



(12) 发明专利

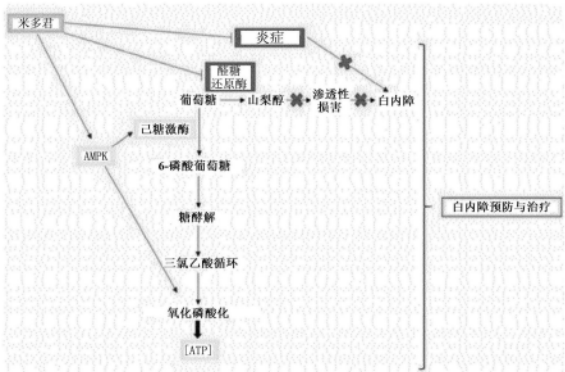
(10) 授权公告号 CN 113271934 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 28

(21) 申请号 202080008595.9	(72) 发明人 徐永锡 李庸植 宋鍾奭 严煥燮
(22) 申请日 2020.01.10	(74) 专利代理机构 北京铭硕知识产权代理有限公司 11286
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 113271934 A	专利代理师 李盛泉 姜长星
(43) 申请公布日 2021.08.17	(51) Int.Cl. A61K 31/165 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01) A23L 33/10 (2006.01)
(30) 优先权数据 10-2019-0003369 2019.01.10 KR	(56) 对比文件 WO 2018074879 A1, 2018.04.26 韩瑶等. “罗格列酮对2 型糖尿病大鼠白内障治疗作用的实验研究”.《河北医科大学学报》.2005,第26卷(第2期),第108-111、147页.
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2021.07.09	审查员 王斯婷
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/KR2020/000479 2020.01.10	权利要求书1页 说明书9页 附图6页
(87) PCT国际申请的公布数据 W02020/145728 KO 2020.07.16	
(73) 专利权人 高丽大学校产学协力团 地址 韩国首尔市城北区安岩路145	

(54) 发明名称
糖尿病性白内障治疗或预防用组合物

(57) 摘要
本发明涉及一种包含米多君或其药学上可接受的盐作为有效成分的用于糖尿病性白内障的治疗或预防的药学组合物。



1. 一种组合物在制备用于糖尿病性白内障的治疗或预防的药学组合物中的应用,其中,所述组合物包含米多君或其药学上可接受的盐作为有效成分。

2. 根据权利要求1所述的组合物在制备用于糖尿病性白内障的治疗或预防的药学组合物中的应用,其中,

所述米多君减少醛糖还原酶及TNF α 的表达。

3. 根据权利要求1所述的组合物在制备用于糖尿病性白内障的治疗或预防的药学组合物中的应用,其中,

所述米多君诱导己糖激酶的表达。

4. 根据权利要求1所述的组合物在制备用于糖尿病性白内障的治疗或预防的药学组合物中的应用,其中,

所述米多君诱导细胞内ATP合成反应增加。

5. 一种组合物在制备用于糖尿病性白内障的治疗或预防的组合物中的应用,其中,所述组合物包含眼科有效量的米多君及适合于眼睛的药学载体。

6. 根据权利要求5所述的组合物在制备用于糖尿病性白内障的治疗或预防的组合物中的应用,其中,

所述眼科有效量为0.01至5.0mg/Kg/天。

7. 根据权利要求5所述的组合物在制备用于糖尿病性白内障的治疗或预防的组合物中的应用,其中,

所述药学载体是适合眼睛的缓冲食盐水溶液、脂质体或生物降解性合成聚合物。

8. 米多君或其药学上可接受的盐在制备糖尿病性白内障的预防或治疗药剂中的应用。

糖尿病性白内障治疗或预防用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种包含米多君 (midodrine) 或其药学上可接受的盐作为有效成分的糖尿病性白内障的治疗或预防用组合物及其用途。

背景技术

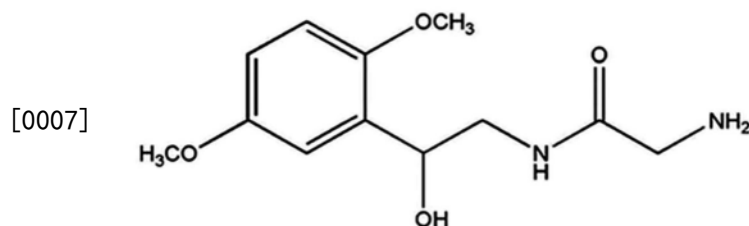
[0002] 据报告称,患有糖尿病的患者相比正常人,白内障发生几率高3-5倍左右。在糖尿病中发生白内障起到最重要作用的是山梨醇 (sorbitol),糖尿病性白内障的发生机理如下。当患有糖尿病时,组织内存在过量的葡萄糖,组织内过量的葡萄糖通过醛糖还原酶 (aldose reductase) 所致多元醇通路 (polyol pathway) 而过多转换成山梨醇 (sorbitol)。组织内过量存在的山梨醇也在晶状体纤维的细胞质内积累,积累的山梨醇使晶状体纤维细胞质内渗透度升高,诱发渗透应力 (osmotic stress)。结果,为了降低晶状体纤维细胞质内的高渗透度,在水分快速移动到晶状体纤维细胞质内的同时,由于晶状体的膨胀、晶状体纤维的损伤及液化而诱发白内障。另外,山梨醇积累所致渗透应力诱发晶状体上皮细胞的细胞凋亡,还诱发内质网 (endoplasmic reticulum) 压力,由于活性氧 (reactive oxygen species) 所致氧化应激,引起晶状体纤维损伤,诱发白内障。

[0003] 作为眼科领域疾病的白内障是眼球内晶状体出现混浊和硬化而导致视力低下的疾病,是全世界最常见的失明原因。白内障会因多种原因而发生,老年性白内障是随着老化而发生的白内障,非常常见,在诸如糖尿病的代谢异常疾病中也发生白内障。

[0004] 糖尿病发病率正在世界范围内增加,随着糖尿病治疗方法的提高,糖尿病患者的寿命得以延长,因糖尿病所致并发症而失明的患者数也在逐渐增加。因糖尿病而发生的典型并发症为糖尿病视网膜病变,糖尿病视网膜病变是在作为眼球内神经的视网膜中诱发进行性毛细血管病变以至失明的并发症。为了确认糖尿病视网膜病变的发生与否及进展,必须进行眼底检查,为了准确的眼底检查,患者的晶状体需无混浊、屈光间质干净。但是,在糖尿病患者中白内障的发生增加,发生白内障时,由于晶状体混浊而难以观察眼底,难以准确地观察糖尿病视网膜病变的发生及进展与否。另外,当有糖尿病视网膜病变时,在接受白内障手术后,发生诸如黄斑水肿的相关并发症的危险也增加,发生黄斑水肿时,即使在白内障手术后,也无法获得希望的视力改善。结果,如果糖尿病患者可以防止发生白内障、抑制白内障的进展,则可以更轻松、准确地确认糖尿病视网膜病变的发生及进展与否,使晶状体保持透明状态,可以延后接受白内障手术的时机,还可以减少手术相关并发症危险。因此,当有糖尿病时,需要预防白内障的发生并治疗,本发明人开发了用于抑制糖尿病性白内障发生的治疗剂。

[0005] 米多君化合物以麦丁 (amatine)、普鲁麦丁 (proamatine)、管通 (gutron) 等商标名销售,其IUPAC名为 (RS) -N-[2-(2,5-二甲氧基苯基)-2-羟乙基]甘氨酸酰胺 ((RS) -N-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl]glycinamide), 用下述化学式表示。

[0006] [化学式I]



[0008] 米多君是给药后在生物体内变换成目标化合物的药物前体 (prodrug), 生物体内给药后变换成作为活性代谢产物的脱甘氨酸米多君 (desglymidodrine), 激活 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体。

[0009] 因此, 本发明人发现了作为 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体拮抗物质 ($\alpha 1$ -adrenergic receptor agonist) 的米多君具有糖尿病性白内障的治疗及/或预防效果, 完成了本发明。

发明内容

[0010] 技术问题

[0011] 本发明的目的旨在提供一种用于糖尿病性白内障的治疗或预防的药学组合物。

[0012] 但是, 本发明要实现的技术课题不限于以上提及的课题, 未提及的其他课题是相应技术领域的普通技术人员可以从以下记载明确理解的。

[0013] 技术方案

[0014] 根据本发明的一实施例的组合物在制备用于糖尿病性白内障的治疗或预防的药学组合物中的应用, 其中, 所述组合物可以包含米多君或其药学上可接受的盐作为有效成分。

[0015] 根据本发明的一实施例的组合物在制备用于糖尿病性白内障的治疗或预防的组合物中的应用, 其中, 所述组合物包含眼科有效量的米多君及适合于眼睛的药学载体。

[0016] 根据本发明的一实施例, 公开了米多君或其药学上可接受的盐在制备糖尿病性白内障的预防或治疗药剂中的应用。

[0017] 技术效果

[0018] 本发明的包含米多君或其药学上可接受的盐作为有效成分的组合物, 可以用于糖尿病性白内障的治疗、改善及/或预防。另外, 本发明的米多君可以用作用于糖尿病性白内障的治疗、改善及/或预防的眼科制剂。

[0019] 本发明的组合物不仅延长糖尿病患者可以无白内障地保持清晰视力的时间, 而且可以通过准确的眼底检查而不错失糖尿病视网膜病变的诊断和治疗时机, 有助于提高患者生活质量。

附图说明

[0020] 图1显示了本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的空腹血糖变化。

[0021] 图2显示了本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的体重变化。

[0022] 图3显示了作为区分白内障的发生及严重程度的方法的LOCS (Lens Opacities Classification System: 晶状体不透明度分类系统) III。

[0023] 图4是观察本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的晶状体发生白内障的照片。

[0024] 图5显示了本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的基于晶状体透明度的方格纸图案的清晰度变化。

[0025] 图6比较了本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的晶状体透明度。

[0026] 图7比较了本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的晶状体内醛糖还原酶。

[0027] 图8比较了本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的晶状体内己糖激酶浓度。

[0028] 图9比较了本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的晶状体内AMPK浓度。

[0029] 图10比较了本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的晶状体内ATP浓度。

[0030] 图11比较了本发明一个实施例的糖尿病模型实验动物的血液内TNF α 浓度。

[0031] 图12示意地显示了本发明的米多君的白内障预防及/或治疗效果的机理。

[0032] 优选实施方式

[0033] 本发明人对 II 型糖尿病动物模型给药米多君的结果,确认了随着米多君给药,晶状体的透明度保持得较高,白内障的发生减少,完成了本发明。

[0034] 因此,本发明提供一种包含米多君 (midodrine) 或其药学上可接受的盐作为有效成分的用于糖尿病性白内障的治疗或预防的药学组合物。

[0035] 另外,本发明人通过具体实验,在所述米多君给药 II 型糖尿病动物模型的晶状体中测量醛糖还原酶、己糖激酶、AMPK及ATP浓度的结果,确认了米多君给药动物相比对照组,醛糖还原酶的表达减少,己糖激酶表达和ATP合成量增加。

[0036] 因此,所述米多君可以减少醛糖还原酶及TNF α (tumor necrosis factor- α) 的表达,所述米多君可以诱导己糖激酶 (hexokinase) 的表达,所述米多君可以诱导细胞内ATP合成反应增加。此时,所述细胞可以为眼球细胞。

[0037] 在本发明中,所谓“预防”,意味着防止糖尿病性白内障的发生或抑制糖尿病性白内障的进展,特别是意味着防止眼球内晶状体变混浊或硬化,使晶状体保持透明状态,使视力不恶化。

[0038] 而且,在本发明中,所谓“治疗”,意味着缓解因糖尿病而发生的白内障,眼球内晶状体恢复正常水平,即恢复为透明状态,或使白内障的范围和程度减小。

[0039] 另外,本发明可以提供一种包括将米多君或其药学上可接受的盐向个体给药的步骤的糖尿病性白内障的预防或治疗方法,此时,所述个体只要是包括人类的哺乳类,则不限定,但优选地,可以为具有高于正常的血糖的哺乳类,更优选地,可以为糖尿病患者。

[0040] 另一侧面,本发明提供一种包含眼科有效量的米多君 (midodrine) 及适合于眼睛的药学载体的用于糖尿病性白内障的治疗或预防的组合物。

[0041] 在本发明中,所谓“眼科有效量”,意味着本发明的组合物对需要治疗的眼球组织给药时,足以使白内障减小或防止白内障发生的量。

[0042] 所述眼科有效量可以为0.01至5.0mg/Kg/天。

[0043] 所述药学载体可以为适合于眼睛的缓冲食盐水溶液、脂质体或生物降解性合成聚合物,但并非必须限定于此。

[0044] 眼内给药包括外科上可移植或可注射的眼内缓释手段,例如可以包括生物降解性或非生物降解性的缓释聚合物。优选地,所述组合物包括含有或不含有脂质体的缓冲食盐水溶液。另外,适合于眼睛的药剂学载体可以包括生物降解性合成聚合物。本发明的米多君可以使用生物降解性聚合物,借助于持续的眼内释放而传递。作为认定为可用于人的生物

降解性微滴组合物,包括例如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)及乳酸-乙醇酸共聚物的聚乳酸类。作为追加生物降解性剂型,包括聚(酸酐-共-酰亚胺)、聚(乳酸-乙醇酸)、聚2-氰基丙烯酸乙酯、聚己内酯、聚羟基丁酸戊酸酯、聚原酸酯及聚环氧乙烷/聚对苯二甲酸丁二醇酯,但不由此所限定。

[0045] 在又一个具体示例中,本发明的组合物包含含浸米多君的眼球接触装置(例如,隐形眼镜)。例如,可以将米多君以片剂供应,在存在可重复使用或一次性接触物的情况下溶解,使用前体药物或药物含浸接触物。在适合的温育时间后,例如在1至6小时后,用温育溶液清洗接触物后应用于眼睛,米多君从接触物扩散到眼睛。另外,包括公知文献中说明的手段在内,使用眼内缓释装置是有用的[Ashton, P. et al., J. of Occ. Pharm. 10:691-701 (1994)]。

[0046] 一般而言,适合于眼内给药的眼科剂型可以根据普通技术人员公知的技术进行制剂并给药。可能氧化的剂型优选使所有剂型处于惰性气体下,从而在厌氧性环境下制备。完成的剂型为了避免曝露于光下,优选存储于不透明或褐色容器及惰性气体下。

[0047] 聚合物水溶液、水性悬浮液、软膏及凝胶优选用作局部剂型。水性剂型还可以含有用于生成所溶解的治疗剂的存储处所需的脂质体。局部剂型中尤其优选的是软膏和无相关视觉不便及损伤地提高角膜前滞留性的凝胶。

[0048] 局部眼科用剂型或其他局部用剂型一般应在适合的聚合物载体中包含0.001至10重量%治疗剂,优选地,包含0.05至1重量%,最优选地,包含0.05至0.6重量%。其他优选剂型含有0.001至0.009重量%治疗剂。减小白内障所要求的米多君的量是不从未被眼睛吸收的药物或前体药物诱发可认知程度的全身效应的量。

[0049] 适合的聚合物载体包括含弱交联羧基的聚合物(例如,聚卡波非)、葡聚糖、纤维素衍生物、聚乙二醇400及其他聚合物润滑剂。

[0050] 适合的系统包括该技术领域广泛公知的弱交联丙烯酸聚合物等。在优选的具体示例中,所述聚合物以存在的单体的全体重量为基准,从约90重量%以上的含有一个以上羧基的单烯类不饱和单体制备,优选地,从约95至约99.9重量%制备,但其他可聚合不饱和含有羧基单体,例如甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 β -甲基丙烯酸(巴豆酸)、顺式- α -甲基巴豆酸(当归酸)、反式- α -甲基巴豆酸(tiglic acid)、 α -丁基巴豆酸、 α -苯基丙烯酸、 α -苄基丙烯酸、 α -环己基丙烯酸、 β -苯基丙烯酸(肉桂酸)、香豆酸(邻羟基肉桂酸)、香豆酸(对羟基香豆酸)可以与丙烯酸一同使用或替代丙烯酸使用。

[0051] 所述聚合物以存在的单体的全体重量为基准,使用少量多功能交联剂,即,使用约0.01至约5重量%,优选地,使用约0.1至约2重量%进行交联。所述交联剂包括非聚烯基聚醚双官能交联单体,例如二乙烯乙二醇、2,3-二羟基六-1,5-二烯、2,5-二甲基-1,5-己酮、二乙烯基苯、N,N-二烯丙基丙烯酰胺、N,N-二烯丙基甲基丙烯酰胺等。另外,包括聚烯基聚醚交联剂,例如聚烯丙基蔗糖、聚烯丙基季戊四醇等,聚烯基聚醚交联剂含有使每个分子含有2个以上烯基醚基团,优选地,使每个分子含有2个以上烯基醚基团,优选地,使含有4个以上碳原子及3个以上羟基的多元醇,用诸如烯丙基溴等的烯基进行醚化从而制备的含有H、C=C末端基的烯基醚基团[美国专利第2798053号]。分子量约400至约8000的二烯烃类非亲水性大分子单体交联剂,例如二醇和多元醇的不溶性二丙烯酸酯、聚丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯、二异氰酸酯-丙烯酸羟烷基酯或甲基丙烯酸酯反应产物、以及聚酯二醇、聚醚二醇或

聚硅氧烷二醇衍生的异氰酸酯封端预聚物与甲基丙烯酸羟烷基酯等的反应产物可以用作交联剂[美国专利第4192827号及第4136250号]。

[0052] 弱交联聚合物可以从与交联剂一同存在的单独的单乙烯类不饱和单体的含羧基单体制备。他们可以是约40重量%以下,优选地,约0至约20重量%的含羧基的单烯类不饱和单体,包括诸如甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、2-乙基己基丙烯酸酯、甲基丙烯酸辛酯、2-羟甲基-甲基丙烯酸酯、丙烯酸3-羟丙酯等的丙烯酸及甲基丙烯酸酯、乙酸乙烯酯、N-乙烯基吡咯烷酮等在内,被只含有生理学及眼科无害的取代基的一个以上含有非-羧基单烯类不饱和单体取代的聚合物,所述追加单烯类不饱和单体的更广泛的示例记载于美国专利第4548990号。特别优选的聚合物是交联单体为2,3-二羟基六-1,5-二烯或2,3-二甲基六-1,5-二烯的弱交联丙烯酸聚合物。

[0053] 本发明的水性悬浮液以水性悬浮液的全体重量为基准,优选含有约0.1至约6.5重量%的弱交联聚合物粒子,优选地,含有约0.5至约4.5重量%的量。优选他们使用不具有生理学及眼科有害成分的纯净灭菌水制备,优选地,使用去离子水或蒸馏水制备,使用生理学及眼科可接受的pH调节用酸、碱或缓冲液,例如使用诸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸、盐酸的酸,诸如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、醋酸钠、乳酸钠、THAM(三(羟甲基)氨基甲烷)等的碱,以及诸如柠檬酸盐/葡萄糖、碳酸氢钠、氯化铵及上述提及的酸和碱的混合物的盐及缓冲液,调节为pH约7.0至约7.4的中性pH。但是,眼睛能承受超出中性范围的pH,更酸性或碱性的pH可以用于促进药物溶解。

[0054] 水性悬浮液可以包装于不含保存剂的单一剂量的无法重新密封的容器内。这是因为,单一剂量的药剂一次向眼睛给药一滴,容器在使用后废弃。所述容器消除了观察到尤其在含汞保存剂的眼科用药剂中发生的保存剂相关角膜上皮刺激及致敏的可能性。

[0055] 多剂量容器在希望的情况下也可以使用,其理由是因为,本发明的水性悬浮液的粘度比较低,可以按每日需要量,按既定、准确剂量对眼睛给药,每次一滴,每日数次。在需包含保存剂的这些悬浮液中,作为适合的保存剂,有氯丁醇、聚季铵盐(Polyquat)、苯扎氯铵、十六烷基溴等。

[0056] 作为在局部用剂型中优选包含的添加剂,包括诸如氯化钠、EDTA(依地酸二钠)、表面活性剂及BAK(苯扎氯铵)的保存剂。一般而言,将剂型对眼用药,这可以根据要治疗的特定症状,每日1次至4次进行。

[0057] 用于眼内注射的剂型分为2种。就结膜下注射而言,剂型一般需包含治疗剂0.0001至1重量%,优选地,需包含0.001至0.1重量%。所有适合的载体均可使用,优选诸如葡聚糖或聚山梨醇酯80的聚合物载体。作为剂型中优选地可包含的其他添加剂,有乙二胺四乙酸二钠、亚硫酸氢钠及亚硫酸钠。剂型需包含磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、硫酸软骨素硫酸盐或聚合物载体,例如透明质酸钠(或透明质酸)、纯化聚丙烯酰胺或聚山梨醇酯80。作为可眼内注射的剂型中可包含的其他添加剂,有氯化钠、氢氧化钠及氯化氢,氢氧化钠及氯化氢用于调节pH。一般而言,剂型特别是在溶液中,含有0.001至1重量%的药剂,优选地,含有0.01至1.0重量%。

[0058] 当活性化合物或前体药物实质上为溶液状态时,迅速发挥治疗作用,因而以更低浓度给药,可以在不诱发组织不耐性的同时达成有效水平。当活性化合物或前体药物实质上为悬浮液状态时,以更高浓度给药,也可以在不诱发组织不耐性的同时达成持续的有效

水平。因此,当使用溶液时,为了避免局部组织损伤,使用更低浓度的活性化合物或前体药物。在使用悬浮液的情况下,用于即时活性的溶解量导入更少,因而使用更高浓度的活性化合物或前体药物。

[0059] 对于特定的个人,用于获得治疗特定适应症所需有效浓度的剂量及有效量,可以跟踪希望的临床终点,适当调节给药计划而容易地获得。例如,就非全身性对眼睛给药的米多君而言,化合物的生物体利用率(bioavailability)受全身效果影响较小。结果,对每日剂量及给药量的调节,可以在尽可能不受降低药物生物体利用率的诸如肝脏、肠道和肾脏的器官影响的同时加以变化。

[0060] 米多君抑制在糖尿病性白内障发生中起到最重要作用的担负山梨醇生物合成的醛糖还原酶的表达,其次,替代葡萄糖至山梨醇合成方向的代谢路径,按照作为正常的葡萄糖分解及ATP生产代谢路径的己糖激酶→糖酵解过程(glycolysis)→TCA(三羧酸)回路→电子传递链→ATP生成路径进行代谢,本发明通过验证上述效果,开发了可以通过米多君预防糖尿病性白内障的发生及治疗的治疗剂。

[0061] 本发明的组合物为药学组合物时,所述药学组合物除米多君之外,可以包含药学上可接受的载体。这种药学上可接受的载体可以包括药品制剂时通常利用的乳糖、葡萄糖、蔗糖、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、硅酸钙、微晶纤维素、水、糖浆、甲基纤维素、氢化苯甲酸甲酯、羧基苯甲酸丙酯、滑石粉、硬脂酸镁、矿物油、硅酸钙、微晶纤维素等。但是,并非限定于此。另外,所述药学组合物可以追加包含甜味剂、润滑剂、润湿剂、香味剂、甜味剂、香味剂、乳化剂、悬浮剂、保存剂等作为添加剂。

[0062] 本发明的药剂学组合物的治疗上有效的量,可以不直接注入眼睛,而是经口或非经口给药。

[0063] 所述药学组合物根据症状程度决定给药方法,一般而言,推荐局部给药方式。另外,所述药学组合物中有效成分的给药量会因疾病程度、患者年龄、性别、体重、给药路径等条件而异,每日可给药1次至数次。

[0064] 所述药学组合物可以经多样路径对小鼠、大鼠、牲畜、人类等哺乳动物给药。可以预想给药的所有方式,例如,可以借助于经口、静脉、肌肉、皮下、宫内硬膜、直肠或脑血管内注射而给药。

[0065] 所述药学组合物利用药学上可接受的载体及赋形剂进行制剂,从而可以制备成单位剂量形态,或装入大容量容器内而制备。此时,剂型可以为溶液、悬浮液或乳化液形态,或者酏剂、颗粒剂、片剂、硬膏剂、浸软剂、粉剂、洗剂、软膏剂等形态。

[0066] 作为包含本发明的组合物作为有效成分的经口给药用剂型,可以制剂成片剂、锭剂、糖锭、水溶性或油性悬浮液、助剂粉末或颗粒、乳液、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酏剂。为了制剂成片剂及胶囊等剂型,可以包含诸如乳糖、山梨糖醇、蔗糖、甘露糖醇、淀粉、支链淀粉、纤维素或明胶的结合剂,诸如磷酸氢钙的赋形剂,诸如玉米淀粉或红薯淀粉的崩解剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠或聚乙二醇蜡的润滑油,当为胶囊剂型时,除所述提及的物质之外,还可以含有诸如脂油的液体载体。

[0067] 作为包含本发明的组合物作为有效成分的非经口给药用剂型,可以制剂成皮下注射、静脉注射或肌肉注射等注射用形态、栓剂注入方式或使得能够通过呼吸系统吸入的气

雾剂等喷雾用。为了制剂成注射用剂型,可以将本发明的组合物与稳定剂或缓冲剂一同混合于水中,制备成溶液或悬浮液,将其制剂成安瓶或小瓶的单位给药用。当是制剂成气雾剂等喷雾用时,推进剂等可以与添加剂一同配合,以便水分散的浓缩物或润滑粉末分散。

[0068] 本发明的药学组合物以药学上有效的量给药。在本发明中,“药学上有效的量”意味着按可应用于医学治疗的合理的收益/风险比足可治疗疾病的量,有效剂量水平可以根据包括患者疾病种类、轻重度、药物活性、对药物敏感度、给药时间、给药路径及排出比率、治疗期间、同时使用的药物在内的要素及其他医学领域公知的要素决定。本发明的药学组合物可以作为单独治疗剂给药,或与其他治疗剂联合给药,可以与以往治疗剂依次或同时给药,可以单一或多重给药。重要的是全部考虑上述要素,在无副作用的情况下,按照能够以最小限度的量获得最大效果量给药,这可以由普通技术人员容易地决定。

[0069] 具体而言,本发明的药学组合物的有效量可以根据患者的年龄、性别、状态、体重、体内活性成分吸收度、失活率及排泄速度、疾病种类、联合使用药物而异,一般而言,每1kg体重每日给药0.001至150mg,优选为0.01至100mg,更优选为0.01至50mg,更更优选为0.01至10mg,最优选为0.01至5.0mg,或者也可以每日分成1至3次给药。但是,可以根据给药路径、肥胖轻重度、性别、体重、年龄等增减,因而所述给药量无论以何种方法给药,都不限定本发明范围。

[0070] 本发明的组合物为了糖尿病性白内障的预防及/或治疗,可以单独或与使用手术、激素治疗、化学治疗及生物学反应调节剂的方法联合使用。

[0071] 在本发明中,所谓“改善”,意味着减小眼球内晶状体发生的混浊和硬化,从而使晶状体恢复透明、视力变好的所有效果。

具体实施方式

[0072] 下面通过实施例,更详细地说明本发明。但是,这些实施例用于更具体地说明本发明,并非本发明的范围限定于这些实施例。

[0073] 实施例1:实验动物模型

[0074] 1-1:动物模型

[0075] 为了验证糖尿病中的白内障发生程度和米多君治疗剂的白内障发生预防效果,将糖尿病动物模型鼠与按年龄和性别配对的正常对照组鼠用于实验。糖尿病动物模型鼠使用自发性2型糖尿病(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty: (OLETF))大鼠(rat)。OLETF大鼠是脂肪在实验动物体内积累而诱发高血糖症,其病理状态与人的Ⅱ型糖尿病的病理状态相似,被广泛用作Ⅱ型糖尿病动物模型。正常对照组鼠使用非糖尿病(Long-Evans Tokushima Otsuka:LETO)大鼠。OLETF大鼠再根据是否摄取米多君及摄取量而分为OLETF、OLETF-M0.3、OLETF-M1.0三组。OLETF组在不摄取米多君的状态下饲养,OLETF-M0.3组按每天每千克体重摄取0.3mg米多君(米多君0.3mg/kg/天),OLETF-M1.0组每天每千克体重摄取1.0mg米多君(米多君1.0mg/kg/天)。米多君在实验动物大鼠每天饮用的饮水中稀释成每日米多君摄取浓度,使得可以自然地摄取每日服用量。

[0076] 实验动物分为LETO组、OLETF组、OLETF-M0.3组、OLETF-M1.0组4个组,将所有实验动物饲养12周时间。在12周饲养期间,OLETF-M0.3组和OLETF-M1.0组每日摄取既定的每千克体重米多君摄取量。

[0077] 1-2:血糖变化量测量

[0078] 糖尿病中白内障的发生-每周利用血糖测量仪(罗氏活力型血糖仪)测量实验动物的空腹血糖。在饲养期间观察的实验动物的空腹血糖,LETO组平均为111mg/dl,饲养期间空腹血糖没有显著变化(图1)。相反,OETF、OETF-M0.3、OETF-M1.0组在观察期间,空腹血糖均比LETO组增加,特别是从饲养第3周起,空腹血糖增加明显,第六周显示出最高值,可知在OETF大鼠中有效发生了糖尿病。自测量第九周开始,OETF-M1.0组相比OETF,显示出空腹血糖减小的倾向。

[0079] 1-3:体重变化量测量

[0080] 在饲养期间,测量得知OETF组的体重相比LETO组显著更重。就OETF-M0.3组和OETF-M1.0组而言,在饲养初期,体重测量得比LETO组显著更重,但随着时间流逝,显示出体重减小的倾向,特别是OETF-M0.3组,从饲养第九周起,与LETO组比较,体重没有显著差异(图2)。

[0081] 实施例2:晶状体观察

[0082] 白内障可以根据晶状体的混浊部位而对其形态进行分类,最常见形态为核性白内障(nuclear cataract)、皮质性白内障(cortical cataract)、后囊下白内障(posterior subcapsular cataract)三种。其中,已知皮质性白内障和后囊下白内障与糖尿病性白内障有关。作为区分白内障的发生及其病症轻重的方法而广泛使用的体系为晶状体混浊分类系统(Lens Opacities Classification System;LOCS) III,皮质性白内障和后囊下白内障的诊断及分类基于以逆反射照明法(retroillumination)拍摄的晶状体照片(图3)。

[0083] 拍摄实验动物的眼底照片后,为了确保是否发生糖尿病性白内障,使用相同的便携眼底照相机,以逆反射照明法拍摄了实验动物的晶状体。就拍摄的晶状体照片中是否发生白内障而言,LOCS III将观察到C1(皮质性白内障等级)或P1(后囊下白内障等级)以上混浊的情形定义为发生白内障(图3)。

[0084] LETO组在实验动物所有眼睛未观察到发生白内障,OETF组在12个眼球中的8个眼球观察到发生白内障。相反,OETF-M0.3组在10个眼球中的1个眼球观察到发生白内障,OETF-M1.0组在8个眼球中的2个眼球观察到发生白内障,摄取米多君的糖尿病实验动物鼠相比未摄取米多君的糖尿病实验动物鼠,白内障发生显著减少(图4)。

[0085] 实施例3:晶状体透明度测量

[0086] 拍摄眼底及晶状体照片后,使实验动物全部安乐死后,摘取鼠晶状体,置于方格纸上拍摄照片。根据晶状体的透明度,透过晶状体观察的方格纸图案的鲜明度不同,利用ImageJ(1.43u,rsb.info.nih.gov/ij;美国国立卫生研究院,贝塞斯达,马里兰州)程序,对方格纸图案的鲜明度进行定量评价(图5)。

[0087] 晶状体的透明度评价结果,OETF组相比LETO组和OETF-M0.3组,晶状体透明度显著低下,在LETO组与OETF-M0.3组之间,晶状体透明度没有显著差异。因此,确认了摄取米多君的糖尿病实验动物鼠相比未摄取米多君的糖尿病实验动物鼠,可以保持晶状体的透明度(图6)。

[0088] 实施例4:晶状体中醛糖还原酶、己糖激酶(hexokinase)、AMPK、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate:ATP)测量

[0089] 在摘取的晶状体试料中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA assay),利用分光光度计

(Spectramax Plus 384;美谷分子公司(Molecular Devices),美国加利福尼亚州桑尼维尔)测量了醛糖还原酶、己糖激酶、ATP浓度。

[0090] 醛糖还原酶浓度比较结果,OLETF-M0.3组(33.6 ± 2.6 U/L)和OLETF-M1.0组(34.1 ± 2.8 U/L)相比所有LET0组(37.2 ± 2.8 U/L)和OLETF组(38.4 ± 3.1 U/L),醛糖还原酶浓度测量得显著更低(图7)。通过该结果,确认了糖尿病实验动物鼠摄取米多君时,相比正常对照组和未摄取米多君的糖尿病实验动物鼠,使醛糖还原酶的表达显著减少。

[0091] 己糖激酶浓度比较结果,OLETF组(0.162 ± 0.042 ng/mL)相比LET0组(0.387 ± 0.0639 ng/mL),己糖激酶浓度测量得显著更低,但OLETF-M0.3组和OLETF-M1.0组与LET0组相比,己糖激酶浓度未显示出显著差异(图8)。通过该结果,确认了糖尿病实验动物鼠摄取米多君时,相比未摄取米多君的糖尿病实验动物鼠,可以使己糖激酶的表达增加。

[0092] AMPK(AMP-activated protein kinase:腺苷酸活化蛋白激酶)的浓度比较结果,OLETF组(0.0509 ± 0.0293 U/mL)相比LET0组(0.0403 ± 0.019 ng/mL),AMPK浓度测量得稍高,OLETF-M0.3组相比OLETF组(0.0509 ± 0.0293 U/mL),AMPK浓度显著增加。通过该结果,确认了糖尿病实验动物鼠摄取米多君时,相比未摄取米多君的糖尿病实验动物鼠,可以使AMPK的表达增加(图9)。

[0093] ATP浓度比较结果,OLETF-M0.3组(3.065 ± 0.202 ng/mL)和OLETF-M1.0组(3.025 ± 0.299 ng/mL)相比全部LET0组(2.622 ± 0.146 ng/mL)和OLETF组(2.307 ± 0.225 ng/mL),ATP浓度测量得显著更高(图10)。通过该结果,确认了糖尿病实验动物鼠摄取米多君时,相比正常对照组和未摄取米多君的糖尿病实验动物鼠,使ATP浓度显著增加。

[0094] 比较作为血液(plasma)内炎症性细胞因子的TNF α 浓度的结果,OLETF组(10.667 ± 2.732 pg/mL)相比LET0组(7.23 ± 0.722 pg/mL),TNF α 浓度测量得显著更高,OLETF-M0.3组(5.383 ± 0.984)组与OLETF组相比,TNF α 的浓度显著减少(图11)。通过该结果,确认了糖尿病实验动物鼠摄取米多君时,相比未摄取米多君的糖尿病实验动物鼠,TNF α 的表达会减少。

[0095] 在14周期间接受作为 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体拮抗剂的米多君给药的II型糖尿病实验动物鼠,相比未接受米多君给药的II型糖尿病实验动物鼠,皮质性白内障和后囊下白内障的发生显著减少,在实验期间也保持晶状体透明度。

[0096] 在为了确认米多君所致白内障发生抑制机理而进行的实验中,接受米多君给药的II型糖尿病实验动物鼠,负责对糖尿病性白内障发生发挥最重要作用的山梨醇的生物合成的醛糖还原酶的表达显著减少。而且,使分解葡萄糖的己糖激酶的表达增加,以便米多君摄取的葡萄糖按正常代谢路径进行,结果,ATP生产也显著增加。由此,米多君的机理可以说是首要抑制醛糖还原酶的表达,阻止葡萄糖转换成山梨醇,切断山梨醇在晶状体内积累而导致发生白内障的过程。另外,米多君增加替代葡萄糖到山梨醇合成方向而进行正常的葡萄糖分解及ATP生产代谢路径所需的己糖激酶和AMPK的表达,可以类推出能够预防糖尿病性白内障的发生及治疗。而且,通过减小被认为对糖尿病白内障的发生及进展造成影响的作为炎症性细胞因子的TNF α 的表达,米多君可以附加性地缓解糖尿病性白内障(图12)。

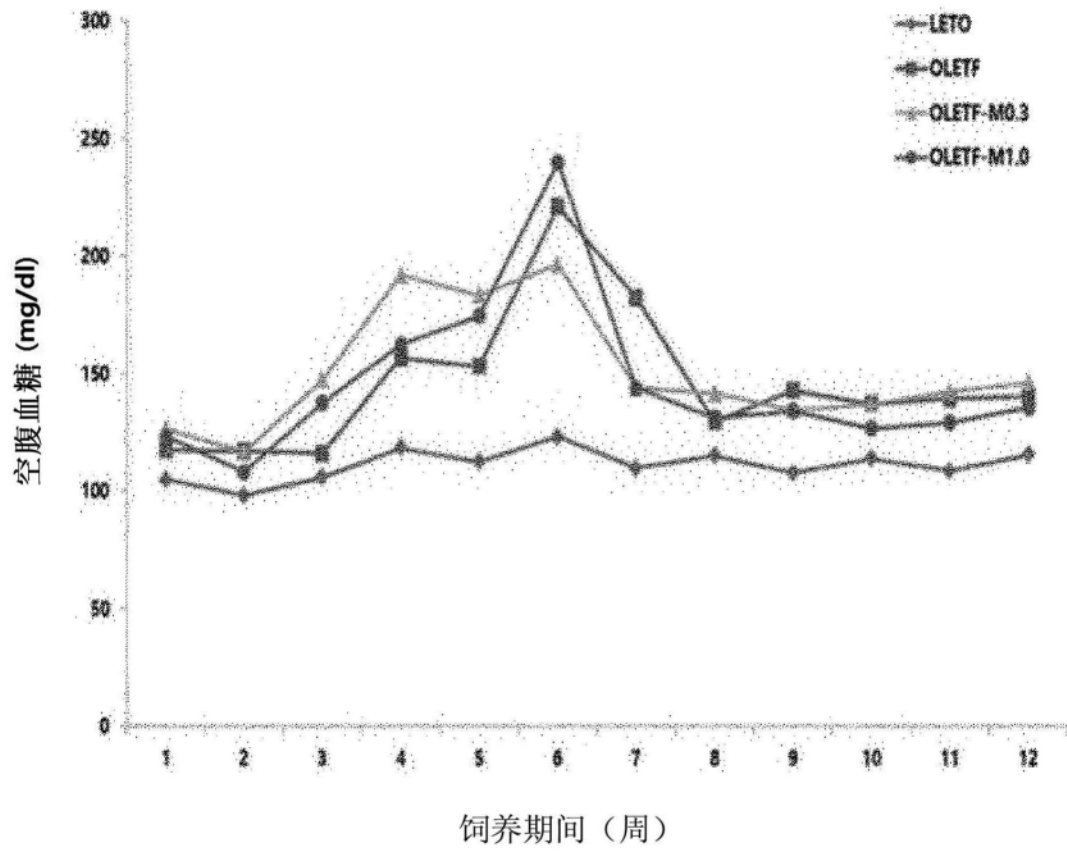


图1

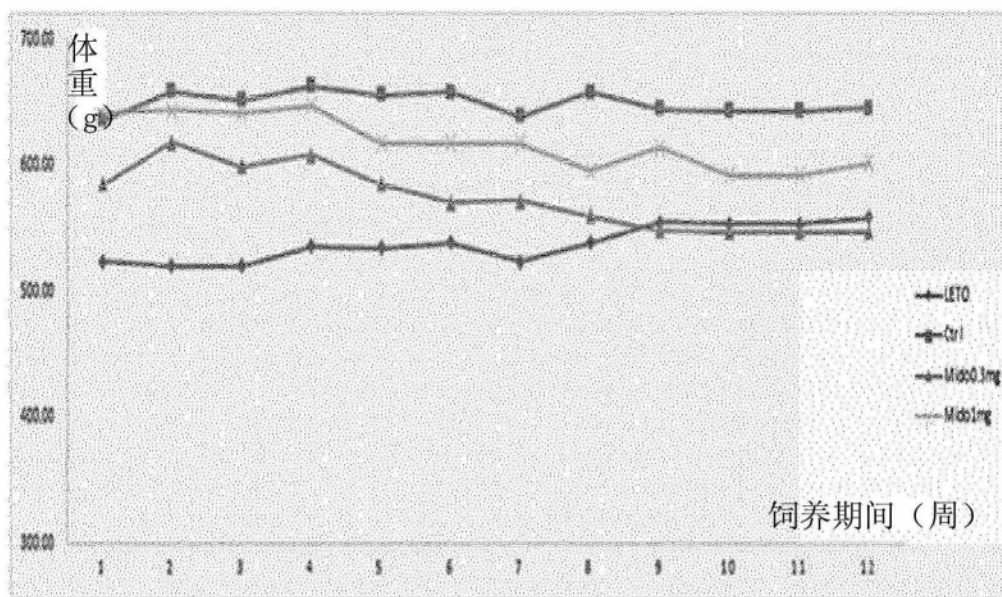


图2

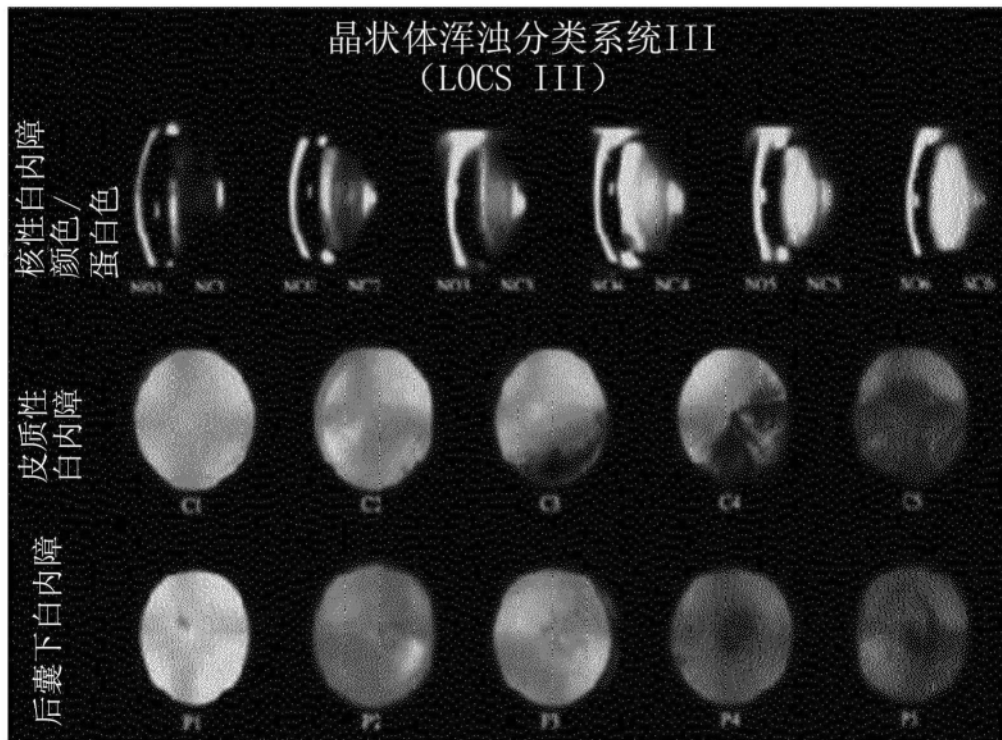


图3

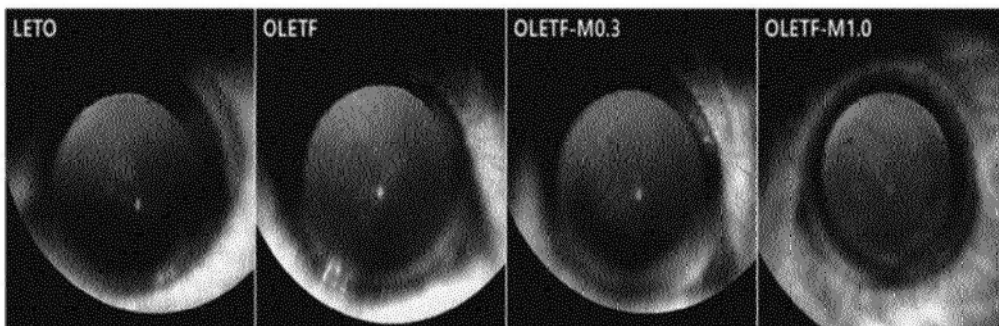


图4

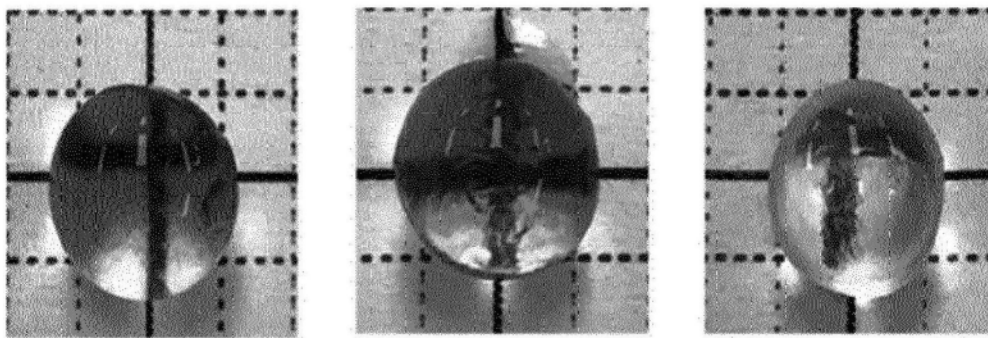


图5

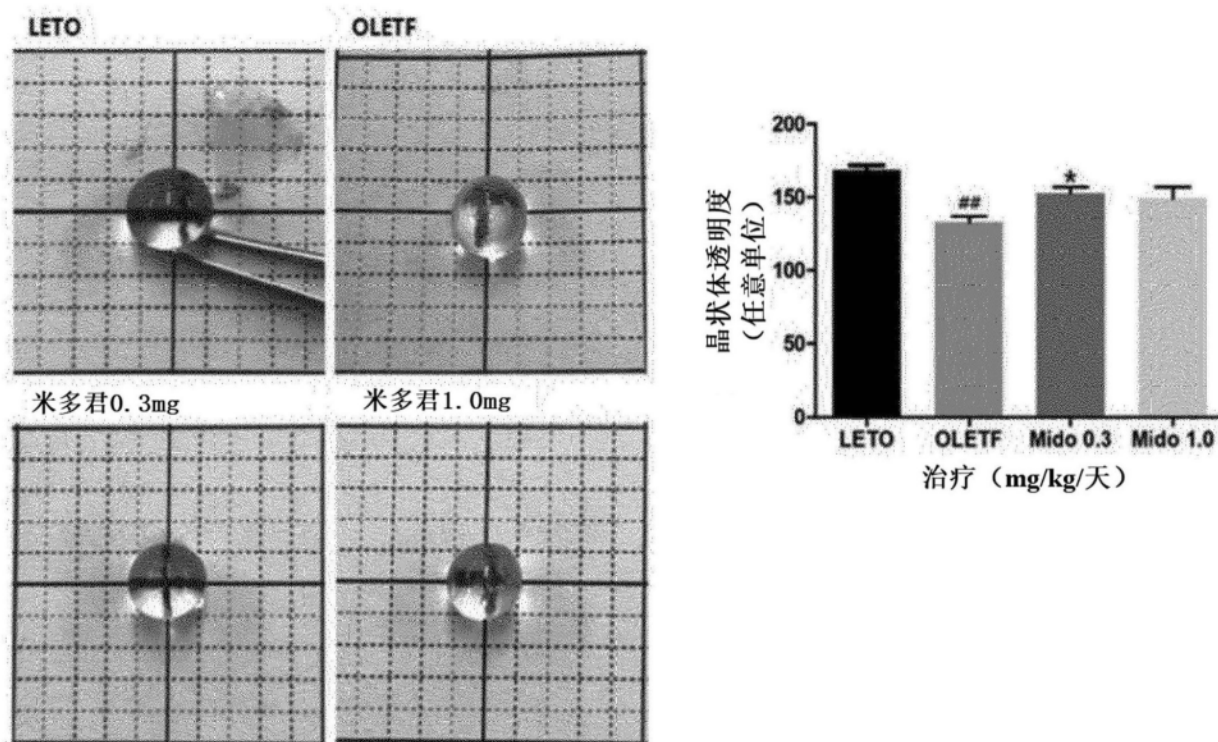


图6

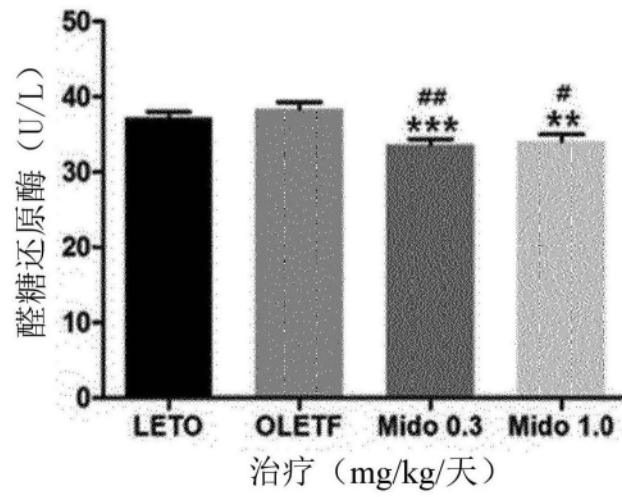


图7

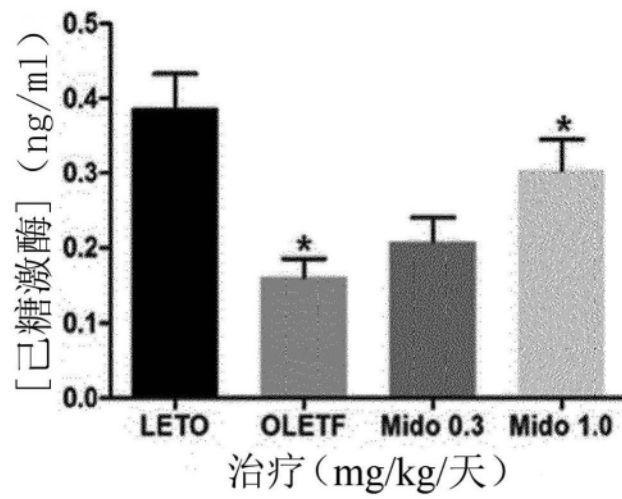


图8

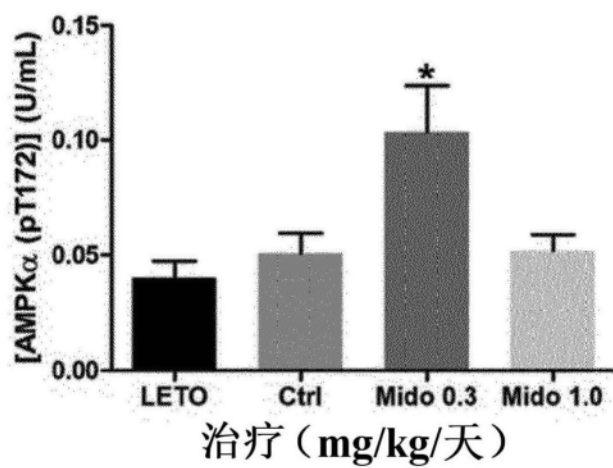


图9

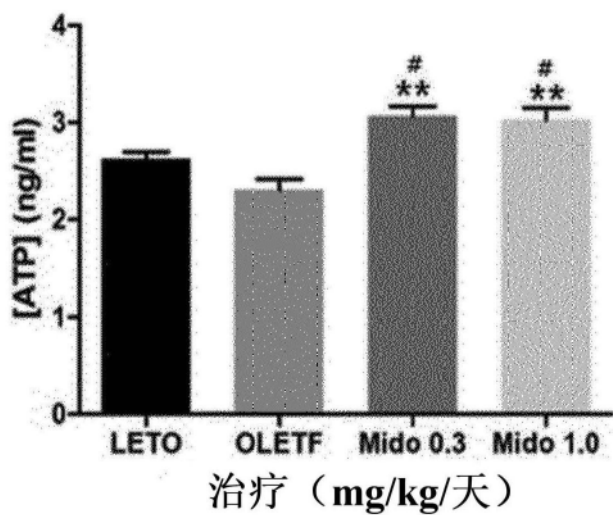


图10

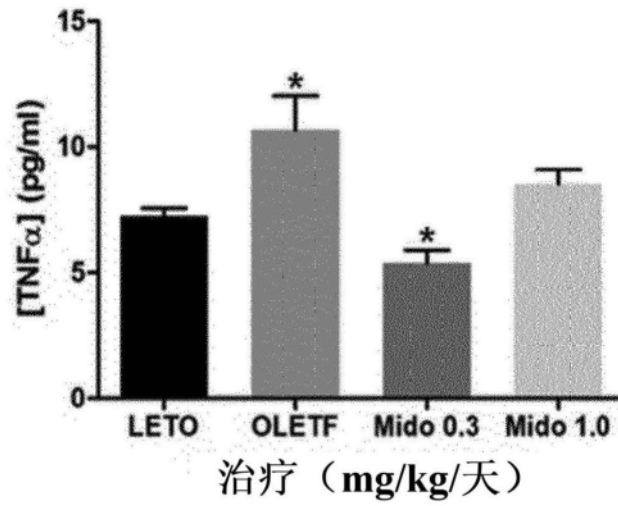


图11

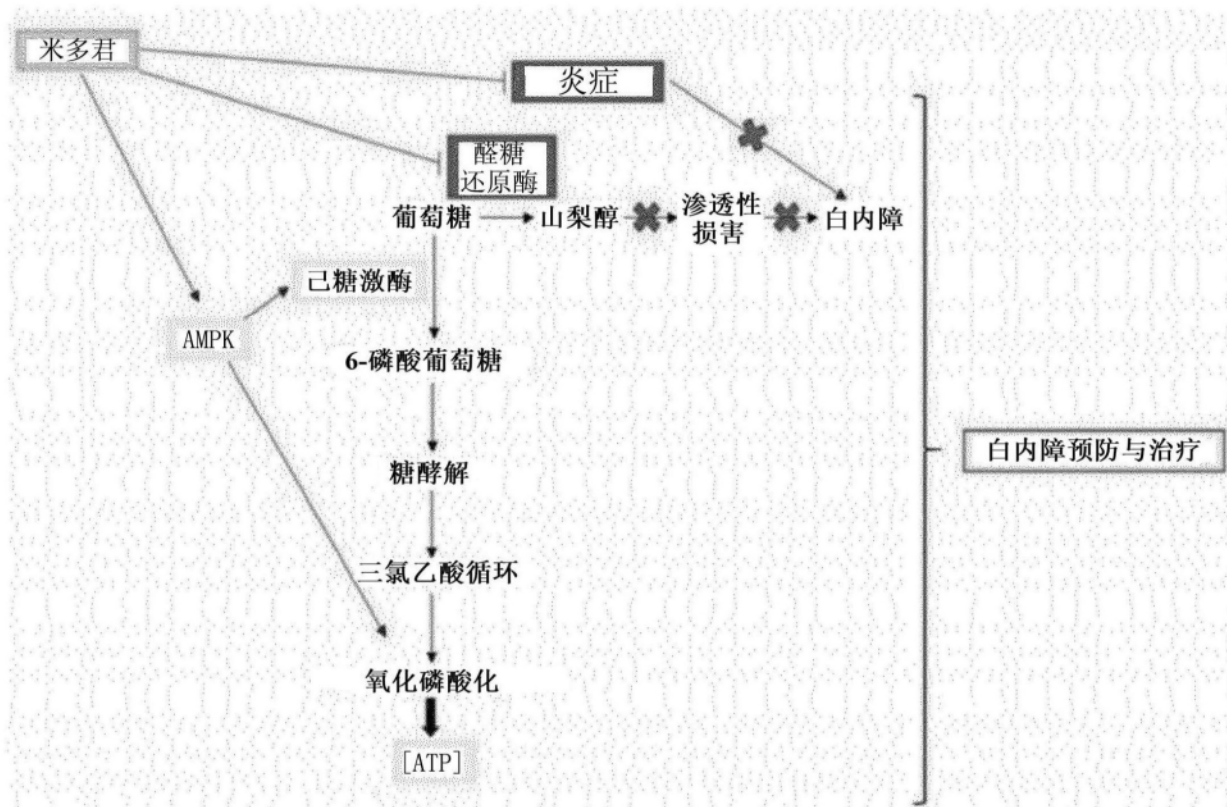


图12