



(21) 申請案號：112151639 (22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 29 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/357 (2006.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/075 (2006.01) *A61K31/045 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/12/30 中國大陸 2022117388748
 2023/05/05 中國大陸 202310499681X
 2023/08/25 中國大陸 2023110864945

(71) 申請人：大陸商深圳君聖泰生物技術有限公司 (中國大陸) SHENZHEN HIGHTIDE BIOPHARMACEUTICAL LTD. (CN)
 中國大陸

(72) 發明人：劉奎 LIU, KUI (CN)；張靜瀟 ZHANG, JINGXIAO (CN)；劉利平 LIU, LIPING (US)

(74) 代理人：李彥慶；林宗武

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：24 共 82 頁

(54) 名稱

藥物組合、藥物組合物及其應用

(57) 摘要

本發明公開了一種新的藥物組合、藥物組合物及其應用，其包含小檗鹼熊去氧膽酸鹽和 SGLT2 抑制劑，或包含小檗鹼和/或熊去氧膽酸與 SGLT2 抑制劑，其能發揮協同的減重和/或降糖效果；與此同時，本發明提供的藥物組合還能顯著提高胰島素敏感性。本發明還提供了治療一種或多種代謝疾病或病症的用途和方法。

The present invention discloses a new pharmaceutical combination, pharmaceutical composition and use thereof, including berberine ursodeoxycholate and SGLT2 inhibitor, or berberine and/or ursodeoxycholic acid and SGLT2 inhibitor. The pharmaceutical combination and pharmaceutical composition can exert synergistic weight loss and/or blood sugar lowering effects. At the same time, the pharmaceutical combination provided by the present invention can also significantly improve insulin sensitivity. The present invention also provides uses and methods for treating one or more metabolic diseases or conditions.

指定代表圖：

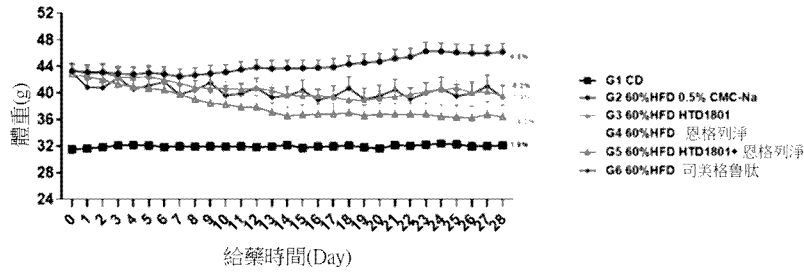


圖2

【發明摘要】

【中文發明名稱】藥物組合、藥物組合物及其應用

【英文發明名稱】Pharmaceutical combination, pharmaceutical composition and use thereof

【中文】

本發明公開了一種新的藥物組合、藥物組合物及其應用，其包含小檗鹼熊去氧膽酸鹽和 SGLT2 抑制劑，或包含小檗鹼和/或熊去氧膽酸與 SGLT2 抑制劑，其能發揮協同的減重和/或降糖效果；與此同時，本發明提供的藥物組合還能顯著提高胰島素敏感性。本發明還提供了治療一種或多種代謝疾病或病症的用途和方法。

【英文】

The present invention discloses a new pharmaceutical combination, pharmaceutical composition and use thereof, including berberine ursodeoxycholate and SGLT2 inhibitor, or berberine and/or ursodeoxycholic acid and SGLT2 inhibitor. The pharmaceutical combination and pharmaceutical composition can exert synergistic weight loss and/or blood sugar lowering effects. At the same time, the pharmaceutical combination provided by the present invention can also significantly improve insulin sensitivity. The present invention also provides uses and methods for treating one or more metabolic diseases or conditions.

【指定代表圖】圖 2

【代表圖之符號簡單說明】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】藥物組合、藥物組合物及其應用

【英文發明名稱】Pharmaceutical combination, pharmaceutical composition and use thereof

【技術領域】

【0001】本發明涉及醫藥技術領域，具體涉及一種新的藥物組合及其治療用途，尤其涉及含小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑的新的藥物組合物及其在代謝疾病治療中的用途。

【0002】本申請要求申請日為 2022 年 12 月 30 日的中國專利申請 2022117388748、申請日為 2023 年 5 月 5 日的中國專利申請 202310499681X 和申請日為 2023 年 8 月 25 日的中國專利申請 2023110864945 的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【先前技術】

【0003】糖尿病的發病率在流行病比例中不斷上升，截至 2021 年，全球估計有 5.37 億人患有糖尿病。糖尿病（約占成年人口的 10%）是一種慢性疾病，主要有三種類型：1 型糖尿病、2 型糖尿病和妊娠糖尿病，其中，2 型糖尿病最為常見，占比 90-95%。2 型糖尿病是胰島素抵抗和胰島素分泌相對不足導致血糖升高的一類進展性疾病。高血糖或血糖升高是糖尿病失控的常見後果，隨著時間的推移會對人體的許多系統（特別是神經和血管）帶來嚴重損害。

【0004】治療糖尿病的重要方法之一是保持健康的生活方式，一些 2 型糖尿病患者需要用藥物來幫助控制血糖水平，糖尿病患者通常還需要降壓藥

和他汀類藥物來降低併發症風險。對於許多患者，初始的單一療法的降糖藥物並不能在長期治療期間充分控制血糖，這就導致在服藥數年後需要升級治療方式以確保持續的血糖控制，這種升級治療通常是通過聯合使用兩種或多種降糖藥物來實現的，但如何進行更好的組合搭配，也並不是那麼顯而易見的（Rational combination therapy for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 May;7(5):328-329.doi: 10.1016/S2213-8587(19)30069-5.）。

【0005】肥胖通常是指體內脂肪堆積過多而達到可能影響到健康。全球有超過 10 億人患有肥胖症，且持續增長，肥胖與多種主要疾病有關，或增加這些疾病的患病風險，包括心臟代謝疾病、消化系統疾病、呼吸系統疾病、神經系統疾病和肌肉骨骼系統疾病等，而且這些疾病相互關聯(Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Apr;10(4):253-263. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00033-X.)。例如，肥胖是 2 型糖尿病發生發展的重要因素。研究顯示 61% 的 2 型糖尿病患者可歸因於超重（定義為 BMI \geq 25 kg/m²），且隨著體重增加，患 2 型糖尿病的風險也會增加。預防和治療肥胖是降低 2 型糖尿病發病率、改善和治療 2 型糖尿病至關重要的策略。有研究顯示，減重可以改善患者的血糖控制，甚至逆轉 2 型糖尿病程(Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 May;7(5):344-355.)。

【0006】目前，低熱量飲食、減肥手術以及腸道激素治療（如 GLP-1RA）被認為是最有效的減肥措施。然而，這些治療雖然能夠明顯降低脂肪重量，但存在因需要長期堅持導致的依從性及可及性不理想等明顯不足。此外，在減輕體重的同時也會降低健康肌肉含量，這可能導致肌少症及其他健康

問題的發生。例如，一項臨床研究報告稱，使用 semaglutide 治療 68 週後，體重平均降低了 15%（安慰劑組的降幅為 3.6%），其中，總脂肪量平均降低了 19.3%，肌肉含量則相對降低了 9.7%（Impact of Semaglutide on Body Composition in Adults With Overweight or Obesity: Exploratory Analysis of the STEP 1 Study. *J Endocr Soc.* 2021 May 3;5(Suppl 1):A16 – 7. doi: 10.1210/jendso/bvab048.030.）。而在另一項更低劑量的 semaglutide 的臨床研究也得出了類似的結果：治療 52 週後，semaglutide 組和 cangliflozin 組總脂肪質量分別平均下降了 10.2%和 7.8%，而總肌肉質量分別平均下降 4.5%和 2.9%（Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2020 Mar;63(3):473-485. doi: 10.1007/s00125-019-05065-8.）。其他研究也得出了一致的結果，證實了肥胖患者在減輕體重的同時保持足夠或增加健康肌肉含量的重要性。（Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.；Low muscle mass and mortality risk later in life: A 10-year follow-up study. *PLoS One.* 2022 Jul 28;17(7):e0271579. doi: 10.1371/journal.pone.0271579.；China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Associations of muscle mass, strength, and quality with all-cause mortality in China: a population-based cohort study. *Chin Med J (Engl).* 2022 Jun 5;135(11):1358-1368. doi: 10.1097/CM9.0000000000002193.；Sarcopenic obesity in the elderly and strategies for weight management. *Nutr Rev.* 2012 Jan;70(1):57-64. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00453.x）。

【0007】肌少症是一種隨著衰老和/或行動不便而出現的肌肉損失。隨著許多國家經歷人口分布向老齡化的深刻轉變，肌少症(sarcopenia)越來越受到

第3頁，共 61 頁(發明說明書)

關注。2010年，歐洲發表了肌少症的共識，定義肌少症為一種增齡相關的肌肉量減少、肌肉力量下降和/或軀體功能減退的老年症候群（Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people[J]·Age Ageing, 2010, 39(4): 412-423.）。據估計，全球範圍內的肌少症患病率為6%~12%，65歲及以上的老年人患病率為14%~33%，而失能和住院患者肌少症患病率則高達78%（Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies[J]·J Diabetes Metab Disord, 2017, 16: 21.DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x.）。

【0008】目前肌少症的發病機制尚未完全明確，臨床中不僅常見因增齡而導致的原發性肌少症，也可見其他疾病或病症導致的繼發性肌少症，如長期制動、臥床所致的肌肉廢用，骨骼肌去神經支配、嚴重營養不良、腫瘤惡病質、內分泌代謝疾病以及基因遺傳等（Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.）。例如，在糖尿病患者中，胰島素分泌異常以及胰島素抵抗會導致肌肉營養不良，從而導致糖尿病患者的肌少症比普通人群增加。

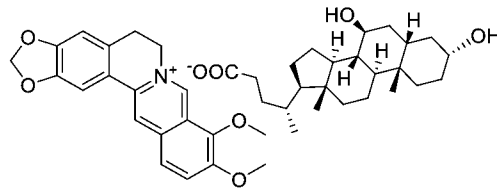
【0009】肌少症起病隱匿，但是會導致機體功能障礙和死亡風險增加，嚴重損害患者的生活質量和健康。一項納入10,073名受試者的薈萃分析顯示，患有肌少症的老人與沒有肌少症的老人相比，跌倒風險增加了52%（alls among older adults with sarcopenia dwelling in nursing home or community: A meta-analysis. Clin Nutr. 2020 Jan;39(1):33-39. doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.002）。而老人跌倒又會使骨折風險增加50%（The
第4頁，共61頁(發明說明書)

association between sarcopenia and fracture in middle-aged and elderly people: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Injury*. 2020 Apr;51(4):804-811. doi: 10.1016/j.injury.2020.02.072.)，甚至導致死亡風險增加。有研究顯示患有肌少症的社區老人是沒有肌少症的老人全因死亡風險的 1.6 倍，而且 5 年內全因死亡風險更是高達 2.09 倍(*Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis*. *Maturitas*. 2017 Sep;103:16-22. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.007.)。然而目前，尚無有效的肌少症治療藥物。

【0010】SGLT-2 抑制劑通過降低腎臟中 SGLT2 對於葡萄糖的重吸收，促進尿糖排泄而降血糖，具有獨特的降糖效應，與安慰劑比較，可使 HbA1c 平均降低 0.7%。由於其降糖機制獨特且不依賴胰島素降血糖，單獨使用低血糖發生風險較低，且能與其他降糖藥物聯合使用，獲得更持久的降糖效應。更為重要的是 SGLT2 抑制劑除能夠降低血糖外，眾多大型隨機對照臨床研究提示 SGLT2 抑制劑能夠減少心衰和慢性腎病的臨床結局事件，甚至減少心血管疾病死亡率 (SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39.; SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39. ; SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-767.)。

【0011】目前已經上市的 SGLT2 抑制劑包括：恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨，還有部分處於臨床開發中。

【0012】小檗鹼熊去氧膽酸鹽(BUDC)是小檗鹼(BBR)與熊去氧膽酸(UDCA)形成的新型離子鹽化合物，該化合物曾公開於 WO 2016/015634A1 (PCT/CN2015/085350)和 WO 2018/205987 A1 (PCT/CN2018/086461)等多篇專利申請中。其作為一種新的分子實體，目前正處於臨床研究階段，並有潛力用於非酒精性脂肪性肝炎 NASH、原發性硬化性膽管炎 PSC、原發性膽汁性膽管炎 PBC、以及糖尿病的治療。



小檗鹼熊去氧膽酸鹽 (BUDC)

【發明內容】

【0013】本發明提供了 BUDC 或 BBR 和/或 UDCA 與 SGLT2 抑制劑聯合使用的新型藥物組合和治療方法。特別地，本發明還提供包含 BUDC 和 SGLT2 抑制劑（例如恩格列淨）或其藥學上可接受的鹽的藥物組合物，以及應用 BUDC 結合 SGLT2 抑制劑的治療方法。本發明還提供了包含 BBR 和/或 UDCA 結合 SGLT2 抑制劑的藥物組合物，以及應用 BBR 和/或 UDCA 結合 SGLT2 抑制劑的治療方法。本發明的藥物組合物和方法可被用於治療多種疾病和病症，例如：糖尿病、糖尿病前期、肥胖、肌少症和胰高血糖素症等。

【0014】一方面，本發明提供一種藥物組合 I，其包含：

物質 X，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽；和，

物質 Y，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；

所述 SGLT2 抑制劑選自恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨、貝沙格列淨、榮格列淨、Enavogliflozin 和 JT-001 中的至少一種。

【0015】 在一些實施例中，藥物組合 I 的活性成分包含物質 X 和物質 Y。

【0016】 所述藥物組合 I 中，所述物質 X 和物質 Y 可以同時施用或分開施用。

【0017】 所述「同時施用」例如物質 X 和物質 Y 包含在單獨藥物組合物中同時施用；或者，「包含物質 X 的單獨藥物組合物」與「包含物質 Y 的單獨藥物組合物」同時施用。

【0018】 所述「分開施用」例如「包含物質 X 的單獨藥物組合物」與「包含物質 Y 的單獨藥物組合物」在不同時間分開施用，例如：「包含物質 X 的單獨藥物組合物」和「包含物質 Y 的單獨藥物組合物」其中之一首先施用，另一個隨後施用。所述的分開施用可在時間上距離接近或時間上距離較遠。

【0019】 無論同時施用還是分開施用，所述物質 X 和物質 Y 的施用方案(包括施用途徑、施用劑量、施用間隔等)可以相同或不同，其可以由本發明所屬技術領域中具通常知識者根據需要進行調整。

【0020】 在一些實施例中，所述物質 X 經口服施用。

【0021】 在一些實施例中，所述物質 Y 經口服施用。

【0022】 優選地，在一些實施例中，所述物質 X 經口服施用，且所述物質 Y 經口服施用。

【0023】在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨、達格列淨或卡格列淨；在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為達格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為卡格列淨。

【0024】在一些實施例中，所述物質 X 和物質 Y 的單位劑型選自片劑、膠囊劑或液體制劑。

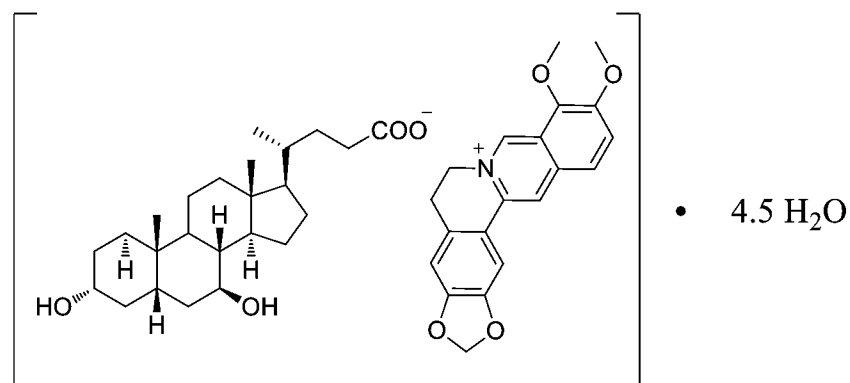
【0025】在一些實施例中，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽以其無定型、無水晶型或水合晶型的形式存在；小檉鹼熊去氧膽酸鹽已經公開的多種晶型（CN108864077A 和 WO 2018/205987 A1）均能適用於本發明中。

【0026】在一些實施例中，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽為小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射，在 $7.06 \pm 0.2^\circ$, $7.34 \pm 0.2^\circ$, $8.79 \pm 0.2^\circ$, $9.47 \pm 0.2^\circ$, $11.94 \pm 0.2^\circ$, $14.17 \pm 0.2^\circ$, $15.50 \pm 0.2^\circ$, $16.54 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.78 \pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰。

【0027】優選地，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射，在 $3.98 \pm 0.2^\circ$, $7.06 \pm 0.2^\circ$, $7.34 \pm 0.2^\circ$, $7.93 \pm 0.2^\circ$, $8.79 \pm 0.2^\circ$, $9.47 \pm 0.2^\circ$, $11.70 \pm 0.2^\circ$, $11.94 \pm 0.2^\circ$, $12.34 \pm 0.2^\circ$, $12.55 \pm 0.2^\circ$, $13.90 \pm 0.2^\circ$, $14.17 \pm 0.2^\circ$, $15.14 \pm 0.2^\circ$, $15.50 \pm 0.2^\circ$, $16.16 \pm 0.2^\circ$, $16.54 \pm 0.2^\circ$, $16.78 \pm 0.2^\circ$, $17.53 \pm 0.2^\circ$, $17.67 \pm 0.2^\circ$, $18.23 \pm 0.2^\circ$, $19.03 \pm 0.2^\circ$, $19.98 \pm 0.2^\circ$, $20.87 \pm 0.2^\circ$, $21.13 \pm 0.2^\circ$, $21.96 \pm 0.2^\circ$, $23.49 \pm 0.2^\circ$, $24.24 \pm 0.2^\circ$, $24.97 \pm 0.2^\circ$, $25.50 \pm 0.2^\circ$, $26.63 \pm 0.2^\circ$, $27.60 \pm 0.2^\circ$, $28.06 \pm 0.2^\circ$, $28.63 \pm 0.2^\circ$, $29.40 \pm 0.2^\circ$ 和 $30.49 \pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰。

【0028】所述 X-射線粉末繞射是在 Cu K α 輻射 ($\lambda_1 = 1.540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2 = 1.544426 \text{ \AA}$, 密度比 $\lambda_2/\lambda_1 = 0.50$) 下採集得到的。

【0029】優選地，在一些實施例中，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 為半九水合小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A；



半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽。

【0030】 在一些實施例中，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽為小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 D，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 D 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射，在 $4.24 \pm 0.2^\circ$, $6.79 \pm 0.2^\circ$, $8.50 \pm 0.2^\circ$, $10.25 \pm 0.2^\circ$, $11.50 \pm 0.2^\circ$, $13.62 \pm 0.2^\circ$, $14.74 \pm 0.2^\circ$, $15.20 \pm 0.2^\circ$, $17.92 \pm 0.2^\circ$, $18.39 \pm 0.2^\circ$, $22.91 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.73 \pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰。

【0031】 所述 X-射線粉末繞射是在 Cu K α 輻射 ($\lambda_1 = 1.540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2 = 1.544426 \text{ \AA}$, 密度比 $\lambda_2/\lambda_1 = 0.50$) 下採集得到的。

【0032】 在一些實施例中，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽以其游離鹽或水合物形式存在。

【0033】 在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為恩格列淨。

【0034】 在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為達格列淨。

【0035】 在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為卡格列淨。

【0036】 在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為艾托格列淨。

【0037】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為恒格列淨。

【0038】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為伊格列淨。

【0039】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為托格列淨。

【0040】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為索格列淨。

【0041】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為魯格列淨。

【0042】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為加格列淨。

【0043】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為貝沙格列淨。

【0044】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為榮格列淨。

【0045】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為 Enavogliflozin。

【0046】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為 JT-001。

【0047】在一些實施例中，藥物組合 I 由物質 X 和物質 Y 組成。

【0048】在一些實施例中，藥物組合 I 的活性成分由物質 X 和物質 Y 組成。

【0049】在一些實施例中，藥物組合 I 由半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 和恩格列淨組成。

【0050】在一些實施例中，藥物組合 I 由半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 和達格列淨組成。

【0051】在一些實施例中，所述藥物組合 I 中，所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 1:100~100:1 的形式提供；優選地，所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 1:50~1:5 或 1:1~100:1 的形式提供；更優選地，所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 5:1~50:1（例如 30:1）的形式提供。

【0052】在一些實施例中，所述藥物組合 I 中，所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 5:1~15:1 的形式提供，例如 14:1、13:1、12:1、11:1、10:1 或 9:1。

【0053】在一些實施例中，所述藥物組合 I 中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽；優選半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A；所述物質 Y 為恩格列淨；所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 12:1、11:1、10:1 或 9:1 的形式提供。

【0054】在一些實施例中，所述藥物組合 I 中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽；優選半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A；所述物質 Y 為達格列淨；所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 14:1、13:1 或 12:1 的形式提供。

【0055】依據上述比例，本發明的物質 X 和物質 Y 可以通過受試者需要同比例調整劑量。

【0056】在一些實施例中，本發明的物質 X 按照 QD(每天一次)、BID(每天二次)或 TID(每天 3 次)的頻次施用，優選 QD。

【0057】在一些實施例中，本發明的物質 Y 按照 QD(每天一次)、BID(每天二次)或 TID(每天 3 次)的頻次施用，優選 QD。

【0058】在一些實施例中，所述物質 X 和物質 Y 按照相同頻次施用。

【0059】在一些實施例中，所述藥物組合 I 為可用於預防和/或治療代謝疾病或其相關疾病的藥物組合 I。

【0060】在一些實施例中，所述藥物組合 I 為可用於預防和/或治療肌肉疾病的藥物組合 I。

【0061】在一些實施例中，所述代謝疾病選自糖尿病、糖尿病前期、高胰島素血症和肥胖症。

【0062】在一些實施例中，所述肌肉疾病選自肌少症、肌萎縮症。

【0063】另一方面，本發明提供一種藥物組合物 A，其包含：
物質 X，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽；和，
物質 Y，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；以及，
藥用輔料；

所述 SGLT2 抑制劑選自恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨、貝沙格列淨、榮格列淨、Enavogliflozin 和 JT-001 的至少一種。

【0064】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 的活性成分包含物質 X 和物質 Y。

【0065】在一些實施例中，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽以其無定型、無水晶型或水合晶型的形式存在。

【0066】優選地，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽為小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 如上所述。

【0067】更優選地，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 為半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A。

【0068】在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨、達格列淨或卡格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為達格列淨。在一些實施例

中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為卡格列淨。

【0069】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和恩格列淨，以及藥用輔料。

【0070】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和達格列淨，以及藥用輔料。

【0071】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和卡格列淨，以及藥用輔料。

【0072】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和艾托格列淨，以及藥用輔料。

【0073】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和恒格列淨，以及藥用輔料。

【0074】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和伊格列淨，以及藥用輔料。

【0075】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和托格列淨，以及藥用輔料。

【0076】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和索格列淨，以及藥用輔料。

【0077】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和魯格列淨，以及藥用輔料。

【0078】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和加格列淨，以及藥用輔料。

【0079】 在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和貝沙格列淨，以及藥用輔料。

【0080】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括半九水合小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 和恩格列淨，以及藥用輔料。

【0081】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 包括半九水合小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 和達格列淨，以及藥用輔料。

【0082】在一些實施例中，藥物組合物 A 由物質 X、物質 Y 以及一種或多種藥用輔料組成。

【0083】在一些實施例中，藥物組合物 A 的活性成分由物質 X 和物質 Y 組成。

【0084】在一些實施例中，藥物組合物 A 的活性成分由半九水合小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 和恩格列淨組成。

【0085】在一些實施例中，藥物組合物 A 的活性成分由半九水合小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 和達格列淨組成。

【0086】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 中，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:100~100:1 的形式提供；小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:1~100:1 的形式提供；優選地，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:50~1:5 或 1:1~100:1 的形式提供；優選地，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~50:1（例如 30:1）的形式提供；更優選地，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~15:1（例如 14:1、13:1、12:1、11:1、10:1 或 9:1）的形式提供。

【0087】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 中，所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽；優選半九水合小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A；所述物質 Y 為恩格列淨；所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 12:1、11:1、10:1 或 9:1 的形式提供。

【0088】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽；優選半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A；所述物質 Y 為達格列淨；所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 14:1、13:1 或 12:1 的形式提供。

【0089】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 以口服製劑形式呈現。

【0090】在一些實施例中，所述口服製劑選自片劑、膠囊劑或液體製劑。

【0091】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 按照 QD(每天一次)、BID(每天二次)或 TID(每天 3 次)的頻次施用，優選 QD。

【0092】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 為可用於預防和/或治療代謝疾病或其相關疾病的藥物組合物 A。

【0093】在一些實施例中，所述藥物組合物 A 為可用於預防和/或治療肌肉疾病的藥物組合物 A。

【0094】在一些實施例中，所述代謝疾病選自糖尿病、糖尿病前期、高胰島素血症、肥胖症。

【0095】在一些實施例中，所述肌肉疾病為肌少症。

【0096】在一些實施例中，所述肌肉疾病為肌萎縮症。

【0097】另一方面，本發明提供一種藥物組合物 B，其包含：

第一藥物組合物，其包含物質 X 和第一藥用輔料，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽；和，

第二藥物組合物，其包含物質 Y 和第二藥用輔料，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；

所述 SGLT2 抑制劑選自恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨、貝沙格列淨、榮格列淨、Enavogliflozin 和 JT-001 中的至少一種。

【0098】本發明中，所述第一藥物組合物和第二藥物組合物是相互獨立的藥物組合物。

【0099】在一些實施例中，所述第一藥用輔料和第二藥用輔料可以相同也可以不同。

【0100】在一些實施例中，所述第一藥物組合物與第二藥物組合物被設置於同一固體製劑單元中。

【0101】優選地，在一些實施例中，所述固體製劑單元可以是獨立的片劑、丸劑或膠囊劑。

【0102】更優選地，在一些實施例中，所述第一藥物組合物與第二藥物組合物被分別設置於所述同一製劑單元或單位劑型的不同部分。例如，所述第一藥物組合物與第二藥物組合物分別構成片劑的上下層或內外層。

【0103】更優選地，在一些實施例中，所述第一藥物組合物與第二藥物組合物被共同設置於所述製劑單元或單位劑型限定的空間內。例如，所述第一藥物組合物與第二藥物組合物以肉眼可見的形式混合於同一膠囊中。

【0104】在一些實施例中，所述第一藥物組合物和第二藥物組合物被分別設置於同一個藥物包中的兩個獨立子包裝內。

【0105】在一些實施例中，所述第一藥物組合物以口服劑型形式呈現。

【0106】在一些實施例中，所述第二藥物組合物以口服劑型形式呈現。

【0107】優選地，在一些實施例中，所述第一藥物組合物以口服劑型形式呈現，和，所述第二藥物組合物以口服劑型形式呈現。

【0108】在一些實施例中，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽以其無定型、無水晶型或水合晶型的形式存在。

【0109】優選地，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽為小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 如上所述。

【0110】更優選地，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 為半九水合小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A。

【0111】在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨、達格列淨或卡格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為達格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為卡格列淨。

【0112】在一些實施例中，所述藥物組合物 B 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和恩格列淨，以及藥用輔料。

【0113】在一些實施例中，所述藥物組合物 B 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和達格列淨，以及藥用輔料。

【0114】在一些實施例中，所述藥物組合物 B 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和卡格列淨，以及藥用輔料。

【0115】在一些實施例中，所述藥物組合物 B 由第一藥物組合物和第二藥物組合物組成。

【0116】在一些實施例中，所述藥物組合物 B 由物質 X、物質 Y 和一種或多種藥用輔料組成。

【0117】在一些實施例中，所述藥物組合物 B 中，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:100~100:1 的形式提供；優選地，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:50~1:5 或 1:1~100:1 的形式提供；更優選地，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~50:1(例如 30:1) 的形式提供。

【0118】在一些實施例中，所述藥物組合 B 中，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~15:1 的形式提供，例如以 14:1、13:1、12:1、11:1、10:1 或 9:1 的形式提供。

【0119】在一些實施例中，所述第一藥物組合物按照 QD(每天一次)、BID(每天二次)或 TID(每天 3 次)的頻次施用，優選 QD。

【0120】在一些實施例中，所述第二藥物組合物按照 QD(每天一次)、BID(每天二次)或 TID(每天 3 次)的頻次施用，優選 QD。

【0121】在一些實施例中，所述第一藥物組合物和所述第二藥物組合物按照相同頻次施用。

【0122】另一方面，本發明還提供一種藥物組合 II，其包含：
物質 U，所述物質 U 為小檗鹼或其藥學上可接受的鹽；和，
物質 V，所述物質 V 為熊去氧膽酸或其藥學上可接受的鹽；和，
物質 Y，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；
所述 SGLT2 抑制劑選自恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨、貝沙格列淨、榮格列淨、Enavogliflozin 和 JT-001 中的至少一種。

【0123】在一些實施例中，所述物質 U 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽。

【0124】在一些實施例中，所述物質 V 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽。

【0125】在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨、達格列淨或卡格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為達格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為卡格列淨。

【0126】在一些實施例中，所述藥物組合 II，其包含小檗鹼或其無機酸鹽、熊去氧膽酸以及 SGLT2 抑制劑。

【0127】在一些實施例中，所述藥物組合 II，其包含小檗鹼或其無機酸鹽、熊去氧膽酸的無機鹼鹽以及 SGLT2 抑制劑。

【0128】在一些實施例中，所述藥物組合 II，其包含小檗鹼鹽酸鹽、熊去氧膽酸以及恩格列淨。

【0129】在一些實施例中，所述藥物組合 II，其包含小檗鹼鹽酸鹽、熊去氧膽酸以及達格列淨。

【0130】在一些實施例中，所述藥物組合 II 由物質 U、物質 V、物質 Y 以及一種或多種藥用輔料組成。

【0131】在一些實施例中，所述藥物組合 II 由小檗鹼鹽酸鹽、熊去氧膽酸、恩格列淨以及一種或多種藥用輔料組成。

【0132】在一些實施例中，所述藥物組合 II 由小檗鹼鹽酸鹽、熊去氧膽酸、達格列淨以及一種或多種藥用輔料組成。

【0133】在一些實施例中，所述物質 U、物質 V 和物質 Y 可以同時施用或分開施用或二者相結合的方式施用。

【0134】所述「同時施用」，例如，物質 U、物質 V 和物質 Y 中任選的兩種以上物質同時施用，例如，物質 U、物質 V 和物質 Y 同時施用；又例如，物質 U 和物質 V 同時施用；再例如，物質 U 和物質 Y 同時施用。

【0135】「同時施用」的形式中，例如，物質 U、物質 V 和物質 Y 中任選的兩種以上物質被包含在單獨藥物組合物中同時施用；又例如，「包含物質 U 的單獨藥物組合物」、「包含物質 V 的單獨藥物組合物」和「包含物質 Y 的單獨藥物組合物」中任選兩種以上藥物組合物同時施用。

【0136】所述「分開施用」，例如，「包含物質 U 的單獨藥物組合物」、「包含物質 V 的單獨藥物組合物」和「包含物質 Y 的單獨藥物組合物」中任選之一的組合物與藥物組合 II 中其它藥物組合物分開施用；又例如，「包含物質 U 的單獨藥物組合物」、「包含物質 V 的單獨藥物組合物」和「包

含物質 Y 的單獨藥物組合物」按一定次序先後施用。所述的分開施用可在時間上距離接近或時間上距離較遠。

【0137】所述「二者相結合的方式」，例如，所述藥物組合 II 中，物質 U、物質 V 和物質 Y 中任選 2 種物質同時施用，並與包含餘下物質的單獨藥物組合物分開施用。

【0138】無論同時施用、分開施用或二者相結合的方式施用，所述物質 U、物質 V 和物質 Y 的施用方案(包括施用途徑、施用劑量、施用間隔等)可以相同或不同，其可以由本發明所屬技術領域中具通常知識者根據需要進行調整。

【0139】在一些實施例中，所述物質 U、物質 V 和物質 Y 中的全部或部分以藥物組合物的形式提供，例如可以是以包含物質 U、物質 V 和物質 Y 的藥物組合物的形式提供，也可以是以包含其中任選兩種物質的藥物組合物的形式提供。

【0140】在一些實施例中，所述物質 U 和物質 V 的物質的量比為 20:1~1:20，優選地，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 5:1~1:2，更優選為 1:1。

【0141】在一些實施例中，所述物質 U 和物質 Y 的物質的量比為 100:1~1:20，優選地，所述物質 U 和物質 Y 的物質的量比為 50:1~1:1，更優選為 30:1~5:1；優選地，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 50:1~1:1，更優選為 30:1~5:1。

【0142】在一些實施例中，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 100:1~1:20。

【0143】在一些實施例中，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 20:1~1:20，優選地，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 5:1~1:2，更優選為 1:1。

【0144】另一方面，本發明還提供一種藥物組合 III，其包含：

物質 V，所述物質 V 為熊去氧膽酸；和，

物質 Y，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；

所述 SGLT2 抑制劑的定義如前一方面所述。

【0145】在一些實施例中，所述物質 V 和物質 Y 可以同時施用或分開施用。

【0146】在一些實施例中，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 100:1~1:20。

【0147】在一些實施例中，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 20:1~1:20，
優選地，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 5:1~1:2，更優選為 1:1。

【0148】另一方面，本發明還提供一種本文所述的藥物組合 I、藥物組合 II、
藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合物 B 在製備用於預防和/或治療疾
病或病症的藥物中的應用，所述疾病為代謝疾病或其相關疾病。

【0149】本發明還提供一種本文所述的藥物組合 I、藥物組合 II、藥物組合
III、藥物組合物 A 或藥物組合物 B 在製備用於預防和/或治療疾病或病症的
藥物中的應用，所述疾病為肌肉疾病。

【0150】另一方面，本發明還提供一種治療或預防疾病或病症的方法，所
述方法包括向有此需要的患者（例如人或小鼠）施用治療有效量的如本文
所述的藥物組合 I、藥物組合 II、藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合
物 B，所述疾病為代謝疾病或其相關疾病。

【0151】另一方面，本發明還提供一種治療或預防疾病或病症的方法，所
述方法包括向有此需要的患者（例如人或小鼠）施用治療有效量的如本文
所述的藥物組合 I、藥物組合 II、藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合
物 B，所述疾病為肌肉疾病。

【0152】另一方面，本發明還提供一種降低體脂含量的方法，所述方法包
括向有此需要的患者（例如人或小鼠）施用治療有效量的如本文所述的藥
物組合 I、藥物組合 II、藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合物 B。

【0153】另一方面，本發明還提供一種提高胰島素敏感性的方法，所述方法包括向有此需要的患者（例如人或小鼠）施用治療有效量的如本文所述的藥物組合 I、藥物組合 II、藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合物 B。

【0154】另一方面，本發明還提供一種提高肌肉含量的方法，所述方法包括向有此需要的患者（例如人或小鼠）施用治療有效量的如本文所述的藥物組合 I、藥物組合 II、藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合物 B。

【0155】另一方面，本發明還提供一種治療肥胖症或降低體脂含量，而不引起肌肉含量降低的方法，所述方法包括向有此需要的患者（例如人或小鼠）施用治療有效量的如本文所述的藥物組合 I、藥物組合 II、藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合物 B。

【0156】另一方面，本發明還提供本文所述的藥物組合 I、藥物組合 II、藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合物 B 用於治療代謝疾病或其相關疾病的用途。

【0157】另一方面，本發明還提供本文所述的藥物組合 I、藥物組合 II、藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合物 B 用於治療肌肉疾病的用途。

【0158】另一方面，本發明還提供一種物質 Y 在製備用於預防和/或治療疾病或病症的藥物中的應用，所述疾病為肌肉疾病，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑、其藥學上可接受的鹽，所述 SGLT2 抑制劑選自恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨、貝沙格列淨、榮格列淨、Enavogliflozin 和 JT-001 中的至少一種；

所述用於預防和/或治療疾病或病症的藥物與物質 X 聯用，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽。

【0159】另一方面，本發明還提供一種降低體脂含量的方法，所述方法包括向有此需要的患者（例如人或小鼠）施用治療有效量的如本文所述的物質 Y，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑、其藥學上可接受的鹽；所述 SGLT2 抑制劑選自恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨、貝沙格列淨、榮格列淨、Enavogliflozin 和 JT-001 中的至少一種；

所述物質 Y 與物質 X 聯用，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽。

【0160】上述應用和治療方法中：

各藥物組合中，不同物質或含不同物質的藥物組合物（例如，物質 X 和物質 Y）的施用方案（包括施用途徑、施用劑量、施用間隔等）可以相同或不同，其可以由本發明所屬技術領域中具通常知識者根據需要進行調整，以提供最優的治療效果。

【0161】在一些實施例中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 如上所述。優選地，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 為半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A。

【0162】在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨、達格列淨或卡格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為達格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為卡格列淨。

【0163】在一些實施例中，所述藥物組合 I 中的物質 X 按照 QD(每天一次)、BID(每天二次)或 TID(每天 3 次)的頻次施用，優選 QD。

【0164】在一些實施例中，所述藥物組合 I、II 或 III 中的物質 Y 按照 QD(每天一次)、BID(每天二次)或 TID(每天 3 次)的頻次施用，優選 QD。

【0165】在一些實施例中，所述藥物組合 II 中的物質 U 按照 QD(每天一次)、BID(每天二次)或 TID(每天 3 次)的頻次施用，優選 QD。

【0166】在一些實施例中，所述藥物組合 II 或 III 中的物質 V 按照 QD(每天一次)、BID(每天二次)或 TID(每天 3 次)的頻次施用，優選 QD。

【0167】在一些實施例中，所述藥物組合 I 中的所述物質 X 和物質 Y 按照相同頻次施用。

【0168】在一些實施例中，所述藥物組合 II 中的所述物質 U 和物質 V 按照相同頻次施用。

【0169】在一些實施例中，所述藥物組合 II 中的所述物質 U 和物質 Y 按照相同頻次施用。

【0170】所述藥物組合 I 中的所述物質 X 和物質 Y 可同時施用或分開施用。

【0171】所述藥物組合 II 中的所述物質 U、物質 V 和物質 Y 可同時施用、分開施用或以二者相結合的方式施用。

【0172】所述藥物組合 I 或藥物組合 II 中的不同物質或含不同物質的藥物組合物（例如物質 X 和物質 Y）可以同時或分開採用本領域中任何合適的途徑施用，包括口服、注射(例如靜脈、肌肉、皮下)等。

【0173】所述藥物組合物 A、藥物組合物 B 可以採用本領域中任何合適的途徑施用，包括口服、注射(例如靜脈、肌肉、皮下)等。

【0174】在一些實施例中，所述藥物組合 I 中的所述物質 X 經口服施用。

【0175】在一些實施例中，所述藥物組合 I 中的所述物質 Y 經口服施用。

【0176】優選地，在一些實施例中，所述藥物組合 I 中的物質 X 經口服施用，且所述物質 Y 經口服施用。

【0177】在一些實施例中，所述經口服施用的藥物組合 I、藥物組合 II、藥物組合 III、藥物組合物 A 或藥物組合物 B 的單位劑型選自片劑、膠囊劑或液體製劑。

【0178】在一些實施例中，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:100~100:1 的形式提供；優選地，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:50~1:5 或 1:1~100:1 的形式提供；更優選地，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~50:1（例如 30:1）的形式提供。

【0179】在一些實施例中，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~15:1 的形式提供，例如以 14:1、13:1、12:1、11:1、10:1 或 9:1 的形式提供。

【0180】在一些實施例中，所述疾病選自糖尿病、糖尿病前期、胰高血糖素症、肥胖症、肌少症、肌萎縮症或其合併症和/或相關病症。

【0181】在一些實施例中，所述疾病為肌少症。

【0182】在一些實施例中，所述疾病為糖尿病伴肌少症或肥胖伴肌少症。

【0183】在一些實施例中，所述疾病為糖尿病合併肥胖症。

【0184】在一些實施例中，所述疾病為糖尿病合併肥胖症伴肌少症。

【0185】在一些實施例中，所述代謝疾病為糖尿病和/或肥胖症。

【0186】在一些實施例中，所述代謝疾病為糖尿病。

【0187】在一些實施例中，所述代謝疾病為肥胖症。

【0188】優選地，在一些實施例中，所述代謝疾病為糖尿病合併肥胖症。

【0189】優選地，在一些實施例中，所述糖尿病為 2 型糖尿病。

【0190】在一些實施例中，所述代謝疾病為糖尿病前期。

【0191】 在一些實施例中，所述代謝疾病為高胰島素血症或伴有高胰島素血症的代謝症候群。

【0192】 在一些實施例中，所述肌肉疾病為肌少症或肌萎縮症。

【0193】 在一些實施例中，所述肌少症為老年肌少症。

【0194】 在一些實施例中，所述肌少症為肥胖症和/或糖尿病合併型肌少症。

【0195】 在一些實施例中，所述肌少症為因藥物引起的肌少症。

【0196】 在一些實施例中，所述受試者患有糖尿病和/或肥胖症。

【0197】 在一些實施例中，所述受試者患有 2 型糖尿病。

【0198】 在一些實施例中，所述受試者患有肥胖症。

【0199】 在一些實施例中，所述受試者患有糖尿病和肥胖症。

【0200】 在一些實施例中，所述受試者患有 2 型糖尿病合併肥胖症。

【0201】 在一些實施例中，所述受試者患有高胰島素血症。

【0202】 在一些實施例中，所述受試者患有糖尿病合併高胰島素血症。

【0203】 在一些實施例中，所述受試者患有糖尿病合併高胰島素血症和肥胖症。

【0204】 在一些實施例中，所述受試者患有肌少症。

【0205】 在一些實施例中，所述受試者患有肥胖症伴肌少症。

【0206】 在一些實施例中，所述受試者患有糖尿病伴肌少症。

【0207】 在一些實施例中，所述受試者患有糖尿病合併肥胖症和肌少症。

【0208】 在一些實施例中，所述受試者患有糖尿病合併肥胖症、高胰島素血症和肌少症。

【0209】 另一方面，本發明提供一種藥物包，所述藥物包內設有獨立子包裝的藥物組合物，其中，在一個子包裝內包含有本發明所述第一藥物組合物，在第二個子包裝內包含有本發明所述第二藥物組合物。

【0210】本文所用術語「疾病」和「病症」在本文中可互換使用。

【0211】本文所用術語「治療」指治療性療法。涉及具體病症時，治療指：(1)緩解疾病或者病症的一種或多種生物學表現，(2)干擾 (a)導致或引起病症的生物級聯中的一個或多個點或 (b)病症的一種或多種生物學表現，(3)改善與病症相關的一種或多種症狀、影響或副作用，或者與病症或其治療相關的一種或多種症狀、影響或副作用，或(4)減緩病症或者病症的一種或多種生物學表現發展。

【0212】本文所用術語「治療有效量」是指在給予受試者時足以有效治療本文所述的疾病或病症的化合物的量。構成「治療有效量」的化合物的量將根據化合物、病症及其嚴重度、以及欲治療受試者的年齡而變化，但可由本發明所屬技術領域中具通常知識者根據需要進行調整。

【0213】本文所用術語「藥物包」是指適用於儲存、運輸、分配和/或處理藥品的任何容器和封蓋，例如包裝袋、包裝盒、包裝瓶。

【0214】本文所用術語「藥物組合物」是指含有指定的活性成分、可被製備成同一劑型的組合物。

【0215】本文所用術語「受試者」是指根據本發明的實施例，即將或已經接受了該化合物或組合物給藥的任何動物，哺乳動物為優，人類最優。如本文所用，術語「哺乳動物」包括任何哺乳動物。哺乳動物的實例包括但不限於牛、馬、羊、豬、貓、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人類為最優。

【0216】本文所用術語「藥用輔料」是指生產藥品和調配處方時使用的賦形劑和附加劑，是除活性成分以外，包含在藥物製劑中的所有物質。可參見中華人民共和國藥典(2015 年版)四部、或 Hand book of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe ,2009 SixthEdition)。

第27頁，共 61 頁(發明說明書)

【0217】本文所用術語「藥學上可接受的」是指(製備鹽所使用的)酸或鹼、溶劑、輔料等一般無毒、安全，並且適合於患者使用。所述的「患者」優選哺乳動物，更優選為人類。

【0218】本文所用術語「藥學上可接受的鹽」是指化合物與相對無毒的、藥學上可接受的酸或鹼製備得到的鹽。當化合物中含有相對酸性的功能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的藥學上可接受的鹼與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得鹼加成鹽。當化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的藥學上可接受的酸與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得酸加成鹽。所述的藥學上可接受的酸包括無機酸，當化合物中含有相對酸性和相對鹼性的官能團時，可以被轉換成鹼加成鹽或酸加成鹽。具體可參見 Bergeet et al. 「Pharmaceutical Salts" ,Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977)、或 Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties ,Selection ,and Use (P .Heinrich Stahl and Camille G .Wermuth ,ed .,Wiley-VCH ,2002)」

【0219】本文所述「小檗鹼熊去氧膽酸鹽」、「SGLT2 抑制劑」和「藥學上可接受的鹽」可以以無定型或晶型的形式存在。術語「無定型」是指其中的離子或分子呈現雜亂無章的分布狀態，即離子、分子間不具有週期性排列規律。術語「晶型」是指其中的離子或分子是按照一種確定的方式在三維空間作嚴格週期性排列，並具有間隔一定距離週期重複出現規律；因上述週期性排列的不同，可存在多種晶型，也即多晶型現象。

【0220】本文所述「小檗鹼熊去氧膽酸鹽」以其游離鹽、水合物或其它溶劑合物形式存在。

【0221】本文所述「所述 SGLT2 抑制劑」以其游離形式、水合物或其它溶劑合物形式存在。

【0222】本文所述「SGLT2 抑制劑藥學上可接受的鹽」以其游離鹽、水合物或其它溶劑合物形式存在。

【0223】本文所述「小檗鹼」以其游離形式、水合物或其它溶劑合物形式存在。

【0224】本文所述「熊去氧膽酸」以其游離形式、水合物或其它溶劑合物形式存在。

【0225】本發明的積極進步效果包括但不限於：
與現有技術相比，本發明的積極進步效果在於：本發明提供了一種新的藥物組合或藥物組合物，特別提供了小檗鹼熊去氧膽酸鹽和 SGLT2 抑制劑的藥物組合或藥物組合物，本發明提供的藥物組合或藥物組合物在降糖、減重、提高胰島素敏感性等功效中的一個或多個方面具有協同效果，可以有效治療、緩解或預防下列一種或多種疾病和病症，包括：糖尿病、糖尿病前期、胰高血糖素症、肥胖症等。

【0226】本發明在其他和/或可選的方面和實施例中，被進一步描述。

【0227】另一方面，本發明還涉及一種藥物組合物，其包含：

- (a) 小檗鹼熊去氧膽酸鹽 (BUDC)；和，
- (b) SGLT2 抑制劑，或其藥學上可接受的鹽；以及，
- (c) 藥用輔料。

【0228】在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑選自恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨、貝沙格列淨、榮格列淨、Enavogliflozin 和 JT-001 的至少一種。

【0229】在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為達格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為卡格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為艾托格列淨。

【0230】另一方面，本發明還涉及一種包含該藥物組合物的單位劑型。

【0231】另一方面，本發明還涉及一種單位劑型，其包含：

(a) 小檗鹼熊去氧膽酸鹽 (BUDC)；和，

(b) SGLT2 抑制劑，或其藥學上可接受的鹽；

其中，(a) 和 (b) 分別設置於所述單位劑型的不同部分中。

【0232】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，(a) 和 (b) 以物質的量比 5:1~15:1 的形式提供。

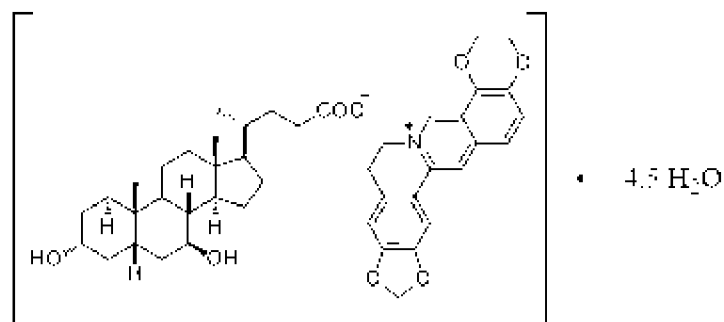
【0233】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，BUDC 以游離鹽的形式提供。

【0234】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，BUDC 以水合物或溶劑合物的形式提供。

【0235】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，BUDC 以無定型的形式提供。

【0236】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，BUDC 以晶型的形式提供。

【0237】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，所述晶型為 BUDC 的晶型 A，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射 (XRPD)，在 $7.06\pm 0.2^\circ$, $7.34\pm 0.2^\circ$, $8.79\pm 0.2^\circ$, $9.47\pm 0.2^\circ$, $11.94\pm 0.2^\circ$, $14.17\pm 0.2^\circ$, $15.50\pm 0.2^\circ$, $16.54\pm 0.2^\circ$ 和 $16.78\pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰，其中所述 BUDC 的晶型 A 具有結構式：



【0238】 在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，所述晶體形式為 BUDC 的晶型 D，所述小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 D 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射 (XRPD)，在 $4.24 \pm 0.2^\circ$, $6.79 \pm 0.2^\circ$, $8.50 \pm 0.2^\circ$, $10.25 \pm 0.2^\circ$, $11.50 \pm 0.2^\circ$, $13.62 \pm 0.2^\circ$, $14.74 \pm 0.2^\circ$, $15.20 \pm 0.2^\circ$, $17.92 \pm 0.2^\circ$, $18.39 \pm 0.2^\circ$, $22.91 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.73 \pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰。

【0239】 另一方面，本發明還涉及一種藥物包，其包含：
 第一藥物組合物，其包含 (a) 小檗鹼熊去氧膽酸鹽 (BUDC)，和第一藥用輔料；和，
 第二藥物組合物，其包含 (b) SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，和第二藥用輔料。

【0240】 在一些實施例中，所述藥物包中，所述第一藥物組合物以第一單位口服劑型形式提供；和/或所述第二藥物組合物以第二單位口服劑型形式提供。

【0241】 在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑選自恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨、貝沙格列淨、榮格列淨、Enavogliflozin 和 JT-001 的至少一種。

【0242】在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為達格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為卡格列淨。在一些實施例中，所述 SGLT2 抑制劑為艾托格列淨。

【0243】在一些實施例中，所述藥物包中，(a)和(b)以物質的量比 5:1~15:1 的形式提供。

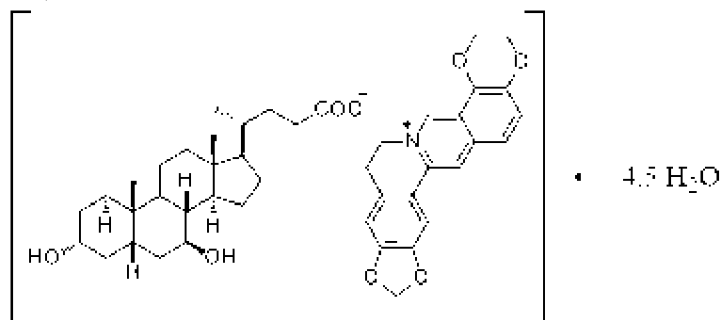
【0244】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，BUDC 以游離鹽的形式提供。

【0245】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，BUDC 以水合物或溶劑合物的形式提供。

【0246】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，BUDC 以無定型的形式提供。

【0247】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，BUDC 以晶型的形式提供。

【0248】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，所述晶型為 BUDC 的晶型 A，所述 BUDC 的晶型 A 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射 (XRPD)，在 $7.06\pm 0.2^\circ$, $7.34\pm 0.2^\circ$, $8.79\pm 0.2^\circ$, $9.47\pm 0.2^\circ$, $11.94\pm 0.2^\circ$, $14.17\pm 0.2^\circ$, $15.50\pm 0.2^\circ$, $16.54\pm 0.2^\circ$ 和 $16.78\pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰，其中所述 BUDC 的晶型 A 具有結構式：



【0249】在一些實施例中，所述藥物組合物或單位劑型中，所述晶型為 BUDC 的晶型 D，所述 BUDC 的晶型 D 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射，在 $4.24 \pm 0.2^\circ$, $6.79 \pm 0.2^\circ$, $8.50 \pm 0.2^\circ$, $10.25 \pm 0.2^\circ$, $11.50 \pm 0.2^\circ$, $13.62 \pm 0.2^\circ$, $14.74 \pm 0.2^\circ$, $15.20 \pm 0.2^\circ$, $17.92 \pm 0.2^\circ$, $18.39 \pm 0.2^\circ$, $22.91 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.73 \pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰。

【0250】另一方面，本發明還提供本文所述的藥物組合物、單位劑型或藥物包用於預防和/或治療代謝疾病或病症的用途。

【0251】在所述用途的一些實施例中，所述代謝疾病或病症為糖尿病和/或肥胖症。

【0252】在一些實施例中，所述代謝疾病為 2 型糖尿病。

【0253】在一些實施例中，所述代謝疾病為糖尿病前期。

【0254】在一些實施例中，所述代謝疾病為高胰島素血症或伴有高胰島素血症的代謝症候群。

【0255】另一方面，本發明還提供本文所述的藥物組合物、單位劑型或藥物包用於預防和/或治療肌少症的用途。

【0256】另一方面，本發明還提供一種治療代謝疾病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的本文所述的藥物組合物、單位劑型或藥物包。

【0257】另一方面，本發明還提供一種治療肌少症的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的本文所述的藥物組合物、單位劑型或藥物包。

【0258】另一方面，本發明還涉及一種藥物組合物，其包含：

(i) 小檗鹼 (BBR) 或其藥學上可接受的鹽；

(ii) 熊去氧膽酸 (UDCA) 或其藥學上可接受的鹽；

(iii) SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；以及，

藥用輔料。

【0259】 在一些實施例中，BBR 為小檗鹼鹽酸鹽。

【0260】 在一些實施例中，UDCA 以游離酸的形式提供。

【0261】 在一些實施例中，(i)、(ii) 和 (iii) 的物質的量比為：(i)：(ii) 為 5:1~1:2，(ii)：(iii) 為 30:1~5:1。

【0262】 另一方面，本發明還涉及包含該藥物組合物的單位劑型。

【0263】 另一方面，本發明還涉及一種單位劑型，其包含：

- (a) 小檗鹼 (BBR) 或其藥學上可接受的鹽；
- (b) 熊去氧膽酸 (UDCA) 或其藥學上可接受的鹽；和
- (c) SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；

其中，(a)、(b) 和 (c) 中的至少一者與其餘兩者分別設置於所述單位劑型的不同部分。

【0264】 另一方面，本發明還涉及一種藥物包，其包含：

第一藥物組合物，其包含 (a) 小檗鹼 (BBR) 或其藥學上可接受的鹽，和第一藥用輔料；

第二藥物組合物，其包含 (b) 熊去氧膽酸 (UDCA) 或其藥學上可接受的鹽，和第二藥用輔料；和，

第三藥物組合物，其包含 (c) SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，和第三藥用輔料。

【0265】 另一方面，本發明還涉及一種藥物組合物，其包含：

- (A) 熊去氧膽酸 (UDCA)；
- (B) SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；以及

藥用輔料。

【0266】 在一些實施例中，(A) 和 (B) 以物質的量比 20:1~1:20 的形式提供。

【0267】另一方面，本發明還提供本文所述的藥物組合物、單位劑型或藥物包用於預防和/或治療代謝疾病或病症的用途。

【0268】在一些實施例中，所述代謝疾病或病症為糖尿病和/或肥胖症。

【0269】在一些實施例中，所述代謝疾病為 2 型糖尿病。

【0270】在一些實施例中，所述代謝疾病為糖尿病前期。

【0271】在一些實施例中，所述代謝疾病為高胰島素血症或伴有高胰島素血症的代謝症候群。

【0272】另一方面，本發明還提供本文所述的藥物組合物、單位劑型或藥物包用於預防和/或治療肌少症的用途。

【0273】另一方面，本發明還提供一種治療代謝疾病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的本文所述的藥物組合物、單位劑型或藥物包。

【0274】另一方面，本發明還提供一種治療肌少症的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的本文所述的藥物組合物、單位劑型或藥物包。

【圖式簡單說明】

【0275】

圖 1 為實施例 1 中給藥前測得 G2 模型組小鼠和 G1 正常組小鼠的體脂含量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ ，vs G1，單因素方差分析。

圖 2 為實施例 1 中各組動物體重隨時間變化的結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示。

圖 3 為實施例 1 中各組動物體重隨時間變化率的結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示。

圖 4 為實施例 1 中給藥 25 天後測得各組動物體脂含量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ ，***表示 $p < 0.001$ ，**表示 $p < 0.01$ ，vs G2，單因素方差分析。

圖 5 為實施例 1 中給藥 25 天後測得各組動物體脂比結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ ，**表示 $p < 0.01$ ，*表示 $p < 0.05$ ，vs G2，單因素方差分析。

圖 6 為實施例 1 中給藥 28 天後測得各組動物肝臟重量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，**表示 $p < 0.01$ ，*表示 $p < 0.05$ ，vs G2，單因素方差分析。

圖 7 為實施例 1 中給藥 28 天後測得各組動物腹部脂肪重量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ vs G2，單因素方差分析。

圖 8 為實施例 1 中給藥 28 天後測得各組動物皮下脂肪重量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ ，**表示 $p < 0.01$ vs G2，單因素方差分析。

圖 9 為實施例 1 中給藥 25 天後測得各組動物肌肉量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ vs G2，單因素方差分析。

圖 10 為實施例 1 中給藥 25 天後測得給組動物肌肉占體重的百分含量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ ，*表示 $p < 0.05$ vs G2，單因素方差分析。

圖 11 為實施例 1 中給藥 20 天後測得各組動物禁食血糖結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ ，**表示 $p < 0.01$ ，*表示 $p < 0.05$ ，vs G2，單因素方差分析。

圖 12 為實施例 1 中 OGTT 試驗測得各組動物血糖隨時間變化結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示。

圖 13 為實施例 1 中 OGTT 試驗中各組動物血糖隨時間變化曲線下面積 AUC 分析結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，*表示 $p < 0.05$, vs G2，單因素方差分析。

圖 14 為實施例 1 中 OGTT 試驗測得禁食胰島素隨時間變化結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示。

圖 15 為實施例 1 中 OGTT 試驗中各組動物禁食胰島素水平隨時間變化曲線下面積 AUC 分析結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ vs G2，單因素方差分析。

圖 16 為實施例 1 中各組動物在給藥期間內的 24h 攝食量變化結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示。

圖 17 為實施例 2 中給藥前測得 G2 模型組小鼠和 G1 正常組小鼠的體重結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，G1：n=10，G2：n=73。

圖 18 為實施例 2 中給藥前測得 G2 模型組小鼠和 G1 正常組小鼠的體脂含量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ vs G2，單因素方差分析。

圖 19 為實施例 2 中各組動物體重隨時間變化的結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，各組測定動物數 n=8；但 G4：n=6，G6：n=7，G8：n=6。

圖 20 為實施例 2 中各組動物體重隨時間變化率的結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，各組測定動物數 n=8；但 G4：n=6，G6：n=7，G7：n=4，G8：n=6。

圖 21 為實施例 2 中給藥 23 天後測得各組動物體脂含量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ ，***表示 $p < 0.001$ vs G2，單因素方差分析。

圖 22 為實施例 2 中給藥 23 天後測得各組動物體脂比結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ ，*表示 $p < 0.05$ vs G2，單因素方差分析。

圖 23 為實施例 2 中給藥 23 天後測得各組動物肌肉量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ vs G2，單因素方差分析。

圖 24 為實施例 2 中給藥 23 天後測得給組動物肌肉占體重的百分含量結果，其中圖中數據以平均值±誤差值表示，****表示 $p < 0.0001$ ，***表示 $p < 0.001$ vs G2，單因素方差分析。

【實施方式】

【0276】下面通過實施例的方式進一步說明本發明，但並不因此將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未注明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

【0277】縮寫說明：0.5% CMC-Na 是指質量分數為 0.5%的羧甲基纖維素鈉的水溶液；0.5% HEC 是指質量分數為 0.5%的羥乙基纖維素的水溶液。

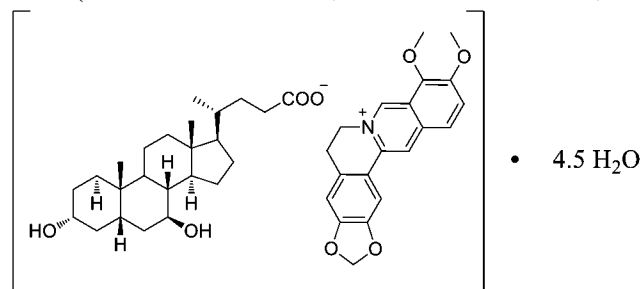
【0278】實驗材料

表 1

名稱	小檉鹼熊去氧膽酸鹽 HTD1801	恩格列淨 Empagliflozin	達格列淨 Dapagliflozin	司美格魯肽 Semaglutide
生產/供貨商	深圳君聖泰生物技術 有限公司	MCE	MCE	MCE
批號	CN210403	152451	134159	80864
性狀	黃色粉末	粉末	粉末	粉末

規格	70.0658 g/包	200mg /瓶	500mg /管	1mg/瓶
保存條件	密封，遮光， 常溫保存	-80°C	2-8°C	-80°C
有效期或複 檢日期	2024-04-30	2025-08-01	2025-01-28	2024-04-30

【0279】HTD1801 原料以其下式所示的 4.5 水合物的晶型 A 形式提供，晶型 A 在 Cu K α 輻射 ($\lambda_1 = 1.540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2 = 1.544426 \text{ \AA}$, 密度比 $\lambda_2/\lambda_1 = 0.50$) 下採集得到的 X-ray 粉末繞射 (XRPD)圖包含如下組合的 2θ 繞射角的特徵峰：3.98, 7.06, 7.34, 7.93, 8.79, 9.47, 11.70, 11.94, 12.34, 12.55, 13.90, 14.17, 15.14, 15.50, 16.16, 16.54, 16.78, 17.53, 17.67, 18.23, 19.03, 19.98, 20.87, 21.13, 21.96, 23.49, 24.24, 24.97, 25.50, 26.63, 27.60, 28.06, 28.63, 29.40 和 $30.49^\circ (\pm 0.2^\circ)$ ，Cu K α 輻射 ($\lambda_1 = 1.540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2 = 1.544426 \text{ \AA}$, 密度比 $\lambda_2/\lambda_1 = 0.50$)。



【0280】實施例 1. 小檗鹼熊去氧膽酸鹽和恩格列淨的聯用

【0281】實驗方法

【0282】配方和製劑的相關信息可見表 2。

表 2. 給藥製劑及其配置相關信息

	藥物製劑	藥物濃度 (mg/mL)	配製方法	理化性質	配製頻率
1	HTD1801	30	0.5% CMC-Na 稀釋	混懸液	每天一次
2	恩格列淨	1.5	0.5% 羥乙基纖維素	混懸液	每天一次

			稀釋		
3	司美格魯 肽	0.8	1.4%丙二醇的磷酸鹽 緩衝液(pH=7.4) 稀釋	溶液	3 天一次

【0283】5 週齡 C57BL/6J 雄性小鼠適應性飼養 1 週後，稱量各小鼠體重，以體重為主要指標隨機分為對照組和模型組，其中，對照組 12 只小鼠使用普通飼料 (CD) 進行喂養，剩餘模型組小鼠使用 60%高脂肪飼料(60%HFD) 喂養 10-12 週構建 DIO 肥胖模型，平均體重達 40g 以上。對 60%HFD 喂養小鼠進行抓取和溶劑適應 3 天，溶劑適應統一使用口服灌胃 0.5% CMC-Na 進行，一天 2 次。分別檢測小鼠攝食量、體重、體脂比、胰島素水平和禁食血糖，以體重作為指標，按照表 3 進行隨機分組，分組剩餘小鼠安樂處理。分組後按照表 3 對各組小鼠進行給藥，給藥當天定義為 D0，各藥的給藥體積按 $5 \mu\text{L/g} \times \text{小鼠體重 (g)}$ 計算得到的結果進行，對於聯合給藥組，總給藥體積為兩種單藥給藥體積之和，給藥順序和給藥時間在每次給藥時保持一致。給藥期間繼續維持高脂飼料喂養，直至給藥結束。給藥期間，每週測定 2 次攝食量（稱量 24 h 之間的飼料重量的差值）；每天稱量 1 次各組小鼠體重；每週檢測 1 次餐後血糖；於第 6 天和第 20 天分別尾尖採血檢測一次禁食血糖（從上午 8:00 禁食至下午 2:00 後採集）；給藥第 25 天，對各組小鼠分別進行體脂比和肌肉含量檢測（檢測時間段與分組前檢測時間段保持一致）；給藥干預 4 週後 (Day28)，禁食 6h，進行 OGTT (0 min, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min) 檢測小鼠血糖，同時對上述各組小鼠進行頷下靜脈採血 (0 min, 15 min, 30 min, 每次採血約 30 μL)，分離血漿 $>10\mu\text{L}$ ，用於 ELISA 檢測胰島素水平；設定給藥結束次日 (D29) 為試驗終點，上午禁食 6h，進行空腹血糖檢測；隨後安樂小鼠 CO_2 ，心臟

採血分析，並對各組小鼠進行解剖操作，收集肝臟和皮下、附睪和腸系膜脂肪，分別進行拍照稱重。

表 3. 實施例 1 組別和給藥方案

組別	動物 (只)	飼料	處理組	給藥劑量	給藥 途徑	頻率週期
G1	8	CD	-	-	-	-
G2	8	60%HFD	0.5% CMC- Na	-	灌胃	QD×4 週
						(上午給藥)
G3	8	60%HFD	HTD1801	300 mpk	灌胃	QD×4 週
						(上午給藥)
G4	8	60%HFD	恩格列淨 Empagliflozin	15 mpk	灌胃	QD×4 週
						(上午給藥)
G5	8	60%HFD	HTD1801	300 mpk	灌胃	QD×4 週
						(上午給藥)
			恩格列淨 Empagliflozin	15 mpk	灌胃	QD×4 週
						(上午給藥)
G6	8	60%HFD	司美格魯肽 Semaglutide	10 nmol/kg	皮下 注射	Q3D×4 週

【0284】注：1) QD：每天一次；BID：一天兩次；Q3D：每三天給藥一次。

2) 按照表 3 完成 2 週給藥後，G3、G5 組 HTD1801 後續 2 週的給藥劑量調整為 200 mpk；G4 和 G5 組恩格列淨後續 2 週的給藥劑量調整為 10 mpk。

【0285】實施例 1 的實驗結果如下所述：

【0286】1. 模型評價：

【0287】分組給藥前測得模型小鼠和正常小鼠的體脂含量結果如圖 1 所示。模型小鼠的體脂含量相對於正常小鼠顯著升高，代表肥胖模型製備成功。

【0288】2. 體重變化結果

【0289】G1~G6 各組動物體重隨時間變化結果如下表 4 和圖 2、圖 3 所示。

表 4. 實施例 1 體重變化結果 (體重：均值，單位：g)

Day	G1		G2		G3		G4		G5		G6	
	體重	變化率	體重	變化率	體重	變化率	體重	變化率	體重	變化率	體重	變化率
0	31.5	0.0%	43.3	0.0%	43.6	0.0%	42.9	0.0%	42.9	0.0%	43.1	0.0%
1	31.7	0.5%	43.2	-0.2%	42.9	1.6%	42.8	0.2%	42.4	-1.0%	40.9	5.2%
2	31.9	1.1%	43.2	-0.2%	43.1	1.2%	42.9	0.1%	42.0	-1.9%	40.8	5.4%
3	32.1	1.9%	42.9	-0.8%	42.3	3.0%	42.8	0.1%	41.3	-3.6%	42.3	1.9%
4	32.2	2.1%	42.8	-1.1%	42.3	2.9%	42.9	0.0%	41.0	-4.5%	40.6	5.8%
5	32.1	1.8%	43.1	-0.5%	42.5	2.6%	43.0	0.4%	40.7	-5.1%	41.1	4.6%
6	31.9	1.2%	42.8	-1.0%	42.0	3.8%	42.9	0.1%	40.5	-5.7%	41.7	3.4%
7	32.0	1.4%	42.5	-1.8%	41.5	4.9%	42.6	0.5%	39.8	-7.3%	39.8	7.7%

8	31.9	1.3%	42.7	- 1.4%	40.8	- 6.2%	42.7	- 0.4%	39.0	-9.1%	40.5	- 6.0%
9	32.0	1.4%	42.9	- 0.8%	40.7	- 6.6%	43.1	0.5%	38.5	- 10.5%	41.5	- 3.6%
10	31.9	1.3%	43.1	- 0.3%	40.7	- 6.5%	43.2	0.8%	38.3	- 10.8%	39.6	- 8.1%
11	32.0	1.4%	43.5	0.6%	40.6	- 6.8%	43.3	1.1%	37.9	- 11.9%	39.9	- 7.4%
12	31.9	1.1%	43.9	1.4%	40.8	- 6.3%	43.7	1.9%	37.9	- 11.9%	40.8	- 5.4%
13	31.9	1.3%	43.7	0.9%	40.4	- 7.1%	43.6	1.8%	37.1	- 13.5%	39.3	- 8.7%
14	32.2	2.1%	43.8	1.1%	39.7	- 8.7%	43.7	2.0%	36.6	- 14.7%	39.6	- 8.1%
15	31.7	0.7%	43.8	1.1%	39.5	- 9.0%	43.5	1.5%	36.7	- 14.5%	40.4	- 6.3%
16	31.9	1.3%	43.8	1.2%	39.6	- 8.8%	43.8	2.3%	36.8	- 14.3%	39.0	- 9.7%
17	32.0	1.3%	43.9	1.4%	39.4	- 9.3%	44.1	2.9%	36.8	- 14.2%	39.5	- 8.4%
18	32.1	1.8%	44.3	2.4%	38.9	- 10.3%	44.5	3.9%	37.0	- 13.8%	40.7	- 5.6%

19	31.8	1.0%	44.5	2.9%	38.9	10.3%	44.8	4.4%	36.6	14.8%	39.1	9.4%
20	31.7	0.4%	44.7	3.3%	39.2	8.4%	45.1	5.2%	36.8	14.2%	39.6	8.3%
21	32.2	2.0%	45.2	4.5%	39.5	7.8%	45.5	6.2%	36.8	14.4%	40.5	6.1%
22	32.0	1.7%	45.4	5.0%	39.7	7.2%	46.0	7.3%	36.8	14.3%	39.1	9.4%
23	32.2	2.3%	46.3	6.9%	40.2	6.0%	46.4	8.3%	36.8	14.3%	40.0	7.3%
24	32.4	2.8%	46.3	6.9%	40.5	5.4%	46.5	8.5%	36.4	15.1%	40.6	5.8%
25	32.3	2.4%	46.1	6.5%	40.7	4.8%	46.5	8.4%	36.4	15.4%	39.5	8.4%
26	32.0	1.5%	46.0	6.3%	40.1	6.5%	46.3	8.1%	36.3	15.6%	40.0	7.9%
27	32.0	1.5%	46.0	6.3%	40.2	6.2%	46.7	8.9%	36.8	14.5%	41.0	5.4%
28	32.1	1.9%	46.2	6.8%	39.5	7.9%	46.5	8.4%	36.4	15.2%	39.4	9.2%

【0290】14 天內，正常對照組體重基本保持不變，而在持續高脂飲食喂養下，模型對照組 G2 體重在第 1 週略微下降後緩慢增長，恩格列淨組 G4 體

重在第 1 週基本無變化，之後平緩增長，且增長趨勢與模型對照組 G2 基本一致；司美格魯肽組 G6 在給藥初始階段體重下降明顯，之後緩慢下降並趨於平穩。而 HTD1801 組 G3 和聯合給藥（HTD1801+恩格列淨）組 G5 的體重隨時間變化持續下降，且效果顯著，特別是在恩格列淨單藥組與模型組動物體重變化趨勢一致的情況下，G5 組體重下降幅度超乎預料地明顯優於其它各組，為 HTD1801 單藥所引起的體重降幅的近 2 倍。該結果說明，在持續高脂飲食喂養的肥胖小鼠模型中，恩格列淨雖然不能單獨取得減重的效果，但在與 HTD1801 一起使用後，則可以產生協同效應，顯著提高綜合的減重效果，且口服給藥的減重效果優於目前臨床上廣泛使用的降糖和減重藥物司美格魯肽注射劑。

【0291】14 天後，正常對照組的體重繼續維持，模型對照組和降低劑量的恩格列淨組的體重緩慢增長，司美格魯肽組平穩維持，均保持了第 2 週的趨勢，而隨著 HTD1801 給藥劑量的下調，HTD1801 組體重出現輕度反彈，而 G5（HTD1801+恩格列淨）減重效果繼續保持並有進一步下降趨勢。由此可見，在本試驗中，HTD1801 和恩格列淨聯用不僅具有協同減重的效果，而且還能在維持協同減重效果的前提下進一步降低 HTD1801 的用量而不引起體重的反彈。

【0292】3. 體脂含量測定結果

【0293】於給藥 25 天後，測定 G1～G6 組每只動物體重、體脂含量及體脂比重，分組取平均值，結果如下表 5 和圖 4、圖 5 所示。

表 5. 實施例 1 給藥 25 天後小鼠體脂含量結果

均值	體重 (g)	脂肪 (g)	體脂比 (%)
G1	32.22	5.71	17.69%
G2	46.55	21.76	46.51%

第45頁，共 61 頁(發明說明書)

G3	40.10	16.23	40.12%
G4	47.53	23.36	49.13%
G5	35.02	12.30	34.63%
G6	38.73	14.74	36.99%

【0294】由結果可知，給藥 25 天後，G4（恩格列淨）組體脂含量和體脂比相對於 G2 對照組增加，而 G3（HTD1801）組、G5（HTD1801+恩格列淨）組以及 G6（司美格魯肽）組體脂含量和體脂比均降低，其中，G5 組的各項結果優於其它各組，可見，在該實施例中，HTD1801 和恩格列淨聯用並非二者效果的單純抵消或疊加，而是產生了協同增效的效果。

【0295】4. 肝臟、內臟及皮下脂肪重量結果

【0296】給藥 28 天後，於次日 CO₂ 安樂處死小鼠，並對 G1~G5 各組小鼠進行解剖操作，收集肝臟、以及腹部脂肪（包括附睪和腸系膜）、皮下的脂肪，分別進行拍照稱重，結果如下表 6、圖 6、圖 7 和圖 8 所示。

表 6. 實施例 1 給藥 28 天後小鼠各組織臟器脂肪重量結果

均值	肝 (g)	皮下脂肪 (g)	附睪脂肪 (g)	腸系膜脂肪 (g)
G1	1.14	0.55	0.90	0.31
G2	1.47	3.21	2.51	1.24
G3	0.98	2.32	2.31	0.78
G4	1.34	3.02	2.82	1.20
G5	0.97	1.85	1.81	0.63

【0297】該結果說明，試驗中，HTD1801 與恩格列淨聯用能夠顯著降低週身脂肪的含量，特別是二者聯用能夠維持 HTD1801 降低肝臟脂肪效果的基礎上，額外而顯著地降低腹部以及皮下脂肪的含量，具有協同增效的有益

效果。

【0298】 5. 肌肉含量變化結果

【0299】 給藥 25 天後，測定 G1~G5 組每只動物體重、肌肉重量及比重，分組取平均值，結果如下表 7 和圖 9、圖 10 所示。

表 7. 實施例 1 給藥 25 天後小鼠肌肉含量結果

均值	體重 (g)	肌肉 (g)	肌肉占比 (%)
G1	32.22	13.56	42.14%
G2	46.55	6.06	13.20%
G3	40.10	7.50	19.02%
G4	47.53	5.17	10.92%
G5	35.02	8.41	24.60%

【0300】 G3 (HTD1801) 組小鼠肌肉含量相對於 G2 模型對照組增加，G4 (恩格列淨) 組小鼠肌肉含量相對於 G2 模型對照組降低，當兩者聯用時，G3 (HTD1801+恩格列淨) 組小鼠肌肉含量沒有因而二者單藥效果相反而抵消，而是進一步增加。由此可見，在該肥胖小鼠模型中，HTD1801 和恩格列淨聯用能夠協同提高肌肉含量或比重。

【0301】 6. 禁食血糖結果

【0302】 給藥 20 天後，測定各組動物禁食血糖結果如下表 8 和圖 11 所示。

表 8. 實施例 1 第 6 天和第 20 天測得的禁食血糖 (mmol/L) 均值結果

	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Day 6	6.8	8.8	7.9	7.8	7.1	6.2
Day20	6.8	9.4	8.4	7.9	6.2	8.9

【0303】 G3-G6 所有給藥組在第 6 天和第 20 天測得的血糖均出現不同程度

下降，雖然在第 6 天時，G6 組（司美格魯肽）的血糖下降最為顯著，但是到第 20 天時，其血糖出現反彈，而 G5（HTD1801+恩格列淨）組的血糖則在持續降低，至第 20 天時，血糖降低幅度已超越司美格魯肽組，下降程度優於其單藥各自降糖水平疊加之和，即取得了 1+1>2 的協同效果。

【0304】 7. 糖耐量 OGTT 試驗測定結果

【0305】 在給藥第 28 天測得各組 OGTT 試驗的血糖均值結果如下表 9 所示，血糖-時間關係曲線和由此計算得到的血糖-時間曲線下面積 AUC（即總血糖升高量）分別如圖 12 和圖 13 所示。

表 9. 實施例 1 小鼠 D28 OGTT 血糖（mmol/L）結果

	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120min
G1	6.95	17.00	17.02	15.00	14.68	14.18
G2	9.75	22.25	23.80	25.05	24.08	21.18
G3	10.65	19.88	20.04	23.48	19.88	22.22
G4	10.97	19.60	18.90	18.18	14.54	15.48
G5	8.22	15.03	17.13	15.73	11.65	13.75
G6	7.50	18.25	16.42	13.78	12.47	10.25

【0306】其顯示，相對於模型對照組 G2，各給藥組總血糖升高量均有下降，其中，G4（恩格列淨）、G5（HTD1801+恩格列淨）、G6（司美格魯肽）組下降水平相當。

【0307】在 OGTT 試驗中，藥效期禁食胰島素結果如下表 10 所示，胰島素-時間關係曲線和由此計算得到的曲線下面積（即總胰島素水平）分別如圖 14 和圖 15 所示。

表 10. 實施例 1 小鼠 D28 OGTT 禁食胰島素結果（單位：mmol/L）

	0min	15min	30min
G1	1.99	7.18	4.49
G2	7.83	17.26	16.87
G3	4.78	9.17	7.55
G4	5.11	9.10	8.73
G5	2.12	4.76	4.24
G6	1.63	9.81	5.39

【0308】其顯示，各給藥組小鼠胰島素峰值水平和總胰島素水平相對於對照組均顯著下降，其中 G5（HTD1801+恩格列淨）組胰島素峰值最低，總胰島素水平降低也最為顯著，呈現協同效應。

【0309】由 OGTT 試驗結果可知，G5（HTD1801+恩格列淨）不僅具有相對更低的總血糖水平，而在總血糖水平相當的各組中，其胰島素峰值水平和總胰島素水平均顯著更低，優於各單藥物組，包括目前臨床上廣泛使用的降糖和減重藥物司美格魯肽注射劑組，說明二者組合能協同提高胰島素的敏感性，從而減少胰島素分泌，具有改善胰島細胞功能，糾正高胰島素血症和用於早期糖尿病（即糖尿病前期或前驅糖尿病）治療的潛力。值得一提的是，降低高胰島素血症也能夠進一步給肥胖和 2 型糖尿病治療等帶來眾多獲益，這也提示了 HTD1801+恩格列淨藥物組合具有超出預期的巨大臨床獲益潛力。

【0310】8. 藥效期 24h 攝食量變化

【0311】各組動物在給藥期間內的 24h 攝食量變化如圖 16 所示，其中，G4（恩格列淨）組與模型對照組的攝食量相當，而 G3（HTD1801）和 G5（HTD1801+恩格列淨）組的攝食量相當，低於模型對照組。

【0312】 實施例 2. 小檞鹼熊去氧膽酸鹽和達格列淨的聯用

【0313】 2.1 分組、劑量和給藥信息見下表 11

表 11

組別	處理組	給藥劑量	初配藥物濃度 (mg/mL)	初配溶劑	使用前處置	理化性質	頻率
G1	-	-	-	-	-	-	-
G2	0.5% CMC-Na	-	-	-	-	溶液	
G3	Semaglutide (司美格魯肽)	10 nmol/k g	0.8	1.4%丙二醇 的磷酸鹽緩 衝液(pH=7.4)	無	溶液	每 3 天一 次
G4	HTD1801	250 mpk	100	0.5% CMC- Na	0.5% CMC-Na 稀釋一倍	混懸 液	每天 一次
G5	Dapagliflozin (達格列淨)	10 mpk	4	0.5% HEC	0.5% HEC 稀釋一倍	混懸 液	每天 一次
G6	Empagliflozin (恩格列淨)	15 mpk	6	0.5% HEC	0.5% HEC 稀釋一倍	混懸 液	每天 一次
G7	Dapagliflozin (達格列淨)	10 mpk	4	0.5% HEC	等體積混 合	混懸 液	每天 一次
	HTD1801	250 mpk	100	0.5% CMC- Na			

G8	Empagliflozin (恩格列淨)	15 mpk	6	0.5% HEC	等體積混 合	混懸 液	每天 一次
	HTD1801	250 mpk	100	0.5% CMC- Na			

【0314】2.2 實驗方法

【0315】5~6 週齡 C57BL/6J 雄性小鼠適應性飼養 1 週後，稱量各小鼠體重，以體重為主要指標隨機分為對照組和模型組，其中，對照組 12 只小鼠使用普通飼料 (CD) 進行喂養，剩餘模型組小鼠使用 60%高脂肪飼料(60%HFD) 喂養 10-12 週構建 DIO 肥胖模型，平均體重達 40g 以上。對 60%HFD 喂養小鼠進行抓取和溶劑適應 3 天，溶劑適應統一使用口服灌胃 0.5% CMC-Na 進行，一天 1 次。分別檢測小鼠攝食量、體重、體脂比、胰島素水平和禁食血糖，以體重作為指標，按照表 12 進行隨機分組，分組剩餘小鼠安樂處理。分組後按照表 12 對各組小鼠進行給藥，給藥當天定義為 D0，各組的給藥體積按 $5 \mu\text{L/g} \times \text{小鼠體重}(\text{g})$ 計算得到的結果進行，對於聯合給藥組，各組間的給藥順序和給藥時間在每次給藥時保持一致。給藥期間繼續維持高脂飼料喂養，直至給藥結束。給藥期間，每週測定 1 次攝食量（稱量 24 h 之間的飼料重量的差值）；每天稱量 1 次各組小鼠體重；於第 16 天和第 30 天分別尾尖採血檢測一次禁食血糖（從上午 9:00 禁食至下午 3:00 後採集）；給藥第 24 天 (D23)，對各組小鼠分別進行體脂比和肌肉含量檢測（檢測時間段與分組前檢測時間段保持一致）；給藥干預 25 天後 (Day24)，禁食 6h，進行 OGTT (0 min, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min) 檢測小鼠血糖，給藥干預 29 天後 (Day28)，禁食 6h，進行 OGTT (0 min, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min) 同時對上述各組小鼠進行頷下靜脈採血 (0 min, 15 min, 30 min, 每次採血約 $30 \mu\text{L}$)，分離血漿 $>10 \mu$

第51頁，共 61 頁(發明說明書)

L，用於 ELISA 檢測胰島素水平；設定給藥結束次日（D30）為試驗終點，上午禁食 6 h，進行空腹血糖檢測；隨後安樂小鼠 CO₂，心臟採血分析，並對各組小鼠進行解剖操作，收集肝臟和皮下、附睪和腸系膜脂肪，分別進行拍照稱重。

表 12. 實施例 2 組別和給藥方案

組別	動物數量 (只)	品系	處理組	日給藥劑量	給藥途徑
G1	8	C57BL/6J	CD	-	-
G2	8	DIO	0.5%CMC-Na	-	p.o.
G3	8	DIO	Semaglutide (司美格魯肽)	10 nmol/kg	s.c.
G4	8	DIO	HTD1801	250 mpk	p.o.
G5	8	DIO	Dapagliflozin (達格列淨)	10 mpk	p.o.
G6	8	DIO	Empagliflozin (恩格列淨)	15 mpk	p.o.
G7	8	DIO	Dapagliflozin (達格列淨)	10 mpk	p.o.
			HTD1801	250 mpk	
G8	8	DIO	Empagliflozin (恩格列淨)	15 mpk	p.o.
			HTD1801	250 mpk	

【0316】備注：G：group；mpk：mg/kg；p.o.：口服給藥；s.c.：皮下注射。

【0317】2.3 實施例 2 的實驗結果如下所述：

【0318】模型評價：

【0319】分組給藥前測得模型小鼠和正常小鼠的體重和體脂含量結果如圖 17 和圖 18 所示。模型小鼠的體重均高於 40g，體脂含量相對於正常小鼠顯著升高，代表肥胖模型製備成功。

【0320】1) 體重變化結果

【0321】G1~G8 各組動物體重（均值）和體重變化率隨時間變化結果如下表 13、表 14 和圖 19、圖 20 所示。

表 13. 實施例 2 體重測定結果（體重單位：g）

DAY	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
0	30.7	45.5	45.4	45.3	45.4	46.2	44.1	45.1
1	31.1	45.6	43.2	44.5	45.5	46.3	45.8	43.8
2	31.3	45.4	43.2	44.1	45.3	46.1	45.0	43.4
3	31.2	45.1	44.2	44.1	45.1	46.0	44.6	42.9
4	31.5	45.1	42.5	43.6	44.8	46.0	44.6	42.4
5	31.7	45.1	42.8	43.1	44.3	45.6	43.3	41.5
6	31.5	45.2	43.7	42.7	44.1	45.8	43.4	41.4
7	31.4	45.4	42.1	42.7	44.0	46.0	43.3	41.1
8	31.8	45.1	42.1	42.5	43.7	45.6	42.8	40.7
9	31.8	45.0	43.1	41.9	43.4	45.5	42.2	40.1
10	31.4	45.0	41.3	41.9	43.5	45.4	41.5	40.2

11	31.5	44.8	41.1	41.7	43.2	45.6	40.8	39.9
12	31.7	44.8	41.3	41.3	43.1	45.5	40.4	39.0
13	31.6	44.5	39.7	40.3	42.6	45.3	39.9	38.0
14	31.9	44.9	40.4	40.5	42.7	45.6	39.8	37.6
15	31.9	44.9	41.1	40.3	42.9	45.6	39.1	37.4
16	31.9	44.8	39.4	40.2	42.8	45.3	39.2	36.8
17	32.2	45.2	40.0	39.9	43.2	45.7	39.0	36.6
18	32.2	45.4	40.7	39.7	43.3	45.7	38.5	36.6
19	32.3	45.4	39.1	39.4	43.5	45.7	38.5	36.9
20	32.2	45.7	39.7	39.3	43.5	45.8	38.3	36.5
21	32.2	45.8	40.9	39.1	43.9	46.0	37.6	36.2
22	32.2	46.0	39.1	39.2	43.9	46.2	36.7	35.7
23	32.7	46.2	39.5	38.9	43.8	46.1	37.0	35.6
24	32.3	45.7	39.7	38.2	43.5	45.7	37.1	35.5
25	32.4	45.9	38.6	38.4	43.9	46.0	37.3	35.6
26	32.5	46.3	39.5	38.6	44.2	46.6	37.0	35.6
27	32.4	46.4	39.9	38.7	44.3	46.5	36.8	35.2
28	32.4	46.7	38.5	38.4	43.9	46.0	36.1	34.7
29	32.2	46.0	38.9	37.4	43.8	46.5	35.9	34.2

表 14. 實施例 2 體重變化率結果

DAY	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

1	1.4%	0.2%	-4.9%	-1.6%	0.3%	0.4%	1.1%	-3.0%
2	2.0%	-0.3%	-5.0%	-2.5%	-0.1%	-0.2%	-0.7%	-3.9%
3	1.8%	-0.8%	-2.7%	-2.5%	-0.6%	-0.3%	-1.4%	-5.1%
4	2.5%	-0.8%	-6.4%	-3.7%	-1.2%	-0.5%	-1.5%	-6.0%
5	3.2%	-0.9%	-5.8%	-4.9%	-2.4%	-1.3%	-3.6%	-8.2%
6	2.7%	-0.5%	-3.8%	-5.7%	-2.7%	-0.8%	-5.0%	-8.3%
7	2.4%	-0.2%	-7.4%	-5.7%	-2.9%	-0.4%	-5.7%	-9.0%
8	3.5%	-0.8%	-7.3%	-6.2%	-3.7%	-1.2%	-6.5%	-9.8%
9	3.7%	-1.2%	-5.1%	-7.5%	-4.4%	-1.5%	-7.5%	-11.2%
10	2.4%	-1.0%	-9.1%	-7.4%	-4.2%	-1.7%	-8.9%	-11.0%
11	2.5%	-1.4%	-9.6%	-7.9%	-4.7%	-1.2%	-10.3%	-11.7%
12	3.3%	-1.4%	-9.1%	-8.7%	-4.9%	-1.6%	-10.9%	-13.6%
13	3.0%	-2.1%	-12.5%	-10.9%	-6.1%	-1.9%	-11.7%	-15.9%
14	4.0%	-1.2%	-11.0%	-10.7%	-6.0%	-1.3%	-12.0%	-16.8%
15	3.9%	-1.3%	-9.5%	-11.1%	-5.5%	-1.4%	-13.2%	-17.0%
16	3.9%	-1.4%	-13.1%	-11.2%	-5.7%	-1.9%	-13.1%	-18.4%
17	4.8%	-0.7%	-11.8%	-11.8%	-4.7%	-1.1%	-13.5%	-18.9%
18	4.9%	-0.1%	-10.3%	-12.3%	-4.5%	-1.0%	-14.6%	-18.8%
19	5.1%	-0.1%	-13.9%	-12.8%	-4.2%	-1.2%	-14.7%	-18.2%
20	5.0%	0.5%	-12.5%	-13.2%	-4.1%	-0.8%	-15.1%	-19.1%
21	4.8%	0.8%	-9.8%	-13.5%	-3.3%	-0.4%	-16.6%	-19.8%
22	4.9%	1.2%	-13.8%	-13.4%	-3.3%	-0.1%	-18.1%	-20.8%
23	6.6%	1.6%	-12.9%	-14.0%	-3.5%	-0.1%	-17.8%	-21.2%

24	5.3%	0.6%	-12.6%	-15.6%	-4.2%	-1.1%	-17.7%	-21.3%
25	5.4%	1.0%	-15.0%	-15.1%	-3.2%	-0.4%	-17.4%	-21.0%
26	5.7%	2.0%	-12.9%	-14.6%	-2.5%	0.9%	-17.9%	-21.0%
27	5.4%	2.2%	-12.1%	-14.5%	-2.4%	0.7%	-18.2%	-22.0%
28	5.4%	2.8%	-15.2%	-15.1%	-3.2%	-0.4%	-19.2%	-23.1%
29	5.0%	1.1%	-14.5%	-17.4%	-3.4%	0.8%	-19.8%	-24.2%

【0322】給藥週期內，G1 正常對照組體重基數小，小幅度增長，高脂飼料持續喂養的模型組對照組 G2 和各給藥組中，體重基數大，G2 模型對照組體重平穩，基本保持不變，G3 司美格魯肽組在給藥初始體重下降明顯，後於給藥前兩週內緩慢下降，給藥兩週後體重逐步趨於平穩，僅有較小幅度的下降趨勢。G4 HTD1801 單藥組總體體重下降幅度與司美格魯肽組接近，但在整個給藥週期中均勻的持續下降。

【0323】G6 恩格列淨單藥組總體體重基本保持不變，與 G2 模型對照組類似，給藥前兩週的體重變化與 G2 模型對照組基本一致，兩週後，G6 恩格列淨單藥組體重降幅略微高於 G2 模型對照組。而 G8 恩格列淨和 HTD1801 聯合用藥組，體重隨時間變化持續下降，且效果顯著，體重下降幅度明顯優於其它各組，比 HTD1801 單藥所引起的體重降幅高約 6.8%，即在恩格列淨單藥減重效果不明顯的條件下，恩格列淨和 HTD1801 減重效果優於 HTD1801 單藥藥效的約 2/5。該結果說明，在持續高脂飲食喂養的肥胖小鼠模型中，恩格列淨雖然不能單獨取得減重的效果，但在與 HTD1801 一起使用後，則可以產生協同增效效應，顯著提高綜合的減重效果。

【0324】同樣的，G5 達格列淨單藥組，與 G2 模型對照組相比，體重雖有降低但降幅十分有限，僅降低 3.4%，而 G7 達格列淨和 HTD1801 聯合用

組，給藥前 9 天的體重降幅與 HTD1801 類似，隨後減重效果雖不及 G8 恩格列淨和 HTD1801 聯合用藥組，降幅相對較低，但仍然優於 HTD1801 單藥組，提示 SGLT2i 類藥物減重效果有限的情况下，與 HTD1801 聯用，可以獲得顯著的減重效果。且從後期減重趨勢上來看，曲線下降趨勢更明顯說明減重速度更快，後期減重速度甚至是優於其它各組的，說明如果超過 28 天繼續維持給藥，G7 達格列淨和 HTD1801 聯合用組有望獲得更好的減重效果，展現出更好的協同性。

【0325】 2) 體脂含量測定結果

【0326】於 DAY 23，測定 G1~G8 組每只動物體重、體脂含量及體脂比重，分組取平均值，結果如下表 15 和圖 21、圖 22 所示。

表 15. 實施例 2 給藥 23 天後小鼠體脂含量結果

均值	體重 (g)	脂肪 (g)	體脂比
G1	32.8	5.7	17.3%
G2	46.0	21.2	46.0%
G4	38.9	17.5	44.8%
G5	43.8	21.4	48.8%
G6	46.8	23.0	49.3%
G7	36.1	13.8	37.5%
G8	35.6	14.0	39.3%

【0327】由結果可知，給藥 23 天後，G5（達格列淨）組和 G6（恩格列淨）組體脂含量和體脂比相對於 G2 對照組均有增加，G5（達格列淨）組的增加相對更多一些，較 G2 對照組增加約 8.6%，而 G4（HTD1801）組、G7（HTD1801+達格列淨）組以及 G8（HTD1801+恩格列淨）組體脂含量和體

脂比較 G2 對照組均有顯著降低，其中，G8 組的結果優於其它各組，可見，在該實施例中，HTD1801 和恩格列淨聯用並非二者效果的單純抵消或疊加，而是產生了協同增效的效果，HTD1801 和達格列淨聯用也有協同的效果。

【0328】 3) 肌肉含量測定結果

【0329】 於 DAY 23，測定 G1~G8 組每只動物體重、肌肉重量及比重，分組取平均值，結果如下表 16 和圖 23、圖 24 所示。

表 16. 實施例 2 給藥 23 天後小鼠肌肉含量結果

均值	體重 (g)	肌肉 (g)	肌肉占比
G1	32.8	13.6	41.6%
G2	46.0	5.5	11.9%
G4	38.9	5.1	13.0%
G5	43.8	4.3	9.9%
G6	46.8	4.2	9.1%
G7	36.1	7.9	21.9%
G8	35.6	7.1	20.0%

【0330】 G4 (HTD1801) 組小鼠肌肉占比相對於 G2 模型對照組略有增加，G5 (達格列淨) 組和 G6 (恩格列淨) 小鼠肌肉占比相對於 G2 模型對照組略有降低，當兩者聯用時，G7 (HTD1801+達格列淨) 組和 G8 (HTD1801+恩格列淨) 小鼠肌肉含量沒有因而二者單藥效果相反而抵消，而是進一步增加尤其是 G8 (HTD1801+恩格列淨) 組。由此可見，在該肥胖小鼠模型中，HTD1801 和恩格列淨或達格列淨聯用能夠協同提高肌肉含量或比重。

【0331】 根據本發明實施例可知，本發明提供的藥物組合通過口服給藥能夠取得顯著降低血糖水平的同時，還能取得超乎預料的減重效果 (組合組

體重降低量接近 HTD1801 單藥組 2 倍)，無論是降糖還是減重，均顯著優於小檉鹼熊去氧膽酸鹽和 SGLT2 抑制劑（如恩格列淨等）單藥組以及司美格魯肽注射給藥組；與此同時，實施例結果顯示本發明提供的藥物組合能顯著提高胰島素敏感性，從而減少胰島素分泌；此外，本發明提供的藥物組合還顯示在減肥和降低體脂含量的同時不但不會引起肌肉含量的減少，還能進一步提高肌肉的重量和比重，具有保肌增肌的效果。充分說明，本發明提供的藥物組合或藥物組合物有潛力用於肌少症、肥胖症的治療，也有潛力在糖尿病治療中對改善糖尿病相關的多重危險因素取得一致且協同的獲益，不僅可能在血糖控制的改善和延緩疾病發病進程上能更進一步，還有望通過綜合干預減重和胰島素敏感性，達到安全有效地改善甚至逆轉糖尿病及其併發症的發生的目標，具有突破性的意義。

【0332】申請人的公開內容在此參考附圖以優選實施例進行描述，其中相似的數字表示相同或相似的元件。在整個說明書中對「一個實施例」或「一些實施例」或類似語言的引用意味著結合該實施例描述的特定特徵、結構或特性被包括在本發明的至少一個實施例中。因此，在整個說明書中出現的短語「在一個實施例中」、「在一些實施例中」和類似語言可能但不一定都指代相同的實施例。

【0333】申請人的公開內容的所述特徵、結構或特性可以任何適當的方式組合在一個或多個實施例中。在本文的描述中，敘述了許多具體細節以提供對本發明的實施例的透徹理解。然而，相關領域的具通常知識者將認識到，申請人的組合物和/或方法可在沒有一個或多個具體細節的情況下實踐，或者與其他方法、組分、材料等一起實踐。在其他情況下，沒有詳細示出或描述公知的結構、材料或操作，以避免模糊本公開的方面。

【0334】本文所用術語「包括」、「包含」、「具有」和「有」用於定義組合物和方法時，旨在表示組合物和方法包括所述元素，但不排除其他元素。

【0335】本文所用術語「由…組成」用於定義組合物和方法時，應指排除其他成分的微量元素和實質性方法步驟。由這些過渡術語中的每一個定義的實施例都在本發明的保護範圍內。

【0336】在本說明書和所附請求項中，除非上下文另有明確說明，否則單數形式「一個」、「一種」以及「該」、「所述」包括複數指代。

【0337】除非上下文另有明確規定，否則術語「和/或」在本發明中用於表示「和」或「或」。

【0338】如本文所用，一個特定值的「至少」被理解為該值以及大於該值的所有值。

【0339】除非特別說明或從上下文中顯而易見，否則如本文所用，術語「約」應理解為在本領域的正常公差範圍內，例如在平均值的 2 個標準偏差內。約可以理解為在所述值的 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或 0.01%以內。除非上下文另有明確規定，否則本文提供的所有數值都可以通過術語「約」進行修改。

【0340】在本說明書中，以分組或範圍公開了變量或參數。具體而言，描述應包括這些組和範圍的成員的每個子組合。例如，1 到 16 的範圍被理解為包括由 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 組成的組中的任何數字、數字組合或子範圍。

【0341】除非另有定義，否則本文中使用的所有技術和科學術語均具有與本發明所屬技術領域中具通常知識者通常所理解的含義相同的含義。儘管與本文所述的方法和材料類似或等同的任何方法和材料也可用於本公開的

實踐或測試，但目前描述了優選的方法和材料。除了所公開的特定順序之外，可以邏輯上可能的任何順序來執行本文所述的方法。

【0342】 參考引用

【0343】 對其他文獻，諸如專利、專利申請、專利出版物、期刊、書籍、論文、網絡內容的參考和引用貫穿本公開。所有這些文獻在此以引用方式整體並入本文用於所有目的。被認為以引用方式並入本文但與本文明確闡述的現有定義、陳述或其他公開材料衝突的任何材料或其部分，僅在所並入的材料和本公開材料之間不出現衝突的程度上被並入。在衝突的情況下，該衝突將以有利於本公開作為優選公開的方式來解決。

【0344】 等同物

【0345】 本文公開的代表性實施例旨在幫助說明本發明，而不是旨在也不應被解釋為限制本發明的範圍。實際上，除了本文所示和所述的那些之外，本發明的各種修改及其許多其他實施例對於本發明所屬技術領域中具通常知識者來說，根據本文的全部內容，包括本文所引用的以下實施例以及對科學和專利文獻的引用，將變得顯而易見。上述實施例包含重要的附加信息、例證和指導，這些信息、例證和指導可適合於本發明在其各種實施例及其等同物中的實踐。

【符號說明】

【0346】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物組合 I，其包含：

物質 X，所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽；和，

物質 Y，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；

所述 SGLT2 抑制劑選自恩格列淨、達格列淨、卡格列淨、艾托格列淨、恒格列淨、伊格列淨、托格列淨、索格列淨、魯格列淨、加格列淨、貝沙格列淨、榮格列淨、Enavogliflozin 和 JT-001 中的至少一種。

【請求項2】 如請求項 1 所述的藥物組合 I，其中：所述藥物組合 I 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述物質 X 和物質 Y 同時施用；
- (2) 所述物質 X 和物質 Y 分開施用；
- (3) 所述物質 X 經口服施用；
- (4) 所述物質 Y 經口服施用；
- (5) 所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨、達格列淨或卡格列淨；
- (6) 所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽以其無定型、無水晶型或水合晶型的形式存在；
- (7) 所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽以其游離鹽或水合物形式存在；
- (8) 所述藥物組合 I 的活性成分包含物質 X 和物質 Y。

【請求項3】 如請求項 1 所述的藥物組合 I，其中：所述藥物組合 I 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述物質 X 經口服施用，且所述物質 Y 經口服施用；
- (2) 所述物質 X 和物質 Y 的單位劑型為片劑、膠囊劑或液體製劑；

- (3) 所述 SGLT2 抑制劑為恩格列淨或達格列淨，優選為恩格列淨；
- (4) 所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽為小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射，在 $7.06\pm 0.2^\circ$ 、 $7.34\pm 0.2^\circ$ 、 $8.79\pm 0.2^\circ$ 、 $9.47\pm 0.2^\circ$ 、 $11.94\pm 0.2^\circ$ 、 $14.17\pm 0.2^\circ$ 、 $15.50\pm 0.2^\circ$ 、 $16.54\pm 0.2^\circ$ 和 $16.78\pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰；優選地，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射，在 $3.98\pm 0.2^\circ$ 、 $7.06\pm 0.2^\circ$ 、 $7.34\pm 0.2^\circ$ 、 $7.93\pm 0.2^\circ$ 、 $8.79\pm 0.2^\circ$ 、 $9.47\pm 0.2^\circ$ 、 $11.70\pm 0.2^\circ$ 、 $11.94\pm 0.2^\circ$ 、 $12.34\pm 0.2^\circ$ 、 $12.55\pm 0.2^\circ$ 、 $13.90\pm 0.2^\circ$ 、 $14.17\pm 0.2^\circ$ 、 $15.14\pm 0.2^\circ$ 、 $15.50\pm 0.2^\circ$ 、 $16.16\pm 0.2^\circ$ 、 $16.54\pm 0.2^\circ$ 、 $16.78\pm 0.2^\circ$ 、 $17.53\pm 0.2^\circ$ 、 $17.67\pm 0.2^\circ$ 、 $18.23\pm 0.2^\circ$ 、 $19.03\pm 0.2^\circ$ 、 $19.98\pm 0.2^\circ$ 、 $20.87\pm 0.2^\circ$ 、 $21.13\pm 0.2^\circ$ 、 $21.96\pm 0.2^\circ$ 、 $23.49\pm 0.2^\circ$ 、 $24.24\pm 0.2^\circ$ 、 $24.97\pm 0.2^\circ$ 、 $25.50\pm 0.2^\circ$ 、 $26.63\pm 0.2^\circ$ 、 $27.60\pm 0.2^\circ$ 、 $28.06\pm 0.2^\circ$ 、 $28.63\pm 0.2^\circ$ 、 $29.40\pm 0.2^\circ$ 和 $30.49\pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰；所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 優選為半九水合小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A；
- (5) 所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽為小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 D，所述小檉鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 D 以 2θ 角表示的 X-射線粉末繞射，在 $4.24\pm 0.2^\circ$ 、 $6.79\pm 0.2^\circ$ 、 $8.50\pm 0.2^\circ$ 、 $10.25\pm 0.2^\circ$ 、 $11.50\pm 0.2^\circ$ 、 $13.62\pm 0.2^\circ$ 、 $14.74\pm 0.2^\circ$ 、 $15.20\pm 0.2^\circ$ 、 $17.92\pm 0.2^\circ$ 、 $18.39\pm 0.2^\circ$ 、 $22.91\pm 0.2^\circ$ 和 $25.73\pm 0.2^\circ$ 處有繞射峰；
- (6) 所述藥物組合 I 由物質 X 和物質 Y 組成；
- (7) 所述藥物組合 I 的活性成分由物質 X 和物質 Y 組成。

【請求項4】 如請求項 1 所述的藥物組合 I，其中：所述藥物組合 I 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 1:100~100:1 的形式提供；優選地，所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 1:50~1:5 或 1:1~100:1 的形式提供；更優選地，所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 5:1~50:1 的形式提供；
- (2) 所述物質 X 按照 QD、BID 或 TID 的頻次施用，優選 QD；
- (3) 所述物質 Y 按照 QD、BID 或 TID 的頻次施用，優選 QD；
- (4) 所述物質 X 和物質 Y 按照相同頻次施用。

【請求項5】 如請求項 1 所述的藥物組合 I，其中：所述藥物組合 I 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述藥物組合 I 中，所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 5:1~15:1 的形式提供，例如 14:1、13:1、12:1、11:1、10:1 或 9:1；
- (2) 所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為恩格列淨；
- (3) 所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為達格列淨；
- (4) 所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為卡格列淨；
- (5) 所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為艾托格列淨；
- (6) 所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為恒格列淨；
- (7) 所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為伊格列淨；
- (8) 所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為托格列淨；
- (9) 所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為索格列淨；
- (10) 所述物質 X 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為魯格列淨；

- (11)所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為加格列淨；
- (12)所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為貝沙格列淨；
- (13)所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為榮格列淨；
- (14)所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為 Enavogliflozin；
- (15)所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽，所述物質 Y 為 JT-001；
- (16)所述藥物組合 I 為用於預防和/或治療代謝疾病或其相關疾病的藥物組合 I；優選地，所述代謝疾病選自糖尿病、糖尿病前期、高胰島素血症和肥胖症。

【請求項6】 如請求項 1 所述的藥物組合 I，其中：所述藥物組合 I 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述藥物組合 I 中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽；優選半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A；所述物質 Y 為恩格列淨；所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 12:1、11:1、10:1 或 9:1 的形式提供；
- (2) 所述藥物組合 I 中，所述物質 X 為小檗鹼熊去氧膽酸鹽；優選半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A；所述物質 Y 為達格列淨；所述物質 X 與所述物質 Y 以物質的量比 14:1、13:1 或 12:1 的形式提供。

【請求項7】 一種藥物組合物 A，其包含：

物質 X，所述物質 X 的定義如請求項 1-6 任一項所述；和，
物質 Y，所述物質 Y 的定義如請求項 1-6 任一項所述；以及，
藥用輔料。

【請求項8】 如請求項 7 所述的藥物組合物 A，其中，所述藥物組合物 A 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述藥物組合物 A 的活性成分包含物質 X 和物質 Y；
- (2) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和恩格列淨，以及藥用輔料；
- (3) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和達格列淨，以及藥用輔料；
- (4) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和卡格列淨，以及藥用輔料；
- (5) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和艾托格列淨，以及藥用輔料；
- (6) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和恒格列淨，以及藥用輔料；
- (7) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和伊格列淨，以及藥用輔料；
- (8) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和托格列淨，以及藥用輔料；
- (9) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和索格列淨，以及藥用輔料；
- (10) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和魯格列淨，以及藥用輔料；
- (11) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和加格列淨，以及藥用輔料；
- (12) 所述藥物組合物 A 包括小檉鹼熊去氧膽酸鹽和貝沙格列淨，以及藥用輔料。

【請求項9】 如請求項 7 所述的藥物組合物 A，其中：所述藥物組合物 A 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述藥物組合物 A 由物質 X、物質 Y 以及一種或多種藥用輔料組成；
- (2) 所述藥物組合物 A 的活性成分由物質 X 和物質 Y 組成；
- (3) 所述藥物組合物 A 中，小檗鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:100~100:1 的形式提供；優選地，小檗鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:50~1:5 或 1:1~100:1 的形式提供；優選地，小檗鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~50:1 的形式提供；更優選地，小檗鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~15:1 的形式提供，例如 14:1、13:1、12:1、11:1、10:1 或 9:1；
- (4) 所述藥物組合物 A 以口服製劑形式呈現；優選地，所述口服製劑選自片劑、膠囊劑或液體製劑；
- (5) 所述藥物組合物 A 按照 QD、BID 或 TID 的頻次施用，優選 QD；
- (6) 所述藥物組合物 A 為用於預防和/或治療代謝疾病或其相關疾病的藥物組合物 A；優選地，所述代謝疾病選自糖尿病、糖尿病前期、高胰島素血症、肥胖症。

【請求項10】 如請求項 7 所述的藥物組合物 A，其中：所述藥物組合物 A 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述藥物組合物 A 的活性成分由半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 和恩格列淨組成；
- (2) 所述藥物組合物 A 的活性成分由半九水合小檗鹼熊去氧膽酸鹽的晶型 A 和達格列淨組成。

【請求項11】 一種藥物組合物 B，其包含：

第一藥物組合物，其包含物質 X 和第一藥用輔料，所述物質 X 的定義如請求項 1-6 任一項所述；和，

第二藥物組合物，其包含物質 Y 和第二藥用輔料，所述物質 Y 的定義如請求項 1-6 任一項所述。

【請求項12】 如請求項 11 所述的藥物組合物 B，其中，所述藥物組合物 B 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述第一藥物組合物和第二藥物組合物是相互獨立的藥物組合物；
- (2) 所述第一藥用輔料和第二藥用輔料相同或不同；
- (3) 所述第一藥物組合物以口服劑型形式呈現；
- (4) 所述第二藥物組合物以口服劑型形式呈現。

【請求項13】 如請求項 11 所述的藥物組合物 B，其中所述藥物組合物 B 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述第一藥物組合物與第二藥物組合物被設置於同一固體製劑單元中；
優選地，所述固體製劑單元是獨立的片劑、丸劑或膠囊劑；
- (2) 所述第一藥物組合物以口服劑型形式呈現，和，所述第二藥物組合物以口服劑型形式呈現；
- (3) 所述藥物組合物 B 包括小檗鹼熊去氧膽酸鹽和恩格列淨，以及藥用輔料；
- (4) 所述藥物組合物 B 包括小檗鹼熊去氧膽酸鹽和達格列淨，以及藥用輔料；
- (5) 所述藥物組合物 B 包括小檗鹼熊去氧膽酸鹽和卡格列淨，以及藥用輔料。

【請求項14】 如請求項 11 所述的藥物組合物 B，其中：所述藥物組合物 B 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述第一藥物組合物和第二藥物組合物被分別設置於同一個藥物包中的兩個獨立子包裝內；
- (2) 所述第一藥物組合物按照 QD、BID 或 TID 的頻次施用，優選 QD；
- (3) 所述第二藥物組合物按照 QD、BID 或 TID 的頻次施用，優選 QD；
- (4) 所述第一藥物組合物和所述第二藥物組合物按照相同頻次施用；
- (5) 所述藥物組合物 B 中，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:100~100:1 的形式提供；優選地，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 1:50~1:5 或 1:1~100:1 的形式提供；更優選地，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~50:1 的形式提供；最優選地，所述藥物組合 B 中，小檉鹼熊去氧膽酸鹽與 SGLT2 抑制劑以物質的量比 5:1~15:1 的形式提供，例如以 14:1、13:1、12:1、11:1、10:1 或 9:1 的形式提供；
- (6) 所述藥物組合物 B 由第一藥物組合物和第二藥物組合物組成；
- (7) 所述藥物組合物 B 由物質 X、物質 Y 和藥用輔料組成。

【請求項15】 一種藥物組合 II，其包含：

物質 U，所述物質 U 為小檉鹼或其藥學上可接受的鹽；和，
物質 V，所述物質 V 為熊去氧膽酸或其藥學上可接受的鹽；和，
物質 Y，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；
所述 SGLT2 抑制劑的定義如請求項 1-6 任一項所述。

【請求項16】 如請求項 15 所述的藥物組合 II，其中，所述藥物組合 II 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述物質 U 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽；
- (2) 所述物質 V 為小檉鹼熊去氧膽酸鹽。

【請求項17】 如請求項 15 所述的藥物組合 II，其中，所述藥物組合 II 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述藥物組合 II，其包含小檗鹼或其無機酸鹽、熊去氧膽酸以及 SGLT2 抑制劑；
- (2) 所述藥物組合 II，其包含小檗鹼或其無機酸鹽、熊去氧膽酸的無機鹼鹽以及 SGLT2 抑制劑；
- (3) 所述藥物組合 II，其包含小檗鹼鹽酸鹽、熊去氧膽酸以及恩格列淨；
- (4) 所述藥物組合 II，其包含小檗鹼鹽酸鹽、熊去氧膽酸以及達格列淨；
- (5) 所述藥物組合 II 由物質 U、物質 V 和物質 Y 組成。

【請求項18】 如請求項 15 所述的藥物組合 II，其中，所述藥物組合 II 滿足以下條件中的至少一項：

- (1) 所述藥物組合 II 由小檗鹼鹽酸鹽、熊去氧膽酸以及恩格列淨組成；
- (2) 所述藥物組合 II 由小檗鹼鹽酸鹽、熊去氧膽酸以及達格列淨組成；
- (3) 所述物質 U、物質 V 和物質 Y 同時施用或分開施用或二者相結合的方式施用；
- (4) 所述物質 U、物質 V 和物質 Y 的施用方案相同或不同；
- (5) 所述物質 U、物質 V 和物質 Y 中的全部或部分以藥物組合物的形式提供，例如以包含物質 U、物質 V 和物質 Y 的藥物組合物的形式提供，或以包含其中任選兩種物質的藥物組合物的形式提供；
- (6) 所述物質 U 和物質 V 的物質的量比為 20:1~1:20，優選地，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 5:1~1:2，更優選為 1:1；
- (7) 所述物質 U 和物質 Y 的物質的量比為 100:1~1:20，優選地，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 50:1~1:1，更優選為 30:1~5:1；
- (8) 所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 20:1~1:20，優選地，所述物質 V

和物質 Y 的物質的量比為 5:1~1:2，更優選為 1:1。

【請求項19】 一種藥物組合 III，其包含：

物質 V，所述物質 V 為熊去氧膽酸；和，

物質 Y，所述物質 Y 為 SGLT2 抑制劑或其藥學上可接受的鹽；

所述 SGLT2 抑制劑的定義如請求項 1-6 任一項所述。

【請求項20】 如請求項 19 所述的藥物組合 III，其中，所述藥物組合 III 滿足以下條件中的至少一項：

(1) 所述物質 V 和物質 Y 同時施用或分開施用；

(2) 所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 20:1~1:20，優選地，所述物質 V 和物質 Y 的物質的量比為 5:1~1:2，更優選為 1:1。

【請求項21】 一種如請求項 1-6 任一項所述的藥物組合 I、如請求項 7-10 任一項所述的藥物組合物 A、如請求項 11-14 任一項所述的藥物組合物 B、如請求項 15-18 任一項所述的藥物組合 II 或如請求項 19 或 20 所述的藥物組合 III 在製備用於預防和/或治療疾病的藥物中的應用，所述疾病為代謝疾病或其相關疾病。

【請求項22】 如請求項 21 所述的應用，其中，所述代謝疾病為糖尿病和/或肥胖症。

【請求項23】 如請求項 22 所述的應用，其中，所述代謝疾病為 2 型糖尿病。

【請求項24】 如請求項 21 所述的應用，其中，所述代謝疾病為糖尿病前期。

【請求項25】 如請求項 21 所述的應用，其中，所述代謝疾病為高胰島素血症或伴有高胰島素血症的代謝症候群。

【請求項26】 如請求項 21 所述的應用，其中，所述代謝疾病為肥胖症。

【請求項27】 如請求項 21 所述的應用，其中，所述代謝疾病為糖尿病合併肥胖症。

【請求項28】 一種藥物包，所述藥物包內設有獨立子包裝的藥物組合物，其中，在一個子包裝內包含有請求項 11-14 任一項所述的第一藥物組合物，在第二個子包裝內包含有請求項 11-14 任一項所述的所述第二藥物組合物。

(發明圖式)

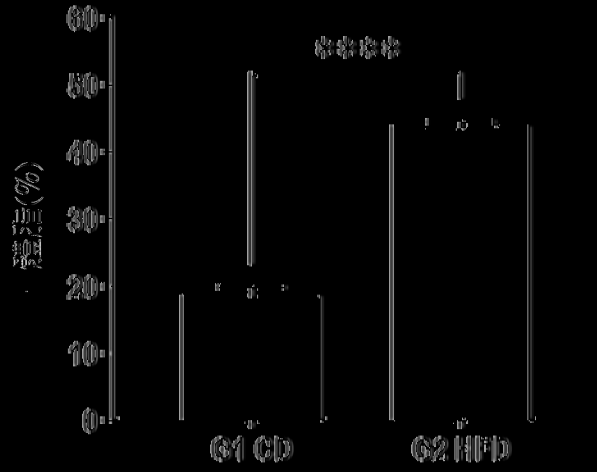


圖 1

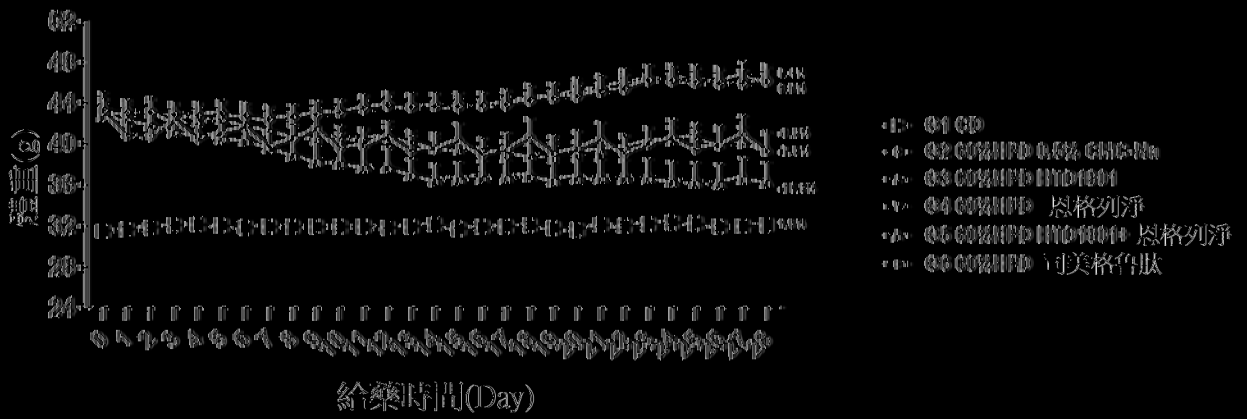


圖 2

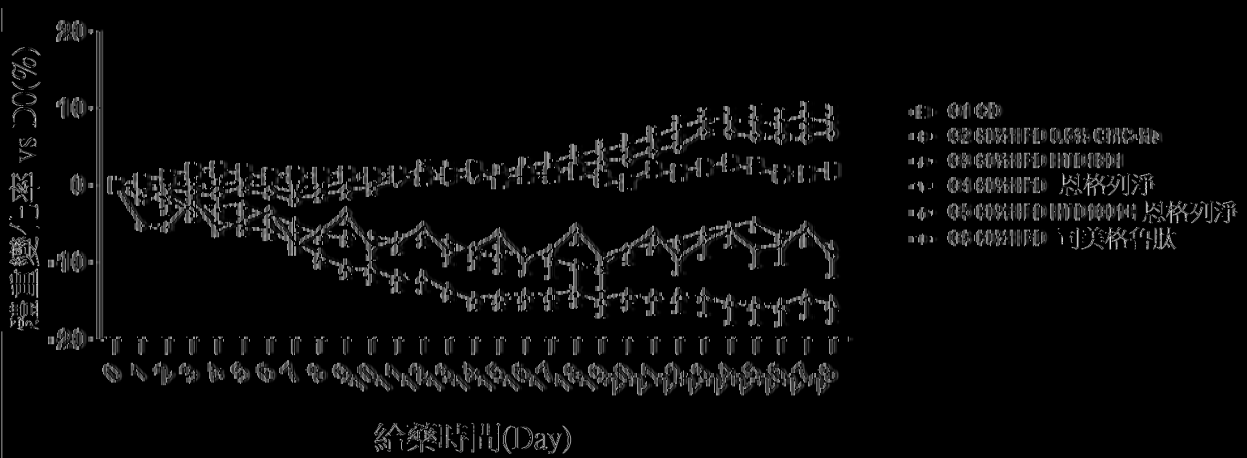


圖 3

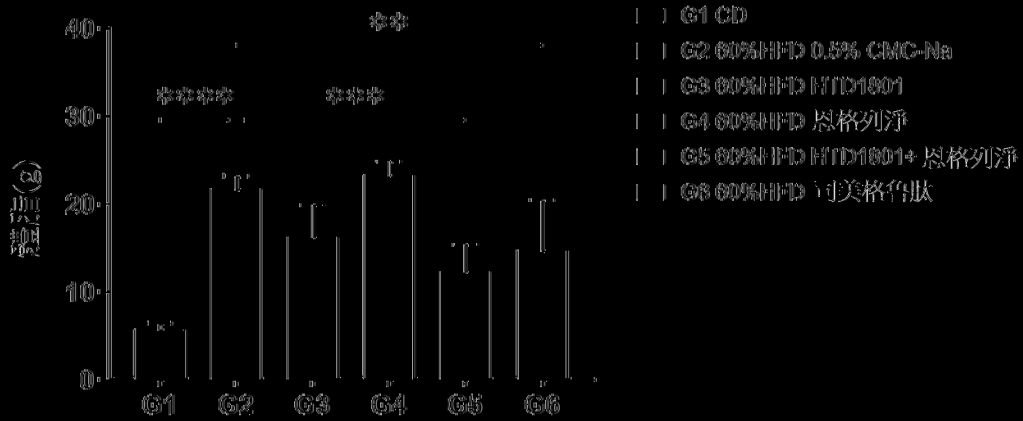


圖 4

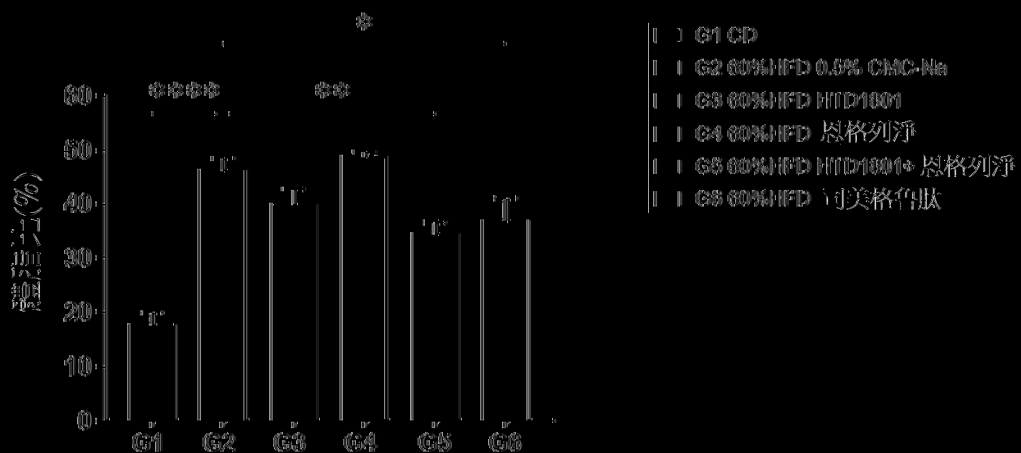


圖 5

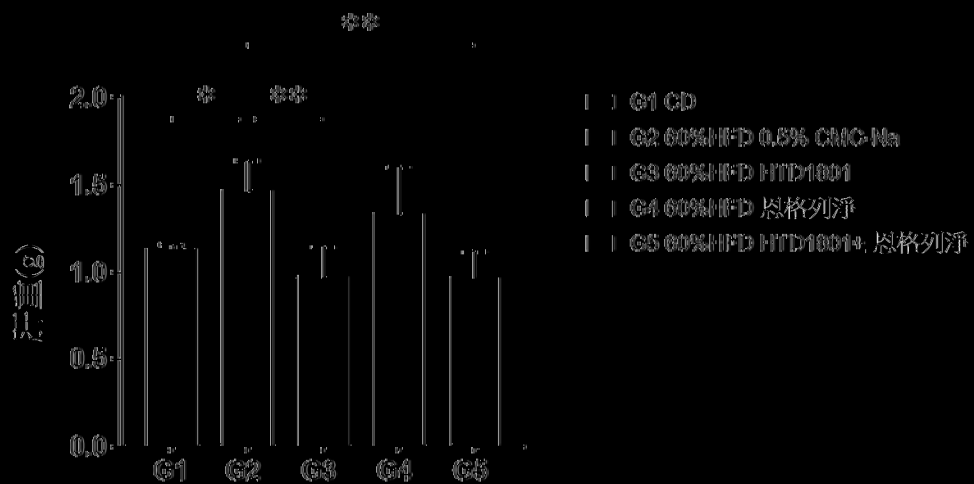


圖 6

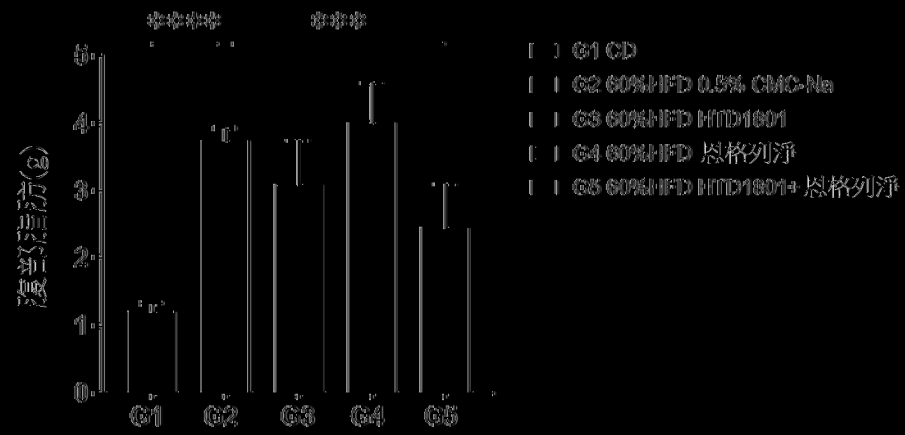


圖 7

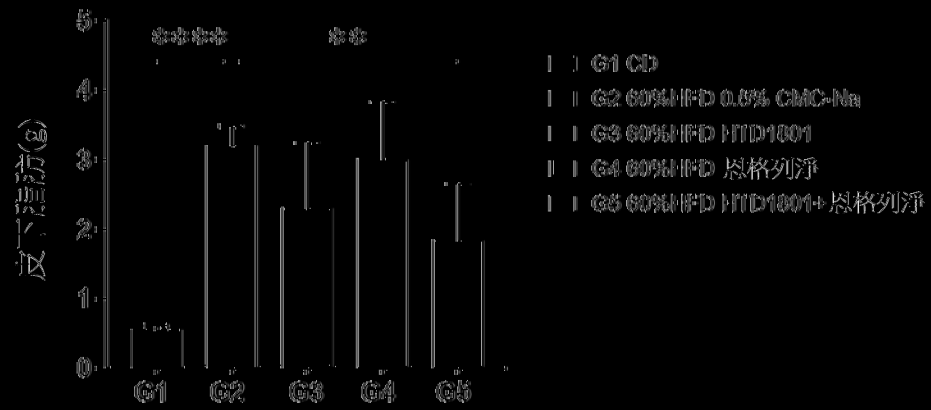


圖 8

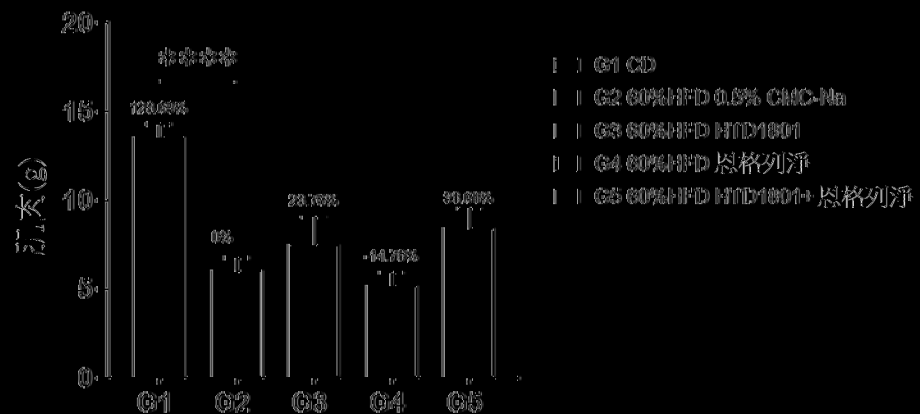


圖 9

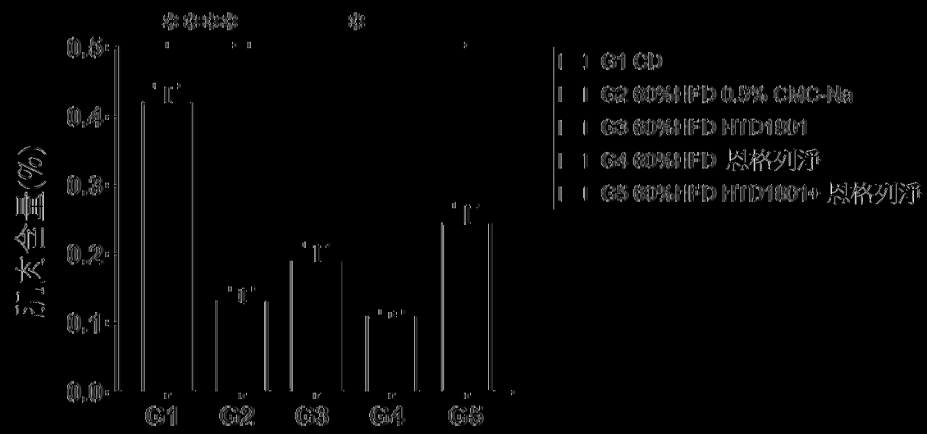


圖 10

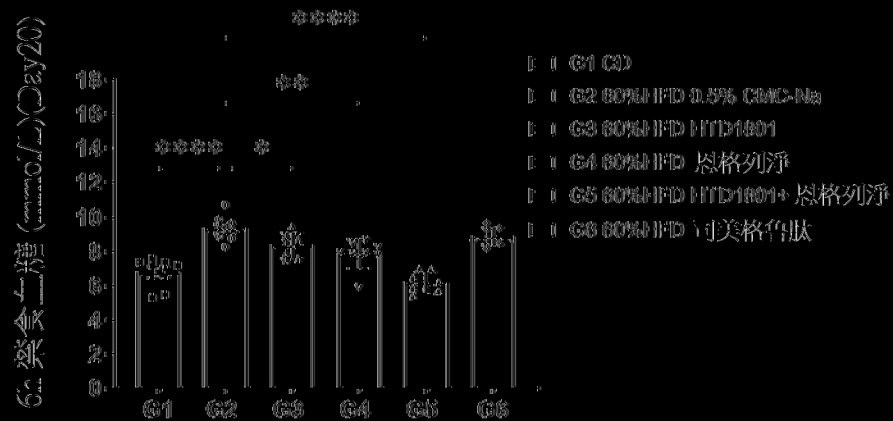


圖 11

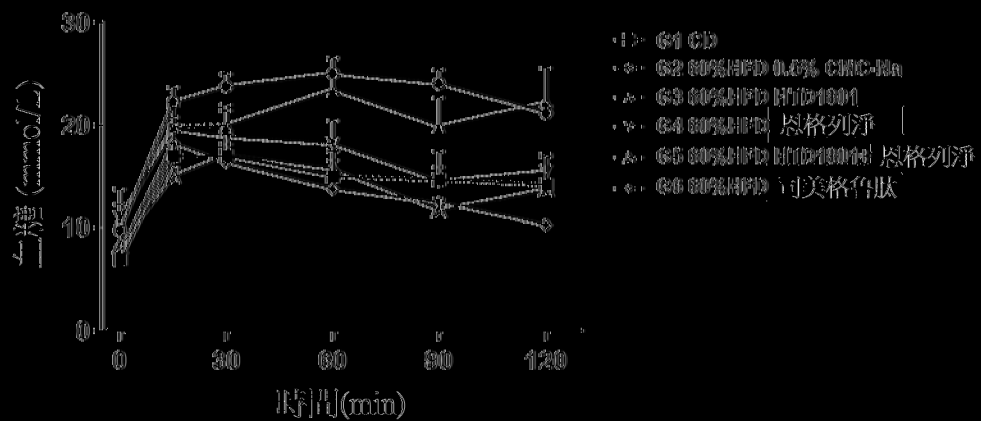


圖 12

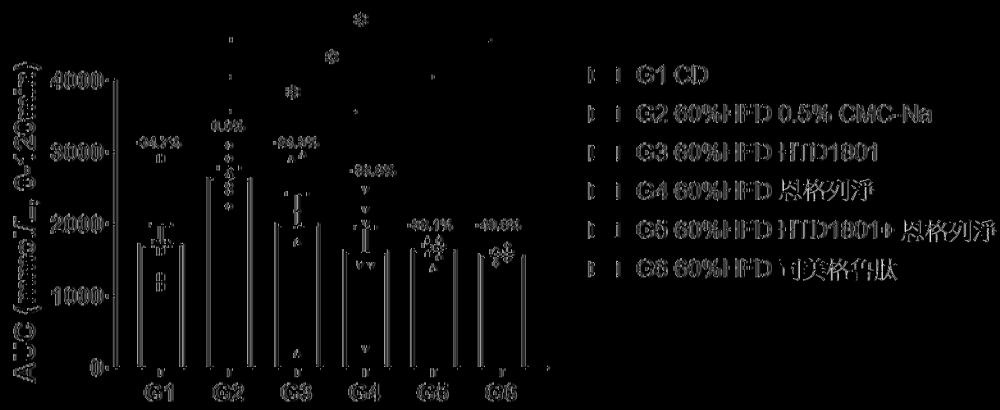


圖 13

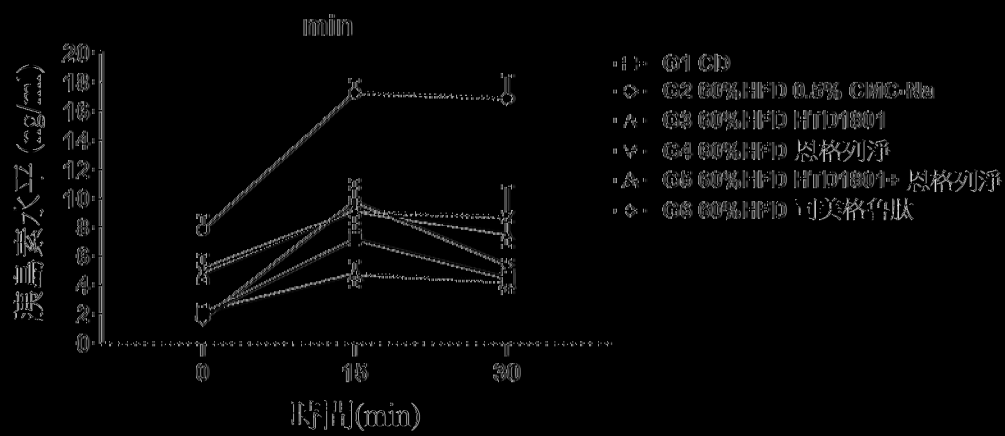


圖 14

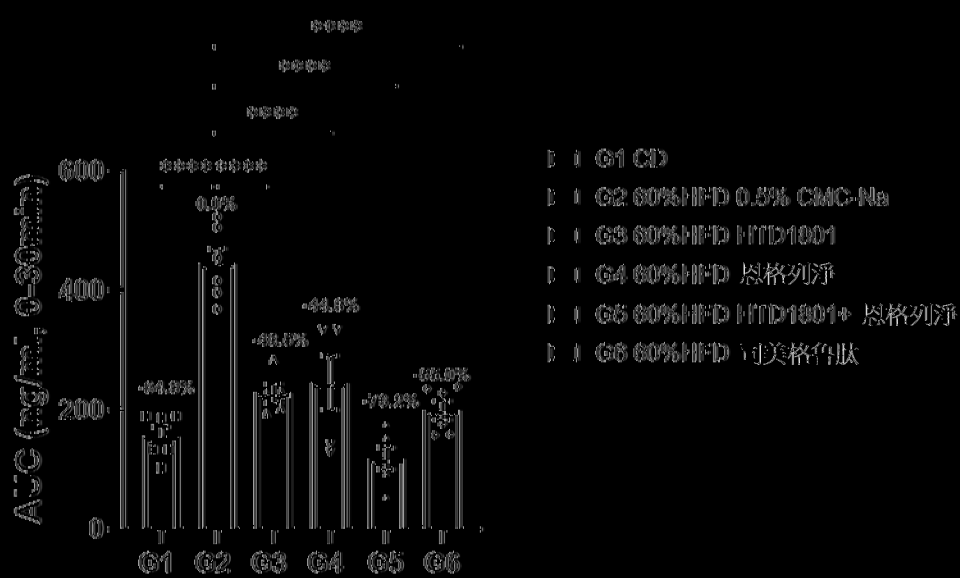


圖 15

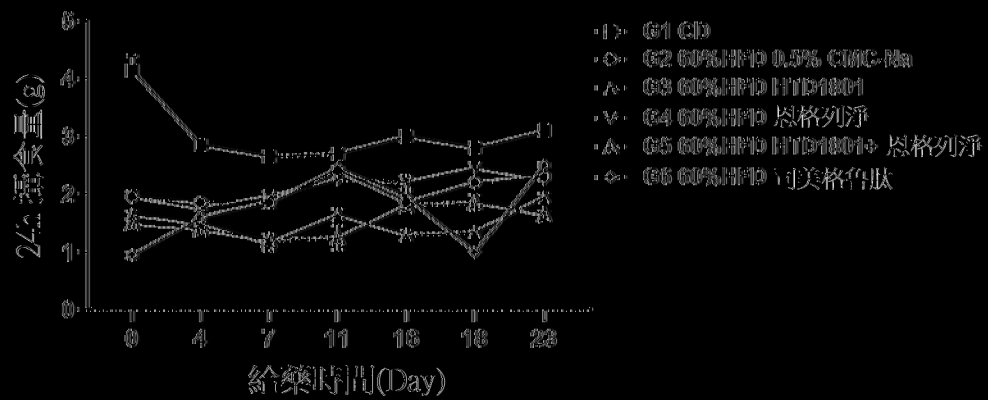


圖 1.6

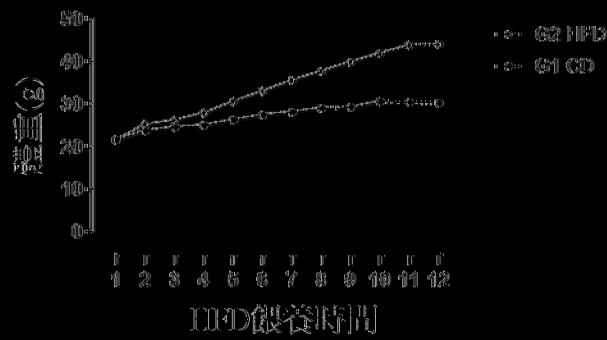


圖 1.7

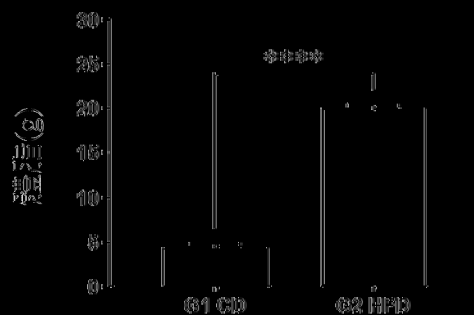


圖 1.8

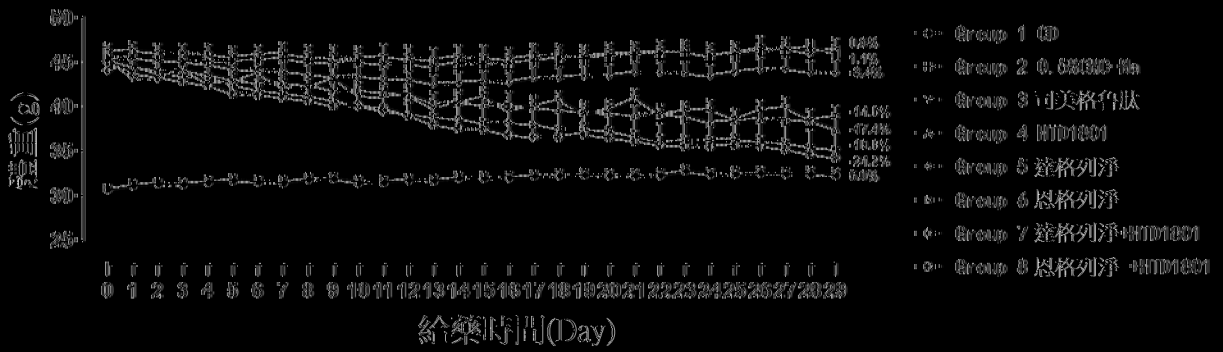


圖 19

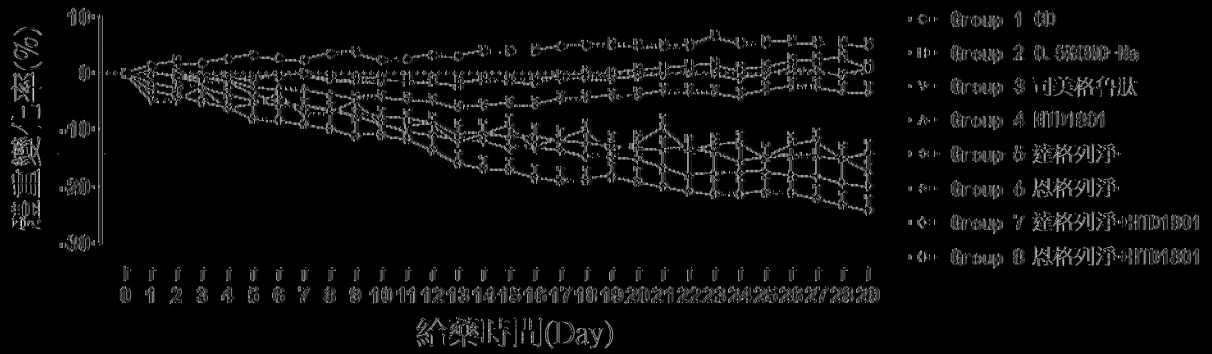


圖 20

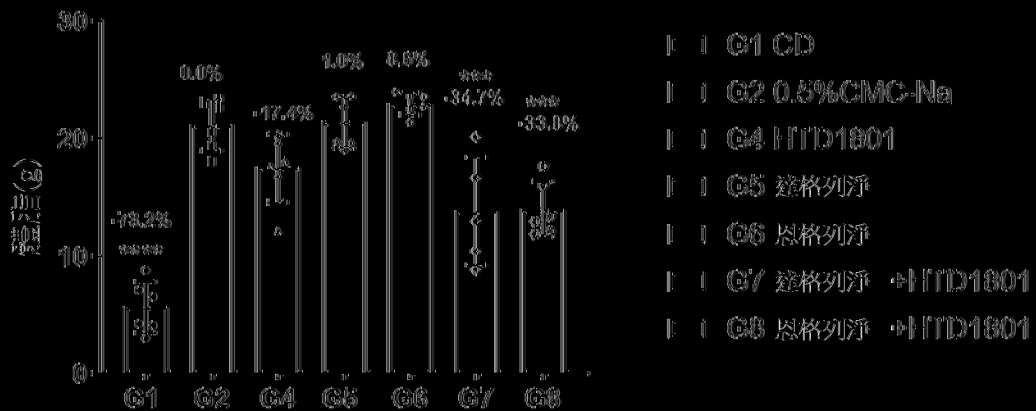


圖 21

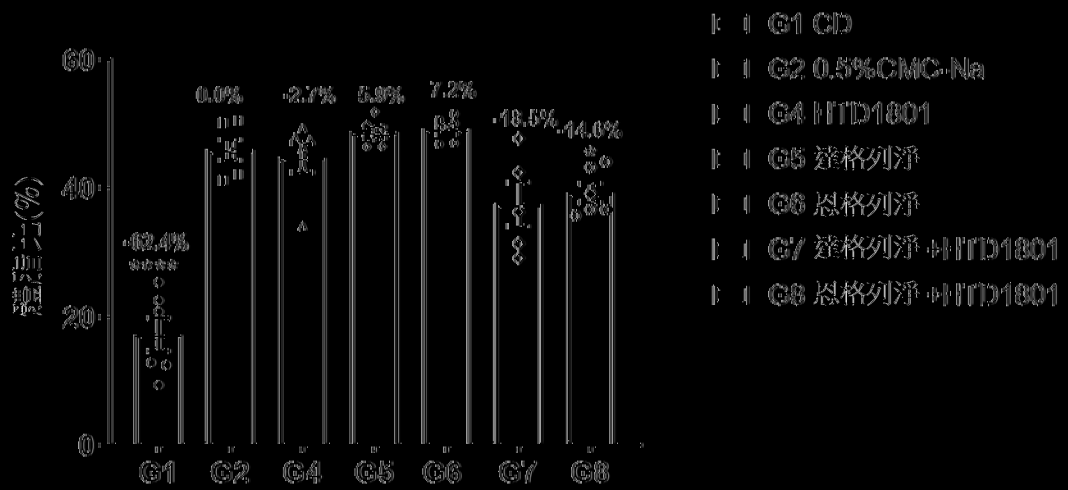


圖 22

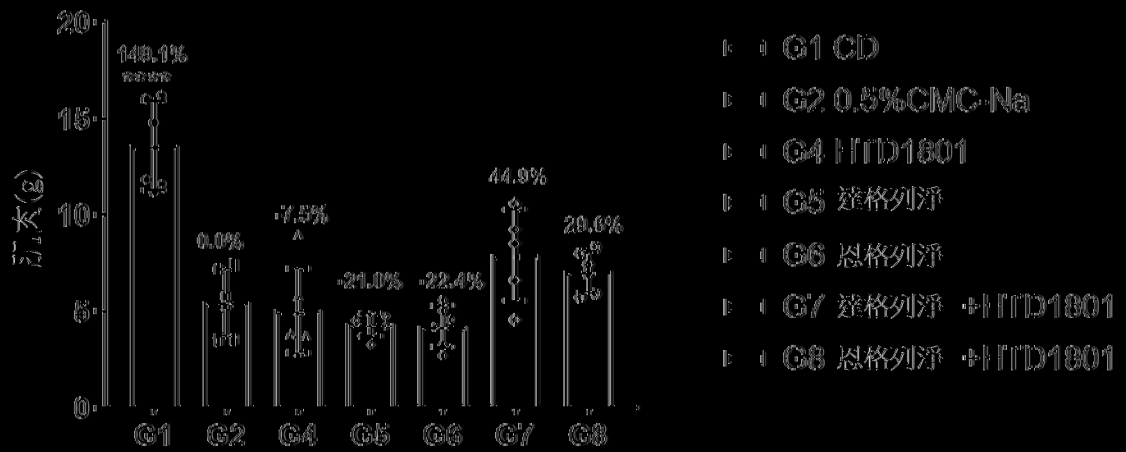


圖 23

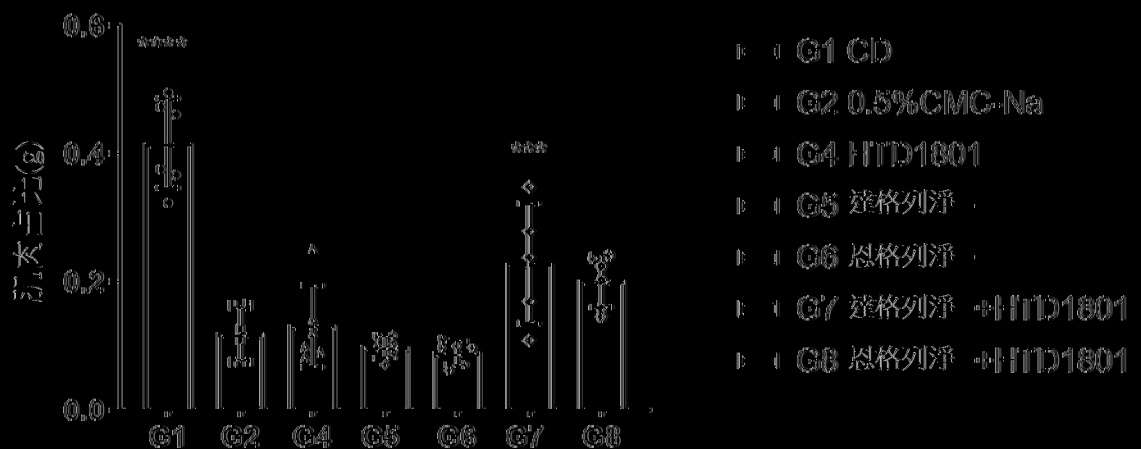


圖 24