

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102065874 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 18

(21) 申请号 200880129780. 2 *A61K 36/899* (2006. 01)
 (22) 申请日 2008. 06. 12 *A61K 36/428* (2006. 01)
 (85) PCT申请进入国家阶段日 *A61K 36/605* (2006. 01)
 2010. 12. 13 *A61P 3/10* (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据
PCT/CN2008/001141 2008. 06. 12

(87) PCT申请的公布数据
W02009/149585 EN 2009. 12. 17

(71) 申请人 陈思成
地址 610041 中国成都市高新区元通二巷 1
号 4-3-7

(72) 发明人 陈思成

(74) 专利代理机构 北京市路盛律师事务所
11326

代理人 吴振江

(51) Int. Cl.
A61K 36/00 (2006. 01)
A61K 36/48 (2006. 01)
A61K 36/284 (2006. 01)
A61K 36/484 (2006. 01)
A61K 36/9068 (2006. 01)
A61K 36/70 (2006. 01)

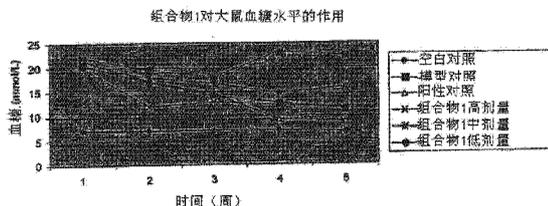
权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图 1 页

(54) 发明名称

用于降低血糖水平的组合物和其用途

(57) 摘要

一种组合物,其制备和用于降低主体中血糖水平的用途,该组合物包括人参、白术、甘草、生姜以及选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分。



1. 组合物,包括人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分。

2. 权利要求1的组合物,其中人参的量占组合物的1-50%(以重量计),白术的量占组合物的5-50%(以重量计),甘草的量占组合物的1-20%(以重量计),并且生姜的量占组合物的5-30%(以重量计)。

3. 权利要求1的组合物,其中人参、白术、甘草和生姜的总量占组合物的30-90%(以重量计),并且选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分的总量占组合物的10-70%(以重量计)。

4. 权利要求1的组合物,其中人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉或桑叶为超细粉或提取粉的形式。

5. 权利要求4的组合物,其中所述组合物的一半(以重量计)为超细粉形式而另一半(以重量计)为提取粉形式。

6. 权利要求4的组合物,其中所述组合物为片剂或胶囊形式。

7. 权利要求6的组合物,其中所述片剂重1.5g。

8. 权利要求7的组合物,其中人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分的总量为1.2g。

9. 权利要求1的组合物,其中所述组合物包括人参、甘草、生姜、白术、苦荞麦、天花粉和芦根(芦苇);甘草、生姜、白术、苦荞麦、人参和芦根(芦苇);人参、甘草、生姜、天花粉和白术;人参、白术、甘草、生姜、天花粉和桑叶;或人参、甘草、生姜、白术、芦根(芦苇)和桑叶。

10. 组合物,包括人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分,其中所述组合物不由人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦和天花粉组成。

11. 制备组合物的方法,包括将人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分混合以形成组合物。

12. 权利要求11的方法,其中人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉或桑叶为超细粉或提取粉的形式。

13. 权利要求12的方法,其中所述超细粉的大小大于300目。

14. 权利要求12的方法,其中所述提取物通过用40-85%乙醇水溶液从人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉或桑叶的切片中提取而制备。

15. 权利要求14的方法,进一步包括:

让乙醇挥发;

将残留的水溶液吸附至大孔吸附树脂;

将提取物从所述树脂解吸;和

收集所述提取物。

16. 权利要求15的方法,其中所述提取物通过用60-80%乙醇水溶液解吸提取物并且除去树脂而从所述树脂解吸,并且所述提取物通过让乙醇挥发且喷雾干燥所述提取物以形成粉末来收集。

17. 根据权利要求14的方法制备的组合物。

18. 根据权利要求15的方法制备的组合物。

19. 根据权利要求 16 的方法制备的组合物。
20. 制备组合物的方法,包括将人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分混合以形成组合物,其中所述组合物不由人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦和天花粉组成。
21. 降低主体中血糖水平的方法,包括给予需要其的主体有效量的权利要求 1 的组合物。
22. 权利要求 21 的方法,其中所述组合物为口服或灌胃给予。
23. 权利要求 21 的方法,其中所述主体患有糖尿病。
24. 权利要求 23 的方法,其中所述主体为人。
25. 权利要求 24 的方法,其中权利要求 8 的组合物以日剂量 10-15 片给予所述主体。
26. 降低主体中血糖水平的方法,包括给予需要其的主体有效量的权利要求 10 的组合物。

用于降低血糖水平的组合物和其用途

发明领域

[0001] 本发明一般涉及营养药品和药物组合物。更具体地,本发明提供用于治疗糖尿病的组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 糖尿病是身体不产生或不适当使用胰岛素的疾病。胰岛素是需要将糖、淀粉和其它食物转化为每日生命所需能量的一种激素。糖尿病患者通常具有较高的血糖水平。虽然遗传学和环境因素例如肥胖和缺乏锻炼看来似乎起作用,糖尿病的病因仍然是未知的。需要有效的疗法。

发明概要

[0004] 本发明至少在某种程度上基于意想不到的发现,即可从一些植物制备用于降低主体中血糖水平的组合物。

[0005] 因此,在一个方面,本发明涉及包括人参(Radix Ginseng)、白术(Rhizoma Atractylodis Macrocephalae)、甘草(Radix Glycyrrhizae)、生姜(Ginger)以及选自苦荞麦(Tartarian Buckwheat)、芦根(芦苇)(Rhizoma Phragmitis (Phragmites communis))、天花粉(Radix Trichosanthis)和桑叶(Folium Mori)的一种或多种组分的组合物。

[0006] 本发明还涉及包括人参、白术、甘草、生姜以及选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分的组合物,其中所述组合物不由人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦和天花粉组成。

[0007] 在另一个方面,本发明涉及制备组合物的方法。一种方法包括将人参、白术、甘草、生姜以及选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分混合以形成组合物。另一种方法包括将人参、白术、甘草、生姜以及选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分混合以形成组合物,其中所述组合物不由人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦和天花粉组成。

[0008] 一些实施方案中,以重量计人参的量占本发明组合物的 1-50%,白术的量占组合物的 5-50%,甘草的量占组合物的 1-20%,生姜的量占组合物的 5-30%。

[0009] 一些实施方案中,以重量计人参、白术、甘草和生姜的总量占本发明组合物的 30-90%,选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分的总量占组合物的 10-70%。

[0010] 一些实施方案中,人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉或桑叶为超细粉或提取粉。

[0011] 例如,超细粉的大小可以大于 300 目。

[0012] 提取物可以通过用 40-85% 体积计的乙醇水溶液从人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉或桑叶的切片中提取而制备。所述方法可进一步包括让乙醇挥发、用大孔吸收树脂吸收残留水溶液、分离树脂和提取物(例如通过用 60-80% 体积计的乙醇

水溶液解吸树脂并且除去树脂)和收集提取物(例如让乙醇挥发并且喷雾干燥所述提取物以形成粉末)的步骤。

[0013] 一些实施方案中,一半量的本发明组合物为超细粉形式而另一半组合物为提取粉形式。

[0014] 一些实施方案中,本发明的组合物为片剂或胶囊形式。片剂可以重 1.5g;片剂中人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分的总量可以为 1.2g。

[0015] 一些实施方案中,本发明的组合物包括人参、甘草、生姜、白术、苦荞麦、天花粉和芦根(芦苇);甘草、生姜、白术、苦荞麦、人参和芦根(芦苇);人参、甘草、生姜、天花粉和白术;人参、白术、甘草、生姜、天花粉和桑叶;或人参、甘草、生姜、白术、芦根(芦苇)和桑叶。

[0016] 根据如上所述的任何方法制备的组合物在本发明的范围内。

[0017] 此外,本发明提供降低主体例如人中血糖水平的方法。所述方法包括给予需要其的主体(例如患有糖尿病的主体)有效量的本发明组合物。所述组合物可以口服或灌胃给予。例如,1.5g 片剂形式的本发明组合物可以日剂量 10-15 片给予患有糖尿病的人。

[0018] 通过参考下列附图的描述,本发明的上述和其它特征以及获得和使用其的方式将变得更加显而易见,且了解得更清楚。

[0019] 附图简述

[0020] 图 1 显示组合物 1 对大鼠血糖水平的作用。

[0021] 发明详述

[0022] 本发明的一个目的为提供用于降低主体中血糖水平的组合物。所述组合物从全世界培养的且优选中国的各种植物制备。

[0023] 更具体地,本发明的组合物包括人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分。本发明的另一种组合物包括人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分,其中所述组合物不由人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦和天花粉组成。

[0024] 人参为五加科植物人参(*Panax ginseng* C. A. Mey., family Araliaceae)的根。也可以是来自美国人参。

[0025] 白术为菊科植物白术(*Atractylodes macrocephala* Koidz, family Compositae)的根茎。

[0026] 甘草为豆科乌拉尔甘草或洋甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch. or *G. glabra* L., family Leguminosae)的根。

[0027] 生姜为姜科生姜植物(the ginger plant, family Zingiberaceae)的地下根茎。

[0028] 苦荞麦为蓼科(the Polygonaceae family)成员。

[0029] 芦根(芦苇)为芦苇(禾本科)(*Phragmites communis* Trin. (Fam. gramineae))的新鲜或干燥的根茎。

[0030] 天花粉为栝楼(*Trichosanthis kirilowii* maxim)干燥的根。

[0031] 桑叶为桑科桑树(*Morus alba* L., family Moraceae)的叶。

[0032] 本发明的组合物中,人参的量可占组合物的 1-50% (例如 1%、5%、10%、20%、30%、40% 和 50%) (以重量计),白术的量可占组合物的 5-50% (例如 5%、10%、20%、

30%、40%和50%)(以重量计),甘草的量可占组合物的1-20%(例如1%、5%、10%、15%和20%)(以重量计),且生姜的量可占组合物的5-30%(例如5%、10%、15%、20%、25%和30%)(以重量计)。

[0033] 本发明的一些实施方案中,人参、白术、甘草和生姜的总量占本发明组合物的30-90%(例如30%、40%、50%、60%、70%、80%和90%)(以重量计),且选自苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶的一种或多种组分的总量占组合物的10-70%(例如10%、20%、30%、40%、50%、60%和70%)(以重量计)。

[0034] 本发明组合物的组分人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉和桑叶可以是超细粉或提取粉的形式。

[0035] “超细粉”指粉大小在800目和300目之间。例如,超细粉的大小可以大于300目。

[0036] 提取物可以通过用40-85%(例如40%、50%、60%、70%、80%和85%)的乙醇水溶液从人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦、芦根(芦苇)、天花粉或桑叶的切片中提取而制备。乙醇可以通过蒸发除去,并且通过具有100-400Å直径孔的大孔吸收树脂吸收残留水溶液。随后提取物可以从树脂解吸(例如通过用60-80%的乙醇水溶液来解吸提取物)并且除去所述树脂。随后收集提取物(例如通过让乙醇挥发和喷雾干燥提取物以形成粉末)。

[0037] 本发明的组合物可以是超细粉或提取粉的形式。或者,本发明的组合物可以是超细粉或提取粉的混合物形式。优选,本发明组合物一半(以重量计)为超细粉形式而另一半(以重量计)为提取粉形式。

[0038] 本发明例证性的组合物包括含有人参、甘草、生姜、白术、苦荞麦、天花粉和芦根(芦苇)组合;甘草、生姜、白术、苦荞麦、人参和芦根(芦苇)组合;人参、甘草、生姜、天花粉和白术组合;人参、白术、甘草、生姜、天花粉和桑叶组合;以及人参、甘草、生姜、白术、芦根(芦苇)和桑叶组合的组合物。

[0039] 本发明的组合物可用作营养药品目的,例如作为饮食补充剂。本发明的组合物也可以与药学可接受载体混合以形成药物组合物。“药学可接受载体”包括溶剂、分散剂、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等等,适合于药物给药。

[0040] 本发明的组合物可以配制成与其计划的给药途径相适应的剂型。(参见例如美国专利No. 6, 756, 196)给药途径的实例包括肠胃外的例如静脉内、皮内、皮下、口服(例如吸入)、透皮(局部)、透粘膜、灌胃和直肠给药。用于肠胃外、皮内、灌胃或皮下给药的溶液或悬液可包括下列组分:无菌稀释剂如注射用水、生理盐溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它的合成溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及渗透调节剂如氯化钠或葡萄糖。pH水平可用酸或碱,如盐酸或氢氧化钠调节。所述肠胃外的制剂可被封装在玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器、或多剂量小瓶内。

[0041] 一些实施方案中,组合物包含保护活性成分免于快速从身体排除的载体,例如控释制剂,包括植入和微囊密封的投递系统。可利用生物可降解的、生物相容的聚合物,如乙烯-乙酸乙烯共聚物、聚酞、聚乙二醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于所述制剂制备的方法对本领域技术人员是显而易见的。所述材料还可以商业购买。脂质体悬浮液也可用作药学可接受载体。这些可根据本领域技术人员已知的,例如美国专利No. 4, 522, 811中所述的方法制备。

[0042] 以便于剂量给予和均匀性的剂量单位形式配制口服或肠胃外组合物将是有利的。如此处所用的术语“剂量单位形式”指适合作为用于治疗主体的单一剂量的物理分散单位，每一单位包含与所需的药学载体结合、计划产生所需治疗效果的预定量的活性成分。

[0043] 例如，本发明的组合物可以是用于口服的片剂或胶囊形式。一些实施方案中，所述片剂重 1.5g。一些实施方案中，所述片剂中人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根（芦苇）、天花粉和桑叶的一种或多种组分的总量为 1.2g。

[0044] 本发明的另一个目的为提供制备组合物的方法。一种方法涉及将人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根（芦苇）、天花粉和桑叶的一种或多种组分混合以形成组合物。另一种方法涉及将人参、白术、甘草、生姜和选自苦荞麦、芦根（芦苇）、天花粉和桑叶的一种或多种组分混合以形成组合物，其中所述组合物不由人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦和天花粉组成。

[0045] 人参、白术、甘草、生姜、苦荞麦、芦根（芦苇）、天花粉和桑叶根据如上所述的比例和形式混合。例如，可以添加片剂中活性成分以外组分的赋形剂以颗粒化植物组分的粉末混合物。颗粒化为通过相互之间粘合而将颗粒集中在一起的过程。赋形剂的实例包括但不限于，作为助流剂的硬脂酸镁，作为隔离剂或润滑剂的二氧化硅。颗粒化的粉末随后可以制片。如此制备的组合物在本发明的范围内。

[0046] 本发明的组合物可用于降低主体中的血糖水平，例如用于糖尿病的治疗。有效量的所述组合物经如上所述的那些适当途径给予需要其的主体。

[0047] 如此处所用的，“主体”指人或动物，包括所有哺乳动物例如灵长类（尤其是高级灵长类）、绵羊、狗、啮齿类（例如小鼠或大鼠）、豚鼠、羊、猪、猫、兔和母牛。在一优选的实施方案中，主体为人。在另一实施方案中，主体为实验动物或适合作为疾病模型的动物。

[0048] 所治疗的主体可以由主体或健康护理专业人员的判断而确定，并且可以是主观的（例如看法）或客观的（例如可通过检验或诊断方法测量的）。例如，所治疗的主体可以是具有异常高血糖水平的主体，或诊断有或患有糖尿病的主体。

[0049] “治疗”定义为以治愈、减轻、解除、补救、预防或改善病症、病症症状、病症的次要疾病状态或发展为病症的倾向性的目的给予主体物质。

[0050] “有效量”为能够在治疗的主体中产生医学上合乎需要的结果的组合物的量。医学上合乎需要的结果可以是客观的（即可通过一些检验或标记物测量的）或主观的（即主体给出效果的指示或感觉到效果）。

[0051] 一些实施方案中，本发明的组合物为口服或灌胃给予。

[0052] 治疗主体所需的剂量取决于给药途径的选择、制剂性质、主体疾病的性质、主体大小、重量、表面积、年龄和性别、给予的其它药物以及主治医师的判断。合适的剂量通常为 0.01-500.0mg/kg。鉴于不同给药途径的不同功效，可预期对所需剂量的宽范围的改变。例如，口服给予预计需要比通过静脉注射给予更高的剂量。这些剂量水平的改变可利用本领域熟知用于优化的标准经验法则调整。合适的投递载体中活性成分的胶囊化（例如聚合微粒或可植入装置）可以提高投递效率，尤其用于口服投递时。

[0053] 例如，如上所述 1.5g 片剂形式的本发明组合物可以日剂量 10-15 片给予患有糖尿病的人。

[0054] 本发明组合物的代表性给药周期为一周至几个月，例如两周、四周、两个月和四个

月。在主体中血糖水平开始下降后,组合物的剂量可以逐步降低。当血糖水平恢复正常时可以结束给药。

[0055] 对于接受其它糖尿病药品的糖尿病患者,本发明的组合物可以与那些药品同时给予。在主体中血糖水平开始下降后,其它药品的摄入可以逐步降低且最终停止。主体可以继续接受本发明的组合物,且如果血糖水平继续下降,主体可以逐步降低组合物的摄入且当血糖水平恢复正常时最终停止组合物的摄入。

[0056] 下列实施例用于举例说明,而不是限制本发明的范围。虽然上述实施例为典型可利用的实施例,也可以选择使用本领域技术人员所知的其它方法。实际上,基于本文的教导,无需过度实验,本领域普通技术人员可以很容易想到且提出另外的实施方案。

实施例

[0057] 实施例 1

[0058] 植物超细粉的制备

[0059] 用干净水漂洗植物,空气干燥,粉碎并且进一步精制为大于 300 目的超细粉。

[0060] 植物提取粉的制备

[0061] 用干净水漂洗植物,切成片,并且用 40-85%以体积计的乙醇水溶液提取。随后通过蒸发除去乙醇。用大孔吸附树脂处理残留的水溶液。用乙醇(60-80%以体积计)解吸由树脂吸附的植物提取物。除去树脂后,将乙醇从植物提取物上蒸发。随后喷雾干燥植物提取物以形成粉末。

[0062] 饮食补充剂的制备

[0063] 下列植物超细粉和植物提取粉相组合:

[0064] 人参超细粉 500g,

[0065] 甘草超细粉 200g,

[0066] 生姜超细粉 300g,

[0067] 白术提取粉 300g,

[0068] 苦荞麦提取粉 250g,

[0069] 天花粉提取粉 250g,

[0070] 芦根提取粉 200g。

[0071] 添加赋形剂以颗粒化混合物。例如,硬脂酸镁可以用作助流剂,二氧化硅可以用作隔离剂或润滑剂。颗粒化的混合物制片。每片重 1.5g 并且含有 1.2g 植物超细粉和植物提取粉。

[0072] 人消耗的推荐日剂量为 10-15 片。

[0073] 实施例 2

[0074] 利用实施例 1 中所述的方法用下列材料制备饮食补充剂:

[0075] 甘草超细粉 300g,

[0076] 生姜超细粉 300g,

[0077] 白术超细粉 400g,

[0078] 苦荞麦提取粉 200g,

[0079] 人参提取粉 300g,

- [0080] 芦根提取粉 500g。
- [0081] 实施例 3
- [0082] 利用实施例 1 中所述的方法用下列材料制饮食补充剂：
- [0083] 人参超细粉 500g，
- [0084] 甘草超细粉 100g，
- [0085] 生姜超细粉 200g，
- [0086] 天花粉提取粉 200g，
- [0087] 白术提取粉 300g。
- [0088] 实施例 4
- [0089] 利用实施例 1 中所述的方法用下列材料制备饮食补充剂：
- [0090] 人参提取粉 500g，
- [0091] 白术提取粉 200g，
- [0092] 甘草提取粉 100g，
- [0093] 生姜提取粉 200g，
- [0094] 天花粉超细粉 400g，
- [0095] 桑叶提取粉 600g。
- [0096] 实施例 5
- [0097] 利用实施例 1 中所述的方法用下列材料制备饮食补充剂：
- [0098] 人参超细粉 400g，
- [0099] 甘草超细粉 100g，
- [0100] 生姜超细粉 200g，
- [0101] 白术超细粉 300g，
- [0102] 芦根提取粉 500g，
- [0103] 桑叶提取粉 500g。
- [0104] 实施例 6
- [0105] 体内功效研究 - 链脲菌素 (STZ- 诱导的高血糖大鼠中组合物 1 片剂的抗高血糖效果
- [0106] 为了本发明的目的,根据实施例 1 制备的饮食补充剂称为组合物 1。组合物 1 为用于血糖水平控制的中草药补充剂。该研究的目的是为评估组合物 1 片剂在 STZ- 诱导的高血糖大鼠中的抗高血糖效果。
- [0107] 方法
- [0108] STZ- 诱导高血糖大鼠模型的建立
- [0109] 重 230-270g 的 Sprague-Dawley (SD) 大鼠用于建立高血糖大鼠模型。接受单次 40mg/kgBW(2.0ml/kg) 剂量的 2% STZ 腹膜内注射之前,动物绝食 18 小时。选择 6 只 SD 大鼠作为空白对照组并且经腹膜注射 2.0ml/kg BW 剂量的柠檬酸缓冲液。所有大鼠在注射后自由进食食物和水。注射 72 小时后从大鼠后眼眶静脉收集血样用于血糖水平的测定。高血糖大鼠模型的成功建立定义为非禁食的静脉血糖水平 $\geq 13.8\text{mmol/L}$ 。
- [0110] 剂量设计和分组
- [0111] 高血糖大鼠随机分成 6 组,包括低剂量、中剂量、第二高剂量和高剂量组合物 1 组、

二甲双胍对照组和模型对照组。包括空白对照组总共 7 个实验组用于该研究。精确的剂量设计如下：

[0112] 用于人的组合物 1 临床剂量为 16.2g/天。该研究中,根据人和大鼠之间重量系数的转化,分别对于低、中、第二高和高剂量组,组合物 1 片剂以 1.89、2.7、3.78 和 5.67g/kg 体重/天的剂量水平每日给予 SPF-SD 雄性大鼠。

[0113] 人的二甲双胍临床剂量为 1-1.5g/天,对于成年人为约 0.025g/kg 体重/天。用于大鼠的二甲双胍给药剂量计算为 0.25g/kg 体重/天,10 倍于人的临床剂量。精确的剂量水平和分组在表 1 中显示。

[0114] 表 1. 剂量设计和分组

[0115]

组	给药途径	剂量 (g/kg)	相对于人临床剂量的倍数	给药体积 (ml/kg)	N
空白对照	灌胃	—	—	10	6
模型对照	灌胃	—	—	10	6
二甲双胍对照	灌胃	0.25	10	10	6
高剂量组合物1	灌胃	5.67	21	20*	6
第二高剂量组合物1	灌胃	3.78	14	10	6
中剂量组合物1	灌胃	2.7	10	10	6
低剂量组合物1	灌胃	1.89	7	10	6

[0116] * 由于组合物 1 有限的溶解度,高剂量组合物 1 组每天给予两次。

[0117] 给药

[0118] 成功建立 STZ- 诱导的高血糖大鼠模型后,除了空白对照组,大鼠随机分成不同的组。每个组的动物每日给予不同剂量的组合物 1 或二甲双胍共 30 天。由于组合物 1 的差的溶解度和大剂量,高剂量组每天给予两次共 30 天。

[0119] 血糖水平的测定

[0120] STZ 注射 72 小时后从所检测大鼠的后眼眶静脉收集约 0.5ml 血液,且随后在每周给药和最后给药后收集血液。血样以 3,500rpm 离心 15min 以获得用于测定血糖水平的血清。

[0121] 结果

[0122] 总体观察

[0123] 给药期间,没有大鼠死亡。所有动物表现出良好的精神状态、正常的活力和干净的毛发且没有竖毛。也没有观察到其它的异常中毒症候。

[0124] 血糖水平的测定

[0125] 整个给药期间,模型对照组中大鼠的血糖水平明显高于 ($p < 0.05$) 空白对照组,表明 STZ 诱导的高血糖大鼠模型是稳定的且能可靠用于评估抗高血糖剂。

[0126] 与模型对照组比较,二甲双胍对照组中大鼠的血糖水平在开始给药后第三和第四周较低 ($p < 0.05$)。4 周的治疗中,所有组合物 1 剂量组中高血糖大鼠的血糖水平倾向于

下降。尤其是中剂量组,相比模型对照组血糖水平明显降低 ($p < 0.05$)。

[0127] 相比治疗前的血糖水平,二甲双胍对照组中高血糖大鼠的终点(4周治疗后)血糖水平降低 59%,而组合物 1 治疗组的终点血糖水平的降低为低剂量组 20%,中剂量组 45.5%,第二高剂量组 22%,高剂量组 42%。

[0128] 结论

[0129] 该研究的结果表明 4 周治疗后,所有剂量水平(1.89、2.7、3.78 和 5.67g/kg 体重/天)的组合物 1 片剂引起 STZ 诱导的高血糖大鼠血糖水平显著降低(大于 20%)。最好的时间-功效反应出现在 2.7g/kg 体重/天的剂量水平。

[0130] 实施例 7

[0131] 人病例研究

[0132] 病例一:男性,1934 年出生。20 世纪 80 年代早期诊断患有 II 型糖尿病。其最高血糖水平超过 300mg/dl。其经历口渴、尿量大和尿频、皮肤瘙痒、牙龈疾病、视力下降、关节疼痛和没有力气。食物摄入从每天 1 磅减少至每天 1/4 磅。这些年期间用于糖尿病的药品量不得不时有增加以降低其血糖水平。即使如此,其平均血糖水平仍然攀升。2003 年初,其开始服用组合物 1。2 周后血糖水平开始下降。他开始减少糖尿病处方药。减少 4 个月,他停止了所述处方并且尝试逐步降低其摄取的组合物 1 的量。2 个多月后,他也停止摄取组合物 1,而其血糖水平保持在约 100mg/dl。他的饮食回复正常,关节疼痛消失,精力也回复正常。目前他的体型很好并且吃糖果。

[0133] 病例二:男性,1930 年出生。1988 年第一次诊断血糖水平为 6.2-7.2mmol/L(禁食)以及 11.2-12.5mmol/L(餐后)。2000 年,开始经历皮肤瘙痒和视力下降;2002 年,血糖水平攀升至 11.6-13mmol/L(禁食)以及 19.7-23.3mmol/L(餐后)。其用于糖尿病的主要药品为二甲双胍(1997 年)和胰岛素(28-30U/d)(2002 年)。因此,其 BGL 维持在 5.4-6.5mmol/L(禁食)和 7.6-9.9mmol/L(餐后)。2004 年 2 月,其开始摄取组合物 1。两周后,开始逐步减少胰岛素的摄入。约 2 个月中,其完全不服用胰岛素而其 BGL 维持在 7.2mmol/L(禁食)和 10.7mmol/L(餐后)。在继续摄取组合物 1 另外的 2 个月, BGL 回到正常水平 4.4-6.1mmol/L。随后,其不服用任何药物且生活健康-每天锻炼至少 30min。

[0134] 病例三:男性,1947 年出生,体重 215 磅。2002 年首次诊断患有糖尿病。最高血糖水平为 166mg/dl。主要症状包括口渴、尿频、皮肤瘙痒和一些神经性症状。所用其它药品包括用于酸回流的雷尼替丁。2004 年开始摄取组合物 1。每周观察到其血糖水平下降。2 个月后,血糖水平回复正常(86mg/dl)。

[0135] 病例四:女性,1941 年出生。2000 年首次诊断患有糖尿病。血糖水平高达 250mg/dl,且具有常见症状。2004 年后期开始摄取组合物 1。2 周后开始减少糖尿病用药。减少 2 个月后,停止了糖尿病用药并且开始减少组合物 1。减少 1 个月后,又停止组合物 1 而同时血糖水平回复正常且所有症状消失。

[0136] (注解:1mmol/L = 18mg/dl,例如 10mmol/L = 180mg/dl)

[0137] 参考文献

[0138] 1. 《Good Laboratory Practice》. Chinese State Food and Drug Administration. Beijing, August 2003.

[0139] 2. Guiding Principles for Laboratory Research of New Drugs. Bureau of

Drug Administration & Policy of Ministry of Public Health of P. R. China. Beijing, 1993.

[0140] 此处引用的所有出版物通过引用整体引入。

图1: 组合物1对大鼠血糖水平的作用

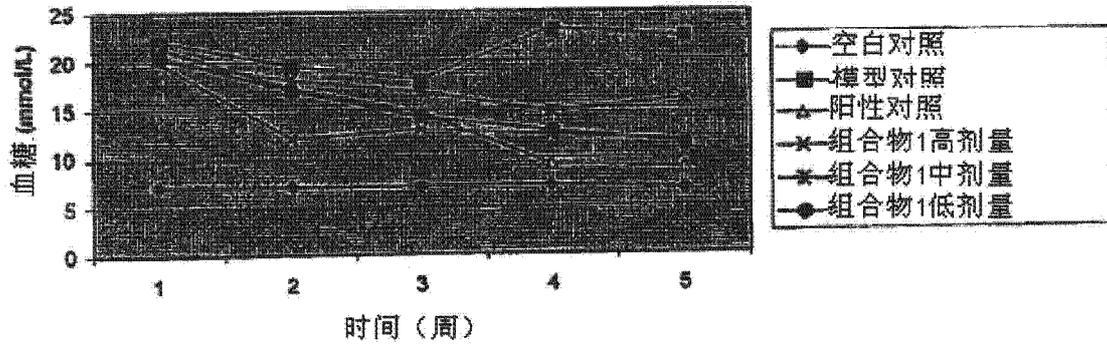


图 1