



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104884078 B

(45)授权公告日 2017.06.20

(21)申请号 201380054364.1

(22)申请日 2013.10.16

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104884078 A

(43)申请公布日 2015.09.02

(30)优先权数据

12188807.7 2012.10.17 EP

61/715412 2012.10.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.04.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/071575 2013.10.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/060447 EN 2014.04.24

(73)专利权人 诺和诺德股份有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72)发明人 弗兰蒂泽克·胡巴勒克

弗洛里安·安德斯·弗格

A.马克霍夫

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 初明明 李炳爱

(51)Int.Cl.

A61K 38/28(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

(56)对比文件

EP 0432039 A2,1991.06.12,全文.

CN 103458873 A,2013.12.18,权利要求1-15项.

EP 1656951 A1,2006.05.17,全文.

审查员 张起

权利要求书2页 说明书88页

(54)发明名称

用于口服递送的脂肪酸酰化D-氨基酸

(57)摘要

本发明涉及充当口服递送治疗性大分子例如肽的渗透增强剂的脂肪酸酰化氨基酸(FA-Daa's)以及包含这样的FA-Daa's的药物组合物。

1. 药物组合物,其包含

a. 通式A-Xy表示的至少一种FA-Daa或其盐,其中A-Xy中的A是非极性的不带电荷的或酸性的氨基酸,和Xy是通过酰化连接到A的 α 氨基的脂肪酸部分,和y代表所述脂肪酸部分中的碳原子数量,其中当所述氨基酸是非极性的不带电荷的氨基酸时y为10、12、14、16或18,和当所述氨基酸为酸性时y为16或18,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D和

b. 亲水肽或蛋白。

2. 权利要求1的药物组合物,其中所述组合物为口服组合物。

3. 权利要求1或2中任一项的口服药物组合物,其中所述盐选自钠(Na⁺)和钾(K⁺)。

4. 前述权利要求中任一项的口服药物组合物,其中y为12。

5. 前述权利要求中任一项的口服药物组合物,其中y为14。

6. 前述权利要求中任一项的口服药物组合物,其中y为16。

7. 前述权利要求中任一项的口服药物组合物,其中y为18。

8. 前述权利要求中任一项的口服组合物,其中所述亲水肽或蛋白是胰岛素。

9. 权利要求1-8中任一项的口服药物组合物,其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自:月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰-D-丙氨酸、豆蔻酰D-丙氨酸钠或钾、N-十四酰D-丙氨酸、棕榈酰D-丙氨酸钠或钾、N-十六酰D-丙氨酸、硬酯酰D-丙氨酸钠或钾、N-十八酰D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-异亮氨酸、豆蔻酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-异亮氨酸、棕榈酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-异亮氨酸、硬酯酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、豆蔻酰D-亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-亮氨酸、棕榈酰D-亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-亮氨酸、硬酯酰D-亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰-D-脯氨酸、豆蔻酰D-脯氨酸钠或钾、N-十四酰D-脯氨酸、棕榈酰D-脯氨酸钠或钾、N-十六酰D-脯氨酸、硬酯酰D-脯氨酸钠或钾、N-十八酰D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾、N-十二酰-D-缬氨酸、豆蔻酰D-缬氨酸钠或钾、N-十四酰D-缬氨酸、棕榈酰D-缬氨酸钠或钾、N-十六酰D-缬氨酸、硬酯酰D-缬氨酸钠或钾、N-十八酰D-缬氨酸、棕榈酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十六酰D-天冬氨酸、棕榈酰D-谷氨酸钠或钾、N-十六酰D-谷氨酸、硬酯酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十八酰D-天冬氨酸、硬酯酰D-谷氨酸钠或钾和N-十八酰D-谷氨酸。

10. 前述权利要求中任一项的口服药物组合物,进一步包含丙二醇。

11. 前述权利要求中任一项的口服药物组合物,进一步包含SEDDS、SMEDDS或SNEDDS。

12. 前述权利要求中任一项的药物组合物,其包含小于10% (w/w) 的水。

13. 用作药物的前述权利要求中任一项的口服药物组合物。

14. 用于增加胰岛素、胰岛素肽或蛋白或胰岛素类似物或衍生物的生物利用度的方法,其包括以下步骤:在给予个体的胰岛素、胰岛素肽或蛋白或胰岛素类似物或衍生物的药物组合物中包括FA-Daa,

其中FA-Daa由通式A-Xy表示,其中A-Xy中的A是非极性的不带电荷的或酸性的氨基酸,和Xy是通过酰化连接到A的 α 氨基的脂肪酸部分,和y代表所述脂肪酸部分中的碳原子数量,其中当所述氨基酸是非极性的不带电荷的氨基酸时y为10、12、14、16或18,和当所述氨基酸为酸性时y为16或18,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

15. 权利要求1-13中任一项的组合物的制备方法,包括将所述FA-Daa与胰岛素肽或蛋白和用于SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的成分的混合物混合的步骤。

用于口服肽递送的脂肪酸酰化D-氨基酸

技术领域

[0001] 本发明的技术领域涉及用于口服递送治疗性亲水 (hydropilic) 肽和蛋白的脂肪酸酰化D-氨基酸 (FA-Daa's) 以及包含这样的FA-Daa's的药物组合物。

[0002] 背景

[0003] 因为某些大分子 (例如蛋白和肽) 的产生不足或完全衰竭所致的许多病理状态通过治疗性大分子 (例如亲水肽或蛋白) 的有创性和不方便的胃肠外给予来治疗。其一个实例是在胰岛素依赖性患者的治疗中给予胰岛素, 所述患者需要每天给予一次或多次胰岛素。口服途径因其无创性特征所以对于给药是合意的, 并且具有减少给药相关的患者不适并增加药物依从性的巨大潜力。然而, 存在若干障碍; 例如在胃肠 (GI) 道内的酶促降解, 药物流出泵, 从肠粘膜的吸收的不足和变化, 以及在肝内的首过代谢, 并且迄今为止尚未发现用于口服递送治疗性亲水蛋白的产品面市。

[0004] 对具有低刺激作用的新表面活性剂的研究导致了对源自氨基酸的不同表面活性剂的开发 (Mitjans等人, 2003; Benavides等人, 2004; Sánchez等人, 2006)。FA-Daa's 是基于氨基酸的表面活性剂, 因此是具有低毒性的温和的可生物降解的表面活性剂。

[0005] Föger等人描述了分子量对亲水肽药物的口服吸收的影响并且证明渗透性随着这类亲水肽药物的分子量增加而降低 (Amino Acids (2008) 25: 233-241, DOI 10.1007/s00726-007-0581-5)。

[0006] 亲水蛋白和多肽的非限制性实例是人胰岛素, 其被存在于胃中 (胃蛋白酶)、肠腔中 (糜蛋白酶、胰蛋白酶、弹性酶、羧肽酶等) 和GI道粘膜表面中 (氨肽酶、羧肽酶、肠肽酶、二肽基肽酶、内肽酶等) 的多种消化酶降解。

[0007] W02004147578涉及脂肪酸酰化氨基酸, 其被用作包括不带电荷的大分子 (诸如环孢菌素) 在内的不带电荷的分子的渗透增强剂。

[0008] W02001035998涉及酰化氨基酸, 其被用作大分子 (诸如亲水肽或蛋白) 的透皮和透粘膜吸收促进剂。

[0009] W02004064758涉及一种包含吸收增强剂 (包括酰基氨基酸) 的口服组合物, 其用于递送药用肽, 诸如胰岛素、生长激素和GLP-1。

[0010] US2005282756涉及一种干粉组合物, 其包含胰岛素和吸收增强剂。

[0011] W02003030865涉及胰岛素组合物, 其包含表面活性剂诸如离子型表面活性剂, 并且还含有油或脂质化合物诸如甘油三酯, 且进一步包含长链酯化的脂肪酸 (C12至C18)。

[0012] W02004064758涉及一种包含吸收增强剂的口服药物组合物, 其用于递送药用肽。

[0013] 口服给药途径相当复杂, 并且存在建立适合患者治疗的可接受的组合物的需要, 其中的大分子 (诸如亲水肽或蛋白) 具有有效的生物利用度。

[0014] 概述

[0015] 本发明涉及药物组合物, 其包含至少一种脂肪酸酰化D-氨基酸 (FA-Daa) 或其盐和亲水肽或蛋白, 其中所述FA-Daa的氨基酸部分选自非极性的不带电荷的氨基酸或酸性氨基酸, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D并且所述FA-Daa的脂肪酸部分通

过酰化连接到所述氨基酸部分的 α 氨基,和当所述氨基酸部分为来自非极性的不带电荷的氨基酸时所述FA-Daa的脂肪酸部分包含12、14、16或18个碳原子,和当所述氨基酸部分为来自酸性氨基酸时包含16或18个碳原子。

[0016] 本发明的FA-Daa和包含所述FA-Daa的药物组合物的制备方法也是本发明的主题。

[0017] 进一步本发明涉及用于增加胰岛素、胰岛素肽或蛋白、胰岛素类似物或胰岛素衍生物的生物利用度的方法,其包括以下步骤:在给予个体的胰岛素、胰岛素肽或蛋白、胰岛素类似物或胰岛素衍生物的药物组合物中包括FA-Daa。

[0018] 描述

[0019] 本发明涉及基于氨基酸的D-同种型的口服渗透增强剂。本发明涉及基于带电荷的、不带电荷的或酸性氨基酸的D-同种型的口服渗透增强剂。本发明涉及基于非极性的不带电荷的或酸性氨基酸的D-同种型的口服渗透增强剂并且在本申请中所述氨基酸的D-同种型被称为脂肪酸N-酰化D-氨基酸(FA-Daa)或脂肪酸酰化D-氨基酸(FA-Daa)。

[0020] 本发明还涉及基于氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,其用于增强口服给予的亲水肽的渗透作用。本发明还涉及基于氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,其用于增强口服给予的胰岛素肽的渗透作用。本发明还涉及基于氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,其用于增强口服给予的胰岛素肽或蛋白(例如胰岛素类似物或胰岛素衍生物)的渗透作用。

[0021] 本发明还涉及基于带电荷的氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,其用于增强口服给予的亲水肽的渗透作用。本发明还涉及基于带电荷的氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,其用于增强口服给予的胰岛素肽或蛋白的渗透作用。本发明还涉及基于带电荷的氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,其用于增强口服给予的胰岛素肽或蛋白(例如胰岛素类似物或胰岛素衍生物)的渗透作用。

[0022] 本发明还涉及基于酸性氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,其用于增强口服给予的亲水肽的渗透作用。本发明还涉及基于酸性氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,其用于增强口服给予的胰岛素肽或蛋白的渗透作用。本发明还涉及基于酸性氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,其用于增强口服给予的胰岛素肽或蛋白(例如胰岛素类似物或胰岛素衍生物)的渗透作用。

[0023] 本发明涉及在药物组合物中的基于带电荷的氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂。本发明涉及在药物组合物中的基于带电荷的氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,所述药物组合物进一步包含亲水肽或蛋白。本发明涉及在药物组合物中的基于带电荷的氨基酸的D-异构体的口服渗透增强剂,所述药物组合物进一步包含亲水肽或蛋白(例如胰岛素类似物或胰岛素肽)。本发明涉及药物组合物,其包含充当适于口服给予治疗性大分子(即治疗活性肽和蛋白)的渗透增强剂的FA-Daa's。更具体地讲,本发明的治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)是具有治疗活性的亲水肽和蛋白,且包括但不限于胰岛素。已经令人惊讶地发现,当与它们的L-异构体相对物的吸收增强相比时,通式A-Xy代表的至少一种FA-Daa或其盐为亲水肽(例如胰岛素肽和蛋白)的更好吸收增强剂,其中A为非极性的不带电荷的或酸性的氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸部分,和y代表所述脂肪酸部分中的碳原子数量,其中当所述氨基酸为非极性的不带电荷的氨基酸时y为12、14、16或18,和当所述氨基酸为酸性时y为16或18,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0024] 因为它们的低毒性和对治疗性大分子(例如亲水肽或蛋白)的口服生物利用度的增加效应,本发明的FA-Daa's是口服药物组合物中的有价值的成分。特别有价值的是,在包含亲水肽或蛋白作为活性成分的口服药物组合物中的本发明的FA-Daa's。这对于需要长期给予治疗性大分子(例如肽或蛋白)的疾病(但不限于此)而言是有益的,因为大部分无创性的、无毒的药物给予在任何治疗中通常都是有利的,对于治疗剂的散发给予或大批给予也是如此。到目前为止,尚无可用作口服制剂的商购亲水蛋白,这主要是由于这样的亲水蛋白和肽的酶促降解和非常低的肠渗透性的巨大挑战性。

[0025] 本发明还可以解决根据示例性方面的公开内容显而易见的其它问题。本发明涉及包含FA-Daa's的口服药物组合物,其适合用于增加治疗性大分子(例如肽和蛋白)的生物利用度和它们的吸收。

[0026] 本发明的一方面是药物组合物,其包含至少一种治疗性大分子(例如亲水肽或蛋白)和至少一种FA-Daa。本发明的一方面是药物组合物,其包含至少一种治疗性肽或蛋白和至少一种FA-Daa,其中所述治疗性肽或蛋白是亲水肽或蛋白。

[0027] 本发明的一方面是药物组合物,其包含至少一种治疗性肽和至少一种FA-Daa和亲水肽或蛋白。

[0028] 本发明的一方面是药物组合物,其包含至少一种治疗性肽和至少一种FA-Daa和亲水肽或蛋白,其中所述亲水肽或蛋白是胰岛素。

[0029] 本发明的一方面是药物组合物,其包含至少一种治疗性肽和至少一种FA-Daa和至少一种亲水肽或蛋白。

[0030] 本发明的一方面是药物组合物,其包含至少一种治疗性肽和至少一种FA-Daa和至少一种亲水肽或蛋白,其中所述亲水肽或蛋白是胰岛素。

[0031] 本发明的一方面是药物组合物,其包含至少一种治疗性肽和至少一种FA-Daa和至少一种亲水肽或蛋白,其中所述亲水肽或蛋白是胰岛素、胰岛素类似物或衍生的胰岛素肽或蛋白。

[0032] 本发明的一方面是药物组合物,其包含至少一种治疗性肽和至少一种FA-Daa和至少一种亲水肽或蛋白,其中所述亲水肽或蛋白是胰岛素、胰岛素类似物。

[0033] 本发明的一方面是药物组合物,其包含至少一种治疗性肽和至少一种FA-Daa和至少一种亲水肽或蛋白,其中所述亲水肽或蛋白是胰岛素、衍生的胰岛素肽或蛋白。

[0034] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa。

[0035] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa,所述一种或多种非极性的不带电荷的D-氨基酸可选自丙氨酸(Ala, A)、异亮氨酸(Ile, I)、亮氨酸(Leu, L)、脯氨酸(Pro, P)和缬氨酸(Val, V)。

[0036] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa,所述一种或多种酸性D-氨基酸可选自天冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu)。

[0037] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的

不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由12-18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0038] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由14-18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0039] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由16-18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0040] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由12-18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0041] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由16-18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0042] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由16个原子组成的脂肪酸部分。

[0043] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0044] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由12-18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-丙氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由14-18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-丙氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由16-18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-丙氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由12、14、16或18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-丙氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由12或14个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-丙氨酸。

[0045] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由12或14个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由16或18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0046] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由12-18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-异亮氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由14-18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-异亮氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由16-18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-异亮氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由12、14、16或18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-异亮氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由12或14个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-异亮氨酸。

[0047] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由12-18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-亮氨酸。本发

FA-Daa和由16-18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-谷氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由16或18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-谷氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由16个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-谷氨酸。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和一种或多种FA-Daa和由18个碳原子组成的脂肪酸部分,其中至少一种FA-Daa是基于D-谷氨酸。

[0052] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由8个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由10个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由12个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由14个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由16个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于非极性的不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0053] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于极性不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由8个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于极性不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由10个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于极性不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由12个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于极性不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由14个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于极性不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由16个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于极性不带电荷的D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0054] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由8个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由10个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由12个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由14个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由16个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于酸性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0055] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于碱性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由8个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于碱性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由10个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于碱性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由12个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于碱性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由14个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于碱性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由16个碳原子组成的脂肪酸部分。本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白和基于碱性D-氨基酸的一种或多种FA-Daa和由18个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0056] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性肽或蛋白(例如亲水肽或蛋白)和基于FA-Daa's混合物的FA-Daa's。

[0057] 一方面,本发明的药物组合物包含一种或多种市售的FA-Daa's。

[0058] 依据本发明,FA-Daa包含氨基酸和通过所述氨基酸的 α -氨基的酰化与该氨基酸连接的脂肪酸。依据本发明,FA-Daa包含氨基酸和通过所述氨基酸的 α -氨基的酰化与该氨基酸链接的脂肪酸侧链(即脂肪酸部分)。依据本发明,FA-Daa包含氨基酸和通过所述氨基酸的 α -氨基的酰化与该氨基酸链接的脂肪酸部分。一方面,本发明的FA-Daa包含酰化氨基酸,其中本发明的FA-Daa的脂肪酸侧链(即脂肪酸部分)位于氨基酸的 α 氨基上。

[0059] 一方面,可通过本领域已知方法制备本发明的FA-Daa。一方面,在活化脂肪酸与N-端氨基偶联之前,氨基酸的 α -羧基和活性侧链基团被保护。这类方法的非限制性实例在实施例部分中给出。

[0060] 一方面,本发明是包含FA-Daa的组合物的制备方法,包括制备包含胰岛素、SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的液体制剂,所述制剂是依据W008145728实施例1和2,第53-54页所给出的指导而制备,其中将本发明的FA-Daa加入到胰岛素溶液中。

[0061] 一方面,本发明是制备组合物的方法,所述组合物包含FA-Daa胰岛素、SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,所述方法包括以下步骤:将胰岛素溶于溶剂(例如丙二醇、水和/或甘油)中,将本发明的FA-Daa溶于所述胰岛素溶液中,其中将SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的液相组分加入到该混合物中,接着加入表面活性剂。

[0062] 一方面,本发明是制备组合物的方法,所述组合物包含FA-Daa胰岛素、SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,所述方法包括以下步骤:将胰岛素溶于溶剂(例如丙二醇、水和/或甘油)中,将本发明的FA-Daa溶于所述胰岛素溶液中,其中将SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的组分加入。

[0063] 本发明的一方面是制备本发明的组合物的方法,包括将胰岛素溶于丙二醇中的步骤。

[0064] 本发明的一方面是制备本发明的组合物的方法,包括将所述FA-Daa与胰岛素肽或蛋白和用于SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的成分的混合物混合的步骤。

[0065] 一方面,本发明的FA-Daa可以通过包括至少一个以下步骤的方法来制备:

[0066] 1. 将吡啶滴加到D-氨基酸和三甲基甲硅烷基氯的无水二氯甲烷的混合物中。搅拌所得溶液(A),任选过夜。

[0067] 2. 将所述溶液(A)冷却至大约0℃,任选在冷却浴中。

- [0068] 3. 将脂肪酰氯的无水二氯甲烷的溶液 (B) 滴加到该冷却溶液 (A) 中。
- [0069] 4. 移除冷却浴并将溶液混合物 (A+B) 在室温下搅拌。
- [0070] 5. 将盐酸加到该溶液 (A+B) 中并将混合物搅拌直到形成浅黄色固体沉淀。
- [0071] 6. 滤出所得晶体, 滤液用盐酸洗涤并干燥, 任选地, 干燥在无水硫酸钠上进行并蒸发。
- [0072] 7. 将残余物与先前的晶体合并, 溶于二氯甲烷并从乙醚和己烷混合物结晶。
- [0073] 8. 滤出产物, 用乙醚洗涤并干燥, 任选在真空中, 得到所需N-脂肪酸D-氨基酸, 为白色晶体或油状物。
- [0074] 一方面, 本发明的FA-Daa可以通过包括至少一个以下步骤的方法来制备:
- [0075] 1. 将吡啶 (7.50mmol) 滴加到D-氨基酸 (2.28 mmol) 和三甲基甲硅烷基氯的无水二氯甲烷 (15mL) 的混合物中。搅拌所得溶液 (A), 任选过夜。
- [0076] 2. 将所述溶液 (A) 冷却至0℃, 任选在冷却浴中。
- [0077] 3. 将脂肪酰氯 (2.50 mmol) 的无水二氯甲烷 (5 mL) 的溶液 (B) 滴加到该冷却溶液 (A) 中。
- [0078] 4. 移除冷却浴并将溶液混合物 (A+B) 在室温下搅拌1.5 hr。
- [0079] 5. 将1 M盐酸 (20 mL) 加到该溶液 (A+B) 中并将混合物搅拌15 min, 形成浅黄色固体沉淀
- [0080] 6. 滤出所得晶体并用1 M盐酸 (3 x 20 mL) 洗涤并干燥, 任选所述干燥在无水硫酸钠上进行并蒸发。
- [0081] 7. 将残余物与先前的晶体合并, 溶于二氯甲烷并从乙醚 (10 mL) 和己烷 (15 mL) 混合物结晶。
- [0082] 8. 滤出产物, 用乙醚洗涤并干燥, 任选在真空中, 得到所需N-脂肪酸D-氨基酸, 为白色晶体或油状物。
- [0083] 一方面, 本发明的FA-Daa可以通过本领域技术人员已知用于肽合成的任何方法来制备。
- [0084] 一方面, 本发明的FA-Daa可以通过本领域技术人员已知用于肽合成的任何方法来制备, 更具体地讲, 所述方法称为酰化。
- [0085] 一方面, 本发明的FA-Daa可以通过包括至少一个以下步骤的方法来制备:
- [0086] 1. 树脂 (C) 制备。
- [0087] 2. 将Fmoc-保护的D-氨基酸与所述树脂偶联, 得到C-Daa-Fmoc, 其中C代表树脂, Daa代表本发明的任何D-氨基酸和Fmoc代表Fmoc基团。
- [0088] 3. 树脂上的Fmoc-Daa脱保护, 得到C-Daa, 其中C代表树脂和Daa代表本发明的任何D-氨基酸。
- [0089] 4. 将 (C-Daa) 和本发明的脂肪酸偶联, 得到C-Daa-FA, 其中C代表树脂, Daa代表本发明的任何D-氨基酸和FA代表本发明的任何脂肪酸。
- [0090] 1. 5. 将FA-Daa (其依据本发明与Daa-FA相同) 从C-Daa-FA上脱偶联。
- [0091] 6. 在分开步骤中和在程序结束时通过本领域技术人员众所周知的方法过滤和洗涤。
- [0092] 7. 最后将最终的FA-Daa产物干燥, 将出现粉末或油状物。

[0093] 一方面,本发明的FA-Daa可以通过包括至少一个以下步骤的方法来制备:

[0094] 1. 将树脂(C)筛在无水二氯甲烷中膨胀。

[0095] 2. 将Fmoc-D-氨基酸-OH (Daa-Fmoc)和N,N-二异丙基乙胺的无水二氯甲烷的溶液加到树脂(C)中并将混合物振摇4小时,得到所述树脂和脂肪D-氨基酸的偶联物(C-Daa-Fmoc)。

[0096] 3. 所述树脂(C-Daa-Fmoc)经过滤并用N,N-二异丙基乙胺的甲醇/二氯甲烷混合物的溶液处理。

[0097] 4. 然后树脂(C-Daa-Fmoc)用N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基甲酰胺洗涤。

[0098] 5. 所述Fmoc基团通过用含20%哌啶的二甲基甲酰胺处理而从与树脂偶联的D-氨基酸(C-Daa-Fmoc)中去除。

[0099] 6. 所得树脂-D-氨基酸(C-Daa)用N,N-二甲基甲酰胺、2-丙醇和二氯甲烷洗涤。

[0100] 7. 将含本发明的脂肪酸(FA) (2.22 mmol)、乙基氰基-乙醛酸-2-呋2,4,6-三甲吡啶和N,N-二异丙基碳二亚胺的二氯甲烷/N,N-二甲基甲酰胺混合物的溶液加入到树脂(C-Daa)中并将混合物振摇1.5 hr,得到与所述D-氨基酸偶联的所述树脂(C-Daa)和所述脂肪酸(FA)的偶联物,即(C-FA-Daa)。

[0101] 8. 所述树脂产物(C-FA-Daa)经过滤并用N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、甲醇、二氯甲烷和乙醚洗涤。

[0102] 9. 通过用三氟乙酸:三乙基硅烷:水的混合物处理30分钟,将FA-Daa产物从所述产物树脂(C-FA-Daa)上裂解。

[0103] 10. 滤出FA-Daa产物并用三氟乙酸/二氯甲烷和二氯甲烷洗涤。

[0104] 11. 去除溶剂。

[0105] 12. 将FA-Daa产物溶于甲苯中并去除溶剂。

[0106] 13. 将步骤12的这一程序重复10次以去除痕量的三氟乙酸。

[0107] 14. 将包含所述FA-Daa的粗产物溶于二氯甲烷(5 mL)中并将乙醚加到溶液中以沉淀产物,其通过过滤收集,用乙醚洗涤并真空干燥,得到标题化合物,为褐色粉末或油状物。

[0108] 一方面,本发明的FA-Daa可以通过包括至少一个以下步骤的方法来制备:

[0109] 1. 将2-氯三苯甲基树脂(C) 100-200目1.5 mmol/g (1.48 g, 2.22 mmol)在无水二氯甲烷(10 mL)中膨胀20 min。

[0110] 2. 将含本发明的Fmoc-D-氨基酸-OH (Daa) (1.48 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.98 mL, 5.62 mmol)的无水二氯甲烷(5 mL)溶液加到树脂(C)中并将混合物振摇4小时,得到所述树脂和脂肪D-氨基酸的偶联物(C-Daa)。

[0111] 3. 所述树脂(C-Daa)经过滤并用N,N-二异丙基乙胺(0.52 mL, 2.96 mmol)的甲醇/二氯甲烷混合物(4:1, 10 mL, 2 x 5 min)的溶液洗涤。

[0112] 4. 然后树脂(C-Daa)用N,N-二甲基甲酰胺(2 x 10 mL)、二氯甲烷(2 x 10 mL)和N,N-二甲基甲酰胺(3 x 10 mL)洗涤。

[0113] 5. Fmoc基团通过用含20%哌啶的二甲基甲酰胺(1 x 5 min, 1 x 30 min, 2 x 10 mL)处理而去除。

[0114] 6. 所述树脂(C-Daa)用N,N-二甲基甲酰胺(3 x 10 mL)、2-丙醇(2 x 10 mL)和二

氯甲烷 (20 mL, 2 x 10 mL) 洗涤。

[0115] 7. 将本发明的脂肪酸 (FA) (2.22 mmol)、乙基氰基-乙醛酸-2-肟 (OXYMA, 0.32 g, 2.22 mmol) 2,4,6-三甲吡啶 (0.52 mL, 4.00 mmol) 和 N,N-二异丙基碳二亚胺 (0.35 mL, 2.22 mmol) 的二氯甲烷/N,N-二甲基甲酰胺混合物 (4:1, 10 mL) 溶液加到树脂 (C-Daa) 中并将混合物振摇 1.5 hr, 得到与所述 D 氨基酸偶联的所述树脂 (C-Daa) 和所述脂肪酸 (FA) 的偶联物, 即 (C-FA-Daa)。

[0116] 8. 所述树脂产物 (C-FA-Daa) 经过滤并用 N,N-二甲基甲酰胺 (6 x 10 mL)、二氯甲烷 (6 x 10 mL)、甲醇 (6 x 10 mL)、二氯甲烷 (12 x 10 mL) 和乙醚 (3 x 10 mL) 洗涤。

[0117] 9. 通过用三氟乙酸:三乙基硅烷:水 (30 mL, 9.25 : 0.5 : 0.25) 的混合物处理 30 分钟, 将 FA-Daa 产物从所述产物树脂 (C-FA-Daa) 上裂解。

[0118] 10. 滤出 FA-Daa 产物并用三氟乙酸/二氯甲烷 (1:1, 15 mL) 和二氯甲烷 (5 x 10 mL) 洗涤。

[0119] 11. 去除溶剂。

[0120] 12. 将 FA-Daa 产物溶于甲苯 (15 mL) 中并去除溶剂。

[0121] 13. 将步骤 12 的这一程序重复 10 次以去除痕量的三氟乙酸。

[0122] 14. 将包含所述 FA-Daa 的粗产物溶于二氯甲烷 (5 mL) 中并将乙醚 (70 mL) 加到溶液中以沉淀产物, 其通过过滤收集, 用乙醚洗涤并真空干燥, 得到标题化合物, 为褐色粉末或油状物。

[0123] 一方面, 本发明的氨基酸包括其游离酸或盐形式。一方面, 本发明的氨基酸包括其游离酸或钠 (Na⁺) 盐形式。一方面, 本发明的氨基酸包括其游离酸或钾 (K⁺) 盐形式。

[0124] 一方面, 本发明的 FA-Daa 包括呈它们的游离酸或盐形式的氨基酸残基。一方面, 本发明的 FA-Daa 包括呈它们的游离酸或钠 (Na⁺) 盐形式的氨基酸残基。一方面, 本发明的 FA-Daa 包括呈它们的游离酸或钾 (K⁺) 盐形式的氨基酸残基。

[0125] 一方面, 本发明的 FA-Daa 在 GI 道中的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 GI 道中的 pH 值、尤其是在 2.0-8.0 范围内是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 2.0-8.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 2.0-4.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 3.0-8.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 4.0-8.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 5.0-8.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 6.0-8.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 3.0-4.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 4.0-5.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 5.0-6.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 6.0-7.0 的 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 pH 7.0-8.0 的 pH 值时是可溶的。

[0126] 一方面, 本发明的 FA-Daa 在肠道 pH 值、尤其是在 5.5-8.0 范围内是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 5.5-8.0 的肠道 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 6.5-8.0 的肠道 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在 7.5-8.0 的肠道 pH 值时是可溶的。一方面, 本发明的 FA-Daa 在肠道 pH 值、尤其在 6.5-7.0 范围内是可溶的。

[0127] 一方面, 本发明的 FA-Daa 溶解度为至少 5mg/mL。一方面, 本发明的 FA-Daa 溶解度为至少 10mg/mL。一方面, 本发明的 FA-Daa 溶解度为至少 20mg/mL。一方面, 本发明的 FA-Daa 溶解度为至少 30mg/mL。一方面, 本发明的 FA-Daa 溶解度为至少 40 mg/mL。一方面, 本发明的

FA-Daa溶解度为至少50mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa溶解度为至少60mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa溶解度为至少70mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa溶解度为至少80mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa溶解度为至少90mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa溶解度为至少100mg/mL。

[0128] 一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少5mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少10mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少20mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少30mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少40 mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少50mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少60mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少70mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少80mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少90mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在水中的溶解度为至少100mg/mL。

[0129] 一方面,本发明的FA-Daa在禁食状态模拟的肠液(FASSIF)中的溶解度为至少5mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少10mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少20mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少30mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少40 mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少50mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少60mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少70mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少80mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少90mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FASSIF中的溶解度为至少100mg/mL。

[0130] 一方面,本发明的FA-Daa在喂食状态模拟的肠液(FESSIF)中的溶解度为至少5mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少10mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少20mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少30mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少40 mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少50mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少60mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少70mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少80mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少90mg/mL。一方面,本发明的FA-Daa在FESSIF中的溶解度为至少100mg/mL。

[0131] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸和y为所述脂肪酸中的碳原子数量。

[0132] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为非极性的不带电荷的氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量。

[0133] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为酸性氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量。

[0134] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为非极性的不带电荷的氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量,其中y为12、14、16或18。

[0135] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为酸性氨基酸残基,其基于D-氨基

酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量,其中y为16或18。本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为酸性氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量,其中y为16。本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为酸性氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量,其中y为18。

[0136] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为非极性的不带电荷的氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量,其中y为12或14。本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为非极性的不带电荷的氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量,其中y为12。本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为非极性的不带电荷的氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量,其中y为14。

[0137] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为非极性的不带电荷的氨基酸残基,其基于D-氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸,和y为所述脂肪酸中的碳原子数量,其中y为16或18。

[0138] 表1:

[0139]

	FA 链中的碳原子数				
D-氨基酸	10	12	14	16	18
酸性的					
天冬氨酸 (Asp, D)				X	X
谷氨酸 (Glu, E)				X	X
非极性的不带电荷的					
丙氨酸 (Ala, A)		X	X	X	X
异亮氨酸 (Ile, I)		X	X	X	X
亮氨酸 (Leu, L)		X	X	X	X
脯氨酸 (Pro, P)		X	X	X	X
缬氨酸 (Val, V)		X	X	X	X

[0140] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表1的氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,和y代表所述脂肪酸侧链中的碳原子数量。

[0141] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表1的氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,和y为表1的碳原子数量。

[0142] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表1的氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中表1的A-Xy组合代表本发明的个别方面。

[0143] 表1A:

	FA 链中的碳原子数				
D-氨基酸	10	12	14	16	18
酸性的					
天冬氨酸 (Asp, D)				X	X
谷氨酸 (Glu, E)				X	X
非极性的不带电荷的					
丙氨酸 (Ala, A)	X	X	X		
异亮氨酸 (Ile, I)	X	X	X		
亮氨酸 (Leu, L)	X	X	X		
脯氨酸 (Pro, P)	X	X	X		
缬氨酸 (Val, V)	X	X	X		

[0145] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表1的氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,和y代表所述脂肪酸侧链中的碳原子数量。

[0146] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表1的氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,和y为表1A的碳原子数量。

[0147] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表1的氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中表1A的A-Xy组合代表本发明的个别方面。

[0148] 因此,一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-天冬氨酸,和Xy为通过酰化与D-天冬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16或18。

[0149] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-谷氨酸,和Xy为通过酰化与D-谷氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16或18。

[0150] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-丙氨酸,和Xy为通过酰化与D-丙氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12、14、16或18。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-异亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-异亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12、14、16或18。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12、14、16或18。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-脯氨酸,和Xy为通过酰化与D-脯氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12、14、16或18。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-缬氨酸,和Xy为通过酰化与D-缬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12、14、16或18。

[0151] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-丙氨酸,和Xy为通过酰化与D-丙氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16或18。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-丙氨酸,和Xy为通过酰化与D-丙氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-丙氨酸,和Xy为通过酰化与D-丙氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为18。

[0152] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-异亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-异亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16或18。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-异亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-异亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-异亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-异亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为18。

[0153] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16或18。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为18。

[0154] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-脯氨酸,和Xy为通过酰化与D-脯氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16或18。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-脯氨酸,和Xy为通过酰化与D-脯氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-脯氨酸,和Xy为通过酰化与D-脯氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为18。

[0155] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-缬氨酸,和Xy为通过酰化与D-缬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16或18。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-缬氨酸,和Xy为通过酰化与D-缬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-缬氨酸,和Xy为通过酰化与D-缬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为18。

[0156] 表2:

	FA 链中的碳原子数				
D-氨基酸	10	12	14	16	18
酸性的					
天冬氨酸 (Asp, D)				X	X
谷氨酸 (Glu, E)				X	X
非极性的不带电荷的					
丙氨酸 (Ala, A)		X	X		
异亮氨酸 (Ile, I)		X	X		
亮氨酸 (Leu, L)		X	X		
脯氨酸 (Pro, P)		X	X		
缬氨酸 (Val, V)		X	X		

[0157] 丙氨酸 (Ala, A)

[0158] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表2的氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,和y代表所述脂肪酸侧链中的碳原子数量。

[0159] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表2的氨基酸,和Xy为通过酰化与A

的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,和y为表2的碳原子数量。

[0160] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表2的氨基酸,和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中表1的A-Xy组合代表本发明的个别方面。

[0161] 本发明的FA-Daa可以表示为通式A-Xy,其中A为表2的氨基酸和Xy为通过酰化与A的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中表1A的A-Xy组合代表本发明的个别方面。

[0162] 因此,一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-天冬氨酸,和Xy为通过酰化与D-天冬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16。因此,一方面,通式的本发明的FA-Daa为D-天冬氨酸,和Xy为通过酰化与D-天冬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为18。

[0163] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-谷氨酸,和Xy为通过酰化与D-谷氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为16。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-谷氨酸,和Xy为通过酰化与D-谷氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为18。

[0164] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-丙氨酸,和Xy为通过酰化与D-丙氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12或14。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-丙氨酸,和Xy为通过酰化与D-丙氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-丙氨酸,和Xy为通过酰化与D-丙氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为14。

[0165] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-异亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-异亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12或14。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-异亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-异亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-异亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-异亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为14。

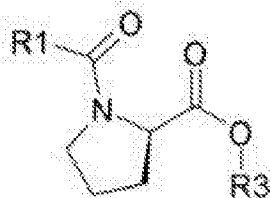
[0166] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12或14。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-亮氨酸,和Xy为通过酰化与D-亮氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为14。

[0167] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-脯氨酸,和Xy为通过酰化与D-脯氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12或14。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-脯氨酸,和Xy为通过酰化与D-脯氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-脯氨酸,和Xy为通过酰化与D-脯氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为14。

[0168] 一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-缬氨酸,和Xy为通过酰化与D-缬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12或14。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-缬氨酸,和Xy为通过酰化与D-缬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为12。一方面,通式的本发明的FA-Daa中A为D-缬氨酸,和Xy为通过酰化与D-缬氨酸的 α 氨基连接的脂肪酸侧链,其中y为14。

[0169] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

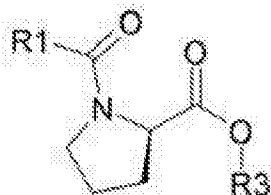
[0170]



[0171] 其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,和R3为H或不存在。

[0172] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

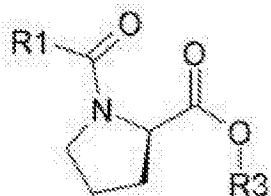
[0173]



[0174] 其中R1为包含13-17个碳原子的烃链,和R3为H或不存在。

[0175] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

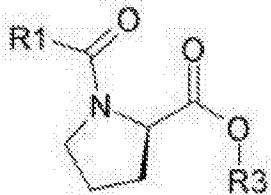
[0176]



[0177] 其中R1为包含15-17个碳原子的烃链,和R3为H或不存在。

[0178] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

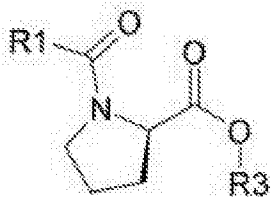
[0179]



[0180] 其中R1为包含11-15个碳原子的烃链,和R3为H或不存在。

[0181] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

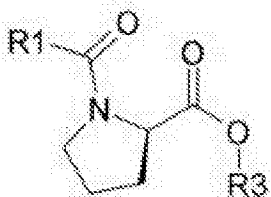
[0182]



[0183] 其中R1为包含17个碳原子的烃链,和R3为H或不存在。

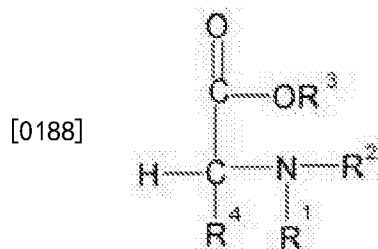
[0184] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

[0185]



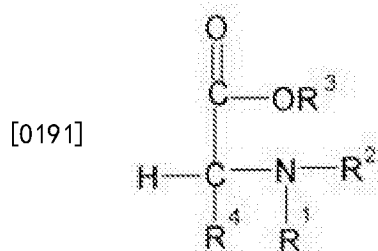
[0186] 其中R1为包含15个碳原子的烃链,和R3为H或不存在。

[0187] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



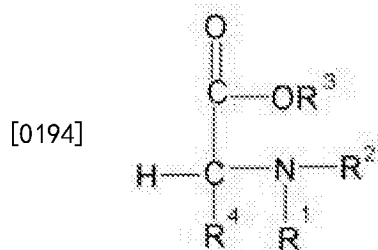
[0189] 其中R¹为包含12-18个碳的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H或不存在,和R⁴为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,其中,则R¹包含12、18、16或18个碳原子。

[0190] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



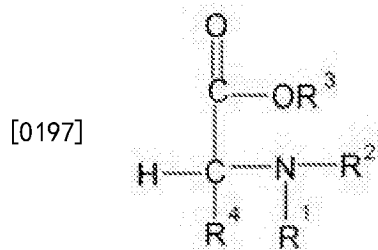
[0192] 其中R¹为包含12-18个碳原子的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R⁴为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0193] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



[0195] 其中R¹为包含16-18个碳的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H或不存在,和R⁴为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

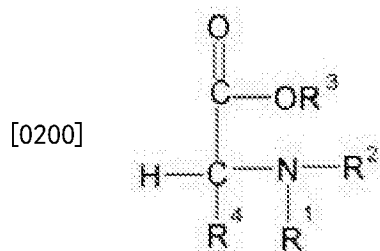
[0196] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



[0198] 其中R¹为包含16-18个碳原子的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R⁴为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基

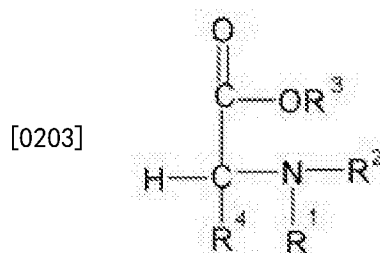
酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0199] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



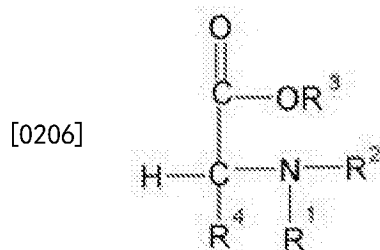
[0201] 其中R1为包含12-14个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为或不存在,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0202] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



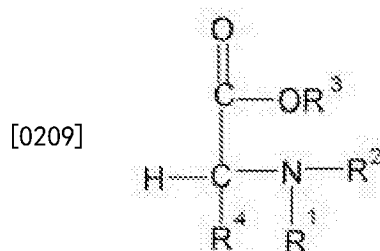
[0204] 其中R1为包含12-14个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0205] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



[0207] 其中R1为包含12个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

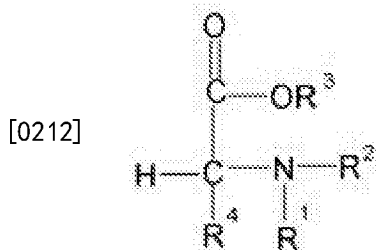
[0208] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



[0210] 其中R1为包含12个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部

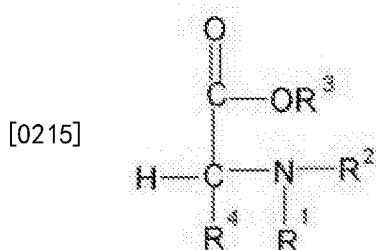
分中的手性碳原子的立体构型为D,其中R1包含12个碳原子。

[0211] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



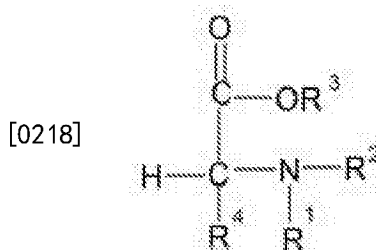
[0213] 其中R1为包含14个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0214] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



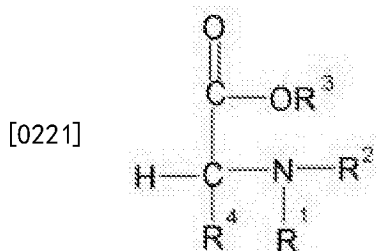
[0216] 其中R1为包含14个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0217] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0219] 其中R1为包含16个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

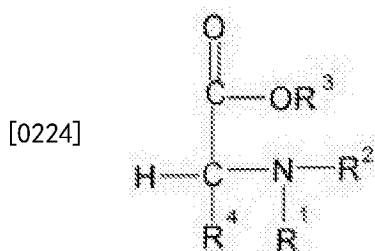
[0220] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0222] 其中R1为包含16个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部

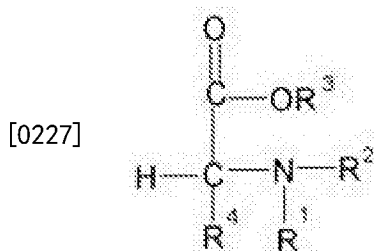
分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0223] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



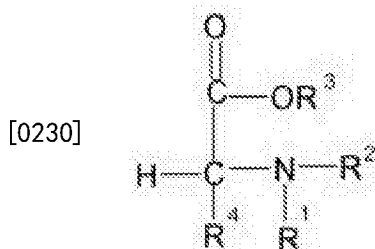
[0225] 其中R¹为包含18个碳的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H或不存在,和R⁴为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0226] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



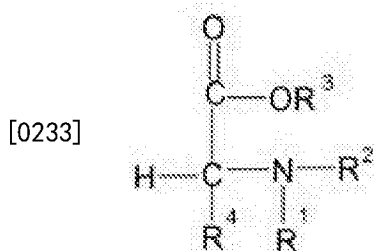
[0228] 其中R¹为包含18个碳原子的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R⁴为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0229] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



[0231] 其中R¹为包含12-18个碳的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H或不存在,和R⁴为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,其中,则R¹包含12、18、16或18个碳原子。

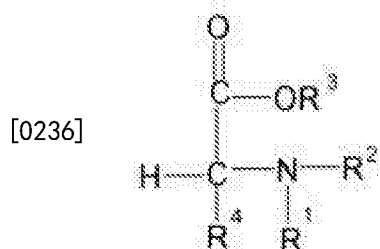
[0232] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式：



[0234] 其中R¹为包含12-18个碳原子的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H、

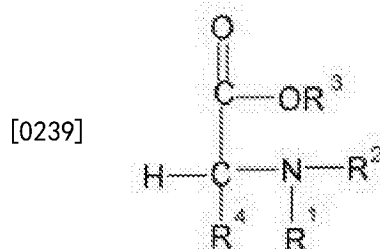
或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R₄为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0235] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



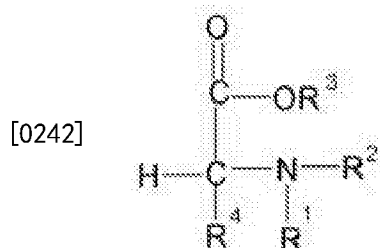
[0237] 其中R₁为包含16-18个碳的脂肪酸链,R₂为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R₃为H或不存在,和R₄为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0238] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0240] 其中R₁为包含16-18个碳原子的脂肪酸链,R₂为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R₃为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R₄为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

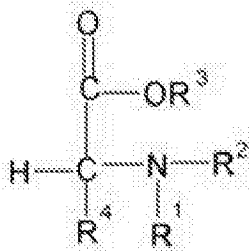
[0241] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0243] 其中R₁为包含12-14个碳的脂肪酸链,R₂为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R₃为H或不存在,和R₄为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0244] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

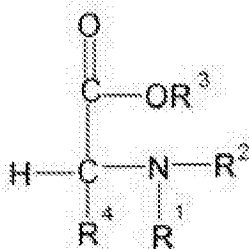
[0245]



[0246] 其中R¹为包含12-14个碳原子的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R⁴为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0247] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

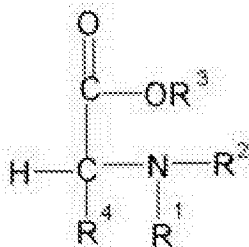
[0248]



[0249] 其中R¹为包含12个碳的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H或不存在,和R⁴为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0250] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

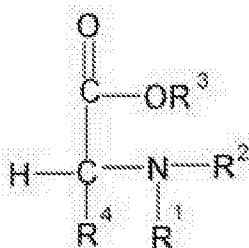
[0251]



[0252] 其中R¹为包含12个碳原子的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R⁴为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,其中R¹包含12个碳原子。

[0253] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

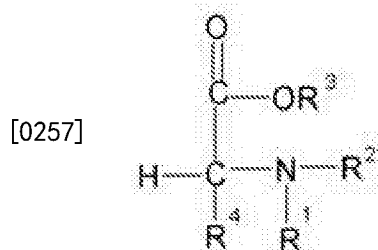
[0254]



[0255] 其中R¹为包含14个碳的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H或不存在,和R⁴为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、

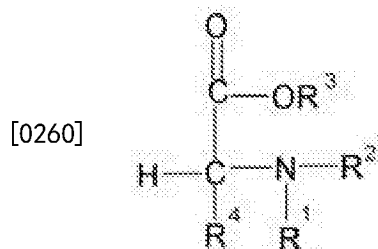
脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0256] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



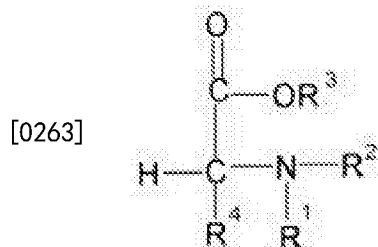
[0258] 其中R1为包含14个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R4为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0259] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



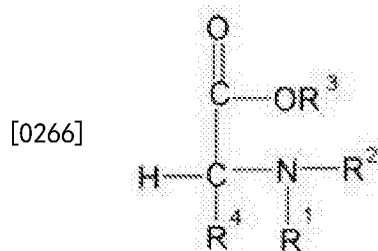
[0261] 其中R1为包含16个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0262] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



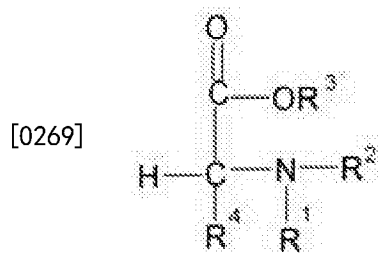
[0264] 其中R1为包含16个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R4为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0265] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



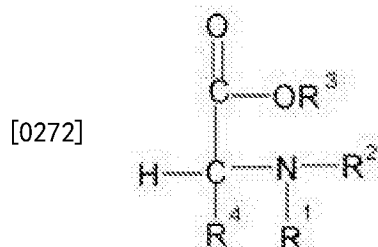
[0267] 其中R1为包含18个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H或不存在, 和R4为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链: 丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0268] 一方面, 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



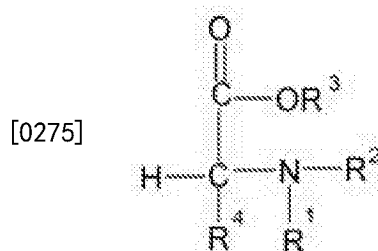
[0270] 其中R1为包含18个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐, 和R4为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链: 丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0271] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0273] 其中R1为包含16-18个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H或不存在, 和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

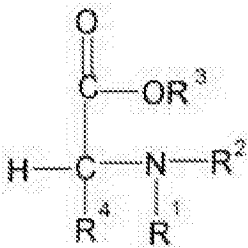
[0274] 一方面, 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0276] 其中R1为包含16-18个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐, 和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0277] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

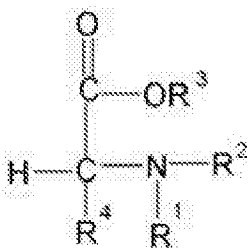
[0278]



[0279] 其中R1为包含16个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H或不存在, 和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0280] 一方面, 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

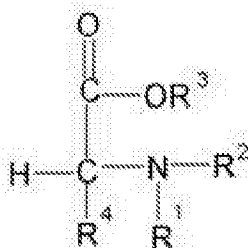
[0281]



[0282] 其中R1为包含16个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐, 和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0283] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

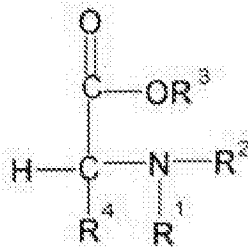
[0284]



[0285] 其中R1为包含18个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H或不存在, 和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0286] 一方面, 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

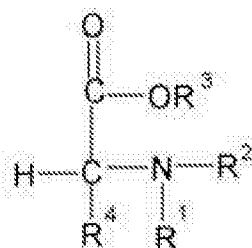
[0287]



[0288] 其中R1为包含18个碳原子的脂肪酸链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐, 和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0289] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

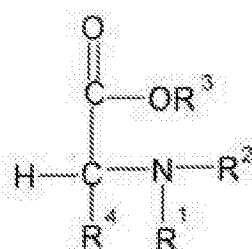
[0290]



[0291] 其中R¹为包含16-18个碳的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H或不存在,和R⁴为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0292] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

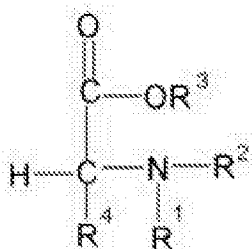
[0293]



[0294] 其中R¹为包含16-18个碳原子的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R⁴为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0295] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

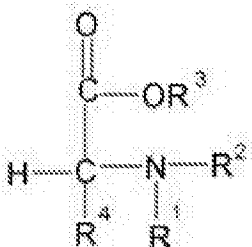
[0296]



[0297] 其中R¹为包含16个碳的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H或不存在,和R⁴为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0298] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

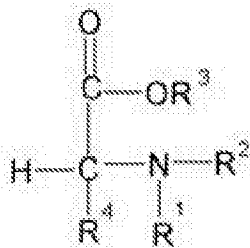
[0299]



[0300] 其中R¹为包含16个碳原子的脂肪酸链,R²为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R³为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R⁴为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0301] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

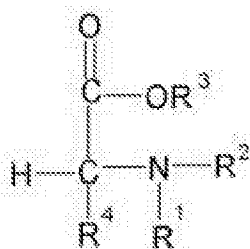
[0302]



[0303] 其中R¹为包含18个碳的脂肪酸链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R³为H或不存在,和R⁴为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型。

[0304] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

[0305]



[0306] 其中R¹为包含18个碳原子的脂肪酸链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R³为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R⁴为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0307] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含11-17个碳的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含11个碳的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含13个碳的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含13个碳的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含15个碳的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含17个碳的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其盐。

[0308] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含11-17个碳原子的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含11个碳原子的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含13个碳原子的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含15个碳原子的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含17个碳原子的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。

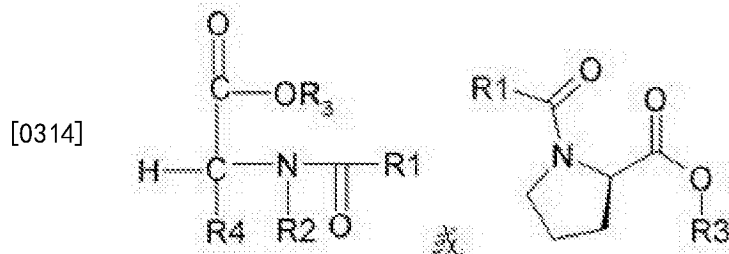
[0309] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含13-17个碳的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其盐。

[0310] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(d),其中R¹为包含13-17个碳原子的烃链,R²为H (即氢)或CH₃ (即甲基),和R³为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。

[0311] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自(d),其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。

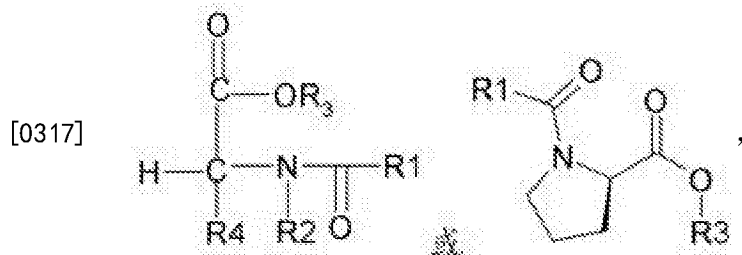
[0312] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自(d),其中R1为包含15-17个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。

[0313] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



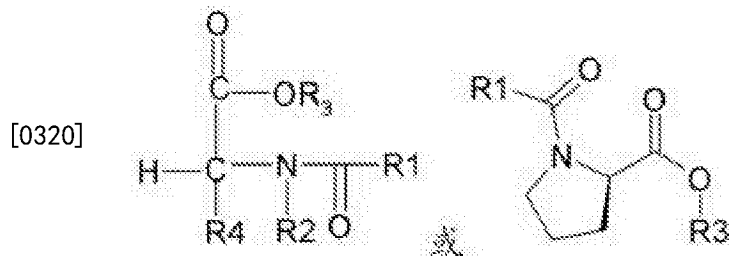
[0315] 其中R1为包含11-17个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含11、13、15或17个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子。

[0316] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



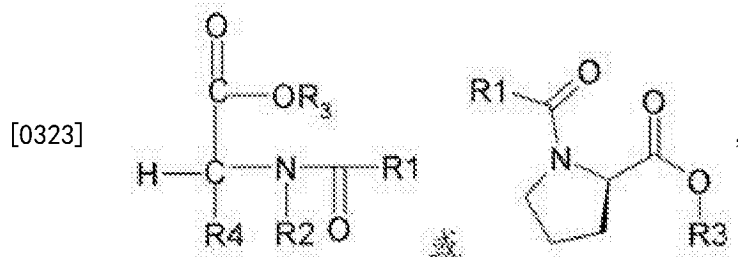
[0318] 其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含11、13、15或17个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子。

[0319] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



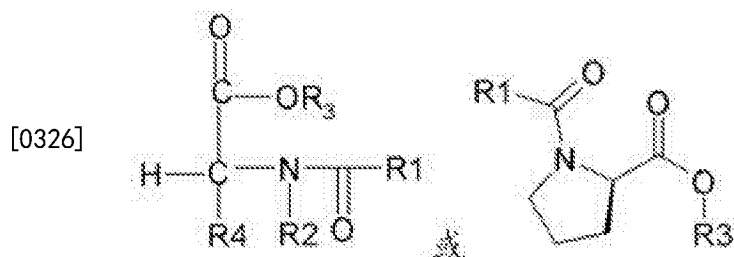
[0321] 其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含15个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15个碳原子。

[0322] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



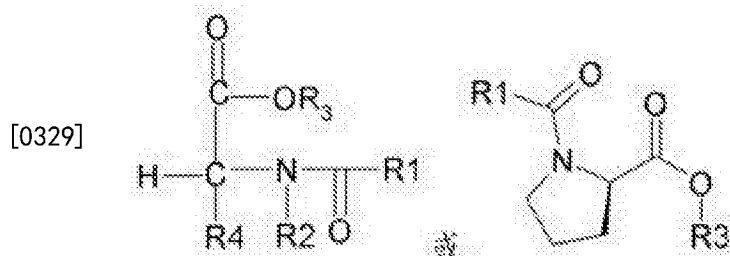
[0324] 其中R1为包含13-15个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含15个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15个碳原子。

[0325] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



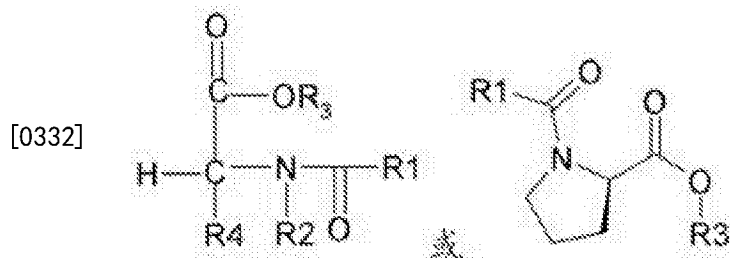
[0327] 其中R1为包含13-15个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含13个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含13个碳原子。

[0328] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0330] 其中R1为包含13-15个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含13个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含13个碳原子。

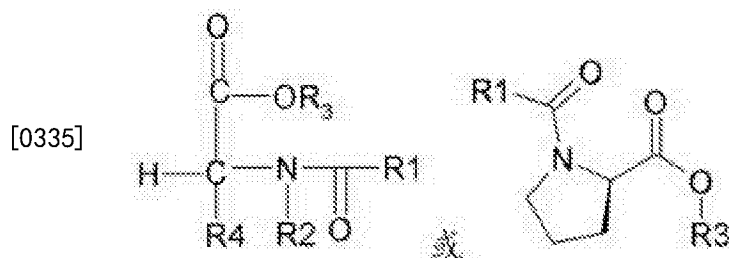
[0331] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0333] 其中R1为包含11-17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,

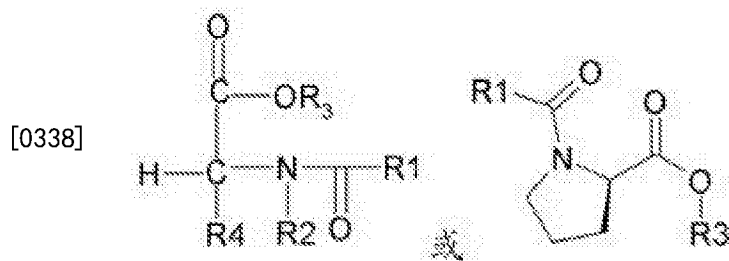
和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含11、13、15或17个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子。

[0334] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



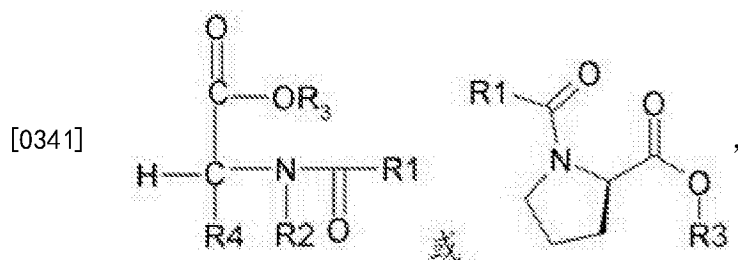
[0336] 其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含11、13、15或17个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子。

[0337] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



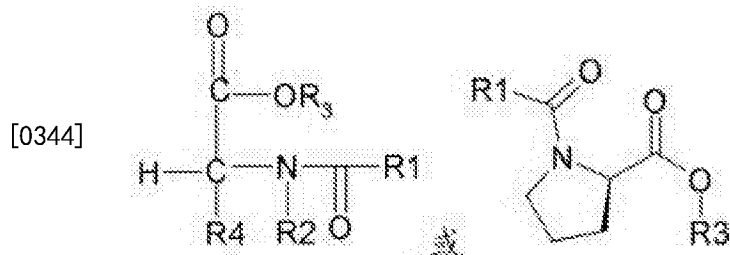
[0339] 其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含15个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15个碳原子。

[0340] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



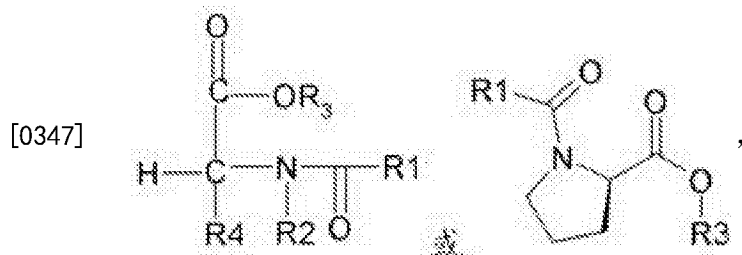
[0342] 其中R1为包含13-15个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含15个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15个碳原子。

[0343] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



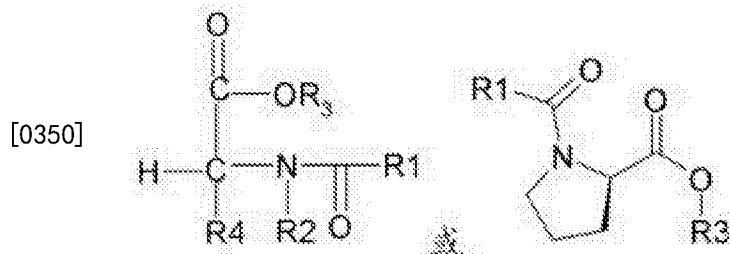
[0345] 其中R1为包含13-15个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H或不存在, 和R4为氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型, 条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时, 则R1包含13个碳原子, 和当R4为来自酸性氨基酸时, 则R1包含13个碳原子。

[0346] 一方面, 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



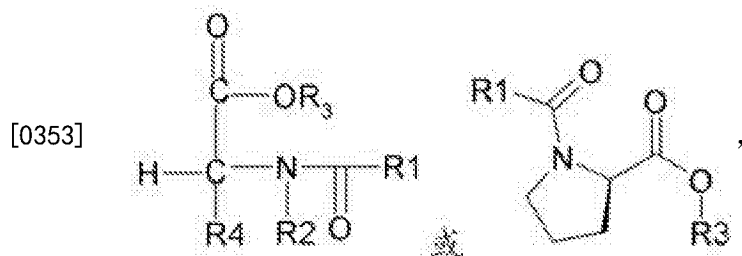
[0348] 其中R1为包含13-15个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐, 和R4为氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D, 条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时, 则R1包含13个碳原子, 和当R4为来自酸性氨基酸时, 则R1包含13个碳原子。

[0349] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0351] 其中R1为包含11-17个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H或不存在, 和R4为氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型, 条件是当R4为来自非极性的不带电荷的氨基酸时, 则R1包含11、13、15或17个碳原子, 和当R4为来自酸性氨基酸时, 则R1包含15或17个碳原子。

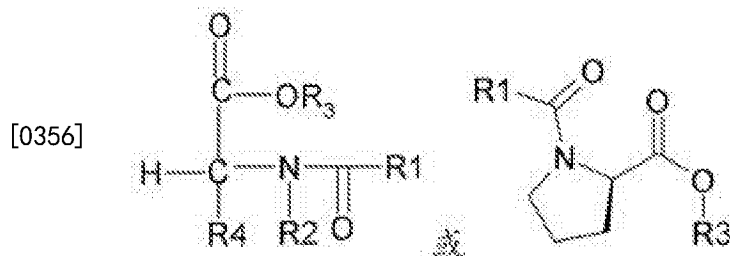
[0352] 一方面, 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0354] 其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其

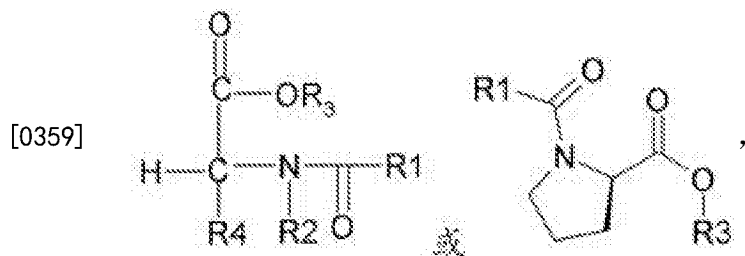
钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R₄为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R₄为来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R₁包含11、13、15或17个碳原子,和当R₄为来自酸性氨基酸时,则R₁包含15或17个碳原子。

[0355] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



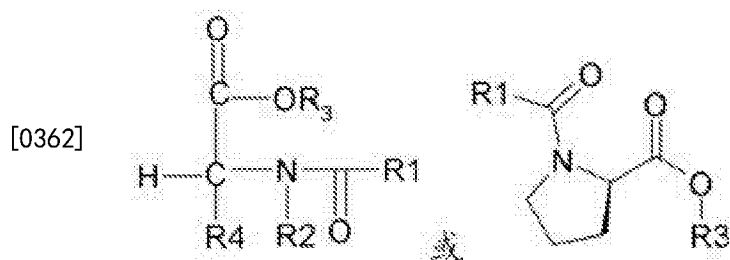
[0357] 其中R₁为包含11-17个碳的烃链,R₂为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R₃为H、或其盐,和R₄为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0358] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



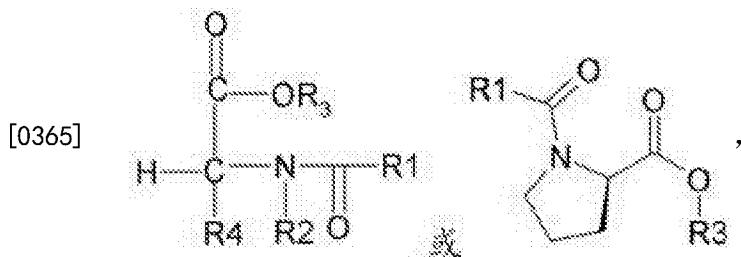
[0360] 其中R₁为包含11-17个碳原子的烃链,R₂为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R₃为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R₄为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0361] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



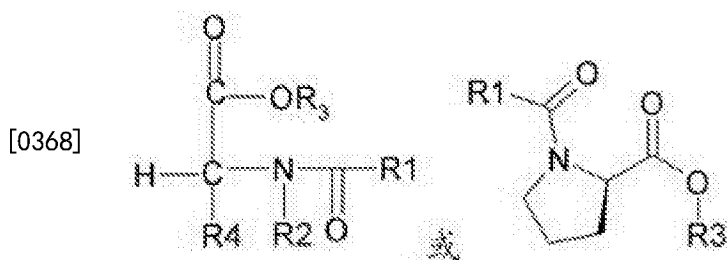
[0363] 其中R₁为包含11-17个碳的烃链,R₂为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R₃为H或不存在,和R₄为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R₄为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R₁包含11、13、15或17个碳原子,和当R₄为来自酸性氨基酸时,则R₁包含15或17个碳原子。

[0364] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



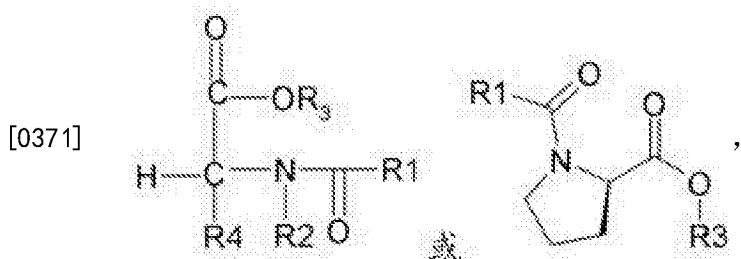
[0366] 其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含11、13、15或17个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子。

[0367] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



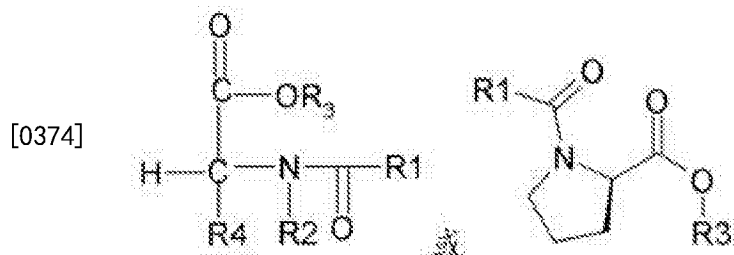
[0369] 其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含15个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15个碳原子。

[0370] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



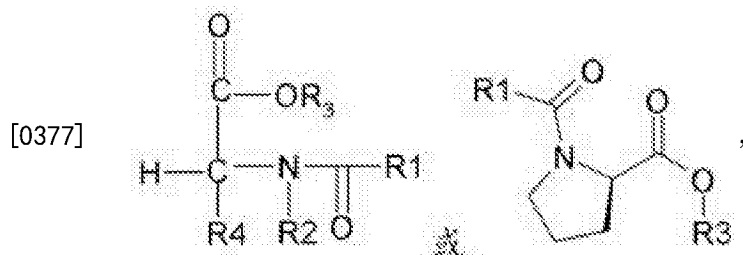
[0372] 其中R1为包含13-15个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含15个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15个碳原子。

[0373] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



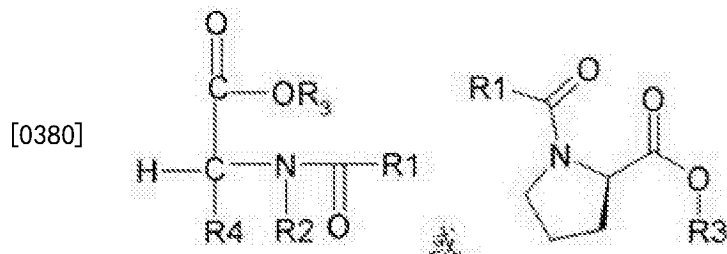
[0375] 其中R1为包含13-15个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H或不存在, 和R4为氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型, 条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时: 丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸, 则R1包含13个碳原子, 和当R4为来自酸性氨基酸时, 则R1包含13个碳原子。

[0376] 一方面, 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



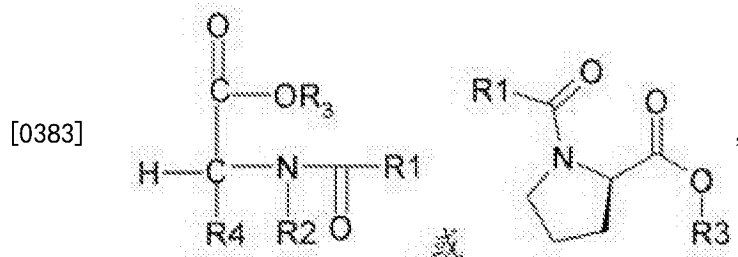
[0378] 其中R1为包含13-15个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐, 和R4为氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D, 条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时: 丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸, 则R1包含13个碳原子, 和当R4为来自酸性氨基酸时, 则R1包含13个碳原子。

[0379] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



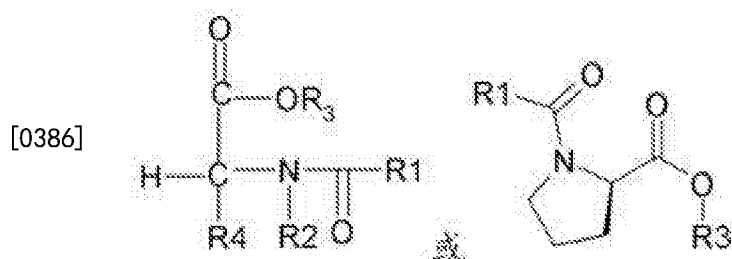
[0381] 其中R1为包含11-17个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H或不存在, 和R4为氨基酸侧链, 其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型, 条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时: 丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸, 则R1包含11、13、15或17个碳原子, 和当R4为来自酸性氨基酸时, 则R1包含15或17个碳原子。

[0382] 一方面, 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



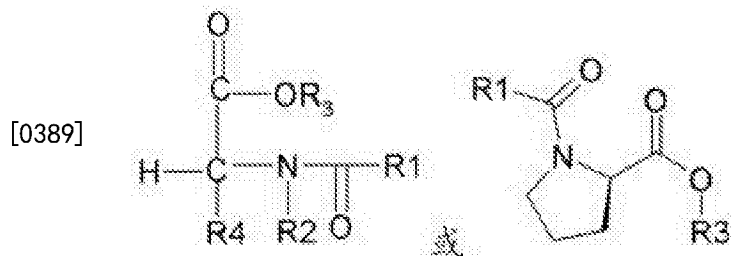
[0384] 其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含11、13、15或17个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子。

[0385] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



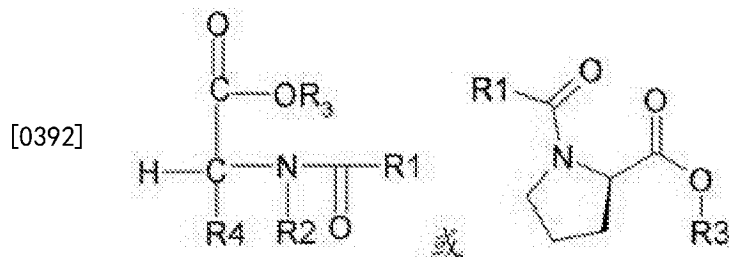
[0387] 其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含15个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15个碳原子。

[0388] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



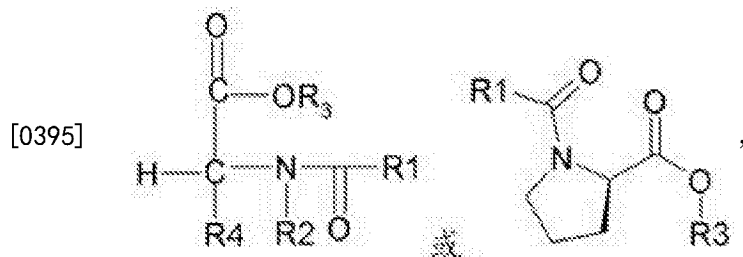
[0390] 其中R1为包含13-15个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含15个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15个碳原子。

[0391] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



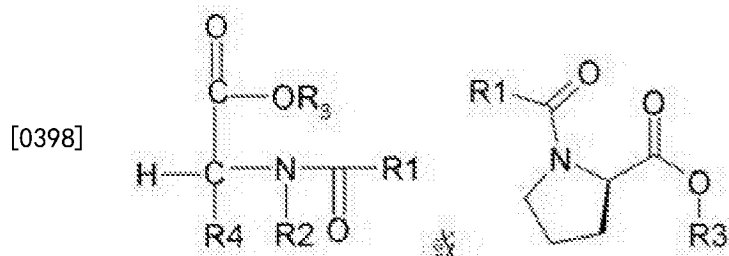
[0393] 其中R1为包含13-15个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含13个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含13个碳原子。

[0394] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



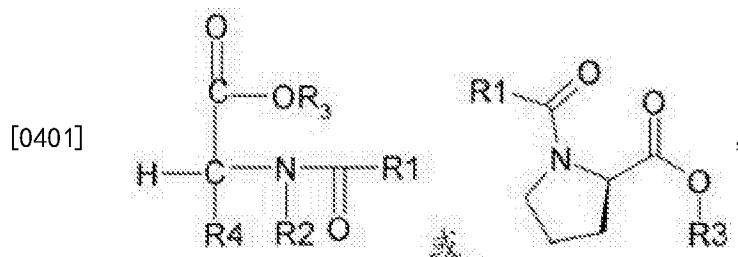
[0396] 其中R1为包含13-15个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含13个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含13个碳原子。

[0397] 本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



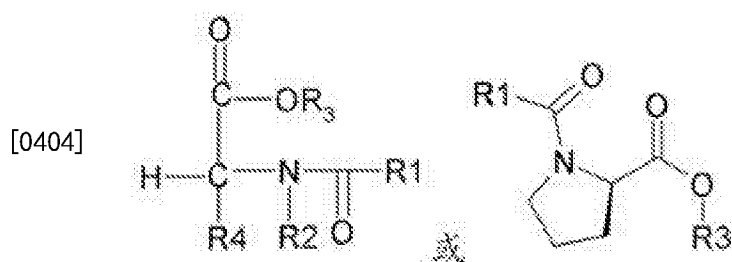
[0399] 其中R1为包含11-17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D-构型,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含11、13、15或17个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子。

[0400] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



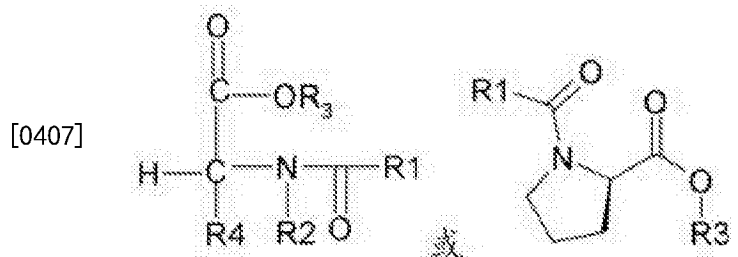
[0402] 其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4为来自选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸时:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,则R1包含11、13、15或17个碳原子,和当R4为来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子。

[0403] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



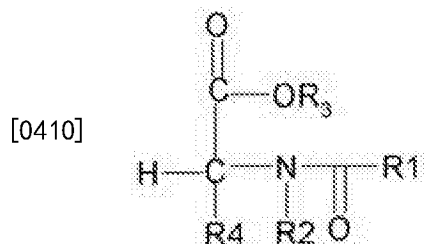
[0405] 其中R1为包含11-17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其盐,和R4为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0406] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0408] 其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为选自以下的非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

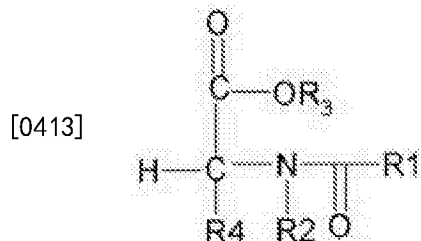
[0409] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0411] 其中R1为包含13-17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其盐,和

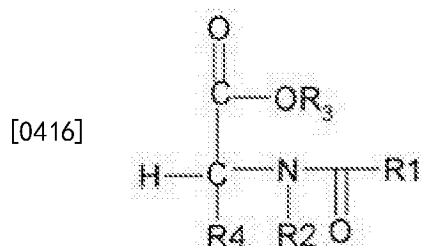
R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0412] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



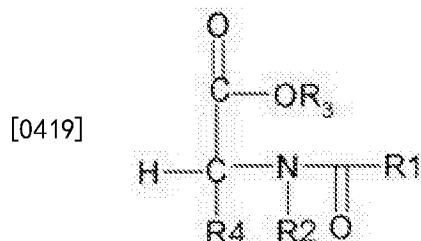
[0414] 其中R1为包含13-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0415] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



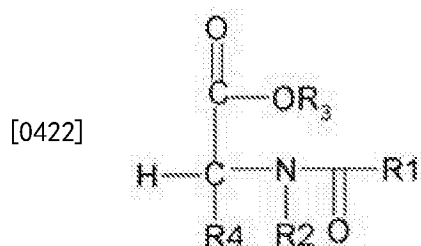
[0417] 其中R1为包含13-17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其盐,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0418] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



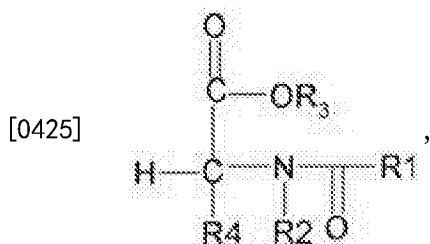
[0420] 其中R1为包含13-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为非极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0421] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



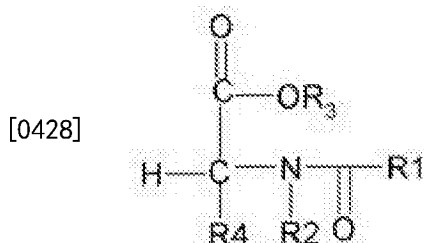
[0423] 其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其盐,和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0424] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



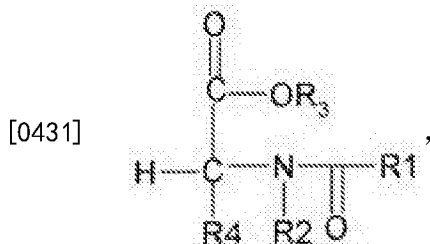
[0426] 其中R1为包含15-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0427] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



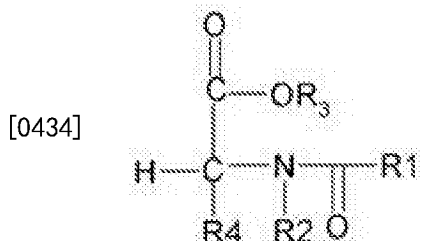
[0429] 其中R1为包含17个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其盐,和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0430] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0432] 其中R1为包含17个碳原子的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其钾(K⁺)或钠(Na⁺)盐,和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

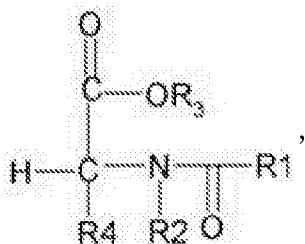
[0433] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0435] 其中R1为包含15个碳的烃链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H、或其盐,和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0436] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

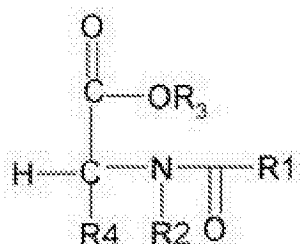
[0437]



[0438] 其中R1为包含15个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R4为酸性氨基酸的氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0439] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

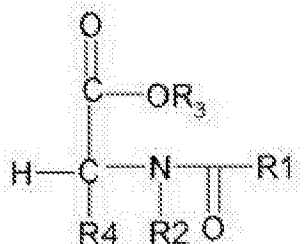
[0440]



[0441] 其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其盐,和R4为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0442] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

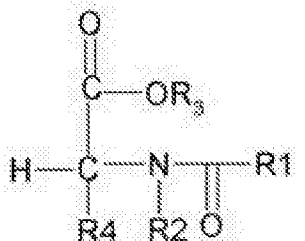
[0443]



[0444] 其中R1为包含15-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R4为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

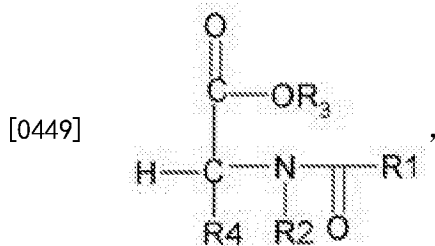
[0445] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:

[0446]



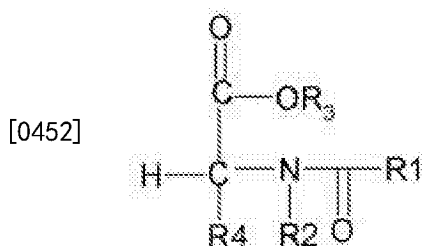
[0447] 其中R1为包含17个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其盐,和R4为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0448] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



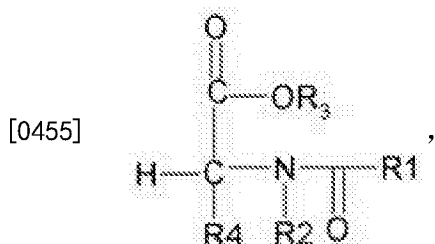
[0450] 其中R1为包含17个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R4为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0451] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0453] 其中R1为包含15个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其盐,和R4为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0454] 一方面,本发明的FA-Daa可以表示为以下通式:



[0456] 其中R1为包含15个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), R3为H、或其钾(K⁺) 或钠(Na⁺) 盐,和R4为选自以下的酸性氨基酸的氨基酸侧链:天冬氨酸和谷氨酸,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。

[0457] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(m) 和(n),其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),和R3为H、或其盐。

[0458] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(m) 和(n),其中R1为包含15-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺) 或钾(K⁺) 盐。

[0459] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(m) 和(n),其中R1为包含15个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),和R3为H、或其盐。

[0460] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(m) 和(n),其中R1为包含17个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),和R3为H、或其盐。

[0461] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(m) 和(n),其中R1为包含15-17个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺) 或钾(K⁺) 盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(m) 和(n),其中R1为包含15个碳原子的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),

和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(m)和(n),其中R1为包含17个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。

[0462] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自(m)和(n),其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自(m)和(n),其中R1为包含15-17个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。

[0463] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含11-17个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含11个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为烃链包含13个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含13个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含15个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含17个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。

[0464] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含11个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含13个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含15个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含17个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。

[0465] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含13-17个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。

[0466] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自式(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含13-17个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。

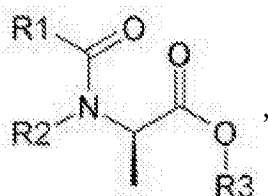
[0467] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含15-17个碳的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其盐。

[0468] 一方面,本发明的FA-Daa可以选自(h)、(i)、(j)、(k)和(l),其中R1为包含15-17个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐。

[0469] 一方面,式(h)、(i)、(j)、(k)和(l)如下所示,其中R1为包含11-17个碳原子的烃链,R2为H(即氢)或CH₃(即甲基),和R3为H、或其钠(Na⁺)或钾(K⁺)盐:

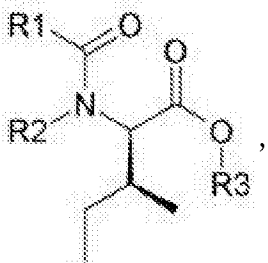
[0470] (h) D-Ala:

[0471]



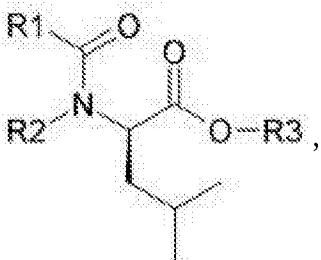
[0472]

(i) D-Ile:



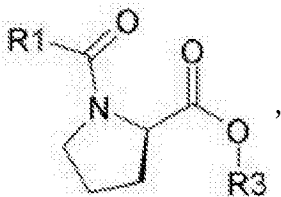
[0473]

(j) D-Leu:



[0475]

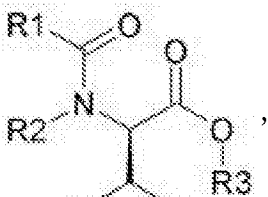
(k) D-Pro:



[0477]

[0478]

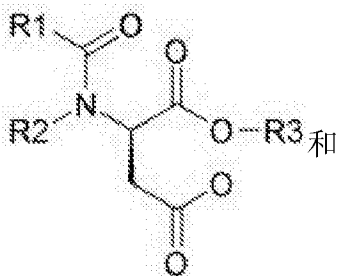
(l) D-Val:



[0479]

[0480]

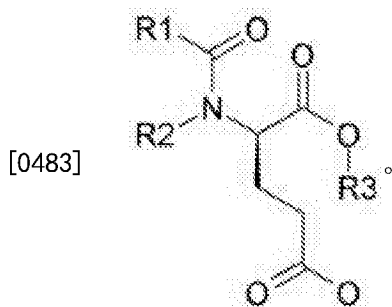
(m) D-Asp:



[0481]

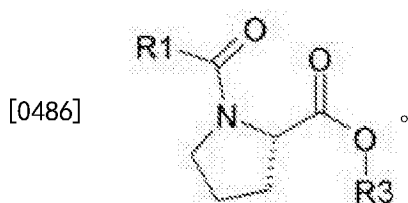
[0482]

(n) D-Glu:



[0484] 为了说明目的, L-脯氨酸FA-Laa结构已给出, 其中R1为包含11-17个碳原子的烃链, R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基), 和R3为H、或其钠(Na⁺) 或钾(K⁺) 盐:

[0485] L-Pro:



[0487] 一方面FA-Daa可选自: 月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰-D-丙氨酸、豆蔻酰D-丙氨酸钠或钾、N-十四酰D-丙氨酸、棕榈酰D-丙氨酸钠或钾、N-十六酰D-丙氨酸、硬酯酰D-丙氨酸钠或钾和N-十八酰D-丙氨酸。

[0488] 一方面FA-Daa可选自: 月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-异亮氨酸、豆蔻酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-异亮氨酸、棕榈酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-异亮氨酸、硬酯酰D-异亮氨酸钠或钾和N-十八酰D-异亮氨酸。

[0489] 一方面FA-Daa可选自: 月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、豆蔻酰D-亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-亮氨酸、棕榈酰D-亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-亮氨酸、硬酯酰D-亮氨酸钠或钾和N-十八酰D-亮氨酸。

[0490] 一方面FA-Daa可选自: 月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰-D-脯氨酸、豆蔻酰D-脯氨酸钠或钾、N-十四酰D-脯氨酸、棕榈酰D-脯氨酸钠或钾、N-十六酰D-脯氨酸、硬酯酰D-脯氨酸钠或钾和N-十八酰D-脯氨酸。

[0491] 一方面FA-Daa可选自: 月桂酰D-缬氨酸钠或钾、N-十二酰-D-缬氨酸、豆蔻酰D-缬氨酸钠或钾、N-十四酰D-缬氨酸、棕榈酰D-缬氨酸钠或钾、N-十六酰D-缬氨酸、硬酯酰D-缬氨酸钠或钾和N-十八酰D-缬氨酸。

[0492] 一方面FA-Daa可选自: 月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰-D-丙氨酸、豆蔻酰D-丙氨酸钠或钾、N-十四酰D-丙氨酸、棕榈酰D-丙氨酸钠或钾、N-十六酰D-丙氨酸、硬酯酰D-丙氨酸钠或钾、N-十八酰D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-异亮氨酸、豆蔻酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-异亮氨酸、棕榈酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-异亮氨酸、硬酯酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、豆蔻酰D-亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-亮氨酸、棕榈酰D-亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-亮氨酸、硬酯酰D-亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰-D-脯氨酸、豆蔻酰D-脯氨酸钠或钾、N-十四酰D-脯氨酸、棕榈酰D-脯氨酸钠或钾、N-十六酰D-脯氨酸、硬酯酰D-脯氨酸钠或钾、N-十八酰D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾、N-十二酰-D-缬氨酸、豆蔻酰D-缬氨酸钠或钾、N-十四酰D-缬氨酸、棕榈酰D-缬氨酸钠或钾、N-十六酰D-

缬氨酸、硬脂酰D-缬氨酸钠或钾和N-十八酰D-缬氨酸。

[0493] 一方面FA-Daa可选自：月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰-D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰-D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾和N-十二酰-D-缬氨酸。

[0494] 一方面FA-Daa可选自：月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰-D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰-D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾和N-十二酰-D-缬氨酸。

[0495] 一方面FA-Daa可选自：豆蔻酰D-丙氨酸钠或钾、N-十四酰D-丙氨酸、豆蔻酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-异亮氨酸、豆蔻酰D-亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-亮氨酸、豆蔻酰D-脯氨酸钠或钾、N-十四酰D-脯氨酸、豆蔻酰D-缬氨酸钠或钾和N-十四酰D-缬氨酸。

[0496] 一方面FA-Daa可选自：棕榈酰D-丙氨酸钠或钾、N-十六酰D-丙氨酸、棕榈酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-异亮氨酸、棕榈酰D-亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-亮氨酸、棕榈酰D-脯氨酸钠或钾、N-十六酰D-脯氨酸、棕榈酰D-缬氨酸钠或钾和N-十六酰D-缬氨酸。

[0497] 一方面FA-Daa可选自：硬脂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十八酰D-丙氨酸、硬脂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-异亮氨酸、硬脂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-亮氨酸、硬脂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十八酰D-脯氨酸、硬脂酰D-缬氨酸钠或钾和N-十八酰D-缬氨酸。

[0498] 一方面FA-Daa可选自：月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰-D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰-D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾、N-十二酰-D-缬氨酸、月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰-D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰-D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾和N-十二酰-D-缬氨酸。

[0499] 一方面FA-Daa可选自：棕榈酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十六酰D-天冬氨酸、棕榈酰D-谷氨酸钠或钾、N-十六酰D-谷氨酸、硬脂酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十八酰D-天冬氨酸、硬脂酰D-谷氨酸钠或钾和N-十八酰D-谷氨酸。

[0500] 一方面FA-Daa可选自：棕榈酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十六酰D-天冬氨酸、棕榈酰D-谷氨酸钠或钾和N-十六酰D-谷氨酸。

[0501] 一方面FA-Daa可选自：硬脂酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十八酰D-天冬氨酸、硬脂酰D-谷氨酸钠或钾和N-十八酰D-谷氨酸。

[0502] 通过酰化的氨基酸修饰是容易进行的，使用本领域已知的酰化剂，其与氨基酸的游离 α -氨基反应。

[0503] 依据本发明，所述FA-Daa可以为口服药物组合物的组成部分。

[0504] 本发明的一方面，所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子，例如亲水肽或蛋白，和至少一种FA-Daa和丙二醇。

[0505] 一方面，氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统。一方面，氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统，例如SEDDS、SMEDDS或SNEDDS。一方面，氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统。一方面，氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统，例如SEDDS、SMEDDS或SNEDDS。包含本发明的FA-Daa's的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS可以用任何可用的软或硬

胶囊技术包封,以得到固体口服药物剂型。因此,本文中使用的术语“固体”是指在软或硬胶囊技术中包封的液体组合物,但是也表示片剂和多颗粒剂(multiparticulate)。

[0506] 本发明的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS可以用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型可以进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。

[0507] 包含本发明的FA-Daa's的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS可以用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型可以进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣,诸如聚(甲基)丙烯酸酯,其在商业上被称作Eudragit®。

[0508] 本发明的一方面,所述药物组合物是SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,其包含至少一种治疗性大分子,例如亲水肽或蛋白和至少一种FA-Daa、丙二醇。

[0509] 一方面本发明的药物组合物包含小于10% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于9% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于8% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于7% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于6% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于5% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于4% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于3% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于2% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于1% (w/w)的水。一方面本发明的药物组合物包含小于0% (w/w)的水。

[0510] 一方面,本发明的药物组合物是液体。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于10% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于9% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于8% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于7% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于6% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于5% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于4% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于3% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于2% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于1% (w/w)的水。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含小于0% (w/w)的水。

[0511] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子。一方面本发明的治疗性大分子例如亲水肽或蛋白是治疗活性肽或蛋白。一方面本发明的治疗性肽或蛋白是亲水肽或蛋白。

[0512] 一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少50mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少60mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少70mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少80mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少90mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少100mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少110mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少120mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少130mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少140mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少150mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少160mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水

中的溶解度为至少170mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少180mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少190mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少200mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少210mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少220mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少230mg/mL的肽或蛋白。一方面本发明的亲水肽或蛋白是在水中的溶解度为至少240mg/mL的肽或蛋白。

[0513] 一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于1500Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于1750Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于2000Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于2250Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于2500Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于2750Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于3000Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于3250Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于3500Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于3750Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于4000Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于4250Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于4500Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于4750Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于5000Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是大于1500Da的肽或蛋白。一方面本发明的治疗活性肽或蛋白是介于1500Da和5000Da之间的肽或蛋白。

[0514] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、和极性或非极性溶剂。

[0515] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、和极性或非极性溶剂,其中所述溶剂选自水和丙二醇。

[0516] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自吐温20 (Tween 20)、吐温40、吐温60和吐温80。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自吐温20、吐温40、吐温60和吐温80。

[0517] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、和极性或非极性溶剂,其中所述溶剂选自水和丙二醇。

[0518] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、和极性或非极性溶剂,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯是聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯,在商业上称为吐温85。

[0519] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、和极性或非极性溶剂,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯是聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯,在商业上称为吐温85,所述溶剂选自水和丙二醇。

[0520] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯(在商业上称为吐温85)、和极性或非极性溶剂(选自水和丙二醇),其中所述组合物在水性介质中稀释以后形成微型乳剂。

[0521] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯(在商业上称为吐温85)和极性或非极性溶剂(选自水和丙二醇),其中所述组合物在水性介质中稀释以后形成微型乳剂。

[0522] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、和极性或非极性溶剂,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯是聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯,在商业上称为吐温20。

[0523] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、和极性或非极性溶剂,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯是聚乙二醇脱水山梨糖醇单月桂酸酯,在商业上称为吐温20,所述溶剂选自水和丙二醇。

[0524] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇单月桂酸酯(在商业上称为吐温20)和极性或非极性溶剂(选自水和丙二醇),其中所述组合物在水性介质中稀释以后形成微型乳剂。

[0525] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇单月桂酸酯(在商业上称为吐温20)和极性或非极性溶剂(选自水和丙二醇),其中所述组合物在水性介质中稀释以后形成微型乳剂。

[0526] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂。

[0527] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述极性或非极性溶剂选自水和丙二醇。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述极性或非极性溶剂选自水和丙二醇。

[0528] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂(例如水或丙二醇)。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯(司盘40)、和极性或非极性溶剂(例如水或丙二醇)。

[0529] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯,其中所述脱水山梨糖醇脂肪酸酯是司盘40。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯,其中所述脱水山梨糖醇脂肪酸酯是脱水山梨糖醇单棕榈酸酯,在商业上称为司盘40。

[0530] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂。一方面,本发明的药物组合物是液体且包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂。

[0531] 一方面,本发明的药物组合物是液体且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种多甘油脂肪酸酯、进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述极性或非极性溶剂选自水或丙二醇。

[0532] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗活性肽或蛋白。一方面所述至少一种治疗活性肽或蛋白是亲水蛋白。

[0533] 本发明的一方面,所述药物组合物包含至少一种治疗活性肽或蛋白,其pH已被中和。

[0534] 本发明的一方面,将所述治疗活性肽或蛋白溶解并将所得溶液的pH调至目标pH值的值,所述值比胰岛素的pI高或低的1单位、或者2单位和或者2.5 pH单位,然后将所得溶液冷冻干燥或喷雾干燥。一方面用挥发性的酸或碱进行所述pH调节。

[0535] 本发明的一方面所述药物组合物包含至少一种胰岛素肽和至少一种FA-Daa。本发明的一方面所述药物组合物包含至少一种肽或蛋白和至少一种FA-Daa。

[0536] 本发明的一方面所述药物组合物包含至少一种胰岛素肽和至少一种FA-Daa和丙二醇。

[0537] 一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于10% (w/w)的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于9% (w/w)的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于8% (w/w)的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于7% (w/w)的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于6% (w/w)的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于5% (w/w)的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于

液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于4% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于3% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于2% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于1% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于0% (w/w) 的水。

[0538] 一方面,本发明的药物组合物包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种高HLB表面活性剂、至少一种低HLB助表面活性剂和极性溶剂。一方面,本发明的药物组合物包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少一种高HLB表面活性剂、至少一种低HLB助表面活性剂和极性溶剂。

[0539] 一方面,本发明的药物组合物包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少两种高HLB表面活性剂、和极性溶剂。一方面,本发明的药物组合物包含治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化氨基酸、至少两种高HLB表面活性剂、和极性溶剂。

[0540] 一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统,例如SEDDS、SMEDDS或SNEDDS。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于10% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于9% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于8% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于7% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于6% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于6% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于5% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于4% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于3% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于2% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于1% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,所述系统包含小于0% (w/w) 的水。一方面,氨基酸FA-Daa可用于基于固体表面活性剂的递送系统,例如SEDDS、SMEDDS或SNEDDS。

[0541] 一方面,本发明的药物组合物是液体。

[0542] 一方面药物组合物是包含本发明的FA-Daa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS并且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以得到固体口服药物剂型。一方面用于包封本发明组合物的软胶囊技术是无明胶的。一方面将来自Catalent® 的商品名为Vegicaps® 的无明胶的软胶囊技术用于包封本发明的药物组合物。

[0543] 一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于10% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂

型包含小于9% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于8% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于7% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于6% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于5% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于4% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于3% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于2% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于1% (w/w) 的水。一方面所述药物组合物是包含本发明的FA-aa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,且用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于0% (w/w) 的水。

[0544] 一方面本发明的液体或半固体制剂用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以得到固体口服药物剂型,所述剂型进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。

[0545] 一方面本发明的液体或半固体制剂用任何可用的肠溶软或硬胶囊技术包封,以得到固体口服药物剂型。

[0546] 一方面包含本发明的FA-Daa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以得到固体口服药物剂型,所述剂型进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。一方面包含本发明的FA-Daa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS用任何可用的肠溶软或硬胶囊技术包封,以得到固体口服药物剂型。

[0547] 一方面包含本发明的FA-Daa' s的液体或半固体SEDDS、SMEDDS或SNEDDS用任何可用的软或硬胶囊技术包封,以得到固体口服药物剂型,其可进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣,例如聚(甲基)丙烯酸酯,在商业上称为Eudragit®。

[0548] 一方面,所述包衣包含至少一种调节释放的聚合物,其可以用于控制药物(胰岛素衍生物)释放的部位。所述调节释放的聚合物可以是聚甲基丙烯酸酯聚合物,例如在Eudragit® 商品名下售卖的那些(Evonik Rohm GmbH, Darmstadt, Germany),例如Eudragit® L30 D55、Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® S12,5、Eudragit® FS30D、Eudragit® NE30D及其混合物,例如描述于Eudragit® Application Guidelines, Evonik Industries, 第11版, 09/2009。

[0549] 本发明的一方面所述药物组合物是制剂,其包含至少一种胰岛素和至少一种FA-Daa、丙二醇。

[0550] 本发明的一方面所述药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种FA-Daa、丙二醇。

[0551] 本发明的一方面所述药物包含至少一种肽或蛋白和至少一种FA-Daa、丙二醇。

[0552] 本发明的一方面所述药物组合物是SEDDS、SMEDDS或SNEDDS,其包含至少一种肽或蛋白和至少一种FA-Daa、丙二醇。

[0553] 所述药物递送系统的组分可以以任意相对量存在。一方面,所述药物递送系统包含至多90%的表面活性剂或至多90%的极性有机溶剂(诸如聚乙二醇(PEG) 300 g/mol、PEG 400 g/mol、PEG 600 g/mol、PEG 1000 g/mol)或至多90%的脂质组分。PEG通过环氧乙烷的聚合来制备,且在300 g/mol至10,000,000 g/mol的宽分子量范围内都有市售。

[0554] 一方面所述口服药物组合物包含5-20%的丙二醇。

[0555] 一方面,所述口服药物组合物包含至少一种FA-Daa、丙二醇、和至少两种非离子型表面活性剂。

[0556] 一方面,所述口服药物组合物包含至少一种FA-Daa、丙二醇、聚山梨酯20和助表面活性剂。聚山梨酯20是一种聚山梨酯表面活性剂,其稳定性和相对无毒性允许它在许多家庭应用、科学应用和药理学应用中用作去污剂和乳化剂。数字20表示在分子中存在的氧乙烯-(CH₂CH₂O)-基团的总数。

[0557] 本发明的一方面,所述口服药物组合物包含至少一种FA-Daa、丙二醇、聚山梨酯20和多甘油脂肪酸酯。

[0558] 一方面,所述口服药物组合物包含至少一种FA-Daa、丙二醇、聚山梨酯20和助表面活性剂。

[0559] 一方面,所述口服药物组合物包含至少一种FA-Daa、丙二醇、聚山梨酯20和多甘油脂肪酸酯例如单辛酸二甘油酯。

[0560] 在本发明的某些方面,所述药物组合物可以包含在药物组合物中常用的额外赋形剂,这样的赋形剂的例子包括但不限于:抗氧化剂、抗微生物剂、酶抑制剂、稳定剂、防腐剂、矫味剂、甜味剂和在下述文献中描述的其它组分:*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe等人编著,第4版,Pharmaceutical Press (2003),其通过引用结合到本文中。

[0561] 这些额外赋形剂的量可以为总药物组合物的约0.05-5%重量。抗氧化剂、抗微生物剂、酶抑制剂、稳定剂或防腐剂通常占总药物组合物的至多约0.05-1%重量。甜味剂或矫味剂通常占总药物组合物的至多约2.5%或5%重量。

[0562] 本发明的口服药物组合物可配制为固体剂型。

[0563] 本发明的口服药物组合物可配制为固体剂型并可选自胶囊剂、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、粉剂和颗粒剂

[0564] 本发明的口服药物组合物可配制为多颗粒剂型。

[0565] 本发明的口服药物组合物可配制为多颗粒剂型并且可选自:丸剂、微粒、纳米粒、在软或硬胶囊中的液体或半固体填充制剂、肠溶包衣的软-硬胶囊剂。

[0566] 一方面所述口服药物组合物可以用一种或多种包衣诸如肠溶包衣制备,或者可以根据本领域众所周知的方法配制为延迟释放制剂。

[0567] 本发明的肠溶包衣或延迟释放包衣可以是基于聚(甲基)丙烯酸酯,在商业上称为

Eudragit®。

[0568] 一方面,本发明的药物组合物用于制备药物。

[0569] 一方面,本发明的药物组合物用于制备药物,以治疗或预防高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病和/或抗肥胖治疗。

[0570] 术语“脂肪酸N-酰化D-氨基酸”或“酰化D-氨基酸”或“FA-Daa”可以互换使用,且在本文中用于表示在它的 α -氨基处被脂肪酸或其任何相应的盐酰化的D-氨基酸。本发明的FA-Daa是基于酸性或非极性的不带电荷的氨基酸,选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、脯氨酸(Pro)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、酪氨酸(Tyr)。一方面本发明的特定D-氨基酸表示为在氨基酸名称前加上一个D字。这以氨基酸缬氨酸为例,其中本发明的缬氨酸的D-氨基酸表示为术语“D-缬氨酸”。

[0571] 术语“D-氨基酸”如本文所用,是指手性碳原子的立体构型为D-构型的氨基酸。在R/S系统中,所有D-氨基酸中的手性碳都是(R)构型,除了手性碳为(S)构型的D-半胱氨酸之外。

[0572] 氨基酸以D(右旋)或L(左旋)的立体异构形式存在。D和L表示光学活性化合物的绝对构型。除了甘氨酸以外,所有其它的氨基酸是不可重叠的镜像。在自然界中存在的大多数氨基酸是L-型。因此,真核生物的蛋白总是由L-氨基酸组成,尽管D-氨基酸存在于细菌细胞壁和某些肽抗生素中。在自然界中已经描述了至少300种氨基酸,但是这些中的仅20种通常作为人肽和蛋白的组分而存在。细胞在肽生物合成中使用20种标准氨基酸,并且这些由通用遗传密码指定。这20种标准氨基酸是丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、半胱氨酸(Cys)、酪氨酸(Tyr)、天冬酰胺(Asn)、谷氨酰胺(Gln)、赖氨酸(Lys)、精氨酸(Arg)和组氨酸(His)。

[0573] 一方面,氨基部分是呈纯的对映体形式。一方面氨基酸部分中的手性碳原子是呈D形式。在R/S系统中,本发明的所有D-氨基酸中的手性碳都呈(R)构型。

[0574] 经修饰的FA-aa的氨基酸部分可以是呈纯(>90%)的对映异构体的形式,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D。经修饰的FA-aa的氨基酸部分可以是呈对映体混合物的形式,其中至少10%的对映体对应于D-对映体。经修饰的FA-aa的氨基酸部分是呈对映体混合物的形式,其中至少20%的对映体对应于D-对映体。经修饰的FA-aa的氨基酸部分是呈对映体混合物的形式,其中至少30%的对映体对应于D-对映体。经修饰的FA-aa的氨基酸部分是呈对映体混合物的形式,其中至少40%的对映体对应于D-对映体。经修饰的FA-aa的氨基酸部分是呈对映体混合物的形式,其中至少60%的对映体对应于D-对映体。经修饰的FA-aa的氨基酸部分是呈对映体混合物的形式,其中至少70%的对映体对应于D-对映体。经修饰的FA-aa的氨基酸部分是呈对映体混合物的形式,其中至少80%的对映体对应于D-对映体。

[0575] 本发明的一方面,氨基酸部分是呈对映体混合物的形式。

[0576] 术语“脂肪酸链”可以与术语“脂肪酸部分”交换使用并且是指包含至少一个酸基团的烃链。术语烃链,如本文所用,可以是但不限于具有通式 C_nH_{2n+2} 的烷烃链,其一端通常被酸基团取代。

[0577] 术语“非极性的不带电荷的氨基酸”如本文所用,是指本领域技术人员使用的氨基

酸分类。术语“非极性的不带电荷的氨基酸”如本文所用,是指本领域技术人员使用的氨基酸分类并且可以具体选自:丙氨酸(Ala, A)、亮氨酸(Ile, I)、亮氨酸(Leu, L)、脯氨酸(Pro, P)、缬氨酸(Val, V)。

[0578] 本文所用的术语“酸性氨基酸”是指本领域技术人员使用的氨基酸分类。术语“酸性氨基酸”如本文所用,是指本领域技术人员使用的氨基酸分类并且可以理解,该氨基酸侧链在生理条件(即pH~7)下带负电荷。本文所用的术语“酸性氨基酸”如本文所用,是指本领域技术人员使用的氨基酸分类并且可以具体选自以下氨基酸:天冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu)。

[0579] 术语“禁食状态模拟的肠液”或“FASSIF”如本文所用,是指3 mM牛磺胆酸钠、0.75 mM卵磷脂、10.5 mM NaOH、28.65 mM NaH₂PO₄、105.85 mM NaCl、pH=6.5和摩尔渗透压浓度为270±10 mOsmol (<http://biorelevant.com/>)。

[0580] 术语“喂食状态模拟的肠液”或“FESSIF”如本文所用,是指15 mM牛磺胆酸钠、3.75 mM卵磷脂、101.02 mM NaOH、144.05 mM冰乙酸、203.18 mM NaCl、pH=5和摩尔渗透压浓度为635±10 mOsmol (<http://biorelevant.com/>)。

[0581] 术语“口服生物利用度”在本文中是指,施用的药物剂量的部分,所述部分在已经口服施用以后到达体循环。按照定义,当静脉内地施用药物时,它的生物利用度是100%。但是,当口服施用药物时,活性成分的生物利用度由于不完全吸收和首过代谢而下降。可以在本领域技术人员已知的测定法(例如在W0 2005012347中所述)中测量胰岛素肽的生物活性。

[0582] 术语“表面活性剂”如本文所用,是指可以吸附在表面和界面(例如但不限于液体-空气、液体-液体、液体-容器或液体-任何固体)处的任意物质,尤其是去污剂。一方面术语“表面活性剂”包括FA-Daa。

[0583] 术语“渗透增强剂”当用于本文时,是指促进药物的吸收的生物试剂或化学试剂。

[0584] 术语“防腐剂”如本文所用,是指被加入药物组合物中以防止或延迟微生物活动(生长和代谢)的化学化合物。药学上可接受的防腐剂的例子是苯酚、间甲酚以及苯酚和间甲酚的混合物。

[0585] 术语“大分子的”或“大分子”如本文所用,是指非聚合分子,且包括核酸、肽、蛋白、碳水化合物和脂质。

[0586] 术语“多肽”和“肽”如本文所用,是指由通过肽键连接的至少2个组分氨基酸组成的化合物。所述组分氨基酸可以来自自由遗传密码编码的氨基酸,并且它们可以是并非由遗传密码编码的天然氨基酸,以及合成氨基酸。通常已知的并非由遗传密码编码的天然氨基酸是,例如,γ-羧基谷氨酸、鸟氨酸、磷酸丝氨酸、D-丙氨酸和D-谷氨酰胺。通常已知的合成氨基酸包括通过化学合成制备的氨基酸,即由遗传密码编码的氨基酸的D-异构体,例如D-丙氨酸和D-亮氨酸、Aib (α-氨基异丁酸)、Abu (α-氨基丁酸)、Tle (叔丁基甘氨酸)、β-丙氨酸、3-氨基甲基苯甲酸、邻氨基苯甲酸。

[0587] 术语“蛋白”如本文所用,是指由一个或多个多肽组成的生化化合物。术语“亲水肽或蛋白”如本文所用,是指肽、蛋白、类似物或衍生物(例如但不限于胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素衍生物)的全部物理/化学特征。术语“胰岛素肽或蛋白”如本文所用,是指胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素衍生物。术语“胰岛素肽或蛋白”如本文所用,包括胰岛素、胰岛素类

似物和胰岛素衍生物。术语“亲水肽或蛋白”如本文所用，还指已经衍生的肽或蛋白的部分的物理/化学特征，例如但不限于已经衍生的胰岛素骨架(即胰岛素经过衍生)。

[0588] 术语“大分子治疗剂”或“治疗性大分子”可以互换使用和如本文所用，是指在治疗中使用的核酸、肽、蛋白、碳水化合物和脂质以及具有大分子量的非聚合分子，且包括但不限于胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素衍生物。一方面，大分子量是指分子量高于1500Da。一方面，大分子量是指分子量介于150Da至6000Da之间。一方面，大分子量是指分子量介于150Da至8000Da之间。

[0589] 术语“药物”、“治疗药”、“药剂”或“医药”当如本文所用，是指在药物组合物中使用的活性成分，其可以用于治疗中且因而也表示在本专利申请中被定义为“大分子治疗剂”或“治疗性大分子”的物质。

[0590] “胰岛素肽”、“一种胰岛素肽”或“所述胰岛素肽”如本文所用，是指包含在CysA7与CysB7之间、和在CysA20与CysB19之间的二硫键以及在CysA6与CysA11之间的内部二硫键的人胰岛素，或者胰岛素类似物或其衍生物。

[0591] 术语“肽”如本文所用，还包括肽、蛋白、这样的肽和蛋白的缀合物及其生物活性片段。术语“蛋白”包括肽，且也表示蛋白及其生物活性片段。

[0592] 人胰岛素由2条多肽链A链和B链组成，所述链分别含有21个和30个氨基酸残基。A链和B链通过2个二硫键互连。得自大多数其它物种的胰岛素是类似的，但是可能在某些位置处含有氨基酸取代。

[0593] 如果没有进一步详细说明的话，本文中使用的术语“胰岛素”是选自人胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素衍生物的胰岛素。

[0594] 本文中使用的胰岛素类似物是多肽，诸如具有这样的分子结构的胰岛素肽：所述分子结构在形式上可以通过删除和/或取代存在于天然胰岛素中的至少一个氨基酸残基和/或通过添加至少一个氨基酸残基而从天然存在的胰岛素(例如人胰岛素)的结构衍生出。

[0595] 术语“胰岛素类似物”如本文所用，是指经修饰的胰岛素，其中胰岛素的一个或多个氨基酸残基已经被其它氨基酸残基取代，和/或其中一个或多个氨基酸残基已经从胰岛素缺失，和/或其中一个或多个氨基酸残基已经被添加和/或插入胰岛素中。

[0596] 一方面，与人胰岛素相比，本发明的胰岛素类似物包含小于8个修饰(取代、缺失、添加)。

[0597] 一方面，与人胰岛素相比，胰岛素类似物包含小于7个修饰(取代、缺失、添加)。一方面，与人胰岛素相比，胰岛素类似物包含小于6个修饰(取代、缺失、添加)。

[0598] 一方面，与人胰岛素相比，胰岛素类似物包含小于5个修饰(取代、缺失、添加)。一方面，与人胰岛素相比，胰岛素类似物包含小于4个修饰(取代、缺失、添加)。一方面，与人胰岛素相比，胰岛素类似物包含小于3个修饰(取代、缺失、添加)。一方面，与人胰岛素相比，胰岛素类似物包含小于2个修饰(取代、缺失、添加)。

[0599] 术语“胰岛素衍生物”如本文所用，是指经化学修饰的母体胰岛素或其类似物，其中所述一个或多个修饰是呈酰胺、碳水化合物、烷基、酰基、酯、聚乙二醇化等的连接的形式。

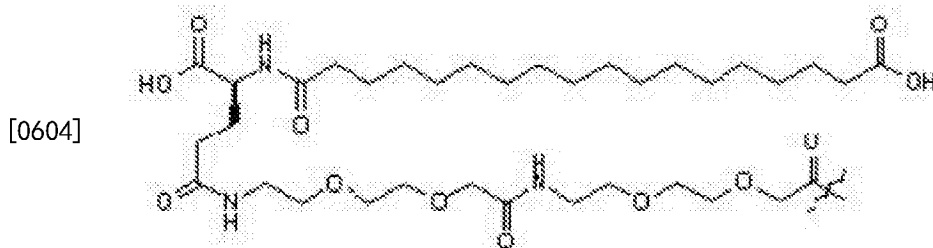
[0600] 本发明的胰岛素衍生物是已经以下化学修饰的天然存在的胰岛素或胰岛素类似

物:例如,通过在胰岛素骨架的一个或多个位置上引入侧链,或者通过氧化或还原胰岛素中氨基酸残基的基团,或者通过将游离羧酸基团转化成酯基或酰胺基。其它衍生物是通过酰化游离氨基或羟基(例如在人胰岛素B29位置或人胰岛素的desB30)而获得。

[0601] 在本文中,术语“酰化的胰岛素”涵盖了通过向胰岛素肽连接一个或多个亲脂取代基(任选地经由接头)而对胰岛素进行的修饰。

[0602] 胰岛素衍生物因而是包含至少一个共价修饰(诸如与胰岛素肽的一个或多个氨基酸连接的侧链)的人胰岛素、胰岛素类似物或胰岛素肽。

[0603] 在本文中,根据以下原则进行胰岛素肽的命名:以相对于人胰岛素的突变和修饰(酰化)给出命名。对于酰基部分的命名,所述命名根据IUPAC命名法进行,且在其它情况下,根据肽命名法进行。例如,可以将酰基部分:



[0605] 命名为例如“十八烷二酰基- γ -L-Glu-OEG-OEG”或“17-羧基十七烷酰基- γ -L-Glu-OEG-OEG”,其中OEG是氨基酸-NH(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₂CO-的缩写表示法,且 γ -L-Glu(或 γ -L-Glu)是氨基酸 γ 谷氨酸部分的L-形式的缩写表示法。

[0606] 一方面本发明口服药物组合物中的胰岛素衍生物是这样的胰岛素肽:其在胰岛素肽的一个或多个氨基酸中被酰化。

[0607] 一方面本发明口服药物组合物中的胰岛素衍生物是这样的胰岛素肽:其针对蛋白水解降解而被稳定化(通过特定突变)并且在B29-赖氨酸处被进一步酰化。针对蛋白水解降解而被稳定化(通过特定突变)的胰岛素肽的非限制性实例可以在例如以下文献中找到:WO 2008034881,其通过引用结合到本文中。

[0608] 适用于本发明的酰化胰岛素肽可以是单取代的,仅具有一个酰化基团连接在经蛋白酶稳定化的胰岛素分子中的赖氨酸氨基酸残基上。

[0609] 适用于本发明液体口服药物组合物的酰化胰岛素肽的非限制性列表可以在例如以下文献中找到:WO 2009115469,例如在开始于其第24页一直到之后的6页的段落中。

[0610] 本发明的一方面,所述酰化胰岛素肽选自:

[0611] B29K(N(ϵ))十六烷二酰基- γ -L-Glu) A14E B25H desB30人胰岛素;

[0612] B29K(N(ϵ))十八烷二酰基- γ -L-Glu-OEG-OEG) desB30人胰岛素;

[0613] B29K(N(ϵ))十八烷二酰基- γ -L-Glu) A14E B25H desB30人胰岛素;

[0614] B29K(N(ϵ))二十烷二酰基- γ -L-Glu) A14E B25H desB30人胰岛素;

[0615] B29K(N(ϵ))十八烷二酰基- γ -L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30人胰岛素;

[0616] B29K(N(ϵ))二十烷二酰基- γ -L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30人胰岛素;

[0617] B29K(N(ϵ))二十烷二酰基- γ -L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30人胰岛素;

[0618] B29K(N(ϵ))十六烷二酰基- γ -L-Glu) A14E B16H B25H desB30人胰岛素;

- [0619] B29K (N(ε) 二十烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30人胰岛素;和
- [0620] B29K (N(ε) 十八烷二酰基) A14E B25H desB30人胰岛素。
- [0621] B29K (N(ε) 十六烷二酰基-γ-L-Glu) A14E B25H desB27 desB30人胰岛素;
- [0622] B29K (N(ε) 十八烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) desB27 desB30人胰岛素;
- [0623] B29K (N(ε) 十八烷二酰基-γ-L-Glu) A14E B25H desB27 desB30人胰岛素;
- [0624] B29K (N(ε) 二十烷二酰基-γ-L-Glu) A14E B25H desB27 desB30人胰岛素;
- [0625] B29K (N(ε) 十八烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB27 desB30人胰岛素;
- [0626] B29K (N(ε) 二十烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB27 desB30人胰岛素;
- [0627] B29K (N(ε) 二十烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB27 desB30人胰岛素;
- [0628] B29K (N(ε) 十六烷二酰基-γ-L-Glu) A14E B16H B25H desB27 desB30人胰岛素;
- [0629] B29K (N(ε) 二十烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB27 desB30人胰岛素;和
- [0630] B29K (N(ε) 十八烷二酰基) A14E B25H desB27 desB30人胰岛素。
- [0631] 本发明的一方面,所述胰岛素衍生物是B29K (N(ε) 十八烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30人胰岛素。
- [0632] 适用于本发明的液体口服药物组合物的酰化胰岛素肽的非限制性列表可以在例如以下文献中找到:PCT申请W02011068019,例如概述和说明、而非限制在开始于第20页第20行一直到之后的6页的段落中,其公布于2013年4月。
- [0633] 本发明的一方面,所述酰化胰岛素肽选自经N-末端修饰的胰岛素,包括:
- [0634] A1 (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1 (N^α,N^α-二甲基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0635] A1 (N^α,N^α-二乙基), A14E, B1 (N^α,N^α-二乙基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0636] A1 (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1 (N^α,N^α-二甲基), B16H, B25H, B29K (N^ε十六烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0637] A1 (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1 (N^α,N^α-二甲基), B25H, desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0638] A1 (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1 (N^α,N^α-二甲基), B25H, desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0639] A1 (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1 (N^α,N^α-二甲基), desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0640] A1 (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1 (N^α,N^α-二甲基), B16H, B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0641] A1G (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1F (N^α,N^α-二甲基), B25H, desB27, B29K (N^ε十六烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素

- [0642] A1G (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1F (N(α),N(N^α,N^α-二甲基), B25H, desB27, B29K (N^ε十六烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0643] A1 (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1 (N^α,N^α-二甲基), desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0644] A1 (N^α,N^α-二甲基), A14E, B1 (N^α,N^α-二甲基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0645] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0646] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B25H, B29K (N^ε十六烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0647] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0648] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0649] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B16H, B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0650] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B25H, desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0651] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B25H, desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0652] A1G (N(α)氨基甲酰基), A14E, B1F (N(α)氨基甲酰基), desB27, B29K (N(ε)十六烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0653] A1G (N(α)氨基甲酰基), A14E, B1F (N(α)氨基甲酰基), desB27, B29K (N(ε)十六烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0654] A1G (N(α)氨基甲酰基), A14E, B1F (N(α)氨基甲酰基), desB27, B29K (N(ε)二十烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0655] A1G (N^α氨基甲酰基), A14E, B1F (N^α氨基甲酰基), B16H, desB27, B29K (N(ε)二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0656] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0657] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B16H, B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0658] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0659] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0660] A1 (N^α氨基甲酰基), A14E, B1 (N^α氨基甲酰基), B16H, B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0661] A1G (N^α氨基甲酰基), A14E, B1F (N^α氨基甲酰基), B25H, desB27, B29K (N^ε二十

烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0662] A1G (N^α氨基甲酰基), A14E, B1F (N^α氨基甲酰基), desB27, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0663] A1G (N^α氨基甲酰基), A14E, B1F (N^α氨基甲酰基), B16H, desB27, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0664] A1G (N^α硫代氨基甲酰基), A14E, B1F (N^α硫代氨基甲酰基), B25H, desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0665] A1 (N^α乙酰基), A14E, B1 (N^α乙酰基), B25H, B29K (N^ε十六烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素

[0666] A1 (N^α乙酰基), A14E, B1 (N^α乙酰基), B25H, desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素

[0667] A1 (N^α乙酰基), A14E, B1 (N^α乙酰基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0668] A1 (N^α二甲基甘氨酸), A14E, B1 (N^α二甲基甘氨酸), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0669] A1 (N^α3-(N,N-二甲氨基)丙酰基), A14E, B1 (N^α3-(N,N-二甲氨基)丙酰基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0670] A1 (N^α4-(N,N-二甲氨基)丁酰基), A14E, B1 (N^α4-(N,N-二甲氨基)丁酰基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0671] A1 (N^α3-(1-哌啶基)丙酰基), A14E, B1 (N^α3-(1-哌啶基)丙酰基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0672] A1 (N^α二甲基甘氨酸), A14E, B1 (N^α二甲基甘氨酸), B25H, desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素

[0673] A1G (N^α乙酰基), A14E, B1F (N^α乙酰基), B25H, desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0674] A1G (N^α2-皮考基), A14E, B1F (N^α2-皮考基), B25H, desB27, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0675] A1 (N^α乙酰基), A14E, B1 (N^α乙酰基), B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素

[0676] A1 (N^α乙酰基), A14E, B1 (N^α乙酰基), B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0677] A1 (N^α乙酰基), A14E, B1 (N^α乙酰基), B16H, B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0678] A1 (N^α乙酰基), A14E, B1 (N^α乙酰基), B16H, B25H, B29K (N^ε二十烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素

[0679] A1 (N^α二甲基甘氨酸), A14E, B1 (N^α二甲基甘氨酸), B16H, B25H, B29K (N^ε十六烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素

[0680] A-1 (N^α三甲基), A14E, B-1 (N^α三甲基), B25H, B29K (N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

- [0681] A1 (N^a乙酰基), A14E, B1 (N^a乙酰基), desB27, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0682] A1 (N^a乙酰基), A14E, B1 (N^a乙酰基), desB27, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0683] A1 (N^a乙酰基), A14E, B1 (N^a乙酰基), B25H, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0684] A1G (N^a乙酰基), A14E, B1F (N^a乙酰基), desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0685] A1G (N^a乙酰基), A14E, B1F (N^a乙酰基), desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0686] A1G (N^a乙酰基), A14E, B1F (N^a乙酰基), B25H, desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0687] A1 (N^a琥珀酰), A14E, B1 (N^a琥珀酰), B25H, desB27, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0688] A1 (N^a琥珀酰), A14E, B1 (N^a琥珀酰), B25H, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0689] A1 (N^a琥珀酰), A14E, B1 (N^a琥珀酰), desB27, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0690] A1 (N^a戊二酰), A14E, B1 (N^a戊二酰), B25H, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0691] A1 (N^a戊二酰), A14E, B1 (N^a戊二酰), desB27, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0692] A1 (N^a二羟乙酰基), A14E, B1 (N^a二羟乙酰基), B25H, desB27, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0693] A1 (N^a戊二酰), A14E, B1 (N^a戊二酰), B25H, desB27, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0694] A1 (N^a琥珀酰), A14E, B1 (N^a琥珀酰), desB27, B29K (N^e十八烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0695] A1 (N^a琥珀酰), A14E, B1 (N^a琥珀酰), B25H, desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0696] A1 (N^a琥珀酰), A14E, B1 (N^a琥珀酰), desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0697] A1 (N^a琥珀酰), A14E, B1 (N^a琥珀酰), B16H, desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0698] A1 (N^a琥珀酰), A14E, B1 (N^a琥珀酰), B25H, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素
- [0699] A1 (N^a琥珀酰), A14E, B1 (N^a琥珀酰), desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu), desB30人胰岛素
- [0700] A1 (N^a戊二酰), A14E, B1 (N^a戊二酰), desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu),

desB30人胰岛素

[0701] A1 (N^a戊二酰), A14E, B1 (N^a戊二酰), desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0702] A1 (N^a戊二酰), A14E, B1 (N^a戊二酰), B25H, desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0703] A1 (N^a戊二酰), A14E, B1 (N^a戊二酰), desB27, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素

[0704] A1 (N^a戊二酰), A14E, B1 (N^a戊二酰), B25H, B29K (N^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30人胰岛素。

[0705] 一方面,本发明的经N-末端修饰的胰岛素具有肽部分,其选自以下胰岛素肽(即没有N-末端修饰和没有“亲脂取代基”或酰基部分的本发明胰岛素):A14E, B25H, desB30人胰岛素;A14H, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B1E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B16E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B28D, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A14E, B1E, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A14E, B1E, B16E, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A8H, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A8H, A14E, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A8H, A14E, B1E, B25H, desB30人胰岛素;A8H, A14E, B1E, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A8H, A14E, B1E, B16E, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A8H, A14E, B16E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B26D, desB30人胰岛素;A14E, B1E, B27E, desB30人胰岛素;A14E, B27E, desB30人胰岛素;A14E, B28D, desB30人胰岛素;A14E, B28E, desB30人胰岛素;A14E, B1E, B28E, desB30人胰岛素;A14E, B1E, B27E, B28E, desB30人胰岛素;A14E, B1E, B25H, B28E, desB30人胰岛素;A14E, B1E, B25H, B27E, B28E, desB30人胰岛素;A14D, B25H, desB30人胰岛素;B25N, B27E, desB30人胰岛素;A8H, B25N, B27E, desB30人胰岛素;A14E, B27E, B28E, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B28E, desB30人胰岛素;B25H, B27E, desB30人胰岛素;B1E, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A8H, B1E, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A8H, B25H, B27E, desB30人胰岛素;B25N, B27D, desB30人胰岛素;A8H, B25N, B27D, desB30人胰岛素;B25H, B27D, desB30人胰岛素;A8H, B25H, B27D, desB30人胰岛素;A(-1)P, A(0)P, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B(-1)P, B(0)P, B25H, desB30人胰岛素;A(-1)P, A(0)P, A14E, B(-1)P, B(0)P, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B30T, B31L, B32E人胰岛素;A14E, B25H人胰岛素;A14E, B16H, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B10P, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B10E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B4E, B25H, desB30人胰岛素;A14H, B16H, B25H, desB30人胰岛素;A14H, B10E, B25H, desB30人胰岛素;A13H, A14E, B10E, B25H, desB30人胰岛素;A13H, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, A18Q, B3Q, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B24H, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30人胰岛素;A14E, A18Q, A21Q, B3Q, B25H, desB30人胰岛素;A14E, A18Q, A21Q, B3Q, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A14E, A18Q, B3Q, B25H, desB30人胰岛素;A13H, A14E, B1E, B25H, desB30人胰岛素;A13N, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13N, A14E, B1E, B25H, desB30人胰岛素;A(-2)G, A(-1)P, A(0)P, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B(-2)G, B(-

1)P, B(0)P, B25H, desB30人胰岛素;A(-2)G, A(-1)P, A(0)P, A14E, B(-2)G, B(-1)P, B(0)P, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B27R, B28D, B29K, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27R, B28D, B29K, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B26T, B27R, B28D, B29K, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27R, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27H, desB30人胰岛素;A14E, A18Q, B3Q, B25H, desB30人胰岛素;A13E, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A12E, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A15E, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13E, B25H, desB30人胰岛素;A12E, B25H, desB30人胰岛素;A15E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B25H, desB27, desB30人胰岛素;A14E, desB27, desB30人胰岛素;A14H, desB27, desB30人胰岛素;A14E, B16H, desB27, desB30人胰岛素;A14H, B16H, desB27, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B26D, B27E, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27R, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27N, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27D, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27Q, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27E, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27G, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27H, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27K, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27P, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27S, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B27T, desB30人胰岛素;A13R, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13N, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13D, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13Q, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13E, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13G, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13H, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13K, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13P, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13S, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A13T, A14E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B16R, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B16D, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B16Q, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B16E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B16H, B25H, desB30人胰岛素;A14R, B25H, desB30人胰岛素;A14N, B25H, desB30人胰岛素;A14D, B25H, desB30人胰岛素;A14Q, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B25H, desB30人胰岛素;A14G, B25H, desB30人胰岛素;A14H, B25H, desB30人胰岛素;A8H, B10D, B25H人胰岛素;和A8H, A14E, B10E, B25H, desB30人胰岛素并且该方面可以任选包含B25H, desB30人胰岛素和B25N, desB30人胰岛素。

[0706] 在优选的方面,本发明的经N-末端修饰的胰岛素具有肽部分,其选自:A14E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B16H, B25H, desB30人胰岛素;A14E, B16E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, desB27, desB30人胰岛素;A14E, B16H, desB27, desB30人胰岛素;A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30人胰岛素;B25H, desB30人胰岛素和A14E, B25H, desB27, desB30人胰岛素。

[0707] 在优选的方面,本发明的经N-末端修饰的胰岛素具有肽部分,其选自上述任一种胰岛素,其另外含有desB27突变。

[0708] 在优选的方面,本发明的经N-末端修饰的胰岛素具有肽部分,其选自:A14E, B25H, desB27, desB30人胰岛素;A14E, B16H, B25H, desB27, desB30人胰岛素;A14E, desB27, desB30人胰岛素;A14E, B16E, B25H, desB27, desB30人胰岛素;和B25H, desB27, desB30人胰岛素。

[0709] 一方面,本发明的经N-末端修饰的胰岛素具有肽部分,其选自上述任一种胰岛素,并且另外包含在位置A21和/或B3中的一个或两个以下突变以改进化学稳定性:A21G,

desA21, B3Q或B3G。

[0710] 在优选的方面,本发明的经N-末端修饰的胰岛素具有肽部分,其选自:A14E, A21G, B25H, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B16H, B25H, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B16E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B25H, desB27, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B25H, desB27, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30人胰岛素;A21G, B25H, desB30人胰岛素和A21G, B25N, desB30人胰岛素,和,优选地,其选自以下经蛋白酶稳定化的胰岛素:A14E, A21G, B25H, desB30人胰岛素;A14E, A21G, desB27, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B16H, B25H, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B16E, B25H, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B25H, desB27, desB30人胰岛素;A14E, A21G, B25H, desB27, desB30人胰岛素和A21G, B25N, desB30人胰岛素。

[0711] 在本文中,术语“酰化胰岛素”涵盖了通过向胰岛素肽连接一个或多个亲脂取代基(任选地经由接头)而对胰岛素进行的修饰。

[0712] 在本文中,“亲脂取代基”被理解为由在例如LysB29或相当的氨基酸位置中与胰岛素连接(任选地经由接头)的脂肪酸或脂肪二酸组成的侧链。

[0713] 所述胰岛素肽可以以下述量存在于根据本发明的药物组合物中:占总药物组合物重量的至多约20%,例如至多约10%,或自约0.1%,例如自约1%。本发明的一方面,所述胰岛素肽的存在量为总组合物重量的约0.1%至约20%,在进一步的方面,占总组合物重量的约0.1%-15%、0.1%-10%、1%-8%或约1%-5%。但是,预期的是,根据药学领域众所周知的因素,可以选择胰岛素肽的特定水平,所述因素包括:胰岛素肽在极性有机溶剂或使用的任选的亲水组分或表面活性剂或其混合物中的溶解度,给药模式,以及患者的大小和状况。

[0714] 每个单位剂量适宜地含有1 mg至200 mg 胰岛素肽,例如,大约1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、25 mg、50 mg、80 mg、90 mg、100 mg、150 mg、200 mg胰岛素肽,例如,介于5 mg和200 mg之间的胰岛素肽。本发明的一方面每个单位剂量含有介于10 mg和200 mg之间的胰岛素肽。在进一步的方面,单位剂型含有介于10 mg和100 mg之间的胰岛素肽。

[0715] 本发明的一方面,单位剂型含有介于20 mg和80 mg之间的胰岛素肽。在本发明的再进一步的方面,单位剂型含有介于30 mg和60 mg之间的胰岛素肽。

[0716] 本发明的一方面,单位剂型含有介于30 mg和50 mg之间的胰岛素肽。这样的单位剂型适合每天施用1-5次,这取决于特定治疗目的。

[0717] 多肽和肽(例如胰岛素)的生产是本领域众所周知的。例如,多肽或肽可通过经典肽合成法生产,例如使用t-Boc或Fmoc化学法的固相肽合成法或其它充分确立的技术,参见例如Greene和Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 1999。多肽或肽也可通过这样的方法生产,所述方法包括:在合适的营养培养基中,在允许肽表达的条件下,培养宿主细胞,所述宿主细胞含有编码(多)肽的DNA序列且能够表达所述(多)肽。对于包含非天然氨基酸残基的(多)肽,应当对重组细胞进行修饰,使得非天然氨基酸被掺入(多)肽中,例如通过使用tRNA突变体。

[0718] 本文所用的术语“微型乳剂预浓缩物”是指这样的组合物:其在口服施用后,在水性介质中(例如水中或胃肠液中)自发形成微型乳剂或纳米乳剂(例如,水包油微型乳剂或纳米乳剂、溶胀胶束、胶束溶液)。在水性介质中以例如1:5、1:10、1:50、1:100或更高的稀释

度稀释后,所述组合物会自乳化。一方面本发明的组合物形成微型乳剂或纳米乳剂,其包含直径尺寸小于100nm的颗粒或域。本文中使用的术语“域尺寸”或“粒度”表示重复分散单位,且可以通过例如小角度Xy-射线来测量。本发明的一方面,所述域尺寸小于150nm,另一方面,小于100nm,且另一方面,小于50nm,另一方面,小于20nm,另一方面,小于15nm,再一方面,小于10nm。

[0719] “SEDDS”(自乳化药物递送系统)在本文中被定义为亲水组分、表面活性剂、任选的助表面活性剂或脂质组分和治疗性肽或蛋白的混合物,在轻轻搅拌或在胃肠道将遇到的消化蠕动的条件下,当暴露于水性介质时,所述混合物自发形成细微的水包油乳剂。“SMEDDS”(自微乳化药物递送系统)在本文中被定义为亲水组分、表面活性剂、任选的助表面活性剂或脂质组分和治疗性肽或蛋白的均质混合物,在轻轻搅拌或在胃肠道将遇到的消化蠕动的条件下,当暴露于水性介质时,所述混合物快速形成水包油微型乳剂或纳米乳剂。“SNEDDS”(自纳米乳化药物递送系统)在本文中被定义为亲水组分、HLB超过10的至少一种表面活性剂、任选的助表面活性剂和任选的脂质组分和治疗性肽或蛋白的均质混合物,在轻轻搅拌或在胃肠道将遇到的消化蠕动的条件下,当暴露于水性介质时,所述混合物快速形成纳米乳剂(微滴大小的直径低于20 nm,例如通过PCS所测得)。

[0720] 本文中使用的术语“乳剂”是指当使其组分与水性介质接触时,自发地或基本上自发地形成的略不透明的、乳白色或不透明的胶体粗分散体。

[0721] 在一些方面术语“微型乳剂”是指当使其组分与水性介质接触时,自发地或基本上自发地形成的澄清的或半透明的、略不透明的、乳白色的、透光的或基本上透光的胶体分散体;微型乳剂是热力学稳定的,并含有例如固态或液态的均质分散的颗粒或域(例如,液体脂质颗粒或微滴),通过标准光散射技术(例如使用MALVERN ZETASIZER Nano ZS)测量,其平均直径小于150 nm。在一些方面当使所述组合物与水性介质接触时,形成的微型乳剂含有平均直径小于100nm(诸如小于50nm、小于40nm和小于30nm)的均质分散的颗粒或域。在一些方面“域”是指具有主要亲脂或亲水成分的组合物区域并且所述域可以是球形或具有其他形状,例如杆状或卵形。本文所用的术语“纳米乳剂”是指澄清的或半透明的、略不透明的、乳白色、透光的或基本上透光的胶体分散体,其具有当使其组分与水性介质接触时自发地或基本上自发地形成的直径低于20 nm(例如用PCS测量)的粒度或微滴尺寸(即,域尺寸)。在一些方面当使组合物与水性介质接触时,形成的纳米乳剂含有平均直径小于20 nm(诸如小于15 nm、小于10 nm)的均质分散的颗粒或域。在一些方面当使组合物与水性介质接触时,形成的纳米乳剂含有平均直径小于20 nm(诸如小于15 nm、小于10 nm且任选大于约2-4 nm)的均质分散的颗粒或域。在水性介质中以例如1:5、1:10、1:50、1:100或更高的稀释度稀释后,SEDDS、SMEDDS或SNEDDS会自乳化。在一些方面所述组合物形成微型乳剂或纳米乳剂,其包含直径尺寸小于100nm的颗粒或域。在一些方面本文中使用的术语“域尺寸”或“粒度或“液滴尺寸”表示重复分散单位,且可以通过例如小角度X-射线来测量。在一些方面,所述域尺寸小于150nm,例如小于100nm或小于50nm。在一些方面,所述域尺寸小于20nm,例如小于15nm或小于10nm。

[0722] 本文中使用的术语“域尺寸”表示重复分散单位,且可以通过例如小角度Xy-射线来测量。本发明的一方面,所述域尺寸小于150nm。一方面,小于100nm,和一方面,小于50nm,一方面,小于20nm,一方面,小于15nm,再一方面,小于10nm。

[0723] 本文所用的术语“纳米乳剂”是指澄清的或半透明的、略不透明的、乳白色、透光的或基本上透光的胶体分散体,其具有当使其组分与水性介质接触时自发地或基本上自发地形成的直径低于20 nm (例如用PCS测量)的粒度或微滴尺寸。一方面当本发明的药物组合物与水性介质接触时,形成的微型乳剂含有平均直径小于20 nm (诸如小于15 nm、小于10 nm且大于约2-4 nm)的均质分散的颗粒或域。

[0724] 本文中使用的术语“可自发分散的”当指预浓缩物时,是指这样的组合物:当用水性介质稀释时,此时本发明组合物的组分与水性介质接触,例如通过用手简单摇动短时间段(例如10秒钟),所述组合物能够产生胶体结构(诸如纳米乳剂、微型乳剂、乳剂和其它胶体系统)。一方面,本发明的可自发分散的浓缩物是SEDDS、SMEDDS或SNEDDS。

[0725] 术语“非离子型表面活性剂”如本文所用,是指可以吸附在表面和界面(如液体-空气、液体-液体、液体-容器或液体-任何固体)处的任意物质,尤其是去污剂,且其在它的亲水基团(有时被称为“头”)中不具有带电荷的基团。非离子型表面活性剂可以选自去污剂诸如乙氧基化的蓖麻油、聚乙二醇化的甘油酯、乙酰化的甘油单酯和脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚山梨酯诸如聚山梨酯-20、聚山梨酯-40、聚山梨酯-60、聚山梨酯-80、超级精制的聚山梨酯20、超级精制的聚山梨酯40、超级精制的聚山梨酯60和超级精制的聚山梨酯80 (其中术语“超级精制的”由供应商Croda针对他们的高纯度吐温产品而使用)、泊洛沙姆诸如泊洛沙姆124、泊洛沙姆188和泊洛沙姆407、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯衍生物诸如烷基化的和烷氧基化的衍生物(吐温,例如吐温-20或吐温-80)、嵌段共聚物诸如聚氧化乙烯/聚氧化丙烯嵌段共聚物(例如Pluronic/Tetronics、Triton Xy-100和/或Synperonic PE/L 44 PEL)和乙氧基化的脱水山梨糖醇链烷酸酯表面活性剂(例如吐温-20、吐温-40、吐温-80、Brij-35)、月桂酸二甘油酯、癸酸二甘油酯、辛酸二甘油酯、单辛酸二甘油酯、月桂酸多甘油酯、癸酸多甘油酯和辛酸多甘油酯。

[0726] 术语“不含水的”如本文所用,是指在制备药物组合物的过程中不加入水的组合物。本领域技术人员已知,在不加水的情况下制备的组合物可在药物组合物处理期间从环境(例如用来包封组合物的软胶囊或硬胶囊)吸收少量水。此外,在制备本发明的药物组合物以前,药物组合物中的胰岛素肽和/或一种或多种赋形剂可含有与之结合的少量水。因此,本发明的不含水的药物组合物可含有少量水。一方面,本发明的不含水的药物组合物包含小于10% (w/w) 的水。另一方面,本发明的组合物包含小于5% (w/w) 的水。另一方面,本发明的组合物包含小于4% (w/w) 的水,另一方面,小于3% (w/w) 的水,另一方面,小于2% (w/w) 的水,且再一方面,小于1% (w/w) 的水。一方面,所述组合物包含0% (w/w) 的水。

[0727] 其它非离子型表面活性剂的例子包括但不限于:单辛酸二甘油酯、吐温20、吐温40、吐温60、吐温80、司盘40、泊洛沙姆124。

[0728] 表面活性剂或亲脂组分的本文所用术语“亲水亲脂平衡”或“HLB”是其亲水或亲脂程度的量度,其通过计算分子的不同区域的值来确定,这由Griffin (Griffin WC: "Classification of Surface-Active Agents by 'HLB,'" Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1 (1949): 311)或由Davies (Davies JT: "A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent," Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings of the International Congress of Surface Activity (1957): 426-438)进行了描述。

[0729] “HLB超过10的非离子型表面活性剂”是选择具有HLB超过10这一共同特性的非离子型表面活性剂。

[0730] 举例来说,下面与其HLB值一起提供HLB超过10的表面活性剂的非限制性列表:

[0731] 聚乙二醇脱水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20、聚山梨酯20、超级精制的聚山梨酯20),其HLB为16.7;

[0732] 聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯(吐温80、聚山梨酯80、超级精制的聚山梨酯80),其HLB为15;

[0733] 聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(吐温40、聚山梨酯40、超级精制的聚山梨酯40),其HLB为15.6;

[0734] 辛酸二甘油酯(单辛酸二甘油酯、辛酸多甘油酯),其HLB为11。

[0735] 癸酸多甘油酯(Rylo PG10 Pharma),其HLB为10;

[0736] 辛酰己酰聚乙二醇甘油酯(Labrasol, Labrasol ALF),其HLB为14;

[0737] 嵌段共聚物例如SYNPERONIC PE/L 44 (泊洛沙姆 124);

[0738] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 45, 聚乙二醇硬脂酸酯),其HLB为11.1;

[0739] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 49, 聚乙二醇硬脂酸酯),其HLB为15;

[0740] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 51, 聚乙二醇硬脂酸酯),其HLB为16;

[0741] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 52, 聚乙二醇硬脂酸酯),其HLB为16.9;

[0742] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 53, 聚乙二醇硬脂酸酯),其HLB为17.9;

[0743] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 59, 聚乙二醇硬脂酸酯),其HLB为18.8;和

[0744] 聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯(Cremophor EL),其HLB为13.3。

[0745] 本文所用的术语“氨基酸”是指同时含有胺和羧基官能团的任意分子。

[0746] 术语“肠溶包衣”如本文所用,是指控制固体口服剂型的崩解和释放的聚合物包衣。固体剂型的崩解和释放的部位可以根据希望在其中吸收治疗性肽或蛋白(即治疗性的活性肽或蛋白)的靶向区域的pH进行设计,因而也包括抗酸的保护性包衣。该术语包括已知的肠溶包衣,但是也包括具有肠溶性能的任意其它包衣,其中所述术语“肠溶性能”是指控制固体口服剂型(即本发明的口服药物组合物)的崩解和释放的性能。

[0747] 术语“肠溶软或硬胶囊技术”当用于本文是,是指这样的软或硬胶囊技术:其包含至少一个具有肠溶性能的元素,诸如至少一层肠溶包衣。本文中使用的术语“延迟释放包衣”是指,在口服施用以后以延迟方式释放API的聚合物包衣。延迟释放可以由pH依赖性的或pH非依赖性的聚合物包衣实现。

[0748] 本文中使用的术语“助表面活性剂”表示加入组合物或制剂(其中存在第一种表面活性剂)中的额外表面活性剂。

[0749] 在本文中,1,2-丙二醇和丙二醇互换使用。

[0750] 以下方法可用于测定本发明的FA-Daas或包含本发明的FA-Daas的化合物的体内效应。

[0751] 在脂肪酸酰化氨基酸存在时将胰岛素衍生物(60 nmol/kg)溶于磷酸盐缓冲液(pH 7.4)。将所述组合物注射进麻醉的禁食过夜的Sprague-Dawley大鼠(n = 6)的空肠中段,并通过测定采自不同时间点的血浆样品中的该胰岛素衍生物的浓度(使用ELISA、LOCI或LC-MS方案)而获取药代动力学分布。

[0752] 术语“糖尿病”包括1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病(在妊娠期间)和导致高血糖症的其它状态。该术语用于代谢障碍,其中胰腺产生不足量的胰岛素,或者其中身体的细胞不能适当响应胰岛素,因而阻止细胞吸收葡萄糖。结果,葡萄糖在血中积累。

[0753] 1型糖尿病,也称为胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)和青少年发作型糖尿病,是由B细胞破坏所致,通常导致绝对胰岛素缺乏。

[0754] 2型糖尿病,也称为非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)和成人发作型糖尿病,是与主要的胰岛素抵抗有关并因此相对胰岛素缺乏和/或显著的胰岛素分泌缺乏并伴有胰岛素抵抗。

[0755] 一方面,本发明的药物组合物用于制备药物,以治疗或预防高血糖症包括应激诱发的高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病、烧伤、手术创伤、其它疾病或损伤(其中在治疗中需要同化效应)、心肌梗塞、中风、冠心病、其它心血管障碍,治疗重症糖尿病和非糖尿病患者和多神经病。

[0756] 另一方面,本发明的[胰岛素/胰岛素类似物/胰岛素衍生物]用作药物,以延迟或预防2型糖尿病的疾病进程。

[0757] 本发明的一方面,本发明的药物组合物用作药物,以治疗或预防高血糖症包括应激诱发的高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病和烧伤、手术创伤和其它疾病或损伤(其中在治疗中需要同化效应)、心肌梗塞、中风、冠心病和其它心血管障碍。

[0758] 在进一步的方面,本发明涉及方法,用于治疗或预防高血糖症包括应激诱发的高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病和烧伤、手术创伤和其它疾病或损伤(其中在治疗中需要同化效应)、心肌梗塞、冠心病和其它心血管障碍、中风,所述方法包括给予需要所述治疗的患者有效量的本发明的药物组合物的这样的治疗。

[0759] 术语“治疗”是指包括预防相关疾病、障碍或病症和使其最小化(即“治疗”是指预防性和治疗性给予本发明的药物组合物,除非另有说明或与上下文有明显冲突。

[0760] 给药途径可以是将本发明化合物有效转运到所需的或合适的身体部位的任何途径,例如经胃肠外、例如,皮下、肌肉或静脉内。或者,本发明的化合物可以是经口服、肺、直肠、透皮、口腔含化、舌下或经鼻给予。

[0761] 对于胃肠外给药,类似于已知胰岛素的制剂而配制本发明的化合物。此外,对于胃肠外给药,类似于已知胰岛素的给予而给予本发明的化合物,医生们熟悉该程序。

[0762] 所给予的本发明的化合物的量、对所给予本发明化合物的频率的确定、以及对给予哪种本发明化合物的选择,任选与另一抗胰岛素化合物一起,是在与熟悉糖尿病治疗的执业医师磋商而决定的。

[0763] 下面是在本发明的范围内进一步包含的实施方案的非限制性列表:

[0764] 1. 药物组合物,其包含

[0765] a. 通式A-Xy表示的至少一种FA-Daa或其盐,其中A是非极性的不带电荷的或酸性氨基酸,和Xy是通过酰化连接到A的 α 氨基的脂肪酸部分,和y代表所述脂肪酸部分中的碳原子数量,其中当所述氨基酸是非极性的不带电荷的氨基酸时y为10、12、14、16或18,和当所述氨基酸为酸性时y为16或18,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D和

[0766] b. 亲水肽或蛋白。

[0767] 2. 实施方案1的药物组合物,其中所述组合物为口服组合物。

[0768] 3. 实施方案1或2中任一项的药物组合物,其中所述非极性的不带电荷的氨基酸选自丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸和所述酸性氨基酸选自天冬氨酸和谷氨酸。

[0769] 4. 实施方案1或3中任一项的药物组合物,其中所述非极性的不带电荷的氨基酸选自丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸。

[0770] 5. 实施方案1或3中任一项的药物组合物,其中所述酸性氨基酸选自天冬氨酸和谷氨酸。

[0771] 6. 实施方案1-5中任一项的药物组合物,其中y为18。

[0772] 7. 实施方案1-5中任一项的药物组合物,其中y为16。

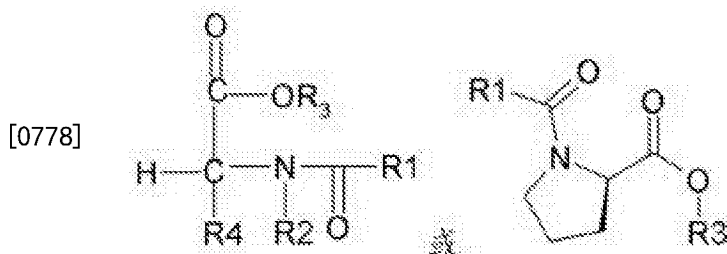
[0773] 8. 实施方案1-4中任一项的药物组合物,其中y为14。

[0774] 9. 实施方案1-4中任一项的药物组合物,其中y为12。

[0775] 9A. 实施方案1-4中任一项的药物组合物,其中y为10。

[0776] 10. 实施方案1-12中任一项的口服药物组合物,其包含

[0777] a. 以下通式代表的一种或多种FA-Daa或其盐:



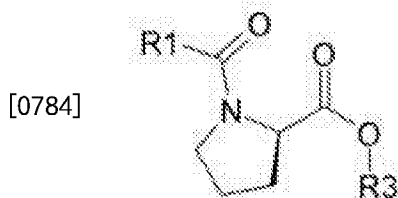
[0779] 其中R1为包含11-17个碳的烃链,R2为H (即氢) 或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4是来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含11、13、15或17个碳原子,和当R4是来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子和

[0780] b. 亲水肽或蛋白。

[0781] 11. 前述任一权利要求的口服药物组合物,其选自通式(h)、(i)、(j)、(l)、(m)和(n)。

[0782] 12. 实施方案1-10中任一项的口服药物组合物,其包含

[0783] a. 以下通式代表的一种或多种FA-Daa或其盐:



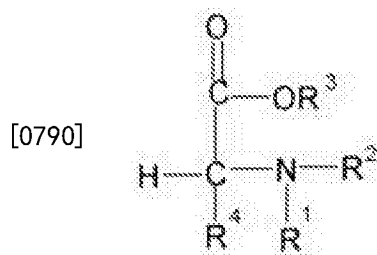
[0785] 其中R1是包含11-17个碳的烃链,和R3为H或不存在,和

[0786] b. 亲水肽或蛋白。

[0787] 13. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物,其具有通式(k)。

[0788] 14. 实施方案1-9中任一项的口服药物组合物,其包含

[0789] a. 以下通式代表的一种或多种FA-Daa或其盐:



[0791] 其中R1为包含12-18个碳的脂肪酸链,R2为H (即氢)或CH₃ (即甲基),R3为H或不存在,和R4为氨基酸侧链,其中所述氨基酸部分中的手性碳原子的立体构型为D,条件是当R4是来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含12、14、16或18个碳原子,和当R4是来自酸性氨基酸时,则R1包含16或18个碳原子。

[0792] b. 亲水肽或蛋白。

[0793] 15. 实施方案1-11中任一项的口服药物组合物,1-11,其中R1包含13-17个碳原子,条件是当R4是来自非极性的不带电荷的氨基酸时,则R1包含13、15或17个碳原子和当R4是来自酸性氨基酸时,则R1包含15或17个碳原子。

[0794] 16. 实施方案1-13中任一项的口服药物组合物,其中R1包含15-17个碳原子。

[0795] 17. 实施方案1-13中任一项的口服药物组合物,其中R1包含15个碳原子。

[0796] 18. 实施方案1-13中任一项的口服药物组合物,其中R1包含17个碳原子。

[0797] 19. 实施方案1-13中任一项的口服药物组合物,其中R1包含11-13个碳原子,条件是R4是来自非极性的不带电荷的氨基酸。

[0798] 20. 实施方案1-13中任一项的口服药物组合物,其中R1包含13个碳原子,条件是R4是来自非极性的不带电荷的氨基酸。

[0799] 21. 实施方案1-13中任一项的口服药物组合物,其中R1包含11个碳原子,条件是R4是来自非极性的不带电荷的氨基酸。

[0800] 22. 实施方案1-11和14中任一项的口服药物组合物,其中R1包含12个碳原子。

[0801] 23. 实施方案1-11和14中任一项的口服药物组合物,其中R1包含14个碳原子。

[0802] 24. 实施方案1-11和14中任一项的口服药物组合物,其中R1包含16个碳原子。

[0803] 25. 实施方案1-11和14中任一项的口服药物组合物,其中R1包含18个碳原子。

[0804] 26. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物,其中所述盐选自钠(Na⁺)和钾(K⁺)。

[0805] 27. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物,其中所述盐选自钠(Na⁺)和钾(K⁺)。

[0806] 28. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物,其中所述盐是钠(Na⁺)盐。

[0807] 29. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物,其中所述盐是钾(K⁺)。

[0808] 30. 前述实施方案中任一项的口服组合物,其中所述亲水肽或蛋白为胰岛素。

[0809] 31. 前述实施方案中任一项的口服组合物,其中所述亲水肽或蛋白为胰岛素肽或蛋白。

[0810] 32. 前述实施方案中任一项的口服组合物,其中所述亲水肽或蛋白为胰岛素类似物或衍生物。

[0811] 33. 前述实施方案中任一项的口服组合物,进一步包含肠溶包衣或延迟释放包

衣。

[0812] 34. 实施方案1-33中任一项的口服药物组合物,其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自:月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰D-丙氨酸、豆蔻酰D-丙氨酸钠或钾、N-十四酰D-丙氨酸、棕榈酰D-丙氨酸钠或钾、N-十六酰D-丙氨酸、硬酯酰D-丙氨酸钠或钾、N-十八酰D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰D-异亮氨酸、豆蔻酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-异亮氨酸、棕榈酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-异亮氨酸、硬酯酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰D-亮氨酸、豆蔻酰D-亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-亮氨酸、棕榈酰D-亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-亮氨酸、硬酯酰D-亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰D-脯氨酸、豆蔻酰D-脯氨酸钠或钾、N-十四酰D-脯氨酸、棕榈酰D-脯氨酸钠或钾、N-十六酰D-脯氨酸、硬酯酰D-脯氨酸钠或钾、N-十八酰D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾、N-十二酰D-缬氨酸、豆蔻酰D-缬氨酸钠或钾、N-十四酰D-缬氨酸、棕榈酰D-缬氨酸钠或钾、N-十六酰D-缬氨酸、硬酯酰D-缬氨酸钠或钾、N-十八酰D-缬氨酸、棕榈酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十六酰D-天冬氨酸、棕榈酰D-谷氨酸钠或钾、N-十六酰D-谷氨酸、硬酯酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十八酰D-天冬氨酸、硬酯酰D-谷氨酸钠或钾和N-十八酰D-谷氨酸。

[0813] 35. 实施方案1-3、5-10和14-33中任一项的口服药物组合物,其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自:棕榈酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十六酰D-天冬氨酸、棕榈酰D-谷氨酸钠或钾、N-十六酰D-谷氨酸、硬酯酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十八酰D-天冬氨酸、硬酯酰D-谷氨酸钠或钾和N-十八酰D-谷氨酸。

[0814] 36. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物,其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自:月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾、N-十二酰D-缬氨酸、月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾和N-十二酰D-缬氨酸。

[0815] 37. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物,其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自:月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰D-丙氨酸、豆蔻酰D-丙氨酸钠或钾、N-十四酰D-丙氨酸、棕榈酰D-丙氨酸钠或钾、N-十六酰D-丙氨酸、硬酯酰D-丙氨酸钠或钾和N-十八酰D-丙氨酸。

[0816] 38. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物,其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自:月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰D-丙氨酸、豆蔻酰D-丙氨酸钠或钾、N-十四酰D-丙氨酸、棕榈酰D-丙氨酸钠或钾、N-十六酰D-丙氨酸、硬酯酰D-丙氨酸钠或钾和N-十八酰D-丙氨酸。

[0817] 39. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物,其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自:月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰D-丙氨酸、豆蔻酰D-丙氨酸钠或钾、N-十四酰D-丙氨酸、棕榈酰D-丙氨酸钠或钾、N-十六酰D-丙氨酸、硬酯酰D-丙氨酸钠或钾和N-十八酰D-丙氨酸。

[0818] 40. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物,其中所述FA-Daa的氨基酸

残基选自：月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-异亮氨酸、豆蔻酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-异亮氨酸、棕榈酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-异亮氨酸、硬酯酰D-异亮氨酸钠或钾和N-十八酰D-异亮氨酸。

[0819] 41. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自：月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、豆蔻酰D-亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-亮氨酸、棕榈酰D-亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-亮氨酸、硬酯酰D-亮氨酸钠或钾和N-十八酰D-亮氨酸。

[0820] 42. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自：月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰-D-脯氨酸、豆蔻酰D-脯氨酸钠或钾、N-十四酰D-脯氨酸、棕榈酰D-脯氨酸钠或钾、N-十六酰D-脯氨酸、硬酯酰D-脯氨酸钠或钾和N-十八酰D-脯氨酸。

[0821] 43. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自：月桂酰D-缬氨酸钠或钾、N-十二酰-D-缬氨酸、豆蔻酰D-缬氨酸钠或钾、N-十四酰D-缬氨酸、棕榈酰D-缬氨酸钠或钾、N-十六酰D-缬氨酸、硬酯酰D-缬氨酸钠或钾和N-十八酰D-缬氨酸。

[0822] 44. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自：月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰-D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾和N-十二酰-D-缬氨酸。

[0823] 45. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自：月桂酰D-丙氨酸钠或钾、N-十二酰-D-丙氨酸、月桂酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十二酰D-异亮氨酸、月桂酰D-亮氨酸钠或钾、N-十二酰-D-亮氨酸、月桂酰D-脯氨酸钠或钾、N-十二酰D-脯氨酸、月桂酰D-缬氨酸钠或钾和N-十二酰-D-缬氨酸。

[0824] 46. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自：豆蔻酰D-丙氨酸钠或钾、N-十四酰D-丙氨酸、豆蔻酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-异亮氨酸、豆蔻酰D-亮氨酸钠或钾、N-十四酰D-亮氨酸、豆蔻酰D-脯氨酸钠或钾、N-十四酰D-脯氨酸、豆蔻酰D-缬氨酸钠或钾和N-十四酰D-缬氨酸。

[0825] 47. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自：棕榈酰D-丙氨酸钠或钾、N-十六酰D-丙氨酸、棕榈酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-异亮氨酸、棕榈酰D-亮氨酸钠或钾、N-十六酰D-亮氨酸、棕榈酰D-脯氨酸钠或钾、N-十六酰D-脯氨酸、棕榈酰D-缬氨酸钠或钾和N-十六酰D-缬氨酸。

[0826] 48. 实施方案1-4和6-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自：硬酯酰D-丙氨酸钠或钾、N-十八酰D-丙氨酸、硬酯酰D-异亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-异亮氨酸、硬酯酰D-亮氨酸钠或钾、N-十八酰D-亮氨酸、硬酯酰D-脯氨酸钠或钾、N-十八酰D-脯氨酸、硬酯酰D-缬氨酸钠或钾和N-十八酰D-缬氨酸。

[0827] 49. 实施方案1-3、5-10和14-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自：棕榈酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十六酰D-天冬氨酸、棕榈酰D-谷氨酸钠或钾和N-十六酰D-谷氨酸。

[0828] 50. 实施方案1-3、5-10和14-33中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的

氨基酸残基选自：硬酯酰D-天冬氨酸钠或钾、N-十八酰D-天冬氨酸、硬酯酰D-谷氨酸钠或钾和N-十八酰D-谷氨酸。

[0829] 51. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自表1的可能组合。

[0830] 51A. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自表1A的可能组合。

[0831] 52. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物，其中所述FA-Daa的氨基酸残基选自表2的可能组合。

[0832] 53. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物，进一步包含其它药物赋形剂。

[0833] 54. 用作药物的前述实施方案中任一项的口服药物组合物。

[0834] 55. 用于治疗糖尿病的药物的前述实施方案中任一项的口服药物组合物。

[0835] 56. 前述实施方案中任一项的药物组合物，其中所述亲水肽或蛋白为胰岛素肽。

[0836] 57. 前述实施方案中任一项的口服组合物，进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。

[0837] 58. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物，其中所述脂肪酸酰化氨基酸是呈其游离酸或盐的形式。

[0838] 59. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物，进一步包含丙二醇。

[0839] 60. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物，进一步包含SEDDS、SMEDDS或SNEDDS。

[0840] 61. 前述实施方案中任一项的药物组合物，其包含小于10% (w/w) 的水。

[0841] 62. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物，进一步包含其它药物赋形剂。

[0842] 63. 用作药物的前述实施方案中任一项的口服药物组合物。

[0843] 64. 用于治疗糖尿病的药物的前述实施方案中任一项的口服药物组合物。

[0844] 65. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物用于增加所述亲水肽或蛋白的生物利用度的用途。

[0845] 66. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物用于增加所述治疗性大分子的生物利用度的用途。

[0846] 67. 前述实施方案中任一项的口服药物组合物用于增加所述治疗活性肽的生物利用度的用途。

[0847] 68. 用于增加胰岛素肽或蛋白的生物利用度的方法，其包括以下步骤：在给予个体的胰岛素肽或蛋白的药物组合物中包括FA-aa。

[0848] 69. 用于增加胰岛素、胰岛素肽或蛋白或胰岛素类似物或衍生物的血浆浓度的方法，其包括将个体的胃肠道暴露给药物组合物的步骤，所述药物组合物包含胰岛素、胰岛素肽或蛋白或胰岛素类似物或衍生物和FA-aa，导致在所述个体中所述胰岛素肽或蛋白的血浆浓度增加。

[0849] 70. 实施方案62的方法，其中所述暴露是通过口服给予所述药物组合物而达到。

[0850] 71. 用于增加胰岛素、胰岛素肽或蛋白或胰岛素类似物或衍生物的摄取的方法，其包括以下步骤：将个体的胃肠道暴露给胰岛素、胰岛素肽或蛋白或胰岛素类似物或衍生物和至少一种FA-aa，藉此，与不包括至少一种FA-aa的暴露相比，所述个体中的胰岛素、胰

胰岛素肽或蛋白或胰岛素类似物或衍生物的血浆浓度增加。

[0851] 72. 用于治疗胰岛素相关障碍或疾病的方法,其包括给予包含胰岛素肽或蛋白和至少一种FA-aa的药物组合物。

[0852] 73. 用于治疗糖尿病的方法,其包括给予药物组合物,所述药物组合物包含胰岛素肽或蛋白化合物和至少一种FA-aa。

[0853] 74. 用于增加胰岛素肽或蛋白跨越胃肠道粘膜而摄取的方法,包括以下步骤:将包含胰岛素肽或蛋白和至少一种FA-aa的药物组合物给予个体,藉此,与当所述生长激素组合物不包括至少一种FA-aa时所得的所述胰岛素肽或蛋白的摄取相比,达到所述胰岛素肽或蛋白的摄取增加。

[0854] 75. 用于增加胰岛素肽或蛋白跨越胃肠道的上皮细胞层而摄取的方法,包括以下步骤:将包含胰岛素肽或蛋白和至少一种FA-aa的药物组合物给予个体,藉此,与当所述生长激素组合物不包括至少一种FA-aa时所得的所述胰岛素肽或蛋白的摄取相比,达到所述胰岛素肽或蛋白的摄取增加。

[0855] 76. 用于增加胰岛素肽或蛋白跨越胃肠道粘膜而摄取的方法,包括以下步骤:将包含胰岛素肽或蛋白和至少一种FA-aa的药物组合物给予个体,藉此,与当所述生长激素组合物不包括至少一种FA-aa时所得的所述胰岛素肽或蛋白的摄取相比,达到所述胰岛素肽或蛋白的摄取增加。

[0856] 77. 实施方案68-76的方法,其中所述药物组合物通过实施方案1-67中的任一项描述。

[0857] 78. 本发明的组合物的制备方法,包括将胰岛素溶于丙二醇的步骤。

[0858] 79. 本发明的组合物的制备方法,包括将所述FA-Daa与胰岛素肽或蛋白以及用于SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的成分的混合物混合的步骤。

实施例

[0859] 实施例1

[0860] 包含胰岛素、SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂依据W008145728实施例1和2, 第53-54页所给出的指导而制备,其中将本发明的FA-Daa加入到胰岛素溶液中。

[0861] 将胰岛素溶于溶剂(丙二醇、水和/或甘油)中,再将FA-Daa溶于所述胰岛素溶液中,然后将SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的液相成分加入该混合物中,接着加入表面活性剂。

[0862] 所有制剂都含有胰岛素衍生物A14E, B25H, B29K (N(ε) 十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素(5 mg/g)。先将胰岛素溶于水并用非挥发性的碱(NaOH)将pH调至pH 7.4,接着冷冻干燥,再将所得胰岛素粉末先溶于丙二醇中,再与FA-Daa和其它赋形剂混合。制备包含胰岛素、本发明的FA-Daa's和SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂,其包含不同的FA-Daa盐、丙二醇、聚山梨酯20和单辛酸二甘油酯。在37℃在MilliQ水中10倍稀释后分析平均粒度(流体动力学直径)和各自的PDI(多分散指数)。组合物和粒度分析结果见表3。

[0863] 表3:

[0864] 胰岛素SEDDS和SMEDDS组合物,其包含不同的脂肪酸酰化D-氨基酸盐、丙二醇、聚山梨酯20和单辛酸二甘油酯。

[0865]

编号	胰岛素类似物	丙二醇	脂肪酸酰化D-氨基酸, 3%	聚山梨酯 20	单辛酸二甘油酯	平均粒度直径 (nm)	多分散系数
1	5 mg/ml	15%	C10-D-亮氨酸钾	30%	51.5%	5,233	0,268
2	5 mg/ml	15%	C12-D-亮氨酸钾	30%	51.5%	5,016	0,261
3	5 mg/ml	15%	C14-D-谷氨酸钾	30%	51.5%	12,65	0,209
4	5 mg/ml	15%	C16-D-谷氨酸钾	30%	51.5%	10,52	0,455
5	5 mg/ml	15%	C16-D-天冬氨酸钾	30%	51.5%	6,213	0,327
6	5 mg/ml	15%	C12-D-丙氨酸钾	30%	51.5%	13,63	0,308
7	5 mg/ml	15%	C12-D-苯丙氨酸钾	30%	51.5%	7,461	0,343
8	5 mg/ml	15%	C14-D-天冬氨酸钾	30%	51.5%	5,31	0,268
9	5 mg/ml	15%	C14-D-色氨酸钾	30%	51.5%	6,263	0,309
10	5 mg/ml	15%	C14-D-酪氨酸钾	30%	51.5%	78,3	0,916
11	5 mg/ml	15%	C12-D-异亮氨酸钾	30%	51.5%	289,9	0,57
12	5 mg/ml	15%	C12-D-缬氨酸钾	30%	51.5%	96,98	0,223
13	5 mg/ml	15%	C12-D-缬氨酸钾	30%	51.5%	5,047	0,266

[0866] 实施例2

[0867] 包含胰岛素、SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂依据W008145728实施例1和2, 第53-54页所给出的指导而制备, 其中将本发明的FA-Daa加入到胰岛素溶液中。

[0868] 将胰岛素溶于溶剂(丙二醇、水和/或甘油)中, 再将FA-Daa溶于所述胰岛素溶液中, 然后将SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的液相成分加入该混合物中, 接着加入表面活性剂。

[0869] 所有制剂都含有胰岛素衍生物A14E, B25H, B29K(N(ε)十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素(5 mg/g)。先将胰岛素溶于水并用挥发性的碱(NaOH)将pH调至pH 7.4, 接着冷冻干燥, 再将所得胰岛素粉末先溶于丙二醇中, 然后再与其它赋形剂混合。制备包含胰岛素、本发明的FA-Daa's和SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂, 其包含不同量的C12-D-亮氨酸钾、丙二醇、聚山梨酯20和单辛酸二甘油酯。在37°C在MilliQ水中10倍稀释后分析平均粒度(流体动力学直径)和各自的PDI(多分散指数)。组合物和粒度分析结果见表4。

[0870] 表4:

[0871] 胰岛素SEDDS和SMEDDS组合物, 其包含不同量的C12-D-亮氨酸钾、丙二醇、聚山梨酯20和单辛酸二甘油酯。

[0872]

编号	胰岛素类似物	丙二醇	C12-D-亮氨酸钾	聚山梨酯 20	单辛酸二甘油酯	平均粒度直径(nm)	多分散系数
1	5 mg/ml	15%	3%	30%	51.5%	4,866	0.269
2	5 mg/ml	15%	5%	30%	49.5%	4,061	0.255
3	5 mg/ml	15%	7%	30%	47.5%	10,81	0.335
4	5 mg/ml	15%	10%	30%	44.5%	6,303	0.171

[0873] 实施例3

[0874] 包含胰岛素、SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂依据W008145728实施例1和2, 第53-54页所给出的指导而制备, 其中将本发明的FA-Daa加入到胰岛素溶液中。

[0875] 将胰岛素溶于溶剂(丙二醇、水和/或甘油)中, 再将FA-Daa溶于所述胰岛素溶液中, 然后将SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的液相成分加入该混合物中, 接着加入表面活性剂。

[0876] 所有制剂都含有胰岛素衍生物A14E, B25H, B29K (N(ε) 十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素 (5 mg/g)。先将胰岛素溶于水并用挥发性的碱(NaOH)将pH调至pH 7.4, 接着冷冻干燥, 再将所得胰岛素粉末先溶于丙二醇中、水或甘油, 然后再与其它赋形剂混合。制备包含胰岛素、本发明的FA-Daa's和SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂, 其包含C10-D-亮氨酸钾、聚山梨酯20和不同的溶剂和脂质/助表面活性剂。在37℃在MilliQ水中10倍稀释后分析平均粒度(流体动力学直径)和各自的PDI (多分散指数)。组合物和粒度分析结果见表5。

[0877] 表5:

[0878] 胰岛素SEDDS和SMEDDS组合物, 其包含C10-D-亮氨酸钾、聚山梨酯20和不同的溶剂和脂质/助表面活性剂。

[0879]

编号	胰岛素类似物	溶剂 15%	C10-D-亮氨酸钾	聚山梨酯 20	脂质/助表面活性剂 51.5%	平均粒度直径(nm)	多分散系数
1	5 mg/ml	丙二醇	3%	30%	单辛酸二甘油酯	5,233	0.268
2	5 mg/ml	甘油	3%	30%	单辛酸二甘油酯	5,424	0.27
3	5 mg/ml	水	3%	30%	单辛酸二甘油酯	5,447	0.269
4	5 mg/ml	丙二醇	3%	30%	单辛酸甘油酯	817.3	1
5	5 mg/ml	甘油	3%	30%	单辛酸甘油酯	636.5	1
6	5 mg/ml	水	3%	30%	单辛酸甘油酯	610.6	1

[0880] 实施例4

[0881] 包含胰岛素、SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂依据W008145728实施例1和

2, 第53-54页所给出的指导而制备, 其中将本发明的FA-Daa加入到胰岛素溶液中。

[0882] 将胰岛素溶于溶剂(丙二醇、水和/或甘油)中, 再将FA-Daa溶于所述胰岛素溶液中, 然后将SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的液相成分加入该混合物中, 接着加入表面活性剂。

[0883] 所有制剂都含有胰岛素衍生物A14E, B25H, B29K(N(ε)十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素(5 mg/g)。先将胰岛素溶于水并用挥发性的碱(NaOH)将pH调至pH 7.4, 接着冷冻干燥, 再将所得胰岛素粉末先溶于丙二醇中, 然后再与其它赋形剂混合。制备包含胰岛素、本发明的FA-Daa's和SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂, 其包含C12-D-缬氨酸钾、丙二醇、单辛酸二甘油酯和不同的表面活性剂。在37℃在MilliQ水中10倍稀释后分析平均粒度(流体动力学直径)和各自的PDI(多分散指数)。组合物和粒度分析结果见表6。

[0884] 表6:

[0885] 胰岛素SEDDS和SMEDDS组合物, 其包含C12-D-缬氨酸钾、丙二醇、单辛酸二甘油酯和不同的表面活性剂。

[0886]

编号	胰岛素类似物	丙二醇	C12-D-缬氨酸钾	表面活性剂 30%	单辛酸二甘油酯	平均粒度直径(nm)	多分散系数
1	5 mg/ml	15%	3%	吐温 20	51.5%	5,047	0.266
2	5 mg/ml	15%	3%	吐温 40	51.5%	4,835	0.279
3	5 mg/ml	15%	3%	吐温 60	51.5%	4,872	0.274
4	5 mg/ml	15%	3%	吐温 80	51.5%	5,408	0.287
5	5 mg/ml	15%	3%	司盘 40	51.5%	25540	0.751
6	5 mg/ml	15%	3%	泊洛沙姆 124	51.5%	4,316	0.266

[0887] 实施例5

[0888] 包含胰岛素、SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂依据W008145728实施例1和2, 第53-54页所给出的指导而制备, 其中将本发明的FA-Daa加入到胰岛素溶液中。

[0889] 将胰岛素溶于溶剂(丙二醇、水和/或甘油)中, 再将FA-Daa溶于所述胰岛素溶液中, 然后将SEDDS、SMEDDS或SNEDDS的液相成分加入该混合物中, 接着加入表面活性剂。

[0890] 所有制剂都含有胰岛素衍生物A1(N,N-二甲基), A14E, B1(N,N-二甲基), B25H, B29K(N(ε)十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素(5 mg/g)。先将胰岛素溶于水并用挥发性的碱(NaOH)将pH调至pH 7.4, 接着冷冻干燥, 再将所得胰岛素粉末先溶于丙二醇中, 再与所述的其它赋形剂混合。制备包含胰岛素、本发明的FA-Daa's和SEDDS、SMEDDS或SNEDDS制剂的液体制剂, 其包含不同的脂肪酸酰化D-氨基酸盐、丙二醇、聚山梨酯20和单辛酸二甘油酯。在37℃在MilliQ水中10倍稀释后分析平均粒度(流体动力学直径)和各自的PDI(多分散指数)。组合物和粒度分析结果见表7。

[0891] 表7:

[0892] 胰岛素SEDDS和SMEDDS组合物, 其包含不同的脂肪酸酰化D-氨基酸盐、丙二醇、聚

山梨酯20和单辛酸二甘油酯。

[0893]

编号	胰岛素类似物	丙二醇	脂肪酸酰化D-氨基酸, 3%	聚山梨酯20	单辛酸二甘油酯	平均粒度直径 (nm)	多分散系数
1	5 mg/ml	15%	C14-D-谷氨酸钾	30%	51.5%	59.57	0.211
2	5 mg/ml	15%	C12-D-缬氨酸钾	30%	51.5%	12.58	0.202
3	5 mg/ml	15%	C12-D-亮氨酸钾	30%	51.5%	5.086	0.264
4	5 mg/ml	15%	C12-D-丙氨酸钾	30%	51.5%	77.7	0.332
5	5 mg/ml	15%	C14-D-酪氨酸钾	30%	51.5%	73.5	1

[0894] 实施例6

[0895] 在脂肪酸酰化氨基酸存在时将胰岛素衍生物 (60 nmol/kg) 溶于磷酸盐缓冲液 (pH 7.4)。将所述组合物注射进麻醉的禁食过夜的Sprague-Dawley大鼠 (n = 6) 的空肠中段, 并通过测定采自不同时间点的血浆样品中的该胰岛素衍生物的浓度 (使用ELISA、LOCI或LC-MS方案) 而获取药代动力学分布。

[0896] 详细方案:

[0897] 在肠内注射后的大鼠药代动力学、大鼠PK:

[0898] 麻醉的大鼠经肠内 (到空肠) 给予参考化合物和本发明的脂肪酸酰化D-氨基酸。在给药后4小时或更长时间, 以指定间隔测定胰岛素类似物的血浆浓度以及血糖的变化。随后计算药代动力学参数, 使用WinNonLin Professional (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA)。

[0899] 使用Hypnorm-Dormicum s.c. (0.079 mg/ml柠檬酸芬太尼, 2.5 mg/ml氟阿尼酮和1.25 mg/ml咪达唑仑) 2 ml/kg作为引发剂量 (到试验物质给予前的时间点-60 min), 20分钟后为1 ml/kg, 然后每40分钟1 ml/kg, 将体重250-300 g、禁食~18 h的雄性Sprague-Dawley大鼠 (Taconic) 麻醉。

[0900] 制备用于肠内注射模型的制剂, 例如按照以下组成 (重量%):

[0901] 600 nmol/g A14E, B25H, B29K (N(ε) 十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素。

[0902] 配方:

[0903] 0.15 mM胰岛素类似物

[0904] 0.1M本发明的脂肪酸酰化D-氨基酸

[0905] 50 mM磷酸盐缓冲液pH=8.5

[0906] 剂量: 60 nmol/kg胰岛素

[0907] 将麻醉大鼠放在稳定在37℃的恒温毯上。将20 cm聚乙烯导管安装在1-ml注射器上, 其填充了胰岛素制剂或溶媒。在腹壁上切出4-5 cm中线切口。将导管穿透肠壁, 轻轻插入空肠中段, 离盲肠~ 50 cm。如果有肠道内容物, 将施用位点移动± 10 cm。将导管尖端放入肠段内腔内大约2 cm处并固定, 不使用绑带。将肠小心地重新放入腹腔并将腹壁和皮肤

用手术夹在每层封闭。在时间为零时,经由导管给予大鼠0.4 ml/kg试验化合物或溶媒。

[0908] 通过在尾尖毛细血管穿刺,将用于测定全血葡萄糖浓度的血液样品收集在肝素化的10 μ l毛细管中。在500 μ l分析缓冲液中稀释后,通过葡萄糖氧化酶方法,使用Biosen自动分析仪(EKF Diagnostic GmbH, Germany)测定血糖浓度。对于每种化合物,制备平均血糖浓度曲线(平均值 $\pm$ SEM)。

[0909] 收集样品,用于测定血浆胰岛素浓度。将100 μ l血液样品吸入含EDTA的冷却的管中。将样品保持在冰上直至离心(7000 rpm, 4°C, 5 min),将血浆移液至Micronic管中,然后在20°C冷冻,直到测定。在免疫测定法中检测胰岛素类似物的血浆浓度。

[0910] 在 $t=-10$ (仅用于血糖)、 $t=-1$ (就在给药前)和在给药后4小时或更长时间内以指定间隔吸取血液样品。

[0911] 通过非室药代动力学分析,用WinNonlin 5.2 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA)分析血浆浓度-时间曲线。对于每只动物,用单个浓度-时间值进行计算。为了计算口服生物利用度,应用来自先前在大鼠中的研究的iv数据。结果见表8:

[0912] 表8:

[0913]

脂肪酸酰化D-氨基酸	生物利用度 (%)
C12-D-亮氨酸	7.5 $\pm$ 5.4
C16-D-天冬氨酸	3.2 $\pm$ 3.3

[0914] 实施例7

[0915] 细胞培养

[0916] Caco-2细胞得自美国典型培养物保藏中心(Manassas, Virginia)。将细胞接种在培养瓶中并在Dulbecco氏改良Eagle氏培养基中传代,所述培养基中补充有10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素(分别为100 U/ml和100 μ g/ml)、1% L-谷氨酰胺和1%非必需氨基酸。以 10^5 细胞/孔的密度,将Caco-2细胞接种在12孔Transwell板中的组织培养物处理的聚碳酸酯滤片上(1.13cm², 0.4 μ m孔径)。在5% CO₂-95% O₂的气氛中在37°C培养单层。每隔一天更换生长培养基。在接种Caco-2细胞后第10-14天进行实验。

[0917] 经上皮转运

[0918] 检测从供体室(顶面)到受体室(基底侧面)转运的化合物的量。通过将含400 μ l溶液(100 μ M A14E, B25H, B29K (N(ϵ))十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素类似物、100 μ M A14E, B25H, B29K (N(ϵ))十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素类似物 + 0.5 mM脂肪酸酰化D-氨基酸)和0.4 μ Ci/ μ l [³H]甘露醇的转运缓冲液加入到供体室并将1000 μ l转运缓冲液加入到受体室,开始转运研究。转运缓冲液由Hank平衡盐水溶液组成,其中含有10 mM HEPES, 0.1%,在加入化合物之后调至pH 7.4。测定 [³H]甘露醇(用于侧细胞转运的一种标记物)的转运,以证实上皮细胞的完整性。

[0919] 在实验之前,在上皮的两面用转运缓冲液将Caco-2细胞平衡60 min。然后移除缓冲液并开始实验。在0 min和在实验结束时采集供体样品(20 μ l)。每15 min采集受体样品(200 μ l)。在5% CO₂-95% O₂的气氛中在37°C在振动板(30 rpm)上进行研究。

[0920] 在含有A14E, B25H, B29K (N(ϵ))十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素类似物和甘露醇的所有样品中,分别用LOCI测定和闪烁计数器测定浓度。

[0921] 在实验前和实验期间,监测细胞单层的跨越上皮的电阻 (TEER)。在选择的实验中,在实验结束后将转运缓冲液变为培养基并在实验后24h测定TEER。用连接Chopsticks的EVOM™ Epithelial Voltohmmeter测定TEER。

[0922] 表9:

[0923]

化合物	Papp*	倍数增加*	TEER min*	TEER 24 h*
N-癸酰-D-亮氨酸	8.3E-09	1.2	93.8	100.3
N-十二酰-D-亮氨酸	4.0E-08	6.2	48.3	101.4
N-十二酰-D-亮氨酸	1.4E-07	14.5	42.8	100.0
N-十二酰-D-苯丙氨酸	8.6E-08	21.0	37.6	108.4
N-十二酰-D-缬氨酸	8.5E-09	1.3	76.6	99.1
N-十二酰-D-缬氨酸	2.2E-08	3.4	66.1	99.3
N-十四酰-D-天冬氨酸	9.2E-09	2.2	74.2	96.1
N-十四酰-D-谷氨酸	6.8E-09 1.8E-09	1.9 ± 0.7	79.9 ± 2.9	102.2 ± 1.9
N-十四酰-D-色氨酸	4.5E-08	11.0	31.3	109.9
N-十四酰-D-酪氨酸	2.2E-08	5.3	44.4	125.3
N-十六酰-D-谷氨酸	7.4E-08	7.7	35.6	106.2
N-十六酰-D-天冬氨酸	2.5E-07	26.0	24.1	112.2

[0924] * 对于每个实验,给出算术平均值,对于n=3的实验使用符号*并给出标准差。

[0925] 胰岛素类似物 = A14E, B25H, B29K (N(ε) 十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素。

[0926] 表10:

化合物	Papp*	倍数增加*	TEER min*	TEER 24 h*
N-癸酰-L-亮氨酸	8.3E-09	1.2	92.2	101.8
N-癸酰-L-亮氨酸	2.4E-08	3.7	58.3	102.4
N-十二酰-L-亮氨酸	6.2E-08	6.5	47.8	107.9
N-十二酰-L-苯丙氨酸	8.0E-08	19.3	36.6	100.4
N-十二酰-L-缬氨酸	9.0E-09	1.4	79.7	95.3
N-十四酰-L-天冬氨酸	7.6E-09	1.8	77.1	100.2
N-十四酰-L-谷氨酸	7.3E-09 3.4E-09	1.8 ± 0.3	82.0 ± 3.2	103.1 ± 3.7
N-十四酰-L-色氨酸	4.2E-08	10.2	27.8	107.9
N-十四酰-L-酪氨酸	4.5E-08	11.0	41.9	122.3
N-十六酰-L-天冬氨酸	1.2E-07	12.3	33.2	112.3
N-十六酰-L-谷氨酸	1.8E-08	1.9	72.3	109.5

[0928] *对于每个实验,给出算术平均值,对于n=3的实验使用符号*并给出标准差。

[0929] 胰岛素类似物 = A14E, B25H, B29K (N(ε) 十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素。

[0930] 表11:

[0931]

化合物	Papp*	倍数增加*	TEER* 60 min	TEER* 24 h
N-十六酰-L-天冬氨酸	1.45E-08	2.2	76.0	97.2
N-十六酰-D-天冬氨酸	1.38E-08	2.1	74.7	87.0
N-十二酰-L-亮氨酸	8.79E-08	13.3	57.4	91.7
N-十二酰-D-亮氨酸	7.62E-08	11.6	50.9	91.4

[0932] *对于每个实验,给出算术平均值,对于n=3的实验使用符号*并给出标准差。

[0933] 胰岛素类似物A1 (Na,Na-二甲基), A14E, B1 (Na,Na-二甲基), B25H, B29K (N(ε)十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素。

[0934] 表12:

[0935] D-氨基酸与它们的L-氨基酸相对物的比较

[0936]

化合物	Papp*	倍数增加*	TEER 60* min	TEER* 24 h
N-十二酰-L-亮氨酸	6.20E-08	6.5	47.8	107.9
N-十二酰-D-亮氨酸	1.40E-07	14.5	42.8	100
N-十六酰-L-谷氨酸	1.80E-08	1.9	72.3	109.5
N-十六酰-D-谷氨酸	7.40E-08	7.7	35.6	106.2
N-十六酰-L-天冬氨酸	1.20E-07	12.3	33.2	112.3
N-十六酰-D-天冬氨酸	2.50E-07	26	24.1	112.2
N-癸酰-L-亮氨酸	8.30E-09	1.2	92.2	101.8
N-癸酰-D-亮氨酸	8.30E-09	1.2	93.8	100.3
N-十四酰-L-谷氨酸	7.3E-09 ± 3.4E-09	1.8 ± 0.3	82.0 ± 3.2	103.1 ± 3.7
N-十四酰-D-谷氨酸	6.8E-09 ± 1.8E-09	1.9 ± 0.7	79.9 ± 2.9	102.2 ± 1.9
N-十四酰-L-天冬氨酸	7.60E-09	1.8	77.1	100.2
N-十四酰-D-天冬氨酸	9.20E-09	2.2	74.2	96.1
N-十二酰-L-缬氨酸	9.00E-09	1.4	79.7	95.3
N-十二酰-D-缬氨酸	2.20E-08	3.4	66.1	99.3
N-癸酰-L-异亮氨酸	2.40E-08	3.7	58.3	102.4
N-十二酰-D-异亮氨酸	4.00E-08	6.2	48.3	101.4
N-十二酰-D-脯氨酸	8.50E-09	1.3	76.6	99.1
N-十二酰-L-苯丙氨酸	8.0E-08	19.3	36.6	100.4
N-十二酰-D-苯丙氨酸	8.6E-08	21.0	37.6	108.4
N-十四酰-L-色氨酸	4.2E-08	10.2	27.8	107.9
N-十四酰-D-色氨酸	4.5E-08	11.0	31.3	109.9
N-十四酰-L-酪氨酸	4.5E-08	11.0	41.9	122.3
N-十四酰-D-酪氨酸	2.2E-08	5.3	44.4	125.3

[0937] *对于每个实验,给出算术平均值,对于n=3的实验使用符号*并给出标准差。

[0938] 胰岛素类似物A1 (Na,Na-二甲基), A14E, B1 (Na,Na-二甲基), B25H, B29K (N(ε)十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素。

[0939] 实施例8

[0940] 将吡啶 (604 L, 7.50 mmol)滴加到D-酪氨酸 (414 mg, 2.28 mmol)和三甲基甲硅

烷基氯 (1.16 L, 9.12 mmol) 的无水二氯甲烷 (15 mL) 的混合物中。将所得溶液搅拌过夜。将溶液冷却至 0℃, 然后滴加豆蔻酰氯 (680 L, 2.50 mmol) 的无水二氯甲烷 (5 mL) 的溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌 1.5 hr。加入 1 M 盐酸 (20 mL); 将混合物搅拌 15 min, 有浅黄色固体沉淀。滤出晶体; 滤液用 1 M 盐酸 (3 x 20 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。将残余物与先前的晶体合并, 溶于二氯甲烷并从乙醚 (10 mL) 和己烷 (15 mL) 混合物结晶。滤出产物, 用乙醚洗涤和真空干燥, 得到 N-豆蔻酰-D-酪氨酸, 为白色晶体。

[0941] 收率: 577 mg (59%)。

[0942] ¹H NMR 谱 (300 MHz, AcOD-d₄, dH): 7.05 (d, J=8.3 Hz, 2 H); 6.77 (d, J=8.3 Hz, 2 H); 4.89 (dd, J=7.6 和 5.4 Hz, 1 H); 3.24-3.07 (m, 2 H); 2.97 (dd, J=14.2 和 7.8 Hz, 2 H); 2.27 (t, J=7.4 Hz, 2 H); 1.67-1.42 (m, 2 H); 1.38-1.18 (m, 20 H); 0.95-0.82 (m, 3 H)。

[0943] LC-MS 纯度: 100% (ELSD)。

[0944] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水 50:50-100:0 + 0.1% FA): 6.44 min。

[0945] LC-MS m/z: 391.0 (M+H)⁺。

[0946] 将上述酸 (567 mg, 1.45 mmol) 溶于 70% 含水乙腈 (40 mL) 并用 0.5 M 氢氧化钠水溶液 (2.9 mL) 中和。然后将溶液冻干, 得到 N-豆蔻酰-D-酪氨酸钾盐, 为精细白色粉末。

[0947] 实施例 9

[0948] 将 2-氯三苯甲基树脂 100-200 目 1.5 mmol/g (1.48 g, 2.22 mmol) 在无水二氯甲烷 (10 mL) 中膨胀 20 min。将 Fmoc-D-Ile-OH (0.52 g, 1.48 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.98 mL, 5.62 mmol) 的无水二氯甲烷 (5 mL) 的溶液加入到树脂中并将混合物振摇 4 小时。过滤树脂并用 N,N-二异丙基乙胺 (0.52 mL, 2.96 mmol) 的甲醇/二氯甲烷混合物 (4:1, 10 mL, 2 x 5 min) 的溶液处理。然后树脂用 N,N-二甲基甲酰胺 (2 x 10 mL)、二氯甲烷 (2 x 10 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (3 x 10 mL) 洗涤。通过用 20% 哌啶的二甲基甲酰胺 (1 x 5 min, 1 x 30 min, 2 x 10 mL) 处理移除 Fmoc 基团。树脂用 N,N-二甲基甲酰胺 (3 x 10 mL)、2-丙醇 (2 x 10 mL) 和二氯甲烷 (20 mL, 2 x 10 mL) 洗涤。将十二烷酸 (0.49 g, 2.22 mmol)、乙基氧基-乙醛酸-2-脞 (OXYMA, 0.32 g, 2.22 mmol) 2,4,6-三甲吡啶 (0.52 mL, 4.00 mmol) 和 N,N-二异丙基碳二亚胺 (0.35 mL, 2.22 mmol) 的二氯甲烷/N,N-二甲基甲酰胺混合物 (4:1, 10 mL) 的溶液加入到树脂中并将混合物振摇 1.5 hr。过滤树脂并用 N,N-二甲基甲酰胺 (6 x 10 mL)、二氯甲烷 (6 x 10 mL)、甲醇 (6 x 10 mL)、二氯甲烷 (12 x 10 mL) 和乙醚 (3 x 10 mL) 洗涤。通过用三氟乙酸:三乙基硅烷:水 (30 mL, 9.25 : 0.5 : 0.25) 的混合物处理 30 分钟将产物从树脂上裂解下来。滤出树脂并用三氟乙酸/二氯甲烷 (1:1, 15 mL) 和二氯甲烷 (5 x 10 mL) 洗涤。去除溶剂。将残余物溶于甲苯 (15 mL) 中并去除溶剂。将该程序重复 10 次以去除痕量三氟乙酸。将粗产物溶于二氯甲烷 (5 mL) 中并将乙醚 (70 mL) 加入到溶液中, 以沉淀产物, 所述产物经过滤收集, 用乙醚洗涤并真空干燥, 得到标题化合物, 为褐色粉末。

[0949] 收率: 0.51 g (51%)。

[0950] ¹H NMR 谱 (300 MHz, CDCl₃, dH): 5.96 (d, J=7.7 Hz, 1 H); 4.62 (dd, J=8.3, 4.9 Hz, 1 H); 2.26 (t, J=7.6 Hz, 2 H); 1.72-1.59 (m, 2 H); 1.58-1.43 (m, 1

H); 1.42–1.14 (m, 18 H); 1.02–0.83 (m, 9 H)。

[0951] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[0952] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水50:50–100:0 + 0.1% FA): 6.66 min。

[0953] LC-MS m/z: 314.0 (M+H)⁺。

[0954] 将N-月桂酰-D-亮氨酸(0.51 g, 1.62 mmol)溶于70%含水乙腈(20 mL)并用0.1 M氢氧化钾水溶液(16 mL)中和。然后将溶液冻干,得到标题化合物,为精细黄色粉末。

[0955] 实施例10

[0956] 在10 min内,将吡啶(2.00 mL, 0.03 mol)滴加到D-脯氨酸(0.50 g, 4.30 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(3.20 mL, 0.03 mol)的无水二氯甲烷(15 mL)的混合物中。将所得混合物搅拌1 hr。将悬浮液冷却至0℃,然后在20 min内,滴加月桂酰氯(0.86 mL, 3.70 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(15 mL),将混合物搅拌15 min,然后加入乙酸乙酯(50 mL)和分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 20 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。将残余物从乙酸乙酯(15 mL)和己烷(150 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-月桂酰-D-脯氨酸,为白色晶体。

[0957] 收率: 1.09 g (99%)。

[0958] ¹H NMR谱(300 MHz, CDCl₃, dH): 4.69–4.55 (m, 1 H); 3.65–3.38 (m, 2 H); 2.55–2.31 (m, 2 H); 2.07–1.96 (m, 2 H); 1.75–1.60 (m, 2 H); 1.39–1.14 (m, 16 H); 0.93–0.80 (m, 3 H)。

[0959] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[0960] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水50:50–100:0 + 0.1% FA): 6.06 min。

[0961] LC-MS m/z: 299.0 (M+H)⁺。

[0962] N-月桂酰-D-脯氨酸(1.08 g, 3.60 mmol)溶于70%含水乙腈(20 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(36 mL)中和。然后将溶液冻干,得到标题化合物,为精细褐色油状物。

[0963] 实施例11

[0964] 在10 min内,将吡啶(2.00 mL, 0.03 mol)滴加到D-缬氨酸(0.50 g, 4.30 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(3.20 mL, 0.03 mol)的无水二氯甲烷(15 mL)的混合物中。将所得混合物搅拌1 hr。将悬浮液冷却至0℃,然后在20 min内,滴加月桂酰氯(0.86 mL, 3.70 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)的溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(15 mL),将混合物搅拌15 min,然后加入乙酸乙酯(50 mL)和分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 20 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。将残余物从乙酸乙酯(15 mL)和己烷(150 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-月桂酰-D-缬氨酸,为白色晶体。

[0965] 收率: 1.20 g (99%)。

[0966] ¹H NMR谱(300 MHz, CDCl₃, dH): 5.94 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J=8.5, 4.9 Hz, 1 H); 2.33–2.17 (m, 3 H); 1.73–1.56 (m, 2 H); 1.41–1.17 (m, 16 H); 0.99 (dd, J=10.2, 6.8 Hz, 6 H), 0.92–0.83 (m, 3 H)。

[0967] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[0968] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水50:50-100:0 + 0.1% FA): 6.26 min。

[0969] LC-MS m/z: 300.0 (M+H)⁺。

[0970] N-月桂酰-D-缬氨酸(1.19 g, 3.98 mmol)溶于70%含水乙腈(20 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(40 mL)中和。然后将溶液冻干,得到标题化合物,为精细白色粉末。

[0971] 实施例12

[0972] 将2-氯三苯甲基树脂100-200目1.5 mmol/g (2.34 g, 3.51 mmol)在无水二氯甲烷(40 mL)中膨胀40 min。将Fmoc-DArg(Pbf)-OH (746 mg, 1.15 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(775 L, 4.44 mmol)的无水二氯甲烷(35 mL)溶液加入到树脂中并将混合物振摇16小时。过滤树脂并用N,N-二异丙基乙胺(405 L, 2.34 mmol)的甲醇/二氯甲烷混合物(4:1, 35 mL, 5 min)的溶液处理。然后树脂用二氯甲烷(2 x 35 mL)和N,N-二甲基甲酰胺(2 x 35 mL)洗涤。通过用20%哌啶的N,N-二甲基甲酰胺(2 x 35 mL, 1 x 5 min, 1 x 20 min)处理移除Fmoc基团。树脂用N,N-二甲基甲酰胺(2 x 35 mL)、2-丙醇(2 x 35 mL)、二氯甲烷(2 x 35 mL)和N,N-二甲基甲酰胺(2 x 35 mL)洗涤。将月桂酸(691 mg, 3.45 mmol)、六氟磷酸2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵(HCTU, 1.43 g, 3.45 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.08 mL, 6.21 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)和二氯甲烷(25 mL)混合物中的溶液加入到树脂中并将混合物振摇6小时。过滤树脂并用二氯甲烷(2 x 35 mL)、N,N-二甲基甲酰胺(2 x 35 mL)、甲醇(2 x 35 mL)和二氯甲烷(10 x 35 mL)洗涤。通过用三氟乙酸/三乙基硅烷/水(35 mL, 95:3:2)处理2小时将产物从树脂上裂解下来。滤出树脂并用三氟乙酸(3 x 30 mL)和二氯甲烷(3 x 30 mL)洗涤。减压去除溶剂。将残余物用乙醚(5 mL)和己烷(20 mL)处理。产物经过滤收集,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-月桂酰-D-精氨酸,为灰白色固体。

[0973] 收率: 283 mg (69%)。

[0974] ¹H NMR谱(300 MHz, AcOD-d₄, dH): 4.72-4.55 (m, 1 H); 3.38-3.16 (m, 2 H); 2.45-2.23 (m, 2 H); 2.12-1.55 (m, 6 H); 1.41-1.16 (m, 16 H); 0.95-0.82 (m, 3 H)。

[0975] LC-MS纯度: 98% (ELSD)。

[0976] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水05:95-100:0 + 0.1% TFA): 6.69 min。

[0977] LC-MS m/z: 356.0 (M+H)⁺。

[0978] 将上述酸(277 mg, 0.78 mmol)溶于70%含水乙腈(40 mL)和用0.5 M氢氧化钠水溶液(3.1 mL)中和。然后将溶液冻干,得到N-月桂酰-D-精氨酸钾盐,为精细白色粉末。

[0979] 实施例13

[0980] 将吡啶(478 L, 5.94 mmol)滴加到D-色氨酸(404 mg, 1.98 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(754 L, 5.94 mmol)的无水二氯甲烷(15 mL)混合物中。将所得悬浮液搅拌4小时直至形成澄清溶液。将溶液冷却至0℃,然后滴加豆蔻酰氯(489 L, 1.80 mmol)的无水二氯甲烷(15 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5 hr。加入1 M盐酸(20 mL),将混合物搅拌15 min,然后分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥和

蒸发至干。将残余物从二氯甲烷(5 mL)和己烷(15 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-豆蔻酰-D-色氨酸,为白色晶体。

[0981] 收率: 594 mg (80%)。

[0982] ^1H NMR谱(300 MHz, CDCl_3 , dH): 8.34 (bs, 1 H); 7.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H); 7.35 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H); 7.25-7.07 (m, 2 H); 7.01 (s, 1 H); 6.08 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H); 4.99-4.85 (m, 1 H); 3.45-3.25 (m, 2 H); 2.11 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H); 1.62-1.41 (m, 2 H); 1.32-1.14 (m, 20 H); 0.89 (t, $J=6.4$ Hz, 3 H)。

[0983] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[0984] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水50:50-100:0 + 0.1% FA): 7.21 min。

[0985] LC-MS m/z: 414.0 (M+H)⁺。

[0986] 将上述酸(585 mg, 1.40 mmol)溶于70%含水乙腈(40 mL)并用0.5 M氢氧化钾水溶液(2.80 mL)中和。然后将溶液冷冻干燥,得到N-豆蔻酰-D-色氨酸钾盐,为精细白色粉末。

[0987] 实施例14

[0988] 在10 min内,将吡啶(1.85 mL, 0.02 mol)滴加到D-天冬氨酸(0.50 g, 3.80 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(2.80 mL, 0.03 mol)的无水二氯甲烷(15 mL)的化合物中。将所得混合物搅拌1 hr。将悬浮液冷却至0℃,然后在20 min内,滴加豆蔻酰氯(0.81 mL, 3.30 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(15 mL),将混合物搅拌15 min,然后加入乙酸乙酯(50 mL)和分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 20 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。将残余物从乙酸乙酯(15 mL)和己烷(150 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-豆蔻酰-D-天冬氨酸,为白色晶体。

[0989] 收率: 0.70 g (62%)。

[0990] ^1H NMR谱(300 MHz, AcOD-d_4 , dH): 4.99 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H), 3.20-2.90 (m, 2 H); 2.35 (t, $J=7.40$, 2 H); 1.71-1.54 (m, 2 H); 1.29 (m, 20 H); 0.89 (t, $J=6.4$, 3 H)。

[0991] LC-MS纯度: 95% (ELSD)。

[0992] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水50:50-100:0 + 0.1% FA): 6.32 min。

[0993] LC-MS m/z: 344.0 (M+H)⁺。

[0994] N-豆蔻酰-D-天冬氨酸(0.70 g, 2.04 mmol)溶于70%含水乙腈(20 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(41 mL)中和。然后将溶液冻干,得到标题化合物,为精细白色粉末。

[0995] 实施例15

[0996] 在10 min内,将吡啶(1.40 mL, 0.02 mol)滴加到D-苯丙氨酸(0.50 g, 3.03 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(2.25 mL, 0.02 mol)的无水二氯甲烷(15 mL)的混合物中。将所得混合物搅拌1 hr。将悬浮液冷却至0℃,然后在20 min内,滴加月桂酰氯(0.61 mL, 2.64 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(15 mL),将混合物搅拌15 min,然后加入乙酸乙酯(50 mL)和分离各相。有机

层用1 M盐酸(3 x 20 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。将残余物从乙酸乙酯(15 mL)和己烷(150 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-月桂酰-D-苯丙氨酸,为白色晶体。

[0997] 收率: 0.86 g (93%)。

[0998] ¹H NMR谱(300 MHz, AcOD-d₄, dH): 7.36-7.15 (m, 5 H), 4.96 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1 H); 3.35-2.98 (m, 2 H); 2.26 (t, J=7.4 Hz, 2 H); 1.64-1.42 (m, 2 H); 1.29 (bs, 16 H); 0.95-0.84 (m, 3 H)。

[0999] LC-MS纯度: 95% (ELSD)。

[1000] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水50:50-100:0 + 0.1% FA): 6.50 min。

[1001] LC-MS m/z: 349.0 (M+H)⁺。

[1002] N-月桂酰-D-苯丙氨酸(0.86 g, 2.50 mmol)溶于70%含水乙腈(20 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(25 mL)中和。然后将溶液冻干,得到标题化合物,为精细白色粉末。

[1003] 实施例16

[1004] 在10 min内,将吡啶(1.70 mL, 0.02 mol)滴加到D-谷氨酸(0.50 g, 3.50 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(2.60 mL, 0.02 mol)的无水二氯甲烷(15 mL)的混合物中。所得混合物搅拌1 hr。将悬浮液冷却至0℃,然后在20 min内,滴加豆蔻酰氯(0.74 mL, 3.00 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(15 mL),将混合物搅拌15 min,然后加入乙酸乙酯(50 mL)和分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 20 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。将残余物从乙酸乙酯(15 mL)和己烷(150 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-豆蔻酰-D-谷氨酸,为白色晶体。

[1005] 收率: 0.92 g (86%)。

[1006] ¹H NMR谱(300 MHz, CDCl₃, dH): 6.32-6.16 (m, 1 H); 4.73-4.59 (m, 1 H), 2.65-2.43 (m, 2 H); 2.32-2.10 (m, 4 H); 1.74-1.57 (m, 2 H); 1.30 (bs, 20 H); 0.95-0.82 (m, 3 H)。

[1007] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[1008] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水50:50-100:0 + 0.1% FA): 5.97 min。

[1009] LC-MS m/z: 358.0 (M+H)⁺。

[1010] N-豆蔻酰-D-谷氨酸(0.92 g, 2.56 mmol)溶于70%含水乙腈(20 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(51 mL)中和。然后将溶液冻干,得到标题化合物,为精细白色粉末。

[1011] 实施例17

[1012] 在10 min内,将吡啶(2.60 mL, 0.03 mol)滴加到D-丙氨酸(0.50 g, 6.00 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(4.20 mL, 0.03 mol)的无水二氯甲烷(15 mL)的混合物中。将所得混合物搅拌1小时。将悬液冷却至0℃,然后在20 min内,滴加月桂酰氯(1.30 mL, 5.00 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(15 mL),将混合物搅拌15 min,然后加入乙酸乙酯(50 mL)和分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 20 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。将残余物从乙酸乙酯(15 mL)和己烷

(150 mL) 混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-月桂酰-D-丙氨酸,为白色晶体。

[1013] 收率: 0.57 g (42%)。

[1014] ^1H NMR谱(300 MHz, CDCl_3 , δ): 5.91 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.66–4.51 (m, 1 H); 2.25 (t, $J=7.5$, 2 H); 1.71–1.58 (m, 2 H); 1.48 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H); 1.37–1.18 (m, 16 H), 0.95–0.82 (m, 3 H)。

[1015] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[1016] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水35:65–100:0 + 0.1% FA): 7.34 min。

[1017] LC-MS m/z : 272.0 (M+H)⁺。

[1018] N-月桂酰-D-丙氨酸(0.57 g, 2.1 mmol)溶于70%含水乙腈(20 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(21 mL)中和。然后将溶液冻干,得到标题化合物,为精细白色粉末。

[1019] 实施例18

[1020] 在10 min内,将吡啶(1.65 mL, 0.02 mol)滴加到D-谷氨酸(0.5 g, 3.5 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(2.6 mL, 0.02 mol)的无水二氯甲烷(10 mL)的混合物中。将所得混合物搅拌1小时。将悬浮液冷却至0°C,然后在20 min内,滴加棕榈酰氯(0.92 mL, 3 mmol)的无水二氯甲烷(1.3 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(15 mL),将混合物搅拌15 min,然后加入乙酸乙酯(50 mL)和分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 15 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。残余物从乙酸乙酯(15 mL)和己烷(100 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-棕榈酰-D-谷氨酸,为白色晶体。

[1021] 收率: 1.04 g (90%)。

[1022] RF (SiO_2 , 二氯甲烷/甲醇80:20): 0.14。

[1023] ^1H NMR谱(300 MHz, $\text{AcOD}-d_4$, 80°C, δ): 4.76–4.64 (m, 1 H); 2.62–2.08 (m, 6 H); 1.73–1.58 (m, 2 H); 1.32 (s, 24 H); 0.95–0.85 (m, 3 H)。

[1024] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[1025] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水50:50–100:0 + 0.1% FA): 7.18 min。

[1026] LC-MS m/z : 386.0 (M+H)⁺。

[1027] 将上述酸(1.04 g, 2.70 mmol)溶于70%含水乙腈(40 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(54 mL)中和。然后将溶液冻干,得到棕榈酰-DGlu(OK)-OK,为精细白色粉末。

[1028] 实施例19

[1029] 在10 min内,将吡啶(1.79 mL, 0.02 mol)滴加到L-天冬氨酸(0.5 g, 3.8 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(2.8 mL, 0.02 mol)的无水二氯甲烷(10 mL)的混合物中。将所得混合物搅拌1小时。将悬浮液冷却至0°C,然后在20 min内,滴加棕榈酰氯(1 mL, 3.3 mmol)的无水二氯甲烷(1.3 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(15 mL),将混合物搅拌15 min,然后加入乙酸乙酯(50 mL)和分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 15 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。残余物从乙酸乙酯(15 mL)和己烷(100 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-棕榈酰-D-天冬氨酸,为白色晶体。

[1030] 收率: 1.05 g (85%)。

[1031] RF (SiO₂, 二氯甲烷/甲醇80:20): 0.10。

[1032] ¹H NMR谱(300 MHz, AcOD-d₄, 80°C, dH): 4.99 (t, J=4.99 Hz, 1 H); 3.15-2.92 (m, 2 H); 2.41-2.29 (m, 2 H); 1.72-1.55 (m, 2 H); 1.29 (s, 24 H); 0.94-0.83 (m, 3 H)。

[1033] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[1034] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水50:50-100:0 + 0.1% FA): 7.93 min。

[1035] LC-MS m/z: 372.0 (M+H)⁺。

[1036] 将上述酸(1.05 g, 2.82 mmol)溶于70%含水乙腈(40 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(56.4 mL)中和。然后将溶液冻干,得到棕榈酰-DAsp(OK)-OK,为白色精细粉末。

[1037] 实施例20

[1038] 在10 min内,将吡啶(0.92 mL, 0.01 mol)滴加到D-亮氨酸(0.5 g, 3.8 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(1.45 mL, 0.01 mol)的无水二氯甲烷(11 mL)的混合物中。将所得混合物搅拌1小时。将悬浮液冷却至0°C,然后在20 min内,滴加月桂酰氯(0.8 mL, 3.5 mmol)的无水二氯甲烷(1.4 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(14 mL),混合物经搅拌15 min和分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 10 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。残余物从二氯甲烷(15 mL)和己烷(100 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-月桂酰-D-亮氨酸,为白色晶体。

[1039] 收率: 0.86 g (78%)。

[1040] RF (SiO₂, 二氯甲烷/甲醇80:20): 0.38。

[1041] ¹H NMR谱(300 MHz, AcOD-d₄, 80°C, dH): 4.73-4.71 (m, 1 H); 2.33 (t, J=7.44 Hz, 2 H); 1.80-1.57 (m, 5 H); 1.32 (br.s, 16 H); 1.03-0.94 (m, 6 H); 0.94-0.83 (m, 3 H)。

[1042] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[1043] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水35:65-100:0 + 0.1% FA): 8.31 min。

[1044] LC-MS m/z: 314.0 (M+H)⁺。

[1045] N月桂酰-D-亮氨酸(0.86 g, 2.7 mmol)溶于70%含水乙腈(20 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(27 mL)中和。然后将溶液冻干,得到N月桂酰-DLeu-OK,为精细白色粉末。

[1046] 实施例21

[1047] 在10 min内,将吡啶(0.92 mL, 0.01 mol)滴加到D-亮氨酸(0.5 g, 3.8 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(1.45 mL, 0.01 mol)的无水二氯甲烷(11 mL)的混合物中。将所得混合物搅拌1小时。将悬浮液冷却至0°C,然后在20 min内,滴加癸酰氯(0.7 mL, 3.5 mmol)的无水二氯甲烷(1.4 mL)溶液。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入1 M盐酸(14 mL),将混合物搅拌15 min和分离各相。有机层用1 M盐酸(3 x 10 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥和蒸发至干。残余物从二氯甲烷(15 mL)和己烷(100 mL)混合物结晶。滤出晶体,用己烷洗涤和真空干燥,得到N-癸酰-D-亮氨酸,为白色晶体。

[1048] 收率: 0.67 g (67%)。

[1049] RF (SiO₂, 二氯甲烷/甲醇80:20): 0.21。

[1050] ¹H NMR谱(300 MHz, AcOD-d₄, 80C, dH): 4.75-4.59 (m, 1 H); 2.39-2.26 (m, 2 H); 1.86-1.56 (m, 5 H); 1.32 (br.s, 12 H); 1.03-0.83 (m, 9 H)。

[1051] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[1052] LC-MS Rt (Sunfire 4.6 mm x 100 mm, 乙腈/水35:65-100:0 + 0.1% FA): 7.17 min。

[1053] LC-MS m/z: 286.0 (M+H)⁺。

[1054] N-癸酰-D-亮氨酸(0.66 g, 2.3 mmol)溶于70%含水乙腈(20 mL)和用0.1 M氢氧化钾水溶液(23 mL)中和。然后将溶液冻干,得到N-癸酰-DLeu-OK,为精细白色粉末。

[1055] 实施例22

[1056] 下面显示了Novo Nordisk A/S目前在临床开发中的胰岛素degludec/利拉鲁肽药物产品的组成。该制剂已经显示出是适合用于II型糖尿病临床试验(皮下注射)的稳定组合产品。

[1057] 药物产品制剂中的成分的名称

[1058] 药用物质

[1059] · 利拉鲁肽, 3.6 mg (960 nmol)/ml

[1060] · 胰岛素degludec, 600 nmol (100 U)/ml

[1061] 赋形剂

[1062] · 苯酚

[1063] · 甘油

[1064] · 锌

[1065] 制剂过程特点

[1066] · 胰岛素degludec和利拉鲁肽药用物质都分别以固体粉末的形式直接加入赋形剂的混合物中。

[1067] · 所有锌在一个步骤中加入。

[1068] · 在制剂过程中的任一处不需要保持时间。

[1069] 尽管在本文中已经解释和描述了本发明的某些特征,但本领域普通技术人员现在可以做出许多修改、替换、变化和等同方案。因此,应当理解,所附权利要求意图涵盖落入本发明的真实精神内的所有这样的修改和变化。