



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0104039
(43) 공개일자 2019년09월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) A61K 38/22 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7021079
(22) 출원일자(국제) 2018년01월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년07월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/012204
(87) 국제공개번호 WO 2018/129058
국제공개일자 2018년07월12일
- (30) 우선권주장
62/441,833 2017년01월03일 미국(US)
- (71) 출원인
인타르시아 세라퓨틱스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 (우편번호: 02210) 보스턴 원 마
리나 파크 드라이브 스위트 1300
- (72) 발명자
영 앤드류
미국, 매사추세츠 02210, 보스턴, 13 플로어, 원
마리나 파크
- 바론 미셸
미국, 매사추세츠 02210, 보스턴, 13 플로어, 원
마리나 파크 드라이브
- (74) 대리인
손민

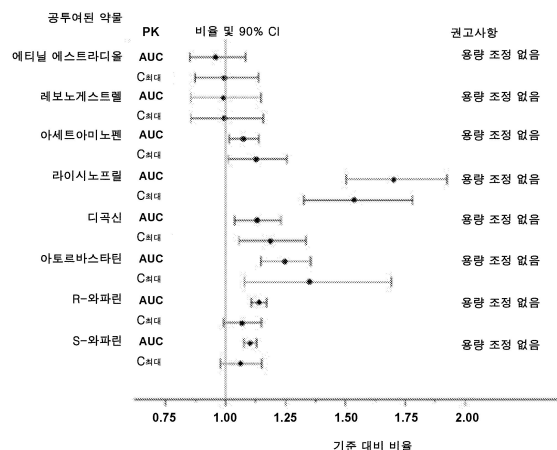
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 GLP-1 수용체 효능제의 연속적인 투여 및 약물의 동시-투여를 포함하는 방법

(57) 요약

이식가능 전달 장치를 통해 대상체에게 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 투여하는 방법으로서, 여기서 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후에 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 경구로 공-투여되는, 방법이 제공된다.

대표도 - 도11



(52) CPC특허분류

A61K 31/37 (2013.01)

A61K 31/40 (2013.01)

A61K 31/401 (2013.01)

A61K 31/565 (2013.01)

A61K 31/7048 (2013.01)

A61K 38/2278 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61P 3/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

이식가능 전달 장치를 통해 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되,

상기 대상체에게 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 약물을 경구로 공-투여하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 2형 당뇨병 이외의 질환 또는 장애의 치료를 위해 투여되는, 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 2형 당뇨병 이외의 질환 또는 장애가 통증, 혈중 콜레스테롤 농도 상승, 심장병, 고혈압, 심장마비, 뇌졸중 또는 혈액 응고로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 아동의 임신을 방지하도록 투여되는, 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 아세트아미노펜, 아토바스타틴, 리시노프릴, 디곡신, 에티닐 에스트라디올, 레보노르게스트렐, R-와파린, 및 S-와파린으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 통증 완화제인, 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 아세트아미노펜인, 방법.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 경구 피임약인, 방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 에티닐 에스트라디올 및 레보노르게스트렐 중 하나 또는 둘 모두인, 방법.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 콜레스테롤의 혈중 농도의 증가를 치료하기 위한 것인, 방법.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 스타틴인, 방법.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 아토바스타틴인, 방법.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 고혈압 및/또는 심장병의 치료 또는 예방을 위한 것인, 방법.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 디곡신인, 방법.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 안지오텐신 전환효소 (ACE) 억제제인, 방법.

청구항 16

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 리시노프릴인, 방법.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 심장 마비, 뇌졸중, 고혈압 또는 혈액 응고의 치료 또는 예방을 위한 것인, 방법.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 항응고제인, 방법.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 R-와파린 및/또는 S-와파린인, 방법.

청구항 20

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 용량 조절없이 공-투여되는, 방법.

청구항 21

청구항 1에 있어서, 상기 약물이 상기 대상체에 의해 자가-투여되는, 방법.

청구항 22

이식가능 전달 장치를 통해 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되,

투여 전 상기 대상체의 위 배출 속도에 비해, 투여 후 상기 대상체의 위 배출 속도에서 상당한 지연을 제공하지 않는, 방법.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 투여 전 상기 대상체에 대한 위 배출 속도에 비해 투여 후 상기 대상체의 위 배출 속도에서 약 20% 미만의 지연을 제공하는, 방법.

청구항 24

청구항 22에 있어서, 투여 전 상기 대상체에 대한 위 배출 속도에 비해 투여 후 5일 내지 29일의 상기 대상체의 위 배출 속도에서 실질적인 지연을 제공하지 않는, 방법.

청구항 25

청구항 22에 있어서, 상기 위 배출의 공복 속도에서 실질적인 지연을 제공하지 않는, 방법.

청구항 26

청구항 22에 있어서, 상기 위 배출의 식후 속도에서 실질적인 지연을 제공하지 않는, 방법.

청구항 27

이식가능 전달 장치를 통해 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되,

투여 전 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도에 비해 투여 후 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도를 실질적으로 감소시키지 않는, 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 투여 전 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도에 비해 투여 후 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도를 약 20% 미만 감소로 제공하는, 방법.

청구항 29

청구항 27에 있어서, 투여 전 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도에 비해 투여 후 5일 내지 29일 후 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도를 실질적으로 감소시키지 않는 것을 제공하는, 방법.

청구항 30

청구항 27에 있어서, 공복시 글루카곤 농도를 실질적으로 감소시키지 않는 것을 제공하는, 방법.

청구항 31

청구항 27에 있어서, 식후 글루카곤 농도를 실질적으로 감소시키지 않는 것을 제공하는, 방법.

청구항 32

청구항 1에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 엑세나타이드인, 방법.

청구항 33

청구항 1에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 엑세나타이드 이외의 것인, 방법.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 Ozempic[®] (세마글루타이드), Victoza[®] (리라글루타이드), Adlyxin[®] (릭시세나타이드), Tanzeum[®] (알비글루타이드), 및 Trulicity[®] (둘라글루타이드)로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 대사 장애의 치료를 위해 투여되는, 방법.

청구항 36

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 2형 진성 당뇨병의 치료를 위해 투여되는, 방법.

청구항 37

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 비만 치료를 위해 투여되는, 방법.

청구항 38

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 유사체는 상기 대상체에서 체중 감소를 일으키기 위해 투여되는, 방법.

청구항 39

청구항 1 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 20 $\mu\text{g}/1\text{일}$ 엑세나타이드의 용량을 투여받는, 방법.

청구항 40

청구항 1 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 60 $\mu\text{g}/1\text{일}$ 엑세나타이드의 용량을 투여받는, 방법.

청구항 41

청구항 1 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 일부 추정에 의하면, 전 세계적으로 3억 5천만 명이 넘는 사람들이 현재 2형 당뇨병(T2D)으로 진단받고 있으며, 미국에서 3명 중 1명이 평생 T2D가 발병한다. 이 질환의 치료를 위해, 미국 당뇨병 협회(American Diabetes Association, ADA)는 저렴한 비용, 이용가능성 및 당화 헤모글로빈(HbA1c)을 감소시키는데 있어 합리적인 효능으로 인해 메트포르민을, 이 약물과 연관된 특정 단점에도 불구하고 1차 요법으로 권장한다. 또한 ADA는 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 수용체 효능제, 나트륨-글루코스 공수송체 2(SGLT2) 억제제, 디펩티딜 펩티다아제-4 억제제(DPP-4), 설폰닐우레아, 티오졸리딘디온 및 인슐린을 포함하는, 포텐셜 2차 옵션을 추천한다. 특히, GLP-1 수용체 효능제 펩타이드로 T2D를 치료하는 것이 증가했다. GLP-1 수용체 효능제는 일반적으로 혈당 조절을 넘어서는 대상체에게 중요한 효과들, 예컨대 체중 감소 효과, 베타-세포 기능 보존 및 고혈압, 저혈당증 및/또는 고지혈증의 경감을 제공한다. 현재 GLP-1 수용체 효능제로 치료를 보다 완전하고 적절하게 수행하고 T2D, 비만 또는 과체중을 가진 대상체의 필요성 증가에 대응하기 위한 방법이 필요하며, 이들 중 일부는 관련없는 질환 또는 장애의 치료를 동시에 관리해야 한다.

[0002] 서열목록

[0003] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 형식으로 제출된 서열목록을 포함하며, 본 명세서에 전체적으로 참고로 통합된다. 2018년 1월 2일에 작성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 ITCA-052001WO_ST25.txt이며, 크기는 743 바이트이다.

발명의 내용

[0004] GLP-1 수용체 효능제의 주기적 및 피하 투여(즉, 주사)가 현재 사용되어, T2D를 갖는 대상체에서 인슐린의 글루코스-의존적 증가를 달성한다. 본 발명은 GLP-1 수용체 효능제에 의한 T2D의 치료에 관한 문제점의 인식을 포함한다. 구체적으로, 특정 GLP-1 수용체 효능제의 주사는 일반적으로 위 배출을 늦추고 경구 투여 약물의 흡수 정도와 흡수율을 감소시킬 수 있다. 특정 GLP-1 수용체 효능제의 주사 시, T2D 이외의 질환을 치료하기 위한 특정 약물의 공-투여는 이들 약물의 용량 조절을 필요로 할 수도 있고(단독으로 투여될 때 약물에 대해 처방된 용량과 비교하여) 또는 GLP-1 수용체 효능제의 주사시 특정 약물의 공-투여를 예방할 수 있다. 특정 주사 가능한 GLP-1 수용체 효능제는 공-투여시 T2D와 관련없는 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위해 특정의 경구로 이용가능한 약물에 대한, 곡선 아래의 면적(AUC), C_{\max} , 및 T_{\max} 를 왜곡시키는 것으로 밝혀졌다. 결과적으로, 용량 조절은 종종 비현실적이기 때문에, 상기 약물은 GLP-1 수용체 효능제의 주사 전에(예를 들어, 적어도 1시간 전에) 투여되어야 한다.

[0005] 예를 들어, T2D 치료를 위한 주사제 Byetta[®](엑세나타이드)에 대한 처방 정보(PI)에 따르면, "[경구 피임약] OC 제품은 BYETTA 주사 적어도 1시간 전에 투여되어야 한다. " Byetta[®]에 대한 PI에서 설명했듯이 경구 피임약과 Byetta[®]를 공-투여하면, 경구 피임약의 경우 C_{\max} 감소 및 T_{\max} 지연을 초래한다:"건강한 여성 대상체에서 BYETTA(10 mcg BID)가 조합 경구 피임약(35 mcg 에티닐 에스트라디올 + 150 mcg 레보노르게스트렐)의 단일 용량

및 다중 용량에 미치는 영향을 연구했다. BYETTA 투여 30분 후에 경구 피임약(OC)을 매일 반복 투여하면 에티닐 에스트라디올 및 레보노르게스트렐의 C_{max} 가 각각 45% 및 27% 감소하고, 에티닐 에스트라디올 및 레보노르게스트렐의 T_{max} 을 각각 단독 투여된 경구 피임약과 비교하여, 3.0시간 및 3.5시간씩 지연시켰다. BYETTA 투여 1시간 전 OC를 매일 반복 투여하면 에티닐 에스트라디올의 평균 C_{max} 를 15% 감소시켰지만, 레보노르게스트렐의 평균 C_{max} 는 OC가 단독으로 투여되었을 때와 비교하여 상당히 변화하지 않았다. "

[0006] 또한, T2D의 치료를 위한 주사제 Byetta[®](엑세나타이드)에 대한 처방 정보(PI)에 따르면 "[아]세타미노펜 AUC, C_{max} 및 T_{max} 는 BYETTA 주사 1시간 전에 아세트아미노펜을 투여한 경우 상당히 변화하지 않았다". 그러나, Byetta[®]에 대한 PI에서 설명한 바와 같이, 아세트아미노펜과 같은 통증 완화제를 Byetta[®]와 함께, 또는 Byetta[®] 주사 후 공-투여한 결과, 곡선 (AUC)하 면적 및 C_{max} 감소, 및 아세트아미노펜의 경우 T_{max} 증가를 초래하였다. "1000 mg 아세트아미노펜 엘릭시르가 10 mcg BYETTA(0 h)와 BYETTA 주사 후 1시간, 2시간, 4시간 후에 투여되었을 때 아세트아미노펜 AUC는 각각 21%, 23%, 24%, 및 14% 감소했으며; C_{max} 는 각각 37%, 56%, 54% 및 41% 감소했으며; T_{max} 는 대조 기간의 0.6시간으로부터 각각 0.9시간, 4.2시간, 3.3시간 및 1.6시간으로 증가[지연]되었다".

[0007] 불행하게도, 실생활 상황은 종종 T2D의 치료를 위해 GLP-1 수용체 효능제를 주사하기 전에 T2D와 무관한 치료를 위한 약물의 사전-투여에 관한 처방 정보를 대상체(즉, 인간 대상체)가 준수하는 것을 배제한다. GLP-1 수용체 효능제에는 매일 2회 주사가 가능한 Byetta[®] (엑세나타이드), 매일 1회 주사가 가능한 Victoza[®] (리라글루타이드), 매주 1회 주사가 가능한 Trulicity[®] (둘라글루타이드) 및 매주 1회 주사가 가능한 Ozempic[®] (세마글루타이드)가 포함된다. 구체적으로, 통증, 심장마비, 고혈압, 뇌졸중, 혈액 응고 또는 피임의 필요성과 같은 증상의 실제 발생은 통상적으로 GLP-1 수용체 효능제의 볼러스 주사 이후, 때때로 직후에 발생한다. 그러나, 이러한 상황에 직면할 때, 대상체는 GLP-1 수용체 효능제의 다음 주사 투여 전의 1 내지 수 시간까지 치료를 지연시켜야 한다. GLP-1 수용체 효능제의 볼러스 주사 전에 상기 약물의 사전-투여와 관련하여 이 처방 정보를 고수하지 않으면 대상체는 상기 약물의 최적 이하의 AUC, C_{max} 및/또는 T_{max} 를 수행할 위험에 처한다.

[0008] 이식가능 전달 장치를 통한 엑세나타이드와 같은 GLP-1 수용체 효능제의 연속적 투여는 위 배출의 실질적인 지연(도 1 및 도 2 참조) 또는 글루카곤의 혈액 농도의 실질적인 감소(도 3 내지 5 참조)를 수반하지 않는다는 것이 밝혀졌다. 이론에 의한 구속됨 없이, 위 배출 지연 및 글루카곤의 혈액 농도 감소는 특정 GLP-1 수용체 효능제에 대한 투여 방식에 실질적으로 기인한 것으로 보인다.

[0009] 또한, T2D를 치료하기 위한 약물 이외의 특정 약물(예를 들어, 통증, 심장병 또는 심장 마비, 고혈압, 뇌졸중 또는 혈액 응고 및 경구 피임약과 연관된 상태의 치료 또는 예방을 위한 약물)은 GLP-1 수용체 효능제를 이식가능 전달 장치를 통해 연속적으로 투여할 때 효과적으로 공-투여될 수 있음이 밝혀졌다. 따라서, 엑세나타이드와 같은 GLP-1 수용체 효능제의 주사에 비해 특정 약물의 사전 투여에 대한 요건은 유사하게, GLP-1 수용체 효능제에 대한 투여 방식에 기인하는 것으로 보인다.

[0010] 따라서, Byetta[®]와 같은 GLP-1 수용체 효능제의 볼러스 주사는 (예를 들어, 통증 및 경구 피임약의 치료 또는 예방을 위한) 특정 약물을 사전에 경구 투여해야 하지만, Byetta[®]를 주사하기 적어도 1시간 전에, 출원인은 삼투전달 장치 이식 후 및 GLP-1 유사체, 예컨대, 엑세나타이드(예를 들어, 20 μ g/1일 또는 60 μ g/1일 ITCA-650)의 연속적 피하 전달동안(예를 들어, 3, 6, 12 또는 24개월 투여 기간 동안), 상기 약물이 경구로 투여될 수 있음을 발견하였다. 공-투여의 이러한 다능성 증가는 3, 6, 12 또는 24개월의 GLP-1 유사체의 연속적 피하 전달의 투여 기간동안, 임의의 시간에 GLP-1 유사체의 연속적 피하 전달을 위한 이식가능 삼투 전달 장치를 투여받은 대상체에게 (예를 들어, 통증, 심장병 또는 심장마비, 고혈압, 뇌졸중 치료 및/또는 혈액 응고 예방 또는 피임 제공을 위한) 경구로 이용가능한 약물을 효과적으로 공-투여하는 옵션을 제공한다.

[0011] 특정 구현예에서, 본 발명은 이식가능 전달 장치를 통해 대상체에게 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후에 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 경구로 공-투여된다. 환언하면, 상기 대상체는 GLP-1 유사체의 투여(즉, 이식) 이전의 약물을 투여하기에 앞서 재분류없이, 이식가능 전달 장치의 이식 후에 GLP-1 유사체의 연속적 피하 전달의 3, 6, 12 또는 24개월 투여 기간 동안 약물을 공-투여받는다.

[0012]

본 명세서에 기재된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기에 기재되어 있다. 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 전체적으로 참고로 편입된다. 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 발명에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다. 분쟁이 있는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 그 예는 단지 예시적인 것이며 제한하려는 것은 아니다. 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0013]

상기 및 추가 특징은 하기 상세한 설명 및 첨부 도면을 고려하여 보다 명확하게 이해될 것이다.

도 1은 치료 5, 15 및 29일 전후에 측정된 10-, 20-, 40- 및 80 $\mu\text{g}/1\text{일}$ 액세나타이드 치료를 위한 테스트 식사 중 혈장 글루코스 수준의 0~30분 증분을 나타내는 그래프이다. 기호는 개별 증분의 그룹 평균 \pm 평균의 표준 오차(SEM)이다.

도 2는 전처리 값에 비하여 테스트 식사 중 글루코스 농도의 30-분 변화에 대한 용량-반응을 나타내는 그래프이다. 5일, 15일 및 29일 곡선은 50% 억제율을 유발하는 일반적인 유효 용량을 공유하도록 제한된 3-파라미터 S형(ED₅₀)이다. 기호는 개별 값의 그룹 평균 \pm SEM이다.

도 3은 4가지 용량 그룹(별개의 패널) 각각에 대한 처리 기간(상이한 기호 및 색상)에 따라 플롯팅된 식사 내성 시험 동안의 혈장 글루카곤 프로파일을 도시한 그래프이다. 기호는 각각의 조건에 존재하는 데이터에 대한 평균 \pm SEM이다.

도 4는 테스트 식사 중에 식사 전 값으로부터 혈장 글루카곤 농도의 변화를 나타내는 그래프이다. 기호, 색상 및 레이아웃은 도 3과 동일한 의미를 갖는다.

도 5는 각각의 용량 그룹에 대한 치료 기간의 함수로서 식사 내성 시험(MTT) 동안 통합된 글루카곤 농도(좌측 패널) 또는 글루카곤 변화(우측 패널)를 나타내는 그래프를 도시한다.

Saad 등이 새로 그린 도 6a(좌측)는 정상 글루코스 관용성으로부터 T2D로 진행되는 동안 [인슐린] 대 [글루코스] 관계의 변화를 보여주는 그래프이다.

도 6b(우측)는 현재 연구에서 다양한 [인슐린] 대 [글루코스] 관계를 보여주는 그래프이다.

도 7은 가장 적합한 [인슐린] x [글루코스] 기울기의 전처리 기준선 위의 배수를 나타내는 그래프이다. 곡선은 치료 기간의 함수로서 가장 적합한 지수 관계이다.

도 8은 ITCA-650이 [인슐린]/[글루코스] 관계의 기울기를 증가시키는 효과에 대한 용량 반응을 도시한 그래프이다.

도 9는 이식된 삼투 전달 장치를 통한 액세나타이드의 연속적 전달 동안, 27일째 단독으로 및 ITCA-650과 공-투여시 아세트아미노펜의 평균 혈장 농도를 경시적으로 나타내는 그래프이다.

도 10은 이식된 삼투 전달 장치를 통해 액세나타이드를 연속적으로 공급하는 동안 Levora®(OC)의 액세나타이드와 에티닐 에스트라디올(EE) 및 레보노르게스트렐(LNG)의 약물-약물 상호작용에 대한 통계적인 평가를 제공한다.

도 11은 ITCA-650이 특정 경구로 공-투여된 약물의 약동학을 임상적으로 관련된 정도까지 실질적으로 영향을 미치지 않았다는 것을 보여주는 약동학적 파라미터를 설명하는 차트이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014]

정의

[0015]

글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1)은 상이한 조직에서 가공되는 158 아미노산 전구체 폴리펩타이드인 프리-프로글루카곤으로부터 유래하여, 글루코스 항상성, 인슐린 분비, 위 배출 및 장내 성장을 비롯한 다양한 생리적 기능뿐만 아니라 음식 섭취의 조절에 관여하는 글루카곤, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1), 글루카곤-유사 펩타이드-2(GLP-2) 및 옥신토모듈린(OXM)을 포함하는, 수많은 상이한 프로글루카곤-유도된 펩타이드를 형성한다. GLP-1은 프로글루카곤의 아미노산 72 ~ 108(프리프로글루카곤 92 ~ 128)에 해당하는 37-아미노산 펩타이드로 생

산된다. GLP-1(7-36) 아미드 또는 GLP-1(7-37) 산은 GLP-1 수용체에서 본질적으로 동등한 활성을 나타내는 GLP-1의 생물학적 활성 형태이다.

[0016] GLP-1 수용체에서 효능제로서 작용하는 GLP-1 및 GLP-1 유사체는 예를 들어 2형 당뇨병 환자를 치료하기 위한 효과적인 저혈당 조절을 제공하는 것으로 밝혀졌다. Byetta® & Bydureon BCise® (엑세나타이드), Ozempic® (세마글루타이드), Victoza® (리라글루타이드), Adlyxin® (릭시세나타이드); Tanzeum® (알비글루타이드), 및 Trulicity® (둘라글루타이드)를 포함하는, 특정 GLP-1 유사체가 2형 당뇨병의 치료를 위해 시판되거나, 개발 중에 있다.

[0017] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "삼투 전달 장치"는 전형적으로 대상체에게 약물(예를 들어, 인슐린영양성 펩타이드)의 전달에 사용되는 장치를 지칭하며, 상기 장치는 예를 들어 약물(예를 들어, 인슐린영양성 펩타이드) 및 삼투 물질 제형을 포함하는 현탁액 제형을 함유하는 내강을 갖는 (예를 들어, 티타늄 합금으로 제조된) 저장소를 포함한다. 내강 내에 위치한 피스톤 조립체는 삼투 물질 제형으로부터 현탁액 제형을 분리한다. 반투막이 삼투 물질 제형에 인접한 저장소의 제1 원위 말단에 배치되고, (현탁액 제형이 장치를 빠져나가는 전달 오리피스를 한정하는) 확산 조절기는 현탁액 제형에 인접한 저장소의 제2 원위 말단에 위치된다. 전형적으로, 삼투 전달 장치는 대상체내에, 예를 들어 경막하 또는 피하로(예를 들어 복부 부분 또는 상완의 내측, 외측 또는 후방)에 이식된다. 예시적인 삼투 전달 장치는 DUROS® 전달 장치이다. "삼투 전달 장치"의 동의어 용어들의 예로는 비제한적으로, "삼투 약물 전달 장치," "삼투 약물 전달 시스템," "삼투 장치," "삼투 전달 장치," "삼투 전달 시스템," "삼투 펌프," "이식가능 약물 전달 장치," "약물 전달 시스템," "약물 전달 장치," "이식가능 삼투 펌프," "이식가능 약물 전달 시스템," 및 "이식가능 전달 시스템"이 포함된다. "삼투 전달 장치"에 대한 다른 용어들은 당해 기술에 공지되어 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "ITCA 650"은 하기 서열 번호 1: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH₂의 아미노산 서열을 갖는 엑세나타이드를 포함하는 삼투 전달 장치이다.

[0018] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "연속적 전달"은 전형적으로 삼투 전달 장치로부터 이식 부위 부근의 조직, 예를 들어 피하 및 피하 조직으로의 약물의 실질적으로 연속적인 방출을 지칭한다. 예를 들어, 삼투 전달 장치는 삼투 원리에 기초하여 사전결정된 속도로 약물을 본질적으로 방출한다. 세포외액은 반투막을 통해 삼투 장치로 들어가 삼투 엔진으로 직접 들어가서 피스톤을 느리고 일정한 속도로 움직이도록 확장한다. 피스톤의 운동은 약물 제형이 확산 조절기의 오리피스를 통해 방출되도록 한다. 따라서, 삼투 전달 장치로부터의 약물 방출은 느리고 제어되고 일정한 속도로 진행된다.

[0019] 본 명세서에서 사용되는 용어 "실질적인 정상-상태 전달"은 전형적으로 정의된 기간에 걸쳐 표적 농도 또는 그 부근에서 약물의 전달을 지칭하며, 삼투 전달 장치로부터 전달되는 약물의 양은 실질적으로 영차 전달이다. 치료제(예를 들어, 인슐린영양성 펩타이드, 바람직하게는 엑세나타이드)의 실질적인 영차 전달은 전달되는 약물의 속도가 일정하고 전달 시스템에서 이용가능한 약물과 독립적이며; 예를 들어, 영차 전달의 경우, 전달된 약물의 속도가 시간에 대해 그래프화되고, 라인이 데이터에 맞추어지면, 라인은 표준 방법(예를 들어, 전형 회귀)에 의해 결정된 바와 같이 대략 0의 기울기를 갖는다는 것을 의미한다.

[0020] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어들 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 진행을 역전, 경감, 개선, 발병 지연 또는 억제하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발병한 후에 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 치료는 증상이 없는 경우에 투여될 수 있다. 예를 들어, 증상이 발병하기 전에(예를 들어, 증상의 이력에 비추어, 및/또는 유전적 또는 다른 민감성 인자에 비추어) 민감한 개체에게 치료가 투여될 수 있다. 예를 들어, 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 증상이 호전된 후에도 치료를 계속할 수 있다.

[0021] 본 명세서에 사용된 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다. 본 명세서에 사용된 용어 "대상체"는 환자, 바람직하게는 T2D, 비만증 또는 체중 감소가 필요한 인간 환자를 의미한다.

[0022] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "공-투여"는 일반적으로 대상체에게 GLP-1 수용체 효능제를 볼러스 주사하는 동안 또는 그 후에 대상체에 약물을 별개로 투여하는 것, 또는 상기 대상체에게 엑세나타이드와 같은 GLP-1 수용체 효능제를 포함하는 삼투 전달 장치를 삽입하는 동안 또는 그 후에 대상체에 약물을 별개로 투여하는 것

을 지칭한다.

- [0023] 용어 "용량 조정"은 GLP-1 수용체 효능제의 부재하에 또는 단독으로 약물 투여시 사용되는 투여량에 비하여 GLP-1 수용체 효능제의 공-투여시 2형 당뇨병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약물 투여량의 변화를 지칭한다.
- [0024] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 명세서에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명확히 명시되지 않는 한 복수를 포함한다; 예로서, 단수 용어들은 단수 또는 복수로 이해되고 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 예로서, "한 요소"는 하나 이상의 요소를 의미한다. 명세서 전체에 걸쳐, 단어 "포함하는", 또는 변이형, 예컨대 "포함한다" 또는 "포함하는"은 언급된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹을 포함하지만 임의의 다른 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹의 배제를 포함하지 않는다는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 약은 언급된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 또는 0.01% 내에 있는 것으로 이해될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 모든 수치는 문맥 상 다르게 명확하지 않으면 용어 "약"으로 변형된다.
- [0025] 예시적인 구현예의 설명
- [0026] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에게 이식가능 전달 장치를 통해 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상체는 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 그리고 이식가능 전달 장치의 이식 후에 약물을 경구로 공-투여받는다.
- [0027] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체(예를 들어, T2D 및/또는 비만을 앓고 있는 환자 및/또는 체중 감소가 필요한 환자)의 치료 방법에 사용하기 위한 약물을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 이식가능 삼투 전달 장치를 통해 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 투여하는 단계; 및 이식가능 전달 장치의 이식 후에, 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 약물을 경구로 공-투여하는 단계를 포함한다.
- [0028] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후 1시간 내지 6개월 후에 약물을 경구로 공-투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후 1시간 내지 24시간 후에 약물을 경구로 공-투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후 1일 내지 7일 후에 약물을 경구로 공-투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후 1주 내지 1개월 후에 약물을 경구로 공-투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후 1개월 내지 3개월 후에 약물을 경구로 공-투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후 3개월에서 6개월 후에 약물을 경구로 공-투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후 6개월 내지 1년 후에 약물을 경구로 공-투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이식가능 전달 장치의 이식 후 1년 내지 2년 후에 약물을 경구로 공-투여받는다.
- [0029] 일부 구현예에서, 약물은 2형 당뇨병 이외의 질환 또는 장애의 치료를 위해 투여된다. 일부 구현예에서, 2형 당뇨병 이외의 질환 또는 장애는 통증, 혈중 콜레스테롤 농도 상승, 심장병, 고혈압, 심장마비, 뇌졸중 또는 혈액 응고로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0030] 일부 구현예에서, 약물은 아동의 임신을 예방하기 위해 투여되는 피임약이다.
- [0031] 일부 구현예에서, 약물은 아세트아미노펜, 아토바스타틴, 리시노프릴, 디곡신, 에티닐 에스트라디올, 레보노르게스트렐, R-와파린 및/또는 S-와파린으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0032] 일부 구현예에서, 약물은 아세트아미노펜과 같은 통증 완화제이다.
- [0033] 일부 구현예에서, 약물은 아세트아미노펜이며, 단독 투여된 아세트아미노펜에 대한 기준 AUC에 비해 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안, 공-투여된 아세트아미노펜에 대한 AUC의 비율은 1.0 내지 1.25 또는 0.75 내지 1.25이다.
- [0034] 일부 구현예에서, 약물은 아세트아미노펜이며, 공-투여된 아세트아미노펜(예를 들어, 이식 1, 2 또는 4시간 내에 공-투여된) 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안의 AUC는 단독으로 투여된 아세트아미노펜에 대한 기준 AUC에 비해 10% 또는 5% 미만 감소된다.
- [0035] 일부 구현예에서, 약물은 아세트아미노펜이며, 단독으로 투여된 아세트아미노펜에 대한 기준 C_{max} 에 비해, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안, 공-투여된 아세트아미노펜에 대한 C_{max} 의

비율은 1.0 내지 1.25 또는 0.75 내지 1.25이다.

- [0036] 일부 구현예에서, 약물은 아세트아미노펜이며, 공-투여된 아세트아미노펜(예를 들어, 이식 1, 2 또는 4시간 내에) 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안의 C_{max} 는 단독으로 투여된 아세트아미노펜에 대한 기준 C_{max} 에 비해 30%, 20%, 10% 또는 5% 미만 감소된다.
- [0037] 일부 구현예에서, 약물은 아세트아미노펜이며, 공-투여된 아세트아미노펜(예를 들어, 이식 1, 2 또는 4시간 이내) 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안의 T_{max} 는 단독으로 투여된 아세트아미노펜에 대한 기준 T_{max} 에 비해 2시간 또는 1시간 미만 증가된다.
- [0038] 일부 구현예에서, 약물은 경구 피임약, 예컨대 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐이다. 일부 구현예에서, 경구 피임약은 에티닐 에스트라디올 및 레보노르게스트렐(예를 들어, Levora[®], 35 mcg 에티닐 에스트라디올 + 150 mcg 레보노르게스트렐)의 조합물이다.
- [0039] 일부 구현예에서, 약물이 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐이며, 단독으로 투여된 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐의 기준 AUC에 대한, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐에 대한 AUC의 비율은 0.75 내지 1.25 또는 0.75 내지 1.50이다.
- [0040] 일부 구현예에서, 약물이 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐이며, 단독으로 투여된 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐의 기준 C_{max} 에 대한, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐에 대한 C_{max} 의 비율은 0.75 내지 1.25 또는 0.75 내지 1.50이다.
- [0041] 일부 구현예에서, 약물은 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐이며, (예를 들어, 이식의 1, 2 또는 4시간 이내에) 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐에 대한 C_{max} 는 단독으로 투여된 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐의 기준 C_{max} 에 비해 30%, 20%, 10% 또는 5% 미만 감소된다.
- [0042] 일부 구현예에서, 약물은 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐이며, (예를 들어, 이식의 1, 2 또는 4시간 이내에) 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐에 대한 T_{max} 는 단독으로 투여된 에티닐 에스트라디올 및/또는 레보노르게스트렐의 기준 T_{max} 에 비해 3시간, 2시간 또는 1시간 미만 증가된다.
- [0043] 일부 구현예에서, 약물은 콜레스테롤의 혈중 농도의 증가를 치료 또는 예방하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 약물은 스타틴이다. 일부 구현예에서, 약물은 아토바스타틴이다.
- [0044] 일부 구현예에서, 약물은 아토바스타틴이며, 단독으로 투여되는 아토바스타틴에 대한 기준 AUC에 비해, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 아토바스타틴에 대한 AUC의 비율은 1.0 내지 1.25 또는 1.0 내지 1.50이다.
- [0045] 일부 구현예에서, 약물은 아토바스타틴이며, 단독으로 투여되는 아토바스타틴에 대한 기준 C_{max} 에 비해, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 아토바스타틴에 대한 C_{max} 의 비율은 1.0 내지 1.5 또는 1.0 내지 1.75이다.
- [0046] 일부 구현예에서, 약물은 고혈압 및/또는 심장병의 치료 또는 예방을 위한 것이다. 일부 구현예에서, 약물은 디곡신이다.
- [0047] 일부 구현예에서, 약물은 디곡신이며, 단독으로 투여된 디곡신에 대한 기준 AUC에 비해, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 디곡신에 대한 AUC의 비율은 1.0 내지 1.25 또는 1.0 내지 1.50이다.
- [0048] 일부 구현예에서, 약물은 디곡신이며, 단독으로 투여된 디곡신에 대한 기준 C_{max} 에 비해, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 디곡신에 대한 C_{max} 의 비율은 1.0 내지 1.25 또는 1.0 내지 1.50이다.

- [0049] 일부 구현예에서, 약물은 안지오텐신 전환효소 (ACE) 억제제이다. 일부 구현예에서, 약물은 리시노프릴이다.
- [0050] 일부 구현예에서, 약물은 리시노프릴이며, 단독으로 투여된 리시노프릴에 대한 기준 AUC에 비해, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 리시노프릴에 대한 AUC의 비율은 1.5 내지 2.0 또는 1.0 내지 2.0이다.
- [0051] 일부 구현예에서, 약물은 리시노프릴이며, 단독으로 투여된 리시노프릴에 대한 기준 C_{max} 에 비해, 기준 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 리시노프릴에 대한 C_{max} 의 비율은 1.25 내지 1.75 또는 1.0 내지 2.0이다.
- [0052] 일부 구현예에서, 약물은 심장 마비, 뇌졸중 및/또는 혈액 응고의 치료 또는 예방을 위한 것이다. 일부 구현예에서, 약물은 항응고제이다. 일부 구현예에서, 약물은 R-와파린 및/또는 S-와파린이다.
- [0053] 일부 구현예에서, 약물은 R-와파린 및/또는 S-와파린이며, 단독으로 투여된 R-와파린 및/또는 S-와파린에 대한 기준 AUC에 비해, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 R-와파린 및/또는 S-와파린에 대한 AUC의 비율은 1.0 내지 1.25 또는 0.75 내지 1.5이다.
- [0054] 일부 구현예에서, 약물은 R-와파린 및/또는 S-와파린이며, 단독으로 투여된 R-와파린 및/또는 S-와파린에 대한 기준 C_{max} 에 비해, 이식가능 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 공-투여된 R-와파린 및/또는 S-와파린에 대한 C_{max} 의 비율은 1.5 또는 1.25 미만이다.
- [0055] 일부 구현예에서, 약물은 용량 조절없이 공-투여된다. 환언하면, 약물에 대하여 정상적으로 처방된 용량은 전달 장치의 이식 후 및 GLP-1 유사체의 연속적 피하 투여 동안 변화되지 않는다.
- [0056] 일부 구현예에서, 약물은 대상체에 의해 자가-투여된다. 환언하면, 의사가 처방하거나 일반의약품 약물로 수득된 약물은 대상체에 의해 경구로 섭취된다.
- [0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 투여 전 대상체의 위 배출 속도에 비해, 투여 후 대상체의 위 배출 속도에서 상당한 지연을 제공하지 않으면서, 이식가능 전달 장치를 통해 대상체에게 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0058] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체(예를 들어, T2D 및/또는 비만을 앓고 있는 환자 및/또는 체중 감소가 필요한 환자)의 치료 방법에 사용하기 위한 약물을 제공하며, 상기 방법은 투여 전 대상체의 위 배출 속도에 비해, 투여 후 대상체의 위 배출 속도에서 상당한 지연을 제공하지 않으면서, 이식가능 삼투 전달 장치를 통해 상기 대상체(예를 들어, 환자)에게 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0059] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 전 상기 대상체에 대한 위 배출 속도에 비해 투여 후 대상체의 위 배출 속도에서 20% 미만의 지연을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 전 상기 대상체에 대한 위 배출 속도에 비해 투여 후 대상체의 위 배출 속도에서 10%, 5% 또는 1% 미만의 지연을 제공한다.
- [0060] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 전 상기 대상체에 대한 위 배출 속도에 비해 투여 후 5일 내지 29일의 대상체의 위 배출 속도에서 실질적인 지연을 제공하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 전 상기 대상체에 대한 위 배출 속도에 비해 투여 후 1일 내지 1주, 1일 내지 2주, 또는 1일 내지 1개월의 대상체의 위 배출 속도에서 실질적인 지연을 제공하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 GLP-1 유사체, 예컨대 엑세나타이드(예를 들어 ITCA-650 20 μ g/1일 엑세나타이드 또는 ITCA-650 60 μ g/1일 엑세나타이드)의 연속 피하 전달 동안(예를 들어, 3개월, 6개월, 12개월 또는 24개월 투여 기간 동안), 대상체의 위 배출 속도에 실질적인 지연을 제공하지 않는다.
- [0061] 일부 구현예에서, 상기 방법은 위 배출의 공복 속도에서 실질적인 지연을 제공하지 않는다. 공복 상태(예를 들어, 음식 또는 식사의 섭취없이 적어도 24, 12, 8, 6, 4 또는 2시간의 공복 기간 내의 상태들)는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 것들에 상응한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "실질적"은 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 1% 미만에 해당한다.
- [0062] 일부 구현예에서, 상기 방법은 위 배출의 식후 속도에서 실질적인(예를 들어, 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 1% 미만) 지연을 제공하지 않는다. 식후 상태(예를 들어, 음식 또는 식사가 소비되는 12, 8, 6, 4, 2 또는 1시간의 급식 기간 내의 상태들)는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 것들에 상응한다.

- [0063] 또 다른 양태에서, 본 발명은 투여 전 대상체의 혈액내 글루카곤 농도에 비해 투여 후 대상체의 혈액내 글루카곤 농도를 실질적으로 감소시키지 않으면서, 이식가능 전달 장치를 통해 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0064] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체(예를 들어, T2D 및/또는 비만을 앓고 있는 환자 및/또는 체중 감소가 필요한 환자)의 치료 방법에 사용하기 위한 약물을 제공하며, 상기 방법은 투여 전 대상체의 혈액내 글루카곤 농도에 비해, 투여 후 대상체의 혈액내 글루카곤 농도의 실질적인 감소를 제공하지 않으면서, 이식가능 삼투 전달 장치를 통해 상기 대상체(예를 들어, 환자)에게 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 유사체의 연속적 피하 용량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0065] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 전 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도에 비해 투여 후 대상체의 혈액내 글루카곤 농도를 20% 미만 감소시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 전 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도에 비해 투여 후 대상체의 혈액 내 글루카곤 농도를 10%, 5% 또는 1% 미만 감소시킨다.
- [0066] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 전 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도에 비해 투여 후 5일 내지 29일 후 대상체의 혈액내 글루카곤 농도를 실질적으로 감소시키지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 전 상기 대상체의 혈액내 글루카곤 농도에 비해 투여 후 1일 내지 1주일, 1일 내지 2주일 또는 1일 내지 1개월 후 대상체의 혈액내 글루카곤 농도를 실질적으로 감소시키지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 GLP-1 유사체, 예컨대 엑세나타이드(예를 들어 ITCA-650 20 μ g/1일 엑세나타이드 또는 ITCA-650 60 μ g/1일 엑세나타이드)의 연속 피하 전달 동안(예를 들어, 3개월, 6개월, 12개월 또는 24개월 투여 기간 동안), 대상체의 혈액내 글루카곤 농도를 실질적으로 감소시키지 않는다.
- [0067] 일부 구현예에서, 상기 방법은 공복시 글루카곤 농도를 실질적으로(예를 들어, 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 1% 미만) 감소시키지 않는다.
- [0068] 일부 구현예에서, 본 방법은 식후 글루카곤 농도를 실질적으로(예를 들어, 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 1% 미만) 감소시키지 않는다.
- [0069] 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 엑세나타이드이다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 엑세나타이드 이외의 것이다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 Ozempic[®] (세마글루타이드), Victoza[®] (리라글루타이드), Adlyxin[®] (릭시세나타이드), Tanzeum[®] (알비글루타이드), 및 Trulicity[®] (둘라글루타이드)로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 Ozempic[®] (세마글루타이드)이다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 Victoza[®] (리라글루타이드)이다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 Adlyxin[®] (릭시세나타이드)이다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 Trulicity[®] (둘라글루타이드)이다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 Tanzeum[®] (알비글루타이드)이다.
- [0070] 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 대사 장애의 치료를 위해 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 2형 진성 당뇨병의 치료를 위해 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 비만 치료를 위해 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-1 유사체는 대상체에서 체중 감소를 일으키기 위해 투여된다.
- [0071] 일부 구현예에서, 상기 대상체에게 20 μ g/1일 ITCA-650의 용량을 투여한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에게 60 μ g/1일 ITCA-650의 용량을 투여한다.
- [0072] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.
- [0073] 실시예
- [0074] 하기 실시예는 본 발명을 실시하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당해 분야의 숙련자에게 제공하기 위해 제시되며, 발명자가 본 발명으로 간주하는 범위를 제한하지 않는다. 사용된 수(예를 들어, 양, 농도 및 변화율)에 대한 정확도를 기하기 위해 노력했지만, 일부 실험 오차 및 편차가 남아있을 수 있다.
- [0075] 실시예 1-3에 대한 일반적인 방법
- [0076] 데이터 공급원: 식사 내성 시험(MTT)에 관한 데이터는 MTT 평가를 완료하기 1일 전(전처리) 모든 무작위화된 대상체를 포함하는 평가가능한 코호트에서 유도되었으며, 계획된 3개의 후처리 MTT 평가 중 적어도 하나에 대한 모든 약력학적 평가를 완료하였다. 전처리 MTT를 완료한 n=45의 최초의 무작위화 코호트로부터의 한 대상체는

임의의 후처리 MTT 평가를 완료하지 못하고, 평가가능한 코호트에서 배제되었다. 따라서, 평가가능한 모집단에는 44명의 대상체들이 있었다: ITCA 650 10 mcg/1일 그룹에 12명의 대상체, ITCA 650 20 mcg/1일 그룹에 11명의 대상체, ITCA 650 40 mcg/1일 그룹에 10명의 대상체, 및 ITCA 650 80 mcg/1일 그룹에 11명의 대상체. 계획된 모든 MTT 평가 중 5일째에는 43/44(98%), 15일째에는 37/44(84%), 29일째에는 42/44(95%) 완료되었다.

[0077] 식사 내성 평가 내에서 치료 그룹, 대상체, 방문 번호 및 시간별로 혈장 글루코스, 인슐린 및 글루카곤 값을 분류하기 위해 모든 실험실 값이 포함된 SAS 데이터세트 "LB"로부터의 데이터를 엑셀(Excel) 파일(2013 v15 Office 365 모듈)로 다운로드하였다(각각의 피분석물에 대해, 식사 전 1개 및 식사 후 6개를 포함한 7가지 값이 있음). 그래픽 분석을 위해 GraphPad Prism(v7.02.185, www.graphpad.com, San Diego, CA)으로 조립된 엑셀 파일을 가져왔다.

[0078] 선행 및 후행 값이 있는 시간 시리즈에서 누락된 값은 선형 보간법으로 대체되었다. 시간 시리즈의 초기 값이 누락된 경우, 해당 시점에 표시된 값의 중앙값으로 간주되었다. 초기 값은 전형적으로 낮기 때문에, 이 치료의 바이어스는 무시할 만하다. 이 방법으로 입력된 값의 수는 11개였다(최종 매트릭스 3611개; 0.3%).

[0079] 실시예 1. ITCA-650 및 위 배출 속도

[0080] 혈장 글루코스의 변화는 출현 속도(Ra)와 실종 속도(Rd; 처리)의 차이로 인해 발생한다. Rd는 주로 인슐린-유도된 플럭스(flux)이다. Ra는 식사-관련 외관, 뿐만 아니라 간 글루코네오제네시스와 같은 내인성 공급원으로부터의 글루코스로 구성된다. 인슐린은 초기에는 낮고 지방과 근육 간질내 세포 표적에 도달하는데 시간이 걸리므로, 및 GLUT4 수송체를 동원하는 세포 효과를 발휘하는데 시간이 걸리므로, 식사 후 초기 30~60분의 식사-관련된 변화는 대부분 외관의 비율과 관련이 있다. 아밀린 효능제, CCK 효능제, PYY 효능제 및 GLP-1 효능제를 포함하여 위를 비우는 것을 지연시키는 제제는 인슐린 분비를 변형시키는 상기 제제의 효과에 무관하게 테스트 식사 후에 글루코스 상승을 용량-의존적으로 억제한다. 글루코스가 테스트 식사(OGTT)일 때, 동시에 측정된 위 배출량은 30분에 혈장 글루코스의 변화와 높은 상관 관계를 보였다(Horowitz, M., M.A.Edelbroek, J. M.Wishart 및 J. W.Straathof (1993). "정상인 건강한 대상체에서 경구 글루코스 관용성 및 위 배출 사이의 관계."Diabetologia 36(9):857-862). 식사 전으로부터 식후 30분까지의 혈장 글루코스의 변화(Δ 글루코스₃₀)는 ITCA-650이 위 배출에 미치는 효과의 증거로서 탐구하였다.

[0081] 방법

[0082] 변화(Δ 글루코스₃₀)는 치료 전에 관측된 것과 관련이 있었으며, 차이($\Delta\Delta$ 글루코스₃₀)는 치료 기간 및 엑세나타이드 주입 속도의 함수로서 탐구하였다. 용량 반응은 3-파라미터 S자형(GraphPad Prism v7, www.graphpad.com; San Diego CA)에 적합화되었으며, 3회 치료 기간(5, 15 및 29일) 각각으로부터의 용량-반응이 공통 ED₅₀을 공유하도록 상기 적합화를 제한하였다.

[0083] 결과

[0084] 치료 5, 15 및 29일 전후의 각각의 용량 그룹에 대한 Δ 글루코스₃₀을 도 1에 도시하며, 이는 치료 5, 15, 29일 전후로 측정한 10-, 20-, 40- 및 80 μ g/1일 엑세나타이드 치료를 위한 테스트 식사 중 혈장 글루코스 30분 증분을 설명한다. 기호는 개별 증분의 그룹 평균 \pm 평균의 표준 오차(SEM)이다.

[0085] 전처리-언급된 변화를 나타내는 $\Delta\Delta$ 글루코스₃₀은 도 2에서 용량의 함수로 플롯팅된다. 치료 15일 후(r^2 0.22), Δ 글루코스₃₀의 용량-의존성이 나타났지만, 5일전(r^2 0.02) 또는 29일 후(r^2 0.01)에는 분명하지 않았다.

[0086] 도 2는 전처리 값과 비교하여 테스트 식사 중 글루코스 농도의 30-분 변화에 대한 용량-반응을 설명한다. 5일, 15일 및 29일 곡선은 공통 ED₅₀을 공유하도록 제한된 3-파라미터 S자형이다. 기호는 개별 값의 그룹 평균 \pm SEM이다.

[0087] 예시적인 결론

[0088] 테스트 식사 후 혈장 글루코스의 변화는 도 1에 나타낸 바와 같이, 식사 후 30분에 40~60 mg/dL 정도였다. 치료 후 증분은 치료 전 동일한 대상체에서 기록된 수치와 유사했다.

[0089] 치료 전에 관측된 변화에 대한 변화의 용량-의존성은 치료 15일 후에 나타났지만, 치료 후 5일 또는 29일 후에

는 나타나지 않았다.

- [0090] 식사 후 글루코스 증분의 억제 규모는 존재하는 경우, 식사 후 글루코스의 변화가 5 또는 19 μg 엑세나타이드의 피하 볼러스 주사 후 측정된 경우 비-당뇨병 대상체에서의 다른 연구와 비교하여 작았다(Linnebjerg, H., P.A.Kothare, Z.Skrivanek, A. de la Pena, C. Ernest, M.Atkins 및 M.E.Trautmann (2004). "엑세나타이드 : 2형 당뇨병 환자에서 식사와 관련된 다양한 투여 시간에 식후 글루코스 약력학. "Diabetologia 47(suppl 1):A280. 요약 776). 엑세나타이드 용량-의존성은 그 연구 및 글루코스가 테스트 식사(OGTT)인 또 다른 연구에서 관측되었다(Kolterman, O.G., J. B.Buse, M.S.Fineman, E.Gaines, S.Heintz, T.A.Bicsak, K.Taylor, D.Kim, M.Aisporna, Y.Wang 및 A.D.Baron (2003)). "합성 엑센딘-4(엑세나타이드)는 2형 당뇨병을 갖는 대상체의 식후 및 공복 혈장 글루코스를 상당히 감소시킨다". J Clin Endocrinol Metab 88(7):3082-3089)은 현재의 연구에서 일관된 특징이 아니었다.
- [0091] 따라서, 이론에 의한 구속됨 없이 식후 혈당 변화에 대한 엑세나타이드의 볼러스 주사의 효과는 적어도 부분적으로 위 배출의 억제의 결과일 수 있는 것으로 보인다. 대조적으로, 위 배출은 본 연구에서와 같이, 만성적인 엑세나타이드 주입시에는 억제되지 않는 것으로 나타난다.
- [0092] 실시예 2. ITCA-650 및 식사 후 글루카곤 분비
- [0093] 단백질-함유 식사에 대한 반응으로 글루카곤 분비를 과장하여 중증 2형 당뇨병을 포함하는 인슐린감소성 당뇨병을 갖는 대상체에게 보고되었다(Raskin, P., I.Aydin, T.Yamamoto 및 R.H.Unger (1978). "인간 당뇨병에서 비정상적인 알파 세포 기능: 경구 단백질에 대한 반응". Am J Med 64(6):988-997), 및 방해된 신진 대사의 발병에 연루되어 있다(Unger, R.H.(1978). "당뇨병의 발병 기전에서의 글루카곤의 역할: 논쟁의 상태" Metabolism 27(11) :1691-1709).
- [0094] 방법
- [0095] 식사 내성 시험 동안의 혈장 글루카곤 농도 프로파일을 치료의 함수(10-, 20-, 40- 및 80- μg 엑세나타이드/1일) 및 치료 기간의 함수(전처리 후 및 치료후 5, 15 및 29일 후)로서 플롯팅하였다. 이들 16가지 조건(4회 치료 X 4회 기간) 각각에서의 데이터의 평균 및 SEM은 누락된 값의 귀속이 없는 데이터로부터 유도되었다. 존재하는 값의 수는 7-12의 범위였다.
- [0096] 데이터를 또한 기준선으로부터 절대 변화(Δ 글루카곤)로 분석하였고, 16가지 조건 각각에 대해 글루카곤에 대한 것과 같이 플롯팅하였다.
- [0097] 전체 글루카곤에 대한 곡선하 면적(AUC_{0-3}) 및 MTT 동안 0분에 글루카곤 변화에 대한 곡선하 면적(ΔAUC_{0-3})은 사다리꼴 보간에 의해 유도되었으며, 각각의 치료 그룹에 대한 치료 기간의 함수로서 각각 플롯팅하였다.
- [0098] 결과
- [0099] 식사 내성 시험 동안의 혈장 글루카곤 프로파일은 도 3의 별개의 패널에서 각각의 용량 그룹에 대해 치료 기간의 함수로서 플롯팅하였다. 혈장 글루카곤 프로파일은 전형적으로 테스트 식사 후 최대 30분이 경과한 후 서서히 감소했다. 프로파일은 개시된 16개 치료법 모두에서 유사했다. 29일째에 80- $\mu\text{g}/1\text{일}$ 처리 그룹에서 높은 초기 기준선 및 높은 SEM은 다른 15개의 처리 조건에서의 값보다 4- 내지 6-배 높은 값을 갖는 2명의 대상체에 의해 유도하고 신뢰할 수 없다.
- [0100] 도 3은 4가지 용량 그룹(별개의 패널) 각각에 대한 치료 기간(상이한 기호 및 색상)에 따라 플롯팅된 식사 내성 시험 동안의 혈장 글루카곤 프로파일을 도시한다. 기호는 각각의 조건에 존재하는 데이터에 대한 평균 \pm SEM이다.
- [0101] 식사-전 값에서 혈장 글루카곤 변화를 도 4에 플롯팅한다. 프로파일은 일반적으로 16가지 조건 각각에 대해 유사했다. 29일째에 40- 및 80- $\mu\text{g}/1\text{일}$ 치료에 대한 변화가 적었지만, 15일째에는 식사후 글루카곤의 억제가 나타나지 않았다. 이러한 조치들은 위에 언급된 이유로 신뢰할 수 없다.
- [0102] 도 4는 테스트 식사 중 식사-전 값으로부터의 혈장 글루카곤 농도의 변화를 도시한다. 기호, 색상 및 레이아웃은 도 3과 동일한 의미를 갖는다.
- [0103] 도 3 및 도 4에서 그래프로 나타낸 절대적인 글루카곤 농도 및 식사 후의 농도 변화에 대한 AUC는 4개의 용량 그룹 각각에 대한 치료 기간의 함수로서 도 5에 플롯팅된다.

- [0104] 어느 분석에서도 임의의 치료 기간에서도 전처리 AUC_{0-3} 또는 ΔAUC_{0-3} 의 변화는 없는 것으로 보인다.
- [0105] 도 5는 각각의 용량 그룹에 대한 치료 기간의 함수로서 식사 내성 시험(MTT) 동안 통합된 글루카곤 농도(좌측 패널) 또는 글루카곤 변화(우측 패널)를 도시한다.
- [0106] 예시적인 결론
- [0107] ITCA-650에 의한 엑세나타이드의 연속적 피하 주입에 대해 수득된 데이터는 글루코스-저하 효과의 중요한 기전으로서 식사후 글루카곤의 억제를 뒷받침하지 않는다. 이러한 관찰은 Kolterman 등(Kolterman, 등, J Clin Endocrinol Metab 2003)의 관찰과 대비되며, $1-\mu\text{g/kg}$ 엑세나타이드의 볼러스 피하 주사는 테스트 식사 후 1시간 후에 혈장 글루카곤의 약 70 pg/mL 증가를 배제했다. 식사-자극된 글루카곤 분비는 위 배출에서의 변화에 의해 적어도 부분적으로 완화될 수 있기 때문에, 여기서의 효과의 부재는 상기 기재된 바와 같이 위 배출에 대한 연속 전달된 엑세나타이드의 효과 부재와 일치할 수 있다.
- [0108] 실시예 3. ITCA-650 및 글루코스-자극된 인슐린 분비
- [0109] 글루카곤-유사 펩타이드-1의 능력은 1987(Mojsov, S., G.C. Weir 및 J. F.Habener(1987)에 보고되었다. "인슐리노트로핀: 글루카곤 유전자에서 동시에 인코딩된 글루카곤-유사 펩타이드 I(7-37)은 살포된 랫트 췌장에서 인슐린 방출의 강력한 자극인자이다. "J Clin Invest 79(2):616-619), 글루코스-의존 방식으로 인슐린 분비를 자극하며, 저 혈장 글루코스 농도에서 효과가 없었다. 그 이후로 보고된 모든 GLP-1 효능제는 이 특성을 갖는 것으로 보인다. 따라서, 본 발명자들은 본 연구에서 결과 혈장 인슐린 농도와 동시에 결정된 혈장 글루코스 농도 사이의 관계가 이러한 메커니즘을 뒷받침하는지 여부를 결정하고자 했다.
- [0110] 이의 질환 단계에 따라, [인슐린]*[글루코스] 면의 상이한 영역의 대상체에 T2D의 자연 이력이 있기 때문에 2형 당뇨병을 갖는 대상체의 [인슐린] / [글루코스] 관계를 결정하는데 어려움이 있다. 하기에 의해 제안되었다: Reaven 및 Miller(Reaven, G.M. 및 R.Miller(1968). "인간의 경구 글루코스 관용성에 대한 글루코스와 인슐린 반응의 관계에 대한 연구. "당뇨병 17(9):560-569)에는 단면 데이터에 대하여, Saad 등(Saad, M.F., W.C. Knowler, D.J. Pettitt, R.G.Nelson, D.M.Mott 및 P.H.Bennett (1989)에 의해 인용되었다. "인슐린 비-의존성 당뇨병이 진행되는 동안 혈청 인슐린 농도의 순차적인 변화. "Lancet 1(8651):1356-1359), 종방향 데이터에 기초하여, 인슐린 내성이 확립됨에 따라 중간 정도의 이상혈당증을 수반하는 인슐린 분비의 증폭으로 진행이 시작된다. 이것은 아밀로이드에 의한 소도 파괴로 인하여 인슐린 분비성 수용력이 실패할 때 개체의 서브셋에서 양성(fluid) 고혈당증에 이른다. 결과는 [인슐린]/[글루코스] 데이터 쌍의 역전된 U-자 형태 분포이며, 도 6a의 OGTT 이후 2-시간 동안 나타난다. 개체는 정상에서 IGT, T2D로 진행하면서 황색 화살표의 궤적을 따르는 경향이 있다. 도 6b는 $80-\mu\text{g/1일}$ 엑세나타이드로 치료하기 전에 T2D 대상체에서 MTT의 [인슐린]/[글루코스] 다이어그램을 보여준다. 도 6a에 맵핑된 진행은 도 6b의 현재 연구로부터 [인슐린/글루코스] 다이어그램에서 분명하다. 일련의 연속 측정 값은 화살표 방향으로 표시된다. 예를 들어, 대상체 31-047 및 31-044는 인슐린 내성 진행 단계와 일치하여, 테스트 식사 후 글루코스가 완만하게 증가하면서 활발한 인슐린 반응을 보인다. 그에 반해서, 대상체 32-021 및 33-026은 큰 혈당 편위 및 빈약한 인슐린 반응만을 나타내고, 질환 진행의 분비성 실패 단계와 일치한다. 본 연구에서 [인슐린] / [글루코스] 궤적의 또 다른 특징은 내림차순 데이터 쌍의 경로가 오름차순 데이터 쌍의 경로와 상이하다는 이력현상(hysteresis)이다. 이들 특징의 수용은 분석적 방법에서 다루고 있다.
- [0111] Saad 등이 다시 작성한 도 6a(좌측)는 정상 글루코스 내성으로부터 T2D로 진행되는 동안 변화하는 [인슐린] 대 [글루코스] 관계를 매핑한다. 도 6b(우측)는 본 연구에서 다양한 [인슐린] 대 [글루코스] 관계를 보여준다.
- [0112] 방법
- [0113] 인슐린 분비에 대한 글루코스의 효과는 도 6b에서 예시된 바와 같이, [인슐린] 대 [글루코스] 관계의 기울기로 정량화되었다. 기울기는 선형 회귀에 의해 추정되었으며, X-축과의 교차점은 각 대상체마다 고유했다.
- [0114] 인슐린 분비의 유도에 대한 시간 지연과 분비된 인슐린의 비-즉각적인 청소능과 같은 요인들 때문에, 분석에서 이력현상 루프의 오름차순 부분에 대한 데이터 쌍만이 분석에 사용되었다. 이러한 세그먼트는 도 6b에서 두꺼운 선으로 표시된다. 따라서, 대상체 31-044 및 31-047은 유사한 기울기를 산출했다. 대상체 32-021 및 32-032는 유사한 기울기를 가졌지만, X-축과는 상이한 교차점을 가졌다. 대상체 33-026이 가장 낮은 기울기를 가졌다.
- [0115] 이러한 다이어그램은 각각의 식사 내성 시험(전처리 및 치료 후 5, 15 및 29일후)에 대해 각 대상체에 대해 분석되었다. 관측에 따르면 X-절편(인슐린이 분비되지 않은 글루코스 농도 이하)는 본질적으로 치료법에 의해 변하지 않았으므로 주어진 대상체내 모든 검사에 대해 가장 적합한 고정 X-절편을 산출하기 위해 선형 회귀가 제

한되었다. 최대 4 [인슐린] 대 [글루코스] 관계의 계열은 X-절편을 공유하는 직선에 적합화되었지만, 기울기는 상이할 수 있었다. 이는 프리즘 v7(www.graphpad.com, San Diego, CA)의 비-선형 모듈에서 방정식 $[글루코스] = m \cdot [인슐린] + c$ (실제로, 도 6b의 기울기의 역수)를 최소 제곱 상호작용을 사용하여 적합화하고, m의 역수를 [인슐린] 대 [글루코스] 기울기로 구하여 실시하였다.

[0116] 전처리 기울기가 개체마다 크게 다양하기 때문에, 치료 중 유래된 기울기는 전처리 기울기의 배수로 표현되었다. 유래된 것의 4/216(1.8%)을 포함하는 음의 기울기는 무시되었다.

[0117] 결과

[0118] [인슐린]/[글루코스] 관계의 기울기는 10 $\mu g/1$ 일 처리로 1.7-배에서 80 $\mu g/1$ 일 처리로 3.45-배까지 증가했다. 기울기는 도 7에 도시된 바와 같이 1주일(τ 3.5일) 후에 최대 값을 보였다.

[0119] 도 7은 가장 적합한 [인슐린] x [글루코스] 기울기의 전-처리 기준치 이상의 배수를 도시한다. 곡선은 치료 기간의 함수로서 가장 적합한 지수 관계이다.

[0120] 29일 후 기울기의 상대 증분을 용량 그룹으로 분석하여, 도 8에 나타난 용량 반응 관계를 얻었다. S자형 적합한 기울기 변화에 대한 ED_{50} 이 약 40 $\mu g/1$ 일임을 시사한다.

[0121] 도 8은 ITCA-650이 [인슐린]/[글루코스] 관계의 기울기를 증가시키는 효과에 대한 용량 반응을 설명한다.

[0122] 예시적인 결론

[0123] 식사 내성 시험 동안의 [인슐린] 대 [글루코스] 관계의 치료-관련 변화의 분석은 ITCA-650의 인슐리노트로픽 효과를 나타낸다. 용량 반응 분석은 이 효과가 용량 의존적이고, 및 ED_{50} 이 지정된 용량에 가깝거나 적을 수 있음을 나타낸다.

[0124] 실시예 4. ITCA 650 및 아세트아미노펜(APAP) 및 다른 통상적으로 공-투여되는 약물의 약동학(PK)

[0125] 방법

[0126] APAP 1000 mg의 PK에 대한 ITCA 650의 효과와 통상적으로 공-투여되는 4가지 약물의 PK 및 약력학(PD)에 대해 평가하기 위한 순차적인 개방-표지 연구에 33명의 건강한 지원자가 등록되었다: 각테일로 투여된 아토바스타틴(40mg), 리시노프릴(20mg), 디곡신(0.5mg) 및 와파린(25mg). 도 9를 참조한다. 위 배출의 마커인 APAP를 1일째(D1)에 투여한 다음, D2에 각테일을 투여했다. ITCA 650 20 mcg/1일을 D6에 배치하고, D20에 ITCA 650 60 mcg/1일로 대체했다. APAP를 D27에 다시 투여하고, D28에 각테일을 투여했다. ITCA 650 60 mcg/1일을 D32에 제거하였다. 연속 PK(엑세나타이드; 공-투여된 약물) 및 PD(PT-INR) 샘플을 수집하였다.

[0127] 결과

[0128] LS의 90% CI가 80~125% 사이의 AUC 비율을 의미하는 도 9에서 알 수 있는 바와 같이 위 배출 속도에 대한 ITCA 650의 영향은 미미했다. 디곡신 및 와파린 PK 또는 INR에는 변화가 없었다. 리시노프릴 및 아토바스타틴 노출이 중간 정도 증가했지만, 약물의 안전성과 내성에는 임상적으로 관련된 효과가 없었다.

[0129] 예시적인 결론

[0130] 위 배출에 대한 ITCA 650의 실질적인 효과는 없었으며, ITCA 650이 이들 통상적으로 사용된 약물과 함께 공-투여될 때 투여량 조정이 필요하지 않은 것으로 간주된다.

[0131] 실시예 5. 조합 경구 피임약(OC)의 ITCA 650 및 PK 및 약력학(PD)

[0132] 방법

[0133] OC의 안정적인 처방에 관한 28명의 건강한 폐경 전 여성들은 무작위, 이중 맹검, 위약 대조된, 2-기간 교차 연구에 참여했다. Levora®(OC)의 에티닐 에스트라디올(EE) 및 레보노르게스트렐(LNG)의 정상상태 PK에 대한 ITCA 650의 효과를 평가하였다. 이번 연구에는 2-주간의 Levora 런-인 및 28일의 2회 치료기간이 각각 포함됐다. 기간 1에, ITCA 650 20 mcg/1일 또는 ITCA 위약을 1일(D1)에 배치하고, ITCA 650 60 mcg/1일 또는 ITCA 위약을 D15에 제거하고 대체하였다. 대상체는 대체 치료로 크로싱되고, 기간 2에서 절차를 반복하였다. OC는 각각의 기간의 D28을 통해 매일 투여되었다. 엑세나타이드, EE, LNG 및 약력학(LH, FSH 및 프로게스테론) 분석의 PK 분석을 위한 연속 샘플을 수집했다.

[0134] 결과

[0135] EE 및 LNG PK에 대한 ITCA 650 60 mcg/1일의 효과는 관찰되지 않았다(도 10). AUC_{ss} 및 $C_{max,ss}$ 에 대한 기하학적 LS 평균 치료 비율의 90% CI는 80% ~ 125%의 등원자가 한계치 내에 포함되었다. LH, FSH, 프로게스테론의 수준은 ITCA 650의 투여에 의해 영향을 받지 않았다.

[0136] 예시적인 결론

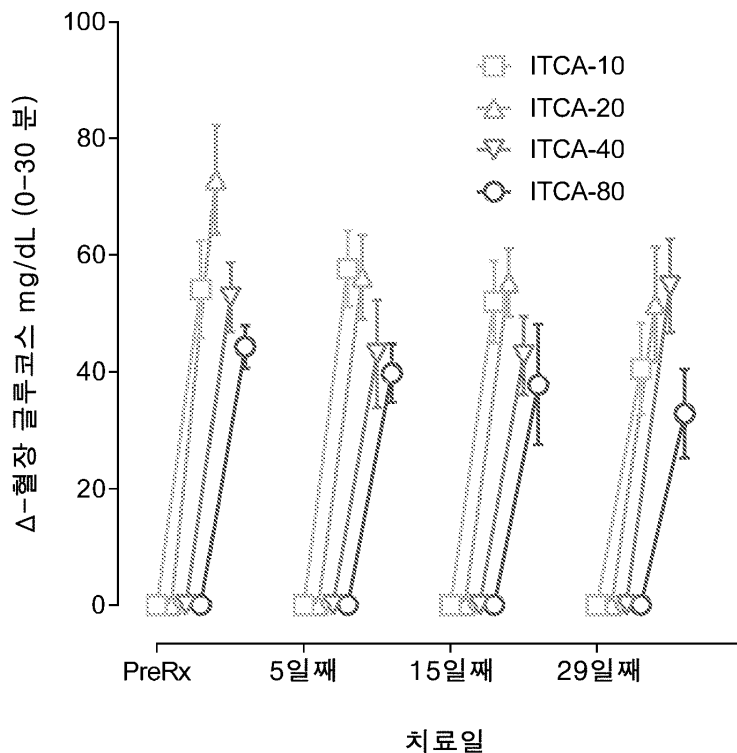
[0137] ITCA 650을 Levora, 조합 OC와 함께 투여하는 경우에는 용량 조정이 필요하지 않다.

[0138] 실시예 6. 약물 상호작용 연구 - 액세나타이드가 다른 약물의 약동학에 영향을 줄 가능성

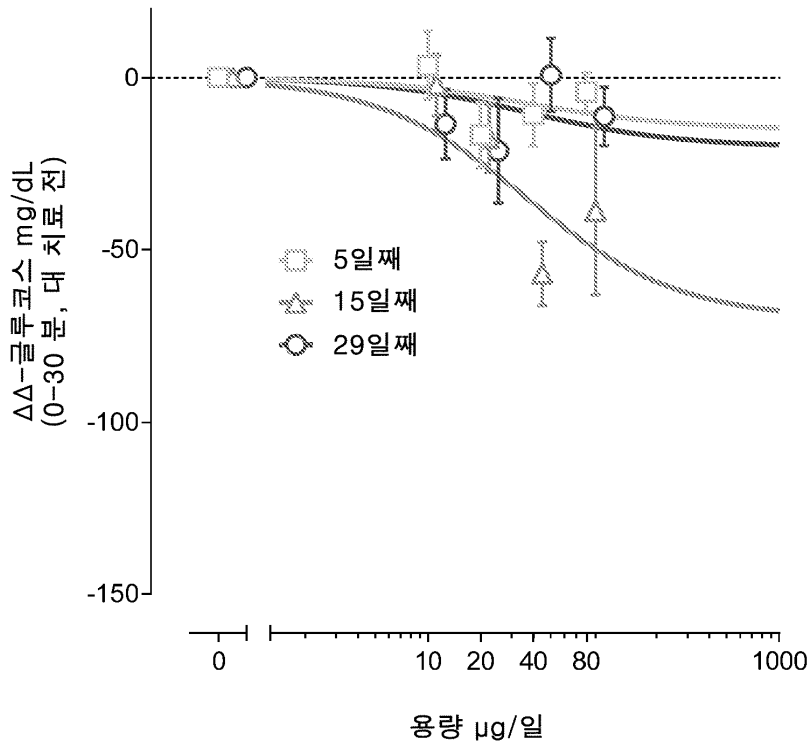
[0139] 임상 약리학 연구에서 ITCA-650은 임상적으로 관련된 정도까지 경구로 투여된 약물의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 도 11은 약동학적 파라미터 및 이들 상호작용의 규모를 나타내는 그의 90% 신뢰 구간(CI)을 보여준다. 평가된 공-투여된 임의의 약물에 대해서는 용량 조정을 권고하지 않는다. ITCA-650은 아세트아미노펜 약동학에 최소한의 영향을 미쳤으며, 이는 위 배출에 있어서 최소 효과를 가짐을 가리킨다. ITCA-650은 국제 표준 비율(INR)로 측정된 와파린의 약력학적 효과를 크게 변화시키지 않았다.

도면

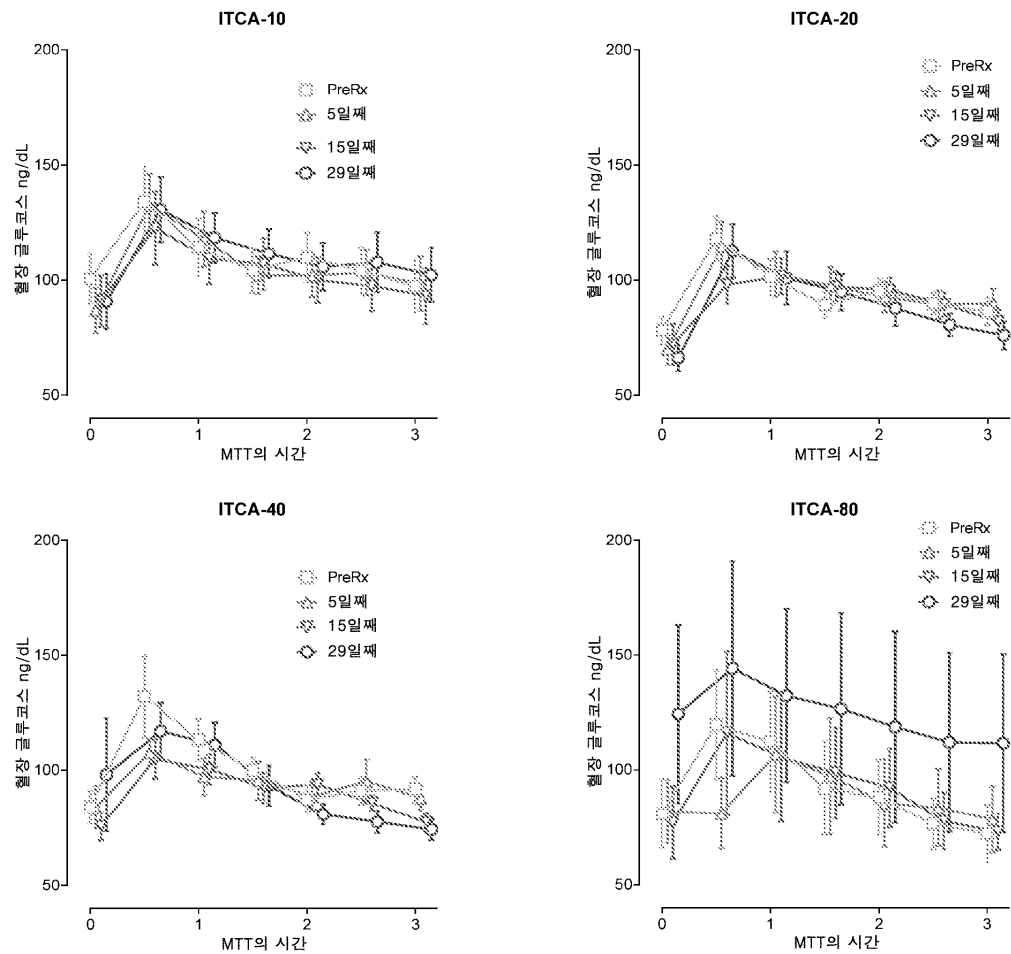
도면1



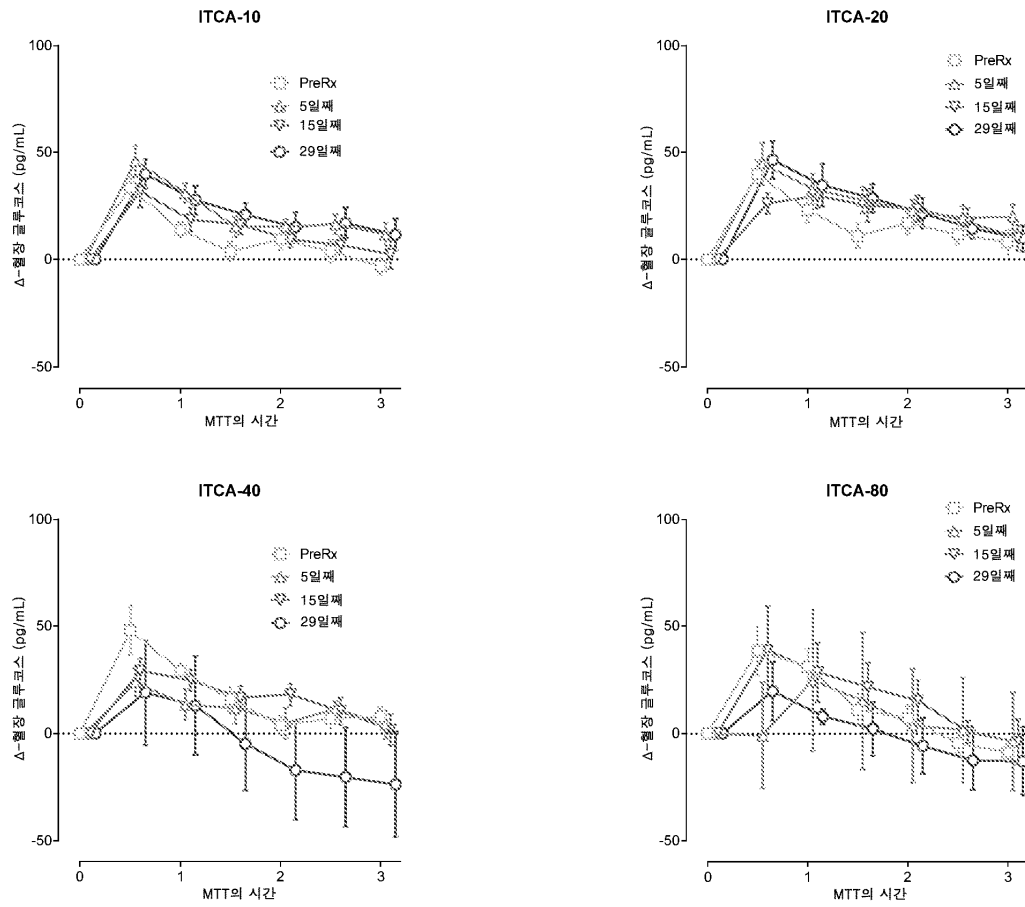
도면2



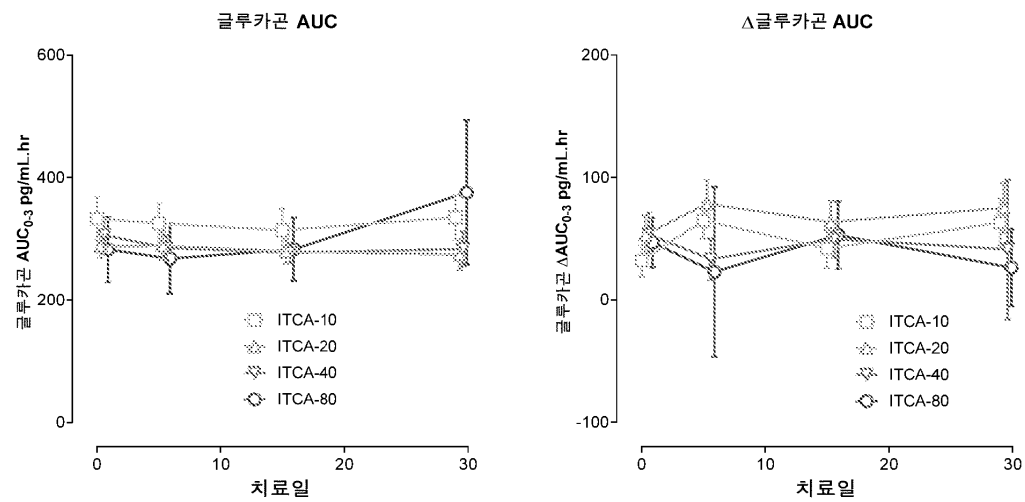
도면3



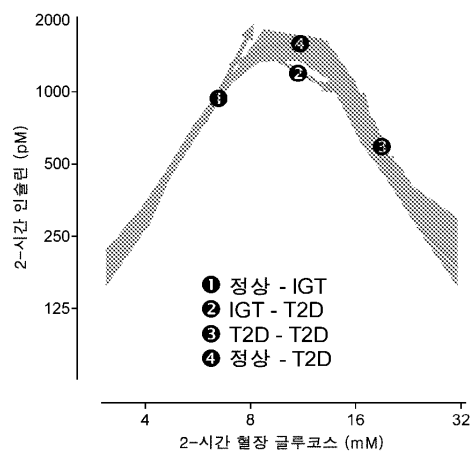
도면4



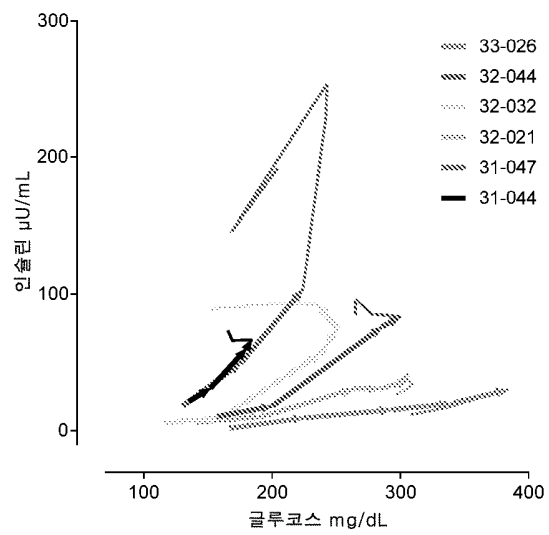
도면5



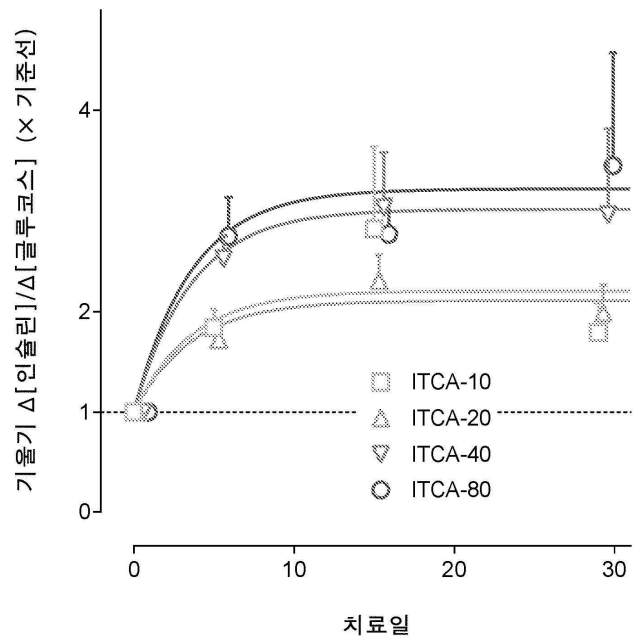
도면6a



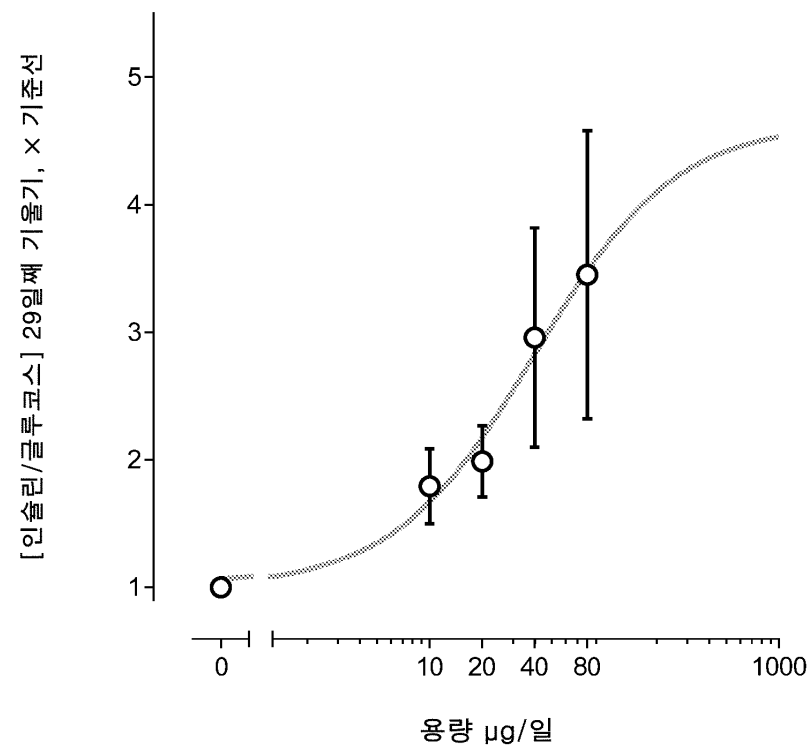
도면6b



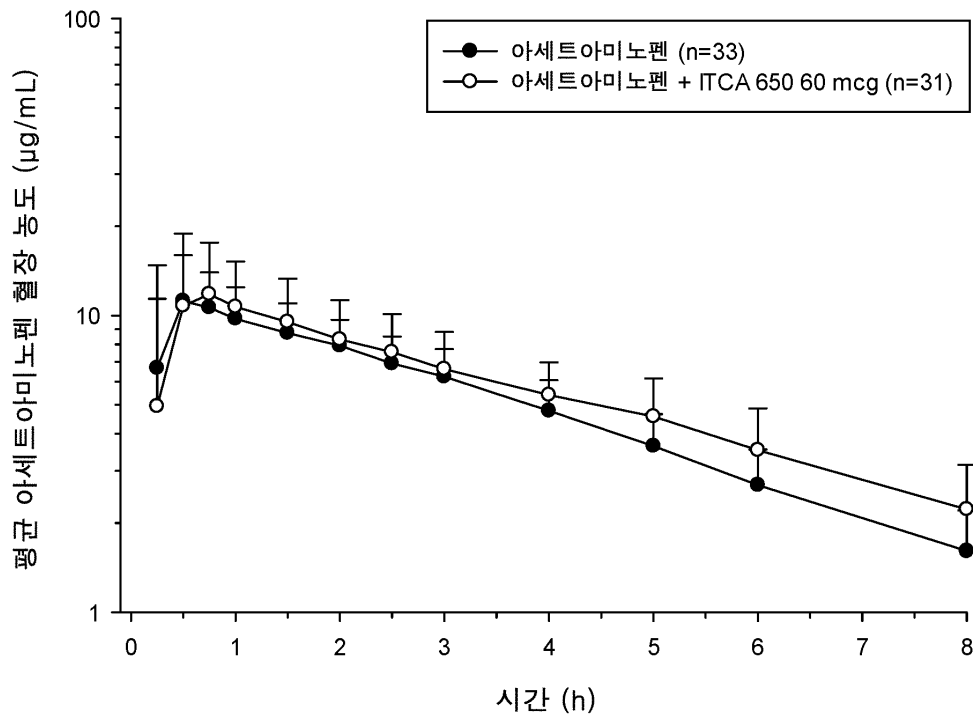
도면7



도면8

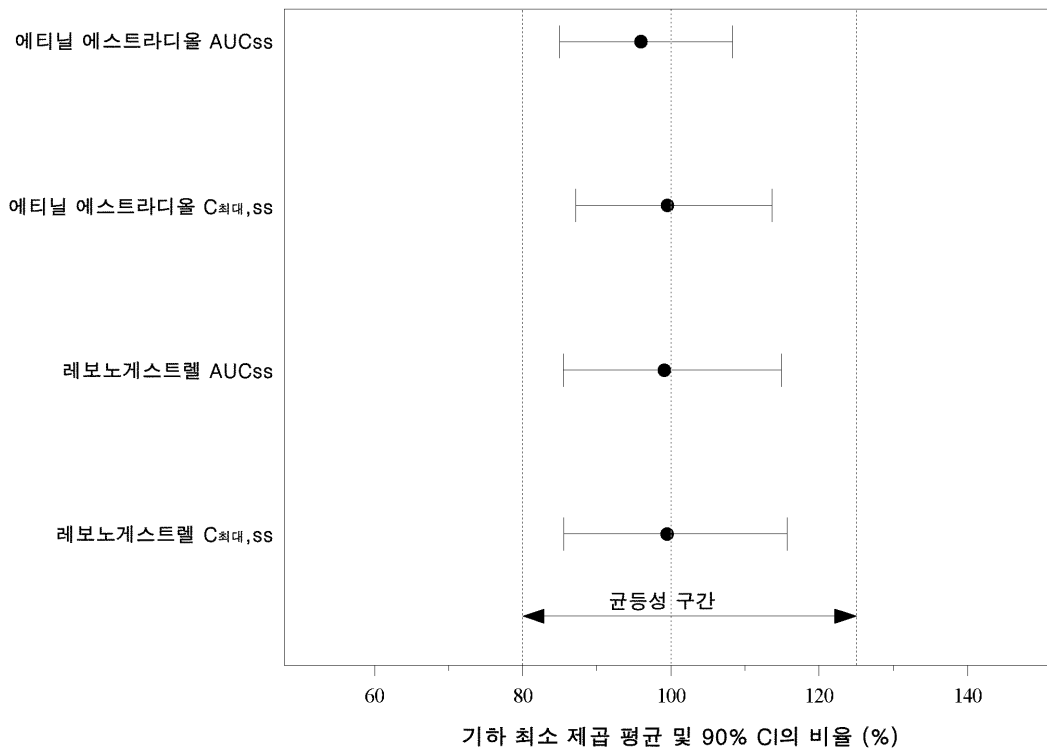


도면9

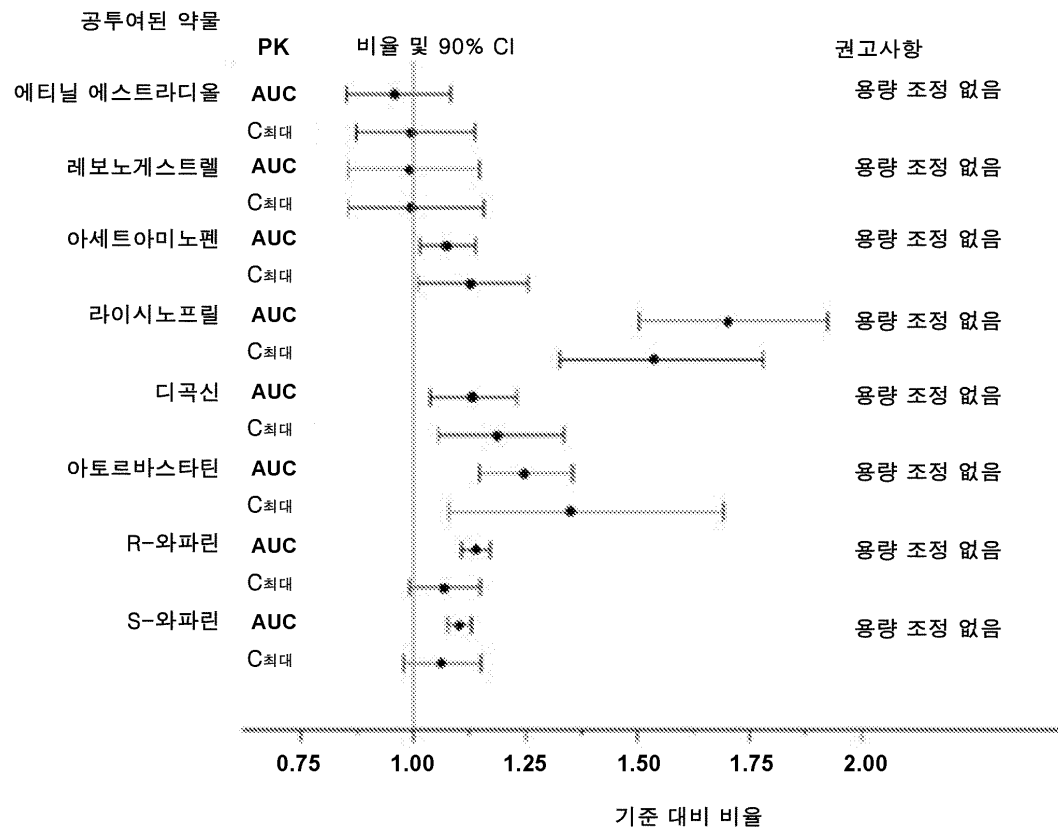


도면10

28일째에 EE 및 LNG에 대한 ITCA650의 약물-약물 상호작용의 통계적인 평가



도면11



서열 목록

- <110> INTARCIA THERAPEUTICS, INC.
- <120> METHODS COMPRISING CONTINUOUS ADMINISTRATION OF A GLP-1 RECEPTOR AGONIST AND CO-ADMINISTRATION OF A DRUG
- <130> IPA190817-US
- <150> US 62/441,833
- <151> 2017-01-03
- <160> 1
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 39
- <212> PRT
- <213> Heloderma suspectum
- <400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35