



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103458873 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 13

(21) 申请号 201280017853. 5

A61K 9/107(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 04. 12

A61K 38/00(2006. 01)

A61K 47/18(2006. 01)

(30) 优先权数据

11162411. 0 2011. 04. 14 EP

61/477719 2011. 04. 21 US

审查员 孙镜沂

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 10. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/056708 2012. 04. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/140155 EN 2012. 10. 18

(73) 专利权人 诺沃—诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 F. A. 费格 A. 马克霍夫 H. 霍耶

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 温宏艳 权陆军

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

权利要求书2页 说明书55页 附图13页

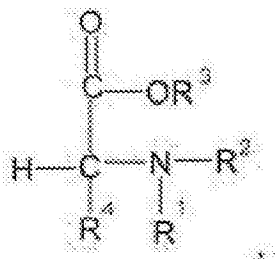
(54) 发明名称

用于口服肽递送的脂肪酸酰化的氨基酸

(57) 摘要

本发明涉及充当治疗性大分子(诸如肽)的口服递送的渗透增强剂的脂肪酸酰化的氨基酸(FA-aa's)和包含这样的 FA-aa's 的药物组合物。

1. 一种口服药物组合物,其包含
 - a. 至少一种下述通式的脂肪酸酰化的氨基酸:



其中 R1 是包含 8-18 个碳原子的脂肪酸链,

R2 是 H(即氢)或 CH₃(即甲基),且

R3 是 H 或其盐,和

R4 是非阳离子氨基酸侧链,和

- b. 至少一种亲水肽或蛋白。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述亲水肽或蛋白是胰岛素肽。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,所述药物组合物包含小于 10% (w/w) 的水。

4. 根据权利要求 1 所述的口服药物组合物,其中所述至少一种脂肪酸酰化的氨基酸的氨基酸残基是基于非极性的疏水氨基酸、极性的不带电荷的氨基酸或极性的酸性氨基酸。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的口服组合物,所述口服组合物进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。

6. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的口服药物组合物,其中所述脂肪酸酰化的氨基酸是呈它的游离酸或盐的形式。

7. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的口服药物组合物,其中所述脂肪酸酰化的氨基酸的脂肪酸部分由 10、12、14、16 或 18 个碳原子组成。

8. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的口服药物组合物,其中所述脂肪酸酰化的氨基酸的氨基酸残基选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro)、肌氨酸盐、甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn) 和谷氨酰胺 (Gln)、天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

9. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的口服药物组合物,其中所述脂肪酸酰化的氨基酸选自:月桂酰基丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丙氨酸、月桂酰基天冬酰胺钠、N-十二烷酰基-L-天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-天冬氨酸、月桂酰基半胱氨酸钠、N-十二烷酰基-L-半胱氨酸、月桂酰基谷氨酸钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酸、月桂酰基谷氨酰胺钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酰胺、月桂酰基甘氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甘氨酸、月桂酰基组氨酸钠、N-十二烷酰基-L-组氨酸、月桂酰基异亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-异亮氨酸、月桂酰基亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-亮氨酸、月桂酰基甲硫氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甲硫氨酸、月桂酰基苯丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-苯丙氨酸、月桂酰基脯氨酸钠、N-十二烷酰基-L-脯氨酸、月桂酰基丝氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丝氨酸、月桂酰基苏氨酸钠、N-十二烷酰基-L-苏氨酸、月桂酰基色氨酸钠、N-十二烷酰基-L-色氨酸、月桂酰基酪氨酸钠、N-十二烷酰基-L-酪氨酸、月桂酰基缬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-缬氨酸、月桂酰基

基肌氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 肌氨酸、癸酰基丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丙氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 天冬氨酸、癸酰基半胱氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 半胱氨酸、癸酰基谷氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酸、癸酰基谷氨酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酰胺、癸酰基甘氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甘氨酸、癸酰基组氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 组氨酸、癸酰基异亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 异亮氨酸、癸酰基亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 亮氨酸、癸酰基甲硫氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甲硫氨酸、癸酰基苯丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苯丙氨酸、癸酰基脯氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 脯氨酸、癸酰基丝氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丝氨酸、癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苏氨酸、癸酰基色氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 色氨酸、癸酰基酪氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 酪氨酸、癸酰基缬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 缬氨酸、癸酰基肌氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 肌氨酸、油酰基肌氨酸钠、N- 癸基亮氨酸钠、硬脂酰基谷氨酸钠、肉豆蔻酰基谷氨酸钠、椰油酰基甘氨酸钠、和椰油酰基谷氨酸钠。

10. 根据权利要求 9 所述的口服药物组合物，其中所述脂肪酸酰化的氨基酸选自：Amisoft HS-11P、Amisoft MS-11、Amisoft LS-11、Amisoft CS-11 和 Amilite GCS-11。

11. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的口服药物组合物，所述组合物进一步包含丙二醇。

12. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的口服药物组合物，所述组合物进一步包含 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。

13. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的口服药物组合物，所述组合物进一步包含其它药用赋形剂。

14. 用作药物的根据权利要求 1-13 中任一项所述的口服药物组合物。

15. 用于治疗糖尿病的药物根据权利要求 1-13 中任一项所述的口服药物组合物。

16. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的口服药物组合物在制备用于增加所述亲水肽或蛋白的生物利用度的药物中的用途。

用于口服肽递送的脂肪酸酰化的氨基酸

技术领域

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

背景技术

[0002] 许多由某些大分子(例如蛋白和肽)的产生的缺乏或完全衰竭引起的病理学状态通过治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)的侵袭性的和不方便的胃肠外施用来治疗。其一个例子是在胰岛素依赖性的患者的治疗中施用胰岛素,所述患者需要每天施用一次或多次胰岛素。口服途径由于它的非侵袭性性质对于施用而言是合乎需要的,且具有减少患者的与药物施用有关的不适和增加药物顺应性的巨大潜力。但是,存在几个障碍;诸如在胃肠(GI)道中的酶促降解,药物流出泵,从肠粘膜的吸收的不足和变化,以及在肝脏中的首过代谢,并且迄今为止尚未发现用于口服递送治疗性亲水蛋白的产品面市。

[0003] 亲水蛋白和多肽的一个非限制性例子是人胰岛素,其被存在于胃中(胃蛋白酶)、肠腔中(糜蛋白酶、胰蛋白酶、弹性酶、羧肽酶等)和胃肠道粘膜表面中(氨肽酶、羧肽酶、肠肽酶、二肽基肽酶、内肽酶等)的多种消化酶降解。

[0004] W02004147578 涉及脂肪酸酰化的氨基酸,其被用作包括疏水大分子(诸如环孢菌素)在内的疏水分子的渗透增强剂。

[0005] W02001035998 涉及酰化的氨基酸,其被用作大分子(诸如亲水肽或蛋白)的透皮和透粘膜吸收促进剂。

[0006] W02004064758 涉及一种包含吸收增强剂(包括酰基氨基酸)的口服组合物,其用于递送药用肽,诸如胰岛素、生长激素和 GLP-1。

[0007] US2005282756 涉及一种干粉组合物,其包含胰岛素和吸收增强剂。

[0008] W02003030865 涉及胰岛素组合物,其包含表面活性剂诸如离子型表面活性剂,并且还含有油或脂质化合物诸如甘油三酯,且进一步包含长链酯化的脂肪酸(C12 至 C18)。

[0009] W02004064758 涉及一种包含吸收增强剂的口服药物组合物,其用于递送药用肽。

[0010] 口服给药途径是比较复杂的,并且需要建立适合患者治疗的可接受的组合物,其中大分子(诸如亲水肽或蛋白)具有有效的生物利用度。

发明内容

[0011] 本发明是一种口服药物组合物,其包含某些在它们的 α -氨基处被 8-18 个碳的脂肪酸酰化的氨基酸和活性成分(诸如亲水肽或蛋白)。

附图说明

[0012] 图 1. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 ($n = 6$) 的空肠中段以后,在有脂肪酸酰化的氨基存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药

代动力学分布。

[0013] 图 2. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 4-6) 的空肠中段以后,在有 2 种不同浓度的 N- 癸酰基亮氨酸钠(sodium N-capric leucine)存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。

[0014] 图 3. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 6) 的空肠中段以后,在有 2 种不同的脂肪酸酰化的氨基酸存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。具有 N- 椰油酰基肌氨酸的制剂 (- □ -) 含有 50% 的共溶剂丙二醇。椰油酰基肌氨酸盐中的脂肪酸链分布是 1% C6、8% C8、6% C10、48% C12、18% C14、8% C16、6% C18 饱和的和 5% C18 不饱和的。

[0015] 图 4. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 6) 的空肠中段以后,在有递增量的月桂酰基肌氨酸钠存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K (N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。

[0016] 图 5. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 4-6) 的空肠中段以后,在有递增量的肉豆蔻酰基谷氨酸钠存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。

[0017] 图 6. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠的结肠以后,在有 10 mg/ml 月桂酰基肌氨酸钠存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。

[0018] 图 7. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 6) 的空肠中段以后,在有油酰基肌氨酸盐存在下或在有椰油酰基肌氨酸盐和 16.5% 的共溶剂丙二醇存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。椰油酰基肌氨酸盐中的脂肪酸链分布是 1% C6、8% C8、6% C10、48% C12、18% C14、8% C16、6% C18 饱和的和 5% C18 不饱和的。

[0019] 图 8. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 4-6) 的空肠中段以后,在有不同脂肪酸酰化的氨基酸存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。

[0020] 图 9. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 5-6) 的空肠中段以后,在有不同脂肪酸酰化的氨基酸存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。

[0021] 图 10. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 6) 的空肠中段以后,在有 N- 癸酰基亮氨酸钠存在下溶解在丙二醇中的胰岛素衍生物 A14E, B25H,

B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。

[0022] 图 11. 在给雄性比格狗口服施用肠溶包衣片剂以后, 胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (120 nmol/kg) 的药代动力学分布, 所述肠溶包衣片剂包含 200 mg 月桂酰基肌氨酸钠和 50 mg 大豆胰蛋白酶抑制剂和用于肠溶包衣的 Eudragit®L30D55 和 Eudragit®NE30D。

[0023] 图 12. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 5-6) 的空肠中段以后, 在有根据本发明的不同的脂肪酸酰化的氨基酸或其混合物存在下或在有通常使用的渗透增强剂存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 的药代动力学分布。

[0024] 图 13. 在注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 5-6) 的空肠中段以后, 溶解在包含 N-月桂酰基苯丙氨酸钠的液体 SEDDS、SMEDDS 和 SNEDDS 制剂中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (30 nmol/kg) 的药代动力学分布。所述组合物显示在表 1 中。

[0025] 图 14. 显示了在口服施用肠溶衣的软胶囊以后, 胰岛素衍生物 A1(N, N-二甲基), A14E, B1(N, N-二甲基), B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (120 nmol/kg) 在单只比格狗中的药代动力学分布, 所述软胶囊包含 30mg 月桂酰基亮氨酸钠钠盐、150mg 丙二醇、300mg 聚山梨酯 20 和 520mg 单辛酸二甘油酯(diglycerol monocaprylate)。

[0026] 将 Euragit®L30-D55 和 Eudragit®NE30D 的 1:1 混合物用于肠溶包衣。

具体实施方式

[0027] 本发明涉及适合用于口服施用治疗性大分子(即治疗性的活性肽和蛋白)的药物组合物, 其包含充当渗透增强剂的 FA-aa's。更具体地, 根据本发明的治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)是具有治疗活性的亲水肽和蛋白, 且包括、但不限于胰岛素。对具有低刺激作用的新表面活性剂的研究, 已经导致了源自氨基酸的不同表面活性剂的开发(Mitjans 等人, 2003; Benavides 等人, 2004; Sánchez 等人, 2006)。FA-aa's 是基于氨基酸的表面活性剂, 并且因而是具有低毒性的、温和的可生物降解的表面活性剂。

[0028] 已经令人惊讶地发现, 与本领域中已知的通常使用的渗透增强剂(诸如脂肪酸盐、胆汁盐和其它渗透增强剂)相比, 某些脂肪酸 N-酰化的氨基酸会将口服施用后的亲水肽和蛋白的吸收增加至更高的程度。已经针对不同大小的亲水肽和蛋白证实了该作用。

[0029] 由于它们的低毒性和增加治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)的口服生物利用度的作用, 根据本发明的 FA-aa's 是口服药物组合物中的有价值的成分。特别有价值的是, 在包含亲水肽或蛋白作为活性成分的口服药物组合物中的根据本发明的 FA-aa's。这对于需要长期施用治疗性大分子(例如肽或蛋白)的疾病(但不限于此)而言是重要的, 因为最非侵袭性的、无毒的药物施用在任何治疗中通常是有利的, 对于治疗剂的偶尔施用或大批施用也是如此。到目前为止, 没有可用作口服制剂的商购亲水蛋白, 这主要是由于这样的亲水蛋白和肽的酶促降解和非常低的肠渗透性的巨大挑战。Föger 等人描述了分子量对亲水肽药

物的口服吸收的影响,并证实,渗透性随着这样的亲水肽药物的分子量增加而降低 (Amino Acids (2008) 25: 233-241, DOI 10.1007/s00726-007-0581-5)。

[0030] 本发明还可以解决从示例性实施方案的公开内容显而易见的其它问题。本发明涉及包含 FA-aa's 的口服药物组合物,其适合用于增加治疗性大分子(例如肽和蛋白)的生物利用度和它们的吸收。

[0031] 本发明的一个实施方案是一种药物组合物,其包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和至少一种 FA-aa。本发明的一个实施方案是一种药物组合物,其包含至少一种治疗性大分子和至少一种 FA-aa,其中所述治疗性大分子是亲水肽或蛋白。

[0032] 本发明也涉及一种药物组合物,其包含至少一种治疗性大分子和至少一种 FA-aa,其中所述治疗性大分子是肽。

[0033] 本发明也涉及一种药物组合物,其包含至少一种治疗性大分子和至少一种 FA-aa,其中所述治疗性大分子是治疗性的活性肽。

[0034] 本发明的一个实施方案是一种药物组合物,其包含至少一种治疗性大分子和至少一种 FA-aa,其中所述治疗性大分子是蛋白。

[0035] 本发明的一个实施方案是一种药物组合物,其包含至少一种治疗性大分子和至少一种 FA-aa,其中所述治疗性大分子是治疗性蛋白。

[0036] 本发明的一个实施方案是一种药物组合物,其包含至少一种治疗性大分子和至少一种 FA-aa,其中所述治疗性大分子是胰岛素。

[0037] 本发明的一个实施方案是一种药物组合物,其包含至少一种治疗性大分子和至少一种 FA-aa,其中所述治疗性大分子是胰岛素肽。

[0038] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸。

[0039] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)和肌氨酸盐(Sarcosinate)。

[0040] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 8-18 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0041] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 8-18 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)和肌氨酸盐。

[0042] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 10 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0043] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 10 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨

酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)和肌氨酸盐。

[0044] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 12 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0045] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 12 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)和肌氨酸盐。

[0046] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 14 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0047] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 14 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)和肌氨酸盐。

[0048] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 16 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0049] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 16 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)和肌氨酸盐。

[0050] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 18 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0051] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 18 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)和肌氨酸盐。

[0052] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸、所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、苯丙氨酸(Phe)。

[0053] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 8-18 个

碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、苯丙氨酸(Phe)。

[0054] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 10 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、苯丙氨酸(Phe)。

[0055] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 12 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、苯丙氨酸(Phe)。

[0056] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 14 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、苯丙氨酸(Phe)。

[0057] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 16 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、苯丙氨酸(Phe)。

[0058] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于非极性的疏水氨基酸和由 18 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述一种或多种非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、苯丙氨酸(Phe)。

[0059] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于极性的不带电荷的氨基酸。

[0060] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于极性的不带电荷的氨基酸,所述极性的不带电荷的氨基酸可以选自:甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、半胱氨酸(Cys)、酪氨酸(Tyr)、天冬酰胺(Asn)和谷氨酰胺(Gln)。

[0061] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于极性的酸性氨基酸。

[0062] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和一种或多种 FA-aa,所述 FA-aa 是基于极性的酸性氨基酸、所述极性的酸性氨基酸可以选自:天冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu)。

[0063] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和 FA-aa' s,所述 FA-aa' s 基于混合物 FA-aa' s。

[0064] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含一种或多种商购可得的 FA-aa' s。

[0065] 根据本发明,FA-aa 包含氨基残基和通过所述氨基酸的 α -氨基的酰化与所述氨基酸连接的脂肪酸。

[0066] 在一个实施方案中,根据本发明的氨基酸残基包括它的游离酸或盐的形式。

[0067] 在一个实施方案中,根据本发明的氨基酸残基包括它的游离酸或钠(Na^+)盐的形式。

[0068] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸和由 8-18 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0069] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸和由 10 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0070] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸和由 12 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0071] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸和由 14 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0072] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸和由 16 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0073] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸和由 18 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0074] 在一个实施方案中,FA-aa 包含被脂肪酸或其盐酰化的氨基酸残基。

[0075] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸部分位于所述氨基酸的 α 氨基处。

[0076] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸部分由 8-18 个碳原子组成。

[0077] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸部分由 10 个碳原子组成。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸部分由 12 个碳原子组成。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸部分由 14 个碳原子组成。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸部分由 16 个碳原子组成。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸部分由 18 个碳原子组成。

[0078] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸部分是呈它的游离酸或盐的形式。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸部分是呈它的游离酸或钠(Na^+)盐的形式。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含呈它们的游离酸或盐形式的氨基酸残基。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含呈它们的游离酸或钠(Na^+)盐形式的氨基酸残基。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在肠 pH 值、特别是在 5.5-8.0 范围内是可溶性的。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在肠 pH 值、特别是在 6.5-7.0 范围内是可溶性的。

[0079] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 5 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 10 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 20 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 30 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 40 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 50 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 60 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本

发明的 FA-aa 具有至少 70 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 80 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 90 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 具有至少 100 mg/mL 的溶解度。

[0080] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 5 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 10 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 20 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 30 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 40 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 50 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 60 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 70 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 80 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 90 mg/mL 的溶解度。在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 在水中具有至少 100 mg/mL 的溶解度。

[0081] 根据本发明的 FA-aa 可以由通式 A-X 表示,其中 A 是基于非阳离子氨基酸的氨基酸残基,且 X 是通过酰化连接至 A 的 α 氨基的脂肪酸。

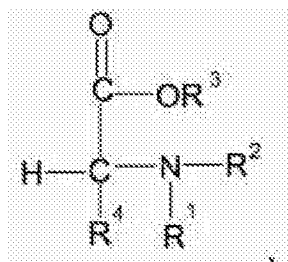
[0082] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 可以由通式 A-X 表示,其中 A 是基于非极性的疏水氨基酸的氨基酸残基,且 X 是通过酰化连接至 A 的 α 氨基的脂肪酸。

[0083] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 可以由通式 A-X 表示,其中 A 是基于极性的不带电荷的氨基酸的氨基酸残基,且 X 是通过酰化连接至 A 的 α 氨基的脂肪酸。

[0084] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 可以由通式 A-X 表示,其中 A 是基于极性的酸性氨基酸的氨基酸残基,且 X 是通过酰化连接至 A 的 α 氨基的脂肪酸。

[0085] 根据本发明的 FA-aa 可以由下述通式表示:

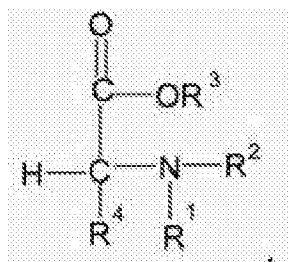
[0086]



[0087] 其中 R1 是包含 8-18 个碳的脂肪酸链, R2 是 H (即氢) 或 CH₃ (即甲基), R3 是 H 或其盐,且 R4 是非阳离子氨基酸的氨基酸侧链。

[0088] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 可以由下述通式表示:

[0089]



[0090] 其中 R1 是包含 8-18 个碳原子的脂肪酸链, R2 是 H (即氢) 或 CH₃ (即甲基), R3

是 H 或其钠盐 (Na^+), 且 R_4 是非阳离子氨基酸的氨基酸侧链。

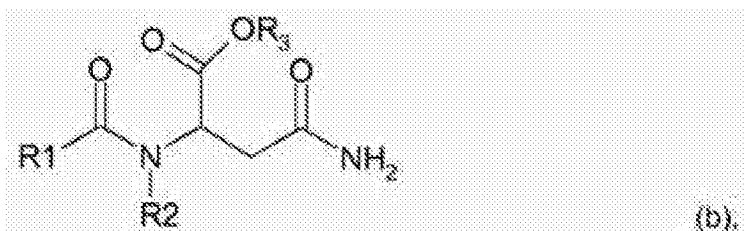
[0091] 在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 可以选自: 式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q) 或 (r), 其中 R_1 是包含 8-18 个碳的脂肪酸链, R_2 是 H (即氢) 或 CH_3 (即甲基), 且 R_3 是 H 或其盐。

[0092] 在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 可以选自: 式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q) 或 (r), 其中 R_1 是包含 8-18 个碳原子的脂肪酸链, R_2 是 H (即氢) 或 CH_3 (即甲基), 且 R_3 是 H 或其钠 (Na^+) 盐。

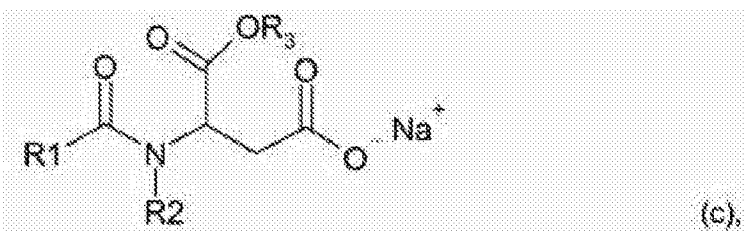
[0093]



[0094]



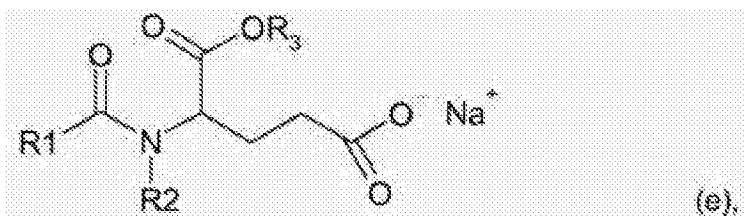
[0095]



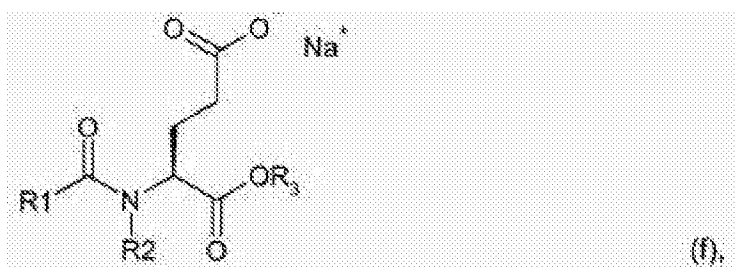
[0096]



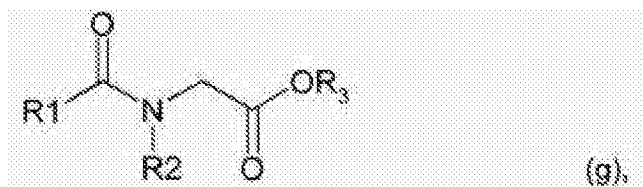
[0097]



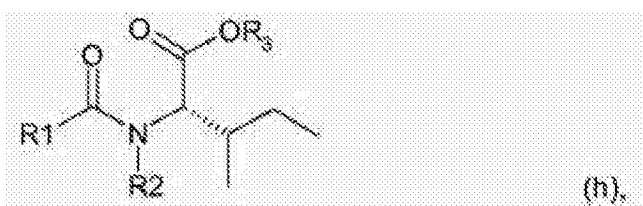
[0098]



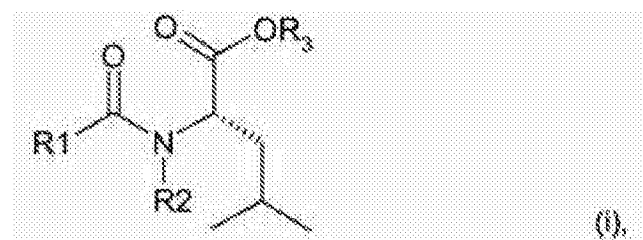
[0099]



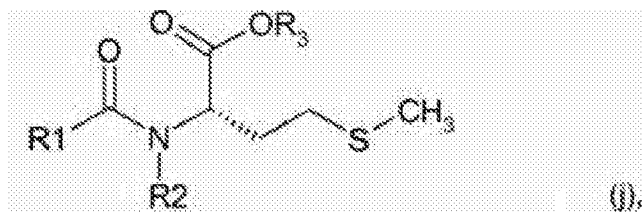
[0100]



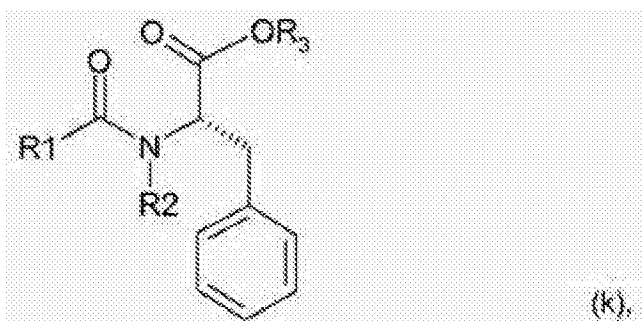
[0101]



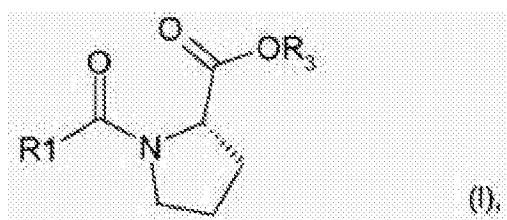
[0102]



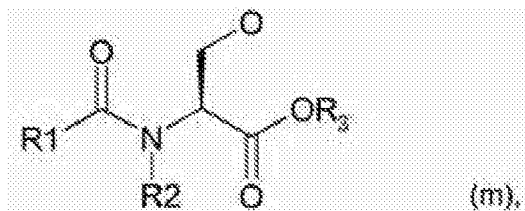
[0103]



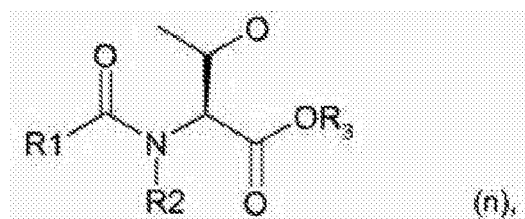
[0104]



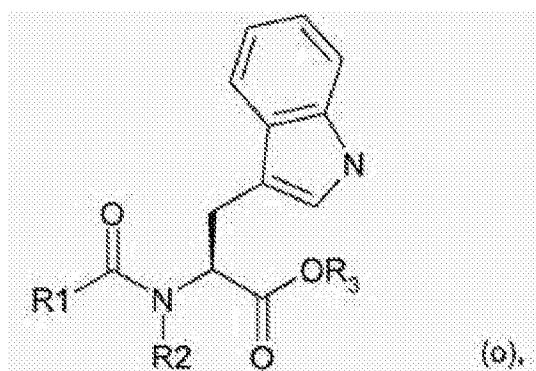
[0105]



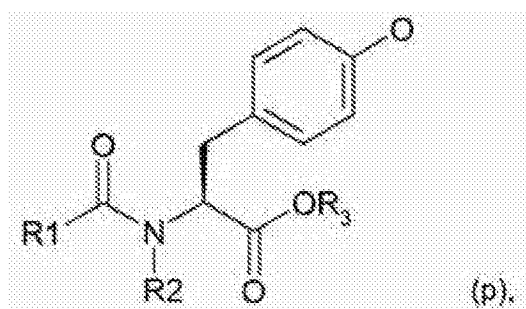
[0106]



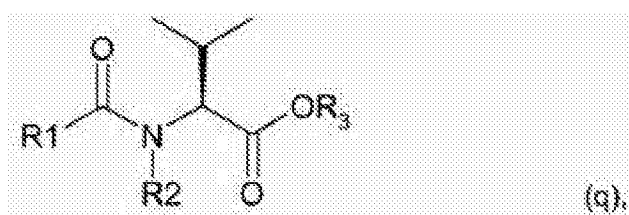
[0107]



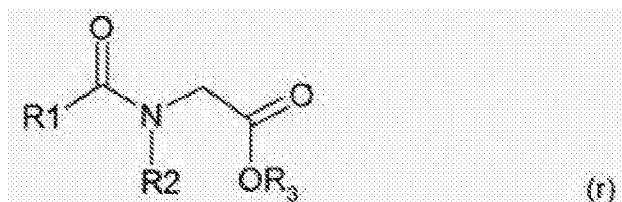
[0108]



[0109]



[0110]



[0111] 根据本发明的氨基酸残基可以是基于非阳离子氨基酸。

[0112] 根据本发明的氨基酸残基可以是基于非阳离子氨基酸,所述非阳离子氨基酸可以选自:非极性的疏水氨基酸、极性的不带电荷的氨基酸和极性的酸性氨基酸。

[0113] 根据本发明的氨基酸残基可以是基于非阳离子氨基酸,所述非阳离子氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro)、肌氨酸盐、甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn) 和谷氨酰胺 (Gln)、天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0114] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基可以是基于非极性的疏水氨基酸。

[0115] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基可以是基于非极性的疏水氨基酸,所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro) 和肌氨酸盐。

[0116] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 8-18 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro) 和肌氨酸盐。

[0117] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 10 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0118] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 10 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro) 和肌氨酸盐。

[0119] 在一个实施方案中,FA-aa 可以选自:癸酰基丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丙氨酸、癸酰基异亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 异亮氨酸、癸酰基亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 亮氨酸、癸酰基甲硫氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甲硫氨酸、癸酰基苯丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苯丙氨酸、癸酰基脯氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 脯氨酸、癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苏氨酸、癸酰基色氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 色氨酸、癸酰基缬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 缬氨酸、癸酰基肌氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 肌氨酸。

[0120] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 12 个碳原子组成的脂肪酸部分。

[0121] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 12 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro) 和肌氨酸盐。

[0122] 在一个实施方案中, FA-aa 可以选自:月桂酰基丙氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 丙氨酸、月桂酰基异亮氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 异亮氨酸、月桂酰基亮氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 亮氨酸、月桂酰基甲硫氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 甲硫氨酸、月桂酰基苯丙氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 苯丙氨酸、月桂酰基脯氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 脯氨酸、月桂酰基色氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 色氨酸、月桂酰基缬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 缬氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 肌氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、油酰基肌氨酸钠和 N- 癸基亮氨酸钠。

[0123] 在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含基于非极性的疏水氨基酸的酰化氨基酸, 所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、苯丙氨酸 (Phe)。

[0124] 在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 8-18 个碳原子组成的脂肪酸部分, 所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、苯丙氨酸 (Phe)。

[0125] 在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 10 个碳原子组成的脂肪酸部分。在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 10 个碳原子组成的脂肪酸部分, 所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、苯丙氨酸 (Phe)。

[0126] 在一个实施方案中, FA-aa 可以选自:癸酰基丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丙氨酸、癸酰基亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 亮氨酸、癸酰基苯丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苯丙氨酸、癸酰基缬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 缬氨酸、N- 癸基亮氨酸钠。

[0127] 在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 12 个碳原子组成的脂肪酸部分。在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 12 个碳原子组成的脂肪酸部分, 所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、苯丙氨酸 (Phe)。

[0128] 在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 14 个碳原子组成的脂肪酸部分。在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 14 个碳原子组成的脂肪酸部分, 所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、苯丙氨酸 (Phe)。

[0129] 在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 16 个碳原子组成的脂肪酸部分。在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 16 个碳原子组成的脂肪酸部分, 所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、苯丙氨酸 (Phe)。

[0130] 在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由 18 个碳原子组成的脂肪酸部分。在一个实施方案中, 根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸, 所述酰化的氨基酸是基于非极性的疏水氨基酸和由

18 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述非极性的疏水氨基酸可以选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、苯丙氨酸 (Phe)。

[0131] 在一个实施方案中,FA-aa 可以选自:月桂酰基丙氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 丙氨酸、月桂酰基亮氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 亮氨酸、月桂酰基苯丙氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 苯丙氨酸、月桂酰基缬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 缬氨酸、在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基可以是基于极性的不带电荷的氨基酸。

[0132] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基可以是基于极性的不带电荷的氨基酸,所述极性的不带电荷的氨基酸可以选自:甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn) 和谷氨酰胺 (Gln)。

[0133] 在一个实施方案中,FA-aa 可以选自:月桂酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬氨酸、月桂酰基半胱氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 半胱氨酸、月桂酰基谷氨酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酰胺、月桂酰基甘氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 甘氨酸、月桂酰基丝氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 丝氨酸、月桂酰基苏氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 苏氨酸、月桂酰基酪氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 酪氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 天冬氨酸、癸酰基半胱氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 半胱氨酸、癸酰基谷氨酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酰胺、癸酰基甘氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甘氨酸、癸酰基丝氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丝氨酸、癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苏氨酸、癸酰基酪氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 酪氨酸、月桂酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬氨酸、月桂酰基半胱氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 半胱氨酸、月桂酰基谷氨酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酰胺、月桂酰基甘氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 甘氨酸、月桂酰基丝氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 丝氨酸、月桂酰基苏氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 苏氨酸、月桂酰基酪氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 酪氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 天冬氨酸、癸酰基半胱氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 半胱氨酸、癸酰基谷氨酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酰胺、癸酰基甘氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甘氨酸、癸酰基丝氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丝氨酸、癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苏氨酸、癸酰基酪氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 酪氨酸。

[0134] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基可以是基于极性的酸性氨基酸。

[0135] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基可以是基于极性的酸性氨基酸,所述极性的酸性氨基酸可以选自:天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0136] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,所述酰化的氨基酸是基于极性的酸性氨基酸和由 10 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述非极性的疏水氨基酸可以选自:天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0137] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,所述酰化的氨基酸是基于极性的酸性氨基酸和由 12 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述非极性的疏水氨基酸可以选自:天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0138] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸,所述酰化的氨基酸是基于极性的酸性氨基酸和由 14 个碳原子组成的脂肪酸部分,所述非极性的疏水氨基酸

可以选自：天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0139] 在一个实施方案中，根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸，所述酰化的氨基酸是基于极性的酸性氨基酸和由 16 个碳原子组成的脂肪酸部分，所述非极性的疏水氨基酸可以选自：天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0140] 在一个实施方案中，FA-aa 可以选自：月桂酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬氨酸、月桂酰基谷氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 天冬氨酸、癸酰基谷氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 谷氨酸。

[0141] 在一个实施方案中，FA-aa 可以选自：Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (月桂酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠) 和椰油酰基谷氨酸钠、月桂酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬氨酸、月桂酰基谷氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 天冬氨酸、癸酰基谷氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 谷氨酸。

[0142] 在一个实施方案中，FA-aa 可以选自：Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (月桂酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠) 和椰油酰基谷氨酸钠。

[0143] 在一个实施方案中，根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基可以是基于极性的酸性氨基酸。

[0144] 在一个实施方案中，根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基可以是基于极性的酸性氨基酸，所述极性的酸性氨基酸可以选自：天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0145] 在一个实施方案中，根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸，所述酰化的氨基酸是基于极性的酸性氨基酸和由 14 个碳原子组成的脂肪酸部分，所述非极性的疏水氨基酸可以选自：天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0146] 在一个实施方案中，根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸，所述酰化的氨基酸是基于极性的酸性氨基酸和由 16 个碳原子组成的脂肪酸部分，所述非极性的疏水氨基酸可以选自：天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0147] 在一个实施方案中，根据本发明的 FA-aa 包含酰化的氨基酸，所述酰化的氨基酸是基于极性的酸性氨基酸和由 18 个碳原子组成的脂肪酸部分，所述非极性的疏水氨基酸可以选自：天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0148] 在一个实施方案中，FA-aa 可以选自：月桂酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬氨酸、月桂酰基谷氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 天冬氨酸、癸酰基谷氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 谷氨酸。

[0149] 根据本发明，氨基酸氨基酸可以选自：Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (月桂酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠) 和椰油酰基谷氨酸钠。

[0150] 根据本发明，氨基酸氨基酸 FA-aa 可以选自：月桂酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬氨酸、月桂酰基谷氨酸钠、

N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 天冬氨酸、癸酰基谷氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 谷氨酸。

[0151] 根据本发明,氨基酸氨基酸可以选自:Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (月桂酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠)和椰油酰基谷氨酸钠。

[0152] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸部分是并非由遗传密码编码的氨基酸。

[0153] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸部分是肌氨酸盐。

[0154] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基是并非由遗传密码编码的氨基酸的游离酸或盐形式。

[0155] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸残基是肌氨酸盐的游离酸或盐形式。

[0156] 在一个实施方案中,根据本发明的 FA-aa 的氨基酸部分选自亮氨酸和苯丙氨酸。

[0157] 使用本领域中已知的与氨基酸的游离 α -氨基反应的酰化剂,可以容易地通过酰化来修饰氨基酸。

[0158] 下述 FA-aa' s 是商购可得的:

[0159]

商标名称	化学名称	供应商 (2011-04-14)
Hamposyl L-95	月桂酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Hamposyl O	油酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Hamposyl C	椰油酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Hamposyl L-30	月桂酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	硬脂酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amisoft LS-11	月桂酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amisoft CS-11	椰油酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amisoft MS-11	肉豆蔻酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amilite GCS-11	椰油酰基甘氨酸钠	Ajinomoto

[0160] 根据本发明,所述 FA-aa 可以是口服药物组合物的一部分。

[0161] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和至少一种 FA-aa 和丙二醇。

[0162] 在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,诸如 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,诸如 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 可以用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型。因而,本文中使用的术语“固体”表示在软或硬胶囊技术中包封的液体组合物,但是也表示片剂和多颗粒(multiparticulates)。

[0163] 根据本发明的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 可以用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型可以进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。

[0164] 包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 可以用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型可以进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣,诸如聚(甲基)丙烯酸酯,其在商业上被称作 Eudragit®。

[0165] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物是,包含至少一种治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)和至少一种 FA-aa、丙二醇的 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。

[0166] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 10% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 9% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 8% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 7% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 6% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 5% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 4% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 3% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 2% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 1% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含小于 0% (w/w) 的水。

[0167] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 10% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 9% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 8% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 7% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 6% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 5% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 4% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 3% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 2% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 1% (w/w) 的水。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含小于 0% (w/w) 的水。

[0168] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性大分子。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性大分子(诸如亲水肽或蛋白)是治疗性的活性肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性肽或蛋白是亲水肽或蛋白。

[0169] 在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 50 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 60 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 70 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 80 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 90 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 100 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 110 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 120 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 130 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 140 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本

发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 150 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 160 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 170 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 180 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 190 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 200 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 210 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 220 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 230 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。在一个实施方案中,本发明的亲水肽或蛋白是在水中具有至少 240 mg/mL 的溶解度的肽或蛋白。

[0170] 在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 1500Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 1750Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 2000Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 2250Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 2500Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 2750Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 3000Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 3250Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 3500Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 3750Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 4000Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 4250Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 4500Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 4750Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 5000Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是超过 1500Da 的肽或蛋白。在一个实施方案中,根据本发明的治疗性的活性肽或蛋白是在 1500Da 至 5000Da 的肽或蛋白。

[0171] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂。

[0172] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述溶剂选自水和丙二醇。

[0173] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自:吐温 20、吐温 21、吐温 40、吐温 60、吐温 65、吐温 80、吐温 81 和吐温 85。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基

酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自:吐温 20、吐温 21、吐温 40、吐温 60、吐温 65、吐温 80、吐温 81 和吐温 85。

[0174] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述溶剂选自水和丙二醇。

[0175] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯是聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯,其在商业上被称作吐温 85。

[0176] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯是聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯(其在商业上被称作吐温 85),且所述溶剂选自水和丙二醇。

[0177] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯(其在商业上被称作吐温 85)和选自水和丙二醇的极性或非极性溶剂,其中所述组合物在水性介质中稀释以后形成微乳。

[0178] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯(其在商业上被称作吐温 85)和选自水和丙二醇的极性或非极性溶剂,其中所述组合物在水性介质中稀释以后形成微乳。

[0179] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯是聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯,其在商业上被称作吐温 20。

[0180] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯是聚乙二醇脱水山梨糖醇单月桂酸酯(其在商业上被称作吐温 20),且所述溶剂选自水和丙二醇。

[0181] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇单月桂酸酯(其在商业上被称作吐温 20)和选自水和丙二醇的极性或非极性溶剂,其中所述组合物在水性介质中稀释以后形成微乳。

[0182] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇单月桂酸酯(其在商业上被称作吐温 20)和选自水和丙二醇的极性或非极性

溶剂,其中所述组合物在水性介质中稀释以后形成微乳。

[0183] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂。

[0184] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述极性或非极性溶剂选自水和丙二醇。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述极性或非极性溶剂选自水和丙二醇。

[0185] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂(诸如水或丙二醇)。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯(司盘 10、20、40、60 或 80) 和极性或非极性溶剂(诸如水或丙二醇)。

[0186] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯,其中所述脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自司盘 10、司盘 20、司盘 40、司盘 60 和司盘 80。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯,其中所述脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自月桂山梨坦(其在商业上被称作司盘 20)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(其在商业上被称作司盘 40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(其在商业上被称作司盘 60) 和油酸山梨坦(其在商业上被称作司盘 80)。

[0187] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂。

[0188] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体,且包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种聚甘油脂肪酸酯,进一步包含脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或非极性溶剂,其中所述极性或非极性溶剂选自水或丙二醇。

[0189] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种治疗性的活性肽或蛋白。

[0190] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种已经被 pH 中和的治疗性的活性肽或蛋白。

[0191] 在本发明的一个实施方案中,将所述治疗性的活性肽或蛋白溶解,并将得到的溶

液的 pH 调节至靶 pH 值的值,所述值比胰岛素肽的 pI 高或低 1 个单位,可替换地 2 个单位,且可替换地 2.5 个 pH 单位,然后将所述得到的溶液冷冻或喷雾干燥。在一个实施方案中,用非挥发性的酸或碱进行所述 pH 调节。

[0192] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种胰岛素肽和至少一种 FA-aa。在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种肽或蛋白和至少一种 FA-aa。

[0193] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种胰岛素肽和至少一种 FA-aa 和丙二醇。

[0194] 在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 10% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 9% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 8% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 7% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 6% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 5% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 4% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 3% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 2% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 1% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 0% (w/w) 的水。

[0195] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种高 HLB 表面活性剂、至少一种低 HLB 助表面活性剂和极性溶剂。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少一种高 HLB 表面活性剂、至少一种低 HLB 助表面活性剂和极性溶剂。

[0196] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含至少一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少两种高 HLB 表面活性剂和极性溶剂。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含一种治疗性亲水蛋白或多肽、至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、至少两种高 HLB 表面活性剂和极性溶剂。

[0197] 在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于液体或半固体液体和表面活性剂的递送系统中,诸如 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 10% (w/w) 的水。

在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 9% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 8% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 7% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 6% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 6% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 5% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 4% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 3% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 2% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 1% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,所述递送系统包含小于 0% (w/w) 的水。

[0198] 在一个实施方案中,所述氨基酸 FA-aa 可以被用于基于固体表面活性剂的递送系统中,诸如 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。

[0199] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物是液体。

[0200] 在一个实施方案中,药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS,且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型。在一个实施方案中,用于包封根据本发明的组合物的软胶囊技术是无明胶的。在一个实施方案中,将在商业上基于名称 Vegicaps® (来自 Catalent®) 已知的无明胶的软胶囊技术用于根据本发明的药物组合物的包封。

[0201] 在一个实施方案中,所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS,且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于 10% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS,且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于 9% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS,且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于 8% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS,且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于 7% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS,且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于 6% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS,且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封,以产生固体口服药物剂型,所述剂型包含小于 5% (w/w) 的水。在一个实施方案中,所述药物组合物是包含根据本发明的

FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS, 且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型, 所述剂型包含小于 4% (w/w) 的水。在一个实施方案中, 所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS, 且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型, 所述剂型包含小于 3% (w/w) 的水。在一个实施方案中, 所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS, 且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型, 所述剂型包含小于 2% (w/w) 的水。在一个实施方案中, 所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS, 且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型, 所述剂型包含小于 1% (w/w) 的水。在一个实施方案中, 所述药物组合物是包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS, 且用任何可利用的软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型, 所述剂型包含小于 0% (w/w) 的水。

[0202] 在一个实施方案中, 根据本发明的液体或半固体制剂用任何可利用的软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型, 所述剂型进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。

[0203] 在一个实施方案中, 根据本发明的液体或半固体制剂用任何可利用的肠溶软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型。

[0204] 在一个实施方案中, 包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 用任何可利用的软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型, 所述剂型进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。在一个实施方案中, 包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 用任何可利用的肠溶软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型。

[0205] 在一个实施方案中, 包含根据本发明的 FA-aa' s 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 用任何可利用的软或硬胶囊技术包封, 以产生固体口服药物剂型, 所述剂型可以进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣, 诸如聚(甲基)丙烯酸酯, 其在商业上被称作 Eudragit®。

[0206] 在一个实施方案中, 所述包衣包含至少一种调节释放的聚合物, 其可以用于控制药物(胰岛素衍生物)释放的部位。所述调节释放的聚合物可以是聚甲基丙烯酸酯聚合物, 诸如在 Eudragit® 商品名 (Evonik Rohm GmbH, Darmstadt, 德国) 下销售的那些, 例如 Eudragit®L30 D55、Eudragit®L100-55、Eudragit®L100、Eudragit®S100、Eudragit®S12, 5、Eudragit®FS30D、Eudragit®NE30D 及其混合物, 如例如在 Eudragit®Application Guidelines, Evonik Industries, 第 11 版, 09/2009 中所述。

[0207] 在本发明的一个实施方案中, 所述药物组合物是制剂, 其包含至少一种胰岛素和至少一种 FA-aa、丙二醇。

[0208] 在本发明的一个实施方案中, 所述药物组合物包含至少一种胰岛素和至少一种 FA-aa、丙二醇。

[0209] 在本发明的一个实施方案中, 所述药物包含至少一种肽或蛋白和至少一种 FA-aa、丙二醇。

[0210] 在本发明的一个实施方案中, 所述药物组合物是包含至少一种肽或蛋白和至少一种 FA-aa、丙二醇的 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。

[0211] 所述药物递送系统的组分可以以任意相对量存在。在一个实施方案中,所述药物递送系统包含至多 90% 的表面活性剂或至多 90% 的极性有机溶剂(诸如聚乙二醇 (PEG) 300 g/mol、PEG 400 g/mol、PEG 600 g/mol、PEG 1000 g/mol) 或至多 90% 的脂质组分。PEG 通过环氧乙烷的聚合来制备,且可以在 300 g/mol 至 10,000,000 g/mol 的宽分子量范围内商购得到。

[0212] 在一个实施方案中,所述口服药物组合物包含 5-20% 的丙二醇。

[0213] 在一个实施方案中,所述口服药物组合物包含至少一种 FA-aa、丙二醇和至少 2 种非离子型表面活性剂。

[0214] 在一个实施方案中,所述口服药物组合物包含至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨酯 20 和一种助表面活性剂。聚山梨酯 20 是一种聚山梨酯表面活性剂,其稳定性和相对无毒性允许它在许多家庭应用、科学应用和药理学应用中用作去污剂和乳化剂。数字 20 表示在分子中存在的氧乙烯 $-(CH_2CH_2O)-$ 基团的总数。

[0215] 在本发明的一个实施方案中,所述口服药物组合物包含至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨酯 20 和一种聚甘油脂肪酸酯。

[0216] 在一个实施方案中,所述口服药物组合物包含至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨酯 20 和一种助表面活性剂。

[0217] 在一个实施方案中,所述口服药物组合物包含至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨酯 20 和一种聚甘油脂肪酸酯诸如单辛酸二甘油酯。

[0218] 在本发明的某些实施方案中,所述药物组合物可以包含在药物组合物中常用的额外赋形剂,这样的赋形剂的例子包括、但不限于抗氧化剂、抗微生物剂、酶抑制剂、稳定剂、防腐剂、矫味剂、甜味剂和在下述文献中描述的其它组分: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe 等人, 编, 第 4 版, Pharmaceutical Press (2003), 其特此通过引用并入。

[0219] 这些额外赋形剂可以以总药物组合物的约 0.05-5 重量 % 的量存在。抗氧化剂、抗微生物剂、酶抑制剂、稳定剂或防腐剂通常会占总药物组合物的至多约 0.05-1 重量 %。甜味剂或矫味剂通常会占总药物组合物的至多约 2.5% 或 5 重量 %。

[0220] 根据本发明的口服药物组合物可以被配制为固体剂型。

[0221] 根据本发明的口服药物组合物可以被配制为固体剂型,且可以选自:胶囊剂、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、散剂和颗粒剂。

[0222] 根据本发明的口服药物组合物可以被配制为多颗粒剂型。

[0223] 根据本发明的口服药物组合物可以被配制为多颗粒剂型,且可以选自:丸剂、微粒、纳米粒、在软或硬胶囊中的液体或半固体填充制剂、带有肠溶衣的软-硬胶囊剂。

[0224] 在一个实施方案中,所述口服药物组合物可以用一种或多种包衣诸如肠溶包衣制备,或者可以根据本领域众所周知的方法配制为延迟释放制剂。

[0225] 根据本发明的肠溶包衣或延迟释放包衣可以是基于聚(甲基)丙烯酸酯,其在商业上被称作 Eudragit®。

[0226] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物被用于制备药物。

[0227] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物被用于制备药物,所述药物用于治疗或预防高血糖症、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、I 型糖尿病和 / 或抗肥胖治疗。

[0228] 术语“脂肪酸 N- 酰化的氨基酸”或“酰化的氨基酸”可以互换使用,并且在本文中用于表示在它的 α - 氨基处被脂肪酸酰化的氨基酸。

[0229] 氨基酸以 D (右旋) 或 L (左旋) 的立体异构形式存在。D 和 L 表示光学活性化合物的绝对构型。除了甘氨酸以外,所有其它的氨基酸是不可重叠的镜像。在自然界中存在的大多数氨基酸是 L- 型。因此,真核生物的蛋白总是由 L- 氨基酸组成,尽管 D- 氨基酸存在于细菌细胞壁和某些肽抗生素中。在自然界中已经描述了至少 300 种氨基酸,但是这些中的仅 20 种通常作为人肽和蛋白的组分而存在。细胞在肽生物合成中使用 20 种标准氨基酸,并且这些由一般遗传密码指定。所述 20 种标准氨基酸是丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro)、天冬氨酸 (Asp)、谷氨酸 (Glu)、甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn)、谷氨酰胺 (Gln)、赖氨酸 (Lys)、精氨酸 (Arg) 和组氨酸 (His)。

[0230] 经修饰的 FA-aa 的氨基酸部分可以是呈纯的对映异构体的形式,其中手性氨基酸部分的立体构型是 D 或 L (或如果使用 R/S 术语 :R 或 S),或者它可以是呈对映异构体的混合物的形式 (D 和 L/R 和 S)。

[0231] 在本发明的一个实施方案中,所述氨基酸部分是呈对映异构体的混合物的形式。

[0232] 在一个实施方案中,所述氨基酸部分是呈纯的对映异构体的形式。在一个实施方案中,所述手性氨基酸部分是呈 L 形式。在一个实施方案中,所述手性氨基酸部分是呈 D 形式。

[0233] 本文中使用的术语“非阳离子氨基酸”应当理解是指选自非极性的疏水氨基酸、极性的不带电荷的氨基酸和极性的酸性氨基酸的任何氨基酸。

[0234] 本文中使用的术语“非极性的疏水氨基酸”表示本领域技术人员使用的氨基酸的分类。本文中使用的术语“极性的不带电荷的氨基酸”表示本领域技术人员使用的氨基酸的分类。本文中使用的术语“和极性的酸性氨基酸”表示本领域技术人员使用的氨基酸的分类。本文中使用的术语“非阳离子氨基酸”包括下述的氨基酸:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro)、肌氨酸盐、甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn) 和谷氨酰胺 (Gln)、天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0235] 术语“口服生物利用度”在本文中是指,施用的药物剂量的部分,所述部分在已经口服施用以后到达体循环。作为定义,当静脉内地施用药物时,它的生物利用度是 100%。但是,当口服施用药物时,活性成分的生物利用度由于不完全吸收和首过代谢而下降。可以在本领域技术人员已知的测定(如例如在 WO 2005012347 中所述)中测量胰岛素肽的生物活性。

[0236] 本文中使用的术语“表面活性剂”表示可以吸附在表面和界面(例如但不限于液体-空气、液体-液体、液体-容器或液体-任何固体)处的任意物质,尤其是去污剂,且其在它的亲水基团中不具有带电荷的基团。

[0237] 本文中使用的术语“渗透增强剂”表示促进药物的吸收的生物试剂或化学试剂。

[0238] 本文中使用的术语“防腐剂”表示,被加入药物组合物中以防止或延迟微生物活动(生长和代谢)的化学化合物。药学上可接受的防腐剂的例子是苯酚、间甲酚以及苯酚和间

甲酚的混合物。

[0239] 本文中使用的术语“大分子的”或“大分子”表示非聚合分子，且包括核酸、肽、蛋白、碳水化合物和脂质。

[0240] 本文中使用的术语“多肽”和“肽”是指由至少 2 个通过肽键连接的组分氨基酸组成的化合物。所述组分氨基酸可以来自自由遗传密码编码的氨基酸的群组，并且它们可以是并非由遗传密码编码的天然氨基酸以及合成氨基酸。通常已知的并非由遗传密码编码的天然氨基酸是，例如， γ -羧基谷氨酸、鸟氨酸、磷酸丝氨酸、D-丙氨酸和 D-谷氨酰胺。通常已知的合成氨基酸包括通过化学合成制备的氨基酸，即由遗传密码编码的氨基酸的 D-异构体，诸如 D-丙氨酸和 D-亮氨酸、Aib (α -氨基异丁酸)、Abu (α -氨基丁酸)、Tle (叔丁基甘氨酸)、 β -丙氨酸、3-氨基甲基苯甲酸、邻氨基苯甲酸。

[0241] 本文中使用的术语“蛋白”是指由一个或多个多肽组成的生化化合物。

[0242] 术语“大分子治疗剂”或“治疗性大分子”可以互换使用，且在本文中用于表示在治疗中使用的核酸、肽、蛋白、碳水化合物和脂质以及具有大分子量的非聚合分子，且包括、但不限于胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素衍生物。在一个实施方案中，大分子质量是指高于 1500Da 的分子质量。在一个实施方案中，大分子质量是指在 150Da 至 6000Da 的分子质量。

[0243] 本文中使用的术语“药物”、“治疗剂”、“药剂”或“药品”表示在药物组合物中使用的活性成分，其可以用于治疗中且因而也表示在本专利申请中被定义为“大分子治疗剂”或“治疗性大分子”的物质。

[0244] 本文中使用的“胰岛素肽”、“一种胰岛素肽”或“所述胰岛素肽”是指，包含在 CysA7 与 CysB7 之间、和在 CysA20 与 CysB19 之间的二硫键以及在 CysA6 与 CysA11 之间的内部二硫键的人胰岛素，或者胰岛素类似物或其衍生物。

[0245] 本文中使用的术语“肽”也包括这样的肽和蛋白的肽、蛋白、缀合物及其生物活性片段。术语“蛋白”包括肽，且也表示蛋白及其生物活性片段。

[0246] 人胰岛素由 2 条多肽链组成，所述链分别是含有 21 个和 30 个氨基酸残基的 A 链和 B 链。所述 A 链和 B 链通过 2 个二硫键互连。得自大多数其它物种的胰岛素是类似的，但是可能在某些位置处含有氨基酸置换。

[0247] 如果没有进一步详细说明的话，本文中使用的术语“胰岛素”是选自人胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素衍生物的胰岛素。

[0248] 本文中使用的胰岛素类似物是多肽，诸如具有这样的分子结构的胰岛素肽：所述分子结构在形式上可以通过删除和 / 或置换至少一个存在于天然胰岛素中的氨基酸残基和 / 或通过添加至少一个氨基酸残基而从天然存在的胰岛素（例如人胰岛素）的结构衍生出。

[0249] 本文中使用的术语“胰岛素类似物”是指经修饰的胰岛素，其中胰岛素的一个或多个氨基酸残基已经被其它氨基酸残基置换，和 / 或其中一个或多个氨基酸残基已经从胰岛素缺失，和 / 或其中一个或多个氨基酸残基已经被添加和 / 或插入胰岛素中。

[0250] 在一个实施方案中，与人胰岛素相比，根据本发明的胰岛素类似物包含小于 8 个修饰（置换、缺失、添加）。

[0251] 在一个实施方案中，与人胰岛素相比，胰岛素类似物包含小于 7 个修饰（置换、缺失、添加）。在一个实施方案中，与人胰岛素相比，胰岛素类似物包含小于 6 个修饰（置换、

缺失、添加)。

[0252] 在一个实施方案中,与人胰岛素相比,胰岛素类似物包含小于 5 个修饰(置换、缺失、添加)。在一个实施方案中,与人胰岛素相比,胰岛素类似物包含小于 4 个修饰(置换、缺失、添加)。在一个实施方案中,与人胰岛素相比,胰岛素类似物包含小于 3 个修饰(置换、缺失、添加)。在一个实施方案中,与人胰岛素相比,胰岛素类似物包含小于 2 个修饰(置换、缺失、添加)。

[0253] 本文中使用的术语“胰岛素衍生物”表示经化学修饰的亲本胰岛素或其类似物,其中所述修饰(一个或多个)是呈酰胺、碳水化合物、烷基、酰基、酯、聚乙二醇化等的连接的形式。

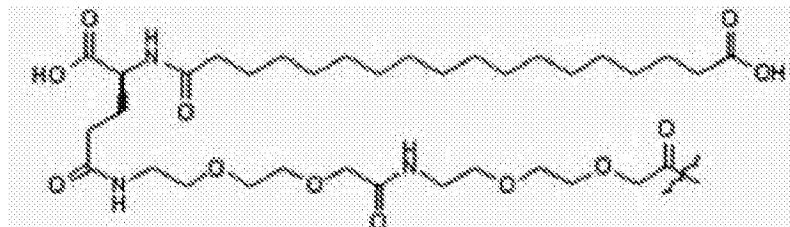
[0254] 根据本发明的胰岛素衍生物是经以下化学修饰的天然存在的胰岛素或胰岛素类似物:例如,通过在胰岛素骨架的一个或多个位置上引入侧链,或者通过氧化或还原胰岛素中氨基酸残基的基团,或者通过将游离羧酸基团转化成酯基或酰胺基。通过酰化游离氨基或羟基(例如在人胰岛素或 desB30 人胰岛素的 B29 位),获得其它衍生物。

[0255] 在本文中,术语“酰化的胰岛素”涵盖了通过向胰岛素肽连接一个或多个亲脂取代基(任选地经由接头)而对胰岛素进行的修饰。

[0256] 胰岛素衍生物因而是包含至少一个共价修饰(诸如与胰岛素肽的一个或多个氨基酸连接的侧链)的人胰岛素、胰岛素类似物或胰岛素肽。

[0257] 在本文中,根据以下原则进行胰岛素肽的命名:以相对于人胰岛素的突变和修饰(酰化)给出命名。对于酰基部分的命名,所述命名根据 IUPAC 命名法进行,且在其它情况下,根据肽命名法进行。例如,可以将酰基部分:

[0258]



[0259] 命名为例如“十八烷二酰基- γ -L-Glu-OEG-OEG”或“17-羧基十七烷酰基- γ -L-Glu-OEG-OEG”,其中 OEG 是氨基酸 $\text{-NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CO-}$ 的缩写表示法,且 γ -L-Glu (或 g-L-Glu) 是氨基酸 γ 谷氨酸部分的 L-形式的缩写表示法。

[0260] 经修饰的肽或蛋白的酰基部分可以是呈纯的对映异构体的形式,其中手性氨基酸部分的立体构型是 D 或 L (或如果使用 R/S 术语:R 或 S),或者它可以是呈对映异构体的混合物的形式(D 和 L/R 和 S)。在本发明的一个实施方案中,所述酰基部分是呈对映异构体的混合物的形式。在一个实施方案中,所述酰基部分是呈纯的对映异构体的形式。在一个实施方案中,所述酰基部分的手性氨基酸部分是呈 L 形式。在一个实施方案中,所述酰基部分的手性氨基酸部分是呈 D 形式。

[0261] 在一个实施方案中,根据本发明的口服药物组合物中的胰岛素衍生物是在胰岛素肽的一个或多个氨基酸处被酰化的胰岛素肽。

[0262] 在一个实施方案中,根据本发明的口服药物组合物中的胰岛素衍生物是对蛋白水解降解稳定(通过特定突变)且在 B29-赖氨酸处被进一步酰化的胰岛素肽。对蛋白水解降

解稳定（通过特定突变）的胰岛素肽的一个非限制性例子可以例如参见 WO 2008/034881，其特此通过引用并入。

[0263] 适合用于本发明的酰化的胰岛素肽可以是单取代的，仅具有一个与蛋白酶稳定化的胰岛素分子中的赖氨酸氨基酸残基连接的酰化基团。

[0264] 适合用于本发明的液体口服药物组合物的酰化的胰岛素肽的非限制性列表可以例如参见 WO 2009/115469，例如始于其第 24 页和接下来的 6 页中的段落。

[0265] 在本发明的一个实施方案中，所述酰化的胰岛素肽选自：

[0266] B29K(N(ε)十六烷二酰基-γ-L-Glu) A14E B25H desB30 人胰岛素；

[0267] B29K(N(ε)十八烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) desB30 人胰岛素；

[0268] B29K(N(ε)十八烷二酰基-γ-L-Glu) A14E B25H desB30 人胰岛素；

[0269] B29K(N(ε)二十烷二酰基-γ-L-Glu) A14E B25H desB30 人胰岛素；

[0270] B29K(N(ε)十八烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30 人胰岛素；

[0271] B29K(N(ε)二十烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30 人胰岛素；

[0272] B29K(N(ε)二十烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30 人胰岛素；

[0273] B29K(N(ε)十六烷二酰基-γ-L-Glu) A14E B16H B25H desB30 人胰岛素；

[0274] B29K(N(ε)二十烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B16H B25H desB30 人胰岛素；和

[0275] B29K(N(ε)十八烷二酰基) A14E B25H desB30 人胰岛素。

[0276] 在本发明的一个实施方案中，所述胰岛素衍生物是 B29K(N(ε)十八烷二酰基-γ-L-Glu-OEG-OEG) A14E B25H desB30 人胰岛素。

[0277] 适合用于本发明的液体口服药物组合物的酰化的胰岛素肽的非限制性列表可以例如参见 PCT 申请 W02011068019（待于 2013 年 4 月公开），例如在（但不限于）始于其第 20 页第 20 行和接下来的 6 页中的段落中概述和举例的那些。

[0278] 在本发明的一个实施方案中，所述酰化的胰岛素肽选自下述的 N-端被修饰的胰岛素：

[0279] A1(N^a, N^a-二甲基)，A14E，B1(N^a, N^a-二甲基)，B25H，B29K(N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG)，desB30 人胰岛素

[0280] A1(N^a, N^a-二乙基)，A14E，B1(N^a, N^a-二乙基)，B25H，B29K(N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG)，desB30 人胰岛素

[0281] A1(N^a, N^a-二甲基)，A14E，B1(N^a, N^a-二甲基)，B16H，B25H，B29K(N^ε十六烷二酰基-gGlu)，desB30 人胰岛素

[0282] A1(N^a, N^a-二甲基)，A14E，B1(N^a, N^a-二甲基)，B25H，desB27，B29K(N^ε十八烷二酰基-gGlu)，desB30 人胰岛素

[0283] A1(N^a, N^a-二甲基)，A14E，B1(N^a, N^a-二甲基)，B25H，desB27，B29K(N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG)，desB30 人胰岛素

[0284] A1(N^a, N^a-二甲基)，A14E，B1(N^a, N^a-二甲基)，desB27，B29K(N^ε十八烷二酰基-gGlu-2xOEG)，desB30 人胰岛素

[0285] A1(N^a, N^a-二甲基)，A14E，B1(N^a, N^a-二甲基)，B16H，B25H，B29K(N^ε二十烷

二酰基 -gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0286] A1G(N^a, N^a -二甲基), A14E, B1F(N^a, N^a -二甲基), B25H, desB27, B29K(N^e 十六烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0287] A1G(N^a, N^a -二甲基), A14E, B1F($N(\alpha), N(N^a, N^a$ -二甲基), B25H, desB27, B29K(N^e 十六烷二酰基 -gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0288] A1(N^a, N^a -二甲基), A14E, B1(N^a, N^a -二甲基), desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0289] A1(N^a, N^a -二甲基), A14E, B1(N^a, N^a -二甲基), B25H, B29K(N^e 十八烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0290] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), B25H, B29K(N^e 十八烷二酰基 -gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0291] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), B25H, B29K(N^e 十六烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0292] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), B25H, B29K(N^e 二十烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0293] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), B25H, B29K(N^e 二十烷二酰基 -gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0294] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), B16H, B25H, B29K(N^e 二十烷二酰基 -gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0295] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), B25H, desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0296] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), B25H, desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基 -gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0297] A1G($N(\alpha)$ 氨甲酰基), A14E, B1F($N(\alpha)$ 氨甲酰基), desB27, B29K($N(\epsilon)$ 十六烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0298] A1G($N(\alpha)$ 氨甲酰基), A14E, B1F($N(\alpha)$ 氨甲酰基), desB27, B29K($N(\epsilon)$ 十六烷二酰基 -gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0299] A1G($N(\alpha)$ 氨甲酰基), A14E, B1F($N(\alpha)$ 氨甲酰基), desB27, B29K($N(\epsilon)$ 二十烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0300] A1G(N^a 氨甲酰基), A14E, B1F(N^a 氨甲酰基), B16H, desB27, B29K($N(\epsilon)$ 二十烷二酰基 -gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0301] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0302] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), B16H, B25H, B29K(N^e 二十烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0303] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基 -gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0304] A1(N^a 氨甲酰基), A14E, B1(N^a 氨甲酰基), B25H, B29K(N^e 十八烷二酰基 -gGlu), desB30 人胰岛素

[0305] A1(*N*^a氨甲酰基), A14E, B1(*N*^a氨甲酰基), B16H, B25H, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0306] A1G(*N*^a氨甲酰基), A14E, B1F(*N*^a氨甲酰基), B25H, desB27, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0307] A1G(*N*^a氨甲酰基), A14E, B1F(*N*^a氨甲酰基), desB27, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0308] A1G(*N*^a氨甲酰基), A14E, B1F(*N*^a氨甲酰基), B16H, desB27, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0309] A1G(*N*^a硫代氨甲酰基), A14E, B1F(*N*^a硫代氨甲酰基), B25H, desB27, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0310] A1(*N*^a乙酰基), A14E, B1(*N*^a乙酰基), B25H, B29K(*N*^e十六烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0311] A1(*N*^a乙酰基), A14E, B1(*N*^a乙酰基), B25H, desB27, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0312] A1(*N*^a乙酰基), A14E, B1(*N*^a乙酰基), B25H, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0313] A1(*N*^a二甲基甘氨酸), A14E, B1(*N*^a二甲基甘氨酸), B25H, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0314] A1(*N*^a3-(*N,N*-二甲基氨基)丙酰基), A14E, B1(*N*^a3-(*N,N*-二甲基氨基)丙酰基), B25H, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0315] A1(*N*^a4-(*N,N*-二甲基氨基)丁酰基), A14E, B1(*N*^a4-(*N,N*-二甲基氨基)丁酰基), B25H, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0316] A1(*N*^a3-(1-哌啶基)丙酰基), A14E, B1(*N*^a3-(1-哌啶基)丙酰基), B25H, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0317] A1(*N*^a二甲基甘氨酸), A14E, B1(*N*^a二甲基甘氨酸), B25H, desB27, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0318] A1G(*N*^a乙酰基), A14E, B1F(*N*^a乙酰基), B25H, desB27, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0319] A1G(*N*^a2-吡啶甲基), A14E, B1F(*N*^a2-吡啶甲基), B25H, desB27, B29K(*N*^e十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0320] A1(*N*^a乙酰基), A14E, B1(*N*^a乙酰基), B25H, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0321] A1(*N*^a乙酰基), A14E, B1(*N*^a乙酰基), B25H, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0322] A1(*N*^a乙酰基), A14E, B1(*N*^a乙酰基), B16H, B25H, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0323] A1(*N*^a乙酰基), A14E, B1(*N*^a乙酰基), B16H, B25H, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0324] A1(*N*^a二甲基甘氨酸), A14E, B1(*N*^a二甲基甘氨酸), B16H, B25H, B29K(*N*^e

十六烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0325] A-1(N^a 三甲基), A14E, B-1(N^a 三甲基), B25H, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0326] A1(N^a 乙酰基), A14E, B1(N^a 乙酰基), desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0327] A1(N^a 乙酰基), A14E, B1(N^a 乙酰基), desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0328] A1(N^a 乙酰基), A14E, B1(N^a 乙酰基), B25H, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0329] A1G(N^a 乙酰基), A14E, B1F(N^a 乙酰基), desB27, B29K(N^e 二十烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0330] A1G(N^a 乙酰基), A14E, B1F(N^a 乙酰基), desB27, B29K(N^e 二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0331] A1G(N^a 乙酰基), A14E, B1F(N^a 乙酰基), B25H, desB27, B29K(N^e 二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0332] A1(N^a 琥珀酰基), A14E, B1(N^a 琥珀酰基), B25H, desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0333] A1(N^a 琥珀酰基), A14E, B1(N^a 琥珀酰基), B25H, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0334] A1(N^a 琥珀酰基), A14E, B1(N^a 琥珀酰基), desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0335] A1(N^a 戊二酰基), A14E, B1(N^a 戊二酰基), B25H, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0336] A1(N^a 戊二酰基), A14E, B1(N^a 戊二酰基), desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0337] A1(N^a 二羟乙酰基(Diglycolyl)), A14E, B1(N^a 二羟乙酰基), B25H, desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0338] A1(N^a 戊二酰基), A14E, B1(N^a 戊二酰基), B25H, desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0339] A1(N^a 琥珀酰基), A14E, B1(N^a 琥珀酰基), desB27, B29K(N^e 十八烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0340] A1(N^a 琥珀酰基), A14E, B1(N^a 琥珀酰基), B25H, desB27, B29K(N^e 二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0341] A1(N^a 琥珀酰基), A14E, B1(N^a 琥珀酰基), desB27, B29K(N^e 二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0342] A1(N^a 琥珀酰基), A14E, B1(N^a 琥珀酰基), B16H, desB27, B29K(N^e 二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0343] A1(N^a 琥珀酰基), A14E, B1(N^a 琥珀酰基), B25H, B29K(N^e 二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0344] A1(*N*^a琥珀酰基), A14E, B1(*N*^a琥珀酰基), desB27, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0345] A1(*N*^a戊二酰基), A14E, B1(*N*^a戊二酰基), desB27, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu), desB30 人胰岛素

[0346] A1(*N*^a戊二酰基), A14E, B1(*N*^a戊二酰基), desB27, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0347] A1(*N*^a戊二酰基), A14E, B1(*N*^a戊二酰基), B25H, desB27, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0348] A1(*N*^a戊二酰基), A14E, B1(*N*^a戊二酰基), desB27, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素

[0349] A1(*N*^a戊二酰基), A14E, B1(*N*^a戊二酰基), B25H, B29K(*N*^e二十烷二酰基-gGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素。

[0350] 在一个实施方案中,根据本发明的 N-端被修饰的胰岛素具有选自下述胰岛素肽(即没有 N-端修饰且没有“亲脂取代基”或酰基部分的本发明的胰岛素)的肽部分:A14E, B25H, desB30 人胰岛素;A14H, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B1E, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B16E, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B25H, B28D, desB30 人胰岛素;A14E, B25H, B27E, desB30 人胰岛素;A14E, B1E, B25H, B27E, desB30 人胰岛素;A14E, B1E, B16E, B25H, B27E, desB30 人胰岛素;A8H, A14E, B25H, desB30 人胰岛素;A8H, A14E, B25H, B27E, desB30 人胰岛素;A8H, A14E, B1E, B25H, desB30 人胰岛素;A8H, A14E, B1E, B25H, B27E, desB30 人胰岛素;A8H, A14E, B1E, B16E, B25H, B27E, desB30 人胰岛素;A8H, A14E, B16E, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B25H, B26D, desB30 人胰岛素;A14E, B1E, B27E, desB30 人胰岛素;A14E, B27E, desB30 人胰岛素;A14E, B28D, desB30 人胰岛素;A14E, B28E, desB30 人胰岛素;A14E, B1E, B28E, desB30 人胰岛素;A14E, B1E, B27E, B28E, desB30 人胰岛素;A14E, B1E, B25H, B28E, desB30 人胰岛素;A14E, B1E, B25H, B27E, B28E, desB30 人胰岛素;A14D, B25H, desB30 人胰岛素;B25N, B27E, desB30 人胰岛素;A8H, B25N, B27E, desB30 人胰岛素;A14E, B27E, B28E, desB30 人胰岛素;A14E, B25H, B28E, desB30 人胰岛素;B25H, B27E, desB30 人胰岛素;B1E, B25H, B27E, desb30 人胰岛素;A8H, B1E, B25H, B27E, desB30 人胰岛素;A8H, B25H, B27E, desB30 人胰岛素;B25N, B27D, desB30 人胰岛素;A8H, B25N, B27D, desB30 人胰岛素;B25H, B27D, desB30 人胰岛素;A8H, B25H, B27D, desB30 人胰岛素;A(-1)P, A(0)P, A14E, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B(-1)P, B(0)P, B25H, desB30 人胰岛素;A(-1)P, A(0)P, A14E, B(-1)P, B(0)P, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B25H, B30T, B31L, B32E 人胰岛素;A14E, B25H 人胰岛素;A14E, B16H, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B10P, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B10E, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B4E, B25H, desB30 人胰岛素;A14H, B16H, B25H, desB30 人胰岛素;A14H, B10E, B25H, desB30 人胰岛素;A13H, A14E, B10E, B25H, desB30 人胰岛素;A13H, A14E, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, A18Q, B3Q, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B24H, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 人胰岛素;A14E, A21G, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 人胰岛素;A14E, A18Q, A21Q, B3Q, B25H, desB30 人胰岛素;A14E, A18Q,

A21Q, B3Q, B25H, B27E, desB30 人胰岛素 ;A14E, A18Q, B3Q, B25H, desB30 人胰岛素 ; A13H, A14E, B1E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13N, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13N, A14E, B1E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A(-2)G, A(-1)P, A(0)P, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B(-2)G, B(-1)P, B(0)P, B25H, desB30 人胰岛素 ;A(-2)G, A(-1)P, A(0)P, A14E, B(-2)G, B(-1)P, B(0)P, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B27R, B28D, B29K, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27R, B28D, B29K, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B26T, B27R, B28D, B29K, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27R, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27H, desB30 人胰岛素 ;A14E, A18Q, B3Q, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13E, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A12E, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A15E, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A12E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A15E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14H, B16H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B26D, B27E, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27R, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27N, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27D, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27Q, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27E, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27G, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27K, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27P, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27S, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B27T, desB30 人胰岛素 ;A13R, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13N, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13D, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13Q, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13E, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13G, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13H, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13K, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13P, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13S, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A13T, A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16R, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16D, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16Q, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16H, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14R, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14N, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14D, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14Q, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14G, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14H, B25H, desB30 人胰岛素 ; A8H, B10D, B25H 人胰岛素 ;和 A8H, A14E, B10E, B25H, desB30 人胰岛素,且该实施方案可以任选地包含 B25H, desB30 人胰岛素和 B25N, desB30 人胰岛素。

[0351] 在一个优选实施方案中,根据本发明的 N-端被修饰的胰岛素具有选自下述的肽部分 :A14E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16H, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 人胰岛素 ;B25H, desB30 人胰岛素和 A14E, B25H, desB27, desB30 人胰岛素。

[0352] 在一个优选实施方案中,根据本发明的 N-端被修饰的胰岛素具有这样的肽部分,其选自上述的任一种胰岛素,且另外含有 desB27 突变。

[0353] 在一个优选实施方案中,根据本发明的 N-端被修饰的胰岛素具有选自下述的肽部分 :A14E, B25H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16H, B25H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, B16E, B25H, desB27, desB30 人胰岛素 ;

和 B25H, desB27, desB30 人胰岛素。

[0354] 在一个实施方案中,根据本发明的 N-端被修饰的胰岛素具有这样的肽部分,其选自上述的任一种胰岛素,且另外含有一个或两个在位置 A21 和 / 或 B3 处的下述突变以提高化学稳定性 :A21G、desA21、B3Q 或 B3G。

[0355] 在一个优选实施方案中,根据本发明的 N-端被修饰的胰岛素具有选自下述的肽部分 :A14E, A21G, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, B16H, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, B16E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, B25H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, B25H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 人胰岛素 ;A21G, B25H, desB30 人胰岛素和 A21G, B25N, desB30 人胰岛素,且优选地,它选自下述蛋白酶稳定化的胰岛素 :A14E, A21G, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, B16H, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, B16E, B25H, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, B25H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A14E, A21G, B25H, desB27, desB30 人胰岛素 ;A21G, B25H, desB30 人胰岛素和 A21G, B25N, desB30 人胰岛素。

[0356] 在本文中,术语“酰化的胰岛素”涵盖了通过向胰岛素肽连接一个或多个亲脂取代基(任选地经由接头)而对胰岛素进行的修饰。

[0357] “亲脂取代基”在本文中被理解为在氨基酸位置(诸如 LysB29 或等效位置)与胰岛素连接(任选地经由接头)的由脂肪酸或脂肪二酸组成的侧链。

[0358] 所述胰岛素肽可以以下述量存在于根据本发明的药物组合物中 :总药物组合物的至多约 20 重量 %,诸如至多约 10 重量 %,或约 0.1 重量 %,诸如约 1 重量 %。在本发明的一个实施方案中,所述胰岛素肽以总组合物的约 0.1 重量 % 至约 20 重量 % 的量存在,在另一个实施方案中,以总组合物的约 0.1 重量 %-15 重量 %、0.1 重量 %-10 重量 %、1 重量 %-8 重量 % 或约 1 重量 %-5 重量 % 的量存在。但是,应当理解,根据药学领域众所周知的因素,可以选择胰岛素肽的特定水平,所述因素包括 :胰岛素肽在极性有机溶剂中的溶解度,或使用的任选的亲水组分或表面活性剂或其混合物,给药模式,以及患者的大小和状况。

[0359] 每个单位剂量适宜地含有 1 mg 至 200 mg 胰岛素肽,例如约 1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、25 mg、50 mg、80 mg、90 mg、100 mg、150 mg、200 mg 胰岛素肽,例如 5 mg 至 200 mg 胰岛素肽。在本发明的一个实施方案中,每个单位剂量含有 10 mg 至 200 mg 胰岛素肽。在另一个实施方案中,单位剂型含有 10 mg 至 100 mg 胰岛素肽。

[0360] 在本发明的一个实施方案中,单位剂型含有 20 mg 至 80 mg 胰岛素肽。在本发明的另一个实施方案中,单位剂型含有 30 mg 至 60 mg 胰岛素肽。

[0361] 在本发明的一个实施方案中,单位剂型含有 30 mg 至 50 mg 胰岛素肽。这样的单位剂型适合每天施用 1-5 次,这取决于特定治疗目的。

[0362] 多肽和肽(例如胰岛素)的生产是本领域众所周知的。例如,多肽或肽可通过经典肽合成法生产,例如使用 t-Boc 或 Fmoc 化学法的固相肽合成法或其它充分确立的技术,参见例如 Greene 和 Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 1999。多肽或肽也可通过这样的方法生产,所述方法包括 :在合适的营养培养基中,在允许肽表达的条件下,培养宿主细胞,所述宿主细胞含有编码(多)肽的 DNA 序列且能够表达所述(多)肽。对于包含非天然氨基酸残基的(多)肽,应当对重组细胞进行修饰,使

得非天然氨基酸被掺入（多）肽中（例如通过使用 tRNA 突变体）。

[0363] 本文中使用的术语“微乳预浓缩物”是指这样的组合物：其在口服施用后，在水性介质中（例如水中或胃肠液中）自发形成微乳或纳米乳（例如，水包油微乳或纳米乳、溶胀胶束、胶束溶液）。在水性介质中以例如 1:5、1:10、1:50、1:100 或更高的稀释度稀释后，所述组合物会自乳化。在一个实施方案中，根据本发明的组合物形成微乳或纳米乳，其包含直径尺寸小于 100nm 的颗粒或域。本文中使用的术语“域尺寸”或“粒度”表示重复分散单位，且可以通过例如小角度 X-射线来测量。在本发明的一个实施方案中，所述域尺寸小于 150nm，在另一个实施方案中，小于 100nm，且在另一个实施方案中，小于 50nm，在另一个实施方案中，小于 20nm，在另一个实施方案中，小于 15nm，在另一个实施方案中，小于 10nm。

[0364] “SEDDS”（自乳化药物递送系统）在本文中被定义为亲水组分、表面活性剂、任选的助表面活性剂或脂质组分和治疗性大分子的混合物，在轻轻搅拌或将在胃肠道遇到的消化蠕动的条件下，当暴露于水性介质时，所述混合物自发形成细微的水包油乳剂。“SMEDDS”（自微乳化药物递送系统）在本文中被定义为亲水组分、表面活性剂、任选的助表面活性剂或脂质组分和治疗性大分子的均质混合物，在轻轻搅拌或将在胃肠道遇到的消化蠕动的条件下，当暴露于水性介质时，所述混合物快速形成水包油微乳或纳米乳。“SNEDDS”（自纳米乳化药物递送系统）在本文中被定义为亲水组分、至少一种 HLB 超过 10 的表面活性剂、任选的助表面活性剂和任选的脂质组分和治疗性大分子的均质混合物，在轻轻搅拌或将在胃肠道遇到的消化蠕动的条件下，当暴露于水性介质时，所述混合物快速形成纳米乳（微滴大小的直径低于 20 nm，如例如通过 PCS 所测得）。

[0365] 本文中使用的术语“乳剂”表示，当使其组分与水性介质接触时，自发地或基本上自发地形成的略不透明的、乳白色或不透明的胶体粗分散体。

[0366] 本文中使用的术语“微乳”表示，当使其组分与水性介质接触时，自发地或基本上自发地形成的澄清的或半透明的、略不透明的、乳白色的、透光的或基本上透光的胶体分散体。

[0367] 微乳是热力学稳定的，并含有例如固态或液态的均质分散的颗粒或域（例如，液体脂质颗粒或微滴），通过标准光散射技术（例如使用 MALVERN ZETASIZER Nano ZS）测量，其平均直径小于 150 nm。在一个实施方案中，当使根据本发明的药物组合物与水性介质接触时，形成的微乳含有平均直径小于 100nm（诸如小于 50nm、小于 40nm 和小于 30nm）的均质分散的颗粒或域。因而，术语“Z 平均值 (nm)”表示所述微乳的颗粒或域的颗粒大小。术语“PDI”是术语“多分散性指数”的缩写，且是混合物中的分子或颗粒的大小的异质性的量度。

[0368] 本文中使用的术语“域尺寸”表示重复分散单位，且可以通过例如小角度 X-射线来测量。在本发明的一个实施方案中，所述域尺寸小于 150 nm，在一个实施方案中，小于 100 nm，且在一个实施方案中，小于 50 nm，在一个实施方案中，小于 20 nm，在一个实施方案中，小于 15 nm，在另一个实施方案中，小于 10 nm。

[0369] 本文中使用的术语“纳米乳”表示澄清的或半透明的、略不透明的、乳白色、透光的或基本上透光的胶体分散体，其具有当使其组分与水性介质接触时自发地或基本上自发地形成的直径低于 20 nm（如例如用 PCS 测量）的颗粒或微滴大小。在一个实施方案中，当使根据本发明的药物组合物与水性介质接触时，形成的微乳含有平均直径小于 20 nm（诸如

小于 15 nm、小于 10 nm 且大于约 2-4 nm) 的均质分散的颗粒或域。

[0370] 本文中使用的术语“可自发分散的”当指预浓缩物时,是指这样的组合物:当用水性介质稀释时,此时本发明组合物的组分与水性介质接触,例如通过用手简单摇动短时间段(例如 10 秒钟),所述组合物能够产生胶体结构(诸如纳米乳、微乳、乳剂和其它胶体系统)。在一个实施方案中,根据本发明的可自发分散的浓缩物是 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。

[0371] 本文中使用的术语“非离子型表面活性剂”表示可以吸附在表面和界面(如液体-空气、液体-液体、液体-容器或液体-任何固体)处的任意物质,尤其是去污剂,且其在它的亲水基团(一个或多个)(有时被称为“头”)中不具有带电荷的基团。非离子型表面活性剂可以选自去污剂诸如乙氧基化的蓖麻油、聚乙二醇化的甘油酯(polyglycolized glycerides)、乙酰化的甘油单酯和脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚山梨酯诸如聚山梨酯-20、聚山梨酯-40、聚山梨酯-60、聚山梨酯-80、超级精制的聚山梨酯 20、超级精制的聚山梨酯 40、超级精制的聚山梨酯 60 和超级精制的聚山梨酯 80(其中术语“超级精制的”由供应商 Croda 针对他们的高纯度吐温产品而使用)、泊洛沙姆诸如泊洛沙姆 188 和泊洛沙姆 407、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯衍生物诸如烷基化的和烷氧基化的衍生物(吐温,例如吐温-20 或吐温-80)、嵌段共聚物诸如聚氧化乙烯/聚氧化丙烯嵌段共聚物(例如 Pluronic/Tetronic、Triton X-100 和/或 Synperonic PE/L 44 PEL)和乙氧基化的脱水山梨糖醇链烷酸酯表面活性剂(例如吐温-20、吐温-40、吐温-80、苧泽-35)、月桂酸二甘油酯、癸酸二甘油酯、辛酸二甘油酯、单辛酸二甘油酯、聚甘油月桂酸酯、聚甘油癸酸酯和聚甘油辛酸酯。

[0372] 本文中使用的术语“不含水的”表示在制备药物组合物的过程中不加入水的组合物。本领域技术人员已知,在不加水的情况下制备的组合物可在药物组合物处理期间从环境(例如用来包封组合物的软胶囊或硬胶囊)吸收少量水。此外,在制备根据本发明的药物组合物以前,药物组合物中的胰岛素肽和/或一种或多种赋形剂可含有与之结合的少量水。因此,根据本发明的不含水的药物组合物可含有少量水。在一个实施方案中,根据本发明的不含水的药物组合物包含小于 10%(w/w) 的水。在另一个实施方案中,根据本发明的组合物包含小于 5%(w/w) 的水。在另一个实施方案中,根据本发明的组合物包含小于 4%(w/w) 的水,在另一个实施方案中,小于 3%(w/w) 的水,在另一个实施方案中,小于 2%(w/w) 的水,且在另一个实施方案中,小于 1%(w/w) 的水。在一个实施方案中,所述组合物包含 0%(w/w) 的水。

[0373] 其它非离子型表面活性剂的例子包括、但不限于:

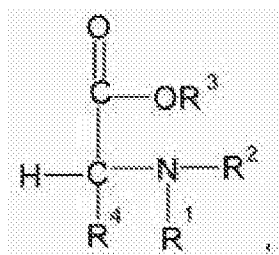
[0374] 1. 天然或氢化蓖麻油和环氧乙烷的反应产物。天然或氢化蓖麻油可以以约 1:35 至约 1:60 的摩尔比与环氧乙烷进行反应,任选从产物中除去 PEG 组分。各种这样的表面活性剂是商购可得的,例如,得自 BASF Corp. (Mt. Olive, NJ) 的 CREMOPHOR 系列,例如,CREMOPHOR RH 40,其是 PEG40 氢化蓖麻油,具有约 50 至 60 的皂化值,酸值小于约 1,含水量(即 Fischer) 小于约 2%, n_D^{60} 为约 1.453-1.457,HLB 为约 14-16;

[0375] 2. 聚氧乙烯脂肪酸酯,包括聚氧乙烯硬脂酸酯,例如得自 Uniqema 的 MYRJ 系列,例如熔点为约 47°C 的 MYRJ 53;

[0376] MYRJ 系列中的具体化合物为例如熔点为约 47°C 的 MYRJ 53 和可作为 MYRJ 52 获得的 PEG-40-硬脂酸酯;

- [0377] 3. 脱水山梨糖醇衍生物,包括得自 Uniqema 的 TWEEN 系列,例如 TWEEN 60 ;
- [0378] 4. 聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和嵌段共聚物或泊洛沙姆,例如得自 BASF 的 Pluronic F127 或 Pluronic F68 或者得自 Croda 的 Synperonic PE/L ;
- [0379] 5. 聚氧乙烷基醚,例如 C_{12} - C_{18} 醇的聚氧乙烯二醇醚,例如已知的和作为得自 Uniqema 的 BRIJ 系列商购可得的聚氧乙烯 10- 或 20- 鲸蜡基醚或聚氧乙烯 23- 月桂基醚、或 20- 油烯基醚、或聚氧乙烯 10-、20- 或 100- 硬脂基醚。得自 BRIJ 系列的特别有用的产品为 BRIJ 58 ;BRIJ 76 ;BRIJ 78 ;BRIJ 35,即聚氧乙烯 23 月桂基醚 ;和 BRIJ 98,即,聚氧乙烯 20 油烯基醚。这些产品的熔点介于约 32℃ 至约 43℃ 之间 ;
- [0380] 6. 可获自 Eastman Chemical Co. 的熔点为约 36℃ 的水溶性生育酚 PEG 琥珀酸酯,例如 TPGS,例如维生素 E TPGS ;
- [0381] 7. 具有例如 5-35 个 $[-CH_2-CH_2-O-]$ 单元、例如 20-30 个单元的 PEG 甾醇醚,例如得自 Chemron (Paso Robles, CA) 的 SOLULAN C24 (Choleth-24 和 Cetheth-24) ;还可使用的类似产品是已知的和作为得自 Nikko Chemicals 的 NIKKOL BPS-30 (聚乙氧基化的 30 植物甾醇) 和 NIKKOL BPSH-25 (聚乙氧基化的 25 植物甾醇) 商购可得的那些 ;
- [0382] 8. 聚甘油脂肪酸酯,例如具有 4-10 个甘油单元、或 4、6 或 10 个甘油单元。例如,特别合适的是单硬脂酸十甘油酯、单硬脂酸六甘油酯、单硬脂酸四甘油酯,例如得自 Nikko Chemicals 的 DECAGLYN、HEXAGLYN 和 TETRAGLYN ;
- [0383] 9. 亚烷基多元醇醚或酯,例如分别为 GELUCIRE 44/14 和 GELUCIRE 50/13 的月桂酰基聚乙二醇-32 甘油酯和 / 或硬脂酰基聚乙二醇-32 甘油酯 ;
- [0384] 10. 饱和的 C_{10} - C_{22} 、例如 C_{18} 取代的例如羟基脂肪酸的聚氧乙烯单酯 ;例如 12 羟基硬脂酸 PEG 酯,例如 PEG 为例如约 600-900,例如 660 道尔顿 MW,例如得自 BASF (Ludwigshafen, 20, 德国) 的 Solutol HS 15。按照 BASF 技术传单,MEF 151E (1986)、Solutol HS 15 包含约 70 重量 % 的聚乙氧基化 12- 羟基硬脂酸酯和约 30 重量 % 的未酯化的聚乙二醇组分。它的氢化值为 90-110,皂化值为 53-63,最大酸值为 1,最大含水量为 0.5 重量 % ;
- [0385] 11. 聚氧乙烯-聚氧丙烯-烷基醚,例如 C_{12} - C_{18} 醇的聚氧乙烯-聚氧丙烯-醚,例如作为 NIKKOL PBC 34 自 Nikko Chemicals 商购可得的聚氧乙烯-20- 聚氧丙烯-4- 鲸蜡基醚 ;
- [0386] 12. 聚乙氧基化二硬脂酸酯,例如以商品名称 ATLAS G 1821 自 Uniqema 和以商品名称 NIKKOCDS-6000P 自 Nikko Chemicals 商购获得的。
- [0387] 表面活性剂或亲脂组分的本文所用术语“亲水亲脂平衡”或“HLB”是其亲水或亲脂程度的量度,其通过计算分子的不同区域的值来确定,这由 Griffin (Griffin WC: “Classification of Surface-Active Agents by ‘HLB,’ ” Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1 (1949): 311) 或 Davies (Davies JT: “A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent,” Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings of the International Congress of Surface Activity (1957): 426-438) 进行了描述。
- [0388] “HLB 超过 10 的非离子型表面活性剂”是具有 HLB 超过 10 这一共同特性的非离子型表面活性剂的选集。

- [0389] 举例来说,下面与其 HLB 值一起提供 HLB 超过 10 的表面活性剂的非限制性名单:
- [0390] 聚乙二醇脱水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温 20、聚山梨酯 20、超级精制的聚山梨酯 20),其 HLB 为 16.7;
- [0391] 聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯(吐温 80、聚山梨酯 80、超级精制的聚山梨酯 80),其 HLB 为 15;
- [0392] 聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(吐温 40、聚山梨酯 40、超级精制的聚山梨酯 40),其 HLB 为 15.6;
- [0393] 辛酸二甘油酯(单辛酸二甘油酯,聚甘油辛酸酯),其 HLB 为 11;
- [0394] 聚甘油癸酸酯(Rylo PG10 Pharma),其 HLB 为 10;
- [0395] 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol、Labrasol ALF),其 HLB 为 14;
- [0396] 嵌段共聚物诸如 SYNPERONIC PE/L 44(泊洛沙姆 124);
- [0397] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 45,聚乙二醇硬脂酸酯),其 HLB 为 11.1;
- [0398] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 49,聚乙二醇硬脂酸酯),其 HLB 为 15;
- [0399] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 51,聚乙二醇硬脂酸酯),其 HLB 为 16;
- [0400] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 52,聚乙二醇硬脂酸酯),其 HLB 为 16.9;
- [0401] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 53,聚乙二醇硬脂酸酯),其 HLB 为 17.9;
- [0402] 聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 59,聚乙二醇硬脂酸酯),其 HLB 为 18.8;和
- [0403] 聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯(Cremophor EL),其 HLB 为 13.3。
- [0404] 本文中使用的术语“氨基酸”表示含有胺和羧基官能团的任意分子。
- [0405] 本文中使用的术语“肠溶包衣”是指,控制固体口服剂型的崩解和释放的聚合物包衣。固体剂型的崩解和释放的部位可以根据希望在其中吸收治疗性大分子(即治疗性的活性肽或蛋白)的靶向区域的 pH 进行设计,因而也包括抗酸的保护性包衣。该术语包括已知的肠溶包衣,但是也包括具有肠溶性能的任意其它包衣,其中所述术语“肠溶性能”是指控制固体口服剂型(即根据本发明的口服药物组合物)的崩解和释放的性能。
- [0406] 在本文中使用的术语“肠溶软或硬胶囊技术”是指这样的软或硬胶囊技术:其包含至少一个具有肠溶性能的元件,诸如至少一层肠溶包衣。本文中使用的术语“延迟释放包衣”是指,在口服施用以后以延迟方式释放 API 的聚合物包衣。延迟释放可以由依赖于 pH 的或独立于 pH 的聚合物包衣实现。
- [0407] 本文中使用的术语“助表面活性剂”表示加入组合物或制剂(其中存在第一种表面活性剂)中的额外表面活性剂。
- [0408] 在本文中,1,2-丙二醇和丙二醇互换使用。
- [0409] 下面是在本发明的范围内进一步包含的方面的非限制性列表:
- [0410] 1. 一种口服药物组合物,其包含
- [0411] a. 至少一种下述通式的脂肪酸酰化的氨基酸:
- [0412]



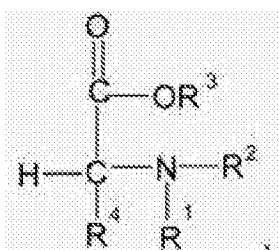
[0413] 其中 R1 是包含 8-18 个碳原子的脂肪酸链, R2 是 H (即氢) 或 CH₃ (即甲基), 且 R3 是 H 或其盐, 且 R4 是非阳离子氨基酸侧链, 和

[0414] b. 至少一种治疗性大分子。

[0415] 2. 一种口服药物组合物, 其包含

[0416] a. 至少一种下述通式的脂肪酸酰化的氨基酸:

[0417]



[0418] 其中 R1 是包含 8-18 个碳原子的脂肪酸链,

[0419] R2 是 H (即氢) 或 CH₃ (即甲基), 且

[0420] R3 是 H 或其盐, 和

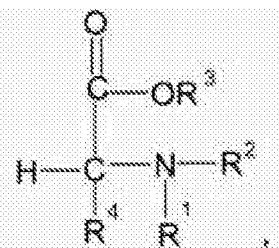
[0421] R4 是非阳离子氨基酸侧链, 和

[0422] b. 至少一种亲水肽或蛋白。

[0423] 3. 一种口服药物组合物, 其包含

[0424] a. 至少一种下述通式的脂肪酸酰化的氨基酸:

[0425]



[0426] 其中 R1 是包含 8-18 个碳原子的脂肪酸链,

[0427] R2 是 H (即氢) 或 CH₃ (即甲基), 且

[0428] R3 是 H 或其盐, 和

[0429] R4 是非阳离子氨基酸侧链, 和

[0430] b. 至少一种胰岛素肽。

[0431] 4. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物, 其中所述至少一种脂肪酸酰化的氨基酸的氨基酸残基是基于非极性的疏水氨基酸。

[0432] 5. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物, 其中所述至少一种脂肪酸酰化的氨基酸的氨基酸残基是基于极性的不带电荷的氨基酸。

[0433] 6. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述至少一种脂肪酸酰化的氨基酸的氨基酸残基是基于极性的酸性氨基酸。

[0434] 7. 根据任一个前述方面所述的固体口服组合物,所述组合物进一步包含至少一种胰岛素。

[0435] 8. 根据任一个前述方面所述的固体口服组合物,所述组合物进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。

[0436] 9. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的脂肪酸部分是呈它的游离酸或盐的形式。

[0437] 10. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的脂肪酸部分由 10 个碳原子组成。

[0438] 11. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的脂肪酸部分由 12 个碳原子组成。

[0439] 12. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的脂肪酸部分由 14 个碳原子组成。

[0440] 13. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的脂肪酸部分由 16 个碳原子组成。

[0441] 14. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的氨基酸残基选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro)、肌氨酸盐、甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn) 和谷氨酰胺 (Gln)、天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0442] 15. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的氨基酸残基选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro)、肌氨酸盐、甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn) 和谷氨酰胺 (Gln)、天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu) 的游离酸或盐形式。

[0443] 16. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 选自:月桂酰基丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丙氨酸、月桂酰基天冬酰胺钠、N-十二烷酰基-L-天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-天冬氨酸、月桂酰基半胱氨酸钠、N-十二烷酰基-L-半胱氨酸、月桂酰基谷氨酸钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酸、月桂酰基谷氨酰胺钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酰胺、月桂酰基甘氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甘氨酸、月桂酰基组氨酸钠、N-十二烷酰基-L-组氨酸、月桂酰基异亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-异亮氨酸、月桂酰基亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-亮氨酸、月桂酰基甲硫氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甲硫氨酸、月桂酰基苯丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-苯丙氨酸、月桂酰基脯氨酸钠、N-十二烷酰基-L-脯氨酸、月桂酰基丝氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丝氨酸、月桂酰基苏氨酸钠、N-十二烷酰基-L-苏氨酸、月桂酰基色氨酸钠、N-十二烷酰基-L-色氨酸、月桂酰基酪氨酸钠、N-十二烷酰基-L-酪氨酸、月桂酰基缬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-缬氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、N-十二烷酰基-L-肌氨酸、癸酰基丙氨酸钠、N-癸酰基-L-丙氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N-癸酰基-L-天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N-癸酰基-L-天冬氨酸、癸酰基半胱

氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 半胱氨酸、癸酰基谷氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酸、癸酰基谷氨酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酰胺、癸酰基甘氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甘氨酸、癸酰基组氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 组氨酸、癸酰基异亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 异亮氨酸、癸酰基亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 亮氨酸、癸酰基甲硫氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甲硫氨酸、癸酰基苯丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苯丙氨酸、癸酰基脯氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 脯氨酸、癸酰基丝氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丝氨酸、癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苏氨酸、癸酰基色氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 色氨酸、癸酰基酪氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 酪氨酸、癸酰基缬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 缬氨酸、癸酰基肌氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 肌氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、油酰基肌氨酸钠、N- 癸基亮氨酸钠、Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (月桂酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠)、Amilite GCS-11 (椰油酰基甘氨酸钠)、月桂酰基肌氨酸钠、N- 癸基亮氨酸钠、椰油酰基甘氨酸钠和椰油酰基谷氨酸钠。

[0444] 17. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物, 其中所述 FA-aa 选自: 月桂酰基丙氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 丙氨酸、月桂酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬氨酸、月桂酰基半胱氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 半胱氨酸、月桂酰基谷氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酸、月桂酰基谷氨酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酰胺、月桂酰基甘氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 甘氨酸、月桂酰基组氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 组氨酸、月桂酰基异亮氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 异亮氨酸、月桂酰基亮氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 亮氨酸、月桂酰基甲硫氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 甲硫氨酸、月桂酰基苯丙氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 苯丙氨酸、月桂酰基脯氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 脯氨酸、月桂酰基丝氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 丝氨酸、月桂酰基苏氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 苏氨酸、月桂酰基色氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 色氨酸、月桂酰基酪氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 酪氨酸、月桂酰基缬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 缬氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 肌氨酸、癸酰基丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丙氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 天冬氨酸、癸酰基半胱氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 半胱氨酸、癸酰基谷氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酸、癸酰基谷氨酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酰胺、癸酰基甘氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甘氨酸、癸酰基组氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 组氨酸、癸酰基异亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 异亮氨酸、癸酰基亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 亮氨酸、癸酰基甲硫氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甲硫氨酸、癸酰基苯丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苯丙氨酸、癸酰基脯氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 脯氨酸、癸酰基丝氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丝氨酸、癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苏氨酸、癸酰基色氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 色氨酸、癸酰基酪氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 酪氨酸、癸酰基缬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 缬氨酸、癸酰基肌氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 肌氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、油酰基肌氨酸钠、N- 癸基亮氨酸钠、Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (月桂酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠)、Amilite GCS-11 (椰油酰基甘氨酸钠)、月桂酰基肌氨酸钠、N- 癸基亮氨酸钠和椰油酰基甘氨酸钠、椰油酰基谷氨酸钠。

[0445] 18. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物, 所述组合物进一步包含丙二醇。

[0446] 19. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,所述组合物进一步包含 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。

[0447] 20. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,所述组合物进一步包含其它药用赋形剂。

[0448] 21. 用作药物的根据任一个前述方面所述的口服药物组合物。

[0449] 22. 用作治疗糖尿病的药物根据任一个前述方面所述的口服药物组合物。

[0450] 23. 根据任一个前述方面所述的药物组合物,其中所述亲水肽或蛋白是胰岛素肽。

[0451] 24. 根据任一个前述方面所述的药物组合物,所述组合物包含小于 10%(w/w) 的水。

[0452] 25. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述至少一种脂肪酸酰化的氨基酸的氨基酸残基是基于非极性的疏水氨基酸、极性的不带电荷的氨基酸或极性的酸性氨基酸。

[0453] 26. 根据任一个前述方面所述的口服组合物,所述组合物进一步包含肠溶包衣或延迟释放包衣。

[0454] 27. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述脂肪酸酰化的氨基酸是呈它的游离酸或盐的形式。

[0455] 28. 根据任一个前述实施方案所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的脂肪酸部分由 8、10 或 12 个组成。

[0456] 29. 根据任一个前述实施方案所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的脂肪酸部分由 14、16 或 18 个碳原子组成。

[0457] 30. 根据任一个前述实施方案所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的脂肪酸部分由 10、12、14、16 或 18 个碳原子组成。

[0458] 31. 根据任一个前述实施方案所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的脂肪酸部分由 10 或 12 个组成。

[0459] 32. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述 FA-aa 的氨基酸残基选自:丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro)、肌氨酸盐、甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn) 和谷氨酰胺 (Gln)、天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)。

[0460] 33. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,其中所述脂肪酸酰化的氨基酸选自:月桂酰基丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丙氨酸、月桂酰基天冬酰胺钠、N-十二烷酰基-L-天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-天冬氨酸、月桂酰基半胱氨酸钠、N-十二烷酰基-L-半胱氨酸、月桂酰基谷氨酸钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酸、月桂酰基谷氨酰胺钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酰胺、月桂酰基甘氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甘氨酸、月桂酰基组氨酸钠、N-十二烷酰基-L-组氨酸、月桂酰基异亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-异亮氨酸、月桂酰基亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-亮氨酸、月桂酰基甲硫氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甲硫氨酸、月桂酰基苯丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-苯丙氨酸、月桂酰基脯氨酸钠、N-十二烷酰基-L-脯氨酸、月桂酰基丝氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丝氨酸、月桂酰基苏氨酸

钠、N-十二烷酰基-L-苏氨酸、月桂酰基色氨酸钠、N-十二烷酰基-L-色氨酸、月桂酰基酪氨酸钠、N-十二烷酰基-L-酪氨酸、月桂酰基缬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-缬氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、N-十二烷酰基-L-肌氨酸、癸酰基丙氨酸钠、N-癸酰基-L-丙氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N-癸酰基-L-天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N-癸酰基-L-天冬氨酸、癸酰基半胱氨酸钠、N-癸酰基-L-半胱氨酸、癸酰基谷氨酸钠、N-癸酰基-L-谷氨酸、癸酰基谷氨酰胺钠、N-癸酰基-L-谷氨酰胺、癸酰基甘氨酸钠、N-癸酰基-L-甘氨酸、癸酰基组氨酸钠、N-癸酰基-L-组氨酸、癸酰基异亮氨酸钠、N-癸酰基-L-异亮氨酸、癸酰基亮氨酸钠、N-癸酰基-L-亮氨酸、癸酰基甲硫氨酸钠、N-癸酰基-L-甲硫氨酸、癸酰基苯丙氨酸钠、N-癸酰基-L-苯丙氨酸、癸酰基脯氨酸钠、N-癸酰基-L-脯氨酸、癸酰基丝氨酸钠、N-癸酰基-L-丝氨酸、癸酰基苏氨酸钠、N-癸酰基-L-苏氨酸、癸酰基色氨酸钠、N-癸酰基-L-色氨酸、癸酰基酪氨酸钠、N-癸酰基-L-酪氨酸、癸酰基缬氨酸钠、N-癸酰基-L-缬氨酸、癸酰基肌氨酸钠和N-癸酰基-L-肌氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、油酰基肌氨酸钠、N-癸基亮氨酸钠、Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (月桂酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠)、Amilite GCS-11 (椰油酰基甘氨酸钠)、月桂酰基肌氨酸钠、N-癸基亮氨酸钠、椰油酰基甘氨酸钠、椰油酰基谷氨酸钠、月桂酰基丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丙氨酸、月桂酰基天冬酰胺钠、N-十二烷酰基-L-天冬酰胺、月桂酰基天冬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-天冬氨酸、月桂酰基半胱氨酸钠、N-十二烷酰基-L-半胱氨酸、月桂酰基谷氨酸钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酸、月桂酰基谷氨酰胺钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酰胺、月桂酰基甘氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甘氨酸、月桂酰基组氨酸钠、N-十二烷酰基-L-组氨酸、月桂酰基异亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-异亮氨酸、月桂酰基亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-亮氨酸、月桂酰基甲硫氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甲硫氨酸、月桂酰基苯丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-苯丙氨酸、月桂酰基脯氨酸钠、N-十二烷酰基-L-脯氨酸、月桂酰基丝氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丝氨酸、月桂酰基苏氨酸钠、N-十二烷酰基-L-苏氨酸、月桂酰基色氨酸钠、N-十二烷酰基-L-色氨酸、月桂酰基酪氨酸钠、N-十二烷酰基-L-酪氨酸、月桂酰基缬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-缬氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、N-十二烷酰基-L-肌氨酸、癸酰基丙氨酸钠、N-癸酰基-L-丙氨酸、癸酰基天冬酰胺钠、N-癸酰基-L-天冬酰胺、癸酰基天冬氨酸钠、N-癸酰基-L-天冬氨酸、癸酰基半胱氨酸钠、N-癸酰基-L-半胱氨酸、癸酰基谷氨酸钠、N-癸酰基-L-谷氨酸、癸酰基谷氨酰胺钠、N-癸酰基-L-谷氨酰胺、癸酰基甘氨酸钠、N-癸酰基-L-甘氨酸、癸酰基组氨酸钠、N-癸酰基-L-组氨酸、癸酰基异亮氨酸钠、N-癸酰基-L-异亮氨酸、癸酰基亮氨酸钠、N-癸酰基-L-亮氨酸、癸酰基甲硫氨酸钠、N-癸酰基-L-甲硫氨酸、癸酰基苯丙氨酸钠、N-癸酰基-L-苯丙氨酸、癸酰基脯氨酸钠、N-癸酰基-L-脯氨酸、癸酰基丝氨酸钠、N-癸酰基-L-丝氨酸、癸酰基苏氨酸钠、N-癸酰基-L-苏氨酸、癸酰基色氨酸钠、N-癸酰基-L-色氨酸、癸酰基酪氨酸钠、N-癸酰基-L-酪氨酸、癸酰基缬氨酸钠、N-癸酰基-L-缬氨酸、癸酰基肌氨酸钠和N-癸酰基-L-肌氨酸、月桂酰基肌氨酸钠、油酰基肌氨酸钠、N-癸基亮氨酸钠、Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (月桂酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠)、Amilite GCS-11 (椰油酰基甘氨酸钠)、月桂酰基肌氨酸钠、N-癸基亮氨酸钠和椰油酰基甘氨酸钠、椰油酰基谷氨酸钠。

[0461] 34. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,所述组合物进一步包含丙二醇。

[0462] 35. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,所述组合物进一步包含 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。

[0463] 36. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物,所述组合物进一步包含其它药用赋形剂。

[0464] 37. 用作药物的根据任一个前述方面所述的口服药物组合物。

[0465] 38. 用作治疗糖尿病的药物根据任一个前述方面所述的口服药物组合物。

[0466] 39. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物用于增加所述亲水肽或蛋白的生物利用度的用途。

[0467] 40. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物用于增加所述治疗性大分子的生物利用度的用途。

[0468] 41. 根据任一个前述方面所述的口服药物组合物用于增加所述治疗性的活性肽的生物利用度的用途。

[0469] 包含胰岛素衍生物和脂肪酸酰化的氨基酸的药物组合物的实施例。

[0470] 实施例 1

[0471] 在有脂肪酸酰化的氨基酸存在下,将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。将所述组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 6) 的空肠中段,并从得到的记录获取药代动力学分布。

[0472] 结果显示在图 1 中。

[0473] 实施例 2

[0474] 分别在有 10 或 20 mg/mL 浓度的 N- 癸酰基亮氨酸钠存在下,将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。将所述组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 4-6) 的空肠中段,并从得到的记录获取药代动力学分布。

[0475] 结果显示在图 2 中。

[0476] 实施例 3

[0477] 分别在有月桂酰基肌氨酸钠 (10mg/mL) 或 N- 椰油酰基肌氨酸钠 (10mg/mL) 存在下,将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。具有 N- 椰油酰基肌氨酸的制剂 (- □ -) 含有 50% 的共溶剂丙二醇。椰油酰基肌氨酸盐中的脂肪酸链分布为 1% C6、8% C8、6% C10、48% C12、18% C14、8% C16、6% C18 饱和的和 5% C18 不饱和的。

[0478] 将得到的组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 6) 的空肠中段,并药代动力学分布。

[0479] 结果显示在图 3 中。

[0480] 实施例 4

[0481] 在有递增量 (3mg/mL、10mg/mL、30mg/mL 和 100mg/L) 的月桂酰基肌氨酸钠存在下,将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K (N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰

胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。将得到的组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 6) 的空肠中段, 并从得到的记录获取药代动力学分布。

[0482] 结果显示在图 4 中。

[0483] 实施例 5

[0484] 在有递增量 (3mg/mL、10mg/mL、30mg/mL 和 100mg/L) 的肉豆蔻酰基谷氨酸钠存在下, 将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。将得到的组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 4-6) 的空肠中段, 并从得到的记录获取药代动力学分布。

[0485] 结果显示在图 5 中。

[0486] 实施例 6

[0487] 在有 10 mg/mL 月桂酰基肌氨酸钠存在下, 将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。将所述组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 6) 的结肠, 并从得到的记录获取药代动力学分布。

[0488] 结果显示在图 6 中。

[0489] 实施例 7

[0490] 使用在有 10 mg/mL 油酰基肌氨酸盐存在下或在有 10 mg/mL 椰油酰基肌氨酸盐和 16.5% 的共溶剂丙二醇存在下溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg), 确定药代动力学分布。椰油酰基肌氨酸盐中的脂肪酸链分布为 1% C6、8% C8、6% C10、48% C12、18% C14、8% C16、6% C18 饱和的和 5% C18 不饱和的。

[0491] 将所述组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 6) 的空肠中段, 并从得到的记录获取药代动力学分布。

[0492] 结果显示在图 7 中。

[0493] 实施例 8

[0494] 分别在有 10mg/mL N- 肉豆蔻酰基 -L- 谷氨酸钠、N- 月桂酰基 -L- 谷氨酸钠、N- 椰油酰基 -L- 谷氨酸钠、N- 椰油酰基甘氨酸钠或 N- 硬脂酰基 -L- 谷氨酸钠存在下, 将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。

[0495] 将得到的组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 4-6) 的空肠中段, 并从得到的记录获取药代动力学分布。

[0496] 结果显示在图 8 中。

[0497] 实施例 9

[0498] 分别在有 10 mg/mL N- 癸酰基亮氨酸钠、N- 癸酰基丙氨酸钠、N- 癸酰基苯丙氨酸钠、N- 癸酰基异亮氨酸、N- 癸酰基天冬氨酸、N- 月桂酰基亮氨酸或 N- 肉豆蔻酰基亮氨酸存在下, 将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。将得到的组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n = 5-6) 的空肠中段, 并从得到的记录获取药代动力学

分布。

[0499] 结果显示在图 9 中。

[0500] 实施例 10

[0501] 在有 N- 癸酰基亮氨酸钠存在下,将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在丙二醇中。将得到的组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n =6) 的空肠中段,并从得到的记录获取药代动力学分布。

[0502] 结果显示在图 10 中。

[0503] 实施例 11

[0504] 从得到的记录获取药代动力学分布,所述记录与下述测量结果有关:给雄性比格狗口服施用肠溶包衣片剂以后的测量结果,所述片剂包含 200 mg 月桂酰基肌氨酸钠、50 mg 大豆胰蛋白酶抑制剂 (SBTI) 和用于肠溶包衣的 Eudragit®L30-D55 和 Eudragit®NE30D,另外包含胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG) 和 desB30 人胰岛素 (120 nmol/kg);给雄性比格狗口服施用肠溶包衣片剂以后的测量结果,所述片剂包含 200 mg 月桂酰基肌氨酸钠、50 mg 大豆胰蛋白酶抑制剂 (SBTI) 和用于肠溶包衣的 Eudragit®L30-D55 和 Eudragit®NE30D。

[0505] 结果显示在图 11 中,作为单一药代动力学分布。

[0506] 实施例 12

[0507] 在有 10mg 月桂酰基亮氨酸钠、5 mg/mL 月桂酰基亮氨酸钠和 5mg/mL 癸酰基亮氨酸的混合物、或 10 mg/mL 通常使用的渗透增强剂水杨酸盐、脱氧胆酸盐存在下,将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (60 nmol/kg) 溶解在磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。将得到的组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n =5-6) 的空肠中段,并基于得到的记录计算药代动力学分布。

[0508] 结果显示在图 12 中。

[0509] 包含胰岛素衍生物和脂肪酸酰化的氨基酸的不含水的液体药物组合物的实施例。

[0510] 实施例 13

[0511] 根据在 W008145728 中给出的指导,制备包含脂肪酸酰化的氨基酸 N- 月桂酰基苯丙氨酸钠的液体胰岛素 SEDDS、SMEDDS 和 SNEDDS 制剂。

[0512] 所有制剂含有胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (30 nmol/kg)。

[0513] 将胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (30 nmol/kg) 溶解在包含 N- 月桂酰基苯丙氨酸钠的液体 SEDDS、SMEDDS 和 SNEDDS 制剂中。

[0514] 将得到的组合物注射进麻醉的禁食过夜的 Sprague-Dawley 大鼠 (n =5-6) 的空肠中段,并基于得到的记录计算药代动力学分布。

[0515] 所述组合物显示在表 1 中,药代动力学结果显示在图 13 中。

[0516] 所述组合物显示在表 1 中。

[0517] 表 1. 包含助表面活性剂 N-月桂酰基苯丙氨酸钠的液体胰岛素 SEDDS、SMEDDS 和 SNEDDS 制剂

[0518] 所有制剂含有胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (30 nmol/kg)。

[0519]

	吐温 20 (w/w%)	N-月桂酰基 苯丙氨酸钠 (w/w%)	辛酸二甘油酯 (w/w%)	丙二醇 (w/w%)
A	35	0	50	15
B	5	10	70	15
C	35	5	45	15
D	30	10	45	15
E	10	0	75	15
F	5	5	75	15
G	20	5	60	15
H	20	5	60	15

表1

[0520] 实施例 14

[0521] 根据在 W008145728 中给出的指导, 制备包含至少一种脂肪酸酰化的氨基酸 (FA-aa) 的胰岛素 SEDDS 和 SMEDDS 组合物。在 MilliQ 水中在 37°C 稀释 100 倍以后, 分析平均粒度 (流体动力学直径) 和各自的 PDI (多分散性指数)。所有制剂含有胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (30 nmol/kg)。

[0522] 结果显示在表 2 中。

[0523] 表 2. 包含至少一种 FA-aa 的胰岛素 SEDDS 和 SMEDDS 组合物

[0524] 显示了在 MilliQ 水中在 37°C 稀释 100 倍以后的平均粒度 (流体动力学直径) 和各自的 PDI (多分散性指数)。

[0525]

胰岛素 衍生物	丙二醇	FA-aa (50 mg)	吐温 20	辛酸 二甘油酯	平均粒度 (直径)	PDI
5 mg	150 mg	N-癸酰基 亮氨酸钠	300 mg	500 mg	170.2 nm	0.226
5 mg	150 mg	N-癸酰基 组氨酸钠	300 mg	500 mg	75.7 nm	0.131
5 mg	150 mg	N-癸酰基 苏氨酸钠	300 mg	500 mg	91.4 nm	0.168
5 mg	150 mg	N-癸酰基 苯丙氨酸钠	300 mg	500 mg	151.1 nm (74%) 32.0 nm (27%)	0.483
5 mg	150 mg	N-癸酰基 天冬氨酸钠	300 mg	500 mg	164.1 nm	0.148
5 mg	150 mg	N-癸酰基 酪氨酸钠	300 mg	500 mg	110.8 nm	0.188
5 mg	150 mg	N-癸酰基 亮氨酸钠	300 mg	500 mg	209.1 nm	0.461
5 mg	150 mg	N-癸酰基 异亮氨酸钠	300 mg	500 mg	53.8 nm (75%) 328 nm (25%)	0.442
5 mg	150 mg	N-癸酰基 丙氨酸钠	300 mg	500 mg	71.4 nm	0.130
5 mg	150 mg	N-癸酰基 酪氨酸钠	300 mg	500 mg	43.1 nm	0.325
5 mg	150 mg	N-癸酰基 谷氨酸钠	300 mg	500 mg	93.4 nm (80%) 1092 nm (20%)	0.482
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 组氨酸钠	300 mg	500 mg	61.46 nm	0.157
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 异亮氨酸钠	300 mg	500 mg	30.33 nm (72%) 887 nm (18%)	0.777
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 酪氨酸钠	300 mg	500 mg	47.04 nm (86%) 15.23 nm (14%)	0.502
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 异亮氨酸钠	300 mg	500 mg	119.8 nm	0.162
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 甘氨酸钠	300 mg	500 mg	61.84 nm	0.198
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 trypsin钠	300 mg	500 mg	31.32 nm (87%) 88.36 nm (13%)	0.272
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 丙氨酸钠	300 mg	500 mg	91.07 nm	0.175
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 组氨酸钠	300 mg	500 mg	87.95 nm	0.185
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 谷氨酸钠	300 mg	500 mg	74.55 nm (62%) 686.6 nm (38%)	0.442
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 天冬氨酸钠	300 mg	500 mg	45.57 nm	0.241
5 mg	150 mg	N-月桂酰基 酪氨酸钠	300 mg	500 mg	102.2 nm	0.171

表2

[0526] 实施例 15

[0527] 包含在 SEDDS 中配制的胰岛素衍生物和脂肪酸酰化的氨基酸的肠溶软胶囊。根据在 W008145728 中给出的指导（简言之，首先将胰岛素溶解在水中，并用非挥发性的碱（NaOH）将 pH 调至 pH 7.4，随后冷冻干燥，然后首先将得到的胰岛素粉末溶解在丙二醇中，

再与描述的其它赋形剂混合),制备包含至少一种脂肪酸酰化的氨基酸(FA-aa)的胰岛素 SEDDS 组合物。显示了在口服施用带有肠溶衣的软胶囊以后,胰岛素衍生物 A1(N, N-二甲基), A14E, B1(N, N-二甲基), B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (120 nmol/kg) 在单只比格狗中的药代动力学分布,所述软胶囊包含 30 mg 月桂酰基亮氨酸钠盐、150 mg 丙二醇、300 mg 聚山梨酯 20 和 520 mg 单辛酸二甘油酯。

[0528] 软胶囊用 Eudragit®L30-D55 和 Eudragit®NE30D 的混合物肠溶包衣。

[0529] 结果显示在图 14 中,作为单一药代动力学分布。

[0530] 实施例 16

[0531] 具有不同量的 N-月桂酰基亮氨酸钠盐的不含水的液体胰岛素类似物组合物。根据在 W008145728 中给出的指导(简言之,首先将胰岛素溶解在水中,并用非挥发性的碱(NaOH)将 pH 调至 pH 7.4,随后冷冻干燥,然后首先将得到的胰岛素粉末溶解在丙二醇中,再与描述的其它赋形剂混合),制备包含至少一种脂肪酸酰化的氨基酸(FA-aa)的胰岛素 SEDDS 组合物。制备了包含递增量的 N-月桂酰基亮氨酸钠盐的胰岛素 SEDDS 和 SMEDDS 组合物。在 MilliQ 水中在 37°C 稀释 50 倍以后,分析平均粒度(流体动力学直径)和各自的 PDI(多分散性指数)。所有制剂含有胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (5mg/g)。

[0532] 结果显示在表 3 中。

[0533] 表 3. 包含不同量的 N-月桂酰基亮氨酸钠盐的液体胰岛素类似物组合物。

[0534]

编号	丙二醇	聚山梨酯 20	单辛酸二甘油酯	N-月桂酰基亮氨酸钠盐	粒度 (在 MilliQ 水中稀释 50 倍)	
					Z 平均值 (nm)	PDI
1	15%	30%	52%	3%	49	0,126
2	15%	30%	50%	5%	66	0,2
3	15%	30%	48%	7%	1866	1
4	15%	30%	40%	10%	282	0,6

表 3

[0535] 实施例 17

[0536] 具有不同量的 N-月桂酰基亮氨酸钠盐的液体胰岛素类似物组合物进一步包含单辛酸二甘油酯和丙二醇。根据在 W008145728 中给出的指导(简言之,首先将胰岛素溶解在水中,并用非挥发性的碱(NaOH)将 pH 调至 pH 7.4,随后冷冻干燥,然后首先将得到的胰岛素粉末溶解在丙二醇中,再与描述的其它赋形剂混合),制备包含至少一种脂肪酸酰化的氨基酸(FA-aa)的胰岛素 SEDDS 组合物。制备包含不同量的 N-月桂酰基亮氨酸钠盐的胰岛素 SEDDS 组合物。在 MilliQ 水中在 37°C 稀释 50 倍以后,分析平均粒度(流体动力学直径)和各自的 PDI(多分散性指数)。所有制剂含有胰岛素衍生物 A14E, B25H, B29K(N(e)s) 十八烷二酰基 -gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素 (5mg/g)。

[0537] 结果显示在表 4 中。

[0538] 表 4. 具有不同量的 N-月桂酰基亮氨酸钠盐的液体胰岛素类似物组合物进一步包含单辛酸二甘油酯和丙二醇。

[0539]

编号	丙二醇%	单辛酸二甘油酯%	N-月桂酰基亮氨酸钠盐%	粒度(用mQ水1:10稀释)	
				Z平均值 (nm)	PDI
1	15%	80	5	7.3	0,226
2	15%	77,5	7,5	5.5	0,23
3	15%	75	10	223	0,255
4	15%	72,5	12,5	44	0,281
5	15%	70	15	309	0,384
6	15%	67,5	17,5	330	0,35
7	15%	65	20	769	0,699
8	15%	62,5	22,5	728	0,607
9	15%	60	25	642	0,629
10	15%	57,5	27,5	352	0,359

表4

[0540] 实施例 18

[0541] 具有不同的脂肪酸酰化的氨基酸、不同的溶剂和不同的聚山梨酯的脂质组合物。根据在 W008145728 中给出的指导（简言之，首先将胰岛素溶解在水中，并用非挥发性的碱 (NaOH) 将 pH 调至 pH 7.4, 随后冷冻干燥，然后首先将得到的胰岛素粉末溶解在丙二醇中，再与描述的其它赋形剂混合），制备包含至少一种脂肪酸酰化的氨基酸 (FA-aa) 的胰岛素 SEDDS 组合物。制备了包含不同的脂肪酸酰化的氨基酸钠盐、聚山梨酯和溶剂的胰岛素 SEDDS 和 SMEDDS 组合物。在 MilliQ 水中在 37°C 稀释 50 倍以后，分析平均粒度（流体动力

学直径)和各自的PDI(多分散性指数)。所有制剂包含5 mg/g胰岛素类似物A1(N,N-二甲基), A14E, B1(N,N-二甲基), B25H, B29K(N(e)s)十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30人胰岛素5mg/g。结果显示在表5中。

[0542] 表5. 具有不同的脂肪酸酰化的氨基酸、不同的溶剂和不同的聚山梨酯的脂质组合物。

[0543]

编号	溶剂 15%	脂肪酸 酰化的 氨基酸 5%	表面 活性剂 35%	单辛酸 二甘油酯 (45%)	粒度(用MilliQ 水1:50稀释)	
					Z平均值 (nm)	PDI
1	丙二醇	N-月桂酰 基亮氨 酸钠盐	吐温 20	单辛酸 二甘油酯	570	0.52
2	丙二醇	N-月桂酰 基亮氨 酸钠盐	吐温 40	单辛酸 二甘油酯	268	0.35
3	丙二醇	N-月桂酰 基亮氨 酸钠盐	吐温 60	单辛酸 二甘油酯	97	0.128
4	丙二醇	N-月桂酰 基亮氨 酸钠盐	吐温 80	单辛酸 二甘油酯	115	0.185
5	丙二醇	N-癸酰基 亮氨酸 钠盐	吐温 20	单辛酸 二甘油酯	74	0.53
6	丙二醇	N-癸酰基 亮氨酸 钠盐	吐温 40	单辛酸 二甘油酯	87	0.56
7	丙二醇	N-癸酰基 亮氨酸 钠盐	吐温 60	单辛酸 二甘油酯	12	0.29
8	丙二醇	N-癸酰基 亮氨酸 钠盐	吐温 80	单辛酸 二甘油酯	125	0.33
9	丙二醇	N-月桂酰基 肌氨酸盐	吐温 20	单辛酸 二甘油酯	7,5	0.24

[0544]

编号	溶剂 15%	脂肪酸 酰化的 氨基酸 5%	表面 活性剂 35%	单辛酸 二甘油酯 (45%)	粒度(用MilliQ 水1:50稀释)	
					Z平均值 (nm)	PDI
10	丙二醇	N-月桂酰基 肌氨酸盐	吐温 40	单辛酸 二甘油酯	7,5	0.26
11	丙二醇	N-月桂酰基 肌氨酸盐	吐温 60	单辛酸 二甘油酯	7,4	0.27
12	丙二醇	N-月桂酰基 肌氨酸盐	吐温 80	单辛酸 二甘油酯	14,7	0.41
13	H2O	N-月桂酰 基亮氨酸 钠盐	吐温 20	单辛酸 二甘油酯	178	0.25
14	H2O	N-月桂酰 基亮氨酸 钠盐	吐温 40	单辛酸 二甘油酯	740	0.55
15	H2O	N-月桂酰 基亮氨酸 钠盐	吐温 60	单辛酸 二甘油酯	196	0.29
16	H2O	N-月桂酰 基亮氨酸 钠盐	吐温 80	单辛酸 二甘油酯	170	0.26
17	H2O	N-月桂酰基 肌氨酸盐	吐温 20	单辛酸 二甘油酯	8	0.27
18	H2O	N-月桂酰基 肌氨酸盐	吐温 40	单辛酸 二甘油酯	8	0.27
19	H2O	N-月桂酰基 肌氨酸盐	吐温 60	单辛酸 二甘油酯	10	0.34
20	H2O	N-月桂酰基 肌氨酸盐	吐温 80	单辛酸 二甘油酯	17,7	0.47

表5

[0545] 实施例 19

[0546] 制备了基于脂质的液体制剂,其包含至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、胰岛素衍生物、溶剂和至少一种脂质或表面活性剂。根据在 W008145728 中给出的指导(简言之,首先将胰岛素溶解在水中,并用非挥发性的碱(NaOH)将 pH 调至 pH 7.4,随后冷冻干燥,然后首先将得到的胰岛素粉末溶解在丙二醇中,再与描述的其它赋形剂混合),制备包含至少一种脂肪酸酰化的氨基酸(FA-aa)的胰岛素 SEDDS 组合物。

[0547] 制备包含不同的脂肪酸酰化的氨基酸钠盐、脂质或助表面活性剂和溶剂的胰岛素 SEDDS 组合物。在 MilliQ 水中在 37℃ 稀释 50 倍以后,分析平均粒度(流体动力学直径)和各自的 PDI(多分散性指数)。所有制剂包含 5 mg/g 胰岛素类似物 A1(N, N-二甲基), A14E, B1(N, N-二甲基), B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素。结果显示在表 6 中。

[0548] 表 6. 描述了包含至少一种脂肪酸酰化的氨基酸、胰岛素衍生物、溶剂和至少一种脂质或助表面活性剂的基于脂质的液体制剂。

[0549]

编号	溶剂 15% (w/w%)	脂肪酸酰化的 氨基酸 5% (w/w%)	脂质或助表面活性剂 80% (w/w%)
1	丙二醇	N-月桂酰基亮氨酸钠盐	单辛酸二甘油酯
2	丙二醇	N-月桂酰基亮氨酸钠盐	单辛酸甘油酯
3	丙二醇	N-月桂酰基肌氨酸盐	单辛酸二甘油酯
4	丙二醇	N-月桂酰基肌氨酸盐	单辛酸甘油酯
5	H2O	N-月桂酰基亮氨酸钠盐	单辛酸二甘油酯
6	H2O	N-月桂酰基亮氨酸钠盐	单辛酸甘油酯
7	H2O	N-月桂酰基肌氨酸盐	单辛酸二甘油酯
8	H2O	N-月桂酰基肌氨酸盐	单辛酸甘油酯

表6

[0550] 实施例 20

[0551] 制备了脂质 SEDDS、SMEDDS 和 SNEDDS 组合物,其包含 N-月桂酰基亮氨酸钠盐和具有可变 HLB 值的不同的表面活性剂。根据在 W008145728 中给出的指导,制备包含至少一种脂肪酸酰化的氨基酸(FA-aa)的胰岛素 SEDDS 组合物。

[0552] 制备了胰岛素 SEDDS 和 SMEDDS 组合物,其包含 N-月桂酰基亮氨酸钠盐、丙二醇、单辛酸二甘油酯和高或低 HLB 表面活性剂。所有制剂包含 5 mg/g 胰岛素类似物 A1(N, N-二甲基), A14E, B1(N, N-二甲基), B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素。

[0553] 在 MilliQ 水中在 37℃ 稀释 50 倍以后,分析平均粒度(流体动力学直径)和各自的 PDI(多分散性指数)。所有制剂包含 5 mg/g 胰岛素类似物 A1(N, N-二甲基), A14E, B1(N, N-二甲基), B25H, B29K(N(eps) 十八烷二酰基-gGlu-OEG-OEG), desB30 人胰岛素。结果显示在表 7 中。

[0554] 在表 7 中分析和显示的脂质组合物的组成如下:

[0555]

胰岛素衍生物(恒定)	5 mg/ml
丙二醇(恒定)	15%
单辛酸二甘油酯(恒定)	55%
N-月桂酰基亮氨酸钠盐(恒定)	5%

表面活性剂或助表面活性剂 (参见表 7)	至多 25%
----------------------	--------

[0556] 表 7. 包含 N-月桂酰基亮氨酸钠盐和具有可变 HLB 值的不同的表面活性剂的脂质组合物。

[0557]

编号	表面活性剂 或 助表面活性剂	HLB	制剂外观	稀释后的 视觉外观	(Z) 平均值 (nm)	PDI
1	司盘 80	4.3	澄清液体	澄清溶液	35	0.116
2	司盘 60	4.8	不溶性的	X	X	X
3	司盘 40	6.7	加热后为 澄清液体	浑浊溶液	2767	0.36
4	司盘 20	8.6	澄清液体	澄清溶液	48	0.44
5	司盘 10	9.4	不溶性的	X	X	X
6	司盘 8	10.3	微小浑浊	澄清溶液	4048	1.0
7	司盘 6	11.4	澄清液体	澄清溶液	5436	1.0
8	吐温 81	10	澄清液体	澄清溶液	60	0.18
9	吐温 65	10.5	加热后为 澄清液体	澄清溶液	6	0.294
10	吐温 85	11	澄清液体	澄清溶液	12	0.37
11	吐温 21	13.3	澄清液体	澄清溶液	93	0.22
12	吐温 60	14.8	澄清液体	澄清溶液	1.7	0.16
13	吐温 80	15	澄清液体	澄清溶液	330	0.56
14	吐温 40	15.6	澄清液体	澄清溶液	615	0.83
15	吐温 20	16.7	澄清液体	澄清溶液	751	1.0
16	泊洛沙姆 124	dec- 18	澄清液体	澄清溶液	185	0.27
17	脱氧胆酸钠	16	澄清液体	澄清溶液	3012	1.0
18	牛磺胆酸钠	N/A	澄清液体	澄清溶液	1673	1.0

表 7

[0558] 其它组合物的实施例

[0559] 实施例 21

[0560] 下面显示了 Novo Nordisk A/S 目前在临床开发中的德谷胰岛素 / 利拉糖肽药物产品的组成。该制剂已经被证实是适合用于 II 型糖尿病临床试验 (皮下注射) 的稳定组合产品。

[0561] 药物产品制剂中的成分的名称

[0562] 药用物质

[0563] ● 利拉糖肽, 3.6 mg (960 nmol)/ml

[0564] ● 德谷胰岛素, 600 nmol (100 U)/ml

[0565] 赋形剂

[0566] ● 苯酚

[0567] ● 甘油

[0568] ● 锌

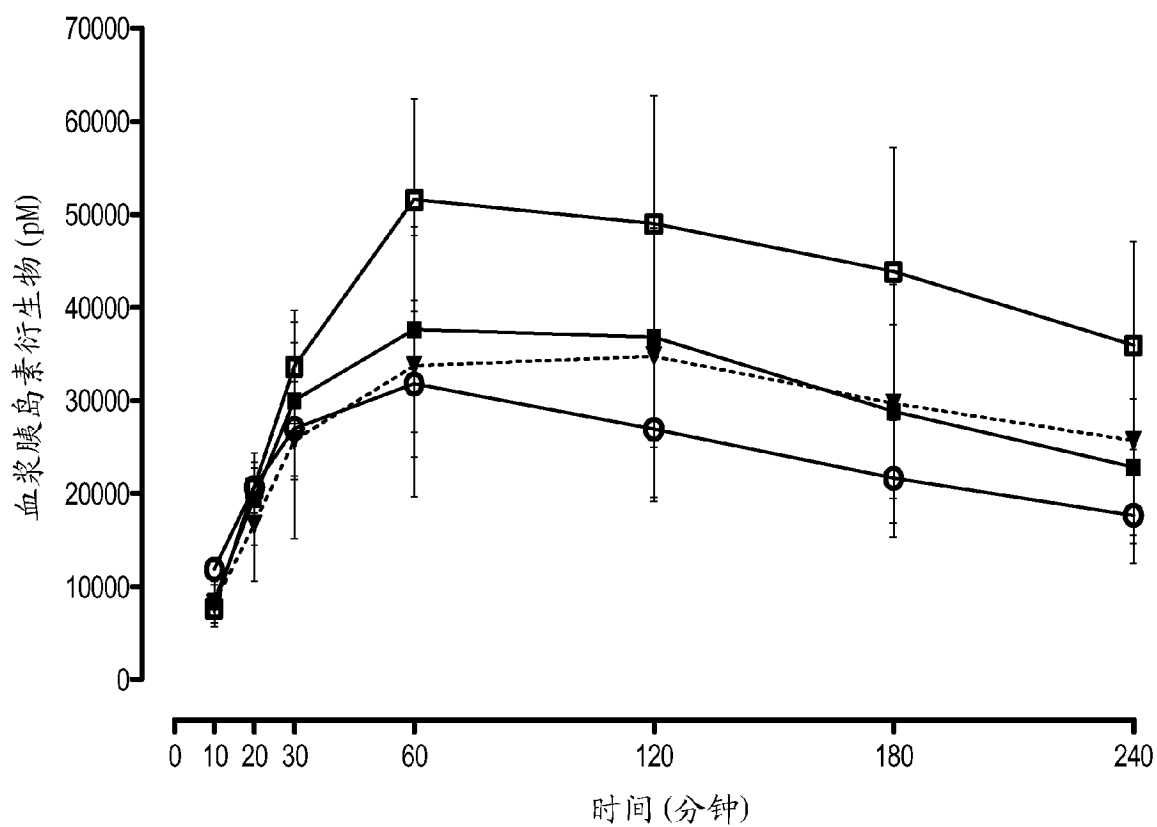
[0569] 制剂过程特色

[0570] ● 德谷胰岛素和利拉糖肽药用物质分别以固体粉末的形式加入, 并且直接加入赋形剂的混合物中

[0571] ● 所有锌在一个步骤中加入

[0572] ● 在制剂过程中的任一处不需要保持时间。

[0573] 尽管在本文中已经解释和描述了本发明的某些特征, 本领域普通技术人员现在可以做出许多修改、替换、变化和等同方案。因此, 应当理解, 所附权利要求意图涵盖落入本发明的真实精神内的所有这样的修改和变化。



- ▼· 在有10 mg/ml N-十二烷酰基-L-缬氨酸存在下的胰岛素衍生物
- ⊖ 在有10 mg/ml N-十二烷酰基-L-丙氨酸存在下的胰岛素衍生物
- 在有10 mg/ml N-十二烷酰基-L-苯丙氨酸存在下的胰岛素衍生物
- 在有10 mg/ml N-十二烷酰基-L-亮氨酸存在下的胰岛素衍生物

图 1

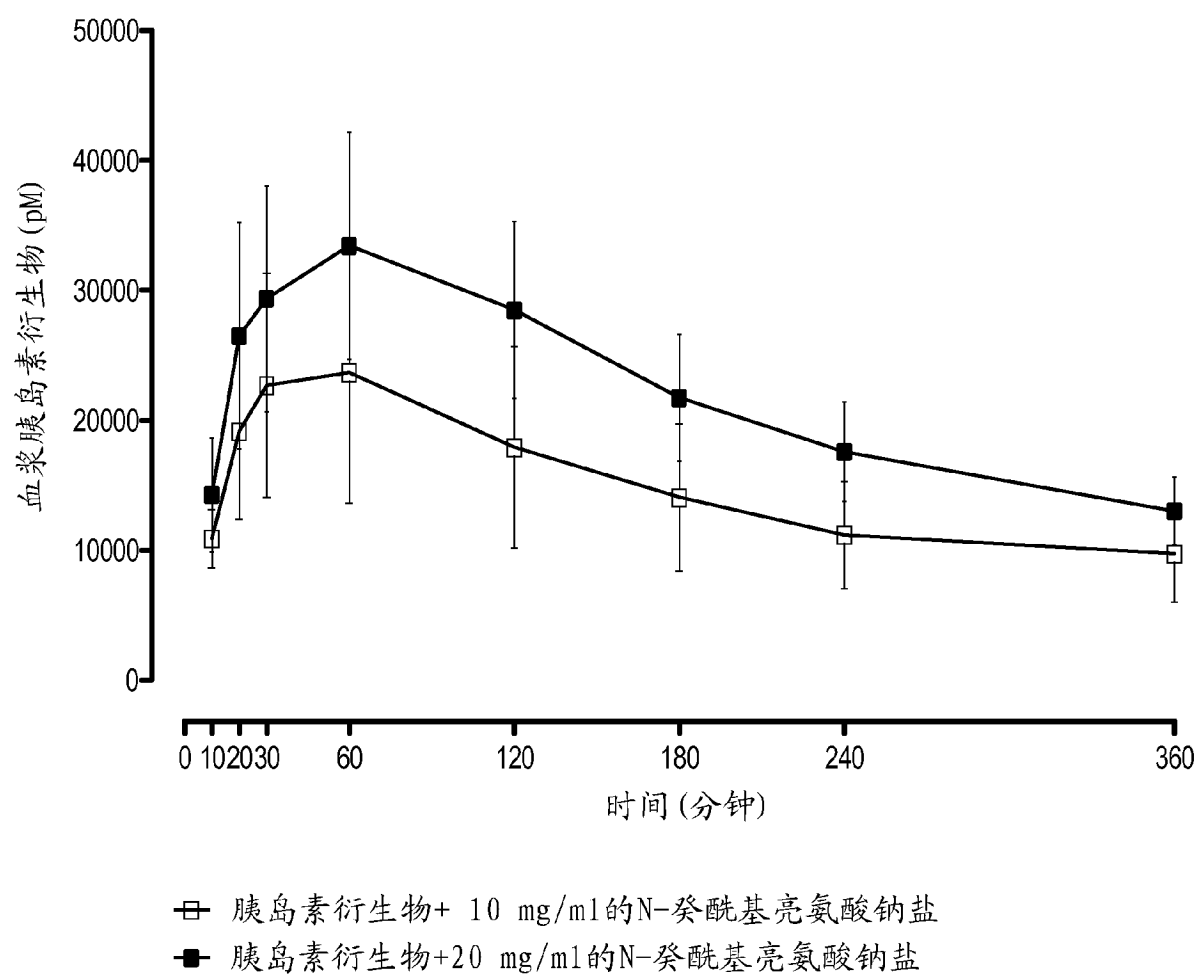


图 2

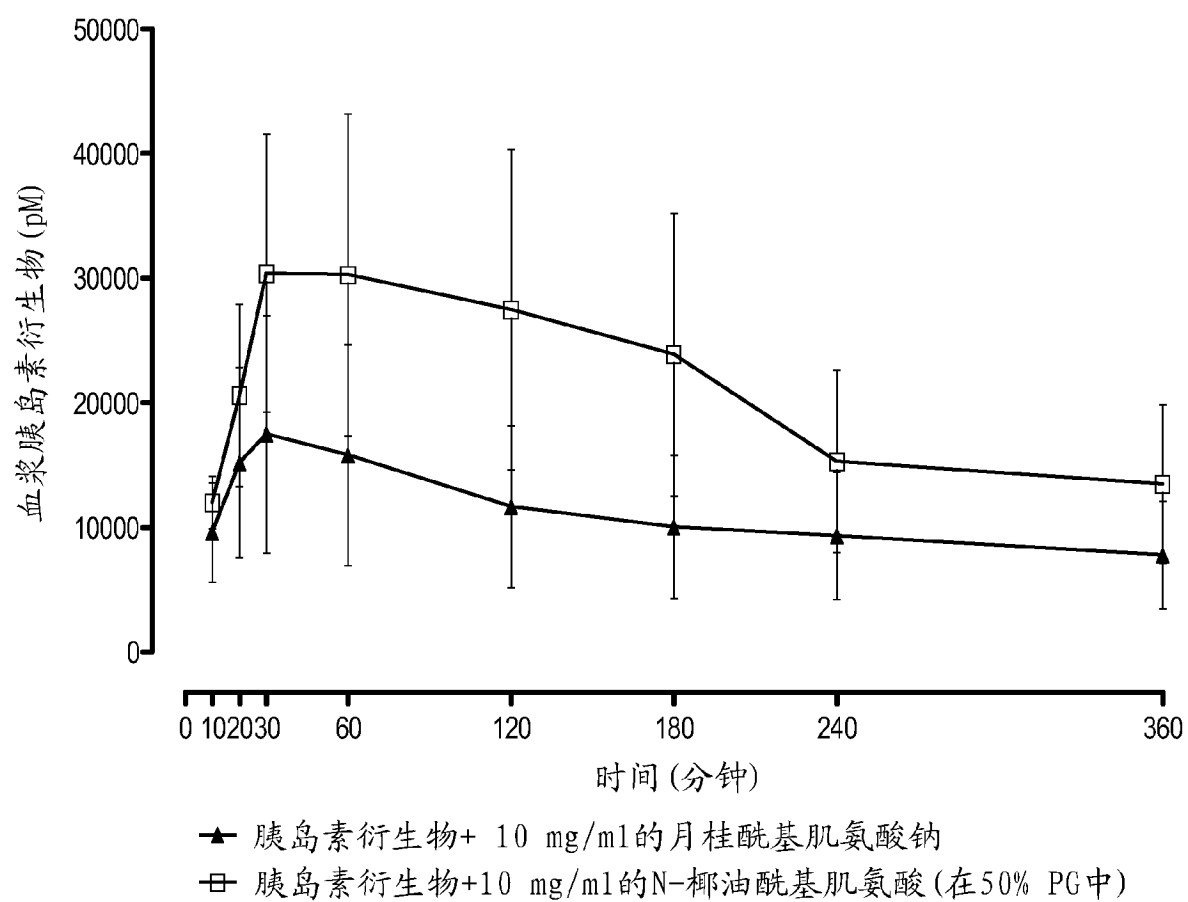


图 3

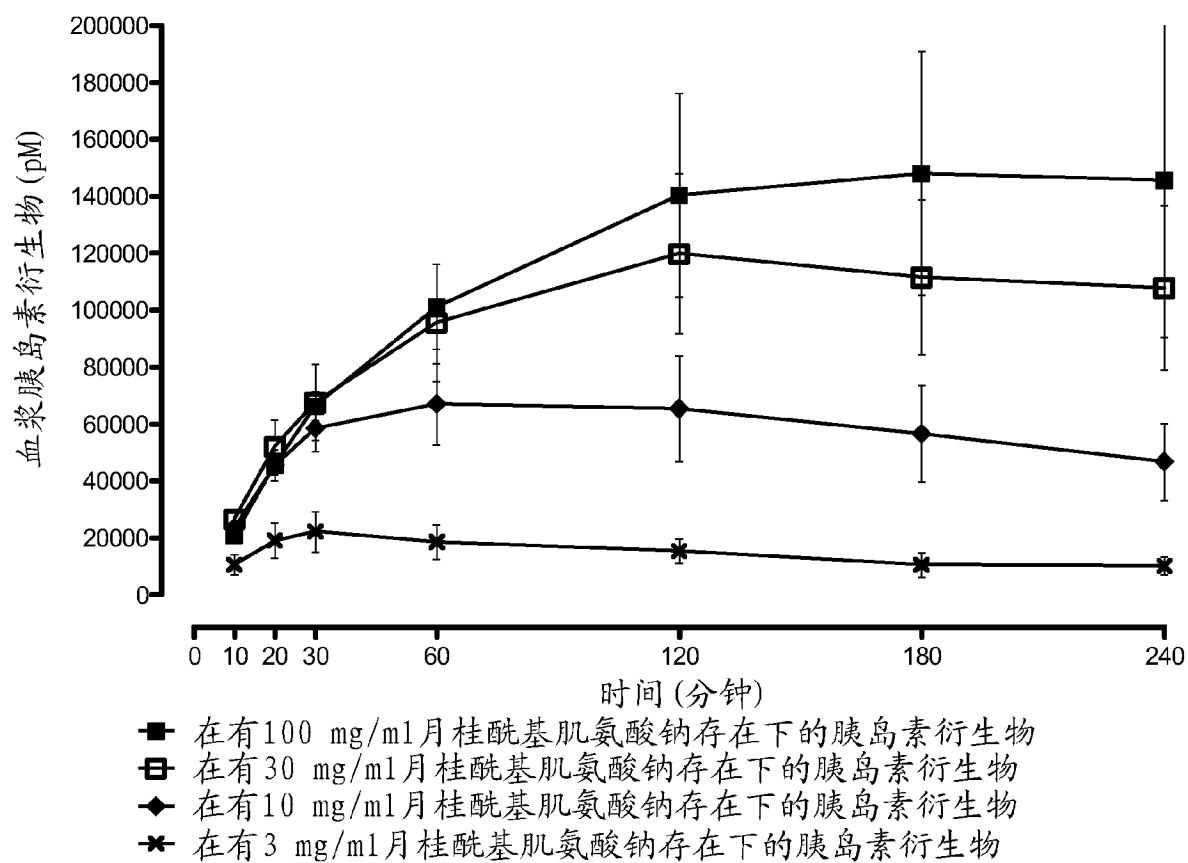


图 4

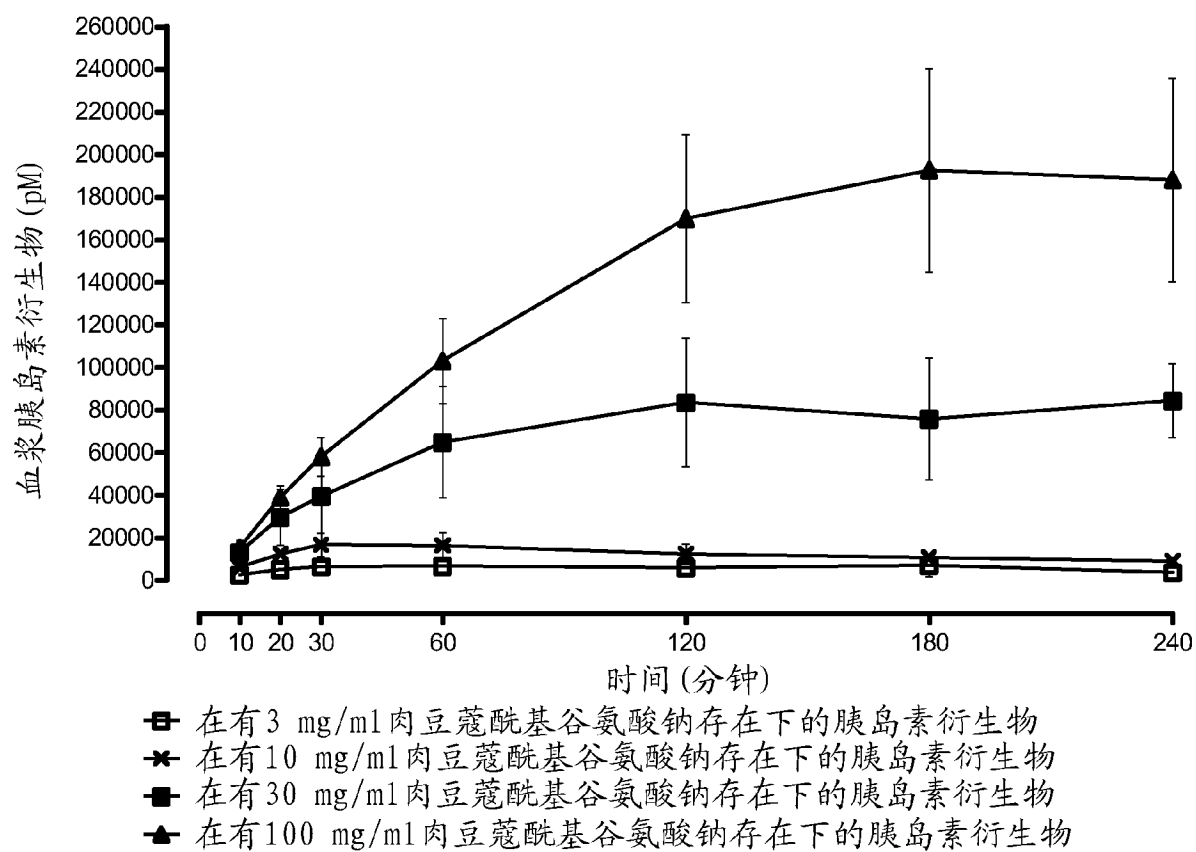


图 5

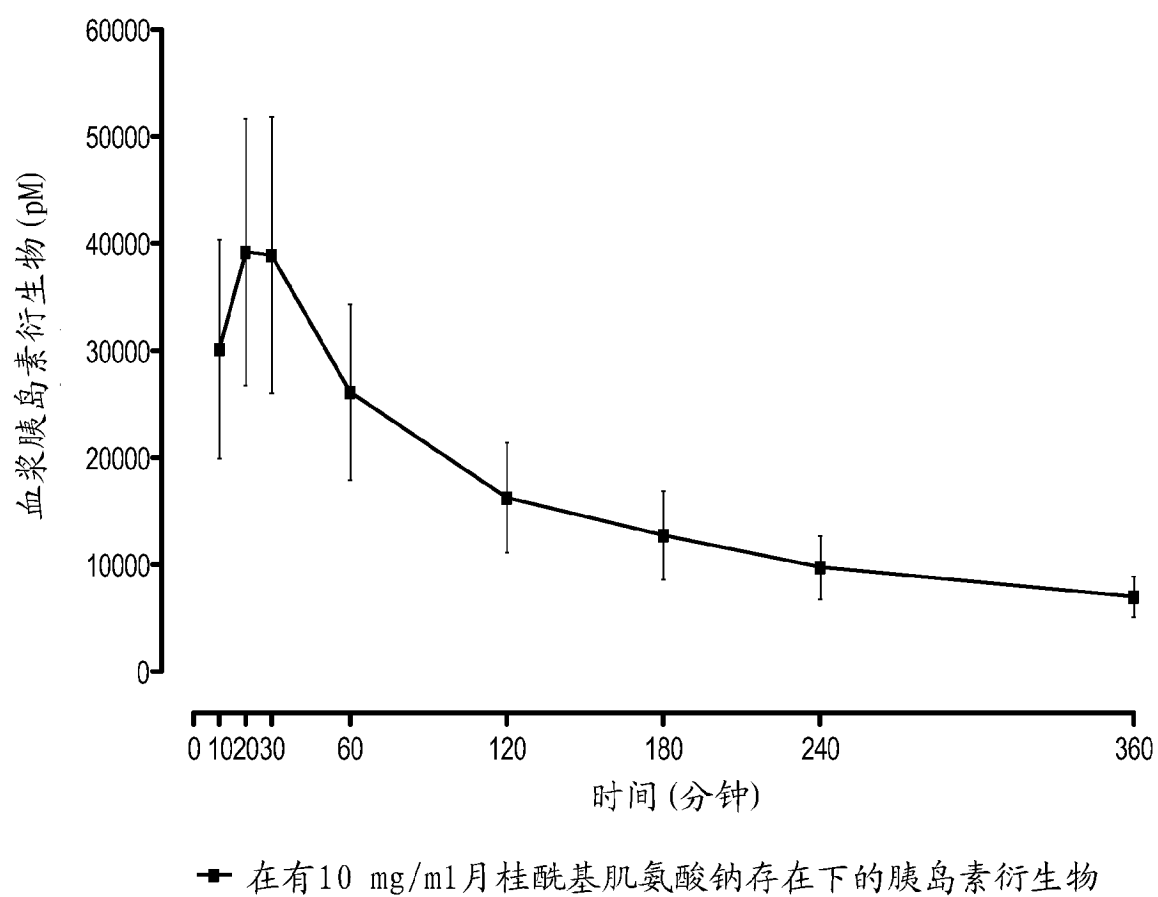


图 6

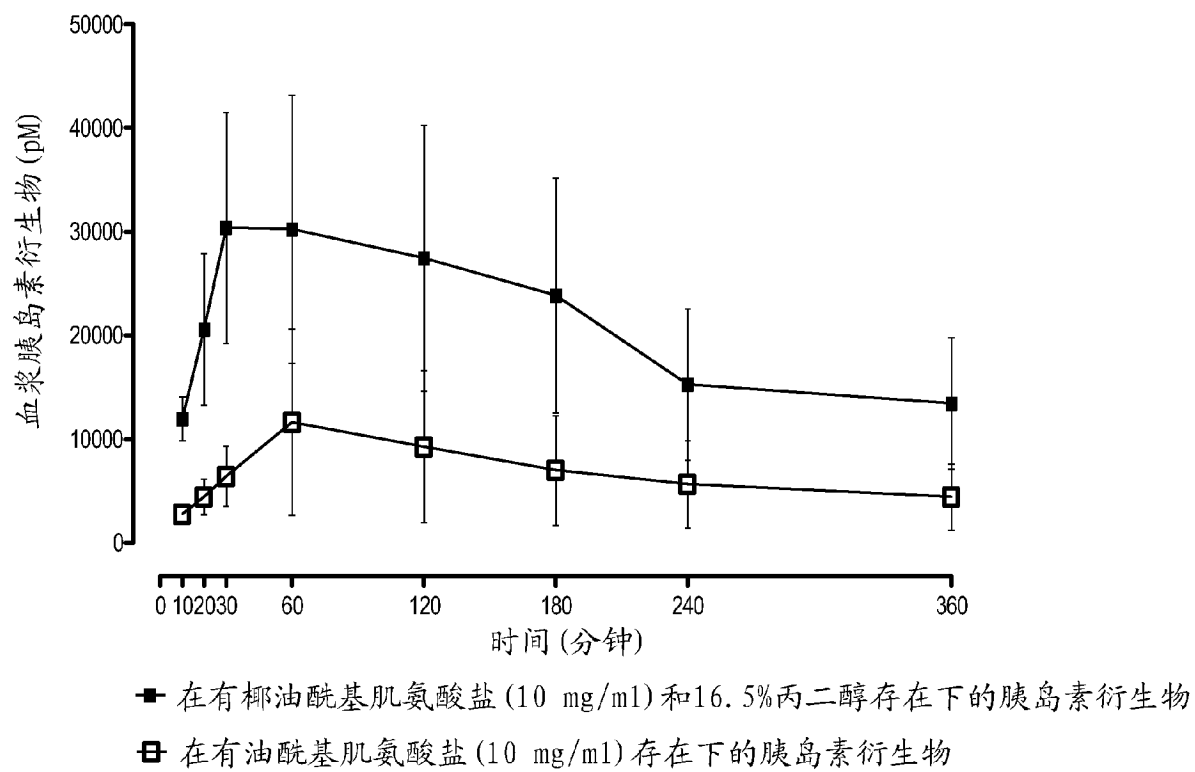


图 7

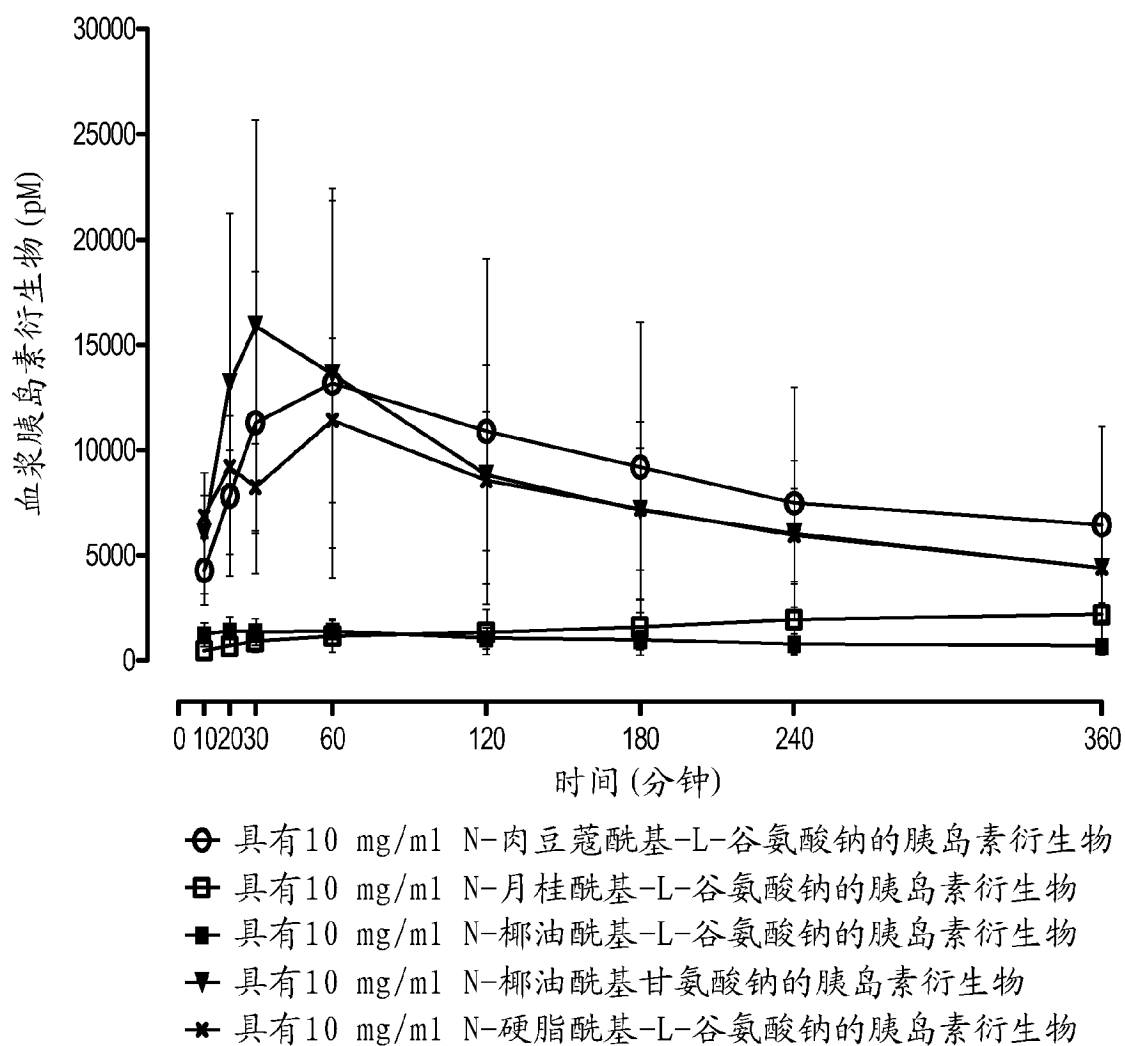


图 8

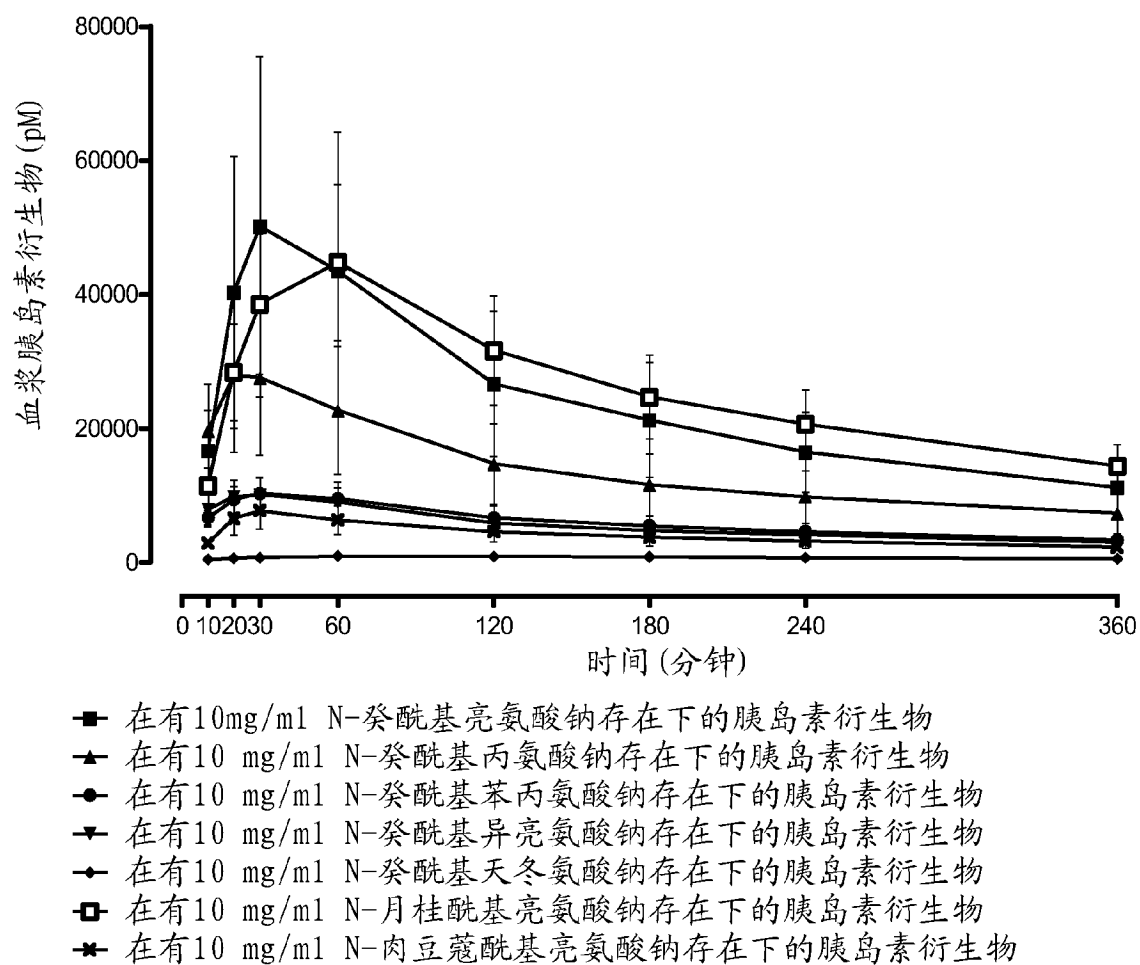


图 9

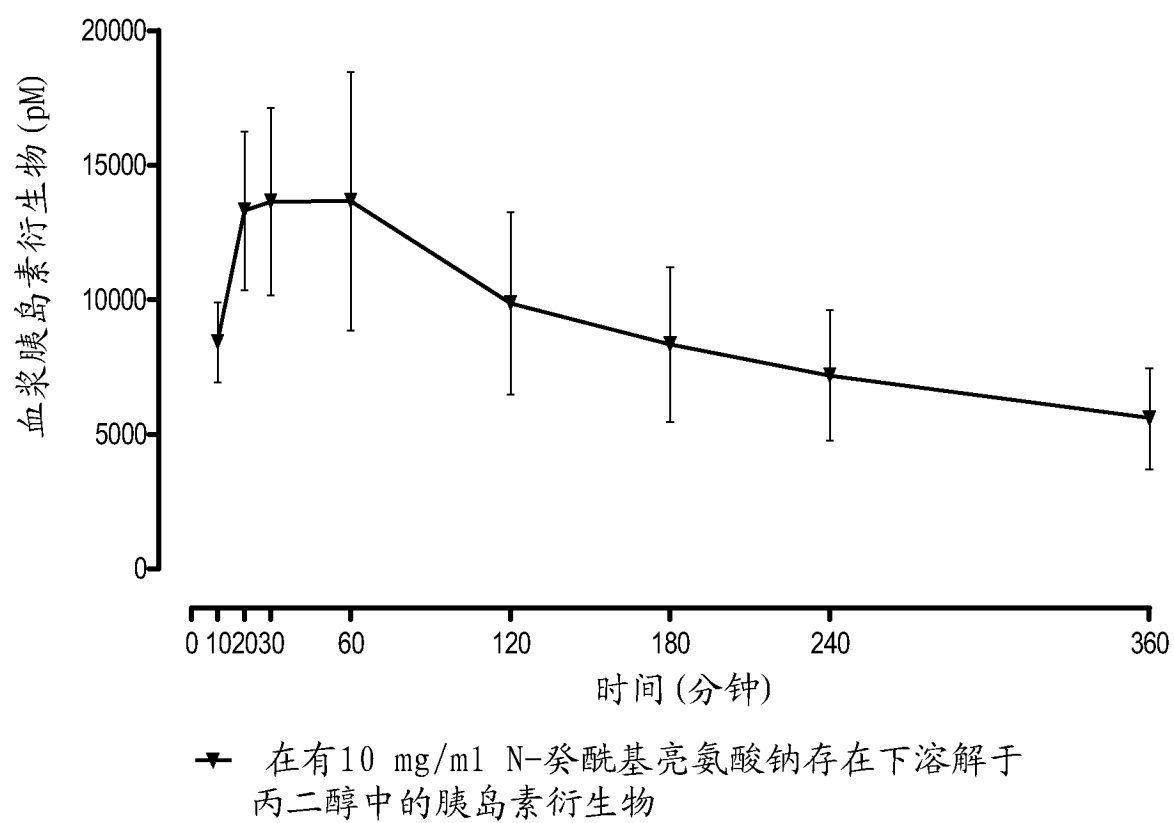


图 10

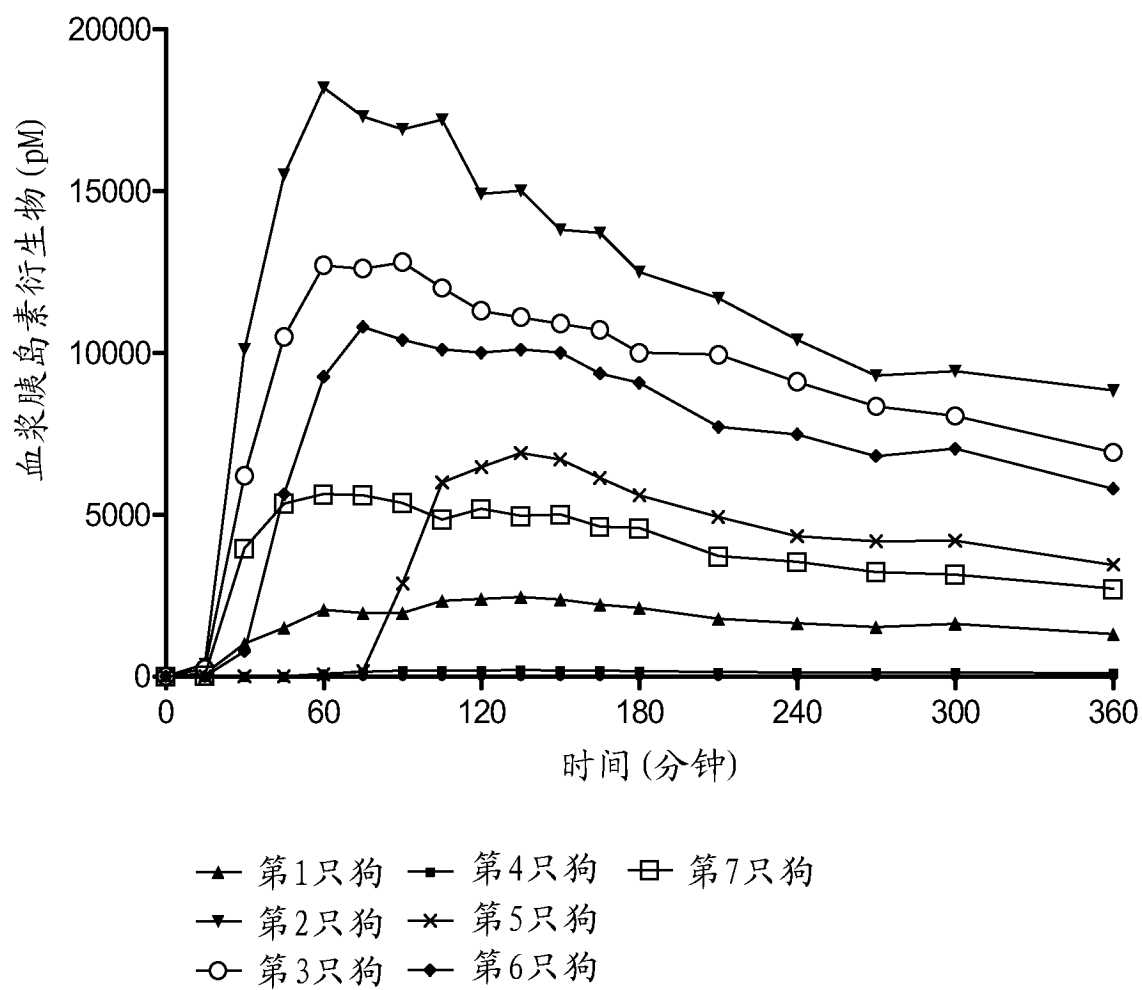


图 11

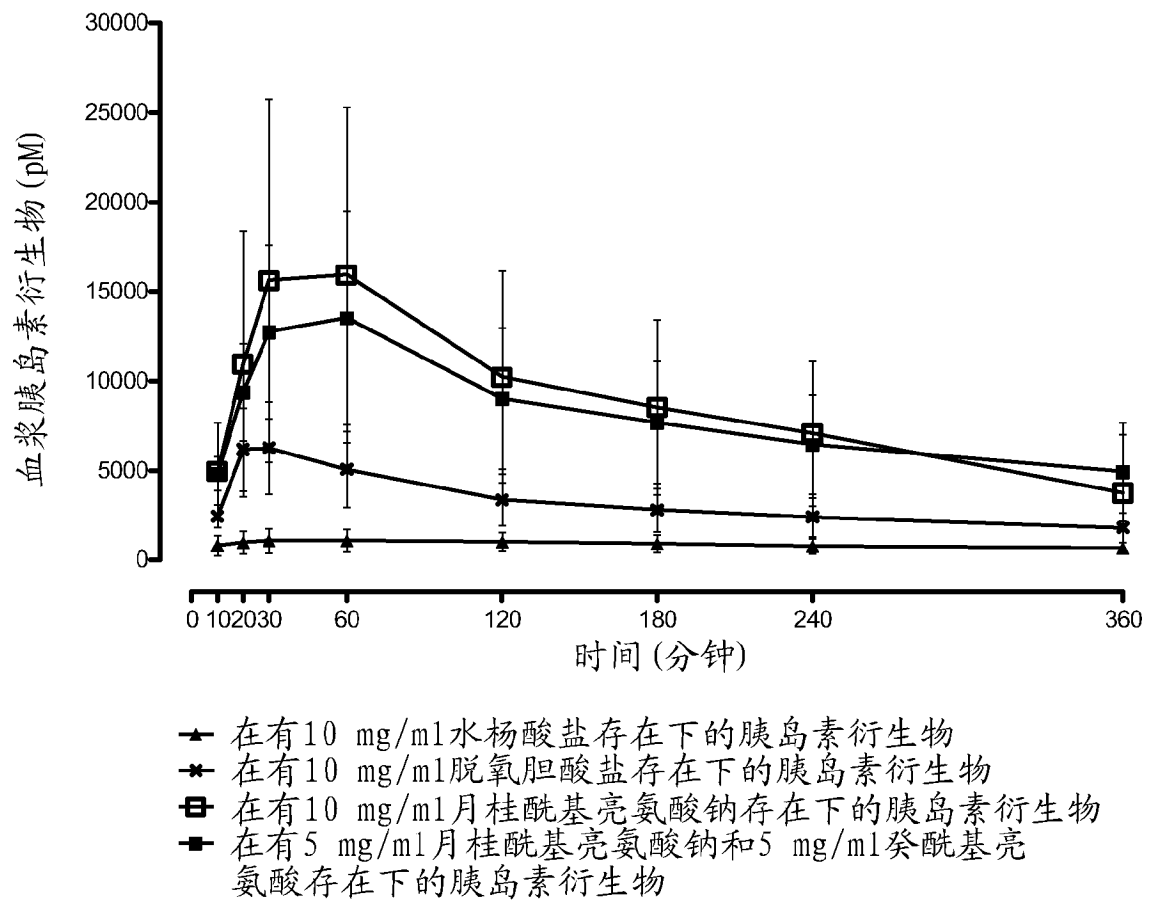


图 12

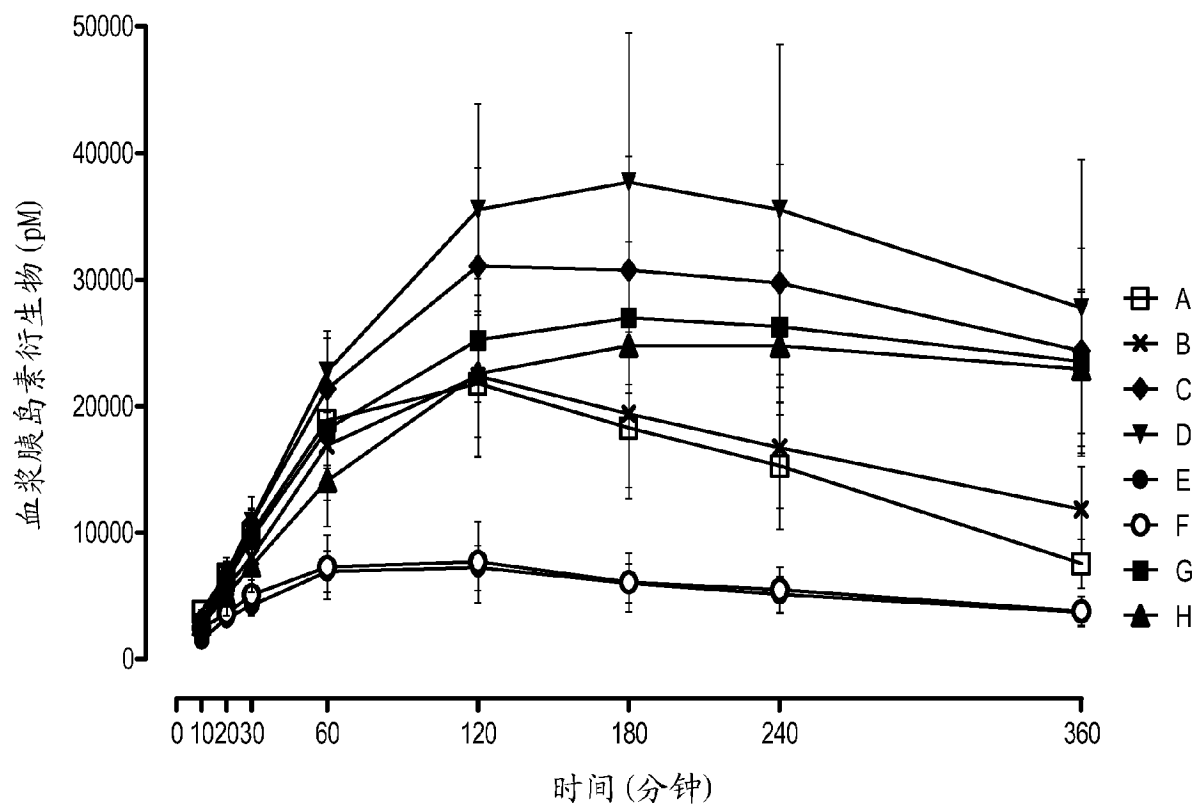


图 13

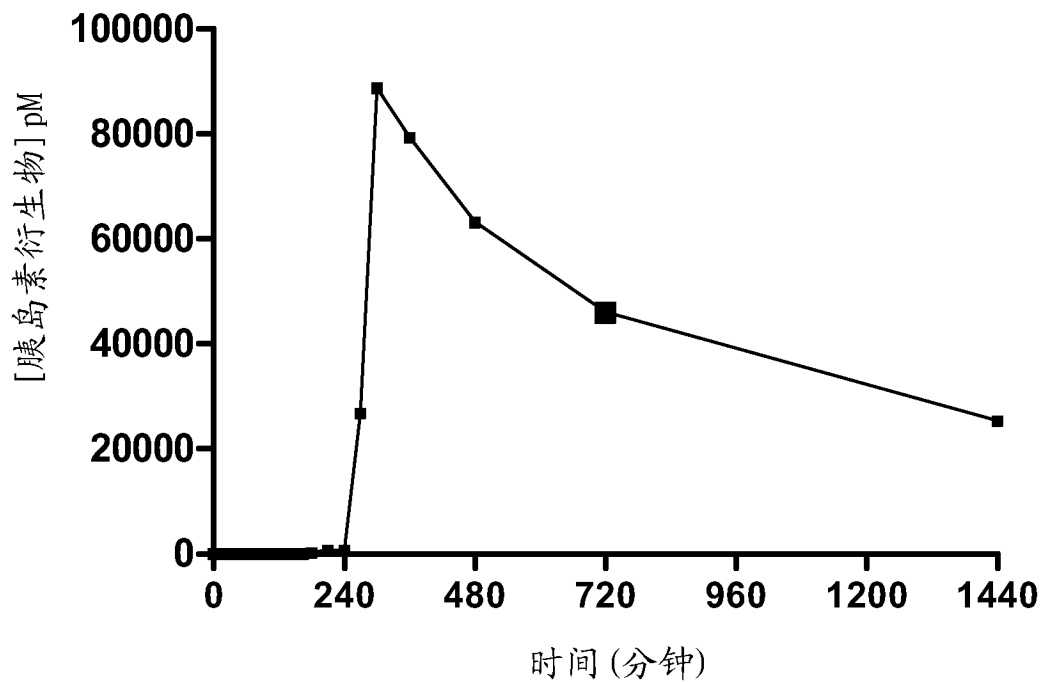


图 14