[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
A61K 31/155
A61K 45/00

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 96199977.2

[43]公开日 1999年2月24日

[11]公开号 CN 1209058A

[22]申请日 96.12.18 [21]申请号 96199977.2
[30]优先权
[32]95.12.22 [33]GB [31]9526330.7
[32]96.11.29 [33]GB [31]9624914.9
[86]国际申请 PCT/EP96/05870 96.12.18
[87]国际公布 WO97/23203 英 97.7.3
[85]进入国家阶段日期 98.8.12
[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司
地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡
[72]发明人 N·C·图尔纳 V·皮尔塞
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 谭明胜

权利要求书1页 说明书4页 附图页数1页

[54]发明名称 氨基胍用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病

[57]摘要

一种治疗和/或预防Ⅱ型糖尿病的方法,该方法包括给予人或非人哺乳动物有效和无毒的可药用量的蛋白质糖化抑制剂如氨基胍。优选地,本发明提供一种预防性治疗Ⅱ型糖尿病,特别是延迟或防止血胰岛素过多向血糖过多发展的方法。

权 利 要 求 书

1、一种治疗和/或预防 II 型糖尿病的方法，该方法包括给予人或非人哺乳动物有效和无毒的可药用量的蛋白质糖化抑制剂。

2、权利要求 1 的方法，用于预防性治疗 II 型糖尿病。

3、权利要求 1 或 2 的方法，用于延迟或防止由血胰岛素过多向血糖过多发展。

4、权利要求 1－3 的任一方法，其中蛋白质合成抑制剂选自氨基胍及其衍生物或类似物、肼型化合物和酰肼衍生物、氨基硫脲、吡啶 N－氧化物衍生物和交联分裂剂如苯甲酰噻唑溴化物及其衍生物或类似物。

5、权利要求 1－4 的任一方法，其中蛋白质糖化抑制剂是氨基胍。

6、蛋白质糖化抑制剂或其药学上可接受的衍生物用于治疗和/或预防 II 型糖尿病。

7、蛋白质糖化抑制剂或其药学上可接受的衍生物作为制备治疗和/或预防 II 型糖尿病药物的应用。

8、一种治疗和/或预防 II 型糖尿病的药物组合物，该组合物含有蛋白质糖化抑制剂或其药学上可接受的衍生物和可药用载体。

说　明　书

氨基胍用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病

本发明涉及新的治疗和/或预防非胰岛素依赖性（NIDDM 或 II 型）糖尿病的方法，特别是涉及蛋白糖化抑制剂，如氨基胍，用于所述治疗和/或预防。

Hydrazinecarboximidamide（下文称作氨基胍）是已知的化合物（Journal of American Chemical Society ,57 , 2730, 1935）.

已知氨基胍是一种 NO 合酶抑制剂（Eur. J. Pharmacol. , 233, 119-125）.

还已知氨基胍是一种蛋白糖化（glycation）抑制剂并认为此活性与氨基胍治疗糖尿病并发症和其它晚期糖基化最终产物相关疾病的活性密切相关（J.Carbohydrate Chem. ,12(6), 731-742,(1993),Diabetes, 41, January 1992,26-29, 欧洲专利申请公开号 0339496 和美国专利 5128360 和 5238963）。实际上，氨基胍正在用动物模型评价治疗糖尿病并发症的活性（Diabetes 42, 221-232 1993 和 Diabetologia 35, 946-950）.

目前，还没有证据表明氨基胍或任何其它蛋白糖化抑制剂会对 II 型糖尿病本身具有有益的作用。如上所述，已将注意力集中在糖尿病并发症上。我们现已惊奇地发现氨基胍显示用于治疗和/或预防 II 型糖尿病的潜力。特别是，氨基胍显示出延缓或防止非胰岛素依赖性糖尿病由血胰岛素过多向明显的糖尿病的发展。这种新的和出人意料的作用被认为是由于氨基胍对蛋白糖化的抑制作用。

因此，本发明提供一种治疗和/或预防 II 型糖尿病的方法，该方法包括给予人或非人哺乳动物有效和无毒的可药用量的蛋白糖化抑制剂，如氨基胍，或其药学上可接受的衍生物。

优选地，本发明提供一种预防性治疗 II 型糖尿病，特别是延迟或防止血胰岛素过多向血糖过多发展的方法。

合适的蛋白糖化抑制剂包括蛋白质和非蛋白质化合物，如氨基胍及其衍生物或类似物，例如国际专利申请公开号 WO94/11490、欧洲专利申请公开号 0339496 或肼或酰肼如 WO94/11490 和美国专利 5218360 和 5238963; 氨基硫脲如日本专利申请公开号 01056614; 非肼糖化抑制剂如

JP08175995 公开的吡啶 N－氧化物衍生物；交联分裂剂如在 Nature, 1996;382:211-278 中公开的苯甲酰噻唑溴化物；和国际专利申请公开号 93/04690 公开的氨基酸/蛋白质衍生物；将本段中所列的公开文献引入本文供参考。

本文所使用的术语“蛋白糖化抑制剂”指抑制蛋白质和糖蛋白的非酶性糖化或糖基化（Maillard 反应）的，或防止不可逆晚期糖化最终产物形成的，或防止晚期糖化最终产物交联的，或裂解晚期糖化最终产物交联的试剂。

在常规试验中评价化合物的蛋白糖化抑制活性，例如对血红蛋白或其它合适蛋白质的糖化的抑制作用（Analytical Biochemistry;1988; 175:347-360）。

合适的药学上可接受的衍生物是其药学上接受的盐或可药用溶剂化物。

合适的可药用盐包括与酸加成的盐。

合适的酸加成盐包括与可药用无机酸如硫酸、硝酸、磷酸、硼酸、盐酸和氢溴酸以及可药用有机酸如乙酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苯甲酸、抗坏血酸、甲磺酸、α－酮戊二酸和α－甘油磷酸，特别是马来酸，加成的盐。

合适的可药用溶剂化物包括水合物。

本发明的蛋白质糖化抑制剂可按常规方法来制备，如上文所述公开物中所描述的方法，所公开的内容引入本文供参考，例如可按 J. Amer. Chem. Soc. 57, 2730,(1935)公开的方法制备氨基胍。

可按常规方法制备和分离盐和/或溶剂化物。

本发明另一方面也提供蛋白质糖化抑制剂，如氨基胍，或其药学上接受的衍生物用于治疗和/或预防 II 型糖尿病。

还提供了蛋白质糖化抑制剂，如氨基胍，或其药学上接受的衍生物作为制备治疗和/或预防 II 型糖尿病药物的应用。

在上述治疗和/或预防中，可给予蛋白质糖化抑制剂，如氨基胍，或其药学上接受的衍生物本身，或优选以还含有可药用载体的药物组合物的形式给药。

因此，本发明也提供一种治疗和/或预防 II 型糖尿病的药物组合物，该组合物含有蛋白质糖化抑制剂如氨基胍或其药学上接受的衍生物和可

药用载体。

本文所使用的术语“药学上接受的”包括人和兽使用的化合物、组合物和组分：例如术语“可药用盐”包括可兽用的盐。

如果需要，组合物可以是包装形式并附有书写或印刷的使用说明书。

尽管也设想通过其它途径如通过注射和经皮吸收来给予组合物，但通常本发明的药物组合物会适合口服给药。

特别适合口服给药的组合物为单剂量形式如片剂和胶囊。也可使用其它固定的单剂量形式，如存在于小囊中的粉剂。

根据常规药物规程，载体包括稀释剂、填充剂、崩解剂、湿润剂、润滑剂、着色剂、矫味剂或其它常用的辅助剂。

典型的载体包括例如微晶纤维素、淀粉、淀粉乙醇酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯聚吡咯烷酮、硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠或蔗糖。

最好是将组合物配制成单剂量形式。此单剂量形式通常含有数量在0.1到1000mg，通常为0.1到500mg，特别是0.1到250mg范围内的活性组分。

通常，活性成分可以用上文所述的药物组合物的形式给药，并且这种形式是本发明的一个特定方面。

在上述治疗中，活性化合物可以以上述剂量，每天1－6次给予，就70kg的成年人而言，每日总剂量通常为0.1－6000mg，并且优选大约为1－1500mg，通常为0.5－10mg。即1.429×10^{-3}－85.714mg/kg/天，更常用的是约1.429×10^{-2}－21.429mg/kg/天，通常约为7.143×10^{-3}－0.1429mg/kg/天。

当按照上述本发明方法给予活性化合物时，未观察到不适宜的毒性作用。

下列实施例用于说明但不以任何方式限制本发明。

实施例

dbdb小鼠模型法

过度肥胖的db/db小鼠是胰岛素抗性的和血糖过多的II型非胰岛素依赖性糖尿病的遗传模型。获得6周龄的雄性小鼠。经尾末端剪下取出血样用于测量治疗前的血糖。将动物分成治疗组和对照组以使得每组禁

食血糖浓度的平均值和标准偏差类似。

在研究的当天，将一组过度肥胖的动物及其瘦的同窝动物杀死用于测量生化和组织学基线。另外，以标准饲料喂养一组动物（对照；n=14）并以相同饲料喂养另一组接受氨基胍的动物（500mg/kg；n=14）。允许动物自由接近食物和水并每日测量其摄入量。每周还测量24小时尿的排出量。在开始处理后的30天和85天杀死动物（n=7）。取出血用于测量糖和胰岛素浓度并取出胰腺进行组织学分析和测量胰腺胰岛素。

由dbdb小鼠模型获得的数据

在整个试验期中，对照组和治疗组动物的食物摄入和体重增加均是类似的。

在给药之前，过度肥胖动物的血糖是正常的（血中的葡萄糖为10.4±0.97mM）但血胰岛素比其瘦的同窝动物高（血清胰岛素肥胖动物为127±37ng/ml，瘦的动物为3.05±1.03ng/ml）。给药后30天时，肥胖对照组的血糖是高的（血中葡萄糖为24.9±1.0mM）而血清胰岛素浓度比治疗前的值明显较低（30.75±4.3mM）。治疗后85天时，禁食的血糖升高到28.1±2mM并且血清胰岛素浓度继续下降，到11.7±1.8ng/ml. 氨基胍减弱禁食胰岛素浓度的下降（30天时为58.3±13ng/ml，85天时为23.3±4.1ng/ml）并且在85天时明显降低占优势的禁食高血糖（21±1.7mM）。氨基胍治疗组肥胖动物的胰腺胰岛素含量为未治疗动物的两倍（分别为64.3±17.8ng/mg与30.0±2.6ng/mg）。从试验的63天开始，肥胖对照动物明显比第7天烦渴和多尿。这种水摄入和尿排出的增加是糖尿病（血糖过高）的特征并且通过用氨基胍治疗来预防（图1）。类似地，在试验期内，未治疗动物和治疗动物的尿糖排泄持续增加，但从35天开始，氨基胍治疗组的较低（图1）。糖尿病（血糖过高）的发展与胰岛形态学的变化有关，并且未治疗组对照动物的胰岛是明显肥大，结构破坏并且具有无规律的边界。在第85天β－细胞的丧失和胰岛的向内萎陷很明显。胰岛中的胰岛素含量明显减少。在治疗后30天和85天，胰岛形态的这些变化有部分改善。

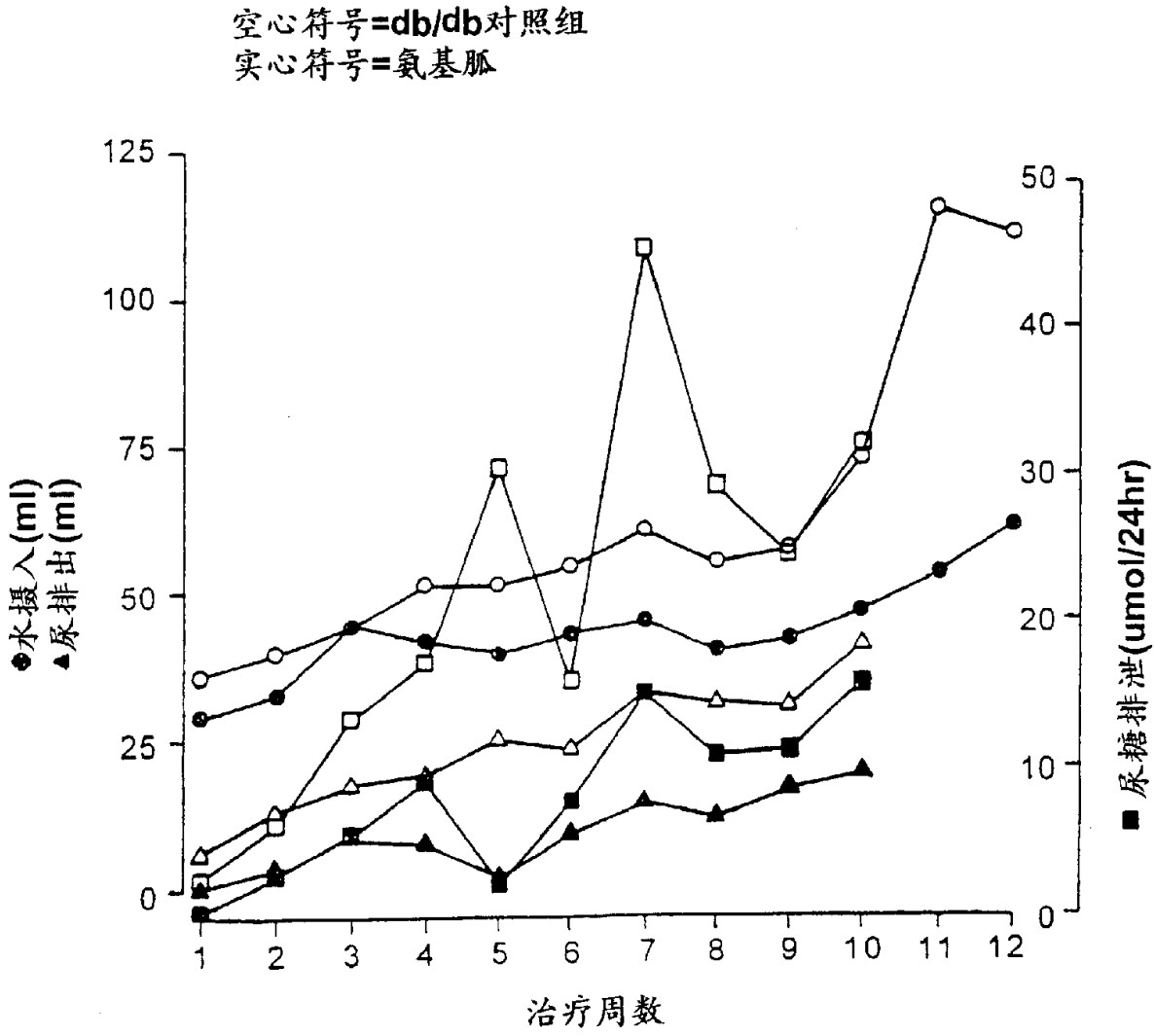
空心符号=db/db对照组
实心符号=氨基胍
●水摄入(ml)
▲尿排出(ml)
■尿糖排泄(umol/24hr)
治疗周数
125
100
75
50
25
0
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

图 1