



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105396126 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201510688352. 5

(22) 申请日 2009. 10. 09

(30) 优先权数据

102008051834. 4 2008. 10. 17 DE

102008053048. 4 2008. 10. 24 DE

102009038210. 0 2009. 08. 20 DE

(62) 分案原申请数据

200980150799. X 2009. 10. 09

(71) 申请人 赛诺菲 - 安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72) 发明人 乌尔里克·沃纳 巴贝尔·罗特豪泽

克里斯托弗·J·史密斯

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 陈静

(51) Int. Cl.

A61K 38/28(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61K 38/26(2006. 01)

权利要求书1页 说明书26页 附图9页

(54) 发明名称

胰岛素和 GLP-1 激动剂的组合

(57) 摘要

本发明涉及胰岛素和 GLP-1 激动剂的组合。本发明涉及包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 受体激动剂的药物。

1. 药物组合产品,其包含 (a) 浓度为 60-6000nmol/ml 的 Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32) 人胰岛素或 / 和其药理学可耐受盐,和 (b) 浓度为 10 μ g/ml 至 20mg/ml 的 desPro³⁶毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂或 / 和其药理学可耐受盐。

2. 权 利 要 求 1 的 药 物 组 合 产 品, 其 包 含 浓 度 为 100U/ml 的 Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32) 人胰岛素或 / 和其药理学可耐受盐。

3. 权利要求 1 或 2 的药物组合产品,其包含浓度为 20 至 150 μ g/ml 的 desPro³⁶毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂或 / 和其药理学可耐受盐。

4. 权 利 要 求 1 的 药 物 组 合 产 品, 其 包 含 (a) 浓 度 为 100U/ml 的 Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32) 人胰岛素或 / 和其药理学可耐受盐,和 (b) 浓度为 20 至 150 μ g/ml 的 desPro³⁶毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂或 / 和其药理学可耐受盐。

5. 一种试剂盒,其包含权利要求 1-4 中任一项的药物组合产品。

6. 一种装置,其包含权利要求 1-4 中任一项的药物组合产品。

7. 权利要求 6 的装置,其中所述装置用于注射。

8. 药物组合物,其包含 (a) 浓度为 60-6000nmol/ml 的 Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32) 人胰岛素或 / 和其药理学可耐受盐,和 (b) 浓度为 10 μ g/ml 至 20mg/ml 的 desPro³⁶毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂或 / 和其药理学可耐受盐。

9. 权利要求 8 的药物组合物,其包含浓度为 100U/ml 的 Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32) 人胰岛素或 / 和其药理学可耐受盐。

10. 权利要求 8 或 9 的药物组合物,其包含浓度为 20 至 150 μ g/ml 的 desPro³⁶毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂或 / 和其药理学可耐受盐。

11. 权 利 要 求 8-10 中 任 一 项 的 药 物 组 合 物, 其 包 含 (a) 浓 度 为 100U/ml 的 Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32) 人胰岛素或 / 和其药理学可耐受盐,和 (b) 浓度为 20 至 150 μ g/ml 的或 / 和其药理学可耐受盐。

12. 一种试剂盒,其包含权利要求 8-11 中任一项的药物组合物。

13. 一种装置,其包含权利要求 8-11 中任一项的药物组合物。

14. 权利要求 13 的装置,其中所述装置用于注射。

15. 权利要求 1-4 中任一项的药物组合产品在制备药用产品中的用途,所述药用产品用于治疗糖尿病患者,用于调节禁食、餐后和 / 或吸收后的血液葡萄糖浓度,用于改善葡萄糖耐受性,用于预防低血糖症,用于重量减轻和 / 或阻止重量增加。

16. 权利要求 8-11 中任一项的药物组合物在制备药用产品中的用途,所述药用产品用于治疗糖尿病患者,用于调节禁食、餐后和 / 或吸收后的血液葡萄糖浓度,用于改善葡萄糖耐受性,用于预防低血糖症,用于重量减轻和 / 或阻止重量增加。

17. 权利要求 15 或 16 的用途,其中所述糖尿病是 1 型或 2 型糖尿病。

18. 一种制备权利要求 1-4 中任一项的药物组合产品或权利要求 8-11 中任一项的药物组合物的方法,包括配制和 / 或混合 Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32) 人胰岛素和 desPro³⁶毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂。

胰岛素和 GLP-1 激动剂的组合

[0001] 本申请是申请日为 2009 年 10 月 09 日、中国申请号为 200980150799.X、发明名称为“胰岛素和 GLP-1 激动剂的组合”的发明申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 受体激动剂（在下文称为 GLP-1 激动剂）的药物，所述药物以如下方式配制和 / 或混合，所述方式使得其包含各为预定量的胰岛素和 GLP-1 激动剂，而且可以以适合于患者个体要求的剂量施用。

[0003] 更具体地，本发明涉及一种药物，其包含第一药物组合物和第二药物组合物，和任选地至少一种别的药物组合物，它们各自包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂，而且含有相对于组合物总重量的不同分数的所述至少一种胰岛素和 / 或所述至少一种 GLP-1 激动剂。

[0004] 更具体地，本发明涉及一种药物，其包含第一药物组合物和第二药物组合物，和任选地至少一种别的药物组合物，所述第一药物组合物包含至少一种胰岛素，而所述第二药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂，而所述至少一种别的药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种别的活性化合物。

[0005] 全世界 2.5 亿左右的人患有糖尿病。对于他们之中的 1 型糖尿病患者，缺乏的内分泌胰岛素分泌的代替是目前唯一有可能的疗法。那些受累者依赖于胰岛素注射维持生命，通常一天数次。2 型糖尿病与 1 型糖尿病形成对比，其在于不总是有胰岛素的缺乏，但是在大量病例中，特别在晚期，认为用胰岛素（在适当的情况中与口服抗糖尿病药组合）治疗是最有利的治疗形式。

[0006] 在健康个体中，胰岛素的释放与血液葡萄糖浓度严格偶联。血液葡萄糖水平升高（如那些在餐后发生的）被胰岛素分泌的相应升高快速补偿。在禁食状态中，血浆胰岛素水平下降至基线数值，其足以确保向胰岛素敏感性器官和组织持续供应葡萄糖，并在夜间保持低的肝葡萄糖生成。用外源的，通常皮下施用的胰岛素代替内源胰岛素分泌一般不接近上文所描述的血液葡萄糖生理学调节的质量。经常有血液葡萄糖向上或向下摆脱轨迹的例子，并且在其最严重形式中，这些可以是危及生命的。然而，另外，没有初始症状的在数年里升高的血液葡萄糖水平构成相当大的健康风险。在美国的大规模 DCCT 研究（糖尿病控制和并发症试验研究组（The Diabetes Control and Complications Trial Research Group）（1993）N. Engl. J. Med. 329, 977-986）明确显示了，慢性升高的血液葡萄糖水平造成晚期糖尿病并发症的形成。晚期糖尿病并发症是微血管和大血管损害，其在某些情况中显现为视网膜病变、肾病或神经病，而且导致盲、肾衰竭、和骨端损失（loss of extremities），而且另外还与心血管病症的风险升高有关。从这点看，可以推断糖尿病疗法的改善必须主要瞄准于尽可能精密地保持血液葡萄糖在生理学范围内。依照强化胰岛素疗法的原则，这要依靠一天数次注射快速作用性和缓慢作用性胰岛素制剂来实现。在进餐时间时给予快速作用性配制剂，以补偿餐后的血液葡萄糖升高。缓慢作用性基础胰岛素意图确保特别在夜间的胰岛素基础供应，而不导致低血糖症。

[0007] 胰岛素是一种由 51 个氨基酸构成的多肽，所述氨基酸在 2 条氨基酸链上分配：A 链（具有 21 个氨基酸）和 B 链（具有 30 个氨基酸）。所述链通过 2 个二硫桥连接在一起。

多年来已经采用胰岛素制剂进行糖尿病治疗。此类制剂不仅使用天然存在的胰岛素,而且新近使用胰岛素衍生物和胰岛素类似物。

[0008] 胰岛素类似物是天然存在的胰岛素,即人胰岛素或动物胰岛素的类似物,其通过用其它氨基酸替换至少一个天然存在的氨基酸残基和 / 或添加 / 删除来自相应的、在其它方面相同的天然存在的胰岛素的至少一个氨基酸残基而有所不同。所讨论的氨基酸也可以是非天然存在的氨基酸。

[0009] 胰岛素衍生物是通过化学修饰获得的天然存在的胰岛素或胰岛素类似物的衍生物。例如,化学修饰可以在于将一个或多个限定的化学基团添加至一个或多个氨基酸。一般而言,与人胰岛素相比,胰岛素衍生物和胰岛素类似物的活性稍作改变。

[0010] 具有作用加速开始的胰岛素类似物记载于 EP 0 214 826、EP 0 375 437、和 EP 0 678 522。EP 0 214 826 涉及替换 B27 和 B28 等。EP 0 678 522 描述了在位置 B29 中具有不同氨基酸,优选地脯氨酸,而非谷氨酸的胰岛素类似物。EP 0 375 437 涵盖在 B28 中具有赖氨酸或精氨酸的胰岛素类似物,其任选地也可以在 B3 和 / 或 A21 中修饰。EP-A-0 885 961 中所描述的胰岛素类似物也展现出加速的活性。

[0011] EP 0 419 504 披露了通过修饰 B3 中的天冬酰胺和位置 A5、A15、A18 或 A21 中的至少一个别的氨基酸来免于化学修饰的胰岛素类似物。

[0012] WO 92/00321 描述了位置 B1-B6 中的至少一个氨基酸已经用赖氨酸或精氨酸替换的胰岛素类似物。依照 WO 92/00321 的此类胰岛素具有延长的活性。EP-A 0 368 187 中所描述的胰岛素类似物和德国专利申请 10 2008 003 568.8 和 10 2008 003 566.1 中所描述的胰岛素类似物也展现出延迟的活性。

[0013] 出售的供胰岛素代替用的天然存在胰岛素的胰岛素制剂在胰岛素起源(例如牛、猪、人胰岛素)方面,而且还在其组成上有所不同,由此可以影响作用概况(作用的开始和作用的持续时间)。通过组合不同胰岛素产品,有可能获得极其多种作用概况,并设置尽可能接近生理学的血糖水平。现在,重组 DNA 技术容许生成此类经修饰的胰岛素。这些包括具有延长的作用持续时间的甘精胰岛素(insulin glargine)(Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人胰岛素)。甘精胰岛素以酸性澄清溶液注射,并且由于其在皮下组织的生理学 pH 范围中的溶液特性而以稳定的六聚体联合沉淀。甘精胰岛素每天注射一次,而且相对于其它长活性胰岛素,在其平坦的血清概况及相关的夜间低血糖症风险降低方面是显著的(Schubert-Zsilavec 等, 2:125-130(2001))。

[0014] 导致作用持续时间延长的特定甘精胰岛素制剂的特征在于具有酸性 pH 的澄清溶液。

[0015] 胰高血糖素样肽 1(GLP-1) 是一种内分泌激素,其在口服摄取葡萄糖或脂肪后提高胰岛素应答。GLP-1 一般调节胰高血糖素的浓度,减缓胃排空,刺激胰岛素(原)的生物合成,提高针对胰岛素的敏感性,并刺激不依赖胰岛素的糖原生物合成(Holst(1999), Curr. Med. Chem 6:1005, Nauck 等(1997)Exp Clin Endocrinol Diabetes 105:187, Lopez-Delgado 等(1998)Endocrinology 139:2811)。

[0016] 人 GLP-1 具有 37 个氨基酸残基(Heinrich 等, Endocrinol. 115:2176(1984), Utten thal 等, J Clin Endocrinol Metabol(1985)61:472)。GLP-1 的活性片段包括 GLP-1(7-36)酰胺和 GLP-1(7-37)。

[0017] 毒蜥外泌肽 (exendin) 是另一组能够降低血液葡萄糖浓度的肽。毒蜥外泌肽在序列上与 GLP-1 (7-36) 具有某种相似性 (53%, Goke 等 J. Biol. Chem. 268, 19650-55)。毒蜥外泌肽 -3 和毒蜥外泌肽 -4 通过与毒蜥外泌肽受体相互作用来刺激豚鼠胰的腺泡细胞中的细胞 cAMP 生成增加 (Raufman, 1996, Reg. Peptides 61:1-18)。与毒蜥外泌肽 -4 形成对比, 毒蜥外泌肽 -3 产生胰的腺泡细胞中的淀粉酶释放增加。

[0018] 已经提出了毒蜥外泌肽 -3、毒蜥外泌肽 -4、和毒蜥外泌肽激动剂用于治疗糖尿病及预防高血糖症; 它们降低胃能动性性和胃排空 (US 5, 424, 286 和 WO 98/05351)。

[0019] 毒蜥外泌肽类似物可以以天然毒蜥外泌肽 -4 序列的氨基酸替换和 / 或 C 端截短表征。此种毒蜥外泌肽类似物记载于 WO 99/07404、WO 99/25727、WO 99/25728。

[0020] 从 WO 2004/005342 知道胰岛素和 GLP-1 的组合, 用于治疗糖尿病。

[0021] 在临床实践中, 针对个体糖尿病患者的个体要求调节要施用的胰岛素量。个体患者一般需要不同量的胰岛素和 / 或 GLP-1 激动剂。通常, 通过施用限定量的具有限定浓度的组合物来施用预定的剂量。这点的结果是同时包含胰岛素和 GLP-1 的组合物容许施用仅一种特定比例的胰岛素和 GLP-1。这意味着胰岛素和 GLP-1 的两种量中仅一种可以最佳地适合于患者的要求。因为实际上正确调节所施用的胰岛素量是至关重要的, 所以假设在施用特定比例的胰岛素与 GLP-1 时, GLP-1 激动剂是给药不足或过度给药的, 并且最多偶尔是正确的。

[0022] 有多种已知用于注射活性化合物组合的系统。活性化合物可以在组合物中配制, 并在装置中, 如例如在预装填注射器中提供。此种系统确实容许组合的剂量给药, 但是仅以存在于组合物中的固定比例的活性化合物。如其中所列的, 这对于胰岛素与 GLP-1 激动剂的组合而言是不利的, 因为必须依照治疗要求施用不同量的胰岛素和 GLP-1 激动剂。

[0023] 两种活性化合物在两种分开的配制剂中施用也是有可能的, 所述两种分开的配制剂各自包含两种活性化合物之一, 它们各自用一个装置 (例如预装填注射器) 彼此独立地注射。在注射疗法诸如胰岛素注射的情况中, 例如, 患者顺从性是疗法成功的一项关键前提。一般而言, 在注射疗法的情况中, 疼痛、针头恐怖症 (needle-phobia)、和注射装置的携带便利是一个问题, 其可以导致顺从性降低。若患者要使用两个分开的注射装置, 则这些问题加倍。

[0024] 就患者 / 使用者而言, 用于施用胰岛素和 GLP-1 激动剂的单一装置比使用用于施用胰岛素和 GLP-1 激动剂的两个分开的装置有利。此外, 仅一个装置而不是两个装置的使用可以降低患者 / 使用者必须实施的步骤数目, 这降低使用的错误频率。这降低不想要的副作用的风险。

[0025] US 4, 689, 042、US 5, 478, 323、US 5, 253, 785、和 WO 01/02039 描述了用于对患者同时施用两种可注射产品的装置。这些装置包含两个容器, 它们各自含有一种组合物。在这些装置中, 经由一个针头注射两种组合物。这确实使得有可能克服由使用两个分开的装置产生的缺点。由于混合过程, 有两种活性化合物浓度的稀释。这可以不利地影响药动学。

[0026] 胰岛素特别是甘精胰岛素的药动学受所施用组合物中的胰岛素的稀释影响。因此, 为了确保特定剂量的胰岛素的可靠活性, 应当将胰岛素的浓度保持尽可能恒定。应当基本上经由所施用的胰岛素组合物的体积来发生剂量给药。这也适用于施用胰岛素和 GLP-1 激动剂的组合。在施用胰岛素和 GLP-1 激动剂的组合时, 此附带条件仅在这两种物质在一

种组合物中以彼此固定的比例给药时才可以得到满足。在这两种物质在分开的组合物中提供并为了在合适的装置（例如来自 WO 01/02039）中注射而混合的情况下，则胰岛素的恒定浓度仅在胰岛素组合物基本上不被 GLP-1 激动剂的组合物稀释时才可以实现。这对胰岛素和 GLP-1 激动剂的独立剂量给药的可能性强加限制。

[0027] 一种想得到的解决办法会是以如下的高浓度提供 GLP-1 激动剂，所述高浓度使得给药的 GLP-1 激动剂添加不产生胰岛素组合物的显著稀释（例如不超过 10%）。多肽诸如胰岛素（例如甘精胰岛素、Lantus®）或 GLP-1 激动剂不能无限浓缩。首先，蛋白质的溶解度是有限的，并且蛋白质的高浓度可以改变溶液的流动特征。关于使用具有高浓度的活性化合物的溶液的最重要的问题是剂量给药准确性。在高浓度时，会有必要施用小体积或者实施剂量给药入不同溶液中。有已知用于小的或非常小的体积的精确剂量给药的装置。然而，此类装置是昂贵的，而且基于其操作，仅意图受过培训的人员使用，如例如在实验室中。一般而言，因为患者自身注射胰岛素和 / 或 GLP-1 激动剂，所以排除用于施用胰岛素和 / 或 GLP-1 激动剂的此类装置的使用。在例如 US 4,689,042、US 5,478,323、US 5,253,785、和 WO 01/02039 中所描述的装置（其容许患者自身注射活性化合物溶液）不适合于小的和非常小的体积的剂量给药。

[0028] 与注射胰岛素和 GLP-1 激动剂的组合一起出现的问题如下：

[0029] ● 活性化合物的比例必须是可变的；

[0030] ● 至少一种活性化合物（胰岛素）的药动学受浓度 / 稀释影响；

[0031] ● 至少一种其它活性化合物（GLP-1 激动剂）的药动学不受，或者基本

[0032] 上不受浓度 / 稀释影响。

[0033] 因此，本发明的一个目的是提供一种至少部分克服现有技术的上述缺点的药物。别的意图是应当尽可能每天只有一次施用。

[0034] 已经令人惊讶地发现了，与单独使用胰岛素或 GLP-1 激动剂相比，胰岛素与 GLP-1 激动剂的组合在调节餐后和吸收后阶段中的血液葡萄糖方面展现出协同效应：

[0035] ● 基于彼此互补的对禁食和餐后葡萄糖水平的互补活性组合的较高活性（实施例 2 和实施例 3）。组合与单独的 GLP-1 激动剂一样展现出餐后葡萄糖浓度降低（即葡萄糖耐受性改善），而且另外与胰岛素一样展现出葡萄糖的吸收后降低（实施例 9）。

[0036] ● 低血糖症的风险降低（实施例 2-4）。

[0037] ● 血液葡萄糖浓度对血糖正常水平的适应改善（实施例 8）。

[0038] ● 葡萄糖耐受性改善和吸收后葡萄糖浓度降低（实施例 9）。

[0039] ● 在一个数量级（因数 10）的 GLP-1 激动剂浓度范围中观察到组合对葡萄糖浓度的协同活性（与实施例 4 和实施例 2 相比的实施例 6）。仅在相对较小的 GLP-1 剂量和 / 或相对较大比例的胰岛素与 GLP-1 的情况下，胰岛素活性占优势。

[0040] ● 维持 β -细胞的功能（实施例 10）。

[0041] ● 重量减轻 / 重量增加降低。

[0042] ● 所有实施例显示了 GLP-1 激动剂和胰岛素没有展现出不利的相互作用。

[0043] ● 由于对禁食、餐后、和吸收后血液葡萄糖浓度的活性，将组合的施用次数降低至一天一次变为可能。

[0044] 本发明提供了包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂的药物，所述药物以

如下方式配制和 / 或混合,所述方式使得其包含各为预定量的胰岛素和 GLP-1 激动剂,而且可以以适合于患者个体要求的剂量施用。

[0045] 特别地,使用本发明的药物来治疗糖尿病患者,更具体是 1 型或 2 型糖尿病患者。

[0046] 在糖尿病,更具体地 1 型或 2 型糖尿病患者的情况中,本发明的药物容许血液葡萄糖浓度更有效地适应于血糖正常水平。

[0047] 优选地,使用药物来调节糖尿病患者,更具体地 1 型或 2 型糖尿病患者的禁食、餐后和 / 或吸收后的血液葡萄糖浓度。更优选地,使用本发明的药物来调节糖尿病患者,更具体地 1 型或 2 型糖尿病患者的餐后和 / 或吸收后血液葡萄糖浓度。在此上下文中的调节意味着基本上实现血糖正常的血液葡萄糖浓度或者至少获得其近似值。更具体地,血糖正常水平意味着在正常范围 (波动宽度 60-140mg/dl,对应于 3.3 至 7.8mmol/l) 中的血液葡萄糖浓度。此波动范围涵盖在禁食条件、餐后条件、和吸收后条件下的血液葡萄糖浓度。

[0048] 餐后和吸收后是糖尿病学领域技术人员熟练的术语。更具体地,餐后在本文中用于指进餐后和 / 或实验中的葡萄糖加载后的阶段。更具体地,此阶段在健康个体中的特征在于血液中的葡萄糖浓度升高和再次降低。更具体地,吸收后或吸收后阶段在本文中用于指餐后阶段后的阶段。餐后阶段通常在进餐和 / 或葡萄糖加载后直至 4 小时结束。吸收后阶段通常持续直至 8 至 16 小时。

[0049] 优选地,还使用本发明的药物来在治疗糖尿病,更具体地 1 型或 2 型糖尿病患者中改善葡萄糖耐受性。改善葡萄糖耐受性意味着本发明的药物降低餐后血液葡萄糖浓度。还采用改善葡萄糖耐受性来指本发明的药物降低吸收后血液葡萄糖浓度。更具体地,降低意味着血液葡萄糖浓度基本上达到血糖正常数值或者至少与其接近。

[0050] 本发明的药物能够降低低血糖症的风险,所述低血糖症可以例如在吸收后阶段中发生。优选地,使用本发明的药物来在治疗糖尿病,更具体地 1 型或 2 型糖尿病患者中预防低血糖症,更具体地,所述低血糖症有可能在吸收后阶段中发生。

[0051] 本发明的药物可以维持胰 β -细胞的功能。优选地,使用本发明的药物来阻止糖尿病,更具体地 1 型或 2 型糖尿病患者中的胰 β -细胞的功能损失。更具体地, β -细胞的功能损失可以由凋亡引起。

[0052] 此外,本发明的药物可以在糖尿病,更具体地 I 或 II 型患者中引起重量减轻和 / 或阻止重量增加。在糖尿病患者,特别是那些 2 型糖尿病患者中,重量增加和重量过度是频繁的问题。因而,施用本发明的药物可以支持用于治疗重量过度的疗法。

[0053] 应当领会,可以使用本发明的药物以在糖尿病,更具体地 1 或 2 型糖尿病患者中治疗超过一种其中所描述的优选适应症。因而,本发明不仅涵盖个体优选的适应症,而且还涵盖适应症的任意组合。因此,可以使用本发明的药物来在糖尿病患者,更具体地 1 或 2 型糖尿病患者中治疗一种或多种本文所描述的适应症,以例如调节禁食、餐后和 / 或吸收后血液葡萄糖浓度,改善葡萄糖耐受性,预防低血糖症,阻止胰 β -细胞的功能损失,重量减轻和 / 或阻止重量增加。优选调节禁食、餐后和 / 或吸收后血液葡萄糖浓度,改善葡萄糖耐受性和 / 或预防低血糖症。

[0054] 还可以使用本发明的药物来生产医学产品,其用于治疗一种或多种本文中所描述的适应症,如例如用于调节禁食、餐后和 / 或吸收后血液葡萄糖浓度,用于改善葡萄糖耐受性,用于预防低血糖症,用于阻止胰 β -细胞的功能损失,用于重量减轻和 / 或用于阻止重

量增加。

[0055] 还可以使用至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂来生产医学产品,其用于治疗一种或多种本文中所描述的适应症,如例如用于调节禁食、餐后和 / 或吸收后血液葡萄糖浓度,用于改善葡萄糖耐受性,用于预防低血糖症,用于阻止胰 β -细胞的功能损失,用于重量减轻和 / 或用于阻止重量增加。

[0056] 可以将至少一种 GLP-1 激动剂和至少一种胰岛素一起在一种药物组合物中提供。在此情况中,提供第一和第二组合物和任选地至少一种别的药物组合物,它们各自包含胰岛素和 GLP-1 激动剂。因而,本发明提供了一种药物,其包含第一药物组合物和第二药物组合物和任选地至少一种别的药物组合物,它们各自包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂,而且含有相对于组合物总重量的不同重量分数的所述至少一种胰岛素和 / 或所述至少一种 GLP-1 激动剂。

[0057] 在本说明书中,“任选地,至少一种别的药物组合物”意味着在第一和第二药物组合物外,本发明的药物还可以包含至少一种别的药物组合物。因此,本发明的药物可以包含例如 3、4、5、6、7、8、9、10 或更多种本发明的药物组合物。

[0058] 优选的药物是那些包含本发明的第一和第二药物组合物的。

[0059] 同样地,优选包含本发明的第一、第二、和第三药物组合物的药物。

[0060] 同样地,优选包含本发明的第一、第二、第三、和第四药物组合物的药物。

[0061] 同样地,优选包含第一、第二、第三、第四、和第五药物组合物的药物。

[0062] 可以以如下方式在第一药物组合物、第二药物组合物、和在使用中的至少一种别的药物组合物中选择至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂的重量分数,所述方式使得药物组合物含有基于重量分数的不同比例的胰岛素与 GLP-1 激动剂。

[0063] 在此情况中,第一组合物可以含有最小的比例,而第二组合物可以含有下一更大比例。在存在至少一种别的组合物的情况中,它可以含有下一更大比例。在还存在别的组合物的情况中,它可以继而含有下一更大比例。因此,组合物可以含有基于重量分数的胰岛素与 GLP-1 激动剂的比例,其从第一增加至第二和在使用中的别的组合物。

[0064] 优选地,两种活性化合物之一,即至少一种胰岛素或至少一种 GLP-1 激动剂在第一药物组合物、第二药物组合物、和在使用中的至少一种别的药物组合物中的重量分数在每种情况中选择为使得可以通过施用限定体积的第一、第二和 / 或至少一种别的组合物来施用预定剂量的此活性化合物。特别优选地,此活性化合物是至少一种胰岛素。

[0065] 优选地,两种活性化合物之另一种,即至少一种胰岛素或至少一种 GLP-1 激动剂在第一药物组合物、第二药物组合物、和在使用中的至少一种别的药物组合物中的重量分数选择为使得基于重量分数的胰岛素与 GLP-1 激动剂的比例从第一增加至第二和在使用中的别的组合物。特别优选地,此活性化合物是至少一种 GLP-1 激动剂。

[0066] 此外,确定两种活性化合物之另一种在药物组合物中的重量分数,使得可以以如下方式选择药物组合物之一,所述方式使得在限定的体积中给予要施用的两种活性化合物的第一种的剂量和要施用的第二活性化合物的剂量。因此,选择含有想要比例的药物组合物。

[0067] 在理论上,以治疗上想要比例的至少一种胰岛素与至少一种 GLP-1 激动剂的重量分数为每名个体提供药物组合物会是有可能的,以获得对于每名患者而言的这两种活性化

合物的适应要求的最佳剂量。

[0068] 在本发明中,特定数目的药物组合物足够覆盖两种活性化合物实际需要的剂量。对于每名患者,限定的剂量范围在两种活性化合物之每种的治疗理性区间内限定。由此,要施用的剂量应当基本上在特定患者的此剂量范围内波动,而没有任何过度给药或给药不足。

[0069] 令人惊讶地,已经发现了在一个数量级(因数 10)的 GLP-1 激动剂浓度范围中发生至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂的组合对血浆葡萄糖浓度的协同效应。因为主要是胰岛素量必须适合于个体患者并对个体患者精确给药,所以 GLP-1 激动剂的协同浓度范围容许含有限定比例的至少一种胰岛素与至少一种 GLP-1 激动剂的本发明药物组合物以与相关的、协同量的 GLP-1 激动剂同时覆盖胰岛素剂量的治疗范围。比例可以选择为使得每种想要的胰岛素剂量具有其相应的至少一种 GLP-1 激动剂的剂量,其位于想要的范围,例如协同范围内。如本文先前所列的,药物的第一、第二、和在使用中的至少一种别的组合物的比例也可以选择为使得比例从第一增加至第二和在使用中的至少一种别的组合物。若组合物(例如第一组合物)在想要的胰岛素剂量的 GLP-1 激动剂剂量时在 GLP-1 激动剂的想要剂量范围外部(一般超出),则选择具有更大比例的至少一种胰岛素与至少一种 GLP-1 激动剂的下一组合物(例如第二组合物)或别的组合物进行使用,其中想要的胰岛素剂量的 GLP-1 激动剂剂量位于想要的范围内。药物的第一、第二、和在使用中的至少一种别的组合物的比例可以进一步选择为使得与至少一种 GLP-1 激动剂的想要剂量对应的胰岛素剂量范围彼此邻接和/或彼此交叠。优选地,范围交叠。更具体地,交叠意味着有可能选择至少两种组合物,其在至少一种胰岛素的想要的剂量时各含有位于想要的剂量范围内的至少一种 GLP-1 激动剂的量。

[0070] 例如,三种组合物足以为个体患者将至少一种胰岛素的剂量调节至自 15 至 80 个单位的胰岛素范围选择的水平,而且同时以 10 至 20 μ g 范围内的量剂量给药 GLP-1 激动剂(参见实施例 11)。

[0071] 还有可能提供本发明的药物,其中比例选择为使得对于 GLP-1 激动剂的每种想要的剂量,有位于想要的范围(例如协同范围)内的至少一种胰岛素的相应剂量。药物的第一、第二、和在使用中的至少一种别的组合物的比例也可以选择为使得与至少一种胰岛素的想要剂量对应的 GLP-1 激动剂剂量范围彼此邻接和/或彼此交叠。优选地,范围交叠。更具体地,在此上下文中的交叠意味着有可能选择至少两种组合物,其在至少一种 GLP-1 激动剂的想要的剂量时各含有位于想要的剂量范围内的至少一种胰岛素的量。

[0072] 优选地,本发明的药物含有不超过 10 种如上文所定义的药物组合物,更优选地不超过 5 种、不超过 4 种、不超过 3 或 2 种药物组合物。

[0073] 本发明的组合物可以含有相同或不同重量分数的至少一种胰岛素。例如,本发明的至少两种组合物可以含有基本上相同重量分数的至少一种胰岛素。

[0074] 第一、第二、和在使用中的别的组合物含有基本上相同重量分数的至少一种胰岛素和不同重量分数的至少一种 GLP-1 激动剂是优选的。

[0075] 本发明的组合物可以含有相同或不同重量分数的至少一种 GLP-1 激动剂。例如,本发明的至少两种组合物可以含有基本上相同重量分数的至少一种 GLP-1 激动剂。

[0076] 第一、第二、和在使用中的别的组合物含有基本上相同重量分数的至少一

种 GLP-1 激动剂和不同重量分数的至少一种胰岛素也是优选的。

[0077] 在第一、第二、和在使用的情况中的至少一种别的组合物外，本发明的药物可以包含至少一种别的药物组合物，其含有至少一种胰岛素或至少一种 GLP-1 激动剂。本发明的药物还可以包含至少一种别的药物组合物，其包含与本文中所描述的第一、第二或在使用的情况中的别的药物组合物相似 (like) 的重量分数比例的至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂。

[0078] 本发明进一步提供了包含第一药物组合物和第二组合物的药物，所述第一药物组合物包含至少一种胰岛素，而所述第二药物组合物包含至少一种 GLP-1 激动剂，所述药物配制和 / 或混合用于独立施用第一和第二药物组合物。

[0079] 实施例 12 显示了如何配制两种或更多种活性化合物的组合，使得在组合两种或更多种组合物时，可以以任何想要的量和以任何彼此想要的比例施用这两种活性化合物。这考虑如下的实情，即至少一种活性化合物必须不因组合（例如经由施用前立即混合）而被稀释。

[0080] 本发明提供了一种包含第一活性化合物和第二活性化合物和任选地至少一种别的活性化合物的药物，这些活性化合物在第一、第二、和任选地至少一种别的组合物中提供。第一活性化合物存在于所有组合物中。第二活性化合物存在于第二配制剂中，而至少一种别的活性化合物（在在使用的情况中）存在于任选地至少一种别的组合物中。因此，第二和每种别的组合物包含与另一种活性化合物组合的第一活性化合物。

[0081] 如此，本发明进一步提供了一种包含第一药物组合物和第二药物组合物和任选地至少一种别的药物组合物的药物，所述第一药物组合物包含至少一种第一活性化合物，而所述第二药物组合物包含至少一种第一活性化合物和至少一种第二活性化合物，而至少一种别的药物组合物包含至少一种第一和至少一种别的活性化合物。本文的活性化合物可以是任何想要的活性化合物。

[0082] 优选地，第一组合物仅包含作为活性化合物的至少一种第一活性化合物。

[0083] 第一、第二、和在使用的情况中的至少一种别的组合物可以包含相对于组合物总重量的基本上相同重量分数或不同重量分数的第一活性化合物。

[0084] 第一药物组合物、第二药物组合物、和在使用的情况中的至少一种别的药物组合物优选包含相对于组合物总重量的基本上相等重量分数的第一活性化合物。这意味着有可能确保可以使用任何想要比例的第一和第二组合物和在适当的情况中的任何想要比例的第一和至少一种别的组合物，经由所施用的组合物的总量发生第一活性化合物的剂量给药。经由两种组合物的比例，有可能无级地增加仅存在于第二组合物和在适当的情况中的至少一种别的组合物中的活性化合物量。因此，这样，容易有可能在不改变第一活性化合物的浓度的情况中剂量给药任何想要的量和任何想要比例的第一与第二活性化合物和在适当的情况中的第一活性化合物与别的活性化合物。

[0085] 第一活性化合物可以是至少一种胰岛素。第二活性化合物可以是至少一种 GLP-1 激动剂。优选包含第一药物组合物和第二药物组合物和任选地至少一种别的药物组合物的药物，所述第一药物组合物包含至少一种胰岛素，而所述第二药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂，而所述至少一种别的药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种别的活性化合物。

[0086] 优选地,第一组合物仅包含作为活性化合物的至少一种胰岛素。

[0087] 别的活性化合物可以是任何想要的活性化合物。更具体地,别的活性化合物是用于治疗糖尿病(1型和/或2型)患者的活性化合物,也包括用于治疗糖尿病的伴随病症的活性化合物。

[0088] 第一、第二、和在使用中的至少一种别的组合物可以包含相对于组合物总重量的基本上相等重量分数或不同重量分数的胰岛素。

[0089] 第一药物组合物、第二药物组合物、和在使用中的至少一种别的药物组合物优选包含相对于组合物总重量的基本上相等重量分数的胰岛素。这意味着有可能确保可以使用任何想要比例的第一和第二组合物和在适当的情况中的任何想要比例的第一和至少一种别的组合物,经由所施用的组合物的总量发生胰岛素的剂量给药。经由两种组合物的比例,有可能无级地增加仅存在于第二组合物和在适当的情况中的至少一种别的组合物中的活性化合物量。因此,这样,容易有可能在不改变至少一种胰岛素的浓度的情况中剂量给药任何想要的量和任何想要比例的胰岛素与 GLP-1 激动剂和适当的情况中的胰岛素与别的活性化合物。

[0090] 在本发明中,活性化合物在两种组合物中的“基本上相等的重量分数”意味着两种组合物之一含有比其在另一种组合物中的重量分数高例如不超过 10%、不超过 5%、不超过 1%或不超过 0.1%的重量分数的活性化合物。

[0091] 第一活性化合物也可以是至少一种 GLP-1 激动剂。第二活性化合物可以是至少一种胰岛素。优选包含第一药物组合物和第二药物组合物和任选地至少一种别的药物组合物的药物,所述第一药物组合物包含至少一种 GLP-1 激动剂,而所述第二药物组合物包含至少一种 GLP-1 激动剂和至少一种胰岛素,而所述至少一种别的药物组合物包含至少一种 GLP-1 激动剂和至少一种别的活性化合物。

[0092] 优选地,第一组合物仅包含作为活性化合物的至少一种 GLP-1 激动剂。

[0093] 第一、第二、和在使用中的至少一种别的药物组合物可以包含相对于组合物总重量的基本上相等重量分数或不同重量分数的 GLP-1 激动剂。第一药物组合物、第二药物组合物、和在使用中的至少一种别的药物组合物优选包含相对于组合物总重量的基本上相等重量分数的至少一种 GLP-1 激动剂。

[0094] 因而,本发明提供了与现有技术组合物相比展现出许多优点的药物,所述现有技术组合物包含分开的组合物,其各含有一种活性化合物,更具体地胰岛素或 GLP-1 激动剂,所述优点包括下列各项:

[0095] ●第一活性化合物与第二活性化合物和在适当的情况中的第一活性化合物与至少一种别的活性化合物的比率可以由使用者自由选择。

[0096] ●因为第一活性化合物存在于所有组合物中,更具体地以相等重量分数存在,所以此活性化合物在混合第一组合物与第二和在适当的情况中的别的组合物时不被稀释。这对于活性化合物诸如胰岛素是重要的,例如在药动学受浓度/稀释影响的情况中。

[0097] ●降低注射体积(参见实施例 12)。因此,第二活性化合物(例如 GLP-1 激动剂)和在适当的情况中的别的活性化合物的稀释有降低。

[0098] 另外,本发明提供了一种包含本发明的药物的试剂盒。本发明的试剂盒可以意图由医学工作人员或没有专家医学培训的人,更具体地患者自己或帮助者诸如亲戚使用。在

本发明的试剂盒中,在分开的包装中装配构成本发明药物的个别药物组合物,并且因此,患者能够选择适合于当前要求的组合物,并施用与所述要求一致的量。本发明的试剂盒包含例如包含本发明组合物的一套注射器、玻璃安瓿和 / 或笔形式的本发明的药物。

[0099] 有可以施用本发明的药物的多种方式。可以胃肠外施用药物。可以注射药物,其中有可能使用具有或没有针头的注射系统。此外,可以通过吸入来施用药物。在此情况中,吸入液体组合物是有可能的,或者可以以粉末形式吸入组合物。此外,本发明的药物可以作为喷雾,更具体地作为鼻喷雾施用。另外,本发明的药物可以通过经皮系统施用。技术人员知道这些施用方法,而且能够以如下方式配制本发明的药物,所述方式使得它能通过这些施用方法之一有效施用。优选地,本发明的药物的组合物是液体。此外,胃肠外,更具体地通过注射来施用本发明的药物是优选的。

[0100] 本发明进一步提供了一种用于施用本发明的药物的装置。此装置包含在分开容器中的被本发明的药物所涵盖的药物组合物,而且容许彼此独立地剂量给药药物组合物。本发明的装置可以是一种用于胃肠外施用的装置。本发明的装置可以用或不用针头进行注射的装置。此外,装置可以是用于吸入的装置,在此情况中吸入液体组合物,或者可以以粉末形式吸入组合物。此外,装置可以是用于施用喷雾,更具体地鼻喷雾的装置。另外,装置可以是经皮施用系统。本发明的装置优选是用于胃肠外施用的装置,更具体地注射装置。

[0101] “混合”是技术人员已知的且在药理学上鉴定例如由最终使用者使用的药物的完成处理,诸如分配和包装的一项术语。在本说明书中,“混合”更具体地指以治疗有效量以合适的方式包装本发明的药物组合物以容许本文中所描述的选择本发明药物的至少一种组合物,从而进行至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂的想要的剂量给药。更具体地,意图胃肠外施用,优选地注射,更优选地皮下注射。例如,合适的包装是注射器或具有合适盖子的玻璃容器,可以根据需要自其取出个体治疗活性剂量。同样合适的是用于施用胰岛素的注射笔,其包含含有本发明的药物组合物的容器(例如筒)。

[0102] “配制”是技术人员已知的且在药理学领域中指生成药物和药物组合物,及其使用赋形剂的制备的一项术语。在本说明书中,“配制”更具体地指以容许治疗有效量的活性化合物施用的合适形式提供本发明的组合物。更具体地,配制剂意图用于胃肠外施用,优选地用于注射,更优选地用于皮下注射。

[0103] 在本发明中,术语“GLP-1 激动剂”包括 GLP-1、其类似物和衍生物、毒蜥外泌肽 -3 及其类似物和衍生物、和毒蜥外泌肽 -4 及其类似物和衍生物。本发明的组合物包含一种或多种彼此独立地选自下组的项:胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1)、GLP-1 的类似物和衍生物、毒蜥外泌肽 -3、毒蜥外泌肽 -3 的类似物和衍生物、毒蜥外泌肽 -4、毒蜥外泌肽 -4 的类似物和衍生物、和其药理学可耐受盐。还包括展现出 GLP-1 生物学活性的物质。

[0104] GLP-1 类似物和衍生物记载于例如 WO 98/08871;毒蜥外泌肽 -3、毒蜥外泌肽 -3 的类似物和衍生物、和毒蜥外泌肽 -4 及毒蜥外泌肽 -4 的类似物和衍生物可以参见 WO 01/04156、WO 98/30231、US 5,424,286、EP 申请 99610043.4、WO 2004/005342 和 WO 04/035623。通过提及而将这些文件包括在本文中。这些文件中所描述的毒蜥外泌肽 -3 和毒蜥外泌肽 -4、及其中所描述的其类似物和衍生物可以在本发明的组合物中作为 GLP-1 激动剂使用。还有可能使用这些文件中所描述的毒蜥外泌肽 -3 和毒蜥外泌肽 -4 及其中所描述的类似物和衍生物的任何想要的组合作为 GLP-1 激动剂。优选地,至少一种 GLP-1 激动

剂独立选自下组：毒蜥外泌肽-4、毒蜥外泌肽-4的类似物和衍生物、及其药理学可耐受盐。

[0105] 别的优选的 GLP-1 激动剂是选自下组的毒蜥外泌肽-4 类似物：

[0106] H-desPro³⁶-毒蜥外泌肽-4-Lys₆-NH₂，

[0107] H-des(Pro^{36,37})-毒蜥外泌肽-4-Lys₄-NH₂，

[0108] H-des(Pro^{36,37})-毒蜥外泌肽-4-Lys₅-NH₂，及其药理学可耐受盐。

[0109] 别的优选的 GLP-1 激动剂是选自下组的毒蜥外泌肽-4 类似物：

[0110] desPro³⁶[Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)，

[0111] desPro³⁶[IsoAsp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)，

[0112] desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)，

[0113] desPro³⁶[Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)，

[0114] desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-2(1-39)，

[0115] desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸] 毒蜥外泌肽-2(1-39)，

[0116] desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)，

[0117] desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)，及其药理学可耐受盐。

[0118] 别的优选的 GLP-1 激动剂是选自如上述段落中所描述的组的毒蜥外泌肽-4 类似物，其中肽-Lys₆-NH₂已经附接于毒蜥外泌肽-4 类似物的 C 端。

[0119] 别的优选的 GLP-1 激动剂是选自下组的毒蜥外泌肽-4 类似物：

[0120] H-(Lys)₆-des Pro³⁶[Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂

[0121] des Asp²⁸Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂，

[0122] H-(Lys)₆-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂，

[0123] H-Asn-(Glu)₅des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂，

[0124] des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂，

[0125] H-(Lys)₆-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂，

[0126] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂，

[0127] H-(Lys)₆-des Pro³⁶[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂，

[0128] H-des Asp²⁸Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂，

[0129] H-(Lys)₆-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂，

[0130] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂，

[0131] des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂，

[0132] H-(Lys)₆-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂，

[0133] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂，

[0134] H-(Lys)₆-des Pro³⁶[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂，

[0135] des Met(O)¹⁴Asp²⁸Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂，

[0136] H-(Lys)₆-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂，

[0137] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂，

[0138] des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂，

- [0139] H-(Lys)₆-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- [0140] H-Asn-(Glu)₅des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- [0141] H-(Lys)₆-des Pro³⁶[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- [0142] des Asp²⁸Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0143] H-(Lys)₆-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0144] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0145] des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0146] H-(Lys)₆-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0147] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶、Pro³⁷、Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, 及其药理学可耐受盐。
- [0148] 别的优选的 GLP-1 激动剂选自下组:
- [0149] Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-谷氨酰基(N^α-十六烷酰基)))GLP-1(7-37)[利拉鲁肽](liraglutide) 及其药理学可耐受盐。
- [0150] 别的优选的 GLP-1 激动剂是 AVE0010。AVE0010 具有序列 Pro³⁶毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂。此物质在 WO 01/04156 中公开为 SEQ ID No:93。还优选 AVE0010 的药理学可耐受盐。
- [0151] 术语“至少一种 GLP-1 激动剂”包括本发明组合物中使用的本文所描述的 GLP-1 激动剂的组合,例子是选自本文中所描述的 GLP-1 激动剂的两种或更多种 GLP-1 激动剂的任何想要的组合。
- [0152] 进一步优选地,至少一种 GLP-1 激动剂独立选自毒蜥外泌肽 -4、Pro³⁶毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂、和 Arg³⁴、Lys²⁶(N^ε(γ-谷氨酰基(N^α-十六烷酰基)))GLP-1(7-37)[利拉鲁肽], 及其药理学可耐受盐。
- [0153] 本发明的组合物含有 10 μg/ml 至 20mg/ml, 优选地 25 μg/ml 至 15mg/ml 的量的 GLP-1 激动剂。对于酸性至中性溶解性 GLP-1 激动剂, 数字优选是 20 μg/ml 至 300 μg/ml, 而对于中性至碱性激动剂, 它们优选是 500 μg/ml 至 10mg/ml。对于毒蜥外泌肽 -4 类似物, 优选 20 μg/ml 至 150 μg/ml。
- [0154] 在本说明书中, 术语“胰岛素”不仅涵盖未修饰的胰岛素, 而且还涵盖胰岛素类似物、胰岛素衍生物、和胰岛素代谢物。本发明的组合物包含独立选自下组的一种或多种: 胰岛素(例如未修饰的胰岛素)、胰岛素类似物、胰岛素衍生物、和胰岛素代谢物、及其任何想要的组合。
- [0155] 至少一种胰岛素可以独立选自下组: 牛胰岛素、其类似物、衍生物、和代谢物、猪胰岛素、其类似物、衍生物、和代谢物、和人胰岛素、其类似物、衍生物、和代谢物。优选地, 至少一种胰岛素独立选自人胰岛素、其类似物、衍生物、和代谢物。
- [0156] 此外, 本发明的胰岛素可以独立选自未修饰的胰岛素, 更具体地牛胰岛素、猪胰岛素、和人胰岛素。

[0157] 至少一种胰岛素可以独立选自下组：牛胰岛素、猪胰岛素、和人胰岛素。更优选地，至少一种胰岛素独立选自人胰岛素。本发明的胰岛素可以选自未修饰的胰岛素，更具体地牛胰岛素、猪胰岛素、和人胰岛素。

[0158] 本发明的胰岛素衍生物是天然存在的胰岛素和 / 或胰岛素类似物的衍生物，其通过化学修饰来获得。例如，化学修饰可以在于将一个或多个限定的化学基团添加至一个或多个氨基酸上。

[0159] 记载于 EP 0 214 826、EP 0 375 437、EP 0 678 522、EP 0 885 961、EP 0 419 504、WO 92/00321、德国专利申请 10 2008 003 568.8 和 10 2008 003 566.1、及 EP-A 0 368 187 的胰岛素类似物可以是本发明组合物的一部分。通过提及而将文件 EP 0 214 826、EP 0 375 437、EP 0 678 522、EP 0 419 504、WO 92/00321、和 EP-A 0 368 187 包括在本文中。

[0160] 本发明的一种优选的胰岛素类似物可以选自下组：Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 人胰岛素（甘精胰岛素，Lantus）；Arg(A0)-His(A8)-Glu(A15)-Asp(A18)-Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 人胰岛素酰胺、Lys(B3)-Glu(B29) 人胰岛素；Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素（胰岛素 lyspro）、B28Asp 人胰岛素（门冬胰岛素（insulin aspart））、位置 B28 中的脯氨酸已经用 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala 替换且位置 B29 中的 Lys 可以用 Pro 替换的人胰岛素；AlaB26 人胰岛素；des(B28-B30) 人胰岛素；des(B27) 人胰岛素或 B29Lys(ε-十四烷酰基)、des(B30) 人胰岛素（地特胰岛素（insulin detemir））。

[0161] 本发明的优选的胰岛素衍生物可以选自下组：B29-N- 肉豆蔻酰基-des(B30) 人胰岛素、B29-N- 棕榈酰基-des(B30) 人胰岛素、B29-N- 肉豆蔻酰基人胰岛素、B29-N- 棕榈酰基人胰岛素、B28-N- 肉豆蔻酰基 Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素、B28-N- 棕榈酰基-Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素、B30-N- 肉豆蔻酰基-Thr^{B29}Lys^{B30}人胰岛素、B30-N- 棕榈酰基-Thr^{B29}Lys^{B30}人胰岛素、B29-N-(N- 棕榈酰基-Y- 谷氨酰基)-des(B30) 人胰岛素、B29-N-(N- 石胆酰基-Y- 谷氨酰基)-des(B30) 人胰岛素、B29-N-(ω- 羧基十七烷酰基)-des(B30) 人胰岛素、和 B29-N-(ω- 羧基十七烷酰基) 人胰岛素。

[0162] 本发明的更高度优选的胰岛素衍生物选自下组：Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 人胰岛素、Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素（胰岛素 lyspro）、B28Asp 人胰岛素（门冬胰岛素）、B29Lys(ε-十四烷酰基)、desB30 人胰岛素（地特胰岛素）。

[0163] 术语“至少一种胰岛素”包括本发明的组合物中使用的本文中所描述的胰岛素、其类似物、衍生物、和代谢物的组合，例如，选自本文中所描述的胰岛素、类似物、衍生物、和代谢物的两种或更多种的任何想要的组合。

[0164] 本发明的组合物含有 60-6000nmol/ml，优选地 240-3000nmol/ml 的如本文中所定义的胰岛素。根据所使用的胰岛素，240-3000nmol/ml 的浓度近似对应于 1.4-35mg/ml 或 40-500 个单位 /ml 的浓度。

[0165] 在 2 至 10，优选地 3 至 5 支笔覆盖所有系统中，组合物的范围为 20 μg/ml GLP-1 激动剂和 100U/ml 的胰岛素至 300 μg/ml GLP-1 激动剂和 500U/ml 的胰岛素。优选下列浓度范围：25 μg/ml 和 100U/ml、33 μg/ml 和 100U/ml、40 μg/ml 和 100U/ml、66 μg/ml 和 100U/ml、和 75 μg/ml 和 100U/ml。

[0166] 具体地，胰岛素的想要的剂量范围是具有协同效应的剂量。在这里，数值是 5 至

100U, 优选地 15 至 80U。对于 GLP-1 激动剂, 剂量范围的数值是 5 μ g 至 2mg, 优选地 10 μ g 至 1.8mg, 更优选地 10 μ g 至 30 μ g。

[0167] [本文关于所使用的量和剂量的更精确的详情]

[0168] 本发明的药物组合物的优选的呈现形式是特别适合于胃肠外施用, 更优选地注射, 更优选地皮下注射的液体组合物的。具体地, 本发明的药物组合物适合于一天注射一次。

[0169] 本发明的药物组合物可以具有酸性或生理学 pH。酸性 pH 范围优选地位于 pH 1-6.8, 更优选地 pH 3.5-6.8, 甚至更优选地 pH 3.5-4.5 的范围中, 最优选地于 pH 约 4.0-4.5。生理学 pH 优选地位于 pH 4.0-8.5, 更优选地 pH 5.0 至 8.5, 甚至更优选地 pH 6.0 至 8.5 的范围中。

[0170] 本发明的组合物可以包含合适的防腐剂。合适防腐剂的例子包括酚、间甲酚、苯甲醇和 / 或对羟基苯甲酸酯。

[0171] 本发明的组合物可以进一步包含合适的缓冲剂。特别可用于在约 4.0 和 8.5 之间设置 pH 水平的缓冲物质包括例如乙酸钠、柠檬酸钠、磷酸钠等。在其它情况中, 生理学不反对的稀酸 (通常为 HCl) 或碱 (通常为 NaOH) 适合于设置 pH 水平。缓冲剂和还有相应盐的优选浓度在 5-250mM 的范围中、更优选地在 10-100mM 的范围中。

[0172] 本发明的组合物可以包含锌离子。锌离子的浓度优选在 0 μ g/ml 至 500 μ g/ml, 更优选地 5 μ g 至 200 μ g /ml 的范围中。

[0173] 本发明的组合物可以进一步包含合适的等张剂 / 等渗剂。合适的例子包括甘油、右旋糖、乳糖、山梨醇、甘露醇、葡萄糖、NaCl、钙化合物或镁化合物诸如 CaCl_2 等。甘油、右旋糖、乳糖、山梨醇、甘露醇、和葡萄糖通常在 100-250mM 的范围中, NaCl 在多至 150mM 的范围中。

[0174] 本发明的组合物可以进一步包含表面活性剂。表面活性剂可以大大提高酸性胰岛素组合物的溶解度。使用表面活性剂, 甚至有可能制备如下的组合物, 其保证在温度暴露的多个月里在疏水性聚集核方面的卓越稳定性。

[0175] 表面活性剂优选地选自下组: 多元醇诸如甘油和山梨醇的部分和脂肪酸酯和醚、和多元醇, 甘油和山梨醇的部分和脂肪酸酯和醚选自下组: **Span®**、**Tween®**、**Myrj®**、**Brij®**、和 **Cremophor®**; 而多元醇选自下组: 聚丙二醇、聚乙二醇、泊洛沙姆、聚山梨酯、Pluronic、和 Tetronic。表面活性剂的优选的浓度在 5-200 μ g/ml, 优选地 5-120 μ g/ml 且更优选地 20-75 μ g/ml 的范围中。

[0176] 本发明的组合物可以进一步包含其它添加剂诸如例如延迟至少一种胰岛素释放的盐。

[0177] 本发明的一个特别优选的主题是如本文中所描述的药物, 所述药物包含独立选自 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人胰岛素 (胰岛素 lyspro)、B28Asp 人胰岛素 (门冬胰岛素)、B29Lys (ϵ -十四烷酰基)、desB30 人胰岛素 (地特胰岛素)、和甘精胰岛素 ($\text{Gly (A21) - Arg (B31) - Arg (B32)}$ 人胰岛素) 的至少一种胰岛素, 而且包含 AVE0010 和 / 或其药理学可耐受盐。别的特别优选的主题是如本文中所描述的药物, 其包含甘精胰岛素 ($\text{Gly (A21) - Arg (B31) - Arg (B32)}$ 人胰岛素) 和 AVE0010 (des Pro^{36} 毒蜥外泌肽 -4 (1-39) - $\text{Lys}_6\text{-NH}_2$) 和 / 或其药理学可耐受盐。

这些特别优选的药物的组合物优选地具有酸性 pH 1-6.8, 更优选地 pH 3.5-6.8, 甚至更优选地 pH 3.5-5.0, 最优选地 pH 约 4.0 至 4.5。另外, 这些特别优选的药物的组合物可以包含如本文中所描述的表面活性剂。

[0178] 本发明的别的主题是甘精胰岛素 (Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32) 人胰岛素) 和 AVE0010 (des Pro³⁶毒蜥外泌肽 -4 (1-39)-Lys₆-NH₂) 和 / 或其药理学可耐受盐的组合。

[0179] 本发明进一步提供了用如本文中所描述的本发明的试剂盒或药物治疗患者的方法。

[0180] 用于治疗患者的本发明的方法包括施用包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂的本发明的药物, 配制和 / 或混合所述药物, 使得其含有各为预定量的胰岛素和 GLP-1 激动剂, 而且可以以适合于患者个体要求的剂量施用。

[0181] 更具体地, 方法包括施用如下的药物, 所述药物包含第一药物组合物和第二药物组合物, 和任选地至少一种别的药物组合物, 它们各包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂, 而且包含相对于组合物总重量的不同重量分数的所述至少一种胰岛素和 / 或所述至少一种 GLP-1 激动剂, 所述方法包括:

[0182] (a) 选择要施用的至少一种胰岛素的剂量,

[0183] (b) 选择要施用的至少一种 GLP-1 激动剂的剂量,

[0184] (c) 自所述药物的第一、第二、和在使用的情况中的至少一种别的组合物选择组合物, 其在浓度上包含来自 (a) 和 (b) 的剂量, 使得来自 (a) 和 (b) 的剂量存在于同一体积中, 并

[0185] (d) 确定并施用与来自 (a) 和 (b) 的剂量对应的量。

[0186] 依照患者的个体要求来确定依照步骤 (a) 和 / 或步骤 (b) 的剂量。

[0187] 可以基于表来实施本发明的治疗方法的步骤 (c)。此表可以是本发明的药物的一部分。实施例 11 含有本发明表的例子。

[0188] 更具体地, 治疗患者的方法可以包括施用药物, 所述药物包含第一药物组合物和第二药物组合物和任选地至少一种别的药物组合物, 所述第一药物组合物包含至少一种第一活性化合物, 而所述第二药物组合物包含至少一种第一活性化合物和至少一种第二活性化合物, 所述至少一种别的药物组合物包含至少一种第一活性化合物和至少一种别的活性化合物, 而所述方法包括下列步骤:

[0189] (i) 选择要施用的至少一种第一活性化合物的剂量, 并确定第一、第二、和在使用的情况中的至少一种别的组合物的总量, 使得选定剂量的至少一种第一活性化合物存在于总量中,

[0190] (ii) 选择要施用的至少一种第二活性化合物的剂量, 并确定第二组合物的量, 使得选定剂量的至少一种第二活性化合物存在于第二组合物的量中,

[0191] (iii) 在适当的情况中, 选择要施用的至少一种别的活性化合物的剂量, 并确定至少一种别的组合物的量, 使得选定剂量的至少一种别的活性化合物存在于至少一种别的组合物的量中,

[0192] (iv) 对所述患者施用第一组合物的量, 所施用的量对应于按照步骤 (i) 的总量减去按照步骤 (ii) 的第二组合物的量, 及在适当的情况中减去按照步骤 (iii) 的至少一种别的组合物的量, 并

[0193] (v) 对所述患者施用步骤 (ii) 中确定的第二组合物的量,和在适当的情况中在步骤 (iii) 中确定的至少一种别的组合物的量。

[0194] 第一活性化合物可以是胰岛素,而第二活性化合物可以是 GLP-1 激动剂。因此,更具体地,治疗患者的方法可以包括施用药物,所述药物包含第一药物组合物和第二药物组合物,和任选地至少一种别的药物组合物,所述第一药物组合物包含至少一种胰岛素,而所述第二药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂,而所述至少一种别的药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种别的活性化合物,而所述方法包括下列步骤:

[0195] (i) 选择要施用的至少一种胰岛素的剂量,并确定第一、第二、和在使用的情况中的至少一种别的组合物的总量,使得选定剂量的至少一种胰岛素存在于总量中,

[0196] (ii) 选择要施用的至少一种 GLP-1 激动剂的剂量,并确定第二组合物的量,使得选定剂量的至少一种 GLP-1 激动剂存在于第二组合物的量中,

[0197] (iii) 在适当的情况中,选择要施用的至少一种别的活性化合物的剂量,并确定至少一种别的组合物的量,使得选定剂量的至少一种别的活性化合物存在于至少一种别的组合物的量中,

[0198] (iv) 对患者施用第一组合物的量,所施用的量对应于按照步骤 (i) 的总量减去按照步骤 (ii) 的第二组合物的量,及在适当的情况中减去按照步骤 (iii) 的至少一种别的组合物的量,并

[0199] (v) 对所述患者施用步骤 (ii) 中确定的第二组合物的量,和在适当的情况中在步骤 (iii) 中确定的至少一种别的组合物的量。

[0200] 第一活性化合物可以是 GLP-1 激动剂,而第二活性化合物可以是胰岛素。因此,更具体地,治疗患者的方法可以包括施用药物,所述药物包含第一药物组合物和第二药物组合物,和任选地至少一种别的药物组合物,所述第一药物组合物包含至少一种 GLP-1 激动剂,而所述第二药物组合物包含至少一种 GLP-1 激动剂和至少一种胰岛素,而所述至少一种别的药物组合物包含至少一种 GLP-1 激动剂和至少一种别的活性化合物,而所述方法包括下列步骤:

[0201] (i) 选择要施用的至少一种 GLP-1 激动剂的剂量,并确定第一、第二、和在使用的情况中的至少一种别的组合物的总量,使得选定剂量的至少一种 GLP-1 激动剂存在于所述总量中,

[0202] (ii) 选择要施用的至少一种胰岛素的剂量,并确定第二组合物的量,使得选定剂量的至少一种胰岛素存在于第二组合物的量中,

[0203] (iii) 在适当的情况中,选择要施用的至少一种别的活性化合物的剂量,并确定至少一种别的组合物的量,使得选定剂量的至少一种别的活性化合物存在于至少一种别的组合物的量中,

[0204] (iv) 对患者施用第一组合物的量,所施用的量对应于按照步骤 (i) 的总量减去按照步骤 (ii) 的第二组合物的量,及在适当的情况中减去按照步骤 (iii) 的至少一种别的组合物的量,并

[0205] (v) 对所述患者施用步骤 (ii) 中确定的第二组合物的量,和在适当的情况中在步骤 (iii) 中确定的至少一种别的组合物的量。

[0206] 可以基于至少一张表来实施步骤 (i)、(ii) 和 / 或 (iii),所述表可以是药物的一

部分。对于彼此独立地步骤 (i)、(ii)、和 (iii) 之每步,可以提供表。

[0207] 更具体地,可以使用本发明的治疗方法来治疗糖尿病,更具体地 I 或 II 型糖尿病患者。优选地,使用方法来调节禁食、餐后和 / 或吸收后的血液葡萄糖浓度,用于改善葡萄糖耐受性,用于预防低血糖症,用于阻止胰 β -细胞的功能损失,用于重量减轻和 / 或用于阻止重量增加。

[0208] 本发明进一步提供了制备本发明药物的方法,包括配制和 / 或混合,使得其含有各为预定量的胰岛素和 GLP-1 激动剂,而且可以以适合于患者个体要求的剂量施用。在制备方法中,优选地配制并混合药物,使得可以获得本文中所描述的本发明药物之一,如例如如下的本发明的药物,所述药物包含第一药物组合物和第二药物组合物,和任选地至少一种别的药物组合物,它们各自包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂,而且包含相对于组合物总重量的不同重量分数的所述至少一种胰岛素和 / 或所述至少一种 GLP-1 激动剂。

[0209] 本发明通过以下附图和以下实施例例示,它们无论如何不以任何方式限制本发明。

[0210] 附图简述

[0211] 图 1 :用于口服葡萄糖耐受性测试的研究设计。

[0212] 图 2 :犬中的 OGTT :甘精胰岛素相对于安慰剂的效果。

[0213] 图 3 :犬中的 OGTT :AVE0010 相对于安慰剂的效果。

[0214] 图 4 :犬中的 OGTT :AVE0010/ 甘精胰岛素组合对血液葡萄糖水平的影响。

[0215] 图 5a 和 5b :犬中的 OGTT :AVE0010/ 甘精胰岛素组合对血浆胰岛素和 c-肽水平的影响。

[0216] 图 6 :犬中的 OGTT :在组合配制剂中相对于甘精胰岛素具有不同比例的 AVE0010 的剂量降低效果。

[0217] 图 7 :AVE0010/ 甘精胰岛素组合对糖尿病 db/db 小鼠中的血液葡萄糖的影响。

[0218] 图 8 :AVE0010/ 甘精胰岛素组合在糖尿病 db/db 小鼠中在口服葡萄糖耐受性测试中的效果。

[0219] 图 9 :AVE0010/ 甘精胰岛素组合对细胞因子和脂毒性诱导的 β -细胞体外凋亡的影响。

[0220] 图 10 :“3 支笔覆盖所有”系统。

实施例

[0221] 实施例 1

[0222] 模型 :健康犬中的口服葡萄糖耐受性测试 (OGTT) :比较甘精胰岛素 /AVE0010 组合与两种单独的活性化合物。

[0223] 动物

[0224] ● 雄性血糖正常小猎犬

[0225] ● 体重 :约 15kg

[0226] ● 每组的数目 : $n = 6$

[0227] 研究设计 (参见图 1)

- [0228] ●在时间 0 时的安慰剂或测试配制剂的个体皮下注射
- [0229] ●在时间 30 分钟和 5 小时时以 2g 葡萄糖/kg 体重 2 次口服施用葡萄糖
- [0230] ●采集血液样品以测定血液葡萄糖、血浆胰岛素、和 c-肽
- [0231] 分组 (n = 6)
- [0232] ●安慰剂 (没有 API 的 Lantus 安慰剂配制剂)
- [0233] ●甘精胰岛素 (0.3 个 IU/kg s.c., 等于 1.8nmol/kg)。甘精胰岛素是 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 人胰岛素。
- [0234] ●AVE0010 (Lantus 安慰剂配制剂中的 10 μg/kg s.c., 等于 2nmol/kg)。AVE0010 是 des Pro³⁶毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂。
- [0235] ●AVE0010/ 甘精胰岛素组合 (10 μg/kg AVE0010/0.3 个 IU/kg 甘精胰岛素 s.c.)。
- [0236] 实施例 2
- [0237] 犬中的 OGTT: 甘精胰岛素相对于安慰剂的效果
- [0238] 依照实施例 1 中所描述的方案来实施实验。
- [0239] ●重复的 OGTT (2g/kg p.o.)
- [0240] ●雄性小猎犬, n = 6。
- [0241] ●均值 ± Sem
- [0242] ●安慰剂 = Lantus 安慰剂
- [0243] ●甘精胰岛素 (0.3 个 U/kg s.c.)
- [0244] 结果: 图 2 中显示了数据。甘精胰岛素的单次施用不阻止 OGTT 诱导的血液葡萄糖升高。甘精胰岛素在吸收后阶段中加强血液葡萄糖浓度的预期的延迟降低。
- [0245] 实施例 3
- [0246] 犬中的 OGTT: AVE0010 相对于安慰剂的效果
- [0247] 依照实施例 1 中所描述的方案来实施实验。
- [0248] ●重复 OGTT (2g/kg p.o.)
- [0249] ●雄性小猎犬, n = 6
- [0250] ●均值 ± Sem
- [0251] ●安慰剂 = Lantus 安慰剂
- [0252] ●AVE0010 (10 μg/kg s.c.)
- [0253] 结果: 图 3 中显示了数据。AVE0010 几乎完全阻止 OGTT 诱导的血液葡萄糖的餐后升高。在吸收后阶段中对葡萄糖浓度没有影响。此实施例显示了 AVE0010 对 OGTT 诱导的血液葡萄糖餐后升高的影响与甘精胰岛素在吸收后阶段中的血糖降低效果互补。
- [0254] 实施例 4
- [0255] 犬中的 OGTT: AVE0010/ 甘精胰岛素组合对血液葡萄糖水平的影响
- [0256] 依照实施例 1 中所描述的方案来实施实验。
- [0257] ●重复 OGTT (2g/kg p.o.)
- [0258] ●雄性小猎犬, n = 6
- [0259] ●均值 ± Sem
- [0260] ●安慰剂 = Lantus 安慰剂

[0261] ● AVE0010 (10 μ g/kg s. c.)

[0262] ● 甘精胰岛素 (0.3 个 U/kg s. c.)

[0263] ● AVE+Lan (= 一种配制剂中预混合的 10 μ g/kg AVE0010 和 0.3 个 U/kg 甘

[0264] 精胰岛素)

[0265] 结果 : 图 4 中显示了数据。组合与 AVE0010 对餐后葡萄糖升高具有相同的作用 (参见实施例 3)。甘精胰岛素在吸收后阶段中的降血糖效果同样存在, 但是减弱 (参见实施例 2)。这是甘精胰岛素和 AVE0010 的协同效应, 因为单独的 AVE0010 对葡萄糖水平没有影响, 所述葡萄糖水平在施用葡萄糖后再次下降, 而甘精胰岛素单独对餐后葡萄糖水平没有影响。

[0266] 实施例 5

[0267] 犬中的 OGTT : AVE0010/ 甘精胰岛素组合对血浆胰岛素和 c- 肽水平的影响

[0268] 依照实施例 1 中所描述的方案来实施实验。

[0269] ● 重复 OGTT (2g/kg p. o.)

[0270] ● 雄性小猎犬, n = 6

[0271] ● 均值 $\pm$ Sem

[0272] ● 安慰剂 = Lantus 安慰剂

[0273] ● AVE0010 (10 μ g/kg s. c.)

[0274] ● 甘精胰岛素 (0.3 个 U/kg s. c.)

[0275] ● AVE+Lan (= 一种配制剂中预混合的 10 μ g/kg AVE0010 和 0.3 个 U/kg 甘精胰岛素)

[0276] C- 肽在胰岛素原向胰岛素的转化过程中释放, 并充当胰 β - 细胞分泌胰岛素的标志物。在葡萄糖加载测试中, 可以使用 c- 肽来测定胰的响应能力。

[0277] 结果 : 图 5a 和图 5b 中显示了数据。在组合组中, 胰岛素的餐后降低之后是吸收后甘精胰岛素水平升高。组合的 C- 肽水平对应于用餐阶段期间的 AVE0010 的和吸收后阶段期间的甘精胰岛素的胰岛素曲线。

[0278] 实施例 6

[0279] 犬中的 OGTT : 在组合配制剂中与甘精胰岛素具有不同比例的 AVE0010 的剂量降低效果。

[0280] 依照实施例 1 中所描述的方案来实施实验。

[0281] ● 重复 OGTT (2g/kg p. o.)

[0282] ● 雄性小猎犬, n = 11/6/6/6

[0283] ● 均值 $\pm$ Sem

[0284] ● 对照 = Lantus 安慰剂

[0285] ● AVE+Lan (= 一种配制剂中预混合的 0.15 至 1.0 μ g/kg AVE0010 和 0.3 个 U/kg 甘精胰岛素)。在实施例 2 至 5 中, 使用 10 μ g/kg 的 AVE0010 浓度。

[0286] 结果 : 图 6 中显示了数据。AVE0010 剂量从 10 μ g/kg (具体比较实施例 4) 降低至 1 μ g/kg (即 10 倍) 和所得的甘精胰岛素与 AVE0010 的比例升高对 AVE0010 与甘精胰岛素的组合的协同活性没有影响 (具体比较实施例 4)。仅在显著更小的 AVE0010 剂量, 组合的效果确实接近单独的甘精胰岛素的效果 (具体比较图 2)。因此, AVE0010 剂量可以至少在

一个数量级（例如至少 10 倍）内有所变化，而没有协同效应的损失。

[0287] 实施例 7

[0288] 模型：糖尿病、胰岛素抗性 db/db 小鼠：比较甘精胰岛素 /AVE0010 组合与两种单独的活性化合物。

[0289] 动物

[0290] ● 雌性 db/db 小鼠

[0291] ● 年龄：10-11 周

[0292] ● 每组的数目： $n = 10$

[0293] 研究设计

[0294] ● 安慰剂或测试配制剂的个体皮下注射

[0295] ● 采集血液样品来测定血液葡萄糖

[0296] 分组

[0297] ● 安慰剂（=没有 API 的 Lantus 安慰剂配制剂）

[0298] ● AVE0010 ($10 \mu\text{g/kg s.c.}$)

[0299] ● 甘精胰岛素 (5 IU/kg s.c.)

[0300] ● AVE0010/ 甘精胰岛素组合（预混合的 $10 \mu\text{g/kg}$ AVE0010 及 5 IU/kg 甘精胰岛素 s.c.）

[0301] 实施例 8

[0302] AVE0010/ 甘精胰岛素组合对糖尿病 db/db 小鼠中的血液葡萄糖的影响

[0303] 依照实施例 7 中所描述的方案来实施实验。

[0304] ● 雌性 db/db 小鼠，10 周

[0305] ● $n = 10$ ，均值 $\pm \text{Sem}$

[0306] ● 媒介物 = Lantus 安慰剂

[0307] ● AVE0010 ($10 \mu\text{g/kg sc}$)

[0308] ● Lantus (5 IU/kg sc)

[0309] ● AVE0010/ 甘精胰岛素（=一种配制剂中预混合的 AVE0010 $10 \mu\text{g/kg}$ 和甘精胰岛素 5 IU/kg ）

[0310] 结果：图 7 中显示了数据。在糖尿病 db/db 小鼠中，与两种单独的活性化合物相比，AVE0010/ 甘精胰岛素组合产生更快且更明显的血液葡萄糖浓度降低。因此，组合比单独的两种活性化合物之任一种使糖尿病 db/db 小鼠更接近血糖正常。

[0311] 实施例 9

[0312] AVE0010/ 甘精胰岛素组合在糖尿病 db/db 小鼠中在口服葡萄糖耐受性测试中的效果

[0313] 依照实施例 7 中所描述的方案来实施实验。另外，实施 OGTT (2g/kg p.o. 于 30 分钟时)。

[0314] ● 雌性 db/db 小鼠，11 周

[0315] ● $n = 10$ ，均值 $\pm \text{Sem}$

[0316] ● 对照 = Lantus 安慰剂

[0317] ● AVE0010 ($10 \mu\text{g/kg sc}$)

- [0318] ●甘精胰岛素 (5 个 U/kg sc)
- [0319] ● AVE0010/ 甘精胰岛素 (=在一种配制剂中预混合的 AVE0010 10 μ g/kg
- [0320] 和甘精胰岛素 5 个 U/kg)
- [0321] 结果:图 8 中显示了数据。AVE0010/ 甘精胰岛素组合导致显著改善的葡萄糖耐受性和更低的吸收后葡萄糖水平。
- [0322] 实施例 10
- [0323] AVE0010/ 甘精胰岛素组合对细胞因子和脂毒性诱导的 β - 细胞体外凋亡的影响
- [0324] ●胰岛素瘤细胞系 INS-1, 大鼠
- [0325] ●与测试化合物一起温育 5 小时
- [0326] ●与细胞因子混合物一起再温育 22 小时 (1ng/mL IFN- γ +4ng/mL IL-1 β) 或
- [0327] ●与 0.5mM FFA 一起再温育 18 小时 (棕榈酸盐:BSA 3:1)
- [0328] 用于凋亡的测量是胱天蛋白酶 -3 活性和细胞核的碎裂, 其与凋亡相关联。
- [0329] 结果:图 9 中显示了数据。单独的 AVE0010 或甘精胰岛素 (glargine, Glar) 阻止凋亡达约 40-50%。AVE0010 和甘精胰岛素组合显著更好地阻止凋亡。基于此协同效应, 组合引起针对细胞因子和脂毒性诱导的凋亡的保护升高。
- [0330] 实施例 11
- [0331] “3 支笔覆盖所有” 系统 (图 10)
- [0332] ●具有 3 种不同预定比例的 3 支预混合物笔:
- [0333] 一混合物 A:每 mL 的 100 个 U 的甘精胰岛素 +66.66 μ g AVE0010
- [0334] 一混合物 B:每 mL 的 100 个 U 的甘精胰岛素 +40 μ g AVE0010
- [0335] 一混合物 C:每 mL 的 100 个 U 的甘精胰岛素 +25 μ g AVE0010
- [0336] ●使用 3 支预混合物笔:图 10 中的表 (其代表一个例子) 从每剂 15 至 80 个 U 的甘精胰岛素和 10 至 20 μ g AVE0010 的治疗范围开始。对于特定的患者, 规定或预先确定要施用的甘精胰岛素剂量。在左手栏中查阅预定剂量。在栏混合物 A- 混合物 C 规定在 10 和 20 μ g 之间的范围中的相应 AVE0010 剂量的情况中, 将相应的混合物选择、剂量给药、并施用。范围是交叠的:例如, 在要求 26 至 30 个 U 的甘精胰岛素的情况中, 会有可能选择混合物 A 或混合物 B (具有较高剂量的 AVE0010)。其适用于混合物 B 和 C。如果例如图 50 个 U 的胰岛素的剂量, 则可以剂量给药 0.5ml 混合物 B 或混合物 C。此剂量含有 20 μ g (混合物 B) 或 12.5 μ g (混合物 C) AVE0010。
- [0337] ●结论:假设在 10 和 15 μ g 之间获得可能的 AVE0010 效果, 而在 15 和 22 μ g 之间获得治疗效果, 几乎所有服用 15-80 个 U 的甘精胰岛素剂量的患者还可以获得 10 和 20 之间的 AVE0010 治疗剂量, 若他们使用含有三种不同甘精胰岛素:AVE0010 比率 (混合物 A、B、C) 的三支预混合物笔之一的笔。基于具有协同效应的甘精胰岛素与 AVE0010 的可能的比例的广泛范围 (比较实施例 6), 可以改编笔中的比例, 使得对于每种甘精胰岛素剂量, 在至少一支笔中具有 AVE0010 的协同剂量。
- [0338] 实施例 12
- [0339] 此实施例显示了两种或更多种活性化合物的组合如何可以以如下的方式配制, 所述方式使得在组合两种或更多种组合物时, 这两种活性化合物可以以任何想要的量和以任何彼此想要的比例施用。本发明考虑到, 至少一种活性化合物必须不因组合 (例如经由施

用前直接混合)而被稀释。

[0340] 在此实施例中,名称“活性 A”和“活性 B”代表任何想要的活性化合物。具体地,活性 A 是胰岛素,而活性 B 是 GLP-1 激动剂。活性 A 也可以是 GLP-1 激动剂,而活性 B 也可以是胰岛素。

[0341] 1. 比较性实施例

[0342] 对于用活性 A(例如胰岛素)和活性 B(例如 GLP-1 激动剂)的组合疗法,提供了含有具有浓度 a mg/ml 的活性 A 的组合物的容器 1,和含有具有浓度 b mg/ml 的活性 B 的组合物的容器 2。

[0343] 对于施用两种活性的组合,混合来自容器 1 的体积 V_1 ml 和来自容器 2 的体积 V_2 ml。

[0344] 对于以给定浓度 a 和 b 的两种活性的剂量给药,依靠要施用的活性 A 和 B 的量来选择要施用的体积 V_1 和 V_2 。基于活性量如下确定两种活性的体积 V_1 和 V_2 :

[0345] 活性 A 的量: $V_1 \cdot a$ mg

[0346] 活性 B 的量: $V_2 \cdot b$ mg

[0347] 如下确定活性 A 和 B 在两种组合物的混合物中的浓度。

[0348] 活性 A: x mg/mL = $V_1 \cdot a / (V_1 + V_2)$

[0349] 活性 B: y mg/mL = $V_2 \cdot b / (V_1 + V_2)$

[0350] $V_1 + V_2$ 是总的施用体积。这意味着两种活性彼此稀释。因此,凭借此系统,不可能在不同量的活性 B 的情况中以预定水平保持例如活性 A(例如胰岛素)的浓度。

[0351] 2. 发明性实施例

[0352] 在此实施例中,对于用活性 A(例如胰岛素)和活性 B(例如 GLP-1 激动剂)的组合疗法,提供了含有具有浓度 a mg/ml 的活性 A 的组合物的容器 1,和含有具有浓度 a mg/ml 的活性 A 和具有浓度 b mg/ml 的活性 B 的组合物的容器 2。因此,活性 A 的浓度同时在这两种组合物中。

[0353] 对于施用两种活性的组合,混合来自容器 1 的体积 V_3 ml 和来自容器 2 的体积 V_2 ml。

[0354] 对于以给定浓度 a 和 b 的两种活性的剂量给药,依靠要施用的活性 A 和 B 的量来选择要施用的体积 V_3 和 V_2 。基于活性量如下确定两种活性的体积 V_3 和 V_2 :

[0355] 活性 A 的量: $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a)$ mg

[0356] 活性 B 的量: $V_2 \cdot b$ mg

[0357] 如下确定活性 A 和 B 的浓度。

[0358] 活性 A: a mg/mL = $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) / (V_3 + V_2)$

[0359] 活性 B: z mg/mL = $V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$

[0360] $V_3 + V_2$ 是总的施用体积。从上述计算看,明显的是,活性 A 的浓度总是 a mg/ml,即是恒定的,不管剂量给药什么体积比率的 V_3/V_2 。

[0361] 比较比较性实施例(参见部分 1)与本发明性实施例,显而易见的是,对于活性 A 和 B 的相同剂量给药数量,发明性实施例中要求的总体积更低。

[0362] 对于活性 A 的给定剂量(活性化合物的量),比较性实施例中的数字是: $V_1 \cdot a$ mg。

[0363] 在发明性实施例中,它是: $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a)$ mg

[0364] 因为活性化合物的量在这两种情况中应当是相同的,

[0365] $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) = V_1 \cdot a$

[0366] $(V_3+V_2) \cdot a = V_1 \cdot a$

[0367] 和 $V_3+V_2 = V_1$

[0368] 或 $V_3 = V_1 - V_2$

[0369] 在这里,施用活性 B 的体积 V_2 在这两种情况中是相同的。

[0370] 比较性实施例中的总体积是 V_1+V_2

[0371] 发明性实施例中的总体积是 V_3+V_2

[0372] 依照上述等式,对于发明性实施例,事实是:

[0373] $V_3+V_2 = V_1 - V_2 + V_2 = V_1$

[0374] 此体积 V_1 小于比较性实施例的体积 V_1+V_2 。

[0375] 由于混合具有活性 A 和 B 的组合物与具有活性 A 的组合物,活性 B 被稀释。此稀释小于比较性实施例中的活性 B 的稀释(即浓度 $b >$ 浓度 $z >$ 浓度 y):

[0376] $b > z$

[0377] $b > V_2 \cdot b / (V_3+V_2)$

[0378] $b > b \cdot V_2 / (V_3+V_2)$, 其中 $V_2 / (V_3+V_2) < 1$, 且

[0379] $z > y$

[0380] $V_2 \cdot b / (V_3+V_2) > V_2 \cdot b / (V_1+V_2)$

[0381] $1 / (V_3+V_2) > 1 / (V_1+V_2)$

[0382] $1 / (V_1 - V_2 + V_2) > 1 / (V_1+V_2)$

[0383] $1 / V_1 > 1 / (V_1+V_2)$

[0384] 因此,用于施用不同剂量的活性 A(例如胰岛素)和 B(例如 GLP-1 激动剂)的本发明的剂量给药系统与比较性系统相比具有三项优点:

[0385] ● 可以将活性 A(例如胰岛素)的浓度于预定的水平保持恒定

[0386] ● 在要施用的活性 A 和 B 的剂量相同的情况中,要施用的总体积更小。

[0387] ● 活性 B(例如 GLP-1 激动剂)的稀释小于比较性实施例中的。因而,可以在预定的范围内更容易地保持活性 B 的浓度。

[0388] 可以容易地将本实施例延伸至具有三种或更多种活性化合物的药物,第一活性化合物存在于所有组合物中(优选地以相等重量分数),而且在每种别的组合物中有至少一种别的活性化合物。可以混合第一组合物与相同比例的每种别的组合物,而不稀释第一组合物中的活性化合物的浓度。

[0389] 本发明涉及下述各项。

[0390] 1. 一种包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂的药物,所述药物以如下方式配制和/或混合,所述方式使得其包含各为预定量的所述胰岛素和所述 GLP-1 激动剂,而且可以以适合于患者个体要求的剂量施用。

[0391] 2. 如项 1 中所要求保护的药物,其用于在糖尿病患者中调节禁食、餐后和/或吸收后的血液葡萄糖浓度。

[0392] 3. 如项 1 或 2 中所要求保护的药物,其用于改善葡萄糖耐受性。

[0393] 4. 如前述项中任一项中所要求保护的药物,其用于预防低血糖症。

[0394] 5. 如前述项中任一项中所要求保护的药物,其用于阻止胰 β -细胞的功能损失。

[0395] 6. 如前述项中任一项中所要求保护的药物,其用于重量减轻和/或阻止重量增

加。

[0396] 7. 如前述项中任一项中所要求保护的药物,其包含第一药物组合物和第二药物组合物,和任选地至少一种别的药物组合物,它们各自包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂,而且含有相对于所述组合物总重量的不同重量分数的所述至少一种胰岛素和 / 或所述至少一种 GLP-1 激动剂。

[0397] 8. 如项 7 中所要求保护的药物,所述至少一种胰岛素和所述至少一种 GLP-1 激动剂在所述第一药物组合物中、在所述第二药物组合物中、和在使用的情况中的所述至少一种别的药物组合物中的重量分数选择为使得所述药物组合物含有基于所述重量分数的不同比例的胰岛素与 GLP-1 激动剂。

[0398] 9. 如项 7 或 8 中所要求保护的药物,所述第一、第二、和在使用的情况中的别的组合物包含基本上相同重量分数的所述至少一种胰岛素和不同重量分数的所述至少一种 GLP-1 激动剂。

[0399] 10. 如项 7 或 8 中所要求保护的药物,所述第一、第二、和在使用的情况中的别的组合物包含基本上相同重量分数的所述至少一种 GLP-1 激动剂和不同重量分数的所述至少一种胰岛素。

[0400] 11. 如项 1 至 6 中任一项中所要求保护的药物,其包含第一药物组合物和第二药物组合物,所述第一药物组合物包含至少一种胰岛素,而所述第二药物组合物包含至少一种 GLP-1 激动剂,所述药物配制和 / 或混合用于独立施用所述第一和第二药物组合物。

[0401] 12. 如项 1 至 6 中任一项中所要求保护的药物,其包含第一药物组合物和第二药物组合物,和任选地至少一种别的药物组合物,所述第一药物组合物包含至少一种胰岛素,而所述第二药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂,而所述至少一种别的药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种别的活性化合物。

[0402] 13. 如项 12 中所要求保护的药物,所述第一药物组合物、所述第二药物组合物、和在使用的情况中的所述至少一种别的组合物包含相对于所述组合物总重量的基本上相同重量分数的所述胰岛素。

[0403] 14. 如前述项中任一项中所要求保护的药物,所述至少一种胰岛素独立选自:人胰岛素、其类似物、衍生物、和代谢物。

[0404] 15. 如项 14 中所要求保护的药物,所述至少一种胰岛素独立选自下组: Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 人胰岛素、Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素、B28Asp 人胰岛素、和 B29Lys(ε-十四烷酰基), desB30 人胰岛素。

[0405] 16. 如前述项中任一项中所要求保护的药物,所述至少一种 GLP-1 激动剂独立选自下组: GLP-1、其类似物和衍生物、毒蜥外泌肽-3、其类似物和衍生物、毒蜥外泌肽-4、其类似物和衍生物、和其药理学可耐受盐。

[0406] 17. 如项 16 中所要求保护的药物,所述至少一种 GLP-1 激动剂独立选自下组: 毒蜥外泌肽-4、desPro³⁶毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂[AVE0010]、和 Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-谷氨酰基(N^α-十六烷酰基)))GLP-1(7-37)[利拉鲁肽]、和其药理学可耐受盐。

[0407] 18. 如项 17 中所要求保护的药物,所述至少一种 GLP-1 激动剂独立选自下组: 毒蜥外泌肽-4、其类似物、衍生物、和药理学可耐受盐。

[0408] 19. 如项 18 中所要求保护的药物,所述至少一种 GLP-1 激动剂是 desPro³⁶毒蜥外

泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂。

[0409] 20. 如前述项中任一项中所要求保护的物质,所述胰岛素是 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 人胰岛素,而所述 GLP-1 激动剂是 desPro³⁶毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂或其药理学可耐受盐。

[0410] 21. 包含如项 1 至 18 中任一项中所要求保护的物质的试剂盒。

[0411] 22. Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 人胰岛素和 desPro³⁶毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂和 / 或其药理学可耐受盐的组合。

[0412] 23. 至少一种胰岛素和至少一种 GLP-1 激动剂用于制备药用产品的用途,所述药用产品用于治疗糖尿病,更具体地 1 或 2 型糖尿病患者,用于调节禁食、餐后和 / 或吸收后的血液葡萄糖浓度,用于改善葡萄糖耐受性,用于预防低血糖症,用于阻止胰 β-细胞的功能损失,用于重量减轻和 / 或用于阻止重量增加。

[0413] 24. 一种用如项 7 中所要求保护的物质或用包含此类药物的试剂盒治疗患者的方法,包括:

[0414] (a) 选择要施用的所述至少一种胰岛素的剂量,

[0415] (b) 选择要施用的所述至少一种 GLP-1 激动剂的剂量,

[0416] (c) 自所述物质的第一、第二、和在使用中的至少一种别的组合选择组合,其在浓度上包含来自 (a) 和 (b) 的剂量,使得来自 (a) 和 (b) 的剂量存在于同一体积中,并

[0417] (d) 确定并施用与来自 (a) 和 (b) 的剂量对应的量。

[0418] 25. 如项 24 中所要求保护的方法,其用于调节禁食、餐后和 / 或吸收后的血液葡萄糖浓度,用于改善葡萄糖耐受性,用于预防低血糖症,用于阻止胰 β-细胞的功能损失,用于重量减轻和 / 或用于阻止重量增加。

[0419] 26. 如项 24 或 25 中所要求保护的方法,步骤 (c) 基于表来实施。

[0420] 27. 一种用如项 13 中所要求保护的物质或用包含此类药物的试剂盒治疗患者的方法,所述物质包含:

[0421] (i.) 选择要施用的所述至少一种胰岛素的剂量,并确定所述第一、第二、和在使用中的至少一种别的组合物的总量,使得选定剂量的所述至少一种胰岛素存在于所述总量中,

[0422] (ii.) 选择要施用的所述至少一种 GLP-1 激动剂的剂量,并确定所述第二组合物的量,使得选定剂量的所述至少一种 GLP-1 激动剂存在于所述第二组合物的量中,

[0423] (iii.) 在适当的情况下,选择要施用的所述至少一种别的活性化合物的剂量,并确定所述至少一种别的组合物的量,使得选定剂量的所述至少一种别的活性化合物存在于所述至少一种别的组合物的量中,

[0424] (iv.) 对所述患者施用所述第一组合物的量,所施用的量对应于按照步骤 (i) 的总量减去按照步骤 (ii) 的所述第二组合物的量,及在适当的情况下减去按照步骤 (iii) 的所述至少一种别的组合物的量,并

[0425] (v.) 对所述患者施用步骤 (ii) 中所确定的所述第二组合物的量,和在适当的情况下在步骤 (iii) 中确定的所述至少一种别的组合物的量。

[0426] 28. 如项 27 中所要求保护的方法,其用于调节禁食、餐后和 / 或吸收后的血液葡萄糖

糖浓度,用于改善葡萄糖耐受性,用于预防低血糖症,用于阻止胰 β -细胞的功能损失,用于重量减轻和 / 或用于阻止重量增加。

[0427] 29. 如项 27 或 28 中所要求保护的方法,步骤 (i)、(ii) 和 / 或 (iii) 基于表来实施。

[0428] 30. 一种制备如项 1 至 20 中任一项中所要求保护的药物的方法,包括配制和 / 或混合,使得其包含各为预定量的所述胰岛素和所述 GLP-1 激动剂,而且可以以适合于患者个体要求的剂量施用。

[0429] 31. 包含如项 1 至 20 中任一项中所要求保护的药物或如项 21 中所要求保护的试剂盒的装置,所述装置包含分开容器中的所述药物的药物组合物,并容许所述药物组合物彼此独立地剂量给药。

[0430] 32. 如项 31 中所要求保护的装置,其用于注射。

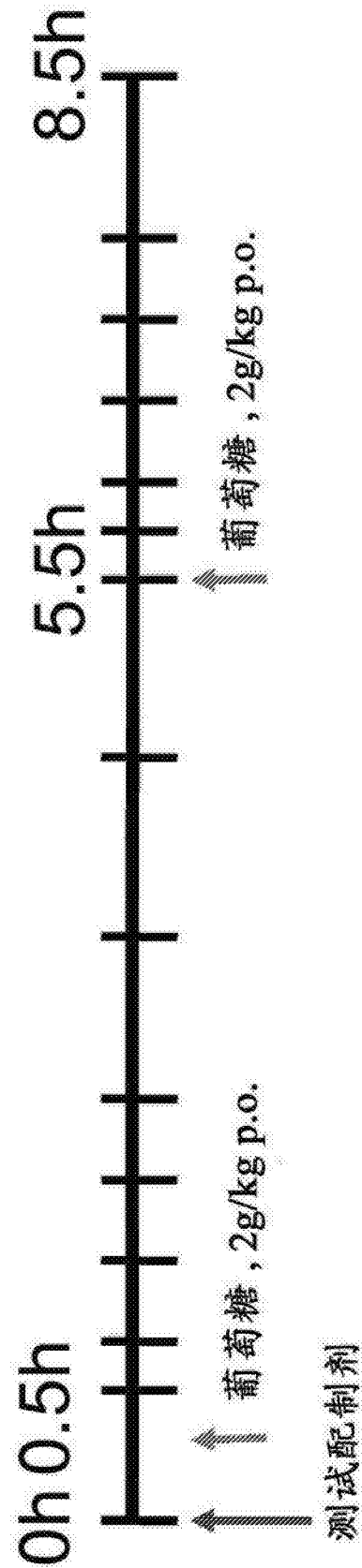


图 1

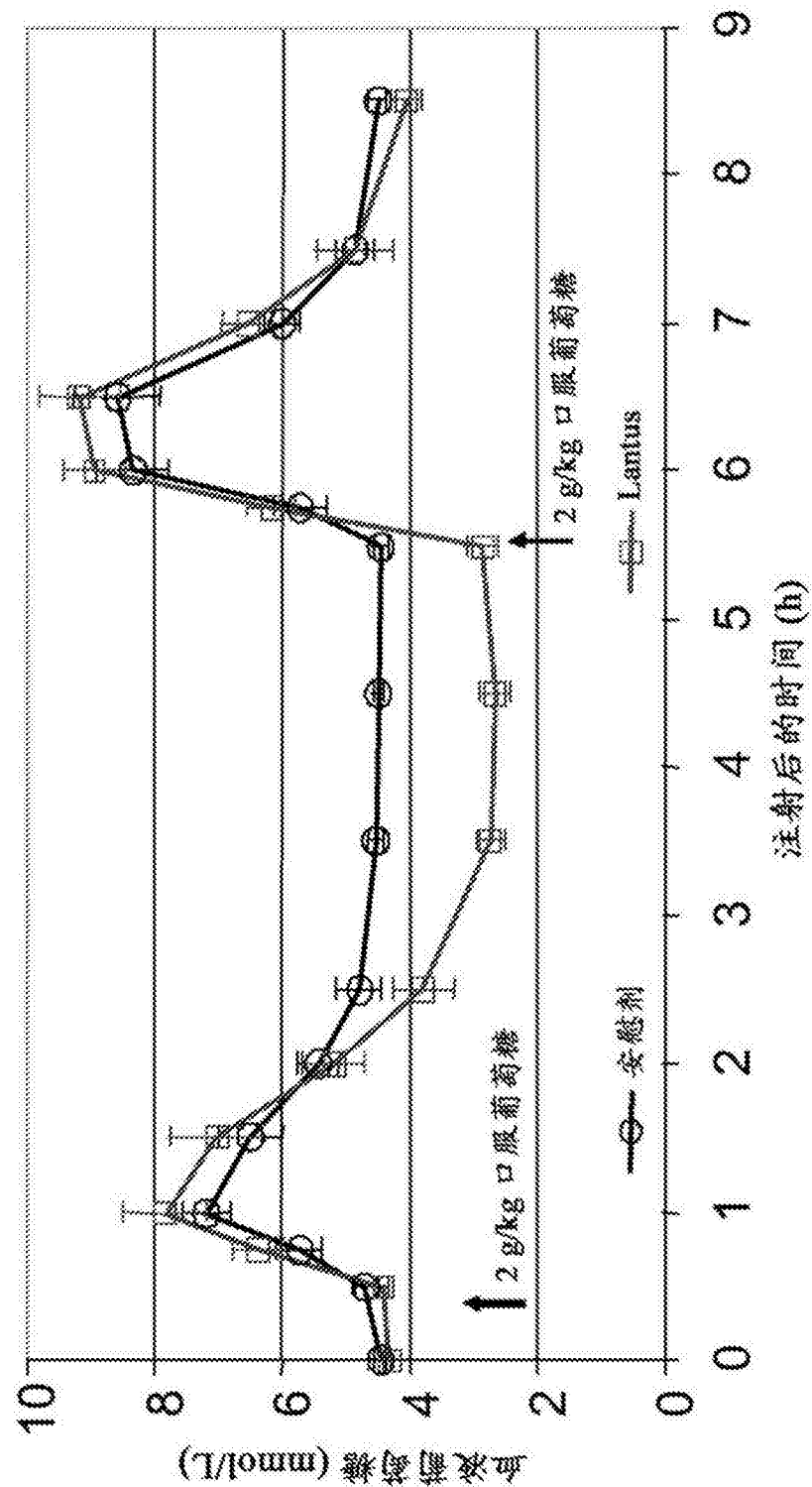


图 2

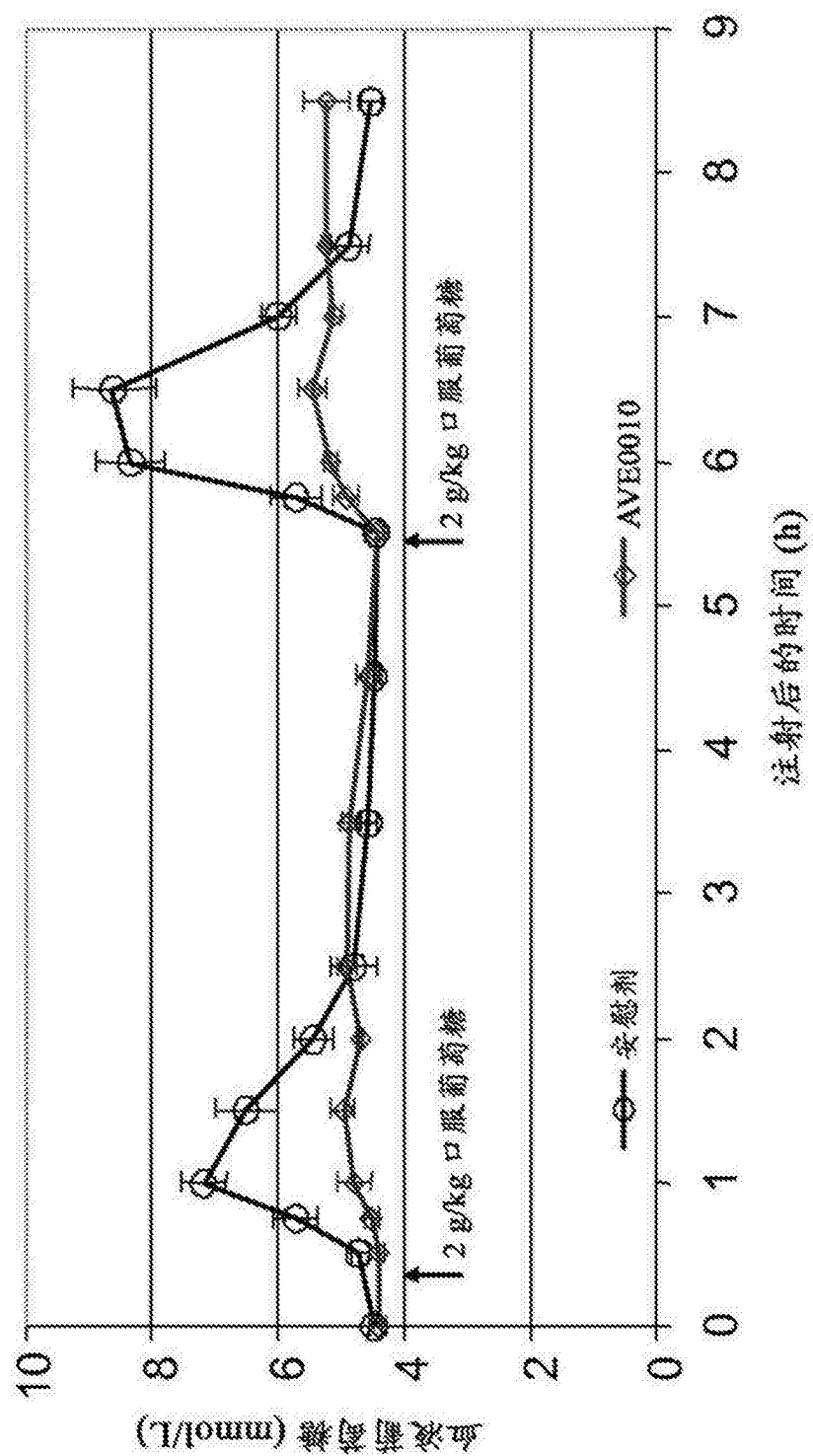


图 3

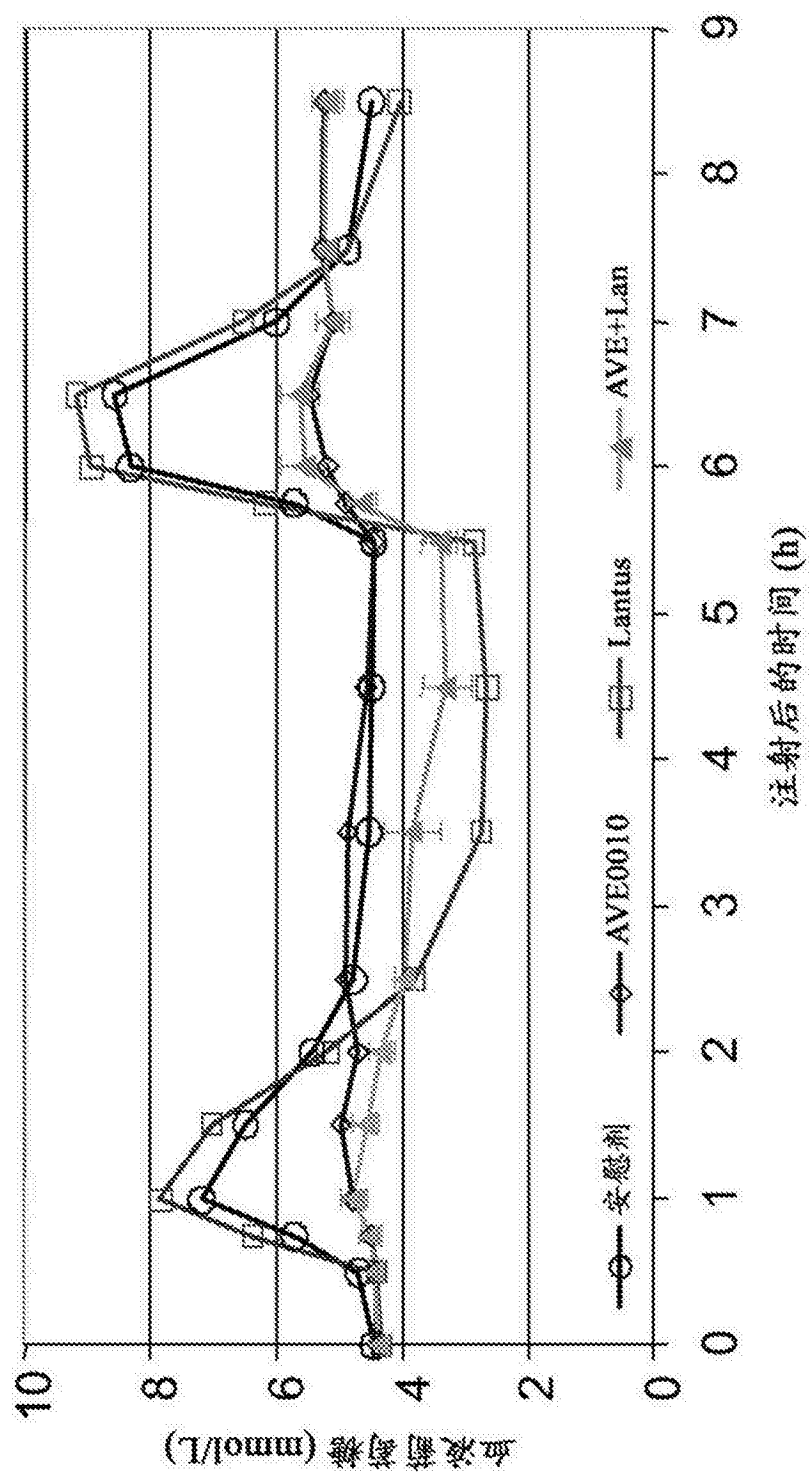


图 4

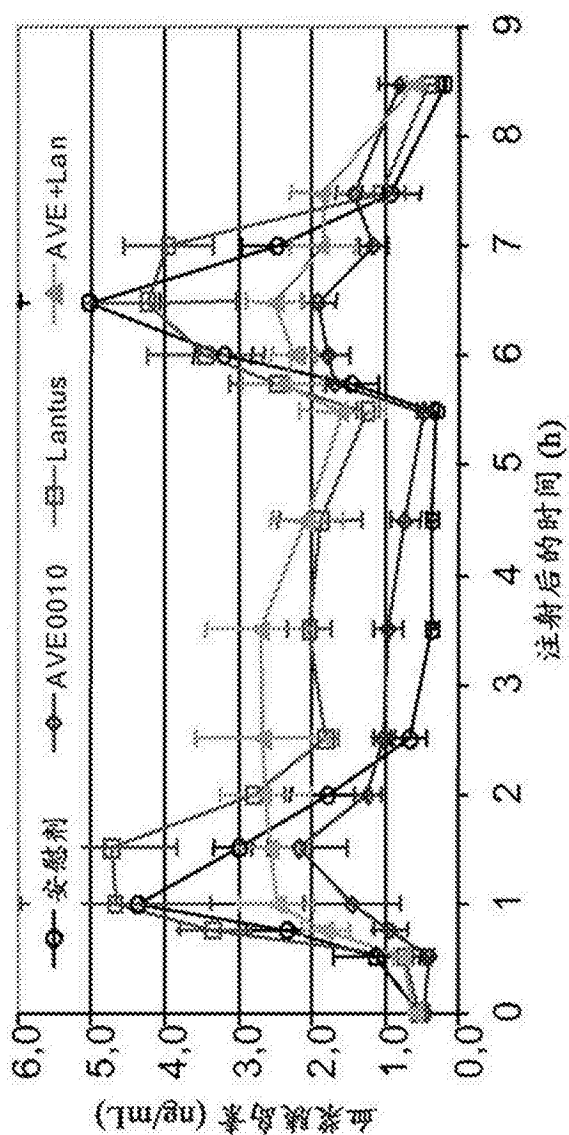


图 5a

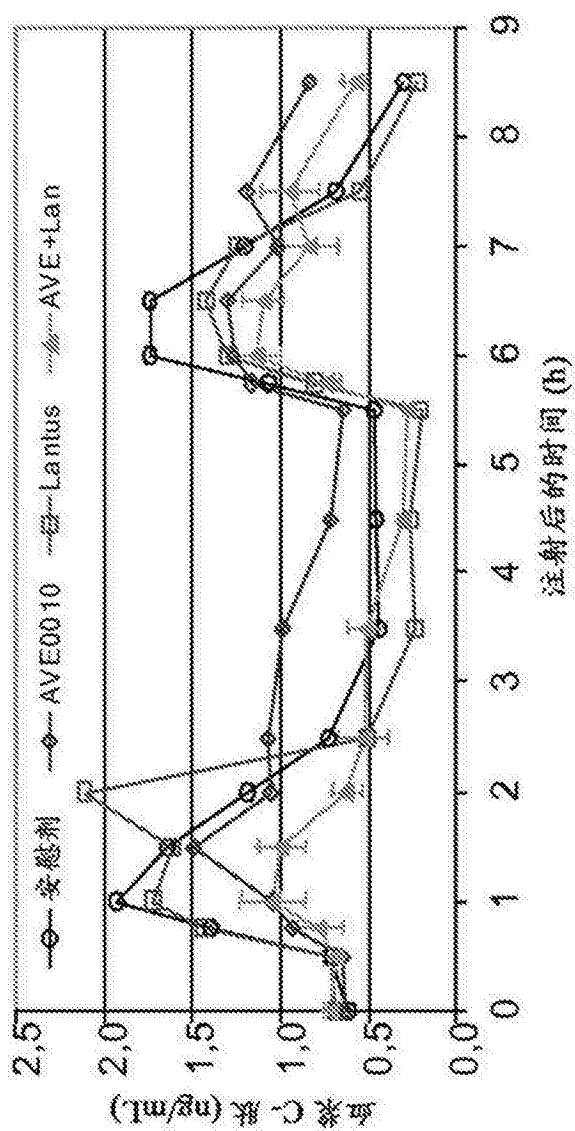


图 5b

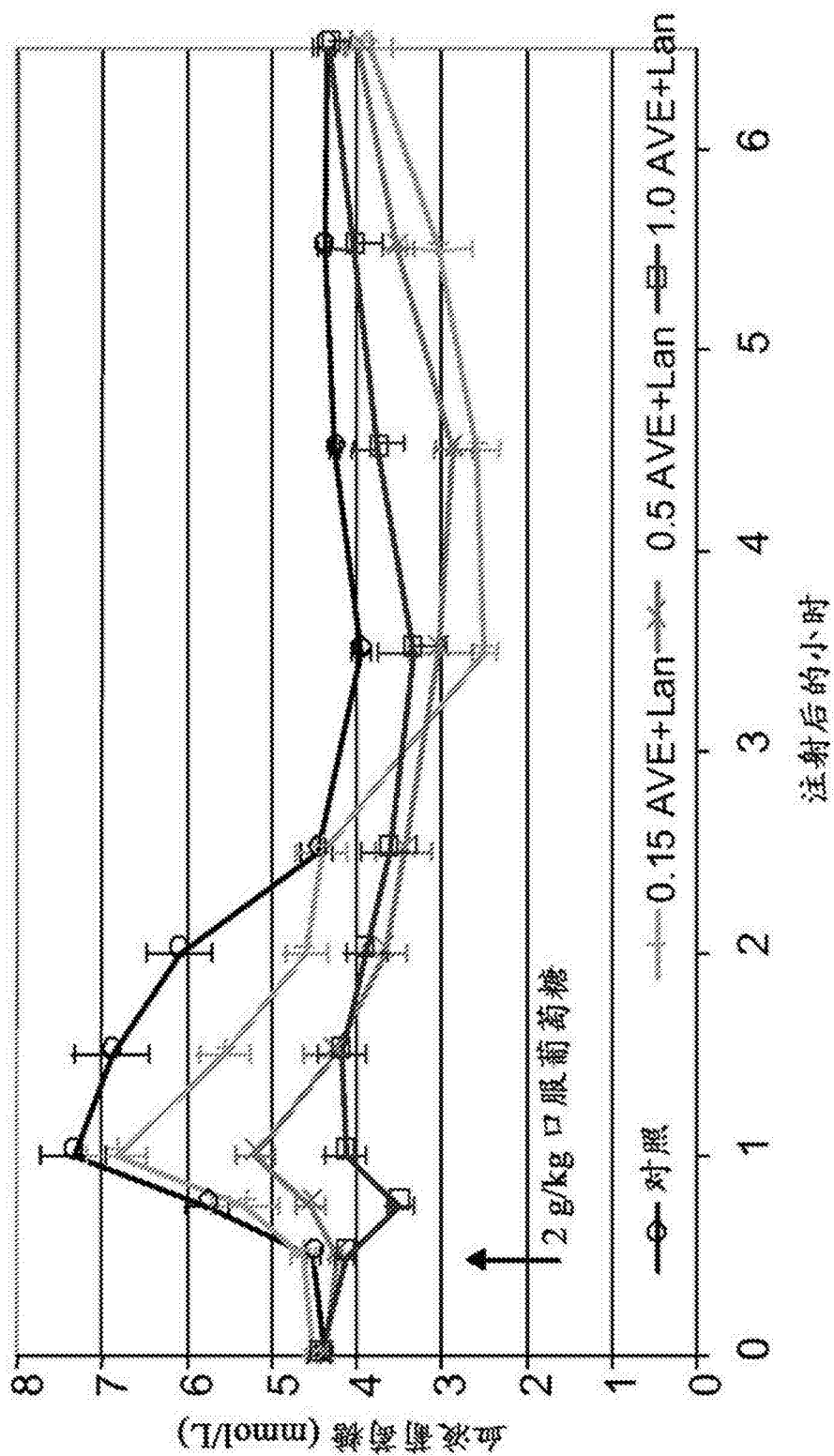


图 6

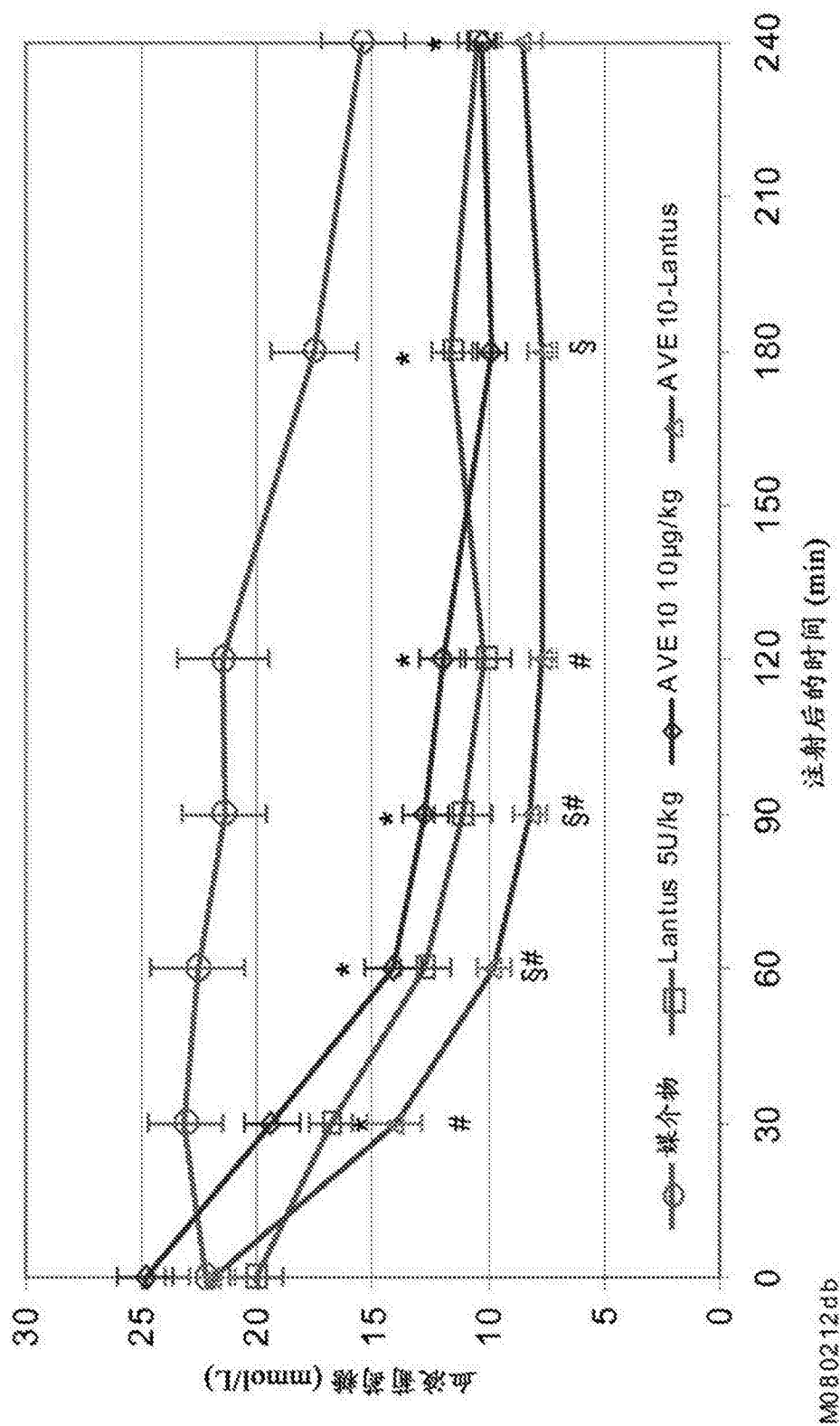


图 7

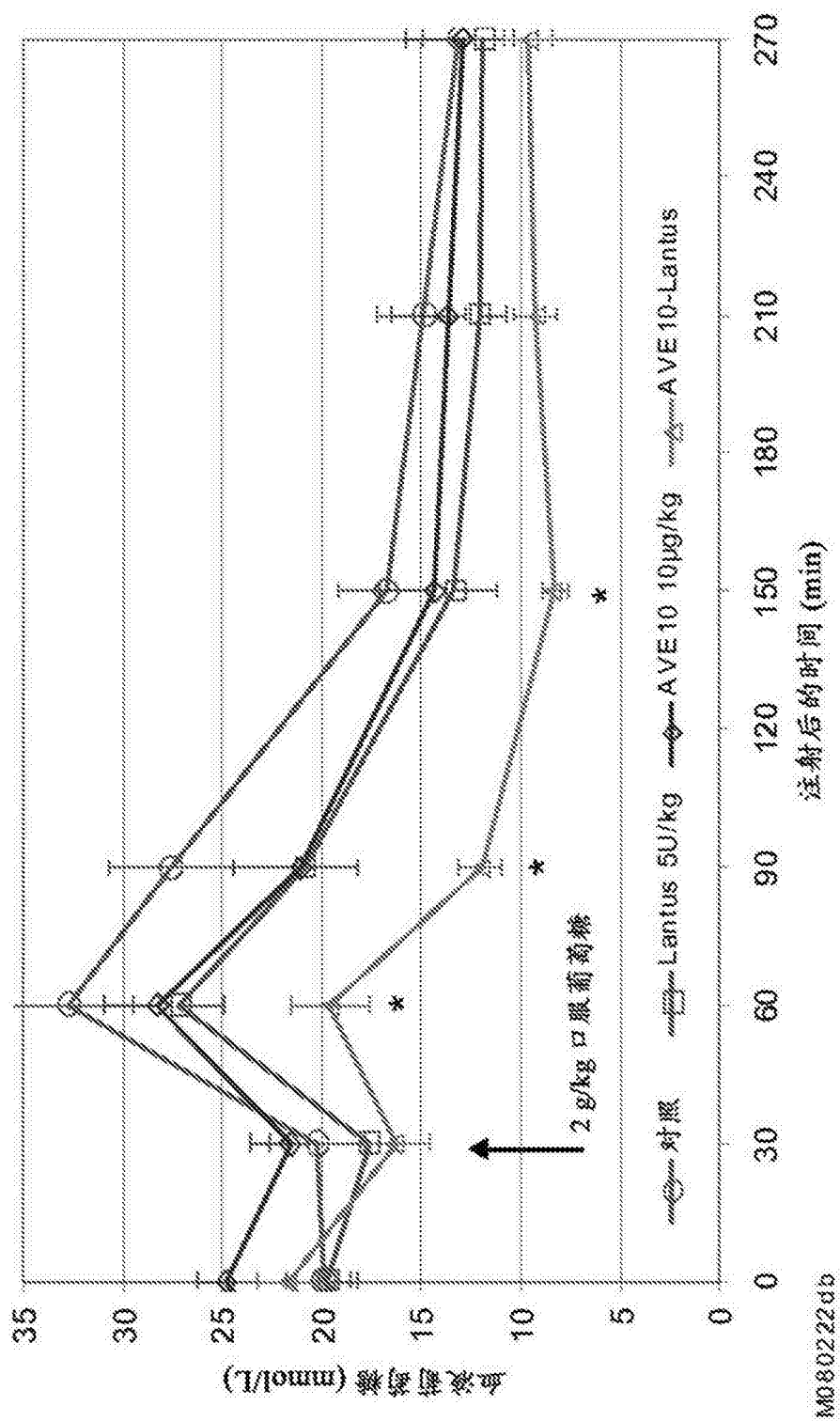


图 8

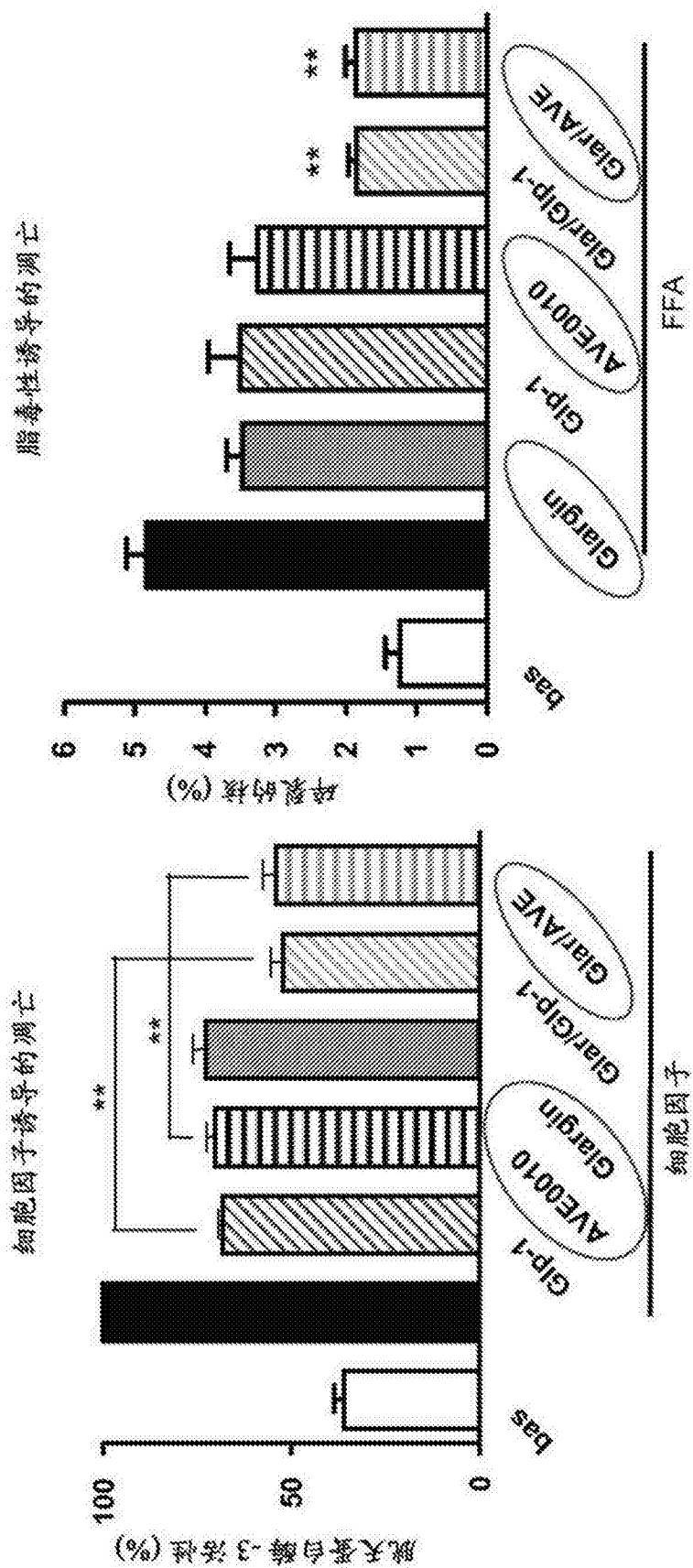


图 9

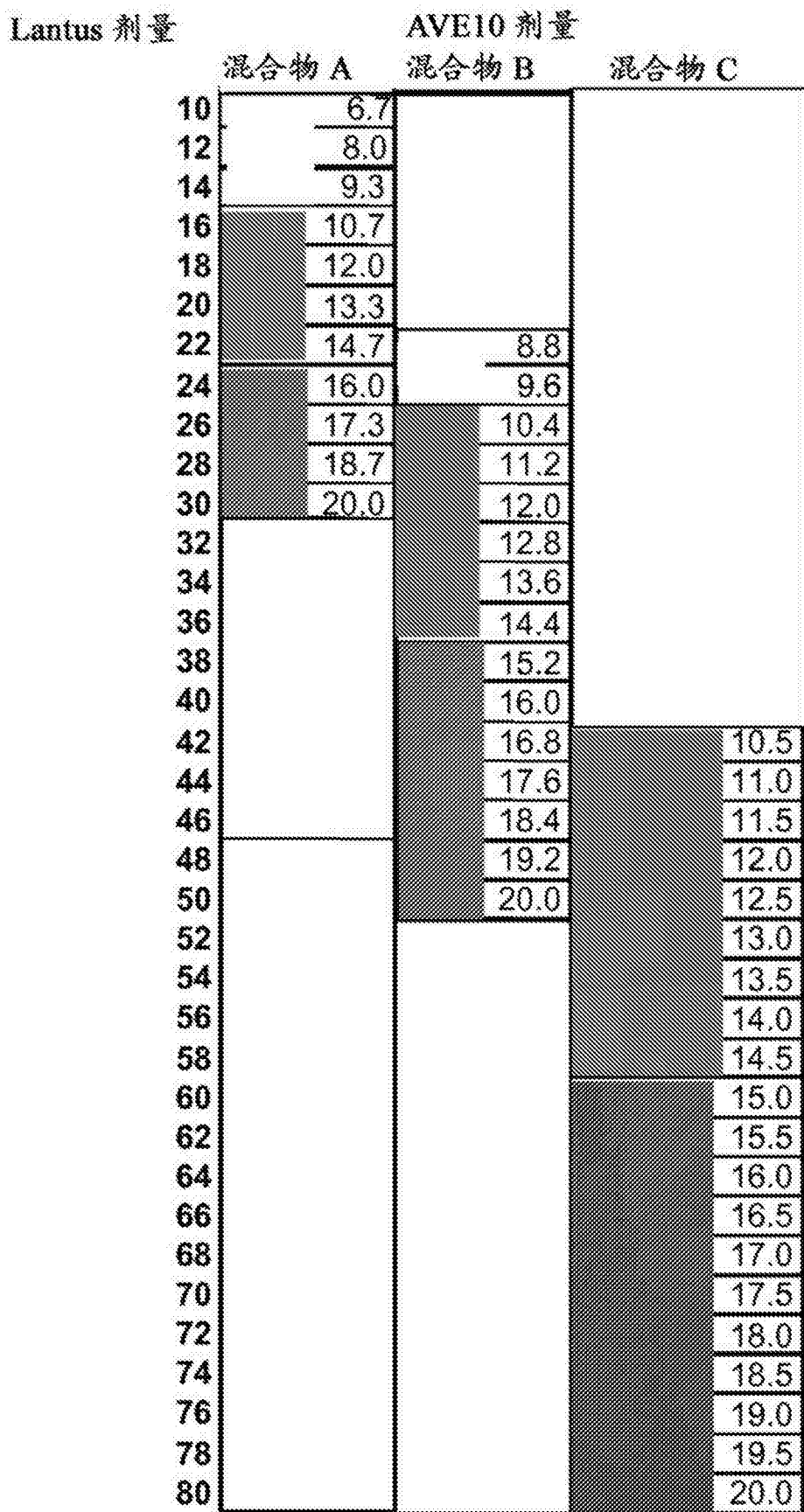


图 10