[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680048654.5

[43] 公开日 2009 年 2 月 11 日

[11] 公开号 CN 101365434A

[22] 申请日 2006.12.22
[21] 申请号 200680048654.5
[30] 优先权
[32] 2005.12.23 [33] GB [31] 0526291.0
[86] 国际申请 PCT/GB2006/050475 2006.12.22
[87] 国际公布 WO2007/072083 英 2007.6.28
[85] 进入国家阶段日期 2008.6.23
[71] 申请人 普罗西迪恩有限公司
地址 英国牛津
[72] 发明人 J·拉赫曼

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 王 磊 过晓东

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

使用 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的组合治疗 II 型糖尿病

[57] 摘要

本发明涉及血糖控制的治疗方法，特别是治疗 II 型糖尿病的方法，所述方法包括将 DPIV 抑制剂与二甲双胍或噻唑烷二酮一起给药。

1．治疗哺乳动物中的II型糖尿病的方法，所述方法包括将DPIV抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的组合作为一线治疗给药至有此需要的哺乳动物。

2．如权利要求1所述的方法，其中所述哺乳动物为人类。

3．如权利要求2所述的方法，其中所述人类使用单纯的饮食、减肥和/或运动不能实现足够的血糖控制。

4．治疗哺乳动物例如人类中的II型糖尿病的方法，所述哺乳动物先前未用抗糖尿病剂进行过治疗，所述方法包括将 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的组合给药至所述哺乳动物。

5．如上述权利要求之一所述的方法，其中将所述DPIV抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮同时、顺序或分别给药。

6．如上述权利要求之一所述的方法，其中将所述DPIV抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮口服给药。

7．如上述权利要求之一所述的方法，其中所述DPIV抑制剂是谷氨酰胺酰基噻唑烷或其药学上可接受的盐。

8．如权利要求6所述的方法，其中所述DPIV抑制剂是谷氨酰胺酰基噻唑烷盐酸盐。

9．如上述权利要求之一所述的方法，其中将DPIV抑制剂与二甲双胍组合给药。

10．如权利要求1-8之一所述方法，其中所述噻唑烷二酮为曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、恩格列酮或罗格列酮。

11．如权利要求 10 所述的方法，其中所述噻唑烷二酮为罗格列酮。

12．治疗哺乳动物中的II型糖尿病的方法，所述方法包括将谷氨酰胺酰基噻唑烷或其药学上可接受的盐与二甲双胍的组合作为一线治疗给药至使用单纯的饮食、减肥和/或运动不能达到足够的血糖控制的人类。

13．治疗哺乳动物中的II型糖尿病的方法，所述方法包括将谷氨酰胺酰基噻唑烷或其药学上可接受的盐和噻唑烷二酮的组合作为一线治疗给药至使用单纯的饮食、减肥和/或运动不能达到足够的血糖控制的人类。

14．治疗哺乳动物中的II型糖尿病的方法，所述哺乳动物先前未用抗糖尿病剂进行过治疗，所述方法包括将谷氨酰胺酰基噻唑烷或其药学上可接受的盐和二甲双胍的组合给药至所述哺乳动物。

15．治疗哺乳动物中的II型糖尿病的方法，所述哺乳动物先前未用抗糖尿病剂进行过治疗，所述方法包括将谷氨酰胺酰基噻唑烷或其药学上可接受的盐和噻唑烷二酮的组合给药至所述哺乳动物。

使用 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的组合治疗 II 型糖尿病

技术领域

本发明涉及血糖(glycaemic)控制的治疗方法，特别是治疗 II 型糖尿病的方法。

背景技术

糖尿病是慢性的代谢紊乱，其特征为存在高血糖(升高的血糖浓度)。它可以分为 4 种普通的亚类(subclass)，包括 i) I 型或胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)(由 β-细胞损伤导致，其特征为绝对的胰岛素缺乏)，ii) II 型或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)(其特征为胰岛素作用受损和胰岛素分泌受损)，iii)糖尿病的其它具体类型(与多种可鉴别的临床状况或综合征例如β-细胞功能的遗传性缺陷如青少年的成年发病的糖尿病 1-3 型(maturity-onset diabetes of the young types 1-3)和线粒体 DNA 的点突变有关)和 iv)妊娠糖尿病。

II 型糖尿病患病率高并以令人担忧的速度增长。全球的糖尿病患者预计在 2025 年达到 3 亿，其中 90%以上为 II 型糖尿病患者。

II 型糖尿病中导致高血糖的主要病理生理学缺陷是胰岛素作用受损(胰岛素抵抗)和胰岛素分泌受损(β-细胞功能异常)。在糖尿病中治疗高血糖在治疗学上是重要的，以防止由血糖浓度升高引起的症状，例如多尿症(过度的排尿)和烦渴(过度的口渴)，并降低糖尿病并发症的风险。糖尿病的慢性高血糖与显著的、通常是破坏性的长期的眼睛、肾脏、神经和血管并发症有关。对 II 型糖尿病药物疗法的最大规模的研究(The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS))证明了 II 型糖尿病中通过药物治疗降低血糖浓度可降低并发症的风险[*Lancet* 352:837-853, 1998]。该研究显示葡萄糖降低的益处是没有下限的，且任何进一步的葡萄糖降低都会进一步地降低糖尿病并发症发生的风险。

UKPDS 还证明了在 II 型糖尿病中随着时间的推移 β-细胞的功能不可抗拒地减退[*Diabetes* 44:1249-1258,1995]。在大多数患者中,这导致血糖控制随着时间的推移而恶化，这就需要在疾病进展中引入越来越多的治疗。

目前有许多口服制剂可用于治疗 II 型糖尿病。处方中最常用的三类制剂为二甲双胍、磺酰脲类和 PPARγ 激动剂噻唑烷二酮类(TZD)。二甲双胍通过减少葡萄

糖从肝脏的输出而起作用，在许多患者中其与胃肠的副作用有关，且对 β-细胞机能随时间的减退没有影响。磺酰脲类通过增加胰岛素分泌而起作用，其与体重增加和低血糖(低血糖浓度)的副作用有关，且与二甲双胍相似，对 β-细胞机能随时间的减退没有影响(参见 UKPDS)。TZD 充当胰岛素敏化剂(sensitizer)，同时是目前唯一许可的用于治疗 II 型糖尿病的口服制剂，其能降低 β-细胞机能随时间减退的速率，其与体重增加和水肿的副作用有关。

已知 DPIV 抑制剂可用于治疗糖耐量降低和糖尿病(参见国际专利申请第 WO97/40832 号)。临床数据表明使用 DPIV 抑制剂治疗产生的葡萄糖降低未伴有显著的副作用例如体重增加和低血糖。此外，存在临床前数据表明 DPIV 抑制剂能保持 β-细胞质量(参见国际专利申请第 WO01/72290 号)，增加了使用 DPIV 抑制剂治疗降低 II 型糖尿病中 β-细胞功能随时间减退的速率的可能性。

II 型糖尿病目前的治疗模式是在饮食和运动“失败”后，先用一类口服制剂治疗，只有当初始制剂不足以满足血糖控制时才加入第二类(和随后的第三类)制剂，即所述治疗包括一线单一治疗，接着是二线联合治疗，然后是三线联合治疗。因此，例如只有当饮食和运动时单独的二甲双胍或 PPARγ 激动剂不能提供足够的血糖控制时，DPIV 抑制剂磷酸西他列汀(Januvia™)才在美国获准与二甲双胍或 PPARγ 激动剂组合使用。目前，在饮食和运动失败之后，没有 DPIV 抑制剂获准在口服治疗初期与其它类抗糖尿病剂同时用于 II 型糖尿病的治疗。

需要找到新的和改善的用于治疗 II 型糖尿病的方案。本发明提供了用于治疗 II 型糖尿病的新的一线(即初始)联合治疗，即用于在饮食和运动失效之后治疗 II 型糖尿病。所述方法与目前提供的单独的单一疗法相比具有提供更高疗效的潜力，并且不引入任何副作用。

发明内容

本发明提供 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的组合作为一线联合治疗用于治疗 II 型糖尿病的应用，即用于使用单独的饮食和运动治疗时血糖控制不足的患者。

具体实施方式

本发明提供了治疗哺乳动物例如人类中的 II 型糖尿病的方法，所述方法包括将 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的组合作为一线治疗给药至有此需要的

哺乳动物。

本发明还提供了 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的组合作为一线治疗用于治疗 II 型糖尿病的应用。

本发明还提供了 DPIV 抑制剂在制备用于与二甲双胍或噻唑烷二酮组合作为一线治疗用于治疗 II 型糖尿病的药物中的应用。

一线治疗定义为用于对抗疾病的药物治疗的第一疗程，因此在本案中其表示用于治疗被诊断为血糖控制不足的患者中的 II 型糖尿病的首次药物介入。在 II 型糖尿病患者中其通常为其高血糖不再能通过单纯的饮食、减肥和/或运动而满意地控制的病人。本发明的方法可用于治疗使用单纯的饮食、减肥和/或运动不能达到足够的血糖控制的人类。所述患者群先前未使用包含 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的一线联合治疗进行过治疗。在本发明的方法中 II 型糖尿病因此得到了治疗。

本发明还提供了治疗哺乳动物例如人类中的 II 型糖尿病的方法，所述哺乳动物先前未用抗糖尿病剂例如单独的二甲双胍或噻唑烷二酮进行过治疗，所述方法包括将 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的组合给药至所述哺乳动物。

本发明还提供了 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的组合用于治疗哺乳动物例如人类中的 II 型糖尿病的应用，所述哺乳动物先前未用抗糖尿病剂例如单独的二甲双胍或噻唑烷二酮进行过治疗。

本发明还提供了 DPIV 抑制剂在制备用于与二甲双胍或噻唑烷二酮组合作为一线治疗用于治疗哺乳动物例如人类中的 II 型糖尿病的药物中的应用，所述哺乳动物先前未用抗糖尿病剂例如单独的二甲双胍或噻唑烷二酮进行过治疗。

本发明提供了与传统方法相比具有重大变化的范例，所述传统的治疗方法在初始的药理学治疗被认为“失败”，即在患者中不能提供足够的血糖控制时，仅引入其它的药理学治疗，即第二治疗剂。

对于血糖控制，本发明提供了与传统治疗相比显著的优点，包括如下可能性：

与单一治疗例如仅用二甲双胍或 TZD 治疗相比较多的血糖降低，由于血糖降低的益处没有下限且目前制剂的有效性一般，因此这是有利的；

同时靶向于 II 型糖尿病中的两个主要的病理生理缺陷(胰岛素抵抗和 β-细胞功能异常)；

在减少 β-细胞机能减退的治疗的连续治疗中使早期定位(early positioning)的机会最大化；和/或

降低低血糖或体重增加的风险。

根据本发明，DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的共同给药(coadministration)包括给药包含 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮两者的制剂，或者基本上同时、顺序或分别给药 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的单独的制剂。

根据本发明，DPIV 抑制剂优选与二甲双胍组合给药。本申请所述的"二甲双胍"包括二甲双胍的任何药学上可接受的盐，例如盐酸盐。

本申请所述的"噻唑烷二酮"和下文提到的噻唑烷二酮的具体实例包括噻唑烷二酮的任何药学上可接受的盐。

适用于本发明的 TZD 包括(+)-5-[[4-[(3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-l-苯并吡喃-2-基)甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(曲格列酮)，5-[4-[(1-甲基环己基)甲氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(环格列酮)，5-[4-[2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(吡格列酮)，5-[(2-苄基-2,3-二氢苯并吡喃)-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮(恩格列酮)和 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(罗格列酮)及其药学上可接受的盐。

优选的 TZD 是 5-[4-[2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(吡格列酮)，(+)-5-[[4-[(3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-l-苯并吡喃-2-基)甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(曲格列酮)和 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(罗格列酮)及其盐。特别优选的 TZD 是 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(罗格列酮)及其药学上可接受的盐。

DPIV 抑制剂与 DPIV 结合并抑制 DPIV 酶活性。用于本发明方法中的 DPIV 抑制剂优选小分子 DPIV 抑制剂。本申请所述的"DPIV 抑制剂"包括 DPIV 抑制剂的任何药学上可接受的盐。

DPIV 抑制剂的实例包括以下专利申请中公开的化合物：WO95/15309、WO95/29691、WO98/18763、WO98/19998、WO99/25719、WO99/38501、WO99/46272、WO99/61431、WO99/62914、WO99/67278、WO99/67279、WO00/34241、WO01/34594、WO01/40180、WO01/55105、WO01/52825、WO01/68603、WO01/72290、WO01/81304、WO01/81337、WO01/96295、WO01/97808、WO02/02560、WO02/08090、WO02/14271、WO02/30890、WO02/30891、WO02/38541、WO02/51836、WO02/53548、WO02/62764、WO02/66627、WO02/67918、WO02/68420、WO02/76450、WO02/83109、

WO02/83128、WO03/00181、WO03/00181、WO03/00250、WO03/02530、WO03/02531、WO03/02553、WO03/02942、WO03/03250、WO03/03727、WO03/04496、WO03/04498、WO03/104229、WO03/24965、WO03/35057、WO03/35067、WO03/04498、WO03/33524、WO03/33671、WO03/37327、WO03/55881、WO03/57144、WO03/57200、WO03/57666、WO03/68748、WO03/68757、WO03/74500、WO03/84940、WO03/92605、WO03/101449、WO03/101958、WO03/106456、WO04/16587、WO04/16840、WO04/18468、WO04/18469、WO04/24184、WO04/26822、WO04/33455、WO04/37169、WO04/37181、WO04/41795、WO04/43940、WO04/46106、WO04/46148、WO04/48352、WO04/50022、WO04/50658、WO04/52850、WO04/103276、WO04/112701、WO05/12249、WO05/12308、WO05/12312、WO05/16911、WO05/19168、WO05/25554、WO05/26148、WO05/30751、WO05/37779、WO05/37828、WO05/40095、WO05/42533、WO05/42488、WO05/44195、WO05/47297、WO05/51949、WO05/51950、WO05/56541、WO05/56013、WO05/56003、WO05/58849、WO05/58901、WO05/63750、WO05/73186、WO05/75421、WO05/75426、WO05/77900、WO05/82906、WO05/82847、WO05/82349、WO05/82348、WO05/85246、WO05/87774、WO05/87235、WO05/95343、WO05/95381、WO05/95339、WO05/97798、WO05/100334、WO05/108382、WO05/113510、WO05/116012、WO05/11614、WO05/11629、WO05/118555、WO05/120494、EP1245568、EP1258476、EP1258480、EP1338595、JP2002265439 和 JP2003300977。

为了避免疑义，在上述各公开所公开的实例均特别地在此通过引用纳入本文，例如各自公开的化合物，特别是涉及它们的结构、应用和合成。

具体的 DPIV 抑制剂的实例包括西他列汀，维达利停，saxagliptin，denagliptin 和阿格列汀(alogliptin)及其盐。

用于本发明方法的优选的 DPIV 抑制剂是谷氨酰胺酰基(glutaminyl)噻唑烷或其药学上可接受的盐，例如盐酸盐，参见国际专利申请第 WO03/072556 号。

用于本发明方法的优选的组合包括以下组合：

谷氨酰胺酰基噻唑烷，或其药学上可接受的盐，和二甲双胍；

谷氨酰胺酰基噻唑烷，或其药学上可接受的盐，和噻唑烷二酮；

谷氨酰胺酰基噻唑烷，或其药学上可接受的盐，和曲格列酮、环格列酮、吡

格列酮、恩格列酮或罗格列酮；和

谷氨酰胺酰基噻唑烷，或其药学上可接受的盐，和罗格列酮。

因此，本发明优选的实施方案包括：

治疗哺乳动物中的II型糖尿病的方法，所述方法包括将谷氨酰胺酰基噻唑烷或其药学上可接受的盐和二甲双胍的组合作为一线治疗给药至使用单纯的饮食、减肥和/或运动不能达到足够的血糖控制的人类；和

治疗哺乳动物中的II型糖尿病的方法，所述方法包括将谷氨酰胺酰基噻唑烷或其药学上可接受的盐和噻唑烷二酮的组合作为一线治疗给药至使用单纯的饮食，减肥和/或运动不能达到足够的血糖控制的人类。

治疗哺乳动物例如人类中的II型糖尿病的方法，所述哺乳动物先前未用抗糖尿病剂例如单独的二甲双胍或噻唑烷二酮进行过治疗，所述方法包括将谷氨酰胺酰基噻唑烷或其药学上可接受的盐和二甲双胍的组合给药至所述哺乳动物。

治疗哺乳动物例如人类中的II型糖尿病的方法，所述哺乳动物先前未用抗糖尿病剂例如单独的二甲双胍或噻唑烷二酮进行过治疗，所述方法包括将谷氨酰胺酰基噻唑烷或其药学上可接受的盐和噻唑烷二酮的组合给药至所述哺乳动物。

DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮各自以相关药学活性物质的药学上可接受的形式给药，包括药学上可接受的衍生物例如其药学上可接受的盐类、酯类和溶剂合物。在本文的某些情形下，用于活性剂的名称可以与相关活性剂的具体药物形式有关。应理解的是活性剂本身的所有药学上可接受的形式的应用均为本发明所涵盖。

优选的DPIV抑制剂谷氨酰胺酰基噻唑烷的药学上可接受的盐包括酸加成盐，即其中氨基酸的碱性侧链被无机或有机酸质子化。代表性的有机和无机酸包括盐酸、氢溴酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸，扁桃酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、苯磺酸、草酸、双羟萘酸(pamoic aicd)、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、糖精酸(saccharinic acid)、三氯乙酸、亚磺酸和3,5-二叔丁基苯甲酸。优选的酸加成盐包括富马酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、草酸盐、3,5-二叔丁基苯甲酸盐、水杨酸盐、乙酸盐和盐酸盐，特别是盐酸盐。

DPIV抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮优选口服给药。特别优选将其配制成用于每天给药一次、两次或三次的单位剂量。当 DPIV 抑制剂是谷氨酰胺酰基噻唑烷或其盐时，优选每天给药两或三次。

为了制备用于本发明方法中的药物组合物，按照常规的药学混合技术将活性剂与药用载体完全混合，根据给药例如口服或肠胃外例如肌内给药所期望的制剂形式，所述载体可为多种形式。在口服剂型的组合物的制备中可以采用任何常规的药用介质。因此，对于液体口服制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂，适合的载体和添加剂包括水、二醇、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等；对于固体口服制剂例如散剂、胶囊剂、软胶囊剂(gelcap)和片剂，适合的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于给药容易，因此片剂和胶囊剂代表最有利的口服剂量单位形式，在此情况下显然采用固体药物载体。如果需要，片剂可通过标准技术包糖衣或肠溶衣。对于肠胃外给药，载体通常包含无菌水，然而例如出于帮助溶解或防腐的目的还可以包含其它成分。

还可制备可注射的混悬剂，在此情况下可使用适当的液体载体、助悬剂等。本文药物组合物每剂量单位(例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、茶匙(teaspoonful))等将包含递送治疗有效量所必需的活性剂的量。然而，剂量可以根据患者的需要、所治疗的疾病的严重程度和所使用的化合物而改变。可以采用每日给药或周期后(post-periodic)给药。

优选地，这些组合物为单位剂型例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂（ampoules）、自动注射装置或栓剂；用于口服、肠胃外、鼻内、舌下或直肠给药，或者用于通过吸入或吹入给药。为了制备固体组合物例如片剂，将主要的活性剂与药用载体例如常规的压片成分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或胶质，和其它药用稀释剂如水混合，以形成包含活性剂的均匀混合物的固体预配制组合物。当这些预配制组合物被称为均匀时，意味着活性剂在整个组合物中均匀分散，使得所述组合物可以被容易地细分为等效的剂型，例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预配制组合物细分成如上所述类型的单位剂型。

可以将片剂或丸剂包衣或另外混合制成能提供长期作用的优点的剂型。例如片剂或丸剂可以包含内部给药和外部给药组分，后者以包裹前者的形式存在。这两个组分可以通过肠溶层隔开，所述肠溶层用于防止在胃中崩解并使内部组分完好地进入十二指肠或延迟释放。多种物质可用于所述肠溶层或包衣，所述物质包括许多聚合物酸以及例如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的物质。

其中可以掺入 DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮的用于口服或注射给药

的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆剂、水或油混悬剂、和包含食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的矫味乳剂，以及酏剂及类似的药物运载体(vehicle)。用于水混悬剂的适合的分散剂或助悬剂包括合成和天然树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶，藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶等。用于肠胃外给药的形式包括无菌溶液、乳剂和混悬剂。当期望静脉给药时，使用通常包含适合的防腐剂的等渗制剂。

本发明所述的治疗II型糖尿病的方法还可以通过使用包含 DPIV 抑制剂、任选地与二甲双胍或噻唑烷二酮组合、和药学上可接受的载体的药物组合物而进行。所述药物组合物可制成任何适于所选的给药模式的形式。载体包括必要的和惰性的药用赋形剂，包括却不局限于粘合剂、助悬剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、着色剂和包衣剂。适于口服给药的组合物包括固体形式，例如丸剂、片剂、囊片(caplet)，胶囊剂(每种均包括速释、延时释放和持续释放的制剂)、颗粒剂和散剂，和液体形式例如溶液、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。例如，对于以片剂或胶囊剂形式的口服给药，可将活性剂与口服的，无毒的药学上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等组合。此外，当期望或必需时，适合的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可掺入混合物中。适合的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或 β-乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶例如阿拉伯胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

当需要血糖控制时，DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮可在前述任意组合物中依照给药方案给药。

最适宜的剂量可由本领域技术人员容易地确定，并且将根据所使用的具体活性剂、给药模式、制剂的浓度、给药模式、和疾病状况的发展而改变。此外，与受治疗的具体患者相关的因素，包括患者的年龄、体重、饮食和给药时间，均会导致需要调整剂量。

用于本发明方法中的活性剂的适宜的剂量，特别地包括单位剂量，包括已知剂量，所述抑制剂量包括参考文献例如 British and US Pharmacopoeias、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)、Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (例如参见第31版第341页及其中引用的页)或如上所述的公开出版物中描述或提及的这些化合物的单位剂量。

DPIV 抑制剂的适宜剂量包括如上所述相关的公开中所描述的那些剂量。优选

的 DPIV 抑制剂谷氨酰胺酰基噻唑烷的适宜的单位剂量为 10 至 500 mg 之间，例如 50、100、200 或 300 mg，这些单位剂量可以每天给药多至三次。

二甲双胍的适宜的每日剂量为 50 至 3000 mg 之间，例如 250、500 mg、850 mg 或 1000 mg。

在一个具体方面，本发明包含给药 2 至 12 mg 单位剂量的 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮。

TZD 的适宜的单位剂量包括 100 至 800 mg 的曲格列酮，例如 200、400、600 或 800 mg，或者 5 至 50 mg，包括 10 至 40 mg 的吡格列酮，例如 20、30 或 40 mg，也包括 15、30 和 45 mg 的吡格列酮。

同样，任何给定的组合物中每种具体的活性剂的剂量可以根据需要在对于该化合物可接受的给药方案所需的已知剂量范围内变化。每种活性剂的剂量也可以按照考虑将本文所述制剂组合的有益效果的需要进行调整。

DPIV 抑制剂和二甲双胍或噻唑烷二酮可以在饭前、饭中或饭后服用。当饭前服用时，其可以在饭前 1 小时，优选 30 乃至 15 或 5 分钟服用。当饭后服用时，其可以在饭后 5、15 或 30 分钟乃至 1 小时服用。

适当地，由本发明方法提供的在 II 型糖尿病的治疗中对血糖控制特别有利的效果在于与在提供与本发明的组合相等的有效性的剂量下单独使用本发明的组合中的一种化合物时的治疗比率相比，本发明的组合的治疗比率更高。

可使用常规的方法表征血糖控制，例如通过测量血糖控制的常用指标如空腹血糖或糖化血红蛋白(HbA1c)。所述指标使用标准方法测定，例如 Tuescher A, Richterich, P., Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 345 和 390，和 Frank P., 'Monitoring the Diabetic Patent with Glycosolated Hemoglobin Measurements', Clinical Products 1988 中所述的那些方法.

当用于本发明方法时，每种活性剂的剂量水平可以低于血糖控制的纯加和效应所需的剂量。

本文所用的术语“治疗有效量”是指研究者、兽医、医生或其他临床医师所寻求的能引起组织系统、动物或人类的生物学或医学反应的活性化合物或药物制剂的量，其包括所治疗的疾病或紊乱的症状的缓解。

本说明书中引用的所有出版物，包括但不限于专利和专利申请，全部通过引用纳入本文，如同每个单独的出版物都被具体并分别地指明被全文纳入作为参考。