



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103120695 A

(43) 申请公布日 2013.05.29

(21) 申请号 201210415490.2

(22) 申请日 2012.10.26

(71) 申请人 吴俊华

地址 210009 江苏省南京市鼓楼区汉口路
22 号

(72) 发明人 吴俊华 王泽正 吴俊华

(74) 专利代理机构 江苏银创律师事务所 32242

代理人 何震花

(51) Int. Cl.

A61K 31/58(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

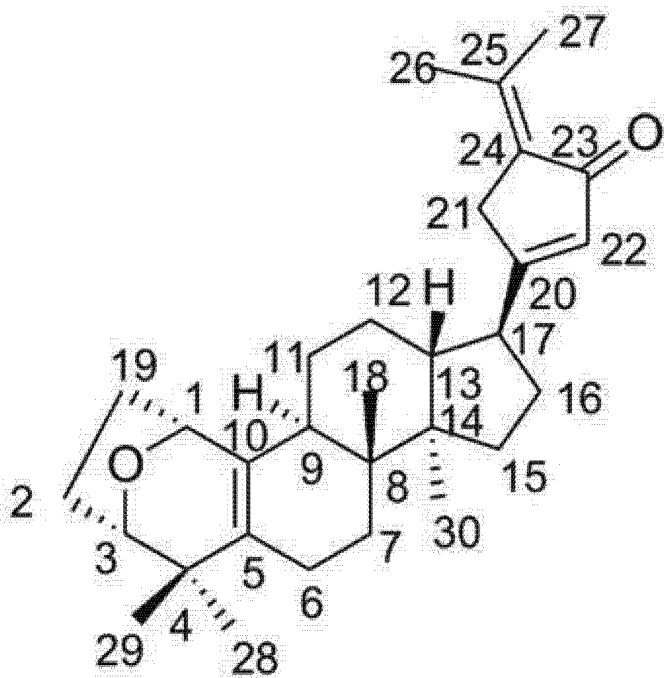
(54) 发明名称

Gypensapogenin B在降低血糖药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了一种 GypensapogeninB 在制备抗糖尿病药物中的应用。本发明为目前抗糖尿病药物提供了一种全新的选择和思路,拓宽了抗糖尿病药物的选择领域,也为该技术领域的发展作出了贡献;本发明的 GypensapogeninB 的应用被证明有显著的抗糖尿病效果;本发明选用的是具有明确化学结构的化合物。本发明涉及的 GypensapogeninB 在制备治疗抗糖尿病药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其防治糖尿病活性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于治疗抗糖尿病显然具有显著的进步。

1. Gypensapogenin B在降低血糖药物中的应用,所述化合物Gypensapogenin B结构如式(I)所示:



式(I)。

Gypensapogenin B 在降低血糖药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及 Gypensapogenin B 的一种新用途,具体地说是 Gypensapogenin B 在制备抗糖尿病药物中的应用。

背景技术

[0002] 糖尿病(diabetes mellitus)是当今最常见的慢性疾病之一,其中 2 型糖尿病(Type II diabetes mellitus,又叫非胰岛素依赖型糖尿病,non-insulin-depentdiabetes mellitus,NIDDM)占糖尿病患者的 90% 以上。糖尿病在发达国家以及发展中国家均是一个日益严重的问题,它造成了严重而代价巨大的后果,包括失明,心脏病及肾病等。据估计,从 2000 年到 2050 年,全世界糖尿病患者的数目将增加 165%。根据国际糖尿病联盟的统计,目前中国有 4.3% 的人口患有糖尿病,在未来 20 年内患者的数目将突破 5000 万。糖尿病是现代疾病中的第二杀手,它对人体的危害仅次于癌症,严重威胁着人类的健康,而且现在的糖尿病有扩大化和年轻化的倾向,如何防止糖尿病已成为目前医药界重点关注的一大课题。

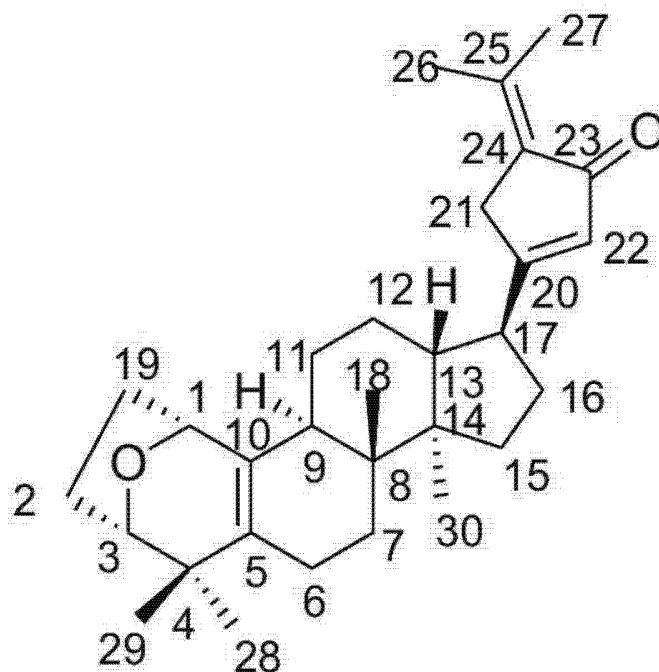
[0003] 本发明涉及的化合物 Gypensapogenin B 是一个 2012 年发表(Li, N. et al., 2012. Triterpenes possessing an unprecedented skeleton isolated from hydrolyzate of total saponins from Gynostemma pentaphyllum. European Journal of Medicinal Chemistry 50, 173 - 178.) 的新骨架化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,目前的用途仅仅涉及人肿瘤细胞株的细胞毒活性(Li, N. et al., 2012. Triterpenes possessing an unprecedented skeleton isolated from hydrolyzate of total saponins from Gynostemma pentaphyllum. European Journal of Medicinal Chemistry 50, 173 - 178.),对于本发明涉及的 Gypensapogenin B 在制备治疗抗糖尿病药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其防治糖尿病活性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于治疗抗糖尿病显然具有显著的进步。

发明内容

[0004] 本发明的目的是为现有制备抗糖尿病药物的技术领域提供一种新途径,提供 Gypensapogenin B 在制备抗糖尿病药物中的应用。

[0005] Gypensapogenin B 的结构式如式(I):

[0006]



[0007] 式(I)

[0008] 本发明的技术方案是：Gypensapogenin B 的应用，具体是应用于制备抗糖尿病药物。

[0009] 本发明的有益效果是：

[0010] 1) 本发明为目前抗糖尿病药物提供了一种全新的选择和思路，拓宽了抗糖尿病的选择领域，也为该技术领域的发展作出了贡献；2) 本发明的 Gypensapogenin B 的应用被证明有显著的抗糖尿病效果。

[0011] 最重要的是：本发明对 Gypensapogenin B 进行实验动物的降血糖实验，在持续灌胃脂肪乳使大鼠产生胰岛素抵抗的基础上，应用小剂量链脲佐菌素损伤胰岛 β 细胞，造成大鼠血糖升高，所造动物模型与 2 型糖尿病类似。实验性 2 型糖尿病大鼠给予 Gypensapogenin B 治疗后，Gypensapogenin B 高、中和低剂量组的血糖值与模型组血糖值比较，也具有显著性差异 ($P < 0.01$)，Gypensapogenin B 高、中和低剂量组给药前后的血糖值比较，也具有显著性差异 ($P < 0.01$)，说明 Gypensapogenin B 对实验性 2 型糖尿病有良好的降血糖作用。

[0012] 本发明涉及的 Gypensapogenin B 在制备治疗抗糖尿病药物中的用途属于首次公开，由于骨架类型属于全新的骨架类型，而且其防治糖尿病活性强得意想不到，不存在由其他化合物给出任何启示的可能，具备突出的实质性特点，同时用于治疗抗糖尿病显然具有显著的进步。

具体实施方式

[0013] 本发明所涉及化合物 Gypensapogenin B 的制备方法参见文献 (Li, N. et al., 2012. Triterpenes possessing an unprecedented skeleton isolated from hydrolyzate of total saponins from *Gynostemma pentaphyllum*. European Journal of

Medicinal Chemistry 50, 173-178. 和 Wei, J.X. et al., 1982. Two new dammaran sapogenins from leaves of *Panax notoginseng*. *Planta Medica*, 45(3): 167-171.)。

[0014] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明,但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制,而是由权利要求加以限定。

[0015] 实施例 1:本发明所涉及化合物 Gypensapogenin B 片剂的制备:

[0016] 取 20 克化合物 Gypensapogenin B,加入制备片剂的常规辅料 180 克,混匀,常规压片机制成 1000 片。

[0017] 实施例 2:本发明所涉及化合物 Gypensapogenin B 胶囊剂的制备:

[0018] 取 20 克化合物 Gypensapogenin B,加入制备胶囊剂的常规辅料如淀粉 180 克,混匀,装胶囊制成 1000 片。

[0019] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0020] 实验例 1 Gypensapogenin B 对实验性 2 型糖尿病大鼠的影响

[0021] 1、动物分组

[0022] 健康 Wistar 大鼠 (SPF 级),雄性,体重 180-220g (由南方医科大学实验动物中心提供),自由饮水进食,随机分为正常对照组和造模组,造模组按如下方法建立模型,造模成功后再将模型组动物随机分为模型对照组、阳性药物格列齐特组、Gypensapogenin B 高中低组,按下表连续给药 1 周。

[0023] 给药时间和剂量见表 1:

[0024] 表 1 Gypensapogenin B 药效实验动物分组

[0025]

组别	动物数(只)	给药量(mg/kgBW)
正常对照组	12	
模型对照组	12	
阳性药物组	12	35.5
低剂量组	12	0.16
中剂量组	12	0.5
高剂量组	12	1.5

[0026] 2、大鼠模型制备

[0027] 正常组大鼠每天灌胃蒸馏水,高脂组大鼠每天早晚灌胃自制脂肪乳 (1ml/100gBW)。连续灌胃脂肪乳 2 周后,动物禁食不禁水 24h,空白对照组 10 只尾静脉注射生理盐水,其余大鼠均尾静脉注射 30mg/kgBW 链脲佐菌素 (以下简称为 STZ) 溶液 (临用前配制)。给药 48h 后,禁食不禁水 12h,每隔 3 小时眼球后静脉丛取血,按照血糖测定试剂盒操作测定空腹血糖值,连续测定 3 次,空腹血糖值 $\geq 16.7\text{mmol/L}$ 的为造模成功大鼠。

[0028] 3、血糖的测定

[0029] 末次给药后,动物禁食不禁水 12h,眼球后静脉丛取血,按照试剂盒的方法分别测定血糖值。采用 SPSS13.0 统计软件,分析并比较各组血糖值的变化情况。

[0030] 4、Gypensapogenin B 对实验性 2 型糖尿病大鼠血糖的影响

[0031] 实验结果见表 2,从表 2 可知,注射 STZ 后,大鼠血糖上升,72h 后空腹血糖值 $\geq 16.7\text{mmol/L}$,说明糖尿病模型成功。给药后,阳性药物组, Gypensapogenin B 高、中和低剂量组的血糖值与模型组血糖值比较,均有显著性差异 ($P<0.01$)。

[0032] 各组给药前血糖和给药后血糖的 T 检验显示,阳性药物组, Gypensapogenin B

高、中和低剂量组给药前后的血糖值比较,具有显著性差异($P<0.01$)。以上结果表明,Gypensapogenin B 能够降低实验性 2 型糖尿病大鼠的血糖。

[0033] 表 2 实验结果

[0034]

组别	动物数(只)	给药前血糖值	给药后血糖值
正常对照组	10	5.5 ± 0.27	5.27 ± 0.30
模型对照组	9	13.02 ± 2.23	31.16 ± 2.46
阳性药物组	9	31.33 ± 2.42	$18.74 \pm 2.31^{**\Delta\Delta}$
低剂量组	8	31.74 ± 2.24	$23.31 \pm 2.23^{**\Delta\Delta}$
中剂量组	10	32.86 ± 1.93	$19.75 \pm 2.66^{**\Delta\Delta}$
高剂量组	9	35.67 ± 2.55	$18.11 \pm 3.02^{**\Delta\Delta}$

[0035] $*p<0.05$ vs 模型组 $**p<0.01$ vs 模型组

[0036] $^{\Delta}p<0.05$ vs 同组给药前 $^{\Delta\Delta}p<0.01$ vs 同组给药前

[0037] 结论 :Gypensapogenin B 能够显著降低 2 型糖尿病动物模型的血糖,可以用来制备抗糖尿病药物。