

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680017628.6

[51] Int. Cl.

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 101180073A

[22] 申请日 2006.4.27

[21] 申请号 200680017628.6

[30] 优先权

[32] 2005.4.27 [33] BE [31] PCT/BE2005/000061

[86] 国际申请 PCT/BE2006/000040 2006.4.27

[87] 国际公布 WO2006/113978 英 2006.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.21

[71] 申请人 贾拉尔·梅萨德克

地址 比利时列日

[72] 发明人 贾拉尔·梅萨德克

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 袁志明

权利要求书 9 页 说明书 33 页 附图 4 页

[54] 发明名称

胰岛素组合

[57] 摘要

一种药物联合或组合，它包含治疗上有效量的胰岛素或胰岛素类似物，以及治疗上有效量的可药用的甜菜碱，其中胰岛素和甜菜碱可能形成一个化学实体或复合物，并且其中甜菜碱的量适于控制胰岛素或胰岛素类似物的降解和/或延长其作用持续时间和/或增强其疗效。

1. 一种药物联合或组合，它包含治疗上有效量的胰岛素或胰岛素类似物，以及治疗上有效量的可药用的甜菜碱，其中胰岛素和甜菜碱可能形成一个化学实体或复合物，并且其中所述胰岛素或胰岛素类似物与甜菜碱的重量比包含在 1:50 至 1:2 之间，有利的是在 1:30 至 1:2.5 之间，优选包含在 1:25 至 1:5 之间。

2. 权利要求 1 的药物联合或组合，其中选择甜菜碱的量，用于获得人起效时间少于给予所述联合或组合后 30 分钟，并且作用时间超过 8 小时，有利的是超过 10 小时。

3. 权利要求 1 或 2 的药物联合或组合，其中胰岛素或胰岛素类似物是长效胰岛素并且其中甜菜碱的量适于确保起效时间少于 30 分钟。

4. 权利要求 3 的药物联合或组合，该联合或组合的作用时间超过 16 小时，有利的是大于 24 小时。

5. 权利要求 1 或 2 的药物联合或组合，其中胰岛素或胰岛素类似物是短效胰岛素并且其中甜菜碱的量适于将胰岛素或胰岛素类似物的作用时间延长至少一段时间，该段时间包含在给予所述联合或组合后 8 至 14 小时之间。

6. 权利要求 1 至 5 任何一项的药物联合或组合，其中甜菜碱呈适于在胰岛素或胰岛素类似物在血液中释放之前至少 1 分钟，优选至少 5 分钟，最优选至少 15 分钟在血液中释放的形式。

7. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，它包含短效胰岛素或胰岛素类似物以及长效胰岛素或胰岛素类似物的混合物。

8. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中胰岛素或胰岛素类似物和甜菜碱形成一种结构，在该结构中胰岛素或胰岛素类似物分散和/或溶解在甜菜碱相中和/或被含甜菜碱的膜包封。

9. 前述权利要求的药物联合或组合，其中胰岛素或胰岛素类似物和甜菜碱形成共沉淀物或共晶体。

10. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中胰岛素或胰

胰岛素类似物和甜菜碱形成一种结构，在该结构中甜菜碱与胰岛素或胰岛素类似物分子之间形成键。

11. 权利要求 10 的药物联合或组合，其中甜菜碱和胰岛素或胰岛素类似物形成一种类似于共聚物的结构或固化的结构。

12. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其呈单位剂量的形式，该形式适于注射，所述剂量包含 1 毫克至 50 毫克胰岛素或胰岛素类似物。

13. 权利要求 12 的药物联合或组合，它包含少于 1 克的甜菜碱，有利的是少于 500 毫克。

14. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中甜菜碱的量适于将长效胰岛素或胰岛素类似物给药后的起效时间减少至少 30 分钟，优选至少 1 小时，最优选至少 2 小时。

15. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中甜菜碱的量适于将短效胰岛素或胰岛素类似物给药后的起效时间减少至少 5 分钟，优选至少 10 分钟，最优选至少 15 分钟。

16. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中甜菜碱的量适于将胰岛素或胰岛素类似物的作用时间增加至少 2 小时，有利的是至少 4 小时的期间。

17. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，它呈适合于每天两次给药的形式，该联合或组合包含的胰岛素或胰岛素类似物只是短效胰岛素或胰岛素类似物。

18. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，它包含一定量的甜菜碱，该量适合于增加胰岛素或胰岛素类似物的功效至少持续胰岛素给药后 4 至 6 小时，优选至少持续胰岛素给药后 3 至 8 小时。

19. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中甜菜碱的量适于将给药后 2 至 10 小时期间胰岛素的体内生物利用度增加至少 20%，优选至少 30%，最优选至少 50%。

20. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中甜菜碱的量适于将胰岛素的体内总生物利用度增加至少 20%，优选至少 30%，最

优选至少 50%。

21. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中胰岛素是被称为短效胰岛素本身的胰岛素。

22. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中胰岛素是胰岛素或胰岛素混合物，其被称为两种不同胰岛素的混合物，有利的是选自短效胰岛素和长效胰岛素的混合物、短效胰岛素和中效胰岛素的混合物、中效胰岛素和长效胰岛素的混合物、以及短效胰岛素、中效胰岛素和长效胰岛素的混合物的混合物。

23. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中胰岛素是被称为长效胰岛素本身的胰岛素。

24. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中胰岛素是被称为中效胰岛素本身的胰岛素。

25. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，它包含选自常规胰岛素、赖脯胰岛素、胰岛素类似物的短效胰岛素和可药用的甜菜碱，其特征在于其作用时间明显等于药物活性的持续时间，至少为可药用的胰岛素活性的持续时间的 1.3 倍。

26. 根据权利要求 25 的药物联合或组合，它还包含一种或多种选自中效胰岛素、长效胰岛素或其混合物的胰岛素。

27. 根据前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中甜菜碱是甘氨酸甜菜碱。

28. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，其中可药用的胰岛素与可药用的甜菜碱的重量比大于 3，有利的是大于 5，最优选大于 7。

29. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，它是人用单位剂型，该单位剂型包含少于 100U 胰岛素，有利的是少于 50U 胰岛素，优选少于 30U 胰岛素。

30. 权利要求 14 的药物联合或组合，它包含胰岛素日剂量，该日剂量对应于小于在不用甜菜碱的情况下使用相同的胰岛素或胰岛素混合物所需要的胰岛素日剂量。

31. 权利要求 30 的药物联合或组合，它包含胰岛素日剂量（以单位表示），该日剂量对应于小于在不用甜菜碱的情况下使用相同的胰岛素或胰岛素混合物所需要的胰岛素日剂量的 75%，有利的是小于它的 50%。

32. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，它呈适合于口服给药的形式。

33. 前述权利要求任何一项的药物联合或组合，它还包含可药用的双胍。

34. 权利要求 33 的药物联合或组合，其中可药用的双胍与可药用的甜菜碱的重量比包含在 1:10 至 10:1 之间，有利的是在 1:8 至 8:1 之间，优选在 1:5 至 5:1 之间。

35. 权利要求 34 的药物联合或组合，其中可药用的双胍与可药用的甜菜碱的重量比大于 1。

36. 权利要求 33 或 34 的药物联合或组合，它包含控释形式，该控释形式包含可药用的双胍。

37. 权利要求 36 的药物联合或组合，其中所述控释形式包含少于 3 克的可药用的双胍，有利的是少于 2.5 克，优选少于 2 克。

38. 权利要求 1 至 22 任何一项的药物联合或组合，它包含控释形式，该控释形式包含可药用的甜菜碱。

39. 权利要求 1 至 23 任何一项的药物联合或组合，它包含超过 1 克的可药用的甜菜碱，有利的是超过 1.5 克，优选超过 2 克。

40. 权利要求 1 至 24 任何一项的药物联合或组合，它呈一个或多个用于口服给药的单位的形式。

41. 权利要求 25 的药物联合或组合，它包含珠或粒子，该珠或粒子包含可药用的双胍，该珠或粒子提供有水不溶性聚合物包衣，该包衣是肠溶性的。

42. 权利要求 25 或 26 的药物联合或组合，它包含珠或粒子，该珠或粒子包含可药用的甜菜碱，该珠或粒子提供有水不溶性聚合物包衣，该包衣是肠溶性的。

43. 权利要求 25 或 26 的药物联合或组合, 它包含珠或粒子, 该珠或粒子包含可药用的双胍和可药用的甜菜碱, 该珠或粒子提供有水不溶性聚合物包衣, 该包衣是肠溶性的。

44. 权利要求 1 至 28 任何一项的药物联合或组合, 其中可药用的胰岛素和可药用的甜菜碱被置于密封的剂型中, 优选被置于密封的小瓶或袋中。

45. 权利要求 29 的药物联合或组合, 其中每个袋构成单位剂量, 该单位剂量包含 500 毫克至 6000 毫克可药用的甜菜碱和可能包含 500 毫克至 3000 毫克可药用的双胍。

46. 权利要求 1 至 30 任何一项的药物联合或组合, 其中甜菜碱呈适于在给予胰岛素或胰岛素类似物之前给药的形式。

47. 权利要求 31 的药物联合或组合, 其中甜菜碱呈适于在血液给予胰岛素或胰岛素类似物之前至少部分地在血液中给药的形式。

48. 一种药物组合物, 它混合:

- A 组分或相或形式, 其包含一种或多种短效胰岛素并且不含通式 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ 的甜菜碱, n 为 1 至 5 的整数, 以及

- B 组分或相或形式, 其包含下列成分的混合物:

- a. 一种或多种短效胰岛素, 以及

- b. 通式 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ 的甜菜碱、其可药用的盐、其酯、其前体及其混合物, n 为 1 至 5 的整数。

49. 权利要求 48 的药物组合物, 其特征在于 A 组分或相或形式和 B 组分或相或形式被混合在同一剂型中。

50. 权利要求 48 或 49 的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式包含与甜菜碱结合的短效胰岛素。

51. 权利要求 48 或 49 的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式包含分散在含有甜菜碱的相中的短效胰岛素。

52. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中一种或多种甜菜碱增加至少 B 组分或相或形式中的短效胰岛素的胰岛素作用的持续时间。

53. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式和 B 组分或相或形式被混合在一起, 以便至少维持或保持 A 组分或相或形式在其与 B 组分或相或形式混合之前的胰岛素起效时间。

54. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式和 B 组分或相或形式被混合在一起, 以便至少维持或保持 B 组分或相或形式在其与 A 组分或相或形式混合之前的胰岛素起效时间。

55. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式和 B 组分或相或形式被混合在一起, 以便减少 A 组分或相或形式中胰岛素的胰岛素起效时间。

56. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式和 B 组分或相或形式被混合在一起, 以便减少 B 组分或相或形式中胰岛素的胰岛素起效时间。

57. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式和 B 组分或相或形式被混合在一起, 以便该组合物的胰岛素起效时间等于或小于 A 和/或 B 组分或相或形式中短效胰岛素的胰岛素起效时间, 并且以便该组合物的胰岛素作用时间大于 A 和/或 B 组分或相或形式中短效胰岛素的作用时间。

58. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中在 A 和 B 组分或相或形式中使用相同的短效胰岛素或胰岛素类似物。

59. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式与 B 组分或相或形式混合后具有与 B 组分或相或形式的胰岛素作用时间相同的胰岛素作用的持续时间。

60. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式与 A 组分或相或形式混合后具有与 A 组分或相或形式的胰岛素起效时间相同的胰岛素起效时间。

61. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式与 B 组分或相或形式之间的重量和/或单位比包含在 0.1 至 1 之间。

62. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式与 A 组分或相或形式之间的重量和/或单位比包含在 0.1 至 1 之间。

63. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式具有延迟的胰岛素起效时间。

64. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式具有延迟的胰岛素作用的持续时间。

65. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式在人体内具有延迟的蛋白水解作用。

66. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式在人体内具有延迟的和/或受控的降解。

67. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式中的胰岛素具有与形成 B 组分或相或形式的混合物使用的胰岛素相同的特性和/或性质。

68. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式中的胰岛素具有与形成 B 组分或相或形式的混合物使用的胰岛素不同的特性。

69. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 A 组分或相或形式分散在 B 组分或相或形式中。

70. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式分散在 A 组分或相或形式中。

71. 前述权利要求任何一项的药物组合物, 其中 B 组分或相或形式通过控释层或屏障, 有利的是通过延长的或持续的释放层或屏障与 A 组分或相或形式分离。

72. 一种药物组合物, 它混合:

- A 组分或相或形式, 其包含一种或多种短效胰岛素, 该 A 组分或相或形式有利的是实质上不含甜菜碱, 以及

- B 组分或相或形式, 其包含下列成分的混合物:

- a. 一种或多种选自短效胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素及其混合物的化合物, 以及

- b. 通式 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ 的甜菜碱、其可药用的盐、其酯、其前体及其混合物, n 为 1 至 5 的整数。

73. 权利要求 72 的药物组合物，其特征在于 A 组分或相或形式和 B 组分或相或形式被混合在同一剂型中。

74. 根据权利要求 72 至 73 的组合物，其中一种或多种甜菜碱增加 B 组分或相或形式中的胰岛素的作用持续时间。

75. 前述权利要求 72 至 74 任何一项的药物组合物，其中 A 组分或相或形式与 B 组分或相或形式混合后具有与 B 组分或相或形式的胰岛素作用时间相同的胰岛素作用的持续时间。

76. 前述权利要求 72 至 75 任何一项的药物组合物，其中 B 组分或相或形式与 A 组分或相或形式混合后具有与 A 组分或相或形式的胰岛素起效时间相同的胰岛素起效时间。

77. 前述权利要求 72 至 76 任何一项的药物组合物，其中 A 组分或相或形式与 B 组分或相或形式之间的重量和/或单位比包含在 0.1 至 1 之间。

78. 前述权利要求 72 至 77 任何一项的药物组合物，其中 B 组分或相或形式与 A 组分或相或形式之间的重量和/或单位比包含在 0.1 至 1 之间。

79. 前述权利要求 72 至 78 任何一项的药物组合物，其中 B 组分或相或形式具有延迟的胰岛素起效时间。

80. 前述权利要求 72 至 79 任何一项的药物组合物，其中 B 组分或相或形式具有延迟的胰岛素作用的持续时间。

81. 前述权利要求 72 至 80 任何一项的药物组合物，其中 B 组分或相或形式在人体内具有延迟的蛋白水解作用。

82. 前述权利要求 72 至 81 任何一项的药物组合物，其中 B 组分或相或形式在人体内具有延迟的和/或受控的降解。

83. 前述权利要求 72 至 82 任何一项的药物组合物，其中 A 组分或相或形式中的胰岛素具有与形成 B 组分或相或形式的混合物使用的胰岛素相同的特性和/或性质。

84. 前述权利要求 72 至 83 任何一项的药物组合物，其中 A 组分或相或形式中的胰岛素具有与形成 B 组分或相或形式的混合物使用的

胰岛素不同的特性。

85. 前述权利要求 72 至 84 任何一项的药物组合物，其中 A 组分或相或形式分散在 B 组分或相或形式中。

86. 前述权利要求 72 至 85 任何一项的药物组合物，其中 B 组分或相或形式分散在 A 组分或相或形式中。

87. 前述权利要求 72 至 86 任何一项的药物组合物，其中 B 组分或相或形式通过控释层或屏障，有利的是通过延长的或持续的释放层或屏障与 A 组分或相或形式分离。

88. 前述权利要求任何一项的药物组合物，其中 B 组分或相或形式是至少一种胰岛素和至少一种甜菜碱的共晶体。

89. 共结晶一种或多种选自短效胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素的化合物和通式 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ 的甜菜碱、其可药用的盐、其酯、其前体及其混合物的方法，其中 n 为 1 至 5 的整数。

90. 权利要求 48 至 89 任何一项的药物组合物用于治疗哺乳动物的糖尿病，特别是 2 型和 1 型糖尿病的用途。

91. 一种药物组合物，它混合：

- A 组分或相或形式，其包含一种或多种短效胰岛素和通式 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ 的甜菜碱， n 为 1 至 5 的整数，以及

- B 组分或相或形式，其包含下列成分的混合物：

- a. 一种或多种短效胰岛素，以及

- b. 通式 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ 的甜菜碱、其可药用的盐、其酯、其前体及其混合物， n 为 1 至 5 的整数，

由此 A 组分或相或形式中的胰岛素与 B 组分或相或形式中的胰岛素不同。

胰岛素组合

本发明提供了使用联合疗法治疗糖尿病的药物组合物和方法。该组合物涉及选自甜菜碱、脂性甜菜碱、甜菜碱脂中的一种或多种化合物及抗糖尿病药物如胰岛素类等。该方法包括给予式 I 的化合物，优选甘氨酸甜菜碱($n = 1$)，与抗糖尿病药物的组合，其中首先给予选自甜菜碱、脂性甜菜碱 (lipidic betaine)、甜菜碱脂中的一种或多种两种化合物，随后给予抗糖尿病药物，以及首先给予抗糖尿病药，随后给予选自甜菜碱、脂性甜菜碱、甜菜碱脂中的一种或多种化合物。在权利要求中，甜菜碱意指可药用的甜菜碱、脂性甜菜碱、甜菜碱脂，它们的可药用的盐，及它们的组合。本发明还涉及一种药物组合物，它包含胰岛素和甜菜碱，其中该甜菜碱被用于增强胰岛素作用和/或作用持续时间。

发明领域

一般地说，本发明涉及药物组合物，更具体地说，涉及使用联合疗法用于治疗糖尿病的药物组合物。甜菜碱与胰岛素类的组合延长胰岛素类的半衰期并增强其功效，同时保护患者不发生心血管事件。

发明背景

糖尿病是如糖尿病和尿崩症中排尿过多的人类的疾病的统称。糖尿病是一种代谢性疾病，其中利用葡萄糖的能力部分或完全丧失。所有人的约 5 % 患有糖尿病。自二十世纪二十年代引入胰岛素以来，一直不断取得进展以改进糖尿病的治疗。为有助于避免极端糖血水平，糖尿病患者往往进行每日多次注射疗法，从而例如，每餐都要施用速效胰岛素，并且每天一次或两次施用长效或中效胰岛素以覆盖基础需求。

在糖尿病的治疗中，许多品种的胰岛素制剂已经被建议并使用，例如常规胰岛素、低精蛋白锌胰岛素（称为 NPH）、胰岛素锌悬浮液（如

Semilente. RTM.、Lente. RTM. 及 Ultralente. RTM.) 及双相低精蛋白锌胰岛素。由于糖尿病患者用胰岛素治疗已有几十年, 因此非常需要安全并提高生活质量的胰岛素制剂。一些市售胰岛素制剂的特点为起效迅速, 其他制剂起效较慢, 但作用时间或多或少地延长。速效胰岛素制剂通常是胰岛素溶液, 而缓效胰岛素制剂可以是悬浮液, 该悬浮液含有通过单独添加锌盐或通过添加鱼精蛋白或通过添加两者的组合来沉淀的结晶和/或无定形形式的胰岛素。此外, 有些患者使用既起效迅速又作用时间延长的制剂。这种制剂可以是悬浮有鱼精蛋白胰岛素晶体的胰岛素溶液。有些患者通过将速效胰岛素溶液与长效胰岛素悬浮液按患者讨论中想要的比例混合, 自己来配制最终的制剂。

人胰岛素由两个多肽链, 即所谓的 A 链和 B 链组成, 它们分别含有 21 个和 30 个氨基酸残基。A 链和 B 链通过两个胱氨酸二硫键相互连接。大多数其他物种产生的胰岛素也有类似结构, 但在相同的位置上可能含有不同的氨基酸。

被称为遗传工程的方法的发展使得制备与人类胰岛素类似的大量的不同种类的胰岛素化合物成为可能。在这些胰岛素类似物中, 一种或多种氨基酸被其他可由核苷酸序列编码的氨基酸置换。根据本发明, 所有这些化合物可能适合于与甜菜碱类组合。

一般情况下, 胰岛素制剂经皮下注射给药。对患者来说重要的是胰岛素制剂的作用特征, 这种特征是从注射时开始, 胰岛素对葡萄糖代谢的作用为时间的函数。在该特征中, 起效时间、最大值和作用的总持续时间尤其重要。患者期待和需要不同作用特征的各种胰岛素制剂。一个患者可能在同一天使用具有不同作用特征的胰岛素制剂。举例来说, 所需要的作用特征取决于那天的时间和患者所吃的任何膳食的量和组成。

对于具有不同胰岛素释放特征的胰岛素制剂存在很大需求。患者可能在一天中使用具有不同释放特征的胰岛素制剂。例如, 患者可能在餐前使用无延迟作用的速效胰岛素制剂。另一名患者可能在餐前使用既有快速作用, 又有延迟作用的制剂。在此类既有快速效作用又

有延迟作用的制剂中,快速作用与延迟作用之间的比例可以差别很大。在患者就寝前,患者可使用长效胰岛素制剂。一些患者将在他们就寝前使用既有快速作用又有延迟作用的制剂。

本发明的一个目标是提供适合于满足患者需求的稳定的胰岛素/甜菜碱药物组合和/或剂型。这种胰岛素/甜菜碱组合适合于在迅速并长时间控制哺乳动物血糖时减少反复给药的必要性。

糖尿病一般分为胰岛素依赖型糖尿病(IDDM, I型糖尿病)或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM, II型糖尿病)。还有与糖尿病相关的一些不太常见的临床疾病,如妊娠糖尿病、青年成熟期突发型糖尿病(MODY)、继发于慢性胰腺炎的热带糖尿病、继发于胰腺疾病或手术的糖尿病和继发于内分泌疾病的糖尿病。

在目前的医疗实践中,充分利用了联合疗法的概念。通过联合靶向同一病原体或生化途径的两个或更多个药物来治疗疾病,相对于使用每种药物单独的治疗上相关剂量,会产生更大的功效和减少的副作用。在某些情况下,药物组合的功效是加和性的(组合的功效可能约等于每种药物单独的作用之和),但在其他一些情况下,作用可能是协同性的(组合的功效大于单独给药的每种药物的作用之和)。在实际医疗实践中,经常很难确定药物组合是加和性的还是协同性的。

对大多数糖尿病患者来说,治疗包括某种形式的胰岛素治疗。此外, IDDM 患者可以接受双胍类(如二甲双胍),以提高外周组织对胰岛素的利用。NIDDM 患者往往使用胰岛素、磺酰脲类(增加胰腺中的胰岛素产生)和双胍或格列酮类(提高外周组织对胰岛素的敏感性)的组合治疗。例如,最近在人体临床试验中证实,与磺酰脲类联用的格列酮类的效用提高(见 WO 98/36755)。最近,两种格列酮类化合物(罗格列酮和吡格列酮)在美国被批准用于与二甲双胍组合治疗 NIDDM 患者。

已知有各种抗糖尿病的化合物。例如,磺酰脲类是一类通过刺激胰腺释放胰岛素而引起低血糖的药物。一般来说,磺酰脲类已被广泛用于治疗 NIDDM。它们在 IDDM 的功效降低,这是由于患者本身不

能产生胰岛素。在一部分患者，尤其是老年人中会发生磺酰脲类的不良反应。最严重的副作用之一是低血糖和昏迷。其他副作用包括恶心和呕吐、胆汁阻塞性黄疸、粒细胞缺乏症、心血管疾病死亡、再生障碍性贫血和溶血性贫血、全身性过敏反应和皮肤反应。

双胍类是 20 世纪 50 年代中期首次引入的另一类药物，其治疗高血糖中显示了功效，机制还不甚明了。这一类中最著名的药物包括二甲双胍、苯乙双胍和丁二胍。不同于磺酰脲类，二甲双胍并不诱导胰腺释放胰岛素。据认为，它的作用是通过增加外周组织中的胰岛素活性、由于抑制糖原异生而减少肝脏葡萄糖的输出及减少葡萄糖从肠道的吸收而介导的。与使用双胍类相关的副作用包括乳酸酸中毒、腹泻、恶心及厌食。这些药物往往与增加胰腺产生胰岛素的药物，如磺酰脲类的药物联合给予，其有时产生更大的功效和/或使用较低剂量的药物的能力，具有改进的副作用特征。

更最近，引入了格列酮类，并将其广泛用于治疗 NIDDM。这些药物，通常也称为噻唑烷二酮类，如曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮，被认为是通过提高外周组织，如骨骼肌，对胰岛素的敏感性而发挥作用。它们往往与胰岛素或其他药物，如增加胰腺释放胰岛素的磺酰脲类药物联合使用。在这些药物的临床评价过程中已经描述了许多副作用，包括肝毒性、内脏肿大、水肿，贫血和体重增加。尽管肝毒性可能是这些副作用中对生命威胁最严重的，但其在大多数的患者人群中并不发生。另一方面，与长期格列酮类治疗有关的体重获得的增加在大多数的糖尿病患者中通常被认为会加重已经危急的共发病状态，并且在长期治疗后可能最终导致这种药物抗糖尿病功效的丧失。

α -葡萄糖苷酶抑制剂，如阿卡波糖，通过抑制肠刷状缘 α -葡萄糖苷酶的作用而减少肠对淀粉、糊精和二糖的吸收。对这种酶的抑制减慢了碳水化合物的吸收，并且通常餐后出现的血浆葡萄糖上升是平缓的。阿卡波糖已经在 IDDM 和 NIDDM 患者中显示出一些益处，但通常伴随着剂量相关的吸收不良、胃肠胀气及腹胀。

现已发现在治疗糖尿病中具有有限效用的其他类型的药物包括钾

通道拮抗剂如瑞格列奈和醛糖还原酶抑制剂如 zopolrestat 和 tolrestat。仍处于试验阶段的胰高血糖素拮抗剂、类维生素 A-X-受体 (RXR) 激活剂、PPAR α 激活剂、PPAR δ 激活剂及抗肥胖药物也被评价为潜在的抗糖尿病药物。

鉴于上述情况，在本领域中仍然需要提供对糖尿病和糖尿病并发症更有效的治疗。需要将减少服药的量，从而减少副作用的联合疗法治疗。本发明出乎意料地发现，将本发明的甜菜碱，即选自甜菜碱、脂性甜菜碱、甜菜碱脂中的一种或多种化合物与胰岛素药剂组合，提高了它们的功效、它们作用的持续时间，同时减轻它们可能的副作用。甜菜碱与胰岛素药剂的同时使用，可以降低后者的用量，同时延长其半衰期。本发明满足了这些需要和其他需要。

发明概要

本发明提供使用联合疗法治疗多种疾病的药物组合物，该疾病包括糖尿病，如 IDDM、NIDDM、妊娠糖尿病和青少年糖尿病等。在某些情况下，该药物组合物包含可药用的载体与式 I 的化合物和胰岛素药剂和/或有利于身体产生胰岛素的化合物。出乎意料的是，甜菜碱与胰岛素的组合延长了胰岛素的半衰期并增强其功效和/或其生物利用度。有利地是，本发明的组合物相对于单独使用单一药物提供了临床优势。因此，本有利的发明提供了包含以下成分的组合或联合或组合物：

I) 式 I $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-(\text{CH}_2)_n-\text{COO}^-$ 的化合物， n 为 1 至 5 的整数，（优选 $n=1$ ），包括式 I 化合物的可药用的盐、其酯、其前体及它们的混合物，以及

II) 一种或多种胰岛素药剂，包括但不限于，胰岛素疗法、短效胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素、它们的前体，它们的混合物或它们的可药用的盐，并且可能地，但有利地，包含至少一种可药用的载体或稀释剂。

在某些情况下，本发明的组合物包含与一种或多种胰岛素药剂配

制在一起的式 I 的一种化合物。或者，本发明的组合物包含与一种或多种胰岛素药剂独立配制，即单独制备的式 I 的化合物。

在一个实施方案中，发明的组合可以进一步包含一种或多种抗糖尿病药物，该抗糖尿病药物包括，但不仅限于，磺酰脲类、双胍类、格列酮类和其他 PPAR γ 激动剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、钾通道拮抗剂、醛糖还原酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、RXR 激活剂、PPAR α 激活剂、PPAR δ 激活剂、或抗肥胖药物。

要求保护式 I 的化合物，即甜菜碱，与胰岛素的药物治疗方法、组合和用途。此类胰岛素药剂可包括本领域技术人员所知的所有形式的胰岛素，如所选用的短效胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素、它们的药物剂型或它们的混合物，其选自 Humalog、Novorapid、Novorapid Novolet、Lantus、长效类似物、Levemir、人 Actrapid、人 Velosulin、Pork Actrapid、Humaject S、人 S、Hypurin Bovine Neutral、Hypurin Porcine Neutral、Insuman Rapid、Insuman Rapid Opti Set、中和长效的、Humulin I、Humulin Lente、Humulin ZN、人 Insulatard、人 Monotard、Pork Insulatard、人 Ultratard、Hypurin Bovine Isophane、Hypurin Bovine Lente、Hypurin 牛鱼精蛋白锌、Hypurin Porcine Isophane、Insuman Basal、Insuman Basal OptiSet、类似物混合物、Humalog Mix、NovoMix、混合物、Humaject、人 Mixtard、Pork Mixtard、Hypurin Porcine Isophane mix、Insuman Comb、Insuman Comb OptiSet 及它们的混合物。

因此，本说明书描述了组合物或组合的给药，该组合物或组合包括：

i) 一种或多种式 I 的化合物（优选甘氨酸甜菜碱），它增加胰岛素的产生和/或功效和/或体内半衰期和/或增加外周组织对胰岛素的敏感性，以及

ii) 抗糖尿病药物，如胰岛素疗法，或胰岛素分泌的刺激物等等，增加其中任意一种单独药物的功效。除了增加功效外，本发明的组合疗法可以使药物的剂量同时减少。式 I 的化合物与和一种或多种其他

抗糖尿病药物（如双胍类、格列酮类、RXR 配体、PPAR. γ 激动剂等）的组合疗法引起通常与某些抗糖尿病药物相关的副作用减少。

在某些情况下，顺序（例如给予抗糖尿病药物前）给予本发明的组合化合物或与抗糖尿病药物组合实质上同时给药，该抗糖尿病药物对于胰岛素分泌或胰岛素敏感性是无效的，如 α -葡萄糖苷酶抑制剂、钾通道拮抗剂、醛糖还原酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、RXR 配体、PPAR α 激动剂、PPAR δ 激动剂和抗肥胖药物。出人意料的是，相对于单独使用单一药物，这些类型的组合疗法导致功效增强。

在另一实施方案中，本发明提供通过给予本发明的组合物来治疗宿主的代谢性疾病或炎症性疾病的方法。在某些优选的方面，该方法包括给予以同时方式，如在单一制剂中给予的式 I 化合物及胰岛素药剂的组合物。在某些其他情方面，本发明的方法包括联合疗法，其中式 I 的化合物至少是部分地先给药，举例来说，使用第一种制剂，接着给予胰岛素药剂，例如使用另一个或单独的制剂。该方法还包括抗糖尿病药，例如技术人员已知的和/或所开处方的胰岛素，其首先以一种制剂给药，接着以单独的制剂给予式 I 的化合物，例如以一种或多种单独的隔室、形式、剂型，该形式适用于根据不同的途径的给药。所述联合疗法、治疗方法和/或剂型可适用于如不同的给药途径。举例来说，根据本发明，可以使用在临床环境中已知和应用的给药形式和/或给药途径。这些途径包括，但不限于，口、皮、透皮、皮下、肠胃外、腹膜内、舌下、鼻、肺、直肠和它们的组合。本发明包括所有这些给药方法。这种联合疗法对糖尿病相关的病况特别有效，如肥胖、心血管疾病、脑血管疾病、血栓形成、缺血，缺氧、高血压、高胆固醇血症、脂质紊乱，周围神经病变及其他神经学疾病等。式 I 的化合物和胰岛素药剂可同时给药，但优选对于式 I 化合物给予的量和/或抗糖尿病药的量至少部分地控释。

定义：

权利要求中使用的甜菜碱意指“甜菜碱类”如式 I 的化合物、“脂性甜菜碱”和“甜菜碱脂”，以及它们的组合及混合物。

这里所使用的术语“甜菜碱”有利地是指式 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ 的化合物，其中 n 为 1 至 5 的整数，（优选甘氨酸甜菜碱， $n = 1$ ）其可药用的盐、其酯、其前体及其混合物。

术语“脂性甜菜碱”和“甜菜碱脂”是指甜菜碱脂，它们是在蕨类植物、藓类植物、真菌、阿米巴、真核生物如非种子植物和藻类中通常发现的膜的结构成分。甜菜碱脂是带醚键的无磷甘油酯，其整体结构类似于更通常已知的磷脂酰胆碱。最常见的甘油酯含有二酯酰甘油部分，其上面连接极性头基团。此头基团可以是碳水化合物部分，如在非常丰富的植物半乳糖脂或磷酸酯中，如在甘油磷脂（动物中最常见的脂类）中。甜菜碱脂代表第三类甘油酯，其中季铵醇通过醚键连接到二酰甘油部分。可通过提取、生物合成或合成来获得它们。甜菜碱脂二酰甘油基-*O*-4'- $(\text{N},\text{N},\text{N}$ -三甲基)高丝氨酸和密切相关的同种型二酰甘油基-*O*-2'- $(\text{羟甲基})(\text{N},\text{N},\text{N}$ -三甲基)- β -丙氨酸是最常见的。

术语“可药用的盐”意指包括活性化合物的盐，它们是用相对无毒的酸或碱制备的，这取决于这里描述的化合物上存在的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时，可以通过将此类化合物的中性形式与足量的所需碱（纯的或在惰性溶剂中）接触，获得碱加成盐。可药用的碱加成盐的例子包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐，或类似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时，可以通过此类化合物的中性形式与足量的所需酸（纯的或在惰性溶剂中）接触，获得酸加成盐。可药用的酸加成盐的例子包括，但不限于，由无机酸得到的酸加成盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氢碘酸盐或亚磷酸盐等，以及由相对无毒的有机酸得到的酸加成盐，如醋酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、草酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐等。还包括氨基酸的盐如精氨酸的盐等、有机酸的盐如葡萄糖醛酸盐或半乳糖醛酸盐等等（例如，参见，Berge, S. M., 等人, "Pharmaceutical Salts",

Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本发明的某些特定化合物既包含碱性官能团由包含酸性官能团，其允许化合物转变为碱加成盐或酸加成盐。

通过将盐与碱或酸接触，并以常规方法分离母体化合物，可以再生成所述化合物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式，如在极性溶剂中的溶解度，但在其它方面，对本发明的目的而言，所述盐与化合物的母体形式是等效的。

除了盐形式外，本发明还提供了呈前药形式的化合物。这里描述的化合物的前药是在生理（例如，举例来说溶解在含水介质中）条件下容易进行化学变化，生成本发明化合物的化合物。此外，前药可以通过体内化学或生化方法在离体环境中转换为本发明的化合物。举例来说，当将前药放置在贮器如透皮贴剂和/或肠道内贮器和/或具有合适的酶或化学试剂的可植入的贮器中时，该前药可以缓慢地转化为本发明的化合物。

本发明的某些化合物能以非溶剂化形式以及溶剂化形式，包括水合形式存在。一般来说，溶剂化形式与非溶剂化形式是等效的，并且旨在都包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物能以多种结晶或非结晶形式存在。一般而言，对于本发明考虑到的用途而言，所有的物理形态都是等效的，并且旨在包括在本发明的范围内。

本发明的某些化合物具有不对称碳原子（光学中心）或双键；外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单独的异构体旨在都涵盖在本发明的范围内。

本发明的化合物还可以在一个或更多构成该化合物的原子上含有非天然比例的原子同位素，稳定的同位素等。例如，化合物可用放射性同位素进行放射性标记，例如氚（ ^3H ）、碘-125（ ^{125}I ）或碳 14（ ^{14}C ）。本发明化合物的所有同位素变体，无论是否有放射性，旨在都涵盖于本发明的范围内。

术语“前药”指的是为药物前体的化合物，其在给药后，在体内通过化学或生理过程释放药物（例如，在生理 pH 条件下的前药转换为

所需要的药物形式)。

“充分的组合量”、“有效的组合量”、“治疗上有效的组合量”或“组合的有效量”全部是指式 I 的化合物与有效改善糖尿病相关症状的抗糖尿病药物的组合量。此处所用的术语式 I 的化合物与一种抗糖尿病药物的“组合”意指两种化合物可以同时的方式给药,以联合疗法给药,其中首先给予式 I 的化合物,然后再给予抗糖尿病药物,以及其中首先给予抗糖尿病药物,随后给予式 I 的化合物。所要得到的结果可以是剂量的接受者症状的主观缓解或客观可以鉴别的改善。

术语“协同有效的量”指的是有效引起协同效应的式 I 化合物与抗糖尿病药物的组合量。协同是一种生物现象,其中混合物中两个活性成分的有效性大于其有效性之和,即有效性大于等浓度的单独任何一种成分的有效性。在某些方面,式 I 化合物与抗糖尿病药物的联合治疗是有效性是协同性的。因此,协同是结果或功能,其超过单独成分的结果或功能之和。

术语“同时方式”和“组合治疗”是指一种给药方案,其中本发明的化合物和任选至少一种其他抗糖尿病药物,在单个 24 小时期间、48 小时、72 小时、96 小时或以上时间内给药。

起效时间: 胰岛素到达血流并开始降低血糖前的时间长度。

峰时间: 胰岛素在其降低血糖水平最大强度期间的时间。

作用持续时间: 胰岛素持续降低血糖的时间长度。

在一个实施方案中,期间可以更长,如一周、一个月、3 个月、6 个月等。当本发明的化合物是用适于在体内长期给药的植入的微型泵和/或装置和/或剂型给药时,这么长的期间是必需的。

发明的详细描述和优选的实施方案

组成

在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,它包含:

- (i) 式 I 的化合物,优选甘氨酸甜菜碱,和
- (ii) 抗糖尿病药物。有利地是,本发明的组合物相对于单独使用

单一药物提供了临床优势。

因此，本发明涉及药物联合或药物组合，它包含治疗上有效量的胰岛素或胰岛素类似物，以及治疗上有效量的可药用的甜菜碱，其中胰岛素和甜菜碱可能形成化学实体或化学复合物，并且其中甜菜碱的量适于控制胰岛素或胰岛素类似物的降解。

有利地是，甜菜碱的量适于将胰岛素在其给药后的起效时间减少至少 30 分钟，优选至少 1 小时，最优选至少两小时。起效时间有利地是给药后达到糖尿病（如 1 型糖尿病和 2 型糖尿病）患者的血糖含量降低 30 %（优选减少 50 %，最优选减少 70 %）所需的时间。

优选地，甜菜碱的量适于在胰岛素给药后将胰岛素的功效增加至少 4 至 6 小时期间，优选胰岛素给药后 3 至 8 小时。胰岛素适用于将血糖含量降低到大约为没有患糖尿病的人的血糖含量 4 至 6 小时期间，有利地是 4 至 8 小时，最优选是给药后 4 至 10 小时，如给药后 3 至 8 小时。

根据一个实施方案，甜菜碱的量适于在给药后 2 至 10 小时期间将胰岛素的体内生物利用度增加至少 20%，优选至少 30%，最优选至少 50%。与未使用甜菜碱而使用胰岛素的生物利用度或生物有效性相比，将生物利用度或生物有效性增加至少 20%，有利地是至少 40%，优选至少 50%。虽然还有待进行试验，但可以获得更高的胰岛素生物利用度或生物有效性的可能机制是胰岛素降解率下降、甜菜碱对已知有助于胰岛素降解的部位或细胞具有保护作用、甜菜碱激活 PPAR 受体，从而在脂质分解代谢中改善许多基因转录的控制，以及参与脂肪细胞分化及胰岛素敏感化的基因表达的控制，改善 β 氧化和胰岛素敏感化。

胰岛素有利地是被称为短效胰岛素本身的胰岛素，从而优选采用所述量的甜菜碱，以便获得迅速和有效的胰岛素作用，以及胰岛素的延长作用，因此这意味着胰岛素的更好功效，或在能够达到有效治疗的同时可以减少胰岛素的用量。

根据另一个实施方案，胰岛素是胰岛素或被称为两种不同胰岛素的混合物，有利地是选自短效胰岛素和长效胰岛素的混合物、短效胰

胰岛素和中效胰岛素的混合物、中效胰岛素和长效胰岛素的混合物以及短期胰岛素、中效胰岛素和长效胰岛素的混合物的混合物。

同样，胰岛素也可以是被称为长效胰岛素本身的胰岛素或被称为中效胰岛素本身的胰岛素。

本发明的药物联合或组合，举例来说，是包含短效胰岛素（选自常规胰岛素、赖脯胰岛素，胰岛素类似物）和可药用的甜菜碱的联合或组合，（胰岛素和甜菜碱可能形成复合物或化合物。在此情况下，甜菜碱含量被表示为还含有化合物的甜菜碱部分，而表示短效胰岛素含量以便还包含化合物的胰岛素部分），其特点为它的起效时间明显等于药物活性的持续时间，至少是可药用的胰岛素活性的持续时间的1.3倍。

基于式 I 化合物的独特特点，这些化合物之一与此处描述的一种或多种抗糖尿病药物的组合与单独使用一种药物相比，提供了显著的临床优势。因此，(1)式 I 的化合物（据认为增加外周组织对胰岛素的敏感性）与胰岛素疗法，或胰岛素分泌的刺激物（例如，磺酰脲类）的组合增加了任何一种单独药物的功效，而且可以使在联合疗法中使用的所有药物的剂量减少。此外，(2)式 I 的化合物和一种或多种其他增加胰岛素敏感性的药物（如双胍类、格列酮类、RXR 配体、PPAR- γ 激动剂等等）的联合疗法，产生各种药物之间的增强效应，并减少了通常与这些其他药物相关的副作用。更进一步地，(3)式 I 的化合物可以与那些作用方式不是刺激胰岛素分泌或提高胰岛素敏感性的抗糖尿病药物（例如 α -葡萄糖苷酶抑制剂、钾通道拮抗剂、醛糖还原酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、RXR 配体和抗肥胖药物）联合给药。重要的是，相对于单独使用单一药物，这些类型的组合导致功效增强。此外，本发明包括(4)包含式 I 的化合物（优选甘氨酸甜菜碱）与目的在于治疗通常与糖尿病相关的任意一种病况（如肥胖、心血管疾病、脑血管疾病、血栓形成、缺血、缺氧、高血压、高胆固醇血症和其他脂质紊乱、周围神经病变及其他神经学疾病）的药物组合的联合疗法。此外，(5)式 I 的化合物和一种或多种其他增加胰岛素敏感性的药物（如双胍

类、格列酮类、RXR 配体、PPAR. γ 激动剂等等)之间的联合疗法导致预防糖尿病或病况,或延缓糖尿病或病况的出现。

已知式 I 的化合物,特别是甘氨酸甜菜碱,具有抗聚集、抗凝、抗粘附、抗炎和纤维蛋白溶解的性质。式 I 的各个化合物的确切效力和内在激动剂活性是该化合物结构的相对可预测方式的函数。

在本发明的实施方案中,式 I 的化合物,优选甘氨酸甜菜碱($n = 1$),可用于治疗和/或膳食补充以便管理糖尿病。

根据本发明,治疗性和/或膳食性甜菜碱补充可以代表用于管理糖尿病的潜在有用的策略。甜菜碱是在水溶液中稳定的氨基酸,并不被灭菌条件(如高温和高压)破坏。此外,甜菜碱无毒,并且其给药一般来说对人和动物是安全的。当与胰岛素治疗一起使用,以增加保留的胰腺 B 细胞的胰岛素分泌,并通过提高 NO 产生而改善组织中的胰岛素敏感性时,甜菜碱可用于治疗 I 型糖尿病患者。这可以帮助减少用于 I 型糖尿病患者的胰岛素疗法的剂量和频率,同时改善蛋白质平衡和内皮功能。在 II 型糖尿病患者中,胰腺因为过度产生胰岛素以克服组织对胰岛素的抵抗而耗竭,并且大多数临床医生不使用刺激胰岛素分泌的药物或药剂来治疗这种类型的糖尿病。

在一个实施方案中,当与一种或多种胰岛素化合物合用时,式 I 的一种或多种化合物可以部分或完全地呈缓慢释放、延迟释放、延长释放、持续释放或控释剂型。

在一个实施方案中,当与一种或多种式 I 的化合物合用时,一种或多种抗糖尿病化合物可以部分或完全地呈缓慢释放、延迟释放、延长释放、持续释放或控释剂型。

在一个实施方案中,一种或多种式 I 的化合物可以部分或完全地呈缓慢释放、延迟释放、延长释放、持续释放或控释剂型,并且与部分或完全地呈缓慢释放、延迟释放或控释剂型的一种或多种抗糖尿病化合物合用。

优选的式 I 化合物是其中 $n = 1$,即甘氨酸甜菜碱及其可药用的盐的化合物。但根据本发明,可单独使用至少一种或多种式 I 的甜菜碱

以达到发明的治疗目的。一种或多种式 I 的甜菜碱也可以与本发明的胰岛素化合物混合或组合使用，以达到本发明的治疗目的。

本发明的组合组合物 and 治疗方法可以进一步包含一种或多种抗糖尿病化合物。广泛的抗糖尿病药物可被用于本发明的组合物和方法中。合适的药物包括，但不限于，一种或多种抗糖尿病药物，如磺酰脲类、双胍类、格列酮类和其他 PPAR. γ 激动剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、钾通道拮抗剂、醛糖还原酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、RXR 激活剂、胰岛素疗法或其他减肥药、它们的前药或抗糖尿病药物的可药用的盐。在某些例子中，抗糖尿病药物包括，但不限于，一种或多种药物，如磺酰脲类及类似物，包括，但不限于，氯磺丙脲、优降糖、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、乙酰苯磺酰环己脲、格列吡嗪、格列美脲、瑞格列奈和美格列奈；双胍类，包括但不仅限于，二甲双胍、苯乙双胍和丁二脲。也要求保护将如在本应用中所述的一种或多种抗糖尿病药物与本发明的组合化合物组合用于治疗如在本应用中所述的疾病的治疗方法。

在一个实施方案中，要求保护本发明的组合化合物用于治疗、减轻和/或提供治疗糖尿病相关病况的方法，该病况例如：糖尿病性视网膜病、心脏病、口腔疾病、蛋白尿、视网膜脱离，短暂性缺血发作、高血压、肺动脉高血压、门静脉高血压、肥胖、高胆固醇、糖尿病性视网膜病、心脏病等。

在一个实施方案中，本申请的联合可以进一步与选自下组中的一种或多种治疗药物联合和/或组合：阿司匹林、多酚类化合物、维生素、去氢表雄酮、他汀类、双阿司匹林、抗氧化剂、抗胆固醇药物等。

在另一实施方案中，胰岛素药剂包括各种形式的胰岛素，如呈各种剂型的胰岛素（皮下、口服、吸入、舌下等）、分子变异及短效、中效和长效形式。适合的胰岛素源包括，但不限于，重组人胰岛素、天然猪胰岛素、天然公牛胰岛素、天然牛胰岛素、天然人胰岛素、重组人精氨酸胰岛素、重组人天冬氨酸胰岛素、达仑胰岛素、地法胰岛素、甘精胰岛素、人胰岛素锌、低精蛋白人胰岛素、赖脯胰岛素、中

性胰岛素、人胰岛素原、它们的混合物等等。

方法、用途，剂量和方案

在另一实施方案中，本发明提供了一种用于调节宿主中与糖尿病或糖尿病相关疾病相关的病况的方法，它包括给予该宿主有效量的组合物，该组合物包含(i)式 I 的化合物与(ii)一种或多种胰岛素药剂。

本发明的药物组合物适用于各种给药系统。适用于本发明的制剂的实例请参见 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 第 17 版. (1985), 通过参考将该文献并入本文。此外，关于给药方法的简要综述，请参见 Langer, Science 249: 1527-1533 (1990), 通过参考将该文献并入本文。

本发明的药物组合物旨在用于皮下、腹膜内、舌、舌下、鼻、肺、胃肠外、局部、口服或局部给药。在某些方面，该药物组合物经胃肠外给药，例如静脉内给药、皮下给药、皮内给药或肌肉内给药。在一个实施方案中，本发明提供了用于胃肠外给药的组合物，它包含式 I 的化合物、如上所述的一种或多种胰岛素药剂，其溶解或悬浮在可接受的载体中，优选含水载体。可以使用各种含水载体，如包括水、缓冲水、0.4% 盐水、0.3% 甘氨酸、透明质酸等。这些组合物可用常规的熟知的灭菌技术进行灭菌或者，它们可以被无菌过滤。得到的水溶液可以被原样包装使用或冻干，冻干的制剂在给药前与无菌溶液混合。

此外该组合物可以根据近似生理条件的需要含有可药用的辅料，包括 pH 调节剂和缓冲剂、张力调节剂、润湿剂等等，例如，醋酸钠、乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、失水山梨醇单月桂酸盐、油酸三乙醇胺等。

对于固体制剂来说，式 I 的化合物可以与可用的常规无毒固体载体混合，这些载体包括，例如，药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等等。用于口服给药，可药用的无毒组合物是通过将任何一种常用的赋形剂，如上文列出的那些载体，通常与 10-95%（更优选浓度为 25%-75%）的活性成分掺合来形成的。

在一个实施方案中，本发明要求保护在微胶囊或纳米胶囊中包埋的胰岛素/甜菜碱。

在一个实施方案中，本发明要求保护在微球或纳米球中包埋的胰岛素/甜菜碱。

在一个实施方案中，本发明要求保护在脂质体或多重脂质体中包埋的胰岛素/甜菜碱。

在一个实施方案中，本发明要求保护进一步与粘膜生物黏附剂组合的胰岛素/甜菜碱组合。

在一个实施方案中，本发明要求保护进一步与脱乙酰壳多糖组合的胰岛素/甜菜碱组合。

在一个实施方案中，本发明要求保护进一步与渗透促进剂组合的胰岛素/甜菜碱组合。

在一个实施方案中，本发明要求保护呈缓释剂型和/或浮力剂型和/或漂浮剂型的胰岛素/甜菜碱组合。

对于气雾剂给药，式 I 的化合物和胰岛素药剂优选以细粉碎的形式与表面活性剂和推进剂一起提供。当然表面活性剂必须无毒，优选易溶于推进剂。在一个实施方案中，本发明的甜菜碱可作为表面活性剂使用。其他此类表面活性剂的代表为含 6 至 22 个碳原子的脂肪酸的酯或偏酯，如己酸、辛酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、油硬脂酸（olestERIC）和油酸与脂肪族多元醇或其环酐。可使用混合酯，例如混合或天然甘油酯。如果想要的话，也可包括载体，例如，用于鼻内给药的卵磷脂。

本发明的化合物能以广泛各种口服、肠内和胃肠外剂型制备和给药。因此，本发明的化合物可以注射给药，即静脉内注射、肌肉注射、皮内注射、皮下注射、十二指肠内给药或腹膜内注射。另外，此处所述的化合物可以吸入给药，如鼻内给药。此外，本发明的化合物可透皮给药。因此，本发明还提供了包含可药用的载体或赋形剂，以及式 I 的化合物或式 I 化合物的可药用的盐两者之一的药物组合物。

对于由本发明的化合物制备药物组合物，可药用的载体可以是固

体,也可以是液体。固体口服形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊、扁胶剂、栓剂及分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质,该物质还可用作稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、包封材料。

在散剂中,载体是一种细粉碎的固体,其与细粉碎的活性成分混合。在片剂中,活性成分以适当比例与具有所需粘合性质的载体混合,并且压制成为所需的形状和大小。

散剂及片剂优选含有 5%至 95%的活性化合物。合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔蜡、可可油等等。术语“制品”打算包括活性化合物的制剂,其以包封材料作为提供胶囊的载体,其中带有或不带有其他载体的活性组分被载体包围,这样就与其结合。相似地,包括扁胶剂及锭剂等。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁胶剂、及锭剂可用作适合于口服的固体剂型。

为制备栓剂,首先将低熔蜡,如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物熔化,随后在搅拌下均匀分散活性成分。然后将熔化的均匀混合物注入大小合适的模子,让其冷却而固化。

液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。对于胃肠外注射,可以将液体制剂配制成含水聚乙二醇中的溶液。

适合于口服的水溶液可通过将活性成分溶解在水中,并根据需要加入适合的着色剂、香味剂、稳定剂、防腐剂和增稠剂来制备。适合于口服的水悬浮液可以通过将细粉碎的活性成分分散在含粘性物质的水中,该粘性物质如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、以及其他熟知的悬浮剂。

同样也包括拟在即将使用前转换为用于口服的液体形式制剂的固体形式制剂。此类液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除了活性成分之外,这些制剂还可以含有着色剂、香味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等等。

药物制剂优选以单位剂型存在。在此剂型中,制剂被再分为含适

量和/或有效量的活性成分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂，包装含有分离量的制剂，如泡眼包装、便携片、胶囊以及小瓶、小袋、小药囊或安瓿中粉末和/或珠。此外，单位剂型可以是胶囊、片剂、扁胶剂或锭剂本身，或者它可以是包装形式的适当数量的上述任何一种。

本发明的药物制剂/组合物可以适于笔式注射(如 Novopen 和类似装置)。

根据具体应用和活性成分的效力，单位剂量制剂中的活性胰岛素成分的量可以在 0.1 mg 到 100 mg，优选 1.0 mg 至 10 mg 之间变化或调整。如果需要的话，组合物也可以包含其它可相容的治疗药物。

在治疗使用，尤其是用于治疗 IDDM 或炎症性疾病中，药学方法中和/或本发明的组合中使用的胰岛素化合物的以每日约 0.01 mg/kg 至约 1 mg/kg 的初始给药剂量给药。优选每日剂量范围为约 0.01 mg/kg 至约 0.5 mg/kg。最优选地，每日剂量范围包含在 0.02 mg/kg 和 1 mg/kg 之间，尤其在 0.03 mg/kg 和 0.5 mg/kg 之间。然而该剂量可根据患者的要求、所治疗的病情的严重程度、以及所使用的化合物而变化。确定用于某一特定情况的合适剂量在医生的技术能力范围之内。一般来说，治疗开始时使用的较小剂量，其低于化合物的最适剂量。此后，剂量以小增量递增直至达到该情况下的最佳效果。为方便起见，如需要的话，可以将每日总剂量分开，并在一天中分为几个部分给药。

在治疗应用中，本发明的式 I 化合物和抗糖尿病药物以足以引起反应的组合量对患者给药。将足以实现此目的的量定义为“治疗上有效组合剂量”。该方法包括给予式 I 的化合物与抗糖尿病药物的组合，其中两种成分是以同时方式给药，在联合疗法中，其中式 I 的化合物首先给药，然后给予抗糖尿病药物，以及其中抗糖尿病药物首先给药，然后给予式 I 的化合物。

本发明的药学方法中使用的式 I 的甜菜碱以每日约 0.01 mg/kg 至约 200 mg/kg 的初始剂量给药。优选每日剂量范围为约 0.1 mg/kg 至约 100 mg/kg。最优选地，每日剂量范围包含在 1 mg/kg 和 100 mg/kg 之间，尤其在 10 mg/kg 和 50 mg/kg 之间。

由于本发明具有涉及活性成分组合的方面，该活性成分可单独给药，本发明还涉及以药盒形式组合单独的药物组合物。该药盒包括两种单独的药物组合物：式 I 的化合物、其前药或可药用的盐以及第二种化合物，例如如上所述的抗糖尿病药物。该药盒包括用于装所述单独组分的容器，如分开的瓶或分开的箔包装，然而，该单独的成分也可以包含在单个未分开的容器中。通常情况下，该药盒含有用于给予该单独成分的说明书。当单独成分优选以不同剂型（如，口服和胃肠外剂型）给药、以不同的剂量间隔给药、或开处方的医生需要调节组合中各个成分的用量时，该药盒形式特别有利。

用于不同应用的有效组合量将取决于特定的胰岛素药剂、所使用的式 I 的化合物、给药方式、患者的体重和全身健康情况和开处方医生的判断。在一个实施方案中，所给的组合或制剂将包括一定量的式 I 化合物，该量为有效治疗受治疗者的疾病/病情的量。抗糖尿病药物的量将部分取决于其化学类别。

在某些情况下，给予式 I 的化合物可通过任何可使全身（尤其是肌肉和脂肪组织）接触到本发明化合物的方法给药。这些方法包括经口途径、肠内途径、胃肠外途径、十二指肠内途径等。一般而言，本发明的化合物以单剂量给药（例如，每天一次）或多剂量给药。本发明的化合物通常是以药物组合物的形式给药，该药物组合物包含至少一种式 I 的化合物及可药用的载体或稀释剂。因此，本发明的化合物能以任何常规的口服、胃肠外或透皮剂型单独给药或合并给药。

对于口服给药，药物组合物和/或根据要求保护的本发明，可以采取溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶囊、微乳剂、微球或纳米球、散剂等形式。包含各种赋形剂，如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙的组合的片剂与各种粘结剂，如淀粉，优选马铃薯或木薯淀粉及某些复杂的硅酸盐，以及结合剂，如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯树胶一起使用。此外，润滑剂，如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉对于压片目的往往是十分有用的。类似类型的固体组合物也用作软填充-和硬填充的明胶胶囊中的填料；在这方面优选的材料还包括乳糖以及高分

子量聚乙二醇。当期望将悬浮液和/或酞剂用于口服给药时,本发明的化合物可与各种甜味剂、调味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂,以及水、乙醇、丙二醇、甘油等稀释剂和它们的各种各样的组合相结合。

在一个实施方案中,组合的化合物呈粉末、颗粒、微颗粒、微球、纳米球、小丸和凝胶的形式。组合的化合物可以呈药物单位剂型,该剂型选自小药囊、小袋、泡眼包装和袋。组合物的药物单位剂型至少含有甜菜碱,该剂型选自小药囊、小袋、泡眼包装和袋,其中药物单位剂型具有水份屏障性能,其定义为在密封条件下单位剂型在温度为38℃,相对湿度为90%的环境中储存30天后,组合物重量的增加少于1%。

这种单独的小药囊可能被进一步加上密码信息以防伪和/或加上刻痕,以方便撕开和/或打开。

MVTR 代表“湿气渗透率”,它是气态 H_2O 通过障碍的度量,甜菜碱的药物口服单位剂量是位于密封的剂型中,该剂型选自小药囊、小袋、泡眼包装和袋,其中该剂型至少是部分柔性的、水不能透过,并且特征在于防护屏障,在38℃和90%相对湿度下24小时,MVTR值小于 $0.1g/m^2$ 。

在一个实施方案中,可选择甜菜碱颗粒的大小以便吸水最少化(例如从微粉粒子至最佳颗粒大小,以使得水分吸收最少)。任选地该粒子(或如糖衣药丸等剂型,可以进一步用良好的水份屏障的表面活性剂包封)可以是包糖衣的,并且任选此类粒子可被包埋在凝胶或聚合物中,然后包装在选定的MVTR容器或药物单位剂型中。

举例来说,包衣或主要包装材料可以是一个薄层,它是由12 μm 的PET,25 μm 的Alufoil和一个50 μm 的PE内隔热层制成的。更高的质量和表面装饰的透明度可由凹版反向印刷过程实现。

这种高吸湿产品(干燥后的甜菜碱,即其中的液体含量被部分或完全去除)的完全屏障要求,可通过一层PET、PE和Alufoil薄层实现。单个250 mg到5000 mg剂量易于撕开并且口接触是安全的。在这种剂型中甜菜碱可以无须溶于水而直接口服。可以添加一些调味剂

以掩盖甜菜碱的味道，以增加患者的依从性。可以专门制造方便使用的几何形状。

在一个实施方案中，优选棍形的小药囊，因为相对于其内容物的容量而言其使用最少量的材料，并且还减少袋的表面积，也使得MVTR减少。

可根据选定的MVTR、甜菜碱剂量、拉伸强度、尺寸、外形、摩擦系数的组合，对剂型进行优化。甜菜碱的初始湿气率也可选择和/或控制，以便降低其他参数(MVTR等)，从而增加对剂型的依从性。

在一个实施方案中，本发明的式I化合物和/或抗糖尿病化合物和/或组合的化合物，可以生产为制剂、形式和剂型，例如本发明者的如下文献中要求保护的那些：WO0051596，US 20020065320，WO02062322，US 20040033223，WO2004049095，WO2004091601，BE 2004/0364，PCT/BE 2004/00110，PCT/BE 2004/000163。

根据本发明，将要理解的是，实际优选的治疗过程尤其将会根据式I化合物的给药方式、所使用抗糖尿病药物的特定剂型、化合物的给药方式、治疗的具体疾病和接受治疗的具体患者而变化。对于一组给定条件，治疗的最短过程，可由本领域技术人员使用常规治疗确定试验过程，并参考此处给出的信息来确定。

式I的化合物的其他应用

最近表明式I的化合物增强人类和其他物种中一氧化氮的产生。因此，式I的特定化合物都非常适用于治疗各种业已证明由一氧化氮水平介导或与一氧化氮水平相关的疾病和病情。因此，式I的化合物可以单独使用或与本发明的胰岛素化合物结合适用于治疗下面概述的其他适应症。

代谢性疾病，如：糖尿病和继发于糖尿病的疾病、高血压、心绞痛、血脂异常、高甘油三酯血症、痛风、高脂蛋白血症、高胆固醇血症，肾病及其他继发于糖尿病的肾脏疾病、糖尿病性神经病变，其他胰岛素抵抗相关疾病，多囊性卵巢综合征、糖皮质激素诱导的胰岛素抵抗。

肥胖症，促进脂肪细胞和脂肪。

高血压，抑制或降低或抵抗血管内皮细胞分泌内皮素-1，并造成血压降低。

脂质障碍，与全身葡萄糖和脂质的体内稳态有关。

骨病。

女性特有的疾病，其中式 I 的化合物可以用于抑制女性的月经过多，也可减轻绝经妇女的激素失调。

雄性激素失调，如男性更年期相关疾病。

痤疮以及与表皮细胞分化相关的其他皮肤疾病以及皮肤的增生性疾病。

CNS、阿尔茨海默氏病、神经炎症，如缺血性中风、闭合型头损伤和多发性硬化。

化疗，癌症。

炎症/免疫疾病。

眼科，黄斑变性

3. 抗血管形成

其它实施方案

在一个实施方案中，要求保护甜菜碱提高葡萄糖耐量。

由于甜菜碱毒性非常低，它特别适于作为治疗和/或减轻非胰岛素依赖型妊娠糖尿病相关症状的治疗药物。

由于其药理能力，甜菜碱特别适合于组合甜菜碱和胰腺细胞移植的治疗方法中。

在一个实施方案中，胰岛素/甜菜碱组合可以在输液前与透析液组合。稀释的胰岛素/甜菜碱溶液将导致缓慢而持续地扩散。

与 NPH 胰岛素相反，该混合物不会沉淀，并透过腹膜迅速吸收，因此它特别适合于腹膜给药。胰岛素/甜菜碱组合是稳定的可溶性胰岛素制剂，既迅速起效又作用时间长，这意味着胰岛素/甜菜碱组合代表受控释放或长效剂型，其与 Hagedorm 胰岛素相反，可在腹膜内给药。

因此，本发明的组合形式特别适合于泵或植入泵，其将治疗药物递入活体内。

在一个实施方案中，本发明的组合可以进一步包含锌及其生理雪学上可接受的盐或衍生物。

甜菜碱降低血糖的主要作用机制似乎是依赖于刺激有功能的胰 β 细胞释放胰岛素。

本发明涉及将胰岛素施用到受治疗者的皮内腔隙中，优选到皮内腔隙的真皮脉管系统的方法。本发明的方法及组合剂型提高了胰岛素功效和/或给药和/或持续时间的药动学和药效学参数，并在治疗和/或预防糖尿病中有效地产生更佳的临床效果。本发明的方法提供了改进的非空腹（即餐后）及空腹血糖水平的控制，因而相对于传统的胰岛素给药方法（包括皮下胰岛素给药），提高了治疗、预防和/或管理糖尿病的功效。

市售肺部给药吸入装置的低效率和相对较低的肺胰岛素生物利用度代表可能的气雾制剂和给药屏障。使用 HMAP（人微管相关蛋白）可增加肺部增加胰岛素作为治疗糖尿病所需浓度胰岛素给药途径的可能。

在一个实施方案中，甜菜碱由于其阳离子结构可能与阴离子化合物胰岛素以共价键结合，以得到受体结合能力降低的衍生物，从而避免了受体介导的降解，从而使其在循环中的存在时间更长。因此，胰岛素可通过增加一个或多个甜菜碱被改造，以生产非结晶型胰岛素悬浮液。在一个实施方案中，胰岛素与一个或多个甜菜碱反应生成复合物，从中可缓慢释放一个或多个胰岛素。

甜菜碱胰岛素缀合物的胰岛素组分在循环系统中经历缓慢自发的活化，在体内表现出长期的降血糖作用。

在一个实施方案中，要求保护本发明的单独甜菜碱和/或组合物降低和/或控制哺乳动物的糖血症血红蛋白。

在一个实施方案中，要求保护本发明的单独甜菜碱和/或组合物降低和/或控制哺乳动物的糖化血红蛋白。

在一个实施方案中，要求保护本发明的单独甜菜碱和/或组合物降低和/或控制哺乳动物的酸中毒。

在一个实施方案中，要求保护本发明的单独甜菜碱和/或组合物降低和/或控制哺乳动物的酮类。

在一个实施方案中，要求保护本发明的单独甜菜碱和/或组合物降低和/或控制哺乳类动物的酮症酸中毒。

在一个实施方案中，要求保护本发明的单独甜菜碱和/或组合物治疗和/或预防哺乳类动物的青光眼和/或开角型青光眼。

在一个实施方案中，甜菜碱可以特定的剂型与 Vanadium（一种口服胰岛素模拟剂，其减少高血糖症）组合，改善 β 细胞胰岛素贮存和分泌功能，并能长期逆转糖尿病状态。

在一个实施方案中，将甜菜碱用作胰岛素增敏剂。甜菜碱可能促进葡萄糖进入细胞，因而本身具备胰岛素样活性。

在一个实施方案中，缓慢释放的胰岛素是与甜菜碱混合而构成。

甜菜碱/胰岛素组合提供了更稳定和更可预见的葡萄糖控制，并由于具有较好的稳定性而避免导管中出现微沉淀。

在一个实施方案中，甜菜碱/胰岛素提供了与 Ultralente（非常缓慢）胰岛素混合的可能性，而它们的释放和活性特征不会影响或受到影响。因此，甜菜碱/胰岛素可与其他胰岛素相容，可用于预混合的制剂中。因此，提供了一种胰岛素药剂，其迅速起效和/或可具有延迟或长效作用。

本发明描述了并要求保护预混合的组合物，其中将胰岛素/甜菜碱混合物与胰岛素组合。

在本发明的组合物中用甜菜碱代替了鱼精蛋白。

总之，皮下给予甜菜碱和/或甜菜碱-胰岛素组合中悬浮的胰岛素可以得到延长的不会引起低血糖的降低葡萄糖糖的特征，而这是在给药时就已知具有活性的胰岛素制剂所不能达到的。但出乎意料的是，甜菜碱-胰岛素组合保留了胰岛素短效的特点，同时增加了胰岛素的功

效和作用的持续时间。

任何胰岛素计划的目的是通过模拟正常的胰腺胰岛素分泌，来使血糖水平保持在其正常范围或接近其正常范围。理想地是，该治疗方案提供连续（基础）胰岛素分泌和周期性的与膳食相关的分泌。虽然现有类型的人胰岛素是有用的，但它们不是完美的。它们的作用和吸收率各不相同。因此，本发明提供具有与天然（内源性）胰岛素类似的起效和持续时间的剂型。

几个药理学问题使胰岛素治疗变得复杂起来。首先，皮下胰岛素注射部位引流到外周循环而非门静脉循环中。

因此，采用胰岛素治疗的患者只能以体循环高胰岛素血症为代价才能达到有效的门静脉血胰岛素浓度。其次，治疗用胰岛素制剂的药物动力学和药效学特性对于精细调节的 β 细胞匹配不良：“短效”胰岛素的吸收太慢，持续时间太长，不能模拟正常的餐后峰值，而“长效”制剂不能提供两餐之间所需的稳定的低浓度。此外，皮下胰岛素吸收变化很大，使得不能准确预测胰岛素剂量的降低葡萄糖的效果。本发明中描述和要求保护的胰岛素组合物的开发，解决了一些此类药物动力学缺陷。

本发明的组合物可通过多种途径给药，包括腹膜内、输注、经肺、经鼻、经口、舌下、皮肤（贴剂）、透皮（使用压缩空气或任何可接受的介质）和皮下注射。

因此，本发明的组合物模拟哺乳动物体内胰岛素的生理释放。在优选的实施方案中，本发明的组合物增强了胰岛素的有效性，因而使减少有需要的患者或动物中所需的每日或每天（24小时）给予的胰岛素的总量或剂量成为可能。

在一个实施方案中，本发明的组合物适合于治疗患有或具有鱼精蛋白诱导的抗体的患者。

在一个实施方案中，要求保护本发明的甜菜碱并且它适合于治疗患有糖尿病的患者或有患糖尿病风险的患者，所述甜菜碱通过调节所述患者体内的 Na^+/K^+ -ATP酶而具有药理作用。

在一个重要的实施方案中，要求保护本发明的甜菜碱并且它适合于治疗患有糖尿病的患者或有患糖尿病风险的患者，所述甜菜碱通过增强所述患者体内的胰岛素分泌而具有药理作用。

在一个重要的实施方案中，要求保护本发明的甜菜碱并且它适合于治疗患有糖尿病的患者或有患糖尿病风险的患者，所述甜菜碱通过增强所述患者体内的 C-肽分泌而具有药理作用。

胰岛素/甜菜碱使葡萄糖处置到肌肉内增加。此外，体内胰岛素/甜菜碱诱发了独特的一氧化氮合酶依赖性血管反应，以分别通过减小阻力和松弛末端细动脉来增加总的骨骼肌血流量及恢复肌肉毛细血管的功能。

在一个实施方案中，要求保护甜菜碱防止胰岛素由于受体介导的内吞作用而发生酶降解。

本发明进一步涉及含有胰岛素和甜菜碱的药物制剂，其中胰岛素/甜菜碱组合所具有的作用特征等同或实质上等同于与缓效和/或长效胰岛素的作用特征相结合的短效和/或速效胰岛素的作用特征。本发明还涉及使用本发明的药物制剂治疗糖尿病的方法

胰岛素/甜菜碱属于一类新型的基础胰岛素类似物，其 pH 呈中性，具有独特的延长作用（长效）的机制。目前可得到的基础胰岛素制剂可能产生可变的对在不同日期给药的相同剂量的血糖反应。独特的化学结构和/或制剂使得从注射部位的更慢且更稳定的吸收。

本发明的一个目标是提供稳定的胰岛素/甜菜碱的药物组合和/或剂型，其适合于满足患者的需求。这类胰岛素/甜菜碱组合适合于在迅速并长时间控制哺乳动物中血糖时减少反复给药的必要性。

本发明的一个目标是提供胰岛素/甜菜碱制剂，其中甜菜碱和胰岛素一起共结晶。本领域技术人员已知的以前用于共结晶胰岛素和鱼精蛋白的所有方法、技术和过程均适用于本发明的范围内，用于共结晶甜菜碱和胰岛素。

本发明的一个目标是提供通过加入一种或多种甜菜碱得到的胰岛素类似物。这些类似物的药物动力学特性、稳定性、组织特异性和给

药方式都可能不同。另外，利用包括在胰岛素中加入甜菜碱部分及其与甜菜碱的共结晶的变化来调节药物的时间-作用曲线和/或改变天然胰岛素序列。

在一个实施方案中，本发明的组合（其中甜菜碱与胰岛素混合和/或共结晶）进一步经受选自离心、超速离心、染色分离、化学分离、电泳、过滤、超滤、纳米过滤和在胰岛素和/或甜菜碱纯化中技术人员通常使用的方法中的一个或多个分离步骤。

在一个实施方案中，可以使用这类分离过程的渗透物和/或截留液，和/或它们的组合以获得药物。

在另一个实施方案中，可以使用分离过程得到特定的胰岛素/甜菜碱混合物，此混合物具备期望的特性，例如，但不仅限于：特殊的起效、特殊的作用持续时间、特殊的给药方式、特殊的药理学有效性以及这些特性/特点的组合。因此，分离步骤/过程用于调节本发明组合的期望特征。

本发明的一个目标是提供具有适宜作用特征的胰岛素/甜菜碱制剂。

在一个实施方案中，要求保护甜菜碱防止胰岛素由于受体介导的内吞作用而发生酶降解。

本发明的另一个目标是提供既起效迅速又有延长作用的可溶性胰岛素/甜菜碱制剂。

本发明的另一个目标是提供不含或只含微量不溶物质的胰岛素/甜菜碱制剂。

本发明的另一个目标是提供含有既速效又长效胰岛素成分的胰岛素/甜菜碱制剂，其中该两种胰岛素成分的作用与其为制剂中唯一胰岛素组分情况下所具有的作用相同或基本相同。

本发明的另一个目标是提供胰岛素/甜菜碱制剂，其释放曲线非常可预测，包括在不同时间和不同患者之间。

本发明的另一个目标是提供甜菜碱和短效类似物的组合，该组合进一步与短效类似物组合。短效类似物和短效类似物/甜菜碱的比例可

为 1/10 至 10/1 不等。

发明的详细资料

本发明的制剂不含或只含微量的未溶解的物质。本发明制剂的释放曲线很容易预测，包括在不同时间和不同患者之间。

本发明的药物制剂可使用制药工业的传统技术制备，其包括视需要将相关成分溶解和混合，以得到所需的终产品。

根据需要加入等张剂、防腐剂和任选加入缓冲液，并且根据需要必要时用酸（如盐酸）或碱（如氢氧化钠溶液）调节溶液的 pH 值。最后，用水调节溶液的体积的，以得到期望的所述成分的浓度。

在本发明的优选实施方案中，所述制剂只含有作为使溶液等渗的试剂的甘氨酸甜菜碱，以及任选含有抗微生物防腐剂、pH 缓冲试剂和适当锌盐中的一种或多种试剂。

在本发明的优选实施方案中，所述组合物还可以进一步含有治疗活性剂。

在本发明的优选实施方案中，所述制剂含有的胰岛素总量范围为大约 10 U/ml 至大约 1500 U/ml，优选在大约 40 U/ml 至大约 1000 U/ml 的范围内，更优选的是在大约 100 U/ml 至大约 500 U/ml 的范围内，例如 100、200、400 或 500 U/ml。术语“U”在本文中使用时是指胰岛素单位。对于门冬胰岛素，一单位等于 6 nmol（约 40 微克），对于地特胰岛素，一单位等于 24 nmol（约 160 微克）。

在本发明的优选实施方案中，防腐剂是苯酚、间甲酚或苯酚和间甲酚的混合物。在本发明的另一个优选实施方案中，苯酚和/或间甲酚的总浓度为大约 20 mM 至大约 50 mM，优选的范围为大约 30 mM 至大约 45 mM。苯酚和/或间甲酚的浓度尤其取决于胰岛素的浓度。

在本发明的优选实施方案中，制剂的锌离子含量在按比例处置胰岛素时为每个六聚体胰岛素含大约 2.3 至大约 4.5 Zn^{2+} （相当于大约 0.38 至大约 0.75 Zn^{2+} /单体胰岛素），其中应理解以理论值表示每个胰岛素六聚体所含的锌离子，即表示为每 6 个单体胰岛素分子中所结合

的锌原子数目，不考虑所有的胰岛素实际上是否以六聚体胰岛素形式存在。用于制备本发明制剂的锌盐例如可以是氯化锌、氧化锌或醋酸锌。

在本发明的优选实施方案中，等渗试剂为甘油、甘露醇、山梨糖醇或它们的混合物，浓度范围为大约 100 至大约 250 mM。

在本发明的另一个优选实施方案中，制剂含有卤化物离子，优选氯化钠，其量相当于大约 1 mM 至大约 100 mM，最优选大约 5 mM 至大约 40 mM。

在本发明的优选实施方案中，pH 缓冲液为磷酸钠、TRIS（氨丁三醇）、N-甘氨酸甘氨酸或 L-精氨酸。优选地，pH 缓冲液为生理学上可接受的缓冲液，浓度范围为大约 3 mM 至大约 20 mM，优选大约 5 mM 至大约 15 mM。在本发明的优选实施方案中，本发明制剂的 pH 值范围是大约 7.0 至大约 8.0。

在本发明的优选实施方案中，本发明制剂中未溶解物质的含量低于大约 0.1%，优选低于 0.01%（重量比重量）。

本发明制剂可以经由普通技术的医师已知有效的任何途径给药。胃肠外给药并且优选皮下给药是优选的。

给药用于治疗糖尿病的本发明制剂的量取决于许多因素，其中包括患者的性别、体重、身体活动和年龄、患者的饮食、所治疗病况或疾病的潜在病因、给药途径和生物利用度、所给予胰岛素或胰岛素类似物在体内的保留时间、使用的特定制剂、所有胰岛素或胰岛素类似物的效力、可能与其他药物的组合、糖尿病的严重程度以及剂量之间的间隔（如有任何间隔的话）。调整本发明制剂的剂量和给药频率以达到所需结果在普通医师的能力范围内。推荐由本领域的技术人员，以与已知胰岛素组合物的类似的方式，决定每位个体患者的根据本发明制剂中所用胰岛素成分的每日剂量。

通过以下实施例进一步举例说明本发明，但是这些实施例不应理解为限制保护范围。上文描述和以下实施例中公开的特征，既可以单独又可以以其任何组合地为用于实现不同形式的本发明的材料。

下面通过具体的实施例对本发明进行更为详细的描述。提供以下实施例仅用于举例说明目的，不想以任何方式限制本发明。

实施例

实施例 1

动物模型

雄性 Wistar 大鼠 (± 250 g) 在 1 周稳定适应期后，腹膜内注射链脲佐菌素 65 mg/kg 以便毁坏胰腺细胞，从而使动物丧失分泌内源性胰岛素的能力。将大鼠维持在在 24°C 和受控照明条件下并用普通动物食物饲养 5 天，随意饮水。在试验当天，将试验化合物，即胰岛素 (Bovine - Ref I5500 Sigma - U/kg) 和胰岛素/甜菜碱 (U/mg/kg) + 胰岛素组合以 1 ml/kg 溶液经皮下注入非空腹大鼠。在胰岛素/甜菜碱 (U/mg/kg) + 胰岛素组合中，先将一半胰岛素与甜菜碱混合，然后加入另一半胰岛素。用 One Touch Ultra 血糖仪 (强生公司 (Johnson & Johnson)) 每 10 分钟测量一次血糖 (mg/dl)。从尾静脉抽取用于血糖分析的血液样本。每 5 只大鼠为一组。(非糖尿病对照动物显示为 ± 140 mg/dl)。

图 1 显示了本试验的结果。该图给出了注射后的血糖水平与时间的关系。IN 意指胰岛素单位，而 Betaine 和 BET 意指甘氨酸甜菜碱 (mg)。

实施例 2

在实施例 1 的程序后，用 One Touch Ultra 血糖仪 (强生公司) 对实施例 1 的大鼠每 2 小时采样一次。从尾静脉抽取用于血糖分析的血液样本。

图 2 显示了本试验的结果。该图给出了注射后的血糖水平与时间的关系。IN 意指胰岛素单位，而 Betaine 和 BET 意指甘氨酸甜菜碱 (mg)。此图清楚地显示，通过配合使用所述量的甜菜碱，可能大大提高短效胰岛素的功效，该短效胰岛素的作用延长直到 10 小时后。

实施例 3

雄性 Wistar 大鼠 (± 250 g) 在 1 周稳定适应期后经腹膜内注射链脲佐菌素 75 mg/kg。将大鼠维持在 24°C 和受控照明控制条件下并以普通动物食物饲养 5 天，随意饮水。在试验当天，将试验化合物，即胰岛素 (Bovine - Ref I5500 Sigma - U/kg) 和胰岛素/甜菜碱 (U/mg/kg) 以 1 ml/kg 溶液经皮下注入非空腹大鼠。用 One Touch Ultra 血糖仪(强生公司) 每 2 小时测量一次血糖(mg/dl)。从尾静脉抽取用于血糖分析的血液样本。每 5 只大鼠为一组。高值 (仪器上显示 HI) 被认为是 600 mg/dl。 (非糖尿病对照动物显示为 ± 140 mg/dl)。

图 3 显示了本试验的结果。该图给出了注射后的血糖水平与时间的关系。IN 意指胰岛素单位，而 Betaine 和 BET 意指甘氨酸甜菜碱 (mg)。

此图清楚地显示，通过配合使用所述量的甜菜碱，可能大大提高短效胰岛素的功效，该短效胰岛素仍然具有迅速作用，而且作用时间延长直到 24 小时后，这意味着短效胰岛素被转换成了长效胰岛素，例如作用时间持续大约 24 小时的胰岛素或每日一次的胰岛素。

实施例 4

雄性 Wistar 大鼠 (± 250 g) 在 1 周稳定适应期后经腹膜内注射链脲佐菌素 60 mg/kg。大鼠 (每组 8 只) 喂以普通动物食物 5 天，随意饮水，然后在第 1 天(T0)将甜菜碱 (200 mg/kg/天) 或安慰剂溶解在饮水中，并每天饮用，持续 24 天；整个试验过程中保持动物充分获得普通动物饮食。在实验日的早晨测量非空腹大鼠的血糖 (按照前述实施例进行)。在 T0 + 7 天时，在 2 组之间互换治疗。

图 4 中的结果表明甘氨酸甜菜碱本身对调节血糖具有作用，并因此可适用于治疗和/或预防有需要的患者中的糖尿病病理症状。

实施例 5

含有二甲双胍和无水甜菜碱的剂型:

含有 500 mg 二甲双胍和 2000 mg 甘氨酸甜菜碱的单位粉末剂型的小药囊。

除了将二甲双胍和甘氨酸甜菜碱与粒化剂混合在一起、挤出并球化成大约 1mm 的珠以外, 重复实施例 1 的剂型。用丙烯酸树脂 (eudragit) 包裹所述珠, 即将该丙烯酸树脂混合在有机溶剂中并且在珠九干燥后, 将其喷在所述珠上。

实施例 6

本实施例举例说明口服给药的式 I 化合物与二甲双胍的联合疗法。

选择 NIDDM (II 型糖尿病) 患者进行治疗。患者体重在 70-100 千克之间。口服给予式 I 的化合物, 剂量为 1 至 15 克, 每日两次, 更典型地是每千克体重 100 mg, 每日两次。对于婴幼儿或儿童, 建议的剂量基于体重或体表面积以线性方式降低。

一半的患者给予二甲双胍和式 I 的化合物, 使用该两种药剂的有效剂量。另一半患者给予有效剂量的二甲双胍。监测这些患者的疾病表现的改善及副作用, 如体重增加和肝脏毒性的体征。

本发明的组合化合物增加了患者机体对胰岛素的敏感性, 并降低了空腹血糖水平。

结果表明, 给予 i) 式 I 的化合物和 ii) 二甲双胍的组合增加了该两种药物中任意一种单独使用的功效。该组合物还降低了该两种药物中任意一种单独使用的副作用。

实施例 7

含有格列本脲和无水甜菜碱的胶囊:

含有 1 mg 二甲双胍和 1000 mg 甘氨酸甜菜碱的单位粉末剂型的小药囊。

实施例 8

通过使用与市售的注射溶液（如静脉内或皮下注射溶液）类似的胰岛素组合物制备胰岛素溶液，向该胰岛素中加入甘氨酸甜菜碱的无菌水溶液。在所述混合前，将甜菜碱溶液过滤。

与甜菜碱混合前的待注射溶液含 50 至 100 胰岛素单位（短效），相当于 10 mg 至 20 mg。

下表给出了 pH 约为 7 的 1.5 ml 或 2 ml 注射溶液的单位剂量的含量。

小瓶	胰岛素 (mg)	甘氨酸甜菜碱(mg)
1	10	50
2	10	100
3	7.5	100
4	5	50
5	5	100
6	4	50
7	4	70
8	4	100
9	10	200
10	7.5	150
11	7.5	300
12	8	160
13	20	400

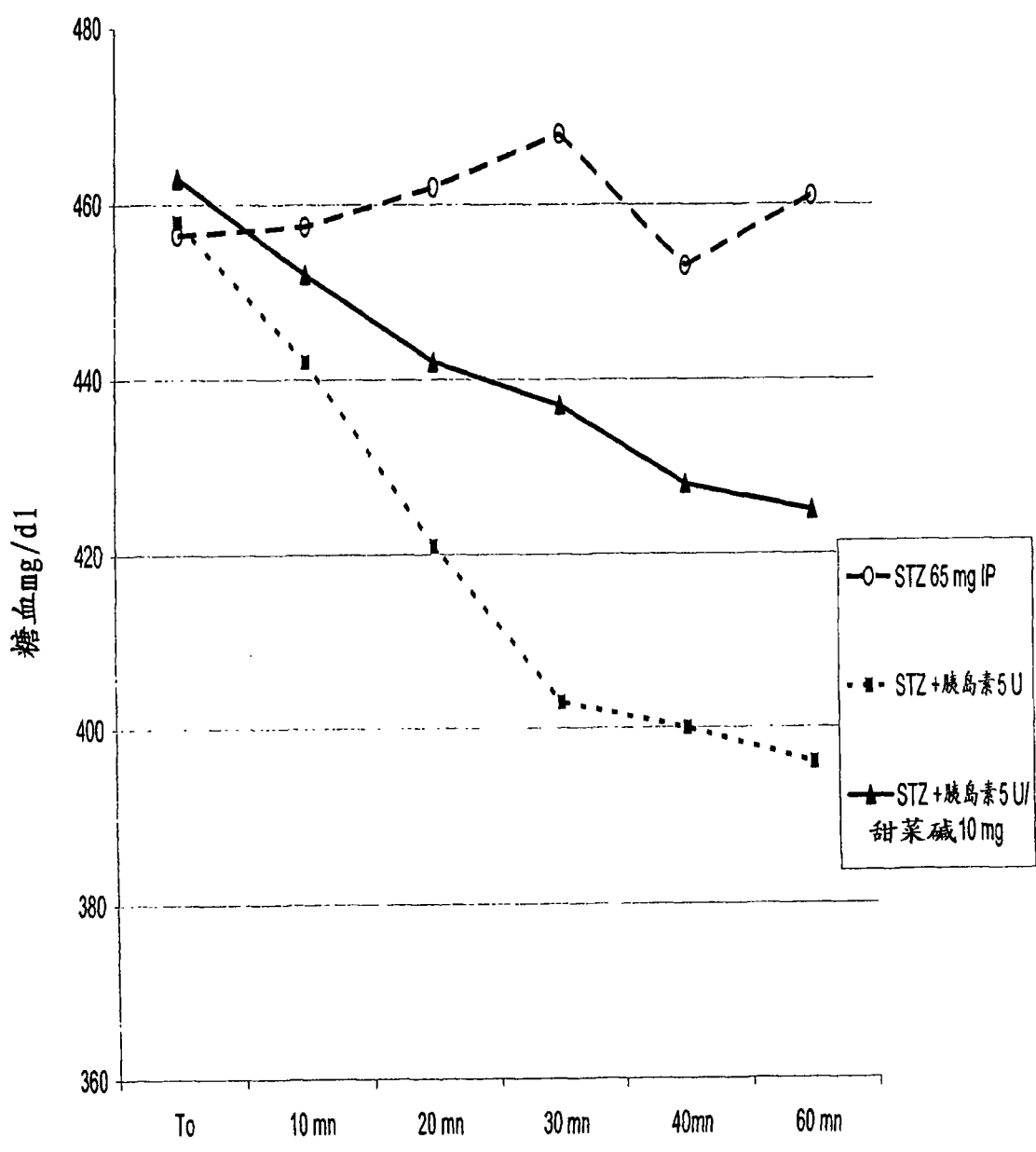


图 1

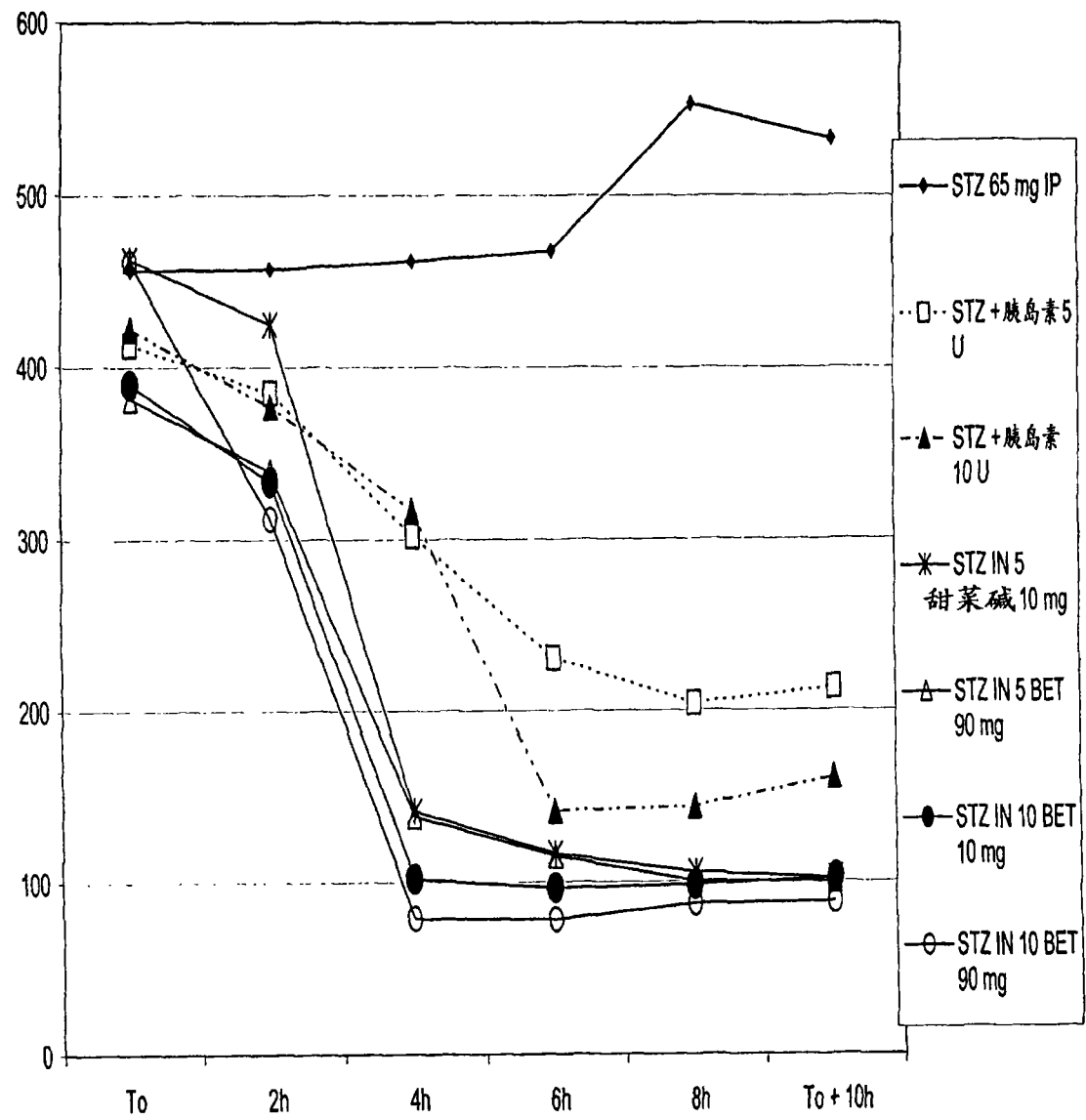


图 2

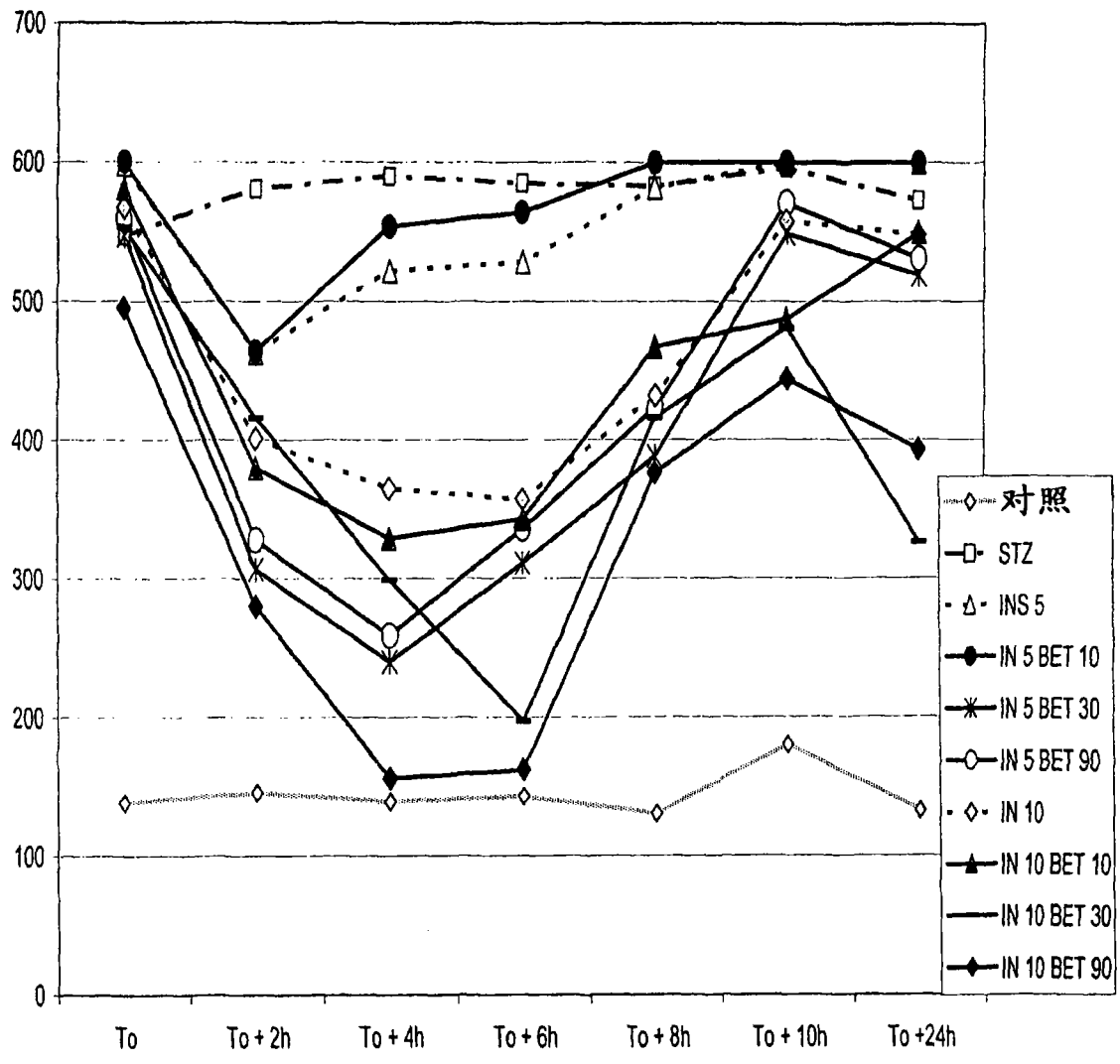


图 3

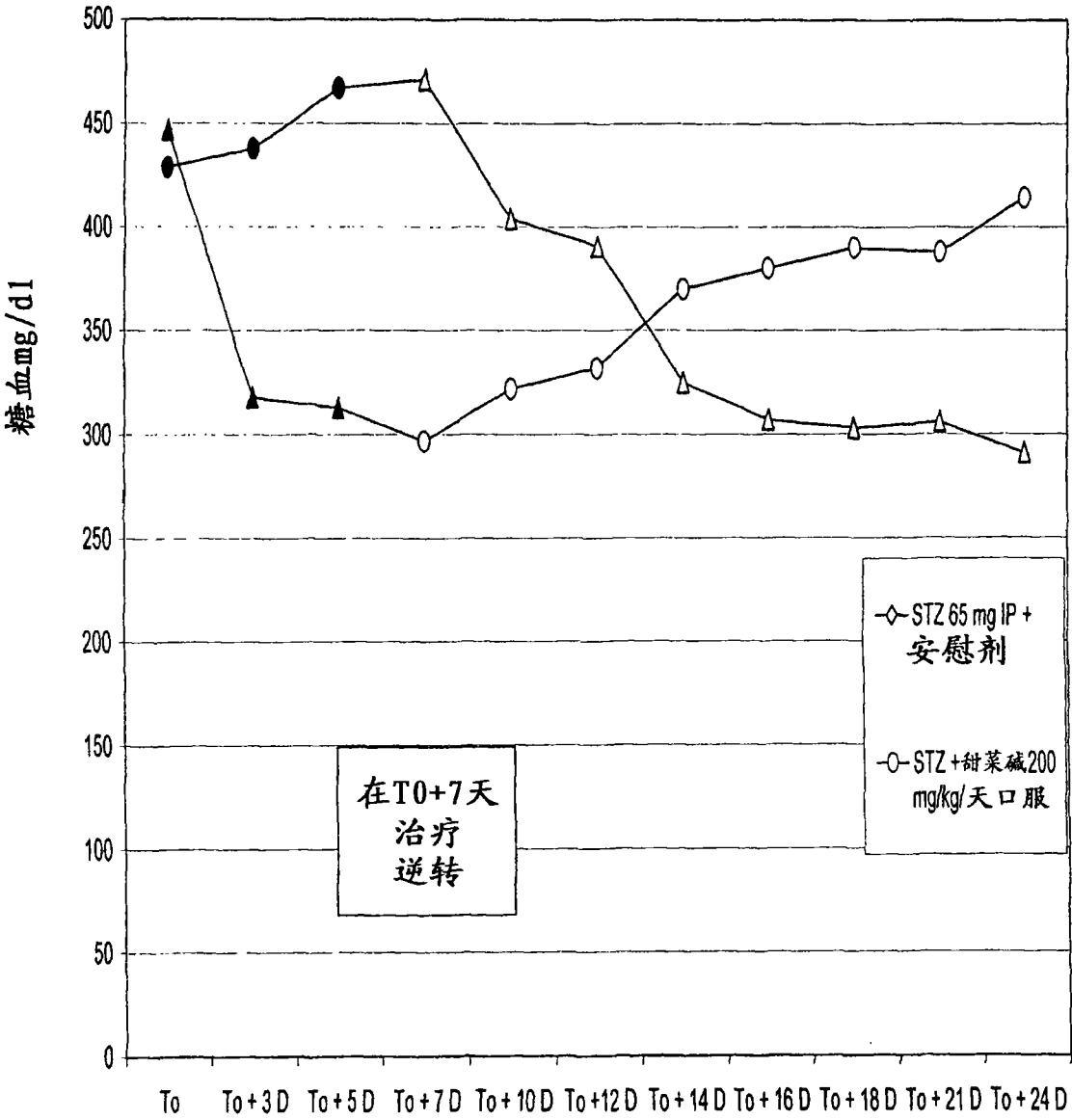


图 4