



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110520133 A

(43)申请公布日 2019.11.29

(21)申请号 201880012039.1

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

(22)申请日 2018.08.31

代理人 陈知宇

(30)优先权数据

10-2017-0120311 2017.09.19 KR

10-2018-0075025 2018.06.28 KR

(51)Int.Cl.

A61K 31/7034(2006.01)

A61K 31/4178(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2018/010110 2018.08.31

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/059557 KO 2019.03.28

(71)申请人 奥托泰利克生物公司

地址 韩国忠清北道

(72)发明人 金泰勋

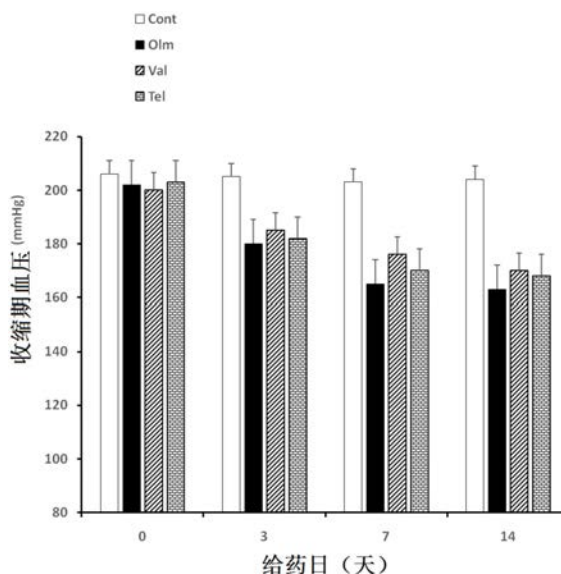
权利要求书1页 说明书10页 附图5页

(54)发明名称

包含钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂及血管紧张素受体阻滞剂的医药组合物

(57)摘要

本发明提供包含糖尿病治疗剂及高血压治疗剂的医药组合物。



1. 一种医药组合物,其中,包含钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂及血管紧张素受体阻滞剂。

2. 根据权利要求1所述的医药组合物,其中,上述钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂为达格列净或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

3. 根据权利要求1或2所述的医药组合物,其中,上述血管紧张素受体阻滞剂为奥美沙坦或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的酯。

4. 根据权利要求3所述的医药组合物,其中,上述医药组合物为高血压治疗剂。

5. 根据权利要求4所述的医药组合物,其中,上述医药组合物为高血压治疗剂及糖尿病治疗剂。

6. 根据权利要求4所述的医药组合物,其中,向高血压患者或同时患有高血压及糖尿病的患者给予上述医药组合物。

7. 根据权利要求4所述的医药组合物,其中,上述医药组合物为固体制剂。

包含钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂及血管紧张素受体阻滞剂的医药组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含如钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂的糖尿病治疗剂及如血管紧张素受体阻滞剂的高血压治疗剂的医药组合物。根据本发明,可将糖尿病治疗剂和高血压治疗剂作为一种医药组合物来提高降血压效果和患者的用药顺应性。

背景技术

[0002] 目前,使用利尿剂、交感神经功能抑制药物、钙通道阻滞剂(CCB:calcium channel blocker)、血管紧张素转换酶(ACE:angiotensin converting enzyme)抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB:angiotensin receptor blocker)、凝乳酶抑制剂、血管扩张剂等作为高血压治疗剂。

[0003] 在这些高血压治疗剂中,血管紧张素受体阻滞剂(以下,称为“ARB”)不仅具有降血压效果,而且还具有保存心室功能、防止及预防纤维化的效果,因此,高血压治疗剂越来越被广泛使用。在开发作为ARB药物的氯沙坦(losartan)之后,开发了缬沙坦(valsartan)、坎地沙坦(candesartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、替米沙坦(telmisartan)、依普沙坦(eprosartan)、奥美沙坦(olmesartan)等作为降压药。

[0004] 另一方面,作为代谢障碍疾病之一的糖尿病的治疗剂,除了胰岛素注射之外还使用口服降血糖药,且使用单磷酸腺苷酸依赖的蛋白激酶(AMPK,AMP-activated protein kinase)激活剂(例如,二甲双胍等)、二肽基肽酶(DPP,dipeptidyl peptidase)-4抑制剂(例如,西格列汀、利拉利汀、沙格列汀、维达列汀等)、钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT,sodium-dependent glucose cotransporter)-2抑制剂(例如,达格列净、恩格列净、坎格列净等)等药物作为口服降血糖药。

[0005] 然而,对于借助钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂或钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂与ARB药物的联合给药的降血压效果,并没有报道过。

发明内容

[0006] 解决的技术问题

[0007] 本发明用于通过联合给予作为糖尿病治疗剂的钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂及作为高血压治疗剂的ARB来提高高血压治疗效果和患者的用药顺应性。

[0008] 解技术方案

[0009] 作为解决上述问题的方案,本发明的医药组合物包含作为糖尿病治疗剂的钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂和作为高血压治疗剂的ARB。

[0010] 发明效果

[0011] 根据本发明,通过钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂及ARB的相乘作用来增大降血压效果并提高患者的用药顺应性。

[0012] 在大部分情况下,糖尿病和高血压同时出现在患者身上的情形很多,并且,作为高

血压治疗剂,对高血压患者联合给予具有互不相同的机制的高血压治疗剂的情形居多。从而,高血压患者或者同时患有高血压和糖尿病的患者需要服用多种药剂,因此,会产生用药顺应性的问题。

[0013] 尤其,高血压患者或糖尿病患者需要长期持续服用高血压治疗剂和/或糖尿病治疗剂,因此,对于高血压患者或糖尿病患者来说,因需要服用多种药剂而产生的用药顺应性的问题是需要认真考虑的要素。

[0014] 在本发明中,将糖尿病治疗剂和高血压治疗剂作为一种组合物来呈现降血压效果,从而可大大提高高血压患者或者同时患有高血压和糖尿病的患者们的用药顺应性。

附图说明

[0015] 图1为对在实验例1中单独给予多种ARB药物的组及对照组进行血压测量的图表。

[0016] 图2为对在实验例1中联合给予多种ARB药物和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂药物的组及对照组进行血压测量的图表。

[0017] 图3为示出在实验例1的各实验组中的血压下降结果的图表。

[0018] 图4为示出在实验例2的各实验组中的收缩期血压下降结果的图表。

[0019] 图5为示出在实验例2的各实验组中的舒张期血压下降结果的图表。

具体实施方式

[0020] 本发明涉及包含将作为糖尿病治疗剂的钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂及作为高血压治疗剂的血管紧张素受体阻滞剂(ARB)作为有效成分的医药组合物。

[0021] 在本发明中,可使用达格列净、恩格列净、坎格列净等作为钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂,其中,优选使用达格列净。

[0022] 在本发明中,可使用氯沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、依普沙坦、奥美沙坦等作为ARB,其中,优选使用奥美沙坦。

[0023] 本发明的医药组合物可含有的糖尿病治疗剂及高血压治疗剂能够以呈现其活性的化合物的游离碱基形态、其药学上可接受的盐或溶剂化物的形态或者其药学上可接受的酯形态包含在医药组合物中。

[0024] 例如,在本发明中,普通技术人员能够理解可使用达格列净或者其药学上可接受的盐或溶剂化物作为钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂。并且,普通技术人员能够理解可使用奥美沙坦、其药学上可接受的盐或者其药学上可接受的酯(例如,奥美沙坦酯(Olmesartan medoxomil)、奥美沙坦酯(Olmesartan cilexetil)等)作为高血压治疗剂。

[0025] 从实施例可确认,本发明的医药组合物具有提高降血压的效果。因此,本发明的医药组合物可用作高血压治疗剂

[0026] 尤其,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂原本就用作糖尿病治疗剂,因此,本发明的医药组合物不仅具有高血压治疗效果,而且还具有糖尿病治疗效果。因此,本发明的医药组合物可同时治疗高血压及糖尿病,因此,不仅可以向高血压患者进行本发明的医药组合物的给药,而且还可以向同时患有高血压和糖尿病的患者进行本发明的医药组合物的给药。

[0027] 通常,糖尿病和高血压同时出现在患者身上的情形很多,并且,作为高血压治疗

剂,对高血压患者进行具有互不相同的机制的高血压治疗剂的联合给药的情形居多。从而,高血压患者或者同时患有高血压和糖尿病的患者需要服用多种药剂,因此,会产生用药顺应性的问题。并且,高血压患者或糖尿病患者需要长期持续服用高血压治疗剂和/或糖尿病治疗剂,因此,对于高血压患者或糖尿病患者来说,因需要服用多种药剂而产生的用药顺应性的问题是需要认真考虑的要素。

[0028] 在本发明中,将糖尿病治疗剂和高血压治疗剂作为一种组合物来呈现降血压效果,从而可大大提高高血压患者或者同时患有高血压和糖尿病的患者们的用药顺应性。

[0029] 本发明的医药组合物可制剂化成多种形态的口服剂型。例如,本发明的医药组合物可制剂化成如片剂、胶囊剂、水剂、颗粒剂、散剂、乳剂、悬浮剂、糖浆剂等固体制剂或液体制剂的多种口服剂形态。优选地,可制剂化成片剂。

[0030] 本发明的医药组合物可制剂化成延迟释放型制剂或肠溶性制剂,并可制剂化成单层片剂、双层以上的多层片剂、核心片(core tablet)剂等多种形态,以能够提供多种药物释放轮廓。

[0031] 本发明的片剂形态的医药组合物通常可通过使用如赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂等添加剂来压片成片剂。作为可使用的添加剂,例如,可使用乳糖、淀粉、白糖、甘露醇、山梨醇、无机盐、结晶纤维素等作为赋形剂(稀释剂)。例如,可使用白糖、葡萄糖、淀粉、明胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、阿拉伯树胶、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等作为结合剂。例如,可使用交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮等作为崩解剂。例如,可使用硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石等作为润滑剂。

[0032] 普通技术人员可通过如粉末直接压片法、湿式颗粒压缩法、干式颗粒压缩法等制剂学领域中通常使用的方法容易制备片剂。

[0033] 可将本发明的各活性成分的给药量决定为各个活性成分的公知的给药量。但是,当考虑到本发明的两种活性成分呈现相乘作用时,各个给药量相比于单独给药时的给药量会减少。

[0034] 例如,能够以适合给成人患者给予钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂一天0.1mg至200mg、给予ARB药物一天1mg至200mg的方式对本发明的组合物进行制剂化。

[0035] 具体实施方式

[0036] 以下,根据实施例详细说明本发明。但是,以下实施例仅用于例示本发明,本发明的思想或保护范围并不限定于实施例。

[0037] 实施例

[0038] 实验例1. 确认基于药物的降血压效果两周

[0039] 1. 实验方法

[0040] 使用作为高血压疾病模型的10周龄的自发性高血压大鼠(SHR, Spontaneously Hypertensive Rat)作为实验动物。SHR大鼠为从正常血压的京都种大鼠(Wistar Kyoto Rat:WKY rat)分离出的系统,是在无任何人工处置的情况下老化且高血压自发的系统。自发性高血压大鼠对于收缩期血压为约200mmHg以上的人类的原发性高血压(特发性高血压)来说是最佳动物模型。

[0041] 利用作为无创血压测量仪(NIBP:non-invasive blood pressure)的CODA-6装置(Kent Scientific Corp.)来测量实验动物的血压。将高血压大鼠放入固定框架中使大鼠

稳定15分钟后,测量血压6次,利用血压测量仪得出其平均值。在进行本实验之前,测量各实验动物的尾巴的血压,并仅将收缩期血压为190mmHg以上的高血压大鼠使用于本实验中。

[0042] 根据所给药的药物的种类将实验组分为共7组,向各组随机分配5只大鼠。各药物给药组如下所示:

[0043] (1) 没有给药的对照组

[0044] (2) 奥美沙坦酯1mg/kg/day单独给药组

[0045] (3) 缬沙坦4mg/kg/day单独给药组

[0046] (4) 替米沙坦4mg/kg/day单独给药组

[0047] (5) 奥美沙坦酯1mg/kg/day+达格列净1mg/kg/day混合给药组

[0048] (6) 缬沙坦4mg/kg/day+达格列净1mg/kg/day混合给药组

[0049] (7) 替米沙坦4mg/kg/day+达格列净1mg/kg混合给药组

[0050] (*在本实施例中,实际进行相当于1mg的达格列净的达格列净丙二醇水合物的给药)

[0051] 在每天上午相同的时间段根据各药物的预定的用量来向大鼠口服给药一天一次。就抗高血压药物的给药量,考虑到每个人的用量不同,因此根据各药物的种类不同地进行给药。

[0052] 以一天一次给药的方式反复进行两周(14天),每天给药后2小时后测量血压。

[0053] 2. 血压测量结果

[0054] 对高血压药物单独给药组测量在给药之前和在单独给药高血压药物之后第3天、第7天、第14天的血压6次并得出平均值,计算出每组的5只的平均值,示于图1。

[0055] 并且,对高血压药物和达格列净进行联合给药的组测量在给药之前和在联合给药之后第3天、第7天、第14天的血压6次并得出平均值,计算出每组的5只的平均值,示于图2。

[0056] 图3为在各实验组中在给药之后第14天测量血压并将其与初期血压相比较来示出的降血压结果。

[0057] 如图1所示,没有给药的对照组(Cont)几乎没有降血压效果,与此相反地,高血压药物单独给药组呈现出降血压结果。

[0058] 如图2所示,在进行达格列净和高血压药物的联合给药的情况下,整体的降血压效果随着时间的经过比高血压药物单独给药组更加明显。

[0059] 即,在奥美沙坦酯、缬沙坦及替米沙坦的单独给药进行14天的情况下,在给药之后第14天比在给药之前分别呈现出39mmHg、30mmHg及35mmHg的降血压效果,在将奥美沙坦酯、缬沙坦及替米沙坦与达格列净联合给药14天的情况下,在给药之后第14天比在给药之前分别呈现出50mmHg、37mmHg及42mmHg的显著的降血压效果。

[0060] 下列表1为各组的在给药之前的血压及在给药之后第14天的收缩期血压的测量值。

[0061] 表1. 各组的收缩期测量血压测量值(单位:mmHg)

组区分	在给药之前的血压	给药之后第 14 天的血压	降血压大小
对照组	206	204	2
奥美沙坦酯单独	202	163	39
缬沙坦单独	200	170	30
[0062] 替米沙坦单独	203	168	35
奥美沙坦酯+达格列净	198	148	50
缬沙坦+达格列净	202	165	37
替米沙坦+达格列净	204	162	42

[0063] 图3为在给药14天之后通过将血压测量值与在给药之前的初期血压相比较来示出的各组的降血压效果。由比较效果可知,对ARB药物和达格列净进行联合给药时的降血压效果比进行ARB药物的单独给药时的降血压效果更加明显。

[0064] 尤其,可知,进行奥美沙坦酯和达格列净的联合给药时的降血压效果比进行相同机制的其他高血压药物(即,缬沙坦、替米沙坦)和达格列净的联合给药时的降血压效果更加明显。

[0065] 即,进行作为能够进行口服给药的高血压治疗剂的ARB药物和作为糖尿病治疗剂的钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂的联合给药时的降血压效果,比进行ARB单独给药时的降血压效果更加明显。尤其,在从ARB药物中选择奥美沙坦酯和作为能够进行口服给药的高血压治疗剂的达格列净进行联合给药的情况下,在治疗高血压时呈现出更大的降血压效果。

[0066] 因此,在向同时患有高血压和糖尿病的患者同时组合两种药物作为复合剂来给药的情况下,不仅可以同时治疗糖尿病和高血压,而且还可以使高血压治疗效果明显增加。

[0067] 并且,即使不再向患者联合给药其他高血压治疗剂也可以通过联合给药糖尿病治疗剂和高血压治疗剂来提高降血压效果。

[0068] 实验例2:确认降血压效果4周

[0069] 1. 试验方法

[0070] 使用6周龄的雄性SHR大鼠作为实验动物(但是,使用WKY大鼠作为正常对照组)。

[0071] 血压测量方法为如下:在各测量日进行测量的约30分钟之前,进行赋形剂(0.5%的甲基纤维素水溶液)或药物(向正常对照组及阴性对照组仅进行赋形剂的给药)的给药,在测量血压之前,利用红外线灯及地暖垫加热装有动物的限制框架(restraint)约10分钟。将上述限制框架位于血压测量仪的动物加热单元(animal heating unit),若判断为动物已稳定,则利用无创血压测量仪测量尾巴的血压3~5次并确定平均值。

[0072] 根据所给药的药物的种类将实验组分为共7组,向各组随机分配8只大鼠。各药物

给药组如下所示：

- [0073] (1) 正常对照组 (G1) : 正常动物组
- [0074] (2) 阴性对照组 (G2) : 没有给药的对照组
- [0075] (3) 试验物质1给药组 (G3) : 奥美沙坦酯2mg/kg/day+达格列净1mg/kg/day混合给药组
- [0076] (4) 试验物质2给药组 (G4) : 奥美沙坦酯2mg/kg/day+达格列净3mg/kg/day混合给药组
- [0077] (5) 比较物质1给药组 (G5) : 奥美沙坦酯2mg/kg/day单独给药组
- [0078] (6) 比较物质2给药组1 (G6) : 达格列净1mg/kg/day单独给药组
- [0079] (7) 比较物质2给药组2 (G7) : 达格列净3mg/kg/day单独给药组
- [0080] (*在本实施例中, 将达格列净以非溶剂化物形态的无水物形态进行给药)
- [0081] 在每天相同的时间段根据各药物的预定的用量并利用附着有一天一次口服给药用zonde (oral zonde) 的一次性注射器来强制性地大鼠的胃内给药。作为试验物质, 进行奥美沙坦酯的给药之后马上进行达格列净的给药。考虑临床适用预期用量来设定抗高血压药物及糖尿病治疗药物的给药量。
- [0082] 以一天一次给药的方式反复进行4周 (共29次), 每周测量血压一次。
- [0083] 2. 收缩期血压测量结果
- [0084] 图4及下列表2中示出各组的收缩期 (systolic) 血压测量值。
- [0085] 表2. 各组的收缩期测量血压测量值 (单位: mmHg)
- [0086]

组区分		在给药之后的血压	给药之后第一周的血压	给药之后第二周的血压	给药之后第三周的血压	给药之后第四周的血压
正常对照组 (G1)	平均	121	113	120	126	130

[0087]

	标准偏差	9	11	7	8	7
阴性对照组 (G2)	平均	171	195	216	220	228
	标准偏差	11	9	12	9	11
奥美沙坦酯 2mg+达格列净 1mg (G3)	平均	172	160	176	178	179
	标准偏差	10	10	6	14	10
奥美沙坦酯 2mg+达格列净 3mg (G4)	平均	172	156	164	177	169
	标准偏差	10	12	12	5	10
奥美沙坦酯 2mg(G5)	平均	171	159	181	178	190
	标准偏差	9	9	11	13	8
达格列净 1mg (G6)	平均	172	185	213	204	211
	标准偏差	9	13	18	22	11
达格列净 3mg (G7)	平均	172	189	219	228	212
	标准偏差	8	19	8	7	13

[0088] 正常对照组 (G1) 的平均变动范围为113~130mmHg。

[0089] 阴性对照组 (G2) 的平均变动范围为171~228mmHg, 呈现出随着时间经过增加的趋势。与正常对照组 (G1) 相比, 血压在所有的测量时间点明显增加 ($p < 0.01$)。

[0090] 奥美沙坦酯与达格列净的2:1混合给药组 (G3) 及2:3混合给药组 (G4) 的平均变动范围分别为160~179mmHg及156~177mmHg, 分别与阴性对照组 (G2) 相比, 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.01$: 在给药之后第一周、第二周、第三周、第四周)。

[0091] 奥美沙坦酯2mg/kg/day用量的单独给药组 (G5) 的平均变动范围为159~190mmHg, 与阴性对照组 (G2) 相比, 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.01$: 在给药之后第一周、第二周、第三周、第四周)。

[0092] 奥美沙坦酯与达格列净的2:1混合给药组 (G3) 的平均变动范围相比于奥美沙坦酯2mg/kg/day用量的单独给药组 (G5) 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.05$: 在给药之后第四周)。

[0093] 奥美沙坦酯与达格列净的2:3混合给药组 (G4) 的平均变动范围相比于奥美沙坦酯2mg/kg/day用量的单独给药组 (G5) 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.01$: 在给药之后

第二周、第四周)。

[0094] 奥美沙坦酯与达格列净的2:1混合给药组 (G3) 的平均变动范围相比于维达列汀 1mg/kg/day用量的单独给药组 (G6) 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.05$: 在给药之后第三周, $p < 0.01$: 在给药之后第一周、第二周、第四周)。

[0095] 奥美沙坦酯与达格列净的2:3混合给药组 (G4) 的平均变动范围相比于维达列汀 3mg/kg/day用量的单独给药组 (G7) 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.01$: 在给药之后第一周、第二周、第三周、第四周)。

[0096] 3. 舒张期血压测量结果

[0097] 图5及下列表3中示出各组的舒张期 (diastolic) 血压测量值。

[0098] 表3. 各组的舒张期测量血压测量值 (单位: mmHg)

[0099]

组区分		在给药之后的血压	给药之后第一周的血压	给药之后第二周的血压	给药之后第三周的血压	给药之后第四周的血压
正常对照组 (G1)	平均	91	86	102	107	101

[0100]

	标准 偏差	11	12	9	7	14
阴性对照组 (G2)	平均	138	164	185	187	200
	标准 偏差	13	12	10	9	9
奥美沙坦酯 2mg+达格 列净 1mg (G3)	平均	140	134	146	152	156
	标准 偏差	12	9	8	15	10
奥美沙坦酯 2mg+达格 列净 3mg (G4)	平均	141	128	140	152	149
	标准 偏差	13	10	13	7	8
奥美沙坦酯 2mg (G5)	平均	140	127	153	153	172
	标准 偏差	12	9	12	10	8
达格列净 1mg (G6)	平均	142	154	179	175	187
	标准 偏差	11	10	23	22	8
达格列净 3mg (G7)	平均	139	149	188	204	186
	标准 偏差	14	17	7	8	15

[0101] 正常对照组 (G1) 的平均变动范围为81~107mmHg。

[0102] 阴性对照组 (G2) 的平均变动范围为138~200mmH, 呈现出随着时间经过增加的趋势。与正常对照组 (G1) 相比, 血压在所有的测量时间点明显增加 ($p < 0.01$)。

[0103] 奥美沙坦酯与达格列净的2:1混合给药组 (G3) 及2:3混合给药组 (G4) 的平均变动范围分别为134~156mmHg及128~152mmHg mmHg, 分别与阴性对照组 (G2) 相比, 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.01$: 在给药之后第一周、第二周、第三周、第四周)。

[0104] 奥美沙坦酯2mg/kg/day用量的单独给药组 (G5) 的平均变动范围为127~172mmHg, 与阴性对照组 (G2) 相比, 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.01$: 在给药之后第一周、第二周、第三周、第四周)。

[0105] 奥美沙坦酯与达格列净的2:1混合给药组 (G3) 及2:3混合给药组 (G4) 的平均变动范围相比于奥美沙坦酯2mg/kg/day用量的单独给药组 (G5) 均在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.01$: 在给药之后第四周)。

[0106] 奥美沙坦酯与达格列净的2:1混合给药组 (G3) 的平均变动范围相比于维达列汀

1mg/kg/day用量的单独给药组 (G6) 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.05$: 在给药之后第三周, $p < 0.01$: 在给药之后第一周、第二周、第四周)。

[0107] 奥美沙坦酯与达格列净的2:3混合给药组 (G4) 的平均变动范围相比于维达列汀3mg/kg/day用量的单独给药组 (G7) 在统计学上呈现出明显低的结果 ($p < 0.01$: 在给药之后第一周、第二周、第三周、第四周)。

[0108] 由上述实验的结果可知, 相比于进行奥美沙坦的单独给药, 进行奥美沙坦和达格列净的联合给药时产生增效效应, 从而可使降血压效果更佳。

[0109] 制剂制备例1: 片剂的制备

[0110] 一片中的含量

[0111] 达格列净丙二醇水合物6.15mg

[0112] 奥美沙坦酯40mg

[0113] 微结晶纤维素100mg

[0114] 甘露醇100mg

[0115] 羟丙基甲基纤维素10mg

[0116] 羧甲基纤维素钙10mg

[0117] 硬脂酸镁3mg

[0118] 如上述组分所示, 混合达格列净丙二醇水合物、奥美沙坦酯、微结晶纤维素及甘露醇, 利用结合剂混合其与溶解于乙醇中的羟丙基甲基纤维素, 通过湿式颗粒法制备颗粒, 向其中混合羧甲基纤维素钙及硬脂酸镁并进行压片来获得片剂。

[0119] 制剂制备例2: 片剂的制备

[0120] 一片中的含量

[0121] 达格列净无水物10mg

[0122] 奥美沙坦酯40mg

[0123] 微结晶纤维素100mg

[0124] 甘露醇100mg

[0125] 羟丙基甲基纤维素10mg

[0126] 羧甲基纤维素钙10mg

[0127] 硬脂酸镁3mg

[0128] 如上述组分所示, 混合达格列净、奥美沙坦酯、微结晶纤维素及甘露醇, 利用结合剂混合其与溶解于乙醇中的羟丙基甲基纤维素, 通过湿式颗粒法制备颗粒, 向其中混合羧甲基纤维素钙及硬脂酸镁并进行压片来获得片剂。

[0129] 产业上的可利用性

[0130] 根据本发明, 可将糖尿病治疗剂 and 高血压治疗剂作为一种医药组合物来提高降血压效果和患者的用药顺应性。

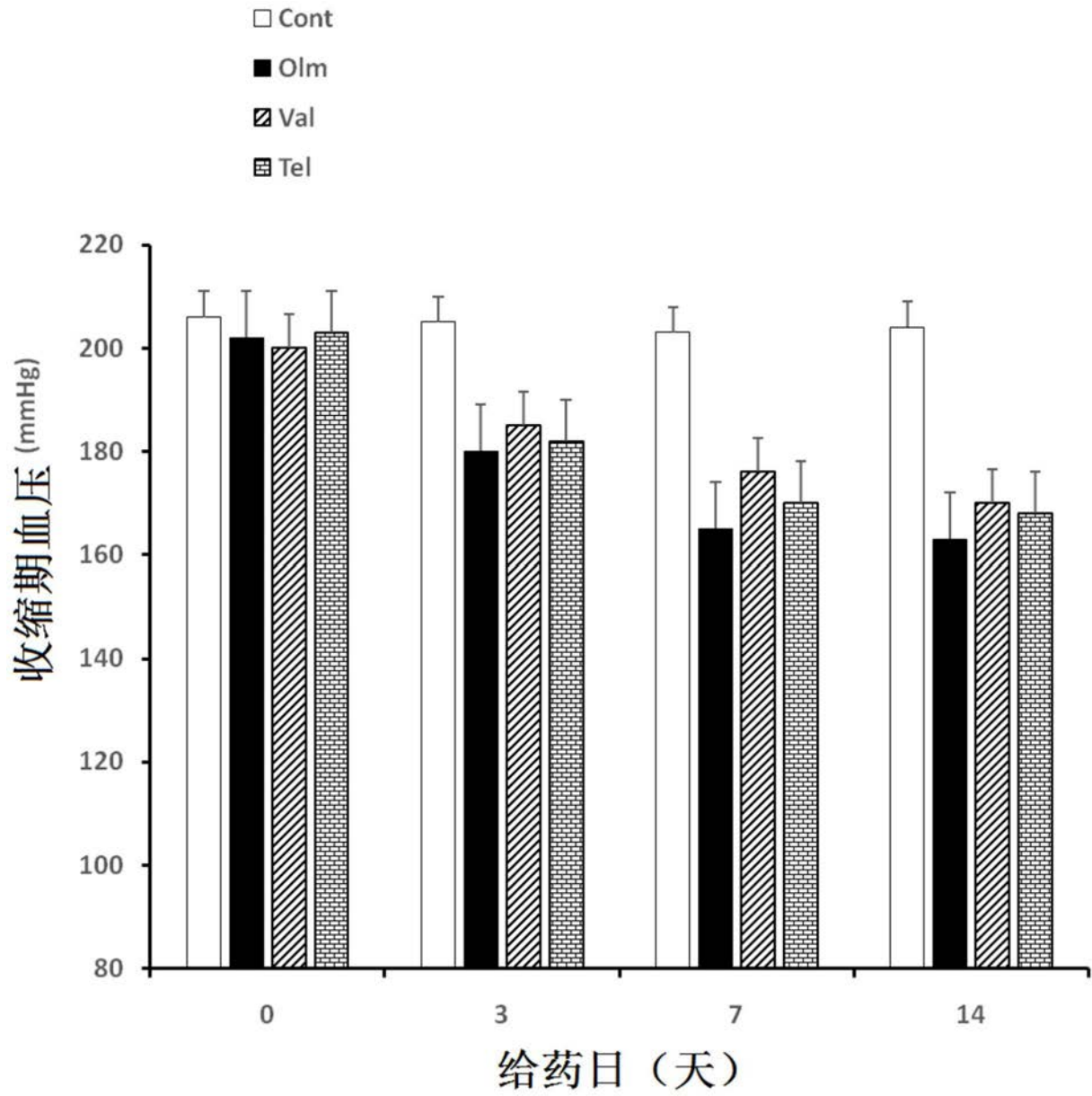


图1

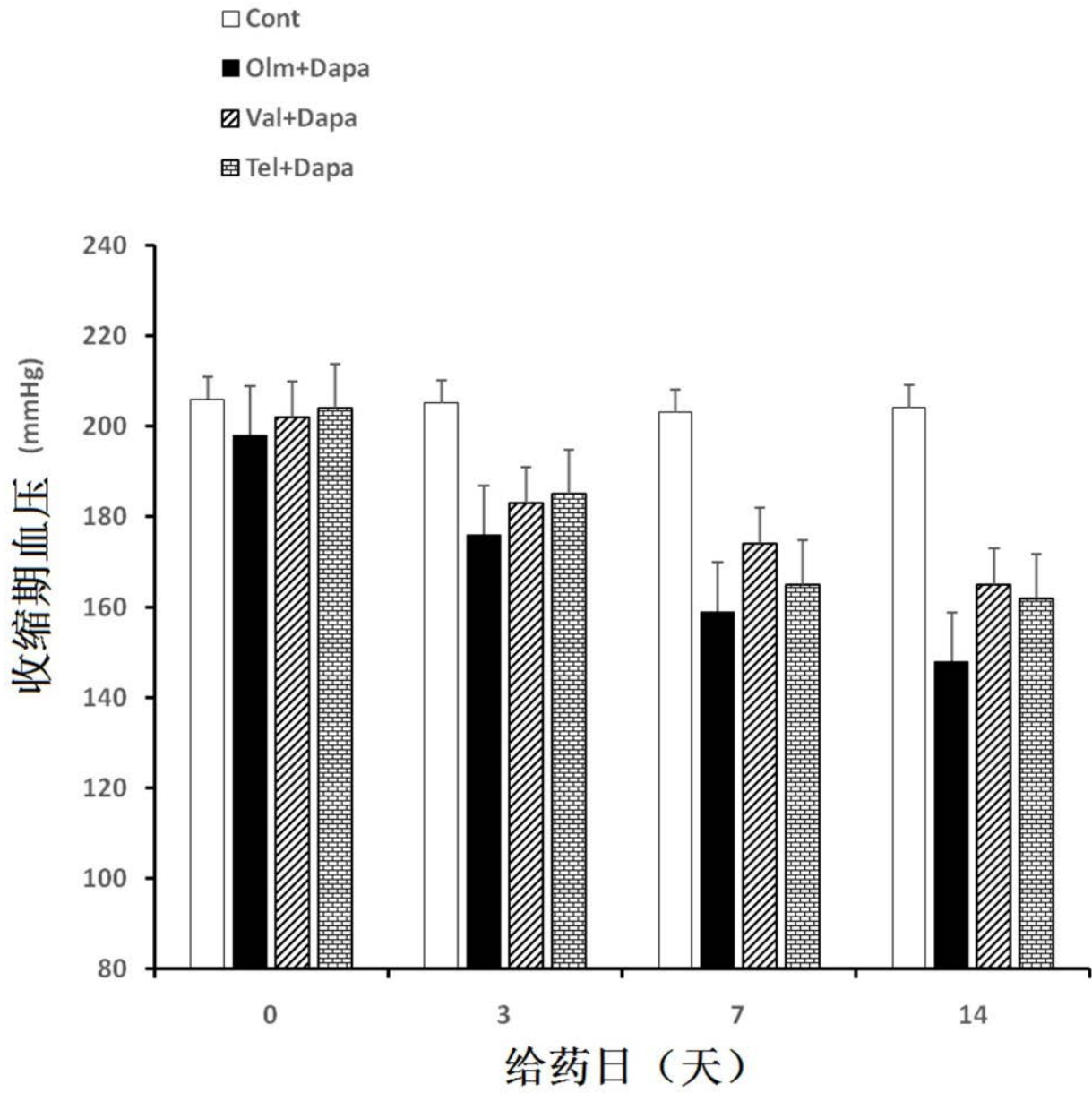


图2

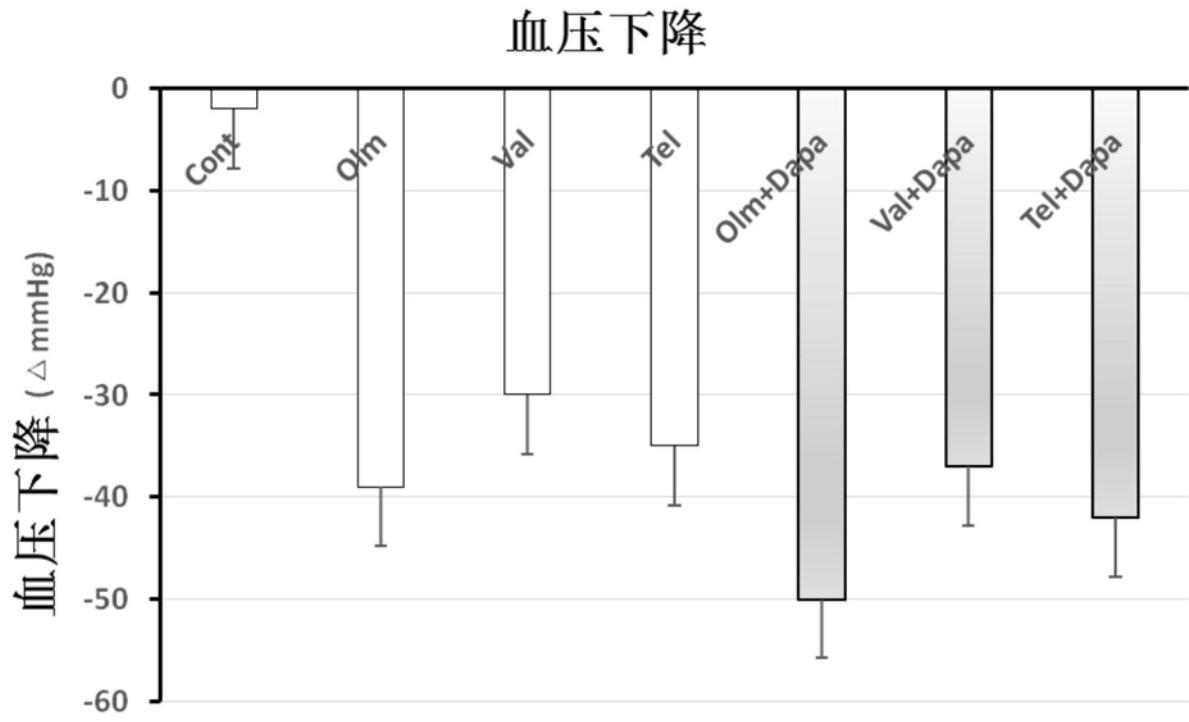
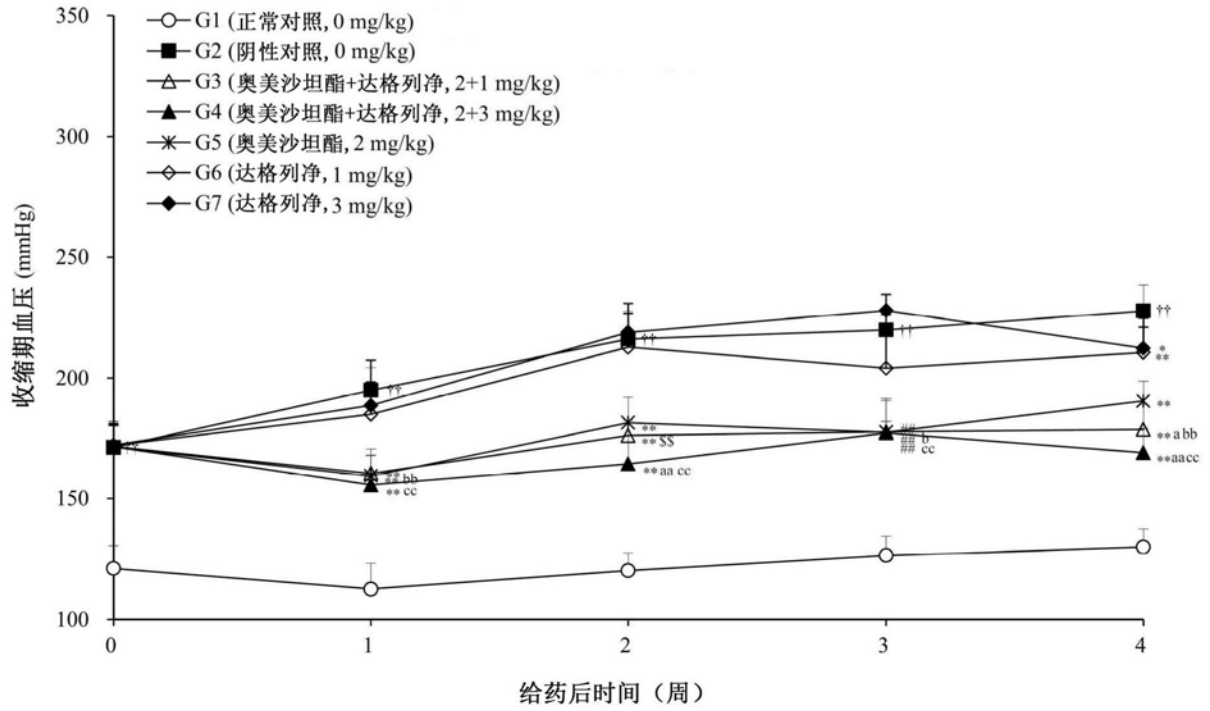


图3



每个点代表平均值+S. D., n=7~8

^{††} p<0.01, 通过学生t-检验, 从正常对照组 (G1) 的显著差异

* p<0.05, 通过邓尼特氏t-检验, 从阴性对照组 (G2) 的显著差异

** p<0.01, 通过邓尼特氏t-检验, 从阴性对照组 (G2) 的显著差异

p<0.05, 通过斯蒂尔氏t-检验, 从阴性对照组 (G2) 的显著差异

^{##} p<0.01, 通过斯蒂尔氏t-检验, 从阴性对照组 (G2) 的显著差异

^a p<0.05, 通过邓尼特氏t-检验, 从比较物质1给药组 (G5) 的显著差异

^{aa} p<0.01, 通过邓尼特氏t-检验, 从比较物质1给药组 (G5) 的显著差异

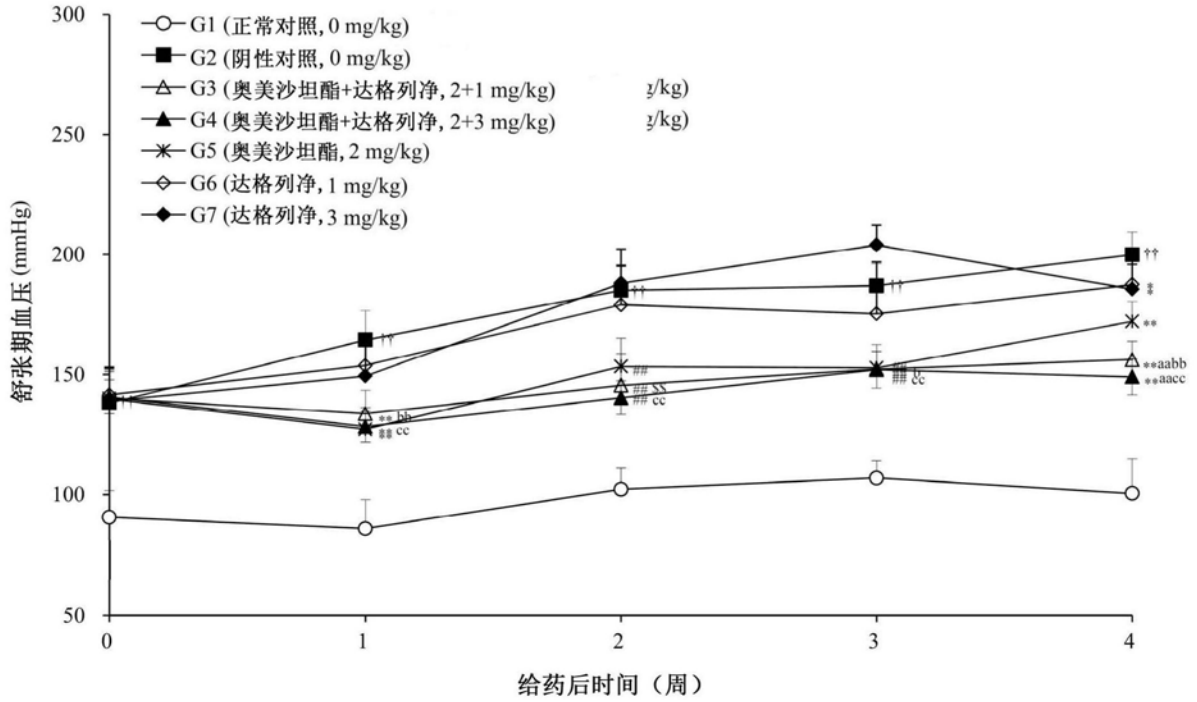
^b p<0.05, 通过学生t-检验, 从比较物质2给药组1 (G6) 的显著差异

^{bb} p<0.01, 通过学生t-检验, 从比较物质2给药组1 (G6) 的显著差异

^{SS} p<0.01, 通过Aspin-Welch t-检验, 从比较物质2给药组1 (G6) 的显著差异

^{cc} p<0.01, 通过学生t-检验, 从比较物质2给药组2 (G7) 的显著差异

图4



每个点代表平均值+ S. D., n=7~8

†† p<0.01, 通过学生t-检验, 从正常对照组 (G1) 的显著差异

* p<0.05, 通过邓尼特氏t-检验, 从阴性对照组 (G2) 的显著差异

** p<0.01, 通过邓尼特氏t-检验, 从阴性对照组 (G2) 的显著差异

p<0.01, 通过斯蒂尔氏t-检验, 从阴性对照组 (G2) 的显著差异

aa p<0.01, 通过邓尼特氏t-检验, 从比较物质1给药组 (G5) 的显著差异

^b p<0.05, 通过学生t-检验, 从比较物质2给药组1 (G6) 的显著差异

^{bb} p<0.01, 通过学生t-检验, 从比较物质2给药组1 (G6) 的显著差异

^{SS} p<0.01, 通过Aspin-Welch t-检验, 从比较物质2给药组1 (G6) 的显著差异

^{cc} p<0.01, 通过学生t-检验, 从比较物质2给药组2 (G7) 的显著差异

图5