



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102686741 B

(45)授权公告日 2018.01.19

(21)申请号 201080042868.8

(22)申请日 2010.09.21

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102686741 A

(43)申请公布日 2012.09.19

(30)优先权数据

61/277,724 2009.09.28 US

61/358,112 2010.06.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.03.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/002591 2010.09.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/037623 EN 2011.03.31

(73)专利权人 精达制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 T·R·阿莱西 K·L·卢斯基

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁泉

(51)Int.Cl.

C12Q 1/68(2006.01)

C40B 30/04(2006.01)

(56)对比文件

W0 2008021133 A2, 2008.02.21,

US 20080260840 A1, 2008.10.23,

W0 2008021133 A2, 2008.02.21,

US 20080260840 A1, 2008.10.23, (续)

审查员 李娟娟

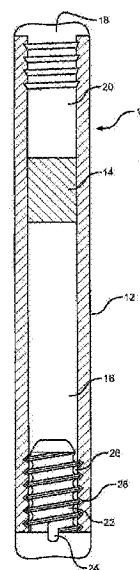
权利要求书2页 说明书44页 附图12页

(54)发明名称

基本稳态药物递送的快速建立和/或终止

(57)摘要

本发明涉及用于需要此类治疗的受试者中的疾病或病状的治疗方法,其提供对于通过注射的治疗的替代,相对于通过注射的治疗,所述治疗方法给出改善的治疗结果、100%治疗顺应、减少的副作用、和基本稳态药物递送的快速建立和/或终止。该方法一般包括提供来自植入的渗透递送装置的药物连续递送,其中在受试者中植入渗透递送装置后在约7天或更少内,一般达到药物以治疗浓度的基本稳态递送,并且来自渗透递送装置的药物基本稳态递送在经过至少约3个月的时期内是连续的。在一个实施方案中,本发明涉及使用肠降血糖素模拟物的2型糖尿病治疗。



[接上页]

(56)对比文件

Rohloff CM 等.DUROS technology delivers peptides and proteins at consistent rate continuously for 3 to 12 months..《J Diabetes Sci Technol.》.2008,第2卷(第3期),461-467.

Rohloff CM 等.DUROS technology delivers peptides and proteins at consistent rate continuously for 3 to 12 months..《J Diabetes Sci Technol.》.2008,第2卷(第3期),461-467.

1. 包括颗粒制剂和媒介物制剂的悬浮制剂在制备用于通过如下方法治疗人中的2型糖尿病的渗透递送装置中的用途,所述方法包括

提供来自渗透递送装置的艾塞那肽的连续递送,以第一mcg/天剂量递送艾塞那肽的第一连续施用时期,其随后为提供至第二mcg/天剂量的剂量按比例上升的艾塞那肽的第二连续施用时期,其中第二mcg/天剂量大于第一mcg/天剂量;所述渗透递送装置包括

包含内和外表面以及第一个和第二个开放末端的不透性储库,

与储库的第一个开放末端处于密封关系的半透膜,

在储库内且邻近半透膜的渗透发动机,

邻近渗透发动机的活塞,其中所述活塞与储库的内表面形成可移动密封,活塞将储库分成第一室和第二室,所述第一室包含渗透发动机,

并且第二室包含悬浮制剂;和

插入储库的第二个开放末端中的扩散减速器,所述扩散减速器邻近悬浮制剂并限定递送孔口,

所述颗粒制剂包括包含艾塞那肽的颗粒,所述颗粒的大小小于20%递送孔口的直径,并且

所述媒介物制剂包括溶剂和聚合物,其中所述溶剂选自苯甲酸苄酯、月桂醇乳酸酯和月桂醇,所述聚合物是聚乙烯吡咯烷酮,所述媒介物制剂在37摄氏度具有10,000-20,000泊的粘度,

其中在人中植入渗透递送装置后5天或更少的时间段内,达到艾塞那肽以治疗浓度的基本稳态递送,并且来自渗透递送装置的艾塞那肽的基本稳态递送在经过以选自下述mcg/天剂量的艾塞那肽至少3个月的施用时期内是连续的:10mcg/天、20mcg/天、30mcg/天、40mcg/天、60mcg/天和80mcg/天。

2. 权利要求1的用途,其中所述颗粒的直径是2微米-5微米。

3. 权利要求1的用途,其中所述渗透递送装置以这样的速率提供艾塞那肽的连续递送,其中在4天或更少的时间内,达到治疗浓度。

4. 权利要求1-3中任一项的用途,其中所述方法进一步包括终止连续递送,从而使得在所述连续递送终止后在小于72小时内,所述艾塞那肽的浓度在来自人的血样中是基本上无法检测的。

5. 权利要求4的用途,其中所述连续递送的终止是从人中取出渗透递送装置。

6. 权利要求5的用途,其中所述艾塞那肽通过放射性免疫测定进行检测。

7. 权利要求1的用途,其中第一mcg/天剂量通过第一渗透递送装置递送,并且第二mcg/天剂量通过第二渗透递送装置递送,并且艾塞那肽从第一或第二渗透递送装置中至少一个的递送在经过至少3个月的施用时期内是连续的。

8. 权利要求1的用途,其中第二mcg/天剂量是第一mcg/天剂量的至少2倍。

9. 权利要求1的用途,其中所述方法进一步包括递送相对于第二mcg/天剂量,提供至更高mcg/天剂量的剂量按比例上升的艾塞那肽的第三或更多连续施用时期。

10. 权利要求1的用途,其中用于连续递送的第一mcg/天剂量,随后第二mcg/天剂量选自:10mcg/天,随后为20mcg/天;10mcg/天,随后为40mcg/天;10mcg/天,随后为60mcg/天;10mcg/天,随后为80mcg/天;20mcg/天,随后为40mcg/天;20mcg/天,随后为60mcg/天;

20mcg/天,随后为80mcg/天;40mcg/天,随后为60mcg/天;40mcg/天,随后为80mcg/天;和60mcg/天,随后为80mcg/天。

11.权利要求10的用途,其中第一mcg/天剂量为20mcg/天,随后第二mcg/天剂量为60mcg/天。

基本稳态药物递送的快速建立和/或终止

[0001] 与相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求于2009年9月28日提交、现在悬而未决的美国临时申请系列号61/277,724,和于2010年6月24日提交、现在悬而未决的美国临时申请系列号61/358,112的利益,所述申请通过引用整体合并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及应用于药学研究与开发的有机化学、配制化学和肽化学。本发明的方面包括但不限于用于需要此类治疗的受试者中的疾病或病状的治疗方法。在一个实施方案中,疾病是2型糖尿病。

[0004] 发明背景

[0005] 已开发多种药物剂型和药物施用方法用于将药物递送给哺乳动物,特别地用于将药物递送给人(参见例如,the Merck Manual of Diagnosis and Therapy,第18版,由Merck Sharp&Dohme Corp.,Whitehouse Station,NJ出版)。此类剂型包括例如下述施用途径的使用:经口;注射(例如静脉内、肌内、鞘内或皮下);植入(例如皮下);和跨越皮肤或粘膜屏障(例如舌下、直肠、阴道、眼、鼻、吸入到肺内、局部或经皮)。每个施用途径具有特定目的、优点和缺点。

[0006] 经口施用途径是最常见的且一般视为最方便的。然而,经口施用具有某些局限性,因为通过这种途径施用的药物暴露于消化系统的苛刻条件。当无法使用经口途径时,可能需要其他施用途径。

[0007] 当药物制备用于通过注射施用(例如皮下、肌内、静脉内或鞘内施用),药物可以以多种途径进行配制,包括延长从注射部位的吸收数小时、数天或更久的制剂。此类制剂一般用于皮下注射。配制用于延长递送的可注射产品一般不像具有更快速吸收的可注射药物产品一样频繁施用。皮下施用用于许多蛋白质或肽药物,因为如果经口服用,那么此类药物一般被消化系统分解为失活形式。药物的皮下施用一般要求频繁自注射,例如每天一次或多次或每周一次注射。

[0008] 当需要大量药物产品时,肌内施用一般是优选施用途径。一般地,药物的肌内施用通过注射到上臂、大腿或臀部的肌肉内。药物吸收到血流内的速率在很大程度上取决于对肌肉的血液供应,即血液供应越多,药物吸收越快。

[0009] 静脉内药物施用要求将针直接插入静脉内。药物可以以单一剂量给予或连续输注。对于输注,通常在前臂中,药物溶液使用重力(例如从可折叠塑料袋中)或使用输注泵通过插入静脉中的管递送。静脉内注射可以比例如皮下或肌内注射更难以施用,因为将针或导管插入静脉内可能是困难的,药物一般必须在开始施用前相对短的时间内混合,存在增加的感染机率(例如通过缺乏卫生和/或缺乏正确灭菌技术引起的注射部位的脓肿感染),并且随着时间过去存在对于周围静脉的结疤损害。

[0010] 当药物通过静脉内注射施用,对于卫生保健从业者通常希望就药物起作用的征兆和药物不引起不希望有的副作用紧密监视受试者。一般地,静脉内施用的药物的作用趋

于比通过皮下注射或肌肉注射施用的药物持续更短的时间段。因此,一些药物必须通过连续输注进行施用,以提供合适的疗效。由于与静脉内药物施用相关的困难,它最通常在医院或专业护理背景中使用;它很少用于长期自施用的治疗。

[0011] 许多并发症负面影响对于注射治疗方案的顺应,包括但不限于下述。受试者是晕针的,当药物必须在延长时间段内自注射时,这对于受试者是特别麻烦的。顺应还可以由于通过注射的药物施用的不方便而变得复杂,例如当受试者在公共场合中或忙于日常活动时。此外,药物的频繁自施用提醒受试者其疾病状况且携带与疾病和/或治疗有关的小斑。

[0012] 本发明的可植入的渗透药物递送装置和这些渗透递送装置在用于治疗需要治疗的受试者中的疾病或状况的方法中的使用,独特地解决了先前描述的药物剂型 and 治疗方法未满足的需要。例如,本发明提供了随着时间过去连续施用的以靶药物剂量的受试者治疗,伴随快速建立且随着时间过去持续基本稳态药物递送的能力,同时还提供了快速终止药物施用的能力。迄今为止,经由注射的药物施用一般不能提供稳态药物递送的快速建立和长期维持(例如3个月或更多),并且即使这是可能的,使用通过注射施用的药物的治疗(例如配制用于延长递送的药物)也不能被快速终止。本发明还提供了相对于通过经由注射的药物施用执行的剂量按比例上升,受试者对于药物剂量按比例上升的增强耐受。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明一般涉及治疗需要治疗的受试者中的疾病或病状的改善方法,其中本发明的方法提供了基本稳态药物递送的快速建立和/或快速终止。进一步地,本发明涉及按比例上升药物剂量的方法,相对于通过标准药物注射方法的剂量按比例上升,所述方法提供受试者对于增加的药物剂量水平的改善耐受。用于本发明的方法的优选受试者是人。

[0015] 在第一个方面,本发明涉及治疗需要治疗的受试者中的2型糖尿病的方法。该方法包括提供来自渗透递送装置的肠降血糖素模拟物的连续递送,其中在受试者中植入渗透递送装置后约7天或更少的时间段内,达到肠降血糖素模拟物以治疗浓度的基本稳态递送。来自渗透递送装置的肠降血糖素模拟物的基本稳态递送在经过至少约3个月的施用时期一般是连续的。在本发明的一些实施方案中,在受试者中植入渗透递送装置后选自约5天或更少、约4天或更少、约3天或更少、约2天或更少、或约1天或更少的时间段内,达到肠降血糖素模拟物以治疗浓度的基本稳态递送。

[0016] 来自渗透递送装置的肠降血糖素模拟物的基本稳态递送在经过例如至少约3个月-约1年、至少约4个月-约1年、至少约5个月-约1年、至少约6个月-约1年、至少约8个月-约1年、或至少约9个月-约1年的施用时期内是连续的。

[0017] 该方法可以进一步包括相对于在植入渗透递送装置前受试者的空腹血糖浓度,提供在受试者中植入渗透递送装置后受试者的空腹血糖浓度中的显著降低。降低一般在例如约7天或更少、约6天或更少、约5天或更少、约4天或更少、约3天或更少、约2天或更少、或约1天或更少内获得。通常,空腹血糖中的显著降低在施用时期内得到维持。

[0018] 此外,该方法可以进一步包括终止肠降血糖素模拟物的连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后在肠降血糖素模拟物的约6个半衰期或更少、约5个半衰期或更少、约4个半衰期或更少、或约3个半衰期或更少内,肠降血糖素模拟物的浓度在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。当艾塞那肽是肠降血糖素模拟物时,该方法可以进一步包括终止连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后在选自小于约72小时、小于约48小时、小于约

24和小于约12小时的小时数内,艾塞那肽的浓度在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。在一个实施方案中,连续递送的终止通过从受试者中取出渗透递送装置来完成。肠降血糖素模拟物例如通过放射性免疫测定进行检测。

[0019] 用于在本发明的方法中使用的渗透递送装置可以包含本文描述的组分,包括但不限于储库、半透膜、渗透发动机、活塞、悬浮制剂和扩散减速器。

[0020] 用于在本发明中使用的悬浮制剂一般包括包含肠降血糖素模拟物的颗粒制剂,和媒介物制剂。在本发明的实践中有用的肠降血糖素模拟物的例子包括但不限于艾塞那肽、艾塞那肽类似物、艾塞那肽衍生物、GLP-1肽、GLP-1肽类似物或GLP-1肽衍生物。在本发明的实践中有用的优选肠降血糖素模拟物的例子包括但不限于具有exendin-4的氨基酸序列的艾塞那肽、利西拉来(lixisenatide)、GLP-1(7-36)、利拉鲁肽(liraglutide)、阿必鲁泰(albiglutide)和他司鲁泰(taspoglutide)。在一些实施方案中,媒介物制剂包括溶剂(例如苯甲酸苄酯、月桂醇乳酸酯和/或月桂醇)和聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮)。

[0021] 在本发明的一些实施方案中,连续递送为受试者提供选自约10 mcg/天、约20mcg/天、约30mcg/天、约40mcg/天、约60mcg/天和约80mcg/天的mcg/天剂量的艾塞那肽。

[0022] 在本发明的另一个实施方案中,该方法进一步包括以第一mcg/天剂量的肠降血糖素模拟物的第一连续施用时期,其随后为提供至第二mcg/天剂量的剂量按比例上升的肠降血糖素模拟物的第二连续施用时期,其中第二mcg/天剂量大于第一mcg/天剂量。第一mcg/天剂量例如通过第一渗透递送装置递送,并且第二mcg/天剂量通过第二渗透递送装置递送,并且肠降血糖素模拟物从至少第一或第二渗透递送装置的递送在经过至少约3个月的施用时期内是连续的。在一个实施方案中,第二mcg/天剂量是第一mcg/天剂量的至少2倍。该方法可以进一步包括相对于第二mcg/天剂量,提供至更高mcg/天剂量的剂量按比例上升的肠降血糖素模拟物的至少再一个连续施用时期。

[0023] 用于艾塞那肽的示例性剂量按比例上升如下:约10mcg/天,随后为约20mcg/天;约10mcg/天,随后为约40mcg/天;约10mcg/天,随后为约60mcg/天;约10mcg/天,随后为约80mcg/天;约20mcg/天,随后为约40mcg/天;约20mcg/天,随后为约60mcg/天;约20mcg/天,随后为约80mcg/天;约40mcg/天,随后为约60mcg/天;约40mcg/天,随后为约80mcg/天;或约60mcg/天,随后为约80mcg/天。

[0024] 在第二个方面,本发明涉及治疗需要治疗的受试者中的疾病或病状的方法。该方法一般包括提供来自渗透递送装置的药物连续递送,其中在受试者中植入渗透递送装置后约7天或更少的时间段内,达到药物以治疗浓度的基本稳态递送。来自渗透递送装置的药物基本稳态递送通常在经过至少约3个月的施用时期内是连续的,在其中所述药物具有半衰期。在一个实施方案中,该方法包括所述疾病或病状不是前列腺癌的前提。

[0025] 该方法可以进一步包括终止连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后在药物的约6个半衰期或更少、约5个半衰期或更少、约4个半衰期或更少、或约3个半衰期或更少内,药物的浓度在血样中是基本上无法检测的。在一个实施方案中,连续递送的终止通过从受试者中取出渗透递送装置来完成。药物例如通过放射性免疫测定或色谱进行检测。

[0026] 在本发明的另一个实施方案中,该方法进一步包括以第一剂量/天的药物的第一连续施用时期,其随后为提供至第二剂量/天的剂量按比例上升的药物的第二连续施用时期,其中第二剂量/天大于第一剂量/天。第一剂量/天例如通过第一渗透递送装置递送,并

且第二剂量/天通过第二渗透递送装置递送,并且药物从至少第一或第二渗透递送装置的递送在经过至少约3个月的施用时期内是连续的。该方法可以进一步包括相对于第二剂量/天,提供至更高剂量/天的剂量按比例上升的药物的至少再一个连续施用时期。

[0027] 用于在本发明的方法中使用的渗透递送装置可以包含本文描述的组分,包括但不限于储库、半透膜、渗透发动机、活塞、药物制剂或悬浮制剂和扩散减速器。药物制剂一般包含药物和媒介物制剂。

[0028] 用于在本发明中使用的悬浮制剂一般包括包含药物的颗粒制剂,和媒介物制剂。在一些实施方案中,药物是多肽例如重组抗体、抗体片段、人源化抗体、单链抗体、单克隆抗体、高亲合性多聚体(avimer)、人生长激素、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生的生长因子、转化生长因子、神经生长因子、细胞因子或干扰素。在一些实施方案中,媒介物制剂包括溶剂(例如苯甲酸苄酯、月桂醇乳酸酯和/或月桂醇)和聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮)。

[0029] 考虑到本文公开内容,本发明的这些及其他实施方案对于本领域技术人员将是容易想到的。

[0030] 附图简述

[0031] 图1呈现来自使用渗透递送装置的艾塞那肽连续皮下递送的随机化、标签公开的29天研究的数据。该图显示与经过28天治疗的时间比较的空腹血糖浓度。在该图中,纵轴是平均空腹血糖(mg/dL),并且横轴是治疗天数。闭合圆圈显示关于递送10mcg/天的渗透装置的数据点。闭合三角显示关于递送20mcg/天的渗透装置的数据点。闭合菱形显示关于递送40mcg/天的渗透装置的数据点。闭合正方形显示关于递送80mcg/天的渗透装置的数据点。

[0032] 图2呈现来自使用渗透递送装置的艾塞那肽连续皮下递送的随机化、标签公开的29天研究的数据。该图显示在第29天结束和在取出后7天时,与经过28天治疗的时间比较,关于血浆艾塞那肽浓度的药物代谢动力学数据。在该图中,纵轴是艾塞那肽浓度(pg/ml),并且横轴是时间(天数)。闭合菱形显示关于递送10mcg/天的渗透装置的数据点。闭合正方形显示关于递送20mcg/天的渗透装置的数据点。闭合三角显示关于递送40mcg/天的渗透装置的数据点。“X”显示关于递送80mcg/天的渗透装置的数据点。在第29天时,渗透递送装置的取出和血浆艾塞那肽浓度中的伴随降低由垂直箭头指出。

[0033] 图3呈现来自使用渗透递送装置的艾塞那肽连续皮下递送的随机化、标签公开的29天研究的数据。该图显示对于递送10mcg/天、20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天的渗透装置,在个别受试者中与时间比较的恶心。纵轴是经历恶心的患者(受试者)数目,关于待递送的艾塞那肽的每个浓度的横轴以周呈现。恶心的程度在图下作为不恶心(空白格)、轻度恶心(垂直线)、中等恶心(水平线)和严重恶心(交叉影线)给出。

[0034] 图4呈现在本发明的实践中有用的渗透递送装置的一个实施方案的部分横断面视图。

[0035] 图5呈现2期临床研究设计的概述。在该图中,上面的线显示2期研究(12周)和12周延长期的时间线。延长期是第13-24周,并且如该图中指出的,组1:1随机化至艾塞那肽的连续递送。组3,经由注射施用的艾塞那肽,是第二条线。该线中的拆分指出组的随机化和转变至以40mcg/天和60mcg/天的连续递送。组1,使用渗透递送装置施用的艾塞那肽以提供以20mcg/天的连续递送,是第三条线。该线中的拆分指出组随机化至继续20mcg/天或按比例

上升至60mcg/天的升高剂量的组。组2,使用渗透递送装置施用的艾塞那肽以提供以40mcg/天的连续递送,是第四条线。该线中的拆分指出组随机化至继续40mcg/天或按比例上升至80mcg/天的升高剂量的组。

[0036] 图6呈现与通过用艾塞那肽每天2次注射的治疗(组3)比较,对于通过艾塞那肽的连续递送的治疗(组1和2)随着时间过去关于恶心发生率的数据。纵轴是恶心的每周发生率(%),并且横轴是以周数表示的治疗时间。在该图中,组1,通过连续递送20mcg/天的艾塞那肽的治疗,由菱形表示;组2,通过连续递送40mcg/天的艾塞那肽的治疗,由正方形表示;和组3,通过用5mcg BID(每天注射2次)4周(箭头大致图解说明起始时间点)随后为10mcg BID 8周(箭头大致图解说明起始时间点)注射的治疗,由三角形表示。

[0037] 图7呈现显示在第8周时在总体生活质量(QOL)评估中距离基线的变化百分比的数据。在该图中,在条线图上的数目代表下述:分别地,具有改善的QOL得分的n/具有稳定的QOL得分的n/具有减少的QOL得分的n;对于组3,36/0/15;对于组1,35/3/9;并且对于组2,40/1/7。纵轴是在得分中距离基线的变化(%;总体QOL得分)。组沿着横轴排列,并且组大小在每个组下方提供:组3,n=51;组1,n=47;和组2,n=48。

[0038] 图8呈现来自在第8周时执行的QOL子量表分析的数据。纵轴是对于4个QOL子量表各自在得分中距离基线的变化百分比:健康幸福、医学控制、生活方式和方便。4个QOL子量表沿着横轴排列。在该图中,图表的每个条由组编号进行标记。在每个子量表内,条线图以下述次序排列:组3、组1和组2。

[0039] 图9呈现在第20周时关于受试者状态的延长期的概述。在该图中,艾塞那肽以所示剂量的连续递送显示为“CD”。组大小紧靠延长期剂量呈现。在关于第13-24周的延长期中,来自每个治疗组的受试者进行随机化,以接受以20、40、60或80mcg/天的艾塞那肽连续递送。在该图中,组1通过20mcg/天的艾塞那肽的连续递送治疗前12周;组2通过40mcg/天的艾塞那肽的连续递送治疗前12周;和组3通过用5mcg BID(每天2次)注射4周随后为10mcg BID 8周共前12周注射的治疗。在该组中的拆分指出在第12周时组的随机化,并且框显示在第12周后关于剂量按比例上升的剂量。在第20周时在每个组中的数目显示为“n”。

[0040] 图10呈现随着时间过去关于恶心发生率的延长期(第13-24周)数据。第一个时间点(第-1周)显示在随机化和延长期治疗方案开始前一周的恶心发生率。纵轴是恶心的每周发生率百分比(%),并且横轴是以周数表示的治疗时间。在该图中,关于使用可植入的渗透递送装置递送20mcg/天的艾塞那肽的连续递送的数据呈现为闭合三角形;关于使用可植入的渗透递送装置递送20mcg/天的艾塞那肽的连续递送,其中受试者随后在延长期中转变为使用可植入的递送装置递送60mcg/天的艾塞那肽的连续递送,其数据呈现为正方形;和关于艾塞那肽的每天2次注射,其中受试者在延长期中转变为使用可植入的递送装置递送60mcg/天的艾塞那肽的连续递送,其数据呈现为闭合圆圈。

[0041] 图11呈现显示在第20周时在总体QOL评估中距离基线的变化百分比的延长期数据。在该图中,在每个条线图上的数目代表执行QOL评估的那一周(第8周或第20周)。组沿着横轴从左侧起如下排列:组3(在第8周时)转变为艾塞那肽以40mcg/天(CD 40mcg/天)的连续递送;和组3(在第8周时)转变为艾塞那肽以60mcg/天(CD 60mcg/天)的连续递送。纵轴是关于总体QOL得分距离基线的%变化。

[0042] 图12呈现显示在第20周时在总体QOL评估中距离基线的变化百分比的进一步延长

期数据。在该图中,在每个条线图数目代表执行QOL评估的那一周(第8周或第20周)。组沿着横轴从左侧起如下排列:组1(在第8周时)转变为艾塞那肽以60mcg/天(CD 60mcg/天)的连续递送;和组2(在第8周时)转变为艾塞那肽以80mcg/天(CD 80mcg/天)的连续递送。纵轴是关于总体QOL得分距离基线的%变化。

[0043] 图13呈现在关于与多种2型糖尿病治疗组合的仅二甲双胍本底治疗的受试者中的竞争概况。纵轴是HbA1c%。治疗如下在横轴上展示:通过每天2次注射施用的艾塞那肽(治疗A);通过每周1次注射施用的艾塞那肽(治疗B);通过每周1次注射施用的利拉鲁肽(治疗C);通过每周1次注射施用的他司鲁泰(治疗D);和使用本发明的方法和渗透递送装置用于连续递送以20mcg/天和60mcg/天的艾塞那肽的治疗(治疗E)。在与每种治疗相关的条形图(垂直线)内和接近上方的数目提供基线HbA1c%(例如治疗A,8.2)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近上方的数目提供关于研究的终点HbA1c%(例如治疗A,7.4)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近横轴的数目提供关于研究的HbA1c变化(例如治疗A,-0.8)。

[0044] 图14呈现在关于与多种2型糖尿病治疗组合的仅二甲双胍本底治疗的受试者中的竞争概况。纵轴是HbA1c%。治疗如下在横轴上展示:使用西他列汀的治疗(治疗F);和使用吡格列酮的治疗(治疗G);通过每周1次注射施用的艾塞那肽(治疗B);使用本发明的方法和渗透递送装置用于连续递送以20mcg/天和60mcg/天的艾塞那肽的治疗(治疗E)。在与每种治疗相关的条形图(垂直线)内和接近上方的数目提供基线HbA1c%(例如治疗F,8.5)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近上方的数目提供关于研究的终点HbA1c%(例如治疗F,7.6)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近横轴的数目提供关于研究的HbA1c变化(例如治疗F,-0.9)。

[0045] 图15呈现在关于与艾塞那肽的连续递送或艾塞那肽的每周1次注射组合的仅二甲双胍本底治疗的受试者中的竞争概况。纵轴是HbA1c%。治疗如下朝向该图的上方展示:使用本发明的方法和渗透递送装置用于连续递送以20mcg/天和60mcg/天的艾塞那肽的治疗(治疗E),这包括前3组条形图;和使用通过每周1次注射施用的艾塞那肽的治疗(治疗B),这通过虚线框分开。在横轴上,关于治疗E的受试者基于基线HbA1c如下分解成组:所有受试者;基线HbA1c大于7.0;和大于或等于7.5的基线HbA1c。在与每种治疗相关的条形图(垂直线)内和接近上方的数目提供基线HbA1c%(例如治疗B,8.6)。在与每种治疗相关的条形图(垂直线)内用星号标记的百分比提供达到7%或更少的HbA1c的受试者百分率(例如治疗B,58%*)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近上方的数目提供关于研究的终点HbA1c%(例如治疗B,7.1)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近横轴的数目提供关于研究的HbA1c变化(例如治疗B,-1.5)。

[0046] 图16呈现在关于与艾塞那肽的连续递送或艾塞那肽的每周1次注射组合的仅二甲双胍本底治疗的受试者中的竞争概况,其中所述基线已进行标准化。纵轴是HbA1c%。治疗如下朝向该图的上方展示:使用通过每周1次注射施用的艾塞那肽的治疗(治疗B);和使用本发明的方法和渗透递送装置用于连续递送以20mcg/天和60mcg/天的艾塞那肽的治疗(治疗E)。该图如下通过垂直线分成2个小图:在左侧上且在横轴上标记的是关于具有小于9.0的基线HbA1c的受试者的数据;和在右侧上且在横轴上标记的是关于具有大于或等于9.0的基线HbA1c的受试者的数据。在“具有基线HbA1c $\geq$ 9.0*的受试者”后的星号表明在治疗B中

约三分之一的受试者具有大于或等于9.0的基线HbA1c;但治疗E仅一个受试者具有大于或等于9.0的基线HbA1c。在与每种治疗相关的条形图(垂直线)内和接近上方的数目提供基线HbA1c% (例如治疗B,左图,7.8)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近上方的数目提供关于研究的终点HbA1c% (例如治疗B,左图,6.7)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近横轴的数目提供关于研究的HbA1c变化(例如治疗B,左图,-1.1)。

[0047] 图17呈现在关于与艾塞那肽的连续递送或西他列汀组合的仅二甲双胍本底治疗的受试者中的竞争概况。纵轴是HbA1c%。治疗如下朝向该图的上方展示:使用本发明的方法和渗透递送装置用于连续递送以20mcg/天和60mcg/天的艾塞那肽的治疗(治疗E),这包括前3组条形图;和使用西他列汀的治疗(治疗F),这通过虚线框分开。在横轴上,关于治疗E的受试者基于基线HbA1c如下分解成组:所有受试者;基线HbA1c大于7.0;和大于或等于7.5的基线HbA1c。在与每种治疗相关的条形图(垂直线)内和接近上方的数目提供基线HbA1c% (例如治疗F,8.5)。在与每种治疗相关的条形图(垂直线)内用星号标记的百分比提供达到7%或更少的HbA1c的受试者百分率(例如治疗F,31%*)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近上方的数目提供关于研究的终点HbA1c% (例如治疗F,7.6)。在与每种治疗相关的条形图(斜线)内和接近横轴的数目提供关于研究的HbA1c变化(例如治疗F,-0.9)。

[0048] 图18呈现在关于与艾塞那肽的连续递送或西他列汀组合的仅二甲双胍本底治疗的受试者中的竞争概况,其中所述基线已进行标准化。纵轴是HbA1c%。治疗如下朝向该图的上方展示:使用西他列汀的治疗(治疗F);和使用本发明的方法和渗透递送装置用于连续递送以20mcg/天和60mcg/天的艾塞那肽的治疗(治疗E)。该图如下通过暗垂直线分成2个小图:在左侧上且在横轴上标记的是关于具有小于9.0的基线HbA1c的受试者的数据;和在右侧上且在横轴上标记的是关于具有大于或等于9.0的基线HbA1c的受试者的数据。在“具有基线HbA1c $\geq$ 9.0*的受试者”后的星号表明在治疗F中约三分之一的受试者具有大于或等于9.0的基线HbA1c;但治疗E仅一个受试者具有大于或等于9.0的基线HbA1c。在与每种治疗相关的实心条形图内和接近上方的数目提供基线HbA1c% (例如治疗F,左图,7.7)。在与每种治疗相关的点状条形图内和接近上方的数目提供关于研究的终点HbA1c% (例如治疗F,左图,7.2)。在与每种治疗相关的点状条形图内和接近横轴的数目提供关于研究的HbA1c变化(例如治疗F,左图,-0.5)。

[0049] 图19呈现在关于与艾塞那肽的连续递送或吡格列酮组合的仅二甲双胍本底治疗的受试者中的竞争概况。纵轴是HbA1c%。治疗如下朝向该图的上方展示:使用本发明的方法和渗透递送装置用于连续递送以20mcg/天和60mcg/天的艾塞那肽的治疗(治疗E),这包括前3组条形图;和使用西他列汀的治疗(治疗G),这通过虚线框分开。在横轴上,关于治疗E的受试者基于基线HbA1c如下分解成组:所有受试者;基线HbA1c大于7.0;和大于或等于7.5的基线HbA1c。在与每种治疗相关的实心条形图内和接近上方的数目提供基线HbA1c% (例如治疗G,8.5)。在与每种治疗相关的实心条形图内用星号标记的百分比提供达到7%或更少的HbA1c的受试者百分率(例如治疗G,43%*)。在与每种治疗相关的点状条形图内和接近上方的数目提供关于研究的终点HbA1c% (例如治疗G,7.3)。在与每种治疗相关的点状条形图内和接近横轴的数目提供关于研究的HbA1c变化(例如治疗G,-1.2)。

[0050] 图20呈现在关于与艾塞那肽的连续递送或吡格列酮组合的仅二甲双胍本底治疗

的受试者中的竞争概况,其中所述基线已进行标准化。纵轴是HbA1c%。治疗如下朝向该图的上方展示:使用吡格列酮的治疗(治疗G);和使用本发明的方法和渗透递送装置用于连续递送以20mcg/天和60mcg/天的艾塞那肽的治疗(治疗E)。该图如下通过暗垂直线分成2个小图:在左侧上且在横轴上标记的是关于具有小于9.0的基线HbA1c的受试者的数据;和在右侧上且在横轴上标记的是关于具有大于或等于9.0的基线HbA1c的受试者的数据。在“具有基线HbA1c $\geq$ 9.0*的受试者”后的星号表明在治疗G中约三分之一的受试者具有大于或等于9.0的基线HbA1c;但治疗E仅一个受试者具有大于或等于9.0的基线HbA1c。在与每种治疗相关的实心条形图内和接近上方的数目提供基线HbA1c%(例如治疗G,左图,7.8)。在与每种治疗相关的点状条形图内和接近上方的数目提供关于研究的终点HbA1c%(例如治疗G,左图,6.9)。在与每种治疗相关的点状条形图内和接近横轴的数目提供关于研究的HbA1c变化(例如治疗G,左图,-0.9)。

[0051] 图21呈现在关于与多种2型糖尿病治疗组合的仅二甲双胍本底治疗的受试者中的比较重量减轻数据。纵轴是%体重减轻。治疗如下在横轴上展示:使用吡格列酮的治疗(治疗G);使用西他列汀的治疗(治疗F);通过每周1次注射施用的艾塞那肽(治疗B);和使用本发明的方法和渗透递送装置用于连续递送以20mcg/天和60mcg/天的艾塞那肽的治疗(治疗E)。在与每种治疗相关的实心条形图内的数目提供关于研究的重量增长或减轻(例如治疗G,+2.8kg)。

[0052] 发明详述

[0053] 本说明书中引用的所有专利、出版物和专利申请通过引用合并入本文,如同每个个别专利、出版物和专利申请特别且个别指出为了所有目的通过引用整体合并。

[0054] 1.0.0定义

[0055] 应当理解本文使用的术语仅用于描述具体实施方案的目的,并且不预期是限制性的。如本说明书和附加权利要求中使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数参考,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提及“溶剂”包括2种或更多种此类溶剂的组合,提及“肽”包括一种或多种肽、或肽的混合物,提及“药物”包括一种或多种药物,提及“渗透装置”包括一种或多种渗透装置等。

[0056] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解相同的含义。尽管本文描述了优选材料与方法,但与本文描述的那些相似或等价的其他材料与方法也可以用于本发明的实践中。

[0057] 在描述且请求保护本发明中,下述术语将依照下文所示定义使用。

[0058] 术语“药物”、“治疗试剂”和“有利试剂”可互换地用于指任何治疗上活性的物质,其被递送给受试者以产生所需有利效应。在本发明的一个实施方案中,药物是多肽。在本发明的另一个实施方案中,药物是小分子,例如激素例如雄激素或雌激素。本发明的装置和方法充分适合于蛋白质、小分子及其组合的递送。

[0059] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用并且一般指包含2个或更多个氨基酸(例如最一般地L-氨基酸,但还包括例如D-氨基酸、经修饰的氨基酸、氨基酸类似物和/或氨基酸模拟物)的链的分子。肽可以是天然存在、合成产生或重组表达的。肽还可以包括修饰氨基酸链的另外基团,例如经由翻译后修饰添加的官能团。翻译后修饰的例子包括但不限于乙酰化、烷基化(包括甲基化)、生物素化、谷氨酰化、甘氨酸化、糖基化、异戊烯化、

硫辛酰化、phosphopantetheinylation、磷酸化、硒化和C末端酰胺化。术语肽还包括包含氨基末端和/或羧基末端的修饰的肽。末端羧基的修饰包括但不限于脱氨基、N-低级烷基、N-二低级烷基和N-酰基修饰。末端羧基的修饰包括但不限于酰胺、低级烷基酰胺、二烷基酰胺和低级烷基酯修饰(例如其中低级烷基是C₁-C₄烷基)。术语肽还包括落入氨基和羧基末端之间的氨基酸的修饰,例如但不限于上文所述的那些。在一个实施方案中,肽可以通过添加小分子药物进行修饰。

[0060] 在肽链一个末端上的末端氨基酸一般具有游离氨基(即氨基末端)。在链的另一个末端上的末端氨基酸一般具有游离羧基(即羧基末端)。一般地,构成肽的氨基酸按次序编号,在氨基末端起始且在肽的羧基末端的方向上增加。

[0061] 如本文使用的,短语“氨基酸残基”指通过酰胺键或酰胺键模拟物掺入肽内的氨基酸。

[0062] 如本文使用的,短语“肠降血糖素模拟物”包括但不限于胰高血糖素样肽1 (GLP-1), 以及其肽衍生物和肽类似物; 和艾塞那肽, 以及其肽衍生物和肽类似物。肠降血糖素模拟物在文献中也称为“促胰岛素肽”或“GLP-1受体激动剂”。

[0063] 如本文使用的,术语“促胰岛素”一般指化合物例如肽刺激或影响胰岛素的产生和/或活性的能力(例如促胰岛素激素)。此类化合物一般刺激受试者中的胰岛素分泌或生物合成。

[0064] 如本文使用的,术语“媒介物”指用于携带化合物例如药物的介质。本发明的媒介物一般包含组分例如聚合物和溶剂。本发明的悬浮媒介物一般包含用于制备进一步包含药物颗粒制剂的悬浮制剂的溶剂和聚合物。

[0065] 如本文使用的,短语“相分离”指例如当悬浮媒介物接触水环境时,悬浮媒介物中的多个相(例如液相或气相)的形成。在本发明的一些实施方案中,悬浮媒介物配制为在与具有小于约10%的水的水环境接触后显示出相分离。

[0066] 如本文使用的,短语“单相”指自始至终物理上和化学上一致的固体、半固体或液体均匀系统。

[0067] 如本文使用的,术语“分散的”指在悬浮媒介物中溶解、分散、悬浮或以其他方式分布化合物,例如药物颗粒制剂。

[0068] 如本文使用的,短语“化学上稳定的”指通过化学途径例如脱酰胺(通常通过水解)、聚集或氧化,形成在限定时间段内产生的降解产物的可接受百分率的制剂。

[0069] 如本文使用的,短语“物理上稳定的”指形成聚集物(例如二聚体和其他更高分子量产物)的可接受百分率的制剂。进一步地,物理上稳定的制剂不改变其物理状态,如例如从固体到液体,或从无定形到结晶型。

[0070] 如本文使用的,术语“粘度”一般指基本上如下由剪应力与剪切率的比所确定的值(参见例如,Considine,D.M.&Considine,G.D.Encyclopedia of Chemistry,第4版, Van Nostrand, Reinhold, NY, 1984):

[0071] $F/A = \mu * V/L$ (等式1)

[0072] 其中F/A=剪应力(每单位面积的力)

[0073] μ =比例常数(粘度), 和

[0074] V/L =每层厚度的速度(剪切率)。

[0075] 根据这个关系,剪应力与剪切率的比定义了粘度。剪应力和剪切率的测量一般使用在所选条件下(例如,约37°C)执行的平行板流变测量学进行测定。用于测定粘度的其他方法包括使用粘度计的运动粘度的测量,例如Cannon-Fenske粘度计、用于Cannon-Fenske不透明溶液的Ubbelohde粘度计或Ostwald粘度计。一般地,本发明的悬浮媒介物具有足够的粘度,以阻止悬浮于其中的颗粒制剂在贮存和递送方法中使用例如在可植入的、药物递送装置的过程中沉降。

[0076] 如本文使用的,术语“非水性的”指例如悬浮制剂的总体含湿量,一般小于或等于约10重量%,优选小于或等于约7重量%,更优选小于或等于约5重量%,和更优选小于约4重量%。

[0077] 如本文使用的,术语“受试者”指脊索动物亚门的任何成员,包括但不限于人和其他灵长类动物,包括非人灵长类动物例如恒河猴和其他猴物种以及黑猩猩及其他猿物种;农场动物例如牛、绵羊、猪、山羊和马;驯养动物例如犬和猫;实验动物例如啮齿类动物例如小鼠、大鼠和豚鼠;鸟类包括驯养、野生和猎鸟例如鸡、火鸡和其他鸡类鸟、鸭、鹅等。该术语不指示特定年龄或性别。因此,预期涵盖成年和新生个体。

[0078] 如本文使用的,术语“渗透递送装置”一般指用于将药物(例如肠降血糖素模拟物)递送给受试者的装置,其中所述装置包含例如具有腔的储库(例如由钛合金制成),所述腔含有包含药物(例如肠降血糖素模拟物)的悬浮制剂的和渗透剂制剂。在腔中放置的活塞组件分离悬浮制剂与渗透剂制剂。半透膜放置于储库邻近渗透剂制剂的第一个远端,并且扩散减速器(其限定通过其悬浮制剂离开装置的递送孔口)放置于储库邻近悬浮制剂的第二个远端。一般地,渗透递送装置植入受试者内,例如皮下(例如在上臂内、外或后面;或在腹部区域中)。示例性渗透递送装置是 **DUROS®**(ALZA Corporation, Mountain View, CA) 递送装置。

[0079] 如本文使用的,术语“连续递送”一般指药物从渗透递送装置中的基本连续释放。例如,基于渗透原理, **DUROS®**递送装置基本上以预定速率释放药物。细胞外液体通过直接进入渗透发动机内的半透膜进入 **DUROS®**装置,所述发动机扩张以缓慢和一致的行进速率驱动活塞。活塞的移动迫使药物制剂通过扩散减速器的孔口释放。因此,来自渗透递送装置的药物释放以缓慢、受控、一致的速率。

[0080] 如本文使用的,术语“基本稳态递送”一般指在经过限定时间段内以或接近靶浓度的药物递送,其中待由渗透装置递送的药物量是基本上零级递送。活性剂(例如艾塞那肽)的基本零级递送意指被递送的药物速率是恒定的,且不依赖于在递送系统中可获得的药物:例如对于零级递送,如果递送的药物速率针对时间描绘图表,并且使线与数据拟合,那么线具有约零的斜率,如通过标准方法(例如线性回归)测定的。

[0081] 如本文使用的,短语“药物半衰期”指药物花费多长时间从血液 血浆中消除其浓度的一半。通常通过监控当药物经由注射或静脉内施用,它如何降解来测量药物的半衰期。药物通常使用例如放射性免疫测定或色谱法进行检测。

[0082] 2.0.0发明一般概述

[0083] 在详细描述本发明前,应当理解本发明并不限于药物递送装置的特定类型、药物的特定来源、特定溶剂、特定聚合物等,因为此类细节的使用可以考虑到本说明书的教导进行选择。还应当理解本文使用的术语仅用于描述本发明的特定实施方案的目的,并且不预

期是限制性的。

[0084] 在第一个方面,本发明涉及治疗需要治疗的受试者中的2型糖尿病的方法。该方法包括提供来自渗透递送装置的肠降血糖素模拟物的连续递送,其中在受试者中植入渗透递送装置后约7天或更少的时间段内,达到肠降血糖素模拟物以治疗浓度的基本稳态递送。来自渗透递送装置的肠降血糖素模拟物的基本稳态递送在施用时期内是连续的。人是用于实践本发明的优选受试者。本发明包括肠降血糖素模拟物(例如艾塞那肽),以及包含肠降血糖素模拟物(例如艾塞那肽)的渗透装置用于在治疗需要治疗的受试者中的2型糖尿病的所呈现方法中使用。

[0085] 在本发明的一些实施方案中,施用时期是例如至少约3个月、至少约3个月-约1年、至少约4个月-约1年、至少约5个月-约1年、至少约6个月-约1年、至少约8个月-约1年、至少约9个月-约1年、或至少约10个月-约1年。

[0086] 在本发明的一些实施方案中,在受试者中植入渗透递送装置后约5天或更少内、在受试者中植入渗透递送装置后约4天或更少内、在受试者中植入渗透递送装置后约3天或更少内、在受试者中植入渗透递送装置后约2天或更少内、或在受试者中植入渗透递送装置后约1天或更少内,达到肠降血糖素模拟物以治疗浓度的基本稳态递送。在本发明的优选实施方案中,在受试者中植入渗透递送装置后约2天或更少内、更优选在约1天或更少内,达到肠降血糖素模拟物以治疗浓度的基本稳态递送。

[0087] 在进一步的实施方案中,本发明的治疗方法提供在受试者中植入渗透递送装置后受试者的空腹血糖浓度中的显著降低(相对于在植入渗透递送装置前受试者的空腹血糖浓度),所述显著降低在受试者中植入渗透递送装置后约7天或更少内、在受试者中植入渗透递送装置后约6天或更少内、在受试者中植入渗透递送装置后约5天或更少内、在受试者中植入渗透递送装置后约4天或更少内、在受试者中植入渗透递送装置后约3天或更少内、在受试者中植入渗透递送装置后约2天或更少内、或在受试者中植入渗透递送装置后约1天或更少内达到。在本发明的优选实施方案中,相对于在植入前受试者的空腹血糖浓度,在植入渗透递送装置后受试者的空腹血糖浓度中的显著降低,在受试者中植入渗透递送装置后约2天或更少内、优选在约1天或更少内、或更优选在受试者中植入渗透递送装置后约1天内达到。如通过合适统计检验的应用证实的,空腹血糖中的显著降低一般是统计上显著的,或由医学从业者视为对于受试者是显著的。相对于在植入前的基线,在空腹血糖中的显著降低一般在施用时期内得到维持。

[0088] 在本发明的第一个方面的再进一步实施方案中,治疗方法进一步包括终止肠降血糖素模拟物的连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后在肠降血糖素模拟物的约6个半衰期或更少内、在连续递送终止后在肠降血糖素模拟物的约5个半衰期或更少内、在连续递送终止后在肠降血糖素模拟物的约4个半衰期或更少内、或在连续递送终止后在肠降血糖素模拟物的约3个半衰期或更少内,肠降血糖素模拟物的浓度在来自受试者的血样中基本上是无法检测的。肠降血糖素模拟物半衰期的例子是艾塞那肽约2.5小时,和GLP-1约2分钟。肠降血糖素模拟物可以例如通过放射性免疫测定进行检测。连续递送的终止可以例如通过从受试者中取出渗透递送装置来完成。

[0089] 在本发明的相关实施方案中,治疗方法进一步包括终止艾塞那肽的连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后小于约72小时内、在连续递送终止后小于约48小时内、在连

续递送终止后小于约24小时内、在连续递送终止后小于约18小时内、在连续递送终止后小于约14小时内、在连续递送终止后小于约12小时内、在连续递送终止后小于约6小时内、或在连续递送终止后小于约4小时内,艾塞那肽的浓度在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。在优选实施方案中,在连续递送终止后小于约24小时内、在连续递送终止后小于约18小时内、或更优选在连续递送终止后小于约14小时内,艾塞那肽在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。

[0090] 在本发明的第一个方面的优选实施方案中,肠降血糖素模拟物包含艾塞那肽、其肽类似物或其肽衍生物;GLP-1肽(例如GLP-1 (7-36) 酰胺肽)、其肽类似物或其肽衍生物。在本发明的实践中有用的优选肠降血糖素模拟物的具体例子包括但不限于具有exendin-4的氨基酸序列的艾塞那肽、利西拉来、GLP-1 (7-36)、利拉鲁肽、阿必鲁泰和他司鲁泰。

[0091] 在本发明的第一个方面的一些实施方案中,其中所述肠降血糖素模拟物是艾塞那肽,连续递送可以为受试者提供艾塞那肽的mcg/天剂量,例如约10mcg/天、约20mcg/天、约30mcg/天、约40mcg/天、约60mcg/天、或约80mcg/天。

[0092] 在本发明的第一个方面的一些实施方案中,其中所述肠降血糖素模拟物是艾塞那肽,治疗2型糖尿病的方法进一步包括终止连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后,例如在小于约72小时内、在小于约48小时内、在小于约24小时内和在小于约12小时内,艾塞那肽的浓度在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。

[0093] 在本发明的第一个方面的另外实施方案中,治疗2型糖尿病的方法进一步包括以第一mcg/天剂量的肠降血糖素模拟物的第一连续施用时期,其随后为提供至第二mcg/天剂量的剂量按比例上升的肠降血糖素模拟物的第二连续施用时期,其中第二mcg/天剂量大于第一mcg/天剂量。在一些实施方案中,第一mcg/天剂量通过第一渗透递送装置递送,并且第二mcg/天剂量通过第二渗透递送装置递送,并且肠降血糖素模拟物从至少第一或第二渗透递送装置的递送在至少约3个月的施用时期内是连续的。在一个实施方案中,第二mcg/天剂量是第一mcg/天剂量的至少2倍。进一步地,该方法可以包括至少一个另外的连续施用时期,相对于第二mcg/天剂量,其提供至更高mcg/天剂量的剂量按比例上升的肠降血糖素模拟物。例如,通过取出第一渗透递送装置和植入第二渗透递送装置,或通过植入第二或另外的渗透递送装置,其中通过第一和第二渗透递送装置递送的总剂量导致所需剂量按比例上升,可以达到剂量按比例上升。

[0094] 在包含剂量按比例上升的本发明的优选实施方案中,肠降血糖素模拟物是艾塞那肽,并且用于连续递送的第一mcg/天剂量随后为第二mcg/天剂量选自:约10mcg/天,随后为约20mcg/天;约10mcg/天,随后为约40mcg/天;约10mcg/天,随后为约60mcg/天;约10mcg/天,随后为约80mcg/天;约20mcg/天,随后为约40mcg/天;约20mcg/天,随后为约60mcg/天;约20mcg/天,随后为约80mcg/天;约40mcg/天,随后为约60mcg/天;约40mcg/天,随后为约80mcg/天;或约60mcg/天,随后为约80mcg/天。

[0095] 在第二个方面,本发明涉及治疗需要治疗的受试者中的2型糖尿病的方法。该方法包括提供来自植入的渗透递送装置的肠降血糖素模拟物(例如艾塞那肽)连续递送,其中(i)在受试者中植入渗透递送装置后约7天内,相对于在植入前的空腹血糖浓度,在受试者中植入渗透装置后达到空腹血糖浓度中的显著降低,(ii)肠降血糖素模拟物的递送在施用时期内是连续的,和(iii)空腹血糖中的显著降低在该时期内得到维持。如通过合适统计检

验的应用证实的,空腹血糖中的显著降低一般是统计上显著的,或由医学从业者视为对于受试者是显著的。

[0096] 在第三个方面,本发明涉及治疗需要治疗的受试者中的2型糖尿病的方法,其包括终止肠降血糖素模拟物的连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后在肠降血糖素模拟物的约6个半衰期或更少内、在连续递送终止后在肠降血糖素模拟物的约5个半衰期或更少内、在连续递送终止后在肠降血糖素模拟物的约4个半衰期或更少内、或在连续递送终止后在肠降血糖素模拟物的约3个半衰期或更少内,肠降血糖素模拟物的浓度在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。肠降血糖素模拟物半衰期的例子包括艾塞那肽约2.5小时,和GLP-1约2分钟。

[0097] 在第四个方面,本发明涉及治疗2型糖尿病的方法,其包括以第一mcg/天剂量的肠降血糖素模拟物的第一连续施用时期,其随后为提供至第二mcg/天剂量的剂量按比例上升的肠降血糖素模拟物的第二连续施用时期,其中第二mcg/天剂量大于第一mcg/天剂量。在一些实施方案中,第一mcg/天剂量通过第一渗透递送装置递送,并且第二mcg/天剂量通过第二渗透递送装置递送,并且肠降血糖素模拟物从至少第一或第二渗透递送装置的递送在至少约3个月的施用时期内是连续的。在一个实施方案中,第二mcg/天剂量是第一mcg/天剂量的至少2倍。进一步地,该方法可以包括至少再一个连续施用时期,相对于第二mcg/天剂量,其提供至更高mcg/天剂量的剂量按比例上升的肠降血糖素模拟物。例如,通过取出第一渗透递送装置和植入第二渗透递送装置,或通过植入第二或另外的渗透递送装置,其中通过第一和第二(或另外的)渗透递送装置递送的总剂量导致所需剂量按比例上升,可以达到剂量按比例上升。本发明的这个方面(其包括肠降血糖素模拟物的剂量按比例上升的多个、顺次连续施用时期)提供了相对于基于肠降血糖素模拟物注射的剂量按比例上升,对于肠降血糖素模拟物剂量按比例上升的改善耐受。

[0098] 在涉及治疗2型糖尿病的方法的本发明所有方面的实施方案中,示例性渗透递送装置包含下述:包含内和外表面以及第一个和第二个开放末端的不透性储库;与储库的第一个开放末端处于密封关系的半透膜;在储库内且邻近半透膜的渗透发动机;邻近渗透发动机的活塞,其中所述活塞与储库的内表面形成可移动密封,活塞将储库分成第一室和第二室,所述第一室包含渗透发动机;悬浮制剂,其中所述第二室包含悬浮制剂,并且所述悬浮制剂是可流动的且包含肠降血糖素模拟物;和插入储库的第二个开放末端中的扩散减速器,所述扩散减速器邻近悬浮制剂。在优选实施方案中,储库包含钛或钛合金。

[0099] 在涉及治疗2型糖尿病的方法的本发明所有方面的实施方案中,用于在该方法中使用的悬浮制剂可以例如包括包含肠降血糖素模拟物的颗粒制剂,和媒介物制剂。肠降血糖素模拟物的例子包括但不限于艾塞那肽、其肽类似物或其肽衍生物;GLP-1肽、其肽类似物或其肽衍生物。优选肠降血糖素模拟物的具体例子包括但不限于具有exendin-4的氨基酸序列的艾塞那肽、利西拉来、GLP-1 (7-36)、利拉鲁肽、阿必鲁泰和他司鲁泰。用于在形成本发明的悬浮制剂中使用的媒介物制剂可以例如包括溶剂和聚合物。溶剂的例子包括但不限于苯甲酸苄酯、月桂醇乳酸酯、月桂醇或其组合。聚合物的例子是聚乙烯吡咯烷酮。在优选实施方案中,悬浮媒介物基本上由一种溶剂和一种聚合物组成,例如溶剂苯甲酸苄酯和聚合物聚乙烯吡咯烷酮。

[0100] 渗透递送装置的储库可以例如包括钛或钛合金。

[0101] 在第五个方面,本发明涉及治疗需要治疗的受试者中的疾病或病状的方法。该方法包括提供来自渗透递送装置的药物连续递送,其中在受试者中植入渗透递送装置后约7天或更少的时间段内,达到药物以治疗浓度的基本稳态递送。来自渗透递送装置的药物基本稳态递送在至少约3个月的施用时期内是连续的。药物在一般受试者中具有已知或测定的半衰期。人是用于实践本发明的优选受试者。本发明包括对于治疗疾病或病状有效的药物,以及用于在治疗需要治疗的受试者中的疾病或病状的呈现方法中使用的包含药物的渗透装置。本发明的优点包括峰有关的药物毒性的减轻和与谷有关的亚最佳药物治疗的减弱

[0102] 在本发明的一些实施方案中,施用时期是例如至少约3个月、至少约3个月-约1年、至少约4个月-约1年、至少约5个月-约1年、至少约6个月-约1年、至少约8个月-约1年、至少约9个月-约1年、或至少约10个月-约1年。

[0103] 在本发明的这个方面的一个实施方案中,治疗疾病或病状的方法包括所述疾病或病状不是前列腺癌的前提。

[0104] 在本发明的这个方面的一些实施方案中,在受试者中植入渗透递送装置后约7天或更少、在受试者中植入渗透递送装置后约5天或更少、在受试者中植入渗透递送装置后约4天或更少、在受试者中植入渗透递送装置后约3天或更少、在受试者中植入渗透递送装置后约2天或更少、或在受试者中植入渗透递送装置后约1天或更少的时期内,达到药物以治疗浓度的基本稳态递送。

[0105] 在本发明的这个方面的一些实施方案中,在受试者中植入渗透递送装置后,药物以治疗浓度的基本稳态递送的建立可能花费更长的时间段,例如在植入装置后在受试者内约2周或更少的时期、或药物的小于约6个半衰期内。

[0106] 在本发明的第五个方面的再进一步实施方案中,治疗疾病或病状的方法进一步包括终止药物的连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后在药物的约6个半衰期或更少内、在连续递送终止后在药物的约5个半衰期或更少内、在连续递送终止后在约4个半衰期或更少内、或在连续递送终止后在药物的约3个半衰期或更少内,药物的浓度在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。药物半衰期的一些例子如下:艾塞那肽,约2.5小时;GLP-1,约2分钟;GIP,约5分钟;PYY,约8分钟;胰高血糖素,约6分钟;胃泌酸调节素(原文为oxynotomodulin,疑为oxyntomodulin),约6分钟;和GLP-2,约6分钟。在其中施用超过一种药物的情况下,终止超过一种药物的连续递送的能力是这样的,从而使得在连续递送终止后,具有最长半衰期的超过一种药物的约6个半衰期或更少内,超过一种药物的浓度在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。连续递送的终止可以例如通过从受试者中取出渗透递送装置来完成。在一些实施方案中,药物通过放射性免疫测定或层析在血样中进行检测。

[0107] 在本发明的第五个方面的优选实施方案中,药物包含例如选自下述的多肽:重组抗体、抗体片段、人源化抗体、单链抗体、单克隆抗体和高亲合性多聚体;人生长激素、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生的生长因子、转化生长因子和神经生长因子;细胞因子;和干扰素。在其他实施方案中,药物包含小分子。

[0108] 在本发明的第五个方面的另外实施方案中,治疗疾病或病状的方法进一步包括以第一剂量/天的药物的第一连续施用时期,其随后为提供至第二剂量/天的剂量按比例上升的药物的第二连续施用时期,其中第二剂量/天大于第一剂量/天。在一些实施方案中,第一剂量/天通过第一渗透递送装置递送,并且第二剂量/天通过第二渗透递送装置递送,并且

药物从至少第一或第二渗透递送装置的递送在至少约3个月的施用时期内是连续的。在一个实施方案中,第二剂量/天是第一剂量/天的至少2倍。进一步地,该方法可以包括至少再一个连续施用时期,相对于第二剂量/天,其提供至更高剂量/天的剂量按比例上升的药物。例如,通过取出第一渗透递送装置和植入第二渗透递送装置,或通过植入第二或另外的渗透递送装置,其中通过第一和第二渗透递送装置递送的总剂量导致所需剂量按比例上升,可以达到剂量按比例上升。

[0109] 在第六个方面,本发明涉及治疗需要治疗的受试者中的疾病或病状的方法,其包括终止药物的连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后在药物的约6个半衰期或更少内、在连续递送终止后在药物的约5个半衰期或更少内、在连续递送终止后在药物的约4个半衰期或更少内、或在连续递送终止后在药物的约3个半衰期或更少内,药物的浓度在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。药物半衰期的一些例子如下:艾塞那肽,约2.5小时;GLP-1,约2分钟;GIP,约5分钟;PYY,约8分钟;胰高血糖素,约6分钟;胃泌酸调节素,约6分钟;和GLP-2,约6分钟。在一些实施方案中,连续递送的终止包括从受试者中取出渗透递送装置。在一些实施方案中,药物通过放射性免疫测定或层析在血样中进行检测。

[0110] 在第七个方面,本发明涉及治疗需要治疗的受试者中的疾病或病状的方法,其包括以第一剂量/天的药物的第一连续施用时期,其随后为提供至第二剂量/天的剂量按比例上升的药物的第二连续施用时期,其中第二剂量/天大于第一剂量/天。在一些实施方案中,第一剂量/天通过第一渗透递送装置递送,并且第二剂量/天通过第二渗透递送装置递送,并且药物从至少第一或第二渗透递送装置的递送在至少约3个月的施用时期内是连续的。在一个实施方案中,第二剂量/天是第一剂量/天的至少2倍。进一步地,该方法可以包括至少一个另外的连续施用时期,相对于第二剂量/天,其提供至更高剂量/天的剂量按比例上升的药物。例如,通过取出第一渗透递送装置和植入第二渗透递送装置,或通过植入第二或另外的渗透递送装置,其中通过第一和第二(或进一步)渗透递送装置递送的总剂量导致所需剂量按比例上升,可以达到剂量按比例上升。本发明的这个方面(其包括药物的剂量按比例上升的多个、顺次连续施用时期)提供了相对于例如基于药物注射的剂量按比例上升,对于药物剂量按比例上升的改善耐受。

[0111] 在涉及治疗受试者中的疾病或病状的方法的本发明所有方面的实施方案中,示例性渗透递送装置包含下述:包含内和外表面以及第一个和第二开放末端的不透性储库;与储库的第一个开放末端处于密封关系的半透膜;在储库内且邻近半透膜的渗透发动机;邻近渗透发动机的活塞,其中所述活塞与储库的内表面形成可移动密封,活塞将储库分成第一室和第二室,所述第一室包含渗透发动机;药物制剂或包含药物的悬浮制剂,其中所述第二室包含药物制剂或悬浮制剂,并且所述药物制剂或悬浮制剂是可流动的;和插入储库的第二个开放末端中的扩散减速器,所述扩散减速器邻近悬浮制剂。在优选实施方案中,储库包含钛或钛合金。

[0112] 在涉及治疗受试者中的疾病或病状的方法的本发明所有方面的实施方案中,药物制剂可以包含药物和媒介物制剂。备选地,悬浮制剂用于该方法中,并且可以例如包括包含药物的颗粒制剂和媒介物制剂。用于在形成本发明的悬浮制剂中使用的媒介物制剂可以例如包括溶剂和聚合物。溶剂的例子包括但不限于苯甲酸苄酯、月桂醇乳酸酯、月桂醇或其组合。聚合物的例子是聚乙烯吡咯烷酮。在优选实施方案中,悬浮媒介物基本上由一种溶剂和

一种聚合物组成,例如溶剂苯甲酸苄酯和聚合物聚乙烯吡咯烷酮。

[0113] 渗透递送装置的储库可以例如包括钛或钛合金。

[0114] 在本发明的所有方面的实施方案中,植入的渗透递送装置可以用于提供皮下递送。

[0115] 在本发明的所有方面的实施方案中,连续递送可以例如是零级、受控的连续递送。

[0116] 3.0.0制剂和组合物

[0117] 用于在本发明的实践中使用的药物一般均匀地悬浮、溶解或分散在悬浮媒介物中,以形成悬浮制剂。

[0118] 3.1.0药物颗粒制剂

[0119] 在一个方面,本发明提供了用于药学用途的药物颗粒制剂。颗粒制剂一般包含药物且包括一种或多种稳定化组分。稳定化组分的例子包括但不限于碳水化合物、抗氧化剂、氨基酸、缓冲剂、无机化合物和表面活性剂。

[0120] 3.1.1示例性药物

[0121] 药物颗粒制剂包含药物。药物可以是任何生理学或药理学活性物质,特别是已知递送给人或动物体的那些。可以通过本发明的渗透递送系统递送的药物包括但不限于作用于下述的药物:外周神经、肾上腺素能受体、胆碱能受体、骨骼肌、心血管系统、平滑肌、血液循环系统、突触位点、神经效应器连接位点、内分泌和激素系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统、自身活性物质系统、消化和排泄系统、组胺系统或中枢神经系统。进一步地,可以通过本发明的渗透递送系统递送的药物包括但不限于用于治疗传染病、慢性疼痛、糖尿病、自身免疫病症、内分泌病症、代谢病症和风湿性病症的药物。

[0122] 合适的药物包括但不限于下述:肽、蛋白质、多肽(例如酶、激素、细胞因子)、多核苷酸、核蛋白、多糖、糖蛋白、脂蛋白、类固醇、镇痛药、局部麻醉药、抗菌剂、抗炎皮质类固醇、眼部药物、用于药学用途的其他小分子(例如病毒唑)、或这些种类的合成类似物、及其混合物。

[0123] 在一个实施方案中,优选药物包括大分子。此类大分子包括但不限于药理学活性肽、蛋白质、多肽、基因、基因产物、其他基因治疗试剂、或其他小分子。在优选实施方案中,大分子是肽、多肽或蛋白质。在本发明的实践中有用的众多肽、蛋白质或多肽在本文中描述。除所述肽、蛋白质或多肽外,这些肽、蛋白质或多肽的修饰也是本领域技术人员已知的,并且根据本文呈现的指导,可以用于本发明的实践中。此类修饰包括但不限于氨基酸类似物、氨基酸模拟物、类似多肽或衍生多肽。进一步地,本文公开的药物可以单独或组合配制或施用(例如使用药物的混合物或多种装置;美国专利公开号2009/0202608)。

[0124] 可以配制成本发明的药物颗粒制剂的蛋白质的例子包括但不限于下述:人生长激素;生长抑素;促生长激素、垂体生长激素、垂体生长激素类似物、生长调节素-C、垂体生长激素加上氨基酸、垂体生长激素加上蛋白质;滤泡刺激激素;促黄体激素、促黄体激素释放激素(LHRH)、LHRH类似物例如亮丙瑞林或乙酸亮丙瑞林、那法瑞林和戈舍瑞林、LHRH激动剂或拮抗剂;生长激素释放因子;降钙素;秋水仙碱;促性腺激素释放激素;促性腺激素例如绒毛膜促性腺激素;催产素、奥曲肽;血管加压素;促肾上腺皮质激素;表皮生长因子;成纤维细胞生长因子;血小板衍生的生长因子;转化生长因子;神经生长因子;泌乳刺激素;促皮质激素;赖氨酸加压素多肽例如促甲状腺激素释放激素;甲状腺刺激激素;分泌素;促胰酶素;脑

啡肽;胰高血糖素;肠降血糖素模拟物;内部分泌且经由血流分布的内分泌因子;等。

[0125] 可以配制成药物颗粒制剂的进一步蛋白质包括但不限于下述: α 抗胰蛋白酶;因子VII;因子VIII;因子IX和其他凝血因子;胰岛素和胰岛素相关化合物(例如等项胰岛素悬液、鱼精蛋白锌胰岛素悬液、珠蛋白锌胰岛素、长效锌胰岛素悬液);肽激素;肾上腺皮质刺激激素、甲状腺刺激激素和其他垂体激素;促红细胞生成素;生长因子例如粒细胞-集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、胰岛素样生长因子1;组织纤溶酶原激活物;CD4;1-脱氨基-8-D-精氨酸血管加压素;白细胞介素-1受体拮抗剂;肿瘤坏死因子、肿瘤坏死因子受体;肿瘤抑制蛋白质;胰酶;乳糖酶;细胞因子包括淋巴因子、趋化因子或白细胞介素例如白细胞介素-1、白细胞介素-2;细胞毒性蛋白质;过氧化物歧化酶;内部分泌且经由血流在动物中分布的内分泌因子;重组抗体、抗体片段、人源化抗体、单链抗体、单克隆抗体;高亲合性多聚体;等。

[0126] 本发明的一些实施方案包含肽激素的使用,例如肠降血糖素模拟物(例如GLP-1或艾塞那肽),以及其肽类似物和肽衍生物;PYY(也称为肽YY、肽酪氨酸酪氨酸),以及其肽类似物和肽衍生物,例如PYY(3-36);胃酸调节素,以及其肽类似物和肽衍生物;和胃抑肽(GIP),以及其肽类似物和肽衍生物。

[0127] 其他实施方案包含使用干扰素肽(例如 α 、 β 、 γ 、 λ 、 ω 、 τ 、共有区和变体干扰素,以及其肽类似物或肽衍生物例如加入聚乙二醇的形式,及其混合物;参见例如,The Interferons:Characterization and Application,by Anthony Meager(编辑),Wiley-VCH(2006年5月1日))。

[0128] GLP-1包括3种形式的肽,GLP-1(1-37)、GLP-1(7-37)和GLP-1(7-36)酰胺,以及GLP-1的肽类似物已显示刺激胰岛素分泌(即是促胰岛素的),其诱导细胞的葡萄糖摄取且导致血清葡萄糖浓度中的降低(参见例如,Mojsov,S.,Int.J.Peptide Protein Research,40:333-343(1992))。

[0129] 证实促胰岛素作用的众多GLP-1肽衍生物和肽类似物是本领域已知的(参见例如,美国专利号5,118,666;5,120,712;5,512,549;5,545,618;5,574,008;5,574,008;5,614,492;5,958,909;6,191,102;6,268,343;6,329,336;6,451,974;6,458,924;6,514,500;6,593,295;6,703,359;6,706,689;6,720,407;6,821,949;6,849,708;6,849,714;6,887,470;6,887,849;6,903,186;7,022,674;7,041,646;7,084,243;7,101,843;7,138,486;7,141,547;7,144,863;和7,199,217),以及在临床试验中(例如他司鲁泰和阿必鲁泰)。在本发明的实践中有用的GLP-1肽衍生物的一个例子是 **Victoza®**(Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd DK)(利拉鲁肽;美国专利号6,268,343、6,458,924、7,235,627)。每天一次可注射 **Victoza®**(利拉鲁肽)在美国、欧洲和日本是商购可得的。为了本文提及的容易,具有促胰岛素活性的GLP-1肽、GLP-1肽衍生物和GLP-1肽类似物家族统称为“GLP-1”。

[0130] 分子艾塞那肽具有exendin-4的氨基酸序列(Kolterman O.G.,等人,J.Clin.Endocrinol.Metab.88(7):3082-9(2003)),并且通过化学合成或重组表达产生。每天2次可注射艾塞那肽在美国和欧洲是商购可得的,并且在商品名 **Byetta®**(Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA)下销售。Exendin-3和exendin-4是本领域已知的,并且最初从毒蜥属物种(Heloderma spp.)中分离(Eng,J.,等人,J.Biol.Chem., 265:20259-62(1990);Eng,J.,等人,J.Biol.Chem., 267:7402-05(1992))。已提出exendin-

3和exendin-4用于治疗2型糖尿病和预防高血糖症的用途(参见例如,美国专利号5,424,286)。众多艾塞那肽肽衍生物和肽类似物(包括例如exendin-4激动剂)是本领域已知的(参见例如,美国专利号5,424,286;6,268,343;6,329,336;6,506,724;6,514,500;6,528,486;6,593,295;6,703,359;6,706,689;6,767,887;6,821,949;6,849,714;6,858,576;6,872,700;6,887,470;6,887,849;6,924,264;6,956,026;6,989,366;7,022,674;7,041,646;7,115,569;7,138,375;7,141,547;7,153,825;和7,157,555)。在本发明的实践中有用的艾塞那肽衍生物的一个例子是处于临床试验中的利西拉来(也称为ZP10, AVE0010)(参见例如,美国专利号6,528,486)。为了本文提及的容易,艾塞那肽(例如包括exendin-3、exendin-4和exendin-4-酰胺)、艾塞那肽衍生物和艾塞那肽类似物家族统称为“艾塞那肽”。

[0131] PYY是36氨基酸残基肽酰胺。PYY抑制肠能动性性和血液流量(Laburthe, M, Trends Endocrinol Metab. 1(3):168-74(1990), 介导肠分泌(Cox, H.M, 等人, Br J Pharmacol 101(2):247-52(1990); Playford, R.J, 等 Lancet 335(8705):1555-7(1990)), 且 刺激净吸收(MacFayden, R.J, 等人 Neuropeptides 7(3):219-27(1986))。已鉴定了2种主要体内变体PYY(1-36)和PYY(3-36)(例如, Eberlein, G.A, 等人 Peptides 10(4), 797-803(1989))。PYY的序列以及其肽类似物和肽衍生物是本领域已知的(例如, 美国专利号5,574,010和5,552,520)。

[0132] 胃酸调节素是在结肠中发现的天然存在的37氨基酸肽激素, 已发现其抑制胃口且促进体重减轻(Wynne K, 等人, Int J Obes (Lond) 30(12):1729-36(2006))。胃酸调节素的序列以及其肽类似物和肽衍生物是本领域已知的(例如, Bataille D, 等人, Peptides 2(Suppl 2):41-44(1981); 以及美国专利公开号2005/0070469和2006/0094652)。

[0133] GIP是促胰岛素肽激素(Efendic, S., 等人, Horm Metab Res. 36:742-6(2004)), 并且响应吸收的脂肪和碳水化合物通过十二指肠和空肠的粘膜分泌, 其刺激胰腺分泌胰岛素。GIP作为生物学活性的42-氨基酸肽循环。GIP也称为葡萄糖依赖性促胰岛素蛋白质。GIP是42-氨基酸胃肠调节肽, 其在葡萄糖的存在下刺激来自胰腺β细胞的胰岛素分泌(Tseng, C, 等人, PNAS 90:1992-1996(1993))。GIP的序列以及其肽类似物和肽衍生物是本领域已知的(例如, Meier J.J., Diabetes Metab Res Rev. 21(2):91-117(2005); Efendic S., Horm Metab Res. 36(11-12):742-6(2004))。

[0134] 某些肽的半衰期的例子如下: 艾塞那肽, 约2.5小时; GLP-1, 约2分钟; GIP, 约5分钟; PYY, 约8分钟; 胰高血糖素, 约6分钟; 胃酸调节素, 约6分钟; 和GLP-2, 约6分钟。

[0135] 用于在本发明的实践中使用的药物颗粒制剂使用艾塞那肽进行例示。该例子不预期是限制性的。

[0136] 在另一个实施方案中, 优选药物包括小分子。在本发明的实践中可以使用的药物的例子包括但不限于下述: 化疗药物; 催眠药和镇静药例如戊巴比妥钠、苯巴比妥、司可巴比妥、戊硫代巴比妥、通过二乙基异戊酰胺和α-溴-异戊酰脲例示的酰胺以及尿素、乌拉坦或二硫 烷; 杂环催眠药例如二氧代哌啶和戊二酰亚胺; 抗抑郁药例如异卡波肼、尼亚拉胺、苯乙肼、丙咪嗪、反苯环丙胺、帕吉林; 安神药例如氯丙嗪、丙嗪、氯非那嗪、利血平、地舍平、甲丙氨酯、苯二氮卓例如氯氮卓; 抗惊厥药例如扑米酮、二苯乙内酰脲、乙苯妥英、苯丁酰脲、乙琥胺; 肌肉松弛药和抗帕金森药例如美芬新、美索巴莫(methocarbomal)、苯海索、比哌立登、左旋多巴也称为L-多巴和L-β-3-4-二羟基苯丙氨酸; 镇痛药例如吗啡、可待因、

哌替啶、烯丙吗啡；解热药和抗炎剂例如阿司匹林、水杨酰胺、水杨酸钠、萘普生、布洛芬；局部麻醉药例如普鲁卡因、利多卡因、纳依卡因、哌罗卡因、丁卡因、二丁卡因；镇痉药和抗溃疡病药例如阿托品、东莨菪碱、甲东莨菪碱、奥芬铵、罂粟碱，前列腺素例如PGE₁、PGE₂、PGF_{1α}、PGF_{2α}、PGA；抗微生物剂例如青霉素、四环素、氧四环素、氯四环素、氯霉素、磺胺、四环素、杆菌肽、氯四环素、红霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福布汀、利福喷汀、环丝氨酸、乙硫异烟胺、链霉素、阿米卡星/卡那霉素、卷曲霉素、对氨基水杨酸、左氧氟沙星、莫西沙星和加替沙星；抗疟药例如4-氨基喹啉、8-氨基喹啉、乙胺嘧啶、氯喹、磺胺多辛-乙胺嘧啶；甲氯喹；阿托伐醌-氯胍；奎宁；多西环素；青蒿素（倍半萜内酯）和衍生物；抗利什曼病试剂（例如，葡甲胺锑酸盐、葡萄糖酸锑钠、两性霉素、米替福新和巴龙霉素）；抗锥虫病试剂（例如，苄硝唑和硝呋替莫）；抗阿米巴病试剂（例如，甲硝唑、替硝唑和呋喃二氯尼特）；抗原生动物病试剂（例如，依氟鸟氨酸、呋喃唑酮、美拉肿醇、甲硝唑、奥硝唑、硫酸巴龙霉素、喷他脒、乙胺嘧啶和替硝唑）；激素试剂例如泼尼松龙、可的松、皮质醇和曲安西龙、雄激素类固醇（例如，甲睾酮、氟甲睾酮）、雌激素类固醇（例如，17-β-雌二醇和炔雌醇）、孕激素类固醇（例如，17-α-乙酸羟孕酮、19-降孕酮、炔诺酮）；拟交感神经药例如肾上腺素、苯丙胺、麻黄碱、去甲肾上腺素；心血管药物例如普鲁卡因胺、亚硝酸异戊酯、硝酸甘油、双嘧达莫、硝酸钠、甘露醇硝酸酯；利尿药例如乙酰唑胺、氯噻嗪、氟甲噻嗪；抗寄生虫药例如羟萘苄芬宁、双氯酚、enitabas、氨苯砒；赘生物试剂例如氮芥（mechlorethamine）、尿嘧啶氮芥、5-氟尿嘧啶、6-硫代鸟嘌呤和丙卡巴肼；降血糖药例如甲苯磺丁脲、乙酸己脲、妥拉磺脲、氯磺丙脲；营养剂例如维生素、必需氨基酸和必需脂肪；眼药物例如匹鲁卡品碱、匹鲁卡品盐酸盐、匹鲁卡品硝酸盐；抗病毒药物例如disoproxil延胡索酸盐、阿昔洛韦、西多福韦、二十二醇、泛昔洛韦、福米韦生、膦甲酸、更昔洛韦、碘苷、喷昔洛韦、曲氟尿苷、曲金刚胺、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、阿糖腺苷、金刚烷胺、阿比朵尔、奥司他韦、培拉米韦、金刚烷乙胺、扎那米韦、阿巴卡韦、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、替诺福韦、依法韦仑、地拉韦定、奈韦拉平、洛韦胺、氨普那韦、阿扎那韦、达卢那韦、呋山那韦、茆地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、替拉那韦、恩夫韦地、阿德福韦、福米韦生、咪喹莫特、肌苷、鬼臼毒素、病毒唑、viramidine、特异性靶向病毒表面蛋白质或病毒受体的融合阻断剂（例如gp-41抑制剂（T-20）、CCR-5抑制剂）；抗恶心药例如东莨菪碱、茶苯海明）；碘苷、氢化可的松、依色林、二乙氧磷酰硫胆碱、碘化物以及其他有利药物。

[0137] 药物还可以以多种形式包括但不限于下述：不荷电分子；分子复合物的组分；和药理学可接受的盐例如盐酸盐、氢溴化物、硫酸盐、月桂酸盐、棕榈酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硼酸盐、乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、油酸盐或水杨酸盐。对于酸性药物，可以采用金属、胺或有机阳离子例如季铵的盐。此外，也可以在本文中使用具有适合于本发明目的的溶解性特征的药物的简单衍生物，例如酯、醚、酰胺等。

[0138] 上述药物和本领域技术人员已知的其他药物在用于多种病状的治疗方法中是有用的，所述病状包括但不限于下述：慢性疼痛、血友病和其他血液病症、内分泌病症、代谢病症、风湿性病症、糖尿病（包括1型和2型糖尿病）、白血病、肝炎、肾衰竭、传染病（包括细菌感染、病毒感染（例如，通过人免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、黄热病毒、西尼罗河病毒、登革病毒、马尔堡病毒、埃博拉病毒等的感染）和寄生虫感染）、遗传性疾病（例如脑苷酶（缺乏症和腺苷脱氨酶缺乏症）、高血压、脓毒性休克、自身免疫病（例如，格雷夫斯

病、全身性红斑狼疮、多发性硬化和类风湿性关节炎)、休克和消瘦病症、囊性纤维化、乳糖不耐受、克罗恩氏病、炎性肠病、胃肠癌(包括结肠癌和直肠癌)、乳腺癌、白血病、肺癌、膀胱癌、肾癌、非何杰金淋巴瘤、胰腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌及其他癌症。进一步地,上述试剂中的一些用于治疗要求长期治疗的传染病,包括但不限于肺结核、疟疾、利什曼病、锥虫病(非洲锥虫病和美洲锥虫病)和寄生蠕虫。

[0139] 药物颗粒制剂中药物的量是递送试剂的治疗有效量所需的量,以达到药物待递送于其的受试者中的所需治疗结果。在实践中,这将取决于此类变量而改变,例如如特定试剂、病状的严重性和所需疗效。有利试剂及其剂量单位的量是现有技术Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,第11版(2005),McGraw Hill; Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,(1995),Mack Publishing Co.;和Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,1.00版(2005),Lippincott Williams &Wilkins中已知的。进一步地,高度浓缩的药物颗粒在美国专利公开号2010/0092566中描述。一般地对于渗透递送系统,包含药物制剂的室的容积是约100 μ l-约1000 μ l、更优选约140 μ l-约200 μ l。在一个实施方案中,包含药物制剂的室的容积是约150 μ l。

[0140] 本发明的药物颗粒制剂优选在递送温度在化学和物理上稳定至少1个月、优选至少3个月、更优选至少6个月、更优选至少12个月。递送温度一般是正常人体温度,例如约37 $^{\circ}$ C,或略微更高,例如约40 $^{\circ}$ C。进一步地,本发明的药物颗粒制剂优选在贮存温度在化学和物理上稳定至少3个月、优选至少6个月、更优选至少12个月。贮存温度的例子包括冰箱温度,例如约5 $^{\circ}$ C;或室温,例如约25 $^{\circ}$ C。

[0141] 如果在递送温度在约3个月后、优选在约6个月后、优选在约12个月后,以及在贮存温度在约6个月后、在约12个月后、和优选在约24个月后,形成药物颗粒的小于约25%、优选小于约20%、更优选小于约15%、更优选小于约10%、和更优选小于约5%分解产物,那么药物颗粒制剂可以视为化学上稳定的。

[0142] 如果在递送温度在约3个月后、优选在约6个月后,以及在贮存温度约6个月、优选约12个月,形成药物的小于约10%、优选小于约5%、更优选小于约3%、更优选小于约1%聚集物,那么药物颗粒制剂可以视为物理上稳定的。

[0143] 当药物颗粒制剂中的药物是蛋白质时,蛋白质溶液维持在冷冻条件且冻干或喷雾干燥至固态。 T_g (玻璃转化温度)可以是在达到蛋白质的稳定组合物中考虑的一个因素。虽然不预期受任何具体理论束缚,但高 T_g 无定形固体的形成稳定肽、多肽或蛋白质的理论已用于制药工业中。一般地,如果无定形固体具有更高 T_g 例如100 $^{\circ}$ C,那么当贮存于室温或甚至40 $^{\circ}$ C时,肽产物将不具有流动性,因为贮存温度低于 T_g 。使用分子信息的计算已显示,如果玻璃转化温度超过50 $^{\circ}$ C的贮存温度,那么对于分子存在零流动性。分子的零流动性与更佳的稳定性关联。 T_g 还取决于产物制剂中的水分浓度。一般地,水分越多,组合物的 T_g 越低。

[0144] 相应地,在本发明的一些方面,具有更高 T_g 的赋形剂可以包括在蛋白质制剂中以改善稳定性,例如蔗糖($T_g=75^{\circ}$ C)和海藻糖($T_g=110^{\circ}$ C)。优选地,使用加工过程例如喷雾干燥、冻干、脱水、冷冻干燥、研磨、造粒、超声滴制备、结晶、沉淀或本领域可用于由组分混合物形成颗粒的其他技术,颗粒制剂可形成颗粒。在本发明的一个实施方案中,颗粒是喷雾干

燥的。颗粒优选在形状和大小中是基本上均匀的。

[0145] 颗粒一般具有这样的大小,从而使得它们可以经由可植入的渗透药物递送装置进行递送。颗粒的均匀形状和大小一般帮助提供来自此类递送装置的一致和均匀的释放速率;然而,也可以使用具有非正态粒径分布概况的颗粒制剂。例如,在具有递送孔口的典型可植入的渗透递送装置中,颗粒的大小小于约30%,更优选小于约20%,更优选小于约10%递送孔口的直径。在用于与渗透递送系统一起使用的颗粒制剂的实施方案中,其中植入物的递送孔口直径是约0.5mm,粒径可以是例如小于约150微米-约50微米。在用于与渗透递送系统一起使用的颗粒制剂的实施方案中,其中植入物的递送孔口直径是约0.1mm,粒径可以是例如小于约30微米-约10微米。在一个实施方案中,孔口是约0.25mm(250微米),并且粒径是约2微米-约5微米。

[0146] 一般地,当掺入悬浮媒介物中时,颗粒制剂的颗粒在小于约3个月内不沉降,优选在小于约6个月内不沉降,更优选在小于约12个月内不沉降,更优选在递送温度在小于约24个月内不沉降,并且最优选在递送温度在小于约36个月内不沉降。悬浮媒介物一般具有约5,000-约30,000泊、优选约8,000-约25,000泊、更优选约10,000-约20,000泊的粘度。在一个实施方案中,悬浮媒介物具有约15,000泊加上或减去约3,000泊的粘度。一般来说,更小的颗粒在粘性悬浮媒介物中趋于具有比更大的颗粒更低的沉降速率。相应地,具有微米至纳米大小的颗粒一般是希望的。基于模拟建模研究,在粘性悬浮制剂中,本发明的约2微米-约7微米的颗粒在室温将不沉降至少20年。在用于可植入的渗透递送装置的本发明的颗粒制剂的实施方案中,包含大小小于约50微米、更优选小于约10微米、更优选在约2微米-约7微米范围中的颗粒。

[0147] 在一个实施方案中,如上所述,药物颗粒制剂包含药物、一种或多种稳定剂和任选地缓冲剂。稳定剂可以是例如碳水化合物、抗氧化剂、氨基酸、缓冲剂、无机化合物或表面活性剂。考虑到本说明书的教导,基于稳定剂和缓冲剂的活性以及制剂的所需特征,在颗粒制剂中稳定剂和缓冲剂的量可以在实验上进行测定。一般地,在制剂中碳水化合物的量通过聚集关注进行测定。一般而言,碳水化合物量不应太高,以便避免在水的存在下促进晶体生长,由于与药物未结合的过量碳水化合物。一般地,在制剂中抗氧化剂的量通过氧化关注(oxidation concerns)进行测定,而制剂中氨基酸的量通过氧化关注和/或在喷雾干燥过程中颗粒的可成形性进行测定。一般地,在制剂中缓冲剂的量通过加工前关注、稳定性关注和在喷雾干燥过程中颗粒的可成形性进行测定。当所有赋形剂溶解时,可能需要缓冲剂以在加工例如溶液制备和喷雾干燥的过程中稳定化药物。

[0148] 可以在颗粒制剂中包括的碳水化合物的例子包括但不限于单糖(例如,果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖和山梨糖)、二糖(例如,乳糖、蔗糖、海藻糖和纤维二糖)、多糖(例如,棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、右旋糖酐和淀粉)、和糖醇(无环多元醇;例如甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、拉克替醇、木糖醇、山梨糖醇、吡喃糖苷(pyranosyl)山梨糖醇和肌醇)。优选碳水化合物包括二糖和/或非还原糖例如蔗糖、海藻糖和棉子糖。

[0149] 可以在颗粒制剂中包括的抗氧化剂的例子包括但不限于甲硫氨酸、抗坏血酸、硫代硫酸钠、过氧化氢酶、铂、乙二胺四乙酸(EDTA)、柠檬酸、半胱氨酸、硫代甘油、巯基乙酸、硫代山梨糖醇、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯和没食子酸丙酯。进一步地,容易氧化的氨基酸可以用作抗氧化剂,例如半胱氨酸、甲硫氨酸和色氨酸。优选抗氧化剂是甲硫氨酸。

[0150] 可以在颗粒制剂中包括的氨基酸的例子包括但不限于精氨酸、甲硫氨酸、甘氨酸、组氨酸、丙氨酸、L-亮氨酸、谷氨酸、异亮氨酸、L-苏氨酸、2-苯胺、缬氨酸、正缬氨酸、果仁糖、苯丙氨酸、色氨酸、丝氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、酪氨酸、赖氨酸和正亮氨酸。优选氨基酸包括容易氧化的那些,例如半胱氨酸、甲硫氨酸和色氨酸。

[0151] 可以在颗粒制剂中包括的缓冲剂的例子包括但不限于柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐、磷酸盐、马来酸盐、tris、乙酸盐、碳水化合物和gly-gly。优选缓冲剂包括柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐和tris。

[0152] 可以在颗粒制剂中包括的无机化合物的例子包括但不限于NaCl、Na₂SO₄、NaHCO₃、KCl、KH₂PO₄、CaCl₂和MgCl₂。

[0153] 此外,颗粒制剂可以包括其他赋形剂例如表面活性剂和盐。表面活性剂的例子包括但不限于聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、**PLURONIC®** (BASF Corporation, Mount Olive, NJ) F68和十二烷基硫酸钠(SDS)。盐的例子包括但不限于氯化钠、氯化钙和氯化镁。

[0154] 在颗粒制剂中包括的所有组分对于在哺乳动物特别是人中的药学用途一般是可接受的。

[0155] 总之,所选择的药物或药物的组合配制成以固态的干燥粉末,这保存药物的最大限度化学和生物学稳定性。颗粒制剂提供在高温的长期贮存稳定性,并且因此允许给受试者递送稳定和生物学有效药物用于延长时间段。

[0156] 3.2.0媒介物制剂和悬浮制剂

[0157] 在一个方面,悬浮媒介物提供药物颗粒制剂在其中分散的稳定环境。药物颗粒制剂在悬浮媒介物中是化学和物理上稳定的(如上所述)。悬浮媒介物一般包含一种或多种聚合物和一种或多种溶剂,其形成具有足够粘度的溶液,以均匀悬浮包含药物的颗粒。悬浮媒介物可以包括进一步组分,包括但不限于表面活性剂、抗氧化剂和/或在媒介物中可溶的其他化合物。

[0158] 悬浮媒介物的粘度一般足以阻止药物颗粒制剂在贮存和递送方法中使用的过程中沉降,例如在可植入的、渗透递送装置中。悬浮媒介物是生物可降解的,因为悬浮媒介物响应生物学环境经过一段时间崩解或分解,而药物颗粒溶解于生物学环境中并且颗粒中的活性药学成分(即,药物)被吸收。

[0159] 聚合物溶解于其中的溶剂可以影响悬浮制剂的特征,例如在贮存过程中药物颗粒制剂的行为。溶剂可以与聚合物组合进行选择,从而使得在与水环境接触后,所得到的悬浮媒介物显示出相分离。在本发明的一些实施方案中,溶剂可以与聚合物组合进行选择,从而使得在与具有小于约10%水的水环境接触后,所得到的悬浮媒介物显示出相分离。

[0160] 溶剂可以是与水不混溶的可接受的溶剂。溶剂还可以这样进行选择,从而使得聚合物在溶剂中以高浓度可溶,例如以大于约30%的聚合物浓度。在本发明的实践中有用的溶剂的例子包括但不限于月桂醇、苯甲酸苄酯、苯甲醇、月桂醇乳酸酯、癸醇(也称为癸基醇)、乳酸乙基己酯和长链(C₈-C₂₄)脂肪醇、酯或其混合物。在悬浮媒介物中使用的溶剂可以是“干燥的”,因为它具有低含水量。用于在悬浮媒介物的配制中使用的优选溶剂包括月桂醇乳酸酯、月桂醇、苯甲酸苄酯及其混合物。

[0161] 用于配制本发明的悬浮媒介物的聚合物的例子包括但不限于聚酯(例如,聚乳酸或聚乳酸聚乙醇酸)、包含吡咯烷酮的聚合物(例如具有分子量范围为约2,000-约1,000,

000的聚乙烯吡咯烷酮)、不饱和醇的酯或醚(例如,乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物或其混合物。聚乙烯吡咯烷酮可以通过其K值(例如,K-17)进行表征,所述K值是粘度指数。在一个实施方案中,聚合物是具有2,000-1,000,000分子量的聚乙烯吡咯烷酮。在一个优选实施方案中,聚合物是聚乙烯吡咯烷酮K-17(一般具有7,900-10,800的近似平均分子量范围)。在悬浮媒介物中使用的聚合物可以包括一种或多种不同聚合物,或可以包括不同级别的单一聚合物。在悬浮媒介物中使用的聚合物还可以是干燥的或具有低含水量。

[0162] 一般来说,基于所需性能特征,在本发明中使用的悬浮媒介物可以在组成方面不同。在一个实施方案中,悬浮媒介物可以包含约40重量%-约80重量%的一种或多种聚合物和约20重量%-约60重量%的一种或多种溶剂。悬浮媒介物的优选实施方案包括由以下述比组合的一种或多种聚合物和一种或多种溶剂形成的媒介物:约25重量%溶剂和约75重量%聚合物;约50重量%溶剂和约50重量%聚合物;约75重量%溶剂和约25重量%聚合物。相应地,在一些实施方案中,悬浮媒介物可以包含所选组分,并且在其他实施方案中,基本上由所选组分组成。

[0163] 悬浮媒介物可以显示出牛顿行为。悬浮媒介物一般配制为提供对于预定时间段维持颗粒制剂的均匀分散的粘度。这帮助促进制备适合于提供药物颗粒制剂中含有的药物的受控递送的悬浮制剂。取决于所需应用、颗粒制剂的大小和类型、和颗粒制剂在悬浮媒介物中的装载,可以改变悬浮媒介物的粘度。通过改变使用的溶剂或聚合物的类型或相对量,可以改变悬浮媒介物的粘度。

[0164] 悬浮媒介物可以具有范围为约100泊-约1,000,000泊、优选约1,000泊-约100,000泊的粘度。在优选实施方案中,悬浮媒介物一般在33℃具有约5,000-约30,000泊、优选约8,000-约25,000泊、更优选约10,000-约20,000泊的粘度。在一个实施方案中,悬浮媒介物在33℃具有约15,000泊加上或减去约3,000泊的粘度。在33℃,以 10^{-4} /秒的剪切率,使用平行板流变仪,可以测量粘度。

[0165] 当与水环境接触时,悬浮媒介物可以显示出相分离;然而,一般地悬浮媒介物基本上不显示出根据温度的相分离。例如,在范围为约0℃-约70℃的温度时和在温度循环例如从4℃到37℃到4℃循环后,悬浮媒介物一般不显示出相分离。

[0166] 悬浮媒介物可以通过在干燥条件下例如在干燥箱中组合聚合物和溶剂进行制备。聚合物和溶剂可以在升高的温度例如约40℃到约70℃下进行组合,并且允许液化且形成单相。成分可以在真空下掺和,以去除由干燥成分产生的气泡。成分可以使用设为约40rpm速度的常规混合器例如双螺旋叶片或类似混合器进行组合。然而,更高的速度也可以用于混合成分。一旦达到成分的液体溶液,悬浮媒介物就可以冷却至室温。示差扫描量热法(DSC)可以用于验证悬浮媒介物是单相。进一步地,媒介物的组分(例如,溶剂和/或聚合物)可以进行处理,以基本上减少或基本上去除过氧化物(例如通过用甲硫氨酸处理;参见例如,美国专利申请公开号2007-0027105)。

[0167] 将药物颗粒制剂加入悬浮媒介物中,以形成悬浮制剂。在一些实施方案中,悬浮制剂可以包含药物颗粒制剂和悬浮媒介物,并且在其他实施方案中,基本上由药物颗粒制剂和悬浮媒介物组成。

[0168] 悬浮制剂可以通过将颗粒制剂分散在悬浮媒介物中进行制备。悬浮媒介物可以进行加热,并且在干燥条件下将颗粒制剂加入悬浮媒介物中。成分可以在真空下在升高的温

度例如约40℃-约70℃进行混合。成分可以以足够的速度例如约40rpm-约120rpm,和足够的时间量例如约15分钟进行混合,以达到颗粒制剂在悬浮媒介物中的均匀分散。混合器可以是双螺旋叶片或其他合适的混合器。所得到的混合物可以从混合器中取出,在干燥容器中密封以阻止水污染悬浮制剂,并且在进一步使用前,例如装载到可植入的药物递送装置、单位剂量容器或多剂量容器内,允许冷却至室温。

[0169] 悬浮制剂一般具有小于约10重量%、优选小于约5重量%和更优选小于约4重量%的总体含水量。

[0170] 在优选实施方案中,本发明的悬浮制剂是基本上同质和可流动的,以提供药物颗粒制剂从渗透递送装置到受试者的递送。

[0171] 总之,悬浮媒介物的组分提供生物相容性。悬浮媒介物的组分提供合适的化学物理性质,以形成药物颗粒制剂的稳定悬液。这些性质包括但不限于下述:悬液的粘度;媒介物的纯度;媒介物的残留水分;媒介物的密度;与干粉的相容性;与可植入装置的相容性;聚合物的分子量;媒介物的稳定性;以及媒介物的疏水性和亲水性。例如,通过变动媒介物组成和操纵在悬浮媒介物中使用的组分的比,可以操纵且控制这些性质。

[0172] 4.0.0悬浮制剂的递送

[0173] 本文描述的悬浮制剂可以在可植入的、渗透药物递送装置中使用,以提供在延长的时间段内例如在经过数周、数月或直到约1年或更多,化合物的零级、连续、受控和持续递送。此类可植入的渗透药物递送装置一般能够在所需时间段内以所需流速递送包含药物的悬浮制剂。悬浮制剂可以通过常规技术装载到可植入的、渗透药物递送装置。

[0174] 可以选择剂量和递送速率,以达到在植入装置后在受试者内一般在药物的小于约6个半衰期内药物的所需血液浓度。药物的血液浓度选择为给出药物的最佳疗效,同时避免可能通过药物的过量浓度诱导的不希望的副作用,同时避免可能诱导与药物的峰或谷血浆浓度相关的副作用的峰和谷。

[0175] 可植入的、渗透药物递送装置一般包括具有至少一个孔口的储库,通过所述孔口递送悬浮制剂。悬浮制剂可以贮存于储库内。在优选实施方案中,可植入的、渗透药物递送装置是渗透递送装置,其中药物的递送是渗透压驱动的。某些渗透递送装置及其组分部分已得到描述,例如 **DUROS®**递送装置或类似装置(参见例如,美国专利号5,609,885;5,728,396;5,985,305;5,997,527;6,113,938;6,132,420;6,156,331;6,217,906;6,261,584;6,270,787;6,287,295;6,375,978;6,395,292;6,508,808;6,544,252;6,635,268;6,682,522;6,923,800;6,939,556;6,976,981;6,997,922;7,014,636;7,207,982;7,112,335;7,163,688;美国专利公开号2005/0175701、2007/0281024、2008/0091176和2009/0202608)。 **DUROS®**递送装置一般由圆柱状储库组成,所述圆柱状储库含有渗透发动机、活塞和药物制剂。储库在一个末端上用控制速率、半透膜加帽,并且在另一个末端上用扩散减速器加帽,包含药物的悬浮制剂通过所述扩散减速器从药物储库中释放。活塞分离药物制剂与渗透发动机,且利用密封以阻止渗透发动机区室中的水进入药物储库。与药物制剂结合,扩散减速器设计为阻止体液通过孔口进入药物储库。

[0176] 基于渗透原理, **DUROS®**装置以预定速率释放药物。细胞外液体通过直接进入盐发动机内的半透膜进入 **DUROS®**装置,所述发动机扩张以缓慢和一致的递送速率驱动活塞。活塞的移动迫使药物制剂以预定剪切率通过孔口或出口被释放。在本发明的一个实施

方案中，**DUROS®**装置的储库装载有悬浮制剂，其中所述装置能够在延长的时间段内（例如约1、约3、约6、约9、约10或约12个月）将悬浮制剂以预定的、治疗有效的递送速率递送给受试者。

[0177] 来自渗透递送装置的药物释放速率一般给受试者提供药物的预定靶剂量，例如在经过一天过程递送的治疗有效的日剂量；即，来自装置的药物释放速率对受试者提供药物以治疗浓度的基本稳态递送。

[0178] 一般地，对于渗透递送装置，包含有利试剂制剂的有利试剂室的容积是约100 μ l—约1000 μ l、更优选约120 μ l—约500 μ l、更优选约150 μ l—约200 μ l。

[0179] 一般地，渗透递送装置例如皮下植入受试者内，以提供基本药物递送。一种或多种装置可以皮下植入单或双臂（例如在上臂内、外或 后面）或腹部内。在腹部区域中的优选定位在肋骨下和在皮带线(belt line)上延伸的区域中的腹部皮肤下。为了提供用于将一种或多种渗透递送装置植入腹部内的多个定位，腹壁可以如下分成4个象限：在右侧肋骨下5–8厘米和对于中线右侧约5–8厘米延伸的右上象限，在皮带线上5–8厘米和对于中线右侧约5–8厘米延伸的右下象限，在左侧肋骨下5–8厘米和对于中线左侧约5–8厘米延伸的左上象限，和在皮带线上5–8厘米和对于中线左侧约5–8厘米延伸的左下象限。这提供用于在一次或多次机会植入一种或多种装置的多个可用定位。渗透递送装置的植入和取出一般通过医学专业人员使用局部麻醉（例如，利多卡因）执行。

[0180] 通过从受试者中取出渗透递送装置的治疗终止是直接了当的，并且提供了立即停止对受试者的药物递送的重要优点。

[0181] 悬浮制剂还可以用于输注泵中，例如 **ALZET®** (DURECT Corporation, Cupertino CA) 渗透泵，其是用于实验动物（例如，小鼠和大鼠）的连续给药的微型输注泵。

[0182] 5.0.0本发明的一些方面的示例性优点

[0183] 在一个方面，本发明涉及例如通过使用可植入的渗透递送装置，用肠降血糖素模拟物（例如艾塞那肽）的连续递送的治疗方法。本文描述的实验已证实使用可植入的渗透递送装置的艾塞那肽连续递送对于需要治疗的受试者提供下述利益：治疗2型糖尿病、改善升胰岛素控制（如例如通过葡萄糖水平、HbA1c和/或果糖胺测量的）、减少HbA1c、减少空腹血糖、减少餐后血糖水平、减少相对于每天2次注射的不利胃肠事件（例如恶心和呕吐）、体重减轻、减少LDL-C、减少收缩压、治疗高血压、减少果糖胺水平和对于经历治疗的受试者改善生活质量。

[0184] 此外，肠降血糖素模拟物（例如，艾塞那肽）的连续递送可以用于下述方法的实践中：治疗肥胖、控制食欲、减少热量摄入、减少食物摄入、抑制食欲、诱导厌食症、治疗葡萄糖耐量受损、治疗餐后高血糖症、治疗餐后倾倒综合征、治疗高血糖病状、减少甘油三酯、减少胆固醇、增加尿流量、降低尿中的钾浓度、减轻毒性血容量过多、诱导快速利尿、手术前患者准备、手术后患者处理、增加肾血浆流量和肾小球滤过率、治疗在妊娠过程中的先兆子痫或子痫、增加心肌收缩力、治疗肾衰竭、治疗充血性心力衰竭、治疗肾病变综合征、治疗肺水肿、治疗全身性水肿、治疗肝硬化、治疗葡萄糖耐量受损、治疗前期糖尿病（高于正常但仍未足够高至诊断为糖尿病的血糖水平）、治疗1型糖尿病（例如，与胰岛素组合）、减少由于葡萄糖耐量受损的心血管事件危险、减少由于葡萄糖耐量受损的脑血管事件危险、延迟糖尿病进展、改善糖尿病、延迟糖尿病发作、诱导 β 细胞再生、恢复血糖量正常、提供血糖正常

控制、治疗外周血管疾病、治疗急性冠脉综合征、治疗心肌病、治疗妊娠糖尿病、治疗多囊卵巢综合征、治疗或预防肾病变、和治疗通过多种疾病或病状诱导的糖尿病(例如,类固醇诱导的糖尿病、人免疫缺陷病毒治疗诱导的糖尿病、在成人中的潜伏自身免疫型糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝疾病、未察觉的低血糖症、限制性肺疾病、慢性阻塞性肺疾病、脂肪萎缩和代谢综合征)。

[0185] 本发明还提供了具有下述优点的用于递送肠降血糖素模拟物的治疗方法。来自例如渗透递送装置的连续递送确保关于受试者的100%治疗顺应,且避免关于每天2次、每天、每周或甚至每月注射的需要,因为本文描述的装置可以递送肠降血糖素模拟物直到约1年或更多的时间段。自注射的避免对于晕针的受试者是特别有利的。进一步地,用于连续递送的可植入装置的使用提供了治疗方便且避免例如与用餐的时间安排冲突,并且还消除了通过注射的药物施用的不方便,例如当受试者在公共场合中或忙于日常活动时。此外,药物的频繁自施用提醒受试者其疾病状况且携带与疾病和/或治疗有关的小斑;而来自植入的渗透装置的药物连续递送可以为受试者提供来自此类提醒和小斑的某些暂缓。

[0186] 本发明还提供了以先前认为高于可耐受的剂量水平的肠降血糖素模拟物的剂量水平治疗受试者的方法。例如,艾塞那肽的连续递送在本文中描述用于以至少高达80mcg/天耐受的剂量。

[0187] 在另一个方面,本发明提供了剂量按比例上升的方法。在一个实施方案中,提供了用于连续递送药物例如肠降血糖素模拟物的多重装置。每种装置能够递送特定药物剂量/天。最初植入低剂量装置,随后为取出和植入更高日剂量装置。备选地,第一装置可以保持在原位,并且植入第二装置以增加日剂量。在另一个备选方案中,受试者可以通过用可注射形式的药物(例如,每天2次、每天1次、每周1次、或每月1次或2次注射)给药而起始,并且过渡到可植入的装置,以提供在起始期后的连续递送。从可注射到可植入的此类过渡可以例如允许受试者或医生尝试药物且可能在植入装置前观察任何立即不利效应。可注射至可植入过渡还可以用于治疗对于可能的药物副作用特别神经过敏的受试者。此外,通过注射或通过连续递送以低剂量提供药物可以允许在变成更高和更有效的治疗剂量前在低剂量的药物耐受。

[0188] 对于在用更高剂量递送装置替换前,起始装置原位保留多久的药物关注来测定最佳时间段。类似地对于在植入渗透递送装置前,通过注射的治疗起始时期持续多久来测定最佳时间段。例如,治疗以低剂量开始,伴随副作用的低发生率(例如,约2周、约3个月、约6个月、约9个月、约1年)。受试者调整至那个剂量,且随后植入更高剂量递送装置,提供剂量按比例上升。备选地,已用可注射形式治疗的受试者按比例上升至可植入的渗透递送装置。此类剂量按比例上升由本文呈现的数据显示为达到在葡萄糖调节和体重减轻中的附加利益。起始剂量的例子包括但不限于约1mcg/天-约20mcg/天的递送,随后为剂量按比例上升至约5mcg/天-约1,000mcg/天。优选地,肠降血糖素模拟物剂量的按比例上升包括但不限于下述:约10mcg/天,随后为约20mcg/天;约10mcg/天,随后为约40mcg/天;约10mcg/天,随后为约60mcg/天;约10mcg/天,随后为约80mcg/天;约20mcg/天,随后为约40mcg/天;约20mcg/天,随后为约60mcg/天;约20mcg/天,随后为约80mcg/天;约40mcg/天,随后为约60mcg/天;约40mcg/天,随后为约80mcg/天;和约60mcg/天,随后为约80mcg/天。在一个实施方案中,本发明包括试剂盒和用于制造试剂盒的方法,所述试剂盒包括一种或多种较低剂量的渗透

递送装置和一种或多种较高剂量的渗透递送装置(较低和较高剂量是相对于试剂盒中的其他装置)。此类试剂盒可以任选包括植入器、利多卡因和无菌场/用品。

[0189] 一般地,剂量按比例上升是从肠降血糖素模拟物的低剂量例如约1mcg/天-约30mcg/天到大于低剂量-约80mcg/天的高剂量。

[0190] 在另一个方面,本发明提供了使用肠降血糖素模拟物治疗糖尿病而无胰岛素分泌中的大量增加的方法。在本发明的这个的优选实施方案中,肠降血糖素模拟物是艾塞那肽。在本文描述的研究过程中获得的数据证实在艾塞那肽的连续递送的更高剂量时(例如20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天),在不存在胰岛素产生中的增加的情况下达到糖尿病的有效治疗。通过放射性免疫测定测量胰岛素水平。

[0191] 在另一个方面,本发明的方法允许施用药物例如肠降血糖素模拟物,而无一般对于积存注射(depot injection)出现的大量起始药物爆发(burst)(例如,从积存制剂中约5%的总药物到积存制剂中约1%的总药物的起始药物爆发),其提供在一段时间内的持续递送(例如,使用聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚(丙交酯共乙交酯)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸共乙醇酸)及其掺和物和共聚物配制的积存注射)。

[0192] 在进一步方面,本发明涉及提供在比使用每天2次注射可以达到的更短时间段内(例如在1-5天内)血浆血糖中的更大减少的方法,其包括提供肠降血糖素模拟物例如艾塞那肽的连续递送。在一个实施方案中,连续递送通过使用可植入的渗透递送装置来达到。

[0193] 本发明的另一个优点是取出提供连续递送药物的递送装置的能力,且提供由于任何原因的药物递送终止,例如在心肌梗塞、妊娠胰腺炎或可疑胰腺炎、紧急医疗护理(例如,药物治疗的终止)或不利药物反应的情况下。

[0194] 本发明独特地解决了与可注射的肠降血糖素模拟物有关的未满足的需要。例如,每天2次可注射艾塞那肽的一个缺点是超过65%的受试者未治疗或维持在HbA1c治疗目标。每天2次可注射艾塞那肽的另一个缺点是当尝试坚持注射治疗时间表时,超过65%的这些受试者在6-12个月之间变得不顺应。此外,用每天2次可注射艾塞那肽治疗的65%受试者是超重的且需要持续的体重减轻。

[0195] 本文描述的实验(例如实施例3)证实如通过本发明所示,通过连续递送治疗2型糖尿病的方法和用于在治疗2型糖尿病的方法中使用的包含肠降血糖素模拟物的渗透装置提供受试者以靶剂量的持续治疗,对于治疗的完全受试者顺应,和持续的体重减轻。靶剂量一般提供肠降血糖素模拟物以治疗浓度对于受试者的基本稳态递送。

[0196] 本文实验部分中呈现的数据证实,本发明提供了通过连续递送治疗2型糖尿病的方法和用于在通过连续递送治疗2型糖尿病的方法中使用的包含肠降血糖素模拟物的渗透装置,在受试者中植入渗透递送装置后,在约7天或更少、约6天或更少、约5天或更少、约4天或更少、约3天或更少、优选约2天或更少、和更优选约1天或更少的时间段内,达到肠降血糖素模拟物以治疗浓度的基本稳态递送。

[0197] 数据还证实本发明提供了通过连续递送治疗2型糖尿病的方法和用于在通过连续递送治疗2型糖尿病的方法中使用的包含肠降血糖素模拟物的渗透装置,其中在受试者中植入渗透递送装置后,在约7天或更少、约6天或更少、约5天或更少、约4天或更少、约3天或更少、优选约2天或更少、和更优选约1天或更少的时间段内,相对于在植入前的空腹血糖浓度,在受试者中植入渗透递送装置后达到空腹血糖浓度中的显著降低。

[0198] 数据还证实本发明提供了终止连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后在药物的小于约6个半衰期中、在连续递送终止后在药物的小于约5个半衰期中、在连续递送终止后在药物的小于约4个半衰期中、或在连续递送终止后在药物的小于约3个半衰期中,肠降血糖素模拟物的浓度在连续递送终止后来自受试者的血样中是基本上无法检测的。进一步地,数据显示通过连续递送肠降血糖素模拟物的治疗 提供比通过注射的治疗在HbA1c中的更佳降低。

[0199] 另外,数据证实如本文描述的,相对于肠降血糖素模拟物的注射,通过连续递送治疗2型糖尿病的方法和用于在通过连续递送治疗2型糖尿病的方法中使用的包含肠降血糖素模拟物的渗透装置提供了对于肠降血糖素模拟物的剂量按比例上升的改善耐受。

[0200] 此外,就对于治疗受试者报道的生活质量而言,本文呈现的这些数据证实本发明的植入的渗透递送装置超过经由注射的肠降血糖素模拟物施用的显著优点。

[0201] 下文描述的比较数据证实相对于其他治疗方法,与二甲双胍治疗组合,使用通过本发明的连续递送治疗2型糖尿病的方法和用于在通过本发明的连续递送治疗2型糖尿病的方法中使用的包含肠降血糖素模拟物的渗透装置的极佳治疗结果。此类其他治疗方法包括艾塞那肽的每天2次注射、艾塞那肽的每周1次注射、利拉鲁肽的每天1次注射、他司鲁肽的每周1次注射、每天1次经口施用的西他列汀、和每天1次经口施用的吡格列酮。

[0202] 总之,如本文描述的通过连续递送治疗2型糖尿病的方法和用于在如本文描述的通过连续递送治疗2型糖尿病的方法中使用的包含肠降血糖素模拟物例如艾塞那肽的渗透装置提供了有效治疗的新标准。本发明提供了极佳的HbA1c减少、改善的体重减轻和完全顺应、以及长期升胰岛素控制,相对于使用二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂(例如,西他列汀)、噻唑啉二酮(TZD)(例如,吡格列酮)、其他可注射的肠降血糖素模拟物(例如,利拉鲁肽和他司鲁肽)、和艾塞那肽的每天2次或每周1次注射。进一步地,本发明提供了更好的肠降血糖素模拟物治疗耐受性,因为不需要自注射,并且通过连续递送治疗2型糖尿病的方法和用于在通过连续递送治疗2型糖尿病的方法中使用的包含肠降血糖素模拟物的渗透装置提供了改善的胃肠耐受。

[0203] 实验

[0204] 提出下述实施例,以便为本领域普通技术人员提供如何实践本发明的完全公开内容和说明,并且不预期限制本发明人视为本发明的范围。已做出努力以确保就使用的数目(例如量、浓度、变化百分比等)而言的精确度,但应说明某些实验误差和偏差。除非另有说明,温度是摄氏度并且压力是在或接近大气压。

[0205] 用于实践本发明的方法的组合物满足关于药物产品需要的含量和纯度的规格。包含肠降血糖素模拟物的悬浮制剂的进一步例子可以在美国专利公开号2006/0193918、2008/0260840和2010/0092566中找到。

[0206] 实施例1

[0207] 一般渗透递送装置的描述

[0208] 开发包含悬浮于溶剂/聚合物媒介物中的艾塞那肽颗粒的悬浮制剂用于治疗2型糖尿病。悬浮制剂装载到 **DUROS®**装置内用于皮下植入,以连续和一致的速率递送艾塞那肽。

[0209] 图4描述了在本发明的实践中有用的 **DUROS®**递送装置的例子。在图4中,显示了

包含储库12的渗透递送装置10。活塞组件14放置于储库的腔中且将腔分成2个室。在这个例子中,室16含有有利试剂制剂,并且室20含有渗透试剂制剂。半透膜18放置于储库第一个远端,邻近含有渗透试剂制剂的室20。扩散减速器22以匹配关系放置于储库12的第二个远端,邻近含有包含药物的悬浮制剂的室16。扩散减速器22包括递送孔口24。扩散减速器22可以是具有递送孔口的任何合适的流动装置。在这个实施方案中,流动路径26在带螺纹的扩散减速器22和储库12的内表面上形成的螺纹28之间形成。在备选实施方案中,扩散减速器可以例如(i)通过开口且接触储库的平滑内表面压力配合(或摩擦配合),或(ii)包含2片,具有构建且排列用于放置于开口中的外壳,插入外壳中的内核,和具有在外壳和内核之间限定的螺旋形状的液体通道(例如,美国专利公开号2007/0281024)。

[0210] 液体通过半透膜18吸入室20内。有利试剂制剂通过扩散减速器22中的递送孔口24从室16中分配。活塞组件14衔接且针对储库12的内壁密封,从而分离室20中的渗透试剂制剂,并且液体通过半透膜18从室16中的有利试剂制剂吸入。在稳态时,悬浮制剂通过扩散减速器22中的递送孔口24释放,其速率对应于外部液体通过半透膜18吸入室20内的速率。即,基于渗透原理, **DUROS®**递送装置以预定速率释放药物。细胞外液体通过直接进入渗透发动机内的半透膜进入 **DUROS®**装置,所述发动机扩张以缓慢和一致的行进速率驱动活塞。活塞的移动迫使药物制剂通过扩散减速器的孔口释放。

[0211] 半透膜18可以以塞子的形式,所述塞子与储库12的内表面以密封关系弹性衔接。在图4中,它显示具有作用于摩擦衔接半透膜18与储库12的内表面的脊。

[0212] 这些 **DUROS®**递送装置允许艾塞那肽以一致速率的零级、连续和受控的皮下递送,这提供作为2型糖尿病治疗的数个优点;例如,艾塞那肽相对恒定的血液治疗浓度允许血糖浓度的更佳控制,并且可以减轻否则与控制不良的2型糖尿病相关的继发病危险。这些 **DUROS®**递送装置提供在经过广泛范围的剂量约3—约12个月的治疗持续时间,伴随艾塞那肽的稳定性保存。

[0213] 与艾塞那肽的每天或每天2次注射不同, **DUROS®**递送装置维持艾塞那肽的一致血液浓度。这在所有用餐期间和过夜过程中是特别重要的。**DUROS®**递送装置不要求就受试者而言的任何动作,以确保治疗顺应。

[0214] 此外,与艾塞那肽的每天或每天2次注射或者或艾塞那肽的积存制剂比较,这些 **DUROS®**递送装置可以具有安全优点。零级递送消除看起来与不良反应例如频繁恶心相关的一般对于每天或每天2次注射观察到的艾塞那肽的峰血液浓度,和可能与功效减少相关的谷浓度。这些 **DUROS®**递送装置的进一步希望特征是它们可以在医生的诊所被快速且容易地取出,以在不良药物反应的事件或需要停止治疗的任何事件中终止药物施用。

[0215] 实施例2

[0216] 用于艾塞那肽的连续递送的1b期临床试验数据

[0217] 1b期临床试验设计为具有3个场所和总共44个受试者的多中心、随机化、标签公开的研究。设计且进行1b期临床试验,以评估在具有未适当控制的2型糖尿病的受试者中,经由 **DUROS®**递送装置(ITCA650)连续皮下递送具有exendin-4氨基酸序列的未修饰的合成艾塞那肽的安全和耐受性。在这个研究中,渗透递送装置皮下植入腹部区域中在腹部皮肤下。

[0218] 在研究中,将受试者随机化,以接受10mcg/天、20mcg/天、40mcg/天或80mcg/天剂

量的ITCA 650。对于4个剂量组各自存在10-12个受试者/组。治疗是共28天,伴随7天随访期。因此,这是对应于总共28天治疗的29天研究。

[0219] A. 研究组的人口统计数据

[0220] 入选/淘汰标准如下:受试者是30-70岁,并且在筛选前诊断为具有2型糖尿病超过6个月。受试者具有未适当控制的2型糖尿病,但已开始单独的饮食和锻炼的稳定治疗方案,或与二甲双胍单一疗法、TZD单一疗法或二甲双胍加上TZD联合疗法组合。受试者的血红蛋白A1c (HbA1c) 水平大于或等于6.5%且小于或等于10%。受试者具有小于270mg/dL的空腹血糖和大于0.8ng/ml的空腹C-肽。

[0221] 研究下述4个剂量组:组1,通过 **DUROS®**递送装置递送的10mcg/天的艾塞那肽;组2,通过 **DUROS®**递送装置递送的20mcg/天的艾塞那肽;组3,通过 **DUROS®**递送装置递送的40mcg/天的艾塞那肽;和组4,通过 **DUROS®**递送装置递送的80mcg/天的艾塞那肽。研究组的人口统计数据呈现于表1中。

[0222] 表1

	组 1	组 2	组 3	组 4
年龄 (岁)				
平均值	56.4	57.4	52.1	56.7
范围	44-68	47-70	37-67	49-63
性别 (男/女)	8/4	7/4	4/6	7/4
重量 (kg)				
平均值	95.7	94.3	88.5	89.5
范围	75.5-130.2	55.7-120.4	56.1-125.8	58.1-130.3
HbA1c (%)				
平均值	7.7%	7.9%	7.4%	7.4%
范围	6.5-10.2	6.7-9.8	6.5-9.4	6.6-9.4
先前治疗:				
饮食和锻炼	8.3%		20.0%	36.4%
二甲双胍	91.7%	90.9%	80.0%	45.4%
二甲双胍+TZD		9.1%		18.2%

[0225] 研究中的受试者处置呈现于表2中。

[0226] 表2

	组 1	组 2	组 3	组 4
n	12	11	10	11
完成研究	11 (92%)	11 (100%)	10 (100%)	7 (64%)
中断的受试者	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (36%)
不利事件	1	0	0	1
撤消同意书	0	0	0	3

[0228] B. 药效数据

[0229] 下述药效测量数据得自通过 **DUROS®**递送装置递送的艾塞那肽的研究。

[0230] 空腹血糖(通过标准方法测定的)在治疗(即, **DUROS®**递送装置的植入)起始后24小时内(图1)降低,并且如表3中所示,在20mcg/天组、40mcg/天组和80mcg/天组中,从基线到终点是显著不同的。在表3中,显示了来自使用渗透递送装置连续皮下递送艾塞那肽的随机化、标签公开的29天研究的数据。该表显示对于递送10mcg/天、20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天的渗透装置,在28天治疗结束时空腹血糖浓度中的变化。该表中的平均值以mg/dL单位给出。对于递送20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天的渗透装置,空腹血糖浓度中的降低是统计上显著的。

[0231] 相应地,在一个实施方案中,本发明涉及通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法和用于在通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法中使用的包含艾塞那肽的渗透装置,其中在受试者中植入渗透递送装置后,在约7天或更少、优选约2天或更少、和更优选约1天或更少的时间段内,达到艾塞那肽以治疗浓度的基本稳态递送。在相关实施方案中,本发明提供了在受试者中植入渗透递送装置后,在约7天或更少、优选约2天或更少、和更优选约1天或更少的时间段内,相对于在植入前的空腹血糖浓度,在受试者中植入渗透递送装置后达到空腹血糖浓度中的显著降低。

[0232] 表3

[0233]

	平均值±S.D.	p值
10mcg/天	-5.6±34.33	0.5175
20mcg/天	-31.2±24.20	0.0039
40mcg/天	-42.0±33.16	0.0003
80mcg/天	-28.8±32.25	0.0014

[0234] 如表4中所示,用通过 **DUROS®**递送装置以20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天递送的艾塞那肽的治疗导致在餐后2小时葡萄糖中从治疗前到终点临床上和显著的平均减少。观察到明显的剂量应答关系。通过标准方法执行在餐后2小时葡萄糖中减少的测量。在表4中,数据显示对于递送10mcg/天、20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天的渗透装置,在28天治疗结束时在餐后2小时葡萄糖浓度中的变化。该表中的平均值以mg/dL单位给出。对于递送20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天的渗透装置,在餐后2小时葡萄糖浓度中的降低是统计上显著的。

[0235] 表4

[0236]

	平均值±S.D.	p值
10mcg/天	-16.3±24.78	0.1699
20mcg/天	-34.7±32.39	0.0135
40mcg/天	-47.1±70.45	0.0012
80mcg/天	-69.6±44.35	<0.0001

[0237] 在20mcg/天组、40mcg/天组和80mcg/天组中,葡萄糖AUC(曲线下面积)和终点超过治疗前的比显著不同于基线AUC;在10mcg/天剂量时在这些参数中存在朝向减少的趋势。AUC计算通过标准方法执行。

[0238] 在植入 **DUROS®**递送装置后,艾塞那肽血浆浓度在24-48小时内上升至稳态暴露

浓度,并且在治疗期自始至终维持(图2)。在取出 **DUROS®**递送装置后,艾塞那肽浓度在24小时内降至无法检测的浓度(图2)。使用放射性免疫测定检测艾塞那肽。相应地,在一个实施方案中,本发明涉及通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法和用于在通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法中使用的包含艾塞那肽的渗透装置,其提供了终止连续递送的能力,从而使得在连续递送终止后在小于约72小时内、优选小于约24,艾塞那肽的浓度在来自受试者的血样中是基本上无法检测的。

[0239] 在所有治疗组中,HbA1c(如表5中所示)和果糖胺水平从基线到终点是显著不同的。通过标准方法进行HbA1c和果糖胺测定。在表5中,显示了来自使用渗透递送装置连续皮下递送艾塞那肽的随机化、标签公开的29天研究的数据。该表显示对于递送10mcg/天、20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天的渗透装置,在第29天时HbA1c中的变化(相对于研究的第一天;即连续递送的起始)。在该表中的平均值是HbA1c加上或减去标准差(S.D.)中的变化。对于所有渗透装置(即,递送10mcg/天、20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天),在HbA1c中的降低是统计上显著的。

[0240] 表5

[0241]

剂量	HbA1c中的平均变化±S.D.	p值
10mcg/天	-0.54±0.39	0.0010
20mcg/天	-0.62±0.31	<0.0001
40mcg/天	-0.45±0.31	0.0013
80mcg/天	-0.73±0.36	0.0018

[0242] 体重在所有治疗组中降低,并且在80mcg/天组中从基线到终点是显著不同的(表6)。在表6中,显示了来自使用渗透递送装置连续皮下递送艾塞那肽的随机化、标签公开的29天研究的数据。该表显示对于递送10mcg/天、20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天的渗透装置,在28天治疗结束时体重中的变化。该表中的平均值以千克(kg)给出。

[0243] 表6

[0244]

剂量	平均值±S.D.	p值
10mcg/天	-0.27±0.91	0.3415
20mcg/天	-0.28±1.51	0.5485
40mcg/天	-1.13±1.60	0.0524
80mcg/天	-3.09±2.13	0.0086

[0245] 虽然就胃肠不利事件(恶心和呕吐)而言存在明显的剂量应答关系,但这些效应在植入一种或多种装置后早期出现且在大多数受试者中在第一周内消失。关于个别受试者中与时间比较的恶心数据呈现于图3中。

[0246] 总之,用使用 **DUROS®**递送装置以10、20和40mcg/天的剂量递送的艾塞那肽的治疗对于28天的治疗是充分耐受的。艾塞那肽的稳态浓度快速达到且在治疗过程自始至终维持。**DUROS®**递送装置的取出提供了治疗的快速终止,并且艾塞那肽浓度在24小时内降至无法检测的浓度。在20、40、80mcg/天剂量组中,在1-5天内观察到空腹血糖和餐后2小时葡萄糖中的显著降低,并且在28天治疗期间自始至终维持。在所有治疗组中观察到HbA1c中的

显著降低。体重在所有治疗组中是降低的。

[0247] 用提供10mcg/天、20mcg/天、40mcg/天和80mcg/天的 **DUROS®**递送装置治疗具有2型糖尿病的受试者是安全且充分耐受的；在安全、生命体征或体格检查发现中未观察到临床上显著的治疗相关趋势。虽然就胃肠不利事件(恶心和呕吐)而言存在明显的剂量应答关系,但这些效应在植入一种或多种装置后早期(在第一周内)出现且趋于随着时间过去消失。

[0248] 这些数据证实提供艾塞那肽的连续递送的 **DUROS®**递送装置提供下述利益:葡萄糖的高度有效控制;副作用的频率、严重性和持久性中的减少;关于自注射的需要的消除;显著体重减轻;和对于所开局治疗的100%顺应。关于用这些装置治疗2型糖尿病的进一步优点是在植入后在受试者中快速达到艾塞那肽的稳态治疗浓度的能力;提供艾塞那肽的长期稳态递送的能力;提供空腹血糖浓度中的显著降低的能力(相对于在植入渗透装置前的空腹血糖浓度);和需要时,快速终止治疗的能力。

[0249] 实施例3

[0250] 用于艾塞那肽的连续递送的2期临床试验数据

[0251] 2期临床试验设计为具有50个场所和总共155个受试者的多中心、随机化、标签公开的研究。设计且进行2期临床试验,在具有未适当控制、二甲双胍治疗的2型糖尿病的受试者中,以相对于具有exendin-4氨基酸序列的未修饰的合成艾塞那肽的每天2次注射,比较用经由 **DUROS®**递送装置(ITCA 650)连续皮下递送具有exendin-4氨基酸序列的未修饰的合成艾塞那肽的治疗的疗效、安全和耐受性。在研究中,最初将受试者随机化,以接受20或40mcg/天ITCA 650共12周,或以5mcg BID共4周随后为10mcg BID共8周的每天2次(BID)艾塞那肽注射。随后,将受试者随机化,以接受20、40、60或80mcg/天ITCA 650共另外12周。在这个研究中,渗透递送装置(ITCA 650)皮下植入腹部区域中在腹部皮肤下。

[0252] 如下对于3个组各自存在约50个受试者/组:组1,用递送20mcg/天的本发明植入的渗透递送装置治疗的组;组2,用递送40mcg/天的本发明植入的渗透递送装置治疗的组;和组3,以5mcg BID共4周随后为10mcg BID共8周的用每天2次艾塞那肽注射治疗的组。研究设计的概述呈现于图5中。延长期是第13-24周,并且如该图中指出的,组1:1随机化至艾塞那肽的连续递送。在对于每个受试者的延长期开始时,取出任何植入的渗透递送装置,并且植入提供以指定剂量连续递送艾塞那肽的渗透递送装置。例如,如果受试者最初在组1中通过以20mcg/天连续递送艾塞那肽进行治疗,并且增至60mcg/天的剂量,那么在延长期开始时,取出递送20mcg/天的渗透装置,并且植入递送60mcg/天的新装置。对于最初通过注射治疗的受试者,中断注射并且在延长期开始时植入渗透递送装置。研究在2010年7月15日完成。

[0253] 相应地,2期研究的结果允许评估在经过13-24周治疗期在2型糖尿病中,与艾塞那肽每天2次注射比较,使用艾塞那肽连续递送的治疗的安全和功效。进一步地,该研究允许评估通过连续递送艾塞那肽的治疗剂量按比例上升和受试者从用艾塞那肽每天2次注射的治疗过渡到通过连续递送的治疗的能力。

[0254] A. 研究组的人口统计数据

[0255] 入选/淘汰标准如下。受试者是18-70岁,并且在筛选前诊断为具有2型糖尿病超过6个月。受试者具有未适当控制的2型糖尿病,但已开始单独的饮食和锻炼的稳定治疗方案,或与二甲双胍单一疗法组合。受试者的HbA1c水平大于或等于7.0%且小于或等于10%。受

试者具有小于240mg/dL的空腹血糖和小于或等于40kg/m²的体/重指数(BMI)。

[0256] 研究组的人口统计数据呈现于表7中。

[0257] 表7

[0258]

	组1	组2	组3
N(样本大小)	51	51	53
年龄(岁)	54.0	53.3	53.8
性别(男/女)	25/26	23/28	29/24
糖尿病的持续时间(年)	6.2	8.4	5.2
HbA1c(%)	7.9	8.0	8.0
重量(kg)	93.5	91.5	93.4
BMI(kg/m ²)	33.5	31.8	33.0

[0259] 在第12周时研究中的受试者处置呈现于表8中。

[0260] 表8

[0261]

	组1	组2	组3	总计
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
随机化且治疗的	51	51	53	155
完成治疗	47 (92.2)	48 (94.1)	47 (88.7)	142 (91.6)
早期撤出	4 (7.8)	3 (5.9)	6 (11.3)	13 (8.4)
撤消同意书	2 (3.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	5 (3.2)
不利事件	1 (2.0)	2 (3.9)	2 (3.8)	5 (3.2)
其他	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	3 (1.9)

[0262] B. 药效数据

[0263] (i) 在第12周时的数据

[0264] 下述药效测量数据得自艾塞那肽的这个2期临床研究。

[0265] 在治疗12周后在HbA1c中的变化呈现于表9中。

[0266] 表9

[0267]		样本大小	基线 HbA1c %	第 12 周 HbA1c %	HbA1c 中的 变化
	组 1	n=47	7.90	6.94	-0.96*
[0268]	组 2	n=47	8.00	6.96	-1.04*
	组 3	n=47	8.01	7.19	-0.82*

[0269] *相对于基线p<0.001

[0270] 数据证实在治疗12周后,所有组显示从基线到终点在HbA1c中的减少。通过连续递送的艾塞那肽治疗(组1和2)提供比通过注射的艾塞那肽治疗(组3)更好的在HbA1c中的降低。与基线比较,HbA1c中的所有降低在12周时是统计上不同的;但在彼此之间不是。该研究未提供动力,以检测组间差异。

[0271] 数据的进一步分析显示与每天2次注射比较,当使用来自渗透递送装置的艾塞那肽连续递送根据本发明的方法治疗时,更高百分率的受试者达到小于或等于7%和在12周时小于或等于6.5%的HbA1c(表10)。

[0272] 表10

	受试者 (在或低于总体的 7%)	百分比	受试者 (在或低于总体的 6.5%)	百分比
[0273] 组 1	47 个中的 30 个	64	47 个中的 15 个	32
组 2	47 个中的 32 个	68	47 个中的 12 个	26
组 3	47 个中的 24 个	51	47 个中的 8 个	17

[0274] 体重在所有治疗组中降低,并且在所有组中在治疗12周后,从基线到终点是显著不同的(表11)。

[0275] 表11

[0276]

	受试者	平均体重减轻(以kg)	变化百分比(%)
组1	n=47	-0.8±2.4**	-0.9±2.7
组2	n=48	-2.0±3.0*	-2.6±3.5
组3	n=47	-1.3±2.5*	-1.5±2.8

[0277] *相对于基线 $p<0.001$ **相对于基线 $p<0.05$

[0278] 虽然就胃肠不利事件(恶心和呕吐)而言存在明显的剂量应答关系,但这些效应在植入一种或多种装置后早期出现且在大多数受试者中一般在数周内消失(图6)。在图6中可以看出,当每天2次注射的剂量从5mcg/天增至10mcg/天时,恶心发生率增加,并且保持高于起始治疗剂量水平。这个结果与用连续递送可见的数据一致,其中 总体趋势朝向随着时间过去恶心发生率降低。

[0279] 参考图6,对于艾塞那肽注射,恶心的起始频率在5mcg BID的起始剂量时超过20%。在4周时,当剂量增至10mcg BID时,恶心的频率再次增至超过20%,并且对于12周时期的其余部分以那个速率持续。

[0280] 对于通过连续递送以20mcg/天的治疗,恶心的起始频率是约25%,并且每周逐渐降低。经过前4周,恶心的频率类似于艾塞那肽注射,即使递送2倍的艾塞那肽量。对于第6周向前,恶心的频率继续下降且在第12周结束时小于10%。恶心的持续时间在20mcg/天连续递送组中小得多,具有17天的恶心平均持续时间,与对于艾塞那肽注射的47.7天比较。

[0281] 在通过连续递送施用的40mcg/天的更高剂量时,恶心的频率更高,但从第6周向前,降至与艾塞那肽注射比较的类似速率,即使受试者接受的艾塞那肽量是艾塞那肽注射那种的2倍。大多数恶心是轻至中度的。

[0282] 图6中的数据证实通过来自渗透递送装置连续递送的20mcg/天递送导致在经过12周治疗期恶心症状的连续改善。进一步地,数据证实随着时间过去,通过来自渗透递送装置连续递送的40mcg/天递送导致不大于更低剂量艾塞那肽每天2次注射的恶心。这些数据显示与艾塞那肽的每天2次注射比较,使用连续递送的艾塞那肽治疗的改善耐受性。相应地,在一个实施方案中,本发明涉及通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法和用于在通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法中使用的包含艾塞那肽的渗透装置,其提供了

对于艾塞那肽的剂量按比例上升的改善耐受。

[0283] 此外,使用验证的DM-SAT生活质量调查(Anderson,RT,等人,Diabetes Care 32: 51 (2009)),在基线和第8周时在研究受试者中评估生活质量。检查16个标准并且受试者在0-10的量表上自评分。跨越所有治疗臂(n~50个受试者/臂)距离基线做出变化的比较,并且合并的总得分得自16个标准。此外,16个通过健康幸福、生活方式、医学控制和方便的4个子量表占据。

[0284] 图7中呈现的数据显示在第8周时在总体QOL评估中距离基线的变化百分比。在该图中,在条线图上的数目代表下述:分别地,具有改善的QOL得分的n/具有稳定的QOL得分的n/具有减少的QOL得分的n;对于组3,36/0/15;对于组1,35/3/9;并且对于组2,40/1/7。数据指出平均起来,与当艾塞那肽通过每天2次注射(组3)施用相比较,当治疗使用植入的渗透递送装置通过连续递送以20mcg/天(组1)和40mcg/天(组2)提供时,受试者给出对于艾塞那肽治疗总体更高的QOL评估。对于艾塞那肽注射(组3),QOL改善很少超过10%。对于组1和2,QOL中的改善很大,20-30%。与任一连续递送组(组1和2)比较,接受艾塞那肽注射(组3)的更大部分的受试者报道QOL中的减少。这些数据证实就对于治疗受试者报道的生活质量而言,植入的渗透递送装置超过经由注射的艾塞那肽施用的显著优点。

[0285] 进一步地,在第8周时执行QOL的子量表分析,并且距离基线的变化百分比呈现于图8中。在该图中,条由组编号即组3、1和2分别进行标记。数据显示通过健康幸福、医学控制、生活方式和方便的4个子量表各自,受试者评定使用渗透泵的艾塞那肽连续递送为提供比通过注射施用的艾塞那肽一致更高的QOL。这些数据证实就对于治疗受试者在4个子量表各自中报道的生活质量而言,植入的渗透递送装置超过经由注射的艾塞那肽施用的显著优点。

[0286] 在第12周时,相对于用艾塞那肽注射的治疗,用艾塞那肽通过连续递送的治疗导致其他参数中的潜在有利变化。例如,从基线到第8周的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)值的变化显示于表12中。

[0287] 表12

[0288]

	距离基线在LDL中的变化	变化百分比
组1	-4.8mg/dL	-1.63
组2	-5.4mg/dL	-4.33
组3	+1.2mg/dL	15.26

[0289] 对于通过以20和40mcg/天连续递送的艾塞那肽治疗,LDL-C分别降低4.8和5.4mg/dL,而对于通过注射的艾塞那肽治疗,它增加1.2mg/dL。这些数据证实与每天2次注射比较,通过使用艾塞那肽的连续递送的治疗对LDL-C减少的更有利作用。

[0290] 进一步地,从基线到第8周的坐位收缩压值的变化显示于表13中。

[0291] 表13

[0292]

组1	-3.6mmHg
组2	-6.8mmHg
组3	-4.2mmHg

[0293] 对于通过以20和40mcg/天连续递送的艾塞那肽治疗,收缩压分别降低3.6和6.8mmHg,并且对于通过注射的艾塞那肽治疗,降低4.2mmHg。这些数据证实通过使用艾塞那肽的连续递送和每天2次注射的治疗,所有治疗方法对收缩压的减少提供相似的有利效应。

[0294] (ii) 在第20周时的数据

[0295] 在第20周时关于受试者状态的延长期数据呈现于图9中。在关于第13-24周的延长期中,来自每个治疗组的受试者随机化,以接受艾塞那肽以20、40、60或80mcg/天的连续递送。在治疗第20周时在HbA1c百分比中的变化呈现于表14中。

[0296] 表14

[0297]	通过连续递送至随机化组递送的剂量	样本大小	基线 HbA1c %	第 20 周 HbA1c %	HbA1c 中的 变化
	20 mcg/天	n=17	7.88	7.03	-0.85
	40 mcg/天	n=39	7.83	6.77	-1.06
	60 mcg/天	n=35	8.06	6.79	-1.27
	80 mcg/天	n=17	8.07	6.68	-1.39

[0298] 这些数据证实剂量按比例上升至以60-80mcg/天的更高剂量的连续递送导致相对于基线在HbA1c中的进一步减少。此外,观察到连续的体重减轻。

[0299] 表15中呈现的数据显示受试者在20周时达到HbA1c治疗目标。数据证实在随机化组中HbA1c的连续减少。进一步地,数据证实剂量按比例上升导致更多受试者达到HbA1c治疗目标。

[0300] 表15

[0301]		受试者(在或低于总体的 7%)	百分比	受试者(在或低于总体的 6.5%)	百分比
	20 mcg/天	20 个中的 10 个	50 %	20 个中的 4 个	20 %
	40 mcg/天	39 个中的 31 个	79 %	39 个中的 18 个	46 %
	60 mcg/天	38 个中的 28 个	74 %	38 个中的 18 个	47 %
	80 mcg/天	17 个中的 13 个	76 %	17 个中的 9 个	53 %

[0302] 总之,使用可植入的渗透递送装置通过以20和40mcg/天的剂量连续递送的艾塞那肽治疗在经过12周是充分耐受的,具有强葡萄糖降低活性。与用艾塞那肽注射的0.82%降低比较,对于通过以20和40mcg/天的剂量连续递送的艾塞那肽治疗,HbA1c分别降低0.96%和1.04%。与对于艾塞那肽注射比较,对于通过连续递送的艾塞那肽治疗,更多受试者达到7%或6.5%的HbA1c治疗目标。在所有治疗组中观察到体重减轻。尽管在治疗的起始4周过程中接受多达两倍的艾塞那肽,但与其中恶心从第4-12周持续,伴随≥20%的每周发生率的艾塞那肽注射的治疗比较,对于通过以20mcg/天连续递送的艾塞那肽治疗,恶心经过前6周渐进地降低。总体和在治疗8周后执行的QOL调查的所有4个子量表(健康幸福、医学控制、生活方式、方便)中,通过连续递送的艾塞那肽治疗的2个剂量表现比艾塞那肽注射更佳。

[0303] 此外,在第13周时对于通过连续递送的艾塞那肽治疗的剂量按比例上升导致在治疗8周后HbA1c的进一步减少。从第13-20周用通过以60mcg/天连续递送的艾塞那肽治疗的受试者具有在HbA1c中距离基线的1.27%降低。从第13-20周用通过以80mcg/天连续递送的

艾塞那肽治疗的受试者具有在HbA1c中距离基线的1.39%降低。

[0304] (iii)在2期研究完成时的最终数据

[0305] 在研究完成时受试者的总体处置呈现于表16中。

[0306] 表16

[0307]

	组1和2	组3
第1-12周		
完成率	93%	89%
由于恶心撤出	3.9%	5.7%
在再随机化前撤出	8.4%	6.4%

[0308]

第13-24周		
完成率	95%	NA*
由于恶心撤出	<1%	NA*

[0309] *NA-不可用

[0310] 在表16中,“第1-12周”呈现在经过第一个治疗期的研究处置。在提供连续递送的治疗组(组1和2)中存在极高的完成率,93%。组1和2各自具有由于恶心撤出的2个受试者,并且组3具有由于恶心撤出的3个受试者。在该表中,“在再随机化前撤出”是完成治疗的前12周但选择不继续通过12周延长期治疗期的受试者。对于这些撤出未给出具体原因。

[0311] 在表16中,对于“第13-24周”,所有受试者使用来自植入的渗透递送装置的连续递送进行治疗。研究的这个治疗期具有极高的完成率。仅一个受试者由于恶心撤出。这个受试者已开始艾塞那肽注射,并且随后接受通过以60mcg/天连续递送的治疗。受试者注意到5天恶心且从研究中撤出。

[0312] 对于治疗的第13-24周,在HbA1c百分比中的变化呈现于表17中。

[0313] 表17

通过连续递送 递送的剂量 第13-24周 (mcg/天)	样本 大小	基线 HbA1c %	第12周 HbA1c %	第24周 HbA1c %	HbA1c 中 的变化	达到 HbA1c 的受试者 百分比: ≤ 7% ≤ 6.5%	
20	n=20	7.96	7.10	7.07	-0.89*	60%	20%
40	n=42	7.79	7.07	6.93	-0.86*	71%	43%
60	n=41	8.05	7.08	6.67	-1.38*	73%	49%
80	n=19	8.03	6.83	6.67	-1.36*	79%	63%

[0314] *相对于基线p<0.0001

[0315] 在表17中,对于第12周给出的数据显示在再随机化后和在进入延长期治疗期前(第13-24周),对于受试者从治疗起始(基线)到第12周(第一个治疗期的结束)在HbA1c值中的平均变化(参见图5)。对于第24周所示的数据显示通过以指定剂量连续递送的治疗结束时与每个剂量相关的HbA1c中的变化。在用通过连续递送的艾塞那肽治疗后,在24周时在所有治疗组中可见HbA1c中的进一步降低。HbA1c中的所有这些减少相对于基线是统计上显著的,且证实使用艾塞那肽的连续递送可以获得HbA1c的连续减少。对于2个最高剂量

(即,60mcg/天和80mcg/天),2个组具有大于1.3%的变化,证实增加通过连续递送施用的艾塞那肽剂量提供在经过治疗期HbA1c中的连续减少。具有以7%或更少HbA1c的受试者百分率证实对于所有组良好的治疗结果,其中在更高剂量时可见最大改善(60mcg/天,73%;和80mcg/天,79%)。该研究未提供动力,以检测组间差异。

[0317] HbA1c中的减少和达到小于7% HbA1c的受试者百分比证实一系列不同剂量使用艾塞那肽的连续递送治疗具有2型糖尿病的受试者的临床价值。

[0318] 对于接受60mcg/天的艾塞那肽的连续递送的受试者,来自第13-24周的HbA1c数据的进一步分析显示,在延长期治疗期开始时起始HbA1c基线越高,在延长期治疗期结束时可见HbA1c中的减少越大(表18)。

[0319] 表18

[0320]	通过 60 mcg/天连续递送治疗的受试者	样本大小	基线 HbA1c	第 24 周 HbA1c	HbA1c 中的变化	达到 7% 或更少 HbA1c 的受试者百分比
	所有受试者	n=41	8.05	6.67	-1.38*	73%
	具有基线 HbA1c > 7.0 的受试者	n=36	8.22	6.73	-1.49*	69%
	具有基线 HbA1c ≥ 7.5 的受试者	n=27	8.54	6.77	-1.77*	63%

[0321] 相对于基线* $p < 0.0001$

[0322] 在表18中,“基线”是在临床研究开始时在治疗起始时受试者的平均HbA1c。对于从第13-24周接受通过60mcg/天的艾塞那肽连续递送的治疗的41个受试者,平均HbA1c是8.05%,伴随在治疗后的1.38%下降。在这41个受试者中,具有大于7的基线HbA1c的36个受试者具有8.22%的平均HbA1c,伴随在治疗后的1.49%下降。在41个受试者中,具有大于或等于7.5的基线HbA1c的27个受试者具有8.54%的平均HbA1c,伴随在治疗后的1.77%下降。这些结果进一步证实使用艾塞那肽的连续递送治疗2型糖尿病受试者提供希望的治疗结果,因为在经过治疗期可见HbA1c中的连续改善,并且在治疗期开始时具有更高基线的受试者显示在HbA1c中比具有更低基线的受试者的更大减少的所需结果。

[0323] 体重在所有治疗组中降低,并且在所有组中在治疗24周时,从基线到终点是显著不同的(表19)。

[0324] 表19

[0325]	通过连续递送递送的剂量 第 13-24 周 (mcg/天)	样本大小	平均体重减轻 (以 kg)	变化百分比 (以 %)
	20	n=20	-0.8	-0.85
	40	n=42	-3.6*	-4.0
	60	n=41	-3.1*	-3.4
	80	n=19	-3.5**	-3.8

[0326] *相对于基线 $p < 0.0001$ **相对于基线 $p < 0.01$

[0327] 20mcg/天的最低剂量具有0.8kg的平均体重减轻。所有更高剂量具有大于3kg体重减轻;值也是统计上显著的。

[0328] 图10中呈现的数据显示在经过第13-24周的治疗期的恶心发生率。在该图中,第一

个时间点(第-1周)显示在受试者随机化用于延长期给药前一周的恶心发生率。对于20mcg/天的艾塞那肽的连续递送,恶心发生率在治疗期自始至终保持极低。对于连续递送剂量中从20mcg/天到60mcg/天的艾塞那肽的增加,存在恶心发生率中的增加;但如下所述治疗是充分耐受的。当接受作为每天2次注射的20mcg/天的艾塞那肽的受试者在延长期中使用60mcg/天的艾塞那肽的连续递送治疗时,恶心发生率高得多,在剂量按比例上升后的第4周过程中达到50%。因此,用每天2次艾塞那肽注射的治疗在受试者对于艾塞那肽剂量增加的胃肠副作用的耐受方面没有帮助,而使用艾塞那肽的连续递送的治疗的确提供受试者对于艾塞那肽剂量增加的胃肠副作用的耐受。相应地,在一个实施方案中,本发明涉及通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法和用于在通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法中使用的包含艾塞那肽的渗透装置,其提供了对于艾塞那肽的剂量按比例上升的改善耐受。

[0329] 关于充分耐受的治疗,对于使用20-60mcg/天的艾塞那肽的连续递送治疗的受试者,不存在从治疗中的撤出,6个受试者在第13-24周过程中报道恶心,并且4个在第1-12周过程中报道恶心。不存在呕吐的报道。这些受试者中的4个在场所参与允许从第25-48周治疗的连续期,并且所有4个选择为继续使用连续递送的治疗。进一步地,在所有治疗组中85%的所有合格受试者选择为在连续期中继续治疗。

[0330] 此外,基本上如上所述评估在研究的延长期中受试者的QOL得分中的变化。参考图9,基于在组3(艾塞那肽的每天2次注射)中的最初受试者在延长期中随后随机化至2个治疗组(即40mcg/天或60mcg/天的艾塞那肽的连续递送),图11中呈现的数据呈现对于QOL得分距离基线的变化。关于随机化至40mcg/天连续递送的组3的最初受试者的QOL使用其来自第8周的QOL数据及其在第20周时获得的QOL数据进行比较。关于随机化至60mcg/天连续递送的组3的最初受试者的QOL使用其来自第8周的QOL数据及其在第20周时获得的QOL数据进行比较。如由图11中的数据可见的,从每天2次艾塞那肽注射(组3)转变为来自植入的渗透装置的连续递送(以40mcg/天或60mcg/天的艾塞那肽的剂量)的受试者报道QOL得分中的大量增加。

[0331] 参考图9,基于在延长期中随后随机化至以60mcg/天的连续递送的组1(20mcg/天的艾塞那肽的连续递送)中的最初受试者,和在延长期中随后随机化至80mcg/天的连续递送的组2(40mcg/天的艾塞那肽的连续递送)中的最初受试者,图12中呈现的数据呈现对于QOL得分距离基线的变化。关于这些受试者的QOL数据使用其来自第8周的QOL数据及其在第20周时获得的QOL数据进行比较。如由图12中呈现的数据可见的,即使在更高剂量下,对于在延长期中具有其剂量是2-3倍的通过连续递送治疗的受试者的QOL得分维持更高QOL得分(相对于通过每天2次注射治疗的那些,与图7和图8比较)。因此,本发明提供了通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法和用于在通过连续递送艾塞那肽治疗2型糖尿病的方法中使用的包含艾塞那肽的渗透装置,其对用艾塞那肽治疗的受试者提供改善的QOL。

[0332] 总之,使用来自植入的渗透装置的艾塞那肽连续递送治疗2型糖尿病提供在所有剂量时的升胰岛素控制。以20mcg/天的连续递送起始随后剂量按比例上升至60mcg/天的受试者经历极佳的耐受性以及HbA1c和重量中的减少。此外,与艾塞那肽的每天2次注射比较,在通过连续递送施用的所有艾塞那肽剂量时,观察到受试者报道的QOL中的改善。与每天2次艾塞那肽注射比较,在通过连续递送艾塞那肽施用的受试者中观察到QOL中的更大改善。

此外,在从每天2次艾塞那肽注射转变为使用来自植入的渗透装置的连续递送的受试者中可见显著的QOL改善。

[0333] 本发明的方法和可植入的渗透递送装置提供用于2型糖尿病的长期最佳治疗的独特潜力,因为这是确保受试者坚持且消除自注射需要的第一种肠降血糖素模拟物治疗。

[0334] C.比较治疗数据

[0335] 这个实施例讨论了在仅二甲双胍的治疗背景的受试者中用于治疗2型糖尿病的不同治疗方法的比较。来自使用来自植入的渗透递送装置的连续递送的治疗上述2期临床研究的数据与关于每天2次和每周1次艾塞那肽注射以及经口抗糖尿病剂的治疗结果比较。

[0336] 图13到图21呈现关于表20中所示的药物和治疗方法的比较治疗数据。

[0337] 表20

图中的治疗指名	药物/给药时间表	数据/研究来源
治疗 A	艾塞那肽, 每天 2 次注射 (5 mcg/注射)	DeFronzo RA, et al., Diabetes Care 28 (5):1092-1100 (2005)
治疗 B	艾塞那肽, 每周 1 次注射 (2 mg/周)	Bergenstal RM, et al., Lancet 376 (9739): 431-439 (2010)
治疗 C	利拉鲁肽, 每天 1 次注射 (1.2 或 1.8 mg/天)	Pratley RE, et al., Lancet 375 (9724): 1447-1456 (2010)
治疗 D	他司鲁泰, 每周 1 次注射 (10 或 20 mg/周)	Rosenstock J, et al., American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, Orlando FL, Abstract 62-OR (2010); Nauck M, et al.,
[0339]		American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, Orlando FL, Abstract 60-OR (2010); Bergenstal R, et al., American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, Orlando FL, Abstract 58-OR (2010);
	治疗 E	艾塞那肽, 使用可植入的渗透装置 (即本发明的实施方案) 20 mcg/天或 60 mcg/天的连续递送
	治疗 F	西他列汀, 每天 1 次经口服用 (100 mg/天)
	治疗 G	吡格列酮, 每天 1 次经口服用 (15 mg、30 mg 或 45 mg)
		本文描述的 2 期临床试验。
		Bergenstal RM, et al., Lancet 376 (9739): 431-439 (2010)
		Bergenstal RM, et al., Lancet 376 (9739): 431-439 (2010)

[0340] 利拉鲁肽和他司鲁泰都是肽和肠降血糖素模拟物。西他列汀是小分子DPP-4抑制剂。吡格列酮是TZD和用于过氧化物酶体增植物激活受体 γ 的潜在激动剂。

[0341] 图13中呈现的比较数据证实使用用于连续递送艾塞那肽的本发明方法和渗透递送装置的治疗 (治疗E) 提供在经过研究的治疗期在HbA1c中的最佳减少。相应地, 相对于通过每天2次 (治疗A) 或每周1次 (治疗B) 注射施用的艾塞那肽, 如本文描述的艾塞那肽的连续

递送提供极佳的HbA1c减少,以及相对于通过2种不同肠降血糖素模拟物利拉鲁肽(每天1次注射;治疗C)和他司鲁泰(每周1次注射;治疗D)的治疗,在HbA1c中的极佳减少。

[0342] 图14中呈现的比较数据证实使用用于连续递送艾塞那肽的本发明方法和渗透递送装置的治疗(治疗E)提供极佳的HbA1c降低,尽管在研究起始时比用西他列汀(治疗F)、吡格列酮(治疗G)或艾塞那肽每周1次注射的治疗(治疗B)更低的基线。在Bergenstal RM,等人研究中,约三分之一的受试者具有大于9%的HbA1c;然而,在使用20mcg/天或60mcg/天的艾塞那肽的连续递送的本文描述的实验中,仅一个受试者具有高于9.0的HbA1c。这解释了平均HbA1c基线中的差异。

[0343] 图15中呈现的比较数据证实使用用于连续递送艾塞那肽的本发明方法和渗透递送装置的治疗(治疗E)提供极佳的HbA1c降低,尽管当与艾塞那肽的每周1次施用比较时的较低基线。与完全在美国进行的本文描述的2期临床试验不同,Bergenstal RM,等人研究在美国、墨西哥和印度进行。这个地理分布导致这样的受试者的加入,所述受试者对于二甲双胍单一疗法较不良控制,且以更高基线HbA1c水平进入研究。来自Bergenstal RM,等人研究的用艾塞那肽的每周1次注射治疗(治疗B)的受试者中的平均基线HbA1c,和参与Bergenstal RM,等人研究的三分之一受试者具有高于9%的基线HbA1c水平。仅分析具有更高基线HbA1c水平的来自治疗E的受试者证实,HbA1c中的绝对降低在使用用于连续递送艾塞那肽的本发明方法和渗透递送装置的治疗(治疗E)的受试者中更高。这暗示如通过本发明描述的艾塞那肽的连续递送可以胜过在具有高基线HbA1c的类似研究群体中艾塞那肽的每周1次注射。

[0344] 图16中呈现的比较数据证实相对于用艾塞那肽每周1次注射的治疗(治疗B),使用用于连续递送艾塞那肽的本发明方法和渗透递送装置的治疗(治疗E)提供HbA1c的强烈减少。来自Bergenstal RM,等人研究的HbA1c变化在具有小于9%的基线HbA1c的受试者和具有大于或等于9%的基线HbA1c的受试者之间进一步分析。在相同分析后比较通过本发明的连续递送的艾塞那肽治疗(治疗E)与使用每周1次艾塞那肽注射的治疗(治疗B)的结果,显示在本发明的治疗方法后的HbA1c减少与使用每周1次艾塞那肽注射可见的那些一样好或更好。

[0345] 本发明的治疗方法(治疗E)的结果与来自Bergenstal RM,等人研究的来自关于西他列汀的受试者结果的相同比较,暗示对于艾塞那肽的连续递送的甚至更大优点,以提供相对于西他列汀在HbA1c中的更佳减少(图17)。这些结果支持本发明的渗透递送装置用于提供连续递送的治疗的用途作为对于二甲双胍的优选附加治疗,相对于DPP-4抑制剂(例如,西他列汀)。进一步地,当比较来自Bergenstal RM,等人研究的具有小于或等于9% HbA1c的受试者与来自本文描述的2期临床研究的相似受试者时,可见本发明的治疗方法和渗透装置提供HbA1c中多得多的大量减少(图18)。

[0346] 类似地,本发明的治疗方法(治疗E)的结果与来自Bergenstal RM,等人研究的来自关于吡格列酮的受试者结果的相同比较,暗示艾塞那肽的连续递送提供相对于吡格列酮在HbA1c中的更大减少(图19)。这些结果支持本发明的渗透递送装置用于提供连续递送的治疗的用途作为对于二甲双胍的优选附加治疗,相对于TZD(例如,吡格列酮)。进一步地,当比较来自Bergenstal RM,等人研究的具有小于或等于9% HbA1c的受试者与来自本文描述的2期临床研究的相似受试者时,可见本发明的治疗方法和渗透装置提供HbA1c中多得多的

大量减少(图20)。

[0347] 此外,图21呈现使用西他列汀(治疗F)、吡格列酮(治疗G)、或艾塞那肽的每周1次注射(治疗B)与使用用于连续递送艾塞那肽的本发明方法和渗透递送装置的治疗(治疗E)获得的体重减轻比较。该图中呈现的数据证实当比较治疗时,本发明的方法和渗透递送装置提供最佳体重减轻。

[0348] 最后,进入2期临床研究的所有受试者仅接受在研究起始前用于治疗其2型糖尿病的二甲双胍疗法。二甲双胍剂量在经过2期临床研究的过程未进行修改。受试者使用20mcg/天或40mcg/天的艾塞那肽12周的连续递送进行治疗,或随机化至通过每天2次自注射的艾塞那肽(以5mcg BID 4周随后为10mcg BID共8周)治疗的组。

[0349] 已知二甲双胍引起一些胃肠不利事件,例如腹泻、恶心和呕吐。与接受以20mcg/天的艾塞那肽注射且随后按比例上升至更高剂量的连续施用的艾塞那肽的那些受试者比较,通过20mcg/天的艾塞那肽的连续施用治疗且其艾塞那肽剂量随后按比例上升至更高剂量的连续施用的艾塞那肽的受试者具有更少的不良胃肠副作用。

[0350] 因此,与最初接受与二甲双胍一起给予的艾塞那肽注射的那些比较,以艾塞那肽连续递送治疗起始的受试者对于与二甲双胍一起给予的艾塞那肽组合的效应更好地耐受。相应地,相对于艾塞那肽的每天 2次注射,使用来自渗透递送装置的艾塞那肽连续施用是用于与二甲双胍疗法组合的最佳艾塞那肽治疗选项。

[0351] 2期临床试验数据举例说明通过连续递送的艾塞那肽治疗提供下述潜在利益:葡萄糖的高度有效控制;相对于通过注射的治疗在胃肠副作用中的减少;关于自注射的需要的消除;显著体重减轻;和对于开出治疗的100%顺应。

[0352] 实施例4

[0353] 用于艾塞那肽的连续递送的3期临床试验研究设计

[0354] 呈现下述研究设计仅用于举例说明目的,并且如本领域普通技术人员应当理解的,其他3期临床试验设计是可行的。

[0355] A. 第一个研究设计

[0356] 一个3期临床试验研究设计如下。该研究是随机化、双盲、安慰剂对照的研究。研究组包括用二甲双胍、TZD、磺酰脲和二甲双胍、TZD或磺酰脲的任何组合治疗的具有2型糖尿病的受试者。受试者具有大于7%的HbA1c。受试者分别1:2随机化到安慰剂对比使用可植入的渗透递送装置具有exendin-4氨基酸序列的未经修饰的合成艾塞那肽的连续递送之间。存在总共300个受试者。用于连续递送的艾塞那肽剂量基于2期研究完成时的结果进行选择,包括耐受性、葡萄糖降低活性和体重减轻活性。用于连续递送的剂量将可能包括用20mcg/天的3个月治疗和用60mcg/天的3个月治疗。基于磺酰脲使用和HbA1c(小于9%与大于或等于9%比较)分层随机化。

[0357] 待获得且评估的数据包括下述:HbA1c(主要终点)、空腹血糖、重量、脂质、血压、脂联素、C-反应蛋白(CRP)、降钙素和淀粉酶/脂肪酶。此外,将执行QOL评估。

[0358] 对于使用来自植入的渗透递送装置的连续递送的长期治疗,将存在标签公开或不知情的26周延长期。

[0359] B. 第二个研究设计

[0360] 第二个3期临床试验研究设计如下。该研究是具有26周不知情研究和强制性26周

延长的随机化、双盲、安慰剂对照的3期研究。研究 组包括由饮食和锻炼和/或选自下述的经口疗法治疗的具有2型糖尿病的受试者：TZD、磺酰脲、TZD和二甲双胍、磺酰脲和二甲双胍、或TZD和磺酰脲；其中排除仅二甲双胍治疗。仅二甲双胍治疗的排除提供更大的磺酰脲亚集用于安全评估。关于受试者的入选标准包括稳定最大限度剂量本底治疗。将不存在关于心血管危险的排除。

[0361] 受试者具有大于或对于7.5%的HbA1c。受试者分别1:2随机化到安慰剂对比使用可植入的渗透递送装置具有exendin-4氨基酸序列的未经修饰的合成艾塞那肽的连续递送之间。存在总共375个受试者。用于艾塞那肽连续递送的剂量包括：组A(n=150)，用20mcg/天的13周治疗，随后为用60mcg/天的13周治疗；组B(n=150)，用20mcg/天的13周治疗，随后为用40mcg/天的13周治疗；和组C(n=75)，安慰剂对照组，用安慰剂的13周治疗，随后为用安慰剂的13周治疗。研究的主要终点是第26周。存在用如下治疗的强制性不知情的延长期：组A，用60mcg/天的26周治疗；组B，用40mcg/天的26周治疗；和组C，用20mcg/天的26周治疗。

[0362] 待获得且评估的数据包括下述：HbA1c(主要终点)、空腹血糖、重量、脂质、血压、脂联素、C-反应蛋白(CRP)、降钙素和淀粉酶/脂肪酶。此外，将执行QOL评估。

[0363] 这个研究的进一步修饰可以包括下述。随机化、双盲、安慰剂对照的3期研究的添加，其中研究组包括用DPP-4抑制剂或TZD作为对于二甲双胍治疗的附加治疗的具有2型糖尿病的受试者(即，受试者用DPP-4抑制剂和二甲双胍或TZD和二甲双胍进行治疗)。该研究是伴随强制性26周延长的26周不知情研究。该研究是安慰剂对照的，具有安慰剂用于艾塞那肽的连续递送和用于经口施用的药物。这组受试者的总数目是约500。治疗剂量包括：组A(n=170)，通过以20mcg/天连续递送艾塞那肽的13周治疗，随后为用60mcg/天的13周治疗；组B(n=170)，用45mg/天吡格列酮(TZD)的26周治疗；和组C(n=170)，用100mg/天西他列汀(DPP-4抑制剂)的26周治疗。研究的主要终点是第26周。存在用如下治疗的强制性不知情的延长期：组A，用以 60mcg/天的艾塞那肽的连续递送的26周治疗；组B，用45mg/天吡格列酮的26周治疗；和组C，用100mg/天西他列汀的26周治疗。

[0364] 这个研究的目的是证实使用渗透递送装置用艾塞那肽的连续递送的治疗优于用DPP-4抑制剂和TZD的治疗。

[0365] 如对于本领域技术人员显而易见的，可以做出上述实施方案的多种修饰和变动，而不背离本发明的精神和范围。此类修饰和变动在本发明的范围内。

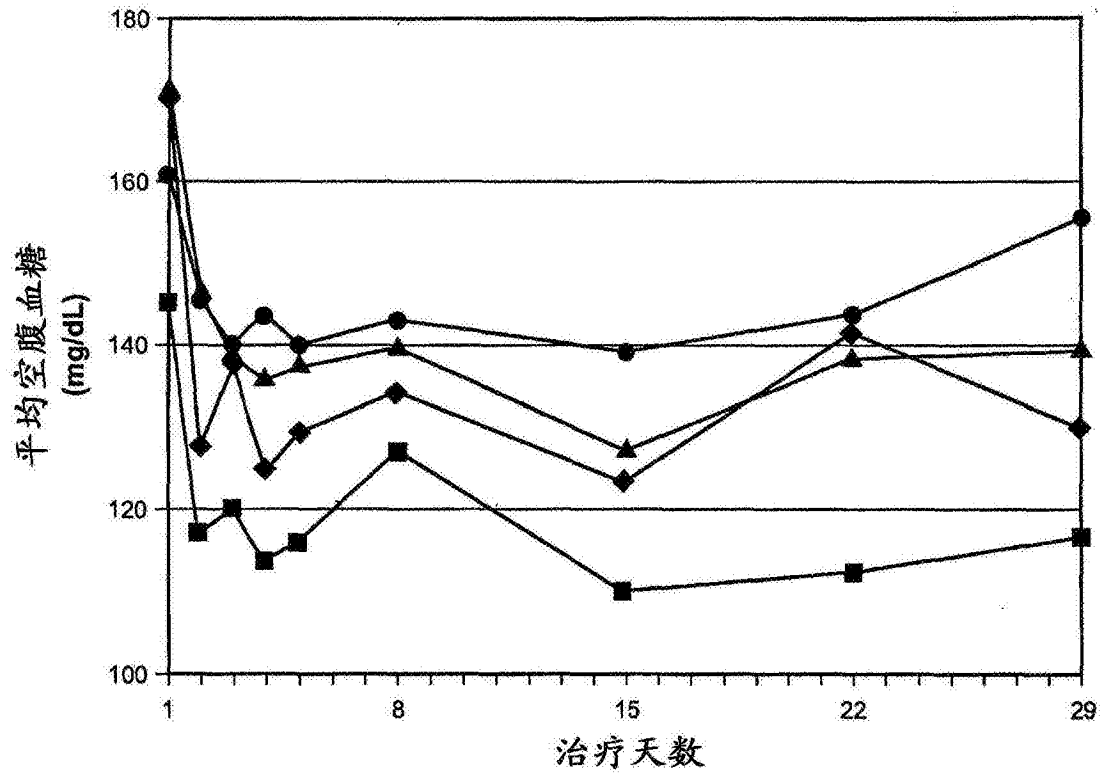


图1

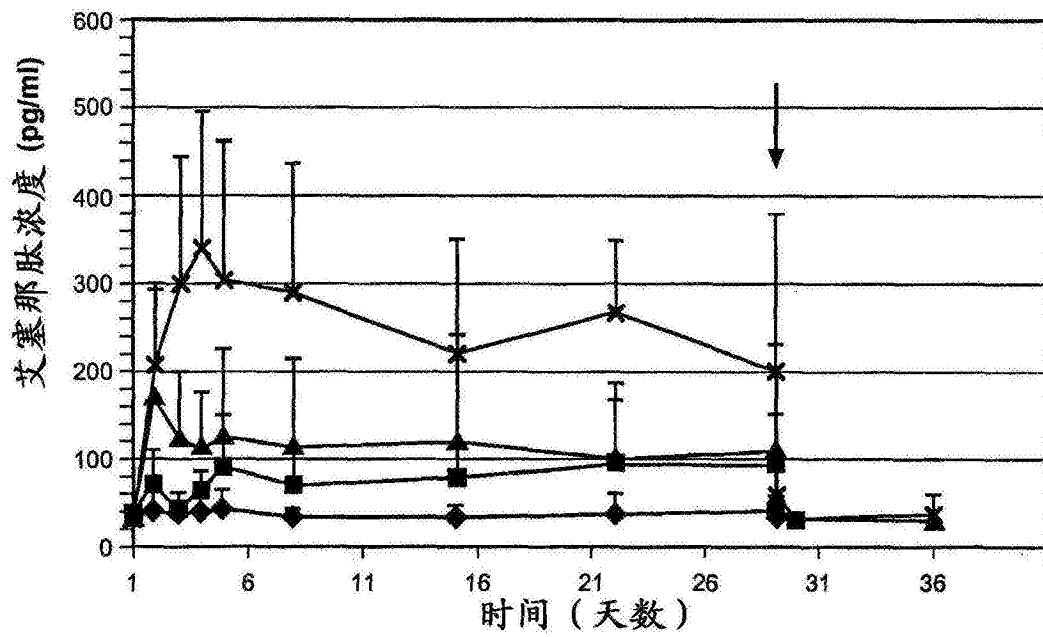


图2

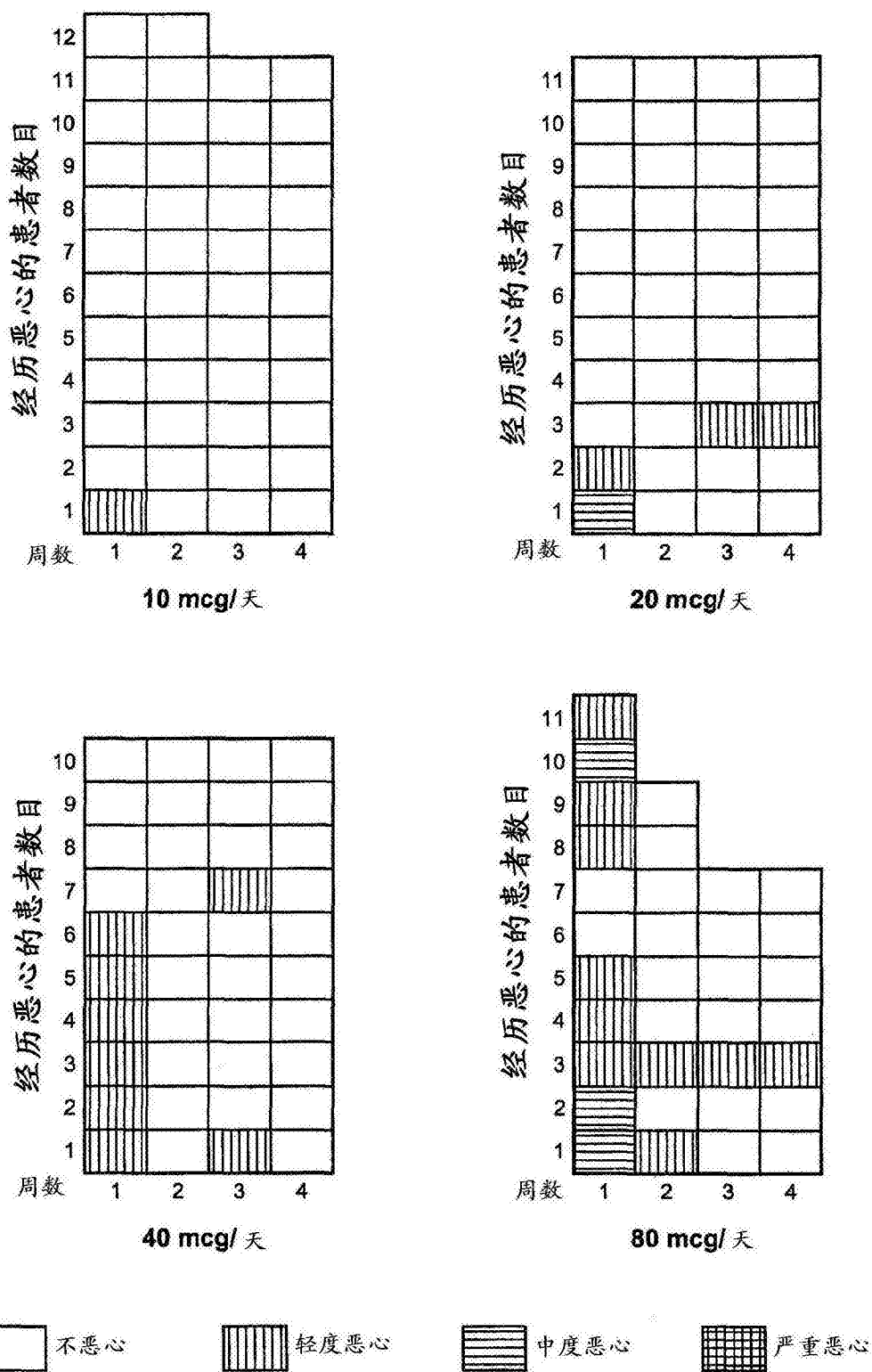


图3

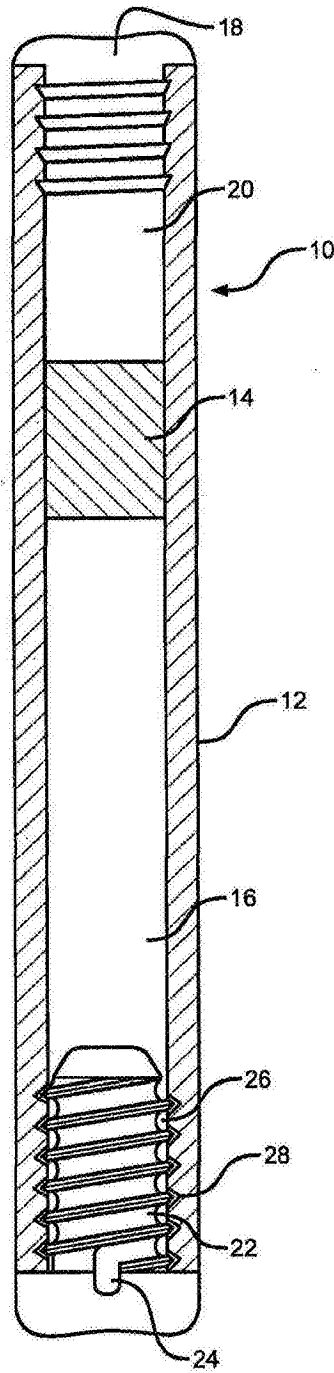


图4

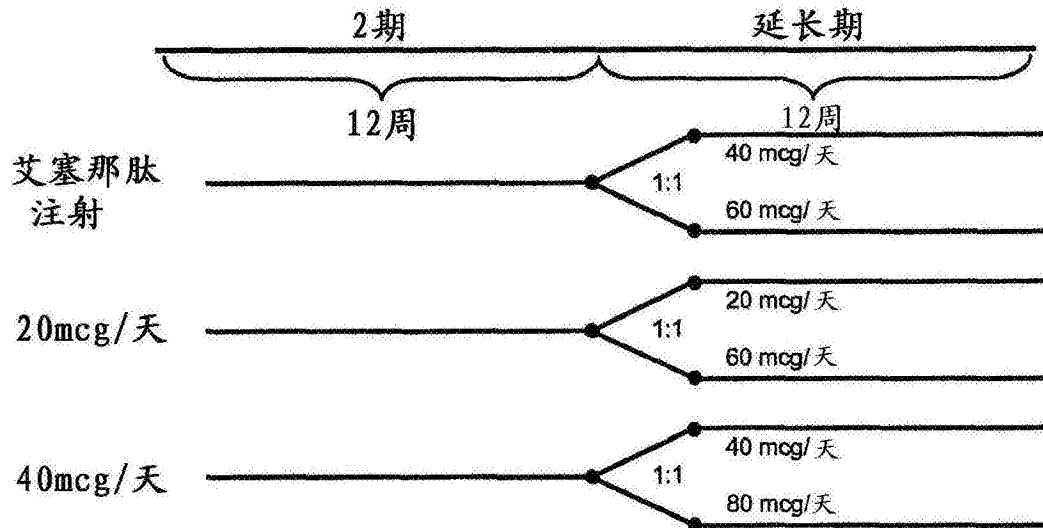


图5

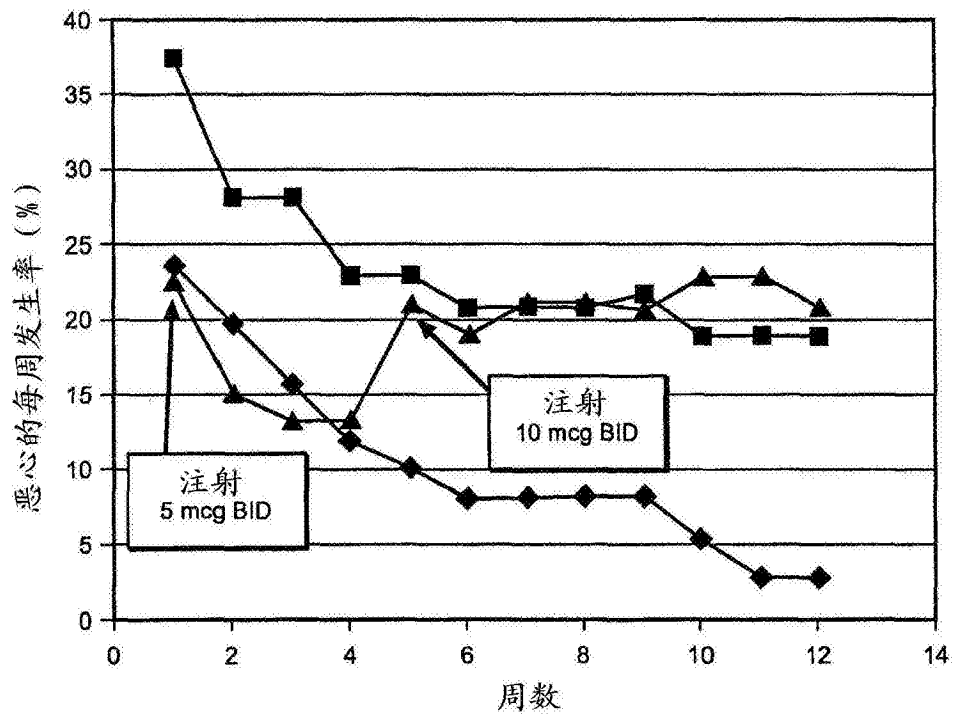


图6

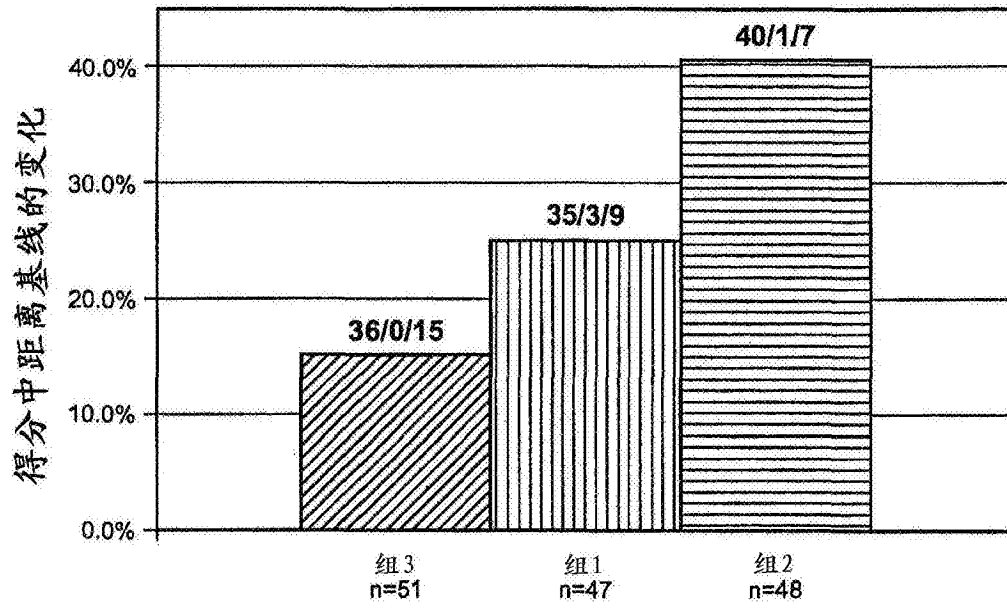


图7

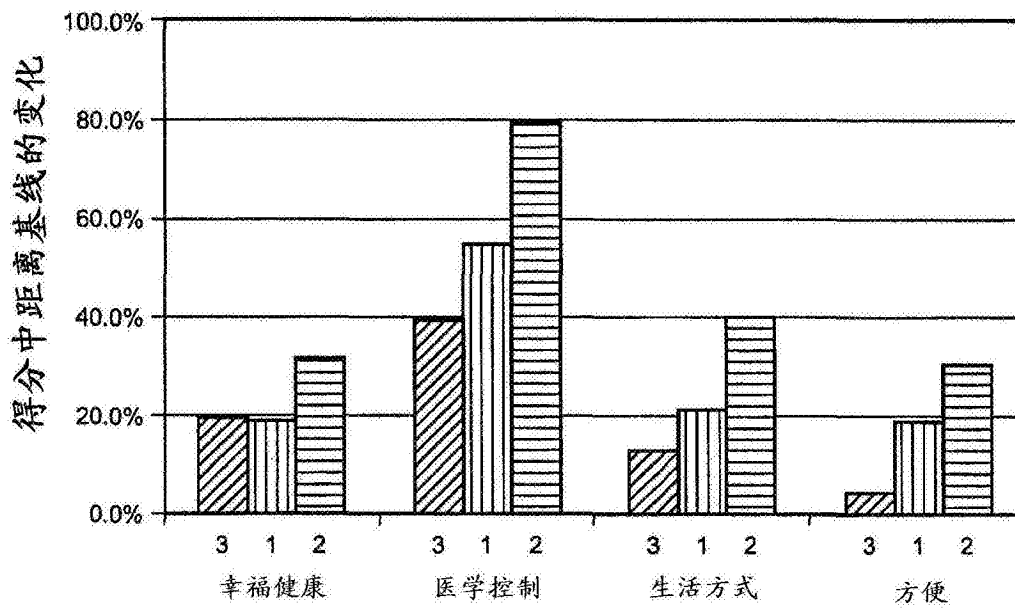


图8

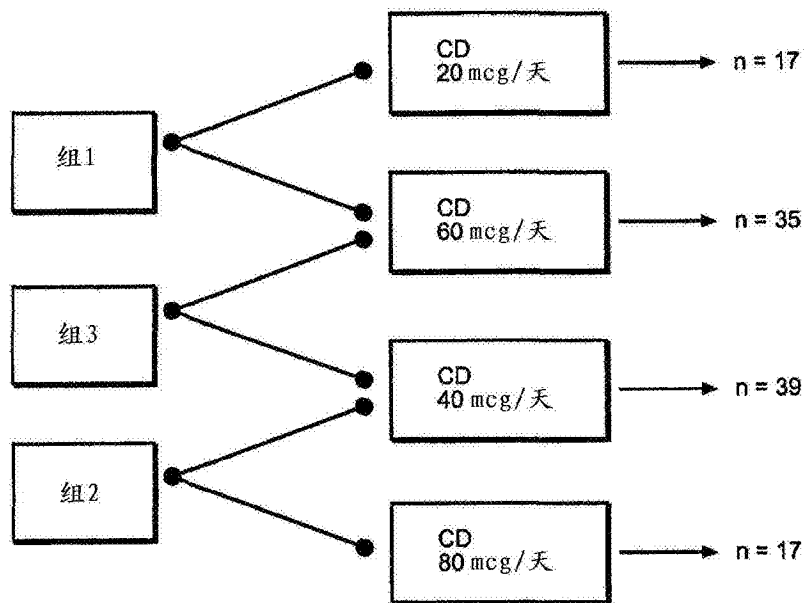


图9

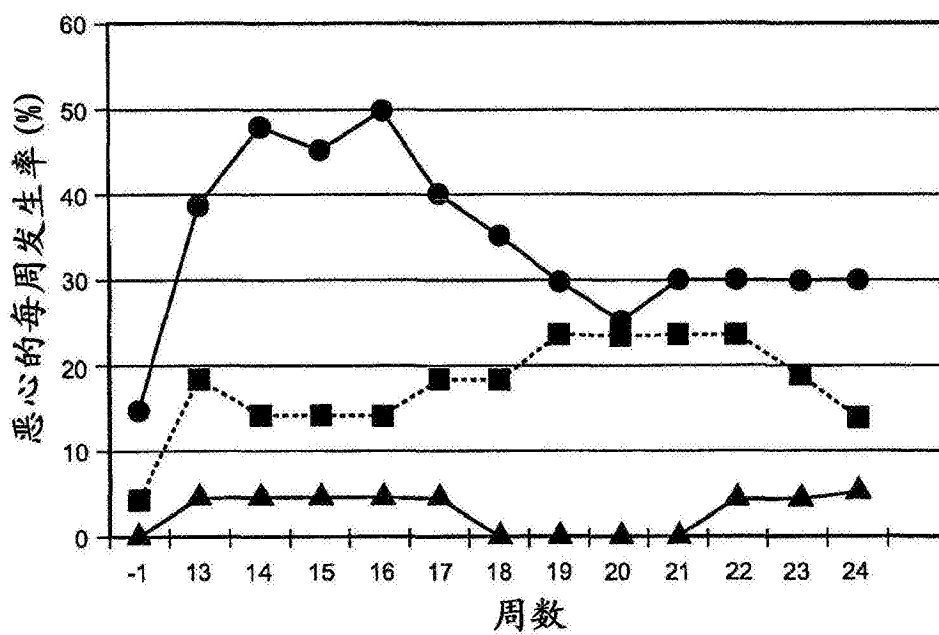


图10

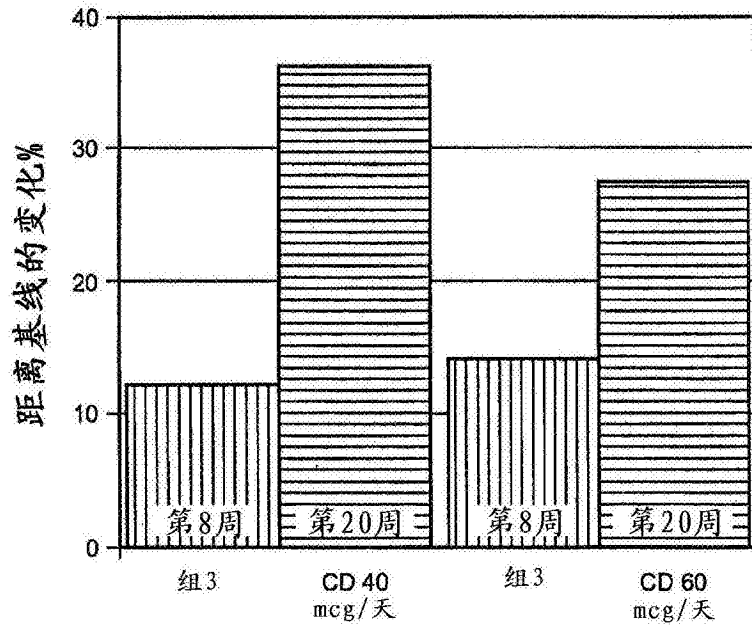


图11

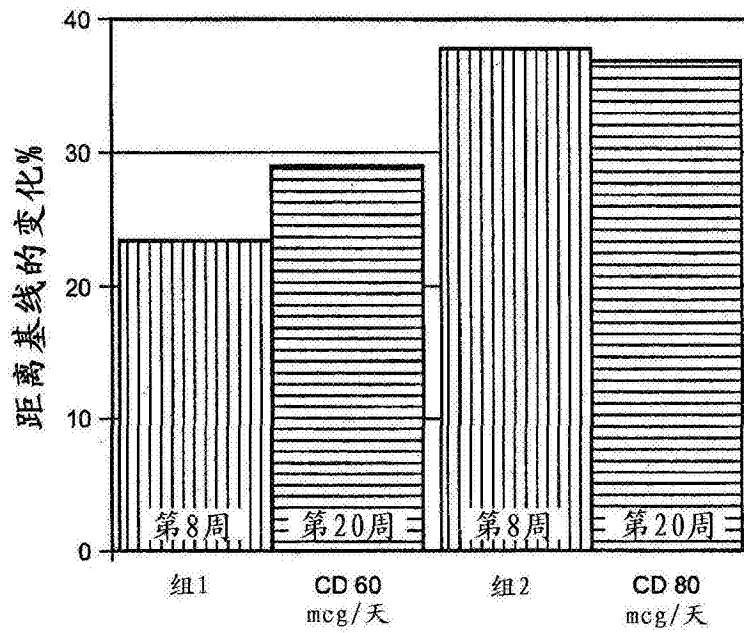


图12

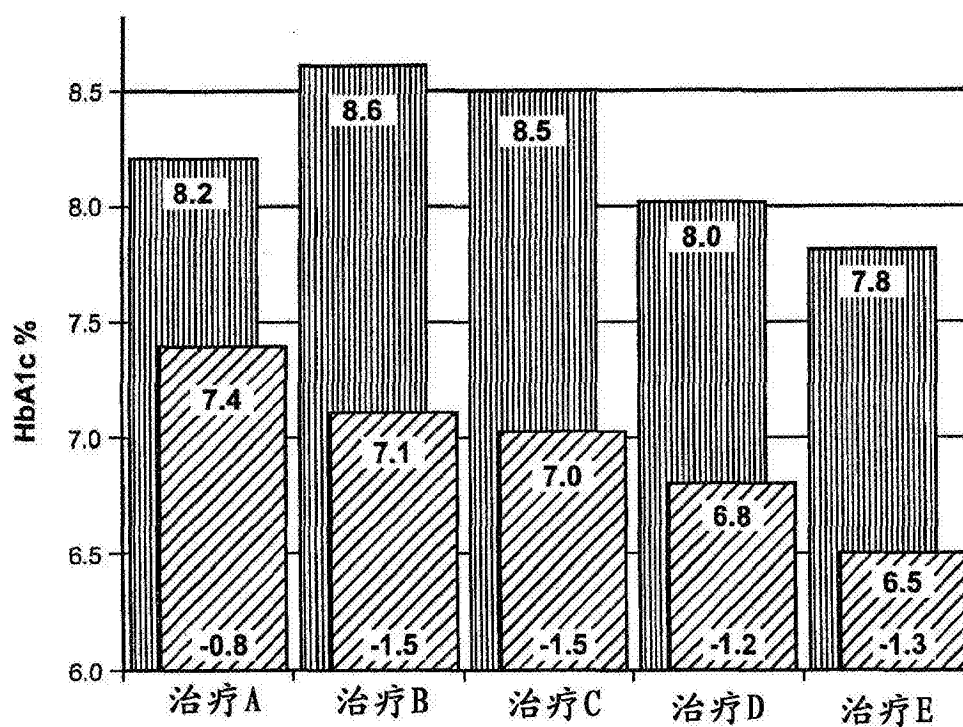


图13

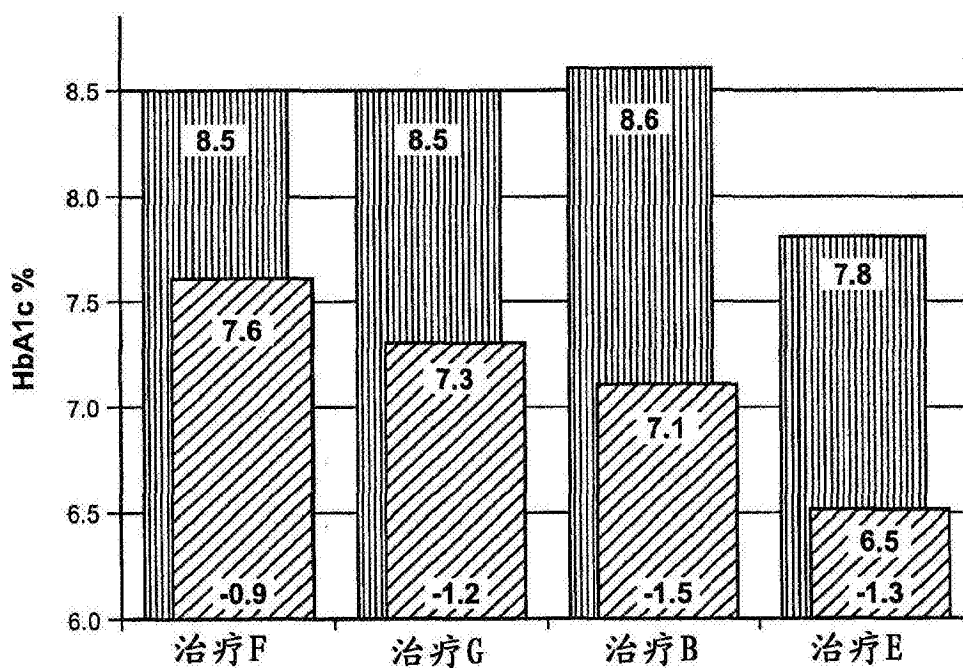


图14

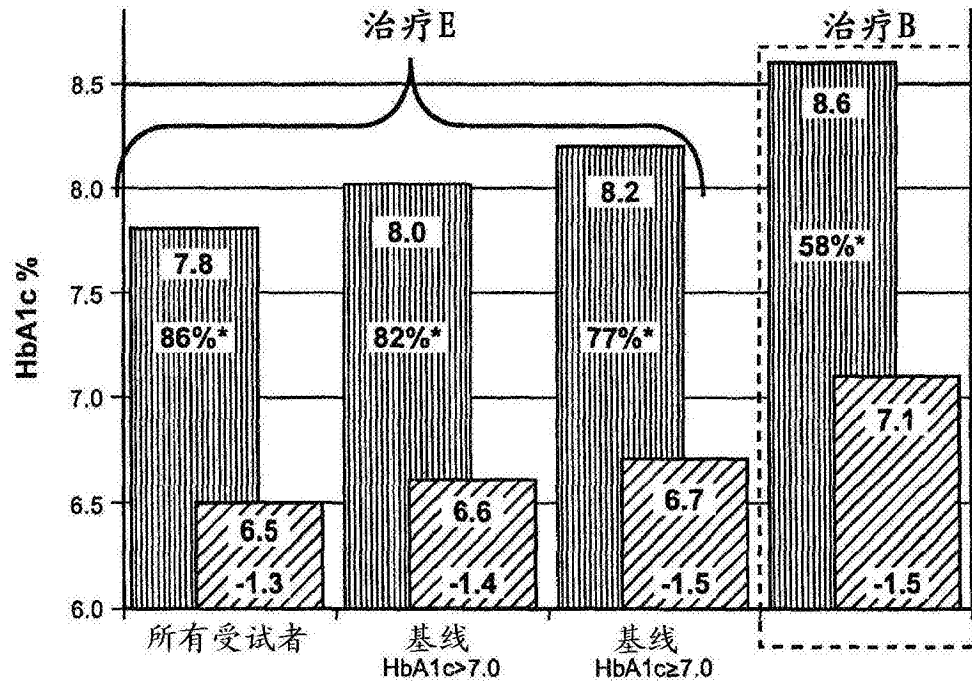


图15

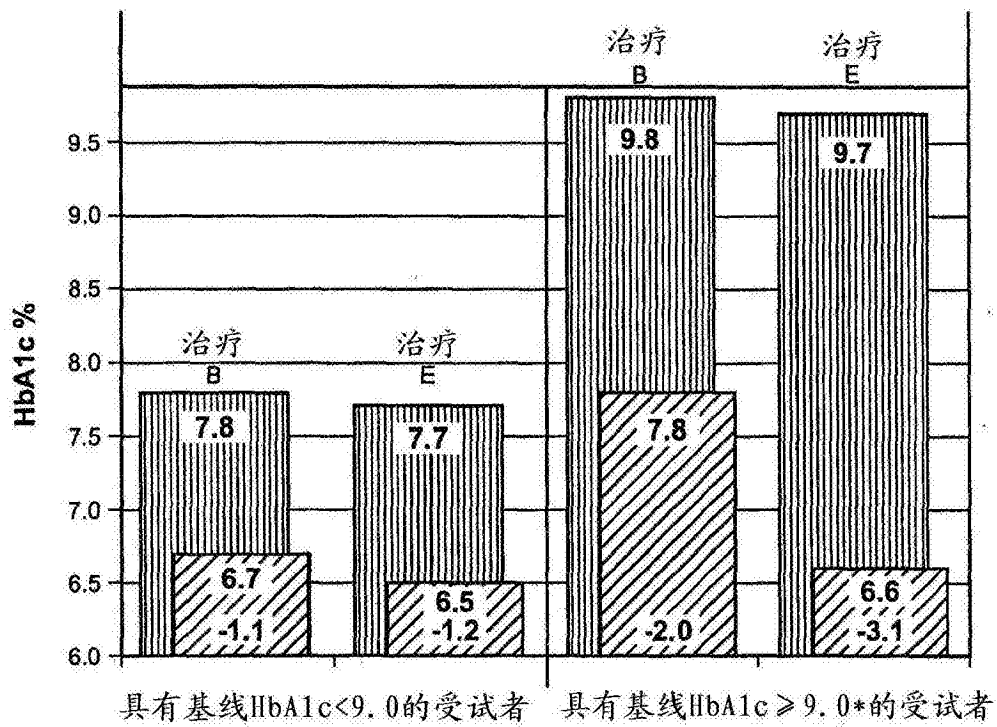


图16

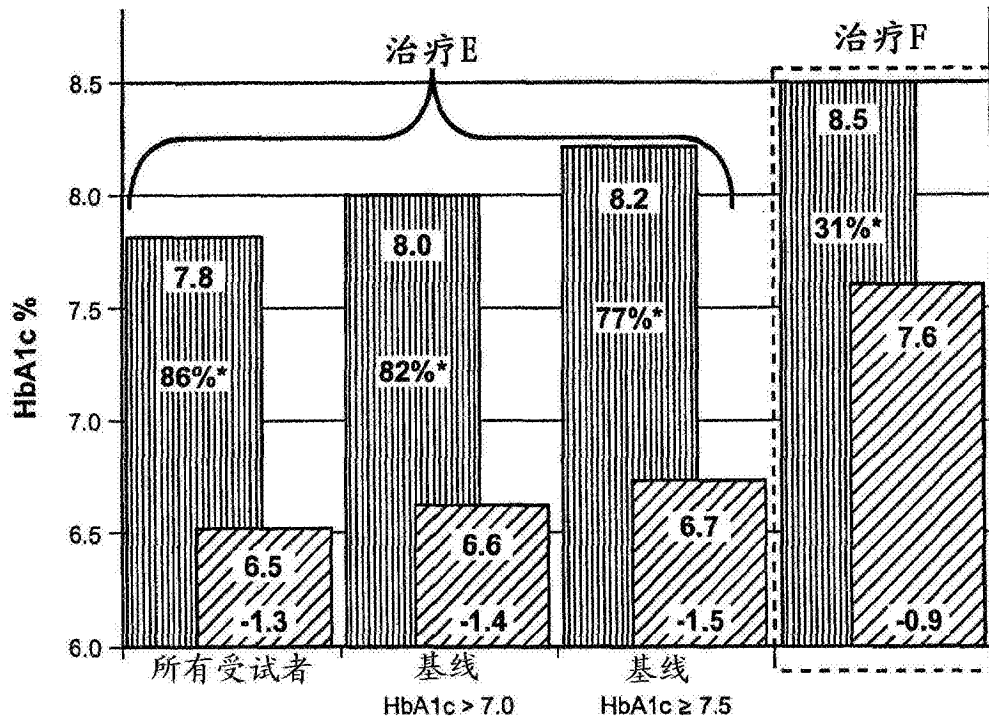


图17

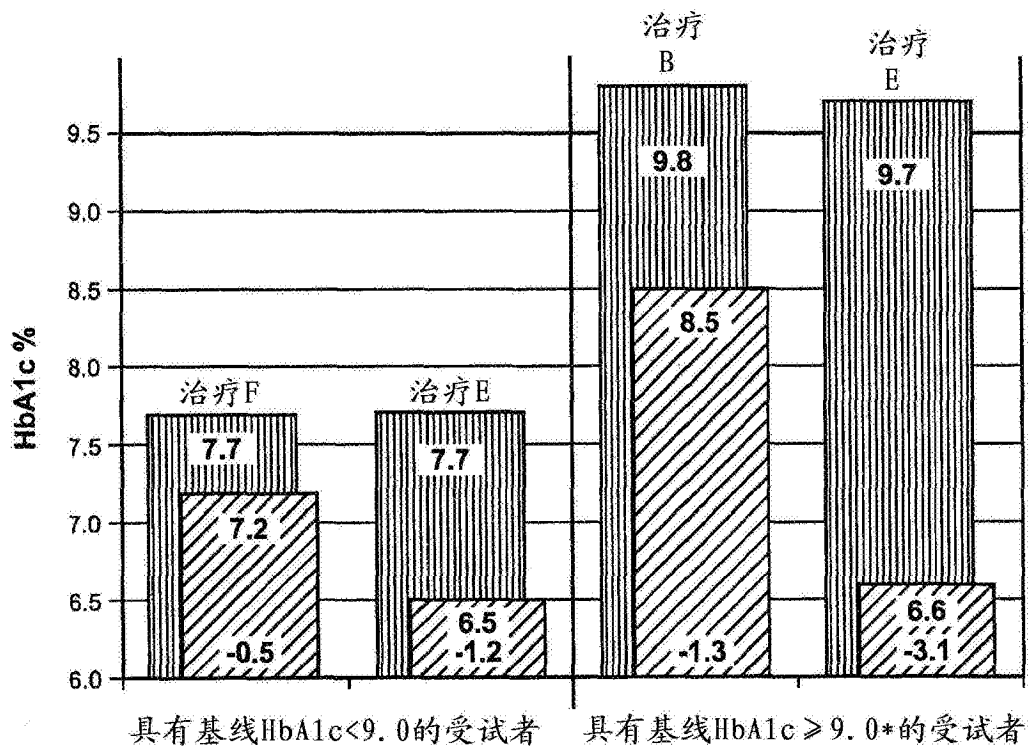


图18

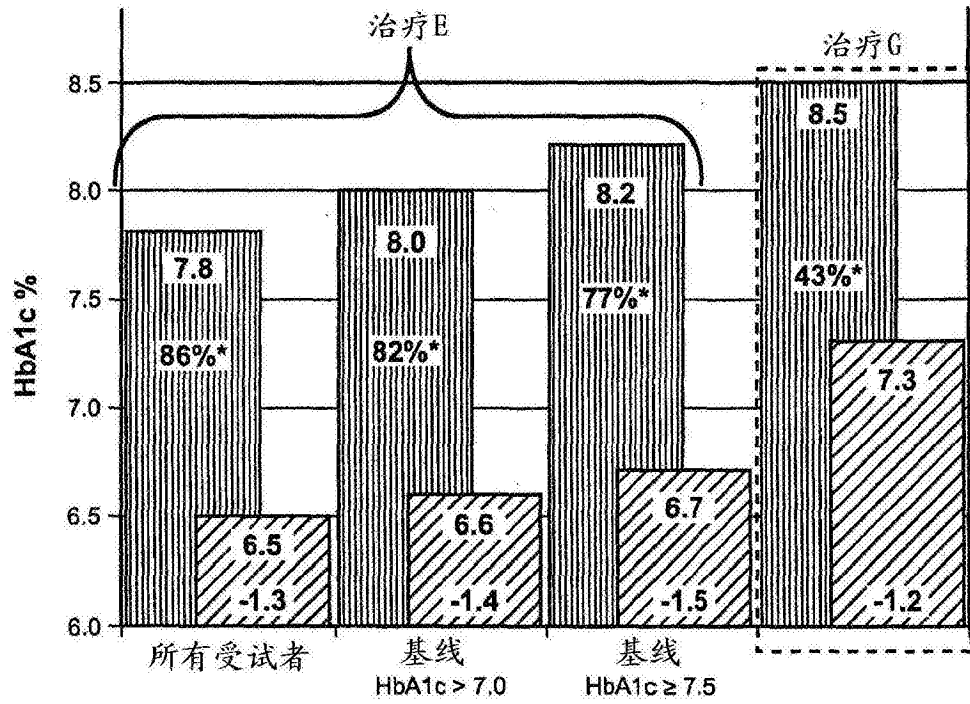


图19

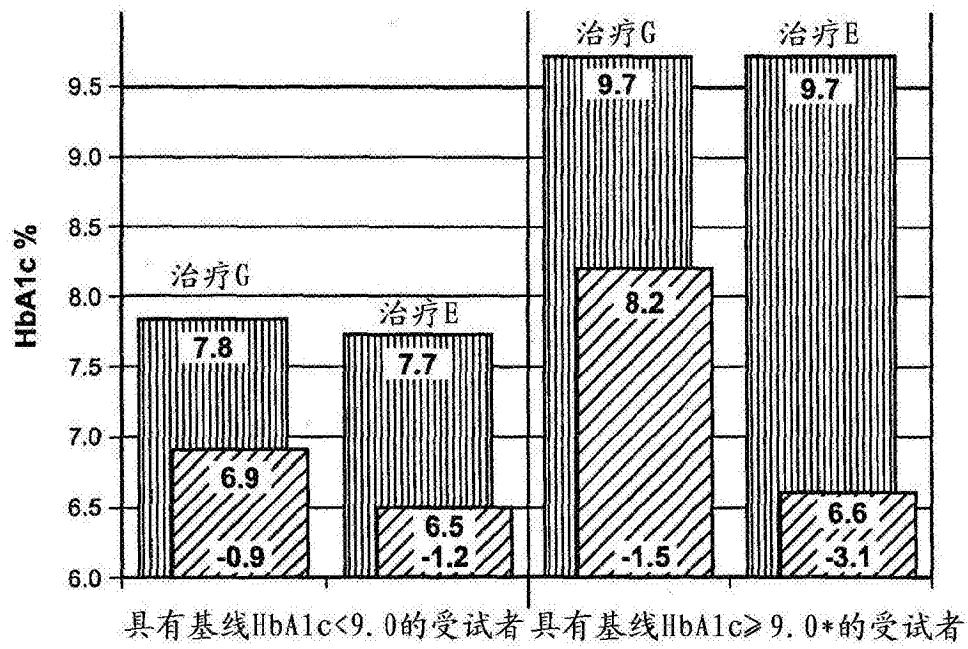


图20

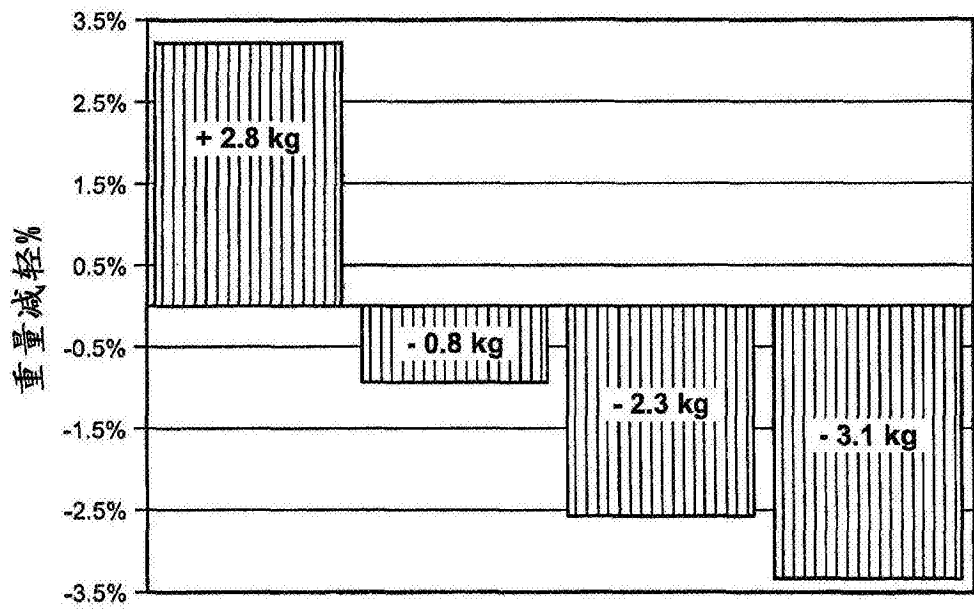


图21