

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： 97108037

※ 申請日期： 97.03.07

※IPC 分類：

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/385 (2006.01)

A61K 03/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

治療糖尿病高血糖症及糖尿病併發症之甲福明(METFORMIN)R-(+)

硫辛酸鹽與抗高血脂劑的組合

A61P 3/10 (2006.01)

COMBINATION OF METFORMIN R-(+) LIPOATE AND

ANTIHYPERLIPIDEMIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF

DIABETIC HYPERGLYCEMIA AND DIABETIC COMPLICATIONS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英迪進藥品公司 / Indigene Pharmaceuticals, Inc.

代表人：(中文/英文)

瑪莉 E. 瓦曼 雷歐 / VAMAN RAO, MARY E.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國 麻州 01581 西伯勞市 法蘭德斯路 115 號

115 Flanders Road, Westborough, MA 01581, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 巴納瓦拉 L. 伊蒙斯 / MYLARI, BANAVARA L.

2. 瑪莉 E. 瓦曼 雷歐 / VAMAN RAO, MARY E.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 / US

2. 印度 / IN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國、2007.3.9、60/905,990

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【相關申請案之交互參照】

本專利申請案主張 2007 年 3 月 9 日申請之美國臨時申請案第 60/905,935 號的權益。將該申請案的說明書全部以引用方式納入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對包括甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 與抗高血脂劑或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的方法、醫藥組成物和套組。本發明更關於使用那些醫藥組成物來治療第 2 型糖尿病高血糖症及糖尿病併發症的方法。

【先前技術】

發明背景

代謝徵候群與糖尿病複雜地交織在一起，其已經變成世界性的。該徵候群的臨床表現視患者而定，且在患有糖尿病(慢性高血糖症)之患者中的共同-病態包括高血壓和高血脂症。這些共同-病態的長期後果包括糖尿病腎病變、糖尿病神經病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病心肌病變和白內障。在一件繫屬申請案中已經描述了甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽，並宣稱為控制慢性高血糖症的新穎治療。因此在技術領域中，對治療糖尿病患者中糖尿病和糖尿病併發症之甲福明 R-(+)-硫辛酸鹽和抗高血脂劑之組合治療存有需

求。

【發明內容】

發明概述

一方面，本揭示內容提供甲福明 R-(+)硫辛酸鹽和抗高血脂劑的組合，以治療糖尿病患者中糖尿病和高血脂惡化之糖尿病併發症。

一方面，本揭示內容提供包括 MR-(+)LA 與抗高血脂劑或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的方法、醫藥組成物和套組。本揭示內容更提供使用這類醫藥組成物來治療糖尿病併發症(如糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、心肌梗塞、白內障和糖尿病心肌病變)的方法。

在某些具體實例中，抗高血脂劑可包括 HMG-CoA 還原酶抑制劑(他汀類(statins))、纖維酸(fibric acid)衍生物、CETP 抑制劑、膽汁酸螯合劑和結合潮紅抑制劑之菸酸(菸鹼酸)。

當在本文中使用“HMG-CoA 還原酶抑制劑”一詞時，意指競爭性地阻斷酵素 3-羥基-3-甲基-戊二醯基-輔酶 A (HMG-CoA)還原酶的化合物。藉著競爭性地阻斷該酵素，HMG-CoA 還原酶抑制劑干擾了膽固醇形成(酵素催化 HMG-CoA 轉變為甲羥戊酸鹽)。結果，其等減少總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、載脂蛋白(apolipoprotein) B (LDL-C 的膜運送複合體)、極低密度脂蛋白(VLDL)和血漿

三酸甘油酯。關於對 HMG-CoA 抑制劑的回顧，參見例如 Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 1:189 (2004)，及其中引用的參考文獻。

當在本文中使用”纖維酸衍生物”一詞時，意指涉及在肝臟中過氧化物酶體增殖子經活化受體- α (PPAR- α)1 受體之活化，以及刺激脂蛋白脂肪酶及/或肝臟脂肪酶活性，結果導致提高脂蛋白的分解代謝的化合物。關於對纖維酸衍生物的回顧，參見例如 Br J Diabetes Vasc Dis 3:204(2003)，及其中引用的參考文獻。

當在本文中使用”膽汁酸螯合劑”一詞時，意指聚合的化合物。膽汁酸螯合劑之作用為陰離子交換樹脂，其在小腸的管腔中與膽汁酸結合；膽汁酸螯合劑能夠打斷膽汁酸的腸肝循環。這導致增加來自膽固醇之膽汁酸的肝臟合成，因為膽汁酸壓抑微粒體羥化酶，其催化膽固醇轉變為膽汁酸中的速率決定步驟。因為這耗盡膽固醇的肝臟池，故增加了在肝臟中 LDL 受體的活性。這刺激從血漿中移出 LDL，結果降低 LDL 膽固醇的濃度。關於對膽汁酸螯合劑的回顧，參見例如 Prog. Polym. Sci. 24:485(1999)，及其中引用的參考文獻。

當在本文中使用”CETP 抑制劑”一詞時，意指在與三酸甘油酯交換時，催化將膽固醇酯從 HDL 運送至含有載脂蛋白 B 之脂蛋白並藉此在脂蛋白代謝中扮演重要角色的化合物。關於對 CETP 抑制劑的回顧，參見例如 Curr. Opin. Pharmacol. 6:162(2006)，及其中引用的參考文獻。

當在本文中使用”膽固醇吸收抑制劑”一詞時，意指抑制從小腸吸收膽汁和飲食的膽固醇，但不影響脂溶性維生素、三酸甘油酯或膽汁酸吸收的化合物。關於對膽固醇吸收抑制劑的回顧，參見例如 Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 13:42(2004)，及其中引用的參考文獻。

當在本文中使用”菸酸”一詞時，意指具有藉著降低在脂肪組織中 cAMP 水平之濃度，並調節由肝臟合成三酸甘油酯和分泌 VLDL 顆粒，調節在脂肪組織中之三酸甘油酯脂肪分解能力的化合物。關於對菸酸的回顧，參見例如 J. Nutr. Biochem., 14:298(2003)，及其中引用的參考文獻 J. Lipid Res. 22:24(1981)、Metabolism, 34:642(1985)，及其中引用的參考文獻。

當在本文中使用”潮紅”一詞時，意指起因於皮膚血管之血管擴張，結果增加了血液流動的徵候，主要是在臉、頸和胸部。咸認為菸鹼酸-潮紅是經由前列腺素前列環素介導的。組織胺亦可能在菸鹼酸-潮紅中扮演一角色。潮紅是在攝取大劑量菸酸之後首先觀察到的不利反應，且是最麻煩的一種。潮紅的症狀包括火熱、刺痛和搔癢的感覺。關於對菸酸潮紅的回顧，參見例如 PDR health, Thomson PDR Electronic Library, 第 60 版(2006)。

在本揭示內容之組成物和方法的實施中，可分別使用任何 HMG Co-A 還原酶抑制劑(或)任何纖維酸衍生物(或)任何 CETP 抑制劑(或)任何膽汁酸螯合劑(或)菸酸，或以帶有任何潮紅抑制劑之醫藥上可接受的組合使用。

一方面，本揭示內容提供包括 MR-(+)LA 與抗高血脂劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的醫藥組成物。

一方面，本揭示內容提供包括 MR-(+)LA 與抗高血脂劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的單位劑量調配物。

一方面，本揭示內容提供治療哺乳動物中糖尿病併發症的方法，包括對該哺乳動物投與如在後文中陳述的醫藥組成物。在某些具體實例中，可藉著本揭示內容之方法治療的這類糖尿病併發症，像是例如糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病心肌病變、心肌梗塞、白內障和糖尿病視網膜病變。

一方面，本揭示內容提供治療哺乳動物中糖尿病併發症的方法，包括對該哺乳動物投與 MR-(+)LA 與抗高血脂劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

一方面，本揭示內容提供治療哺乳動物中第 2 型糖尿病的方法，包括對該哺乳動物投與 MR-(+)LA 與抗高血脂劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

一方面，本揭示內容提供其中分開投與 MR-(+)LA 與抗高血脂劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的方法。

一方面，本揭示內容提供其中以單一劑型，例如錠劑、

膠囊或膠囊錠投與 MR-(+)LA 與抗高血脂劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的方法。

一方面，本揭示內容提供包括下列的套組：

- a) 包括 MR-(+)LA 的第一單位劑型，
- b) 包括抗高血脂劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的第二單位劑型；以及
- c) 容器。

在某些如本文揭示之具體實例中，抗高血脂劑為選自下列種類之抗高血脂劑的化合物：HMG-CoA 還原酶抑制劑(他汀類)、纖維酸衍生物、CETP 抑制劑、膽汁酸螯合劑和菸酸，分別或以帶有任何潮紅抑制劑之醫藥上可接受的組合。

在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑包括，但不限於：阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、瑞素伐他汀(rosuvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、美伐他汀(mevastatin)、利伐他汀(rivastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)、依伐他汀(itavastatin)、菲洛他汀(velostatin)、氟吡哌他汀(fluidostatin)、迪代佐康白丁(didydrocompactin)、康白丁(compactin)、格崙伐他汀(glenvastatin)、達伐他汀(dalvastatin)、卡爾伐他汀(carvastatin)、克伐他汀(crilvastatin)、柏伐他汀(bervastatin)，或其醫藥上可接受

之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。在本揭示內容的某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑包括阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞素伐他汀和西立伐他汀，或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

在某些具體實例中，纖維酸衍生物包括，但不限於：氯貝丁酯(clofibrate)、吉非貝齊(gemfibrozil)、非諾貝特(fenofibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、苯扎貝特(bezafibrate)、苜氯貝特(beclobrate)、依托貝特(etofibrate)、吉非貝齊、克利貝特(clinofibrate)、比尼貝特(binifibrate)、尼可貝特(nicofibrate)、吡貝特(pirifibrate)、氯菸貝特(ronifibrate)、雙貝特(simfibrate)、氯貝茶鹼(theofibrate)，或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。在本揭示內容的某些具體實例中，纖維酸衍生物包括氯貝丁酯、吉非貝齊、非諾貝特，或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

在某些具體實例中，膽汁酸螯合劑包括，但不限於：消膽胺(cholestyramine)、考來替潑(colestipol)、考來維崙(colesevalam)、苯并噻呼(benzothiepine)化合物、聚德克斯德(polydexide)、基於聚醚的膽汁酸螯合劑、基於聚(二烯丙基胺)的膽汁酸螯合劑、基於聚-[{甲基-(3-三甲胺丙基)亞胺基}亞丙基二氯化物]的膽汁酸螯合劑、含有作為膽汁酸螯合劑之呱鹽基團的聚合物、含有作為膽汁酸螯合劑之螺二環胺部分的聚合物、與一或多個聚胺(凱諾得(knedels))

交聯的聚苯乙烯-b-聚(丙烯酸)(ps-b-paa)，或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

在某些具體實例中，CETP 抑制劑包括，但不限於：托塞曲匹(torcetrapib)，或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

在某些具體實例中，膽固醇吸收抑制劑包括，但不限於：依折麥布(ezetimibe)(澤泰(Zetia))，或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

菸酸，3-吡啶羧酸或菸鹼酸或菸酸之衍生物或菸酸本身以外在體內代謝成菸酸及其混合物，因此產生與本文描述的相同效果的化合物。菸酸衍生物和其他化合物特別包括，但不限於下列的：菸醇酒石酸酯、D-山梨醇六菸酸酯、菸酸鋁、菸酸戊四醇酯(niceritrol)、D,1- α -生育酚菸酸酯、6-OH-菸酸、菸里亞酸(nicotinaria acid)、菸醯胺-N-氧化物、6-OH-菸醯胺、NAD、N-甲基-2-吡啶-8-甲醯胺、N-甲基-4-吡啶酮-5-甲醯胺、布瑞迪里(bradilian)、山梨菸酯、菸酸肌醇酯(hexanicite)、羅尼醇(ronitol)和酯類，像甲基、乙基、丙基或丁基酯。

在某些具體實例中，潮紅抑制劑包括但不限於：MK-0524，以及經取代之四氫吡啶和環戊烷吡啶衍生物，其包括((1R)-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-9-{(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3A,9-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸；{(1R)-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-9-[(1S)-1-

苯乙基]-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-1-基}乙酸；[(1R)-6-氟-9-
 [(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-
 呋唑-1-基]乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基]-6-
 氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-1-基]乙酸；
 [(1R)-9-[(1S)-1-(3-氯苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-
 2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-1-基]乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(4-氯-2-
 氟苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-
 1-基]乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-
 磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-1-基]乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-
 (4-氟苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋
 唑-1-基]乙酸；((1R)-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-9-[(1S)-1-[4-(甲
 基-磺醯基)苯基]乙基]-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-1-基)乙酸及/
 或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

在某些具體實例中，本揭示內容提供本揭示內容化合物之醫藥上可接受的鹽類在本揭示內容之組成物和方法中的用途。在某些具體實例中，本揭示內容考慮的鹽類包括烷基、二烷基、三烷基或四烷基銨鹽。在某些具體實例中，本揭示內容考慮的鹽類包括 L-精胺酸、苜胺、苜星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、乙二胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴胺(hydrabamine)、1H-咪唑、氫氧化鋰、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、六氫吡啶、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)吡咯烷、氫氧化鈉、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷和氫氧化鋅鹽類。在某些具體實例中，本揭示內容考慮的鹽類

包括 Na、Ca、K、Mg、Zn 或其他金屬鹽類。

一方面，本揭示內容提供包括甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA]和 HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞素伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、利伐他汀、匹伐他汀、尼伐他汀、依伐他汀、菲洛他汀、氟吲哚他汀、迪代佐康白丁、康白丁、格崙伐他汀、達伐他汀、卡爾伐他汀、克伐他汀、柏伐他汀)或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的醫藥組成物。

在某些具體實例中，該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

在某些具體實例中，醫藥上可接受之鹽係選自由 L-精氨酸、苺胺、苺星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、乙二胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴胺、1H-咪唑、氫氧化鋰、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、六氫吡嘐、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)吡咯烷、氫氧化鈉、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷、氫氧化鋅、鈉、鈣、鉀、鎂和鋅所組成之群組。

在某些具體實例中，該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀鈣。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA]係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克

到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，阿托伐他汀以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，將該醫藥組成物調配成錠劑。

在某些具體實例中，以每日方案(例如每天一次、每天兩次或每天三次等等)投與該組成物。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑是辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑是辛伐他汀。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，辛伐他汀以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，將該醫藥組成物調配成錠劑。

在某些具體實例中，以每日方案(例如每天一次、每天兩次或每天三次等等)投與該組成物。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

一方面，本揭示內容提供包括甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA]和膽固醇吸收抑制劑(例如依折麥布)或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的醫藥組成物。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA]係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，依折麥布以範圍從 2.5 毫克到 100

毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，將該醫藥組成物調配成錠劑。

在某些具體實例中，以每日方案(例如每天一次、每天兩次或每天三次等等)投與該組成物。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

一方面，本揭示內容提供單位劑量調配物，其包括：

(i) 甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽；和

(ii) HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞素伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、利伐他汀、匹伐他汀、尼伐他汀、依伐他汀、菲洛他汀、氟吲哚他汀、迪代佐康白丁、康白丁、格崙伐他汀、達伐他汀、卡爾伐他汀、克伐他汀、柏伐他汀)或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

在某些具體實例中，該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

在某些具體實例中，醫藥上可接受之鹽係選自由 L-精氨酸、苜胺、苜星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、乙二胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-

甲基葡糖胺、海巴胺、1H-咪唑、氫氧化鋰、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、六氫吡咩、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)吡咯烷、氫氧化鈉、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷、氫氧化鋅、鈉、鈣、鉀、鎂和鋅所組成之群組。

在某些具體實例中，該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀鈣。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，阿托伐他汀以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑是辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑是辛伐他汀。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫

克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，辛伐他汀以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，該組成物為錠劑。

一方面，本揭示內容提供單位劑量調配物，包括：

(i) 甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽；和

(ii) 膽固醇吸收抑制劑(例如依折麥布)或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+) LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5

毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，依折麥布以範圍從 2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，該醫藥組成物為錠劑。

一方面，本揭示內容提供治療人類或哺乳動物個體中糖尿病併發症之方法，包括對需要其之個體投與治療有效量的包括甲福明 R-(+)-硫辛酸鹽[MR-(+)-LA]和 HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞素伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、利伐他汀、匹伐他汀、尼伐他汀、依伐他汀、菲洛他汀、氟吡哌他汀、迪代佐康白丁、康白丁、格崙伐他汀、達伐他汀、卡爾伐他汀、克伐他汀、柏伐他汀)或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物之醫藥組成物。

在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑是阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

在某些具體實例中，醫藥上可接受之鹽係選自由 L-精氨酸、苳胺、苳星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、乙二胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-

甲基葡糖胺、海巴胺、1H-咪唑、氫氧化鋰、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、六氫吡咩、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)吡咯烷、氫氧化鈉、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷、氫氧化鋅、鈉、鈣、鉀、鎂和鋅所組成之群組。

在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑是阿托伐他汀鈣。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+)硫辛酸鹽[MR-(+)LA]係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，阿托伐他汀以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，將該醫藥組成物調配成錠劑。

在某些具體實例中，以每日方案(例如每天一次、每天兩次、每天三次等等)投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和

直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑是辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑是辛伐他汀。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，辛伐他汀以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，將該醫藥組成物調配成錠劑。

在某些具體實例中，以每日方案(例如每天一次、每天兩次、每天三次等等)投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，該醫藥組成物為錠劑。

在某些具體實例中，糖尿病併發症係選自糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病心肌病變、糖尿病視網膜病變、白內障和心肌梗塞。

在某些具體實例中，本揭示內容提供治療有需要之個體中糖尿病併發症的方法，包括對該人類或哺乳動物個體投與治療有效量之包括甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 和膽固醇吸收抑制劑(依折麥布)或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物之醫藥組成物。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，依折麥布以範圍從 2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，將該醫藥組成物調配成錠劑。

在某些具體實例中，以每日方案(例如每天一次、每天兩次、每天三次等等)投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和

直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，該醫藥組成物為錠劑。

在某些具體實例中，糖尿病併發症係選自糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病心肌病變、糖尿病視網膜病變、白內障和心肌梗塞。

一方面，本揭示內容提供治療有需要之個體中第 2 型糖尿病的方法，包括對該人類或哺乳動物個體投與治療有效量之包括甲福明 R-(+)-硫辛酸鹽 [MR-(+)-LA] 和 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞素伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、利伐他汀、匹伐他汀、尼伐他汀、依伐他汀、菲洛他汀、氟吡哌他汀、迪代佐康白丁、康白丁、格崙伐他汀、達伐他汀、卡爾伐他汀、克伐他汀、柏伐他汀) 或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物之單位劑量。

在某些具體實例中，該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

在某些具體實例中，醫藥上可接受之鹽係選自由 L-精氨酸、苳胺、苳星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、乙二胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴胺、1H-咪唑、氫氧化鋰、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、六氫吡咩、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)吡咯烷、氫氧化鈉、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷、氫氧化鋅、鈉、鈣、鉀、鎂和鋅所組成之群組。

在某些具體實例中，該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿

托伐他汀鈣。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，阿托伐他汀以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，將該醫藥組成物調配成錠劑。

在某些具體實例中，以每日方案(例如每天一次、每天兩次、每天三次等等)投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，該醫藥組成物為錠劑。

在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑為辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。在某些具體實例中，HMG-CoA 還原酶抑制劑是辛伐他汀。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，辛伐他汀以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，將該醫藥組成物調配成錠劑。

在某些具體實例中，以每日方案(例如每天一次、每天兩次、每天三次等等)投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

一方面，本揭示內容提供治療人類或哺乳動物個體中第 2 型糖尿病的方法，包括對需要其之個體投與治療有效量之包括甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 和膽固醇吸收抑制劑(例如依折麥布)或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物之單位劑量。

在某些具體實例中，膽固醇吸收抑制劑為依折麥布。

在某些具體實例中，甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，依折麥布以範圍從 2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

在某些具體實例中，將該醫藥組成物調配成錠劑。

在某些具體實例中，以每日方案(例如每天一次、每天兩次、每天三次等等)投與該醫藥組成物。

在某些具體實例中，藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與該醫藥組成物。

【實施方式】

發明之詳細說明

本揭示內容之方法、組成物和套組，可用來治療糖尿病併發症，包括但不限於糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病心肌病變、心肌梗塞、白內障和糖尿病視網膜病變。

當在本文中使用”治療”一詞時，意指減緩、阻止或逆轉其進展，或減輕或預防適用”治療”一詞之病症或病況，或這類病症或病況的一或多種症狀。”治療”一詞，當在本文中使用時意指治療病症、症狀或病況的作用，如上文定義之名詞”治療”。

可根據本揭示內容使用的抗高血脂劑，為不同種類抗高血脂劑的成員，包括 HMG-CoA 還原酶抑制劑(他汀類)、纖維酸衍生物、CETP 抑制劑、膽汁酸螯合劑和菸酸(菸酸)，以帶有潮紅抑制劑之醫藥上可接受的組合。

可根據本揭示內容使用的特定 HMG-CoA 還原酶抑制劑包括，但不限於：阿托伐他汀，其可根據在美國專利第 7,030,151 號中揭示者製備；普伐他汀及相關化合物，其可根據在美國專利第 4,346,227 號和 4,448,979 號中揭示者製備；瑞素伐他汀，其可根據在美國專利第 6,858,618 號中揭示者製備；美伐他汀，其可根據在美國專利第 3,983,140 號中揭示者製備；菲洛他汀和辛伐他汀及相關化合物，其可根據在美國專利第 4,448,784 號和 4,450,171 號中揭示者製備；洛伐他汀，其可根據在美國專利第 6,558,659 號中揭示者製備；氟伐他汀，其可根據在美國專利第 6,858,643 號中揭示者製備；西立伐他汀，其可根據在美國專利第 US2004/0063961 號中揭示者製備；匹伐他汀，其可根據在美國專利第 5,856,336 號中揭示者製備。

可根據本揭示內容使用的纖維酸衍生物包括，但不限於：氯貝丁酯，其可根據在美國專利第 3,262,850 號中揭

示者製備；吉非貝齊，其可根據在美國專利第 3,674,836 號中揭示者製備；非諾貝特，其可根據在美國專利第 4,058,552 號中揭示者製備；環丙貝特，其可根據在美國專利第 3,948,973 號中揭示者製備；苯扎貝特，其可根據在美國專利第 3,781,328 號中揭示者製備；吉非貝齊，其可根據在美國專利第 3,674,836 號中揭示者製備；克利貝特，其可根據在美國專利第 3,716,583 號中揭示者製備；比尼貝特，其可根據在 BE 8,847,22 中揭示者製備。為 PPAR 激動劑之化合物，包括如在美國專利第 6,008,239 號、WO 9727847、WO 9727857、WO 9728115、WO 9728137 和 WO 9728149 中描述的那些化合物。可根據在美國專利第 6,008,239 號中描述的測定，鑑認 PPAR α 、 γ 和 δ 激動劑。將其揭示內容以引用方式納入本文中。

可根據本揭示內容使用的膽汁酸螯合劑包括，但不限於：消膽胺，其可根據在美國專利第 3,308,020 號和 4,895,723 號中揭示者製備；考來替潑，其可根據在美國專利第 3,692,895 號中揭示者製備；考來維崙，其可根據在美國專利第 7,026,295 號中揭示者製備；基於聚醚的膽汁酸螯合劑，其可根據在美國專利第 6,517,825 號和在 PCT/US2000/010808(WO 2000/064428)中揭示者製備；基於聚(二烯丙基胺)的膽汁酸螯合劑，其可根據在美國專利第 7,125,547 號和 6,203,785 號中揭示者製備；基於聚-[(烷基-(3-三甲胺丙基)亞胺基)亞丙基二氯化物]的膽汁酸螯合劑，其可根據在美國專利第 4,205,064 號中揭示者製備；

含有作為膽汁酸螯合劑之呱鹽基團的聚合物，其可根據在美國專利第 6,294,163 號中揭示者製備；含有作為膽汁酸螯合劑之螺二環銨部分的聚合物，其可根據在美國專利第 6,271,264 號中揭示者製備；在世界專利申請案編號：WO 93/321146 和在歐洲專利 508425 中揭示了用來作為膽汁酸螯合劑的經選擇苯并噻呼。將其揭示內容以引用方式納入本文中。

可根據本揭示內容使用的 CETP 抑制劑，不限於任何結構或群組的 CETP 抑制劑。可根據本揭示內容使用的 CETP 抑制劑包括，但不限於：托塞曲匹，其可根據在美國專利第 6,197,786 號和 6,313,142 號，在 PCT 申請案第 WO 01/40190 號、WO 02/088085 號和 WO 02/088069 號中揭示者製備。將其揭示內容以引用方式納入本文中。

可根據本揭示內容使用的膽固醇吸收抑制劑包括，但不限於：依折麥布(澤泰)，其可根據在美國專利第 5,767,115 號和 5,846,966 號中揭示者製備。將其揭示內容以引用方式納入本文中。

可根據本揭示內容使用的菸酸、3-吡啶羧酸或菸鹼酸，是唯一由冠狀動脈藥物計畫(Coronary Drug Project)研究的製劑，其在冠狀動脈事件方面產生顯著的降低：菸鹼酸和冠狀心臟病(Niacin and Coronary Heart Disease), JAMA 231:360(1975)和 JAMA 279:1615(1998)，其可根據在美國專利第 2,513,251 號中揭示者製備。分別在美國專利第 5,126,145 號、6,746,691 號；5,268,181 號中揭示了持續和

中間釋放之菸酸的劑型；菸酸衍生物：菸醇酒石酸酯、D-山梨醇六菸酸酯、菸酸鋁、菸酸戊四醇酯、D,1- α -生育酚菸酸酯、6-OH-菸酸、菸里亞酸、菸醯胺、菸醯胺-N-氧化物、6-OH-菸醯胺、NAD、N-甲基-2-吡啶-8-甲醯胺、N-甲基-4-吡啶酮-5-甲醯胺、布瑞迪里、山梨菸酯、菸酸肌醇酯、羅尼醇和酯類，像甲基、乙基、丙基或丁基酯，可在美國專利第 6,469,035 號中揭示其等之用途。將其揭示內容以引用方式納入本文中。

可根據本揭示內容使用的潮紅抑制劑是前列腺素 DP 受體選擇性拮抗劑。其等包括，但不限於：MK-0524，如同在 PNAS, 103, 17(2006)中的描述；((1R)-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-9-((1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基)-2,3A,9-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸；{[(1R)-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-9-[(1S)-1-苯乙基]-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-1-基}乙酸；[(1R)-6-氟-9-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(3-氯苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸；[(1R)-9-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-

氟-8-(甲基-磺醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-1-基]乙酸；
 ((1R)-6-氟-8-(甲基-磺醯基)-9-{(1S)-1-[4-(甲基-磺醯基)苯基]乙基}-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-1-基)乙酸；如同在美國專利第 7,019,022 號中揭示者，或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

“醫藥上可接受的鹽類”一詞，當適當時，包括醫藥上可接受的酸加成鹽類和醫藥上可接受的陽離子鹽類兩者。”醫藥上可接受的陽離子鹽類”一詞打算定義但不限於諸如鹼金屬鹽類(例如鈉和鉀)、鹼土金屬鹽類(例如鈣和鎂)、鋁鹽類、銨鹽類之類的鹽類和帶有有機胺如苄星(N,N'-二苄基乙二胺)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)、苄胺(N-苄基苄乙胺)、二乙胺、六氫吡咻、三羥甲基胺基甲烷(2-胺基-2-羥甲基-1,3-丙二醇)和普魯卡因(procaine)的鹽類。”醫藥上可接受的酸加成鹽類”一詞打算定義但不限於諸如帶有傳統上在製藥中使用的醫藥上可接受之無機或有機酸的那些鹽類。適當的酸為例如無機酸，如氫鹵酸，例如氫氯酸、氫溴酸或類似物，或硫酸、硝酸或磷酸；或適當的有機酸，例如適當的脂肪族酸，像脂肪族單或二羧酸、羥基鏈烷酸或羥基鏈烷二酸，例如醋酸、丙酸、羥基乙酸、2-羥基丙酸、2-側氧丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、(Z)-2-丁烯二酸、(E)-2-丁烯二酸、2-羥基丁二酸、2,3-二羥基丁二酸或 2-羥基-1,2,3-丙三羧酸；苯基取代之鏈烷酸；或適當的芳香族酸，像 2-羥基苯甲酸或 4-胺基-2-羥基苯甲酸；或適當的磺酸，像鏈烷磺酸，例如

甲烷磺酸或乙烷磺酸，或芳香族磺酸，例如苯磺酸或 4-甲基苯磺酸；或環己烷胺基磺酸。在本揭示內容的某些具體實例中，該酸類為例如氫溴酸、硫酸、磷酸、醋酸、苯甲酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸、龍膽酸、二羥基苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、月桂基磺酸、苯磺酸和對-甲苯磺酸。

一方面，本揭示內容提供治療糖尿病併發症的方法，其中 MR-(+)LA 和抗高血脂劑係以同一醫藥組成物的一部分一起投與，以及其中這兩種活性劑以經設計以獲得組合治療益處之適當給藥方案之一部分來分別投與的方法。適當的給藥方案，所投與每個劑量的量和在活性劑劑量之間的間隔，會視 MR-(+)LA 和欲使用之抗高血脂劑、欲使用之醫藥調配物的類型、欲治療之個體的特徵和該併發症的嚴重性而定。通常在進行該方法時，治療溫血動物，包括哺乳動物，像人類的有效劑量，就 MR-(+)LA 而言，以單一或分開之劑量，是在每天大約 2.5 毫克到每天大約 1 克的範圍內，如每天大約 2.5 毫克到每天大約 750 毫克，如每天大約 2.5 毫克到大約 500 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 250 毫克；或每天大約 2.5 毫克到每天大約 200 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 150 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 100 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 50 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 25 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 20 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 10 毫克和每天大約 2.5 毫克到每天大約 5 毫克。抗

高血脂劑通常會以單一或分開之劑量以範圍從每天大約 2.5 毫克到大約 250 毫克的量投與，如每天大約 2.5 毫克到每天大約 200 毫克；每天大約 2.5 毫克到大約 150 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 100 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 80 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 60 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 40 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 20 毫克；和每天大約 2.5 毫克到大約 10 毫克；每天大約 2.5 毫克到大約 50 毫克；每天大約 2.5 毫克到大約 25 毫克；每天大約 2.5 毫克到大約 20 毫克；每天大約 2.5 毫克到每天大約 10 毫克，和每天大約 2.5 毫克到每天大約 5 毫克。然而，依據欲治療之個體的病況而定，必然會發生一些劑量的改變。無論如何，給處方的醫師會決定個別個體的適當劑量。

在本揭示內容的某些具體實例中，醫藥組成物的投藥，可經由任何將其遞送至想要組織(例如神經、腎臟、視網膜及/或心臟組織)的方法。這些方法包括口服路徑、非經腸、十二指腸內的路徑等等。通常，本揭示內容之組成物以單劑(例如每天一次)或多劑或經由恆定輸液投與。

在後文中，將包括 MR-(+)LA 和抗高血脂劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的醫藥組成物統稱為“本揭示內容之活性組成物”。

在本揭示內容的某些具體實例中，可藉著各種傳統的投藥路徑(包括口服、局部、非經腸，例如靜脈內、皮下或髓內)將活性組成物投與需要治療的個體。此外，可以鼻內，

或作為直腸栓劑，或使用”閃釋(flash)”調配物(即不需要使用水即讓醫藥品溶解在口中)，來投與本揭示內容的活性組成物。

在本揭示內容的某些具體實例中，可單獨或與醫藥上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑結合，以單劑或多劑投與活性組成物。適當的醫藥載劑、媒劑和稀釋劑包括惰性固體稀釋劑或填料、無菌的水溶液和各種有機溶劑。藉著將本揭示內容的活性組成物與醫藥上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑結合形成之醫藥組成物，然後以各種劑型如錠劑、散劑、含片、糖漿、注射用溶液以及類似物迅速地投藥。若需要，這些醫藥組成物可含有額外的成分，像香料、黏合劑、賦形劑及類似物。因此，為了口服投藥，含有各種賦形劑但不限於檸檬酸鈉、碳酸鈣和磷酸鈣的錠劑，可連同各種崩解劑如澱粉、藻酸和某些複合矽酸鹽與黏合劑如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明膠和阿拉伯樹膠一起使用。此外，為了壓片亦經常使用潤滑劑，如硬脂酸鎂、十二烷基硫酸鈉和滑石。亦可使用類似類型的固體組成物，在軟和硬填充明膠膠囊中作為填料。在本揭示內容的某些具體實例中，為此所用之材料包括乳糖或乳糖和高分子量聚乙二醇。當為了口服投藥而想要含水懸浮液或酏劑時，可將其中之必要活性成分與各種增甜劑或香料、著色材料或染料，且若需要還有乳化或懸浮劑，連同稀釋劑如水、乙醇、丙二醇、甘油及其組合一起結合。

在本揭示內容的某些具體實例中，關於非經腸投藥，

可使用活性組成物在芝麻或花生油、在含水丙二醇或在無菌水溶液中之溶液。若需要，這類水溶液應經過適當地緩衝，並先利用足夠的生理鹽水或葡萄糖使液體稀釋劑成為等張的。這些特殊的水溶液特別適合靜脈內、肌肉內、皮下和腹腔內投藥。在該關係中，藉著熟諳此藝者已知的標準技術，可容易獲得所使用之無菌含水介質。

通常，本揭示內容之組成物係經口服或非經腸(例如靜脈內、肌肉內、皮下或髓內)投與。亦可指示局部投藥，例如當患者受到胃腸病症所苦，或由主治醫師決定最好是將醫藥品施用在組織或器官的表面時。

關於頰部投藥，組成物(兩種活性劑一起或分開投與)可採用以傳統方式調配的錠劑或含片之形式。

在本揭示內容的某些具體實例中，關於鼻內投藥或藉著吸入投藥，活性化合物(兩種活性劑一起或分開投與)係以溶液或懸浮液之形式從由患者擠壓或抽吸的幫浦噴霧容器，或做成氣溶膠噴霧處方，使用適當的推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當的氣體，從加壓容器或霧化器中便利地遞送。在加壓氣溶膠的情況下，可藉著提供閥遞送經計量的量而決定劑量單位。加壓容器或霧化器可含有活性化合物的溶液或懸浮液。可將在吸入器或吹入器中使用的膠囊或藥筒(以例如明膠製成)調配成含有本揭示內容之化合物及適當散劑基底如乳糖或澱粉的散劑混合物。

為了經皮(例如局部)投藥，係製備稀釋無菌、含水或

部分含水的溶液(通常以大約 0.1%到 5%濃度)，在其他方面類似以上的非經腸溶液。

製備具有某種含量活性成分之各種醫藥組成物的方法為已知的，或根據本揭示內容對熟諳此藝者會是顯而易見的。關於製備醫藥組成物之方法的實例，參見雷明頓氏藥理學 (Remington's Pharmaceutical Sciences), Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第 19 版(1995)。

在本揭示內容的某些具體實例中，活性組成物含有一定量的 MR-(+)LA 和抗高血壓劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。舉例來說，那些成分每一個的量可分別為組成物總量的 0.0001%-95%，其中總量當然不可超過 100%。無論如何，欲投與之組成物或調配物會含有一定量根據本揭示內容之組成物的每個組份，其量可有效治療正在治療之個體之疾病/病況的量。

一方面，本揭示內容提供以套組形式組合之個別的醫藥組成物。該套組包括兩個個別的醫藥組成物：MR-(+)LA 和抗高血壓劑，如同上述。該套組包括含有個別組成物的容器，如分開的小瓶或分開的鋁箔包裝。套組典型地包括個別組份的投藥指示。在個別組份最好是以不同劑型投與(例如口服和非經腸)、以不同給藥間隔投與時，或在主治醫師希望滴定組成物各自的組份時，套組形式是特別有利的。

這類套組之實例是所謂的泡殼包裝。泡殼包裝在包裝業中是已熟知的，並正被廣泛地用在醫藥單位劑型(錠劑、

膠囊以及類似者)的包裝上。泡殼包裝通常由一片相對較硬的材料，覆以較佳的是透明的塑膠材料所構成。在包裝程序期間，在塑膠箔中形成凹處。該凹處具有欲包裝之錠劑或膠囊的大小和形狀。接著，將錠劑或膠囊放在凹處，並將相對較硬的材料片對著與形成凹處之方向相反的箔表面處與該塑膠箔密封。結果，將錠劑或膠囊密封在塑膠箔和薄片之間的凹處中。較佳的是，薄片的強度得以能用手對該凹處施加壓力，藉此在凹處所在的薄片處形成一開口，而將錠劑或膠囊從該泡殼包裝中移出。然後可經由該開口移出錠劑或膠囊。

可能想要在套組上提供記憶輔助，例如以緊鄰錠劑或膠囊的編號之形式，藉此編號與方案天數一致，指出應該服用的錠劑或膠囊。這類記憶輔助的另一實例是印在卡片上的月曆，例如如下的“第一週，星期一、星期二、、、等等、、、第二週，星期一、星期二、、、”等等。記憶輔助的其他變化會是容易明瞭的。“每日劑量”可以是在特定的一天內攝取之單一錠劑或膠囊或數個藥丸或膠囊。再者，MR-(+)LA 的每日劑量可由一個錠劑或膠囊構成，而抗高血脂劑的每日劑量可由數個錠劑或膠囊構成，反之亦然。記憶輔助應該反映這點。

在某些具體實例中，本揭示內容提供設計成按照其預計使用之順序一次一個分配每日劑量的分配器。較佳的是，分配器裝有記憶-輔助，而得以進一步促使順從該方案。這類記憶-輔助的實例為機械計數器，其指示業已分配之每

日劑量的數目。這類記憶-輔助的其他實例為電池-驅動的微晶片記憶體，其與液晶讀出器或可聽見的提醒信號連結，例如讀出最後一個每日劑量被攝取的日期，及/或在該攝取下一劑時加以提醒。

通常會以便利的調配物投與本揭示內容之組成物。

下列的實施例解釋本揭示內容的某些具體實例。

例證

實施例 1：甲福明 R-(+)- α -硫辛酸鹽的製備

將甲醇鈉(0.31 克)溶解於甲醇(2 毫升)中，並在該溶液中加入甲福明鹽酸鹽(1 克)，同時攪拌。持續攪拌額外的 10 分鐘。然後加入丙酮(40 毫升)，攪拌 20 分鐘，並過濾該混合物。在含有呈自由鹼形式之甲福明的濾液中，逐滴加入 R-(+)硫辛酸(1.25 克，溶解於 15 毫升丙酮中)，恆定地攪拌，結果沉澱出淡黃色固體。攪拌該混合物額外 20 分鐘，並過濾。以丙酮(30 毫升)沖洗該淡黃色固體，過濾並脫水，產生甲福明 R-(+)-硫辛酸鹽；熔點 148-150°C； $[\alpha]_{D20}=+67.7^{\circ}(c=1, \text{水})$ ； $C_{12}H_{25}N_5O_2S_2$ 計算值 C 42.99，H 7.46，N 20.89，S 19.10；實驗值 C 43.09，H 7.62，N 20.84，S 19.23。

實施例 2：決定醫藥組成物之生物學作用的動物模式 糖尿病大鼠模式

本實施例描述用以決定導致治療和預防心臟及心臟組織之局部缺血後損傷的方法之條件的糖尿病大鼠模式。

在本研究中使用得自維持在 University of Massachusetts Medical Center, Worcester 之群落的自發性糖尿病 Bio-Bred(BB/W)大鼠。替目前的研究選擇 BB/W 大鼠，因為 BB/W 大鼠已經被視為自體免疫人類胰島素依賴性糖尿病(IDDM)的有用模式。像人類 IDDM 一樣，在青春早期出現自發性糖尿病，突然的臨床發病特徵為體重損失、高血糖、低胰島素血症和酮尿。如同在人類糖尿病的情況下，已經在 BB 大鼠中完全證明在視網膜、心肌、肝臟、腎臟、骨骼代謝和周圍神經中的病理學改變，如同在 Diab. Metab. Rev., 8:9(1992)中描述者。BB/W 大鼠為 3-4 個月大，並為大約 300-350 克重。使 BB/W 大鼠接受每天的胰島素，在進行離體心臟灌注研究之前中斷 24 小時，導致高血糖的狀態。大鼠發生急性糖尿病，每天接受 2.02 ± 0.04 單位的胰島素，並已經受糖尿病影響持續至少 12 ± 3 天。在這些糖尿病大鼠中的平均血糖值為 386 ± 24 毫克/分升。年齡相當之無糖尿病對照組具有 92 ± 12 毫克/分升的平均血糖值。

離體灌注心臟模式

本實施例描述用以發展本揭示內容的離體灌注大鼠心臟模式。使用等容量離體大鼠心臟標本進行研究。以肝素(1000 單位；IP)預先處理急性糖尿病的雄性 BB/W 大鼠和無糖尿病之年齡相當(3-4 個月大)的對照組，接著以戊巴比妥鈉(65 毫克/公斤；IP)處理。在藉著沒有足反射判定達到深度麻醉之後，迅速地切除心臟並放入冰生理鹽水中。在

切除之後，在 2 分鐘經由主動脈以非再循環模式逆行灌注停止的心臟。使用在左心室中以高壓管線連接壓力換能器的乳膠氣球測定左心室發展壓(LVDP)。使用灌注線離線的高壓管線，監視灌注壓力。在 4-通道(4-channel) Gould 記錄器上記錄血液動力學測量值。該系統具有兩條平行的灌注線，具有分開的充氧器、幫浦和氣泡收集阱，但共用溫度控制器，允許迅速改變灌注介質。使用精密的滾筒幫浦灌注心臟。灌注液由 118 mM NaCl、47 mM KCl、12 mM CaCl₂、12 mM MgCl₂、25 mM NaHCO₃ 和受質 11 mM 葡萄糖構成。嚴密地控制灌注裝置的溫度，對灌注液和環繞灌注管線套管的水使用熱浴，在所有條件下將心臟溫度維持在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 。使在室溫儲器中經充氧的灌注液通過 25 呎薄壁的聚矽氧管線，其被飽含 95% 氧的 37°C 蒸餾水圍繞。然後使灌注液進入有水套管(37°C)的管線，通過有水套管的氣泡收集阱，通往心臟。此標本提供優異的充氧作用，在慣例上已經穩定 3-4 小時。

零流動局部缺血的模式

本實施例描述用以在糖尿病對照組、糖尿病治療組、無糖尿病治療組和對照組離體心臟中，研究零流動局部缺血的程序。使糖尿病對照組(DC)、糖尿病治療組(DZ)、正常(C)對照組和正常治療組(CZ)的心臟接受 20 分鐘正常氧灌注，接著是 20 分鐘零-流動局部缺血，在此處完全關掉灌注液流，接著是 60 分鐘的再灌注。以 $1\text{ }\mu\text{M}$ 甲福明硫辛酸鹽治療心臟。在甲福明硫辛酸鹽治療的糖尿病組(DZ)

中，心臟接受 10 分鐘利用正常克雷布斯-漢斯萊特(Krebs-Henseleit)緩衝溶液的正常氧灌注，以及 10 分鐘利用含有 1 μ M 甲福明硫辛酸鹽之克雷布斯-漢斯萊特緩衝溶液的常氧灌注。

然後使心臟接受 20 分鐘的零流動局部缺血，接著是 60 分鐘的再灌注。為了避免任何在再灌注條件中的變異性，DC 和 DZ 心臟兩者皆以正常的克雷布斯-漢斯萊特緩衝溶液再灌注。

低流動局部缺血的模式

本實施例描述用以在糖尿病對照組、糖尿病治療組、無糖尿病治療組和無-糖尿病對照組之離體心臟中研究低流動局部缺血的程序。

使糖尿病對照組心臟(DC)接受 20 分鐘流速 12.5 毫升/分鐘的正常氧灌注，接著是 30 分鐘的低流動局部缺血，在此處將灌注液流動減慢至 1.25 毫升/分鐘，其為正常灌注的大約 10%，接著是 30 分鐘正常流速(12.5 毫升/分鐘)的再灌注。

在甲福明硫辛酸鹽治療之糖尿病或無糖尿病組(DZ 或 CZ)中，使心臟接受 10 分鐘利用正常克雷布斯-漢斯萊特緩衝溶液的常氧灌注(流速 12.5 毫升/分鐘)，以及 10 分鐘利用含有 1 μ M 甲福明硫辛酸鹽之正常克雷布斯-漢斯萊特緩衝溶液的常氧灌注。使心臟接受 30 分鐘的低流動局部缺血(流速 1.25 毫升/分鐘)，以及 30 分鐘正常流速(12.5 毫升/分鐘)的再灌注。

已經由 Tirabassi 等人, ILAR Journal, 45, 292(2004)回顧測定本揭示內容之化合物對糖尿病和糖尿病併發症作用的動物模式。亦可根據在下列專利中描述之方案測試式 I 化合物的抗糖尿病活性:美國專利第 4,340,605 號、4,342,771 號、4,367,234 號、4,617,312 號、4,687,777 號和 4,703,052 號。與本申請案有關的其他參考文獻包含下列:法國專利第 2796551 號和美國公開專利申請案第 20030220301 號。

應瞭解本揭示內容不限於在本文中描述的特定具體實例,而是可進行各種改變和修改而不脫離由下列之申請專利範圍定義的本揭示內容之精神及範圍。

上文引用的期刊文獻、科學參考文獻和專利公開案,全部以引用方式納入本文中。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係揭示用以治療第 2 型糖尿病高血糖症及糖尿病併發症之包括甲福明 R-(+)硫辛酸鹽與抗高血脂劑或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物的醫藥組成物、方法和套組。

六、英文發明摘要：

Disclosed are pharmaceutical compositions, methods, and kits comprising metformin R-(+)lipoate and an antihyperlipidemic agent or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate and prodrug derivative thereof for the treatment of Type 2 diabetic hyperglycemia and diabetic complications.

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組成物，其包括甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 和 HMG-CoA 還原酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑係選自由阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞素伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、利伐他汀、匹伐他汀、尼伐他汀、依伐他汀、菲洛他汀、氟吲哚他汀、迪代佐康白丁、康白丁、格崙伐他汀、達伐他汀、卡爾伐他汀、克伐他汀、柏伐他汀，或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物所組成之群組。

3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑係選自由阿托伐他汀和辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物所組成之群組。

4. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中該醫藥上可接受之鹽係選自由 L-精胺酸、苺胺、苺星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、乙二胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴胺、1H-咪唑、氫氧化鋰、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、

六氫吡咩、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)吡咯烷、氫氧化鈉、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷、氫氧化鋅、鈉、鈣、鉀、鎂和鋅所組成之群組。

6.如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其中該醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。

7.如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀鈣。

8.如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中該甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

9.如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其中該阿托伐他汀係以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

10.如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

11.如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其中該組

成物係以選自每天一次、每天兩次或每天三次之方案投與。

12.如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中該方案為每天一次。

13.如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

14.如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

15.如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為辛伐他汀。

16.如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中該甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

17.如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該辛伐他汀係以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5

毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

18.如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

19.如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，其中該組成物係以選自每天一次、每天兩次或每天三次之方案投與。

20.如申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其中該方案為每天一次。

21.如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

22.一種醫藥組成物，其包括甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA]和膽固醇吸收抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

23.如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其中該膽固醇吸收抑制劑為依折麥布或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

24.如申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中該膽固醇吸收抑制劑為依折麥布。

25.如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA]係以範圍從 2.5 毫克到 1

克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

26.如申請專利範圍第 25 項之醫藥組成物，其中該依折麥布係以範圍從 2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

27.如申請專利範圍第 26 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

28.如申請專利範圍第 27 項之醫藥組成物，其中該組成物係以選自每天一次、每天兩次或每天三次之方案投與。

29.如申請專利範圍第 28 項之醫藥組成物，其中該方案為每天一次。

30.如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

31.一種單位劑量調配物，其包括：

(i)甲福明 R-(+)硫辛酸鹽；和

(ii)HMG-CoA 還原酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

32.如申請專利範圍第 31 項之單位劑量調配物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑係選自由阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞素伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、利伐他汀、匹伐他汀、尼伐他汀、依伐他汀、菲洛他汀、氟吲哚他汀、迪代佐康白丁、康白丁、格崙伐他汀、達伐他汀、卡爾伐他汀、克伐他汀、柏伐他汀或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物所組成之群組。

33.如申請專利範圍第 32 項之單位劑量調配物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑係選自由阿托伐他汀和辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物所組成之群組。

34.如申請專利範圍第 33 項之單位劑量調配物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

35.如申請專利範圍第 34 項之單位劑量調配物，其中該醫藥上可接受之鹽係選自由 L-精胺酸、苺胺、苺星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、乙二胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴胺、1H-咪唑、氫氧化鋰、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、六氫吡咩、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)吡咯烷、氫氧化鈉、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷、氫氧化鋅、鈉、鈣、

鉀、鎂和鋅所組成之群組。

36.如申請專利範圍第 35 項之單位劑量調配物，其中該醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。

37.如申請專利範圍第 34 項之單位劑量調配物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀鈣。

38.如申請專利範圍第 37 項之單位劑量調配物，其中該甲福明 R-(+)硫辛酸鹽[MR-(+)LA]係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

39.如申請專利範圍第 38 項之單位劑量調配物，其中該阿托伐他汀係以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

40.如申請專利範圍第 33 項之單位劑量調配物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

41.如申請專利範圍第 40 項之單位劑量調配物，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為辛伐他汀。

42.如申請專利範圍第 41 項之單位劑量調配物，其中該甲福明 R-(+)硫辛酸鹽[MR-(+)LA]係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

43.如申請專利範圍第 42 項之單位劑量調配物，其中該辛伐他汀係以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

44.如申請專利範圍第 43 項之單位劑量調配物，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

45.如申請專利範圍第 44 項之單位劑量調配物，其中該投藥模式為口服。

46.如申請專利範圍第 45 項之單位劑量調配物，其中該組成物為錠劑。

47.一種單位劑量調配物，其包括：

(i)甲福明 R-(+)硫辛酸鹽；和

(ii)膽固醇吸收抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

48.如申請專利範圍第 47 項之單位劑量調配物，其中該膽固醇吸收抑制劑為依折麥布或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

49.如申請專利範圍第 48 項之單位劑量調配物，其中該膽固醇吸收抑制劑為依折麥布。

50.如申請專利範圍第 49 項之單位劑量調配物，其中該甲福明 R-(+)硫辛酸鹽[MR-(+)LA]係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

51.如申請專利範圍第 50 項之單位劑量調配物，其中該依折麥布係以範圍從 2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

52.如申請專利範圍第 51 項之單位劑量調配物，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

53.如申請專利範圍第 52 項之單位劑量調配物，其中該投藥模式為口服。

54.如申請專利範圍第 53 項之單位劑量調配物，其中該醫藥組成物為錠劑。

55.一種包括甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 和 HMG-CoA 還原酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物之醫藥組成物的用途，其係用於製造治療人類或哺乳動物個體中糖尿病併發症的醫藥品。

56.如申請專利範圍第 55 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑係選自由阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞素伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、利伐他汀、匹伐他汀、尼伐他汀、依伐他汀、菲洛他汀、氟吡哌他汀、迪代佐康白丁、康白丁、格崙伐他汀、達伐他汀、卡爾伐他汀、克伐他汀、柏伐他汀或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物所組成之群組。

57.如申請專利範圍第 56 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑係選自由阿托伐他汀和辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物所組成之群組。

58.如申請專利範圍第 57 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

59.如申請專利範圍第 58 項之用途，其中該醫藥上可接受之鹽係選自由 L-精胺酸、苺胺、苺星、甜菜鹼、氫氧

化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、乙二胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴胺、1H-咪唑、氫氧化鋰、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、六氫吡咩、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)吡咯烷、氫氧化鈉、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷、氫氧化鋅、鈉、鈣、鉀、鎂和鋅所組成之群組。

60.如申請專利範圍第 59 項之用途，其中該醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。

61.如申請專利範圍第 59 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀鈣。

62.如申請專利範圍第 61 項之用途，其中該甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

63.如申請專利範圍第 62 項之用途，其中該阿托伐他汀係以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

64.如申請專利範圍第 63 項之用途，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

65.如申請專利範圍第 64 項之用途，其中該醫藥組成物係以選自每天一次、每天兩次和每天三次之方案投與。

66.如申請專利範圍第 65 項之用途，其中該方案為每天一次。

67.如申請專利範圍第 61 項之用途，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

68.如申請專利範圍第 67 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

69.如申請專利範圍第 68 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為辛伐他汀。

70.如申請專利範圍第 69 項之用途，其中該甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

71.如申請專利範圍第 70 項之用途，其中該辛伐他汀係以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80

毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

72.如申請專利範圍第 71 項之用途，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

73.如申請專利範圍第 72 項之用途，其中該組成物係以選自每天一次、每天兩次和每天三次之方案投與。

74.如申請專利範圍第 73 項之用途，其中該方案為每天一次。

75.如申請專利範圍第 71 項之用途，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

76.如申請專利範圍第 75 項之用途，其中該投藥模式為口服。

77.如申請專利範圍第 76 項之用途，其中該醫藥組成物為錠劑。

78.如申請專利範圍第 55 項之用途，其中該糖尿病併發症係選自糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病心病變、糖尿病視網膜病變、白內障和心肌梗塞。

79.一種包括甲福明 R-(+)-硫辛酸鹽[MR-(+)-LA]和膽固醇吸收抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物之醫藥組成物的用途，其係用於製造治療個

體中糖尿病併發症的醫藥品。

80.如申請專利範圍第 79 項之用途，其中該膽固醇吸收抑制劑為依折麥布或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

81.如申請專利範圍第 80 項之用途，其中該膽固醇吸收抑制劑為依折麥布。

82.如申請專利範圍第 81 項之用途，其中該甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

83.如申請專利範圍第 82 項之用途，其中該依折麥布係以範圍從 2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

84.如申請專利範圍第 83 項之用途，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

85.如申請專利範圍第 84 項之用途，其中該組成物係以選自每天一次、每天兩次和每天三次之方案投與。

86.如申請專利範圍第 85 項之用途，其中該方案為每

天一次。

87.如申請專利範圍第 79 項之用途，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

88.如申請專利範圍第 87 項之用途，其中該投藥模式為口服。

89.如申請專利範圍第 88 項之用途，其中該醫藥組成物為錠劑。

90.如申請專利範圍第 79 項之用途，其中該糖尿病併發症係選自糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病心病變、糖尿病視網膜病變、白內障和心肌梗塞。

91.一種包括甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 和 HMG-CoA 還原酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物之單位劑量的用途，其係用於製造治療個體中第 2 型糖尿病的醫藥品。

92.如申請專利範圍第 91 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑係選自由阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞素伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、利伐他汀、匹伐他汀、尼伐他汀、依伐他汀、菲洛他汀、氟吡哌他汀、迪代佐康白丁、康白丁、格崙伐他汀、達伐他汀、卡爾伐他汀、克伐他汀、柏伐他汀或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物所組成之群組。

93.如申請專利範圍第 92 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑係選自由阿托伐他汀和辛伐他汀，或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物所組成之群組。

94.如申請專利範圍第 92 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

95.如申請專利範圍第 94 項之用途，其中該醫藥上可接受之鹽係選自由 L-精胺酸、苺胺、苺星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、乙二胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴胺、1H-咪唑、氫氧化鋰、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、六氫吡咩、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)吡咯烷、氫氧化鈉、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷、氫氧化鋅、鈉、鈣、鉀、鎂和鋅所組成之群組。

96.如申請專利範圍第 95 項之用途，其中該醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。

97.如申請專利範圍第 94 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為阿托伐他汀鈣。

98.如申請專利範圍第 97 項之用途，其中該甲福明 R-(+) 硫辛酸鹽 [MR-(+)LA] 係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量

存在。

99.如申請專利範圍第 98 項之用途，其中該阿托伐他汀係以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

100.如申請專利範圍第 99 項之用途，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

101.如申請專利範圍第 100 項之用途，其中該醫藥組成物係以選自每天一次、每天兩次和每天三次之方案投與。

102.如申請專利範圍第 101 項之用途，其中該方案為每天一次。

103.如申請專利範圍第 98 項之用途，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

104.如申請專利範圍第 103 項之用途，其中該投藥模式為口服。

105.如申請專利範圍第 104 項之用途，其中該醫藥組成物為錠劑。

106.如申請專利範圍第 93 項之用途，其中該 HMG-CoA

還原酶抑制劑為辛伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

107.如申請專利範圍第 106 項之用途，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為辛伐他汀。

108.如申請專利範圍第 107 項之用途，其中該甲福明 R-(+)硫辛酸鹽 [MR-(+)LA]係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

109.如申請專利範圍第 108 項之用途，其中該辛伐他汀係以範圍從 2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

110.如申請專利範圍第 109 項之用途，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

111.如申請專利範圍第 110 項之用途，其中該組成物係以選自每天一次、每天兩次和每天三次之方案投與。

112.如申請專利範圍第 111 項之用途，其中該方案為每天一次。

113.如申請專利範圍第 111 項之用途，其中該醫藥組

成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

114.如申請專利範圍第 113 項之用途，其中該投藥模式為口服。

115.一種包括甲福明 R-(+)硫辛酸鹽[MR-(+)LA]和膽固醇吸收抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物之單位劑量的用途，其係用於製造治療人類或哺乳動物個體中第 2 型糖尿病的醫藥品。

116.如申請專利範圍第 115 項之用途，其中該膽固醇吸收抑制劑為依折麥布或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物和前藥衍生物。

117.如申請專利範圍第 116 項之用途，其中該膽固醇吸收抑制劑為依折麥布。

118.如申請專利範圍第 117 項之用途，其中該甲福明 R-(+)硫辛酸鹽[MR-(+)LA]係以範圍從 2.5 毫克到 1 克；2.5 毫克到 750 毫克；2.5 毫克到 500 毫克；2.5 毫克到 250 毫克；或 2.5 毫克到 200 毫克；2.5 毫克到 150 毫克；2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

119.如申請專利範圍第 118 項之用途，其中該依折麥布係以範圍從 2.5 毫克到 100 毫克；2.5 毫克到 80 毫克；2.5 毫克到 60 毫克；2.5 毫克到 40 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；

和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

120.如申請專利範圍第 119 項之用途，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

121.如申請專利範圍第 120 項之用途，其中該組成物係以選自每天一次、每天兩次和每天三次之方案投與。

122.如申請專利範圍第 121 項之用途，其中該方案為每天一次。

123.如申請專利範圍第 115 項之用途，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

124.如申請專利範圍第 123 項之用途，其中該投藥模式為口服。

125.如申請專利範圍第 115 項之用途，其中該糖尿病併發症係選自糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病心肌病變、糖尿病視網膜病變、白內障和心肌梗塞。

十一、圖式：

無

和 2.5 毫克到 10 毫克；2.5 毫克到 50 毫克；2.5 毫克到 25 毫克；2.5 毫克到 20 毫克；2.5 毫克到 10 毫克和 2.5 毫克到 5 毫克的量存在。

120.如申請專利範圍第 119 項之用途，其中該醫藥組成物係調配成錠劑。

121.如申請專利範圍第 120 項之用途，其中該組成物係以選自每天一次、每天兩次和每天三次之方案投與。

122.如申請專利範圍第 121 項之用途，其中該方案為每天一次。

123.如申請專利範圍第 115 項之用途，其中該醫藥組成物係藉著選自由口服、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、鞘內、頰部、舌下、鼻內和直腸投藥所組成之群組的投藥模式投與。

124.如申請專利範圍第 123 項之用途，其中該投藥模式為口服。

125.如申請專利範圍第 115 項之用途，其中該糖尿病併發症係選自糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病心肌病變、糖尿病視網膜病變、白內障和心肌梗塞。

十一、圖式：

無

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無