



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110545838 A

(43)申请公布日 2019.12.06

(21)申请号 201880026107.X

(22)申请日 2018.03.08

(30)优先权数据

62/468,399 2017.03.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.10.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/021594 2018.03.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/165462 EN 2018.09.13

(71)申请人 因塔西亚制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A·扬

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

代理人 黄遵玲 顾云峰

(51)Int.Cl.

A61K 38/26(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

权利要求书5页 说明书45页

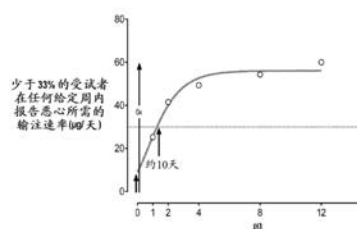
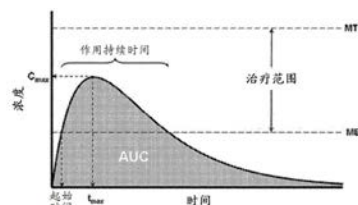
序列表13页 附图10页

(54)发明名称

用于从药物递送装置施用致恶心化合物的设备和方法

(57)摘要

提供了一种用于治疗受试者的方法,所述方法包括使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,并且所述接触在第一临床试验期间向人患者群体施用包括所述致恶心化合物的所述药物递送装置之后发生;并且其中少于10%的向其施用包括所述致恶心化合物的所述药物递送装置的所述人患者群体在所述第一临床试验期间报告了具有恶心和/或呕吐。



1. 一种用于治疗受试者的方法,所述方法包括

使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,并且所述接触在第一临床试验期间向人患者群体施用包括所述致恶心化合物的所述药物递送装置之后发生;

其中

少于10%的向其施用包括所述致恶心化合物的所述药物递送装置的所述人患者群体在所述第一临床试验期间报告了具有恶心和/或呕吐。

2. 如权利要求1所述的方法,其中少于5%的所述人患者群体在所述第一临床试验期间报告了具有恶心和/或呕吐。

3. 一种用于治疗受试者的方法,所述方法包括

使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,并且所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,

其中

在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的第一临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率为10%或更低;并且

在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率为15%或更高。

4. 一种用于治疗受试者的方法,所述方法包括

使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,并且所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,

其中

在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的第一临床试验期间报告为所述第一人患者群体的百分比的恶心和/或呕吐的发生率相对于在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间报告为所述第二人患者群体的百分比的恶心和/或呕吐的发生率降低至少20%。

5. 如前述权利要求中任一项所述的方法,所述方法用于治疗受试者的2型糖尿病。

6. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述致恶心化合物是致恶心肽。

7. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述致恶心化合物是长效致恶心肽。

8. 如前述权利要求中任一项所述的方法,所述方法用于治疗受试者的2型糖尿病,所述方法包括使所述受试者与包括长效致恶心肽的植入式渗透药物递送装置接触。

9. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述长效致恶心肽选自GLP-1受体激动剂、PYY类似物、胰淀素激动剂、CGRP类似物或神经降压素类似物。

10. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述致恶心化合物是GLP-1受体激动剂。

11. 如权利要求10所述的方法,其中所述长效GLP-1受体激动剂是分散在生物相容性聚合物中的艾塞那肽(Bydureon®)、索马鲁肽(Ozempic®)、利拉鲁肽(Victoza®)、阿必鲁肽(Tanzeum®)或度拉糖肽(Trulicity®)。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述长效GLP-1受体激动剂是索马鲁肽。

13. 如权利要求11所述的方法,其中所述长效GLP-1受体激动剂是利拉鲁肽。
14. 如权利要求11所述的方法,其中所述长效GLP-1受体激动剂是阿必鲁肽。
15. 如权利要求11所述的方法,其中所述长效GLP-1受体激动剂是度拉糖肽。
16. 如权利要求11所述的方法,其中所述长效GLP-1受体激动剂是分散在生物相容性聚合物中的艾塞那肽。
17. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,
在施用开始后的前24小时期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss});并且
一旦达到 C_{ss} ,所述致恶心化合物的 C_{ss} 在所述受试者的血浆中维持至少两周。
18. 一种用于治疗受试者的方法,所述方法包括使所述受试者与包括一定剂量的致恶心化合物的药物递送装置接触,
其中
所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,
在施用开始后的前24小时期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss});并且
一旦达到 C_{ss} ,所述致恶心化合物的 C_{ss} 在所述受试者的血浆中维持至少两周。
19. 如权利要求17或18所述的方法,其中恶心的发生率在治疗期间在所述受试者中降低。
20. 如权利要求17-19中任一项所述的方法,其中恶心的发生率是少于经治疗的受试者的10%。
21. 如权利要求17-20中任一项所述的方法,其中恶心的发生率是少于经治疗的受试者的5%。
22. 如权利要求17-21中任一项所述的方法,其中在施用开始后的前2天期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。
23. 如权利要求17-22中任一项所述的方法,其中在施用开始后的前7天期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。
24. 如权利要求17-23中任一项所述的方法,其中在施用开始后的前14天期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。
25. 如权利要求17-24中任一项所述的方法,其中在施用开始后的前12小时期间,所述致恶心化合物的血浆中的初始浓度(C_I)小于或等于将在所述受试者中达到的所述致恶心化合物的血浆中的平均稳态浓度(C_{ss})的25%。
26. 如权利要求17-25中任一项所述的方法,其中 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的所述平均稳态浓度(C_{ss})的4%。
27. 如权利要求17-26中任一项所述的方法,其中 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的所述平均稳态浓度(C_{ss})的2%。
28. 如权利要求17-27中任一项所述的方法,其中 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的所述平均稳态浓度(C_{ss})的1%。
29. 如权利要求17-28中任一项所述的方法,其中 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所

述致恶心化合物的所述平均稳态浓度 (C_{ss}) 的0.5%。

30. 如权利要求17-29中任一项所述的方法, 其中 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的所述平均稳态浓度 (C_{ss}) 的0.25%。

31. 如权利要求17-30中任一项所述的方法, 其中

$d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的所述平均稳态浓度 (C_{ss}) 的4%; 并且

在施用后的前7天期间, 在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度 (C_{ss})。

32. 如权利要求17-31中任一项所述的方法, 所述方法不会招致所述致恶心化合物的血浆浓度的显著峰谷波动。

33. 如权利要求17-32中任一项所述的方法, 其中致恶心化合物的最大稳态浓度 C_{max} 基本上不会超过所述致恶心化合物的所述平均稳态浓度 (C_{ss})。

34. 如权利要求17-33中任一项所述的方法, 其中一旦在所述受试者中达到所述致恶心化合物的所述平均稳态浓度 (C_{ss}), 所述致恶心化合物的所述平均稳态浓度 (C_{ss}) 基本上维持至少一个月。

35. 如权利要求1-34中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物在人体中具有1天至14天的消除半衰期 ($t_{1/2}$)。

36. 如权利要求1-35中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物在人体中具有6天至10天的消除半衰期 ($t_{1/2}$)。

37. 如权利要求1-36中任一项所述的方法, 其中所述装置是植入式药物递送装置。

38. 如权利要求1-37中任一项所述的方法, 其中所述装置是植入式渗透药物递送装置。

39. 如权利要求38所述的方法, 其中接触包括皮下放置所述植入式渗透药物递送装置。

40. 如权利要求38所述的方法, 其中所述植入式渗透药物递送装置施用连续剂量的所述致恶心化合物。

41. 如权利要求1-40中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物是长效致恶心肽。

42. 如权利要求1-36中任一项所述的方法, 其中所述装置是非植入式递送装置。

43. 如权利要求42所述的方法, 其中接触包括将所述非植入式递送装置固定至所述患者的皮肤的外表面。

44. 如权利要求1-43中任一项所述的方法, 所述方法用于治疗受试者的糖尿病。

45. 如权利要求1-44中任一项所述的方法, 所述方法用于治疗受试者的2型糖尿病。

46. 如权利要求1-45中任一项所述的方法, 其中所述药物递送装置包括所述致恶心化合物的固体悬浮液。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法, 其中所述药物递送装置包括所述致恶心化合物的无水制剂。

48. 如权利要求1-47中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物是长效致恶心肽, 所述长效致恶心肽在4%人血清白蛋白存在下对其预期受体的结合亲和力与在极低浓度0.1%的人血清白蛋白存在下的结合亲和力相比降低20-50倍。

49. 如权利要求1-48中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物是具有不大于1微摩尔/升的与白蛋白缔合的表观 K_D 的长效致恶心肽。

50. 如权利要求1-49中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物是具有不大于0.002/秒的致恶心化合物与白蛋白解离的解离速率的长效致恶心肽。

51. 如权利要求1-50中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物是酰化的长效GLP-1受体激动剂, 所述酰化的长效GLP-1受体激动剂结合人血清白蛋白(HSA)并且相对于其在极低浓度0.1%的人血清白蛋白存在下的效力在4%人血清白蛋白存在下表现出10-25倍的白蛋白介导的效力降低。

52. 如权利要求1-51中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物是酰化的长效GLP-1受体激动剂, 所述酰化的长效GLP-1受体激动剂结合人血清白蛋白(HSA)并且相对于对人GLP-1[7-36]NH₂的效力转变表现出20-50倍的白蛋白介导的效力转变。

53. 如权利要求1-52中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物是致恶心肽。

54. 如权利要求1-53中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物是长效致恶心肽。

55. 一种用于治疗受试者的2型糖尿病的方法, 所述方法包括使所述受试者与包括长效致恶心肽的植入式渗透药物递送装置接触。

56. 如权利要求1-54中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物或所述长效致恶心肽包含亲脂性基团, 所述亲脂性基团任选地经由间隔基与所述肽结合。

57. 如权利要求1-56中任一项所述的方法, 其中所述致恶心化合物或所述长效致恶心肽在皮下施用后在人体中具有至少约24小时的 $t_{1/2}$ 。

58. 如权利要求17-57中任一项所述的方法, 其中所述长效致恶心肽选自GLP-1受体激动剂、PYY类似物、胰淀素激动剂、CGRP类似物或神经降压素类似物。

59. 如权利要求17-58中任一项所述的方法, 其中所述长效致恶心肽选自GLP-1受体激动剂、PYY类似物、胰淀素激动剂、CGRP类似物或神经降压素类似物, 其各自包含亲脂性基团, 所述亲脂性基团任选地经由间隔基与所述肽结合。

60. 如权利要求17-59中任一项所述的方法, 其中所述长效致恶心肽是GLP-1受体激动剂。

61. 如权利要求60所述的方法, 其中所述长效GLP-1受体激动剂选自式I、式II、式III、式IV和式V的化合物中的任一种。

62. 如权利要求60所述的方法, 其中所述长效GLP-1受体激动剂选自SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9以及SEQ ID NO.10的化合物中的任一种。

63. 如权利要求60所述的方法, 其中所述长效GLP-1受体激动剂是分散在生物相容性聚合物中的艾塞那肽(Bydureon[®])、索马鲁肽(Ozempic[®])、利拉鲁肽(Victoza[®])、阿必鲁肽(Tanzeum[®])或度拉糖肽(Trulicity[®])。

64. 如权利要求63所述的方法, 其中所述长效GLP-1受体激动剂是索马鲁肽。

65. 如权利要求63所述的方法, 其中所述长效GLP-1受体激动剂是利拉鲁肽。

66. 如权利要求63所述的方法, 其中所述长效GLP-1受体激动剂是阿必鲁肽。

67. 如权利要求63所述的方法, 其中所述长效GLP-1受体激动剂是度拉糖肽。

68. 如权利要求63所述的方法, 其中所述长效GLP-1受体激动剂是分散在生物相容性聚合物中的艾塞那肽。

69. 一种包括药物递送装置和致恶心化合物的设备,所述设备在与受试者接触时提供向所述受试者施用一定剂量的所述致恶心化合物;

其中

在施用开始后的前24小时期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度 (C_{ss});并且

一旦达到 C_{ss} ,所述致恶心化合物的 C_{ss} 在所述受试者的血浆中维持至少两周。

用于从药物递送装置施用致恶心化合物的设备和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年3月8日提交的美国临时申请序列号62/468,399号的优先权和权益,所述临时申请特此以引用的方式整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已通过EFS-Web以ASCII格式提交并且特此以引用的方式整体并入的序列表。所述ASCII副本创建于2018年3月8日,名称为ITCA-051_ST25.txt并且大小为17,957字节。

背景技术

[0005] 已经开发了许多药物,所述药物缺乏其治疗潜力,因为它们对患者是致恶心的(nauseogenic)。此类疗法使患者遭受恶心和/或呕吐,并且最终使它们易于可伴随(例如小分子的)口服施用或(例如肽的)周期性自我注射的不良治疗依从性。致恶心肽的较差治疗依从性特别是在具有所谓的“针头恐惧症”(一种对自我注射的巨大恐惧)患者中加剧,并且在经常跟随自我注射的恶心和呕吐感到厌烦的患者中更是如此。需要方法来更有效地施用致恶心化合物、减轻恶心和呕吐、改善患者的治疗依从性和生活质量并且实现其他致恶心化合物的治疗潜力。

发明内容

[0006] 申请人已经发现,可通过根据本文公开的方法改善向患者施用此类化合物来减轻且潜在地消除通常归因于某些类型的致恶心化合物的恶心和呕吐的副作用。

[0007] 口服或通过注射施用的药物通常经历快速吸收期,在所述快速吸收期期间血浆中的药物浓度达到 C_{max} ,然后是消除期,在所述消除期期间血浆中的药物浓度下降(参见图1A)。在血浆中的药物浓度降低到最低有效浓度(MEC)以下之前,施用后续剂量以将药物的血浆浓度维持在治疗范围内。当药物的浓度周期性地上升和下降时,多次施用的剂量产生所述药物的表现出许多峰值和谷值的血浆浓度(参见图2-8)。

[0008] 申请人已经发现了经由某些药物递送装置,特别是植入式渗透药物递送装置施用某些致恶心化合物(如长效致恶心肽)的益处。从植入式渗透药物递送装置施用某些长效致恶心肽可被配置成提供致恶心化合物的递增吸收,以使得所述致恶心化合物缓慢且逐渐达到血浆中的平均稳态浓度(C_{ss})。此外,稳定地维持 C_{ss} 而不经历消除期,并且因此不会招致血浆浓度的显著峰值和谷值(参见图1B)。申请人已经进一步发现,具有对白蛋白的亲合力和延长的人体内消除半衰期的某些长效致恶心肽特别适合于所公开的经由植入式渗透药物递送装置施用的方法。

[0009] 如下文更详细解释的,在从植入式药物递送装置连续施用后,可减少或消除由于施用某些致恶心化合物、特别是由注射长效致恶心肽引起的恶心和呕吐,所述植入式药物递送装置(i)在致恶心化合物达到并维持平均稳态浓度(C_{ss})时经由缓慢且稳定的上升来提供所述致恶心化合物的逐渐吸收;(ii)维持血浆中的平均 C_{ss} 持续数周、数月、一年或更长时

间,基本上没有消除期并且因此不会招致血浆浓度的显著峰值和谷值;并且(iii)在(i)和(ii)期间尽可能使血浆浓度随时间推移的变化速率(在本文可替代地表示为 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 或 $d[\text{药物}]/dt$)、特别是正变化速率最小化。换句话说,当在治疗过程期间使致恶心化合物的血浆浓度的变化速率最小化时,可减少恶心和呕吐的发生率或流行率。例如,当将血浆浓度的正变化速率 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 保持至每小时小于治疗过程期间所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})的约+2%时,可减少恶心和呕吐。

[0010] 提供了一种用于治疗受试者的2型糖尿病的方法,所述方法包括使所述受试者与包括长效致恶心肽的植入式渗透药物递送装置接触。

[0011] 还提供了一种包括药物递送装置和致恶心化合物的设备,所述设备被配置成在与受试者接触时提供:向所述受试者施用一定剂量的所述致恶心化合物;其中在施用开始后的前24小时期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss});并且,一旦达到 C_{ss} ,所述致恶心化合物的 C_{ss} 在所述受试者的血浆中维持至少两周。

[0012] 进一步提供了一种用于治疗受试者的相关方法,所述方法包括使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,并且所述接触在第一临床试验期间向人患者群体施用包括所述致恶心化合物的所述药物递送装置之后发生;并且其中少于10%的向其施用包括所述致恶心化合物的所述药物递送装置的所述人患者群体在所述第一临床试验期间报告了具有恶心和/或呕吐。

[0013] 进一步提供了一种用于治疗受试者的相关方法,所述方法包括使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,并且所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,其中在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的第一临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率为10%或更低;并且在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率为15%或更高。

[0014] 进一步提供了一种用于治疗受试者的相关方法,所述方法包括使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,并且所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,其中在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的第一临床试验期间报告为所述第一人患者群体的百分比的恶心和/或呕吐的发生率相对于在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间报告为所述第二人患者群体的百分比的恶心和/或呕吐的发生率降低至少20%。

[0015] 还提供了一种用于治疗受试者的相关方法,所述方法包括使所述受试者与包括一定剂量的致恶心化合物的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,在施用开始后的前24小时期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss});并且一旦达到 C_{ss} ,所述致恶心化合物的 C_{ss} 在所述受试者的血浆中维持至少两周,并且 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 保持至每小时小于所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})的约+2%。

[0016] 下文更详细地描述另外的实施方案。

附图说明

[0017] 图1A是示出口服或通过注射施用的假设药物的人血浆浓度的曲线图。示出快速吸收期,在所述快速吸收期期间血浆中的药物浓度达到 C_{max} ,然后是消除期,在所述消除器期间血浆中的药物浓度下降。在血浆中的药物浓度降低到最低有效浓度(MEC)以下之前,施用后续剂量以将药物的血浆浓度维持在低于最低毒性浓度(MTC)且高于MEC的治疗范围内。参见例如,图2-8。

[0018] 图1B是示出估计相对于口服或可注射施用使恶心和/或呕吐最小化的经由药物递送装置施用的致恶心化合物的目标非连续输注速率的曲线图。理想的上升应该是缓慢、稳定并且在约4周内接近(C_{ss})平稳($t_{1/2}$ 约10天)。所述致恶心化合物的最终血浆浓度可以是例如6x初始血浆浓度。

[0019] 根据本文所述的优选实施方案,经由从植入式渗透药物递送装置以固定剂量连续施用预定速率、而不是通过从低至高增加所提供的剂量来用某些长效致恶心肽实现此类目标速率。尽管从植入式渗透药物递送装置连续递送持续剂量的长效致恶心化合物,所述致恶心化合物的血浆浓度逐渐增加至 C_{ss} 。

[0020] 图2是示出经由定期注射(BID水溶液)施用的艾塞那肽的人血浆浓度的曲线图。通过艾塞那肽的肽酶抗性使得每日给药成为可能。 T_{max} 约1.3小时; $t_{1/2}$ 约3.2小时(相比之下,肽酶倾向于GLP-1 $t_{1/2}$ 约3.4分钟);峰值-谷值(峰值的82%);峰值1.8x平均值; $d[药物]/dt$ 62%平均值/小时;在16-30周中40%-41%恶心、13%-18%呕吐。

[0021] 图3是示出经由定期注射(每日一次水溶液)施用的利西拉肽的人血浆浓度的曲线图。通过利西拉肽的肽酶抗性使得每日一次给药成为可能。 T_{max} 约1.7小时; $t_{1/2}$ 约3.0小时;峰值-谷值(峰值的97%);峰值2.4x平均值; $d[药物]/dt$ 204%平均值/小时;在24周中26%恶心、11%呕吐。

[0022] 图4是示出经由定期注射(每日一次水溶液)施用的利拉鲁肽的人血浆浓度的曲线图。通过利拉鲁肽与白蛋白的结合使得每日一次给药成为可能,从而避免通过肾过滤清除。 T_{max} 约12小时;峰值-谷值(峰值的39%);峰值1.2x平均值; $d[药物]/dt$ 平均值的11%/小时;在52周中28%恶心、11%呕吐。

[0023] 图5是示出经由定期注射(每周一次水溶液)施用的索马鲁肽的人血浆浓度的曲线图。通过索马鲁肽与白蛋白的高亲和力结合使得每日一次给药成为可能。 T_{max} 约3.2天。通过高白蛋白亲和力使得每周一次给药成为可能, $t_{1/2}$ 约8.3天;峰值-谷值(峰值的26%);峰值1.12x平均值; $d[药物]/dt$;3.3%平均值/小时;报告恶心22%,退出6%。

[0024] 图6是示出经由定期注射(每周一次水溶液)施用的度拉糖肽、阿必鲁肽和毒晰外泌肽(exendin)-4AlbudAb的人血浆浓度的曲线图。峰值-谷值:度拉糖肽,峰值的63%;阿必鲁肽,峰值的28%;毒晰外泌肽-4AlbudAb,峰值的31%。

[0025] 图7是说明施用单次推注注射后艾塞那肽(Bydureon,聚(乳酸-共-乙醇酸(PLGA)包封)的人血浆浓度的曲线图。示出三阶段释放模式,包括相当大的突释,最大释放率约2个月。最大 $d[药物]/dt$ 平均值的63%/小时。

[0026] 针对在PLGA基质(Bydureon)内配制的艾塞那肽的单次皮下推注报告的血浆浓度显示为符号。三阶段释放包括初始突释,然后是施用后2周和8周的加速释放时期。所述曲线被建模为沿对数时域(X轴)分布的3个高斯曲线的总和。

[0027] 图8是说明经由定期注射(每周一次水溶液)施用的艾塞那肽(Bydureon, PLGA包封)的人血浆浓度的曲线图。三阶段释放曲线的每周堆叠产生峰值-谷值(峰值的9.9%);峰值 $1.1 \times$ 平均值; $\max d[\text{药物}]/dt$ 平均值的4.4%/小时;在26周内恶心11.3%, 呕吐<5%。图8中示出的由每周一次皮下注射Bydureon得到的血浆浓度曲线是通过如图7所述获得的曲线的交错求和获得的。

[0028] 图9是说明经由ITCA-650渗透药物递送装置的单次皮下放置施用的艾塞那肽(非水性制剂)的人血浆浓度的曲线图。与图2-8的曲线图中所示的人血浆浓度相反,图9的曲线图获得单峰并且不显示平均血浆浓度的峰-谷振荡。

[0029] 图10是描绘针对图2-8的定期注射水性制剂和图9的经由单次皮下放置ITCA-650渗透药物递送装置施用的艾塞那肽报告恶心的患者的发生率对比 $d[\text{药物}]/dt$ 的总结曲线图。

[0030] 图11A是估计在经由单次皮下放置渗透药物递送装置施用的情况下利拉鲁肽和索马鲁肽的随时间推移的平均 C_{ss} 的曲线图。对于经由单次皮下放置ITCA-650渗透药物递送装置(如图9所示)施用艾塞那肽,对随时间推移的平均 C_{ss} 进行比较。

[0031] 图11B是比较在经由单次皮下放置渗透药物递送装置施用的情况下艾塞那肽、利拉鲁肽和索马鲁肽的估计的 $d[\text{药物}]/dt$ 的曲线图。在经由单次皮下放置渗透药物递送装置施用的情况下, $d[\text{索马鲁肽}]/dt$ 比 $d[\text{艾塞那肽}]/dt$ 低35倍。

[0032] 图12是估计在经由单次皮下放置渗透药物递送装置施用每者的情况下对于图2-8的化合物和图9的艾塞那肽报告恶心的患者的发生率对比 $d[\text{药物}]/dt$ 的总结曲线图。

[0033] 图13是皮下(SC)施用的GLP-1激动剂的药代动力学的说明性模型。预期两个隔室(SC和中央)。SC药物的恒定部分每单位时间进入中央隔室(由 K_a 定义)。每单位时间消除中心药物的恒定部分(由 K 定义)。中心药物浓度(等于血浆药物浓度)是中央隔室(A)中稀释到其分布容积(V_d)中的药物的量。

[0034] 图14是基于孵育中的最终白蛋白浓度比较利拉鲁肽和索马鲁肽在人GLP-1受体下的效力的曲线图。效力随着白蛋白浓度增加而降低,变化的中范围在约0.6%的白蛋白(HSA)浓度下出现。

[0035] 图15示出比较在4%对比0.1%白蛋白中的效力转变的三个曲线图,如针对人GLP-1[7-36] NH_2 (红色)、利拉鲁肽(蓝色)和索马鲁肽(绿色)所确定。在4%白蛋白中对于人GLP-1[7-36] NH_2 存在效力的较小增加(1.8倍)。相比之下,对于利拉鲁肽效力降低9.3倍,并且对于索马鲁肽效力降低19.9倍。相对于在GLP-1[7-36] NH_2 情况下观察到的效应,这些分别表示对于利拉鲁肽和索马鲁肽,效力的17.2倍和36.8倍转变。

具体实施方式

[0036] 定义:

[0037] 应理解的是,本文所用的术语仅仅是出于描述具体实施方案的目的,并且不意图具有限制性。如本说明书以及随附权利要求书中所用,除非上下文另外明确指示,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“所述(the)”包括复数指示物。因此,例如,提及“一种溶剂”包括两种或更多种此类溶剂的组合,提及“一种肽”包括一种或多种肽,或肽的混合物,提及“一种药物”包括一种或多种药物,提及“一种渗透递送装置”包括一种或多种渗透递送装置等。除

非明确声明或从上下文显而易见,否则如本文所用,术语“或”被理解为包括在内并且涵盖“或”和“和”两者。

[0038] 除非明确规定或从上下文显而易见,否则如本文所用,术语“约”应理解为在本领域的正常公差范围内,例如在平均值的2个标准偏差以内。约可以被理解为在所述值的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、或0.01%之内。除非另外从上下文显而易见,否则本文提供的所有数值都由术语“约”修饰。

[0039] 除非从上下文具体陈述或显而易见,否则如本文所用,术语“基本上”应理解为在本领域的窄变化范围或其他正常公差范围内。基本上可理解为所述值的5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.01%或0.001%之内。

[0040] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。虽然与本文中所描述的那些方法和材料相似或相等的其它方法和材料可用于实践本发明,但是本文描述了优选的材料和方法。

[0041] 如本文所用,关于植入式药物递送装置的术语“接触”是指将所述植入式药物递送装置(如植入式渗透药物递送装置)皮下放置或插入患者的皮肤表面下方。或者,如本文所用,关于非植入式药物递送装置(如非植入式小型化贴片泵)的术语“接触”是指将所述小型化贴片泵固定在患者皮肤的外表面上。

[0042] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用并且通常是指包含两种或更多种氨基酸(例如,最通常L-氨基酸,但也包括例如D-氨基酸、修饰的氨基酸、氨基酸类似物和氨基酸模拟物)的链的分子。肽可以是天然存在的、合成产生的或重组表达的。肽还可包含修饰氨基酸链的另外基团,例如通过翻译后修饰添加的官能团。翻译后修饰的实例包括但不限于乙酰化、烷基化(包括甲基化)、生物素化、谷氨酰化、甘氨酰化、糖基化、异戊二烯化、脂酰化、磷酸泛酰巯基乙胺化、磷酸化、硒化和C-末端酰胺化。术语肽还包括包含氨基末端和/或羧基末端的修饰的肽。末端氨基的修饰包括但不限于脱氨基、N-低级烷基、N-二-低级烷基和N-酰基修饰。末端羧基的修饰包括但不限于酰胺、低级烷基酰胺、二烷基酰胺和低级烷基酯修饰(例如,其中低级烷基是C₁-C₄烷基)。术语肽还包括落在氨基与羧基末端之间的氨基酸的修饰,如但不限于上述那些修饰。在一个实施方案中,可通过添加小分子药物来修饰肽。术语“低级烷基”和“低级烷氧基”分别是指具有1-6个碳原子的烷基或烷氧基。

[0043] 如本文所用的术语“非水性”是指例如悬浮液制剂的总水分含量通常小于或等于约10wt%,例如小于或等于约7wt%、小于或等于约5wt%和/或小于约4wt%。此外,本发明的颗粒制剂包含小于约10wt%,例如小于约5wt%的残余水分。

[0044] 如本文所用的术语“植入式递送装置”通常是指完全植入受试者皮肤表面下方以影响药物施用的递送装置。

[0045] 代表性植入式递送装置包括来自Valera Pharmaceuticals, Inc.的Hydron®植入技术;来自iMEDD Inc.的NanoGATE™植入物;来自Debiotech S.A.的MIP可植入泵或DebioStar™药物递送技术;来自Delpor Inc.的Prozor™、Nanopor™或Delos Pump™;或来自Intarcia Therapeutics, Inc的植入式渗透递送装置,例如ITCA-0650。

[0046] 术语“渗透递送装置”和“植入式渗透递送装置”在本文中可互换使用并且通常是指用于将药物(例如,致恶心化合物)递送至受试者的装置,其中所述装置包括例如具有内腔的储库(例如,由钛合金合金),所述内腔含有包含药物(例如,致恶心化合物)和渗透剂制

剂的悬浮液制剂。位于内腔中的活塞组件使悬浮液制剂与渗透剂制剂分离。半渗透膜位于储库的邻近渗透剂制剂的第一远端,并且扩散缓和器(其限定了悬浮液制剂通过其离开装置的递送孔口)位于储库的邻近悬浮液制剂的第二远端。通常,将渗透递送装置植入受试者体内,例如,真皮下或皮下(例如,在上臂的内侧、外侧或后侧以及腹部区域中)。示例性渗透递送装置是 **DUROS®** (ALZA Corporation, Mountain View, Calif.) 递送装置。与“渗透递送装置”同义的术语的实例包括但不限于“渗透药物递送装置”、“渗透药物递送系统”、“渗透装置”、“渗透递送装置”、“渗透递送系统”、“渗透泵”、“植入式药物递送装置”、“药物递送系统”、“药物递送装置”、“植入式渗透泵”、“植入式药物递送系统”和“植入式递送系统”。用于“渗透递送装置”的其他术语是本领域中已知的。

[0047] 如本文所用的术语“连续递送”通常是指药物从渗透递送装置基本上连续释放且进入植入部位附近的组织(例如真皮下和皮下组织)中。例如,渗透递送装置基于渗透原理基本上以预定速率释放药物。细胞外液通过半渗透膜进入渗透递送装置直接到渗透动力系统中,所述渗透动力系统膨胀以便以缓慢且一致的行进速率驱动活塞。活塞的运动迫使药物制剂通过扩散缓和器的孔口释放。因此,药物从渗透递送装置中的释放是以缓慢、受控制、一致的速率进行。

[0048] 通常,对于渗透递送系统,包含药物制剂的腔室的体积是在约100 μ l至约1000 μ l、更优选在约140 μ l与约200 μ l之间。在一个实施方案中,包含药物制剂的腔室的体积是约150 μ l。

[0049] 如本文所用的术语“基本稳态递送”、“平均稳态浓度”和“ C_{ss} ”可在本文中互换使用并且通常是指在限定的时间段内以目标治疗浓度或接近目标治疗浓度递送药物,其中从渗透递送装置递送的药物的量基本上为零级递送。活性剂(例如,致恶心化合物)的基本零级递送意味着所递送的药物的速率是恒定的并且与递送系统中可用的药物无关;例如,对于零级递送,如果将递送的药物的速率针对时间绘图并且将线拟合至数据,则所述线具有如通过标准方法(例如,线性回归)所确定的大约零的斜率。

[0050] 如本文所用的术语“非植入式递送装置”通常是指递送装置,包括“非植入式小型化贴片泵”,其具有未植入受试者皮肤表面下方以影响药物的施用的某些部件。

[0051] 代表性的非植入式递送装置(例如,贴片泵)包括来自Insulet Corp.的 **Omnipod®**;来自Medingo的Solo™;来自Calibra Medical Inc.的Finesse™;来自Cellnovo Ltd.的Cellnovo泵;来自CeQur Ltd.的CeQur™装置;来自MedSolve Technologies, Inc.的Freehand™;来自Medipacs, Inc.的Medipacs泵;来自Medtronic, Inc.的Medtronic泵和MiniMed Paradigm;来自Debiotech S.A.和STMicroelectronics的Nanopump™;来自NiliMEDIX Ltd.的NiliPatch泵;来自Altea Therapeutics Corp.的 **PassPort®**;来自SteadyMed Ltd.的SteadyMed贴片泵;来自Valeritas, Inc.的V-Go™;来自LifeScan的Finesse;来自Debiotech S.A.的JewelPUMP™;来自West Pharmaceutical Services, Inc.的智能剂量电子贴片注射器;来自Sensile Medical A.G.的SenseFlex FD(一次性)或SD(半一次性);来自Bigfoot Biomedical的Asante Snap;来自PicoSulin的PicoSulin装置;以及来自Animas Corp.的 **Animas®** OneTouch Ping泵。

[0052] 在一些实施方案中,非植入式小型化贴片泵是例如置于皮肤表面上的JewelPUMP™

(Debiotech S.A.)。JewelPUMP™装置的给药是可调节的和可编程的。因此,在数天、数周或数月内在受试者中经由增加剂量的缓慢上升,可逐渐达到短效致恶心化合物的血浆中的平均稳态浓度(C_{ss})。或者,在数天、数周或数月内在受试者中经由增加剂量的缓慢上升和/或经由连续施用固定剂量,可逐渐达到长效致恶心化合物的血浆中的平均稳态浓度(C_{ss})。JewelPUMP™是一种具有一次性单元的基于微机电系统(MEMS)的小型化贴片泵,所述一次性单元具有用于超精确施用化合物的有效负载。所述一次性单元用化合物填充一次并在使用后丢弃,而控制器单元(包括电子器件)可以多个一次性单元使用2年。在一些实施方案中,JewelPUMP™是可拆卸的,针对沐浴和游泳防水的,包括直接进入推注按钮和贴片泵上的谨慎振动和声音警报。在一些实施方案中,JewelPUMP™是远程控制的。在一些实施方案中,所述递送装置是含有MEMS的非植入式递送装置,例如由患者携带或置于皮肤表面上。在一些实施方案中,所述递送装置是含有MEMS的植入式递送装置。

[0053] 如本文所用的短语“药物半衰期”或“ $t_{1/2}$ ”是指药物从血浆中消除其浓度的一半所需要的时间。药物的半衰期通常通过监测药物经由注射或静脉内施用降解的方式来测量。通常使用例如放射免疫测定法(RIA)、色谱方法、电化学发光(ECL)测定、酶联免疫吸附测定(ELISA)或免疫酶促夹心测定(IEMA)检测药物。在一些实施方案中,“药物半衰期”或“ $t_{1/2}$ ”是指药物从人血浆中消除其浓度的一半所需要的时间。

[0054] 术语“血清”是指可从中检测到物质的任何血液制品。因此,术语血清至少包括全血、血清和血浆。

[0055] 如本文所用,术语“致恶心化合物”意思是指与在关于用致恶心化合物治疗病症或疾病的至少一次临床试验(例如,通常在本文中称为第二临床试验)期间患者群体中大于或等于5%的恶心和/或呕吐的发生率相关的任何化合物。本文更详细地描述了某些类型的致恶心化合物(包括致恶心肽),特别是用于治疗2型糖尿病。这些和其他结构上迥然不同的致恶心化合物通常在至少一次临床试验期间导致患者群体中等于或大于5%的恶心的发生率。在一些实施方案中,致恶心化合物与在关于用致恶心化合物治疗病症或疾病的至少一次临床试验(例如,第二临床试验)期间患者群体中至少6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%或10%-20%、20%-30%、30%-40%、40%-50%、50%-75%、75%-100%的恶心和/或呕吐的较高发生率相关。相比之下,当根据所公开的方法施用时,这种确立的致恶心化合物与相对于上文在第二临床试验中所述的恶心和/或呕吐的发生率,例如在治疗或相关的临床试验(例如,在本文中通常称为第一临床试验)期间恶心和/或呕吐的发生率降低相关。

[0056] 某些实施方案涉及所述致恶心化合物的恶心的发生率。其他实施方案涉及所述致恶心化合物的呕吐的发生率。一些实施方案涉及所述致恶心化合物的恶心或呕吐的发生率。一些实施方案涉及所述致恶心化合物的恶心和呕吐的发生率。

[0057] 如本文所用的术语“恶心的发生率”、“呕吐的发生率”和“恶心和/或呕吐的发生率”可指患者群体中在皮下施用致恶心化合物后的一段时间期间经历恶心和/或呕吐至少一次的受试者或患者的百分比。例如,在持续52周的临床试验期间,100名患者的患者群体中10%的恶心发生率意味着10名患者在所述52周期间经历恶心至少一次。在一些实施方案中,由患者群体中在整个临床试验过程中在口服、可注射或经由递送装置连续皮下施用致

恶心化合物后经历恶心和/或呕吐一次或多次的患者的百分比来确定恶心和/或呕吐的发生率。可例如从公开的临床研究和/或在市售致恶心化合物的产品插页中提供的信息来确立经由递送装置施用或口服或可注射施用致恶心化合物引起的恶心和/或呕吐的发生率。

[0058] 如本文所用的术语“恶心的流行率”、“呕吐的流行率”以及“恶心和/或呕吐的流行率”可指患者群体中在皮下施用致恶心化合物之后的特定时间点经历恶心和/或呕吐的受试者或患者的百分比。通常,在临床试验过程中恶心和/或呕吐的发生率涉及比在所述临床试验期间的任何特定时间点恶心和/或呕吐的流行率更高的患者百分比。在一些实施方案中,在皮下施用后的一个或多个特定时间点确定恶心和/或呕吐的流行率。在一些实施方案中,在皮下施用后的一段时间(例如,1周、1个月、3个月、6个月或1年)后确定恶心和/或呕吐的流行率。可例如从公开的临床研究和/或在市售致恶心化合物的产品插页中提供的信息来确立经由递送装置施用或口服或可注射施用致恶心化合物引起的恶心和/或呕吐的流行率。

[0059] 通常针对已经施用致恶心化合物的患者群体报告在临床试验期间不良事件(如恶心和/或呕吐)的发生率和流行率,并且将这些结果与尚未施用所述致恶心化合物的安慰剂组的结果进行比较。在一些优选的实施方案中,如本文所用,恶心和/或呕吐的发生率或流行率是所述患者群体的报告百分比,而与安慰剂组中恶心和/或呕吐的发生率或流行率无关。在此类实施方案中,安慰剂组中恶心和/或呕吐的发生率或流行率不从施用致恶心化合物的患者群体中恶心和/或呕吐的报告的发生率或流行率中减去。在其他实施方案中,恶心和/或呕吐的发生率或流行率是施用致恶心化合物的患者群体的报告百分比减去安慰剂组中恶心和/或呕吐的发生率或流行率。

[0060] 如本文所用,“短效致恶心肽”,如“短效GLP-1受体激动剂肽”是在皮下施用后在人体中具有小于约5小时的消除半衰期($t_{1/2}$)的致恶心肽。

[0061] 如本文所用,“长效致恶心肽”,如“长效GLP-1受体激动剂肽”是在皮下施用后在人体中具有至少约5小时的消除半衰期($t_{1/2}$)的致恶心肽。在一些实施方案中,所述致恶心肽在皮下施用后在人体中具有至少约8小时、10小时、12小时、16小时、24小时或更长的消除半衰期($t_{1/2}$)。

[0062] 示例性实施方案的描述:

[0063] 申请人已经发现了经由药物递送装置施用某些致恶心化合物的益处,所述药物递送装置被配制成(i)在致恶心化合物达到并维持平均稳态浓度(C_{ss})时经由缓慢且稳定的上升来提供所述致恶心化合物的逐渐吸收;(ii)维持血浆中的平均 C_{ss} 持续数周、数月、一年或更长时间,基本上没有消除期并且因此不会招致血浆浓度的显著峰值和谷值;并且(iii)在(i)和(ii)期间尽可能使血浆浓度随时间推移的变化速率、特别是正变化速率(在本文可替代地表示为 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 或 $d[\text{药物}]/dt$)最小化。血浆浓度随时间推移的正变化速率通过出现突然峰值(即,速率增加)或在血浆浓度通常可归因于定期口服或可注射施用的峰谷波动期间最大化。相比之下,在治疗期间血浆浓度的正变化速率在没有峰谷波动的情况下,例如根据本文所述的施用方法,在致恶心化合物的血浆浓度的缓慢且稳定的上升期间最小化。本文所述的施用方法的益处包括减少或消除致恶心化合物的恶心和/或呕吐的发生率,特别是相对于口服或可注射施用所述致恶心化合物。

[0064] 在第一方面中提供了一种用于治疗受试者的2型糖尿病的方法,所述方法包括使

所述受试者与包括长效致恶心肽的植入式渗透药物递送装置接触。不受理论束缚,此类方法将所述植入式渗透药物递送装置和长效致恶心肽配置成(i)在致恶心化合物达到并维持平均稳态浓度(C_{ss})时经由缓慢且稳定的上升来提供致恶心化合物的逐渐吸收;(ii)维持血浆中的平均 C_{ss} 持续数周、数月、一年或更长时间;(iii)在(i)和(ii)期间尽可能使血浆浓度随时间推移的变化速率最小化。

[0065] 在第二方面中还提供了一种包括药物递送装置和致恶心化合物的设备,所述设备被配置成在与受试者接触时提供:向所述受试者施用一定剂量的所述致恶心化合物;其中在施用开始后的前24小时期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss});并且,一旦达到 C_{ss} ,所述致恶心化合物的 C_{ss} 在所述受试者的血浆中维持至少两周。

[0066] 在第三方面中进一步提供了一种用于治疗受试者的相关方法,所述方法包括使所述受试者与包括第一剂量的致恶心化合物的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,并且所述接触在第一临床试验期间向人患者群体施用包括所述致恶心化合物的所述药物递送装置之后发生;其中少于10%的向其施用包括所述第一剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的所述人患者群体在所述第一临床试验期间报告了具有恶心和/或呕吐。

[0067] 在所述第三方面中还提供了一种用于治疗受试者的方法中的致恶心化合物,所述方法包括使所述受试者与包括第一剂量的所述致恶心化合物的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,并且所述接触在第一临床试验期间向人患者群体施用包括所述致恶心化合物的所述药物递送装置之后发生;其中少于10%的向其施用包括所述第一剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的所述人患者群体在所述第一临床试验期间报告了具有恶心和/或呕吐。

[0068] 如本文所用,致恶心化合物与在关于用致恶心化合物治疗病症或疾病的至少一次临床试验(例如,通常在本文中称为第二临床试验)期间患者群体中恶心和/或呕吐的高发生率(例如,至少5%,但有时约10%-15%或15%-20%或大于20%)相关。根据所述第三方面的方法降低患者群体中恶心和/或呕吐的发生率(例如,约10%或更低),例如,如在关于施用包括第一剂量的致恶心化合物的药物递送装置的至少一次临床试验(例如,通常在本文中称为第一临床试验)期间所证明。

[0069] 在一些实施方案中,在所述第一临床试验期间报告具有恶心和/或呕吐的人患者的百分比小于在关于可注射形式的所述致恶心化合物的第二临床试验期间报告具有恶心和/或呕吐的百分比(例如,小10%至25%、小25%至50%、小50%至75%、小75%至99%)。

[0070] 在一些实施方案中,在所述第一临床试验期间报告具有恶心和/或呕吐的人患者的百分比小于在关于口服可用形式的所述致恶心化合物的第二临床试验期间报告具有恶心和/或呕吐的百分比(例如,小10%至25%、小25%至50%、小50%至75%、小75%至99%)。

[0071] 在一些实施方案中,所述药物递送装置向所述受试者递送所述致恶心化合物,在其他实施方案中,所述药物递送装置向所述受试者提供所述致恶心化合物,

[0072] 在第四方面中进一步提供了一种用于治疗受试者的相关方法,所述方法包括使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,并且所述药物递送装置向所述受试者

施用所述致恶心化合物,其中在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的第一临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率为10%或更低;并且在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率为15%或更高。

[0073] 在所述第四方面中还提供了一种用于治疗受试者的方法中的致恶心化合物,所述方法包括使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,并且所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,其中在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的第一临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率为10%或更低;并且在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率为15%或更高。

[0074] 如所解释的,致恶心化合物与在关于用致恶心化合物治疗病症或疾病的至少一次临床试验(例如,通常在本文中称为第二临床试验)期间患者群体中恶心和/或呕吐的高发生率(例如,至少5%,但有时约10%-15%或15%-20%或大于20%)相关。根据所述第四方面的方法降低患者群体中恶心和/或呕吐的发生率(例如,至约10%或更低),例如,如在关于施用包括第一剂量的致恶心化合物的药物递送装置的至少一次临床试验(例如,通常在本文中称为第一临床试验)期间所证明。

[0075] 术语“第一次临床试验”和“第二次临床试验”仅用于区分临床试验并且不暗示“第一临床试验”是在“第二临床试验”之前进行。通常,关于可注射或口服施用致恶心化合物的“第二临床试验”在关于施用包括致恶心化合物的药物递送装置的“第一临床试验”之前。类似地,术语“第一人患者群体”和“第二人患者群体”仅用于区分人患者群体并且不暗示在施用至“第二人患者群体”之前对“第一人患者群体”进行治疗或施用致恶心化合物。

[0076] 如本文所用,术语“临床试验”是指对10与1万名之间患者的人患者群体的任何医学研究,所述患者中的至少一些已经施用(例如,口服、经由注射或在经由递送装置连续皮下施用后)用于治疗任何疾病或病症如糖尿病(例如,2型糖尿病)、肥胖症或本文所述的“各种疾患”中的任一种的致恶心化合物。进行临床试验以确定在施用致恶心化合物持续例如数周至数月至数年的一段时间后治疗人患者群体中的疾病或病症的安全性和功效。通常,临床试验包括向其施用致恶心化合物的人患者群体的至少一个“治疗组”和向其施用安慰剂而不是致恶心化合物的至少一个“安慰剂组”。

[0077] 经由递送装置连续给药、可注射给药和口服给药相同的致恶心化合物通常在所施用的化合物的量方面不同并且不必相同。例如,经由递送装置的连续给药可以是例如10 μ g/天至300 μ g/天的致恶心化合物,可注射给药可以是例如5 μ g/注射至300 μ g/注射的致恶心化合物,并且口服给药可以是例如10mg/片至3,000mg/片的致恶心化合物。

[0078] 在一些实施方案中,剂量(例如,经由递送装置的连续给药)是10-50 μ g/天、50-100 μ g/天、100-150 μ g/天或150-300 μ g/天。在一些实施方案中,剂量(例如,可注射给药)是10-50 μ g/注射、50-100 μ g/注射、100-150 μ g/注射或150-300 μ g/注射。在一些实施方案中,剂量(例如,口服给药)是10-50mg/片、50-500mg/片、500-1,000mg/片、1,000-3,000mg/片。

[0079] 尽管经由递送装置、口服或经由注射连续和皮下给药的致恶心化合物的绝对量的潜在差异,但是以任何组合的所有此类剂量和其他剂量都适用于所公开的方法。相反,所公开的方法涉及伴随向受试者皮下施用有效量的致恶心化合物的药物递送装置的恶心和/或

呕吐的发生率相对于伴随可注射和口服施用有效量的致恶心化合物的恶心和/或呕吐的发生率降低,而不管施用的绝对或相对剂量。

[0080] 在一些实施方案中,第二临床试验涉及向第二人患者群体施用可注射剂量的致恶心化合物。在一些实施方案中,第二临床试验涉及向第二人患者群体施用口服剂量的致恶心化合物。在一些实施方案中,第一临床试验涉及经由递送装置向人患者群体连续施用致恶心化合物。

[0081] 通常,不管确切的百分比,在根据所公开的方法施用包括连续剂量的致恶心化合物的药物递送装置后恶心和/或呕吐的发生率(例如,如通过来自第一临床试验的报告的结果所证明)相对于在根据现有方法施用可注射或口服剂量的致恶心化合物后的恶心和/或呕吐的发生率(例如,如第通过来自第二临床试验的报告的结果所证明)降低。

[0082] 在一些实施方案中,在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的致恶心化合物的药物递送装置的第一临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率是25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更低。

[0083] 在一些实施方案中,在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的致恶心化合物的药物递送装置的第一临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率是1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%或更低。

[0084] 在一些实施方案中,在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的致恶心化合物的第二临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率是99%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、29%、28%、27%、26%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%或更高。

[0085] 在一些实施方案中,在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的致恶心化合物的第二临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率是99%-75%、75%-50%、50%-25%、30%-20%、30%-15%、30%-10%、25%-5%或更高。

[0086] 在第五方面中进一步提供了一种用于治疗受试者的相关方法,所述方法包括使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,并且所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,其中在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的第一临床试验期间报告为所述第一人患者群体的百分比的恶心和/或呕吐的发生率相对于在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间报告为所述第二人患者群体的百分比的恶心和/或呕吐的发生率降低至少20%。

[0087] 在所述第五方面中还提供了一种用于治疗受试者的方法中的致恶心化合物,所述方法包括使所述受试者与包括致恶心化合物的药物递送装置接触,并且所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,其中在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的所述致恶心化合物的所述药物递送装置的第一临床试验期间报告为所述第一人患者群体的百分比的恶心和/或呕吐的发生率相对于在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间报告为所述第二人患者群体的百分比的恶心和/或呕吐的发生率降低至少20%。

[0088] 根据第五方面的方法涉及通过比较在第一临床试验期间报告的较低发生率相对

于在第二临床试验期间报告的较高发生率,恶心和/或呕吐的发生率降低的百分比。

[0089] 例如,在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的致恶心化合物的药物递送装置的第一临床试验期间报告为所述第一人患者群体的百分比的5%的恶心和/或呕吐的发生率相对于在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间报告为所述第二人患者群体的百分比的10%的恶心和/或呕吐的发生率降低50%。

[0090] 类似地,在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的致恶心化合物的药物递送装置的第一临床试验期间报告为所述第一人患者群体的百分比的4%的恶心和/或呕吐的发生率相对于在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间报告为所述第二人患者群体的百分比的20%的恶心和/或呕吐的发生率降低80%。

[0091] 在一些实施方案中,在关于向第一人患者群体施用包括连续剂量的致恶心化合物的药物递送装置的第一临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率相对于在关于向第二人患者群体施用可注射或口服剂量的所述致恶心化合物的第二临床试验期间恶心和/或呕吐的发生率降低20%-30%、30%-40%、40%-50%、50%-60%、70%-80%、80%-90%、90%-100%、至少25%、至少50%、至少75%。

[0092] 在一些优选的实施方案中,恶心和/或呕吐的发生率涉及由施用致恶心化合物的人患者群体报告的发生率,并且不考虑由安慰剂组报告的恶心和/或呕吐的发生率。在一些实施方案中,恶心和/或呕吐的发生率涉及由施用致恶心化合物的人患者群体报告的发生率减去由安慰剂组报告的恶心和/或呕吐的发生率。

[0093] 某些实施方案涉及恶心的发生率。其他实施方案涉及呕吐的发生率。一些实施方案涉及恶心或呕吐的发生率。一些实施方案涉及恶心和呕吐的发生率。

[0094] 某些实施方案涉及恶心的流行率。其他实施方案涉及呕吐的流行率。一些实施方案涉及恶心或呕吐的流行率。一些实施方案涉及恶心和呕吐的流行率。

[0095] 在一些实施方案中,所述方法被提供用于治疗受试者的糖尿病。在一些实施方案中,所述方法被提供用于治疗受试者的2型糖尿病。

[0096] 在一些实施方案中,所述致恶心化合物是致恶心肽。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是长效致恶心肽。

[0097] 在一些实施方案中,所述方法被提供用于治疗受试者的2型糖尿病,所述方法包括使所述受试者与包括长效致恶心肽的植入式渗透药物递送装置接触。在一些实施方案中,所述长效致恶心肽是选自GLP-1受体激动剂、PYY类似物、胰淀素激动剂、CGRP类似物或神经降压素类似物。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是分散在生物相容性聚合物中的艾塞那肽(Bydureon®)、索马鲁肽(Ozempic®)、利拉鲁肽(Victoza®)、阿必鲁肽(Tanzeum®)或度拉糖肽(Trulicity®)。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是索马鲁肽。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是利拉鲁肽。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是阿必鲁肽。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是度拉糖肽。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是分散在生物相容性聚合物中的艾塞那肽。

[0098] 在第六方面中进一步提供了一种用于治疗受试者的相关方法,所述方法包括使所述受试者与包括一定剂量的致恶心化合物的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,在施用开始后的前24小时期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss});并且,一旦达到 C_{ss} ,所述致恶心化合物的 C_{ss} 在所述受试者的血浆中维持至少两周。

[0099] 还提供了一种用于治疗受试者的方法中的致恶心化合物,所述方法包括使所述受试者与包括第一剂量的所述致恶心化合物的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,在施用开始后的前24小时期间,其中在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss});并且,一旦达到 C_{ss} ,所述致恶心化合物的 C_{ss} 在所述受试者的血浆中维持至少两周。

[0100] 本文描述的每个实施方案涉及本发明的任何和所有方面,包括来自前一段的第一、第二和/或第三方面。

[0101] 在一些实施方案中,在通过本发明方法用致恶心化合物治疗(即通过经由药物递送装置施用)期间,在受试者或患者群体中恶心和/或呕吐的发生率(例如,在一段时间期间或在临床试验期间的平均发生率)相对于来自口服或可注射施用相同致恶心化合物的恶心和/或呕吐的发生率降低。可确立恶心和/或呕吐的降低的发生率,并与临床前研究,包括恶心、呕吐或食物摄入量减少的动物模型(例如,大鼠的食欲降低或犬的呕吐开始)中的恶心和/或呕吐的发生率的结果进行比较。另外,可例如从公开的临床研究和/或在市售致恶心化合物的产品插页中提供的信息来确立来自口服或可注射施用致恶心化合物引起的恶心和/或呕吐的发生率。

[0102] 在一些实施方案中,在通过本发明方法用致恶心化合物治疗(即通过经由药物递送装置施用)期间,在受试者或患者群体中恶心和/或呕吐的流行率(例如,在给定时间点的统计流行率)相对于来自口服或可注射施用相同致恶心化合物的恶心和/或呕吐的流行率降低。可确立恶心和/或呕吐的流行率,并与临床前研究,包括恶心、呕吐或食物摄入量减少的动物模型(例如,大鼠的食欲降低或犬的呕吐开始)的结果进行比较。另外,可例如从公开的临床研究和/或在市售致恶心化合物的产品插页中提供的信息来确立来自口服或可注射施用致恶心化合物引起的恶心和/或呕吐的流行率。

[0103] 在一些实施方案中,所述用于治疗受试者的方法包括剂量递增,所述方法进一步包括使所述受试者与包括第二剂量的致恶心化合物的另外的药物递送装置接触,其中所述第二剂量高于所述第一剂量。在一些实施方案中,所述用于治疗受试者的方法不包括剂量递增,所述方法包括使所述受试者与包括所述第一剂量的致恶心化合物的另外的药物递送装置接触。

[0104] 在一些实施方案中,在临床试验期间在所述第一和/或第二剂量下报告具有恶心和/或呕吐的人患者群体的百分比在公开的临床研究和/或包括致恶心化合物的市售药物递送装置的产品插页(即,处方信息)中提供的信息中公开。在一些实施方案中,百分比是平均百分比。

[0105] 在一些实施方案中,在临床试验期间在所述第一和/或第二剂量下报告具有恶心和/或呕吐的人患者群体的百分比小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。在一些实施方案中,在临床试

验期间在所述第一和/或第二剂量下报告具有恶心和/或呕吐的人患者群体的百分比是20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。在一些实施方案中,少于15%的人患者群体在临床试验期间在所述第一和/或第二剂量下报告具有恶心和/或呕吐。在一些实施方案中,少于10%的人患者群体在临床试验期间在所述第一和/或第二剂量下报告具有恶心和/或呕吐。在一些实施方案中,少于5%的人患者群体在临床试验期间在所述第一和/或第二剂量下报告具有恶心和/或呕吐。在一些实施方案中,0.01%至1%的人患者群体在临床试验期间在所述第一和/或第二剂量下报告具有恶心和/或呕吐。在一些实施方案中,0.01%至2%的人患者群体在临床试验期间在所述第一和/或第二剂量下报告具有恶心和/或呕吐。在一些实施方案中,在临床试验期间在所述第一和/或第二剂量下报告为具有恶心和/或呕吐的人患者群体的百分比在0.01%-5%、0.1%-5%、1%-5%、0.01%-10%、0.1%-10%或1%-10%的范围内。

[0106] 在一些实施方案中,在施用包括所述第一和/或第二剂量的致恶心化合物的药物递送装置的临床试验中患者群体中的患者的数量是20至1000。在一些实施方案中,患者的数量是20至200、201至500、501至1000、1001至2000、2001至3000或3001至4000。

[0107] 在一些实施方案中,患者群体中的患者用包括所述第一和/或第二剂量的致恶心化合物的药物递送装置平均治疗20至200周、20至100周、20至50周、51至100周或101-200周。

[0108] 在一些实施方案中,临床试验包括未施用包括所述第一和/或第二剂量的致恶心化合物的药物递送装置的人患者的安慰剂组,以及施用包括所述第一和/或第二剂量的致恶心化合物的药物递送装置的人患者的活性化合物组。在一些实施方案中,两组均在临床试验期间报告具有由所述第一和/或第二剂量的致恶心化合物引起的恶心和/或呕吐,并且所述活性化合物组中报告具有恶心和/或呕吐的人患者的百分比与所述安慰剂组中报告具有恶心和/或呕吐的人患者的百分比之间的差异小于15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。在一些实施方案中,所述活性化合物组中报告具有由所述第一和/或第二剂量的致恶心化合物引起的恶心和/或呕吐的人患者的百分比高于所述安慰剂组中报告具有恶心和/或呕吐的人患者的百分比。在一些实施方案中,所述活性化合物组中报告具有由所述第一和/或第二剂量的致恶心化合物引起的恶心和/或呕吐的人患者的百分比基本上类似于所述安慰剂组中报告具有恶心和/或呕吐的人患者的百分比。

[0109] 在一些实施方案中,报告具有由本文公开的药物递送装置提供的第一和/或第二剂量的致恶心化合物引起的恶心和/或呕吐的人患者的百分比小于在可注射形式的致恶心化合物的先前临床试验期间报告具有恶心和/或呕吐的其他人患者的百分比。在一些实施方案中,报告具有由本文公开的药物递送装置提供的第一和/或第二剂量的致恶心化合物引起的恶心和/或呕吐的人患者的百分比小于在口服可用形式的致恶心化合物的先前临床试验期间报告具有恶心和/或呕吐的其他人患者的百分比。

[0110] 某些实施方案涉及报告具有由致恶心化合物引起的恶心的患者。其他实施方案涉及报告由致恶心化合物引起的呕吐的患者。其他实施方案涉及报告由致恶心化合物引起的恶心或呕吐的患者。其他实施方案涉及报告由致恶心化合物引起的恶心和呕吐的患者。

[0111] 在某些实施方案中,所述致恶心化合物是索马鲁肽。在某些实施方案中,所述致恶心化合物是利拉鲁肽。在某些实施方案中,所述致恶心化合物是度拉糖肽。

[0112] 在某些实施方案中,所述致恶心化合物是索马鲁肽,并且所述方法被提供用于治疗受试者的2型糖尿病。在某些实施方案中,所述致恶心化合物是利拉鲁肽,并且所述方法被提供用于治疗受试者的2型糖尿病。在某些实施方案中,所述致恶心化合物是度拉糖肽,并且所述方法被提供用于治疗受试者的2型糖尿病。

[0113] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的2型糖尿病的方法,所述方法包括使所述受试者与包括第一剂量的索马鲁肽的药物递送装置接触,所述药物递送装置向所述受试者施用所述索马鲁肽,并且接触在临床试验期间向人患者群体施用包括索马鲁肽的所述药物递送装置之后发生;其中少于15%的向其施用包括所述第一剂量的索马鲁肽的所述药物递送装置的所述人患者群体在所述临床试验期间报告了具有恶心。在一些实施方案中,少于14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的向其施用包括所述第一剂量的索马鲁肽的所述药物递送装置的所述人患者群体报告了在所述临床试验期间具有恶心。

[0114] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的2型糖尿病的方法,所述方法包括使所述受试者与包括第一剂量的利拉鲁肽的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述利拉鲁肽,并且所述接触在临床试验期间向人患者群体施用包括索马鲁肽的所述药物递送装置之后发生;其中少于15%的向其施用包括所述第一剂量的利拉鲁肽的所述药物递送装置的所述人患者群体在所述临床试验期间报告了具有恶心。在一些实施方案中,少于14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的向其施用包括所述第一剂量的利拉鲁肽的所述药物递送装置的所述人患者群体报告了在所述临床试验期间具有恶心。

[0115] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的2型糖尿病的方法,所述方法包括使所述受试者与包括第一剂量的度拉糖肽的药物递送装置接触,其中所述药物递送装置向所述受试者施用所述度拉糖肽,并且所述接触在临床试验期间向人患者群体施用包括度拉糖肽的所述药物递送装置之后发生;其中少于15%的向其施用包括所述第一剂量的度拉糖肽的所述药物递送装置的所述人患者群体在所述临床试验期间报告了具有恶心。在一些实施方案中,少于14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的向其施用包括所述第一剂量的度拉糖肽的所述药物递送装置的所述人患者群体报告了在所述临床试验期间具有恶心。

[0116] 在某些实施方案中,所述致恶心化合物是选自由以下组成的组的致恶心肽:肾上腺髓质素、胰淀素、血管紧张素II、心房利钠肽、缩胆囊素、绒毛膜促性腺激素促黄体生成激素、促肾上腺皮质激素释放因子、内皮素、胃泌素、生长素释放肽(ghrelin)、胰高血糖素、胰高血糖素样肽1(GLP-1)、胰岛素、胰岛素样生长因子、瘦素、leu-脑啡肽、黑皮质素、神经降压素、催产素、甲状旁腺激素(例如,PTH、PTHrP)、垂体腺苷酸环化酶活化肽(PACAP)、催乳素、催乳素释放肽、生长抑素、速激肽(例如,物质P)、促甲状腺素释放激素、血管活性肠肽(VIP)、加压素、神经肽Y(NPY)、胰多肽(PP)和肽YY(PYY)以及其激动剂或其受体的激动剂。

[0117] 在一些实施方案中,所述方法被提供用于治疗受试者的2型糖尿病。在一些实施方案中,所述方法被提供用于提供受试者中的血糖控制。在一些实施方案中,所述方法被提供

用于治疗受试者中的“各种疾患”(包括例如,预防、抑制、遏制所述各种疾患、延迟所述各种疾患的进展),其中如本文所用的“各种疾患”包括但不限于以下:慢性疼痛、血友病和其他血液病症、内分泌病症、代谢病症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、阿尔茨海默病、心血管疾病(例如,心力衰竭、动脉粥样硬化和急性冠脉综合征)、风湿病症、糖尿病(包括1型、2型糖尿病,人免疫缺陷病毒治疗诱导的糖尿病,成人中隐匿性自身免疫性糖尿病和类固醇诱导的糖尿病)、肥胖症、无知觉性低血糖、限制性肺病、慢性阻塞性肺病、脂肪萎缩、代谢综合征、白血病、肝炎、肾衰竭、感染性疾病(包括细菌感染、病毒感染(例如,人免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、黄热病病毒、西尼罗河病毒、登革热病毒、马尔堡病毒和埃博拉病毒感染)以及寄生虫感染)、遗传性疾病(如脑苷脂酶缺乏症和腺苷脱氨酶缺乏症)、高血压、脓毒性休克、自身免疫性疾病(例如,格雷夫斯病、系统性红斑狼疮、多发性硬化症和类风湿性关节炎)、休克和消耗性病症、囊性纤维化、乳糖不耐症、克罗恩病、炎性肠病、胃肠癌症(包括结肠癌和直肠癌)、乳腺癌、白血病、肺癌、膀胱癌、肾癌、非霍奇金淋巴瘤、胰腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌和其他癌症。此外,一些上述剂可用于治疗需要长期治疗的传染病,包括但不限于结核病、疟疾、利什曼病、锥虫病(昏睡病和恰加斯病)以及寄生蠕虫。

[0118] 在一些实施方案中,所述用于治疗受试者的方法对应于用于在临床试验期间治疗人患者群体的方法。在一些实施方案中,所述方法的受试者和所述临床试验的人患者群体针对相同的疾患进行治疗。

[0119] 在一些实施方案中,所述药物递送装置向所述受试者施用所述致恶心化合物,在施用开始后的前24小时期间,其中在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss});并且,一旦达到 C_{ss} ,所述致恶心化合物的 C_{ss} 在所述受试者的血浆中维持至少两周。

[0120] 在一些实施方案中,在通过本发明方法用致恶心化合物治疗患者期间,恶心和/或呕吐的发生率相对于由口服或可注射施用相同致恶心化合物引起的恶心的发生率小于75%、50%、25%、20%、10%、5%、2%或1%。在一些实施方案中,在通过本发明方法用致恶心化合物治疗患者期间,基本上消除了恶心和/或呕吐的发生率。

[0121] 根据本发明的施用方法,在血浆中逐渐达到所述致恶心化合物的 C_{ss} 。例如,在一些实施方案中,直到施用后1周至8周,才在所述受试者中达到90%的所述致恶心化合物在血浆中的平均稳态浓度(C_{ss})。在一些实施方案中,直到施用后1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周或这些时间段中的任何两者之间,才在所述受试者中达到90%的所述致恶心化合物在血浆中的平均稳态浓度(C_{ss})。

[0122] 在一些实施方案中,在施用后前36小时、48小时、60小时、72小时、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、4周、5周、6周、7周、8周或这些时间段中的任何两者之间期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。

[0123] 在一些实施方案中,在施用开始后,所述致恶心化合物在血浆中的初始浓度(C_I)低于逐渐达到的随后 C_{ss} 。在一些实施方案中,致恶心化合物的最大稳态浓度 C_{max} 基本上不会超过所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。

[0124] 在一些实施方案中,在施用开始后的前12小时期间,所述致恶心化合物在血浆中

的初始浓度 (C_I) 小于或等于将在所述受试者中达到的所述致恶心化合物在血浆中的平均稳态浓度 (C_{ss}) 的50%、25%或10%。在一些实施方案中,在施用开始后的前24小时期间,所述致恶心化合物在血浆中的初始浓度 (C_I) 小于或等于将在所述受试者中达到的所述致恶心化合物在血浆中的平均稳态浓度 (C_{ss}) 的50%、25%或10%。在一些实施方案中,在施用开始后的前2天、3天、4天、5天、6天或7天期间,所述致恶心化合物在血浆中的初始浓度 (C_I) 小于或等于将在所述受试者中达到的所述致恶心化合物在血浆中的平均稳态浓度 (C_{ss}) 的50%、25%或10%。

[0125] 不受理论束缚,已经发现所述致恶心化合物的血浆浓度的峰谷波动、特别是在短时间段内浓度的大的变化速率、大的 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 加剧恶心和呕吐的发生率和/或流行率。在一些实施方案中,在所述受试者的血浆中达到致恶心化合物的 C_{ss} ,而不会招致所述致恶心化合物的血浆浓度的显著峰谷波动。如本文所提及的,“显著峰-谷波动”包括相对于致恶心化合物的 C_{ss} 至少1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%或30%的波动。

[0126] 在一些实施方案中,一旦达到, C_{ss} 就在患者的血浆中稳定维持至少2周。在一些实施方案中,一旦达到, C_{ss} 就在患者的血浆中稳定维持2-6周、6-10周、10-14周或14-18周。在一些另外的实施方案中,一旦达到, C_{ss} 就在患者的血浆中稳定维持数周、数月、一年或更长时间。在一些实施方案中,一旦达到, C_{ss} 就稳定维持一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、九个月、一年、十八个月、两年或三年。在一些实施方案中,如果平均 C_{ss} 在给定的时间段内未在30%、20%、10%、5%、2%或1%上升或下降,则 C_{ss} 得以维持。

[0127] 已经发现,当在治疗期间使所述致恶心化合物的血浆浓度的变化速率、特别是正变化速率最小化时,可减少恶心和呕吐。例如,当将血浆浓度的变化速率(本文描述为 $d[\text{致恶心化合物}]/dt$)保持至相对于所述致恶心化合物的平均稳态浓度 (C_{ss}) 每小时小于约+5%、+4%、+3%或+2%时,可减少恶心和/或呕吐。换言之,平均 C_{ss} 是基于血浆浓度的每小时小于约+5%、+4%、+3%或+2%的变化速率逐渐达到。这意味着所述致恶心化合物的浓度缓慢且稳定上升至平均 C_{ss} ,而无浓度随时间推移的显著波动/变化。

[0128] 在一些实施方案中, $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+1%。在一些实施方案中, $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均稳态浓度 (C_{ss}) 的+0.5%。在一些实施方案中, $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均稳态浓度 (C_{ss}) 的+0.25%。

[0129] 在一些实施方案中,(i) $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+5%、+4%、+3%、+2%、+1%、+0.5%或+0.25%,并且(ii) 在施用后前36小时、48小时、60小时、72小时、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、4周、5周、6周、7周、8周或这些时间段中的任何两者之间期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度 (C_{ss})。

[0130] 在一些实施方案中, $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均稳态浓度 (C_{ss}) 的+4%;并且在施用后前7天期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度 (C_{ss})。

[0131] 在一些实施方案中,(i) $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+1%,并且(ii) 在施用后前36小时、48小时、60小时、72小时、4天、5天、6天、7天、8

天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、4周、5周、6周、7周、8周或这些时间段中的任何两者之间期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。在一些实施方案中,(i) $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+1%,并且(ii)在施用后前14天期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。在一些实施方案中,(i) $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+1%,并且(ii)在施用后前6周期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。在一些实施方案中,(i) $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+1%,并且(ii)在施用后前8周期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。

[0132] 在一些实施方案中,(i) $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+0.5%,并且(ii)在施用后前36小时、48小时、60小时、72小时、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、4周、5周、6周、7周、8周或这些时间段中的任何两者之间期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。在一些实施方案中,(i) $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+0.5%,并且(ii)在施用后前14天期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。在一些实施方案中,(i) $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+0.5%,并且(ii)在施用后前6周期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。在一些实施方案中,(i) $d[\text{致恶心化合物}]/dt$ 是每小时小于所述致恶心化合物的平均 C_{ss} 的+0.5%,并且(ii)在施用后前8周期间,在所述受试者的血浆中达到小于或等于90%的所述致恶心化合物的平均稳态浓度(C_{ss})。

[0133] 已经发现,在人体中具有延长的消除半衰期($t_{1/2}$)的致恶心化合物特别适合于本发明的经由药物递送装置的施用方法。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是长效致恶心肽。在一些实施方案中,所述致恶心化合物在人体中具有至少约1天、2天或5天的 $t_{1/2}$ 。在一些实施方案中,所述致恶心化合物在人体中具有约1天至14天的 $t_{1/2}$ 。在一些实施方案中,所述致恶心化合物在人体中具有约6天至14天的 $t_{1/2}$ 。在一些实施方案中,所述致恶心化合物在人体中具有约7天至9天的 $t_{1/2}$ 。

[0134] 一般而言,并且不受理论束缚,相对于频繁的每日一次或每日两次施用,在人体中具有延长的消除半衰期的化合物适于相对不频繁(例如,每周一次)施用。尽管如此,相对不频繁(例如,每周一次)施用致恶心化合物虽然比每日一次施用更方便,但通常不解决在施用所述致恶心化合物后在患者中持续存在的不良事件的发生率,不管施用频率如何。相比之下,本文公开的方法减轻此类不良事件,并且降低患者中否则可能伴随致恶心化合物的施用的恶心的发生率。

[0135] 当根据本发明方法经由药物递送装置施用时,发现恶心和/或呕吐的发生率和/或流行率降低对于对人血清白蛋白(HSA,在本文中可替代地称为白蛋白)具有亲和力的长效致恶心肽是最显著的。

[0136] 在一些实施方案中,所述长效致恶心肽,如酰化的长效肽或酰化的长效GLP-1类似物可同时结合至白蛋白及其预期受体,如GLP-1受体。在一些实施方案中,所述长效致恶心

肽是酰化的长效GLP-1受体激动剂,所述酰化的长效GLP-1受体激动剂在2%白蛋白存在下以低于100nM、优选低于30nM的亲合力结合至GLP-1受体。

[0137] 在一些实施方案中,所述长效致恶心肽是酰化的长效肽或酰化的长效GLP-1受体激动剂,所述酰化的长效肽或酰化的长效GLP-1受体激动剂结合人血清白蛋白(HSA)并且与其在0.1%HSA下对GLP-1受体的活化的效力相比在4%HSA下表现出在GLP-1受体的活化中白蛋白介导的效力降低(例如,10-200倍、10-100倍、10-50倍、10-30倍或10-25倍)。例如,索马鲁肽与其在0.1%HSA下对GLP-1受体的活化的效力相比在4%HSA下表现出对GLP-1受体的活化的19.9x白蛋白介导的效力降低。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是长效致恶心肽,所述长效致恶心肽在4%人血清白蛋白存在下对其预期受体的结合亲和力与在极低浓度0.1%的人血清白蛋白存在下的结合亲和力相比降低20-50倍。

[0138] 在一些实施方案中,所述长效致恶心肽是酰化的长效肽或酰化的长效GLP-1受体激动剂,所述酰化的长效肽或酰化的长效GLP-1受体激动剂结合HSA并且与在低(0.1%)HSA浓度下观察到的效力相比表现出在生理浓度(2%-4%)HSA存在下对其预期受体(如GLP-1受体)的活化的效力的降低。相比之下,GLP-1[7-36]NH₂表现出与在低(0.1%)HAS浓度下观察到的效力相比,在生理浓度(2%-4%)HSA存在下对GLP-1受体的活化的效力无显著降低或略有增加。

[0139] 在一些实施方案中,所述长效致恶心肽是酰化的长效肽或酰化的长效GLP-1受体激动剂,所述酰化的长效肽或酰化的长效GLP-1受体激动剂结合人血清白蛋白(HSA)并且相对于对人GLP-1[7-36]NH₂的任何效力转变(例如,增加或降低)表现出白蛋白介导的效力转变(例如,20-200倍、20-100倍、20-50倍、30-50倍或30-40倍)。例如,如实施例2所示,GLP-1[7-36]NH₂与在0.1%HSA下对GLP-1受体的活化的效力相比表现出在4%HSA下对GLP-1受体的活化的效力的白蛋白介导的0.54x增加,而索马鲁肽与在0.1%HSA下对GLP-1受体的活化的效力相比表现出在4%HSA下对GLP-1受体的活化的效力的白蛋白介导的19.9x降低。索马鲁肽因此在实施例2的测定条件下相对于对人GLP-1[7-36]NH₂的效力转变表现出36.8倍的白蛋白介导的效力转变(19.9/0.54)。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是酰化的长效GLP-1受体激动剂,所述酰化的长效GLP-1受体激动剂结合人血清白蛋白(HSA)并且相对于其在极低浓度0.1%的人血清白蛋白存在下的效力在4%人血清白蛋白存在下表现出10-25倍的白蛋白介导的效力降低。

[0140] 如本文所用的术语“白蛋白结合部分”是指残基(例如,脂族取代基或包含脂族取代基的酰化基团),所述残基允许长效致恶心肽与人血清白蛋白非共价结合。具有附接的白蛋白结合残基的长效致恶心肽通常对人血清白蛋白具有低于10μM并且优选低于1μM的亲合力。已知一系列具有脂族取代基的白蛋白结合残基,包括本文所述的包含4-40个碳原子的直链和支链亲脂性部分。

[0141] 在一些实施方案中,所述长效致恶心肽具有不大于1微摩尔/升的与白蛋白缔合的表现K_D。在一些实施方案中,所述长效致恶心肽具有不大于0.002/秒的长效致恶心化合物与白蛋白解离的解离速率。换言之,不超过0.2%的肽-蛋白复合物将在1秒内在无药物环境中解离。

[0142] 在一些实施方案中,所述长效致恶心肽包含亲脂性取代基,如下文更详细描述。在一些实施方案中,所述长效致恶心肽包含本文更详细描述的亲脂性取代基中的任一种。

[0143] 在一些实施方案中,所述药物递送装置是植入式药物递送装置。在一些实施方案中,所述装置是植入式渗透递送装置。

[0144] 在一些实施方案中,所述植入式药物递送装置施用连续剂量的所述致恶心化合物。在一些实施方案中,治疗由单剂量的致恶心化合物组成。在一些实施方案中,治疗包括相对低的初始剂量的致恶心化合物,然后是较高维持剂量的致恶心化合物。例如,索马鲁肽以0.5mg/周(对应于约71 μ g/天)的相对低的初始剂量、然后1.0mg/周(对应于约143 μ g/天)的较高维持剂量施用。在一些实施方案中,所述致恶心化合物以小于、等于或大于经由弹丸式注射施用的致恶心化合物的FDA批准的维持剂量(μ g/天或mg/周)的剂量(μ g/天)连续施用。在一些实施方案中,所述致恶心化合物以小于、等于或大于经由弹丸式注射施用的致恶心化合物的FDA批准的初始剂量(μ g/天或mg/周)的剂量(μ g/天)连续施用。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是长效致恶心肽。在一些实施方案中,所述长效致恶心肽是长效GLP-1激动剂,如索马鲁肽。在一些实施方案中,所述长效致恶心肽是长效GLP-1激动剂,如利拉鲁肽。

[0145] 在一些实施方案中,所述植入式药物递送装置施用所述致恶心化合物的约1mg/天、500 μ g/天、250 μ g/天、150 μ g/天、143 μ g/天、140 μ g/天、130 μ g/天、120 μ g/天、110 μ g/天、100 μ g/天、90 μ g/天、80 μ g/天、70 μ g/天、60 μ g/天、50 μ g/天、40 μ g/天、30 μ g/天、20 μ g/天、10 μ g/天的连续剂量或这些值的任何两者之间的连续剂量。在其他实施方案中,所述植入式药物递送装置施用约1-10 μ g/天、10-20 μ g/天、20-30 μ g/天、30-40 μ g/天、40-50 μ g/天、50-60 μ g/天、60-70 μ g/天、70-80 μ g/天、90-100 μ g/天、100-110 μ g/天、110-120 μ g/天、120-130 μ g/天、130-140 μ g/天、140-150 μ g/天、150-200 μ g/天、200-250 μ g/天、250-500 μ g/天或500-1,000 μ g/天的连续剂量。

[0146] 在一些实施方案中,所述装置是非植入式递送装置。在一些实施方案中,所述装置是非植入式小型化贴片泵,例如置于皮肤表面上的JewelPUMP™(Debiotech S.A.)。在一些实施方案中,非植入式小型化贴片泵的给药是可调节和可编程的。因此,在数天、数周或数月内在受试者中经由增加剂量的缓慢上升,可逐渐达到短效或长效致恶心化合物的血浆中的平均稳态浓度(C_{ss})。在一些实施方案中,对非植入式小型化贴片泵进行远程控制。

[0147] 在一些实施方案中,非植入式小型化贴片泵施用非连续剂量的致恶心化合物。在一些实施方案中,非植入式小型化贴片泵施用增加剂量的致恶心化合物。

[0148] 在一些实施方案中,非植入式小型化贴片泵施用短效致恶心肽。在一些实施方案中,非植入式小型化贴片泵施用长效致恶心肽。

[0149] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的任何疾患或疾病的方法,其中治疗恶心和/或呕吐是治疗的副作用。在一些实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的糖尿病的方法。在一些实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的2型糖尿病的方法。在一些实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的肥胖症的方法。在一些实施方案中,提供了一种用于实现受试者的体重减轻的方法。在一些实施方案中,提供了一种用于例如通过施用致恶心化合物(如化学疗法)来治疗受试者的癌症的方法。在一些实施方案中,提供了一种用于例如通过施用致恶心化合物(如阿片剂)来控制受试者的疼痛的方法。

[0150] 在一些实施方案中,所述药物递送装置包括致恶心化合物的固体悬浮液。在一些实施方案中,所述药物递送装置包括所述致恶心化合物的基本上无水制剂。

[0151] 已经开发了致恶心化合物(包括致恶心肽)用于治疗各种疾病和病症。例如,用于治疗糖尿病、特别是2型糖尿病(T2D)的致恶心肽包括胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂、肽YY(也称为PYY、肽酪氨酸酪氨酸或胰肽YY₃₋₃₆)类似物和胰淀素类似物(例如,由Amylin Pharmaceuticals开发、由AstraZeneca销售的普兰林肽)。GLP-1激动剂、PYY类似物和胰淀素类似物经由周期性自我注射皮下施用,所述周期性自我注射通常在患者中引起恶心。

[0152] 此类肽通常基于其在皮下施用后的药代动力学(PK)概况而被分类为短效肽或长效肽。关于GLP-1激动剂,短效GLP-1受体激动剂如艾塞那肽和利西拉肽(**Adlyxin**[®])在人血清中具有大约数小时的平均终末半衰期,而长效GLP-1受体激动剂如利拉鲁肽(**Victoza**[®])和索马鲁肽在皮下施用后分别在人血清中具有大约16和165小时的半衰期。

[0153] 在一些实施方案中,所述致恶心化合物是选自GLP-1受体激动剂、胰淀素类似物、PYY类似物(包括美国专利申请公布号:2014/0329742中公开的那些中的任一种;所述PYY类似物以引用的方式并入本文)、胰淀素激动剂、降钙素基因相关肽(CGRP)类似物或神经降压素类似物的致恶心肽。

[0154] 在一些实施方案中,所述致恶心化合物是选自GLP-1受体激动剂、胰淀素类似物、PYY类似物、胰淀素激动剂、CGRP类似物或神经降压素类似物的长效致恶心肽,其各自包含亲脂性基团,所述亲脂性基团任选地经由间隔基与所述肽结合。

[0155] 在一些实施方案中,所述致恶心化合物是GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是短效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是与胰岛素共同配制的GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是与胰岛素类似物或功能性变体共同配制的GLP-1受体激动剂。

[0156] 如本文所用,“功能性变体”意指天然蛋白质的保留天然亲本蛋白质的完全活性的一部分。在一些实施方案中,天然蛋白质的所述部分保留天然亲本蛋白质的部分活性。在一些实施方案中,所述部分可以是复合物(蛋白质、碳水化合物或其他)的一部分。在其他实施方案中,功能性变体在含义上与“类似物”等同。

[0157] 胰岛素类似物(如可与GLP-1受体激动剂共同配制的那些)包括超快速效胰岛素(例如,Novo Nordisk的**Fiasp**[®])、速效胰岛素(例如,Lilly的**Humalog**[®]、Novo Nordisk的**Novolog**[®]、Sanofi的**Apidra**[®]或**Admelog**[®])、短效胰岛素(例如,Novo Nordisk的**Novolin**[®])以及特别是长效胰岛素(例如,地特胰岛素,Novo Nordisk的**Levemir**[®];德谷胰岛素,Novo Nordisk的**Tresiba**[®];或甘精胰岛素,包括Lilly的**Basaglar**[®]、Sanofi的**Lantus**[®]或Sanofi的**Toujeo**[®])。在一些实施方案中,GLP-1受体激动剂与胰岛素类似物共同配制,所述胰岛素类似物是长效胰岛素(例如地特胰岛素、德谷胰岛素或甘精胰岛素)。

[0158] 短效GLP-1受体激动剂

[0159] 如本文提及的短效GLP-1受体激动剂是在皮下施用后在人体中具有小于5小时的平均终末半衰期的GLP-1受体激动剂。

[0160] 艾塞那肽(AstraZeneca; **Byetta**[®]): 在一些实施方案中,短效GLP-1受体激动剂是

艾塞那肽。**Byetta[®]**是作为治疗T2D的抗糖尿病疗法的第一种批准的GLP-1受体激动剂(2005年)。它在皮下施用后具有大约2.4小时的终末半衰期并且每天两次施用(每次注射5μg和10μg)。艾塞那肽具有以下氨基酸序列:

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-
[0161] Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-
Pro-Ser-NH₂ (SEQ ID NO: 1)

[0162] 利西拉肽 (Sanofi; **Adlyxin[®]**) 在一些实施方案中,短效GLP-1受体激动剂是利西拉肽,一种由Zealand Pharma A/S开发并由Sanofi销售的艾塞那肽的合成类似物。相对于艾塞那肽,已将6个赖氨酸残基添加至C-末端,所述C-末端也被酰胺化,并且在C-末端区域具有一个缺失的脯氨酸残基。利西拉肽(des-Pro³⁶-毒晰外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂)在人体中具有大约3小时的平均终末半衰期,具有以下氨基酸序列,如美国专利号:RE45313中所描述:

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-
[0163] Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-
Ser-(Lys)₆-NH₂ (SEQ ID NO:2)

[0164] 长效GLP-1受体激动剂

[0165] 如本文提及的长效GLP-1受体激动剂是在皮下施用后在人体中具有至少5小时的平均终末半衰期的GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂在皮下施用后在人体中具有至少8、10、12、16、20、24小时或2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多天的平均终末半衰期。

[0166] 在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是分散在生物相容性聚合物中的艾塞那肽(**Bydureon[®]**)、索马鲁肽(**Ozempic[®]**)、利拉鲁肽(**Victoza[®]**)、阿必鲁肽(**Tanzeum[®]**)或度拉糖肽(**Trulicity[®]**)。

[0167] 在某些实施方案中,长效GLP-1受体激动剂的延长半衰期至少部分地通过以下来达到:(i) GLP-1受体激动剂从聚合物基质的缓慢释放,例如,艾塞那肽延长释放**Bydureon[®]**(AstraZeneca);(ii) 亲脂性取代基与GLP-1受体激动剂(例如,酰化的GLP-1受体激动剂)的缀合,利拉鲁肽**Victoza[®]**;和索马鲁肽**Ozempic[®]**; (两者均来自Novo Nordisk);(iii) GLP-1受体激动剂与白蛋白的缀合,例如,阿必鲁肽**Tanzeum[®]**(GSK);(iv) GLP-1受体激动剂与免疫球蛋白G(IgG)的Fc区的缀合,例如度拉糖肽**Trulicity[®]**(Eli Lilly)。这些非限制性代表性实施方案中的每一个都在下文中更详细地描述。

[0168] (i) GLP-1受体激动剂从聚合物基质的缓慢释放

[0169] 延长释放艾塞那肽**Bydureon[®]**(由Amylin开发并由AstraZeneca销售)是艾塞那肽的每周一次制剂,其中艾塞那肽在由聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLG)组成的生物可降解的聚合物基质微球内非共价整合。从聚合物基质的缓慢释放通过扩散和微球破裂而发

生。配制为 Bydureon® 的用于延长释放的艾塞那肽具有与 Byetta® 的艾塞那肽相同的氨基酸序列 (SEQ ID NO:1)。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是分散在生物相容性聚合物中的艾塞那肽。

[0170] 在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是在生物相容性聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物中包含艾塞那肽的药物组合物,如美国专利号8,329,648中所描述。

[0171] 在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是提供用于艾塞那肽的持续释放的组合物,其基本上由以下组成:其中分散有约3%-5% (w/w) 艾塞那肽和约2% (w/w) 蔗糖的生物相容性聚合物,如美国专利号7,456,254中所描述。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是由以下组成的组合物:其中分散有约5% (w/w) 艾塞那肽和约2% (w/w) 蔗糖的生物相容性聚合物。在一些实施方案中,所述生物相容性聚合物是选自聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)以及其共混物和共聚物。在一些实施方案中,所述生物相容性聚合物是丙交酯:乙交酯比率为约1:1的聚(丙交酯-共-乙交酯)。

[0172] (ii) 亲脂性取代基与GLP-1受体激动剂的缀合

[0173] 一个或多个“亲脂性取代基”与长效致恶心肽(包括长效GLP-1受体激动剂)的缀合意图通过促进与血清白蛋白的结合和所述缀合肽的延迟的肾清除来延长所述长效肽的作用。如本文所用,“亲脂性取代基”包括包含4-40个碳原子、特别是8-25个碳原子或12至22个碳原子的取代基。亲脂性取代基可通过亲脂性取代基的羧基附接至所述长效致恶心肽或长效GLP-1受体激动剂的氨基,所述亲脂性取代基的羧基与其所附接的氨基酸残基的氨基形成酰胺键。优选地,所述长效致恶心肽或长效GLP-1受体激动剂包含三个、两个或优选一个亲脂性取代基。

[0174] 在一些实施方案中,所述长效致恶心肽或长效GLP-1激动剂仅具有一个亲脂性取代基,所述取代基包含烷基或具有 ω -羧酸基团的基团并且附接至亲本肽的N-末端氨基酸残基。在一些实施方案中,所述长效致恶心肽或长效GLP-1受体激动剂仅具有一个亲脂性取代基,所述取代基是烷基或具有 ω -羧酸基团的基团并且附接至亲本肽的C-末端氨基酸残基。在一些实施方案中,所述长效致恶心肽或长效GLP-1衍生物仅具有一个亲脂性取代基,所述取代基可附接至任一个氨基酸残基,所述氨基酸残基不是亲本肽的N-末端或C-末端氨基酸残基。

[0175] 在一些实施方案中,所述长效致恶心肽或长效GLP-1受体激动剂包含两个、三个或四个亲脂性取代基。在一些实施方案中,所述亲脂性取代基具有可带负电荷的基团。一种优选的这种基团是羧酸基团。在一些实施方案中,亲脂性取代基是直链或支链烷基。在一些实施方案中,亲脂性取代基是直链或支链脂肪酸的酰基。

[0176] 在一些实施方案中,亲脂性取代基是式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ 的酰基,其中 n 是4至38的整数、优选4至24的整数,更优选 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$ 或 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$ 。

[0177] 在一些实施方案中,亲脂性取代基是直链或支链烷烃 α, ω -二羧酸的酰基。

[0178] 在一些实施方案中,亲脂性取代基是式 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_m\text{CO}-$ 的酰基,其中 m 是4至38的整数、优选4至24的整数,更优选 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ 、 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ 、 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ 、 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$ 或 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$ 。

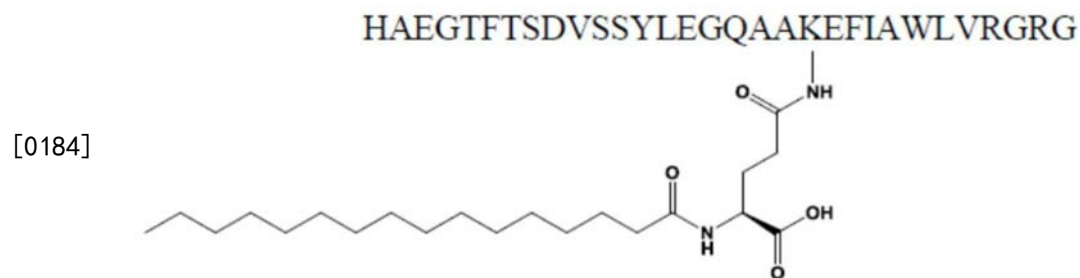
[0179] 在一些实施方案中,亲脂性取代基任选地经由间隔基附接至长效致恶心肽或长效GLP-1衍生物的亲本肽中包含的Lys残基的 ϵ -氨基。

[0180] 在一些实施方案中,亲脂性取代基通过“间隔基”附接至长效致恶心肽或长效GLP-1受体激动剂的亲本肽,所述“间隔基”是具有1至7个亚甲基、优选2个亚甲基的非支链烷烃 α, ω -二羧酸基团,所述间隔基在亲本肽的氨基与亲脂性取代基的氨基之间形成桥。

[0181] 在一些实施方案中,间隔基是氨基酸,例如琥珀酸、Lys、Glu或Asp,或二肽如Gly-Lys。在一些实施方案中,当间隔基是琥珀酸时,所述间隔基的一个羧基可与氨基酸残基的氨基形成酰胺键,并且所述间隔基的另一个羧基可与亲脂性取代基的氨基形成酰胺键。在一些实施方案中,当间隔基是Lys、Glu或Asp时,所述间隔基的羧基可与氨基酸残基的氨基形成酰胺键,并且所述间隔基的氨基可与亲脂性取代基的羧基形成酰胺键。在一些实施方案中,当Lys用作间隔基时,另外的间隔基可在一些情况下插入在Lys的 ϵ -氨基与亲脂取代基之间。在一个这样的实施方案中,这种另外的间隔基是琥珀酸,其与Lys的 ϵ -氨基并且与亲脂性取代基中存在的氨基形成酰胺键。在另一个这样的实施方案中,这种另外的间隔基是Glu或Asp,其与Lys的 ϵ -氨基形成酰胺键,并且与亲脂性取代基中存在的羧基形成另一个酰胺键,即亲脂性取代基是N ϵ -酰化的赖氨酸残基。其他优选的间隔基是N ϵ -(γ -L-谷氨酰基、N ϵ -(β -L-天冬酰胺基)、N ϵ -甘氨酰基和N ϵ -(α -(γ -氨基丁酰基)。在一些实施方案中,亲脂性取代基具有可带负电荷的基团,例如羧酸基团或具有羧基的其他化合物。

[0182] 包含单个亲脂性取代基的代表性长效GLP-1激动剂包括利拉鲁肽和索马鲁肽。

[0183] 利拉鲁肽(Victoza[®],由Novo Nordisk开发并销售)经由每日注射施用用于治疗2型糖尿病。利拉鲁肽与GLP-1(7-37)具有97%序列同一性。利拉鲁肽通过两个氨基酸变化(一个添加和一个取代)和通过添加亲脂性取代基进行修饰,所述亲脂性取代基使其能够在皮下施用后与血清白蛋白形成非共价键。在一些实施方案中,长效GLP-1受体激动剂是利拉鲁肽,即Lys²⁶(N ϵ -(γ -谷氨酰基(N d -十六酰基))), Arg³⁴-GLP-1(7-37),其具有以下结构式I (SEQ ID NO:3):



[0185] 式I

[0186] 在一些实施方案中,长效GLP-1受体激动剂是与胰岛素或胰岛素类似物共同配制的利拉鲁肽。在一些实施方案中,提供了式II (SEQ ID NO:4)的长效GLP-1受体激动剂,如美国专利号:7,235,627中所描述:

- 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
Xaa-Xaa-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-
- [0187] 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-
Phe-
- 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39
Ile-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-
Xaa
- [0188] 式II
- [0189] 其中
- [0190] 位置7处的Xaa是His、修饰的氨基酸或缺失
- [0191] 位置8处的Xaa是Ala、Gly、Ser、Thr、Leu、Ile、Val、Glu或Asp，
- [0192] 位置18处的Xaa是Ser、Ala、Gly、Thr、Leu、Ile、Val、Glu、Asp或Lys，
- [0193] 位置19处的Xaa是Tyr、Phe、Trp、Glu、Asp或Lys，
- [0194] 位置20处的Xaa是Leu、Ala、Gly、Ser、Thr、Leu、Ile、Val、Glu、Asp或Lys，
- [0195] 位置21处的Xaa是Glu、Asp或Lys，
- [0196] 位置22处的Xaa是Gly、Ala、Ser、Thr、Leu、Ile、Val、Glu、Asp或Lys，
- [0197] 位置23处的Xaa是Gln、Asn、Arg、Glu、Asp或Lys，
- [0198] 位置24处的Xaa是Ala、Gly、Ser、Thr、Leu、Ile、Val、Arg、Glu、Asp或Lys，
- [0199] 位置25处的Xaa是Ala、Gly、Ser、Thr、Leu、Ile、Val、Glu、Asp或Lys，
- [0200] 位置26处的Xaa是Lys、Arg、Gln、Glu、Asp或His，
- [0201] 位置27处的Xaa是Glu、Asp或Lys，
- [0202] 位置30处的Xaa是Ala、Gly、Ser、Thr、Leu、Ile、Val、Glu、Asp或Lys，
- [0203] 位置31处的Xaa是Trp、Phe、Tyr、Glu、Asp或Lys，
- [0204] 位置32处的Xaa是Leu、Gly、Ala、Ser、Thr、Ile、Val、Glu、Asp或Lys，
- [0205] 位置33处的Xaa是Val、Gly、Ala、Ser、Thr、Leu、Ile、Glu、Asp或Lys，
- [0206] 位置34处的Xaa是Lys、Arg、Glu、Asp或His，
- [0207] 位置35处的Xaa是Gly、Ala、Ser、Thr、Leu、Ile、Val、Glu、Asp或Lys，
- [0208] 位置36处的Xaa是Arg、Lys、Glu、Asp或His，
- [0209] 位置37处的Xaa是Gly、Ala、Ser、Thr、Leu、Ile、Val、Glu、Asp或Lys或缺失
- [0210] 位置38处的Xaa是Arg、Lys、Glu、Asp或His，或缺失，
- [0211] 位置39处的Xaa是Arg或缺失；或
- [0212] (a) 其C-1-6-酯、(b) 其酰胺、C-1-6-烷基酰胺或C-1-6-二烷基酰胺和/或(c) 其药学上可接受的盐，条件是
- [0213] (i) 当缺失位置37或38处的氨基酸时，则所述氨基酸下游的每个氨基酸也缺失，
- [0214] (ii) 所述长效GLP-1受体激动剂仅含有一个Lys，并且所述Lys不是所述衍生物的N-末端或C-末端氨基酸，
- [0215] (iii) 12至25个碳的亲脂性取代基任选地经由间隔基附接至所述Lys的 ϵ -氨基，并且

[0216] 所述长效GLP-1受体激动剂与相应的天然形式的GLP-1之间的不同氨基酸的总数不超过五。

[0217] 在一些实施方案中,提供了式II的长效GLP-1受体激动剂:

[0218] 其中

[0219] 位置7处的Xaa是His,

[0220] 位置8处的Xaa是Ala,

[0221] 位置26处的Xaa是Arg、Gln、Glu、Asp或His,并且

[0222] 所述长效GLP-1受体激动剂与相应的天然形式的GLP-1之间的不同氨基酸的总数不超过三。

[0223] 在一些实施方案中,位置34处的Xaa是Lys,位置37处的Xaa是Gly或缺失,位置38处的Xaa是Arg或缺失,并且位置39处的Xaa缺失。

[0224] 在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂与相应的天然形式的GLP-1之间的不同氨基酸的总数不超过二。

[0225] 在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂与相应的天然形式的GLP-1之间的不同氨基酸的总数是一。

[0226] 在一些实施方案中,位置34处的Xaa是Arg、Glu、Asp或His。

[0227] 在一些实施方案中,位置18处的Xaa是Lys,位置37处的Xaa是Gly或缺失,位置38处的Xaa是Arg或缺失,位置39处的Xaa缺失,并且其他Xaa中的每一个都是天然形式的GLP-1 (7-36)、(7-37)或(7-38)中的氨基酸。

[0228] 在一些实施方案中,位置23处的Xaa是Lys,位置37处的Xaa是Gly或缺失,位置38处的Xaa是Arg或缺失,位置39处的Xaa缺失,并且其他Xaa中的每一个都是天然形式的GLP-1 (7-36)、(7-37)或(7-38)中的氨基酸。

[0229] 在一些实施方案中,位置27处的Xaa是Lys,位置37处的Xaa是Gly或缺失,位置38处的Xaa是Arg或缺失,位置39处的Xaa缺失,并且其他Xaa中的每一个都是天然形式的GLP-1 (7-36)、(7-37)或(7-38)中的氨基酸。

[0230] 在一些实施方案中,位置36处的Xaa是Lys,位置37处的Xaa是Gly,位置38处的Xaa是Arg或缺失,位置39处的Xaa缺失,并且其他Xaa中的每一个都是天然形式的GLP-1 (7-37)或(7-38)中的氨基酸。

[0231] 在一些实施方案中,位置38处的Xaa是Lys,位置39处的Xaa是Arg,并且其他Xaa中的每一个都是天然形式的GLP-1 (7-39)中的氨基酸。

[0232] 在一些实施方案中,位置26处的Xaa是Arg、Gln、Glu、Asp或His。

[0233] 在一些实施方案中,位置34处的Xaa是Arg、Glu、Asp或His。

[0234] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa是His,并且位置8处的Xaa是Ala。

[0235] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa是His,并且位置8处的Xaa是Thr、Ser、Gly或Val。

[0236] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa缺失。

[0237] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Ala。

[0238] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Thr、Ser、Gly或Val。

[0239] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa是修饰的氨基酸。

- [0240] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Ala。
- [0241] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Thr、Ser、Gly或Val。
- [0242] 在一些实施方案中,第18,23或27位的Xaa是Lys,第37位的Xaa是Gly或被删除,第38位的Xaa是Arg或缺失,第39位的Xaa缺失。
- [0243] 在一些实施方案中,位置36处的Xaa是Lys,位置37处的Xaa是Gly,位置38处的Xaa是Arg,并且位置39处的Xaa缺失。
- [0244] 在一些实施方案中,位置38处的Xaa是Lys,位置37处的Xaa是Gly,并且位置39处的Xaa是Arg。
- [0245] 在一些实施方案中,位置34处的Xaa是Lys,位置37处的Xaa是Gly或缺失,位置38处的Xaa是Arg或缺失,并且位置39处的Xaa缺失。
- [0246] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa是His,并且位置8处的Xaa是Ala。
- [0247] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa是His,并且位置8处的Xaa是Thr、Ser、Gly或Val。
- [0248] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa缺失。
- [0249] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Ala。
- [0250] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Thr、Ser、Gly或Val。
- [0251] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa是修饰的氨基酸。
- [0252] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Ala。
- [0253] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Thr、Ser、Gly或Val。
- [0254] 在一些实施方案中,位置26处的Xaa是Lys,并且
- [0255] 位置34处的Xaa是Arg、Glu、Asp或His,并且
- [0256] 所述长效GLP-1受体激动剂与相应的天然形式的GLP-1 (7-36)、(7-37) 或 (7-38) 之间的不同氨基酸的总数不超过三。
- [0257] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa是His,并且位置8处的Xaa是Ala。
- [0258] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa是His,并且位置8处的Xaa是Thr、Ser、Gly或Val。
- [0259] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa是修饰的氨基酸。
- [0260] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Ala。
- [0261] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Thr、Ser、Gly或Val。
- [0262] 在一些实施方案中,位置7处的Xaa缺失。
- [0263] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Ala。
- [0264] 在一些实施方案中,位置8处的Xaa是Thr、Ser、Gly或Val。
- [0265] 在一些实施方案中,提供了式III (SEQ ID NO:5) 的长效GLP-1受体激动剂,如美国专利号:6,268,343中所描述:
- [0266] 其中

7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-

[0267] 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-

29 30 31 32 33 34 35 36 37
Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly

[0268] 式III

[0269] (a) 位置26处的Lys的 ϵ -氨基被亲脂性取代基取代, 任选地经由间隔基,

[0270] (b) 所述亲脂性取代基是 (i) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, 其中n是6、8、10、12、14、16、18、20或22, (ii) $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_m\text{CO}-$, 其中m是10、12、14、16、18、20或22, 或 (iii) 石胆酰基(lithochoyl), 并且

[0271] (c) 所述间隔基是 (i) 具有1至7个亚甲基的非支链烷烃 α, ω -二羧酸基团, (ii) 除Cys外的氨基酸残基, 或 (iii) γ -氨基丁酰基。

[0272] 在一些实施方案中, 提供了式III的长效GLP-1受体激动剂, 其中所述亲脂性取代基经由间隔基连接至Lys的 ϵ -氨基。在一些实施方案中, 间隔基是 γ -谷氨酰基。在一些实施方案中, 间隔基是 β -天冬酰胺酰基。在一些实施方案中, 间隔基是甘氨酰基。在一些实施方案中, 间隔基是 γ -氨基丁酰基。在一些实施方案中, 间隔基是 β -丙氨酰基。

[0273] 在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-十四酰基})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\omega\text{-羧基十九酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\omega\text{-羧基十七酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\omega\text{-羧基十一酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\omega\text{-羧基十五酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-石胆酰基})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\gamma\text{-谷氨酰基(N}^\alpha\text{-十六酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\gamma\text{-谷氨酰基(N}^\alpha\text{十四酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\gamma\text{-谷氨酰基(N}^\alpha\text{石胆酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\gamma\text{-谷氨酰基(N}^\alpha\text{十八酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-癸酰基})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-十六酰基})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-辛酰基})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-十二酰基})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon(\text{N}^{68}(\gamma\text{-氨基丁酰基-(N}^\gamma\text{-十六酰基)}))$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\gamma\text{-D-谷氨酰基(N}^\alpha\text{-十六酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\gamma\text{-谷氨酰基(N}^\alpha\text{-十二酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述GLP-1衍生物是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\beta\text{丙氨酰基(N}^\alpha\text{-十六酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-1受体激动剂是 $\text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-(}\alpha\text{-谷氨酰基(N}^\alpha\text{-十六酰基)})$, $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1}(7\text{-}37)$ 。在一些实施方案中, 所述长效GLP-

[0282] Xaa₇是L-组氨酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、2-氨基-组氨酸、β-羟基-组氨酸、高组氨酸、N^α-乙酰基-组氨酸、α-氟甲基-组氨酸、α-甲基-组氨酸、3-吡啶基丙氨酸、2-吡啶基丙氨酸或4-吡啶基丙氨酸；

[0283] Xaa₈是Gly、Val、Leu、Ile、Lys、Aib、(1-氨基环丙基)羧酸、(1-氨基环丁基)羧酸、(1-氨基环戊基)羧酸、(1-氨基环己基)羧酸、(1-氨基环庚基)羧酸或(1-氨基环辛基)羧酸；

[0284] Xaa₁₆是Val或Leu；

[0285] Xaa₁₈是Ser、Lys或Arg；

[0286] Xaa₁₉是Tyr或Gln；

[0287] Xaa₂₀是Leu或Met；

[0288] Xaa₂₂是Gly、Glu或Aib；

[0289] Xaa₂₃是Gln、Glu、Lys或Arg；

[0290] Xaa₂₅是Ala或Val；

[0291] Xaa₂₇是Glu或Leu；

[0292] Xaa₃₀是Ala、Glu或Arg；

[0293] Xaa₃₃是Val或Lys；

[0294] Xaa₃₄是Lys、Glu、Asn或Arg；

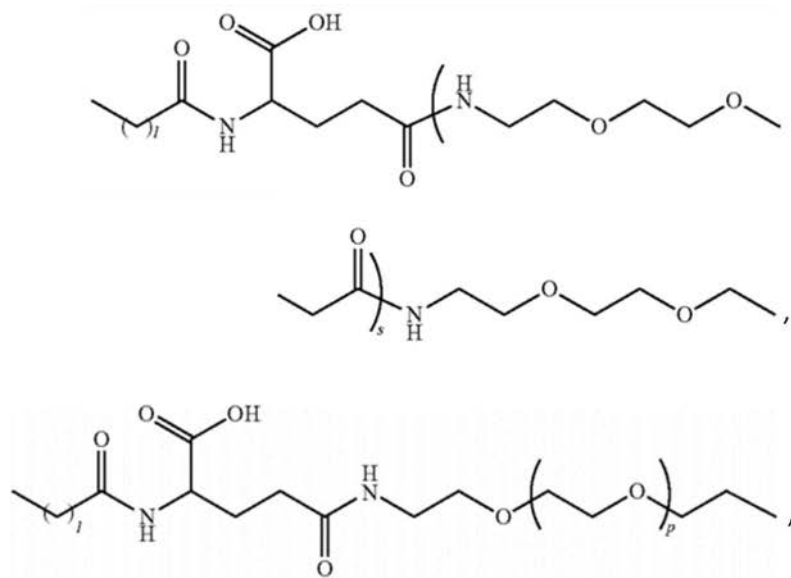
[0295] Xaa₃₅是Gly或Aib；

[0296] Xaa₃₆是Arg、Gly、Lys或不存在；

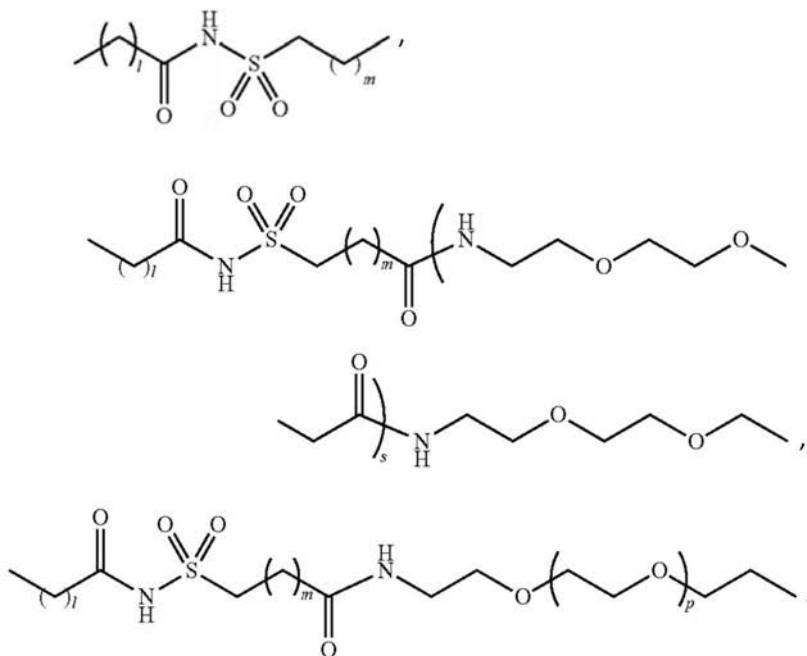
[0297] Xaa₃₇是Gly、Ala、Glu、Pro、Lys或不存在；

[0298] Xaa₃₈是Lys、Ser、酰胺，或不存在；并且

[0299] 其中U是选自以下的间隔基：

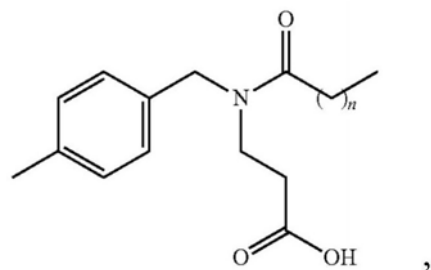


[0300]



[0301] 以及

[0302]



[0303] 其中n是12、13、14、15、16、17或18，

[0304] 1是12、13、14、15、16、17或18，

[0305] m是0、1、2、3、4、5或6，

[0306] s是0、1、2或3，

[0307] p是3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23；并且

[0308] 其中B是选自以下的酸性基团：



[0310] 在一些实施方案中，提供了式V的长效GLP-1受体激动剂，其中

[0311] Xaa₇是His或脱氨基-组氨酸；

[0312] Xaa₈是Gly、Val、Leu、Ile、Lys或Aib；

[0313] Xaa₁₆是Val；

[0314] Xaa₁₈是Ser；

[0315] Xaa₁₉是Tyr；

[0316] Xaa₂₀是Leu；

[0317] Xaa₂₂是Gly、Glu或Aib；

[0318] Xaa₂₃是Gln或Glu；

[0319] Xaa₂₅是Ala；

[0320] Xaa₂₇是Glu；

[0321] Xaa₃₀是Ala或Glu；

[0322] Xaa₃₃是Val；

[0323] Xaa₃₄是Lys或Arg；

[0324] Xaa₃₅是Gly或Aib；

[0325] Xaa₃₆是Arg或Lys

[0326] Xaa₃₇是Gly、酰胺或不存在；并且

[0327] Xaa₃₈不存在。

[0328] 在一些实施方案中，提供了式V的长效GLP-1受体激动剂，其中

[0329] Xaa₇是His

[0330] Xaa₈是Gly或Aib；

[0331] Xaa₁₆是Val；

[0332] Xaa₁₈是Ser；

[0333] Xaa₁₉是Tyr；

[0334] Xaa₂₀是Leu；

[0335] Xaa₂₂是Glu或Aib；

[0336] Xaa₂₃是Gln；

[0337] Xaa₂₅是Ala；

[0338] Xaa₂₇是Glu；

[0339] Xaa₃₀是Ala；

[0340] Xaa₃₃是Val；

[0341] Xaa₃₄是Lys或Arg；

[0342] Xaa₃₅是Gly或Aib；

[0343] Xaa₃₆是Arg

[0344] Xaa₃₇是Gly,并且

[0345] Xaa₃₈不存在。

[0346] 在一些实施方案中,提供了式V的长效GLP-1受体激动剂,其中所述长效GLP-1受体激动剂在GLP-1 (7-37) 序列的位置8中包含Aib⁸或Gly⁸。

[0347] 在一些实施方案中,提供了式V的长效GLP-1受体激动剂,其中所述长效GLP-1受体激动剂包含Aib⁸。

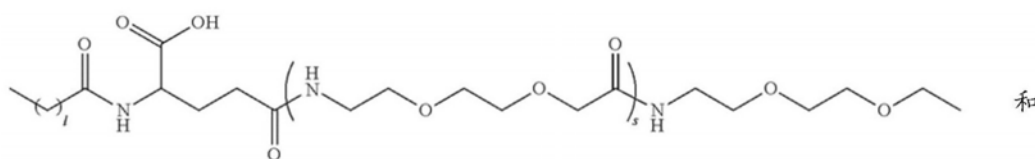
[0348] 在一些实施方案中,提供了式V的长效GLP-1受体激动剂,其中所述长效GLP-1受体激动剂包含不超过6个与以下序列HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID No:8) 中列出的GLP-1 (7-37) 相比已交换、添加或缺失的氨基酸残基。

[0349] 在一些实施方案中,提供了式V的长效GLP-1受体激动剂,其中所述长效GLP-1受体激动剂包含不超过3个与GLP-1 (7-37) (SEQ ID No:8) 相比已交换、添加或缺失的氨基酸残基。

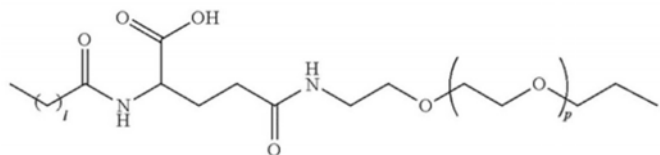
[0350] 在一些实施方案中,提供了式V的长效GLP-1受体激动剂,其中所述长效GLP-1受体激动剂仅包含一个赖氨酸残基。

[0351] 在一些实施方案中,提供了式V的长效GLP-1受体激动剂,其是Aib⁸,Arg³⁴-GLP-1 (7-37) 或Aib^{8,22},Arg³⁴-GLP-1 (7-37) 。

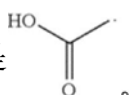
[0352] 在一些实施方案中,提供了式V的长效GLP-1受体激动剂,其中U是选自以下的间隔基:



[0353]



[0354] 在一些实施方案中,B是



[0355] 在一些实施方案中,提供了具有以下名称的长效GLP-1受体激动剂:N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib⁸,Arg³⁴]GLP-1-(7-37)肽。

[0356] (iii) GLP-1受体激动剂与白蛋白的缀合

[0357] 另一种延长半衰期的策略是与重组白蛋白融合。人血清白蛋白(HSA)具有约67kDa的分子量。白蛋白在人体中的半衰期是约19天。

[0358] 阿必鲁肽(Tanzeum[®])。在一些实施方案中,所述长效GLP-1受体激动剂是由GlaxoSmithKline(GSK)开发的阿必鲁肽。阿必鲁肽包括与白蛋白的N-末端融合为串联重复序列的GLP-1的两个拷贝。DPP-4抗性通过在DPP-4裂解位点处的单个取代,用Ala取代Gly来实现。阿必鲁肽在人体中具有6-8天的半衰期。

[0359] 阿必鲁肽具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:9):

HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRHGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR
DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADES AE
NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNPNLPRLVRPEV
DVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLP
[0360] KLDELRLDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT
VHTECCHGDLLECCADDRADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKFLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLRLAKTYETTLEKC
CAAADPHECYAKVDFEFKPLVEEPQNL IKQNCLEFQELGEYKFQNALLVRYTKVPQVST
PTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTES
LVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT
KEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF AEKGKLVAAASQAALGL

[0361] (iv) GLP-1受体激动剂与免疫球蛋白G (IgG) 的Fc区的缀合

[0362] FC融合:与白蛋白融合相似,肽可连接至免疫球蛋白G (IgG) 的恒定区Fc区。IgG的Fc区具有约22天的半衰期。

[0363] 度拉糖肽(**Trulicity**[®], Eli Lilly) 是重组融合蛋白,其由通过小肽[四甘氨酸基-L-丝氨酸基四甘氨酸基-L-丝氨酸基四甘氨酸基-L-丝氨酸基-L-丙氨酸基 (SEQ ID NO:12)] 共价连接至人IgG4-Fc重链变体的两个GLP-1肽组成。度拉糖肽的前31个氨基酸是具有以下取代的人GLP-1的残基3-37(相对于GLP-1编号):Ala8Gly、Gly22Glu、Arg36Gly以确保保护免于DPP-IV裂解。接下来的16个氨基酸(GGGGGG GSGGGGSG (SEQ ID NO:11)) 是接头序列。剩余的228个氨基酸是合成人Fc片段(免疫球蛋白G4)。两条相同的肽链形成通过Cys55-55与Cys58-58之间的单体间二硫键连接的二聚体。

[0364] 在一些实施方案中,提供了具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO.10) 的长效GLP-1受体激动剂度拉糖肽:

0 HEGTFTSDVSSYLEEQA AKEFIAWLVKGGGGGGSGGGGSGGGGSAESK
50 YGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDP
[0365] 100 EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKC
150 KVSNGKLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
200 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
250 VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG

[0366] 在一些实施方案中,所述致恶心化合物是选自式I、式II、式III、式IV和式V的化合物中的任一种的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是式I的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是式II的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是式III的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是式IV的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是式V的长效GLP-1受体激动剂。

[0367] 在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是选自SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9以及SEQ ID NO.10的化合物中的任一种的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是SEQ ID NO.1的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是SEQ ID NO.2的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是SEQ ID NO.3的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是SEQ ID NO.4的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是SEQ ID NO.5的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是是SEQ ID NO.6

的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是SEQ ID NO.7的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是SEQ ID NO.8的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是SEQ ID NO.9的长效GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心化合物是SEQ ID NO.10的长效GLP-1受体激动剂。

[0368] 最后区和致恶心肽

[0369] 在20世纪50年代早期,最后区被鉴定为化学感受器区的负责触发呕吐的基因座。背侧迷走神经复合体内的最后区和邻近结构,包括孤束核(NTS),富含肽激素、并且特别是肠肽的受体。在最后区神经元处鉴定的肽药理学包括下面列出的那些。据报道,在最后区处感测的一些肽可抑制食物摄入并潜在诱导恶心。在某些实施方案中,所述致恶心肽是选自以下组成的组:肾上腺髓质素、胰淀素、血管紧张素II、心房利钠肽、缩胆囊素、绒毛膜促性腺激素促黄体生成激素、促肾上腺皮质激素释放因子、内皮素、胃泌素、生长素释放肽、胰高血糖素、胰高血糖素样肽1 (GLP-1)、胰岛素、胰岛素样生长因子、瘦素、Leu-脑啡肽、黑皮质素、神经降压素、催产素、甲状旁腺激素(例如,PTH、PTHrP)、垂体腺苷酸环化酶活化肽(PACAP)、催乳素、催乳素释放肽、生长抑素、速激肽(例如,物质P)、促甲状腺素释放激素、血管活性肠肽(VIP)、加压素、神经肽Y (NPY)、胰多肽(PP)和肽YY (PYY)、其激动剂以及其受体的激动剂。在一些实施方案中,所述致恶心肽不是胰岛素。

[0370] 药物颗粒、悬浮液媒介物和经由药物递送装置施用

[0371] 在一个方面,本发明提供用于从药物递送装置分散的悬浮在悬浮液媒介物中的药物颗粒的制剂。所述悬浮液媒介物提供了药物颗粒制剂分散的稳定环境。下文更详细地描述药物颗粒和悬浮液媒介物的某些特征。

[0372] 药物颗粒

[0373] 所述颗粒制剂通常包含药物(即,致恶心化合物)并且包含一种或多种稳定组分(在本文中也称为“赋形剂”)。稳定组分的实例包括但不限于碳水化合物、抗氧化剂、氨基酸、缓冲剂、无机化合物和表面活性剂。

[0374] 在任何实施方案中,所述颗粒制剂可包含约50wt%至约90wt%的药物、约50wt%至约85wt%的药物、约55wt%至约90wt%的药物、约60wt%至约90wt%的药物、约65wt%至约85wt%的药物、约65wt%至约90wt%的药物、约70wt%至约90wt%的药物、约70wt%至约85wt%的药物、约70wt%至约80wt%的药物或约70wt%至约75wt%的药物。

[0375] 在任何实施方案中,颗粒制剂包含如上所述的药物和一种或多种稳定剂。稳定剂可以是例如碳水化合物、抗氧化剂、氨基酸、缓冲剂、无机化合物或表面活性剂。鉴于本说明书的教义,所述颗粒制剂中稳定剂的量可基于稳定剂的活性和制剂的所需特征通过实验确定。

[0376] 可包含于颗粒制剂中的碳水化合物的实例包括但不限于单糖(例如,果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖和山梨糖)、二糖(例如,乳糖、蔗糖、海藻糖和纤维二糖)、多糖(例如,棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖和淀粉)以及醛醇(无环多元醇;例如,甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇、吡喃糖基山梨糖醇和肌醇)。合适的碳水化合物包括二糖和/或非还原糖,如蔗糖、海藻糖和棉子糖。

[0377] 可包含于颗粒制剂中的抗氧化剂的实例包括但不限于甲硫氨酸、抗坏血酸、硫代硫酸钠、过氧化氢酶、铂、乙二胺四乙酸(EDTA)、柠檬酸、半胱氨酸、硫代甘油、硫代乙醇酸、

硫代山梨醇、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯以及没食子酸丙酯。此外，容易氧化的氨基酸可用作抗氧化剂，例如半胱氨酸、甲硫氨酸和色氨酸。

[0378] 可包含于颗粒制剂中的氨基酸的实例包括但不限于精氨酸、甲硫氨酸、甘氨酸、组氨酸、丙氨酸、L-亮氨酸、谷氨酸、异亮氨酸、L-苏氨酸、2-苯胺、缬氨酸、正缬氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、丝氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、酪氨酸、赖氨酸以及正亮氨酸。合适的氨基酸包括容易氧化的氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸和色氨酸。

[0379] 可包含于颗粒制剂中的缓冲剂的实例包括但不限于柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐、磷酸盐、马来酸盐、tris、乙酸盐、碳水化合物和gly-gly。合适的缓冲剂包括柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐和tris。

[0380] 可包含于颗粒制剂中的无机化合物的实例包括但不限于NaCl、Na₂SO₄、NaHCO₃、KCl、KH₂PO₄、CaCl₂以及MgCl₂。

[0381] 此外，颗粒制剂可包含其它稳定剂/赋形剂，如表面活性剂和盐。表面活性剂的实例包括但不限于聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、**PLURONIC**[®] (BASF Corporation, Mount Olive, N.J.) F68以及十二烷基硫酸钠(SDS)。盐的实例包括但不限于氯化钠、氯化钙和氯化镁。

[0382] 本发明的药物颗粒制剂优选在递送温度下化学和物理上稳定至少1个月、优选至少3个月、更优选至少6个月、更优选至少12个月。递送温度通常是正常人体温度，例如，约37℃或略微更高，例如约40℃。此外，本发明的药物颗粒制剂优选在储存温度下化学和物理上稳定至少3个月、优选至少6个月、更优选至少12个月。储存温度的实例包括冷藏温度，例如约5℃；或室温，例如，约25℃。

[0383] 如果在约37℃的递送温度下约3个月后、优选约6个月后、优选约12个月后以及在约5℃或约25℃的储存温度下约6个月后、约12个月后和优选约24个月后形成药物颗粒的少于约25%、优选少于约20%、更优选少于约15%、更优选少于约10%且更优选少于约5%的分解产物，则药物颗粒制剂可被认为是化学上稳定的。

[0384] 如果在递送温度下约3个月后、优选约6个月后以及在储存温度下约6个月、优选约12个月形成药物的少于约10%、优选少于约5%、更优选少于约3%、更优选少于约1%的聚集体，则药物颗粒制剂可被认为是物理上稳定的。

[0385] 通常将颗粒的大小设定为使得它们可通过植入式渗透递送装置递送。颗粒的均匀形状和尺寸通常有助于从这种输送装置提供一致且均匀的释放速率；然而，也可使用具有非正常粒度分布概况的颗粒制剂。例如，在具有递送孔口的典型植入式渗透递送装置中，颗粒的尺寸是递送孔口的直径的小于约30%、更优选小于约20%、更优选小于约10%。在与渗透递送系统一起使用的颗粒制剂的一个实施方案中，其中植入物的递送孔口直径是约0.5mm，颗粒尺寸可以是，例如小于约150微米至约50微米。在与渗透递送系统一起使用的颗粒制剂的一个实施方案中，其中植入物的递送孔口直径是约0.1mm，颗粒尺寸可以是，例如小于约30微米至约10微米。在一个实施方案中，孔口是约0.25mm(250微米)，并且粒度是约2微米至约5微米。

[0386] 本领域普通技术人员将理解，颗粒群体遵循粒度分布的原理。广泛使用的本领域公认的描述粒度分布的方法包括，例如，平均直径和D值，如D₅₀值，其通常用于表示给定样品的粒度范围的平均直径。

[0387] 在一些实施方案中,颗粒制剂的颗粒具有约1微米至约150微米的平均直径,例如,直径小于150微米、直径小于100微米、直径小于50微米、直径小于30微米、直径小于10微米、直径小于5微米以及直径小于约2微米。在一些实施方案中,颗粒具有约1微米与约50微米之间的平均直径。在一些实施方案中,颗粒制剂的颗粒具有小于1微米的平均直径。

[0388] 包含致恶心化合物的颗粒制剂的颗粒可具有例如约0.3微米至约150微米的平均直径。包含致恶心化合物的颗粒制剂的颗粒具有约2微米至约150微米的平均直径,例如平均直径小于150微米、平均直径小于100微米、平均直径小于50微米、平均直径小于30微米、平均直径小于10微米、平均直径小于5微米以及平均直径约2微米。在一些实施方案中,颗粒具有约0.3微米与50微米之间,例如约2微米与约50微米之间的平均直径。在一些实施方案中,颗粒具有0.3微米与50微米之间,例如约2微米与约50微米之间的平均直径,其中每个颗粒的直径小于约50微米。

[0389] 通常,当掺入悬浮液媒介物中时,颗粒制剂的颗粒在约37℃的递送温度下不会在不到约3个月内沉降,优选不会在不到约6个月内沉降,更优选不会在不到约12个月内沉降,更优选在递送温度下不会在不到约24个月内沉降,并且最优选不会在不到约36个月内沉降。悬浮液媒介物通常具有约5,000至约30,000泊之间、优选约8,000至约25,000泊之间、更优选约10,000至约20,000泊之间的粘度。在一个实施方案中,悬浮液媒介物具有约15,000泊,加或减约3,000泊的粘度。一般来说,较小的颗粒倾向于在粘性悬浮液媒介物中具有比较大颗粒更低的沉降速率。因此,通常需要微米级至纳米级的颗粒。在粘性悬浮液制剂中,基于模拟建模研究,本发明的约2微米至约7微米的颗粒在室温下不会沉降至少20年。在本发明的颗粒制剂的一个实施方案中,用于植入式渗透递送装置,包含尺寸小于约50微米、更优选小于约10微米、更优选在约2微米至约7微米范围内的颗粒。

[0390] 在一些实施方案中,颗粒制剂的颗粒具有与悬浮液媒介物的特定密度基本上相似(例如,在20%、10%、5%、2%或1%内)的特定密度,以使所述颗粒与所述悬浮液媒介物的分离(例如,漂浮或沉降)最小化。

[0391] 在一个实施方案中,药物颗粒制剂包含如上所述的药物、一种或多种稳定剂和任选的缓冲剂。稳定剂可以是例如碳水化合物、抗氧化剂、氨基酸、缓冲剂、无机化合物或表面活性剂。

[0392] 可包含于颗粒制剂中的碳水化合物的实例包括但不限于单糖(例如,果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖和山梨糖)、二糖(例如,乳糖、蔗糖、海藻糖和纤维二糖)、多糖(例如,棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖和淀粉)以及醛醇(无环多元醇;例如,甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇、吡喃糖基山梨糖醇和肌醇)。优选的碳水化合物包括二糖和/或非还原糖,如蔗糖、海藻糖和棉子糖。

[0393] 可包含于颗粒制剂中的抗氧化剂的实例包括但不限于甲硫氨酸、抗坏血酸、硫代硫酸钠、过氧化氢酶、铂、乙二胺四乙酸(EDTA)、柠檬酸、半胱氨酸、硫代甘油、硫代乙醇酸、硫代山梨醇、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯以及没食子酸丙酯。此外,容易氧化的氨基酸可用作抗氧化剂,例如半胱氨酸、甲硫氨酸和色氨酸。

[0394] 可包含于颗粒制剂中的氨基酸的实例包括但不限于精氨酸、甲硫氨酸、甘氨酸、组氨酸、丙氨酸、L-亮氨酸、谷氨酸、异亮氨酸、L-苏氨酸、2-苯胺、缬氨酸、正缬氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、丝氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、酪氨酸、赖氨酸以及正亮氨酸。

[0395] 可包含于颗粒制剂中的缓冲剂的实例包括但不限于柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐、磷酸盐、马来酸盐、tris、乙酸盐、碳水化合物和gly-gly。

[0396] 可包含于颗粒制剂中的无机化合物的实例包括但不限于NaCl、Na₂SO₄、NaHCO₃、KCl、KH₂PO₄、CaCl₂以及MgCl₂。

[0397] 此外,颗粒制剂可包含其它赋形剂,如表面活性剂和盐。表面活性剂的实例包括但不限于聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、**PLURONIC®** (BASF Corporation, Mount Olive, N.J.) F68以及十二烷基硫酸钠(SDS)。盐的实例包括但不限于氯化钠、氯化钙和氯化镁。

[0398] 包含在颗粒制剂中的所有组分对于在受试者、患者、哺乳动物、特别是人中的药物用途通常是可接受的。

[0399] 总之,将选定药物或药物的组合配制成固态干燥粉末,其保持药物的最大化学和生物稳定性。颗粒制剂在高温下提供长期储存稳定性,并且因此允许向受试者递送稳定且生物有效的药物持续延长的时间段。

[0400] 悬浮媒介物

[0401] 在一个方面,悬浮液媒介物提供了药物颗粒制剂分散的稳定环境。药物颗粒制剂在悬浮液媒介物中是化学和物理稳定的(如上所述)。悬浮液媒介物通常包含一种或多种聚合物和一种或多种溶剂,所述一种或多种聚合物和一种或多种溶剂形成具有足够粘度的溶液以均匀地悬浮包含药物的颗粒。悬浮液媒介物可包含其它组分,包括但不限于表面活性剂、抗氧化剂和/或可溶于媒介物中的其它化合物。

[0402] 悬浮液媒介物的粘度通常足以防止药物颗粒制剂在储存和用于递送方法(例如用于植入式渗透递送装置)期间沉降。悬浮液媒介物是生物可降解的,因为悬浮液媒介物响应于生物环境在一段时间内崩解或分解,同时药物颗粒溶解在生物环境中并且颗粒中的活性药物成分(即药物)被吸收。

[0403] 在实施方案中,悬浮液媒介物是“单相”悬浮液媒介物,其是整个物理和化学上均匀的固体、半固体或液体均相体系。

[0404] 溶解聚合物的溶剂可影响悬浮液制剂的特征,如药物颗粒制剂在储存期间的行为。可与聚合物组合选择溶剂,以使得所得悬浮液媒介物在与水性环境接触时表现出相分离。在本发明的一些实施方案中,可与聚合物组合选择溶剂,以使得所得悬浮液媒介物在与具有少于约10%水的水性环境接触时表现出相分离。

[0405] 溶剂可以是不与水混溶的可接受的溶剂。还可选择溶剂,以使得聚合物以高浓度,如以大于约30%的聚合物浓度溶解在溶剂中。可用于实践本发明的溶剂的实例包括但不限于。月桂醇、苯甲酸苄酯、苯甲醇、乳酸月桂酯、癸醇(decanol)(也称为癸醇(decyl alcohol))、乳酸乙基己酯和长链(C₈至C₂₄)脂族醇、酯或其混合物。悬浮液媒介物中使用的溶剂可以是“干燥的”,因为它具有低水分含量。用于配制悬浮液媒介物的优选溶剂包括乳酸月桂酯、月桂醇、苯甲酸苄酯以及其混合物。

[0406] 用于配制本发明的悬浮液媒介物的聚合物的实例包括但不限于,聚酯(例如,聚乳酸和聚乳酸聚乙醇酸)、包含吡咯烷酮的聚合物(例如,分子量在大约2,000至大约1,000,000范围内的聚乙烯吡咯烷酮)、不饱和醇的酯或醚(例如,乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物或其混合物。聚乙烯吡咯烷酮的特征可在于其K值(例如,K-17),其为粘度指数。在一个实施方案中,聚合物是分子量为2,000至1,000,000的聚乙烯吡咯烷酮。在优选的实

施方案中,聚合物是聚乙烯吡咯烷酮K-17(通常具有7,900-10,800的近似平均分子量范围)。用于悬浮液媒介物的聚合物可包括一种或多种不同的聚合物,或可包括不同等级的单一聚合物。用于悬浮液媒介物的聚合物也可以是干燥的或具有低水分含量。

[0407] 一般而言,用于本发明的悬浮液媒介物可基于所需的性能特征在组成上变化。在一个实施方案中,悬浮液媒介物可包含约40wt%至约80wt%的一种或多种聚合物和约20wt%至约60wt%的一种或多种溶剂。悬浮液媒介物的优选实施方案包括由按以下比例组合的一种或多种聚合物和一种或多种溶剂形成的媒介物:约25wt%的溶剂和约75wt%的聚合物;约50wt%的溶剂和约50wt%的聚合物;约75wt%的溶剂和约25wt%的聚合物。因此,在一些实施方案中,悬浮液媒介物可包含选定组分,并且在其它实施方案中基本上由选定组分组成。

[0408] 悬浮液媒介物通常被配制成提供粘度,所述粘度维持颗粒制剂的均匀分散持续预定时间段。这有助于制备被定制为提供药物颗粒制剂中所含的药物的受控递送的悬浮液制剂。悬浮液媒介物的粘度可根据所需的应用、颗粒制剂的尺寸和类型以及悬浮液媒介物中颗粒制剂的负载而变化。可通过改变所用溶剂或聚合物的类型或相对量来改变悬浮液媒介物的粘度。

[0409] 悬浮液媒介物可具有在约100泊至约1,000,000泊、优选约1,000泊至约100,000泊范围内的粘度。在优选的实施方案中,悬浮液媒介物通常在33℃下具有约5,000至约30,000泊之间、优选约8,000至约25,000泊之间、更优选约10,000至约20,000泊之间的粘度。在一个实施方案中,悬浮液媒介物在33℃下具有约15,000泊,加或减约3,000泊的粘度。可使用平行板流变仪在33℃、 10^{-4} /sec的剪切速率下测量粘度。

[0410] 当与水性环境接触时,悬浮液媒介物可表现出相分离;然而,通常悬浮液媒介物基本上不会表现出随温度变化的相分离。例如,在大约0℃至大约70℃范围内的温度下并且在温度循环时,如从4℃循环至37℃至4℃,悬浮液媒介物通常不会表现出相分离。

[0411] 悬浮液媒介物可通过在干燥条件下,如在干燥箱中将聚合物和溶剂组合来制备。聚合物和溶剂可在升高的温度(如大约40℃至大约70℃)下组合,并使其液化并形成单相。所述成分可在真空下共混以除去由干燥成分产生的气泡。可使用设定在大约40rpm的速度常规混合器(如双螺旋叶片或类似混合器)来组合所述成分。然而,也可使用更高的速度来混合所述成分。一旦获得所述成分的液体溶液,就可将悬浮液媒介物冷却至室温。差示扫描量热法(DSC)可用于验证悬浮液媒介物是单相。此外,可处理媒介物的组分(例如,溶剂和/或聚合物)以基本上减少或基本上除去过氧化物(例如,通过用甲硫氨酸处理;参见例如,美国专利申请公布号2007-0027105)。

[0412] 将药物颗粒制剂添加至悬浮液媒介物中以形成悬浮液制剂。在一些实施方案中,悬浮液制剂可包含药物颗粒制剂和悬浮液媒介物,并且在其它实施方案中基本上由药物颗粒制剂和悬浮液媒介物组成。

[0413] 悬浮液制剂可通过将颗粒制剂分散于悬浮液媒介物中来制备。可加热悬浮液媒介物并在干燥条件下将颗粒制剂添加至悬浮液媒介物中。可在升高的温度(如约40℃至约70℃)在真空下混合所述成分。所述成分可以足够的速度(如约40rpm至约120rpm)混合并持续足够量的时间(如约15分钟)以实现颗粒制剂在悬浮液媒介物中的均匀分散。混合器可以是双螺旋叶片或其它合适的混合器。可将所得混合物从混合器中取出,密封在干燥容器中以

防止水污染悬浮液制剂,并在进一步使用前冷却至室温,例如负载到植入式药物递送装置、单位剂量容器或多剂量容器中。

[0414] 悬浮液制剂通常具有小于约10wt%、优选小于约5wt%且更优选小于约4wt%的总体水分含量。

[0415] 在优选的实施方案中,本发明的悬浮液制剂基本上是均匀的和可流动的,以提供药物颗粒制剂从渗透递送装置递送至受试者。

[0416] 总之,悬浮液媒介物的组分提供了生物相容性。悬浮液媒介物的组分提供合适的化学-物理性质以形成药物颗粒制剂的稳定悬浮液。这些性质包括但不限于以下:悬浮液的粘度;媒介物的纯度;媒介物的残余水分;媒介物的密度;与干燥粉末的相容性;与植入式装置的相容性;聚合物的分子量;媒介物的稳定性;以及媒介物的疏水性和亲水性。可例如通过改变媒介物组成和操纵悬浮液媒介物中使用的组分的比例来操纵并控制这些性质。

[0417] 经由植入式递送装置递送

[0418] 本文所述的悬浮液制剂可用于植入式递送装置,包括本文所述的那些中的任一种中。在一些实施方案中,本文所述的悬浮液制剂可用于植入式渗透递送装置中,以在延长的时间段(如数周、数月或直至约一年或更长时间)内提供化合物的零级、连续、受控和持续递送。这种植入式渗透递送装置通常能够在所需的时间段内以所需流速递送包含药物的悬浮液制剂。可通过常规技术将悬浮液制剂负载到植入式渗透递送装置中。

[0419] 植入式渗透递送装置通常包括具有至少一个孔口的储库,悬浮液制剂通过所述孔口递送。悬浮液制剂可储存在所述储库内。在优选的实施方案中,植入式药物递送装置是渗透递送装置,其中药物的递送是渗透驱动的。已经描述了一些渗透递送装置及其零部件,例如 **DUROS®** 递送装置或类似装置(参见例如,美国专利号5,609,885;5,728,396;5,985,305;5,997,527;6,113,938;6,132,420;6,156,331;6,217,906;6,261,584;6,270,787;6,287,295;6,375,978;6,395,292;6,508,808;6,544,252;6,635,268;6,682,522;6,923,800;6,939,556;6,976,981;6,997,922;7,014,636;7,207,982;以及7,112,335;7,163,688;美国专利公布号2005/0175701、2007/0281024、2008/0091176和2009/0202608)。

[0420] 渗透递送装置通常由圆柱形储库组成,其包括渗透动力系统、活塞和药物制剂。储库在一端通过受控速率的半渗透膜加盖,并且在另一端通过扩散缓和器加盖,包含药物的悬浮液制剂通过所述扩散缓和器从药物储库中释放。活塞使药物制剂与渗透动力系统分离并利用密封件来防止渗透动力系统隔室中的水进入药物储库。扩散缓和器与药物制剂一起设计,以防止体液通过所述孔口进入药物储库。

[0421] 所述渗透装置基于渗透原理以预定速率释放药物。细胞外液通过半渗透膜进入渗透输送装置直接到盐动力系统中,所述盐动力系统膨胀以便以缓慢且均匀的递送速率驱动活塞。活塞的运动迫使药物制剂以预定剪切速率通过孔口或出口端口释放。在本发明的一个实施方案中,渗透装置的储库负载有悬浮液制剂,其中所述装置能够在延长的时间段(例如,约1、约3、约6、约9、约10和约12个月)内以预定的治疗有效递送速率将悬浮液制剂递送至受试者。

[0422] 来自渗透递送装置的药物释放速率通常为受试者提供药物的预定目标剂量,例如,在一天过程内递送的治疗有效每日剂量;也就是说,药物从装置的释放速率提供了治疗浓度的药物基本稳态递送至受试者。

[0423] 通常,对于渗透递送装置,包含有益剂制剂的有益剂腔室的体积是约100 μ l至约1000 μ l之间,更优选约120 μ l与约500 μ l之间,更优选约150 μ l与约200 μ l之间。

[0424] 通常,将渗透递送装置植(例如真皮下或皮下)入受试者体内以提供皮下药物递送。一个或多个装置可真皮下或皮下植入任一臂或双臂(例如,在上臂的内侧、外侧或后侧)或腹部中。腹部区域中的优选位置在延伸到肋骨下方和腰线上方区域中的腹部皮肤下方。为了提供用于在腹部内植入一个或多个渗透递送装置的多个位置,腹壁可如下划分为4个象限:延伸右肋下方至少2-3厘米(例如,右肋下方至少约5-8厘米)和中线右侧至少2-3厘米(例如,中线右侧至少约5-8厘米)的右上象限;延伸腰线上方至少2-3厘米(例如,腰线上方至少约5-8厘米)和中线右侧至少2-3厘米(例如,中线右侧至少约5-8厘米)的右下象限;延伸左肋下方至少2-3厘米(例如,左肋下方至少约5-8厘米)和中线左侧至少2-3厘米(例如,中线左侧至少约5-8厘米)的左上象限;以及延伸腰线上方至少2-3厘米(例如,腰线上方至少约5-8厘米)和中线左侧至少2-3厘米(例如中线左侧至少约5-8厘米)的左下象限。这提供了用于在一个或多个时机植入一个或多个装置的多个可用位置。渗透递送装置的植入和移除通常由医疗专业人员使用局部麻醉(例如利多卡因)进行。

[0425] 通过从受试者移除渗透递送装置来终止治疗是直接的,并且提供立即停止向受试者递送药物的重要优点。

[0426] 优选地,渗透递送装置具有自动防故障机制,以防止在理论情况(例如通过其递送药物制剂的出口(扩散缓和器)的阻塞或堵塞)下无意的过量或推注递送药物。为了防止无意的过量或推注递送药物,渗透递送装置被设计和构造成使得从储库中部分或完全移除或排出扩散缓和器所需的压力超过部分或完全移除或排出半渗透膜所需的压力至使储库减压的程度。在这种情况下,压力将在装置内形成,直到它将另一端的半渗透膜向外推动,从而释放渗透压。渗透递送装置然后将变为静止并且不再递送药物制剂,条件是活塞与储库处于密封关系。

[0427] 悬浮液制剂也可用于输液泵,例如ALZET® (DURECT Corporation, Cupertino, Calif.)渗透泵,所述渗透泵是用于实验室动物(例如小鼠和大鼠)的连续给药的微型输液泵。

[0428] 经由非植入式递送装置递送

[0429] 本文所述的悬浮液制剂可用于非植入式递送装置,包括本文所述的那些中的任一种中。在一些实施方案中,所述非植入式递送装置是置于皮肤表面上的小型化贴片泵,例如像JewelPUMP™ (Debiotech S.A.)。JewelPUMP™装置的给药是可调节的和可编程的。因此,在数天、数周或数月内在受试者中经由增加剂量的缓慢上升或经由连续施用固定剂量,可逐渐达到致恶心化合物的血浆中的平均稳态浓度(C_{ss})。JewelPUMP™是基于微机电系统(MEMS)集成和超精密一次性泵-芯片技术。JewelPUMP™是一种具有一次性单元的小型化贴片泵,所述一次性单元具有用于施用化合物的有效负载。所述一次性单元用化合物填充一次并在使用后丢弃,而控制器单元(包括电子器件)可以多个一次性单元使用2年。在一些实施方案中,JewelPUMP™是可拆卸的,针对沐浴和游泳防水的,包括直接进入推注按钮和贴片泵上的谨慎振动和声音警报。在一些实施方案中,JewelPUMP™是远程控制的。

[0430] 用途

[0431] 以上药物和本领域技术人员已知的其他药物可用于治疗“各种疾患”的方法中,所

述疾患包括但不限于以下：慢性疼痛、血友病和其他血液病症、内分泌病症、代谢病症、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、阿尔茨海默病、心血管疾病 (例如，心力衰竭、动脉粥样硬化和急性冠脉综合征)、风湿病症、糖尿病 (包括1型、2型糖尿病，人免疫缺陷病毒治疗诱导的糖尿病，成人中隐匿性自身免疫性糖尿病和类固醇诱导的糖尿病)、肥胖症、无知觉性低血糖、限制性肺病、慢性阻塞性肺病、脂肪萎缩、代谢综合征、白血病、肝炎、肾衰竭、感染性疾病 (包括细菌感染、病毒感染 (例如，人免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、黄热病病毒、西尼罗河病毒、登革热病毒、马尔堡病毒和埃博拉病毒感染) 以及寄生虫感染)、遗传性疾病 (如脑苷脂酶缺乏症和腺苷脱氨酶缺乏症)、高血压、脓毒性休克、自身免疫性疾病 (例如，格雷夫斯病、系统性红斑狼疮、多发性硬化症和类风湿性关节炎)、休克和消耗性病症、囊性纤维化、乳糖不耐症、克罗恩病、炎性肠病、胃肠癌症 (包括结肠癌和直肠癌)、乳腺癌、白血病、肺癌、膀胱癌、肾癌、非霍奇金淋巴瘤、胰腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌和其他癌症。此外，一些上述剂可用于治疗需要长期治疗的传染病，包括但不限于结核病、疟疾、利什曼病、锥虫病 (昏睡病和恰加斯病) 以及寄生蠕虫。

[0432] 实施例

[0433] 如以下实施例中所描绘的，在某些示例性实施方案中，根据以下通用程序制备化合物。应理解，尽管通用方法描述了本发明的某些化合物的合成，但以下的通用方法和本领域普通技术人员已知的其他方法可应用于所有化合物和如本文所述的这些化合物中的每一种的亚类和种类。

[0434] 实施例1. 血浆浓度曲线

[0435] 图2-8描述了根据处方者的信息给药的不同GLP-1激动剂的预测的血浆浓度。血浆浓度各自表示为峰值血浆浓度的分数，即稳态浓度 (C_{ss})。所述预测是基于公布的人体药代动力学数据，其具有原始血浆浓度数据或从单一皮下剂量的公开数字数字化的数据。基于从皮下储库吸收到血浆中的速率常数以及从血浆区室中消除的另一速率常数，将血浆浓度拟合至描述每种剂的“吸收+单组分衰减”的模型，如图13所示。经由Prism v7.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) 内的迭代最小二乘法使用非线性回归拟合数据。

[0436] 单次皮下推注的导出的血浆浓度曲线从给药时间延伸直至血浆浓度可忽略不计。这种曲线连续地添加至其自身，交错由指示的剂量间隔确定的时间段，并且处于由推荐的剂量增加确定的量级。数字和在每个曲线图中显示为黑线。

[0437] 在每个曲线图中，理想的血浆浓度曲线显示为粗橙线。

[0438] 药物浓度的变化速率，特别是正变化速率 $d[\text{药物}]/dt$ 作为如上所述求和的血浆浓度曲线的第一微分导出。 $d[\text{药物}]/dt$ 用减至所指示剂量的稳态平均浓度的百分比的“ $d[\text{药物}]$ ”单位表示，以使得能够在具有不同效力和药代动力学的剂之间进行比较。“ dt ”单位是小时。图10和12中的X轴表示由此获得的 $d[\text{药物}]/dt$ ，单位为“每小时稳态平均值 (即 C_{ss}) 的%”。

[0439] 实施例2. 通过效力转变评估的白蛋白结合

[0440] 以下测定用于测试GLP-1受体是否通过溶液中的游离肽活化，但不通过与白蛋白结合的肽活化或更少活化。在生理浓度的人血清白蛋白 (4% HSA) 存在下对于活化GLP-1受体的效力与在低 (0.1%) HSA情况下观察到的效力相比的降低被用作白蛋白结合程度的量度。所表达的人GLP-1受体的活化如下测定：

[0441] 在培养的CHO-K1细胞中瞬时表达GLP-1受体:将 1×10^6 个CHO-K1细胞接种在T75烧瓶中并在用GLP-1受体表达构建体转染之前在维持培养基中培养48小时。为了转染,将含有GLP1R的质粒DNA与OptiMEM1和Lipofectamine 2000混合,并在室温下孵育20分钟,然后在用1X DPBS+/+进行单次洗涤-抽吸步骤后直接添加至CHO-K1细胞。将细胞在37℃、5%CO₂下孵育48小时以允许受体表达。

[0442] 对于表达GLP-1R的细胞的肽处理,将每种测试肽的 10^{-4} M储备液在刺激缓冲液中稀释至 2×10^{-7} M的浓度,且然后用刺激缓冲液连续稀释10倍以产生范围从 2×10^{-7} M直至 2×10^{-17} M的2X肽工作浓度。

[0443] 在抽吸转染混合物后,洗涤表达hGLP1R的CHO-K1细胞并用1X DPBS-/-抽吸一次。将细胞解离并进一步孵育,然后重复(20x)吸移以产生均匀的悬浮液,然后使用Cellometer mini (Nexcelom Bioscience) 对其进行计数。将悬浮液以150x g离心5分钟,除去上清液,且然后在刺激缓冲液中重新悬浮至 1×10^5 个细胞/毫升的密度。将细胞悬浮液(500个细胞/孔)和呈级分V人血清白蛋白的0.1%或4%(或用于初步研究,最终浓度为0%、0.0125%、0.025%、0.05%、0.1%、0.2%、1%、2%和4%)的等分部分添加至384孔白色不透明OptiPlate (PerkinElmer编号6007299) 的一式四份孔中。单独地,孵育毛喉素(系统cAMP最大对照)和缓冲液(系统cAMP最小对照)。

[0444] 将板覆盖并在室温下孵育30分钟,然后使用PerkinElmer LANCE Ultra cAMP系统评估cAMP累积。在添加示踪剂和Uligh®-抗cAMP溶液并在黑暗中进一步孵育60分钟后,在运行SoftMax Pro (版本5.4.6.005) 的Molecular Devices Flexstation III多模式板读数器(编号0310-5627) 上读取测定板。

[0445] 将测试值标准化至毛喉素诱导的cAMP系统最大值。使用Prism v6.07 (GraphPad Software, San Diego, CA) 将导出的cAMP响应数据拟合至3参数逻辑曲线。使用下式将EC50值转换为pEC50值: $pEC50 = -\text{Log}(EC50)$ 。对于每个估计的pEC50值,还确定了标准误差和R²值。

[0446] 结果:利拉鲁肽和索马鲁肽在人GLP-1受体下的效力取决于孵育中的最终白蛋白浓度。效力随着白蛋白浓度增加而降低,变化的中范围在约0.6%的白蛋白浓度下出现。参见图14。

[0447] 之后用0.1%(低于其没有进一步的效力增加)和4%(其近似于血浆中发现的浓度)的白蛋白浓度评估效力转变。

[0448] 效力转变与恶心减轻的关联:针对人GLP-1[7-36]NH₂、利拉鲁肽和索马鲁肽测定在4%对比0.1%白蛋白中的效力转变。在4%白蛋白中对于人GLP-1[7-36]NH₂存在效力的较小增加(1.8倍)。相比之下,对于利拉鲁肽效力降低9.3倍,并且对于索马鲁肽效力降低19.9倍。相对于在GLP-1[7-36]NH₂情况下观察到的效应,这些表示效力降低17.2倍和36.8倍。参见图15。

[0449] 对于相对于GLP-1[7-36]NH₂表现出显著白蛋白介导的效力转变(例如,对于索马鲁肽36.8倍)的肽,预期人药代动力学的变化和在开始连续递送致恶心肽时的恶心减轻。对于连续递送表现出相对适度的白蛋白介导的效力转变(例如,对于利拉鲁肽17.2倍)的致恶心肽,预期恶心的减轻减少。因此,预期在将致恶心肽暴露于4%白蛋白后效力的降低与根据本文所述的方法连续施用致恶心肽后恶心的发生率和/或流行率的降低相关。

[0450] 实施例3.测量动物中恶心的替代物

[0451] 动物模型未能报告恶心。包括啮齿动物在内的若干模型不会呕吐,因此大鼠中的呕吐也不能作为恶心的替代物。

[0452] 不受理论束缚,已知致恶心化合物经由活化最后区的神经元来介导它们的作用,所述最后区是感知营养物、膳食相关肽和其他化学信号的脑干结构。相同的结构介导了这些相同肽和营养刺激的厌食效应。狗(一种通常呕吐的物种)在已经手术消融最后区后不再呕吐。在其他物种中,当消融最后区时,响应于营养物和膳食相关肽对食物摄入的控制也受到损害。因此,饱腹感、厌食、恶心和呕吐可被认为是经由共同的解剖结构介导的应答的连续体。可合理地预期一种应答模式的改变可映射另一种应答模式的改变。

[0453] 可测量的食物摄入的大小和模式因此可用作恶心发生动力学的变化的替代物。

[0454] 方法:连续测量自由进食的雄性Long Evans大鼠的食物摄入。食物(研究饮食D12451i;45%脂肪)包含在BioDAQ系统内的分配器中,并且其消耗量连续记录为含负载单元上的食物质量的减少。将4天内的摄入数据分成1小时时期,以便能够比较在施用后和整个昼夜进食周期的不同时间内剂量与化合物之间的效应。

[0455] 可将数据分析为累积效应,或分析为瞬时效应(在单个时间“仓”内)。

[0456] 在对BioDAQ环境适应1周后,向动物皮下注射单剂量的厌食/致恶心剂。

[0457] 1.作为非白蛋白结合GLP-1受体激动剂的实例,艾塞那肽以0(媒介物)、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1和1.0mg/kg (n=8/剂量组)的单剂量施用。

[0458] 2.作为白蛋白结合GLP-1受体激动剂的实例,索马鲁肽以0(媒介物)、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1和0.3mg/kg (n=8/剂量组)的剂量施用,并且跟踪食物摄入和食物摄入模式持续5天。

[0459] 3.作为GLP-1激动剂类别之外的没有显著白蛋白结合亲和力的厌食肽的实例,普兰林肽(一种胰淀素激动剂)以0(媒介物)、0.01、0.03、0.1、0.3、1.0和3.0mg/kg (n=8/剂量组)的剂量施用,并且跟踪食物摄入和食物摄入模式持续40小时。

[0460] 4.作为GLP-1激动剂类别之外的白蛋白结合肽的实例,来自美国专利9,023,789B2 (Novo Nordisk)的实施例109(一种胰淀素激动剂)以0(媒介物)、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1和0.3mg/kg (n=8/剂量组)的剂量施用,并且跟踪食物摄入和食物摄入模式持续5天。

[0461] 为了说明映射至恶心减少的益处的药效学概况的差异,将这些剂经由ALzet 2ML2微型渗透泵连续递送。在手术植入后,将动物返回至BioDAQ环境以连续测量摄食行为。泵负载有被设计用于以0(媒介物)、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1和0.3mg/kg/天的输注速率递送上文(1)-(4)中描述的剂的制剂。

[0462] 实施例4.药代动力学方法

[0463] 在先前植入有植入股静脉和颈静脉中的血管通路口(Instech)的雄性Sprague Dawley大鼠(Charles River Laboratories,Raleigh)中研究肽的药代动力学。

[0464] 为了表征静脉内药代动力学,将肽以0.033mg/kg的总剂量静脉内输注1小时。在t=0.25、0.5、0.75、1*、1.17、1.33、1.5、2、3、5、9、24小时从颈静脉口取得250μL样品。将样品与25μL K₂EDTA、蛋白酶抑制剂混合物混合。在停止静脉内肽输注之前取得1小时样品。每组有n=3只动物。

[0465] 为了表征皮下药代动力学,以0.3mg/kg (2.5mL/kg)的推注剂量皮下注射肽。在注

射后0.083、0.167、0.25、0.5、1、2、4、8、24和30小时取得样品。每组有n=3只动物。

[0466] 尽管已经描述了本发明的许多实施方案,但是显然可改变基本实施例以便提供使用本发明的化合物和方法的其他实施方案。因此,应当理解本发明的范围由所附的权利要求书限定,而不是由实施例所代表的具体实施方案限定。

序列表

<110> 因塔西亚制药公司

<120> 用于从药物递送装置施用致恶心化合物的设备和方法

<130> ITCA-051/001W0

<140>

<141>

<150> 62/468,399

<151> 2017-03-08

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 39

<212> PRT

<213> 钝尾毒蜥 (*Heloderma suspectum*)

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 2

<211> 44

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成

利西拉肽 (短效GLP-1受体激动剂),

其是艾塞那肽的合成类似物"

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys

35 40

<210> 3

$\langle 220 \rangle$

<221> 变体
<222> (14) .. (14)
<223> /替代="Ala"或"Gly"或"Ser"或"Thr"或"Leu"
或"Ile"或"Val"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (15) .. (15)
<223> /替代="Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (16) .. (16)
<223> /替代="Ala"或"Ser"或"Thr"或"Leu"或"Ile"
或"Val"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (17) .. (17)
<223> /替代="Asn"或"Arg"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (18) .. (18)
<223> /替代="Gly"或"Ser"或"Thr"或"Leu"或"Ile"
或"Val"或"Arg"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (19) .. (19)
<223> /替代="Gly"或"Ser"或"Thr"或"Leu"或"Ile"
或"Val"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (20) .. (20)
<223> /替代="Arg"或"Gln"或"Glu"或"Asp"或"His"
<220>
<221> 变体
<222> (21) .. (21)
<223> /替代="Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (24) .. (24)
<223> /替代="Gly"或"Ser"或"Thr"或"Leu"或"Ile"

或"Val"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (25) .. (25)
<223> /替代="Phe"或"Tyr"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (26) .. (26)
<223> /替代="Gly"或"Ala"或"Ser"或"Thr"或"Ile"
或"Val"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (27) .. (27)
<223> /替代="Gly"或"Ala"或"Ser"或"Thr"或"Leu"
或"Ile"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (28) .. (28)
<223> /替代="Arg"或"Glu"或"Asp"或"His"
<220>
<221> 变体
<222> (29) .. (29)
<223> /替代="Ala"或"Ser"或"Thr"或"Leu"或"Ile"
或"Val"或"Glu"或"Asp"或"Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (30) .. (30)
<223> /替代="Lys"或"Glu"或"Asp"或"His"
<220>
<221> 变体
<222> (31) .. (31)
<223> /替代="Ala"或"Ser"或"Thr"或"Leu"或"Ile"
或"Val"或"Glu"或"Asp"或"Lys"或" "
<220>
<221> 变体
<222> (32) .. (32)
<223> /替代="Lys"或"Glu"或"Asp"或"His"或" "
<220>
<221> 变体

<222> (33) .. (33)

<223> /替代=" "

<220>

<221> MISC_特征

<222> (1) .. (33)

<223> /注释="序列中给出的变体残基关于变体位置的注释中的那些没有偏好"

<220>

<221> 来源

<223> /注释="关于取代和优选实施方案的详细描述,参见如所提交的说明书"

<400> 4

His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5				10					15		
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	Arg
			20					25					30		

Arg

<210> 5

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 来源

<223> /注释="关于取代和优选实施方案的详细描述,参见如所提交的说明书"

<400> 5

His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5				10					15		
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Arg	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 6

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<400> 6

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 7

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 变体

<222> (1) .. (1)

<223> /替代="D-his"或"脱氨基-his"或"2-氨基-his"或"β-羟基-his"或"高his"或"Nα-乙酰基-his"或"α-氟甲基-his"或"α-甲基-his"或"3-吡啶基丙氨酸"或"2-吡啶基丙氨酸"或"4-吡啶基丙氨酸"

<220>

<221> 变体

<222> (2) .. (2)

<223> /替代="Val"或"Leu"或"Ile"或"Lys"或"Aib"或"(1-氨基环丙基)羧酸"或"(1-氨基环丁基)羧酸"或"(1-氨基环戊基)羧酸"或"(1-氨基环己基)羧酸"或"(1-氨基环庚基)

<220>

<221> 变体

<222> (2) .. (2)

<223> 从上面继续;/替代="羧酸"或"(1-氨基环辛基)羧酸"

<220>

<221> 变体

<222> (10) .. (10)

<223> /替代="Leu"

<220>
<221> 变体
<222> (12) .. (12)
<223> /替代="Lys"或"Arg"
<220>
<221> 变体
<222> (13) .. (13)
<223> /替代="Gln"
<220>
<221> 变体
<222> (14) .. (14)
<223> /替代="Met"
<220>
<221> 变体
<222> (16) .. (16)
<223> /替代="Glu"或"Aib"
<220>
<221> 变体
<222> (17) .. (17)
<223> /替代="Glu"或"Lys"或"Arg"
<220>
<221> 变体
<222> (19) .. (19)
<223> /替代="Val"
<220>
<221> 变体
<222> (21) .. (21)
<223> /替代="Leu"
<220>
<221> 变体
<222> (24) .. (24)
<223> /替代="Glu"或"Arg"
<220>
<221> 变体
<222> (27) .. (27)
<223> /替代="Lys"
<220>
<221> 变体
<222> (28) .. (28)

<223> /替代="Glu"或"Asn"或"Arg"
<220>
<221> 变体
<222> (29) .. (29)
<223> /替代="Aib"
<220>
<221> 变体
<222> (30) .. (30)
<223> /替代="Gly"或"Lys"或" "
<220>
<221> 变体
<222> (31) .. (31)
<223> /替代="Ala"或"Glu"或"Pro"或"Lys"或" "
<220>
<221> 变体
<222> (32) .. (32)
<223> /替代="Ser"或" "
<220>
<221> MISC_特征
<222> (1) .. (32)
<223> /注释="序列中给出的变体残基关于变体位置的注释中的那些没有偏好"
<220>
<221> 来源
<223> /注释="关于取代和优选实施方案的详细描述,参见如所提交的说明书"
<400> 7
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Lys
20 25 30
<210> 8
<211> 31
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 8
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30
<210> 9

<211> 645

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 9

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly			
1	5	10	15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His Gly			
20	25	30	
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala			
35	40	45	
Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Asp Ala His Lys			
50	55	60	
Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys			
65	70	75	80
Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe			
85	90	95	
Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr			
100	105	110	
Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr			
115	120	125	
Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr			
130	135	140	
Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu			
145	150	155	160
Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val			
165	170	175	
Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu			
180	185	190	
Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr			
195	200	205	
Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala			
210	215	220	
Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro			
225	230	235	240
Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln			

				245				250				255			
Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Phe	Lys
				260				265				270			
Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	Lys	Ala	Glu	Phe
				275				280				285			
Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	Val	His	Thr	Glu
				290				295				300			
Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Ala	Asp	Leu
305				310				315				320			
Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	Ser	Lys	Leu	Lys
				325				330				335			
Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	Cys	Ile	Ala	Glu
				340				345				350			
Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	Leu	Ala	Ala	Asp
				355				360				365			
Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ala	Lys	Asp
				370				375				380			
Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Asp
385				390				395				400			
Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	Tyr	Glu	Thr	Thr
				405				410				415			
Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	Cys	Tyr	Ala	Lys
				420				425				430			
Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	Gln	Asn	Leu	Ile
				435				440				445			
Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	Tyr	Lys	Phe	Gln
				450				455				460			
Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	Gln	Val	Ser	Thr
465				470				475				480			
Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Ser	Lys
				485				490				495			
Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	Ala	Glu	Asp	Tyr
				500				505				510			
Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	Glu	Lys	Thr	Pro
				515				520				525			
Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	Leu	Val	Asn	Arg
				530				535				540			
Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Lys
545				550				555				560			

Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu
 565 570 575
 Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu
 580 585 590
 Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met
 595 600 605
 Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
 610 615 620
 Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln
 625 630 635 640
 Ala Ala Leu Gly Leu
 645

<210> 10

<211> 275

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 10

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu
 35 40 45
 Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 50 55 60
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 65 70 75 80
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 85 90 95
 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 100 105 110
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 115 120 125
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 130 135 140

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 145 150 155 160
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 165 170 175
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 180 185 190
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 195 200 205
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 210 215 220
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 245 250 255
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 260 265 270
 Ser Leu Gly
 275

<210> 11

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成接头"

<400> 11

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 12

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

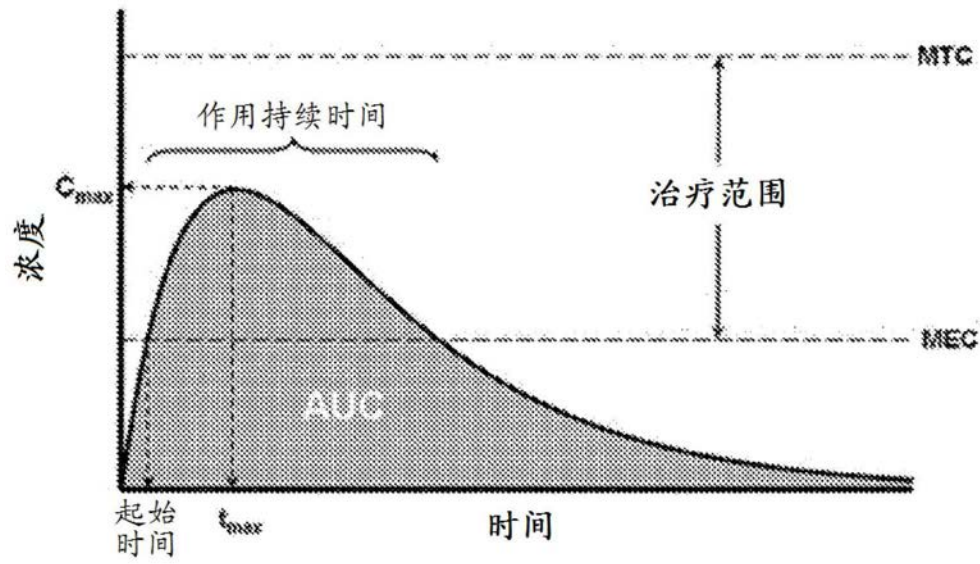


图1A

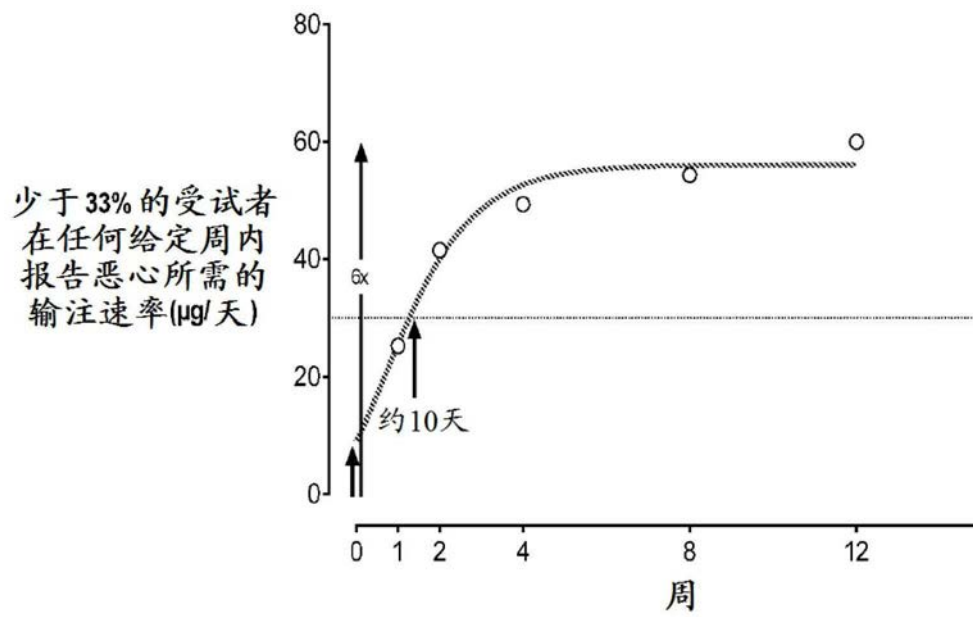


图1B

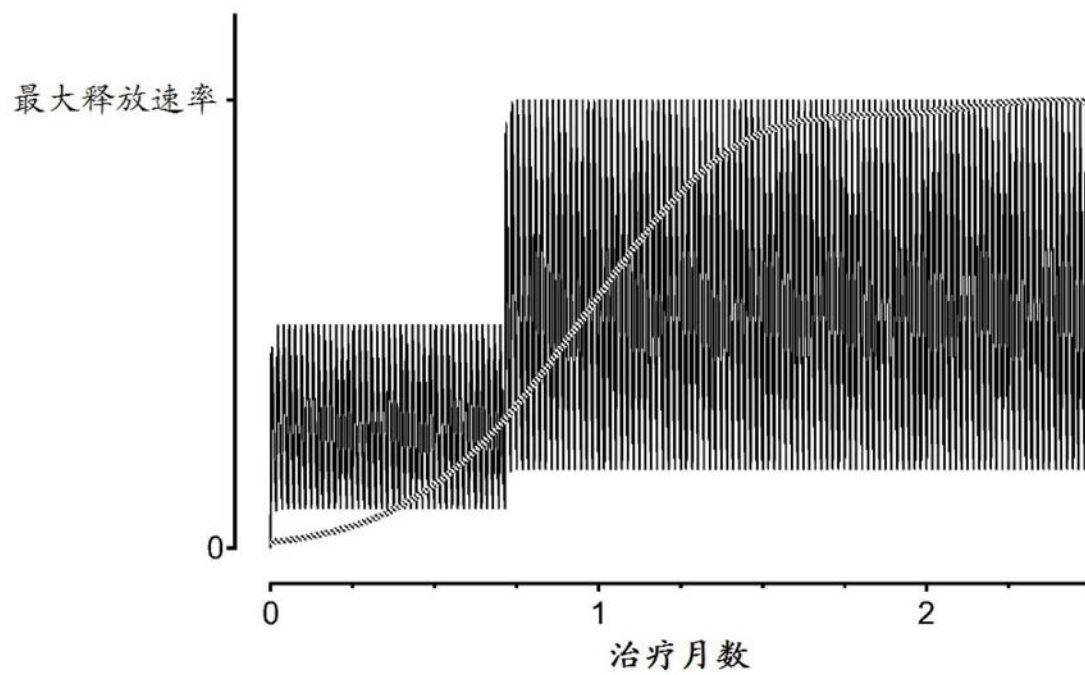


图2

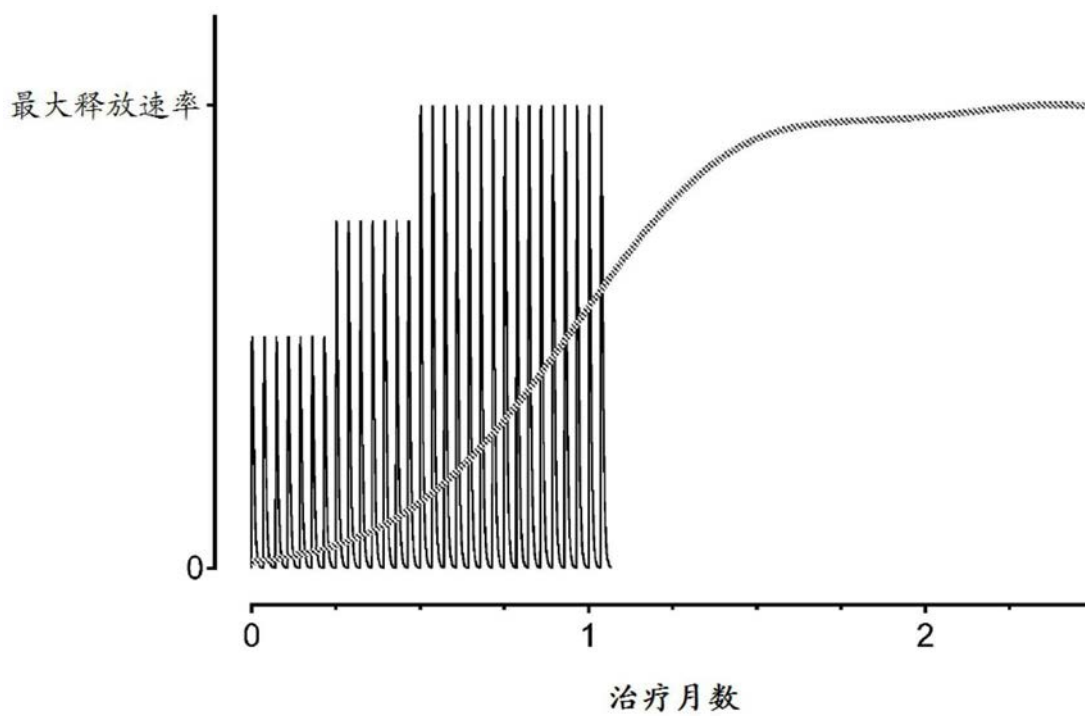


图3

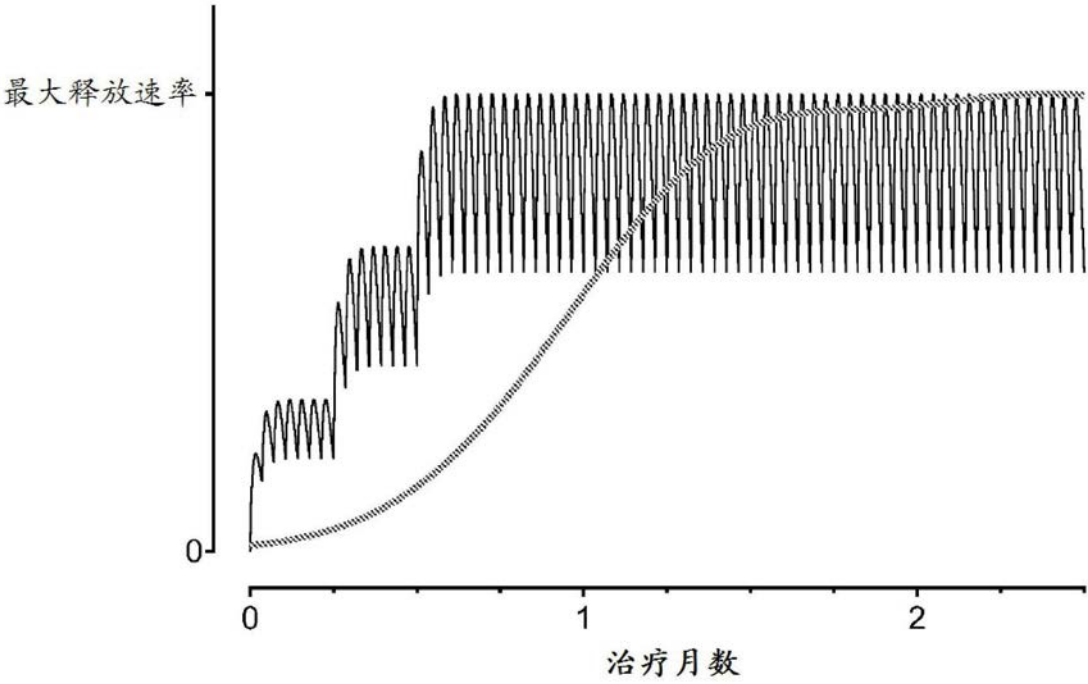


图4

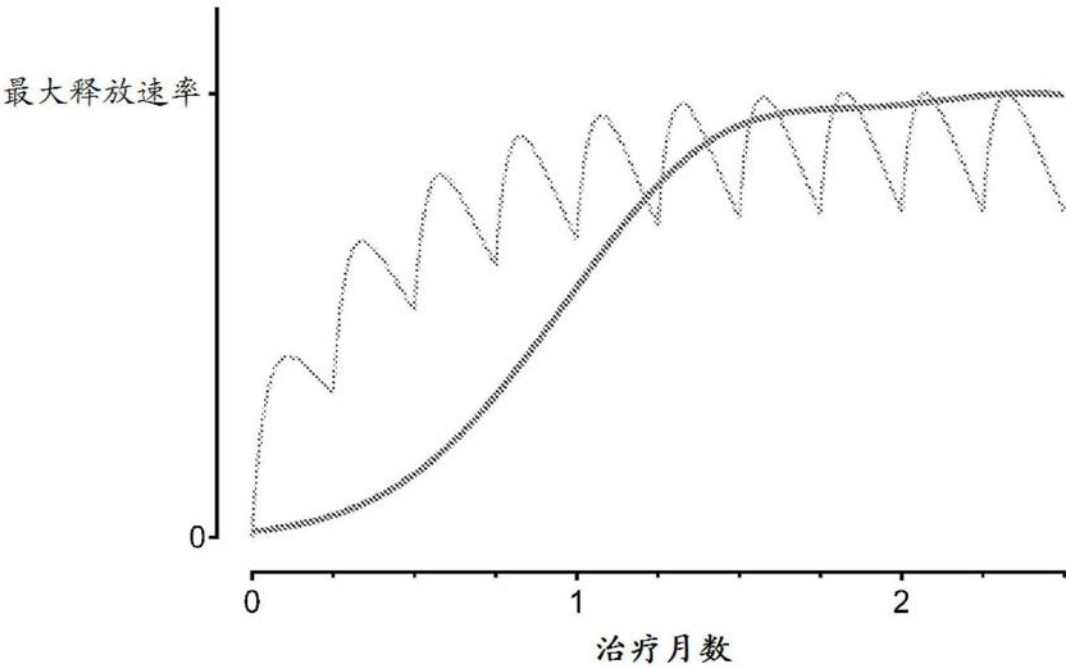


图5

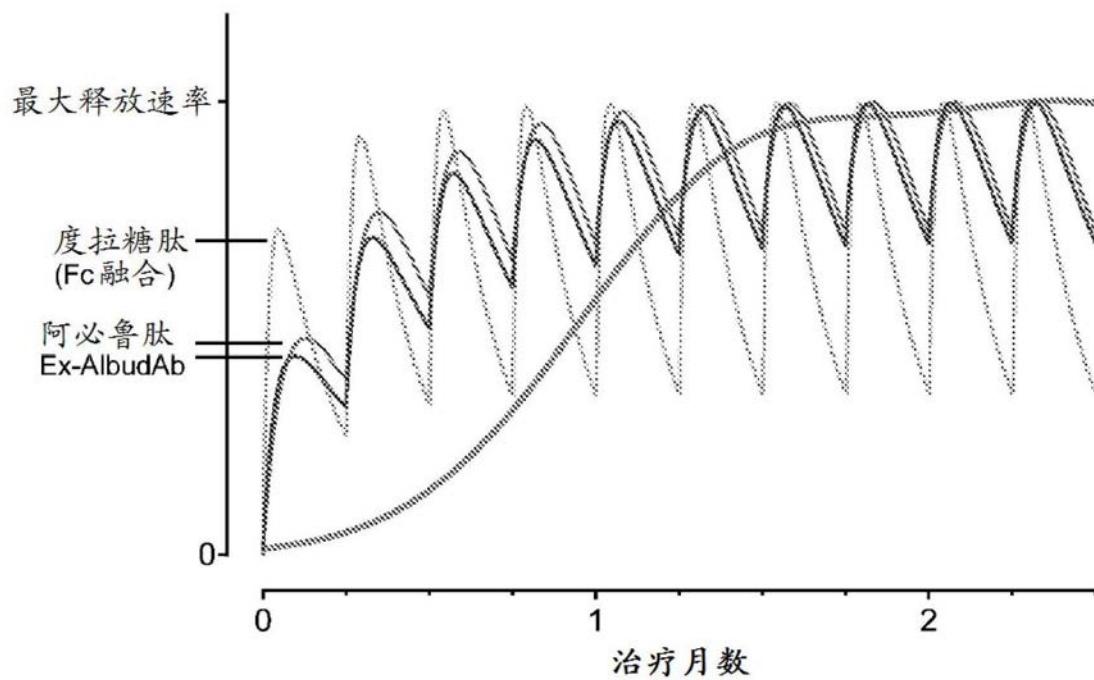


图6

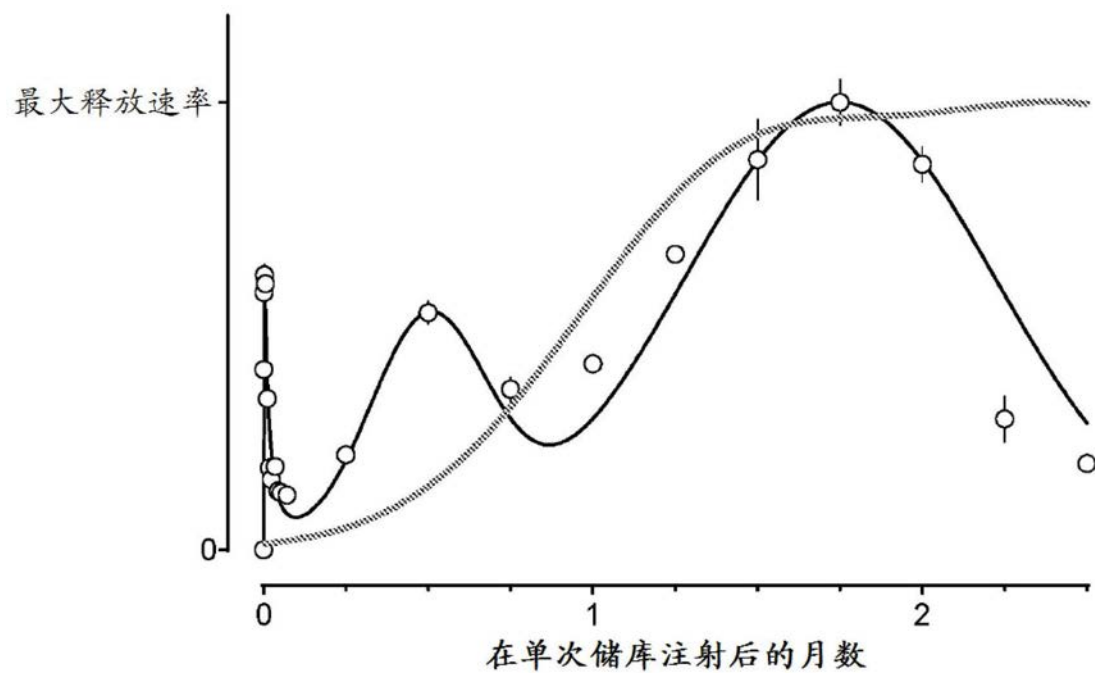


图7

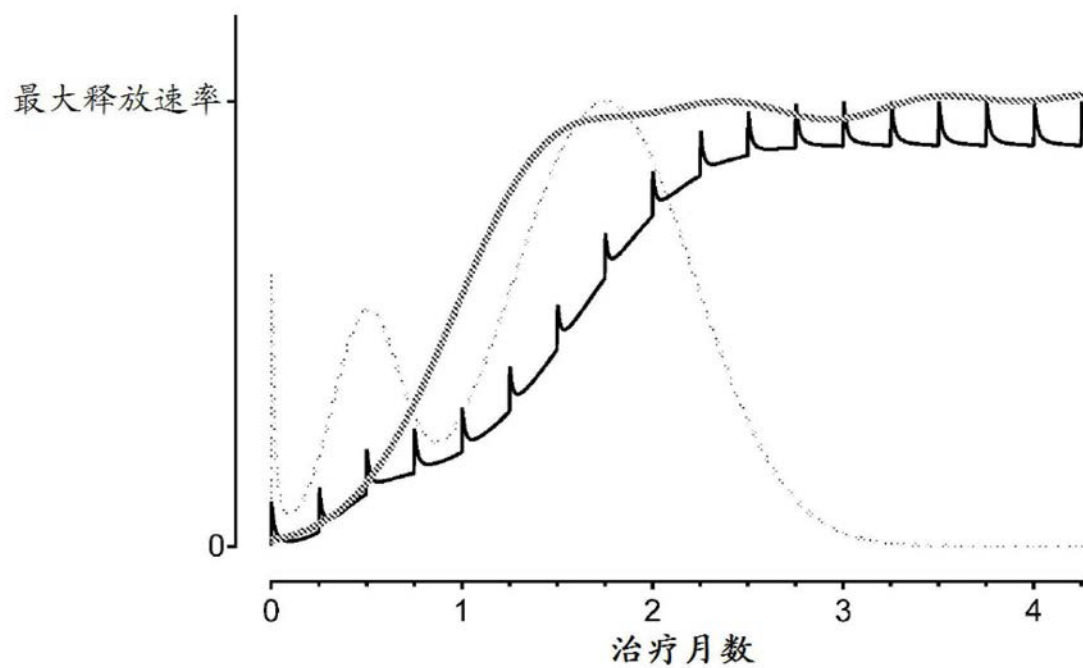


图8

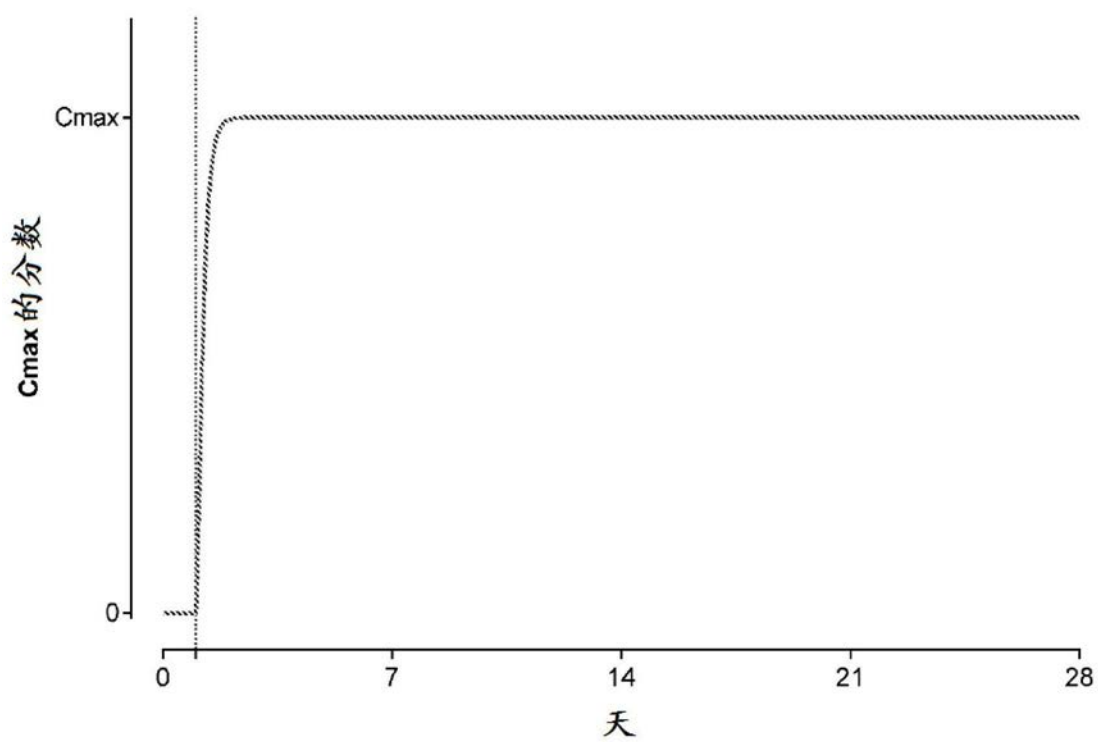


图9

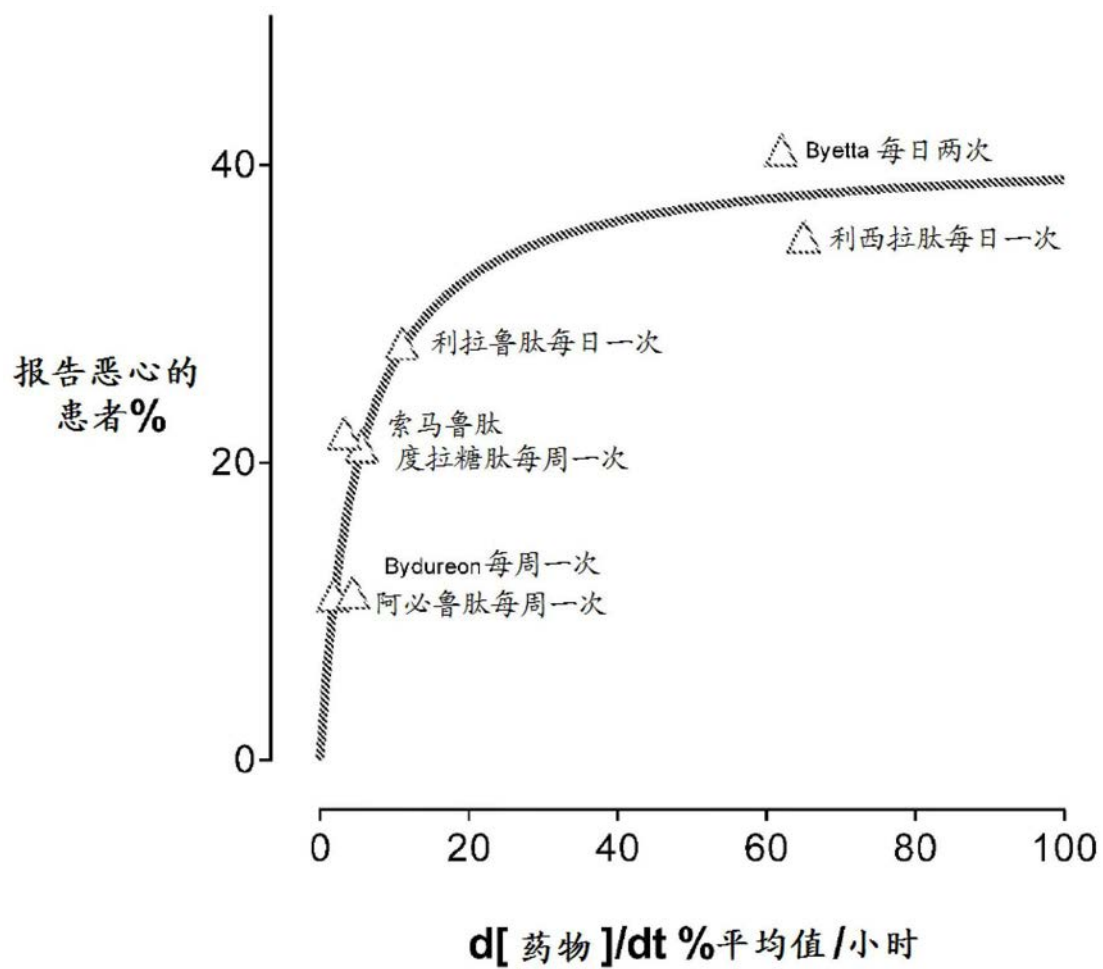


图10

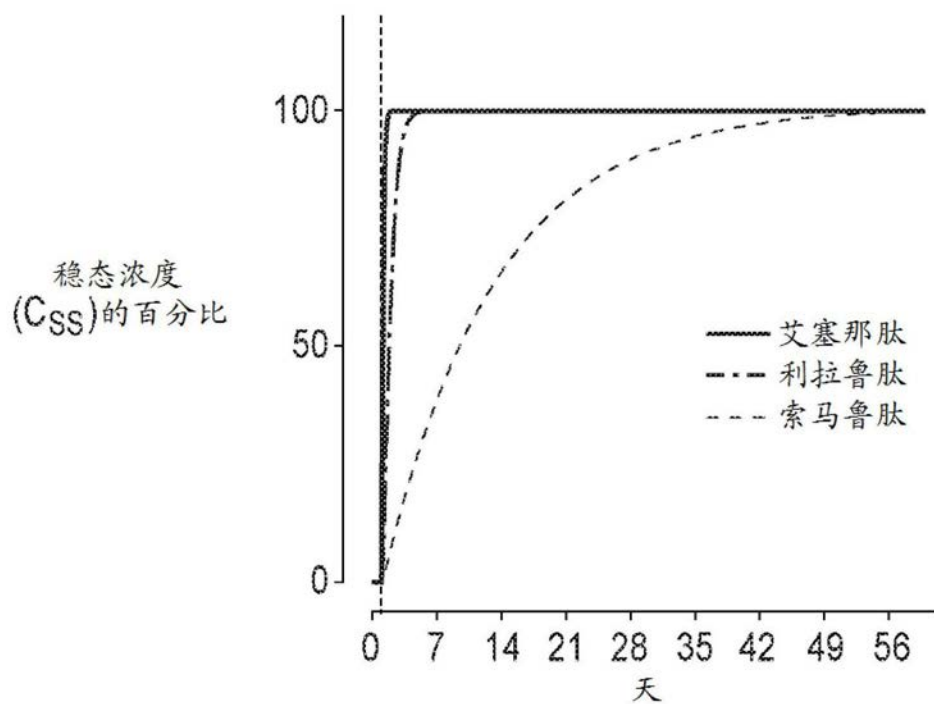


图11A

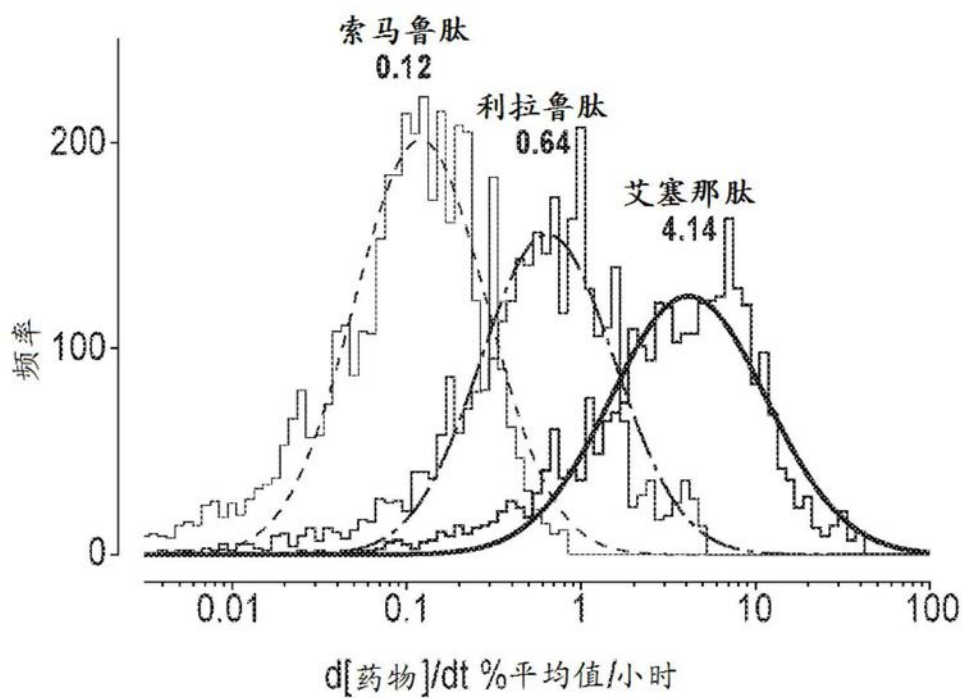


图11B

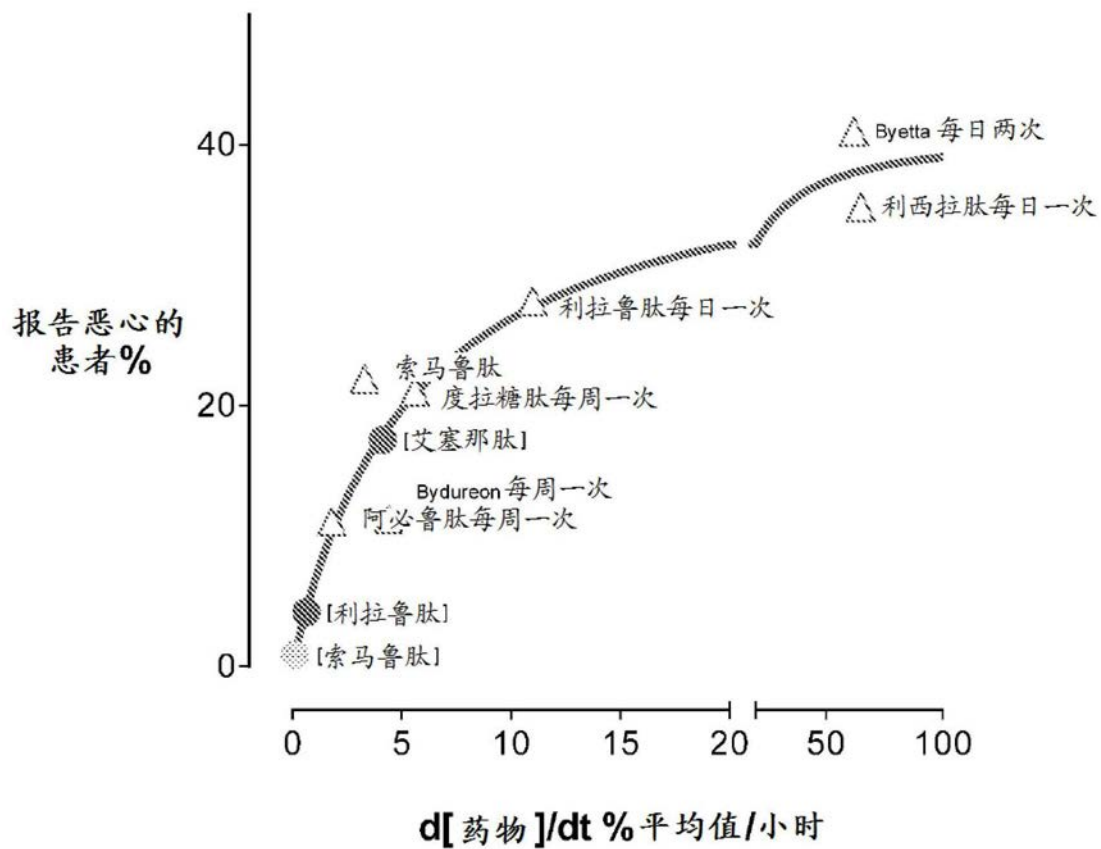


图12

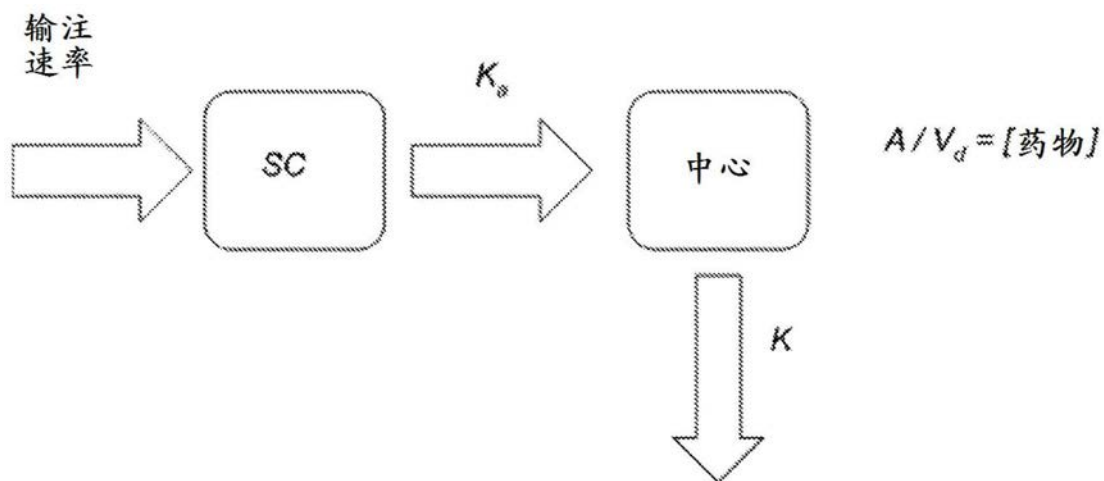


图13

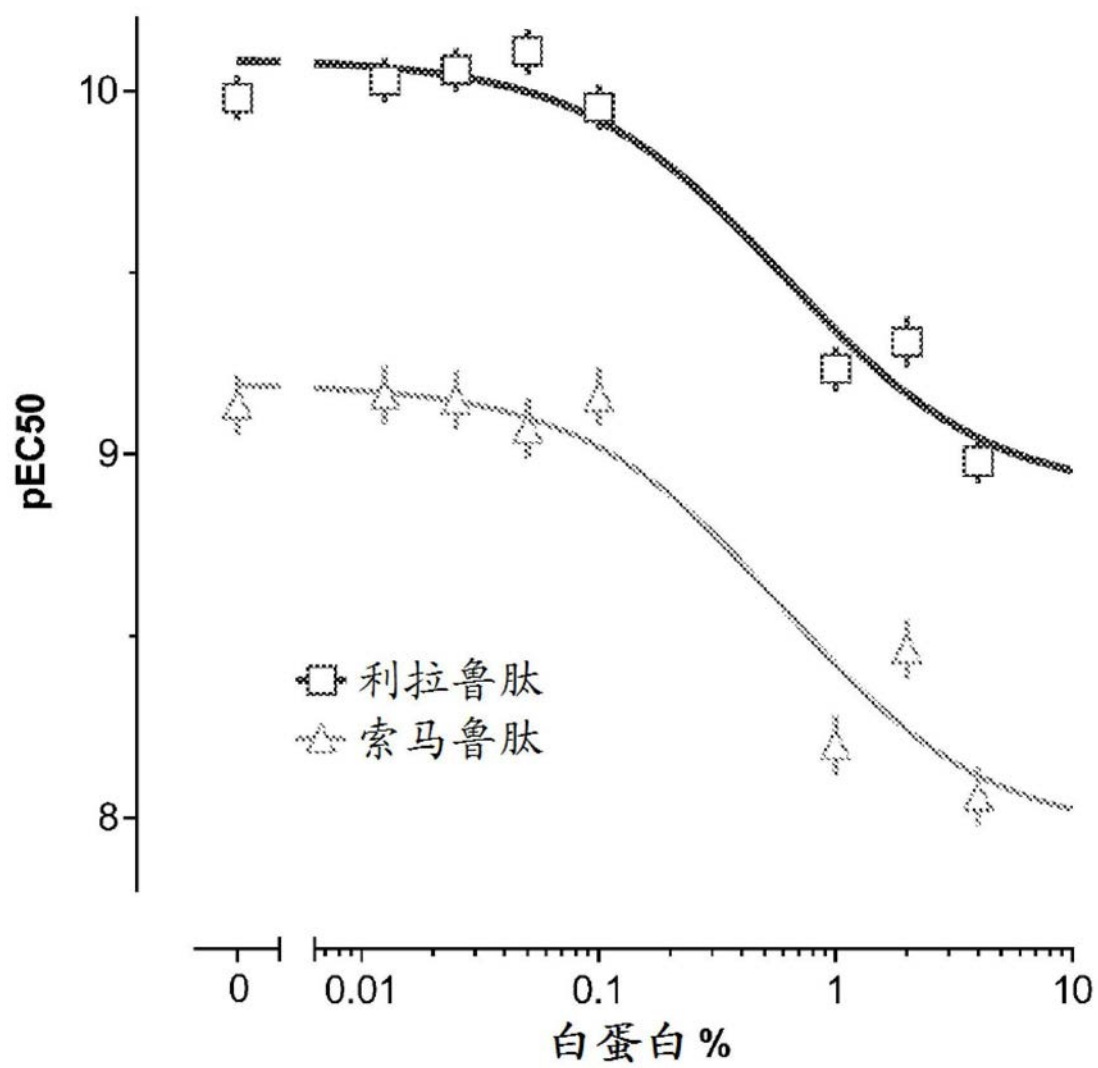


图14

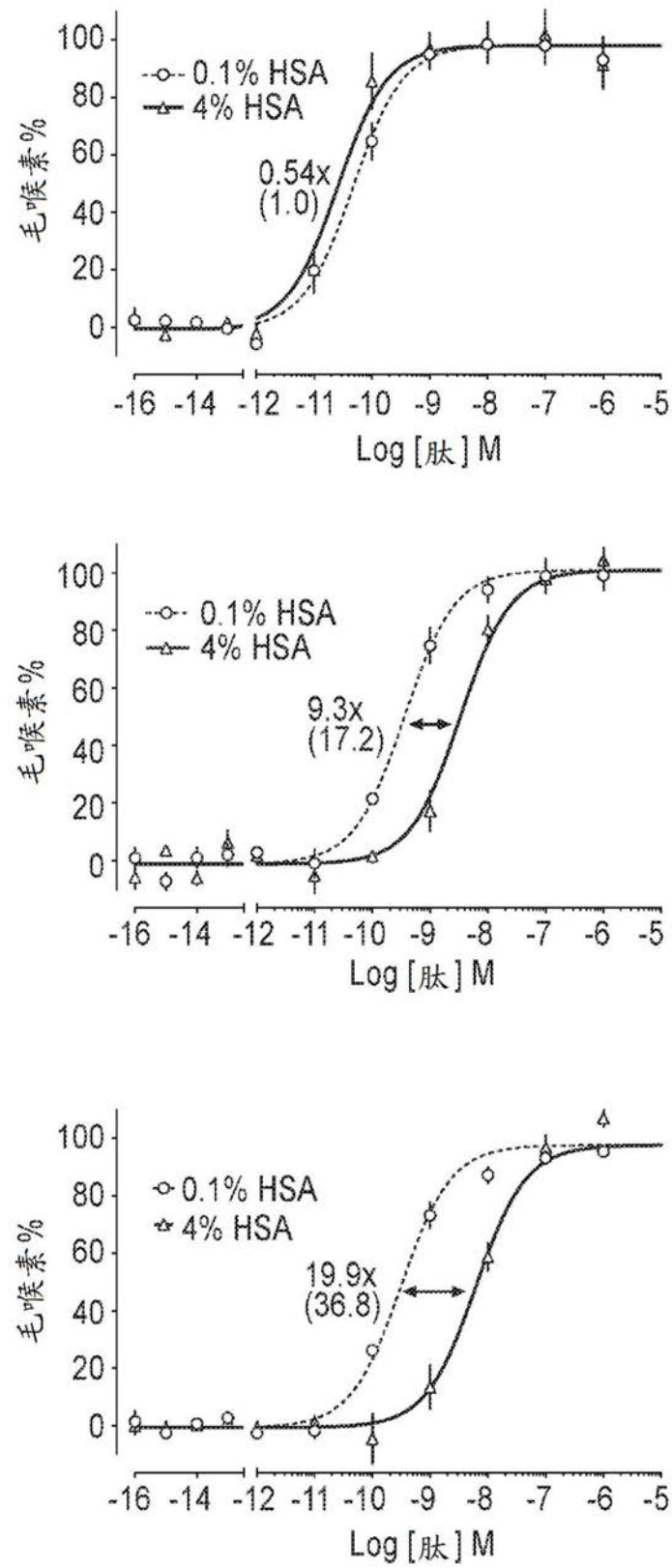


图15