

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 38/46
A61P 3/10



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00804999.8

[45] 授权公告日 2005 年 10 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1221284C

[22] 申请日 2000.3.15 [21] 申请号 00804999.8
[30] 优先权
[32] 1999.3.17 [33] DE [31] 19911778.0
[86] 国际申请 PCT/EP2000/002261 2000.3.15
[87] 国际公布 WO2000/054799 德 2000.9.21
[85] 进入国家阶段日期 2001.9.14
[71] 专利权人 索尔瓦药物有限公司
地址 德国汉诺威
[72] 发明人 S·桑德 C·斯坦恩波恩
M·鲁德曼 D·施瓦尼兹
F·汉尼吉斯
审查员 丁慧萍

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 吴亦华

权利要求书 1 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 治疗糖尿病的药物
[57] 摘要

本发明涉及生理上可接受的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的来源于微生物或动物的酶混合物，但特别是消化酶混合物，例如胰酶或含胰酶的消化酶混合物在治疗糖尿病，制备对此治疗合适的药物方面的用途。本发明的一个方案涉及这种具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的酶混合物，但特别是胰酶或含胰酶的消化酶混合物在辅助治疗 I 型和 II 型两种糖尿病方面的用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 改善临床糖尿病参数有效量的和/或减少糖尿病的迟发继发病有效量的、生理上可接受的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的消化酶混合物在制备用于治疗高级哺乳动物或人类原发性 I 型类糖尿病的药物制剂中的用途。

2. 根据权利要求 1 的用途,其特征为,每剂量单位的脂解活性在 5000 - 45000Ph.Eur.脂酶单位,蛋白质分解活性在 200 - 3000Ph.Eur.蛋白酶单位,淀粉分解活性在 3500 - 45000Ph.Eur.淀粉酶单位。

3. 权利要求 1 的用途,其特征为,作为消化酶混合物使用由微生物获得的脂酶、蛋白酶和淀粉酶组成的混合物。

4. 权利要求 1 的用途,其特征为,作为消化酶混合物使用胰酶和/或包含脂酶、淀粉酶和蛋白酶的动物消化酶混合物。

5. 权利要求 4 的用途,其特征为,作为动物消化酶混合物使用含胰酶的消化酶混合物。

6. 权利要求 4 或 5 的用途,其特征为,使用胰酶或含胰酶的消化酶混合物,其中除了胰酶或含胰酶的消化酶混合物还额外添加一种或多种微生物酶,选自脂酶,蛋白酶和淀粉酶。

7. 权利要求 1 的用途,其特征为,制备用于辅助治疗糖尿病的药物制剂。

8. 权利要求 7 的用途,其特征为,制备用于治疗伴随有外分泌胰机能不全的糖尿病的药物制剂。

9. 制备用于治疗原发性 I 型糖尿病的药物制剂的方法,其特征为,将改善临床糖尿病参数有效量的和/或减少糖尿病的迟发继发病有效量的生理上可接受的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的消化酶混合物,与通用的药物助剂一起转化成合适的药物剂型。

10. 权利要求 9 的方法,其特征为,使用胰酶和/或包含脂酶、淀粉酶和蛋白酶的动物消化酶混合物作为生理上可接受的消化酶混合物。

治疗糖尿病的药物

本发明涉及生理上可接受的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的酶混合物，但特别是消化酶混合物，例如胰酶，在治疗糖尿病和制备适于这种治疗的药物方面的用途。这里，本发明特别涉及这种具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的酶混合物，但特别是胰酶或含胰酶的消化酶混合物在辅助治疗 I 型和 II 型原发性糖尿病方面的用途。

所谓糖尿病一般是指糖尿病症，即所谓的“糖尿病”。这里，除了其它例如可能作为其它原发病的后发病出现的例如继发性糖尿病形式，基本上区分为两组主要的糖类代谢障碍的类型，即胰岛素不足引起的 I 型糖尿病和胰岛素作用降低引起的 II 型糖尿病，这里病变的过程等取决于各自的类型。此外，糖尿病是具有不同类型生理表型的慢性病，伴随着例如脂肪代谢障碍，循环障碍以及葡萄糖代谢障碍。这种病变的典型症状有高血糖(高血糖症)，尿中有排出糖(糖尿)，易感染和发痒。糖尿病容易发展，而且许多情况下引起不同的并发症。作为并发症已知有例如神经和血管病。因此，在每种病期，治疗必须适应各自的情况，选择对各个情况适合的药物。此外，在此治疗范围内也可能值得期望，除了使用主要选择的药物外，还额外使用其它辅助治疗范围内的药物，它们能对治疗起辅助作用，或对疾病的其它过程予以积极影响。

因此，本发明的主题是制备一种新的用于治疗糖尿病的药物制剂。本发明的主题特别是一种新的用于糖尿病治疗过程中的辅助治疗的药物制剂，其治疗有额外的辅助效果或例如通过减少迟发继发病(Spaetfolgen)来积极影响糖尿病的其它过程。

按本发明为了制备用于治疗高级哺乳动物和人类糖尿病的药物制剂，使用生理上可接受的，具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的酶混合物，例如相应地来自微生物的酶混合物和/或特别是动物的消化酶混合物，如优选胰酶或与胰酶相似的消化酶混合物。

本发明范围内，这里使用任意动物或微生物来源的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的生理上可接受的酶混合物。因此，本发明范围内使用的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的酶混合物既可来自纯微生物源，纯动物源，也可来自动物和微生物的酶的混合物。

在本发明的一种方案中，使用的酶混合物只来源于微生物。作为微生物酶特别考虑来自细菌，例如来自杆菌属或假单胞菌属的酶，或来自真菌培养，例如霉菌，例如源于根霉属或曲霉属的酶。这种生理上可接受的细菌和/或霉菌酶的实例在现有技术中已有描述，例如关于其获得和在治疗消化不良方面的应用。这里，脂酶例如来源于杆菌属或假单胞菌属，淀粉酶，还有脂酶来源于霉菌，例如来自根霉菌，蛋白酶例如同样来自曲霉菌。

特别地，在本发明范围内但在另一方案中，涉及具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性，特性与胰酶相近的那些消化酶混合物。这里，在本发明范围内优选含胰酶的消化酶混合物以及特别是胰酶本身，但这里，还可在希望的情况下向胰酶或含胰酶的消化酶混合物中添加一种或多种微生物的，即来自微生物的、选自脂酶、蛋白酶和淀粉酶的酶。

胰酶是一种已知的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的酶混合物，其在商业上例如可以商业名 Kreon[®]，以粒、丸或含有耐胃液的小丸胶囊形式购买，医学上用于例如在胃部手术，肝和胆疾病，(胰管)粘稠物阻塞症和慢性胰腺炎之后胰机能不全，消化机能不全时作为酶替代品。胰酶一般作为天然酶混合物通过由猪胰脏中提取得到，例如按照德国专利申请 DE 25 12 746 和 DE 42 03 315 中介绍的方法，然后按已知方式转化为希望的制剂形式。胰酶通常以固体制剂形式口服。

按本发明制备的药物制剂在本发明的一种情况下优选含有胰酶或含胰酶的消化酶混合物。在按本发明制备的这种药物制剂中，胰酶或含胰酶的消化酶混合物在希望的情况下，除了含有胰酶，还含有一种或多种生理上可接受的选自脂酶、蛋白酶和淀粉酶的酶，如那些可从微生物取得的酶。作为微生物酶，用于此种添加的特别是上面已提到的来自细菌，例如来源于杆菌属或假单胞菌属、或来自真菌培养，如霉菌，例如来自

根霉属或曲霉属的酶。向胰酶或含胰酶的酶混合物中添加的脂酶例如来自杆菌属或假单胞菌属，添加的淀粉酶以及脂酶来自霉菌，例如来自根霉属，添加的蛋白酶例如同样来自曲霉属。

已经发现，在本发明范围内描述的生理上可接受的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的可能来自微生物和/或动物的酶混合物，不仅可用于治疗消化酶不足的状况(如那些例如通过慢性胰腺炎基础上胰腺的病变，胃部手术后消化机能不全，肝或胆疾病引起的)，而且令人类惊奇地还适用于治疗高级的哺乳动物和人类的原发性糖尿病。但是，尤其上述的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的生理上可接受的酶混合物，但是优选例如胰酶本身或含有胰酶的消化酶混合物，其还含有微生物酶添加物，例如一种或多种微生物脂酶、蛋白酶和/或淀粉酶，适用于糖尿病治疗中的辅助治疗，起一种额外的支持糖尿病治疗的作用或积极影响糖尿病的其它过程，也就是特别有助于减少糖尿病的迟发继发病。

这里，将本发明所用的生理上可接受的酶混合物，优选例如胰酶或含有胰酶的消化酶混合物，希望的话还可能含有微生物酶添加物，用于除了原发性糖尿病外，还存在涉及同样存在的外分泌的胰腺机能不全的并发症的病人类是有利的。

本发明的药物制剂除了含有介绍的微生物酶混合物和/或动物的消化酶混合物，例如特别是胰酶或含胰酶的消化酶混合物以外，还含有药物助剂和/或添加剂以及可能的稳定剂。

这样，酶混合物可以以有效量(分别根据脂解，蛋白质分解和淀粉分解组分的活性单位确定)与通用的药物助剂和/或载体材料一起包含在固体或液体药物制剂中。每剂量单位的脂解活性一般在 5000 - 45000Ph. Eur. (欧洲药典)脂酶单位，蛋白质分解活性一般在 200 - 3000Ph. Eur. 蛋白酶单位，淀粉分解活性一般在 3500 - 45000Ph. Eur. 淀粉酶单位。作为典型的剂量单位的例子例如是具有下列活性的酶混合物：
a) 约 10000 Ph. Eur. 脂酶/约 8000Ph. Eur. 淀粉酶/约 600Ph. Eur. 蛋白酶；
b) 约 25000Ph. Eur. 脂酶/约 18000Ph. Eur. 淀粉酶/约 1000Ph. Eur. 蛋白酶；或 c) 约 40000Ph. Eur. 脂酶/约 40000Ph. Eur. 淀粉酶/约 2600Ph. Eur.

蛋白酶。作为固体制剂的例子有可口服的制剂，如药片，糖衣药丸，胶囊，粉末，颗粒或丸剂。这种固体制剂除了含有药理学通用的助剂，例如润滑剂或片剂崩解剂，还可含有药理学通用无机和/或有机载体材料，例如乳糖，滑石或淀粉。液体制剂，如活性物质的溶液、悬浮液或乳液，可以含有通用的稀释剂，如水，油和/或悬浮剂如聚乙二醇等。它还可以额外含有其它助剂，例如防腐剂，矫味剂，稳定剂(例如复合脂质)等。

酶混合物可以与药物助剂和/或载体材料按已知方式混合并配制。为了制备固体制剂，酶混合物可以例如与助剂和/或载体材料按通用方式混合，湿或干造粒或造丸。颗粒，丸或粉末可直接装入胶囊或小药囊，或按通用方式压制成片核。在希望情况下，这些片核可以按已知方式包上糖衣。液体制剂可以通过将组分以及可能的其它助剂溶解或分散在合适的液体载体中，以溶液或悬浮液形式得到。

抗糖尿病的效果以及对糖尿病过程，特别是在糖尿病治疗过程中的辅助治疗范围内的积极影响，可以对于按本发明使用的具有脂解，蛋白质分解和淀粉分解活性的生理上可接受的酶混合物，例如上述微生物酶混合物，特别是胰酶或含胰酶的消化酶混合物，通过确定一般对判断糖尿病时考虑的药理学参数的作用来证明。这些参数可以是例如改善，即降低糖基化的血红蛋白(HbA_{1c})，降低血糖水平，减少低血糖病的发作以及减少高血糖。

为证明上述酶混合物对血糖控制的积极效果，用以 Kreon® 10000 Minimicrospheres® (微小药丸装入胶囊中)形式的胰酶对额外具有外分泌胰机能不全的胰岛素依赖的糖尿病病人类(IDDM=类型 I)进行一种双盲、多中心、安慰剂对照的平行组研究。病人类组(男/女)按每纽约 74 个病人类随机划分。治疗进行 4 个月的时间，每天口服剂量为 16-18 个 Kreon 胶囊。在主要进餐时间(每天 3 次)分别服用 4 个胶囊，进餐时间之间(每天 2-3 次)各 2 个胶囊。一个装有 Kreon® 10000 Minimicrospheres® 的胶囊含有 150mg 具有说明的酶含量为 10000Ph. Eur. 脂酶单位，8000Ph. Eur. 淀粉酶单位和 600Ph. Eur. 蛋白酶单位的胰酶。安慰剂组得到相应的没有酶活性的安慰剂微小球胶囊。

使用的酶混合物对于血糖控制的效果通过测量糖基化的血红蛋白水平(HbA_{1c})来确定。这里期望积极影响 HbA_{1c} 水平作为临床意义上的糖尿病状况的改善。其它糖尿病参数考虑血葡萄糖水平(胰岛素/高血糖素), 判断低血糖发作, 脂溶性维生素(A, D 和 E)的状况, 日胰岛素剂量, 体重指数和高血糖周期。

在用于选择病人类群体的预先研究-评估之后, 病人类经过 8 周的开始阶段(不服用酶混合物/安慰剂), 以便将病人类调节至各自的胰岛素剂量。在本身 4 个月的双盲-平行组研究期开始前, 进行一次基线评估。研究期间, 胰岛素剂量应尽可能保持稳定($\pm 10\%$), 第一个治疗月例外, 其间还允许调节胰岛素剂量。完成随机化后必需的胰岛素调节将研究的病人类排除于研究之外, 但允许由于例如急性病的暂短的适应。研究过程中, 病人类经过多次中间评估, 最后进行进一步的评估。与这些糖尿病参数分开, 还测量胃肠参数, 如粪便脂肪, 粪便特征, 脂肪吸收系数(CFA, 脂肪吸收系数)和临床症状。

根据前面概括描述的研究表明了服用胰酶积极影响糖尿病参数, 不仅考虑到积极影响糖基化的血红蛋白(HbA_{1c}), 还考虑到改善了血糖控制: 例如稳定了血糖过程(平化)和例如减少低血糖发生以及高血糖症状。研究结果因此表明, 通过按本发明服用生理上可接受的, 具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的酶混合物, 能改善糖尿病的调节。与其分开表明, 在具有伴随的外分泌的胰机能不全的糖尿病病人类群体中, 胃肠参数, 例如粪便脂肪, 粪便特征, CFA 和临床症状同样受到积极影响, 这些病人类的营养状况总体上得到改善。因此, 生理上可接受的具有脂解、蛋白质分解和淀粉分解活性的酶混合物, 特别是胰酶或含胰酶的酶混合物, 其还可具有上述微生物酶添加物, 适于制备用于治疗糖尿病, 特别是辅助治疗糖尿病的药物制剂; 这里, 糖尿病也可能伴随外分泌的胰机能不全。

所用的酶混合物对糖尿病参数在药理上有利的作用和糖尿病状况的改善通过下面所述的临床研究和其中得到的结果进一步阐述。

临床研究

为评价 Kreon® 10000 Minimicrospheres®与安慰剂相比在具有外分泌胰机能不全的胰岛素依赖的糖尿病(IDDM=胰岛素依赖的糖尿病)病人类的血糖控制方面的效果,进行双盲多中心、安慰剂对照的平行组研究。

I. 研究构思

下面的临床研究报告是 Kreon® 10000 Minimicrospheres®通过血糖的控制治疗胰岛素依赖的病人类(IDDM)过程中的效果研究的临时评价。据此,这一报告给出了研究的概要,以及根据必需的病人类中约一半的病人类包括在内而在此期间得到的结果的概况。

研究目标

本研究的主要目标是评估 Kreon® 10000 Minimicrospheres®对具有外分泌胰机能不全的胰岛素依赖的糖尿病患者的血糖控制方面的作用。

有多个评估血糖控制的变量。最重要的参数是 HbA_{1c},其值对于受治疗的组应比安慰剂组低。这个参数选择作为主要参数。作为补充参数,检查低血糖发作和低血糖突然发生的次数,空腹状态下和饭后的血糖值,日胰岛素剂量,体重和脂溶性维生素(A/D和E)的血清水平。此外还评估胰的外分泌机能障碍的参数,其中有粪便的频率和稠度,腹痛,鼓肠,气胀和查看病人类和检查得到的病情的临床总印象。

借助标准试验评价可耐受性和安全性。

病人类群体

对此研究,涉及具有胰岛素依赖的糖尿病的病人类。这些病人类群体选作为糖尿病病人类的模型测试组,因此这些组最好加以定义。计划在每个治疗组包括74个病人类,从而达到共148个病人类的测试组规模。

这些病人类应该是30岁前发生此病,应该在诊断后一年之内已经开始胰岛素治疗。具有证明非胰岛素依赖的糖尿病的病人类排除在外。

为确保随机划分的病人类具有一定程度的外分泌胰机能不全,运用粪便的弹性硬蛋白酶(Elastase)-1值。这一参数是用于确定已有的胰的外分泌功能缺陷的量度。为参与此研究,弹性硬蛋白酶-1值必须小于/等于100 μg/g粪便。具有更高值的病人类不包括在此研究中。具有胰岛素依赖的糖尿病以外的其它病因(例如慢性胰腺炎,囊性纤维化)引起的

外分泌胰机能不全的病人类不包括在此研究中。

其它包括在内的规定有：男性和女性，年龄至少为 18 岁。

其它不包括在内的规定有：每种其它可能限制参与此研究或其圆满完成的(以说明的本研究的病为基础的诊断除外)的重病，已知的对胰酶和/或猪胰岛素的过敏反应，最近 5 年中与消化道有关的任何恶性，任何胃肠手术，短肠综合症，血色素沉着，包括乙醇在内的药物滥用的病史，阳性的尿 - 孕期测试或已经在孕期或哺乳期(对妇女)，严重过敏反应或任何严重的异常的药物反应的病史，估计存在的不依从或缺乏合作，研究开始前近 4 周内服用任何实验的活性物质，任何其它按检查的观点来说禁止病人类参与此研究的原因。

设计:

所有病人类在签署信息/同意表格后，接受粪便中弹性硬蛋白酶 - 1 的预筛选。如果弹性硬蛋白酶 - 1 值小于/等于 $100 \mu\text{g/g}$ 粪便且病人类满足包括在内的规定，不涉及不包括在内的规定，他们就可能接受进入至少 8 周的起动期。

在起动期内，病人类应达到稳定的胰岛素剂量，包括不改变胰岛素注射次数和胰岛素类型，不把标准治疗改为强化治疗或用泵注射。HbA_{1c} 水平应在 0.07 - 0.10(按米制单位)。体重必须保持稳定，估计之间的偏差不大于 5kg。

起动期结束时，合适的病人类随机划分，或者为 Kreon® 10000 Minimicrospheres® 或者为安慰剂组。治疗时间安排为 16 周，1, 2, 4 和 10 周后，进行多个中间评估，16 周后进行最后评估。前 4 周内允许胰岛素适应。4、10 和 16 周后进行用于血糖控制的广泛检查(参见研究目标)。

治疗和剂量:

病人类随机分配到或者 Kreon® 10000 Minimicrospheres® 组或者安慰剂组。

病人类按计划应得到 16 - 18 个胶囊/天。每餐时间的胶囊数量固定。三次主餐时间，病人类服 4 个胶囊，每次餐间时间(2 - 3 次)服用 2 个胶囊。

这相应于每次主餐时间为 40000Ph. Eur. 脂酶单位，每次餐间时间为 20000 Ph. Eur. 脂酶单位。总日用剂量为 160000 - 180000Ph. Eur. 脂酶单位。这反映了具有慢性胰腺炎的病人类的临床研究中所用的剂量，因此对于具有外分泌胰机能不全的病人类的治疗是足够的。

统计:

原始参数的分析是以共变量 (Kovariate)，记录的治疗和中心的主要效果，随时间观察到的手段，通过中心的治疗相互作用为基线，应用线性模型的协方差分析。测试中 α 值为 5%。此分析在用于治疗而预先规定的，由所有随机划分的病人类组成的，4 周治疗后，在稳定的胰岛素剂量下，至少出示一次 HbA_{1c} 测量的测试组中进行。因为后来只报告得到的中间分析结果，所以不定义最后记录模型 (Peer-Protokoll-Modell) 组。

测试组大小划分为每组 74 个病人类，使用 α 值为 5%，对 HbA_{1c} 的标准偏差 $\sigma = 0.015$ ，效率 (Staerke) 为 80%，从而得到差为 0.007。

病人类的一半结束研究 (每组 37 个病人类)，中间分析就预定了。

II. 研究的结果

病人类组:

由于较低的招募量，临时性分析用 71 个病人类随机划分为或 Kreon® 10000 Minimicrospheres® 组或安慰剂组进行。这 71 个病人类包括在安全测试组内，至少得到一剂量研究药物。

基于对为治疗而事先规定的测试组的规定 (欲治疗 (intent-to treat) 样本, =ITT) 可以招 65 个病人类来作 HbA_{1c} 分析 (表 1)。

表 1: 病人类测试组

	安慰剂 N	Kreon N	总量 N
安全测试组	36	35	71
ITT 测试组	36	29	65

ITT=欲治疗

人类数统计数据

下面表 2 给出重要的人类数统计数据全貌。

表 2: 人类数统计数据 *(数据见原文)

参数	安慰剂	Kreon	总量
<u>性别</u> [N(%)]			
男	21 (58.3)	23 (65.7)	44 (62.0)
女	15 (41.7)	12 (34.3)	37 (38.0)
<u>人类种来源</u> (N(%))			
高加索	36 (100.0)	34 (97.1)	70 (98.6)
黑人类		1 (2.9)	1 (1.4)
<u>年龄</u> (年)			
平均值 $\pm$ SD	42.7 $\pm$ 10.0	46.6 $\pm$ 8.9	44.6 $\pm$ 9.6
跨度	24-64	30-63	24-64
男人类 (平均值 $\pm$ SD)	44.7 $\pm$ 10.4	45.7 $\pm$ 9.7	45.2 $\pm$ 10.0
女人类 (平均值 $\pm$ SD)	40.0 $\pm$ 9.0	48.3 $\pm$ 7.3	43.7 $\pm$ 9.2
<u>重量</u> (kg)			
平均值 $\pm$ SD	74.5 $\pm$ 11.8	79.2 $\pm$ 12.9	76.8 $\pm$ 12.5
跨度	47-93	54-103	47-103
男人类 (平均值 $\pm$ SD)	79.8 $\pm$ 9.0	84.7 $\pm$ 9.3	82.4 $\pm$ 9.4
女人类 (平均值 $\pm$ SD)	67.0 $\pm$ 11.5	68.6 $\pm$ 12.5	67.7 $\pm$ 11.8
<u>高度</u> (cm)			
平均值 $\pm$ SD	171.1 $\pm$ 10.1	173.2 $\pm$ 10.0	172.1 $\pm$ 10.0
跨度	152-190	156-191	152-191
男人类 (平均值 $\pm$ SD)	176.3 $\pm$ 7.4	179.1 $\pm$ 6.4	177.8 $\pm$ 7.0
女人类 (平均值 $\pm$ SD)	163.8 $\pm$ 8.7	161.8 $\pm$ 3.6	162.9 $\pm$ 6.9
<u>BMI</u> [kg/m ²]			
平均值 $\pm$ SD	25.4 $\pm$ 3.0	26.4 $\pm$ 3.6	25.9 $\pm$ 3.3
跨度	18-31	19-34	18-34
男人类 (平均值 $\pm$ SD)	25.7 $\pm$ 2.6	26.5 $\pm$ 3.2	26.1 $\pm$ 3.0
女人类 (平均值 $\pm$ SD)	24.9 $\pm$ 3.6	26.1 $\pm$ 4.3	25.5 $\pm$ 3.9

SD=标准偏差

BMI=体重指数

由此表可见，两个治疗组的人类数统计数据可比，尽管 Kreon 组多随机划分了一些男人类，结果导致 Kreon 组中高度，重量和体重指数的

数值稍微高些。但是，这些偏差对于解释效果的结果是不重要的。这同样适于糖尿病发生的年龄，病期或胰岛素治疗的时间长短。各种情况下，在两个治疗组之间的平均值或中间值只有小的区别。因此，可以认为两个治疗分支中病情的严重程度相似。

事先筛选中的弹性硬蛋白酶-1 值在两组之间同样没有显著的区别（对于 Kreon 组为 57.3 ± 26.5 ，而对于安慰剂组为 62.0 ± 29.8 ）。

效果参数：

表 3 中概括了最重要的参数 HbA_{1c} 的结果。此表包括 ITT 测试组的数据。

表 3: HbA_{1c} - ITT 测试组

	安慰剂		Kreon	
	N	平均值	N	平均值
4. 周 治疗间区别	36	0.07967	29	0.07779
	平均值:	0.00187	SEM:	0.00086
	P=0.0330			
10. 周 治疗间区别	36	0.08131	29	0.07876
	平均值:	0.00254	SEM:	0.00112
	P=0.0268			
16. 周 治疗间区别	36	0.08273	29	0.08034
	平均值:	0.00238	SEM:	0.00138
	P=0.0902			

SEM=平均标准误差

表 3 表明，Kreon 在 4 和 10 周后导致统计上显著更低的 HbA_{1c} 水平，甚至在 16 周导致清楚的趋势。这表明 Kreon 具有改善有胰岛素依赖的糖尿病症的病人类的血糖控制的潜力。

这一点通过表 4 着重指出，其中说明了基线的 HbA_{1c} 值改善，不变或恶化的病人类的数量。

表 4: 基线的 HbA_{1c} 值改善, 不变或恶化的病人类的数量

	安慰剂			Kreon		
	改善	不变	恶化	改善	不变	恶化
4. 周	13	5	18	15	5	9
10. 周	12	2	22	12	5	12
16. 周	4	4	26	11	3	15

在时间上与 Kreon 组比较的情况下, 安慰剂治疗中, 更多的病人类的 HbA_{1c} 水平恶化。Kreon 治疗下, 恶化的趋势相对较小, 而安慰剂治疗下, 多数病人类恶化。再次清楚表明, Kreon 能有效改善胰岛素依赖的糖尿病病人类的血糖控制。许多病人类在随机划分前渴望几乎最佳治疗的研究方案中恶化的原因, 在正常条件下, 如在安慰剂组可见的, 导致血糖控制快速失效。Kreon 能减少这种恶化。

在出现温和至中度高血糖发作的数量(表 5)方面也观察到相似的检查结果。

表 5: 高血糖发病数量的改变

	安慰剂			Kreon		
	<0	=0	>0	<0	=0	>0
4. 周	11	9	16	8	7	14
10. 周	13	13	10	13	3	11
16. 周	14	10	12	14	8	8

<0=与基线相比较少的发病

=0=与基线相比同样数量的发病

>0=与基线相比比较多数量的发病

表 5 说明, 获得 Kreon 的病人类中几乎 50%有不到温和至中度高血糖发病, 而安慰剂组中只有 39%的病人类具有这种检查结果。

关于每周葡萄糖水平升高 - 暗示高血糖期 - 的数量, 发现可比的, 尽管不太强的效果。

空腹和非空腹的血糖水平没有显著的差别, 同样如病人类必需的胰

胰岛素剂量。

不利的意外的数量在两个治疗组中没有区别。在用 Kreon 治疗过程中，观察到更多消化系统内一些不利的意外，在安慰剂治疗过程中有更多代谢/营养障碍方面不利的意外以及呼吸系统组不利的意外。由于不利的意外退出的病人类的数量在两组中相等。

III. 结论

概括地说，有充分证据说明，Kreon 有利于治疗具有外分泌胰机能不全的胰岛素依赖的糖尿病病人类，导致改善血糖控制。这说明，Kreon 应用于治疗这些病人类，以改善其治疗过程中的最重要的因素。

因为胰岛素依赖的糖尿病病人类接收作为模型，所以可以相信对非胰岛素依赖的糖尿病病人类也会观察到同样有利的作用，特别在该病人类还同时具有外分泌胰机能不全的情况下。

下面的实施例将更详细阐述包括胰酶的、用于糖尿病治疗，特别是辅助糖尿病治疗的合适的药物制剂的制备，但不限制本发明的范围。

实施例

120kg 胰酶在商业上通用的混合机中与 30kg 聚乙二醇 4000 混合，用约 20kg 2-丙醇浸透。

混合物通过一台安装有具有 0.8mm 内径的钻孔的冲孔阴模和位于其后的切割装置的挤出机挤压。这里得到挤出长度为最大 20mm 的挤出段。

在按约 15kg 一份的份数中，挤出段在修圆仪(型号 Caleva)中打碎，修成球状药丸，其中每份还添加 300g 稀液体石蜡，取决于在修圆仪中的保留时间(3-6分)还添加约 300-700g 2-丙醇。

在商业上通用的搁架式钢干燥箱中干燥后，得到产率约 90%的胰酶微丸核，其直径为 0.7-1.4mm，用 0.7mm 筛(筛下细粒<0.7mm)和 1.4mm 筛(筛掉粗粒>1.4mm)来分类，胰酶含量约 78%。堆比重为 0.7g/ml。

然后，微丸核在通用的装有邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(型号 HP55)、邻苯二甲酸二丁酯、稀的液态石蜡和硅油(Dimethicone 1000)在丙酮中的溶液的涂覆设备中，按已知方式包覆耐胃液的涂层。作为产率，得到约 90%耐胃液的胰酶微丸，其直径为 0.7-1.6mm，用 0.7mm 筛(筛掉

细粒子<0.7mm)和 1.6mm 筛(筛掉粗粒子>1.6mm), 胰酶含量约 60%, 基于薄膜包覆的微丸, 堆比重为 0.8g/ml.

最后, 微丸装入商业上通用的硬明胶胶囊或小药囊。