(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월26일
(11) 등록번호 10-2148624
(24) 등록일자 2020년08월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 37/00 (2006.01) *A61K 38/22* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 37/00 (2013.01)
A61K 38/22 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7023817(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년09월21일
심사청구일자 2019년09월05일
(85) 번역문제출일자 2019년08월13일
(65) 공개번호 10-2019-0098274
(43) 공개일자 2019년08월21일
(62) 원출원 특허 10-2019-7003513
원출원일자(국제) 2010년09월21일
심사청구일자 2019년02월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/002591
(87) 국제공개번호 WO 2011/037623
국제공개일자 2011년03월31일
(30) 우선권주장
61/277,724 2009년09월28일 미국(US)
61/358,112 2010년06월24일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2008133908 A2
WO2008260840 A1
WO2008021133 A2
US20080091176 A1

(73) 특허권자
인타르시아 세라퓨틱스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 (우편번호: 02210) 보스톤 원 마리나 파크 드라이브 스위트 1300
(72) 발명자
알레시 토마스 알
미국 94541 캘리포니아주 헤이워드 폴 코트 25679
러스키 케네스 엘
미국 95070 캘리포니아주 새러토가 톨 게이트 로드 21185
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 24 항 심사관 : 강연경

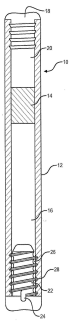
(54) 발명의 명칭 **실질 항정상태 약물 전달의 신속 확립 및/또는 종결**

(57) 요 약

본 발명은 치료가 필요한 대상의 질환 또는 상태의 치료 방법으로서, 주사에 의하는 치료에 비해, 개선된 치료 결과, 100% 치료 순응도, 감소된 부작용, 및 실질 항정상태 약물 전달의 신속 확립 및/또는 종결을 제공하는, 주사에 의하는 치료에 대한 대안을 제공하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 이식된 삼투 전달장치로부터 약

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도4



물을 연속적으로 전달하는 것을 통상적으로 포함하며, 치료적 농도에서의 약물의 실질 항정상태 전달은 통상적으로 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하 내에 달성되고, 삼투 전달장치로부터의 약물의 실질 항정상태 전달이 약 3 개월 이상의 기간 동안 연속적이다. 하나의 구현예에서, 본 발명은 인크레틴 모방체를 사용하는 제 2 형 당뇨병의 치료에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
H04Q 7/24 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

20 mcg/일 엑세나티드의 연속적 투여를 제공하고, 첫번째 투여기간 동안의 투여에 대해 설정된, 엑세나티드를 포함하는 제 1 이식형 삼투 전달 장치, 및

40 mcg/일 내지 80 mcg/일 엑세나티드의 연속적 투여를 제공하고, 두번째 투여기간 동안의 투여에 대해 설정된, 엑세나티드를 포함하는 제 2 이식형 삼투 전달 장치를 포함하는 다중 장치로서,

인간 대상에 제1 삼투 전달 장치의 이식, 인간 대상으로부터 제 1 삼투 전달 장치의 제거, 및 인간 대상에 제 2 삼투 전달 장치의 이식으로, 인간 대상에 엑세나티드의 용량 상승(dose escalation)을 제공하도록 설정된 다중 장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 제 2 이식형 삼투 전달 장치가 40 mcg/일 엑세나티드의 연속적 투여를 제공하는 다중 장치.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 제 2 이식형 삼투 전달 장치가 60 mcg/일 엑세나티드의 연속적 투여를 제공하는 다중 장치.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 제 2 이식형 삼투 전달 장치가 80 mcg/일 엑세나티드의 연속적 투여를 제공하는 다중 장치.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 각각의 제 1 및 제 2 이식형 삼투 전달 장치들이 엑세나티드의 현탁액 제형을 포함하는 다중 장치.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 현탁액 제형이 엑세나티드의 입자 제형을 포함하는 다중 장치.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 현탁액 제형이 엑세나티드의 입자 제형 및 비히클 제형을 포함하고, 비히클 제형이 용매 및 중합체를 포함하며, 용매가 벤질 벤조에이트, 라우릴 락테이트, 및 라우릴 알코올로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 중합체가 폴리비닐피롤리돈인 다중 장치.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 각각의 제 1 및 제 2 이식형 삼투 전달 장치들이 3 개월 이상에서 1 년까지 연속적인 엑세나티드의 실질 항정상태 전달을 제공하는 다중 장치.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 제 1 이식형 삼투 전달 장치가 3 개월 동안 엑세나티드의 20 mcg/일의 연속 투여를 제공하는 다중 장치.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 제 1 이식형 삼투 전달 장치가 3 개월 동안 엑세나티드의 20 mcg/일의 연속 투여를 제공하고, 제 2 이식형 삼투 전달 장치가 6 개월 동안 엑세나티드의 60 mcg/일의 연속 투여를 제공하는 다중 장치.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 각각의 제 1 및 제 2 이식형 삼투 전달 장치들이, 조절된 속도의 반투막에 의해 하나의 단부가 캡핑되어 있고, 확산 조절기에 의해 다른 단부가 캡핑되어 있는 원통형 저장소를 포함하는 다중 장치.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 각각의 삼투 전달 장치가 하기를 포함하는 다중 장치:

내면 및 외면 및 제 1 및 제 2 개방 단부를 포함하는 불투과성 저장소;

저장소의 제 1 개방 단부와 밀폐 관계인 반투막;

저장소 내이고 반투막에 인접한 삼투 엔진;

삼투 엔진에 인접한 피스톤, 이 경우 피스톤은 저장소의 내면과 운동성 밀봉을 형성하고, 저장소를 제 1 체임버 및 제 2 체임버로 나누고, 제 1 체임버는 삼투 엔진을 포함함;

현탁액 제형, 이 경우 제 2 체임버가 현탁액 제형을 포함함; 및

저장소의 제 2 개방 단부에 삽입된 확산 조절기, 이 경우 확산 조절기는 현탁액 제형에 인접함.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 제 2 형 당뇨병을 치료하도록 설정된 다중 장치.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 체중을 감소하도록 설정된 다중 장치.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 체중 감소를 촉진하도록 설정된 다중 장치.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 비만을 치료하도록 설정된 다중 장치.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 식욕을 억제하도록 설정된 다중 장치.

청구항 18

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 HbA1c 혈장 농도를 감소시키도록 설정된 다중 장치.

청구항 19

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 LDL-C 를 감소시키도록 설정된 다중 장치.

청구항 20

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 글루코스 수준을 감소시키도록 설정된 다중 장치.

청구항 21

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 프룩토사민 수준을 감소시키도록 설정된 다중 장치.

청구항 22

제 1 항에 있어서, 인간 대상에서 수축기 혈압을 감소시키도록 설정된 다중 장치.

청구항 23

제 1 항에 있어서, 각각의 제 1 및 제 2 이식형 삼투 전달 장치들이 각각의 삼투 전달 장치의 각각의 이식 후 5

일 이내에 치료적 농도에서 엑세나티드의 실질 항정상태 전달을 제공하도록 설정된 다중 장치.

청구항 24

제 1 항에 있어서, 각각의 제 1 및 제 2 이식형 삼투 전달 장치들이 3 개월 이상 동안 연속적인 엑세나티드의 실질 항정상태 전달을 제공하도록 추가로 설정된 다중 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 교차 참조**

[0002] 본 출원은 미국 가출원 일련번호 61/277,724 (2009 년 9 월 28 일에 출원됨, 현재 출원 계속 중), 및 미국 가출원 일련번호 61/358,112 (2010 년 6 월 24 일에 출원됨, 현재 출원 계속 중) 에 대한 우선권을 주장하며, 이들 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 제약 연구 및 개발에 응용되는 유기 화학, 조제 화학, 및 펩티드 화학과 관련된다. 본 발명의 양상은 치료가 필요한 대상의 질환 또는 상태의 치료 방법을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 하나의 구현예에서 질환은 제 2 형 당뇨병이다.

배 경 기 술

[0005] 약물을 포유류에게 전달하기 위한, 특히 약물을 인간에게 전달하기 위한 다양한 약물 투여 형태 및 약물 투여 방법이 개발되어 왔다 (참조, 예, Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 제 18 판, Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ 에 의해 출판됨). 상기 투여 형태는, 예를 들어, 하기 투여경로의 이용을 포함한다: 경구; 주사 (예, 정맥내, 근육내, 척수관내, 또는 피하); 이식 (예, 피하); 및 피부 또는 점막 장벽을 통해 (예, 설하, 직장, 질, 안구, 코, 폐내 흡입, 국소적, 또는 경피적). 각각의 투여경로는 특이적 목적, 이점, 및 단점을 갖는다.

[0006] 경구 투여경로가 가장 통상적이며, 일반적으로 가장 편리하다고 여겨진다. 그러나, 경구 투여로 투여되는 약물은 소화계의 가혹한 조건에 노출되므로 경구 투여에는 일정한 한계가 있다. 경구 경로가 사용될 수 없을 때 다른 투여경로가 요구될 수 있다.

[0007] 약물이 주사에 의한 투여 (예, 피하, 근육내, 정맥내, 또는 척수관내 투여) 를 위해 제조될 때, 약물은 다양한 방식, 예를 들어 몇시간, 며칠, 또는 그 이상 동안 주사 자리로부터 약물 흡수를 지속시키는 제형으로 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 통상적으로 피하 주사에 사용된다. 지속적 전달을 위해 제형화된 주사가능한 제품은 통상적으로 흡수가 더 빠른 주사가능한 약품만큼 자주 투여되지는 않는다. 단백질 또는 펩티드 약물은 경구 섭취된 경우 통상적으로 소화계에 의해 비활성 형태로 분해되므로, 많은 단백질 또는 펩티드 약물에 피하 투여가 사용된다. 약물의 피하 투여는 통상적으로 빈번한 셀프-주사, 예를 들어, 1일 1회 이상 또는 1주 1회 주사를 요구한다.

[0008] 큰 부피의 약품이 요구되는 경우, 일반적으로 근육내 투여가 바람직한 투여경로이다. 통상적으로, 약물의 근육내 투여는 위팔, 넙적다리, 또는 엉덩이의 근육내 주사에 의한다. 혈류내 약물 흡수의 속도는 근육으로의 혈액 공급에 크게 의존한다. 즉, 혈액 공급이 많을수록 약물 흡수가 빠르다.

[0009] 정맥내 약물 투여시 바늘이 정맥 내로 직접 삽입되어야 한다. 약물은 일회 용량으로 제공되거나 연속적으로 주입될 수 있다. 주입의 경우, 약액은 중력을 이용하여 (예, 접을 수 있는 비닐백으로부터) 또는 주입 펌프를 사용하여, 통상적으로 아래팔의, 정맥에 삽입된 튜브를 통해 전달된다. 정맥내 주사는 피하 또는 근육내 주사보다 투여가 더 곤란할 수 있으며, 그 이유는, 예를 들어, 정맥에 바늘 또는 카테터를 삽입하는 것이 어려울 수 있고, 투여 시작 전 비교적 단시간 내에 약물이 혼합되어야 하고, 증가된 감염의 위험이 있고 (예, 위생의 결여 및/또는 올바른 무균 기술의 결여에 의해 야기되는 주사 자리의 종기 감염), 시간이 흐르면서 말초 정맥에 흉터 손상이 발생하기 때문이다.

[0010] 약물이 정맥내 주사로 투여되는 경우 건강관리 전문가가 약물이 작용하고 약물이 원치 않는 부작용을 야기하지 않는 징후에 대해 대상을 면밀히 모니터링하는 것이 보통 바람직하다. 통상적으로, 정맥내 투여된 약물이

피하 주사 또는 근육내 주사로 투여된 약물보다 짧은 시간 동안 효과가 지속적 경향이 있다. 그러므로, 일부 약물은 적당한 치료 효과를 제공하기 위해 연속적 주입에 의해 투여되어야 한다. 정맥내 약물 투여는 이와 관련된 어려움 때문에 가장 통상적으로는 병원 또는 전문 관리 장소에서 사용되고, 장기적 셀프-투여 치료에는 좀처럼 사용되지 않는다.

[0011] 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는 많은 문제가 주사 치료 요법에 대한 순응도에 부정적 영향을 미친다. 대상의 바늘 공포증은, 특히 약물을 장기간 동안 셀프 주사해야 하는 경우에 문제가 된다. 또한, 예를 들어, 대상이 공공 장소에 있거나 일상 활동으로 바쁠 때, 주사에 의한 약물 투여가 불편하므로 순응도가 악화될 수 있다. 또한, 약물의 빈번한 셀프-투여는 대상에게 그의 질환 상태를 상기시키고, 질환 및/또는 치료와 연관된 오명을 수반한다.

[0012] 본 발명의 이식형 삼투 약물 전달장치, 및 이러한 삼투 전달장치를 이용하는 치료가 필요한 대상의 질환 또는 상태의 치료 방법은, 종래에 기술된 약물 투여 형태 및 치료 방법으로 충족되지 못한 필요에 독특하게 접근한다. 예를 들어, 본 발명에 의하면, 목표 약물 용량에서 일정 기간 동안 연속적 투여하여 대상을 치료하는 경우 실질 항정상태 약물 전달을 신속히 확립하고 일정 기간 동안 지속시킬 수 있고, 또한 약물의 투여를 신속히 종결시킬 수 있다. 지금까지는, 주사를 통한 약물 투여는 통상적으로 항정상태 약물 전달을 신속히 확립하고 장기간 (예, 3 개월 이상) 유지할 수 없었고, 비록 이것이 가능했다 할지라도, 주사로 투여되는 약물 (예, 지속적 전달을 위해 제형화된 약물) 을 사용하는 치료는 신속히 종결될 수 없었다. 또한 본 발명은 약물 용량 상승 (dose escalation) 에 대한 대상의 내성을 주사에 의한 약물 투여로 수행되는 용량 상승에 비해 향상시킨다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 일반적으로 치료가 필요한 대상의 질환 또는 상태의 개선된 치료 방법에 관한 것이며, 본 발명의 방법은 실질 항정상태 약물 전달의 신속 확립 및/또는 신속 종결을 제공한다. 또한, 본 발명은 약물 용량 수준 증가에 대한 대상의 내성을 일반적 약물 주사 방법에 의한 용량 상승에 비해 개선시키는 약물 용량 상승 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법에 바람직한 대상은 인간이다.

과제의 해결 수단

[0014] 첫번째 양상에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상의 제 2 형 당뇨병 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 삼투 전달장치로부터 인크레틴 모방체를 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 치료적 농도에서의 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달이 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하의 기간 내에 달성된다. 삼투 전달장치로부터 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달은 통상적으로 약 3 개월 이상의 투여기간 동안 연속적이다. 발명의 일부 구현예에서, 치료적 농도에서의 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달이 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 5 일 이하, 약 4 일 이하, 약 3 일 이하, 약 2 일 이하, 또는 약 1 일 이하로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기간 내에 달성된다.

[0015] 삼투 전달장치로부터 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달은, 예를 들어 약 3 개월 이상 내지 약 1 년, 약 4 개월 이상 내지 약 1 년, 약 5 개월 이상 내지 약 1 년, 약 6 개월 이상 내지 약 1 년, 약 8 개월 이상 내지 약 1 년, 또는 약 9 개월 이상 내지 약 1 년의 투여기간 동안 연속적이다.

[0016] 상기 방법은 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 대상의 공복 혈장 글루코스 농도를 삼투 전달장치의 이식전 대상의 공복 혈장 글루코스 농도에 비해 유의하게 감소시키는 것을 추가로 포함할 수 있다. 감소는 통상적으로, 예를 들어, 약 7 일 이하, 약 6 일 이하, 약 5 일 이하, 약 4 일 이하, 약 3 일 이하, 약 2 일 이하, 또는 약 1 일 이하 내에 달성된다. 보통, 공복 혈장 글루코스의 유의한 감소가 투여기간 동안 유지된다.

[0017] 또한, 상기 방법은 연속적 전달의 종결후 인크레틴 모방체의 약 6 반감기 이하, 약 5 반감기 이하, 약 4 반감기 이하, 또는 약 3 반감기 이하 내에 대상의 혈액 샘플 중 인크레틴 모방체의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록, 인크레틴 모방체의 연속적 전달을 종결시키는 능력을 추가로 포함할 수 있다. 엑세나티드가 인크레틴 모방체인 경우, 상기 방법은 연속적 전달의 종결후 약 72 시간 미만, 약 48 시간 미만, 약 24 시간 미만, 및 약 12 시간 미만으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 시간 내에 대상의 혈액 샘플 중 엑세나티드의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록, 연속적 전달을 종결시키는 능력을 추가로 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, 연속적 전달의 종결은 대상으로부터의 삼투 전달장치의 제거에 의해 달성된다. 인크레틴 모방체는, 예를

들어, 방사선면역검정에 의해 탐지된다.

[0018] 본 발명의 방법에 사용되는 삼투 전달장치는 저장소, 반투막, 삼투 엔진, 피스톤, 현탁액 제형, 및 확산 조절기를 비롯한 그러나 이에 제한되지 않는 본원에서 기술된 성분을 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명에 사용되는 현탁액 제형은 통상적으로 인크레틴 모방체를 포함하는 입자 제형, 및 비히클 제형을 포함한다. 본 발명의 실시에 유용한 인크레틴 모방체의 예는, 엑세나티드 펩티드, 엑세나티드 펩티드 유사체, 엑세나티드 펩티드 유도체, GLP-1 펩티드, GLP-1 펩티드 유사체, 또는 GLP-1 펩티드 유도체를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 실시에 유용한 바람직한 인크레틴 모방체의 예는 엑센딘-4 의 아미노산 서열을 갖는 엑세나티드, 럭시세나티드, GLP-1 (7-36), 리라글루티드, 알비글루티드, 및 타스포글루티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 비히클 제형은 용매 (예, 벤질 벤조에이트, 라우릴 락테이트, 및/또는 라우릴 알코올) 및 중합체 (예, 폴리비닐피롤리돈) 를 포함한다.

[0020] 본 발명의 일부 구현예에서, 연속적 전달은 대상에게 약 10 mcg/일, 약 20 mcg/일, 약 30 mcg/일, 약 40 mcg/일, 약 60 mcg/일, 및 약 80 mcg/일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 mcg/일 용량의 엑세나티드를 제공한다.

[0021] 본 발명의 또다른 구현예에서, 상기 방법은 첫번째 mcg/일 용량에서의 인크레틴 모방체의 첫번째 연속적 투여기간에 뒤이어 첫번째 mcg/일보다 높은 두번째 mcg/일 용량으로 인크레틴 모방체의 용량을 상승시키는 두번째 연속적 투여기간을 추가로 포함한다. 첫번째 mcg/일 용량은, 예를 들어, 첫번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 두번째 mcg/일 용량은 두번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 첫번째 또는 두번째 삼투 전달장치 중 하나 이상으로부터의 인크레틴 모방체의 전달이 약 3 개월 이상의 투여기간 동안 연속적이다. 하나의 구현예에서, 두번째 mcg/일 용량은 첫번째 mcg/일 용량의 2 배 이상이다. 상기 방법은 두번째 mcg/일 용량보다 높은 mcg/일 용량으로 인크레틴 모방체의 용량을 상승시키는 하나 이상의 연속적 투여기간을 추가로 포함할 수 있다.

[0022] 엑세나티드에 대한 예시적 용량 상승은 하기와 같다: 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 20 mcg/일; 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 40 mcg/일; 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 60 mcg/일; 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일; 약 20 mcg/일에 뒤이어 약 40 mcg/일; 약 20 mcg/일에 뒤이어 약 60 mcg/일; 약 20 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일; 약 40 mcg/일에 뒤이어 약 60 mcg/일; 약 40 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일; 또는 약 60 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일.

[0023] 두번째 양상에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상의 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 통상적으로 삼투 전달장치로부터 약물을 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 치료적 농도에서의 약물의 실질 항정상태 전달은 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하의 기간 내에 달성된다. 삼투 전달장치로부터의 약물의 실질 항정상태 전달은 통상적으로 약 3 개월 이상의 투여기간 동안 연속적이며, 약물은 반감기를 갖는다. 하나의 구현예에서, 상기 방법은 질환 또는 상태가 전립선암이 아니라는 조건을 포함한다.

[0024] 상기 방법은 연속적 전달의 종결후 약물의 약 6 반감기 이하, 약 5 반감기 이하, 약 4 반감기 이하, 또는 약 3 반감기 이하 내에 대상의 혈액 샘플 중 약물의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록 연속적 전달을 종결시키는 능력을 추가로 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, 연속적 전달의 종결은 대상으로부터의 삼투 전달장치의 제거에 의해 달성된다. 약물은, 예를 들어, 방사선면역검정 또는 크로마토그래피에 의해 탐지된다.

[0025] 본 발명의 또다른 구현예에서, 상기 방법은 첫번째 용량/일에서의 약물의 첫번째 연속적 투여기간에 뒤이어 첫번째 용량/일보다 높은 두번째 용량/일로 약물의 용량을 상승시키는 두번째 연속적 투여기간을 추가로 포함한다. 첫번째 용량/일은, 예를 들어, 첫번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 두번째 용량/일 용량은 두번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 첫번째 또는 두번째 삼투 전달장치 중 하나 이상으로부터 약물의 전달은 약 3 개월 이상의 투여기간 동안 연속적이다. 상기 방법은 두번째 용량/일보다 높은 용량/일로 약물의 용량을 상승시키는 하나 이상의 연속적 투여기간을 추가로 포함할 수 있다.

[0026] 본 발명의 방법에 사용되는 삼투 전달장치는 저장소, 반투막, 삼투 엔진, 피스톤, 약물 제형 또는 현탁액 제형, 및 확산 조절기를 비롯한 그러나 이에 제한되지 않는 본원에서 기술된 성분을 포함할 수 있다. 약물 제형은 통상적으로 약물 및 비히클 제형을 포함한다.

[0027] 본 발명에 사용되는 현탁액 제형은 약물을 포함하는 입자 제형, 및 비히클 제형을 통상적으로 포함한다. 일부 구현예에서, 약물은 폴리펩티드, 예를 들어, 재조합 항체, 항체 조각, 인간화된 항체, 단일 사슬 항체, 모노

클로날 항체, 아비메르, 인간 성장 호르몬, 표피 성장 인자, 섬유모세포 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자, 전환 성장 인자, 신경 성장 인자, 사이토카인, 또는 인터페론이다. 일부 구현예에서, 비히클 제형은 용매 (예, 벤질 벤조에이트, 라우릴 락테이트, 및/또는 라우릴 알코올) 및 중합체 (예, 폴리비닐피롤리돈) 를 포함한다.

[0028] 본 공개에 비추어 당업자는 본 발명의 상기 및 다른 구현예를 용이하게 발견할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1 은 삼투 전달장치를 사용하는 엑세나티드의 연속적 피하 전달의 무작위배정, 개방표지 29-일 연구로부터의 데이타를 제시한다. 도 1 은 28 일의 치료 동안 공복 혈장 글루코스 농도 대 시간을 보여준다. 도 1 에서, 수직축은 평균 공복 혈장 글루코스 (mg/dL) 이고, 수평축은 치료 일이다. 닫힌 원형은 10 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 대한 데이타 포인트를 나타낸다. 닫힌 삼각형은 20 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 대한 데이타 포인트를 나타낸다. 닫힌 다이아몬드형은 40 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 대한 데이타 포인트를 나타낸다. 닫힌 정사각형은 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 대한 데이타 포인트를 나타낸다.

도 2 는 삼투 전달장치를 사용하는 엑세나티드의 연속적 피하 전달의 무작위배정, 개방표지 29-일 연구로부터의 데이타를 제시한다. 도 2 는 제 29 일에 끝나는 28 일의 치료 동안 및 제거후 7 일에서의 혈장 엑세나티드 농도 대 시간에 관한 약동학적 데이타를 보여준다. 도 2 에서, 수직축은 엑세나티드 농도 (pg/㎖) 이고, 수평축은 시간 (일) 이다. 닫힌 다이아몬드형은 10 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 대한 데이타 포인트를 나타낸다. 닫힌 정사각형은 20 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 대한 데이타 포인트를 나타낸다. 닫힌 삼각형은 40 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 대한 데이타 포인트를 나타낸다. "X" 는 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 대한 데이타 포인트를 나타낸다. 제 29 일에, 삼투 전달장치의 제거 및 이에 따른 혈장 엑세나티드 농도 하락이 수직 화살표로 표시되어 있다.

도 3 은 삼투 전달장치를 사용하는 엑세나티드의 연속적 피하 전달의 무작위배정, 개방표지 29-일 연구로부터의 데이타를 제시한다. 도 3 은 10 mcg/일, 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 대한 개별 대상에서의 구역 대 시간을 보여준다. 수직축은 구역을 경험하는 환자 (대상) 의 수이고, 전달되는 엑세나티드의 각각의 농도에 대해 수평축은 주로 제시되어 있다. 구역의 정도가 도면 아래 구역 없음 (투명 박스), 경도 구역 (수직선), 중등도 구역 (수평선), 및 중증 구역 (교차해칭) 으로 제시되어 있다.

도 4 는 본 발명의 실시에 유용한 삼투 전달장치의 하나의 구현예의 부분적 횡단면도를 제시한다.

도 5 는 제 2 상 임상 연구 디자인의 개요를 제시한다. 도 5 에서, 첫번째 선은 제 2 상 연구 (12 주) 및 12-주 연장기의 시간표를 보여준다. 도면에 나타난 바와 같이 연장기는 제 13-24 주이고, 군들은 엑세나티드의 연속적 전달에 대해 1 : 1 무작위배정된다. 제 3 군, 주사를 통해 투여되는 엑세나티드가 두번째 선이다. 선의 분열은 군의 무작위배정 및 40 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달로의 전환을 나타낸다. 제 1 군, 20 mcg/일에서 연속적으로 전달하는 삼투 전달장치를 사용하여 투여되는 엑세나티드가 세번째 선이다. 선의 분열은 20 mcg/일의 지속 또는 상승된 용량 60 mcg/일로의 상승에 대한 군의 무작위배정을 나타낸다. 제 2 군, 40 mcg/일에서 연속적으로 전달하는 삼투 전달장치를 사용하여 투여되는 엑세나티드가 네번째 선이다. 선의 분열은 40 mcg/일의 지속 또는 상승된 용량 80 mcg/일로의 상승에 대한 군의 무작위배정을 나타낸다.

도 6 은 엑세나티드의 연속적 전달에 의하는 치료 (제 1 군 및 제 2 군) 및 엑세나티드의 1일 2회 주사에 의하는 치료 (제 3 군) 에 대한 시간의 흐름에 따른 구역의 발생률 데이타를 제시한다. 수직축은 구역의 주간 발생률 (%) 이고, 수평축은 치료 시간 (주) 이다. 도 6 에서, 제 1 군, 엑세나티드 20 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 치료가 다이아몬드형으로 표시되어 있고; 제 2 군, 엑세나티드 40 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 치료가 정사각형으로 표시되어 있고; 제 3 군, 4 주 동안 (화살표는 대략 시작 시점을 도시함) 5 mcg BID (매일 2회 주사) 에 뒤이어 8 주 (화살표는 대략 시작 시점을 도시함) 동안 10 mcg BID 의 주사에 의하는 치료가 삼각형으로 표시되어 있다.

도 7 은 제 8 주에서 전반적 삶의 질 (QOL) 평가에서 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 보여주는 데이타를 제시한다. 도 7 에서, 막대 그래프 위의 숫자는 각각 개선된 QOL 점수를 받은 수/안정적 QOL 점수를 받은 수/감소된 QOL 점수를 받은 수를 나타낸다: 제 3 군, 36/0/15, 제 1 군, 35/3/9, 제 2 군, 40/1/7. 수직축은 기준선으로부터의 점수 변화 (%; 전반적 QOL 점수) 이다. 군들은 수평축을 따라 배열되어 있고, 군 크기가 각

군 아래 제시되어 있다: 제 3 군, n=51; 제 1 군, n=47; 및 제 2 군, n=48.

도 8 은 제 8 주에 수행된 QOL 의 하위척도 분석으로부터의 데이타를 제시한다. 수직축은 4 개의 QOL 하위척도 웰빙, 의료 통제, 생활방식, 편의 각각에 대한 점수의 기준선으로부터의 퍼센트 변화이다. 4 개의 QOL 하위척도는 수평축을 따라 배열되어 있다. 도 8 에서, 그래프의 각각의 막대는 군 번호로 표지되어 있다. 각각의 하위척도 내에서, 막대 그래프는 제 3 군, 제 1 군, 및 제 2 군 순서로 배열되어 있다.

도 9 는 제 20 주에서의 대상 상태에 대한 연장기의 개요를 제시한다. 도 9 에서, 명시된 용량에서의 엑세나티드의 연속적 전달이 "CD" 로 제시되어 있다. 군 크기가 연장기 용량 옆에 제시되어 있다. 제 13-24 주 동안의 연장기에서, 각 치료군의 대상이 무작위배정되어 엑세나티드 20, 40, 60 또는 80 mcg/일의 연속적 전달을 수령한다. 도 9 에서, 제 1 군은 첫번째 12 주 동안 엑세나티드 20 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 치료이고; 제 2 군은 첫번째 12 주 동안 엑세나티드 40 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 치료이고; 제 3 군은 첫번째 12 주 동안 4 주 동안은 5 mcg BID (1일 2회) 주사에 뒤이어 8 주 동안은 10 mcg BID 주사에 의하는 치료이다. 군의 분열은 제 12 주에서의 군의 무작위배정을 나타내고, 박스는 제 12 주 후 용량 상승에 대한 용량을 보여준다. 제 20 주에 각각의 군 내의 수가 "n" 으로 제시되어 있다.

도 10 은 시간의 흐름에 따른 구역의 발생률에 대한 연장기 (제 13-24 주) 데이타를 제시한다. 첫번째 포인트 (제 -1 주) 는 무작위배정 및 연장기 치료 프로토콜의 시작 전주의 구역의 발생률을 나타낸다. 수직축은 구역의 주간 발생률 퍼센트 (%) 이고, 수평축은 치료 시간 (주) 이다. 도 10 에서, 엑세나티드 20 mcg/일을 전달하는 이식형 삼투 장치를 사용하는 연속적 전달에 대한 데이타가 닫힌 삼각형으로 제시되어 있고; 대상이 뒤이은 연장기에서 엑세나티드 60 mcg/일을 전달하는 이식형 삼투 장치를 사용하는 연속적 전달로 전환되는, 엑세나티드 20 mcg/일을 전달하는 이식형 삼투 장치를 사용하는 연속적 전달에 대한 데이타가 정사각형으로 제시되어 있고; 대상이 연장기에서 엑세나티드 60 mcg/일을 전달하는 이식형 삼투 장치를 사용하는 연속적 전달로 전환되는 엑세나티드의 1일 2회 주사에 대한 데이타가 닫힌 원형으로 제시되어 있다.

도 11 은 제 20 주의 전반적 QOL 평가에서 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 보여주는 연장기 데이타를 제시한다. 도 11 에서 각각의 막대 그래프 안의 숫자는 QOL 평가가 수행된 주 (제 8 주 또는 제 20 주) 를 나타낸다. 군들은 수평축을 따라 좌측으로부터 하기와 같이 배열되어 있다: 엑세나티드 40 mcg/일의 연속적 전달 (CD 40 mcg/일) 로 전환된 제 3 군 (제 8 주에서); 및 엑세나티드 60 mcg/일의 연속적 전달 (CD 60 mcg/일) 로 전환된 제 3 군 (제 8 주에서). 수직축은 전반적 QOL 점수의 기준선으로부터의 % 변화이다.

도 12 는 제 20 주의 전반적 QOL 평가에서 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 보여주는 추가의 연장기 데이타를 제시한다. 도 12 에서 각각의 막대 그래프 안의 숫자는 QOL 평가가 수행된 주 (제 8 주 또는 제 20 주) 를 나타낸다. 군들은 수평축을 따라 좌측으로부터 하기와 같이 배열되어 있다: 엑세나티드 60 mcg/일의 연속적 전달 (CD 60 mcg/일) 로 전환된 제 1 군 (제 8 주에서); 및 엑세나티드 80 mcg/일의 연속적 전달 (CD 80 mcg/일) 로 전환된 제 2 군 (제 8 주에서). 수직축은 전반적 QOL 점수의 기준선으로부터의 % 변화이다.

도 13 은 다양한 제 2 형 당뇨병 치료와 조합하여 메트포르민-단독 배경 치료 중인 대상들 사이의 경쟁적 프로파일을 제시한다. 수직축은 HbA1c% 이다. 치료가 수평축에 하기와 같이 표시되어 있다: 1일 2회 주사로 투여되는 엑세나티드 (치료 A); 1주 1회 주사로 투여되는 엑세나티드 (치료 B); 1일 1회 주사로 투여되는 리라글루티드 (치료 C); 1주 1회 주사로 투여되는 타스포글루티드 (치료 D); 및 엑세나티드 20 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 안의 위쪽 숫자는 기준선 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 A, 8.2). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 위쪽 숫자는 그 연구의 종점 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 A, 7.4). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 수평축 부근의 숫자는 그 연구의 HbA1c 변화를 나타낸다 (예, 치료 A, -0.8).

도 14 는 다양한 제 2 형 당뇨병 치료와 조합하여 메트포르민-단독 배경 치료 중인 대상들 사이의 경쟁적 프로파일을 제시한다. 수직축은 HbA1c% 이다. 치료가 수평축에 하기와 같이 표시되어 있다: 시타글립틴을 사용하는 치료 (치료 F); 및 피오글리타존을 사용하는 치료 (치료 G); 1주 1회 주사로 투여되는 엑세나티드 (치료 B); 엑세나티드 20 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 안의 위쪽 숫자는 기준선 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 F, 8.5). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 위쪽 숫자는 그 연구의 종점 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 F, 7.6). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 수평축 부근의 숫자는 그 연구의 HbA1c 변화를 나타낸다 (예, 치료 F, -0.9).

도 15 는 엑세나티드의 연속적 전달 또는 엑세나티드의 1주 1회 주사와 조합하여 메트포르민-단독 배경 치료 중인 대상들 사이의 경쟁적 프로파일을 제시한다. 수직축은 HbA1c% 이다. 치료가 도면의 위쪽에 하기와 같이 표시되어 있다: 엑세나티드 20 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E), 막대 그래프의 첫번째 3 개의 세트를 포함함; 및 1주 1회 주사로 투여되는 엑세나티드를 사용하는 치료 (치료 B), 점선 박스에 의해 구획되어 있음. 수평축에서, 치료 E 에 대한 대상은 기준선 HbA1c 에 기초하여 하기와 같이 나뉘어 있다: 모든 대상; 기준선 HbA1c > 7.0; 및 기준선 HbA1c ≥ 7.5.

각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 안의 위쪽 숫자는 기준선 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 B, 8.6). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 안의 별표로 표지된 퍼센트는 HbA1c ≤ 7% 를 달성한 대상의 백분율을 나타낸다 (예, 치료 B, 58%*). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 위쪽 숫자는 그 연구의 종점 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 B, 7.1). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 수평축 부근의 숫자는 그 연구의 HbA1c 변화를 나타낸다 (예, 치료 B, -1.5).

도 16 은 엑세나티드의 연속적 전달 또는 엑세나티드의 1주 1회 주사와 조합하여 메트포르민-단독 배경 치료 중인 대상들 사이의 경쟁적 프로파일을 제시하며, 기준선이 정상화되어 있다. 수직축은 HbA1c% 이다. 치료가 도면의 위쪽에 하기와 같이 표시되어 있다: 1주 1회 주사로 투여되는 엑세나티드를 사용하는 치료 (치료 B); 및 엑세나티드 20 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E). 도 16 은 수직선에 의해 하기와 같이 2 개의 판으로 나뉘어 있다: 좌측 판, 기준선 HbA1c < 9.0 인 대상에 대한 데이타로 수평축에 표지되어 있음; 우측 판, 기준선 HbA1c ≥ 9.0 인 대상에 대한 데이타로 수평축에 표지되어 있음. "기준선 HbA1c ≥ 9.0* 인 대상" 뒤의 별표는 치료 B 의 대상 중 대략 3 분의 1 이 기준선 HbA1c ≥ 9.0 였지만; 치료 E 의 대상 중 오직 1 명이 기준선 HbA1c ≥ 9.0 이었음을 의미한다. 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 안의 위쪽 숫자는 기준선 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 B, 좌측 판, 7.8). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 위쪽 숫자는 그 연구의 종점 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 B, 좌측 판, 6.7). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 수평축 부근의 숫자는 그 연구의 HbA1c 변화를 나타낸다 (예, 치료 B, 좌측 판, -1.1).

도 17 은 엑세나티드의 연속적 전달 또는 시타글립틴과 조합하여 메트포르민-단독 배경 치료 중인 대상들 사이의 경쟁적 프로파일을 제시한다. 수직축은 HbA1c% 이다. 치료가 도면의 위쪽에 하기와 같이 표시되어 있다: 엑세나티드 20 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E), 막대 그래프의 첫번째 3 개의 세트를 포함함; 및 시타글립틴을 사용하는 치료 (치료 F), 점선 박스에 의해 구획되어 있음. 수평축에서, 치료 E 에 대한 대상은 기준선 HbA1c 에 기초하여 하기와 같이 나뉘어 있다: 모든 대상; 기준선 HbA1c > 7.0; 및 기준선 HbA1c ≥ 7.5. 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 안의 위쪽 숫자는 기준선 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 F, 8.5). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 안의 별표로 표지된 퍼센트는 HbA1c ≤ 7% 를 달성한 대상의 백분율을 나타낸다 (예, 치료 F, 31%*). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 위쪽 숫자는 그 연구의 종점 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 F, 7.6). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (사선) 안의 수평축 부근의 숫자는 그 연구의 HbA1c 변화를 나타낸다 (예, 치료 F, -0.9).

도 18 은 엑세나티드의 연속적 전달 또는 시타글립틴과 조합하여 메트포르민-단독 배경 치료 중인 대상들 사이의 경쟁적 프로파일을 제시하며, 기준선이 정상화되어 있다. 수직축은 HbA1c% 이다. 치료가 도면의 위쪽에 하기와 같이 표시되어 있다: 시타글립틴을 사용하는 치료 (치료 F); 및 엑세나티드 20 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E). 도 18 은 수직선에 의해 하기와 같이 2 개의 판으로 나뉘어 있다: 좌측 판, 기준선 HbA1c < 9.0 인 대상에 대한 데이타로 수평축에 표지되어 있음; 및 우측 판, 기준선 HbA1c ≥ 9.0 인 대상에 대한 데이타로 수평축에 표지되어 있음. "기준선 HbA1c ≥ 9.0* 인 대상" 뒤의 별표는 치료 F 의 대상 중 대략 3 분의 1 이 기준선 HbA1c ≥ 9.0 였지만; 치료 E 의 대상 중 오직 1 명이 기준선 HbA1c ≥ 9.0 이었음을 의미한다. 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 안의 위쪽 숫자는 기준선 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 F, 좌측 판, 7.7). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (대각선) 안의 위쪽 숫자는 그 연구의 종점 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 F, 좌측 판, 7.2). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (대각선) 안의 수평축 부근의 숫자는 그 연구의 HbA1c 변화를 나타낸다 (예, 치료 F, 좌측 판, -0.5).

도 19 는 엑세나티드의 연속적 전달 또는 피오글리타존과 조합하여 메트포르민-단독 배경 치료 중인 대상들 사이의 경쟁적 프로파일을 제시한다. 수직축은 HbA1c% 이다. 치료가 도면의 위쪽에 하기와 같이 표시되어 있다: 엑세나티드 20 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는

치료 (치료 E), 막대 그래프의 첫번째 3 개의 세트를 포함함; 및 피오글리타존을 사용하는 치료 (치료 G), 점선 박스에 의해 구획되어 있음. 수평축에서, 치료 E 에 대한 대상은 기준선 HbA1c 에 기초하여 하기와 같이 나뉘어 있다: 모든 대상; 기준선 HbA1c > 7.0; 및 기준선 HbA1c ≥ 7.5. 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 의 안의 위쪽 숫자는 기준선 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 G, 8.5). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 안의 별표로 표지된 퍼센트는 HbA1c ≤ 7% 를 달성한 대상의 백분율을 나타낸다 (예, 치료 G, 43%*). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (대각선) 안의 위쪽 숫자는 그 연구의 종점 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 G, 7.3). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (대각선) 안의 수평축 부근의 숫자는 그 연구의 HbA1c 변화를 나타낸다 (예, 치료 G, -1.2).

도 20 은 엑세나티드의 연속적 전달 또는 피오글리타존과 조합하여 메트포르민-단독 배경 치료 중인 대상들 사이의 경쟁적 프로파일을 제시하며, 기준선이 정상화되어 있다. 수직축은 HbA1c% 이다. 치료가 도면의 위쪽에 하기와 같이 표시되어 있다: 피오글리타존을 사용하는 치료 (치료 G); 및 엑세나티드 20 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E). 도 20 은 수직선에 의해 하기와 같이 2 개의 판으로 나뉘어 있다: 좌측 판, 기준선 HbA1c < 9.0 인 대상에 대한 데이타로 수평축에 표지되어 있음; 및 우측 판, 기준선 HbA1c ≥ 9.0 인 대상에 대한 데이타로 수평축에 표지되어 있음. "기준선 HbA1c ≥ 9.0* 인 대상" 뒤의 별표는 치료 G 의 대상 중 대략 3 분의 1 이 기준선 HbA1c ≥ 9.0 였지만; 치료 E 의 대상 중 오직 1 명이 기준선 HbA1c ≥ 9.0 이었음을 의미한다. 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (수직선) 의 안의 위쪽 숫자는 기준선 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 G, 좌측 판, 7.8). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (대각선) 안의 위쪽 숫자는 그 연구의 종점 HbA1c% 를 나타낸다 (예, 치료 G, 좌측 판, 6.9). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 (대각선) 안의 수평축 부근의 숫자는 그 연구의 HbA1c 변화를 나타낸다 (예, 치료 G, 좌측 판, -0.9).

도 21 은 다양한 제 2 형 당뇨병 치료와 조합하여 메트포르민-단독 배경 치료 중인 대상들 사이의 비교 체중 감소 데이타를 제시한다. 수직축은 % 체중 감소이다. 치료가 수평축에 하기와 같이 표시되어 있다: 피오글리타존을 사용하는 치료 (치료 G); 시타글립틴을 사용하는 치료 (치료 F); 1주 1회 주사로 투여되는 엑세나티드 (치료 B); 및 엑세나티드 20 mcg/일 및 60 mcg/일의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E). 각각의 치료와 연관된 막대 그래프 안의 숫자는 그 연구의 체중 증가 또는 감소를 나타낸다 (예, 치료 G, +2.8 kg).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] **발명의 상세한 설명**

[0031] 본 명세서에 언급되어 있는 모든 특허, 공개물 및 특허 출원은 각각의 개별 특허, 공개물 또는 특허 출원이 모든 목적을 위해 전문이 참조로 포함되도록 상세하게 그리고 개별적으로 지시되는 것과 같이 본원에 참조로서 포함된다.

[0032] **1.0.0 정의**

[0033] 본원에 사용되는 전문용어는 단지 특정 구현예를 기술하는 목적을 위한 것이지, 한정하기 위한 것이 아님을 이해해야 한다. 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같은 단수 형태는 문맥에서 명백하게 달리 명시되지 않는 한 복수 형태를 포함한다. 따라서, 예를 들어, "용매" 의 언급은 그러한 용매 2 종 이상의 조합을 포함하고, "퀩티드" 의 언급은 하나 이상의 퀩티드, 또는 퀩티드의 혼합물을 포함하고, "약물" 의 언급은 하나 이상의 약물을 포함하고, "삼투 장치" 의 언급은 하나 이상의 삼투 장치를 포함하는 등이다.

[0034] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 적용되는 당업계에서 보통의 기술 중 하나에 의해 통상적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술되는 바와 유사하거나 동일한 기타 방법 및 물질이 본 발명의 실시에 사용될 수 있지만, 바람직한 물질 및 방법이 본원에 기술되어 있다.

[0035] 본 발명을 기술하고 청구함에 있어서, 다음과 같은 전문용어가 하기 열거된 정의에 따라 사용될 것이다.

[0036] 용어 "약물", "치료제", 및 "유익제" 는 상호교환적으로 사용되고 원하는 유익한 효과를 나타내기 위해 대상에게 전달되는 치료적으로 활성인 임의의 물질을 의미한다. 본 발명의 한 구현예에서, 약물은 단백질, 예를 들어, 인터페론 또는 인크레틴 모방체이다. 본 발명의 다른 구현예에서, 약물은 소분자, 예를 들어, 안드로겐 또는 에스트로겐과 같은 호르몬이다. 본 발명의 장치 및 방법은 단백질, 소분자 및 이들의 조합을 전달

하는데 매우 적합하다.

[0037] 용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질" 은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 통상적으로 둘 이상의 아미노산 (예, 대부분 통상적으로 L-아미노산이지만, 또한 예를 들어, D-아미노산, 변형된 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 아미노산 모방체를 포함함) 사슬을 포함하는 분자를 나타낸다. 펩티드는 자연발생적이거나, 합성적으로 제조되거나, 재조합적으로 발현될 수 있다. 펩티드는 또한 아미노산 사슬을 변형시키는 추가기, 예를 들어, 번역후 변형을 통해 추가되는 관능기를 포함할 수 있다. 번역후 변형의 예는 아세틸화, 알킬화 (메틸화 포함), 비오틴화, 글루타밀화, 글리실화, 글리코실화, 이소프레닐화, 리포일화, 포스포판테테이닐화 (phosphopantetheinylation), 인산화, 셀렌화 (selenation), 및 C-단부 아미드화를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 용어 펩티드는 또한 아미노 단부 및/또는 카르복시 단부의 변형을 포함하는 펩티드를 포함한다. 단부 아미노기의 개질은 아미노, N-저급 알킬, N-디-저급 알킬, 및 N-아실 개질을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 단부 카르복시기의 개질은 데스-아미드, 저급 알킬 아미드, 디알킬 아미드, 및 저급 알킬 에스테르 개질 (예, 저급 알킬이 C_1-C_4 알킬임) 을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 용어 펩티드는 또한 아미노 및 카르복시 단부 사이의 아미노산의 개질을 포함하나 상술된 것에 한정되지 않는다. 한 구현예에서, 단백질은 소분자 약물의 첨가에 의해 변형될 수 있다.

[0038] 펩티드 사슬의 하나의 단부에서의 단부 아미노산은 자유 아미노기 (즉, 아미노 단부) 를 갖는다. 사슬의 다른 단부에서의 단부 아미노산은 자유 카르복실기 (즉, 카르복시 단부) 를 갖는다. 통상적으로, 펩티드를 형성하는 아미노산은 펩티드의 아미노 단부에서 시작해서, 카르복시 단부의 방향으로 수가 증가하는 순서로 넘버링된다.

[0039] 본원에 사용되는 바와 같은 구절 "아미노산 잔기" 는 아미드 결합 또는 아미드 결합 모방체에 의해 펩티드 내로 혼입되는 아미노산을 의미한다.

[0040] 본원에 사용되는 바와 같은 구절 "인크레틴 모방체" 는 글루카곤-형 펩티드 1 (GLP-1) 뿐만 아니라 이의 펩티드 유도체 및 펩티드 유사체, 및 엑세나타이드 뿐만 아니라 이의 펩티드 유도체 및 펩티드 유사체를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 인크레틴 모방체는 또한 "인슐린자극 펩티드" 또는 "GLP-1 수용체 아고니스트" 로서 공지되어 있다.

[0041] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "인슐린자극" 은 통상적으로 인슐린 (예, 인슐린자극 호르몬) 의 생성 및/또는 활성을 자극하거나 영향을 주기 위한 화합물, 예를 들어, 단백질의 능력을 의미한다. 이러한 화합물은 통상적으로 대상에서 인슐린의 분비 또는 생합성을 자극한다.

[0042] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "비히클" 은 화합물, 예를 들어, 약물을 운반하기 위해 사용되는 매체를 의미한다. 본 발명의 비히클은 통상적으로 중합체 및 용매와 같은 성분을 포함한다. 본 발명의 현탁액 비히클은 통상적으로, 약물 입자 제형을 추가로 포함하는 현탁액 제형을 제조하기 위해 사용되는 용매 및 중합체를 포함한다.

[0043] 본원에 사용되는 바와 같은 구절 "상분리" 는 예컨대 현탁액 비히클이 수성 환경과 접촉하는 경우, 현탁액 비히클에서 복합상 (예, 액상 또는 겔상) 의 형성을 의미한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 현탁액 비히클은 약 10 % 미만의 물을 갖는 수성 환경과 접촉시 상분리를 나타내도록 제형화된다.

[0044] 본원에 사용되는 바와 같은 구절 "단일상" 은 도처에서 물리적 및 화학적으로 균일한 고체, 반고체 또는 액체 균질계를 의미한다.

[0045] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "분산된" 은 화합물, 예를 들어, 약물 입자 제형을 현탁액 비히클에 용해, 분산, 현탁, 또는 아니면 분배시키는 것을 의미한다.

[0046] 본원에 사용되는 바와 같은 구절 "화학적으로 안정한" 은 (보통 가수분해에 의한) 탈아미드화, 응집화 또는 산화와 같은 화학적 경로에 의해 정해진 시간 동안 제조되는 허용가능한 백분율 이하의 분해 산물의 제형으로의 형성을 의미한다.

[0047] 본원에 사용되는 바와 같은 구절 "물리적으로 안정한" 은 허용가능한 백분율 이하의 응집물 (예, 이량체 및 다른 고분자량 생성물) 의 제형으로의 형성을 의미한다. 또한, 물리적으로 안정적 제형은 예를 들어, 액체에서 고체로, 또는 무정형에서 결정 형태로의 물리적 상태를 변화시키지 않는다.

[0048] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "점도" 는 본질적으로 하기와 같은, 통상적으로 전단 응력 대 전단 속도의 비

로부터 측정되는 값을 의미한다 (예, Considine, D.M. & Considine, G.D., Encyclopedia of Chemistry, 4th Edition, Van Nostrand, Reinhold, NY, 1984 참조):

[0049] $$F/A = \mu * V/L$$ (방정식 1)

[0050] [식 중에서, F/A = 전단 응력 (단위 면적 당 힘),

[0051] μ = 비례 상수 (점도), 및

[0052] V/L = 층 두께당 속도 (전단 속도).

[0053] 이러한 관계로부터, 전단 응력 대 전단 속도의 비는 점도를 정의한다.

[0054] 전단 응력 및 전단 속도의 측정은 통상적으로 선별된 조건 (예, 약 37℃ 의 온도) 하에 수행되는 평행판 유량계를 사용하는 측정된다. 점도 측정을 위한 기타 방법은 점도계, 예를 들어, Cannon-Fenske 점도계, Cannon-Fenske 불투명(opaque) 용액용 Ubbelohde 점도계, 또는 Ostwald 점도계를 사용하여 동점도의 측정을 포함한다.

일반적으로, 본 발명의 현탁액 비히클은 이에 현탁된 입자 제형이 저장 동안 침전되는 것을 방지하고, 예를 들어, 이식형 약물 전달장치에서 전달 방법에 사용하는데 충분한 점도를 갖는다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "비수성" 은 예를 들어, 현탁액 제형의 전체 수분 함량이 통상적으로 약 10 중량% 이하, 바람직하게는 약 7 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 약 5 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 약 4 중량% 미만임을 의미한다.

[0055] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "대상" 은 제한 없이, 인간, 및 비인간 영장류를 포함하는 기타 영장류, 예컨대 붉은털 원숭이 (rhesus macaque) 및 기타 원숭이 종 및 침팬지 및 기타 유인원 종; 가축, 예컨대 소, 양, 돼지, 염소 및 말; 애완 동물, 예컨대 개 및 고양이; 실험 동물, 예컨대 마우스, 래트 및 기니피그와 같은 설치류; 및 가금류, 야생조 및 수렵조를 포함하는 조류, 예컨대 닭, 칠면조 및 기타 순계류, 오리, 거위 등을 포함하는 척삭동물아문 (subphylum Chordata) 의 임의의 구성원을 의미한다. 상기 용어는 특정 연령을 지시하지 않는다. 따라서, 성인 및 갓난 개체가 포함되도록 의도된다.

[0056] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "삼투 전달장치" 는 통상적으로 하나 이상의 약물 (예, 인크레틴 모방체) 를 대상으로 전달하는데 사용되고, 예를 들어, 약물 (예, 인크레틴 모방체) 을 포함하는 현탁액 및 삼투제 제형을 함유하는 관강 (lumen) 을 갖는 저장소 (예, 티탄 합금으로 제조됨) 를 포함하는 장치를 의미한다. 상기 관강에 위치한 피스톤 어셈블리는 삼투제 제형으로부터 현탁액 제형을 분리시킨다. 반투막은 삼투제 제형에 인접한 저장소의 제 1 단부부에 위치할 뿐만 아니라, 현탁액 제형에 인접한 저장소의 제 2 단부부에 유동 조절기 (현탁액 제형이 장치에서 유출되는 것을 통해 전달 오리피스를 정의함) 가 위치한다. 통상적으로, 삼투 전달장치는 예를 들어, 피하 (예, 상박 내부, 외부 또는 뒷쪽; 또는 복부) 로 대상 내에 이식된다. 예시적인 삼투 전달장치는 DUROS® (ALZA Corporation, Mountain View, CA) 전달장치이다.

[0057] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "연속적 전달" 은 통상적으로 삼투 전달장치로부터의 약물의 실질적인 연속적 방출을 의미한다. 예를 들어, DUROS® 전달장치는 삼투 원리에 기초하여 소정의 속도로 약물을 방출한다.

장치 외부의 유체는 반투막을 통해 직접 DUROS® 전달장치의 삼투 엔진 내로 들어가서 이를 확장시켜, 느리고 일정한 이동 속도로 피스톤을 구동시킨다. 피스톤을 이동시켜 확산 조절기의 오리피스를 통해 약물 제형을 방출시킨다. 그리하여 삼투 전달장치로부터의 약물의 방출은 느리고, 조절된 일정한 속도로 연속된다.

[0058] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "실질적 항정-상태 전달" 은 통상적으로 정해진 시간 동안 목표 수준 또는 그 근처에서 약물을 전달하는 것을 의미하고, 삼투 장치로부터 전달되는 약물의 양은 실질적으로 영차 전달이다.

활성제 (예, 엑세나티드) 의 실질적 영차 전달은 전달되는 약물의 속도가 일정하고 전달 시스템에서 입수가능한 약물로부터 독립적임을 의미한다; 예를 들어, 영차 전달의 경우, 전달되는 약물의 속도가 시간에 대해 그래프화되고 라인을 데이타와 일치시키는 경우, 표준 방법 (예, 선형 회귀) 에 의해 측정될 때 라인은 대략 0 의 기울기를 갖는다.

[0059] 본원에서 사용되는 구절 "약물 반감기" 는 약물이 혈액 혈장으로부터 그것의 농도의 절반으로 제거되는데 걸리는 시간을 의미한다. 약물의 반감기는 통상적으로 약물이 주사를 통해 또는 정맥내 투여될 때 분해되는 것을 모니터링함으로써 측정된다. 약물은 통상적으로, 예를 들어, 방사선면역검정 또는 크로마토그래피 방법을 사용하여 탐지된다.

[0060] **2.0.0 발명의 일반적 개관**

[0061] 본 발명을 상세히 설명하기 전에, 본 발명이 특정 유형의 약물 전달장치, 약물의 특정 공급원, 특정 용매, 특정

중합체 등에 제한되지 않는다는 것이 이해되는데, 이는 상기 사항이 본 명세서의 교시의 관점에서 선택될 수 있기 때문이다. 본원에 사용되는 전문 용어가 발명의 특정 구현예의 설명만을 목적으로 하며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 또한 이해된다.

[0062] 첫번째 양상에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상의 제 2 형 당뇨병 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 삼투 전달장치로부터 인크레틴 모방체를 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 치료적 농도에서의 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달이 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하의 기간 내에 달성된다. 삼투 전달장치로부터의 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달이 투여기간 동안 연속적이다. 인간이 본 발명의 실시에 바람직한 대상이다. 본 발명은 치료가 필요한 대상의 제 2 형 당뇨병을 치료하는 본 방법에 사용하기 위한 인크레틴 모방체 (예, 엑세나티드), 뿐만 아니라 인크레틴 모방체 (예, 엑세나티드) 를 포함하는 삼투 장치를 포함한다.

[0063] 본 발명의 일부 구현예에서, 투여기간은, 예를 들어, 약 3 개월 이상, 약 3 개월 이상 내지 약 1 년, 약 4 개월 이상 내지 약 1 년, 약 5 개월 이상 내지 약 1 년, 약 6 개월 이상 내지 약 1 년, 약 8 개월 이상 내지 약 1 년, 약 9 개월 이상 내지 약 1 년, 또는 약 10 개월 이상 내지 약 1 년이다.

[0064] 본 발명의 일부 구현예에서, 치료적 농도에서 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달은 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 5 일 이하 내에, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 4 일 이하 내에, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 3 일 이하 내에, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 2 일 이하 내에, 또는 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 1 일 이하 내에 달성된다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 치료적 농도에서의 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달이 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 2 일 이하 내에, 더욱 바람직하게는 약 1 일 이하 이내에 달성된다.

[0065] 추가의 구현예에서, 본 발명의 치료 방법은 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 대상의 공복 혈장 글루코스 농도를 (삼투 전달장치의 이식전 대상의 공복 혈장 글루코스 농도에 비해) 유의하게 감소시키며, 이는 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하 내에, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 6 일 이하 내에, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 5 일 이하 내에, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 4 일 이하 내에, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 3 일 이하 내에, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 2 일 이하 내에, 또는 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 1 일 이하 내에 달성된다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 삼투 장치의 이식전 대상의 공복 혈장 글루코스 농도에 비해 삼투 장치의 이식후 대상의 공복 혈장 글루코스 농도의 유의한 감소는, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 2 일 이하 내에, 바람직하게는 약 1 일 이하 내에 , 또는 더욱 바람직하게는 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 1 일 내에 달성된다. 공복 혈장 글루코스의 유의한 감소는 통상적으로 적당한 통계적 시험의 적용에 의해 통계적으로 유의한 것으로 입증되거나 의사에 의해 대상에 대해 유의한 것으로 여겨진다. 이식전 기준선에 대한 공복 혈장 글루코스의 유의한 감소는 통상적으로 투여기간 동안 유지된다.

[0066] 본 발명의 첫번째 양상의 또다른 추가의 구현예에서, 치료 방법은, 연속적 전달의 종결후 인크레틴 모방체의 약 6 반감기 이하 내에, 연속적 전달의 종결후 인크레틴 모방체의 약 5 반감기 이하 내에, 연속적 전달의 종결후 인크레틴 모방체의 약 4 반감기 이 하 내에, 또는 연속적 전달의 종결후 인크레틴 모방체의 약 3 반감기 이하 내에대상의 혈액 샘플 중 인크레틴 모방체의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록, 인크레틴 모방체의 연속적 전달을 종결시키는 능력을 추가로 포함한다. 인크레틴 모방체 반감기의 예는 엑세나티드, 대략 2.5 시간, 및 GLP-1, 대략 2 분이다. 인크레틴 모방체는, 예를 들어, 방사선면역검정에 의해 탐지될 수 있다.

[0067] 연속적 전달의 종결은, 예를 들어, 대상으로부터의 삼투 전달장치의 제거에 의해 달성될 수 있다.

[0068] 본 발명의 관련 구현예에서, 치료 방법은 연속적 전달의 종결후 약 72 시간 미만 내에, 연속적 전달의 종결후 약 48 시간 미만 내에, 연속적 전달의 종결후 약 24 시간 미만 내에, 연속적 전달의 종결후 약 18 시간 미만 내에, 연속적 전달의 종결후 약 14 시간 미만 내에, 연속적 전달의 종결후 약 12 시간 미만 내에, 연속적 전달의 종결후 약 6 시간 미만 내에, 또는 연속적 전달의 종결후 약 4 시간 미만 내에 대상의 혈액 샘플 중 엑세나티드의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록, 엑세나티드의 연속적 전달을 종결시키는 능력을 추가로 포함한다. 바람직한 구현예에서, 엑세나티드는 연속적 전달의 종결후 약 24 시간 미만 내에, 연속적 전달의 종결후 약 18 시간 미만 내에, 또는 더욱 바람직하게는 연속적 전달의 종결후 약 14 시간 미만 내에 대상의 혈액 샘플에서 실질적으로 탐지불가능하다.

[0069] 본 발명의 첫번째 양상의 바람직한 구현예에서, 인크레틴 모방체는 엑세나티드 펩티드, 그의 펩티드 유사체, 또

는 그의 펩티드 유도체; GLP-1 펩티드 (예, GLP-1(7-36)아미드 펩티드), 그의 펩티드 유사체, 또는 그의 펩티드 유도체를 포함한다. 본 발명의 실시에 유용한 바람직한 인크레틴 모방체의 구체적인 예는 엑센딘-4 의 아미노산 서열을 갖는 엑세나티드, 럭시세나티드, GLP-1(7-36), 리라글루티드, 알비글루티드, 및 타스포글루티드를 포함한다.

[0070] 인크레틴 모방체가 엑세나티드인 본 발명의 첫번째 양상의 일부 구현예에서, 연속적 전달은 대상에게 예를 들어, 약 10 mcg/일, 약 20 mcg/일, 약 30 mcg/일, 약 40 mcg/일, 약 60 mcg/일, 또는 약 80 mcg/일의, mcg/일 용량의 엑세나티드를 제공할 수 있다.

[0071] 인크레틴 모방체가 엑세나티드인 본 발명의 첫번째 양상의 일부 구현예에서, 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법은 연속적 전달의 종결후, 예를 들어, 약 72 시간 미만 내에, 약 48 시간 미만 내에, 약 24 시간 미만 내에, 또는 약 12 시간 미만 내에 대상의 혈액 샘플 중 엑세나티드의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록, 연속적 전달을 종결시키는 능력을 추가로 포함한다.

[0072] 본 발명의 첫번째 양상의 부가적 구현예에서, 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법은 첫번째 mcg/일 용량에서의 인크레틴 모방체의 첫번째 연속적 투여기간에 뒤이어 첫번째 mcg/일보다 높은 두번째 mcg/일 용량으로 인크레틴 모방체의 용량을 상승시키는 두번째 연속적 투여기간을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 첫번째 mcg/일 용량은 첫번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 두번째 mcg/일 용량은 두번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 첫번째 또는 두번째 삼투 전달장치 중 하나 이상으로부터의 인크레틴 모방체의 전달이 약 3 개월 이상의 투여기간 동안 연속적이다. 하나의 구현예에서, 두번째 mcg/일 용량은 첫번째 mcg/일 용량의 2 배 이상이다. 또한, 상기 방법은 두번째 mcg/일 용량보다 높은 mcg/일 용량으로 인크레틴 모방체의 용량을 상승시키는 하나 이상 더의 연속적 투여기간을 포함할 수 있다. 용량 상승은, 예를 들어, 첫번째 삼투 전달장치의 제거 및 두번째 삼투 전달장치의 이식에 의해, 또는 제 2 또는 추가의 삼투 전달장치의 이식에 의해 달성될 수 있으며, 제 1 및 두번째 삼투 전달장치에 의해 전달되는 총 용량은 원하는 용량 상승을 초래한다.

[0073] 용량 상승을 포함하는 본 발명의 바람직한 구현예에서, 인크레틴 모방체는 엑세나티드이고, 연속적 전달용 첫번째 mcg/일 용량에 뒤이어 두번째 mcg/일 용량은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된다: 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 20 mcg/일; 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 40 mcg/일; 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 60 mcg/일; 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일; 약 20 mcg/일에 뒤이어 약 40 mcg/일; 약 20 mcg/일에 뒤이어 약 60 mcg/일; 약 20 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일; 약 40 mcg/일에 뒤이어 약 60 mcg/일; 약 40 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일; 및 약 60 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일. 본 발명은 제 1 이식형 삼투 전달 장치가 약 3 개월 동안 엑세나티드의 20 mcg/일의 연속 투여를 제공하고, 제 2 이식형 삼투 전달 장치가 약 6 개월 동안 엑세나티드의 60 mcg/일의 연속 투여를 제공하는 다중 장치를 포함한다.

[0074] 두번째 양상에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상의 제 2 형 당뇨병 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 이식된 삼투 전달장치로부터 인크레틴 모방체 (예, 엑세나티드) 의 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, (i) 대상에서 삼투 장치의 이식전 공복 혈장 글루코스 농도에 비해 대상에서 삼투 장치의 이식후 공복 혈장 글루코스 농도의 유의한 감소는, 대상에서 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이내에 달성되고, (ii) 인크레틴 모방체의 전달은 투여기간 동안 연속적이고, (iii) 공복 혈장 글루코스의 유의한 감소는 기간 동안 유지된다. 공복 혈장 글루코스의 유의한 감소는 통상적으로 적당한 통계적 시험의 적용에 의해 통계적으로 유의한 것으로 입증되거나 의사에 의해 대상에 대해 유의한 것으로 여겨진다.

[0075] 세번째 양상에서, 본 발명은 연속적 전달의 종결후 인크레틴 모방체의 약 6 반감기 이하 내에, 연속적 전달의 종결후 인크레틴 모방체의 약 5 반감기 이하 내에, 연속적 전달의 종결후 인크레틴 모방체의 약 4 반감기 이하 내에, 또는 연속적 전달의 종결후 인크레틴 모방체의 약 3 반감기 이하 내에 대상의 혈액 샘플 중 인크레틴 모방체의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록, 인크레틴 모방체의 연속적 전달을 종결시키는 능력을 포함하는, 치료가 필요한 대상의 제 2 형 당뇨병 치료 방법에 관한 것이다. 인크레틴 모방체 반감기의 예는 엑세나티드, 대략 2.5 시간, 및 GLP-1, 대략 2 분을 포함한다.

[0076] 네번째 양상에서, 본 발명은 첫번째 mcg/일 용량에서의 인크레틴 모방체의 첫번째 연속적 투여기간에 뒤이어 첫번째 mcg/일보다 높은 두번째 mcg/일 용량으로 인크레틴 모방체의 용량을 상승시키는 두번째 연속적 투여기간을 포함하는 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 첫번째 mcg/일 용량은 첫번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 두번째 mcg/일 용량은 두번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 첫번째 또는 두번째 삼투 전달장치 중 하나 이상으로부터의 인크레틴 모방체의 전달이 약 3 개월 이상의 투여기간 동안 연속적이다. 하나의 구현예에서, 두번째 mcg/일 용량은 첫번째 mcg/일 용량의 2 배 이상이다. 또한, 상기 방

법은 두번째 mcg/일 용량보다 높은 mcg/일 용량으로 인크레틴 모방체의 용량을 상승시키는 하나 이상의 부가적 연속적 투여기간을 포함할 수 있다. 용량 상승은, 예를 들어, 첫번째 삼투 전달장치의 제거 및 두번째 삼투 전달장치의 이식에 의해, 또는 제 2 또는 추가의 삼투 전달장치의 이식에 의해 달성될 수 있으며, 제 1 및 제 2 (또는 추가의) 삼투 전달장치에 의해 전달되는 총 용량은 원하는 용량 상승을 초래한다. 본 발명의 이러한 양상 (인크레틴 모방체의 용량을 상승시키는 다중, 순차적 연속적 투여기간을 포함함) 은 인크레틴 모방체의 용량 상승에 대한 내성을 인크레틴 모방체의 주사에 기초한 용량 상승에 비해 개선시킨다.

[0077] 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 본 발명의 모든 양상의 구현예에서, 예시적 삼투 전달장치는 하기를 포함한다: 내면 및 외면 및 제 1 및 제 2 개방 단부를 포함하는 불투과성 저장소; 저장소의 제 1 개방 단부와 밀폐 관계인 반투막; 저장소 내이고 반투막에 인접한 삼투 엔진; 삼투 엔진에 인접한 피스톤, 이 경우 피스톤은 저장소의 내면과 운동성 밀봉을 형성하고, 피스톤은 저장소를 제 1 체임버 및 제 2 체임버로 나누고, 제 1 체임버는 삼투 엔진을 포함함; 현탁액 제형, 이 경우 제 2 체임버가 현탁액 제형을 포함하고, 현탁액 제형은 유동성이고 인크레틴 모방체를 포함함; 및 저장소의 제 2 개방 단부에 삽입된 확산 조절기, 이 경우 확산 조절기는 현탁액 제형에 인접함. 바람직한 구현예에서, 저장소는 티탄 또는 티탄 합금을 포함한다.

[0078] 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 본 발명의 모든 양상의 구현예에서, 방법에 사용되는 현탁액 제형은, 예를 들어, 인크레틴 모방체를 포함하는 입자 제형, 및 비히클 제형을 포함할 수 있다. 인크레틴 모방체의 예는, 엑세나티드 펩티드, 그의 펩티드 유사체, 또는 그의 펩티드 유도체; GLP-1 펩티드, 그의 펩티드 유사체, 또는 그의 펩티드 유도체를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직한 인크레틴 모방체의 구체적인 예는 엑센딘-4 의 아미노산 서열을 갖는 엑세나티드, 릭시세나티드, GLP-1(7-36), 리라글루티드, 알비글루티드, 및 타스포글루티드를 포함한다. 본 발명의 현탁액 제형을 형성하는데 사용하기 위한 비히클 제형은, 예를 들어, 용매 및 중합체를 포함할 수 있다. 용매의 예는 벤질 벤조에이트, 라우릴 락테이트, 라우릴 알코올, 또는 이들의 조합를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 중합체의 예는 폴리비닐피롤리돈이다. 바람직한 구현예에서, 현탁액 비히클은 하나의 용매 및 하나의 중합체, 예를 들어, 용매 벤질 벤조에이트 및 중합체 폴리비닐피롤리돈으로 본질적으로 이루어진다.

[0079] 삼투 전달장치의 저장소는, 예를 들어, 티탄 또는 티탄 합금을 포함할 수 있다.

[0080] 다섯번째 양상에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상의 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 삼투 전달장치로부터 약물을 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 치료적 농도에서의 약물의 실질 항정상태 전달이 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하의 기간 내에 달성된다. 삼투 전달장치로부터의 약물의 실질 항정상태 전달은 약 3 개월 이상의 투여기간 동안 연속적이다. 약물은 전형적 대상에서 알려진 또는 소정의 반감기를 갖는다. 인간이 본 발명의 실시에 바람직한 대상이다. 본 발명은 치료가 필요한 대상의 질환 또는 상태를 치료하는 본 방법에서 사용하기 위한 질환 또는 상태의 치료에 효과적인 약물, 뿐만 아니라 상기 약물을 포함하는 삼투 장치를 포함한다. 본 발명의 이점은 고점과 연관된 약물 독성의 완화 및 저점과 연관된 차선의 약물 요법의 감쇠를 포함한다.

[0081] 본 발명의 일부 구현예에서, 투여기간은, 예를 들어, 약 3 개월 이상, 약 3 개월 이상 내지 약 1 년, 약 4 개월 이상 내지 약 1 년, 약 5 개월 이상 내지 약 1 년, 약 6 개월 이상 내지 약 1 년, 약 8 개월 이상 내지 약 1 년, 약 9 개월 이상 내지 약 1 년, 또는 약 10 개월 이상 내지 약 1 년이다.

[0082] 본 발명의 이러한 양상의 하나의 구현예에서, 질환 또는 상태의 치료 방법은 질환 또는 상태가 전립선암이 아니라는 조건을 포함한다.

[0083] 본 발명의 이러한 양상의 일부 구현예에서, 치료적 농도에서의 약물의 실질 항정상태 전달은 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 5 일 이하, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 4 일 이하, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 3 일 이하, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 2 일 이하, 또는 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 1 일 이하의 기간 내에 달성된다.

[0084] 본 발명의 이러한 양상의 일부 구현예에서, 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 치료적 농도에서의 약물의 실질 항정상태 전달의 확립에는, 더 긴 기간, 예를 들어, 대상 내에 장치의 이식후 약 2 주 이하, 또는 약물의 약 6 반감기 미만 내의 기간이 걸릴 수 있다.

[0085] 본 발명의 다섯번째 양상의 또다른 추가의 구현예에서, 질환 또는 상태의 치료 방법은 연속적 전달의 종결후 약물의 약 6 반감기 이하 내에, 연속적 전달의 종결후 약물의 약 5 반감기 이하 내에, 연속적 전달의 종결후 약물의 약 4 반감기 이하 내에, 또는 연속적 전달의 종결후 약물의 약 3 반감기 이하 내에 대상의 혈액 샘플 중 약

물의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록, 약물의 연속적 전달을 종결시키는 능력을 추가로 포함한다. 약물 반감기의 일부 예는 하기와 같다: 엑세나티드, 대략 2.5 시간; GLP-1, 대략 2 분; GIP, 대략 5 분; PYY, 대략 8 분; 글루카곤, 대략 6 분; 옥시노토모둘린, 대략 6 분; 및 GLP-2, 대략 6 분. 하나 초과의 약물이 투여되는 상황에서, 하나 초과의 약물의 연속적 전달을 종결시키는 능력은 연속적 전달의 종결후 반감기가 가장 긴 하나 초과의 약물의 약 6 반감기 이하 내에 대상의 혈액 샘플 중 하나 초과의 약물의 농도가 실질적으로 탐지불가능하게 하는 것이다.

[0086] 연속적 전달의 종결은, 예를 들어, 대상으로부터의 삼투 전달장치의 제거에 의해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 약물은 혈액 샘플에서 방사선면역검정 또는 크로마토그래피에 의해 탐지된다.

[0087] 본 발명의 다섯번째 양상의 바람직한 구현예에서, 약물은, 예를 들어 하기로부터 선택되는, 폴리펩티드를 포함한다: 재조합 항체, 항체 조각, 인간화된 항체, 단일 사슬 항체, 모노클로날 항체, 및 아비메르; 인간 성장 호르몬, 표피 성장 인자, 섬유모세포 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자, 전환 성장 인자, 및 신경 성장 인자; 사이토카인; 및 인터페론. 다른 구현예에서, 약물은 소분자를 포함한다.

[0088] 본 발명의 다섯번째 양상의 부가적 구현예에서, 질환 또는 상태의 치료 방법은 첫번째 용량/일에서의 약물의 첫번째 연속적 투여기간에 뒤이어 첫번째 용량/일보다 높은 두번째 용량/일로 약물의 용량을 상승시키는 두번째 연속적 투여기간을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 첫번째 용량/일은 첫번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 두번째 용량/일은 두번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 첫번째 또는 두번째 삼투 전달장치 중 하나 이상으로부터 약물의 전달은 약 3 개월 이상의 투여기간 동안 연속적이다. 하나의 구현예에서, 두번째 용량/일은 첫번째 용량/일의 2 배 이상이다.

[0089] 또한, 상기 방법은 두번째 용량/일보다 높은 용량/일로 약물의 용량을 상승시키는 하나 이상의 연속적 투여기간을 포함할 수 있다. 용량 상승은, 예를 들어, 첫번째 삼투 전달장치의 제거 및 두번째 삼투 전달장치의 이식에 의해, 또는 제 2 또는 추가의 삼투 전달장치의 이식에 의해 달성될 수 있으며, 제 1 및 두번째 삼투 전달장치에 의해 전달되는 총 용량은 원하는 용량 상승을 초래한다.

[0090] 여섯번째 양상에서, 본 발명은 연속적 전달의 종결후 약물의 약 6 반감기 이하 내에, 연속적 전달의 종결후 약물의 약 5 반감기 이하 내에, 연속적 전달의 종결후 약물의 약 4 반감기 이하 내에, 또는 연속적 전달의 종결후 약물의 약 3 반감기 이하 내에 대상의 혈액 샘플 중 약물의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록, 약물의 연속적 전달을 종결시키는 능력을 포함하는 치료가 필요한 대상의 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다. 약물 반감기의 일부 예는 하기와 같다: 엑세나티드, 대략 2.5 시간; GLP-1, 대략 2 분; GIP, 대략 5 분; PYY, 대략 8 분; 글루카곤, 대략 6 분; 옥신토모둘린, 대략 6 분; 및 GLP-2, 대략 6 분. 일부 구현예에서, 연속적 전달의 종결은 대상으로부터의 삼투 전달장치의 제거를 포함한다. 일부 구현예에서, 약물은 혈액 샘플에서 방사선면역검정 또는 크로마토그래피에 의해 탐지된다.

[0091] 일곱번째 양상에서, 본 발명은 첫번째 용량/일에서의 약물의 첫번째 연속적 투여기간에 뒤이어 첫번째 용량/일보다 높은 두번째 용량/일로 약물의 용량을 상승시키는 두번째 연속적 투여기간을 포함하는, 치료가 필요한 대상의 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 첫번째 용량/일은 첫번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 두번째 용량/일은 두번째 삼투 전달장치에 의해 전달되고, 첫번째 또는 두번째 삼투 전달장치 중 하나 이상으로부터 약물의 전달은 약 3 개월 이상의 투여기간 동안 연속적이다. 하나의 구현예에서, 두번째 용량/일은 첫번째 용량/일의 2 배 이상이다. 또한, 상기 방법은 두번째 용량/일보다 높은 용량/일로 약물의 용량을 상승시키는 하나 이상의 부가적 연속적 투여기간을 포함할 수 있다. 용량 상승은, 예를 들어, 첫번째 삼투 전달장치의 제거 및 두번째 삼투 전달장치의 이식에 의해, 또는 제 2 또는 추가의 삼투 전달장치의 이식에 의해 달성될 수 있으며, 제 1 및 제 2 (또는 추가의) 삼투 전달장치에 의해 전달되는 총 용량이 원하는 용량 상승을 초래한다. 본 발명의 이러한 양상 (약물의 용량을 상승시키는 다중, 순차적 연속적 투여기간을 포함함) 은, 예를 들어, 약물의 용량 상승에 대한 내성을 약물의 주사에 기초한 용량 상승에 비해 개선시킨다.

[0092] 대상의 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 본 발명의 모든 양상의 구현예에서, 예시적 삼투 전달장치는 하기를 포함한다: 내면 및 외면 및 제 1 및 제 2 개방 단부를 포함하는 불투과성 저장소; 저장소의 제 1 개방 단부와 밀폐 관계인 반투막; 저장소 내이고 반투막에 인접한 삼투 엔진; 삼투 엔진에 인접한 피스톤, 이 경우 피스톤은 저장소의 내면과 운동성 밀봉을 형성하고, 피스톤은 저장소를 제 1 체임버 및 제 2 체임버로 나누고, 제 1 체임버는 삼투 엔진을 포함함; 약물 제형 또는 약물을 포함하는 현탁액 제형, 이 경우 제 2 체임버가 약물 제형 또는 현탁액 제형을 포함하고 약물 제형 또는 현탁액 제형은 유동성임; 및 저장소의 제 2 개방 단부에 삽입된 확

산 조절기, 이 경우 확산 조절기는 현탁액 제형에 인접함. 바람직한 구현예에서, 저장소는 티탄 또는 티탄 합금을 포함한다.

[0093] 대상의 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 본 발명의 모든 양상의 구현예에서, 약물 제형은 약물 및 비히클 제형을 포함할 수 있다. 대안적으로, 현탁액 제형이 상기 방법에서 사용되고, 예를 들어, 약물을 포함하는 입자 제형 및 비히클 제형을 포함할 수 있다.

[0094] 본 발명의 현탁액 제형을 형성하는데 사용하기 위한 비히클 제형은, 예를 들어, 용매 및 중합체를 포함할 수 있다. 용매의 예는 벤질 벤조에이트, 라우릴 락테이트, 라우릴 알코올, 또는 그들의 조합을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 중합체의 예는 폴리비닐피롤리돈이다. 바람직한 구현예에서, 현탁액 비히클은 하나의 용매 및 하나의 중합체, 예를 들어, 용매 벤질 벤조에이트 및 중합체 폴리비닐피롤리돈으로 본질적으로 이루어진다.

[0095] 삼투 전달장치의 저장소는, 예를 들어, 티탄 또는 티탄 합금을 포함할 수 있다.

[0096] 본 발명의 모든 양상의 구현예에서 이식된 삼투 전달장치가 사용되어 피하 전달을 제공할 수 있다.

[0097] 본 발명의 모든 양상의 구현예에서 연속적 전달은, 예를 들어, 영차, 제어성 연속적 전달일 수 있다.

[0098] **3.0.0 제형 및 조성물**

[0099] 본 발명의 실시에 사용하기 위한 약물은 현탁액 비히클에 통상적으로 균일하게 현탁, 용해 또는 분산되어 현탁액 제형을 형성한다.

[0100] **3.1.0 약물 입자 제형**

[0101] 하나의 양상에서, 본 발명은 제약적 용도를 위한 약물 입자 제형을 제공한다. 입자 제형은 통상적으로 약물을 포함하고 하나 이상의 안정화 성분을 포함한다. 안정화 성분의 예는, 탄수화물, 항산화제, 아미노산, 완충제, 무기 화합물, 및 계면활성제를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0102] **3.1.1 예시적 약물**

[0103] 약물 입자 제형은 약물을 포함한다. 약물은 임의의 생리적 또는 약리적 활성 물질, 특히 인간 또는 동물의 신체에 전달되는 것으로 알려진 물질일 수 있다. 본 발명의 삼투 전달 시스템에 의해 전달될 수 있는 약물은 말초 신경, 아드레날린성 수용체, 콜린성 수용체, 골격근, 심혈관계, 평활근, 혈류 순환계, 종관 (synoptic) 부위, 신경효과기 연접 부위, 내분비물 및 호르몬계, 면역계, 생식계, 골격계, 호르몬 (autacoid) 계, 소화 및 배설계, 히스타민계 또는 중추신경계에 작용하는 약물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 삼투 전달 시스템에 의해 전달될 수 있는 약물은 감염성 질환, 만성 통증, 당뇨병, 자가면역 장애, 내분비 장애, 신진 대사 장애, 암 및 류마티스 장애의 치료에 사용되는 약물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0104] 적합한 약물은 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다: 펩티드, 단백질, 폴리펩티드 (예, 효소, 호르몬, 사이토카인), 폴리뉴클레오티드, 핵단백질, 다당류, 당단백질, 리포단백질, 스테로이드, 진통제, 국부 마취약, 항생제, 소염 코르티코스테로이드, 안약, 제약용 다른 소분자 (예, 리바비린) 또는 상기 종의 합성 유사체 및 이들의 혼합물.

[0105] 하나의 구현예에서, 바람직한 약물은 거대분자를 포함한다. 이러한 거대분자는 약리적 활성 펩티드, 단백질, 폴리펩티드, 유전자, 유전자 제품, 다른 유전자 치료제 또는 다른 소분자를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 구현예에서 거대분자는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질이다. 본 발명의 실시에 유용한 다수의 펩티드, 단백질 또는 폴리펩티드가 본원에 기재되어 있다. 기재되어 있는 펩티드, 단백질 또는 폴리펩티드에 더해, 이러한 펩티드, 단백질 또는 폴리펩티드의 개질가 또한 당업자에게 알려져 있고, 본원에 나타낸 지시에 따라 본 발명의 실시에 사용될 수 있다. 이러한 개질은 아미노산 유사체, 아미노산 모방체, 유사체 단백질 또는 유도체 단백질을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 본원에 개시되어 있는 약물은 단독으로 또는 조합되어 (예, 약물의 혼합물 또는 다중 장치를 사용하여; 미국 특허 공개 번호 2009/0202608) 로 제형화될 수 있다.

[0106] 본 발명의 약물 입자 제형으로 제형화될 수 있는 단백질의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다: 성장 호르몬; 소마토스타틴; 소마트로핀, 소마토트로핀, 소마토트로핀 유사체, 소마토메딘-C, 소마토트로핀과 아미노산, 소마토트로핀과 단백질; 여포 자극 호르몬; 황체 형성 호르몬, 황체 형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH), 류프롤리드, 나파렐린 및 고세렐린과 같은 LHRH 유사체, LHRH 아고니스트 또는 안타고니스트; 성장 호르몬 방출 인

자; 칼시토닌; 콜히친; 성선자극 방출 호르몬; 융모성 생식선 자극 호르몬과 같은 성선자극 호르몬; 옥시토신, 옥트레오티드; 바소프레신; 부신피질자극 호르몬; 표피 성장 인자; 섬유아세포 성장 인자; 혈소판 유래 성장 인자; 형질전환 성장 인자; 신경 성장 인자; 프로락틴; 코신트로핀; 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬과 같은 리프레신 폴리펩티드; 갑상선 자극 호르몬; 세크레틴; 판크레오지민; 엔케팔린; 글루카곤; 혈류를 통해 분배되고 내부적으로 분비되는 내분비제 등.

[0107] 약물 입자 제형으로 제형화될 수 있는 추가의 단백질은 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다: 알파 항트립신; 인자 VII; 인자 IX 및 다른 응고 인자; 인슐린 및 인슐린 관련 화합물 (예를 들어, 이소판 인슐린 현탁액, 프로파민 아연 인슐린 현탁액, 글로빈 아연 인슐린, 확장된 인슐린 아연 현탁액); 펩티드 호르몬; 부신 피질 자극 호르몬, 갑상선 자극 호르몬 및 다른 뇌하수체 호르몬; 에리트로포이에틴; 과립구-집락 자극 인자, 과립구-대식세포 집락 자극 인자, 인슐린-형 성장 인자 1 과 같은 성장 인자; 조직 플라스미노겐 활성화인자; CD4; 1-데아미노-8-D-아르기닌 바소프레신; 인터류킨-1 수용체 안타고니스트; 종양 괴사 인자, 종양 괴사 인자 수용체; 종양 억제 단백질; 췌장 효소; 락타아제; 림포카인, 케모카인 또는 인터류킨, 예컨대 인터류킨-1, 인터류킨-2 를 비롯한 사이토카인; 세포독성 단백질; 과산화물 제거효소; 및 내부적으로 분비되고 혈류를 통해 동물 내에서 분배되는 내분비제; 재조합 항체, 항체 조각, 인간화된 항체, 단일 사슬 항체, 모노클로날 항체; 아비메르; 등.

[0108] 본 발명의 일부 구현예는 펩티드 호르몬, 예를 들어, 인크레틴 모방체 (예, 글루카곤-형 단백질 (예컨대 GLP-1) 및 이들의 유사체 및 유도체; 엑세나타이드 (예컨대 엑센딘-4) 및 이들의 유사체 및 유도체); PYY (펩티드 YY, 펩티드 티로신 티로신으로도 알려져 있음) 및 이들의 유사체 및 유도체; 옥신토모듈린 및 이들의 유사체 및 유도체); 위 억제 펩티드 (GIP) 및 이들의 유사체 및 유도체; 및 렙틴 및 이들의 유사체 및 유도체의 사용을 포함한다.

[0109] 다른 구현예는 인터페론 펩티드 (예, 알파, 베타, 감마, 람다, 오메가, 타우, 컨센서스, 변이체 인터페론, 뿐만 아니라 페그화된 형태와 같은 이들의 펩티드 유사체 또는 펩티드 유도체, 뿐만 아니라 이들의 혼합물; 참조, 예를 들어, 문헌 [The Interferons: Characterization and Application, Anthony Meager (Editor), Wiley-VCH (2006 년 5 월 1일)]) 의 사용을 포함한다.

[0110] GLP-1, 예컨대 3 가지 형태의 펩티드인, GLP-1(1-37), GLP-1(7-37) 및 GLP-1(7-36)아미드, 뿐만 아니라 GLP-1 의 유사체는 세포에 의한 글루코오스 흡수를 유도하고 혈청 글루코오스 농도의 감소를 초래하는 인슐린 분비를 자극 (즉, 인슐린자극) 하는 것으로 밝혀졌다 (참조, 예, 문헌 [Mojsov, S., Int. J. Peptide Protein Research, 40:333-343 (1992)]).

[0111] 인슐린자극 작용을 나타내는 다수의 GLP-1 펩티드 유도체 및 펩티드 유사체가 당업계 (참조, 예, 미국 특허 번호 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; 및 7,199,217), 뿐만 아니라 임상 시험 (예, 타스포글루티드 및 알비글루티드) 에서 알려져 있다. 본 발명의 실시에 유용한 GLP-1 펩티드 유도체의 하나의 예는 Victoza® (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd DK) (리라글루티드; 미국 특허 번호 6,268,343, 6,458,924, 7,235,627) 이다. 1일 1회 주사형 Victoza® (리라글루티드) 가 미국, 유럽, 및 일본에서 시판 중이다. 본원에서 용이한 언급을 위해, 인슐린자극 활성을 갖는 GLP-1 펩티드의 패밀리, GLP-1 펩티드 유도체 및 GLP-1 펩티드 유사체가 집합적으로 "GLP-1" 로 언급된다.

[0112] 분자 엑세나티드는 엑센딘-4의 아미노산 서열 (Kolterman O.G. 등, J. Clin. Endocrinol. Metab. 88(7):3082-9 (2003)) 을 갖고, 화학적 합성 또는 재조합 발현에 의해 생성된다. 1일 2회 주사형 엑세나티드가 미국 및 유럽에서 시판 중이고, 상표명 Byetta® 하에 판매된다 (Amylin Pharmaceutical, Inc., San Diego CA). 엑센딘-3 및 엑센딘-4 가 당업계에 알려져 있고, 헬로데르마 종 (Heloderma spp.) 으로부터 처음 단리되었다 (Eng, J. 등, J. Biol. Chem., 265:20259-62 (1990); Eng., J. 등, J. Biol. Chem, 267:7402-05 (1992)). 제 2 형 당뇨병의 치료 및 고혈당증의 예방을 위한 엑센딘-3 및 엑센딘-4 의 용도가 제안되었다 (참조, 예, 미국 특허 번호 5,424,286). 다수의 엑세나티드 펩티드 유도체 및 펩티드 유사체 (예, 엑센딘-4 아고니스트) 가 당업계에 알려져 있다 (참조, 예, 미국 특허 번호 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; 및 7,157,555). 본 발명의 실시에 유용한 엑세나티드 유도체의

하나의 예는 릭시세나티드 (ZP10, AVE0010 로도 알려짐) (참조, 예, 미국 특허 번호 6,528,486) 이고, 이는 임상 시험 중이다. 본원에서 용이한 언급을 위해, 엑세나티드 펩티드의 패밀리 (예, 엑센딘-3, 엑센딘-4, 및 엑센딘-4-아미드를 포함), 엑세나티드 펩티드 유도체, 및 엑세나티드 펩티드 유사체가 집합적으로 "엑세나티드"로 언급된다.

[0113] PYY 는 36 아미노산 잔기 펩티드 아미드이다. PYY 는 장 운동성 및 혈액 유동을 저해하고 (Laburthe, M, Trends Endocrinol Metab. 1(3): 168-74 (1990), mediates intestinal secretion (Cox, H.M 등, Br J Pharmacol 101(2):247-52 (1990); Playford, R.J 등, Lancet 335(8705): 1555-7 (1990)), 순 흡수를 자극한다 (MacFayden, R.J 등, Neuropeptides 7(3):219-27 (1986)). 2 가지 주요한 생체내 변이체, PYY(1-36) 및 PYY(3-36) 가 식별되었다 (예, Eberlein, G.A 등, Peptides 10(4), 797-803 (1989)). PYY, 뿐만 아니라 그의 펩티드 유사체 및 펩티드 유도체의 서열이 당업계에 알려져 있다 (예, 미국 특허 번호 5,574,010 및 5,552,520).

[0114] 옥신토모둘린은 결장에서 발견되는 자연발생적 37 아미노산 펩티드 호르몬이며 식욕을 억제하고 체중 감소를 촉진하는 것으로 밝혀졌다 (Wynne K 등, Int J Obes (Lond) 30(12): 1729-36(2006)). 옥신토모둘린, 뿐만 아니라 그의 펩티드 유사체 및 펩티드 유도체의 서열이 당업계에 알려져 있다 (예, Bataille D 등, Peptides 2(Suppl 2):41-44 (1981); 및 미국 특허 공개 번호 2005/0070469 및 2006/0094652).

[0115] GIP 는 인슐린자극 펩티드 호르몬이고 (Efendic, S. 등, Horm Metab Res. 36:742-6 (2004)), 흡수된 탄수화물 및 지방에 반응하여 십이지장 및 공장의 점막에 의해 분비되어 췌장을 자극하여 인슐린을 분비한다. GIP 는 생물학적 활성 42-아미노산 단백질로서 순환한다. GIP 는 글루코오스-의존성 인슐린자극 단백질로도 알려져 있다. GIP 는 글루코오스의 존재 하에 췌장 베타 세포로부터 인슐린 분비를 자극하는 42-아미노산 위장 조절 펩티드이다 (Tseng, C 등, PNAS 90:1992-1996 (1993)). GIP, 뿐만 아니라 이들의 유사체 및 유도체의 서열이 당업계에 알려져 있다 (예, Meier J.J., Diabetes Metab Res Rev. 21(2):91-117 (2005); Efendic S., Horm Metab Res. 36(11-12):742-6 (2004)).

[0116] 일부 펩티드의 반감기의 예는 하기와 같다: 엑세나티드, 대략 2.5 시간; GLP-1, 대략 2 분; GEP, 대략 5 분; PYY, 대략 8 분; 글루카곤, 대략 6 분; 옥신토모둘린, 대략 6 분; 및 GLP-2, 대략 6 분.

[0117] 본 발명의 실시에 사용하기 위한 약물 입자 제형이 엑세나티드를 사용하여 예시된다. 예는 제한하려는 의도가 아니다.

[0118] 또다른 구현예에서, 바람직한 약물은 소분자를 포함한다. 본 발명의 실시에 사용될 수 있는 약물의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다: 화학요법제; 수면제 및 진정제, 예컨대 펜토바르비탈 나트륨, 페노바르비탈, 세코바르비탈, 티오펜탈, 디에틸이소발레르아미드 및 알파-브로모-이소발레릴 우레아, 우레탄 또는 디설판으로 예시되는 아미드 및 우레아; 혜테로시클릭 수면제, 예컨대 디옥소피페리딘 및 글루타리미드; 항우울제, 예컨대 이소카르복사지드, 니알아미드, 페넬진, 이미프라민, 트라닐시프로민, 파르길린); 신경안정제, 예컨대 클로로프로마진, 프로마진, 플루페나진 레세르핀, 데세르피딘, 메프로바메이트, 벤조디아제핀, 예컨대 클로르디아제폭시드; 항경련제, 예컨대 프리미돈, 디페닐히단토인, 에틀토인 (ethltoin), 페네투리드, 에토숙시미드; 근육이완제 및 항-파킨슨제, 예컨대 메페네신, 메토카르보말, 트리헥실페니딜, 비페리덴, L-도파로도 알려져 있는 레보-도파 및 L-베타-3-4-디히드록시페닐알라닌; 진통제, 예컨대 모르핀, 코데인, 메페리딘, 날로르핀; 해열제 및 소염제, 예컨대 아스피린, 살리실아미드, 나트륨 살리실아미드, 나프록신, 이부프로펜; 국부 마취약, 예컨대 프로카인, 리도카인, 나에파인, 피페로카인, 테트라카인, 디부케인; 진경제 및 항궤양제, 예컨대 아트로핀, 스코폴아민, 메트스코폴아민, 옥시페노늄, 파파베린, 프로스타글란딘, 예컨대 PGE_1, PGE_2, $PGF_{1알파}$, $PGF_{2알파}$, PGA; 항균제, 예컨대 페니실린, 테트라시클린, 옥시테트라시클린, 클로로테트라시클린, 클로람페니콜, 설폰아미드, 테트라시클린, 바시트라신, 클로로테트라시클린, 에리트로마이신, 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드, 리파부틴, 리파펜틴, 시클로세린, 에티온아미드, 스트렙토마이신, 아미카신/카나마이신, 카프레오마이신, p-아미노살리실산, 레보플록사신, 목시플록사신 및 가티플록사신; 항말라리아제, 예컨대 4-아미노퀴놀린, 8-아미노퀴놀린, 피리메타민, 클로로퀸, 설파독신-피리메타민; 메플로퀸; 아토바퀀-프로구아닐; 퀴닌; 독시시클린; 아르테미시닌 (세스퀴테르펜 락톤) 및 유도체; 항리슈만편모충증제 (예, 메글루민 안티모니에이트, 나트륨 스티보글루코네이트, 암포테리신, 밀테포신 및 파로모마이신); 항트리파노소마증제 (예, 벤즈니다졸 및 니푸르티목스); 항아베마증제 (예, 메트로니다졸, 티니다졸 및 딜록사니드 푸로에이트); 항원충성 질환제 (예, 에플로르니틴, 푸라졸리돈, 멜라르소프롤, 메트로니다졸, 오르니다졸, 파로모마이신 설페이트, 펜타미딘, 피리메타민 및 티니다졸); 호르몬제, 예컨대 프레드니솔론, 코르티손, 코르티졸 및 트리암시놀론, 안드로겐 스테로이드 (예,

메틸테스토스테론, 플루옥스메스테론), 에스트로겐 스테로이드 (예, 17-베타-에스트라도일 및 티닐 에스트라디올), 프로게스테론 스테로이드 (예, 17-알파-히드록시프로게스테론 아세테이트, 19-노르-프로게스테론, 노르에틴드론); 교감 신경 흥분 약물, 예컨대 에피네프린, 암페타민, 에페드린, 노르에피네프린; 심혈관 약물, 예컨대 프로카인아미드, 아밀 니트레이트, 니트로글리세린, 디피리다몰, 나트륨 니트레이트, 만니톨 니트레이트; 이뇨제, 예컨대 아세타졸아미드, 클로로티아지드, 플루메티아지드; 구충제, 예컨대 베페늄 히드록시나프토에이트, 디클로로펜, 에니타바스, 다프손; 종양 작용제, 예컨대 메클로로에타민, 우라실 머스타드, 5-플루오로우라실, 6-티오구아닌 및 프로카르바진; 혈당강하제, 예컨대 인슐린 관련 화합물 (예, 이소판 인슐린 현탁액, 프로타민 아연 인슐린 현탁액, 글로빈 아연 인슐린, 확장된 인슐린 아연 현탁액), 톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드; 영양제, 예컨대 비타민, 필수 아미노산 및 필수 지방; 안약, 예컨대 필로카르핀 베이스, 필로카르핀 히드로클로라이드, 필로카르핀 니트레이트; 항바이러스 약물, 예컨대 디소프록실 푸마레이트, 아시클로비르, 시도포비르, 도코사놀, 팜시클로비르, 포미비르센, 포스카르네트, 간시클로비르, 이독수리딘, 펜시클로비르, 트리플루리딘, 트로만타딘, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 비다라빈, 아만타딘, 아르비돌, 오셀타미비르, 페라미비르, 리만타딘, 자나미비르, 아바카비르, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, 테노포비르, 에파비렌즈, 델라비르딘, 네비라핀, 로비리드, 암프레나비르, 아타자나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 에푸비르티드, 아데포비르, 포미비르센, 이미퀴모드, 이노신, 포도필로톡신, 리바비린, 비라미딘, 바이러스 표면 단백질 또는 바이러스 수용체를 특히 표적으로 하는 융합 차단제 (예, gp-41 저해제 (T-20), CCR-5 저해제); 항구역약, 예컨대 스코폴아민, 디멘히드리네이트); 이오독수리딘, 히드로코르티손, 에세린, 포스폴린, 요오다이드, 및 다른 유익한 약물.

[0119] 또한 약물은 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 형태일 수 있다: 무전하 분자; 분자 착물의 성분; 및 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 설페이트, 라우레이트, 팔마테이트, 포스페이트, 니트레이트, 보레이트, 아세테이트, 말레에이트, 타르트레이트, 올레에이트 또는 살리실레이트와 같은 약리적으로 허용가능한 염. 산성 약물을 위해, 금속, 아민 또는 유기 양이온의 염, 예를 들어, 4 차 암모늄이 사용될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 목적에 적합한 가용성 특징을 갖는 약물의 간단 유도체, 예컨대 에스테르, 에테르, 아미드 등이 또한 본원에서 사용될 수 있다.

[0120] 상기 약물 및 당업자에게 알려져 있는 다른 약물은 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 상태의 치료 방법에 유용하다: 만성 통증, 혈우병 및 다른 혈액 장애, 내분비 장애, 성장 장애, 대사 장애, 류머티스 장애, 당뇨병 (제 2 형 당뇨병 포함), 백혈병, 간염, 신부전, 전염병 (세균 감염, 바이러스 감염 (예, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 C, 간염 B, 황열, 웨스트 나일, 뎅기, 마르부르크, 에볼라 등) 및 기생충 감염 포함), 유전병 (예컨대, 세르브로시다아제 (cerbrosidase) 결핍증 및 아데노신 탈아미노효소 결핍증), 고혈압, 패혈성 쇼크, 자가면역 질환 (예, 그레이브스병, 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증 및 류마티스 관절염), 쇼크 및 소모성 장애, 낭포성 섬유증, 락토오스 불내성, 크론병, 염증성 장질환, 위장암 (결장암 및 직장암 포함), 유방암, 백혈병, 폐암, 방광암, 신장암, 비호지킨 림프종, 췌장암, 갑상선암, 자궁내막암, 전립선암 및 다른 암. 또한, 상기 작용제 중 일부는 결핵, 말라리아, 리슈만편모충증, 트리파노소마증 (수면병 및 샤가스병) 및 기생충을 포함하나 이에 제한되지 않는 만성 치료가 필요한 전염병의 치료에 유용하다.

[0121] 약물 입자 제형 중 약물의 양은 약물이 전달되는 부위에서 원하는 치료 결과를 달성하는 치료적 유효량의 작용제를 전달하는데 필요한 양이다. 실제로, 이는 예를 들어, 특정 작용제, 전달 부위, 상태의 중증도 및 원하는 치료 효과와 같은 변수에 따라 다를 것이다. 유익제 및 이들의 투여 단위량은 선행기술 [Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11 th Ed., (2005), McGraw Hill]; [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (1995), Mack Publishing Co.]; 및 [Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 1.00 edition (2005), Lippincott Williams & Wilkins] 에서 알려졌다. 또한, 고농축 약물 입자가 미국 특허 공개 번호 2010/0092566 에 기재되어 있다. 통상적으로, 삼투 전달 시스템의 경우, 약물 제형을 포함하는 체임버의 부피는 약 100 ㎕ 내지 약 1000 ㎕, 더욱 바람직하게는 약 140 ㎕ 내지 약 200 ㎕ 이다. 하나의 구현예에서, 약물 제형을 포함하는 체임버의 부피는 약 150 ㎕ 이다.

[0122] 본 발명의 약물 입자 제형은 바람직하게는 전달 온도에서 약 1 개월 이상, 바람직하게는 약 3 개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 6 개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 12 개월 이상 동안 화학적으로 및 물리적으로 안정하다.

전달 온도는 통상적으로 정상적 인체 온도, 예를 들어, 약 37 ℃, 또는 그보다 약간 높은, 예를 들어 약 40 ℃ 이다. 또한, 본 발명의 약물 입자 제형은 바람직하게는 저장 온도에서 약 3 개월 이상, 바람직하게는 약 6 개월 이상, 더욱 바람직하게는 약 12 개월 이상 동안 화학적으로 및 물리적으로 안정하다. 저장 온도의

예는 냉장 온도, 예를 들어, 약 5 ℃; 또는 실온, 예를 들어 약 25 ℃ 를 포함한다.

[0123] 약물 입자 제형은 전달 온도에서 약 3 개월 후, 바람직하게는 약 6 개월 후, 바람직하게는 약 12 개월 후 및 저장 온도에서 약 6 개월 후, 약 12 개월 후, 바람직하게는 약 24 개월 후에 약 25 % 미만, 바람직하게는 약 20 % 미만, 더욱 바람직하게는 약 15 % 미만, 더욱 바람직하게는 약 10 % 미만, 더욱 바람직하게는 약 5 % 미만의 약물 입자의 분해 생성물이 형성되는 경우 화학적으로 안정하다고 여겨질 수 있다.

[0124] 약물 입자 제형은 전달 온도에서 약 3 개월 후, 바람직하게는 약 6 개월 후, 및 저장 온도에서 약 6 개월 후, 바람직하게는 약 12 개월 후에 약 10 % 미만, 바람직하게는 약 5 % 미만, 더욱 바람직하게는 약 3 % 미만, 더욱 바람직하게는 1 % 미만의 약물의 응집물이 형성되는 경우 물리적으로 안정하다고 여겨질 수 있다.

[0125] 약물 입자 제형 중 약물이 단백질인 경우, 단백질 용액은 냉동된 상태에서 유지되고, 고체 상태로 동결건조되거나 분무 건조된다. Tg (유리 전이 온도) 는 안정적 단백질 조성물을 수득함에 있어서 고려하는 하나의 인자일 수 있다. 임의의 특정 이론에 구속되려는 의도는 아니나, Tg 가 높은 무정형 고체를 형성하여 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질을 안정화시키는 이론이 제약 산업에서 사용되어 왔다. 일반적으로, 무정형 고체의 Tg 가 100 ℃ 와 같이 더 높은 경우, 펩티드는 실온에서 또는 심지어 40 ℃ 에서 저장될 때 저장 온도가 Tg 미만이므로 운동성을 갖지 않을 것이다. 분자 정보를 사용하는 계산에 의해 유리 전이 온도가 50 ℃ 의 저장 온도보다 높은 경우 분자 운동성이 제로임을 밝혔다. 분자의 제로 운동성은 더욱 양호한 안정성과 상관관계에 있다. Tg 는 또한 생성물 제형의 수분 농도에 의존적이다. 일반적으로, 수분이 더욱 많을수록, 조성물의 Tg 가 더 낮다.

[0126] 따라서, 본 발명의 일부 양상에서, Tg 가 더 높은 부형제, 예를 들어, 수크로오스 (Tg=75 ℃) 및 트레할로오스 (Tg=100 ℃) 가 단백질 제형에 포함되어 안정성을 개선할 수 있다. 바람직하게는, 입자 제형은 분무 건조, 동결건조, 데시케이션 (desiccation), 냉동 건조, 제분, 과립화, 초음파 드롭 생성, 결정화, 침전, 또는 성분들의 혼합물로부터 입자를 형성시키기 위한 당업계에서 사용가능한 그 밖의 기술과 같은 과정을 사용하여 입자로 형성가능하다. 입자는 바람직하게는 형상 및 크기가 실질적으로 균일하다.

[0127] 입자는 통상적으로 이식형 삼투 약물 전달장치를 통해 전달될 수 있도록 사이징된다. 입자의 균일한 형상 및 크기는 통상적으로 이러한 전달장치로부터 방출 속도가 일정하고 균일하게 하는 것을 돕는다; 그러나, 비정상적인 입자 크기 분포 프로파일을 갖는 입자 제제가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 전달 오리피스를 갖는 통상적인 이식형 삼투 전달장치에서, 입자의 크기는 전달 오리피스 직경의 약 30 % 미만, 바람직하게는 약 20 % 미만, 더욱 바람직하게는 약 10 % 미만이다. 이식기의 전달 오리피스 직경이 약 0.5 ㎜ 인 삼투 전달 시스템과 함께 사용하기 위한 입자 제형의 구현예에서, 입자 크기는, 예를 들어, 약 150 마이크론 미만 내지 약 50 마이크론일 수 있다. 이식기의 전달 오리피스 직경이 약 0.1 ㎜ 인 삼투 전달 시스템과 함께 사용하기 위한 입자 제형의 구현예에서, 입자 크기는, 예를 들어, 약 30 마이크론 미만 내지 약 10 마이크론일 수 있다.

하나의 구현예에서, 오리피스은 약 0.25 ㎜ (250 마이크론) 이고, 입자 크기는 약 2 마이크론 내지 약 5 마이크론이다.

[0128] 통상적으로, 입자 제형의 입자는, 현탁액 비히클에 혼입되는 경우, 전달 온도에서 약 3 개월 미만, 바람직하게는 약 6 개월 미만, 더욱 바람직하게는 약 12 개월 미만, 더욱 바람직하게는 약 24 개월 미만, 가장 바람직하게는 약 36 개월 미만 내에 침강되지 않는다. 현탁액 비히클은 통상적으로 점도가 약 5,000 내지 약 30,000 푸아즈, 바람직하게는 약 8,000 내지 약 25,000 푸아즈, 더욱 바람직하게는 약 10,000 내지 약 20,000 푸아즈이다. 하나의 구현예에서, 현탁액 비히클은 점도가 약 15,000 푸아즈 ± 약 3,000 푸아즈이다. 일반적으로, 작은 입자가 큰 입자보다 점성 현탁액 비히클에서 느린 침강 속도를 갖는 경향이 있다. 따라서, 마이크론- 내지 나노-크기의 입자가 통상적으로 바람직하다. 시뮬레이션 모델링 연구에 기초하여, 점성 현탁액 제형에서, 본 발명의 약 2 마이크론 내지 약 7 마이크론의 입자는 20 년 이상 동안 실온에서 침강하지 않을 것이다. 하나의 구현예에서, 이식형 삼투 전달장치에 사용하기 위한 본 발명의 입자 제형은 약 50 마이크론 미만, 더욱 바람직하게는 약 10 마이크론 미만, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 7 마이크론 범위의 크기의 입자를 포함한다.

[0129] 하나의 구현예에서, 약물 입자 제형은 상기와 같은 약물, 하나 이상의 안정화제, 및 임의로 완충제를 포함한다.

안정화제는, 예를 들어, 탄수화물, 항산화제, 아미노산, 완충제, 무기 화합물 또는 계면활성제일 수 있다.

입자 제형 중 안정화제 및 완충제의 양은 안정화제 및 완충제의 활성 및 제형의 원하는 특성에 기초하여 실험적으로 결정될 수 있다. 통상적으로, 제형 중 탄수화물의 양은 응집 우려에 의해 결정된다. 일반적으로, 탄수화물 양은 약물에 결합되지 않은 과량의 탄수화물로 인해 물의 존재 하에서 결정 성장이 촉진되는 것을

방지하도록 너무 높지 않아야 한다. 통상적으로, 제형 중 항산화제의 양은 산화 우려에 의해 결정되는 한편, 제형 중 아미노산의 양은 산화 우려, 및/또는 분무 건조 동안의 입자의 형성가능성에 의해 결정된다. 통상적으로, 제형 중 완충제의 양은 예비-가공 우려, 안정성 우려, 및 분무 건조 동안의 입자의 형성가능성에 의해 결정된다. 모든 부형제가 가용화되는 경우, 가공, 예를 들어, 용액 제조 및 분무 건조 동안 약물을 안정화시키는데 완충제가 요구될 수 있다.

[0130] 입자 제형에 포함될 수 있는 탄수화물의 예는 단당류 (예, 프룩토오스, 말토오스, 갈락토오스, 글루코오스, D-만노오스 및 소르보오스), 이당류 (예, 락토오스, 수크로오스, 트레할로오스 및 셀로비오스), 다당류 (예, 라피노오스, 멜레지토오스, 말토덱스트린, 덱스트란 및 전분) 및 알디톨 (아크릴계 폴리올; 예, 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨 소르비톨, 피라노실 소르비톨 및 마이오인시톨) 을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 탄수화물은 이당류 및/또는 비환원당, 예컨대 수크로오스, 트레할로오스 및 라피노오스를 포함한다.

[0131] 입자 제형에 포함될 수 있는 항산화제의 예는 메티오닌, 아스코르브산, 나트륨 티오설페이트, 카탈라아제, 플래티늄, 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 시트르산, 시스테인, 티오글리세롤, 티오글리콜산, 티오소르비톨, 부틸화 히드록사니솔, 부틸화 히드록시톨루엔 및 프로필 갈레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 용이하게 산화되는 아미노산, 예를 들어, 시스테인, 메티오닌 및 트립토판이 항산화제로서 사용될 수 있다. 바람직한 항산화제는 메티오닌이다.

[0132] 입자 제형에 포함될 수 있는 아미노산의 예는 아르기닌, 메티오닌, 글리신, 히스티딘, 알라닌, L-류신, 글루탐산, 이소-류신, L-트레오닌, 2-페닐아민, 발린, 노르발린, 프랄린, 페닐알라닌, 트립토판, 세린, 아스파라긴, 시스테인, 티로신, 리신 및 노르류신을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 아미노산은 용이하게 산화되는 것, 예, 시스테인, 메티오닌 및 트립토판을 포함한다.

[0133] 입자 제형에 포함될 수 있는 완충제의 예는 시트레이트, 히스티딘, 숙시네이트, 포스페이트, 말레에이트, 트리스, 아세테이트, 탄수화물 및 gly-gly 를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 완충제는 시트레이트, 히스티딘, 숙시네이트 및 트리스를 포함한다.

[0134] 입자 제형에 포함될 수 있는 무기 화합물의 예는 NaCl, Na_2SO_4, $NaHCO_3$, KCl, KH_2PO_4, $CaCl_2$ 및 $MgCl_2$ 를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0135] 또한, 입자 제형은 다른 부형제, 예컨대 계면활성제 및 염을 포함할 수 있다. 계면활성제의 예는 Polysorbate 20, Polysorbate 80, PLURONIC® (BASF Corporation, Mount Olive, NJ) F68 및 나트륨 도데실 설페이트 (SDS) 를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 염의 예는 염화나트륨, 염화칼슘 및 염화마그네슘을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0136] 입자 제형에 포함되는 모든 성분은 통상적으로 포유류, 특히 인간에서 제약 용도에 허용가능하다.

[0137] 요약하면, 선택되는 약물 또는 약물들의 조합은 고체 상태의 건조 분말로 제형화되고, 이는 약물의 화학적 및 생물학적 안정성을 최대로 보존한다. 입자 제형은 고온에서 장기간 저장 안정성을 제공하므로, 연장된 시간 동안 안정적이고 생물학적으로 효과적인 약물을 대상에 전달할 수 있게 한다.

[0138] **3.2.0 비히클 제형 및 현탁액 제형**

[0139] 하나의 양상에서, 현탁액 비히클은 약물 입자 제형이 분산되어 있는 안정적 환경을 제공한다. 약물 입자 제형은 현탁액 비히클에 화학적 및 물리적으로 안정하다 (상기 기재됨). 현탁액 비히클은 통상적으로 약물을 포함하는 입자를 균일하게 현탁시키기 위해 충분한 점도의 용액을 형성하는 하나 이상의 용매 및 하나 이상의 중합체를 포함한다. 현탁액 비히클은 계면활성제, 항산화제 및/또는 비히클에 가용성인 다른 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는 추가 성분을 포함할 수 있다.

[0140] 현탁액 비히클의 점도는 통상적으로 약물 입자 제형이 전달 방법, 예를 들어, 이식형 약물 전달장치에서의 사용 및 저장 동안 침강되는 것을 방지하기에 충분하다. 현탁액 비히클은, 현탁액 비히클이 생물학적 환경에 반응하는 시간 동안 붕해하거나 분해되는 반면 약물 입자가 생물학적 환경에서 용해되고 입자 중 제약적 활성 성분이 흡수된다는 점에서 생분해성이다.

[0141] 중합체가 용해되는 용매는 현탁액 제형의 특징, 예컨대 저장 동안의 약물 입자 제형의 거동에 영향을 줄 수 있다. 용매는 생성된 현탁액 비히클이 수성 환경과 접촉시 상분리를 나타내도록 중합체와 조합되어 선택될 수

있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 용매는 생성된 현탁액 비히클이 약 10 % 미만의 물을 갖는 수성 환경과 접촉시 상분리를 나타내도록 중합체와 조합되어 선택될 수 있다.

[0142] 용매는 물과 비혼화성인 허용가능한 용매일 수 있다. 용매는 또한 중합체가 고농도, 예컨대 약 30 % 초과의 중합체 농도로 용매에 가용성이도록 선택될 수 있다. 본 발명의 실시에 유용한 용매의 예는 라우릴 알코올, 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올, 라우릴 락테이트, 데칸올 (데실 알코올로도 칭함), 에틸 헥실 락테이트 및 장쇄 (C_8 내지 C_{24}) 지방족 알코올, 에스테르 또는 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 현탁액 비히클에 사용되는 용매는 낮은 수분 함량을 갖는다는 점에서 "건조"할 수 있다. 현탁액 비히클의 제형에 사용하기 바람직한 용매는 라우릴 락테이트, 라우릴 알코올, 벤질 벤조에이트 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0143] 본 발명의 현탁액 비히클의 제형을 위한 중합체의 예는 폴리에스테르 (예, 폴리락트산 또는 폴리락틱폴리글리콜산); 피롤리돈 포함 중합체 (예, 분자량 범위가 약 2,000 내지 약 1,000,000 인 폴리비닐피롤리돈 (PVP)); 불포화 알코올의 에스테르 또는 에테르 (예, 비닐 아세테이트); 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 또는 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 하나의 구현예에서, 중합체는 분자량이 2,000 내지 1,000,000 인 PVP 이다. 바람직한 구현예에서, 중합체는 폴리비닐피롤리돈 K-17 (통상적으로 대략적인 평균 분자량이 7,900 내지 10,800 의 범위임) 이다. 폴리비닐피롤리돈은 K-값 (예, K-17) 을 특징으로 할 수 있고, 이는 점도 지수이다. 현탁액 비히클에 사용되는 중합체는 하나 이상의 상이한 중합체를 포함할 수 있거나, 상이한 등급의 단일 중합체를 포함할 수 있다. 현탁액 비히클에 사용되는 중합체는 또한 건조할 수 있거나, 수분 함량이 낮다.

[0144] 일반적으로, 본 발명에 따른 현탁액 비히클은 원하는 성능 특징을 기초로 하는 조성에서 변할 수 있다. 하나의 구현예에서, 현탁액 비히클은 약 40 중량% 내지 약 80 중량% 의 중합체(들) 및 약 20 중량% 내지 약 60 중량% 의 용매(들)를 포함할 수 있다. 현탁액 비히클의 바람직한 구현예는 하기 비로 조합된 중합체(들)와 용매(들)로 형성된 비히클을 포함한다: 약 25 중량% 의 용매 및 약 75 중량% 의 중합체; 약 50 중량% 의 용매 및 약 50 중량% 의 중합체; 및 약 75 중량% 의 용매 및 약 25 중량% 의 중합체. 따라서, 일부 구현예에서 현탁액 비히클은 선택된 성분을 포함할 수 있고, 다른 구현예에서는 본질적으로 선택되는 성분으로 이루어질 수 있다.

[0145] 현탁액 비히클은 뉴턴성 거동을 나타낼 수 있다. 현탁액 비히클은 통상적으로 소정의 시간 동안 입자 제형의 균일한 분산을 유지하는 점도를 제공하도록 제형화된다. 이는 약물 입자 제형에 함유된 약물의 조절된 전달을 제공하도록 의도된 현탁액 제형을 제조하는 것을 용이하게 도와준다. 현탁액 비히클의 점도는 원하는 용도, 입자 제형의 크기 및 유형, 및 현탁액 비히클 중 입자 제형의 로딩에 따라 변할 수 있다. 현탁액 비히클의 점도는 사용되는 용매 또는 중합체의 상대량 또는 유형을 변경함으로써 변화될 수 있다.

[0146] 현탁액 비히클은 점도가 약 100 푸아즈 내지 약 1,000,000 푸아즈의 범위, 바람직하게는 약 1,000 푸아즈 내지 약 100,000 푸아즈의 범위일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 현탁액 비히클은 통상적으로 33 ℃ 에서 점도가 약 5,000 내지 약 30,000 푸아즈, 바람직하게는 약 8,000 내지 약 25,000 푸아즈, 더욱 바람직하게는 약 10,000 내지 약 20,000 푸아즈이다. 하나의 구현예에서, 현탁액 비히클은 33 ℃ 에서 점도가 약 15,000 푸아즈 ± 약 3,000 푸아즈이다. 점도는 평행판 레오미터를 사용하여 33 ℃ 에서 10^{-4}/초의 전단 속도로 측정될 수 있다.

[0147] 현탁액 비히클은 수성 환경과 접촉시 상분리를 나타낼 수 있으나; 통상적으로 현탁액 비히클은 온도에 따라 실질적으로 상분리를 나타내지 않는다. 예를 들어 약 0 ℃ 내지 약 70 ℃ 의 온도에서 순환 온도, 예컨대 4 ℃ 에서 37 ℃ 에서 4 ℃ 로 순환하는 온도에서, 현탁액 비히클은 통상적으로 상분리를 나타내지 않는다.

[0148] 현탁액 비히클은 건조 조건, 예컨대 건조 박스에서 중합체 및 용매를 조합함으로써 제조될 수 있다. 중합체 및 용매는 승온, 예컨대 약 40 ℃ 내지 약 70 ℃ 의 온도에서 조합될 수 있고, 단일상을 형성하고 액화시킬 수 있다. 성분은 진공 하에서 배합되어 건조 성분으로부터 생성된 공기 버블을 제거할 수 있다. 종래의 믹서, 예컨대 이중 나선 블레이드 또는 유사한 믹서를 사용하여 조합시킬 수 있고, 약 40 rpm 의 속도로 설정될 수 있다. 그러나, 더욱 높은 속도를 또한 사용하여 성분을 혼합할 수 있다. 일단 성분의 액체 용액이 수득된다면, 현탁액 비히클은 실온으로 냉각될 수 있다. 시차주사열량계 (DSC) 를 사용하여 현탁액 비히클이 단일상이라는 것을 입증할 수 있다. 또한, 비히클의 성분 (예, 용매 및/또는 중합체) 은 과산화물을 실질적으로 감소시키거나 실질적으로 제거하도록 처리될 수 있다 (예, 메티오닌을 사용하는 처리: 예, 미국 특허 출원 공개공보 번호 2007-0027105 참조).

[0149] 약물 입자 제형을 현탁액 비히클에 첨가하여 현탁액 제형을 형성한다. 일부 구현예에서, 현탁액 제형은 약물 입자 제형 및 현탁액 비히클을 포함할 수 있고, 다른 구현예에서는 본질적으로 약물 입자 제형 및 현탁액 비히클로 이루어질 수 있다.

[0150] 현탁액 제형은 현탁액 비히클에 입자 제형을 분산시켜 제조될 수 있다. 현탁액 비히클을 가열할 수 있고, 입자 제형을 건조 상태 하에서 현탁액 비히클에 첨가할 수 있다. 성분을 진공 하에 승온, 예컨대 약 40 ℃ 내지 약 70 ℃ 에서 혼합할 수 있다. 성분을 충분한 시간 동안, 예컨대 약 15 분 동안 충분한 속도, 예컨대 약 40 rpm 내지 약 120 rpm 에서 혼합하여 현탁액 비히클 중 입자 제형의 균일한 분산을 달성할 수 있다. 믹서는 이중 나선 블레이드 또는 다른 적합한 믹서일 수 있다. 생성된 혼합물을 믹서로부터 제거할 수 있고, 건조 용기에 밀폐시켜 물이 현탁액 제형을 오염시키는 것을 방지할 수 있고, 추가 사용, 예를 들어 이식형 약물 전달장치, 단위 용량 용기 또는 다중 용량 용기에 로딩되기 전에 실온으로 냉각시킨다.

[0151] 현탁액 제형은 통상적으로 약 10 중량% 미만, 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 약 4 중량% 미만의 전체적인 수분 함량을 가진다.

[0152] 본 발명의 현탁액 제형은 인크레틴 모방체 및 인터페론에 대해 이하에 본원에서 예시된다 (실시예 2). 또한, 생분해성이고 단일상이며 비수성인 비히클에 분산된 약물 입자 제형의 안정성은 실시예 3B 에 기재되어 있다. 이러한 예에 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0153] 요약하면, 현탁액 비히클의 성분은 생체적합성을 제공한다. 현탁액 비히클의 성분은 적합한 화학-물리적 특성을 제공하여 약물 입자 제형의 안정적 현탁액을 형성한다. 이러한 특성은 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다: 현탁액의 점도; 비히클의 순도; 비히클의 잔류 수분; 비히클의 밀도; 건조 분말과의 상용성; 이식형 장치와의 상용성; 중합체의 분자량; 비히클의 안정성; 및 비히클의 소수성 및 친수성. 이러한 특성은, 예를 들어, 비히클 조성의 변화 및 현탁액 비히클에 사용되는 성분비의 조작에 의해 조작되고 조절될 수 있다.

[0154] **4.0.0 현탁액 제형의 전달**

[0155] 본원에 기재되어 있는 현탁액 제형을 이식형, 삼투 약물 전달장치에 사용하여 연장된 시간, 예컨대 수주, 수개월 또는 약 1 년 이하 동안 화합물을 영차, 연속적, 제어성, 및 지속적 전달할 수 있다. 이러한 이식형 약물 전달장치는 통상적으로 원하는 시간 동안 원하는 유속으로, 약물을 포함하는 현탁액 제형을 전달할 수 있다. 현탁액 제형은 종래의 기술에 의해 이식형, 삼투 약물 전달장치 내로 적재될 수 있다.

[0156] 용량 및 전달 속도는 장치의 이식후 일반적으로 약물의 약 6 반감기 미만 내에 대상에서 약물의 원하는 혈액 농도를 달성하도록 선택될 수 있다. 혈액 약물의 농도는 약물의 최적의 치료 효과를 제공하는 한편, 약물의 과잉 농도에 의해 유도될 수 있는 원치 않는 부작용을 회피하는 동시에, 약물의 고점 또는 저점 혈장 농도와 연관되는 부작용을 유도할 수 있는 고점 및 저점을 회피하도록 선택된다.

[0157] 이식형, 삼투 약물 전달장치는 약물이 전달되는 하나 이상의 오리피스를 갖는 저장소를 포함할 수 있다. 현탁액 제형은 저장소 내에 저장될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 이식형 약물 전달장치는 삼투 전달장치이고, 약물의 전달은 삼투적으로 구동된다. 일부 삼투 전달장치 및 그들의 부품, 예를 들어 DUROS® 전달장치 또는 유사한 장치가 기술되었다 (참조, 예, 미국 특허 번호 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; 미국 특허 공개 번호 2005/0175701, 2007/0281024, 2008/0091176, 및 2009/0202608).

[0158] DUROS® 전달장치는 통상적으로 삼투 엔진, 피스톤 및 약물 제형을 함유하는 원통형 저장소로 이루어진다. 저장소는 조절된 속도, 반투막에 의해 하나의 단부가 캡핑되어 있고, 확산 조절기에 의해 다른 단부가 캡핑되어 있으며, 확산 조절기를 통해 약물을 포함하는 현탁액 제형이 약물 저장소로부터 방출된다. 피스톤은 삼투 엔진으로부터 약물 제형을 분리하고, 밀폐제를 사용하여 삼투 엔진 구획 내의 물이 약물 저장소로 들어가는 것을 방지한다. 확산 조절기는 체액이 약물 제형과 함께 오리피스를 통해 약물 저장소로 들어가는 것을 방지하도록 설계되어 있다.

[0159] DUROS® 장치는 삼투 원리에 기초하여 소정의 속도로 약물을 방출한다. 장치 외부의 유체는 반투막을 통해 직접 DUROS® 장치의 염 엔진 내로 들어가서 이를 팽창시켜, 느린 속도 및 심지어 전달 속도로 피스톤을 구동한다. 피스톤 운동은 소정의 전단 속도로 약물 제형이 오리피스를 통해 방출되거나 포트를 빠져나오도록

한다. 본 발명의 하나의 구현예에서, DUROS® 장치의 저장소에 약물 입자 제형을 포함하는 본 발명의 현탁액 제형이 로딩되고, 상기 장치는 연장된 시간 (예, 약 1, 약 3, 약 6 또는 약 12 개월) 동안 소정의, 치료적으로 유효한 전달 속도로 대상에게 현탁액 제형을 전달할 수 있다.

[0160] 삼투 전달장치로부터 약물의 방출 속도는 통상적으로 대상에게 약물의 소정의 목표 용량, 예를 들어, 하루 동안 전달되는 치료적으로 유효한 일일 용량을 제공한다; 즉, 장치로부터 약물의 방출 속도는 치료적 농도에서의 약물의 실질 항정상태 전달을 대상에게 제공한다.

[0161] 통상적으로, 삼투 전달장치를 위해, 유익제 제형을 포함하는 유익제 체임버의 부피는 약 100 ㎕ 내지 약 1000 ㎕, 더욱 바람직하게는 약 120 ㎕ 내지 약 500 ㎕, 더욱 바람직하게는 약 150 ㎕ 내지 약 200 ㎕ 이다.

[0162] 통상적으로, 삼투 전달장치는 대상에, 예를 들어, 피하 이식되어 피하 약물 전달을 제공한다. 장치(들)은 한쪽 또는 양쪽 팔 (예, 상박의 내부, 외부 또는 뒷쪽) 또는 복부 내로 피하 이식될 수 있다. 복부 내의 바람직한 위치는 늑골 아래 및 벨트 라인 위의 영역의 복부 피부 아래이다. 복부 내에 하나 이상의 삼투 전달장치를 삽입하기 위한 다수의 위치를 제공하기 위해, 복벽은 다음과 같이 4 부분으로 나뉠 수 있다: 우측 늑골 아래 5-8 ㎝ 에서 정중선 우측으로 약 5-8 ㎝ 까지의 상부 우측 4분면, 벨트 라인 위 5-8 ㎝ 에서 정중선 우측으로 5-8 ㎝ 까지의 하부 우측 4분면, 좌측 늑골 아래 5-8 ㎝ 에서 정중선 좌측으로 약 5-8 ㎝ 까지의 상부 좌측 4분면, 및 벨트 라인 위 5-8 ㎝ 에서 정중선 좌측으로 5-8 ㎝ 까지의 하부 좌측 4분면. 이는 하나 이상의 경우에 대한 하나 이상의 장치의 이식을 위한 다중의 사용가능한 위치를 제공한다. 삼투 전달장치의 이식 및 제거는 일반적으로 전문의에 의해 국소 마취 (예, 리도카인) 을 사용하여 수행된다.

[0163] 대상으로부터의 삼투 전달장치의 제거에 의한 치료의 종결은 간단하고, 약물의 즉시 중단이라는 중요한 이점을 대상에게 제공한다.

[0164] 본 발명의 현탁액 제형은 또한 주입 펌프, 예를 들어, 미니어처인 ALZET® (DURECT Corporation, Cupertino CA) 삼투 펌프, 실험실 동물 (예, 마우스 및 랫트) 의 연속적 투여용 주입 펌프에 사용될 수 있다.

[0165] **5.0.0 본 발명의 특정 양상의 예시적 이점**

[0166] 하나의 양상에서, 본 발명은, 예를 들어, 이식형 삼투 전달장치를 사용하는, 연속적 인크레틴 모방체의 전달 (예, 엑세나티드) 에 의한 치료 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 실험은 이식형 삼투 전달장치를 사용하는 엑세나티드의 연속적 전달이 치료가 필요한 대상에게 하기 유익을 제공했음을 입증했다: 제 2 형 당뇨병의 치료, 혈당 조절의 개선 (예, 글루코스 수준, HbA1c, 및/또는 프룩토사민에 의해 측정됨), HbA1c 의 감소, 공복 혈장 글루코스의 감소, 식후 혈액 글루코스 수준의 감소, 1일 2회 주사에 상대적인 유해 위장 사건 (예, 구역질 및 구토) 의 감소, 체중 감소, LDL-C 의 감소, 수축기 혈압의 감소, 고혈압의 치료, 프룩토사민 수준의 감소, 및 치료를 받고 있는 대상의 삶의 질 개선.

[0167] 또한, 인크레틴 모방체 (예, 엑세나티드) 의 연속적 전달이 하기 방법의 실시에 사용될 수 있다: 비만증 치료, 식용 제어, 칼로리 섭취 감소, 음식 섭취 감소, 식욕 억제, 식욕부진 유도, 내당능 장애의 치료, 식후 고혈당증의 치료, 식후 위하수 증후군의 치료, 고혈당 상태의 치료, 트리글리세리드의 감소, 콜레스테롤의 감소, 소변 유동의 증가, 소변 중 칼륨 농도의 감소, 독성 혈량과다의 완화, 신속 이뇨의 유도, 수술전 환자 준비, 수술후 환자 치료, 신장 혈장 유동 및 사구체 여과 속도의 증가, 임신 중 전자간증 또는 자간증의 치료, 심수축성의 증가, 신부전의 치료, 울혈성 심부전의 치료, 신장 증후군의 치료, 폐부종의 치료, 전신부종의 치료, 간경변의 치료, 내당능 장애의 치료, 당뇨병전기 (혈액 글루코스 수준이 정성보다는 높지만 아직 당뇨병으로 진단될 정도로 높지는 않음) 의 치료, 제 1 형 당뇨병의 치료 (예, 인슐린과 조합하여), 내당능 장애로 인한 심혈관 사건의 위험의 감소, 내당능 장애로 인한 뇌혈관 사건의 위험의 감소, 당뇨병 진행의 지연, 당뇨병 개선, 당뇨병 발병의 지연, β 세포 재생의 유도, 정상혈당의 회복, 정상혈당 조절의 제공, 말초 혈관 질환의 치료, 급성 심장 증후군의 치료, 심근증의 치료, 임신성 당뇨의 치료, 다낭포 난소 증후군의 치료, 신증의 치료 또는 예방, 및 다양한 질환 또는 상태 (예를 들어, 스테로이드 유도된 당뇨병, 인간 면역결핍 바이러스 치료-유도된 당뇨병, 성인의 잠재 자가면역 당뇨병, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간 질환, 저혈당증 무자각증, 제한성 폐질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 지방위축증 및 대사 증후군) 에 의해 유도되는 당뇨병의 치료.

[0168] 본 발명은 또한 하기 이점을 갖는 인크레틴 모방체의 전달에 관한 치료 방법을 제공한다. 예를 들어, 삼투 전달장치로부터의, 연속적 전달은 대상에 대한 100% 치료 순응도를 보장하고, 본원에서 기술된 장치가 약 1 년 이상 까지의 시간 동안 인크레틴 모방체를 전달할 수 있기 때문에 1일, 1주, 또는 심지어 1개월 2회 주사에 대한 필요를 없앤다. 셀프-주사의 회피는 특히 바늘 공포증인 대상에게 이점이다. 또한, 연속적 전달용

이식형 장치의 사용은 치료 편의를 제공하고, 예를 들어 식사와의, 일정의 겹침을 회피하고, 또한, 예를 들어, 대상이 공공 장소에 있거나 일상 활동으로 분주할 때, 주사에 의한 약물 투여의 불편을 제거한다. 또한, 약물의 빈번한 셀프-투여는 대상에게 그의 질환 상태를 상기시키고, 질환 및/또는 치료와 연관된 오명을 수반하지만; 이식된 삼투 장치로부터의 약물의 연속적 전달은 대상에게 이러한 상기 및 징표로부터의 휴식을 제공할 수 있다.

[0169] 본 발명은 또한 이전에 용인가능한 용량 수준보다 높은 것으로 여겨졌던 인크레틴 모방체의 용량 수준에서 대상을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 엑세나티드의 연속적 전달이 적어도 80 mcg/일 까지에서 용인되는 용량에 대해 기술된다.

[0170] 본 발명의 또다른 양상은 용량 상승의 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 약물, 예를 들어, 인크레틴 모방체의 연속적 전달용 다중 장치가 제공된다. 각각의 장치는 특정 1일 약물 용량을 전달할 수 있다. 저-용량 장치가 초기에 이식된 뒤에 제거되고, 더 높은 1일 용량 장치가 이식된다. 대안적으로, 제 1 장치를 그대로 둔 채로, 1일 용량을 상승시키는 제 2 장치가 이식될 수 있다. 또다른 대안으로, 대상이 주사형 형태의 약물로 투여를 시작하고 (예, 1일 2회, 1일 1회, 1주 1회, 또는 1개월 1회 또는 2회 주사), 초기 기간 후 연속적으로 전달하는 이식형 장치로 이행될 수 있다. 주사형에서 이식형으로의 상기 이행은, 예를 들어, 장치를 이식하기 전에 대상 또는 의사가 약물을 써보고 아마도 임의의 즉각적 유해 효과에 대해 관찰될 수 있게 한다. 주사형에서 이식형으로의 이행은 또한 가능한 약물 부작용에 대해 특별히 불안해하는 대상의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 낮은 용량에서 주사에 의해 또는 연속적 전달에 의해 약물을 제공하는 것은 더 높은 및 더욱 효과적인 치료적 용량으로 변화시키기 전에 약물의 내성을 허용할 수 있다.

[0171] 더 높은 용량 전달장치로 교체하기 전에 초기 장치가 제자리에 유지되는 시간에 대한 최적 시간이 약물에 대해 결정된다. 유사하게 삼투 전달장치의 이식전 주사에 의한 치료의 초기 단계가 지속적 시간에 대한 최적 시간이 결정된다. 예를 들어, 치료는 부작용의 발생률이 낮은 낮은 용량에서 시작된다 (예, 약 2 주, 약 3 개월, 약 6 개월, 약 9 개월, 약 1 년 동안). 대상이 그 용량에 적응한 뒤에, 더 높은 용량 전달장치가 이식되어 용량을 상승시킨다.

[0172] 대안적으로, 주사형으로 치료받은 대상이 이식형 삼투 전달장치로 확대된다. 이러한 용량 상승이 본원에서 제시된 데이타로부터 보여졌으며, 글루코스 조절 및 체중 감소에서 부가적 유익을 달성한다.

[0173] 초기 용량의 예는 약 1 mcg/일 내지 약 20 mcg/일의 전달에 뒤이어 약 5 mcg/일 내지 약 1,000 mcg/일로의 용량 상승을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0174] 바람직하게는, 인크레틴 모방체 용량의 상승은 하기를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다: 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 20 mcg/일; 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 40 mcg/일; 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 60 mcg/일; 약 10 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일; 약 20 mcg/일에 뒤이어 약 40 mcg/일; 약 20 mcg/일에 뒤이어 약 60 mcg/일; 약 20 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일; 약 40 mcg/일에 뒤이어 약 60 mcg/일; 약 40 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일; 및 약 60 mcg/일에 뒤이어 약 80 mcg/일. 하나의 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 더 낮은 용량 삼투 전달장치 및 하나 이상의 더 높은 용량 삼투 전달장치를 포함하는 키트 및 키트의 제조 방법을 포함한다 (더 낮은 및 더 높은 용량은 키트 내의 다른 장치에 상대적임). 이러한 키트는 임플란터 (implanter), 리도카인, 및 무균 영역/공급물을 임의로 포함할 수 있다.

[0175] 일반적으로, 용량 상승은 인크레틴 모방체의 낮은 용량, 예를 들어, 약 1 mcg/일 내지 약 30 mcg/일로부터, 낮은 용량보다 더 높은 용량 약 80 mcg/일로이다.

[0176] 또다른 양상에서, 본 발명은 인크레틴 모방체를 사용하여 인슐린 분비의 실질적 증가 없이 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 양상의 바람직한 구현예에서 인크레틴 모방체는 엑세나티드이다. 본원에서 기술된 연구 과정에서 수득된 데이타는 엑세나티드의 연속적 전달의 더 높은 용량 (예, 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일) 에서, 인슐린 생산 증가의 부재 하에 당뇨병의 효과적 치료가 달성되었음을 입증했다.

[0177] 인슐린 수준을 방사선면역검정에 의해 측정했다.

[0178] 또다른 양상에서, 본 발명의 방법은 일정 기간 동안 지속적 전달을 제공하는 데포 주사 (예, 폴리(락티드), 폴리(글리콜리드), 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(락트산-코-글리콜산) 및 그들의 블렌드 및 공중합체를 사용하여 제형화된 데포 주사) 와 함께 통상적으로 발생하는 실질적 초기 약물 급방출 (예, 데포 제형 중 총 약물의 약 5% 내지 데포 제형 중 총 약물의 약 1% 의 초기 약물 급방출) 없이 약물,

예, 인크레틴 모방체의 투여를 허용한다.

[0179] 추가의 양상에서 본 발명은 인크레틴 모방체, 예를 들어, 엑세나티드를 연속적으로 전달하는 것을 포함하는, 1일 2회 1일 주사를 사용하여 달성될 수 있는 것보다 더 짧은 기간 내에 (예 1-5 일 내에) 혈장 혈액 글루코스를 더 크게 감소시키는 방법에 관한 것이다. 하나의 구현예에서, 연속적 전달이 이식형 삼투 전달장치의 사용에 의해 달성된다.

[0180] 본 발명의 또다른 이점은 약물을 연속적으로 전달하고, 임의의 이유로, 예를 들어, 심근경색증, 임신, 췌장염 또는 의심되는 췌장염, 응급 의료 관리 (예, 약물 요법의 종결), 또는 유해 약물 반응의 경우, 약물 전달을 신속히 종결시키는 전달장치를 제거하는 능력이다.

[0181] 본 발명은 주사형 인크레틴 모방체에 대한 충족되지 않은 필요에 독특하게 접근한다. 예를 들어, 1일 2회 주사형 엑세나티드의 하나의 결점은 대상 중 65% 초과가 치료되지 않거나 HbA1c 치료 목적에서 유지되는 것이다.

[0182] 1일 2회 주사형 엑세나티드의 또다른 단점은 이들 대상 중 65% 초과가 주사 치료 일정을 엄수하려고 시도할 때 6-12 개월 내에 순응하지 않게 변한다는 점이다. 또한, 1일 2회 주사형 엑세나티드로 치료되는 대상의 65%가 과체중이고 지속적 체중 감소가 필요하다.

[0183] 본원에서 기술된 실험 (예, 실시예 3) 은 본 발명에 의해 제시된 바와 같이 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법 및 그 방법에 사용하기 위한 인크레틴 모방체를 포함하는 삼투 장치가 목적 용량에서 대상의 지속적 치료, 치료에 대한 완전한 대상 순응도, 및 지속적 체중 감소를 제공함을 입증했다. 통상적으로 목적 용량은 치료적 농도에서 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달을 대상에게 제공한다.

[0184] 본원에서 실시예 부분에서 제시된 데이타는 본 발명이 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 치료적 농도에서의 인크레틴 모방체의 실질 항정상태 전달이 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하, 약 6 일 이하, 약 5 일 이하, 약 4 일 이하, 약 3 일 이하, 바람직하게는 약 2 일 이하, 더욱 바람직하게는 약 1 일 이하의 기간 내에 달성되는 방법 및 그 방법에 사용하기 위한 인크레틴 모방체를 포함하는 삼투 장치를 제공함을 입증한다.

[0185] 상기 데이타는 또한 본 발명이 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 이식전 공복 혈장 글루코스 농도에 비해, 공복 혈장 글루코스 농도의 유의한 감소가 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하, 약 6 일 이하, 약 5 일 이하, 약 4 일 이하, 약 3 일 이하, 바람직하게는 약 2 일 이하, 더욱 바람직하게는 약 1 일 이하의 기간 내에 달성되는 방법 및 그 방법에 사용하기 위한 인크레틴 모방체를 포함하는 삼투 장치를 제공함을 입증한다.

[0186] 상기 데이타는 또한 본 발명이 연속적 전달의 종결후 약물의 약 6 반감기 미만 내에, 연속적 전달의 종결후 약물의 약 5 반감기 내에, 연속적 전달의 종결후 약물의 약 4 반감기 내에, 또는 연속적 전달의 종결후 약물의 약 3 반감기 내에, 연속적 전달의 종결후, 대상의 혈액 샘플 중 인크레틴 모방체의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록, 연속적 전달을 종결시키는 능력을 제공함을 입증한다. 또한, 상기 데이타는 인크레틴 모방체의 연속적 전달에 의하는 치료가 주사에 의한 치료보다 HbA1c 를 더 양호하게 감소시켰음을 보여준다.

[0187] 또한, 상기 데이타는 본원에서 기술된 바와 같은 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법 및 그 방법에 사용하기 위한 인크레틴 모방체를 포함하는 삼투 장치가 인크레틴 모방체의 용량 상승에 대한 내성을 인크레틴 모방체의 주사에 비해 개선시킴을 설명한다.

[0188] 또한, 본원에서 제시된 이들 데이타는 치료된 대상의 보고된 삶의 질의 면에서 주사를 통한 인크레틴 모방체 투여 동안 본 발명의 이식된 삼투 전달장치의 유의한 이점을 입증한다.

[0189] 아래 기술된 비교 데이타는 메트포르민 요법과 조합된 본 발명의 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법 및 그 방법에 사용하기 위한 인크레틴 모방체를 포함하는 삼투 장치를 사용한 치료 결과가 다른 치료 방법에 비해 우수함을 입증한다. 상기 다른 치료 방법은 엑세나티드의 1일 2회 주사, 엑세나티드의 1주 1회 주사, 리라글루티드의 1일 1회 주사, 타스포글루티드의 1주 1회 주사, 시타글립틴의 1일 1회 경구 투여, 및 피오글리타존의 1일 1회 경구 투여를 포함한다.

[0190] 요약하면, 본원에서 기술된 바와 같은 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법 및 그 방법에 사용하기 위한 인크레틴 모방체, 예를 들어, 엑세나티드를 포함하는 삼투 장치는 효과적 치료에 대한 새로운 표준을 제공한다. 본 발명은 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP-4) 저해제 (예, 시타글립틴), 티아졸리딘디온 (TZD) (예,

피오글리타존), 다른 주사형 인크레틴 모방체 (예, 리라글루티드 및 타스포글루티드), 및 엑세나티드의 1일 2회 또는 1주 1회 주사의 사용에 비해, 우수한 HbA1c 감소, 개선된 체중 감소, 및 완전한 순응도, 뿐만 아니라 장기적 혈당 조절을 제공한다. 또한, 본 발명은 셀프-주사가 요구되지 않으므로 더 나은 인크레틴 모방체 치료 내성을 제공하고, 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법 및 그 방법에 사용하기 위한 인크레틴 모방체를 포함하는 삼투 장치는 위장 내성을 개선시킨다.

[0191] **실험**

[0192] 하기 실시예는 당업자에게 본 발명의 실시 방법에 대한 완전한 공개 및 설명을 제공하기 위한 것이며, 본 발명자들이 발명으로 간주하는 범위를 한정하려는 것이 아니다. 사용된 숫자 (예, 양, 농도, 퍼센트 변화 등)의 정확성을 보장하기 위해 노력했으나, 일부 실험적 오류 및 편차가 설명될 것이다. 다르게 명시되지 않는 한, 온도는 섭씨 온도이며, 압력은 대기압 수준이다.

[0193] 본 발명의 방법을 실시하는데 사용된 조성물은 제약품에 요구되는 함량 및 순도 조건을 만족시킨다. 인크레틴 모방체를 포함하는 현탁액 제형의 추가적 예를 미국 특허 공개 번호 2006/0193918, 2008/0260840, 및 2010/0092566 에서 찾을 수 있다.

[0194] 실시예 1

[0195] 전형적 삼투 전달장치의 설명

[0196] 용매/중합체 비히클에 현탁된 엑세나티드 입자를 포함하는 현탁액 제형을 제 2 형 당뇨병의 치료를 위해 개발했다. 엑세나티드를 연속적이고 일정한 속도로 전달하는 피하 이식용 DUROS® 장치에 현탁액 제형을 로딩했다.

[0197] 도 4 는 본 발명의 실시에 유용한 DUROS® 전달 시스템의 예를 도시한다. 도 4 에서, 삼투 전달장치 (10)이 저장소 (12) 를 포함하는 것으로 보인다. 피스톤 어셈블리 (14) 가 저장소의 관강에 위치하고 관강을 두 개의 체임버로 나눈다. 이 예에서, 체임버 (16) 은 유익제 제형을 함유하고, 체임버 (20) 은 삼투제 제형을 함유한다. 삼투제 제형을 함유하는 체임버 (20) 에 인접한, 저장소의 제 1 단부에 반투막 (18) 이 위치한다. 약물을 포함하는 현탁액 제형을 함유하는 체임버 (16) 에 인접한, 저장소 (12) 의 제 2 단부에 확산 조절기 (22) 가 맞물림 관계로 위치한다. 확산 조절기 (22) 는 전달 오리피스 (24) 를 포함한다. 확산 조절기 (22) 는 전달 오리피스를 갖는 임의의 적합한 유동 장치일 수 있다. 이 구현예에서, 저장소 (12) 의 내면에 형성된 나사산 (28) 과 나사산을 갖는 확산 조절기 (22) 사이에 유동로 (26) 가 형성되어 있다.
대안적 구현예에서, 확산 조절기는, 예를 들어, (ⅰ) 개구부를 통해 가압 장착 (또는 마찰 장착) 되어 저장소의 매끄러운 내면과 접촉하거나, (ⅱ) 개구부에 위치하도록 구성 및 배열된 외부 쉘, 외부 쉘에 삽입된 내부 코어, 및 외부 쉘과 내부 코어 사이에 한정된 나선형 유체 채널을 갖는 2 개의 부품을 포함할 수 있다 (예, 미국 특허 공개공보 번호 2007/0281024).

[0198] 반투막 (18) 을 통해 유체가 체임버 (20) 내로 흡수된다. 체임버 (16) 으로부터 유익제 제형이 확산 조절기 (22) 내의 전달 오리피스 (24) 를 통해 제공된다. 피스톤 어셈블리 (14) 가 저장소 (12) 의 내벽에 밀착되어, 체임버 (20) 내의 삼투제 제형과 반투막 (18) 을 통해 흡수되는 유체를, 체임버 (16) 내의 유익제 제형으로부터 단리시킨다. 항정상태에서, 반투막 (18) 을 통해 외부 유체가 체임버 (20) 내로 흡수되는 속도에 상응하는 속도로, 확산 조절기 (22) 내의 전달 오리피스 (24) 를 통해 현탁액 제형이 방출된다. 즉, DUROS® 전달장치는 삼투 원리에 기초하여 소정의 속도로 약물을 방출한다. 장치 외부의 유체는 반투막을 통해 직접 DUROS® 전달장치의 삼투 엔진 내로 들어가서 이를 팽창시켜, 느리고 일정한 이동 속도로 피스톤을 구동한다.
피스톤의 운동은 확산 조절기의 오리피스를 통해 약물 제형이 방출되게 한다.

[0199] 반투막 (18) 은 저장소 (12) 의 내면에 밀착되어 탄력적으로 맞물려 있는 플러그 형태일 수 있다. 도 4 에서, 반투막 (18) 은 반투막 (18) 을 저장소 (12) 의 내면과 마찰적으로 맞물리게 하는 리지 (ridge) 를 갖는 것으로 보인다.

[0200] 이러한 DUROS® 전달장치는 일정한 속도에서 엑세나티드의 영차, 연속적, 및 제어성 피하 전달을 허용하며, 이는 제 2 형 당뇨병의 치료법으로서 여러 이점을 제공한다; 예를 들어, 엑세나티드의 비교적 일정한 혈액 치료적 농도는 혈액 글루코스 농도를 더 양호하게 제어할 수 있고, 제 2 형 당뇨병을 불량하게 제어할 때 발생할 수 있는 속발 질환의 위험을 감소시킬 수 있다. 이러한 DUROS® 전달장치는 광범위한 용량에 대해 약 3 내지 약 12 개월의 치료 지속기간 동안 엑세나티드의 안정성을 보존한다.

[0201] 엑세나티드의 1일 또는 1일 2회 주사와는 달리, DUROS® 전달장치는 엑세나티드의 일정한 혈액 농도를 유지한다. 이는 특히 모든 식사 시간 동안 및 밤사이에 중요하다. DUROS® 전달장치는 대상의 부위에 대한 어떠한 작용도 요구하지 않으므로, 치료 순응도를 보장한다.

[0202] 또한, 이러한 DUROS® 전달장치는 엑세나티드의 1일 또는 1일 2회 주사 또는 엑세나티드의 데포 제형에 비해 안전하다는 이점을 가질 수 있다. 영차 전달은 통상적으로 1일 또는 1일 2회 주사시 관찰되는 빈번한 구역질과 같은 유해 반응과 연관되는 것 같은 엑세나티드의 고점 혈액 농도, 및 감소된 효능과 연관될 수 있는 저점 농도를 없앤다. 이러한 DUROS® 전달장치의 추가의 바람직한 특색은 유해 약물 반응 또는 치료를 중단해야 하는 임의의 사건 발생시 병원에서 신속하고 용이하게 제거되어 약물 투여를 종결시킬 수 있다는 점이다.

[0203] 실시예 2

[0204] 엑세나티드의 연속적 전달에 대한 제 1b 상 임상 시험 데이타

[0205] 제 1b 상 임상 시험을 3 개의 장소 및 총 44 명의 대상으로 다기관, 무작위배정, 개방표지 연구로서 디자인했다. 부적절하게 제어되는 제 2 형 당뇨병을 갖는 대상에서 엑센딘-4 의 아미노산 서열을 갖는 미변형 합성 엑세나티드의 DUROS® 전달장치 (ITCA 650) 를 통한 연속적 피하 전달의 안전성 및 내성을 평가하도록 제 1b 상 임상 시험을 디자인하고 수행했다. 이 연구에서, 삼투 전달장치를 복부 피부 밑 복부에 피하 이식했다.

[0206] 이 연구에서, 대상을 무작위배정하여 용량 10 mcg/일, 20 mcg/일, 40 mcg/일, 또는 80 mcg/일의 ITCA 650 를 수령하도록 했다. 4 개의 투여군 각각에 대해 1 군 당 10-12 명의 대상이 있었다. 치료는 28 일 동안이었고, 7-일 추적 기간이 있었다. 따라서, 이는 총 28 일의 치료에 해당하는 29-일 연구였다.

[0207] **A. 연구군의 인구통계자료**

[0208] 포함/배제 기준은 다음과 같았다: 대상은 연령이 30-70 세였고, 스크리닝에 앞서 6 개월 초과 동안 제 2 형 당뇨병을 갖는 것으로 진단되었다. 대상은 부적절하게 제어되는 제 2 형 당뇨병을 가졌지만, 식사 및 운동의 안정적 치료 요법을 단독으로 또는 메트포르민 단독요법, TZD 단독요법, 또는 메트포르민 + TZD 조합 요법과 조합하여 받았다. 대상의 헤모글로빈 A1c (HbA1c) 수준은 6.5% 이상 10% 이하였다. 대상의 공복 혈장 글루코스는 270 ㎎/dL 미만, 공복 C-펩티드는 0.8 ng/㎖ 초과였다.

[0209] 하기 4 개의 투여군을 조사했다: 제 1 군, 10 mcg/일 엑세나티드, DUROS® 전달장치에 의해 전달; 제 2 군, 20 mcg/일 엑세나티드, DUROS® 전달장치에 의해 전달; 제 3 군, 40 mcg/일 엑세나티드, DUROS® 전달장치에 의해 전달; 및 제 4 군, 80 mcg/일 엑세나티드, DUROS® 전달장치에 의해 전달.

[0210] 연구군의 인구통계자료가 표 1 에 제시되어 있다.

[0211] **표 1**

[0212]

	제 1 군	제 2 군	제 3 군	제 4 군
연령 (세) 평균 범위	 56.4 44-68	 57.4 47-70	 52.1 37-67	 56.7 49-63
성별 (M/F)	8/4	7/4	4/6	7/4
체중 (kg) 평균 범위	 95.7 75.5-130.2	 94.3 55.7-120.4	 88.5 56.1-125.8	 89.5 58.1-130.3
HbA1c (%) 평균 범위	 7.7% 6.5-10.2	 7.9% 6.7-9.8	 7.4% 6.5-9.4	 7.4% 6.6-9.4
사전 치료 식사 & 운동 메트포르민 메트포르민 + TZD	 8.3% 91.7%	 90.9% 9.1%	 20.0% 80.0%	 36.4% 45.4% 18.2%

[0213] 연구 대상의 성향이 표 2 에 제시되어 있다.

[0214] **표 2**

	제 1 군	제 2 군	제 3 군	제 4 군
n	12	11	10	11
연구 완료	11 (92%)	11 (100%)	10 (100%)	7 (64%)
중단한 대상	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (36%)
유해 사건	1	0	0	1
동의 철회	0	0	0	3

[0215]

[0216] **B. 약역학적 데이타**

[0217] DUROS® 전달장치에 의해 전달되는 엑세나티드의 연구로부터 하기 약역학적 측정 데이타를 수득했다.

[0218] 표 3 에 제시된 바와 같이 20 mcg/일 군, 40 mcg/일 군, 및 80 mcg/일 군에서 공복 혈장 글루코스 (표준 방법에 의해 측정됨) 가 치료의 개시 (즉, DUROS® 전달장치의 이식) 후 24 시간 내에 감소했고 (도 1), 기준선으로부터 종점까지 유의하게 상이했다. 표 3 에, 삼투 전달장치를 사용하는 엑세나티드의 연속적 피하 전달의 무작위배정, 개방표지 29-일 연구로부터의 데이타가 제시되어 있다. 표 3 은 10 mcg/일, 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 관한 28-일 치료의 종료시 공복 혈장 글루코스 농도의 변화를 보여준다. 표에서 평균 값이 mg/dL 단위로 제시되어 있다. 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 관한 공복 혈장 글루코스 농도의 감소는 통계적으로 유의했다.

[0219] 따라서, 하나의 구현예에서, 본 발명은 엑세나티드의 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 치료적 농도에서의 엑세나티드의 실질 항정상태 전달이 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하, 바람직하게는 약 2 일 이하, 더욱 바람직하게는 약 1 일 이하의 기간 내에 달성되는 방법 및 그 방법에서 사용하기 위한 엑세나티드를 포함하는 삼투 장치장치에 관한 것이다. 관련 구현예에서 본 발명은 대상 내에 삼투 전달장치의 이식후 약 7 일 이하, 바람직하게는 약 2 일 이하, 더욱 바람직하게는 약 1 일 이하의 기간 내에 공복 혈장 글루코스 농도를 이식전 공복 혈장 글루코스 농도에 비해 유의하게 감소시킨다.

[0220] **표 3**

	평균 ± S.D.	p-값
10 mcg/일	-5.6 ± 34.33	0.5175
20 mcg/일	-31.2 ± 24.20	0.0039
40 mcg/일	-42.0 ± 33.16	0.0003
80 mcg/일	-28.8 ± 32.25	0.0014

[0221]

[0222] 표 4 에 제시된 바와 같이 20 mcg/일, 40 mcg/일 및 80 mcg/일에서 DUROS® 전달장치에 의해 전달되는 엑세나티드에 의한 치료는 사전치료로부터 종점까지 2-시간 식후 글루코스의 평균을 임상적으로 그리고 유의하게 감소시켰다. 명백한 용량-반응 관계가 관찰되었다. 2-시간 식후 글루코스의 감소를 표준 방법에 의해 측정했다. 표 4 에서 데이타는 10 mcg/일, 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 관한 28-일 치료의 종료시 2-시간 식후 글루코스 농도의 변화를 보여준다. 표에서 평균 값이 mg/dL 단위로 제시되어 있다. 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 관한 2 시간 식후 글루코스 농도의 감소는 통계적으로 유의했다.

[0223] **표 4**

	평균 ± S.D.	p-값
10 mcg/일	-16.3 ± 24.78	0.1699
20 mcg/일	-34.7 ± 32.39	0.0135
40 mcg/일	-47.1 ± 70.45	0.0012
80 mcg/일	-69.6 ± 44.35	<0.0001

[0224]

[0225] 20 mcg/일 군, 40 mcg/일 군, 및 80 mcg/일 군에서 글루코스 AUC (곡선 아래 면적) 및 사전치료 동안 종점의 비율은 기준선 AUC 와 유의하게 상이했다; 10 mcg/일 용량에서 이들 파라미터가 감소하는 경향이 있었다. AUC

계산을 표준 방법에 의해 수행했다.

[0226] DUROS® 전달장치의 이식후, 24-48 시간 내에 엑세나티드 혈장 농도가 항정상태 노출 농도로 상승했고, 치료기간 동안 유지되었다 (도 2). DUROS® 전달장치의 제거 후, 24 시간 내에 엑세나티드 농도가 탐지불가능한 농도로 하락했다 (도 2). 엑세나티드를 방사선면역검정을 사용하여 탐지했다. 따라서, 하나의 구현예에서, 본 발명은 연속적 전달의 종결후 약 72 시간 미만, 바람직하게는 약 24 시간 미만 내에 대상의 혈액 샘플 중 엑세나티드의 농도가 실질적으로 탐지불가능하도록 연속적 전달을 종결시키는 능력을 제공하는, 엑세나티드의 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법 및 그 방법에서 사용하기 위한 엑세나티드를 포함하는 삼투 장치에 관한 것이다.

[0227] 모든 치료군에서 HbA1c (표 5 에 제시됨) 및 프룩토사민 수준은 기준선으로부터 종점까지 유의하게 상이했다. HbA1c 및 프룩토사민 측정을 표준 방법에 의해 수행했다. 표 5 에, 삼투 전달장치를 사용하는 엑세나티드의 연속적 피하 전달의 무작위배정, 개방표지 29-일 연구로부터의 데이타가 제시되어 있다. 표 5 는 10 mcg/일, 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 관한 제 29 일에서의 HbA1c 의 변화를 보여준다 (연구의 제 1 일, 즉, 연속적 전달의 개시에 대한 변화). 표에서 평균 값은 HbA1c 의 변화 ± 표준 편차 (S.D.) 이다. 모든 삼투 장치 (즉, 10 mcg/일, 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치) 에 관한 HbA1c 의 감소는 통계적으로 유의했다.

[0228] **표 5**

[0229]

용량	HbA1c 의 평균 변화 ± S.D.	p-값
10 mcg/일	-0.54 ± 0.39	0.0010
20 mcg/일	-0.62 ± 0.31	<0.0001
40 mcg/일	-0.45 ± 0.31	0.0013
80 mcg/일	-0.73 ± 0.36	0.0018

[0230] 체중이 모든 치료군에서 감소했고, 80 mcg/일 군에서 기준선으로부터 종점까지 유의하게 상이했다 (표 6). 표 6 에, 삼투 전달장치를 사용하는 엑세나티드의 연속적 피하 전달에 관한 무작위배정, 개방표지 29-일 연구로부터의 데이타가 제시되어 있다. 표 6 은 10 mcg/일, 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일을 전달하는 삼투 장치에 관한 28-일 치료의 종료시 체중의 변화를 보여준다. 표에서 평균 값이 킬로그램 (kg) 으로 제시되어 있다.

[0231] **표 6**

[0232]

용량	평균 ± S.D.	p-값
10 mcg/일	-0.27 ± .91	0.3415
20 mcg/일	-0.28 ± 1.51	0.5485
40 mcg/일	-1.13 ± 1.60	0.0524
80 mcg/일	-3.09 ± 2.13	0.0086

[0233] 위장 유해 사건 (구역 및 구토) 에 관하여 명백한 용량-반응 관계가 존재했지만, 이들 효과는 장치(들)의 이식후 조기에 발생했고 대부분의 대상에서 제 1 주 내에 약화되었다. 개별 대상의 구역 대 시간에 관한 데이타가 도 3 에 제시되어 있다.

[0234] 요약하면, DUROS® 전달장치를 사용하여 용량 10, 20, 및 40 mcg/일에서 전달되는 엑세나티드에 의한 요법은 28 일의 치료 동안 잘 관용되었다. 엑세나티드의 항정상태 농도가 신속히 달성되었고 치료 과정 동안 유지되었다. DUROS® 전달장치의 제거로 치료가 신속히 종결되었고, 24 시간 내에 엑세나티드 농도가 탐지불가능한 농도로 하락했다. 20, 40, 80 mcg/일 용량 군에서 1-5 일 내에 공복 혈장 글루코스 및 2-시간 식후 글루코스의 유의한 감소가 관찰되었고, 28-일 치료기간 동안 유지되었다. 모든 치료군에서 HbA1c 의 유의한 감소가 관찰되었다. 모든 치료군에서 체중이 감소했다.

[0235] 10 mcg/일, 20 mcg/일, 40 mcg/일, 및 80 mcg/일을 제공하는 DUROS® 전달장치에 의한 제 2 형 당뇨병을 갖는 대상의 치료는 안전했고 잘 관용되었다; 안전성, 바이탈 사인, 또는 신체검사 결과에서 임상적으로 유의한 치료-연관 경향이 관찰되지 않았다. 위장 유해 사건 (구역 및 구토) 에 관하여 명백한 용량-반응 관계가 존재했지만, 이들 효과는 장치(들)의 이식후 조기에 (제 1 주 내에) 발생한 것으로 보였고 시간이 흐르면서 약화되는

경향이 있었다.

[0236] 이들 데이타는 엑세나티드를 연속적으로 전달하는 DUROS® 전달장치가 하기 유익을 제공했음을 입증했다: 글루코스의 매우 효과적인 제어; 부작용의 빈도, 중증도, 및 지속성의 감소; 셀프-주사에 대한 필요의 제거; 유의한 체중 감소; 및 처방된 요법에 대한 100% 순응도. 이들 장치에 의한 제 2 형 당뇨병의 치료에 관한 추가의 이점은 이식후 대상에서 엑세나티드의 항정상태 치료적 농도를 신속히 달성하는 능력; 엑세나티드의 장기적 항정상태 전달을 제공하는 능력; 공복 혈장 글루코스 농도를 (삼투 장치의 이식전 공복 혈장 글루코스 농도에 비해) 유의하게 감소시키는 능력; 및 원하는 경우 치료를 신속히 종결시키는 능력이었다.

[0237] 실시예 3

[0238] 엑세나티드의 연속적 전달에 관한 제 2 상 임상 시험 데이타

[0239] 제 2 상 임상 시험을 50 개의 장소 및 총 155 명의 대상으로 다기관 무작위배정, 개방표지 연구로서 디자인했다. 부적절하게 제어되는, 메트포르민-치료된 제 2 형 당뇨병을 갖는 대상에서 엑센딘-4 의 아미노산 서열을 갖는 미변형 합성 엑세나티드의 DUROS® 전달장치 (ITCA 650) 를 통한 연속적 피하 전달에 의하는 치료의 효능, 안전성 및 내성을 엑센딘-4 의 아미노산 서열을 갖는 미변형 합성 엑세나티드의 1일 2회 주사와 비교하기 위해 제 2 상 연구를 디자인하고 수행했다. 이 연구에서, 대상을 초기에 무작위배정하여 12 주 동안 20 또는 40 mcg/일의 ITCA 650, 또는 4 주 동안 5 mcg BID 에서 1일 2회 (BID) 엑세나티드 주사에 뒤이어 8 주 동안 10 mcg BID 를 수령하도록 했다. 이어서, 대상을 무작위배정하여 부가적 12 주 동안 20, 40, 60 또는 80 mcg/일의 ITCA 650 을 수령하도록 했다. 이 연구에서, 삼투 전달장치 (ITCA 650) 를 복부 피부 밑의 복부에 피하 이식했다.

[0240] 다음과 같이 3 개의 군 각각에 대해 1 군 당 대략 50 명의 대상이 존재했다: 제 1 군, 본 발명의 이식된 삼투 전달장치에 의해 20 mcg/일을 전달하여 치료한 군; 제 2 군, 본 발명의 이식된 삼투 전달장치에 의해 40 mcg/일을 전달하여 치료한 군; 및 제 3 군, 4 주 동안 5 mcg BID 에 뒤이어 8 주 동안 10 mcg BID 에서 1일 2회 엑세나티드 주사에 의해 치료한 군. 연구 디자인의 개요가 도 5 에 제시되어 있다. 도면에 나타난 바와 같이 연장기 (extension phase) 는 제 13-24 주였고, 군을 엑세나티드의 연속적 전달에 대해 1 : 1 무작위배정했다. 각 대상에 대한 연장기의 시작시, 임의의 이식된 삼투 전달장치를 제거하고, 배정된 용량에서 엑세나티드를 연속적으로 전달하는 삼투 전달장치를 이식했다. 예를 들어, 대상이 초기에 제 1 군에서 20 mcg/일에서 엑세나티드의 연속적 전달에 의해 치료되고 용량 60 mcg/일로 증가되는 경우, 연장기의 시작시 20 mcg/일을 전달하는 삼투 장치를 제거하고 60 mcg/일을 제공하는 새로운 장치를 이식했다. 초기에 주사에 의해 치료되는 대상의 경우, 연장기의 시작시 주사를 중단하고 삼투 전달장치를 이식했다. 연구를 2010 년 7 월 15 일에 완료했다.

[0241] 따라서, 제 2 상 연구의 결과로 제 2 형 당뇨병에서 13-24 주 치료기간 동안 엑세나티드의 연속적 전달 대 엑세나티드 1일 2회 주사를 사용하는 치료의 안전성 및 효능을 평가할 수 있다. 또한, 이 연구로 엑세나티드의 연속적 전달에 의하는 치료 용량 상승 및 대상을 엑세나티드 1일 2회 주사에 의한 치료로부터 연속적 전달에 의하는 치료로 이행시키는 능력을 평가할 수 있다.

[0242] **A. 연구군의 인구통계자료**

[0243] 포함/배제 기준은 다음과 같았다. 대상의 연령은 18-70 세였고, 스크리닝에 앞서 6 개월 초과 동안 제 2 형 당뇨병을 갖는 것으로 진단되었다. 대상은 부적절하게 제어되는 제 2 형 당뇨병을 가졌으나, 식사 및 운동의 안정적 치료 요법을 단독으로 또는 메트포르민 단독요법과 조합하여 받았다. 대상의 HbA1c 수준은 7.0% 이상 10% 이하였다. 대상의 공복 혈장 글루코스는 240 mg/dL 미만이고, 체/질량 지수 (BMI) 는 40 kg/m^2 이하였다.

[0244] 연구군의 인구통계자료가 표 7 에 제시되어 있다.

[0245] 표 7

	제 1 군	제 2 군	제 3 군
N (샘플 크기)	51	51	53
연령 (세)	54.0	53.3	53.8
성별 (M/F)	25/26	23/28	29/24
당뇨병의 지속기간 (년)	6.2	8.4	5.2
HbA1c (%)	7.9	8.0	8.0
체중 (kg)	93.5	91.5	93.4
BMI (kg/m^2)	33.5	31.8	33.0

[0246]

[0247] 연구 중인 대상의 12 주에서의 성향이 표 8 에 제시되어 있다.

[0248] 표 8

	제 1 군	제 2 군	제 3 군	합계
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
무작위배정 및 치료	51	51	53	155
치료 완료	47 (92.2)	48 (94.1)	47 (88.7)	142 (91.6)
조기 철회	4 (7.8)	3 (5.9)	6 (11.3)	13 (8.4)
동의 철회	2 (3.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	5 (3.2)
유해 사건	1 (2.0)	2 (3.9)	2 (3.8)	5 (3.2)
기타	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	3 (1.9)

[0249]

[0250] B. 약역학적 데이타

[0251] (i) 제 12 주에서의 데이타

[0252] 엑세나티드의 이러한 제 2 상 임상 연구로부터 하기 약역학적 측정 데이타를 수득했다.

[0253] 12 주의 치료 후 HbA1c 의 변화가 표 9 에 제시되어 있다.

[0254] 표 9

	샘플 크기	기준선 HbA1c%	제 12 주 HbA1c%	HbA1c의 변화
제 1 군	n=47	7.90	6.94	-0.96*
제 2 군	n=47	8.00	6.96	-1.04*
제 3 군	n=47	8.01	7.19	-0.82*

[0255]

[0256] * 기준선에 대해 $p<0.001$

[0257] 이들 데이타는 12 주의 치료 후 모든 군에서 기준선으로부터 종점까지 HbA1c 가 감소했음을 입증했다. 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료 (제 1 군 및 제 2 군) 가 주사에 의하는 엑세나티드 치료 (제 3 군) 보다 HbA1c 를 더 양호하게 감소시켰다. 12 주에서 기준선에 대한 HbA1c 의 감소는 모두 통계적으로 상이했으나; 서로 간에는 그러하지는 않았다. 연구는 군들 사이의 차이점을 탐지하도록 수행되지 않았다.

[0258] 데이타의 추가의 분석은 삼투 전달장치로부터 엑세나티드의 연속적 전달을 이용하는 본 발명의 방법으로 치료될 때 1일 2회 주사에 비해 더 높은 백분율의 대상이 12 주에서 HbA1c 7% 이하 및 6.5% 이하에 도달했음을 보여줬

다 (표 10).

[0259] **표 10**

[0260]

	대상 (총 대상 중 7% 이하인 대상)	퍼센트	대상 (총 대상 중 6.5% 이하인 대상)	퍼센트
제 1 군	47명 중 30명	64	47명 중 15명	32
제 2 군	47명 중 32명	68	47명 중 12명	26
제 3 군	47명 중 24명	51	47명 중 8명	17

[0261] 체중이 모든 치료군에서 감소했고, 12 주의 치료 후 모든 군에서 기준선으로부터 종점까지 유의하게 상이했다 (표 11).

[0262] **표 11**

[0263]

	대상	평균 체중 감소 (kg)	퍼센트 변화 (%)
제 1 군	n=47	-0.8 ± 2.4**	-0.9 ± 2.7
제 2 군	n=48	-2.0 ± 3.0*	-2.6 ± 3.5
제 3 군	n=47	-1.3 ± 2.5*	-1.5 ± 2.8

[0264] * 기준선에 대해 $p<0.001$ ** 기준선에 대해 $p<0.05$

[0265] 위장 유해 사건 (구역 및 구토) 에 관하여 명백한 용량-반응 관계가 존재했지만, 이러한 효과는 장치(들)의 이식후 조기에 발생했고, 통상적으로 대부분의 대상에서 수주 내에 약화되었다 (도 6). 도 6 에서, 1일 2회 주사의 용량이 5 mcg/일에서 10 mcg/일로 증가되었을 때, 초기 치료 용량 수준의 경우보다 높게 구역의 발생률이 증가되어 유지됨을 알 수 있다. 이 결과는 연속적 전달의 경우의 데이타가 시간의 흐름에 따라 전반적으로 구역의 발생률이 감소되는 경향을 보이는 것과 대조적이다.

[0266] 도 6 을 참고하면, 엑세나티드 주사의 경우 시작 용량 5 mcg BID 에서 구역의 초기 빈도는 20% 초과였다. 4 주에 용량이 10 mcg BID 로 증가되었을 때, 구역의 빈도는 다시 20% 초과로 증가되어 그 빈도에서 12-주의 나머지 기간 동안 지속되었다.

[0267] 20 mcg/일에서 연속적 전달에 의하는 치료의 경우, 구역의 초기 빈도는 약 25% 였고, 매주 점차적으로 감소했다. 첫번째 4 주 동안, 2 배의 양의 엑세나티드가 전달되었음에도 불구하고 구역의 빈도가 엑세나티드 주사와 유사했다. 제 6 주 이래, 구역의 빈도가 계속 하락했고 제 12 주 말에 10% 미만이었다. 구역의 지속기간은 20 mcg/일 연속적 전달 군에서 구역의 평균 지속기간 17 일로, 엑세나티드 주사의 경우의 47.7 일에 비해 훨씬 짧았다.

[0268] 연속적 전달에 의해 투여된 더 높은 용량 40 mcg/일에서, 구역의 빈도는 엑세나티드 주사에 비해 더 높았지만, 대상이 수령한 엑세나티드의 양이 엑세나티드 주사의 양의 2 배였음에도 제 6 주 이래 유사한 빈도로 하락했다. 대부분의 구역이 경도 내지 중등도였다.

[0269] 도 6 에서의 데이타는 삼투 전달장치로부터의 연속적 전달에 의하는 20 mcg/일의 전달이 12-주 치료기간 동안 구역 증상을 지속적으로 개선시켰음을 입증한다. 또한, 상기 데이타는 일정 기간 동안 삼투 전달장치로부터의 연속적 전달에 의하는 40 mcg/일의 전달이 더 낮은 용량의 엑세나티드 1일 2회 주사보다 큰 구역을 초래하지 않음을 입증한다. 이들 데이타는 엑세나티드의 1일 2회 주사에 비해 연속적 전달을 이용하는 엑세나티드 치료의 개선된 내성을 보여준다. 따라서, 하나의 구현예에서, 본 발명은 엑세나티드의 용량 상승에 대한 내성을 개선시키는, 엑세나티드의 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법 및 그 방법에서 사용하기 위한 엑세나티드를 포함하는 삼투 장치에 관한 것이다.

[0270] 또한, 인증된 DM-SAT 삶의 질 설문조사 (Anderson, RT 등, Diabetes Care 32:51 (2009)) 를 이용하여 기준선 및 제 8 주에서 연구 대상들의 삶의 질을 평가했다. 16 개의 기준을 조사하여 대상이 스스로 점수 0-10 에서 점수를 매겼다. 16 개의 기준으로부터 수득된 종합 총 점수 및 모든 치료 지류 (arm) (n~50 대상/지류)에 걸쳐 기준선으로부터의 변화를 비교했다. 또한, 16 개의 기준을 웰빙, 생활방식, 의료 통제 및 편의의 4 개의 하위척도에 의해 분류했다.

[0271] 도 7 에 제시된 데이타는 전반적 QOL 평가의 기준선으로부터 제 8 주까지의 퍼센트 변화를 보여준다. 도 7 에서 막대 그래프 위의 숫자는 각각 개선된 QOL 점수를 받은 수/안정적 QOL 점수를 받은 수/감소된 QOL 점수를 받은 수를 나타낸다: 제 3 군, 36/0/15; 제 1 군, 35/3/9; 제 2 군, 40/1/7. 이들 데이타는 엑세나티드가

1일 2회 주사에 의해 투여되었을 때 (제 3 군) 보다, 이식된 삼투 전달장치를 사용하여 20 mcg/일 (제 1 군) 및 40 mcg/일 (제 2 군) 의 연속적 전달에 의해 치료가 제공되었을 때, 평균적으로 대상이 엑세나티드 치료에 전반적으로 더 높은 QOL 평가를 내렸음을 나타낸다. 엑세나티드 주사 (제 3 군) 의 경우, QOL 개선은 10% 를 약간 초과했다. 제 1 군 및 제 2 군의 경우 QOL 개선은 20-30% 초과였다. 연속적 전달 군 (제 1 군 및 제 2 군) 보다 엑세나티드 주사 군 (제 3 군) 에서 더 많은 대상들이 QOL 감소를 보고했다. 이들 데이타는 치료된 대상에 대해 보고된 삶의 질의 면에서 주사를 통한 엑세나티드 투여보다 이식된 삼투 전달장치가 유의하게 유리함을 입증한다.

[0272] 또한, 제 8 주에 QOL 의 하위척도 분석을 수행했고, 기준선으로부터의 퍼센트 변화가 도 8 에 제시되어 있다. 도 8 에서, 막대가 군 번호, 즉, 각각 군 3, 1, 및 2 로 표지되어 있다. 이들 데이타는 대상이 웰빙, 의료 제어, 생활방식, 및 편의의 4 가지 하위척도 각각에 의해, 주사에 의한 엑세나티드 투여보다 삼투 펌프를 사용하는 엑세나티드의 연속적 전달이 일정하게 더 높은 QOL 을 제공하는 것으로 평가함을 보여줬다. 이들 데이타는 치료된 대상에 대해 보고된 4 가지 하위척도 각각의 삶의 질의 면에서 주사를 통한 엑세나티드 투여보다 이식된 삼투 전달장치가 유의하게 유리함을 입증한다.

[0273] 제 12 주에 엑세나티드의 연속적 전달에 의하는 치료가 엑세나티드의 주사에 의하는 치료보다 다른 파라미터들의 잠재적으로 유익한 변화를 초래했다. 예를 들어, 기준선으로부터 제 8 주까지의 저밀도 지질단백질 콜레스테롤 (LDL-C) 수치의 변화가 표 12 에 제시되어 있다.

[0274] **표 12**

[0275]

	기준선으로부터의 LDL 변화	퍼센트 변화
제 1 군	-4.8 mg/dL	-1.63
제 2 군	-5.4 mg/dL	-4.33
제 3 군	+1.2 mg/dL	15.26

[0276] LDL-C 는 20 및 40 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료의 경우 각각 4.8 및 5.4 mg/dL 로 감소했지만, 주사에 의하는 엑세나티드 치료의 경우 1.2 mg/dL 로 증가했다. 이들 데이타는 엑세나티드의 연속적 전달을 이용하는 치료가 1일 2회 주사보다 LDL-C 의 감소에 더욱 유리한 효과를 제공함을 입증했다.

[0277] 또한, 기준선으로부터 제 8 주까지의 앉은 상태 수축기 혈압 수치의 변화가 표 13 에 제시되어 있다.

[0278] **표 13**

[0279]

제 1 군	-3.6 mmHg
제 2 군	-6.8 mmHg
제 3 군	-4.2 mmHg

[0280] 수축기 혈압은 20 및 40 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료의 경우 각각 3.6 및 6.8 mmHg 로 감소했고, 주사에 의하는 엑세나티드 치료의 경우 4.2 mmHg 로 감소했다. 이들 데이타는 엑세나티드의 연속적 전달 및 1일 2회 주사를 사용하는 치료 방법 모두가 수축기 혈압의 감소에 유사한, 유리한 효과를 제공함을 입증했다.

[0281] **(ii) 제 20 주에서의 데이타**

[0282] 제 20 주에서의 대상 상태에 대한 연장기 데이타가 도 9 에 제시되어 있다. 제 13-24 주 동안의 연장기에서, 각 치료군의 대상을 무작위배정하여 엑세나티드 20, 40, 60 또는 80 mcg/일의 연속적 전달을 수령하도록 했다. 치료의 제 20 주에서 HbA1c 의 퍼센트 변화가 표 14 에 제시되어 있다.

[0283] **표 14**

[0284]

무작위배정된 군으로 연속적 전달에 의해 전달된 용량	샘플 크기	기준선 HbA1c%	제 20 주 HbA1c%	HbA1c의 변화
20 mcg/일	n=17	7.88	7.03	-0.85
40 mcg/일	n=39	7.83	6.77	-1.06
60 mcg/일	n=35	8.06	6.79	-1.27
80 mcg/일	n=17	8.07	6.68	-1.39

[0285] 이들 데이타는 더 높은 용량 60-80 mcg/일의 연속적 전달로의 용량 상승이 기준선에 대한 더 큰 HbA1c 감소를 초래했음을 입증했다. 또한, 지속적 체중 감소가 관찰되었다.

[0286] 표 15 에 제시된 데이타는 제 20 주에 HbA1c 치료 목표에 도달한 대상을 보여준다. 이들 데이타는 무작위배정된 군에서 HbA1c 의 지속적 감소를 입증한다. 또한, 이들 데이타는 용량 상승으로 더 많은 대상이 HbA1c 치료 목표에 도달했음을 입증한다.

[0287] **표 15**

[0288]

	대상 (총 대상 중 7% 이하인 대상)	퍼센트	대상 (총 대상 중 6.5% 이하인 대상)	퍼센트
20 mcg/일	20명 중 10명	50%	20명 중 4명	20%
40 mcg/일	39명 중 31명	79%	39명 중 18명	46%
60 mcg/일	38명 중 28명	74%	38명 중 18명	47%
80 mcg/일	17명 중 13명	76%	17명 중 9명	53%

[0289] 요약하면, 이식형 삼투 전달장치를 사용하여 용량 20 및 40 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료가 12 주 동안 활발한 글루코스-저하 활성으로 잘 관용된다. HbA1c 는 용량 20 및 40 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료의 경우 각각 0.96% 및 1.04% 만큼 감소했고, 이에 비해 엑세나티드 주사의 경우 0.82% 감소했다. 엑세나티드 주사의 경우보다 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료의 경우 더 많은 대상이 HbA1c 치료 목표 7% 또는 6.5% 에 도달했다. 체중 감소가 모든 치료군에서 관찰되었다. 초기 4 주의 치료 동안 2 배 더 많은 엑세나티드를 수령했음에도 불구하고, 20 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료의 경우 첫 6 주 동안 구역이 점진적으로 감소했고, 이에 비해 주사에 의하는 엑세나티드 치료의 경우 제 4-12 주부터 구역이 주간 발생률 ≥ 20% 에서 지속되었다. 2 가지 용량의 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료가 엑세나티드 주사보다 8 주의 치료 후 수행된 QOL 설문조사의 모든 4 가지 하위척도 (웰빙, 의료 제어, 생활방식, 편의) 에서 그리고 전반적으로 더 양호하게 작용했다.

[0290] 또한, 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료의 경우 제 13 주에서의 용량 상승은 8 주의 요법 후 HbA1c 를 추가로 감소시켰다. 제 13-20 주부터 60 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료로 치료받은 대상은 HbA1c 가 기준선으로부터 1.27% 감소했다. 제 13-20 주부터 80 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료로 치료받은 대상은 HbA1c 가 기준선으로부터 1.39% 감소했다.

[0291] **(iii) 제 2 상 연구 완료시 최종 데이타**

[0292] 연구 완료시 대상의 전반적 성향이 표 16 에 제시되어 있다.

[0293] **표 16**

[0294]

	제 1 군 및 제 2 군	제 3 군
제 1-12 주		
완료율	93%	89%
구역으로 인한 철회	3.9%	5.7%
재무작위배정 이전의 철회	8.4%	6.4%
제 13-24 주		
완료율	95%	NA*
구역으로 인한 철회	<1%	NA*

[0295] *NA - 해당 없음

[0296] 표 16 에서, "제 1-12 주" 는 첫번째 치료기간 동안의 연구 성향을 나타낸다. 연속적 전달에 의하는 치료군 (제 1 군 및 제 2 군) 에서 완료율이 93% 로 매우 높았다. 구역으로 인해 제 1 군 및 제 2 군은 각각 2 명의 대상이 철회했고, 제 3 군은 3 명의 대상이 철회했다. 표 16 에서, "재무작위배정 이전의 철회" 는 대상

이 첫번째 12 주의 치료는 완료했으나, 12-주 연장기 치료기간을 계속하지 않기로 선택한 것이다. 이들 철회에 대한 구체적 이유는 제공되지 않았다.

[0297] 표 16 에서, "제 13-24 주" 동안 모든 대상이 이식된 삼투 전달장치로부터의 연속적 전달에 의해 치료되었다. 이러한 치료기간의 연구는 완료율이 매우 높았다. 구역으로 인해 오직 1 명의 대상이 철회했다. 이 대상은 엑세나티드 주사 후 60 mcg/일의 연속적 전달에 의하는 치료를 받았다. 이 대상은 5 일 동안 구역을 언급했고, 연구로부터 철회했다.

[0298] 제 13-24 주의 치료 동안 HbA1c 의 퍼센트 변화가 표 17 에 제시되어 있다.

[0299] **표 17**

[0300]

연속적 전달에 의해 전달된 용량 제 13-24 주 (mcg/일)	샘플 크기	기준선 HbA1c %	제 12 주 HbA1c %	제 24 주 HbA1c %	HbA1c 의 변화	HbA1c: ≤7%	≤6.5% 를 달성한 대상의 퍼센트
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%

[0301] * 기준선에 대해 $p<0.0001$

[0302] 표 17 에서, 제 12 주에 대해 제시된 데이타는 대상이 무작위배정 후 연장기 치료기간 (제 13-24 주) 으로 진입하기 전 치료의 개시 (기준선) 로부터 제 12 주 (첫번째 치료기간의 끝) 까지 HbA1c 값의 평균 변화를 보여준다 (참고, 도 5). 제 24 주에 대해 제시된 데이타는 명시된 용량의 연속적 전달에 의하는 치료 끝에 각각의 용량에 관한 HbA1c 의 변화를 보여준다. 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료 후, 제 24 주에 모든 치료군에서 HbA1c 가 추가로 감소했다. 이러한 HbA1c 감소는 모두 기준선에 대해 통계적으로 유의하고, 엑세나티드의 연속적 전달을 이용하여 HbA1c 를 지속적으로 감소시킬 수 있음을 입증한다. 2 개의 최고 용량 (즉, 60 mcg/일 및 80 mcg/일) 에 관한 2 개의 군 모두 변화가 1.3% 를 초과했으며, 이는 연속적 전달에 의하는 엑세나티드의 투여가 치료기간 동안 HbA1c 를 지속적으로 감소시켰음을 입증한다. HbA1c 가 7% 이하인 대상의 백분율은 모든 치료군의 양호한 치료 결과를 입증했으며, 더 높은 용량에서 최고이 개선 (60 mcg/일, 73%; 및 80 mcg/일, 79%) 이 보였다. 연구는 군들 사이의 차이점을 탐지하도록 수행되지 않았다.

[0303] HbA1c 의 감소 및 7% 이하의 HbA1c 를 달성한 대상의 퍼센트는 여러가지 상이한 용량에서 엑세나티드의 연속적 전달에 의하는 제 2 형 당뇨병 대상의 치료가 임상적으로 가치있음을 입증한다.

[0304] 엑세나티드 60 mcg/일의 연속적 전달을 수령한 대상에 대한 제 13-24 주의 HbA1c 데이타를 추가로 분석하여, 연장기 치료기간 시작시 초기 HbA1c 기준선이 높을수록, 연장기 치료기간 말에 HbA1c 가 더 크게 감소했음을 밝혔다 (표 18).

[0305] **표 18**

[0306]

	샘플 크기	기준선 HbA1c	제 24 주 HbA1c	HbA1c 의 변화	HbA1c ≤7% 를 달성한 대상의 퍼센트
모든 대상	n=41	8.05	6.67	-1.38*	73%
기준선 HbA1c > 7.0 인 대상	n=36	8.22	6.73	-1.49*	69%
기준선 HbA1c ≥ 7.5 인 대상	n=27	8.54	6.77	-1.77*	63%

[0307] * 기준선에 대해 $p<0.0001$

[0308] 표 18 에서, "기준선" 은 임상 연구 시작시 치료 개시시 대상의 평균 HbA1c 이다. 제 13-24 주부터 엑세나티드 60 mcg/일의 연속적 전달에 의해 치료받은 41 명의 대상은, 평균 HbA1c 가 8.05% 였고, 치료 후 1.38% 로 하락했다. 이들 41 명의 대상 중 기준선 HbA1c > 7 였던 36 명의 대상은, 평균 HbA1c 가 8.22% 였고, 치료 후 1.49% 로 하락했다. 41 명의 대상 중 기준선 HbA1c ≥ 7.5 였던 27 명의 대상은, 평균 HbA1c 가 8.54% 였고, 치료 후 1.77% 로 더 크게 하락했다. 이들 결과는 엑세나티드의 연속적 전달에 의하는 제 2 형 당뇨

병 대상의 치료가 치료기간 동안 HbA1c 를 지속적으로 개선시키는 바람직한 치료 결과를 제공하며, 치료기간 시작시 기준선이 높은 대상이 기준선이 낮은 대상보다 HbA1c 를 더 크게 감소시키는 바람직한 결과를 나타냄을 추가로 입증한다.

[0309] 체중은 모든 치료군에서 감소했고, 모든 군에서 기준선으로부터 24 주의 치료의 종점까지 유의하게 상이했다 (표 19).

[0310] **표 19**

[0311]

연속적 전달에 의해 전달된 용량 제 13-14 주 (mcg/ 일)	샘플 크기	평균 체중 감소 (kg)	퍼센트 변화 (%)
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

[0312] * 기준선에 대해 p<0.0001 ** 기준선에 대해 p<0.01

[0313] 최저 용량 20 mcg/일의 경우 평균 체중 감소가 0.8 kg 였다. 더 높은 용량의 경우는 모두 체중 감소가 3 kg 초과였다; 이 값은 또한 통계적으로 유의했다.

[0314] 도 10 에 제시된 데이타는 제 13-24 주의 치료기간 동안 구역의 발생률을 보여준다. 도 10 에서, 첫번째 시점 (-1 주) 은 연장기 투여를 위한 대상 무작위배정 전주의 구역의 발생률을 보여준다. 엑세나티드 20 mcg/일의 연속적 전달의 경우, 구역의 발생률은 치료기간 전체 동안 매우 낮게 유지되었다. 20 mcg/일에서 60 mcg/일로 엑세나티드의 연속적 전달 용량을 상승시킬 때, 구역의 발생률이 증가했으나, 하기와 같이 치료는 잘 관용되었다. 20 mcg/일의 엑세나티드를 1일 2회 주사로서 수령한 대상이 연장기에서 엑세나티드 60 mcg/일의 연속적 전달에 의해 치료될 때, 구역의 발생률이 용량 상승 후 제 4 주 동안 훨씬 더 높은 50% 에 달했다.
따라서, 1일 2회 엑세나티드 주사에 의하는 치료는 증가된 용량의 엑세나티드의 위장 부작용에 대한 대상의 내성에 도움이 되지 않았지만, 엑세나티드의 연속적 전달을 이용하는 치료는 증가된 용량의 엑세나티드의 위장 부작용에 대한 대상의 내성을 확실히 제공했다. 따라서, 하나의 구현예에서, 본 발명은 엑세나티드의 용량 상승에 대한 내성을 개선시키는, 엑세나티드의 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법 및 그 방법에서 사용하기 위한 엑세나티드를 포함하는 삼투 장치에 관한 것이다.

[0315] 잘 관용되는 치료에 관하여, 대상이 엑세나티드 20 내지 60 mcg/일의 연속적 전달에 의해 치료되는 경우, 치료로부터의 철회가 없었고, 제 13-24 주 동안 6 명의 대상이 구역을 보고했고, 제 1-12 주 동안 4 명의 대상이 구역을 보고했다. 구토에 대한 보고는 없었다. 이들 대상 중 4 명이 제 25-48 주부터의 치료를 허용하는 연속기에 참여하는 장소에 있었고, 4 명 모두가 연속적 전달을 이용하는 치료를 계속하기로 선택했다. 또한, 모든 치료군에서 모든 자격있는 대상의 85% 가 연속기에서 치료를 계속하기로 선택했다.

[0316] 또한, 연구의 연장기에서 대상의 QOL 점수 변화를 상술된 바와 같이 본질적으로 평가했다. 도 9 를 참고하면, 도 11 에 제시된 데이타는 제 3 군 (엑세나티드의 1일 2회 주사) 의 기존 대상 (그 후 연장기에서 2 개의 치료군 (즉, 40 mcg/일 또는 60 mcg/일 엑세나티드의 연속적 전달) 에 무작위배정됨) 에 대한 기준선으로부터의 QOL 점수 변화를 제시한다. 40 mcg/일의 연속적 전달에 무작위배정된 제 3 군의 기존 대상에 대한 QOL 을 제 8 주의 QOL 데이타 및 제 20 주에서 수득된 QOL 데이타를 사용하여 비교했다. 60 mcg/일의 연속적 전달에 무작위배정된 제 3 군의 기존 대상에 대한 QOL 데이타를 제 8 주의 QOL 데이타 및 제 20 주에서 수득된 QOL 데이타를 사용하여 비교했다. 도 11 의 데이타로부터 알 수 있는 바와 같이, 1일 2회 엑세나티드 주사 (제 3 군) 로부터 이식된 삼투 장치로부터의 연속적 전달 (엑세나티드 40 mcg/일 또는 60 mcg/일의 용량에서) 로 전환한 대상은 QOL 점수의 실질적 증가를 보고했다.

[0317] 도 9 를 참고하면, 도 12 에 제시된 데이타는 제 1 군의 기존 대상 (엑세나티드 20 mcg/일의 연속적 전달) (그 후 연장기에서 60 mcg/일의 연속적 전달에 무작위배정됨), 및 제 2 군의 기존 대상 (엑세나티드 40 mcg/일의 연속적 전달) (그 후 연장기에서 80 mcg/일의 연속적 전달에 무작위배정됨) 에 대한 기준선으로부터의 QOL 점수 변화를 제시한다. 이들 대상에 대한 QOL 데이타를 제 8 주의 QOL 데이타 및 제 20 주에서 수득된 QOL 데이타를 사용하여 비교했다. 도 12 의 데이타로부터 알 수 있는 바와 같이, 연장기에서 2-3 배 증가된 용량으로 연속적 전달에 의해 치료받은 대상에 대한 QOL 점수는 용량이 더 높았음에도 더 높은 QOL 점수 (1일 2회 주

사에 의해 치료된 대상에 비해, 도 7 및 도 8 비교) 를 유지했다. 따라서, 본 발명은 엑세나티드로 치료되는 대상에게 개선된 QOL 을 제공하는, 엑세나티드의 연속적 전달에 의해 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법 및 그 방법에서 사용하기 위한 엑세나티드를 포함하는 삼투 장치를 제공한다.

[0318] 요약하면, 이식된 삼투 장치로부터의 엑세나티드의 연속적 전달에 의하는 제 2 형 당뇨병의 치료는 모든 용량에서 혈당 조절을 제공한다. 20 mcg/일의 연속적 전달에서 시작하여 그 후 60 mcg/일로 용량 상승한 대상은 우수한 내성 및 HbA1c 및 체중 감소를 경험했다. 또한, 엑세나티드의 1일 2회 주사에 비해 연속적 전달에 의해 투여된 모든 엑세나티드 용량에서 대상-보고된 QOL 개선이 관찰되었다. 엑세나티드의 연속적 전달에 의해 치료된 대상에서 1일 2회 엑세나티드 주사에 비해 더 큰 QOL 개선이 관찰되었다. 또한, 1일 2회 엑세나티드 주사로부터 이식된 삼투 전달장치를 사용하는 연속적 전달로 전환한 대상에서 현전한 QOL 개선이 보였다.

[0319] 본 발명의 상기 방법 및 이식형 삼투 전달장치는 대상 순응을 보장하고 자가 주사의 필요를 없애는 최초의 인크레틴 모방체 요법이기 때문에 제 2 형 당뇨병의 장기적 최적 치료에 대한 독특한 잠재성을 제공한다.

[0320] **C. 비교 치료 데이타**

[0321] 이 실시예는 메트포르민-단독 치료 배경 중인 대상들 사이에서 제 2 형 당뇨병 치료를 위한 상이한 치료적 접근들의 비교를 다룬다. 이식된 삼투 전달장치로부터의 연속적 전달에 의하는 치료에 관한 상술된 제 2 상 임상 연구로부터의 데이타를 1일 2회 및 1주 1회 엑세나티드 주사, 뿐만 아니라 경구 항-당뇨제에 대한 치료 결과와 비교했다.

[0322] 도 13 내지 도 21 은 표 20 에 제시된 약물 및 치료 방법에 대한 비교 치료 데이타를 제시한다.

[0323] **표 20**

[0324]

도면에서의 치료 명칭	약물/투여 일정	데이타의 출처/연구
치료 A	엑세나티드, 1일 2회 주사 (주사 당 5 mcg)	DeFronzo RA, 등 , Diabetes Care 28(5):1092-1100 (2005)
치료 B	엑세나티드, 1주 1회 주사 (2 mg/주)	Bergenstal RM, 등 , Lancet 376(9739):431-439 (2010)
치료 C	리라글루티드, 1일 1회 주사 (1.2 또는 1.8 mg/일)	Pratley RE, 등 al., Lancet 375(9724):1447-1456 (2010)
치료 D	타스포글루티드, 1주 1회 주사 (10 또는 20 mg/주)	Rosenstock J, 등 , American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, Orlando FL, Abstract 62-OR (2010); Nauck M, 등 , American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, Orlando FL, Abstract 60-OR (2010); Bergenstal R, 등 , American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, Orlando FL, Abstract 58-OR (2010).
치료 E	엑세나티드, 이식형 삼투 장치 (즉, 본 발명의 구현예)를 이용한 20mcg/일 또는 60mcg/일 의 연속적 전달	본원에 기술된 제 2 상 임상시험
치료 F	시타글립틴, 1일 1회 경구 섭취 (100 mg/일)	Bergenstal RM, 등 , Lancet 376(9739):431-439 (2010)
치료 G	피오글리타존, 1일 1회 경구 섭취 (15 mg, 30 mg, 또는 45 mg)	Bergenstal RM, 등 , Lancet 376(9739):431-439 (2010)

[0325] 리라글루티드 및 타스포글루티드는 펩티드 및 인크레틴 모방체 둘다이다.

[0326] 시타글립틴은 소분자 DPP-4 저해제이다. 피오글리타존은 퍼옥시좀 증식제-활성화되는 수용체-감마에 대한 강력한 아고니스트 및 TZD 이다.

[0327] 도 13 에 제시된 비교 데이타는 엑세나티드의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E) 가 연구의 치료기간 동안 HbA1c 를 최선으로 감소시켰음을 입증한다. 따라서, 본원에서 기술된 엑세나티드의 연속적 전달은 1일 2회 (치료 A) 또는 1주 1회 (치료 B) 주사로 투여되는 엑세나티드에 비해 HbA1c 감소가 우수했을 뿐만 아니라 2 가지 상이한 인크레틴 모방체, 리라글루티드 (1일 1회 주사; 치료 C) 및 타스포글루티드 (1주 1회 주사; 치료 D) 에 의한 치료에 비해 HbA1c 의 감소가 우수했다.

[0328] 도 14 에 제시된 비교 데이타는 엑세나티드의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E) 가 연구 개시시 더 낮은 기준선에도 불구하고 시타글립틴 (치료 F), 피오글리타존 (치료 G), 또는 엑세나티드의 1주 1회 주사 (치료 B) 에 의한 치료보다 탁월하게 HbA1c 를 하락시켰음을 입증한다. Bergenstal RM 등의 연구에서, 대상의 약 3 분의 1 이 HbA1c 가 9% 초과였지만; 20 mcg/일 또는 엑세나티드 60 mcg/일의 연속적 전달을 이용하는 본원에서 기술된 실험에서, 오직 한 명의 대상이 HbA1c 가 9% 초과였다. 이는 평균 HbA1c 기준선의 차이를 설명한다.

[0329] 도 15 에 제시된 비교 데이타는 엑세나티드의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E) 가 엑세나티드의 1주 1회 투여에 비해 더 낮은 기준선에도 불구하고 HbA1c 의 감소를 증가시켰음을 입증한다. 전부 미국에서 수행된 본원에서 기술된 제 2 상 임상 시험과는 달리, Bergenstal RM 등의 연구는 미국, 멕시코 및 인도에서 수행되었다. 이러한 지리적 분포는 메트포르민 단독요법에 대해 덜 잘 제어되고 더 높은 기준선 HbA1c 수준으로 연구에 진입한 대상의 등록을 초래했다. Bergenstal RM 등의 연구로부터 엑세나티드의 1주 1회 주사 (치료 B) 로 치료된 대상, 및 Bergenstal RM 등의 연구에 등록된 대상의 3 분의 1 에서 평균 기준선 HbA1c 는 기준선 HbA1c 수준이 9% 초과였다. 기준선 HbA1c 수준이 더 높았던 치료 E 로부터의 대상만을 분석하여, 엑세나티드의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E) 를 받는 대상 중에서 HbA1c 의 절대적 하락이 더 높음을 입증했다. 이는 본 발명에 의해 기술된 엑세나티드의 연속적 전달이, 기준선 HbA1c 가 높은 유사한 연구 집단에서의 엑세나티드의 1주 1회 주사를 능가할 수 있음을 시사한다.

[0330] 도 16 에 제시된 비교 데이타는 엑세나티드의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E) 가 엑세나티드의 1주 1회 주사에 의한 치료 (치료 B) 에 비해 HbA1c 를 견고하게 감소시켰음을 입증한다. Bergenstal RM 등의 연구로부터의 HbA1c 변화를 기준선 HbA1c 가 9% 미만인 대상과 기준선 HbA1c 기 9% 이상인 대상 사이에서 추가로 분석했다. 동일한 분석 후 본 발명의 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료 (치료 E) 의 결과를 1주 1회 엑세나티드 주사를 사용하는 치료 (치료 B) 와 비교하여 본 발명의 치료 방법 후 HbA1c 감소가 1주 1회 엑세나티드 주사를 사용할 때 나타난 것만큼 또는 그보다 양호함을 밝혔다.

[0331] 본 발명의 치료 방법 (치료 E) 의 결과와 Bergenstal RM 등의 연구로부터의 시타글립틴에 의한 대상의 결과의 동일한 비교는 시타글립틴에 비해 HbA1c 를 더 양호하게 감소시키는 엑세나티드의 연속적 전달의 더 큰 이점을 시사했다 (도 17). 이들 결과는 DPP-4 저해제 (예, 시타글립틴) 에 비해 메트포르민에 대한 바람직한 부가 요법으로서 연속적으로 전달하는 치료를 위한 본 발명의 삼투 전달장치의 용도를 지지한다. 또한, Bergenstal RM 등의 연구로부터의 HbA1c 가 9% 이하인 대상을 본원에서 기술된 제 2 상 임상 연구로부터의 유사한 대상과 비교할 때, 본 발명의 치료 방법 및 삼투 장치가 HbA1c 를 훨씬 크게 실질적으로 감소시키는 것으로 보였다 (도 18).

[0332] 유사하게, 본 발명의 치료 방법 (치료 E) 의 결과와 Bergenstal RM 등의 연구로부터의 피오글리타존에 의하는 대상으로부터의 결과의 동일한 비교는 엑세나티드의 연속적 전달이 피오글리타존에 비해 더 크게 HbA1c 를 감소시킴을 시사했다 (도 19). 이들 결과는 TZD (예, 피오글리타존) 에 비해 메트포르민에 대한 바람직한 부가 요법으로서 연속적으로 전달하는 치료를 위한 본 발명의 삼투 전달장치의 용도를 지지한다. 또한, Bergenstal RM 등의 연구로부터의 HbA1c 가 9% 이하인 대상과 본원에서 기술된 제 2 상 임상 연구로부터의 유사한 대상을 비교할 때, 본 발명의 치료 방법 및 삼투 장치가 HbA1c 를 훨씬 크게 실질적으로 감소시킨 것으로 보였다 (도 20).

[0333] 또한, 도 21 은 시타글립틴 (치료 F), 피오글리타존 (치료 G), 또는 엑세나티드의 1주 1회 주사 (치료 B) 를 사용하여 초래된 체중 감소와, 엑세나티드의 연속적 전달을 위해 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치를 사용하는 치료 (치료 E) 의 비교를 제시한다. 도면에 제시된 데이타는, 치료들을 비교할 때, 본 발명의 방법 및 삼투 전달장치가 체중을 최선으로 감소시킴을 입증한다.

[0334] 마지막으로, 제 2 상 임상 연구에 등록된 모든 대상은 연구 개시 전 그들의 제 2 형 당뇨병의 치료 동안 오직 메트포르민 요법만을 수령하고 있었다. 메트포르민 용량은 제 2 상 임상 연구 과정 동안 변경되지 않았다. 대상은 12 주 동안 엑세나티드 20 mcg/일 또는 40 mcg/일의 연속적 전달을 이용하여 치료되거나, 1일 2회, 셀프-주사되는 엑세나티드 (4 주 동안 5 mcg BID 에 뒤이어 8 주 동안 10 mcg BID 에서) 에 의해 치료된 군에 무작위배정되었다.

[0335] 메트포르민은 설사, 구역 및 구토와 같은 특정 위장 유해 사건을 야기하는 것으로 알려져 있다. 엑세나티드

20 mcg/일의 연속적 투여에 의해 치료된 후 엑세나티드의 용량이 더 높은 용량의 연속적 투여되는 엑세나티드로 증가된 대상이 20 mcg/일에서 엑세나티드 주사를 수령한 후 더 높은 용량의 연속적 투여되는 엑세나티드로 증가된 대상보다 더 적은 유해 위장 부작용을 가졌다.

[0336] 따라서, 엑세나티드 연속적 전달 요법을 시작한 대상은 메트포르민과 함께 주어진 엑세나티드 주사를 초기에 수령한 대상보다 메트포르민과 함께 주어진 엑세나티드의 조합의 효과에 더 잘 관용된다. 따라서, 삼투 전달 장치로부터 엑세나티드의 연속적 투여를 사용하는 것은 엑세나티드의 1일 2회 주사에 비해 메트포르민 요법과의 조합에 대한 최선의 엑세나티드 치료 선택이다.

[0337] 제 2 상 임상 시험 데이타는 연속적 전달에 의하는 엑세나티드 치료가 하기 잠재적 유익을 제공했음을 설명한다: 글루코스의 고도로 효과적인 제어; 주사에 의한 치료에 비해 위장 부작용의 감소; 셀프-주사에 대한 필요의 제거; 실질적 체중 감소; 및 처방된 요법에 대한 100% 순응도.

[0338] 실시예 4

[0339] 엑세나티드의 연속적 전달에 대한 제 3 상 임상 시험 연구

[0340] 하기 연구 디자인은 오직 설명적 목적을 위해 제시되어 있고, 당업자에 의해 이해될 바와 같이 다른 제 3 상 임상 시험 디자인이 가능하다.

[0341] **A. 첫번째 연구 디자인**

[0342] 하나의 제 3 상 임상 시험 연구 디자인은 하기와 같다. 연구는 무작위배정, 이중 맹검, 플라시보-제어성 연구이다. 연구군은 메트포르민, TZD, 술포닐유레아, 및 메트포르민, TZD 또는 술포닐유레아의 임의의 조합으로 치료되는 제 2 형 당뇨병을 갖는 대상을 포함한다. 대상은 HbA1c 가 7% 초과이다. 대상은 각각 플라시보와, 이식형 삼투 전달장치를 사용하는 엑센딘-4 의 아미노산 서열을 갖는 미변형 합성 엑세나티드의 연속적 전달 사이에서 1:2 무작위배정된다. 대상은 총 300 명이다. 연속적 전달에 사용되는 엑세나티드의 용량은 내성, 글루코스-저하 활성, 및 체중 감소 활성을 비롯한 제 2 상 연구의 완료시 결과에 기초하여 선택된다.
연속적 전달을 위한 용량은 아마도 20 mcg/일에 의하는 3 개월의 치료 및 60 mcg/일에 의하는 3 개월의 치료를 포함할 것이다. 무작위배정은 술포닐유레아 사용 및 HbA1c (9% 미만 대 9% 이상) 에 기초하여 계층화된다.

[0343] 수득되고 평가되는 데이타는 하기를 포함한다: HbA1c (1차 종점), 공복 혈장 글루코스, 체중, 지질, 혈압, 아디포넥틴, C-반응성 단백질 (CRP), 칼시토닌, 및 아밀라제/리파제. 또한 QOL 평가가 수행될 것이다.

[0344] 이식된 삼투 전달장치로부터의 연속적 전달을 이용하는 장기적 치료를 위한 개방표지 또는 맹검 26-주 연장기가 존재할 수 있다.

[0345] **B. 두번째 연구 디자인**

[0346] 두번째 제 3 상 임상 시험 연구 디자인은 하기와 같다. 연구는 26-주 맹검 연구 및 의무적 26-주 연장을 갖는 무작위배정, 이중 맹검, 플라시보-제어성 제 3 상 연구이다. 연구군은 식사 및 운동 및/또는 하기로부터 선택되는 경구 치료로 치료되는 제 2 형 당뇨병을 갖는 대상을 포함한다: TZD, 술포닐유레아, TZD 및 메트포르민, 술포닐유레아 및 메트포르민, 또는 TZD 및 술포닐유레아; 메트포르민-단독 치료는 배제함. 메트포르민-단독 치료의 배제는 안전성 평가를 위한 더 큰 술포닐유레아 하위부류를 제공한다. 대상에 대한 포함 기준은 안정적 최대 용량 배경 요법을 포함한다. 심장혈관 위험에 대한 배제는 없을 것이다.

[0347] 대상은 HbA1c 가 7.5% 이상이다. 대상은 각각 플라시보와, 이식형 삼투 전달장치를 사용하는 엑센딘-4 의 아미노산 서열을 갖는 미변형 합성 엑세나티드의 연속적 전달 사이에서 1:2 무작위배정된다. 대상은 총 375 명이다. 엑세나티드의 연속적 전달에 사용되는 용량은 하기를 포함한다: A 군 (n=150), 20 mcg/일에 의하는 13 주의 치료에 뒤이어 60 mcg/일에 의하는 13 주의 치료; B 군 (n=150), 20 mcg/일에 의하는 13 주의 치료에 뒤이어 40 mcg/일에 의하는 13 주의 치료; 및, C 군 (n=75), 플라시보 대조군, 플라시보에 의하는 13 주의 치료에 뒤이어 플라시보에 의하는 13 주의 치료. 연구의 1 차 종점은 제 26 주이다. 하기와 같은 치료에 의하는 의무적 맹검 연장기가 존재한다: A 군, 60 mcg/일에 의하는 26 주의 치료; B 군, 40 mcg/일에 의하는 26 주의 치료; 및 C 군, 20 mcg/일에 의하는 26 주의 치료.

[0348] 수득되고 평가되는 데이타는 하기를 포함한다: HbA1c (1차 종점), 공복 혈장 글루코스, 체중, 지질, 혈압, 아디포넥틴, C-반응성 단백질 (CRP), 칼시토닌, 및 아밀라제/리파제. 또한 QOL 평가가 수행될 것이다.

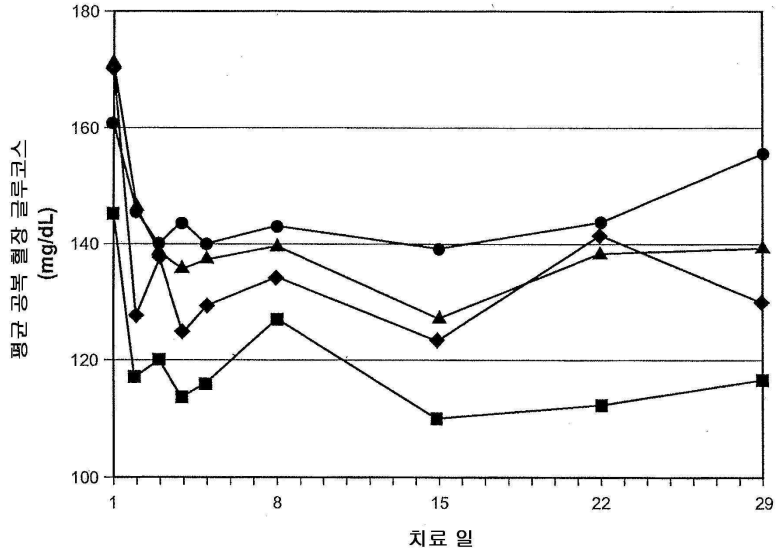
[0349] 이러한 연구의 추가의 변형은 하기를 포함할 수 있다. 연구군이 메트포르민 치료에 대한 부가로서 DPP-4 저해제 또는 TZD 로 치료되는 제 2 형 당뇨병을 갖는 대상을 포함하는 (즉, 대상이 DPP-4 저해제 및 메트포르민 또는 TZD 및 메트포르민으로 치료됨), 무작위배정, 이중 맹검, 플라시보-제어성 제 3 상 임상 시험의 부가. 연구는 의무적 26-주 연장을 갖는 26-주 맹검 연구이다. 연구는 엑세나티드의 연속적 전달 및 경구 투여되는 약물 둘다에 대해 플라시보에 의해 플라시보-제어된다. 이러한 군의 대상의 총수는 대략 500 명이다. 치료 용량은 하기를 포함한다: A 군 (n=170), 20 mcg/일에서 엑세나티드의 연속적 전달에 의하는 13 주의 치료에 뒤이어 60 mcg/일에 의하는 13 주의 치료; B 군 (n=170), 45 mg/일 피오글리타존 (TZD) 에 의하는 26 주의 치료; 및, C 군 (n=170), 100 mg/일 시타글립틴 (DPP-4 저해제) 에 의하는 26 주의 치료. 연구의 1 차 종점은 제 26 주이다. 하기와 같은 치료에 의하는 의무적 맹검 연장기가 존재한다: A 군, 60 mcg/일에서 엑세나티드의 연속적 전달에 의하는 26 주의 치료; B 군, 45 mg/일 피오글리타존에 의하는 26 주의 치료; 및 C 군, 100 mg/일 시타글립틴에 의하는 26 주의 치료.

[0350] 이 연구의 목적은 삼투 전달장치를 사용하는 엑세나티드의 연속적 전달에 의하는 치료의, DPP-4 저해제 및 TZD 에 의하는 치료에 대한 우수성을 입증하는 것이다.

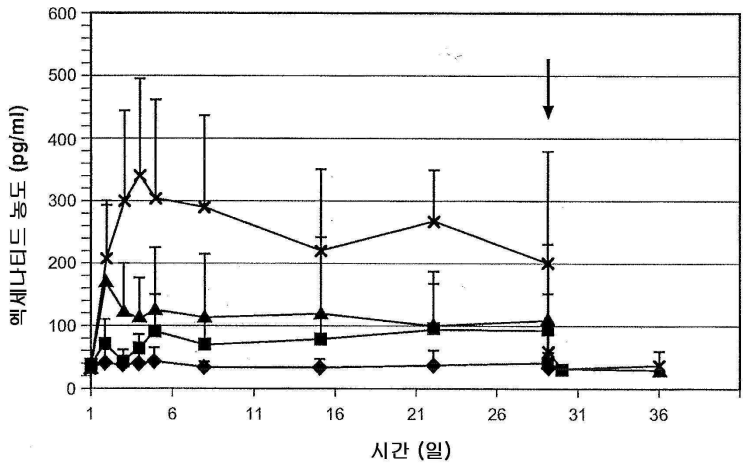
[0351] 당업자에게 명백하듯이, 발명의 취지 및 범위에서 이탈하지 않으면서 상기 구현예의 다양한 수정 및 변형이 만들어질 수 있다. 그러한 수정 및 변형은 본 발명의 범위 내이다.

도면

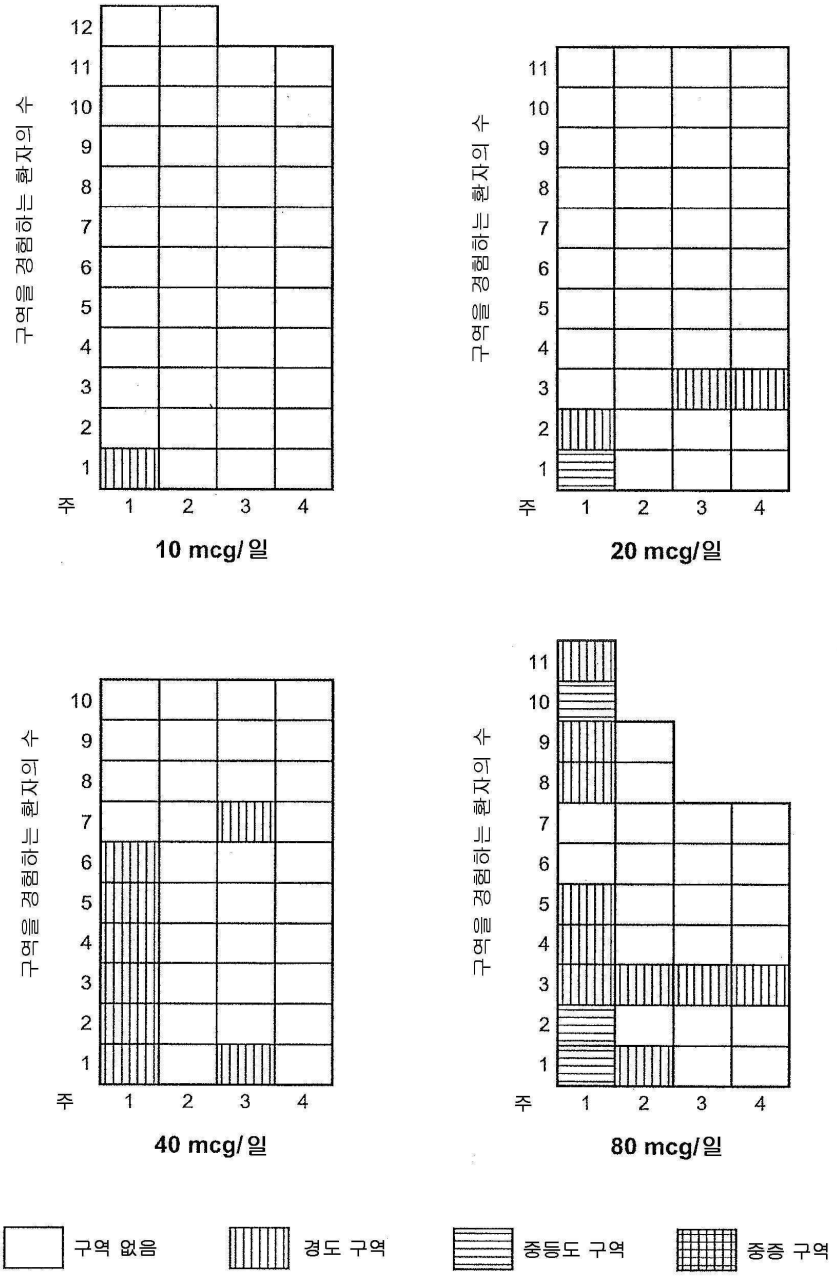
도면1



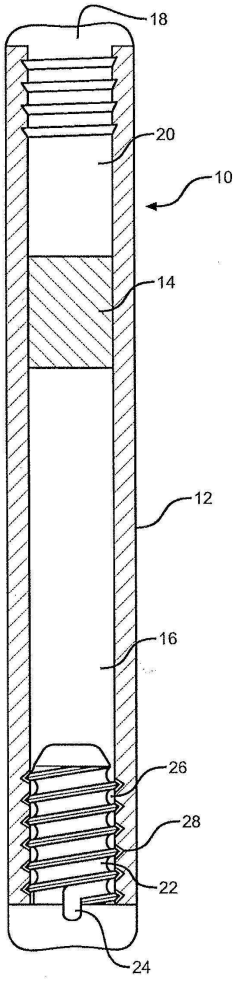
도면2



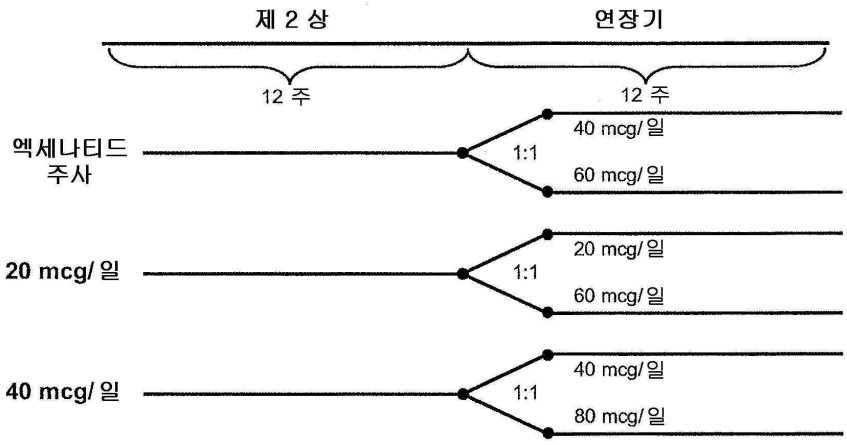
도면3


구역을 경험하는 환자의 수
주
1
2
3
4
10 mcg/일
20 mcg/일
40 mcg/일
80 mcg/일
구역 없음
경도 구역
중등도 구역
중증 구역

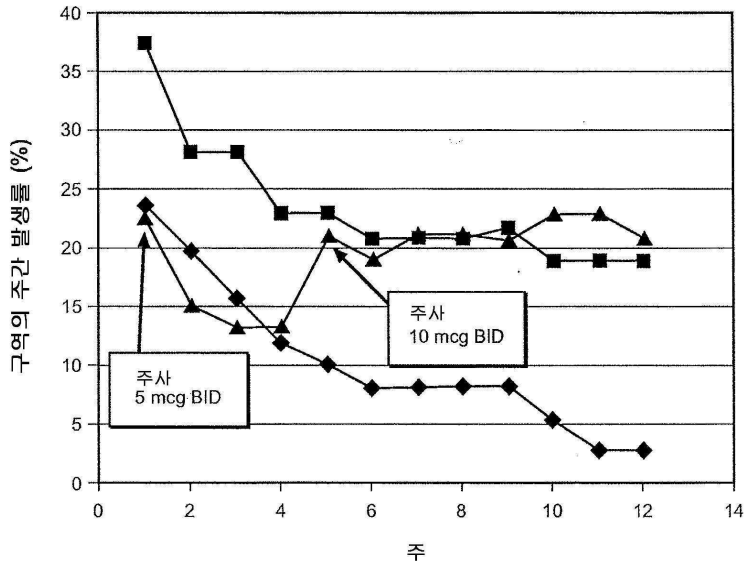
도면4


18
20
10
14
12
16
26
28
22
24

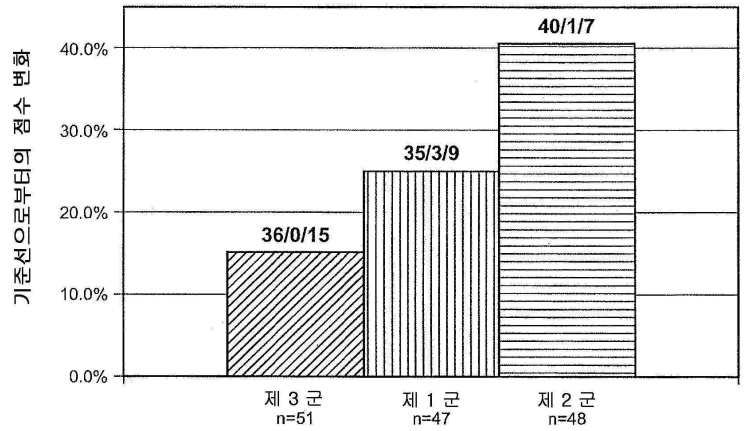
도면5


제 2 상
연장기
12 주
12 주
엑세나티드
주사
1:1
40 mcg/일
60 mcg/일
20 mcg/일
1:1
20 mcg/일
60 mcg/일
40 mcg/일
1:1
40 mcg/일
80 mcg/일

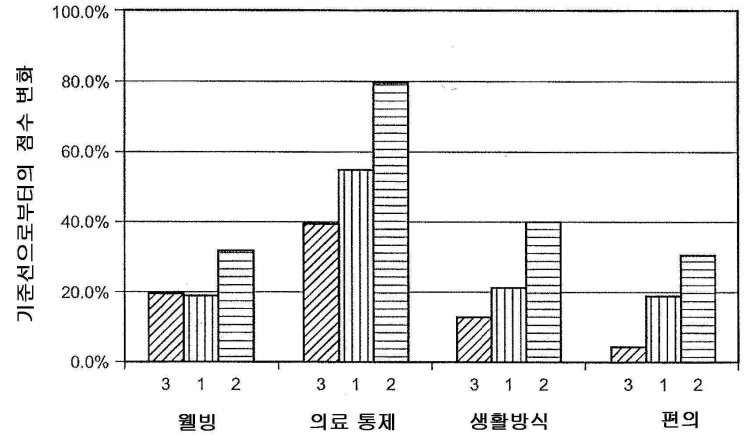
도면6


구역의 주간 발생률 (%)
주
주사
5 mcg BID
주사
10 mcg BID

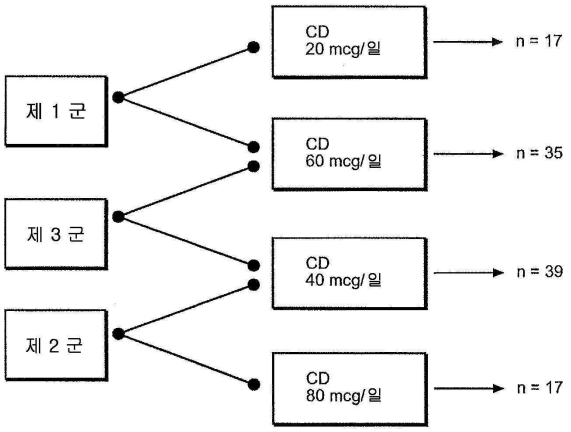
도면7


기준선으로부터의 점수 변화
36/0/15
35/3/9
40/1/7
제 3 군
n=51
제 1 군
n=47
제 2 군
n=48

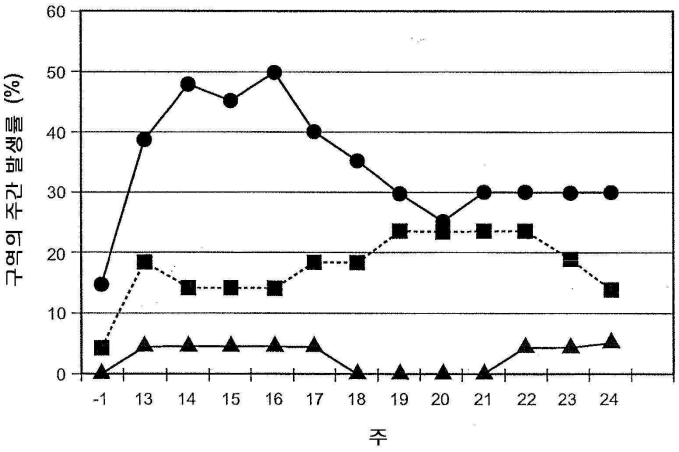
도면8


기준선으로부터의 점수 변화
웰빙
의료 통제
생활방식
편의

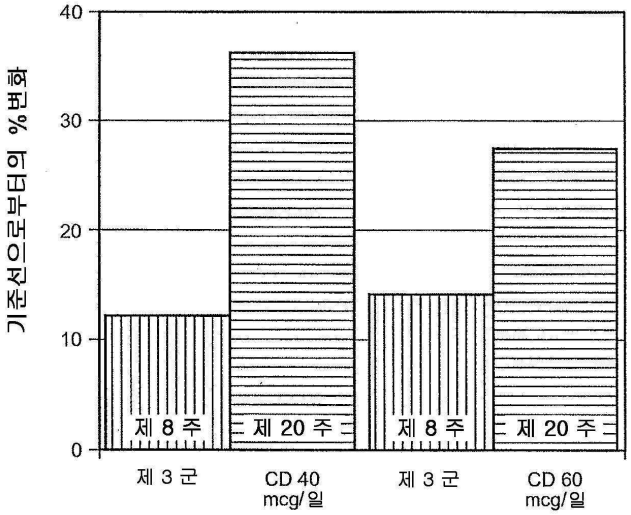
도면9



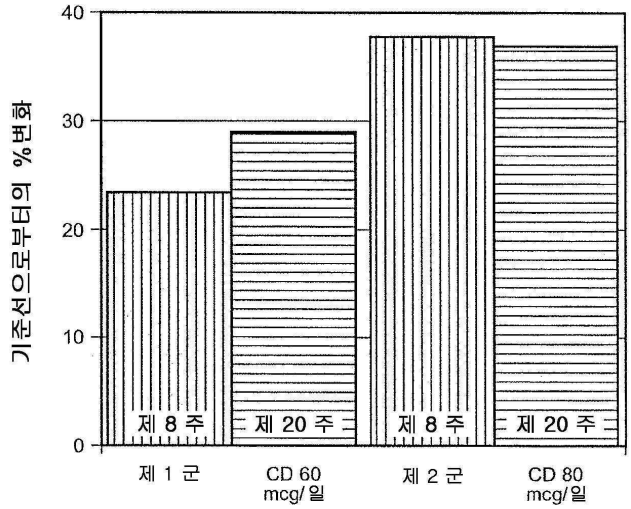
도면10



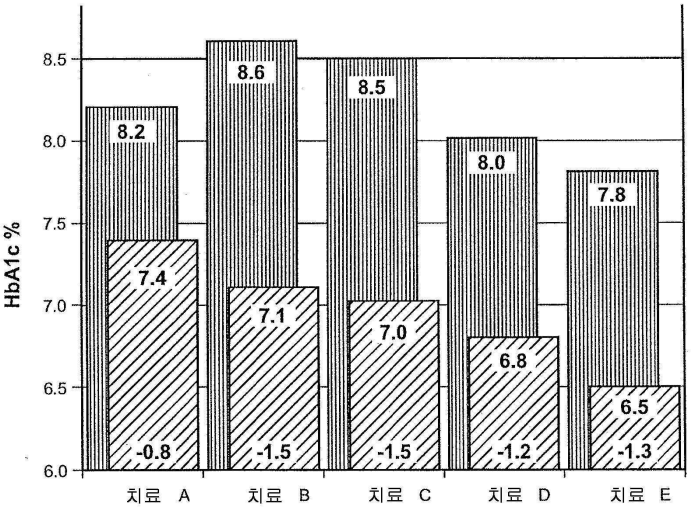
도면11



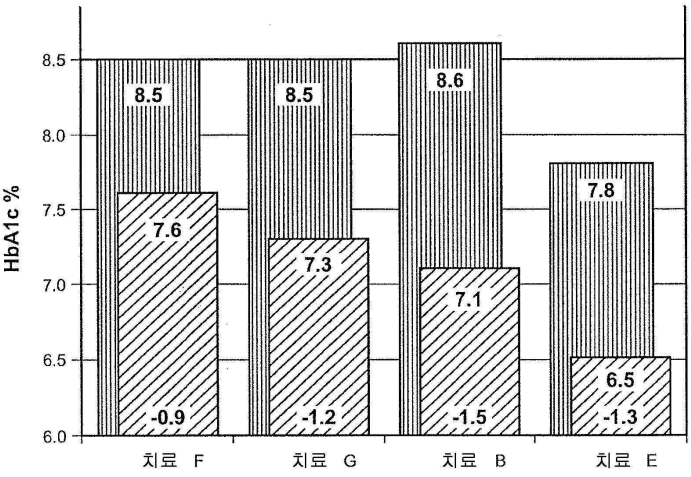
도면12



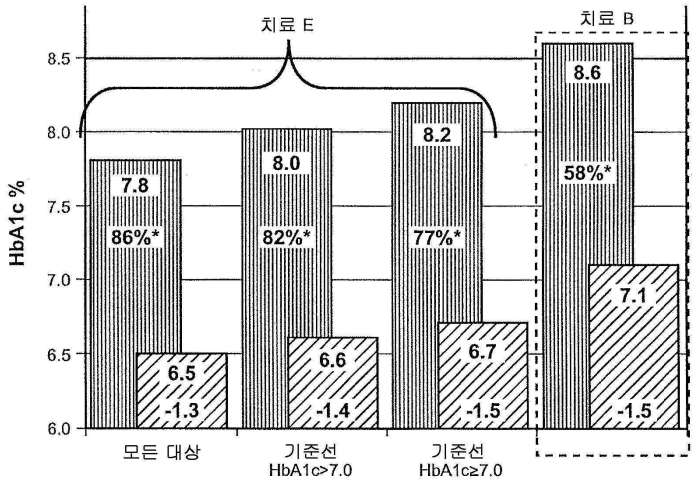
도면13



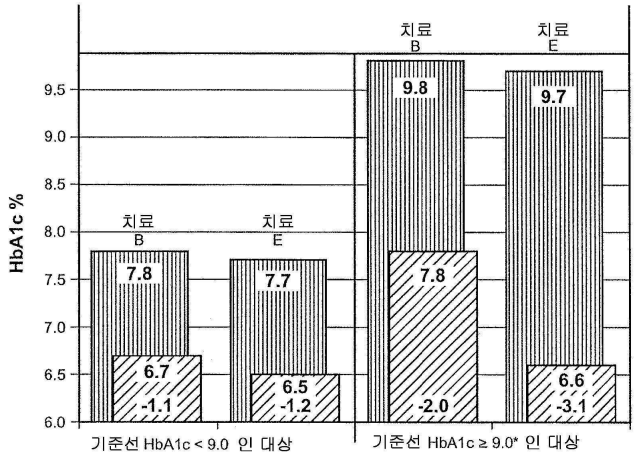
도면14



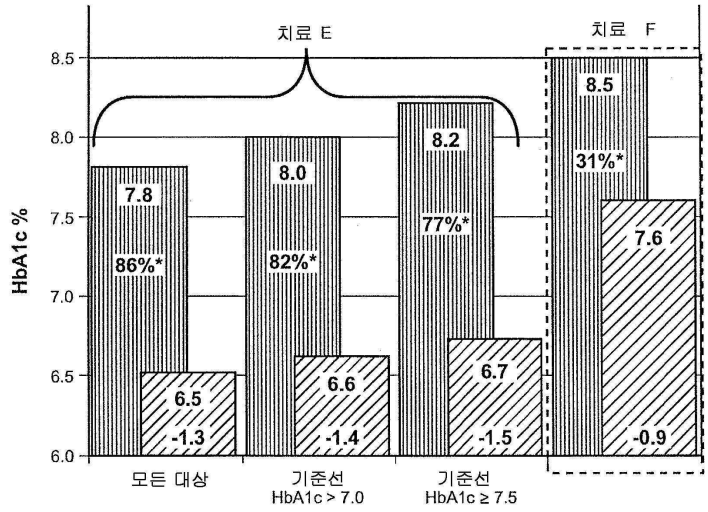
도면15



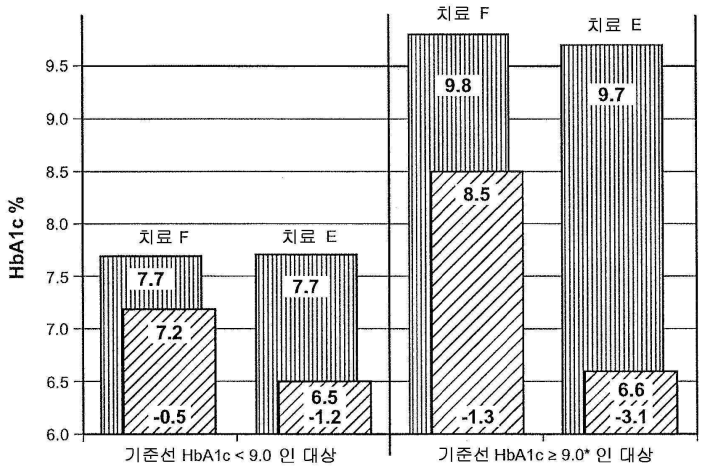
도면16



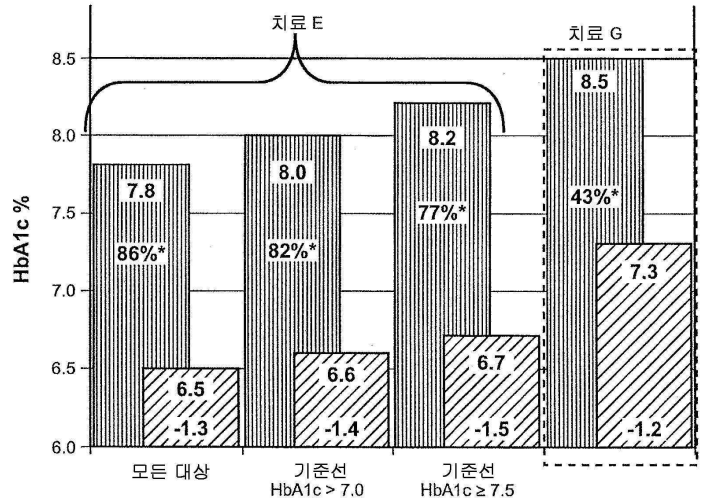
도면17



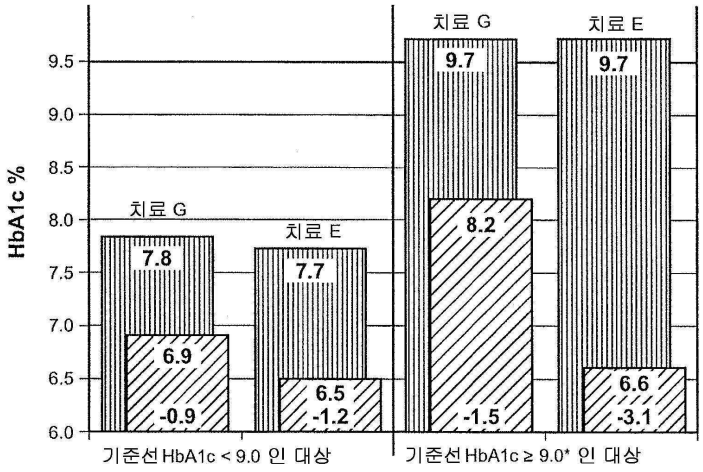
도면18



도면19



도면20



도면21

