



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117881417 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 12

(21) 申请号 202280057857.X

(22) 申请日 2022.06.23

(30) 优先权数据

2109087.3 2021.06.24 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/067148 2022.06.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/268941 EN 2022.12.29

(71) 申请人 挪威科技大学

地址 挪威特隆赫姆

(72) 发明人 S·M·卡尔森 S·C·克里斯滕森

A·L·弗格纳 Ø·斯塔夫达尔

R·艾林森 D·G·赫杰尔姆

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

专利代理师 水文钰 徐婕超

(51) Int.Cl.

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

A61M 5/172 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书31页

序列表(电子公布) 附图24页

(54) 发明名称

治疗方法和装置

(57) 摘要

本发明涉及胰高血糖素和其他具有胰高血糖素活性的化合物作为血管扩张剂的新的医学用途,以辅助治疗剂的递送或确定血液的分析物水平的传感器装置的操作。特别地,该化合物的给药与活性剂在时间上协调和/或联合通过身体传感器确定分析物,并且给药于活性剂给药部位和/或通过身体传感器感测分析物的部位附近的部位。这特别地包括在治疗糖尿病中递送胰岛素,以及通过葡萄糖传感器确定血糖水平。本文还提供了用于进行医学用途和治疗的集成系统。

1. 一种具有胰高血糖素活性的化合物,用于向受试者递送活性治疗剂和/或确定受试者中分析物的血液水平的用途,其中,所述化合物与活性剂一起给药和/或与通过身体传感器确定分析物联合,并且其中所述化合物在所述活性剂的给药部位和/或通过所述身体传感器感测所述分析物的一个或多个部位的附近的部位给药于所述受试者,并且与所述活性剂的给药和/或与通过所述传感器感测所述分析物在时间上协调。

2. 根据权利要求1所述用途的化合物,其中,所述用途是通过与胰岛素共同给药和/或与通过葡萄糖传感器的葡萄糖感测联合来治疗和/或管理患有糖尿病的受试者。

3. 一种具有胰高血糖素活性的化合物,用于向受试者递送第二活性治疗剂的用途,其中,所述用途包括将所述化合物与所述第二剂共同给药,并且所述化合物在所述第二剂的给药部位附近的部位与所述第二剂在时间上协调地给药于所述受试者。

4. 根据权利要求3所述用途的化合物,其中,所述第二活性治疗剂是胰岛素,并且所述化合物和胰岛素共同给药用于治疗糖尿病。

5. 一种具有胰高血糖素活性的化合物,用于与身体分析物传感器联合使用以确定受试者中分析物的血液水平的用途,所述用途包括与通过所述传感器感测分析物的时间在时间上协调地在所述分析物传感器附近的部位给药所述化合物,优选地,其中所述分析物是葡萄糖并且所述身体分析物传感器是身体葡萄糖传感器。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述用途的化合物,其中,所述化合物以微剂量给药,所述微剂量小于实现血液中葡萄糖水平的临床显著增加所需的剂量。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述用途的化合物,其中,所述化合物以不多于0.1mg的剂量给药。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述用途的化合物,其中,所述化合物以不多于0.05mg的剂量给药。

9. 根据权利要求2或4至8中任一项所述用途的化合物,其中,所述治疗和/或管理所述受试者进一步包括单独给药治疗剂量的具有胰高血糖素活性的化合物以增加所述受试者中的葡萄糖水平。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述用途的化合物,其中,在所述用途中,所述化合物在第二活性治疗剂的给药部位和/或分析物感测的一个或多个部位的3cm以内的部位给药。

11. 根据权利要求1至4或6至10中任一项所述用途的化合物,其中,在所述用途中,所述化合物和胰岛素或其他第二活性治疗剂单独地给药。

12. 根据权利要求1至4或6至10中任一项所述用途的化合物,其中,在所述用途中,所述化合物和胰岛素或其他第二活性治疗剂作为混合物给药。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述用途的化合物,其中,在所述用途中,联合或响应于通过所述身体分析物传感器或通过另外的分析物传感器感测所述分析物而共同给药所述化合物和第二活性治疗剂。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述用途的化合物,其中,所述化合物和胰岛素或其他第二活性治疗剂各自皮下或腹腔内给药。

15. 根据权利要求2或4至14中任一项所述用途的化合物,其中,所述化合物和/或胰岛素各自按以下方式给药:

(i) 来自人工胰腺,其是包括用于给药胰岛素和所述化合物的一个或多个递送装置或

工具以及葡萄糖传感器的集成装置；或

(ii) 来自胰岛素泵和/或用于递送所述化合物的泵，所述泵可以是胰岛素泵或不同的泵；或

(iii) 作为每日多次注射方案的一部分；或者其中：

(iv) 在胰岛素给药部位或葡萄糖传感器的附近通过持续输注给药所述化合物；或

(v) 所述化合物以缓释制剂的形式给药。

16. 根据权利要求15所述用途的化合物，其中，在部分(v)中，所述缓释制剂是用于在胰岛素给药部位附近和/或葡萄糖传感器附近的部位给药的组合物或储器；或者是在胰岛素递送线的递送端处或朝向胰岛素递送线的递送端的包衣形式；或者是用于施用在胰岛素给药部位附近和/或葡萄糖传感器附近的皮肤粘性贴剂。

17. 根据权利要求2、4或6至16中任一项所述用途的化合物，其中，所述化合物是皮下给药的，并且所述胰岛素是皮下、腹腔内或在任何其他体腔或器官中给药的。

18. 根据权利要求1、2或5至17中任一项所述用途的化合物，其中，所述传感器是皮下的、腹腔内的或放置在任何其他体腔或器官中的。

19. 根据权利要求18所述用途的化合物，其中，所述化合物与一个或多个皮下葡萄糖传感器联合皮下给药，并且其中任选地所述化合物在需要时进一步单独皮下给药以增加血糖水平，任选地在相同部位。

20. 根据权利要求19所述用途的化合物，其中，所述用途进一步包括给药胰岛素，任选地腹腔内或在任何其他体腔或器官中。

21. 根据权利要求2或4至20中任一项所述用途的化合物，其中，所述化合物和所述胰岛素通过人工胰腺给药，并且所述葡萄糖传感器形成人工胰腺的一部分，所述人工胰腺是用于所述胰岛素和化合物的控制递送和血糖感测的集成系统。

22. 一种用于控制患有糖尿病的受试者的血糖水平的集成系统，所述集成系统包括：

(i) 一个或多个葡萄糖传感器，所述一个或多个葡萄糖传感器被配置为确定所述受试者的血糖水平并提供与所述血糖水平相关联的传感器数据；

(ii) 化合物递送工具，所述化合物递送工具被配置为向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物；

(iii) 胰岛素递送装置，所述胰岛素递送装置被配置为向所述受试者给药胰岛素；以及

(iv) 控制系统，所述控制系统被配置为从所述一个或多个葡萄糖传感器接收传感器数据并且至少基于所述传感器数据来确定要给药至所述受试者的胰岛素剂量并且控制所述胰岛素递送装置给药所述剂量，

其中：

(a) 所述化合物递送工具包括具有胰高血糖素活性的化合物的缓释储器，所述缓释储器被配置为将所述化合物给药到胰岛素给药部位附近和/或所述葡萄糖传感器附近的部位；

或者

(b) 所述化合物递送工具是可控的，以向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物，并且所述控制系统被配置为控制所述化合物递送工具以与胰岛素给药在时间上协调地将所述化合物给药到胰岛素给药部位附近的部位，从而改善胰岛素给药部位附近的血流

量,和/或控制所述化合物递送工具以与确定血糖水平的葡萄糖传感器的操作在时间上协调地将所述化合物给药到所述葡萄糖传感器附近的部位,从而改善所述葡萄糖传感器附近的血流量。

23. 根据权利要求22所述的集成系统,其中,所述控制系统进一步被配置为至少基于所述传感器数据来确定要给药到所述受试者的所述化合物的治疗剂量以增加所述受试者的血糖水平,以及控制所述化合物递送工具向所述受试者给药所述治疗剂量的所述化合物以对抗低血糖或预测的低血糖。

24. 根据权利要求22或23中任一项所述的集成系统,其中:

(i) 所述系统是皮下系统,其中所述葡萄糖传感器是皮下的并且所述化合物和胰岛素是皮下给药的;或者

(ii) 所述系统是腹腔内系统,其中所述葡萄糖传感器是腹腔内的并且所述化合物和胰岛素是腹腔内给药的;或者

(iii) 所述系统是组合的皮下/腹腔内系统,其中所述葡萄糖传感器是皮下的,所述化合物是皮下给药的,以及胰岛素是腹腔内给药的,其中任选地化合物在所述葡萄糖传感器部位与胰岛素给药联合腹腔内给药或者皮下给药。

25. 根据权利要求22至24中任一项所述的集成系统,其中,所述化合物递送工具被配置为将化合物给药到所述葡萄糖传感器和/或所述胰岛素给药部位的3cm内的部位。

26. 一种用于确定受试者血液中葡萄糖水平的传感器系统,所述传感器系统包括:

(i) 葡萄糖传感器,所述葡萄糖传感器被配置为确定所述受试者的血糖水平并提供与所述血糖水平相关联的传感器数据;

(ii) 递送工具,所述递送工具被配置为向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物;

(iii) 控制系统,所述控制系统被配置为从所述葡萄糖传感器接收传感器数据;

其中:

(a) 所述递送工具包括具有胰高血糖素活性的化合物的缓释储器,所述缓释储器被配置为将所述化合物给药到所述葡萄糖传感器附近的部位,从而改善到所述葡萄糖传感器附近的血流量;

或者

(b) 所述递送工具是可控的,以向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物,并且所述控制系统被配置为控制所述递送工具以与测量血糖水平的所述葡萄糖传感器的操作在时间上协调地将所述化合物给药到所述葡萄糖传感器附近的部位,从而改善到所述葡萄糖传感器附近的血流量。

27. 一种用于向受试者给药胰岛素的胰岛素递送系统,所述递送系统包括:

(i) 化合物递送工具,所述化合物递送工具被配置为向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物;

(ii) 胰岛素递送装置,所述胰岛素递送装置被配置为向所述受试者给药胰岛素;以及

(iii) 控制系统,所述控制系统被配置为确定要给药到所述受试者的胰岛素剂量并控制所述胰岛素递送装置给药所述剂量,

其中:

(a) 所述化合物递送工具包括具有胰高血糖素活性的化合物的缓释储器,所述缓释储器被配置为将所述化合物给药到胰岛素给药部位附近的部位;

或者

(b) 所述化合物递送工具是可控的,以向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物,并且所述控制系统被配置为控制所述化合物递送工具以与胰岛素给药在时间上协调地将所述化合物给药到胰岛素给药部位附近的部位。

治疗方法和装置

技术领域

[0001] 本公开和本发明一般地涉及医学用途和治疗,且更特别地涉及胰高血糖素和其他具有胰高血糖素活性的化合物的新的医学用途。本文提出了具有胰高血糖素活性的化合物用作血管扩张剂,以辅助治疗剂的递送或确定血液的分析物水平的传感器装置的操作。这尤其包括在治疗糖尿病中递送胰岛素,以及通过葡萄糖传感器确定血糖水平。本文还提供了用于进行医学用途和治疗的装置。

背景技术

[0002] 长期以来,患有糖尿病尤其是1型糖尿病(T1D)的患者的治疗和管理一直是持续的挑战。严格控制血糖水平对于减少糖尿病的微血管并发症以及实际上糖尿病的死亡率的益处是公认的,但这需要与低血糖风险的增加和伴随强化血糖控制而来的自我管理负担的增加相平衡。为此,连续葡萄糖监测(CGM)技术和胰岛素输注泵的进步正在导向人工胰腺(AP)的发展,这是一种将CGM与胰岛素泵和胰岛素给药算法相结合的自动化系统,以自动且连续地调节胰岛素递送从而控制血糖水平。单激素(仅胰岛素)和双激素系统(胰岛素和胰高血糖素)都在发展中(Peters and Haidar, 2018, Diabet. Med. 35, 450-459)。在双激素AP系统中,胰高血糖素因其激素作用而用于增加血液中的葡萄糖,以控制低血糖。

[0003] 虽然这些发展对改善糖尿病的管理有很大希望,但仍需要不断改进。特别是,已经证明很难完全自动化皮下(SC)AP系统,由于缓慢的动力学,包括特别是皮下给药的胰岛素的降血糖反应显著延迟;可能需要1-2小时才能看到对血糖水平的主要影响。此外,皮下葡萄糖感测通常存在至少6-8分钟的延迟,但在一些受试者中可能会更长。这些延迟阻碍了SC AP系统的发展,且到目前为止,只有混合系统是可行的,其中用户通知系统摄入的碳水化合物的量,然后系统将其转化为胰岛素的剂量(餐食团剂(meal bolus))。对于真正自动化的AP,在餐后和体力活动期间和之后需要胰岛素对葡萄糖水平的快速作用,且这意味着需要减少葡萄糖感测和SC递送的胰岛素作用中的延迟。

[0004] 为了尝试增加动力学并实现更快的胰岛素作用以响应升高的血糖水平,正在努力开发腹腔内AP系统,因为腹腔内(IP)递送胰岛素通常会导致更快的反应,和实际上更好的血糖控制。这包括双激素AP的情况(Åm et al., Scientific Reports, 2020, 10, 13735)。然而,开发IP AP在技术上具有挑战性,并且在不断寻求胰岛素递送和葡萄糖感测的新方法。

[0005] 本发展是针对这一需求,并基于胰高血糖素的血管扩张作用。胰高血糖素以前曾被报道具有血管扩张活性,但这一一直处于大血管即主动脉的水平(Sélley et al., Horm. Metab. Res. 2016, 48, 476-483),并且以前还没有提出过这种作用的治疗应用或利用。

发明内容

[0006] 为了解决胰岛素作用和葡萄糖感测(特别是在SC胰岛素递送和葡萄糖感测的情况下)中延迟的问题,本文提出使用激素胰高血糖素,或更一般地具有胰高血糖素活性的化合

物,作为局部血管扩张剂,以增加胰岛素给药和/或葡萄糖感测的位置的血流量。这起到改善所给药的胰岛素和葡萄糖感测的动力学的作用,并且可以减少胰岛素作用的延迟并改善葡萄糖传感器的性能,以在需要时,例如当血糖水平在用餐或锻炼的时候发生变化时,实现对血糖水平的更精确和/或更快的确定。

[0007] 根据这一新提议,胰高血糖素的使用并不是为了其通常的激素作用来抵消或预防低血糖水平的发作,而是为了其血管扩张作用。本发明人惊奇地发现,当皮下给药时,胰高血糖素能够在局部水平上对皮肤中的小血管发挥血管扩张作用,使给药部位的血流量增加数倍。因此,我们已经观察到毛细血管水平上的血管扩张作用,即皮下微循环中。据信,这种对给药部位的小血管的局部作用也会在其他部位出现,包括特别地IP给药部位。因此,胰高血糖素和具有胰高血糖素活性的化合物可以更一般地用于改善给药部位的局部血流量,并从而可以用于辅助或增强一般治疗剂(而不仅仅是胰岛素)的递送。类似地,胰高血糖素活性化合物可用于改善任何血液分析物(而不仅仅是葡萄糖)的传感器的工作部位的局部血流量。

[0008] 因此,在第一且广泛方面,本文提供了一种具有胰高血糖素活性的化合物,用于向受试者递送活性治疗剂和/或确定受试者中分析物的血液水平的用途,其中,所述化合物与活性剂一起给药和/或与通过身体传感器确定分析物联合,并且其中所述化合物在所述活性剂的给药部位和/或通过所述传感器感测所述分析物的(一个或多个)部位的附近的部位给药于所述受试者,并且与所述活性剂的给药和/或与通过所述传感器感测所述分析物在时间上协调。

[0009] 如上所述,具有胰高血糖素活性的化合物本身就是一种活性剂,并因此与其共同给药的活性治疗剂可因而被视为第二活性剂。

[0010] 在一种实施方式中,本文提供了一种具有胰高血糖素活性的化合物,用于向受试者递送第二活性治疗剂的用途,其中,所述用途包括将所述化合物与所述第二剂共同给药,并且所述化合物在所述第二剂的给药部位的附近的部位与所述第二剂在时间上协调地给药于所述受试者。

[0011] 应当理解,活性治疗剂的递送是在该剂的治疗用途的背景下进行的。因此,具有胰高血糖素活性的化合物用于在治疗和/或预防对(第二)治疗剂有反应的医学病症中递送该剂。换句话说,具有胰高血糖素活性的化合物用于通过(第二)治疗剂治疗和/或预防病症中。

[0012] 在另外的实施方式中,本文提供了一种具有胰高血糖素活性的化合物,用于与身体传感器联合使用以确定受试者中分析物的血液水平的用途,所述用途包括与通过所述传感器感测分析物的时间在时间上协调地在所述传感器附近的部位给药所述化合物。

[0013] 如下面将进一步解释的,在实施方式中,给药可以在每次通过传感器发生感测时(即,每次传感器进行感测时)进行。在另外的实施方式中,给药可以在感测发生的时候连续地或周期性地进行,或者在期间通过传感器进行感测的一段时间内进行。以这种方式,可以给药化合物,使得在通过传感器进行感测期间,化合物存在于传感器附近。例如,化合物可以从被定位于或被应用于传感器附近的控释(“缓释”)储库或储器(或任何其他缓释制剂或配制剂)给药,或作为传感器的一部分提供。

[0014] 从上文可以理解,“在时间上协调”,无论是关于活性剂的给药还是关于通过传感

器感测,都意味着化合物的给药与治疗活性剂的给药或通过传感器感测相协调,或更一般地使得在发生活性剂的给药和/或吸收或感测时在活性剂的给药部位附近或在感测部位附近化合物是存在的或有效的(即是活性的或能够发挥作用)。这将在下文中进一步讨论。

[0015] 对于这样的用途,具有胰高血糖素活性的化合物可以以包括该化合物的组合物的形式提供。在特定实施方式中,组合物可以被称作药物组合物。在某些实施方式中,组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0016] 在第二广泛方面中,本文提供了一种向受试者递送治疗活性剂和/或用身体传感器确定受试者血液中的分析物水平的方法,所述方法包括向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物连同所述治疗活性剂和/或联合通过身体传感器确定所述分析物,其中所述化合物在所述活性剂的给药部位附近或在所述传感器附近的部位给药,并且与第二活性剂的给药和/或与通过所述传感器感测所述分析物的时间在时间上协调。

[0017] 在一种实施方式中,所述方法是将治疗活性剂递送至受试者的方法,所述方法包括向所述受试者共同给药具有胰高血糖素活性的化合物连同治疗活性剂,其中所述化合物在胰岛素给药部位附近的部位给药,并与所述第二活性剂在时间上协调。

[0018] 如上所述,所述方法可以是治疗和/或预防对治疗活性剂有反应的病症的方法。

[0019] 在另外的实施方式中,所述方法是一种用身体传感器确定受试者血液中分析物水平的方法,所述方法包括向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物,其中所述化合物与通过所述传感器感测分析物的时间在时间上协调地在所述传感器附近的部位给药。

[0020] 在本文提供的第三方面中,是具有胰高血糖素活性的化合物在制备用于向受试者递送活性治疗剂和/或确定受试者中分析物的血液水平的药物产品中的用途,其中所述药物产品包括活性剂和/或联合通过身体传感器确定所述分析物给药所述药物产品,并且其中所述化合物在所述活性剂的给药部位和/或通过所述传感器感测所述分析物的(一个或多个)部位的附近的部位给药于所述受试者,并且与所述给药和/或与通过所述传感器感测所述分析物在时间上协调。

[0021] 在药物产品用于递送活性治疗剂的情况下,可以将化合物与活性剂一起提供或配制成单个组合物或制剂,或者可以将化合物和活性剂单独提供或配制为单独的组合物或制剂。因此,药物产品可以采取包括化合物和活性剂两者的组合物的形式,或者可以采取包括(i)化合物和(ii)活性剂的试剂盒的形式。

[0022] 可以提供药物产品用于本文的本发明的任何方面。药物产品包括化合物和活性剂,用于向受试者同时、单独或顺序给药,但在化合物的给药与活性剂的给药在时间上协调的约束条件下,如下文进一步描述和定义的。

[0023] 在以上各个方面和实施方式中,以及下文和本文其他地方进一步描述的那些方面和实施方式中,具有胰高血糖素活性的化合物用于改善其给药部位的局部血流量。凭借改善的血流量,该化合物可以由此改善活性剂的作用或递送和/或改善通过传感器对受试者中分析物的血液水平的确定。在实施方式中,活性剂的吸收可以得到改善。在实施方式中,传感器的性能可以得到改善。例如,可以减少确定血液分析物水平所花费的时间。

[0024] 在相关方面,本文提供了一种用于确定受试者血液中的分析物水平的传感器系统,所述传感器系统包括:

[0025] (i) 传感器,所述传感器被配置为确定所述受试者中分析物的血液水平并提供与

血液分析物水平相关联的传感器数据；

[0026] (ii) 化合物递送工具,所述化合物递送工具被配置为向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物；

[0027] (iii) 控制系统,所述控制系统被配置为从所述传感器接收传感器数据；

[0028] 其中：

[0029] (a) 所述递送工具包括具有胰高血糖素活性的化合物的缓释储器,所述缓释储器被配置为将所述化合物给药到所述传感器附近的部位；

[0030] 或者

[0031] (b) 所述递送工具是可控的,以向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物,并且所述控制系统被配置为控制递送装置以与确定血液分析物水平的所述传感器的操作在时间上协调地将所述化合物给药到所述传感器附近的部位。

[0032] 在另外相关方面,本文提供了一种用于向受试者给药活性治疗剂的递送系统,所述递送系统包括：

[0033] (i) 化合物递送工具,所述化合物递送工具被配置为向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物；

[0034] (ii) 递送装置,所述递送装置被配置为向所述受试者给药所述活性治疗剂；

[0035] 其中：

[0036] (a) 所述化合物递送工具包括具有胰高血糖素活性的化合物的缓释储器,所述缓释储器被配置为将所述化合物给药到所述活性治疗剂的给药部位附近的部位；

[0037] 或者

[0038] (b) 所述化合物递送工具是可控的,以向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物,并且所述递送系统进一步包括控制系统,所述控制系统被配置为控制所述化合物递送工具以与所述活性剂的给药在时间上协调地将所述化合物给药到所述活性剂给药部位附近的部位。

[0039] 在特定的实施方式中,治疗活性剂是胰岛素,并且所述化合物和胰岛素在糖尿病,特别是1型糖尿病的治疗中共同给药。因此,所述化合物用于胰岛素的递送。特别地,在这样的实施方式中使用所述化合物来增强或改善胰岛素的作用或递送。

[0040] 此外,在特定的实施方式中,分析物是葡萄糖,并且传感器是葡萄糖传感器。更特别地,在这样的实施方式中,所述化合物用于改善通过葡萄糖传感器对受试者的血糖水平的确定。

[0041] 因此,在更特定的方面,提供了一种具有胰高血糖素活性的化合物,用于通过与胰岛素共同给药和/或与葡萄糖感测联合来治疗和/或管理糖尿病受试者的用途,其中所述化合物在胰岛素给药的部位和/或通过身体葡萄糖传感器感测葡萄糖的(一个或多个)部位的附近的部位并与胰岛素给药和/或葡萄糖感测在时间上协调地给药于受试者。

[0042] 在实施方式中,该方面提供了一种具有胰高血糖素活性的化合物,用于向受试者递送胰岛素的用途,其中所述用途包括将所述化合物与胰岛素共同给药,并且所述化合物在胰岛素给药部位附近的部位与胰岛素在时间上协调地给药于所述受试者。

[0043] 在另外的实施方式中,该方面提供了一种具有胰高血糖素活性的化合物与身体葡萄糖传感器联合用于确定受试者的血糖水平的用途,所述用途包括与通过传感器感测葡萄

糖的时间在时间上协调地在葡萄糖传感器附近的部位给药所述化合物。

[0044] 在相关方面中,本文还提供了一种治疗和/或管理患有糖尿病的受试者的方法,所述方法包括在胰岛素给药部位和/或通过身体葡萄糖传感器感测葡萄糖的部位的附近的部位并与胰岛素给药和/或葡萄糖感测在时间上协调地将具有胰高血糖素活性的化合物共同给药于所述受试者。

[0045] 在实施方式中,该方面提供了一种向受试者递送胰岛素的方法,所述方法包括将具有胰高血糖素活性的化合物与胰岛素一起共同给药于所述受试者,其中在胰岛素给药部位附近的部位并与第二活性剂在时间上协调地给药所述化合物。

[0046] 在另外的实施方式中,该方面提供了一种用身体葡萄糖传感器确定受试者血液中葡萄糖水平的方法,所述方法包括向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物,其中与通过所述传感器感测葡萄糖的时间在时间上协调地在所述葡萄糖传感器附近的部位给药所述化合物。

[0047] 又进一步的方面提供了具有胰高血糖素活性的化合物用于制备用于通过与胰岛素共同给药和/或与葡萄糖感测联合来治疗和/或管理患有糖尿病的受试者的药物产品的用途,其中所述药物产品包括胰岛素和/或与通过身体传感器确定葡萄糖联合给药所述药物产品,并且其中所述化合物用于在活性剂的给药部位和/或通过传感器感测葡萄糖的(一个或多个)部位的附近的部位并且与胰岛素给药和/或与葡萄糖感测在时间上协调地给药于所述受试者。

[0048] 如上所述,在药物产品用于递送胰岛素的这一方面,所述药物产品可以在同一组合物或制剂中或单独的组合物或制剂中包括胰岛素和所述化合物,并且包括试剂盒,如上所述。

[0049] 本文还提供了一种用于控制患有糖尿病的受试者的血糖水平的集成系统,所述集成系统包括:

[0050] (i) 一个或多个葡萄糖传感器,其被配置为确定所述受试者的血糖水平并提供与所述血糖水平相关联的传感器数据;

[0051] (ii) 化合物递送工具,所述化合物递送工具被配置为向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物;

[0052] (iii) 胰岛素递送装置,所述胰岛素递送装置被配置为向所述受试者给药胰岛素;

[0053] (iv) 控制系统,所述控制系统被配置为从所述(一个或多个)葡萄糖传感器接收传感器数据并且

[0054] 至少基于所述传感器数据来确定要给药至所述受试者的胰岛素剂量并且控制所述胰岛素递送装置给药所述剂量,

[0055] 其中:

[0056] (a) 所述化合物递送工具包括具有胰高血糖素活性的化合物的缓释储器,所述缓释储器被配置为将所述化合物给药到胰岛素给药部位附近和/或葡萄糖传感器附近的部位;

[0057] 或者

[0058] (b) 所述化合物递送工具是可控的,以向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物,并且所述控制系统被配置为控制所述化合物递送工具以与胰岛素给药在时间上协

调地将所述化合物给药到胰岛素给药部位附近的部位,从而改善胰岛素给药部位附近的血流量,和/或控制所述化合物递送工具以与确定血糖水平的葡萄糖传感器的操作在时间上协调地将所述化合物给药到所述葡萄糖传感器附近的部位,从而改善所述葡萄糖传感器附近的血流量。

[0059] 将化合物给药到胰岛素给药部位“附近”和/或葡萄糖传感器“附近”的部位可以包括将化合物给药到胰岛素给药部位的3cm或2.5cm以内和/或将化合物给药到葡萄糖传感器(特别地葡萄糖传感器上的采样/感测部位)的3cm或2.5mm以内,并且可以包括将化合物给药到紧邻胰岛素给药部位和/或葡萄糖传感器(且特别地紧邻葡萄糖传感器上的采样/感测部位),其中紧邻意指在2cm以内,例如在1.5cm以内,或在1cm以内。

[0060] (a)的化合物递送工具可以是上面讨论的任何缓释工具,包括例如透皮贴剂、缓释包衣或储库制剂。(a)的化合物递送工具可替代地包括连接到泵的化合物输注线,所述泵与包括所述化合物的储器连通,其中所述化合物递送工具被配置为提供所述化合物的连续或接近连续的给药。

[0061] (b)的化合物递送工具可以包括连接到泵的化合物输注线,所述泵与包括所述化合物的储器连通。可以考虑(一次或多次)给药和/或感测的时间来控制化合物递送工具以给药化合物。替代地,(b)的化合物递送工具可以被配置为提供化合物的重复或多次给药,以在附近产生并保持高的化合物局部浓度,使得在进行胰岛素的给药和/或吸收或者感测的时候存在所述化合物。在实施方式中,所述控制系统进一步被配置为控制所述化合物递送工具,以与胰岛素的给药在时间上协调地在胰岛素给药部位附近的部位给药所述化合物。

[0062] 此外,本文提供了一种用于确定受试者血液中的葡萄糖水平的传感器系统,所述传感器系统包括:

[0063] (i)葡萄糖传感器,所述葡萄糖传感器被配置为确定所述受试者的血糖水平并提供与所述血糖水平相关联的传感器数据;

[0064] (ii)递送工具,所述递送工具被配置为向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物;

[0065] (iii)控制系统,所述控制系统被配置为从所述葡萄糖传感器接收传感器数据;

[0066] 其中:

[0067] (a)所述递送工具包括具有胰高血糖素活性的化合物的缓释储器,所述缓释储器被配置为将所述化合物给药到所述葡萄糖传感器附近的部位,从而改善到所述葡萄糖传感器附近的血流量;

[0068] 或者

[0069] (b)所述递送工具是可控的,以向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物,并且所述控制系统被配置为控制所述递送工具以与测量血糖水平的所述葡萄糖传感器的操作在时间上协调地将所述化合物给药到所述葡萄糖传感器附近的部位,从而改善到所述葡萄糖传感器附近的血流量。

[0070] 将化合物给药到葡萄糖传感器“附近”的部位可以包括将化合物给药到葡萄糖传感器(特别地葡萄糖传感器上的采样/感测部位)的3cm或2.5cm以内,并且可以包括将化合物给药到紧邻葡萄糖传感器(且特别是紧邻葡萄糖传感器上的采样/感测部位),其中紧邻

意指在2cm以内,例如在1.5cm以内,或在1cm以内。

[0071] (a)的化合物递送工具可以是上面讨论的任何缓释工具,包括例如透皮贴剂、缓释包衣或储库制剂。(a)的化合物递送工具可替代地包括连接到泵的化合物输注线,所述泵与包括所述化合物的储器连通,其中所述化合物递送工具被配置为提供所述化合物的连续或接近连续的给药。

[0072] (b)的化合物递送工具可以包括连接到泵的化合物输注线,所述泵与包括所述化合物的储器连通。可以考虑感测的时间来控制化合物递送工具以给药化合物。替代地,(b)的化合物递送工具可以被配置为提供化合物的重复或多次给药,以在附近产生并保持高的化合物局部浓度,使得在进行感测的时候存在所述化合物。

[0073] 本文进一步提供了一种用于向受试者给药胰岛素的胰岛素递送系统,所述递送系统包括:

[0074] (i)化合物递送工具,所述化合物递送工具被配置为向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物;

[0075] (ii)胰岛素递送装置,所述胰岛素递送装置被配置为向所述受试者给药胰岛素;

[0076] (iii)控制系统,所述控制系统被配置为

[0077] 确定要给药到所述受试者的胰岛素剂量并控制所述胰岛素递送装置给药所述剂量;

[0078] 其中:

[0079] (a)所述化合物递送工具包括具有胰高血糖素活性的化合物的缓释储器,所述缓释储器被配置为将所述化合物给药到胰岛素给药部位附近的部位;

[0080] 或者

[0081] (b)所述化合物递送工具是可控的,以向所述受试者给药具有胰高血糖素活性的化合物,并且所述控制系统被配置为控制所述化合物递送工具以与胰岛素给药在时间上协调地将所述化合物给药到胰岛素给药部位附近的部位。

[0082] 将化合物给药到胰岛素给药部位“附近”的部位可以包括将化合物给药到胰岛素给药部位的3cm或2.5cm以内,并且可以包括将化合物给药到紧邻胰岛素给药部位,其中紧邻意指在2cm以内,例如在1.5cm以内,或在1cm以内。

[0083] (a)的化合物递送工具可以是上面讨论的任何缓释工具,包括例如透皮贴剂、缓释包衣或储库制剂。(a)的化合物递送工具可替代地包括连接到泵的化合物输注线,所述泵与包括所述化合物的储器连通,其中所述化合物递送工具被配置为提供所述化合物的连续或接近连续的给药。

[0084] (b)的化合物递送工具可以包括连接到泵的化合物输注线,所述泵与包括所述化合物的储器连通。可以考虑(一次或多次)给药的时间来控制化合物递送工具以给药化合物。替代地,(b)的化合物递送工具可以被配置为提供化合物的重复或多次给药,以在附近产生并保持高的化合物局部浓度,使得在进行胰岛素的给药和/或吸收时存在所述化合物。

附图说明

[0085] 图4-13中描绘的装置也可以用作人工胰腺的集成部件。

[0086] 图1呈现了SC CGM装置的轮廓示意图。

- [0087] 图2呈现了示出仅胰岛素人工胰腺的操作的流程图。
- [0088] 图3呈现了示出双激素人工胰腺的操作的流程图。
- [0089] 图4呈现了在感测部位附近具有缓释胰高血糖素的SC CGM的轮廓示意图。
- [0090] 图5呈现了其中胰高血糖素位于感测部位正上方的皮肤表面的SC CGM的轮廓示意图。
- [0091] 图6呈现了在感测部位附近具有胰高血糖素的递送线的SC CGM的轮廓示意图。
- [0092] 图7呈现了其中用于胰高血糖素的一条递送线和用于胰岛素的一条递送线在终止于感测部位附近之前的不远处合并起来的SC CGM的轮廓示意图。
- [0093] 图8呈现了用于将胰高血糖素和胰岛素递送到感测部位附近的替代方式的SC CGM的轮廓示意图：(A)单独的胰高血糖素线和胰岛素线；以及(B)单独的胰高血糖素递送线和胰岛素递送线变成合并在一起。
- [0094] 图9呈现了胰岛素递送线的轮廓示意图，其中胰高血糖素位于胰岛素递送部位正上方的皮肤表面处。
- [0095] 图10呈现了在递送线端部具有缓释胰高血糖素的胰岛素递送装置的轮廓示意图。
- [0096] 图11呈现了SC CGM的轮廓示意图，该SC CGM具有胰岛素递送线，并且在感测和胰岛素递送部位正上方的皮肤表面处具有胰高血糖素。
- [0097] 图12呈现了其中在传感器端部具有缓释胰高血糖素并且胰岛素递送线终止于感测和胰高血糖素释放部位附近的SC CGM的轮廓示意图。
- [0098] 图13呈现了SC CGM的轮廓示意图，并且包覆有缓释胰高血糖素的胰岛素递送线终止于传感部位附近。
- [0099] 图14是示出在左上臂侧面皮下部位注射0.1mg胰高血糖素或安慰剂(0.9%盐水)后，通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图，胰高血糖素以长虚线表示，且安慰剂以细虚线表示，95%置信区间；示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。
- [0100] 图15是示出在左上臂侧面皮下部位注射不同剂量的胰高血糖素(0.1mg、0.015mg和0.01mg)或安慰剂(0.9%盐水)后，通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图；示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。
- [0101] 图16是示出在左上臂侧面皮下部位注射不同剂量的胰高血糖素(0.1mg、0.015mg和0.01mg)后，通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图；减去安慰剂(0.9%盐水)对血流量产生的影响；示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。
- [0102] 图17是示出在腹部对称两侧的皮下部位注射0.1mg胰高血糖素或安慰剂(0.9%盐水)后，通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图，胰高血糖素以长虚线表示，且安慰剂以细虚线表示，95%置信区间；示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。
- [0103] 图18是示出在腹部两侧皮下部位注射不同剂量的胰高血糖素(0.1mg、0.015mg和0.01mg)或安慰剂(0.9%盐水)后，通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图；示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。
- [0104] 图19是示出在腹部两侧皮下部位注射不同剂量的胰高血糖素(0.1mg、0.015mg和0.01mg)后，通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图；减去安慰剂(0.9%盐水)对血流量产生的影响；示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。
- [0105] 图20是示出在腹部两侧皮下部位注射0.1mg胰高血糖素后，使用持续1-3秒的注射

或持续至少10秒的注射,通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图;示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。

[0106] 图21是示出在腹部对称侧皮下部位注射0.1mg胰高血糖素或安慰剂(0.9%盐水)后,使用持续1-3秒的注射或持续至少10秒的注射,通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图;示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。

[0107] 图22是示出在大腿的皮下部位注射0.05mg胰高血糖素或安慰剂(0.9%盐水)后,通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图,胰高血糖素以长虚线表示,且安慰剂以细虚线表示,95%置信区间;示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。

[0108] 图23是示出在大腿的皮下部位注射不同剂量胰高血糖素(0.05mg、0.03mg和0.01mg)或安慰剂(0.9%盐水)后,通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图;示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。

[0109] 图24是示出在大腿的皮下部位注射不同剂量胰高血糖素(0.05mg、0.03mg和0.01mg)后,通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图;减去安慰剂(0.9%盐水)对血流量产生的影响;示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。

[0110] 图25是示出在两上臂侧面的皮下部位注射0.015mg胰高血糖素或安慰剂(0.9%盐水)后,通过激光多普勒技术测量的人受试者的血流量的图;其中注射在距激光多普勒探头不同距离处(在探头下方,距探头中心1.6cm,距探头中心3cm,距探头中心5cm)进行。减去安慰剂(0.9%盐水)对血流量产生的影响;示出随时间(分钟)推移的血液灌注单位。

[0111] 图26是示出用Dexcom G6采集的来自非糖尿病女性中的12餐和非糖尿病男性中的11餐的人受试者的连续CGM数据的图。受试者佩戴两个CGM,对称放置在每个上臂侧面。在开始摄取餐食前1-3分钟,在一个CGM的部位注射0.1ml胰高血糖素(1mg/ml),并在CGM的对侧部位注射0.1ml安慰剂(0.9%盐水)。每餐前,通过新的随机化决定胰高血糖素递送的部位。每餐开始时的血糖水平设置为零(图中给出了基线和相对于基线的变化)。数值是作为平均值给出的。

具体实施方式

[0112] 本文提出的各个方面是基于胰高血糖素和其他具有胰高血糖素活性的化合物的血管扩张特性的新应用。这样的化合物的血管扩张活性增加了其给药部位的血流量,并且这种增加的局部血流量对于依赖局部血流量来发挥其作用的方法和用途具有益处,诸如药物递送和确定血液的分析物的传感器的操作。因此,本发明人已经发现,这种血管扩张活性可以用于具有胰高血糖素活性的化合物在向受试者递送活性剂和/或确定受试者血液中的分析物水平方面的新用途。

[0113] 通过将该化合物给药到活性剂(即药物)的给药部位,或给药到通过分析物传感器进行感测的部位,该部位的局部血流量增加。这又导致所给药的活性剂的作用的改善(例如,可以看到更快的作用,或者可以减少给药后作用的任何滞后或延迟,如下文进一步讨论的)。通过这种方式,可以改善活性剂的递送。类似地,在通过传感器感测的部位增加的局部血流量可以提高传感器的性能,例如通过减少对血液中的分析物水平确定的延迟。

[0114] 特别地,如下面的实施例所示,已经观察到,当给药胰高血糖素时,局部血流量立即且大幅增加。这随着时间的推移而减少,例如在30分钟左右的时间段内。值得注意的是,

已经观察到血流量回到高于胰高血糖素给药前的基线水平,并且这种增加的水平保持很长一段时间。给药相同体积的安慰剂(生理盐水)几乎没有这种急性作用,也没有长期作用。因此,给药具有胰高血糖素活性的化合物在一段时间内增加了给药区域中的局部血流量,这对于利用增加的血流量来递送其他活性剂或操作传感器是有用的。

[0115] 这些发现在胰岛素的递送和通过葡萄糖传感器感测血糖水平中具有特别的应用,并因此在糖尿病的治疗和/或管理中具有特别的应用,如上所述,并在本文中进一步讨论。

[0116] 如上所述,术语“在时间上协调”意指该化合物的给药与活性剂的给药或传感器的感测相协调,使得在活性剂的给药和/或吸收或感测发生时,该化合物存在于附近或仍具有血管扩张作用。换句话说,该化合物的给药定时为与治疗活性剂的给药和/或吸收或通过传感器感测的时间一致,或因此该化合物的作用与之一致,或使得在治疗活性试剂给药时或其被吸收时,或者在通过传感器感测时,该化合物存在于附近。应当理解,在一些情况下,该化合物的血管扩张作用可能在其被吸收后持续一段时间,这是已知激素会发生的现象。因此,要求该化合物或其作用存在于附近,而不一定该化合物本身存在;其作用可以在其被吸收之后持续或保持。换句话说,该化合物的作用可能是持久的,并且可以在该化合物本身不再存在之后观察到。因此,该化合物的增加局部血流量的血管扩张作用发生在活性剂被给药或吸收或者进行感测的时间附近。如下文更详细地讨论的,这可以通过各种方式来实现,包括通过(一次或多次)给药和/或感测的时间安排,例如,使得在给药活性治疗剂或感测时或附近进行给药,或者通过长时间或连续或接近连续给药,或者通过重复或多次给药该化合物以在附近产生并保持高局部浓度的该化合物,使得在给药活性剂或进行感测时该化合物或至少该化合物的血管扩张作用存在。

[0117] 术语“具有胰高血糖素活性的化合物”包括作用于胰高血糖素受体的任何化合物,或者换句话说,与胰高血糖素受体相互作用以刺激受体的作用的作用的任何化合物。也就是说,具有胰高血糖素活性的化合物引起或导致由胰高血糖素与胰高血糖素受体的相互作用产生的任何下游效应。特别地,该化合物与胰高血糖素受体相互作用并导致血管的扩张。因此,特别地,该化合物具有血管扩张作用,更特别地,它能够具有与胰高血糖素基本相同的血管扩张作用。该化合物诱导的血管扩张作用可以是与胰高血糖素受体相互作用的直接或间接结果。这包括任何发挥胰高血糖素作用的化合物。因此,具有胰高血糖素活性的化合物可替代地定义为具有或模拟胰高血糖素对胰高血糖素受体的作用的作用的化合物。因此,具有胰高血糖素活性的化合物可以被定义为胰高血糖素激动剂。此外,具有胰高血糖素活性的化合物可替代地被定义为胰高血糖素或其类似物。

[0118] 术语“胰高血糖素”包括任何物种中任何已知或报道的野生型或天然胰高血糖素分子,以及其片段的任何天然存在的变体。胰高血糖素类似物是非天然存在的胰高血糖素化合物,但具有胰高血糖素活性或发挥胰高血糖素作用的作用的任何化合物。这包括天然胰高血糖素分子的合成或人工衍生物或变体或片段。胰高血糖素类似物是已知的,并在文献中有描述。胰高血糖素是一种肽激素,且已经开发出各种肽衍生物或其他肽化合物形式的胰高血糖素类似物。因此,在一种实施方式中,该化合物可以定义为胰高血糖素肽,该术语包括天然或野生型胰高血糖素或保留胰高血糖素活性的其衍生物、变体或片段,或为肽或基于肽的胰高血糖素类似物。更特别地,与天然胰高血糖素肽相比,胰高血糖素类似物可以包括一个或多个氨基酸置换、添加和/或缺失,包括插入和C-和/或N-末端截短或延伸,以及对一

个或多个氨基酸残基的化学修饰,包括共价修饰,诸如添加各种化学基团(例如酰胺、酯、烷基或酰基基团、亲脂性基团等)。然而,胰高血糖素类似物不限于肽,并且包括具有胰高血糖素活性的任何化合物,例如小分子化合物。

[0119] 具有胰高血糖素活性的化合物包括该化合物的药学上可接受的盐,诸如酸加成盐、金属盐、铵盐和烷基化铵盐。

[0120] 胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 能够与胰高血糖素受体结合并发挥胰高血糖素作用。因此, GLP-1 作为具有胰高血糖素活性的化合物被包括在内。此外, 具有胰高血糖素活性的化合物, 包括胰高血糖素本身, 可以作用于GLP-1受体。因此, 在实施方式中, 在“具有胰高血糖素活性的化合物”的总标题下还包括能够与GLP-1受体相互作用以引起血管扩张作用的化合物。

[0121] 然而, 在另外的实施方式中, 术语“具有胰高血糖素活性的化合物”不包括GLP, 尤其不包括GLP-1, 或在GLP-1受体上具有活性或能够结合GLP-1受体的任何化合物。

[0122] 公开不同的基于胰高血糖素的类似物和GLP-1/胰高血糖素受体共激动剂的若干专利申请是本领域已知的, 诸如例如, W02008/086086、W02008/101017、W02007/056362、W02008/152403以及W096/29342。公开的其他胰高血糖素类似物是PEG化的(例如W02007/056362)或在天然人胰高血糖素的特定位置处酰化的(例如W096/29342)。用于预防低血糖的胰高血糖素肽已被公开, 例如在US7314859中。

[0123] 在Novo Nordisk A/S的W0 2013/040678中, 描述了长效或更稳定的胰高血糖素类似物。本文献和上述其他文献通过援引并入本文。可以使用这些文献中描述的任何化合物。

[0124] 还可以参考可以从Zealand Pharma A/S获得的胰高血糖素类似物Dasiglucagon, 以及由Xeris Pharmaceuticals Inc销售的稳定型胰高血糖素递送产品(笔和注射器), 这些可被使用。

[0125] 人胰高血糖素(胰高血糖素1-29)的序列列于SEQ ID NO.1, 如下所示: His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (SEQ ID NO.1)

[0126] 本文中作为化合物包括胰高血糖素1-30、胰高血糖素1-31和胰高血糖素1-32, 它们分别在SEQ ID NO.1的C-末端具有1、2和3个氨基酸延伸。

[0127] 胰高血糖素类似物可以包括包含与SEQ ID NO.1的序列具有至少80%序列同一性, 例如至少85%、90%或95%序列同一性的氨基酸序列的肽。

[0128] 进一步地, 可以制备胰高血糖素的衍生物或类似物以改善化合物的给药能力。胰高血糖素是水溶性的, 并且在一些情况下可能需要促进化合物的脂溶性, 例如以帮助化合物通过皮肤吸收。因此, 例如, 可以制备更加脂溶性的衍生物, 例如通过将亲脂性基团或其他脂溶性基团附接到化合物上。

[0129] 胰高血糖素主要因其在维持血糖水平方面的作用而闻名, 因为它刺激糖原分解, 以及从丙酮酸、乳酸、甘油和一些氨基酸的糖原异生, 从而对抗胰岛素的作用。已经描述了胰高血糖素的各种肝外效应, 诸如正性肌力和变时性效应, 而在胃肠道中, 它充当一种平滑肌松弛剂, 但也会影响肾小球滤过率、脂肪组织、甲状腺和中枢神经系统。胰高血糖素通过G-蛋白偶联的胰高血糖素受体发挥这些效应, 通过激活腺苷酸环化酶, 增加cAMP水平, 以及激活磷脂酶C (PLC) 蛋白激酶C (PKC) 途径。然而, 除了激活cAMP依赖性蛋白激酶A (PKA) 外, 胰

高血糖素在人胚肾细胞的克隆细胞系中还显示出激活细胞外信号调节蛋白激酶1/2 (ERK 1/2), 如在Jiang et al., PNAS USA, 2001, 98, 10102-10107中描述的。这些活性中的任何一种都可以用作确定化合物是否具有胰高血糖素活性或确定该活性水平的试验的基础。例如, 这样的试验可以包括确定化合物是否能够增加表达胰高血糖素受体的细胞和膜结合的cAMP生物传感器中的cAMP水平。基于cAMP检测的试验在WO 2103/041678中描述如下(试验I)。该试验使用胰高血糖素受体被克隆到其中的具有膜结合的cAMP生物传感器(ACTOne™)的HEK-293细胞。将细胞(每个孔14000个)在384孔板中孵育(37°C, 5% CO₂)过夜。第二天, 细胞装载了钙反应性染料, 该染料只分布在细胞质中。添加丙磺舒, 一种有机阴离子转运蛋白的抑制剂, 以防止染料离开细胞。添加PDE抑制剂以防止格式化的cAMP被降解。将板放入FLIPRTETRA中, 并添加待测试胰高血糖素活性的化合物。可以在6分钟后收集终点数据。细胞内cAMP的增加与细胞质中钙浓度的增加成比例。当钙被结合时, 产生荧光信号。EC₅₀-值可以在Prism 5中计算。

[0130] 例如, 具有胰高血糖素活性的化合物可以是与胰高血糖素受体结合或激活它的任何化合物, 例如胰高血糖素肽, 其亲和力或效力(EC₅₀)低于1μM, 例如低于100nM或低于1nM, 例如通过如上所述的cAMP试验确定的。

[0131] 本文使用的术语“胰岛素”包括任何动物物种, 特别是人的胰岛素分子及其类似物和衍生物, 包括人工和合成类似物。胰岛素的各种类似物和衍生物在本领域和目前的临床应用中是已知的和已报道的。包括任何这样的胰岛素化合物。胰岛素类似物和衍生物包括具有序列修饰的氨基酸序列和/或类似于上文关于胰高血糖素描述的那些的化学修饰的化合物和肽。

[0132] 速效胰岛素类似物是可用的。速效类似物很容易从皮下注射部位吸收, 并且可能比天然胰岛素作用更快。这样的类似物可以用于提供用餐时所需的团剂(bolus)胰岛素水平(餐时胰岛素)。这样的类似物的实例包括Lispro、Aspart和Glulisine。长效胰岛素类似物也是可用的, 但根据本文的公开内容, 这些类似物通常不会被使用。因此, 特别地, 本文中的胰岛素类似物和衍生物是那些具有与天然胰岛素类似或相当的活性概况的、那些速效的、那些与餐食一起使用的、那些用于胰岛素泵的, 且特别是那些用于人工胰腺的胰岛素类似物和衍生物。

[0133] 术语“糖尿病”包括所有类型和形式的糖尿病, 包括1型(T1D)和2型(T2D)。虽然本文的用途、方法和系统在T1D的治疗或管理中具有特别的实用性, 但在所有类型的糖尿病中可能都需要葡萄糖监测, 特别是连续葡萄糖监测(CGM), 并且在某些患有T2D的受试者(例如那些患有长期和/或晚期疾病, 其中胰岛素产生可能减少的受试者)中可能需要胰岛素给药。术语“糖尿病”还包括任何糖尿病状态, 或者实际上其中外部控制血糖水平可能是需要的或可能具有临床益处的任何状态或病症。这包括其中胰腺因任何原因(例如疾病或创伤引起的)受损或被切除, 或不能完全产生胰岛素的病症。在实施方式中, 如本文所述治疗或管理的糖尿病不包括T2D。

[0134] “治疗活性剂”可替代地是指药物, 并且包括对给药其的受试者具有有益或治疗作用的任何剂, 例如任何化合物、物质或部分。因此, 它是一种药物活性剂(例如, 药物化合物), 并且包括具有临床实用性的任何剂。如上所述, 胰岛素是用于本文的特定的治疗活性剂, 但活性剂可以是已知的、报道的或建议用于医疗用途的用于治疗或预防任何医疗病症

或疾病的任何剂。

[0135] 可以以使剂有效发挥或实现其预期治疗作用的量向受试者给药治疗活性剂。例如,这可能是为了治愈、减轻、阻止、延缓进展或以任何方式改善待治疗的病症或其任何症状。

[0136] 在一种实施方式中,待治疗的病症是对治疗活性剂有反应或受益于治疗活性剂的任何病症。在另外的实施方式中,该病症不包括T2D。

[0137] 同样,可以以有效实现局部血管扩张作用或增加其给药部位的局部血流量的作用的量给药具有胰高血糖素活性的化合物。可以在给药该化合物后,在人或非人动物受试者身上或体内的给药部位处通过激光多普勒法测量血流量来评估或确定血管扩张活性。例如,可以SC注射该化合物,并且可以在注射部位处确定皮肤表面正下方的血流量。在实施例1中描述了这样的方法。然而,对于其中该化合物用于其在递送治疗活性剂(例如胰岛素)中的作用或与传感器(例如葡萄糖传感器)的操作联合的本文的方法和用途,该化合物发挥其通常的增加血糖或对抗低血糖发作的治疗作用是不必要的,且实际上可能是不希望的。因此,所给药的量或剂量可以小于,并且实际上通常将小于,治疗低血糖所给药或通常使用的剂量。下面将更详细地讨论该化合物的剂量。

[0138] 本文使用的术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”及其其他变体是指为了对抗病症(如上所述,包括任何疾病或疾患)而对受试者进行管理和护理。“预防”包括预防或延缓病症或其任何症状、表现或并发症的发作。治疗活性剂可以被给药以治疗或预防对该剂的给药有反应或受益于该剂的给药的任何病症。

[0139] 受试者可以是任何人或非人动物受试者,特别地哺乳动物受试者,更特定地人受试者。本文提出的方法、用途和系统在患有糖尿病的人受试者的治疗或管理中具有特别的实用性。然而,兽医用途也包括在内,且受试者可以是任何牲畜、家畜、运动、动物园、实验室或研究或野生动物。因此,受试者例如可以是犬、猫、马、牛、绵羊或鼠等动物。

[0140] 本文所称的“传感器”是一种用于确定分析物水平的装置。待确定的分析物被称为目标分析物。本文的传感器是身体传感器。也就是说,它是佩戴或承载在受试者体内或身上的传感器。因此,该装置可以与受试者的内部和/或外部体表接触,例如受试者的组织。实际上,它可以佩戴在受试者的组织上或组织内。该装置能够直接地确定与传感器装置的感测元件(例如传感器探针,例如传感器电极)接触的身体组织或体液中的目标分析物,或者对受试者的身体体液或组织进行采样并检测和确定样品中存在的目标分析物的量。例如,该装置可能能够直接测量任何身体组织的组织间液中的目标分析物。这可以通过设置在与组织接触或定位在组织中的装置中的传感器元件(例如探针)来实现。在代表性的实例中,传感器可以是皮下(SC)传感器,但它可以被设计为位于身体内或身体上的其他部位或表面,例如腹腔内(IP)或其他体腔或器官中。因此,传感器可以是外部的、部分内置的装置或完全内置的装置。

[0141] 通常,传感器和/或递送装置,例如人工胰腺,部分地内置,其中控制器(控制系统)、电源和泵元件位于外部,并通过受试者体内的递送线(例如输注管)连接至受试者。无管路(“贴泵(patch pump)”)版本也是可用的。然而,完全内置的装置不排除在外。因此,虽然部分内置的装置可以由外部电池组供电和/或配备外部控制系统,但是可以提供具有内部(内置)电池和控制系统,且例如用于无线通信的工具的完全内置的装置。防污技术和电

池容量的进步意味着完全内置的装置可以植入持续较长的时间,例如3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长时间。此外,完全内置的装置可以通过内置装置上方的皮肤处的外部电源充电。

[0142] 与此相一致的,术语“感测”通常指的是对受试者中分析物的确定,或者更特别地是对分析物水平的确定。“感测”可以被视为在某个时间点读取分析物的读数或确定分析物。在本文的用途、方法和系统中特别关注的是确定分析物的血液水平,即存在于受试者血液中的分析物的水平。这并不意味着传感器需要直接在受试者的血液中或在受试者的血液上进行确定,尽管这并不排除,而是它能够提供指示受试者血液的分析物水平的信息。例如,传感器可以测量例如SC传感器能够访问的组织间液中的分析物的水平,并由此来估计血液中的分析物水平。因此,在被采样的身体组织或体液中的分析物的水平与血液中的分析物的水平之间可能存在预定的关系,或者这样的关系可以被确定。该关系可以用于确定血液中的分析物的水平。换句话说,被采样的身体组织或体液中的分析物水平的确定的值可以转换为血液中的分析物水平的值或指示血液中的分析物水平的值。这可以根据本领域已知的原理通过参考或比较参照图表或图或校准曲线等来完成,或者可以通过软件或算法来执行,例如通过实施上述医疗用途和方法的装置的控制系统的进行。因此,“确定”包括对血液中的分析物水平的直接和间接测量或估计或评估。可以确定分析物的浓度,或指示分析物水平的任何其他测量或值。

[0143] 这样的传感器为受试者提供了能够自己确定或监测或跟踪分析物水平的便利性。然而,应当理解,这并不排除临床医生或其他医务人员也可以部分或专门使用传感器。身体传感器进一步不需要单独采集和给药样品,或将样品应用于传感器。身体传感器在需要时或在被编程或指示这样做时会自动采集样品或读数。本领域已知并可获得多种这样的传感器,典型的是糖尿病受试者在管理其糖尿病时常规使用的葡萄糖传感器。

[0144] 分析物可以是期望确定的任何分析物,尤其是在受试者的血液中的。葡萄糖是一种典型的代表性分析物,但它可以是存在于受试者血液中的任何其他分子。例如,它可以是例如指示受试者的状态或病症的代谢物,诸如丙酮酸盐或乳酸盐。例如,可能希望跟踪或监测这样的分析物,例如监测能量消耗或利用,包括在手术或住院、健身或从运动中恢复的期间和之后等。这样的分析物的监测可能有益于监测重症监护室中的患者。

[0145] 为了确定和监测葡萄糖水平,已经开发了所谓的连续葡萄糖监测 (CGM) 传感器。因此,传感器可以是CGM传感器。这里的术语“连续”并不意味着传感器不间断地连续感测葡萄糖,而是在一段时间内,例如在24小时或更长的时间内,发生重复确定(感测)。“连续”感测可能在传感器打开或在体内的时间段内发生。感测可以以规则的间隔和/或以预先确定或编程的间隔发生,例如以固定的间隔发生。例如,感测可以以5分钟的间隔或者以更长的间隔进行。替换地或附加地,当血糖水平发生变化或预测血糖水平将发生变化时,感测可以发生,或者可以以更高的频率进行。例如,在用餐时间或活动时间可以具有增加的感测频率,和/或在夜间可以具有降低的感测频率。用户可以通知或指示传感器何时进行读数,或者读数可以自动发生,或者两者兼有。

[0146] 一个或多个传感器可以在任何一个时间用于受试者。例如,传感器可以定位在身体内或身体上的不同部位或位置。这可能有助于引入冗余,例如,在一个传感器发生故障的情况下,另一个传感器将能够读取读数。此外,在不同部位或不同组织获取读数和/或在不同

同部位使用不同的传感器模式可能是有利的。以这种方式,可以提供稳健的系统。人工胰腺或葡萄糖传感器系统可以包含一个或多个葡萄糖传感器。相应地,可以联合一个或多个传感器给药具有胰高血糖素活性的化合物。

[0147] 在实施方式中,每当通过传感器进行感测时,即每当传感器获取读数时,给药该化合物。然而,这不是必要的,因为可以给药化合物,使得其在传感器感测时存在于传感器附近或在传感器附近发挥作用。例如,化合物作用的持续时间可以持续一段时间(例如20、30、40、50或60分钟或更长),在此期间可以进行多于一次的读数。替代地,该化合物可以连续地或在较长时间段内给药,例如从控释制剂(例如缓释储器)或通过持续输注,使得每次通过传感器进行感测时该化合物都存在于传感器附近。在实施方式中,可以在一段时间内进行受控释放,在此期间可以进行一个或多个传感器读数。因此,该化合物可以以例如足够频繁的方式给药,以对局部血流量产生或多或少的连续作用,并从而对传感器性能产生影响。这可能从每次进行读数到一天几次不等。

[0148] 将具有胰高血糖素活性的化合物给药至治疗活性剂(例如胰岛素)的给药部位或传感器的部位附近的部位,更特别地,给药至通过传感器进行感测或采样的部位。部位的附近可以定义为距离该部位3cm以内的区域,更特别地,距离该部位3cm半径以内的区域。在一些实施方式中,附近可以是距离该部位2.5、2、1.5或1cm以内的区域,或者更特别地,距离该部位2.5、2、1.5或1cm半径以内的区域。

[0149] 在特定的实施方式中,“在附近”可以定义为在传感器的,或者更特别地,在传感器装置的感测或采样元件(例如传感器探针,例如电极或等效元件)的3cm以内,或者2.5、2.0、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1或1.0cm以内。

[0150] 在另外的实施方式中,参考传感器的中心或传感器的探针的中心来提及“在附近”。也就是说,在该实施方式中,“在附近”意指在传感器的,或者更特别地,在传感器装置的感测或采样元件(例如传感器探针,例如电极或等效元件的中心)的3cm以内,或者2.5、2.0、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1或1.0cm以内。

[0151] 在特定的实施方式中,可以在紧邻治疗活性剂(例如胰岛素)的给药部位,或传感器的部位,更特别地通过传感器进行感测或采样的部位(其中该部位根据上述任何实施方式定义)给药该化合物。“紧邻”意指距离部位2cm以内的区域,或更特别地,距离部位2cm例如1.5或1cm的半径以内的区域。如上所述,在传感器的情况下,这可能是传感器本身,或更特别地是传感器装置的感测或采样元件,或其中心。

[0152] 给药该化合物与待递送的治疗活性剂(例如胰岛素)的给药或与通过传感器感测在时间上协调。这意指该化合物的给药定时为与治疗活性剂的给药或通过传感器感测的时间一致,或者使得在治疗活性剂被给药和/或吸收时或在通过传感器感测时,该化合物在附近存在或是活性的或仍然具有作用。因此,该化合物的血管扩张作用以增加局部血流量,发生在大概活性剂被给药或进行感测的时候。以这种方式,剂的给药或其递送、或通过传感器的感测受益于增加的局部血流量,如下面更详细地讨论的。换句话说,给药该化合物与给药活性剂和/或感测同步或一致,或者给药该化合物使得该化合物在活性剂的给药部位和/或感测附近存在或有效,与给药和/或吸收和/或感测的时间同步或一致。换言之,该化合物的给药与活性剂的给药和/或通过传感器感测同步或一致,或者该化合物的给药与活性剂的给药和/或吸收和/或通过传感器感测同步或一致地递送该化合物。

[0153] 有效地,在与活性剂或感测相同的时间或基本相同的时间(即大约相同的时间)给药该化合物,或给药或递送该化合物以使其存在和/或是活性的或有效的。因此,可以在给药治疗活性剂或感测之前、期间或之后不久给药该化合物。例如,可以在给药治疗活性剂或感测的30分钟内,或更特别地在25、20、15、12或10分钟内,或6、5、4、3、2或1分钟内给药。从图15中可以看出,胰高血糖素的血管扩张作用可以在几分钟(35-40分钟左右)的时间内观察到,而且进一步地血管扩张作用在一段时间内保持在基线以上。因此,该化合物的血管扩张作用可以在给药后持续数小时。此外,活性剂诸如胰岛素可以在其给药后被吸收很长一段时间,例如2-3小时,并因此不需要该化合物和活性剂的给药时间的精确协调。因此,在给药和感测的时间上有一定的自由度,并不必准确或精确地在同一时间。事实上,如上所述,关键问题是在给药和/或吸收或感测发生时,该化合物在治疗活性剂给药部位或传感器感测部位附近存在或可以具有血管扩张作用。这可以使用重复或长时间给药该化合物来实现。这可能会在组织中产生增加的局部压力,从而抵消扩散效应。因此,给药窗口可以更长,例如35、40、45、50、55、60分钟或更长,只要给药是为了确保在给药和/或吸收活性剂时或感测时在附近存在该化合物或该化合物的血管扩张作用。这可以通过在一段时间内,例如一天的过程中重复多次给药,或通过连续给药,例如持续输注或从缓释制剂中控制释放来实现。

[0154] 时间可以由给药的性质和模式以及给药的制剂(组合物)来确定。例如,该化合物可以与活性治疗剂共同配制在相同的组合物中(即,它们可以以混合物提供或使用),在这种情况下,可以看出给药是同时的。在另外的实例中,活性剂和化合物可以以单独的制剂提供,但它们可以在快要给药之前在使用时混合,例如通过在手动注射之前或在递送装置内(例如在人工胰腺或递送系统中)混合。例如,它们可以在相同的递送线中混合或给药,或者两个单独的递送线可以在给药点之前连接等。替代地,在另外的实例中,该化合物和活性剂可以单独给药,例如在单独的注射或递送线中。在又另外的实例中,可以在给药治疗活性剂或进行感测的一段时间内递送该化合物,例如从缓释或控释制剂递送,或通过其他连续给药或重复给药递送。例如,这些不同的给药模式在图7、8和9中示出。通常,在单独给药的情况下,该化合物可以在活性剂之前给药。在传感器的情况下,给药可以定时为在通过传感器感测的时间之前或同时进行,例如在提前几分钟内,例如6、5、4、3、2或1分钟。然而,如上所述,由于给药的化合物的作用持续时间,在感测之前的给药时间可以更长,例如30、25、20、15、12或10分钟等。

[0155] 因此,给药和感测可以是同时的,或者是顺序的,只要它们在时间上是协调的,如上所述。在给药活性剂的情况下,这可以是同一给药,也可以是单独的给药。下文讨论了不同给药途径等的细节。

[0156] 如上所述,该化合物的作用是改善局部血流量,或更特别地增加其给药部位及其周围的局部血流量。局部血流量可以在给药部位附近增加,“附近”定义如上。增加的血流量具有改善与该化合物共同给药的治疗剂的作用或改善通过传感器的感测的作用。例如,可以改善胰岛素的作用,或者可以改善葡萄糖传感器的性能,也就是说,可以改善通过葡萄糖传感器的血糖水平的确定。

[0157] 改善的作用意指给药治疗剂以实现的治疗益处或作用得到改善。这可以是任何方式,例如实现更快和/或更大的作用,或者能够使用更低剂量的活性剂,改善药代动力学和/

或药效学等。在胰岛素的情况下,这种作用可以被定义为改善的葡萄糖控制。因此,作用可能是降低血液中葡萄糖水平的作用。因此,胰岛素的改善的作用可以是血糖水平更快或更快速地下降,或者血糖水平更快地开始下降。例如,受试者对胰岛素(或实际上其他治疗剂)的反应时间的延迟可以减少,或者更特别地,对血糖水平的反应的延迟可以减少,或者对胰岛素的反应的滞后或等待时间可以减少。换句话说,对胰岛素的反应的药效学可以得到改善,例如更快。胰岛素在稳定血糖水平或使血糖水平正常化方面的作用可以得到改善,例如通过实现血糖水平对胰岛素的更快作用或更快响应。它还可以通过减少SC胰岛素注射中观察到的胰岛素吸收的每日变化,导致更可预测的胰岛素吸收,并从而也对葡萄糖水平产生更可预测的影响。这些不同的效果可以相对于或相较于不存在该化合物的情况下用相同胰岛素给药所获得的效果来看出。另外的方面是一剂胰岛素作用于葡萄糖水平的时间可以减少,从而降低低血糖的风险。相似或类似的考虑可能适用于其他治疗剂。

[0158] 类似地,在传感器的情况下,感测的动态可以得到改善,或更快。这在较快速的感测中可以是明显的,例如更快的结果,或者更特别地,在感测中的延迟、滞后或等待时间的减少,和/或更准确的结果。这样的改善可以相对于或相较于不存在该化合物的情况下获得的感测,即相对于或相较于不存在该化合物的情况下通过传感器获得的作用(或结果)来看出。

[0159] 不希望受理论的约束,该化合物或改善的局部血流量的作用可以是增加对共给药的治疗活性剂例如胰岛素的吸收。

[0160] 增加的吸收可以被视为所给药的治疗活性剂的递送改善的方面。也就是说,活性剂到其目标组织或到血流(循环)的递送可以得到改善,例如增加或加速(换句话说,递送的治疗剂的量或递送速率可以增加)。因此,更一般地,该化合物可以具有改善共给药的治疗活性剂向受试者的递送的作用。本文中的递送可以用于指将治疗活性剂递送至其在体内的作用或摄取部位,例如将剂(例如胰岛素)递送至其可被身体吸收的部位,包括进入循环。

[0161] 将具有胰高血糖素活性的化合物给药到治疗剂或传感器的给药部位附近,以实现血管扩张作用,而不是增加葡萄糖的作用。可以相应地选择或确定化合物的剂量。令人惊讶地发现,实现血管扩张作用所需的剂量很小,比已报道的用于当前的治疗或诊断适应症的胰高血糖素剂量小得多。在一些受试者中,在某些身体区域观察到剂量<0.01mg的胰高血糖素具有血管扩张作用。

[0162] 因此,通常使用小剂量,并且通常比为了治疗或抵消低血糖或低血糖发作而给药的剂量更小。因此,该剂量小于低血糖情况下给药的解救剂量。这样的解救剂量通常为1mg。

[0163] 特别地,该化合物可以以微剂量给药于受试者,该微剂量小于抵消实际低血糖所需的剂量,或者小于实现血液中葡萄糖水平的临床显著增加所需的剂量。非常小剂量或微剂量的具有胰高血糖素活性的化合物虽然不是为了增加血糖或治疗低血糖,但可能在增加血糖水平方面具有可检测或可测量的作用。术语“临床显著”是指传递了足以实现对治疗低血糖有益的血糖水平增加的剂量。低血糖定义为血糖水平<3.9mmol/l(<70mg/dl)。更特别地,低血糖可能涉及<3.9mmol/l的血糖水平,以及受影响的受试者需要帮助(例如需要临床帮助)的临床体征。

[0164] 在实施方式中,化合物以不大于或小于0.2mg,更特别地不大于或小于0.15mg的微剂量给药。在更特定的实施方式中,该化合物以不大于0.1mg,或不大于0.09、0.08、0.07、

0.06或0.05mg的微剂量给药。

[0165] 在治疗或管理糖尿病的情况下,可以单独给药具有胰高血糖素活性的化合物来治疗或预防低血糖。也就是说,该化合物可以进一步或另外用于其常规或激素目的,以增加血液中的葡萄糖水平。应当理解,由于胰高血糖素具有与胰岛素相反的作用,因此该化合物的这样的用途将涉及在与胰岛素完全分开且不同的时间给药该化合物。换句话说,该化合物用于其治疗性增加葡萄糖的作用的这种用途与胰岛素给药在时间上不协调。在这样的用途中,该化合物被给药以升高葡萄糖,而胰岛素被给药以降低血液中的葡萄糖,并因此它们不会在同一时间或大约同一时间给药,而是在对立的时间给药。为这样的作用而给药的化合物剂量在本文中称为治疗剂量(与为改善治疗剂的作用或递送或者传感器的功能而给药的“增强”剂量不同)。

[0166] 虽然照惯例为治疗或抵消实际临床低血糖而给药的化合物的剂量,即解救剂量是大的(例如为大约1mg左右,或在儿童中为0.5mg),但根据本文的公开,较小剂量的该化合物可以用于糖尿病的管理,或当例如通过传感器或通过临床体征检测到血糖水平开始下降时。更进一步地,小剂量的具有胰高血糖素活性的化合物可以周期性地,或以特定的时间间隔,或在固定或预定的时间点,例如在预测低血糖的时间点给药,以防止低血糖发生,或减少低血糖发生的机会或风险,或降低低血糖的程度。这种预防剂量或“管理”剂量可以是上述微剂量的量级。重复的小剂量或微剂量的化合物可能足以防止低血糖的发生。

[0167] 对于这样的治疗用途,化合物的治疗剂量可以通过与“增强”剂量相同的方式给药,例如在递送装置或递送系统(例如AP)的情况下,从相同的储器且通过相同的线或通道等给药。因此,用于两个不同目的的化合物的给药部位可以是相同的,尽管其可以替代地是不同的。然而,对抗低血糖的该化合物的治疗性给药将与联合进一步的治疗活性剂(胰岛素)或感测的为了实现血管扩张作用的该化合物的给药在时间上间隔开并相区别。在实施方式中,用于对抗低血糖的治疗作用的给药将与用于增强对胰岛素的作用的给药在完全不同的时间进行。在实施方式中,可以存在该化合物的延长或控制释放用于其血管扩张作用(即,与治疗剂的递送和/或分析物感测联合),以及单独给药用于对抗低血糖的作用。通常,这样的给药可以是以不同剂量或不同剂量率。

[0168] 在另外的实施方式中,用于其治疗性抗低血糖作用的该化合物的给药可以与用于血管扩张(增强)作用的给药具有相同或相似的剂量和/或给药途径。在这种情况下,在实施方式中,两种给药可以通过给药部位来区分,即它们可以在不同的部位。特别地,在实施方式中,治疗性给药将不在治疗剂给药或通过传感器感测的部位的附近。

[0169] 就血管扩张作用(或替换地说,“增强”作用)而言,本文的方法、用途和系统涉及给药具有胰高血糖素活性的化合物用于两个目的之一或两者,即与活性治疗剂的给药或与传感器联合。这两种用途可以相互独立,也可以同时进行。因此,通过传感器对分析物的感测可以补充并且实际上可以告知治疗活性剂的给药。因此,活性剂与化合物的给药可以响应于通过传感器感测而发生。在胰岛素给药和葡萄糖感测的情况下可能尤其如此。然而,也可以是治疗活性剂与化合物共同给药的情况,以响应通过另一传感器的感测,或另一结果,例如不同的传感器,例如不是身体传感器的传感器,或不与化合物联合使用的传感器。

[0170] 具有胰高血糖素活性的化合物和另外的治疗剂(例如胰岛素)通常将以药物组合物的形式提供用于给药,无论是组合在单一组合物中,还是更适合地作为单独的组合物。药

物组合物可以包括该化合物或剂和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0171] 这样的载体或赋形剂在药学领域是众所周知的和已描述的,并且将取决于组合物的给药途径。化合物(或组合物)可以通过任何所需途径给药,并且这可能取决于治疗剂的性质。

[0172] 通常,为了利用该化合物的血管扩张作用,将该化合物和治疗剂给药到身体中可以通过局部血管扩张增强吸收的选定或期望的部位或位置。在这方面,在具有低灌注的组织中出现了特别的实用性,其中可能难以实现足够的药物局部浓度以具有期望的作用。抗生素有时也可能存在这种情况。因此,本发明的用途、方法和装置可以应用于抗生素的给药,用于局部给药抗生素以治疗局部感染。

[0173] 因此,可以适当地通过注射或输注给药到身体部位。可以局部给药至身体组织或器官的部位,或至体腔。在实施方式中,给药至涉及吸收的部位,例如在皮肤中、皮肤下、肌肉中、或腹部中、鼻中或粘膜表面,例如在呼吸道中,例如在肺中。例如,给药可以是皮下(SC)、或肌肉(IM)、或腹腔内(IP),或至任何期望的体腔或器官。

[0174] 在一些实施方式中,给药可以是至口腔,例如颊或舌下,或鼻(例如通过鼻喷雾剂)、肺(例如通过吸入)、阴道、直肠、眼或尿道。

[0175] 在实施方式中,化合物的给药不是肺给药,例如不是通过吸入给药。在另外的实施方式中,当化合物是GLP-1时,给药不是肺给药或不是通过吸入给药。在仍更特定的实施方式中,在待治疗的病症是T2D和/或在患有T2D的受试者中感测是葡萄糖感测的情况下,化合物的给药不是肺给药或通过吸入给药。

[0176] 特别地,给药可以是肠胃外的。

[0177] 在特定实施方式中,给药是SC或IP。

[0178] 类似地,传感器可以位于身体中任何期望的部位或位置。这可以包括有丰富血液供应的任何部位、组织或器官,包括例如鼻腔(因为这减少了传感器延迟)。然而,通常感测将是SC或IP。SC传感器可以佩戴在身体外部,并执行SC感测,例如,传感器可以访问体液或组织SC。SC传感器可以定位在身体上任何期望的或方便的部位,并且这可能取决于它是独立的传感器还是集成装置的一部分。葡萄糖传感器的典型位置在腹部,但是传感器也可以例如定位在手臂(例如上臂)或腿(例如大腿)上。替代地,传感器可以部分内置,并且可以例如在内部体腔(例如IP)处或者在身体组织或器官处进行感测。这可以包括例如鼻窦,或者为了确定CSF中的分析物,传感器可以定位在颅骨中或沿着脊髓。例如,在确定这些部位的代谢物的传感器中,例如在诊断或监测代谢性疾病或其治疗中,或更一般地在治疗监测中,可能是有价值的。

[0179] 药学上可接受的载体或赋形剂可以包括缓冲体系、防腐剂、张度剂、螯合剂、稳定剂和表面活性剂。在本发明的一种实施方式中,药物制剂是水性制剂,即包括水的制剂。一系列这样的剂和组分是本领域已知的,并且可供技术人员使用。

[0180] 其他可能的附加成分可以包括润湿剂、乳化剂、抗氧化剂、填充剂、金属离子、含油载体、蛋白质(例如,人或非人血清白蛋白、明胶或其他蛋白质)和两性离子(例如,氨基酸诸如甜菜碱、牛磺酸、精氨酸、甘氨酸、赖氨酸和组氨酸)。其他成分可以包括载体,诸如例如聚合物、颗粒、包封剂等。

[0181] 除了制剂助剂外,药物组合物还可以包含其他成分或组分,包括例如可以有助于

给药或递送该化合物的剂,例如渗透促进剂,例如透皮吸收促进剂,取决于给药的模式和部位,例如在将该化合物施用至SC传感器或治疗剂的SC给药的附近的皮肤的情况下。这样的透皮吸收促进剂广泛用于化妆品和制药领域,以促进药物或其他制剂透过皮肤。它们可能以不同的方式工作,直接或间接作用于皮肤中的组分。典型的这类剂包括氮酮、尿素、脂肪酸、亚砷(例如DMSO)、表面活性剂、萜烯、醇,例如乙醇和二醇。替代地,它们可以是囊泡载体(包括例如脂质体或其他微泡),或改变角质层中脂质的酶抑制剂。

[0182] 在一些实施方式中,以延长的或缓慢的释放形式(本文也称为“控制释放”)给药该化合物可能是方便的。例如,在传感器的部位,它可以以缓释制剂或配制剂或缓释储器的形式给药。在SC传感器的情况下,这可以采取皮肤粘性贴剂的形式,其被定位或施用在感测部位附近。这很方便,因为SC传感器固定在皮肤上。胰高血糖素的经皮递送装置,例如用于经皮递送的粘性贴剂或储器,可以作为传感器的一部分提供,例如图5所示,也可以作为单独的贴剂或储器应用于传感器附近的皮肤。在用于治疗活性剂(例如胰岛素)的SC递送装置(例如输注泵)的情况下,SC递送线也可以固定到皮肤,并因此同样地,使用皮肤贴剂或储器用于经皮递送以缓慢释放给药该化合物是方便的,在递送线进入皮肤的部位附近,例如,如图9或图11所示。在这样的形式中,如上所述,使用透皮吸收促进剂来促进或协助化合物的递送或吸收,或使用更脂溶性的衍生物可能是有益的。

[0183] 一种替代的缓释形式是在递送装置(例如输注泵)的递送线上,特别是在递送线的尖端处,或递送线末端处或朝向递送线末端提供缓释包衣形式的化合物,其中它进入例如皮肤、或皮下或传感器的其他内部部分,例如传感器膜、传感器针或电极(诸如存在于例如葡萄糖传感器中)或传感器的采样部分,使得当给药治疗剂时或当通过传感器进行感测时给药该化合物。

[0184] 还有另一种缓释形式是储库制剂(或换句话说,组合物)或植入物,其包括该化合物以及延迟或延长该化合物的释放的缓释载体或材料。这样的配制剂可以给药于或沉积于治疗剂给药部位或通过传感器感测的部位附近的部位。因此,这样的配制剂可以并入传感器的一部分,例如,在传感器针或电极处或周围,如例如图4中所示。适用于这样的用途的缓释载体和材料是本领域已知的,并且包括例如各种聚合物材料。这样的缓释形式的实例是微安瓿或胶囊,其以允许该化合物的缓慢释放(例如通过胶囊的壁)的方式包含、或包括或包封化合物的制剂(组合物),并且其可被给药到胰岛素递送或感测的部位。

[0185] 具有胰高血糖素活性的化合物可以以不同的方式给药,取决于例如给药其的装置的选择和设计。因此,通过注射或输注的给药可以是急性的或在一段时间内延长的,例如在1-3秒内给药的急性团注,或例如在10-15秒内的延长的团注。输注可以持续更长的时间,例如几分钟或几小时。可以进行持续输注。因此,胰高血糖素的给药可以是连续的或间歇性的,并且在从几秒钟到几分钟或几小时的不同持续时间内给药,或者可以在几天内连续给药。例如,输注可以在血糖波动有限的夜间停止,并且可以在白天间歇性输注。这可能取决于给药的部位,但通常这样的注射或输注可适用于皮下注射或输注,或适用于在其他部位的注射或输注,例如IP。

[0186] 在糖尿病的治疗或管理中,胰岛素通常通过肠胃外方式给药,一般地通过SC或IP注射或输注给药,并且这些代表了本文中优选的给药途径。

[0187] 胰岛素通常由一些受试者通过每日多次注射(MDI)给药。因此,在一些实施方式

中,该化合物与MDI中的胰岛素共同给药。胰岛素可以与该化合物共同配制,例如在混合物中,或者胰岛素和化合物可以在给药之前混合,例如在放入注射器之前。替代地,胰岛素和该化合物可以以单独的注射给药,例如以单独的MDI给药。以这种方式,该化合物的剂量或团剂(bolus)可以通过全天的单独注射来给药。这可能在一天中处于不同的频率。

[0188] 胰岛素的另一种常见给药途径是通过输注泵,通常称为胰岛素泵,即持续皮下胰岛素输注(CSII)。可以通过胰岛素泵或通过不同的泵与胰岛素一起给药该化合物。技术人员将认识到这可以通过多种方式来实现。例如,该化合物可以与胰岛素共同配制以通过泵递送,或者泵可以包括或设置有利于该化合物的单独的储器,其可以通过与胰岛素相同或不同的递送线来递送。在进入皮肤等之前,两条单独的递送线可以连接成一条。在实施方式中,可以持续输注该化合物,例如微剂量的该化合物。在另一实施方式中,该化合物的给药可以随胰岛素定时。

[0189] 胰岛素和该化合物可以从经由微针通过皮肤给药它们的装置给药。例如,这些可以是短的1-3mm微针,如本领域中通常已知并用于递送装置中的。每个的递送针可以容易地被配置为彼此靠近。在实施方式中,用于给药该化合物和胰岛素的针可以在装置中彼此靠近地定位,但是可以穿透皮肤到不同的深度。例如,它们可以具有不同的长度。

[0190] 此外,在糖尿病的管理中,受试者常常使用身体葡萄糖传感器,诸如CGM传感器。通常,这是皮下传感器。因此,对于这样的葡萄糖传感器,且特别是对于SC葡萄糖传感器系统,SC给药该化合物是优选的。因此,可以作为胰岛素递送系统或用于递送该化合物和胰岛素的集成泵系统的一部分来给药该化合物。

[0191] 如上所述,人工胰腺(AP)已被开发用于以集成的方式自动化胰岛素递送和葡萄糖感测。因此,AP可以被视为用于控制血糖水平的集成装置或集成系统,包括一个或多个葡萄糖传感器,以及用于胰岛素的控制系统和递送装置。根据本文的发展,AP被进一步改进以包括用于该化合物的递送装置。这可以是相同的递送装置,或者是与胰岛素递送装置分开的递送装置。因此,AP代表了给药该化合物的另一种方式。

[0192] 递送装置,或更一般地递送工具,可以采取泵、注射或输注装置或经皮递送系统的形式,例如与装置的皮肤接触部分等接触的用于经皮递送的粘性贴剂或储器,或者作为装置中的包衣、储库或储器,其被配置为允许该化合物在葡萄糖感测和/或胰岛素给药的部位被递送或释放。

[0193] 因此,在各种实施方式中,该化合物/或胰岛素可以各自通过以下给药:

[0194] (i) 来自人工胰腺,其是包括用于给药胰岛素和该化合物的一个或多个递送装置以及葡萄糖传感器的集成装置;或

[0195] (ii) 来自胰岛素泵和/或用于递送该化合物的泵,该泵可以是胰岛素泵或不同的泵;或

[0196] (iii) 作为每日多次注射方案的一部分;或者其中:

[0197] (iv) 在胰岛素给药部位或葡萄糖传感器的附近通过持续输注给药该化合物;或

[0198] (v) 该化合物以缓释制剂的形式给药。

[0199] 上面讨论了不同的缓释制剂。

[0200] 目前临床使用的AP往往是SC AP。然而,如上所述,正在开发将IP胰岛素给药与IP葡萄糖感测相结合的IP AP,或者混合的SC/IP AP,例如其中SC葡萄糖感测与IP胰岛素递送

相结合。本方法和用途适用于与任何这样的AP一起使用。

[0201] 在某些实施方式中,该化合物可以与SC葡萄糖传感器联合使用,并且胰岛素可以SC给药,或者通过任何方式,与或不与该化合物共同给药。换句话说,在一些实施方式中,该化合物可以单独用于改善葡萄糖感测,而不将其与胰岛素给药联合使用。例如,当葡萄糖传感器是SC,并且胰岛素是IP给药时,或者在其他体腔中给药时,这可能是一个理想的选项。

[0202] 因此,在实施方式中,该化合物是皮下给药的,并且胰岛素是皮下、腹腔内或在任何其他体腔或器官或组织中给药的,例如肌内给药。

[0203] 进一步地,在实施方式中,葡萄糖传感器是皮下的、腹腔内的或放置在任何其他体腔或器官或组织中。

[0204] 在任何这样的实施方式中,器官可以不包括肺。更特别地,在其中该化合物为GLP-1的一种实施方式中,器官不包括肺。

[0205] 在进一步的实施方式中,该化合物与(一个或多个)皮下葡萄糖传感器联合皮下给药。这样的实施方式可以包括另外的胰岛素给药,例如IP,与或不与该化合物共同给药。

[0206] 因此将理解,使用该化合物来增强治疗剂的递送和使用该化合物增强传感器可以彼此独立地使用,或者组合使用。

[0207] 在任何这样的实施方式中,当需要时,该化合物可以另外单独皮下给药以提高血糖水平。这种另外的、单独的、用于抵消或预防低血糖的该化合物的给药可以在胰岛素给药部位或葡萄糖传感器部位附近与该化合物的给药相同的部位,或者可以是不同的部位。

[0208] 在下文进一步讨论的某些实施方式中,本文的方法和用途可以方便地以各种自动化格式应用,包括独立传感器系统格式、独立递送系统格式或集成的传感器和递送系统格式。在胰岛素递送和葡萄糖感测的情况下,这些可以被视为独立的葡萄糖传感器系统、独立的胰岛素递送系统(所谓的胰岛素泵)或人工胰腺。每个这样的系统适于允许化合物的给药与胰岛素/其他治疗活性剂给药和/或通过传感器感测葡萄糖/其他分析物联合。包括在用于给药该化合物的系统中的工具或装置可以与用于给药胰岛素(或其他治疗活性化合物)所包括的装置相同或不同。

[0209] 在人工胰腺的情况下,这可以被设计为仅联合葡萄糖感测或胰岛素给药,或联合葡萄糖感测和胰岛素给药两者来给药该化合物。各种这样的配置如图11、12和13所示。例如,当AP是完全SC AP时,在两者的情况下使用该化合物可能是期望的并且是有利的。然而,在另外的实施方式中,可能希望仅联合SC胰岛素给药或仅联合葡萄糖感测来给药该化合物(见图5-10)。在混合AP的情况下,例如组合了IP胰岛素给药与SC葡萄糖感测,可以仅与葡萄糖传感器联合给药该化合物。然而,在其他混合系统中,可以与葡萄糖感测和胰岛素给药两者联合,或者仅与胰岛素给药联合来给药该化合物。更进一步地,完全IP AP可以允许与葡萄糖感测和胰岛素给药两者联合来给药该化合物,其中在葡萄糖感测部位的附近且在胰岛素给药的附近IP给药该化合物。

[0210] 因此,在一方面,人工胰腺,在本文中也称为用于控制患有糖尿病的受试者的血糖水平的集成系统,被配置为联合通过葡萄糖传感器感测葡萄糖来给药该化合物。因此,该系统包括胰岛素递送系统和化合物递送系统(如上所述,其可以是相同的或不同的)以及葡萄糖传感器系统,其包括一个或多个葡萄糖传感器。至少部分地基于来自(一个或多个)葡萄糖传感器的传感器数据,其提供关于血糖水平的信息,AP的控制系统确定要给药的胰岛素

的剂量并控制胰岛素递送装置以给药胰岛素。如果需要,还可以使用进一步的数据或信息来确定胰岛素剂量,例如预编程的数据或信息,或者由用户输入的数据或信息。控制系统还可以被配置为控制化合物递送装置,以与确定血糖水平的葡萄糖传感器的操作在时间上协调地将该化合物给药到葡萄糖传感器附近的部位。如上所述,该化合物用于改善葡萄糖传感器附近的血流量。可以改善到传感器附近的血流量,并且这可以改善传感器的性能。替代地,该化合物的递送可以通过用于化合物的缓释系统来控制,该缓释系统包括在或设置在装置中。

[0211] 以上关于附近和时间上协调以及化合物的剂量等所讨论和描述的细节在本文所述的任何系统的上下文中都适用于此处。

[0212] 如果需要,控制系统还可以被配置为控制化合物递送装置,以与胰岛素的给药在时间上协调地在胰岛素给药部位附近的部位给药该化合物。

[0213] 仍进一步地,如果需要,控制系统可以进一步被配置为至少基于传感器数据来确定要给药到受试者的该化合物的治疗剂量以增加受试者的血糖水平,以及控制该化合物递送装置向受试者给药所述治疗剂量的化合物以对抗低血糖或预测的低血糖。

[0214] 在各种代表性实施方式中,集成系统或人工胰腺是:

[0215] (i) 皮下系统,其中葡萄糖传感器是皮下的并且该化合物和胰岛素是皮下给药的;或者

[0216] (ii) 腹腔内系统,其中葡萄糖传感器是腹腔内的并且该化合物和胰岛素是腹腔内给药的;或者

[0217] (iii) 组合的皮下/腹腔内系统,其中葡萄糖传感器是皮下的,该化合物在葡萄糖传感器部位的附近皮下给药,并且胰岛素是腹腔内给药的,任选地其中与胰岛素给药联合腹腔内给药该化合物。

[0218] 在任何这样的实施方式中,系统可以进一步包括任选地腹腔内或皮下给药该化合物,以治疗或预防低血糖。在(iii)的情况下,该化合物可以皮下给药,例如在葡萄糖传感器附近的部位,以治疗或预防低血糖。因此,在这样的情况下,化合物递送系统可以由控制系统配置和控制以进行两个单独的功能,联合通过传感器的葡萄糖感测来给药该化合物,以及在需要或期望时单独给药治疗剂量的化合物以治疗或预防低血糖。

[0219] 类似地,上面讨论的各种元件和系统部件可以存在于用于确定受试者血液中葡萄糖水平的传感器系统内,或者存在于用于向受试者给药胰岛素的胰岛素递送系统内。

[0220] 更广泛地说,可以看出,如上所述,可以提供类似的传感器系统用于检测受试者血液中的任何分析物,或者用于向受试者递送任何治疗活性剂。

[0221] 该化合物以及在适当的情况下其他治疗剂的剂量和给药途径可以如上所述。因此,例如,可以确定和改变或调整给药的该化合物的浓度和/或体积和/或给药速率(例如速度),以实现所需的作用。

[0222] 例如,本领域已知CGM可能在插入后的最初几个小时内表现不佳。因此,在设置给药参数时考虑这一点可能是可取的或适当的。此外,与此类似,化合物的给药速率、浓度和体积可能影响装置的性能。当传感器首次与该化合物联合使用时,确定并考虑该化合物的给药对传感器可能产生的短期负面影响将是常规事项。

[0223] 图1是本领域已知的典型CGM装置的示意图。这样的装置包括壳体4,该壳体使用粘

性背衬或粘性垫6保持抵靠皮肤的表面1。该装置进一步包括葡萄糖传感器5,其延伸穿过皮肤表面1,进入皮下组织2并朝向毛细血管3。葡萄糖传感器5是针状电极,其电连接到位于壳体4内的电子器件。本实例中的葡萄糖传感器5包括铂铱丝(形成工作电极),在表面上具有固定的介质和酶。缠绕在工作电极周围的银/氯化银丝形成对电极。酶电极催化葡萄糖的还原-氧化反应,由此产生的电子运动在葡萄糖传感器5处产生电流或电压,其大小取决于组织间液中葡萄糖的浓度(即葡萄糖水平)。组织间液中的葡萄糖浓度可以转换为血浆中相应的葡萄糖浓度。

[0224] 包括针状电极的其他形式的葡萄糖传感器当然是已知的,并且可以用来代替上述配置。此外,不包括针状电极的其他类型的葡萄糖传感器也是已知的,并且可以用来代替上述配置。例如,使用其他技术(例如荧光、渗透压或其他技术)来测量组织间液中的葡萄糖的皮下植入物是可用的。

[0225] 这样的标准CGM装置可以形成人工胰腺的一部分,并将用户的葡萄糖水平的测量值提供给人工胰腺的控制器。响应于测量的葡萄糖水平,人工胰腺通过控制向使用者给药一种或多种激素(或其他物质)来调节使用者体内的葡萄糖浓度。(一种或多种)激素的给药通常是皮下或腹腔内的,但也可以是静脉内或动脉内的,通过连接到一个或多个相应的激素泵的线,该激素泵包括激素配制剂的储器。人工胰腺可以是单激素的(仅能够给药胰岛素)或双激素的(能够给药胰高血糖素或其他激素或其他物质以及胰岛素)。

[0226] 图2是示出常规单激素人工胰腺的控制回路的流程图。该单激素人工胰腺包括位于皮下或腹腔间部位的葡萄糖传感器(诸如图1的CGM装置)、控制器和胰岛素泵,该胰岛素泵在胰岛素给药的部位(例如,通过在皮下或腹腔间部位的输注针)给药胰岛素(在控制器的控制下)。通常,葡萄糖传感器和胰岛素给药的部位在使用者的身体上间隔开至少4至5cm,并且可以甚至进一步间隔开。

[0227] CGM装置通常以预设的时间间隔(例如每5分钟)测量传感器位置处的葡萄糖水平。CGM装置进行的每一次葡萄糖测量都由人工胰腺控制器接收,人工胰腺控制器将测量的葡萄糖水平与理想葡萄糖水平进行比较,以确定两个值之间的偏差(差异)。基于测量的葡萄糖水平与理想葡萄糖水平的确定的偏差,控制器确定是否应该给药胰岛素。如果控制器确定应当给药胰岛素,则控制器控制胰岛素泵以经由位于胰岛素给药部位的胰岛素线和输注针来给药胰岛素。胰岛素的吸收和利用胰岛素的代谢过程影响血浆中的葡萄糖水平。葡萄糖在全身的运输意味着血浆中葡萄糖水平的变化相应地影响传感器部位(组织间液中)的葡萄糖水平。

[0228] 图3是示出使用胰岛素和胰高血糖素的常规双激素人工胰腺的控制回路的流程图。如上所述,给药胰岛素和除胰高血糖素以外的激素或其他物质的常规双激素人工胰腺也是已知的,但本讨论集中于给药胰岛素和胰高血糖素的常规双激素人工胰腺。

[0229] 该双激素人工胰腺包括位于皮下或腹腔间部位的葡萄糖传感器(诸如图1的CGM装置),控制器,在胰岛素给药部位(例如,通过在皮下或腹腔间部位的输注针)给药胰岛素(在控制器的控制下)的胰岛素泵,以及在胰高血糖素给药部位(例如通过在皮下或腹腔内部位的输注针)给药胰高血糖素(在控制器的控制下)的胰高血糖素泵。通常,葡萄糖传感器、胰岛素给药的部位和胰高血糖素给药的部位在使用者的身体上彼此间隔开至少4至5cm,并且可以甚至进一步间隔开。

[0230] CGM装置通常以预设的时间间隔(例如每5分钟)测量传感器位置处的葡萄糖水平。CGM装置确定的每一次葡萄糖测量都发送到人工胰腺控制器,人工胰腺控制器将测量的葡萄糖水平与理想葡萄糖水平进行比较,以确定两个值之间的偏差(差异)。基于测量的葡萄糖水平与理想葡萄糖水平的确定的偏差,控制器确定是否应该给药胰岛素或胰高血糖素。这里,通过常规双激素人工胰腺给药的任何胰高血糖素都是为了逆转低血糖发作的目的而给药的(即治疗剂量)。如果控制器确定应当给药胰岛素或胰高血糖素,则控制器控制胰岛素泵或胰高血糖素泵分别给药胰岛素(通过位于胰岛素给药部位处的胰岛素线和输注针)或胰高血糖素(通过位于胰高血糖素给药部位处的胰高血糖素线和输注针)。

[0231] 胰岛素或胰高血糖素的吸收和利用胰岛素或胰高血糖素的代谢过程影响血浆中的葡萄糖水平。葡萄糖在全身的运输意味着血浆中葡萄糖水平的变化相应地影响传感器部位(组织间液中)的葡萄糖水平。

[0232] 常规双激素人工胰腺在任何一次给药胰岛素和胰高血糖素中的一种或另一种;不存在胰岛素和胰高血糖素可以同时给药或在时间上协调给药的控制机制。这种情况是因为胰高血糖素对胰岛素具有相反的作用;给药胰高血糖素是为了提高葡萄糖水平,而给药胰岛素是为了降低葡萄糖水平,并因此它们通常不是在同一时间或大约同一时间给药的。

[0233] 图4示出了改进的CGM装置。该装置的结构大致如关于图1所示的装置所示,不同之处在于图4所示的改进装置进一步包括皮下缓释胰高血糖素“储器”10。储器10可以采取允许胰高血糖素缓释的任何形式,包括例如葡萄糖传感器5上的缓释胰高血糖素包衣,或者位于葡萄糖传感器附近(例如紧邻,诸如在2cm以内)的缓释胰高血糖素储库植入物或微安瓿(例如胶囊,其以允许胰高血糖素缓慢释放的方式封闭或包封胰高血糖素制剂,例如通过胶囊的壁,或者丸剂,其中胰高血糖素与一种或多种其他物质混合以方便当置于体内时缓慢释放胰高血糖素)。适用于这样的用途的缓释载体和包衣和材料是本领域已知的,并且包括例如各种聚合物材料。

[0234] 皮下缓释胰高血糖素储器10设置在靠近传感器的离皮肤表面1最远的端部的葡萄糖传感器5上的传感部位的附近,例如紧邻(例如在2cm内)。由于胰高血糖素的血管扩张作用,在测量葡萄糖浓度的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm内)缓慢释放胰高血糖素导致例如更快的结果,或更特别地,减少传感中的延迟、滞后或等待时间,和/或导致更准确的结果。

[0235] 图5也示出了包括缓释胰高血糖素储器的CGM装置。在该情况中,胰高血糖素储器是透皮缓释胰高血糖素贴剂11。透皮缓释胰高血糖素贴剂11粘附在CGM装置的壳体4内的皮肤表面1上。一般地,缓释透皮贴剂是本领域已知的(并且可以根据需要进行改进以递送胰高血糖素),但据本发明人所知,作为CGM装置的一部分提供缓释透皮胰高血糖素贴剂是未知的。由于胰高血糖素的血管扩张作用,在测量葡萄糖浓度的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm内)缓慢释放胰高血糖素导致更快的感测,例如更快的结果,或更特别地,减少感测中的延迟、滞后或等待时间,和/或导致更准确的结果。

[0236] 在提供胰高血糖素的缓释储器的情况下(例如如图4和图5中),胰高血糖素的给药速率使得胰高血糖素的剂量通常比治疗或对抗低血糖所给药的剂量(即治疗剂量)更小。

[0237] 图6的CGM装置具有与图1所示类似的结构(包括壳体4、葡萄糖传感器5和粘性贴剂6)。然而,图6所示的装置进一步包括皮下胰高血糖素注射装置,该装置包括与胰高血糖素输注线8流体连通的输注针7。输注针7位于葡萄糖传感器5附近或紧邻葡萄糖传感器5(例如

在2cm内)。胰高血糖素输注线8与包括胰高血糖素储器的胰高血糖素泵(未示出)流体连通。胰高血糖素泵位于体外。提供胰高血糖素泵(而不是缓释胰高血糖素储器)允许在预定时间以受控剂量递送胰高血糖素。通过胰高血糖素泵给药胰高血糖素是在控制器(未示出)的控制下进行的。给药胰高血糖素的时间与通过传感器感测葡萄糖在时间上协调。特别地,胰高血糖素与通过传感器采样的时间同时给药,或者至少在采样发生前30分钟内给药。由于胰高血糖素的血管扩张作用,在测量葡萄糖浓度的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm内)给药胰高血糖素导致更快的感测,例如更快的结果,或更特别地,减少感测中的延迟、滞后或等待时间,和/或导致更准确的结果。胰高血糖素的每一剂量通常比为了治疗或对抗低血糖所给药的剂量更小。

[0238] 图7示出了人工胰腺的示意图。图7的人工胰腺包括壳体4、葡萄糖传感器5、粘性贴剂6和输注针7。该人工胰腺进一步包括连接到胰高血糖素泵(未示出)的胰高血糖素输注线8和与胰岛素泵(未显示)流体连通的胰岛素输注线9。胰岛素泵包括胰岛素储器并且位于身体外部。胰高血糖素泵包括胰高血糖素储器并且位于身体外部。在该实施方式中,胰岛素输注线9汇聚到胰高血糖素输注线8,使得胰岛素和胰高血糖素都可以经由单个输注针7递送到体内。输注针7位于葡萄糖传感器5附近或紧邻葡萄糖传感器5(例如在2cm内)。胰高血糖素和胰岛素的给药是在控制器(未示出)的控制下进行的。

[0239] 提供胰高血糖素泵允许在预定时间以受控量递送胰高血糖素。给药胰高血糖素的时间与通过传感器感测葡萄糖在时间上协调和/或与胰岛素的给药在时间上协调。特别地,胰高血糖素在通过传感器采样的时间之前不久给药,或者至少在采样发生之前30分钟内给药。此外,胰高血糖素与给药胰岛素的时间同时给药,或至少在给药胰岛素前30分钟内或给药胰岛素后1-2小时内给药。胰高血糖素的每一剂量通常比为了治疗或对抗低血糖所给药的剂量更小。

[0240] 如上所讨论的,由于胰高血糖素的血管扩张作用,在测量葡萄糖浓度的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm内)给药导致更快的感测,例如更快的结果,或更特别地,减少感测中的延迟、滞后或等待时间,和/或导致更准确的结果。而且,由于胰高血糖素的血管扩张作用,在给药胰岛素的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm内)给药导致改善的胰岛素给药的作用。因此,胰岛素的改善的作用可以是血糖水平更快或更快速地下降,或者血糖水平更快地开始下降。它还可以通过减少SC胰岛素注射中观察到的胰岛素吸收的每日变化,导致更可预测的胰岛素吸收,并从而也对葡萄糖水平产生更可预测的影响。

[0241] 除了出于有利的血管扩张作用的目的而给药胰高血糖素(与胰岛素的给药和/或葡萄糖的感测在时间上协调)之外,在控制器确定用户患有低血糖或在不久的将来有患低血糖风险的情况下,胰高血糖素泵可以通过控制器控制以给药解救剂量的胰高血糖素(治疗剂量)。

[0242] 如上所述,在常规双激素人工胰腺中,感测葡萄糖、给药胰岛素和给药胰高血糖素的部位在使用者身体上彼此空间分离。据本发明人所知,将紧邻的三个部位同时提供是未知的,如图7所示。

[0243] 图8A和8B分别示出了皮下胰高血糖素和胰岛素注射装置。每个包括壳体4,该壳体使用粘性背衬或粘性垫6保持抵靠皮肤的表面1。每个进一步包括胰高血糖素输注线8和胰岛素输注线9。在图8A中,提供了两个输注针7——第一输注针与胰高血糖素输注线8流体连

通,以及第二输注针与胰岛素输注线9流体连通。两个输注针位于彼此附近,例如彼此紧邻(例如在2cm内)。相比之下,在图8B所示的装置中仅提供了一个输注针7,并且该单个输注针与胰高血糖素输注线8和胰岛素输注线9两者都流体连通。在图8A和8B两图中,胰高血糖素输注线8与包括胰高血糖素储器的胰高血糖素泵(未示出)流体连通,并且胰岛素输注线9与包括胰岛素储器的胰岛素泵(未示出)流体连通。胰岛素泵和胰高血糖素泵位于体外。

[0244] 图8A和8B中示出的皮下胰高血糖素和胰岛素注射装置包括控制器,或与控制器通信,该控制器响应于来自单独CGM装置的血糖水平的测量来控制胰高血糖素和胰岛素的给药。可以给药胰高血糖素以影响体内的葡萄糖水平(即,可以给药胰高血糖素以治疗或抵消低血糖),和/或增强对通过输注针7递送的来自胰岛素输注线9的皮下胰岛素的吸收。

[0245] 提供胰高血糖素泵允许在预定时间以受控剂量递送胰高血糖素。胰高血糖素的给药时间与胰岛素的给药在时间上协调。特别地,胰高血糖素与给药胰岛素的时间同时给药,或至少在给药胰岛素前30分钟内或给药胰岛素后2小时内给药。

[0246] 由于胰高血糖素的血管扩张作用,在给药胰岛素的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm内)给药导致改善的胰岛素给药的作用。因此,胰岛素的改善的作用可以是血糖水平更快或更快速地下降,或者血糖水平更快地开始下降。它还可以通过减少SC胰岛素注射中观察到的胰岛素吸收的每日变化,导致更可预测的胰岛素吸收,并从而也对葡萄糖水平产生更可预测的影响。胰高血糖素的每一剂量通常比为了治疗或对抗低血糖所给药的剂量更小。

[0247] 照惯例,给药胰岛素和给药胰高血糖素的部位在使用者的身体上是空间隔开的。据本发明人所知,将紧邻的两个部位同时提供是未知的,如图8A和8B所示。

[0248] 图9示意性地示出了胰岛素注射装置,该装置包括壳体4,该壳体使用粘性背衬或粘性垫6保持抵靠皮肤的表面1。该装置还包括与胰岛素输注线9流体连通的输注针7,该胰岛素输注线连接到包括胰岛素储器的胰岛素泵(未示出)。胰岛素泵位于体外。图9的胰岛素注射装置进一步包括透皮缓释胰高血糖素贴剂11。透皮缓释胰高血糖素贴剂11粘附在胰岛素注射装置的壳体4内的皮肤表面1上。通常,缓释透皮贴剂是本领域已知的,但据本发明人所知,作为胰岛素注射装置的一部分提供缓释透皮胰高血糖素贴剂是未知的。

[0249] 图10示出了与图9所示类似的胰岛素注射装置,除了在图10的装置中,提供了皮下缓释胰高血糖素储器10,而不是透皮缓释胰高血糖素贴剂11。缓释胰高血糖素储器10设置在紧邻输注针7的端部、胰岛素给药部位的附近(诸如紧邻,例如在2cm内)。储器10可以采取允许胰高血糖素缓释的任何形式,包括例如在输注针7上的缓释胰高血糖素包衣,或者位于输注针7的端部附近(诸如紧邻,例如在2cm内)的缓释胰高血糖素储库植入物或微安瓿。适用于这样的用途的缓释载体和包衣和材料是本领域已知的,并且包括例如各种聚合物材料。

[0250] 就图9和10所示的两个胰岛素注射装置而言,胰岛素注射装置包括控制器或与控制器通信,该控制器响应于来自CGM装置的血糖水平的测量来控制胰岛素的给药。由于胰高血糖素的血管扩张作用,在给药胰岛素的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm内)给药胰高血糖素导致改善的胰岛素给药的作用。胰岛素的改善的作用可以是血糖水平更快或更快速地下降,或者血糖水平更快地开始下降。它还可以通过减少SC胰岛素注射中观察到的胰岛素吸收的每日变化,导致更可预测的胰岛素吸收,并从而也对葡萄糖水平产生更可预测的影响。

[0251] 图11、12和13分别示意性地示出了人工胰腺。在每种情况下,人工胰腺都包括壳体4,该壳体使用粘性背衬或粘性垫6保持抵靠皮肤的表面1。图11、12和13中示出的人工胰腺各自进一步包括葡萄糖传感器5,该传感器延伸穿过皮肤表面1,进入皮下组织2并朝向毛细血管3。如上所述(参考图1中示出的装置),葡萄糖传感器5是针状电极,其电连接到位于壳体4内的电子器件。

[0252] 图11、12和13中示出的人工胰腺各自进一步包括与胰岛素输注线9流体连通的输注针7,该胰岛素输注线连接到包括胰岛素储器的胰岛素泵(未示出)。胰岛素泵位于体外。如下文更详细地描述的,图11、12和13中示出的每个人工胰腺进一步包括用于在通过葡萄糖传感器5测量葡萄糖浓度以及通过输注针7给药胰岛素的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm以内)缓释胰高血糖素的工具。

[0253] 在图11所示的装置中,用于缓释胰高血糖素的工具是透皮缓释胰高血糖素贴剂11(如上文关于图5和9所讨论的)。透皮缓释胰高血糖素贴剂11粘附在人工胰腺的壳体4内的皮肤表面1上。

[0254] 在图12和13所示的装置中,用于缓释胰高血糖素的工具是皮下缓释胰高血糖素储器10。在图12所示的装置中,皮下缓释胰高血糖素储器10设置在葡萄糖传感器5的离皮肤表面1最远的端部附近(诸如紧邻,例如在2cm以内),在葡萄糖传感器5上的实际葡萄糖感测点附近。在图13所示的装置中,皮下缓释胰高血糖素储器10设置在靠近胰岛素给药部位的输注针7的端部附近(诸如紧邻,例如在2cm以内)。

[0255] 图12和13的储器10可以采用允许胰高血糖素缓释的任何形式,包括例如缓释胰高血糖素包衣,或缓释胰高血糖素储库植入物或微安瓿。适用于这样的用途的缓释载体和包衣和材料是本领域已知的,并且包括例如各种聚合物材料。

[0256] 对于图11、12和13中示出的所有人工胰腺,人工胰腺包括控制器,该控制器响应于来自葡萄糖传感器的血糖水平的测量控制胰岛素的给药。当葡萄糖感测和通过胰岛素泵的胰岛素输注被用作独立的解决方案而不是人工胰腺的集成部分时,也可以使用图11、12和13中的设置。

[0257] 由于胰高血糖素的血管扩张作用,在给药胰岛素的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm内)给药胰高血糖素导致改善的胰岛素给药的作用。胰岛素的改善的作用可以是血糖水平更快或更快速地下降,或者血糖水平更快地开始下降。它还可以通过减少SC胰岛素注射中观察到的胰岛素吸收的每日变化,导致更可预测的胰岛素吸收,并从而也对葡萄糖水平产生更可预测的影响。此外,在测量葡萄糖浓度的部位附近(诸如紧邻,例如在2cm内)给药导致更快的感测,例如更快的结果,或更特别地,减少感测中的延迟、滞后或等待时间,和/或导致更精确的结果。

[0258] 图3至13中示出的所有装置都能够在感测葡萄糖水平的位置附近或紧邻该位置处和/或在给药(和吸收)胰岛素的位置附近或紧邻该位置处给药胰高血糖素。例如,在附近可以意指在3cm,或在2.5cm以内。紧邻可以在2cm以内,例如在1.5cm以内,或者在1cm以内。胰高血糖素的给药是高度局部的,使得尽管胰高血糖素的剂量通常比为了治疗或抵消低血糖而作为治疗剂量给药的剂量更小,但在胰高血糖素给药的部位周围的局部区域,胰高血糖素的浓度可以高于给药治疗剂量的胰高血糖素所产生的相应浓度。当为抵消或治疗低血糖的传统1mg治疗剂量已被吸收到血液中时,其在普通人体内被大约5升血液稀释。相比之下,

为了血管扩张的目的在上述装置中给药的剂量最初可以分布于大约或小于 20cm^3 的皮下体积中。皮下组织包括大约90%细胞和10%组织间液,因此在 20cm^3 的皮下体积中,胰高血糖素仅被大约 2cm^3 流体稀释。

[0259] 现在将在下面的实施例中进一步详细地描述本发明。

[0260] 实施例1

[0261] 胰高血糖素对血流量的影响

[0262] 在2名年轻健康的成年人志愿者身上进行实验。在2名受试者中测试皮下(以下称为SC)注射对皮肤中血流量的影响6次(男性受试者中4次测试以及女性受试者中2次测试)。通过将0.1ml的1mg/ml胰高血糖素(即含有0.1mg胰高血糖素的注射)SC注射到受试者两上臂侧面上的部位来给药胰高血糖素。通过激光多普勒技术测量给药部位处皮肤表面上的血流量。作为对照,在相同部位注射相同体积的生理盐水(0.9%)作为安慰剂。

[0263] 图14中示出了胰高血糖素和安慰剂两者的该实验的结果。示出了6次测试的平均值以及95%置信区间。可以看出,胰高血糖素对局部血流量的影响是巨大的,流量增加了数倍。即使在恢复“正常”后,与注射胰高血糖素之前相比,血流量也是增加的。注射相同体积的生理盐水只会产生短暂的急性影响,而不会产生长期影响。

[0264] 在不同剂量胰高血糖素的类似实验中进一步研究了这种影响。再次,使用相同的2名受试者,并给予SC注射胰高血糖素或安慰剂6次(男性受试者中4次测试和女性受试者中2次测试)。将胰高血糖素以0.1mg、0.015mg和0.01mg的量(浓度分别为0.1mg/ml、0.015mg/ml和0.01mg/ml的0.1ml胰高血糖素)给药到两上臂侧面上的部位。通过激光多普勒技术测量给药部位处皮肤表面上的血流量。作为对照,在相同部位注射相同体积的生理盐水(0.9%)作为安慰剂。

[0265] 该实验的结果在图15中呈现,其示出了每种浓度的胰高血糖素和安慰剂的6次测试的平均值。还在图16中示出了减去安慰剂效应后的等效结果。可以看出,用0.1mg和0.015mg胰高血糖素都获得了局部血流量的急剧增加(约为基线读数的400-450%)。用0.01mg胰高血糖素也观察到了类似但不太明显的效果。与第一个实验中的一样,发现血流量的增加即使在值已经稳定后也会持续。这在所有剂量的胰高血糖素中都可以看到,但在安慰剂中却没有。

[0266] 进行了进一步的实验来研究腹部皮下注射胰高血糖素对局部血流量的影响。再次,使用2名受试者,并给予SC注射胰高血糖素或安慰剂6次(男性受试者中3次测试和女性受试者中3次测试)。通过向受试者腹部两侧的部位SC注射0.1ml的1mg/ml胰高血糖素(即含有0.1mg胰高血糖素的注射)来给药胰高血糖素。通过激光多普勒技术测量给药部位处皮肤表面上的血流量。作为对照,在相同部位注射相同体积的生理盐水(0.9%)作为安慰剂。

[0267] 图17中示出了胰高血糖素和安慰剂两者的该实验的结果。示出了6次测试的平均值以及95%置信区间。可以看出,给药0.1mg胰高血糖素导致局部血流量显著增加,这略大于给药生理盐水时观察到的局部血流量。给药胰高血糖素后局部血流量的增加也比给药对照后观察到的局部血流量的增加更持久,尽管两组的血流量值在约30分钟后大致相等。

[0268] 在用不同剂量胰高血糖素的类似实验中进一步研究了这种影响。再次,使用2名受试者,并给予SC注射胰高血糖素或安慰剂6次(男性受试者中3次测试和女性受试者中3次测试)。将胰高血糖素以0.1mg、0.05mg和0.015mg的量(浓度分别为0.1mg/ml、0.05mg/ml和

0.015mg/ml的0.1ml胰高血糖素)给药到腹部两侧上的部位。通过激光多普勒技术测量给药部位处皮肤表面上的血流量。作为对照,在相同部位注射相同体积的生理盐水(0.9%)作为安慰剂。

[0269] 该实验的结果在图18中呈现,其示出了每种浓度的胰高血糖素和安慰剂的6次测试的平均值。还在图19中示出了减去安慰剂效应后的等效结果。当向腹部给药胰高血糖素时,只有0.1mg胰高血糖素产生的局部血流量的初始增加大于给药相同对照后看到的局部血流量的初始增加。给药0.05mg胰高血糖素最初没有导致局部血流量的显著增加,但观察到的增加比盐水注射的影响更持久,使得在15分钟后局部血流量高于对照注射后在同一时间观察到的局部血流量。相对于对照注射,向腹部给药0.015mg胰高血糖素似乎对局部血流量没有显著影响。

[0270] 进行了进一步的实验来研究在大腿皮下注射胰高血糖素对局部血流量的影响。使用一名女性受试者,并给予SC注射胰高血糖素或安慰剂7次。通过向受试者大腿上的部位SC注射0.05mg胰高血糖素(5次用0.1ml,以及2次用0.05ml)来给药胰高血糖素。通过激光多普勒技术测量给药部位处皮肤表面上的血流量。作为对照,将0.9%生理盐水(5次用0.6ml,以及2次用0.03ml)作为安慰剂在相同部位注射。

[0271] 图22中示出了胰高血糖素和安慰剂两者的该实验的结果。示出了7次测试的平均值以及95%置信区间。可以看出,给药0.05mg胰高血糖素导致局部血流量显著增加,这略大于给药生理盐水时观察到的局部血流量。给药胰高血糖素后局部血流量的增加也比给药对照后观察到的局部血流量的增加更持久,尽管两组的血流量值在约30分钟后大致相等。

[0272] 在用不同剂量胰高血糖素的类似实验中进一步研究了这种影响。再次,使用一名女性受试者,并给予SC注射胰高血糖素或安慰剂7次。将胰高血糖素以0.05mg(5次以0.1ml, 2次以0.05ml)、0.03mg(5次以0.06ml, 2次以0.03ml)以及0.01mg(5次以0.02ml, 2次以0.01ml)的量给药到受试者大腿上的部位。通过激光多普勒技术测量给药部位处皮肤表面上的血流量。作为对照,将0.9%生理盐水(5次以0.06ml, 2次以0.03ml)作为安慰剂注射到相同部位。

[0273] 该实验的结果在图23中呈现,其示出了每种浓度的胰高血糖素和安慰剂的7次测试的平均值。还在图24中示出了减去安慰剂效应后的等效结果。当将胰高血糖素给药至大腿时,0.03mg胰高血糖素产生最大的局部血流量增加。给药0.05mg胰高血糖素也导致局部血流量的显著增加,其略大于给药盐水对照后观察到的局部血流量,并且明显更持久。相对于对照注射,向大腿给药0.01mg胰高血糖素似乎对局部血流量没有显著影响。

[0274] 在类似的实验中进一步研究了这种影响,以研究胰高血糖素对CGM性能的影响。再次,使用2名受试者,示出了用Dexcom G6 CGM收集的来自非糖尿病女性中的12餐和非糖尿病男性中的11餐的数据。受试者佩戴两个CGM,对称放置在每个上臂侧面。在开始摄取餐食前1-3分钟,在一个CGM的部位注射0.1ml胰高血糖素(1mg/ml),并在CGM的对侧部位注射0.1ml安慰剂(盐水(0.9%))。每餐前,通过新的随机化决定胰高血糖素递送的部位。

[0275] 该实验的结果在图26中呈现。这表明与安慰剂相比,在CGM部位给药胰高血糖素导致检测到的葡萄糖水平更快且更大的增加。在其中一个受试者中,在10分钟时可以清楚地看到这种影响。

[0276] 实施例2

[0277] 注射技术对胰高血糖素作用的影响

[0278] 为了观察注射技术,且尤其是注射速度,对由皮下注射胰高血糖素诱导的作用的影响,进行了一项实验以比较2种不同的注射技术;一种是注射持续1-3秒(技术1),以及一种是注射持续至少10秒(技术2)。用技术1给予6次注射,并用技术2给予4次注射。在每种情况下,将0.1mg胰高血糖素(在0.1ml注射中)皮下注射到受试者的腹部中。对于每种技术,一半的注射给予男性受试者且一半给予女性受试者。通过激光多普勒技术测量给药部位处皮肤表面上的血流量。

[0279] 该实验的结果在图20中呈现。此外,在图21中示出了相同结果以及使用相同的2种技术注射0.1ml的0.9%盐水安慰剂的结果。对于技术1,给予6次安慰剂注射,且对于技术2,给予2次安慰剂注射。同样,每种技术的注射有一半在男性受试者中进行,且一半在女性受试者中进行。

[0280] 可以看出,注射进行得更慢的技术2得到局部血流量的显著更大的增加。在胰高血糖素和安慰剂注射中都观察到了这种作用,尽管值得注意的是,“缓慢”胰高血糖素注射对局部血流量的作用比任何其他注射的作用都更持久。

[0281] 实施例3

[0282] 探针放置对测量的胰高血糖素作用的影响

[0283] 通过在距探针不同距离的多个部位进行注射,研究了激光多普勒探针的放置对胰高血糖素注射对局部血流量的测量的作用的影响。实验包括在受试者上臂的侧面部位皮下注射0.015mg胰高血糖素(于0.1ml中)或0.1ml的0.9%盐水作为对照。注射在探针下方、距探针中心1.6cm、距探针中心3cm或距探针中心5cm处进行。在每种情况下,除了距探针中心1.6cm处仅给予4次盐水注射外,都给予6次注射。在所有情况下,一半的注射给予男性受试者且一半给予女性受试者,探针下方除外,其中4次测试在男性受试者中进行且2次在女性受试者中进行。通过激光多普勒技术测量皮肤表面上的血流量。

[0284] 该实验的结果如图25所示,其示出了6次胰高血糖素注射的平均值减去安慰剂注射的平均值。可以看出,当在探针正下方给予注射时,观察到局部血流量的最大增加。当在距探针越远距离处给予注射时,局部血流量的增加越不显著。当在距探针中心1.6cm、3cm或5cm处给予注射时,所获得的结果之间似乎没有显著差异。然而,除了在距离探针5cm处注射外,作用都比安慰剂更大。

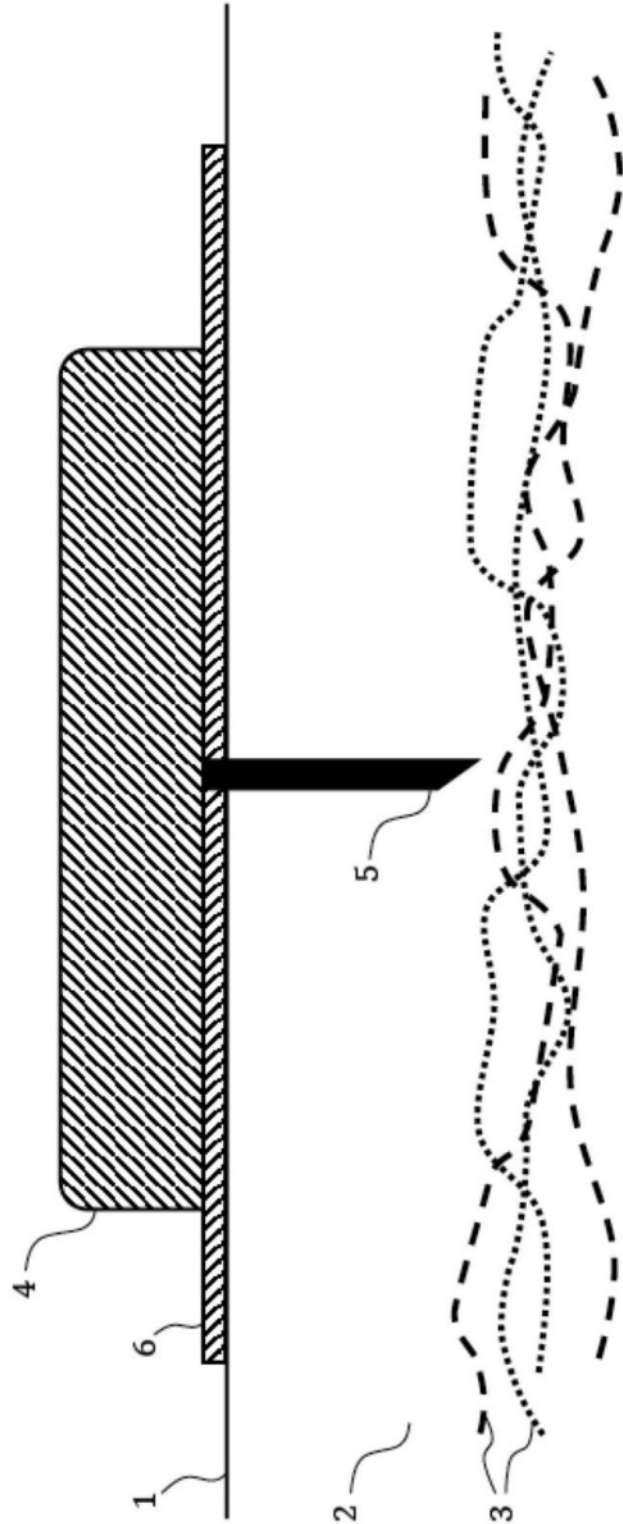


图1

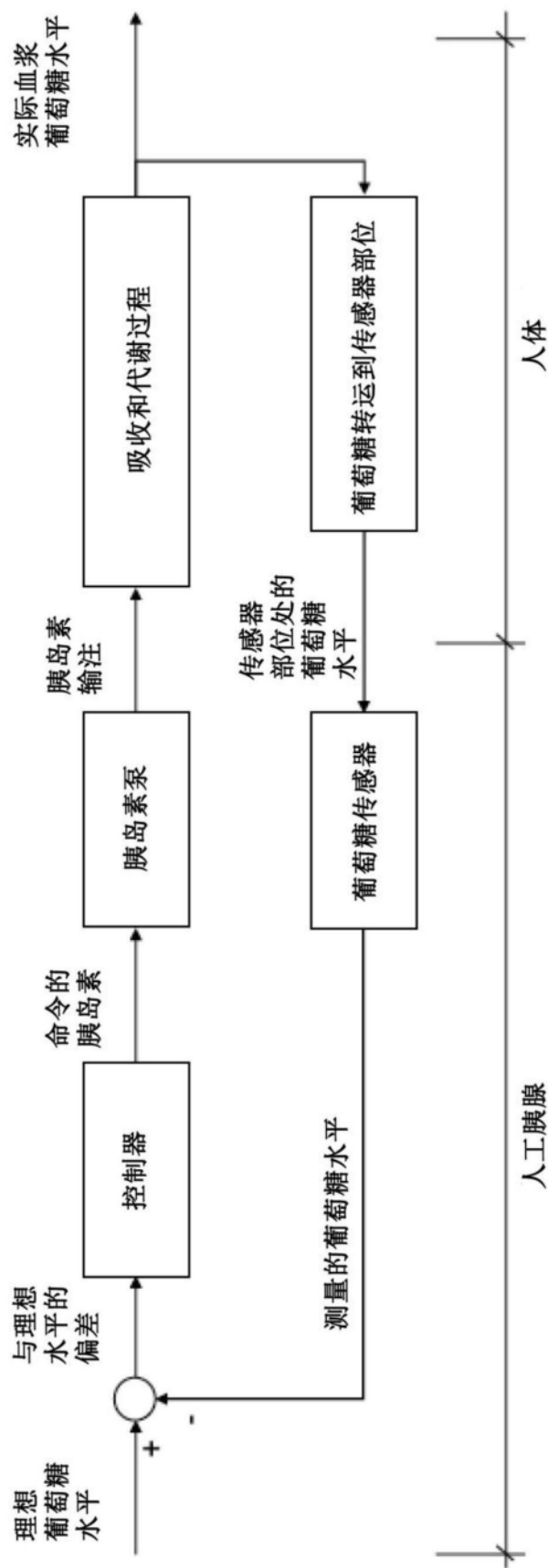


图2

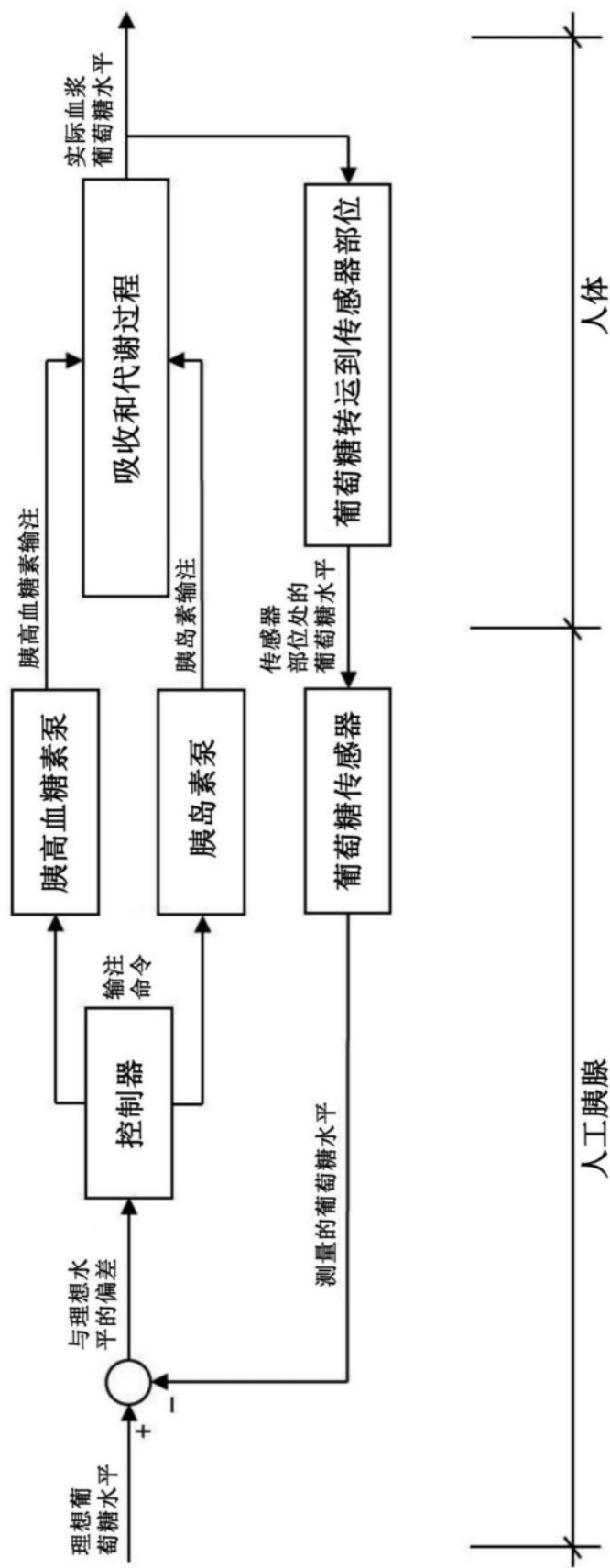


图3

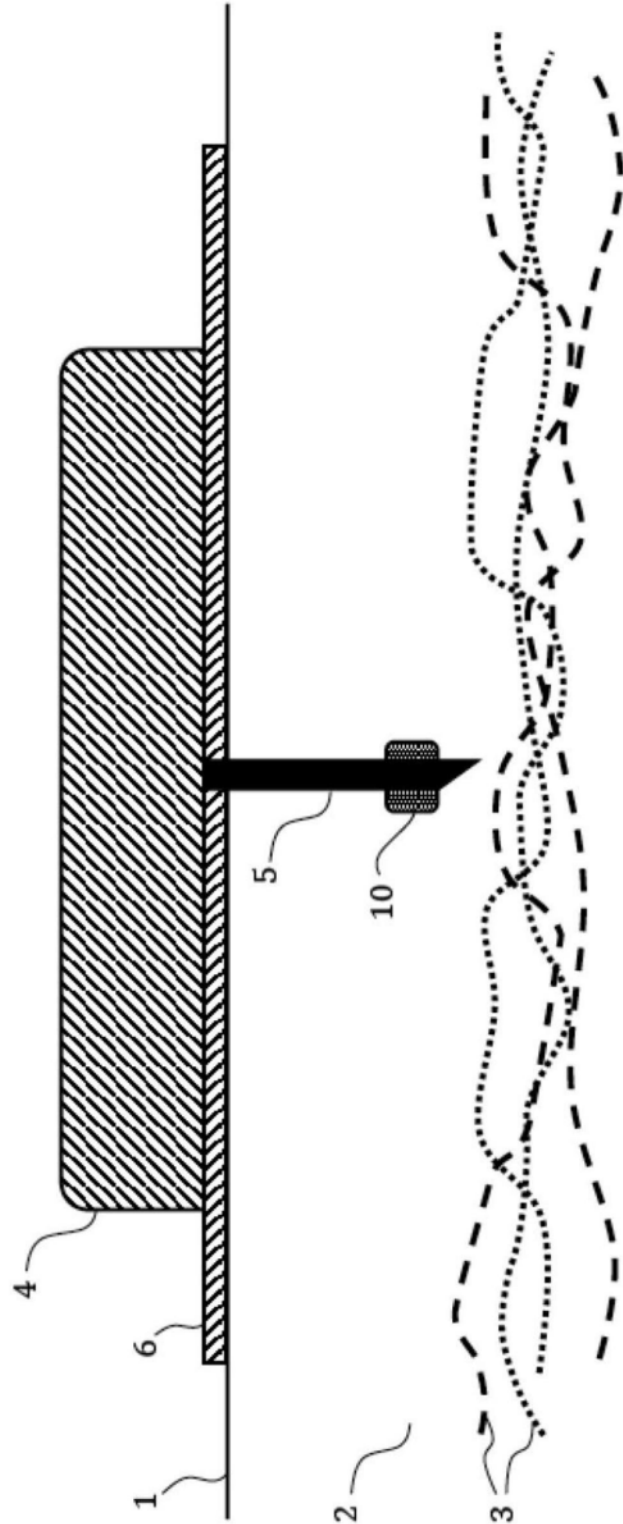


图4

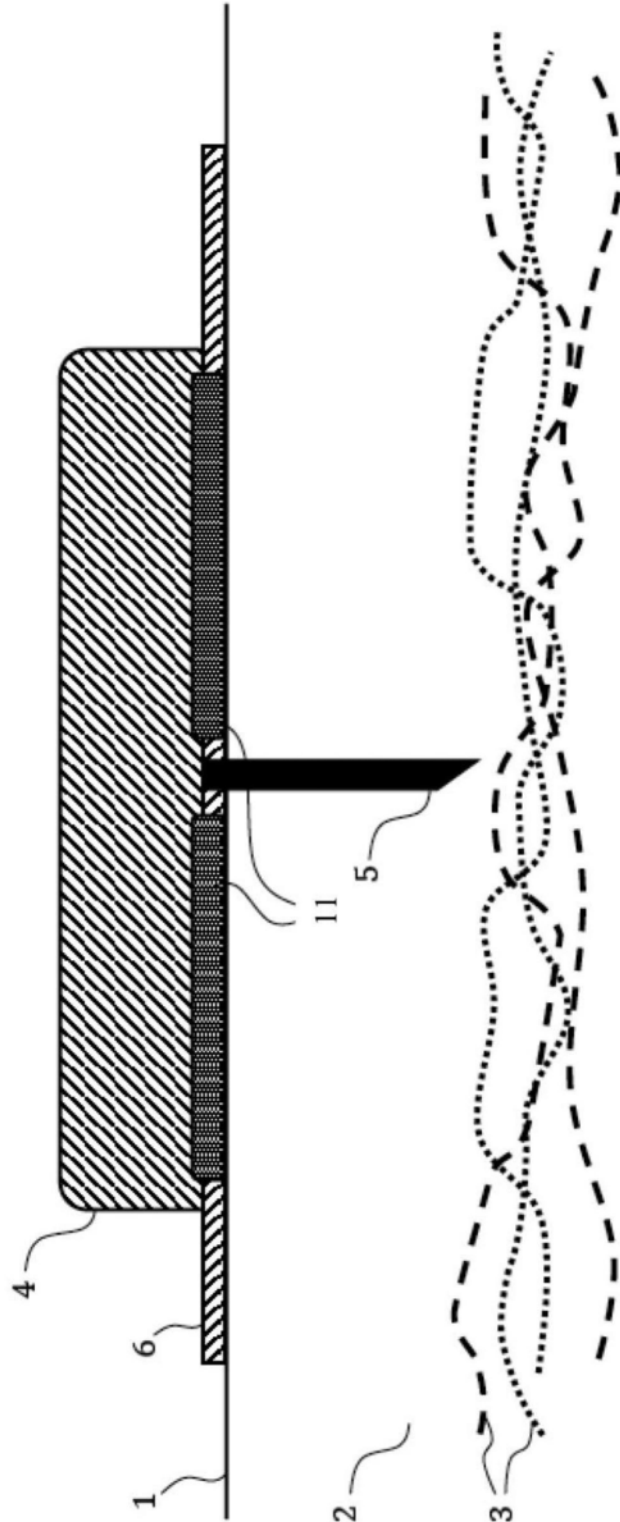


图5

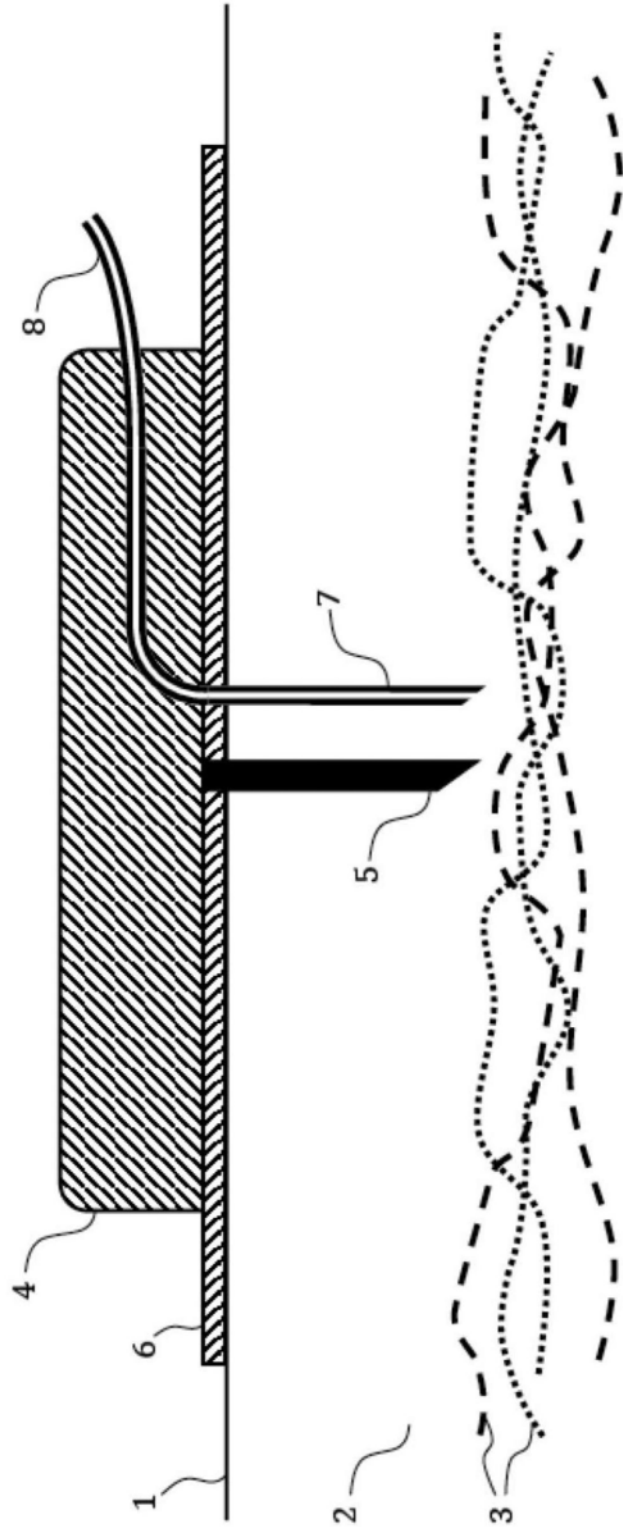


图6

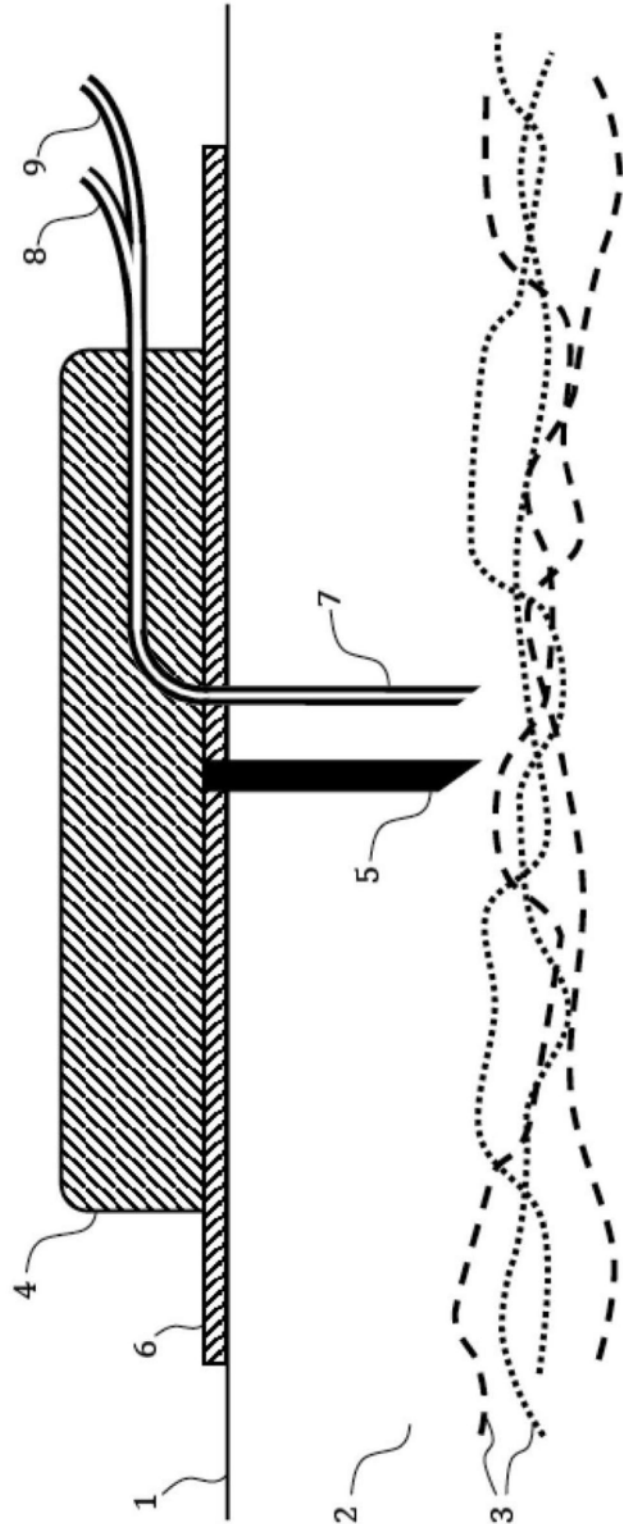


图7

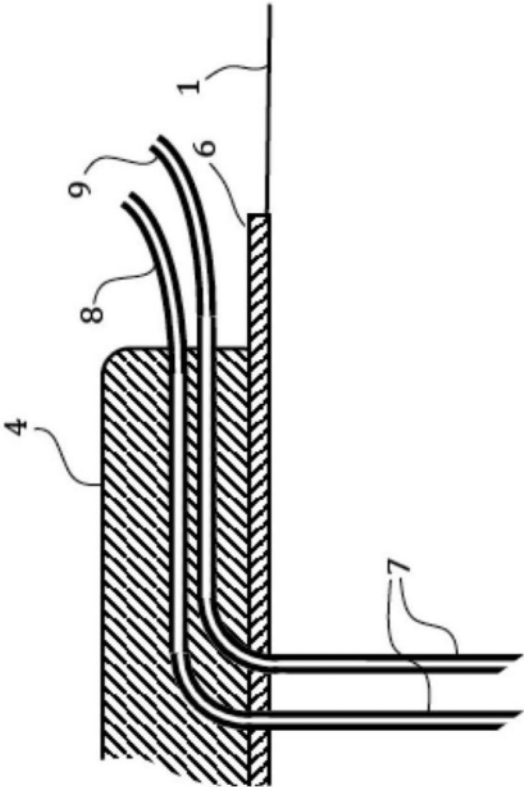


图8A

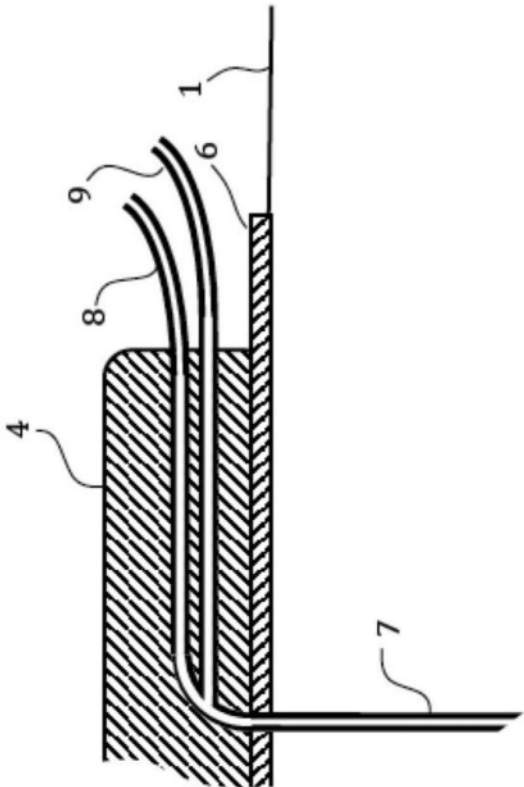


图8B

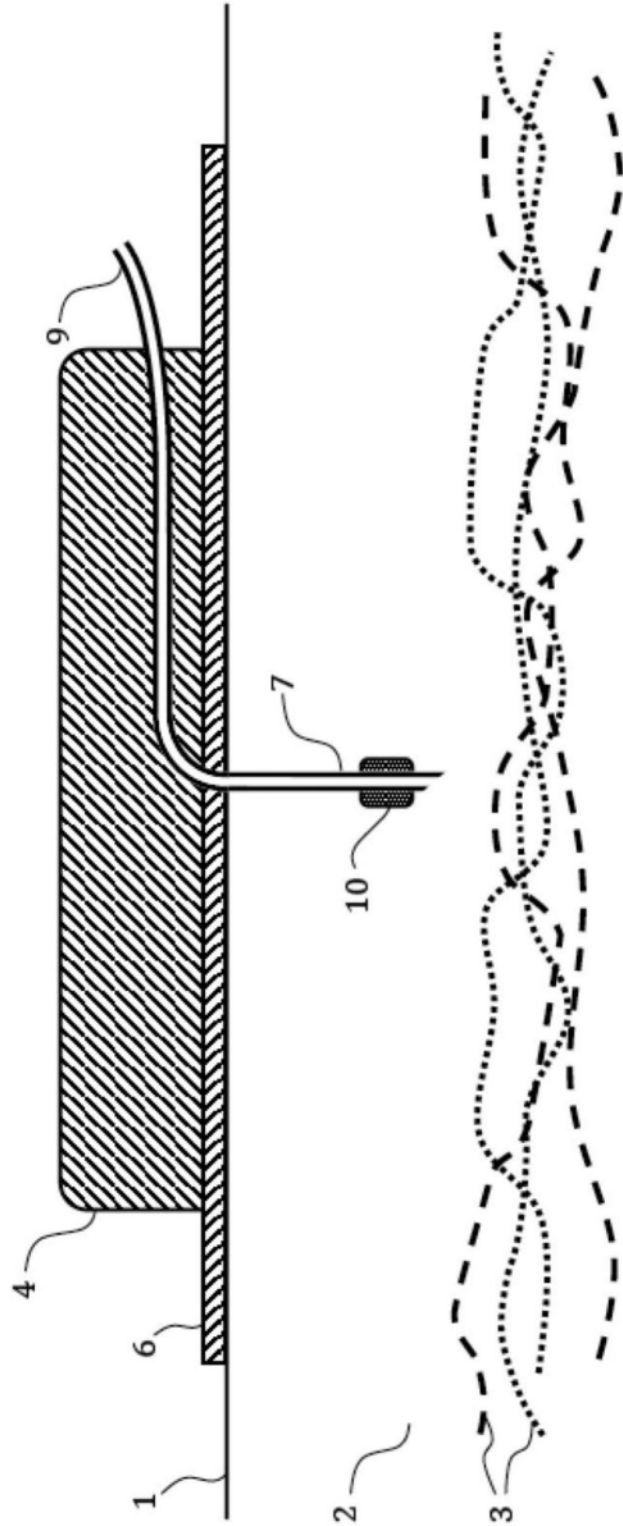


图10

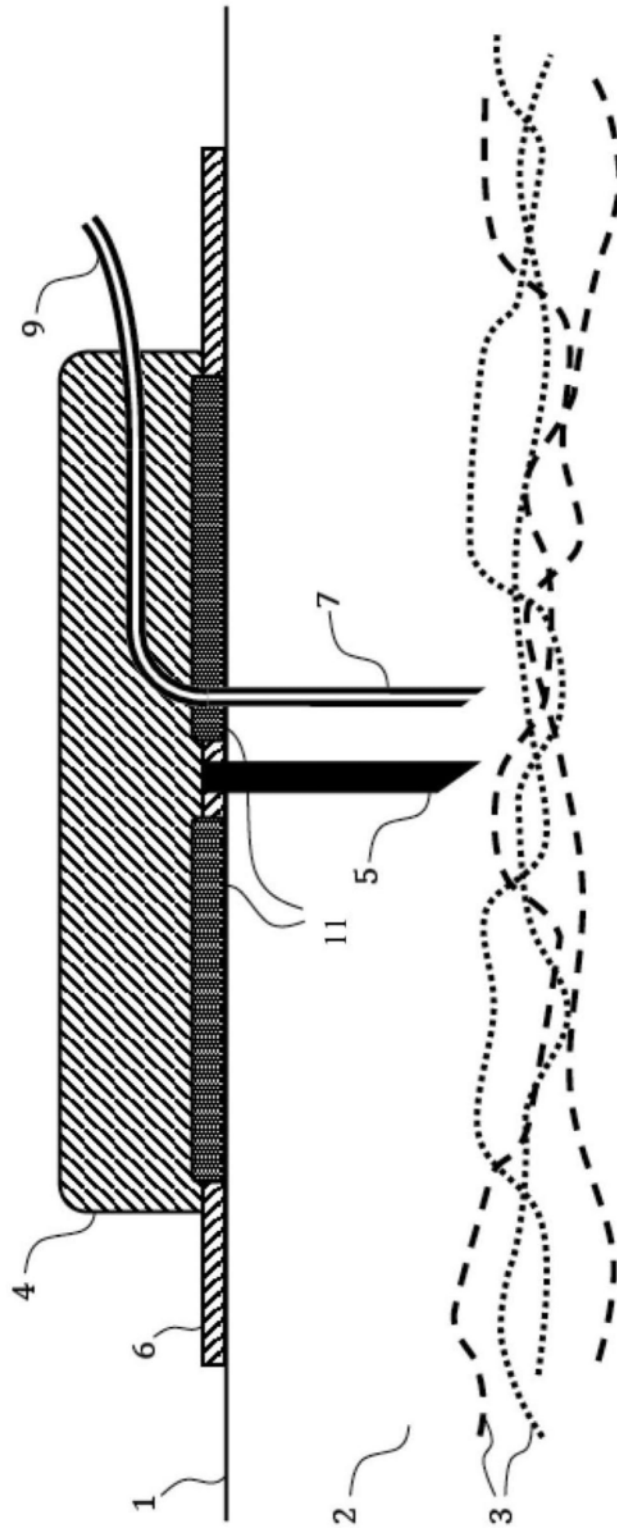


图11

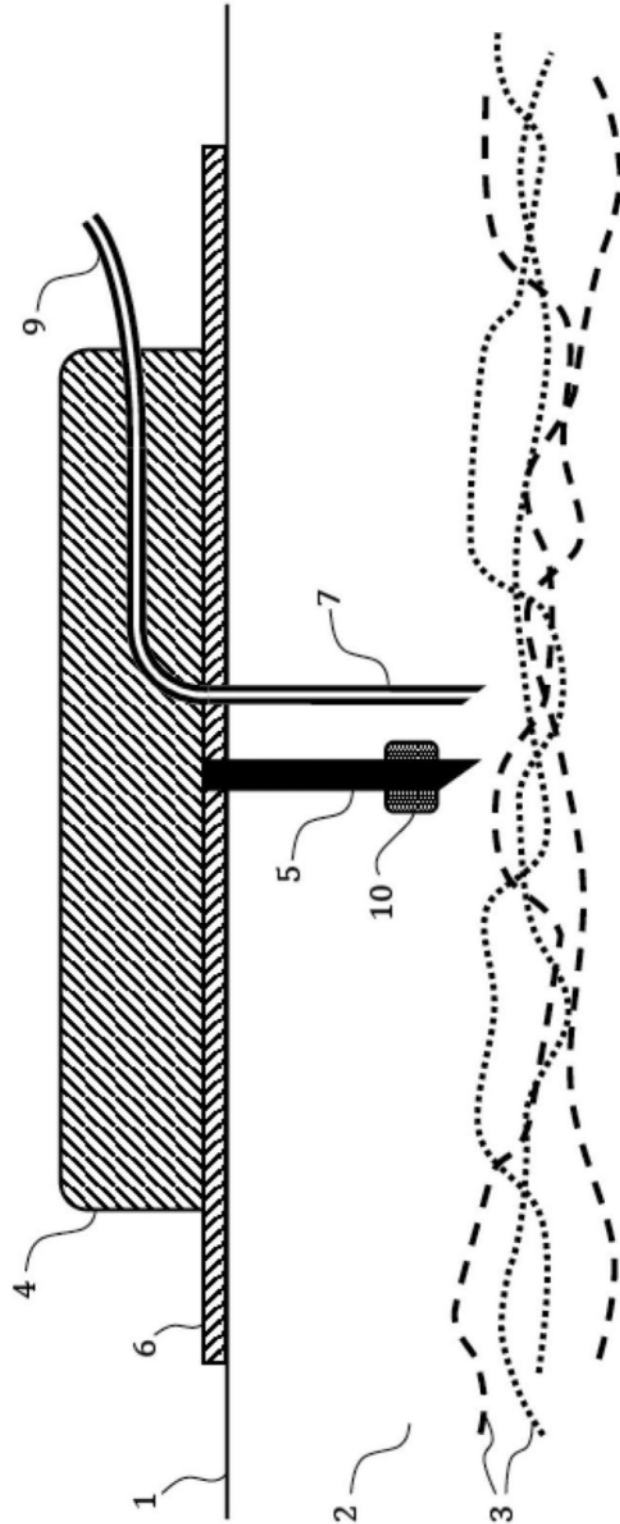


图12

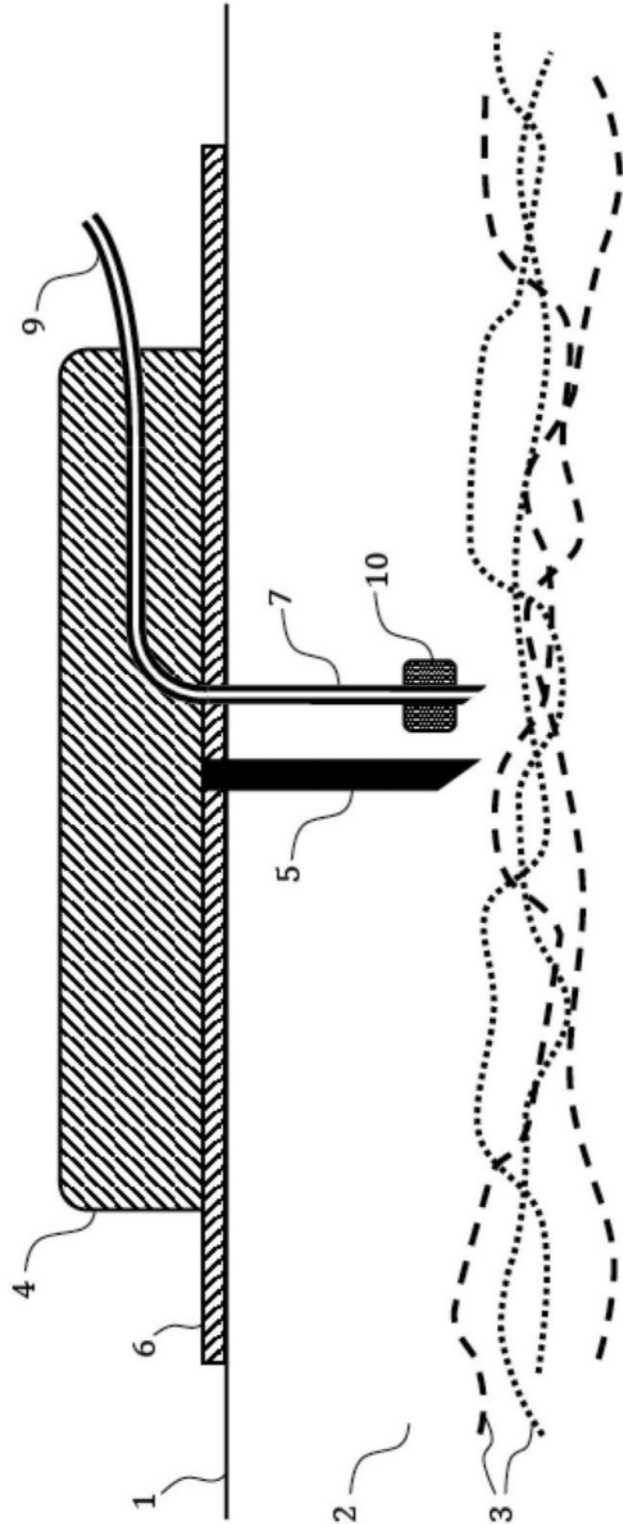


图13

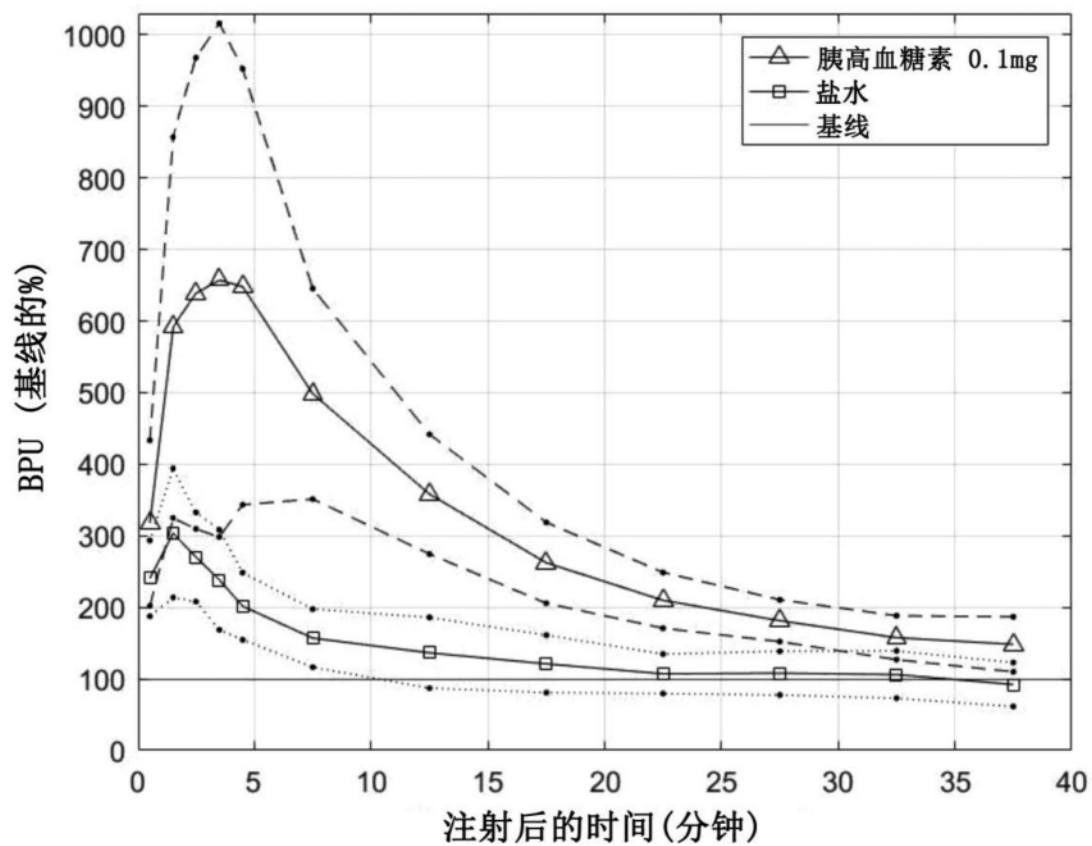


图14

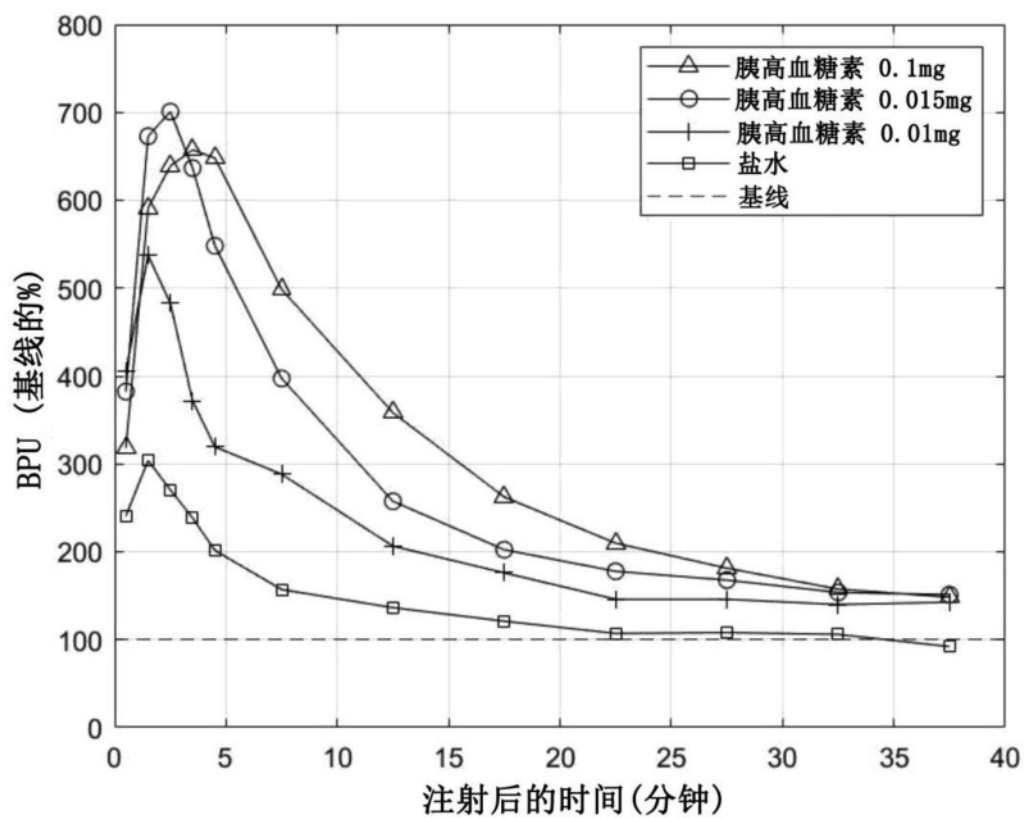


图15

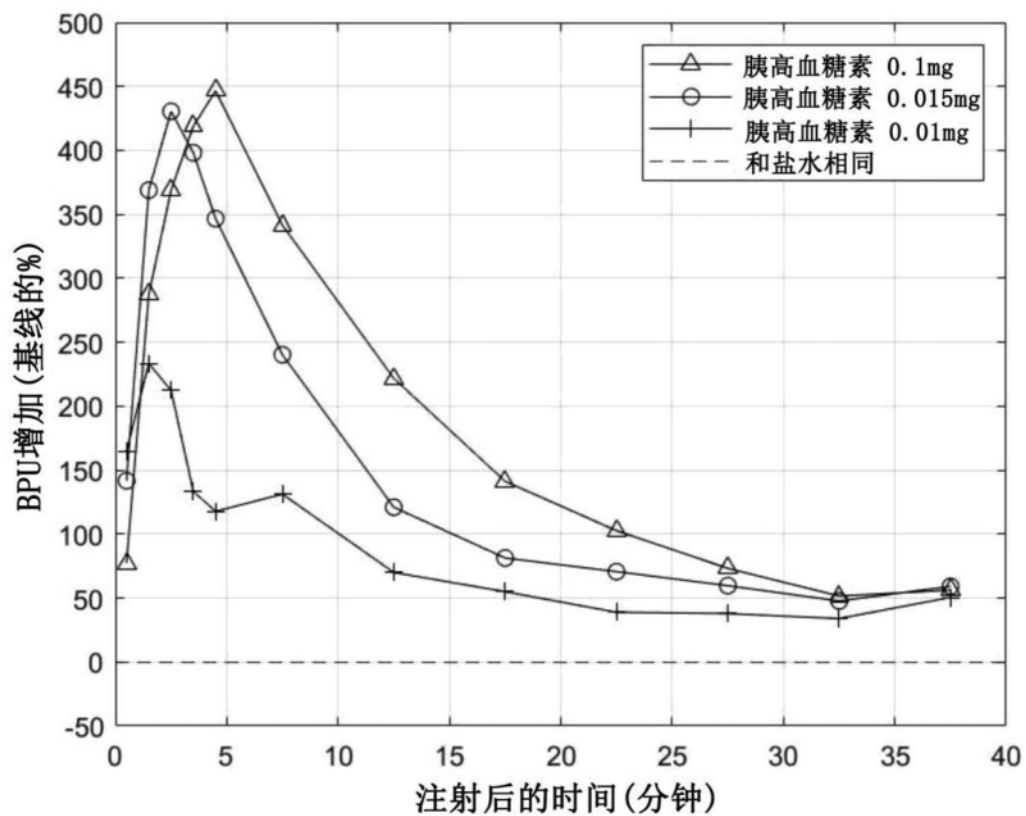


图16

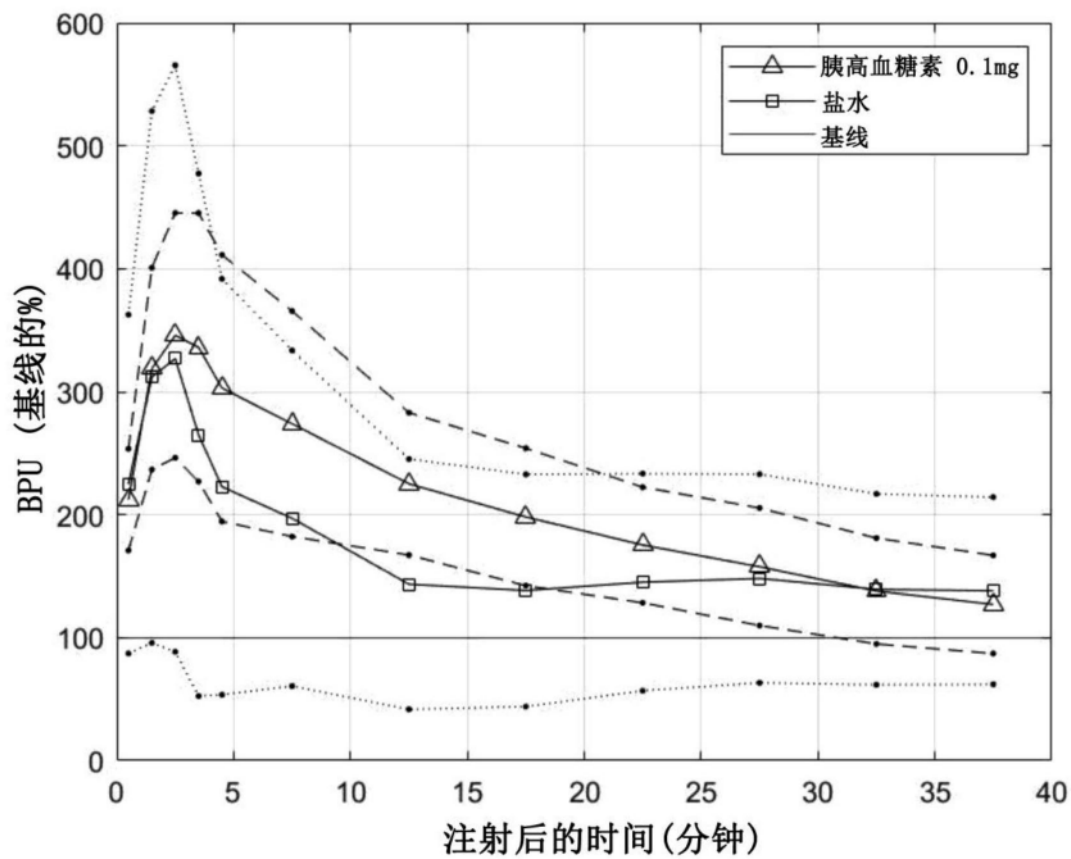


图17

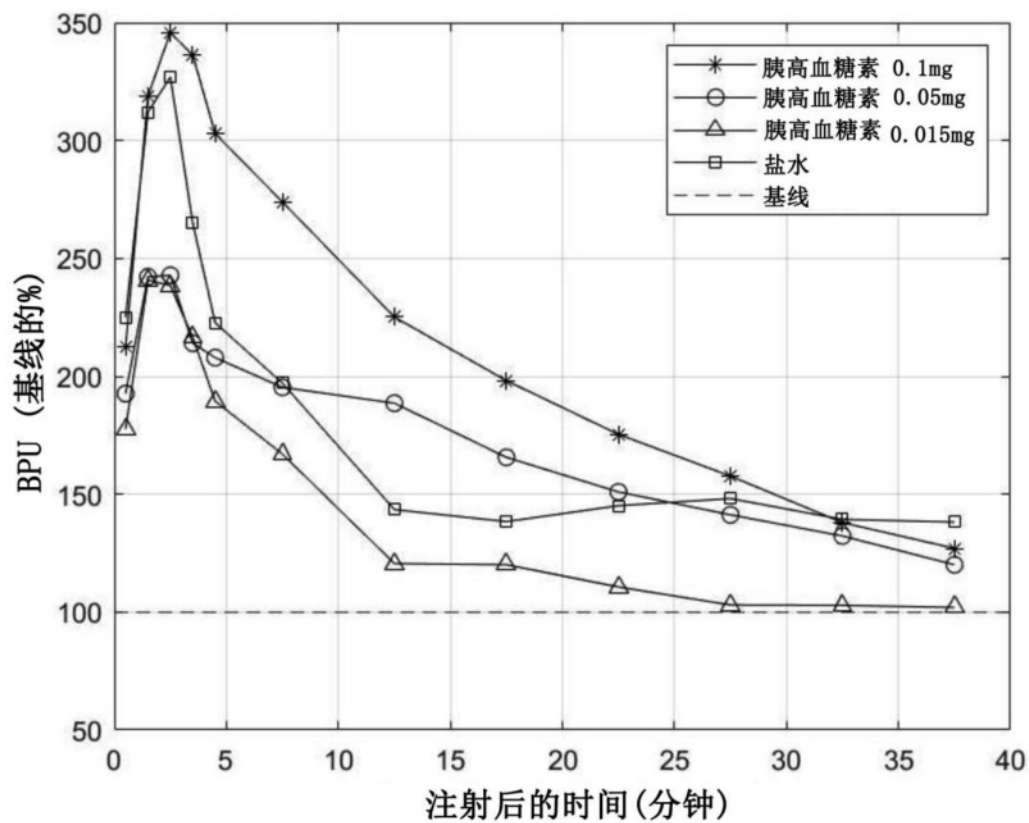


图18

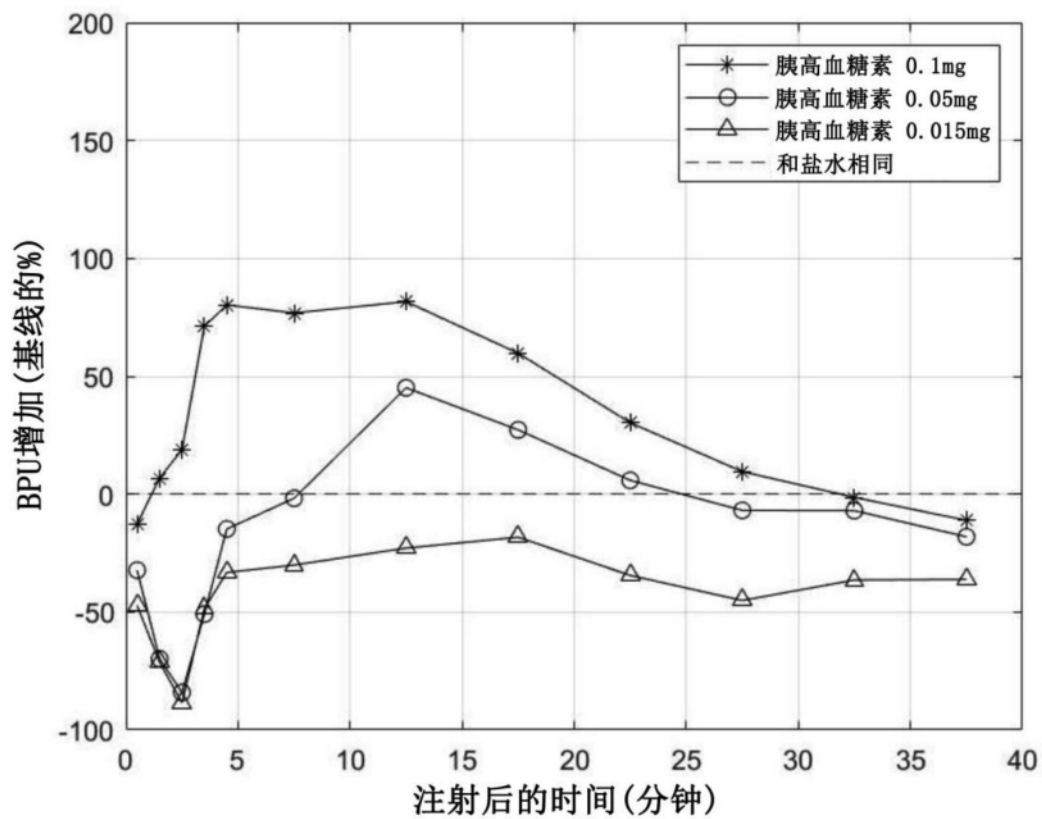


图19

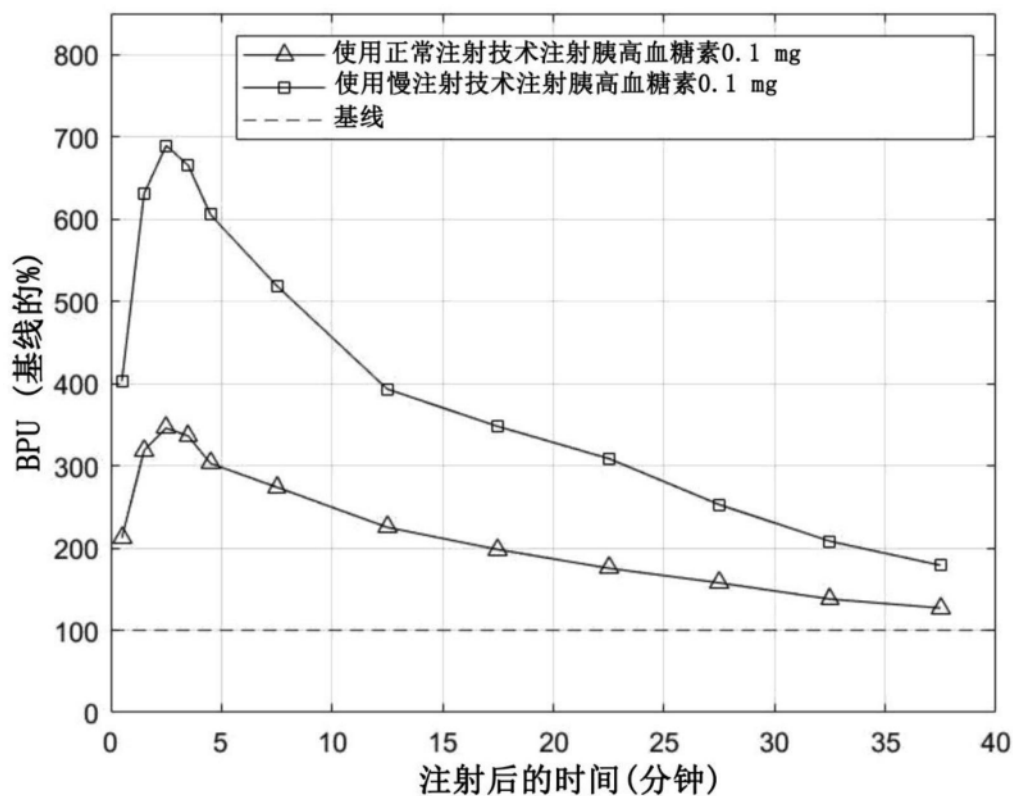


图20

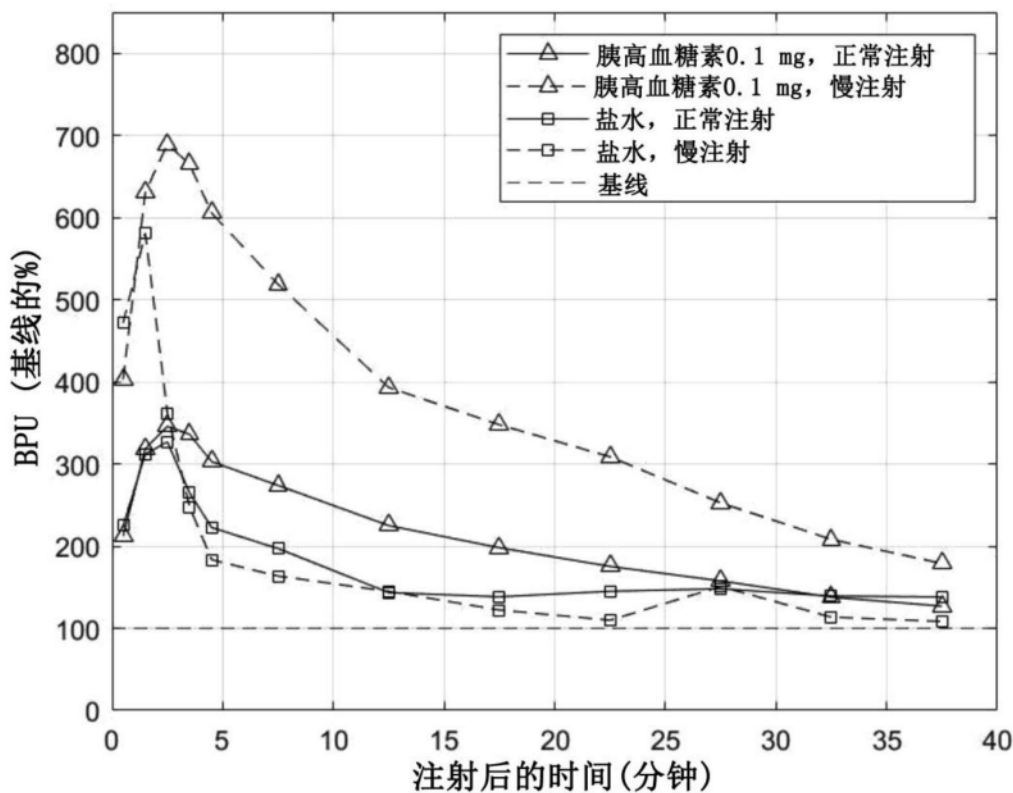


图21

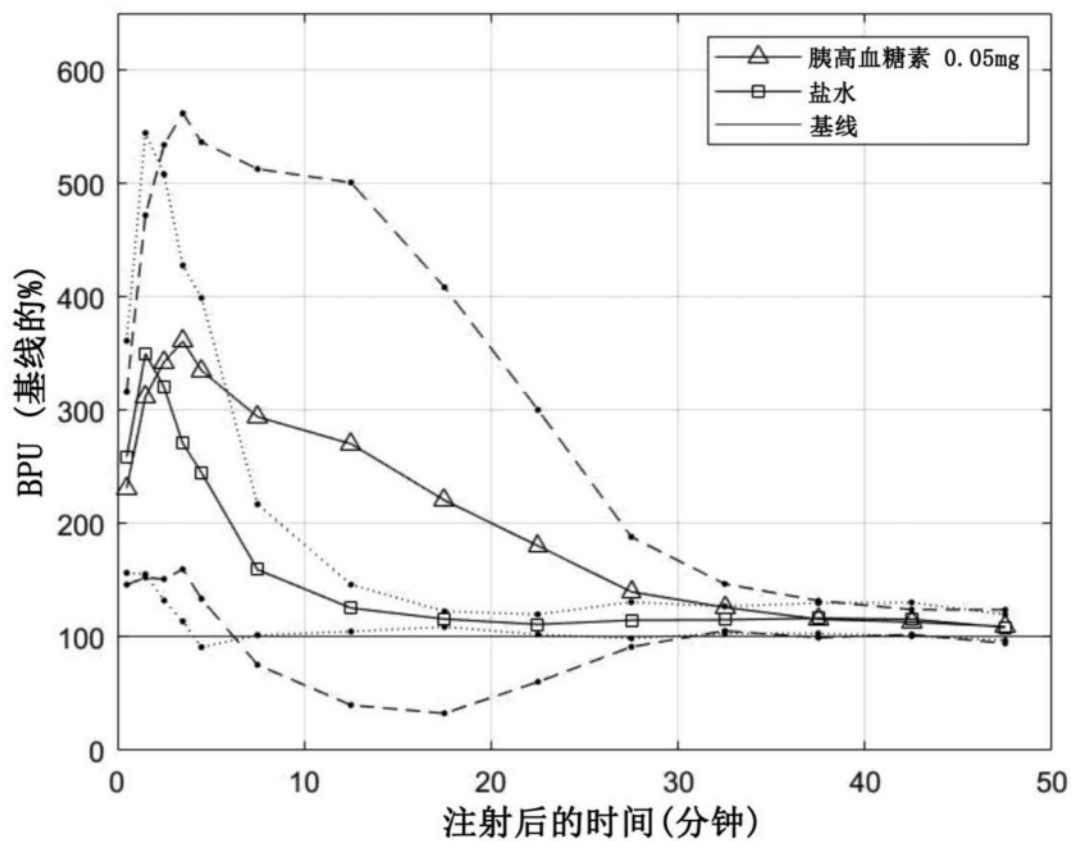


图22

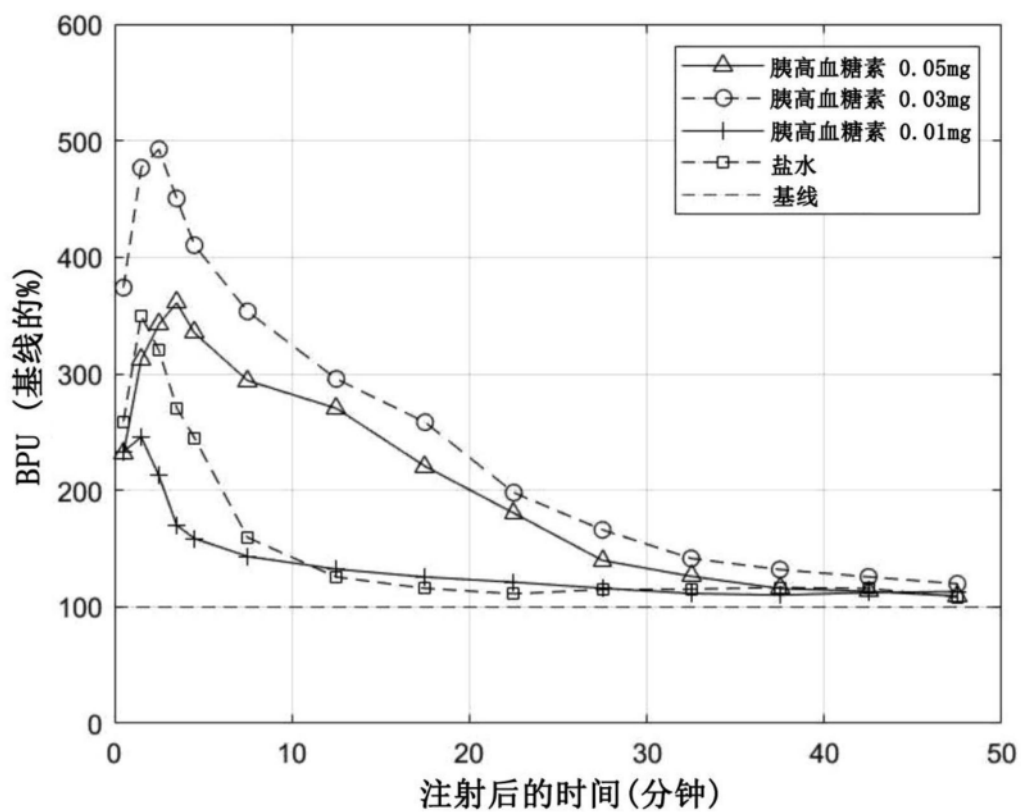


图23

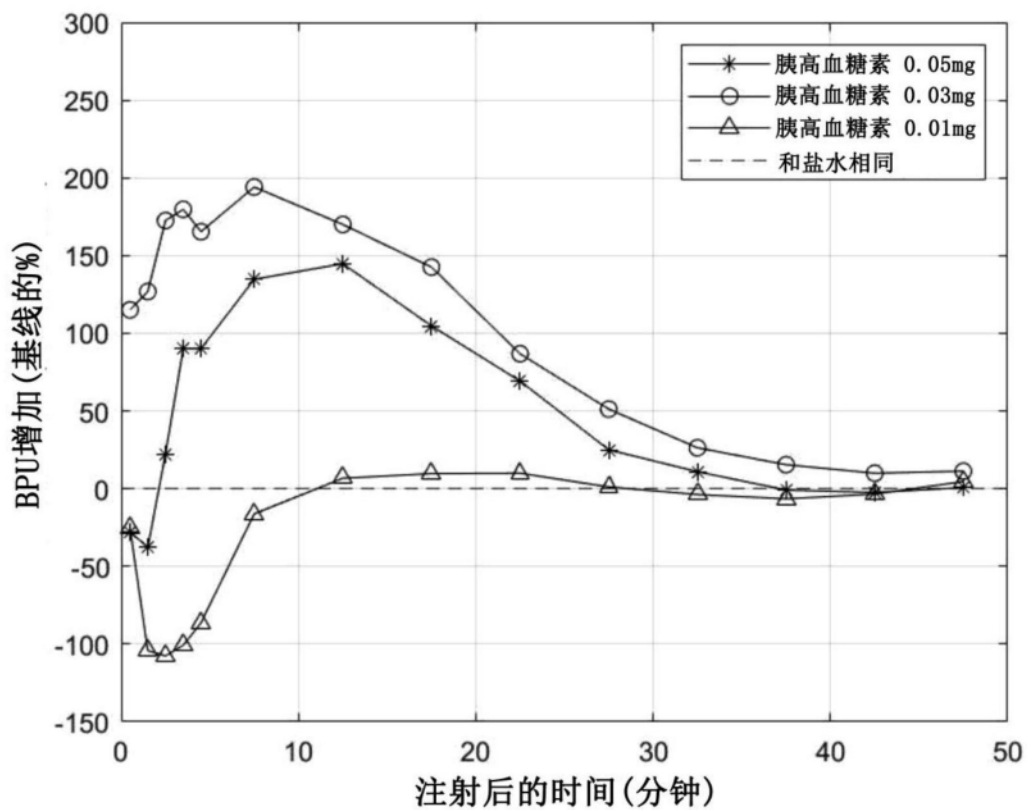


图24

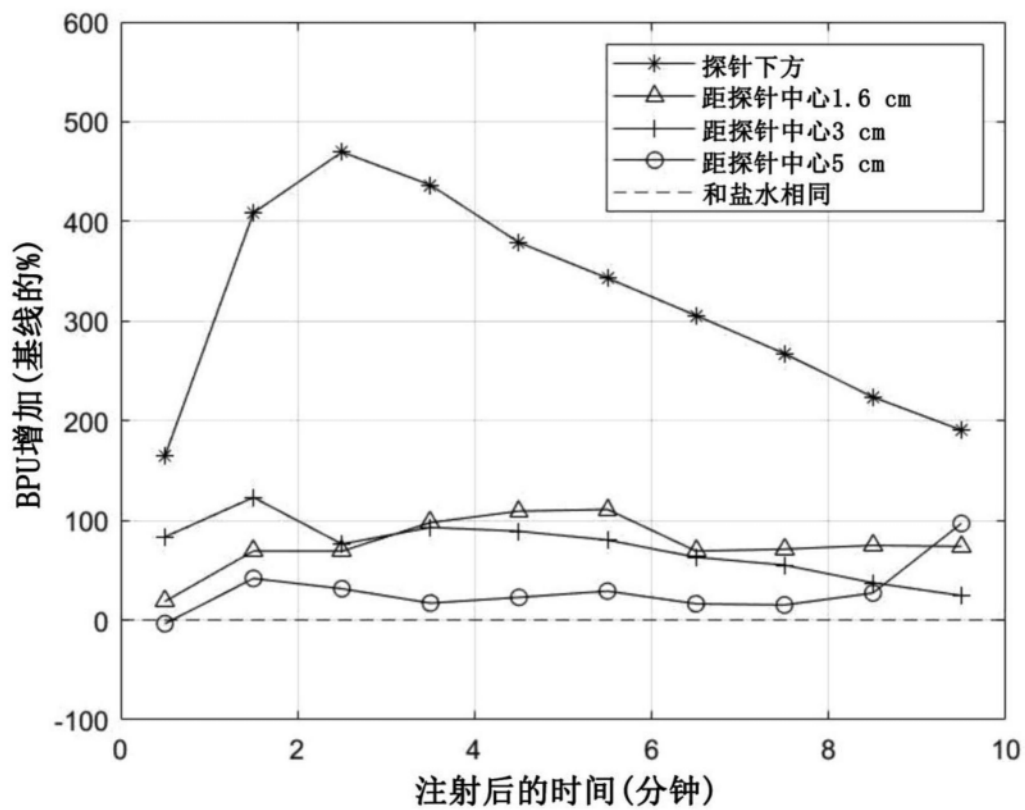


图25

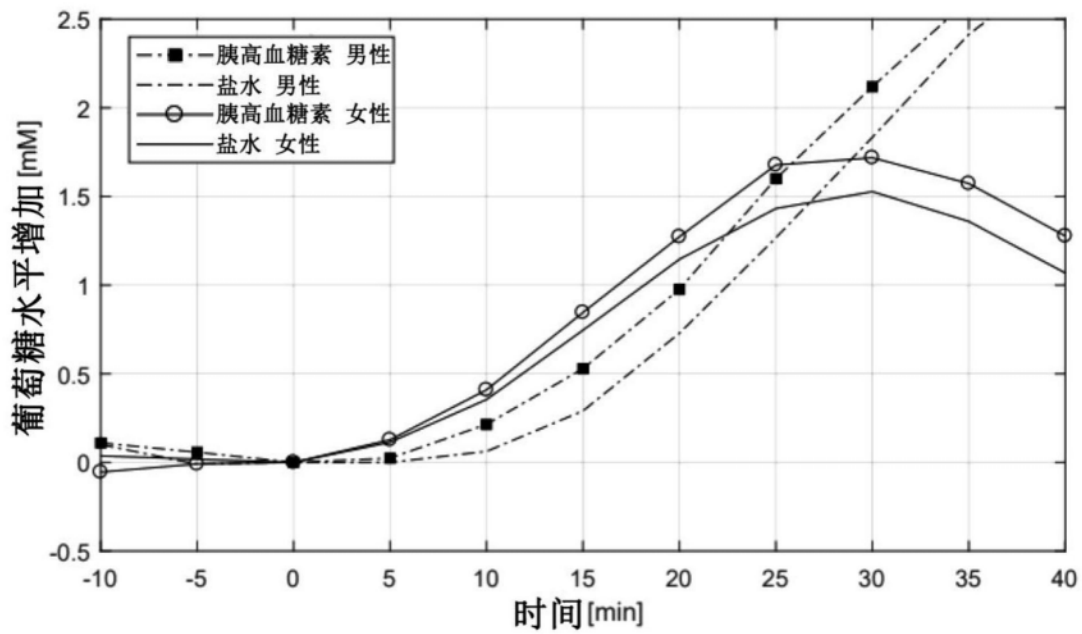


图26