



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105477639 A

(43) 申请公布日 2016. 04. 13

(21) 申请号 201510876678. 0

A61K 31/64(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 04. 16

A61K 31/7034(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 3/10(2006. 01)

2009-100210 2009. 04. 16 JP

A61P 13/12(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 9/14(2006. 01)

201080016952. 2 2010. 04. 16

(71) 申请人 大正制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 高桥禎介 S. 内田

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 万雪松

(51) Int. Cl.

A61K 45/06(2006. 01)

A61K 31/155(2006. 01)

A61K 31/382(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

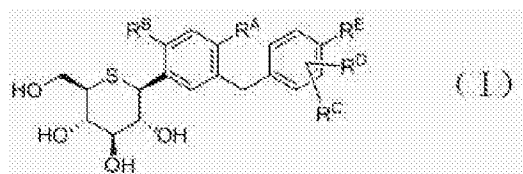
权利要求书1页 说明书29页

(54) 发明名称

药物组合物

(57) 摘要

包含 (A) 通式 (I) 表示的 1- 硫代 -D- 葡萄糖醇化合物与 (B) 选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶 IV 抑制剂、 α - 葡萄糖苷酶抑制剂和 GLP-1 模拟物中的至少一种的组合的药物组合物, 其具有优异的预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的功效, 并且它不会引起明显的副作用。



1. 药物组合物,其包含

(A) (1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙氧基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇或其药学可接受的盐或者该化合物或盐的水合物;

与

(B)胰岛素促分泌剂的组合。

2. 根据权利要求1的药物组合物,其中该胰岛素促分泌剂为格列吡嗪、格列本脲或格列美脲。

3. 根据权利要求2的药物组合物,其中该胰岛素促分泌剂为格列吡嗪。

4. 下述(A)和(B)的联合用于制备用于预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物的用途,其中同时或分别给予有需要的患者(A)和(B):

(A) (1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙氧基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇或其药学可接受的盐或者该化合物或盐的水合物;

与

(B)胰岛素促分泌剂。

5. 根据权利要求4的用途,其中(B)为格列吡嗪、格列本脲或格列美脲。

6. 根据权利要求5的用途,其中(B)为格列吡嗪。

7. 根据权利要求4-6中任一项的用途,其中糖尿病为II型糖尿病。

8. 根据权利要求4-6中任一项的用途,其中糖尿病并发症为糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病变、脑血管障碍、缺血性心脏病或外周动脉疾病。

药物组合物

[0001] 本申请是申请日2010年4月16日,申请号201080016952.2、发明名称“药物组合物”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及可以用于治疗糖尿病(diabetes mellitus)、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物组合物。更具体地,本发明涉及包含SGLT2抑制剂与选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶IV抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1模拟物(mimetics)中的至少一种的组合物。

背景技术

[0003] 糖尿病是一类以胰岛素作用不足导致的慢性高血糖为主要特征并且伴有各种代谢异常的疾病。糖尿病的初级治疗包括运动和膳食疗法;如果这些方法不能充分控制血糖,则使用口服抗糖尿病药进行药物治疗。然而,取决于糖尿病患者的情况,使用单一药物治疗很难实现良好的血糖控制,而且,副作用的发生会阻止药物以足够的剂量或在足够的时间使用。根据一份文献报告,对于将糖化血红蛋白(HbA1c)值降低至7%或更低的可能性而言,单独应用于II型糖尿病患者的双胍仅产生大约25%的概率(参见NPL 1)。还已知如果单独使用磺酰脲,副作用例如发生低血糖和体重增加不是唯一的问题,其改善高血糖的作用在随着糖尿病症状的进展分泌胰岛素的能力已被 β -细胞衰竭而破坏的患者中也变得不足。还已知如果单独使用胰岛素增敏剂,会出现例如体重增加、水肿、心力衰竭和肝病的副作用偶发的问题。还已知如果单独使用胰岛素,会出现低血糖和体重增加的问题。还已知如果单独使用 α -葡萄糖苷酶抑制剂,会出现作为副作用的腹部症状偶发的问题。此外,当单独使用GLP-1模拟物时,恶心和呕吐是已知的治疗问题。此外,已知当II型糖尿病患者长期处于高血糖状态时,他们的 β -细胞功能会衰退;然而,大多数抗糖尿病药不能充分抑制 β -细胞功能的衰退,即使降低血糖水平。

[0004] 作为解决与使用单一药物治疗相关的上述问题的方式,使用通过不同机理起效的抗糖尿病药的组合的联合疗法正处于研究中。然而,很少有组合能够消除上述使用单一药物的问题。例如,已知如果磺脲类与其它抗糖尿病药组合,会进一步增加低血糖(公认的磺脲类的副作用)发生的风险。此外,将磺脲类和胰岛素增敏剂与其它抗糖尿病药组合使用通常不能控制公认的由它们引起的体重增加。因此,需要能够获得良好血糖控制并且不引起明显副作用的多种药物的新组合。

[0005] 血中的葡萄糖在每个肾的肾小球中过滤,然后通过位于近端小管起始处的钠-依赖性葡萄糖协同转运蛋白(SGLTs)介导进行重吸收。以1-硫-D-葡萄糖醇化合物(参见PLT1)为代表的SGLT2抑制剂抑制具有低葡萄糖亲和性但具有高葡萄糖转运能力的SGLT2的活性,所以它们在各种动物模型中通过促进尿葡萄糖的排泄显示出血糖降低作用。

[0006] 最近据报道胰岛素增敏剂的副作用可以通过将它们与SGLT2抑制剂(参见PLT2)组合而降低,但还没有为了提供增强的血糖降低作用而将SGLT2抑制剂与胰岛素增敏剂组合

的药物组合物的报道。还有教导SGLT2抑制剂和二肽基肽酶IV抑制剂(参见PLT3和4)组合使用的文献。然而,没有关于本发明设想的药物组合物类型的报道,所述药物组合物包含SGLT2抑制剂与选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶IV抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1模拟物中的至少一种的组合。

[0007] 引文列表

专利文献

PLT 1:国际公开W0 2006/073197 A1的官方公报

PLT 2:EP 1381361 B1的专利官方公报

PLT 3:国际公开W0 2009/022007 A1的官方公报

PLT 4:国际公开W0 2009/022010 A1的官方公报

非专利文献

NPL 1:Tonyobyougaku (Kiso to Rinshou) [Diabetology (Fundamentals and Clinical Applications)], pp.949-954,2007,Nishimura Shoten。

[0008] 发明概述

本发明的目的在于提供具有优异的预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的功效并且不引起明显副作用的新的药物组合物,其包含多种药物的组合。

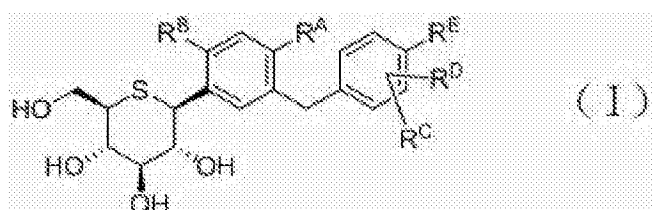
[0009] 本发明的另一目的在于提供使用该药物组合物预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法。

[0010] 本发明人发现当具有SGLT2抑制作用的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶IV抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1模拟物中的至少一种组合给药时,引起显著的血糖降低作用、胰岛 β -细胞衰竭的抑制作用和副作用的缓解;在该发现的基础上完成了本发明。

[0011] 因此,本发明提供下列:

(1) 药物组合物,其包含:

(A)通式(I)表示的1-硫-D-葡萄糖醇化合物



[其中 R^A 为氢原子、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^F$ 或卤素原子;

R^B 为氢原子、羟基或 OR^F ;

R^C 和 R^D 可以相同或不同,各自为氢原子、卤素原子、 C_{1-8} 烷基或 OR^F ;

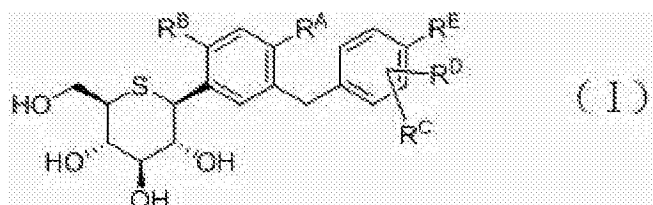
R^E 为(i)氢原子、(ii)卤素原子、(iii)羟基、(iv)任选被卤素原子取代的 C_{1-8} 烷基、(v) $-OR^F$ 或(vi) $-SR^F$;

R^F 为任选被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基]或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物;与

(B)选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶IV抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1模拟物中的至少一种的组合。

[0012] (2) 根据(1)的药物组合物,其包含

(A) 通式(I)表示的1-硫-D-葡萄糖醇化合物



[其中R^A为氢原子、C₁₋₆烷基、-OR^F或卤素原子;

R^B为氢原子、羟基或OR^F;

R^C和R^D可以相同或不同,各自为氢原子、卤素原子、C₁₋₈烷基或OR^F;

R^E为(i)氢原子、(ii)卤素原子、(iii)羟基、(iv)任选被卤素原子取代的C₁₋₈烷基、(v)-OR^F或(vi)-SR^F;

R^F为任选被卤素原子取代的C₁₋₆烷基]或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物;与
(B)双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂的组合。

[0013] (3)根据(1)或(2)的药物组合物,其中(A)为通式(I)表示的1-硫-D-葡萄糖醇化合物,

其中R^A为C₁₋₆烷基或卤素原子;

R^B为氢原子、羟基或C₁₋₆烷氧基;

R^C和R^D各自为氢原子;

R^E为C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷硫基。

[0014] (4)根据(1)至(3)中任一项的药物组合物,其中1-硫-D-葡萄糖醇化合物选自:

(1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙氧基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇;

(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-(4-甲基苄基)苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇;

(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[4-(甲基硫烷基)苄基]苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇;

(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇;

(1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇;

(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[4-(丙-2-基)苄基]苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇;

(1S)-1,5-脱水-1-[2-甲氧基-4-甲基-5-[4-(丙-2-基)苄基]苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇;和

(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇。

[0015] (5)根据(1)至(4)中任一项的药物组合物,其中1-硫-D-葡萄糖醇化合物为(1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙氧基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇。

[0016] (6) 根据(1)至(5)中任一项的药物组合物,其中双胍为盐酸二甲双胍(metformin hydrochloride)。

[0017] (7) 根据(1)至(5)中任一项的药物组合物,其中胰岛素促分泌剂为格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glibenclamide)或格列美脲(glimepiride)。

[0018] (8) 根据(7)的药物组合物,其中胰岛素促分泌剂为格列吡嗪。

[0019] (9) 根据(1)至(5)中任一项的药物组合物,其中胰岛素增敏剂为匹格列酮(pioglitazone)。

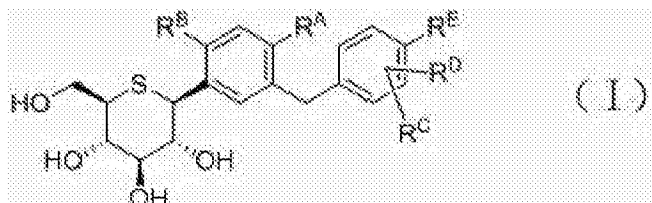
[0020] (10) 根据(1)和(3)至(5)中任一项的药物组合物,其中二肽基肽酶IV抑制剂为西

他列汀(sitagliptin)或维格列汀(vildagliptin)。

[0021] (11) 根据(1)和(3)至(5)中任一项的药物组合物,其中 α -葡萄糖苷酶抑制剂为伏格列波糖(voglibose)、米格列醇(miglitol)或阿卡波糖(acarbose)。

[0022] (12) 预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其包括同时或分别给予有需要的患者:

(A) 通式(I)表示的1-硫-D-葡萄糖醇化合物



[其中 R^A 为氢原子、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^F$ 或卤素原子;

R^B 为氢原子、羟基或 OR^F ;

R^C 和 R^D 可以相同或不同,各自为氢原子、卤素原子、 C_{1-8} 烷基或 OR^F ;

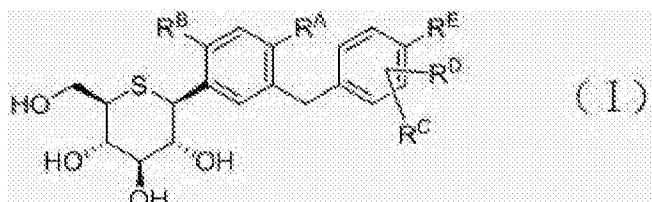
R^E 为(i)氢原子、(ii)卤素原子、(iii)羟基、(iv)任选被卤素原子取代的 C_{1-8} 烷基、(v)- OR^F 或(vi)- SR^F ;

R^F 为任选被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基]或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物;与

(B) 选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶IV抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1模拟物中的至少一种。

[0023] (13) 根据(12)的预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其包括同时或分别给予有需要的患者:

(A) 通式(I)表示的1-硫-D-葡萄糖醇化合物



[其中 R^A 为氢原子、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^F$ 或卤素原子;

R^B 为氢原子、羟基或 OR^F ;

R^C 和 R^D 可以相同或不同,各自为氢原子、卤素原子、 C_{1-8} 烷基或 OR^F ;

R^E 为(i)氢原子、(ii)卤素原子、(iii)羟基、(iv)任选被卤素原子取代的 C_{1-8} 烷基、(v)- OR^F 或(vi)- SR^F ;

R^F 为任选被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基]或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物;与

(B) 双胍、胰岛素促分泌剂或胰岛素增敏剂。

[0024] (14) 根据(12)或(13)的预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其中糖尿病为II型糖尿病。

[0025] (15) 根据(12)至(14)任一项的预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其中糖尿病并发症为糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病变、脑血管障碍、缺血性心脏病或外周动脉疾病。

[0026] 发明的有益效果

包含多种药物的本发明的药物组合物相对于单独的药物显示出优异的糖化血红蛋白 (GHb) 值降低作用和血浆葡萄糖水平降低作用。此外, 包含多种药物的本发明的药物组合物抑制可能随着糖尿病病症的进展而发生的血浆胰岛素水平的降低。此外, 包含多种药物的本发明的药物组合物可以缓解单独的药物的副作用(即, 体重增加和低血糖)。

[0027] 实施方案的描述

“C₁₋₆烷基”是指具有1~6个碳原子的直链或支链烷基, 可以例举的是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、叔戊基、3-甲基丁基、新戊基和正己基。

[0028] “卤素原子”可以例举的是氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

[0029] “药学可接受的盐”可以例举的是: 与无机酸例如硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸和硝酸的盐; 与有机酸例如乙酸、草酸、乳酸、酒石酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、苯磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、乙磺酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟乙酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、粘酸和萘-2-磺酸的盐; 与一种或多种金属离子例如锂离子、钠离子、钾离子、钙离子、镁离子、锌离子和铝离子的盐; 与胺类例如氨、精氨酸、赖氨酸、哌嗪、胆碱、二乙胺、4-苯基环己胺、2-氨基乙醇和苄星青霉素(bezathine)的盐。

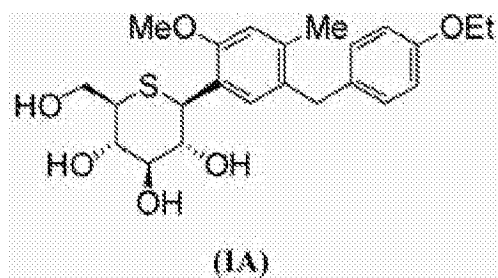
[0030] 本发明化合物可以各种溶剂化物的形式存在。考虑到它们作为药物的实用性, 它们也可以是水合物。

[0031] 本发明化合物包括包含对映体、非对映体、平衡化合物(equilibrium compound)、这些形式以所需比例的混合物和外消旋体在内的所有情况。

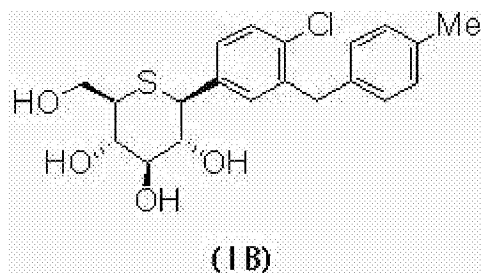
[0032] 制备用于本发明的式(I) 1-硫-D-葡萄糖醇化合物及其药学可接受的盐以及同样用于本发明的该化合物或盐的水合物的方法公开于国际公开WO 2006/073197 A1的官方公报中。

[0033] 在式(I) 的1-硫-D-葡萄糖醇化合物中, 下列化合物是优选的, 因为它们显示优异的SGLT2抑制活性:

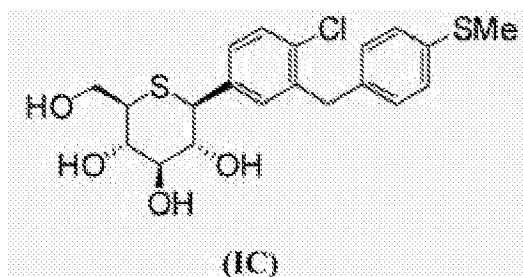
(1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙氧基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苄基]-1-硫-D-葡萄糖醇(式(IA)),



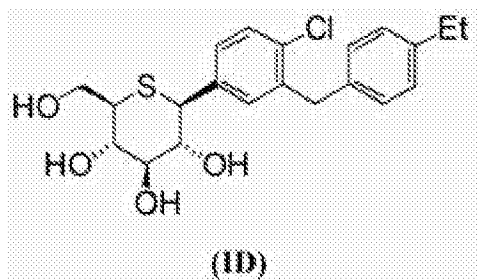
(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-(4-甲基苄基)苄基]-1-硫-D-葡萄糖醇(式(IB)),



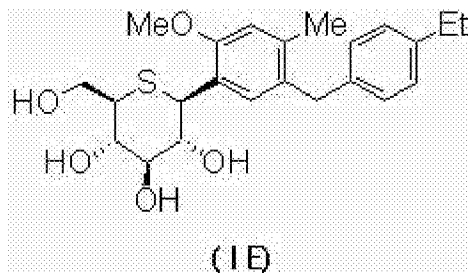
(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[4-(甲基硫烷基)苄基]苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇 (式(IC)),



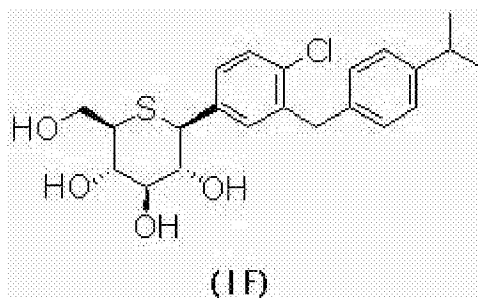
(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇 (式(ID)),



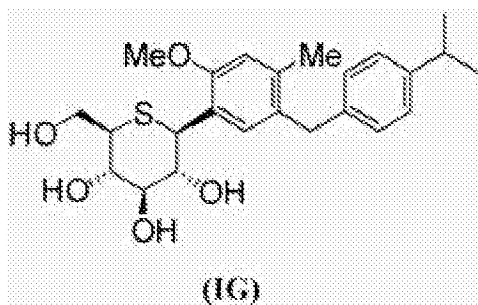
(1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇 (式(IE)),



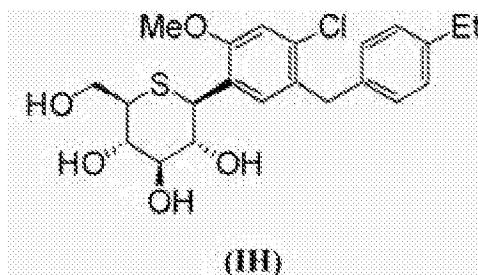
(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[4-(丙-2-基)苄基]苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇 (式(IF)),



(1S)-1,5-脱水-1-[2-甲氧基-4-甲基-5-[4-(丙-2-基)苄基]苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇 (式(IG)),



(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇 (式(IH))。



[0034] 更优选的化合物为(1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙氧基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]-1-硫-D-葡萄糖醇,其优选为水合物。

[0035] 本发明的一种方式是包含式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与双胍的药物组合物。该药物组合物优选为对抗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物。

[0036] 另一种方式为预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其包括同时或分别给予有需要的患者式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与双胍。

[0037] 双胍为具有抑制肝糖异生作用、增加外周组织中胰岛素敏感性、抑制小肠的葡萄糖吸收的药物。示例性的双胍为二甲双胍和丁双胍。从血糖降低作用、有限的副作用等观点来看,二甲双胍是优选的,盐酸二甲双胍是特别优选的。这些双胍是已知的物质,二甲双胍和盐酸二甲双胍具体公开于Emil A. Werner和James Bell,J. Chem. Soc.,121,1922,1790-1794中,可以使用商标为GLUCOPHAGE的商品。

[0038] 本发明的另一种方式为包含式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与胰岛素促分泌剂的药物组合物。该药物组合物优选为对抗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物。

[0039] 另一种方式为预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其包括同时或分别给予有需要的患者式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与胰岛素促分泌剂。

[0040] 胰岛素促分泌剂为具有促进胰岛素由胰岛β-细胞分泌性质的药物。示例性的胰岛素促分泌剂为磺脲类(格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、格列齐特、醋酸己脲、甲苯磺丁脲、格列吡脲、氯磺丙脲和妥拉磺脲)和格列奈类(那格列奈、米格列奈和瑞格列奈)。在这些中,从血糖降低作用的观点来看,作为磺脲类的格列吡嗪、格列本脲和格列美脲是特别优选的。这些胰岛素促分泌剂是已知的物质,典型地可以使用其商品。

[0041] 本发明的另一种方式为包含式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与胰岛素增敏剂的药物组合物。该药物组合物优选为对抗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物。

[0042] 另一种方式为预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其包括同时或分别给予有需要的患者式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与胰岛素增敏剂。

[0043] 胰岛素增敏剂为提高外周组织和肝中胰岛素敏感性的药物。示例性的胰岛素增敏

剂为匹格列酮和罗格列酮。从血糖降低作用、有限的副作用等观点来看,匹格列酮是优选的,盐酸匹格列酮是特别优选的。这些胰岛素增敏剂是已知的物质,典型地可以使用其商品。

[0044] 本发明的另一种方式为包含式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物和胰岛素的药物组合物。该药物组合物优选为对抗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物。

[0045] 另一种方式为预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其包括同时或分别给予有需要的患者式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与胰岛素。

[0046] 优选的示例性胰岛素为人胰岛素制剂(例如,作为溶液的人胰岛素注射剂,作为溶液的生物合成的人中性胰岛素注射剂,作为含水混悬液的人低精蛋白胰岛素注射剂,作为含水混悬液的生物合成的人鱼精蛋白锌胰岛素注射剂,作为含水混悬液的生物合成的人双相鱼精蛋白锌胰岛素注射剂,和作为含水混悬液的人胰岛素注射剂)和胰岛素类似物制剂(赖脯胰岛素(insulin lispro)、速效胰岛素(insulin aspart)、赖谷胰岛素(insulin glulisine)、甘精胰岛素(insulin glargine)和地特胰岛素(insulin detemir)),人胰岛素制剂是特别优选的。虽然胰岛素包括各种类型,例如,超快速起效型、快速起效型、双相型、中间型和持续型,但这些可以根据患者的情况选择并给予。这些胰岛素制剂是已知的物质,典型地可以使用其商品。

[0047] 本发明的另一种方式为包含式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物和二肽基肽酶IV抑制剂的药物组合物。该药物组合物优选为对抗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物。

[0048] 另一种方式为预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其包括同时或分别给予有需要的患者式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与二肽基肽酶IV抑制剂。

[0049] 二肽基肽酶IV酶降低肠降血糖素激素胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛多肽(GIP)的活性。GLP-1和GIP在胰岛素分泌和葡萄糖稳态的调节中发挥关键作用。二肽基肽酶IV抑制剂为防止这些肽失活并且提高由胰岛β细胞的葡萄糖依赖性胰岛素分泌的药物。优选的示例性二肽基肽酶IV抑制剂为西他列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利拉利汀、特力利汀、SK-0403、卡格列汀、KRP-104和SYR-472,西他列汀和维格列汀是特别优选的。这些二肽基肽酶IV抑制剂是已知的物质,典型地可以使用其商品。

[0050] 本发明的另一种方式为包含式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物和α-葡糖苷酶抑制剂的药物组合物。该药物组合物优选为对抗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物。

[0051] 另一种方式为预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法,其包括同时或分别给予有需要的患者式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与α-葡糖苷酶抑制剂。

[0052] α-葡糖苷酶抑制剂为抑制消化酶例如淀粉酶、麦芽糖酶、α-糊精酶、蔗糖酶等以延缓碳水化合物由小肠吸收的药物。优选的示例性α-葡糖苷酶抑制剂为伏格列波糖、米格列醇和阿卡波糖。这些α-葡糖苷酶抑制剂是已知的物质,典型地可以使用其商品。

[0053] 本发明的另一种方式为包含式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与GLP-1模拟物的药物组合物。该药物组合物优选为对抗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物。

[0054] 另一种方式为预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法，其包括同时或分别给予有需要的患者式(I)的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或化合物或盐的水合物与GLP-1模拟物。

[0055] GLP-1模拟物为通过活化人GLP-1受体而具有促胰岛素作用的药物。GLP-1模拟物被认为是包括肽和非-肽化合物的任意化合物。优选的示例性GLP-1模拟物为利拉鲁肽(liraglutide)、艾塞那肽(exenatide)、taspoglutide和阿比鲁肽(albiglutide)，利拉鲁肽是特别优选的。这些GLP-1模拟物是已知的物质，典型地可以使用其商品。

[0056] 本发明的另一种方式为包含活性成分A或其药学可接受的盐或该成分或盐的水合物与表A中所示的活性成分B的药物组合物。该药物组合物优选为对抗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的药物。

[0057] 另一种方式为预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的方法，其同时或分别包含给予有需要的患者活性成分A或其药学可接受的盐或该成分或盐的水合物与表A中所示的活性成分B。

[0058] 表A

活性成分A	活性成分B
式(IA)化合物	二甲双胍
式(IA)化合物	丁双胍
式(IA)化合物	格列吡嗪
式(IA)化合物	格列本脲
式(IA)化合物	格列美脲
式(IA)化合物	格列齐特
式(IA)化合物	醋酸己脲
式(IA)化合物	甲苯磺丁脲
式(IA)化合物	格列吡脲
式(IA)化合物	氯磺丙脲
式(IA)化合物	妥拉磺脲
式(IA)化合物	那格列奈
式(IA)化合物	米格列奈
式(IA)化合物	瑞格列奈
式(IA)化合物	匹格列酮
式(IA)化合物	罗格列酮
式(IA)化合物	人胰岛素制剂
式(IA)化合物	胰岛素类似物制剂
式(IA)化合物	西他列汀
式(IA)化合物	维格列汀
式(IA)化合物	沙格列汀

式(IA)化合物	阿格列汀
式(IA)化合物	利拉利汀
式(IA)化合物	特力利汀
式(IA)化合物	伏格列波糖
式(IA)化合物	米格列醇
式(IA)化合物	阿卡波糖
式(IA)化合物	利拉鲁肽
式(IA)化合物	艾塞那肽
式(IA)化合物	阿比鲁肽
式(IB)化合物	二甲双胍
式(IB)化合物	丁双胍
式(IB)化合物	格列吡嗪
式(IB)化合物	格列本脲
式(IB)化合物	格列美脲
式(IB)化合物	格列齐特
式(IB)化合物	醋酸己脲
式(IB)化合物	甲苯磺丁脲
式(IB)化合物	格列吡脲
式(IB)化合物	氯磺丙脲
式(IB)化合物	妥拉磺脲
式(IB)化合物	那格列奈
式(IB)化合物	米格列奈
式(IB)化合物	瑞格列奈
式(IB)化合物	匹格列酮
式(IB)化合物	罗格列酮
式(IB)化合物	人胰岛素制剂
式(IB)化合物	胰岛素类似物制剂
式(IB)化合物	西他列汀
式(IB)化合物	维格列汀
式(IB)化合物	沙格列汀
式(IB)化合物	阿格列汀
式(IB)化合物	利拉利汀
式(IB)化合物	特力利汀
式(IB)化合物	伏格列波糖
式(IB)化合物	米格列醇
式(IB)化合物	阿卡波糖
式(IB)化合物	利拉鲁肽
式(IB)化合物	艾塞那肽
式(IB)化合物	阿比鲁肽

式(IC)化合物	二甲双胍
式(IC)化合物	丁双胍
式(IC)化合物	格列吡嗪
式(IC)化合物	格列本脲
式(IC)化合物	格列美脲
式(IC)化合物	格列齐特
式(IC)化合物	醋酸己脲
式(IC)化合物	甲苯磺丁脲
式(IC)化合物	格列吡脲
式(IC)化合物	氯磺丙脲
式(IC)化合物	妥拉磺脲
式(IC)化合物	那格列奈
式(IC)化合物	米格列奈
式(IC)化合物	瑞格列奈
式(IC)化合物	匹格列酮
式(IC)化合物	罗格列酮
式(IC)化合物	人胰岛素制剂
式(IC)化合物	胰岛素类似物制剂
式(IC)化合物	西他列汀
式(IC)化合物	维格列汀
式(IC)化合物	沙格列汀
式(IC)化合物	阿格列汀
式(IC)化合物	利拉利汀
式(IC)化合物	特力利汀
式(IC)化合物	伏格列波糖
式(IC)化合物	米格列醇
式(IC)化合物	阿卡波糖
式(IC)化合物	利拉鲁肽
式(IC)化合物	艾塞那肽
式(IC)化合物	阿比鲁肽
式(ID)化合物	二甲双胍
式(ID)化合物	丁双胍
式(ID)化合物	格列吡嗪
式(ID)化合物	格列本脲
式(ID)化合物	格列美脲
式(ID)化合物	格列齐特
式(ID)化合物	醋酸己脲
式(ID)化合物	甲苯磺丁脲
式(ID)化合物	格列吡脲

式(ID)化合物	氯磺丙脲
式(ID)化合物	妥拉磺脲
式(ID)化合物	那格列奈
式(ID)化合物	米格列奈
式(ID)化合物	瑞格列奈
式(ID)化合物	匹格列酮
式(ID)化合物	罗格列酮
式(ID)化合物	人胰岛素制剂
式(ID)化合物	胰岛素类似物制剂
式(ID)化合物	西他列汀
式(ID)化合物	维格列汀
式(ID)化合物	沙格列汀
式(ID)化合物	阿格列汀
式(ID)化合物	利拉利汀
式(ID)化合物	特力利汀
式(ID)化合物	伏格列波糖
式(ID)化合物	米格列醇
式(ID)化合物	阿卡波糖
式(ID)化合物	利拉鲁肽
式(ID)化合物	艾塞那肽
式(ID)化合物	阿比鲁肽
式(IE)化合物	二甲双胍
式(IE)化合物	丁双胍
式(IE)化合物	格列吡嗪
式(IE)化合物	格列本脲
式(IE)化合物	格列美脲
式(IE)化合物	格列齐特
式(IE)化合物	醋酸己脲
式(IE)化合物	甲苯磺丁脲
式(IE)化合物	格列吡脲
式(IE)化合物	氯磺丙脲
式(IE)化合物	妥拉磺脲
式(IE)化合物	那格列奈
式(IE)化合物	米格列奈
式(IE)化合物	瑞格列奈
式(IE)化合物	匹格列酮
式(IE)化合物	罗格列酮
式(IE)化合物	人胰岛素制剂
式(IE)化合物	胰岛素类似物制剂

式(IE)化合物	西他列汀
式(IE)化合物	维格列汀
式(IE)化合物	沙格列汀
式(IE)化合物	阿格列汀
式(IE)化合物	利拉利汀
式(IE)化合物	特力利汀
式(IE)化合物	伏格列波糖
式(IE)化合物	米格列醇
式(IE)化合物	阿卡波糖
式(IE)化合物	利拉鲁肽
式(IE)化合物	艾塞那肽
式(IE)化合物	阿比鲁肽
式(IF)化合物	二甲双胍
式(IF)化合物	丁双胍
式(IF)化合物	格列吡嗪
式(IF)化合物	格列本脲
式(IF)化合物	格列美脲
式(IF)化合物	格列齐特
式(IF)化合物	醋酸己脲
式(IF)化合物	甲苯磺丁脲
式(IF)化合物	格列吡脲
式(IF)化合物	氯磺丙脲
式(IF)化合物	妥拉磺脲
式(IF)化合物	那格列奈
式(IF)化合物	米格列奈
式(IF)化合物	瑞格列奈
式(IF)化合物	匹格列酮
式(IF)化合物	罗格列酮
式(IF)化合物	人胰岛素制剂
式(IF)化合物	胰岛素类似物制剂
式(IF)化合物	西他列汀
式(IF)化合物	维格列汀
式(IF)化合物	沙格列汀
式(IF)化合物	阿格列汀
式(IF)化合物	利拉利汀
式(IF)化合物	特力利汀
式(IF)化合物	伏格列波糖
式(IF)化合物	米格列醇
式(IF)化合物	阿卡波糖

式(IF)化合物	利拉鲁肽
式(IF)化合物	艾塞那肽
式(IF)化合物	阿比鲁肽
式(IG)化合物	二甲双胍
式(IG)化合物	丁双胍
式(IG)化合物	格列吡嗪
式(IG)化合物	格列本脲
式(IG)化合物	格列美脲
式(IG)化合物	格列齐特
式(IG)化合物	醋酸己脲
式(IG)化合物	甲苯磺丁脲
式(IG)化合物	格列吡脲
式(IG)化合物	氯磺丙脲
式(IG)化合物	妥拉磺脲
式(IG)化合物	那格列奈
式(IG)化合物	米格列奈
式(IG)化合物	瑞格列奈
式(IG)化合物	匹格列酮
式(IG)化合物	罗格列酮
式(IG)化合物	人胰岛素制剂
式(IG)化合物	胰岛素类似物制剂
式(IG)化合物	西他列汀
式(IG)化合物	维格列汀
式(IG)化合物	沙格列汀
式(IG)化合物	阿格列汀
式(IG)化合物	利拉利汀
式(IG)化合物	特力利汀
式(IG)化合物	伏格列波糖
式(IG)化合物	米格列醇
式(IG)化合物	阿卡波糖
式(IG)化合物	利拉鲁肽
式(IG)化合物	艾塞那肽
式(IG)化合物	阿比鲁肽
式(IH)化合物	二甲双胍
式(IH)化合物	丁双胍
式(IH)化合物	格列吡嗪
式(IH)化合物	格列本脲
式(IH)化合物	格列美脲
式(IH)化合物	格列齐特

式(IH)化合物	醋酸己脲
式(IH)化合物	甲苯磺丁脲
式(IH)化合物	格列吡脲
式(IH)化合物	氯磺丙脲
式(IH)化合物	妥拉磺脲
式(IH)化合物	那格列奈
式(IH)化合物	米格列奈
式(IH)化合物	瑞格列奈
式(IH)化合物	匹格列酮
式(IH)化合物	罗格列酮
式(IH)化合物	人胰岛素制剂
式(IH)化合物	胰岛素类似物制剂
式(IH)化合物	西他列汀
式(IH)化合物	维格列汀
式(IH)化合物	沙格列汀
式(IH)化合物	阿格列汀
式(IH)化合物	利拉利汀
式(IH)化合物	特力利汀
式(IH)化合物	伏格列波糖
式(IH)化合物	米格列醇
式(IH)化合物	阿卡波糖
式(IH)化合物	利拉鲁肽
式(IH)化合物	艾塞那肽
式(IH)化合物	阿比鲁肽

[0059] “糖尿病”包括I型糖尿病、II型糖尿病和特殊原因导致的其他类型糖尿病。本发明药物所针对的疾病优选为I型糖尿病和II型糖尿病。

[0060] “与糖尿病相关的疾病”包括肥胖症、高胰岛素血症、血糖代谢障碍(葡萄糖代谢障碍)，高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酸酯血症、血脂障碍(脂质代谢障碍)，高血压、充血性心力衰竭、水肿、高尿酸血症和痛风。

[0061] “糖尿病并发症”分为急性和慢性的。

[0062] “急性并发症”包括高血糖(例如，酮酸中毒)、高血糖高渗性综合征、乳酸性酸中毒、低血糖和感染性疾病(例如，皮肤、软组织、胆道、呼吸道和泌尿道感染)。

[0063] “慢性并发症”包括微血管病(糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变和糖尿病性肾病)，以及大血管病变(脑血管障碍、缺血性心脏病和外周动脉疾病)。

[0064] “治疗”是指将本发明药物组合物给予已经显示例如糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的疾病的患者。这种治疗的作用包括用于减轻源于上述疾病症状的对症治疗。还包括从疾病中部分或全部恢复的治疗，以及阻止或延缓疾病进展的治疗。

[0065] “预防”是指具有显示例如糖尿病、与糖尿病相关的疾病或糖尿病并发症的疾病的风险的患者在疾病表现其自身前给予本发明药物组合物的实践。

[0066] 本发明的药物组合物可以是这样,上述活性成分配制为单一制剂(组合制剂)或者它们分别配制为两个或多个制剂。这些制剂可以为片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂、乳剂、混悬剂或糖浆剂或可选择地它们可以为无菌溶液或液体混悬剂形式的注射剂,这些都通过常规使用的方式获得。如果活性成分分别配制为两个或多个制剂,各个制剂可以同时或者以给定的时间间隔分开给药。两个或多个制剂可以在一天内以不同的频率给药。本发明的药物组合物可以通过口服或肠道外途径全身或局部给药。如果活性成分分别配制成两个或多个制剂,各个制剂可以通过不同的途径给药。

[0067] 如果本发明的药物组合物配制为两个不同的制剂,它们极有可能同时或以非常短的间隔给药,所以伴随着商品的文件例如包装说明书或销售小册子优选说明两个制剂应当联合给药的效果。另一个优选的实施方案为两个制剂的试剂盒,一个包含1-硫-D-葡萄糖醇化合物,另一个包含选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶IV抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1模拟物中的至少一种。

[0068] 本发明的药物组合物的剂量随着给药目标、方法等而变化。以口服给药的情况为例,优选给予糖尿病患者以下日剂量:

- (1) 0.1-50 mg, 优选0.5-25 mg, 1-硫-D-葡萄糖醇化合物;
 - (2) 10-3000 mg 双胍;
 - (2-1) 100-3000 mg, 优选300-3000 mg, 二甲双胍;
 - (2-2) 10-500 mg, 优选30-150 mg, 丁双胍;
 - (3) 0.5-2000 mg 胰岛素促分泌剂;
 - (3-1) 0.5-100 mg, 优选1-10 mg, 格列美脲;
 - (3-2) 0.5-100 mg, 优选1-10 mg, 格列本脲;
 - (3-3) 10-2000 mg, 优选100-1000 mg, 醋酸己脲;
 - (3-4) 100-2000 mg, 优选300-2000 mg, 甲苯磺丁脲;
 - (3-5) 50-2000 mg, 优选100-500 mg, 格列吡脲;
 - (3-6) 10-1000 mg, 优选50-500 mg, 氯磺丙脲;
 - (3-7) 0.5-2000 mg, 优选2-40 mg, 格列吡嗪;
 - (3-8) 10-2000 mg, 优选50-500 mg, 妥拉磺脲;
 - (3-9) 10-500 mg, 优选30-200 mg, 格列齐特;
 - (4) 1-100 mg 胰岛素增敏剂;
 - (4-1) 1-100 mg, 优选10-50 mg, 匹格列酮;
 - (5) 1-3000 单位, 优选10-1000 单位, 胰岛素;
 - (6) 1-300 mg 二肽基肽酶IV抑制剂;
 - (6-1) 1-300 mg, 优选20-100 mg, 西他列汀;
 - (6-2) 1-300 mg, 优选20-100 mg, 维格列汀;
 - (7) 0.2-1000 mg α -葡萄糖苷酶抑制剂;
 - (7-1) 0.2-100 mg, 优选0.5-10 mg, 伏格列波糖;
 - (7-2) 10-1000 mg, 优选100-500 mg, 米格列醇;和
 - (7-3) 10-1000 mg, 优选100-500 mg, 阿卡波糖;
- 在注射的情况下, 优选给予糖尿病患者以下日剂量:

- (1) 1-100 单位,优选4-100 单位,胰岛素;
- (2) 0.001-300 mg GLP-1模拟物;
- (2-1) 0.1-10 mg,优选0.3-3 mg,利拉鲁肽;
- (2-2) 0.001-0.1 mg,优选0.005-0.05 mg,艾塞那肽;和
- (2-3) 0.3-300 mg,优选1-100 mg,阿比鲁肽。

[0069] 双胍通常可以分两份或三份给予。另一方面,可以给予1-硫-D-葡萄糖醇化合物以在长时间内显示持续的SGLT2抑制作用。因此,为了设计一天一次给药类型的组合制剂,本发明的1-硫-D-葡萄糖醇化合物优选与“设计成能够持续释放的双胍”组合使用。

[0070] “设计成能够持续释放的双胍”可以根据已知方法制备。例如,通过使用W0 96/08243 A1官方公报中描述的缓慢释放方法或JP 2003-520759 A官方公报中描述的方法使双胍能够持续释放。

[0071] 上述制剂优选为口服制剂例如片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂、乳剂、混悬剂和糖浆剂。具体地,上述活性成分可以同时或分别与赋形剂例如甘露醇和乳糖混合,在制粒后,可以直接或在与其他用于口服给药的添加剂混合后填充到胶囊中,所述添加剂具体示例为赋形剂(例如,糖基或糖醇赋形剂例如葡萄糖、蔗糖、甘露醇、乳糖、木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇和支链淀粉;纤维素类赋形剂例如微晶纤维素;淀粉基赋形剂例如玉米淀粉;无机赋形剂例如无水磷酸氢钙)、粘合剂(例如,纤维素类粘合剂例如甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素)、崩解剂(例如,纤维素类崩解剂例如羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素和交联羧甲基纤维素钠,或淀粉基崩解剂例如部分糊化淀粉和羧甲基淀粉钠)、流化剂(例如,无机流化剂例如轻质硅酐)或润滑剂(例如,硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石和硬脂基富马酸钠);或者,颗粒可以制粒成为片剂。

[0072] 本发明的1-硫-D-葡萄糖醇化合物或其药学可接受的盐或该化合物或盐的水合物与选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶IV抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1模拟物中的至少一种组合的比例随着给药目标、方法等而变化。以将本发明药物组合物给予人的情况为例,如果1重量份的1-硫-D-葡萄糖醇化合物与0.01-1000重量份的选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶IV抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1模拟物中的至少一种组合,能够获得比给予单独的这些药物所取得的优异血糖降低作用。特别优选将1重量份的1-硫-D-葡萄糖醇化合物与0.01-100重量份的选自双胍、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、胰岛素、二肽基肽酶IV抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和GLP-1模拟物中的至少一种组合。这使得使用以比它们单独给药时更小的量的各个药物能够获得满意的功效。作为进一步的优势,本发明的药物组合物具有更少的副作用,因为它不引起可能由于过度的胰岛素分泌导致低血糖或体重增加。

[0073] 通过本发明的药物组合物治疗的患者为尽管持续膳食和运动但不能具有良好的血糖控制并且因此需要进行药物治疗的那些;优选的患者为尽管给予单一口服抗糖尿病药物但不能具有良好的血糖控制并且因此需要服用另一种通过不同机理起效的药物。

[0074] 本发明的药物组合物典型地可以根据下列配方制备。

[0075] (制剂1) 片剂

制备直径为13 mm的片剂;每片含有:

(1S)-1,5-脱水-1-[5-(4-乙氧基苄基)-2-甲氧基-4-甲基苄基]-1-硫-D-葡萄糖醇

(以下称为化合物A)	5 mg
盐酸二甲双胍	500 mg
微晶纤维素	70 mg
羟丙基纤维素	25 mg
羧甲基淀粉钠	30 mg
硬脂酸镁	3 mg。

[0076] (制剂2) 片剂

制备直径为7 mm的片剂;每片含有:

化合物A	5 mg
盐酸匹格列酮	16.53 mg
微晶纤维素	48 mg
乳糖	50 mg
羟丙基纤维素	5 mg
低取代的羟丙基纤维素	14 mg
硬脂酸镁	1 mg。

[0077] (制剂3) 片剂

制备直径为7 mm的片剂;每片含有:

化合物A	5mg
格列美脲	4mg
微晶纤维素	61mg
乳糖	50 mg
羟丙基纤维素	5 mg
低取代的羟丙基纤维素	14 mg
硬脂酸镁	1 mg。

[0078] (制剂4) 片剂

制备直径为8 mm的片剂;每片含有:

化合物A	5 mg
西他列汀	50 mg
微晶纤维素	45 mg
甘露醇	69 mg
羟丙基纤维素	10 mg
低取代的羟丙基纤维素	20 mg
硬脂酸镁	1 mg。

实施例

[0079] 在以下页面中,通过实施例更详细地描述本发明,所述实施例绝不用于限制本发明的范围。

[0080] 试验实施例1

<试验项目>

化合物A和盐酸二甲双胍长期联合疗法在糖尿病小鼠中的作用

〈试验方法〉

通过口服单独或联合给予8只雄性db/db小鼠/组(11-周龄;CLEA JAPAN, Inc.)重复剂量的化合物A(3 mg/kg, 每日一次)和双胍, 盐酸二甲双胍 (50 mg/kg或150 mg/kg, 每日两次;SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), 持续27天。8只db/m小鼠 (11-周龄;CLEA JAPAN, Inc.)用作非糖尿病正常对照组。

[0081] 在重复给药开始之前和第27天后, 从每只小鼠的尾静脉取血, 离心收集血细胞极分。在血细胞部分溶解后, 使用自动糖化血红蛋白分析仪(TOSOH CORPORATION)通过亲和柱色谱法测量糖化血红蛋白(GHb)值。在重复给药的27天起, 小鼠禁食16小时, 此后, 从每只小鼠的尾静脉取血, 离心收集血浆。使用葡萄糖分析试剂盒通过变旋酶-GOD方法测量血浆葡萄糖水平(葡萄糖C2试验Wako;Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。此外, 在重复给药开始之前和第27天后, 在非禁食条件下从每只小鼠的尾静脉取血, 离心收集血浆。使用胰岛素分析试剂盒通过ELISA测量血浆胰岛素水平(Levis:小鼠胰岛素 ELISA试剂盒(H-型);SHIBAYAGI Co., Ltd.)。

[0082] 〈结果1〉

GHb变化表示为表1中的平均值±标准误差。与每种药物单独相比, 化合物A(3 mg/kg)和盐酸二甲双胍(300 mg/kg)的联合疗法显著降低GHb变化。通过两因素方差分析(two-way ANOVA)的检验显示化合物A(3 mg/kg)和盐酸二甲双胍 (300 mg/kg)对GHb变化显著的相互作用。

[0083]

表1

组	GHb (%)变化
正常对照组	-0.05 ± 0.10
糖尿病对照组	1.20 ± 0.32
盐酸二甲双胍, 100 mg/kg	2.08 ± 0.33
盐酸二甲双胍, 300 mg/kg	1.70 ± 0.23
化合物A, 3 mg/kg	0.14 ± 0.39
化合物A (3 mg/kg) + 盐酸二甲双胍 (100 mg/kg)	0.63 ± 0.27
化合物A (3 mg/kg) + 盐酸二甲双胍 (300 mg/kg)	-0.54 ± 0.15*

GHb(%)变化 = 重复给药后的GHb(%) - 重复给药开始前的GHb(%)

*: 对于化合物A (3 mg/kg)和盐酸二甲双胍 (300 mg/kg)的相互作用(两因素方差分析), $P < 0.05$ 。

[0084]

〈结果2〉

禁食血浆葡萄糖水平表示为表2中的平均值±标准误差。使用Student's t-检验检测两组之间的差异。与每种药物单独相比, 化合物A(3 mg/kg)和盐酸二甲双胍(300 mg/kg)的联合疗法显著降低禁食血浆葡萄糖水平。

[0085]

表2

组	禁食血浆葡萄糖水平 (mg/dL)
正常对照组	76.2 ± 2.2
糖尿病对照组	416.2 ± 24.4
盐酸二甲双胍, 100 mg/kg	378.3 ± 33.4
盐酸二甲双胍, 300 mg/kg	254.0 ± 24.7
化合物A, 3 mg/kg	275.0 ± 28.7
化合物A (3 mg/kg) + 盐酸二甲双胍 (100 mg/kg)	226.8 ± 18.3 §§
化合物A (3 mg/kg) + 盐酸二甲双胍 (300 mg/kg)	171.6 ± 13.5 ††, #

§§: 与盐酸二甲双胍 (100 mg/kg) 组比较, $P < 0.01$

††: 与化合物A (3 mg/kg) 组比较, $P < 0.01$

#: 与盐酸二甲双胍 (300 mg/kg) 组比较, $P < 0.05$ 。

[0086]

<结果3>

非禁食血浆胰岛素(IRI)水平的变化表示为表3中的平均值±标准误差。使用Student's t-检验检测两组之间的差异。与每种药物单独相比, 化合物A(3 mg/kg)和盐酸二甲双胍(300 mg/kg)的联合疗法显著抑制血浆IRI水平的降低。

[0087]

表3

组	血浆IRI水平变化(ng/mL)
正常对照组	-1.23 ± 0.70
糖尿病对照组	-9.15 ± 1.05
盐酸二甲双胍, 100 mg/kg	-9.81 ± 0.91
盐酸二甲双胍, 300 mg/kg	-7.36 ± 1.29
化合物A, 3 mg/kg	-5.01 ± 2.11
化合物A (3 mg/kg) + 盐酸二甲双胍 (100 mg/kg)	-5.07 ± 1.50 §
化合物A (3 mg/kg) + 盐酸二甲双胍 (300 mg/kg)	1.88 ± 1.87 †, ##

血浆IRI水平变化(ng/mL) = 重复给药后的血浆IRI水平 (ng/mL) - 重复给药开始前的血浆IRI水平 (ng/mL)

§: 与盐酸二甲双胍 (100 mg/kg) 组比较, $P < 0.05$

†: 与化合物A (3 mg/kg) 组比较, $P < 0.05$

##: 与盐酸二甲双胍 (300 mg/kg) 组比较, $P < 0.01$ 。

[0088]

试验实施例2

<试验项目>

化合物A和格列吡嗪联合疗法在糖尿病小鼠中的作用

<试验方法>

在3周的高脂膳食 (D12492, Research Diets, Inc.) 饲养后, 通过腹膜内给予ICR小鼠 (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) 链唑霉素 (SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.; 以下简称STZ) 以诱导糖尿病。在非禁食条件下, 由11~12只小鼠构成的组中的患有STZ-诱导

的糖尿病的高脂膳食负荷的小鼠(15-周龄)通过口服单独或联合给予单剂量的化合物A(1 mg/kg)和胰岛素促分泌剂格列吡嗪(10 mg/kg;SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.)。以特定的时间间隔从每只小鼠的尾静脉取血,使用自测用葡萄糖测量仪器通过GOD比色计测量血浆葡萄糖水平(Medisafe Mini GR-102;TERUMO CORPORATION,Japan)。

[0089] <结果>

在给药后8小时的血浆葡萄糖水平曲线下面积($\triangle$ 血浆葡萄糖AUC)表示为表4中的平均值 $\pm$ 标准误差。使用Welch t-检验检测两组之间的差异。与每种药物单独相比,化合物A和格列吡嗪的联合疗法显著降低 $\triangle$ 血浆葡萄糖AUC。

[0090]

表4

组	$\triangle$ 血浆葡萄糖AUC (mg/dL x hr)
糖尿病对照组	104.7 $\pm$ 137.4
化合物A, 1 mg/kg	-310.3 $\pm$ 157.2
格列吡嗪, 10 mg/kg	-222.3 $\pm$ 103.2
化合物A (1 mg/kg) + 格列吡嗪 (10 mg/kg)	-989.7 $\pm$ 232.8 $\uparrow$, ##

$\uparrow$: 与化合物A (1 mg/kg) 组比较, $P < 0.05$

##: 与格列吡嗪 (10 mg/kg) 组比较, $P < 0.01$ 。

[0091]

试验实施例3

<试验项目>

化合物A和格列美脲联合疗法在糖尿病小鼠和正常小鼠中的作用

<试验方法>

在非禁食条件下,通过口服单独或联合给予10只雌性KKAy小鼠/组(糖尿病小鼠;4-周龄;CLEA JapAn, Inc.) 和10只雌性C57BL小鼠/组(正常小鼠;4-周龄;CLEA JapAn, Inc.)单剂量的化合物A(10 mg/kg)和胰岛素促分泌剂格列美脲(0.5 mg/kg;SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.)。以特定的时间间隔从每只小鼠的尾静脉取血,使用自测用葡萄糖测量仪器通过GDH电极方法测量血浆葡萄糖水平(Glutest Neo Super;SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.)。

[0092] <结果>

给药后3小时的血浆葡萄糖水平曲线下面积($\triangle$ 血浆葡萄糖AUC)表示为表5和6中的平均值 $\pm$ 标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和格列美脲的主要作用和相互作用。在KKAy小鼠(糖尿病小鼠)中,与每种药物单独相比,化合物A和格列美脲的联合疗法显著降低 $\triangle$ 血浆葡萄糖AUC。另一方面,化合物A和格列美脲的联合疗法降低 $\triangle$ 血浆葡萄糖AUC,与格列美脲在血糖正常的C57BL小鼠(正常小鼠)中的治疗相等。与格列美脲单独相比,将化合物A与格列美脲联合没有发挥更多的血糖降低作用。这些结果表明化合物A和格列美脲的联合疗法有望降低作为副作用的低血糖的风险。

[0093] 表5 化合物A和格列美脲的联合疗法在KKAy小鼠中的作用

组	$\triangle$ 血浆葡萄糖AUC(mg/dL x hr)
糖尿病对照组	0.1 $\pm$ 7.3

化合物A, 10 mg/kg	-83.0 ± 14.6
格列美脲, 0.5 mg/kg	-118.6 ± 20.2
化合物A(10 mg/kg) + 格列美脲(0.5 mg/kg)	-151.5 ± 11.6

化合物A的主要作用(10 mg/kg): $P < 0.001$

格列美脲的主要作用(0.5 mg/kg): $P < 0.0001$

化合物A(10 mg/kg)与格列美脲(0.5 mg/kg)的相互作用: 无显著性差异(两因素方差分析)。

[0094] 表 6 化合物A和格列美脲的联合疗法在C57BL小鼠中的作用

组	△血浆葡萄糖AUC(mg/dL x hr)
正常对照组	16.3 ± 10.8
化合物A, 10 mg/kg	-4.2 ± 8.5
格列美脲, 0.5 mg/kg	-104.0 ± 9.3
化合物A(10 mg/kg) + 格列美脲(0.5 mg/kg)	-97.1 ± 15.1

化合物A(10 mg/kg)的主要作用: $P = 0.5516$

格列美脲(0.5 mg/kg)的主要作用: $P < 0.0001$

化合物A(10 mg/kg)和格列美脲(0.5 mg/kg)的相互作用: 无显著性差异(两因素方差分析)。

[0095] 试验实施例4

<试验项目>

化合物A和格列美脲的长期联合疗法在糖尿病小鼠中的作用

<试验方法>

通过口服单独或联合给予7或8只雌性KKAy小鼠/组(4-周龄; CLEA JAPAN, Inc.)重复剂量的化合物A(0.03%混合膳食; 任意取食)和胰岛素促分泌剂格列美脲(0.5 mg/kg, 每日一次; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), 持续8周。

[0096] 在4周和8周后, 在非禁食条件下在给药1小时后从每只小鼠的尾静脉取血。使用自测用葡萄糖测量仪器通过GDH电极方法测量血浆葡萄糖水平(Glutest Neo Super; SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.)。此外, 在重复给药开始之前, 以及开始后第4周和第8周的日子测量体重。

[0097] <结果>

在重复给药第4周和第8周的血浆葡萄糖水平表示为表7和8中的平均值±标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和格列美脲的主要作用和相互作用。在重复给药的4周和第8周, 与每种药物单独相比, 化合物A和格列美脲联合疗法显著降低血浆葡萄糖水平。

[0098] 体重由重复给药开始前的值的变化百分比表示为表9和10中的平均值±标准误差。使用dunnett's检验来检测两组之间的差异。在重复给药的4周和第8周, 与糖尿病对照组小鼠相比, 格列美脲-处理的小鼠倾向于增加体重。另一方面, 与糖尿病对照组小鼠相比, 化合物A-处理的小鼠和联合-处理的小鼠显著降低体重。

[0099] 这些结果表明格列美脲和化合物A的联合疗法显著降低血浆葡萄糖水平, 抑制格列美脲诱导的体重增加, 暗示了减轻格列美脲副作用的可能性。

[0100] 表7

组	给药4周时的血浆葡萄糖水平(mg/dL)
糖尿病对照组	192.1 ± 3.5
含有化合物A的混合膳食,0.03%	154.8 ± 5.9
格列美脲,0.5 mg/kg	137.6 ± 13.3
含有化合物A(0.03%) + 格列美脲(0.5 mg/kg)的混合膳食	115.6 ± 16.1

数据表示给药1小时后的血浆葡萄糖水平。

[0101] 含有化合物A(0.03%)的混合膳食的主要作用:P<0.05

格列美脲(0.5 mg/kg)的主要作用:P<0.001

含有化合物A(0.03%)和格列美脲(0.5 mg/kg)的混合膳食的相互作用:无显著性差异(两因素方差分析)。

[0102] 表8

组	给药8周时的血浆葡萄糖水平(mg/dL)
糖尿病对照组	206.6 ± 9.8
含有化合物A的混合膳食,0.03%	168.6 ± 2.2
格列美脲,0.5 mg/kg	160.4 ± 8.2
含有化合物A(0.03%) + 格列美脲(0.5 mg/kg)的混合膳食	123.6 ± 6.2

数据表示给药1小时后的血浆葡萄糖水平。

[0103] 含有化合物A(0.03%)的混合膳食的主要作用:P<0.0001

格列美脲(0.5 mg/kg)的主要作用:P<0.0001

含有化合物A(0.03%)和格列美脲(0.5 mg/kg)的混合膳食的相互作用:无显著性差异(两因素方差分析)。

[0104] 表9

组	给药4周时的体重变化(%)
糖尿病对照组	178.1 ± 4.3
含有化合物A的混合膳食,0.03%	138.0 ± 3.7***
格列美脲,0.5 mg/kg	189.9 ± 4.4
含有化合物A(0.03%) + 格列美脲(0.5 mg/kg)的混合膳食	144.1 ± 3.7***

体重变化(%)表示体重由重复给药开始前的值的变化百分比。

[0105] ***:与糖尿病对照组比较,P<0.001。

[0106] 表10

组	给药8周时的体重变化(%)
糖尿病对照组	218.9 ± 4.7
含有化合物A的混合膳食,0.03%	166.7 ± 6.0***
格列美脲,0.5 mg/kg	232.5 ± 6.3
含有化合物A(0.03%) + 格列美脲(0.5 mg/kg)的混合膳食	166.7 ± 4.4***

体重变化(%)表示体重由重复给药开始前的值的变化百分比。

[0107] ***:与糖尿病对照组比较,P<0.001。

[0108] 试验实施例5

<试验项目>

化合物A和格列本脲联合疗法在糖尿病小鼠中的作用

〈试验方法〉

在3周的高脂膳食 (D12492, Research Diets, Inc.) 饲养后, 通过腹膜内给予ICR小鼠 (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) 链唑霉素 (SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.; 以下简称为STZ) 以诱导糖尿病。在非禁食条件下, 由10~12只小鼠构成的组中的患有STZ-诱导的糖尿病的高脂膳食负荷的小鼠 (12-周龄) 通过口服单独或联合给予单剂量的化合物A (1 mg/kg) 和胰岛素促分泌剂格列本脲 (10 mg/kg; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.)。以特定的时间间隔从每只小鼠的尾静脉取血, 离心收集血浆。使用葡萄糖测量试剂盒通过变旋酶-GOD方法测量血浆葡萄糖水平 (葡萄糖C2试验Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

〈结果〉

在给药后8小时的血浆葡萄糖水平曲线下面积 ($\triangle$ 血浆葡萄糖AUC) 表示为表11中的平均值 $\pm$ 标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和格列本脲的主要作用和相互作用。与每种药物单独相比, 化合物A和格列本脲的联合疗法显著降低 $\triangle$ 血浆葡萄糖AUC。

[0109] 表11

组	$\triangle$ 血浆葡萄糖AUC (mg/dL x hr)
糖尿病对照组	407.5 $\pm$ 67.4
化合物A, 1 mg/kg	-130.1 $\pm$ 164.9
格列本脲, 10 mg/kg	140.3 $\pm$ 107.2
化合物A (1 mg/kg) + 格列本脲 (10 mg/kg)	-550.5 $\pm$ 167.4

化合物A (1 mg/kg) 的主要作用: $P < 0.0001$

格列本脲 (10 mg/kg) 的主要作用: $P < 0.05$

化合物A (1 mg/kg) 和格列本脲 (10 mg/kg) 的相互作用: 无显著性差异 (两因素方差分析)。

[0110] 试验实施例6

〈试验项目〉

化合物A和匹格列酮长期联合疗法在糖尿病小鼠中的作用

〈试验方法〉

通过口服单独或联合给予8只雄性db/db小鼠/组 (7-周龄; CLEA JAPAN, Inc.) 重复剂量的化合物A (3 mg/kg, 每日一次) 和胰岛素增敏剂匹格列酮 (10 mg/kg, 每日一次; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), 持续27天。8只db/m小鼠 (7-周龄; CLEA JAPAN, Inc.) 用作非糖尿病正常对照组。

[0111] 在非禁食条件下, 在重复给药开始之前和第27天后, 从每只小鼠的尾静脉取血, 离心收集血细胞部分和血浆。在血细胞部分溶解后, 使用自动糖化血红蛋白分析仪 (TOSOH CORPORATION) 通过亲和柱色谱法测量糖化血红蛋白 (GHb) 值。使用葡萄糖分析试剂盒通过变旋酶-GOD方法测量血浆葡萄糖水平 (葡萄糖C2试验Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。使用胰岛素分析试剂盒 (Levis: 小鼠胰岛素 ELISA试剂盒 (H-型) 和小鼠胰岛素 ELISA试剂盒 (T-型); SHIBAYAGI Co., Ltd.) 通过ELISA测量血浆胰岛素水平。

[0112] 〈结果1〉

GHb变化表示为表12中的平均值 $\pm$ 标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和匹格列酮的主要作用和相互作用。与每种药物单独相比, 化合物A和匹格列酮联合疗法显著降低

GHb变化。

[0113] 表12

组	GHb(%)变化
糖尿病对照组	4.88 ± 0.22
化合物A, 3 mg/kg	3.15 ± 0.16
匹格列酮, 10 mg/kg	3.04 ± 0.36
化合物A(3 mg/kg) + 匹格列酮(10 mg/kg)	2.01 ± 0.14

GHb(%)变化 = 重复给药后GHb(%) - 重复给药前GHb(%)

化合物A(3 mg/kg)的主要作用: $P < 0.0001$

匹格列酮(10 mg/kg)的主要作用: $P < 0.0001$

化合物A(3 mg/kg)和匹格列酮(10 mg/kg)的相互作用: 无显著性差异(两因素方差分析)。

[0114] <结果2>

非-禁食血浆葡萄糖水平表示为表13中的平均值±标准误差。使用两因素方差分析化合物A和匹格列酮的主要作用和相互作用。与每种药物单独相比, 化合物A和匹格列酮联合疗法显著降低非-禁食血浆葡萄糖。

[0115] 表13

组	非-禁食血浆葡萄糖水平(mg/dL)
糖尿病对照组	795.1 ± 12.9
化合物A, 3 mg/kg	607.9 ± 21.6
匹格列酮, 10 mg/kg	555.2 ± 56.9
化合物A(3 mg/kg) + 匹格列酮(10 mg/kg)	424.9 ± 31.1

化合物A(3 mg/kg)的主要作用: $P < 0.0001$

匹格列酮(10 mg/kg)的主要作用: $P < 0.0001$

化合物A(3 mg/kg)和匹格列酮(10 mg/kg)的相互作用: 无显著性差异(两因素方差分析)。

[0116] <结果3>

非禁食血浆胰岛素(IRI)水平的变化表示为表14中的平均值±标准误差。使用两因素方差分析化合物A和匹格列酮的主要作用和相互作用。化合物A和匹格列酮的联合疗法显著增加非-禁食血浆IRI水平的变化。通过两因素方差分析的试验显示化合物A和匹格列酮对非-禁食血浆IRI水平变化显著的相互作用。与每种药物单独相比, 这些结果表明将化合物A与匹格列酮组合改善优异的血糖控制, 并且可能有助于协同抑制由于葡萄糖毒性导致的胰岛β细胞衰竭。

[0117] 表14

组	血浆IRI水平变化(ng/dL)
糖尿病对照组	-28.98 ± 2.88
化合物A, 3 mg/kg	-27.81 ± 4.41
匹格列酮, 10 mg/kg	-43.29 ± 3.83
化合物A(3 mg/kg) + 匹格列酮(10 mg/kg)	1.83 ± 10.02

化合物A(3 mg/kg)的主要作用:P=0.2101

匹格列酮(10 mg/kg)的主要作用:P<0.001

化合物A(3 mg/kg)和匹格列酮(10 mg/kg)的相互作用:P<0.01(两因素方差分析)。

[0118] 试验实施例7

<试验项目>

化合物A和胰岛素联合疗法在糖尿病大鼠中的作用

<试验方法>

通过腹膜内给予SD大鼠(7-周龄;CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN,INC.)链唑霉素(SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.;以下简称为STZ)以诱导糖尿病。患有STZ-诱导的糖尿病的大鼠(8-周龄)进行缓释胰岛素(1颗Linplant;LinShin Canada,Inc.)皮下植入或假手术。一周后,在非禁食条件下通过口服给予它们单剂量的化合物A(1 mg/kg)。在特定的时间间隔从每只大鼠的尾静脉取血,离心收集血浆。通过变旋酶-GOD方法使用葡萄糖分析试剂盒(葡萄糖C2试验Wako;Wako Pure Chemical Industries,Ltd.)测量血浆葡萄糖水平。

[0119] <结果>

给药8小时后的血浆葡萄糖水平曲线下面积(血浆葡萄糖AUC)表示为表15中的平均值±标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和胰岛素的主要作用和相互作用。与每种药物单独相比,化合物A和胰岛素联合疗法显著降低血浆葡萄糖AUC。

[0120] 表15

组	血浆葡萄糖AUC(mg/dL × hr)
糖尿病对照组	4730.1 ± 127.6
化合物A, 1 mg/kg	3983.4 ± 194.5
缓释胰岛素	1532.6 ± 334.7
化合物A(1 mg/kg) + 缓释胰岛素	890.8 ± 86.7

化合物A(1 mg/kg)的主要作用:P<0.01

缓释胰岛素的主要作用:P<0.0001

化合物A(1 mg/kg)和缓释胰岛素的相互作用:无显著性差异(两因素方差分析)。

[0121] 试验实施例8

<试验项目>

化合物A和西他列汀联合疗法在糖尿病大鼠中的作用

<试验方法>

将8只雄性Zucker肥胖大鼠/组(10-周龄)禁食并通过口服单独或联合给予单剂量的化合物A(1 mg/kg)和DPP-IV抑制剂西他列汀(0.3 mg/kg)。给药1小时后,通过口服给予大鼠葡萄糖溶液(2 g/kg);以特定的时间间隔从每只大鼠的尾静脉取血,离心收集血浆。通过变旋酶-GOD方法使用葡萄糖分析试剂盒(葡萄糖C2试验Wako;Wako Pure Chemical Industries,Ltd.)测量血浆葡萄糖水平。

[0122] <结果>

在葡萄糖负荷长达120分钟后的血浆葡萄糖水平曲线下面积(Δ 血浆葡萄糖AUC)表示为表16中的平均值±标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和西他列汀的主要作用和相互作用。Zucker肥胖大鼠显示在口服葡萄糖负荷后血浆葡萄糖水平增长,表明葡萄糖

耐量降低。与每种药物单独相比,化合物A和西他列汀的联合疗法显著抑制葡萄糖负荷后的血浆葡萄糖水平增长。

[0123] 表16

组	Δ 血浆葡萄糖AUC (mg/dL $\times$ min)
糖尿病对照组	17168.4 $\pm$ 1716.7
化合物A, 1 mg/kg	11239.9 $\pm$ 617.8
西他列汀, 0.3 mg/kg	13881.4 $\pm$ 1292.9
化合物A(1 mg/kg) + 西他列汀(0.3 mg/kg)	9385.2 $\pm$ 854.8

化合物A(1 mg/kg)的主要作用: $P < 0.001$

西他列汀(0.3 mg/kg)的主要作用: $P < 0.05$

化合物A(1 mg/kg)和西他列汀(0.3 mg/kg)的相互作用:无显著性差异(两因素方差分析)。

[0124] 试验实施例9

<试验项目>

化合物A和维格列汀联合疗法在糖尿病大鼠中的作用

<试验方法>

将8只雄性Zucker肥胖大鼠(15-周龄)禁食并通过口服单独或联合给予单剂量的化合物A(1 mg/kg)和DPP-IV抑制剂维格列汀(3 mg/kg)。给药1小时后,通过口服单独或联合给予大鼠葡萄糖溶液(2 g/kg);以特定的时间间隔从每只大鼠的尾静脉取血,离心收集血浆。通过变旋酶-GOD方法使用葡萄糖分析试剂盒测量血浆葡萄糖水平(葡萄糖C2试验Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。

[0125] <结果>

在葡萄糖负荷长达120分钟后的血浆葡萄糖水平曲线下面积(Δ 血浆葡萄糖AUC)表示为表17中的平均值 $\pm$ 标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和维格列汀的主要作用和相互作用。Zucker肥胖大鼠显示在口服葡萄糖负荷后血浆葡萄糖水平增长,表明葡萄糖耐量降低。与每种药物单独相比,化合物A和维格列汀的联合疗法显著抑制葡萄糖负荷后的血浆葡萄糖水平增长。

[0126] 表17

组	Δ 血浆葡萄糖AUC (mg/dL $\times$ min)
糖尿病对照组	19294.4 $\pm$ 1788.0
化合物A, 1 mg/kg	11690.1 $\pm$ 807.9
维格列汀, 3 mg/kg	15384.3 $\pm$ 1740.7
化合物A(1 mg/kg) + 维格列汀(3 mg/kg)	8817.2 $\pm$ 994.6

化合物A(1 mg/kg)的主要作用: $P < 0.0001$

维格列汀(3 mg/kg)的主要作用: $P < 0.05$

化合物A(1 mg/kg)和维格列汀(3 mg/kg)的相互作用:无显著性差异(两因素方差分析)。

[0127] 试验实施例10

<试验项目>

化合物A和伏格列波糖的联合疗法在糖尿病大鼠中的作用

〈试验方法〉

将6只雄性Zucker肥胖大鼠(10-周龄)禁食并通过口服单独或联合给予单剂量的化合物A(1 mg/kg)和 α -葡萄糖苷酶抑制剂伏格列波糖(0.1 mg/kg)。给药1分钟后,通过口服单独或联合给予大鼠可溶性淀粉溶液(2g/kg);以特定的时间间隔从每只大鼠的尾静脉取血,离心收集血浆。通过变旋酶-GOD方法使用葡萄糖分析试剂盒测量血浆葡萄糖水平(葡萄糖C2试验Wako;Wako Pure Chemical Industries,Ltd.)。

[0128] 〈结果〉

在葡萄糖负荷长达120分钟后的血浆葡萄糖水平曲线下面积(Δ 血浆葡萄糖AUC)表示为表18中的平均值 $\pm$ 标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和伏格列波糖的主要作用和相互作用。Zucker肥胖大鼠显示在口服葡萄糖负荷后血浆葡萄糖水平增长,表明葡萄糖耐量降低。与每种药物单独相比,化合物A和伏格列波糖的联合疗法显著抑制葡萄糖负荷后的血浆葡萄糖水平增长。

[0129] 表18

组	Δ 血浆葡萄糖AUC (mg/dL $\times$ min)
糖尿病对照组	17548.4 $\pm$ 1061.7
化合物A, 1 mg/kg	10940.4 $\pm$ 952.7
伏格列波糖, 0.1 mg/kg	12395.5 $\pm$ 543.0
化合物A(1 mg/kg) + 伏格列波糖(0.1 mg/kg)	7889.1 $\pm$ 1197.0

化合物A(1 mg/kg)的主要作用: $P<0.0001$

伏格列波糖(0.1 mg/kg)的主要作用: $P<0.001$

化合物A(1 mg/kg)和伏格列波糖(0.1 mg/kg)的相互作用:无显著性差异(两因素方差分析)。

[0130] 试验实施例11

〈试验项目〉

化合物A和米格列醇联合疗法在糖尿病大鼠中的作用

〈试验方法〉

将6只雄性Zucker肥胖大鼠(9-周龄)禁食并通过口服单独或联合给予单剂量的化合物A(0.5 mg/kg)和 α -葡萄糖苷酶抑制剂米格列醇(3 mg/kg)。给药1分钟后,通过口服单独或联合给予大鼠可溶性淀粉溶液(2 g/kg);以特定的时间间隔从每只大鼠的尾静脉取血,离心收集血浆。通过变旋酶-GOD方法使用葡萄糖分析试剂盒测量血浆葡萄糖水平(葡萄糖C2试验Wako;Wako Pure Chemical Industries,Ltd.)。

[0131] 〈结果〉

在葡萄糖负荷长达120分钟后的血浆葡萄糖水平曲线下面积(Δ 血浆葡萄糖AUC)表示为表19中的平均值 $\pm$ 标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和米格列醇的主要作用和相互作用。Zucker肥胖大鼠显示在口服葡萄糖负荷后血浆葡萄糖水平增长,表明葡萄糖耐量降低。与每种药物单独相比,化合物A和米格列醇联合疗法显著抑制葡萄糖负荷后的血浆葡萄糖水平增长。

[0132] 表19

组	Δ 血浆葡萄糖AUC (mg/dL $\times$ min)
糖尿病对照组	15763.2 $\pm$ 710.4
化合物A, 0.5 mg/kg	11655.9 $\pm$ 1021.8
米格列醇, 3 mg/kg	8909.4 $\pm$ 1390.0
化合物A(0.5 mg/kg) + 米格列醇(3 mg/kg)	7405.2 $\pm$ 818.1

化合物A(0.5 mg/kg)的主要作用: $P < 0.05$

米格列醇(3 mg/kg)的主要作用: $P < 0.0001$

化合物A(0.5 mg/kg)和米格列醇(3 mg/kg)的相互作用: 无显著性差异(两因素方差分析)。

[0133] 试验实施例12

<试验项目>

化合物A和阿卡波糖联合疗法在糖尿病大鼠中的作用

<试验方法>

将6只雄性Zucker肥胖大鼠(11-周龄)禁食并通过口服单独或联合给予单剂量的化合物A(1 mg/kg)和 α -葡萄糖苷酶抑制剂, 阿卡波糖(1 mg/kg)。给药1分钟后, 通过口服单独或联合给予大鼠可溶性淀粉溶液(2 g/kg); 以特定的时间间隔从每只大鼠的尾静脉取血, 离心收集血浆。通过变旋酶-GOD方法使用葡萄糖分析试剂盒测量血浆葡萄糖水平(葡萄糖C2试验Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。

[0134] <结果>

在葡萄糖负荷长达120分钟后的血浆葡萄糖水平曲线下面积(Δ 血浆葡萄糖AUC)表示为表20中的平均值 $\pm$ 标准误差。使用两因素方差分析检测化合物A和阿卡波糖的主要作用和相互作用。Zucker肥胖大鼠显示在口服葡萄糖负荷后血浆葡萄糖水平增长, 表明葡萄糖耐量降低。与每种药物单独相比, 化合物A和阿卡波糖的联合疗法显著抑制葡萄糖负荷后的血浆葡萄糖水平增长。

[0135] 表20

组	Δ 血浆葡萄糖AUC (mg/dL $\times$ min)
糖尿病对照组	14464.7 $\pm$ 1667.9
化合物A, 1 mg/kg	9861.6 $\pm$ 1076.0
阿卡波糖, 1 mg/kg	10192.8 $\pm$ 913.6
化合物A(1 mg/kg) + 阿卡波糖(1 mg/kg)	7510.3 $\pm$ 776.6

化合物A(1 mg/kg)组的主要作用: $P < 0.01$

阿卡波糖(1 mg/kg)组的主要作用: $P < 0.01$

化合物A(1 mg/kg)和阿卡波糖(1 mg/kg)的相互作用: 无显著性差异(两因素方差分析)。

[0136] 工业实用性

本发明提供优异的用于预防或治疗糖尿病的药物组合物, 其在大量糖尿病患者中显示出有效的降低血糖的作用, 并且引起较少的副作用。本发明还提供用于预防或治疗各种由高血糖导致的糖尿病并发症例如糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病变、脑血管障碍、缺血性心脏病和外周动脉疾病的药物组合物。