



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201026321 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：098134861

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 15 日

(51)Int. Cl. :

A61K38/26 (2006.01)

A61K38/28 (2006.01)

C07K14/605 (2006.01)

C07K14/62 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/17 德國 10 2008 051 834.4

2008/10/24 德國 10 2008 053 048.4

2009/08/20 德國 10 2009 038 210.0

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司(德國) SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(DE)

德國

(72)發明人：華納 尤瑞奇 WERNER, ULRICH (DE)；羅斯艾索 巴貝爾 ROTTHAEUSER,
BAERBEL (DE)；史密斯 克里斯多福 SMITH, CHRISTOPHER JAMES (GB)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：10 共 62 頁

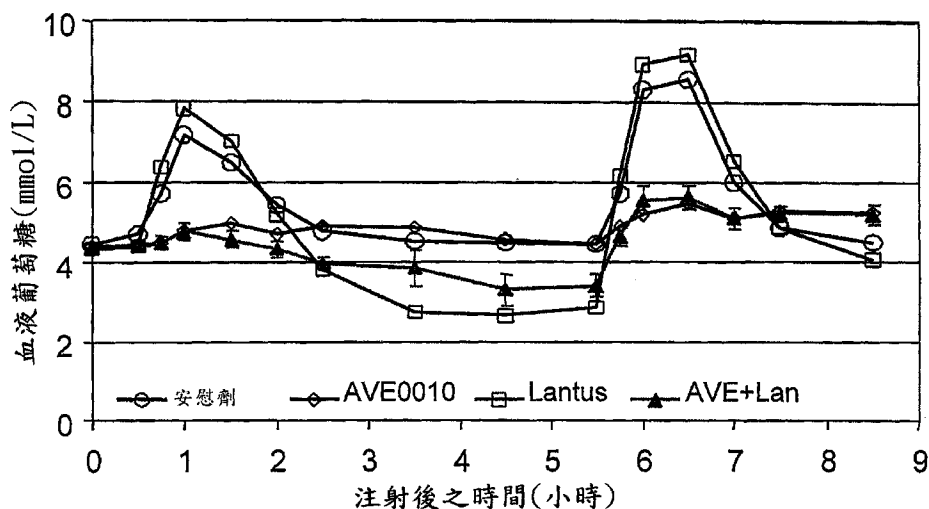
(54)名稱

胰島素及 GLP-1 作用劑之組合

COMBINATION OF AN INSULIN AND A GLP-1 AGONIST

(57)摘要

本發明係關於一種含至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 受體作用劑之藥劑。





(21)申請案號：098134861

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 15 日

(51)Int. Cl. : *A61K38/26 (2006.01)* *A61K38/28 (2006.01)*
 C07K14/605 (2006.01) *C07K14/62 (2006.01)*
 A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/17 德國 10 2008 051 834.4
 2008/10/24 德國 10 2008 053 048.4
 2009/08/20 德國 10 2009 038 210.0

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司(德國) SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (DE)

德國

(72)發明人：華納 尤瑞奇 WERNER, ULRICH (DE)；羅斯艾索 巴貝爾 ROTTHAEUSER, BAERBEL (DE)；史密斯 克里斯多福 SMITH, CHRISTOPHER JAMES (GB)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：10 共 62 頁

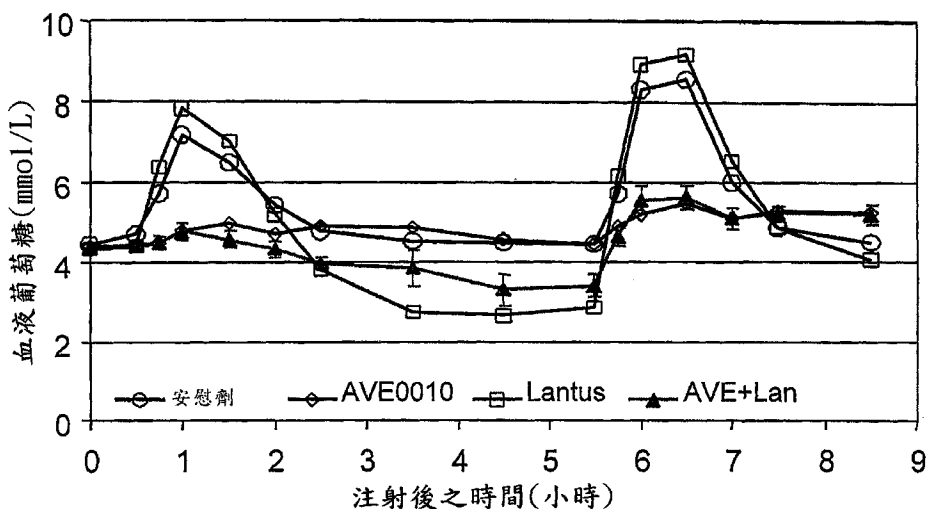
(54)名稱

胰島素及GLP-1作用劑之組合

COMBINATION OF AN INSULIN AND A GLP-1 AGONIST

(57)摘要

本發明係關於一種含至少一種胰島素及至少一種GLP-1受體作用劑之藥劑。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種含至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 受體作用劑(參照下述之 GLP-1 作用劑)之藥劑，以各包含預定量之胰島素及 GLP-1 作用劑之方式調配及/或混合之藥劑，並可以適於病患個體所需之劑量投與。

本發明係特別關於一種含有第一醫藥組成物、及第二醫藥組成物之藥劑、任意地至少一種其他醫藥組成物，其各含有至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，及含有相對於組成物總重之不同份數的至少一種胰島素及/或至少一種 GLP-1 作用劑。

本發明更特別地關於一種含有第一醫藥組成物、及一種第二醫藥組成物之藥劑、任意地至少一種其他醫藥組成物，該第一醫藥組成物含至少一種胰島素，且第二醫藥組成物含至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，且至少一種其他醫藥組成物含至少一種胰島素及至少一種其他活性化合物。

【先前技術】

全世界約 2 億 5 千萬人罹患糖尿病，其中於第 1 型糖尿病患者，取代不足的內分泌胰島素分泌對於病患是目前唯一可能之治療方法，那些受影響的人依賴注射胰島素生存，通常每日數次。第 2 型糖尿病相對於第 1 型糖尿病，其並非總是缺乏胰島素，但在大多數的案例中，尤其是在前階段以胰島素治療，適當的組合口服抗糖尿病藥被視為治療上最有利的型式。

在健康的個體中，由胰臟釋放之胰島素完全地與血液葡萄糖濃度連結。升高的血液葡萄糖濃度，例如發生於餐後，經由對應提高胰島素分泌而快速地補償。在禁食階段，血漿胰島素濃度落至基線值，其足以確保持續供應葡萄糖至胰島素-敏感性器官及組織，並在夜晚期間保持肝葡萄糖較低之製造。以外源性胰島素取代內源性胰島素分泌，通常以皮下投與胰島素劑量一般並不會接近上述血液葡萄糖生理調節之品質。經常有血液葡萄糖偏離之例子，無論上升或下降，且在其最嚴重形式中，其可能致命。此外，血液葡萄糖濃度雖然升高超過數年，無初期症狀，構成相當的健康風險。在美國大規模之 DCCT 研究中(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986)明確顯示，慢性升高的血液葡萄糖濃度是晚期糖尿病併發症產生的原因。晚期糖尿病併發症為微血管及大血管損傷，出現在某些情況，如視網膜病變、腎病或神經病變，並導致目盲、腎衰竭、及喪失四肢，此外，與心血管疾病之增加風險有關。關於此，可推論出糖尿病改良的療法首先必須針對保持血液葡萄糖儘可能在生理範圍內。根據強化胰島素療法的概念，其以每日注射數次快速作用及緩慢作用之胰島素製劑的方法達成。為了補償餐後升高的血液葡萄糖，快速作用調配物在進食期間給予。緩慢作用之基礎胰島素被預期確保胰島素的基本供應，尤其是在夜晚期間，而不會導致低血糖症。

胰島素為一種由 51 個胺基酸組成的多胜肽，其分成 2 個胺基酸鏈：A 鏈具有 21 個胺基酸，且 B 鏈具有 30 個胺基酸。鏈經由 2 個二硫化物橋連結在一起。胰島素製劑使用於糖尿病治療已許多年，此製劑不僅使用天然發現的胰島素，而且最近使用胰島素衍生物及胰島素類似物。

胰島素類似物為天然發現的胰島素之類似物，即人類胰島素或動物胰島素，其於至少一種天然發現的胺基酸殘基以其他胺基酸置換，及/或相對於天然發現的胰島素，增加/減少至少一種胺基酸殘基而不同，否則是完全相同的。該胺基酸亦可為非天然發現的胺基酸。

胰島素衍生物為天然發現胰島素或胰島素類似物之衍生物，其經化學修飾獲得，化學修飾可例如存在於增加一或多個界定的化學基團且於一或多個胺基酸上。一般而言，與人類胰島素相較之下，胰島素衍生物及胰島素類似物之活性有些微的改變。

具有加快開始作用之胰島素類似物敘述於 EP 0214826、EP 0375437、及 EP 0678522。其中，EP 0214826 關於 B27 與 B28 之置換。EP 0678522 敘述在位置 B29 上具有不同胺基酸之胰島素類似物，較佳為脯胺酸，但非麩胺酸。EP 0375437 包含具有在 B28 為離胺酸或精胺酸之胰島素類似物，其亦可任意地在 B3 及/或 A21 被修飾。敘述於 EP-A-0885961 之胰島素類似物亦呈現加快作用。

EP 0419504 揭示胰島素類似物，其經由在 B3 之

天冬醯胺及在位置 A5、A15、A18 或 A21 之至少一種其他胺基酸之修飾，而受化學修飾保護。

WO 92/00321 敘述胰島素類似物，其中於位置 B1-B6 之至少一種胺基酸已被離胺酸或精胺酸替代。根據 WO 92/00321，此類胰島素具有持久的作用。敘述於 EP-A 0368187 之胰島素類似物及敘述於德國專利申請案 102008003 568.8 及 102008 003 566.1 之胰島素類似物亦呈現延遲活性。

用於胰島素替代之市售天然發現胰島素的胰島素製劑不同在於胰島素之來源(例如牛、豬、人類胰島素)，且亦在於其之組成物，藉此，作用之輪廓可受影響(作用開始及作用期間)。經由合併不同的胰島素產物，可獲得多變化之作用輪廓，並調整血糖濃度儘可能接近生理值。現今重組 DNA 技術容許此經修飾之胰島素產物，其包括具有長期作用之甘精胰島素(insulin glargine) (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人類胰島素)。甘精胰島素以酸性、澄清溶液注射，且其由於在皮下組織之生理 pH 範圍的溶液特性，會沉澱成為穩定的六分子合體(hexamer associate)。甘精胰島素每日注射一次，且對於其之水平血清輪廓，顯著的超過其他長效胰島素，且相關降低夜間低血糖症之風險 (Schubert-Zsilavec et al., 2 : 125-130(2001))。

導致延長作用期間之甘精胰島素特定製劑的特徵在於具有酸性 pH 之澄清溶液。

類胰高血糖素胜肽 1(glucagon-like peptide 1 ; GLP-1)為一種內分泌荷爾蒙，其在口服葡萄糖或脂肪

後增加胰島素反應。GLP-1 一般調整胰高血糖素之濃度，放慢胃的排空、刺激前胰島素之生合成、增加對於胰島素之敏感性、及刺激肝醣之胰島素依賴性生合成 (Holst(1999), Curr. Med. Chem 6 : 1005, Nauck et al. (1997) Exp Clin Endocrinol Diabetes 105 : 187 : Lopez-Delgado et al. (1998) Endocrinology 139 : 2811)。

人類 GLP-1 具有 37 個胺基酸殘基 (Heinrich et al., Endocrinol. 115 : 2176 (1984), Uttenthal et al., J Clin Endocrinol Metabol (1985) 61 : 472)。GLP-1 之活性片段包括 GLP-1(7-36)醯胺及 GLP-1(7-37)。

促胰島素分泌肽(exendin)為另一種能降低血液葡萄糖濃度之胜肽族群。促胰島素分泌肽在序列上與 GLP-1(7-36)具有某些相似度(53%，Goke et al. J. Biol Chem 268, 19650-55)。促胰島素分泌肽-3 及促胰島素分泌肽-4 在天竺鼠胰腺之腺泡細胞中，經由與促胰島素分泌肽之受體作用，刺激增加細胞內 cAMP 之製造 (Raufman, 1996, Reg. Peptides 61 : 1-18)。相對於促胰島素分泌肽-4，促胰島素分泌肽-3 在胰腺之腺泡細胞中，製造增加澱粉酵素之釋放。

促胰島素分泌肽-3、促胰島素分泌肽-4、及促胰島素分泌肽作用劑已被建議用於治療糖尿病，並預防高血糖症；其降低胃蠕動及胃排空(US 5,424,286 及 W098/05351)。

促胰島素分泌肽類似物之特徵在於胺基酸替代及/或天然促胰島素分泌肽-4 序列之 C 端斷裂。此類促胰島素分泌肽類似物敘述於 WO 99/07404、WO

99/25727、WO 99/25728。

胰島素及 GLP-1 之組合用於治療糖尿病由 WO 2004/005342 獲知。

在臨床實務上，投與胰島素之量被調整至個別糖尿病病患各自所需。個別病患一般需要不同數量之胰島素及/或 GLP-1 作用劑。典型地，經由投與定量之具有一定濃度之組成物而投與預定劑量。此結果為含胰島素及 GLP-1 之組成物可同時投與僅一特定比例之胰島素及 GLP-1。此表示僅二分之一量之胰島素及 GLP-1 理想上可適於病患之需要。因此實際上正確調整胰島素投與量是必要的，可推測當投與特定比例之胰島素與 GLP-1 時，GLP-1 作用劑為不足量或過量，且充其量僅偶然正確。

已知有不同系統用於注射活性化合物之組合物。活性化合物可調配成組成物，並提供至裝置，例如於預填充注射器內。此類投劑系統允許投與組合物，但因為存在於組成物中，故僅為固定部分之活性化合物。如本文一開始所述，此不利於具有 GLP-1 作用劑之胰島素組合物，因為根據治療所需，必須投與不同數量之胰島素及 GLP-1 作用劑。

於二個各別調配物中投與二個活性化合物亦為可能，其各包含二個活性化合物之一者，各以一裝置(例如預填充注射器)相互獨立注射。在例如注射胰島素之注射療法的情況，例如病患的順從為成功治療不可或缺的關鍵。一般而言，在注射療法之情況，疼痛、對針之恐懼、及注射設備的裝載技能是一個問題，其可

導致順從的降低。若病患使用二個分別的裝置注射，此時這些問題是加倍的。

就病患/使用者而言，投與胰島素及 GLP-1 作用劑之單一裝置優於使用二個投與胰島素及 GLP-1 作用劑之分別的裝置。此外，僅使用一個裝置而不是二個裝置可降低病患/使用者必須進行的步驟數量，可降低使用中錯誤的頻率。此降低多餘的副作用之風險。

US 4,689,042、US 5,478,323、US 5,253,785、及 WO 01/02039 敘述用於同時投與二種可注射產物至病患。這些裝置包含二個容器的裝置，各含有一個組成物。在這些裝置中，二個組成物經由注射針注射。此可能使其克服使用二個分別的裝置所產生的不利益。由於混合方法，稀釋了二個活性化合物之濃度，此可能不利的影響藥物動力學。

胰島素之藥物動力學，特別是甘精胰島素，受到稀釋投與組成物中的胰島素影響。為了確保特定劑量胰島素之可靠的活性，因此，胰島素之濃度應當儘可能保持固定。投藥應當實質上經由投與胰島素組成物之容積進行，此亦適用於投與胰島素及 GLP-1 作用劑之組合物。當投與胰島素及 GLP-1 作用劑之組合物，但僅可符合二個物質以相互固定比例於一組成物中投與。其中二個物質被提供至分別的組成物中，並混合於適當裝置中用於注射(例如 WO 01/02039)，其次，固定濃度之胰島素僅可被理解為，只要胰島素組成物實質上並不以 GLP-1 作用劑之組成物稀釋。此施加胰島素及 GLP-1 作用劑之個別投藥的可能性之限制。

一種可想到的溶液可提供如此高濃度之 GLP-1 作用劑使被投與的額外 GLP-1 作用劑產生胰島素組成物之不明顯的稀釋作用(例如並不超過 10%)。多胜肽，例如胰島素(例如甘精胰島素，Lantus®)或 GLP-1 作用劑無法被無限地濃縮。首先，蛋白質的可溶性受到限制，且高濃度之蛋白質可改變溶液之流動特性。使用具有高濃度之活性化合物的溶液的最重要的問題在於投藥之精確度。在高濃度時，其必須投與少量或進行投藥於不同溶液。已知有用於精確投與少量或非常少量的裝置。然而，此種裝置昂貴，且在其操作上，僅意圖由被受過訓練之人員所使用，例如在實驗室中。一般而言，因為病患以胰島素及/或 GLP-1 作用劑自我注射，使用此裝置以投與胰島素及/或 GLP-1 作用劑是被排除的。被敘述於例如 US 4,689,042、US 5,478,323、US 5,253,785、及 WO 01/02039 之裝置，其可使病患以活性化合物溶液自我注射，並不適於投與少量或非常少量。

注射胰島素及 GLP-1 作用劑之組合物所產生的問題如下

- 活性化合物之比例必須是多變的；
- 至少一種活性化合物(胰島素)之藥物動力學受到濃度/稀釋的影響；
- 至少一種其他活性化合物(GLP-1 作用劑)之藥物動力學並不或實質上部受濃度/稀釋之影響。

【發明內容】

因此，本發明之目的在於提供一種藥劑，其至少

部份克服上述先前技術之缺點。其他意圖為應該儘可能地每日僅投與一次。

令人驚訝地發現，當與單獨使用胰島素或 GLP-1 作用劑相比較之下，在餐後及吸收後階段中，胰島素與 GLP-1 作用劑之組合物在調節血液葡萄糖上呈現協同作用：

- 基於在禁食及餐後葡萄糖濃度上互補活性之組合物的較高活性，其相互互補(實施例 2 及 3)。組合物如同單獨 GLP-1 作用劑，呈現降低餐後葡萄糖濃度(即改善葡萄糖耐受性)，且同時如同胰島素，呈現葡萄糖之吸收後降低(實施例 9)。
- 降低低血糖症之風險(實施例 2-4)。
- 改善血液葡萄糖濃度適於正常血糖值程度(實施例 8)。
- 改善葡萄糖耐受性及降低吸收後葡萄糖濃度(實施例 9)。
- 於一個等級之 GLP-1 作用劑濃度範圍(10 倍)觀察組合物對於葡萄糖濃度之協同活性。(實施例 6 與實施例 4 及 2 比較)。僅在相當少劑量之 GLP-1 及/或對於 GLP-1 有相當大比例的胰島素之情況，為顯著胰島素之活性。
- 維持 β -細胞之功能(實施例 10)。
- 體重喪失/重量增加量的下降。
- 所有實施例顯示 GLP-1 作用劑及胰島素呈現不利的相互影響。
- 由於在禁食、餐後、及吸收後血液葡萄糖濃度上之

活性，降低投與組合物數量至每日一次成為可能。

本發明提供一種藥劑，其含有至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，該藥劑以含有各預定量之胰島素及 GLP-1 作用劑的方式被調配及/或混合，並可以適於病患個別需要之劑量投與。

本發明之藥劑特別用於治療糖尿病患者，更明確而言，具有第 1 型或第 2 型糖尿病患者。

於糖尿病患者中，本發明之藥劑可使血液葡萄糖濃度更有效地調適至正常血糖值水平，特別是第 1 型或第 2 型糖尿病患者。

藥劑被較佳地使用於調整具有糖尿病病患之禁食、餐後及/或吸收後血液葡萄糖濃度，特別是第 1 型或第 2 型糖尿病患者。更佳地，本發明之藥劑使用於調整具有糖尿病病患餐後及/或吸收後血液葡萄糖濃度，更明確而言，具有第 1 型或第 2 型糖尿病患者。在上下文中，調整意指獲得實質上達到或至少接近正常血糖值血液葡萄糖濃度。關於正常血糖值水平更明確地表示血液葡萄糖濃度在正常範圍(變動幅度 60-140 毫克/分升，相當於 3.3 至 7.8 毫莫耳/公升)。此變動範圍包含在禁食狀態、餐後狀態、及吸收後狀態下之血液葡萄糖濃度。

餐後及吸收後為熟悉糖尿病學領域之技術者所熟知之術語。本文所使用之餐後更明確而言係關於在進食後及/或試驗中葡萄糖攝入後之階段。於健康個體中此階段更明確之特徵在於血液葡萄糖濃度之增加及減退。本文所使用之吸收後、或吸收後之階段，更明確

而言係關於餐後階段之後的階段。餐後階段典型上於進食及/或葡萄糖攝入後 4 小時結束，吸收後之階段典型上持續至 8 至 16 小時。

本發明之藥劑較佳地亦使用於治療糖尿病患者上，改善葡萄糖耐受性，更明確而言具有第 1 型或第 2 型糖尿病。改善葡萄糖耐受性意指本發明之藥劑降低餐後血液葡萄糖濃度。改善葡萄糖耐受性亦表示，本發明之藥劑降低吸收後血液葡萄糖濃度。降低更明確地意指血液葡萄糖濃度實質上達到正常血糖值或至少接近該值。

本發明之藥劑能降低低血糖症之風險，其可發生在例如吸收後之階段。本發明之藥劑在糖尿病患者的治療上，更明確而言具有第 1 型或第 2 型糖尿病，較佳地使用於預防低血糖症，更明確而言，其可用於發生於吸收後之階段的低血糖症。

本發明之藥劑可維持胰臟 β -細胞之功能。本發明之藥劑較佳地用於預防糖尿病患者胰臟 β -細胞功能的損失，更明確而言具有第 1 型或第 2 型糖尿病。更明確而言， β -細胞功能的損失可由細胞凋零 (apoptosis) 所引起。

此外，本發明之藥劑可產生體重下降及/或預防糖尿病患者體重增加，更明確而言具有第 1 型或第 2 型糖尿病患者，尤其是第 2 型糖尿病患者，體重增加及過重為時常發生之問題。因此，投與本發明之藥劑可支持用於治療過重之療法。

應明瞭為了治療本文中糖尿病患者(更明確而言

具有第 1 型或第 2 型糖尿病)一種以上所述之較佳適應症，可使用本發明之藥劑。因此，本發明不僅包含個別較佳之適應症，而且包含適應症之任意組合。因此本發明之藥劑可用於治療一或多種本文所述糖尿病患者之適應症，更明確而言第 1 型或第 2 型糖尿病患者，意圖例如調整禁食、餐後及/或吸收後之血液葡萄糖濃度，以改善葡萄糖耐受性，預防低血糖症、預防胰臟 β -細胞之功能損失、降低體重及/或預防體重增加。較佳為提供調整禁食、餐後及/或吸收後之血液葡萄糖濃度，葡萄糖耐受性之改善及/或低血糖症之預防。

本發明之藥劑亦可用於製造用於治療一或多種本文所述適應症之藥品，例如用於調整禁食、餐後及/或吸收後血液葡萄糖濃度、改善葡萄糖耐受性、預防低血糖症、預防胰臟 β -細胞之功能損失、降低體重及/或預防體重增加。

至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑亦可用於製造用於治療一或多種本文所述適應症之藥品，例如用於調整禁食、餐後及/或吸收後血液葡萄糖濃度、改善葡萄糖耐受性、預防低血糖症、預防胰臟 β -細胞之功能損失、降低體重及/或預防體重增加。

至少一種 GLP-1 作用劑及至少一種胰島素可一起被提供於一醫藥組成物中。在此情況下，提供第一及第二組成物與任意地至少一種其他醫藥組成物，各包含胰島素及 GLP-1 作用劑。因此，本發明提供一種藥劑，其包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，與任意地至少一種其他醫藥組成物，各包含至少一種胰島

素及至少一種 GLP-1 作用劑，及含有相對於組成物總重不同重量分率(weight fraction)之至少一種胰島素及/或至少一種 GLP-1 作用劑。

在本說明書中，“任意地至少一種其他醫藥組成物”意指除了第一及第二醫藥組成物之外，本發明之藥劑可包含至少一種其他醫藥組成物。因此，本發明之藥劑可包含例如 3、4、5、6、7、8、9、10 或以上之本發明醫藥組成物。

較佳的藥劑為含有本發明之第一及第二醫藥組成物者。

同樣較佳的為含有本發明之第一、第二及第三醫藥組成物之藥劑。

同樣較佳的為含有本發明之第一、第二、第三及第四醫藥組成物之藥劑。

同樣較佳的為含有第一、第二、第三、第四及第五醫藥組成物之藥劑。

至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑之重量分率可基於重量分率，以含不同比例之胰島素與 GLP-1 作用劑之醫藥組成物之方式，選自第一醫藥組成物、第二醫藥組成物，及至少一種其他醫藥組成物(當使用時)。

在此情況下，第一組成物可含最少比例且第二組成物含次多比例。當存在至少一種其他組成物時，其可含次多比例。當亦存在一種其他組成物時，其可依序含次多比例。因此，組成物基於重量分率，可含胰島素與 GLP-1 作用劑之比例，由第一組成物增加至第

二組成物，及增加至其他組成物(當使用時)。

在活性化合物之預定劑量可經由投與定量第一、第二及/或至少一種其他組成物而被投與之各情況下，第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、及至少一種其他醫藥組成物(當使用時)中，二個活性化合物之一者的重量分率，即，至少一種胰島素或至少一種 GLP-1 作用劑之重量分率較佳地被選擇。特佳地，此活性化合物為至少一種胰島素。

第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、及至少一種其他醫藥組成物(當使用時)中，二個活性化合物之另一者的重量分率，即，至少一種胰島素或至少一種 GLP-1 作用劑之重量分率較佳地被選擇，如此，胰島素與 GLP-1 作用劑之比例基於重量分率由第一組成物增加至第二組成物，且至其他組成物(當使用時)。特佳地，此活性化合物為至少一種 GLP-1 作用劑。

再者，醫藥組成物中，二個活性化合物之另一者的重量分率被確定，如此，醫藥組成物之一者可以二個活性化合物之欲投與的第一者劑量及欲投與的第二活性化合物之劑量以定量的方式選擇。因此，選擇含有所欲比例之醫藥組成物。

為了每一病患獲得符合需求的二個活性化合物最理想劑量，理論上，可提供一種醫藥組成物於每一個體治療上所欲比例之至少一種胰島素與至少一種 GLP-1 作用劑的重量分率。

本發明中，為了涵蓋實際上對於二個活性化合物所需劑量，特定數量之醫藥組成物是足量的。對於每

一病患，確定的劑量範圍被定義為二個活性化合物之每一者在治療上合理間隔之內。藉此，對於特定病患欲確定之劑量應該實質上在此劑量範圍內變動，不會有任何投劑過量或不足。

令人驚訝地，已發現，含至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑之組合物在血漿葡萄糖濃度上之協同作用發生在一個等級 GLP-1 作用劑之濃度範圍(因子 10)。因為起初胰島素之量必須適宜且精確地投藥至個別病患，GLP-1 作用劑之協同作用的濃度範圍容許為含有確定比例之至少一種胰島素與至少一種 GLP-1 作用劑之本發明醫藥組成物，其涵蓋治療範圍之胰島素劑量，同時具有組合的協同作用量之 GLP-1 作用劑。可選擇比例以使每一所欲胰島素劑量具有其至少一種 GLP-1 作用劑之對應劑量，其落於所欲範圍之內，例如，協同作用範圍。如上述開始所述，藥劑之第一、第二及至少一種其他組成物(當使用時)之比例亦可選擇，以使比例由第一組成物增加至第二組成物，且至至少一種其他組成物(當使用時)。若在組成物(例如第一組成物)之所欲胰島素劑量中，GLP-1 作用劑之劑量在 GLP-1 作用劑所欲劑量範圍之外(通常超過)，則選擇使用具有比至少一種 GLP-1 作用劑更大比例之至少一種胰島素的下一個組成物(例如第二組成物)或其他組成物，其中在所欲胰島素劑量中的 GLP-1 作用劑數量位於所欲範圍內。另可選擇藥劑之第一、第二、及至少一種其他組成物(當使用時)的比例，以使對應於至少一種 GLP-1 作用劑之所欲劑量的胰島素

劑量範圍相互銜接及/或相互涵蓋。較佳地，範圍重疊。重疊更明確而言意指可選擇至少二個組成物，其在至少一種胰島素之所欲劑量，各自含有位於所欲劑量範圍內之至少一種 GLP-1 作用劑之數量。

例如，三種組成物足以調整至用於個別病患之至少一種胰島素之劑量，至選自 15 至 80 個單位胰島素之範圍的程度，且同時以 10 至 20 微克範圍內的數量投與 GLP-1 作用劑(詳見實施例 11)。

亦可提供選擇比例之本發明藥劑，以使對於 GLP-1 作用劑每一所欲劑量，有至少一種胰島素之對應劑量，其位於所欲範圍內，例如協同作用範圍。亦可選擇藥劑之第一、第二及至少一種其他組成物(當使用時)的比例，以使對應於至少一種胰島素之所欲劑量的 GLP-1 作用劑之劑量範圍相互銜接及/或相互涵蓋。較佳地，範圍重疊。在此上下文中之重疊更明確而言意指可選擇至少二個組成物，其在至少一種 GLP-1 作用劑之所欲劑量，各自含有位於所欲劑量範圍內之至少一種胰島素之數量。

較佳地，本發明之藥劑含有不多於 10 種上述定義之醫藥組成物，更佳地，不多於 5 種，不多於 4 種、不多於 3 或 2 種醫藥組成物。

本發明之組成物可含有至少一種相同或不同重量分率之胰島素，例如至少二種本發明組成物可含有至少一種實質上相同重量分率之胰島素。

第一、第二及至少一種其他組成物(當使用時)較佳地含有至少一種實質上相同重量分率之胰島素及至

少一種不同重量分率之 GLP-1 作用劑。

本發明之組成物可含有至少一種相同或不同重量分率之 GLP-1 作用劑。例如，至少二種本發明組成物可含有至少一種實質上相同重量分率之 GLP-1 作用劑。

第一、第二及至少一種其他組成物(當使用時)亦較佳地含有至少一種實質上相同重量分率之 GLP-1 作用劑及至少一種不同重量分率之胰島素。

除了第一、第二及至少一種其他組成物(當使用時)之外，本發明之藥劑可包含至少一種其他醫藥組成物，其含有至少一種胰島素或至少一種 GLP-1 作用劑。本發明之藥劑亦可包含至少一種其他醫藥組成物，其以如同本文所述第一、第二或至少一種其他組成物(當使用時)之重量分率比例，含有至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑。

本發明進一步提供一種包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物之藥劑，第一醫藥組成物包含至少一種胰島素，且第二醫藥組成物包含至少一種 GLP-1 作用劑，該藥劑經調配及/或混合，用於第一及第二醫藥組成物之獨立投與。

實施例 12 顯示二或多個活性化合物之組合物可如何調配，如此，當合併二或多個組成物時，二個活性化合物可以任何所欲之數量及任何所欲之相互比例投與。此考慮到合併的結果至少一種活性化合物必須不被稀釋(例如經由投與之前立即混合)。

本發明提供一種藥劑，其包含第一活性化合物及

第二活性化合物，及任意地至少一種其他活性化合物，於第一、第二、及任意地至少一種其他組成物中提供這些活性化合物。第一活性化合物存在於所有組成物中，第二活性化合物存在於第二調配物中，而至少一種其他活性化合物(當使用時)存在於任意地至少一種其他組成物中。因此，第二及每一個其他組成物包含第一活性化合物於具有另一活性化合物之組合物中。

因此，本發明進一步提供一種藥劑，其包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，及任意地至少一種其他醫藥組成物，第一醫藥組成物包含至少一種第一活性化合物，而第二醫藥組成物包含至少一種第一活性化合物及至少一種第二活性化合物，而至少一種其他醫藥組成物包含至少一種第一及至少一種其他活性化合物。此處之活性化合物可為任何所欲之活性化合物。

第一組成物較佳地僅包含之至少一種第一活性化合物作為活性化合物。

第一、第二、及至少一種其他組成物(當使用時)可包含相對於組成物總重，實質上相同重量分率或不同重量分率之第一活性化合物。

第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、及至少一種其他醫藥組成物(當使用時)較佳為包含相對於組成物總重，實質上相等重量分率之第一活性化合物。根據此方法，能確保可使用任何所欲比例之第一及第二組成物，及適當時，任何所欲比例之第一及至少一種其他組成物，藉由經投與之組成物的總量進行第一活性

化合物之投藥。經由二個組成物之比例，可無分段增加活性化合物之量，該活性化合物僅存在於第二組成物中，且適當時，存在於至少一種其他組成物中。因此，在此方法中，很快地能投與任何所欲數量及第一與第二活性化合物之任何所欲比例，且適當時，第一活性化合物與其他活性化合物之任何所欲比例，無須改變第一活性化合物之濃度。

第一活性化合物可為至少一種胰島素，第二活性化合物可為至少一種 GLP-1 作用劑。較佳為包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，及任意地至少一種其他醫藥組成物之藥劑，第一醫藥組成物包含至少一種胰島素，且第二醫藥組成物包含至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，且至少一種其他醫藥組成物包含至少一種胰島素及至少一種其他活性化合物。

第一組成物較佳地僅包含至少一種胰島素作為活性化合物。

其他活性化合物可為任何所欲之活性化合物。更明確而言，其他活性化合物為一種活性化合物，其用於治療糖尿病患者(第 1 型及/或第 2 型)，也包括用於治療伴隨糖尿病之症狀的活性化合物。

第一、第二、及至少一種其他組成物(當使用時)可包含相對於組成物總重，實質上相等重量分率或不同重量分率之胰島素。

較佳地為第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、及至少一種其他醫藥組成物(當使用時)包含相對於組成物總重，實質上相等重量分率之胰島素。依據此方法，

能確保可使用任何所欲比例之第一及第二組成物，及適當時，任何所欲比例之第一及至少一種其他組成物，藉由經投與之組成物的總量進行胰島素之投藥。經由二個組成物之比例，可無段增加活性化合物之量，該其活性化合物僅存在於第二組成物中，且適當時，存在於至少一種其他組成物中。因此，在此方法中，很快地能投與任何所欲數量及胰島素與 GLP-1 作用劑之任何所欲比例，且適當時，胰島素與其他活性化合物之任何所欲比例，無須改變至少一種胰島素之濃度。

在本發明中，二個組成物中“實質上相等重量分率”之活性化合物意指，二個組成物之一者含有活性化合物在重量分率上，比另一組成物之重量分率例如並不多於 10%，或並不多於 5%、並不多於 1%、或並不多於 0.1%。

第一活性化合物亦可為至少一種 GLP-1 作用劑。第二活性化合物可為至少一種胰島素。較佳為藥劑包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，及任意地至少一種其他醫藥組成物，第一醫藥組成物包含至少一種 GLP-1 作用劑，且第二醫藥組成物包含至少一種 GLP-1 作用劑及至少一種胰島素，且至少一種其他醫藥組成物包含至少一種 GLP-1 作用劑及至少一種其他活性化合物。

第一組成物較佳僅包含至少一種 GLP-1 作用劑作為活性化合物。

第一、第二、及至少一種其他組成物(當使用時)

可包含相對於組成物總重，實質上相等重量分率或不同重量分率之 GLP-1 作用劑。較佳的為第一醫藥組成物、第二醫藥組成物及至少一種其他醫藥組成物(當使用時)包含相對於組成物總重，實質上相等重量分率之至少一種 GLP-1 作用劑。

因此，本發明提供一種藥劑，其呈現超過先前技術之組成物的多種優點，包含分離之組成物，其各含有一種活性化合物，更明確而言為胰島素或 GLP-1 作用劑，該優點包括如下：

- 第一活性化合物對第二活性化合物之比例，及適當時，第一活性化合物對至少一種其他活性化合物之比例可經由使用者自由選擇。
- 因為第一活性化合物存在於所有組成物中，更明確而言，以相等重量分率存在，當第一組成物與第二，及適當時，與其他組成物混合時，此活性化合物並不被稀釋。此對於例如胰島素之活性化合物十分重要，例如藥物動力學受到濃度/稀釋之影響。
- 注射量降低(詳見實施例 12)。因為有降低第二活性化合物(例如 GLP-1 作用劑)之稀釋，及適當時，其他活性化合物之稀釋。

本發明另提供一種包含本發明藥劑之套組，本發明之套組可預期由醫療人員或未受專業醫學訓練之人使用，更明確而言，由病患自己或助手，例如親屬使用。在本發明之套組中，包含本發明藥劑之個別醫藥組成物包裝於分離包裝中，因此病患能選擇適於當前所需之組成物，且配合所需之數量投與。本發明之套

組包含例如本發明之藥劑，為一組注射器、包含本發明組成物之玻璃安瓿及/或筆之型式。

有各種方法可投與本發明之藥劑。可以非腸胃道投與藥劑，可使用具有或不具針頭之注射系統注射藥劑。此外，可經吸入投與藥劑。於此情形，能夠為液體組成物而被吸入，或組成物可以粉末之型式吸入。再者，本發明之藥劑可以噴液投與，更明確而言，如鼻噴液。此外，本發明之藥劑可由經皮系統投與。熟悉技術者可意識到這些投與方法，且能以這些投與方法中之一種來有效投與的方式，調配本發明之藥劑。本發明藥劑之組成物較佳為液體。此外，本發明之藥劑較佳以非腸胃道投與，更明確而言，經由注射。

本發明進一步提供一種用於投與本發明藥劑之裝置。此裝置包含本發明藥劑所包含之醫藥組成物，於分離之容器中，並容許相互獨立地投與醫藥組成物。本發明之裝置可為一種用於非腸胃道投與之裝置。本發明之裝置可為一種用於以或不以針頭注射之裝置。此外，該裝置可為一種用於吸入之裝置，其中以液體組成物吸入，或該組成物可以粉末之型式吸入。再者，該裝置可為一種用於投與噴液之裝置，更明確而言，一種鼻噴液。此外，該裝置可為一種經皮投與系統。本發明之裝置較佳的為一種用於非腸胃道投與之裝置，更明確而言，為一種注射裝置。

“混合”為熟悉技術者所知之術語，且在藥理學上等同最後處理，例如分配及包裝，例如經由最終使用者所使用之藥劑混合。在本說明書中，“經混合”或“混

合”更明確而言係指，以適當方法包裝治療上有效量之本發明醫藥組成物，以容許本文所述選擇本發明藥劑之至少一種本發明醫藥組成物，用於至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑之所欲投藥。更明確而言，意圖為一種非腸胃道投與，較佳為注射，更佳為皮下注射。適當的包裝例如為注射器或具適當密封之玻璃容器，如果需要，自其可取得個體的治療活性劑量。同樣地，適當者為用於投與胰島素之注射筆，其包含含有本發明醫藥組成物之容器(例如藥匣)。

“調配”或“調配物”為熟知技術者所知術語，且在藥理學領域上表示藥劑及藥劑組成物之製造，與其具有賦形劑之製劑。在本說明書中，“調配”或“調配物”更明確而言，意指以可投與治療上有效量之活性化合物的適當型式提供本發明組成物。更明確而言，調配物被預期用於非腸胃道投與，較佳為注射，更佳為皮下注射。

本發明中，“GLP-1 作用劑”一詞包括 GLP-1、其之類似物及衍生物、促胰島素分泌肽-3 及其之類似物及衍生物、與促胰島素分泌肽-4 及其之類似物及衍生物。本發明組成物包含一或多種各自獨立選自下列組成之群組者：類胰高血糖素激素胜肽-1(GLP-1)、GLP-1 之類似物及衍生物、促胰島素分泌肽-3、促胰島素分泌肽-3 之類似物及衍生物、促胰島素分泌肽-4、促胰島素分泌肽-4 之類似物及衍生物、及其藥理學上可耐受之鹽類。亦包括呈現 GLP-1 生物活性之物質。

GLP-1 類似物及衍生物例如敘述於 WO

98/08871；促胰島素分泌肽-3、促胰島素分泌肽-3 之類似物及衍生物、及促胰島素分泌肽-4、及促胰島素分泌肽-4 之類似物及衍生物可見於 WO 01/04156、WO 98/30231、US 5,424,286、EP 申請案 99610043.4、WO 2004/005342 及 WO 04/035623，這些文件包含於本文作為參考資料。促胰島素分泌肽-3 及促胰島素分泌肽-4 敘述於這些文件中，且其中所述之其類似物及衍生物可被用於本發明之組成物，作為 GLP-1 作用劑。亦能使用這些文件中所述之促胰島素分泌肽-3 及促胰島素分泌肽-4 的任何所欲組合物、及本文所述之類似物與衍生物，作為 GLP-1 作用劑。至少一種 GLP-1 作用劑較佳地獨立選自促胰島素分泌肽-4、促胰島素分泌肽-4 之類似物及衍生物、及其藥理學上可耐受之鹽類所組成之群組。

更佳之 GLP-1 作用劑為促胰島素分泌肽-4 之類似物，其選自下列所組成之群組：

H-desPro³⁶-促胰島素分泌肽-4-Lys₆-NH₂、

H-des(Pro^{36,37})-促胰島素分泌肽-4-Lys₄-NH₂、

H-des(Pro^{38,37})-促胰島素分泌肽-4-Lys₅-NH₂、及其藥理學上可耐受之鹽類。

更佳之 GLP-1 作用劑為促胰島素分泌肽-4 之類似物，其選自下列所組成之群組：

desPro³⁶[Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)、

desPro³⁶[IsoAsp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)、

desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)、

desPro³⁶[Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)、

desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-2(1-39)、
 desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]促胰島素分泌肽-2(1-39)、
 desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰島素分泌肽
 -4(1-39)、
 desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]促胰島素分泌肽
 -4(1-39)，及其藥理學上可耐受之鹽類。

更佳之 GLP-1 作用劑為促胰島素分泌肽-4 之類似物，其選自上述段落中所述之群組，其中胜肽-Lys₆-NH₂ 已連接於促胰島素分泌肽-4 類似物之 C 端。

更佳之 GLP-1 作用劑為促胰島素分泌肽-4 之類似物，其選自下列所組成之群組：

H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Asp²⁸] 促胰島素分泌肽
 -4(1-39)-Lys₆-NH₂

Des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ 促胰島素分泌肽
 -4(1-39)-NH₂、

H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]促胰島素分泌肽
 -4(1-39)-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]促胰島素分
 泌肽-4(1-39)-NH₂、

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] 促胰島素分泌肽
 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]促胰島素分
 泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]促胰島素
 分泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰島素分泌肽

-4(1-39)-Lys₆-NH₂、

H- des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵]促胰島素分泌肽-4(1-39)-NH₂、

H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-NH₂、

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂、

des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ 促胰島素分泌肽-4(1-39)-NH₂、

H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-NH₂、

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]

促胰島素分泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰島
 素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂、
 des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]促胰
 島素分泌肽-4(1-39)-NH₂、
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵,
 Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-NH₂、
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]
 促胰島素分泌肽-4(1-39)-NH₂、
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]促胰
 島素分泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵,
 Asp²⁸]促胰島素分泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴,
 Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 促 胰 島 素 分 泌 肽
 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、及其藥理學上可耐受之鹽類。

更佳之 GLP-1 作用劑選自 Arg³⁴,Lys²⁶(N^ε(γ-麩胺
 醯基 (N^α-十六醯基)))GLP-1(7-37)[利拉魯肽
 (liraglutide)]及其藥理學上可耐受之鹽類所組成之群
 組。

更佳之 GLP-1 作用劑為 AVE0010。AVE0010 具有
 Pro³⁶ 促胰島素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 之序列，此物
 質已發表於 WO 01/04156 之 SEQ ID No: 93。較佳為
 給予 AVE0010 之藥理學上可耐受鹽類。

“至少一種 GLP-1 作用劑”一詞包括本文所述
 GLP-1 作用劑之組合物，其使用於本發明之組成物，

實例為選自本文所述 GLP-1 作用劑之二或多個 GLP-1 作用劑的任何所欲組合物。

至少一種 GLP-1 作用劑更佳為獨立選自促胰島素分泌肽-4、Pro³⁶ 促胰島素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂、及 Arg³⁴,Lys²⁶(N^ε(γ- 麩 胺 醯 基 (N^α- 十 六 醯 基)))GLP-1(7-37)[利拉魯肽]、及其藥理學上可耐受之鹽類。

本發明之組成物含有 10 微克/毫升至 20 毫克/毫升之數量的 GLP-1 作用劑，較佳為 25 微克/毫升至 15 毫克/毫升。對於酸性至中性溶解的 GLP-1 作用劑，數量較佳為 20 微克/毫升至 300 微克/毫升，而對於中性至鹼性作用劑，其較佳為 500 微克/毫升至 10 毫克/毫升。對於促胰島素分泌肽-4 類似物，較佳為 20 微克/毫升至 150 微克/毫升。

在本說明書中，“胰島素”一詞不僅包含未修飾之胰島素，亦包括胰島素類似物、胰島素衍生物、及胰島素代謝物。本發明之組成物包含一或多種獨立選自由胰島素(例如未修飾胰島素)、胰島素類似物、胰島素衍生物及胰島素代謝物、及其任何所欲組合物所組成之群組。

至少一種胰島素可獨立選自由下列所組成之群組：牛胰島素、類似物、衍生物、及其代謝物、豬胰島素、類似物、衍生物、及其代謝物、及人類胰島素、類似物、衍生物、及其代謝物。至少一種胰島素較佳地獨立選自由人類胰島素、類似物、衍生物、及其代謝物所組成之群組。

此外，本發明之胰島素可獨立選自未修飾胰島素，更明確而言，選自牛胰島素、豬胰島素、及人類胰島素。

至少一種胰島素可獨立選自由牛胰島素、豬胰島素、及人類胰島素所組成之群組。更佳地，至少一種胰島素獨立選自人類胰島素。本發明之胰島素可選自未修飾胰島素，更明確而言，選自牛胰島素、豬胰島素、及人類胰島素。

本發明之胰島素衍生物為天然發現胰島素及/或胰島素類似物之衍生物，其經由化學修飾而獲得。化學修飾可經由例如增加一或多個限定化學基至一或多個胺基酸而構成。

敘述於 EP 0 214 826、EP 0 375 437、EP 0 678 522、EP 0 885 961、EP 0 419 504、WO 92/00321、德國專利申請案 102008 003 568.8 及 102008003566.1、及 EP-A 0 368 187 之胰島素類似物可為本發明之組成物之一部份。文件 EP 0214826、EP 0375437、EP 0678522、EP 0419504、WO 92/00321、及 EP-A 0368 187 包含於本文作為參考資料。

本發明一較佳胰島素類似物可選自下列所組成之群組：Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人類胰島素(甘精胰島素，Lantus®)；Arg(A0)-His(A8)-Glu(A15)-Asp(A18)-Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人類胰島素醯胺、Lys(B3)-Glu(B29)人類胰島素；Lys^{B28}Pro^{B29}人類胰島素(賴脯胰島素(insulin lyspro))、B28 Asp 人類胰島素

(門冬胰島素(insulin aspart))，在位置 B28 之脯胺酸已經由 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala 取代之人類胰島素，及當 Lys 在位置 B29 可被 Pro 取代之人類胰島素；AlaB26 人類胰島素；des(B28-B30)人類胰島素；des(B27)人類胰島素或 B29Lys(ϵ -十四醯基)，des(B30)人類胰島素(地特胰島素(insulin detemir))。

本發明較佳之胰島素衍生物可選自下列所組成之群組：B29-N-十四醯基-des(B30)人類胰島素、B29-N-十六醯基-des(B30)人類胰島素、B29-N-十四醯基人類胰島素、B29-N-十六醯基人類胰島素、B28-N-十四醯基 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素、B28-N-十六醯基 $-\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素、B30-N-十四醯基 $-\text{Thr}^{\text{B29}}\text{Lys}^{\text{B30}}$ 人類胰島素、B30-N-十六醯基 $-\text{Thr}^{\text{B29}}\text{Lys}^{\text{B30}}$ 人類胰島素、B29-N-(N-十六醯基-Y-麩胺醯基)-des(B30)人類胰島素、B29-N-(N-石膽基-Y-麩胺醯基)-des(B30)人類胰島素、B29-N-(ω -羧十七醯基)-des(B30)人類胰島素、及 B29-N-(ω -羧十七醯基)人類胰島素。

本發明更佳之胰島素衍生物係選自下列所組成之群組：Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人類胰島素、 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素(賴脯胰島素)、B28Asp 人類胰島素(門冬胰島素)、B29Lys(ϵ -十四醯基)，desB30 人類胰島素(地特胰島素)。

“至少一種胰島素”一詞包括本文所述使用於本發明組成物的胰島素、類似物、衍生物、及其代謝物之組合物，例如任何所欲之二或多個選自所述胰島素、

類似物、衍生物、及代謝物之組合物。

本發明之組成物含有 60-6000 奈莫耳/毫升之本文所定義之胰島素，較佳為 240-3000 奈莫耳/毫升。根據所使用之胰島素，240-3000 奈莫耳/毫升之濃度約相當於 1.4-35 毫克/毫升或 40-500 單位/毫升之濃度。

在 2 至 10，較佳為 3 至 5 筆之全覆系統(pens cover all system)中，組成物之範圍為 20 微克/毫升之 GLP-1 作用劑與 100 U/毫升之胰島素至 300 微克/毫升之 GLP-1 作用劑與 500 U/毫升之胰島素。較佳為提供以下濃度範圍：25 微克/毫升與 100 U/毫升、33 微克/毫升與 100 U/毫升、40 微克/毫升與 100 U/毫升、66 微克/毫升與 100 U/毫升、及 75 微克/毫升與 100 U/毫升。

所欲之胰島素劑量範圍特別是具有協同作用之劑量，於此，數值為 5 至 100 U，較佳為 15 至 80 U。關於 GLP-1 作用劑，劑量範圍之值為 5 微克至 2 毫克，較佳為 10 微克至 1.8 毫克，更佳為 10 微克至 30 微克。[所使用之數量及劑量於此更精確詳細說明]

本發明醫藥組成物之較佳呈現型式為特別適於非腸胃道投與之液體組成物，更佳為用於注射，最佳為用於皮下注射。尤其，本發明之醫藥組成物適於每日注射一次。

本發明醫藥組成物可具有酸性或生理之 pH。酸性 pH 值範圍較佳位於 pH 1-6.8 之範圍，更佳為 pH 3.5-6.8，更佳為 pH 3.5-4.5，最佳為約 pH 4.0-4.5。生理 pH 較佳位於 pH 4.0-8.5 之範圍，更佳為 pH 5.0 至 8.5，更佳為 pH 6.0 至 8.5。

本發明之組成物可包含適當防腐劑，適當防腐劑之實例包括酚、間甲酚、苯甲醇及/或對羥苯甲酸酯。

本發明組成物可進一步包含適當之緩衝劑，可使用之緩衝劑物質較佳的用於設定 pH 值介於約 4.0 至 8.5 之間，其包括例如乙酸钠、檸檬酸钠、磷酸鈉等。另一方面，生理學上無阻礙的稀釋酸(HCl 為代表)或鹼(NaOH 為代表)適於設定 pH 值。緩衝劑及其相對應鹽類之較佳濃度為 5-250 毫莫耳之範圍，更佳為 10-100 毫莫耳之範圍。

本發明組成物可包含鋅離子，鋅離子之濃度較佳為 0 微克/毫升至 500 微克/毫升之範圍，更佳為 5 微克至 200 微克鋅/毫升。

本發明組成物可進一步包含適當等張劑，適當之實例包括甘油、右旋糖、乳糖、山梨糖醇、甘露糖醇、葡萄糖、NaCl、鈣化合物或鎂化合物，例如 CaCl_2 等。甘油、右旋糖、乳糖、山梨糖醇、甘露糖醇、及葡萄糖一般為 100-250 毫莫耳之範圍，NaCl 之濃度多至 150 毫莫耳。

本發明組成物可進一步包含表面活性劑，表面活性劑可大大增加酸性胰島素組成物之安定性。使用表面活性劑，甚至能夠製備組成物，其可確保關於疏水性聚集核在溫度暴露數個月期間優異的安定性。

表面活性劑較佳選自下列所組成之群組：部分及脂肪酸酯及多元醇醚，例如甘油及山梨糖醇、及多元醇，部分及脂肪酸酯及甘油醚及山梨糖醇醚選自：Span®、Tween®、Myrj®、Brij®、及 Cremophor®所

組成之群組；及多元醇選自聚丙二醇、聚乙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)、聚山梨醇酯、普郎尼克(Pluronic)、及特羅尼克(Tetronic)所組成之群組。表面活性劑之較佳濃度為 5-200 微克/毫升之範圍，較佳為 5-120 微克/毫升，且更佳為 20-75 微克/毫升。

本發明組成物可進一步包含其他添加劑，例如鹽類，其可減慢至少一種胰島素之釋放。

本發明之一特佳標的為包含選自至少一種胰島素，及包含 AVE0010 及/或其藥理學上可耐受鹽類的本文所述藥劑，該胰島素選自 Lys^{B28}Pro^{B29} 人類胰島素(賴脯胰島素)、B28Asp 人類胰島素(門冬胰島素)、B29Lys(ϵ -十四醯基)，desB30 人類胰島素(地特胰島素)、及甘精胰島素(Gly(A21)-Arg(B31)Arg(B32)人類胰島素)。其它特佳之標的為一種本文所述藥劑，其包含甘精胰島素(Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人類胰島素)及 AVE0010(des Pro³⁶ 促胰島素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂)及/或其藥理學上可耐受鹽類。這些特佳藥劑之組成物較佳地具有酸性 pH 1-6.8，更佳為 pH 3.5-6.8，更佳為 pH 3.5-5.0，最佳為約 pH 4.0 至 4.5。此外，這些特佳藥劑之組成物可包含本文所述之表面活性劑。

本發明其它之標的為一種甘精胰島素(Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人類胰島素)及 AVE0010(des Pro³⁶ 促胰島素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂)及/或其藥理學上可耐受鹽類之組合物。

本發明進一步提供一種以本文所述套組或本發明

之藥劑治療病患之方法。

本發明用於治療病患之方法包含投與含至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑之本發明藥劑，該藥劑被調配及/或混合，就此，其各含有預定量之胰島素及 GLP-1 作用劑，並可投與適於病患個別所需之劑量。

更明確而言，該方法包含投與含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，及任意地至少一種其他醫藥組成物之藥劑，各自包含相對於組成物總重，不同重量分率之至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，及包含至少一種胰島素及/或至少一種 GLP-1 作用劑，該方法包含：

- (a) 選擇至少一種欲投與之胰島素之劑量，
- (b) 選擇至少一種欲投與之 GLP-1 作用劑之劑量，
- (c) 由藥劑之第一、第二、及(當使用時)至少一種其他組成物選擇一組成物，其包含(a)及(b)之濃度劑量，以使(a)及(b)之劑量以等量存在，
及
- (d) 決定並投與符合(a)及(b)之劑量的數量。

步驟(a)及/或步驟(b)之劑量根據病患個別所需而決定。

本發明治療方法之步驟(c)可基於表格進行，此表格可為本發明藥劑之一部分。實施例 11 包含本發明表格之實例。

治療病患之方法可更明確地包含投與一藥劑，該藥劑包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，及任意地至少一種其他醫藥組成物，第一醫藥組成物包含至

少一種第一活性化合物，且第二醫藥組成物包含至少一種第一活性化合物及至少一種第二活性化合物，至少一種其他醫藥組成物包含至少一種第一活性化合物及至少一種其他活性化合物，且該方法包含下列步驟：

(i) 選擇至少一種欲投與之第一活性化合物之劑量，及決定第一、第二、及(當使用時)至少一種其他組成物之總量，以便至少一種第一活性化合物之經選擇之劑量存在於總量中，

(ii) 選擇至少一種欲投與之第二活性化合物之劑量，及決定第二組成物之數量，以便至少一種第二活性化合物之經選擇之劑量存在於第二組成物之數量中，

(iii) 適當時，選擇至少一種欲投與之其他活性化合物之劑量，及決定至少一種其他組成物之數量，以便至少一種其他活性化合物之經選擇之劑量存在於至少一種其他組成物之數量中，

(iv) 投與第一組成物之量至病患，經投與之量符合步驟(i)之總量減去步驟(ii)之第二組成物之數量，及適當時，減去步驟(iii)之至少一種其他組成物之數量，及

(v) 投與病患步驟(ii)中所決定之第二組成物之數量，及適當時，投與步驟(iii)中所決定之至少一種其他組成物之數量。

第一活性化合物可為胰島素，且第二活性化合物可為 GLP-1 作用劑。因此，更明確而言，治療病患之方法可包含投與藥劑，該藥劑包含第一醫藥組成物及

第二醫藥組成物，及任意地至少一種其他醫藥組成物，第一醫藥組成物包含至少一種胰島素，且第二醫藥組成物包含至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，且至少一種其他醫藥組成物包含至少一種胰島素及至少一種其他活性化合物，且該方法包含之步驟為：

- (i) 選擇至少一種欲投與之胰島素之劑量，及決定第一、第二、及(當使用時)至少一種其他組成物之總量，以便至少一種胰島素之經選擇之劑量存在於總量中，
- (ii) 選擇至少一種欲投與之 GLP-1 作用劑之劑量，及決定第二組成物之數量，以便至少一種 GLP-1 作用劑之經選擇之劑量存在於第二組成物之數量中，
- (iii) 適當時，選擇至少一種欲投與之其他活性化合物之劑量，及決定至少一種其他組成物之數量，以便至少一種其他活性化合物之經選擇之劑量存在於至少一種其他組成物之數量中，
- (iv) 投與第一組成物之量至病患，經投與之量符合步驟(i)之總量減去步驟(ii)之第二組成物之數量，及適當時，減去步驟(iii)之至少一種其他組成物之數量，及
- (v) 投與病患步驟(ii)中所決定之第二組成物之數量，及適當時，投與步驟(iii)中所決定之至少一種其他組成物之數量。

第一活性化合物可為 GLP-1 作用劑，且第二活性化合物可為胰島素。因此，更明確而言，治療病患之

方法可包含投與藥劑，該藥劑包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，及任意地至少一種其他醫藥組成物，第一醫藥組成物包含至少一種 GLP-1 作用劑，且第二醫藥組成物包含至少一種 GLP-1 作用劑及至少一種胰島素，且至少一種其他醫藥組成物包含至少一種 GLP-1 作用劑及至少一種其他活性化合物，且該方法包含之步驟為：

- (i) 選擇至少一種欲投與之 GLP-1 作用劑之劑量，及決定第一、第二、及(當使用時)至少一種其他組成物之總量，以便至少一種 GLP-1 作用劑之經選擇之劑量存在於總量中，
- (ii) 選擇至少一種欲投與之胰島素之劑量，及決定第二組成物之數量，以便至少一種胰島素之經選擇之劑量存在於第二組成物之數量中，
- (iii) 適當時，選擇至少一種欲投與之其他活性化合物之劑量，及決定至少一種其他組成物之數量，以便至少一種其他活性化合物之經選擇之劑量存在於至少一種其他組成物之數量中，
- (iv) 投與第一組成物之量至病患，經投與之量符合步驟(i)之總量減去步驟(ii)之第二組成物之數量，及適當時，減去步驟(iii)之至少一種其他組成物之數量，及
- (v) 投與病患步驟(ii)中所決定之第二組成物之數量，及適當時，投與步驟(iii)中所決定之至少一種其他組成物之數量。

步驟(i)、(ii)及/或(iii)可基於至少一種表格進行，

其可為本發明藥劑之一部分。對於每一步驟(i)、(ii)、及(iii)，可提供相互獨立之表格。

更明確而言，本發明之治療方法可使用於治療糖尿病患，更明確而言為第 I 型或第 II 型之糖尿病患。該方法較佳地用於調節禁食、餐後及/或吸收後之血液葡萄糖濃度，改善葡萄糖耐受性、預防低血糖症、預防胰臟 β 細胞之功能喪失、降低體重及/或預防體重增加。

本發明進一步提供一種製備本發明藥劑之方法，其包含調配及/或混合，以使各含有預定量之胰島素及 GLP-1 作用劑，並可投與適於病患個別所需之劑量。在製備方法上，該藥劑較佳被調配及混合，以使可獲得一種本文所述之本發明藥劑，例如一種本發明之藥劑，包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，及任意地至少一種其他醫藥組成物，各包含相對於組成物總重，不同重量分率至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，及包含至少一種胰島素及/或至少一種 GLP-1 作用劑。

本發明以下列圖式及實施例加以說明，但並非以任何方式限定本發明。

【實施方式】

實施例 1

模式：健康犬隻之口服葡萄糖耐受性試驗(OGTT)：比較甘精胰島素/AVE0010 組合物與二個個別活性化合物。

動物

- 雄性正常血糖值之米格魯 (beagle)
- 體重：~15 公斤
- 每組隻數：n = 6

研究設計(詳見第 1 圖)

- 於時間 0，個別皮下注射安慰劑或測試調配物
- 於時間 30 分鐘及 5 小時，以 2 克葡萄糖/公斤體重，經口投與葡萄糖 2 次
- 取得血液樣本測定血液葡萄糖、血漿胰島素、及 c-胜肽

分組 (n=6)

- 安慰劑(蘭德仕(Lantus®)安慰劑調配物，無 API)
- 甘精胰島素(0.3 IU/公斤 s.c.，相當於 1.8 奈莫耳/公斤)。甘精胰島素為 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人類胰島素。
- AVE0010(10 微克/公斤 s.c.於蘭德仕安慰劑調配物中，相當於 2 奈莫耳/公斤)。AVE0010 為 des Pro³⁶促胰島素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂。
- AVE0010/甘精胰島素組合物(10 微克/公斤 AVE0010/0.3 IU/公斤 甘精胰島素 s.c.)

實施例 2

犬隻之 OGTT：甘精胰島素相對於安慰劑之效果

試驗根據實施例 1 所述之規則進行。

- 重複 OGTT (2 克/公斤 p.o.)
- 雄性米格魯，n = 6
- 平均值 ± Sem

- 安慰劑 = Lantus®安慰劑
- 甘精胰島素(0.3 U/公斤 s.c.)

結果：數據顯示於第 2 圖。單獨投與甘精胰島素劑量並不能預防經 OGTT 引起之血液葡萄糖增加。甘精胰島素在吸收後之階段增強預期之延緩降低血液葡萄糖濃度。

實施例 3

犬隻之 OGTT：AVE0010 相對於安慰劑之效果

實驗依據實施例 1 所述規則進行。

- 重複 OGTT (2 克/公斤 p.o.)
- 雄性米格魯，n = 6
- 平均值 ± Sem
- 安慰劑 = Lantus®安慰劑
- AVE0010 (10 微克/公斤 s.c.)

結果：數據顯示於第 3 圖。AVE0010 幾乎完全預防經 OGTT 引起之餐後血液葡萄糖增加。在吸收後之階段，並無影響葡萄糖濃度。此實施例顯示，AVE0010 在經 OGTT 引起之餐後血液葡萄糖增加上，互補於甘精胰島素在吸收後之階段的血糖降低效果。

實施例 4

犬隻之 OGTT：AVE0010/甘精胰島素組合物對於血液葡萄糖濃度之效果

實驗依據實施例 1 所述規則進行。

- 重複 OGTT (2 克/公斤 p.o.)

- 雄性米格魯，n = 6
- 平均值 ± Sem
- 安慰劑 = Lantus®安慰劑
- AVE0010 (10 微克/公斤 s.c.)
- 甘精胰島素 (0.3 U/公斤 s.c.)
- AVE+Lan (= 將 10 微克/公斤之 AVE0010 及 0.3 U/公斤之甘精胰島素預先混合成一調配物)

結果：數據顯示於第 4 圖。組合物對於餐後葡萄糖增加具有如 AVE0010 (cf. 實施例 3) 之相同作用。甘精胰島素在吸收後之階段的降低血糖效果同樣地存在，但是被減弱(cf. 實施例 2)。此為甘精胰島素與 AVE0010 之協同作用，因為單獨之 AVE0010 對於葡萄糖濃度並不具有效果，在投與葡萄糖之後再次下降，且單獨的甘精胰島素對於餐後葡萄糖濃度並不具有效果。

實施例 5

犬隻之 OGTT：AVE0010/甘精胰島素組合物對於血漿胰島素及 c-胜肽濃度之效果

實驗依據實施例 1 所述規則進行。

- 重複 OGTT (2 克/公斤 p.o.)
- 雄性米格魯，n = 6
- 平均值 ± Sem
- 安慰劑 = Lantus®安慰劑
- AVE0010 (10 微克/公斤 s.c.)
- 甘精胰島素 (0.3 U/公斤 s.c.)
- AVE+Lan (= 將 10 微克/公斤之 AVE0010 及 0.3

U/公斤之甘精胰島素預先混合成一調配物)

C-胜肽在前胰島素轉化成胰島素期間釋放，且對於胰臟 β -細胞分泌胰島素作為一種標記。在葡萄糖負載試驗中，c-胜肽可用以決定胰臟之反應能力。

結果：數據顯示於第 5a 圖及第 5b 圖。在組合物組別中，胰島素之餐後降低緊接於增加的吸收後甘精胰島素濃度之後。對於組合物，C-胜肽濃度對應於在進食階段期間的 AVE0010 之胰島素曲線，及對應於在吸收後之階段期間的甘精胰島素之胰島素曲線。

實施例 6

犬隻之 OGTT：在合併之調配物中，對於甘精胰島素，不同比例之 AVE0010 的劑量降低效果。

實驗依據實施例 1 所述規則進行。

- 重複 OGTT (2 克/公斤 p.o.)
- 雄性米格魯，n = 6
- 平均值 \pm Sem
- 對照 = Lantus® 安慰劑
- AVE+Lan (= 將 0.15 至 1.0 微克/公斤之 AVE0010 及 0.3 U/公斤之甘精胰島素預先混合成一調配物)。在實施例 2 至 5 中，使用 10 微克/公斤之 AVE0010 濃度。結果：數據顯示於第 6 圖。AVE0010 劑量由 10 微克/公斤(cf.特別是實施例 4)減少至 1 微克/公斤(即，相差 10 倍)，及甘精胰島素與 AVE0010 比例之最終增加，並不影響 AVE0010 與甘精胰島素(cf.特別是實施例 4)之組合物的協同作用。僅在顯著較少之 AVE0010 劑

量，組合物之效果確實會接近單獨甘精胰島素之效果 (cf. 特別是第 2 圖)。因此 AVE0010 劑量至少可在一個等級內變化(即，相差至少 10 倍)，而不會喪失協同作用。

實施例 7

模式：糖尿病，胰島素-抗性 db/db 小鼠：甘精胰島素 /AVE0010 組合物與二種個別活性化合物之比較

動物

- 雌性 db/db 小鼠
- 年齡：10-11 週
- 每組數目：n = 10

研究設計

- 個別皮下注射安慰劑或試驗調配物
- 取血液樣本以測定血液葡萄糖

分組

- 安慰劑(=無 API 之 Lantus®安慰劑調配物)
- AVE0010 (10 微克/公斤 s.c.)
- 甘精胰島素 (5 IU/公斤 s.c.)
- AVE0010/甘精胰島素組合物 (將 10 微克/公斤之 AVE0010 與 5 IU/公斤之甘精胰島素 s.c.預先混合)

實施例 8

AVE0010/甘精胰島素組合物對於糖尿病 db/db 小鼠之血液葡萄糖的影響

實驗依據實施例 7 所述規則進行。

- 雌性 db/db 小鼠，10 週齡
- n=10，平均值±Sem
- 媒劑 = Lantus® 安慰劑
- AVE0010 (10 微克/公斤 sc)
- Lantus® (5 U/公斤 sc)
- AVE0010/甘精胰島素 (= 將 10 微克/公斤之 AVE0010 與 5 U/公斤之甘精胰島素預先混合成一調配物)

結果：數據顯示於第 7 圖。在糖尿病 db/db 小鼠中，與二種個別活性化合物比較下，AVE0010/甘精胰島素組合物對於血液葡萄糖濃度產生更快速且更明顯的下降。因此，組合物比二種單獨的活性化合物更能使糖尿病 db/db 小鼠接近正常血糖值。

實施例 9

AVE0010/甘精胰島素組合物對於糖尿病 db/db 小鼠之口服葡萄糖耐受性試驗的影響

實驗依據實施例 7 所述規則進行。此外，進行 OGTT (2 克/公斤 p.o. @ 30 分鐘)。

- 雌性 db/db 小鼠，11 週齡
- n=10，平均值±Sem
- 對照 = Lantus® 安慰劑
- AVE0010 (10 微克/公斤 sc)
- 甘精胰島素 (5 U/公斤 sc)
- AVE0010/甘精胰島素 (= 將 10 微克/公斤之 AVE0010 與 5 U/公斤之甘精胰島素預先混合成一調配

物)

結果：數據顯示於第 8 圖。AVE0010/甘精胰島素組合物導致明顯改善的葡萄糖耐受性，並降低吸收後葡萄糖濃度。

實施例 10

AVE0010/甘精胰島素組合物在活體外對於細胞激素 (cytokine) 誘導及脂毒性誘導之 β 細胞細胞凋零 (apoptosis) 的影響

- 胰島細胞瘤細胞株 INS-1，大鼠
- 與測試化合物培養 5 小時
- 進一步與細胞激素混合培養 22 小時 (1 奈克/毫升 IFN- γ + 4 奈克/毫升 IL-1 β) 或
- 進一步與 0.5 毫莫耳 FFA 培養 18 小時 (棕櫚酸鹽：BSA 3 : 1)

用於細胞凋零之量測為硫胱胺酸蛋白酶 -3 (caspase-3) 活性及細胞核之破碎，其與細胞凋零有關。

結果：數據顯示於第 9 圖。單獨之 AVE0010 或甘精胰島素 (glargine, Glar) 可預防細胞凋零 ~40-50%。AVE0010 與甘精胰島素之組合物預防細胞凋零明顯地較佳。基於此協同作用，對於細胞激素誘導及脂毒性誘導之細胞凋零，組合物產生增強保護。

實施例 11

“3 筆全覆 (3 pens cover all)”系統 (第 10 圖)

- 具有 3 種不同預定比例之預混合之筆：

-Mix A：每毫升含 100 U 甘精胰島素 + 66.66 微克 AVE0010

-Mix B：每毫升含 100 U 甘精胰島素 + 40 微克 AVE0010

-Mix C：每毫升含 100 U 甘精胰島素 + 25 微克 AVE0010

- 預混合之筆之使用：第 10 圖之表代表一實例，由每一劑量含 15 至 80 U 甘精胰島素及 10 至 20 微克 AVE0010 的治療範圍開始。對於特定病患，欲投與之甘精胰島素劑量被特定或預定。於左欄中查詢預定之劑量。MIX A-MIX C 欄中指定對應之 10 至 20 微克間的 AVE0010 劑量，選擇對應之 MIX，調劑，並投與。範圍為重疊：例如在需要 26 至 30 U 甘精胰島素的情況，將能選擇 MIX A 或 MIX B (具有較高劑量之 AVE0010)。相同地應用於 MIX B 及 C。例如，若要 50 U 胰島素之劑量，則可調劑 0.5 毫升之 MIX B 或 MIX C。此劑量含有 20 微克(MIX B)或 12.5 微克(MIX C)之 AVE0010。

- 結論：假定大概的 AVE0010 效果在 10 至 15 微克之間獲得，且治療效果介於 15 至 22 微克之間，若病患使用含有三種不同甘精胰島素：AVE0010 比例的三種預混合筆(Mix A、B 或 C)之其中一者，幾乎所有攝取 15-80 U 劑量之甘精胰島素的病患也可獲得 10 至 20 微克之間的 AVE0010 治療劑量。基於具有協同作用的甘精胰島素與 AVE0010(cf.實施例 6) 的廣範圍可能比

例，筆之比例可被定製，依此，對於每一劑量之甘精胰島素，在至少一種筆中具有協同作用的劑量之 AVE0010。

實施例 12

此實施例顯示當組合二或多種組成物時，二或多種活性化合物之組合物可如何調配，在此方法中，二種活性化合物可以任何所欲之數量及任何所欲之相互比例投與。於此考量到至少一種活性化合物必須因組合而不被稀釋(例如在投與之前經由直接混合)。

在此實施例中，名稱“活性物 A”及“活性物 B”代表任何所欲之活性化合物。尤其是，活性物 A 為胰島素，而活性物 B 為 GLP-1 作用劑。活性物 A 亦可為 GLP-1 作用劑，而活性物 B 亦可為胰島素。

1. 比較實施例

對於以活性物 A (例如胰島素)及活性物 B (例如 GLP-1 作用劑)之組合療法，提供之容器 1 含具有濃度 a 毫克/毫升之活性物 A 之組成物，及容器 2 含具有濃度 b 毫克/毫升之活性物 B 之組成物。

對於投與二種活性物之組合物，混合容器 1 之 V_1 毫升容積及容器 2 之 V_2 毫升容積。

對於二種活性物之投藥，在給予之濃度 a 及 b，依據欲投與之活性物 A 及 B 的量，選擇欲投與之容積 V_1 及 V_2 。基於活性物之量，決定二種活性物之容積 V_1 及 V_2 ，如下

活性物 A 之量： $V_1 \cdot a$ 毫克

活性物 B 之量： $V_2 \cdot b$ 毫克

二種組成物之混合物中，活性物 A 及 B 之濃度決定如下。

活性物 A： x 毫克/毫升 = $V_1 \cdot a / (V_1 + V_2)$

活性物 B： y 毫克/毫升 = $V_2 \cdot b / (V_1 + V_2)$

$V_1 + V_2$ 為總投與體積。此表示二種活性物相互稀釋。因此，以此系統，在改變活性物 B 之量的情況，並不能保持例如活性物 A 之濃度(例如胰島素之濃度)於預定程度。

2. 發明實施例

在此實施例中，對於以活性物 A (例如胰島素)及活性物 B (例如 GLP-1 作用劑)之組合療法，提供之容器 1 含具有濃度 a 毫克/毫升之活性物 A 之組成物，及容器 2 含具有濃度 a 毫克/毫升之活性物 A 及具有濃度 b 毫克/毫升之活性物 B 之組成物。因此，活性物 A 之濃度在二個組成物中是相同的。

對於投與二種活性物之組合物，混合容器 1 之 V_3 毫升容積及容器 2 之 V_2 毫升容積。

對於二種活性物之投藥，在給予之濃度 a 及 b ，依據欲投與之活性物 A 及 B 的量，選擇欲投與之容積 V_3 及 V_2 。基於活性物之量，決定二種活性物之容積 V_3 及 V_2 ，如下

活性物 A 之量： $(V_3 \cdot a + V_2) \cdot a$ (毫克)

活性物 B 之量： $V_2 \cdot b$ 毫克

活性物 A 及 B 之濃度決定如下。

活性物 A： a 毫克/毫升 = $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) / (V_3 + V_2)$

活性物 B : z 毫克/毫升 = $V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$

$V_3 + V_2$ 為總投與體積。由上述計算，明顯地，不管被投藥之 V_3/V_2 體積比例是多少，活性物 A 之濃度一直為 a 毫克/毫升，即固定不變。

將比較實施例(詳見第 1 段)與此發明實施例比較，顯然地，對於相等投藥量之活性物 A 及 B，發明實施例之所需總體積較低。

對於活性物 A 之給予之劑量 (活性化合物之量)，比較實施例中之數量：

$$V_1 \cdot a \text{ 毫克}$$

在發明實施例中，其為： $(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a)$ 毫克

由於活性化合物之數量在二種情況是相同的，

$$(V_3 \cdot a + V_2 \cdot a) = V_1 \cdot a$$

$$(V_3 + V_2) \cdot a = V_1 \cdot a$$

且 $V_3 + V_2 = V_1$

或 $V_3 = V_1 - V_2$

此時，投與活性物 B 之體積 V_2 在二種情況是相同的。

比較實施例中之總體積為 $V_1 + V_2$

發明實施例中之總體積為 $V_3 + V_2$

根據以上之方程式，對於發明實施例，情況為：

$$V_3 + V_2 = V_1 - V_2 + V_2 = V_1$$

此體積 V_1 小於比較實施例之體積 $V_1 + V_2$ 。

由於混合具有活性物 A 及 B 之組成物與具有活性物 A 之組成物，活性物 B 被稀釋，此稀釋少於比較實施例中之活性物 B 之稀釋 (即，濃度 $b >$ 濃度 $z >$ 濃

度 y) :

$$b > z$$

$$b > V_2 \cdot b / (V_3 + V_2)$$

$$b > b \cdot V_2 / (V_3 + V_2), \text{ 其中 } V_2 / (V_3 + V_2) < 1, \text{ 且}$$

$$z > y$$

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

$$1 / (V_3 + V_2) > 1 / (V_1 + V_2)$$

$$1 / (V_1 - V_2 + V_2) > 1 / (V_1 + V_2)$$

$$1 / V_1 > 1 / (V_1 + V_2)$$

因此，對於投與可變劑量之活性物 A (例如胰島素) 及 B (例如 GLP-1 作用劑)，本發明投藥系統比比較系統更具有三項優點：

- 活性物 A (例如胰島素) 之濃度可保持固定於預定程度。
- 當欲投與之活性物 A 及 B 的劑量相同時，欲投與之總體積較小。
- 活性物 B (例如 GLP-1 作用劑) 之稀釋少於比較試驗。因此，活性物 B 之濃度更容易地保持在預定範圍內。

本實施例可容易地延伸至具有三或多種活性化合物之藥劑，第一活性化合物存在於所有組成物中 (較佳為相同之重量分率)，且具有至少一種其他活性化合物在其他各組成物中，第一組成物可以相同比例混合其他各組成物，而不會使第一組成物中之活性化合物濃度被稀釋。

【圖式簡單說明】

第 1 圖：口服葡萄糖耐受性試驗之研究設計。

第 2 圖：犬隻之 OGTT：甘精胰島素相對於安慰劑之效果。

第 3 圖：犬隻之 OGTT：AVE0010 相對於安慰劑之效果。

第 4 圖：犬隻之 OGTT：AVE0010/甘精胰島素組合物對於血液葡萄糖濃度之效果。

第 5 圖：犬隻之 OGTT：AVE0010/甘精胰島素組合物對於血漿胰島素及 c-胜肽濃度之效果。

第 6 圖：犬隻之 OGTT：在合併之調配物中，對於甘精胰島素，不同比例之 AVE0010 的劑量降低效果。

第 7 圖：AVE0010/甘精胰島素組合物對於糖尿病 db/db 小鼠之血液葡萄糖的影響

第 8 圖：AVE0010/甘精胰島素組合物對於糖尿病 db/db 小鼠之口服葡萄糖耐受性試驗的影響

第 9 圖：AVE0010/甘精胰島素組合物在活體外對於細胞激素誘導及脂毒性誘導之 β 細胞細胞凋零的影響

第 10 圖：“3 隻筆全面涵蓋”系統

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98134861

A61k 38/26 (2006.01)

※申請日：98.10.15

※IPC 分類：A61k 38/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07k 14/605 (2006.01)

胰島素及 GLP-1 作用劑之組合

C07k 14/62 (2006.01)

A61p 3/10 (2006.01)

COMBINATION OF AN INSULIN AND A GLP-1
AGONIST

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種含至少一種胰島素及至少一種
GLP-1 受體作用劑之藥劑。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a medicament comprising at
least one insulin and at least one GLP-1 receptor agonist.

七、申請專利範圍：

1. 一種藥劑，其含有至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，該藥劑以含有各預定量之胰島素及 GLP-1 作用劑的方式被調配及/或混合，並可以適於病患個別需要之劑量投與。
2. 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其用於調整糖尿病患之禁食、餐後及/或吸收後之血液葡萄糖濃度。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之藥劑，其用於改善葡萄糖耐受性。
4. 如前述申請專利範圍中任一項之藥劑，其用於預防低血糖症。
5. 如前述申請專利範圍中任一項之藥劑，其用於預防胰臟 β -細胞功能喪失。
6. 如前述申請專利範圍中任一項之藥劑，其用於降低體重及/或用於預防體重增加。
7. 如前述申請專利範圍中任一項之藥劑，其包含第一醫藥組成物、及第二醫藥組成物、及任意地至少一種其他醫藥組成物，其相對於組成物總重，各包含至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，及含有不同重量分率之至少一種胰島素及/或至少一種 GLP-1 作用劑。
8. 如申請專利範圍第 7 項之藥劑，其在第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、及(當使用時)至少一種其他醫藥組成物中，選擇至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑之重量分率，以使醫藥組成物基於重量分率含有不同比例之胰島素與 GLP-1 作用劑。

9. 如申請專利範圍第 7 或 8 項之藥劑，該第一、第二、及(當使用時)其他組成物包含至少一種實質上相同重量分率之胰島素及不同重量分率之至少一種 GLP-1 作用劑。
10. 如申請專利範圍第 7 或 8 項之藥劑，該第一、第二、及(當使用時)其他組成物包含至少一種實質上相同重量分率之 GLP-1 作用劑及不同重量分率之至少一種胰島素。
11. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之藥劑，其包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物，該第一醫藥組成物包含至少一種胰島素，且該第二醫藥組成物包含至少一種 GLP-1 作用劑，該藥劑被調配及/或混合用以獨立投與第一及第二醫藥組成物。
12. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之藥劑，其包含第一醫藥組成物及第二醫藥組成物、及任意地至少一種其他醫藥組成物，該第一醫藥組成物包含至少一種胰島素，且該第二醫藥組成物包含至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑，而該至少一種其他醫藥組成物包含至少一種胰島素及至少一種其他活性化合物。
13. 如申請專利範圍第 12 項之藥劑，該第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、及(當使用時)至少一種其他組成物相對於組成物總重，包含實質上相同重量分率之胰島素。
14. 如前述申請專利範圍中任一項之藥劑，該至少一種胰島素獨立選自人類胰島素、其類似物、衍生物及

代謝物。

15. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，該至少一種胰島素獨立選自 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人類胰島素、Lys^{B28}Pro^{B29} 人類胰島素、B28 Asp 人類胰島素、及 B29Lys(ϵ -十四醯基), desB30 人類胰島素所組成之群組。
16. 如前述申請專利範圍中任一項之藥劑，該至少一種 GLP-1 作用劑獨立選自 GLP-1、其類似物及衍生物、促胰島素分泌肽-3、其類似物及衍生物、促胰島素分泌肽-4、其類似物及衍生物、及其藥理學上可耐受之鹽類所組成之群組。
17. 如申請專利範圍第 16 項之藥劑，該至少一種 GLP-1 作用劑獨立選自促胰島素分泌肽-4、desPro³⁶ 促胰島素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂ [AVE0010]、及 Arg³⁴, Lys²⁶(N ^{ϵ} (γ - 麩 胺 醯 基 (N ^{α} - 十 六 醯 基)))GLP-1(7-37)[利拉魯肽(liraglutide)]、及其藥理學上可耐受之鹽類所組成之群組。
18. 如申請專利範圍第 17 項之藥劑，該至少一種 GLP-1 作用劑獨立選自促胰島素分泌肽-4、其類似物、衍生物、及藥理學上可耐受之鹽類所組成之群組。
19. 如申請專利範圍第 18 項之藥劑，該至少一種 GLP-1 作用劑為 desPro³⁶ 促胰島素分泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂。
20. 如前述申請專利範圍中任一項之藥劑，該胰島素為 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人類胰島素，且該 GLP-1 作用劑為 desPro³⁶ 促胰島素分泌肽

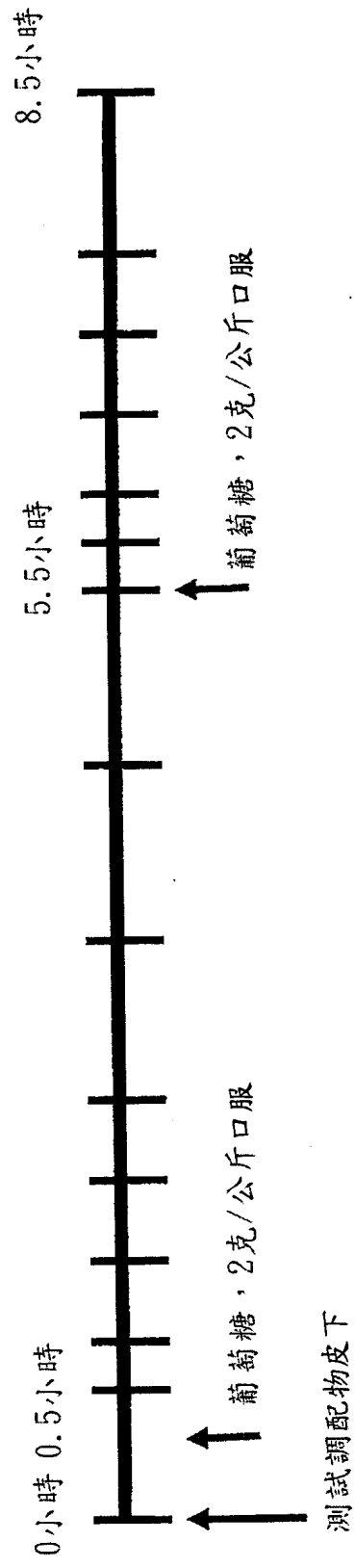
- 4(1-39)-Lys₆-NH₂ 或其藥理學上可耐受之鹽類。
21. 一種套組，其包含申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之藥劑。
22. 一種組合物，其包含 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) 人類胰島素及 desPro³⁶ 促胰島素分泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂ 及/或其藥理學上可耐受之鹽類。
23. 一種至少一種胰島素及至少一種 GLP-1 作用劑用於製備醫藥品之用途，該醫藥品用於治療糖尿病患者，尤其是第 1 或第 2 型糖尿病，用以調整禁食、餐後及/或吸收後之血液葡萄糖濃度，用以改善葡萄糖耐受性、用以預防低血糖症、用以預防胰臟 β 細胞之功能喪失、用以降低體重及/或用以預防體重增加。
24. 一種以申請專利範圍第 7 項之藥劑或含此藥劑之套組治療病患之方法，其包含
- (a) 選擇至少一種欲投與之胰島素之劑量，
 - (b) 選擇至少一種欲投與之 GLP-1 作用劑之劑量，
 - (c) 由藥劑之第一、第二、及(當使用時)至少一種其他組成物選擇一組成物，其包含(a)及(b)之濃度劑量，以使(a)及(b)之劑量以等量存在，及
 - (d) 決定並投與符合(a)及(b)之劑量的數量。
25. 如申請專利範圍第 24 項之方法，其用以調整禁食、餐後及/或吸收後血液葡萄糖濃度、用以改善葡萄糖耐受性、用以預防低血糖症、用以預防胰臟 β 細胞之功能喪失、用以降低體重及/或用以預防體重增加。

26. 如申請專利範圍第 24 或 25 項之方法，該步驟(c)以表為基礎進行。
27. 一種以申請專利範圍第 13 項之藥劑或含此藥劑之套組治療病患之方法，該藥劑包含：
- (i) 選擇至少一種欲投與之胰島素之劑量，及決定第一、第二、及(當使用時)至少一種其他組成物之總量，以便至少一種胰島素之經選擇之劑量存在於總量中，
 - (ii) 選擇至少一種欲投與之 GLP-1 作用劑之劑量，及決定第二組成物之數量，以便至少一種 GLP-1 作用劑之經選擇之劑量存在於第二組成物之數量中，
 - (iii) 適當時，選擇至少一種欲投與之其他活性化合物之劑量，及決定至少一種其他組成物之數量，以便至少一種其他活性化合物之經選擇之劑量存在於至少一種其他組成物之數量中，
 - (iv) 投與第一組成物之量至病患，經投與之量符合步驟(i)之總量減去步驟(ii)之第二組成物之數量，及適當時，減去步驟(iii)之至少一種其他組成物之數量，及
 - (v) 投與病患步驟(ii)中所決定之第二組成物之數量，及適當時，投與步驟(iii)中所決定之至少一種其他組成物之數量。
28. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其用以調整禁食、餐後及/或吸收後之血液葡萄糖濃度、用以改善葡萄糖耐受性、用以預防低血糖症、用以預防胰

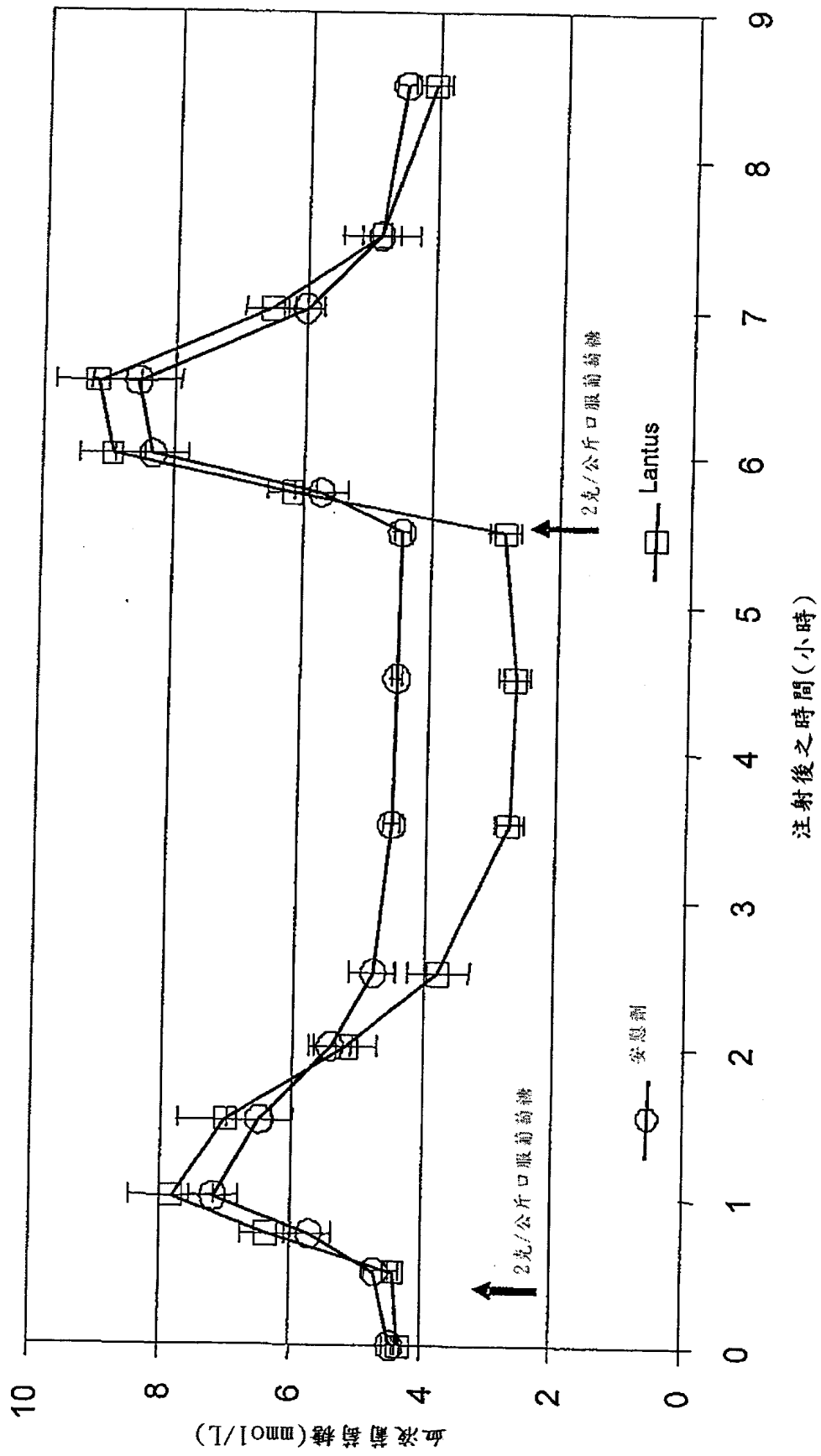
臟 β 細胞之功能喪失、用以降低體重及/或用以預防體重增加。

29. 如申請專利範圍第 27 或 28 項之方法，該步驟(i)、(ii)及/或(iii)以錠劑為基礎進行。
30. 一種製備申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之藥劑之方法，其包含調配及/或混合，使其各包含預定量之胰島素及 GLP-1 作用劑，並可以適於病患個體所需之劑量投與。
31. 一種裝置，其包含申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之藥劑或申請專利範圍第 21 項之套組，該裝置包含在分隔容器中的藥劑之醫藥組成物，並使醫藥組成物可相互獨立投藥。
32. 如申請專利範圍第 31 項之裝置，其用於注射。

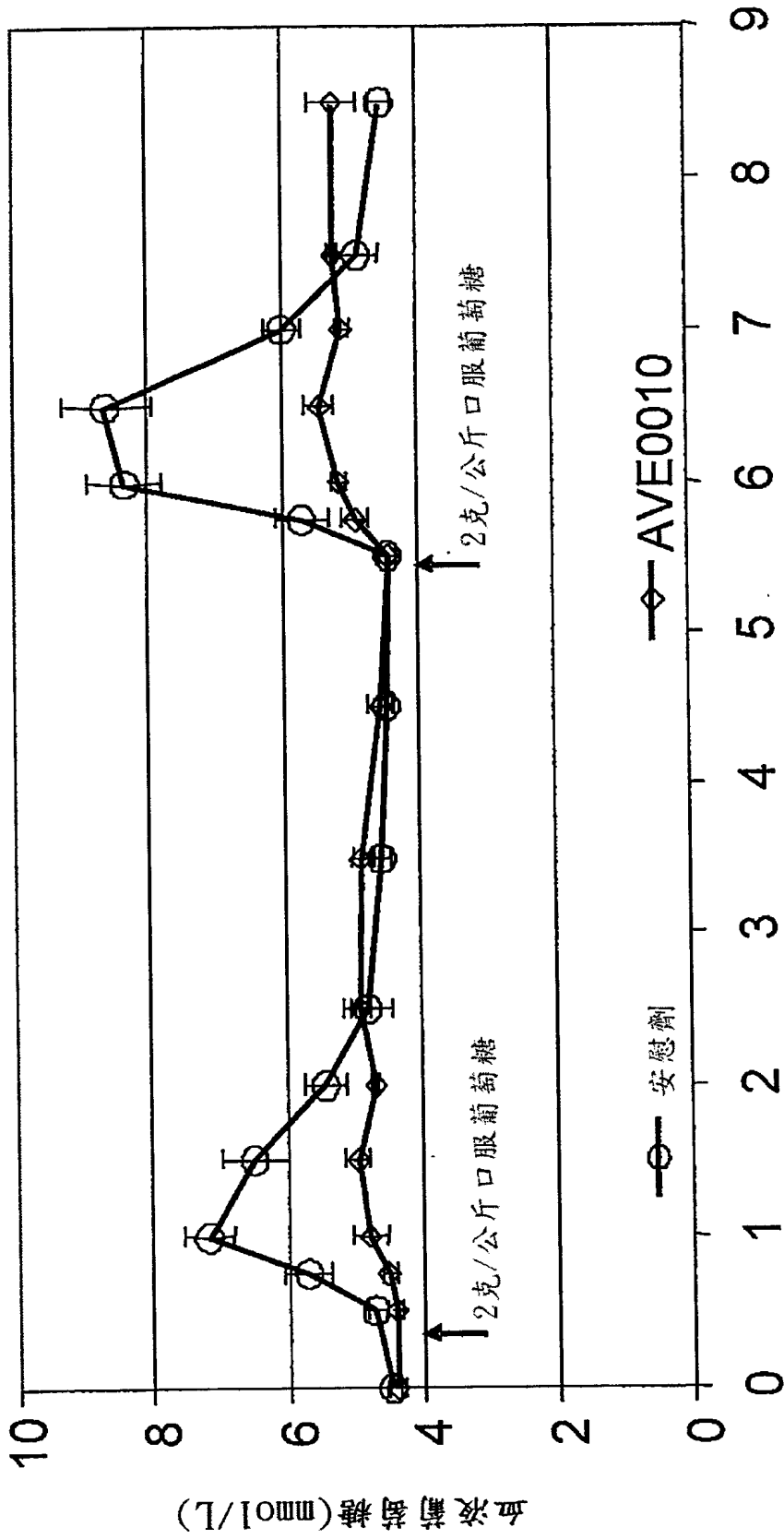
八、圖式：



第 1 圖

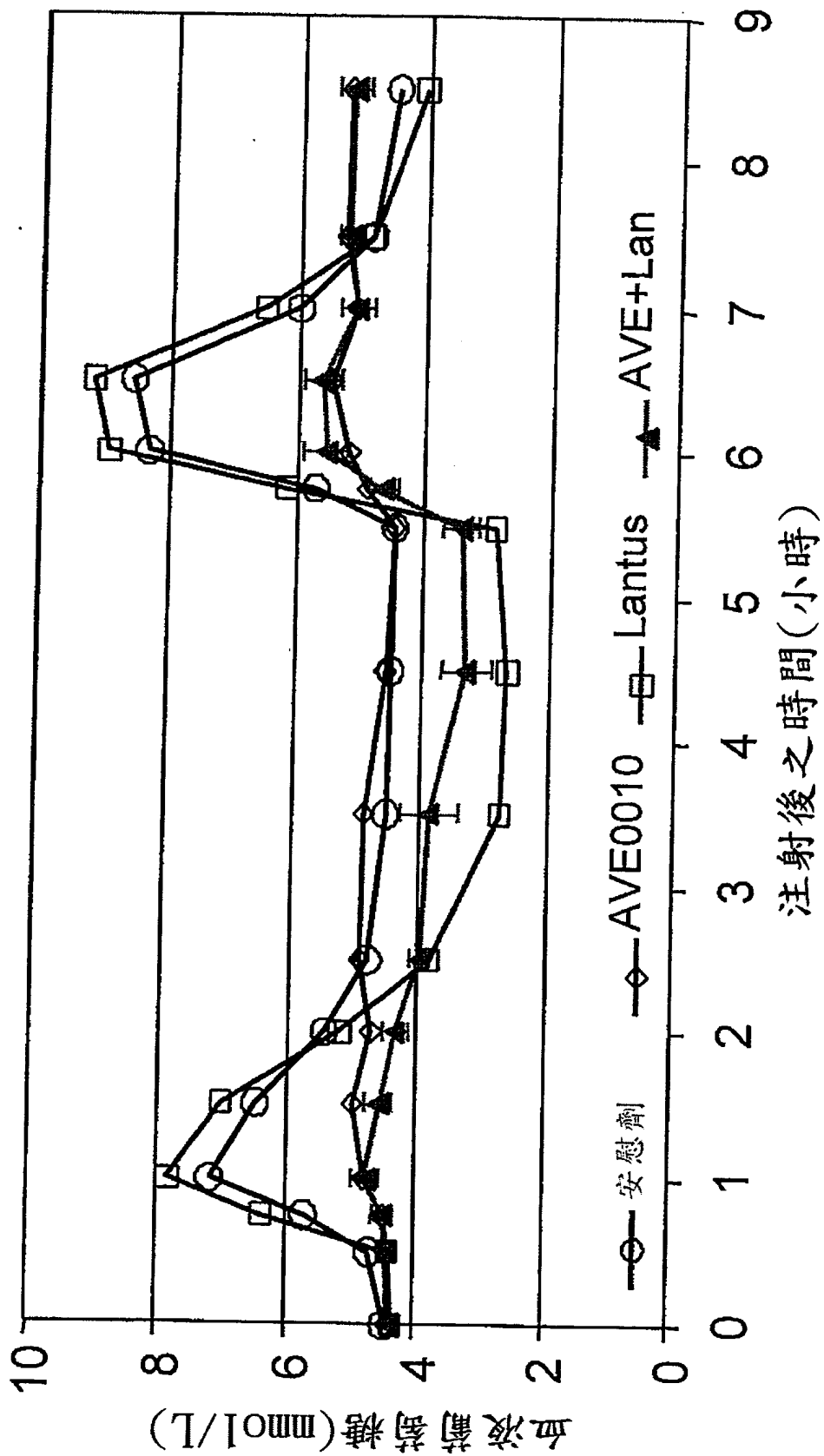


第 2 圖

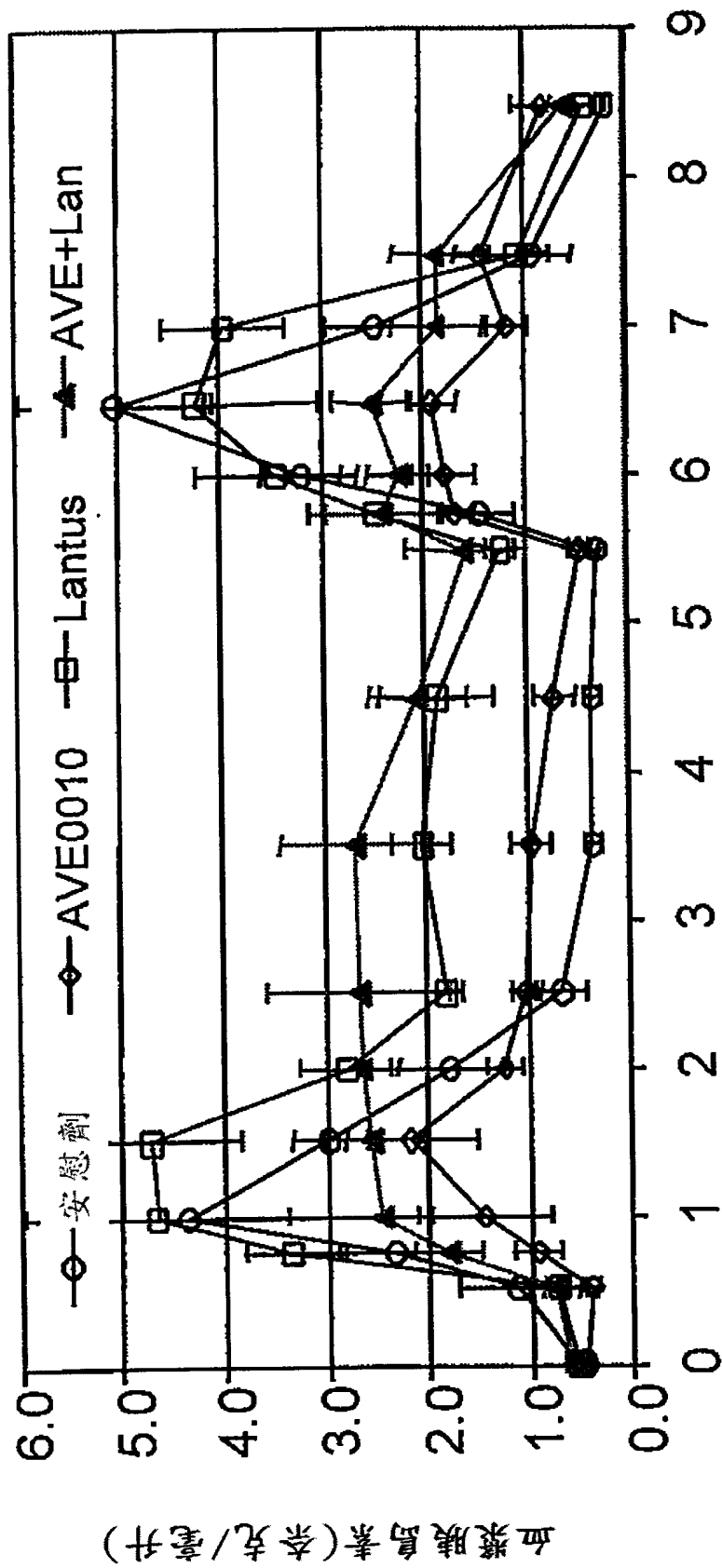


注射後之時間(小時)

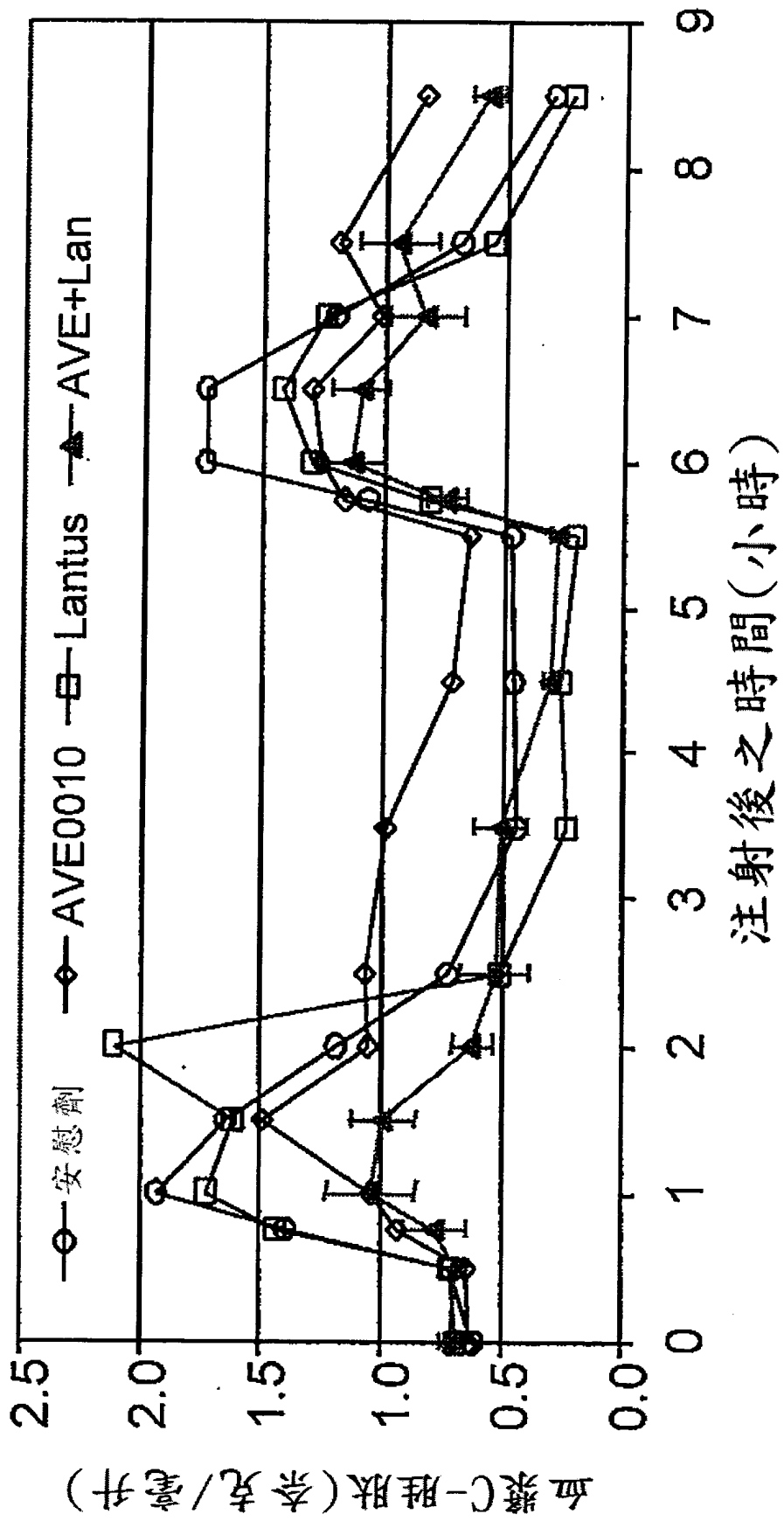
第3圖



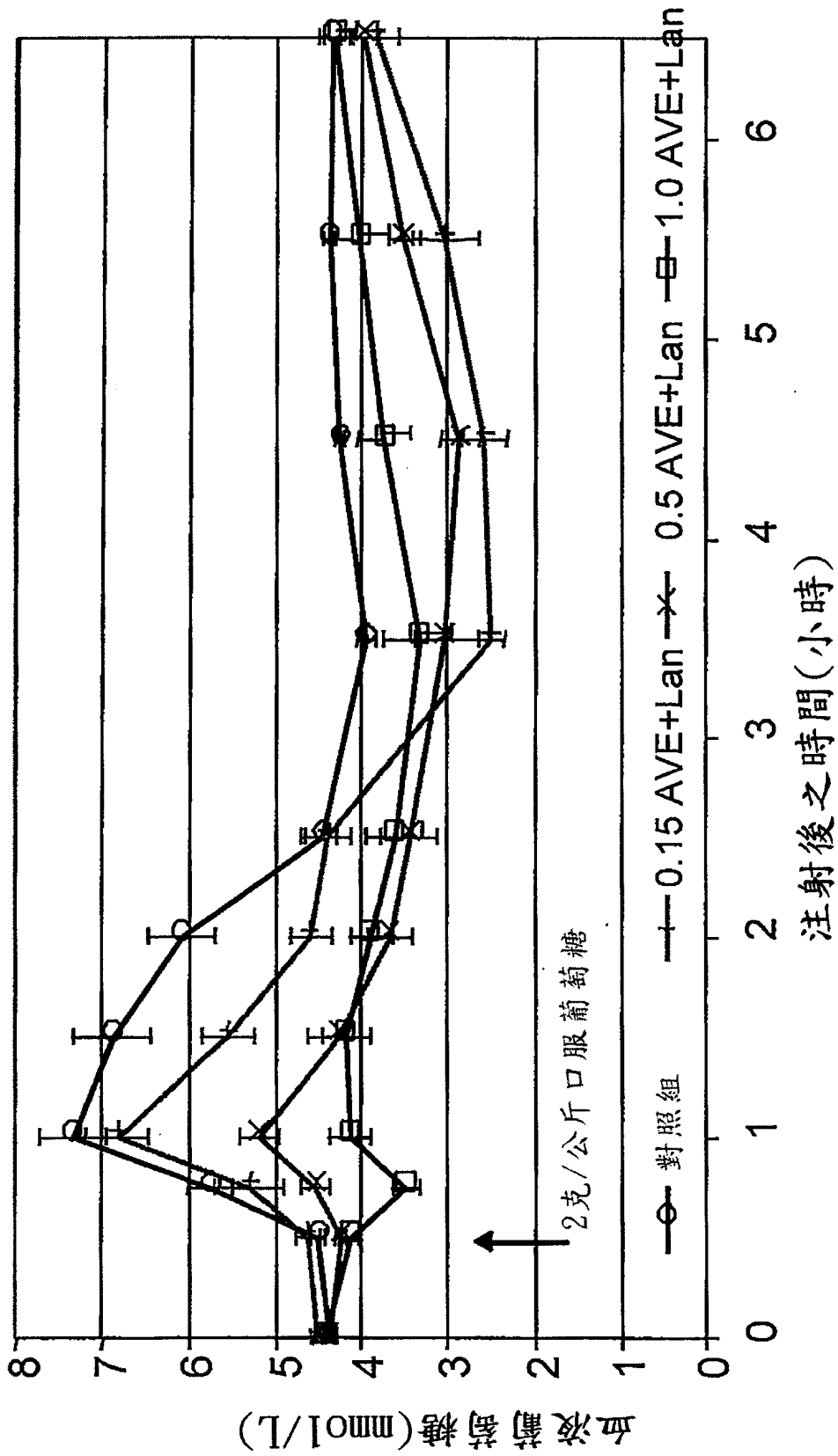
第 4 圖



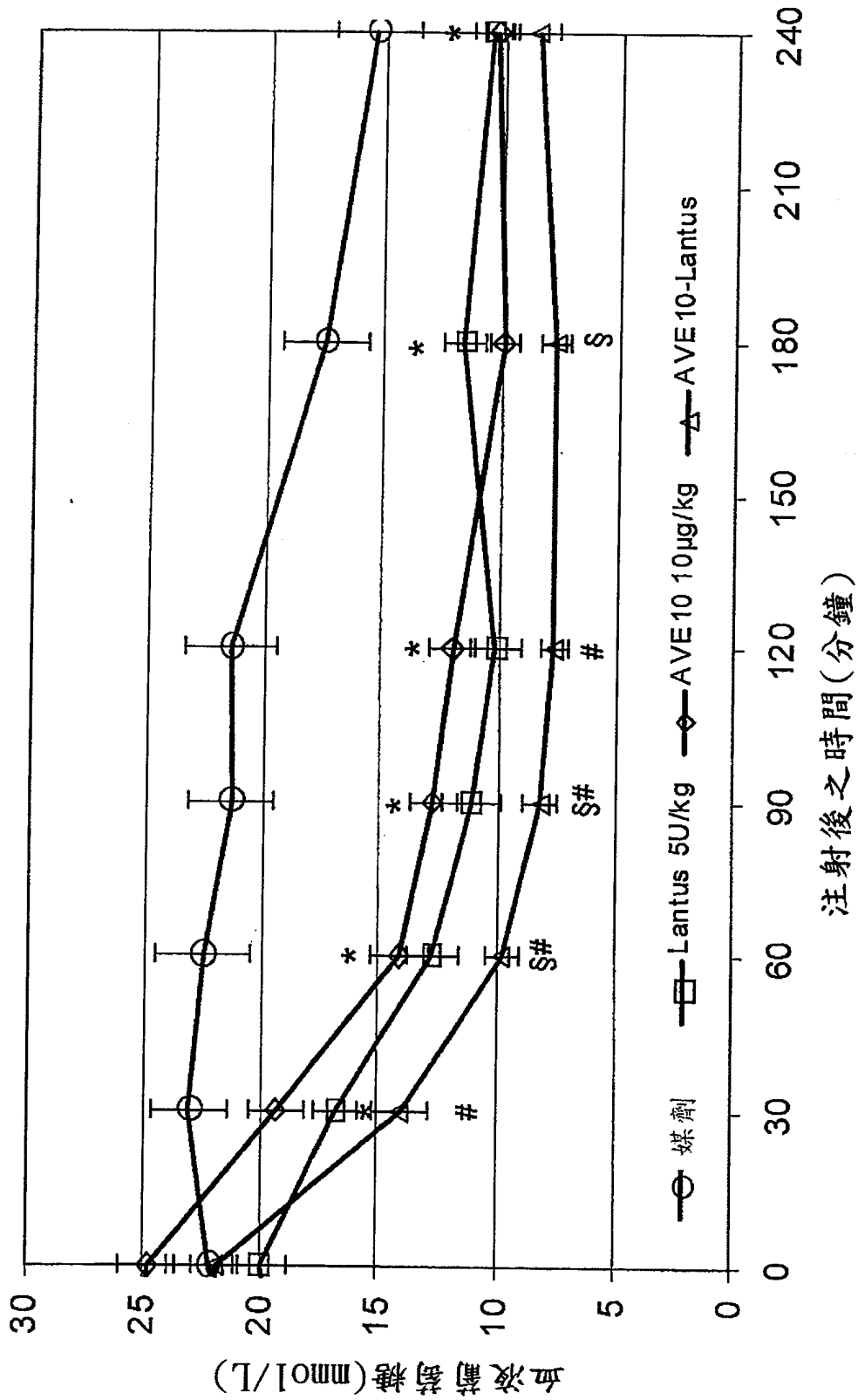
第 5a 圖



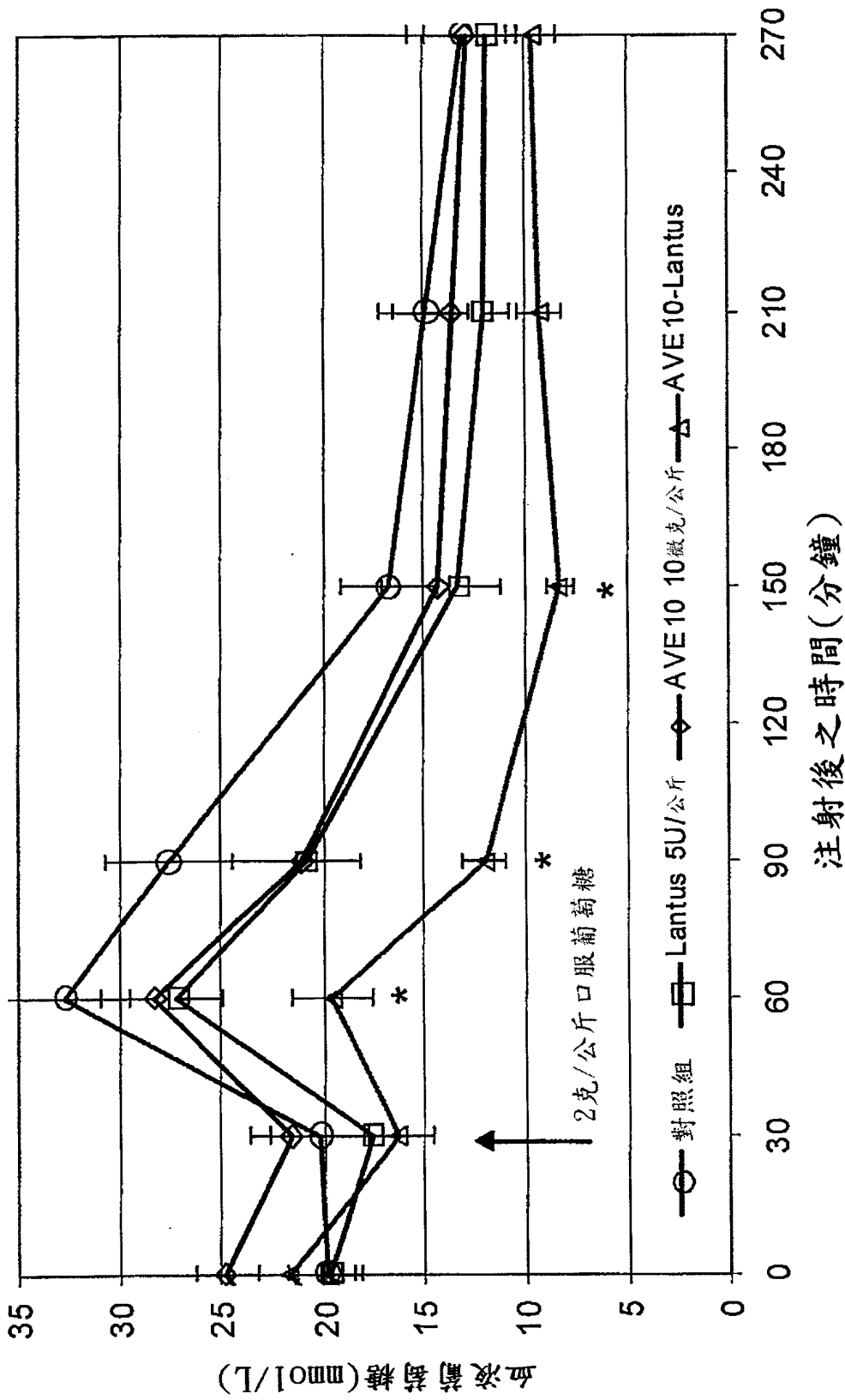
第 5b 圖



第 6 圖

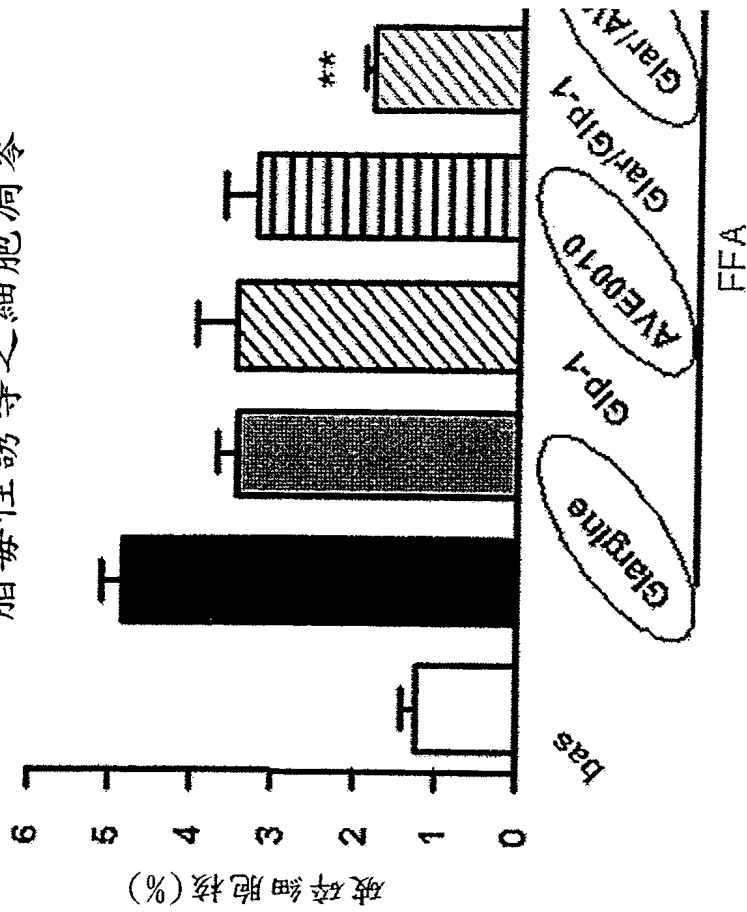


第 7 圖

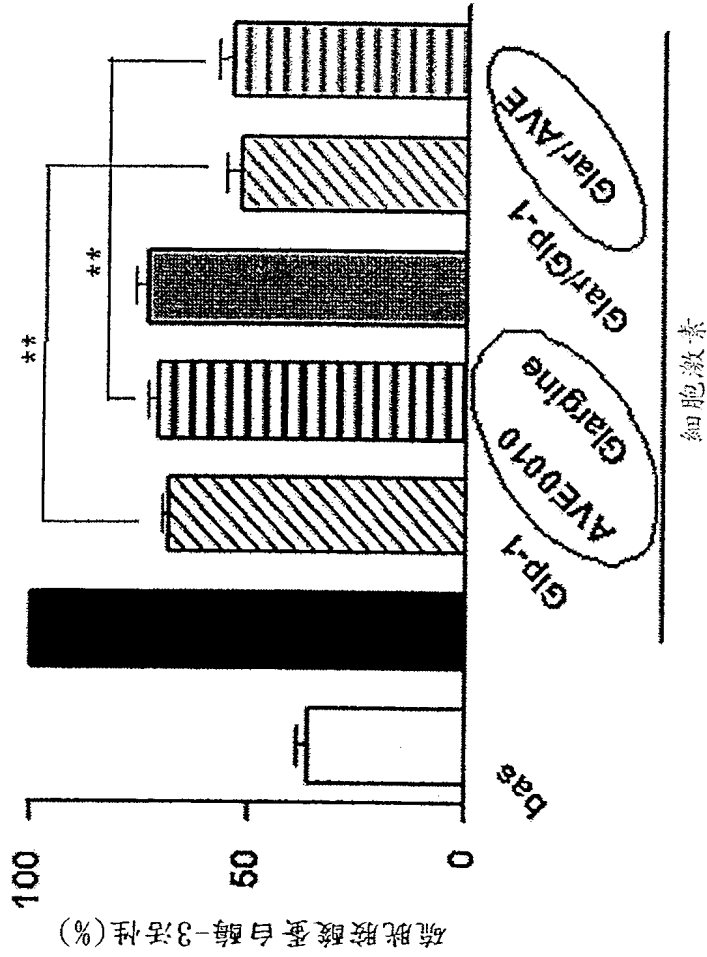


第 8 圖

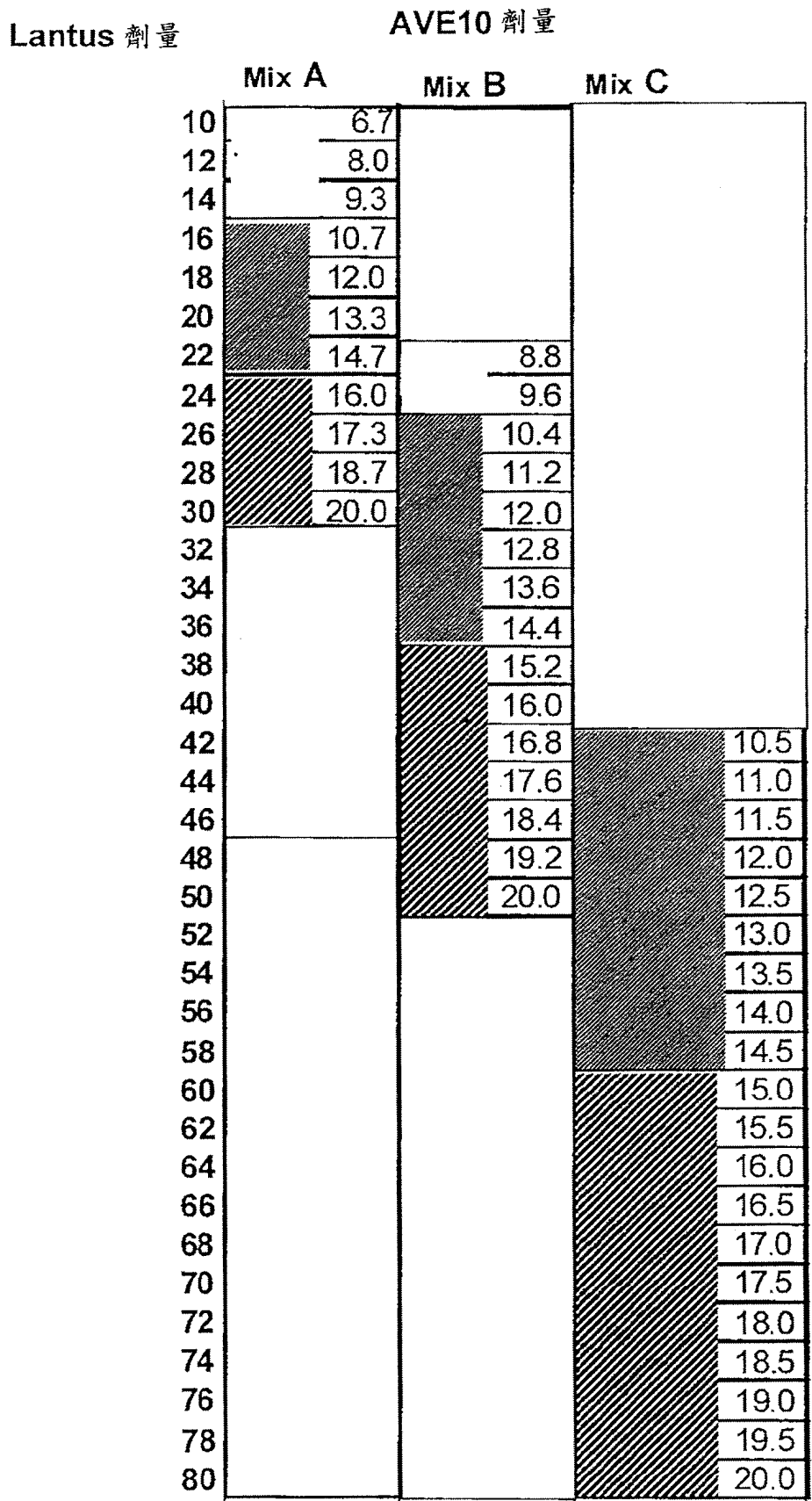
脂毒性誘導之細胞凋零



細胞激素誘導之細胞凋零



第 9 圖



第 10 圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(4)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無