



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801452 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 22

(21) 申请号 200880107384. X

(22) 申请日 2008. 08. 06

(30) 优先权数据

60/954, 159 2007. 08. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 03. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/072290 2008. 08. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/021007 EN 2009. 02. 12

(73) 专利权人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 S·赫施科维茨 S·费恩

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 张广育 姜建成

(51) Int. Cl.

A61M 37/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5848991 A, 1998. 12. 15,

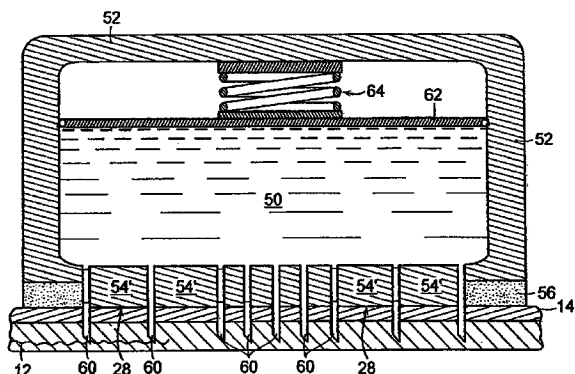
权利要求书2页 说明书15页 附图6页

(54) 发明名称

用于去氨加压素药物给送的设备

(57) 摘要

本发明公开了用于排尿延迟的设备、以及用于治疗诸如中枢性尿崩症、夜尿症、夜尿、尿频或尿失禁的病症的方法。所述设备以获得抗利尿恰好需要的低剂量来经过患者皮肤给送去氨加压素流量, 并且没有诸如低钠血症的副作用。所述设备设计为允许在去氨加压素流量终止后快速恢复正常尿液产生。



1. 一种用于对患者的尿液产生进行调节的设备,该设备包括:
 - (a) 贮存部,其容纳溶解于在药学上可接受的载体中的去氨加压素的溶液;
 - (b) 接口构件,其与所述贮存部流体连通,用于施加至患者的皮肤;
 - (c) 给送装置,用于将所述去氨加压素溶液从所述贮存部给送至所述接口构件以及皮内地或经皮地给送至患者的血液中,其中所述给送装置建立第一较高流速以在患者的血液的建立以下去氨加压素浓度:
 - i) 足以在患者血液的建立 0.2pg/ml 至 5pg/ml 范围内的去氨加压素浓度,以及
 - ii) 不足以在患者血液的建立大于 5pg/ml 的去氨加压素浓度;以及建立第二较低流速来维持所述浓度。
2. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述流速在 5ng/ 小时和 35ng/ 小时之间。
3. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述流速在 10ng/ 小时至 20ng/ 小时之间。
4. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述流速在 5ng/ 小时和 15ng/ 小时之间。
5. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述流速为 10ng/ 小时。
6. 根据权利要求 1 所述的设备,进一步包括用于触发流速改变的定时器。
7. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述去氨加压素溶液配置为用于经皮给送,并且所述接口构件包括用于接触患者皮肤的去氨加压素溶液可渗透的膜。
8. 根据权利要求 7 所述的设备,其中所述给送装置包括压力施加装置,所述压力施加装置用于以预定的速率将所述溶液从所述贮存部推送至所述接口构件。
9. 根据权利要求 7 所述的设备,其中所述给送装置包括用于以预定的速率将所述溶液从所述接口构件推送穿过患者皮肤的电泳装置。
10. 根据权利要求 7 所述的设备,其中所述给送装置包括用于以预定的速率将所述溶液从所述接口构件推送穿过患者皮肤的声泳装置。
11. 根据权利要求 7 所述的设备,其中所述给送装置包括与所述接口构件的远离接触患者皮肤的表面的表面相接触的一定体积的溶液,并且所述去氨加压素流量通过所述溶液进入所述接口构件的吸入流动以及从所述接口构件穿过所述患者皮肤的扩散而建立。
12. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述去氨加压素溶液配置成用于皮内给送,并且所述接口构件包括刺穿患者角质层的微型针头。
13. 根据权利要求 12 所述的设备,包括多个所述微型针头。
14. 根据权利要求 12 所述的设备,其中所述给送装置包括用于以预定的速率或速率曲线将所述溶液从所述贮存部推送通过所述微型针头的压力施加装置。
15. 根据权利要求 12 所述的设备,进一步包括作为压力施加装置的、用于调节进入患者血液内的去氨加压素流速的去氨加压素溶液流量控制器。
16. 根据权利要求 1 所述的设备,进一步包括用于启动或停止去氨加压素向患者血液的流动的去氨加压素溶液流量开关。
17. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述溶液在所述接口构件处的浓度小于 5.0 微克 / 毫升。
18. 如权利要求 1 所述的设备,其中,所述接口构件包括微结构,所述微结构覆有可释放的去氨加压素,所述微结构构造:当所述设备施加至患者皮肤时,所述微结构进入患者的皮下腔,由此以所述的流速将去氨加压素释放至患者的循环系统中。

19. 根据权利要求 18 所述的设备,其中所述微结构是微型针头。
20. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述流速:
 - i) 足以在患者血液中建立并维持 0.2pg/ml 至 2pg/ml 范围内的去氨加压素浓度,以及
 - ii) 不足以在患者血液中导致大于 2pg/ml 的去氨加压素浓度。
21. 根据权利要求 18 所述的设备,其中所述微结构是微丸。

用于去氨加压素药物给送的设备

[0001] 相关申请的参引

[0002] 本申请要求 2007 年 8 月 6 日申请的美国专利申请第 60/954,159 号的优先权,在此将该美国专利申请全文引入作为参考。

技术领域

[0003] 本申请涉及用于延迟排尿的医疗设备,以及用于治疗特征在于尿液过量产生的病症(例如糖尿病尿崩症、遗尿、夜尿、尿失禁、尿频或尿急)的方法。

背景技术

[0004] 去氨加压素(去氨基-8-D-精氨酸加压素, **dDAVP®**)是加压素类似物。与加压素相比,去氨加压素具有较低的血管加压活性以及较高的抗利尿活性。该药理特征使得去氨加压素可以临床地用于抗利尿,且不会导致血压的明显升高。醋酸盐片剂形式和鼻腔喷雾剂形式的去氨加压素都是商业上可得的,并且通常作为用于原发性夜间遗尿症的(PNE)和中枢性尿崩症的处方药。商业可得的药剂形式还没有被批准用于治疗夜尿、排尿延迟或尿失禁。

[0005] 已经采用皮内、皮下、经皮和口服方式给药去氨加压素。皮内给药方式在临床上最专门用于治疗轻度血友病或血管性血友病氏病以在手术腔升高凝血因子 VIII 的水平。皮下注射很少使用,主要用于患有中枢性尿崩症和内生加压素缺乏症的患者,这些病症造成肾产生大量极稀尿液,能够导致严重脱水。通过鼻腔喷雾的去氨加压素的鼻给药被批准用于患有中枢性尿崩症的患者以及患有原发性夜间遗尿症的儿童(年龄在 6 到 16 岁)维持治疗。口服药片药剂形式的去氨加压素也已经被批准用于治疗中枢性尿崩症和原发性夜间遗尿症。

[0006] 皮下注射的主要缺点在于困难的和不舒适的过程,导致很差的患者顺应性,特别是对于儿童来说尤其如此。尽管口服和鼻给药方式更加便捷,但是它们产生低的和可变的生物利用度,对于口服给药为 0.1%,对于鼻给药为 3.4%,且有 10 至 20 倍的峰值血药水平。去氨加压素(1183Da 分子)通常设置剂量 10 至 20 微克用于比给药,以及 100 至 400 微克用于口服给药。

[0007] 当前对于去氨加压素批准的标签推荐下面范围的剂量——取决于临床适应症和给药方式:

[0008]

临床适应症	给药方式	剂量范围(每日)
血友病/血管性血友病	静脉(100)	0.3mcg/kg(70kg 患者 21mcg)
中枢性尿崩症 (CDI)	静脉(100)	2-4mcg qd 或 1-2mcg bid
	皮下(±90)	2-4mcg qd 或 1-2mcg bid
	鼻内(3-5)	5-40mcg qd 或 5-20mcg bid
	口服(0.1)	100-600mcg bid
原发性夜间遗尿症	鼻内(3-5)	10-40mcg qhs
	口服(0.1)	5-40mcg qhs

[0009] 以用于中枢性夜间遗尿症(CDI)或PNE的典型的去氨加压素鼻内剂量(20微克,

每个鼻孔 10 微克) 获得的平均最大血浆 / 血清浓度 ($C_{\max}$) 为大约 20-30pg/ml——基于 3-5% 的生物利用度。由于去氨加压素口服药片仅仅具有 0.1% -0.15% 的生物利用度, 200-400 微克的标准剂量将产生 20-30pg/ml 的平均分子血浆 / 血浆 / 血清水平。(生物利用度因人不同而在宽的范围内变化)

[0010] 尽管在用于这些临床适应症时现有的去氨加压素剂型已经证明足以用于很多患者, 但是变化的功效和偶尔的低钠血症仍然是与前述的变化相关的问题。因为容易使用、判断和较小正确采用的不确定性, 药片通常是患者优选的。然而, 药片通常需要与一玻璃杯水或其它饮料一起服下, 由于需要与去氨加压素治疗相关地限制摄入的流体; 并且当根本没有水摄入时, 对患者的提示是更清楚的。此外, 尽管上述的药剂和血浆 / 血清浓度对于治疗 CDI 和 PNE 是有效的, 但是去氨加压素标准剂量已经显示出导致不合需要的副作用——包括低钠血症的发生。

[0011] 实际上, 美国食品和药品局最近对医生和患者警告说: “以用于原发性夜间夜尿症 (PNE) 的醋酸去氨加压素鼻内剂型治疗的某些患者 (包括儿童), 存在出现能够导致发病或死亡的严重低钠血症的风险”

发明内容

[0012] 本发明涉及用于给药去氨加压素以在预定的短时间段减少尿液产生以及在此后恢复正常尿液产生的方法和设备。因此, 这些方法和设备在可以用于治疗诸如中枢性尿崩症、夜间夜尿症、夜尿、尿频和尿失禁的病症。去氨加压素被给药至患者的皮肤或者经过患者的皮肤给药, 给药的程度足以获得和在选择的可控和一致时间段内维持抗利尿作用——其避免包括低钠血症的不合需要的副作用。在本质上, 所述方法和设备用作抗利尿器官, 补充或代替垂体加压素分泌活动, 但是受到患者和其医护人员的控制。

[0013] 因为抗利尿作用的持续时间是已知的, 或者换句话说, 因为在药物至患者血流中的进入流量终止后的大约一个半小时或两个小时之内恢复正常利尿, 并且此种终止的时间是已知的, 所以基本上消除了患者将在抗利尿期间不利地消耗水液及导致低钠血症的风险。

[0014] 文中说明的方法和设备控制去氨加压素的给药速率, 以维持稍微高于用于抗利尿作用的阈值的血浆 / 血清去氨加压素浓度。与现有技术的非注射剂型 (其特征在于低生物利用度以及变化的 (患者之间或患者自身) 生物利用度) 相比, 本发明的设备通常具有高的生物利用度 (例如超多 70%), 更重要的是, 生物利用度变化较小。稳定和受控的低剂量方式的去氨加压素给药意在避免不合需要的副作用, 所述副作用包括变化的功效、水中毒 (低钠血症)、睡眠中断以及过程中的不适。根据本发明, 通过控制进入流量维持均一的、稍微超出血液中去氨加压素阈值浓度使得能够快速终止抗利尿作用, 以及使得在中断去氨加压素流量时能够快速恢复正常尿液产生。因此, 患者肾脏中的水通道能够根据需要被激活或去活, 并且能够在相当短的反应时间内启动或抑制尿液产生, 并且只需很少的精力, 还具有提高的精确度。与口服、鼻内给药或颊给药方式相比, 由于较高以及更均一的药物生物利用度 (因为给药至皮肤或经过皮肤给药), 以本发明进行的去氨加压素治疗的精确度和质量得到进一步的改善。

[0015] 在一个方面, 本发明提供一种对需要的患者调节尿液产生的方法, 所述患者例如

患有糖尿病尿崩症、遗尿症、尿频症、夜尿症、尿失禁或原发性夜间遗尿症 (PNE)。所述方法包括将去氨加压素给药至患者的皮肤或者穿过患者的皮肤给药去氨加压素,并且能够采用任一经皮或皮内给药方法。去氨加压素的给药速率或给药量足以在血液中建立大约 0.2pg/ml 至 5pg/ml 范围内(或者在一些实施例中在 0.5pg/ml 至 2.5pg/ml 的范围内),且不足以在血液中建立更高的浓度。所给药的去氨加压素减少患者体内的尿液产生。所述方法包括将血液中去氨加压素的一定范围内的浓度维持一段时间,该段时间可以是至少大约两个小时(例如,两个至八个小时,四个至七个小时,至少三个小时、或者不超过大约三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或十二个小时)。因为去氨加压素的浓度维持为稍微高于有效阈值,所以终止给药允许在终止的大约两个小时(例如大约一个小时、大约一个半小时、或者大约两个小时)内重新恢复产生尿液。给药例如能够通过去除或停用去氨加压素给送设备而终止,或者由于给送设备中的药物耗尽而终止。在终止时,给送可以完全停止,或者能够以不足以维持血液中高于阈值的去氨加压素浓度的程度继续进行。

[0016] 能够以足以在血液中建立和维持所需范围内的浓度的相对恒定流量给送去氨加压素。替代地,在给药的过程中,给药的速率能够显著地变化。例如,通过以足以在血液中建立稍微高于阈值的浓度的量给送团块或丸状的去氨加压素或者通过以迅速建立所需浓度的流速给送去氨加压素,而初始地获得所需浓度。然后,通过以较低的流速给药 去氨加压素将有效浓度维持一段时间,也就是使得身体对其的去除速率平衡,以保持所述浓度大致平衡。由于目标是在患者的血液中建立和维持恰好高于阈值浓度(激活水通道)的有效浓度,所以例如能够基于患者的体型和/或新陈代谢速率来调节给药剂量和速率。在一些实施例中,所述去氨加压素以大约 5ng/小时和 35ng/小时之间(例如,在大约 10ng/小时和 20ng/小时之间、在大约 20ng/小时和 35ng/小时之间、或者在大约 5ng/小时和 15ng/小时之间)的流速给药。体型较大的患者具有大的细胞间流体量(所述去氨加压素间分布至其中),因此,可能需要较高的流速(例如,大约 30ng/小时至 35ng/小时)来获得稍微高于阈值水平的血药浓度。

[0017] 在一些实施例中,所述方法包括以施加至患者皮肤的给送设备(例如“片”)给药去氨加压素。在这些实施例中,能够通过去除给送设备、停用给送设备、或使得其在给送期间自动停止(例如在预定的时间之后)来终止所述给药。在某些实施例中,给送设备包括去氨加压素流量开关,用于启动或终止去氨加压素向患者的流动。在特定实施例中,给送设备包括溶液流量控制装置,且所述方法包括致动所述控制装置来启动第一的、较高流速来在血液中建立所述去氨加压素浓度,以及启动第二的、较低流速来维持所述浓度,由此在患者的血液中维持基本恒定的预先确定去氨加压素浓度。

[0018] 此外,在提供调节尿液产生的方法之外,本发明还提供用于在血液中建立和维持所需去氨加压素浓度的设备。在一个实施例中,所述设备包括:贮存部,其容纳溶解于在药学上可接受的载体中的去氨加压素的溶液;皮肤接口构件,其与所述贮存部流体连通,用于施加至患者的皮肤;以及给送装置,其用于将所述去氨加压素溶液以一流速从所述贮存部给送至所述接口构件以及皮内地或经皮地给送至患者的血液。

[0019] 药物给送的流速控制为足以在患者血液中建立至少大约 0.2pg/ml 高达 5pg/ml 的范围内(有利地不大于 2pg/ml)的去氨加压素浓度。所述流速可以是大约 5、10、15ng/hr、20ng/hr、25ng/hr 或者在 30 至 35ng/hr 之间(即 5000、10000、15000、20000、25000 或

30000 至 35000pg/hr), 有利地大约 10-20ng/hr, 更有利地大约 5-15ng/hr, 并且如文中所公开的可以变化。注意, 大约 10ng/hr 的流速能够在 70kg 体重的成人體內维持大约 1.3pg/ml 的血药浓度——该血药浓度处在或大约等于 (即恰好高于) 足以启动水通道的阈值去氨加压素浓度。在去氨加压素处在溶液中的设备实施例中, 设置在贮存部内的去氨加压素溶液优选地可以具有低于 5.0 微克 / 毫升的浓度, 优选地在 0.25 微克 / 毫升至 2.0 微克 / 毫升的范围内。

[0020] 维持导致恰好高于所述阈值的去氨加压素浓度的去氨加压素流量用于激活水通道——以及用于减少或中止正常尿液产生。停止去氨加压素流量 (例如通过将所述设备从接触皮肤的状态移开), 导致药物浓度快速下降至低于所述阈值 (在阈值处, 水通道被激活), 以及在患者的肾中重新建立正常的尿液产生。从而文中所说明的设备能够激活和去活患者肾中的水通道, 由此在相当短的反应时间内抑制或恢复尿液产生。从而, 在一个实施例中, 所述设备可以初始地给送相对高的流量来快速地获得所需抗利尿范围内的血清去氨加压素浓度; 然后给送较低的流量来维持需要的剂量去氨加压素浓度。终止所述流量 (如文中所说明的, 通过将所述设备产品从皮肤去除或者通过采用设置在所述设备中机构), 允许正常的清除机制快速地降低去氨加压素血药浓度。因为开始时浓度恰好高于激活阈值, 尿液产生快速恢复, 例如在 0.5 小时、1.0 小时或两个小时内恢复, 这取决于初始去氨加压素浓度和患者的生理情况。

[0021] 在采用经皮给送的实施例中, 所述去氨加压素溶液配制为用于使用本领域普通技术人员抑制的用于给药肽的技术的经皮给送; 并且接口构件包括去氨加压素溶液可渗透的表面用于与患者皮肤的外部 (表皮) 接触。在采用皮内给送的实施例中, 接口构件可以包括一个或多个微结构。微结构能够包括微型针头、穿孔器和适于插入皮肤内的其它小的形体 (例如微丸 (micropellet)), 能够单独使用或者组合使用——例如成阵列使用, 以刺穿患者表皮的角质层。去氨加压素通过微结构或从微结构给送至真皮, 真皮提供去血液和淋巴结的通路。还可以设想, 可以将干的或冷干的去氨加压素施加至或嵌入至诸如微型针头的微结构中。一旦施加所述设备, 此时所述微型针头接触皮下腔 (intradermal compartment) 中的患者血源, 配制的去氨加压素溶解或者释放 (如果在溶液中), 并且被以所需流速吸入血流中, 当去氨加压素贮存部耗尽时所述溶解或释放终止。此种设计的设备的明显有利之处在于: 用于运行的非常低的去氨加压素流速和血药浓度。进一步设想去氨加压素可以集成到突出的固体药剂形式——其能够以微丸的形式在适当的注射器似设备的作用下插入皮内或皮下, 允许药物的快速释放或持久释放。

[0022] 从而明显的是, 通过适应性改变已知的皮内或经皮药物给送技术以及基于在专利文献中公开的工作原理, 本发明给送设备的许多具体实施例是可以构造的或者是商业上可得的。所述适应性改变涉及去氨加压素浓度控制、溶液粘度和其它流动特性控制、去氨加压素与添加剂 (其增强 / 抑制经皮流量) 的配比、控制经过隔膜的渗透率 (通过选择隔膜材料、多孔结构或这两者的组合)、所使用微型针头的数量以及内径、覆有药物或嵌有基材微结构的使用、用于流量控制的机构的使用等中的一个或组合, 以获得文中所公开流速以及血药浓度和生物利用度曲线。此外, 该已知技术可以用于对不同患者群设计特定的设备。从而, 对于用于具有不同血液总量和 / 或不同代谢速率的患者群的设备, 流速和曲线可以不同。例如, 对于最优流速曲线而言, 用于老年患者的会不同于用于中年患者的, 男士不同于

女士,儿童不同于成人,等等。适用于儿童体重(例如 15 和 35kg 之间)的设备理想的是用于治疗 PNE,同时避免患者出现低钠血症的风险或使该风险最小化。

[0023] 配制的去氨加压素溶液可以从设备内的去氨加压素溶液贮存部给送至皮肤接口构件,且该给送例如借助于简单的被动吸取、诸如弹簧的液压作用装置、电泳驱动装置、或声泳(超声波)设备——用于以预定的速率将溶液从所述设备推出。在一个因简单而优选的实施例中,所述给送装置可以包括与所述皮肤接口构件的被表面(远离接触患者 皮肤 的表面)相接触的一定体积溶液,并且所述去氨加压素流量可以通过所述溶液至所述接口构件内的吸入流动以及从所述接口构件经过所述患者皮肤的扩散而建立。在另一实施例中,所述溶液通过毛细作用传送,或者被推动流经一个或多个从接口构件向患者皮肤的皮下腔延伸的微型针头。

[0024] 所述设备还可以包括用于调节进入患者血液内的去氨加压素流速的去氨加压素流量控制器。这可以根据设备的固有特性而采取相应形式,例如一个形式是在开始时干的去氨加压素暴露于血液的量较高,从而进入流速较高。随着干药物溶解并从施加位置传送走,只有较少的干药物可以用于吸收,并且流量下降,直到只有可忽略不计的药物被给送,并且抗利尿作用停止。在另一实施例中,主动的溶液流量控制器建立第一的较高流速来在患者的血液中建立预先选择的去氨加压素浓度,以及第二的较低流速来维持所述浓度。此种主动设备还可以包括用于触发流速改变的定时器,和/或用于启动或停止至患者血液的去氨加压素流的去氨加压素溶液流量开关。

[0025] 在另一实施例中,所述设备的接口构件包括一个微结构(例如微型针头或微丸)、或者一组微结构,所述微结构穿透或者角质层。所述微结构可以覆有去氨加压素,所覆有去氨加压素的量在与皮肤接合时足以建立第一的、较高流速,以在患者的血液中建立预先选择的低去氨加压素粘度。可选地,所述微结构被供以来自贮存部的溶液,溶液的粘度和流率适于建立和维持位于所需低剂量范围内的去氨加压素浓度。替代地,溶液流量控制器在预定的时间建立第二的较低流速以维持所述浓度,由此在患者的血液中产生预先确定时间长度的基本恒定的预先确定去氨加压素浓度。

[0026] 本发明的其它实施例和细节在下文中说明。

附图说明

[0027] 结合附图对本发明所作的说明仅仅是示例性的,在附图中尺寸不是按比例绘制的,而是仅仅作为说明所讨论各种设备的结构和操作的方式。在所述附图中:

[0028] 图 1 是去氨加压素血药浓度和变化流速-时间曲线图,说明根据本发明的设备和方法的 7 小时运行;

[0029] 图 2 是去氨加压素血药浓度和恒定流速-时间曲线图,说明根据本发明的设备和方法的 7 小时运行;

[0030] 图 3 是采用经皮给送的第一形式的去氨加压素给送设备的示意性剖视图;

[0031] 图 4 是采用皮内给送的第二形式的去氨加压素给送设备的示意性剖视图;

[0032] 图 5 是示出本发明一设备的示意性剖视图,所述设备采用气动压力来通过皮肤将受控的低剂量去氨加压素给送至患者;

[0033] 图 6 是根据本发明的电池供能式工作设备外部的示意性立体图;

[0034] 图 7 是根据本发明的电池供能式设备的示意性剖视图。

[0035] 在各附图中相同的标号表示相应的部分或部件。

具体实施方式

[0036] 为了方便起见,下面对说明书和示例中使用的术语进行一下说明。

[0037] “治疗”包括导致症状、疾病、失调等的改善或调节的例如减轻、减少、调节或消除等的任何效果。

[0038] “药学地或药学上可接受的”是指分子实体和成分在适当地给药至动物或人时不产生不利、过敏或其它不良反应。“药学上可接受的载体”包括任何或者所有生理上可接受的溶剂、分散介质、敷料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收拖延剂、防腐剂等。

[0039] 本发明提供新的方法来治疗下述症状的患者:尿的过多产生、不足的尿含量、低的尿渗透压或排尿过频,例如中枢性糖尿病尿崩症、原发性夜间遗尿症、夜尿、在醒着时间期间的尿急和尿频、尿失禁或不期望的尿的产生(导致在休息时尿泄露或由于劳累或应激导致尿泄露)。

[0040] 去氨加压素具有导致产生较小体积或较高浓度尿的已知抗利尿药物作用。对于患有中枢性糖尿病尿崩症的患者,垂体腺很少产生或不产生加压素——自然的抗利尿激素。该种不足导致产生大量浓度非常低的尿液,这能够引起脱水和严重的代谢异常——除非患者消耗大量的水。每天多次给药的去氨加压素代替缺失的加压素并且使得患者的尿浓度和体积恢复至更加接近正常程度。与对糖尿病患者给药胰岛素的情况相类似,去氨加压素的浓度由需要流体摄取和尿液排出平衡的患者确定。

[0041] 在原发性夜间遗尿症(尿床)患者中,去氨加压素的抗利尿作用减少夜间的尿量,降低膀胱必须容纳的尿液量,由此减少或消除遗尿症的发生。

[0042] 在成人夜尿患者中,在夜间出现多尿(产生大量的尿)、小的膀胱容量、膀胱排空不彻底、或者增加的膀胱对尿液体积敏感性。在任一上述情况下,在夜晚期间膀胱的尿液保持阈值超标,导致排尿神经信号。这使得患者醒来去排尿,中断睡眠。去氨加压素的已知抗利尿作用减少夜间的尿液产量,延迟超出排尿阈值的时间,导致排尿前更长的睡眠时间,并且减少夜间排尿的次数。

[0043] 在通常与膀胱过动症(OAB)相关的清醒时间尿频和尿急的患者中,膀胱对相当少量的尿液过度敏感,导致需要频繁排出少量的尿液。去氨加压素的已知抗利尿作用能够减少尿液的产生,在患者不便于排尿的时间期间中导致排尿延迟数个小时。

[0044] 在通常与手术、分娩、或年老导致的膀胱异常相关的各种(压力型、受迫型等)尿失禁患者中,膀胱甚至不能保持正常量的尿液。排尿的体积阈值小,并且非自愿排尿(尿失禁)的风险较高。这可能由体力活动或应激产生。许多患者(特别是妇女),佩戴吸尿垫来避免尴尬和不合需要的尿泄露尿失禁。去氨加压素的已知抗利尿作用减少尿液的产生,允许排尿延迟,因为在这些患者中在对于排尿的异常低的体积阈值中具有延迟。

[0045] 定时地以及成人相对随意地(或者儿童在成人的指导下)使用去氨加压素来延迟排尿或临时地抑制尿液产生的方式中有两个问题。第一个问题是,在口服给药或滴鼻给药时去氨加压素过少以及变化的生物利用度。这例如抑制低但有效剂量药物的自给药(例如,在排尿之后且在玩网球之前,或者习惯性地睡觉之前)来防止夜尿或遗尿。对此的

“解决方案”是提供低生物利用度但是远超获得抗利尿作用所需活性的剂量形式。

[0046] 然而,此种解决方案不是令人满意的,因为还存在第二个问题:在体内保持太多的水,从而引起低的血液渗透压。高剂量的去氨加压素可变地产生远超抗利尿阈值的血药浓度,导致延长的抗利尿作用——通常是未知的持续时间及水保持。如果患者喝水,他将不能将盐平衡保持在可接受的范围内,因为他的水通道被激活但是血液体积保持为高。此种状态称为“水中毒”,产生低钠血症——去氨加压素治疗的副作用,血清钠降低至异常低的程度。低钠血症能够导致发病、心律失常、脑水肿和死亡。当去氨加压素被非侵入性给药(例如口服或透粘膜给药)时,低且因患者及剂量不同的生物利用度导致宽的和不可预测的血液程度范围——这是非常难以控制的,并且使得低钠血症更容易出现。

[0047] 文中所公开的设备系列精确地给送通过患者皮肤的去氨加压素流量,以导致(优选为快速地)在非常小且低的范围内的需要浓度——恰好是获得所需抗利尿作用所需要的程度,由此允许正常的药物清除机制来将血药浓度快速降至低于抗利尿阈值,以及使得诸如低钠血症的有害副作用最小化。从而该低剂量持续给药设备允许去氨加压素流量被关闭,使得去氨加压素的血药浓度相当快地下降至低于水通道活性阈值,允许返回至正常产尿状态。

[0048] 文中所公开的设备和方法给患者和其看护人员带来明显且重要的健康和社会益处。现在,为了治疗中枢性糖尿病尿崩症、遗尿症、夜尿、尿频、白天排尿延迟或尿失禁而开出的去氨加压素量实际上远远超出获得恰好所需作用所必须的量,去氨加压素作用为抗利尿,抑制尿的产生,防止脱水。本发明人已经发现,太高的去氨加压素血药浓度导致扩大的抗利尿作用——其随着去氨加压素从血液中去除而逐渐消除,从而返回至正常尿产生(以及患者的正常)所需的时间不必要地延长,并且可能导致发生低钠血症发生增加的风险。提供经皮给药或皮内给药恰好高于活性阈值的持续低剂量(低 C_{max}) 药物的设备,允许快速返回至稳态,使得患者能够智能、安全和方便地控制其尿产生。

[0049] 当治疗诸如尿失禁、遗尿症、夜尿、尿频或中枢性糖尿病尿崩症时,患者的心理状态良好也许与生理舒适一样重要。这些症状影响睡眠(遗尿症、夜尿)和正常的日常活动(尿失禁)。对于去氨加压素治疗以减轻尿液过度产生,以进行或回复到大多数人理所当然的正常可预测常规方式而言,患者忍受这些病症的能力是其治疗的一个重要方面。

[0050] 从而文中所公开的设备和方法允许对承受尿液过度产生或不能在一定程度上控制排尿的病症的患者提供可靠、非侵入式低剂量和方便的治疗。所述设备佩戴或粘附至皮肤,并且将恒定、低的、可再现的去氨加压素流量或其类似物以抑制尿液过度产生所需的精确程度给送至患者,并且当被编程或去除(随着进入流量终止)时(此时,恢复至正常尿液产生),快速地切断药物的给送,例如,在患者从睡眠中醒来时,或者在患者或看护人员确定的时间间隔——例如在长途旅行结束时(当患者方便或可以在适当场所排尿时)。在抗利尿作用其作用期间,流体摄入是受限制的。

[0051] 在一个实施例中,用于调节患者尿液产生的设备包括容纳去氨加压素在药学上可接受载体中的溶液的贮存部。用于施加至患者皮肤的接口构件(诸如用于附接至皮肤的可渗透垫,或一个或一组微型针头)与所述贮存部流体连通。所述设备包括用于将去氨加压素溶液从贮存部给送至接口构件、然后向下游经皮或皮内地给药至患者血液中的各种装置。去氨加压素的流速通过以下方式进行控制:设定贮存部中的去氨加压素浓度,或者与

控制来自贮存部的溶液流率、溶液至接口构件的流率、溶液从接口构件至患者体内的流率相结合、或者通过采用这些控制方法的某种组合。在一些例子中,给药的流速控制为足以在患者血液中建立高于水通道激活阈值的去氨加压素浓度,例如,在 0.1 至大约 2.5pg/ml 的范围内,有利地不超过 1.5、2 或 2.5pg/ml。在任何情况下,流速不足以导致患者血液中的去氨加压素浓度达到大于大约 15 或 20pg/ml。流速可以在大约 5、10、15、20、25 或 30 至 35ng/hr (即 5000、10000、15000、20000、25000 或 35000pg/hr),有利地大约 10-20ng/hr 或 20-35ng/hr,更有利地大约 5-15ng/hr,以便在患者或所述设备切断去氨加压素流动之间在合理的、预定的时间内建立所需的血药浓度。本领域的普通技术人员在阅读本说明书的基础上将能够容易地开发出用于儿科使用的设备。

[0052] 该流速优选地设置为使得:如果所需的血液浓度以及已知的去氨加压素清除速率(半衰期大约 1.5 至 2 小时),患者在合理的时间(例如小于 1 小时,通常越快越好)内达到所需低的但是超阈值的血药浓度,并且在恰好超过活性阈值(大约在 0.5 至 1.5pg/ml 的范围内)的低剂量范围内维持所需时间(例如对于训练两个小时,或者对于治疗夜尿 4-6 小时或 5-8 小时)。通过自动或人工致动设置在设备中的机构或通过使得所述设备脱离与皮肤的接触终止所述流量,导致患者身体的正常药物清除机制快速将所述低浓度降低至更低的、低于活性阈值的浓度。

[0053] 去氨加压素和其任一盐或类似物可以用于本发明。去氨加压素可以是自由基形式或药学上可接受的盐的形式,或者是任何其它医学上可接受的形式。醋酸盐是特别有用的。适当的去氨加压素类似物包括精氨酸加压素、赖氨酸加压素和小分子 V2 激动剂。文中术语“去氨加压素”的使用应该理解为包括去氨加压素或加压素的这些形式和其它类似形式。去氨加压素溶液理想地调制用于有效的经皮给药或优选地皮内给药。适应于各种肽的给药的此种调制或调制方法在本领域普通技术人员的知识之内,不需要在此说明,但特别的示例除外。调制可以包括防腐剂来延长设备的保持时间。经皮给药药剂形式的调制的各种选择在现有技术中公开。设计用于皮内给药的药剂形式也是已知的,并且能够与皮内给药药剂形式相同或类似,或者包括基于碳水化合物的膜或集成到其内或覆盖其表面的基材,或者填充微结构中的腔。

[0054] 设备的接口构件可以包括去氨加压素可渗透的隔膜,该隔膜限定用于与患者皮肤接触的表面。去氨加压素溶液可渗透的表面允许去氨加压素从贮存部穿过患者皮肤给送或给送至患者皮肤。为了最高生物利用度和精确的给送,皮内给送是优选的。皮内给送允许直接给送至血管室,导致快速吸收至系统循环以及因此导致快速的“开/关”效果。在考虑采用经皮给送时,由于角质层作为药物到达表皮的物理屏障,以及由于在角质层中形成药物贮存部,因此使用经皮给送要更多地面临变化的生物利用度。

[0055] 因此,经皮给送方法和设备能够从减弱角质层用作药物进入的屏障的功效的技术中受益。这例如包括,在施加经皮去氨加压素给送设备之间去除部分角质层的医疗方法。“胶带-剥离”(其中从患者的皮肤拉胶带)去除皮肤细胞并且能够增加皮肤渗透性,但是疼痛并且相对而言是不受控的。在美国专利第 5,441,490 号(在此将其全部公开内容引入作为参考)中说明了用于去除角质层的更理想方法,其中使用吸力来形成水泡。水泡的去除允许接续的去氨加压素经皮给送,而不受角质层的影响——如同在 Sveman 等(1991) The Lancet 337:1506-1509(在此将其全部公开内容引入作为参考)中说明的那样。皮肤

还能够被“微刺穿”以形成穿过角质层的“微通道”或“微裂”，以改善后续的经皮给送。此种设备和方法例如在美国专利第 5,611,806 ;5,843,114 和 5,879,326 号以及 Wermeling 等 (2008)“Microneedles permit transdermal delivery of a skin-impermeant medication to humans”PNAS 105(6):2058-2063 (在此将其全部公开内容引入作为参考)中说明。一旦角质层已经通过吸力被刺穿、剥离或去除，能够施加本发明的经皮给送设备，从而以令人满意的药代动力学给送低剂量去氨加压素。

[0056] 角质层的可渗透性还能够通过由化学可渗透性改善剂进行处理而提高，这些化学可渗透性改善剂例如为二甲基亚砜、癸甲基亚砜、二乙二醇单甲醚、二乙二醇乙醚、月桂酸钠、十二烷基硫酸钠、十六烷基三甲基溴、苯扎氯铵、卵磷脂（例如参见美国专利第 4,783,450 号，在此将其教示引入作为参考）、1-正十二烷基氮杂环庚烷-2-酮 (1-n-dodecylazacycloheptan-2-one)（例如参见美国专利第 3,989,816、4,316,893、4,405,616 以及 4,557,934 号，在此将其教示引入作为参考）、乙醇、丙醇、辛醇、苯甲醇、月桂酸、油酸、戊酸、十四酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、酸甲酯、油酸乙酯、丙二醇、乙二醇、甘油、丁二醇、聚乙二醇、聚乙二醇月桂酸、尿素、氢氧化物（例如参见美国专利第 6,558,695 号，在此将其教示引入作为参考）、二甲基乙酰胺、三乙醇胺、水杨酸、柠檬酸、琥珀酸以及可渗透性改善肽（例如参见美国专利第 5,534,496 号，在此将其教示引入作为参考））。

[0057] 还能够使用能量来烧蚀角质层或者增加角质层的可渗透性。例如，能够使用电极来在角质层中产生微通道。在美国专利第 6,148,232 号中说明了适当的设备，该设备用于在经皮给药肽（作为印刷“片”的干的或冷干的成分）之前对皮肤进行预处理的用途在美国专利第 7,383,084 号中加以说明，在此将这两个美国专利的公开内容引入作为参考。尽管激光也用于烧蚀角质层以改善可渗透性，但是限制公众接触医疗激光的限制通常使得激光与其它皮肤渗透技术相比是比较不便利的。

[0058] 在被动经皮给送系统之外，还能够使用主动经皮给送系统来驱动低剂量去氨加压素经皮给送。美国专利第 4,878,892 号（在此引入其教示作为参考）中说明了基于多肽电解给送的主动经皮给送系统的一个例子。该系统能够在无显著皮肤毒性的情况下给送生物有效量的多肽（参见美国专利第 4,878,892 号以及 Meyer 等 (1988) 的“Successful transdermal administration of therapeutic doses of a polypeptide to normal human volunteers”, Clin. Pharmacol. & Therapeutics 44(6):607-612”）。

[0059] 从贮存部至皮肤的去氨加压素给送有效方式是通过接口构件的皮内给送，其中所述接口构件包括一个或多个微型针头，所述微型针头穿过患者的角质层并且使得贮存部和表皮之间能够流体连通或者与覆有或容纳有去氨加压素的微型针头的表面或腔直接接触。微型针头的长度和尺寸足以穿透角质层，但是小到只会对患者产生很轻微的感觉（如果有的话）。例如，适当的长度是大约 0.3-1.5mm，有利地在大约 0.8-1.1mm 之间。在美国专利第 6,939,324 号（在此引入其教示作为参考）中公开了单针头设备的例子。

[0060] 如果更多的表面区域用于给送，则多个微型针头（例如一组微型针头）可能是理想的，或者更柔性的贴片是合乎需要的。微型针头可以各自具有将流体从贮存部传输至针尖的通道，或者微型针头可以允许流体从贮存部给送——例如采用穿孔或多孔壁。替代地，微型针头可以覆有去氨加压素制剂或在腔中或微型针头自身材料结构中含有去氨加压素膜或基材，以根据应用情况提供去氨加压素的释放，从而帮助快速获得阈值激活浓度，可选

地去氨加压素溶液经过微型针头以帮助获得或维持所需浓度。

[0061] 微型针头设备的优点在于,微型针头还可以用于帮助使得由此形成的通道保持开放,用于后续的药物给送或体流体监控。在一实施例中,微型针头可以可溶解的(包括可融化的)或可生物降解材料(其可选地容纳预先确定量的去氨加压素)的固体基材制造。基材能够由快速溶解和/或膨胀材料组成。可溶解的或可生物降解的微型针头的变例是“微丸”——其注射至皮内或者皮下室中,并且能够由快速溶解和/或膨胀材料组成。微丸或其它可注射的微结构能够使用诸如在美国专利申请第 2003/0054044 和 2006/0161111 号(在此全文引入作为参考)中所说明那样的注射系统给药。

[0062] 用作制造微型针头的适当基材例如包括:陶瓷、诸如不锈钢和钛的金属;以及聚合物——诸如聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、糊精、单和多糖、羧甲基纤维素钠、多元醇、明胶、阿拉伯树胶、海藻酸钠、壳聚糖、环糊精和其他生物大分子。可用的可生物降解聚合物例如包括聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、其共聚物(PLGA)。可以使用诸如糖衍生物(海藻糖、葡萄糖、麦芽糖、乳糖、麦芽酮糖、异麦芽酮糖、果糖、果糖、松二糖、蜜三糖(melitose)、松三糖、葡聚糖、麦芽三糖(maltotol)、山梨醇、木糖醇、双元糖醇(palatinin)和甘露醇)的碳水化合物的衍生物。诸如磷酸盐、硝酸盐和羧酸玻璃、氯化镁、氯化钾和氯化钙的水溶性成分也可单独地或与基材聚合物混合地用作基材材料。

[0063] 亲油添加剂可包括醇、聚氧乙烯烷基醚、脂肪酸、胆汁酸、甘油脂肪酸酯、乙酰甘油脂肪酸酯、低碳醇脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、聚乙二醇甘油脂肪酸酯、聚丙烯乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯甘油酯、单乳酸衍生物/二酯、丙二醇甘油二酯、失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物、酯基转移的植物油、甾醇、甾醇衍生物、糖酯、糖醚、甘油酯(sucroglycerides)、植物油聚氧乙烯、聚氧乙烯氢化植物油、脂肪酸、甘油酯、植物油,氢化植物油和甾醇及其混合物所组成的组中的至少一个和多元醇的反应混合物。

[0064] 在本发明的微型针头皮内药物给送系统中,能够通过改变设计因素而控制去氨加压素给送,所述设计因素包括:微型针头的尺寸、基材的溶解速率、微型针头的数量、药物贮器的尺寸和成分、以及设备使用的频率。例如,设计为以高的速率给送药物的设备具有较多的工作药物加载设备和或溶解更快的基材。为了维持药物的释放,可以使用较少的微型针头和或使用较慢的溶解或半固体基材。此种微型针头的组合可以用于获得高的早期流量以及随后保持的较低流速。

[0065] 也可考虑采用可溶解的微型针头,因为使用这种微型针头在一些情况下可以避免由金属针头或穿刺元件导致的疼痛和/或刺激。例如美国专利第 7,182,747 号公开了可以适用于文中所公开发明的“固体溶液穿孔器(solid solution perforators)”。与传统的中空针头技术相反,这些微型针头以可溶解或可生物降解材料制成,所述材料可选地保持一种或更多选定的药物并且形成一个或多个穿孔器。基材能够由快速溶解和/或膨胀材料组成。所述固体溶液能够室多孔固体溶液的均一相或非均一相,例如是以乳液或悬浮液形成的固体。例如在美国专利公布第 2002/0082543 号和国际专利公布第 WO 2007/127976 号(这两个专利的教示引入作为参考)中所说明的那样,用于微型针头的颗粒能够模制成所

需的形式。以生物可降解、灌注蛋白质的 PLGA 聚合物模制的微型针头能够刺穿皮肤并在数个小时内以受控的速率适当蛋白质——如同在 Park 等 (2006) 的 " Polymer Microneedles for Controlled-Release Drug Delivery, " Pharm. Res. 23 (5) :1008-1019 (其教示引入作为参考) 中所说明的那样。

[0066] 去氨加压素溶液可以通过任一本领域普通技术人员已知的精确的方式从设备给送,例如通过液压施加方法、电泳装置、或用于从贮存部至接口构件以预先确定速率驱动溶液的声泳 (phonophoretic) (超声波) 装置。在美国专利第 5,848,991 号 (其公开内容引入作为参考) 中公开了一种示例的给送装置。

[0067] 此种给送装置可以是可编程的,或者可以是可调节至所需流速,或者可以根据需要而人工地或自动地打开或关闭 (例如在患者醒来允许建立正常尿液产生之时或在此时之前较长时间)。从而所述设备可以包括去氨加压素溶液流量控制器,用于调节去氨加压素流入患者皮肤的流速。流量控制器可以建立开始的较高流速以在患者的血液的建立预先选定的去氨加压素浓度,以及建立随后的较低的流速以维持该浓度。所述设备还可以优选地包括定时器,用于触发流量改变,例如使得不需要使用者干预;和/或可以包括去氨加压素溶液流量开关,用于启动或终止去氨加压素至患者血液的流动;后一个特征将可以用于使得可以进行更多的患者控制,结果患者可以确定何时他希望开始正常的尿液产生。在美国专利第 6,723,077 号和国际专利公布第 W02006/060106 号 (这两个专利的教示引入作为参考) 中说明了可编程经皮或皮内给送设备的例子。

[0068] 替代地,用于给送的设备可以包括一定体积的溶液,所述溶液与接口构件的远离用于接触患者皮肤的表面的表面接触,并且通过溶液进入接口构件中、并且通过患者皮肤扩散的吸收速率来确定去氨加压素的流量。

[0069] 所述设备有利地较小,例如在 $0.5 \times 1 \times 1$ cm 左右,或者更小,使得患者在睡眠期间不会被其皮肤上的可感知“块团”干扰;或者使得在白天当可存在偶然的挠动或敲打时不会干扰患者。所述设备可以由摩擦力 (例如微型针头与皮肤的接合而产生) 固定至皮肤;可以由弹性臂带或类似物固定至皮肤;或者可以使用粘接剂,诸如使用位于接口构件底部表面周边上的粘接剂环。

[0070] 在此说明的设备用于对需要的患者调节尿液产生。患者将是可以从治疗获益的人,例如患有尿崩症遗尿、原发性夜遗尿 (PNE)、夜尿或尿失禁的人。所述设备可以施加至患者皮肤并附着至患者皮肤,因此可以充分地启动去氨加压素流量以建立位于上面所述范围内的去氨加压素血药浓度,以及在患者中导致抗利尿条件并持续预先选定的时间,直到流量结束。可以通过将设备附着至患者皮肤而简单地开始流动,和/或可以通过将设备从患者皮肤去除而终止步骤。设备还可以包括去氨加压素溶液流量开关,用于启动或终止去氨加压素流动;还可以包括溶液流量控制器,用于建立开始的较高流速以在患者的血液的建立预先选定的去氨加压素浓度,以及建立随后的较低的流速以维持该浓度,由此在患者的血液产生一段时间的基本上恒定的预定的去氨加压素浓度。

[0071] 在一些例子中,省去溶液流量控制器的简化设备可以是适当的,例如作为较低成本替代方案。一次性的、一次使用设备是优选形式。例如,设备的接口构件可以包括微型针头或微型针头阵列,微型针头上覆有在与皮肤接合时足以建立预定流速的去氨加压素,然后所述流速在预定的时间段上减少。例如,单一微型针头或微型针头阵列能够在容纳诸如

PLGA 的可生物降解聚合物的贮器中浸润涂覆,正如在国际专利公布第 WO 2006/138719 号(这两个专利的教示引入作为参考)中公开的那样。覆在微型针头上的去氨加压素的量可以根据经验确定,例如基于体重确定。大约 5-15ng/hr 的稳定流速通常是适当的。

[0072] 特别有利的实施例是使用者在睡眠前或者在患者希望中断尿液产生的其它活动时间段之前施用的贴片。所述贴片可以(但不是必须地)包括工作溶液流量控制机构,例如带有使用者可选择的定时功能,使得使用者能够改变他或她希望抑止正常尿液产生的时间长度,即在睡眠的情况下,大约相当于或短于所需的睡眠时间。患者将贴片从包装中取出,如果需要的话设定给送时间,以及将所述贴片施加至皮肤的一个区域上。然后以文中所述的水平和速率给送去氨加压素,以及抑制尿液产生并持续所需的时间。当流量控制器关闭时,去除所述贴片;或者当去氨加压素贮存部耗尽时,快速地恢复正常尿液产生。在设备的优选简单形式中,贮存部内的去氨加压素的量以及其贮存部耗尽过程中的设计流速决定了给送时间,例如 5-7 小时,流量的终止简单地对应于贴片给送的耗尽。从而患者能够睡眠而无需在睡眠时间期间反复地醒来,或者能够进行其它活动而无需考虑非主动排尿。

[0073] 返回附图,现在将说明本发明设备的运行。

[0074] 图 1 示出本发明的示例性实施例在对于希望中止尿液产生的患者进行治疗(例如治疗夜尿症)的过程中的运行。给送低剂量/低变化流量的去氨加压素的根据本发明的设备附着至患者皮肤,患者排尿,并且设备在 10:00PM 启动。图 1 示出在应用或启动设备之后的不同时刻的示意性和示例性的该患者的血药浓度和针头对该患者的流速。在一个小时(11:00PM)处,去氨加压素流速具有大约 20ng/hr 的峰值,并且已经将患者的血药浓度增加至超过 1.0pg/ml,即高于足以激活肾水通道的浓度,以及导致抗利尿作用(此处示出为大约 0.8pg/ml 的血药浓度)。在两个小时(午夜)处,流速稍微下降但是仍然在大约 20ng/hr 的范围内,去氨加压素血药浓度升高至大约 1.5pg/ml。在接下来的 2.5 至 3 个小时内,这些值缓慢减小但是相对恒定。在大约五个小时(3:00AM)处,流速已经降低至不能维持去氨加压素活性浓度的程度。随着流速继续下降,去氨加压素血药浓度下降至低于水通道激活程度,并且开始尿液产生(此时大约为 3:45AM)。到 5:00AM,血药浓度低于大约 0.5pg/ml 且流速已经下降到零。到 6:00AM,患者醒来并且感觉到正常紧张程度的排尿要求,因为在她睡眠的最后一个半小时左右已经产生尿液。在睡眠期间,具有稳定的抗利尿时间段,很少或不产生尿液,不会有麻烦的或中断睡眠的排尿紧迫性。

[0075] 图 2 示出本发明的另一示例性实施例,该实施例用于治疗患者以中止尿液产生(例如治疗夜尿症)。给送低剂量的恒定流量的去氨加压素的根据本发明的设备附着至患者皮肤。设备被启动(如果需要的话),患者在 10:00PM 排尿。相对于去氨加压素抗利尿作用的阈值血药浓度,图 2 示出从 10:00PM 到 3:00AM 的五个小时以 10ng/hr 的流量进行灌输而导致的示意性和示例性的去氨加压素血药浓度。在流量开始后的大约一个小时内,去氨加压素血药浓度超过阈值水平,并且开始产生抗利尿作用。在大约两到三个小时内血药浓度到达差不多稳定的范围(在大约 1.0 和 1.5pg/ml 之间)——其在五个小时流量的其余部分期间维持,直到 3:00AM。此时,流量中断(例如到时间或耗尽)。现在去氨加压素血药浓度根据药物消退的半衰期而依据清除机制降低,两个小时(5:00AM)下降至低于阈值。到 7:00AM,患者已经产生尿液并醒来排尿。

[0076] 前面的例子仅仅是示例的目的。当然,活性浓度将随个体而不同,就象血液总量将

随个体而不同一样。设备运行的重要原理在于能够安全地控制抗利尿作用,因为是通过连续的药物低输入流量维持低的去氨加压素浓度来维持利尿动作,并且输入流量的中断允许身体快速地清除药物,以及重新建立正常的尿液产生。这意味着本发明的贴片设备的特征在于:与已知的去氨加压素剂量形式相比,其具有改善的安全性,在直接使用时没有或只有很小的出现中毒的风险。

[0077] 图 3-6 示意性地示出本发明的低剂量给送设备的实施例。

[0078] 图 3 示出本发明的设计用于经皮工作的被动实施例。它包括置放在由壳体 52 限定的贮存部 50 内的去氨加压素,壳体 52 包括壁和顶部部分以及可渗透隔膜接口构件 54。重要的一点是,尽管贮存部 50 在图 3 中示出为单个贮器,但是其可以包括数个贮器。例如,如美国专利第 6,893,655 号(该专利的教示引入作为参考)中所说明的一样,贮存部 50 能够包括由多边形或其它结构形成的结构层(未示出)用作多个贮器。所述设备通过粘合剂 56 构成的周边环而粘附至患者的皮肤 12。通过控制去氨加压素溶液中的活性成分的剂型和浓度、并且通过使得可渗透隔膜接口构件 54 的可渗透性稳定而控制去氨加压素的流速。由所述流速和置放在贮存部内的溶液的质量(重量)而确定抗利尿周期的持续时间。该实施例不采用主动泵送或机械压力来驱使药物经过接口构件 54,而是基于扩散作用运行。在运行中,一旦剥去保护性的释放遮盖条带(未示出)并将设备附着至患者皮肤的选定区域,贮存部 50 中的药物经过可渗透隔膜 54(例如微孔膜或半透膜)被吸入而给送,并通过扩散而穿过皮肤。随着活性成分通过扩散而经皮地传送至循环系统,含有去氨加压素的溶液在隔膜 54 和皮肤 12 的界面处被去除,并且由于贮存部或贮器中的更多的溶液的吸收而被替换。这种情况持续地进行,直到贮存部内的溶液耗尽或不再流入隔膜。此实施例的去氨加压素流速一旦建立则基本上保持恒定,直到耗尽。

[0079] 图 4 示意性示出以可变速速、皮内方式给送药物的设备结构。它包括多个固定在接口构件 54 内、并与药物贮存部 50 流体连通的中空微型针头 60。这些针头的尖端从接口构件 54 的底表面 28 向外伸出一小段距离,当该设备施加并附着至皮肤表面时,该伸出的距离足以刺穿角质层 14 并进入受者皮肤 12 的毛细血管丰富的真皮 16。微型针头的长度和尺寸足以穿透角质层,但是小到只会对患者产生有限的不适。微型针头 60 可以从平坦表面 28 向外伸出 0.3-1.0mm 的距离,正好足以穿透受者皮肤的表皮。各针头的外径可以为(作为示例)0.1-0.2mm,且内径为 0.05-0.075mm。这些尺寸允许来自药物贮存部 14 的药物缓慢、精确受控地给送。中空针头 27 的内端可以由过滤隔膜(未示出)覆盖以抑止阻塞。

[0080] 通过安装用于向下运动、带有密封的轴向可动活塞 62,将压力施加至贮存部 50,活塞 62 由弹簧 64 驱动,以将压力施加至贮存部以及随着溶液通过微型针头排出而减小其容积,以建立流入患者循环系统的流量。此处的弹簧 64 只是用作用于施加可变压力以获得可变速速的装置的示例。弹簧、阻尼器或其它微机械元件的组合可以适用于控制或设定动态力。流速由下述因素的组合控制:弹簧或其它施力机械元件的力特性、贮存部内溶液的流动特性、溶液中去氨加压素的浓度以及微型针头的内径、流通特性和数量。抗利尿时间段的持续长度由流速和贮器内溶液的量控制。

[0081] 在操作中,在患者或其看护人员从设备的皮肤侧去除保护层后,设备附着至患者的皮肤,例如使用敷药器来进行最适当的针头刺穿,并且弹簧通过开始控制扭或类似物由一机构(未示出)释放,弹簧 64 压在活塞 62 上,将压力施加在贮存部 50 内的液体上,迫使

药物经过微型针头的内腔并进入患者的皮下腔。在开始时,弹簧处在高压压缩状态,并且在活塞上施加较大的力,并且较高的流速导致快速建立超过阈值的去氨加压素血药浓度。随着弹簧扩张,其施加的力逐渐减小,并且流速随着时间减慢,直到不能维持去氨加压素浓度,去氨加压素浓度下降至低于阈值,开始正常尿液产生。

[0082] 图 5 是示出本发明另一实施例。图 5 示出用于皮内工作的被动式设备,其特征在于干燥状态的去氨加压素设置在微型针头表面或其内以用于持续的释放。它包括刚性体部 70,刚性体部 70 在其底表面上保持一组正交设置的突出的微型针头 72。与图 4 的实施例相类似,这些微型针头的尺寸设置成穿透角质层 14,以在设备施加并附着至皮肤表面时,微型针头介入受者皮肤 12 的毛细血管丰富的真皮 16。然而,在此例子中,随着干燥状态下的去氨加压素由体液还原(溶解在体液中),去氨加压素从微型针头的末端流出,以建立所需的去氨加压素流量。在去氨加压素耗尽之后,移除并抛弃所述设备。

[0083] 图 6 示出主动式的、由电池供电的、电气控制的低剂量去氨加压素给送设备的实施例的外部。在图 6 中示出的给送设备 1 包括微型计量泵,该微型计量泵以一定的速度和一定的起止时间来推动药物,所述速度和起止时间由微处理器(例如单片机)控制、人工控制或其组合进行控制。此种类型的设备固定至患者皮肤并设计成用于根据患者的需要而产生多个安全的抗利尿期间。它包括用于施加至皮肤的近端表面以及远端结构 5,远端结构 5 具有从沿着设备的外周的唇部 4 向上延伸的高出部分 6,该远端结构 5 容纳去氨加压素贮存部以及用于控制其给送的结构。“开始”开关 2 和时间段输入部 3 启动并设置去氨加压素流量的持续时间。使用者通过根据所需持续时间和药物给送速率将输入部 3 设定至所需抗利尿时间段(或者能够编程),可以人工地对设备内的微处理器(未示出)编程。微处理器可以启动连续灌输药物溶液的给送,可选地以两个或多个不同速率启动——以脉动方式或间歇方式。例如,微处理器能够控制给送以根据需要(由于在活动、休息和睡眠期间不同的药物剂量要求)在 3、5 或 7 个小时期间改变速率,并考虑与流体摄入相关的受者要求。还可以提供诸如显示窗的可选特征,其中所述显示窗显示设备启动的时间、抗利尿时间段的持续时间、设备现在是否在使用、电池检查报警等。

[0084] 图 7 示意性地示出电控低剂量去氨加压素给送设备的一个实施例的剖视图。图 7 的设备包括数个中空微型针头 60,每个微型针头 60 从壳体 52' 突出。示出的五个中空微型针头 60 是代表性的,该数量数倍(例如五十个、一百个、或者二百五十个)的微型针头可以集成到设备中。每个中空微型针头 60 与一个或多个容纳去氨加压素溶液的贮存部 50' 流体连通。贮存部 50' 结合到致动元件 84 中,或以可工作的方式连接至致动元件 84,所述致动元件 84 通过电极 82 由逻辑设备 80 控制。在致动时,致动元件 84 施加力以推动附接贮存部 50' 的去氨加压素溶液经过中空微型针头 60。例如,致动元件 84 可以包括由电极 82 加热的加热元件。由加热元件产生的热量使得其周围的液体蒸发。所产生气体的生成和膨胀产生推动力,该推动力可以直接作用在贮存部 50 内的去氨加压素上,或者可以隔着隔膜、活塞或弹性材料来传递。替代地,致动元件 84 可以包括一种或多种化学品,所述化学品的反应由致动元件 84 处的电极 82 触发,生成气体来产生作用在贮存部 50 内的去氨加压素溶液上的推动力。

[0085] 当设备施加至皮肤时,中空微型针头 60 刺穿角质层。逻辑设备 80 致动选定数量(例如两个)的致动元件 84,每个致动元件推动附接的贮存部 50 内的去氨加压素溶液使之

经过中空微型针头 60 而进入患者皮肤,以在血液中产生稍微高于阈值浓度的去氨加压素血药浓度。随着时间的推移,逻辑设备 80 根据需要启动附加的致动元件 84,以例如基于预定的计划(例如每 5 分钟或每小时一个致动元件)、或者基于来自检测患者体内钠离子或去氨加压素浓度的可选传感器(未示出)的反馈,来维持血液中的去氨加压素浓度。去氨加压素给药持续到逻辑设备 80 中的程序完成或者设备被患者停用或移除。

[0086] 等效方案

[0087] 本领域的普通技术人员将认识到或者能够使用常规试验确定文中所说明特定过程的多个等效方案。

[0088] 此种等效方案落在本发明的范围之内。在不脱离本发明的主旨和范围的基础上可以对本发明进行各种替换、修改和改型。其它方面、优点和改型在本发明的范围之内。本申请中引用的所有参引、授权专利和公开的专利申请的内容通过参引号引入。这些专利、专利申请和其它文件的适当元件、过程和方法可以选择用于本发明及其实施例。

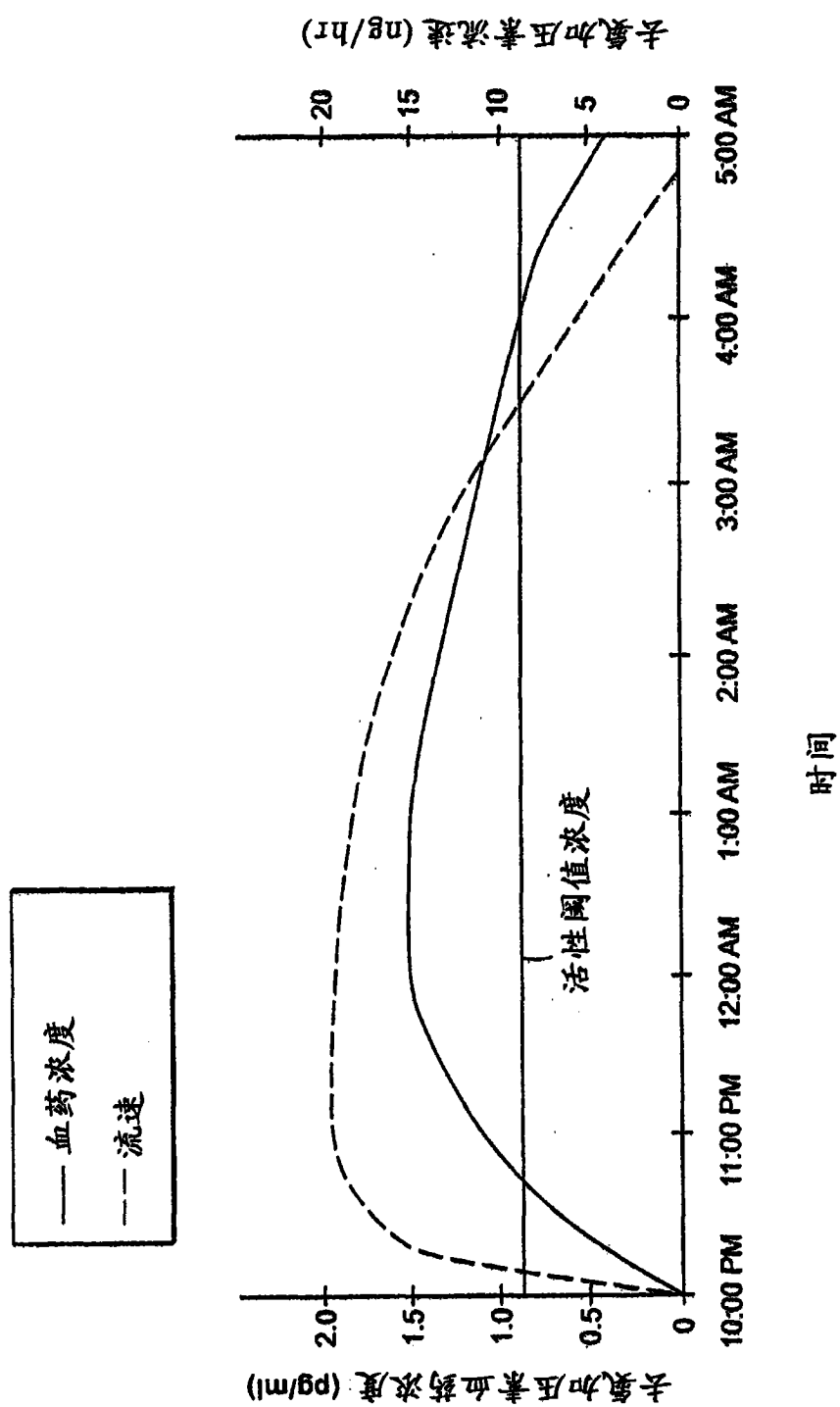


图 1

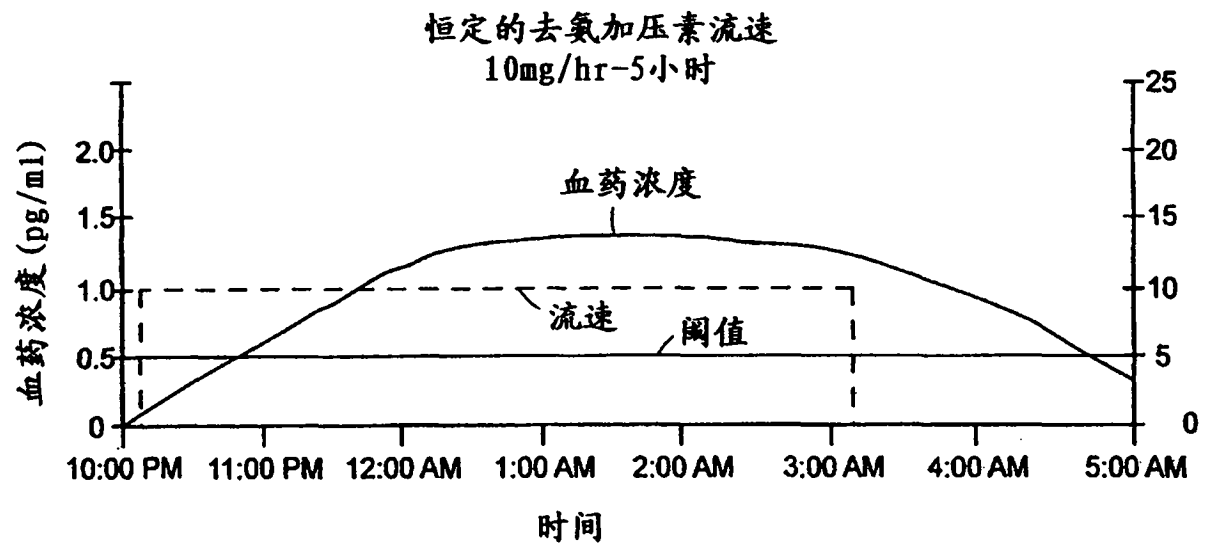


图 2

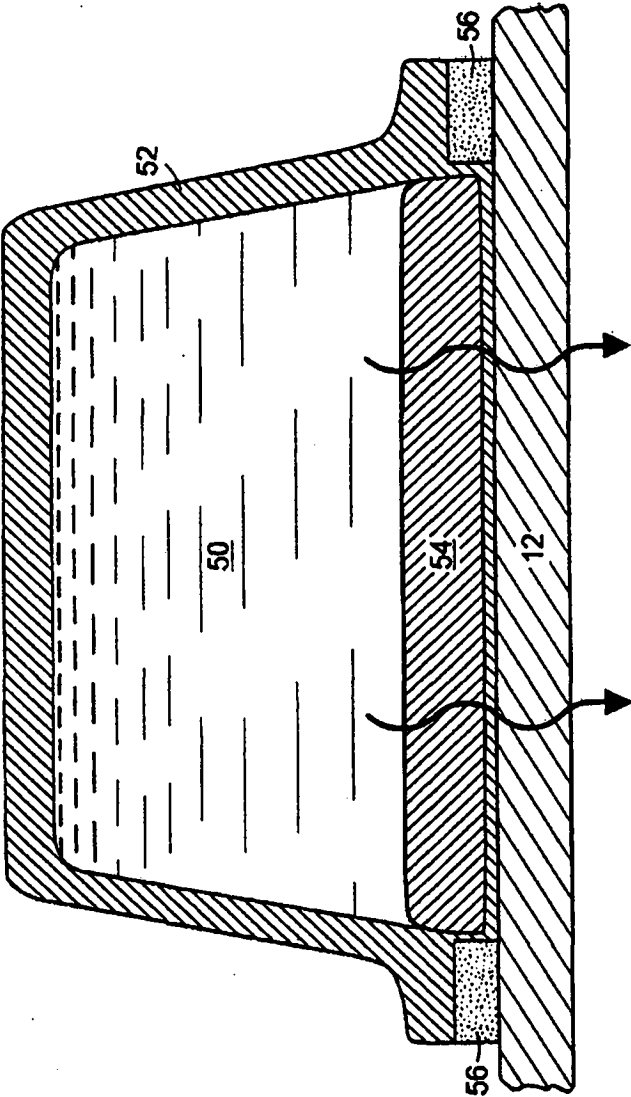


图 3

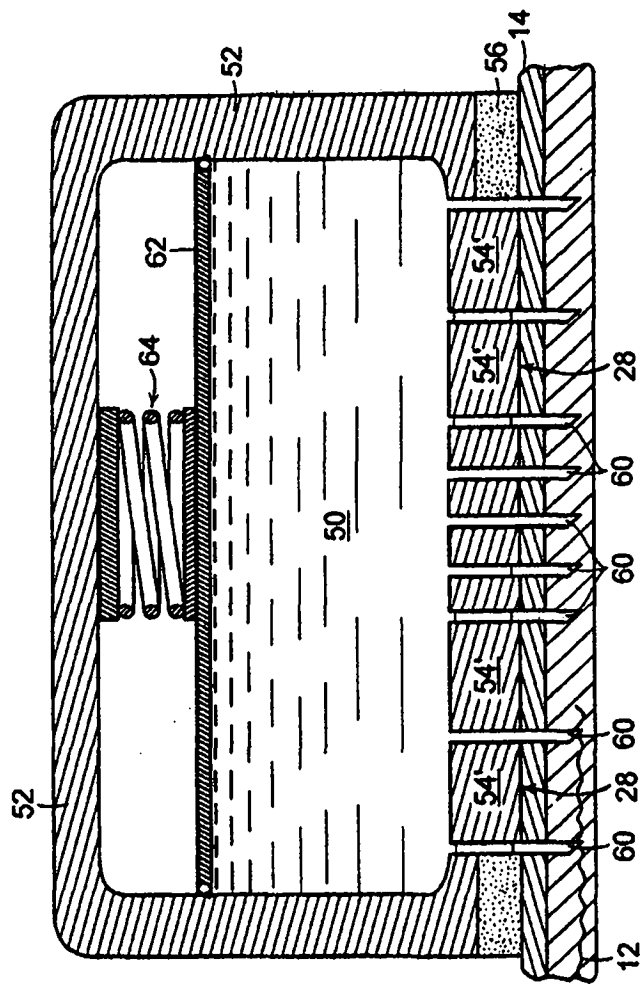


图 4

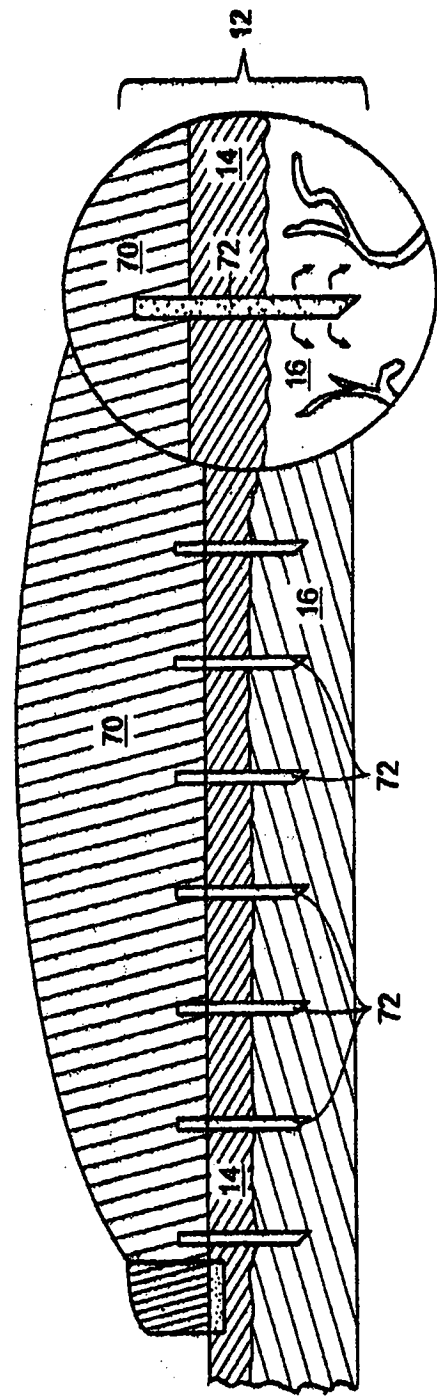


图 5

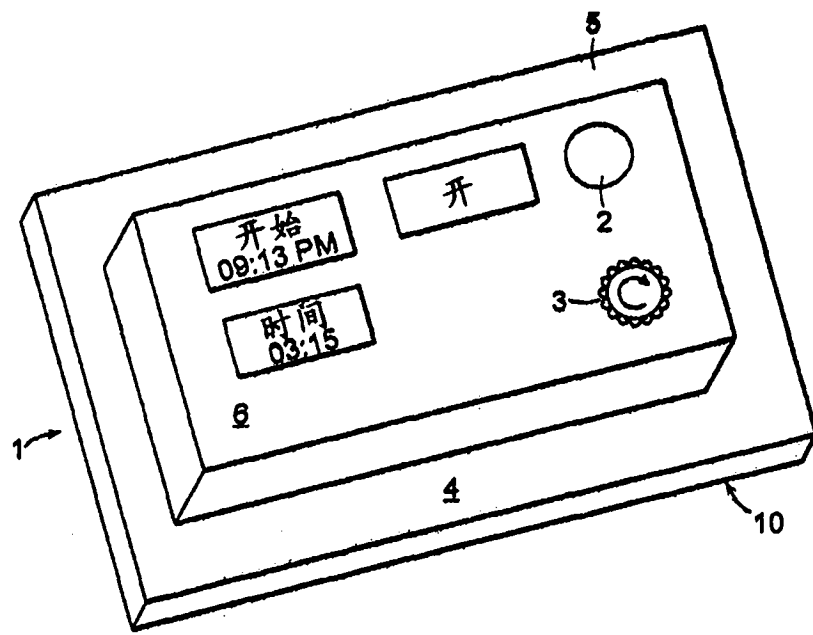


图 6

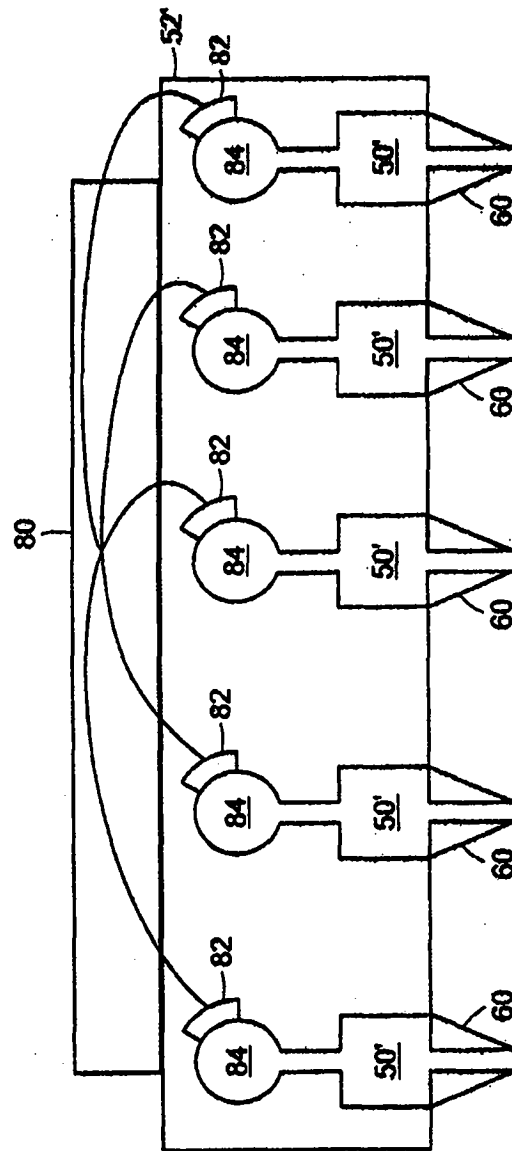


图 7