



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113905738 A

(43) 申请公布日 2022.01.07

(21) 申请号 202080039014.8

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22) 申请日 2020.03.25

代理人 武晶晶

(30) 优先权数据

62/823,575 2019.03.25 US

(51) Int. Cl.

A61K 31/4985 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/64 (2006.01)

2021.11.25

A61K 31/155 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/000141 2020.03.25

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/194046 EN 2020.10.01

A61P 5/50 (2006.01)

(71) 申请人 乔治全球健康研究院

地址 澳大利亚新南威尔士州悉尼

(72) 发明人 安东尼·罗杰斯

史蒂芬·麦克马洪

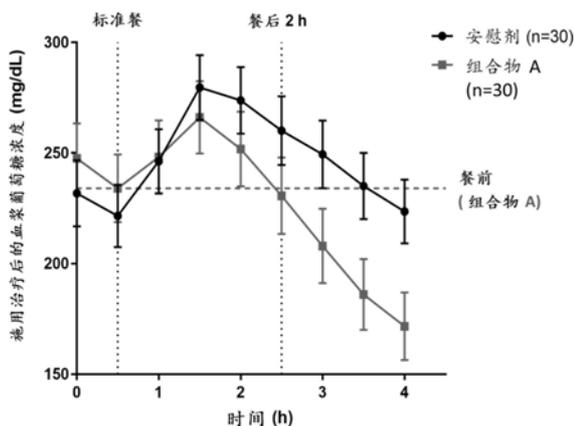
权利要求书6页 说明书47页 附图2页

(54) 发明名称

低剂量三联组合制剂

(57) 摘要

可用于治疗包括糖尿病在内的代谢紊乱的药物组合物,该组合物包含a) 二肽基肽酶IV (DPP IV) 抑制剂,如西格列汀,b) 双胍,如二甲双胍,和c) 磺酰脲,如格列美脲,其中所述DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中的每一种的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20-75%。



1. 一种药物组合物,其包含:
 - a) 低剂量、治疗有效量的二肽基肽酶IV (DPP IV) 抑制剂;
 - b) 低剂量、治疗有效量的双胍;
 - c) 低剂量、治疗有效量的磺酰脲;和
 - d) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约75%。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述DPPIV抑制剂为格列汀类药物。
3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述DPPIV抑制剂为西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、戈格列汀、度格列汀或其药学上可接受的盐或水合物。
4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述DPPIV抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐。
5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其中所述DPPIV抑制剂为磷酸西格列汀。
6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述双胍为二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述双胍为盐酸二甲双胍。
8. 根据权利要求6或权利要求7所述的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于立即释放。
9. 根据权利要求6或权利要求7所述的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。
10. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述磺酰脲为醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列环脲(甲磺环己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(优降糖)、格列波脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物。
11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲。
12. 根据权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约70%。
13. 根据权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约60%。
14. 根据权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%至约55%。
15. 根据权利要求12所述的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂是所述DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。
16. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述DPPIV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为17.5mg。
17. 根据权利要求1-14中任一项所述的药物组合物,其中所述DPPIV抑制剂是所述DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。
18. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述DPPIV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为12.5mg。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的药物组合物,其中所述双胍是所述双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。

20. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述双胍为盐酸二甲双胍,并且盐酸二甲双胍的剂量约为350mg。

21. 根据权利要求1-18中任一项所述的药物组合物,其中所述双胍是所述双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。

22. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述双胍为盐酸二甲双胍,并且盐酸二甲双胍的剂量约为250mg。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的药物组合物,其中所述磺酰脲是所述磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。

24. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。

25. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述DPPIV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双胍,并且所述磺酰脲为格列美脲。

26. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约5.0mg至约18.75mg,二甲双胍的剂量为约100mg至约375mg,并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.75mg。

27. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约10mg至约16.25mg,二甲双胍的剂量为约200mg至约325mg,并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.65mg。

28. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约10mg至约15mg,二甲双胍的剂量为约200mg至约300mg,并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.6mg。

29. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约11.25mg至约13.75mg,二甲双胍的剂量为约225mg至约275mg,并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。

30. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量约为12.5mg,二甲双胍的剂量约为250mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。

31. 根据权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约40%。

32. 根据权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约35%。

33. 根据权利要求31或权利要求32所述的药物组合物,其中所述磺酰脲是所述磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约33%。

34. 根据权利要求33所述的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且磺酰脲的剂量约为0.33mg。

35. 根据权利要求31所述的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双胍,并且所述磺酰脲为格列美脲。

36. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约7.5mg至约10mg,二甲双胍的剂量为约150mg至约200mg,并且格列美脲的剂量为约0.3mg至约0.4mg。

37. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量约为8.25mg,二甲双胍的剂量约为165mg,并且格列美脲的剂量约为0.33mg。

38. 根据权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约30%。

39. 根据权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约22%至约28%。

40. 根据权利要求38或39所述的药物组合物,其中所述磺酰脲是所述磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约25%。

41. 根据权利要求33所述的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且磺酰脲的剂量约为0.25mg。

42. 根据权利要求38所述的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双胍,并且所述磺酰脲为格列美脲。

43. 根据权利要求42所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约5mg至约7.5mg,二甲双胍的剂量为约100mg至约150mg,并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.3mg。

44. 根据权利要求42所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量约为6.25mg,二甲双胍的剂量约为150mg,并且格列美脲的剂量约为0.25mg。

45. 根据权利要求1-44中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。

46. 根据权利要求1-44中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物适合于口服给药。

47. 根据权利要求1-46中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。

48. 根据权利要求1-46中任一项所述的药物组合物,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。

49. 根据权利要求1-48中任一项所述的药物组合物,其中与从约100mg西格列汀获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

50. 根据权利要求1-48中任一项所述的药物组合物,其中与从约850mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

51. 根据权利要求1-48中任一项所述的药物组合物,其中与从约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

52. 一种药物组合物,其包含:

- a) 低剂量、治疗有效量的二肽基肽酶IV (DPP IV) 抑制剂;
- b) 低剂量、治疗有效量的双胍;
- c) 低剂量、治疗有效量的磺酰脲;和
- d) 至少一种药学上可接受的赋形剂,

其中(a)和(b)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约65%-75%,并且(c)为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%-55%。

53. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量为约16.25mg至约18.75mg。

54. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述双胍为二甲双胍,并且二甲双胍的剂量为约325mg至约375mg。

55. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。

56. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂是所述DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。

57. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述双胍是所述双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。

58. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述磺酰脲是所述磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。

59. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双胍,并且所述磺酰脲为格列美脲。

60. 根据权利要求59所述的药物组合物,其中西格列汀的剂量约为17.5mg,二甲双胍的剂量约为350mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。

61. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为17.5mg。

62. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述双胍为二甲双胍,并且二甲双胍的剂量约为350mg。

63. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。

64. 根据权利要求52-63中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物适合于口服给药。

65. 根据权利要求52-63中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。

66. 根据权利要求52-65中任一项所述的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于立即释放。

67. 根据权利要求52-65中任一项所述的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。

68. 根据权利要求52-67中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。

69. 根据权利要求52-67中任一项所述的药物组合物,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。

70. 根据权利要求52-67中任一项所述的药物组合物,其中与从约100mg西格列汀获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

71. 根据权利要求52-67中任一项所述的药物组合物,其中与从约850mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

72. 根据权利要求52-67中任一项所述的药物组合物,其中与从约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

73. 一种药物组合物,其包含以下成分的组合:

a) 约17.5mg西格列汀;

b) 约350mg二甲双胍

c) 约0.5mg格列美脲;和

d) 至少一种药学上可接受的赋形剂。

74. 根据权利要求73所述的药物组合物,其中所述组合是协同的。

75. 根据权利要求73或74所述的药物组合物,其中所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。

76. 根据权利要求73或74所述的药物组合物,其中所述药物组合物适合于口服给药。

77. 根据权利要求73-76中任一项所述的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于立即释放。

78. 根据权利要求73-76中任一项所述的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。

79. 根据权利要求73-78中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。

80. 根据权利要求73-78中任一项所述的药物组合物,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。

81. 根据权利要求73-80中任一项所述的药物组合物,其中与从约100mg西格列汀获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

82. 根据权利要求73-80中任一项所述的药物组合物,其中与从约850mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

83. 根据权利要求73-80中任一项所述的药物组合物,其中与从约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

84. 一种协同的、超低剂量的抗糖尿病药物组合,其由以下成分组成:

a) 约16.25mg至约18.75mg西格列汀或其盐或水合物;

b) 约325mg至约375mg二甲双胍或其盐或水合物;

c) 约0.45mg至约0.55mg格列美脲或其盐或水合物;以及

d) 至少一种赋形剂。

85. 根据权利要求84所述的组合,其中所述组合不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。

86. 根据权利要求84所述的组合,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。

87. 根据权利要求84所述的组合,其中与从约100mg西格列汀、约850mg二甲双胍或约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述组合产生更大的餐后2小时血糖降低。

88. 一种治疗有需要的受试者的糖尿病的方法,其包括施用权利要求1-83中任一项的药物组合物。

89. 根据权利要求88所述的方法,其中在用LDTD或更高剂量的DPPIV抑制剂、双胍或磺酰脲中的一种或两种治疗后,所述受试者具有持续的血糖升高。

90. 根据权利要求88所述的方法,其中所述药物组合物的施用是糖尿病的初始或一线治疗。

91. 一种改善代谢紊乱、减缓代谢紊乱的进展或延迟代谢紊乱的方法,其中所述代谢紊乱包括糖尿病、糖耐量减低、空腹血糖受损、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、代谢综

合征、肾功能受损、妊娠糖尿病、移植后新发糖尿病 (NODAT) 及其相关并发症,或移植后代谢综合征 (PTMS) 及其相关并发症,所述方法括向有需要的受试者施用权利要求1-83中任一一项的药物组合物。

92. 一种治疗有需要的受试者的糖尿病的方法,其包括施用协同的、超低剂量的抗糖尿病药物组合,该组合由以下成分组成:

- a) 约16.25mg至约18.75mg西格列汀或其盐或水合物;
- b) 约325mg至约375mg二甲双胍或其盐或水合物;
- c) 约0.45mg至约0.55mg格列美脲或其盐或水合物;以及
- d) 至少一种赋形剂。

93. 根据权利要求92所述的方法,其中所述组合不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。

94. 根据权利要求92所述的方法,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。

95. 根据权利要求92所述的方法,其中与从约100mg西格列汀、约850mg二甲双胍或约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述组合产生更大的餐后2小时血糖降低。

低剂量三联组合制剂

交叉引用

[0001] 本申请要求2019年3月25日提交的第62/823,575号美国临时专利申请的权益,该美国临时申请通过引用而整体并入。

背景技术

[0002] 糖尿病(Diabetes mellitus) (DM),通常称为糖尿病(diabetes),是一组长期存在高血糖水平的代谢紊乱。高血糖的症状包括尿频、口渴增多和饥饿感增加。如果不予治疗,糖尿病会导致许多并发症。

发明内容

[0003] 在某些实施方案中,本文提供了药物组合物,其包含:a) 二肽基肽酶IV (DPP IV) 抑制剂;b) 双胍;c) 磺酰脲;和d) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约75%。在某些实施方案中,本文提供了药物组合物,其基本上由以下成分组成:a) 二肽基肽酶IV (DPP IV) 抑制剂;b) 双胍;c) 磺酰脲;和d) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约75%。在某些实施方案中,本文提供了药物组合物,其包含:a) 二肽基肽酶IV (DPP IV) 抑制剂;b) 双胍;c) 磺酰脲;和d) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中(a)、(b)和(c)各自为(a)和(b)中每一种的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约65%-75%,并且(c)为(c)的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%-55%。在某些实施方案中,本文提供了药物组合物,其基本上由以下成分组成:a) DPP IV抑制剂;b) 双胍;c) 磺酰脲;和d) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中(a)、(b)和(c)各自为(a)和(b)中每一种的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约65%-75%,并且(c)为(c)的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%-55%。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为格列汀类药物(gliptin)。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂选自西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列汀(anagliptin)、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀(evogliptin)、戈格列汀、度格列汀或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为磷酸西格列汀。在一些实施方案中,所述双胍为二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,所述双胍为盐酸二甲双胍。在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于立即释放。在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。在一些实施方案中,所述磺酰脲选自醋酸己脲(acetohexamide)、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列环脲(甲磺环己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(优降糖)、格列波脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约75%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约60%至约75%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量

(LDTD)的约65%至约75%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约70%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约60%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%至约55%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为该DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为12.5mg。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为该DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为17.5mg。在一些实施方案中,所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。在一些实施方案中,所述双胍为盐酸二甲双胍,并且盐酸二甲双胍的剂量约为250mg。在一些实施方案中,所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。在一些实施方案中,所述双胍为盐酸二甲双胍,并且盐酸二甲双胍的剂量约为350mg。在一些实施方案中,所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲,并且磺酰脲的剂量约为0.7mg。在一些实施方案中,所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲,并且磺酰脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双胍,并且所述磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约5.0mg至约18.75mg,二甲双胍的剂量为约100mg至约375mg,并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.75mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约10mg至约16.25mg,二甲双胍的剂量为约200mg至约325mg,并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.65mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约10mg至约15mg,二甲双胍的剂量为约200mg至约300mg,并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.6mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约11.25mg至约13.75mg,二甲双胍的剂量为约225mg至约275mg,并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为12.5mg,二甲双胍的剂量约为250mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为17.5mg,二甲双胍的剂量约为350mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约40%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约35%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约33%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲,并且磺酰脲的剂量约为0.33mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为8.25mg,二甲双胍的剂量约为165mg,并且格列美脲的剂量约为0.33mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约7.5mg至约10mg,二甲双胍的剂量为约150mg至约200mg,并且格列美脲的剂量为约0.3mg至约0.4mg。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约30%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约22%至约28%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约25%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲,并且磺酰脲的剂量约为0.25mg。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为该DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约25%。在一些实施方案

中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为6.25mg,且二甲双胍的剂量约为150mg。在一些实施方案中,所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约25%。在一些实施方案中,所述双胍为盐酸二甲双胍,并且盐酸二甲双胍的剂量约为125mg。在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)作为DPP IV的西格列汀;(b)作为双胍的二甲双胍;和(c)作为磺酰脲的格列美脲。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约5mg至约7.5mg,二甲双胍的剂量为约100mg至约150mg,并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.3mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为6.25mg,二甲双胍的剂量约为150mg,并且格列美脲的剂量约为0.25mg。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)在一个制剂中提供。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自在单独的制剂中提供。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)中的两种在一个制剂中提供。在一些实施方案中,所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物适合于口服给药。

[0004] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要的受试者的糖尿病的方法,其包括施用本文公开的任一种药物组合物。在一些实施方案中,所述治疗导致代谢紊乱的改善、减缓代谢紊乱的进展或延迟代谢紊乱,如糖尿病、糖耐量减低、空腹血糖受损、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、代谢综合征、肾功能受损、妊娠糖尿病、移植后新发糖尿病(NODAT)及其相关并发症,和移植后代谢综合征(PTMS)及其相关并发症。在一些实施方案中,所述治疗导致代谢紊乱的改善、进展减缓或延迟大于采用该药物组合物中(a)、(b)和(c)中任一种的完全最低糖尿病治疗剂量(LDTD)所获得的效果。在一些实施方案中,与采用该药物组合物中(a)、(b)和(c)中任一种的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的治疗相比,所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。在一些实施方案中,所述治疗是糖尿病的初始或一线治疗。在一些实施方案中,所述受试者在治疗前未接受任何糖尿病疗法。在一些实施方案中,所述受试者在治疗前正在接受糖尿病疗法,并且采用本文公开的制剂的治疗是二线或维持治疗。

[0005] 在某些实施方案中,本文提供了药物组合物,其包含:a)低剂量、治疗有效量的二肽基肽酶IV(DPP IV)抑制剂;b)低剂量、治疗有效量的双胍;c)低剂量、治疗有效量的磺酰脲;和d)药学上可接受的赋形剂,其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约75%。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为格列汀类药物(gliptin)。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、戈格列汀、度格列汀或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为磷酸西格列汀。在一些实施方案中,所述双胍为二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,所述双胍为盐酸二甲双胍。在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于立即释放。在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。在一些实施方案中,所述磺酰脲为醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列环脲(甲磺环己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(优降糖)、格列波脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约70%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约60%。在一些

实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约45%至约55%。在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为该DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约70%。在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为西格列汀, 并且西格列汀的剂量约为17.5mg。在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为该DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约50%。在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为西格列汀, 并且西格列汀的剂量约为12.5mg。在一些实施方案中, 所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约70%。在一些实施方案中, 所述双胍为盐酸二甲双胍, 并且盐酸二甲双胍的剂量约为350mg。在一些实施方案中, 所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约50%。在一些实施方案中, 所述双胍为盐酸二甲双胍, 并且盐酸二甲双胍的剂量约为250mg。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约50%。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为格列美脲, 并且格列美脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为西格列汀, 所述双胍为二甲双胍, 并且所述磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量为约5.0mg至约18.75mg, 二甲双胍的剂量为约100mg至约375mg, 并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.75mg。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量为约10mg至约16.25mg, 二甲双胍的剂量为约200mg至约325mg, 并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.65mg。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量为约10mg至约15mg, 二甲双胍的剂量为约200mg至约300mg, 并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.6mg。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量为约11.25mg至约13.75mg, 二甲双胍的剂量为约225mg至约275mg, 并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量约为12.5mg, 二甲双胍的剂量约为250mg, 并且格列美脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约30%至约40%。在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约30%至约35%。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约33%。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为格列美脲, 并且磺酰脲的剂量约为0.33mg。在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为西格列汀, 所述双胍为二甲双胍, 并且所述磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量为约7.5mg至约10mg, 二甲双胍的剂量为约150mg至约200mg, 并且格列美脲的剂量为约0.3mg至约0.4mg。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量约为8.25mg, 二甲双胍的剂量约为165mg, 并且格列美脲的剂量约为0.33mg。在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约20%至约30%。在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约22%至约28%。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约25%。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为格列美脲, 并且磺酰脲的剂量约为0.25mg。在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为西格列汀, 所述双胍为二甲双胍, 并且所述磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量为约5mg至约7.5mg, 二甲双胍的剂量为约100mg至约150mg, 并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.3mg。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量约为6.25mg, 二甲双胍的剂量约为150mg, 并且格列美脲的剂量约为0.25mg。在一些实施方案中, 所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。在一些实施方案中, 所述药物组合物适合于口服给药。在一些实施方案中, 所述药物组合物不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。在一些实施方案中, a)、b) 和c) 的组合产生协同效应。在一些实施方案中, 与从约100mg西格列汀获得的餐后血糖的最大降

低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。在一些实施方案中,与从约850mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。在一些实施方案中,与从约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

[0006] 在某些实施方案中,本文提供了药物组合物,其包含:a)低剂量、治疗有效量的二肽基肽酶IV(DPP IV)抑制剂;b)低剂量、治疗有效量的双胍;c)低剂量、治疗有效量的磺酰脲;和d)药学上可接受的赋形剂,其中(a)和(b)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约65%-75%,并且(c)为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%-55%。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量为约16.25mg至约18.75mg。在一些实施方案中,所述双胍为二甲双胍,并且二甲双胍的剂量为约325mg至约375mg。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲,并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为该DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。在一些实施方案中,所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双胍,并且所述磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为17.5mg,二甲双胍的剂量约为350mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为17.5mg。在一些实施方案中,所述双胍为二甲双胍,并且二甲双胍的剂量约为350mg。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中,所述药物组合物适合于口服给药。在一些实施方案中,所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于立即释放。在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。在一些实施方案中,所述药物组合物不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。在一些实施方案中,a)、b)和c)的组合产生协同效应。在一些实施方案中,与从约100mg西格列汀获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。在一些实施方案中,与从约850mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。在一些实施方案中,与从约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

[0007] 在某些实施方案中,本文提供了药物组合物,其包含以下成分的组合:a)约17.5mg西格列汀;b)约350mg二甲双胍;c)约0.5mg格列美脲;和d)至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述组合是协同的。在一些实施方案中,所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物适合于口服给药。在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于立即释放。在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。在一些实施方案中,所述药物组合物不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。在一些实施方案中,a)、b)和c)的组合产生协同效应。在一些实施方案中,与从约100mg西格列汀获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。在一些实施方案中,与从约850mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。在一些实施方案中,与从约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。

[0008] 在某些实施方案中,本文提供了协同的、超低剂量的抗糖尿病药物组合,其由以下成分组成:a)约16.25mg至约18.75mg西格列汀或其盐或水合物;b)约325mg至约375mg二甲双胍或其盐或水合物;c)约0.45mg至约0.55mg格列美脲或其盐或水合物;以及d)至少一种赋形剂。在一些实施方案中,所述组合不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。在一些实施方案中,a)、b)和c)的组合产生协同效应。在一些实施方案中,与从约100mg西格列汀、约850mg二甲双胍或约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述组合产生更大的餐后2小时血糖降低。

[0009] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要的受试者的糖尿病的方法,其包括施用如本文所述的药物组合物。在一些实施方案中,在用LDTD或更高剂量的DPP IV抑制剂、双胍或磺酰脲中的一种或两种治疗后,所述受试者具有持续的血糖升高。在一些实施方案中,所述药物组合物的施用是糖尿病的初始或一线治疗。

[0010] 在某些实施方案中,本文提供了改善代谢紊乱、减缓代谢紊乱的进展或延迟代谢紊乱的方法,其中所述代谢紊乱包括糖尿病、糖耐量减低、空腹血糖受损、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、代谢综合征、肾功能受损、妊娠糖尿病、移植后新发糖尿病(NODAT)及其相关并发症,或移植后代谢综合征(PTMS)及其相关并发症,所述方法括向有需要的受试者施用如本文所述的药物组合物。

[0011] 在某些实施方案中,本文提供了治疗有需要的受试者的糖尿病的方法,其包括施用协同的、超低剂量的抗糖尿病药物组合,该组合由以下成分组成:a)约16.25mg至约18.75mg西格列汀或其盐或水合物;b)约325mg至约375mg二甲双胍或其盐或水合物;c)约0.45mg至约0.55mg格列美脲或其盐或水合物;以及d)至少一种赋形剂。在一些实施方案中,所述组合不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。在一些实施方案中,a)、b)和c)的组合产生协同效应。在一些实施方案中,与从约100mg西格列汀、约850mg二甲双胍或约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述组合产生更大的餐后2小时血糖降低。

附图说明

[0012] 图1显示了组合物A的I期临床试验的研究设计。

[0013] 图2例示了在交叉研究中,在2型糖尿病患者(n=30)中施用单剂量安慰剂和组合物A之前和之后血浆葡萄糖浓度(平均值和标准误差)的时间过程。

[0014] 图3例示了在交叉研究中,在2型糖尿病患者(n=30)中施用单剂量安慰剂和组合物A之前和之后血清胰岛素浓度(平均值和标准误差)的时间过程。

[0015] 图4例示了单剂量西格列汀100mg对血浆葡萄糖(PG)的影响图。

具体实施方式

[0016] 在某些实施方案中,本文公开了用于治疗糖尿病的药物组合物,其包含低剂量、治疗有效量的DPP IV抑制剂(例如,西格列汀),低剂量、治疗有效量的双胍(例如,二甲双胍),以及低剂量、治疗有效量的磺酰脲(例如格列美脲)。在一些实施方案中,各种组分的剂量低于被批准用于治疗糖尿病的最低剂量。在一些实施方案中,这种低剂量作为单一疗法不产生或基本上不产生治疗效果。

[0017] 本公开认识到本文阐述的低剂量联合疗法的技术效果。令人惊讶的是,低剂量的DPP IV抑制剂(例如,西格列汀)、低剂量的双胍(例如,二甲双胍)和低剂量的磺酰脲(例如,格列美脲)的组合产生的治疗效果大于作为单一疗法以同等剂量施用的任何单独组分的效果。在一些情况下,当作为单一疗法施用,单独的组分在同等剂量下不产生或基本上不产生治疗效果。

[0018] 低剂量的各种组分的使用产生有益效果,包括但不限于在保持或改善益处的同时避免或减轻负面副作用。DPP IV抑制剂(例如,西格列汀)、双胍(例如,二甲双胍)和磺酰脲(例如,格列美脲)的已知副作用包括胃部不适、恶心和低血糖。长期副作用还包括维生素B12吸收减少和乳酸性酸中毒。减少这些副作用可以提高患者的依从性,并允许早期引入联合疗法以改善治疗效果。在一方面,本文描述了用于治疗糖尿病的低剂量组合式组合物,该治疗包括糖尿病的初始或一线治疗。

某些术语

[0019] 如在本说明书及所附权利要求书中所使用的,除非指出意思相反,否则下列术语具有以下所述的含义。

[0020] 如在本文中和在所附权利要求书中所用的,单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提及“一种药剂”包括多种这样的药剂,而提及“该组合物”包括提及一种或多种组合物(或多个组合物)及本领域技术人员已知的其等同物,等等。当本文针对物理性质如分子量或化学性质如化学式使用范围时,旨在包括本文中范围和具体实施方案的所有组合和子组合。当提及数字或数值范围时使用的术语“约”是指所提及的数字或数值范围是在实验可变性范围内(或者在统计实验误差范围内)的近似值,因此,在一些实施方案中,该数字或数值范围在所述数字或数值范围的1%至10%之间变化。术语“包含”(以及相关的术语,如“包括”或“具有”或“含有”)并非旨在排除以下情形:在其他某些实施方案中,例如,本文描述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”。

[0021] 如本文所用的“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。在一些实施方案中,任何一种本文所述化合物的药学上可接受的盐是经美国食品和药品管理局批准使用的形式。本文所述化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0022] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的,并且其是用诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。还包括用如下有机酸形成的盐:诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族和芳香族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涉

及氨基酸的盐如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见,例如,Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19(1997),其通过引用整体并入本文)。在一些实施方案中,碱性化合物的酸加成盐通过按照熟练技术人员熟悉的方法和技术使其游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐而制备。

[0023] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留了游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的。这些盐是通过向游离酸中加入无机碱或有机碱而制备的。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自有机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于下列有机碱的盐:伯胺、仲胺和叔胺,取代胺(包括天然存在的取代胺),环胺和碱性离子交换树脂,例如,异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[0024] 如本文所用的,“水合物”是含有化学计量或非化学计量的量的水的化合物,并且在一些实施方案中,其在用水结晶的过程中形成。水合物意在包括被美国食品和药品管理局批准使用的任何一种本文所述化合物的水合物。

[0025] 如本文所用的,与制剂、组合物或成分有关的术语“可接受的”意指对所治疗的受试者的一般健康没有持续的有害影响。

[0026] 如本文所用的,术语“施用”、“给药”及类似用语是指在一些实施方案中用于使化合物或组合物能够递送至所需生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内、血管内或输注)、局部和直肠给药。本领域技术人员熟悉可以与本文所述的化合物和方法一起使用的给药技术。在一些实施方案中,口服施用本文所述的化合物和组合物。

[0027] 术语“受试者”、“患者”或“个体”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳纲的任何成员:人,非人灵长类动物,如黑猩猩以及其他猿和猴物种。在一方面,该哺乳动物是人。“受试者”、“患者”或“个体”均不应被解释为需要或不需医疗专业人员的干预。

[0028] 如本文所用的,“治疗”或“处理”或“减轻”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指获得有益的或期望的结果(包括但不限于抗糖尿病效果、治疗益处和/或预防益处)的途径。所谓“治疗益处”或“抗糖尿病效果”是指所治疗的潜在病症的消除或改善。治疗益处可以如下实现:一种或多种与该潜在病症相关的生理学症状得到根除或改善(例如,高血糖症、多尿症、烦渴、多食症、糖尿病性皮肤病等得到改善),使得在患者中观察到起色,虽然该患者在一些实施方案中仍受该潜在病症的折磨。另外,通过根除或改善一种或多种与该潜在病症(例如心血管疾病)相关的并发症来实现治疗益处。对于预防益处,在一些实施方案中,将所述组合物施用于处于发生特定疾病的风险中的患者,或报告疾病的一种或多种生理学症状的患者,即便在一些实施方案中尚未作出该疾病的诊断。

[0029] 术语“糖尿病(diabetes)”和“糖尿病(diabetes mellitus)”在本文中可互换使用。这些术语是指1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病的并发症和邻近疾病状态的并发症。如本文所用的,糖尿病(DM)是指一组长期存在高血糖水平的代谢紊乱。

[0030] 三联组合物

[0031] 本文描述了药物组合物,其包含:(a) 二肽基肽酶IV (DPP IV) 抑制剂;(b) 双胍;和(c) 磺酰脲;

其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约75%。

[0032] 本文描述了药物组合物,其基本上由以下成分组成:(a) 二肽基肽酶IV (DPP IV) 抑制剂;(b) 双胍;和(c) 磺酰脲;

其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约75%。

[0033] 本文描述了药物组合物,其包含:a) 二肽基肽酶IV (DPP IV) 抑制剂;b) 双胍;和c) 磺酰脲;

其中(a)和(b)各自为(a)和(b)中每一种的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约65%-75%,并且(c)为(c)的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%-55%。

[0034] 本文描述了药物组合物,其基本上由以下成分组成:(a) DPP IV抑制剂;(b) 双胍;和(c) 磺酰脲;

其中(a)和(b)各自为(a)和(b)中每一种的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约65%-75%,并且(c)为(c)的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%-55%。

[0035] 本文描述了药物组合物,其包含:(a) DPP IV抑制剂;(b) 双胍;和(c) 磺酰脲;其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约70%。

[0036] 本文描述了药物组合物,其基本上由以下成分组成:(a) DPP IV抑制剂;(b) 双胍;和(c) 磺酰脲;其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约70%。

[0037] 在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为格列汀类药物(gliptin)。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂选自西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、戈格列汀、度格列汀或其药学上可接受的盐或水合物。

[0038] 在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为磷酸西格列汀。

[0039] 在一些实施方案中,所述双胍为二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,所述双胍为盐酸二甲双胍。

[0040] 在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于立即释放。在一些实施方案中,所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。

[0041] 在一些实施方案中,所述磺酰脲选自醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列环脲(甲磺环己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(优降糖)、格列波脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列美脲。

[0042] 在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约75%。

[0043] 在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约60%至约75%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约65%至约75%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。

[0044] 在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 40% 至约 70%。

[0045] 在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 40% 至约 60%。在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 45% 至约 55%。在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 50%。

[0046] 在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 40% 至约 70%。在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 35% 至约 65%。在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 40% 至约 60%。在一些实施方案中, (a)、(b) 和 (c) 各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 45% 至约 55%。

[0047] 在一些实施方案中, 所述 DPP IV 抑制剂为该 DPP IV 抑制剂的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 50%。在一些实施方案中, 所述 DPP IV 抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物, 并且西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为 12.5mg。在一些实施方案中, 所述 DPP IV 抑制剂为该 DPP IV 抑制剂的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 70%。在一些实施方案中, 所述 DPP IV 抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物, 并且西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为 17.5mg。

[0048] 在一些实施方案中, 所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 50%。在一些实施方案中, 所述双胍为盐酸二甲双胍, 并且盐酸二甲双胍的剂量约为 250mg。在一些实施方案中, 所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 70%。在一些实施方案中, 所述双胍为盐酸二甲双胍, 并且盐酸二甲双胍的剂量约为 350mg。

[0049] 在一些实施方案中, 所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 50%。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物, 并且磺酰脲的剂量约为 0.5mg。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约 70%。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物, 并且磺酰脲的剂量约为 0.7mg。

[0050] 在一些实施方案中, 所述 DPP IV 抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物, 所述双胍为二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物, 并且所述磺酰脲为格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中, 所述 DPP IV 抑制剂为西格列汀, 所述双胍为二甲双胍, 并且所述磺酰脲为格列美脲。

[0051] 在一些实施方案中, 西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约 5.0mg 至约 18.75mg, 二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约 100mg 至约 375mg, 并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约 0.2mg 至约 0.75mg。在一些实施方案中, 西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约 10mg 至约 16.25mg, 二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约 200mg 至约 325mg, 并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约 0.4mg 至约 0.65mg。在一些实施方案中, 西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约 10mg 至约 15mg, 二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约 200mg 至约 300mg, 并且格列美脲的剂量为约 0.4mg 至约 0.6mg。在一些实施方案中, 西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约 11.25mg 至约 13.75mg, 二甲双胍或其药

学上可接受的盐或水合物的剂量为约225mg至约275mg,并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约0.45mg至约0.55mg。在一些实施方案中,西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为12.5mg,二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为250mg,并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中,西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为17.5mg,二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为350mg,并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为0.5mg。

[0052] 在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约5.0mg至约18.75mg,二甲双胍的剂量为约100mg至约375mg,并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.75mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约10mg至约16.25mg,二甲双胍的剂量为约200mg至约325mg,并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.65mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约10mg至约15mg,二甲双胍的剂量为约200mg至约300mg,并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.6mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约11.25mg至约13.75mg,二甲双胍的剂量为约225mg至约275mg,并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为12.5mg,二甲双胍的剂量约为250mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为17.5mg,二甲双胍的剂量约为350mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。

[0053] 在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约40%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约35%。

[0054] 在一些实施方案中,所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约33%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物,并且磺酰脲的剂量约为0.33mg。在一些实施方案中,西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为8.25mg,二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为165mg,并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为0.33mg。在一些实施方案中,西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约7.5mg至约10mg,二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约150mg至约200mg,并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约0.3mg至约0.4mg。

[0055] 在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约30%。在一些实施方案中,(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约22%至约28%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约25%。在一些实施方案中,所述磺酰脲为格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物,并且磺酰脲的剂量约为0.25mg。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为该DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约25%。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物,并且西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为6.25mg。在一些实施方案中,所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约25%。在一些实施方案中,所述双胍为盐酸二甲双胍,并且盐酸二甲双胍的剂量约为125mg。

[0056] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)作为DPP IV的西格列汀;(b)作为双胍的二甲双胍;和(c)作为磺酰脲的格列美脲。在一些实施方案中,所述药物组合物包含:

(a) 作为DPP IV的西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物, (b) 作为双胍的二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物, 和 (c) 作为磺酰脲的格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中, 西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约5mg至约7.5mg, 二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约100mg至约150mg, 并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约0.2mg至约0.3mg。在一些实施方案中, 西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为6.25mg, 二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为150mg, 并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为0.25mg。

[0057] 在一些实施方案中, 所述双胍为二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物, 并且二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约325mg至约375mg。在一些实施方案中, 所述双胍为二甲双胍, 并且二甲双胍的剂量为约325mg至约375mg。

[0058] 在一些实施方案中, 所述磺酰脲为格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物, 并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量为约0.45mg至约0.55mg。在一些实施方案中, 所述磺酰脲为格列美脲, 并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。

[0059] 在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为该DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。

[0060] 在一些实施方案中, 所述双胍为该双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。

[0061] 在一些实施方案中, 所述磺酰脲为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。

[0062] 在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物, 所述双胍为二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物, 并且所述磺酰脲为格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为西格列汀, 所述双胍为二甲双胍, 并且所述磺酰脲为格列美脲。

[0063] 在一些实施方案中, 西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为17.5mg, 二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为350mg, 并且格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量约为17.5mg, 二甲双胍的剂量约为350mg, 并且格列美脲的剂量约为0.5mg。

[0064] 在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物, 并且西格列汀或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为17.5mg。在一些实施方案中, 所述DPP IV抑制剂为西格列汀, 并且西格列汀的剂量约为17.5mg。

[0065] 在一些实施方案中, 所述双胍为二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物, 并且二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物的剂量约为350mg。在一些实施方案中, 所述双胍为二甲双胍, 并且二甲双胍的剂量约为350mg。

[0066] 在一些实施方案中, (a)、(b)和(c)在一个制剂中提供。在一些实施方案中, (a)、(b)和(c)各自在单独的制剂中提供。在一些实施方案中, (a)、(b)和(c)中的两种在一个制剂中提供。在一些实施方案中, 所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。在一些实施方案中, 所述药物组合物适合于口服给药。

[0067] 在一些实施方案中, 本文所述的药物组合物包含至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中, 本文所述的包含(a) DPP IV抑制剂、(b) 双胍和(c) 磺酰脲的药物组

合物基本上不含附加抗高血糖药或抗糖尿病药。

[0068] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含抗糖尿病活性剂或抗高血糖药的抗糖尿病或抗高血糖组合,其中该抗糖尿病或抗高血糖活性剂由DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲组成。

[0069] 本文描述了药物组合物,其基本上由以下成分组成:(a) DPP IV抑制剂;(b) 双胍;和(c) 磺酰脲;其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约75%。

[0070] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物在患有糖尿病的受试者中达到显著的抗糖尿病效果或治疗益处。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物在患有糖尿病的受试者中达到显著的抗糖尿病效果或治疗益处,且副作用最小、不明显或没有副作用。在一些实施方案中,该组合物中的(a) DPP IV抑制剂、(b) 双胍和(c) 磺酰脲的组合实现协同效应。

DPP IV抑制剂

[0071] 如本文所用的,DPP IV抑制剂是阻断酶二肽基肽酶-4(DPP IV)并降低胰高血糖素和血糖水平的化合物。

[0072] 在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为格列汀类药物(gliptin)。在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、戈格列汀、度格列汀或其药学上可接受的盐或水合物。

[0073] 在一些实施方案中,所述DPP IV抑制剂为西格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为磷酸西格列汀或其水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为维格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为沙格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为利格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为吉格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为阿拉格列汀(anagliptin),或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为替格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为阿格列汀。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为曲格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为奥格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为依格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为戈格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为度格列汀,或其药学上可接受的盐或水合物。

双胍

[0074] 如本文所用的,双胍是指作为一类药物的化合物,其用作用于治疗糖尿病或前驱糖尿病的口服抗高血糖药物。

[0075] 在一些实施方案中,所述双胍为二甲双胍。在一些实施方案中,所述双胍为盐酸二甲双胍或其水合物。

磺酰脲

[0076] 如本文所用的,磺酰脲是增加从胰腺中的 β 细胞释放胰岛素的化合物。

[0077] 在一些实施方案中,所述磺酰脲为醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列环脲(甲磺环己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(优降糖)、格列波脲、格列齐特、格列

吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为醋酸己脲,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为氨磺丁脲,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为氯磺丙脲,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列环脲(甲磺环己脲),或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为美他己脲,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为妥拉磺脲,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为甲苯磺丁脲,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列本脲(优降糖),或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列波脲,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列齐特,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列吡嗪,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列吡嗪,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列喹酮,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列派特,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列吡脲,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列吡脲,或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列美脲,或其药学上可接受的盐或水合物。

最低糖尿病治疗剂量

[0078] 如本文所用的,最低糖尿病治疗剂量(LDTD)是指由美国食品和药品管理局批准的单一糖尿病药剂的最低强度剂量,并且截至本申请的申请日,未被橙皮书(Orange Book)数据库(万维网地址accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/)标记为“停止使用”。对于最低糖尿病治疗剂量与最低制造剂量不同的情况,最低糖尿病治疗剂量不包括最低制造剂量。此外,对于最低糖尿病治疗剂量与医生建议的剂量不同的情况,最低糖尿病治疗剂量不包括医生建议的剂量。此外,本文所述的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲的最低糖尿病剂量是指经美国食品和药品管理局批准使用的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲形式的剂量,包括其游离碱、药学上可接受的盐或水合物。

[0079] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约75%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约70%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约65%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约60%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约55%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约50%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约45%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约40%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约35%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约30%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约25%。

[0080] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约25%至约75%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约25%至约70%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约25%至约65%。在一

案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约35%至约40%。

[0126] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约50%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约45%至约50%。

[0127] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中每一种的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约40%。

[0128] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中每一种的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%至约30%。

[0129] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%或约30%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约25%。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为西格列汀。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约5.0、约5.25、约5.5、约5.75、约6.0、约6.25、约6.5、约6.75、约7.0、约7.25或约7.5mg。

[0130] 在一些实施方案中,双胍抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%或约30%。在一些实施方案中,双胍的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约25%。在一些实施方案中,该双胍为二甲双胍或盐酸二甲双胍。在一些实施方案中,二甲双胍或盐酸二甲双胍的剂量为约100、约105、约110、约115、约120、约125、约130、约135、约140、约145或约150mg。

[0131] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%或约30%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约25%。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中,格列美脲的剂量为约0.20、约0.21、约0.22、约0.23、约0.24、约0.25、约0.26、约0.27、约0.28、约0.29或约0.30mg。

[0132] 在一些实施方案中,以下化合物的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)以及相应的建议剂量和建议剂量范围如表1所述:

表1.

药剂	最低糖尿病治疗剂量(LDTD)(mg)	建议剂量(mg)(25% LDTD)	建议剂量范围20% - 30% LDTD(mg)
西格列汀	25	6.25	5-7.5
维格列汀	50	12.5	10-15
沙格列汀	2.5	0.625	0.5-0.75
利格列汀	5	1.25	1-1.5
阿格列汀	6.25	1.5625	1.25-1.875
二甲双胍	500	125	100-150
醋酸己脲	250	62.5	50-75
妥拉磺脲	100	25	20-30
甲苯磺丁脲	250	62.5	50-75
格列本脲(优降糖)	1.25	0.3125	0.25-0.375
格列齐特	30	7.5	6-9
格列吡嗪	2.5	0.625	0.5-0.75
格列喹酮	30	7.5	6-9
格列美脲	1	0.25	0.2-0.3

[0133] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)作为DPP IV抑制剂的西格列汀;(b)作为双胍的二甲双胍;和(c)作为磺酰脲的格列美脲。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约5mg至约7.5mg,二甲双胍的剂量为约100mg至约150mg,并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.3mg。

[0134] 在一些实施方案中,(a) DPP IV抑制剂、(b)双胍和(c)磺酰脲中每一种的剂量为(a)、(b)和(c)中每一种的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约25%。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为6.25mg,二甲双胍的剂量约为125mg,并且格列美脲的剂量约为0.25mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为6.25mg,盐酸二甲双胍的剂量约为125mg,并且格列美脲的剂量约为0.25mg。

[0135] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中每一种的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约30%至约40%。

[0136] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%或约40%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约33%。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为西格列汀。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约7.5、约7.75、约8.0、约8.25、约8.5、约8.75、约9.0、约9.25、约9.5、约9.75或约10mg。

[0137] 在一些实施方案中,双胍抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%或约40%。在一些实施方案中,双胍的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约33%。在一些实施方案中,该双胍为二甲双胍或盐酸二甲双胍。在一些实施方案中,二甲双胍或盐酸二甲双胍的剂量为约150、约155、约160、约165、约170、约175、约180、约185、约190、约195或约200mg。

[0138] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%或约40%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约33%。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中,格列美脲的剂量为约0.30、约0.31、约0.32、约0.33、约0.34、约0.35、约0.36、约0.37、约0.38、约0.39或约0.40mg。

[0139] 在一些实施方案中,以下化合物的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)以及相应的建议剂量和建议剂量范围如表2所述:

表2.

药剂	最低糖尿病治疗剂量(LDTD)(mg)	建议剂量(mg)(33% LDTD)	建议剂量范围30% - 40% LDTD(mg)
西格列汀	25	8.25	7.5 - 10
维格列汀	50	16.5	15 - 20
沙格列汀	2.5	0.825	0.75 - 1
利格列汀	5	1.65	1.5 - 2
阿格列汀	6.25	2.0625	1.875 - 2.5
二甲双胍	500	165	150 - 200
醋酸己脲	250	62.5	75 - 100
妥拉磺脲	100	0.33	30 - 40
甲苯磺丁脲	250	82.5	75 - 100
格列本脲(优降糖)	1.25	0.4125	0.375 - 0.5
格列齐特	30	9.9	9 - 12
格列吡嗪	2.5	0.825	0.75 - 1
格列喹酮	30	9.9	9 - 12
格列美脲	1	0.33	0.3 - 0.4

[0140] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)作为DPP IV抑制剂的西格列汀;(b)作为双胍的二甲双胍;和(c)作为磺酰脲的格列美脲。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约7.5mg至约10mg,二甲双胍的剂量为约150mg至约200mg,并且格列美脲的剂量为约0.3mg至约0.4mg。

[0141] 在一些实施方案中,(a) DPP IV抑制剂、(b)双胍和(c)磺酰脲中每一种的剂量为(a)、(b)和(c)中每一种的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约33%。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为8.25mg,二甲双胍的剂量约为165mg,并且格列美脲的剂量约为0.33mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为8.25mg,盐酸二甲双胍的剂量约为165mg,并且格列美脲的剂量约为0.33mg。

[0142] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约75%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约70%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约65%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约60%。在一些实

案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约70%至约75%。

[0160] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约75%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约70%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约65%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约60%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约55%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约50%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约45%。

[0161] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约45%至约75%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约45%至约70%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约45%至约65%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约45%至约60%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约45%至约55%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约45%至约50%。

[0162] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%至约75%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%至约70%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%至约65%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%至约60%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%至约55%。

[0163] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约55%至约75%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约55%至约70%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约55%至约65%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约55%至约60%。

[0164] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约60%至约75%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约60%至约70%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约60%至约65%。

[0165] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约65%至约75%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约65%至约70%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约70%至约75%。

[0166] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中每一种的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约60%。

[0167] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中每一种的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%至约50%。

[0168] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中每一种的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%至约60%。

[0169] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中每一种的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约45%至约55%。

[0170] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约

52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%或约60%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为西格列汀。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约10、约10.25、约10.5、约10.75、约11、约11.25、约11.5、约11.75、约12、约12.25、约12.5、约12.75、约13、约13.25、约13.5、约13.75、约14、约14.25、约14.5、约14.75或约15mg。

[0171] 在一些实施方案中,双胍抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%或约60%。在一些实施方案中,双胍的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%。在一些实施方案中,该双胍为二甲双胍或盐酸二甲双胍。在一些实施方案中,二甲双胍或盐酸二甲双胍的剂量为约200、约205、约210、约215、约220、约225、约230、约235、约240、约245、约250、约255、约260、约265、约270、约275、约280、约285、约290、约295或约300mg。

[0172] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%或约60%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中,格列美脲的剂量为约0.40、约0.40、约0.41、约0.42、约0.43、约0.44、约0.45、约0.46、约0.47、约0.48、约0.49、约0.50、约0.51、约0.52、约0.53、约0.54、约0.55、约0.56、约0.57、约0.58、约0.59或约0.60mg。

[0173] 在一些实施方案中,以下化合物的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)以及相应的建议剂量和建议剂量范围如表3所述:

表3.

药剂	最低糖尿病 治疗剂量 (LDTD) (mg)	建议剂量 (mg) (50% LDTD)	建议剂量范 围 40% - 60% LDTD (mg)	建议剂量范 围 45% - 55% LDTD (mg)
西格列汀	25	12.5	10 - 15	11.25 - 12.5
维格列汀	50	25	20 - 30	22.5 - 27.5
沙格列汀	2.5	1.25	1 - 1.5	1.125 - 1.375
利格列汀	5	2.5	2 - 3	2.25 - 2.75
阿格列汀	6.25	3.125	2.5 - 3.75	2.8125 - 3.4375
二甲双胍	500	250	200 - 300	225 - 275
醋酸己脲	250	125	100 - 150	112.5 - 137.5
妥拉磺脲	100	50	40 - 60	45 - 55
甲苯磺丁脲	250	125	100 - 150	112.5 - 137.5
格列本脲(优 降糖)	1.25	0.625	0.5 - 0.75	0.5625 - 0.6875
格列齐特	30	15	12 - 18	13.5 - 16.5
格列吡嗪	2.5	1.25	1 - 1.5	1.125 - 1.375
格列喹酮	30	15	12 - 18	13.5 - 16.5
格列美脲	1	0.5	0.4 - 0.6	0.45 - 55

[0174] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)作为DPP IV抑制剂的西格列汀;(b)作为双胍的二甲双胍;和(c)作为磺酰脲的格列美脲。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约10mg至约15mg,二甲双胍的剂量为约200mg至约300mg,并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.6mg。

[0175] 在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约11.25mg至约12.5mg,二甲双胍的剂量为约225mg至约275mg,并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。在一些实施方案中,二甲双胍为盐酸二甲双胍。

[0176] 在一些实施方案中,(a) DPP IV抑制剂、(b)双胍和(c)磺酰脲中每一种的剂量为(a)、(b)和(c)中每一种的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为12.5mg,二甲双胍的剂量约为250mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案中,西格列汀的剂量约为12.5mg,盐酸二甲双胍的剂量约为250mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。

[0177] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约60%至约75%。

[0178] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%或约75%。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约70%。在一些实施方案中,该DPP IV抑制剂为西格列汀。在一些实施方案中,西格列汀的剂量为约15、约15.25、约15.5、约15.75、约16、约16.25、约16.5、约16.75、约17、约

17.25、约17.5、约17.75、约18、约18.25、约18.5或约18.75mg。

[0179] 在一些实施方案中,双胍的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约60%至约75%。在一些实施方案中,双胍抑制剂的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%或约75%。在一些实施方案中,双胍的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约70%。在一些实施方案中,该双胍为二甲双胍或盐酸二甲双胍。在一些实施方案中,二甲双胍或盐酸二甲双胍的剂量为约300、约305、约310、约315、约320、约325、约330、约335、约340、约345、约350、约355、约360、约365、约370或约375mg。

[0180] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约60%至约75%。

[0181] 在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%或约75%。在一些实施方案中,磺酰脲的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约70%。在一些实施方案中,该磺酰脲为格列美脲。在一些实施方案中,格列美脲的剂量为约0.60、约0.60、约0.61、约0.62、约0.63、约0.64、约0.65、约0.66、约0.67、约0.68、约0.69、约0.70、约0.71、约0.72、约0.73、约0.74或约0.75mg。

[0182] 在一些实施方案中,以下化合物的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)以及相应的建议剂量和建议剂量范围如表4所述:

表4.

药剂	最低糖尿病治疗剂量(LDTD)(mg)	建议剂量(mg) 70% LDTD	建议剂量范围 60% - 75% LDTD (mg)	建议剂量范围 60% - 70% LDTD (mg)
西格列汀	25	17.5	15 - 18.75	15 - 17.5
维格列汀	50	35	30 - 37.5	30 - 35
沙格列汀	2.5	1.75	1.5 - 1.875	1.5 - 1.75
利格列汀	5	3.5	3 - 3.75	3 - 3.5
阿格列汀	6.25	4.375	3.75 - 4.6875	3.75 - 4.375
二甲双胍	500	350	300 - 375	300 - 350
醋酸己脲	250	175	150 - 187.5	150 - 175
妥拉磺脲	100	70	60 - 75	60 - 70
甲苯磺丁脲	250	175	150 - 187.5	150 - 175
格列本脲(优降糖)	1.25	0.875	0.75 - 0.9375	0.75 - 0.875
格列齐特	30	21	18 - 22.5	18 - 21
格列吡嗪	2.5	1.75	1.5 - 1.875	1.5 - 1.75
格列喹酮	30	21	18 - 22.5	18 - 21
格列美脲	1	0.7	0.6 - 0.75	0.6 - 0.70

[0183] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)作为DPP IV抑制剂的西格列汀;(b)作为双胍的二甲双胍;和(c)作为磺酰脲的格列美脲。在一些实施方案中,西格列汀的剂量

为约15mg至约18.75mg, 盐酸二甲双胍的剂量为约300mg至约375mg, 并且格列美脲的剂量为约0.6mg至约0.75mg。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量为约15mg至约17.5mg, 盐酸二甲双胍的剂量为约300mg至约350mg, 并且格列美脲的剂量为约0.6mg至约0.70mg。在一些实施方案中, 二甲双胍为盐酸二甲双胍。

[0184] 在一些实施方案中, (a) DPP IV抑制剂、(b) 双胍和 (c) 磺酰脲的剂量为 (a)、(b) 和 (c) 中每一种的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约70%。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量约为17.5mg, 二甲双胍的剂量约为350mg, 并且格列美脲的剂量约为0.7mg。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量约为17.5mg, 盐酸二甲双胍的剂量约为350mg, 并且格列美脲的剂量约为0.7mg。

[0185] 在一些实施方案中, (a) DPP IV抑制剂、(b) 双胍和 (c) 磺酰脲的剂量为 (a) 和 (b) 中每一种的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约70%, 和 (c) 的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 的约50%。

[0186] 在一些实施方案中, 以下化合物的最低糖尿病治疗剂量 (LDTD) 以及相应的建议剂量和建议剂量范围如表5所述:

表5.

药剂	最低糖尿病治疗剂量(LDTD) (mg)	建议剂量(mg) (% LDTD)	建议剂量范围 (% LDTD) (mg)
西格列汀	25	17.5 (70)	16.25 – 18.75 (65-75)
维格列汀	50	35 (70)	32.5 – 37.5 (65-75)
沙格列汀	2.5	1.75 (70)	1.625 – 1.875 (65-75)
利格列汀	5.0	3.5 (70)	3.25 – 3.75 (65-75)
阿格列汀	6.25	4.375 (70)	4.0625 – 4.6875 (65-75)
二甲双胍	500	350 (70)	325 – 375 (65-75)
醋酸己脲	250	125 (50)	(45-55)
妥拉磺脲	100	50 (50)	45 – 55 (45-55)
甲苯磺丁脲	250	125 (50)	112.5 – 137.5 (45-55)
格列本脲(优降糖)	1.25	0.625 (50)	0.5625 – 0.6875 (45-55)
格列齐特	30	15 (50)	13.5 – 16.5 (45-55)
格列吡嗪	2.5	1.25 (50)	1.125 – 1.375 (45-55)
格列喹酮	30	15 (50)	13.5 – 16.5 (45-55)
格列美脲	1	0.5(50)	0.45 – 0.55 (45-55)

[0187] 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含: (a) 作为DPP IV抑制剂的西格列汀; (b) 作为双胍的二甲双胍; 和 (c) 作为磺酰脲的格列美脲。在一些实施方案中, 西格列汀的剂量约为17.5mg, 二甲双胍的剂量约为350mg, 并且格列美脲的剂量约为0.5mg。在一些实施方案

中,西格列汀的剂量约为17.5mg,盐酸二甲双胍的剂量约为350mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。

制剂

[0188] 在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲在一个制剂中提供。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲各自在单独的制剂中提供。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中的两种在一个制剂中提供。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂和双胍在一个制剂中提供。在一些实施方案中,DPP IV抑制剂和磺酰脲在一个制剂中提供。在一些实施方案中,双胍和磺酰脲在一个制剂中提供。在一些实施方案中,所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物是丸剂的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物是片剂的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物是胶囊的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物适合于口服给药。

[0189] 其他合适的制剂包括但不限于适合于直肠、局部、颊部、肠胃外(例如,皮下、肌肉内、皮内或静脉内)、直肠、阴道或气雾剂给药的制剂,但在任何给定情况下最合适的给药形式将取决于所治疗的病况的程度和严重性以及所用具体化合物的性质。例如,公开的组合物被配制成单位剂量。

[0190] 示例性的药物组合物以药物制品的形式使用,例如以固体、半固体或液体形式使用,其中包含作为活性成分的、与适于外部、肠内或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂混合的一种或多种公开的化合物。在一些实施方案中,例如,活性成分与通常无毒的、用于片剂、微丸、胶囊、栓剂、溶液、乳液、悬浮液和其他任何适合使用的形式的药学上可接受的载体复合。药物组合物内包含其量足以对疾病的过程或状况产生期望的效果的活性目标化合物。

[0191] 为了制备固体组合物如片剂,在一些实施方案中,将主要的活性成分与药学载体(例如常规的制片成分,如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树脂)和其他药物稀释剂(例如水)混合,以形成包含公开的化合物或其无毒的药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。在一些实施方案中,当将这些预制剂组合物称为均匀的时,意指活性成分均匀地分散在整个组合物中,使得该组合物容易地细分成等效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。

[0192] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖锭剂、粉末、颗粒等)中,本发明的组合物与一种或多种药学上可接受的载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下任何物质相混合:(1)填充剂或增充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶解阻滞剂,如石蜡;(6)吸收加速剂,如季铵化合物;(7)润湿剂,例如,鲸蜡醇(acetyl alcohol)和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,在一些实施方案中,所述组合物还包含缓冲剂。在一些实施方案中,还采用相似类型的固体组合物作为使用诸如乳糖或奶糖等赋形剂以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0193] 在一些实施方案中,片剂通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制制成。在

一些实施方案中,压制片剂使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。在一些实施方案中,模制片剂通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的本组合物的混合物进行模制来制备。在一些实施方案中,胶囊通过将片剂包封在硬明胶胶囊中(例如封装)来制备。片剂和其他固体剂型,如糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒,在一些实施方案中任选地被刻痕或制备有包衣和外壳,如肠溶衣和药物配制领域公知的其他包衣。

治疗方法

[0194] 本文所述的药物组合物可用于治疗有需要的受试者的代谢紊乱。本文所述的药物组合物可用于治疗有需要的受试者的糖尿病。

[0195] 治疗失败的高发生率是导致2型糖尿病患者中长期高血糖相关并发症或慢性损伤(包括微血管并发症,如糖尿病肾病、视网膜病变或神经病变,以及大血管并发症,如冠心病、脑血管疾病和外周血管疾病)的高发生率的主要原因。因此,对于在血糖控制方面、在改变疾病的性质方面以及在降低心血管发病率和死亡率方面具有良好功效,同时显示出改善的安全性概况的方法、药物和药物组合物,存在尚未得到满足的医学需求。

[0196] 在一些实施方案中,本公开的治疗或方法导致以下一种或多种:

- i. 预防代谢紊乱、减缓代谢紊乱的进展、延迟或治疗代谢紊乱;
- ii. 预防糖尿病、减缓糖尿病的进展、延迟或治疗糖尿病;
- iii. 改善血糖控制以及/或者降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖、连续测量的血糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;
- iv. 预防、减缓、延迟或逆转代谢综合征和/或2型糖尿病引起的糖耐量减低、空腹血糖受损和/或胰岛素抵抗的进展;
- v. 预防选自糖尿病的血管和非血管并发症的病况或病症、减缓其进展、延迟或治疗该病况或病症;
- vi. 预防肾功能受损、减缓肾功能受损的进展、延迟或治疗肾功能受损;
- vii. 预防视网膜血管病、减缓视网膜血管病的进展、延迟或治疗视网膜血管病;
- viii. 降低体重和/或体脂,或防止体重和/或体脂增加,或促进体重和/或体脂的降低;
- ix. 预防或治疗胰腺β细胞的变性,以及/或者改善和/或恢复胰腺β细胞的功能,以及/或者恢复胰腺胰岛素分泌的功能;
- x. 预防、减缓、延迟或治疗归因于异位脂肪的异常积累的疾病或病况;
- xi. 维持和/或改善胰岛素敏感性,以及/或者治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗,
- xii. 预防移植后新发糖尿病(NODAT)和/或移植后代谢综合征(PTMS)、减缓其进展、延迟或治疗NODAT和/或PTMS;
- xiii. 预防、延迟或减少NODAT和/或PTMS相关的并发症,包括微血管和大血管疾病和事件、移植排斥、感染和死亡;
- xiv. 治疗高尿酸血症和高尿酸血症相关状况;
- xv. 治疗或预防肾结石;以及/或者
- xvi. 治疗低钠血症。

[0197] 在一些实施方案中,所述治疗导致代谢紊乱(特别是2型糖尿病)的进展减缓、延迟或治疗。

[0198] 在一些实施方案中,所述治疗导致有需要的患者中,特别是2型糖尿病患者中的血糖控制改善。

[0199] 在一些实施方案中,在尽管使用抗糖尿病药物进行单一治疗或尽管使用两种抗糖尿病药物进行联合治疗,但血糖控制不足的患者中,所述治疗导致血糖控制得到改善。

[0200] 在一些实施方案中,所述治疗导致血糖降低效果、对胰岛素水平的影响或其组合。在一些实施方案中,所述治疗导致血糖降低效果、对胰岛素水平的影响或其组合,而没有任何不良事件或不良迹象的发生率低。

[0201] 在一些实施方案中,所述治疗在治疗后约0.5小时、约1小时、约1.5小时、约2小时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时或超过约6小时导致血糖降低效果。在一些实施方案中,通过测量主要终点、次要终点、三级终点或其组合来确定血糖降低效果。

[0202] 在一些实施方案中,主要和次要终点分别是在施用单剂量治疗后,在餐后特定时间与餐前相比,血浆葡萄糖和血清胰岛素的平均绝对变化。在一些实施方案中,主要和次要终点分别是在施用单剂量治疗后,在餐后约0.5小时、约1小时、约1.5小时、约2小时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时或超过约6小时与餐前相比,血浆葡萄糖和血清胰岛素的平均绝对变化。在一些实施方案中,主要和次要终点分别是在施用单剂量治疗后,在餐后约2小时与餐前相比,血浆葡萄糖和血清胰岛素的平均绝对变化。在一些实施方案中,将主要终点和次要终点与餐前血浆葡萄糖、血清胰岛素或其组合进行比较。

[0203] 在一些实施方案中,三级终点被确定为给药后血浆葡萄糖、血清胰岛素或其组合的浓度时间曲线下面积(AUC)。在一些实施方案中,三级终点被确定为餐后血浆葡萄糖、血清胰岛素或其组合的浓度时间曲线下面积(AUC)。在一些实施方案中,三级终点被确定为给药后约0.5小时、约1小时、约1.5小时、约2小时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时或超过约8小时的血浆葡萄糖、血清胰岛素或其组合的AUC。在一些实施方案中,三级终点被确定为餐后约0.5小时、约1小时、约1.5小时、约2小时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时或超过约8小时的血浆葡萄糖、血清胰岛素或其组合的AUC。在一些实施方案中,将三级终点与餐前血浆葡萄糖、血清胰岛素或其组合进行比较。

[0204] 在一些实施方案中,使用本文所述组合物(例如,组合物A)的治疗导致血糖降低效果。在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,使用本文所述组合物(例如,组合物A)的治疗导致至少或大约5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超过95%的血糖降低效果。在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,所述治疗导致餐后血浆葡萄糖降低至少或大约5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超过95%。在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,所述治疗导致餐后约0.5小时、约1小时、约1.5小时、约2小

时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时或超过约8小时血浆葡萄糖降低至少或大约5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超过95%。在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,所述治疗导致餐后约0.5小时至约6小时、约1小时至约5小时或约2小时至约4小时血浆葡萄糖降低至少或大约5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超过95%。在一些实施方案中,将所述治疗的血糖降低效果与餐前进行比较。

[0205] 在一些实施方案中,使用本文所述组合物(例如,组合物A)的治疗导致胰岛素水平增加。在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,使用本文所述组合物(例如,组合物A)的治疗导致胰岛素水平增加至少或大约5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超过95%。在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,所述治疗导致餐后胰岛素水平增加至少或大约5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超过95%。在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,所述治疗导致餐后约0.5小时、约1小时、约1.5小时、约2小时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时或超过约8小时胰岛素水平增加至少或大约5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超过95%。在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,所述治疗导致餐后约0.5小时至约6小时、约1小时至约5小时或约2小时至约4小时胰岛素水平增加至少或大约5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超过95%。在一些实施方案中,将所述治疗的胰岛素水平增加与餐前进行比较。

[0206] 在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,使用本文所述组合物(例如,组合物A)的治疗导致血浆葡萄糖水平、胰岛素水平或其组合以更快的速度恢复到餐前水平。在一些实施方案中,与不治疗、安慰剂治疗或用该组合物的一种或两种活性剂进行治疗相比,使用本文所述组合物(例如,组合物A)的治疗导致血浆葡萄糖水平、胰岛素水平或其组合以至少或大约快5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或超过95%的速度恢复到餐前水平。

[0207] 在一些实施方案中,所述治疗导致从糖耐量减低(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征到2型糖尿病的进展减缓或延迟。

[0208] 在一些实施方案中,所述方法导致选自糖尿病并发症的病况或病症的预防、进展减缓、延迟或治疗。

[0209] 在一些实施方案中,所述治疗导致有需要的患者的体重减轻或防止体重增加。

[0210] 在一些实施方案中,所述方法导致诸如糖尿病、糖耐量减低(IGT)、空腹血糖受损(IFG)和/或高血糖症等代谢紊乱的有效治疗,具有良好的药理学和/或药代动力学和/或物理化学性质。

[0211] 在一些实施方案中,所述方法导致诸如糖尿病、糖耐量减低(IGT)、空腹血糖受损(IFG)和/或高血糖症等代谢紊乱的有效治疗,具有更高的长期耐受性和降低的副作用(例如,低血糖、胰腺癌、超敏反应(包括过敏反应)、血管性水肿、疹、荨麻疹、皮肤血管炎和剥脱

性皮肤病(包括Stevens-Johnson综合征);肝酶升高;急性胰腺炎,包括致命性和非致命性出血性和坏死性胰腺炎;肾功能恶化,包括急性肾功能衰竭(有时需要透析);重度和致残性关节痛;便秘;呕吐;头痛;肌痛;四肢疼痛;背痛;瘙痒;和/或类天疱疮、关节痛、乳酸性酸中毒、维生素B12和叶酸缺乏、鼻咽炎、上呼吸道感染)风险。

[0212] 在一些实施方案中,治疗导致糖尿病治疗的改善大于采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中任一种的完全最低糖尿病治疗剂量所获得的治疗。

[0213] 在一些实施方案中,治疗导致糖尿病治疗的改善大于采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂的完全最低糖尿病治疗剂量所获得的治疗。在一些实施方案中,治疗导致糖尿病治疗的改善大于采用所述药物组合物中的双胍的完全最低糖尿病治疗剂量所获得的治疗。在一些实施方案中,治疗导致糖尿病治疗的改善大于采用所述药物组合物中的磺酰脲的完全最低糖尿病治疗剂量所获得的治疗。

[0214] 在一些实施方案中,与采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中任一种的完全最低糖尿病治疗剂量的治疗相比,治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。在一些实施方案中,与采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂的完全最低糖尿病治疗剂量的治疗相比,所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。在一些实施方案中,与采用所述药物组合物中的双胍的完全最低糖尿病治疗剂量的治疗相比,所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。在一些实施方案中,与采用所述药物组合物中的磺酰脲的完全最低糖尿病治疗剂量的治疗相比,所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。

[0215] 在一些实施方案中,治疗导致糖尿病和/或相关病况的改善大于或等于采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中任意两种的组合所获得的改善。在一些实施方案中,治疗导致糖尿病和/或相关病况的改善大于或等于采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中任意两种的组合所获得的改善,其中DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约25%。在一些实施方案中,治疗导致糖尿病和/或相关病况的改善大于或等于采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中任意两种的组合所获得的改善,其中DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约33%。在一些实施方案中,治疗导致糖尿病和/或相关病况的改善大于或等于采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中任意两种的组合所获得的改善,其中DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%。在一些实施方案中,治疗导致糖尿病和/或相关病况的改善大于或等于采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中任意两种的组合所获得的改善,其中DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约70%。在一些实施方案中,治疗导致糖尿病和/或相关病况的改善大于或等于采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中任意两种的组合所获得的改善,其中DPP IV抑制剂和双胍的剂量为该DPP IV抑制剂和双胍中每一种的最低糖尿病治疗剂量的约70%,并且磺酰脲的剂量为该磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量的约50%。

[0216] 在一些实施方案中,与采用所述药物组合物中的DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲中任意两种的组的治疗相比,所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险,其中DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量的约50%。

[0217] 在一些实施方案中,所述治疗是糖尿病的初始或一线治疗。在一些实施方案中,所述受试者在治疗前具有非常轻微的血糖升高。在一些实施方案中,所述受试者在治疗前未接受任何既往糖尿病治疗。在一些实施方案中,所述受试者在治疗前具有非常轻微的血糖升高,并且在治疗前未接受任何既往糖尿病治疗。在一些实施方案中,在用LDTD或更高剂量的DPP IV抑制剂、双胍或磺酰脲中的一种或两种治疗后,所述受试者具有持续的血糖升高。

[0218] 本公开认识到,在一些实施方案中,在本文公开的药物组合物中使用DPP IV抑制剂提供了有益的治疗效果,其包括但不限于血糖显著降低、血糖轻度升高的受试者的血糖显著降低、长期耐受性更高和副作用风险降低。

[0219] 本文还认识到,在一些实施方案中,本文所述的包含DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲的三联低剂量组合制剂提供的血糖降低大于单独给予的每种单独药物的LDTD。例如,在一些实施方案中,包含70%DPP IV抑制剂、50%双胍和70%磺酰脲的三联组合制剂提供的血糖降低大于或显著大于单独给予的该DPP IV抑制剂的LDTD,或双胍的LDTD,或该磺酰脲的LDTD。作为另一个示例,在一些实施方案中,包含50%DPP IV抑制剂、50%双胍和50%磺酰脲的三联组合制剂提供的血糖降低大于或显著大于单独给予的该DPP IV抑制剂的LDTD,或双胍的LDTD,或该磺酰脲的LDTD。

[0220] 本文还认识到,在一些实施方案中,本文所述的包含DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲的三联低剂量组合制剂提供的血糖降低大于单独给予的每种单独药物的LDTD的两倍。例如,在一些实施方案中,包含70%DPP IV抑制剂、50%双胍和70%磺酰脲的三联组合制剂提供的血糖降低大于或显著大于单独给予的每种单独药物的LDTD的两倍。作为另一个示例,在一些实施方案中,包含50%DPP IV抑制剂、50%双胍和50%磺酰脲的三联组合制剂提供的血糖降低大于或显著大于单独给予的每种单独药物的LDTD的两倍。将通过以下非限制性实例进一步理解本公开内容。

编号的实施方案

[0221] 编号实施方案1包括一种药物组合物,其包含:a)低剂量、治疗有效量的二肽基肽酶IV(DPP IV)抑制剂;b)低剂量、治疗有效量的双胍;c)低剂量、治疗有效量的磺酰脲;和d)至少一种药学上可接受的赋形剂,其中(a)、(b)和(c)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约75%。编号实施方案2包括编号实施方案1的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为格列汀类药物。编号实施方案3包括编号实施方案1-2的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、戈格列汀、度格列汀或其药学上可接受的盐或水合物。编号实施方案4包括编号实施方案1-3的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀或其药学上可接受的盐。编号实施方案5包括编号实施方案1-4的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为磷酸西格列汀。编号实施方案6包括编号实施方案1-5的药物组合物,其中所述双胍为二甲双胍或其药学上可接受的盐或水合物。编号实施方案7包括编号实施方案1-6的药物组合物,其中所述双胍为盐酸二甲双胍。编号实施方案8包括编号实施方案1-7的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于立即释放。编号实施方案9包括编号实施方案1-8的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。编号实施方案10包括编号实施方案1-9的药物组合物,其中磺酰脲为醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列环脲(甲磺环己脲)、美他己脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲(优降糖)、格列波脲、格列齐特、格列吡嗪、

格列喹酮、格列派特、格列吡脲、格列美脲或其药学上可接受的盐或水合物。编号实施方案11包括编号实施方案1-10的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲。编号实施方案12包括编号实施方案1-11的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约70%。编号实施方案13包括编号实施方案1-12的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约40%至约60%。编号实施方案14包括编号实施方案1-13的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%至约55%。编号实施方案15包括编号实施方案1-14的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂是所述DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。编号实施方案16包括编号实施方案1-15的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为17.5mg。编号实施方案17包括编号实施方案1-16的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂是所述DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。编号实施方案18包括编号实施方案1-17的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为12.5mg。编号实施方案19包括编号实施方案1-18的药物组合物,其中所述双胍是所述双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。编号实施方案20包括编号实施方案1-19的药物组合物,其中所述双胍为盐酸二甲双胍,并且盐酸二甲双胍的剂量约为350mg。编号实施方案21包括编号实施方案1-20的药物组合物,其中所述双胍是所述双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。编号实施方案22包括编号实施方案1-21的药物组合物,其中所述双胍为盐酸二甲双胍,并且盐酸二甲双胍的剂量约为250mg。编号实施方案23包括编号实施方案1-22的药物组合物,其中所述磺酰脲是所述磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。编号实施方案24包括编号实施方案1-23的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。编号实施方案25包括编号实施方案1-24的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双胍,并且所述磺酰脲为格列美脲。编号实施方案26包括编号实施方案1-25的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约5.0mg至约18.75mg,二甲双胍的剂量为约100mg至约375mg,并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.75mg。编号实施方案27包括编号实施方案1-26的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约10mg至约16.25mg,二甲双胍的剂量为约200mg至约325mg,并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.65mg。编号实施方案28包括编号实施方案1-27的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约10mg至约15mg,二甲双胍的剂量为约200mg至约300mg,并且格列美脲的剂量为约0.4mg至约0.6mg。编号实施方案29包括编号实施方案1-28的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约11.25mg至约13.75mg,二甲双胍的剂量为约225mg至约275mg,并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。编号实施方案30包括编号实施方案1-29的药物组合物,其中西格列汀的剂量约为12.5mg,二甲双胍的剂量约为250mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。编号实施方案31包括编号实施方案1-30的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约40%。编号实施方案32包括编号实施方案1-31的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约30%至约35%。编号实施方案33包括编号实施方案1-32的药物组合物,其中所述磺酰脲是所述磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约33%。编号实施方案34包括编号实施方案1-33的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且磺酰脲的剂量约为0.33mg。编号实施方案35包括编号实施方案1-34的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双

胍,并且所述磺酰脲为格列美脲。编号实施方案36包括编号实施方案1-35的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约7.5mg至约10mg,二甲双胍的剂量为约150mg至约200mg,并且格列美脲的剂量为约0.3mg至约0.4mg。编号实施方案37包括编号实施方案1-36的药物组合物,其中西格列汀的剂量约为8.25mg,二甲双胍的剂量约为165mg,并且格列美脲的剂量约为0.33mg。编号实施方案38包括编号实施方案1-37的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约20%至约30%。编号实施方案39包括编号实施方案1-38的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约22%至约28%。编号实施方案40包括编号实施方案1-39的药物组合物,其中所述磺酰脲是所述磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约25%。编号实施方案41包括编号实施方案1-40的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且磺酰脲的剂量约为0.25mg。编号实施方案42包括编号实施方案1-41的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双胍,并且所述磺酰脲为格列美脲。编号实施方案43包括编号实施方案1-42的药物组合物,其中西格列汀的剂量为约5mg至约7.5mg,二甲双胍的剂量为约100mg至约150mg,并且格列美脲的剂量为约0.2mg至约0.3mg。编号实施方案44包括编号实施方案1-43的药物组合物,其中西格列汀的剂量约为6.25mg,二甲双胍的剂量约为150mg,并且格列美脲的剂量约为0.25mg。编号实施方案45包括编号实施方案1-44的药物组合物,其中所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。编号实施方案46包括编号实施方案1-45的药物组合物,其中所述药物组合物适合于口服给药。编号实施方案47包括编号实施方案1-46的药物组合物,其中所述药物组合物不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。编号实施方案48包括编号实施方案1-47的药物组合物,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。编号实施方案49包括编号实施方案1-48的药物组合物,其中与从约100mg西格列汀获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案50包括编号实施方案1-49的药物组合物,其中与从约850mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案51包括编号实施方案1-50的药物组合物,其中与从约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案52包括一种药物组合物,其包含:a)低剂量、治疗有效量的二肽基肽酶IV(DPP IV)抑制剂;b)低剂量、治疗有效量的双胍;c)低剂量、治疗有效量的磺酰脲;和d)至少一种药学上可接受的赋形剂,其中(a)和(b)各自为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约65%-75%,并且(c)为最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约45%-55%。编号实施方案53包括编号实施方案1-52的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量为约16.25mg至约18.75mg。编号实施方案54包括编号实施方案1-53的药物组合物,其中所述双胍为二甲双胍,并且二甲双胍的剂量为约325mg至约375mg。编号实施方案55包括编号实施方案1-54的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且格列美脲的剂量为约0.45mg至约0.55mg。编号实施方案56包括编号实施方案1-55的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂是所述DPP IV抑制剂的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。编号实施方案57包括编号实施方案1-56的药物组合物,其中所述双胍是所述双胍的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约70%。编号实施方案58包括编号实施方案1-57的药物组合物,其中所述磺酰脲是所述磺酰脲的最低糖尿病治疗剂量(LDTD)的约50%。编号实施方案59包括编号实施方案1-58的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,所述双胍为二甲双胍,并

且所述磺酰脲为格列美脲。编号实施方案60包括编号实施方案1-59的药物组合物,其中西格列汀的剂量约为17.5mg,二甲双胍的剂量约为350mg,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。编号实施方案61包括编号实施方案1-60的药物组合物,其中所述DPP IV抑制剂为西格列汀,并且西格列汀的剂量约为17.5mg。编号实施方案62包括编号实施方案1-61的药物组合物,其中所述双胍为二甲双胍,并且二甲双胍的剂量约为350mg。编号实施方案63包括编号实施方案1-62的药物组合物,其中所述磺酰脲为格列美脲,并且格列美脲的剂量约为0.5mg。编号实施方案64包括编号实施方案1-63的药物组合物,其中所述药物组合物适合于口服给药。编号实施方案65包括编号实施方案1-64的药物组合物,其中所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。编号实施方案66包括编号实施方案1-65的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于立即释放。编号实施方案67包括编号实施方案1-66的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。编号实施方案68包括编号实施方案1-67的药物组合物,其中所述药物组合物不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。编号实施方案69包括编号实施方案1-68的药物组合物,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。编号实施方案70包括编号实施方案1-69的药物组合物,其中与从约100mg西格列汀获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案71包括编号实施方案1-70的药物组合物,其中与从约850mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案72包括编号实施方案1-71的药物组合物,其中与从约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案73包括一种药物组合物,其包含以下成分的组合:a)约17.5mg西格列汀;b)约350mg二甲双胍;c)约0.5mg格列美脲;和d)至少一种药学上可接受的赋形剂。编号实施方案74包括编号实施方案1-73的药物组合物,其中所述组合是协同的。编号实施方案75包括编号实施方案1-74的药物组合物,其中所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。编号实施方案76包括编号实施方案1-75的药物组合物,其中所述药物组合物适合于口服给药。编号实施方案77包括编号实施方案1-76的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于立即释放。编号实施方案78包括编号实施方案1-77的药物组合物,其中所述二甲双胍被配制用于缓慢释放。编号实施方案79包括编号实施方案1-78的药物组合物,其中所述药物组合物不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。编号实施方案80包括编号实施方案1-79的药物组合物,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。编号实施方案81包括编号实施方案1-80的药物组合物,其中与从约100mg西格列汀获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案82包括编号实施方案1-81的药物组合物,其中与从约850mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案83包括编号实施方案1-82的药物组合物,其中与从约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述药物组合物产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案84包括一种协同的、超低剂量的抗糖尿病药物组合,其由以下成分组成:a)约16.25mg至约18.75mg西格列汀或其盐或水合物;b)约325mg至约375mg二甲双胍或其盐或水合物;c)约0.45mg至约0.55mg格列美脲或其盐或水合物;以及d)至少一种赋形剂。编号实施方案85包括编号实施方案1-84的组合,其中所述组合不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。编号实施方案86包括编号实施方案1-85的组合,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。编号实施方案87包括编号实施

方案1-86的组合,其中与从约100mg西格列汀、约850mg二甲双胍或约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述组合产生更大的餐后2小时血糖降低。编号实施方案88包括一种治疗有需要的受试者的糖尿病的方法,其包括施用如本文所述的药物组合物。编号实施方案89包括编号实施方案1-88的方法,其中在用LDTD或更高剂量的DPP-IV抑制剂、双胍或磺酰脲中的一种或两种治疗后,所述受试者具有持续的血糖升高。编号实施方案90包括编号实施方案1-89的方法,其中所述药物组合物的施用是糖尿病的初始或一线治疗。编号实施方案91包括一种改善代谢紊乱、减缓代谢紊乱的进展或延迟代谢紊乱的方法,其中所述代谢紊乱包括糖尿病、糖耐量减低、空腹血糖受损、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、代谢综合征、肾功能受损、妊娠糖尿病、移植后新发糖尿病(NODAT)及其相关并发症,或移植后代谢综合征(PTMS)及其相关并发症,所述方法括向有需要的受试者施用如本文所述的药物组合物。编号实施方案92包括一种治疗有需要的受试者的糖尿病的方法,其包括施用协同的、超低剂量的抗糖尿病药物组合,该组合由以下成分组成:a)约16.25mg至约18.75mg西格列汀或其盐或水合物;b)约325mg至约375mg二甲双胍或其盐或水合物;c)约0.45mg至约0.55mg格列美脲或其盐或水合物;以及d)至少一种赋形剂。编号实施方案93包括编号实施方案1-92的方法,其中所述组合不包含任何进一步的附加抗高血糖药或抗糖尿病药。编号实施方案94包括编号实施方案1-93的方法,其中a)、b)和c)的组合产生协同效应。编号实施方案95包括编号实施方案1-94的方法,其中与从约100mg西格列汀、约850mg二甲双胍或约1700mg二甲双胍获得的餐后血糖的最大降低相比,所述组合产生更大的餐后2小时血糖降低。

实施例

[0222] 提供以下所阐述的实施例是为本领域普通技术人员提供如何作出和使用所请求保护的实施方案的完整公开和描述,而非旨在限制本文所公开的范围。对于本领域技术人员而言显而易见的修改将落入以下权利要求的范围内。

[0223] 实施例1:DPP-IV抑制剂、双胍和磺酰脲的组合在糖尿病患者中的研究

[0224] 本研究的目的是评价西格列汀、二甲双胍或盐酸二甲双胍和格列美脲在糖尿病患者中的安全性和有效性。

[0225] 患者入选标准

[0226] 入组标准:2型糖尿病;无药物治疗或单一口服药剂;如果不使用药物,则空腹血糖(FBG) $\geq 8\text{mmol/l}$ 且糖基化血红蛋白(HbA1c) $\geq 7.0\text{mmol/l}$;如果使用一种药物,则FBG $\geq 7.5\text{mmol/l}$ 且HbA1c $\geq 6.5\text{mmol/l}$ 。

[0227] 排除标准:FBG $> 10\text{mmol}$ 或HbA1c $> 8.5\text{mmol}$;肾小球滤过率(GFR) $< 45\text{mL/min}$;微血管疾病或神经病变的临床病史;DPP-IV抑制剂、双胍或磺酰脲治疗的任何禁忌症。

[0228] 研究治疗:

[0229] 研究治疗A:西格列汀5-7.5mg(LDTD的20%-30%)、格列美脲0.2-0.3mg(LDTD的20%-30%)和二甲双胍100-150mg(LDTD的20%-30%)的固定剂量组合;或匹配的安慰剂,每天早上服用一次。

[0230] 研究治疗B:西格列汀7.5-10mg(LDTD的30%-40%)、格列美脲0.3-0.4mg(LDTD的30%-40%)和二甲双胍150-200mg(LDTD的30%-40%)的固定剂量组合;或匹配的安慰剂,每天早上服用一次。

[0231] 研究治疗C:西格列汀11.25-12.5mg (LDTD的45%-55%)、格列美脲0.45-0.55mg (LDTD的45%-55%)和二甲双胍225-275mg (LDTD的45%-55%)的固定剂量组合;或匹配的安慰剂,每天早上服用一次。

[0232] 研究治疗D:西格列汀15-18.75mg (LDTD的60%-75%)、格列美脲0.60-0.75mg (LDTD的60%-75%)和二甲双胍300-375mg (LDTD的60%-75%)的固定剂量组合;或匹配的安慰剂,每天早上服用一次。

[0233] 研究治疗E:

表5. 治疗组和超低剂量血糖降低药物组合中的剂量

组	测试物		人	动物	动物浓度	动物
			剂量水平	剂量水平		体积
			(mg)	(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)
1	媒介物	二甲双胍	0	0	0	10
2	组合物 A	格列美脲	0.5	0.044	0.0044	10
		西格列汀	17.5	1.545	0.1545	
		二甲双胍	350	30.833	3.0833	
3	1K-MET	二甲双胍	1000	88.095	8.8095	10

• 每天早上服用一次

[0234] 治疗持续时间:6周

[0235] 研究结果

[0236] 主要的:FBG

[0237] 次要的:连续血糖 (CBG) 值;耐受性和安全性 (T&S);特别是根据症状或连续血糖值诊断的低血糖发作;坚持性;服用片剂百分比 (ADH)。

[0238] 统计学考虑因素

[0239] 关于每个研究治疗-安慰剂比较的主要结果的假设:初始FBG水平:平均值=8mmol/l;SD=2;随访结束时研究治疗组与安慰剂组之间的差异:1.2mmol/l; $\beta=0.05$; $\alpha=0.85$ 。需要的样本量=100。

[0240] 实施例2:DPP IV抑制剂、双胍和磺酰脲的组合在糖尿病患者中的研究

[0241] 本研究的目的是评价西格列汀、二甲双胍或盐酸二甲双胍和格列美脲在糖尿病患者中的安全性和有效性。

[0242] 患者入选标准

[0243] 入组标准:2型糖尿病;无药物治疗或单一口服药剂;如果不使用药物,则空腹血糖 (FBG) $\geq 8\text{mmol/l}$ 且糖基化血红蛋白 (HbA1c) $\geq 7.0\text{mmol/l}$;如果使用一种药物,则FBG $\geq 7.5\text{mmol/l}$ 且HbA1c $\geq 6.5\text{mmol/l}$ 。

[0244] 排除标准:FBG $>10\text{mmol}$ 或HbA1c $>8.5\text{mmol}$;肾小球滤过率 (GFR) $<45\text{mL/min}$;微血管疾病或神经病变的临床病史;DPP-4抑制剂、双胍或磺酰脲治疗的任何禁忌症。

[0245] 研究治疗:西格列汀17.5mg (LDTD的70%)、格列美脲0.5mg (LDTD的50%) 和二甲双胍350mg (LDTD的70%) 的固定剂量组合;或匹配的安慰剂,每天早上服用一次。

[0246] 治疗持续时间:6周

[0247] 研究结果

[0248] 主要的:FBG

[0249] 次要的:连续血糖 (CBG) 值;耐受性和安全性 (T&S);特别是根据症状或连续血糖值诊断的低血糖发作;坚持性;服用片剂百分比 (ADH)。

[0250] 统计学考虑因素

[0251] 关于主要研究结果的假设:初始FBG水平:平均值=8mmol/L;SD=2;随访结束时研究治疗组与安慰剂组之间的差异:1.2mmol/L; $\beta=0.05$; $\alpha=0.85$ 。需要的样本大小=100。

[0252] 实施例3:2型糖尿病患者中的血糖和胰岛素概况的分析

[0253] 该研究的目的是评价组合物A在糖尿病患者中的药效学(血糖降低效果)和耐受性。

[0254] 在本研究中,将未经治疗的、以前接受过治疗的或当前仅用一种降糖治疗剂类别(不包括胰岛素和胰高血糖素样肽-1类似物)治疗的30名成年2型糖尿病患者(23名女性和7名男性)随机分组为在3种治疗、3种顺序、3种时段的交叉研究中接受安慰剂或包含350mg二甲双胍、17.5mg西格列汀和0.5mg格列美脲的组合物A,在阶段之间有一周的洗脱期,如图1所示。主要和次要终点分别是在施用单剂量治疗后,在餐后2小时(h)与餐前相比,血浆葡萄糖和血清胰岛素的平均绝对变化。三级结果是餐后血浆葡萄糖和血清胰岛素的浓度-时间曲线下面积(AUC)的120分钟和210分钟,以及给药后血浆葡萄糖和血清胰岛素的浓度-时间曲线下面积(AUC)的120分钟和240分钟。进行了一项特别分析,以确定在施用单剂量研究治疗后的以下时间点,与餐前相比的血浆葡萄糖和血清胰岛素平均绝对变化的研究组间差异:1、1.5、2、2.5、3、3.5和4h。

[0255] 参与的患者在筛选访视前24小时和研究访视前7天内不接受任何降糖治疗,直到研究结束。在研究访视期间,在施用单剂量随机化治疗之前和施用治疗后的以下时间,从参与者采集血液样品:0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5和4h。参与者在0.5h采血后立即食用标准餐(550kcal;由55%碳水化合物、15%蛋白质和30%脂肪组成)。通过经验证的方法对所有样品进行血浆葡萄糖和血清胰岛素的测量。测量血浆葡萄糖。

[0256] 方法

[0257] 统计分析

[0258] 合并每个治疗组的数据。使用SPSS 17.0版进行单因素方差分析(ANOVA),以检查主要终点(餐后2h与餐前相比的血浆葡萄糖的平均绝对变化)和次要终点(餐后2h与餐前相比的血清胰岛素的平均绝对变化)的治疗间差异。使用Tukey检验进行事后多重成对比较。使用标准梯形法计算餐后葡萄糖和胰岛素的 AUC_{120min} 和 AUC_{210min} 以及给药后的 AUC_{120min} 和 AUC_{240min} 。使用WinNonlin 8.2版比较研究治疗对,并估计顺序和时段的影响。使用R Statistical Programming 3.6.1版进行了一项特别分析,以确定在施用单剂量研究治疗后的以下时间点,与餐前浓度(0.5h采集时间点)相比的血浆葡萄糖和血清胰岛素平均绝对变化的研究组间差异:1、1.5、2、2.5、3、3.5和4h。 p 值 <0.05 被认为是统计学显著的。

[0259] 结果

[0260] 基线特征总结于表6中。本研究招募了30名2型糖尿病患者。参与患者的基线血浆糖化血红蛋白(HbA_{1c})和空腹血浆葡萄糖范围分别为 $\geq 6.1\%$ 至 $\leq 11.9\%$ 和 >119 至 260mg/dL (表6)。

表6. 研究人群在筛选时的人口统计学和特征

受试者 ID	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体重 (kg)	身高 (cm)	BMI (kg/m ²)	2 型糖尿病持续时间(年)	HbA _{1c} (%)	FPG (mg/dL)	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
S-01	女	59	64	148	29.2	3	10.7	180	137
S-02	男	47	76	161	29.3	6	7.5	199	145
S-03	女	44	75	147	34.7	4	11.9	206	196
S-04	女	48	115	148	52.5	19	8.4	169	125
S-05	女	53	59	148	26.9	2	11.6	198	151
S-06	女	52	45	142	22.3	1	8.1	129	72
S-07	男	56	51	158	20.4	3	9.3	188	157
S-08	男	62	76	161	29.3	2	7	139	92
S-09	女	45	50	135	27.4	2	8.4	190	142
S-10	男	43	74	170	25.6	3	6.5	157	73
S-11	女	35	66	160	25.8	1	8.5	221	156
S-12	女	59	52	154	21.9	1	7.1	159	107
S-13	女	46	54	156	22.2	2	10.3	219	148
S-14	女	48	60	149.5	26.9	2	11	190	48
S-15	女	46	64	152	27.7	10	7.9	149	132
S-16	女	53	60	157	24.3	3	10.9	235	183
S-17	女	50	71	156	29.2	9	10.5	240	165
S-18	女	54	51	141	25.7	6	7.9	157	120
S-19	女	55	54	152	23.4	1	11.2	223	97
S-20	男	46	105	167	37.7	5	6.1	120	108
S-21	女	43	58	150.5	25.6	3	9.1	160	180
S-22	男	45	65	170	22.5	2	8.2	240	60
S-23	女	43	104	161	40.1	3	10.3	234	112
S-24	女	42	82	161	31.6	6	9.1	180	94
S-25	女	41	103	155	42.9	1	6.6	119	129
S-26	女	45	77	152	33.3	1	8.3	141	59
S-27	女	51	55	149	24.8	1	10.1	260	132
S-28	女	39	70	156	28.8	6	11.5	219	106
S-29	男	54	66	165.5	24.1	3	8.2	199	79
S-30	女	58	87	150.5	38.4	10	8.5	216	83
总结	23 名女性 (77%) 7 名男性 (23%)	48.7 ± 6.6	69.6 ± 18.1	154.4 ± 8.3	29.2 ± 7.2	4.0 ± 3.9	9.0 ± 1.7	188.1 ± 39.5	119.0 ± 39.6
a. 总结以数字 (百分比) 或平均值 ± SD 呈现。 BMI=身体质量指数, eGFR=估计的肾小球滤过率, FPG=空腹血浆葡萄糖, HbA _{1c} =糖化血红蛋白。									

[0261] 在功效方面,对于主要终点 ($p < 0.05$,表7)、次要终点 ($p < 0.05$,表8)和三级结果 ($p <$

0.05,表9),在治疗之间存在总体统计学显著性差异)。

表7.单剂量研究治疗对2型糖尿病患者 (n=30) 从餐前到餐后2小时血浆葡萄糖 (2h PPG) 的影响。

比较	治疗	估计值(95% CI)	p 值
餐前血浆葡萄糖(95% CI)	安慰剂	221.6 (192.8, 250.4)	
	组合物 A	234.0 (202.7, 265.3)	
2 h PPG (95% CI)	安慰剂	260.13 (228.4, 291.9)	
	组合物 A	230.7 (195.3, 266.0)	
成对比较(Tukey 检验)	组合物 A 对比安慰剂	-41.9 (-58.1,-25.6)	7.4 x 10 ⁻⁸ *

*统计学显著的。

表8.单剂量研究治疗对2型糖尿病患者 (n=30) 从餐前到餐后2小时血清胰岛素的影响。

比较	治疗	估计值(95% CI)	P 值
餐前血清胰岛素(95% CI)	安慰剂	12.3 (9.8, 14.7)	
	组合物 A	14.8 (10.4, 19.2)	
餐后 2 h 血清胰岛素 (95% CI)	安慰剂	28.7 (22.9, 34.6)	
	组合物 A	47.7 (36.8, 58.5)	
成对比较(Tukey 检验)	组合物 A 对比安慰剂	16.4 (-26.8, -6.0)	0.0009*

*统计学显著的

表9.在2型糖尿病患者 (n=30) 中施用单剂量研究治疗后的三级终点。

比较	治疗	平均值±SD	P 值
血浆葡萄糖浓度-时间曲线下面积(mg.h/dL)			
餐后 AUC ₀₋₁₂₀	安慰剂	520.3 ± 159.7	
	组合物 A	499.2 ± 178.9	
成对比较	组合物 A 对比安慰剂		0.045*
餐后 AUC ₀₋₂₁₀	安慰剂	883.5 ± 281.3	
	组合物 A	796.7 ± 310.3	
成对比较	组合物 A 对比安慰剂		0.0005*
给药后 AUC ₀₋₁₂₀	安慰剂	500.2 ± 157.8	
	组合物 A	499.0 ± 174.5	
成对比较	组合物 A 对比安慰剂		0.7
给药后 AUC ₀₋₂₄₀	安慰剂	996.8 ± 320.4	
	组合物 A	917.1 ± 351.7	
成对比较	组合物 A 对比安慰剂		0.003*
血清胰岛素浓度-时间曲线下面积(AUC)(μIU.h/L)			
餐后 AUC ₀₋₁₂₀	安慰剂	51.6 ± 24.8	
	组合物 A	71.3 ± 46.7	
成对比较	组合物 A 对比安慰剂		0.0001*
餐后 AUC ₀₋₂₁₀	安慰剂	87.4 ± 41.0	
	组合物 A	132.1 ± 75.6	
成对比较	组合物 A 对比安慰剂		0.000001*
给药后 AUC ₀₋₁₂₀	安慰剂	43.3 ± 20.8	
	组合物 A	55.7 ± 38.3	
成对比较	组合物 A 对比安慰剂		0.004*
给药后 AUC ₀₋₂₄₀	安慰剂	93.9 ± 44.0	
	组合物 A	139.5 ± 80.4	
成对比较	组合物 A 对比安慰剂		0.000002*

*统计学显著的p值<0.05

[0262] 在安全性和耐受性方面,在2型糖尿病患者(n=30)中施用单剂量安慰剂或组合物A均无相关不良事件。

[0263] 对血浆葡萄糖的影响

[0264] 血浆葡萄糖的时间过程:图2中呈现了在单剂量组合物A和安慰剂后的血浆葡萄糖的时间进程。在安慰剂组中,正如预期的那样,血浆葡萄糖在标准餐后比餐前浓度平均增加58mg/dL,在1.5h时间点(餐后1h)达到峰值,然后血浆葡萄糖开始逐渐降低,在给药后4h时间点恢复到大致餐前浓度。在组合物A组中,血浆葡萄糖比餐前浓度平均增加32.1mg/dL(在1.5h采集时间点达到),然后血浆葡萄糖稳步下降,直到最后采集时间点(4h)。与安慰剂相比,在组合物A组中,血浆葡萄糖在2.5至4h采集时间点内保持低于餐前。

[0265] 主要终点:主要终点是餐后2h血浆葡萄糖(2h PPG)与餐前相比的平均绝对变化。与安慰剂相比,组合物A在该终点显著降低了血浆葡萄糖浓度(表7和图2)。组合物A组与安慰剂组之间2h PPG与餐前相比的平均绝对变化的差异为-41.9mg/dL($p=7.4 \times 10^{-8}$,表7)。

[0266] 特别分析:与安慰剂相比,组合物A在整个1.5-4h采样窗口内导致显著更低的血浆葡萄糖(表10)。在组合物A组与安慰剂组之间,给药后1.5至4h时间点与餐前相比的血浆葡萄糖平均绝对变化的差异是统计学显著的(表10)。在这个时间间隔(给药后1.5-4h)内,组合物A组与安慰剂组之间血浆葡萄糖与餐前相比的平均绝对变化的差异范围为-25.9至-64.3mg/dL(表10)。组合物A的血糖降低效果在4h时间点达到峰值(表10)。

表10.单剂量研究治疗对2型糖尿病患者(n=30)血浆葡萄糖与餐前相比的绝对变化的影响。

血浆葡萄糖(mg/dL)		
给药后采集时间点	总体 p 值	组合物 A 对比安慰剂
1 h	1.0×10^{-5} *	-10.5 (-21.7, 0.7; 0.07)
1.5 h	2.1×10^{-12} *	-25.9 (-39.2, -12.7; 0.00003*)
2 h	1.1×10^{-12} *	-34.5 (-49.9, -19.0; 0.000002*)
2.5 h	1.2×10^{-13} *	-41.9 (-58.1, -25.6; 0.0000001*)
3 h	1.1×10^{-13} *	-53.9 (-71.7, -36.0; 0.0000000*)
3.5 h	9.1×10^{-14} *	-61.5 (-80.1 -42.8; 0.0000000*)
4 h	1.4×10^{-12} *	-64.3 (-84.2 -44.4; 0.0000000*)

*统计学显著的

[0267] 对血清胰岛素的影响

[0268] 血清胰岛素的时间过程:如图3所示,与安慰剂组相比,组合物A组达到了更高的血清胰岛素浓度。血清胰岛素在2.5h采集时间点达到峰值,然后开始逐渐下降,但到4h时间点未恢复至餐前浓度(图3)。同样,在安慰剂组中,血清胰岛素到4h时间点未恢复至餐前浓度(图3)。

[0269] 次要终点:次要终点是餐后2h血清胰岛素与餐前相比的平均绝对变化。与安慰剂相比,在该时间点,组合物A使血清胰岛素相对于餐前的水平显著增加16.4 μ IU/L (p=0.0009,表11和图3)。

表11.

血清胰岛素(μ IU/mL)		
给药后采集时间点	总体 p 值	组合物 A 对比安慰剂
1 h	0.2	4.7 (-2.5; 12.0; 0.3)
1.5 h	0.03*	4.7 (-3.8, 13.1; 0.4)
2 h	0.0004*	11.8 (1.8, 21.8; 0.02*)
2.5 h	1.7×10^{-5} *	16.4 (6.04, 26.8; 0.0009*)

3 h	$2.0 \times 10^{-7} *$	17.2 (8.2, 26.1; 0.00005*)
3.5 h	$1.5 \times 10^{-6} *$	12.8 (5.8, 19.8; 0.0001*)
4 h	$3.1 \times 10^{-6} *$	8.7 (2.7, 14.6; 0.002*)

*统计学显著的

[0270] 特别分析:在给药后2至4h时间点,组合物A组与安慰剂组之间血清胰岛素与餐前相比的平均绝对变化的差异是统计学显著的(表11)。在给药后3h,组合物A与安慰剂之间达到了17.2 μ IU/L的最大差异(表11)。

[0271] 三级结果:与安慰剂相比,组合物A在整个血液采样窗口内导致显著更低的血浆葡萄糖浓度-时间曲线下面积(AUC)。参见表9。与安慰剂相比,组合物A在整个血液采样窗口内导致显著更高的血清胰岛素浓度-时间曲线下面积(AUC)。参见表9。

[0272] 数据显示,在男性和女性2型糖尿病患者中,组合物A具有显著的血糖降低效果,并且与单剂量给药后的任何不良事件无关。

[0273] 实施例4.比较分析

[0274] 将基于已发表研究的单剂量单药疗法后的血浆葡萄糖时间过程与组合物A进行比较。

[0275] 表12显示了与组合物A相比,在不同剂量的单一单药疗法下,针对安慰剂调整的血浆葡萄糖相对于餐前的变化百分比。

表12.变化百分比

	2 h PPG	最大值
西格列汀 100 mg	-6.3	-20.3 ^a
阿卡波糖 100 mg	-5.3	-24.5 ^b
二甲双胍 850 mg	-9.4	与 2 h 相同
二甲双胍 1700 mg	-21.9	与 2 h 相同
组合物 A	-26.4	
a. 在餐后 1.5 h 达到最大值		
b. 在餐后 1 h 达到最大值		

[0276] 如图4所示,平均餐后2h血糖(PPG)与安慰剂(180min)的差异约为1mmol/L。与组合物A(未接受药物的,西格列汀100mg)相比,基线(空腹PG)要低得多。西格列汀与安慰剂之间的最大差异是在给药后120min(餐后90min)的约1.5mmol/L。在给药后约1h(餐后0.5h)达到最大PPG和血清胰岛素。

[0277] 虽然本文已经示出并描述了本公开的优选实施方案,但对于本领域技术人员明显的是,这些实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本公开内容的前提下,本领域技术人员将会想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实施本公开时可以采用本文所述本公开的实施方案的各种替代方案。旨在以所附权利要求书限定本公开的范围,并且由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

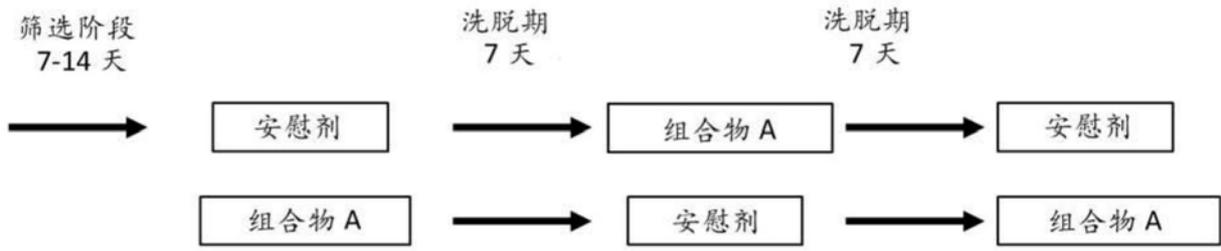


图1

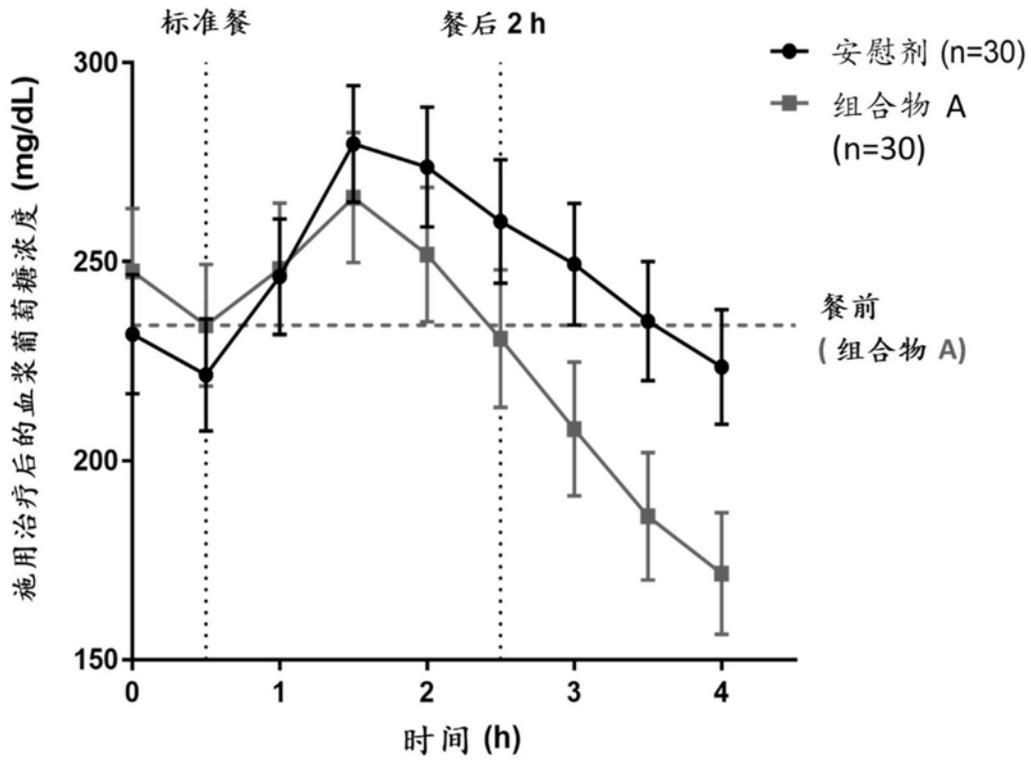


图2

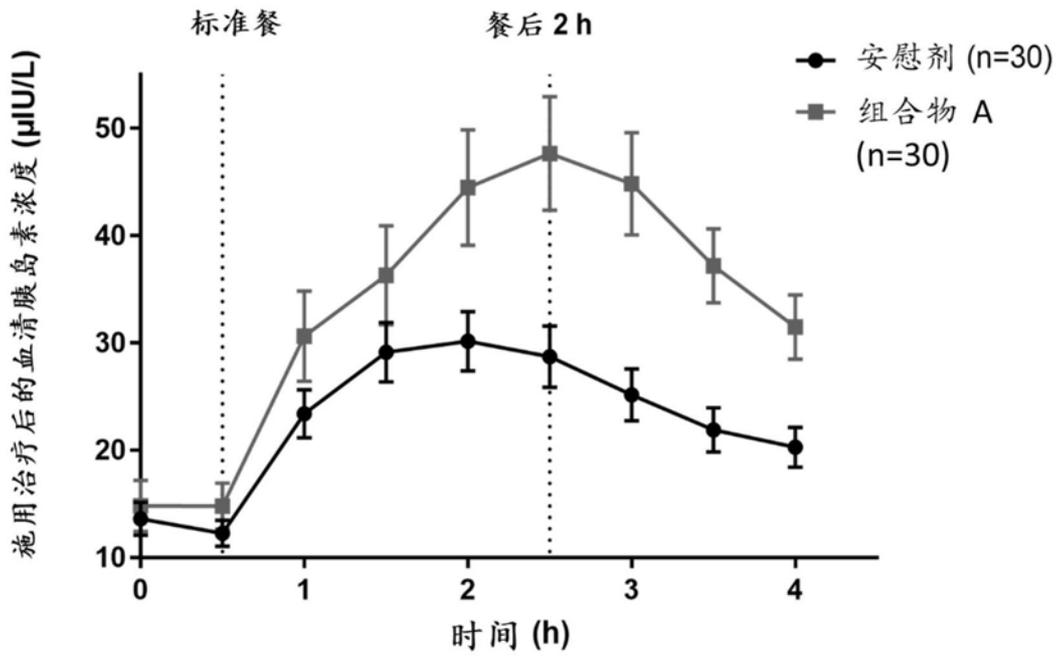
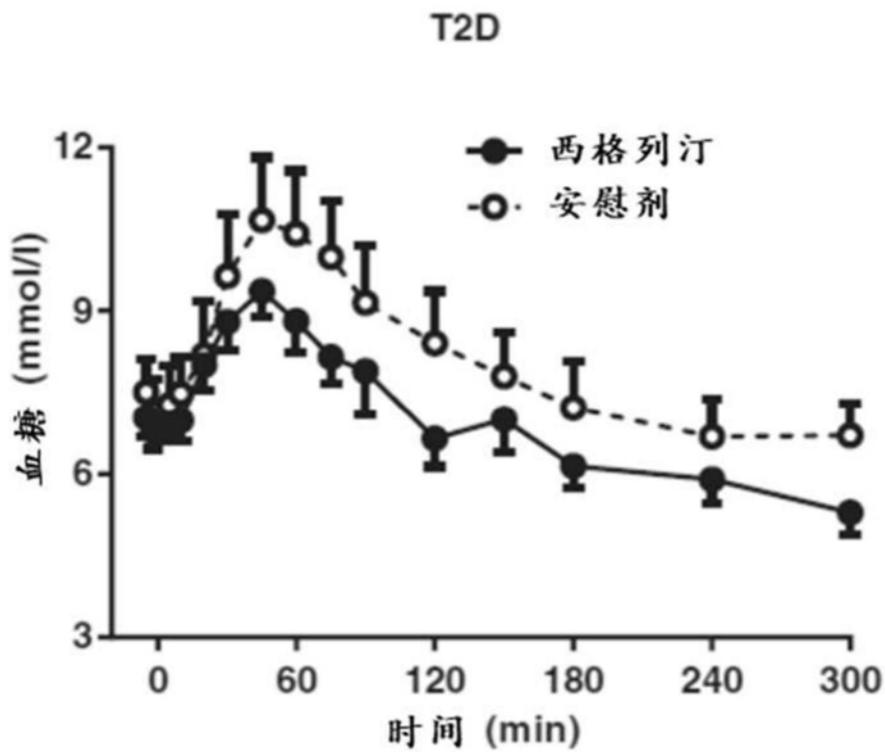


图3



Diabetes Obes Metab. 2018;20:1080-1085.

图4