



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102791282 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 21

(21) 申请号 201080038764. X

A61K 38/28(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 08. 02

A61K 31/195(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 5/50(2006. 01)

P0900482 2009. 08. 03 HU

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2010/053499 2010. 08. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02011/015984 EN 2011. 02. 10

(71) 申请人 赛拉医药有限责任公司

地址 匈牙利德布勒森

(72) 发明人 S·佐尔坦 P·巴纳 N·卓则夫

(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 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 38/17(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

可口服给予的含有胰岛素的药物制剂

(57) 摘要

本发明的主题是可口服给予的药物制剂, 其含有生物技术制备的人重组胰岛素和 / 或修饰的胰岛素或其类似物和 / 或衍生物, 蛋白酶抑制剂和高分子量 (天然) 蛋白质的组合。本发明也涉及用于制备药物制剂的方法。本发明的主题也包括药物制剂的用途和用于在哺乳动物中治疗糖尿病的方法。

1. 可口服给予的药物制剂,其中所述药物制剂包含生物技术制备的人重组胰岛素和 / 或修饰的胰岛素或其类似物和 / 或衍生物,蛋白酶抑制剂和高分子量天然蛋白质的组合。

2. 根据权利要求 1 的药物制剂,其中人胰岛素是在位点 B28 具有 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala,且在位点 B29 具有 Lys 或 Pro 的类似物 ;或 des (B28-B30)、des (B27) 或 des (B30) 人胰岛素。

3. 根据权利要求 1 的药物制剂,其中蛋白酶抑制剂是 ϵ -氨基-己酸。

4. 根据权利要求 1 或 2 的药物制剂,其中高分子量天然蛋白质是酪蛋白。

5. 根据权利要求 1-4 任一项的药物制剂,其中所述药物制剂包含 40-100IU 的人重组胰岛素、100-1000mg 的 ϵ -氨基-己酸和 1-100mg 的酪蛋白。

6. 治疗有效量的生物技术制备的人重组胰岛素和 / 或修饰的胰岛素或其类似物和 / 或衍生物, ϵ -氨基-己酸和酪蛋白的组合制备在哺乳动物中适于治疗 (1 型和 2 型) 糖尿病的可口服给予的药物制剂中的用途。

7. 用于制备可口服给予的药物制剂的方法,其中将 40-100IU 的生物技术制备的人重组胰岛素和 / 或修饰的胰岛素或其类似物和 / 或衍生物、100-1000mg 的 ϵ -氨基-己酸和 1-100mg 的酪蛋白与药学上可接受的载体和添加剂物质混合,并配制成可口服给予的剂型。

8. 根据权利要求 1-5 任一项的药物制剂的用途,所述药物制剂用于在哺乳动物中治疗 (1 型和 2 型) 糖尿病。

9. 根据权利要求 1-5 任一项的药物制剂的用途,所述药物制剂用于治疗妊娠中的糖尿病。

10. 在哺乳动物中用于治疗 (1 型和 2 型) 糖尿病的方法,其中给予患者可口服给予的药物制剂,所述制剂含有治疗有效量的生物技术制备的人重组胰岛素和 / 或修饰的胰岛素或其类似物和 / 或衍生物, ϵ -氨基-己酸和酪蛋白。

11. 在哺乳动物中用于治疗 1 型糖尿病的方法,其中给予患者含有 40-100IU 的人重组胰岛素、100-1000mg 的 ϵ -氨基-己酸和 1-100mg 的酪蛋白的药物制剂。

12. 根据权利要求 1-5 任一项的药物制剂,其中所述药物制剂的生物利用度超过 30%。

可口服给予的含有胰岛素的药物制剂

[0001] 本发明的主题是可口服给予的药物制剂,所述制剂含有如下物质的组合:生物技术制备的人重组胰岛素和/或修饰的胰岛素或其类似物和/或衍生物,蛋白酶抑制剂和高分子量(天然)蛋白质。本发明也涉及用于制备药物制剂的方法。本发明的主题也包括药物制剂的用途和在哺乳动物中用于治疗糖尿病的方法。

[0002] 在可口服给予的胰岛素制剂的发展中,2个基本问题需要解决:抑制天然肽的胰岛素的降解,和使其通过肠屏障。

[0003] 根据文献,已有很多发展可口服给予的含有胰岛素的药物制剂的尝试。实质上,这些制剂彼此不同的是:它们含有除胰岛素外的不同物质,以抑制酶促失活,进而促进胰岛素的吸收和再吸收。

[0004] 第 EP1454631 号文件描述了在水悬浮液中含有治疗有效量的胰岛素和晶体右旋糖酐微粒的药物制剂。该制剂提供了可以是单相或多相的胰岛素的控释。

[0005] 第 US1993005970 号文件公开了含有共价连接至寡聚物的胰岛素的药物制剂。

[0006] 在第 W00033866 号国际公开文本中公开的药物制剂包含在非水性亲水介质中的胰岛素,所述胰岛素与长链 PEG 物质混合,以悬浮液的形式存在。

[0007] 第 W09636352 号国际公开文本描述了一种适宜口服或经鼻给予的胰岛素制剂,所述制剂含有至少两种促进吸收的化合物,所述化合物例如水杨酸钠、月桂基硫酸钠、油酸、亚油酸、卵磷脂(lecitin)等。

[0008] 美国专利第 US5438040 号的主题是可口服给予的含有缀合胰岛素络合物的药物制剂,其中胰岛素共价键合于生理兼容的聚亚烷基二醇衍生物,所述制剂是稳定的和水溶性的,并且同时在消化系统中不降解。

[0009] 在日本专利申请第 JP54028807 号中公开的制剂包含作为添加剂的粘蛋白和胰岛素酶抑制剂。

[0010] 描述于国际公开文本第 W00166085 号的药物制剂包含胰岛素、碱金属(C8至C22烷基)硫酸盐、作为溶剂的水或乙醇、酚类化合物、抗氧化剂和蛋白酶抑制剂-所述抑制剂例如杆菌肽或其衍生物、大豆胰蛋白酶或抑肽酶。

[0011] 国际公开文本第 W09310767 号提供了在胃肠道中酶促失活的任何肽类活性成分口服施用的问题的解决方法。就胰岛素而言,通过将胰岛素掺入明胶基质实现该目的。明胶使得活性成分在小肠和大肠中被吸收以至于其不长时间暴露于肽酶的降解作用。

[0012] 在第 EP0127535 号文件中公开的药物制剂包含胰岛素、胆酸和蛋白酶抑制剂。胆酸促进吸收,蛋白酶抑制剂防止胰岛素被蛋白酶解。口服给予的制剂快速通过胃,并在肠中被释放和快速吸收。

[0013] 欧洲专利申请第 EP0351651 号公开了适于口服和含服给药的制剂,除胰岛素外,所述制剂包含作为促进吸收的物质的聚氧化亚乙基二醇-羧酸-甘油酯,和载体物质。

[0014] 在美国专利第 US3172814 号中公开的制剂包含胰岛素和脱水-甲醛苯胺,以防止胰岛素作用的减弱。

[0015] 根据国际公开文本第 W02007121318 号的制剂包含胰岛素和作为载体物质的

4-CNAB 的钠盐,将其共同冻干,然后将所得粉末做成片剂或填充进明胶胶囊。

[0016] 根据国际公开文本第 W09843615 号,使用可膨胀的水凝胶基质,所述基质是甲基丙烯酸和聚亚烷基二醇的共聚物,可使胰岛素仅当其到达小肠时释放。在肠道中聚合物也抑制蛋白水解酶的活性,并帮助胰岛素在吸收之前长时间保持活性。

[0017] 目前已知的制剂通常由如下事实来表征:胰岛素的生物利用度低,仅仅少量从胃肠道吸收,降解迅速,不能影响血糖水平。

[0018] 本发明的目的是发展含有胰岛素的可口服给予的药物制剂,所述制剂比目前已知的那些生物利用度更好。

[0019] 通过组合胰岛素、抑制蛋白酶的物质和高分子量天然蛋白质实现所设定的目的。重要的是抑制蛋白酶的物质和蛋白质均应该具有肠用载体,以使其均可以通过肠壁,并且采用适当的载体分子也可以使天然肽的胰岛素通过肠壁。

[0020] 本发明涉及可口服给予的药物制剂,所述制剂含有生物技术制备的人重组胰岛素和 / 或修饰的胰岛素或其类似物和 / 或衍生物、蛋白酶抑制剂和高分子量(天然)蛋白质的组合。

[0021] 人胰岛素是在位点 B28 具有 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala,且在位点 B29 具有 Lys 或 Pro 的类似物;或 des(B28-B30),des(B27)或 des(B30)人胰岛素。

[0022] 根据本发明的优选实施方案,蛋白酶抑制剂是 ϵ -氨基-己酸,高分子量天然蛋白质是酪蛋白。

[0023] 根据本发明的药物制剂包含 40-100IU 的人重组胰岛素、100-1000mg 的 ϵ -氨基-己酸和 1-100mg 的酪蛋白,和药学上可接受的载体和添加剂物质。

[0024] 根据本发明的药物制剂可以在哺乳动物中用于(1型和2型)糖尿病的治疗。

[0025] 根据本发明的药物制剂也可以方便地用于妊娠中的糖尿病的治疗。

[0026] 本发明也涉及治疗有效量的生物技术制备的人重组胰岛素和 / 或修饰的胰岛素或其类似物和 / 或衍生物、 ϵ -氨基-己酸和酪蛋白的组合用于制备适用于在哺乳动物中治疗(1型和2型)糖尿病的可口服给予的药物制剂的用途。

[0027] 本发明的主题也包含用于制备可口服给予的药物制剂的方法,根据该方法将 40-100IU 的生物技术制备的人重组胰岛素和 / 或修饰的胰岛素或其类似物和 / 或衍生物、100-1000mg 的 ϵ -氨基-己酸和 1-100mg 的酪蛋白与药学上可接受的载体和添加剂物质混合,并配制成可口服给予的剂型。

[0028] 可口服给予的药物制剂可以是胶囊、片剂或膜包衣片剂。

[0029] 本发明也涉及在哺乳动物中用于治疗(1型和2型)糖尿病的方法,根据该方法,给予患者可口服给予的药物制剂,所述制剂含有治疗有效量的生物技术制备的人重组胰岛素和 / 或修饰的胰岛素或其类似物和 / 或衍生物、 ϵ -氨基-己酸和酪蛋白。更确切地说,给予患者含有 40-100IU 人重组胰岛素、100-1000mg 的 ϵ -氨基-己酸和 1-100mg 酪蛋白的药物制剂。

[0030] 根据本发明的药物制剂由超过 30% 的生物利用度来表征。

[0031] 通过图 1-3 更详细地描述我们的发明,测定结果如实施例所示。

[0032] 图 1:在含有 α -糜蛋白酶(1.5 μ g/10 μ l)的溶液中等量的胰岛素 / ϵ -氨基-己酸(氨基己酸, Sigma, MO)存在下的胰岛素(100 μ M;天然的)的稳定性。

[0033] 图 2:在链脲霉素 (50mg/kg 静脉内 (i. v.)) 诱导的糖尿病中,口服单剂量的胰岛素 (10IU/kg) 对血糖水平的作用。与皮下注射胰岛素 (10IU/kg) 相比。* 与对照相比的显著性差异 ($p < 0.05$)。每组 $n = 8$ 。缩略语:insac1 (口服胰岛素,采用 1mg/kg 的 ϵ -氨基-己酸;insac10:口服胰岛素,采用 10mg/kg 的 ϵ -氨基-己酸;insac100:口服胰岛素,采用 100mg/kg 的 ϵ -氨基-己酸;ins s.c:皮下注射胰岛素。

[0034] 图 3:口服单剂量的胰岛素 (10IU/kg) 在链脲霉素 (50mg/kg 静脉内注射 (i. v.)) 诱导的糖尿病中对血浆胰岛素免疫反应性的作用。与皮下注射胰岛素 (10IU/kg) 相比。* 与对照相比的显著性差异。($p < 0.05$)。每组 $n = 8$ 。

[0035] 图 1 的数据显示,在 120 分钟之后,60% 的配制的胰岛素未受损,而大于 80% 的天然胰岛素已降解。

[0036] 图 2 和 3 的数据证明配制的口服胰岛素提高血浆胰岛素水平,并在胰岛素缺乏性糖尿病中有效减少血糖水平。以试验为基础,采用相同的标准胰岛素 (10IU/kg),与 10mg/kg 相比,含量为 100mg/kg 的 ϵ -氨基-己酸不具有优势。皮下注射胰岛素的“60 分钟”值可能已降低血浆浓度值。

实施例:

[0037] 实施例 1:通过 ϵ -氨基-己酸载体分子使用口服胰岛素的可能性

[0038] 将雄性 Wistar 大鼠 (Charles-River 实验室,布达佩斯,匈牙利) 用于试验。在试验之前,将动物断食 16 个小时。试验在早晨 8 点至 9 点间开始。以随机方式形成 2x6 组,每组 4 只动物。通过饲喂探针根据下列方案对动物进行预处理:第 1 组:采用 1g/kg 的 ϵ -氨基-己酸;第 2 组:采用 0.1U/kg 的胰岛素;第 3 组:采用 0.1U/kg 的胰岛素和 1g/kg 的 ϵ -氨基-己酸;第 4 组:采用 1.0U/kg 的胰岛素;第 5 组:采用 1.0U/kg 的胰岛素和 1g/kg 的 ϵ -氨基-己酸;以及第 6 组:采用溶剂。在第一次 6 组处理 15 分钟之后和第二次 6 组处理 60 分钟之后,取动脉血测定血糖和血浆胰岛素水平。所得结果总结于表 1:

[0039] 表 1

[0040] 15 分钟的值

[0041]

	血糖 (mmol/l)	血浆胰岛素 (μ U/ml)
溶剂处理	5.52 $\pm$ 0.23	7.8 $\pm$ 2.31
1 g/kg 的 ϵ -氨基-己酸	5.43 $\pm$ 0.55	7.3 $\pm$ 2.52
0.1 IU/kg 的胰岛素	5.96 $\pm$ 0.21	10.75 $\pm$ 2.21
0.1 IU/kg 的胰岛素 + 1 g/kg 的 ϵ -氨基-己酸	6.45 $\pm$ 0.53	15.85 $\pm$ 4.72
1.0 IU/kg 的胰岛素	5.77 $\pm$ 0.22	38.25 $\pm$ 6.95
1.0 IU/kg 的胰岛素 + 1 g/kg 的 ϵ -氨基-己酸	6.42 $\pm$ 0.36	24.57 $\pm$ 4.99

[0042] 60 分钟的值

[0043]

	血糖 (mmol/l)	血浆胰岛素(μ U/ml)
溶剂处理	5.41 ± 0.45	8.21 ± 1.98
1 g/kg 的 ϵ -氨基-己酸	5.37 ± 0.15	7.76 ± 2.23
0.1 IU/kg 的胰岛素	4.97 ± 0.40	10.8 ± 1.68
0.1 IU/kg 的胰岛素+ 1 g/kg 的 ϵ -氨基-己酸	5.6 ± 0.08	10.3 ± 2.53
1.0 IU/kg 的胰岛素	4.67 ± 0.41	23.87 ± 4.05
1.0 IU/kg 的胰岛素+ 1 g/kg 的 ϵ -氨基-己酸	5.72 ± 0.43	28.12 ± 3.84

[0044] 实施例 2 :采用标准酪蛋白的氨基己酸对胰岛素的吸收的作用。

[0045] 将 ϵ -氨基-己酸-人重组胰岛素混合物与标准酪蛋白经十二指肠给予健康雄性 Wistar 大鼠 (230-250g)。测量终点是采用葡萄糖氧化酶法测得的血糖,在给予胰岛素-氨基己酸制剂(水性悬浮液)15 和 60 分钟之后,采用放射免疫测定法测量血浆胰岛素免疫反应性。

[0046] 试验结果如表 2 所示:

[0047] 数据:平均值 $\pm$ S. D., 每组 $n = 8$ 。统计:在 ANOVA 之后用 Bonferroni 校正进行 t 检验。

[0048] 表 2

[0049]

第 15 分钟	血糖 (mmol/l)	血浆胰岛素(μ U/ml)
溶剂	7.3 $\pm$ 0.34	15.9 $\pm$ 3.35
100 mg/kg 的 ϵ -氨基-己酸	6.9 $\pm$ 1.41	17.1 $\pm$ 3.62
0.1 IU/kg 的胰岛素	7.9 $\pm$ 0.92	14.4 $\pm$ 1.51
0.1 IU/kg 的胰岛素 + 100 mg/kg 的氨基己酸	5.55 $\pm$ 0.71*	19.8 $\pm$ 1.7*
1.0 IU/kg 的胰岛素	7.7 $\pm$ 2.31	27.5 $\pm$ 3.95*
1.0 IU/kg 的胰岛素 + 100 mg/kg 的 ϵ -氨基-己酸	4.9 $\pm$ 0.86*	44.1 $\pm$ 4.52*
第 60 分钟		
溶剂	7.4 $\pm$ 0.52	14.8 $\pm$ 2.53
100 mg/kg 的 ϵ -氨基-己酸	7.3 $\pm$ 0.95	16.7 $\pm$ 3.00
0.1 IU/kg 的胰岛素	7.9 $\pm$ 0.83	17.3 $\pm$ 2.94
0.1 IU/kg 的胰岛素 + 100 mg/kg 的 ϵ -氨基-己酸	6.1 $\pm$ 0.59*	21.4 $\pm$ 2.62*
1.0 IU/kg 的胰岛素	6.9 $\pm$ 0.62	17.1 $\pm$ 2.06
1.0 IU/kg 的胰岛素 + 100 mg/kg 的 ϵ -氨基-己酸	4.9 $\pm$ 0.43*	31.2 $\pm$ 2.79*
*: 显著性变化, $p < 0.05$ 星号和突出显示的数据显示口服胰岛素被吸收, 并减少了血糖水平。		

[0050] 实施例 3:“体外”稳定性

[0051] 体外稳定性意指,在蛋白降解酶的存在下,与天然的胰岛素相比,胰岛素-氨基己酸混合物的原始制剂的生物降解(反向 HPLC 测定的结果)。

[0052] 实施例 4:在实验性糖尿病中的生物利用度和有效性

[0053] 在 Sprague-Dawley 雄性大鼠 (230-250g) 中用静脉内单剂量的链脲霉素导致实验性糖尿病。在 10 天之后,采用禁食(在断食 12 小时之后)血糖水平比 15mmol/l 更高的动物继续试验。口服或胃肠外(s.c.)给予动物胰岛素(10IU/kg),然后测量血糖水平(在表 2 中的数据)和血浆胰岛素免疫反应性(在表 3 中的数据)。

[0054] 在降低血糖的作用方面,根据本发明的药物制剂与皮下给予胰岛素几乎等效,其适于降低异常的高血糖水平,以用于治疗糖尿病的哺乳动物。

[0055] 该药物制剂对皮下给予胰岛素具有胰岛素增敏作用。

[0056] 该药物制剂在大鼠中的消除半衰期大约是 40 分钟。

[0057] 药物制剂不显示亚慢性毒性。