2-基) 苯甲基] 苯基] -1-硫代 -D-葡萄糖醇 (式 (IG)) ,



(IG)

(1S) -1,5-脫水 -1-[4-氯 -5-(4-乙基苯甲基) -2-甲氧基 苯基] -1-硫代 -D-葡萄糖醇 (式 (IH))



(IH)

更佳的化合物為 (1S) -1,5-脫水 -1-[5-(4-乙氧基苯甲基) -2-甲氧基 -4-甲基 苯基] -1-硫代 -D-葡萄糖醇，其以水合物較佳。

本發明的一種模式為包含式 (I) 之 1-硫代 -D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及雙胍之醫藥組成物。此醫藥組成物較佳為對抗糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之藥劑。

另一模式為預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將式（I）之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及雙胍同時或分開投予需要之病患。

雙胍為具有制止肝臟葡萄糖生成、增加在末梢組織中的胰島素敏感度、抑制從腸吸收葡萄糖之作用的藥物。例示性雙胍為美福敏及丁福敏（buformin）。以血液葡萄糖下降作用、有限的副作用及類似作用為觀點，以美福敏較佳，以美福敏鹽酸鹽特別佳。該等雙胍為已知物質，而美福敏及美福敏鹽酸鹽特別揭示於 Emil A. Werner 及 James Bell, J. Chem. Soc, 121, 1922, 1790-1794 中，且可使用具有商標 GLUCOPHAGE 之市售產品。

本發明的又另一模式為包含式（I）之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及促胰島素分泌劑之醫藥組成物。此醫藥組成物較佳為對抗糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之藥劑。

又另一模式為預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將式（I）之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及促胰島素分泌劑同時或分開投予需要之病患。

促胰島素分泌劑為具有促進從胰臟  $\beta$ -細胞分泌胰島素之性質的藥物。例示性促胰島素分泌劑為磺醯尿素類（克吡嚙、優降糖、馬爾胰、格列齊特（glipizide）、乙磺



己脲 (acetohexamide)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、格列吡脲 (glyclopyramide)、氯磺丙脲 (chlorpropamide) 和托拉磺脲 (tolazamide)) 及格列奈類 (glinides) (那格列奈 (nateglinide)、米格列奈 (mitiglinide) 和瑞格列奈 (repaglinide))。在該等之中，以血液葡萄糖下降作用為觀點，以屬於磺醯尿素類之克吡噻、優降糖及馬爾胰特別佳。該等促胰島素分泌劑為已知物質，且典型地可使用市售產品。

本發明的又另一模式為包含式 (I) 之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及胰島素增敏劑之醫藥組成物。此醫藥組成物較佳為對抗糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之藥劑。

又另一模式為預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將式 (I) 之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及胰島素增敏劑同時或分開投予需要之病患。

胰島素增敏劑為改善末梢組織及肝藏中的胰島素敏感度之藥物。例示性胰島素增敏劑為皮利酮及羅格列酮 (rosiglitazone)。以血液葡萄糖下降作用、有限的副作用及類似作用為觀點，以皮利酮較佳，以皮利酮鹽酸鹽特別佳。該等胰島素增敏劑為已知物質，且典型地可使用市售產品。

本發明的又另一模式為包含式 (I) 之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合

物及胰島素之醫藥組成物。此醫藥組成物較佳為對抗糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之藥劑。

又另一模式為預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將式（I）之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及胰島素同時或分開投予需要之病患。

例示性胰島素為人類胰島素製劑（例如，為溶液之人類胰島素注射液、為溶液之生物合成人類中性胰島素注射液、為水性懸浮液之人類低精蛋白鋅（isophane）胰島素注射液、為水性懸浮液之生物合成人類低精蛋白鋅胰島素注射液、為水性懸浮液之生物合成人類兩相低精蛋白鋅胰島素注射液和為水性懸浮液之人類胰島素注射液）及胰島素類似物製劑（賴脯胰島素（insulin lispro）、門冬胰島素（insulin aspart）、格魯辛胰島素（insulin glulisine）、甘精胰島素（insulin glargine）和地特胰島素（insulin detemir）），以人類胰島素製劑特別佳。雖然胰島素包括各種類型，諸如超快速作用類型、快速作用類型、兩相類型、中間類型及持續類型，但是該等可根據病患症狀予以選擇及投予。該等胰島素製劑為已知物質，且典型地可使用市售產品。

本發明的又另一模式為包含式（I）之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及二肽基肽酶 IV 抑制劑之醫藥組成物。此醫藥組成物較佳為對抗糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症

之藥劑。

又另一模式為預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將式（I）之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及二肽基肽酶 IV 抑制劑同時或分開投予需要之病患。

二肽基肽酶 IV 酵素使腸促胰液素激素類升糖素肽-1（GLP-1）及葡萄糖依賴性促胰島素分泌多肽（GIP）失活。GLP-1 及 DIP 在調節胰島素分泌及葡萄糖恆定中扮演重要角色。二肽基肽酶 IV 抑制劑為預防該等肽失活及增強從胰臟  $\beta$  細胞的葡萄糖依賴性胰島素分泌之藥物。較佳的例示性二肽基肽酶 IV 抑制劑為西塔利汀、維達葛利汀、沙克利汀（saxagliptin）、阿格利汀（alogliptin）、來格利汀（linagliptin）、特力利汀（teneligliptin）、SK-0403、卡莫利汀（carmegliptin）、KRP-104 及 SYR-472，以西塔利汀及維達葛利汀特別佳。該等二肽基肽酶 IV 抑制劑為已知物質，且典型地可使用市售產品。

本發明的又另一模式為包含式（I）之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑之醫藥組成物。此醫藥組成物較佳為對抗糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之藥劑。

又另一模式為預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將式（I）之 1-硫代-D-

葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑同時或分開投予需要之病患。

$\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑為抑制消化酵素（諸如澱粉酶、麥芽糖酶、 $\alpha$ -糊精酶、蔗糖酶等）以延遲從小腸吸收碳水化合物之藥物。較佳的例示性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑為格列波糖、米吉利妥及阿卡波糖。該等  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑為已知物質，且典型地可使用市售產品。

本發明的又另一模式為包含式（I）之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及 GLP-1 模擬劑之醫藥組成物。此醫藥組成物較佳為對抗糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之藥劑。

又另一模式為預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將式（I）之 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物及 GLP-1 模擬劑同時或分開投予需要之病患。

GLP-1 模擬劑為藉由活化人類 GLP-1 受體而具有促胰島素作用之藥物。GLP-1 模擬劑為包括肽和非肽化合物之任何化合物。較佳的例示性 GLP-1 模擬劑為利拉魯肽（liraglutide）、依澤那肽（exenatide）、塔司普魯肽（Taspoglutide）及阿必魯肽（albiglutide），以利拉魯肽特別佳。該等 GLP-1 模擬劑為已知物質，且典型地可使用市售產品。

本發明的又另一模式為包含如表 A 中所示之活性成分

A 或其醫藥上可接受之鹽，或該成分或鹽之水合物及活性成分 B 之醫藥組成物。此醫藥組成物較佳為對抗糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之藥劑。

又另一模式為預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之方法，其包含將如表 A 中所示之活性成分 A 或其醫藥上可接受之鹽，或該成分或鹽之水合物，及活性成分 B 同時或分開投予需要之病患。

表 A

| 活性成分 A     | 活性成分 B   |
|------------|----------|
| 式 (IA) 化合物 | 美福敏      |
| 式 (IA) 化合物 | 丁福敏      |
| 式 (IA) 化合物 | 克吡嚙      |
| 式 (IA) 化合物 | 優降糖      |
| 式 (IA) 化合物 | 馬爾胰      |
| 式 (IA) 化合物 | 格列齊特     |
| 式 (IA) 化合物 | 乙磺己脲     |
| 式 (IA) 化合物 | 甲苯磺丁脲    |
| 式 (IA) 化合物 | 格列吡脲     |
| 式 (IA) 化合物 | 氯磺丙脲     |
| 式 (IA) 化合物 | 托拉磺脲     |
| 式 (IA) 化合物 | 那格列奈     |
| 式 (IA) 化合物 | 米格列奈     |
| 式 (IA) 化合物 | 瑞帕列奈     |
| 式 (IA) 化合物 | 皮利酮      |
| 式 (IA) 化合物 | 羅格列酮     |
| 式 (IA) 化合物 | 人類胰島素製劑  |
| 式 (IA) 化合物 | 胰島素類似物製劑 |
| 式 (IA) 化合物 | 西塔利汀     |
| 式 (IA) 化合物 | 維達葛利汀    |
| 式 (IA) 化合物 | 沙克利汀     |

|            |                 |
|------------|-----------------|
| 式 (IA) 化合物 | 阿 格 利 汀         |
| 式 (IA) 化合物 | 來 格 利 汀         |
| 式 (IA) 化合物 | 特 力 利 汀         |
| 式 (IA) 化合物 | 格 列 波 糖         |
| 式 (IA) 化合物 | 米 吉 利 妥         |
| 式 (IA) 化合物 | 阿 卡 波 糖         |
| 式 (IA) 化合物 | 利 拉 魯 肽         |
| 式 (IA) 化合物 | 依 澤 那 肽         |
| 式 (IA) 化合物 | 阿 必 魯 肽         |
| 式 (IB) 化合物 | 美 福 敏           |
| 式 (IB) 化合物 | 丁 福 敏           |
| 式 (IB) 化合物 | 克 吡 噻           |
| 式 (IB) 化合物 | 優 降 糖           |
| 式 (IB) 化合物 | 馬 爾 胰           |
| 式 (IB) 化合物 | 格 列 齊 特         |
| 式 (IB) 化合物 | 乙 磺 己 脲         |
| 式 (IB) 化合物 | 甲 苯 磺 丁 脲       |
| 式 (IB) 化合物 | 格 列 吡 脲         |
| 式 (IB) 化合物 | 氯 磺 丙 脲         |
| 式 (IB) 化合物 | 托 拉 磺 脲         |
| 式 (IB) 化合物 | 那 格 列 奈         |
| 式 (IB) 化合物 | 米 格 列 奈         |
| 式 (IB) 化合物 | 瑞 帕 列 奈         |
| 式 (IB) 化合物 | 皮 利 酮           |
| 式 (IB) 化合物 | 羅 格 列 酮         |
| 式 (IB) 化合物 | 人 類 胰 島 素 製 劑   |
| 式 (IB) 化合物 | 胰 島 素 類 似 物 製 劑 |
| 式 (IB) 化合物 | 西 塔 利 汀         |
| 式 (IB) 化合物 | 維 達 葛 利 汀       |
| 式 (IB) 化合物 | 沙 克 利 汀         |
| 式 (IB) 化合物 | 阿 格 利 汀         |
| 式 (IB) 化合物 | 來 格 利 汀         |
| 式 (IB) 化合物 | 特 力 利 汀         |
| 式 (IB) 化合物 | 格 列 波 糖         |
| 式 (IB) 化合物 | 米 吉 利 妥         |

|            |                 |
|------------|-----------------|
| 式 (IB) 化合物 | 阿 卡 波 糖         |
| 式 (IB) 化合物 | 利 拉 魯 肽         |
| 式 (IB) 化合物 | 依 澤 那 肽         |
| 式 (IB) 化合物 | 阿 必 魯 肽         |
| 式 (IC) 化合物 | 美 福 敏           |
| 式 (IC) 化合物 | 丁 福 敏           |
| 式 (IC) 化合物 | 克 吡 嚙           |
| 式 (IC) 化合物 | 優 降 糖           |
| 式 (IC) 化合物 | 馬 爾 胰           |
| 式 (IC) 化合物 | 格 列 齊 特         |
| 式 (IC) 化合物 | 乙 磺 己 脲         |
| 式 (IC) 化合物 | 甲 苯 磺 丁 脲       |
| 式 (IC) 化合物 | 格 列 吡 脲         |
| 式 (IC) 化合物 | 氯 磺 丙 脲         |
| 式 (IC) 化合物 | 托 拉 磺 脲         |
| 式 (IC) 化合物 | 那 格 列 奈         |
| 式 (IC) 化合物 | 米 格 列 奈         |
| 式 (IC) 化合物 | 瑞 帕 列 奈         |
| 式 (IC) 化合物 | 皮 利 酮           |
| 式 (IC) 化合物 | 羅 格 列 酮         |
| 式 (IC) 化合物 | 人 類 胰 島 素 製 劑   |
| 式 (IC) 化合物 | 胰 島 素 類 似 物 製 劑 |
| 式 (IC) 化合物 | 西 塔 利 汀         |
| 式 (IC) 化合物 | 維 達 葛 利 汀       |
| 式 (IC) 化合物 | 沙 克 利 汀         |
| 式 (IC) 化合物 | 阿 格 利 汀         |
| 式 (IC) 化合物 | 來 格 利 汀         |
| 式 (IC) 化合物 | 特 力 利 汀         |
| 式 (IC) 化合物 | 格 列 波 糖         |
| 式 (IC) 化合物 | 米 吉 利 妥         |
| 式 (IC) 化合物 | 阿 卡 波 糖         |
| 式 (IC) 化合物 | 利 拉 魯 肽         |
| 式 (IC) 化合物 | 依 澤 那 肽         |
| 式 (IC) 化合物 | 阿 必 魯 肽         |
| 式 (ID) 化合物 | 美 福 敏           |

|            |                 |
|------------|-----------------|
| 式 (ID) 化合物 | 丁 福 敏           |
| 式 (ID) 化合物 | 克 吡 噻           |
| 式 (ID) 化合物 | 優 降 糖           |
| 式 (ID) 化合物 | 馬 爾 胰           |
| 式 (ID) 化合物 | 格 列 齊 特         |
| 式 (ID) 化合物 | 乙 磺 己 脲         |
| 式 (ID) 化合物 | 甲 苯 磺 丁 脲       |
| 式 (ID) 化合物 | 格 列 吡 脲         |
| 式 (ID) 化合物 | 氯 磺 丙 脲         |
| 式 (ID) 化合物 | 托 拉 磺 脲         |
| 式 (ID) 化合物 | 那 格 列 奈         |
| 式 (ID) 化合物 | 米 格 列 奈         |
| 式 (ID) 化合物 | 瑞 帕 列 奈         |
| 式 (ID) 化合物 | 皮 利 酮           |
| 式 (ID) 化合物 | 羅 格 列 酮         |
| 式 (ID) 化合物 | 人 類 胰 島 素 製 劑   |
| 式 (ID) 化合物 | 胰 島 素 類 似 物 製 劑 |
| 式 (ID) 化合物 | 西 塔 利 汀         |
| 式 (ID) 化合物 | 維 達 葛 利 汀       |
| 式 (ID) 化合物 | 沙 克 利 汀         |
| 式 (ID) 化合物 | 阿 格 利 汀         |
| 式 (ID) 化合物 | 來 格 利 汀         |
| 式 (ID) 化合物 | 特 力 利 汀         |
| 式 (ID) 化合物 | 格 列 波 糖         |
| 式 (ID) 化合物 | 米 吉 利 妥         |
| 式 (ID) 化合物 | 阿 卡 波 糖         |
| 式 (ID) 化合物 | 利 拉 魯 肽         |
| 式 (ID) 化合物 | 依 澤 那 肽         |
| 式 (ID) 化合物 | 阿 必 魯 肽         |
| 式 (IE) 化合物 | 美 福 敏           |
| 式 (IE) 化合物 | 丁 福 敏           |
| 式 (IE) 化合物 | 克 吡 噻           |
| 式 (IE) 化合物 | 優 降 糖           |
| 式 (IE) 化合物 | 馬 爾 胰           |
| 式 (IE) 化合物 | 格 列 齊 特         |



|            |                 |
|------------|-----------------|
| 式 (IE) 化合物 | 乙 磺 己 脲         |
| 式 (IE) 化合物 | 甲 苯 磺 丁 脲       |
| 式 (IE) 化合物 | 格 列 吡 脲         |
| 式 (IE) 化合物 | 氯 磺 丙 脲         |
| 式 (IE) 化合物 | 托 拉 磺 脲         |
| 式 (IE) 化合物 | 那 格 列 奈         |
| 式 (IE) 化合物 | 米 格 列 奈         |
| 式 (IE) 化合物 | 瑞 帕 列 奈         |
| 式 (IE) 化合物 | 皮 利 酮           |
| 式 (IE) 化合物 | 羅 格 列 酮         |
| 式 (IE) 化合物 | 人 類 胰 島 素 製 劑   |
| 式 (IE) 化合物 | 胰 島 素 類 似 物 製 劑 |
| 式 (IE) 化合物 | 西 塔 利 汀         |
| 式 (IE) 化合物 | 維 達 葛 利 汀       |
| 式 (IE) 化合物 | 沙 克 利 汀         |
| 式 (IE) 化合物 | 阿 格 利 汀         |
| 式 (IE) 化合物 | 來 格 利 汀         |
| 式 (IE) 化合物 | 特 力 利 汀         |
| 式 (IE) 化合物 | 格 列 波 糖         |
| 式 (IE) 化合物 | 米 吉 利 妥         |
| 式 (IE) 化合物 | 阿 卡 波 糖         |
| 式 (IE) 化合物 | 利 拉 魯 肽         |
| 式 (IE) 化合物 | 依 澤 那 肽         |
| 式 (IE) 化合物 | 阿 必 魯 肽         |
| 式 (IF) 化合物 | 美 福 敏           |
| 式 (IF) 化合物 | 丁 福 敏           |
| 式 (IF) 化合物 | 克 吡 噻           |
| 式 (IF) 化合物 | 優 降 糖           |
| 式 (IF) 化合物 | 馬 爾 胰           |
| 式 (IF) 化合物 | 格 列 齊 特         |
| 式 (IF) 化合物 | 乙 磺 己 脲         |
| 式 (IF) 化合物 | 甲 苯 磺 丁 脲       |
| 式 (IF) 化合物 | 格 列 吡 脲         |
| 式 (IF) 化合物 | 氯 磺 丙 脲         |
| 式 (IF) 化合物 | 托 拉 磺 脲         |

|            |                 |
|------------|-----------------|
| 式 (IF) 化合物 | 那 格 列 奈         |
| 式 (IF) 化合物 | 米 格 列 奈         |
| 式 (IF) 化合物 | 瑞 帕 列 奈         |
| 式 (IF) 化合物 | 皮 利 酮           |
| 式 (IF) 化合物 | 羅 格 列 酮         |
| 式 (IF) 化合物 | 人 類 胰 島 素 製 劑   |
| 式 (IF) 化合物 | 胰 島 素 類 似 物 製 劑 |
| 式 (IF) 化合物 | 西 塔 利 汀         |
| 式 (IF) 化合物 | 維 達 葛 利 汀       |
| 式 (IF) 化合物 | 沙 克 利 汀         |
| 式 (IF) 化合物 | 阿 格 利 汀         |
| 式 (IF) 化合物 | 來 格 利 汀         |
| 式 (IF) 化合物 | 特 力 利 汀         |
| 式 (IF) 化合物 | 格 列 波 糖         |
| 式 (IF) 化合物 | 米 吉 利 妥         |
| 式 (IF) 化合物 | 阿 卡 波 糖         |
| 式 (IF) 化合物 | 利 拉 魯 肽         |
| 式 (IF) 化合物 | 依 澤 那 肽         |
| 式 (IF) 化合物 | 阿 必 魯 肽         |
| 式 (IG) 化合物 | 美 福 敏           |
| 式 (IG) 化合物 | 丁 福 敏           |
| 式 (IG) 化合物 | 克 吡 噻           |
| 式 (IG) 化合物 | 優 降 糖           |
| 式 (IG) 化合物 | 馬 爾 胰           |
| 式 (IG) 化合物 | 格 列 齊 特         |
| 式 (IG) 化合物 | 乙 磺 己 脲         |
| 式 (IG) 化合物 | 甲 苯 磺 丁 脲       |
| 式 (IG) 化合物 | 格 列 吡 脲         |
| 式 (IG) 化合物 | 氯 磺 丙 脲         |
| 式 (IG) 化合物 | 托 拉 磺 脲         |
| 式 (IG) 化合物 | 那 格 列 奈         |
| 式 (IG) 化合物 | 米 格 列 奈         |
| 式 (IG) 化合物 | 瑞 帕 列 奈         |
| 式 (IG) 化合物 | 皮 利 酮           |
| 式 (IG) 化合物 | 羅 格 列 酮         |

|          |          |
|----------|----------|
| 式(IG)化合物 | 人類胰島素製劑  |
| 式(IG)化合物 | 胰島素類似物製劑 |
| 式(IG)化合物 | 西塔利汀     |
| 式(IG)化合物 | 維達葛利汀    |
| 式(IG)化合物 | 沙克利汀     |
| 式(IG)化合物 | 阿格利汀     |
| 式(IG)化合物 | 來格利汀     |
| 式(IG)化合物 | 特力利汀     |
| 式(IG)化合物 | 格列波糖     |
| 式(IG)化合物 | 米吉利妥     |
| 式(IG)化合物 | 阿卡波糖     |
| 式(IG)化合物 | 利拉魯肽     |
| 式(IG)化合物 | 依澤那肽     |
| 式(IG)化合物 | 阿必魯肽     |
| 式(IH)化合物 | 美福敏      |
| 式(IH)化合物 | 丁福敏      |
| 式(IH)化合物 | 克吡噻      |
| 式(IH)化合物 | 優降糖      |
| 式(IH)化合物 | 馬爾胰      |
| 式(IH)化合物 | 格列齊特     |
| 式(IH)化合物 | 乙磺己脲     |
| 式(IH)化合物 | 甲苯磺丁脲    |
| 式(IH)化合物 | 格列吡脲     |
| 式(IH)化合物 | 氯磺丙脲     |
| 式(IH)化合物 | 托拉磺脲     |
| 式(IH)化合物 | 那格列奈     |
| 式(IH)化合物 | 米格列奈     |
| 式(IH)化合物 | 瑞帕列奈     |
| 式(IH)化合物 | 皮利酮      |
| 式(IH)化合物 | 羅格列酮     |
| 式(IH)化合物 | 人類胰島素製劑  |
| 式(IH)化合物 | 胰島素類似物製劑 |
| 式(IH)化合物 | 西塔利汀     |
| 式(IH)化合物 | 維達葛利汀    |
| 式(IH)化合物 | 沙克利汀     |

|            |         |
|------------|---------|
| 式 (IH) 化合物 | 阿 格 利 汀 |
| 式 (IH) 化合物 | 來 格 利 汀 |
| 式 (IH) 化合物 | 特 力 利 汀 |
| 式 (IH) 化合物 | 格 列 波 糖 |
| 式 (IH) 化合物 | 米 吉 利 妥 |
| 式 (IH) 化合物 | 阿 卡 波 糖 |
| 式 (IH) 化合物 | 利 拉 魯 肽 |
| 式 (IH) 化合物 | 依 澤 那 肽 |
| 式 (IH) 化合物 | 阿 必 魯 肽 |

“糖尿病”包含第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病及由於特定原因的其他類型之糖尿病。以本發明藥物靶定之疾病較佳為第 1 型糖尿病及第 2 型糖尿病。

“與糖尿病有關之疾病”包括肥胖症、高胰島素血症、血糖代謝障礙（葡萄糖代謝病症）、高脂質血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、血脂代謝障礙（脂質代謝病症）、高血壓、充血性心臟衰竭、水腫、高尿酸血症及痛風。

將“糖尿病併發症”分類成急性及慢性併發症。

“急性併發症”包括高血糖症（例如，酮酸中毒）、高血糖高滲透壓症候群、乳酸中毒、低血糖症及感染性疾病（例如，皮膚、軟組織、膽道、呼吸和尿道感染）。

“慢性併發症”包括微血管病變（糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變和糖尿病腎病變）以及大血管病變（心血管病症、缺血性心臟疾病和末梢動脈疾病）。

“治療”意謂將本發明醫藥組成物投予已出現諸如糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之疾病的病患

。此治療行為涵蓋意欲緩和由上述疾病衍生之徵候的對症療法。亦包括從疾病部分或完全恢復之治療，以及停止或延遲疾病進展之治療。

“預防”意謂一種手段（*practice*），藉此對具有出現諸如糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之疾病的風險之病患在疾病本身出現之前投予本發明醫藥組成物。

本發明醫藥組成物可使得上述活性成分調配成單一製劑（組合製劑）或彼等分開調配成二或多種製劑。該等製劑可為錠劑、顆粒、粉末、膠囊、乳液、懸浮液或糖漿，或另外彼等可為諸如無菌溶液及液體懸浮液之形式的注射液，所有皆以常使用的方式獲得。若活性成分係分開調配成二或多種製劑，則各個製劑可同時投予或以既定的間隔時間隔開投予。二或多種製劑可在一天中以不同的次數投予。本發明醫藥組成物可藉由口服或非經腸胃途徑而經全身或局部投予。若活性成分係分開調配成二或多種製劑，則各個製劑可以不同的途徑投予。

若本發明醫藥組成物係經調配成兩種不同的製劑，則彼等非常有可能同時或以非常短的間隔投予，所以隨市售產品所附之文件（諸如包裝說明書或銷售小冊）較佳地聲明兩種製劑應該組合投予的效果。另一較佳的具體例為兩種製劑的套組，一種製劑包含 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物及其他包含雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及

GLP-1 模擬劑中之至少一員的製劑。

本發明醫藥組成物之劑量係隨投予目標、方法等而改變。以口服投予的情況為例，患有糖尿病的病患較佳地以下列的日劑量投予：

(1) 0.1-50 毫克，較佳為 0.5-25 毫克 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物；

(2) 10-3000 毫克雙胍；

(2-1) 100-3000 毫克，較佳為 300-3000 毫克美福敏；

(2-2) 10-500 毫克，較佳為 30-150 毫克丁福敏；

(3) 0.5-2000 毫克促胰島素分泌劑；

(3-1) 0.5-100 毫克，較佳為 1-10 毫克馬爾胰；

(3-2) 0.5-100 毫克，較佳為 1-10 毫克優降糖；

(3-3) 10-2000 毫克，較佳為 100-1000 毫克乙磺己脲；

(3-4) 100-2000 毫克，較佳為 300-2000 毫克甲苯磺丁脲；

(3-5) 50-2000 毫克，較佳為 100-500 毫克格列吡脲；

(3-6) 10-1000 毫克，較佳為 50-500 毫克氯磺丙脲；

(3-7) 0.5-2000 毫克，較佳為 2-40 毫克克吡嘧；

(3-8) 10-2000 毫克，較佳為 50-500 毫克托拉磺脲；

( 3-9 ) 10-500 毫克，較佳為 30-200 毫克格列齊特；

( 4 ) 1-100 毫克胰島素增敏劑；

( 4-1 ) 1-100 毫克，較佳為 10-50 毫克皮利酮；

( 5 ) 1-3000 單位，較佳為 10-1000 單位胰島素；

( 6 ) 1-300 毫克二肽基肽酶 IV 抑制劑；

( 6-1 ) 1-300 毫克，較佳為 20-100 毫克西塔利汀；

( 6-2 ) 1-300 毫克，較佳為 20-100 毫克維達葛利汀

；

( 7 ) 0.2-1000 毫克  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑；

( 7-1 ) 0.2-100 毫克，較佳為 0.5-10 毫克伏格列波糖

；

( 7-2 ) 10-1000 毫克，較佳為 100-500 毫克米吉利妥

；及

( 7-3 ) 10-1000 毫克，較佳為 100-500 毫克阿卡波糖

。

以注射液的情況為例，患有糖尿病的病患較佳地以下  
列的日劑量投予：

( 1 ) 1-100 單位，較佳為 4-100 單位胰島素；

( 2 ) 0.001-300 毫克 GLP-1 模擬劑；

( 2-1 ) 0.1-10 毫克，較佳為 0.3-3 毫克利拉魯肽；

( 2-2 ) 0.001-0.1 毫克，較佳為 0.005-0.05 毫克依澤  
那肽；及

( 2-3 ) 0.3-300 毫克，較佳為 1-100 毫克阿必魯肽

。

雙胍通常分成二或三部分投予。另一方面，可使得 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物展現經延長期限的持續性 SGLT2 抑制作用。於是，爲了設計一天投予一次的組合製劑類型，將本發明的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物較佳地與“經設計能夠持續釋放的雙胍”組合使用。

“經設計能夠持續釋放的雙胍”可依照已知方法製備。例如，藉由使用在 WO 96/08243 A1 之政府公報中所述之緩釋法或在 JP 2003-520759 A 之政府公報中所述之方法可使得雙胍能夠持續釋放。

上述製劑較佳爲口服製劑，諸如錠劑、顆粒、粉末、膠囊、乳液、懸浮液及糖漿。特定言之，上述活性成分可同時或分開與賦形劑（諸如甘露糖醇和乳糖）混合，且在粒化之後，直接或與其他用於口服投予之添加劑混合之後填充至膠囊中，該添加劑特別以下列者例示：賦形劑（例如，以糖爲主或糖醇系賦形劑，諸如葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇、乳糖、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇和普魯蘭多糖（pullulan）；纖維素賦形劑，諸如微結晶纖維素；以澱粉爲主之賦形劑，諸如玉米澱粉；無機賦形劑，諸如無水磷酸氫鈣）、黏合劑（例如，纖維素黏合劑，諸如甲基纖維素、羥丙基纖維素和羥丙基甲基纖維素）、崩散劑（例如，纖維素崩散劑，諸如羧甲基纖維素鈣、低取代羥丙基纖維素和交聯羧甲基纖維素鈉，或以澱粉爲主之崩散劑，諸如部分膠質化澱粉和羧甲基澱粉鈉）、流化劑（例如，無機流化劑，諸如輕矽酸酐）或潤滑劑（例如，硬脂酸、



硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石和硬脂醯富馬酸鈉)。另外，可以粒化作用製成球狀錠劑。

本發明的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物與雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員組合的比例係隨投予目標、方法等而改變。以本發明醫藥組成物投予人類的情況為例，若將 1 質量份 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物與 0.01-1000 質量份之雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員組合，則有可能獲得卓越的血液葡萄糖下降作用，其超過投予個別藥物所達成的該作用。特別佳的是將 1 質量份 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物與 0.1-100 質量份之雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員組合。此能夠藉由使用比在個別投予時更少量的各個藥物獲得滿意的效力。本發明醫藥組成物具有較少的副作用作為另一優點，因為其不會引起可能由過度的胰島素分泌造成的低血糖症或體重增加。

欲以本發明醫藥組成物治療之病患為那些儘管繼續膳食控制及運動仍不能對血液葡萄糖水平具有良好控制且因此需要接受藥物療法的人；較佳的病患為那些儘管投予單一口服抗糖尿病藥物仍不能對血液葡萄糖水平具有良好控

制且因此需要取得以不同機制起作用的另一藥物的人。

本發明醫藥組成物典型地可根據下列配方製造。

(製備作用 1) 錠劑

製備具有 13 毫米直徑之錠劑；每個錠劑含有：

(1S)-1,5-脫水-1-[5-(4-乙氧基苯甲基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇

(以下稱為化合物 A)

5 毫克

美福敏鹽酸鹽

500 毫克

微結晶纖維素

70 毫克

羥丙基纖維素

25 毫克

羧甲基澱粉鈉

30 毫克

硬脂酸鎂

3 毫克

(製備作用 2) 錠劑

製備具有 7 毫米直徑之錠劑；每個錠劑含有：

化合物 A

5 毫克

皮利酮鹽酸鹽

16.53 毫克

微結晶纖維素

48 毫克

乳糖

50 毫克

羥丙基纖維素

5 毫克

低取代羥丙基纖維素

14 毫克

硬脂酸鎂

1 毫克

## ( 製 備 作 用 3 ) 錠 劑

製 備 具 有 7 毫 米 直 徑 之 錠 劑 ； 每 個 錠 劑 含 有 ：

|                   |        |
|-------------------|--------|
| 化 合 物 A           | 5 毫 克  |
| 馬 爾 胰             | 4 毫 克  |
| 微 結 晶 纖 維 素       | 61 毫 克 |
| 乳 糖               | 50 毫 克 |
| 羥 丙 基 纖 維 素       | 5 毫 克  |
| 低 取 代 羥 丙 基 纖 維 素 | 14 毫 克 |
| 硬 脂 酸 鎂           | 1 毫 克  |

## ( 製 備 作 用 4 ) 錠 劑

製 備 具 有 8 毫 米 直 徑 之 錠 劑 ； 每 個 錠 劑 含 有 ：

|                   |        |
|-------------------|--------|
| 化 合 物 A           | 5 毫 克  |
| 西 塔 利 汀           | 50 毫 克 |
| 微 結 晶 纖 維 素       | 45 毫 克 |
| 甘 露 糖 醇           | 69 毫 克 |
| 羥 丙 基 纖 維 素       | 10 毫 克 |
| 低 取 代 羥 丙 基 纖 維 素 | 20 毫 克 |
| 硬 脂 酸 鎂           | 1 毫 克  |

## 【 實 施 方 式 】

本 發 明 以 實 例 方 式 更 詳 細 地 說 明 於 下 列 記 載 中 ， 其 不 意 欲 以 任 何 方 式 限 制 本 發 明 的 範 圍 。

## 試 驗 實 例 1

<試驗項目>

化合物 A 與美福敏鹽酸鹽的組合治療在糖尿病小鼠中的效果

<試驗方法>

8 隻雄性 db/db 小鼠/組（11 週齡；CLEA JAPAN, Inc.）經口服投予單獨或組合的重複劑量之化合物 A（3 毫克/公斤，每天一次）及雙胍：美福敏鹽酸鹽（50 毫克/公斤或 150 毫克/公斤，每天兩次；SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.）為期 27 天。使用 8 隻 db/m 小鼠（11 週齡；CLEA JAPAN, Inc.）作為無糖尿病的正常對照組。

在重複投予開始之前及之後第 27 天，從每隻小鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血細胞部分。在血細胞部分溶血之後，藉由親和性管柱層析術以自動化糖化血紅素分析儀（TOSOH CORPORATION）測量糖化血紅素（GHb）值。小鼠在重複投予第 27 天開始禁食 16 小時，然後從每隻小鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血漿。藉由變旋酶（mutarotase）-GOD 法以葡萄糖檢定套組（Glucose C2 Test Wako；Wako Pure Chemical Industries, Ltd.）測量血漿葡萄糖水平。再者，在重複投予開始之前及之後第 27 天，從未禁食狀態下的每隻小鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血漿。藉由 ELISA 以胰島素檢定套組（Levis：Mouse Insulin ELISA KIT（H-型）；SHIBAYAGI Co., Ltd.）測量血漿胰島素水平。

## &lt;結果 1&gt;

將 GHb 變化以平均±標準誤差表示於表 1 中。化合物 A（3 毫克/公斤）與美福敏鹽酸鹽（300 毫克/公斤）的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地降低了 GHb 變化。二因子變異數分析（two-way ANOVA）試驗顯示化合物 A（3 毫克/公斤）與美福敏鹽酸鹽（300 毫克/公斤）對 GHb 變化有顯著的交互作用效果。

表 1

| 組別                            | GHb變化(%)    |
|-------------------------------|-------------|
| 正常對照組                         | -0.05±0.10  |
| 糖尿病對照組                        | 1.20±0.32   |
| 美福敏鹽酸鹽，100毫克/公斤               | 2.08±0.33   |
| 美福敏鹽酸鹽，300毫克/公斤               | 1.70±0.23   |
| 化合物A，3毫克/公斤                   | 0.14±0.39   |
| 化合物A(3毫克/公斤)+美福敏鹽酸鹽(100毫克/公斤) | 0.63±0.27   |
| 化合物A(3毫克/公斤)+美福敏鹽酸鹽(300毫克/公斤) | -0.54±0.15* |

GHb 變化（%）=在重複投予之後的 GHb（%）-重複投予開始之前的 GHb（%）

\*：P<0.05，就化合物 A（3 毫克/公斤）與美福敏鹽酸鹽（300 毫克/公斤）的交互作用效果（以二因子變異數分析）而言。

## &lt;結果 2&gt;

將禁食的血漿葡萄糖水平以平均±標準誤差表示於表 2 中。使用司徒頓 t 試驗（Student's t-test）偵測兩組的差

別。化合物 A ( 3 毫克 / 公斤 ) 與美福敏鹽酸鹽 ( 300 毫克 / 公斤 ) 的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地降低了禁食的血漿葡萄糖水平。

表 2

| 組別                            | 禁食的血漿葡萄糖水平<br>(毫克/公合) |
|-------------------------------|-----------------------|
| 正常對照組                         | 76.2±2.2              |
| 糖尿病對照組                        | 416.2±24.4            |
| 美福敏鹽酸鹽，100毫克/公斤               | 378.3±33.4            |
| 美福敏鹽酸鹽，300毫克/公斤               | 254.0±24.7            |
| 化合物A，3毫克/公斤                   | 275.0±28.7            |
| 化合物A(3毫克/公斤)+美福敏鹽酸鹽(100毫克/公斤) | 226.8±18.3§§          |
| 化合物A(3毫克/公斤)+美福敏鹽酸鹽(300毫克/公斤) | 171.6±13.5† † ,#      |

§§：P<0.01，相對於美福敏鹽酸鹽(100毫克/公斤)組

† †：P<0.01，相對於化合物 A(3 毫克 / 公斤)組

#：P<0.05，相對於美福敏鹽酸鹽(300毫克/公斤)組

### <結果 3>

將未禁食的血漿胰島素 ( IRI ) 水平變化以平均±標準誤差表示於表 3 中。使用司徒頓 t 試驗偵測兩組的差別。化合物 A ( 3 毫克 / 公斤 ) 與美福敏鹽酸鹽 ( 300 毫克 / 公斤 ) 的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地抑制了血漿 IRI 水平降低。

表 3

| 組別                               | 血漿 IRI 水平變化<br>(毫微克/毫升) |
|----------------------------------|-------------------------|
| 正常對照組                            | -1.23±0.70              |
| 糖尿病對照組                           | -9.15±1.05              |
| 美福敏鹽酸鹽，100 毫克/公斤                 | -9.81±0.91              |
| 美福敏鹽酸鹽，300 毫克/公斤                 | -7.36±1.29              |
| 化合物 A，3 毫克/公斤                    | -5.01±2.11              |
| 化合物 A(3 毫克/公斤)+美福敏鹽酸鹽(100 毫克/公斤) | -5.07±1.50§             |
| 化合物 A(3 毫克/公斤)+美福敏鹽酸鹽(300 毫克/公斤) | 1.88±1.87†,##           |

血 漿 IRI 水 平 變 化 (毫 微 克 /毫 升 )=在 重 複 投 予 之 後 的 血 漿  
IRI 水 平 (毫 微 克 /毫 升  
) -重 複 投 予 開 始 之 前 的  
血 漿 IRI 水 平 (毫 微 克 /  
毫 升 )

§：P<0.05，相對於美福敏鹽酸鹽(100 毫克/公斤)組

†：P<0.05，相對於化合物 A(3 毫克/公斤)組

##：P<0.01，相對於美福敏鹽酸鹽(300 毫克/公斤)組

試驗實例 2

<試驗項目>

化合物 A 與克吡噻的組合治療在糖尿病小鼠中的效果

<試驗方法>

在 3 週高脂膳食 ( D12492 of Research Diets, Inc.)  
供給之後，ICR 小鼠 ( CHARLES RIVER LABORATORIES  
JAPAN, INC.) 經腹膜內投予鏈脲佐菌素 ( streptozocin )  
( SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.；以下縮寫為 STZ )，以

誘發糖尿病。在未禁食狀態下，分別由 11-12 隻小鼠所組成具有以 STZ 誘發糖尿病的高脂膳食暴食小鼠組別（15 週齡）經口服投予單獨或組合的單一劑量之化合物 A（1 毫克/公斤）及促胰島素分泌劑：克吡嚙（10 毫克/公斤；SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.）。以指定的時間間隔從每隻小鼠的尾部靜脈取得血液且藉由 GOD 比色法以自動測試葡萄糖測量儀（Medisafe Mini GR-102；TERUMO CORPORATION, Japan）測量血漿葡萄糖水平。

#### <結果>

將投予藥物之後至多 8 小時期間的血漿葡萄糖水平曲線下的面積（ $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC）以平均 $\pm$ 標準誤差表示於表 4 中。使用威爾屈 t 試驗（Welch t-test）偵測兩組的差別。化合物 A 與克吡嚙的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地降低了  $\Delta$  血漿葡萄糖 AUC。

表 4

| 組別                        | $\Delta$ 血漿葡萄糖AUC<br>(毫克/公合 $\times$ 小時)        |
|---------------------------|-------------------------------------------------|
| 糖尿病對照組                    | 104.7 $\pm$ 137.4                               |
| 化合物A，1毫克/公斤               | -310.3 $\pm$ 157.2                              |
| 克吡嚙，10毫克/公斤               | -222.3 $\pm$ 103.2                              |
| 化合物A(1毫克/公斤)+克吡嚙(10毫克/公斤) | -989.7 $\pm$ 232.8 <sup>†</sup> , <sup>##</sup> |

<sup>†</sup>：P<0.05，相對於化合物 A(1 毫克/公斤)組

<sup>##</sup>：P<0.01，相對於克吡嚙(10 毫克/公斤)組



## 試驗實例 3

## &lt;試驗項目&gt;

化合物 A 與馬爾胰的組合治療在糖尿病小鼠及正常小鼠中的效果

## &lt;試驗方法&gt;

在未禁食狀態下，10 雌性 KKAY 小鼠/組（糖尿病小鼠；4 週齡；CLEA Japan, Inc.）及 10 隻 C57BL 小鼠/組（正常小鼠；4 週齡；CLEA Japan, Inc.）經口服投予單獨或組合的單一劑量之化合物 A（10 毫克/公斤）及促胰島素分泌劑：馬爾胰（0.5 毫克/公斤；SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.）。在指定的時間間隔從每隻小鼠的尾部靜脈取得血液且藉由 GDH 電極法以自動測試葡萄糖測量儀（Glutest Neo Super；SANWA KAGAKU KENKYUSHO, CO., LTD.）測量血漿葡萄糖水平。

## &lt;結果&gt;

將投予藥物之後至多 3 小時期間的血漿葡萄糖水平曲線下的面積（ $\Delta$  血漿葡萄糖 AUC）以平均 $\pm$ 標準誤差表示於表 5 及 6 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與馬爾胰的主要效果及交互作用效果。在 KKAY 小鼠（糖尿病小鼠）中，化合物 A 與馬爾胰的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地降低了  $\Delta$  血漿葡萄糖 AUC。另一方面，在血糖量正常的 C57BL 小鼠（正常小鼠）中，化合物 A 與馬爾胰的組合治療與馬爾胰治療同樣地降低了  $\Delta$  血漿葡萄糖

AUC。化合物 A 與馬爾胰的組合未施加更多的葡萄糖降低效果。該等結果暗示化合物 A 與馬爾胰的組合治療預期會減少低血糖症成為副作用的風險。

表 5：化合物 A 與馬爾胰的組合治療在 KKAY 小鼠中的效果

| 組別                              | $\Delta$ 血漿葡萄糖AUC<br>(毫克/公合×小時) |
|---------------------------------|---------------------------------|
| 糖尿病對照組                          | 0.1±7.3                         |
| 化合物A，10毫克/公斤                    | -83.0±14.6                      |
| 馬爾胰，0.5毫克/公斤                    | -118.6±20.2                     |
| 化合物A(10毫克/公斤)+<br>馬爾胰(0.5毫克/公斤) | -151.5±11.6                     |

化合物 A(10 毫克/公斤)的主要效果： $P < 0.001$

馬爾胰(0.5 毫克/公斤)的主要效果： $P < 0.0001$

化合物 A(10 毫克/公斤)與馬爾胰(0.5 毫克/公斤)的交互作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數分析)。

表 6：化合物 A 與馬爾胰的組合治療在 C57BL 小鼠中的效果

| 組別                          | $\Delta$ 血漿葡萄糖AUC<br>(毫克/公合×小時) |
|-----------------------------|---------------------------------|
| 正常對照組                       | 16.3±10.8                       |
| 化合物A，10毫克/公斤                | -4.2±8.5                        |
| 馬爾胰，0.5毫克/公斤                | -104.0±9.3                      |
| 化合物A(10毫克/公斤)+馬爾胰(0.5毫克/公斤) | -97.1±15.1                      |

化合物 A(10 毫克/公斤)的主要效果： $P = 0.5516$

馬爾胰(0.5 毫克/公斤)的主要效果： $P < 0.0001$

化合物 A(10 毫克/公斤)與馬爾胰(0.5 毫克/公斤)的交互作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數分析)。

#### 試驗實例 4

##### <試驗項目>

化合物 A 與馬爾胰的慢性組合治療在糖尿病小鼠中的效果

##### <試驗方法>

7 或 8 隻雌性 KKAy 小鼠/組(4 週齡；CLEA Japan, Inc.) 經口服投予單獨或組合的重複劑量之化合物 A(0.03% 之混合膳食；任意取得)及促胰島素分泌劑：馬爾胰(0.5 毫克/公斤，每天一次；SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.) 為期 8 週。

在 4 及 8 週之後，在投予藥物之後 1 小時從每隻小鼠的尾部靜脈取得血液。藉由 GDH 電極法以自動測試葡萄糖測量儀(Glutest Neo Super；SANWA KAGAKU KENKYUSHO, CO., LTD.) 測量血漿葡萄糖水平。另外，在重複投予開始之前及亦於之後第 4 週及第 8 週當日測量體重。

##### <結果>

在投予第 4 週及第 8 週時的血漿葡萄糖水平以平均±標準誤差表示於表 7 及 8 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與馬爾胰的主要效果及交互作用效果。在投予第

4 週及第 8 週時，化合物 A 與馬爾胰的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地降低了血漿葡萄糖水平。

從重複投予開始之前的體重值起的體重變化百分比以平均±標準誤差表示於表 9 及 10 中。使用杜奈特試驗 (dunnett's test) 偵測兩組的差別。在投予第 4 週及第 8 週時，以馬爾胰治療之小鼠與糖尿病對照小鼠相比而傾向體重增加。另一方面，以化合物 A 治療之小鼠及以組合治療之小鼠與糖尿病對照小鼠相比而顯著地降低了體重。

該等結果顯示馬爾胰與化合物 A 的組合治療顯著地降低了血漿葡萄糖水平且制止由馬爾胰所誘發而獲得的體重，暗示有可能緩和馬爾胰的副作用。

表 7

| 組別                                 | 在投予第 4 週時的<br>血漿葡萄糖水平<br>(毫克/公合) |
|------------------------------------|----------------------------------|
| 糖尿病對照組                             | 192.1±3.5                        |
| 含有化合物 A，0.03%之混合膳食                 | 154.8±5.9                        |
| 馬爾胰，0.5 毫克/公斤                      | 137.6±13.3                       |
| 含有化合物 A(0.03%)之混合膳食+馬爾胰(0.5 毫克/公斤) | 115.6±16.1                       |

數據代表在投予藥物之後 1 小時的血漿葡萄糖水平。

含有化合物 A(0.03%)之混合膳食的主要效果：

$P < 0.05$

馬爾胰(0.5 毫克/公斤)的主要效果： $P < 0.001$

含有化合物 A(0.03%)之混合膳食與馬爾胰(0.5 毫克/公斤)的交互作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數

分析)。

表 8

| 組別                                 | 在投予第 8 週時的<br>血漿葡萄糖水平<br>(毫克/公合) |
|------------------------------------|----------------------------------|
| 糖尿病對照組                             | 206.6±9.8                        |
| 含有化合物 A，0.03%之混合膳食                 | 168.6±2.2                        |
| 馬爾胰，0.5 毫克/公斤                      | 160.4±8.2                        |
| 含有化合物 A(0.03%)之混合膳食+馬爾胰(0.5 毫克/公斤) | 123±6.2                          |

數據代表在投予藥物之後 1 小時的血漿葡萄糖水平。

含有化合物 A(0.03%)之混合膳食的主要效果：

$P < 0.0001$

馬爾胰(0.5 毫克/公斤)的主要效果： $P < 0.0001$

含有化合物 A(0.03%)之混合膳食與馬爾胰(0.5 毫克/公斤)的交互作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數分析)。

表 9

| 組別                                 | 在投予第 4 週時的體重<br>變化(%) |
|------------------------------------|-----------------------|
| 糖尿病對照組                             | 178.1±4.3             |
| 含有化合物 A，0.03%之混合膳食                 | 138.0±3.7***          |
| 馬爾胰，0.5 毫克/公斤                      | 189.9±4.4             |
| 含有化合物 A(0.03%)之混合膳食+馬爾胰(0.5 毫克/公斤) | 144.1±3.7***          |

體重變化(%)代表從重複投予開始之前的體重值起的體重變化百分比。

\*\*\*： $P < 0.001$ ，相對於糖尿病對照組。

表 10

| 組別                                     | 在投予第 8 週時的體重變化(%) |
|----------------------------------------|-------------------|
| 糖尿病對照組                                 | 218.9±4.7         |
| 含有化合物 A，0.03%之混合膳食                     | 166.7±6.0***      |
| 馬爾胰，0.5 毫克/公斤                          | 232.5±6.3         |
| 含有化合物 A(0.03%)之混合膳食+馬爾胰<br>(0.5 毫克/公斤) | 166.7±4.4***      |

體重變化(%)代表從重複投予開始之前的體重值起的體重變化百分比。

\*\*\*：P<0.001，相對於糖尿病對照組。

#### 試驗實例 5

##### <試驗項目>

化合物 A 與優降糖的組合治療在糖尿病小鼠中的效果

##### <試驗方法>

在 3 週高脂膳食 (D12492 of Research Diets, Inc.) 供給之後，ICR 小鼠 (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) 經腹膜內投予鏈脲佐菌素 (SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.; 以下縮寫為 STZ)，以誘發糖尿病。在未禁食狀態下，分別由 10-12 隻小鼠所組成具有以 STZ 誘發糖尿病的高脂膳食暴食小鼠組別 (12 週齡) 經口服投予單獨或組合的單一劑量之化合物 A (1 毫克/公斤) 及促胰島素分泌劑：優降糖 (10 毫克/公斤；SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.)。在指定的時間間隔從每隻小鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血漿。藉由變旋酶 -

GOD 法以葡萄糖測量套組（Glucose C2 Test Wako；Wako Pure Chemical Industries, Ltd.）測量血漿葡萄糖水平。

<結果>

將投予藥物之後至多 8 小時期間的血漿葡萄糖水平曲線下的面積（ $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC）以平均 $\pm$ 標準誤差表示於表 11 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 及優降糖的主要效果。化合物 A 與優降糖的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地降低了  $\Delta$  血漿葡萄糖 AUC。

表 11

| 組別                               | $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC(毫克/公合 $\times$ 小時) |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| 糖尿病對照組                           | 407.5 $\pm$ 67.4                      |
| 化合物 A，1 毫克/公斤                    | -130.1 $\pm$ 164.9                    |
| 優降糖，10 毫克/公斤                     | 140.3 $\pm$ 107.2                     |
| 化合物 A(1 毫克/公斤)+<br>優降糖(10 毫克/公斤) | -550.5 $\pm$ 167.4                    |

化合物 A(1 毫克/公斤)的主要效果：P<0.0001

優降糖(10 毫克/公斤)的主要效果：P<0.05

化合物 A(1 毫克/公斤)與優降糖(10 毫克/公斤)的交互作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數分析)。

試驗實例 6

<試驗項目>

化合物 A 與皮利酮的組合治療在糖尿病小鼠中的效果

<試驗方法>

8 隻小鼠 db/db 小鼠 / 組 ( 7 週齡 ; CLEA JAPAN, Inc. ) 經口服投予單獨或組合的重複劑量之化合物 A ( 3 毫克 / 公斤 , 每天一次 ) 及胰島素增敏劑 : 皮利酮 ( 10 毫克 / 公斤 , 每天一次 ; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K. ) 為期 27 天。使用 8 隻 db/m 小鼠 ( 7 週齡 ; CLEA JAPAN, Inc. ) 作為無糖尿病的正常小鼠。

在重複投予開始之前及之後第 27 天 , 在未禁食狀態下從每隻小鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血細胞部分及血漿。在血細胞部分溶血之後 , 藉由親和性管柱層析術以自動化糖化血紅素分析儀 ( TOSOH CORPORATION ) 測量糖化血紅素 ( GHb ) 值。藉由變旋酶 -GOD 法以葡萄糖檢定套組 ( Glucose C2 Test Wako ; Wako Pure Chemical Industries, Ltd. ) 測量血漿葡萄糖水平。藉由 ELISA 以胰島素檢定套組 ( Levis : Mouse Insulin ELISA KIT ( H-型 ) 及 Mouse Insulin ELISA 套組 ( T-型 ) ; SHIBAYAGI Co., Ltd. ) 測量血漿胰島素水平。

#### <結果 1>

將 GHb 變化以平均  $\pm$  標準誤差表示於表 12 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與皮利酮的主要效果及交互作用效果。化合物 A 與皮利酮的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地降低了 GHb 變化。



表 12

| 組別                               | GHb 變化(%) |
|----------------------------------|-----------|
| 糖尿病對照組                           | 4.88±0.22 |
| 化合物 A，3 毫克/公斤                    | 3.15±0.16 |
| 皮利酮，10 毫克/公斤                     | 3.04±0.36 |
| 化合物 A(3 毫克/公斤)+<br>皮利酮(10 毫克/公斤) | 2.01±0.14 |

GHb 變化(%)=在重複投予之後的 GHb(%) - 重複投予  
之前的 GHb(%)

化合物 A(3 毫克/公斤)的主要效果：P<0.0001

皮利酮(10 毫克/公斤)的主要效果：P<0.0001

化合物 A(3 毫克/公斤)與皮利酮(10 毫克/公斤)的交互  
作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數分析)。

### <結果 2>

將未禁食的血漿葡萄糖水平以平均±標準誤差表示於  
表 13 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與皮利酮  
的主要效果及交互作用效果。化合物 A 與皮利酮的組合治  
療與每個單獨藥物相比而顯著地降低了未禁食的血漿葡萄  
糖。

表 13

| 組別                               | 未禁食的血漿葡萄糖水平(毫克/公合) |
|----------------------------------|--------------------|
| 糖尿病對照組                           | 795.1±12.9         |
| 化合物 A，3 毫克/公斤                    | 607.9±21.6         |
| 皮利酮，10 毫克/公斤                     | 555.2±56.9         |
| 化合物 A(3 毫克/公斤)+<br>皮利酮(10 毫克/公斤) | 424.9±31.1         |

化合物 A (3 毫克 / 公斤 ) 的主要效果 :  $P < 0.0001$

皮利酮 (10 毫克 / 公斤 ) 的主要效果 :  $P < 0.0001$

化合物 A (3 毫克 / 公斤 ) 與皮利酮 (10 毫克 / 公斤 ) 的交互作用效果 : 沒有顯著的差別 (以二因子變異數分析)。

### < 結果 3 >

將未禁食的血漿胰島素 (IRI) 水平變化以平均  $\pm$  標準誤差表示於表 14 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與皮利酮的主要效果及交互作用效果。化合物 A 與皮利酮的組合治療顯著地增加了未禁食的血漿 IRI 水平變化。以二因子變異數分析的試驗顯示化合物 A 與皮利酮對未禁食的血漿 IRI 水平變化有顯著的交互作用效果。該等結果顯示化合物 A 與皮利酮的組合與每個單獨藥物相比而改善了卓越的血糖控制且有可能促成協同制止由葡萄糖毒性的胰臟  $\beta$ -細胞不足。

表 14

| 組別                                  | 血漿 IRI 水平變化<br>(毫微克/公合) |
|-------------------------------------|-------------------------|
| 糖尿病對照組                              | -28.98 $\pm$ 2.88       |
| 化合物 A, 3 毫克/公斤                      | -27.81 $\pm$ 4.41       |
| 皮利酮, 10 毫克/公斤                       | -43.29 $\pm$ 3.83       |
| 化合物 A (3 毫克/公斤) +<br>皮利酮 (10 毫克/公斤) | 1.83 $\pm$ 10.02        |

化合物 A (3 毫克 / 公斤 ) 的主要效果 :  $P = 0.2101$

皮利酮 (10 毫克 / 公斤 ) 的主要效果 :  $P < 0.001$

化合物 A ( 3 毫克 / 公斤 ) 與皮利酮 ( 10 毫克 / 公斤 ) 的交互作用效果 :  $< 0.01$  ( 以二因子變異數分析 ) 。

#### 試驗實例 7

##### < 試驗項目 >

化合物 A 與胰島素的組合治療在糖尿病大鼠中的效果

##### < 試驗方法 >

SD 大鼠 ( 7 週齡 ; CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC. ) 經腹膜內投予鏈脲佐菌素 ( SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K. ; 以下縮寫為 STZ ) , 以誘發糖尿病。患有以 STZ 誘發之糖尿病的大鼠 ( 8 週齡 ) 接受緩釋型胰島素 ( 一種 Linplant 顆粒 ; LinShin Canada, Inc. ) 的皮下植入劑或假手術。在 1 週之後 , 大鼠在未禁食狀態下經口服投予單一劑量之化合物 A ( 1 毫克 / 公斤 ) 。在指定的時間間隔從每隻大鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血漿。藉由變旋酶 -GOD 法以葡萄糖檢定套組 ( Glucose C2 Test Wako ; Wako Pure Chemical Industries, Ltd. ) 測量血漿葡萄糖水平。

##### < 結果 >

將投予藥物之後至多 8 小時期間的血漿葡萄糖水平曲線下的面積 ( 血漿葡萄糖 AUC ) 以平均  $\pm$  標準誤差表示於表 15 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與胰島素的主要效果及交互作用效果。化合物 A 與胰島素的組合治

療與每個單獨藥物相比而顯著地降低了血漿葡萄糖 AUC。

表 15

| 組別                    | 血漿葡萄糖 AUC<br>(毫克/公合×小時) |
|-----------------------|-------------------------|
| 糖尿病對照組                | 4730.1±127.6            |
| 化合物 A，1 毫克/公斤         | 3983.4±194.5            |
| 緩釋型胰島素                | 1532.6±334.7            |
| 化合物 A(1 毫克/公斤)+緩釋型胰島素 | 890.8±86.7              |

化合物 A(1 毫克/公斤)的主要效果： $P < 0.01$

緩釋型胰島素的主要效果： $P < 0.0001$

化合物 A(1 毫克/公斤)與緩釋型胰島素的交互作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數分析)。

#### 試驗實例 8

##### <試驗項目>

化合物 A 與西塔利汀的組合治療在糖尿病大鼠中的效果

##### <試驗方法>

將 8 隻雄性 Zucker 胖大鼠/組(10 週齡)禁食且經口服投予單獨或組合的單一劑量之化合物 A(1 毫克/公斤)及 DPP-IV 抑制劑：西塔利汀(0.3 毫克/公斤)。在投予之後 1 小時，大鼠經口服投予葡萄糖溶液(2 公克/公斤)；在指定的時間間隔從每隻大鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血漿。藉由變旋酶-GOD 法以葡萄糖檢定套組(Glucose C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries,

Ltd.) 測量血漿葡萄糖水平。

<結果>

將給予大量葡萄糖之後至多 120 分鐘期間的血漿葡萄糖水平曲線下的面積 (  $\Delta$  血漿葡萄糖 AUC ) 以平均  $\pm$  標準誤差表示於表 16 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與西塔利汀的主要效果及交互作用效果。Zucker 胖大鼠顯示在口服給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加，表明葡萄糖耐受不良。化合物 A 與西塔利汀的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地制止了給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加。

表 16

| 組別                                 | $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC<br>(毫克/公合 $\times$ 分鐘) |
|------------------------------------|-------------------------------------------|
| 糖尿病對照組                             | 17168.4 $\pm$ 1716.7                      |
| 化合物 A，1 毫克/公斤                      | 11239.9 $\pm$ 617.8                       |
| 西塔利汀，0.3 毫克/公斤                     | 13881.4 $\pm$ 1292.9                      |
| 化合物 A(1 毫克/公斤)+<br>西塔利汀(0.3 毫克/公斤) | 9385.2 $\pm$ 854.8                        |

化合物 A(1 毫克 / 公斤 ) 的主要效果： $P<0.001$

西塔利汀的主要效果 (0.3 毫克 / 公斤 )： $P<0.05$

化合物 A(1 毫克 / 公斤 ) 與西塔利汀 (0.3 毫克 / 公斤 ) 的交互作用效果：沒有顯著的差別 ( 以二因子變異數分析 )。

試驗實例 9

### <試驗項目>

化合物 A 與維達葛利汀的組合治療在糖尿病大鼠中的效果

### <試驗方法>

將 8 隻雄性 Zucker 胖大鼠（15 週齡）禁食且經口服投予單獨或組合的單一劑量之化合物 A（1 毫克/公斤）及 DPP-IV 抑制劑：維達葛利汀（3 毫克/公斤）。在投予之後 1 小時，大鼠經口服投予葡萄糖溶液（2 公克/公斤）；在指定的時間間隔從每隻大鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血漿。藉由變旋酶-GOD 法以葡萄糖檢定套組（Glucose C2 Test Wako；Wako Pure Chemical Industries, Ltd.）測量血漿葡萄糖水平。

### <結果>

將給予大量葡萄糖之後至多 120 分鐘期間的血漿葡萄糖水平曲線下的面積（ $\Delta$  血漿葡萄糖 AUC）以平均 $\pm$ 標準誤差表示於表 17 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與維達葛利汀的主要效果及交互作用效果。Zucker 胖大鼠顯示在口服給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加，表明葡萄糖耐受不良。化合物 A 與維達葛利汀的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地制止了給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加。

表 17

| 組別                            | $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC<br>(毫克/公合 $\times$ 分鐘) |
|-------------------------------|-------------------------------------------|
| 糖尿病對照組                        | 19294.4 $\pm$ 1788.0                      |
| 化合物 A，1 毫克/公斤                 | 11690.1 $\pm$ 807.9                       |
| 維達葛利汀，3 毫克/公斤                 | 15384.3 $\pm$ 1740.7                      |
| 化合物 A(1 毫克/公斤)+維達葛利汀(3 毫克/公斤) | 8817.2 $\pm$ 994.6                        |

化合物 A(1 毫克/公斤)的主要效果： $P < 0.0001$

維達葛利汀的主要效果(3 毫克/公斤)： $P < 0.05$

化合物 A(1 毫克/公斤)與維達葛利汀(3 毫克/公斤)的交互作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數分析)。

#### 試驗實例 10

##### <試驗項目>

化合物 A 與伏格列波糖的組合治療在糖尿病大鼠中的效果

##### <試驗方法>

將 6 隻雄性 Zucker 胖大鼠(10 週齡)禁食且經口服投予單獨或組合的單一劑量之化合物 A(1 毫克/公斤)及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑：伏格列波糖(0.1 毫克/公斤)。在投予之後 1 分鐘，大鼠經口服投予可溶性澱粉溶液(2 公克/公斤)；在指定的時間間隔從每隻大鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血漿。藉由變旋酶-GOD 法以葡萄糖檢定套組(Glucose C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)測量血漿葡萄糖水平。

## &lt;結果&gt;

將給予大量葡萄糖之後至多 120 分鐘期間的血漿葡萄糖水平曲線下的面積（ $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC）以平均 $\pm$ 標準誤差表示於表 18 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與伏格列波糖的主要效果及交互作用效果。Zucker 胖大鼠顯示在口服給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加，表明葡萄糖耐受不良。化合物 A 與伏格列波糖的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地制止了給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加。

表 18

| 組別                              | $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC<br>(毫克/公合 $\times$ 分鐘) |
|---------------------------------|-------------------------------------------|
| 糖尿病對照組                          | 17548.4 $\pm$ 1061.7                      |
| 化合物 A，1 毫克/公斤                   | 10940.4 $\pm$ 952.7                       |
| 伏格列波糖，0.1 毫克/公斤                 | 12395.5 $\pm$ 543.0                       |
| 化合物 A(1 毫克/公斤)+伏格列波糖(0.1 毫克/公斤) | 7889.1 $\pm$ 1197.0                       |

化合物 A（1 毫克/公斤）的主要效果： $P < 0.0001$

伏格列波糖的主要效果（0.1 毫克/公斤）： $P < 0.001$

化合物 A（1 毫克/公斤）與伏格列波糖（0.1 毫克/公斤）的交互作用效果：沒有顯著的差別（以二因子變異數分析）。

## 試驗實例 11

## &lt;試驗項目&gt;

化合物 A 與米吉利妥的組合治療在糖尿病大鼠中的效



果

<試驗方法>

將 6 隻雄性 Zucker 胖大鼠（9 週齡）禁食且經口服投予單獨或組合的單一劑量之化合物 A（0.5 毫克/公斤）及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑：米吉利妥（3 毫克/公斤）。在投予之後 1 分鐘，大鼠經口服投予可溶性澱粉溶液（2 公克/公斤）；在指定的時間間隔從每隻大鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血漿。藉由變旋酶-GOD 法以葡萄糖檢定套組（Glucose C2 Test Wako；Wako Pure Chemical Industries, Ltd.）測量血漿葡萄糖水平。

<結果>

將給予大量葡萄糖之後至多 120 分鐘期間的血漿葡萄糖水平曲線下的面積（ $\Delta$  血漿葡萄糖 AUC）以平均 $\pm$ 標準誤差表示於表 19 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與米吉利妥的主要效果及交互作用效果。Zucker 胖大鼠顯示在口服給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加，表明葡萄糖耐受不良。化合物 A 與米吉利妥的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地制止了給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加。

表 19

| 組別                             | $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC<br>(毫克/公合 $\times$ 分鐘) |
|--------------------------------|-------------------------------------------|
| 糖尿病對照組                         | 15763.2 $\pm$ 710.4                       |
| 化合物 A，0.5 毫克/公斤                | 11655.9 $\pm$ 1021.8                      |
| 米吉利妥，3 毫克/公斤                   | 8909.4 $\pm$ 1390.0                       |
| 化合物 A(0.5 毫克/公斤)+米吉利妥(3 毫克/公斤) | 7405.2 $\pm$ 818.1                        |

化合物 A(0.5 毫克/公斤)的主要效果： $P < 0.05$

米吉利妥的主要效果(3 毫克/公斤)： $P < 0.0001$

化合物 A(0.5 毫克/公斤)與米吉利妥(3 毫克/公斤)的交互作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數分析)。

#### 試驗實例 12

##### <試驗項目>

化合物 A 與阿卡波糖的組合治療在糖尿病大鼠中的效果

##### <試驗方法>

將 6 隻雄性 Zucker 胖大鼠(11 週齡)禁食且經口服投予單獨或組合的單一劑量之化合物 A(1 毫克/公斤)及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑：阿卡波糖(1 毫克/公斤)。在投予之後 1 分鐘，大鼠經口服投予可溶性澱粉溶液(2 公克/公斤)；在指定的時間間隔從每隻大鼠的尾部靜脈取得血液且以離心收集血漿。藉由變旋酶-GOD 法以葡萄糖檢定套組(Glucose C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)測量血漿葡萄糖水平。

<結果>

將給予大量葡萄糖之後至多 120 分鐘期間的血漿葡萄糖水平曲線下的面積（ $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC）以平均 $\pm$ 標準誤差表示於表 20 中。使用二因子變異數分析偵測化合物 A 與阿卡波糖的主要效果及交互作用效果。Zucker 胖大鼠顯示在口服給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加，表明葡萄糖耐受不良。化合物 A 與阿卡波糖的組合治療與每個單獨藥物相比而顯著地制止了給予大量葡萄糖之後的血漿葡萄糖水平增加。

表 20

| 組別                           | $\Delta$ 血漿葡萄糖 AUC<br>(毫克/公合 $\times$ 小時) |
|------------------------------|-------------------------------------------|
| 糖尿病對照組                       | 14464.7 $\pm$ 1667.9                      |
| 化合物 A，1 毫克/公斤                | 9861.6 $\pm$ 1076.0                       |
| 阿卡波糖，1 毫克/公斤                 | 10192.8 $\pm$ 913.6                       |
| 化合物 A(1 毫克/公斤)+阿卡波糖(1 毫克/公斤) | 7510.3 $\pm$ 776.6                        |

化合物 A(1 毫克/公斤)的主要效果： $P<0.01$

阿卡波糖的主要效果(1 毫克/公斤)： $P<0.01$

化合物 A(1 毫克/公斤)與阿卡波糖(1 毫克/公斤)的交互作用效果：沒有顯著的差別(以二因子變異數分析)。

工業應用

本發明可提供用於預防或治療糖尿病之卓越的醫藥組成物，其在許多糖尿病患者中展現有效的血糖降低作用且到目前引起較少的副作用。本發明亦可提供用於預防或治

療由高血糖症造成的各種糖尿病併發症（諸如糖尿病視網膜病變、糖尿病腎病變、糖尿病神經病變、心血管病症、缺血性心臟疾病及末梢動脈疾病）的醫藥組成物。

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※IPC 分類：

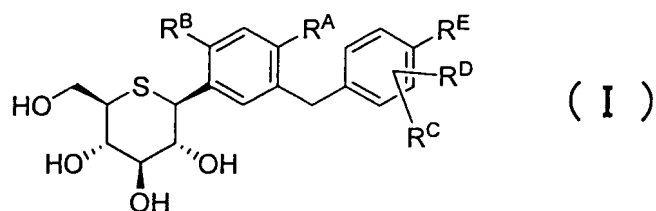
A61K 31/382 (2006.01)

Co7D 335/02 (2006.01)

## Pharmaceutical compositions

A6 IP 3/10 (2006.01)

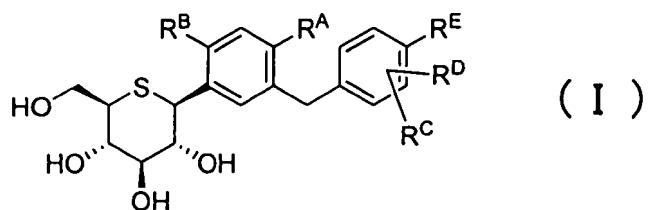
•



該醫藥組成物具有預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之卓越效力，且其到目前未引起可察覺的副作用。

## 三、英文發明摘要：

A pharmaceutical composition comprising a combination of  
 (A) a 1-thio-D-glucitol compound represented by the  
 general formula (I)



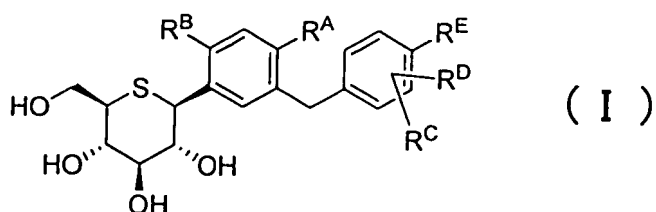
and

(B) at least one member of the group consisting of  
 biguanides, insulin secretagogues, insulin sensitizers,  
 insulins, dipeptidyl peptidase IV inhibitors,  $\alpha$ -glucosidase  
 inhibitors, and GLP-1 mimetics, has superior efficacy in  
 preventing or treating diabetes mellitus, diseases associated  
 with diabetes mellitus, or complications of diabetes mellitus  
 and yet it causes no appreciable side effects.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組成物，其包含下列者之組合：

(A) 以通式 (I) 代表的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物：



[其中  $R^A$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $-OR^F$  或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $-OR^F$ ；

$R^C$  及  $R^D$  可相同或不同且各自為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-8}$  烷基或  $-OR^F$ ；

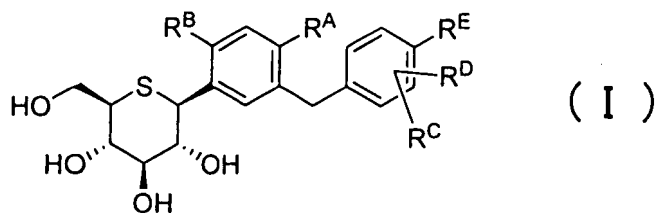
$R^E$  為 (i) 氫原子，(ii) 鹵素原子，(iii) 羥基，(iv) 隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-8}$  烷基，(v)  $-OR^F$ ，或 (vi)  $-SR^F$ ；

$R^F$  為隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-6}$  烷基]或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物；及

(B) 雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其包含下列者之組合：

(A) 以通式 (I) 代表的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物：



[其中  $R^A$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $-OR^F$  或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $-OR^F$ ；

$R^C$  及  $R^D$  可相同或不同且各自為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-8}$  烷基或  $-OR^F$ ；

$R^E$  為 (i) 氫原子，(ii) 鹵素原子，(iii) 羥基，(iv) 隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-8}$  烷基，(v)  $-OR^F$ ，或 (vi)  $-SR^F$ ；

$R^F$  為隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-6}$  烷基]或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物；及

(B) 雙胍、促胰島素分泌劑或胰島素增敏劑。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，其中 (A) 為以通式 (I) 代表的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物，

其中  $R^A$  為  $C_{1-6}$  烷基或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^C$  及  $R^D$  各自為氫原子；

$R^E$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷硫基。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，其中該 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物係選自：

(1S) -1,5-脫水-1-[5-(4-乙氧基苯甲基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫代-D-葡萄糖醇；



(1S) -1,5-脫水 -1-[4-氯 -3- ( 4-甲基苯甲基 ) 苯基 ]-1-硫代 -D-葡萄糖醇 ;

(1S) -1,5-脫水 -1-[4-氯 -3-[4- ( 甲硫基 ) 苯甲基 ] 苯基 ]-1-硫代 -D-葡萄糖醇 ;

(1S) -1,5-脫水 -1-[4-氯 -3- ( 4-乙基苯甲基 ) 苯基 ]-1-硫代 -D-葡萄糖醇 ;

(1S) -1,5-脫水 -1-[5- ( 4-乙基苯甲基 ) -2-甲氧基 -4-甲基苯基 ]-1-硫代 -D-葡萄糖醇 ;

(1S) -1,5-脫水 -1-[4-氯 -3-[4- ( 丙 -2-基 ) 苯甲基 ] 苯基 ]-1-硫代 -D-葡萄糖醇 ;

(1S) -1,5-脫水 -1-[2-甲氧基 -4-甲基 -5-[4- ( 丙 -2-基 ) 苯甲基 ] 苯基 ]-1-硫代 -D-葡萄糖醇 ; 及

(1S) -1,5-脫水 -1-[4-氯 -5- ( 4-乙基苯甲基 ) -2-甲氧基苯基 ]-1-硫代 -D-葡萄糖醇。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，其中該 1-硫代 -D-葡萄糖醇化合物為 (1S) -1,5-脫水 -1-[5- ( 4-乙氧基苯甲基 ) -2-甲氧基 -4-甲基苯基 ]-1-硫代 -D-葡萄糖醇。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，其中該雙胍為美福敏 ( metformin ) 鹽酸鹽。

7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，其中該促胰島素分泌劑為克吡噻 ( glipizide )、優降糖 ( glibenclamide ) 或馬爾胰 ( glimepiride )。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中該

促胰島素分泌劑為克吡噻。

9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，其中該胰島素增敏劑為皮利酮（pioglitazone）。

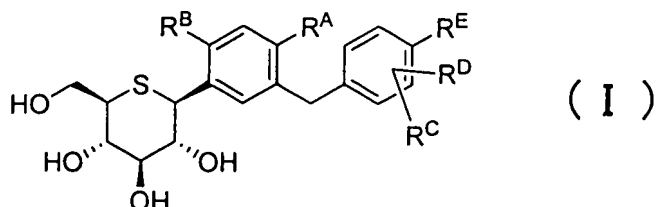
10. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該二肽基肽酶 IV 抑制劑為西塔利汀（sitagliptin）或維達葛利汀（vildagliptin）。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑為伏格列波糖（voglibose）、米吉利妥（miglitol）或阿卡波糖（acarbose）。

12. 一種下列者之組合物的用途：

（A）以通式（I）代表的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物

:



[其中  $R^A$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $-OR^F$  或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $-OR^F$ ；

$R^C$  及  $R^D$  可相同或不同且各自為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-8}$  烷基或  $-OR^F$ ；

$R^E$  為 (i) 氫原子，(ii) 鹵素原子，(iii) 羥基，(iv) 隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-8}$  烷基，(v)  $-OR^F$ ，或 (vi)  $-SR^F$ ；

$R^F$  為隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-6}$  烷基]或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物；及

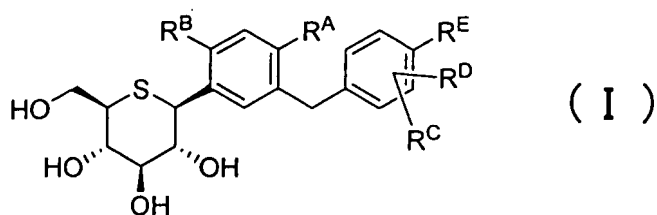
(B) 雙胍、促胰島素分泌劑、胰島素增敏劑、胰島素、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑及 GLP-1 模擬劑中之至少一員，

該組合物係用於製造供預防或治療糖尿病、與糖尿病有關之疾病或糖尿病併發症之藥劑。

其中 (A) 及 (B) 係同時或分開投予需要之病患。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之用途，其中該組合物包含下列者：

(A) 以通式 (I) 代表的 1-硫代-D-葡萄糖醇化合物：



[其中  $R^A$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $-OR^F$  或鹵素原子；

$R^B$  為氫原子、羥基或  $-OR^F$ ；

$R^C$  及  $R^D$  可相同或不同且各自為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-8}$  烷基或  $-OR^F$ ；

$R^E$  為 (i) 氫原子，(ii) 鹵素原子，(iii) 羥基，(iv) 隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-8}$  烷基，(v)  $-OR^F$ ，或 (vi)  $-SR^F$ ；

$R^F$  為隨意地以鹵素原子取代之  $C_{1-6}$  烷基]或其醫藥上可接受之鹽，或化合物或鹽之水合物；及

(B) 雙胍、促胰島素分泌劑或胰島素增敏劑。

14. 根據申請專利範圍第 12 項之用途，其中該糖尿

病為第 2 型糖尿病。

15. 根據申請專利範圍第 12 至 14 項中任一項之用途，其中該糖尿病併發症為糖尿病視網膜病變、糖尿病腎病變、糖尿病神經病變、心血管病症、缺血性心臟疾病或未梢動脈疾病。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無