



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104857505 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201510226529. X

(22) 申请日 2009. 08. 11

(30) 优先权数据

61/089, 812 2008. 08. 18 US

(62) 分案原申请数据

200980132155. 8 2009. 08. 11

(71) 申请人 安特拉贝欧有限公司

地址 以色列耶路撒冷

(72) 发明人 米丽娅姆·基德隆 埃胡德·阿比特

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 吴小瑛 王芝艳

(51) Int. Cl.

A61K 38/56(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61K 38/29(2006. 01)

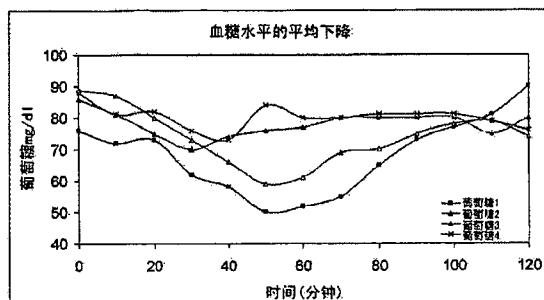
权利要求书1页 说明书22页 附图1页

(54) 发明名称

用于口服给予蛋白质的方法和组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于口服给予蛋白质的方法和组合物。具体而言,本发明提供了一种包含蛋白质、吸收增强剂、蛋白酶抑制剂的组合物,一种用于治疗糖尿病的方法,所述方法包括给予所述组合物,以及用于口服给予具有酶活性的蛋白质的方法,所述方法包括口服给予所述组合物。



1. 一种单一口服药物组合物,其包含分子量高至 100000 道尔顿的蛋白质、蛋白酶抑制剂和选自 N-(8-[2-羟基苯甲酰]氨基)辛酸 (SNAC) 和所述 SNAC 的盐的化合物,其中所述蛋白质是 PTH。
2. 根据权利要求 1 所述的单一口服药物组合物,其中所述蛋白酶抑制剂选自大豆胰蛋白酶抑制剂 (SBTI) 和抑酶肽。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的单一口服药物组合物,其中所述蛋白质是重组蛋白质。
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的单一口服药物组合物,其中所述化合物是所述 SNAC 的盐且所述盐选自单钠盐、二钠盐及其组合。
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的单一口服药物组合物,其还包含 ω -3 脂肪酸。
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的单一口服药物组合物,其还包含 EDTA 或其盐。
7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的单一口服药物组合物,其还包含抑制所述单一口服药物组合物在受试者胃中消化的包衣;肠溶衣;或明胶包衣。
8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的单一口服药物组合物,其是固体组合物。
9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的单一口服药物组合物,其用于口服给予所述蛋白质给受试者。
10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的单一口服药物组合物在制备用于口服给予受试者所述蛋白质的药物中的用途。

用于口服给予蛋白质的方法和组合物

[0001] 本申请是申请号为 200980132155.8, 申请日为 2009 年 8 月 11 日, 发明名称为“用于口服给予蛋白质的方法和组合物”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供了包含蛋白质、吸收增强剂和蛋白酶抑制剂的口服组合物及所述组合物的给药方法。

背景技术

[0003] 得益于生物技术的发展, 生物活性肽进入医药产业的可行性已显著提高。然而, 开发肽类药物的限制性因素是口服给予时的相对无效性。几乎所有的肽类药物均为肠胃外施用, 但肠胃外施用的肽类药物常与患者的低依从性相关。

[0004] 胰岛素是用于治疗糖尿病患者的药物, 并且是胰岛素依赖性糖尿病的唯一治疗方法。糖尿病的特征是绝对或相对胰岛素缺乏的病理状态, 从而导致高血糖, 糖尿病是 21 世纪人健康的主要威胁之一。预期全球糖尿病人口数量在 2010 年将达到 2.2 亿, 在 2025 年将达到 3 亿。I 型糖尿病主要由于胰腺不能产生胰岛素而导致。II 型糖尿病与机体缺乏对胰岛素作用的反应相关。

[0005] 在所有糖尿病患者中, 约有 20% -30% 每天使用胰岛素注射以保持其葡萄糖水平。在所有糖尿病患者中, 估计有 10% 完全依赖于胰岛素注射。

[0006] 目前, 注射是给予胰岛素的唯一途径。每天注射胰岛素使患者相当痛苦。已知发生的副作用, 例如注射位点的脂肪营养不良、脂肪萎缩、脂肪增生和偶发性低血糖。此外, 皮下给予胰岛素通常不能提供通常由胰腺通过直接门静脉分泌到肝脏中的胰岛素所提供的精细、持续的代谢调控。

[0007] 本发明解决了对给予胰岛素和肽, 例如胰岛素的替代方案的需求。

发明内容

[0008] 在一个实施方式中, 本发明提供了包含分子量高至 (up to) 100,000 道尔顿的蛋白质、蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的组合物, 其中所述吸收增强剂增强蛋白质通过肠粘膜屏障的吸收。

[0009] 在另一个实施方式中, 本发明提供了包含分子量高至 100,000 道尔顿的蛋白质、蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的组合物。

[0010] 在另一个实施方式中, 本发明提供了口服给予受试者分子量高至 100,000 道尔顿的蛋白质的方法, 从而使大部分 (substantial fraction) 蛋白质在通过受试者的肠粘膜屏障吸收后保持其活性, 所述方法包括口服给予受试者包含蛋白质、蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的药物组合物, 其中所述吸收增强剂增强蛋白质通过肠粘膜屏障的吸收。

[0011] 在另一个实施方式中, 本发明提供了治疗受试者糖尿病的方法, 包括口服给予受试者包含胰岛素、艾塞那肽 (Exenatide) 或其组合以及蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的药物

组合物,其中吸收增强剂增强蛋白质通过肠粘膜屏障的吸收,从而治疗糖尿病。

附图说明

[0012] 图 1 是显示在使用本发明的制剂治疗后血糖水平变化的一组柱形图。

[0013] 图 2 是显示在使用本发明的制剂治疗后血 C-肽水平的变化。

具体实施方式

[0014] 本发明提供了包含蛋白质、蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的组合物和方法。在另一个实施方式中,本发明提供了包含分子量高至 100,000 道尔顿的蛋白质、蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的组合物和方法。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂增强蛋白质通过肠粘膜屏障的吸收。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂增强分子量高至 100,000 道尔顿的蛋白质通过肠粘膜屏障的吸收。

[0015] 在另一个实施方式中,本发明的组合物包含活性剂、蛋白酶抑制剂和载体。在另一个实施方式中,本发明的组合物用于递送各种蛋白质通过各种生物、化学和物理屏障,且特别适用于递送易受环境降解的蛋白质。在另一个实施方式中,本发明的组合物用于递送活性蛋白质通过各种生物、化学和物理屏障,且特别适用于递送易受环境降解的活性蛋白质。在另一个实施方式中,所述组合物包含活性蛋白质、SNAC、蛋白酶抑制剂和 EDTA 或 Na-EDTA。在另一个实施方式中,所述组合物包含活性蛋白质、SNAC、蛋白酶抑制剂和 ω -3 脂肪酸。在另一个实施方式中,所述组合物包含活性蛋白质、SNAC、蛋白酶抑制剂、EDTA 或 Na-EDTA 和 ω -3 脂肪酸。在另一个实施方式中,本文所述的组合物为口服药物组合物。在另一个实施方式中,本文所述的组合物为包封的口服药物组合物。在另一个实施方式中,本文所述的组合物为液体口服剂型。在另一个实施方式中,本文所述的组合物为干口服剂型(片剂等)。

[0016] 在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 1,000-5,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 5,000-10,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 10,000-20,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 20,000-30,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 40,000-50,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 50,000-60,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 60,000-70,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 70,000-80,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 80,000-90,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 90,000-100,000 道尔顿的分子量。在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 100,000-150,000 道尔顿的分子量。

[0017] 在另一个实施方式中,本发明的蛋白质具有 1-50 千道尔顿(kDa)的分子量(MW)。在另一个实施方式中,MW 为 1-45kDa。在另一个实施方式中,MW 为 1-40kDa。在另一个实施方式中,MW 为 1-35kDa。在另一个实施方式中,MW 为 1-30kDa。在另一个实施方式中,MW 为 1-25kDa。在另一个实施方式中,MW 为 1-20kDa。在另一个实施方式中,MW 为 10-50kDa。在另一个实施方式中,MW 为 15-50kDa。在另一个实施方式中,MW 为 20-50kDa。在另一个

实施方式中, MW 为 25-50kDa。在另一个实施方式中, MW 为 30-50kDa。在另一个实施方式中, MW 为 35-50kDa。在另一个实施方式中, MW 为 1-100kDa。在另一个实施方式中, MW 为 1-90kDa。在另一个实施方式中, MW 为 1-80kDa。在另一个实施方式中, MW 为 1-70kDa。在另一个实施方式中, MW 为 1-60kDa。在另一个实施方式中, MW 为 10-100kDa。在另一个实施方式中, MW 为 15-100kDa。在另一个实施方式中, MW 为 20-100kDa。在另一个实施方式中, MW 为 25-100kDa。在另一个实施方式中, MW 为 30-100kDa。在另一个实施方式中, MW 为 10-80kDa。在另一个实施方式中, MW 为 15-80kDa。在另一个实施方式中, MW 为 20-80kDa。在另一个实施方式中, MW 为 25-80kDa。在另一个实施方式中, MW 为 30-80kDa。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0018] 在另一个实施方式中, MW 小于 20kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 25kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 30kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 35kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 40kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 45kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 50kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 55kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 60kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 65kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 70kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 75kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 80kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 85kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 90kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 95kDa。在另一个实施方式中, MW 小于 100kDa。

[0019] 在另一个实施方式中, 本发明的蛋白质是胰岛素。在另一个实施方式中, 本发明方法和组合物的胰岛素是人胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是重组胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是重组人胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是牛胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是猪胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是鲸胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是胰岛素的金属络合物(例如, 胰岛素的锌络合物, 鱼精蛋白锌胰岛素或球蛋白锌胰岛素)。

[0020] 在另一个实施方式中, 所述胰岛素是内源性胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是速效胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是慢胰岛素(lente insulin)。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是半慢胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是特慢胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是 NPH 胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是甘精胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是赖脯胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是门冬胰岛素。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是上述类型胰岛素中任意两种或多种的组合。在另一个实施方式中, 所述胰岛素是本领域中已知的任意其他类型的胰岛素。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。

[0021] 在另一个实施方式中, 本发明方法和组合物中使用的胰岛素的量在人中是 0.5-3 单位(u)/kg。在另一个实施方式中, 用于计量本发明方法和组合物中胰岛素的单位是 USP 胰岛素单位。在一个实施方式中, 用于计量胰岛素的单位是毫克。在另一个实施方式中, 一个国际单位(IU)的胰岛素等于 45.5mg 胰岛素。

[0022] 在另一个实施方式中, 胰岛素的量为 0.1-1u/kg。在另一个实施方式中, 胰岛素的量为 0.2-1u/kg。在另一个实施方式中, 胰岛素的量为 0.3-1u/kg。在另一个实施方式中, 胰岛素的量为 0.5-1u/kg。在另一个实施方式中, 胰岛素的量为 0.1-2u/kg。在另一个实施方式中, 胰岛素的量为 0.2-2u/kg。在另一个实施方式中, 胰岛素的量为 0.3-2u/kg。在另

25u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 30u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 50u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 80u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 100u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 120u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 140u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 160u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 180u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 200u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 300u。在另一个实施方式中,胰岛素的量为 500u。

[0026] 在另一个实施方式中,所述蛋白质为胰岛素促分泌素。在另一个实施方式中,所述蛋白质为 GLP-1。在另一个实施方式中,所述蛋白质为 GLP-1 类似物。在另一个实施方式中,所述蛋白质为 GLP-1 模拟物。在另一个实施方式中,所述蛋白质为肠降血糖素模拟物。在另一个实施方式中,所述蛋白质模拟 GLP-1 肠降血糖素。在另一个实施方式中,所述蛋白质为 GLP-2。在另一个实施方式中,所述蛋白质为 GLP-2 类似物。在另一个实施方式中,所述蛋白质为 GLP-2 模拟物。

[0027] 在另一个实施方式中,所述蛋白质为艾塞那肽。在另一个实施方式中,本发明的口服制剂保护艾塞那肽免于在胃中消化。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂控制血糖水平。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂有助于控制血糖水平。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂诱导胰腺产生胰岛素。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于治疗 II 型(非胰岛素依赖性)糖尿病。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂与其他糖尿病药物组合使用。

[0028] 在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 10mcg 至 1mg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 10mcg 至 25mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 25mcg 至 50mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 50mcg 至 60mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 60mcg 至 70mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 70mcg 至 80mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 80mcg 至 90mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 90mcg 至 100mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 100mcg 至 110mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 110mcg 至 125mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 125mcg 至 150mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 150mcg 至 175mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 175mcg 至 200mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 200mcg 至 220mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 220mcg 至 240mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 240mcg 至 260mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 260mcg 至 300mcg。

[0029] 在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 300mcg 至 350mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 350mcg 至 400mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 400mcg 至 450mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 450mcg 至 500mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 550mcg 至 600mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为 600mcg 至 700mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 700mcg 至 800mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中艾塞那肽的量为 800mcg 至 900mcg。在另一个实施方式中,

本文所述制剂中的艾塞那肽的量为 900mcg 至 1mg。

[0030] 在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每星期服用两次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每两天服用一次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天服用一次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天服用两次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天服用三次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天服用四次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天服用五次。在另一个实施方式中,本文所述艾塞那肽制剂的剂量由本领域技术人员确定。在另一个实施方式中,本文所述艾塞那肽制剂的每日剂量由本领域技术人员确定。在另一个实施方式中,本文所述艾塞那肽制剂的每日给药方案由本领域技术人员确定。

[0031] 在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 15 分钟服用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 30 分钟服用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 45 分钟服用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 60 分钟服用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 75 分钟服用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 90 分钟服用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 100 分钟服用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 120 分钟服用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 150 分钟服用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂在餐前至少 180 分钟服用。

[0032] 在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂降低了与包含艾塞那肽的注射剂型相关的副作用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂减少了恶心,这是与包含艾塞那肽的注射剂型相关的副作用。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂不会诱导恶心,这是与包含艾塞那肽的注射剂型相关的副作用。

[0033] 在另一个实施方式中,所述蛋白质是胰高血糖素。在另一个实施方式中,所述蛋白质是干扰素 γ 。在另一个实施方式中,所述蛋白质是干扰素 α 。在另一个实施方式中,所述蛋白质是生长激素。在另一个实施方式中,所述蛋白质是促红细胞生成素。在另一个实施方式中,所述蛋白质是粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)。在另一个实施方式中,所述蛋白质是网膜素。在另一个实施方式中,所述蛋白质是降钙素。在另一个实施方式中,所述蛋白质是 PTH。在另一个实施方式中,所述蛋白质是 PYY。

[0034] 在另一个实施方式中,所述蛋白质是本领域已知的任意其他蛋白质。在另一个实施方式中,所述蛋白质是生长激素。在一个实施方式中,所述生长激素是生长素 (somatotropin)。在一个实施方式中,所述生长激素是胰岛素生长因子 (IGF-I)。在另一个实施方式中,所述生长激素是本领域已知的任意其他生长激素。

[0035] 在另一个实施方式中,本发明的方法和组合物用于给予人血清白蛋白。在一个实施方式中,人血清白蛋白不被认为是药学活性组分;但是,在本发明中可以作为用于活性组分的对治疗有益的载体。蛋白质的每种类型都代表本发明的单独实施方式。

[0036] 在一个实施方式中,所述蛋白质是酶。在一些实施方式中,所述蛋白质是受体配体、转运蛋白或贮存蛋白。在一个实施方式中,所述蛋白质是结构蛋白。

[0037] 在一些实施方式中,所述酶是氧化还原酶、转移酶、水解酶、裂解酶、异构酶或连接酶。在一些实施方式中,氧化还原酶作用于供体的醛或氧代基团,作用于供体的 CH-CH 基

团,作用于供体的 CH-NH(2) 基团,作用于供体的 CH-NH 基团,作用于 NADH 或 NADPH,作用于供体的 CH-OH 基团,作用于作为供体的含氮化合物,作用于供体的硫基团,作用于供体的血红素基团,作用于作为供体的二元酚及相关物质,作用于作为受体的过氧化物,作用于作为供体的氢,作用于引入分子氧的单一供体,作用于配对的供体,作用于作为受体的超氧化物,氧化金属离子,作用于 CH 或 CH(2) 基团,作用于作为供体的铁硫蛋白,作用于作为供体的还原的黄素氧还蛋白,作用于供体中的磷或砷,或者作用于 x-H 和 y-H 以形成 x-y 键。

[0038] 在一些实施方式中,转移酶是酰基转移酶或糖基转移酶。在一些实施方式中,转移酶转移醛或酮残基。在一些实施方式中,转移酶转移除甲基之外的烷基或芳基。在一些实施方式中,转移酶转移含氮、磷、硫或硒的基团。

[0039] 在一些实施方式中,水解酶是糖基化酶或作用于醚键、肽键、除肽键之外的碳-氮键、酸酐、碳-碳键、卤素键(halide bonds)、磷-氮键、硫-氮键、碳-磷键、硫-硫键或碳-硫键。

[0040] 在一些实施方式中,裂解酶是碳-碳裂解酶、碳-氧裂解酶、碳-氮裂解酶、碳-硫裂解酶、碳-卤素裂解酶、磷-氧裂解酶或其他裂解酶。

[0041] 在一些实施方式中,异构酶是消旋酶或差向异构酶、顺反异构酶、分子内氧化还原酶、分子内转移酶、分子内裂解酶或其他异构酶。

[0042] 在一些实施方式中,连接酶形成碳-硫键、碳-氮键、碳-碳键、磷酸键或氮金属键。

[0043] 在一些实施方式中,转运蛋白是膜联蛋白、ATP-结合盒转运蛋白、血红蛋白、ATP酶、钙通道、钾通道、钠通道或溶质载体。

[0044] 在一些实施方式中,贮存蛋白包括白蛋白、乳球蛋白、酪蛋白、卵粘蛋白、铁蛋白、卵黄高磷蛋白、乳铁蛋白或卵黄蛋白原。在一个实施方式中,白蛋白包括抗生物素蛋白、卵清蛋白、血清白蛋白、小清蛋白、C-反应蛋白、前白蛋白、伴白蛋白、蓖麻蛋白、乳白蛋白、正铁白蛋白或转甲状腺素蛋白。

[0045] 在一些实施方式中,结构蛋白包括淀粉样蛋白、胶原弹性蛋白或微纤维蛋白。

[0046] 在一些实施方式中,所述蛋白质是病毒蛋白、细菌蛋白、无脊椎动物蛋白或脊椎动物蛋白。在一些实施方式中,所述蛋白质是重组蛋白。在一个实施方式中,所述蛋白质是重组蛋白。在一个实施方式中,所述重组蛋白是重组人蛋白。

[0047] 上述蛋白质中一些分子量如下:胰岛素-6千道尔顿(kDa);胰高血糖素-3.5kDa;干扰素-28kDa;生长激素-21.5-47kDa;人血清白蛋白-69kDa;促红细胞生成素-34kDa;G-CSF-30-34kDa。因此,在一个实施方式中,这些蛋白质的分子量适合于通过本发明的方法给予。

[0048] 本文提供的蛋白酶抑制剂保护本发明的蛋白质免于裂解。在另一个实施方式中,本发明提供了蛋白酶抑制剂保护本发明的胰岛素免于裂解。在另一个实施方式中,本发明提供了蛋白酶抑制剂增强受试者肠道吸收蛋白质。在另一个实施方式中,本发明提供蛋白酶抑制剂增强受试者肠道吸收胰岛素。

[0049] 在另一个实施方式中,丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin)是: α 1-抗胰蛋白酶、抗胰蛋白酶相关蛋白、 α 1-抗胰凝乳蛋白酶、Kallistatin、蛋白C抑制剂、皮质醇结合球蛋白、甲状腺素结合球蛋白、血管紧张素原、中心体蛋白(Centerin)、蛋白Z相关蛋白酶抑制剂、

Vaspin、单核细胞嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂-2、鳞状上皮细胞癌抗原-1(SCCA-1)、鳞状上皮细胞癌抗原-2(SCCA-2)、Maspin、PI-6、Megsin、PI-8、PI-9、Bomapin、Yukopin、Hurpin/Headpin、抗凝血酶、肝素辅助因子 II、纤溶酶原激活物抑制剂-1、胶质细胞源性连接蛋白/蛋白酶连接蛋白 I、色素上皮衍生因子、 α 2-抗纤维蛋白溶素、补体 1 抑制剂、47kDa 热休克蛋白 (HSP47)、神经丝氨酸蛋白酶抑制剂或胰蛋白 (Pancpin)。

[0050] 在另一个实施方式中,本发明提供了蛋白酶抑制剂是胰蛋白酶抑制剂,例如但不限于:利马豆胰蛋白酶抑制剂、抑酶肽、大豆胰蛋白酶抑制剂 (SBTI) 或卵类粘蛋白。

[0051] 在另一个实施方式中,本发明提供了蛋白酶抑制剂是半胱氨酸蛋白酶抑制剂。在另一个实施方式中,本发明提供本发明的半胱氨酸蛋白酶抑制剂包括:半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (cystatin)、I 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (或 stefins)、II 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂、人半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、D、S、SN 和 SA,半胱氨酸蛋白酶抑制剂 E/M、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 F、III 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂或激肽原。

[0052] 在另一个实施方式中,本发明提供了蛋白酶抑制剂是苏氨酸蛋白酶抑制剂。在另一个实施方式中,本发明提供本发明的苏氨酸蛋白酶抑制剂包括:硼替佐米 (Bortezomib)、MLN-519、ER-807446、TMC-95A。

[0053] 在另一个实施方式中,本发明提供了蛋白酶抑制剂是天冬氨酸蛋白酶抑制剂。在另一个实施方式中,本发明提供本发明的天冬氨酸蛋白酶抑制剂包括: α_2 -巨球蛋白、胃蛋白酶抑制剂 A、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 11、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 1、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 2、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 3、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 4、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 5、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 6、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 7、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 8、天冬氨酸蛋白酶抑制剂 9、胃蛋白酶抑制剂 Dit33、天冬氨酸蛋白酶抑制剂或蛋白酶 A 抑制剂 3。

[0054] 在另一个实施方式中,本发明提供的蛋白酶抑制剂是金属蛋白酶抑制剂。在另一个实施方式中,本发明提供本发明的金属蛋白酶抑制剂包括:血管紧张素 1 转化酶抑制肽、抗出血因子 BJ46a、 β -酪蛋白、蛋白酶抑制剂 CeKI、蛇毒金属蛋白酶抑制剂 DM43、羧肽酶 A 抑制剂、smpI、IMPI、碱性蛋白酶、inh、Latexin、羧肽酶抑制剂、抗出血因子 HSF、睾丸蛋白聚糖 3 (Testican-3)、SPOCK3、TIMP1、金属蛋白酶抑制剂 1、金属蛋白酶抑制剂 2、TIMP2、金属蛋白酶抑制剂 3、TIMP3、金属蛋白酶抑制剂 4、TIMP4、推定的金属蛋白酶抑制剂 tag-225、金属蛋白酶的组织抑制剂、WAP、kazal、免疫球蛋白、或 kunitz,以及包含 NTR 域的蛋白质 1。

[0055] 在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂是自杀性抑制剂、过渡态抑制剂或螯合剂。在一些实施方式中,本发明的蛋白酶抑制剂是:AEBSF-HCl、(ϵ)-氨基己酸、(α)1-抗胰凝乳蛋白酶、抗蛋白酶 (antipain)、抗凝血酶 III、(α)1-抗胰蛋白酶 ([α]1-蛋白酶抑制剂)、APMSF-HCl (4-脒苯基-甲磺酰氟)、sprotinin、苄脒-HCl、胰凝乳蛋白酶抑制剂、DFP (二异丙基氟磷酸酯)、亮抑酶肽、PEFABLOC® SC (4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氟盐酸盐)、PMSF (苯基甲磺酰氟)、TLCK (1-氯-3-甲磺酰氨基-7-氨基-2-庚酮 HCl)、TPCK (1-氯-3-甲磺酰氨基-4-苯基-2-丁酮)、卵类粘蛋白、大豆胰蛋白酶抑制剂、抑酶肽、羟乙磺酸喷他脒、胃蛋白酶抑制剂、胍鎓 (guanidium)、 α 2-巨球蛋白、锌螯合剂、碘乙酸盐、锌的任意组合。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0056] 在另一个实施方式中,在本发明方法和组合物中使用的蛋白酶抑制剂的量为

0.1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,蛋白酶抑制剂的量为0.2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.3mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.4mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.6mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.8mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为1.5mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为2.5mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为3mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为5mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为7mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为12mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为15mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为30mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为50mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为70mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为100mg/ 剂量单位。

[0057] 在另一个实施方式中,所述蛋白酶抑制剂的量为0.1-1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述蛋白酶抑制剂的量为0.2-1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.3-1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.5-1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.1-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.2-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.3-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为0.5-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为1-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为1-10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为2-10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为3-10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为5-10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为1-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为2-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为3-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为5-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为10-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为10-100mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为20-100mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为30-100mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为50-100mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为10-200mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为20-200mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为30-200mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为50-200mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为100-200mg/ 剂量单位。

[0058] 在另一个实施方式中,本发明方法和组合物中使用的蛋白酶抑制剂的量为1000k. i. u. (激肽释放酶灭活单位) / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为10k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为12k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为15k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为20k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为30k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为40k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为50k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为70k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为100k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为150k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为200k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为300k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为500k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为700k. i. u. / 剂量单

位。在另一个实施方式中,所述量为 1500k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 3000k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 4000k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 5000k. i. u. / 剂量单位。第一蛋白酶抑制剂或第二蛋白酶抑制剂的每种量代表本发明的单独实施方式。

[0059] 在另一个实施方式中,所述量是 50-5000k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量是 500-4000k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量是 100-1000k. i. u. / 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量是 200-1500k. i. u. / 剂量单位。

[0060] 在另一个实施方式中,本发明的组合物还包含增强本发明的蛋白质通过肠粘膜屏障吸收的物质。在另一个实施方式中,本发明的组合物还包含增强胰岛素通过肠粘膜屏障吸收的物质。在另一个实施方式中,本发明的组合物还包含增强艾塞那肽通过肠粘膜屏障吸收的物质。在另一个实施方式中,本发明的组合物还包含减少艾塞那肽在消化系统中消化的物质。在另一个实施方式中,本发明的组合物还包含减少艾塞那肽在胃中消化的物质。在另一个实施方式中,本发明的组合物还包含减少艾塞那肽在肠中消化的物质。此类物质在本文中被称作“增强剂”。如本文所提供,当增强剂与 ω -3 脂肪酸或蛋白酶抑制剂一起使用时,所述增强剂增强了蛋白质被肠道吸收的能力。如本文所提供,当增强剂与 ω -3 脂肪酸和 / 或蛋白酶抑制剂一起使用时,所述增强剂增强了胰岛素被肠道吸收的能力。如本文所提供,当增强剂与 ω -3 脂肪酸和 / 或蛋白酶抑制剂一起使用时,所述增强剂增强了艾塞那肽被肠道吸收的能力。

[0061] 在一个实施方式中,所述增强剂是二癸酰基磷脂酰胆碱 (DDPC)。在一个实施方式中,所述增强剂是螯合剂,例如乙二胺四乙酸 (EDTA) 或依他酸 EGTA。在另一个实施方式中,EDTA 是 EDTA 钠。在一些实施方式中,所述增强剂是 NO 供体。在一些实施方式中,所述增强剂是胆汁酸、甘氨酸结合形式的胆汁酸,或碱金属盐。在一个实施方式中,通过使用 α -半乳糖苷酶和 β -甘露聚糖酶的组合物实现吸收的增强。在一些实施方式中,所述增强剂是脂肪酸,例如癸酸钠。在一个实施方式中,所述增强剂是甘氨酸胆酸钠。在一个实施方式中,所述增强剂是水杨酸钠。在一个实施方式中,所述增强剂是正十二烷基 β -D- 麦芽糖吡喃糖苷。在一些实施方式中,由表面活性剂充当吸收增强剂。在一个实施方式中,所述增强剂是壳聚糖,例如 N,N,N- 三甲基壳聚糖盐酸盐 (TMC)。

[0062] 在一个实施方式中,本发明的 NO 供体包括: 3-(2-羟基-1-(1-甲基乙基)-2-亚硝基胍基)-1-丙胺、N-乙基-2-(1-乙基-羟基-2-亚硝基胍基)-乙胺或 S-亚硝基-N-乙酰青霉胺。

[0063] 在另一个实施方式中,所述胆汁酸是胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是鹅脱氧胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是牛磺胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是牛磺鹅脱氧胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是甘氨酸胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是甘氨酸胆酸 (glycochenocholic acid)。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是 3 β -单羟基胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是石胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是 5 β -胆烷酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是 3,12-二醇-7-酮-5 β -胆烷酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是 3 α -羟基-12-酮胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是 3 β -羟基-12-酮胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是 12 α -3 β -二氢胆酸。在另一个实施方式中,所述胆汁酸是熊脱氧胆酸。

[0064] 在一个实施方式中,所述增强剂是非离子型表面活性剂。在一个实施方式中,所述增强剂是非离子型聚氧乙烯醚表面活性剂(例如HLB值为6-19的表面活性剂,其中聚氧乙烯单元的平均数目是4-30)。在另一个实施方式中,所述增强剂是阴离子型表面活性剂。在另一个实施方式中,所述增强剂是阳离子型表面活性剂。在另一个实施方式中,所述增强剂是两性表面活性剂。在一些实施方式中,由两性离子型表面活性剂,例如酰基肉碱充当吸收增强剂。

[0065] 在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是大分子药物的有效口服吸收增强剂。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是易溶于水的。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是完全被胃肠道吸收的,即大于85%。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是粗形式的。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是微粉化的。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是无定形的。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是N-(5-氯水杨酰)-8-氨基辛酸(5-CNAC)。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是N-(10-[2-羟基苯甲酰]氨基)癸酸(SNAD)。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是N-(8-[2-羟基苯甲酰]氨基)辛酸(SNAD)。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是CNAC、SNAD、SNAC、它们的单钠盐和/或二钠盐、它们钠盐的乙醇溶剂化物和它们钠盐的单水合物,和它们的任意组合。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰)-氨基辛酸(4-MOAC)和其药学上可接受的盐和/或4-MOAC的无定形和多晶型物。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是N-(8-[2-羟基-5-氯苯甲酰]-氨基)辛酸(也称为8-(N-2-羟基-5-氯苯甲酰)-氨基辛酸))(5-CNAC)和其药学上可接受的盐和/或5-CNAC的无定形和多晶型物。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是4-[(2-羟基-4-氯苯甲酰)氨基]丁酸(也称为4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰)氨基]丁酸(4-CNAB)和其药学上可接受的盐,包括其单钠盐和/或4-CNAB的无定形和多晶型物。

[0066] 在另一个实施方式中,本发明的SNAD和蛋白酶抑制剂在降低血糖水平上有协同作用。在另一个实施方式中,本发明的SNAC和蛋白酶抑制剂在降低血糖水平上有协同作用。

[0067] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含递送有效量的一种或多种吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含足以递送活性剂达到所需效果的量。

[0068] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括2.5wt.%至99.4wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括2.5wt.%至10wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括8wt.%至15wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括10wt.%至20wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括15wt.%至30wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括20wt.%至40wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括30wt.%至50wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括40wt.%至60wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括50wt.%至70wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包括70wt.%至99.4wt.%的吸收增强剂。在另一个实施方式中,本发明中吸收增强剂的量是递送有效量,且可按本领域技术人员已知的方法确定用于任何特定载体或生物或化学活性剂的吸收增强剂的量。

[0069] 在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是肽。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂是氨基酸。在另一个实施方式中,所述吸收增强剂源自于氨基酸。

[0070] 在另一个实施方式中,在本发明方法和组合物中使用的增强剂的量为 0.1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述增强剂的量为 0.2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.3mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.4mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.6mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.8mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 1.5mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 2.5mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 3mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 5mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 7mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 12mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 15mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 30mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 50mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 70mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 100mg/ 剂量单位。

[0071] 在另一个实施方式中,所述增强剂的量为 0.1-1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述增强剂的量为 0.2-1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.3-1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.5-1mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.1-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.2-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.3-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 0.5-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 1-2mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 1-10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 2-10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 3-10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 5-10mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 1-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 2-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 3-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 5-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 10-20mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 10-100mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 20-100mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 30-100mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 50-100mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 10-200mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 20-200mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 30-200mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 50-200mg/ 剂量单位。在另一个实施方式中,所述量为 100-200mg/ 剂量单位。增强剂的每种类型和量都代表本发明的单独实施方式。

[0072] 在一些实施方式中,能够在例如鼠尾草 (chia)、紫苏、亚麻、胡桃、马齿苋、越橘、沙棘和大麻的种子的植物源发现 ω -3 脂肪酸。在一些实施方式中,也能够从爱莎伊棕榈 (acai palm) 的果实中发现 ω -3 脂肪酸。在另一个实施方式中,以合成 ω -3 脂肪酸的形式提供 ω -3 脂肪酸。在一个实施方式中,以鱼油的形式向组合物提供本发明方法和组合物的 ω -3 脂肪酸。在另一个实施方式中,以低芥酸菜籽油 (canola oil) 的形式提供 ω -3 脂肪酸。在另一个实施方式中,以亚麻油的形式提供 ω -3 脂肪酸。在另一个实施方式中,以本领域已知的任何其他富含 ω -3 脂肪酸的来源的形式提供 ω -3 脂肪酸。在另一个实施方式

中,以合成 ω -3 脂肪酸的形式提供 ω -3 脂肪酸。 ω -3 脂肪酸的每种形式都代表本发明的单独实施方式。

[0073] 在另一个实施方式中,本发明方法和组合物中的 ω -3 脂肪酸是 ω -3 多不饱和脂肪酸。在另一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是 DHA, DHA 为 ω -3 多不饱和 22 碳脂肪酸,也称为 4, 7, 10, 13, 16, 19- 二十二碳六烯酸。在另一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是 α -亚麻酸 (9, 12, 15- 十八碳三烯酸)。在另一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是硬脂艾杜糖酸 (stearidonic acid) (6, 9, 12, 15- 十八碳四烯酸)。在另一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是二十碳三烯酸 (ETA ;11, 14, 17- 二十碳三烯酸)。在另一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是二十碳四烯酸 (8, 11, 14, 17- 二十碳四烯酸)。在一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是二十碳五烯酸 (EPA ;5, 8, 11, 14, 17- 二十碳五烯酸)。在另一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是二十碳六烯酸 (也称为“EPA”;5, 7, 9, 11, 14, 17- 二十碳六烯酸)。在另一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是二十二碳五烯酸 (DPA ;7, 10, 13, 16, 19- 二十二碳五烯酸)。在另一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是二十四碳六烯酸 (6, 9, 12, 15, 18, 21- 二十四碳六烯酸)。在另一个实施方式中,所述 ω -3 脂肪酸是本领域中已知的任意其他 ω -3 脂肪酸。每种 ω -3 脂肪酸代表本发明的单独实施方式。

[0074] 在另一个实施方式中,本发明的组合物还包含抑制所述组合物在受试者的胃中消化的包衣。在一个实施方式中,包衣抑制所述组合物在受试者胃中的消化。在一个实施方式中,本发明的包衣剂型在 pH 移向碱性范围时释放药物。在一个实施方式中,包衣是单层包衣,而在其他实施方式中,所应用的包衣为多层包衣。在一个实施方式中,包衣是与肠粘膜选择性结合并由此能够在附着部位释放药物的生物粘附性聚合物。在一个实施方式中,所述肠溶衣是肠溶薄膜包衣。在一些实施方式中,包衣包含可生物降解的多糖、壳聚糖、含水肠溶衣 (aquateric aqueous)、乙基纤维素包衣水分散体 (aquacoat ECD)、偶氮聚合物、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸纤维素、明胶、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、水凝胶、脉冲塞囊 (pulsincap) 或其组合。在一个实施方式中,如本领域技术人员已知,将根据期望的释放位点和 / 或释放特征使用 pH 敏感性包衣。

[0075] 在一个实施方式中,所述包衣是肠溶衣。关于肠溶衣的方法是本领域熟知的,例如在 Siepmann F, Siepmann J et al, Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: importance of the particle size. J Control Release 2005; 105(3):226-39; 和 Huyghebaert N, Vermeire A, Remon JP. In vitro evaluation of coating polymers for enteric coating and human ileal targeting. Int J Pharm 2005; 298(1):26-37 中所描述的。每种方法都代表本发明的单独实施方式。

[0076] 在另一个实施方式中,使用丙烯酸聚合物 Eudragit® 作为肠溶衣。丙烯酸聚合物作为药物制剂的包衣的应用是本领域熟知的。现已表明 Eudragit 丙烯酸聚合物是安全的,既不被机体吸收,也不被机体代谢,而是被清除。

[0077] 在另一个实施方式中,所述包衣是明胶包衣。在另一个实施方式中,使用微囊 (microencapsulation) 保护胰岛素不在胃中消化。在另一个实施方式中,所述包衣是明胶包衣。在另一个实施方式中,使用微囊保护艾塞那肽不在胃中消化。给予明胶包衣以及微胶囊化的方法是本领域熟知的。每种方法都代表本发明的单独实施方式。

[0078] 在另一个实施方式中,所述包衣是薄膜包衣。在另一个实施方式中,所述包衣是

乙基纤维素。在另一个实施方式中,所述包衣是乙基纤维素的水基分散体,例如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)E15。在另一个实施方式中,所述包衣是耐胃酸包衣 (gastro-resistant coating),例如包含羧酸基团作为官能团的聚合物。在另一个实施方式中,所述包衣是整体基质 (monolithic matrix)。在另一个实施方式中,所述包衣是纤维素醚 (例如羟丙基甲基纤维素 (HPMC))。包衣的每种类型都代表本发明的单独实施方式。

[0079] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含本发明的活性蛋白质、蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的组合物。在另一个实施方案中,本发明提供了包含本发明的活性蛋白质、蛋白酶抑制剂、 ω -3 脂肪酸和吸收增强剂的组合物。在另一个实施方案中,本发明提供了包含本发明的活性蛋白质、蛋白酶抑制剂、 ω -3 脂肪酸、EDTA 或 Na-EDTA 和吸收增强剂的组合物。

[0080] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。

[0081] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。

[0082] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。

[0083] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。

[0084] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中丝氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中丝氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中丝氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中丝氨酸蛋白

酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。

[0085] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中胰蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中胰蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中 SBTI 或抑酶肽和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中 SBTI 或抑酶肽和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中 SBTI 或抑酶肽和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。

[0086] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中半胱氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中半胱氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中半胱氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。

[0087] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中苏氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中苏氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中苏氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。

[0088] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中金属蛋白酶蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中金属蛋白酶蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中金属蛋白酶蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。

[0089] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中天冬氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了本发明蛋白质的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中天冬氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了胰岛素的生物利用度。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中天冬氨酸蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地显著提高了艾塞那肽的生物利用度。

[0090] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 10%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将艾塞那肽在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 10%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的应用,

[illegible]

[0091] 在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 10%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 20%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其

预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 30%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 40%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 50%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 60%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 70%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 80%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 90%。在另一个实施方式中,本发明提供了在单一口服组合物中抑酶肽或 SBTI 和 SNAC 或 SNAD 的应用,其预想不到地将胰岛素在人受试者中的生物利用度显著提高了至少 100%。

[0092] 在另一个实施方式中,本发明进一步提供了能够将治疗频率降低至每天一次或两次的缓释剂型(例如,缓释微胶囊)。在另一个实施方式中,胰岛素的剂量随着施用频率的减少而相应增加。在另一个实施方式中,艾塞那肽的剂量随着施用频率的减少而相应增加。抑制组合物在胃中消化的包衣、剂型等的每种类型代表本发明的单独实施方式。

[0093] 测量胰岛素水平的方法在本领域是公知的。在一个实施方式中,使用人胰岛素放射性免疫测定(RIA)试剂盒,例如 Linco Research Inc, (St. Charles, Missouri) 制造的试剂盒,来测量重组胰岛素的水平。在另一个实施方式中,还测量 C 肽的水平以测定内源和外源胰岛素对所观察到的胰岛素水平升高的相对贡献。在另一个实施方式中,使用胰岛素 ELISA 试剂盒。在另一个实施方式中,通过本领域已知的任意其他方法测定胰岛素水平。在另一个实施方式中,通过本领域已知的任意其他方法测定艾塞那肽水平。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。

[0094] 在另一个实施方式中,使用多颗粒剂型抑制所述组合物在胃中的消化。在另一个实施方式中,使用多颗粒剂型抑制所述组合物在胃中的消化。

[0095] 在另一个实施方式中,本发明提供了口服给予受试者具有酶活性的蛋白质的方法,从而使大部分所述蛋白质在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性,所述方法包括口服给予受试者包含所述蛋白质、蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的药物组合物,从而口服给予受试者具有酶活性的蛋白质。

[0096] 在另一个实施方式中,本发明提供了口服给予受试者具有酶活性的蛋白质的方法,从而使大部分所述蛋白质在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性,所述方法包括口服给予受试者包含所述蛋白质、蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的药物组合物,从而口服给予受试者具有酶活性的蛋白质。

[0097] 在另一个实施方式中,本发明提供了口服给予受试者具有酶活性的蛋白质的方法,从而使大部分所述蛋白质在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性,所述方法包括口服给予受试者包含胰岛素、蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的药物组合物,从而口服给予受

试者具有酶活性的蛋白质。在另一个实施方式中,本发明提供了口服给予受试者艾塞那肽的方法,从而使大部分所述艾塞那肽在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性,所述方法包括口服给予受试者包含艾塞那肽、至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的药物组合物,从而口服给予受试者具有酶活性的蛋白质。

[0098] 在另一个实施方式中,本发明提供了口服给予受试者具有酶活性的蛋白质的方法,从而使大部分所述蛋白质在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性,所述方法包括口服给予受试者包含所述蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂、SNAC 或 SNAD 和 ω -3 脂肪酸的药物组合物,从而口服给予受试者具有酶活性的蛋白质。在另一个实施方式中,本发明提供了口服给予受试者具有酶活性的蛋白质的方法,从而使大部分所述蛋白质在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性,所述方法包括口服给予受试者包含所述蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂、和 SNAC 或 SNAD、EDTA (或其盐) 和 ω -3 脂肪酸的药物组合物,从而口服给予受试者具有酶活性的蛋白质。

[0099] 在另一个实施方式中,本发明提供了口服给予受试者具有酶活性的蛋白质的方法,从而使大部分所述蛋白质在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性,所述方法包括口服给予受试者包含胰岛素、至少一种蛋白酶抑制剂、SNAC 或 SNAD、 ω -3 脂肪酸和 Na-EDTA 的药物组合物,从而口服给予受试者具有酶活性的蛋白质。在另一个实施方式中,本发明提供了口服给予受试者艾塞那肽的方法,从而使大部分艾塞那肽在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性,所述方法包括口服给予受试者包含艾塞那肽、至少一种蛋白酶抑制剂、SNAC 或 SNAD、 ω -3 脂肪酸和 Na-EDTA 的药物组合物,从而口服给予受试者具有酶活性的蛋白质。

[0100] 在另一个实施方式中,本发明提供了用于治疗人受试者糖尿病的方法,所述方法包括口服给予所述受试者包含胰岛素、至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的药物组合物,从而治疗糖尿病。在另一个实施方式中,本发明提供了用于治疗人受试者糖尿病的方法,所述方法包括口服给予所述受试者包含胰岛素和至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 和 ω -3 脂肪酸的药物组合物,从而治疗糖尿病。在另一个实施方式中,本发明提供了用于治疗人受试者糖尿病的方法,所述方法包括口服给予所述受试者包含胰岛素和至少一种蛋白酶抑制剂、和 SNAC 或 SNAD、EDTA (或其盐) 和 ω -3 脂肪酸的药物组合物,从而治疗糖尿病。

[0101] 在另一个实施方式中,本发明提供了用于治疗人受试者糖尿病的方法,所述方法包括口服给予所述受试者包含艾塞那肽、至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 的药物组合物,从而治疗糖尿病。在另一个实施方式中,本发明提供了用于治疗人受试者糖尿病的方法,所述方法包括口服给予所述受试者包含艾塞那肽和至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 和 ω -3 脂肪酸的药物组合物,从而治疗糖尿病。在另一个实施方式中,本发明提供了用于治疗人受试者糖尿病的方法,所述方法包括口服给予所述受试者包含艾塞那肽和至少一种蛋白酶抑制剂、和 SNAC 或 SNAD、EDTA (或其盐) 和 ω -3 脂肪酸的药物组合物,从而治疗糖尿病。

[0102] 在一个实施方式中,糖尿病是 I 型糖尿病。在另一个实施方式中,糖尿病是 II 型糖尿病。在另一个实施方式中,糖尿病是胰岛素依赖性糖尿病。在另一个实施方式中,糖尿病是非胰岛素依赖性糖尿病。在另一个实施方式中,所述糖尿病是本领域已知的任何类型

的糖尿病。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。

[0103] 在一个实施方式中,每天给予所述胰岛素组合物治疗三次。在另一个实施方式中,每天给予两次治疗。在另一个实施方式中,每天给予四次治疗。在另一个实施方式中,每天给予一次治疗。在另一个实施方式中,每天给予多于四次的治疗。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。

[0104] 在各种实施方式中,本发明的任何方法可以使用本发明的任何组合物。

[0105] 在另一个实施方式中,本发明提供了用于口服给予胰岛素的组合物,所述组合物包含胰岛素蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD,从而使大部分胰岛素在通过人受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性。

[0106] 在一个实施方式中,本发明提供了蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 在制备用于口服给予受试者具有酶活性的蛋白质的药物中的应用,从而使大部分蛋白质在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性。在一个实施方式中,本发明提供了蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂、SNAC 或 SNAD、 ω -3 脂肪酸在制备用于使受试者口服具有酶活性的蛋白质的药物中的应用,从而使大部分蛋白质在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性。在一个实施方式中,本发明提供了蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂、SNAC 或 SNAD、Na-EDTA 和 ω -3 脂肪酸在制备用于使受试者口服具有酶活性的蛋白质的药物中的应用,从而使大部分蛋白质在通过受试者肠粘膜屏障吸收后保持酶活性。

[0107] 在一个实施方式中,本发明提供了胰岛素蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 在制备用于治疗受试者糖尿病的药物中的应用。在一个实施方式中,本发明提供了胰岛素蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 和 ω -3 脂肪酸在制备用于治疗受试者糖尿病的药物中的应用。在一个实施方式中,本发明提供了胰岛素蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂、SNAC 或 SNAD、Na-EDTA 和 ω -3 脂肪酸在制备用于治疗受试者糖尿病的药物中的应用。

[0108] 在一个实施方式中,本发明提供了艾塞那肽蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂和 SNAC 或 SNAD 在制备用于治疗受试者糖尿病的药物中的应用。在一个实施方式中,本发明提供了艾塞那肽蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂、SNAC 或 SNAD 和 ω -3 脂肪酸在制备用于治疗受试者糖尿病的药物中的应用。在一个实施方式中,本发明提供了艾塞那肽蛋白质、至少一种蛋白酶抑制剂、SNAC 或 SNAD、Na-EDTA 和 ω -3 脂肪酸在制备用于治疗受试者糖尿病的药物中的应用。

[0109] 在一个实施方式中,本发明的方法和组合物具有更近似地模拟胰腺的胰岛素生理分泌的优点。当胰岛素被分泌到门静脉时,肝脏接触到的胰岛素浓度高于外周组织。与此相似,根据本发明给予的胰岛素到达肠道,被机体通过肠道吸收,并通过门静脉系统进入肝脏。因此,该吸收路线与胰腺的胰岛素生理分泌类似,在此实施方式中,能够精细地控制血糖水平以及由胰岛素控制的肝脏和外周器官的代谢活动。与此相反,当胰岛素通过外周静脉系统给予于缺乏胰岛素的糖尿病患者时,门静脉中胰岛素的浓度与外周循环中的浓度相似,导致门静脉和肝脏中低胰岛素血症和外周静脉系统中高胰岛素血症。在一个实施方式中,这导致异常的葡萄糖处置模式。

[0110] 在另一个实施方式中,本发明组合物的不同组分以不同的速率从肠腔被吸收入血流。在一个实施方式中,胆汁酸的吸收显著快于胰岛素的吸收。

[0111] 因此,在另一个实施方式中,给药方案包括以一定的间隔摄入一对丸剂,例如,在第一丸剂后以指定间隔(例如 30 分钟)摄入含有较高浓度增强剂的第二丸剂。在另一个实施方式中,将某些组分微囊化以增强胰岛素吸收入系统中。在另一个实施方式中,将某些组分微囊化以增强艾塞那肽吸收入系统中。

[0112] 在一个实施方式中,本发明的处理方案是治疗性的。在另一个实施方式中,所述方案是预防性的。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。

[0113] 在另一个实施方式中,本发明方法和组合物中使用的固体载体/稀释剂包括但不限于树胶、淀粉(例如,玉米淀粉、预凝胶化淀粉)、糖(例如乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖)、纤维素材料(例如,微晶纤维素)、丙烯酸酯(例如聚甲基丙烯酸酯)、碳酸钙、氧化镁、滑石或其混合。

[0114] 在另一个实施方式中,所述组合物进一步包括粘合剂(例如阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、卡波姆、乙基纤维素、瓜耳胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维、聚维酮),崩解剂(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸、二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、瓜耳胶、羟乙酸淀粉钠),各种 pH 和离子强度的缓冲剂(例如, Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐),防止表面吸附的添加剂例如白蛋白或明胶,洗涤剂(例如吐温 20、吐温 80、Pluronic F68、胆汁酸盐),蛋白酶抑制剂,表面活性剂(例如十二烷基硫酸钠),渗透增强剂、增溶剂(例如甘油、聚乙二醇),抗氧化剂(例如抗坏血酸、焦亚硫酸钠、丁基化羟基苯甲醚),稳定剂(例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素),增粘剂(例如卡波姆、胶态二氧化硅、乙基纤维素、瓜耳胶),甜味剂(例如阿斯巴甜、柠檬酸),防腐剂(例如乙基汞硫代水杨酸钠、苯醇、对羟基苯甲酸酯类),润滑剂(例如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠),助流剂(例如胶态二氧化硅)、增塑剂(例如邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯),乳化剂(例如卡波姆、羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠),聚合物包衣剂(例如泊洛沙姆或泊洛沙胺),包衣剂或成膜剂(例如乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯)和/或辅助剂。上述每种赋形剂代表本发明的单独实施方式。

[0115] 在一些实施方式中,配制本发明的剂型以获得速释特征、缓释特征或延时释放特征。在一些实施方式中,通过使用特定的赋形剂来决定组合物的释放特征,所述赋形剂,例如作为粘合剂、崩解剂、填充剂或包衣材料。在一个实施方式中,可配制所述组合物以获得本领域技术人员已知的特定释放特征。

[0116] 在一个实施方式中,将所述组合物配制成口服剂型。在一个实施方式中,所述组合物为固体口服剂型,包括片剂、咀嚼片剂或胶囊剂。在一个实施方式中,所述胶囊剂是软明胶胶囊。在另一个实施方式中,本文所述的胶囊剂是硬壳胶囊。在另一个实施方式中,本文所述的胶囊剂是软壳胶囊。在另一个实施方式中,本文所述的胶囊剂由明胶制成。在另一个实施方式中,本文所述的胶囊剂由基于植物的胶凝物质制成,例如卡拉胶,以及改性形式的淀粉和纤维素。

[0117] 在其他实施方式中,本发明方法和组合物中使用的控释包衣或缓释包衣包括在亲脂性贮存单元(例如脂肪酸、蜡和油)中的制剂。

[0118] 在另一个实施方式中,所述组合物还包含将活性物质引入聚合物,例如聚乳酸、聚乙醇酸、水凝胶等的颗粒制剂中或其上,或者引入脂质体、微乳剂、胶束、单层或多层囊泡、红细胞血影或球形体上。此类组合物将影响物理状态、溶解性、稳定性、体内释放速率和体

内清除速率。在另一个实施方式中,使用聚合物(例如泊洛沙姆或泊洛沙胺)对活性成分的颗粒组合物进行包衣。

[0119] 在另一个实施方式中,在囊泡,例如在脂质体中递送包含胰岛素和 ω -3脂肪酸的组合物(参见 Langer, Science 249:1527-1533(1990); Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler(eds.), Liss, New York, pp. 353-365(1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; 一般参见同前)。在另一个实施方式中,在囊泡,例如在脂质体中递送包含艾塞那肽和 ω -3脂肪酸的组合物(参见 Langer, Science 249:1527-1533(1990); Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler(eds.), Liss, New York, pp. 353-365(1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; 一般参见同前)。

[0120] 通过例如混合、制粒或压片方法来制备含有活性组分的药物组合物在本领域中是熟知的。通常将活性治疗成分与药学可接受的、与活性成分相容的赋形剂混合。对于口服给药,通常将本发明组合物的活性成分与通常用于该目的的添加剂,例如载体、稳定剂或惰性稀释剂混合,并通过常规方法转化为合适的给予形式,例如片剂、包衣片剂、硬或软明胶胶囊、水溶液、醇或油溶液。

[0121] 上述每种添加剂、赋形剂、制剂和给予方法都代表本发明的单独实施方式。

[0122] 在一个实施方式中,术语“治疗”是指治愈疾病。在另一个实施方式中,术语“治疗”是指预防疾病。在另一个实施方式中,术语“治疗”是指降低疾病的发病率。在另一个实施方式中,术语“治疗”是指缓解疾病的症状。在另一个实施方式中,术语“治疗”是指诱导好转。在另一个实施方式中,术语“治疗”是指减缓疾病的进展。

[0123] 实验详述部分

[0124] 实施例 1:胰岛素、SNAC 和蛋白酶抑制剂口服制剂

[0125] 材料和实验方法

[0126] 制剂

[0127] 配制如下制剂:(1) 含 6mg 胰岛素、250mg SNAC、125mg SBTI, (2) 含 6mg 胰岛素、250mg SNAC、2.5mg 抑酶肽、125mg SBTI, (3) 含 6mg 胰岛素、250mg SNAC、2.5mg 抑酶肽、125mg SBTI, (4) 含 6mg 胰岛素、250mg SNAC。在给药前将所述制剂贮存在冰箱中(4°C)。

[0128] 结果

[0129] 在随后的实验中,由 3 名健康的人受试者口服“制剂”部分中描述的制剂。如图 1 所示,使用制剂(1)和(3)治疗的人受试者的血糖水平显著下降,并且更稳定。这些结果表明包含蛋白酶抑制剂和 SNAC 的组合的制剂优于仅包含 SNAC 的制剂。具体地,SNAC 和 SBTI 的组合优于所用的任何其他制剂。重要的是,发现 SNAC 和蛋白酶抑制剂的效果是协同的,因为由胰岛素和单一蛋白酶抑制剂组成的制剂不具有降低血糖的作用 - 在使用包含单一蛋白酶抑制剂(SBTI 或抑酶肽)的相同制剂中观察到血糖水平的降低无差异。因此,关于使用胰岛素和 SNAC 和至少一种蛋白酶抑制剂降低血糖水平的结果是意想不到的。包含 SNAC 和 SBTI 的制剂具有协同作用,在降低血糖水平中具有最大的作用。

[0130] 如图 2 所示,使用制剂(1)和(3)治疗的人受试者的血 C-肽水平显著下降。这些结果还表明 SNAC 和蛋白酶抑制剂如 SBTI 的组合在降低血 C-肽水平方面具有协同作用。

[0131] 应强调的是,在使用包含单一蛋白酶抑制剂(SBTI 或抑酶肽)的制剂的之前实验中没有观察到 C-肽水平下降。因此,有关使用胰岛素和蛋白酶抑制剂如 SBTI 和 SNAC 的组合降低血 C-肽水平的结果是预料不到的。

[0132] 实施例 2: ω -3 脂肪酸源的优化

[0133] 比较各种 ω -3 脂肪酸或 ω -3 脂肪酸源(例如本说明书上文列出的那些)在本发明方法和组合物中口服给药后保护胰岛素的能力。如以上实施例所述配制胰岛素片剂或胶囊剂,只是将胰岛素溶于替代源而非溶于鱼油中。在随后的实施例中使用最有效的 ω -3 脂肪酸源。

[0134] 实施例 3:蛋白酶抑制剂的优化

[0135] 比较各种蛋白酶抑制剂(无毒或具有可接受的毒性特征;例如本说明书上文列出的那些)在本发明方法和组合物中口服给药后保护胰岛素的能力。如以上实施例所述配制胰岛素和/或艾塞那肽片剂或胶囊剂,只是使用替代的蛋白酶抑制剂代替 SBTI 和/或抑酶肽。还改变蛋白酶抑制剂的量以确定最佳的量。在随后的实施例中使用最有效的蛋白酶抑制剂/量。

[0136] 实施例 4:增强剂的优化

[0137] 比较各种增强剂(例如本说明书上文列出的那些)在本发明方法和组合物中口服给药后增强胰岛素吸收的能力。如以上实施例所述配制胰岛素片剂或胶囊剂,只是使用替代的增强剂代替 EDTA。还改变增强剂的量以确定最佳的量。在随后的实施例中使用最有效的增强剂/量。

[0138] 实施例 5:胰岛素类型和量的优化

[0139] 比较各种类型和量的胰岛素(例如本说明书上文列出的那些)在本发明方法和组合物中调控血糖的能力。如以上实施例所述配制胰岛素片剂或胶囊剂,只是改变胰岛素的类型和量。在临床实验中使用最有效类型/量的胰岛素。

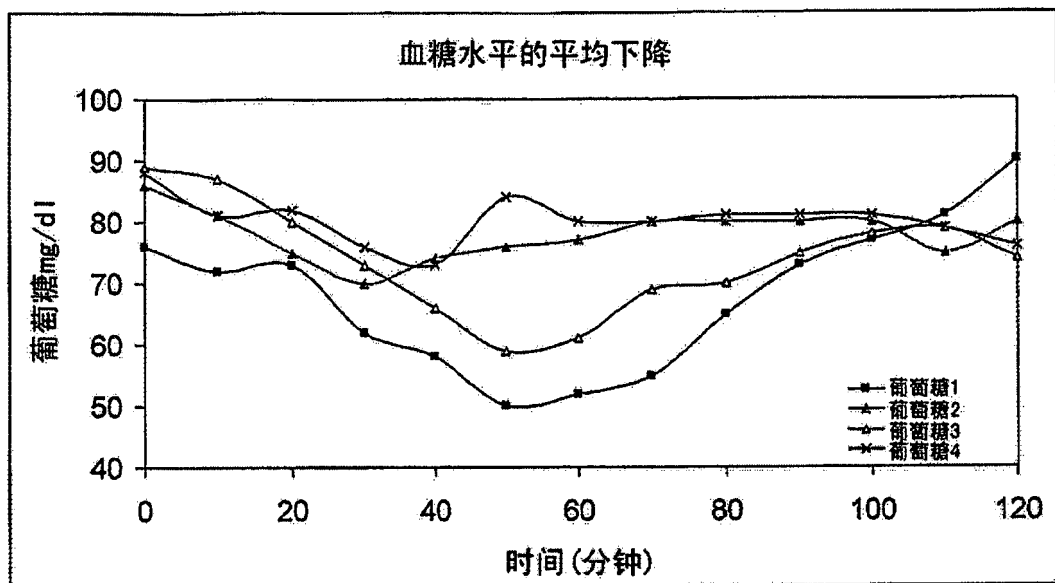


图 1

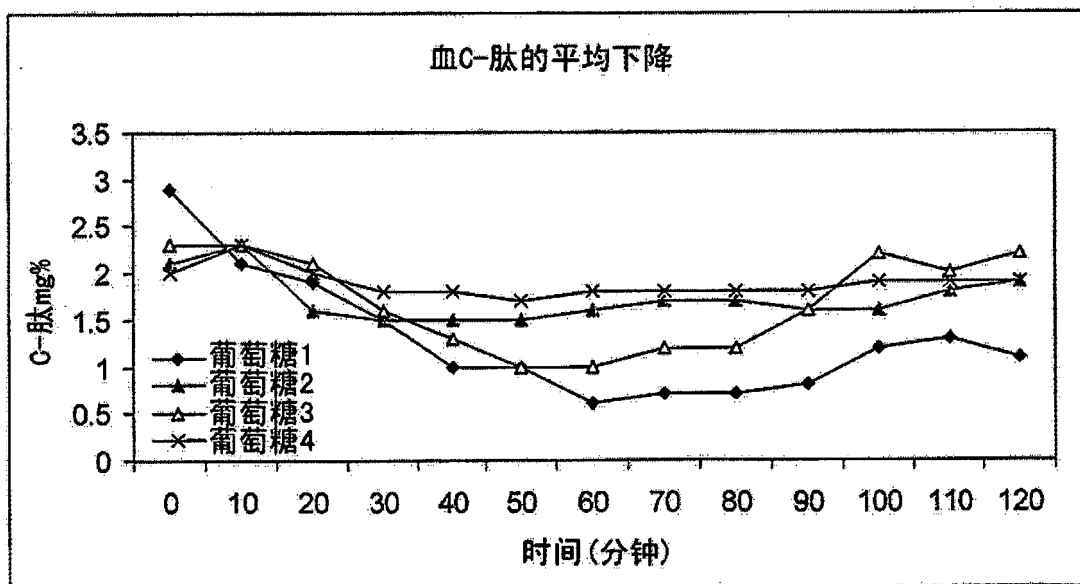


图 2

METHODS AND COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION OF PROTEINS

Abstract

This invention relates to methods and compositions for oral administration. In particular, this invention provides compositions comprising a protein, an absorption enhancer, a protease inhibitor, methods for treating diabetes mellitus, comprising administering same, and methods for oral administration of a protein with an enzymatic activity, comprising orally administering same.