



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0020808

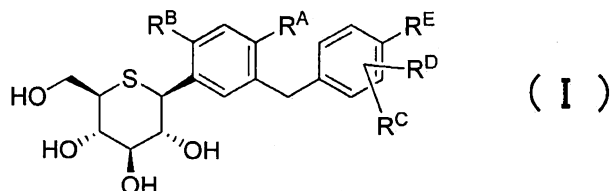
(51)⁷ **A61K 31/382, 31/155, 31/4439, 31/64, (13) B**
45/00, A61P 13/12, 25/00, 27/02, 3/10,
43/00, 5/50, 9/10, 9/14, C07D 335/02

(21) 1-2013-03793 (22) 16.04.2010
(62) 1-2011-03117
(86) PCT/JP2010/057196 16.04.2010 (87) WO2010/119990 21.10.2010
(30) 2009-100210 16.04.2009 JP
(45) 25.04.2019 373 (43) 25.02.2014 311
(73) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, Japan
(72) TAKAHASHI, Teisuke (JP), UCHIDA, Saeko (US)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT 1-THIO-D-GLUXITOL ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

(57) **Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa tổ hợp bao gồm:**

(A) hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức chung (I)



và

(B) ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1, có hiệu lực rất tốt để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường và còn không gây ra tác dụng phụ đáng kể.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm có thể được sử dụng để điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh có liên quan tới bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa tổ hợp chất ức chế SGLT2 và ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đái tháo đường là nhóm bệnh được đặc trưng chủ yếu bởi tăng glucoza-huyết mạn tính do sự thiếu hụt của tác động insulin và kèm theo là các bất thường về chuyển hóa khác. Việc điều trị ban đầu bệnh đái tháo đường bao gồm liệu pháp luyện tập và chế độ ăn; nếu các phương pháp này không thể kiểm soát đường huyết một cách thích hợp, thì liệu pháp được chất bằng chất trị bệnh đái tháo đường dùng qua đường miệng được thực hiện. Tuy nhiên, phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, việc điều trị bằng một dược chất duy nhất, đôi khi, gặp phải khó khăn để kiểm soát tốt glucoza-huyết, và hơn nữa là, sự phát triển của các tác dụng phụ ngăn cản dược chất được sử dụng ở liều lượng thích hợp hoặc trong một khoảng thời gian thích hợp. Theo một báo cáo chuyên ngành, biguanit chỉ được sử dụng ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 tạo ra khả năng chỉ khoảng 25% trong việc làm giảm giá trị hemoglobin glycosyl hóa (HbA1c) đến 7% hoặc thấp hơn (xem NPL 1). Cũng biết được rằng nếu sulfonylure được sử dụng một mình, thì các tác dụng phụ như phát triển chứng tăng glucoza-huyết và tăng cân không là vấn đề duy nhất mà tác động làm tăng glucoza-huyết của nó trở nên không thích hợp ở các bệnh nhân có chức năng tiết insulin bị giảm do suy tế bào beta cùng với sự tiến triển của tình trạng đái tháo. Cũng biết

được rằng nếu chất làm nhạy insulin được sử dụng một mình, thì xuất hiện các vấn đề về sự phát triển ngẫu nhiên của các tác dụng phụ như tăng cân, phù, suy tim, và bệnh gan. Cũng biết được rằng nếu insulin được sử dụng một mình, thì xuất hiện các vấn đề về tăng glucoza-huyết và tăng cân. Cũng biết được rằng, nếu chất ức chế α -glucosidaza được sử dụng một mình, thì xuất hiện các vấn đề về sự phát triển ngẫu nhiên của các triệu chứng bụng dưới dạng tác dụng phụ. Ngoài ra, khi chất bắt chước GLP-1 được sử dụng một mình, thì buồn nôn và nôn mửa được biết đến là các vấn đề gặp phải trong quá trình điều trị. Hơn nữa, biết được rằng các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2, khi bị tăng glucoza-huyết trong một khoảng thời gian dài, chức năng của tế bào beta sẽ bị giảm; tuy nhiên, hầu như các chất trị bệnh đái tháo đường không thể ức chế thích hợp sự suy giảm chức năng của tế bào beta ngay cả khi mức glucoza trong máu được hạ thấp.

Biện pháp để giải quyết các vấn đề nêu trên liên quan đến quá trình điều trị bằng các thuốc đơn, liệu pháp phối hợp đang được cân nhắc là sử dụng tổ hợp các chất trị bệnh đái tháo đường hoạt động bởi các cơ chế khác. Tuy nhiên, một số tổ hợp có khả năng làm giảm các vấn đề nêu trên khi sử dụng các thuốc đơn. Ví dụ, biết được rằng nguy cơ phát triển tình trạng tăng glucoza-huyết, một tác dụng phụ đã được thừa nhận của sulfonylure, được tăng hơn nữa nếu chúng được sử dụng phối hợp với các chất trị bệnh đái tháo đường khác. Ngoài ra, sự tăng cân được thừa nhận khi sử dụng sulfonylure và chất làm nhạy insulin thường không thể kiểm soát được bằng cách sử dụng chúng phối hợp với các chất trị bệnh đái tháo đường khác. Do đó, một tổ hợp mới bao gồm nhiều dược chất là nhu cầu để có thể đạt được sự kiểm soát glucoza-huyết tốt và còn không gây ra tác dụng phụ đáng kể.

Glucoza trong máu được lọc trong tiểu cầu thận và sau đó được giải hấp thụ nhờ chất đồng vận chuyển glucoza phụ thuộc natri (SGLT: natri-dependent glucoza cotransporter) nằm ở phần đầu của ống lượn gần. Một ví dụ tiêu biểu về chất ức chế SGLT2 là hợp chất 1-thio-D-glucitol (xem PLT 1) có tác dụng ức chế hoạt tính của SGLT2 có ái lực glucoza thấp nhưng có khả năng vận chuyển glucoza cao, nên chúng thể hiện tác dụng làm giảm glucoza trong máu trong các mô hình động vật

khác nhau bằng cách thúc đẩy quá trình tiết glucoza trong nước tiểu.

Gần đây, có báo cáo cho rằng các tác dụng phụ của chất làm nhạy insulin có thể được giảm đi bằng cách phối hợp chúng với chất ức chế SGLT2 (xem PLT 2) nhưng chưa có báo cáo về được phẩm phối hợp chất ức chế SGLT2 với chất làm nhạy insulin để tạo ra tác dụng gia tăng làm giảm glucoza trong máu. Cũng có tài liệu chuyên ngành đề cập đến việc sử dụng phối hợp chất ức chế SGLT2 và chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (xem PLT 3 và 4). Tuy nhiên, không có báo cáo nào đề cập đến được phẩm có dạng được dự tính bởi sáng chế chứa tổ hợp chứa chất ức chế SGLT2 với ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipetidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

PLT 1: WO 2006/073197 A1

PLT 2: EP 1381361 B1

PLT 3: WO 2009/022007 A1

PLT 4: WO 2009/022010 A1

Tài liệu phi sáng chế

NPL 1: Tonyobyougaku (Kiso to Rinshou) [Diabetology (Fundamentals và Clinical Applications)], trang 949-954, 2007, Nishimura Shoten

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một đối tượng của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa tổ hợp gồm nhiều được chất có hiệu lực cao hơn để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường và không gây ra tác dụng phụ đáng kể.

Một đối tượng khác của sáng chế là mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc

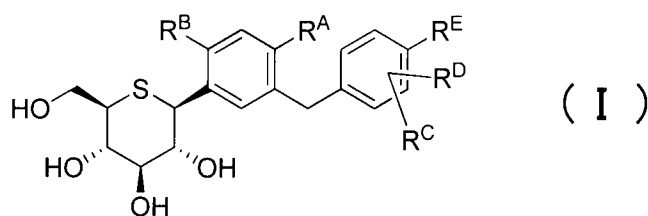
điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường bằng cách sử dụng dược phẩm này.

Các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng khi hợp chất 1-thio-D-glucitol có tác dụng ức chế SGLT2 hoặc muối được dụng của nó hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối được sử dụng phối hợp với ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1, tác dụng làm giảm glucoza trong máu rõ rệt, ức chế sự suy tế bào β tuyến tụy, và giảm bớt các tác dụng phụ; sáng chế được thực hiện trên cơ sở của phát hiện này.

Do đó, sáng chế mô tả các đối tượng sau đây.

(1) Dược phẩm chứa tổ hợp bao gồm:

(A) hợp chất 1-thio-D-glucitol có công thức chung (I):



trong đó:

R^A là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, $-OR^F$, hoặc nguyên tử halogen;

R^B là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, hoặc $-OR^F$;

mỗi nhóm R^C và R^D , có thể giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-8} alkyl, hoặc $-OR^F$;

R^E là (i) nguyên tử hydro, (ii) nguyên tử halogen, (iii) nhóm hydroxyl, (iv) nhóm C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, (v) $-OR^F$, hoặc (vi) $-SR^F$;

R^F là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen,

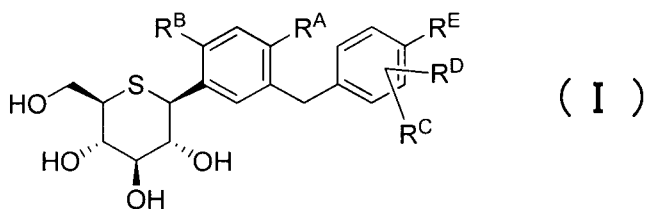
hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này; và

(B) ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất

làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1.

(2) Dược phẩm theo phần (1) nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa tổ hợp bao gồm:

(A) hợp chất 1-thio-D-glucitol có công thức chung (I):



trong đó:

R^A là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, $-OR^F$, hoặc nguyên tử halogen;

R^B là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, hoặc $-OR^F$;

mỗi nhóm R^C và R^D , có thể giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-8} alkyl, hoặc $-OR^F$;

R^E là (i) nguyên tử hydro, (ii) nguyên tử halogen, (iii) nhóm hydroxyl, (iv) nhóm C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, (v) $-OR^F$, hoặc (vi) $-SR^F$;

R^F là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen,

hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này; và

(B) biguanit, chất lợi tiết insulin, hoặc chất làm nhạy insulin.

(3) Dược phẩm theo phần (1) hoặc phần (2) nêu trên, trong đó (A) là hợp chất 1-thio-D-glucitol có công thức chung (I),

trong đó:

R^A là nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nguyên tử halogen;

R^B là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy;

R^C và R^D mỗi nhóm là nguyên tử hydro;

R^E là nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy hoặc nhóm C_{1-6} alkylthio.

(4) Dược phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1) đến (3), trong đó hợp chất 1-thio-D-gluxitol được chọn từ nhóm bao gồm:

(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoxybenzyl)-2-metoxymetylphenyl]-1-thio-D-gluxitol;

(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-3-(4-metylbenzyl)phenyl]-1-thio-D-gluxitol;

(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-3-[4-(metylsulfanyl)benzyl]phenyl]-1-thio-D-gluxitol;

(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-3-(4-etylbenzyl)phenyl]-1-thio-D-gluxitol;

(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etylbenzyl)-2-metoxymetylphenyl]-1-thio-D-gluxitol;

(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-3-[4-(propan-2-yl)benzyl]phenyl]-1-thio-D-gluxitol;

(1S)-1,5-anhydro-1-[2-metoxymetyl-5-[4-(propan-2-yl)benzyl]phenyl]-1-thio-D-gluxitol; và

(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-5-(4-etylbenzyl)-2-metoxymetylphenyl]-1-thio-D-gluxitol.

(5) Dược phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1) đến (4), trong đó hợp chất 1-thio-D-gluxitol là (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoxybenzyl)-2-metoxymetylphenyl]-1-thio-D-gluxitol.

(6) Dược phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1) đến (5), trong đó biguanit là metformin hydroclorua.

(7) Dược phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1) đến (5), trong đó chất tăng tiết insulin là glipizit, glibenclamid, hoặc glimepirit.

(8) Dược phẩm theo (7), trong đó chất tăng tiết insulin là glipizit.

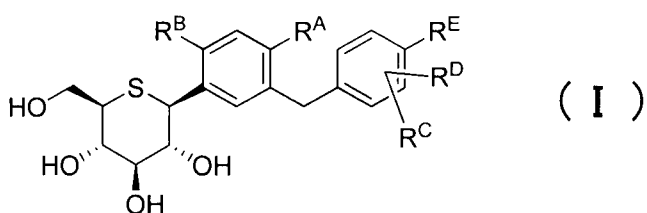
(9) Dược phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần từ (1) đến (5), trong đó chất làm nhạy insulin là pioglitazon.

(10) Dược phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần (1) và từ (3) đến (5), trong đó chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV là sitagliptin hoặc vildagliptin.

(11) Dược phẩm theo phần bất kỳ trong số các phần (1) và từ (3) đến (5), trong đó chất ức chế α -glucosidaza là voglliboza, miglitol, hoặc acarboza.

(12) Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, đồng thời hoặc riêng rẽ:

(A) hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức chung (I):



trong đó:

R^A là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, $-OR^F$, hoặc nguyên tử halogen;

R^B là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, hoặc $-OR^F$;

mỗi nhóm R^C và R^D , có thể giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-8} alkyl, hoặc $-OR^F$;

R^E là (i) nguyên tử hydro, (ii) nguyên tử halogen, (iii) nhóm hydroxyl, (iv) nhóm C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, (v) $-OR^F$, hoặc (vi) $-SR^F$;

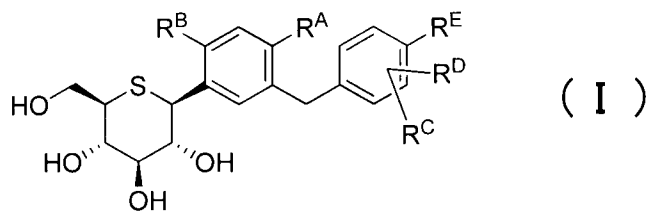
R^F là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen,

hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này; và

(B) ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1.

(13) Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường theo phần (12), trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, đồng thời hoặc riêng rẽ:

(A) hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức chung (I):



trong đó:

R^A là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, $-OR^F$, hoặc nguyên tử halogen;

R^B là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, hoặc $-OR^F$;

R^C và R^D , có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-8} alkyl, hoặc $-OR^F$;

R^E là (i) nguyên tử hydro, (ii) nguyên tử halogen, (iii) nhóm hydroxyl, (iv) nhóm C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, (v) $-OR^F$, hoặc (vi) $-SR^F$;

R^F là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này; và

(B) biguanit, chất lợi tiết insulin, hoặc chất làm nhạy insulin.

(14) Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường theo phần (12) hoặc (13), trong đó bệnh đái tháo đường là bệnh đái tháo đường typ 2.

(15) Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường theo phần bất kỳ trong số các phần từ (12) đến (14), trong đó biến chứng của bệnh đái tháo đường là bệnh vông mạc đái tháo đường, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thần kinh đái tháo đường, rối loạn mạch máu não, bệnh tim thiếu máu cục bộ, hoặc bệnh mạch ngoại vi.

Tác dụng có lợi của sáng chế

Dược phẩm theo sáng chế chứa nhiều dược chất có tác dụng làm giảm mức hemoglobin glycosyl hóa (GHb: hemoglobin glycosyl hóa) và tác dụng làm giảm

mức glucoza trong huyết tương rất tốt so với các dược chất riêng rẽ. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế chứa nhiều dược chất có tác dụng ức chế sự giảm của mức insulin trong huyết tương mà có thể xảy ra cùng với tiến triển của tình trạng đái tháo. Hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế chứa nhiều dược chất có tác dụng làm giảm bớt các tác dụng phụ của các dược chất riêng rẽ (nghĩa là, tăng cân và tăng glucoza-huyết).

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và có thể được lấy ví dụ là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm sec-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm tert-amyl, nhóm 3-methylbutyl, nhóm neopentyl, và nhóm n-hexyl.

“Nguyên tử halogen” có thể được lấy ví dụ là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot.

“Muối dược dụng” có thể được lấy ví dụ là muối với axit vô cơ như axit sulfuric, axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, và axit nitric; muối với axit vô cơ như axit axetic, axit oxalic, axit lactic, axit tartric, axit fumaric, axit maleic, axit xitric, axit benzensulfoic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit etansulfonic, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit galactaric, và axit naphtalen-2-sulfonic; muối với một hoặc nhiều ion kim loại như ion lithi, ion natri, ion kali, ion canxi, ion magie, ion kẽm, và ion nhôm; và muối với amin như amoniac, arginin, lysin, piperazin, cholin, diethylamin, 4-phenylxyclohexylamin, 2-aminoetanol, và benzathin.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng solvat. Chúng cũng có thể là hydrat tùy theo khả năng áp dụng của chúng dưới dạng dược chất.

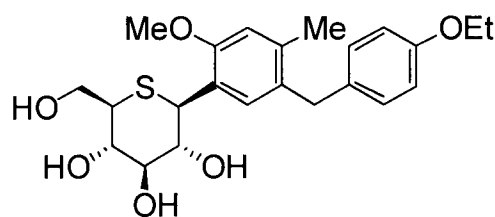
Hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các trường hợp gồm có chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hợp chất cân bằng, hỗn hợp của các

dạng này theo tỷ lệ cần thiết, và thể raxemic.

Phương pháp điều chế hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) được sử dụng trong sáng chế, cũng như muối được dùng của chúng và hydrat của các hợp chất hoặc muối này cũng được sử dụng trong sáng chế được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/073197 A1.

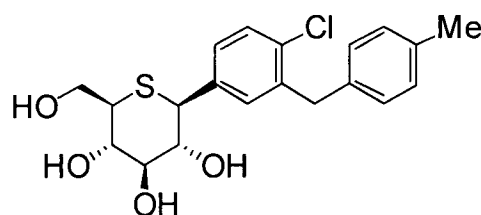
Trong số các hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I), các hợp chất dưới đây được ưu tiên do chúng thể hiện hoạt tính ức chế SGLT2 tốt hơn:

(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoxybenzyl)-2-metoxi-4-metylphenyl]-1-thio-D-gluxitol (công thức (IA)):



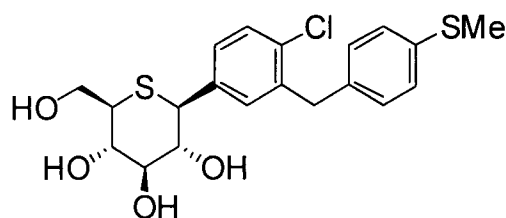
(I A)

(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-3-(4-metylbenzyl)phenyl]-1-thio-D-gluxitol (công thức (IB)):



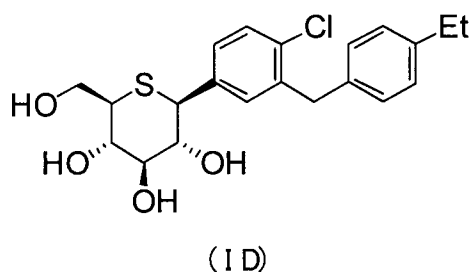
(I B)

(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-3-[4-(metylsulfanyl)benzyl]phenyl]-1-thio-D-gluxitol (công thức (IC)):

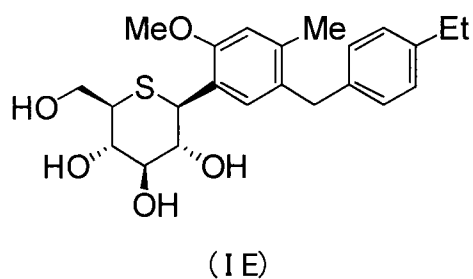


(I C)

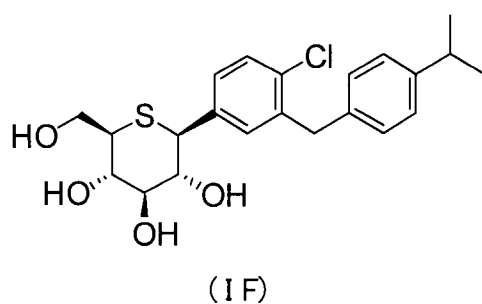
(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-3-(4-etylbenzyl)phenyl]-1-thio-D-gluxitol (công thức (ID):



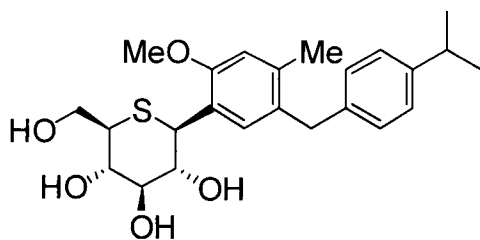
(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etylbenzyl)-2-metoxy-4-metylphenyl]-1-thio-D-gluxitol (công thức (IE):



(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-3-[4-(propan-2-yl)benzyl]phenyl]-1-thio-D-gluxitol (công thức (IF):

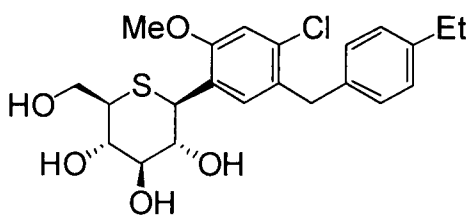


(1S)-1,5-anhydro-1-[2-metoxy-4-metyl-5-[4-(propan-2-yl)benzyl]phenyl]-1-thio-D-gluxitol (công thức (IG):



(IG)

(1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-5-(4-etylbenzyl)-2-metoxypheyl]-1-thio-D-gluxitol (công thức (IH):



(IH)

Hợp chất được ưu tiên hơn là (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoxybenzyl)-2-metoxi-4-metylphenyl]-1-thio-D-gluxitol, tốt hơn là hydrat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và biguanit. Tốt hơn, nếu được phẩm này là thuốc trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và biguanit, đồng thời hoặc riêng rẽ.

Biguanit là dược chất có tác dụng ức chế sự tân tạo glucoza ở gan, làm tăng độ nhạy insulin ở mô ngoại vi, ức chế sự hấp thu glucoza từ ruột. Biguanit lấy làm ví dụ là metformin và buformin. Metformin là được ưu tiên xét về tác dụng làm

giảm glucoza trong máu, tác dụng phụ ít và tương tự, trong đó metformin hydroclorua là được ưu tiên đặc biệt. Các biguanit này là các chất đã biết và, cụ thể, metformin và metformin hydroclorua được bộc lộ trong tài liệu Emil A. Werner and James Bell, J. Chem. Soc., 121, 1922, 1790-1794, và sản phẩm thương mại có nhãn hiệu hàng hóa GLUCOPHAGE có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất lợi tiết insulin. Tốt hơn, nếu được phẩm này là thuốc dùng để trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất lợi tiết insulin, đồng thời hoặc riêng rẽ.

Chất tăng tiết insulin là được chất có tính chất thúc đẩy quá trình tiết insulin từ tế bào β tuyến tụy. Chất tăng tiết insulin lấy làm ví dụ là sulfonylure (glipizit, glibenclamit, glimepirit, gliclazit, axetohexamit, tolbutamit, glycopyramit, clopropamit, và tolazamit) và glinit (nateglinit, mitiglinit, và repaglinit). Trong số các chất này, glipizit, glibenclamit và glimepirit là sulfonylure được đặc biệt ưu tiên xét về tác dụng làm giảm glucoza trong máu. Các chất tăng tiết insulin này là các chất đã biết và các sản phẩm thương mại có thể thường được sử dụng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất làm nhạy insulin. Tốt hơn, nếu được phẩm này là thuốc dùng để trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất 1-thio-D-glucitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất làm nhạy insulin, đồng thời hoặc riêng rẽ.

Chất làm nhạy insulin là được chất có tác dụng cải thiện độ nhạy insulin trong mô ngoại vi và gan. Chất làm nhạy insulin lấy làm ví dụ là pioglitazon và rosiglitazon. Pioglitazon là được ưu tiên xét về tác dụng làm giảm glucoza trong máu, ít tác dụng phụ, và các tác dụng tương tự, trong đó pioglitazon hydroclorua là được đặc biệt ưu tiên. Các chất làm nhạy insulin này là các chất đã biết và các sản phẩm thương mại có thể thường được sử dụng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất 1-thio-D-glucitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và insulin. Tốt hơn, nếu được phẩm này là thuốc dùng để trị bệnh bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất 1-thio-D-glucitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và insulin, đồng thời hoặc riêng rẽ.

Insulin được ưu tiên lấy làm ví dụ là các chế phẩm insulin dùng cho người (ví dụ, chế phẩm insulin dùng để tiêm cho người dưới dạng dung dịch, chế phẩm sinh tổng hợp insulin dùng để tiêm cho người dưới dạng dung dịch, chế phẩm insulin isophan dùng để tiêm cho người dưới dạng hỗn dịch trong nước, chế phẩm sinh tổng hợp insulin isophan dùng để tiêm cho người dưới dạng hỗn dịch trong nước, chế phẩm sinh tổng hợp insulin isophan hai pha dùng để tiêm cho người dưới

dạng dưới dạng hỗn dịch trong nước, và chế phẩm insulin dùng để tiêm cho người dưới dạng hỗn dịch trong nước) và các chế phẩm tương tự insulin (insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisin, insulin glargin, và insulin detemir), trong đó chế phẩm insulin dùng cho người là được đặc biệt ưu tiên. Mặc dù insulin bao gồm các dạng khác nhau như dạng tác dụng siêu nhanh, loại tác dụng nhanh, loại hai pha, loại trung gian và loại tác dụng chậm, chúng có thể được chọn lựa và sử dụng tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân. Các chế phẩm insulin này là các chất đã biết và các sản phẩm thương mại có thể thường được sử dụng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất 1-thio-D-glucitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV. Tốt hơn, nếu được phẩm này là thuốc dùng để trị bệnh bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất 1-thio-D-glucitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, đồng thời hoặc riêng rẽ.

Dipeptidyl peptidaza IV enzym làm bất hoạt peptit-1 kiểu glucagon (GLP-1) hormon incretin glucagon và polypeptit hỗ biến insulin phụ thuộc glucoza (GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide). GLP-1 và GIP đóng một vai trò chủ chốt trong quá trình điều hòa sự tiết insulin và ổn định nội môi glucoza. Chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV là được chất phòng ngừa sự bất hoạt của các peptit này và làm tăng tiết insulin phụ thuộc glucoza từ tế bào β tuyến tụy. Chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV được ưu tiên lấy làm ví dụ là sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin, teneligliptin, SK-0403, carmegliptin, KRP-104, và SYR-472, trong đó sitagliptin và vildagliptin là được đặc biệt ưu tiên. Các chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV này là các chất đã biết và các sản phẩm thương mại

có thể thường được sử dụng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất ức chế α -glucosidaza. Tốt hơn, nếu được phẩm này là thuốc dùng để trị bệnh bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất ức chế α -glucosidaza, đồng thời hoặc riêng rẽ.

Chất ức chế α -glucosidaza là được chất có tác dụng ức chế enzym tiêu hóa như amylaza, maltaza, α -dextrinaza, sucraza, v.v. để làm chậm quá trình hấp thu carbohydrat từ ruột non. Chất ức chế α -glucosidaza được ưu tiên lấy làm ví dụ là vogliboza, miglitol, và acarboza. Các chất ức chế α -glucosidaza này là các chất và sản phẩm thương mại đã biết thường có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất bắt chước GLP-1. Tốt hơn, nếu được phẩm này là thuốc dùng để trị bệnh bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất 1-thio-D-gluxitol có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này và chất bắt chước GLP-1, đồng thời hoặc riêng rẽ.

Chất bắt chước GLP-1 là dược chất có tác dụng hỗ biến insulin bằng cách hoạt hóa thụ thể GLP-1 người. Chất bắt chước GLP-1 được chọn là hợp chất bất kỳ kể cả hợp chất peptit và không peptit. Chất bắt chước GLP-1 được ưu tiên lấy làm ví dụ là liraglutit, exenatit, taspoglutit, và albiglutit, trong đó liraglutit là được đặc biệt ưu tiên. Các chất bắt chước GLP-1 này là các chất đã biết và sản phẩm thương mại có thể thường được sử dụng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hoạt chất A hoặc muối dược dụng của chúng hoặc hydrat của hoạt chất hoặc muối này và hoạt chất B như được thể hiện trong Bảng A. Tốt hơn, nếu dược phẩm này là thuốc dùng để trị bệnh bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hoạt chất A hoặc muối dược dụng của chúng hoặc hydrat của hoạt chất hoặc muối này và hoạt chất B như được thể hiện trong Bảng A, đồng thời hoặc riêng rẽ.

Bảng A

Hoạt chất A	Hoạt chất B
Hợp chất có công thức (IA)	metformin
Hợp chất có công thức (IA)	buformin
Hợp chất có công thức (IA)	glipizit
Hợp chất có công thức (IA)	glibenclamit
Hợp chất có công thức (IA)	glimepirit
Hợp chất có công thức (IA)	Gliclazit
Hợp chất có công thức (IA)	Axetohexamit
Hợp chất có công thức (IA)	Tolbutamit
Hợp chất có công thức (IA)	glyclopýramit
Hợp chất có công thức (IA)	clopropamit
Hợp chất có công thức (IA)	Tolazamit
Hợp chất có công thức (IA)	Nateglinit
Hợp chất có công thức (IA)	Mitiglinit
Hợp chất có công thức (IA)	Repaglinit
Hợp chất có công thức (IA)	Pioglitazon
Hợp chất có công thức (IA)	Rosiglitazon
Hợp chất có công thức (IA)	Chế phẩm insulin người
Hợp chất có công thức (IA)	Chế phẩm tương tự insulin
Hợp chất có công thức (IA)	Sitagliptin
Hợp chất có công thức (IA)	Vildagliptin

Hợp chất có công thức (IA)	Saxagliptin
Hợp chất có công thức (IA)	Alogliptin
Hợp chất có công thức (IA)	Linagliptin
Hợp chất có công thức (IA)	Teneligliptin
Hợp chất có công thức (IA)	Vogliboza
Hợp chất có công thức (IA)	Miglitol
Hợp chất có công thức (IA)	Acarboza
Hợp chất có công thức (IA)	Liraglutit
Hợp chất có công thức (IA)	Exenatit
Hợp chất có công thức (IA)	Albiglutit
Hợp chất có công thức (IB)	metformin
Hợp chất có công thức (IB)	Buformin
Hợp chất có công thức (IB)	Glipizit
Hợp chất có công thức (IB)	Glibenclamit
Hợp chất có công thức (IB)	Glimepirit
Hợp chất có công thức (IB)	Gliclazit
Hợp chất có công thức (IB)	Axetohexamit
Hợp chất có công thức (IB)	Tolbutamit
Hợp chất có công thức (IB)	Glycropyramit
Hợp chất có công thức (IB)	Clopropamit
Hợp chất có công thức (IB)	Tolazamit
Hợp chất có công thức (IB)	Nateglinin

Hợp chất có công thức (IB)	Mitiglinit
Hợp chất có công thức (IB)	Repaglinit
Hợp chất có công thức (IB)	Pioglitazon
Hợp chất có công thức (IB)	Rosiglitazon
Hợp chất có công thức (IB)	chế phẩm insulin người
Hợp chất có công thức (IB)	chế phẩm tương tự insulin
Hợp chất có công thức (IB)	Sitagliptin
Hợp chất có công thức (IB)	Vildagliptin
Hợp chất có công thức (IB)	Saxagliptin
Hợp chất có công thức (IB)	Alogliptin
Hợp chất có công thức (IB)	Linagliptin
Hợp chất có công thức (IB)	Teneligliptin
Hợp chất có công thức (IB)	Vogliboza
Hợp chất có công thức (IB)	Miglitol
Hợp chất có công thức (IB)	Acarboza
Hợp chất có công thức (IB)	Liraglutit
Hợp chất có công thức (IB)	Exenatit
Hợp chất có công thức (IB)	albiglutit
Hợp chất có công thức (IC)	metformin
Hợp chất có công thức (IC)	Buformin
Hợp chất có công thức (IC)	Glipizit
Hợp chất có công thức (IC)	glibenclamit

Hợp chất có công thức (IC)	Glimepirit
Hợp chất có công thức (IC)	gliclazit
Hợp chất có công thức (IC)	Axetohexamit
Hợp chất có công thức (IC)	Tolbutamit
Hợp chất có công thức (IC)	Glyclopýramit
Hợp chất có công thức (IC)	clopropamit
Hợp chất có công thức (IC)	Tolazamit
Hợp chất có công thức (IC)	Nateglinit
Hợp chất có công thức (IC)	Mitiglinit
Hợp chất có công thức (IC)	Repaglinit
Hợp chất có công thức (IC)	Pioglitazon
Hợp chất có công thức (IC)	Rosiglitazon
Hợp chất có công thức (IC)	chế phẩm insulin người
Hợp chất có công thức (IC)	chế phẩm tương tự insulin
Hợp chất có công thức (IC)	Sitagliptin
Hợp chất có công thức (IC)	Vildagliptin
Hợp chất có công thức (IC)	Saxagliptin
Hợp chất có công thức (IC)	Alogliptin
Hợp chất có công thức (IC)	Linagliptin
Hợp chất có công thức (IC)	Teneligliptin
Hợp chất có công thức (IC)	Vogliboza
Hợp chất có công thức (IC)	Miglitol

Hợp chất có công thức (IC)	Acarboza
Hợp chất có công thức (IC)	liraglutiza
Hợp chất có công thức (IC)	Exenatit
Hợp chất có công thức (IC)	Albiglutit
Hợp chất có công thức (ID)	Metformin
Hợp chất có công thức (ID)	Buformin
Hợp chất có công thức (ID)	Glipizit
Hợp chất có công thức (ID)	Glibenclamit
Hợp chất có công thức (ID)	Glimepirit
Hợp chất có công thức (ID)	Gliclazit
Hợp chất có công thức (ID)	Axetohexamit
Hợp chất có công thức (ID)	Tolbutamit
Hợp chất có công thức (ID)	Glycropyramit
Hợp chất có công thức (ID)	Clopropamit
Hợp chất có công thức (ID)	Tolazamit
Hợp chất có công thức (ID)	Nateglinit
Hợp chất có công thức (ID)	Mitiglinit
Hợp chất có công thức (ID)	Repaglinit
Hợp chất có công thức (ID)	Pioglitazon
Hợp chất có công thức (ID)	Rosiglitazon
Hợp chất có công thức (ID)	chế phẩm insulin người
Hợp chất có công thức (ID)	chế phẩm tương tự insulin

Hợp chất có công thức (ID)	Sitagliptin
Hợp chất có công thức (ID)	Vildagliptin
Hợp chất có công thức (ID)	Saxagliptin
Hợp chất có công thức (ID)	Alogliptin
Hợp chất có công thức (ID)	Linagliptin
Hợp chất có công thức (ID)	Teneligliptin
Hợp chất có công thức (ID)	Vogliboza
Hợp chất có công thức (ID)	Miglitol
Hợp chất có công thức (ID)	Acarboza
Hợp chất có công thức (ID)	Liraglutiza
Hợp chất có công thức (ID)	Exenatit
Hợp chất có công thức (ID)	Albiglutit
Hợp chất có công thức (IE)	Metformin
Hợp chất có công thức (IE)	Buformin
Hợp chất có công thức (IE)	Glipizit
Hợp chất có công thức (IE)	Glibenclamit
Hợp chất có công thức (IE)	Glimepirit
Hợp chất có công thức (IE)	Gliclazit
Hợp chất có công thức (IE)	Axetohexamit
Hợp chất có công thức (IE)	Tolbutamit
Hợp chất có công thức (IE)	Glycropyramit
Hợp chất có công thức (IE)	Clopropamit

Hợp chất có công thức (IE)	Tolazamit
Hợp chất có công thức (IE)	Nateglinit
Hợp chất có công thức (IE)	Mitiglinit
Hợp chất có công thức (IE)	Repaglinit
Hợp chất có công thức (IE)	Pioglitazon
Hợp chất có công thức (IE)	Rosiglitazon
Hợp chất có công thức (IE)	chế phẩm insulin người
Hợp chất có công thức (IE)	chế phẩm tương tự insulin
Hợp chất có công thức (IE)	Sitagliptin
Hợp chất có công thức (IE)	Vildagliptin
Hợp chất có công thức (IE)	Saxagliptin
Hợp chất có công thức (IE)	Alogliptin
Hợp chất có công thức (IE)	Linagliptin
Hợp chất có công thức (IE)	Teneligliptin
Hợp chất có công thức (IE)	Vogliboza
Hợp chất có công thức (IE)	Miglitol
Hợp chất có công thức (IE)	Acarboza
Hợp chất có công thức (IE)	Liraglutiza
Hợp chất có công thức (IE)	Exenatit
Hợp chất có công thức (IE)	Albiglutit
Hợp chất có công thức (IF)	Metformin
Hợp chất có công thức (IF)	Buformin

Hợp chất có công thức (IF)	Glipizit
Hợp chất có công thức (IF)	Glibenclamit
Hợp chất có công thức (IF)	Glimepirit
Hợp chất có công thức (IF)	Gliclazit
Hợp chất có công thức (IF)	Axetohexamit
Hợp chất có công thức (IF)	Tolbutamit
Hợp chất có công thức (IF)	Glyclopýramit
Hợp chất có công thức (IF)	Clopropamit
Hợp chất có công thức (IF)	Tolazamit
Hợp chất có công thức (IF)	Nateglinit
Hợp chất có công thức (IF)	Mitiglinit
Hợp chất có công thức (IF)	Repaglinit
Hợp chất có công thức (IF)	Pioglitazon
Hợp chất có công thức (IF)	Rosiglitazon
Hợp chất có công thức (IF)	chế phẩm insulin người
Hợp chất có công thức (IF)	chế phẩm tương tự insulin
Hợp chất có công thức (IF)	Sitagliptin
Hợp chất có công thức (IF)	Vildagliptin
Hợp chất có công thức (IF)	Saxagliptin
Hợp chất có công thức (IF)	Alogliptin
Hợp chất có công thức (IF)	Linagliptin
Hợp chất có công thức (IF)	Teneligliptin

Hợp chất có công thức (IF)	Vogliboza
Hợp chất có công thức (IF)	Miglitol
Hợp chất có công thức (IF)	Acarboza
Hợp chất có công thức (IF)	Liraglutiza
Hợp chất có công thức (IF)	Exenatit
Hợp chất có công thức (IF)	Albiglutit
Hợp chất có công thức (IG)	Metformin
Hợp chất có công thức (IG)	Buformin
Hợp chất có công thức (IG)	Glipizit
Hợp chất có công thức (IG)	Glibenclamit
Hợp chất có công thức (IG)	Glimepirit
Hợp chất có công thức (IG)	Gliclazit
Hợp chất có công thức (IG)	Axetohexamit
Hợp chất có công thức (IG)	Tolbutamit
Hợp chất có công thức (IG)	Glycropyramit
Hợp chất có công thức (IG)	Clopropamit
Hợp chất có công thức (IG)	Tolazamit
Hợp chất có công thức (IG)	Nateglinit
Hợp chất có công thức (IG)	Mitiglinit
Hợp chất có công thức (IG)	Repaglinit
Hợp chất có công thức (IG)	Pioglitazon
Hợp chất có công thức (IG)	Rosiglitazon

Hợp chất có công thức (IG)	chế phẩm insulin người
Hợp chất có công thức (IG)	chế phẩm tương tự insulin
Hợp chất có công thức (IG)	Sitagliptin
Hợp chất có công thức (IG)	Vildagliptin
Hợp chất có công thức (IG)	Saxagliptin
Hợp chất có công thức (IG)	Alogliptin
Hợp chất có công thức (IG)	Linagliptin
Hợp chất có công thức (IG)	Teneligliptin
Hợp chất có công thức (IG)	Vogliboza
Hợp chất có công thức (IG)	Miglitol
Hợp chất có công thức (IG)	Acarboza
Hợp chất có công thức (IG)	Liraglutiza
Hợp chất có công thức (IG)	Exenatit
Hợp chất có công thức (IG)	Albiglutit
Hợp chất có công thức (IH)	Metformin
Hợp chất có công thức (IH)	Buformin
Hợp chất có công thức (IH)	Glipizit
Hợp chất có công thức (IH)	Glibenclamit
Hợp chất có công thức (IH)	Glimepirit
Hợp chất có công thức (IH)	Gliclazit
Hợp chất có công thức (IH)	Axetohexamit
Hợp chất có công thức (IH)	Tolbutamit

Hợp chất có công thức (IH)	Glyclopýramit
Hợp chất có công thức (IH)	Clopropamit
Hợp chất có công thức (IH)	Tolazamit
Hợp chất có công thức (IH)	Nateglinit
Hợp chất có công thức (IH)	Mitiglinit
Hợp chất có công thức (IH)	Repaglinit
Hợp chất có công thức (IH)	Pioglitazon
Hợp chất có công thức (IH)	Rosiglitazon
Hợp chất có công thức (IH)	chế phẩm insulin người
Hợp chất có công thức (IH)	chế phẩm tương tự insulin
Hợp chất có công thức (IH)	Sitagliptin
Hợp chất có công thức (IH)	Vildagliptin
Hợp chất có công thức (IH)	Saxagliptin
Hợp chất có công thức (IH)	Alogliptin
Hợp chất có công thức (IH)	Linagliptin
Hợp chất có công thức (IH)	Teneligliptin
Hợp chất có công thức (IH)	Vogliboza
Hợp chất có công thức (IH)	Miglitol
Hợp chất có công thức (IH)	Acarboza
Hợp chất có công thức (IH)	Liraglutiza
Hợp chất có công thức (IH)	Exenatit
Hợp chất có công thức (IH)	Albiglutit

“Bệnh đái tháo đường” bao gồm bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2, và các typ đái tháo đường khác do các nguyên nhân cụ thể. Tốt hơn, nếu đích của dược chất theo sáng chế là bệnh đái tháo đường typ 1 và bệnh đái tháo đường typ 2.

“Bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường” bao gồm bệnh béo phì, tình trạng tăng insulin-huyết, tình trạng loạn glucoza-huyết (rối loạn chuyển hóa glucoza), tăng lipit-huyết, tăng cholesterol-huyết, tăng triglyxerit-huyết, tình trạng loạn mỡ máu (rối loạn chuyển hóa mỡ), cao huyết áp, suy tim sung huyết, phù, tăng axit uric-huyết, và bệnh gút.

“Các biến chứng của bệnh đái tháo đường” được phân loại thành biến chứng cấp tính và mạn tính.

“Biến chứng cấp tính” bao gồm tăng glucoza-huyết (ví dụ, nhiễm axit keto), hội chứng tăng glucoza-huyết tăng thẩm thấu, chứng nhiễm axit lactic, tăng glucoza-huyết, và bệnh nhiễm trùng (ví dụ, nhiễm trùng da, mô mềm, mắt, hệ hô hấp, và đường tiết niệu).

“Biến chứng mạn tính” bao gồm bệnh mao mạch (bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh thần kinh đái tháo đường, và bệnh thận đái tháo đường), cũng như bệnh mạch máu lớn (rối loạn mạch máu não, bệnh tim thiếu máu cục bộ, và bệnh mạch ngoại vi).

“Điều trị” có nghĩa là sử dụng dược phẩm theo sáng chế cho bệnh nhân đã bị nhiễm các bệnh như bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường, hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường. Tác dụng của việc điều trị này bao hàm cả điều trị triệu chứng được dự định để giảm thiểu các triệu chứng của các bệnh nêu trên. Sáng chế cũng bao gồm việc điều trị để phục hồi một phần hoặc hoàn toàn bệnh, cũng như điều trị để chấm dứt hoặc làm chậm lại tiến triển của bệnh.

“Phòng ngừa” nghĩa là phương pháp mà bằng cách đó bệnh nhân có nguy cơ nhiễm các bệnh như bệnh đái tháo đường, bệnh đi kèm với bệnh đái tháo đường,

hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường được sử dụng dược phẩm theo sáng chế trước khi họ bị nhiễm bệnh này.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các hoạt chất được mô tả trên đây sao cho khi được bào chế dưới dạng chế phẩm duy nhất (chế phẩm kết hợp) hoặc chúng được bào chế riêng rẽ dưới dạng hai hoặc nhiều chế phẩm. Các chế phẩm này có thể là viên nén, hạt, bột, viên nang, nhũ tương, hỗn dịch hoặc xi rô hoặc theo cách khác, chúng có thể là thuốc tiêm ở các dạng như dung dịch vô khuẩn hoặc hỗn dịch lỏng, đều thu được bằng các phương pháp thông thường được sử dụng. Nếu hoạt chất được bào chế riêng rẽ dưới dạng hai hoặc nhiều chế phẩm, thì các chế phẩm tương ứng có thể được sử dụng đồng thời hoặc ở các thời điểm cách nhau một khoảng thời gian đã cho. Hai hoặc nhiều chế phẩm có thể được sử dụng với các tần suất khác nhau trong ngày. Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng toàn thân hoặc khu trú bằng cách qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Nếu hoạt chất được bào chế riêng rẽ dưới dạng hai hoặc nhiều chế phẩm, thì các chế phẩm tương ứng có thể được sử dụng bằng các đường khác nhau.

Nếu dược phẩm theo sáng chế được bào chế dưới dạng hai chế phẩm khác nhau, chúng rất có khả năng được sử dụng đồng thời hoặc cách nhau một khoảng thời gian rất ngắn, vì vậy, tài liệu như phụ trương bao gói hoặc tập quảng cáo bán hàng đi kèm với sản phẩm thương mại, tốt hơn là, nêu rõ tác dụng mà hai chế phẩm nên được sử dụng trong tổ hợp. Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất bộ kit chứa hai chế phẩm, một chứa hợp chất 1-thio-D-glucitol và phần còn lại chứa ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1.

Liều lượng của dược phẩm theo sáng chế thay đổi theo đích, phương pháp, v.v., sử dụng. Ví dụ, trong trường hợp sử dụng qua đường miệng; tốt hơn, nếu bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường được sử dụng liều lượng hằng ngày dưới đây:

- (1) 0,1-50mg, tốt hơn là 0,5-25mg, hợp chất 1-thio-D-glucitol;

- (2) 10-3000mg biguanit;
 - (2-1) 100-3000mg, tốt hơn là 300-3000mg, metformin;
 - (2-2) 10-500mg, tốt hơn là 30-150mg, buformin;
- (3) 0,5-2000mg chất tăng tiết insulin;
 - (3-1) 0,5-100mg, tốt hơn là 1-10mg, glimepirit;
 - (3-2) 0,5-100mg, tốt hơn là 1-10mg, glibenclamit;
 - (3-3) 10-2000mg, tốt hơn là 100-1000mg, axetohexamit;
 - (3-4) 100-2000mg, tốt hơn là 300-2000mg, tolbutamit;
 - (3-5) 50-2000mg, tốt hơn là 100-500mg, glycopyramit;
 - (3-6) 10-1000mg, tốt hơn là 50-500mg, clopropamit;
 - (3-7) 0,5-2000mg, tốt hơn là 2-40mg, glipizit;
 - (3-8) 10-2000mg, tốt hơn là 50-500mg, tolazamit;
 - (3-9) 10-500mg, tốt hơn là 30-200mg, gliclazit;
- (4) 1-100mg chất làm nhạy insulin;
 - (4-1) 1-100mg, tốt hơn là 10-50mg, pioglitazon;
- (5) 1-3000 đơn vị, tốt hơn là 10-1000 đơn vị, insulin;
- (6) 1-300mg chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV;
 - (6-1) 1-300mg, tốt hơn là 20-100mg, sitagliptin;
 - (6-2) 1-300mg, tốt hơn là 20-100mg, vildagliptin;
- (7) 0,2-1000mg chất ức chế α -glucosidaza;
 - (7-1) 0,2-100mg, tốt hơn là 0,5-10mg, vogliboza;
 - (7-2) 10-1000mg, tốt hơn là 100-500mg, miglitol; và
 - (7-3) 10-1000mg, tốt hơn là 100-500mg, acarboza;

trong trường hợp sử dụng thuốc tiêm; tốt hơn, nếu bệnh nhân mắc bệnh đái tháo

đường được sử dụng liều lượng hằng ngày dưới đây:

- (1) 1-100 đơn vị, tốt hơn là 4-100 đơn vị, insulin;
- (2) 0,001-300mg chất bắt chước GLP-1;
 - (2-1) 0,1-10mg, tốt hơn là 0,3-3mg, liraglutit;
 - (2-2) 0,001-0,1mg, tốt hơn là 0,005-0,05mg, exenatit; và
 - (2-3) 0,3-300mg, tốt hơn là 1-100mg, albiglutit.

Biguanit thường được sử dụng làm hai hoặc ba phần chia nhỏ. Mặt khác, hợp chất 1-thio-D-glucitol được làm cho thể hiện tác dụng ức chế SGLT2 kéo dài trong một khoảng thời gian dài. Do đó, để bào chế một chế phẩm tổ hợp của loại mà được sử dụng một lần mỗi ngày, tốt hơn là hợp chất 1-thio-D-glucitol theo sáng chế được sử dụng phối hợp với “biguanit được bào chế để có khả năng giải phóng kéo dài”.

“Biguanit được bào chế để có khả năng giải phóng kéo dài” có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết. Ví dụ, biguanit có thể được làm cho có khả năng giải phóng kéo dài bằng cách sử dụng phương pháp giải phóng chậm được mô tả trong tài liệu WO 96/08243 A1 hoặc phương pháp được mô tả trong patent Nhật số JP 2003-520759 A.

Tốt hơn, nếu các chế phẩm được mô tả trên đây là chế phẩm dùng qua đường miệng như viên nén, hạt, bột, nhũ tương, hỗn dịch và xi rô. Cụ thể, các hoạt chất được mô tả trên đây có thể được trộn, đồng thời hoặc riêng rẽ, cùng với tá dược như manitol và lactoza và, sau khi tạo hạt, được đóng vào nang trực tiếp hoặc sau khi được trộn với các chất phụ gia khác để sử dụng qua đường miệng, được lấy làm ví dụ cụ thể là tá dược (ví dụ, tá dược trên cơ sở đường hoặc tá dược đường rượu như glucoza, sucroza, manitol, lactoza, xylitol, sorbitol, maltitol, và pullulan; tá dược xenluloza như xenluloza vi tinh thể; tá dược trên cơ sở tinh bột như tinh bột ngô; tá dược vô cơ như canxi phosphat diaxit khan), chất kết dính (ví dụ, chất kết dính trên cơ sở xenluloza như metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, và hydroxypropyl metylxenluloza), chất làm rắn (ví dụ, chất làm rắn trên cơ sở xenluloza

như carmelloza canxi, hydroxypropyl xenluloza thể thấp, và croscarmeloza natri, hoặc chất làm rã trên cơ sở tinh bột như tinh bột được gelatin hóa một phần và carboxymetyl tinh bột natri), chất làm lỏng (ví dụ, chất làm lỏng vô cơ như anhydrit silisic nhẹ), hoặc chất làm trơn (ví dụ, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, bột talc, và natri stearyl fumarat); theo cách khác, hạt có thể được kết hạt thành viên nén.

Tỷ lệ mà tại đó hợp chất 1-thio-D-gluxitol theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối này được phối hợp với ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1 thay đổi theo đích, phương pháp, v.v., sử dụng. Ví dụ, trong trường hợp sử dụng được phẩm theo sáng chế cho người; nếu một phần trọng lượng của hợp chất 1-thio-D-gluxitol được phối hợp với 0,01-1000 phần trọng lượng của ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1, có thể thu được tác dụng làm giảm glucoza trong máu tốt hơn khi từng được chất riêng rẽ được sử dụng. Đặc biệt được ưu tiên là phối hợp một phần trọng lượng của hợp chất 1-thio-D-gluxitol với 0,1-100 phần trọng lượng của ít nhất một thành phần của nhóm bao gồm biguanit, chất tăng tiết insulin, chất làm nhạy insulin, insulin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất ức chế α -glucosidaza, và chất bắt chước GLP-1. Điều này cho phép thu được hiệu lực vừa ý bằng cách sử dụng các được chất tương ứng với lượng nhỏ hơn khi chúng được sử dụng riêng rẽ. Một lợi ích nữa là được phẩm theo sáng chế có ít tác dụng phụ hơn, vì nó không gây tăng glucoza-huyết hoặc tăng cân mà có thể xảy ra như một kết quả của sự tăng tiết insulin quá mức.

Bệnh nhân được điều trị bằng được phẩm theo sáng chế là người không thể kiểm soát tốt glucoza-huyết tốt mặc dù ăn kiêng và luyện tập liên tục và, do đó, là người cần liệu pháp điều trị bằng được chất; bệnh nhân được ưu tiên là người không thể kiểm soát glucoza-huyết mặc dù đang được sử dụng thuốc trị đái tháo

đường duy nhất qua đường miệng và, do đó, là người cần sử dụng một thuốc khác có tác dụng bởi cơ chế khác.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo các công thức dưới đây.

Chế phẩm 1: Viên nén

Viên nén với đường kính 13mm được bào chế, mỗi viên nén chứa:

(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoxybenzyl)-2-metoxi-4-metylphenyl]-1-thio-D-gluxitol (sau đây gọi là hợp chất A) 5mg

Metformin hydroclorua 500mg

Xenluloza vi tinh thể 70mg

Hydroxypropyl xenluloza 25mg

Carboxymetyl tinh bột natri 30mg

Magie stearat 3mg.

Chế phẩm 2: Viên nén

Viên nén có đường kính 7mm được bào chế; mỗi viên nén chứa:

Hợp chất A 5mg

Pioglitazon hydroclorua 16,53mg

Xenluloza vi tinh thể 48mg

Lactoza 50mg

Hydroxypropyl xenluloza 5mg

Hydroxypropyl xenluloza thể thấp 14mg

Magie stearat 1mg.

Chế phẩm 3: Viên nén

Viên nén có đường kính 7mm được bào chế; mỗi viên nén chứa:

Hợp chất A 5mg

Glimepirit 4mg

Xenluloza vi tinh thể 61mg

Lactoza 50mg

Hydroxypropyl xenluloza 5mg

Hydroxypropyl xenluloza thể thấp 14mg

Magie stearat 1mg.

Chế phẩm 4: Viên nén

Viên nén có đường kính 8mm được bào chế; mỗi viên nén chứa:

Hợp chất A 5mg

Sitagliptin 50mg

Xenluloza vi tinh thể 45mg

Manitol 69mg

Hydroxypropyl xenluloza 10mg

Hydroxypropyl xenluloza thể thấp 20mg

Magie stearat 1mg.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong các phần sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ mà không làm hạn chế phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 1

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị lâu dài bằng tổ hợp bao gồm hợp chất A và metformin hydroclorua ở chuột nhất đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Tám chuột nhất db/db đực/nhóm (11 tuần tuổi; CLEA JAPAN, Inc.) được

cho sử dụng qua đường miệng các liều lượng lặp lại của hợp chất A (3mg/kg, một lần mỗi ngày) và biguanit, metformin hydroclorua (50mg/kg hoặc 150mg/kg, hai lần mỗi ngày; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), hoặc một mình hoặc phối hợp, trong 27 ngày. Tám chuột nhất db/m (11 tuần tuổi; CLEA JAPAN, Inc.) được sử dụng làm đối chứng thường không mắc bệnh đái tháo đường.

Trước và ngày thứ 27 sau khi bắt đầu sử dụng lặp lại, máu được lấy ra từ tĩnh mạch tai đối với mỗi chuột và ly tâm để thu hồi các phân đoạn huyết cầu. Sau khi làm tan phân đoạn huyết cầu, giá trị hemoglobin glycosyl hóa (GHb) được đo bằng phương pháp sắc ký cột ái lực có sử dụng thiết bị phân tích hemoglobin glycosyl hóa tự động (TOSOH CORPORATION). Bắt đầu vào ngày thứ 27 của quá trình sử dụng lặp lại, chuột được bỏ đói trong 16 giờ, sau đó, máu được lấy ra từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột và ly tâm để thu hồi huyết tương. Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp mutarotaza-GOD có sử dụng bộ kit thử nghiệm glucoza (Glucoza C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Ngoài ra, trước và ngày thứ 27 sau khi bắt đầu quá trình lặp lại, máu được lấy ra khỏi tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột trong điều kiện không đói và ly tâm để thu hồi huyết tương. Mức insulin trong huyết tương được đo bằng phương pháp ELISA có sử dụng bộ kit thử nghiệm insulin (Levis: Mouse Insulin ELISA KIT (H-Type); SHIBAYAGI Co., Ltd.)

Kết quả 1

Sự thay đổi GHb được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 1. Việc điều trị phối hợp bằng hợp chất A (3mg/kg) và metformin hydroclorua (300mg/kg) làm giảm đáng kể sự thay đổi GHb, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất. Thử nghiệm ANOVA hai chiều cho biết tác dụng tương tác đáng kể của hợp chất A (3mg/kg) và metformin hydroclorua (300mg/kg) lên sự thay đổi GHb.

Bảng 1

Nhóm	Mức thay đổi GHb (%)
Đối chứng bình thường	$-0,05 \pm 0,10$
Đối chứng đái tháo đường	$1,20 \pm 0,32$
Metformin hydroclorua, 100mg/kg	$2,08 \pm 0,33$
Metformin hydroclorua, 300mg/kg	$1,70 \pm 0,23$
Hợp chất A, 3mg/kg	$0,14 \pm 0,39$
Hợp chất A (3mg/kg) + metformin hydroclorua (100mg/kg)	$0,63 \pm 0,27$
Hợp chất A (3mg/kg) + metformin hydroclorua (300mg/kg)	$-0,54 \pm 0,15^*$

Mức thay đổi GHb (%) = GHb (%) sau khi sử dụng lặp lại – GHb (%) trước khi bắt đầu sử dụng lặp lại

*: $P < 0,05$ đối với tác dụng tương tác của hợp chất A (3mg/kg) và metformin hydroclorua (300mg/kg) (trong thử nghiệm ANOVA hai chiều)

Kết quả 2

Mức glucoza trong huyết tương khi đói được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 2. Thử nghiệm Student's t-test được sử dụng để phát hiện sự khác biệt giữa hai nhóm. Việc điều trị phối hợp hợp chất A (3mg/kg) và metformin hydroclorua (300mg/kg) làm giảm đáng kể mức glucoza trong huyết tương khi đói, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 2

Nhóm	Mức glucoza trong huyết thanh khi đói (mg/dl)
Đôi chứng bình thường	76,2 ± 2,2
Đôi chứng đái tháo đường	416,2 ± 24,4
Metformin hydroclorua, 100mg/kg	378,3 ± 33,4
Metformin hydroclorua, 300mg/kg	254,0 ± 24,7
Hợp chất A, 3mg/kg	275,0 ± 28,7
Hợp chất A (3mg/kg) + metformin hydroclorua (100mg/kg)	226,8 ± 18,3 §§
Hợp chất A (3mg/kg) + metformin hydroclorua (300mg/kg)	171,6 ± 13,5 ††, #

§§: P<0,01 với nhóm sử dụng metformin hydroclorua (100mg/kg)

††: P<0,01 với nhóm sử dụng hợp chất A (3mg/kg) nhóm

#: P<0,05 với nhóm sử dụng metformin hydroclorua (300mg/kg).

Kết quả 3

Sự thay đổi mức insulin trong huyết tương khi không đói (IRI) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình ± sai số chuẩn trong Bảng 3. Thử nghiệm Student's t-test được sử dụng để phát hiện sự khác biệt giữa hai nhóm. Việc điều trị phối hợp hợp chất A (3mg/kg) và metformin hydroclorua (300mg/kg) ức chế đáng kể sự giảm mức IRI trong huyết tương, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi được chất.

Bảng 3

Nhóm	Thay đổi mức IRI trong huyết tương (ng/ml)
Đối chứng bình thường	-1,23 ± 0,70
Đối chứng đái tháo đường	-9,15 ± 1,05
Metformin hydroclorua, 100mg/kg	-9,81 ± 0,91
Metformin hydroclorua, 300mg/kg	-7,36 ± 1,29
Hợp chất A, 3mg/kg	-5,01 ± 2,11
Hợp chất A (3mg/kg) + metformin hydroclorua (100mg/kg)	-5,07 ± 1,50 §
Hợp chất A (3mg/kg) + metformin hydroclorua (300mg/kg)	1,88 ± 1,87 †, ##

Thay đổi mức IRI trong huyết tương (ng/ml) = mức IRI trong huyết tương (ng/ml) sau khi sử dụng lặp lại – mức IRI trong huyết tương (ng/ml) trước khi bắt đầu sử dụng lặp lại

§: P<0,05 với nhóm metformin hydroclorua (100mg/kg)

†: P<0,05 với nhóm hợp chất A (3mg/kg)

##: P<0,01 với nhóm metformin hydroclorua (300mg/kg).

Ví dụ thử nghiệm 2

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và glipizit ở chuột nhắt đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Sau 3 tuần, chuột nhắt ICR có chế độ ăn nhiều chất béo (D12492 của Research Diets, Inc.) (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) được

cho sử dụng trong màng bụng streptozoxin (SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.; sau đây gọi tắt là STZ) để gây ra bệnh đái tháo đường. Trong điều kiện không bị đói, chuột nhắt có chế độ ăn nhiều chất béo và được gây bệnh đái tháo đường bằng STZ (15 tuần tuổi) trong các nhóm, mỗi nhóm bao gồm 11-12 chuột được cho sử dụng qua đường miệng liều lượng duy nhất của hợp chất A (1mg/kg) và chất lợi tiết insulin, glipizit (10mg/kg; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), hoặc một mình hoặc phối hợp. Máu được lấy ra từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại các khoảng thời gian xác định và mức glucoza trong huyết tương được đo bằng máy so màu GOD có thiết bị đo glucoza tự thử nghiệm (Medisafe Mini GR-102; TERUMO CORPORATION, Japan).

Kết quả

Diện tích dưới đường cong mức glucoza trong huyết tương trong khoảng thời gian lên tới 8 giờ sau khi sử dụng được chất (Δ diện tích dưới đường cong (AUC) của glucoza trong huyết thanh) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 4. Thử nghiệm Welch t-test được sử dụng để phát hiện sự khác biệt giữa hai nhóm. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và glipizit làm giảm đáng kể Δ diện tích dưới đường cong (AUC) của glucoza trong huyết thanh, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi được chất.

Bảng 4

Nhóm	Δ diện tích dưới đường cong (AUC) của glucoza trong huyết thanh (mg/dl x giờ)
Đối chứng đái tháo đường	104,7 $\pm$ 137,4
Hợp chất A, 1mg/kg	-310,3 $\pm$ 157,2
Glipizit, 10mg/kg	-222,3 $\pm$ 103,2
Hợp chất A (1mg/kg) + glipizit (10mg/kg)	-989,7 $\pm$ 232,8 †, ##

†: P<0,05 với nhóm sử dụng hợp chất A (1mg/kg)

##: $P < 0,01$ với nhóm sử dụng glipizit (10mg/kg).

Ví dụ thử nghiệm 3

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và glimepirit ở chuột nhất đái tháo đường và chuột nhất bình thường

Phương pháp thử nghiệm

Trong điều kiện không bị đói, 10 chuột KKAY cái/nhóm (chuột nhất đái tháo đường; 4 tuần tuổi; CLEA Japan, Inc.) và 10 chuột C57BL cái/nhóm (chuột nhất bình thường; 4 tuần tuổi; CLEA Japan, Inc.) được cho sử dụng qua đường miệng liều lượng duy nhất của hợp chất A (10mg/kg) và chất lợi tiết insulin, glimepirit (0,5mg/kg; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), hoặc một mình hoặc phối hợp. Máu được lấy ra từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại các khoảng thời gian xác định và mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp điện cực GDH có thiết bị đo glucoza tự thử nghiệm (Glutest Neo Super; SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.)

Kết quả

Diện tích dưới đường cong mức glucoza trong huyết tương trong khoảng thời gian lên tới 3 giờ sau khi sử dụng dược chất (Δ AUC glucoza trong huyết tương) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 5 và 6. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và glimepirit. Ở chuột KKAY (chuột nhất đái tháo đường), việc điều trị phối hợp hợp chất A và glimepirit làm giảm đáng kể Δ AUC glucoza trong huyết tương, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất. Mặt khác, việc điều trị phối hợp hợp chất A và glimepirit làm giảm Δ AUC glucoza trong huyết tương tương đương với việc điều trị bằng glimepirit ở chuột nhất C57BL có mức glucoza-huyết bình thường (chuột nhất bình thường). Hợp chất A phối hợp với glimepirit không sử dụng tác dụng giảm glucoza, so với khi chỉ sử dụng một mình glimepirit. Các kết quả này cho thấy rằng việc điều trị phối hợp

chất A và glimepirit được dự định để làm giảm nguy cơ tăng glucoza-huyết như là một tác dụng phụ.

Bảng 5

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và glimepirit ở chuột nhắt KKAY

Nhóm	Δ AUC glucoza trong huyết tương (mg/dl x giờ)
Đối chứng đái tháo đường	$0,1 \pm 7,3$
Hợp chất A, 10mg/kg	$-83,0 \pm 14,6$
Glimepirit, 0,5mg/kg	$-118,6 \pm 20,2$
Hợp chất A (10mg/kg) + glimepirit (0,5mg/kg)	$-151,5 \pm 11,6$

Tác dụng chính của hợp chất A (10mg/kg): $P < 0,001$

Tác dụng chính của glimepirit (0,5mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (10mg/kg) và glimepirit (0,5mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Bảng 6

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và glimepirit ở chuột nhắt C57BL

Nhóm	Δ AUC glucoza trong huyết tương (mg/dl x giờ)
Đối chứng bình thường	$16,3 \pm 10,8$
Hợp chất A, 10mg/kg	$-4,2 \pm 8,5$
Glimepirit, 0,5mg/kg	$-104,0 \pm 9,3$
Hợp chất A (10mg/kg) + glimepirit (0,5mg/kg)	$-97,1 \pm 15,1$

Tác dụng chính của hợp chất A (10mg/kg): $P = 0,5516$

Tác dụng chính của glimepirit (0,5mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (10mg/kg) và glimepirit (0,5mg/kg): Không có

sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Ví dụ thử nghiệm 4

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị lâu dài phối hợp hợp chất A và glimepirit ở chuột nhất đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Bảy hoặc tám chuột nhất KKAY cái/nhóm (4 tuần tuổi; CLEA JAPAN, Inc.) được cho sử dụng qua đường miệng các liều lượng lặp lại của hợp chất A (0,03% chế độ ăn hỗn hợp; tùy ý) và chất lợi tiết insulin, glimepirit (0,5mg/kg, một lần mỗi ngày; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), hoặc một mình hoặc phối hợp, trong 8 tuần.

Sau 4 tuần và 8 tuần, máu được lấy ra từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng được chất trong điều kiện không bị đói. Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp điện cực GDH có thiết bị đo glucoza tự thử nghiệm (Glutest Neo Super; SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) Ngoài ra, trọng lượng cơ thể được đo cả trước và các ngày ở tuần thứ 4 và 8 sau khi bắt đầu sử dụng lặp lại.

Kết quả

Mức glucoza trong huyết tương ở tuần thứ 4 và 8 trong quá trình sử dụng lặp lại được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 7 và 8. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và glimepirit. Tại thời điểm 4 tuần và 8 tuần của quá trình sử dụng lặp lại, việc điều trị phối hợp hợp chất A và glimepirit làm giảm đáng kể mức glucoza trong huyết tương, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi được chất.

Mức thay đổi trọng lượng cơ thể tính theo phần trăm từ các giá trị trước khi bắt đầu quá trình sử dụng lặp lại được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai

số chuẩn trong Bảng 9 và 10. Thử nghiệm dunnett's được sử dụng để phát hiện sự khác biệt giữa hai nhóm. Tại thời điểm tuần thứ 4 và 8 của quá trình sử dụng lặp lại, chuột nhắt được điều trị bằng glimepirit có xu hướng tăng trọng lượng cơ thể so với chuột nhắt ở nhóm đối chứng đái tháo đường. Mặt khác, chuột nhắt được điều trị bằng hợp chất A và chuột nhắt được điều trị bằng tổ hợp có sự giảm trọng lượng cơ thể đáng kể so với chuột nhắt ở nhóm đối chứng đái tháo đường.

Các kết quả này cho thấy rằng việc điều trị phối hợp bằng glimepirit và hợp chất A làm giảm đáng kể mức glucoza trong huyết tương và ức chế sự tăng trọng lượng cơ thể do glimepirit gây ra, đề xuất khả năng làm giảm tác dụng phụ của glimepirit.

Bảng 7

Nhóm	Mức glucoza trong huyết tương ở tuần thứ 4 trong quá trình sử dụng lặp lại (mg/dl)
Đối chứng đái tháo đường	192,1 ± 3,5
Chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A, 0,03%	154,8 ± 5,9
Glimepirit, 0,5mg/kg	137,6 ± 13,3
Chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A (0,03%) + glimepirit (0,5mg/kg)	115,6 ± 16,1

Số liệu thể hiện mức glucoza trong huyết tương ở thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng được chất.

Tác dụng chính của chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A (0,03%): $P < 0,05$

Tác dụng chính của glimepirit (0,5mg/kg): $P < 0,001$

Tác dụng tương tác của chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A (0,03%) và glimepirit (0,5mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Bảng 8

Nhóm	Mức glucoza trong huyết tương ở tuần thứ 8 trong quá trình sử dụng lặp lại (mg/dl)
Đối chứng đái tháo đường	206,6 ± 9,8
Chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A, 0,03%	168,6 ± 2,2
Glimepirit, 0,5mg/kg	160,4 ± 8,2
Chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A (0,03%) + glimepirit (0,5mg/kg)	123,6 ± 6,2

Số liệu thể hiện mức glucoza trong huyết tương ở thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng được chất.

Tác dụng chính của chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A (0,03%): $P < 0,0001$

Tác dụng chính của glimepirit (0,5mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng tương tác của chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A (0,03%) và glimepirit (0,5mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Bảng 9

Nhóm	Mức thay đổi trọng lượng (%) ở tuần thứ 4 trong quá trình sử dụng lặp lại
Đối chứng đái tháo đường	178,1 ± 4,3
Chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A, 0,03%	138,0 ± 3,7***
Glimepirit, 0,5mg/kg	189,9 ± 4,4
Chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A (0,03%) + glimepirit (0,5mg/kg)	144,1 ± 3,7***

Mức thay đổi trọng lượng (%) thể hiện mức thay đổi trọng lượng cơ thể theo phân

trăm từ giá trị trước khi bắt đầu quá trình sử dụng lặp lại.

***: $P < 0,001$ với nhóm đối chứng đái tháo đường

Bảng 10

Nhóm	Mức thay đổi trọng lượng (%) ở tuần thứ 8 của quá trình sử dụng
Đối chứng đái tháo đường	$218,9 \pm 4,7$
Chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A, 0,03%	$166,7 \pm 6,0^{***}$
Glimepirit, 0,5mg/kg	$232,5 \pm 6,3$
Chế độ ăn hỗn hợp chứa hợp chất A (0,03%) + glimepirit (0,5mg/kg)	$166,7 \pm 4,4^{***}$

Mức thay đổi trọng lượng (%) thể hiện mức thay đổi trọng lượng cơ thể theo phần trăm từ giá trị trước khi bắt đầu quá trình sử dụng lặp lại.

***: $P < 0,001$ với nhóm đối chứng đái tháo đường

Ví dụ thử nghiệm 5

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và glibenclamit ở chuột nhất đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Sau 3 tuần cho ăn chế độ nhiều chất béo (D12492 theo chế độ Research Diets, Inc.), chuột nhất ICR (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) được cho sử dụng trong màng bụng streptozoxin (SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.; sau đây gọi tắt là STZ) để gây ra bệnh đái tháo đường. Trong điều kiện không bị đói, chuột nhất được cho ăn theo chế độ nhiều chất béo có bệnh đái tháo đường được gây ra bởi STZ (12 tuần tuổi) trong các nhóm, mỗi nhóm bao gồm 10-12 chuột được cho sử dụng qua đường miệng liều lượng duy nhất của hợp chất A (1mg/kg) và chất lợi tiết insulin, glibenclamit (10mg/kg; SIGMA-ALDRICH

JAPAN K.K.), hoặc một mình hoặc phối hợp. Máu được lấy ra từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại các khoảng thời gian xác định và ly tâm để thu hồi huyết tương. Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp mutarotaza-GOD có sử dụng bộ kit đo glucoza (Glucoza C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

Kết quả

Diện tích dưới đường cong mức glucoza trong huyết tương trong khoảng thời gian lên tới 8 giờ sau khi sử dụng dược chất (Δ AUC glucoza trong huyết tương) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 11. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và glibenclamit. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và glibenclamit làm giảm đáng kể Δ AUC glucoza trong huyết tương, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 11

Nhóm	Δ AUC glucoza trong huyết tương (mg/dl x giờ)
Đối chứng đái tháo đường	407,5 $\pm$ 67,4
Hợp chất A, 1mg/kg	-130,1 $\pm$ 164,9
Glibenclamit, 10mg/kg	140,3 $\pm$ 107,2
Hợp chất A (1mg/kg) + glibenclamit (10mg/kg)	-550,5 $\pm$ 167,4

Tác dụng chính của hợp chất A (1mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng chính của glibenclamit (10mg/kg): $P < 0,05$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (1mg/kg) và glibenclamit (10mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Ví dụ thử nghiệm 6

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị lâu dài phối hợp hợp chất A và pioglitazon ở chuột nhất đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Tám chuột nhất db/db đực/nhóm (7 tuần tuổi; CLEA JAPAN, Inc.) được cho sử dụng qua đường miệng các liều lượng lặp lại của hợp chất A (3mg/kg, một lần mỗi ngày) và chất làm nhạy insulin, pioglitazon (10mg/kg, một lần mỗi ngày; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), hoặc một mình hoặc phối hợp, trong 27 ngày. Tám chuột nhất db/m (7 tuần tuổi; CLEA JAPAN, Inc.) được sử dụng làm chuột nhất bình thường không bị đái tháo đường.

Trước và ngày thứ 27 sau khi bắt đầu sử dụng lặp lại, máu được lấy ra từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột và ly tâm để thu hồi phân đoạn huyết cầu và huyết tương trong điều kiện không bị đông. Sau khi làm tan phân đoạn huyết cầu, giá trị hemoglobin glycosyl hóa (GHb) được đo bằng cột sắc ký ái lực có sử dụng thiết bị phân tích hemoglobin glycosyl hóa tự động (TOSOH CORPORATION). Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp mutarotaza-GOD có sử dụng bộ kit thử nghiệm glucoza (Glucoza C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Mức insulin trong huyết tương được đo bằng phương pháp ELISA có sử dụng bộ kit thử nghiệm insulin (Levis: Mouse Insulin ELISA KIT (H-type) và Mouse Insulin ELISA KIT (T-type); SHIBAYAGI Co., Ltd.)

Kết quả 1

Sự thay đổi GHb được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 12. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và pioglitazon. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và pioglitazon làm giảm đáng kể sự thay đổi GHb, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 12

Nhóm	Mức thay đổi GHb (%)
Đối chứng đái tháo đường	4,88 ± 0,22
Hợp chất A, 3mg/kg	3,15 ± 0,16
Pioglitazon, 10mg/kg	3,04 ± 0,36
Hợp chất A (3mg/kg) + pioglitazon (10mg/kg)	2,01 ± 0,14

Mức thay đổi GHb (%) = GHb (%) sau khi sử dụng lặp lại –

GHb (%) trước khi sử dụng lặp lại

Tác dụng chính của hợp chất A (3mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng chính của pioglitazon (10mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (3mg/kg) và pioglitazon (10mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Kết quả 2

Mức glucoza trong huyết thanh khi không đói được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình ± sai số chuẩn trong Bảng 13. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và pioglitazon. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và pioglitazon làm giảm đáng kể mức glucoza trong huyết thanh khi không đói, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 13

Nhóm	Mức glucoza trong huyết thanh khi không đói (mg/dl)
Đối chứng đái tháo đường	795,1±12,9
Hợp chất A, 3mg/kg	607,9±21,6
Pioglitazon, 10mg/kg	555,2±56,9
Hợp chất A (3mg/kg) + pioglitazon (10mg/kg)	424,9±31,1

Tác dụng chính của hợp chất A (3mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng chính của pioglitazon (10mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (3mg/kg) và pioglitazon (10mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Kết quả 3

Sự thay đổi mức insulin huyết tương (IRI) khi không đói được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 14. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và pioglitazon. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và pioglitazon làm tăng đáng kể sự thay đổi IRI khi không đói. Thử nghiệm ANOVA hai chiều cho biết tác dụng tương tác đáng kể của hợp chất A và pioglitazon lên sự thay đổi IRI khi không đói. Các kết quả này cho thấy rằng hợp chất A phối hợp với pioglitazon cải thiện rất tốt sự kiểm soát glucoza-huyết, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất, và hầu như chắc chắn góp phần vào việc ức chế hiệp đồng quá trình suy tế bào beta ở thận do độc tính glucoza.

Bảng 14

Nhóm	Mức thay đổi mức IRI trong huyết tương (ng/dl)
Đối chứng đái tháo đường	$-28,98 \pm 2,88$
Hợp chất A, 3mg/kg	$-27,81 \pm 4,41$
Pioglitazon, 10mg/kg	$-43,29 \pm 3,83$
Hợp chất A (3mg/kg) + pioglitazon (10mg/kg)	$1,83 \pm 10,02$

Tác dụng chính của hợp chất A (3mg/kg): $P=0,2101$

Tác dụng chính của pioglitazon (10mg/kg): $P<0,001$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (3mg/kg) và pioglitazon (10mg/kg): $P<0,01$ (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Ví dụ thử nghiệm 7

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và insulin ở chuột đồng đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Chuột SD (7 tuần tuổi; CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) được cho sử dụng trong màng bụng streptozoxin (SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.; sau đây gọi tắt là STZ) để gây ra bệnh đái tháo đường. Chuột mắc bệnh đái tháo đường được gây ra bởi STZ (8 tuần tuổi) được cấy dưới da insulin giải phóng chậm (một hạt Linplant; LinShin Canada, Inc.) hoặc phẫu thuật SHAM. Một tuần sau, chúng được cho sử dụng qua đường miệng liều duy nhất của hợp chất A (1mg/kg) trong điều kiện không bị đói. Máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại các khoảng thời gian xác định và ly tâm để thu hồi huyết tương. Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp mutarotaza-GOD có sử dụng bộ kit thử nghiệm glucoza (Glucoza C2 Test Wako; Wako Pure Chemical

Industries, Ltd.)

Kết quả

Diện tích dưới đường cong mức glucoza trong huyết tương trong khoảng thời gian lên tới 8 giờ sau khi sử dụng dược chất (AUC glucoza trong huyết tương) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 15. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và insulin. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và insulin làm giảm đáng kể AUC glucoza trong huyết tương, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 15

Nhóm	AUC glucoza trong huyết tương (mg/dl x giờ)
Đối chứng đái tháo đường	4730,1 $\pm$ 127,6
Hợp chất A, 1mg/kg	3983,4 $\pm$ 194,5
Insulin giải phóng chậm	1532,6 $\pm$ 334,7
Hợp chất A (1mg/kg) + Insulin giải phóng chậm	890,8 $\pm$ 86,7

Tác dụng chính của hợp chất A (1mg/kg): $P < 0,01$

Tác dụng chính của insulin giải phóng chậm: $P < 0,0001$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (1mg/kg) và insulin giải phóng chậm: Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Ví dụ thử nghiệm 8

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và sitagliptin ở chuột đồng đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Tám chuột Zucker đực béo/nhóm (10 tuần tuổi) được bỏ đói và cho sử dụng qua đường miệng liều lượng duy nhất của hợp chất A (1mg/kg) và chất ức chế DPP-IV, sitagliptin (0,3mg/kg), hoặc một mình hoặc phối hợp. Một giờ sau khi sử dụng, chuột được cho sử dụng qua đường miệng dung dịch glucoza (2g/kg); máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại các khoảng thời gian xác định và ly tâm để thu hồi huyết tương. Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp mutarotaza-GOD có sử dụng bộ kit thử nghiệm glucoza (Glucoza C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

Kết quả

Diện tích dưới đường cong mức glucoza trong huyết tương trong khoảng thời gian lên tới 120 phút sau khi sử dụng glucoza (Δ AUC glucoza trong huyết tương) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 16. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và sitagliptin. Chuột Zucker béo thể hiện sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, chỉ ra sự dung nạp glucoza bị suy giảm. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và sitagliptin ức chế đáng kể sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 16

Nhóm	Δ AUC glucoza trong huyết tương (mg/dl x phút)
Đối chứng đái tháo đường	17168,4 $\pm$ 1716,7
Hợp chất A, 1mg/kg	11239,9 $\pm$ 617,8
Sitagliptin, 0,3mg/kg	13881,4 $\pm$ 1292,9
Hợp chất A (1mg/kg) + sitagliptin (0,3mg/kg)	9385,2 $\pm$ 854,8

Tác dụng chính của hợp chất A (1mg/kg): $P < 0,001$

Tác dụng chính của sitagliptin (0,3mg/kg): $P < 0,05$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (1mg/kg) và sitagliptin (0,3mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Ví dụ thử nghiệm 9

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và vildagliptin ở chuột đồng đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Tám chuột Zucker đực béo (15 tuần tuổi) được bỏ đói và cho sử dụng qua đường miệng liều lượng duy nhất của hợp chất A (1mg/kg) và chất ức chế DPP-IV, vildagliptin (3mg/kg), hoặc một mình hoặc phối hợp. Một giờ sau khi sử dụng, chuột được cho sử dụng qua đường miệng dung dịch glucoza (2g/kg); máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại các khoảng thời gian xác định và ly tâm để thu hồi huyết tương. Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp mutarotaza-GOD có sử dụng bộ kit thử nghiệm glucoza (Glucoza C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

Kết quả

Diện tích dưới đường cong mức glucoza trong huyết tương trong khoảng thời gian lên tới 120 phút sau khi sử dụng glucoza (Δ AUC glucoza trong huyết tương) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 17. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và vildagliptin. Chuột Zucker béo thể hiện sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, chỉ ra sự dung nạp glucoza bị suy giảm. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và vildagliptin ức chế đáng kể sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 17

Nhóm	Δ AUC glucoza trong huyết tương (mg/dl x phút)
Đối chứng đái tháo đường	19294,4 $\pm$ 1788,0
Hợp chất A, 1mg/kg	11690,1 $\pm$ 807,9
Vildagliptin, 3mg/kg	15384,3 $\pm$ 1740,7
Hợp chất A (1mg/kg) + vildagliptin (3mg/kg)	8817,2 $\pm$ 994,6

Tác dụng chính của hợp chất A (1mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng chính của vildagliptin (3mg/kg): $P < 0,05$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (1mg/kg) và vildagliptin (3mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Ví dụ thử nghiệm 10

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và vogliboza ở chuột đồng đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Sáu chuột Zucker đực béo (10 tuần tuổi) được bỏ đói và cho sử dụng qua đường miệng liều lượng duy nhất của hợp chất A (1mg/kg) và chất ức chế α -glucosidaza, vogliboza (0,1mg/kg), hoặc một mình hoặc phối hợp. Một phút sau khi sử dụng, chuột được cho sử dụng qua đường miệng dung dịch tinh bột tan (2g/kg); máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại các khoảng thời gian xác định và ly tâm để thu hồi huyết tương. Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp mutarotaza-GOD có sử dụng bộ kit thử nghiệm glucoza (Glucoza C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

Kết quả

Diện tích dưới đường cong mức glucoza trong huyết tương trong khoảng

thời gian lên tới 120 phút sau khi sử dụng glucoza (Δ AUC glucoza trong huyết tương) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 18. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và vogliboza. Chuột Zucker béo thể hiện sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, chỉ ra sự dung nạp glucoza bị suy giảm. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và vogliboza ức chế đáng kể sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 18

Nhóm	Δ AUC glucoza trong huyết tương (mg/dl x phút)
Đối chứng đái tháo đường	17548,4 $\pm$ 1061,7
Hợp chất A, 1mg/kg	10940,4 $\pm$ 952,7
Vogliboza, 0,1mg/kg	12395,5 $\pm$ 543,0
Hợp chất A (1mg/kg) + vogliboza (0,1mg/kg)	7889,1 $\pm$ 1197,0

Tác dụng chính của hợp chất A (1mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng chính của vogliboza (0,1mg/kg): $P < 0,001$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (1mg/kg) và vogliboza (0,1mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Ví dụ thử nghiệm 11

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và miglitol ở chuột đồng đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Sáu chuột Zucker đực béo (9 tuần tuổi) được bỏ đói và cho sử dụng qua đường miệng liều lượng duy nhất của hợp chất A (0,5mg/kg) và chất ức chế α -

glucosidaza, miglitol (3mg/kg), hoặc một mình hoặc phối hợp. Một phút sau khi sử dụng, chuột được cho sử dụng qua đường miệng dung dịch tinh bột tan (2g/kg); máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại các khoảng thời gian xác định và ly tâm để thu hồi huyết tương. Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp mutarotaza-GOD có sử dụng bộ kit thử nghiệm glucoza (Glucoza C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

Kết quả

Diện tích dưới đường cong mức glucoza trong huyết tương trong khoảng thời gian lên tới 120 phút sau khi sử dụng glucoza (Δ AUC glucoza trong huyết tương) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 19. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và miglitol. Chuột Zucker béo thể hiện sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, chỉ ra sự dung nạp glucoza bị suy giảm. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và miglitol ức chế đáng kể sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 19

Nhóm	Δ AUC glucoza trong huyết tương (mg/dl x phút)
Đối chứng đái tháo đường	15763,2 $\pm$ 710,4
Hợp chất A, 0,5mg/kg	11655,9 $\pm$ 1021,8
Miglitol, 3mg/kg	8909,4 $\pm$ 1390,0
Hợp chất A (0,5mg/kg) + Miglitol (3mg/kg)	7405,2 $\pm$ 818,1

Tác dụng chính của hợp chất A (0,5mg/kg): $P < 0,05$

Tác dụng chính của miglitol (3mg/kg): $P < 0,0001$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (0,5mg/kg) và miglitol (3mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Ví dụ thử nghiệm 12

Mục thử nghiệm

Tác dụng của việc điều trị phối hợp hợp chất A và acarboza ở chuột đồng bị đái tháo đường

Phương pháp thử nghiệm

Sáu chuột Zucker đực béo (11 tuần tuổi) được bỏ đói và cho sử dụng qua đường miệng liều lượng duy nhất của hợp chất A (1mg/kg) và chất ức chế α -glucosidaza, acarboza (1mg/kg), hoặc một mình hoặc phối hợp. Một phút sau khi sử dụng, chuột được cho sử dụng qua đường miệng dung dịch tinh bột tan (2g/kg); máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi của mỗi chuột tại các khoảng thời gian xác định và ly tâm để thu hồi huyết tương. Mức glucoza trong huyết tương được đo bằng phương pháp mutarotaza-GOD có sử dụng bộ kit thử nghiệm glucoza (Glucoza C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

Kết quả

Diện tích dưới đường cong mức glucoza trong huyết tương trong khoảng thời gian lên tới 120 phút sau khi sử dụng glucoza (Δ AUC glucoza trong huyết tương) được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn trong Bảng 20. Thử nghiệm ANOVA hai chiều được sử dụng để phát hiện các tác dụng chính và tác dụng tương tác của hợp chất A và acarboza. Chuột Zucker béo thể hiện sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, chỉ ra sự dung nạp glucoza bị suy giảm. Việc điều trị phối hợp hợp chất A và acarboza ức chế đáng kể sự tăng mức glucoza trong huyết tương sau khi sử dụng glucoza, so với việc điều trị chỉ riêng bằng mỗi dược chất.

Bảng 20

Nhóm	Δ AUC glucoza trong huyết tương (mg/dl x phút)
Đối chứng đái tháo đường	14464,7 $\pm$ 1667,9
Hợp chất A, 1mg/kg	9861,6 $\pm$ 1076,0
Acarboza, 1mg/kg	10192,8 $\pm$ 913,6
Hợp chất A (1mg/kg) + Acarboza (1mg/kg)	7510,3 $\pm$ 776,6

Tác dụng chính của hợp chất A (1mg/kg) nhóm: $P < 0,01$

Tác dụng chính của acarboza (1mg/kg) nhóm: $P < 0,01$

Tác dụng tương tác của hợp chất A (1mg/kg) và acarboza (1mg/kg): Không có sự khác biệt rõ rệt (theo thử nghiệm ANOVA hai chiều).

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế có thể đề xuất được phẩm tốt hơn để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường thể hiện tác dụng giảm giảm glucoza-huyết hữu hiệu ở nhiều bệnh nhân đái tháo đường và ít gây ra tác dụng phụ hơn. Sáng chế cũng có thể đề xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị các biến chứng khác nhau của bệnh đái tháo đường do tăng glucoza-huyết gây ra, như bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thần kinh đái tháo đường, rối loạn mạch máu não, bệnh tim thiếu máu cục bộ, và bệnh mạch ngoại vi.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa hỗn hợp bao gồm:

(A) (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoxybenzyl)-2-metoxy-4-methylphenyl]-1-thio-D-glucitol hoặc muối được dụng của nó hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối; và

(B) chất tăng tiết insulin.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất tăng tiết insulin là glipizit, glibenclamit, hoặc glimepirit.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất tăng tiết insulin là glipizit hoặc glimepirit.

4. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất tăng tiết insulin là glipizit.

5. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất tăng tiết insulin là glimepirit.