



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106102763 A

(43)申请公布日 2016. 11. 09

(21)申请号 201580013125.0

(22)申请日 2015.01.13

(30)优先权数据

61/926,946 2014.01.13 US

61/926,944 2014.01.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/011202 2015.01.13

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/106269 EN 2015.07.16

(71)申请人 塞尔玛琳糖尿病有限责任公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 杰弗里·I·约瑟夫
理查德·威廉·贝伦森

布鲁斯·弗兰克

迈克尔·A·韦斯

托马斯·哈迪尔 格雷戈里·杜北
陈志强

(74)专利代理机构 北京奉思知识产权代理有限公司 11464

代理人 吴立 邹轶蛟

(51)Int.Cl.

A61K 38/28(2006.01)

A61K 38/00(2006.01)

权利要求书6页 说明书29页 附图22页

(54)发明名称

速效胰岛素制剂和药物递送系统

(57)摘要

本发明提供速效胰岛素和胰岛素类似物制剂。本发明进一步提供允许快速吸收胰岛素和胰岛素类似物以及其他活性剂的递送装置,尤其是输液装置。还提供了使用所述胰岛素和胰岛素类似物制剂以及胰岛素递送装置来治疗患有糖尿病的受试者的方法。

1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的单体胰岛素类似物或二聚体胰岛素类似物以及一种或多种钙离子螯合剂。

2. 一种药物组合物,其包含有效量的单体胰岛素类似物或二聚体胰岛素类似物以及足以掩蔽皮下组织中的电荷的有效量的一种或多种电荷-掩蔽剂。

3. 如权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述组合物是水性制剂。

4. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述组合物被配制用于皮下或真皮内施用。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含小于0.05摩尔锌/摩尔胰岛素。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述钙离子螯合剂或所述电荷-掩蔽剂包含一种或多种氨基多羧酸化合物。

7. 如权利要求6所述的药物组合物,其中所述钙离子螯合剂或所述电荷-掩蔽剂包含乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二醇四乙酸(EGTA)和环己二胺四乙酸(CDTA)中的一种或多种,并且其中所述试剂任选地是钠盐或镁盐。

8. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述钙离子螯合剂或所述电荷-掩蔽剂包含阴离子多糖。

9. 如权利要求8所述的药物组合物,其中所述钙离子螯合剂或电荷-掩蔽剂包含海藻酸。

10. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述钙离子螯合剂或电荷-掩蔽剂包含一种或多种有机硫化合物。

11. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述钙离子螯合剂或电荷-掩蔽剂包含 α 硫辛酸、二巯基丁二酸(DMSA)、二巯丙醇和二巯基丙磺酸(DMPS)中的一种或多种。

12. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述钙离子螯合剂或电荷-掩蔽剂包含一种或多种二羧酸或三羧酸。

13. 如权利要求12所述的药物组合物,其中所述钙离子螯合剂或电荷-掩蔽剂包含柠檬酸或草酸。

14. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述钙离子螯合剂包含青霉胺以及小球藻属和/或芫荽的提取物或部分提取物中的一种或多种。

15. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述电荷-掩蔽剂是苯甲酸盐。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物提供在皮下施用之后小于约40分钟的胰岛素活性起效。

17. 如权利要求16所述的药物组合物,其中所述组合物在施用之后小于约120分钟达到 T_{max} 。

18. 如权利要求17所述的药物组合物,其中所述组合物提供约5小时或更少的胰岛素活性持续时间。

19. 如权利要求18所述的药物组合物,其中所述组合物提供1至2小时的胰岛素活性持续时间。

20. 如权利要求1至19中任一项所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物以约U10至约U500配制。

21. 如权利要求1至20中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在25℃下稳定至少

约一个月,而不会显著形成胰岛素原纤维。

22.如权利要求21所述的药物组合物,其中所述组合物在25℃下六个月后维持至少约90%效力。

23.如权利要求21所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物具有减少或消除原纤维形成的一个或多个突变。

24.如权利要求23所述的药物组合物,其中所述一个或多个突变包含B24、B25或B26处的突变。

25.如权利要求24所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物包含对应于天然人胰岛素的B24、B25或B26的位置处的卤化的苯丙氨酸,其中所述卤化的苯丙氨酸任选地是2-氟代、4-氯代、2-氯代,或2-溴代。

26.如权利要求25所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素具有位置B24处的2-氟苯丙氨酸。

27.如权利要求24所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素的位置B24处的所述氨基酸具有作为侧链的非平面脂族环,并且其中位置B24处的所述氨基酸任选地是环己基丙氨酸(Cha)。

28.如权利要求23所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物包含对应于天然人胰岛素的以下位置的位置处的一个或多个突变:B2、B3、B4、B10、B13、B17、B28、B29、A8、A10、A12、A13、A14、A17和A21,并且任选地是单链胰岛素。

29.如权利要求28所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物具有对应于Pro^{B28}的位置处的赖氨酸以及对应于Lys^{B29}的氨基酸处的脯氨酸。

30.如权利要求28所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物具有对应于Pro^{B28}的所述位置处的天冬氨酸。

31.如权利要求28所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物具有对应于Asn^{B3}的位置处的赖氨酸,以及对应于Lys^{B29}的所述位置处的谷氨酸。

32.如权利要求28所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物包含以下各项中的一种或多种:

对应于A3的位置处的Leu;

对应于A8的位置处的Glu、His、Gln;

对应于A10的位置处的Cys;

对应于A12的位置处的Asp或Thr;

对应于A13的位置处的Trp、Tyr、His、Glu、Ala,或Phe;

对应于A14的位置处的His或Glu;

对应于A17的位置处的Trp、Tyr、Ala、His、Glu、Gln、Phe,或Apn

对应于A21的位置处的Gly;

对应于B2的位置处的Cys;

对应于B3的位置处的Lys;

对应于B4的位置处的Cys;

对应于B10的位置处的Asp;

对应于B13的位置处的Trp、Tyr、Ala、His、Glu、Phe、Apn,或Gln;

对应于B17的位置处的Trp、Tyr、His,或Gln;

对应于B24的位置处的Trp、Tyr、His、Gln、Asp、Thr、Ala、Phe,或Cha;和

对应于B29的位置处的Glu。

33.如权利要求21所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物具有氨基酸B1-B3的缺失。

34.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物具有位置B29处的鸟氨酸或Glu。

35.如权利要求21所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物具有在C-端片段处具有氨基酸序列KPIEE、EPIEE、POTEE,或POTO的B链,所述C-端片段分别包含残基B28-B32、B28-32、B28-B32和B28-B31,其中残基B31-B32是所述B链的C-端延伸段。

36.如权利要求1至35中任一项所述的药物组合物,其中所述单体胰岛素类似物是所述A链与B链之间具有肽接头的单链胰岛素。

37.如权利要求36所述的药物组合物,其中所述肽接头处于4与10个氨基酸之间,任选地包含序列GPRR。

38.如权利要求37所述的药物组合物,其中所述肽接头具有以下序列:GGGPRR、GGPRR、GSEQRR、RREQKR、RREALQKR、GAGPRR或GGGPGKR、EEGSRRSR、EEGPRR、GEGPRR、AEGSRRSR、ASGSRRSR、EEGSRRD,或EEGSRRK。

39.如权利要求1至38中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

40.如权利要求39所述的药物组合物,其中所述组合物包含以下各项中的一种或多种:药学上可接受的缓冲液、稳定剂、表面活性剂、增溶剂、抗聚集剂、扩散增强剂、吸收增强剂和防腐剂。

41.如权利要求39所述的药物组合物,其中所述组合物包含一种或多种抗炎剂和/或一种或多种抗纤维化剂。

42.如权利要求39所述的药物组合物,其中所述组合物包含打开紧密连接的肽剂。

43.如权利要求1至42中任一项所述的药物组合物,其中在胰岛素输液装置中提供所述组合物。

44.一种输液装置,其包括第一主体、粘附表面、皮下输注导管,以及超声波换能器、触器和电泳电极中的一个或多个。

45.如权利要求44所述的输液装置,其中所述换能器、触器和/或电泳电极增加药物制剂从皮下贮点吸收到循环中的速率。

46.如权利要求45所述的输液装置,其中所述药物制剂是胰岛素制剂,并且其任选地是速效胰岛素制剂。

47.如权利要求46所述的输液装置,其中所述胰岛素制剂是稳定的单体胰岛素类似物或二聚体胰岛素类似物的基本上不含锌的制剂。

48.如权利要求46所述的输液装置,其中所述制剂是如权利要求1至43中任一项所述的药物组合物。

49.如权利要求48所述的输液装置,其中所述输注导管向所述皮下层中伸入约1mm至约10mm,以及任选地向所述皮下层中伸入约7mm。

50. 如权利要求49所述的输液装置,其还包括供液管或能够连接供液管的端口,其中药物组合物储器能够连接至所述供液管以及与所述供液管断开。

51. 如权利要求50所述的输液装置,其还包括泵和控制器,所述控制器可操作地连接至所述储器,递送药物组合物穿过所述供液管而到达所述导管。

52. 如权利要求51所述的输液装置,其中所述控制器包括微处理器、控制算法和界面显示器,它们任选地被包括在所述第一主体中。

53. 如权利要求52所述的输液装置,其还包括一个或多个外部用户控制和/或通信接口,它们任选地被包括在所述第一主体中。

54. 如权利要求51所述的输液装置,其中所述储器被包括在能够从所述第一主体拆下来的第二主体中。

55. 如权利要求54所述的输液装置,其中所述粘附表面位于所述第二主体上,并且所述第二主体包括所述输注导管。

56. 如权利要求44至55中任一项所述的输液装置,其包括低强度超声波(LITUS)换能器或低频率压电触器。

57. 如权利要求56所述的输液装置,其中所述LITUS换能器或触器包括在所述第一主体中,并且任选地定位在所述输注导管的远端上方。

58. 如权利要求56所述的输液装置,其中所述超声波换能器或触器由为泵供电的电池供电,并且任选地由所述泵中的信号发生器驱动。

59. 如权利要求56所述的输液装置,其中所述超声波换能器发射范围为约0.2MHz至约3MHz,以及任选地范围为约0.5MHz至2.5MHz,以及任选地范围为约1至2MHz,以及任选地约1.0、1.5,或2.0MHz的信号。

60. 如权利要求56所述的输液装置,其中所述压电触器具有小于约1kHz的频率。

61. 如权利要求56所述的胰岛素输液装置,其中所述信号是连续的或脉冲的。

62. 如权利要求59所述的输液装置,其中所述粘附表面是超声波传输的。

63. 如权利要求44至55中任一项所述的输液装置,其包括位于所述输注导管的所述远端近侧的第一电泳电极。

64. 如权利要求63所述的输液装置,其中所述粘附表面是导电的。

65. 如权利要求63所述的输液装置,其还包括皮肤表面上的第二电泳电极,所述第二电泳电极任选地附接至所述粘附表面。

66. 如权利要求65所述的输液装置,其中所述第二电极具有增加所述皮肤的导电性的涂层,并且所述涂层任选地是电化学凝胶或粘附剂。

67. 如权利要求65所述的输液装置,其中所述第二电极定位在所述输注导管的所述远端上方。

68. 如权利要求65所述的输液装置,其中所述第一电泳电极和第二电泳电极连接至电压源的对置端。

69. 如权利要求68所述的输液装置,其中所述电压是恒定电压,并且所述电压任选地是在1伏特至约15伏特的范围内,并且任选地是在1伏特至约10伏特的范围内。

70. 如权利要求68所述的输液装置,其中所述第一电泳电极是阴极而所述第二电泳电极是阳极。

71. 如权利要求70所述的输液装置,其中所述电极通过电导体连接至接口插头,其中所述插头能够连接至所述电压源以及与所述电压源断开。

72. 如权利要求70所述的输液装置,其中所述电泳电极包括导电涂层。

73. 如权利要求72所述的输液装置,其中所述导电涂层包含具有抗微生物特征的材料。

74. 如权利要求73所述的输液装置,其中所述抗微生物材料包含含银化合物。

75. 如权利要求44至74中任一项所述的输液装置,其还包括药物制剂的储器。

76. 一种输液装置系统,其包括如权利要求44至75中任一项所述的胰岛素输液装置,以及导管插入装置。

77. 一种用于治疗患有糖尿病的受试者的方法,所述方法包括:向所述受试者施用如权利要求1至43中任一项所述的药物组合物。

78. 如权利要求77所述的方法,其中所述患者患有1型糖尿病或2型糖尿病,并且其中所述患者任选地患有肥胖症或代谢病。

79. 如权利要求77所述的方法,其中所述患者患有前糖尿病。

80. 如权利要求77至79中任一项所述的方法,其中所述组合物在进餐之前小于约20分钟施用。

81. 如权利要求77至79中任一项所述的方法,其中所述组合物在开始进餐的10至20分钟内施用。

82. 如权利要求80或81所述的方法,其中所述组合物结合进餐每天施用三次。

83. 如权利要求77至79中任一项所述的方法,其中所述组合物在出现高血糖的症状之后施用。

84. 如权利要求77至83中任一项所述的方法,其中所述患者正接受基础胰岛素制剂或基础胰岛素类似物制剂的方案。

85. 如权利要求77至84中任一项所述的方法,其中所述组合物作为单次团注皮下注射或输注而施用。

86. 如权利要求85所述的方法,其中所述组合物通过如权利要求43至76中任一项所述的输液装置而施用。

87. 如权利要求86所述的方法,其中所述组合物在由所述胰岛素输注系统检测到低血糖之后自动地施用。

88. 如权利要求86所述的方法,其中所述组合物以小于约0.1ml的注射物体积而施用。

89. 如权利要求86所述的方法,其中在所述注射部位处起始低强度超声波(LITUS)、机械按摩和电泳中的一个或多个,从而增加向所述循环中的胰岛素摄取的速度。

90. 如权利要求89所述的方法,其中所述超声波、机械按摩和/或电泳在所述注射之前和/或之后至少10分钟内操作。

91. 如权利要求89所述的方法,其中所述超声波、机械按摩和/或电泳在所述注射之前和/或之后至少30分钟内,或者在所述注射之前和/或之后至少一小时内操作。

92. 如权利要求86所述的方法,其中所述超声波、机械按摩和/或电泳由所述受试者手动关闭,或者操作预定时间量,或者操作由算法确定的时间量。

93. 如权利要求87所述的方法,其中所述患者在人工胰腺系统的控制下接收所述组合物。

94.一种用于治疗患有糖尿病的受试者的方法,所述方法包括:使用如权利要求44至76中任一项所述的胰岛素输液装置而向所述受试者施用速效胰岛素制剂。

95.如权利要求94所述的方法,其中所述患者患有1型糖尿病或2型糖尿病,并且其中所述患者任选地患有肥胖症或代谢病。

96.如权利要求94所述的方法,其中所述患者患有前糖尿病。

97.如权利要求94至96中任一项所述的方法,其中所述速效胰岛素在进餐之前小于约20分钟施用。

98.如权利要求94至96中任一项所述的方法,其中所述速效胰岛素组合物在开始进餐的10至20分钟内施用。

99.如权利要求97至98所述的方法,其中所述速效胰岛素组合物或速效胰岛素类似物组合物结合进餐每天施用三次。

100.如权利要求94至96中任一项所述的方法,其中所述速效胰岛素组合物或速效胰岛素类似物组合物在出现高血糖的症状之后施用。

101.如权利要求94至100中任一项所述的方法,其中所述患者正接受基础胰岛素制剂或基础胰岛素类似物制剂的方案。

102.如权利要求101所述的方法,其中所述基础胰岛素制剂或基础胰岛素类似物制剂每天施用一次到三次,或者通过连续输注而施用。

103.如权利要求94至102中任一项所述的方法,其中所述速效胰岛素组合物或速效胰岛素类似物制剂作为单次团注皮下注射而施用。

104.如权利要求102所述的方法,其中所述速效胰岛素制剂或速效胰岛素类似物制剂在由所述胰岛素输注系统检测到低血糖之后自动地施用。

105.如权利要求94至104中任一项所述的方法,其中超声波、机械按摩和/或电泳在所述速效胰岛素制剂或速效胰岛素类似物制剂注射之前和/或之后至少约10分钟内操作。

106.如权利要求105所述的方法,其中超声波、机械按摩和/或电泳在所述速效胰岛素制剂或速效胰岛素类似物制剂注射之前和/或之后至少约30分钟内,或者在所述速效胰岛素或类似物的所述注射之前和/或之后至少一小时内操作。

107.如权利要求105或106所述的方法,其中所述超声波、机械按摩和/或电泳由所述受试者手动关闭,或者操作预定时间量,或者操作由算法确定的时间量。

109.如权利要求94至107中任一项所述的方法,其中所述患者在人工胰腺系统的控制下接收所述速效胰岛素组合物和基础胰岛素组合物。

速效胰岛素制剂和药物递送系统

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2014年1月13日提交的美国临时专利申请第61/926,944号和于2014年1月13日提交的美国临时专利申请第61/926,946号的权益,所述专利申请中的每一个均以引用的方式整体并入本文。

[0003] 关于联邦资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明部分是在美国国家卫生研究院(National Institutes of Health)授予的SBIR批准下,在批准号1R43DK092041、1R43DK088506、1R43DK094668、5R44DK088506、5R43DK094668、1R43DK100186、1R43DK100190、2R44DK092041、1R43DK103445、1R41DK081292和1R43DK089831下由政府支持进行的。美国政府对本发明享有某些权利。

技术领域

[0005] 本发明部分涉及药物制剂和递送系统。

背景技术

[0006] 糖尿病指的是一系列以异常高的血糖水平为特征的代谢病。存在两种主要类型的糖尿病。1型糖尿病因身体无法产生胰岛素而引起。对于这些患者来说,施用胰岛素是唯一可行的疗法。2型糖尿病通常起始于胰岛素抗性,这是身体细胞无法对胰岛素作出响应的病状。随着疾病的进展,还会发展成胰岛素产生的相对或绝对缺乏。2型糖尿病往往与体重过重和缺少锻炼相关联。2型糖尿病的治疗通常开始于锻炼和饮食管理以及不含胰岛素的药剂。随着疾病的恶化,许多患有2型糖尿病的患者最终都会要求胰岛素疗法来支持其代谢。

[0007] 在健康个体内,胰岛素分泌与血糖水平紧密相关。例如进餐后增加的血糖水平由葡萄糖进入血液中的数分钟内的胰岛素释放的快速增加来补偿。在禁食状态中,胰岛素水平下降至基础水平,所述基础水平足以保证连续供应葡萄糖给胰岛素敏感器官和组织。胰岛素疗法的目的是在糖尿病患者体内复制胰岛素的这种自然时效特征,以使得血糖水平可以保持在健康个体的正常范围特征内。然而,由于对胰岛素或胰岛素类似物的吸收的限制,当前的胰岛素产品和递送系统并未充分满足这个目的。

[0008] 例如,当胰岛素溶解在不含锌的缓冲液中并且在室温(25℃-30℃)下储存时,胰岛素会在7-14天内开始形成淀粉样原纤维。为了避免这个问题,当前可用的胰岛素产品通常与锌一起配制,所述锌与胰岛素形成称为锌-胰岛素六聚体的复合物。锌-胰岛素六聚体可以在室温下在溶液中稳定超过30天,这对于满足胰岛素制剂稳定性的调节需求来说是足够长的。然而,锌-胰岛素六聚体太大以至于不容易被毛细管吸收,因此六聚体在注射之后在胰岛素可以被吸收之前必须进行分解。这将防止这些制剂被足够快速地吸收。

[0009] 因此,仍然需要更好地复制胰岛素的自然时效特征的胰岛素组合物、制剂和递送系统。

发明概要

[0010] 本发明部分地涉及更好地复制胰岛素(即,有关未患糖尿病的人受试者体内的胰腺分泌)的自然活性特征的速度胰岛素组合物、制剂和递送系统。本发明特别涉及进餐前或期间向糖尿病患者施用的餐时胰岛素。在各个方面,本发明提供胰岛素组合物、制剂、递送系统以及治疗方法,它们提供用于胰岛素和胰岛素类似物的快速吸收。当在一些实施方案中或在人工胰腺系统中与基础胰岛素制剂结合使用时,本发明提供用于更严密地控制血糖水平。

[0011] 在其他方面,本发明提供通过能量递送系统来增强药物制剂(包括但不限于胰岛素)的吸收的输液装置。

[0012] 在各个方面和实施方案中,本发明提供用于在施用之后小于约40分钟的胰岛素活性起效,并且在一些实施方案中,活性起效是在施用之后约30分钟内,或在约20分钟内,或在约15分钟内。在一些实施方案中,胰岛素在施用之后小于约60分钟,以及在一些实施方案中小于约40分钟达到 T_{max} 。在另外的实施方案中,本发明提供约五小时或更少,包括在一些实施方案中为约三小时或更少或者约两小时或更少的胰岛素活性的持续时间。

[0013] 一方面,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的单体胰岛素类似物以及一种或多种钙离子螯合剂和/或电荷-掩蔽剂。在各种实施方案中,药物组合物或制剂是基本上不含锌的制剂,从而避免胰岛素六聚体组装。本发明的药物组合物包含可以具有一个或多个突变的单体胰岛素类似物,所述一个或多个突变减少或消除原纤维形成或者减少降解产物诸如共价二聚体/多聚体或相关物质的形成,从而维持呈单体或二聚体状态的胰岛素的稳定性。在一些实施方案中,胰岛素是单链胰岛素类似物或者具有天然或非天然氨基酸突变的胰岛素类似物。本文详细描述了可与本发明的各个方面一起使用的各种胰岛素类似物。在各种实施方案中,单体胰岛素类似物以约U10至约U2000配制。在各种实施方案中,胰岛素类似物由U100或更大(例如,约U200、约U300、约U400、约U500、约U1000、约U1500,或约U2000)配制而成,而不存在显著的原纤维形成。例如,在各种实施方案中,药物组合物在25℃下稳定至少约1个月、至少约6个月、至少约9个月,或至少约12个月,而不会显著形成胰岛素原纤维。

[0014] 本发明的药物组合物包含一种或多种钙离子螯合剂和/或电荷-掩蔽剂。在一些实施方案中,所述试剂包含一个或多个氨有机酸、离子盐(例如,包含Na、K、Mg等阳离子)、多元羧酸化合物、阴离子多糖、有机硫化合物、二羧酸或三羧酸、青霉胺以及小球藻属(*chlorella*)和/或芫荽(*cilantro*)的提取物或部分提取物。在各种实施方案中,在不受理论限制的情况下,所述试剂掩蔽皮下组织中的电荷,这使得胰岛素和胰岛素类似物上的带电表面避免被组织或组织间隙流体中的带电元件“截留”,并且更快速地朝向血管或淋巴管移动以供吸收。在一些实施方案中,在不受理论限制的情况下,皮下组织中的钙离子的螯合促进附着连接和紧密连接(即,连接至细胞骨架的细胞-细胞连接处的蛋白质复合体),以及例如血管内皮中的细胞之间的其他形式的紧密连接的分解,从而增加胰岛素吸收率。本发明的组合物和制剂可以溶液形式包装,包括无菌小瓶和预填充注射笔或药筒,并且可以与采用胰岛素泵的输液装置一起使用。

[0015] 另一方面,本发明提供一种可以与速效胰岛素制剂以及其他药物制剂一起使用的输液装置,以及一种或多种能量递送系统,诸如超声波换能器、触器和电泳电极。能量递送系统通过促进活性剂从皮下贮点向脉管系统的迁移或者通过增加区域的血液循环来增加

药物制剂的吸收。超声波换能器可以是低强度超声波(LITUS)换能器,并且触器可以是低频率压电触器。

[0016] 在各种实施方案中,输液装置包括第一主体、粘附表面、皮下输注导管,以及超声波换能器、触器和电泳电极中的一个或多个。在采用电泳的某些实施方案中,输液装置包括位于输注导管的远端近侧的第一电泳电极(例如,阴极),以及皮肤表面之上或附近的第二电泳电极(例如,阳极),所述第二电泳电极可以粘附至输液装置的粘附表面。这种设计将促进例如胰岛素(尤其是带负荷的胰岛素类似物)从导管的尖端朝向下皮层顶部处的血管迁移。在一些实施方案中,胰岛素类似物(或其他活性剂)具有范围为-2至-6的净电荷。在一些实施方案中,胰岛素制剂展现出增加的六聚体分解,或者是单体胰岛素类似物,所述单体胰岛素类似物是稳定的并且被提供在避免六聚体组装的基本上不含锌的制剂中。

[0017] 本发明的其他方面将从本发明的以下详细说明中显而易见。

[0018] 附图描述

[0019] 图1是皮肤的解剖结构的图。

[0020] 图2示出了皮肤的组织切片,以及胰岛素注射物的大致体积。

[0021] 图3示出了鉴别用于增加皮下施用的胰岛素的吸收的潜在策略的因果树。

[0022] 图4示出了约克夏猪(Yorkshire swine)的正常血糖钳夹研究的胰岛素作用起效率。胰岛素作用起效在该实施例中测试为达到1/2最大效力所花的时间。研究使用单体胰岛素(Fluorolog)。示出了具有和不具有EDTA的研究。

[0023] 图5示出了应用于辛克莱型猪(Sinclair pig)的剃光注射部位的Ultr0Z装置。

[0024] 图6示出了单只辛克莱型猪的皮下赖脯胰岛素注射的正常血糖钳夹研究的结果,所述结果展示出:对于暴露于超声波而进行的注射,起效更快,平台期更久,并且效力基本上相同(AUC)。

[0025] 图7A示出了原型输液装置顶部的示意性顶视图。图7B示出了原型输液装置顶部与超声波换能器(3)的可能位置的示意性侧视图。

[0026] 图8A-8C示出了电泳式输液装置的示意图。图8A和图8B分别示出了具有阳极(5)的构型的顶视图和侧视图,所述阳极(5)放置在远离输液装置顶部的粘附贴片上。图8C示出了具有放置在输注部位正上方的阳极的构型。

[0027] 图9A和图9B分别示出了呈环形的皮肤表面电极的示意性顶视图和侧视图。

[0028] 图10示出了带负电荷的胰岛素贮点在电动势(EMF)下如何快速地迁移至深层真皮。

[0029] 图11A和图11B展示了胰岛素和各种胰岛素类似物在pH 7@0.5mA/cm下在梯度丙烯酰胺凝胶中迁移15m。图11A是包括为图11B中所示的孔的关键因素的结果的表格。图11B是示例性丙烯酰胺凝胶的照片。

[0030] 图12A和图12B示出了用于证实组织中的胰岛素迁移的Franz设备(12A)以及所述设备的实际实现方式(12B)的图。

[0031] 图13示出了在37°C下没有(0V)和有(10V)EMF通过全厚皮层,持续一小时的情况下用溴酚蓝(0.05%, pH 7.3)处理之后的猪皮。带负电荷的溴酚蓝在EMF的影响下穿透组织。

[0032] 图14示出了在10V的EMF下在1小时电泳之后的猪皮的Cy5-胰岛素的定位。表皮位于左侧。

[0033] 图15示出了两个代表性对照样品(未施加电压)以及在一小时治疗期期间暴露于皮下表面上的赖脯胰岛素的两个测试皮肤样品(施加10伏特)。所有皮肤样品来自相同的动物并且表皮定向在左侧,而皮下层定向在右侧。左列图像是用H&E染色的皮肤薄切片。中间列描绘了对应于Alexa 594图像(右列)的亮视野(BF)图像。在未施加电压的组织中,Alexa 594标记仅在皮下表面处可见(对照#1)或在任何皮层都不可检测(对照#2)。相比之下,来自测试样品1和2的Alexa 594图像指示荧光标记穿过所有皮层,集中在真皮边界处(测试#1),从而指示胰岛素从皮下表面进入到深层皮层中的可检测的移动。

[0034] 图16示出了各种电荷阻断赋形剂对皮下注射单体胰岛素类似物T-0339之后的作用起效的影响。

[0035] 图17A-17C示出了在三项猪研究中各种电荷阻断赋形剂对皮下注射单体胰岛素类似物T-0339(U500)之后的作用起效($1/2T_{\max}$ 前期)的影响。如果 $n>1$,则显示+SEM误差范围。

[0036] 图18A-18C示出了图17的相同的猪研究的 $1/2AUC$ 后期。如果 $n>1$,则显示+SEM误差范围。

[0037] 图19A-19C示出了图17的相同的猪研究的 $1/2T_{\max}$ 后期。如果 $n>1$,则显示+SEM误差范围。

具体实施方式

[0038] 本发明提供速效胰岛素和胰岛素类似物制剂。本发明进一步提供促进胰岛素和胰岛素类似物(或其他药物制剂)(包括单体胰岛素类似物)的快速吸收的递送装置,尤其是输液装置。还提供了使用胰岛素和胰岛素类似物制剂以及胰岛素递送装置来治疗患有糖尿病的受试者的方法。

[0039] 使用胰岛素疗法来治疗糖尿病已经有超过90年的历史。通常,疗法涉及每天多次注射胰岛素。根据常规方案,以用长效型胰岛素每天进行一次或两次胰岛素注射的方式来治疗患者以满足基础胰岛素需求,补充注射速效胰岛素制剂(或速效胰岛素类似物制剂)以满足与进餐相关的胰岛素需求。然而,即使在恰当且及时施用的情况下,胰岛素注射液也往往不会模拟自然胰岛素作用特征。例如,可用的速效胰岛素类似物过于缓慢地进入到血液和作用部位中,并且具有过长的总作用持续时间。这导致胰岛素水平在进餐开始时不足并且进餐之间(以及尤其是在进餐之后不久)存在过多胰岛素。反过来,这种胰岛素递送滞后会在开始进餐之后不久引起高血糖并且在进餐之后引起低血糖。

[0040] 胰岛素通常通过皮下组织递送。皮下组织(“皮下层”或“皮下(s.q.)”)位于表皮(其厚度为约0.05至1mm)和真皮(其厚度为约0.3-3mm)下方,并且由纤维隔膜隔开的脂肪小叶组成。单个小叶的厚度可以高达3mm并且由主要微管和次要微管(图1)构成。整个皮下层的厚度可以是在3与20mm之间。血液供应相对稀少(尤其是与真皮比较的情况下),但是在皮下层的顶部(与真皮交界附近)和底部处通常存在血管丛。皮下层中同样存在淋巴管。

[0041] 皮下递送可以通过针(长度通常为3-13mm)来进行单独注射或者通过输注导管(其长度通常为6-9mm)例如来进行胰岛素皮下持续输注(CSII)而实现。后者连接至输液装置并且通常使用插入装置来放置,所述输液装置连接至胰岛素泵。在两种情况下,从管腔的远端将胰岛素递送到组织中,所述远端与皮肤表面相距2到11mm。管腔的直径通常是在0.2与0.4mm之间。对于CSII,基础胰岛素作为速效胰岛素的频繁微团注来递送。然而,所有进餐时

间胰岛素类似物制剂通常作为团注来递送,通常以20到500 μ l的注射体积来递送,所述团注填充直径为约2.7至8mm的区域(图2)。

[0042] 输液装置通常包括第一主体,所述第一主体具有粘附至表皮的粘附表面;输注导管,所述输注导管插入穿过表皮和真皮而进入到皮下层(经常使用插入装置)中;以及供液管,所述供液管与导管保持连续流体接触。输液装置通常每天使用一次或每隔一天使用一次。输液装置可用于将任何液体药物制剂递送到皮下层中。

[0043] 胰岛素团注初始集合在管腔末端附近(形成贮点),从而置换和压缩局部脂肪小叶并且使局部隔膜延伸。胰岛素之后必须扩散穿过隔膜中的基础物质,以便抵达毛细管和小静脉,在此处所述胰岛素最终通过血管管腔被吸收到血液中。吸收到血管中是困难的,因为血管具有正流体压力并且更容易泄漏而不是吸收。胰岛素六聚体太大以至于无法吸收,因此六聚体胰岛素制剂在胰岛素可以被吸收之前必须分解成二聚体或单体。

[0044] 胰岛素作用速度在很大程度上取决于在皮下层中如何快速地吸收胰岛素。血流中的胰岛素的活性形式是单体。然而,主要包含呈单体和二聚体形式的蛋白质分子的胰岛素制剂(或胰岛素类似物制剂)通常具有很强的聚集并形成失活原纤维的倾向。因此,典型的100IU/mL(即,U100)形式的商用胰岛素制剂由六聚体与两个锌原子构成,所述两个锌原子使分子组件及其组成单体单元保持稳定。以锌-六聚体形式制备的胰岛素制剂具有充足的保质期(例如,在30℃下是30天),但是因其尺寸太大而不容易吸收。六聚体首先必须分解以便通过血管来吸收。

[0045] 为了改善这个问题,已经作出许多尝试。例如,WO 2007/121256和WO 2010/102020教导了在施用之前将六聚体胰岛素与EDTA和柠檬酸盐混合,其目的是将锌从六聚体中螯合出来并且掩蔽胰岛素上的电荷以抑制六聚体形成,从而迫使预注射六聚体分解。虽然这种方法可以使胰岛素吸收加速,但是这会使胰岛素制剂变得不稳定或者要求在每次施用之前将赋形剂与六聚体胰岛素混合。不仅这类策略就患者方便性和依从性而言是不需要的,而且这类策略还是胰岛素泵系统以及用于连续或自动化递送系统的较差的备选项。

[0046] 然而,即使是在单体和/或二聚体胰岛素类似物制剂(其中六聚体分解是不相关的)的情况下,皮下注射之后发生的胰岛素作用并不如直接递送至血流(例如,通过静脉输注)情况下发生的胰岛素作用那样迅速。因此,六聚体分解不是限制皮下施用之后胰岛素吸收率的唯一因素。

[0047] 大多数胰岛素吸收模型假定几乎所有的皮下胰岛素分子都被吸收到毛细管中。然而,对绵羊的研究表明多达一半的胰岛素实际上是通过淋巴管来吸收(参见Charman S等人,(2001)Pharmaceutical Research,18(11):1620-1626)。淋巴系统被设计成有助于将过量流体和大的蛋白重吸收到组织间隙空间中。胰岛素六聚体以及胰岛素二聚体(其可能比单体更为不容易被毛细管吸收)可以不均衡地分流到淋巴吸收中。到达和穿过淋巴系统的路径可能会更长,并且在注射与全身血液循环之间涉及比通过皮下毛细管直接到达血管的路径更大的滞后时间。

[0048] 图3中描绘了可能影响胰岛素分子被从皮下贮点吸收到血液中的速率的各种因素。例如,胰岛素吸收可以通过增加血管吸收,即通过增加血管附近的胰岛素浓度或通过增加血管渗透性而被增强。可替代地,胰岛素吸收可以通过影响组织间隙流体压力,即通过提高微动脉渗透性或通过扩张血管而被增强。仍然可替代地,胰岛素吸收可以通过减小流动

阻力,诸如通过降低组织中的胰岛素的“粘性”而被增强,所述减小流动阻力可以例如通过以下方式来实现:改变贮点的粘度,阻断胰岛素结合部位,掩蔽胰岛素电荷,掩蔽组织的电荷,解离聚集体,和/或使周边组织或基质的基础物质溶解或降解。可替代地,减小的流动阻力可以通过去除障碍,诸如血栓、纤维化部分或细胞碎片(例如,免疫细胞碎片)来实现。在另外其他实施方案中,胰岛素吸收率通过减少细胞免疫反应和/或减少细胞免疫损伤而被增强。皮下空间中这类生物过程的减弱还可以减少原位降解并且因此提高注射的胰岛素制剂的生物利用度。

[0049] 一方面,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的单体胰岛素类似物以及一种或多种钙离子螯合剂或电荷-掩蔽剂。在不受理理论限制的情况下,掩蔽皮下组织中的电荷将增强单体胰岛素穿过皮下层朝向血管迁移,在单体胰岛素具有表面暴露的带电区域的情况下尤其如此。另外以及在不受理理论限制的情况下,通过螯合阳离子(例如, Ca^{2+})来促进例如血管内皮中的附着连接或紧密连接的瞬时局部分解,可以改进胰岛素的吸收。

[0050] 天然人胰岛素包含两个链:包含21个残基的A链以及包含30个残基的B链。胰岛素通常在胰腺 β -细胞中储存为 Zn^{2+} -稳定六聚体,但是在血流中起到不含 Zn^{2+} 的单体的作用。然而,单体最容易发生原纤维化和化学降解,因此胰岛素通常以其含锌的六聚体状态配制,但是往往具有促进六聚体分解的突变和/或配制组分。然而,这些胰岛素类似物(例如,赖脯胰岛素)甚至展现出六聚体分解的一些延迟,因此展现出作用起效和持续时间“后期”的显著延迟。

[0051] 在各种实施方案中,药物组合物包含单体胰岛素类似物。如本文所使用,“单体胰岛素类似物”指代在其基本上不利用锌(例如,每摩尔胰岛素小于约0.05摩尔锌)配制并且因此主要以单体或二聚体形式而非锌-六聚体形式存在于溶液中时,在25℃下稳定至少30天的胰岛素。例如,单体胰岛素类似物可以高浓度,诸如以100IU/mL(例如,约U100)或更大(例如,约U200、约U300、约U400、约U500、约U1000、约U1500,或约U2000)配制,而不会存在显著的原纤维形成或化学降解。在各种实施方案中,单体胰岛素在25℃下在药物组合物中可稳定至少约1个月,或至少约2个月,或至少约3个月,或至少约4个月,或至少约5个月,或至少约6个月,或至少约9个月,或至少约12个月,而不会显著形成胰岛素原纤维。

[0052] 如本文所使用,术语“约”意指相关联数值的+或-10%。

[0053] 因此,在各种实施方案中,本发明涵盖具有一个或多个突变的单体胰岛素类似物的使用,所述一个或多个突变减少或消除原纤维形成和/或减弱化学降解,诸如化学降解成其他共价二聚体/多聚体或相关物质。突变可以(独立地)是天然或非天然(例如,非遗传编码的)氨基酸取代、插入或缺失。可以设想,可将突变引入到任何现有胰岛素或胰岛素类似物,尤其是已知的速效胰岛素产品的结构或序列中。例如,可以将突变引入到胰岛素类似物,诸如赖脯(KP)胰岛素(以Humalog[®]名称出售)、门冬胰岛素(以Novalog[®]名称出售)、赖谷胰岛素(以Apidra[®]名称出售),或其他速效或餐时胰岛素,包括天然胰岛素(例如,天然人胰岛素)。

[0054] 在某些实施方案中,突变包括氨基酸取代,诸如保守性氨基酸取代和/或非保守性取代。“保守性取代”包括发生在具有相似侧链的一组氨基酸内的那些取代,所述氨基酸例

如：中性和疏水性氨基酸甘氨酸(Gly或G)、丙氨酸(Ala或A)、缬氨酸(Val或V)、亮氨酸(Leu或L)、异亮氨酸(Ile或I)、脯氨酸(Pro或P)、色氨酸(Trp或W)、苯丙氨酸(Phe或F)和甲硫氨酸(Met或M)；中性极性氨基酸丝氨酸(Ser或S)、苏氨酸(Thr或T)、酪氨酸(Tyr或Y)、半胱氨酸(Cys或C)、谷氨酰胺(Glu或Q)和天冬酰胺(Asn或N)；碱性氨基酸赖氨酸(Lys或K)、精氨酸(Arg或R)和组氨酸(His或H)；以及酸性氨基酸天冬氨酸(Asp或D)和谷氨酸(Glu或E)。另外，标准氨基酸还可以被非标准氨基酸例如从属于同一化学分类的那些取代。作为非限制性实例，碱性侧链赖氨酸可以被具有更短侧链长度的碱性氨基酸(鸟氨酸、二氨基丁酸，或二氨基丙酸)置换。赖氨酸也可以被中性脂族电子等排正亮氨酸(Nle)置换，所述正亮氨酸进而可以被包含更短脂族侧链的类似物(氨基丁酸或氨基丙酸)取代。在一些实施方案中，胰岛素类似物相对于赖脯胰岛素、门冬胰岛素，或Fluorolog(Asp B10，邻-单氟苯丙氨酸-B24，赖脯胰岛素)的序列具有一至五个突变。在一些实施方案中，这些突变是保守性突变，具有不超过一个、两个或三个非保守性突变或非标准突变。

[0055] 在各种实施方案中，单体胰岛素类似物包括B-链多肽，所述B-链多肽在对应于天然人胰岛素的B24、B25或B26的位置处存在多个突变。例如，单体胰岛素类似物可包括B-链多肽，所述B-链多肽结合了位置B24、B25或B26处的卤化的苯丙氨酸取代。在一个实施方案中，卤化的苯丙氨酸位于位置B24。卤素可以是例如氟、氯或溴。在一个实施方案中，B24处卤化的苯丙氨酸是氯化的苯丙氨酸或氟化的苯丙氨酸。在另一个实施方案中，卤化的苯丙氨酸是邻-单氟-苯丙氨酸(2-氟-苯丙氨酸)、邻-单溴-苯丙氨酸(2-溴-苯丙氨酸)、邻-单氯-苯丙氨酸(2-氯-苯丙氨酸)、对-单氟-苯丙氨酸(4-氟-苯丙氨酸)、对-单氯-苯丙氨酸(4-氯-苯丙氨酸)、对-单溴-苯丙氨酸(4-溴-苯丙氨酸)，或五-氟-苯丙氨酸。在一个实施方案中，单体胰岛素类似物具有位置B24处的2-氟-苯丙氨酸。在另一个实施方案中，单体胰岛素类似物具有位置B24处的五-氟-苯丙氨酸。例如在美国专利公开第2011/0166064号和第2014/0128319号中描述了这些卤化的胰岛素类似物，所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0056] 在一些实施方案中，单体胰岛素类似物可包括位置B24处的非标准氨基酸取代。非标准氨基酸可能缺乏芳香性。在一个实例中，在位置B24处的非标准氨基酸可以是环己基丙氨酸，其包括非平面脂族环系统。非-芳族环系统中平面性的损失与其局部形状轮廓的变化以及相对于苯丙氨酸的侧链体积的增加相关联，这可以促进六聚体分解。

[0057] 在其他实施方案中，单体胰岛素类似物可包括位置B29处的非标准氨基酸取代。在一个实例中，B29处的非标准氨基酸是正亮氨酸(Nle)。在另一个实例中，B29处的非标准氨基酸是鸟氨酸(Orn)。例如在美国专利公开第2014/0303076号中描述了包含这类非标准氨基酸的胰岛素类似物，所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0058] 单体胰岛素类似物可包含其他修饰。在各种实施方案中，胰岛素类似物可包括在对应于以下人天然胰岛素的位置的位置处的一个或多个突变：A-链的A3、A8、A10、A12、A13、A14、A17和A21以及B-链的B2、B3、B4、B10、B13、B17、B28和B29。

[0059] 在一些实施方案中，单体胰岛素类似物包含B-链的氨基酸28(B28)处天冬氨酸(Asp或D)或者赖氨酸(Lys或K)对脯氨酸(Pro或P)的取代，或者在B-链的氨基酸29(B29)处脯氨酸对赖氨酸的取代或者其组合。在另一个实例中，单体胰岛素类似物可包括B-链的氨基酸3(B3)处赖氨酸对天冬酰胺的取代，或者B-链的氨基酸29(B29)处谷氨酸对赖氨酸的取

代或者其组合。

[0060] 在一些实施方案中,单体胰岛素类似物包含以下修饰中的一个或多个:对应于A3的位置处的赖氨酸、精氨酸和亮氨酸;对应于A8的位置处的谷氨酸、组氨酸、精氨酸、赖氨酸和谷氨酰胺;对应于A10的位置处的半胱氨酸、谷氨酸或天冬氨酸;对应于A12的位置处的天冬氨酸或苏氨酸;对应于A13的位置处的色氨酸、酪氨酸、组氨酸、谷氨酸、丙氨酸或苯丙氨酸;对应于A14的位置处的组氨酸或谷氨酸;对应于A17的位置处的色氨酸、酪氨酸、丙氨酸、组氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸或天冬酰胺;对应于A21的位置处的甘氨酸;对应于B2的位置处的半胱氨酸;对应于B3的位置处的赖氨酸;对应于B4的位置处的半胱氨酸;对应于B10的位置处的天冬氨酸;对应于B13的位置处的色氨酸、酪氨酸、丙氨酸、组氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、天冬酰胺或谷氨酰胺;对应于B17的位置处的色氨酸、酪氨酸、组氨酸或谷氨酰胺;对应于B24的位置处的色氨酸、酪氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、苏氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、卤化的苯丙氨酸(如上所述),或环己基丙氨酸;以及位置B29处的谷氨酸。在一些实施方案中,单体胰岛素类似物包括对应于A10的位置处的天冬氨酸以及对应于B24的位置处的邻-单氟-苯丙氨酸。例如在美国专利公开第2014/0323398号中描述了示例性类似物,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0061] 在各种实施方案中,单体胰岛素类似物可包括一个或多个氨基酸的缺失。在一个实施方案中,单体胰岛素类似物可包括对应于位置B1-B3的氨基酸的缺失,例如在国际专利公开第W02014/116753号中所描述,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,单体胰岛素类似物可包括除了A8、B24、B28和/或B29处的一个或多个附加取代之外的缺乏氨基酸B1-B3的B链。在一个实施方案中,单体胰岛素类似物包括缺乏氨基酸B1-B3的B链以及B29处的鸟氨酸或谷氨酸。

[0062] 在各种实施方案中,单体胰岛素类似物可包括一个或多个氨基酸的插入。在一个实施方案中,插入发生在C-端。例如,单体胰岛素类似物可包括B-链的羧基端的至少两个氨基酸的添加。在一个实施方案中,B-链包括位置B31处的谷氨酸或天冬氨酸插入以及位置B32处的选自谷氨酸、丙氨酸和天冬氨酸的附加插入。例如在美国专利第8,399,407号中描述了这类胰岛素类似物,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。在各种实施方案中,单体胰岛素类似物具有在C-端具有氨基酸序列Lys-Pro-Ile-Glu-Glu(KPIEE)、Glu-Pro-Ile-Glu-Glu(EPIEE)、Pro-Orn-Thr-Glu-Glu(POTEE)或Pro-Orn-Thr-Orn(POTO)的B-链。这类残基分别包括残基B28-B32、B28-32、B28-B32和B28-B31,其中残基B31-B32是B链的C-端延伸段。

[0063] 在一些实施方案中,单体胰岛素类似物是具有通过接头连接的胰岛素A链和胰岛素B链的单链胰岛素,例如在美国专利第8,192,957号和第8,501,440号中所描述,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。接头的长度可以是少于15个氨基酸。例如,接头的长度可以是4至12个氨基酸,诸如长度为4、5、6、7、8、9或10个氨基酸。在一个实施方案中,接头可包括序列GPRR。在各种实施方案中,接头可包括序列GGGPRR、GGPRR、GSEQRR、RREQKR、RREALQKR、GAGPRR、GGPGKR、EEGSRRSR、EEGPRR、GEGPRR、AEGSRRSR、ASGSRRSR、EEGSRRD或EEGSRRK。

[0064] 一方面,本发明提供具有钙离子螯合剂和/或电荷-掩蔽剂的单体胰岛素制剂。在不希望受到理论限制的情况下,这类试剂可以掩蔽胰岛素或外围组织的电荷,和/或诱导附

着连接和/或紧密连接的分解以促进胰岛素快速吸收。这种作用与锌螯合(以及因此六聚体分解)并不相关,因为在锌不存在下也观察到了快速吸收。在不希望受到理论限制的情况下,认为钙离子螯合剂会降低血管周围的组织间隙钙离子水平,从而促进血管的内皮细胞之间的附着连接和紧密连接的分解并且增强渗透性。可替代地或另外,并且在不希望受到理论限制的情况下,所述试剂可以掩蔽胰岛素贮点周围的组织的电荷和/或胰岛素分子自身的电荷,从而减轻带电单体胰岛素分子静电结合至皮下组织的程度,延迟或防止所述单体胰岛素分子移动和吸收到血管中。

[0065] 在一个实施方案中,所述试剂包含一种或多种多元羧酸化合物。示例性试剂包括但不限于乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二醇四乙酸(EGTA)和环己二胺四乙酸(CDTA)。在另一个实施方案中,所述试剂包含一种或多种阴离子多糖。例如,所述试剂可包含藻酸。在另一个实施方案中,所述试剂包含一种或多种有机硫化合物。例如,所述试剂可包含 α 硫辛酸、二巯基丁二酸(DMSA)、二巯丙醇以及二巯基丙磺酸(DMPS)中的一种或多种。在另一实施方案中,所述试剂包含一种或多种二羧酸或三羧酸。这些试剂包含例如柠檬酸或草酸。在另一实施方案中,所述试剂可包含一种或多种苯甲酸。试剂可以作为盐,诸如包含钠、钾和镁阳离子中的一种或多种的盐结合到制剂中。在另一个实施方案中,所述试剂包含青霉胺以及小球藻属和/或芫荽的提取物或部分提取物中的一种或多种。

[0066] 在一些实施方案中,钙离子螯合剂和/或电荷-掩蔽剂是EDTA和/或EGTA。在某些实施方案中,EDTA和/或EGTA以约1至50mM的范围,诸如在一些实施方案中以5至25mM的范围存在于组合物中。例如,组合物或制剂可包含约2mM EDTA、约5mM EDTA、约10mM EDTA、约15mM EDTA、约20mM EDTA,或约25mM EDTA。在一些实施方案中,组合物或制剂可包含约2mM EGTA,或约5mM EGTA,或约10mM EGTA,或约15mM EGTA,或约20mM EGTA,或约25mM EGTA。

[0067] 在一些实施方案中,钙离子螯合剂和/或电荷掩蔽剂是柠檬酸盐或苯甲酸盐(例如,柠檬酸钠或苯甲酸钠)。在各种实施方案中,柠檬酸盐或苯甲酸盐以约1mM至约25mM,诸如约5mM至约20mM,或约5mM至约15mM,或约5mM至约10mM存在于制剂中。

[0068] 在一些实施方案中,制剂包含pKa为约3至约6的一种或多种有机酸。在各种实施方案中,所述酸在生理pH下并不主要是质子化形式,以使得所述试剂具有净负电荷并且具有掩蔽皮下层中的正电荷的能力。这类有机酸可以约1mM至约25mM,诸如约5mM至约20mM,或约5mM至约15mM,或约5mM至约10mM存在于制剂中。

[0069] 在一些实施方案中,药物制剂包含足以掩蔽胰岛素贮点周围的皮下组织中的正电荷的一种或多种盐和/或酸。例如,制剂可以具有等于或大于由0.9%NaCl赋予的离子强度,或者等于或大于由120mM NaCl赋予的离子强度。例如,制剂可以具有等于或大于由150mM NaCl,或180mM NaCl,或200mM NaCl,或250mM NaCl赋予的离子强度。

[0070] 在一些实施方案中,制剂包含人C-肽。人C-肽在中性pH下带净电荷-3。在一些实施方案中,C-肽相对于胰岛素以约5:1至约1:5(以摩尔计)存在。在一些实施方案中,人C-肽相对于胰岛素以约2:1至约1:2存在,或者相对于胰岛素以大约等摩尔存在。

[0071] 在另外其他实施方案中,药物制剂包含具有暴露表面电荷(例如,可用电荷)的一个或多个分子,所述暴露表面电荷是正的或负的,足以静电结合至或以其他方式结合至(以及因此掩蔽胰岛素结合至)细胞、胞内结构或组织间隙流体上带负电荷或带正电荷的区域。

[0072] 本发明的药物组合物可以配制成对于所需用途和施用途而言适当的任何合适

的形式。例如,药物组合物可以采用以下形式:溶液、混悬液、乳剂、滴剂、片剂、丸剂、小丸(pellet)、胶囊、粉末、气雾剂、喷雾剂,或对于胰岛素施用而言合适的且可期望吸收改进的任何其他形式。

[0073] 在一些实施方案中,药物组合物被配制用于皮下施用,并且可以被配制为水性制剂。然而,本发明的制剂适用于各种施用途,其不限于肠胃外、真皮内、肌内、鼻内、舌下、肺部以及口服施用。在一个实施方案中,药物组合物被配制用于皮下施用,并且被配制用于使用输液装置,诸如本文描述的输液装置来递送。可替代地,制剂提供在预填充胰岛素泵或预填充注射笔和/或单剂量或多剂量小瓶或药筒中以供皮下施用。例如,制剂可以提供在包含以下团注剂量的小瓶中:1至20,000团注剂量,或1至约10,000团注剂量,或1至5,000团注剂量,或1至约1000团注剂量,或1至约100团注剂量,或1至约50团注剂量,或1至约25团注剂量。在一些实施方案中,小瓶或药筒足以向患者提供每天、每周,或每月胰岛素需求。小瓶可包含多种剂量,例如总体积为约3ml至约50ml,诸如总体积为约3ml至约10ml。

[0074] 在各种实施方案中,本文描述的药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,所述赋形剂或载体的选择将取决于所需施用途。另外,特定赋形剂在制剂中可以具有一种或多种功能。下表1提供了示例性赋形剂以及其在制剂中的示例性功能的列表。

[0075] 表1

[0076]

	等渗性	防腐	缓冲	稳定	增溶	抗聚集	跨膜	吸收
甘油	✓			✓				
甘露醇	✓			✓				
山梨糖醇	✓			✓				
丙二醇	✓					✓		
苯酚/间甲酚		✓		✓				
TRIS			✓	✓				
精氨酸			✓	✓	✓	✓		
组氨酸			✓	✓		✓		
天冬氨酸			✓		✓		✓	
谷氨酸				✓	✓		✓	
脯氨酸						✓		
赖氨酸						✓		
镁					✓			✓
柠檬酸盐			✓		✓	✓	✓	
烟酰胺 (Nicotinimide)				✓		✓		
表面活性剂				✓		✓		✓
烷基糖苷				✓		✓		

[0077] 在各种实施方案中,药物组合物包含以下各项中的一种或多种:药学上可接受的缓冲液、稳定剂、表面活性剂、增溶剂、电荷-掩蔽剂、抗聚集剂、扩散增强剂、吸收增强剂以及防腐剂。这些试剂可以组合使用并且协同地起作用,以例如增强胰岛素吸收,促进更为快

速的胰岛素药物代谢动力学并且提高胰岛素稳定性。

[0078] 在某些实施方案中,药物组合物可包含维持或调节制剂的等渗性的一种或多种试剂。这类试剂包括但不限于甘油、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、右旋糖、海藻糖、氯化钠和丙二醇(参见,例如,美国专利公开第2012/0225810号,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文)。在各种实施方案中,制剂可以是高渗的或低渗的。例如,药物组合物可包含被设计来使制剂具有高渗性的一种或多种试剂。示例性试剂包括可溶于制剂并且无法自由地渗透细胞的质膜的任何试剂,诸如甘油、右旋糖、甘露醇、NaCl以及KCl。

[0079] 在某些实施方案中,药物组合物可包含用于在特定pH下维持制剂的一种或多种缓冲剂。示例性缓冲剂包括但不限于磷酸钠、精氨酸、TRIS(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)、甘氨酸、L-组氨酸、HEPES、N,N-二羟乙基甘氨酸(bicine)、乙酸钠、碳酸钠、柠檬酸盐、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、N,N-二羟乙基甘氨酸、三(羟甲基)甲基甘氨酸(tricine)、苹果酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、天冬氨酸、乙二胺或其混合物。参见,例如,美国专利第6,906,028号和美国专利公开第2012/0225810号,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0080] 在某些实施方案中,药物组合物可包含用于稳定胰岛素制剂的一种或多种稳定剂。示例性稳定剂包括但不限于锌(例如,相对于制剂中的胰岛素的摩尔比小于0.05)、苯酚、间甲酚、苯甲酸盐、TRIS、非还原性碳水化合物(例如,甘露醇或葡聚糖)、表面活性剂(例如,聚山梨醇酯,诸如TWEEN,胆汁盐,脂肪酸盐,或磷脂,多元醇、甘油或山梨糖醇和蔗糖以及多元醇的部分和脂肪酸酯和醚,多元醇诸如SPAN聚山梨醇酯、MYRJ、BRIJ、TRITON以及CREMOPHOR的部分和脂肪酸酯和醚,聚氧乙烯醚以及聚乙二醇醚)、氨基酸(例如,L-精氨酸,L-谷氨酸,L-组氨酸,或L-甲硫氨酸)、烷基糖(例如,十二烷基- β -D-麦芽糖苷,十三烷基麦芽糖苷,十四烷基麦芽糖苷,蔗糖单十二烷酸酯,蔗糖单十三烷酸酯,蔗糖单十四烷酸酯)、A-L-S-L-A化合物、铬盐、丙酮、甲基乙基酮、甲基丙基酮、甲基异丙基酮、丙酮酸、乙醛酸、 α -丁酮酸、 α -酮戊二酸、乙酰乙酸、吡哆醛以及焦磷酸吡哆醛,单一或组合。

[0081] 在某些实施方案中,药物组合物可包含一种或多种增溶剂以避免制剂内的胰岛素或胰岛素类似物发生沉淀并且增强胰岛素或胰岛素类似物的溶解度。示例性增溶剂包括但不限于L-精氨酸、L-精氨酸类似物或二肽和三肽,其包含精氨酸、胍、镁、醇、有机酸的醇酯、含氮溶剂、磷脂、乙酸、抗坏血酸、柠檬酸、谷氨酸、天冬氨酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、己二酸、胍丁胺、4-胍基苯甲酸、胍基乙酸、胍基琥珀酸以及共聚氨基酸,单一或组合。

[0082] 在某些实施方案中,药物组合物可包含一种或多种抗聚集剂以避免溶液中的胰岛素聚集。示例性抗聚集剂包括但不限于精氨酸、聚山梨醇酯20、组氨酸、脯氨酸或脯氨酸衍生物、磺丁基醚- β -环糊精、三肽HTD、精氨酸离子或赖氨酸,以及丙二醇、柠檬酸和烟酰胺。

[0083] 在某些实施方案中,药物组合物可包含用于促进胰岛素或胰岛素类似物渗透和扩散穿过膜的一种或多种跨膜剂。示例性跨膜剂包括但不限于乙酸、抗坏血酸、柠檬酸、谷氨酸、天冬氨酸、琥珀酸、富马酸、马来酸以及己二酸,单一或组合。

[0084] 在某些实施方案中,药物组合物可包含用于促进胰岛素或胰岛素类似物通过各种机制中的任一个来吸收的一种或多种吸收增强剂。示例性吸收增强剂包括但不限于表面活性剂(例如,胆汁盐、脂肪酸的盐,或磷脂)、烟酰(nicotinic)试剂(例如,烟酰胺、烟酸、烟酸(niacin)、烟酰胺(niacinamide)、维生素B3及其任何盐)、胰腺胰蛋白酶抑制剂、镁盐、多元

不饱和脂肪酸、二癸酰基磷脂酰胆碱、氨基多羧酸、托美丁、癸酸钠、水杨酸、油酸、亚油酸、EPA、DHA、苯基酸、NO供体(例如,3-(2-羟基-1-(1-甲基乙基)-2-亚硝基联氨基)-1-丙烷胺,N-乙基-2-(1-乙基-羟基-2-1-亚硝基联氨基)-乙胺,或S-亚硝基-N-乙酰基青霉胺)、胆汁酸、胆汁酸的甘氨酸缀合形式、抗坏血酸钠、抗坏血酸钾、水杨酸钠、5水杨酸钾、乙酰基-水杨酸、水杨酰水杨酸、乙酰水杨酸铝、水杨酸胆碱、水杨酰胺、赖氨酸乙酰水杨酸、依沙酰胺、二氟尼柳和乙柳酰胺,单一或组合。

[0085] 在某些实施方案中,药物组合物可包含一种或多种扩散增强剂,诸如基础物质扩散增强剂。示例性扩散增强剂包括但不限于糖胺聚糖酶(例如,透明质酸酶)。

[0086] 在某些实施方案中,药物组合物可包含用于防止微生物生长的一种或多种防腐剂。示例性防腐剂包括但不限于苯酚、间甲酚、羟苯甲酯以及苯甲酸钠。

[0087] 在各种实施方案中,药物组合物可包含一种或多种血管舒张剂、抗炎剂、抗血栓形成剂、抗降解剂、胰岛素结合拮抗剂、抗纤维化剂、抗氧化剂、抗增殖剂、安神剂以及抗生素。这些试剂可以与本文描述的任何其他赋形剂和试剂结合使用并且可以协同地起作用,以例如增强胰岛素吸收,促进更为快速的胰岛素药物代谢动力学并且提高胰岛素或胰岛素类似物的稳定性。

[0088] 例如,药物组合物可包含增加区域内的流体流动的一种或多种血管舒张剂。示例性血管舒张剂包括但不限于一氧化氮(NO)供体(例如,硝化甘油、硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯、硝酸戊酯、赤藓醇、四硝酸酯和硝普盐)、组胺、2-甲基组胺、2-(2-吡啶基)乙胺、2-(2-噻唑基)乙胺、4-甲基组胺、罂粟碱、米诺地尔、双嘧达莫、胍苯哒嗪、腺苷、GPLC和L-肉碱的其他实施方案、精氨酸、前列腺素D₂、三磷酸腺苷、尿苷三磷酸、钾盐、以及在某些情况下的 α_1 和 α_2 受体拮抗剂(例如,哌唑嗪、酚苄明、酚妥拉明、地苯那明和妥拉唑林)、倍他唑、Dimaprit、 β_2 受体激动剂(例如,异丙肾上腺素、多巴酚丁胺、沙丁胺醇、特布他林、氨茶碱、茶碱、咖啡因,以及钙通道阻断剂(例如,氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、氯维地平、伊拉地平、依福地平、非洛地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、普拉地平(Prandipine)),单一或组合。

[0089] 药物组合物可包含一种或多种抗炎剂。在不希望受到理论限制的情况下,认为抗炎剂会减少细胞免疫反应并且因此限制输注部位附近氧化酶、某些血管收缩酶、细胞因子和胰岛素降解蛋白酶的产生,细胞碎片的累积以及输注导管周围的结缔组织囊膜的形成。抗炎剂还可以限制eNOS和nNOS的下调,从而有助于利用伴发的局部血管舒张来维持生物可利用的NO。示例性血管舒张剂包括但不限于硫代碳酸酯和白叶藤碱类似物、免疫抑制剂(例如,环孢霉素、他克莫司和西罗莫司/雷帕霉素)、酮咯酸、色甘酸钠、皮质醇、甲基强的松龙、强的松、地塞米松、乙酰半胱氨酸、水杨酸盐(酯)(例如,乙酰水杨酸、二氟尼柳、水杨酰水杨酸、三水杨酸胆碱镁、水杨酸钠、水杨酸镁、水杨酸三乙醇胺、水杨酸甲酯)、丙酸衍生物(例如,布洛芬、右布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、洛索洛芬)、乙酸衍生物(例如,吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、双氯芬酸、醋氯芬酸、萘丁美酮)、烯醇酸衍生物(例如,吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈昔康、氯诺昔康、伊索昔康)、芬那酸衍生物(例如,甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸)、COX-2抑制剂(例如,塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、帕瑞考昔、鲁米考昔、艾托考昔、非罗考昔)、磺苯胺(例

如,尼美舒利)、利克飞龙、H-哈巴昔、赖氨酸氯尼辛、阿霉素和他莫昔芬,单一或组合。

[0090] 药物组合物可包含一种或多种抗血栓形成剂或纤维蛋白溶解剂。在不希望受到理论限制的情况下,认为抗血栓形成剂会抑制凝血级联并且增强血栓溶解,从而减少会阻断任何输注部位附近的流体流动的血栓块。示例性抗血栓形成剂或纤维蛋白溶解剂包括但不限于抗凝血酶I-III、肝素、华法林、茴苄二酮、达那肝素、阿加曲班、来匹卢定、比伐卢定、磺达肝素、drotrecogin alfa、组织纤溶酶原活化剂(TPa)、链激酶和尿激酶,单一或组合。

[0091] 药物组合物可包含一种或多种抗降解剂。这类试剂可以减少贮点中的胰岛素降解,稳定胰岛素的分子间键和/或防止胰岛素的解折叠和淀粉样变性。示例性抗降解剂包括但不限于抑肽酶和人胰腺胰蛋白酶抑制剂、抗逆转录病毒剂(例如,沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、洛匹那韦、阿扎那韦、吠山那韦、替拉那韦和达芦那韦)、万珂(velcade)、 α 1-蛋白酶抑制剂、多西环素、海藻糖、L-精氨酸、L-甘氨酸、L-组氨酸、甘氨酸、烟酰胺、HP- β CD和环葡聚糖衍生物,单一或组合。在一个实施方案中,抗降解剂选自抑肽酶或海藻糖。

[0092] 药物组合物可包含一种或多种胰岛素结合拮抗剂。在不希望受到理论限制的情况下,认为这类试剂可以阻断皮下组织中的潜在的低亲和力结合部位,这将另外减缓胰岛素从贮点的扩散。示例性胰岛素结合拮抗剂包括例如,具有对其蛋白质序列的微小修饰的胰岛素类似物,所述微小修饰使得所述胰岛素类似物在功能上失活(例如,Leu-A3胰岛素)。

[0093] 药物组合物可包含一种或多种电荷-掩蔽剂。在不希望受到理论限制的情况下,认为这类试剂可以阻断皮下组织中的静电结合部位,这将另外减缓胰岛素从贮点的扩散。示例性电荷-掩蔽剂包括例如弱酸或强酸或碱以及离子盐。

[0094] 药物组合物可包含一种或多种抗纤维化剂。这类试剂可以阻断胞外基质通过成纤维细胞来加工。另外,这类试剂可以阻断输注导管周围的纤维囊的形成或增强所述纤维囊的降解。示例性抗纤维化剂包括但不限于基质金属蛋白酶(例如,胶原酶-1、-3和-4,明胶酶A和B,间充质溶解素-1、-2和-3,transin-1、基质溶解因子、弹性蛋白酶和其他)、他莫昔芬、纤维蛋白溶解剂诸如血纤蛋白溶酶、组织纤溶酶原活化剂(例如,阿替普酶,瑞替普酶和替奈普酶)、链激酶(例如,天然链激酶和阿尼普酶)以及尿激酶(例如,Abbokinase®)。

[0095] 药物组合物可包含一种或多种抗氧化剂。这类试剂可以对抗由氧化酶产生的氧自由基的前炎性和/或胰岛素降解作用。示例性抗氧化剂包括但不限于GPLC(甘氨酸丙酰-1-肉碱)、乙酰肉碱、L-肉碱和包含L-肉碱的其他实体、己酮可可碱、抗坏血酸、视黄醇、泛醌、褪黑激素、谷胱甘肽和相应的衍生物以及 α 硫辛酸。在一个实施方案中,抗氧化剂选自GPLC(甘氨酸丙酰-1-肉碱)、乙酰肉碱、L-肉碱或其他含L-肉碱的化合物、抗坏血酸、褪黑激素,或谷胱甘肽和相应的衍生物,单一或组合。

[0096] 药物组合物可包含一种或多种抗增殖剂。在不希望受到理论限制的情况下,认为抗增殖剂可以防止白细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和其他免疫或修复细胞的局部增殖,从而减少另外会位于输注导管相关损伤区域内的细胞的数目,在所述输注导管相关损伤区域内,这类细胞尤其会分泌胞外基质,所述胞外基质会阻塞血管或组织间隙流体流动和/或造成导管尖端的封堵。示例性抗增殖剂包括例如plavopiridol和紫杉醇。

[0097] 药物组合物可包含减少局部神经信号传导的一种或多种安神剂,所述神经信号传导否则可能会作为局部部位反应而存在。示例性安神剂包括但不限于硫酸镁、利多卡因、布

比卡因、依替卡因、异氟醚、氟烷、七氟烷、地氟醚、安氟醚、普鲁卡因、苯佐卡因、氯普鲁卡因、可卡因、环美卡因、二甲卡因/拉罗卡因、哌罗卡因、丙氧卡因、普鲁卡因/奴佛卡因、丙美卡因、丁卡因/阿美索卡因、阿替卡因、辛可卡因/狄布卡因、左布比卡因、利多卡因(lignocaine)、甲呱卡因、丙胺卡因、罗哌卡因、三甲卡因、蛤蚌毒素、新蛤蚌毒素、河豚毒素、薄荷醇、丁香酚以及神经节后肾上腺素阻断剂(例如,胍乙啶和溴苄胺),单一或组合。在一个实施方案中,安神剂是硫酸镁、利多卡因、布比卡因,或罗哌卡因。

[0098] 药物组合物还可包含一种或多种抗生素。示例性抗生素包括但不限于防腐剂(以高于正常水平被包括在内)、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、妥布霉素、巴龙霉素、壮观霉素、格尔德霉素、除莠霉素、利福昔明、链霉素、氯碳头孢(loracarbef)、厄他培南、多尼培南、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑啉、先锋霉素(cefalotin)或头孢噻吩(cefalothin)、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢罗齐、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、头孢洛林酯、头孢吡普、替考拉宁、万古霉素、特拉万星、克林霉素、林可霉素、达托霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素、螺旋霉素、氨曲南、呋喃唑酮、呋喃妥因、利奈唑胺、泊西唑胺(posizolid)、雷得唑胺(radezolid)、特地唑胺、阿莫西林、氨苄西林、阿洛西林、羧苄西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、甲氧西林、萘夫西林、苯唑西林、青霉素g、青霉素v、哌拉西林、替莫西林、替卡西林、阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素b、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、萘啶酮酸、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、格帕沙星、司帕沙星、替马沙星、磺胺米隆、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲噁唑、磺胺二甲异噁唑(sulfanilimide)(原始)、柳氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(复方新诺明)(tmp-smx)、偶氮磺胺(sulfonamidochrysoidine)(原始)、地美环素、多西环素、米诺环素、土霉素、四环素、氯法齐明、氨苯砞、卷曲霉素、环丝氨酸、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、异烟肼、吡嗪酰胺、利福平、达福普汀、利福喷丁、链霉素、肿凡纳明、氯霉素、磷霉素、梭链孢酸、甲硝唑、莫匹罗星、平板霉素、奎奴普丁/达福普汀、甲砒霉素、替加环素、替硝唑以及甲氧苄啶,单一或组合。

[0099] 在各种实施方案中,药物组合物还可包含例如用于肺和肠应用的打开紧密连接的一种或多种肽剂。这类肽剂包括但不限于闭锁小带毒素(ZOT)、连蛋白,或肽FCIGRL(参见,例如,美国专利公开第2008/0014218号和第2007/0196272号,以及美国专利第8,557,763号和第8,728,491号,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文)。

[0100] 在各种实施方案中,本发明的药物组合物可包含本文描述的远低于最低全身效应水平的浓度的任何试剂。在一些实施方案中,本文描述的一种或多种试剂的组合会对例如增强胰岛素吸收,促进更为快速的胰岛素药物代谢动力学以及提高胰岛素稳定性产生协同作用。下表2列出了一些试剂的示例性给药范围。

[0101] 表2

[0102]

试剂	全身剂量范围	赋形剂剂量范围
哌唑嗪	0.5 -40 mg/天	0.09-144 µg/天
酚苄明	20-120 mg/天	1-120 µg/天
酚妥拉明	5 mg/天	1-20 µg/天
地苯那明	161-420 mg/天	32.2-1680 µg/天
妥拉唑林	40-200 mg/天	8-800 µg/天
氯丙嗪	30-400 mg/天	1.92-51.2 µg/天
氟哌啶醇	1-15 mg/天	0.12-36 µg/天
罂粟碱 HCl	30-960 mg/天	6 至 3840 µg/天
硝普钠	210-7000 µg/天	0.042-28 µg/天
KCl	至多 29.8 g/天	2.98-59.6 mg/天
ATP	至多 5.04 g/天	1.008-20.16 mg/天
PGD2 (前列腺素 D2)	至多 51.6 mg/天	10.32-206.4 µg/天
硝酸异山梨酯	40-60 mg/天	6-120 µg/天
单硝酸异山梨酯	20-60 mg/天	4 至 240 µg/天
L-精氨酸	30 g/天	6-120 mg/天
胍苯哒嗪	200-300 mg/天	15.2-456 µg/天
腺苷	6-30 mg/天	1.2-6 µg/天
双嘧达莫	300-400 mg/天	12-240 µg/天
二氮嗪	210-1050 mg/天	42-4200 µg/天
米诺地尔	5-40 mg/天	0.9-360 µg/天
组胺	1.925-2.8 mg/天	0.385-11.2 µg/天
缓激肽	30-90 mg/天	5.82-349.2 µg/天
GPLC (甘氨酸内酰-L-肉碱)	1500 mg/天	48-960 µg/天
硝酸甘油	0.4-1.2 mg/天	0.0308-1.848 µg/天
丁四硝酯	30-50 mg/天	6-200 µg/天
异丙肾上腺素	0.02-0.26 mg/天	0.004-1.04 µg/天
多巴酚丁胺	50.4-4032 mg/天	10.08-16128 µg/天
沙丁胺醇	6-32 mg/天	8-86.4 µg/天
特布他林	0.25-3 mg/天	0.05-12 µg/天
氨茶碱	至多 1125 mg/天	0.225-4.5 mg/天
茶碱	至多 900 mg/天	0.18-3.6 mg/天
咖啡因	65-1200 mg/天	13-4800 µg/天
氨氯地平	5-10 mg/天	0.77-30.8 µg/天

[0103]

试剂	全身剂量范围	赋形剂剂量范围
阿雷地平	5-20 mg/天	0.18-14.4 µg/天
阿折地平	8-16 mg/天	0.288-5.76 µg/天
巴尼地平	5-20 mg/天	0.145-11.6 µg/天
贝尼地平	2-8 mg/天	0.072-5.76 µg/天
西尼地平	5-20 mg/天	0.18-14.4 µg/天
氯维地平	24-504 mg/天	4.8-2016 µg/天
伊拉地平	5 至 20 mg/天	1 至 74 µg/天
依福地平	20-60 mg/天	0.72-43.2 µg/天
非洛地平	2.5-10 mg/天	0.0825-6.6 µg/天
拉西地平	2-8 mg/天	0.074-5.92 µg/天
乐卡地平	10-30 mg/天	0.2-12 µg/天
马尼地平	10-20 mg/天	0.96-38.4 µg/天
尼卡地平	60-120 mg/天	4.2-168 µg/天
硝苯地平	30-60 mg/天	2.7-108 µg/天
尼伐地平	8-16 mg/天	0.264-10.56 µg/天
尼莫地平	360 mg/天	9.36-187.2 µg/天
尼索地平	17-34 mg/天	0.17-6.8 µg/天
尼群地平	10-80 mg/天	0.46-73.6 µg/天
普拉地平	1-4mg/天	0.036-2.88 µg/天
胍乙啶	10-100 mg/天	0.53-106 µg/天
溴苄胺	350-700 mg/天	210-11200 µg/天
DMSO	7-15 g/天	1.4-104 mg/天
甘露醇	50-200 g/天	10-800 mg/天
白蛋白	1.75-3.5 g/天	0.35-14 mg/天
他莫昔芬	20 mg/天	4-80 µg/天
聚山梨醇酯 80	不适用	0.005-1672 µg/天
聚山梨醇酯 20	不适用	.002-224 µg/天
链激酶	1500000 IU/天	300-6000 IU/天
链道酶	不适用	25-500 U/天
尿激酶	308000 IU/天	61-1232 IU/天
rtPA	15-90 mg/天	3-360 µg/天
透明质酸酶		300 U/ml
乙酰半胱氨酸	10.5 g/天	2.1-42 mg/天
DNA 酶	2.5 mg/天	0.075-1.5 µg/天
胰凝乳蛋白酶		
胶原酶	2.32 mg/ml	0.46-9.28 µg/ml
血红蛋白溶酶	2.5 mg/ml	.5-10 µg/ml
MMP		
肝素	5,000-20,000u	1-80 u
地塞米松	0.5-9mg/天	0.1-36 µg/天
皮质醇	100-500mg/天	20-2000 µg/天
甲强龙(Solumedrol)	10-40mg	2-160 µg/天
美卓乐(Medrol)	4-48mg/天	0.72-172 µg/天
利多卡因	50-100mg	10-400 µg

[0104]

试剂	全身剂量范围	赋形剂剂量范围
布比卡因	7.5-10.5mg	1.5-42 μg
普鲁卡因	50-100 mg	10-400 $\mu\text{g}/\text{天}$
依替卡因	560 mg/天	0.112-2.24 mg/天
Ropivican	5-200mg	1-800 $\mu\text{g}/\text{天}$
Mepivican	400mg- 1000mg/天	80-4000 $\mu\text{g}/\text{天}$
抑肽酶	10,000-500,000 KIU/天	2-2000 KIU/天
乙酰水杨酸	1-3 g/天	0.2-12 mg/天
烟酰胺	0.05-500 mg/天	0.01-2000 $\mu\text{g}/\text{天}$
酮咯酸	3-120 mg/天	6-480 $\mu\text{g}/\text{天}$
水杨酸钠	560 mg/天	0.112-2.24 mg/天
水杨酸镁	460-3600 mg/天	0.092-14.4 mg/天
水杨酸三乙醇胺		
水杨酸甲酯		
色甘酸钠	800-2800 mg/天	1.6-112 $\mu\text{g}/\text{天}$
环孢素	3-10 mg/天	0.042-2.8 mg/天
他克莫司	700-3500 $\mu\text{g}/\text{天}$	0.14-14 $\mu\text{g}/\text{天}$
西罗莫司(雷帕霉素)	2 mg/天	0.06-1.2 $\mu\text{g}/\text{天}$
GPLC (甘氨酸丙酰-L-肉碱)	1500 mg/天	0.3-6 mg/天
己酮可可碱 (Pentoxifylline)	1200 mg/天	0.24-4.8 mg/天
抗坏血酸	0.1-2 g/天	0.2-8 mg/天
视黄醇	700 至 900 $\mu\text{g}/\text{天}$	0.112-2.88 $\mu\text{g}/\text{天}$
泛醌	1200 mg/天	240-4800 $\mu\text{g}/\text{天}$
褪黑激素	2 mg/天	0.2-4 $\mu\text{g}/\text{天}$
α 硫辛酸,	600-1200 mg/天	0.12-4.8 mg/天
紫杉醇(紫杉酚)	135 mg/m^2	0.027-0.54 mg/m^2

[0105] 在各种实施方案中,药物组合物不包含锌,或者包含小于0.05摩尔锌/摩尔胰岛素。

[0106] 应理解,根据本发明有待施用的胰岛素或单体胰岛素类似物或二聚体胰岛素类似物将根据例如具体剂型和施用模式以及患者的疾病来变化。

[0107] 胰岛素或单体胰岛素类似物或二聚体胰岛素类似物的个别剂量可以如下方式配制:例如,约1U/ml(1胰岛素单位/ml)至约2000U/ml,或约1U/ml至约1000U/ml,或约1U/ml至约500U/ml,或约1U/ml至约400U/ml,或约1U/ml至约300U/ml,或约1U/ml至约200U/ml,或约1U/ml至约100U/ml,或约1U/ml至约50U/ml,或约1U/ml至约10U/ml。在一些实施方案中,所述制剂每次团注施用包含1U至约100U,诸如在一些实施方案中为约1U至约20U(例如,约5U、约10U、约12U,或约15U)。

[0108] 在各种实施方案中,本发明的药物组合物提供在施用之后小于约40分钟,或小于约30分钟,或小于约20分钟,或小于约15分钟,或小于约10分钟,或在施用之后小于约5分钟(在各种实施方案中)的胰岛素活性起效(例如,可以 $1/2T_{\text{max}}$ -前期测量)。

[0109] 在各种实施方案中,药物组合物提供如通过例如 C_{max} 和/或 T_{max} 测量的快速胰岛素吸收特征。如本文所使用, C_{max} 是在药物施用之后观察到的所述药物的最大或峰值浓度。如本文所使用, T_{max} 是最大浓度(C_{max})出现的时间。在某些实施方案中,药物组合物在施用之后

小于约120分钟,或小于约90分钟,或小于约60分钟,或小于约50分钟,或小于约40分钟,或小于约30分钟,或小于约20分钟,或小于约15分钟达到 $T_{\max}$ 。

[0110] 在各种实施方案中,药物组合物提供较短的胰岛素活性持续时间。在某些实施方案中,药物组合物提供在施用之后约5小时或更少、约4小时或更少、约3小时或更少,或约2小时或更少的胰岛素活性持续时间。在另一实施方案中,药物组合物提供在施用之后约1至2小时的胰岛素活性持续时间。在一些实施方案中,活性持续时间以胰岛素作用衰减至小于1/2最大活性时所经历的时间测量。

[0111] 在示例性实施方案中,药物组合物在活性持续时间为约2小时或更少的情况下在皮下注射之后提供约30分钟或更少或约20分钟或更少的胰岛素活性起效(例如,以1/2 $T_{\max}$ 测量)。

[0112] 在各种实施方案中,药物组合物提供增强的储存稳定性。在某些实施方案中,药物组合物在25℃下稳定至少约1个月,或至少约3个月,或至少约6个月,或至少约12个月,或至少约18个月,或更久,而不会显著形成胰岛素原纤维。

[0113] 在另外的实施方案中,药物组合物在25℃下六个月后维持至少约60%效力、约70%效力、约80%效力、约90%效力,或约95%效力。在另一个实施方案中,药物组合物在30℃下在9个月之后维持至少约60%效力、约70%效力、约80%效力、约90%效力,或约95%效力。在另一实施方案中,药物组合物在25℃下在12个月之后维持至少约60%效力、约70%效力、约80%效力、约90%效力,或约95%效力。

[0114] 一方面,本发明提供装置,所述装置使得能够输注包含胰岛素或胰岛素类似物或其他药品的药物制剂,以使得所述输注展现出增强的药物特性诸如更为快速的药物代谢动力学(例如,快速作用起效和/或较短持续时间)。在一个实施方案中,本发明提供装置,所述装置会对药物制剂诸如胰岛素或胰岛素类似物的皮下输注和从皮下贮点到循环中对所述药物制剂的吸收产生增强作用。在不希望受到理论限制的情况下,认为本发明的输注装置会增强活性剂从注射贮点到血管和淋巴管两者的扩散,并且增大活性剂被吸收到这些血管中的速率。在一些实施方案中,与淋巴管对比,本发明改进了血管对活性剂的摄取。

[0115] 在各种实施方案中,本发明提供一种用于与药物制剂和一个或多个能量递送系统,诸如超声波换能器、触器和/或电泳电极一起使用的输液装置。在一些实施方案中,药物制剂是胰岛素制剂,所述胰岛素制剂可包含本领域中已知的和/或如本文所述的任何胰岛素或胰岛素类似物。在一个实施方案中,用于与输液装置一起使用的胰岛素制剂与天然人胰岛素相比较展现出快速的六聚体分解。在另一个实施方案中,胰岛素制剂是含稳定单体或二聚体胰岛素类似物制剂的基本上不含锌的制剂。在另一实施方案中,胰岛素制剂包含如本文所述的任何胰岛素药物组合物。

[0116] 在一些实施方案中,试剂是皮下注射之后无法快速吸收的蛋白质、肽、寡核苷酸,或小分子活性剂。在一些实施方案中,活性剂是抗体或其抗原结合部分,或者是细胞因子或生长因子。在一些实施方案中,诸如输液装置中采用电泳的那些活性剂,活性剂具有至少-2的净负电荷或至少+2的净正电荷。

[0117] 在各种实施方案中,输液装置包括第一主体、粘附表面、皮下输注导管,以及一个或多个能量递送系统,所述能量递送系统选自超声波换能器、触器和电泳电极。输液装置可包括使得能够轻易地将输注导管放置或插入到皮肤中的附加伴随装置。

[0118] 在各种实施方案中,输液装置包括可能连接了其他零件的第一主体。在一个实施方案中,主体由塑料,诸如半刚性塑料构成。

[0119] 在各种实施方案中,输液装置包括粘附表面。粘附表面将输液装置固持到皮肤表面上。

[0120] 在各种实施方案中,输液装置包括导管。更确切地说,输液装置包括皮下输注导管。在一个实施方案中,导管从第一主体延伸穿过粘附表面的平面,穿过真皮而进入到皮下层中。在一个实施方案中,导管在皮下层中伸入约1mm至约10mm。例如,所述导管可以在皮下层中伸入约3mm、约5mm、约6mm、约7mm、约8mm、约9mm,或约10mm。在一个实施方案中,导管在皮下层中伸入约7mm。导管可以由各种材料制成,所述材料包括但不限于特氟隆或金属。

[0121] 输液装置还可包括供液管或可能连接了供液管的端口。供液管在连接时与输注导管连续流体连通,以使得活性剂(例如,胰岛素)可以泵运穿过供液管而进入到导管中。在各种实施方案中,活性剂储器可以连接至供液管以及与所述供液管断开。

[0122] 在某些实施方案中,输液装置可操作地连接至泵,并且控制器可操作地连接至活性剂(例如,胰岛素)储器以用于通过供液管将活性剂递送至导管。泵包括驱动旋转活塞、压缩皮囊、注射器或其他机构的泵运机构,诸如阶梯管(step)、电子机械、电化学、化学,或其他电机。控制器通常包括任选地包括在第一主体中的微处理器、控制算法和界面显示器。控制器还可包括任选地包括在第一主体中的一个或多个外部用户控制和/或通信接口。例如,控制器可包括一个或多个输入控制,诸如按钮,任选地外部输入端口,任选地无线通信接口;以及一个或多个致动器接口,所述一个或多个致动器接口被设计成驱动泵运机构以及可能的其他装置。

[0123] 在某些实施方案中,储器被包括在可以从第一主体拆下来的第二主体中。在这类实施方案中,粘附表面可以位于第二主体上。在一个实施方案中,第二主体还包括输注导管。由于活性剂需要重新补足,可以不时地更换第二主体。

[0124] 在一些实施方案中,输液装置包括超声波换能器。在一些实施方案中,超声波换能器是低强度超声波(LITUS)换能器。在其他实施方案中,输液装置包括触器,诸如低频压电触器。在一些实施方案中,换能器或触器定位在输注导管的远端上方。在其他实施方案中,换能器或触器放置在输液装置的主体内的某一其他位置处。在一些实施方案中,换能器或触器被包括在第一主体内。例如,输液装置的主体可以具有第一主体(1),所述第一主体(1)包括换能器或触器(3);以及第二主体,所述第二主体连接至粘附表面和输注导管(2)。图7A和图7B。

[0125] 在各种实施方案中,换能器或触器是能量有效的,使用例如约1 μ W、约10 μ W、约0.1mW,或约1mW,或约10mW功率。例如,换能器或触器可以由为泵供电的电池来供电。任选地,换能器或触器由泵中的信号发生器驱动,所述信号发生器由泵控制。可替代地,换能器或触器由输液装置自身内的可再充电电池供电,由输液装置自身内的信号发生器驱动,和/或由输液装置上的开关或者有线或无线远程控制(例如,利用蓝牙、Zigbee,或其他无线协议)来控制。

[0126] 在一些实施方案中,超声波换能器发射范围为约0.1MHz至约5MHz、约0.2至约3MHz、约0.2至约2.5MHz、约0.2至约2MHz、约0.2至约1.5MHz、约0.2至约1MHz、约0.2至约0.5MHz、约0.5至约3MHz、约0.5至约2.5MHz、约0.5至约2MHz、约0.5至约1.5MHz、约0.5至约

1MHz、约1MHz至约2MHz,或约1MHz至约1.5MHz(包括其间的所有值和范围)的信号。例如,超声波换能器可以发射约0.1MHz、约0.2MHz、约0.3MHz、约0.4MHz、约0.5MHz、约0.6MHz、约0.7MHz、约0.8MHz、约0.9MHz、约1.0MHz、约1.5MHz、约2.0MHz、约2.5MHz、约3.0MHz、约3.5MHz、约4.0MHz、约4.5MHz,或约5.0MHz(包括其间的所有值和范围)的信号。

[0127] 在一些实施方案中,压电触器发射频率小于约2kHz,或小于约1kHz,诸如约0.1kHz至约1.0kHz的信号。在一个实施方案中,压电触器发射频率小于约1kHz的信号。在不希望受到理论限制的情况下,认为这种低频触器可以复制输注部位上振动按摩的效果。

[0128] 不同的频率与不同的组织共振(例如,1mm²脂肪小叶可以具有约170kHz的特征频率)。因此,在一个实施方案中,换能器可以在各种频率下并以不同的模式来驱动。在一个实施方案中,换能器或触器产生矩形波,所述矩形波产生多个谐波。在另一个实施方案中,换能器或触器产生锯齿波或可以具有更大动力效应的其他形式。在各种实施方案中,换能器或触器可以连续地递送信号。在其他实施方案中,换能器或触器可以递送脉冲信号(例如,10%关和90%开;20%关和80%开;30%关和70%开;40%关和60%开;或50%开和50%关),所述脉冲信号在相对静止的组织中可以更为有效。在各种实施方案中,换能器或触器在低功率电平、中等功率电平或高功率电平下操作。

[0129] 超声波或触器可以在胰岛素输注之前、期间和/或之后操作。

[0130] 在各种实施方案中,粘附表面是超声波传输的,尤其是在超声波定位在包括胰岛素储器和粘附表面的第二主体上方的第一主体中的实施方案中。

[0131] 在一些实施方案中,输液装置包括电泳电极。如本文所展示,向胰岛素贮点施加电场可以使胰岛素以1到2mm/分钟的速率迁移穿过凝胶,这取决于胰岛素的电荷。在不希望受到理论限制的情况下,认为电场可以将胰岛素向上拉向正好位于皮下层上方的真皮中的深层血管丛,在所述皮下层中,可以更快速地吸收胰岛素。在各种实施方案中,输液装置可以在输液装置的远端位于真皮下方不到6mm时在5分钟或更少时间内将胰岛素抽拉至富含毛细管的血管丛。

[0132] 在一个实施方案中,以及如图8A和图8B中所示,输液装置可包括至少两个电泳电极。在一个实施方案中,第一电泳电极(4)接近输注导管的远端。在一些实施方案中,第一电泳电极部分通过一根或多根导电金属线或塑料绝缘线连接至电压源,所述导电金属线或塑料绝缘线包埋在输注导管的管腔的内表面或外表面中或者附接至所述内表面或外表面。在一些实施方案中,整个输注导管的管腔是导电的,或者包括在一个或多个表面上涂布有绝缘膜的导电管腔或绝缘管腔。在一些实施方案中,远端上的电极是至少1mm长,并且可以包围管腔的整个圆周。可替代地,可能有多个输注导管电极沿输注导管放置。在一个实施方案中,输注导管的管腔可以沿其长度穿孔以使得输注物从管腔而不是从远端排出。

[0133] 在一个实施方案中,第二电泳电极(5)位于皮肤表面上。任选地,第二电泳电极附接至粘附表面。图8C。第二电泳电极可以具有涂层,所述涂层被设计来增加皮肤的导电性,诸如生物相容的电化学凝胶或粘附剂。在一个实施方案中,第二电泳电极可以定位在输注导管的远端上方。图8C。在另一个实施方案中,皮肤表面第二电泳电极在输注导管进入真皮的点周围形成图案,诸如环或方形或一系列不连续的形状(图9)。在另一个实施方案中,皮肤表面第二电泳电极位于与输注导管相距一定距离处。在另一个实施方案中,所有或部分粘附表面是导电的并且用作电极。在一个替代实施方案中,皮肤表面电极位于皮肤表面上

方并且不直接接触皮肤。

[0134] 在各种实施方案中,第一电泳电极和第二电泳电极连接至电压源(6)的对置端。在一个实施方案中,第一电泳电极是阴极,并且第二电泳电极是阳极。在其他实施方案中,第一电泳电极是阳极,并且第二电泳电极是阴极。实际选择将基于例如活性剂的电荷。在一个实施方案中,电极通过电导体连接至接口插头,所述接口插头被设计用于容易地连接至电压源或从所述电压源断开。在各种实施方案中,电压源提供恒定电压。电压可以是在约0.1伏特至约20伏特、约0.1伏特至约19伏特、约0.1伏特至约18伏特、约0.1伏特至约17伏特、约0.1伏特至约16伏特、约0.1伏特至约15伏特、约0.1伏特至约14伏特、约0.1伏特至约13伏特、约0.1伏特至约12伏特、约0.1伏特至约11伏特、约0.1伏特至约10伏特、约0.1伏特至约9伏特、约0.1伏特至约8伏特、约0.1伏特至约7伏特、约0.1伏特至约6伏特、约0.1伏特至约5伏特、约0.1伏特至约4伏特、约0.1伏特至约3伏特,或约0.1伏特至约2伏特(包括其间的所有值和范围)的范围。在一个实施方案中,电压是在约1伏特至约15伏特或约1伏特至约10伏特的范围。在一个实施方案中,电压是约1伏特、约2伏特、约3伏特、约4伏特、约5伏特、约6伏特、约7伏特、约8伏特、约9伏特、约10伏特、约11伏特、约12伏特、约13伏特、约14伏特、约15伏特、约16伏特、约17伏特、约18伏特、约19伏特,或约20伏特,包括其间的所有值和范围。

[0135] 在一个实施方案中,电压源由胰岛素泵中的电池供电并且由泵控制。在这个实施方案中,电压源通过沿胰岛素供液管延伸或包埋在其中的金属线连接至输液装置。在替代实施方案中,电压源由输液装置自身内的可再充电电池供电和/或由输液装置上的开关或者有线或无线远程控制(例如,利用蓝牙、Zigbee、WiFi,或其他无线协议)来控制。在一个实施方案中,电压源和控制器被包括在与第一、一次性主体装配在一起的第二、可再用主体中,所述第一、一次性主体连接至粘附表面、输注导管和电极,并且具有接口机构以确保第一主体和第二主体的管腔与金属线之间的适当连接。

[0136] 在一个实施方案中,可以在团注输注之前不久或团注输注时开启电压,并且在0.5、1、1.5或2小时或者某一其他时间量之后手动关闭或在定时或远程控制下关闭所述电压。在一个优选的实施方案中,这个开关控制将通过泵来控制,即直接通过致动器接口或间接通过无线连接来控制。

[0137] 在一个实施方案中,电压源负极连接至第一电泳电极。在一个实施方案中,对施加的电压进行调节以便于产生约0.2到约5.0mA的电流。

[0138] 电泳电极可以由任何导电材料或经掺杂变得导电的材料制成。在一个实施方案中,电泳电极包括导电涂层。导电涂层还可包含具有抗微生物特征的材料。在一个实施方案中,导电涂层可包含具有抗微生物特征的含银化合物。另外,已发现由本发明的电泳电极之间的电流产生的电场具有防污浊和抗微生物作用。因此,在一个实施方案中,电极之间的电流足以产生生物电效应。

[0139] 在电极被包括在第二主体上方具有粘附表面的第一主体中的各种实施方案中,第二主体和粘附表面是导电的。

[0140] 在一个实施方案中,本发明的输液装置还包括胰岛素储器。在另外一个实施方案中,本发明的输液装置还包括导管插入装置。在一个替代实施方案中,第一电泳电极可以定位在传感器诸如葡萄糖传感器近侧,定位在所述传感器远侧,或者与所述传感器一体成型,所述传感器也驻留在输注导管上。在另一个实施方案中,电极可以延伸越过输注导管管腔

的末端或者安装在延伸越过管腔末端的部件上。在一个替代实施方案中,输注导管可以通过与与所述输注导管分离的方式置于皮下组织中的电泳电极来更换或补充。

[0141] 在各种实施方案中,超声波换能器、触器或电泳系统可用于增强速效胰岛素,或基础胰岛素,或两者的吸收。

[0142] 在各种实施方案中,如本文所述的输液装置的各种部件会对例如促进胰岛素吸收以及促进更为快速的胰岛素药物代谢动力学产生协同作用。例如,本发明的胰岛素输液装置可包括超声波换能器、触器和/或电泳电极的组合,所述组合会对例如增强胰岛素吸收产生协同作用。

[0143] 与输液装置和输注导管的使用相关联的一个挑战是维持长期开放性。目前,FDA要求每2-3天更换输液装置。这是因为存在导管阻塞的风险,这归因于存在由身体的免疫反应产生的纤维囊。纤维囊可能会阻碍胰岛素的扩散和输注物的流动。另外,由导管放置和放置后移动引起的组织损伤和创伤触发的炎症级联和对应的细胞免疫反应会导致导管周围细胞碎片的累积并且会阻碍来自导管的胰岛素的流动。另外,导管放置区域周围感染的风险也会随使用时间增加。除了增强胰岛素吸收之外,在一些实施方案中,本发明还使得输液装置持续使用超过3天,诸如至少约5天,或至少约1周,或至少约2周,或至少约1个月。

[0144] 因此,在各种实施方案中,本发明的药物组合物对凝固级联进行限制以减缓血栓的形成,限制细胞免疫反应,并且减少原纤维化,从而产生增强的导管开放性。本发明的药物组合物还会阻碍导管放置创伤中的微生物诸如细菌和真菌的生长以便于减少感染。例如,本发明的药物组合物减少导管放置部位周围的灼热、刺激和炎症。

[0145] 确切地说,可以向本发明的药物组合物添加各种试剂以促进导管开放性和/或增强导管周围创伤的胰岛素吸收。

[0146] 在某些实施方案中,增加流过脂肪组织毛细管和小静脉的血流的试剂可以被包含在药物组合物中。这些试剂包括 α_2 和 α_1 受体阻断剂,诸如哌唑嗪、酚苄明、酚妥拉明、地苯那明、妥拉唑林、氯丙嗪以及氟哌啶醇。在一个实施方案中,直接松弛小动脉和/或静脉平滑肌的试剂可以被包含在内。这类试剂包括但不限于肼苯哒嗪(存在或不存在皮肤血流)、腺苷、双嘧达莫、二氮嗪、米诺地尔、罂粟碱、硝普盐、哌唑嗪、组胺、缓激肽、硝酸甘油、硝酸异山梨酯、亚硝酸异戊酯、赤藓醇以及四硝酸酯。在一个实施方案中,B2受体激动剂诸如异丙肾上腺素、多巴酚丁胺、沙丁胺醇、特布他林、氨茶碱、茶碱,或咖啡因可以被包含在内(单一或组合)。在一个实施方案中,钙通道抑制剂可以被包含在内。这类抑制剂包括但不限于氨氯地平(Norvasc)、阿雷地平(Sapresta)、阿折地平(Calblock)、巴尼地平(HypoCa)、贝尼地平(Coniel)、西尼地平(Atelec、Cinalong、Siscard)、氯维地平(Cleviprex)、伊拉地平(DynaCirc、Prescal)、依福地平(Landel)、非洛地平(Plendil)、拉西地平(Motens、Lacipil)、乐卡地平(Zanidip)、马尼地平(Calslot、Madipine)、尼卡地平(Cardene、Carden SR)、硝苯地平(Procardia、Adalat)、尼伐地平(Nivadil)、尼莫地平(Nimotop)、尼索地平(Baymycard、Sular、Syscor)、尼群地平(Cardif、Nitrepin、Baylotensin)以及普拉地平(Acalas),单一或组合。在一个实施方案中,阻断神经节后肾上腺素能神经的试剂(例如,胍乙啶、溴苄胺)可以被包含在内。在一个实施方案中,在局部组织中减少氧,降低pH以及增加二氧化碳的试剂可以被包含在内。认为这类试剂可以增加内皮源性一氧化氮、非酯化脂肪酸、前列腺素以及腺苷,从而引起小动脉扩张。在一个实施方案中,激活脂肪细胞上的 α_1 和 B_1

受体的试剂可以被包含在内。此外,本发明的药物组合物可以结合例如增加心输出量和总血流的途径诸如锻炼,以及结合局部加热或被设计来增加局部血流的其他能量递送一起施用。

[0147] 在某些实施方案中,增加血浆中通过毛细管和小静脉壁而进行的吸收的试剂可以被包含在药物组合物中。认为这些试剂起到增强毛细管、小静脉和淋巴管对胰岛素的摄取的作用。在一个实施方案中,提高毛细管和小静脉渗透性的试剂被包含在内。这类试剂包括例如H₂受体激动剂,诸如组胺、2-甲基组胺、2-(2-吡啶基)乙胺和2-(2-噻唑基)乙胺,以及H₂受体激动剂,诸如4-甲基组胺、倍他唑和Dimaprit,单一或组合。在一个实施方案中,可以采用较高胰岛素浓度来增加从组织到血浆的胰岛素浓度梯度。在另一实施方案中,可以使用增加组织液内的流体静压的试剂。这类试剂包括例如3%高渗盐水、组胺、甘露醇、白蛋白以及葡聚糖。在另一个实施方案中,可以使用减小组织液内的渗透压的试剂。

[0148] 在某些实施方案中,增加活性剂(例如,胰岛素)扩散的试剂可以被包含在药物组合物中。这些试剂可用于最小化血块密度,溶解肉芽组织内的纤维蛋白、DNA和胞外基质结缔组织(胶原,弹性蛋白,透明质酸),同时不影响胰岛素的生物活性。作为非限制性实例,这些试剂包括透明质酸酶(Hyaluronidase)、乙酰半胱氨酸、链激酶、链道酶、尿激酶、重组组织纤溶酶原活化剂、脱氧核糖核酸酶、胰凝乳蛋白酶、胶原酶、血纤蛋白溶酶、脱氧核糖核酸酶、基质金属蛋白酶、肝素以及糖皮质激素,诸如地塞米松、皮质醇、甲强龙和美卓乐,单一或组合。

[0149] 在某些实施方案中,增加流入淋巴管的活性剂(例如,胰岛素)流动的试剂可以被包含在药物组合物中。这些试剂增加从输注导管周围的肉芽组织流至淋巴管的活性剂流动。在一个实施方案中,增加组织液内的流体静压的试剂可以被包含在内。这些试剂包括例如组胺、2%-3%高渗盐水、尿素和葡萄糖。用于使制剂具有高渗性的其他试剂包括甘油、右旋糖、甘露醇、NaCl和KCl,以及先前提及其他试剂。在一个实施方案中,增加组织液内的含水量的试剂可以被包含在内。这些试剂包括例如水、组胺和2%-3%高渗盐水。在另一个实施方案中,通过增加肌肉运动和分钟通气量来增加淋巴液流动的试剂可以被包含在内。

[0150] 在某些实施方案中,最小化活性剂(例如,胰岛素)降解的试剂可以被包含在药物组合物中。在不希望受到理论限制的情况下,认为这类试剂抑制嗜中性细胞、单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞以及血小板的活性,它们累积在组织创伤之后的肉芽组织内,并且释放使输注导管周围的胰岛素降解的蛋白酶、脂肪酶、氧自由基、IL-1、IL-6、IL-8、MCP-1以及TNF。这些试剂包括但不限于糖皮质激素诸如地塞米松、皮质醇、甲强龙和美卓乐,麻醉剂诸如利多卡因、布比卡因、普鲁卡因、依替卡因、Ropivican、Mepivican、异氟醚、氟烷、七氟烷、地氟醚和安氟醚,抑肽酶或traysylol,阿司匹林和非甾体抗炎药(NSAID),色甘酸钠,以及免疫抑制药诸如环孢素、他克莫司和西罗莫司,单一或组合。

[0151] 在某些实施方案中,促进创伤愈合过程的试剂可以被包含在药物组合物中。在一个实施方案中,抑制例如类二十烷酸的活性的抗炎剂可以被包含在内。这些试剂包括但不限于阿司匹林和NSAID、抗炎细胞因子、糖皮质激素、环孢霉素、他克莫司(Prograf)、西罗莫司(雷帕霉素,Rapamune)、缓激肽、腺苷、一氧化氮(NO)、基质金属蛋白酶(MMP)、肽链端解酶(例如,胺肽酶、二肽酶、二肽基肽酶、三肽基肽酶、血管紧张素转化酶、丝氨酸型羧肽酶:组织蛋白酶A、金属羧肽酶:羧肽酶、金属外肽酶)、内肽酶(例如,丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白

酶、天冬氨酸蛋白酶、金属内切蛋白酶、分泌酶)以及脱氧核糖核酸酶,单一或组合。

[0152] 在一些方面,本发明提供通过使用本文描述的输液装置施用活性剂(例如,胰岛素或其他活性剂)来治疗或预防患者的病状的方法。在一些实施方案中,本发明提供用于使用包含如本文所述的胰岛素或胰岛素类似物的任何药物组合物或制剂来治疗患有糖尿病或用速效胰岛素疗法的其他病状的受试者的方法。本发明还提供使用用于递送如本文所述的速效胰岛素制剂的任何胰岛素输液装置来治疗患有糖尿病的受试者的方法。在一个实施方案中,受试者具有1型糖尿病和/或2型糖尿病。在一些实施方案中,患者展现出胰岛素抗性。在另一实施方案中,受试者患有妊娠糖尿病。在某些实施方案中,受试者正接受基础胰岛素方案。基础胰岛素可以作为团注注射每天施用一次到三次,或者通过连续输注来施用。连续输注可以是包含本文描述的胰岛素或胰岛素类似物的任何药物组合物或制剂,并且可以利用本文描述的任何输液装置。

[0153] 任选地,受试者可能患有胰岛素施用对它来说可能有益的代谢病,诸如肥胖症或代谢性综合征。如本文所使用,术语“代谢病”指代已鉴别出的一组病症,其中出现了代谢错误、代谢失衡或代谢平衡欠佳。

[0154] 在一个实施方案中,代谢病是肥胖症。例如,受试者可能患有向心性肥胖症。在一些实施方案中,所述肥胖症是单纯性肥胖症(饮食性肥胖症;病因通常是消耗比身体可以利用更多的卡路里)、继发性肥胖症(病因通常是潜在的医学病状,例如像库欣综合征和多囊卵巢综合征)以及儿童期肥胖症中的一种。在一些实施方案中,肥胖症被分类为:I类,其包括在30与34.99之间的BMI;II类,其包括35至39.99的BMI;以及III类,其包括超过40的BMI。另外,本发明提供用于I类、II类或III类中的任一个被进一步分类为严重、病态和超级肥胖症的肥胖症。

[0155] 在另一实施方案中,本发明提供使用包含如本文所述的胰岛素的任何药物组合物、制剂或输液装置来治疗处于糖尿病前期的受试者的方法。前糖尿病(又称为空腹血糖受损(IFG)或葡萄糖耐受性受损(IGT))是2型糖尿病的前体病状。在75g葡萄糖负荷服用之后2小时,空腹血浆葡萄糖处于100至125mg/dL(5.56-6.94mmol/L)之间,或血浆葡萄糖水平处于140至199mg/dL(7.78-11.06mmol/L)之间;或A_{1c}水平处于5.7%与6.4%之间时诊断出前糖尿病。在不干预和适当治疗的情况下,患有前糖尿病的人有发展成2型糖尿病的风险。

[0156] 在另一实施方案中,本发明提供一种通过经由输液装置施用本文描述的药物组合物或制剂中的一种来治疗患有糖尿病的受试者的方法,其中每隔2天,或每隔3天,或每隔4天,或每隔5天,或每隔6天,或每隔7天,或每隔8天,或每隔9天,或每隔10天,或每隔11天,或每隔12天,或每隔13天,或每隔14天,或每隔15天,或每隔16天,或每隔17天,或每隔18天,或每隔19天,或每隔20天,或每隔21天,或每隔22天,或每隔23天,或每隔24天,或每隔25天,或每隔26天,或每隔27天,或每隔28天,或每隔29天,或每隔30天更换输液装置。

[0157] 药物组合物、制剂和/或输液装置可用于在进餐之前或期间施用胰岛素。由于吸收迅速,递送的胰岛素在肝中可以停止将糖原转换成葡萄糖,从而预防高血糖。在一个实施方案中,药物组合物、制剂和/或输液装置用于在进餐之前小于约60分钟、小于约50分钟、小于约40分钟、小于约30分钟、小于约20分钟、小于约15分钟、小于约10分钟,或小于约5分钟,或者大致在开始进餐时施用速效胰岛素。在一个实施方案中,药物组合物、制剂和/或输液装置用于在开始进餐(例如,开始进餐之前或之后)的约10分钟至约20分钟内施用胰岛素。

[0158] 在各种实施方案中,药物组合物或制剂结合进餐每天施用(利用或不利用输液装置)至少一次、至少两次、至少三次、至少四次、至少五次或更多次。在一个实施方案中,药物组合物或制剂结合餐时消耗每天施用(利用或不利用输液装置)至少三次。在某些实施方案中,在出现高血糖症状之后施用(或激活递送)药物组合物或制剂。

[0159] 在某些实施方案中,药物组合物或制剂作为团注皮下注射来施用(利用或不利用输液装置)。例如,可以通过单次团注皮下注射来实现施用。在一个实施方案中,药物组合物或制剂通过输注系统,诸如,如本文所述用于递送速效胰岛素的输注系统来施用。在一些实施方案中,药物组合物、制剂和/或输液装置在检测到低血糖水平之后自动地施用速效胰岛素。低血糖水平可以由胰岛素输注系统诸如,如本文所述的胰岛素输液装置的近侧或远侧的传感器来检测。

[0160] 在一些实施方案中,所施用的药物组合物或制剂的体积发生变化。在一些实施方案中,由胰岛素输液装置递送的速效胰岛素组合物的体积发生变化。在各种实施方案中,注射物体积小于约2ml、小于约1.9ml、小于约1.8ml、小于约1.7ml、小于约1.6ml、小于约1.5ml、小于约1.4ml、小于约1.3ml、小于约1.2ml、小于约1.1ml、小于约1.0ml、小于约0.9ml、小于约0.8ml、小于约0.7ml、小于约0.6ml、小于约0.5ml、小于约0.4ml、小于约0.3ml、小于约0.2ml,或小于约0.1ml,或小于约90 μ l,或小于约80 μ l,或小于约70 μ l,或小于约60 μ l,或小于约50 μ l,或小于约40 μ l,或小于30 μ l,或小于约20 μ l,或小于约10 μ l,或小于约9 μ l,或小于约8 μ l,或小于约7 μ l,或小于约6 μ l,或小于约5 μ l,或小于约4 μ l,或小于约3 μ l,或小于约2 μ l,或小于约1 μ l,或小于约0.5 μ l,或小于约0.1 μ l,包括其间的所有值和范围。

[0161] 药物组合物或制剂的施用可以伴随使用低强度超声波(LITUS)、机械按摩和电泳中的一种或多种。认为这些应用的组合会对例如增强胰岛素吸收到循环中的速度和/或促进更为快速的胰岛素药物代谢动力学提供协同作用。在一个实施方案中,在团注输注之后将超声波、机械按摩和/或电泳施加至少约4小时、至少约3小时、至少约2小时、至少约1.5小时、至少约60分钟、至少约50分钟、至少约40分钟、至少约30分钟、至少约20分钟、至少约10分钟,或至少约5分钟。在一个实施方案中,在团注输注之后将超声波、机械按摩和/或电泳施加至少约60分钟。在另一个实施方案中,在团注输注之前和/或之后将超声波、机械按摩和/或电泳施加至少约30分钟。在另一实施方案中,在团注输注之前和/或之后将超声波、机械按摩和/或电泳施加约10分钟。超声波、机械按摩和/或电泳可以自动地操作预定时间量。可替代地,可以基于算法来关闭超声波、机械按摩或电泳,所述算法可以任选地追踪作为输入的血糖水平。可替代地,可以由受试者手动地关闭超声波、机械按摩和/或电泳。

[0162] 在一个实施方案中,输液装置可以放置在表皮上,并且大约每1/4天、每1/2天、每3/4天、每1天、每1.5天、每2天、每2.5天、每3天、每3.5天、每4天、每5天、每6天、每7天、每8天、每9天、每10天、每11天、每12天、每13天、每14天、每15天、每16天、每17天、每18天、每19天、每20天、每21天、每22天、每23天、每24天、每25天、每26天、每27天、每28天、每29天,或每30天更换所述输液装置。

[0163] 在一个实施方案中,受试者可以在人工胰腺系统的控制下接收具有或不具有基础胰岛素组合物的药物组合物或制剂,所述人工胰腺系统还可包括葡萄糖传感器。例如,受试者可以在由葡萄糖传感器检测到高血糖之后接收由输液装置递送的速效胰岛素组合物,并且受试者还可以接收长效型基础胰岛素组合物的定期施用(例如,每天1次至3次),这全部

由人工胰腺系统控制。

[0164] 在递送基础胰岛素的情况下,在一些实施方案中,以约10U至约500U的胰岛素,诸如约10U至约100U的胰岛素的每日剂量输注基础胰岛素。

[0165] 通过以下非限制性实施例来进一步说明本发明。

[0166] 实施例

[0167] 实施例1:使用具有钙离子螯合剂的胰岛素制剂进行的正常血糖钳夹研究

[0168] 对约克夏猪进行正常血糖钳夹研究以研究胰岛素吸收的药效学(PD)。在研究当天,用异氟醚对每只动物进行麻醉,并且进行气管内插管。连续监测氧饱和度和呼出的呼气末CO₂。为了阻断内源性胰腺 α -和 β -细胞分泌,在开始钳夹之前对猪静脉内给予醋酸奥曲肽,并且之后继续研究。放置IV导管,并且利用10%右旋糖输注来建立基线正常血糖。

[0169] 在颈部的颈背中给予测试制剂的皮下注射:刺入皮肤并且在进行注射之前将针插入0.8mm。

[0170] 给予速率可变的葡萄糖输注(GIR)以将血糖(BG)维持在近似85mg/dl,持续3-4小时,直到GIR返回至胰岛素前基线为止。对葡萄糖钳夹使用计算机化协议。根据以下方案来获得胰岛素测定的2-ml血样:在胰岛素递送之后0-40分钟,5分钟间隔;50-140分钟,10分钟间隔;以及160分钟至GIR返回至基线的时间点,20分钟间隔。

[0171] 在每次分析中,使用非原始数据的拟合曲线。绘制GIR,并且计算曲线参数:达到半数最大效果所花的时间(前期)、达到半数最大效果所花的时间(后期)、达到最大效果所花的时间以及相对于基线的曲线下面积(AUC)。

[0172] 在存在(N=2)和不存在(N=4)5mM EDTA的情况下,以U100(N=4)和U400(N=2)浓度施用Fluorolog制剂(Asp B10、邻单氟苯丙氨酸-B24、赖脯胰岛素)的不含锌的磷酸缓冲液(其为在不含锌的制剂中保持稳定的胰岛素类似物)。胰岛素作用起效(确定为直到GIR达到其峰值一半为止的时间)在含EDTA的制剂中为不含EDTA的制剂的两倍速度。图4。

[0173] 实施例2:使用能量递送进行的正常血糖钳夹研究

[0174] 对辛克莱猪进行正常血糖钳夹研究以研究胰岛素吸收的药物代谢动力学(PK)和药效学(PD)。在研究当天,利用异氟醚对每只动物进行麻醉,并且进行气管内插管。连续监测氧饱和度和呼出的呼气末CO₂。为了阻断内源性胰腺 α -和 β -细胞分泌,在开始钳夹之前对猪静脉内给予醋酸奥曲肽,并且之后继续研究。放置IV导管,并且利用10%右旋糖输注来建立基线正常血糖。

[0175] 打开ZetrOZ UltrOZ低强度超声波(LITUS)疗法装置,并且在注射之前将所述治疗装置放置在注射部位上,持续30分钟(图5)。UltrOZ装置的直径为约4cm,设计为兽用,并且在约50mW/cm²的能量密度下,在注射部位附近以3MHz递送LITUS。在颈部的颈背中给予humalog的皮下注射:刺入皮肤并且在进行注射之前将针插入0.8mm。在注射之后更换装置,并且将所述装置放在对于其余程序来说适当的位置上。为了验证对LITUS的这一暴露并未导致胰岛素降解,在37°C下,将Humalog样品在这种强度的LITUS中暴露48小时,之后通过HPLC未检测到化学降解的证据或者未检测到可视的原纤维形成。

[0176] 给予速率可变的葡萄糖输注(GIR)以将BG维持在近似85mg/dl,持续3-4小时,直到GIR返回至胰岛素前基线为止。对葡萄糖钳夹使用计算机化协议。根据以下方案来获得胰岛素测定的2-ml血样:在胰岛素递送之后0-40分钟,5分钟间隔;50-140分钟,10分钟间隔;以

及160分钟至GIR返回至基线的时间点,20分钟间隔。

[0177] 在这些分析的每次分析中,使用非原始数据的拟合曲线。绘制GIR,并且计算曲线参数:达到半数最大效果所花的时间(前期)、达到半数最大效果所花的时间(后期)、达到最大效果所花的时间以及相对于基线的曲线下面积(AUC)。

[0178] 这些研究显示当注射部位暴露于超声波时实现了更为快速的PK和更为快速的PD起效(图6)。

[0179] 实施例3:电场中的胰岛素移动

[0180] 为了评定使用电泳来使皮下施用的胰岛素在目标方向上加速扩散穿过水凝胶介质(与在皮下组织的隔膜中发现的那些类似)的效果,在0.5mA/cm电流下,在丙烯酰胺凝胶中测试各种胰岛素类似物的移动速率,持续15分钟,所述移动速率对于商用离子电渗装置来说是标准的。测试具有各种净电荷的胰岛素类似物。除了Humalog®之外,我们还测试Asp-B10邻-单氟苯丙氨酸-B24、赖脯胰岛素(Fluorolog)、Glu-B31 Glu-B32胰岛素(Hexalog-1)以及Glu-A8 Glu-B31 Glu-B32胰岛素(Hexalog-2),它们比人胰岛素带有显著更多的负电荷。结果(表3)表明胰岛素在生理上可耐受的电场下具有高移动性,并且带更多负电荷的胰岛素类似物甚至更具移动性。

[0181] 表3:胰岛素类似物在pH 7下,在0.5mA/cm下在丙烯酰胺凝胶中持续15分钟的迁移

胰岛素类似物	电荷	距离(cm)	赖脯胰岛素
			的%
赖脯胰岛素	-2	1.5	100
Fluorolog	-3.3	1.8	120
Hexalog-1	-4	2.2	146
Hexalog-2	-5	2.6	173

[0183] 实施例4:组织中的胰岛素移动。

[0184] 使用获自本地屠宰场的新鲜的猪腹部皮肤组织来探索电场对皮下层中的迁移的影响。为此,开发了可以同时测试多达12个样品的改良型Franz设备(图12A、图12B)。以皮下层朝下的方式将直径为3cm的全厚猪皮组织栓放置在包括位于2ml测试溶液下方的阴极的储器上的单个孔中。之后将所述装置倒置以进行实验。

[0185] 使用加热灯将组织和测试溶液维持在37℃,并且利用放置在有机玻璃板之间的邻近组织的数字测温仪探头来监测所述组织和测试溶液。将阳极插入到放置在表皮表面上的导电糊剂中。利用多个电泳电源,之后使10V或20V的电动势通过每个阴极-阳极对,持续一小时。通常开始于近似20mA的电流通常随着时间的推移而下降至约5mA,这可能是因为离子损耗。接收20V的孔中的电流往往要高于接收10V的孔中的电流。我们选定NiChrome(80/20镍/铬)电极,所述电极是稳定的并且仅产生微小的偶尔的色变。

[0186] 我们使用溴酚蓝(BPB)溶液来测试设备,所述溴酚蓝是在pH高于4.6时出现蓝色并在与胰岛素类似的中性pH附近带负电荷的0.67kDa染料。我们能够证实染料在打开电压时对比关闭电压时发生的显著迁移(图13)。在经过电压处理的组织中的表皮表面是深蓝色的。边缘图显示染料穿透经过电压处理的组织(但不是用0V)中的皮下层。这证实有带电化学品迁移穿过皮下组织。

[0187] 我们接着使用花青素-5-标记的胰岛素(Cy5-胰岛素,P/N IS1-S5-1,Nanocs, Inc.):缀合至花青素-5-NHS-酯的人胰岛素来进行预实验,花青素-5-NHS-酯是MW为619Da的荧光团,其在647nm下最优地激发并且在662nm下发射峰值能量。Cy5-胰岛素中的每个胰岛素分子根据生产商不同而标记有2-7个荧光团单元。假定荧光团标记效率的正态分布,约2%的胰岛素分子将具有1个功能性荧光团单元。Cy5在中性pH下具有净+1电荷,并且胰岛素在中性pH下具有净-2电荷,因此单个-标记的Cy5-胰岛素的平均总电荷应为负,从而导致向阳极迁移。

[0188] 图14示出了施加的10伏特差分电压持续2小时期间暴露于Cy5-胰岛素(0.62U胰岛素/ml)的薄切片的Cy5-胰岛素分布。在一小时电泳之后,去除组织,以穿过垂直于表皮表面的平面中的皮肤圆盘的中心的方式将所述组织等分,将所述组织放置在4%低聚甲醛(pH 7.4)中,持续18-24小时,并且随后转移至30%蔗糖,直到包埋在OCT中为止。从每个冷冻的OCT块切割14- μ m切片,将所述切片固定在载玻片上并且通过Nikon去卷积亮视野-落射荧光显微镜上的10倍物镜来成像,所述显微镜配有对于Cy5吸收和发射光谱而言适当的滤镜(cube filter)以及电荷耦合装置(CCD)数码相机。亮视野(BF)图像显示全部皮肤厚度,其中表皮位于左侧,而皮下层位于右侧。可以看到Cy5标记主要存在于皮下层中,而且穿透真皮和表皮,从而表明带荧光标签的的胰岛素迁移穿过全部皮肤厚度。

[0189] 我们之后使用未标记的赖脯胰岛素来进行实验。未标记的赖脯胰岛素的迁移通过免疫组织化学法(IHC)而被检测,并且根据与上文针对Cy5-胰岛素实验所描述类似的方案而被处理。一个载玻片用H&E染色;邻近的载玻片用豚鼠多克隆抗体(Ab)(Abcam ab7842)染色,所述多克隆抗体通过山羊抗豚鼠多克隆IgG H&L(AlexaFluor®594;Abcam ab150188)而被检测。图15中示出了来自这个实验的显微图像,并且证实胰岛素会在电场的影响下迁移穿过组织。

[0190] 实施例5:通过制剂而增强的胰岛素吸收

[0191] 在针对尤卡坦猪的五项研究中,皮下注射胰岛素类似物T-0339的各种制剂,并且依据维持正常血糖所要求的葡萄糖输注速率来监测胰岛素作用效果。T-0339具有A链,所述A链具有以下氨基酸序列:GIVEQCCESICSLYQLENYCN;以及B链,所述B链具有以下氨基酸序列:FVNQHLCGSDLEALYLVCGERGXFYTPET,其中X是邻-单氟苯丙氨酸。T-0339具有与人胰岛素相同的三个二硫键,即,将A7连接至B7并将A20连接至B19的两个链间二硫键;以及将A6连接至A11的一个链内二硫键。

[0192] T-0339带负电荷(-3),并且在配制在Tris缓冲液中时要花费90分钟才能达到一半峰值效力。然而,当向制剂添加过多摩尔量EDTA(20mM)、柠檬酸盐(20mM)和EDTA(10mM)+柠檬酸盐(8.6mM)时,达到一半峰值效力所花的时间会显著减少。EDTA和柠檬酸盐都是带负电荷的离子(分别为-4和-3),并且可以假设这些分子取代了皮下组织中带正电荷的静电结合部位中的胰岛素,从而使得单体胰岛素更为自由地移动至血管以供快速吸收。EDTA和柠檬酸盐的组合作用在这项研究中不是协同的。参见图16。制剂由50mM Tris、3.2mg/ml间甲酚和甘油组成,对所述组分进行调节以维持等效张力(等同于0.8%-0.9%NaCl)。

[0193] 图17至图19示出了附加研究:图17示出1/2T_{max}前期;图18示出1/2AUC后期,并且图19示出1/2T_{max}后期。赋形剂包括EDTA、柠檬酸盐和苯甲酸钠。

[0194] 等效方案

[0195] 尽管本发明已结合其特定实施方案进行了描述,但将理解能够对它进行进一步的修改并且本申请旨在涵盖基本上根据本发明的原理而对本发明进行的任何变动、使用或适应性调整,并且包括虽然不属于本公开内容但属于本发明所属领域的已知或习用实施手段的和可以应用于前文阐述的实质特征的以及符合所附权利要求范围之内的变更。

[0196] 本领域技术人员仅使用常规实验将认识到或能够确定本文确切描述的特定实施方案的许多等效方案。此类等效方案意在涵盖在以下权利要求书的范围中。

[0197] 以引用的方式并入

[0198] 本文引用的所有专利和出版物以引用的方式整体并入。

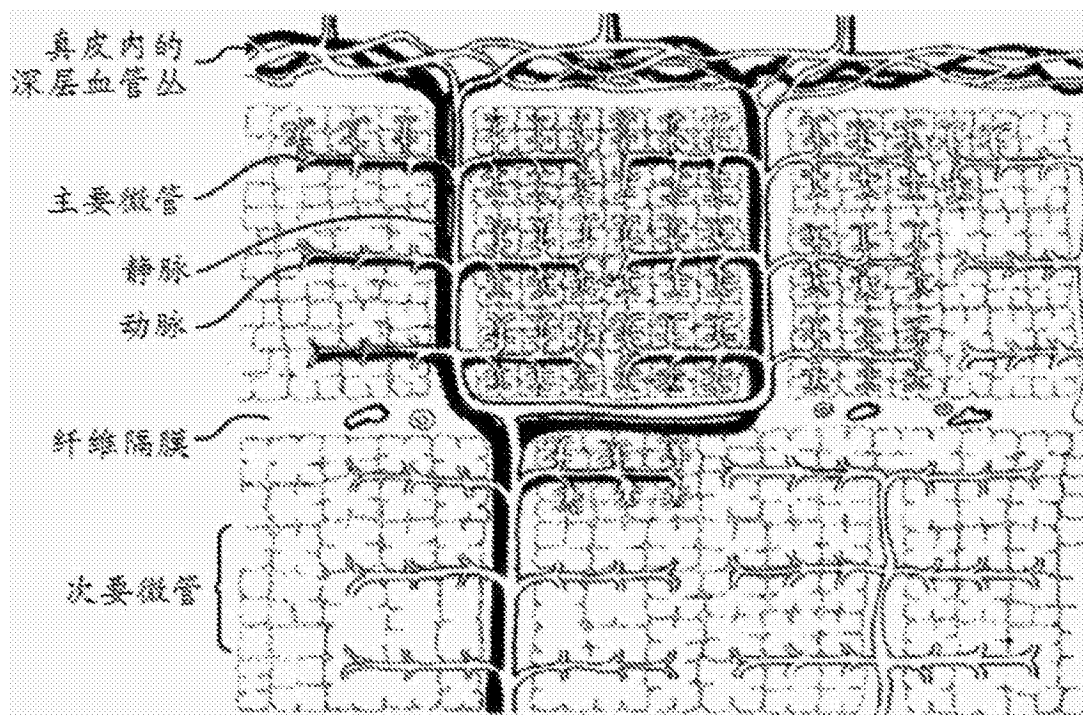


图1

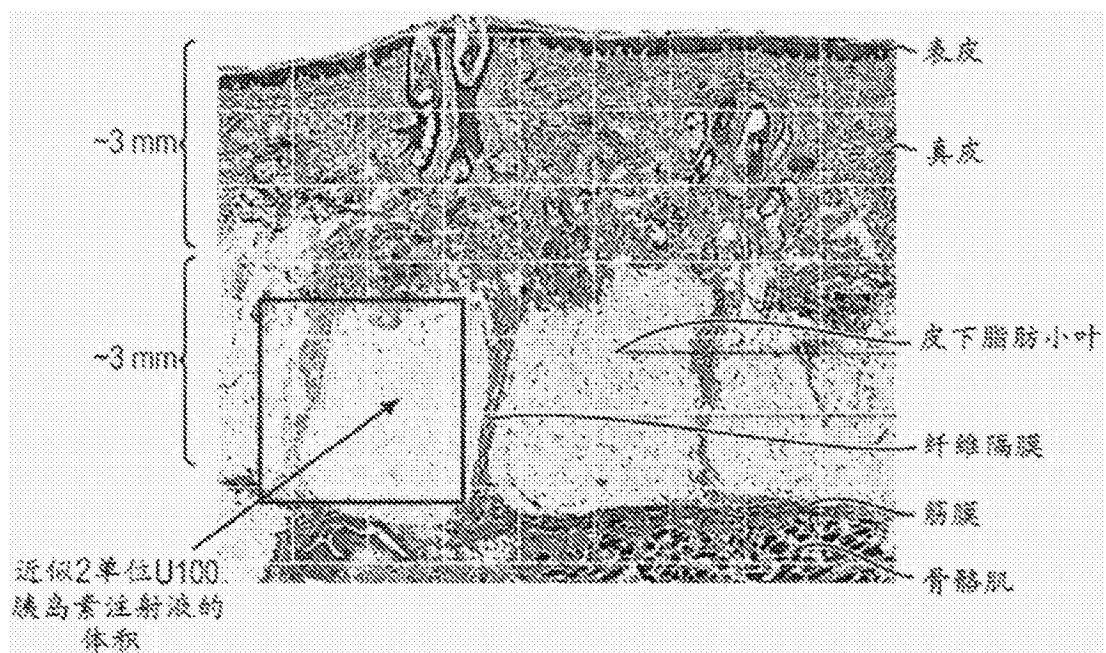


图2

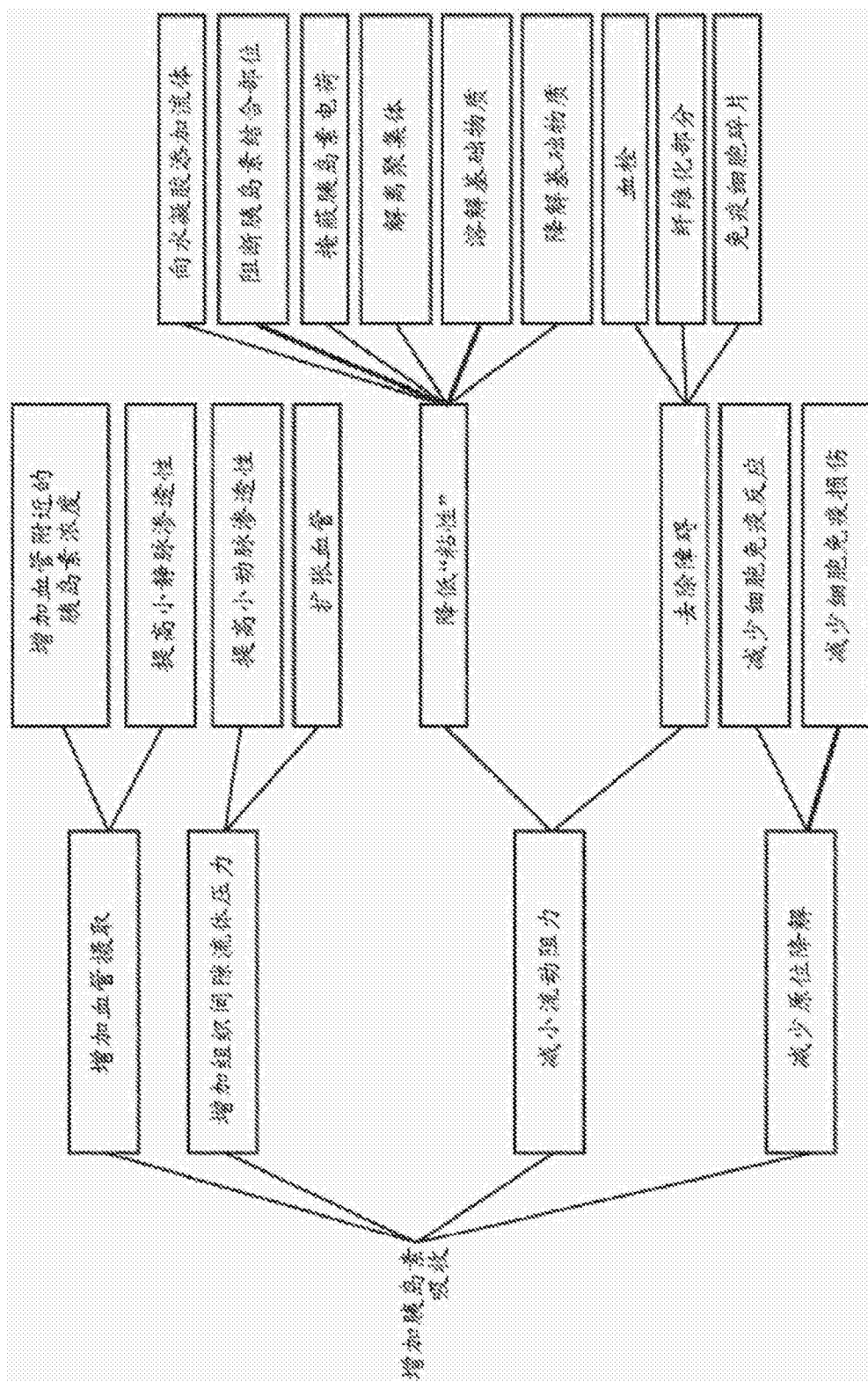


图3

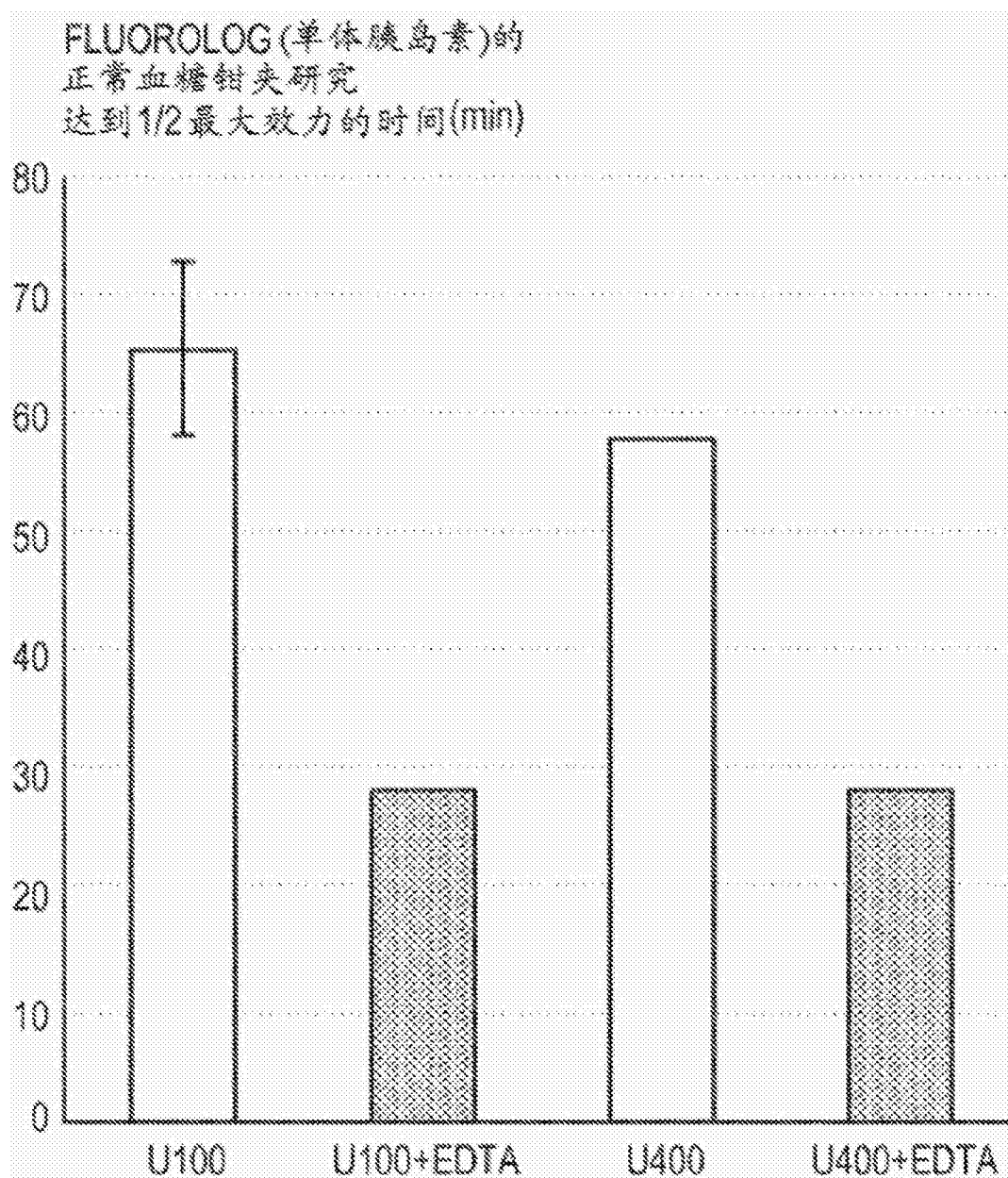


图4

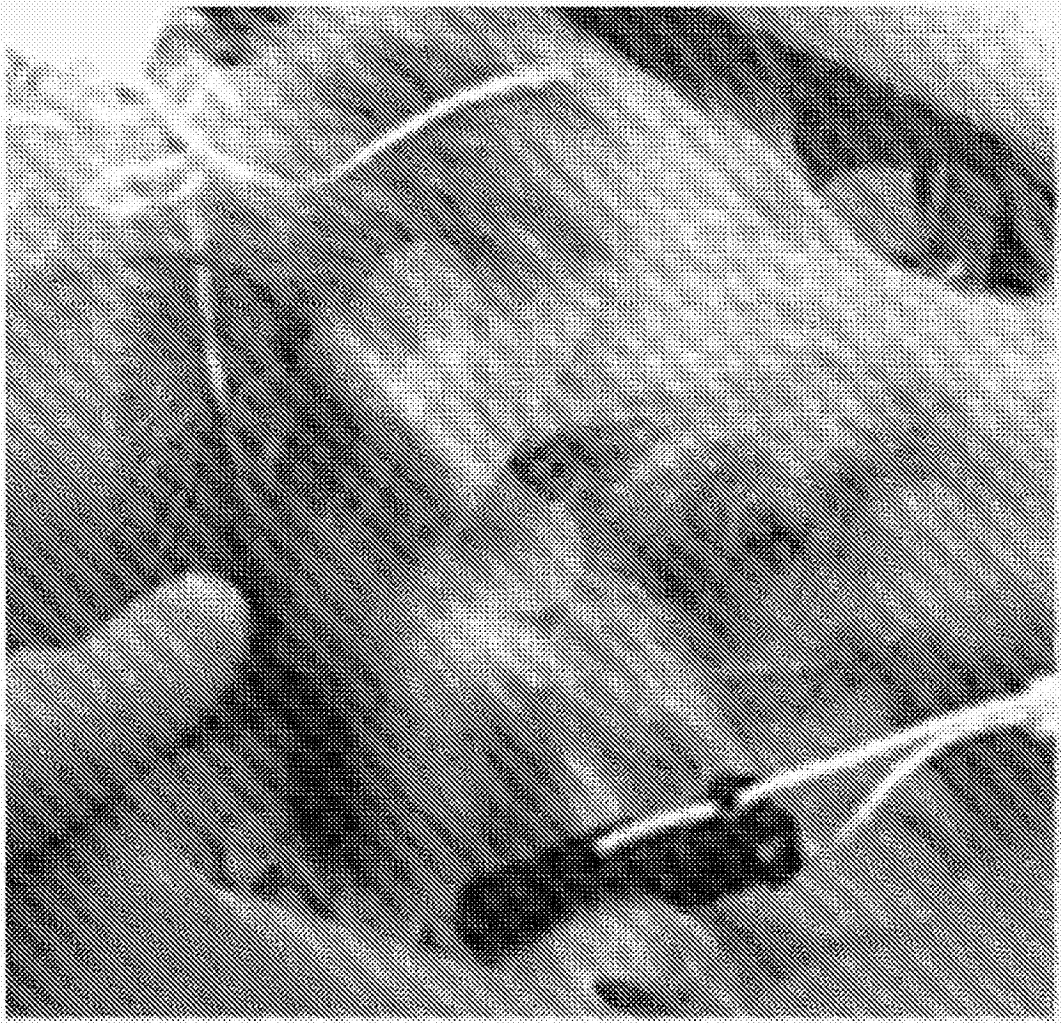


图5

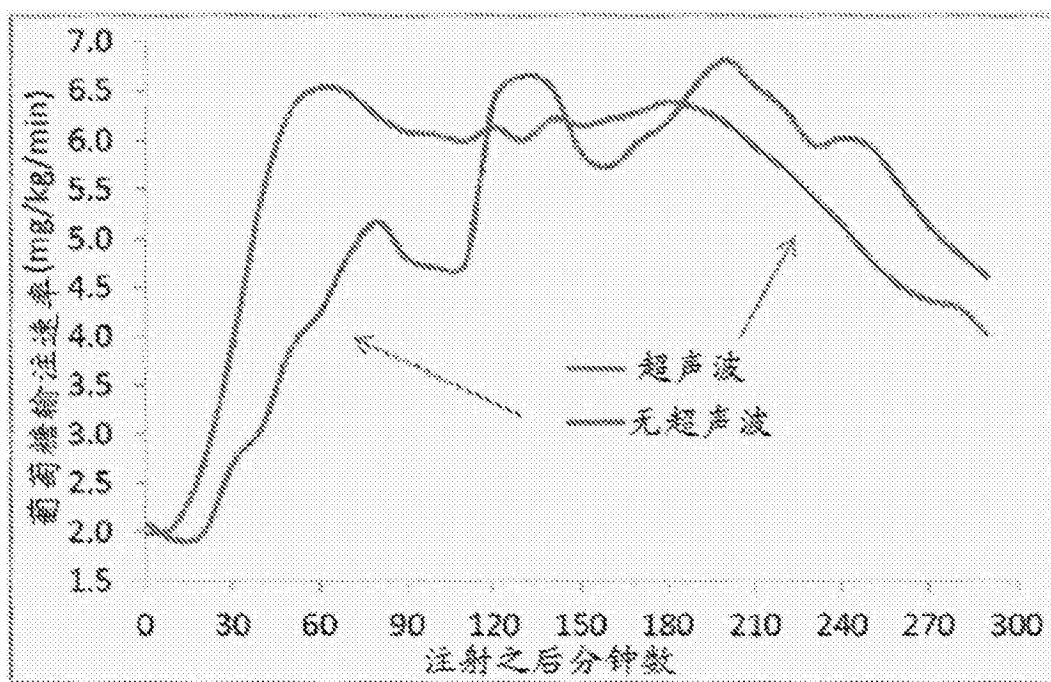


图6

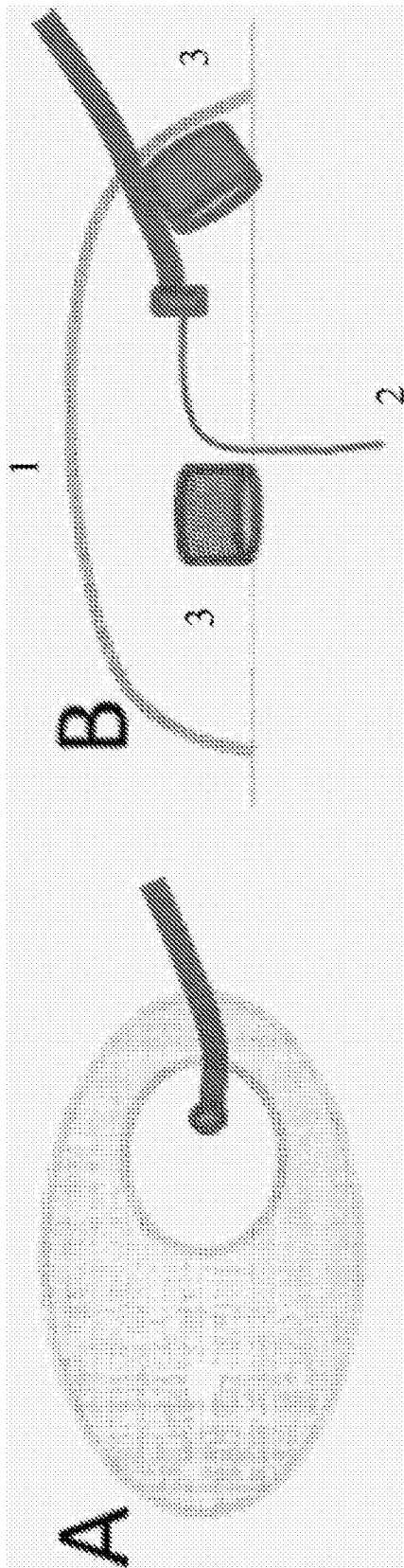


图7

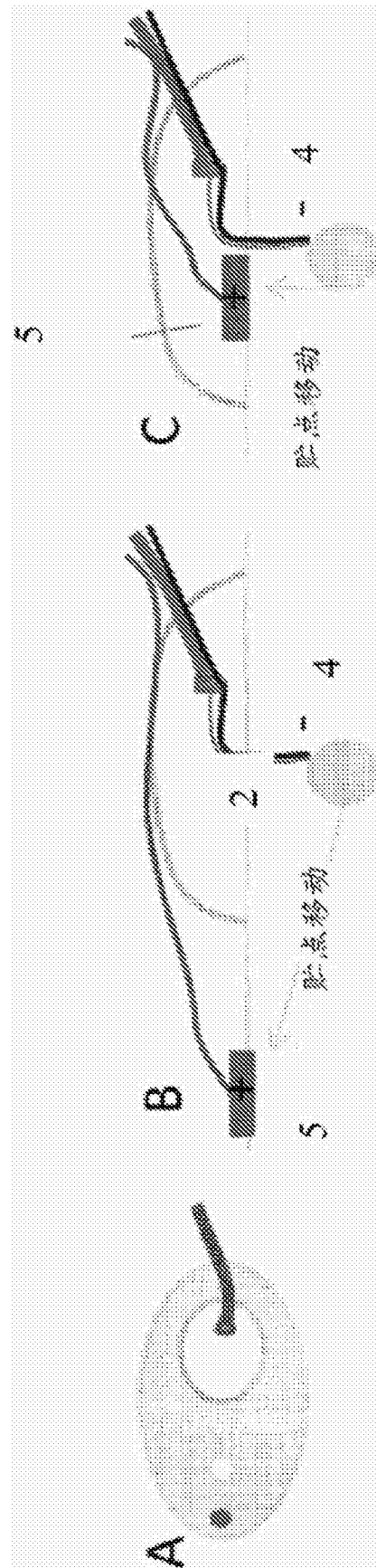


图8

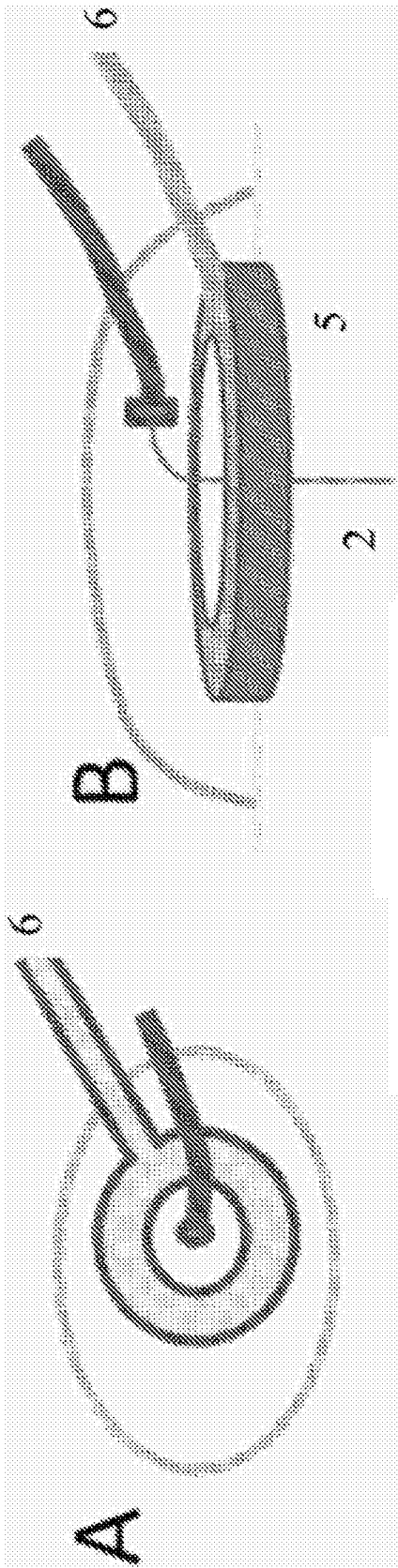


图9

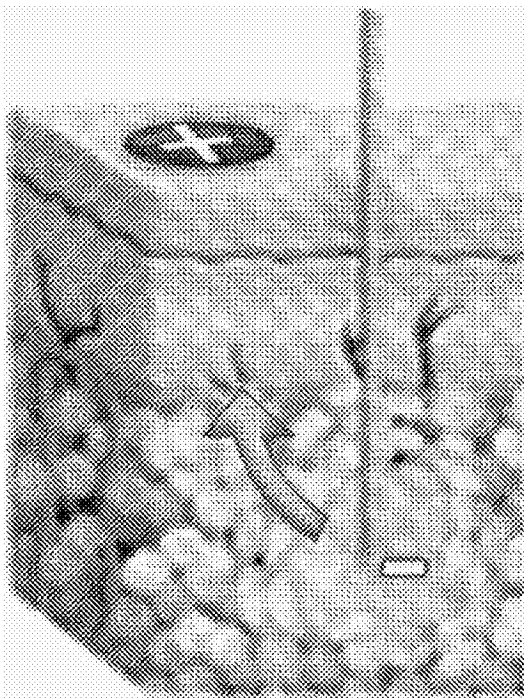


图10

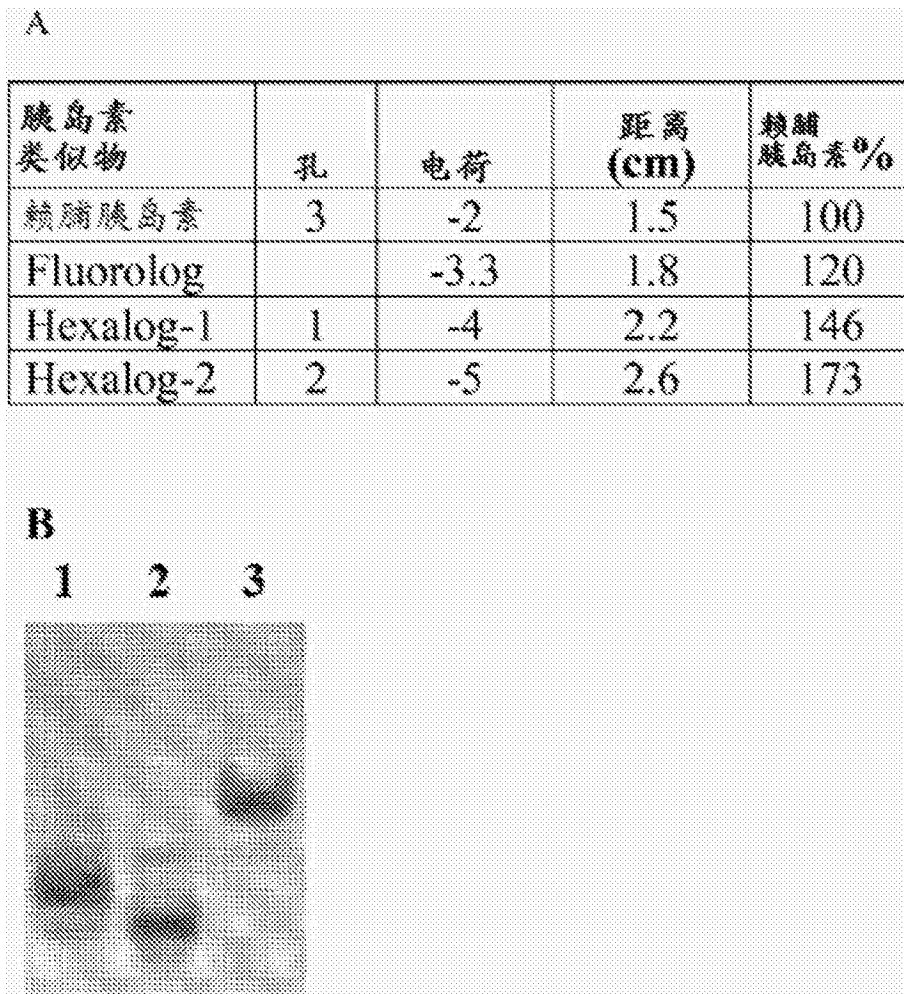


图11

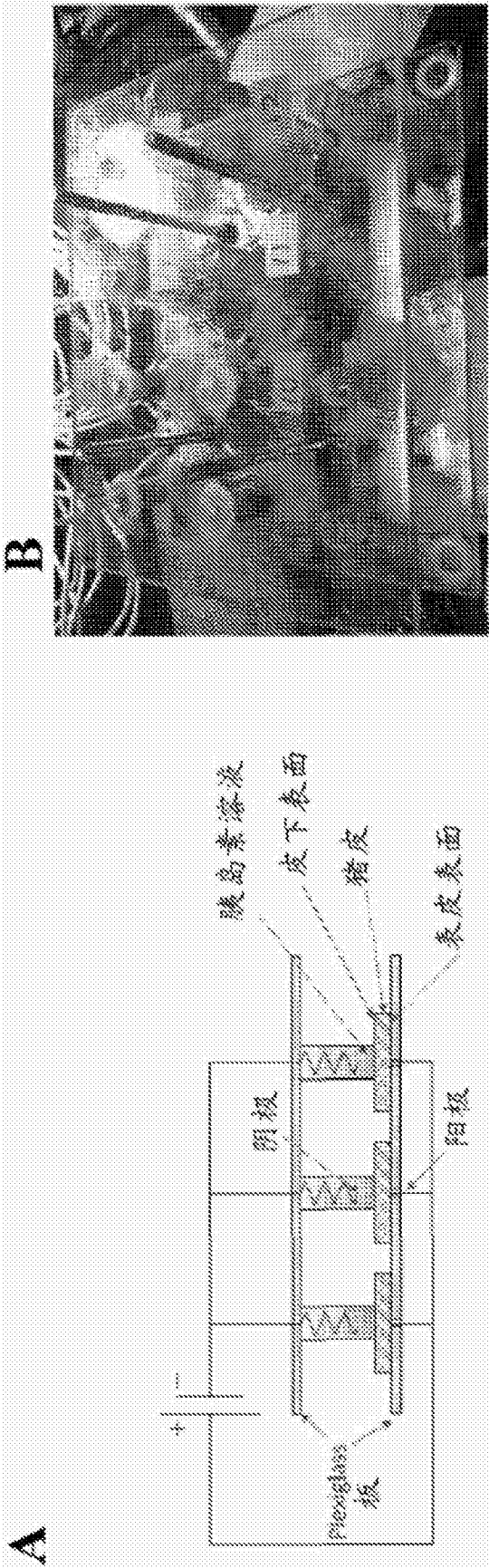


图12

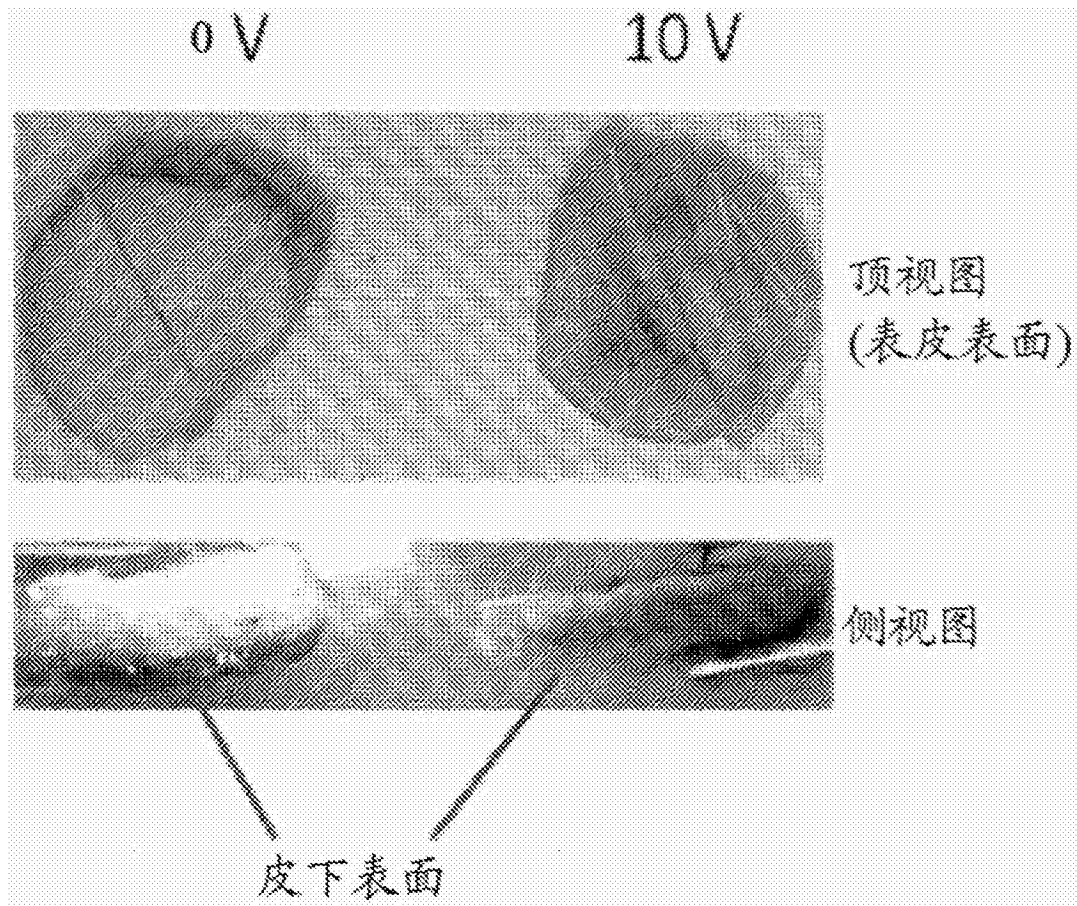


图13

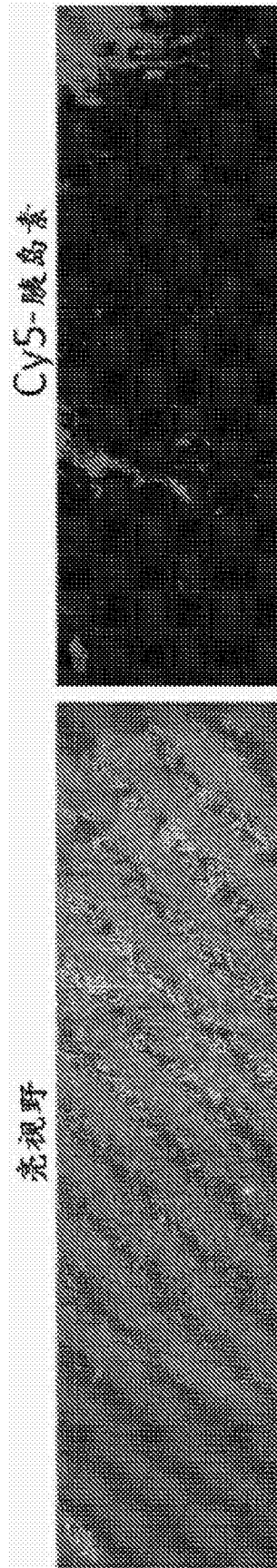


图14

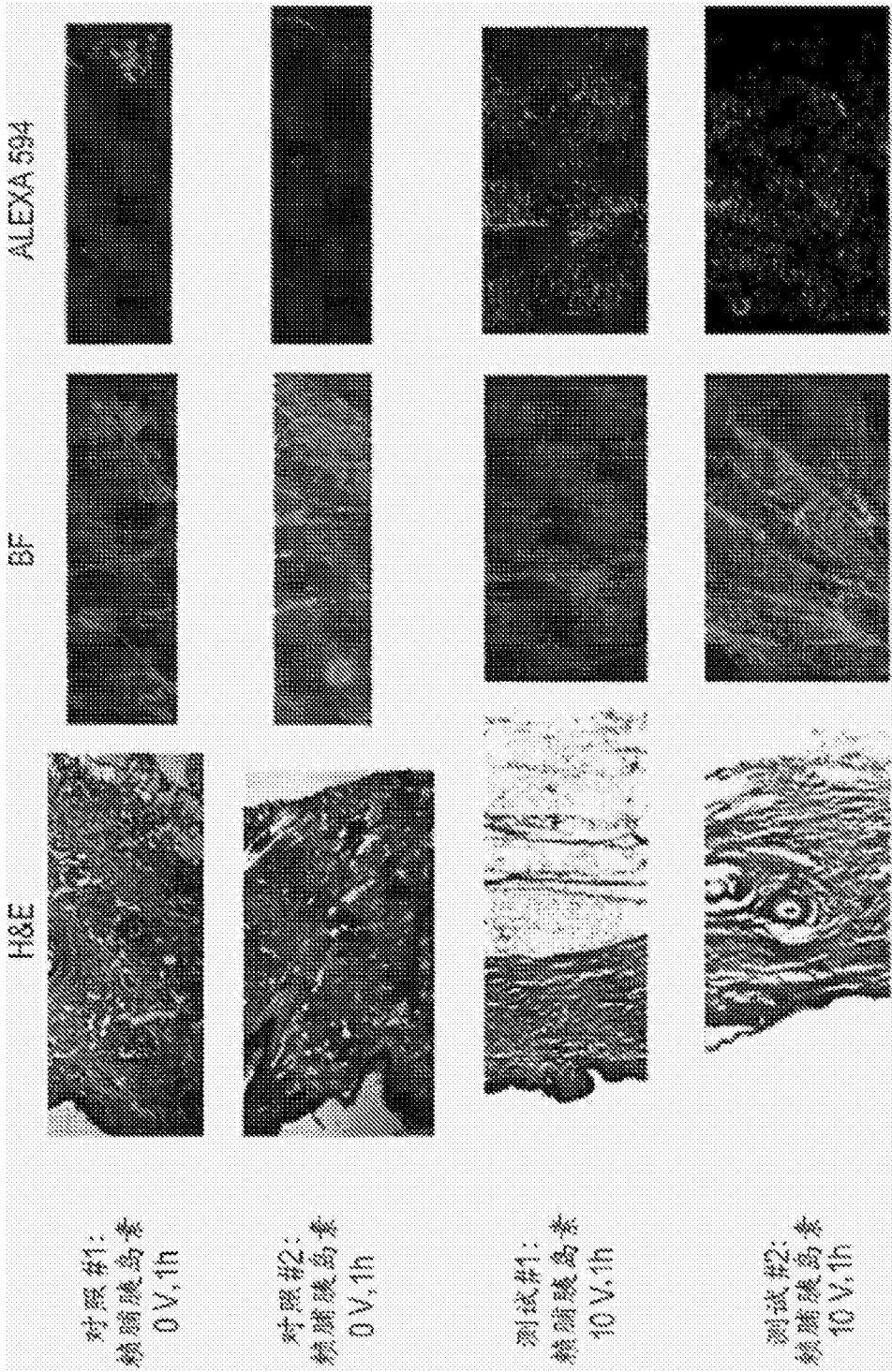


图15

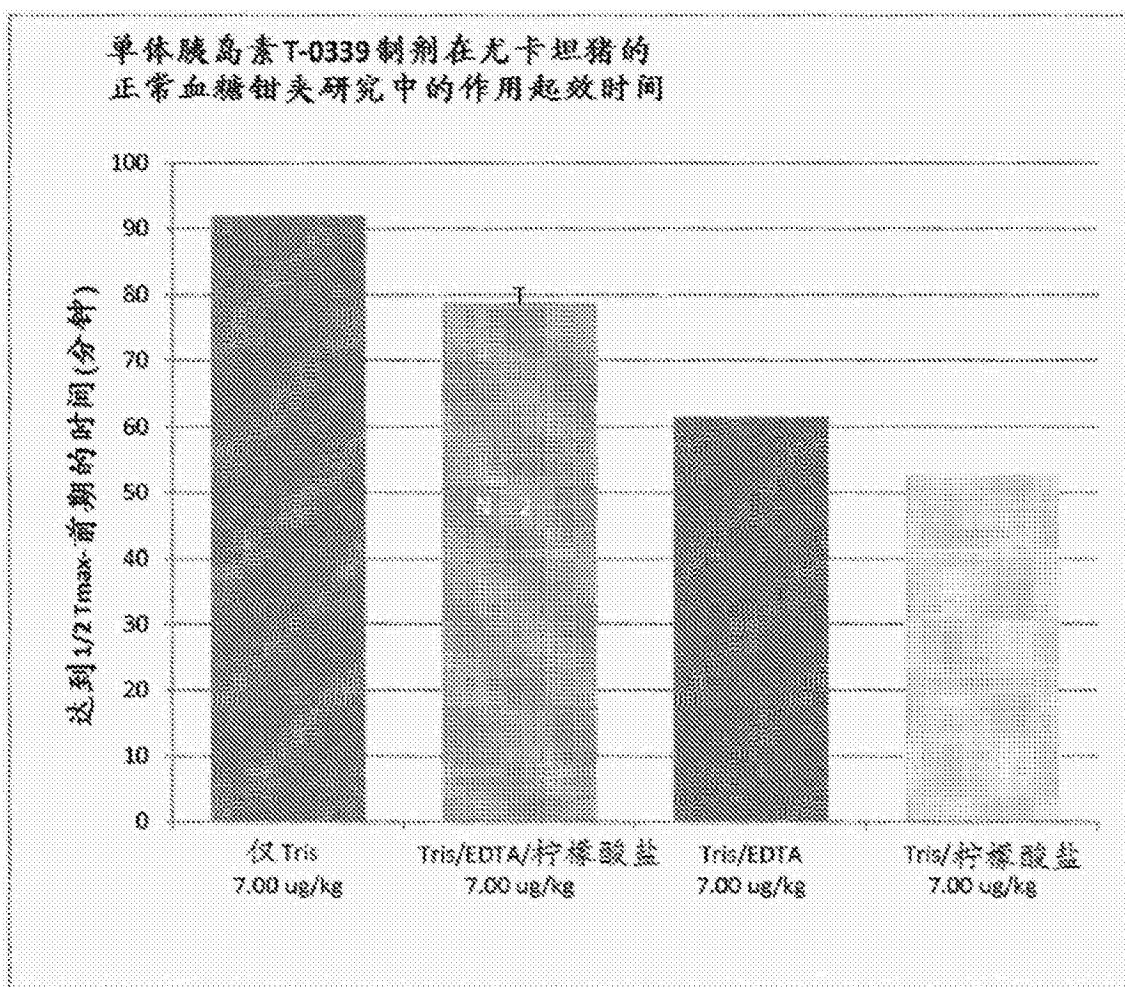


图16

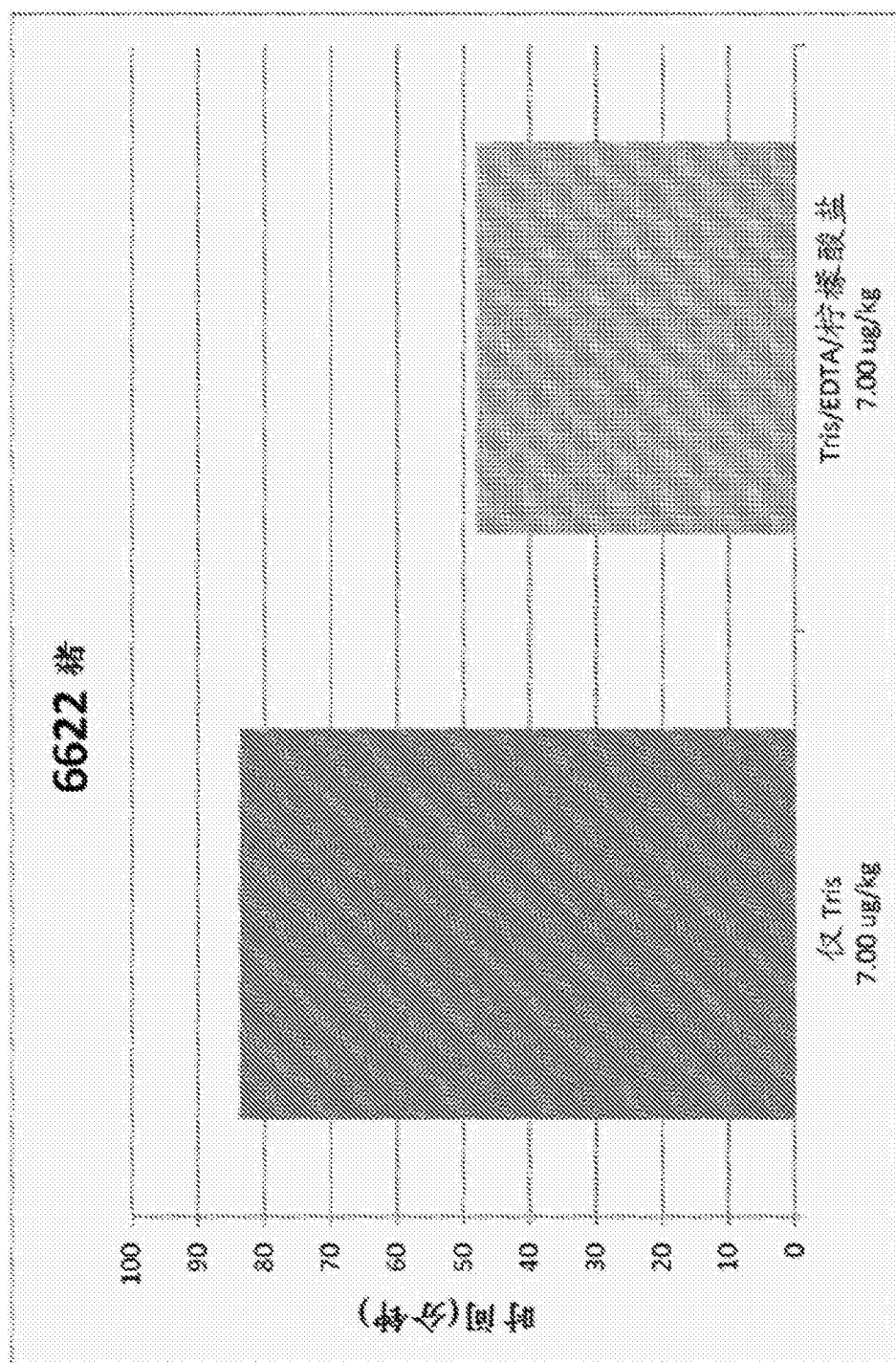


图17A

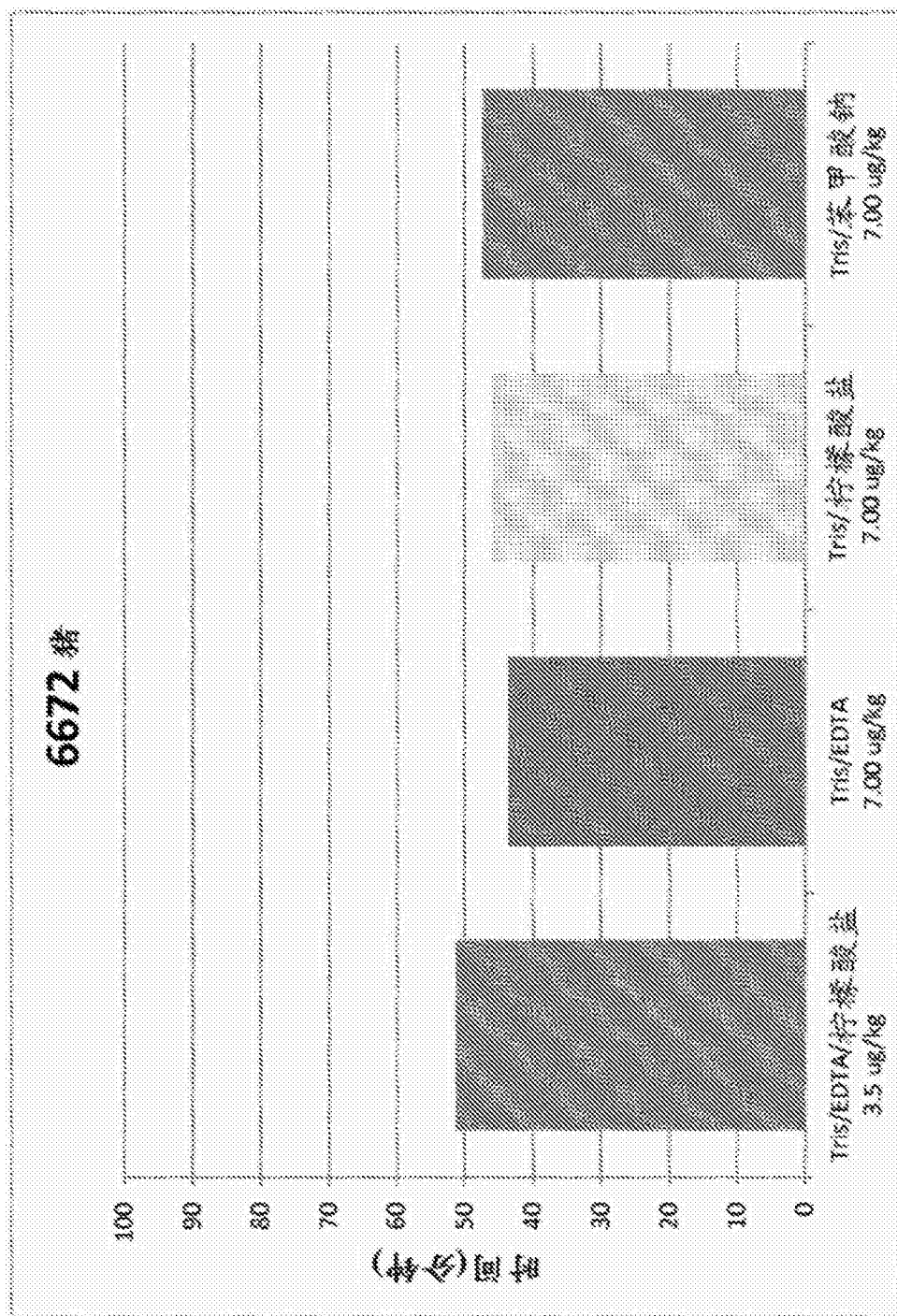


图17B

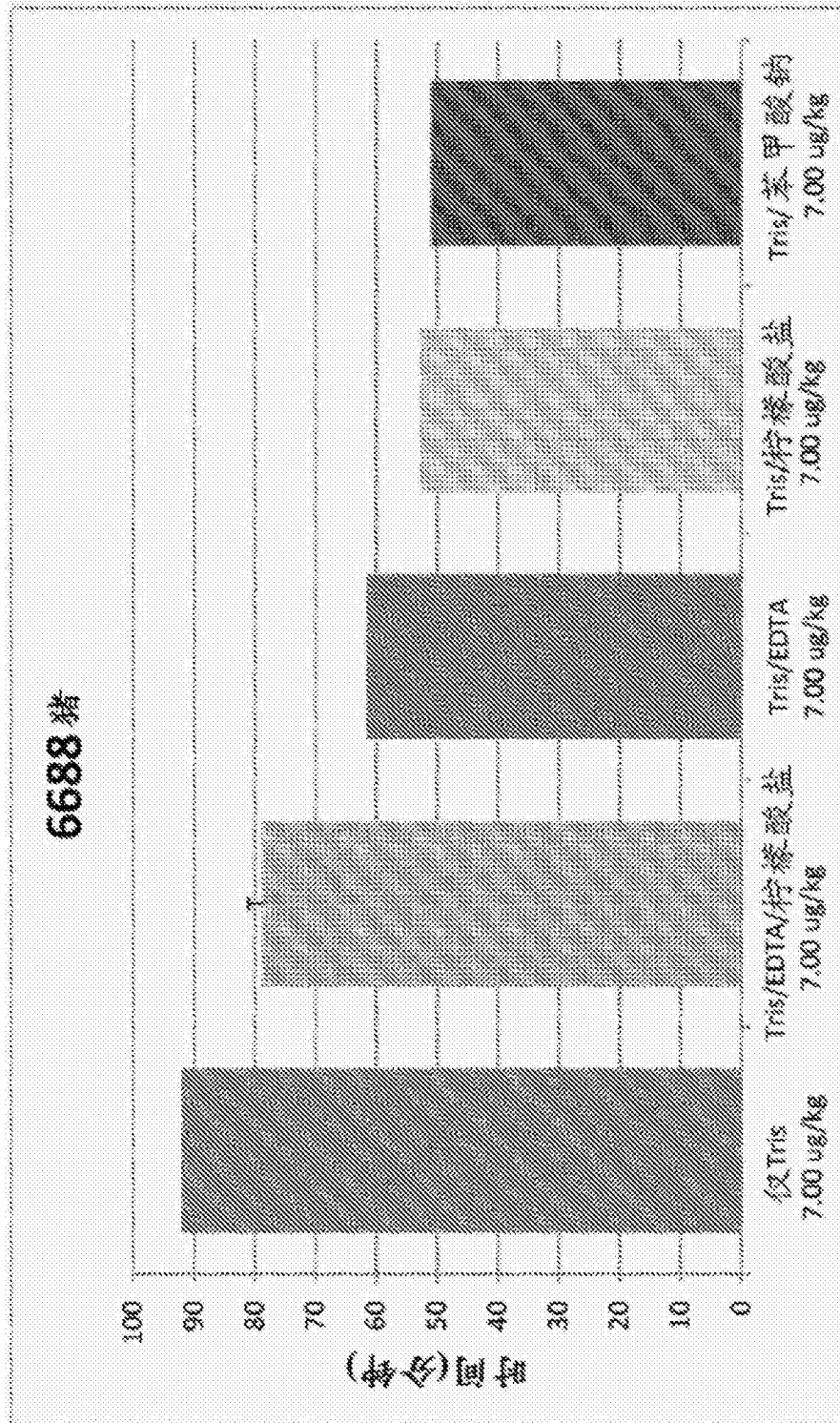


图17C

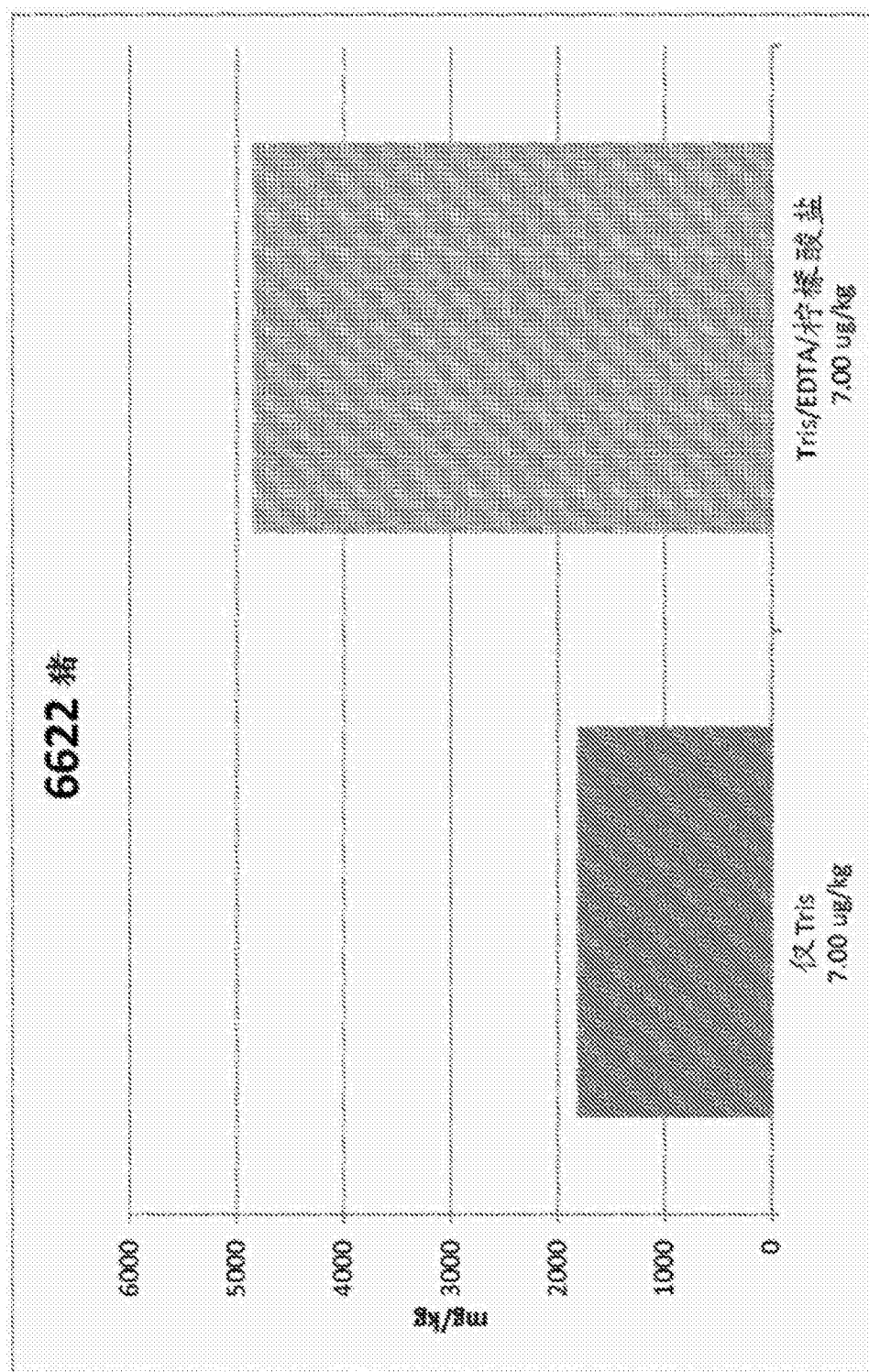


图18A

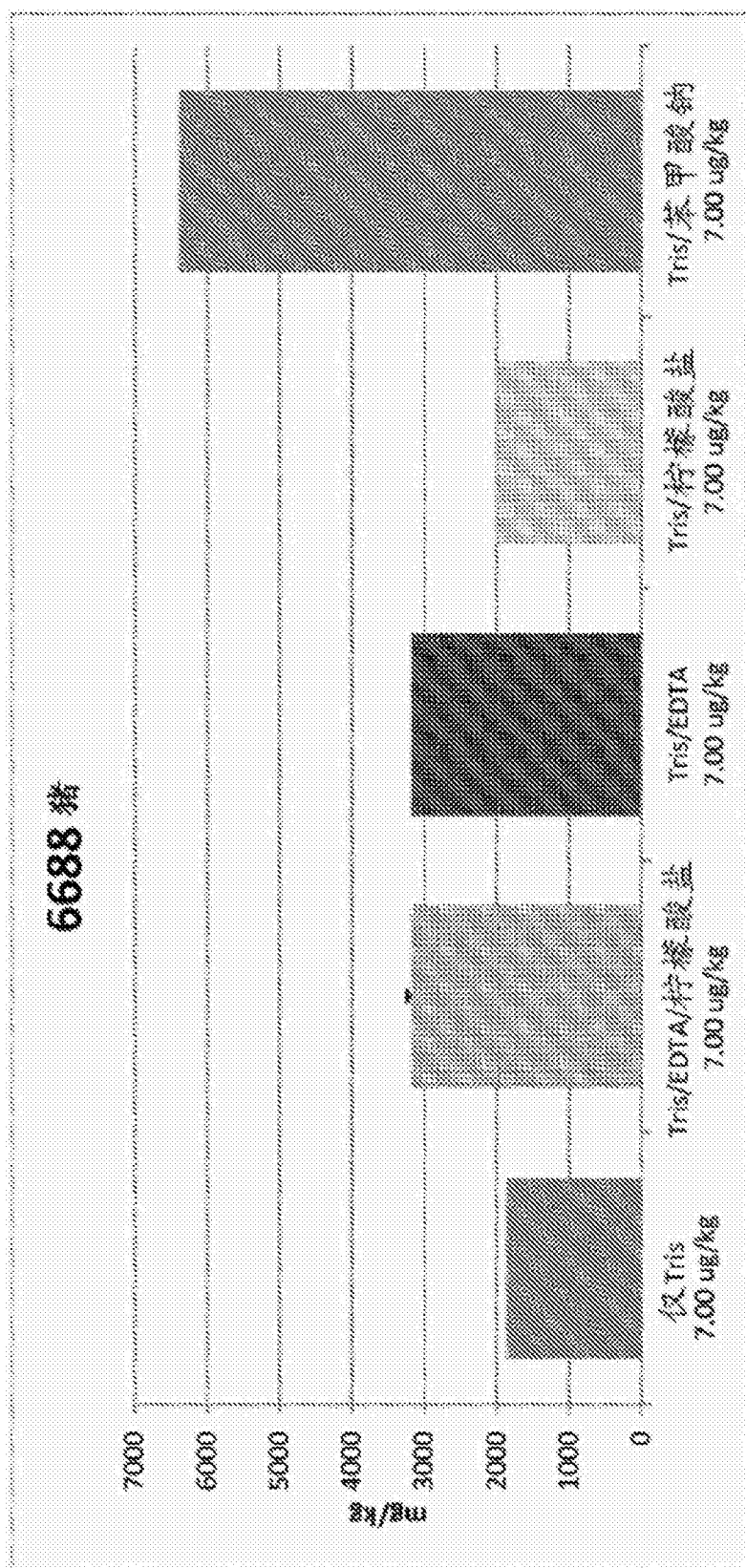


图18B

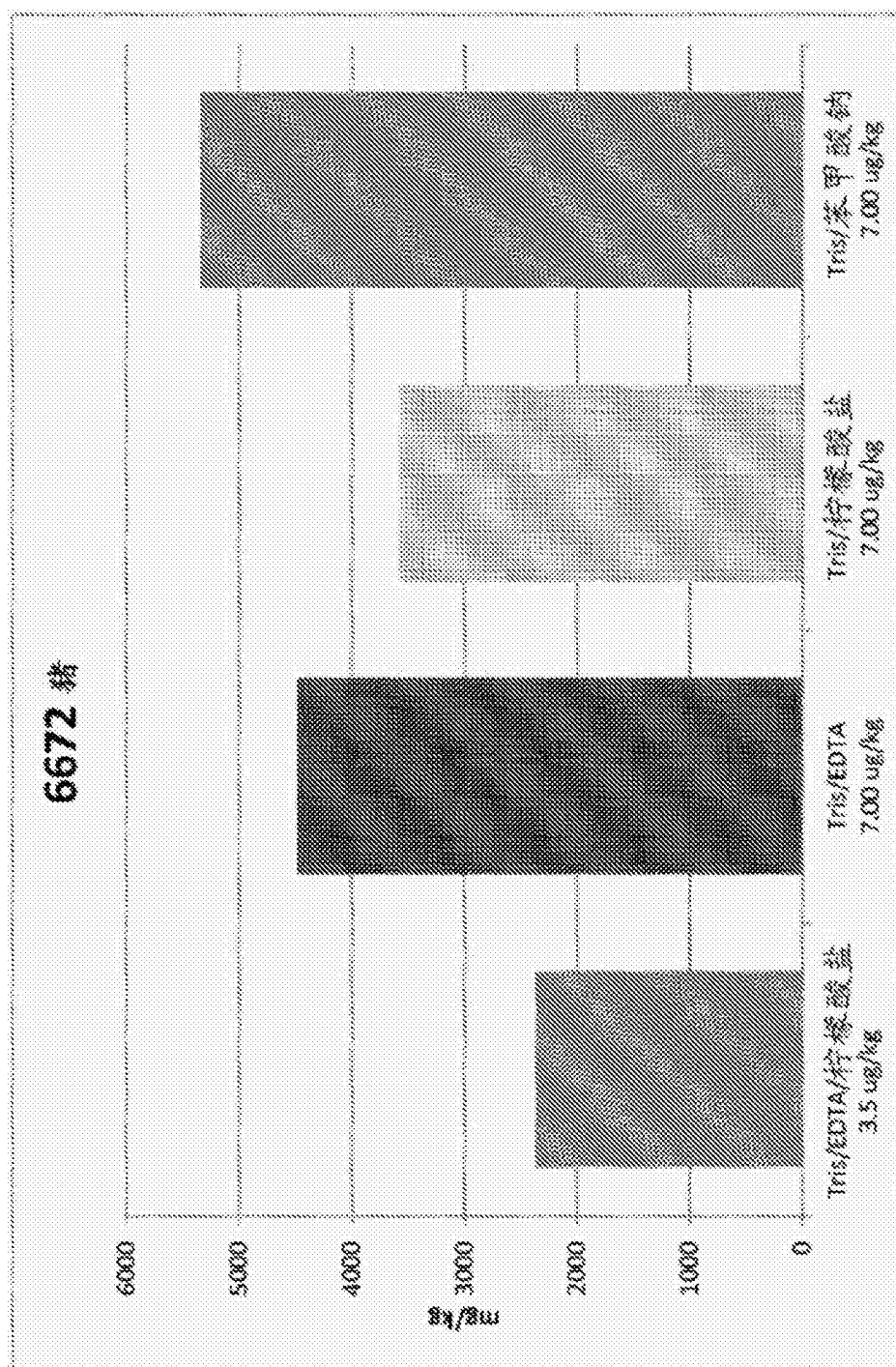


图18C

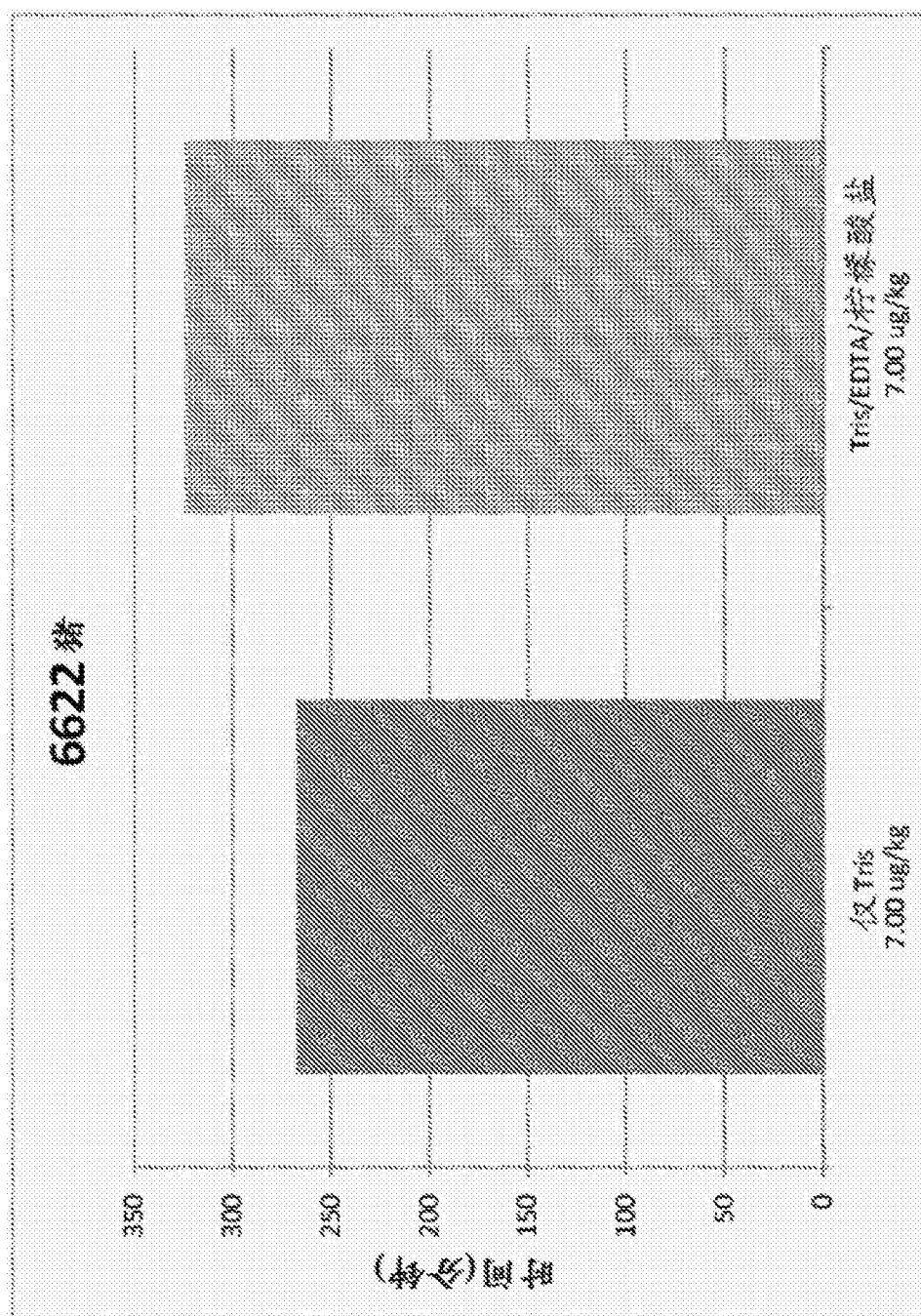


图19A

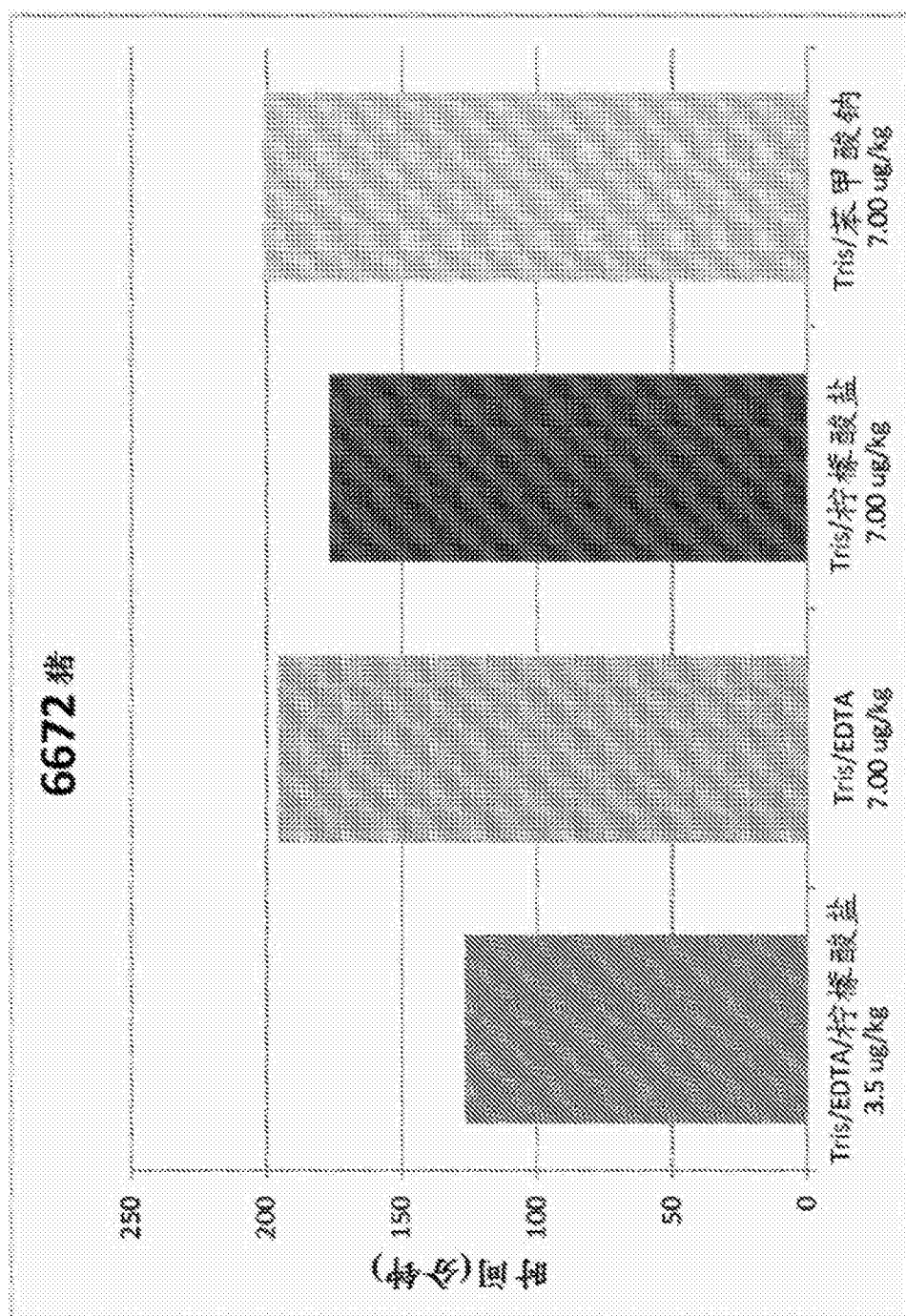


图19B

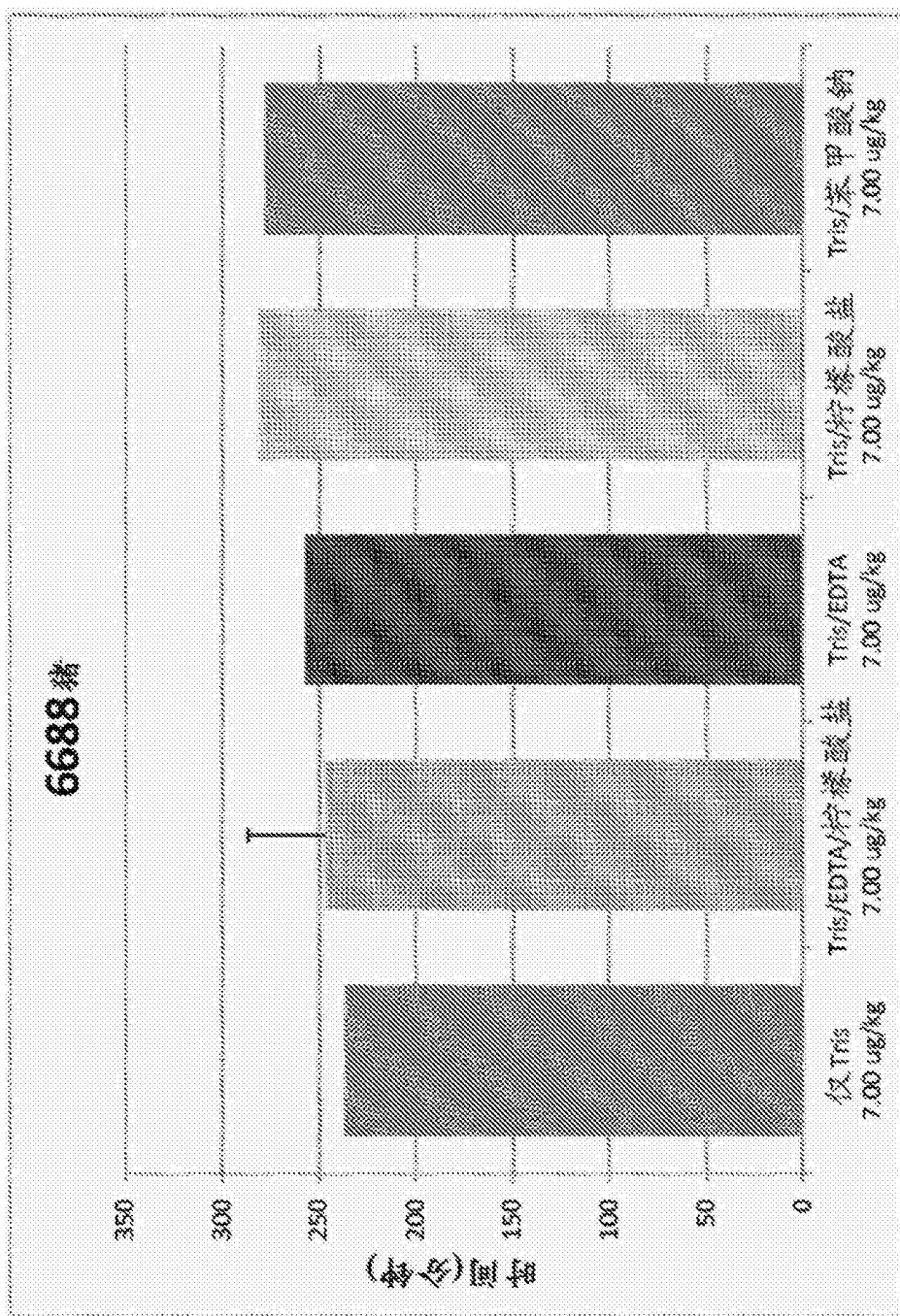


图19C