



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105903005 A

(43)申请公布日 2016.08.31

(21)申请号 201511020513.X

A61P 3/10(2006.01)

(22)申请日 2009.05.03

A61P 1/00(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 3/04(2006.01)

61/071,538 2008.05.05 US

A61K 38/22(2006.01)

(62)分案原申请数据

200980116254.7 2009.05.03

(71)申请人 奥拉姆德有限公司

地址 以色列耶路撒冷

(72)发明人 米丽娅姆·基德隆

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 张福根 吴小瑛

(51)Int.Cl.

A61K 38/57(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书18页 附图2页

(54)发明名称

用于口服给予艾塞那肽的方法和组合物

(57)摘要

本发明提供包含byetta、鱼油和蛋白酶抑制剂的组合物,还提供用于治疗糖尿病的方法,所述方法包括给予所述组合物,本发明还提供用于口服或经直肠给予byetta的方法。

1. 一种口服药物组合物,其包含艾塞那肽、蛋白酶抑制剂和 ω -3脂肪酸。
2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述 ω -3脂肪酸源于鱼油。
3. 如权利要求1所述的组合物,其中所述抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)。
4. 如权利要求1所述的组合物,其中所述蛋白酶是丝氨酸蛋白酶。
5. 如权利要求1所述的组合物,其中所述蛋白酶是胰蛋白酶。
6. 如权利要求1所述的组合物,其还包含增强所述艾塞那肽通过肠粘膜屏障吸收的物质。
7. 如权利要求6所述的组合物,其中所述物质是EDTA或其盐。
8. 如权利要求6所述的组合物,其中所述物质是胆汁酸或其碱金属盐。
9. 如权利要求1所述的组合物,其还包含抑制所述艾塞那肽在受试者胃中消化的包衣。
10. 如权利要求9所述的组合物,其中所述包衣是肠溶衣或明胶包衣。
11. 权利要求1至10中任一项所述的组合物在制备用于治疗糖尿病的药物中的用途。
12. 权利要求1至10中任一项所述的组合物在制备用于减少受试者的食物摄取的药物中的用途。
13. 权利要求1至10中任一项所述的组合物在制备用于减少受试者胃运动的药物中的用途。
14. 权利要求1至10中任一项所述的组合物在制备用于降低受试者血浆胰高血糖素的药物中的用途。
15. 一种直肠给药药物组合物,其包含艾塞那肽、蛋白酶抑制剂和 ω -3脂肪酸。
16. 如权利要求15所述的组合物,其中所述 ω -3脂肪酸源于鱼油。
17. 如权利要求15所述的组合物,其中所述抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)。
18. 如权利要求15所述的组合物,其中所述蛋白酶是丝氨酸蛋白酶。
19. 如权利要求15所述的组合物,其中所述蛋白酶是胰蛋白酶。
20. 如权利要求15所述的组合物,其还包含增强所述艾塞那肽通过肠粘膜屏障吸收的物质。
21. 如权利要求20所述的组合物,其中所述物质是EDTA或其盐。
22. 如权利要求20所述的组合物,其中所述物质是胆汁酸或其碱金属盐。
23. 如权利要求15所述的组合物,其还包含抑制所述艾塞那肽在受试者胃中消化的包衣。
24. 如权利要求23所述的组合物,其中所述包衣是肠溶衣或明胶包衣。
25. 权利要求15至24中任一项所述的组合物在制备用于治疗糖尿病的药物中的用途。
26. 权利要求15至24中任一项所述的组合物在制备用于减少受试者的食物摄取的药物中的用途。
27. 权利要求15至24中任一项所述的组合物在制备用于减少受试者胃运动的药物中的用途。
28. 权利要求15至24中任一项所述的组合物在制备用于降低受试者血浆胰高血糖素的药物中的用途。

用于口服给予艾塞那肽的方法和组合物

[0001] 本申请是申请日为2009年5月3日,申请号为200980116254.7,发明名称为“用于口服给予艾塞那肽的方法和组合物”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供了包含艾塞那肽(Exenatide)的口服组合物及其给药方法。

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] 艾塞那肽是胰高血糖素样肽(GLP-1)激动剂,其是由美国食品及药物管理局批准的当II型糖尿病患者用二甲双胍得到理想控制时的辅助治疗。其是肠降血糖素模拟物,并且加强胰岛素分泌,同时抑制胰高血糖素分泌,且减缓胃排空。

[0005] 艾塞那肽(商品名Byetta)由Amylin Pharmaceuticals和Eli Lilly公司(Eli Lilly and Company)生产并销售。艾塞那肽是生长在美国西南部几个州的蜥蜴希拉毒蜥(Gila monster)唾液中激素exendin-4的合成形式。人对艾塞那肽的典型反应包括:改进内源胰岛素的初期快速释放,抑制胰腺胰高血糖素的释放,延迟胃排空以及降低食欲,这些都有降低血糖的作用。与磺酰脲和美格列奈类(meglitinides)不同,艾塞那肽仅在葡萄糖存在下提高胰岛素的合成和分泌,降低了低血糖的风险。一些医师还将Byetta用于治疗胰岛素抵抗。

[0006] 艾塞那肽提高了胰腺对进食的响应反应(即增加胰岛素分泌),其结果是释放更多、更适量的胰岛素,这有助于降低由进食导致的血糖升高。血糖水平一旦降低到接近正常值,胰腺产生胰岛素的反应就下降;然而,其他药物(例如,注射胰岛素)可有效降低血糖,但会“过度打击”其靶标并导致血糖过低,导致低血糖的危险状况。

[0007] 艾塞那肽还抑制了胰腺响应进食的胰高血糖素释放,其有助于阻止肝脏在不需要糖时产生过量的糖,从而预防高血糖(高的血糖水平)。

[0008] 艾塞那肽有助于减缓胃排空,并由此降低由进餐导致葡萄糖在血流中出现的速率。

[0009] 艾塞那肽具有降低食欲的精细且长久的作用,并可由此减少体重的增加。使用艾塞那肽的大多数人体重缓慢减轻,而在艾塞那肽治疗起始阶段超重最多的那些人通常出现最大的体重减轻。临床试验已经证明在连续2.25年的使用中,体重减轻作用保持相同的速率。当将体重减轻分成四分位数时,最高的25%经历明显体重减轻,而最低的25%没有体重减轻或体重少量增加。

[0010] 艾塞那肽降低肝脏脂肪含量。肝脏或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)中的脂肪积累与多种代谢障碍密切相关,特别是II型糖尿病患者中出现的低HDL胆固醇和高甘油三酯。已清楚表明艾塞那肽减少了小鼠的肝脏脂肪,而最近发现艾塞那肽减少了人的肝脏脂肪。

[0011] 艾塞那肽是由39个氨基酸组成的多肽,其分子量为4186.6。离体人胎盘灌注研究在胎儿侧检测到的水平极低(胎儿:母体比例为0.017)。

[0012] 目前,艾塞那肽作为皮下注射施用,其通常与磺酰脲或二甲双胍一起给予。尽管其具有适度的降低空腹血糖作用,但其对餐后血糖的降低非常明显。

[0013] 本发明解决了对施用艾塞那肽的可选方法的需求。

发明内容

[0014] 在一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽和蛋白酶抑制剂的组合物,其中所述组合物是口服药物组合物或直肠给药药物组合物(rectal pharmaceutical composition)。

[0015] 在另一个实施方式中,本发明提供了口服或经直肠给予受试者艾塞那肽的方法,从而使大部分(substantial fraction)艾塞那肽在通过受试者的肠粘膜屏障或直肠组织吸收后保持其活性,所述方法包括口服或经直肠给予受试者包含所述艾塞那肽的药物组合物。

[0016] 在另一个实施方式中,本发明提供了用于治疗受试者糖尿病的方法,所述方法包括口服或经直肠给予受试者包含艾塞那肽的药物组合物,从而治疗糖尿病。

[0017] 在另一个实施方式中,本发明提供了用于减少受试者食物摄取的方法,所述方法包括口服或经直肠给予受试者包含艾塞那肽的药物组合物,从而减少受试者的食物摄取。

[0018] 在另一个实施方式中,本发明提供了用于减少受试者胃运动的方法,所述方法包括口服或经直肠给予受试者包含艾塞那肽的药物组合物,从而减少受试者的胃运动。

[0019] 在另一个实施方式中,本发明提供了用于降低受试者血浆胰高血糖素的方法,所述方法包括口服或经直肠给予受试者包含艾塞那肽的药物组合物,从而减少受试者的血浆胰高血糖素。

附图说明

[0020] 图1:显示与对照相比,Exendin-4口服剂型在犬中的血糖降低作用的图。

[0021] 图2:在直肠给药剂型(硬质明胶胶囊,100 μ g Excedin-4)、注射剂型(2.5 μ g Byetta GeneScript和2.5 μ g商购Byetta(Byetta Commercial))和对照中比较Exendin-4在犬中的血糖降低作用的图,其中数值计算作 Δ 时间0(由在给定时间获得的各个数值推导出时间0的血糖浓度)。

[0022] 图3:在口服剂型(100 μ g Excedin-4)、对照和注射剂型(2.5 μ g Byetta GeneScript和2.5 μ g商购Byetta)中比较Exendin-4在犬中的血糖降低作用的图(由在给定时间获得的各个数值推导出时间0的血糖浓度)。

图4:对健康比格犬以标示的剂量口服给予艾塞那肽制剂(75或100 μ g)或皮下注射艾塞那肽(2.5 μ g SC)后从血液获得的葡萄糖AUC值(0-150分钟)与安慰剂对照的对比。

具体实施方式

[0023] 本发明提供了包含艾塞那肽和 ω -3脂肪酸的组合物和方法。在另一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽和蛋白酶抑制剂的组合物和方法。在另一个实施方式中,本

发明提供了包含艾塞那肽和增强剂例如EDTA及其盐例如Na-EDTA的组合物和方法。在另一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽和Na-EDTA的组合物和方法。在另一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽、 ω -3脂肪酸和Na-EDTA的组合物和方法。在另一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽的口服组合物。在另一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽和Na-EDTA的口服组合物。在另一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽、 ω -3脂肪酸和Na-EDTA的口服组合物。在另一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽和Na-EDTA的直肠给药组合物。在另一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽、 ω -3脂肪酸和Na-EDTA的直肠给药组合物。在一个实施方式中,本发明提供了包含艾塞那肽和 ω -3脂肪酸的组合物。如本文(实施例)所述,此类组合物具有口服施用艾塞那肽的应用性,从而使艾塞那肽以活性形式通过肠道被吸收入血流中。

[0024] 在另一个实施方式中,艾塞那肽活性成分的专利商品名为Byetta。在另一个实施方式中,艾塞那肽被命名为AC2993,并且是合成的exendin-4。在另一个实施方式中,艾塞那肽是39个氨基酸的肽。在另一个实施方式中,艾塞那肽包含氨基酸序列: HGEFTFTSDLKQMEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS(SEQ ID NO:1)。在另一个实施方式中,艾塞那肽包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在另一个实施方式中,艾塞那肽包含与SEQ ID NO:1具有至少70%同一性的氨基酸序列。在另一个实施方式中,艾塞那肽包含与SEQ ID NO:1具有至少80%同一性的氨基酸序列。在另一个实施方式中,艾塞那肽包含与SEQ ID NO:1具有至少90%同一性的氨基酸序列。在另一个实施方式中,艾塞那肽包含与SEQ ID NO:1具有至少95%同一性的氨基酸序列。在另一个实施方式中,艾塞那肽包含与SEQ ID NO:1具有至少99%同一性的氨基酸序列。

[0025] 在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂对治疗糖尿病有效。在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂增强胰岛素的分泌。在另一个实施方式中,艾塞那肽增强了葡萄糖依赖性胰岛素分泌。在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂抑制了高胰高血糖素的分泌。在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂降低了胃排空的速率。在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂与胰腺的胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体结合。在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂减少食物摄取。在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂导致体重减轻。在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂包括胰岛素增敏作用。在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂改进了II型糖尿病患者的血糖控制。在另一个实施方式中,本发明的口服或直肠给药艾塞那肽制剂改进了单独或组合用磺酰脲或二甲双胍治疗的II型糖尿病患者的血糖控制。

[0026] 在另一个实施方式中,艾塞那肽是包含与哺乳动物GLP-1重叠53%的氨基酸序列的Exendin-4。在另一个实施方式中,包含艾塞那肽的口服或直肠给药制剂具有DPP-IV降解抗性。在另一个实施方式中,包含艾塞那肽的口服或直肠给药制剂降低餐后血糖。在另一个实施方式中,包含艾塞那肽的口服或直肠给药制剂诱导胰岛素和胰淀素(Amylin)的释放。在另一个实施方式中,包含艾塞那肽的口服或直肠给药制剂与体重增加无关。在另一个实施方式中,包含艾塞那肽的口服或直肠给药制剂降低餐后的血清甘油三酯浓度。在另一个实施方式中,包含艾塞那肽的口服或直肠给药制剂引起的副反应少于包含艾塞那肽的注射

制剂。在另一个实施方式中,使用包含艾塞那肽的口服或直肠给药制剂的治疗不引起恶心。在另一个实施方式中,使用包含艾塞那肽的口服或直肠给药制剂的治疗仅引起轻微的恶心。在另一个实施方式中,使用包含艾塞那肽的口服或直肠给药制剂的治疗不引起胃轻瘫(gastroparesis)。

[0027] 在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为10mcg至1mg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为10mcg至25mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为25mcg至50mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为50mcg至60mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为60mcg至70mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为70mcg至80mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为80mcg至90mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为90mcg至100mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为100mcg至110mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为110mcg至125mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为125mcg至150mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为150mcg至175mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为175mcg至200mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为200mcg至220mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为220mcg至240mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为240mcg至260mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为260mcg至300mcg。

[0028] 在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为300mcg至350mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为350mcg至400mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为400mcg至450mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为450mcg至500mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为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,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为700mcg至800mcg。在另一个实施方式中,本文所述制剂中的艾塞那肽的量为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。

[0029] 在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天给予一次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天给予两次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天给予三次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天给予四次。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂每天给予五次。在另一个实施方式中,由本领域技术人员确定本文所述艾塞那肽制剂的剂量。在另一个实施方式中,由本领域技术人员确定本文所述艾塞那肽制剂的每日剂量。在另一个实施方式中,由本领域技术人员确定本文所述艾塞那肽制剂的每日给药方案。

[0030] 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分钟给予。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分钟给予。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分钟给予。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分钟给予。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分钟给予。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分钟给予。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分钟给予。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分钟给予。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分钟给予。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分钟给予。

[0031] 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作为与包含艾塞那肽的注射剂型相关的副作用的恶心。在另一个实施方式中,本文所述的艾塞那肽制剂不诱导作为与包含艾塞那肽的注射剂型相关的副作用的恶心。

[0032] 在另一个实施方式中,使用缓释剂型(例如缓释微胶囊)能够将治疗频率降低至每天一次或两次。在另一个实施方式中,艾塞那肽的剂量随着给药频率的减少而相应增加。

[0033] 艾塞那肽的每种剂量代表本发明的单独实施方式。测量艾塞那肽水平的方法在本领域是公知的。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艾塞那肽对所观察到的艾塞那肽水平升高的相对贡献。在另一个实施方式中,通过本领域已知的任意其他方法测量艾塞那肽水平。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0034] 在一些实施方式中, ω -3脂肪酸源于例如鼠尾草(chia)、紫苏、亚麻、胡桃、马齿苋、越橘、沙棘和大麻的种子的植物源。在一些实施方式中,也能够从爱莎伊棕榈(acai palm)的果实中找到 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。

[0035] 在另一个实施方式中,本发明方法和组合物的 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。

[0036] 在另一个实施方式中,本发明的组合物还包含蛋白酶抑制剂。在另一个实施方式中,本发明的组合物还包含至少两种蛋白酶抑制剂的组合。本文提供的蛋白酶抑制剂增强了 ω -3脂肪酸保护艾塞那肽并促进其在肠道中吸收的能力。

[0037] 在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂抑制了肽酶的作用。在一个实施方式中,蛋白酶

抑制剂增强了 ω -3脂肪酸保护本发明的蛋白质并促进其在肠道中吸收的能力。在一些实施方式中,本发明的蛋白酶抑制剂是蛋白质。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂包括:半胱氨酸蛋白酶抑制剂、丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin)、胰蛋白酶抑制剂、苏氨酸蛋白酶抑制剂、天冬氨酸蛋白酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂。在一些实施方式中,蛋白酶抑制剂包括自杀性抑制剂、过渡态抑制剂或螯合剂。

[0038] 在一个实施方式中,所述蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)。在另一个实施方式中,所述蛋白酶抑制剂是AEBSF-HCl。在另一个实施方式中,所述蛋白酶抑制剂是(ϵ)-氨基己酸。在另一个实施方式中,所述抑制剂是(α)1-抗胰凝乳蛋白酶。在另一个实施方式中,所述抑制剂是抗蛋白酶(antipain)。在另一个实施方式中,所述抑制剂是抗凝血酶III。在另一个实施方式中,所述抑制剂是(α)1-抗胰蛋白酶([α]1-蛋白酶抑制剂)。在另一个实施方式中,所述抑制剂是APMSF-HCl(4-脒苯基-甲磺酰氟)。在另一个实施方式中,所述抑制剂是spontinin。在另一个实施方式中,所述抑制剂是苄脒-HCl。在另一个实施方式中,所述抑制剂是抑凝乳蛋白酶素。在另一个实施方式中,所述蛋白酶抑制剂是DFP(二异丙基氟-磷酸酯)。在另一个实施方式中,所述抑制剂是亮肽素。在另一个实施方式中,所述抑制剂是PEFABLOC® SC(4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氟盐酸盐)。在另一个实施方式中,所述蛋白酶抑制剂是PMSF(苯甲基磺酰氟)。在另一个实施方式中,所述抑制剂是TLCK(1-氯-3-磺酰氨基-7-氨基-2-庚酮HCl)。在另一个实施方式中,所述抑制剂是TPCK(1-氯-3-磺酰氨基-4-苯基-2-丁酮)。在另一个实施方式中,所述抑制剂是来自蛋清的胰蛋白酶抑制剂(卵类粘蛋白)。在另一个实施方式中,所述抑制剂是来自大豆的胰蛋白酶抑制剂。在另一个实施方式中,所述抑制剂是抑酶肽。在另一个实施方式中,所述抑制剂是羟乙磺酸喷他脒。在另一个实施方式中,所述抑制剂是胃蛋白酶抑制剂。在另一个实施方式中,所述抑制剂是胍鎓(guanidium)。在另一个实施方式中,所述抑制剂是 α 2-巨球蛋白。在另一个实施方式中,所述抑制剂是锌的螯合剂。在另一个实施方式中,所述抑制剂是碘乙酸。在另一个实施方式中,所述抑制剂是锌。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0039] 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,所述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。

[0040] 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。

[0041] 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1000k.i.u.(激肽释放酶灭活单位)/剂。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。

[0042] 蛋白酶抑制剂的每种量代表本发明的单独实施方式。

[0043] 在另一个实施方式中,本发明方法和组合物的蛋白酶抑制剂的靶蛋白酶是丝氨酸蛋白酶。在另一个实施方式中,所述蛋白酶是胰蛋白酶。在另一个实施方式中,所述蛋白酶是胰凝乳蛋白酶。在另一个实施方式中,所述蛋白酶是羧肽酶。在另一个实施方式中,所述蛋白酶是氨基肽酶。在另一个实施方式中,所述蛋白酶是在十二指肠或小肠中发挥作用的任何其他蛋白酶。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0044] 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。此类物质在本文中称作“增强剂”。如本文所提供,当增强剂与 ω -3脂肪酸一起使用时,所述增强剂增强了艾塞那肽被肠道吸收的能力。

[0045] 在一个实施方式中,所述增强剂是十二酰磷脂酰胆碱(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。在优选的实施方式中,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(β -mannanase)的组合实现吸收的增强。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)。

[0046] 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。

[0047] 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鹅胆酸(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(5 β -cholanolic acid)。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。

[0048] 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。

[0049] 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。

[0050] 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。

[0051] 增强剂的每种类型和量都代表本发明的单独实施方式。

[0052] 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(digestion)的包衣。

[0053] 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,包衣以多层施用。在一个实施方式中,包衣是与肠粘膜选择性结合并因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,将根据期望的释放部位和/或释放特征使用pH敏感性包衣。

[0054] 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,例如描述于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。每种方法都代表本发明的单独实施方式。

[0055] 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。已证明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。

[0056] 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,使用微胶囊保护艾塞那肽不在胃中消化。施用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。

[0057] 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

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。

[0058] 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。

[0059] 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。

[0060] 在另一个实施方式中,本发明提供了口服或经直肠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的肠粘膜屏障或直肠粘膜屏障吸收后保持其活性,所述方法包括口服或经直肠给予受试者包含艾塞那肽和蛋白酶抑制剂的药物组合物,从而口服或经直肠给予受试者艾塞那肽。在另一个实施方式中,本发明提供了口服或经直肠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的肠粘膜屏障或直肠粘膜屏障吸收后保持其活性,所述方法包括口服或经直肠给予受试者包含艾塞那肽和 ω -3脂肪酸的药物组合物。

[0061] 在另一个实施方式中,本发明提供了用于治疗受试者糖尿病的方法,所述方法包括口服或经直肠给予所述受试者包含艾塞那肽和 ω -3脂肪酸的药物组合物,从而治疗糖尿病。

[0062] 在一个实施方式中,所述糖尿病是I型糖尿病。在另一个实施方式中,所述糖尿病是II型糖尿病。在另一个实施方式中,所述糖尿病是胰岛素依赖性糖尿病。在另一个实施方式中,所述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。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0063] 在一个实施方式中,所述艾塞那肽组合物治疗每天施用六次。在一个实施方式中,所述艾塞那肽组合物治疗每天施用五次。在一个实施方式中,所述艾塞那肽组合物治疗每天施用四次。在一个实施方式中,所述艾塞那肽组合物治疗每天施用三次。在另一个实施方式中,每天施用两次治疗。在另一个实施方式中,每天施用四次治疗。在另一个实施方式中,每天施用一次治疗。在另一个实施方式中,每天施用多于四次的治疗。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0064] 在另一个实施方式中,II型糖尿病患者口服或经直肠给予艾塞那肽后,艾塞那肽血浆浓度快速升高,并在1.5-3小时内达到血浆峰浓度中位数。在另一个实施方式中,口服或经直肠给药后,在给药后约10小时艾塞那肽浓度仍是可测量的。

[0065] 在另一个实施方式中,在口服或经直肠给予艾塞那肽后2天,观察到平均HbA1C下降。在另一个实施方式中,在口服或经直肠给予艾塞那肽后3天观察到平均HbA1C下降。在另一个实施方式中,在口服或经直肠给予艾塞那肽后4天观察到平均HbA1C下降。在另一个实施方式中,在口服或经直肠给予艾塞那肽后5天观察到平均HbA1C下降。

[0066] 在另一个实施方式中,餐前给予20-300mcg剂量的艾塞那肽导致餐后血糖波动(glucose excursions)减小。此外,患者在餐后给予艾塞那肽时,瞬时低血糖的发生频率较高。在另一个实施方式中,应当在餐前180分钟的时段内给予20-300mcg艾塞那肽。在另一个实施方式中,应当在餐前150分钟的时段内给予20-300mcg艾塞那肽。在另一个实施方式中,应当在餐前120分钟的时段内给予20-300mcg艾塞那肽。在另一个实施方式中,应当在餐前90分钟的时段内给予20-300mcg艾塞那肽。在另一个实施方式中,应当在餐前60分钟的时段

内给予20-300mcg艾塞那肽。在另一个实施方式中,应当在餐前30分钟的时段内给予20-300mcg艾塞那肽。

[0067] 在另一个实施方式中,艾塞那肽用于治疗I型糖尿病。在另一个实施方式中,艾塞那肽与二甲双胍和/或磺酰脲组合用于治疗在最大耐受剂量下没有实现充分血糖控制的II型糖尿病(DM)患者。在另一个实施方式中,艾塞那肽与二甲双胍组合用于治疗II型糖尿病(DM)。在另一个实施方式中,艾塞那肽与磺酰脲组合用于治疗II型糖尿病(DM)。在另一个实施方式中,将本发明的艾塞那肽与磺酰脲组合配制在单个剂型中。在另一个实施方式中,将本发明的艾塞那肽与二甲双胍组合配制在单个剂型中。

[0068] 在另一个实施方式中,考虑到其药理学性质,本发明的艾塞那肽制剂是有用的。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂具有降低胰高血糖素水平的活性。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂抑制胰高血糖素分泌。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂抑制胰高血糖素分泌,这由其降低动物和人的胰高血糖素水平的能力所证明。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于治疗可通过降低胰高血糖素水平和抑制胰高血糖素分泌而缓解的病症或疾病。

[0069] 上述化合物可与各种无机和有机的酸和碱形成盐。此类盐包括与有机酸和无机酸制备的盐,所述酸例如HCl、HBr、H₂SO₄、H₃PO₄、三氟乙酸、乙酸、甲酸、甲磺酸、甲苯磺酸、马来酸、富马酸和樟脑磺酸。由碱制备的盐包括铵盐、碱金属盐,例如钠盐和钾盐,以及碱土金属盐,例如钙盐和镁盐。优选乙酸盐、盐酸盐和三氟乙酸盐。所述盐可通过常规方式形成,例如通过使游离酸或碱形式的所述产物与一个或多个当量的适当碱或酸在所述盐不溶解的溶剂或介质中反应,或在如水的溶剂中反应,随后在真空中或通过冷冻干燥除去水,或通过适合的离子交换树脂上将已有盐的离子交换成另一种离子。

[0070] 肥胖症和营养过度

[0071] 在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于预防肥胖症。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于预防脂肪组织过量。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于预防与食物摄取增多相关的健康风险。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于预防与肥胖症相关的疾病,例如II型糖尿病、增加的心脏风险(cardiac risk)、高血压、动脉硬化症、变性关节炎,以及与全身麻醉有关的手术并发症的高发生率。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于治疗与肥胖症相关的疾病,例如II型糖尿病、增加的心脏风险、高血压、动脉硬化症、变性关节炎,以及与全身麻醉相关的手术并发症的高发生率。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于降低发生为与肥胖症相关的疾病的风险,例如II型糖尿病、增加的心脏风险、高血压、动脉硬化症、变性关节炎,以及与全身麻醉相关的手术并发症的高发生率。

[0072] 在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于控制体重。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于保持体重。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于减少食物摄取。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于减少肥胖受试者的食物摄取。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于降低血糖水平。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于降低血脂水平。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于预防营养过度。在另一个实施方式中,本发明的艾塞那肽制剂用于治疗营养过度。

[0073] 在另一个实施方式中,应理解,用于减少食物摄取的有效方式是一个巨大的挑战,

而优异的治疗方法将非常有用。因此,本文发明、描述并要求保护包含艾塞那肽的有用方法、化合物和组合物。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。

[0074] 在另一个实施方式中,本发明提供了用于口服或经直肠给予艾塞那肽的组合物,所述组合物包含艾塞那肽蛋白质和蛋白酶抑制剂,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。在另一个实施方式中,本发明提供了用于口服或经直肠给予艾塞那肽的组合物,所述组合物包含艾塞那肽蛋白质和增强剂,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。在另一个实施方式中,本发明提供了用于口服或经直肠给予艾塞那肽的组合物,所述组合物包含艾塞那肽蛋白质和 ω -3脂肪酸,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。

[0075] 在一个实施方式中,本发明提供了艾塞那肽和蛋白酶抑制剂在制造用于口服或经直肠给予受试者艾塞那肽的药物中的应用,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其活性。在一个实施方式中,本发明提供了艾塞那肽和增强剂在制造用于口服或经直肠给予受试者艾塞那肽的药物中的应用,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其活性。在一个实施方式中,本发明提供了艾塞那肽和 ω -3脂肪酸在制造用于口服或经直肠给予受试者艾塞那肽的药物中的应用,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其活性。

[0076] 在一个实施方式中,本发明提供了艾塞那肽蛋白质和蛋白酶抑制剂在制造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和增强剂在制造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和 ω -3脂肪酸在制造用于治疗受试者糖尿病的药物中的应用。

[0077] 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艾塞那肽的吸收。

[0078] 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艾塞那肽吸收入系统中。

[0079] 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,所述方式是预防性的。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0080] 在另一个实施方式中,本发明提供了与现有注射剂型的艾塞那肽相当的口服或经直肠给予的艾塞那肽。在另一个实施方式中,本发明提供了与现有注射剂型的艾塞那肽相比优异的口服或经直肠给予的艾塞那肽。在另一个实施方式中,口服或经直肠给予的艾塞那肽价格低于注射剂型的艾塞那肽。在另一个实施方式中,口服或经直肠给予的艾塞那肽提供的依从性高于注射剂型的艾塞那肽。在另一个实施方式中,口服或经直肠给予的艾塞那肽导致的副作用少于注射剂型的艾塞那肽。

[0081] 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、滑石或其混合物。

[0082] 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、苄醇、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。

[0083] 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。

[0084] 在另一个实施方式中,进一步配制本发明的口服和直肠给药制剂以实现艾塞那肽的缓释。在另一个实施方式中,进一步配制本发明的口服和直肠给药制剂以实现艾塞那肽的速释。在另一个实施方式中,进一步配制本发明的口服和直肠给药制剂以实现艾塞那肽的缓慢释放。在另一个实施方式中,进一步配制本发明的口服和直肠给药制剂以实现艾塞那肽的缓释和速释的组合。在另一个实施方式中,可通过本领域技术人员熟知的多种配制方法控制艾塞那肽的释放速率。

[0085] 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、栓剂或胶囊剂。在一个实施方式中,所述胶囊剂是软明胶胶囊。

[0086] 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。

[0087] 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。

[0088] 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)。

[0089] 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。对于口服施

用,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施用形式,例如片剂、包衣片剂、硬或软明胶胶囊、水溶液、醇或油溶液。

[0090] 在另一个实施方式中,本发明的制剂还包含基质。在另一个实施方式中,本发明药物组合物中使用的基质是已知作为直肠内给药栓剂的基质的那些。在一些实施方式中,基质包括以甘油三酯作为主要成分(*companothernt*)的油和脂肪,例如可可脂、棕榈油脂、棕榈仁油、椰子油、分馏椰子油、猪油和WITEPSOL.RTM,蜡,例如羊毛脂和还原羊毛脂;烃类,例如凡士林、鲨烯、角鲨烷和液体石蜡;中链至长链脂肪酸,例如辛酸、月桂酸、硬脂酸和油酸;高级醇类,例如月桂醇、鲸蜡醇和硬脂醇;脂肪酸酯,例如硬脂酸丁酯和丙二酸二月桂酯;中链至长链羧酸的甘油酯,例如三油酸甘油酯和三硬脂酸甘油酯;甘油-取代的羧酸酯,例如乙酰乙酸甘油酯;和聚乙二醇及其衍生物,例如Macrogols(聚乙二醇的混合物)和聚西托醇。它们可单独使用,或将其中两种或多种组合使用。

[0091] 在一些实施方式中,本发明的组合物可进一步包含栓剂中常用的表面活性剂、防腐剂和着色剂。

[0092] 在另一个实施方式中,本发明药物组合物的单位剂型包括以固体脂肪为基质的固体栓剂,所述固体脂肪在施用于直肠时在直肠内变为易流动状,例如可可脂和WITEPSOL;以亲水性固体为基质的固体栓剂,所述亲水性固体以相同的方式变为易流动状,例如Macrogol;和以正常液体物质(在室温下为液体),例如中性脂肪酸甘油酯和植物油为基质,并由明胶膜包衣的明胶胶囊栓剂。

[0093] 上述每种添加剂、赋形剂、制剂和施用方法代表本发明的单独实施方式。

[0094] 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”是指减少疾病的发病率。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。

[0095] 实验详述部分

[0096] 动物

[0097] 在下述所有试验中使用体重约9kg的雄性比格犬。

[0098] 实施例1

[0099] 保护艾塞那肽免于蛋白酶降解,并通过犬十二指肠成功给药材料和实验方法

[0100] 制剂

[0101] (1)制备包含150毫克(mg)Na-EDTA(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)、125mg大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI; Sigma)、50μg艾塞那肽和0.8毫升(ml)鱼油的制剂。

[0102] (2)制备包含150毫克(mg)Na-EDTA(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)、125mg大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI; Sigma)、100μg艾塞那肽和0.8毫升(ml)鱼油的制剂。

[0103] (3)制备包含150毫克(mg)Na-EDTA(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)、125mg大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI; Sigma)和0.8毫升(ml)鱼油的制剂。

[0104] 结果

[0105] 为了检测艾塞那肽是否能免于蛋白酶降解,并且通过十二指肠被吸收,直接向约9kg的比格犬的十二指肠施用制剂1(治疗)或制剂3(对照),或通过内窥镜向约16kg的猪施

用这些制剂。

[0106] 所有的犬和猪均给予40ml 50%的葡萄糖溶液。给予后每隔5分钟测量血糖。如表1所示,血糖水平响应艾塞那肽而显著下降。

[0107] 图1中还显示了制剂1显著降低犬血糖水平的能力。在猪中获得了类似的结果。此外,图3显示Exendin-4的口服剂型能够代替Exendin-4的注射剂型(参见实施例2)降低血糖水平。

[0108] 表1: 试验#1中,在向十二指肠施用艾塞那肽后的血糖浓度

[0109]

时间(分钟)	由制剂 1 处理的犬中的葡萄糖(毫克/分升, mg/dL) - 治疗	由制剂 3 处理的犬中的葡萄糖(毫克/分升, mg/dL) - 对照
0	69	69
10	93	97
20	89	131
30	93	159
40	111	156
50	94	139
60	103	134
70	104	112
80	118	117
90	105	84
100	90	88
110	94	80
120	92	73

[0110] 因此,包含蛋白酶抑制剂和Na-EDTA的口服组合物能够保护艾塞那肽免于在小肠中被蛋白酶降解,并且能够使口服给予的艾塞那肽被直接吸收。

[0111] 实施例2: 注射剂型与经直肠给药剂型和口服剂型的比较材料和实验方法

[0112] 制剂

[0113] 制备以下制剂:

[0114] (1)包含2.5 μ g商购Byetta的注射制剂。

[0115] (2)包含2.5 μ g GeneScript(Piscataway,NJ)Byetta的注射制剂。

[0116] (3)包含150毫克(mg)Na-EDTA(Sigma-Aldrich,St.Louis,MO)、125mg大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI;Sigma)、50 μ g艾塞那肽和0.8毫升(ml)鱼油的口服制剂。

[0117] (4)包含150毫克(mg)Na-EDTA(Sigma-Aldrich,St.Louis,MO)、125 mg大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI;Sigma)和0.8毫升(ml)鱼油的口服制剂。

[0118] (5)包含150毫克(mg)Na-EDTA(Sigma-Aldrich,St.Louis,MO)、125mg大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI;Sigma)、50 μ g艾塞那肽(GeneScript(Piscataway,NJ))的0.8毫升(ml)鱼油的硬质明胶胶囊(直肠给药)。

[0119] 结果

[0120] 为了检测包含艾塞那肽的口服制剂和经直肠给药制剂的效能,将口服制剂和经直肠给药制剂与可商购的注射制剂进行比较。

[0121] 所有的犬均给予40ml 50%的葡萄糖溶液。给予后每隔5分钟测量血糖。

[0122] 所得结果显示,在控制糖负荷后2小时的血糖水平方面,包含Exendin-4的口服剂型(图1和图3)和经直肠给药剂型(图2)能够预想不到地代替包含Exendin-4的注射剂型。

[0123] 这些结果进一步验证了实施例1的结果,显示包含蛋白酶抑制剂和Na-EDTA的组合物能够保护艾塞那肽免于在小肠中被蛋白酶降解,并且使口服的艾塞那肽能够被直接吸收。

[0124] 用于所述口服和经直肠给药制剂的Exendin-4得自于GeneScript。所示结果(图2和图4)显示,购自GeneScript的Exendin-4与商购Exendin-4(Eli Lilly, USA)同样有效。综上所述,基于本领域技术人员已知的很多原因,口服途径和/或经直肠给药途径优于注射给药途径。本文所示的预想不到的结果证明了通过口服途径或经直肠给药途径有效施用Exendin-4的能力。

[0125] 实施例3:艾塞那肽-4的经肠给药;对犬使用促进艾塞那肽-4跨生物膜吸收的制剂的药效学概念实证研究材料和实验方法

[0126] 研究在平均体重10kg的四只比格犬中进行。所有犬均具有留置(reside)于空肠的套管,经其进行给药。在禁食过夜后,犬接受不同剂量的口服GLP-1类似物,或皮下注射所述类似物。通过测量对口服糖负荷后糖波动的影响来评估GLP-1类似物的吸收。对照试验包括口服给药,但不给予GLP-1类似物。口服给药和口服糖负荷之间的间隔为30分钟。主要疗效终点为在150分钟的间隔期间糖波动高于OGTT前(pre-OGTT)血糖水平(曲线下的增加面积(AUC)_{0-150分钟})。

[0127] 结果

[0128] GLP-1类似物的空肠直接滴注显著(ss)抑制了糖负荷后的糖波动(与安慰剂对比,并在单个组间对比)。

[0129] 结果显示于表2和图4中。

[0130] 表2

[0131]	OGTT - 葡萄糖 AUC _{0-150分钟} 平均值±SD	
	安慰剂	8906±1508
	GLP-1 2.5 µg sc	3656±510
	GLP-1 75 µg PO	6292±1043
	GLP-1 100 µg PO	5085±931

[0132] 蛋白质和肽类药物由于其独特的物理化学和生物学性质因此口服给药仍然是一个巨大的挑战。如本文所证实,本发明的技术能够有效且可靠地运输大分子通过生物膜,所述大分子包括多肽和蛋白质,例如艾塞那肽。此外,预想不到地,所述天然化合物在到达体循环后仍保留其生物学活性。

[0133] 具体而言,本发明的犬研究结果清楚地证明与肠胃外给药的艾塞那肽削弱50%糖波动的能力相比,在餐前口服GLP-1类似物能够削减约40%进食诱导的糖波动。在评估DPP

IV抑制的研究中,Pd作用常用于GLP-1水平的半定量评估。在本研究中,预想不到地证明了GLP-1类似物艾塞那肽能够被制成口服剂型,并能够在餐前不久由患者服用。药物的这两个性质显著提高了患者对药物的接受度,并且提高了患者对药物的依从性和遵从性。

[0134] 本发明的犬研究结果显示,与递送增强剂组合并配制成胶囊的GLP-1类似物艾塞那肽被吸收,并导致显著削弱了口服OGTT后的糖波动。口服艾塞那肽的药效反应强烈并且可以重复,并且胶囊摄取和进食之间的短暂间隔表明能够制备实用且对患者友好的口服剂型。迄今为止,唯一可作为口服药物的肠降血糖素模拟物是DPP IV抑制剂。GLP-1类似物的口服剂型将拓宽此类重要抗高血糖药物的可用药物选择。

[0135] 实施例4

[0136] 包含艾塞那肽和蛋白酶抑制剂的丸剂的口服给药

[0137] 片芯的制备

[0138] 使用本领域熟知的方法制备包含艾塞那肽和蛋白酶抑制剂的片芯。

[0139] 包衣

[0140] 所述包衣可以是本领域已知的任何延时释放包衣。例如,所述包衣可以是由以下成分组成的聚合物:

[0141] -4mg Eudragit L-100(丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的聚合物)

[0142] -4mg Talc NF

[0143] -0.4mg聚乙二醇6000NF

[0144] 在一个实施方式中,通过将所述聚合物溶解在二氯甲烷+异丙醇的混合物中来制备肠溶衣聚合物的溶液。通过在恒速搅拌下向温热广口瓶中喷雾所述溶液来对所述片剂进行包衣。持续地吸出溶剂蒸汽。

[0145] 测量受试者血浆中重组艾塞那肽的水平和活性

[0146] 还测量C肽的水平以测定内源和外源艾塞那肽对所观察到的艾塞那肽水平升高的相对贡献。

[0147] 结果

[0148] 将Na-EDTA、SBTI和艾塞那肽和鱼油的混合物配制成片芯或胶囊芯,包以肠溶衣或明胶包衣,并施用给人受试者。按照此前实施例中的描述,定期测量受试者的血糖水平。此外,还检测重组艾塞那肽在受试者血浆中水平及其活性。显示包衣丸剂将功能性艾塞那肽递送到受试者,并且艾塞那肽显著降低了受试者的血糖水平,表明能够通过口服将活性艾塞那肽递送到血流中。检测不同类型的商购缓释包衣以确定哪种包衣提供艾塞那肽的最佳递送,并在随后的实施例中采用这种包衣。

[0149] 实施例5

[0150] ω -3脂肪酸源的优化

[0151] 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予后保护艾塞那肽的能力。如以上实施例所述配制艾塞那肽片剂或胶囊剂,只是将艾塞那肽溶于替代源中而非溶于鱼油中。在随后的实施例中使用最有效的 ω -3脂肪酸源。

[0152] 实施例6

[0153] 蛋白酶抑制剂的优化

[0154] 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予后保护艾塞那肽的能力。如以上实施例所述配制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。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。

[0155] 实施例7

[0156] 增强剂的优化

[0157] 比较各种增强剂(例如本说明书上文列出的那些)促进艾塞那肽在口服给予后吸收的能力。如以上实施例所述配制艾塞那肽片剂或胶囊剂,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。

[0158] 实施例8

[0159] 艾塞那肽类型和量的优化

[0160] 比较各种类型和量的艾塞那肽(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,只是改变艾塞那肽的类型和量。在临床实验中使用最有效类型/量的艾塞那肽。

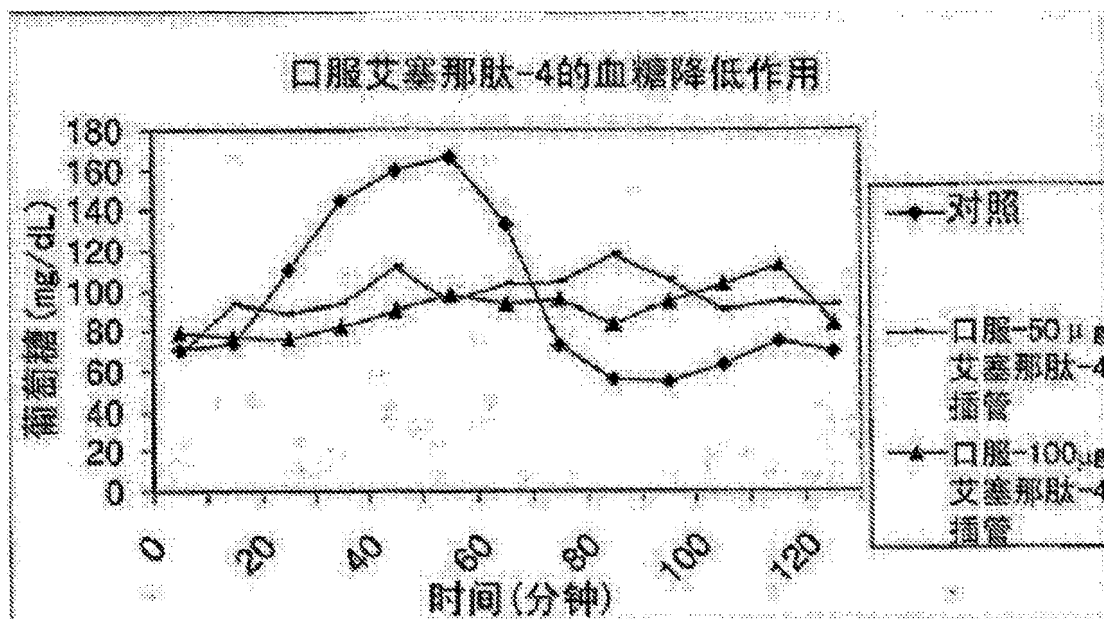


图1

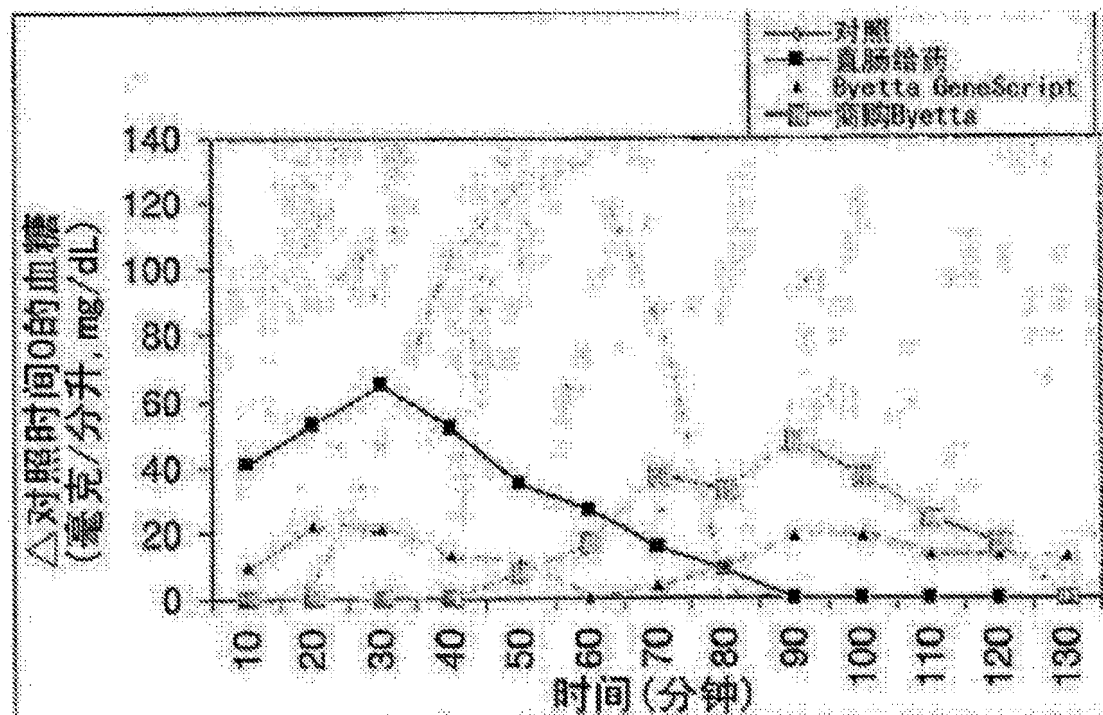


图2

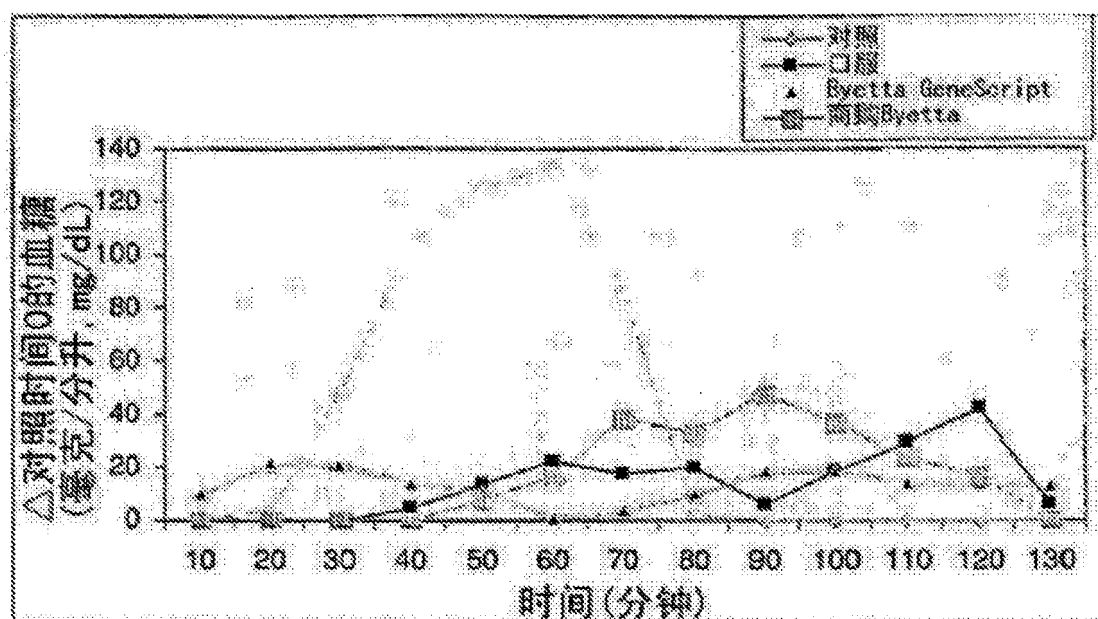


图3

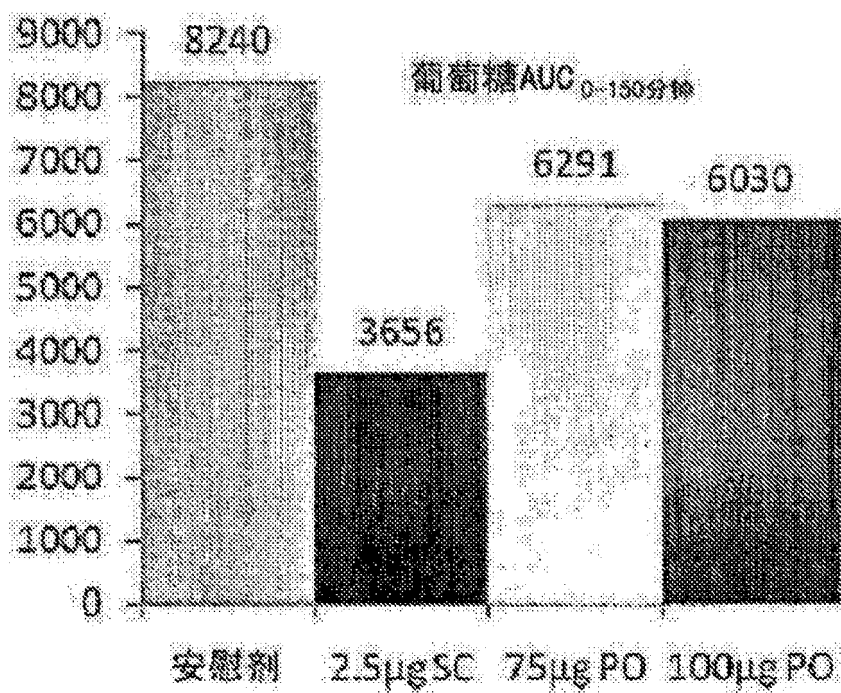


图4

METHODS AND COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION OF EXENATIDE

Abstract

This invention provides compositions comprising a byetta, fish oil, and a protease inhibitor, method for treating diabetes mellitus, comprising administering same, and methods for oral or rectal administration of a byetta.