



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101103993 B

(45) 授权公告日 2011.03.30

(21) 申请号 200610099027.6

(22) 申请日 2006.07.14

(73) 专利权人 北京华安佛医药研究中心有限公司

地址 100026 北京市朝阳区甜水园街6号
707室

(72) 发明人 戴成祥 王文艳 李华 陈明侠
王燕 于多 陈光亮 徐希平

(51) Int. Cl.

A61K 31/714 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2005/0054731 A1, 2005.03.10, 说明书第1页 [0012], 说明书第2页 [0018], 说明书第3页 [0031]-[0032]。 .

WO 2004/017766 A1, 2004.03.04, 说明书第1页第2行至4行, 第7页第11行至12行。 .

CN 1263467 A, 2000.08.16, 说明书第2页第10行至第3页第4行, 说明书第3页第18行至第24行, 说明书第5页第29行至30行, 说明书第6页第5行至12行。 .

刘蜀宝.“药剂学” 2004年8月第1版. 郑州大学出版社, 2004, 第197-198页, 第507页。 .

审查员 何奕秋

权利要求书 1 页 说明书 34 页

(54) 发明名称

降糖药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种含有磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、噻唑烷二酮类降糖药物或其可药用盐及B族维生素的新型降糖药物组合物, 该组合物包含药用剂量的磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、药用剂量的噻唑烷二酮类降糖药物或其可药用盐、药用剂量的B族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物及可药用载体或赋形剂。本发明还涉及该组合物在制备治疗糖尿病或预防糖尿病并发症药物中的用途。本发明属于医药领域。

1. 一种降糖药物组合物,由药用剂量的磺脲类降糖药物中的一种、药用剂量的噻唑烷二酮类降糖药物中的一种、药用剂量的B族维生素中的一种及可药用载体或赋形剂组成,其特征在于:所述噻唑烷二酮类降糖药物是罗格列酮,含量为1mg~8mg;所述B族维生素是叶酸,含量为0.1mg~7.5mg;所述磺脲类降糖药物是格列美脲、格列本脲、格列齐特、格列喹酮或格列吡嗪,其中,格列美脲的含量为1mg~4mg,格列本脲的含量为1mg~15mg,格列齐特的含量为20mg~160mg,格列喹酮的含量为15mg~60mg,格列吡嗪的含量为1mg~15mg。

2. 一种降糖药物组合物,由药用剂量的磺脲类降糖药物中的一种、药用剂量的噻唑烷二酮类降糖药物中的一种、药用剂量的B族维生素中的一种及可药用载体或赋形剂组成,其特征在于:所述噻唑烷二酮类降糖药物是吡格列酮,含量为7.5mg~45mg;所述B族维生素是叶酸,含量为0.1mg~7.5mg;所述磺脲类降糖药物是格列美脲,含量为1mg~4mg。

3. 权利要求1至2任何一项所述的药物组合物,其特征在于:所述的药物组合物的剂型为片剂或胶囊剂。

4. 权利要求1至3中任何一项所述的药物组合物在制备治疗糖尿病的药物中的用途。

5. 权利要求1至3中任何一项所述的药物组合物在制备预防糖尿病并发症的药物中的用途。

降糖药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有磺脲类降糖药物、噻唑烷二酮类降糖药物及 B 族维生素的药物组合物,以及该组合物在制备治疗糖尿病或预防糖尿病并发症的药物中的用途。本发明属于医药领域。

背景技术

[0002] 糖尿病是一种多病因的代谢疾病,其特点是慢性高血糖,伴随因胰岛素分泌和/或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。目前糖尿病严重泛滥,2003 年,全世界有 1.94 亿人患有糖尿病,年龄从 20 岁至 79 岁不等,到 2025 年这一数字可能会增长 72%而达到 3.33 亿,且大约 80%的病例将分布在贫困的工业发展中国家。我国为糖尿病总人数最多的 3 个国家之一。2004 年 10 月 12 日卫生部、科技部和国家统计局公布的《中国居民营养与健康现状》的报告中指出:我国 18 岁及以上居民糖尿病患病率为 2.6%,空腹血糖受损率为 1.9%。估计全国糖尿病现患病人 2000 多万,另有近 2000 万人空腹血糖受损。城市患病率明显高于农村,与 1996 年糖尿病抽样调查资料相比,大城市 20 岁以上糖尿病患病率由 4.6%上升到 6.4%、中小城市由 3.4%上升到 3.9%。糖尿病仍是中国一个严重的公共卫生问题。

[0003] 糖尿病可发生于任何年龄,随着病程延长,容易并发全身神经、微血管和大血管病变等组织病理损害,并可导致心、脑、肾、神经及眼等组织器官的慢性、进行性病变。患者从葡萄糖糖耐量正常 (NGT),经过糖耐量减低 (IGT) 进入糖尿病,往往经过一段相当长的时期(推算为 7~11 年)的亚临床阶段,而后转为显性临床阶段。由于长时期高血糖而没有临床症状,待临床确诊时已有大约半数病人有不同程度的糖尿病慢性并发症存在。一般认为,IGT 患者虽然不发生糖尿病慢性并发症,但是有大血管病变和高血压发生率增高的现象,而一旦进入糖尿病阶段,大血管、微血管和神经病变发生率随着病程迁延和血糖、血脂控制不能达到理想标准而迅速发展【朱禧星.现代糖尿病学.上海:复旦大学出版社.2000 年 5 月.第 299-371 页】。糖尿病的危害主要来自糖尿病的并发症。对中国 30 个省、市、自治区住院患者糖尿病慢性并发症十年回顾分析(1991 年 1 月 1 日至 2000 年 12 月 31 日),发现糖尿病并发症患病率分别为:高血压 31.9%、脑血管并发症 12.2%、心血管并发症 15.9%、下肢血管并发症 5.0%、眼部并发症 34.3%、肾脏并发症 33.6%、神经病变 60.3%,总患病率为 73.2%【中华医学会糖尿病分会慢性并发症调查组.1991-2000 年全国住院糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病变回顾性分析.中国医学科学院学报,2002,24(5):447-451】。

[0004] 糖尿病的患病率呈逐年上升趋势。糖尿病是一种非感染性慢性病,需要终身防治。由于目前人类对糖尿病的病因和发病机制未充分了解,尚缺乏针对病因的有效治疗手段。目前强调早期治疗、长期治疗和综合治疗的原则。治疗的目标是使血糖达到或接近正常水平,纠正代谢紊乱,消除糖尿病症状,防止或延缓并发症,维持健康、劳动和学习能力,保障儿童生长发育,延长寿命,降低病死率。具体措施以控制饮食治疗和适当的体育锻炼为基础,根据不同病情予以药物(口服抗糖尿病药、胰岛素)治疗。糖尿病病人中 90%以上为 2

型糖尿病,在发病初期 70%~85%的病人需要使用口服降糖药物治疗,仅有 15%~30%病人可用单纯饮食加运动治疗达到满意控制的标准。后者在以后的 1~3 年中,多半也需加用口服降糖药物才能使血糖控制满意【李春霖. 糖尿病的口服降糖药物治疗. 人民军医, 2004, 47(9):544-547】。因此,口服降糖药物在糖尿病治疗中的重要性不言而喻。目前临床常用的口服抗糖尿病药物包括磺酰脲类降糖药、双胍类降糖药、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类(格列酮类)降糖药、非磺酰脲类促胰岛素分泌剂等。

[0005] 近年来的研究显示,糖尿病和血浆高同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平密切相关。早在 1992 年日本人 Ohtsuka 首次研究报道糖尿病合并肾病患者高 Hcy 血症在血糖控制好 Hcy 水平可明显下降,认为糖尿病和血浆高 Hcy 水平有关。之后,许多研究均证实糖尿病患者特别是合并有慢性并发症者,其血浆 Hcy 明显升高。Montalescot G 等人【Montalescot G, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 1997, 60(3):295-300】研究发现合并大血管病变的 2 型糖尿病患者血浆总 Hcy、游离 Hcy 的水平明显高于无大血管病变组和健康对照组,认为 Hcy 也是糖尿病大血管病变的独立危险因素。Stabler SP 等人研究【Stabler SP, et al. Total homocysteine is associated with nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1999, 48(9):1096-1101】认为同型半胱氨酸与糖尿病神经病变有关。Hofmann MA 等【Hofmann MA, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care.* 1997, 20(12):1880-1886】排除了吸烟、肥胖、高血压、高血脂、糖化血红蛋白(HbA1c)等重要危险因素,研究了 Hcy 与微血管病变的关系,发现合并高 Hcy 血症的糖尿病患者尿蛋白(A1b)、血栓调节蛋白(thrombomodulin TM)均比 Hcy 正常的糖尿病患者高,糖尿病性肾病(75%对 33%),视网膜病变(69%对 51%),神经病变(57%对 41%)的发病率显著增加,认为高 Hcy 血症可能是糖尿病微血管病变的重要危险因素。其它研究也得出同样的结论【Araki A, et al. Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis.* 1993, 103(2):149-157; Robillon J F, et al. Type 1 diabetes mellitus and homocyst(e)ine. *Diabetes Metab.* 1994 Sep-Oct, 20(5):494-496; Hultberg B, et al. Poor metabolic control, early age at onset, and marginal folate deficiency are associated with increasing levels of plasma homocysteine in insulin-dependent diabetes mellitus. A five-year follow-up study. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997, 57(7):595-600】。

[0006] 总之,高 tHcy 血症不仅是心脑血管疾病的独立危险因素,也存在于糖尿病患者中,重视对糖尿病患者 tHcy 水平的监测,采取干预措施预防和降低血浆 Hcy 的水平,对推迟 2 型糖尿病患者多种并发症特别是血管病变发生的时间、降低并发症的严重程度有重要意义。

[0007] 磺脲类降糖药物是一种促胰岛素分泌剂,在临床应用已有 50 余年。对于大多数新诊断的 2 型糖尿病患者,磺脲类降糖药物可以使空腹血糖下降 50~80mg/dl,使糖化血红蛋白(HbA1c)下降 1.0%~2.5%。因为 2 型糖尿病患者的 β 细胞功能随时间而衰减,磺脲类降糖药物对临床上新诊断的糖尿病患者血糖降低十分有效。各种磺脲类降糖

药物主要是通过关闭 β 细胞膜上三磷酸腺苷敏感性钾离子 (K_{ATP}) 通道来增加内源性胰岛素分泌。磺脲类降糖药物与 K_{ATP} 通道的磺脲受体 1 (SUR1) 结合关闭 K^+ 通道,使细胞膜上的部分区域去极化引起电压依赖性 L-型 Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 进入细胞内,胞浆中 Ca^{2+} 浓度升高,从而刺激胰岛素分泌。磺脲类降糖药物正作为非超重或非肥胖 2 型糖尿病患者治疗的一线用药。临床上广泛应用的磺脲类降糖药物包括格列本脲 (Glibenclamide)、格列波脲 (Glibornuride)、格列环脲 (Glycyclamide)、格列己脲 (Glyhexamide)、格列沙脲 (Glisamuride)、格列生脲 (Glisentide)、格列索脲 (Glisolamide)、格列辛脲 (Glyoctamide)、格列齐特 (Gliclazide)、格列吡嗪 (Glipizide)、格列喹酮 (Gliquidone) 和格列美脲 (Glimepiride)。

[0008] 噻唑烷二酮类降糖药物亦称胰岛素增敏剂,包括罗格列酮 (rosiglitazone)、吡格列酮 (匹格列酮, pioglitazone)、曲格列酮 (troglitazone)、恩格列酮 (englitazone)、环格列酮 (cightazone) 等。该类药物为细胞核过氧化酶体增殖因子活化受体 (PPAR- γ) 的配体,能增加外周组织清除葡萄糖的能力,降低肝糖输出,增加糖负荷时的肝糖摄取,从而有效降低血糖,改善胰岛素敏感性。噻唑烷二酮类药物的降糖作用是通过增强胰岛素的效应而实现的,故不易产生低血糖。该类药物可以单独应用,也可以与其他类型的口服降糖药及胰岛素合用。

[0009] B 族维生素包括叶酸、维生素 B12 (氰钴胺)、维生素 B6 (吡哆醇)、维生素 B1 (硫胺)、维生素 B2 (核黄素)、维生素 B3 (烟酸)、泛酸及生物素,都是人体健康不可缺少的微量营养素。对于 B 族维生素的研究,目前倍受关注的是叶酸、维生素 B12 和维生素 B6。B 族维生素对新陈代谢、红细胞形成、保持神经系统和免疫系统功能具有重要作用,B 族维生素的缺乏可导致许多不良的后果,包括肌肉无力、瘫痪、精神混乱、神经系统紊乱、消化障碍、皮肤皴裂及鳞皮、严重的贫血和心脏损害。

[0010] 机体摄入的叶酸、维生素 B12、维生素 B6 不足可造成体内维生素叶酸缺乏,而维生素 B12、维生素 B6 又分别是胱硫醚 β 合成酶及蛋氨酸合成酶的辅酶,叶酸是体内甲基的间接供体,两者的缺乏既阻碍了蛋氨酸的再合成,同时也造成 Hcy 的蓄积,血浆同型半胱氨酸升高,从而导致同型半胱氨酸血症及心血管相关疾病的发生,严重威胁到生命体的健康;外源性适量补充叶酸可降低血浆中的 Hcy,其有效剂量为 0.4 ~ 5mg/day。一项包括 12 项研究,1114 例受试者的分析表明,在标化治疗前血浆叶酸浓度为 12nmol/L 和 Hcy 水平在 12 μ mol/L 的前提下,0.5 ~ 5mg 叶酸有相似的降同型半胱氨酸效果,大约可降低 1/5 ~ 1/3 (如 12 μ mol/L 至 8 ~ 9 μ mol/L)【Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering bloodhomocysteine with folic acid based supplements :meta-analysis of randomized trials. BMJ. 1998,316 :894-898】。John P Forman【Forman JP, et al. Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. JAMA. 2005 Jan 19, 293 (3) :320-329】报道的资料共观察 93803 名年青妇女和 62260 名老年妇女,在 2 年一次的问卷中,共有 7373 名年青妇女 (NHSII) 和 12347 名老年妇女 (NHSE) 报告有高血压 (由一名临床医生诊断),年青妇女中摄叶酸 $\geq 1000 \mu$ g/天者比摄叶酸 $< 200 \mu$ g/天者的高血压危险低 46%;老年妇女,高叶酸摄入量者的高血压危险低于低摄入量者 18%,叶酸摄入量 $> 1000 \mu$ g/天者高血压危险低于摄入量不足当前美国的建议 400 μ g/天者 40%。有研究表明,低水平叶酸和 VB6 促进动脉粥样硬化的发展【Robinson K, et al. Low circulating folate

and vitamin B6 concentrations ;riskfactors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease :uropeanCOMAC Group. Circulation. 1998, 97 : 437-443】。

【0011】 磺脲类降糖药物与噻唑烷二酮类降糖药物合用对 2 型糖尿病疗效好,美国 FDA 已经批准葛兰素史克公司 (GSK) 的新型复方产品 Avandaryl (马来酸罗格列酮 / 格列美脲) 上市销售,用于治疗 2 型糖尿病,该复方产品明显优于单用磺脲类组及安慰剂组,并且对老年糖尿病患者疗效及安全性亦很好。另外,两类药物合用的文献和专利报道也很多:对于患有代谢综合征的 2 型糖尿病患者,噻唑烷二酮类和格列美脲联合治疗可明显改善长期血压控制,降低胰岛素抵抗【Derosa G, et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. Hypertens Res. 2005, 28(11) :917-924】;格列美脲和吡格列酮联合应用能显著改善 2 型糖尿病的代谢综合征患者大多数代谢指标:空腹血糖、清晨静息状态下血压、甘油三酯和 LDL-C 均有明显降低, HDL-C 明显升高,腰围和体重指数有降低趋势【田景伦等. 格列美脲和吡格列酮联合治疗代谢综合征合并 2 型糖尿病临床观察. 实用医院临床杂志, 2005, 2(4) :33-34】;罗格列酮与格列齐特联合使用较单用格列齐特能更好地控制血糖,降低糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、TG,同时不增加空腹胰岛素 (FIN) 水平【顾芹等. 罗格列酮与格列齐特联合治疗 2 型糖尿病的临床疗效. 中国临床药学杂志, 2003, 12(3) :144-146】;每天 1 次的文迪雅与格列齐特联合应用具有良好的耐受性,且文迪雅能降低胰岛素的抵抗,所以文迪雅能够协同格列齐特有效地控制血糖,未发现有肝功能损害等不良反应,有良好的安全性【孙晓晖. 罗格列酮和格列齐特联合应用治疗 2 型糖尿病 38 例临床观察. 华中医学杂志, 2004, 28(2) :129】;另外,专利 CN200410022514.3 中公开罗格列酮与格列美脲的组合物,二者对高血糖具有协同作用;专利 CN98807319.6 中公开了磺脲类降糖药物与噻唑烷二酮类降糖药物和双胍类降糖药物的组合物用于治疗糖尿病;等等。

【0012】 然而,磺脲类降糖药物与噻唑烷二酮类降糖药物的合用并不能减轻 Hcy 对糖尿病患者带来的危害。在临床实践或是已经发表的科研文献中,我们尚没有发现磺脲类降糖药物、噻唑烷二酮类降糖药物及 B 族维生素三种药物联合应用的研究报道。我们经过大量试验研究发现,磺脲类降糖药物、噻唑烷二酮类降糖药物及 B 族维生素三种药物联合应用可有效控制血糖,减轻胰岛素抵抗,减轻糖尿病患者特别是合并有慢性并发症的糖尿病患者血浆同型半胱氨酸升高,并可以协同或相加的减少糖尿病慢性并发症的发生,保护内皮细胞功能;同时亦可减轻患者经济负担,提高患者对治疗的依从性,从而进一步改善糖尿病患者的生活质量。

发明内容

【0013】 本发明的目的在于提供一种有效治疗糖尿病或预防糖尿病并发症的药物组合物,该组合物可有效降低血糖,防止糖尿病患者特别是合并有慢性并发症的糖尿病患者血浆同型半胱氨酸升高,降低糖尿病慢性并发症的发生率,保护内皮细胞功能,具有有效治疗糖尿病或预防糖尿病慢性并发症的作用。

【0014】 本发明提供的药物组合物含有药用剂量的磺脲类降糖药物中的一种或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、药用剂量的噻唑烷二酮类降糖

药物中的一种或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐、药用剂量的 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物,以及可药用载体或赋形剂。

[0015] 本发明提供的药物组合物中的磺脲类降糖药物选自格列本脲、格列波脲、格列环脲、格列己脲、格列美脲、格列平脲、格列沙脲、格列生脲、格列索脲、格列辛脲、格列齐特、格列吡嗪和格列喹酮,优选格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列喹酮或格列吡嗪,更加优选格列美脲。

[0016] 本发明提供的药物组合物中的噻唑烷二酮类降糖药物选自罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(匹格列酮, pioglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、恩格列酮(englitazone)、环格列酮(ciglitazone)等,优选罗格列酮或吡格列酮。

[0017] 本发明提供的药物组合物中的噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐包括但不限于马来酸罗格列酮、酒石酸罗格列酮、罗格列酮钠、盐酸罗格列酮、盐酸吡格列酮等,优选马来酸罗格列酮或盐酸吡格列酮。

[0018] 本发明提供的药物组合物中的 B 族维生素选自叶酸、维生素 B12(氰钴胺)、维生素 B6(吡哆醇)、维生素 B1(硫胺素)、维生素 B2(核黄素)、维生素 B3(烟酸)、泛酸及生物素,优选叶酸、维生素 B12 或维生素 B6,更加优选叶酸。

[0019] 在本发明中,与 B 族维生素相关的具有相似生物活性的化合物是指 B 族维生素盐、B 族维生素的不同亚基取代物或在体内代谢或生成与 B 族维生素具有生物等效性的物质,上述物质与 B 族维生素具有相似的生物活性,但与 B 族维生素具有不同的存在或表现形式。其中,与叶酸相关的具有相似生物活性的化合物,如甲酰四氢叶酸、甲基四氢叶酸、亚甲基四氢叶酸、叶酸盐、叶酸或叶酸盐的活性代谢产物和可在体内代谢和 / 或生成叶酸的物质等;与维生素 B12 相关的具有相似生物活性的化合物,如钴胺素、甲钴胺素、5'-脱氧腺苷钴胺素、羟钴胺素及上述物质的衍生物和可在体内代谢和 / 或生成该类化合物的物质;与维生素 B6 相关的具有相似生物活性的化合物,如吡哆醛、吡哆胺、磷酸吡哆醇、磷酸吡哆醛、磷酸吡哆胺及上述物质的衍生物和可在体内代谢和 / 或生成该类化合物的物质。

[0020] 应当认识到,上述说明并非对本发明的限制,凡是以磺脲类降糖药物包括格列本脲、格列波脲、格列环脲、格列己脲、格列美脲、格列平脲、格列沙脲、格列生脲、格列索脲、格列辛脲、格列齐特、格列吡嗪和格列喹酮、或以磺脲类降糖药物为活性成分的化合物为一个组成成分,以噻唑烷二酮类降糖药物包括罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮、恩格列酮、或环格列酮等、或以噻唑烷二酮类降糖药物为活性成分的化合物为另一个组成成分,以 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物为第三个组成成分所构成的药物组合物,都是本发明保护的范畴。

[0021] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物优选格列美脲、格列本脲、格列齐特、格列喹酮或格列吡嗪,其中上述物质在存在时的含量分别为:格列美脲 1mg ~ 4mg,格列本脲 1mg ~ 15mg,格列齐特 20mg ~ 160mg,格列喹酮 15mg ~ 60mg,格列吡嗪 1mg ~ 15mg;噻唑烷二酮类降糖药物或其可药用盐优选罗格列酮、吡格列酮、马来酸罗格列酮或盐酸吡格列酮,其中上述物质在存在时的含量分别为:罗格列酮 1mg ~ 8mg,吡格列酮 7.5mg ~ 45mg,马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮,盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮;B 族维生素优选叶酸、维生素 B12 或维生素 B6,其中上述物质在存在时的含量分别为:叶酸 0.1mg ~ 7.5mg,维生素 B12.005mg ~ 2mg,维生素 B62mg ~

75mg。

[0022] 更确切的说,本发明提供的药物组合物优选格列美脲、罗格列酮和叶酸的组合,格列美脲、吡格列酮和叶酸的组合,格列本脲、罗格列酮和叶酸的组合,格列本脲、吡格列酮和叶酸的组合,格列齐特、罗格列酮和叶酸的组合,格列齐特、吡格列酮和叶酸的组合,格列喹酮、罗格列酮和叶酸的组合,格列喹酮、吡格列酮和叶酸的组合,格列吡嗪、罗格列酮和叶酸的组合,格列吡嗪、吡格列酮和叶酸的组合中的一种。

[0023] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,罗格列酮的含量为1mg~8mg,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0024] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,马来酸罗格列酮的含量为相当于1mg~8mg的罗格列酮,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0025] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,吡格列酮的含量为7.5mg~45mg,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0026] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,盐酸吡格列酮的含量为相当于7.5mg~45mg的吡格列酮,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0027] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮,B族维生素为维生素B12。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,罗格列酮的含量为1mg~8mg,维生素B12的含量为0.005mg~2mg。

[0028] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮,B族维生素为维生素B12。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,马来酸罗格列酮的含量为相当于1mg~8mg的罗格列酮,维生素B12的含量为0.005mg~2mg。

[0029] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮,B族维生素为维生素B12。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,吡格列酮的含量为7.5mg~45mg,维生素B12的含量为0.005mg~2mg。

[0030] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮,B族维生素为维生素B12。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,盐酸吡格列酮的含量为相当于7.5mg~45mg的吡格列酮,维生素B12的含量为0.005mg~2mg。

[0031] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮,B族维生素为维生素B6。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,罗格列酮的含量为1mg~8mg,维生素B6的含量为2mg~75mg。

[0032] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮,B族维生素为维生素B6。在该组合物中,格列美脲的含量

为 1mg ~ 4mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0033] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列美脲, 噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中, 格列美脲的含量为 1mg ~ 4mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0034] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列美脲, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中, 格列美脲的含量为 1mg ~ 4mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0035] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0036] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0037] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0038] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0039] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0040] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0041] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0042] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0043] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 罗

格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0044] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0045] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0046] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列本脲, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中, 格列本脲的含量为 1mg ~ 15mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0047] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0048] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0049] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0050] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0051] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0052] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0053] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0054] 本发明提供的药物组合物中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 维生素 B12 的

含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0055] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列齐特,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮,B族维生素为维生素 B6。在该组合物中,格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg,罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg,维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0056] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列齐特,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮,B族维生素为维生素 B6。在该组合物中,格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg,马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮,维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0057] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列齐特,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮,B族维生素为维生素 B6。在该组合物中,格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg,吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg,维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0058] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列齐特,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮,B族维生素为维生素 B6。在该组合物中,格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg,盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮,维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0059] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg,罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg,叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0060] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg,马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮,叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0061] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg,吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg,叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0062] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg,盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮,叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0063] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮,B族维生素为维生素 B12。在该组合物中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg,罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg,维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0064] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮,B族维生素为维生素 B12。在该组合物中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg,马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮,维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0065] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮,B族维生素为维生素 B12。在该组合物中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg,吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg,维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0066] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0067] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0068] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0069] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0070] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列喹酮,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合中,格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0071] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0072] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0073] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0074] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0075] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0076] 本发明提供的药物组合中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0077] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg,吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg,维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0078] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为维生素 B12。在该组合物中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg,盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮,维生素 B12 的含量为 0.005mg ~ 2mg。

[0079] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg,罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg,维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0080] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg,马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮,维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0081] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg,吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg,维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0082] 本发明提供的药物组合物中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为维生素 B6。在该组合物中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg,盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮,维生素 B6 的含量为 2mg ~ 75mg。

[0083] 根据本发明,药物组合物包含三个基本组分,其中一个组分来自于磺脲类降糖药物中的一种药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐,一个组分来自于噻唑烷二酮类降糖药物中的一种药物或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐,另一个组分来自于 B 族维生素中的一种或一种与 B 族维生素相关的具有相似生物活性的化合物。该药物组合物可以制成包括药学上可以接受的任何剂型,例如将含有磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、噻唑烷二酮类降糖药物或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐和 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物的组合物制成普通片剂、双层片剂、多层片剂、缓释片剂、单室控释片剂、双室控释片剂、微孔型控释片剂、舌下含片、口腔速崩片、分散片、肠溶片、颗粒剂、丸剂、肠溶胶囊、延迟释放片、定时 / 位释放片、普通胶囊、缓释胶囊、控释胶囊、含有微丸或小片的胶囊、含有微丸或小片的 pH 依赖型胶囊、口服液、膜剂或贴剂等。应该特别指出的是,将含有磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、同时含有噻唑烷二酮类降糖药物或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐和 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物的组合物制成片剂或胶囊。

[0084] 在本发明中,术语“药用剂量”是本领域的常用术语,是指以疾病的治疗为目的而使用的药物的剂量,作为公开的常识,磺脲类降糖药物和噻唑烷二酮类降糖药物的药用剂量是现有技术,每种药物剂量,可以参考《新编药理学》、《新编医院药物大全》、《临床用药指南》、《临床用药双向指南》、《临床实用新药手册》、《新药临床应用手册》和《新编临床用药手

册》等。

[0085] 在本发明中,术语“可药用载体或赋形剂”是指在本领域已知的可在片剂、丸剂、胶囊等中充当充填剂或载体原料的那些物质。通常这些物质是获得卫生行政机构批准用于此目的的,而且作为药学试剂它们是无活性的。《药学赋形剂手册》(A. Wade 和 P. J. Weller 主编,第二版,美国药学会、华盛顿和药学出版社,伦敦出版,1994年)编辑了可药用载体和赋形剂。特别是,乳糖、淀粉、纤维素衍生物等等,以及它们的混合物可用作本发明组合物活性组分的载体。

[0086] 在本发明中,可药用载体或赋形剂可制成普通口服制剂,包括普通片剂、普通胶囊、颗粒剂等,制成片剂时所述可药用载体包括有助于将活性化合物配制成药用制剂的赋形剂和辅料,如微晶纤维素、无机盐类、乳糖、氯化钠、柠檬酸、亚硫酸钠、淀粉、纤维素衍生物、预胶化淀粉,羧甲基淀粉钠,羟丙基淀粉,低取代羟丙基纤维素,交联羧甲基淀粉钠,交联聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖、糊精、糖粉、葡萄糖等的一种或几种物质的组合物,属于本领域常识。

[0087] 在本发明中,可药用载体或赋形剂可制成缓释制剂,包括赋形剂和辅料等。所述的赋形剂和辅料包括起缓释作用的辅料为羟丙甲基纤维素和/或乙基纤维素和/或聚丙烯酸树脂类和/或聚羧乙烯类和/或海藻酸的可溶性/不溶性盐和/或乙基纤维素和/或其他起缓释作用的辅料,羟丙甲纤维素采用内含羟丙甲基纤维素(HPMC)的各种商品,乙基纤维素采用内含乙基纤维素(EC)的各种商品,聚丙烯酸树脂采用内含聚丙烯酸树脂 II、III 类或类似物如各种规格的丙烯酸树脂(Eudragit)。上述的辅料为致孔剂、粘合剂、润滑剂、乳化剂、膜材料、发泡剂、助漂剂、溶剂或其他辅料,致孔剂可采用蔗糖、甘露醇、淀粉、滑石粉、二氧化硅等;粘合剂可采用乙醇-水溶液;润滑剂可采用硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉、淀粉、石蜡等;增溶剂可采用酒石酸、柠檬酸等;乳化剂可采用 span80\span85 等;膜材料可采用聚乙烯醇、羟甲纤维素、羟乙纤维素、羟乙甲纤维素、甲基纤维素等;发泡剂可采用碱式碳酸镁、碳酸氢钠等;助漂剂可采用十六醇、十八醇、蜂蜡等;溶剂可采用无水乙醇、乙醇、水等。

[0088] 在本发明中,可药用载体或赋形剂可制成控释制剂,包括活性药物及起控释作用的辅料。上述起控释作用的辅料为聚氧乙烯和/或羟丙甲基纤维素和/或乙基纤维素和/或氯化钠和/或乳糖和/或甘露醇和/或果糖和/或葡萄糖和/或蔗糖或低取代羟丙基纤维素和/或交联羧甲基纤维素钠和/或交联聚乙烯吡咯烷酮和/或醋酸纤维素。上述的辅料为药物载体、膨胀材料、助渗剂、增溶剂、粘合剂、润湿剂、润滑剂、着色剂、致孔剂、膜材料、抗粘剂、增塑剂、避光剂、溶剂。药物载体、膨胀材料可采用聚氧乙烯、羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素,甲基纤维素、山嵛酸甘油酯类等;助渗剂可采用氯化钠、乳糖、甘露醇等;增溶剂可采用十二烷基硫酸钠或泊洛沙姆等;粘合剂可采用聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素、甲壳胺、海藻酸钠、甲基纤维素,乙基纤维素,淀粉浆,阿拉伯胶,明胶,蔗糖,聚乙烯醇等;润湿剂可采用无水乙醇、水、各种浓度的乙醇-水溶液;润滑剂可采用硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉、淀粉、石蜡等;着色剂可采用胭脂红、苋菜红、柠檬黄、亮兰、靛兰、棕红色氧化铁等天然色素和合成色素等等;致孔剂可采用蔗糖、甘露醇、聚乙二醇、二氧化钛、滑石粉、二氧化硅等;膜材料可采用醋酸纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、邻苯二甲酸醋酸纤维素、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素等;溶剂可采用丙酮、无水乙醇、乙醇、水等。

[0089] 在本发明中,可药用载体或赋形剂可制成舌下含片、口腔速崩片或分散片等;包括赋形剂和辅料等。所述的赋形剂和辅料由甘露醇、木糖醇、低取代羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、处理琼脂、环糊精、甘草酸、甜菊苷、柠檬酸、薄荷油、桉叶油、丁香油、柠檬油、桔子油以及其它一些用微囊包裹的矫味剂等。

[0090] 在本发明中,可药用载体或赋形剂可制成肠溶片或肠溶胶囊等,包括赋形剂和辅料等,所述的赋形剂和辅料有淀粉、微晶纤维素、无机盐类、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂类、聚羧乙烯类、海藻酸的可溶性/不溶性盐类、十八醇、十八酸、氯化钠、半胱氨酸、柠檬酸和亚硫酸钠等的一种或几种物质的组合物,肠溶包衣材料包括:虫胶、醋酸纤维素酞酸酯、丙烯酸树脂类(如 Eudragit L 和 S 型等)、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基纤维素酯、琥珀酸醋酸羟丙基纤维素,以及增塑剂(如邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、邻苯二甲酸二甲酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、蓖麻油和各種百分比的乙酰化单酸甘油酯等)与致孔剂(如 PEG6000)等多种药剂学辅料。

[0091] 在本发明中,可药用载体或赋形剂可制成延迟释放片或定时(位)释放片,包括赋形剂和辅料,所述的赋形剂和辅料有淀粉、微晶纤维素、无机盐类、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂类、聚羧乙烯类、海藻酸的可溶性/不溶性盐类、十八醇、十八酸、氯化钠、半胱氨酸、柠檬酸和亚硫酸钠等的一种或几种物质的组合物,所述的起延迟释放或定时(位)释放的包衣材料包括:虫胶、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸树脂类(如 Eudragit L 和 S 型等)、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基纤维素酯、琥珀酸醋酸羟丙基纤维素、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、以及增塑剂(如邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、邻苯二甲酸二甲酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、蓖麻油和各種百分比的乙酰化单酸甘油酯等)与致孔剂(如 PEG1000、PEG4000、PEG6000)等多种药剂学辅料。

[0092] 在本发明中,可药用载体或赋形剂可制成缓释胶囊、控释胶囊,含有微丸或小片的胶囊,含有微丸或小片的 pH 依赖型胶囊等,包括赋形剂和辅料,所述的赋形剂和辅料有淀粉、微晶纤维素、无机盐类、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂类、聚羧乙烯类、海藻酸的可溶性/不溶性盐类、十八醇、十八酸、氯化钠、半胱氨酸、柠檬酸和亚硫酸钠等的一种或几种物质的组合物,包衣材料包括:虫胶、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸树脂类(如 Eudragit L 和 S 型等)、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基纤维素酯、琥珀酸醋酸羟丙基纤维素、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、以及增塑剂(如邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、邻苯二甲酸二甲酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、蓖麻油和各種百分比的乙酰化单酸甘油酯等)与致孔剂(如 PEG6000)等多种药剂学辅料。

[0093] 在本发明中,可药用载体或赋形剂可制成口服液、膜剂、贴剂等剂型。制成贴剂膜剂时所述药学上可接受的载体包括有助于将活性化合物配制成药用制剂的赋形剂和辅料,如聚乙烯醇、三醋酸纤维素、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酰胺、聚乙烯丁烯类压敏胶、丙烯酸树脂类压敏胶、硅酮类压敏胶等,以及聚氯乙烯、聚乙烯、铝箔、聚丙烯、聚酯等背衬材料,聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯等保护膜等的一种或几种物质的组合物。

[0094] 根据本发明, 药物组合物中磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、噻唑烷二酮类降糖药物或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐和 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物三个组成成分也可以分别制成制剂, 做成联合包装形式给药; 或者是任意两个组成成分做成制剂与第三个组成成分做成的制剂的联合包装形式。

[0095] 本发明提供的药物组合物中的化合物以相同的制剂形式可以同时施与患病个体, 也可分别地相继施与患病个体。若是相继施与患病个体, 则后两个 (或附加的) 活性成分施与的延迟不应当导致活性成分联合带来的有益效果的损失。若是同时施与患病个体, 组合物中的化合物可以混合存在于同一个药物制剂形式中, 也可以以同样的制剂形式分别独立存在。若是以同样的制剂形式分别独立存在, 则药物组合物可以变通的以“组合药盒”形式存在。“组合药盒”是一种盒状容器, 内置一种或多种剂量形式的药物组合, 及其使用说明书。在本发明中优选所述的药用剂量的磺脲类降糖药物中的一种或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、药用剂量的噻唑烷二酮类降糖药物中的一种或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐、药用剂量的 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物组成的复方片剂。

[0096] 本发明提供的药物组合物中的化合物以不相同的制剂形式可以同时施与患病个体, 也可分别地相继施与患病个体。若是相继施与患病个体, 则后两个 (或附加的) 活性成分施与的延迟不应当导致活性成分联合带来的有益效果的损失。若是同时施与患病个体, 组合物中的化合物以不同的制剂形式独立存在, 药物组合物也可以变通的以“组合药盒”形式存在。“组合药盒”是一种盒状容器, 内置一种或多种剂量形式的药物组合, 及其使用说明书。

[0097] 在实验研究中, 我们惊奇地发现, 以上述药用剂量的磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、药用剂量的噻唑烷二酮类降糖药物或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐和药用剂量的 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物为组分的药物组合物对治疗糖尿病或预防糖尿病并发症具有显著的效果。

[0098] 本发明提供的药物组合物中的组分之一是磺脲类降糖药物。对于大多数新诊断的 2 型糖尿病患者, 磺脲类降糖药物可以使空腹血糖下降 50 ~ 80mg/dl, 使糖化血红蛋白 (HbA1c) 下降 1.0% ~ 2.5%。因为 2 型糖尿病患者的 β 细胞功能随时间而衰减, 磺脲类降糖药物对临床上新诊断的糖尿病患者血糖降低十分有效。各种磺脲类降糖药物主要是通过关闭 β 细胞膜上三磷酸腺苷敏感性钾离子 (K_{ATP}) 通道来增加内源性胰岛素分泌。磺脲类降糖药物与 K_{ATP} 通道的磺脲受体 1 (SUR1) 结合关闭 K^+ 通道, 使细胞膜上的部分区域去极化引起电压依赖性 L-型 Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 进入细胞内, 胞浆中 Ca^{2+} 浓度升高, 从而刺激胰岛素分泌。磺脲类降糖药物正作为非超重或非肥胖 2 型糖尿病患者治疗的一线用药。本发明提供的药物组合物中的组分之二是噻唑烷二酮类降糖药物, 临床上用于治疗 2 型糖尿病。该类物质亦称胰岛素增敏剂, 为细胞核过氧化酶体增殖因子活化受体 (PPAR- γ) 的配体, 能增加外周组织清除葡萄糖的能力, 降低肝糖输出, 增加糖负荷时的肝糖摄取, 从而有效降低血糖, 改善胰岛素敏感性。噻唑烷二酮类药物的降糖作用是通过增强胰岛素的效应而实现的, 故在胰岛素缺乏时单独使用该药不能降血糖。本发明提供的药物组合物中的组

分之三是 B 族维生素中的一种, B 族维生素是人体必需的营养素, 对生命体新陈代谢、红细胞形成、保持神经系统和免疫系统功能具有重要作用, 更为重要的是对同型半胱氨酸具有降低作用。

[0099] 在临床实践或者是已经发表的文献中, 我们尚没有发现磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、噻唑烷二酮类降糖药物或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐与 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物三种组分联合应用用于治疗糖尿病或预防糖尿病并发症的报道。在实验研究中, 我们惊奇地发现, 以药用剂量的磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、药用剂量的噻唑烷二酮类降糖药物或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐和药用剂量的 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物为活性成分的药物组合物可以明显降低 2 型糖尿病患者的血糖, 同时补充体内叶酸和 B12 等维生素水平, 有效改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗状态及血浆同型半胱氨酸水平, 而且三药单独应用均不能达到此三种物质联合应用的效果。试验结果表明, 磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、噻唑烷二酮类降糖药物或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐与 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物三种物质联合应用除可有效控制糖尿病患者血糖外, 可协同保护内皮细胞功能, 并可减少糖尿病慢性并发症的发生, 优于任一药物单用或任两个药物合用, 具有有效治疗糖尿病或预防糖尿病并发症的作用 (见实施例)。

[0100] 内皮细胞的功能被赋予特殊的临床意义是因为: (1) 内皮细胞参与动脉粥样硬化形成的各期; (2) 许多典型的危险因素和非典型的心血管疾病的危险因素与内皮功能失调有关; (3) 内皮功能失调在大动脉粥样硬化前已发生, 且可预示动脉粥样硬化的发生。内皮细胞损伤与高血压、糖尿病的发生、发展密切相关; 有学者将高血压、冠心病、脑梗塞 (脑动脉硬化)、糖尿病等列为“血管内皮细胞功能障碍性疾病”, 认为这四种病的临床改变、发病机理、病理改变及治疗方法虽不尽相同, 但均存在血管内皮细胞障碍, 主要表现为血清 NO 减低。本发明提供的药物组合物可协同改善内皮细胞功能, 减少并发症的发生, 更好保护患者靶器官, 同时该组合物亦可减轻患者经济负担, 提高患者对治疗的依从性, 因而对该组合物的深入开发具有重要的社会意义和经济价值。

[0101] 根据本发明, 在该组合物对治疗糖尿病或预防糖尿病并发症的作用机制的研究中, 我们发现: 本发明提供的药物组合物药用效果并非是组成成分药效的简单相加, 而是通过三类活性成分与生命体的相互作用改变原有有益效应而发挥药效的。其作用机制尚不清楚, 可能和三者合用后可更好发挥抗氧化、作用于内皮细胞功能不同环节等机制有关。本发明中公开的药物组合物的用途是用于制备治疗糖尿病或预防糖尿病并发症的药物。

[0102] 在本发明中, 所述的糖尿病是指一组由于胰岛素分泌缺陷和 / 或其生物学作用障碍引起的以高血糖为特征的代谢性疾病, 包括胰岛素依赖型糖尿病 (IDDM, 1 型)、非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM, 2 型)、营养不良性糖尿病 (MRDM, 3 型)、继发性糖尿病、糖耐量减低 (IGT) 及妊娠糖尿病 (GDM), 尤指 2 型糖尿病。

[0103] 在本发明中, 所述的糖尿病并发症包括慢性并发症和急性并发症, 尤指慢性并发症; 所述慢性并发症包括糖尿病心血管并发症、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病皮肤病变等。

[0104] 本发明所述的生命体是指对拥有生命的个体的一种描述,尤其指哺乳类动物,特别指人类。

[0105] 本发明的另一目的在于提供药物组合物在制备治疗糖尿病的药物中的用途;本发明的第三个目的在于提供药物组合物在制备预防糖尿病并发症的药物中的用途。

[0106] 本发明提供的用途中涉及的药物组合物的组分之一是磺脲类降糖药物,包括格列本脲、格列波脲、格列环脲、格列己脲、格列美脲、格列平脲、格列沙脲、格列生脲、格列索脲、格列辛脲、格列齐特、格列吡嗪、和格列喹酮,优选格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列喹酮或格列吡嗪,更加优选格列美脲;组分之二是噻唑烷二酮类降糖药物,包括罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮、恩格列酮、环格列酮、马来酸罗格列酮、酒石酸罗格列酮、罗格列酮钠、盐酸罗格列酮、盐酸吡格列酮等,优选罗格列酮、马来酸罗格列酮、吡格列酮或盐酸吡格列酮;组分之三是B族维生素中的至少一种,所述B族维生素包括叶酸、维生素B12(氰钴胺)、维生素B6(吡哆醇)、维生素B1(硫胺素)、维生素B2(核黄素)、维生素B3(烟酸)、泛酸及生物素,优选叶酸、维生素B12和维生素B6,更加优选叶酸。

[0107] 本发明提供的药物组合物的用途中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,罗格列酮的含量为1mg~8mg,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0108] 本发明提供的药物组合物的用途中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,马来酸罗格列酮的含量为相当于1mg~8mg的罗格列酮,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0109] 本发明提供的药物组合物的用途中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,吡格列酮的含量为7.5mg~45mg,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0110] 本发明提供的药物组合物的用途中,磺脲类降糖药物为格列美脲,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列美脲的含量为1mg~4mg,盐酸吡格列酮的含量为相当于7.5mg~45mg的吡格列酮,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0111] 本发明提供的药物组合物的用途中,磺脲类降糖药物为格列本脲,噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列本脲的含量为1mg~15mg,罗格列酮的含量为1mg~8mg,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0112] 本发明提供的药物组合物的用途中,磺脲类降糖药物为格列本脲,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列本脲的含量为1mg~15mg,马来酸罗格列酮的含量为相当于1mg~8mg的罗格列酮,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0113] 本发明提供的药物组合物的用途中,磺脲类降糖药物为格列本脲,噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列本脲的含量为1mg~15mg,吡格列酮的含量为7.5mg~45mg,叶酸的含量为0.1mg~7.5mg。

[0114] 本发明提供的药物组合物的用途中,磺脲类降糖药物为格列本脲,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮,B族维生素为叶酸。在该组合物中,格列本脲的含

量为 1mg ~ 15mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0115] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0116] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0117] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0118] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列齐特, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列齐特的含量为 20mg ~ 160mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0119] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列喹酮, 噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0120] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列喹酮, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0121] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列喹酮, 噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg, 吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0122] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列喹酮, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列喹酮的含量为 15mg ~ 60mg, 盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0123] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列吡嗪, 噻唑烷二酮类降糖药物为罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg, 罗格列酮的含量为 1mg ~ 8mg, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0124] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列吡嗪, 噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为马来酸罗格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg, 马来酸罗格列酮的含量为相当于 1mg ~ 8mg 的罗格列酮, 叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0125] 本发明提供的药物组合物的用途中, 磺脲类降糖药物为格列吡嗪, 噻唑烷二酮类降糖药物为吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中, 格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg,

吡格列酮的含量为 7.5mg ~ 45mg,叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0126] 本发明提供的药物组合物的用途中,磺脲类降糖药物为格列吡嗪,噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐为盐酸吡格列酮, B 族维生素为叶酸。在该组合物中,格列吡嗪的含量为 1mg ~ 15mg,盐酸吡格列酮的含量为相当于 7.5mg ~ 45mg 的吡格列酮,叶酸的含量为 0.1mg ~ 7.5mg。

[0127] 本发明的有益效果:

[0128] 本发明提供了含有磺脲类降糖药物或该磺脲类降糖药物的活性代谢产物或该磺脲类降糖药物的可药用盐、噻唑烷二酮类降糖药物或该噻唑烷二酮类降糖药物的可药用盐和 B 族维生素或与其相关的具有相似生物活性的化合物的药物组合物。磺脲类降糖药物、噻唑烷二酮类降糖药物和 B 族维生素的三种物质联合应用的效果并不是各个活性物质的各自作用的简单加和,该药物组合物可有效控制血糖,协同保护内皮细胞功能,减轻糖尿病患者特别是合并有慢性并发症的糖尿病患者血浆同型半胱氨酸升高,并可减少糖尿病并发症的发生,具体实施方式提供的试验说明,三种物质联合应用在各自技术效果的基础上,能发挥三种物质单独不具有的技术效果,因而达到协同作用。本发明提供的药物组合物在抗糖尿病的有效治疗效果上,具有明显的预防糖尿病并发症的有益效果,因此是更适宜的抗糖尿病药物,为治疗糖尿病或预防糖尿病并发症提供了一种可行、安全的治疗方案。

[0129] 下面结合具体实施方式对本发明做进一步说明,并非对本发明的限定,凡依照本发明内容进行的任何本领域的等同替换,均属于本发明的保护范围。

具体实施方式

[0130] 以下药物制剂实施例的制剂制备过程和制剂所用物质或制剂所用物质的用量不限于文字表述,凡含有本发明提供的药物组合物的制剂方法,均属于本发明的保护范围,具体的实验方法可参考药物制剂常用参考书,如《药剂辅料应用与制备》、《药剂学》、《生物药剂学与药物动力学》等。

[0131] 实施例 1 制备复方格列美脲罗格列酮叶酸 (0.4mg) 片 (1000 片量)

[0132]	配方:格列美脲	1g
[0133]	罗格列酮	4g
[0134]	叶酸	0.4g
[0135]	淀粉	20g
[0136]	微晶纤维素	40g
[0137]	羧甲基淀粉钠	40g
[0138]	低取代羟丙基纤维素	20g
[0139]	聚维酮乙醇溶液	适量
[0140]	硬脂酸镁	0.5%

[0141] 制备方法:将辅料粉碎过 80 目筛,干燥备用。取 1g 格列美脲、4g 罗格列酮、0.4g 叶酸按照等量递增法混合均匀,按照处方量分别加入淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和低取代羟丙基纤维素,按等量递增法均匀混合,用 5% 聚维酮 K29/30-95% 乙醇溶液制成软材,20 目筛制粒,40℃干燥约 2h,18 目筛整粒,控制颗粒的含水量为 2-3%,将干燥后的颗粒与硬脂酸镁混合均匀,半成品进行检测,测定含量,用压片机压制成 1000 片。制成的片剂需铝

塑泡罩包装,避光保存。制成的复方片剂中每片含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 1 : 4 : 0.4。

[0142] 实施例 2 ~ 实施例 8 制备含有不同含量配比的格列美脲罗格列酮叶酸片

[0143] 制备方法与实施例 1 相同,按照表 1 所示配方获得的颗粒制成片剂。

[0144] 实施例 9 制备复方格列美脲罗格列酮维生素 B12(2mg) 片(1000 片量)

[0145] 实施例 10 制备复方格列美脲罗格列酮维生素 B6(10mg) 片(1000 片量)

[0146] 实施例 9 ~ 10 的制备方法与实施例 1 相同,按照表 1 所示配方获得的颗粒制成片剂。

[0147] 表 1 实施例 2 ~ 10 片剂配方组成

[0148]

组分 \ 实施例	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10
格列美脲	2g	4g	1g	1g	4g	4g	4g	1g	1g
罗格列酮	4g	4g	4g	4g	2g	1g	8g	4g	4g
B 族维生素									
叶酸	0.4g	0.4g	0.8g	1.0g	0.4g	0.4g	0.4g	/	/
维生素 B12	/	/	/	/	/	/	/	2g	/
维生素 B6	/	/	/	/	/	/	/	/	10g
淀粉	20	20	20	20	20	20	20	20	20
微晶纤维素	50	50	40	40	40	40	50	40	40
羧甲基淀粉钠	40	40	40	40	40	40	40	40	40
低取代羟丙基纤维素	20	20	20	20	20	20	20	20	20
聚维酮乙醇溶液	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
硬脂酸镁	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%

[0149] 实施例 2 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 2mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 2 : 4 : 0.4。

[0150] 实施例 3 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 4mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 4 : 4 : 0.4。

[0151] 实施例 4 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.8mg,其质量比为 1 : 4 : 0.8。

[0152] 实施例 5 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、叶酸 1.0mg,其质量比为 1 : 4 : 1.0。

[0153] 实施例 6 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 4mg、罗格列酮 2mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 4 : 2 : 0.4。

[0154] 实施例 7 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 4mg、罗格列酮 1mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 4 : 1 : 0.4。

[0155] 实施例 8 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 4mg、罗格列

酮 8mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 4 : 8 : 0.4。

[0156] 实施例 9 制成的复方格列美脲罗格列酮维生素 B12 片剂中每片含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、维生素 B12 2mg,其质量比为 1 : 4 : 2。

[0157] 实施例 10 制成的复方格列美脲罗格列酮维生素 B6 片剂中每片含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、维生素 B6 10mg,其质量比为 1 : 4 : 10。

[0158] 实施例 11 ~ 15 制备含有不同含量配比的格列美脲吡格列酮叶酸片

[0159] 制备方法与实施例 1 相同,按照表 2 所示配方获得的颗粒制成片剂。

[0160] 实施例 16 制备复方格列美脲吡格列酮维生素 B12(2mg) 片(1000 片量)

[0161] 实施例 17 制备复方格列美脲吡格列酮维生素 B6(10mg) 片(1000 片量)

[0162] 实施例 16、17 的制备方法与实施例 1 相同,按照表 2 所示配方获得的颗粒制成片剂。

[0163] 表 2 实施例 11 ~ 17 片剂配方组成

[0164]

实施例		实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
组分		11	12	13	14	15	16	17
格列美脲		1g	2g	4g	1g	1g	1g	1g
吡格列酮		15g	15g	15g	15g	15g	15g	15g
B 族维生素	叶酸	0.4g	0.4g	0.4g	0.8g	1.0g	/	/
	维生素 B12	/	/	/	/	/	2g	/
	维生素 B6	/	/	/	/	/	/	10g
淀粉		30	30	30	30	30	30	30
微晶纤维素		40	40	40	40	40	40	40
羧甲基淀粉钠		20	20	20	20	20	20	20
低取代羟丙基纤维素		40	40	40	40	40	40	40
聚维酮乙醇溶液		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
硬脂酸镁		0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%

[0165] 实施例 11 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 1 : 15 : 0.4。

[0166] 实施例 12 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 2mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 2 : 15 : 0.4。

[0167] 实施例 13 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 4mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 4 : 15 : 0.4。

[0168] 实施例 14 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.8mg,其质量比为 1 : 15 : 0.8。

[0169] 实施例 15 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸片剂中每片含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、叶酸 1.0mg,其质量比为 1 : 15 : 1.0。

[0170] 实施例 16 制成的复方格列美脲吡格列酮维生素 B12 片剂中每片含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、维生素 B12 2mg,其质量比为 1 : 15 : 2。

[0171] 实施例 17 制成的复方格列美脲吡格列酮维生素 B6 片剂中每片含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、维生素 B6 10mg,其质量比为 1 : 15 : 10。

[0172] 实施例 18 制备复方格列美脲罗格列酮叶酸 (0.4mg) 胶囊 (1000 粒量)

[0173]	配方 :格列美脲	1g
[0174]	罗格列酮	4g
[0175]	叶酸	0.4g
[0176]	微晶纤维素	30g
[0177]	羧甲基淀粉钠	20g
[0178]	聚维酮乙醇溶液	适量
[0179]	微粉硅胶	1%
[0180]	硬脂酸镁	1%

[0181] 制备方法 :将原辅料粉碎过 80 目筛,干燥备用。取 4g 罗格列酮、0.4g 叶酸、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠按照等量递增法混合均匀,用 5%聚维酮乙醇溶液制成软材,30 目筛制粒,18 目筛整粒,控制颗粒的含水量为 2-3%;将制好的颗粒与格列美脲混合均匀,加入微粉硅胶和硬脂酸镁充分混合均匀,测定含量,装入空心胶囊即得。制成的胶囊需铝塑泡罩包装,避光保存。制成的胶囊中每粒含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 1 : 4 : 0.4。

[0182] 实施例 19 ~实施例 25 制备含有不同含量配比的格列美脲罗格列酮叶酸胶囊

[0183] 制备方法与实施例 18 相同,按照表 3 所示配方获得的颗粒制成胶囊。

[0184] 实施例 26 制备复方格列美脲罗格列酮维生素 B12(2mg) 胶囊 (1000 粒量)

[0185] 实施例 27 制备复方格列美脲罗格列酮维生素 B6(10mg) 胶囊 (1000 粒量)

[0186] 实施例 26、27 的制备方法与实施例 18 相同,按照表 3 所示配方获得的颗粒制成胶囊剂。

[0187] 表 3 实施例 19 ~ 27 胶囊剂配方组成

[0188]

组分 \ 实施例		实施例 19	实施例 20	实施例 21	实施例 22	实施例 23	实施例 24	实施例 25	实施例 26	实施例 27
格列美脲		2g	4g	1g	1g	4g	4g	1g	1g	1g
罗格列酮		4g	4g	4g	4g	2g	1g	8g	4g	4g
B 族维生素	叶酸	0.4g	0.4g	0.8g	1.0g	0.4g	0.4g	0.4g	/	/
	维生素 B12	/	/	/	/	/	/	/	2g	/
	维生素 B6	/	/	/	/	/	/	/	/	10g
微晶纤维素		30	30	30	30	30	30	30	30	30
羧甲基淀粉钠		20	20	20	20	20	20	20	20	20
聚维酮乙醇溶液		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
微粉硅胶		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
硬脂酸镁		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%

[189] 实施例 19 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 2mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg，其质量比为 2 : 4 : 0.4。

[190] 实施例 20 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 4mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg，其质量比为 4 : 4 : 0.4。

[191] 实施例 21 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.8mg，其质量比为 1 : 4 : 0.8。

[192] 实施例 22 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、叶酸 1.0mg，其质量比为 1 : 4 : 1.0。

[193] 实施例 23 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 4mg、罗格列酮 2mg、叶酸 0.4mg，其质量比为 4 : 2 : 0.4。

[194] 实施例 24 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 4mg、罗格列酮 1mg、叶酸 0.4mg，其质量比为 4 : 1 : 0.4。

[195] 实施例 25 制成的复方格列美脲罗格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 1mg、罗格列酮 8mg、叶酸 0.4mg，其质量比为 1 : 8 : 0.4。

[196] 实施例 26 制成的复方格列美脲罗格列酮维生素 B12 胶囊中每粒含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、维生素 B12 2mg，其质量比为 1 : 4 : 2。

[197] 实施例 27 制成的复方格列美脲罗格列酮维生素 B6 胶囊中每粒含格列美脲 1mg、罗格列酮 4mg、维生素 B6 10mg，其质量比为 1 : 4 : 10。

[198] 实施例 28 ~ 32 制备含有不同含量配比的格列美脲吡格列酮叶酸胶囊

[199] 制备方法与实施例 18 相同，按照表 4 所示配方获得的颗粒制成胶囊剂。

[200] 实施例 33 制备复方格列美脲吡格列酮维生素 B12(2mg) 胶囊 (1000 粒量)

[201] 实施例 34 制备复方格列美脲吡格列酮维生素 B6(10mg) 胶囊 (1000 粒量)

[202] 实施例 33、34 的制备方法与实施例 18 相同，按照表 4 所示配方获得的颗粒制成胶囊剂。

[0203] 表 4 实施例 28 ~ 34 胶囊剂配方组成

[0204]

组分 \ 实施例	实施例 28	实施例 29	实施例 30	实施例 31	实施例 32	实施例 33	实施例 34
格列美脲	1g	2g	4g	1g	1g	1g	1g
吡格列酮	15g	15g	15g	15g	15g	15g	15g
B 族维生素	叶酸	0.4g	0.4g	0.4g	0.8g	1.0g	/
	维生素 B12	/	/	/	/	/	2g
	维生素 B6	/	/	/	/	/	10g
微晶纤维素	30	30	30	30	30	30	30
羧甲基淀粉钠	30	30	30	30	30	30	30
聚维酮乙醇溶液	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
微粉硅胶	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
硬脂酸镁	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%

[0205] 实施例 28 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg，其质量比为 1 : 15 : 0.4。

[0206] 实施例 29 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 2mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg，其质量比为 2 : 15 : 0.4。

[0207] 实施例 30 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 4mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg，其质量比为 4 : 15 : 0.4。

[0208] 实施例 31 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.8mg，其质量比为 1 : 15 : 0.8。

[0209] 实施例 32 制成的复方格列美脲吡格列酮叶酸胶囊中每粒含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、叶酸 1.0mg，其质量比为 1 : 15 : 1.0。

[0210] 实施例 33 制成的复方格列美脲吡格列酮维生素 B12 胶囊中每粒含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、维生素 B12 2mg，其质量比为 1 : 15 : 2。

[0211] 实施例 34 制成的复方格列美脲吡格列酮维生素 B6 胶囊中每粒含格列美脲 1mg、吡格列酮 15mg、维生素 B6 10mg，其质量比为 1 : 15 : 10。

[0212] 实施例 35 制备复方格列苯脲罗格列酮叶酸 (0.4mg) 片 (1000 片量)

[0213] 实施例 36 制备复方格列苯脲吡格列酮叶酸 (0.4mg) 片 (1000 片量)

[0214] 实施例 37 制备复方格列齐特罗格列酮叶酸 (0.4mg) 片 (1000 片量)

[0215] 实施例 38 制备复方格列齐特吡格列酮叶酸 (0.4mg) 片 (1000 片量)

[0216] 实施例 39 制备复方格列喹酮罗格列酮叶酸 (0.4mg) 片 (1000 片量)

[0217] 实施例 40 制备复方格列喹酮吡格列酮叶酸 (0.4mg) 片 (1000 片量)

[0218] 实施例 41 制备复方格列吡嗪罗格列酮叶酸 (0.4mg) 片 (1000 片量)

[0219] 实施例 42 制备复方格列吡嗪吡格列酮叶酸 (0.4mg) 片 (1000 片量)

[0220] 实施例 35 ~ 42 的制备方法与实施例 1 相同,按照表 5 所示配方获得的颗粒制成片剂。

[0221] 表 5 实施例 35 ~ 42 片剂配方组成

[0222]

实施例		实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
组分		35	36	37	38	39	40	41	42
磺脲类降糖 药物	格列苯脲	2.5g	2.5g	/	/	/	/	/	/
	格列喹酮	/	/	30g	30g	/	/	/	/
	格列齐特	/	/	/	/	50g	50g	/	/
	格列吡嗪	/	/	/	/	/	/	5g	5g
噻唑烷二酮 类降糖药物	罗格列酮	4g	/	4g	/	4g	/	4g	/
	吡格列酮	/	15g	/	15g	/	15g	/	15g
叶酸		0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
淀粉		20	20	20	20	20	20	20	20
微晶纤维素		30	40	50	50	50	50	30	30
羧甲基淀粉钠		30	30	30	30	30	30	30	30
低取代羟丙基纤维素		30	30	30	30	30	30	30	30
聚维酮乙醇溶液		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
硬脂酸镁		0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%

[0223] 实施例 35 制成的复方格列苯脲罗格列酮叶酸片剂中每片含格列苯脲 2.5mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 2.5 : 4 : 0.4。

[0224] 实施例 36 制成的复方格列苯脲吡格列酮叶酸片剂中每片含格列苯脲 2.5mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 2.5 : 15 : 0.4。

[0225] 实施例 37 制成的复方格列喹酮罗格列酮叶酸片剂中每片含格列喹酮 30mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 30 : 4 : 0.4。

[0226] 实施例 38 制成的复方格列喹酮吡格列酮叶酸片剂中每片含格列喹酮 30mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 30 : 15 : 0.4。

[0227] 实施例 39 制成的复方格列齐特罗格列酮叶酸片剂中每片含格列齐特 50mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 50 : 4 : 0.4。

[0228] 实施例 40 制成的复方格列齐特吡格列酮叶酸片剂中每片含格列齐特 50mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 50 : 15 : 0.4。

[0229] 实施例 41 制成的复方格列吡嗪罗格列酮叶酸片剂中每片含格列吡嗪 5mg、罗格列酮 4mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 5 : 4 : 0.4。

[0230] 实施例 42 制成的复方格列吡嗪吡格列酮叶酸片剂中每片含格列吡嗪 5mg、吡格列酮 15mg、叶酸 0.4mg,其质量比为 5 : 15 : 0.4。

[0231] 实施例 43 格列美脲、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、

内皮细胞功能和肾脏病变的影响

[0232] 链脲佐菌素溶液:称取 1200mg 链脲佐菌素临用前溶于 200ml 新配制的柠檬酸缓冲液 (0.1mmol/L, pH4.5) 中,配成 6mg/ml 的溶液。

[0233] 取健康大鼠,随机选取 10 只大鼠作为空白对照,其余大鼠尾静脉快速注射链脲佐菌素溶液 (60mg/kg),空白组大鼠给予正常饮食,试验组大鼠给予高脂饲料喂养诱导胰岛素抵抗。2 周后眶静脉采血测定空腹血糖值,筛选血糖值超过 16.7mmol/L 的大鼠制成糖尿病模型大鼠用于后续实验。

[0234] 将糖尿病大鼠随机分为模型组、格列美脲组、罗格列酮组、叶酸组、格列美脲 + 叶酸组、罗格列酮 + 叶酸组、格列美脲 + 罗格列酮组、格列美脲 + 罗格列酮 + 叶酸组,每日分别灌胃给予等量相应受试物,每日一次。连续给药 6 周后,进行血糖 (GLU)、血浆同型半胱氨酸 (Hcy)、心肌组织中乳酸脱氢酶 (LDH)、丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO) 测定,并对肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 及 24h 尿蛋白指标进行测定。每组 10 只大鼠测得的上述结果以 (平均值 \pm 标准差) ($\bar{X} \pm s$) 表示,样本均数间的多重比较采用单因素方差分析,应用 SPSS10.0 软件进行统计分析,详见表 6。

[0235] 表 6 格列美脲、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用 ($\bar{X} \pm s$, n=10)

[0236]

组别	剂量 (mg/kg)	GLU (mmol/L)	Hcy (μ mol/L)	LDH (U/mg)	MDA (U/mg)
空白	—	5.28 \pm 1.84	7.55 \pm 2.87	6484.93 \pm 684.74	9.17 \pm 2.38
模型	—	21.62 \pm 4.55 ^{***}	33.50 \pm 6.69 ^{***}	4862.07 \pm 748.01 ^{***}	13.83 \pm 2.02 ^{**}
格列美脲	0.1	9.59 \pm 3.00 ^{*$\Delta\Delta$}	27.95 \pm 6.78 ^{**$\Delta\Delta\Delta$}	5500.76 \pm 997.82	10.40 \pm 3.84 [*]
罗格列酮	0.4	9.09 \pm 4.14 ^{*Δ}	11.74 \pm 2.93 ^{***$\Delta\Delta$}	4928.80 \pm 922.29 ^{Δ}	10.83 \pm 3.21 [*]
叶酸	0.08	19.47 \pm 5.41 ^{^$\Delta\Delta\Delta$}	7.49 \pm 1.74 ^{***}	4859.52 \pm 779.10 ^{^$\Delta\Delta$}	13.37 \pm 2.56 ^{^$\Delta\Delta\Delta$}
格列美脲 + 罗格列酮	0.1/0.4	7.01 \pm 3.86 ^{***}	11.93 \pm 4.73 ^{***}	5862.52 \pm 1054.12 [*]	10.83 \pm 3.24 [*]
格列美脲 + 叶酸	0.1/0.08	8.47 \pm 2.57 ^{***}	7.75 \pm 2.62 ^{***}	5549.59 \pm 1012.56	9.16 \pm 3.02 ^{**}
罗格列酮 + 叶酸	0.4/0.08	8.35 \pm 3.29 ^{***}	7.21 \pm 2.21 ^{***}	5665.34 \pm 1112.95	9.84 \pm 3.51 ^{**}
格列美脲 + 罗格列酮 + 叶酸	0.1/0.4/0.08	5.11 \pm 1.70 ^{***}	6.91 \pm 1.61 ^{***}	6143.31 \pm 951.11 ^{**}	9.54 \pm 2.97 ^{**}

[0237] 注:对照组与模型组比较,^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与模型组比较,^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列美脲 + 罗格列酮 + 叶酸组比较, ^{Δ} P < 0.05, ^{^ $\Delta\Delta$} P < 0.01, ^{^ $\Delta\Delta\Delta$} P < 0.001。

[0238] 续表 6 格列美脲、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用 ($\bar{X} \pm s$, n=10)

[0239]

组别	剂量 (mg/kg)	SOD (U/mg)	Cr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	24h 尿蛋白 (mg)
空白	—	153.82±25.69	87.57±12.52	7.38±1.22	3.25±1.07
模型	—	89.78±13.62 ^{***}	123.57±28.05 ^{***}	11.67±1.75 ^{***}	7.80±1.40 ^{***}
格列美脲	0.1	108.32±26.99 [△]	109.19±20.91 [△]	10.52±2.87 ^{△△}	6.90±2.22 ^{△△}
罗格列酮	0.4	99.80±22.38 ^{△△}	116.33±26.50 ^{△△}	10.82±2.86 ^{△△}	6.09±2.22 ^{△△}
叶酸	0.08	89.76±13.61 ^{△△△}	112.19±18.97 [△]	11.00±2.04 ^{△△}	6.41±2.25 [△]
格列美脲+罗格列酮	0.1/0.4	119.41±20.72 [*]	100.66±11.88 ^{**}	9.25±2.72 [*]	4.88±2.20 ^{**}
格列美脲+叶酸	0.1/0.08	112.49±35.29 [△]	99.94±10.84 ^{**}	10.69±2.82 ^{△△}	5.62±1.89 [*]
罗格列酮+叶酸	0.4/0.08	114.58±32.63 [*]	115.00±22.41 ^{△△}	10.32±2.26 ^{△△}	5.75±2.98 [*]
格列美脲+罗格列酮+叶酸	0.1/0.4/0.08	137.38±33.09 ^{***}	89.54±10.77 ^{***}	7.48±1.27 ^{***}	4.01±1.77 ^{***}

[0240] 注:对照组与模型组比较, ^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与模型组比较, ^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列美脲+罗格列酮+叶酸组比较, [△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01, ^{△△△}P < 0.001。

[0241] 结论:上述结果表明,格列美脲、罗格列酮和叶酸组合物可显著降低糖尿病大鼠的血糖、同型半胱氨酸水平,保护糖尿病引起的内皮细胞损伤及肾脏病变 (p < 0.01 或 0.001),格列美脲+罗格列酮+叶酸组合物降糖作用优于单方格列美脲及叶酸 (p < 0.05 或 0.001);降同型半胱氨酸水平优于单方格列美脲及罗格列酮 (p < 0.01 或 0.001);对糖尿病引起的内皮细胞功能损伤及肾脏病变的保护作用也明显优于单方或任两种组份的组合 (p < 0.05 或 0.01)。说明格列美脲、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变均具有良好的治疗效果。

[0242] 实施例 44 格列美脲、吡格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变的影响

[0243] 实验方法同实施例 43。结果见表 7。

[0244] 表 7 格列美脲、吡咯列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用 ($\bar{X} \pm S$, n=10)

[0245]

组别	剂量 (mg/kg)	GLU (mmol/L)	Hcy (μ mol/L)	LDH (U/mg)	MDA (U/mg)
空白	—	6.20±1.40	7.35±2.54	6515.08±630.44	9.53±1.97
模型	—	21.75±4.10 ^{***}	34.99±4.87 ^{***}	4889.23±728.69 ^{***}	15.00±2.89 ^{**}
格列美脲	0.1	8.93±2.69 ^{***△}	29.35±6.93 ^{**△△}	5491.66±1005.53	11.40±3.67 [*]
吡咯列酮	1.0	9.23±3.27 ^{***△}	12.51±2.23 ^{***△△}	4941.07±916.21 [△]	10.98±3.06 [*]
叶酸	0.08	20.30±4.51 ^{△△△}	9.49±3.26 ^{***}	485.70±781.54 ^{△△}	13.77±3.06 ^{△△}
格列美脲+吡咯列酮	0.1/1.0	7.04±3.82 ^{***}	14.96±4.80 ^{***}	5808.53±1127.11 ^{**}	11.06±3.12 [*]
格列美脲+叶酸	0.1/0.08	8.78±3.24 ^{***}	9.81±3.96 ^{***}	5627.63±968.84	9.66±3.00 ^{**}
吡咯列酮+叶酸	1.0/0.08	8.72±2.51 ^{***}	9.21±4.29 ^{***}	5811.14±998.77	10.84±3.16 ^{**}
格列美脲+吡咯列酮+叶酸	0.1/1.0/0.08	6.59±1.62 ^{***}	8.91±3.32 ^{***}	6106.70±928.85 ^{**}	10.36±2.45 ^{**}

[0246] 注:对照组与模型组比较,[#]P < 0.05, ^{##}P < 0.01, ^{###}P < 0.001;各给药组与模型组比较,^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列美脲+吡咯列酮+叶酸组比较,[△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01, ^{△△△}P < 0.001。

[0247] 续表7 格列美脲、吡咯列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用($\bar{X} \pm S$, n=10)

[0248]

组别	剂量 (mg/kg)	SOD (U/mg)	Cr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	24h 尿蛋白 (mg)
空白	—	154.82±24.69	86.90±11.99	7.18±1.57	3.46±1.24
模型	—	90.78±14.63 ^{###}	124.79±28.31 ^{###}	11.10±1.76 ^{###}	7.81±1.39 ^{###}
格列美脲	0.1	109.32±26.81 [△]	110.22±20.61 [△]	10.40±2.85 ^{△△}	7.00±2.331 ^{△△}
吡咯列酮	1.0	99.80±22.38 ^{△△}	117.39±26.57 ^{△△}	10.64±2.87 ^{△△}	5.89±2.16 [△]
叶酸	0.08	92.76±13.35 ^{△△△}	113.21±19.90 [△]	11.09±2.08 ^{△△}	6.51±2.10 [△]
格列美脲+吡咯列酮	0.1/1.0	120.41±21.49 [*]	101.69±12.18 ^{**}	9.05±2.22 [*]	4.58±2.35 [*]
格列美脲+叶酸	0.1/0.08	113.49±35.02 [△]	100.96±11.23 ^{**}	10.53±2.64 ^{△△}	5.52±2.05 [*]
吡咯列酮+叶酸	1.0/0.08	114.63±32.72 [*]	16.05±22.55 ^{△△}	10.37±2.28 ^{△△}	5.65±3.08 [*]
格列美脲+吡咯列酮+叶酸	0.1/1.0/0.08	140.38±30.53 ^{***}	90.54±11.48 ^{***}	7.68±1.60 ^{***}	3.61±1.44 ^{***}

[0249] 注:对照组与模型组比较,[#]P < 0.05, ^{##}P < 0.01, ^{###}P < 0.001;各给药组与模型组比较,^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列美脲+吡咯列酮+叶酸组比较,[△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01, ^{△△△}P < 0.001。

[0250] 结论:上述结果表明,格列美脲、吡咯列酮和叶酸组合物可显著降低糖尿病大鼠

的血糖、同型半胱氨酸水平,保护糖尿病引起的内皮细胞损伤及肾脏病变 ($p < 0.01$ 或 0.001),格列美脲+吡咯列酮+叶酸组合物降糖作用优于单方格列美脲及叶酸 ($p < 0.05$ 或 0.001);降同型半胱氨酸水平优于单方格列美脲及吡咯列酮 ($p < 0.01$ 或 0.001);对糖尿病引起的内皮细胞功能损伤及肾脏病变的保护作用也明显优于单方或任两种组份的组合 ($p < 0.05$ 或 0.01)。说明格列美脲、吡咯列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变均具有良好的治疗效果。

[0251] **实施例 45** 格列苯脲、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变的影响

[0252] 实验方法同实施例 43。结果见表 8。

[0253] 表 8 格列苯脲、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用($\bar{X} \pm s$, $n=10$)

[0254]

组别	剂量 (mg/kg)	GLU (mmol/L)	Hcy (μ mol/L)	LDH (U/mg)	MDA (U/mg)
空白	—	6.40±1.54	7.25±2.67	6415.08±413.04	9.43±1.93
模型	—	22.75±3.93 ^{***}	33.98±6.23 ^{***}	4789.23±744.08 ^{***}	15.00±3.64 ^{**}
格列苯脲	0.2	10.37±3.01 ^{***△△}	28.35±7.63 ^{**△△△}	5389.66±929.68	12.40±5.32 [*]
罗格列酮	0.4	9.34±3.16 ^{***△}	12.61±2.15 ^{***△△}	4841.07±735.81 [△]	11.98±3.84 [*]
叶酸	0.08	20.50±4.42 ^{△△△}	9.39±3.10 ^{***}	4956.70±761.14 ^{△△}	14.77±4.75 ^{△△}
格列苯脲+罗格列酮	0.2/0.4	8.04±4.43 ^{***}	14.86±4.85 ^{***}	5908.53±1035.13 [*]	10.86±2.97 [*]
格列苯脲+叶酸	0.2/0.08	8.88±3.59 ^{***}	9.85±3.92 ^{***}	5527.63±905.42	10.66±4.13 ^{**}
罗格列酮+叶酸	0.4/0.08	8.33±3.99 ^{***}	10.21±4.76 ^{***}	5911.14±915.00	10.04±3.25 ^{**}
格列苯脲+罗格列酮+叶酸	0.2/0.4/0.08	6.59±2.94 ^{***}	8.41±3.65 ^{***}	6106.70±539.22 ^{**}	9.96±2.53 ^{**}

[0255] 注:对照组与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$;各给药组与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$;各给药组与格列苯脲+罗格列酮+叶酸组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$,^{△△△} $P < 0.001$ 。

[0256] 续表 8 格列苯脲、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用($\bar{X} \pm s$, $n=10$)

[0257]

组别	剂量	SOD	Cr	BUN	24h 尿蛋白
	(mg/kg)	(U/mg)	(μ mol/L)	(mmol/L)	(mg)
空白	—	144.82±26.19	87.90±12.90	7.58±1.15	3.26±1.07
模型	—	89.78±13.62 ^{***}	123.79±26.85 ^{***}	11.20±1.63 ^{***}	7.61±1.27 ^{***}
格列苯脲	0.2	108.32±26.04 [△]	107.22±14.89 [△]	10.80±2.57 ^{△△}	6.70±2.14 ^{△△}
罗格列酮	0.4	99.87±22.46 ^{△△}	118.49±27.07 ^{△△}	10.34±3.14 ^{△△}	5.69±2.14 [△]
叶酸	0.08	93.76±13.29 ^{△△△}	114.21±19.36 [△]	10.89±2.05 ^{△△}	6.31±1.89 [△]
格列苯脲+罗格列酮	0.2/0.4	119.01±19.217 [*]	99.07±9.49 ^{**}	9.25±2.15 [*]	4.48±2.25 ^{**}
格列苯脲+叶酸	0.2/0.08	111.89±34.78 [△]	99.96±10.84 ^{**}	10.23±2.49 ^{△△}	5.41±1.96 [*]
罗格列酮+叶酸	0.4/0.08	113.63±32.50 [*]	112.05±15.11 ^{△△}	10.17±1.97 ^{△△}	5.42±2.93 [*]
格列苯脲+罗格列酮+叶酸	0.2/0.4/0.08	141.38±29.89 ^{***}	87.54±12.03 ^{***}	7.48±1.74 ^{***}	3.31±1.37 ^{***}

[0258] 注:对照组与模型组比较, ^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与模型组比较, ^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列苯脲+罗格列酮+叶酸组比较, [△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01, ^{△△△}P < 0.001。

[0259] 结论:上述结果表明,格列苯脲、罗格列酮和叶酸组合物可显著降低糖尿病大鼠的血糖、同型半胱氨酸水平,保护糖尿病引起的内皮细胞损伤及肾脏病变(p < 0.01 或 0.001),格列苯脲+罗格列酮+叶酸组合物降糖作用优于单方格列苯脲及叶酸(p < 0.05 或 0.001);降同型半胱氨酸水平优于单方格列苯脲及罗格列酮(p < 0.01 或 0.001);对糖尿病引起的内皮细胞功能损伤及肾脏病变的保护作用也明显优于单方或任两种组份的组合(p < 0.05 或 0.01)。说明格列苯脲、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变均具有良好的治疗效果。

[0260] 实施例 46 格列喹酮、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变的影响

[0261] 实验方法同实施例 43。结果见表 9。

[0262] 表 9 格列喹酮、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用($\bar{X} \pm s$, n=10)

[0263]

组别	剂量	GLU	Hcy	LDH	MDA
	(mg/kg)	(mmol/L)	(μ mol/L)	(U/mg)	(U/mg)
空白	—	5.90±1.44	7.25±2.43	6215.08±562.94	9.63±2.05
模型	—	20.76±4.15 ^{###}	32.99±3.90 ^{###}	4689.23±881.09 ^{###}	16.00±3.81 ^{##}
格列喹酮	1.5	8.61±2.60 ^{***△△}	27.35±5.60 ^{**△△△}	5291.66±955.48	12.40±4.06 [*]
罗格列酮	0.4	12.90±5.65 ^{***△}	13.51±2.92 ^{***△△}	4841.07±1022.53 [△]	11.98±3.04 [*]
叶酸	0.08	19.60±5.25 ^{△△△}	10.49±4.13 ^{***}	4756.70±921.15 ^{△△}	14.17±3.35 ^{△△}
格列喹酮+罗格列酮	1.5/0.4	6.94±3.59 ^{***}	15.96±3.65 ^{***}	5608.53±1122.44 [*]	12.06±3.07 [*]
格列喹酮+叶酸	1.5/0.08	8.08±1.72 ^{***}	10.81±4.18 ^{***}	5527.63±913.60	10.66±4.13 ^{**}
罗格列酮+叶酸	0.4/0.08	10.47±3.65 ^{***}	10.21±4.64 ^{***}	571114±958.89	11.84±2.77 ^{**}
格列喹酮+罗格列酮+叶酸	1.5/0.4/0.08	5.99±1.28 ^{***}	9.28±3.16 ^{***}	6006.70±738.36 ^{**}	10.26±2.37 ^{**}

[0264] 注:对照组与模型组比较,[#]P < 0.05, ^{##}P < 0.01, ^{###}P < 0.001;各给药组与模型组比较,^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列喹酮+罗格列酮+叶酸组比较,[△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01, ^{△△△}P < 0.001。

[0265] 续表9 格列喹酮、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用($\bar{x} \pm s$, n=10)

[0266]

组别	剂量	SOD	Cr	BUN	24h 尿蛋白
	(mg/kg)	(U/mg)	(μ mol/L)	(mmol/L)	(mg)
空白	—	157.72±26.81	82.96±11.79	7.23±1.59	3.54±1.27
模型	—	91.34±15.07 ^{###}	114.79±29.10 ^{###}	11.55±2.36 ^{###}	7.51±1.44 ^{###}
格列喹酮	1.5	119.32±24.23 [△]	108.22±21.27 [△]	10.46±2.81 ^{△△}	6.70±2.48 ^{△△}
罗格列酮	0.4	109.80±24.10 ^{△△}	113.39±28.49 ^{△△}	10.62±2.85 ^{△△}	5.69±2.28 [△]
叶酸	0.08	102.76±20.36 ^{△△△}	111.08±21.03 [△]	10.85±2.05 ^{^^}	6.41±2.01 [△]
格列喹酮+罗格列酮	1.5/0.4	121.41±21.97 [*]	100.69±10.48 ^{**}	8.83±2.31 [*]	4.48±2.25 ^{**}
格列喹酮+叶酸	1.5/0.08	114.49±35.33 [△]	98.60±10.90 ^{**}	10.34±2.85 ^{△△}	5.42±2.09 [*]
罗格列酮+叶酸	0.4/0.08	124.63±39.98 [*]	115.22±23.76 ^{△△}	10.10±2.29 ^{△△}	5.36±2.82 [*]
格列喹酮+罗格列酮+叶酸	1.5/0.4/0.08	150.38±32.03 ^{***}	87.54±12.80 ^{***}	7.23±1.25 ^{***}	3.51±1.19 ^{***}

[0267] 注:对照组与模型组比较,[#]P < 0.05, ^{##}P < 0.01, ^{###}P < 0.001;各给药组与模型组比较,^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列喹酮+罗格列酮+叶酸组比较,[△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01, ^{△△△}P < 0.001。

[0268] 结论:上述结果表明,格列喹酮、罗格列酮和叶酸组合物可显著降低糖尿病大鼠

的血糖、同型半胱氨酸水平,保护糖尿病引起的内皮细胞损伤及肾脏病变 ($p < 0.01$ 或 0.001),格列喹酮+罗格列酮+叶酸组合物降糖作用优于单方格列喹酮及叶酸 ($p < 0.05$ 或 0.001);降同型半胱氨酸水平优于单方格列喹酮及罗格列酮 ($p < 0.01$ 或 0.001);对糖尿病引起的内皮细胞功能损伤及肾脏病变的保护作用也明显优于单方或任两种组份的组合 ($p < 0.05$ 或 0.01)。说明格列喹酮、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变均具有良好的治疗效果。

[0269] **实施例 47** 格列齐特、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变的影响

[0270] 实验方法同实施例 43。结果见表 10。

[0271] 表 10 格列齐特、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用 ($\bar{X} \pm S$, $n=10$)

[0272]

组别	剂量 (mg/kg)	GLU (mmol/L)	Hcy (μ mol/L)	LDH (U/mg)	MDA (U/mg)
空白	—	5.50±1.58	7.75±2.57	6515±630.44	9.28±1.95
模型	—	19.85±5.15 ^{***}	37.00±7.61 ^{***}	4789.23±828.51 ^{***}	14.70±3.22 ^{**}
格列齐特	4.0	8.38±2.26 ^{***△△}	30.35±7.61 ^{***△△△}	5301.66±928.45	12.55±3.57 [*]
罗格列酮	0.4	9.32±2.64 ^{***△}	13.51±2.92 ^{***△△}	5041.07±927.67 [△]	11.58±2.62 [*]
叶酸	0.08	19.10±5.13 ^{△△△}	9.69±3.21 ^{***}	4956.70±813.99 ^{△△}	12.97±3.33 ^{△△}
格列齐特+罗格列酮	4.0/0.4	7.24±5.14 ^{***}	13.96±3.44 ^{***}	5908.53±1010.69 [*]	11.36±2.94 [*]
格列齐特+叶酸	4.0/0.08	8.78±3.09 ^{***}	9.71±4.08 ^{***}	5727.63±1121.38	10.66±3.43 ^{**}
罗格列酮+叶酸	0.4/0.08	9.04±3.87 ^{***}	9.01±4.47 ^{***}	5911.14±915.00	11.84±2.77 ^{**}
格列齐特+罗格列酮+叶酸	4.0/0.4/0.08	5.59±1.62 ^{***}	8.51±3.67 ^{***}	6206.70±956.00 ^{**}	10.06±2.33 ^{**}

[0273] 注:对照组与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$;各给药组与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$;各给药组与格列齐特+罗格列酮+叶酸组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$,^{△△△} $P < 0.001$ 。

[0274] 续表 10 格列齐特、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用 ($\bar{X} \pm S$, $n=10$)

[0275]

组别	剂量 (mg/kg)	SOD (U/mg)	Cr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	24h 尿蛋白 (mg)
空白	—	152.82±22.02	84.78±13.34	6.88±1.66	3.43±1.17
模型	—	91.78±15.02 ^{***}	123.79±28.94 ^{***}	10.90±1.60 ^{***}	7.51±1.32 ^{***}
格列齐特	4.0	119.32±24.23 [△]	108.22±20.14 [△]	10.20±2.93 ^{△△}	6.80±2.57 ^{△△}
罗格列酮	0.4	109.32±38.25 ^{△△}	117.39±26.57 ^{△△}	9.44±2.27 ^{△△}	5.49±1.95 [△]
叶酸	0.08	102.76±35.92 ^{△△△}	110.21±18.69 [△]	10.59±2.12 ^{△△}	6.11±1.87 [△]
[0276]					
格列齐特+罗格列酮	4.0/0.4	130.41±29.35 [*]	99.69±9.56 ^{**}	8.65±1.68 [*]	4.88±2.35 ^{**}
格列齐特+叶酸	4.0/0.08	123.49±31.66 [△]	100.61±10.87 ^{**}	9.93±2.38 ^{△△}	5.02±1.90 [*]
罗格列酮+叶酸	0.4/0.08	124.63±41.27 [*]	113.05±23.43 ^{△△}	9.67±2.03 ^{△△}	5.25±2.80 [*]
格列齐特+罗格列酮+叶酸	4.0/0.4/0.08	142.38±30.09 ^{***}	88.54±11.54 ^{***}	7.48±1.91 ^{***}	3.21±0.82 ^{***}

[0277] 注:对照组与模型组比较, ^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与模型组比较, ^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列齐特+罗格列酮+叶酸组比较, [△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01, ^{△△△}P < 0.001。

[0278] 结论:上述结果表明,格列齐特、罗格列酮和叶酸组合物可显著降低糖尿病大鼠的血糖、同型半胱氨酸水平,保护糖尿病引起的内皮细胞损伤及肾脏病变 (p < 0.01 或 0.001),格列齐特+罗格列酮+叶酸组合物降糖作用优于单方格列齐特及叶酸 (p < 0.05 或 0.001);降同型半胱氨酸水平优于单方格列齐特及罗格列酮 (p < 0.01 或 0.001);对糖尿病引起的内皮细胞功能损伤及肾脏病变的保护作用也明显优于单方或任两种组份的组合 (p < 0.05 或 0.01)。说明格列齐特、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变均具有良好的治疗效果。

[0279] 实施例 48 格列吡嗪、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变的影响

[0280] 实验方法同实施例 43。结果见表 11。

[0281] 表 11 格列吡嗪、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用 ($\bar{X} \pm S$, n=10)

[0282]

组别	剂量 (mg/kg)	GLU (mmol/L)	Hcy (μ mol/L)	LDH (U/mg)	MDA (U/mg)
空白	—	5.90±1.44	6.91±1.91	6315.08±907.85	9.33±1.95
模型	—	20.75±4.15 ^{***}	32.30±8.28 ^{***}	4789.23±877.31 ^{***}	14.00±1.73 ^{**}
格列吡嗪	0.2	10.55±3.79 ^{***△△}	27.35±8.29 ^{**△△△}	5476.66±998.13	12.40±3.51 [*]
罗格列酮	0.4	9.02±2.67 ^{***△}	14.01±3.32 ^{***△△}	5038.07±929.79 [△]	11.98±3.04 [*]
叶酸	0.08	19.30±5.90 ^{△△△}	10.49±3.65 ^{***}	5016.70±807.94 ^{△△}	13.67±3.24 ^{△△}
格列吡嗪+罗格列酮	0.2/0.4	8.04±4.43	15.96±4.96 ^{***}	5808.53±937.41 [*]	10.86±3.22 [*]
格列吡嗪+叶酸	0.2/0.08	9.88±3.20 ^{***}	10.81±4.39 ^{***}	5727.63±1142.20	9.26±2.67 ^{**}
罗格列酮+叶酸	0.4/0.08	9.83±3.71 ^{***}	10.21±4.85 ^{***}	6011.14±936.43	10.34±2.86 ^{**}
格列吡嗪+罗格列酮+叶酸	0.2/0.4/0.08	6.59±2.94 ^{***}	9.31±3.19 ^{***}	6406.70±907.83 ^{**}	9.96±2.27 ^{**}

[0283] 注:对照组与模型组比较,[#]P < 0.05, ^{##}P < 0.01, ^{###}P < 0.001;各给药组与模型组比较,^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列吡嗪+罗格列酮+叶酸组比较,[△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01, ^{△△△}P < 0.001。

[0284] 续表 11 格列吡嗪、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠的作用($\bar{x} \pm s$, n=10)

[0285]

组别	剂量 (mg/kg)	SOD (U/mg)	Cr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	24h 尿蛋白 (mg)
空白	—	151.82±21.43	96.90±25.51	6.98±1.52	3.26±1.10
模型	—	89.78±14.32 ^{***}	134.79±31.30 ^{***}	10.60±1.81 ^{***}	7.31±1.15 ^{***}
格列吡嗪	0.2	119.32±24.23 [△]	111.18±22.97 [△]	10.00±2.52 ^{△△}	6.70±2.14 ^{△△}
罗格列酮	0.4	109.80±30.27 ^{△△}	122.09±24.85 ^{△△}	10.04±2.53 ^{△△}	5.79±1.64 [△]
叶酸	0.08	102.76±34.56 ^{△△△}	115.91±22.39 [△]	10.69±2.19 ^{△△}	6.01±1.94 [△]
格列吡嗪+罗格列酮	0.2/0.4	118.31±21.97 [*]	106.79±17.31 ^{**}	8.85±2.06 [*]	4.28±2.18 ^{**}
格列吡嗪+叶酸	0.2/0.08	117.49±35.31 [△]	104.86±16.22 ^{**}	10.33±2.64 ^{△△}	5.22±1.94 [*]
罗格列酮+叶酸	0.4/0.08	119.03±33.20 [*]	112.05±24.54 ^{△△}	9.87±2.13 ^{△△}	5.15±2.95 [*]
格列吡嗪+罗格列酮+叶酸	0.2/0.4/0.08	143.68±27.21 ^{***}	100.54±23.61 ^{***}	8.38±2.57 ^{***}	3.61±1.15 ^{***}

[0286] 注:对照组与模型组比较,[#]P < 0.05, ^{##}P < 0.01, ^{###}P < 0.001;各给药组与模型组比较,^{*}P < 0.05, ^{**}P < 0.01, ^{***}P < 0.001;各给药组与格列吡嗪+罗格列酮+叶酸组比较,[△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01, ^{△△△}P < 0.001。

[0287] 结论:上述结果表明,格列吡嗪、罗格列酮和叶酸组合物可显著降低糖尿病大鼠

的血糖、同型半胱氨酸水平,保护糖尿病引起的内皮细胞损伤及肾脏病变 ($p < 0.01$ 或 0.001),格列吡嗪 + 罗格列酮 + 叶酸组合物降糖作用优于单方格列吡嗪及叶酸 ($p < 0.05$ 或 0.001);降同型半胱氨酸水平优于单方格列齐特及罗格列酮 ($p < 0.01$ 或 0.001);对糖尿病引起的内皮细胞功能损伤及肾脏病变的保护作用也明显优于单方或任两种组份的组合 ($p < 0.05$ 或 0.01)。说明格列吡嗪、罗格列酮和叶酸组合物对糖尿病大鼠血糖、同型半胱氨酸、内皮细胞功能和肾脏病变均具有良好的治疗效果。