



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I481620 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：099104825

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl. : *C07H7/04 (2006.01)* *C07H7/06 (2006.01)*
A61K31/70 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*
A61P3/04 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/13 美國 61/152,302

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
 INTERNATIONAL GMBH (DE)
 德國

(72)發明人：艾柯爾曼 彼德 EICKELMANN, PETER (DE)；馬克 麥可 MARK, MICHAEL (DE)；斯曼 里歐 約翰 SEMAN, LEO JOHN (US)；湯瑪斯 里歐 THOMAS, LEO (DE)；波德爾 尤里 BROEDL, ULI (DE)；格雷勒 羅夫 GREMLER, ROLF (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 1852108A1

WO 2008/055940A2

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：1 共 96 頁

(54)名稱

醫藥組合物、治療方法及其用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHODS FOR TREATING AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於一種技術方案 1 之包含 SGLT2 抑制劑、DPPIV 抑制劑及第三抗糖尿病劑的醫藥組合物，其適於治療或預防一或多種選自第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病、葡萄糖耐受性異常及高血糖症之病況。此外，本發明係關於一種預防或治療代謝障礙及相關病況之方法。

The invention relates to a pharmaceutical composition according to the claim 1 comprising an SGLT2 inhibitor, a DPPIV inhibitor and a third antidiabetic agent which is suitable in the treatment or prevention of one or more conditions selected from type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and hyperglycemia. In addition the present invention relates to methods for preventing or treating of metabolic disorders and related conditions

(無元件符號說明)

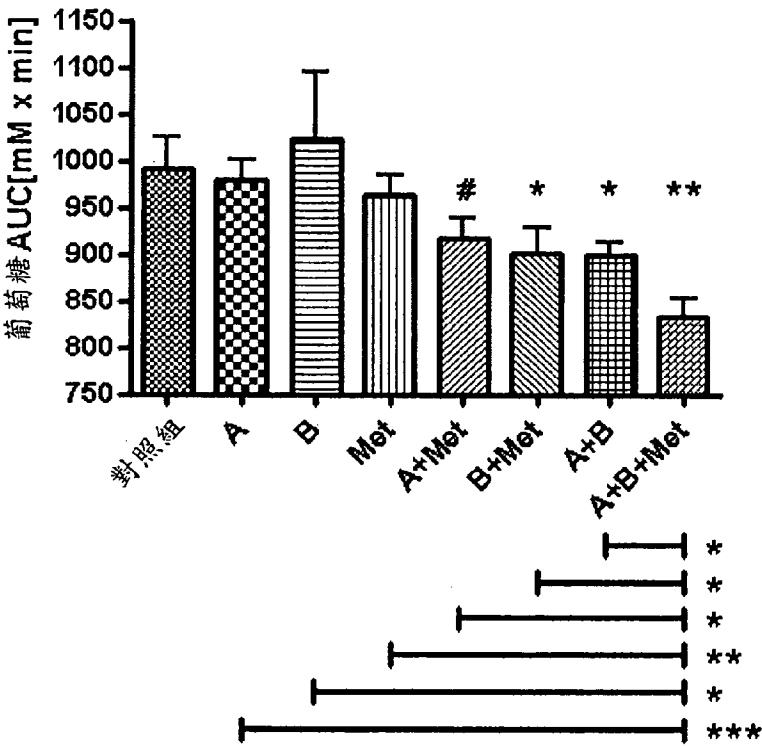
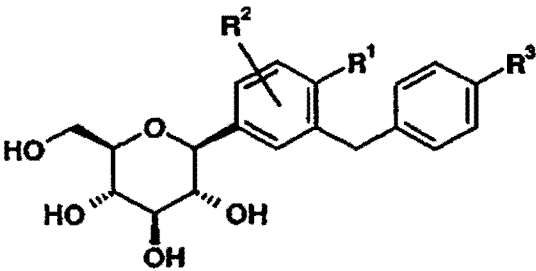


圖 1



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99104875

※申請日： 99. 2. 12

※IPC 分類：C07D;

C07H 7/04 (2006.01)

C07H 1/06 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥組合物、治療方法及其用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHODS FOR TREATING
AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種技術方案1之包含SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑的醫藥組合物，其適於治療或預防一或多種選自第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常及高血糖症之病況。此外，本發明係關於一種預防或治療代謝障礙及相關病況之方法。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a pharmaceutical composition according to the claim 1 comprising an SGLT2 inhibitor, a DPPIV inhibitor and a third antidiabetic agent which is suitable in the treatment or prevention of one or more conditions selected from type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and hyperglycemia. In addition the present invention relates to methods for preventing or treating of metabolic disorders and related conditions

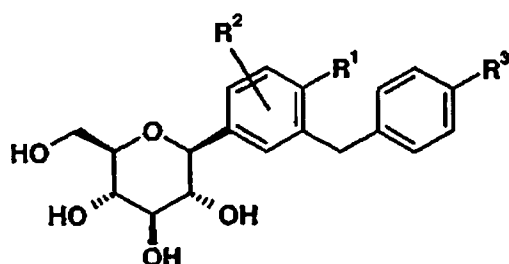
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



1

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含 SGLT2 抑制劑、DPPIV 抑制劑及選自如下文所述之群 G3 的第三抗糖尿病劑之醫藥組合物，該組合物適於治療或預防一或多種尤其選自第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血液葡萄糖異常及高血糖症之病況。

此外，本發明係關於在有需要患者中實現以下目的之方法：

- 預防代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙；
- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素 HbA1c；
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常、空腹血液葡萄糖異常、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第 2 型糖尿病；
- 預防選自由糖尿病併發症組成之群的病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症；
- 減少體重及/或體脂肪、或預防體重及/或體脂肪增加、或促進體重及/或體脂肪減少；
- 預防或治療胰腺 β 細胞退化、及/或改善及/或恢復胰腺 β 細胞之功能、及/或恢復胰島素分泌功能；
- 預防、減緩、延遲或治療由異位脂肪異常積聚引起之疾病或病況；

- 保持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；
- 預防移植後新發作糖尿病(NODAT)及/或移植後代謝症候群(PTMS)之、減緩該等病症進展、延遲或治療該等病症；
- 預防、延遲或減少NODAT及/或PTMS相關併發症，包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡；
- 治療高尿酸血症及高尿酸血症相關病況；
- 治療或預防腎結石；
- 治療低鈉血症；

該等方法之特徵在於組合或交替投與如下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑。

此外，本發明係關於SGLT2抑制劑之用途，其用於製造在上下文所述方法中使用之藥物。

此外，本發明係關於DDP IV抑制劑之用途，其用於製造在上下文所述方法中使用之藥物。

此外，本發明係關於如下文所定義之第三抗糖尿病劑之用途，其用於製造在上下文所述方法中使用之藥物。

本發明亦關於本發明醫藥組合物之用途，其用於製造在上下文所述方法中使用之藥物。

【先前技術】

第2型糖尿病為日益盛行之疾病，其因高頻率之併發症而導致預期壽命顯著縮短。因為糖尿病相關之微血管併發症，所以第2型糖尿病目前為成人發作之視力喪失、腎衰

竭及工業世界中之截斷的最常見起因。此外，第2型糖尿病之存在與心血管疾病之風險增加2至5倍有關。

在疾病長期持續之後，大多數第2型糖尿病患者的口服療法最終將失敗，且變得具有胰島素依賴性，必需每天注射且每日進行多次葡萄糖量測。

英國前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)證明以二甲雙胍(metformin)、磺醯脲類或胰島素強化治療僅產生有限的血糖控制改善(HbA1c差異為約0.9%)。此外，即使在強化治療組之患者中，血糖控制亦隨時間顯著惡化，且此係由 β 細胞功能退化所造成。重要地，強化治療不與大血管併發症(亦即心血管事件)之顯著減少相關。因此，許多第2型糖尿病患者仍不能充分治療，此係部分由於現有抗高血糖療法之長期功效、耐受性及給藥便利性有限制。

療法(諸如第一線或第二線療法及/或單一療法或(初始或附加)組合療法)中慣常使用之口服抗糖尿病藥物包括(但不限於)二甲雙胍、磺醯脲類、噻唑啉二酮類、格列奈類(glinides)及 α -葡糖苷酶抑制劑。

治療失敗的高發生率為第2型糖尿病患者之高比率與長期高血糖症相關之併發症或慢性破壞(包括微血管及大血管併發症，諸如糖尿病性腎病變、視網膜病變或神經病變、或心血管併發症)的主要原因。

因此，未能滿足對具有與血糖控制相關、與疾病改善特性相關及與降低心血管發病率及死亡率相關之良好功效同

時顯示改善之安全性概況的方法、藥物及醫藥組合物的需要。

SGLT2抑制劑代表一類針對治療或改善第2型糖尿病患者之血糖控制所研發之新穎藥劑。哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物在先前技術中描述為SGLT2抑制劑，例如描述於WO 01/27128、WO 03/099836、WO 2005/092877、WO 2006/034489、WO 2006/064033、WO 2006/117359、WO 2006/117360、WO 2007/025943、WO 2007/028814、WO 2007/031548、WO 2007/093610、WO 2007/128749、WO 2008/049923、WO 2008/055870、WO 2008/055940中。提議哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物作為泌尿系統糖排泄誘導劑及作為治療糖尿病之藥物。

在其他機制中，葡萄糖的腎臟過濾及再吸收產生穩定狀態之血漿葡萄糖濃度，且因此可用作抗糖尿病標靶。穿過腎上皮細胞再吸收過濾之葡萄糖將經由位於小管之刷狀緣膜(brush-border membrane)中之鈉依賴性葡萄糖共轉運體(SGLT)沿鈉梯度繼續進行。存在至少三種表現模式以及物理化學特性不同之SGLT同功異型物。SGLT2僅表現於腎臟中，而SGLT1另外表現於如腸、結腸、骨骼及心肌之其他組織中。已發現SGLT3為腸間質細胞中之葡萄糖感應器而不具有任何轉運功能。其他相關但尚未表徵之基因亦可能進一步促進腎臟葡萄糖再吸收。在血糖濃度正常之情形下，葡萄糖由腎臟中之SGLT完全再吸收，而腎臟之再吸收能力在葡萄糖濃度大於10 mM時飽和，從而導致糖尿

(「糖尿病」)。此臨限濃度可能因SGLT2受抑制而降低。在SGLT抑制劑根皮甘(phlorizin)之實驗中已顯示，抑制SGLT將部分抑制葡萄糖自腎小球濾液再吸收至血液中，從而導致血液葡萄糖濃度降低且導致糖尿。

DPP IV抑制劑代表另一類針對治療或改善第2型糖尿病患者之血糖控制研發之新穎藥劑。

舉例而言，DPP IV抑制劑及其用途揭示於WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769、WO2007/014886、WO 2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901、WO 2005/097798、WO 2006/068163、WO 2007/071738、WO 2008/017670、WO 2007/054201、WO 2007/128721或WO 2007/128761中。

【發明內容】

本發明之目的

本發明之目的為提供預防代謝障礙(尤其第2型糖尿病)、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙之醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的為提供改善有需要患者、尤其第2型糖尿病患者之血糖控制的醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的為提供改善儘管已進行抗糖尿病藥(例如二甲雙胍)單一療法或儘管已進行兩種抗糖尿病藥之

組合療法但血糖控制仍不充分之患者之血糖控制的醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的為提供預防、減緩或延遲葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病之醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的為提供預防選自由糖尿病併發症組成之群的病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症之醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的為提供減輕有需要患者之體重或預防體重增加之醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的為提供具有高治療代謝障礙功效之新穎醫藥組合物，該等代謝障礙尤其為糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)及/或高血糖症，該醫藥組合物具有良好至極佳的藥理學及/或藥物動力學及/或物理化學特性。

由上下文之描述及實例，熟習此項技術者將顯而易見本發明之其他目的。

發明內容

在本發明範疇內，現已令人驚奇地發現包含SGLT2抑制劑及DPP IV抑制劑及選自如下文所述之群G3的第三抗糖尿病劑之醫藥組合物宜用於預防患者之代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙，尤其改善患者之血糖控制。此開闢了治療及預防第2型糖尿病、過重、肥胖症、糖尿病併發症及相近疾病狀態之新穎治療可能性。

因此，在第一態樣中，本發明提供包含以下之醫藥組合物：

(a) SGLT2抑制劑，及

(b) DPPIV抑制劑，及

(c) 選自由以下組成之群G3的第三抗糖尿病劑：雙胍類、噻唑啉二酮類、磺醯脲類、格列奈類、 α -葡糖苷酶抑制劑、GLP-1類似物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供為有需要患者預防選自由以下組成之群的代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙之方法：第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、過重、肥胖症、代謝症候群及妊娠期糖尿病，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

根據本發明之另一態樣，提供為有需要患者改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c之方法，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

本發明之醫藥組合物關於與葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群相關之疾病或病況亦可具有有價值的疾病改善特性。

根據本發明之另一態樣，提供預防、減緩、延遲或逆轉

有需要患者之葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病之方法，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

藉由使用本發明之醫藥組合物，可為有需要患者改善血糖控制，亦可治療彼等與血液葡萄糖含量增加有關或由該增加引起之病況及/或疾病。

根據本發明之另一態樣，提供為有需要患者預防選自由以下組成之群的病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症之方法：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病變、視網膜病變、神經病變、組織缺血、糖尿病足、動脈硬化、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、周邊動脈阻塞性疾病、心肌症、心臟衰竭、心律失常及血管再狹窄，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。尤其可治療糖尿病性腎病變之一或多個態樣(諸如過度灌注、蛋白尿及白蛋白尿)、減緩其進展、或延遲或預防其發作。術語「組織缺血」尤其包含糖尿病性大血管病變、糖尿病性微血管病變、傷口癒合異常及糖尿病性潰瘍。術語「微血管及大血管疾病」及「微血管及大血管併發症」在本申請案中可互換使用。

藉由投與本發明之醫藥組合物且歸因於SGLT2抑制劑之

活性，過量血液葡萄糖含量不會轉化成不可溶儲存形式(如脂肪)，而是經由患者之尿排泄。在使用SGLT2抑制劑之動物模型中，可見脂肪減少佔所觀察到的體重減輕之大部分，而未觀察到身體水份或蛋白質含量之顯著變化。因此，結果為體重不增加或甚至體重減輕。

根據本發明之另一態樣，提供為有需要患者減少體重及/或體脂肪、或預防體重及/或體脂肪增加、或促進體重及/或體脂肪減少之方法，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

本發明醫藥組合物中之SGLT2抑制劑的藥理學效應與胰島素無關。因此，有可能在不對胰腺 β 細胞產生額外損傷下改善血糖控制。藉由投與本發明之醫藥組合物，可延遲或預防 β 細胞退化及 β 細胞功能降低，諸如胰腺 β 細胞之細胞凋亡或壞死。此外，可改善或恢復胰腺細胞之功能，且增加胰腺 β 細胞之數目及大小。可能顯示，可藉由用本發明醫藥組合物處理，使高血糖症擾亂之胰腺 β 細胞的分化狀態及增生正常化。

根據本發明之另一態樣，提供預防、減緩、延遲或治療有需要患者之胰腺 β 細胞退化及/或胰腺 β 細胞功能降低、及/或改善及/或恢復胰腺 β 細胞功能、及/或恢復胰島素分泌功能之方法，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

藉由投與本發明之組合或醫藥組合物，可降低或抑制異位脂肪(尤其肝臟異位脂肪)之異常積聚。因此，根據本發明之另一態樣，提供預防、減緩、延遲或治療有需要患者之由異位脂肪(尤其肝臟異位脂肪)異常積聚引起之疾病或病況的方法，該方法之特徵在於例如組合或交替向患者投與上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑。由肝臟脂肪異常積聚引起之疾病或病況尤其選自由以下組成之群：一般脂肪肝(general fatty liver)、非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、營養過度誘發之脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精誘發之脂肪肝或中毒性脂肪肝。

由此，本發明之另一態樣提供保持及/或為有需要患者改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性之方法，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

根據本發明之另一態樣，提供為有需要患者預防移植後新發作糖尿病(NODAT)及/或移植後代謝症候群(PTMS)、減緩該等病症進展、延遲或治療該等病症之方法，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

根據本發明之另一態樣，提供預防、延遲或為有需要患者減少NODAT及/或PTMS相關併發症(包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡)之方法，該方法

之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

本發明醫藥組合物能夠促進患者血清總尿酸鹽含量之降低。因此，根據本發明之另一態樣，提供治療有需要患者之高尿酸血症及高尿酸血症相關病況(諸如痛風、高血壓及腎衰竭)之方法，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。患者可為糖尿病患者或非糖尿病患者。

投與醫藥組合物增加尿葡萄糖排泄。此滲透排泄及水釋放之增加及尿酸鹽含量之降低對腎結石之治療或預防為有益的。因此，在本發明之另一態樣中，提供治療或為有需要患者預防腎結石之方法，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

根據本發明之另一態樣，提供治療有需要患者之低鈉血症、水滯留及水中毒(water intoxication)之方法，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。藉由投與本發明醫藥組合物，有可能藉由對腎臟起作用以逆轉水滯留及與低鈉血症、水滯留及水中毒相關之電解質不平衡來逆轉此等疾病及病症的作用。

根據本發明之另一態樣，提供SGLT2抑制劑之用途，其用於製造在有需要患者中實現以下目的之藥物：

- 預防選自由以下組成之群的代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙：第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、過重、肥胖症、代謝症候群及妊娠期糖尿病；或
- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病；或
- 預防選自由以下組成之群的病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病變、視網膜病變、神經病變、組織缺血、動脈硬化、心肌梗塞、中風及周邊動脈阻塞性疾病；或
- 減少體重及/或體脂肪、或預防體重及/或體脂肪增加、或促進體重及/或體脂肪減少；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺 β 細胞退化及/或胰腺 β 細胞功能降低，及/或改善及/或恢復胰腺 β 細胞功能及/或恢復胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療由異位脂肪異常積聚引起之疾病或病況；或
- 保持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

- 預防移植後新發作糖尿病(NODAT)及/或移植後代謝症候群(PTMS)、減緩其進展、延遲或治療該等病症；
- 預防、延遲或減少NODAT及/或PTMS相關併發症，包括微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡；
- 治療高尿酸血症及高尿酸血症相關病況；
- 治療或預防腎結石；
- 治療低鈉血症；

該用途之特徵在於與上下文定義之DPP IV抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與SGLT2抑制劑。

根據本發明之另一態樣，提供上下文定義之DPP IV抑制劑之用途，其用於製造在有需要患者中實現以下目的之藥物：

- 預防選自由以下組成之群的代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙：第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、過重、肥胖症及代謝症候群；或
- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病；或
- 預防選自由以下組成之群的病況或病症、減緩該病況或

病症進展、延遲或治療該病況或病症：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病變、視網膜病變、神經病變、組織缺血、動脈硬化、心肌梗塞、中風及周邊動脈阻塞性疾病；或

- 減少體重及/或體脂肪、或預防體重及/或體脂肪增加、或促進體重及/或體脂肪減少；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺 β 細胞退化及/或胰腺 β 細胞功能降低，及/或改善及/或恢復胰腺 β 細胞功能及/或恢復胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療由肝臟脂肪異常積聚引起之疾病或病況；或
- 保持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

該用途之特徵在於與上下文定義之SGLT2抑制劑及視情況選用之第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與DPP IV抑制劑。

根據本發明之另一態樣，提供上下文定義之第三抗糖尿病劑之用途，其用於製造在有需要患者中實現以下目的之藥物

- 預防選自由以下組成之群的代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙：第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、過重、肥胖症及代謝症候群；或

- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病；或
- 預防選自由以下組成之群的病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病變、視網膜病變、神經病變、組織缺血、動脈硬化、心肌梗塞、中風及周邊動脈阻塞性疾病；或
- 減少體重及/或體脂肪、或預防體重及/或體脂肪增加、或促進體重及/或體脂肪減少；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞退化及/或胰腺β細胞功能降低，及/或改善及/或恢復胰腺β細胞功能及/或恢復胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療由肝臟脂肪異常積聚引起之疾病或病況；或
- 保持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

該用途之特徵在於與上下文定義之SGLT2抑制劑及DPPIV抑制劑例如組合或交替投與第三抗糖尿病劑。

根據本發明之另一態樣，提供本發明醫藥組合物之用途，其用於製造供如上下文所述之治療性及預防性方法用之藥物。

定義

本發明醫藥組合物之術語「活性成份」意謂本發明之SGLT2抑制劑及/或DPP IV抑制劑。

人類患者之術語「體重指數」或「BMI」定義為以公斤計之體重除以以公尺計之身高的平方，如此BMI的單位為 kg/m^2 。

術語「過重」定義為個體之BMI大於 25 kg/m^2 且小於 30 kg/m^2 之病況。術語「過重」及「肥胖前期」可互換使用。

術語「肥胖症」定義為個體之BMI等於或大於 30 kg/m^2 之病況。根據WHO定義，術語肥胖症可如下分類：術語「I級肥胖症」為BMI等於或大於 30 kg/m^2 但小於 35 kg/m^2 之病況；術語「II級肥胖症」為BMI等於或大於 35 kg/m^2 但小於 40 kg/m^2 之病況；術語「III級肥胖症」為BMI等於或大於 40 kg/m^2 之病況。

術語「內臟型肥胖症」定義為量測到男性腰臀比大於或等於1.0且女性腰臀比大於或等於0.8之病況。其定義胰島素抗性及發展前期糖尿病之風險。

術語「腹型肥胖症」一般定義為男性腰圍 >40 吋或 102 cm 且女性腰圍 >35 吋或 94 cm 之病況。就日本種族(Japanese ethnicity)或日本患者而言，腹型肥胖症可定義為男性腰圍 $\geq 85 \text{ cm}$ 且女性腰圍 $\geq 90 \text{ cm}$ (例如參看日本代謝症候群診斷調查委員會(investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan))。

術語「血糖正常」定義為個體空腹血液葡萄糖濃度在正常範圍，即大於 70 mg/dL(3.89 mmol/L) 且小於 100 mg/dL(5.6 mmol/L)內之情況。「空腹」一詞具有醫學術語之一般含義。

術語「高血糖症」定義為個體空腹血液葡萄糖濃度高於正常範圍，即大於 100 mg/dL(5.6 mmol/L)之病況。「空腹」一詞具有醫學術語之一般含義。

術語「低血糖症」定義為個體血液葡萄糖濃度低於正常範圍，尤其小於 70 mg/dL(3.89 mmol/L)之病況。

術語「餐後高血糖症」定義為個體餐後 2 小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於 200 mg/dL(11.11 mmol/L)之病況。

術語「空腹血液葡萄糖異常」或「IFG」定義為個體空腹血液葡萄糖濃度或空腹血清葡萄糖濃度在 100 至 125 mg/dl(亦即 5.6 至 6.9 mmol/l)範圍內，尤其大於 110 mg/dL 且小於 126 mg/dl(7.00 mmol/L)之病況。「正常空腹葡萄糖」個體之空腹葡萄糖濃度小於 100 mg/dl，亦即小於 5.6 mmol/l。

術語「葡萄糖耐受性異常」或「IGT」定義為個體餐後 2 小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於 140 mg/dl(7.78 mmol/L)且小於 200 mg/dL(11.11 mmol/L)之病況。異常葡萄糖耐受性(亦即餐後 2 小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度)可以空腹後攝取 75 g 葡萄糖之後 2 小時，每分升血漿之葡萄糖毫克數的血糖含量量度。「正常葡萄糖耐受性」個體

的餐後2小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度小於140 mg/dl (7.78 mmol/L)。

術語「高胰島素血症」定義為具胰島素抗性且血糖正常或血糖不正常個體之空腹或餐後血清或血漿胰島素濃度高於無胰島素抗性且腰臀比 <1.0 (男性)或 <0.8 (女性)之正常瘦個體的病況。

術語「胰島素敏感」、「胰島素抗性改善」或「胰島素抗性降低」同義且可互換使用。

術語「胰島素抗性」定義為需要循環胰島素含量超過對葡萄糖負荷之正常反應以保持正常血糖狀態之狀態(Ford ES等人, *JAMA*. (2002) 287:356-9)。測定胰島素抗性之方法為正常血糖-高胰島素血性鉗夾測試(euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test)。在組合胰島素-葡萄糖輸注技術範疇內測定胰島素與葡萄糖之比率。若葡萄糖吸收低於所研究背景群體之25%，則認為具有胰島素抗性(WHO定義)。比鉗夾測試簡易得多的是所謂的迷你模型(minimal model)，其中在靜脈內葡萄糖耐受性測試期間，在固定時間間隔下量測血液中之胰島素及葡萄糖濃度，且由此計算胰島素抗性。以此方法不可能區別肝胰島素抗性與周邊胰島素抗性。

此外，可藉由評定「胰島素抗性之穩態模型評定(HOMA-IR)」計分(胰島素抗性之可靠指示)來定量胰島素抗性(即具胰島素抗性患者對療法之反應)、胰島素敏感性及高胰島素血症(Katsuki A等人, *Diabetes Care* 2001; 24:

362-5)。進一步參考測定胰島素敏感性之HOMA指數的方法(Matthews等人, *Diabetologia* 1985, 28:412-19)、測定完整胰島素原與胰島素之比率的方法(Forst等人, *Diabetes* 2003, 52(增刊1): A459)及正常血糖鉗夾研究。此外, 可以胰島素敏感性之潛在替代者來監測血漿脂聯素(adiponectin)含量。用下式計算穩態評定模型(HOMA)-IR計分對胰島素抗性之估算(Galvin P等人, *Diabet Med* 1992; 9:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{空腹血清胰島素} (\mu\text{U/mL})] \times [\text{空腹血漿葡萄糖} (\text{mmol/L}) / 22.5]$$

通常, 在每日臨床實踐中使用其他參數評定胰島素抗性。較佳地, 使用例如患者之三酸甘油酯濃度, 因為三酸甘油酯含量之增加與胰島素抗性之存在具顯著相關性。

具發展IGT或IFG或第2型糖尿病傾向的患者為具有高胰島素血症且定義為胰島素抵抗之血糖正常者。具有胰島素抗性之典型患者一般過重或肥胖。若可偵測到胰島素抗性, 則此為出現前期糖尿病之強有力指示。因此, 為了保持葡萄糖穩態, 該個體可能需要健康個體2-3倍的胰島素, 否則將導致任何臨床症狀。

研究胰腺 β 細胞功能之方法與上文關於胰島素敏感性、高胰島素血症或胰島素抗性之方法類似: 可例如藉由測定 β 細胞功能之HOMA指數(Matthews等人, *Diabetologia* 1985, 28:412-19)、完整胰島素原與胰島素之比率(Forst等人, *Diabetes* 2003, 52(增刊1): A459)、口服葡萄糖耐受性測試

或膳食耐受性測試後胰島素/C-肽分泌或藉由採用高血糖症鉗夾研究及/或在頻繁取樣之靜脈內葡萄糖耐受性測試後建立迷你模型(*Stumvoll*等人, *Eur J Clin Invest* 2001, 31:380-81)來量測 β 細胞功能之改善。

術語「前期糖尿病」為個體易發展第2型糖尿病之病況。前期糖尿病擴展了葡萄糖耐受性異常之定義，使其包括空腹血液葡萄糖在高正常範圍(≥ 100 mg/dL)內(*J. B. Meigs*等人, *Diabetes* 2003; 52:1475-1484)且具有空腹高胰島素血症(高血漿胰島素濃度)之個體。美國糖尿病協會(American Diabetes Association)及美國國立糖尿病、消化與腎病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)共同發布的題為「The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes」之狀況報告中闡述鑑別前期糖尿病為健康嚴重威脅之科學及醫學基礎(*Diabetes Care* 2002; 25:742-749)。

可能具有胰島素抗性之個體為具有兩個或兩個以上以下特徵之個體：1)過重或肥胖、2)高血壓、3)高脂質血症、4)一或多個一級親屬診斷患有IGT或IFG或第2型糖尿病。可藉由計算HOMA-IR計分確認此等個體之胰島素抗性。出於本發明之目的，胰島素抗性定義為個體之HOMA-IR計分 >4.0 或HOMA-IR計分高於依實驗室執行葡萄糖及胰島素檢定所定義之正常值之上限的臨床病況。

術語「第2型糖尿病」定義為個體空腹血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於125 mg/dL(6.94 mmol/L)之病況。血液

葡萄糖值之量測為常規醫學分析中之標準程序。若進行葡萄糖耐受性測試，則糖尿病患者之血糖含量將超過空腹時攝取 75 g 葡萄糖後 2 小時每分升血漿 200 mg 葡萄糖 (11.1 mmol/l)。在葡萄糖耐受性測試中，經口投與空腹 10-12 小時後測試的患者 75 g 葡萄糖，且在即將攝取葡萄糖之前及攝取葡萄糖之後 1 小時及 2 小時記錄血糖含量。在健康個體中，攝取葡萄糖之前的血糖含量將為每分升血漿 60 mg 至 110 mg，攝取葡萄糖後 1 小時，將小於 200 mg/dL，且攝取後 2 小時，將小於 140 mg/dL。若攝取後 2 小時，值為 140 mg 至 200 mg，則此被視為異常葡萄糖耐受性。

術語「晚期第 2 型糖尿病」包括繼發性藥物失敗、具胰島素療法適應症且進展成微血管及大血管併發症(例如糖尿病性腎病變或冠狀動脈心臟病(CHD))之患者。

術語「HbA1c」係指血紅素 B 鏈之非酶促糖化之產物。熟習此項技術者熟知其測定。在監測糖尿病之治療時，HbA1c 值尤其重要。因為 HbA1c 的產生基本上視血糖含量及紅血球壽命而定，所以 HbA1c 在「血糖記憶」意義上反映前 4-6 週的平均血糖含量。HbA1c 值始終由糖尿病強化治療良好調節(亦即小於樣品之總血紅素的 6.5%)之糖尿病患者顯著經較佳保護而避免糖尿病性微血管病變。舉例而言，二甲雙胍本身對糖尿病患者之 HbA1c 值實現之平均改善為約 1.0-1.5%。在所有糖尿病患者中，此 HbA1c 值降低不足以實現 HbA1c < 6.5% 且較佳 < 6% 的所要目標範圍。

在本發明範疇中，術語「不充分血糖控制」或「不當血

糖控制」意謂患者顯示HbA1c值高於6.5%、尤其高於7.0%、甚至更佳高於7.5%、尤其高於8%之情況。

「代謝症候群」，亦稱為「X症候群」(在代謝障礙情況下使用)，亦稱為「代謝不良症候群」，為主要特徵為胰島素抗性之症候群(syndrome complex)(Laaksonen DE等人, *Am J Epidemiol* 2002; **156**:1070-7)。根據ATP III/NCEP指南(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**:2486-2497)，當存在三個或三個以上以下風險因素時，診斷為代謝症候群：

1. 腹型肥胖症，定義為男性腰圍>40吋或102 cm，且女性腰圍>35吋或94 cm；或就日本種族或日本患者而言，定義為男性腰圍 $\geq$ 85 cm且女性腰圍 $\geq$ 90 cm；
2. 三酸甘油酯： $\geq$ 150 mg/dL
3. 男性HDL-膽固醇<40 mg/dL
4. 血壓 $\geq$ 130/85 mm Hg(SBP $\geq$ 130或DBP $\geq$ 85)
5. 空腹血液葡萄糖 $\geq$ 100 mg/dL

已驗證NCEP定義(Laaksonen DE等人, *Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7)。亦可由醫學分析中及例如Thomas L (編)：「Labor und Diagnose」, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000中描述之標準方法測定血液中

之三酸甘油酯及HDL膽固醇。

根據常用定義，若收縮壓(SBP)超過140 mm Hg之值且舒張壓(DBP)超過90 mm Hg之值，則診斷為高血壓。若患者罹患明顯的糖尿病，則目前推薦收縮壓降至低於130 mm Hg的程度且舒張壓降至低於80 mm Hg。

NODAT(移植後新發作糖尿病)及**PTMS**(移植後代謝症候群)之定義密切遵循美國糖尿病協會(American Diabetes Association)診斷標準關於第2型糖尿病之定義及國際糖尿病聯合會(International Diabetes Federation, IDF)及美國心臟協會/美國國家心臟、肺及血液研究所(American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute)關於代謝症候群之定義。NODAT及/或PTMS與微血管及大血管疾病及事件、移植排斥、感染及死亡之風險增加有關。已鑑別多種為與NODAT及/或PTMS相關之潛在風險因子的預測因子，包括移植時較高之年齡、男性性別、移植前身體質量指數、移植前糖尿病及免疫抑制。

術語「妊娠期糖尿病」(懷孕期糖尿病)表示懷孕期間發展且一般在生產後又立即停止的糖尿病形式。由在懷孕第24週至第28週進行的篩選測試診斷妊娠期糖尿病。其一般為簡單測試，其中在投與50 g葡萄糖溶液之後1小時，量測血糖含量。若此1小時含量高於140 mg/dl，則疑患妊娠期糖尿病。可由標準葡萄糖耐受性測試(例如使用75 g葡萄糖)最終確認。

術語「高尿酸血症」表示血清總尿酸鹽含量高之病況。

在人類血液中，美國醫藥協會(American Medical Association)認為3.6 mg/dL(約214 $\mu\text{mol/L}$)至8.3 mg/dL(約494 $\mu\text{mol/L}$)之尿酸濃度為正常。高血清總尿酸鹽含量或高尿酸血症通常與若干疾病有關。舉例而言，高血清總尿酸鹽含量可在關節中產生一類稱為痛風之關節炎。痛風為由血流中之高濃度總尿酸鹽含量引起而在關節之關節軟骨、腱及周圍組織上形成尿酸單鈉或尿酸晶體所產生的病況。在此等組織上形成尿酸鹽或尿酸激發此等組織的發炎性反應。尿液中飽和含量之尿酸可導致當尿酸或尿酸鹽在腎臟中結晶時形成腎結石。此外，高血清總尿酸鹽含量通常與所謂的代謝症候群(包括心血管疾病及高血壓)相關。

術語「低鈉血症」表示缺乏鈉或不缺乏鈉之水正平衡之病況，當血漿鈉降至135 mmol/L含量以下時，視為低鈉血症。低鈉血症為可在過度消耗水之個體中獨立出現之病況；然而，低鈉血症更通常為導致水排泄減少的藥物治療併發症或其他基礎醫學病況之併發症。低鈉血症可導致當胞外流體之正常張力降至安全限值以下時因過量水滯留而發生之水中毒。水中毒為大腦功能的潛在致命干擾。水中毒之典型症狀包括噁心、嘔吐、頭痛及不適。

本發明範疇內之術語「SGLT2抑制劑」係指對鈉-葡萄糖轉運體2(SGLT2)，尤其人類SGLT2顯示抑制作用的化合物，尤其指哌喃葡糖苷基衍生物，亦即具有哌喃葡糖苷基部分之化合物。以IC₅₀量度之對hSGLT2的抑制作用較佳低於1000 nM，甚至更佳低於100 nM，最佳低於50 nM。

SGLT2抑制劑之IC₅₀值一般大於0.01 nM，或甚至等於或大於0.1 nM。可由文獻中已知之方法測定對hSGLT2的抑制作用，尤其如申請案WO 2005/092877或WO 2007/093610(第23/24頁)(以全文引用的方式併入本文中)中所述之方法。術語「SGLT2抑制劑」亦包含任何其醫藥學上可接受之鹽、其水合物及溶劑合物，包括各別結晶型。

本發明範疇內之術語「DPPIV抑制劑」係指對酶二肽基肽酶IV展現抑制活性之化合物。該抑制活性可由IC₅₀值表徵。DPPIV抑制劑所展現之IC₅₀值較佳低於10000 nM，較佳低於1000 nM。特定DPPIV抑制劑所展現之IC₅₀值低於100 nM，或甚至≤50 nM。DPPIV抑制劑之IC₅₀值一般大於0.01 nM，或甚至大於0.1 nM。DPPIV抑制劑可包括生物及非生物化合物，尤其非肽化合物。可由文獻中已知之方法測定對DPPIV的抑制作用，尤其如申請案WO 02/068420或WO 2004/018468(第34頁)(以全文引用的方式併入本文中)中所述之方法。術語「DPPIV抑制劑」亦包含任何其醫藥學上可接受之鹽、其水合物及溶劑合物，包括各別結晶型。

術語「治療」包含治療性處理已發展該病況、尤其明顯形式之病況的患者。治療性處理可為減輕特定適應症之症狀的症狀治療，或逆轉或部分逆轉適應症之狀況或停止或減緩疾病進展的病因處理。因此，本發明組合物及方法可用作例如經一段時間的治療性處理以及長期療法。

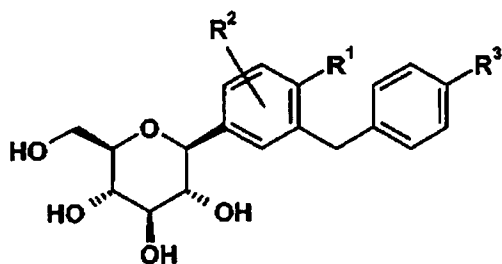
術語「預防性處理」及「預防」可互換使用，且包含處

理處於發展上文所述病況之風險中的患者，從而降低該風險。

【實施方式】

本發明之態樣，尤其醫藥組合物、方法及用途，係指上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑。在本發明方法及用途中，視情況投與第三抗糖尿病劑，亦即SGLT2抑制劑及DPPIV抑制劑組合第三抗糖尿病劑投與或不組合第三抗糖尿病劑投與。在本發明方法及用途中，SGLT2抑制劑及DPPIV抑制劑較佳組合第三抗糖尿病劑投與。

SGLT2抑制劑較佳係選自由以下組成之群G1：達格列嗪(dapagliflozin)、坎格列嗪(canagliflozin)、阿替格列嗪(atigliflozin)、瑞格列嗪(remogliflozin)、舍格列淨(sergliflozin)及式(I)哌喃葡萄糖苷基取代之苯衍生物



其中 R^1 表示Cl、甲基或氰基， R^2 表示H、甲基、甲氧基或羥基且 R^3 表示乙基、環丙基、乙炔基、乙氧基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或(S)-四氫呋喃-3-基氧基；或上述一種SGLT2抑制劑之前藥。

式(I)化合物及其合成方法描述於例如以下專利申請案中：WO 2005/092877、WO 2006/117360、WO 2006/117359

、WO 2006/120208、WO 2006/064033、WO 2007/031548、
WO 2007/093610、WO 2008/020011、WO 2008/055870。

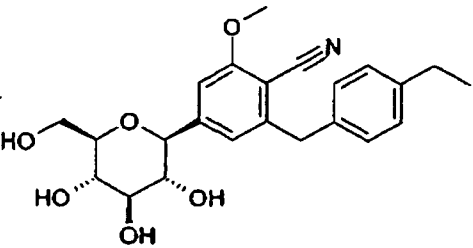
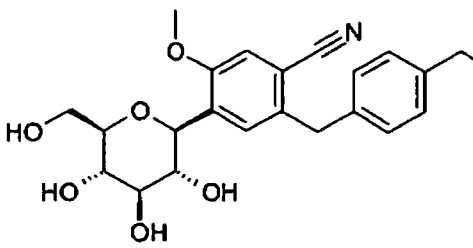
在上文式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物中，以下取代
基定義較佳。

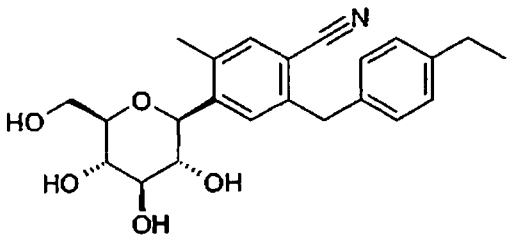
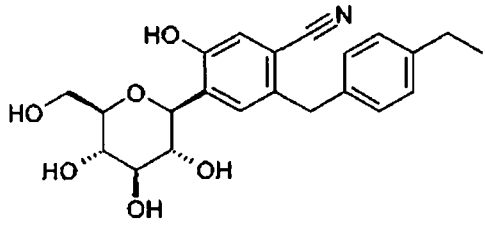
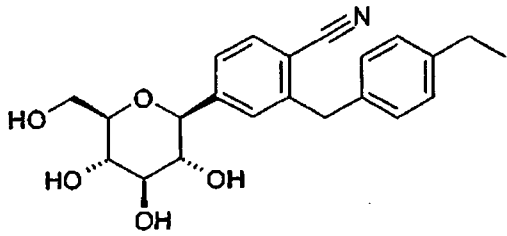
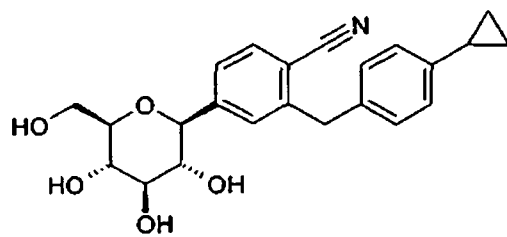
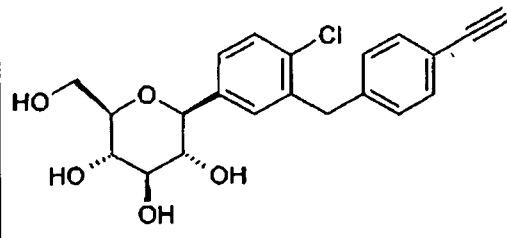
R^1 較佳表示氯或氰基，尤其氯。

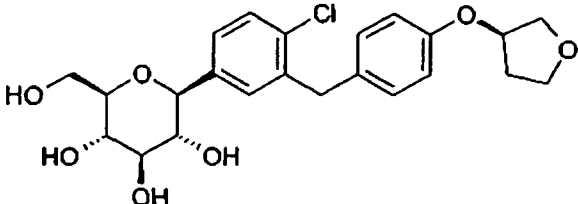
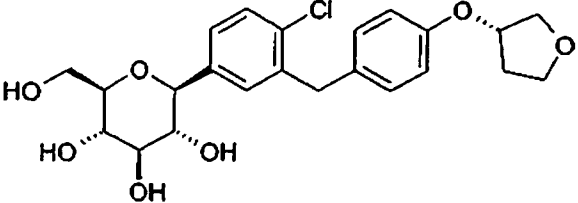
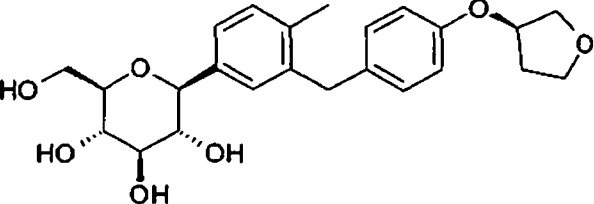
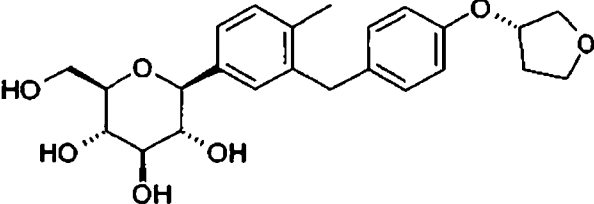
R^2 較佳表示H。

R^3 較佳表示乙基、環丙基、乙炔基、(R)-四氫呋喃-3-基
氧基或(S)-四氫呋喃-3-基氧基。 R^3 甚至更佳表示環丙基、
乙炔基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或(S)-四氫呋喃-3-基氧
基。 R^3 最佳表示乙炔基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或(S)-四
氫呋喃-3-基氧基。

較佳式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物係選自由化合物
(I.1)至(I.11)組成之群：

(I.1)	 6-(4-乙基苯甲基)-4-(β-D-哌喃葡糖苷-1-基)-2-甲氧基-苯甲腈，
(I.2)	 2-(4-乙基苯甲基)-4-(β-D-哌喃葡糖苷-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈，

(I.3)	 1-氰基-2-(4-乙基苯甲基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖苷-1-基)-5-甲基-苯，
(I.4)	 2-(4-乙基苯甲基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖苷-1-基)-5-羟基-苯甲腈，
(I.5)	 2-(4-乙基-苯甲基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖苷-1-基)-苯甲腈，
(I.6)	 2-(4-环丙基-苯甲基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖苷-1-基)-苯甲腈，
(I.7)	 1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖苷-1-基)-2-(4-乙炔基-苯甲基)-苯，

(I.8)	 1-氯-4-(β-D-呋喃葡糖苷-1-基)-2-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-苯，
(I.9)	 1-氯-4-(β-D-呋喃葡糖苷-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-苯，
(I.10)	 1-甲基-2-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-4-(β-D-呋喃葡糖苷-1-基)-苯，
(I.11)	 1-甲基-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-4-(β-D-呋喃葡糖苷-1-基)-苯。

甚至更佳之式(I)呋喃葡糖苷基取代之苯衍生物係選自化合物(I.6)、(I.7)、(I.8)、(I.9)及(I.11)。

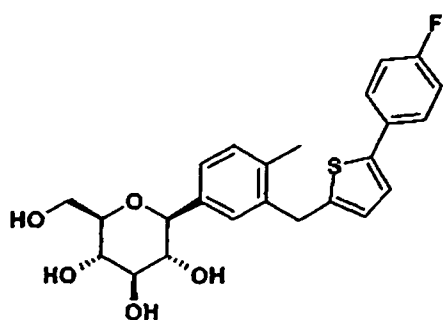
因此，群G1較佳由達格列嗪、瑞格列嗪、化合物(I.6)、化合物(I.7)、化合物(I.8)、化合物(I.9)及化合物(I.11)組成。

群G1甚至更佳由達格列嗪及化合物(I.9)組成。

根據本發明，應理解，上文所列之式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物的定義亦包含其水合物、溶劑合物及其多晶型，及其前藥。關於較佳化合物(I.7)，有利的結晶型描述於國際專利申請案WO 2007/028814中，該申請案以全文引用的方式併入本文中。關於較佳化合物(I.8)，有利的結晶型描述於國際專利申請案WO 2006/117360中，該申請案以全文引用的方式併入本文中。關於較佳化合物(I.9)，有利的結晶型描述於國際專利申請案WO 2006/117359中，該申請案以全文引用的方式併入本文中。關於較佳化合物(I.11)，有利的結晶型描述於國際專利申請案WO 2008/049923中，該申請案以全文引用的方式併入本文中。此等結晶型具有良好的溶解度特性，其賦予SGLT2抑制劑良好的生物可用性。此外，結晶型為物理化學穩定的，且因此提供醫藥組合物良好的存放期穩定性。

如本文所用之術語「達格列嗪」係指達格列嗪，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。化合物及其合成方法描述於例如WO 03/099836中。較佳水合物、溶劑合物及結晶型描述於例如專利申請案WO 2008/116179及WO 2008/002824中。

如本文所用之術語「坎格列嗪」係指坎格列嗪，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型，且具有以下結構：



化合物及其合成方法描述於例如 WO 2005/012326 及 WO 2009/035969 中。較佳水合物、溶劑合物及結晶型描述於例如專利申請案 WO 2008/069327 中。

如本文所用之術語「阿替格列嗪」係指阿替格列嗪，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。化合物及其合成方法描述於例如 WO 2004/007517 中。

如本文所用之術語「瑞格列嗪」係指瑞格列嗪及瑞格列嗪前藥(尤其依碳酸瑞格列嗪(remogliflozin etabonate))，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。其合成方法描述於例如專利申請案 EP 1213296 及 EP 1354888 中。

如本文所用之術語「舍格列淨」係指舍格列淨及舍格列淨前藥(尤其依碳酸舍格列淨(remogliflozin etabonate))，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。其製造方法描述於例如專利申請案 EP 1344780 及 EP 1489089 中。

為避免任何疑問，上文與特定 SGLT2 抑制劑相關引用之前述各文獻之揭示內容以全文引用的方式特定地併入本文中。

本發明之態樣，尤其醫藥組合物、方法及用途，係指上下文定義之 DPP IV 抑制劑或其前藥，或其醫藥學上可接受之鹽。

DPPIV抑制劑較佳係選自由以下組成之群G2：利拉利汀(linagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、維達列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、地格列汀(denagliptin)、卡美格列汀(carmegliptin)、美羅利汀(melogliptin)及度格列汀(dutogliptin)或上述DPPIV抑制劑中之一者的醫藥學上可接受之鹽，或其前藥。

如本文所用之術語「利拉利汀」係指利拉利汀及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。結晶型描述於WO 2007/128721中。製造利拉利汀之方法描述於例如專利申請案WO 2004/018468及WO 2006/048427中。利拉利汀與結構上相當之DPP IV抑制劑不同，因為當其與本發明之SGLT2抑制劑及第三抗糖尿病劑組合使用時，其合併特殊效能及長效作用與有利的藥理學特性、受體選擇性及有利的副作用概況或產生出乎意料的治療優勢或改善。

如本文所用之術語「西他列汀」係指西他列汀(或MK-0431)及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。在一實施例中，西他列汀呈其二氫磷酸鹽形式，亦即磷酸西他列汀。在另一實施例中，磷酸西他列汀呈結晶無水物或單水合物形式。一類此實施例係指磷酸西他列汀單水合物。西他列汀游離鹼及其醫藥學上可接受之鹽揭示於美國專利第6,699,871號及WO 03/004498之實例7中。結晶磷酸西他列汀單水合物揭示於WO 2005/003135及WO 2007/050485中。因此，關於例如製造

或調配此化合物或其鹽之方法之詳情，參考此等文獻。西他列汀之錠劑調配物可以商標名Januvia[®]購得。

如本文所用之術語「維達列汀」係指維達列汀(或LAF-237)及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。維達列汀之特定鹽揭示於WO 2007/019255中。維達列汀之結晶型以及維達列汀錠劑調配物揭示於WO 2006/078593中。可如WO 00/34241或WO 2005/067976中所述調配維達列汀。改良釋放型維達列汀調配物描述於WO 2006/135723中。因此，關於例如製造或調配此化合物或其鹽之方法之詳情，參考此等文獻及US 6,166,063。預期維達列汀之錠劑調配物可以商標名Galvus[®]購得。

如本文所用之術語「沙格列汀」係指沙格列汀(或BMS-477118)及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。在一實施例中，沙格列汀呈游離鹼或鹽酸鹽(例如單鹽酸鹽或二鹽酸鹽，包括其水合物)或單苯甲酸鹽形式，如WO 2004/052850及WO 2008/131149中所揭示。在另一實施例中，沙格列汀呈游離鹼形式。在另一實施例中，沙格列汀呈游離鹼單水合物形式，如WO 2004/052850中所揭示。製備沙格列汀之方法亦揭示於WO 2005/106011及WO 2005/115982中。沙格列汀可調配成錠劑，如WO 2005/117841中所述。因此，關於例如製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法之詳情，參考此等文獻及美國專利第6,395,767號及WO 01/68603。

如本文所用之術語「地格列汀」係指地格列汀(或GSK-823093)及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。在一實施例中，地格列汀呈WO 03/002531之實例2中所揭示的鹽酸鹽形式或WO 2005/009956中所揭示之甲苯磺酸鹽形式。一類此實施例係指甲苯磺酸地格列汀。結晶無水甲苯磺酸地格列汀揭示於WO 2005/009956中。因此，關於製造此化合物或其鹽之方法之詳情，參考此等文獻及美國專利第7,132,443號。

如本文所用之術語「阿格列汀」係指阿格列汀(或SYR-322)及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。在一實施例中，阿格列汀呈苯甲酸鹽、鹽酸鹽或甲苯磺酸鹽形式，各如WO 2007/035629中所揭示。一類此實施例係指苯甲酸阿格列汀。苯甲酸阿格列汀之多晶型物揭示於WO 2007/035372中。製備阿格列汀之方法揭示於WO 2007/112368中，且尤其揭示於WO 2007/035629中。阿格列汀(即其苯甲酸鹽)可如WO 2007/033266中所述調配成錠劑並投與。因此，關於例如製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法之詳情，參考此等文獻及US 2005/261271、EP 1586571及WO 2005/095381。

如本文所用之術語「卡美格列汀」係指卡美格列汀及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。製備此化合物(尤其其二鹽酸鹽)之方法亦揭示於WO 2008/031749、WO 2008/031750及WO 2008/055814中。此化合物可如WO 2007/017423中所述調配成醫藥組合

物。因此，關於例如製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法之詳情，參考此等文獻及WO 2005/000848。

如本文所用之術語「美羅利汀」係指美羅利汀及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。其製備方法尤其揭示於WO 2006/040625及WO 2008/001195中。特定主張之鹽包括甲烷磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。因此，關於例如製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法之詳情，參考此等文獻。

如本文所用之術語「度格列汀」係指度格列汀(或PHX-1149、PHX-1149T)及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。其製備方法尤其揭示於WO 2005/047297中。醫藥學上可接受之鹽包括酒石酸鹽。因此，關於例如製造、調配或使用此化合物或其鹽之方法之詳情，參考此等文獻。

為避免任何疑問，上文結合特定DPP IV抑制劑引用之前述各文獻之揭示內容以全文引用的方式特定地併入本文中。

第三抗糖尿病劑係選自由以下組成之群G3：雙胍類、噻唑啉二酮類、磺醯脲類、格列奈類、 α -葡糖苷酶抑制劑、GLP-1類似物或其醫藥學上可接受之鹽。下文中描述關於第三抗糖尿病劑之較佳實施例。

群G3包含雙胍類。雙胍之實例為二甲雙胍、苯乙雙胍(phenformin)及丁雙胍(buformin)。較佳雙胍為二甲雙胍。與雙胍(尤其二甲雙胍)組合之SGLT2抑制劑及DPPIV抑制

劑可提供更有效之血糖控制，且可與雙胍協同作用以例如減輕體重，此對通常與第2型糖尿病相關之代謝症候群產生全面有益之作用。

如本文所用之術語「二甲雙胍」係指二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽，諸如鹽酸鹽、二甲雙胍(2:1)反丁烯二酸鹽及二甲雙胍(2:1)丁二酸鹽、氫溴酸鹽、對氯苯氧基乙酸鹽或恩波酸鹽，及其他已知一元或二元羧酸之二甲雙胍鹽。本文所用之二甲雙胍較佳為二甲雙胍鹽酸鹽。

群G3包含噻唑啉二酮類。噻唑啉二酮(TZD)之實例為吡格列酮(pioglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone)。TZD療法與大幅體重增加及脂肪再分布相關。此外，TZD引起流體滯留且不在充血性心臟衰竭患者中用作治療。以TZD長期治療另外與骨折風險增加相關。SGLT2抑制劑及DPPIV抑制劑的有利特性(如減輕體重之能力)可使TZD治療的副作用降至最小。

如本文所用之術語「吡格列酮」係指吡格列酮，包括其對映異構體、其混合物及其外消旋物，或其醫藥學上可接受之鹽，諸如鹽酸鹽。

如本文所用之術語「羅格列酮」係指羅格列酮，包括其對映異構體、其混合物及其外消旋物，或其醫藥學上可接受之鹽，諸如順丁烯二酸鹽。

群G3包含磺醯脲類。磺醯脲之實例為格列本脲(glibenclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、

格列波脲(glibornuride)、格列本脲(glyburide)、格列派特(glisoxepide)及格列齊特(gliclazide)。較佳磺醯脲為甲苯磺丁脲、格列喹酮、格列本脲及格列美脲，尤其格列本脲及格列美脲。因為磺醯脲之功效隨治療過程而耗盡，所以SGLT2抑制劑及DPPIV抑制劑與磺醯脲之組合就較佳血糖控制而言可向患者提供額外的益處。同樣，以磺醯脲治療通常與體重隨治療過程而逐漸增加有關，且SGLT2抑制劑及DPPIV抑制劑減輕體重之能力可使磺醯脲之治療的此副作用降至最小且改善代謝症候群。此組合亦可降低磺醯脲劑量，其中磺醯脲可能導致較輕低血糖症，而該較輕低血糖症為磺醯脲之不所要的副作用。

如本文所用之群「格列本脲」、「格列美脲」、「格列喹酮」、「格列波脲」、「格列齊特」、「格列派特」、「甲苯磺丁脲」及「格列吡嗪」的各術語係指各別活性藥物或其醫藥學上可接受之鹽。

群 G3 包含格列奈類。格列奈之實例為那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)及米格列奈(mitiglinide)。因為其功效隨治療過程而耗盡，所以SGLT2抑制劑與美格列奈(meglitinide)之組合就較佳血糖控制而言可向患者提供額外的益處。同樣，以美格列奈治療通常與體重隨治療過程逐漸增加有關，且SGLT2抑制劑減輕體重之能力可使美格列奈之治療的此副作用降至最小且改善代謝症候群。此組合亦可降低美格列奈之劑量，其中美格列奈可能導致較輕低血糖症，而該較輕低血糖症為美格列奈之不所

要的副作用。

如本文所用之術語「那格列奈」係指那格列奈，包括其對映異構體、其混合物及其外消旋物，或其醫藥學上可接受之鹽及酯。

如本文所用之術語「瑞格列奈」係指瑞格列奈，包括其對映異構體、其混合物及其外消旋物，或其醫藥學上可接受之鹽及酯。

群G3包含 α -葡糖苷酶抑制劑。 α -葡糖苷酶抑制劑之實例為醣祿(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol)。SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及 α -葡糖苷酶抑制劑之組合的額外益處可能與在較低劑量之個別藥物下更有效的血糖控制有關，此尤其將降低 α -葡糖苷酶抑制劑之不所要的腸胃副作用。額外益處將為組合可產生之全身GLP-1的全身含量高於各別單一療法，且組合對胰腺 α 細胞及 β 細胞具有預期之長期益處。此外，將抑制腸中之葡萄糖攝取與增加血液葡萄糖之尿排泄相組合可比各別單一療法有效得多地降低血液葡萄糖，尤其餐後葡萄糖峰值。 α -葡糖苷酶抑制劑不被吸收或全身吸收極低，且因此預期不干擾DPPIV及SGLT2抑制劑的清除。

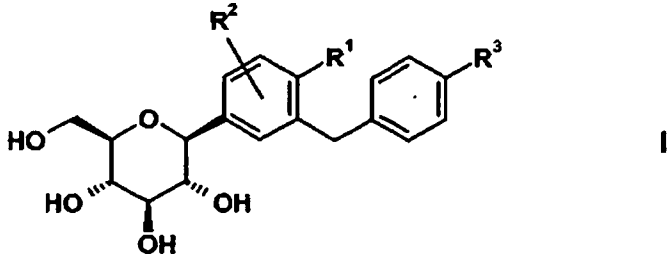
如本文所用之群「醣祿」、「伏格列波糖」及「米格列醇」的各術語係指各別活性藥物或其醫藥學上可接受之鹽。

群G3包含GLP-1類似物之抑制劑。GLP-1類似物之實例為艾塞那肽(exenatide)及利拉魯肽(liraglutide)。SGLT2抑

制劑、DPPIV抑制劑及GLP-1類似物之組合可在個別藥物之較低劑量下實現優良血糖控制。此外，預期DPPIV抑制劑及SGLT2抑制劑之體重控制潛力可進一步提高GLP-1類似物減輕體重之能力。另一方面，當組合DPP IV及SGLT2抑制劑施用低劑量之GLP-1類似物時，可減小副作用(例如噁心、嘔吐)。

如本文所用之群「艾塞那肽」及「利拉魯肽」的各術語係指各別活性藥物或其醫藥學上可接受之鹽。

在第一實施例E1中，本發明之醫藥組合物、方法及用途較佳係關於SGLT2抑制劑係選自式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物的組合，



其中R¹、R²及R³係如上文所定義。SGLT2抑制劑甚至更佳係選自如上文所定義之化合物(I.1)至(I.11)之群。根據第一實施例，SGLT2抑制劑最佳為化合物(I.9)。根據第一實施例，DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑較佳根據表1之條目選擇。

表 1

實施例	DPPIV抑制劑	第三抗糖尿病劑
E1.1	選自群G2	選自群G3
E1.2	選自群G2	二甲雙胍
E1.3	選自群G2	吡格列酮

E1.4	選自群G2	羅格列酮
E1.5	選自群G2	格列本脲
E1.6	選自群G2	格列美脲
E1.7	選自群G2	格列喹酮
E1.8	選自群G2	那格列奈
E1.9	選自群G2	瑞格列奈
E1.10	利拉利汀	選自群G3
E1.11	利拉利汀	二甲雙胍
E1.12	利拉利汀	吡格列酮
E1.13	利拉利汀	羅格列酮
E1.14	利拉利汀	格列本脲
E1.15	利拉利汀	格列美脲
E1.16	利拉利汀	格列喹酮
E1.17	利拉利汀	那格列奈
E1.18	利拉利汀	瑞格列奈
E1.19	西他列汀	選自群G3
E1.20	西他列汀	二甲雙胍
E1.21	西他列汀	吡格列酮
E1.22	西他列汀	羅格列酮
E1.23	西他列汀	格列本脲
E1.24	西他列汀	格列美脲
E1.25	西他列汀	格列喹酮
E1.26	西他列汀	那格列奈
E1.27	西他列汀	瑞格列奈
E1.28	維達列汀	選自群G3
E1.29	維達列汀	二甲雙胍
E1.30	維達列汀	吡格列酮
E1.31	維達列汀	羅格列酮
E1.32	維達列汀	格列本脲
E1.33	維達列汀	格列美脲
E1.34	維達列汀	格列喹酮
E1.35	維達列汀	那格列奈
E1.36	維達列汀	瑞格列奈
E1.37	阿格列汀	選自群G3

E1.38	阿格列汀	二甲雙胍
E1.39	阿格列汀	吡格列酮
E1.40	阿格列汀	羅格列酮
E1.41	阿格列汀	格列本脲
E1.42	阿格列汀	格列美脲
E1.43	阿格列汀	格列喹酮
E1.44	阿格列汀	那格列奈
E1.45	阿格列汀	瑞格列奈
E1.46	沙格列汀	還自群G3
E1.47	沙格列汀	二甲雙胍
E1.48	沙格列汀	吡格列酮
E1.49	沙格列汀	羅格列酮
E1.50	沙格列汀	格列本脲
E1.51	沙格列汀	格列美脲
E1.52	沙格列汀	格列喹酮
E1.53	沙格列汀	那格列奈
E1.54	沙格列汀	瑞格列奈
E1.55	卡美格列汀	還自群G3
E1.56	卡美格列汀	二甲雙胍
E1.57	卡美格列汀	吡格列酮
E1.58	卡美格列汀	羅格列酮
E1.59	卡美格列汀	格列本脲
E1.60	卡美格列汀	格列美脲
E1.61	卡美格列汀	格列喹酮
E1.62	卡美格列汀	那格列奈
E1.63	卡美格列汀	瑞格列奈
E1.64	美羅利汀	還自群G3
E1.65	美羅利汀	二甲雙胍
E1.66	美羅利汀	吡格列酮
E1.67	美羅利汀	羅格列酮
E1.68	美羅利汀	格列本脲
E1.69	美羅利汀	格列美脲
E1.70	美羅利汀	格列喹酮
E1.71	美羅利汀	那格列奈

E1.72	美羅利汀	瑞格列奈
E1.73	度格列汀	選自群G3
E1.74	度格列汀	二甲雙胍
E1.75	度格列汀	吡格列酮
E1.76	度格列汀	羅格列酮
E1.77	度格列汀	格列本脲
E1.78	度格列汀	格列美脲
E1.79	度格列汀	格列喹酮
E1.80	度格列汀	那格列奈
E1.81	度格列汀	瑞格列奈

在第二實施例E2中，本發明醫藥組合物、方法及用途較佳係關於DPPIV抑制劑為利拉利汀之組合。根據第二實施例，SGLT2抑制劑及第三抗糖尿病劑較佳根據表2之條目選擇。

表 2

實施例	SGLT2抑制劑	第三抗糖尿病劑
E2.1	選自群G1	選自群G3
E2.2	選自群G1	二甲雙胍
E2.3	選自群G1	吡格列酮
E2.4	選自群G1	羅格列酮
E2.5	選自群G1	格列本脲
E2.6	選自群G1	格列美脲
E2.7	選自群G1	格列喹酮
E2.8	選自群G1	那格列奈
E2.9	選自群G1	瑞格列奈
E2.10	化合物(I.9)	選自群G3
E2.11	化合物(I.9)	二甲雙胍
E2.12	化合物(I.9)	吡格列酮
E2.13	化合物(I.9)	羅格列酮
E2.14	化合物(I.9)	格列本脲

E2.15	化合物(I.9)	格列美脲
E2.16	化合物(I.9)	格列喹酮
E2.17	化合物(I.9)	那格列奈
E2.18	化合物(I.9)	瑞格列奈
E2.19	達格列脲	選自群G3
E2.20	達格列脲	二甲雙胍
E2.21	達格列脲	吡格列酮
E2.22	達格列脲	羅格列酮
E2.23	達格列脲	格列本脲
E2.24	達格列脲	格列美脲
E2.25	達格列脲	格列喹酮
E2.26	達格列脲	那格列奈
E2.27	達格列脲	瑞格列奈
E2.28	坎格列脲	選自群G3
E2.29	坎格列脲	二甲雙胍
E2.30	坎格列脲	吡格列酮
E2.31	坎格列脲	羅格列酮
E2.32	坎格列脲	格列本脲
E2.33	坎格列脲	格列美脲
E2.34	坎格列脲	格列喹酮
E2.35	坎格列脲	那格列奈
E2.36	坎格列脲	瑞格列奈
E2.37	阿替格列脲	選自群G3
E2.38	阿替格列脲	二甲雙胍
E2.39	阿替格列脲	吡格列酮
E2.40	阿替格列脲	羅格列酮
E2.41	阿替格列脲	格列本脲
E2.42	阿替格列脲	格列美脲
E2.43	阿替格列脲	格列喹酮
E2.44	阿替格列脲	那格列奈
E2.45	阿替格列脲	瑞格列奈
E2.46	瑞格列脲	選自群G3
E2.47	瑞格列脲	二甲雙胍
E2.48	瑞格列脲	吡格列酮

E2.49	瑞格列嗪	羅格列酮
E2.50	瑞格列嗪	格列本脲
E2.51	瑞格列嗪	格列美脲
E2.52	瑞格列嗪	格列喹酮
E2.53	瑞格列嗪	那格列奈
E2.54	瑞格列嗪	瑞格列奈
E2.55	舍格列淨	選自群G3
E2.56	舍格列淨	二甲雙胍
E2.57	舍格列淨	吡格列酮
E2.58	舍格列淨	羅格列酮
E2.59	舍格列淨	格列本脲
E2.60	舍格列淨	格列美脲
E2.61	舍格列淨	格列喹酮
E2.62	舍格列淨	那格列奈
E2.63	舍格列淨	瑞格列奈

在表1及表2中所列之本發明組合中，組合第E1.1號至第E1.18號及第E2.1號至第E2.18號，尤其第E1.10號至第E1.18號及第E2.10號至第E2.18號，尤其第E1.11號至第E2.11號甚至更佳。

相較於使用單獨SGLT2抑制劑或DPP IV抑制劑或第三抗糖尿病劑之單一療法，例如二甲雙胍單一療法，本發明之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑的組合顯著改善血糖控制，尤其如下文所述患者之血糖控制。此外，相較於使用SGLT2抑制劑及DPP IV抑制劑或使用SGLT2抑制劑及第三抗糖尿病劑或使用DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑之組合療法，本發明之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑之組合改善血糖控制，尤其如下文所述患者之血糖控制。血糖控制改善既定為血液

葡萄糖降低增加及HbA1c減少增加。對於患者(尤其如下文所述之患者)中之單一療法，藉由投與高於特定最高劑量之藥物一般不能進一步顯著改善血糖控制。此外，鑒於潛在的副作用，可能不期望長期使用最高劑量治療。因此，經由使用單獨SGLT2抑制劑或DPP IV抑制劑或第三抗糖尿病劑的單一療法不能在所有患者中實現令人滿意之血糖控制。甚至僅使用兩種選自SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑之藥劑的組合療法亦不能在所有患者中及/或長期產生完全血糖控制。在該等患者中，糖尿病可能繼續進展且可能出現與糖尿病有關的併發症，諸如大血管併發症。相較於相應單一療法或僅使用兩種組合搭配物之療法，本發明醫藥組合物以及本發明方法使更多患者之HbA1c值降低至所要目標範圍，例如<7%且較佳<6.5%，且治療性處理時間更長。

此外，本發明SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑及第三治療劑之組合允許降低SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑或第三抗糖尿病劑或甚至兩種或三種活性成份之劑量。劑量降低對將潛在遭受使用較高劑量之一或多種活性成份之療法的副作用，尤其第三抗糖尿病劑引起之副作用的患者有益。因此，本發明醫藥組合物以及本發明方法顯示較少副作用，藉此使療法更耐受且改善患者對治療之順應性。

使用DPP IV抑制劑之單一療法或使用本發明DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑之組合療法與患者之胰島素分泌能力或胰島素敏感性有關。另一方面，投與本發明SGLT2抑制

劑治療與患者之胰島素分泌能力或胰島素敏感性無關。因此，任何患者均可在與高胰島素含量或胰島素抗性及/或高胰島素血症無關之情況下受益於使用本發明SGLT2抑制劑與DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑之組合的療法。因為組合或替代投與SGLT2抑制劑，所以此等患者仍可在與高胰島素含量或胰島素抗性或高胰島素血症無關之情況下用DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑之組合治療。

經由提高活性GLP-1含量，本發明之DPP IV抑制劑能夠降低患者之升糖素分泌。因此，此將限制肝葡萄糖產生。此外，DPP IV抑制劑產生之高活性GLP-1含量將對 β 細胞再生及新生產生有益作用。DPP IV抑制劑之所有此等特徵使與SGLT2抑制劑之組合相當適用且在治療上具重大意義。

當本發明提及需要治療或預防之患者時，其主要指人類之治療及預防，但醫藥組合物亦可相應用於哺乳動物之獸醫學中。在本發明範疇中，成人患者較佳為年齡為18歲或更大之人類。同樣在本發明範疇中，患者為青春期的類，亦即年齡為10至17歲、較佳年齡為13至17歲之人類。認為在青春期的群體中，投與本發明醫藥組合物，可發現極佳HbA1c降低及極佳空腹血漿葡萄糖降低。此外，認為在青春期的群體中，尤其在過重及/或肥胖患者中，可觀察到顯著體重減輕。

如上文所述，藉由投與本發明醫藥組合物，且尤其鑒於其中SGLT2抑制劑之高SGLT2抑制活性，過量血液葡萄糖

經由患者之尿液排出，使得可能體重不增加或甚至體重減輕。因此，本發明之治療或預防宜適於需要該治療或預防之患者，該等患者經診斷具有一或多種選自由以下組成之群的病況：過重及肥胖症，尤其I級肥胖症、II級肥胖症、III級肥胖症、內臟型肥胖症及腹型肥胖症。此外，本發明之治療或預防宜適於禁忌體重增加之患者。例如由於投與第三抗糖尿病劑，療法之任何增加體重之效應可能因此而減弱或甚至消除。

本發明醫藥組合物及尤其其中之SGLT2抑制劑展現極佳血糖控制功效，尤其在降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素(HbA1c)方面。藉由投與本發明醫藥組合物，可實現之HbA1c降低等於或大於較佳1.0%，更佳等於或大於2.0%，甚至更佳等於或大於3.0%，且降低尤其在1.0%至3.0 %範圍內。

此外，本發明之方法及/或用途宜用於顯示一種、兩種或兩種以上以下病況之患者：

- (a) 空腹血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於100 mg/dL或110 mg/dL，尤其大於125 mg/dL；
- (b) 餐後血漿葡萄糖等於或大於140 mg/dL；
- (c) HbA1c值等於或大於6.5%，尤其等於或大於7.0%，尤其等於或大於7.5%，甚至更尤其等於或大於8.0%。

本發明亦揭示醫藥組合物之用途，其用於改善患第2型糖尿病或顯示前期糖尿病之第一病徵的患者之血糖控制。因此，本發明亦包括糖尿病預防。若因此在上述一種前期

糖尿病病徵出現後即使用本發明醫藥組合物改善血糖控制，則可延遲或預防明顯的第2型糖尿病發作。

此外，本發明醫藥組合物尤其適於治療具有胰島素依賴性之患者，亦即經胰島素或胰島素衍生物或胰島素替代物或包含胰島素或其衍生物或替代物之調配物治療或將經其治療或需要其治療之患者。此等患者包括第2型糖尿病患者及第1型糖尿病患者。

因此，根據本發明之一較佳實施例，提供為有需要患者改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c之方法，該患者經診斷患有葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性、代謝症候群及/或第2型或第1型糖尿病，該方法之特徵在於上下文定義之SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑例如組合或交替投與患者。

根據本發明之另一較佳實施例，提供作為飲食及運動之輔助手段改善第2型糖尿病患者、尤其成人患者之血糖控制的方法。

可發現，藉由使用本發明醫藥組合物，即使在血糖控制不充分之患者中，尤其在儘管經抗糖尿病藥治療、例如儘管經最大推薦或耐受劑量之二甲雙胍、SGLT2抑制劑或DPPIV抑制劑口服單一療法、或二甲雙胍與SGLT2抑制劑之組合、或二甲雙胍與DPPIV抑制劑之組合、尤其本發明SGLT2抑制劑或本發明DPP IV抑制劑治療但血糖控制仍不充分之患者中，亦能實現血糖控制之改善。二甲雙胍之最

大推薦或耐受劑量為例如每天 2000 mg，或每天 1500 mg(例如在亞洲國家)或每天三次 850 mg或其任何等效量。本發明 SGLT2 抑制劑、尤其化合物(I.9)之最大推薦或耐受劑量為例如每天一次 100 mg 或 50 mg 或甚至 25 mg 或 10 mg 或其任何等效量。利拉利汀之最大推薦或耐受劑量為例如每天一次 10 mg，較佳 5 mg 或其任何等效量。西他列汀之最大推薦或耐受劑量為例如每天一次 100 mg 或其任何等效量。

因此，本發明之方法及/或用途宜用於顯示一種、兩種或兩種以上以下狀況之患者：

- (a) 使用單獨飲食及運動而血糖控制不充分；
- (b) 儘管已進行二甲雙胍之口服單一療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之二甲雙胍的口服單一療法，但血糖控制仍不充分；
- (c) 儘管已進行第三抗糖尿病劑之口服單一療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之第三抗糖尿病劑的口服單一療法，但血糖控制仍不充分；
- (d) 儘管已進行 SGLT2 抑制劑之口服單一療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之 SGLT2 抑制劑的口服單一療法，但血糖控制仍不充分；
- (e) 儘管已進行 DPPIV 抑制劑之口服單一療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之 DPPIV 抑制劑的口服單一療法，但血糖控制仍不充分；
- (f) 儘管已進行兩種選自 SGLT2 抑制劑、DPPIV 抑制劑及

第三抗糖尿病劑之群的藥劑的組合療法，但血糖控制仍不充分；

(g) 儘管已進行SGLT2抑制劑及第三抗糖尿病劑(例如二甲雙胍)之口服組合療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之至少一種組合搭配物的口服單一療法，但血糖控制仍不充分；

(h) 儘管已進行DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑(例如二甲雙胍)之口服組合療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之至少一種組合搭配物的口服單一療法，但血糖控制仍不充分。

藉由投與本發明SGLT2抑制劑所致之血液葡萄糖含量降低與胰島素無關。因此，本發明醫藥組合物尤其適於治療經診斷患有一或多種以下病況之患者

- 胰島素抗性，
- 高胰島素血症，
- 前期糖尿病，
- 第2型糖尿病，尤其晚期第2型糖尿病，
- 第1型糖尿病。

此外，本發明醫藥組合物尤其適於治療經診斷患有一或多種以下病況之患者

- (a) 肥胖症(包括I級、II級及/或III級肥胖症)、內臟型肥胖症及/或腹型肥胖症，
- (b) 三酸甘油酯血液含量 ≥ 150 mg/dL，
- (c) 女性患者HDL-膽固醇血液含量 < 40 mg/dL且男性患者

<50 mg/dL ,

(d) 收縮壓 $\geq$ 130 mm Hg且舒張壓 $\geq$ 85 mm Hg ,

(e) 空腹血液葡萄糖含量 $\geq$ 100 mg/dL 。

認為經診斷患有葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群之患者發展心血管疾病(諸如心肌梗塞、冠狀動脈心臟病、心臟機能不全、血栓栓塞事件)之風險增加。本發明之血糖控制可使得心血管風險降低。

此外，本發明醫藥組合物及方法尤其適於治療器官移植後之患者，尤其診斷具有一或多種以下狀況之患者

(a) 年齡較高，尤其高於50歲，

(b) 男性性別，

(c) 過重、肥胖症(包括I級、II級及/或III級肥胖症)、內臟型肥胖症及/或腹型肥胖症，

(d) 移植前糖尿病，

(e) 免疫抑制療法。

此外，本發明醫藥組合物及方法尤其適於治療經診斷患有一或多種以下病況之患者：

(a) 低鈉血症，尤其慢性低鈉血症；

(b) 水中毒；

(c) 水滯留；

(d) 血漿鈉濃度低於135 mmol/L。

患者可為糖尿病哺乳動物或非糖尿病哺乳動物，尤其人類。

此外，本發明醫藥組合物及方法尤其適於治療經診斷患有一或多種以下病況之患者：

- (a) 高血清尿酸含量，尤其大於6.0 mg/dL(357 μ mol/L)；
- (b) 痛風關節炎病史，尤其復發性痛風關節炎；
- (c) 腎結石，尤其復發性腎結石；
- (d) 高形成腎結石之趨勢。

本發明醫藥組合物，尤其歸因於其中之SGLT2抑制劑及DPPIV抑制劑，展現良好的安全性概況。因此，本發明之治療或預防對禁忌使用另一抗糖尿病藥(諸如二甲雙胍)之單一療法及/或對治療劑量之該等藥物不耐受的患者可能有利。本發明之治療或預防尤其對顯示一或多種以下病症或患一或多種以下病症之風險增加之患者可能有利：腎機能不全或腎病、心臟病、心臟衰竭、肝病、肺病、乳酸性酸中毒之分解代謝狀態(catabolytic state)及/或危險、或懷孕期或哺乳期女性患者。

此外，可發現投與本發明醫藥組合物無低血糖症風險或低血糖症風險低。因此，本發明之治療或預防對顯示低血糖症或患低血糖症之風險增加的患者亦可能有利。

本發明醫藥組合物尤其適於在第2型糖尿病患者中長期治療或預防上下文所述之疾病及/或病況，尤其適於其長期血糖控制。

如上下文所用之術語「長期」表示對患者之治療或向患者投藥之時間長於12週，較佳長於25週，甚至更佳長於1年。

因此，本發明之一尤其較佳實施例提供改善(尤其長期改善)第2型糖尿病患者、尤其晚期第2型糖尿病患者、尤其另外經診斷患有過重、肥胖症(包括I級、II級及/或III級肥胖症)、內臟型肥胖症及/或腹型肥胖症之患者之血糖控制的療法(較佳口服療法)之方法。

當SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑組合投與(例如以單個調配物或以兩個或三個各別調配物同時投與)時及當其交替投與(例如以兩個或三個各別調配物相繼投與)時，皆觀察到上述作用。

應瞭解，欲向患者投與且在本發明治療或預防中需要使用之本發明醫藥組合物的量將隨投藥途徑、需要治療或預防之病況的性質及嚴重程度、患者年齡、體重及身體狀況、相伴藥物而變化，且最終將由巡診醫生決定。然而，一般而言，醫藥組合物或劑型中所包括之本發明SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑之量足以在其組合及/或交替投與時改善待治療患者之血糖控制。

為了治療高尿酸血症或高尿酸血症相關病況，醫藥組合物或劑型中所包括之本發明SGLT2抑制劑之量足以治療高尿酸血症而不干擾患者之血漿葡萄糖穩態，尤其不誘發低血糖症。

為了治療或預防腎結石，醫藥組合物或劑型中所包括之本發明SGLT2抑制劑之量足以治療或預防腎結石而不干擾患者之血漿葡萄糖穩態，尤其不誘發低血糖症。

為了治療低鈉血症及相關病況，醫藥組合物或劑型中所

包括之本發明 SGLT2 抑制劑之量足以治療低鈉血症或相關病況而不干擾患者之血漿葡萄糖穩態，尤其不誘發低血糖症。

下文中描述本發明醫藥組合物及本發明方法及用途中欲採用之 SGLT2 抑制劑、DPP IV 抑制劑及第三抗糖尿病劑之量的較佳範圍。此等範圍係指就成人患者(尤其例如體重為約 70 kg 之人類)而言每天投與之量且可根據每天投與 2、3、4 次或 4 次以上及其他投藥途徑及患者年齡相應加以調整。劑量及量之範圍係針對個別活性部分計算。本發明之組合療法中所使用之個別 SGLT2 抑制劑、個別 DPP IV 抑制劑及/或個別第三抗糖尿病劑之劑量宜低於單一療法或習知療法中所使用之劑量，從而避免彼等藥劑用作單一療法時引起的可能之毒性及不良副作用。

在本發明範疇內，醫藥組合物較佳經口投與。其他投與形式亦為可能的且描述於下文中。一或多種包含 SGLT2 抑制劑、DPPIV 抑制劑及/或第三抗糖尿病劑之劑型較佳為口服劑型或一般熟知之劑型。

一般而言，本發明醫藥組合物及方法之 SGLT2 抑制劑的量較佳在一般針對使用該 SGLT2 抑制劑之單一療法推薦之量的 1/5 至 1/1 範圍內。

SGLT2 抑制劑之較佳劑量範圍為每天 0.5 mg 至 200 mg，甚至更佳每天 1 至 100 mg，最佳每天 1 至 50 mg。經口投與較佳。因此，醫藥組合物可包含上文所述之量，尤其 1 至 50 mg 或 1 至 25 mg。特定劑量濃度(例如每錠劑或膠囊)為

例如 1、2.5、5、7.5、10、12.5、15、20、25 或 50 mg 式 (I) 化合物，尤其化合物 (I.9) 或達格列嗪。活性成份之施用可每天發生多達 3 次，較佳每天 1 或 2 次。

一般而言，本發明醫藥組合物及方法之 DPP IV 抑制劑的量較佳在一般針對使用該 DPP IV 抑制劑之單一療法推薦之量的 1/5 至 1/1 範圍內。

經口投與時，利拉利汀之較佳劑量範圍為每天 0.5 mg 至 10 mg，較佳每天 2.5 mg 至 10 mg，最佳每天 1 mg 至 5 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為 0.5 至 10 mg，尤其 1 至 5 mg。特定劑量濃度之實例為 1、2.5、5 或 10 mg。活性成份之施用可每天發生多達 3 次，較佳每天 1 或 2 次。適合之利拉利汀調配物可為申請案 WO 2007/128724 中所揭示之彼等調配物，該申請案之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

經口投與時，西他列汀之較佳劑量範圍為每天 10 至 200 mg，尤其每天 25 至 150 mg。西他列汀之推薦劑量以活性部分(游離鹼無水物)計算為每天一次 100 mg 或每天兩次 50 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為 10 至 150 mg，尤其為 25 至 100 mg。實例為 25、50、75 或 100 mg。活性成份之施用可每天發生多達 3 次，較佳每天 1 或 2 次。可相應計算西他列汀之鹽、尤其磷酸鹽單水合物之等效量。腎衰竭患者較佳使用調整劑量之西他列汀，例如 25 及 50 mg。

經口投與時，維達列汀之較佳劑量範圍為每天 10 至 150 mg，尤其每天 25 至 150 mg、25 至 100 mg、或 25 至 50 mg、

或50至100 mg。舉例而言，維達列汀之日投與為50或100 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為10至150 mg，尤其25至100 mg。實例為25、50、75或100 mg。活性成份之施用可每天發生多達3次，較佳每天1或2次。

經口投與時，阿格列汀之較佳劑量範圍為每天5至250 mg，尤其每天10至150 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為5至150 mg，尤其10至100 mg。實例為10、12.5、20、25、50、75及100 mg。活性成份之施用可每天發生多達3次，較佳每天1或2次。

經口投與時，沙格列汀之較佳劑量範圍為每天2.5至100 mg，尤其每天2.5至50 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為2.5至100 mg，尤其2.5至50 mg。實例為2.5、5、10、15、20、30、40、50及100 mg。活性成份之施用可每天發生多達3次，較佳每天1或2次。

經口投與時，度格列汀之較佳劑量範圍為每天50至400 mg，尤其每天100至400 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為50至400 mg。實例為50、100、200、300及400 mg。活性成份之施用可每天發生多達3次，較佳每天1或2次。

一般而言，本發明醫藥組合物及方法之第三抗糖尿病劑的量較佳在一般針對使用該抗糖尿病劑之單一療法推薦之量的1/5至1/1範圍內。使用低於單一療法之劑量之個別第三抗糖尿病劑可避免或最小化當彼等藥劑用作單一療法時引起的可能毒性及不良副作用。

經口投與時，二甲雙胍之較佳劑量範圍為每天250至

3000 mg，尤其每天500至2000 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍相應為250至1000 mg，尤其500至1000 mg或250至850 mg。實例為500、750、850或1000 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次或每天三次。舉例而言，500、750及850 mg之量較佳需要每天一次、每天兩次或每天三次給藥，且1000 mg之量較佳需要每天一次或每天兩次給藥。某些控制釋放型或持續釋放型調配物允許每天一次給藥。二甲雙胍可例如呈以商標GLUCOPHAGE™、GLUCOPHAGE-D™或GLUCOPHAGE-XR™銷售之形式投與。

經口投與時，吡格列酮之較佳劑量範圍為每天5至50 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍相應為5至50 mg、10至45 mg及15至45 mg。實例為15、30或45 mg。該等量之投與較佳為每天一次或每天兩次，尤其為每天一次。吡格列酮可呈以例如商標ACTOS™銷售之形式投與。

經口投與時，羅格列酮之較佳劑量範圍為每天1 mg至10 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為1至10 mg、2至8 mg、4至8 mg及1至4 mg。實例為1、2、4或8 mg。該等量之投與較佳為每天一次或每天兩次。劑量較佳應每天不超過8 mg。羅格列酮可呈以例如商標AVANDIA™銷售之形式投與。

經口投與時，噻唑啉二酮(除如上文所述之吡格列酮或羅格列酮以外)之較佳劑量範圍為每天2至100 mg。每天投與一次、兩次或三次之醫藥組合物之量的較佳範圍分別為

2至100 mg、1至50 mg及1至33 mg。

經口投與時，格列本脲之較佳劑量範圍為每天0.5至15 mg，尤其每天1至10 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為0.5至5 mg，尤其1至4 mg。實例為1.0、1.75及3.5 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次或每天三次。格列本脲可呈以例如商標EUGLUCON™銷售之形式投與。

經口投與時，格列美脲之較佳劑量範圍為每天0.5至10 mg，尤其每天1至6 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為0.5至10 mg，尤其1至6 mg。實例為1、2、3、4及6 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次或每天三次，較佳每天一次。格列美脲可呈以例如商標AMARYL™銷售之形式投與。

經口投與時，格列喹酮之較佳劑量範圍為每天5至150 mg，尤其每天15至120 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為5至120 mg，尤其5至30 mg。實例為10、20、30 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次。格列喹酮可呈以例如商標GLURENORM™銷售之形式投與。

經口投與時，格列波脲之較佳劑量範圍為每天5至75 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為5至75 mg，尤其10至50 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次或每天三次。

經口投與時，格列齊特之較佳劑量範圍為每天20至300 mg，尤其每天40至240 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍

為 20 至 240 mg，尤其 20 至 80 mg。實例為 20、30、40 及 50 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次或每天三次。

經口投與時，格列派特之較佳劑量範圍為每天 1 至 20 mg，尤其每天 1 至 16 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為 1 至 8 mg，尤其 1 至 4 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次。

經口投與時，甲苯磺丁脲之較佳劑量範圍為每天 100 至 3000 mg，較佳每天 500 至 2000 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為 100 至 1000 mg。該等量之投與較佳為每天一次或每天兩次。

經口投與時，格列吡嗪之較佳劑量範圍為每天 1 至 50 mg，尤其每天 2.5 至 40 mg。每天投與一次、兩次或三次之醫藥組合物之量的較佳範圍分別為 1 至 50 mg、0.5 至 25 mg 及 0.3 至 17 mg。

經口投與時，那格列奈之較佳劑量範圍為每天 30 至 500 mg，尤其每天 60 至 360 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為 30 至 120 mg。實例為 30、60 及 120 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次或每天三次。那格列奈可呈以例如商標 STARLIX™ 銷售之形式投與。

經口投與時，瑞格列奈之較佳劑量範圍為每天 0.1 至 16 mg，尤其每天 0.5 至 6 mg。

醫藥組合物中之量的較佳範圍為 0.5 至 4 mg。實例為 0.5、1、2 或 4 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天

兩次、每天三次或每天四次。瑞格列奈可呈以例如商標 NOVONORM™ 銷售之形式投與。

經口投與時，醣祿之較佳劑量範圍為每天 50 至 1000 mg，尤其每天 50 至 600 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為 50 至 150 mg。實例為 50 及 100 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次。醣祿可呈以例如商標 Glucobay™ 銷售之形式投與。

經口投與時，伏格列波糖之較佳劑量範圍為每天 100 至 1000 mg，尤其每天 200 至 600 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為 50 至 300 mg。實例為 50、100、150、200 及 300 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次。伏格列波糖可呈以例如商標 Basen™ 或 Voglisan™ 銷售之形式投與。

經口投與時，米格列醇之較佳劑量範圍為每天 25 至 500 mg，尤其每天 25 至 300 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為 25 至 100 mg。實例為 25、50 及 100 mg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次。米格列醇可呈以例如商標 Glyset™ 銷售之形式投與。

GLP-1 類似物(尤其艾塞那肽)之較佳劑量範圍為每天 5 至 30 µg，尤其每天 5 至 20 µg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為 5 至 10 µg。實例為 5 及 10 µg。該等量之投與較佳為每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次皮下注射。艾塞那肽可呈以例如商標 Byetta™ 銷售之形式投與。長效調配物(較佳用於每週一次皮下注射)包含 0.1 至 3.0 mg、較佳 0.5 至

2.0 mg之量的艾塞那肽。實例為0.8 mg及2.0 mg。艾塞那肽長效調配物之實例為Byetta LAR™。

利拉魯肽之較佳劑量範圍為每天0.5至3 mg，尤其每天0.5至2 mg。醫藥組合物中之量的較佳範圍為0.5至2 mg。實例為0.6、1.2及1.8 mg。該等量之投與較佳為每天一次或每天兩次皮下注射。

本發明醫藥組合物及本發明方法及用途中之SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑及第三治療劑之量對應於上文提供之各別劑量範圍。舉例而言，本發明醫藥組合物及本發明方法及用途中之較佳劑量範圍為1至50 mg(尤其1至25 mg)之量之式(I)SGLT2抑制劑，尤其化合物(I.9)；0.5至10 mg(尤其1至5 mg)之量的利拉利汀及250至1000 mg(尤其250至850 mg)之量的二甲雙胍。較佳每天經口投與一次或兩次。

本發明醫藥組合物或本發明方法或用途中之較佳劑量範圍的另一實例為1至50 mg(尤其1至25 mg)之量的式(I)SGLT2抑制劑，尤其化合物(I.9)；0.5至10 mg(尤其1至5 mg)之量的利拉利汀及5至50 mg(尤其10至45 mg)之量的吡格列酮。較佳每天經口投與一次。

本發明醫藥組合物或本發明方法或用途中之較佳劑量範圍的另一實例為1至50 mg(尤其1至25 mg)之量的達格列嗪；0.5至10 mg(尤其1至5 mg)之量的利拉利汀及250至1000 mg(尤其250至850 mg)之量的二甲雙胍。較佳每天經口投與一次或兩次。

本發明醫藥組合物或本發明方法或用途中之較佳劑量範

圍的另一實例為1至50 mg(尤其1至25 mg)之量的式(I)SGLT2抑制劑，尤其化合物(I.9)；10至150 mg(尤其25至100 mg)之量的維達列汀及250至1000 mg(尤其250至850 mg)之量的二甲雙胍。較佳每天經口投與一次或兩次。

本發明醫藥組合物或本發明方法或用途中之較佳劑量範圍的另一實例為1至50 mg(尤其1至25 mg)之量的式(I)SGLT2抑制劑，尤其化合物(I.9)；5至150 mg(尤其10至100 mg)之量的阿格列汀及250至1000 mg(尤其250至850 mg)之量的二甲雙胍。較佳每天經口投與一次或兩次。

本發明醫藥組合物或本發明方法或用途中之較佳劑量範圍的另一實例為1至50 mg(尤其1至25 mg)之量的式(I)SGLT2抑制劑，尤其化合物(I.9)；2.5至100 mg(尤其2.5至50 mg)之量的沙格列汀及250至1000 mg(尤其250至850 mg)之量的二甲雙胍。較佳每天經口投與一次或兩次。

在本發明方法及用途中，SGLT2抑制劑及DPP IV抑制劑及第三治療劑係組合投與或交替投與。術語「組合投與」意謂活性成份在同一時間(亦即同時)或基本上同一時間投與。術語「交替投與」意謂首先投與一種或兩種活性成份，且一段時間後，投與另外兩種或一種活性成份，亦即相繼投與三種活性成份中之至少兩種。該一段時間可在30分鐘至12小時範圍內。組合或交替投與可為每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次，較佳每天一次或兩次。

關於SGLT2抑制劑及DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑之投與，所有三種活性成份可存在於單個劑型中，例如一個

錠劑或膠囊中，或一或兩種活性成份可存在於各別劑型中，例如兩個不同或相同劑型中。

關於交替投與，一或兩種活性成份存在於各別劑型中，例如兩個不同或相同劑型中。

因此，本發明醫藥組合物可呈包含SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑之單個劑型。或者，本發明醫藥組合物可呈兩個各別劑型，其中一個劑型包含SGLT2抑制劑且另一劑型包含DPP IV抑制劑加第三抗糖尿病劑，或一個劑型包含SGLT2抑制劑加第三抗糖尿病劑且另一劑型包含DPP IV抑制劑。或者，本發明醫藥組合物可呈三個各別劑型，其中一個劑型包含SGLT2抑制劑且第二劑型包含DPP IV抑制劑且第三劑型包含第三抗糖尿病劑。

因此，根據一個實施例，本發明醫藥組合物之特徵在於SGLT2抑制劑及DPP IV抑制劑存在於單個劑型中且第三抗糖尿病劑存在於各別劑型中。

根據另一實施例，本發明醫藥組合物之特徵在於SGLT2抑制劑及第三抗糖尿病劑存在於單個劑型中且DPP IV抑制劑存在於各別劑型中。

根據另一實施例，本發明醫藥組合物之特徵在於DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑存在於單個劑型中且SGLT2抑制劑存在於各別劑型中。

根據另一實施例，本發明醫藥組合物之特徵在於SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑存在於單個劑型中。

根據另一實施例，本發明醫藥組合物之特徵在於SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑各存在於各別劑型中。

當一種活性成份必需比另一活性成份(例如需要每天一次投與)較頻繁投與(例如每天兩次)時可能出現此狀況。因此，術語「組合或交替投與」亦包括首先組合或交替投與所有活性成份，且一段時間後再僅投與一種活性成份之投藥時程，反之亦然。

因此，本發明亦包括呈各別劑型之醫藥組合物，其中一個劑型包含SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑及第三治療劑，且另一劑型僅包含第三治療劑。

呈各別或多個劑型、較佳呈分裝部分之套組的醫藥組合物適用於組合療法中，以靈活地滿足患者之個別治療需要。

根據第一實施例，較佳分裝部分之套組包含：

- (a) 第一容器，其含有包含SGLT2抑制劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型，及
- (b) 第二容器，其含有包含DPP IV抑制劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型，及
- (c) 第二容器，其含有包含第三抗糖尿病劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型。

根據第二實施例，較佳分裝部分之套組包含：

- (a) 第一容器，其含有包含SGLT2抑制劑及第三抗糖尿病劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型，及

- (b) 第二容器，其含有包含DPP IV抑制劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型。

根據第三實施例，較佳分裝部分之套組包含：

- (a) 第一容器，其含有包含SGLT2抑制劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型，及
- (b) 第二容器，其含有包含DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型。

根據第四實施例，較佳分裝部分之套組包含：

- (a) 第一容器，其含有包含SGLT2抑制劑及DPPIV抑制劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型，及
- (b) 第二容器，其含有包含第三抗糖尿病劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型。

本發明之另一態樣為一種製品，其包含本發明之呈各別劑型之醫藥組合物及標籤或藥品說明書，該標籤或藥品說明書包含各別劑型組合或交替投與之說明。

根據第一實施例，製品包含(a)包含本發明SGLT2抑制劑之醫藥組合物；及(b)標籤或藥品說明書，其包含藥物可例如與包含本發明DPP IV抑制劑之藥物及包含本發明第三抗糖尿病劑之藥物或包含本發明DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑之藥物組合或交替投與或與其組合或交替投與之說明。

根據第二實施例，製品包含(a)包含本發明DPP IV抑制劑之醫藥組合物及(b)標籤或藥品說明書，其包含藥物可例如與包含本發明SGLT2抑制劑之藥物及包含本發明第三抗

糖尿病劑之藥物或包含本發明SGLT2抑制劑及第三抗糖尿病劑之藥物組合或交替投與或待與其組合或交替投與的說明。

根據第三實施例，製品包含(a)包含本發明DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑之醫藥組合物及(b)標籤或藥品說明書，其包含藥物可例如與包含本發明SGLT2抑制劑之藥物組合或交替投與或待與其組合或交替投與的說明。

根據第四實施例，製品包含(a)包含本發明SGLT2抑制劑及第三抗糖尿病劑之醫藥組合物及(b)標籤或藥品說明書，其包含藥物可例如與包含本發明DPPIV抑制劑之藥物組合或交替投與或待與其組合或交替投與的說明。

本發明醫藥組合物之所要劑量宜以每天一次提供或以適當間隔投與之分次劑量(例如每天兩次、三次或三次以上劑量)提供。

醫藥組合物可經調配以用於呈液體或固體形式或呈適於藉由吸入或吹入投與之形式經口、經直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道或非經腸(包括肌肉內、皮下及靜脈內)投與。經口投與較佳。若適宜，則調配物宜呈不連續劑量單元，且可由藥劑技術中熟知之任何方法製備。所有方法均包括以下步驟：使活性成份與一或多種醫藥學上可接受之載劑(如液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者)締合，且接著在適當時使產品成形為所要調配物。

醫藥組合物可經調配呈以下形式：錠劑、顆粒劑、細顆粒劑、散劑、膠囊、囊片、軟膠囊、丸劑、口服溶液、糖

漿、乾糖漿、咀嚼錠、糖衣錠、發泡錠、滴劑、懸浮液、速溶錠、口服快速分散錠等。

醫藥組合物及劑型較佳包含一或多種醫藥學上可接受之載劑。較佳載劑必需「可接受」，意思即與調配物之其他成份相容且對其接受者無害。醫藥學上可接受之載劑的實例為熟習此項技術者所知。

適於經口投與之醫藥組合物宜呈不連續單元形式，諸如膠囊，包括各含有預定量之活性成份的軟明膠膠囊、扁膠劑或錠劑；散劑或顆粒劑；溶液、懸浮液或乳液，例如糖漿、酏劑或自乳化傳遞系統(SEDDES)。活性成份亦可呈大丸劑(bolus)、舐劑(electuary)或糊劑形式。用於經口投與之錠劑及膠囊可含有習知賦形劑，諸如黏合劑、填充劑、潤滑劑、崩解劑或潤濕劑。可根據此項技術中熟知之方法包覆錠劑。口服液體製劑可呈以下形式，例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿或酏劑；或可呈在使用前以水或其他適合媒劑復原之乾燥產物。該等液體製劑可含有習知添加劑，諸如懸浮劑、乳化劑、非水性媒劑(其可包括食用油)或防腐劑。

本發明醫藥組合物亦可經調配以用於非經腸投與(例如藉由注射，例如快速注射或連續輸注)且可呈於含添加之防腐劑之安瓿、預填充注射器、小體積輸注或多劑量容器中之單位劑型。組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成份可呈藉由無菌分

離無菌固體或藉由自溶液凍乾獲得之散劑形式，其在使用前以適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原。

載劑為固體的適於直腸投與之醫藥組合物最佳呈單位劑量栓劑形式。適合載劑包括可可脂及此項技術中通常所用之其他材料，且栓劑宜藉由混合活性化合物與軟或熔融載劑，隨後冷卻且在模具中成形形成。

相較於僅包含三種活性成份中之一種或兩種的醫藥組合物及方法，本發明醫藥組合物及方法顯示治療及預防上文所述之彼等疾病及病況的有利作用。可發現例如關於功效、劑量濃度、劑量頻率、藥效學特性、藥物動力學特性、較少不良效應、便利性、順應性等之有利作用。

熟習此項技術者已知製造本發明SGLT2抑制劑及其前藥之方法。本發明化合物宜使用包括上文引用之專利申請案的文獻中所述之合成方法製備。較佳製造方法描述於WO 2006/120208及WO 2007/031548中。關於較佳化合物(I.9)，有利的結晶型描述於國際專利申請案WO 2006/117359中，該申請案以全文引用的方式併入本文中。

關於利拉利汀，合成方法為熟練技術人員所知且如文獻中所描述，尤其如WO 2002/068420、WO 2004/018468或WO 2006/048427中所描述，該等文獻之揭示內容併入本文中。特定DPP IV抑制劑之多晶型晶體變體及調配物分別揭示於WO 2007/128721及WO 2007/128724中，該等文獻之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

其他DPP IV抑制劑之合成方法描述於科學文獻及/或公

開之專利文獻中，尤其上文引用之文獻中。

活性成份、尤其DPP IV抑制劑及/或第三抗糖尿病劑，可呈醫藥學上可接受之鹽形式。醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)諸如無機酸之鹽，該無機酸如鹽酸、硫酸及磷酸；有機羧酸之鹽，該有機羧酸如乙二酸、乙酸、檸檬酸、蘋果酸、苯甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、丁二酸及麩胺酸，及有機磺酸之鹽，該有機磺酸如甲烷磺酸及對甲苯磺酸。可藉由在溶劑及分解劑中合併適當量及比率之化合物及酸形成鹽。其亦可藉由與其他鹽形式進行陽離子或陰離子交換獲得。

活性成份或其醫藥學上可接受之鹽可呈諸如水合物或醇加合物之溶劑合物形式。

可由此項技術中已知之動物模型測試本發明範疇內之任何上述組合及方法。在下文中，描述適於評估本發明醫藥組合物及方法之藥理學相關特性的活體內實驗：

在如db/db小鼠、ob/ob小鼠、Zucker Fatty(fa/fa)大鼠或Zucker Diabetic Fatty(ZDF)大鼠之遺傳高胰島素血性或糖尿病性動物中測試本發明醫藥組合物及方法。此外，其可在如經鏈佐黴素(streptozotocin)預處理之HanWistar或Sprague Dawley大鼠的實驗誘發糖尿病之動物中加以測試。

可在單次給予單獨及組合之SGLT2抑制劑及DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑後在上文所述動物模型中在口服葡萄糖耐受性測試中測試本發明組合對血糖控制之作用。在禁

食隔夜動物中進行口服葡萄糖激發之後，跟蹤調查血液葡萄糖之時程。如峰值葡萄糖濃度降低或葡萄糖AUC降低所量測，相較於各單一療法或使用三種活性成份中僅兩種之組合的雙重組合療法，本發明組合顯著改善葡萄糖波動。此外，在上文所述動物模型中多次給予單獨或組合之SGLT2抑制劑及DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑之後，可藉由量測血液中之HbA1c值測定對血糖控制之作用。相較於各單一療法或相較於雙重組合療法(亦即使用三種活性成份中僅兩種之組合，例如採用SGLT2抑制劑加第三抗糖尿病劑或DPPIV抑制劑及第三治療劑)，本發明組合顯著降低HbA1c。

可由上文所述動物模型中較低劑量之組合及單一療法或雙重組合療法對血糖控制之作用測試SGLT2抑制劑、DPPIV抑制劑及第三抗糖尿病劑中之一或多者的可能的劑量降低。相較於安慰劑治療，較低劑量之本發明組合顯著改善血糖控制，而較低劑量之單一療法或雙重組合療法則不然。

在上文所述動物模型中在口服葡萄糖耐受性測試中單次給藥後，可顯示本發明之治療可改善免用胰島素之效果。在禁食隔夜動物中進行葡萄糖激發之後，跟蹤調查血漿胰島素之時程。與單獨DPP IV抑制劑相比，SGLT2抑制劑組合DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑將在較低血液葡萄糖波動下展現較低胰島素峰值濃度或胰島素AUC。

可藉由在空腹或餐後狀態下量測上文所述動物模型之血

漿中之活性GLP-1含量來確定單次或多次給藥後本發明之治療所致之該等含量的增加。同樣，可在相同條件下量測血漿中升糖素含量之降低。相較於單獨SGLT2抑制劑，SGLT2抑制劑組合DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑將展現較高活性GLP-1濃度及較低升糖素濃度。

可在上文所述動物模型中多次給藥後，藉由量測胰島素含量增加、或藉由在胰腺部分免疫組織化學染色後藉由形態量測分析量測增加之 β 細胞質量、或藉由量測經分離胰島中增加之葡萄糖刺激之胰島素分泌來確定本發明SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑及第三抗糖尿病劑之組合對 β 細胞再生及新生的優良作用。

藥理學實例

以下實例顯示本發明組合對血糖控制之有益作用。

實例1：

根據第一實例，在禁食隔夜之雄性Zucker大鼠(Crl:ZUC(Orl)Lepr^{fa})或Zucker Diabetic Fatty(ZDF)大鼠(ZDF/Crl-Lepr^{fa}/Crl)中進行口服葡萄糖耐受性測試。藉由尾部取血獲得給藥前血液樣品。以血糖儀量測血液葡萄糖，且按血液葡萄糖將動物隨機分組(每組n = 5)。隨後，各組接受單次經口投與之單獨媒劑(含有0.015% Polysorbate 80之0.5%羥乙基纖維素水溶液)或含有SGLT2抑制劑、或DPPIV抑制劑、或第三抗糖尿病劑、或SGLT2抑制劑加DPP IV抑制劑加第三抗糖尿病劑之組合的媒劑。或者，亦可在多次投與各別藥物之後進行測試，以證實需要較長時

間才能產生明顯的抗糖尿病作用，如同噻唑啉二酮之例子。在投與化合物之後30分鐘，動物接受口服葡萄糖負荷(2 g/kg)。葡萄糖激發之後30分鐘、60分鐘、90分鐘及120分鐘，量測尾部血液中之血液葡萄糖。藉由計算葡萄糖AUC來定量葡萄糖波動。數據以平均值 $\pm$ SEM表示。使用雙向非配對史都登氏(Student's)*t*試驗法來統計比較對照組與活性組。由史都登氏(Student's)*t*試驗法進行統計比較。

以下特定實例顯示，與各別單一療法及雙重組合相比，SGLT2抑制劑(I.9)與DPPIV抑制劑利拉利汀及與作為第三抗糖尿病劑之二甲雙胍之組合對血糖控制具有優良作用。與使用實驗室動物有關之所有實驗方案均經過聯邦道德規範委員會(federal Ethics Committee)評審且經政府當局批准。對如上文所述之禁食隔夜雄性Zucker大鼠進行單次經口給藥後，進行口服葡萄糖耐受性測試。對照動物僅接受媒劑。化合物A為經哌喃葡萄糖苷基取代之苯衍生物(I.9)，劑量為每公斤體重0.5 mg。化合物B為利拉利汀，劑量為每公斤體重0.5 mg。Met為二甲雙胍，劑量為每公斤體重50 mg。在組合中，各化合物以與各別單一療法相同之劑量投與。結果顯示於圖1中。

相對於對照組比較之 P 值由條形物上方之符號表示。用於比較經哌喃葡萄糖苷基取代之苯衍生物、利拉利汀及二甲雙胍之三重組合與各別雙重組合及單一療法的 P 值表示於圖下方(#, $p < 0.1$; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$)。認為小於0.05之 p 值具統計顯著性，且認為0.1

三抗糖尿病劑、或SGLT2抑制劑加DPP IV抑制劑加第三抗糖尿病劑之組合的媒劑。或者，亦可在多次投與各別藥物之後進行測試以說明需要較長時間才能變得與噻唑啉二酮情形中一樣明顯的抗糖尿病作用。在投與化合物之後30分鐘，動物接受口服葡萄糖負荷(2 g/kg)。葡萄糖激發之後30分鐘、60分鐘、90分鐘及120分鐘，量測尾部血液中之血液葡萄糖。藉由計算葡萄糖AUC來定量葡萄糖波動。數據以平均值±S.E.M表示。由史都登氏(Student's)*t*試驗法進行統計比較。

實例3：治療前期糖尿病

可使用臨床研究測試本發明醫藥組合物在治療以病理性空腹葡萄糖及/或葡萄糖耐受性異常為特徵的前期糖尿病中之功效。在較短時期(例如2-4週)之研究中，藉由在研究之治療時期結束後測定空腹葡萄糖值及/或餐後或負荷測試(在既定進餐後之口服葡萄糖耐受性測試或食物耐受性測試)後之葡萄糖值，且將其與研究開始之前的該等值及/或安慰劑組的該等值比較來檢驗治療成功性。此外，可在治療之前及之後測定果糖胺值，且與初始值及/或安慰劑值比較。空腹或非空腹葡萄糖含量之顯著降低證實治療功效。在較長時期(12週或12週以上)研究中，藉由測定HbA1c值、與初始值及/或安慰劑組值比較來測試治療成功性。HbA1c值相較於初始值及/或安慰劑值的顯著改變證實本發明組合用於治療前期糖尿病的功效。

實例4：預防明顯的第2型糖尿病

至 0.05 的 *p* 值顯示趨勢。下表 3 中給出所有組之比較之一組完整 *p* 值。

	A	B	Met	A+Met	B+Met	A+B	A+B+Met
對照組	n.s.	n.s.	n.s.	#	*	*	**
A		n.s.	n.s.	*	*	**	***
B			n.s.	#	#	#	*
Met				#	#	*	**
A+Met					n.s.	n.s.	*
B+Met						n.s.	*
A+B							*

本文用作單一療法之化合物在低劑量下均不對葡萄糖耐受性產生作用。令人驚奇地發現，不僅在與各單一療法比較時，而且亦在與各雙重組合比較時，哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物加利拉利汀加二甲雙胍之三重組合使葡萄糖波動相對於對照組顯著降低了 16%，且總葡萄糖 AUC 之此降低在統計學上亦為顯著的。

實例 2：

根據第二實例，在體重為約 200 g 之禁食隔夜雄性 Sprague Dawley 大鼠 (Crl:CD(SD)) 中進行口服葡萄糖耐受性測試。藉由尾部取血獲得給藥前血液樣品。以血糖儀量測血液葡萄糖，且按血液葡萄糖將動物隨機分組 (每組 *n* = 5)。隨後，各組接受單次經口投與之單獨媒劑 (含有 0.015% Polysorbate 80 之 0.5% 羥乙基纖維素水溶液) 或含有 SGLT2 抑制劑、或 DPPIV 抑制劑、或第三抗糖尿病劑、或 SGLT2 抑制劑加 DPP IV 抑制劑加第三抗糖尿病劑之組合的媒劑。或者，各組接受單次經口投與之單獨媒劑或含有 SGLT2 抑制劑、或 DPPIV 抑制劑加第三抗糖尿病劑、或第

治療病理性空腹葡萄糖及/或葡萄糖耐受性異常(前期糖尿病)患者亦追求預防轉變成明顯的第2型糖尿病的目標。可在比較性臨床研究中調查治療功效，其中以本發明醫藥組合物或安慰劑或非藥物療法或其他藥物經超長時期(例如1-5年)治療前期糖尿病患者。在治療期間及治療結束時，藉由測定空腹葡萄糖及/或負荷測試(例如oGTT)進行檢驗，以確定多少患者展現明顯的第2型糖尿病，亦即空腹葡萄糖含量 $>125\text{ mg/dl}$ 及/或根據oGTT之2小時值 $>199\text{ mg/dl}$ 。相較於一種其他形式之治療，以本發明醫藥組合治療時，展現明顯的第2型糖尿病患者之數目顯著減少，證實預防自前期糖尿病轉變成明顯的糖尿病之功效。

實例5：治療第2型糖尿病

以本發明醫藥組合物治療第2型糖尿病患者，除了對葡萄糖代謝狀況產生急性改善外，亦長期預防代謝狀況惡化。可在以本發明醫藥組合物治療較長時期(例如3個月至1年或甚至1至6年)且與以其他抗糖尿病藥物治療之患者比較的患者中觀察到此結果。若觀察到空腹葡萄糖及/或HbA1c值未增加或僅略有增加，則證據表明相較於以其他抗糖尿病藥物治療之患者，治療成功。若相較於以其他藥物治療之患者，顯著較小百分比的以本發明醫藥組合物治療之患者的葡萄糖代謝狀況惡化(例如HbA1c值增至 $>6.5\%$ 或 $>7\%$)至指示以額外的口服抗糖尿病藥物或胰島素或胰島素類似物治療的程度，則進一步獲得證據表明治療成功。

實例6：治療胰島素抗性

在歷時不同時間長度(例如2週至12個月)之臨床研究中，使用高胰島素血性-正常血糖鉗夾研究來檢驗治療成功性。相較於初始值或相較於安慰劑組、或給予不同療法之組，在研究結束時葡萄糖輸注速率顯著升高，證實本發明醫藥組合物治療胰島素抗性之功效。

實例7：治療高血糖症

在歷時不同時間長度(例如1天至24個月)的臨床研究中，藉由測定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐後或oGTT負荷測試後或既定進餐後)檢驗在高血糖症患者中之治療成功性。相較於初始值或相較於安慰劑組、或給予不同療法之組，在研究期間或研究結束時此等葡萄糖值顯著降低，證實本發明醫藥組合物治療高血糖症之功效。

實例8：預防微血管或大血管併發症

以本發明醫藥組合物治療第2型糖尿病或前期糖尿病患者，預防或減少微血管併發症(例如糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、糖尿病足、糖尿病性潰瘍)或大血管併發症(例如心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、周邊動脈阻塞性疾病、心肌症、心臟衰竭、心律失常、血管再狹窄)或降低發展該等併發症之風險。以本發明醫藥組合物或本發明活性成份之組合長期(例如1-6年)治療第2型糖尿病或前期糖尿病患者，且與已以其他抗糖尿病藥物或安慰劑治療之患者比較。相較於以其他抗糖尿病藥物或安慰劑治療之患者，單發性或多發性併發症之數目較少可提供表

明治療成功的證據。在大血管事件、糖尿病足及/或糖尿病性潰瘍的情形中，藉由既往病史及多種測試方法計數數目。在糖尿病性視網膜病變的情形中，藉由對眼睛進行電腦控制之背景照明及評估或其他眼科方法來確定治療成功性。在糖尿病性神經病變的情形中，除了既往病史及臨床檢驗之外，亦可使用例如校準音叉量測神經傳導速率。關於糖尿病性腎病變，可在研究開始之前、研究期間及研究結束時研究以下參數：白蛋白分泌、肌酸酐清除率、血清肌酸酐值、血清肌酸酐值加倍所用的時間、直至必需透析所用的時間。

實例9：治療代謝症候群

可在不同運作時間的臨床研究(例如12週至6年)中藉由測定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐後或oGTT負荷測試後或既定進餐後)或HbA1c值來測試本發明醫藥組合物之功效。相較於初始值或相較於安慰劑組、或給予不同療法之組，在研究期間或研究結束時此等葡萄糖值或HbA1c值顯著降低，證實活性成份或活性成份之組合治療代謝症候群之功效。其實例為相較於研究開始時的初始值或相較於以安慰劑或不同療法治療之患者組，收縮壓及/或舒張壓降低、血漿三酸甘油酯降低、總膽固醇或LDL膽固醇降低、HDL膽固醇增加或體重減輕。

實例10a：預防NODAT及/或PTMS及NODAT/PTMS相關併發症

以本發明醫藥組合物治療器官移植後的患者預防

NODAT及/或PTMS及相關併發症發展。可在比較性臨床研究中調查治療之功效，其中以本發明醫藥組合物或安慰劑或非藥物療法或其他藥物經超長時期(例如1-5年)治療移植前患者或剛移植完的患者。在療法期間及療法結束時，將評定NODAT、PTMS、微血管及大血管併發症、移植排斥、感染及死亡之發病率。經歷此等併發症之患者之數目顯著減少，證實預防NODAT、PTMS及相關併發症發展之功效。

實例10b：治療NODAT及/或PTMS及預防、延遲或減少相關併發症

以本發明醫藥組合物治療NODAT及/或PTMS患者預防、延遲或減少NODAT/PTMS相關併發症的發展。可在比較性臨床研究中調查治療之功效，其中以本發明醫藥組合物或安慰劑或非藥物療法或其他藥物經超長時期(例如1-5年)治療NODAT及/或PTMS患者。在療法期間及療法結束時，將評定微血管及大血管併發症、移植排斥、感染及死亡之發病率。經歷此等併發症之患者之數目顯著減少，證實預防、延遲或減少NODAT及/或PTMS及相關併發症發展之功效。

實例11a：治療妊娠期糖尿病

在較短時期(例如2-4週)之臨床研究中，藉由在研究之治療時期結束後測定空腹葡萄糖值及/或餐後或負荷測試(在既定進餐後之口服葡萄糖耐受性測試或食物耐受性測試)後之葡萄糖值，且將其與研究開始之前的該等值及/或安

慰劑組的該等值比較來檢驗治療成功性。此外，可在治療之前及之後測定果糖胺值，且與初始值及/或安慰劑值比較。空腹或非空腹葡萄糖含量之顯著降低證實本發明醫藥組合物的功效。

在較長期研究(12週或12週以上)中，藉由測定HbA1c值(與初始值及安慰劑組比較)檢驗治療成功性。HbA1c值相較於初始值及/或安慰劑值顯著改變證實本發明醫藥組合治療妊娠期糖尿病的功效。

實例11b：治療患妊娠期糖尿病之女性

妊娠期糖尿病患者，在懷孕後患明顯的第2型糖尿病之風險顯著增加。提供療法之目的可為預防轉變成明顯的第2型。為此目的，以本發明醫藥組合物或安慰劑或非藥物療法或其他藥物經超長時期(例如1-4年)治療具有妊娠期糖尿病病史之女性。在治療期間及治療結束時，藉由測定空腹葡萄糖及/或由負荷測試(例如oGTT)進行檢查以瞭解有多少患者已發展明顯的第2型糖尿病(空腹葡萄糖含量 >125 mg/dl及/或oGTT後之2小時值 >199 mg/dl)。與不同類型之療法相比，當以本發明醫藥組合物治療時，發展明顯的第2型糖尿病之患者之數目顯著減少，此為醫藥組合物具有預防具有妊娠期糖尿病病史之女性之明顯的糖尿病之功效的證據。

實例12：治療高尿酸血症

尿酸含量升高至正常值以上(大於 8.3 mg/dL或 494 μ mol/L)之患者或具有痛風或痛風性關節炎病史且尿酸含

量大於 6.0 mg/dL 或 357 $\mu\text{mol/L}$ 之患者將來發作痛風或痛風性關節炎之風險高且患心血管疾病之風險增加。提供療法之目的可為降低血清尿酸含量，其為預防將來發作或突發痛風或痛風性關節炎之方法。此外，降低血清尿酸含量可降低患心血管疾病之風險。為此目的，以本發明醫藥組合物或安慰劑或非藥物療法或其他藥物經超長時期(例如 6 個月至 4 年)治療具有高尿酸含量之患者或具有痛風或痛風性關節炎病史之患者。在治療期間及在治療結束時，藉由測定血清尿酸含量及痛風或痛風性關節炎之發作次數進行檢查。與不同類型之療法相比，當以本發明醫藥組合物治療時，尿酸降低至 6.0 mg/dL 以下及/或痛風或痛風性關節炎發作次數減少，為醫藥組合物具有預防痛風或痛風性關節炎發作或治療高尿酸血症之證據。

實例 13：治療低鈉血症

低鈉血症及水中毒(不管是由水再吸收增加引起還是由水攝入增加引起)患者處於中樞神經系統異常之風險中且可能死亡。提供療法之目的可為增加分泌於腎臟濾液中之游離水的量而不干擾鈉平衡，從而達到增加間質液之總鈉濃度之目的。為此目的，以本發明醫藥組合物或安慰劑或非藥物療法或其他藥物經短期(例如 3 個月至 6 個月)治療具有低鈉血症病史之患者，定期評定血清鈉含量。與不同類型之療法相比，在此期間當以本發明醫藥組合物治療時，所報導之鈉含量增至正常範圍，此為醫藥組合物具有治療低鈉血症之功效的證據。

實例 14：治療/預防腎結石

具有腎結石(尤其鈣、混合鈣及尿酸結石)病史之患者通常具有高尿酸血症病史。此等腎結石可能與小尿酸鹽晶體在腎臟濾液中形成病灶有關，此後尿酸鹽或溶質中之其他結晶物質進一步結晶可誘發腎結石形成。此等結石與特定腎感染引起之腎結石(諸如鹿角形結石)無關。提供療法之目的可為增加腎臟濾液中之中性溶質(例如葡萄糖)及游離水之含量，以致儘管腎臟濾液中尿酸鹽之絕對量可能增加，但難以形成尿酸鹽病灶。此等中性溶質及游離水亦將減少除尿酸結石以外的結石形成。為此目的，以本發明醫藥組合物或安慰劑或非藥物療法或其他藥物經超長時期(例如6個月至4年)治療具有腎結石(尤其鈣、混合鈣及尿酸結石)病史之患者。與不同類型之療法相比，在此期間，當以本發明醫藥組合物治療時所報導之腎結石(尤其鈣、混合鈣及尿酸結石)之數目減少，此為醫藥組合物具有預防腎結石(尤其鈣、混合鈣及尿酸結石)之功效的證據。

調配物實例

以下可類似於此項技術中已知之方法獲得之調配物實例用於更詳細地說明本發明，而非將本發明侷限於此等實例之內容。術語「活性成份」表示一或多種本發明化合物，亦即表示本發明之SGLT2抑制劑、DPP IV抑制劑或第三抗糖尿病化合物或兩種或三種該等活性成份之組合，例如選自如表1或2中所列之組合。DPP IV抑制劑利拉利汀之其他適合調配物可為申請案WO 2007/128724中所揭示之調配

物，該申請案之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。
其他DPP IV抑制劑之其他適合調配物可為可自市面上購得之調配物，或上文「先前技術」段落中引用之專利申請案中所述之調配物，或文獻中所述之彼等調配物，例如現刊「Rote Liste[®]」(Germany)或「Physician's Desk Reference」中所揭示之調配物。

實例1：每10 ml含有75 mg活性成份之乾燥安瓿

組成：

活性成份 75.0 mg

甘露糖醇 50.0 mg

注射用水 補足10.0 ml

製備：

將活性成份及甘露糖醇溶解於水中。封裝後，將溶液冷凍乾燥。為了製得即用型溶液，將產物溶解於注射用水中。

實例2：每2 ml含有35 mg活性成份之乾燥安瓿

組成：

活性成份 35.0 mg

甘露糖醇 100.0 mg

注射用水 補足2.0 ml

製備：

將活性成份及甘露糖醇溶解於水中。封裝後，將溶液冷凍乾燥。為了製得即用型溶液，將產物溶解於注射用水中。

實例 3：含有 50 mg 活性成份之錠劑

組成：

(1) 活性成份	50.0 mg
(2) 甘露糖醇	98.0 mg
(3) 玉米澱粉	50.0 mg
(4) 聚乙烯吡咯啉酮	15.0 mg
(5) 硬脂酸鎂	<u>2.0 mg</u>
	215.0 mg

製備：

將 (1)、(2) 及 (3) 與 (4) 之水溶液混合在一起且粒化。向經乾燥粒化材料中添加 (5)。由此混合物壓製錠劑，該等錠劑為雙平面的、雙側有刻面且在一側上有分割凹痕。

錠劑直徑：9 mm。

實例 4：含有 350 mg 活性成份之錠劑

製劑：

(1) 活性成份	350.0 mg
(2) 甘露糖醇	136.0 mg
(3) 玉米澱粉	80.0 mg
(4) 聚乙烯吡咯啉酮	30.0 mg
(5) 硬脂酸鎂	<u>4.0 mg</u>
	600.0 mg

將 (1)、(2) 及 (3) 與 (4) 之水溶液混合在一起且粒化。向經乾燥粒化材料中添加 (5)。由此混合物壓製錠劑，該等錠劑為雙平面的、雙側有刻面且在一側上具有分割凹痕。

錠劑直徑：12 mm。

實例5：含有850 mg活性成份之錠劑

製劑：

(1)活性成份	850.0 mg
(2)甘露糖醇	300.0 mg
(3)玉米澱粉	200.0 mg
(4)聚乙烯吡咯啉酮	70.0 mg
(5)硬脂酸鎂	<u>10.0 mg</u>
	1430.0 mg

將(1)、(2)及(3)與(4)之水溶液混合在一起且粒化。向經乾燥粒化材料中添加(5)。由此混合物壓製錠劑，該等錠劑為雙平面的、雙側有刻面且在一側上具有分割凹痕。

錠劑直徑：12 mm。

實例6：含有50 mg活性成份之膠囊

組成：

(1)活性成份	50.0 mg
(2)經乾燥玉米澱粉	58.0 mg
(3)甘露糖醇	50.0 mg
(4)硬脂酸鎂	<u>2.0 mg</u>
	160.0 mg

製備：

以(3)濕磨(1)。在劇烈混合下，將此濕磨物添加至(2)與(4)之混合物中。在膠囊填充機中將此粉末混合物封裝至3號硬明膠膠囊中。

實例 7：含有 350 mg 活性成份之膠囊

組成：

(1) 活性成份	350.0 mg
(2) 經乾燥玉米澱粉	46.0 mg
(3) 甘露糖醇	30.0 mg
(4) 硬脂酸鎂	<u>4.0 mg</u>
	430.0 mg

製備：

以 (3) 濕磨 (1)。在劇烈混合下，將此濕磨物添加至 (2) 與 (4) 之混合物中。在膠囊填充機中將此粉末混合物封裝至 0 號硬明膠膠囊中。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示 Zucker 大鼠之葡萄糖 AUC 的葡萄糖波動，其中向該等大鼠投與 SGLT2 抑制劑 (A)、DPPIV 抑制劑 (B)、二甲雙胍 (Met) 及其組合 (A+Met、B+Met、A+B、A+B+Met)。

七、申請專利範圍：

1. 3. 9. 75. 15. 5. 4.

1. 一種醫藥組合物，其包含，

(a) SGLT2 抑制劑 1-氯-4-(β-D-哌喃葡糖苷-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-苯，及

(b) DPPIV 抑制劑利拉利汀 (linagliptin) 或其醫藥學上可接受之鹽，及

(c) 第三抗糖尿病劑，特徵為其係二甲雙胍 (metformin)，

其中該 SGLT2 抑制劑之量為 1 至 25 mg，

其中該 DPPIV 抑制劑之量為 1 至 5 mg，

其中二甲雙胍之量為 500 至 1000 mg，且

其中二甲雙胍為二甲雙胍鹽酸鹽。

2. 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該 SGLT2 抑制劑之量為 5、10、12.5 或 25 mg。

3. 如請求項 1 或 2 之醫藥組合物，其中 DPPIV 抑制劑之量為 2.5 或 5 mg。

4. 如請求項 1 或 2 之醫藥組合物，其中二甲雙胍之量為 1000 mg。

5. 如請求項 1 或 2 之醫藥組合物，特徵在於其係以單一劑型存在，該單一劑型包含該 SGLT2 抑制劑、該 DPPIV 抑制劑及該第三抗糖尿病劑。

6. 如請求項 1 或 2 之醫藥組合物，特徵在於該醫藥組合物經調配為用於口服之固體形式。

7. 如請求項 6 之醫藥組合物，特徵在於該適於口服之醫藥

組合物為錠劑或膠囊。

8. 一種如請求項1至7中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造為有需要患者預防代謝障礙、減緩該代謝障礙之進展、延遲或治療該代謝障礙之藥物，該代謝障礙選自由以下組成之群：第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血液葡萄糖異常、高血糖症、餐後高血糖症、過重、肥胖症、代謝症候群及妊娠期糖尿病。
9. 一種如請求項1至7中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造為有需要患者改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c的藥物。
10. 一種如請求項1至7中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造為有需要患者預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常、空腹血液葡萄糖異常、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病的藥物。
11. 一種如請求項1至7中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造為有需要患者預防選自以下組成之群之病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症之藥物：糖尿病併發症、白內障、微血管及大血管疾病、腎病變、視網膜病變、神經病變、組織缺血、糖尿病足、動脈硬化、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、周邊動脈阻塞性疾病、心肌症、心臟衰竭、心律失常及血管再狹窄。
12. 一種如請求項1至7中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造為有需要患者減少體重及/或體脂肪、或預防體重

及/或體脂肪增加、或促進減少體重及/或體脂肪的藥物。

13. 一種如請求項1至7中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造為有需要患者預防、減緩、延遲或治療胰腺 β 細胞退化及/或胰腺 β 細胞功能降低、及/或改善及/或恢復胰腺 β 細胞功能、及/或恢復胰島素分泌功能的藥物。

14. 一種如請求項1至7中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造為有需要患者保持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性的藥物。

15. 如請求項8至14中任一項之用途，其中該患者為經診斷患有一或多種選自由過重、肥胖症、內臟型肥胖症及腹型肥胖症組成之群的病況之個體。

16. 如請求項8至14中任一項之用途，其中該患者為顯示一種、兩種或兩種以上以下病況之個體：

(a1) 空腹血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於110 mg/dL；

(a2) 空腹血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於125 mg/dL；

(b) 餐後血漿葡萄糖等於或大於140 mg/dL；

(c1) HbA1c值等於或大於6.5%；

(c2) HbA1c值等於或大於7.0%。

17. 如請求項8至14中任一項之用途，其中該患者為存在一種、兩種、三種或三種以上以下病況之個體：

(a) 肥胖症、內臟型肥胖症及/或腹型肥胖症，

- (b) 三酸甘油酯血液含量 ≥ 150 mg/dL，
- (c) 女性患者HDL-膽固醇血液含量 < 40 mg/dL且男性患者 < 50 mg/dL，
- (d) 收縮壓 ≥ 130 mm Hg且舒張壓 ≥ 85 mm Hg，
- (e) 空腹血液葡萄糖含量 ≥ 100 mg/dL。

18. 如請求項8至14中任一項之用途，其中該患者儘管已進行飲食及運動治療或儘管已進行該SGLT2抑制劑、該DPPIV抑制劑或該第三抗糖尿病劑之單一療法、或儘管已進行兩種選自該SGLT2抑制劑、該DPPIV抑制劑及該第三抗糖尿病劑之群之藥劑的組合療法，但血糖控制仍不充分。

八、圖式：

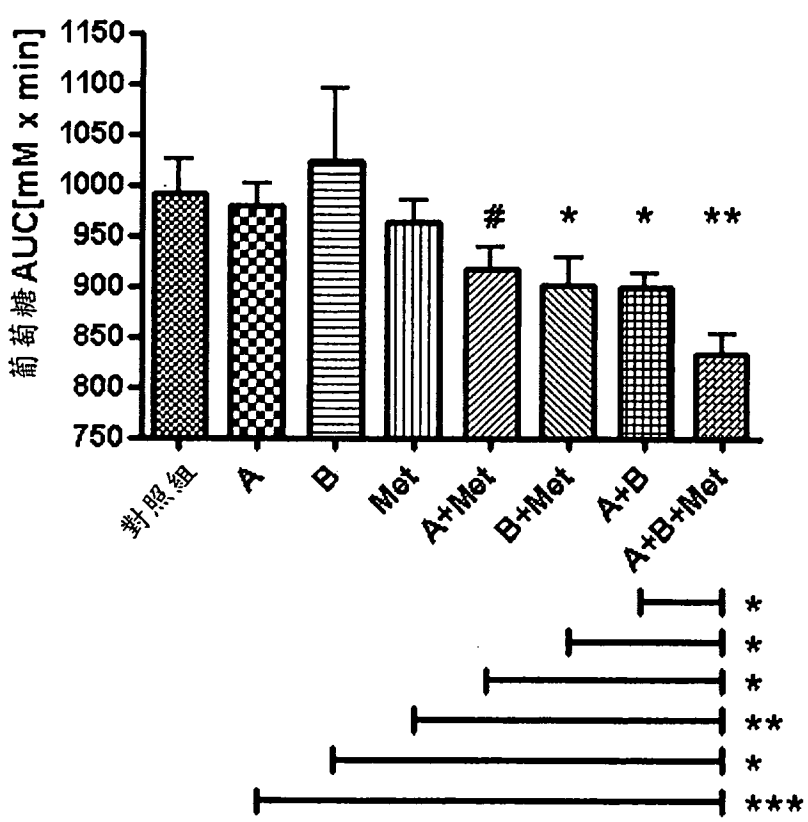


圖 1