



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101198326 B

(45) 授权公告日 2011. 10. 12

(21) 申请号 200680021867. 9

A61P 3/10 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 04. 18

C07D 209/44 (2006. 01)

(30) 优先权数据

121862/2005 2005. 04. 20 JP

166314/2005 2005. 06. 07 JP

(56) 对比文件

WO 2004002473 A1, 2004. 01. 08, 全文.

US 2003040490 A1, 2003. 02. 27, 说明书第 2 页第 0036 段、第 0044 段.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007. 12. 18

Kiyoshi Ichikawa, Kazuyasu Maruyama, Makoto Murakami, Atsutoshi Tsuji, Tokuhisa Yamato, Hiroshi Kusama, Masami Kojima.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/JP2006/308110 2006. 04. 18

Absence of exacerbation of myocardial stunning in anesthetized dogs treated with KAD-1229, a novel hypoglycemic agent.

(87) PCT 申请的公布数据

WO2006/115115 JA 2006. 11. 02

European Journal of Pharmacology vol. 431 no. 3. 2001, vol. 431 (no. 3), 全文.

(73) 专利权人 橘生药品工业株式会社

地址 日本长野县

审查员 肖西祥

(72) 发明人 清野雄治 大久保吉男 本谷胜美

御子柴今雄 生岛一真

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 王海川 樊卫民

(51) Int. Cl.

A61K 31/4035 (2006. 01)

A61K 31/133 (2006. 01)

A61K 45/00 (2006. 01)

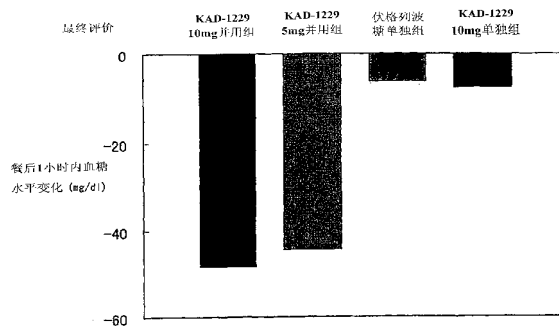
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 8 页

(54) 发明名称

II 型糖尿病治疗用的组合药物制剂

(57) 摘要

为了控制 II 型糖尿病的病状, 提供一种药物, 其包括米格列奈、其药理学上容许的盐或其水合物与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂如伏格列波糖或阿卡波糖的组合, 并提供一种使用该药物的治疗方法。本发明的药物具有极强的抑制 II 型糖尿病患者的早晨空腹血糖水平、餐后血糖水平和 HbA<sub>1c</sub> 的作用, 可以改善葡萄糖尖峰、胰岛素抵抗性和脂质代谢。



1. 一种用于改善 II 型糖尿病的餐后血糖推移的组合药物,其包含 5-45mg 的米格列奈钙水合物与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合,所述  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂选自伏格列波糖和阿卡波糖。

2. 一种用于治疗 II 型糖尿病的葡萄糖尖峰的组合药物,其包含 5-45mg 的米格列奈钙水合物与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合,所述  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂选自伏格列波糖和阿卡波糖。

3. 根据权利要求 2 所述的组合药物,其中葡萄糖尖峰是餐后 1 小时以内产生的血糖水平上升。

4. 根据权利要求 1 所述的组合药物,其用于即使服用  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂其 HbA<sub>1c</sub> 也为 6.5% 以上的 II 型糖尿病患者。

5. 根据权利要求 2 所述的组合药物,其用于即使服用  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂其 HbA<sub>1c</sub> 也为 6.5% 以上的 II 型糖尿病患者。

6. 根据权利要求 3 所述的组合药物,其用于即使服用  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂其 HbA<sub>1c</sub> 也为 6.5% 以上的 II 型糖尿病患者。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的组合药物,其含有 0.2 至 0.5mg 的伏格列波糖或 50-100mg 的阿卡波糖。

8. 根据权利要求 7 所述的组合药物,其含有 5 至 10mg 的米格列奈钙水合物和 0.2mg 的伏格列波糖。

9. 根据权利要求 8 所述的组合药物,其中所述组合药物为组合物或药盒。

10. 米格列奈钙水合物与选自伏格列波糖和阿卡波糖的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂在制造用于改善 II 型糖尿病的餐后血糖推移的组合药物中的应用,其中米格列奈钙水合物的剂量为 5-45mg。

11. 米格列奈钙水合物与选自伏格列波糖和阿卡波糖的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂在制造用于治疗 II 型糖尿病的葡萄糖尖峰的组合药物中的应用,其中米格列奈钙水合物的剂量为 5-45mg。

12. 根据权利要求 11 所述的应用,其中,葡萄糖尖峰为餐后 1 小时以内产生的葡萄糖尖峰。

13. 根据权利要求 10 至 12 任一项所述的应用,其中,所述药物用于即使服用  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂其 HbA<sub>1c</sub> 也为 6.5% 以上的 II 型糖尿病患者。

14. 根据权利要求 10 至 13 任一项所述的应用,其中,伏格列波糖的剂量 0.2 至 0.5mg 或阿卡波糖的剂量为 50-100mg。

15. 根据权利要求 14 所述的应用,其中,米格列奈钙水合物的剂量为 5-10mg,并且伏格列波糖的剂量为 0.2mg 或阿卡波糖的剂量为 50mg。

16. 根据权利要求 10-12 任一项所述的应用,其中,所述组合药物为组合物或药盒。

## II 型糖尿病治疗用的组合药物制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及对 II 型糖尿病的治疗有用的药物。更具体地,本发明涉及包括米格列奈和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合的药物。

### 背景技术

[0002] II 型糖尿病患者通常通过对患者进行改善生活方式的教育如食疗法或运动疗法、包括经口降血糖药或胰岛素给用的药物疗法、或者两者的组合。

[0003] 作为经口降血糖药,根据患者的病状使用胰岛素促泌剂如磺酰脲类药物、糖吸收调节剂如  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素抵抗性改善剂如噻唑烷类药物或双胍类药物。

[0004] 近来,作为一种经口降血糖药,提出了速效胰岛素促泌剂如那格列奈、瑞格列奈、米格列奈钙水合物(制品名:Glufast(注册商标))等,并由于对于餐后血糖推移的改善显示显著的治疗效果而受到关注。在 II 型糖尿病患者中,已知糖负荷后的早期胰岛素分泌的上升、特别是负荷后 30 分钟的上升与健康的人相比显著地低。即,健康人负荷葡萄糖后血糖水平缓缓上升 30 至 60 分钟,然后缓慢下降,当 II 型糖尿病患者负荷葡萄糖后,由于胰岛素分泌能力低而观察到在 30 至 90 分钟内血糖水平急剧上升的称为“葡萄糖尖峰”的现象(Mebio,2003 年 5 月增刊“餐后高血糖/IGT 与大血管病变”,26 至 37 页)。因此,优选在餐后早期特别是 30 至 60 分钟内显示药效从而使血糖变化与健康人类似的药物。已知速效胰岛素促泌剂特别是米格列奈钙水合物对于餐后血糖推移的改善显示显著的效果。但是,米格列奈钙水合物能否有效地抑制葡萄糖尖峰特别是餐后 1 小时以内产生的葡萄糖尖峰还是未知的。

[0005] 另一方面,为了改善糖尿病的病状,已经尝试了包括给用各种药物的组合的组合疗法。例如,报道了包括  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂与非磺酰脲类胰岛素促泌剂的组合的组合药物(日本特开 2001-316293 号公报)。但是,该报道没有记载米格列奈钙水合物与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合的具体效果,例如,对于早晨空腹血糖水平、餐后血糖水平和 HbA<sub>1c</sub> 的极强的增效降低效果、葡萄糖尖峰的抑制、和胰岛素抵抗性及脂质代谢的改善效果、以及组合疗法的安全性等。

[0006] 另外,已经报道了那格列奈与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合疗法能够再现与健康人同等的血糖应答(河盛隆造,“内分泌和糖尿病学”,12(6):574-578,2001)。但是,该报道不包括那格列奈或  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的单独疗法与组合疗法的详细比较,并且也没有关于上述组合的具体效果的记载或者暗示。

[0007] 发明公开

[0008] 发明要解决的问题

[0009] 本发明的目的是提供一种用于控制 II 型糖尿病的病状的包括多种药物的组合的新型药物,以及使用该药物治疗 II 型糖尿病的方法。解决问题的手段

[0010] 本发明人对上述问题进行了认真研究,结果发现,一种包括米格列奈钙水合物与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合的药物对于 II 型糖尿病患者具有极好的治疗效果,特别是显

著抑制餐后 1 小时以内产生的葡萄糖尖峰,并且该药物是安全的,从而完成了本发明。

[0011] 发明效果

[0012] 本发明的药物是 II 型糖尿病患者的餐后血糖推移的改善药,是对于早晨空腹血糖水平、餐后血糖水平及 HbA<sub>1c</sub> 具有极强的降低作用、并且可以改善葡萄糖尖峰、胰岛素抵抗性及脂质代谢的具有极高安全性的药物。

#### 附图说明

[0013] 图 1 是表示从治疗期开始时的 HbA<sub>1c</sub> 值变化量的推移的图。

[0014] 图 2 是表示最终评价时从治疗期开始时的 HbA<sub>1c</sub> 值变化量的推移的图。

[0015] 图 3 是表示最终评价时从治疗期开始时的 HbA<sub>1c</sub> 目标实现率的图。

[0016] 图 4 是表示以治疗期开始时的血中胰岛素值 (IRI) 5  $\mu$  U/mL 分层的、最终评价时从治疗期开始时的 HbA<sub>1c</sub> 值变化量的图。VK10 表示试验例 1, VK5 表示试验例 2, V 表示比较例 1, K10 表示比较例 2, IRI 表示血中胰岛素值。

[0017] 图 5 是表示治疗期开始时的血中胰岛素值为 5  $\mu$  U/mL 以上的患者层中 HbA<sub>1c</sub> 目标实现率的图。VK10 表示试验例 1, VK5 表示试验例 2, V 表示比较例 1, K10 表示比较例 2。

[0018] 图 6 是表示从治疗期开始时的早晨空腹时血糖水平 (FPG) 的变化量的推移的图。

[0019] 图 7 是表示最终评价时从治疗期开始时的餐后 1 小时血糖水平的变化量的图。

[0020] 图 8 是表示最终评价时从治疗期开始时的餐后 2 小时血糖水平的变化量的图。

[0021] 图 9 是表示从治疗期开始时的脂质参数的推移的图。

[0022] 图 10 是表示与阿卡波糖或者伏格列波糖组合给药试验中从观察期间开始时的 HbA<sub>1c</sub> 测定值的推移的图。

[0023] 图 11 是表示与那格列奈、米格列奈或瑞格列奈与伏格列波糖组合给药试验的结果的图。

[0024] 发明的最佳实施方式

[0025] 本发明中使用的米格列奈、及其药理学上容许的盐或其水合物,可以通过日本特开平 4-356459 号公报中记载的方法制造。米格列奈、其药理学上容许的盐或其水合物中,优选使用米格列奈钙水合物。米格列奈钙水合物可以使用市售品。使用米格列奈钙水合物时的单次剂量,通常在 5 至 45mg 的范围内,优选 5 至 20mg、特别是 5 至 10mg 的范围内。

[0026]  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的例子包括:阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、乙格列酯等。其中,优选阿卡波糖或伏格列波糖。可以使用市售的阿卡波糖、伏格列波糖或米格列醇。当使用阿卡波糖时,其单次剂量优选在 50 至 100mg 的范围内,当使用伏格列波糖时,其单次剂量优选在 0.2 至 0.5mg 的范围内。

[0027] 在本说明书中,术语“增效”是指通过给用米格列奈、其药理学上容许的盐或其水合物与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合得到的效果大于各自单独给用时得到的效果之和。

[0028] 本发明的药物优选 1 天 3 次在每餐前(吃饭前 10 分钟以内)、特别是在紧接进餐之前(吃饭前 5 分钟以内)、以含有米格列奈钙水合物与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的单一制剂(组合物)或者将米格列奈钙水合物和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂分别进行制备而得到的 2 种制剂同时或者有时间间隔地给用。

[0029] 作为包含米格列奈钙水合物和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合物,优选为口服药

剂如片剂、胶囊、粉剂或颗粒剂。例如,可以通过将作为有效成分的米格列奈钙水合物和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,与赋形剂如乳糖、蔗糖、玉米淀粉、D-甘露醇、结晶纤维素或碳酸钙,崩解剂如羧甲基纤维素钠或低取代度羟丙基纤维素,粘合剂如  $\alpha$  淀粉、阿拉伯树胶或羟丙基纤维素,润滑剂如滑石、硬脂酸镁或硬脂酸钙等适当混合,然后压缩成形来制造片剂。

[0030] 当本发明的药物作为两种不同的制剂实施时,米格列奈钙盐、其药理学上容许的盐或其水合物和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的给用应该同时或者以极小的间隔如 10 分钟以内进行,因此,优选将该要点记载于以包含米格列奈钙水合物作为有效成分的市售药物(制品名:Glufast(注册商标))的包装说明书或销售小册子等中。另外,优选包括含有米格列奈钙水合物制剂和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的制剂的药盒。

[0031] 作为本发明药物的治疗对象的患者,优选是通过食物疗法不能充分控制血糖、并且需要引入药物疗法的患者、HbA<sub>1c</sub> 为 6.5% 以上的患者,特别是即使服用  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂其 HbA<sub>1c</sub> 也为 6.5% 以上的患者。

[0032] 实施例

[0033] 以下,基于本发明的实施例更详细地说明本发明,但是,本发明的范围不受这些实施例的限制。

[0034] (硬度试验)

[0035] 使用硬度计(冈田精工公司制造,TS-75N)测定试验片剂的硬度。试验使用 3 个片剂进行,以得到平均值。

[0036] (崩解试验)

[0037] 使用 37°C 的纯化水作为试验液,根据日本药典一般试验法的崩解试验法进行崩解试验。试验使用 3 个片剂进行,以得到平均值。

[0038] (实施例 1)

[0039] 米格列奈钙水合物:10.0mg

[0040] 伏格列波糖:0.2mg

[0041] 乳糖:137.0mg

[0042] 玉米淀粉:60.0mg

[0043] 结晶纤维素:55.0mg

[0044] 低取代度羟丙基纤维素:12.0mg

[0045] 羟丙基纤维素:2.5mg

[0046] 硬脂酸镁:3.3mg

[0047] (总计 280.0mg/片剂)

[0048] 将 0.5 克米格列奈钙水合物、6.85 克乳糖(HMS 公司制造)、3 克玉米淀粉(日本食品化工公司制造)、2.75 克结晶纤维素(旭化成公司制造)和 0.6 克低取代度羟丙基纤维素(信越化学公司制造)在乳钵中一起混合 3 分钟后,向其中缓慢地添加含有 0.01 克伏格列波糖和 0.125 克羟丙基纤维素(日本曹达公司制造)的 3.375 克纯化水。然后,在添加 1.26 克纯化水的同时进行搅拌造粒。将所得的颗粒在柜式干燥机(DN64, Yamato Scientific Co., Ltd. 制造)在 60°C 干燥 2 小时,然后用 30 号筛过筛。向 11 克颗粒中加入 0.131 克硬脂酸镁(太平化学产业公司制造)并混合 30 秒。将该混合物用单击压片

机(N-30E,冈田精工公司制造)在片剂重量280mg、 $\Phi$ 9.5mm 10.5R圆形、压缩压力13kN/杵的条件下压缩成形制成片剂。该片剂的硬度为68N,崩解时间为3.1分钟。

[0049] (实施例2)

[0050] 米格列奈钙水合物:5.0mg

[0051] 伏格列波糖:0.2mg

[0052] 乳糖:111.4mg

[0053] 玉米淀粉:50.0mg

[0054] 结晶纤维素:27.5mg

[0055] 低取代度羟丙基纤维素:6.0mg

[0056] 羟丙基纤维素:2.5mg

[0057] 硬脂酸镁:2.4mg

[0058] (总计205.0mg/片剂)

[0059] 将0.25克米格列奈钙水合物、5.57克乳糖(HMS公司制造)、2.5克玉米淀粉(日本食品化工公司制造)、1.375克结晶纤维素(旭化成公司制造)和0.3克低取代度羟丙基纤维素(信越化学公司制造)在乳钵中一起混合3分钟后,向其中缓慢地添加含有0.01克伏格列波糖和0.125克羟丙基纤维素(日本曹达公司制造)的3.375克纯化水,同时进行搅拌造粒。将所得的颗粒在柜式干燥机(DN64, Yamato Scientific Co., Ltd. 制造)在60℃干燥2小时,然后用30号筛过筛。向8克颗粒物中加入0.095克硬脂酸镁(太平化学产业公司制造)并混合30秒。将该混合物用单冲压片机(N-30E,冈田精工公司制造)在片剂重量205mg、 $\Phi$ 8mm 12R圆形、压缩压力10kN/杵的条件下压缩成形制成片剂。该片剂的硬度为62N,崩解时间为4.3分钟。

[0060] (试验例1、2和比较例1、2)

[0061] 通过双盲平行组间试验对II型糖尿病患者进行以下的临床试验。

[0062] (选择标准)

[0063] 20岁以上的II型糖尿病患者,其血糖通过食疗法不能充分控制,并且需要引入药物疗法,并且HbA<sub>1c</sub>为6.5%以上且小于8.5%。

[0064] (研究用药)

[0065] (1)米格列奈钙水合物(以下称为“KAD-1229”)的5mg片剂

[0066] (2)KAD-1229的5mg片剂的安慰剂片剂

[0067] (3)KAD-1229的10mg片剂

[0068] (4)KAD-1229的10mg片剂的安慰剂片剂

[0069] (5)伏格列波糖的0.2mg片剂

[0070] (6)伏格列波糖的0.2mg片剂的安慰剂片剂

[0071] (给药方法)

[0072] 将伏格列波糖的0.2mg片剂每次一片、一天三次紧接每餐之前(吃饭开始前5分钟以内)给药16周(观察期:非盲试验期)。然后,将按照表1分配的研究用药一天三次在紧接每餐之前(进餐前5分钟以内)经口给用12周(治疗期:双盲试验期)。不允许餐后给用研究用的药,并且当未进餐时不进行给用。

[0073] 表1

[0074]

|       | 给药组                    | 研究用药        |
|-------|------------------------|-------------|
| 实施例 1 | KAD-1229 (10mg) 和伏格列波糖 | (2)+(3)+(5) |
| 实施例 2 | KAD-1229 (5mg) 和伏格列波糖  | (1)+(4)+(5) |
| 比较例 1 | 伏格列波糖                  | (2)+(4)+(5) |
| 比较例 2 | KAD-1229 (10mg)        | (2)+(3)+(5) |

[0075] 给药期间和给药之后,评价以下项目。

[0076] (1)HbA<sub>1c</sub> 值

[0077] 图 1 显示了从治疗期开始时的临床试验中 HbA<sub>1c</sub> 值变化量的推移。

[0078] 另外,当使用胰岛素促泌剂如磺酰脲时,在 HbA<sub>1c</sub> 值的推移中,随着给药期间变长,HbA<sub>1c</sub> 值下降的倾向变缓,有时甚至上升。但是,在组合给药组中,HbA<sub>1c</sub> 值可以长期良好控制。

[0079] 图 2 显示了治疗期结束时 HbA<sub>1c</sub> 值的变化量。每一组合给药组与单独给药组相比都显示了增效下降的 HbA<sub>1c</sub> 值。

[0080] 图 3 显示了最终评价 HbA<sub>1c</sub> 值下降至低于 6.5% 的患者比率。组合给药组显示了比单独给药组明显更高的 HbA<sub>1c</sub> 值。

[0081] 图 4 显示了血中胰岛素值 (IRI) 小于 5  $\mu$  U/mL 的无胰岛素抵抗性的患者与血中胰岛素值 (IRI) 为 5  $\mu$  U/mL 以上的有胰岛素抵抗性的患者的 HbA<sub>1c</sub> 值变化量。

[0082] 图 5 显示了血中胰岛素值为 5  $\mu$  U/mL 以上的患者的 HbA<sub>1c</sub> 值目标实现率。

[0083] 可以看出,对具有胰岛素抵抗性的血中胰岛素值为 5  $\mu$  U/mL 以上的患者进行 KAD-1229 与伏格列波糖的组合给药与 KAD-1229 或者伏格列波糖的单独给药可以极其良好地控制 HbA<sub>1c</sub> 值。即,胰岛素抵抗性患者的治疗目标实现率通过组合给药显著提高。这意味着患者的胰岛素抵抗性通过 KAD-1229 与伏格列波糖的组合给药而得到改善。

[0084] (2) 早晨空腹血糖水平

[0085] 图 6 显示了从治疗期间开始时的早晨空腹血糖水平 (FPG) 的变化量的推移。在组合给药组中,与单独给药组相比,增效地降低了早晨空腹血糖水平。

[0086] (3) 餐后血糖 1 小时水平和 2 小时水平

[0087] 图 7 和图 8 显示了最终评价时从治疗期间开始的餐后血糖 1 小时水平和 2 小时水平的变化量。在组合给药组中,与单独给药组相比,增效地降低了血糖水平。另外,从餐后血糖 1 小时水平可以看出,组合给药组的葡萄糖尖峰与单独给药组相比显著被抑制。

[0088] (4) 脂质参数

[0089] 图 9 显示了具有高脂血症的患者中甘油三酸酯 (TG) 值和总胆固醇 (TC) 值的变化量。可以看出与单独给药组相比,组合给药组中 TG 和 TC 值显著下降。

[0090] (5) 低血糖症状

[0091] 治疗期间中低血糖症状的发生率在试验例 1 中为 6.9%,试验例 2 中为 3.3%,比较例中为 1.1%,比较例 2 中为 3.9%。

[0092] (6) 胃肠障碍

[0093] 治疗期间胃肠障碍的发生率在试验例 1 中为 9.8%，在试验例 2 中为 6.6%，在比较例 1 中为 10.1%，在比较例 2 中为 6.8%。组合给药组各组的胃肠障碍发生率都比伏格列波糖的单独给药组低。这意味着给用 KAD-1229 减轻了由伏格列波糖引起的胃肠障碍。

[0094] (试验例 3)

[0095] 一天三次紧接每餐之前（进餐之前 5 分钟以内）将 0.2 至 0.3mg 剂量的伏格列波糖或 50-100mg 的阿卡波糖经口给用 16 周（观察期）。然后，一天三次紧接每餐之前（进餐之前 5 分钟以内）将 10mg 剂量的 KAD-1229 与伏格列波糖或阿卡波糖一起经口给用 28 周（治疗期）。

[0096] 当从治疗期开始时的  $HbA_{1c}$  为 7.0% 以上的患者 12 周后  $HbA_{1c}$  为 7.0% 以上时，以及当从治疗期开始时的  $HbA_{1c}$  为 6.5% 以上且小于 7.0% 的患者 12 周后  $HbA_{1c}$  为 6.5% 以上时，将 KAD-1229 的剂量增加到 20mg。另外，KAD-1229 可以随时减量。

[0097] 图 10 显示了从观察期开始时的  $HbA_{1c}$  测定值的推移。KAD-1229 与伏格列波糖的组合给药或 KAD-1229 与阿卡波糖的组合给药的效果相互类似。

[0098] 由于在上述临床试验中没有观察到严重的副作用，因此组合疗法的安全得到确认。如上所述，通过将米格列奈、其药理学上容许的盐或其水合物与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂如伏格列波糖组合使用，可以得到极高的治疗效果，可以减少获得相同效果所需的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂量，并且可以显著增加治疗的目标实现率。因此，可以减少  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的副作用特别是胃肠障碍的发生率，或者可以减轻症状。

[0099] (试验例 4)

[0100] 1) 动物

[0101] 使用从日本 SLC 公司购入的雄性 Wistar 大鼠。

[0102] 2) 经口蔗糖耐受试验

[0103] 使用 7 周龄的大鼠进行经口蔗糖耐受试验。

[0104] 将大鼠断食 16 小时以上，并进行制备的试验物质或载体（0.5% CMC 溶液）的 2.5mL/kg 经口给药，然后经口给用 5mL/kg 的 0.5g/mL 蔗糖溶液（2.5g/kg）。在紧接给药之前以及负荷 0.25 小时和 0.5 小时后从大鼠尾静脉采血。使用 Glucose CII-test Wako（和光纯药工业株式会社）测定血浆中葡萄糖浓度。

[0105] 试验物质的剂量从各药物对 II 型糖尿病患者的通常剂量（米格列奈 10mg、那格列奈 120mg、瑞格列奈 1mg）进行换算。对于那格列奈，考虑其效果，将换算值 12mg 设定为 20mg 作为剂量。数据处理如下进行。

[0106] 1) 评价项目

[0107] 把从蔗糖负荷前至蔗糖负荷 0.5 小时后的血浆中葡萄糖浓度-时间曲线下面积 ( $AUC_{0-0.5hr}$ ) 设定为评价项目。血糖  $AUC_{0-0.5hr}$  是使用血浆葡萄糖浓度-时间曲线由血浆中葡萄糖浓度通过梯形法计算的。对于各数据，使用 Excel 计算平均值和标准误差并显示到小数点第 1 位。

[0108] 2) 使用的软件

[0109] 使用 Excel (Microsoft 公司) 和 GraphPad Prism 3.0 (GraphPad 软件公司) 收集和计算数据，并作图等。为了进行数据的统计分析，使用 SAS System version 8.2 (SAS

Institute 公司) 及其联用程序 PreclinicalPackage Version 5.0(SAS Institute Japan)。

[0110] 3) 统计分析

[0111] 米格列奈、那格列奈和瑞格列奈与伏格列波糖的组合给药组间的比较使用参数 Dunnet's 多重比较检验。采用小于 5% 的显著性水平(双尾检验)。

[0112] 结果示于图 11。与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂组合的速效胰岛素促泌剂中,米格列奈与那格列奈或瑞格列奈相比显示强的血糖降低作用。

[0113] 产业实用性

[0114] 包括米格列奈、其药理学上容许的盐或其水合物与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合的药物为治疗效果高、并且安全性高的极其优良的药物。

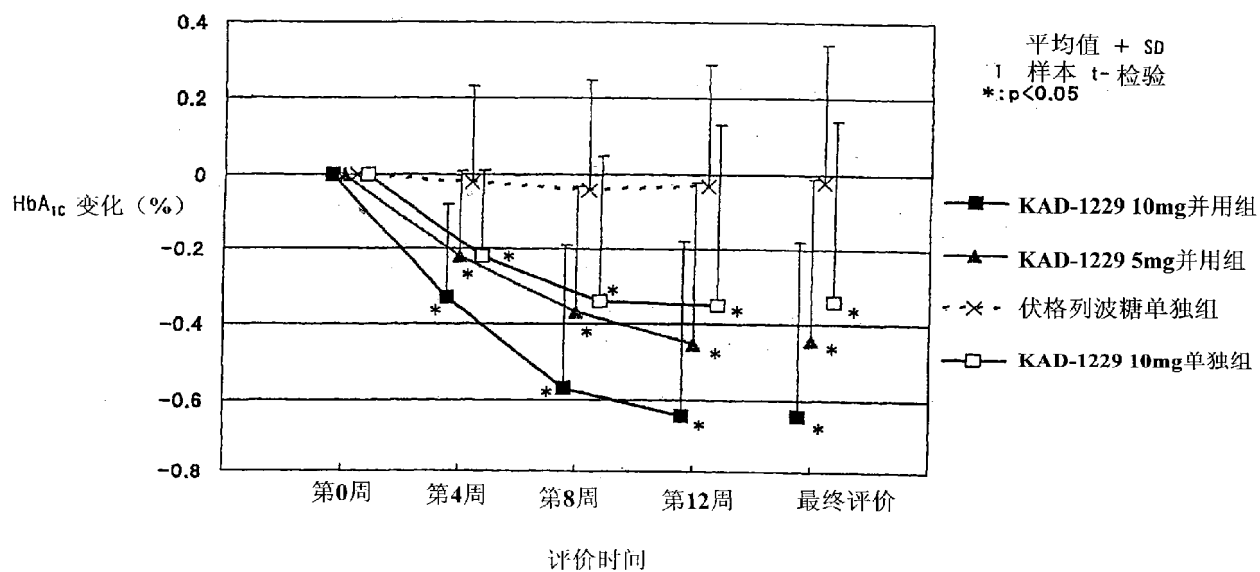


图1

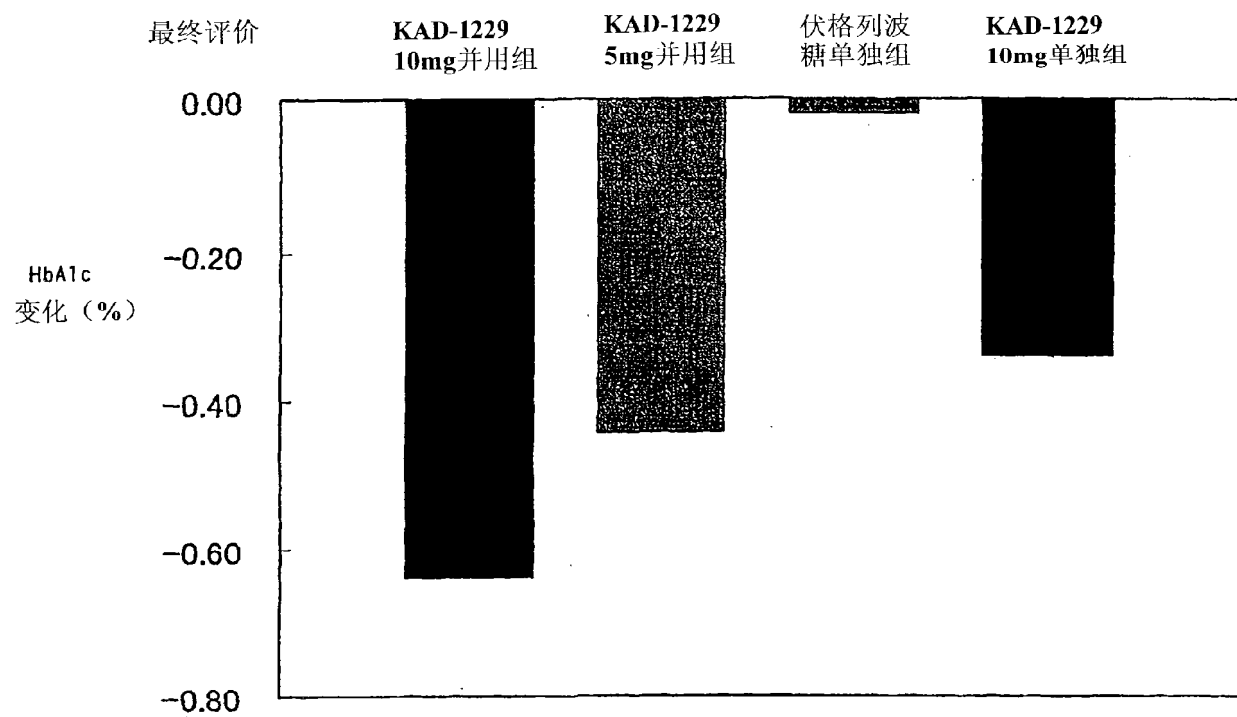


图2

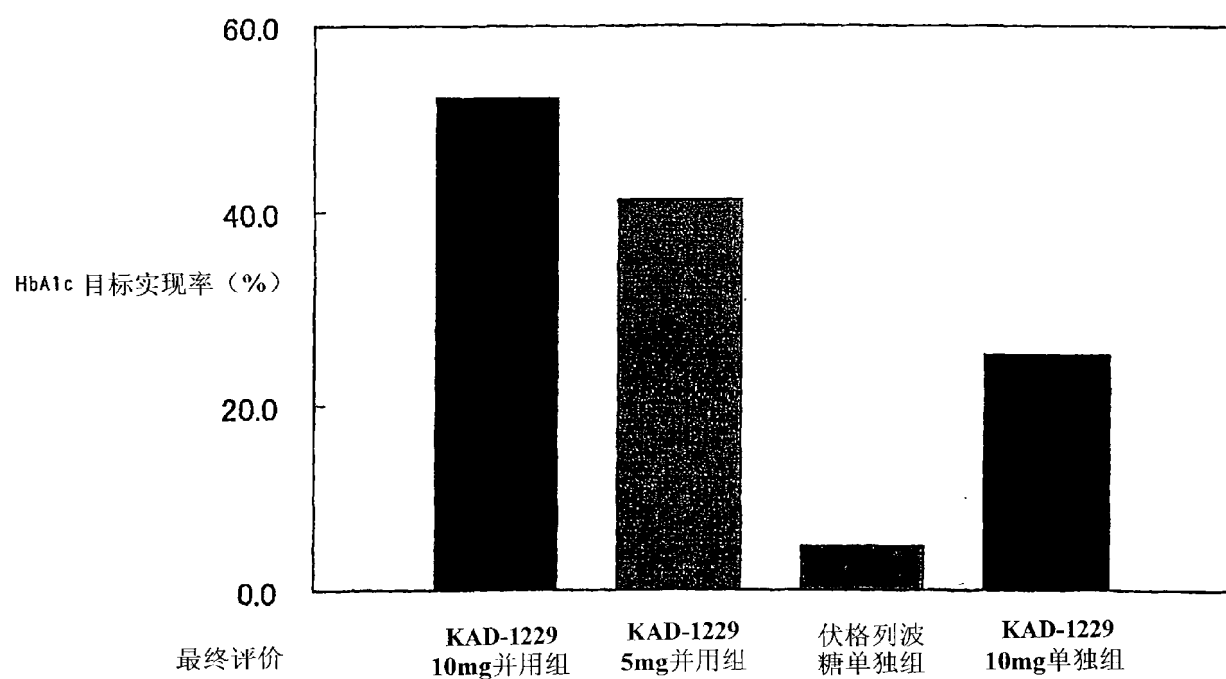


图3

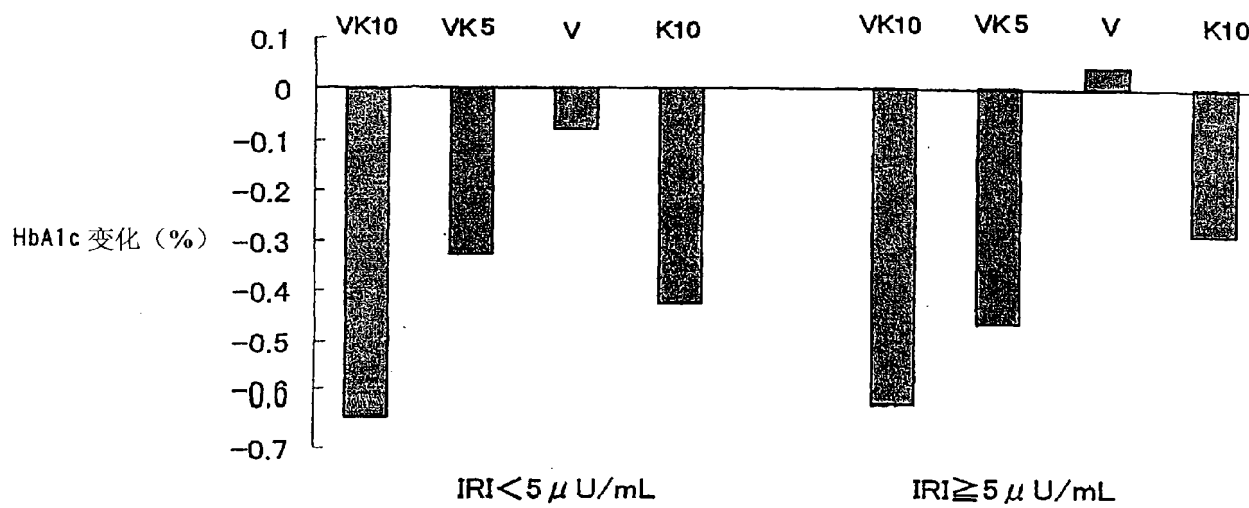


图4

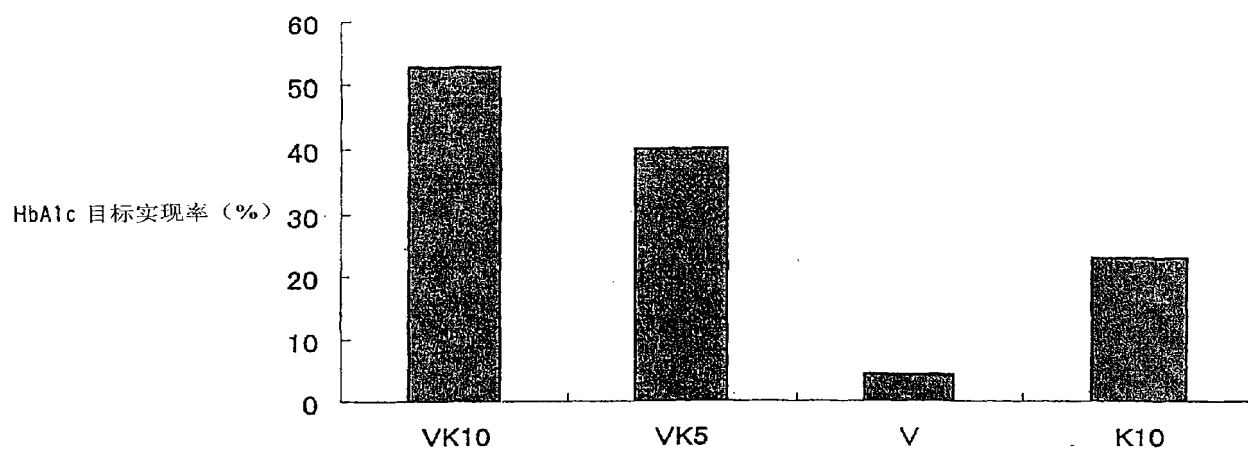


图5

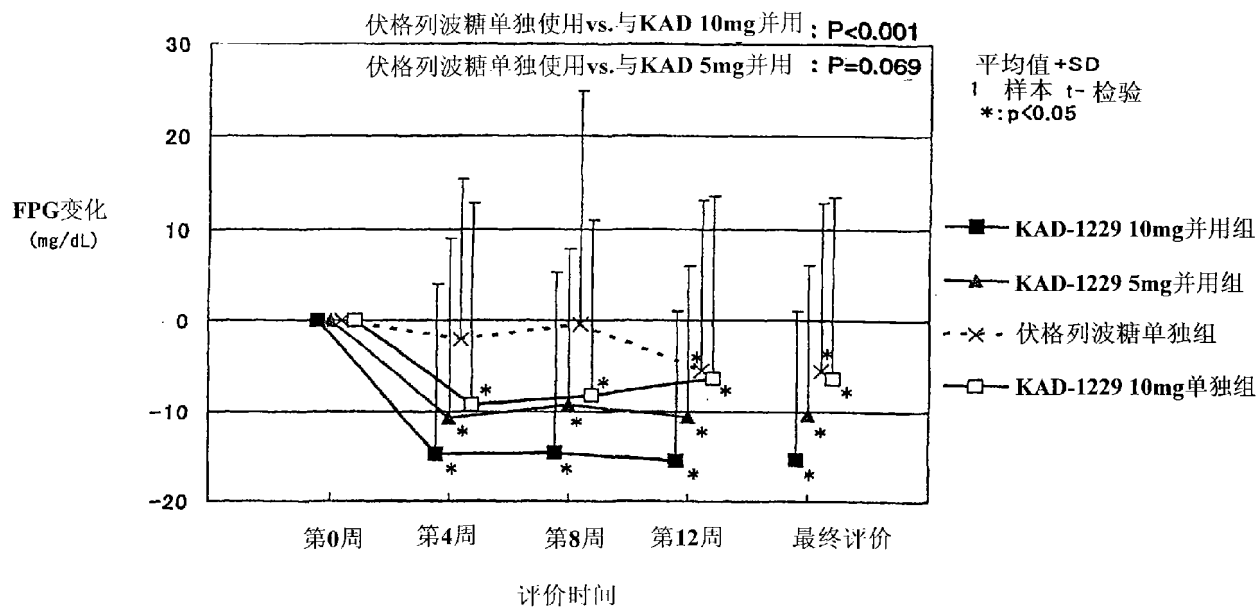


图6

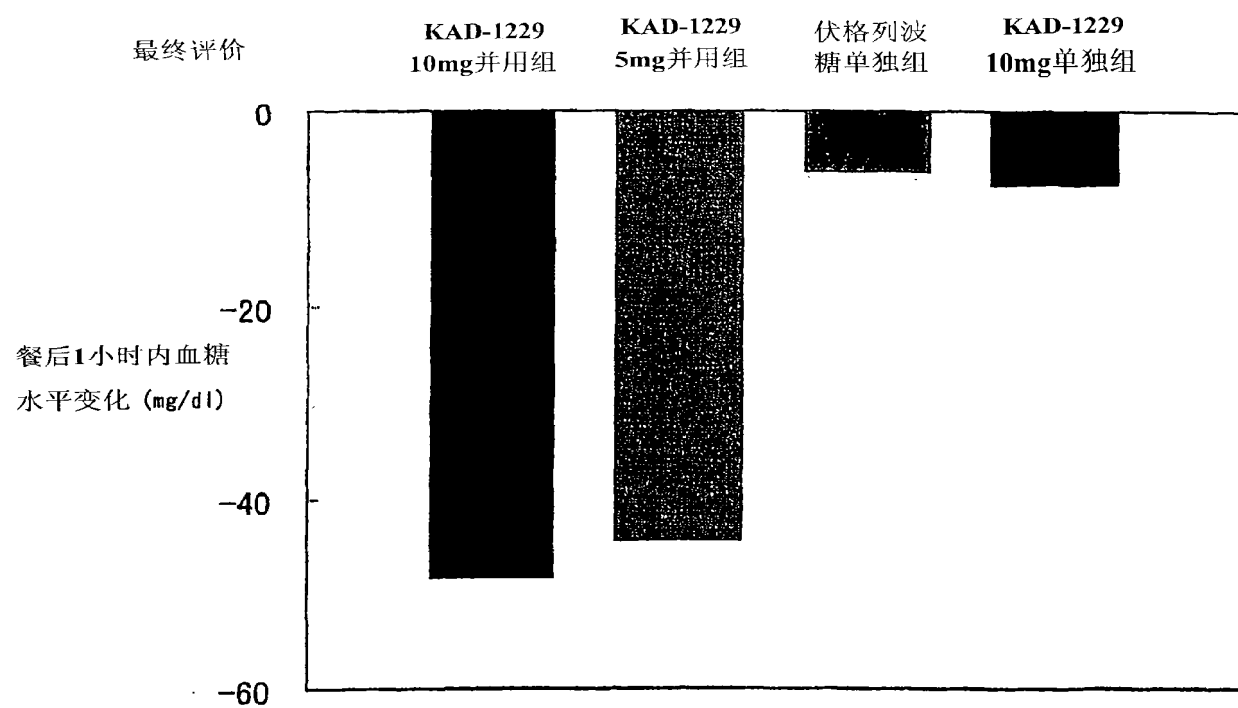


图7

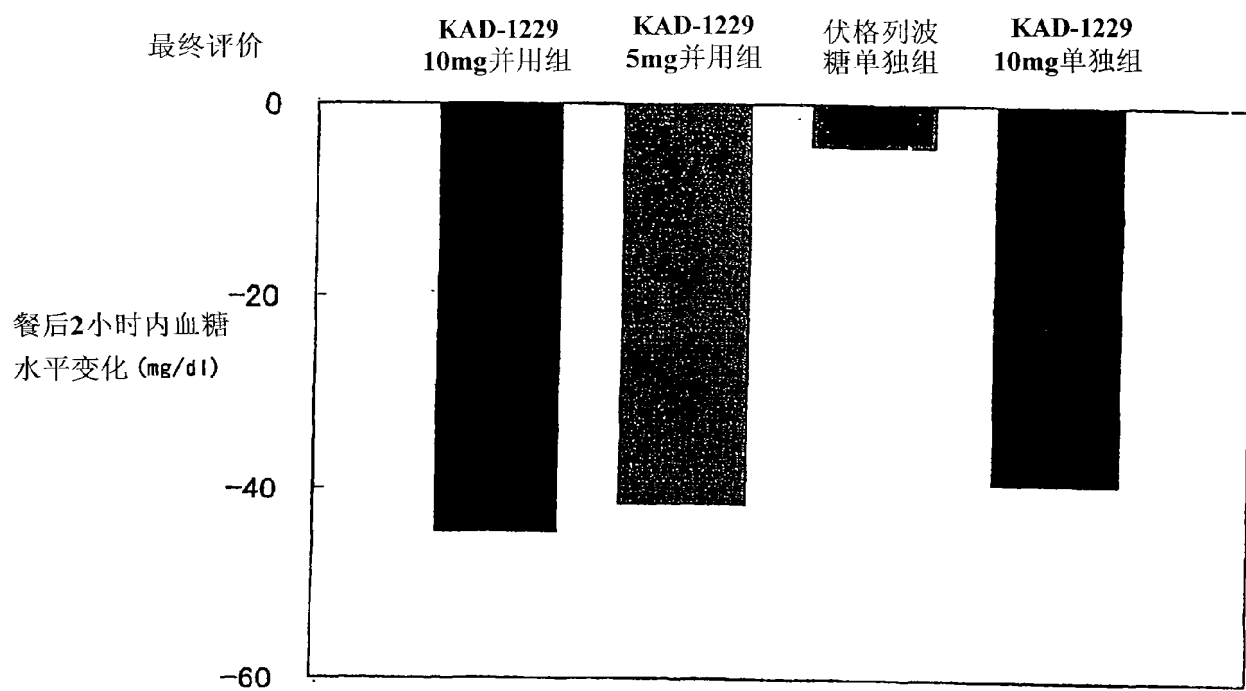


图8

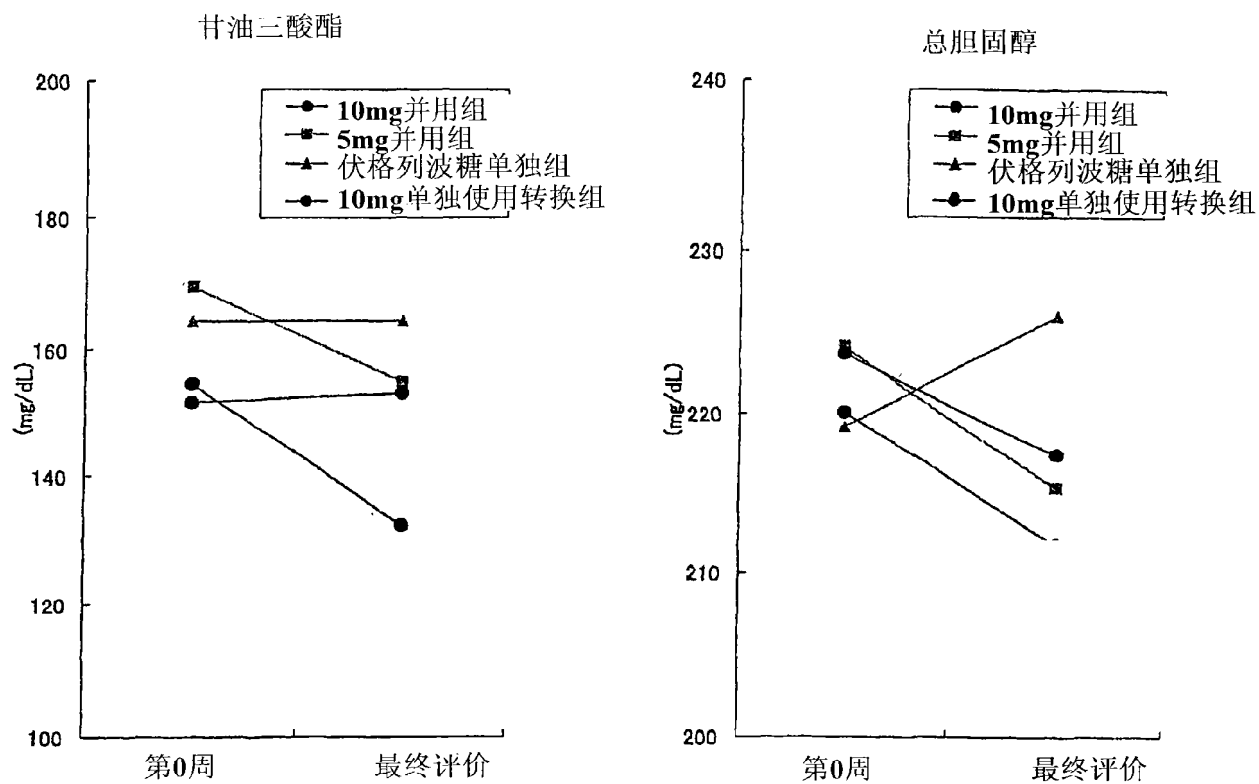


图9

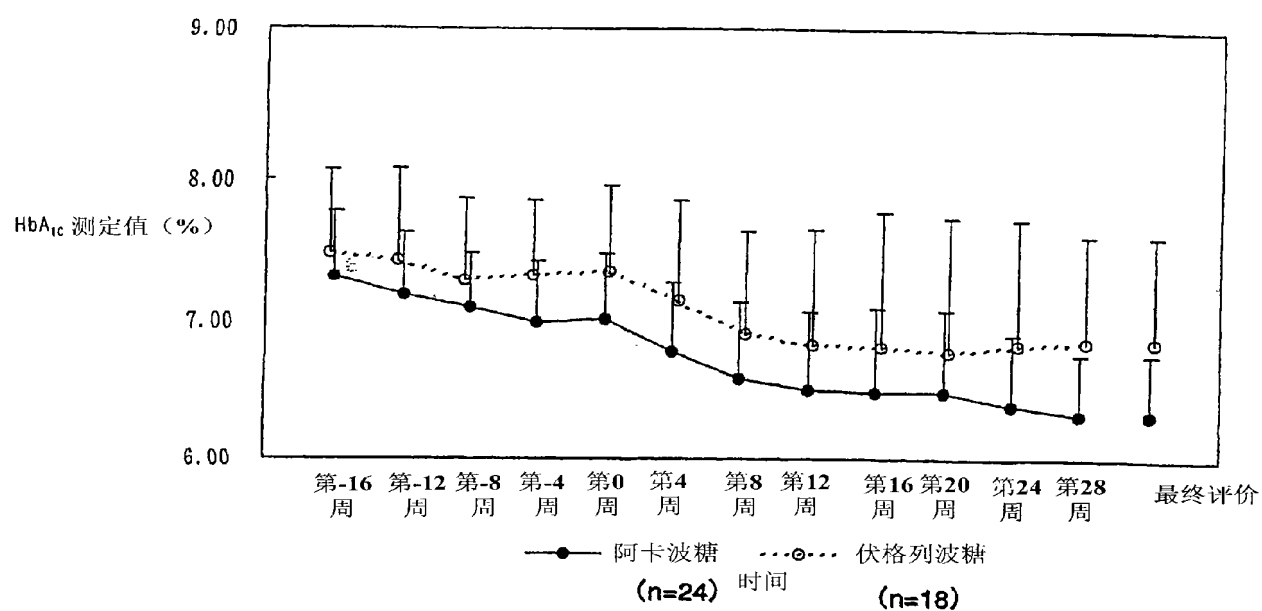


图10

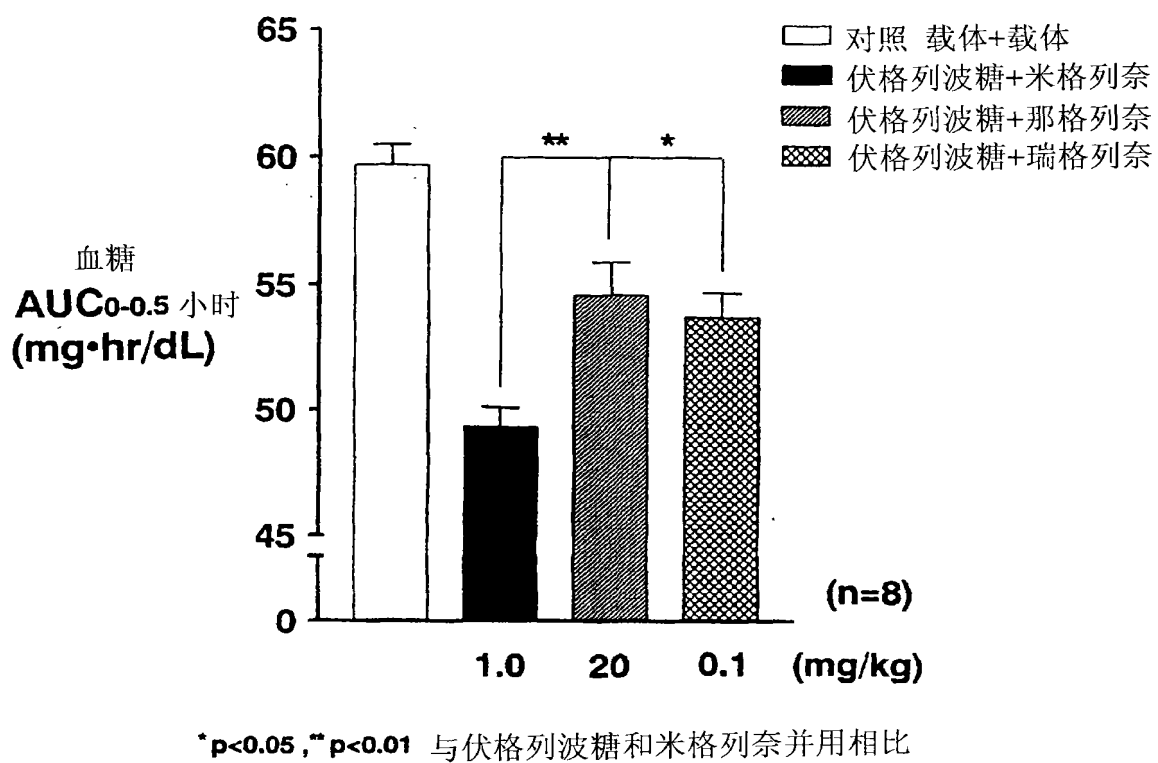


图11