



(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 I508723 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：100118368

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl. : A61K31/155 (2006.01)

A61K31/425 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/26 美國

61/348,554

(71)申請人：V T V 治療有限責任公司 (美國) VTV THERAPEUTICE LLC (US)

美國

(72)發明人：莫杰琳 艾德南 M M MJALLI, ADNAN M. M. (US)；維卡斯 羅培茲 瑪利亞
卡曼 VALCARCE-LOPEZ, MARIA CARMEN (ES)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2007/0054897A1

US 2008/0319028A1

WO 2005/023766A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：1 共 34 頁

(54)名稱

二甲雙胍併以葡萄糖激酶活化劑之用途及包含二甲雙胍及葡萄糖激酶活化劑之組合物

USE OF METFORMIN IN COMBINATION WITH A GLUCOKINASE ACTIVATOR AND
COMPOSITIONS COMPRISING METFORMIN AND A GLUCOKINASE ACTIVATOR

(57)摘要

本發明提供葡萄糖激酶活化劑併以二甲雙胍之用途。該用途包括治療 2 型糖尿病、降低血糖、改良胰島素敏感性、增強葡萄糖之磷酸化及改良二甲雙胍之治療有效性。本發明亦提供一種包含 GK 活化劑及二甲雙胍之醫藥組合物。本發明亦提供一種由二甲雙胍與 GK 活化劑之間形成之鹽。

The present invention provides uses of a glucokinase activator in combination with metformin. Uses include treating type 2 diabetes, lowering blood glucose, improving insulin sensitivity, enhancing phosphorylation of glucose, and improving the therapeutic effectiveness of metformin. The invention also provides pharmaceutical compositions that comprise a GK activator and metformin. The invention also provides a salt formed between metformin and a GK activator.

(無元件符號說明)

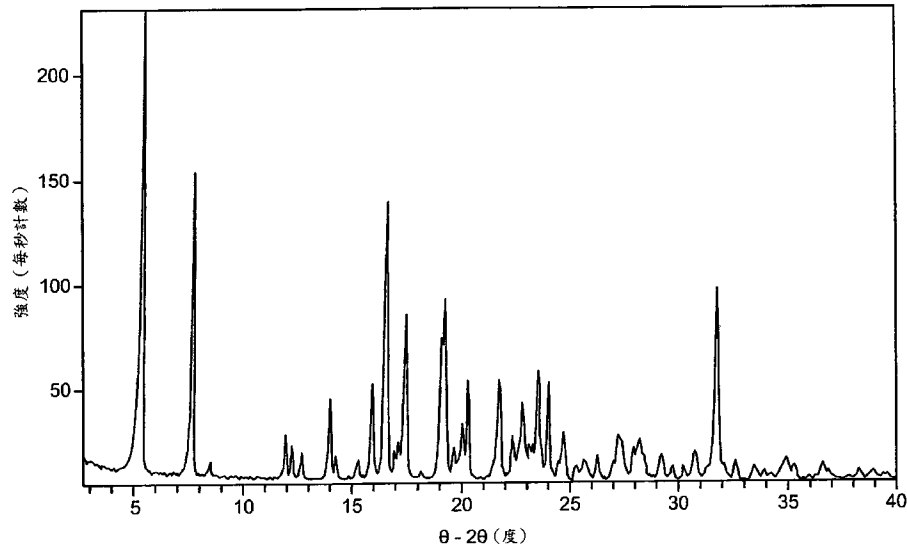


圖1

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：100118368

A61K 31/155 (2006.01)

※ 申請日：100. 5. 25

※IPC 分類：A61K 31/425 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 3/10 (2006.01)

二甲雙胍併以葡萄糖激酶活化劑之用途及包含二甲雙胍及葡萄糖激酶活化劑之組合物

USE OF METFORMIN IN COMBINATION WITH A GLUCOKINASE
ACTIVATOR AND COMPOSITIONS COMPRISING METFORMIN
AND A GLUCOKINASE ACTIVATOR

二、中文發明摘要：

本發明提供葡萄糖激酶活化劑併以二甲雙胍之用途。該用途包括治療2型糖尿病、降低血糖、改良胰島素敏感性、增強葡萄糖之磷酸化及改良二甲雙胍之治療有效性。本發明亦提供一種包含GK活化劑及二甲雙胍之醫藥組合物。本發明亦提供一種由二甲雙胍與GK活化劑之間形成之鹽。

三、英文發明摘要：

The present invention provides uses of a glucokinase activator in combination with metformin. Uses include treating type 2 diabetes, lowering blood glucose, improving insulin sensitivity, enhancing phosphorylation of glucose, and improving the therapeutic effectiveness of metformin. The invention also provides pharmaceutical compositions that comprise a GK activator and metformin. The invention also provides a salt formed between metformin and a GK activator.

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：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供葡萄糖激酶(GK)活化劑併以諸如二甲雙胍之抗糖尿病藥物之用途，用於治療2型糖尿病及其他病況。本發明亦提供包含GK活化劑及諸如二甲雙胍之抗糖尿病藥物之醫藥組合物。

本申請案主張2010年5月26日申請之美國臨時申請案第61/348,554號之優先權，該案以引用的方式全部併入本文中以用於所有目的。

【先前技術】

糖尿病之特徵在於葡萄糖代謝異常，且未經治療之糖尿病患者之症狀尤其為高血糖(BG)含量。通常所知的糖尿病為兩種類型中之一者：1型糖尿病(或胰島素依賴型糖尿病)，其在患者胰腺缺乏胰島素產生 β 細胞時發生；及2型糖尿病(或非胰島素依賴型糖尿病)，其在患者除一系列其他異常外亦具有 β 細胞功能受損時發生。

2型糖尿病之治療可包括投與刺激 β 細胞功能或增強患者對胰島素之組織敏感性之常用藥劑。已知各種藥劑可刺激 β 細胞功能，該等藥劑包括例如磺醯脲(sulfonylurea)(諸如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)及格列齊特(gliclazide))及瑞格列奈(repaglinide)。已知其他藥劑可增強對胰島素之組織敏感性，諸如二甲雙胍。

雖然此等常用藥劑在治療2型糖尿病中廣泛使用，但是

該療法經常導致不令人滿意的結果。在很多患者體內，此等治療未正常化BG含量至所需程度，導致患者處於發生其他糖尿病併發症之較高風險中。另外，已知此等治療可在很多患者體內引起不利作用。例如，單獨服用或併以其他藥物服用時，磺醯脲可誘發低血糖症。另外，雖然二甲雙胍不誘發與磺醯脲相同程度之低血糖症，但是其具有其他不利作用。例如，二甲雙胍可引起腸胃窘迫症，其中此窘迫症之發病率可隨劑量增加而升高。長期使用二甲雙胍亦可引起高半胱胺酸含量升高且可導致維生素B12吸收不良。二甲雙胍亦可誘發產生乳酸，此在某些患者群體中可導致乳酸中毒。

最近幾年中，已批准將二甲雙胍併以其他抗糖尿病藥物使用。例如，二甲雙胍已與某些磺醯脲合併使用，包括格列吡嗪及格列本脲。二甲雙胍亦已與刺激PPAR- γ 受體之藥劑(諸如吡格列酮(pioglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone))及刺激胰臟釋放胰島素之藥劑(諸如瑞格列奈)合併使用。

但是在任何合併療法中，二甲雙胍仍會展示不利作用，包括以上所述者。因此，需要發現與二甲雙胍一起使用時可對血糖控制展示協同效應，藉此使個體可減少其每日二甲雙胍攝取量的藥劑。

葡萄糖激酶(GK)為尤其有助於葡萄糖磷酸化為葡萄糖-6-磷酸酯之酶。在脊椎動物體內，GK介導之葡萄糖磷酸化通常發生於肝臟、胰臟、腸道及腦之細胞內。在此等器官之每一者中，GK可藉由作為葡萄糖感應器而在調節碳水

化合物代謝中發揮作用，從而觸發代謝或細胞功能回應於BG含量上升及/或下降而發生變化。

因為小分子GK活化劑可活化GK，且藉此間接減少身體對胰島素之需求，所以其適用於治療2型糖尿病。WO 2005/066145描述新穎化合物，其適於用作GK活化劑，且因此尤其適用於治療2型糖尿病。所揭示之化合物包括{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸及其醫藥學上可接受之鹽(統稱為「尿素衍生物1」或「UD1」)。游離酸{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸在本文中稱為「UD1-FA」。

【發明內容】

本發明提供葡萄糖激酶(GK)活化劑併以二甲雙胍之用途，用於治療2型糖尿病及相關病症。

在一態樣中，本發明提供藉由向個體投與GK活化劑併以二甲雙胍來治療2型糖尿病之方法。在某些實施例中，GK活化劑與二甲雙胍以獨立劑型或同一個劑型同時投與。但是在其他實施例中，GK活化劑與二甲雙胍不一定同時投與，而是按照依序投與。在其他實施例中，GK活化劑或二甲雙胍在投與對方之後投與，從而兩者之量同時存在於個體中(如藉由例如分析個體血液或血漿所確定)。

在另一態樣中，本發明提供藉由向個體投與GK活化劑併以二甲雙胍來治療1型糖尿病之方法。在某些實施例中，GK活化劑與二甲雙胍以獨立劑型或同一個劑型同時

投與。但是在其他實施例中，GK活化劑與二甲雙胍不一定同時投與，而是按照依序投與。在其他實施例中，GK活化劑或二甲雙胍在投與對方之後投與，從而兩者之量同時存在於個體中(如藉由例如分析個體血液或血漿所確定)。

在另一態樣中，本發明提供藉由向個體投與GK活化劑併以二甲雙胍來降低個體血糖之方法。在某些實施例中，GK活化劑與二甲雙胍以獨立劑型或同一個劑型同時投與。但是在其他實施例中，GK活化劑與二甲雙胍不一定同時投與，而是按照依序投與。在其他實施例中，GK活化劑或二甲雙胍在投與對方之後投與，從而兩者之量同時存在於個體中(如藉由例如分析個體血液或血漿所確定)。

在另一態樣中，本發明提供藉由向個體投與GK活化劑併以二甲雙胍來增強個體之葡萄糖磷酸化之方法。在某些實施例中，GK活化劑與二甲雙胍以獨立劑型或同一個劑型同時投與。但是在其他實施例中，GK活化劑與二甲雙胍不一定同時投與，而是按照依序投與。在其他實施例中，GK活化劑或二甲雙胍在投與對方之後投與，從而兩者之量同時存在於個體中(如藉由例如分析個體血液或血漿所確定)。

在另一態樣中，本發明提供藉由向個體投與GK活化劑併以二甲雙胍來改良個體之胰島素敏感性之方法。在某些實施例中，GK活化劑與二甲雙胍以獨立劑型或同一個劑型同時投與。但是在其他實施例中，GK活化劑與二甲雙

胍不一定同時投與，而是按照依序投與。在其他實施例中，GK活化劑或二甲雙胍在投與對方之後投與，從而兩者之量同時存在於個體中(如藉由例如分析個體血液或血漿所確定)。

在另一態樣中，本發明提供包含GK活化劑及二甲雙胍之醫藥組合物。在某些實施例中，醫藥組合物亦包含醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、稀釋劑或其混合物。

在另一態樣中，本發明提供GK活化劑之二甲雙胍鹽及包含該鹽之醫藥組合物。在另一態樣中，本發明提供任何上述方法，從而該方法包含向個體投與GK活化劑之二甲雙胍鹽。

本發明之其他特徵及態樣描述於下文中。

【實施方式】

I. 綜述

在早期階段，2型糖尿病患者可展示其胰臟分泌足夠胰島素以控制餐後血糖含量之能力下降。起先，2型糖尿病患者能夠藉由遵循飲食限制控制疾病發展，諸如食用升糖指數低的食物。但是隨著疾病發展，僅飲食不足以控制血糖含量。因此，需要藥物介入。在此階段(或甚至在此階段之前)，醫師可開藥口服抗糖尿病藥劑以輔助血糖控制。常用口服抗糖尿病藥劑包括例如磺醯脲(諸如格列本脲)及雙胍(諸如二甲雙胍)。

此等常用抗糖尿病藥劑在某些患者群體中可具有不良副作用，且亦未能提供所需之血糖控制程度。因此，科學家

一直在尋找可代替或補充此等常用抗糖尿病藥劑使用之化合物。葡萄糖激酶(GK)活化劑代表一種此類化合物。

GK為尤其有助於葡萄糖磷酸化為葡萄糖-6-磷酸酯之酶。在脊椎動物體內，GK介導之磷酸化通常發生於肝臟、胰臟、腸道及腦之細胞內。在此等器官之每一者中，GK可藉由作為葡萄糖感應器而在調節碳水化合物代謝中發揮作用，從而觸發代謝或細胞功能回應於血糖含量上升及/或下降而發生變化。

因為小分子GK活化劑可增強葡萄糖磷酸化速率，且藉此減少血液中之葡萄糖量，所以其適用於治療2型糖尿病。因此，GK活化劑降低身體對胰島素之需求，尤其在攝入食物之後。如此，GK活化劑為2型糖尿病患者提供替代治療選擇，否則該等患者難以實現有效血糖控制。

已知各種GK活化劑。例如，{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸為GK活化劑。此化合物及其鹽之製備及醫藥用途描述於WO 2005/066145中。

如下文進一步詳細描述，發現併以二甲雙胍投與時，GK活化劑可在降低血糖含量方面展示協同效應。2型糖尿病患者經常服用大量二甲雙胍，例如每天1000-2500 mg二甲雙胍。參見Remington's, 第21版，第1454-55頁(2006)。不期望投與較小劑量時，二甲雙胍對於降低葡萄糖具有很大效應。同上，第1455頁(註釋：通常不能觀察到某些治療效益，直到每天向個體投與至少1000 mg二甲雙胍)。因

為GK活化劑及二甲雙胍可具有協同效應，所以可向個體投與較小量之二甲雙胍(例如次最佳量)且實現治療效益，諸如降低血糖，其否則僅可在投與較高劑量(包括禁止性的較高劑量)之二甲雙胍時觀察到。

因此，在至少一個態樣中，本發明提供葡萄糖激酶(GK)活化劑併以二甲雙胍之用途，用於治療2型糖尿病、1型糖尿病及其他相關病況。此等相關病況包括(但不限於)：代謝症候群、葡萄糖失耐、高血糖症、血脂異常、高三酸甘油酯血症、症候群X、胰島素抗性、葡萄糖耐量異常(IGT)、肥胖、糖尿病血脂異常、高脂質血症、動脈硬化症、動脈粥樣硬化症、其他心血管疾病、高血壓、代謝障礙(其中GK活化為有益的)及由糖尿病導致或與糖尿病相關之併發症(包括(但不限於)神經病變、視網膜病變、腎病變及傷口癒合異常)。

本發明亦關於包含GK活化劑及二甲雙胍之醫藥組合物。

II. 醫藥組合物

在本發明之某些實施例中，二甲雙胍及/或GK活化劑可包括於醫藥組合物中。在某些此等實施例中，單一醫藥組合物包含二甲雙胍及GK活化劑兩者。在某些其他此等實施例中，提供兩種或兩種以上醫藥組合物，其中至少一種醫藥組合物包含二甲雙胍，且至少另一種醫藥組合物包含GK活化劑。如本文中所使用，術語「醫藥組合物」係指固體組合物(例如粒狀粉末)，其含有醫藥學活性成份(例如

二甲雙胍及/或GK活化劑)且至少含有載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該等成份中之任一者在所投與之量下通常均不為生物學上不當的。在某些實施例中，二甲雙胍與GK活化劑包括於單獨醫藥組合物中，各醫藥組合物亦包括醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其混合物。在其他實施例中，二甲雙胍與GK活化劑包括於同一個醫藥組合物中，該醫藥組合物亦包括醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其混合物。

如本文中所使用，術語「.....之混合物」或「其混合物」係指兩種或兩種以上材料及/或組合物之任何混合物，該等材料及/或組合物可涵蓋於分別在該片語之後或之前的清單中。該片語不指任何特定類型之混合物。因此，「混合物」不一定為精細混合物、均質混合物等。另外，「混合物」不需要含有清單中各要素之代表。例如，若組合物包含「A、B、C或其混合物」，則該術語涵蓋A與B之混合物(不存在C)、B與C之混合物(不存在A)、A與C之混合物(不存在B)以及A、B及C之混合物。作為進一步說明，假定A、B或C定義種範疇(例如聚山梨醇酯)，其中例如A¹及A²為涵蓋於種A之種類或亞屬。在彼情況下，若組合物包含「A、B、C或其混合物」，則該術語亦涵蓋A¹與A²之混合物(其中混合物中不存在B與C)。

二甲雙胍

N,N-二甲基亞胺鹽基二甲鹽亞胺二鹽胺(N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide)經常稱為二甲雙胍或

1,1-二甲基雙胍。二甲雙胍可呈游離鹼形式存在，或可形成鹽，包括醫藥學上可接受之鹽，諸如鹽酸鹽(例如單鹽酸鹽)。參見Remington's, 第21版，第1454-55頁(2006)。如本文中所使用，術語「二甲雙胍」不限於游離鹼，而且亦包括二甲雙胍鹽，諸如二甲雙胍之醫藥學上可接受之鹽、二甲雙胍之鹽酸鹽及單鹽酸鹽。除非文本明確指示如本文中所使用之術語「1,1-二甲基雙胍」亦涵蓋鹽形式，否則其僅指游離鹼。

二甲雙胍可包括於任何適合劑型中。例如，二甲雙胍可以粉末、錠劑、膠囊及其類似形式存在。在某些實施例中，此等劑型亦可包括專用塗層、基質及其類似物以提供持續釋放、控制釋放、腸內釋放等效應。在某些實施例中，二甲雙胍可與另一治療活性成份一起存在於劑型中。在某些此等實施例中，治療活性成份為GK活性劑。在某些實施例中，治療活性成份為肝選擇性GK活性劑。在某些實施例中，治療活性成份為UD1。

如在本說明書中所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指游離酸或游離鹼之鹽，其不為生物學上不當的，且通常藉由將游離鹼與適合有機或無機酸反應或藉由將酸與適合有機或無機鹼反應來製備。該術語可關於任何化合物使用，包括1,1-二甲基雙胍及GK活化劑(具有游離酸或游離鹼官能基)等。代表鹽包括以下鹽：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化

物、棒酸鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙內醯胺苯肼酸鹽、己基間苯二酚鹽、海卓胺(Hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、順丁烯二酸一鉀、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、鉀鹽、水楊酸鹽、鈉鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、8-氯萘鹼鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物(triethiodide)、三甲基銨鹽及戊酸鹽。當存在酸性取代基(諸如-COOH)時(例如於GK活化劑中)，可形成銨鹽、嗎福啉鹽(morpholinium)、鈉鹽、鉀鹽、鋇鹽、鈣鹽及其類似鹽，以用作劑型。當存在鹼基時(例如於GK活化劑或1,1-二甲基雙胍中)，諸如胺基或鹼性雜芳基(諸如吡啶基)，可形成酸性鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、三氟乙酸鹽、三氯乙酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苦味酸鹽及其類似鹽，且包括與列於Stephen M. Berge等人，Journal of Pharmaceutical Science, 第66(1)卷，第1-19頁(1977)中之

醫藥學上可接受之鹽有關之酸。

GK活化劑

如本文中所使用，「GK活化劑」為直接或間接回應於個體內化合物或其代謝物之存在，在諸如人之哺乳動物個體內活化GK活性之化合物。WO 2005/066145提供作為GK活化劑之化合物之非限制性清單。在某些實施例中，GK活化劑為小分子，諸如分子量在200 amu與2000 amu之間、或在200 amu與1200 amu之間、或在200 amu與800 amu之間的分子。另外，無論GK存在於哪裡，GK活化劑均可活化GK，但是某些GK活化劑可對某些系統或器官中之某些GK活性具有選擇性。對於治療2型糖尿病及相關病症，人們通常關心胰臟及/或肝臟中之GK活化。在某些實施例中，GK活化劑為肝臟選擇性GK活化劑，意謂在不誘發回應於葡萄糖之胰臟胰島素分泌實質增加的劑量下(例如回應於葡萄糖之胰臟胰島素分泌之增量小於25%、或增量小於15%、或增量小於10%、或增量小於5%、或增量小於3%)，GK活化劑直接或間接提高肝臟中之葡萄糖利用率。在某些實施例中，GK活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

組合療法

在本發明之某些實施例中，二甲雙胍併以GK活化劑、或併以肝臟選擇性GK活化劑、或併以UD1投與。通常向諸如人之個體投藥，以治療疾病、病症或病況。

如本文中所使用，「投與」意謂引入，諸如向個體引入化合物或組合物。該術語不限於任何特定傳遞模式，且可包括例如皮下傳遞、靜脈內傳遞、肌肉內傳遞、腦池內傳遞、藉由輸液技術傳遞、經皮傳遞、經口傳遞、經鼻傳遞及直腸傳遞。另外，視傳遞模式而定，投藥可由各種個體進行，包括例如健康照護專業人員(例如醫師、護士等)、藥師或個人(亦即自我投藥)。

如本文中所使用，「治療」可指以下中之一或多者：延遲疾病、病症或病況發展；控制疾病、病症或病況；延遲疾病、病症或病況發作；改善疾病、病症或病況之一或多種特徵症狀；或延遲疾病、病症或病況或其特徵症狀復發，其取決於疾病、病症或病況及其特徵症狀之性質。

如本文中所使用，「個體」係指任何哺乳動物，諸如(但不限於)人、馬、乳牛、綿羊、豬、小鼠、大鼠、狗、貓及靈長動物(諸如黑猩猩、大猩猩及獼猴)。在一實施例中，「個體」為人。在另一實施例中，「個體」為展現疾病、病症或病況之一或多種特徵症狀的人。在另一實施例中，「個體」為患有與GK有關之疾病、病症或病況的人。術語「個體」不要求該個體具有與醫院、診所或研究機構相關之任何特別身分(例如住院患者、研究參與者或其類似身分)。

如本文中所使用，當術語「併以」用在例如投與化合物併以另一化合物之情況下時，對於投藥之方法、模式、形式等均無限制，只要投藥使個體可在共同時間點於生物學

上同時獲得兩種化合物即可(例如存在於血漿中)。

如以上所註釋，在某些實施例中，二甲雙胍併以GK活化劑、或併以肝臟選擇性GK活化劑、或併以UD1投與。在某些此等實施例中，二甲雙胍與GK活化劑同時投與，例如經由經口投與法投與。例如，二甲雙胍及GK活化劑以共同劑型傳遞，其中劑型包含二甲雙胍及GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1。在另一實例中，二甲雙胍及GK活化劑以兩種或兩種以上劑型傳遞，該等劑型在大致相同時間投與(例如彼此間隔在小於30分鐘內、或在小於15分鐘內、或在小於10分鐘內、或在小於5分鐘內、或在小於2分鐘內)，其中至少一種劑型包含二甲雙胍且另一種劑型包含GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1。在其他此等實施例中，二甲雙胍及GK活化劑依序投與，較佳經由經口投與法投與。例如，二甲雙胍或GK活化劑可間隔約30分鐘、或間隔約1小時、或間隔約2小時、或間隔約4小時、或間隔約8小時、或間隔約12小時投與，其中二甲雙胍在GK活化劑之前投與，或GK活化劑在二甲雙胍之前投與。在甚至其他此等實施例中，二甲雙胍或GK活化劑在投與對方之後投與，只要投藥使個體可在共同時間點於生物學上同時獲得兩種化合物即可(例如存在於血漿中)。例如，一種化合物可在投與另一化合物約30分鐘後、或約1小時後、或約2小時後、或約4小時後、或約8小時後、或約12小時後投與。

劑型

本文中所描述之醫藥組合物可以作為個別單元(例如劑型)經口投與之形式封裝，諸如膠囊、錠劑、藥囊及其類似形式。製備意欲用於經口投與之形式之固體組合物係在熟習此項技術者之能力內，包括自以上列所列之群中選擇醫藥學上可接受之額外成份以提供醫藥學上精緻且可口之製劑。此等醫藥組合物可藉由醫藥調配技術中已知之方法來製備，例如參見Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版，(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。

在某些實施例中，投與二甲雙胍併以GK活化劑可包括投與包含二甲雙胍及GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1之劑型。在某些其他實施例中，投與二甲雙胍併以GK活化劑可包括投與兩種或兩種以上劑型，其中至少一種劑型包含二甲雙胍且另一種劑型包含GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1。

劑量

在本發明之實施例中，向個體(例如人)投與一定量之GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以二甲雙胍。所投與之GK活化劑之量可視各種因素而不同，包括(但不限於)個體重量、個體疾病之性質及/或程度等。在某些實施例中，併以二甲雙胍投與個體(例如人)之GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1之量在10毫克/天至1000毫克/天、或25毫克/天至800毫克/天、或37毫克/天至750毫克/天、或75毫克/天至700毫克/天、或100毫克/天至600毫克/天、或150毫克/天至500毫克/天、或200毫克/天至400毫克/天之

範圍內。在某些其他實施例中，併以二甲雙胍投與個體(例如人)之GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1之量為約100毫克/天、或約200毫克/天、或約300毫克/天、或約400毫克/天、或約500毫克/天。在甚至某些其他實施例中，GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1以治療有效量併以二甲雙胍投與個體(例如人)。如本文中所使用，術語「治療有效量」係指活性成份(例如GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1)之量，其可引起研究者、獸醫、內科醫生、患者或其他臨床醫生所尋找之組織、系統或個體內之生物或醫學反應，該等反應包括減少或緩解所治療之疾病之症狀。

作為單一療法，可向人個體投與在1000毫克/天至2500毫克/天之間的量的二甲雙胍。參見Remington's, 第21版，1454-55頁(2006)。在較小劑量下，作為單一療法投與時，二甲雙胍可提供可忽略的治療效益。同上，第1455頁。在本發明之實施例中，向個體(例如人)投與GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以一定量之二甲雙胍。在某些實施例中，向個體(例如人)投與之二甲雙胍之量在250毫克/天至2500毫克/天、或500毫克/天至1500毫克/天、或250毫克/天至1000毫克/天、或350毫克/天至850毫克/天、或400毫克/天至750毫克/天範圍內。在某些其他實施例中，向個體(例如人)投與之二甲雙胍之量為約250毫克/天、或約350毫克/天、或約500毫克/天、或約600毫克/天、或約700毫克/天、或約750毫克/天、或約850毫克/

天、或約1000毫克/天、或約1200毫克/天、或約1500毫克/天、或約2000毫克/天、或約2500毫克/天。在某些其他實施例中，向個體(例如人)投與之二甲雙胍之量為治療有效量。

在本發明之某些實施例中，向個體(例如人)投與GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以次最佳量之二甲雙胍。如本文中關於二甲雙胍所使用，作為典型個體(例如人個體、或患有2型糖尿病或1型糖尿病之人個體、或需要血糖控制之人個體)之單一療法，「次最佳量」為少於治療有效量之量。在某些此等實施例中，二甲雙胍之次最佳量為在0.01毫克/天至1000毫克/天、或10毫克/天至約850毫克/天、或37毫克/天至750毫克/天、或50毫克/天至700毫克/天、或75毫克/天至600毫克/天、或100毫克/天至500毫克/天範圍內之量。

III. 治療方法

在另一態樣中，本發明提供藉由根據如前述部分中所描述之任何實施例向個體投與GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以二甲雙胍來治療2型糖尿病之方法。

在某些實施例中，本發明提供藉由向個體投與葡萄糖激酶活化劑併以次最佳量之二甲雙胍來治療2型糖尿病之方法。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為肝臟選擇性葡萄糖激酶活化劑。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，向

個體同時投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍。在某些實施例中，投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍，從而一者在另一者之後投與。

在另一態樣中，本發明提供藉由根據如前述部分中所描述之任何實施例向個體投與GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以二甲雙胍來治療1型糖尿病之方法。

在另一態樣中，本發明提供藉由根據如前述部分中所描述之任何實施例向個體投與GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以二甲雙胍來降低個體血糖之方法。

在某些實施例中，本發明提供藉由向個體投與葡萄糖激酶活化劑併以次最佳量之二甲雙胍來降低個體血糖之方法。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為肝臟選擇性葡萄糖激酶活化劑。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，向個體同時投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍。在某些實施例中，投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍，從而一者在另一者之後投與。

在另一態樣中，本發明提供藉由根據如前述部分中所描述之任何實施例向個體投與GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以二甲雙胍來增強個體之葡萄糖磷酸化之方法。

在某些實施例中，本發明提供藉由向個體投與葡萄糖激酶活化劑併以次最佳量之二甲雙胍來增強個體之葡萄糖磷

酸化之方法。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為肝臟選擇性葡萄糖激酶活化劑。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，向個體同時投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍。在某些實施例中，投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍，從而一者在另一者之後投與。

在另一態樣中，本發明提供藉由根據如前述部分中所描述之任何實施例向個體投與GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以二甲雙胍來改良個體之胰島素敏感性之方法。

在某些實施例中，本發明提供藉由向個體投與葡萄糖激酶活化劑併以次最佳量之二甲雙胍來改良個體之胰島素敏感性之方法。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為肝臟選擇性葡萄糖激酶活化劑。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，向個體同時投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍。在某些實施例中，投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍，從而一者在另一者之後投與。

在另一態樣中，本發明提供藉由根據如前述部分中所描述之任何實施例向個體投與GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以二甲雙胍來提高或增強治療有效性(在經增強之葡萄糖降低效應方面)之方法。

在某些實施例中，本發明提供藉由向個體投與葡萄糖激酶活化劑併以二甲雙胍來增強二甲雙胍之治療有效性之方法。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為肝臟選擇性葡萄糖激酶活化劑。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，向個體同時投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍。在某些實施例中，投與葡萄糖激酶活化劑及次最佳量之二甲雙胍，從而一者在另一者之後投與。在某些實施例中，二甲雙胍作為次最佳量之二甲雙胍投與。

在另一態樣中，本發明提供治療病況之方法，該等方法包含根據如前述部分中所描述之任何實施例向個體投與GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1併以二甲雙胍，其中該病況係選自代謝症候群、葡萄糖失耐、高血糖症、血脂異常、高三酸甘油酯血症、症候群X、胰島素抗性、葡萄糖耐量異常(IGT)、肥胖、糖尿病血脂異常、高脂質血症、動脈硬化症、動脈粥樣硬化症、其他心血管疾病、高血壓、代謝障礙(其中GK活化為有益的)或由糖尿病導致或與糖尿病相關之併發症(包括(但不限於)神經病變、視網膜病變、腎病變及傷口癒合異常)。

IV. 含有二甲雙胍及GK活化劑之醫藥組合物

在本發明之另一態樣中，GK活化劑或肝臟選擇性GK活化劑或UD1可與二甲雙胍一起包括於醫藥組合物中。在某些實施例中，視情況在至少一種其他醫藥學上可接受之載

劑、稀釋劑或賦形劑存在下互混GK活化劑與二甲雙胍，從而GK活化劑及二甲雙胍均勻分佈於組合物中。在其他實施例中，醫藥組合物包含GK活化劑與二甲雙胍兩者，及視情況選用之至少一種其他醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中GK活化劑及二甲雙胍不均勻分佈於組合物中。

在某些實施例中，本發明提供葡萄糖激酶活化劑、次最佳量之二甲雙胍及至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、稀釋劑或其混合物之醫藥組合物。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為肝臟選擇性葡萄糖激酶活化劑。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑及二甲雙胍均勻分佈於醫藥組合物中。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑及二甲雙胍不均勻分佈於醫藥組合物中。

作為非限制性實例，組合物可為包含雙層顆粒之固體組合物，其中顆粒中之一層富含GK活化劑，且顆粒中之另一層富含二甲雙胍。在某些實施例中，醫藥組合物包括顆粒，其各包括葡萄糖激酶活化劑及二甲雙胍。此等顆粒可藉由此項技術中已知之任何適合製粒方法製造，包括(但不限於)各種乾式造粒及濕式造粒技術。另外，可根據已知技術調整顆粒之粒徑及粒徑分佈，以實現釋放曲線、溶解及其類似作用。在某些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含各包含葡萄糖激酶活化劑及二甲雙胍之顆粒。

在某些此等實施例中，至少80(重量)%、或至少85(重量)%、或至少90(重量)%、或至少95(重量)%之該等顆粒之粒徑在1 μm 與1 mm之間。另外，在某些此等實施例中，至少80(重量)%、或至少85(重量)%、或至少90(重量)%、或至少95(重量)%之該等顆粒之粒徑在1 μm 與500 μm 之間。

顆粒可為均質的或異質的。均質顆粒可具有葡萄糖激酶活化劑及二甲雙胍中之一或兩者在各顆粒中之均勻分佈。或者，顆粒可為異質的，從而各顆粒之某些部分具有比其他部分更高濃度之葡萄糖激酶活化劑。更高濃度之葡萄糖激酶活化劑及/或二甲雙胍可以多種方法(例如經由諸層)獲得。顆粒可包括一或多個層，其中各層可包括葡萄糖激酶活化劑或二甲雙胍或兩者之組合。例如，一個層可包括葡萄糖激酶活化劑，且另一個層可包括二甲雙胍。或者，一個層可包括一種濃度之葡萄糖激酶活化劑併以二甲雙胍，且第二層包括第二濃度之葡萄糖激酶活化劑及二甲雙胍。

在某些實施例中，至少一部分顆粒具有組合物，從而葡萄糖激酶活化劑及二甲雙胍均勻分佈於彼部分中之各顆粒中。在某些實施例中，至少一部分顆粒具有組合物，從而彼部分中之各顆粒具有至少兩個層，其中一個層富含葡萄糖激酶活化劑，且另一個層富含二甲雙胍。

在二甲雙胍及/或GK活化劑包括於醫藥組合物中之任何實施例中，此等醫藥組合物可呈適合口服之形式，例如錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、分散性粉末或

顆粒、乳液、硬膠囊或軟膠囊、或糖漿或酏劑。意欲用於口服之組合物可根據任何已知方法製備，且此等組合物可含有一或多種選自由以下組成之群之試劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供醫藥學上精緻且可口之製劑。錠劑可含有活性成份，其與適合用於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可為無包衣的或其可藉由已知技術包覆膜衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，且藉此提供在較長時間內之持續作用。例如，可使用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之時間延遲材料。其亦可藉由描述於美國專利第4,356,108號、第4,166,452號及第4,265,874號中之技術包覆膜衣，以形成用於控制釋放之滲透治療錠劑。

二甲雙胍鹽

在另一態樣中，本發明提供GK活化劑與二甲雙胍之間的鹽，其中GK活化劑具有至少一個酸基，諸如 $-\text{CO}_2\text{H}$ 基。在某些此等實施例中，GK活化劑為肝臟選擇性GK活化劑或UD1。通常，二甲雙胍與GK活化劑之間的化學計算比率為1:1。本發明不要求存在任何特定量之鹽；GK活化劑離子與二甲雙胍相對離子之間的單一配對即已足夠。然而，可存在較大量之鹽。例如，在某些實施例中，至少5%、或至少10%、或至少20%、或至少40%、或至少60%、或至

少 80%、或至少 90%、或至少 95%之 GK 活化劑(例如 UD1)以與二甲雙胍形成之鹽形式存在於組合物中(以存在於組合物中之該 GK 活化劑(例如 UD1)之總莫耳數計)。在某些其他實施例中，至少 5%、或至少 10%、或至少 20%、或至少 40%、或至少 60%、或至少 80%、或至少 90%、或至少 95%之二甲雙胍以與 GK 活化劑(例如 UD1)形成之鹽形式存在於組合物中(以存在於組合物中之二甲雙胍之總莫耳數計)。GK 活化劑與二甲雙胍之間的鹽不需要具有任何特定晶體結構或結晶度。此等鹽之製備描述於以下實例中。

在某些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含 GK 活化劑或肝臟選擇性 GK 活化劑或 UD1 之二甲雙胍鹽，且另外包含醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑或其混合物。在某些此等實施例中，醫藥組合物亦可包含額外量之二甲雙胍及/或 GK 活化劑(例如肝臟選擇性 GK 活化劑或 UD1)。

在某些實施例中，本發明提供一種分子陽離子與一種分子陰離子之鹽，其中分子陽離子為 1,1,-二甲基雙胍之陽離子，且分子陰離子為葡萄糖激酶活化劑之陰離子。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為肝臟選擇性葡萄糖激酶活化劑。在某些實施例中，葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸。在某些實施例中，本發明提供以上所描述之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、稀釋劑或其混合物之醫藥組合物。

在任何前述之治療方法中，二甲雙胍及GK活化劑之投與可完全或部分地藉由投與GK活化劑之二甲雙胍鹽來進行。

V. 實例

實例1：以UD1及二甲雙胍治療糖尿病ob/ob小鼠

治療前，基於基線葡萄糖含量及體重將小鼠分成4組(各組n=10)。各組小鼠均按以下之一者給藥：(1)對照物質；(2)75 mg/kg UD1；(3)100 mg/kg二甲雙胍(Met)；或(4)75 mg/kg UD1及100 mg/kg二甲雙胍(Met)。在給藥後1、3、5、7及9小時之時間點量測餐後葡萄糖。表1顯示在所述之時間點各組之平均葡萄糖含量(以毫克/分升計)。(10次量測之標準差通常小於平均量測BG含量之10-15%)。表1之最後一行顯示在9小時之過程中各組(相對於對照組)之葡萄糖含量之變化(在葡萄糖降低方面)，其作為0-9小時之AUC量測(以小時-毫克/分升計)。

表 1

時間(小時)	對照(毫克/分升)	UD1(毫克/分升)	Met(毫克/分升)	Met+UD1 (毫克/分升)
0	388	391	389	393
1	433	321	357	213
3	366	254	334	115
5	461	376	459	171
7	447	382	501	222
9	452	394	484	285

AUC 0-9小時				
	對照(小時-毫克/ 分升)	UD1(小時-毫克/ 分升)	Met(小時-毫克/ 分升)	Met+UD1 (小時-毫克/ 分升)
	0	-748	-39	-2027

如 0-9 小時之 AUC 明顯顯示，GK 活化劑 (UD1) 與次最佳量之二甲雙胍之組合療法可產生超過單一添加物之葡萄糖降低效應的葡萄糖降低效應。因此，結果顯示 UD1 與次最佳量之二甲雙胍之組合在 ob/ob 小鼠體內在葡萄糖降低方面之協同效益。

實例 2 製備 UD1 之二甲雙胍鹽

將 NaOH (0.8 g) 溶解於水 (20 mL) 中，且接著冷卻至室溫。接著添加鹽酸 1,1-二甲基雙胍 (3.6 g)，且攪拌以獲得澄清溶液。在室溫下於攪拌下添加所得溶液至 {2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸 (UD1) (9.1 g) 於乙醇 (80 mL) 中之懸浮液中。3-5 分鐘內反應混合物變澄清。蒸發揮發物以獲得糖漿，將該糖漿溶解於乙醇 (100 mL) 中，且接著濃縮。當藉由蒸發移除約 50 mL 揮發物時，獲得白色沈澱物。過濾此沈澱物，且在減壓下乾燥以獲得 {2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸之 1,1-二甲基雙胍鹽。以 DMSO-d₆ 記錄之 ¹H NMR 光譜指示沈澱物以 1:1 之比率含有 {2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸及

1,1-二甲基雙胍。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.85 (t, 3H), 1.05-2.15 (m, 20H), 2.92 (s, 6H), 3.18 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.45 (br, 1H), 7.1 (br, NH質子), 7.21 (s, 1H) ppm。

實例3 UD1之二甲雙胍鹽之PXRD

圖1顯示樣品之PXRD繞射圖，該樣品含有二甲雙胍與UD1-FA之結晶1:1鹽。使用PANalytical X'Pert Prop繞射儀收集資料，該繞射儀使用利用Optix長焦距、細焦距光源的Cu-Kα入射輻射。使用X'Pert Pro資料收集軟體(2.2b版)收集且分析資料。在分析之前，使用Si 111峰位置進行校正。將物理樣本夾裹於3 μm厚之薄膜之間，用傳輸幾何學分析，且旋轉以最優化定向統計。使用光束截捕器(beam-stop)。使用位於距樣本240 mm處之掃描位置敏感偵測器(X'Celerator)收集繞射圖案。

實例4A

如以上所描述，製備UD1-FA之二甲雙胍鹽，且懸浮於水中。為了比較，製備兩種UD1固體調配物：膠囊(實例4B)及錠劑(實例4C)。

實例4B

將57.6 g TWEEN 80及14.4 g HPMC E3 LV溶解於1100 mL水中。將1600.0 g UD1-FA、280.0 g AVICEL PH101、299.2 g單水合乳糖及184.0 g AC-DI-SOL轉移至高剪切製粒機中。關閉切碎機，以250 rpm摻合粉末2分鐘。接著將HPMC/TWEEN 80溶液泵入製粒機中，同時以250 rpm之葉

輪速度及1000 rpm之切碎機速度混合1-2分鐘。再添加水，以完成製粒。將濕顆粒轉移至Vector FL-Multi-3流體床乾燥器，且使用50°C -60°C之入口溫度乾燥顆粒至<3.0%之LOD。使經乾燥之顆粒通過#30網篩。充分摻合2189.4 g濕顆粒與128.02 g AVICEL PH101、129.46 g AC-DI-SOL、129.46 g預糊化澱粉(澱粉1500)及12.95 g硬脂酸鎂。接著使用囊封機設備將所得之混合物填充至瑞典橙色不透明膠囊中。各膠囊重360 mg，且含有200 mg UD1-FA。

實例 4C

將12.14 g UD1-FA、1.08 g TWEEN 80及0.08 g HPMCAS溶解於485 mL THF中。使用流體化床製粒(Vector Laboratory Micro Fluid Bed微流體床)設備，將溶液噴霧乾燥至含7.20 g AVICEL PH101、7.20 g乳糖DT及3.0 g交聯聚維酮之混合物上。使顆粒通過#60網篩，獲得精細粉末及小顆粒之混合物。充分摻合2.55 g此粉末與0.23 g AVICEL PH101、0.16 g交聯聚維酮、0.38 g玉米澱粉、0.05 g CAB-O-SIL、0.14 g月桂基硫酸鈉、1.50 g無水碳酸鈉、0.50 g無水碳酸氫鈉及0.03 g硬脂酸鎂。使用購自Key International之SC-2單一工作站製錠機將所得之混合物壓縮成錠劑，各錠劑之硬度為8-12 Kp。各錠劑重555 mg，且含有100 mg UD1-FA。

實例 4D

分別向三隻雄性獵犬各投與三種劑型(鹽之水溶液、膠囊及錠劑)。對於所有九隻狗，經口投與100 mg UD1。各

狗在禁食狀態下給藥，其中在給藥4小時後提供食物。在給藥後按以下時間間隔取血液樣品，以進行藥物動力學(PK)評估：0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0及24.0小時。以下表2顯示3組狗之各種PK參數之平均結果。

表 2

	二甲雙胍鹽	膠囊	錠劑
劑量(mg/kg)	9.3	10.4	9.8
C _{max} (ng/mL)	6985	4127	6500
t _{1/2} (小時)	2.85	3.01	2.41
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	15802	11843	14820

UD1之二甲雙胍鹽顯示優於膠囊且甚至優於包括碳酸鹽及碳酸氫鹽之錠劑的經改良之PK參數。

儘管已藉由圖解及實例詳細描述前述之本發明以達到清晰理解之目的，但是熟習此項技術者應瞭解，可在隨附之申請專利範圍之範疇內實施某些改變及修飾。此外，本文所提供之各參考文獻係以引用的方式全部併入，該引用的程度就如同已個別地將各參考文獻以引用的方式併入一般。當在本申請案與本文所提供之參考文獻之間存在衝突時，以本申請案為準。

【圖式簡單說明】

圖1顯示樣品之PXRD繞射圖，該樣品含有UD1-FA之結晶1:1二甲雙胍鹽。

七、申請專利範圍：

104年3月16日修正本

1. 一種葡萄糖激酶活化劑併以次最佳量之二甲雙胍用於製造藥劑之用途，該藥劑係用以(i)治療病患之2型糖尿病，(ii)降低病患之血糖，(iii)增強病患之葡萄糖之磷酸化，或(iv)增加病患之胰島素敏感性，其中該葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。
2. 如請求項1之用途，其中該二甲雙胍之次最佳量係介於0.01毫克/天及1000毫克/天之間。
3. 如請求項1之用途，其中該二甲雙胍之次最佳量係介於50毫克/天及700毫克/天之間。
4. 如請求項1之用途，其中該二甲雙胍之次最佳量係介於100毫克/天及500毫克/天之間。
5. 如請求項1之用途，其中該葡萄糖激酶活化劑之量係介於10毫克/天及1000毫克/天之間。
6. 如請求項1之用途，其中該葡萄糖激酶活化劑之量係介於75毫克/天及700毫克/天之間。
7. 如請求項1之用途，其中該葡萄糖激酶活化劑之量係介於200毫克/天及400毫克/天之間。
8. 如請求項1之用途，其中該二甲雙胍之次最佳量係介於0.01毫克/天及1000毫克/天之間，及該葡萄糖激酶活化劑之量係介於10毫克/天及1000毫克/天之間。
9. 如請求項1至8中任一項之用途，其中該藥劑係經調配以供個別、依序或同時投與。

10. 一種醫藥組合物，其包含葡萄糖激酶活化劑，次最佳量之二甲雙胍，及至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、稀釋劑或其混合物，其中該葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。
11. 如請求項10之醫藥組合物，其中該二甲雙胍之次最佳量係介於0.01毫克/天及1000毫克/天之間。
12. 如請求項10之醫藥組合物，其中該二甲雙胍之次最佳量係介於50毫克/天及700毫克/天之間。
13. 如請求項10之醫藥組合物，其中該二甲雙胍之次最佳量係介於100毫克/天及500毫克/天之間。
14. 如請求項10之醫藥組合物，其中該葡萄糖激酶活化劑之量係介於10毫克/天及1000毫克/天之間。
15. 如請求項10之醫藥組合物，其中該葡萄糖激酶活化劑之量係介於75毫克/天及700毫克/天之間。
16. 如請求項10之醫藥組合物，其中該葡萄糖激酶活化劑之量係介於200毫克/天及400毫克/天之間。
17. 如請求項10之醫藥組合物，其中該二甲雙胍之次最佳量係介於0.01毫克/天及1000毫克/天之間，及該葡萄糖激酶活化劑之量係介於10毫克/天及1000毫克/天之間。
18. 一種包含一種分子陽離子與一種分子陰離子之鹽，其中該分子陽離子為1,1-二甲基雙胍之陽離子，且該分子陰離子為葡萄糖激酶活化劑之陰離子，其中該葡萄糖激酶活化劑為{2-[3-環己基-3-(反-4-丙氧基-環己基)-脲基]-噻

唑-5-基硫基}-乙酸。

19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項18之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、稀釋劑或其混合物。

八、圖式：

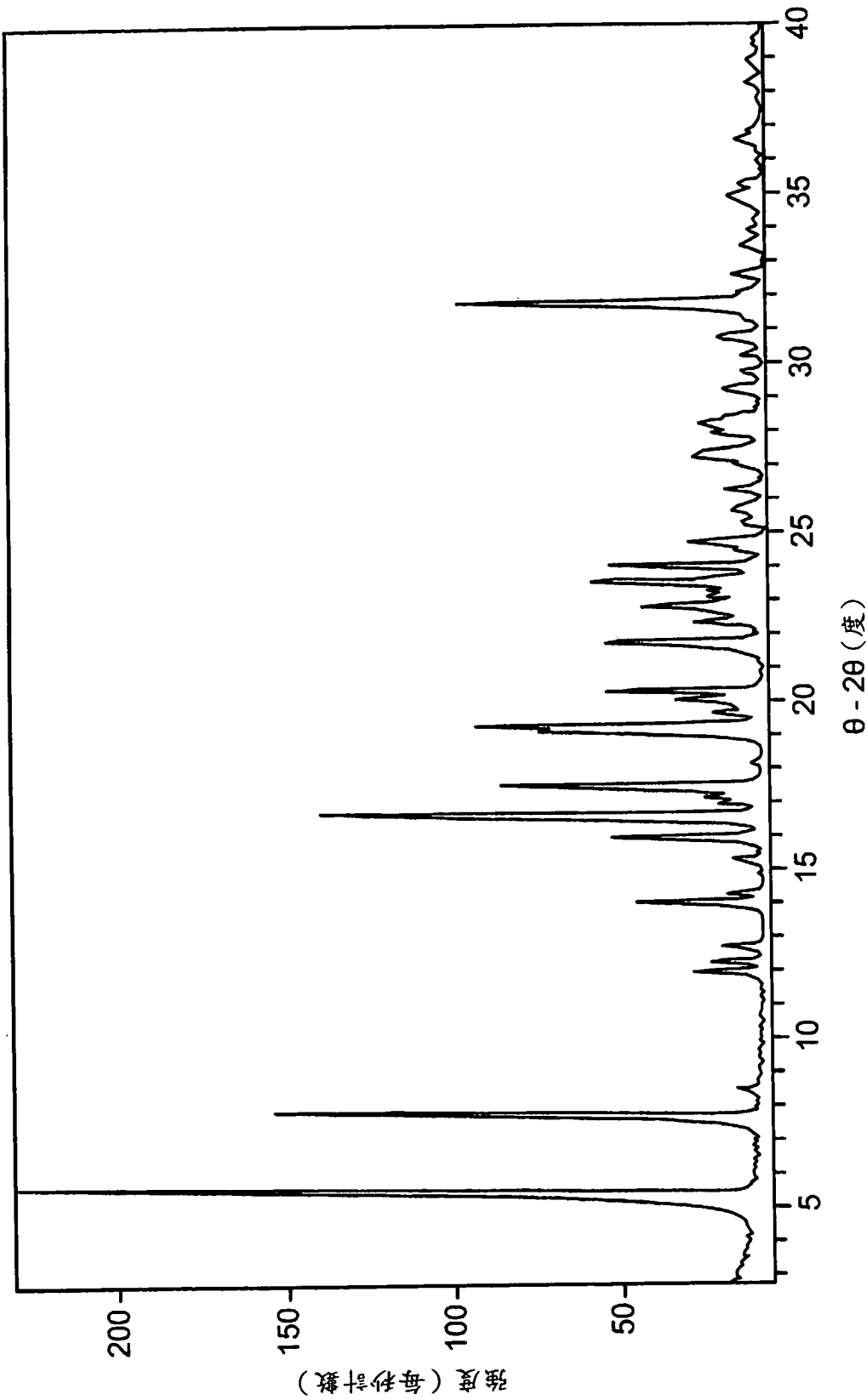


圖1