



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111201022 A

(43)申请公布日 2020.05.26

(21)申请号 201880065399.8

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

(22)申请日 2018.08.02

有限公司 11262

(30)优先权数据

代理人 刘小立 郑霞

62/541,260 2017.08.04 US

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/437(2006.01)

2020.04.07

A61K 9/00(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/044973 2018.08.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/028234 EN 2019.02.07

(71)申请人 奥维德医疗公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 马修·杜林

权利要求书3页 说明书68页

(54)发明名称

加波沙朵在治疗糖尿病及相关状况中的用途

(57)摘要

用于治疗代谢疾病的方法和组合物包括向被诊断为具有代谢疾病的患者施用加波沙朵(gaboxadol)或其药学上可接受的盐。在实施方案中,向被诊断为具有代谢疾病的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐有效降低HbA1c水平、空腹血糖水平、2小时口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的结果水平和随机血糖水平中的一种或更多种。加波沙朵或其药学上可接受的盐可以任选地与降血糖剂组合施用。

1. 一种治疗代谢疾病的方法,所述方法包括以有效降低HbA1c水平、空腹血糖水平、2小时口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的结果水平和随机血糖水平中的一种或更多种的量向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐。
2. 根据权利要求1所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述代谢疾病是糖尿病。
3. 根据权利要求2所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述糖尿病是2型糖尿病。
4. 根据权利要求2所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述糖尿病是1型糖尿病。
5. 根据权利要求1所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述代谢疾病是前驱糖尿病。
6. 根据权利要求1所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于0.25%的量。
7. 根据权利要求6所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于0.5%的量。
8. 根据权利要求6所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于0.75%的量。
9. 根据权利要求6所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于1.0%的量。
10. 根据权利要求6所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于1.5%的量。
11. 根据权利要求1所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐以范围从0.05mg至30.0mg的量被施用。
12. 根据权利要求1所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种降血糖剂组合施用,所述降血糖剂选自由以下组成的组:双胍、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂、磺酰脲、噻唑烷二酮、格列奈、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂、胰岛素和胰岛素类似物。
13. 根据权利要求12所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述双胍选自由二甲双胍、丁双胍和苯乙双胍组成的组。
14. 根据权利要求12所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂选自由以下组成的组:西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、度格列汀和小檗碱。
15. 根据权利要求12所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述磺酰脲选自由以下组成的组:醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列环脲、美他己脲、甲磺氮草脲、格列波脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲和格列美脲。
16. 根据权利要求12所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述噻唑烷二酮选自由吡格列酮、罗格列酮和洛贝格列酮组成的组。
17. 根据权利要求12所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述格列奈选自由瑞格列奈、那格列奈和米格列奈组成的组。
18. 根据权利要求12所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述 α -葡萄糖苷酶抑制剂选自由阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖组成的组。
19. 根据权利要求12所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述胰高血糖素样肽-1受体激动剂选自由以下组成的组:GLP-1、艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、阿必鲁肽、度拉糖肽、他

司鲁肽和索马鲁肽。

20. 根据权利要求12所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种降血糖剂的组合提供的治疗益处大于单独施用相同剂量的所述加波沙朵或其药学上可接受的盐和所述降血糖剂中的每一种的加性作用。

21. 一种治疗代谢疾病的方法,所述方法包括以有效降低睡眠呼吸暂停的发作的量向被诊断为具有代谢疾病和睡眠呼吸暂停的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求21所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述代谢疾病是糖尿病。

23. 根据权利要求22所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述糖尿病是2型糖尿病。

24. 根据权利要求22所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述糖尿病是I型糖尿病。

25. 根据权利要求21所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述代谢疾病是前驱糖尿病。

26. 根据权利要求21所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐以范围从0.05mg至30.0mg的量被施用。

27. 根据权利要求21所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种降血糖剂组合施用,所述降血糖剂选自由以下组成的组:双胍、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂、磺酰脲、噻唑烷二酮、格列奈、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂、胰岛素和胰岛素类似物。

28. 根据权利要求27所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述双胍选自由二甲双胍、丁双胍和苯乙双胍组成的组。

29. 根据权利要求27所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂选自由以下组成的组:西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、度格列汀、小檗碱和羽扇豆醇。

30. 根据权利要求27所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述磺酰脲选自由以下组成的组:醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列环脲、美他己脲、甲磺氮草脲、格列波脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲和格列美脲。

31. 根据权利要求27所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述噻唑烷二酮选自由吡格列酮、罗格列酮和洛贝格列酮组成的组。

32. 根据权利要求27所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述格列奈选自由瑞格列奈、那格列奈和米格列奈组成的组。

33. 根据权利要求27所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述 α -葡萄糖苷酶抑制剂选自由阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖组成的组。

34. 根据权利要求27所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述胰高血糖素样肽-1受体激动剂选自由以下组成的组:GLP-1、艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、阿必鲁肽、度拉糖肽、他司鲁肽和索马鲁肽。

35. 根据权利要求21所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述施用有效降低所述患者中的HbA1c水平、空腹血糖水平、2小时口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的结果水平和随机血糖水平中的一种或更多种。

36. 根据权利要求35所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于0.25%的量。

37. 根据权利要求35所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于

0.5%的量。

38. 根据权利要求36所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于0.75%的量。

39. 根据权利要求36所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于1.0%的量。

40. 根据权利要求36所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述HbA1c水平被降低大于1.5%的量。

41. 据权利要求27所述的治疗代谢疾病的方法,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种降血糖剂的组合提供的治疗益处大于单独施用相同剂量的所述加波沙朵或其药学上可接受的盐和所述降血糖剂中的每一种的加性作用。

加波沙朵在治疗糖尿病及相关状况中的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年8月4日提交的美国临时申请第62/541,260号的权益和优先权,该美国临时申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 背景

1. 技术领域

[0004] 提供了用加波沙朵(gaboxadol)对代谢疾病诸如糖尿病和前驱糖尿病(pre-diabete)的治疗。

[0005] 2. 相关技术描述

[0006] 根据世界卫生组织(World Health Organization),糖尿病是一种慢性疾病,发生在胰腺无法产生足够胰岛素的时候或身体不能有效使用其产生的胰岛素的时候。胰岛素调控(降低)血糖(葡萄糖)的浓度。胰岛素是一种由胰岛的 β 细胞产生的肽激素。胰岛素通过促进将葡萄糖从血液吸收到脂肪细胞、肝脏细胞和骨骼肌细胞中来调控碳水化合物、脂肪和蛋白质的代谢。胰腺 β 细胞(β 细胞)对血液中的葡萄糖浓度敏感。在非糖尿病患者中,当血液中葡萄糖浓度高时,胰腺 β 细胞将胰岛素分泌到血液中;当葡萄糖水平低时,胰岛素的分泌受抑制。胰腺 α 细胞将另一种肽激素胰高血糖素分泌到血液中,以相反的方式提高血液中的葡萄糖浓度,即当血糖低时增加分泌,并且当葡萄糖浓度高时减少分泌。胰岛素和胰高血糖素响应于血糖浓度分泌到血液中是负责将细胞外液中的葡萄糖水平保持在窄的限值内的主要机制。

[0007] 高血糖症,或称高血糖,是糖尿病不受控的通常后果,并且可以随时间推移导致对身体的许多系统,特别是神经和血管的严重损伤。根据世界卫生组织,具有糖尿病的人的数目已经从1980年的1.08亿上升到2014年的4.22亿。在2014年,8.5%的18岁及以上成人具有糖尿病。在2012年,糖尿病是150万人死亡的直接原因,并且高血糖是另外220万人死亡的原因。糖尿病是失明、肾衰竭、心脏病、中风和下肢截肢的主要原因。具有糖尿病的成人具有2-3倍增加的心脏病和中风的风险。与降低的血液流动组合,足部的神经病变(神经损伤)增加足部溃疡、感染以及最终需要截肢的机会。糖尿病是肾衰竭的主要原因之一。

[0008] 1型糖尿病(先前被称为胰岛素依赖的青少年或儿童期发作)的特征为胰岛素产生缺陷,并且通常需要每天施用胰岛素。1型糖尿病的大多数病例主要是由于胰岛 β 细胞破坏。1型糖尿病患者易于酮症酸中毒。1型糖尿病的症状包括排尿过多(多尿)、口渴(多饮)、持续饥饿、体重减轻、视力改变和疲劳。这些症状可能突然出现。2型糖尿病(以前被称为非胰岛素依赖的或成人发作的)由身体使用胰岛素无效造成。世界上具有糖尿病的大多数人具有2型糖尿病。2型糖尿病已经与体重超重和缺乏运动相关。症状可能与1型糖尿病的那些症状相似,但通常较不明显。睡眠呼吸暂停已经与发展2型糖尿病的风险增加相关。参见,Botros等,Amer.J.Med.,122(12),1122-1127(2009)。超过50%的2型糖尿病患者具有睡眠呼吸暂停。直到最近,2型糖尿病仅在成人中观察到,但现在在儿童中也越来越频繁地出现。

[0009] 糖耐量受损(IGT)和空腹血糖受损(IFG)(本文统称为“前驱糖尿病”)是介乎正常

和糖尿病之间的中间状况。IFG和IGT不可互换并且代表不同的葡萄糖调控异常,一个在空腹状态,并且一个在餐后。尽管这并非不可避免,但具有IGT或IFG的人进展为2型糖尿病的风险高。

[0010] 根据美国糖尿病协会(American Diabetes Association)关于糖尿病诊断标准的指南包括四个选项:空腹血糖水平大于或等于126mg/dL、2小时口服葡萄糖耐量试验(OGTT)提供大于或等于200mg/dL的血糖值、大于或等于6.5%的HbA1c值,或具有高血糖症的症状或高血糖症危象的个体中随机血糖水平大于或等于200mg/dL。前驱糖尿病被定义为具有100mg/dL和125mg/dL之间的空腹血糖水平、140mg/dL至199mg/dL之间的2小时OGTT血糖水平,或5.7%和6.4%之间的HbA1c值。前驱糖尿病可以被认为是发展2型糖尿病、心血管疾病和死亡的主要风险因素。

[0011] 在糖尿病治疗的监测中,HbA1c为血红蛋白B链的非酶糖化的产物,HbA1c值可以被认为是一个重要参数。HbA1c值取决于血液中的血糖水平和红细胞的寿命。HbA1c值通常反映取出和测试患者的血液之前4-12周的平均血糖水平。其HbA1c水平在长时间治疗中已经被良好控制的糖尿病患者(即样品中的总血红蛋白<6.5%)通常被更好地保护免受糖尿病微血管病变。可用的用于糖尿病的治疗可以给予糖尿病患者其HbA1c水平1.0%-1.5%量级的平均改善。然而,HbA1C水平的这种降低可能不足以使所有糖尿病患者达到<7.0%,优选地<6.5%并且更优选地<6%HbA1c的期望的目标范围。

[0012] 在血糖控制内,除了改善HbA1c水平,用于2型糖尿病患者的其他推荐的治疗目标是将空腹血糖(FPG)和餐后血糖(PPG)水平改善至正常或尽可能接近正常。餐前(空腹)血糖的期望的目标范围可以是例如90-130mg/dL或<110mg/dL,并且餐后两小时血糖的期望的目标范围可以是例如<180mg/dL或<140mg/dL。

[0013] 饮食疗法和运动疗法经常被认为是治疗糖尿病的关键。当这些疗法无法充分控制患者的状况(特别是他们的血糖水平)时,可以使用口服或非口服抗糖尿病剂用于治疗糖尿病。常规抗糖尿病剂或降血糖剂包括但不限于双胍类、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂、磺酰脲类、噻唑烷二酮类、美格列奈类(meglitinides)(又名格列奈类(glinides))、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、GLP-1和GLP-1类似物,以及胰岛素和胰岛素类似物。

[0014] 双胍类诸如二甲双胍(metformin)、丁双胍(buformin)和苯乙双胍(phenformin)可以被用作糖尿病治疗中的降血糖剂。二甲双胍通过增加外周葡萄糖摄取和利用来减少肝脏葡萄糖产生、减少葡萄糖的肠吸收并且改善胰岛素敏感性。二甲双胍作用的机制方面尚不清楚。参见,Pernicova和Korbonits,Nature Reviews Endocrinol.,2014;10:143-156。二甲双胍还已经被用于治疗多囊卵巢综合征(PCOS)和具有PCOS的女性中的无排卵性不孕症。参见,例如,Johnson,Ann.Transl.Med.,2014,2(6):56。

[0015] 二肽基肽酶4的抑制剂,也被称为DPP-4抑制剂或格列汀类(glptins),是一类抑制DPP-4的酶活性,从而延长肠降血糖素体内作用的口服降血糖剂。肠降血糖素是一种响应于进餐刺激胰岛素分泌的激素。胰高血糖素样肽1受体激动剂,还被称为GLP-1受体激动剂或肠降血糖素模拟物,是一类肠胃外施用的降血糖剂,其为GLP-1受体(GLP1R)的激动剂。已知GLP1R表达于胰腺 β 细胞中。活化的GLP1R刺激腺苷酸环化酶途径,其导致胰岛素合成和胰岛素的释放增加。磺酰脲类是一类通过增加从胰腺中的 β 细胞释放胰岛素来起作用的口服降血糖剂。磺酰脲类与胰腺 β 细胞的细胞膜上的ATP依赖 K^+ (K_{ATP})通道结合。这增加了细胞内

钾的浓度,其导致细胞膜上的电位变得更正。这种去极化打开电压门控的Ca²⁺通道。细胞内钙的增加引起胰岛素颗粒与细胞膜的融合增加,并且因此引起胰岛素(原)的分泌增加。噻唑烷二酮类或TZD是一类通过活化PPAR(过氧化物酶体增殖剂激活受体),一组核受体而起作用的口服降血糖剂。当被活化时,受体与具有另一种核受体类视黄醇X受体(RXR)的复合物中的DNA结合,增加一定数目的特定基因的转录并且减少其他基因的转录。特定基因的表达和抑制的主要作用是增加脂肪细胞中脂肪酸的储存,从而减少存在于循环中的脂肪酸的量。因此,细胞变得更依赖于碳水化合物更特别是葡萄糖的氧化,以便为其他细胞过程产生能量。美格列奈类(也被称为格列奈类)是一类口服降血糖剂,其以与磺酰脲类相似的方式与胰腺β细胞的细胞膜上的ATP依赖性K⁺(K_{ATP})通道结合,但具有较弱的结合亲和力并且与SUR1结合位点解离较快。这增加了细胞内钾的浓度,其导致细胞膜上的电位变得更正。这种去极化打开电压门控的Ca²⁺通道。细胞内钙的增加引起胰岛素颗粒与细胞膜的融合增加,并且因此引起胰岛素(原)的分泌增加。 α -葡萄糖苷酶抑制剂是一类口服降血糖剂,其引起肠 α -葡萄糖苷酶的竞争性和可逆性抑制,从而延迟碳水化合物消化,延长总体碳水化合物消化时间,因此降低葡萄糖吸收率。

[0016] 加波沙朵(4,5,6,7-四氢异噁唑并[5,4-c]吡啶-3-醇)(THIP)在美国专利第4,278,676号、第4,362,731号、第4,353,910号以及WO 2005/094820中描述,是一种选择性GABA_A受体激动剂,具有对包含 δ -亚基的GABA_A受体的偏好。在20世纪80年代早期,加波沙朵是一系列初步研究(pilot study)的主题,这些初步研究测试了其作为镇痛药和抗焦虑药的效力,以及用于迟发性运动障碍、亨廷顿病(Huntington's disease)、阿尔茨海默病和痉挛的治疗效力。在20世纪90年代,加波沙朵进入后期开发阶段,用于治疗失眠,但在三个月的效力研究中未能显示出对睡眠开始(sleep onset)和睡眠维持的显著作用。另外,接受加波沙朵的具有药物滥用史的患者经历了精神不良事件的急剧增加。由于这些负面结果,加波沙朵的开发被终止。进行了一项涉及加波沙朵的研究,以评价其对链脲佐菌素诱导的具有中度至重度高血糖症大鼠的空腹血糖和血糖过载的影响。参见,Gomez等,Jpn.J.Pharmacol.,80,327-331(1999)。加波沙朵的降血糖作用非常轻微,并且仅可以在中度高血糖症大鼠中观察到。同上。

[0017] 尽管高血糖症的强化治疗可以降低慢性损伤的发生率,但许多具有糖尿病的患者仍未得以充分治疗,部分地由于现存抗高血糖症疗法的长期效力、耐受性和给药不便方面的缺陷。使用常规降血糖剂可能与多种不良作用相关。例如,二甲双胍可能与乳酸酸中毒或胃肠道副作用相关;磺酰脲类、美格列奈类(格列奈类)和胰岛素或胰岛素类似物可能与低血糖症或体重增加相关;噻唑烷二酮类可能与水肿、骨折、体重增加或心力衰竭/心脏作用相关;并且 α -葡萄糖苷酶阻断剂和GLP-1或GLP-1类似物可能与胃肠不良作用(例如消化不良、胀气或腹泻、或恶心或呕吐)相关。在代谢疾病的治疗中,存在对改善的抗高血糖症疗法的持续需求。

[0018] 概述

[0019] 本文描述的治疗代谢疾病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐以降低HbA1c水平、空腹血糖水平、2小时口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的结果水平和随机血糖水平中的一种或更多种。在实施方案中,代谢疾病是糖尿病。在实施方案中,糖尿病是2型糖尿病。在实施方案中,糖尿病是1型糖尿病。在实施方案中,代谢疾病是前

驱糖尿病。在实施方案中, HbA1c水平降低了大于0.25%的量。在实施方案中, HbA1c水平降低了大于0.5%的量。在实施方案中, HbA1c水平降低了大于0.75%的量。在实施方案中, HbA1c水平降低了大于1.0%的量。在实施方案中, HbA1c水平降低了大于1.5%的量。在实施方案中, 加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种降血糖剂诸如双胍、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂、磺酰脲、噻唑烷二酮、美格列奈(格列奈)、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂、胰岛素和胰岛素类似物组合施用。在实施方案中, 加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种降血糖剂的组合提供的治疗益处大于单独施用相同剂量的加波沙朵或其药学上可接受的盐和降血糖剂中的每一种的加性作用。

[0020] 提供了治疗代谢疾病的方法, 所述方法包括以有效降低睡眠呼吸暂停的发作的量向被诊断为具有代谢疾病和睡眠呼吸暂停的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中, 代谢疾病是糖尿病。在实施方案中, 糖尿病是2型糖尿病。在实施方案中, 糖尿病是1型糖尿病。在实施方案中, 代谢疾病是前驱糖尿病。在实施方案中, 所述施用有效降低患者中的HbA1c水平、空腹血糖水平、2小时口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的结果水平和随机血糖水平中的一种或更多种。在实施方案中, HbA1c水平降低了大于0.5%的量。在实施方案中, HbA1c水平降低了大于0.75%的量。在实施方案中, HbA1c水平降低了大于1.0%的量。在实施方案中, HbA1c水平降低了大于1.5%的量。在实施方案中, 加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种降血糖剂诸如双胍、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂、磺酰脲、噻唑烷二酮、美格列奈(格列奈)、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂、胰岛素和胰岛素类似物组合施用。在实施方案中, 加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种降血糖剂的组合提供的治疗益处大于单独施用相同剂量的加波沙朵或其药学上可接受的盐的加性作用。

[0021] 详细描述

[0022] 本文提供了用于在治疗代谢紊乱诸如糖尿病, 包括1型糖尿病、2型糖尿病和前驱糖尿病中使用的方法和组合物。在实施方案中, 加波沙朵或其药学上可接受的盐的单独施用或任选地与一种或更多种降血糖剂诸如双胍、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂、磺酰脲、噻唑烷二酮、美格列奈(格列奈)、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂、胰岛素或胰岛素类似物的组合施用可以降低以下的症状、预防、减缓以下的进展或延迟诸如以下的代谢紊乱: 1型糖尿病、2型糖尿病、前驱糖尿病、葡萄糖耐量受损(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、高血糖症和餐后高血糖症。

[0023] 本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物被用于改善血糖控制。“血糖控制的改善”、“改善血糖控制”或“血糖控制”是指葡萄糖耐量的改善、餐后血糖浓度的改善、空腹血糖浓度的改善、HbA1c值的改善或/和空腹血浆胰岛素浓度的改善。

[0024] 本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物改善、降低或减轻与代谢疾病相关的症状或状况。与代谢紊乱相关的状况可以包括例如睡眠呼吸暂停、肥胖、血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、骨质疏松症、慢性全身炎症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、视网膜病、神经病、肾病和/或代谢综合征。本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物可以改善血糖控制, 例如降低空腹血糖、降低餐后血糖和/或降低HbA1c。本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物可以预防、减缓、延迟或逆转从葡萄糖耐量受损(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、代谢综合征中的胰岛

素耐受性到2型糖尿病的进展。

[0025] 本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物可以预防糖尿病并发症、降低糖尿病并发症的风险、减缓糖尿病并发症的进展、延迟或治疗糖尿病并发症，所述糖尿病并发症诸如微血管疾病和大血管疾病，包括肾病、微量清蛋白尿或大量清蛋白尿、蛋白尿、视网膜病、白内障、神经病、学习或记忆受损、神经退行性或认知紊乱、心血管疾病或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病性足部溃疡、动脉粥样硬化、高血压、内皮功能障碍、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律紊乱、血管再狭窄和/或中风。本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物可以预防2型糖尿病、减缓2型糖尿病的进展、延迟或治疗2型糖尿病；所述2型糖尿病具有对常规(口服)降血糖单一或组合疗法的原发性或继发性失败。本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物可以实现降低充分治疗作用所需的常规降血糖药物的剂量，从而降低与常规降血糖药物相关的不良作用的风险。本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物可以维持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素耐受性。

[0026] 在实施方案中，本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物被用于治疗具有代谢紊乱的患者中不充分或不足的血糖控制。不充分或不足的血糖控制可以被认为是其中患者表现出HbA1c值在6.0%以上、例如6.5%以上、7.0%以上、7.5%以上、8%以上、8.5%以上、9%以上、9.5%以上、10%以上、10.5%以上、11%以上或6.0%和11.0%之间的任何值的状况。例如，具有不充分或不足的血糖控制的患者可以包括具有从6.5%至7.0%、7.0%-7.5%、7.5%至10%或从7.5%至11%的HbA1c值的患者。例如，不充分控制的患者可以指具有不良血糖控制的患者，包括但不限于具有HbA1c值 $\geq 9\%$ 的患者。

[0027] 在实施方案中，本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物将HbA1c水平降低大于0.25%的量。在实施方案中，本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物将HbA1c水平降低大于0.5%的量。在实施方案中，本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物将HbA1c水平降低大于0.75%的量。在实施方案中，本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物将HbA1c水平降低大于1.0%的量。在实施方案中，本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物将HbA1c水平降低大于1.25%的量。在实施方案中，本文公开的用于在治疗代谢紊乱中使用的方法和组合物将HbA1c水平降低大于1.5%的量。

[0028] 许多药物产品以固定剂量以规律的间隔施用，以实现治疗效力。产品的作用持续时间通常由其血浆半衰期来反映。加波沙朵是一种选择性GABA_A受体激动剂，具有相对短的半衰期($t_{1/2} = 1.5\text{h}$)。因为效力通常依赖于中枢神经系统内的充分暴露，具有短半衰期的CNS药物的施用可能需要频繁的维持给药。有利地，本文公开了通过施用加沙波朵或其药学上可接受的盐来治疗代谢紊乱诸如糖尿病或前驱糖尿病的方法。例如，在实施方案中，提供了治疗代谢紊乱的方法，所述方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约50mg，例如，0.05mg至约30mg的加沙波朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物在向患者施用后提供持续多于6小时的血糖控制的改善。

[0029] 本文描述的实施方案规定了，向有相应需要的患者施用包含加沙波朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。加波沙朵或其药学上可接受的盐可以作为酸加成盐、两性离子

水合物、两性离子无水物、盐酸盐或氢溴酸盐或以两性离子一水合物的形式来提供。酸加成盐包括但不限于，马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双亚甲基水杨酸 (bis-methylenesalicylic)、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠檬酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸或茶碱乙酸的加成盐、以及8-卤代茶碱，例如8-溴-茶碱。在其他合适的实施方案中，可以使用无机酸加成盐，包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的加成盐。

[0030] 在实施方案中，加波沙朵作为加沙波朵一水合物提供。本领域技术人员将容易理解，药物组合物中活性成分的量将取决于所提供的加波沙朵的形式。例如，包含5.0mg、10.0mg或15.0mg加波沙朵的药物组合物对应于5.6mg、11.3mg或16.9mg加波沙朵一水合物。

[0031] 在实施方案中，加波沙朵是结晶，诸如结晶盐酸盐、结晶氢溴酸盐或结晶两性离子一水合物。在实施方案中，加波沙朵作为结晶一水合物提供。

[0032] 先前已经用一些类别的药物证明了药物的氘化改善了药代动力学 (PK)、药效动力学 (PD) 和毒性谱。因此，预期了富含氘的加波沙朵的使用并且在本文描述的方法和组合物的范围内。根据本领域已知的合成程序，氘可以以合成方式掺入到任何位置以取代氢。例如，可以经由质子-氘平衡交换将氘掺入到具有可交换质子的多个位置，诸如胺N—H。因此，可以通过本领域已知的方法选择性地或非选择性地掺入氘以提供富含氘的加波沙朵。参见，Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals 19 (5) 689–702 (1982)。

[0033] 富含氘的加波沙朵可以通过在分子中的给定位置处代替氢的氘的掺入百分比来描述。例如，给定位置处1%的氘富集意味着，给定样品中1%的分子在该指定位置处包含氘。氘富集可以使用常规分析方法诸如质谱和核磁共振谱学来确定。在实施方案中，富含氘的加波沙朵意味着，指定位置高于天然存在的分布(即，约0.0156%以上)富含氘。在实施方案中，氘富集是在指定位置处氘不少于约1%、不少于约5%、不少于约10%、不少于约20%、不少于约50%、不少于约70%、不少于约80%、不少于约90%、或不少于约98%。

[0034] 在实施方案中，治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约50mg加沙波朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中，治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.1mg至约30mg加沙波朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中，治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含约1.0mg至约20mg加沙波朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0035] 在实施方案中，药物组合物可以包含0.1mg至30mg、0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.5mg至25mg、0.5mg至20mg、0.5mg至15mg、1mg至25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1.5mg至25mg、1.5mg至20mg、1.5mg至15mg、2mg至25mg、2mg至20mg、2mg至15mg、2.5mg至25mg、2.5mg至20mg、2.5mg至15mg、3mg至25mg、3mg至20mg、3mg至15mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0036] 在实施方案中，药物组合物可以包含5mg至20mg、5mg至10mg、4mg至6mg、6mg至8mg、8mg至10mg、10mg至12mg、12mg至14mg、14mg至16mg、16mg至18mg、或18mg至20mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0037] 在实施方案中，药物组合物可以包含0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg或是这样的剂量的倍数的量的加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中，药物组合物包含2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg或20mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0038] 本文的药物组合物可以被提供为具有常规释放谱或改良释放谱(modified release profile)。常规(或未改良)释放口服剂型诸如片剂或胶囊通常随着片剂或胶囊壳溶解将药物释放到胃或肠中。来自改良释放(MR)剂型的药物释放模式是从对常规剂型的药物释放模式的有意改变而来，以实现期望的治疗目标和/或更好的患者依从性。MR药物产品的类型包括提供立即释放的口腔崩解剂型(ODDF)、延长释放剂型、延迟释放剂型(例如，肠溶包衣)和脉冲释放剂型。在实施方案中，具有不同药物释放谱的药物组合物可以被组合以产生两相或三相释放谱。例如，药物组合物可以被提供为具有立即释放和延长释放谱。在实施方案中，药物组合物可以被提供为具有延长释放和延迟释放谱。这样的组合物可以作为脉冲式制剂(pulsatile formulation)、多层片剂或包含片剂、珠、颗粒等的胶囊提供。组合物可以使用由被认为安全且有效的材料制成的药学上可接受的“载体”来制备。“载体”包括存在于药物制剂中的除一种或更多种活性成分(active ingredient or ingredients)以外的所有组分。术语“载体”包括但不限于稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、填料和包衣组合物。

[0039] ODDF是包含药用物质或活性成分的固体剂型，当被置于舌上时其通常快速崩解。ODDF的崩解时间的范围通常为一两秒至约一分钟。ODDF被设计成在接触唾液时快速崩解或溶解。这种施用模式对于可能具有吞咽片剂困难的人可能是有益的，无论该困难本质上是来自身体虚弱还是精神疾病。在实施方案中，当施用至口腔时，本文的ODDF在不到1分钟、不到55秒、不到50秒、不到45秒、不到40秒、不到35秒、不到30秒、不到25秒、不到20秒、不到15秒、不到10秒或不到5秒内崩解。

[0040] 口服崩解片剂(ODT)是包含药用物质或活性成分的固体剂型，当被置于舌上时其通常快速崩解。ODT的崩解时间的范围通常从数秒至约一分钟。ODT被设计成在与唾液接触时快速崩解或溶解，因此消除咀嚼片剂、吞咽完整片剂或用液体服用片剂的需要。在实施方案中，基于例如2008年8月1日官方修订公告(Revision Bulletin Officia)在第701节阐述的美国药典(United States Pharmacopeia, USP)崩解测试方法，本文中的ODT在不到1分钟、不到55秒、不到50秒、不到45秒、不到40秒、不到35秒、不到30秒、不到25秒、不到20秒、不到15秒、不到10秒或不到5秒内崩解。

[0041] 在实施方案中，ODT的快速溶解性质要求水快速进入到片剂基质中。这可以通过最大化片剂的多孔结构、掺入合适的崩解剂和在制剂中使用高水溶性赋形剂来实现。ODT中使用的赋形剂通常包含至少一种超崩解剂(其可以具有芯吸(wicking)、溶胀或两者兼有的机理)、稀释剂、润滑剂和任选的溶胀剂、甜味剂和调味剂。参见，例如，Nagar等，Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2011;01 (04) :35-45, 通过引用并入本文。超崩解剂可以被分类为合成的、天然的和共加工的。在这种情况下，合成的超崩解剂可以通过以下例示：淀粉乙醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素、部分预糊化淀粉、交联海藻酸和改性树脂。稀释剂可以包括例如甘露醇、山梨醇、木糖醇、碳酸钙、碳酸镁、硫酸钙、三硅酸镁等。润滑剂可以包括例如硬脂酸镁等。本领域技术

人员熟悉ODT制造技术。

[0042] 可以在本文中使用的其他ODDF包括快速溶解薄膜,其是薄的口服条(oral strip),在施用至口腔后快速释放药物诸如加波沙朵或其药学上可接受的盐。薄膜被放置在患者的舌或任何其他黏膜表面上,并且立即被唾液润湿,于是薄膜快速水化并溶解以释放药物。参见,例如,Chaturvedi等,Curr Drug Deliv.2011 Jul;8(4):373-80。Fastcap是一种基于明胶胶囊的快速崩解药物递送系统。冷冻干燥(冻干)的薄片(wafer)是包含药剂的快速崩解的薄基质。薄片或薄膜在口腔中快速崩解,并且释放药物,将该药物溶解或分散在唾液中。参见,例如,Boateng等,Int J Pharm.2010 Apr 15;389(1-2):24-31。本领域技术人员熟悉用于制造ODDF的多种技术,诸如冷冻干燥、喷雾干燥、相变加工、熔融制粒、升华、团块挤出(mass extrusion)、棉花糖加工(cotton candy processing)、直接压制等。

[0043] 当施用时,包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的ODDF,单独或与本文讨论的一种或更多种另外的药物(本文统称为“药物(drug)”、“药物(durgs)”、“活性剂(active agent)”或“活性剂(active agents)”)一起快速崩解以释放一种或更多种药物,将所述药物溶解或分散在唾液中。随着唾液向下移动,药物可以在口腔例如舌下、颊,从咽和食管或从胃肠道的其他区段被吸收。在这样的情况下,生物可利用度可以显著大于从常规片剂剂型观察到的生物可利用度,所述常规片剂剂型移动到胃或肠,药物可以在胃或肠被释放。

[0044] 在实施方案中,具有改良释放谱的药物组合物提供了药物动力学性质,这些药物动力学性质引起快速起效和持久作用时间二者。这样的药物组合物包括立即释放方面和延长释放方面。立即释放方面在上文结合ODDF进行了讨论。延长释放剂型(ERDF)具有延长释放谱,并且是允许与常规剂型,例如,溶液或未改良释放剂型呈现的给药频率相比降低给药频率的那些剂型。ERDF提供了持久的药物作用。在实施方案中,本文的改良释放剂型是不具有ODDF方面的ERDF。在实施方案中,本文的改良释放剂型掺入了ODDF方面以提供负荷剂量/loading dose)的立即释放,并且然后掺入了ERDF方面,其提供延长的递送以将血液中的药物水平维持在期望的治疗范围内,持续一段期望的时间,超过由单次剂量的药物产生的活性。在实施方案中,ODDF方面立即释放药物,并且其后ERDF方面提供药物的连续释放以获得持续作用。

[0045] 在实施方案中,ODDF可以作为包衣或带(band),或作为与ERDF相邻的层施加到ERDF上,以允许ODDF直接暴露于口腔并且随后使ODDF崩解。在实施方案中,ODDF和ERDF可以被混合在可咀嚼树脂例如树胶中。本领域技术人员熟悉用于施加包衣、带和层以制造药物剂型的技术。

[0046] 提供延长释放谱的合适制剂是本领域熟知的。例如,将缓慢释放珠或颗粒(“珠”和“颗粒”在本文中可互换地使用)进行包衣,其中,例如,将加沙波朵或其药学上可接受的盐,单独地或与一种或更多种药物组合,施加到珠,例如糖独粒珠(confectionersnonpareil bead),并且然后用常规释放延迟材料诸如蜡、肠溶包衣等来进行包衣。在实施方案中,一些珠掺入一种药物,而其他珠掺入不同的药物。在实施方案中,可以形成珠,在所述珠中,一种或更多种药物与材料被混合以提供药物从其渗出的团块。在实施方案中,珠可以被工程化为通过改变包衣或团块的特征,例如,厚度、孔隙率、使用不同的材料等,来提供不同的释放速率。具有不同释放速率的珠可以合并成单一剂型以提供可变或连续释放。珠可以被包含在胶囊中,或压制成片剂。在实施方案中,ODDF作为包衣、层或带被施加到胶囊或片剂。在实

施方案中,掺入到片剂或胶囊中的缓慢释放核也可以提供延长释放谱。例如,一种或更多种药物可以混合在不可从胃肠道吸收但能够通过浸出缓慢溶解或散出药物(loss of drug)的物质或物质的混合物中,以及混合在通过例如压制或喷雾施加到核的包含ODDF层的外部药物中。在实施方案中,延长释放谱可以由多层片剂提供,每一层具有不同的释放性质。多层压片机允许将两个或更多个单独的层掺入到一个片剂中,所述两个或更多个单独的层可以被制成以不同的速率释放一种或更多种药物。例如,一个或更多个外层可以是ODDF,并且每一个其他层可以是表现出不同释放速率的ERDF。在实施方案中,一种或更多种药物被掺入到提供延长释放谱的多孔惰性载体中。在实施方案中,多孔惰性载体包括通道或通路,药物从所述通道或通路扩散到周围的流体中。在实施方案中,一种或更多种药物被掺入到离子交换树脂中以提供延长释放谱。当药物-树脂复合物接触胃肠液和溶解在其中的离子成分时,药物以预先确定的速率从树脂释放导致延长作用。在实施方案中,膜被用于控制从包含药物的储库(reservoir)释放的速率。在实施方案中,液体制剂也可以被用于提供延迟释放谱。例如,由分散在液相中的固体颗粒(其中颗粒不可溶于该液相)组成的液体制剂。悬浮液被配制成为至少在给药频率方面的降低,所述降低是与作为常规制剂型(例如,作为溶液或迅速释放药物的常规固体制剂型)的药物呈现的给药频率相比。例如,离子交换树脂成分或微珠的悬浮液。

[0047] 在实施方案中,可吸收或不可吸收的聚合物可以被用于形成ERDF。多种ERDF,包括上文讨论的那些ERDF以及本文中可以使用的其他ERDF是本领域技术人员已知的。参见,例如,Fu和Kao,Expert Opin Drug Deliv.2010 Apr;7 (4) :429-444。

[0048] 在实施方案中,本文的改良剂型包括具有延迟释放谱的延迟释放剂型。延迟释放剂型可以包括延迟释放片剂或延迟释放胶囊。延迟释放片剂是一种固体剂型,其在施用后以不同于迅速释放的时间释放药物(或多于一种药物),诸如加沙波朵或其药学上可接受的盐。延迟释放胶囊是一种固体剂型,其中药物被包封在由合适形式的明胶制成的硬或软的可溶容器内,并且在施用后以不同于迅速释放的时间释放药物(或多于一种药物)。例如,关于片剂或胶囊,肠溶包衣制品是延迟释放剂型的实例。在实施方案中,延迟释放片剂是一种固体剂型,其包含药用颗粒的团聚物,在施用后以不同于迅速释放的时间释放药物(或多于一种药物)。在实施方案中,药用颗粒的团聚物被延迟药物释放的包衣覆盖。在实施方案中,延迟释放胶囊是一种固体剂型,其包含药用颗粒的团聚物,在施用后以不同于迅速释放的时间释放药物(或多于一种药物)。在实施方案中,药用颗粒的团聚物被延迟药物释放的包衣覆盖。

[0049] 在实施方案中,提供了具有延迟释放配方方面的ODDF,其是包含药用物质的固体剂型,在被置于舌上时通常快速崩解,但还在施用后以不同于迅速释放的时间释放药物(或多于一种药物)。因此,在实施方案中,本文的改良释放剂型掺入了ODDF方面以提供负荷剂量的立即释放,并且然后掺入了延迟释放制剂方面,其提供了其中无药物递送的时间段,之后是具有药物递送以在血液中提供在期望的治疗范围内的药物水平,持续一段期望的时间,超过由单次剂量的药物产生的活性。在实施方案中,ODDF方面立即释放药物,并且然后在一段时间的延迟后,延迟释放制剂方面其后提供药物的单次释放以提供另外的活性时间段。在实施方案中,ODDF方面立即释放药物,并且然后在延迟一段时间后,延迟释放制剂方面其后提供药物的连续释放以获得持续作用。在实施方案中,不同药物一起释放或在不同的时

间释放。

[0050] 延迟释放剂型是本领域技术人员已知的。例如，将延迟释放珠或颗粒（“珠”和“颗粒”在本文中可互换地使用）进行包衣，其中，例如，将加沙波朵或其药学上可接受的盐，和/或其他药物，施加到珠，例如糖独粒珠，并且然后用常规释放延迟材料诸如蜡、肠溶包衣等来进行包衣。在实施方案中，可以形成珠，在所述珠中，药物与材料被混合以提供药物从其渗出的团块。在实施方案中，珠可以被工程化为通过改变包衣或团块的特征，例如，厚度、孔隙率、使用不同的材料等，来提供不同的释放速率。在实施方案中，药物的肠溶包衣颗粒可以被包含在肠溶包衣胶囊或片剂中，所述肠溶包衣胶囊或片剂在小肠中释放颗粒。在实施方案中，颗粒具有在包衣颗粒至少到达回肠之前保持完整的包衣，并且其后在结肠中提供药物的延迟释放。合适的肠溶包衣材料是本领域熟知的，例如Eudragit®包衣，诸如甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯聚合物等。颗粒可以被包含在胶囊中，或压制成片剂。在实施方案中，ODDF作为包衣、层或带被施加到胶囊或片剂。在实施方案中，掺入到片剂或胶囊中的延迟释放核也可以提供延迟释放谱。例如，加沙波朵或其药学上可接受的盐可以混合在不可从胃肠道吸收但能够通过浸出缓慢溶解或散出药物的物质或物质的混合物中，以及混合在通过例如压制或喷雾施加到核的ODDF外层中。在实施方案中，延迟释放谱可以由多层片剂提供，每一层具有不同的释放性质。多层压片机允许将两个或更多个单独的层掺入到一个片剂中，所述两个或更多个单独的层可以被制成在一段时间的延迟后以不同的速率释放药物。例如，一个或更多个外层可以是ODDF，并且每一个其他层可以是表现出不同释放速率的延迟释放剂型。在实施方案中，药物被掺入到提供延迟释放谱的多孔惰性载体中。在实施方案中，多孔惰性载体包括通道或通路，药物从所述通道或通路扩散到周围的流体中。在实施方案中，药物被掺入到离子交换树脂中以提供延迟释放谱。当药物-树脂复合物接触胃肠液和溶解在其中的离子成分时，药物以预先确定的速率从树脂释放可以导致延迟作用。在实施方案中，膜被用于控制从包含药物的储库释放的速率。在实施方案中，液体制剂也可以用于提供延迟释放谱。例如，由分散在液相中的固体颗粒（其中颗粒不可溶于该液相）组成的液体制剂。悬浮液被配制成立即在给药频率方面的降低，所述降低是与作为常规制剂型（例如，作为溶液或迅速释放药物的常规固体剂型）药物呈现的给药频率相比。例如，离子交换树脂成分或微珠的悬浮液。

[0051] 在实施方案中，本文的改良释放药物组合物包括脉冲释放剂量制剂（PRDF）。脉冲药物释放包括在药物初始释放后的滞后时间后快速释放限定或离散量的药物（或多于一种药物），诸如加沙波朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中，PRDF可以提供单个脉冲。在实施方案中，PRDF可以随时间提供多个脉冲。多种PRDF是本领域技术人员已知的。

[0052] 在实施方案中，PRDF可以是胶囊。在实施方案中，滞后时间后的释放由使用渗透压以引起塞（plug）的释放的系统提供。在该系统中，加沙波朵或其药学上可接受的盐被包含在不溶性胶囊壳中，该胶囊壳由渗透响应塞例如水凝胶密封，该渗透响应塞通过溶胀或溶蚀被推开。当密封被打破时，药物作为脉冲从胶囊主体释放。与胃肠液或溶解介质的接触引起塞溶胀，将其自身推出胶囊或引起胶囊在滞后时间后破裂。塞的位置&尺寸可以控制滞后时间。为了快速释放药物，可以添加泡腾剂或崩解剂。泡腾材料可以引起压力的增加，因此有助于或引起塞的排出。合适的塞材料的实例可以是包被有可渗透聚合物（聚甲基丙烯酸酯）、可溶蚀压缩聚合物（HPMC、聚乙烯醇）、凝结的熔融聚合物（单油酸甘油酯）和酶控制的

可溶蚀聚合物诸如果胶的可溶胀材料。在实施方案中，不溶性胶囊包含被渗透活化塞分隔的多个药物区室 (drug compartment)。当第一塞暴露于环境流体时，第一区室打开，药物被释放，并且相邻的塞被暴露。该过程一直持续到没有剩余密封的区室。脉冲之间的滞后时间还可以通过改变塞的厚度和制造塞的材料的性质来控制。吸湿材料越多，吸收液体越快，并且溶胀越快。在实施方案中，膜可以代替塞。如果泡腾材料被包含在一个或更多个区室中，流体通过渗透穿过膜，并且泡腾作用和压力增加引起膜破裂，从而释放药物。在实施方案中，一种或更多种膜可被溶蚀和溶解，以释放一个或更多个区室的内容物。改变膜材料的厚度、孔隙率和性质可以允许进一步控制脉冲之间的滞后时间。在实施方案中，PRDF可以是片剂。在实施方案中，单脉冲片剂包括含有加波沙朵或其药学上可接受的盐的核，该核被一层或更多层可溶胀的、可破裂的包衣包围。在实施方案中，可破裂的包衣包围可溶胀的层。当可溶胀的层扩张时，它引起可破裂包衣破裂，从而使药物从核释放。可溶胀材料诸如水凝胶是熟知的。在实施方案中，内部溶胀层可以包含超崩解剂，例如交联羧甲基纤维素钠，并且外部可破裂层可以由聚合多孔材料诸如聚环氧乙烷、乙基纤维素等制成。蔗糖的多孔薄膜包衣也可以是合适的。在实施方案中，多个脉冲片剂包括围绕核的多个层。当第一最外层溶蚀并且释放包含在该层内的药物时，下层被暴露，因此在预先确定的滞后时间后释放药物。该过程一直重复直到最内部的核被暴露。

[0053] 在实施方案中,PRDF可以包括ODDF,其是包含药用物质的固体剂型,在被置于舌上时通常快速崩解,但还以脉冲方式释放药物(或多于一种药物)。因此,在实施方案中,本文的改良释放剂型可以包括ODDF方面以提供负荷剂量的立即释放,并且包括PRDF方面,其提供了其中无药物递送的时间段(滞后时间),之后是脉冲药物递送以在血液中提供在期望的治疗范围内的药物水平,持续一段期望的时间,超过由单次剂量的药物产生的活性。在实施方案中,ODDF方面立即释放药物,并且然后在延迟一段时间后,PRDF方面在其后提供药物的单次脉冲释放以提供另外的活性时间段。在实施方案中,ODDF方面立即释放药物,并且然后在一段时间的延迟后,PRDF方面在其后提供药物的多脉冲释放以便延长治疗作用。

[0054] 在实施方案中，ODDF作为包衣或带或作为与PRDF相邻的层施加到PRDF上，以允许ODDF直接暴露于口腔并且随后使ODDF崩解。在实施方案中，ODDF和PRDF可以混合在可咀嚼树脂例如树胶中。本领域技术人员熟悉用于施加包衣、带和层以制造药物剂型的技术。

[0055] 在实施方案中，改良释放药物组合物包含0.1mg至75mg、0.1mg至70mg、0.1mg至65mg、0.1mg至55mg、0.1mg至50mg、0.1mg至45mg、0.1mg至40mg、0.1mg至35mg、0.1mg至30mg、0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.1mg至10mg、0.5mg至75mg、0.5mg至70mg、0.5mg至65mg、0.5mg至55mg、0.5mg至50mg、0.5mg至45mg、0.5mg至40mg、0.5mg至35mg、0.5mg至30mg、0.5mg至25mg、0.5mg至20mg、0.5至15mg、0.5至10mg、1mg至75mg、1mg至70mg、1mg至65mg、1mg至55mg、1mg至50mg、1mg至45mg、1mg至40mg、1mg至35mg、1mg至30mg、1mg至25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1mg至10mg、1.5mg至75mg、1.5mg至70mg、1.5mg至65mg、1.5mg至55mg、1.5mg至50mg、1.5mg至45mg、1.5mg至40mg、1.5mg至35mg、1.5mg至30mg、1.5mg至25mg、1.5mg至20mg、1.5mg至15mg、1.5mg至10mg、2mg至75mg、2mg至70mg、2mg至65mg、2mg至55mg、2mg至50mg、2mg至45mg、2mg至40mg、2mg至35mg、2mg至30mg、2mg至25mg、2mg至20mg、2mg至15mg、2mg至10mg、2.5mg至75mg、2.5mg至70mg、2.5mg至65mg、2.5mg至55mg、2.5mg至50mg、2.5mg至45mg、2.5mg至40mg、2.5mg至35mg、2.5mg至30mg、2.5mg至25mg、2.5mg至20mg、2.5mg

至15mg、2.5mg至10mg、3mg至75mg、3mg至70mg、3mg至65mg、3mg至55mg、3mg至50mg、3mg至45mg、3mg至40mg、3mg至35mg、3mg至30mg、3mg至25mg、3mg至20mg、3mg至15mg、3mg至10mg、3.5mg至75mg、3.5mg至70mg、3.5mg至65mg、3.5mg至55mg、3.5mg至50mg、3.5mg至45mg、3.5mg至40mg、3.5mg至35mg、3.5mg至30mg、3.5mg至25mg、3.5mg至20mg、3.5mg至15mg、3.5mg至10mg、4mg至75mg、4mg至70mg、4mg至65mg、4mg至55mg、4mg至50mg、4mg至45mg、4mg至40mg、4mg至35mg、4mg至30mg、4mg至25mg、4mg至20mg、4mg至15mg、4mg至10mg、4.5mg至75mg、4.5mg至70mg、4.5mg至65mg、4.5mg至55mg、4.5mg至50mg、4.5mg至45mg、4.5mg至40mg、4.5mg至35mg、4.5mg至30mg、4.5mg至25mg、4.5mg至20mg、4.5mg至15mg、4.5mg至10mg、5mg至75mg、5mg至70mg、5mg至65mg、5mg至55mg、5mg至50mg、5mg至45mg、5mg至40mg、5mg至35mg、5mg至30mg、5mg至25mg、5mg至20mg、5mg至15mg、或5mg至10mg加沙波朵或其药学上可接受的盐。

[0056] 在实施方案中,药物组合物包含5mg至20mg、5mg至10mg、4mg至6mg、6mg至8mg、8mg至10mg、10mg至12mg、12mg至14mg、14mg至16mg、16mg至18mg、或18mg至20mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0057] 在实施方案中,药物组合物包含0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、或20mg或是这样的剂量的倍数的量的加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中,药物组合物包含2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg或20mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0058] 在实施方案中,ODDF包含0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、或20mg或是这样的剂量的倍数的量的加沙波朵或其药学上可接受的盐。

[0059] 在实施方案中,ERDF包含从约1mg至约100mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中,ERDF包括5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg加沙波朵或其药学上可接受的盐。

[0060] 在实施方案中,延迟释放剂型包含从约0.05mg至约100mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中,延迟释放剂型包含0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg加沙波朵或其药学上可接受的盐。

[0061] 在实施方案中,PRDF包括一个或更多个脉冲提供域(domain),所述脉冲提供域具有从约0.05mg至约100mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中,PRDF包含0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg加沙波朵或其药学上可接受的盐。

[0062] 在实施方案中,本文描述的药物组合物每天施用一次、两次或三次或每隔一天施用。在实施方案中,本文描述的药物组合物在晚上向患者提供。在实施方案中,本文描述的药物组合物在早上向患者提供。在实施方案中,本文描述的药物组合物在晚上向患者提供一次,并且在早上向患者提供一次。在实施方案中,在24小时的时间段中向受试者施用的加

波沙朵或其药学上可接受的盐的总量为1mg至30mg。在实施方案中,在24小时的时间段中向受试者施用的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量为0.05mg至30mg,例如1mg至20mg。在实施方案中,在24小时的时间段中向受试者施用的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量为5mg、10mg或15mg。在实施方案中,在24小时的时间段中向受试者施用的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量为20mg。在实施方案中,受试者可以以低剂量开始,并递增剂量。以这种方式,可以确定药物是否在受试者中被良好耐受。在实施方案中,加波沙朵或其药用盐单独或与降血糖剂组合的总量根据患者的响应调整。儿童的剂量可以比成人的剂量低。在实施方案中,用于儿童的加波沙朵或其药学上可接受的盐的剂量可以是0.1mg/kg至1mg/kg。

[0063] 在实施方案中,本文提供了治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供了代谢紊乱的至少一种症状的改善。在实施方案中,提供了通过向有相应需要的受试者施用有效量的加波沙朵或其药学上可接受的盐、其衍生物或其类似物或其组合来治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法。有效量或治疗有效量可以是足以治疗、抑制或减轻先前讨论的代谢紊乱的一种或更多种症状,或提供期望的药理学和/或生理学作用,例如,降低、抑制或逆转奠定代谢紊乱的一种或更多种潜在病理生理学机制的剂量。精确的剂量将根据多种因素,诸如受试者依赖性变量(例如,年龄、免疫系统健康、临床症状等)变化。

[0064] 在实施方案中,本文提供了治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供了在向患者施用药物组合物后超过4小时的至少一种症状的改善。在实施方案中,本文提供了在向患者施用药物组合物后超过6小时的至少一种症状的改善。在实施方案中,本文提供了在向患者施用药物组合物后超过例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种症状的改善。在实施方案中,本文提供了在向患者施用药物组合物后至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种症状的改善。在实施方案中,本文提供了在向患者施用药物组合物后12小时的至少一种症状的改善。

[0065] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种其他活性剂的组合。组合疗法可以包括将活性剂在同一混合物中一起施用或以单独的混合物施用。在实施方案中,药物组合物包含两种、三种或更多种活性剂。在实施方案中,组合对疾病或紊乱的治疗产生多于加性的作用。例如,加波沙朵或其药学上可接受的盐与一种或更多种降血糖剂的组合提供的治疗益处大于单独施用相同剂量的加波沙朵或其药学上可接受的盐和降血糖剂中的每一种的加性作用。因此,提供了用剂的组合治疗代谢紊乱,所述剂被组合时可以提供增强效力的协同作用。

[0066] 在实施方案中,提供了向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐,单独或任选地与一种或更多种降血糖剂诸如双胍、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂、磺酰脲、噻唑烷二酮、美格列奈(格列奈)、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂、胰岛素或胰岛素类似物组合。在实施方案中,提供了加波沙朵或其药学上可接受的盐,单独

或任选地与一种或更多种降血糖剂诸如双胍、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂、磺酰脲、噻唑烷二酮、美格列奈(格列奈)、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂、胰岛素或胰岛素类似物组合的药物组合物。

[0067] 在实施方案中,向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与双胍或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与双胍或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。双胍类包括二甲双胍、丁双胍和苯乙双胍。双胍类可以作为酸加成盐提供。例如,二甲双胍、丁双胍和苯乙双胍的酸加成盐包括但不限于,盐酸、马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠檬酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸或茶碱乙酸的加成盐以及8-卤代茶碱,例如8-溴-茶碱。在实施方案中,可以使用无机酸加成盐,包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的加成盐。可以使用脂肪酸盐,例如月桂酸盐、琥珀酸盐、癸酸盐、棕榈酸盐等。可以使用羟基酸盐,包括羟基-脂肪族二羧酸的盐,诸如内消旋酒石酸、酒石酸、内消旋草酸和氧化马来酸盐。其他盐可以包括双羟萘酸盐、对氯苯氧乙酸盐、乙酰水杨酸盐、烟酸盐等。

[0068] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,约50mg至约3000mg二甲双胍或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与二甲双胍或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,约50mg至约3000mg的二甲双胍或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,二甲双胍或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,二甲双胍可以每天施用一次,例如,随晚餐施用。在实施方案中,二甲双胍可以以从约500mg/天至2000mg/天高达2500mg/天或3000mg/天的变化的剂量,使用多种给药方案:从约100mg至500mg或200mg至850mg(每天1-3次),或约300mg至1000mg一天一次或两次,或剂量为约100mg至1000mg或500mg至1000mg一天一次或两次或约500mg至2000mg一天一次的延迟释放的二甲双胍进行给予。特定剂量强度可以是250mg、500mg、625mg、750mg、850mg和1000mg盐酸二甲双胍。

[0069] 在实施方案中,患者被施用50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg、725mg至750mg、750mg至775mg、775mg至800mg、800mg至825mg、825mg至850mg、850mg至875mg、875mg至900mg、900mg至925mg、925mg至950mg、950mg至975mg、975mg至1000mg、1000mg至1025mg、1025mg至1050mg、1050mg至1075mg、1075mg至1100mg、1100mg至1125mg、1125mg至1150mg、1150mg至1175mg、1175mg至1200mg、1200mg至1225mg、1225mg至1250mg、1250mg至1275mg、1275mg至1300mg、1300mg至1325mg、1325mg至1350mg、1350mg至1375mg、1375mg至1400mg、1400mg至1425mg、1425mg至1450mg、1450mg至1475mg、1475mg至1500mg、1500mg至1525mg、1525mg至1550mg、1550mg至1575mg、1575mg至1600mg、1600mg至

1625mg、1625mg至1650mg、1650mg至1675mg、1675mg至1700mg、1700mg至1725mg、1725mg至1750mg、1750mg至1775mg、1775mg至1800mg、1800mg至1825mg、1825mg至1850mg、1850mg至1875mg、1875mg至1900mg、1900mg至1925mg、1925mg至1950mg、1950mg至1975mg、1975mg至2000mg、2000mg至2025mg、2025mg至2050mg、2050mg至2075mg、2075mg至2100mg、2100mg至2125mg、2125mg至2150mg、2150mg至2175mg、2175mg至2200mg、2200mg至2225mg、2225mg至2250mg、2250mg至2275mg、2275mg至2300mg、2300mg至2325mg、2325mg至2350mg、2350mg至2375mg、2375mg至2400mg、2400mg至2425mg、2425mg至2450mg、2450mg至2475mg、2475mg至2500mg、2500mg至2525mg、2525mg至2550mg、2550mg至2575mg、2575mg至2600mg、2600mg至2625mg、2625mg至2650mg、2650mg至2675mg、2675mg至2700mg、2700mg至2725mg、2725mg至2750mg、2750mg至2775mg、2775mg至2800mg、2800mg至2825mg、2825mg至2850mg、2850mg至2875mg、2875mg至2900mg、2900mg至2925mg、2925mg至2950mg、2950mg至2975mg或2975mg至3000mg二甲双胍或其药学上可接受的盐。

[0070] 在实施方案中,患者被施用50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mg、1600mg、1625mg、1650mg、1675mg、1700mg、1725mg、1750mg、1775mg、1800mg、1825mg、1850mg、1875mg、1900mg、1925mg、1950mg、1975mg、2000mg、2025mg、2250mg、2275mg、2300mg、2325mg、2350mg、2375mg、2400mg、2425mg、2450mg、2475mg、2500mg、2525mg、2550mg、2575mg、2600mg、2625mg、2650mg、2675mg、2700mg、2725mg、2750mg、2775mg、2800mg、2825mg、2850mg、2875mg、2900mg、2925mg、2950mg、2975mg或3000mg二甲双胍或其药学上可接受的盐。

[0071] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约50mg至约3000mg二甲双胍或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0072] 在实施方案中,药物组合物包含50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg、725mg至750mg、750mg至775mg、775mg至800mg、800mg至825mg、825mg至850mg、850mg至875mg、875mg至900mg、900mg至925mg、925mg至950mg、950mg至975mg、975mg至1000mg、1000mg至1025mg、1025mg至1050mg、1050mg至1075mg、1075mg至1100mg、1100mg至1125mg、1125mg至1150mg、1150mg至1175mg、1175mg至1200mg、1200mg至1225mg、1225mg至1250mg、1250mg至1275mg、1275mg至1300mg、1300mg至1325mg、1325mg至1350mg、1350mg至1375mg、1375mg至1400mg、1400mg至1425mg、1425mg至1450mg、1450mg至1475mg、1475mg至1500mg、1500mg至1525mg、1525mg至1550mg、1550mg至1575mg、1575mg至1600mg、1600mg至1625mg、1625mg至1650mg、1650mg至1675mg、1675mg至1700mg、1700mg至1725mg、1725mg至1750mg、1750mg至1775mg、1775mg至1800mg、1800mg至1825mg、1825mg至1850mg、1850mg至

1875mg、1875mg至1900mg、1900mg至1925mg、1925mg至1950mg、1950mg至1975mg、1975mg至2000mg、2000mg至2025mg、2025mg至2050mg、2050mg至2075mg、2075mg至2100mg、2100mg至2125mg、2125mg至2150mg、2150mg至2175mg、2175mg至2200mg、2200mg至2225mg、2225mg至2250mg、2250mg至2275mg、2275mg至2300mg、2300mg至2325mg、2325mg至2350mg、2350mg至2375mg、2375mg至2400mg、2400mg至2425mg、2425mg至2450mg、2450mg至2475mg、2475mg至2500mg、2500mg至2525mg、2525mg至2550mg、2550mg至2575mg、2575mg至2600mg、2600mg至2625mg、2625mg至2650mg、2650mg至2675mg、2675mg至2700mg、2700mg至2725mg、2725mg至2750mg、2750mg至2775mg、2775mg至2800mg、2800mg至2825mg、2825mg至2850mg、2850mg至2875mg、2875mg至2900mg、2900mg至2925mg、2925mg至2950mg、2950mg至2975mg、2975mg至3000mg二甲双胍或其药学上可接受的盐。

[0073] 在实施方案中,药物组合物包含50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mg、1600mg、1625mg、1650mg、1675mg、1700mg、1725mg、1750mg、1775mg、1800mg、1825mg、1850mg、1875mg、1900mg、1925mg、1950mg、1975mg、2000mg、2025mg、2250mg、2275mg、2300mg、2325mg、2350mg、2375mg、2400mg、2425mg、2450mg、2475mg、2500mg、2525mg、2550mg、2575mg、2600mg、2625mg、2650mg、2675mg、2700mg、2725mg、2750mg、2775mg、2800mg、2825mg、2850mg、2875mg、2900mg、2925mg、2950mg、2975mg、3000mg二甲双胍或其药学上可接受的盐。

[0074] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约10mg至约500mg丁双胍或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与丁双胍或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,一定量的丁双胍或其药学上可接受的盐在24小时内被施用。在实施方案中,丁双胍或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。

[0075] 在实施方案中,患者被施用10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、或475mg至500mg丁双胍或其药学上可接受的盐。

[0076] 在实施方案中,患者被施用10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、或

500mg丁双胍或其药学上可接受的盐。

[0077] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约10mg至约500mg丁双胍或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0078] 在实施方案中,组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、或475mg至500mg丁双胍或其药学上可接受的盐。

[0079] 在实施方案中,组合物包含10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg或500mg丁双胍或其药学上可接受的盐。

[0080] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约10mg至约300mg苯乙双胍或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与苯乙双胍或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,一定量的苯乙双胍或其药学上可接受的盐在24小时内被施用。在实施方案中,苯乙双胍或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。

[0081] 在实施方案中,患者被施用10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、或275mg至300mg苯乙双胍或其药学上可接受的盐。

[0082] 在实施方案中,患者被施用10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg或300mg苯乙双胍或其药学上可接受的盐。

[0083] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约10mg至约300mg苯乙双胍或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0084] 在实施方案中,组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、或275mg至300mg苯乙双胍或其药学上可接受的盐。

[0085] 在实施方案中,组合物包含10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg或300mg苯乙双胍或其药学上可接受的盐。

[0086] 在实施方案中,向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与DPP-4抑制剂或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与DPP-4抑制剂或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。DPP-4抑制剂的实例包括西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、奥格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)、度格列汀(dutogliptin)和小檗碱。

[0087] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约10mg至约500mg西格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用包含加沙波朵或其药学上可接受的盐与西格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。在实施方案中,约10mg至约100mg的西格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg至约100mg的西格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg至约200mg的西格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约100mg的西格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约100mg的西格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约200mg的西格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约100mg的西格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg的西格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,西格列汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,西格列汀可以每天施用一次,例如,随晚餐施用。

[0088] 在实施方案中,药物组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、或275mg至300mg苯乙双胍或其药学上可接受的盐。

145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg或195至200mg的西格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,组合物包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg或200mg西格列汀或其药学上可接受的盐。

[0089] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约10mg至约500mg维格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与维格列汀或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用包含加沙波朵或其药学上可接受的盐与维格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0090] 在实施方案中,约10mg至约100mg的维格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg至约100mg的维格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg至约200mg的维格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约100mg的维格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约100mg的维格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约100mg的维格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约200mg的维格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约100mg的维格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg的维格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,维格列汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,维格列汀可以每天施用一次,例如,随早餐或晚餐施用。在实施方案中,维格列汀可以每天施用两次,例如,随早餐和晚餐施用。

[0091] 在实施方案中,药物组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg或195至200mg的维格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,组合物包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg或200mg维格列汀或其药学上可接受的盐。

[0092] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约0.1mg至约10mg沙格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与沙格列汀

或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用包含加沙波朵或其药学上可接受的盐与沙格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0093] 在实施方案中,约1mg至约7.5mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.5mg至约7mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约6mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg至约5.5mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg至约5mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.75mg至约5mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.25mg至约5mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.75mg至约5mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,沙格列汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,沙格列汀可以每天施用一次。

[0094] 在实施方案中,药物组合物包含0.1mg至5mg、0.5mg至5mg、0.75mg至5mg、1.0mg至5mg、1.25mg至5mg、1.5mg至5mg、1.75mg至5mg、2.0mg至5mg、2.5mg至5mg、2.75至5mg、3mg至5mg、3.5mg至5mg、4mg至5mg、4.5mg至5mg、0.1mg至2.5mg、0.5mg至2.5mg、0.75mg至2.5mg、1.0mg至2.5mg、1.25mg至2.5mg、1.5mg至2.5mg、1.75mg至2.5mg、2.0mg至2.5mg的沙格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,组合物包含0.1mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.25mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.25mg、4.5mg、4.75mg、5mg、7.5mg或10mg沙格列汀或其药学上可接受的盐。

[0095] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约0.1mg至约10mg利格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与利格列汀或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用包含加沙波朵或其药学上可接受的盐与利格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0096] 在实施方案中,约1mg至约7.5mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.5mg至约7mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约6mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg至约5.5mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg至约5mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.75mg至约5mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.25mg至约5mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.75mg至约5mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时

内被施用。在实施方案中，约4mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约5mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约6mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约7mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约8mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约9mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约10mg的利格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，利格列汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中，利格列汀可以每天施用一次。

[0097] 在实施方案中，药物组合物包含0.1mg至5mg、0.5mg至5mg、0.75mg至5mg、1.0mg至5mg、1.25mg至5mg、1.5mg至5mg、1.75mg至5mg、2.0mg至5mg、2.5mg至5mg、2.75至5mg、3mg至5mg、3.5mg至5mg、4mg至5mg、4.5mg至5mg、0.1mg至2.5mg、0.5mg至2.5mg、0.75mg至2.5mg、1.0mg至2.5mg、1.25mg至2.5mg、1.5mg至2.5mg、1.75mg至2.5mg、2.0mg至2.5mg的利格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中，组合物包含0.1mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.25mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.25mg、4.5mg、4.75mg、5mg、7.5mg或10mg利格列汀或其药学上可接受的盐。

[0098] 在实施方案中，治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外，向有相应需要的患者施用约10mg至约300mg吉格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中，本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐。与吉格列汀或其药学上可接受的盐的组合

[0099] 在实施方案中，约10mg至约300mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约10mg至约275mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约15mg至约250mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约20mg至约250mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约25mg至约250mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约30mg至约225mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约35mg至约200mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约40mg至约200mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约45mg至约200mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约50mg至约200mg的吉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，吉格列汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中，吉格列汀可以每天施用一次。

[0100] 在实施方案中，患者被施用10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg或275mg至300mg吉格列汀或其药学上可接受的盐。

[0101] 在实施方案中,患者被施用10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg或300mg吉格列汀或其药学上可接受的盐。

[0102] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约10mg至约300mg吉格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0103] 在实施方案中,组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、或275mg至300mg吉格列汀或其药学上可接受的盐。

[0104] 在实施方案中,组合物包含10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg或300mg吉格列汀或其药学上可接受的盐。

[0105] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,约10mg至约500mg阿拉格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与阿拉格列汀或其药学上可接受的盐的组合。

[0106] 在实施方案中,约10mg至约500mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg至约500mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约75mg至约500mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg至约475mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约125mg至约450mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg至约425mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg至约400mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约250mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约300mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约350mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约375mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约400mg的阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,阿拉格列汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用,例如,100mg每天两次。在实施方案中,阿拉格列汀可以每天施用一次。

[0107] 在实施方案中,患者被施用10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、

30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、或475mg至500mg阿拉格列汀或其药学上可接受的盐。

[0108] 在实施方案中,患者被施用10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg或500mg阿拉格列汀或其药学上可接受的盐。

[0109] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约10mg至约500mg阿拉格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0110] 在实施方案中,组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg或475mg至500mg阿拉格列汀或其药学上可接受的盐。

[0111] 在实施方案中,组合物包含10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、或500mg阿拉格列汀或其药学上可接受的盐。

[0112] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约1mg至约100mg替格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与替格列汀或其药学上可接受的盐的组合。

[0113] 在实施方案中,约1mg至约100mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mg至约90mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约7.5mg至约85mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg至约80mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24

小时内被施用。在实施方案中,约12.5mg至约75mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg至约70mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约17.5mg至约65mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg至约60mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约55mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约30mg至约50mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约35mg至约45mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约40mg的替格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,替格列汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,替格列汀可以每天施用一次。

[0114] 在实施方案中,患者被施用1.0mg至10mg、1.0mg至15mg、1.0mg至20mg、5mg至20mg、10mg至20mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg或95mg至100mg替格列汀或其药学上可接受的盐。

[0115] 在实施方案中,患者被施用1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg替格列汀或其药学上可接受的盐。

[0116] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约1mg至约100mg替格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0117] 在实施方案中,组合物包含1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg或95mg至100mg替格列汀或其药学上可接受的盐。

[0118] 在实施方案中,组合物包含1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg替格列汀或其药学上可接受的盐。

[0119] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约1mg至约50mg阿格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与阿格列汀或其药学上可接受的盐的组合。

[0120] 在实施方案中,约1mg至约50mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约50mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mg至约50mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4mg至约45mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mg至约40mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约6mg至约35mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时

内被施用。在实施方案中,约6.25mg至约30mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约7.0mg至约25mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约8mg至约20mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg至约15mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约12.5mg至约25mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约6.25mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约12.5mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg的阿格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,阿格列汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,阿格列汀可以每天施用一次。

[0121] 在实施方案中,患者被施用1.0mg至10mg、1.0mg至15mg、1.0mg至25mg、5mg至10mg、5mg至25mg、6.25mg至12.5mg、6.25mg至25mg、12.5mg至25mg、15mg至25mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg或45mg至50mg阿格列汀或其药学上可接受的盐。

[0122] 在实施方案中,患者被施用1mg、5mg、6.25mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg或50mg阿格列汀或其药学上可接受的盐。

[0123] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约1mg至约50mg阿格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0124] 在实施方案中,组合物包含1.0mg至10mg、1.0mg至15mg、1.0mg至25mg、5mg至10mg、5mg至25mg、6.25mg至12.5mg、6.25mg至25mg、12.5mg至25mg、15mg至25mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg或45mg至50mg阿格列汀或其药学上可接受的盐。

[0125] 在实施方案中,组合物包含1mg、5mg、6.25mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg或50mg阿格列汀或其药学上可接受的盐。

[0126] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约10mg至约200mg曲格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与曲格列汀或其药学上可接受的盐的组合。

[0127] 在实施方案中,约10mg至约200mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg至约150mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg至约200mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约150mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约150mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约100mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约200mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小

时内被施用。在实施方案中,约30mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约35mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约40mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约45mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约75mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,曲格列汀或其药学上可接受的盐可以一周施用一次。在实施方案中,曲格列汀可以一周施用一次,例如,随晚餐施用。

[0128] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约10mg至约200mg曲格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0129] 在实施方案中,组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg或195至200mg的曲格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,组合物包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg或200mg曲格列汀或其药学上可接受的盐。

[0130] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约10mg至约200mg奥格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与奥格列汀或其药学上可接受的盐的组合。

[0131] 在实施方案中,约10mg至约200mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg至约150mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg至约200mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约150mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约150mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约100mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约200mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约30mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约35mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约40mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方

案中,约45mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约75mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,奥格列汀或其药学上可接受的盐可以一周施用一次。在实施方案中,奥格列汀可以一周施用一次,例如,随晚餐施用。

[0132] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约10mg至约200mg奥格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0133] 在实施方案中,组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg或195mg至200mg的奥格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,组合物包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg或200mg奥格列汀或其药学上可接受的盐。

[0134] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约1mg至约50mg依格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与依格列汀或其药学上可接受的盐的组合。

[0135] 在实施方案中,约1mg至约50mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约50mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mg至约50mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4mg至约45mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mg至约40mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约6mg至约35mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约7.0mg至约25mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约8mg至约20mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg至约15mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg至约20mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg的依格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,依格列

汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,依格列汀可以每天施用一次。

[0136] 在实施方案中,患者被施用1.0mg至10mg、1.0mg至15mg、1.0mg至20mg、1.0mg至25mg、5mg至10mg、5mg至25mg、5mg至20mg、10mg至15mg、10mg至20mg、10mg至25mg、15mg至20mg、15mg至25mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg或45mg至50mg依格列汀或其药学上可接受的盐。

[0137] 在实施方案中,患者被施用1mg、5mg、10mg、12mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg或50mg依格列汀或其药学上可接受的盐。

[0138] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约1mg至约50mg依格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0139] 在实施方案中,组合物包含1.0mg至10mg、1.0mg至15mg、1.0mg至25mg、1mg至30mg、5mg至10mg、5mg至20mg、5mg至25mg、10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg或45mg至50mg依格列汀或其药学上可接受的盐。

[0140] 在实施方案中,组合物包含1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg或50mg依格列汀或其药学上可接受的盐。

[0141] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用组合的约10mg至约500mg度格列汀或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与度格列汀或其药学上可接受的盐的组合。

[0142] 在实施方案中,约10mg至约500mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg至约500mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约75mg至约500mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg至约475mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约125mg至约450mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg至约425mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg至约400mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约250mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约300mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约350mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约375mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约300mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约400mg的度格列汀或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,度格列汀或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用,例如,100mg每天两次。在实施方案中,度格列汀可以每天施用一次,例如400mg。

[0143] 在实施方案中,患者被施用10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、170mg至175mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg或475mg至500mg度格列汀或其药学上可接受的盐。

[0144] 在实施方案中,患者被施用10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg或500mg度格列汀或其药学上可接受的盐。

[0145] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约10mg至约500mg度格列汀或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0146] 在实施方案中,组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、170mg至180mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg或475mg至500mg度格列汀或其药学上可接受的盐。

[0147] 在实施方案中,组合物包含10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg或500mg度格列汀或其药学上可接受的盐。

[0148] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约50mg至约3000mg小檗碱或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐。与小檗碱或其药学上可接受的盐的组合

[0149] 在实施方案中,约50mg至约3000mg的小檗碱或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,小檗碱或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,小檗碱可以每天施用一次,例如,随晚餐施用。在实施方案中,小檗碱可以每天

施用三次,例如,随餐施用。在实施方案中,小檗碱可以以约500mg/天至2000mg/天高达2500mg/天或3000mg/天变化的剂量,使用多种给药方案:从约100mg至500mg或200mg至850mg(每天1-3次),或约300mg至1000mg一天一次或两次进行给予。

[0150] 在实施方案中,患者被施用50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg、725mg至750mg、750mg至775mg、775mg至800mg、800mg至825mg、825mg至850mg、850mg至875mg、875mg至900mg、900mg至925mg、925mg至950mg、950mg至975mg、975mg至1000mg、1000mg至1025mg、1025mg至1050mg、1050mg至1075mg、1075mg至1100mg、1100mg至1125mg、1125mg至1150mg、1150mg至1175mg、1175mg至1200mg、1200mg至1225mg、1225mg至1250mg、1250mg至1275mg、1275mg至1300mg、1300mg至1325mg、1325mg至1350mg、1350mg至1375mg、1375mg至1400mg、1400mg至1425mg、1425mg至1450mg、1450mg至1475mg、1475mg至1500mg、1500mg至1525mg、1525mg至1550mg、1550mg至1575mg、1575mg至1600mg、1600mg至1625mg、1625mg至1650mg、1650mg至1675mg、1675mg至1700mg、1700mg至1725mg、1725mg至1750mg、1750mg至1775mg、1775mg至1800mg、1800mg至1825mg、1825mg至1850mg、1850mg至1875mg、1875mg至1900mg、1900mg至1925mg、1925mg至1950mg、1950mg至1975mg、1975mg至2000mg、2000mg至2025mg、2025mg至2050mg、2050mg至2075mg、2075mg至2100mg、2100mg至2125mg、2125mg至2150mg、2150mg至2175mg、2175mg至2200mg、2200mg至2225mg、2225mg至2250mg、2250mg至2275mg、2275mg至2300mg、2300mg至2325mg、2325mg至2350mg、2350mg至2375mg、2375mg至2400mg、2400mg至2425mg、2425mg至2450mg、2450mg至2475mg、2475mg至2500mg、2500mg至2525mg、2525mg至2550mg、2550mg至2575mg、2575mg至2600mg、2600mg至2625mg、2625mg至2650mg、2650mg至2675mg、2675mg至2700mg、2700mg至2725mg、2725mg至2750mg、2750mg至2775mg、2775mg至2800mg、2800mg至2825mg、2825mg至2850mg、2850mg至2875mg、2875mg至2900mg、2900mg至2925mg、2925mg至2950mg、2950mg至2975mg或2975mg至3000mg小檗碱或其药学上可接受的盐。

[0151] 在实施方案中,患者被施用50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mg、1600mg、1625mg、1650mg、1675mg、1700mg、1725mg、1750mg、1775mg、1800mg、1825mg、1850mg、1875mg、1900mg、1925mg、1950mg、1975mg、2000mg、2025mg、2250mg、2275mg、2300mg、2325mg、2350mg、2375mg、2400mg、2425mg、2450mg、2475mg、2500mg、2525mg、2550mg、2575mg、2600mg、2625mg、2650mg、2675mg、2700mg、2725mg、2750mg、2775mg、2800mg、2825mg、2850mg、2875mg、2900mg、2925mg、2950mg、2975mg或3000mg小檗碱或其药学上可接受的盐。

[0152] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约50mg至约3000mg小

檗碱或其药学上可接受的盐的组合物。

[0153] 在实施方案中,本文的药物组合物包含50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg、725mg至750mg、750mg至775mg、775mg至800mg、800mg至825mg、825mg至850mg、850mg至875mg、875mg至900mg、900mg至925mg、925mg至950mg、950mg至975mg、975mg至1000mg、1000mg至1025mg、1025mg至1050mg、1050mg至1075mg、1075mg至1100mg、1100mg至1125mg、1125mg至1150mg、1150mg至1175mg、1175mg至1200mg、1200mg至1225mg、1225mg至1250mg、1250mg至1275mg、1275mg至1300mg、1300mg至1325mg、1325mg至1350mg、1350mg至1375mg、1375mg至1400mg、1400mg至1425mg、1425mg至1450mg、1450mg至1475mg、1475mg至1500mg、1500mg至1525mg、1525mg至1550mg、1550mg至1575mg、1575mg至1600mg、1600mg至1625mg、1625mg至1650mg、1650mg至1675mg、1675mg至1700mg、1700mg至1725mg、1725mg至1750mg、1750mg至1775mg、1775mg至1800mg、1800mg至1825mg、1825mg至1850mg、1850mg至1875mg、1875mg至1900mg、1900mg至1925mg、1925mg至1950mg、1950mg至1975mg、1975mg至2000mg、2000mg至2025mg、2025mg至2050mg、2050mg至2075mg、2075mg至2100mg、2100mg至2125mg、2125mg至2150mg、2150mg至2175mg、2175mg至2200mg、2200mg至2225mg、2225mg至2250mg、2250mg至2275mg、2275mg至2300mg、2300mg至2325mg、2325mg至2350mg、2350mg至2375mg、2375mg至2400mg、2400mg至2425mg、2425mg至2450mg、2450mg至2475mg、2475mg至2500mg、2500mg至2525mg、2525mg至2550mg、2550mg至2575mg、2575mg至2600mg、2600mg至2625mg、2625mg至2650mg、2650mg至2675mg、2675mg至2700mg、2700mg至2725mg、2725mg至2750mg、2750mg至2775mg、2775mg至2800mg、2800mg至2825mg、2825mg至2850mg、2850mg至2875mg、2875mg至2900mg、2900mg至2925mg、2925mg至2950mg、2950mg至2975mg、2975mg至3000mg小檗碱或其药学上可接受的盐。

[0154] 在实施方案中,药物组合物包含50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mg、1600mg、1625mg、1650mg、1675mg、1700mg、1725mg、1750mg、1775mg、1800mg、1825mg、1850mg、1875mg、1900mg、1925mg、1950mg、1975mg、2000mg、2025mg、2250mg、2275mg、2300mg、2325mg、2350mg、2375mg、2400mg、2425mg、2450mg、2475mg、2500mg、2525mg、2550mg、2575mg、2600mg、2625mg、2650mg、2675mg、2700mg、2725mg、2750mg、2775mg、2800mg、2825mg、2850mg、2875mg、2900mg、2925mg、2950mg、2975mg、3000mg小檗碱或其药学上可接受的盐。

[0155] 在实施方案中,向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物与GLP-1受体激动剂或其药学上可接受的盐的组合。GLP-1受体激动剂的实例包括GLP-1、艾塞那肽(exenatide)、

利拉鲁肽(liraglutide)、利司那肽(lixisenatide)、阿必鲁肽(albiglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、他司鲁肽(taspoglutide)和索马鲁肽(semaglutide)。

[0156] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用呈持续释放的可注射剂型的约0.1mg至约10mg艾塞那肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与艾塞那肽或其药学上可接受的盐的组合。

[0157] 在实施方案中,艾塞那肽或其药学上可接受的盐作为可注射剂型以5微克和10微克之间的量每天施用两次。在实施方案中,约5mcg至约20mcg的艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.5mg至约5mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.0mg至约5mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.25mg至约5mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.5mg至约5.5mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约2mg至约3mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约2.25mg至约4mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约2.75mg至约3mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约5mcg的艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mcg的艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mcg的艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mcg的艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.5mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约2mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约2.25mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约2.5mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约3mg的持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,持续释放艾塞那肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,艾塞那肽可以一天施用一次或两次。在实施方案中,艾塞那肽可以肠胃外施用。在实施方案中,艾塞那肽可以皮下施用。

[0158] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约0.1mg至约10mg艾塞那肽或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0159] 在实施方案中,组合物包含0.1mcg至5mcg、0.5mcg至5mcg、0.75mcg至5mcg、1.0mcg至5mcg、1.25mcg至5mcg、1.5mcg至5mcg、1.75mcg至5mcg、2.0mcg至5mcg、2.5mcg至5mcg、2.75mcg至5mcg、3mcg至5mcg、5mcg至10mcg、10mcg至15mcg、1mg至5mg、1.5mg至5mg、2mg至2.5mg、2.5mg至3mg、0.75mg至2.5mg、1.0mg至2.5mg、1.25mg至2.5mg、1.5mg至2.5mg、1.75mg至2.5mg、2.0mg至2.5mg的艾塞那肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,组合物包含2.5mcg、5mcg、7.5mcg、10mcg、20mcg、0.1mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.25mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.25mg、4.5mg、4.75mg、5mg、

7.5mg或10mg艾塞那肽或其药学上可接受的盐。微克量的艾塞那肽是指即时释放制剂 (instant release formulation)。毫克量的艾塞那肽是指持续释放制剂。

[0160] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约0.1mg至约5mg利拉鲁肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与利拉鲁肽或其药学上可接受的盐的组合。

[0161] 在实施方案中,约0.2mg至约4mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.3mg至约3mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.4mg至约3mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.5mg至约2mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.6mg至约1.9mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.6mg至约1.8mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.7mg至约1.7mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.8mg至约1.6mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.6mg至约1.2mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.2mg至约1.8mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.6mg至约1.8mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.6mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.2mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.8mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,利拉鲁肽可以每天施用一次。在实施方案中,利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以胃肠外施用。在实施方案中,利拉鲁肽或其药学上可接受的盐可以皮下施用。

[0162] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约0.1mg至约5mg利拉鲁肽或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0163] 在实施方案中,组合物包含0.1mg至5mg、0.2mg至4mg、0.3mg至3mg、0.4mg至2mg、0.5mg至1.9mg、0.6mg至1.8mg、0.7mg至1.7mg、0.8mg至1.6mg、0.9mg至1.5mg、1至1.4mg、1.1mg至1.3mg、1.2mg至2mg、1.3mg至2mg、1.4mg至2mg、1.5mg至2mg、1.2mg至1.8mg、0.6mg至1.2mg或1.0mg至2.0mg的利拉鲁肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,组合物包含0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg或2mg利拉鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0164] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约1mcg至约30mcg利司那肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与利司那肽或其药学上可接受的盐的组合。

[0165] 在实施方案中,约1mcg至约30mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mcg至约30mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mcg至约30mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4mcg至约27mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mcg至约25mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约6mcg至约25mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约7.0mcg至约25mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约8mcg至约20mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mcg至约15mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mcg至约20mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mcg的利司那肽或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,利司那肽或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,利司那肽可以每天施用一次。在实施方案中,利司那肽或其药学上可接受的盐可以胃肠外施用。在实施方案中,利司那肽或其药学上可接受的盐可以皮下施用。

[0166] 在实施方案中,患者被施用1.0mcg至10mcg、1.0mcg至15mcg、1.0mcg至20mcg、1.0mcg至25mcg、5mcg至10mcg、5mcg至25mcg、5mcg至20mcg、10mcg至15mcg、10mcg至20mcg、10mcg至25mcg、15mcg至20mcg、15mcg至25mcg、20mcg至25mcg或25mcg至30mcg利司那肽或其药学上可接受的盐。

[0167] 在实施方案中,患者被施用1mcg、5mcg、10mcg、12mcg、15mcg、20mcg、25mcg或30mcg利司那肽或其药学上可接受的盐。

[0168] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约1mcg至约30mcg利司那肽或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0169] 在实施方案中,组合物包含1.0mcg至10mcg、1.0mcg至15mcg、1.0mcg至25mcg、1mcg至30mcg、5mcg至10mcg、5mcg至20mcg、5mcg至25mcg、10mcg至15mcg、15mcg至20mcg、20mcg至25mcg或25mcg至30mcg利司那肽或其药学上可接受的盐。

[0170] 在实施方案中,组合物包含1mcg、5mcg、10mcg、15mcg、20mcg、25mcg或30mcg利司那肽或其药学上可接受的盐。

[0171] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约10mg至约60mg阿必鲁肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与阿必鲁肽或其药学上可接受的盐的组合。

[0172] 在实施方案中,约1mg至约60mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约2mg至约60mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一

次。在实施方案中,约3mg至约60mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约4mg至约55mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约5mg至约50mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约6mg至约45mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约7.0mg至约40mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约8mg至约35mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg至约30mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg至约25mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg至约20mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg至约15mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约15mg至约30mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约15mg至约30mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约15mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约20mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约25mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约30mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约35mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约40mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约45mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约50mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约55mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约60mg的阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以胃肠外施用。在实施方案中,阿必鲁肽或其药学上可接受的盐可以皮下施用。

[0173] 在实施方案中,患者被施用1.0mg至25mg、5mg至10mg、5mg至25mg、5mg至20mg、10mg至15mg、10mg至20mg、10mg至25mg、15mg至20mg、15mg至25mg、20mg至25mg或25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、45mg至50mg或55mg至60mg阿必鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0174] 在实施方案中,患者被施用1mg、5mg、10mg、12mg、15mg、17mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg或60mg阿必鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0175] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约1mg至约60mg阿必鲁肽或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0176] 在实施方案中,组合物包含1.0mg至10mg、1.0mg至15mg、1.0mg至25mg、1mg至30mg、1.0mg至35mg、1.0mg至40mg、1.0mg至45mg、1.0mg至50mg、1.0mg至55mg、1.0mg至60mg、5mg至10mg、5mg至20mg、5mg至25mg、5mg至30mg、5mg至35mg、5mg至40mg、5mg至45mg、5mg至50mg、5mg至55mg、5mg至60mg、10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、25mg至35mg、25mg至40mg、25mg至45mg、25mg至50mg、25mg至55mg、30mg至35mg、30mg至40mg、35mg至45mg、35mg至40mg、35mg至45mg、35mg至50mg、35mg至55mg、35mg至60mg、40mg至45mg、40mg至50mg、40mg至55mg、40mg至60mg、45mg至50mg、45mg至55mg、45mg至60mg、50mg至55mg、50mg至60mg或55mg至60mg阿必鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0177] 在实施方案中,组合物包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg或60mg阿必鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0178] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约0.1mg至约5mg度拉糖肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与度拉糖肽或其药学上可接受的盐的组合。

[0179] 在实施方案中,约0.2mg至约4mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.3mg至约3mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.4mg至约3mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.5mg至约2mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.6mg至约1.9mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.6mg至约1.8mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.7mg至约1.7mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.75mg至约1.5mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.8mg至约1.6mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.75mg至约1.2mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.2mg至约1.8mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.6mg至约1.8mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.6mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.75mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.2mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.5mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,度拉糖肽可以一周施用一次。在实施方案中,度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以胃肠外施用。在实施方案中,度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以皮下施用。

[0180] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约0.1mg至约5mg度拉糖肽或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0181] 在实施方案中,组合物包含0.1mg至5mg、0.2mg至4mg、0.3mg至3mg、0.4mg至2mg、0.5mg至1.9mg、0.6mg至1.8mg、0.7mg至1.7mg、0.75mg至1.5mg、0.75mg、0.8mg至1.6mg、0.9mg至1.5mg、1至1.4mg、1.1mg至1.3mg、1.2mg至2mg、1.3mg至2mg、1.4mg至2mg、1.5mg至2mg、1.2mg至1.8mg、0.6mg至1.2mg或1.0mg至2.0mg的度拉糖肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,组合物包含0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg或2mg度拉糖肽或其药学上可接受的盐。

[0182] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约1mg至约40mg他司鲁肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖

尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与他司鲁肽或其药学上可接受的盐的组合。

[0183] 在实施方案中,约1mg至约40mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约2mg至约40mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约3mg至约40mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约4mg至约35mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约5mg至约30mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约6mg至约45mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约7.0mg至约40mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约8mg至约35mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg至约30mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约5mg至约10mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约5mg至约15mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约5mg至约20mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg至约25mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg至约20mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg至约15mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约15mg至约30mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约15mg至约25mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约15mg至约20mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约5mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约10mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约15mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约20mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约25mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约30mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约35mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约40mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以胃肠外施用。在实施方案中,他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以皮下施用。

[0184] 在实施方案中,患者被施用1.0mg至25mg、5mg至10mg、5mg至15mg、5mg至20mg、10mg至15mg、10mg至20mg、10mg至25mg、15mg至20mg、15mg至25mg、20mg至25mg或25mg至30mg、30mg至35mg或35mg至40mg他司鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0185] 在实施方案中,患者被施用1mg、5mg、10mg、12mg、15mg、17mg、20mg、25mg、30mg、35mg或40mg他司鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0186] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约1mg至约40mg他司鲁肽或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0187] 在实施方案中,组合物包含1.0mg至10mg、1.0mg至15mg、1.0mg至25mg、1mg至30mg、1.0mg至35mg、1.0mg至40mg、5mg至10mg、5mg至20mg、5mg至25mg、5mg至30mg、5mg至35mg、5mg至40mg、10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、20mg至30mg、20mg至35mg、20mg至40mg、25mg

至30mg、25mg至35mg、25mg至40mg、30mg至35mg、30mg至40mg、35mg至40mg他司鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0188] 在实施方案中,组合物包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg或40mg他司鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0189] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约0.1mg至约4mg索马鲁肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与索马鲁肽或其药学上可接受的盐的组合。

[0190] 在实施方案中,约0.2mg至约3mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.3mg至约2mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.4mg至约2mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.5mg至约1mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.6mg至约1.5mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.5mg至约0.8mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.4mg至约0.7mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.75mg至约1.5mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.3mg至约0.5mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.5mg至约0.9mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.0mg至约1.5mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.2mg至约0.5mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.1mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.2mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.3mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.4mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.5mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.6mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.7mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.8mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约0.9mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.0mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.1mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,约1.2mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以每周施用一次。在实施方案中,度拉糖肽或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,索马鲁肽可以一周施用一次。在实施方案中,索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以胃肠外施用。在实施方案中,索马鲁肽或其药学上可接受的盐可以皮下施用。

[0191] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约0.1mg至约4mg索马鲁肽或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0192] 在实施方案中,组合物包含0.1mg至4mg、0.2mg至4mg、0.3mg至3mg、0.4mg至2mg、

0.5mg至2mg、0.1mg至1mg、0.2mg至1mg、0.3mg至1mg、0.4mg至1mg、0.5mg至1mg、0.6mg至1mg、0.7mg至1mg、0.8mg至1mg、0.9mg至1mg、0.6mg至1.5mg、0.7mg至1.7mg、0.75mg至1.5mg、0.75mg、0.8mg至1.6mg、0.9mg至1.5mg、1至1.4mg、1.1mg至1.3mg、1.2mg至2mg、1.3mg至2mg、1.4mg至2mg、1.5mg至2mg、1.2mg至1.8mg、0.6mg至1.2mg或1.0mg至2.0mg的索马鲁肽或其药学上可接受的盐。在实施方案中，组合物包含0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、3mg或4mg索马鲁肽或其药学上可接受的盐。

[0193] 在实施方案中，向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与磺酰脲或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中，向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与磺酰脲或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。磺酰脲类的实例包括醋酸己脲 (acetohexamide)、氨磺丁脲 (carbutamide)、氯磺丙脲 (chlorpropamide)、格列环脲 (glycyclamide)、美他己脲 (metahexamide)、甲磺氮草脲 (tolazamide)、格列波脲 (glibornuride)、格列齐特 (gliclazide)、格列吡嗪 (glipizide)、格列喹酮 (gliquidone)、格列派特 (glisoxepide)、格列吡脲 (glyclopypamide) 和格列美脲 (glimepiride)。

[0194] 在实施方案中，本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外，向有相应需要的患者施用约50mg至约1000mg醋酸己脲或其药学上可接受的盐。在实施方案中，本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与醋酸己脲或其药学上可接受的盐的组合。

[0195] 在实施方案中，约250mg至约500mg的醋酸己脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约200mg至约400mg的醋酸己脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，醋酸己脲或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中，醋酸己脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次，例如，随早餐施用。在实施方案中，醋酸己脲或其药学上可接受的盐可以从约50mg/天至1000mg/天变化的剂量，使用多种给药方案：从约100mg至500mg或200mg至850mg（一天1-3次）或约300mg至1000mg一天一次或两次进行给予。特定剂量强度可以是100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、625mg、750mg、850mg和1000mg的醋酸己脲。

[0196] 在实施方案中，患者被施用50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg、725mg至750mg、750mg至775mg、775mg至800mg、800mg至825mg、825mg至850mg、850mg至875mg、875mg至900mg、900mg至925mg、925mg至950mg、950mg至975mg或975mg至1000mg醋酸己脲或其药学上可接受的盐。

[0197] 在实施方案中，患者被施用50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、

850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg或1000mg醋酸己脲或其药学上可接受的盐。

[0198] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约50mg至约1000mg醋酸己脲或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0199] 在实施方案中,药物组合物包含50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg、725mg至750mg、750mg至775mg、775mg至800mg、800mg至825mg、825mg至850mg、850mg至875mg、875mg至900mg、900mg至925mg、925mg至950mg、950mg至975mg或975mg至1000mg醋酸己脲或其药学上可接受的盐。

[0200] 在实施方案中,药物组合物包含50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg或1000mg醋酸己脲或其药学上可接受的盐。

[0201] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约10mg至约750mg氯碘丙脲或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与氯碘丙脲或其药学上可接受的盐的组合。

[0202] 在实施方案中,约100mg至约500mg的氯碘丙脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约250mg至约500mg的氯碘丙脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,氯碘丙脲或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,氯碘丙脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次,例如,随餐施用。在实施方案中,氯碘丙脲或其药学上可接受的盐可以从约50mg/天至750mg/天变化的剂量,使用多种给药方案:从约100mg至500mg或200mg至700mg(一天1-3次)或约250mg至500mg一天一次或两次进行给予。特定剂量强度可以是50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、625mg、或750mg的氯碘丙脲。

[0203] 在实施方案中,患者被施用50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg或725mg至750mg氯碘丙脲或其药学上可接受的盐。

[0204] 在实施方案中,患者被施用50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg或750mg氯碘丙脲或其药学上可接

受的盐。

[0205] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约50mg至约750mg醋酸己脲或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0206] 在实施方案中,本文的药物组合物包含50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg或725mg至750mg氯磺丙脲或其药学上可接受的盐。

[0207] 在实施方案中,药物组合物包含50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg或750mg氯磺丙脲或其药学上可接受的盐。

[0208] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约50mg至约1000mg甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐的组合。

[0209] 在实施方案中,约100mg至约1000mg的甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg至约750mg的甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次,例如,随早餐施用。在实施方案中,甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐可以从约50mg/天至1000mg/天变化的剂量变化,使用多种给药方案:从约50mg至500mg,或200mg至700mg(一天1-3次)、或约50mg至500mg、75mg至100mg、100mg至150mg、150mg至200mg、200mg至250mg、300mg至350mg、350mg至400mg、450mg至500mg、550mg至600mg、650mg至700mg、750mg至800mg、850mg至900mg或950mg至1000mg,一天一次或两次进行给予。特定剂量强度可以是50mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg或750mg的甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐。

[0210] 在实施方案中,患者被施用50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg或725mg至750mg甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐。

[0211] 在实施方案中,患者被施用50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、

550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg或750mg甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐。

[0212] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约50mg至约1000mg甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0213] 在实施方案中,本文的药物组合物包含50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg或725mg至750mg甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐。

[0214] 在实施方案中,药物组合物包含50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg或750mg甲磺氮草脲或其药学上可接受的盐。

[0215] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约50mg至约3000mg甲苯磺丁脲或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与甲苯磺丁脲或其药学上可接受的盐的组合。

[0216] 在实施方案中,约50mg至约3000mg的甲苯磺丁脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,甲苯磺丁脲或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用。在实施方案中,甲苯磺丁脲可以每天施用一次,例如,随早餐施用。在实施方案中,甲苯磺丁脲可以每天施用两次或三次,例如,随餐施用。在实施方案中,甲苯磺丁脲可以从约500mg/天至2000mg/天高达2500mg/天或3000mg/天变化的剂量,使用多种给药方案:从约100mg至500mg或200mg至850mg(每天1-3次),或约300mg至1000mg一天一次或两次进行给予。

[0217] 在实施方案中,患者被施用50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg、725mg至750mg、750mg至775mg、775mg至800mg、800mg至825mg、825mg至850mg、850mg至875mg、875mg至900mg、900mg至925mg、925mg至950mg、950mg至975mg、975mg至1000mg、1000mg至1025mg、1025mg至1050mg、1050mg至1075mg、1075mg至1100mg、1100mg至1125mg、1125mg至1150mg、1150mg至1175mg、1175mg至1200mg、1200mg至1225mg、1225mg至1250mg、1250mg至1275mg、1275mg至1300mg、1300mg至1325mg、1325mg至1350mg、1350mg至1375mg、1375mg至1400mg、1400mg至1425mg、1425mg至1450mg、1450mg至1475mg、1475mg至1500mg、1500mg至1525mg、1525mg至1550mg、1550mg至1575mg、1575mg至1600mg、1600mg至

1625mg、1625mg至1650mg、1650mg至1675mg、1675mg至1700mg、1700mg至1725mg、1725mg至1750mg、1750mg至1775mg、1775mg至1800mg、1800mg至1825mg、1825mg至1850mg、1850mg至1875mg、1875mg至1900mg、1900mg至1925mg、1925mg至1950mg、1950mg至1975mg、1975mg至2000mg、2000mg至2025mg、2025mg至2050mg、2050mg至2075mg、2075mg至2100mg、2100mg至2125mg、2125mg至2150mg、2150mg至2175mg、2175mg至2200mg、2200mg至2225mg、2225mg至2250mg、2250mg至2275mg、2275mg至2300mg、2300mg至2325mg、2325mg至2350mg、2350mg至2375mg、2375mg至2400mg、2400mg至2425mg、2425mg至2450mg、2450mg至2475mg、2475mg至2500mg、2500mg至2525mg、2525mg至2550mg、2550mg至2575mg、2575mg至2600mg、2600mg至2625mg、2625mg至2650mg、2650mg至2675mg、2675mg至2700mg、2700mg至2725mg、2725mg至2750mg、2750mg至2775mg、2775mg至2800mg、2800mg至2825mg、2825mg至2850mg、2850mg至2875mg、2875mg至2900mg、2900mg至2925mg、2925mg至2950mg、2950mg至2975mg或2975mg至3000mg甲苯磺丁脲或其药学上可接受的盐。

[0218] 在实施方案中,患者被施用50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mg、1600mg、1625mg、1650mg、1675mg、1700mg、1725mg、1750mg、1775mg、1800mg、1825mg、1850mg、1875mg、1900mg、1925mg、1950mg、1975mg、2000mg、2025mg、2250mg、2275mg、2300mg、2325mg、2350mg、2375mg、2400mg、2425mg、2450mg、2475mg、2500mg、2525mg、2550mg、2575mg、2600mg、2625mg、2650mg、2675mg、2700mg、2725mg、2750mg、2775mg、2800mg、2825mg、2850mg、2875mg、2900mg、2925mg、2950mg、2975mg或3000mg甲苯磺丁脲或其药学上可接受的盐。

[0219] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约50mg至约3000mg甲苯磺丁脲或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0220] 在实施方案中,药物组合物包含50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg、725mg至750mg、750mg至775mg、775mg至800mg、800mg至825mg、825mg至850mg、850mg至875mg、875mg至900mg、900mg至925mg、925mg至950mg、950mg至975mg、975mg至1000mg、1000mg至1025mg、1025mg至1050mg、1050mg至1075mg、1075mg至1100mg、1100mg至1125mg、1125mg至1150mg、1150mg至1175mg、1175mg至1200mg、1200mg至1225mg、1225mg至1250mg、1250mg至1275mg、1275mg至1300mg、1300mg至1325mg、1325mg至1350mg、1350mg至1375mg、1375mg至1400mg、1400mg至1425mg、1425mg至1450mg、1450mg至1475mg、1475mg至1500mg、1500mg至1525mg、1525mg至1550mg、1550mg至1575mg、1575mg至1600mg、1600mg至1625mg、1625mg至1650mg、1650mg至1675mg、1675mg至1700mg、1700mg至1725mg、1725mg至1750mg、1750mg至1775mg、1775mg至1800mg、1800mg至1825mg、1825mg至1850mg、1850mg至

1875mg、1875mg至1900mg、1900mg至1925mg、1925mg至1950mg、1950mg至1975mg、1975mg至2000mg、2000mg至2025mg、2025mg至2050mg、2050mg至2075mg、2075mg至2100mg、2100mg至2125mg、2125mg至2150mg、2150mg至2175mg、2175mg至2200mg、2200mg至2225mg、2225mg至2250mg、2250mg至2275mg、2275mg至2300mg、2300mg至2325mg、2325mg至2350mg、2350mg至2375mg、2375mg至2400mg、2400mg至2425mg、2425mg至2450mg、2450mg至2475mg、2475mg至2500mg、2500mg至2525mg、2525mg至2550mg、2550mg至2575mg、2575mg至2600mg、2600mg至2625mg、2625mg至2650mg、2650mg至2675mg、2675mg至2700mg、2700mg至2725mg、2725mg至2750mg、2750mg至2775mg、2775mg至2800mg、2800mg至2825mg、2825mg至2850mg、2850mg至2875mg、2875mg至2900mg、2900mg至2925mg、2925mg至2950mg、2950mg至2975mg、2975mg至3000mg甲苯磺丁脲或其药学上可接受的盐。

[0221] 在实施方案中,药物组合物包含50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mg、1600mg、1625mg、1650mg、1675mg、1700mg、1725mg、1750mg、1775mg、1800mg、1825mg、1850mg、1875mg、1900mg、1925mg、1950mg、1975mg、2000mg、2025mg、2250mg、2275mg、2300mg、2325mg、2350mg、2375mg、2400mg、2425mg、2450mg、2475mg、2500mg、2525mg、2550mg、2575mg、2600mg、2625mg、2650mg、2675mg、2700mg、2725mg、2750mg、2775mg、2800mg、2825mg、2850mg、2875mg、2900mg、2925mg、2950mg、2975mg、3000mg甲苯磺丁脲或其药学上可接受的盐。

[0222] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约1mg至约100mg格列波脲或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括施用加沙波朵或其药学上可接受的盐与格列波脲或其药学上可接受的盐的组合。

[0223] 在实施方案中,约1mg至约100mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约2mg至约100mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约3mg至约80mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约75mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约75mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约12.5mg至约75mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约7.0mg至约70mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约8mg至约25mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约30mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约35mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约20mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约15mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg至约30mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg至约30mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约

10mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约7.5mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约12.5mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约20mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约25mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约30mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约35mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约40mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约45mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约50mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约55mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约60mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约65mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约70mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约75mg的格列波脲或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。

[0224] 在实施方案中,患者被施用1.0mg至25mg、5mg至10mg、5mg至25mg、5mg至20mg、10mg至15mg、10mg至20mg、10mg至25mg、12.5mg至15mg、12.5mg至20mg、12.5mg至25mg、12.5mg至30mg、12.5mg至35mg、15mg至20mg、15mg至25mg、20mg至25mg或25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、45mg至50mg或55mg至60mg或70mg至75mg格列波脲或其药学上可接受的盐。

[0225] 在实施方案中,患者被施用1mg、5mg、10mg、12mg、12.5mg、15mg、17mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg格列波脲或其药学上可接受的盐。

[0226] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约1mg至约75mg格列波脲或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与约12.5mg至约75mg格列波脲或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。

[0227] 在实施方案中,组合物包含1.0mg至10mg、1mg至12.5mg、1.0mg至15mg、1.0mg至25mg、1mg至30mg、1.0mg至35mg、1.0mg至40mg、1.0mg至45mg、1.0mg至50mg、1.0mg至55mg、1.0mg至60mg、5mg至10mg、5mg至20mg、5mg至25mg、5mg至30mg、5mg至35mg、5mg至40mg、5mg至45mg、5mg至50mg、5mg至55mg、5mg至60mg、10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、25mg至35mg、25mg至40mg、25mg至45mg、25mg至50mg、25mg至55mg、30mg至35mg、30mg至40mg、35mg至45mg、35mg至40mg、35mg至45mg、35mg至50mg、35mg至55mg、35mg至60mg、40mg至45mg、40mg至50mg、40mg至55mg、40mg至60mg、45mg至50mg、45mg至55mg、45mg至60mg、50mg至55mg、50mg至60mg、55mg至60mg、65mg至70mg、70mg至75mg格列波脲或其药学上可接受的盐。

[0228] 在实施方案中,组合物包含5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg或60mg格列波脲或其药学上可接受的盐。

[0229] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约10mg至约400mg格列齐特

或其药学上可接受的盐的组合。

[0230] 在实施方案中,约10mg至约400mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg至约500mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约75mg至约400mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg至约375mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约125mg至约350mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg至约325mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg至约300mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。

[0231] 在实施方案中,每日总剂量可以从10mg至320mg变化。剂量应当根据个体的响应进行调整,从每天10mg至80mg开始,并且递增直到实现充分控制。单次剂量不应当超过160mg。当需要更高剂量时,格列齐特应当每天服用两次,并且根据一天的主餐服用。

[0232] 在实施方案中,约10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg或320mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约40mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约80mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约60mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约120mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约30mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约160mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约240mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,格列齐特或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用,例如,160mg每天两次。在实施方案中,格列齐特可以每天施用一次,例如160mg。

[0233] 在实施方案中,患者被施用10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg或300mg至325mg格列齐特或其药学上可接受的盐。

[0234] 在实施方案中,患者被施用10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg或325mg格列齐特或其药学上可接受的盐。

[0235] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与格列齐特或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病

或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用包含除加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,约10mg至约160mg格列齐特或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中,提供了包含40mg至80mg格列齐特的常规释放药物组合物。在实施方案中,提供了包含30mg至60mg格列齐特的延长释放药物组合物。

[0236] 在实施方案中,组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg或155mg至160mg格列齐特或其药学上可接受的盐。

[0237] 在实施方案中,组合物包含10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg或200mg格列齐特或其药学上可接受的盐。

[0238] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约1mg至约40mg格列吡嗪或其药学上可接受的盐。在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约1mg至约40mg格列吡嗪或其药学上可接受的盐的组合。

[0239] 在实施方案中,约1mg至约40mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约2mg至约40mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约3mg至约40mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约4mg至约35mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约30mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约6mg至约45mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约7.0mg至约40mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约8mg至约35mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约30mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约10mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约15mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约20mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约25mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约20mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约15mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg至约30mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg至约25mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg至约20mg的他司鲁肽或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约20mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。

施用一次。在实施方案中,约25mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约30mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约35mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约40mg的格列吡嗪或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。

[0240] 在实施方案中,患者被施用1.0mg至25mg、5mg至10mg、5mg至15mg、5mg至20mg、10mg至15mg、10mg至20mg、10mg至25mg、15mg至20mg、15mg至25mg、20mg至25mg或25mg至30mg、30mg至35mg或35mg至40mg格列吡嗪或其药学上可接受的盐。

[0241] 在实施方案中,患者被施用1mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、17mg、20mg、25mg、30mg、35mg或40mg格列吡嗪或其药学上可接受的盐。

[0242] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约1mg至约40mg格列吡嗪或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0243] 在实施方案中,组合物包含1.0mg至10mg、1.0mg至15mg、1.0mg至25mg、1mg至30mg、1.0mg至35mg、1.0mg至40mg、5mg至10mg、5mg至20mg、5mg至25mg、5mg至30mg、5mg至35mg、5mg至40mg、10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、20mg至30mg、20mg至35mg、20mg至40mg、25mg至30mg、25mg至35mg、25mg至40mg、30mg至35mg、30mg至40mg、35mg至40mg格列吡嗪或其药学上可接受的盐。

[0244] 在实施方案中,组合物包含2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg或40mg格列吡嗪或其药学上可接受的盐。在实施方案中,延长释放药物组合物包含2.5mg、5mg和10mg格列吡嗪或其药学上可接受的盐。

[0245] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者组合施用约10mg至约200mg格列喹酮或其药学上可接受的盐。

[0246] 在实施方案中,约10mg至约200mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约45mg至约60mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg至约60mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约45mg至约75mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约30mg至约45mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg至约200mg的格列齐特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约60mg至约90mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约90mg至约120mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg至约180mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。

[0247] 在实施方案中,格列喹酮或其药学上可接受的盐的每日总剂量可以从15mg至180mg变化。剂量可以根据个体的响应进行调整,例如从每天15mg开始,并且递增直到实现充分控制,例如每天45mg-60mg,以2-3个分次剂量。单次剂量不应当超过60mg。

[0248] 在实施方案中,约10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg或180mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在

实施方案中,约15mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约30mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约45mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约60mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约75mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约90mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约120mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约135mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约165mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约180mg的格列喹酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,格列喹酮或其药学上可接受的盐可以可24小时以分次剂量施用,例如,60mg每天两次,或30mg每天三次。在实施方案中,格列喹酮可以每天施用一次,例如45mg。

[0249] 在实施方案中,患者被施用15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg或175mg至180mg格列喹酮或其药学上可接受的盐。

[0250] 在实施方案中,患者被施用15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg或180mg格列喹酮或其药学上可接受的盐。

[0251] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约15mg至约180mg格列喹酮或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。在实施方案中,提供了包含15mg至180mg格列喹酮的常规释放药物组合物。

[0252] 在实施方案中,组合物包含15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg或155mg至160mg格列喹酮或其药学上可接受的盐。

[0253] 在实施方案中,组合物包含10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg或160mg格列喹酮或其药学上可接受的盐。

[0254] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者组合施用约1mg至约16mg格列派特或其药学上可接受的盐。在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的

患者组合施用格列派特或其药学上可接受的盐。

[0255] 在实施方案中,约1mg至约16mg的格列派特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1mg至约10mg的格列派特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1mg至约5mg的格列派特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约10mg的格列派特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mg至约10mg的格列派特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg至约16mg的格列派特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mg至约10mg的格列派特或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。

[0256] 在实施方案中,格列派特或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用,例如,5mg每天两次。在实施方案中,格列派特可以一天施用一次。

[0257] 在实施方案中,患者被施用2mg至4mg、3mg至5mg、4mg至6mg、5mg至7mg、6mg至8mg、7mg至9mg、8mg至10mg、9mg至11mg、10mg至12mg、11mg至13mg、12mg至14mg、13mg至15mg或14mg至16mg格列派特或其药学上可接受的盐。

[0258] 在实施方案中,患者被施用1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、16mg或16mg格列派特或其药学上可接受的盐。

[0259] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约1mg至约16mg格列派特或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0260] 在实施方案中,组合物包含1mg至16mg、2mg至14mg、3mg至12mg、4mg至10mg、5mg至8mg、6mg至7mg、2mg至4mg、3mg至5mg、4mg至6mg、5mg至7mg、6mg至8mg、7mg至9mg、8mg至10mg、9mg至11mg、10mg至12mg、11mg至13mg、12mg至14mg、13mg至15mg或14mg至16mg格列派特或其药学上可接受的盐。

[0261] 在实施方案中,组合物包含1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg或16mg格列派特或其药学上可接受的盐。

[0262] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约0.5mg至约10mg格列美脲或其药学上可接受的盐的组合。

[0263] 在实施方案中,约0.5mg至约10mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.75mg至约9mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1mg至约8mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.25mg至约7mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.5mg至约6mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.75mg至约8mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约8mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg至约8mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mg至约8mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4mg至约8mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mg至约8mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。

可以在24小时内被施用。在实施方案中,约6mg至约8mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约7mg至约8mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约6mg至约10mg的格列美脲或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。

[0264] 在实施方案中,格列派特或其药学上可接受的盐可以在24小时以分次剂量施用,例如,2mg或4mg每天两次,例如在餐前施用。在实施方案中,格列派特可以每天施用一次。

[0265] 在实施方案中,患者被施用0.5mg至0.75mg、0.5mg至1mg、1mg至2mg、2mg至3mg、3mg至4mg、4mg至5mg、5mg至6mg、6mg至7mg、7mg至8mg、8mg至9mg或9mg至10mg格列美脲或其药学上可接受的盐。

[0266] 在实施方案中,患者被施用0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg或10mg格列美脲或其药学上可接受的盐。

[0267] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约0.5mg至约10mg格列美脲或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0268] 在实施方案中,组合物包含0.5mg至10mg、0.75mg至10mg、1mg至10mg、1.5mg至8.5mg、2mg至8mg、2.5mg至8mg、3mg至8mg、4mg至7mg、2mg至4mg、3mg至5mg、4mg至6mg、5mg至7mg、6mg至8mg、7mg至9mg、8mg至10mg或9mg至10mg格列美脲或其药学上可接受的盐。

[0269] 在实施方案中,组合物包含0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg或10mg格列美脲或其药学上可接受的盐。

[0270] 在实施方案中,向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与噻唑烷二酮(TZD)或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与噻唑烷二酮或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。噻唑烷二酮类的实例包括吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮/rosiglitazone)和洛贝格列酮(lobeglitazone)。

[0271] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约5mg至约60mg吡格列酮或其药学上可接受的盐的组合。

[0272] 在实施方案中,约5mg至约60mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约60mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg至约30mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg至约45mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg至约50mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约45mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约40mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg至约30mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约30mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约25mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约

10mg至约20mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg至约15mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约30mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约45mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约50mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约30mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg至约35mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约5mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约10mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约15mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约20mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约25mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约30mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约35mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约40mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约45mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约50mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约55mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,约60mg的吡格列酮或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。在实施方案中,吡格列酮或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用,例如,15mg或30mg每天两次,例如在餐前施用。在实施方案中,吡格列酮可以每天施用一次。

[0273] 在实施方案中,患者被施用5mg至10mg、5mg至15mg、5mg至20mg、5mg至25mg、5mg至30mg、5mg至35mg、5mg至40mg、5mg至45mg、5mg至50mg、5mg至55mg、5mg至60mg、10mg至15mg、10mg至20mg、10mg至25mg、10mg至30mg、10mg至35mg、10mg至40mg、10mg至45mg、10mg至50mg、15mg至20mg、15mg至25mg、15mg至30mg、15mg至40mg、15mg至45mg、15mg至50mg、15mg至60mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、45mg至50mg或55mg至60mg吡格列酮或其药学上可接受的盐。

[0274] 在实施方案中,患者被施用5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg或60mg吡格列酮或其药学上可接受的盐。

[0275] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约1mg至约60mg吡格列酮或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0276] 在实施方案中,组合物包含5mg至10mg、5mg至15mg、5mg至20mg、5mg至25mg、5mg至30mg、5mg至35mg、5mg至40mg、5mg至45mg、5mg至50mg、5mg至55mg、5mg至60mg、10mg至15mg、10mg至20mg、10mg至25mg、10mg至30mg、10mg至35mg、10mg至40mg、10mg至45mg、10mg至50mg、15mg至20mg、15mg至25mg、15mg至30mg、15mg至40mg、15mg至45mg、15mg至50mg、15mg至60mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、45mg至50mg或55mg至60mg吡格列酮或其药学上可接受的盐。

[0277] 在实施方案中,组合物包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg或60mg吡格列酮或其药学上可接受的盐。

[0278] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包

括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约0.5mg至约10mg罗格列酮或其药学上可接受的盐的组合。

[0279] 在实施方案中,约0.5mg至约10mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.75mg至约9mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1mg至约8mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.25mg至约7mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.5mg至约6mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.75mg至约8mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约8mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg至约8mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mg至约8mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4mg至约8mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mg至约8mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约6mg至约8mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约7mg至约8mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约6mg至约10mg的罗格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。

[0280] 在实施方案中,罗格列酮或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用,例如,2mg或4mg每天两次。在实施方案中,罗格列酮可以每天施用一次。

[0281] 在实施方案中,患者被施用0.5mg至0.75mg、0.5mg至1mg、1mg至2mg、2mg至3mg、3mg至4mg、4mg至5mg、5mg至6mg、6mg至7mg、7mg至8mg、8mg至9mg或9mg至10mg罗格列酮或其药学上可接受的盐。

[0282] 在实施方案中,患者被施用0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg或10mg罗格列酮或其药学上可接受的盐。

[0283] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约0.5mg至约10mg罗格列酮或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0284] 在实施方案中,组合物包含0.5mg至10mg、0.75mg至10mg、1mg至10mg、1.5mg至8.5mg、2mg至8mg、2.5mg至8mg、3mg至8mg、4mg至7mg、2mg至4mg、3mg至5mg、4mg至6mg、5mg至7mg、6mg至8mg、7mg至9mg、8mg至10mg或9mg至10mg罗格列酮或其药学上可接受的盐。

[0285] 在实施方案中,组合物包含0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg或10mg罗格列酮或其药学上可接受的盐。

[0286] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外,向有相应需要的患者施用约0.1mg至约5mg洛贝格列酮或其药学上可接受的盐。在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约0.1mg至约5mg洛贝格列酮或其药学上可接受的盐的组合。

[0287] 在实施方案中,约0.2mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.3mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.4mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.5mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.6mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.7mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.8mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.9mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.25mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.5mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.75mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.25mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.75mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3.25mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3.5mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3.75mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4.25mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4.5mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4.75mg至约5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。

[0288] 在实施方案中,约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg或5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,洛贝格列酮或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用,例如一天两次。在实施方案中,洛贝格列酮可以每天施用一次。

[0289] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约0.1mg至约5mg洛贝格列酮或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0290] 在实施方案中,组合物包含0.1mg至5mg、0.2mg至5mg、0.3mg至0.5mg、0.4mg至5mg、0.5mg至5mg、0.6mg至5mg、0.7mg至5mg、0.75mg至5mg、0.8mg至5mg、0.9mg至5mg、1.0mg至

5mg、1.1mg至5mg、1.2mg至5mg、1.25mg至5mg、1.3mg至5mg、1.4mg至5mg、1.5mg至5mg、1.6mg至5mg、1.7mg至5mg、1.75mg至5mg、1.8mg至5mg、1.9mg至5mg、2.0mg至5mg、2.25mg至5mg、2.5mg至5mg、2.75至5mg、3mg至5mg、3.5mg至5mg、4mg至5mg、4.5mg至5mg、0.1mg至2.5mg、0.5mg至2.5mg、0.75mg至2.5mg、1.0mg至2.5mg、1.25mg至2.5mg、1.5mg至2.5mg、1.75mg至2.5mg或2.0mg至2.5mg的洛贝格列酮或其药学上可接受的盐。在实施方案中，组合物包含0.1mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.25mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.25mg、4.5mg、4.75mg或5mg洛贝格列酮或其药学上可接受的盐。

[0291] 在实施方案中，向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与 α -葡萄糖苷酶抑制剂或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中，向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与 α -葡萄糖苷酶抑制剂或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的实例包括阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)和伏格列波糖(voglibose)。

[0292] 在实施方案中，治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括除了加波沙朵或其药学上可接受的盐之外，向有相应需要的患者施用约5mg至约400mg阿卡波糖或其药学上可接受的盐。在实施方案中，治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约5mg至约400mg阿卡波糖或其药学上可接受的盐的组合。

[0293] 在实施方案中，约5mg至约400mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约25mg至约400mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约50mg至约400mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约75mg至约400mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约100mg至约300mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约125mg至约300mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约150mg至约300mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约175mg至约300mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约200mg至约300mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。

[0294] 在实施方案中，每日总剂量可以从5mg至400mg变化。剂量应当根据个体的响应进行调整，例如，从每天给予一次或每天给予三次25mg开始，并且递增直到实现充分控制。单次剂量不应当超过300mg。当需要更高剂量时，阿卡波糖应当每天服用三次，并且根据一天的主餐服用。

[0295] 在实施方案中，约5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、mg、350mg、375mg或400mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约25mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约50mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约75mg的

阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约125mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约175mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg的阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,阿卡波糖或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量,例如每天三次25mg、50mg、75mg或100mg施用。在实施方案中,阿卡波糖可以每天施用一次,例如100mg。

[0296] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约5mg至约400mg阿卡波糖或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0297] 在实施方案中,患者被施用包含5mg至10mg、10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg或300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg或375mg至400mg阿卡波糖或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0298] 在实施方案中,患者被施用包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg或300mg阿卡波糖或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0299] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约5mg至约400mg米格列醇或其药学上可接受的盐的组合。

[0300] 在实施方案中,约5mg至约400mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约400mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg至约400mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约75mg至约400mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg至约300mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约125mg至约300mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg至约300mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约175mg至约300mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg至约300mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。

[0301] 在实施方案中,米格列醇或其药学上可接受的盐的每日总剂量可以从5mg至400mg变化。剂量应当根据个体的响应进行调整,例如,从每天给予一次或每天给予三次25mg开

始,并且递增直到实现充分控制。单次剂量不应当超过300mg。当需要更高剂量时,米格列醇应当每天服用三次,并且根据一天的主餐服用。

[0302] 在实施方案中,约5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、mg、350mg、375mg或400mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约75mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约100mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约125mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约175mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mg的米格列醇或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,米格列醇或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量,例如每天三次25mg、50mg、75mg或100mg施用。在实施方案中,米格列醇可以每天施用一次,例如100mg。

[0303] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约5mg至约400mg或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0304] 在实施方案中,患者被施用包含5mg至10mg、10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg或300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg或375mg至400mg米格列醇或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0305] 在实施方案中,患者被施用包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg、275mg或300mg米格列醇或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0306] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约50mcg至约1000mcg伏格列波糖或其药学上可接受的盐的组合。

[0307] 在实施方案中,约100mcg至约900mcg的伏格列波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约200mcg至约300mcg的伏格列波糖或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,伏格列波糖或其药学上可接受的盐可以跨24小

时以分次剂量,例如每天三次200mcg或每天三次300mcg施用。在实施方案中,伏格列波糖或其药学上可接受的盐可以每天施用一次,例如,随早餐施用。在实施方案中,伏格列波糖或其药学上可接受的盐可以从约50mcg/天至1000mcg/天变化的剂量,使用多种给药方案:从例如,约50mcg至500mcg、或200mcg至700mcg(一天1-3次)、75mcg至100mcg、100mcg至150mcg、150mcg至200mcg、200mcg至250mcg、300mcg至350mcg、350mcg至400mcg、450mcg至500mcg、550mcg至600mcg、650mcg至700mcg、750mcg至800mcg、850mcg至900mcg或950mcg至1000mcg,每天一次或两次进行给予。特定剂量强度可以是,例如,50mcg、75mcg、100mcg、125mcg、150mcg、175mcg、200mcg、225mcg、250mcg、275mcg、300mcg、325mcg、350mcg、375mcg、400mcg、425mcg、450mcg、475mcg、500mcg、525mcg、550mcg、575mcg、600mcg、625mcg、650mcg、675mcg、700mcg、725mcg、或750mcg的伏格列波糖或其药学上可接受的盐。

[0308] 在实施方案中,患者被施用50mcg至75mcg、75mcg至100mcg、100mcg至125mcg、125mcg至150mcg、150mcg至175mcg、175mcg至200mcg、200mcg至225mcg、225mcg至250mcg、250mcg至275mcg、275mcg至300mcg、300mcg至325mcg、325mcg至350mcg、350mcg至375mcg、375mcg至400mcg、400mcg至425mcg、425mcg至450mcg、450mcg至475mcg、475mcg至500mcg、500mcg至525mcg、525mcg至550mcg、550mcg至575mcg、575mcg至600mcg、600mcg至625mcg、625mcg至650mcg、650mcg至675mcg、675mcg至700mcg、700mcg至725mcg、725mcg至750mcg、750mcg至775mcg、775mcg至800mcg、800mcg至825mcg、825mcg至850mcg、850mcg至875mcg、875mcg至900mcg、900mcg至925mcg、925mcg至950mcg、950mcg至975mcg或975mcg至1000mcg伏格列波糖或其药学上可接受的盐。

[0309] 在实施方案中,患者被施用50mcg、75mcg、100mcg、125mcg、150mcg、175mcg、200mcg、225mcg、250mcg、275mcg、300mcg、325mcg、350mcg、375mcg、400mcg、425mcg、450mcg、475mcg、500mcg、525mcg、550mcg、575mcg、600mcg、625mcg、650mcg、675mcg、700mcg、725mcg、750mcg、775mcg、800mcg、825mcg、850mcg、875mcg、900mcg、925mcg、950mcg、975mcg或1000mcg伏格列波糖或其药学上可接受的盐。

[0310] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约50mcg至约1000mcg伏格列波糖或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0311] 在实施方案中,药物组合物包含50mcg至75mcg、75mcg至100mcg、100mcg至125mcg、125mcg至150mcg、150mcg至175mcg、175mcg至200mcg、200mcg至225mcg、225mcg至250mcg、250mcg至275mcg、275mcg至300mcg、300mcg至325mcg、325mcg至350mcg、350mcg至375mcg、375mcg至400mcg、400mcg至425mcg、425mcg至450mcg、450mcg至475mcg、475mcg至500mcg、500mcg至525mcg、525mcg至550mcg、550mcg至575mcg、575mcg至600mcg、600mcg至625mcg、625mcg至650mcg、650mcg至675mcg、675mcg至700mcg、700mcg至725mcg、725mcg至750mcg、750mcg至775mcg、775mcg至800mcg、800mcg至825mcg、825mcg至850mcg、850mcg至875mcg、875mcg至900mcg、900mcg至925mcg、925mcg至950mcg、950mcg至975mcg或975mcg至1000mcg伏格列波糖或其药学上可接受的盐。

[0312] 在实施方案中,药物组合物包含50mcg、75mcg、100mcg、125mcg、150mcg、175mcg、200mcg、225mcg、250mcg、275mcg、300mcg、325mcg、350mcg、375mcg、400mcg、425mcg、450mcg、475mcg、500mcg、525mcg、550mcg、575mcg、600mcg、625mcg、650mcg、675mcg、700mcg、725mcg、

750mcg、775mcg、800mcg、825mcg、850mcg、875mcg、900mcg、925mcg、950mcg、975mcg或1000mcg伏格列波糖或其药学上可接受的盐。

[0313] 在实施方案中,向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与美格列奈或其药学上可接受的盐的组合。在实施方案中,向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐与美格列奈或其药学上可接受的盐的组合的药物组合物。美格列奈类(格列奈类)的实例包括瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)和米格列奈(mitiglinide)。

[0314] 在实施方案中,本文中治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约0.1mg至约20mg瑞格列奈或其药学上可接受的盐的组合。

[0315] 在实施方案中,约0.2mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.3mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.4mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.5mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.6mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.7mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.8mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约0.9mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.25mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.5mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约1.75mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.25mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.5mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2.75mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3.25mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3.5mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3.75mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4.25mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4.5mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4.75mg至约20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,0.5mg至约4mg可以随每餐被施用,在24小时内高达16mg。

[0316] 在实施方案中,约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、

3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、5mg、5.25mg、5.5mg、5.75mg、6.0mg、6.25mg、6.5mg、6.75mg、7.0mg、7.25mg、7.5mg、7.75mg、8.0mg、8.25mg、8.5mg、8.75mg、9.0mg、9.25mg、9.5mg、9.75mg、10.0mg、10.25mg、10.5mg、10.75mg、11.0mg、11.25mg、11.5mg、11.75mg、12.0mg、12.25mg、12.5mg、12.75mg、13.0mg、13.25mg、13.5mg、13.75mg、14.0mg、14.25mg、14.5mg、14.75mg、15.0mg、15.25mg、15.5mg、15.75mg、16.0mg、16.25mg、16.5mg、16.75mg、17.0mg、17.25mg、17.5mg、17.75mg、18.0mg、18.5mg、19mg、19.5mg或20mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约0.5mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约1mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约2mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中，约0.25mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以一天三次或四次随餐施用。在实施方案中，约0.5mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以一天三次或四次随餐施用。在实施方案中，约1mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以一天三次或四次随餐施用。在实施方案中，约2mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以一天三次或四次随餐施用。在实施方案中，约3mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以一天三次或四次随餐施用。在实施方案中，约4mg的瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以一天三次或四次随餐施用。在实施方案中，瑞格列奈或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量施用，例如一天两次、三次或四次。在实施方案中，瑞格列奈可以每天施用一次。

[0317] 在实施方案中，治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约0.1mg至约20mg瑞格列奈或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0318] 在实施方案中，组合物包含0.1mg至1mg、0.2mg至1mg、0.3mg至1mg、0.4mg至1mg、0.5mg至1mg、0.6mg至1mg、0.7mg至1mg、0.75mg至1mg、0.8mg至1mg、0.9mg至1mg、0.1mg至2mg、0.2mg至2mg、0.3mg至2mg、0.4mg至2mg、0.5mg至2mg、0.6mg至2mg、0.7mg至2mg、0.75mg至2mg、0.8mg至2mg、0.9mg至2mg、1.0mg至2mg、1.1mg至2mg、1.2mg至2mg、1.25mg至2mg、1.3mg至2mg、1.4mg至2mg、1.5mg至2mg、1.6mg至2mg、1.7mg至2mg、1.75mg至2mg、1.8mg至2mg、1.9mg至2mg、0.1mg至5mg、0.2mg至5mg、0.3mg至0.5mg、0.4mg至5mg、0.5mg至5mg、0.6mg至5mg、0.7mg至5mg、0.75mg至5mg、0.8mg至5mg、0.9mg至5mg、1.0mg至5mg、1.1mg至5mg、1.2mg至5mg、1.25mg至5mg、1.3mg至5mg、1.4mg至5mg、1.5mg至5mg、1.6mg至5mg、1.7mg至5mg、1.75mg至5mg、1.8mg至5mg、1.9mg至5mg、2.0mg至5mg、2.25mg至5mg、2.5mg至5mg、2.75至5mg、3mg至5mg、3.5mg至5mg、4mg至5mg、4.5mg至5mg、0.1mg至2.0mg、0.5mg至2.0mg、0.75mg至2.0mg、1.0mg至2.0mg、1.25mg至2.0mg、1.5mg至2.0mg、1.75mg至2.0mg或2.0mg至2.5mg、0.1mg至2.5mg、0.5mg至2.5mg、0.75mg至2.5mg、1.0mg至2.5mg、1.25mg至2.5mg、1.5mg至2.5mg、1.75mg至2.5mg或2.0mg至2.5mg瑞格列奈或其药学上可接受的盐。在实施方案中，组合物包含0.1mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.25mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.25mg、4.5mg、4.75mg或5mg瑞格列奈或其药学上可接受的盐。

[0319] 在实施方案中，治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约10mg至约500mg那格列奈

或其药学上可接受的盐的组合。

[0320] 在实施方案中,约10mg至约500mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg至约500mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约30mg至约500mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约60mg至约450mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约90mg至约425mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约120mg至约400mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg至约360mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约180mg至约360mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约210mg至约360mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约240mg至约360mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约270mg至约360mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约300mg至约360mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约330mg至约360mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约90mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约120mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约150mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约180mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约210mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约240mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约270mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约300mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约330mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约360mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约390mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约420mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约450mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约480mg的那格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,那格列奈或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量,例如每天两次或三次30mg、60mg、90mg、120mg或150mg施用。在实施方案中,那格列奈或其药学上可接受的盐可以每天施用一次,例如60mg或120mg。

[0321] 在实施方案中,患者被施用10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、175mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg或475mg至500mg那格列奈或其药学上

可接受的盐。

[0322] 在实施方案中,患者被施用10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、375mg、380mg、390mg、400mg、425mg、450mg、475mg或500mg那格列奈或其药学上可接受的盐。

[0323] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约10mg至约500mg那格列奈或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0324] 在实施方案中,组合物包含10mg至15mg、15mg至20mg、20mg至25mg、25mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg、95mg至100mg、100mg至110mg、110mg至115mg、115mg至120mg、120mg至130mg、125mg至130mg、130mg至135mg、135mg至140mg、140mg至145mg、145mg至150mg、150mg至155mg、155mg至160mg、160mg至165mg、165mg至170mg、170mg至180mg、180mg至185mg、185mg至190mg、190mg至195mg、195mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg或475mg至500mg那格列奈或其药学上可接受的盐。

[0325] 在实施方案中,组合物包含10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg或500mg那格列奈或其药学上可接受的盐。

[0326] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与约1mg至约60mg米格列奈或其药学上可接受的盐的组合。

[0327] 在实施方案中,约1mg至约60mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约2mg至约60mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约3mg至约60mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约4mg至约55mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约5mg至约50mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约6mg至约45mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约7mg至约40mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约8mg至约35mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg至约30mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg至约30mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg至约20mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg至约15mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以

在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg至约30mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约10mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约15mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约20mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约25mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约30mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约35mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约40mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约45mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约50mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约55mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,约60mg的米格列奈或其药学上可接受的盐可以在24小时内被施用。在实施方案中,米格列奈或其药学上可接受的盐可以跨24小时以分次剂量,例如5mg、10mg、15mg、20mg、25mg或30mg,每天两次或三次施用。在实施方案中,米格列奈或其药学上可接受的盐可以每天施用一次,例如30mg或60mg。

[0328] 在实施方案中,患者被施用1.0mg至30mg、5mg至10mg、5mg至15mg、5mg至20mg、5mg至25mg、5mg至30mg、5mg至35mg、5mg至40mg、5mg至45mg、5mg至50mg、5mg至55mg、5mg至60mg、10mg至15mg、10mg至20mg、10mg至25mg、10mg至30mg、10mg至35mg、10mg至40mg、10mg至45mg、10mg至50mg、10mg至60mg、15mg至20mg、15mg至25mg、15mg至30mg、15mg至35mg、15mg至40mg、15mg至45mg、15mg至50mg、15mg至55mg、15mg至60mg、20mg至25mg、20mg至30mg、20mg至35mg、20mg至40mg、20mg至45mg、20mg至50mg、20mg至60mg、25mg至30mg、25mg至35mg、25mg至40mg、25mg至45mg、25mg至50mg、25mg至55mg、25mg至60mg、30mg至35mg、35mg至40mg、45mg至50mg或55mg至60mg米格列奈或其药学上可接受的盐。

[0329] 在实施方案中,患者被施用1mg、5mg、10mg、12mg、15mg、17mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg或60mg米格列奈或其药学上可接受的盐。

[0330] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与包含约1mg至约60mg米格列奈或其药学上可接受的盐的药物组合物的组合。

[0331] 在实施方案中,组合物包含1.0mg至10mg、1.0mg至15mg、1.0mg至20mg、1.0mg至25mg、1.0mg至30mg、1.0mg至35mg、1.0mg至40mg、1.0mg至45mg、1.0mg至50mg、1.0mg至55mg、1.0mg至60mg、5mg至10mg、5mg至20mg、5mg至25mg、5mg至30mg、5mg至35mg、5mg至40mg、5mg至45mg、5mg至50mg、5mg至55mg、5mg至60mg、10mg至15mg、10mg至20mg、10mg至25mg、10mg至30mg、10mg至35mg、10mg至40mg、10mg至45mg、10mg至50mg、10mg至55mg、10mg至60mg、15mg至20mg、15mg至25mg、15mg至30mg、15mg至35mg、15mg至40mg、15mg至45mg、15mg至50mg、15mg至55mg、15mg至60mg、20mg至25mg、20mg至30mg、20mg至35mg、20mg至40mg、20mg至45mg、20mg至50mg、20mg至55mg、20mg至60mg、25mg至30mg、25mg至35mg、25mg至40mg、25mg至45mg、25mg至50mg、25mg至55mg、30mg至35mg、30mg至40mg、35mg至45mg、35mg至40mg、35mg至45mg、35mg至50mg、35mg至55mg、35mg至60mg、40mg至45mg、40mg至50mg、40mg至55mg、40mg至60mg、45mg至50mg、45mg至55mg、45mg至60mg、50mg至55mg、50mg至60mg或55mg至60mg米格列奈或其药学上可接受的盐。

[0332] 在实施方案中,组合物包含5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg或60mg米格列奈或其药学上可接受的盐。

[0333] 在实施方案中,治疗代谢紊乱诸如1型糖尿病、2型糖尿病或前驱糖尿病的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐与胰岛素或胰岛素类似物的组合。胰岛素可以是商购可得的速效胰岛素类似物,例如赖脯胰岛素(lispro)或赖谷胰岛素(glulisine),短效(常规)胰岛素、中效(NPH)胰岛素、长效胰岛素,例如甘精胰岛素(glargin)或地特胰岛素(detemir)、超长效胰岛素,例如德谷胰岛素(degludec)或组合胰岛素产品。胰岛素或胰岛素类似物可以肠胃外施用,例如皮下施用。短效或常规人类胰岛素可以有两种浓度:100单位/mL胰岛素(U-100)和500单位/mL胰岛素(U-500)。胰岛素可以以固定剂量或灵活剂量疗法施用。可能影响胰岛素剂量的因素包括碳水化合物摄入、体力活动、疾病、体重和胰岛素耐受性。通常地,胰岛素剂量是基于代谢需求和对血糖的频繁监测而个性化的。通常地,每日总胰岛素需求可以在0.5单位/kg/天至1单位/kg/天之间。

[0334] 除非另有定义,本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本文中本公开内容所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。

[0335] 如本文使用的术语“约”或“大约”意指在如由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围之内,其将部分取决于值如何被测量或确定,即,测量系统的局限性。例如,根据本领域的实践,“约”可以意指3个标准偏差或多于3个标准偏差内。可选地,“约”可以意指给定值的高达20%、高达10%、高达5%和/或高达1%的范围。可选地,具体地关于生物系统或过程,该术语可以意指在值的数量级内,优选地在值的5倍内,并且更优选地在值的2倍内。

[0336] “改善”是指对与代谢疾病的相关的症状或状况的治疗,相对于代谢疾病的至少一种症状或状况进行测量。

[0337] “第二日功能的改善”或“其中第二日功能存在改善”是指从过夜睡眠期醒来后的改善,其中施用单独的加波沙朵或加波沙朵与一种或更多种降血糖剂诸如双胍、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂、磺酰脲、噻唑烷二酮、美格列奈(格列奈)、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂、胰岛素和胰岛素类似物的组合的一种或更多种的有益效果适用于与代谢疾病的至少一种症状或状况,并且该有益效果在一段时间内例如醒来后2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、12小时、24小时等可由患者主观地或由观察者客观地辨别。

[0338] “治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指减轻或延迟可能罹患或易患疾病或状况但尚未经历或显示疾病或状况的临床或亚临床症状的受试者中疾病或状况的临床症状的出现。在某些实施方案中,“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”可以指预防可能罹患或易患疾病或状况但尚未经历或显示疾病或状况的临床或亚临床症状的受试者中疾病或状况的临床症状的出现。“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”还指抑制疾病或状况,例如,阻滞或降低其发展或其至少一种临床或亚临床症状。“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”还指缓解疾病或状况,例如,引起疾病或状况或至少一种其临床或亚临床症状的消退。术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”可以意指缓解或减轻由受试者响应于给定刺激(例如,压力、组织损伤、低温等)而经历的疾病的强度和/或持续时间。对于将被治疗的受试者的益处可以是在统计学上显著的、数学上显著的或至少是受试者和/或对医师可感知的。

[0339] “有相应需要的患者”可以包括已经被诊断为具有代谢疾病的个体。“患者”和“受

试者”在本文中可互换地使用。

[0340] “有效量”或“治疗有效量”意指足以减轻所治疗的紊乱、疾病或状况的一种或更多种症状或以其他方式提供期望的药理学和/或生理学作用的剂量。“有效量”或“治疗有效量”可以根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的受试者的年龄、体重、身体状况和响应性而变化。在实施方案中，一种或更多种活性剂的治疗有效量是有效治疗代谢疾病的量。用于药理作用的药物的有效量、并且因此剂量强度可取决于疾病本身的进展。“有效量”或“治疗有效量”可以在本文中可互换地使用。

[0341] “药学上可接受的”是指“通常被认为是安全的”分子实体和组合物，例如，它们在生物学上或药理学上与动物或人类中的体内用途相容，当向人类施用时，它们在生理学上是可耐受的并且通常不产生过敏或相似的不良反应。在实施方案中，该术语是指由联邦或州政府的管理机构批准的分子实体和组合物，这些实体和组合物作为经历上市之前审查并且被FDA批准的根据联邦食品、药物和化妆品法案的第204(s)和409节的GRAS清单或被美国药典或另一种公认的药典批准的用于在动物并且更特别地在人类中使用的类似清单。

[0342] 如本文使用的，术语“药学上可接受的盐”是指本文定义的化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基诸如胺的无机酸盐或有机酸盐；和酸性残基诸如羧酸的碱金属盐或有机盐。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。这样的常规无毒盐包括来源于无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的那些盐；以及从以下有机酸制备的盐：诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、以及羟基乙磺酸盐。药学上可接受的盐可以通过常规化学方法从包含碱性部分或酸性部分的母体化合物合成。

[0343] “与…共施用”、“与…组合”、“与…组合施用”、“…的组合”或“随…一起施用”可以可互换地使用，并且意指在疗法过程中施用两种或更多种剂。剂可以一起同时施用或以分隔开的间隔单独施用。剂可以在单一剂型或在分开的剂型中被施用。

[0344] 如本文使用的，“持续释放”或“延长释放”意指与“常规释放”或“立即释放”相比，治疗活性剂的释放发生在延长的时间段内，引起较低的峰血浆浓度和/或涉及延长的 T_{max} 。例如，延长释放组合物可以具有约5小时或更多小时的平均 T_{max} 。

[0345] 术语“溶解度要求”意指当使用USP XXV指定的设备和程序测试并且根据USP XXV针对一种或更多种特定治疗活性剂的单独官方专论进行时获得的剂型（包括基于珠的剂型）的溶解率。

[0346] “PK”是指药代动力学谱。 C_{max} 被定义为在实验期间估计的最高血浆药物浓度(ng/ml)。 T_{max} 被定义为当 C_{max} 被估计时的时间(min)。 $AUC_{0-\infty}$ 是从药物施用直到药物被消除的血浆药物浓度-时间曲线下的总面积(ng • hr/ml或 μ g • hr/ml)。曲线下的面积由清除率决定。清除率被定义为每单位时间被完全清除其药物含量的血液或血浆的体积(ml/min)。

[0347] “前药(Prodrug)”是指以无活性(或显著较少活性)形式被施用至受试者的药理学物质(药物)。在施用后，前药在身体中(体内)代谢为具有期望的药理学活性的化合物。

[0348] “类似物”和“衍生物”可以在本文可互换地使用，并且是指与母体化合物具有相同

核但可以在键级 (bond order)、一个或更多个原子和/或原子基团的不存在或存在、及其组合方面与母体化合物不同的化合物。衍生物可以例如，在存在于核上的一个或更多个取代基方面与母体化合物不同，这可以包括一个或更多个原子、官能团或亚结构。通常，可以设想衍生物至少在理论上由母体化合物经过化学和/或物理过程而形成。

实施例

[0349] 包括本文提供的实施例仅为了增加本文的公开内容，并且不应当被认为是在任何方面是限制性的。

[0350] 实施例1

[0351] 加波沙朵在具有2型糖尿病的患者中的效力的前瞻性评估

[0352] 本研究被设计为研究在6个月时间段以5mg、10mg和20mg剂量每日一次口服施用加波沙朵的单一疗法与安慰剂对比在具有2型糖尿病的通过饮食和运动未能充分控制的未治疗 (treatment-naive) 的患者中的效力和安全性。这是一项多中心、随机化、四臂、平行组、双盲、安慰剂对照试验。18岁和77岁之间的具有2型糖尿病的通过饮食和运动未能充分控制的患者 (筛查访问时HbA1c大于或等于7.0%) 是合格的。具有筛查的HbA1c大于7.0%且小于10.0%的患者覆盖主要治疗队列 (main treatment cohort) (MTC)，而具有HbA1c大于10.0%且小于12.0%、除此之外符合所有其他纳入和排除标准的那些患者有资格直接进入到开放标签队列 (open-label cohort) (OLC)。对于资格，所有患者被要求是未治疗的 (被定义为在初始诊断后大于6个月从未接受用于糖尿病的药物治疗 [胰岛素和/或口服降血糖药物])，并且在筛查前8周期间超过连续的3天或超过不连续的7天没有口服降血糖药物)，具有大于或等于1ng/mL (大于或等于0.33nmol/L) 的空腹C-肽，以及小于或等于40kg/m²的体重指数 (BMI)。

[0353] 在筛查后，MTC患者进入2周的单盲饮食和运动、安慰剂导入期。在导入期期间，符合进入标准并且证明对研究药物 (安慰剂) 有充分依从性 (处方药物消耗80%至120%) 的患者符合招入的条件。患者被随机 (1:1:1:1) 分为口服加波沙朵5mg、10mg、20mg或安慰剂，并且对双盲研究药物追踪24周。招入OLC中的患者直接进入24周的治疗期，此时他们接受口服、开放标签加波沙朵，剂量为20mg，每天一次。

[0354] 主要终点是HbA1c从基线到第24周的变化。次要终点包括以下从基线到第24周的变化：(1) 空腹血糖 (FPG)；(2) 实现HbA1低于7.0%的患者的比例；以及 (3) 响应于75g口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)，餐后葡萄糖 (PPG) 由0min至180min的曲线下面积 (AUC) 从基线的变化。其他预先指定的效力结果量度是在120min时响应于OGTT的PPG从基线的变化，以及空腹和餐后胰岛素水平二者、C-肽和胰高血糖素水平从基线至第24周的变化。 β -细胞功能通过内稳态模型评估 (HOMA)-2和胰岛素耐受性来测量。

[0355] 对随机患者数据集进行效力分析，该随机患者数据集由接受至少一个剂量的研究药物的随机患者以及具有基线和至少一次基线后测量的随机患者组成。使用协方差分析 (ANCOVA) 模型，以治疗组为效应量，并且以基线值为协变量，将每一个加波沙朵组与安慰剂比较以获得续变量从基线至第24周的变化。在每一个加波沙朵治疗组对比安慰剂之间使用双侧Fisher精确检验 (two-sided Fisher exact test) 比较在第24周实现目标HbA1c的患者的百分比。人口统计学特征和其他基线特征使用描述性统计学进行总结。估计的平均葡

萄糖(eAG)值基于HbA1c值使用以下线性回归进行事后计算: $eAG_{mg/dL} = 28.7 \times HbA1c - 46.7$ 。在ANCOVA模型的框架内,计算每一个治疗组内的绝对和调整后的平均变化的点估值和95%置信区间(CI),以及每一个加波沙朵治疗组(5mg、10mg和20mg)和安慰剂组之间的平均变化的差异。对于主要终点,加波沙朵治疗组和安慰剂组之间的每一次比较在 $\alpha=0.019$ 水平进行经Dunnett调整使得将总体I型错误率控制在0.05显著性水平。对次要效力终点使用序贯检验方法学,以调整重数,并且将每一个治疗组内的总体I型错误率保持在0.05水平。

[0356] 实施例2

[0357] 加波沙朵在添加至二甲双胍时在具有2型糖尿病的患者中的效力的前瞻性评估

[0358] 这是一项加波沙朵(每天一次5mg、10mg或20mg)或安慰剂加稳定剂量的二甲双胍(1,500mg-2,500mg)在患者(A1C ≥ 7.0 且 $\leq 10.0\%$)中的24周随机化的、四臂、双盲、安慰剂对照的研究。研究包括具有2型糖尿病并且糖控制不充分(A1C ≥ 7.0 且 $\leq 10.0\%$)、在筛查前至少8周服用稳定剂量的二甲双胍($\geq 1,500mg/天$ 但不 $>2,550mg/天$)、空腹C-肽浓度 $\geq 1.0ng/ml$ 、年龄18岁-77岁、并且BMI $\leq 40kg/m^2$ 的男性和女性。

[0359] 合格的患者被招入2周、单盲、饮食和运动、安慰剂导入期中,并且接受其在研究前的剂量的开放标签二甲双胍。在导入期后,合格的患者被1:1:1:1(按场所分层的排列区组(permuted blocks stratified by site))随机分配5mg、10mg或20mg加波沙朵或安慰剂,持续24周,此外还有其导入剂量的开放标签二甲双胍。加波沙朵片剂在外观上与匹配的安慰剂相同。主要效力结果是A1C从基线至第24周的变化。次要终点包括空腹血糖(FPG)、处于血糖目标(定义为A1C<7.0%)的患者的百分比以及75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)期间的餐后血糖(PPG)3小时曲线下面积(AUC)从基线至第24周的变化。根据方案,OGTT在施用研究药物后30min进行。其他效力结果包括餐后2h血糖(在OGTT期间测量的)、基于预先定义的A1C和葡萄糖值处于血糖目标的患者的百分比,以及空腹和餐后血浆胰高血糖素、胰岛素和C-肽浓度从基线至第24周的变化;胰岛素耐受性和 β -细胞功能的内稳态模型评估(HOMA)-2衍生的指数(HOMA-2 β);以及从OGTT衍生的胰岛素敏感性和 β -细胞功能的指数。

[0360] 对随机分配的患者群体进行效力分析,所述患者群体由接受至少一个剂量的研究药物的患者以及具有基线和至少一次基线后测量的随机分配的患者组成。使用ANCOVA,以治疗组为效应量,并且以基线值为协变量,将每一个加波沙朵组与安慰剂组进行比较以获得连续终点从基线至第24周的变化。计算每一个治疗组内最小二乘均值变化的点估值和95%CI,以及每一个加波沙朵组和安慰剂组之间在第24周的最小二乘均值变化的差异。对次要效力终点使用序贯检验方法学。其他连续效力变量使用描述性统计学进行总结。在每一个加波沙朵组和二甲双胍加安慰剂组之间使用Fisher精确检验比较在第24周实现治疗性血糖响应的患者的百分比。使用末次观察值结转方法学(Last observation carried forward methodology)处理缺失的数据。对治疗的患者群体进行安全性分析,所述治疗的患者群体由接受至少一个剂量的研究药物的随机分配的患者组成。

[0361] 实施例3

[0362] 加波沙朵与DPP-4抑制剂在具有2型糖尿病的患者中的效力的前瞻性评估

[0363] 本研究被设计为研究在6个月时间段以5mg、10mg和20mg剂量每日一次口服施用加波沙朵和100mg/天的DPP-4抑制剂西格列汀对比安慰剂在具有2型糖尿病的通过饮食和运动未能充分控制的未治疗的患者的效力和安全性。这是一项多中心、随机化、四臂、平行组、

双盲、安慰剂对照试验。18岁和77岁之间的具有2型糖尿病的通过饮食和运动未能充分控制的患者(筛查访问时HbA1c大于或等于7.0%)是合格的。具有筛查的HbA1c大于7.0%且小于10.0%的患者覆盖主要治疗队列(MTC),而具有HbA1c大于10.0%且小于12.0%、除此之外符合所有其他纳入和排除标准的那些患者有资格进入到开放标签队列(OLC)。对于资格,所有患者被要求是未治疗的(被定义为在初始诊断后大于6个月从未接受用于糖尿病的药物治疗[胰岛素和/或口服降血糖药物],并且在筛查前8周期间超过连续的3天或超过不连续的7天没有口服降血糖药物),具有大于或等于1ng/mL(大于或等于0.33nmol/L)的空腹C-肽,以及小于或等于40kg/m²的体重指数(BMI)。

[0364] 在筛查后,MTC患者进入2周的单盲饮食和运动、安慰剂导入期。在导入期期间,符合进入标准并且证明对研究药物(安慰剂)有充分依从性(处方药物消耗80%至120%)的患者符合招入条件。患者被随机(1:1:1:1)分为口服加波沙朵5mg、10mg、20mg和口服西格列汀100mg、单独的口服西格列汀100mg或安慰剂,并对双盲研究药物追踪24周。招入OLC中的患者直接进入24周的治疗期,此时他们接受剂量为20mg的口服、开放标签加波沙朵与口服西格列汀100mg组合,每天一次。

[0365] 主要终点是HbA1c从基线到第24周的变化。次要终点包括以下从基线到第24周的变化:(1)空腹血糖(FPG);(2)实现HbA1低于7.0%的患者的比例;以及(3)响应于75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的餐后葡萄糖(PPG)由0min至180min的曲线下面积(AUC)从基线的变化。其他预先指定的效力结果量度是在120min时响应于OGTT的PPG从基线的变化,以及空腹和餐后胰岛素二者水平、C-肽和胰高血糖素水平从基线至第24周的变化。 β -细胞功能通过内稳态模型评估(HOMA)-2和胰岛素耐受性来测量。

[0366] 对随机患者数据集进行效力分析,该随机患者数据集由接受至少一个剂量的研究药物的随机患者以及具有基线和至少一次基线后测量的随机患者组成。使用协方差分析(ANCOVA)模型,以治疗组为效应量,并且以基线值为协变量,对每一个加波沙朵/西格列汀组和西格列汀组进行彼此比较并且与安慰剂比较以获得连续变量从基线至第24周的变化。在每一个加波沙朵/西格列汀治疗组对比西格列汀单一疗法治疗组对比安慰剂之间使用双侧Fisher精确检验比较在第24周实现目标HbA1c的患者的百分比。人口统计学特征和其他基线特征使用描述性统计学进行总结。估计的平均葡萄糖(eAG)值基于HbA1c值使用以下线性回归进行事后计算: $eAG_{mg/dL} = 28.7 \times HbA1c - 46.7$ 。在ANCOVA模型的框架内,计算每一个治疗组内的绝对和调整后的平均变化的点估值和95%置信区间(CI),以及每一个加波沙朵/西格列汀治疗组(5mg、10mg和20mg)、西格列汀单一疗法治疗组和安慰剂组之间的平均变化的差异。对于主要终点,加波沙朵/西格列汀治疗组、西格列汀单一疗法治疗组和安慰剂组之间的每一次比较在 $\alpha=0.019$ 水平进行经Dunnett调整使得总体I型错误率控制在0.05显著性水平。对次要效力终点使用序贯检验方法学,以调整重数,并且将每一个治疗组内的总体I型错误率保持在0.05水平。

[0367] 本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规的实验来确定本文描述的特定实施方案的许多等同方案。这样的等同方案意图被权利要求书涵盖。