



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109172363 A

(43)申请公布日 2019.01.11

(21)申请号 201810945946.3

A61K 31/64(2006.01)

(22)申请日 2011.07.18

A61P 9/02(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 9/06(2006.01)

61/365,689 2010.07.19 US

A61P 9/10(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180044843.6 2011.07.18

(71)申请人 比根切萨彼公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 S·M·雅各布森

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 张全信 赵蓉民

(51)Int.Cl.

A61J 1/05(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

权利要求书1页 说明书18页 附图5页

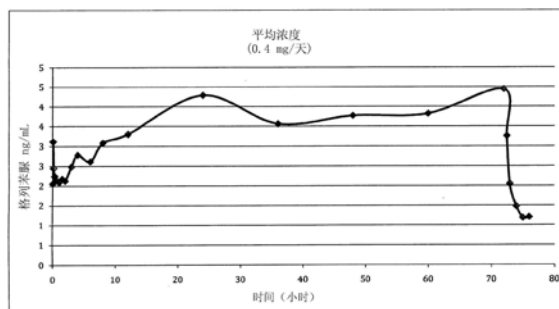
(54)发明名称

静脉内施用格列苯脲和其他药物的方法

(57)摘要

公开了施用格列苯脲或其他药物的方法。本文公开的新方法包括在大于1小时的时段内,优选地在约72小时的时段内静脉内施用格列苯脲或其他药物的方法。该方法包括施用格列苯脲或其他药物的弹丸注射,随后是格列苯脲或其他药物的第一持续输注施用;和任选地第二或进一步弹丸注射施用格列苯脲或其他药物和/或第二或进一步持续输注施用格列苯脲或其他药物。这些方法有效快速达到期望水平的格列苯脲或其他药物,并且在期望的时间段内提供基本上稳定水平的格列苯脲或其他药物。本文公开的方法可用于治疗需要治疗,例如急性中风(缺血性和出血性)、外伤性脑损伤(TBI)、脊髓损伤(SCI)、心肌梗塞(MI)、休克(包括出血性休克)、器官缺血和室性心律失常的对象。这些方法在延长的时间段内提供快速达到并且保持治疗性格列苯脲或其他药物血浆水平,并且进一步避免过度水平的药物,并且因此避免可能的药物副作用。

0.4 mg/天RP-1127剂量的平均血浆格列苯脲浓度



1. 配置为用于施用格列苯脲至患者的容器或装置,所述装置包括:
 - (a) 包含适于静脉内施用的格列苯脲溶液的容器,其中所述容器具有与所述格列苯脲溶液接触的内表面,并且所述内表面由非PVC材料制造;和
 - (b) 连接至所述容器的管,其中所述管具有置于与所述格列苯脲溶液接触的至少一个表面,并且其中所述管的所述至少一个表面由基本上不含PVC的材料制造。
2. 权利要求1所述的容器或装置,其中所述容器的所述内表面包括聚乙烯,并且所述管的所述至少一个表面包括聚乙烯。
3. 权利要求2所述的容器或装置,其中所述容器是聚乙烯袋或涂布聚乙烯的袋;和所述管是聚乙烯管或涂布聚乙烯的管。
4. 权利要求2所述的容器或装置,其中所述管是低吸附聚乙烯衬里管。
5. 权利要求4所述的容器或装置,进一步包括管线中的滤器。
6. 权利要求2所述的容器或装置,进一步包括聚乙烯滤器或涂布聚乙烯的滤器。
7. 权利要求1所述的容器或装置,其中所述格列苯脲溶液包括浓度为约2 μ g/ml至约75 μ g/ml的格列苯脲。
8. 权利要求1所述的容器或装置,其中所述格列苯脲溶液包括浓度为约2 μ g/ml至约8 μ g/ml的格列苯脲。
9. 权利要求1所述的容器或装置,其中所述格列苯脲溶液进一步包括选自药学上可接受的赋形剂、渗透剂、稀释液、缓冲液和防腐剂的一种或多种。

静脉内施用格列苯脲和其他药物的方法

[0001] 本申请为分案申请,原申请的申请日是2011年7月18日、申请号是201180044843.6 (PCT/US2011/044397)、发明名称为“静脉内施用格列苯脲和其他药物的方法”。

技术领域

[0002] 本发明涉及医学治疗方法领域,包括将药物施用至对象静脉内的方法。

背景技术

[0003] 格列苯脲 ((Glyburide) 也称为,例如,格列苯脲 (glibenclamide)) 是用于治疗糖尿病的磺酰脲药物。格列苯脲的系统名称是5-氯-N-(4-[N-(环己基氨基甲酰基) 氨磺酰基] 苯乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺。格列苯脲优先结合并且影响磺酰脲受体1 (SUR1),但是在较高浓度下也结合并影响磺酰脲受体2 (SUR2)。

[0004] 格列苯脲已经被建议作为急性中风 (缺血性和出血性)、外伤性脑损伤 (TBI)、脊髓损伤 (SCI)、心肌梗塞 (MI)、休克 (包括出血性休克)、器官缺血和室性心律失常的疗法。

[0005] 在许多出版物中已经描述了静脉内格列苯脲的药物代谢动力学参数 (见表1)。本文讨论的所有专利和出版物通过引用以它们整体并入本文。

[0006] 表1

[0007] 静脉内给药之后格列苯脲的药物代谢动力学参数

| 出版物 | McEwen ¹ | Spraul ² | Rydberg ³ | Rogers ⁴ | Sorgel ⁵ | Morrison ⁶ | Neugebauer ⁷ | Jönsson ^{8†} |
|-------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| [0008] 患者人群 | 健康男性 | 健康男性和女性 | 健康男性和女性 | 健康男性和女性 | 健康男性 | 健康男性和女性 | NIDDM(非胰岛素依赖性糖尿病)男性和女性 | 健康男性和女性 |

| N | 20 | 52 | 8 | 8 | 24 | 8 | 20 | 10 |
|--------------------------|-------|-----------|-----------|-------|---------|-------|-------|-------|
| 剂量(mg) | 1.48‡ | 4.0 | 1.0 | 1 | 1.5 | 2.4 | 1.25 | 2.0 |
| C _{max} (ng/mL) | - | - | - | - | 331±65 | 648 | 376 | 196 |
| AUC(ng x h/mL) | - | - | - | 193 | 361±102 | 551 | 283 | - |
| 清除率: (L/h) | 2.92‡ | - | 5.46*‡ | - | - | 4.42 | 4.41 | 1.68‡ |
| [0009] (mL/min) | 49 | - | 91*‡ | - | 74.7±22 | 73.7‡ | 73.5‡ | 101.3 |
| V _d (升) | 9.7‡ | - | 10.9*‡ | - | 11.22±3 | 7.4 | 11.6‡ | - |
| Beta(1/h) | 0.3 | - | 0.52*‡ | 0.517 | - | 0.62 | 0.38 | - |
| t _{1/2} (h) | 2.46 | 1.50±0.36 | 1.47±0.42 | 1.47 | 4.22±1 | 1.18‡ | 1.82 | 1.15 |
| t _{max} (h) | - | - | - | - | 0.09 | - | - | - |
| 平均对象重量(kg) | 74.1 | - | 74.6 | 57-88 | - | 69.7 | - | - |

[0010] *标准化至70kg

[0011] †来自高加索人种患者的数据

[0012] ‡出版物中不存在, 从在出版物中存在的信息产生的数据。AUC, 时间-浓度曲线下的面积; C_{max}, 药物的最大浓度; V_d, 药物分布体积¹McEwen, 等1982; ²Spraul等1989; ³Rydberg等1995; ⁴Rogers等1982; ⁵Sorgel等1997; ⁶Morrison等1982; ⁷Neugebauer等1985; ⁸Jönsson等2000。

[0013] 尽管在这些和其他研究中静脉内 (“i.v.”或“IV”) 格列苯脲剂量在大部分研究中在数分钟内递送, 但是数个研究包括一小时或更多小时的持续输注。Garrel等(1987) 静脉内施用1mg弹丸注射 (bolus) 剂量, 随后0.3mg/h持续17小时至具有IDDM(胰岛素依赖性糖尿病)的6个对象; 总的剂量是6.1mg格列苯脲。另外, Groop等(1987) 给药16个正常对象, 4小时内总共2.1mg, 和Neugebauer等(1985) 静脉内给予10个正常对象格列苯脲, 1小时内总共2mg。

[0014] 弹丸注射输注的剂量 (即, 3分钟或更少时间的输注) 范围在1和2.4mg之间 (Rydberg等1994)。

[0015] 上述研究的剂量和给药持续时间呈现在表2中。

[0016] 表2

[0017] 在静脉内格列苯脲的选择性临床研究中的剂量和给药持续时间。

| | Garrel等1987 | Groop等1987 | Neugebauer等 1985 | Rydberg等 1994 | Bank等2000 |
|--------------------|-------------|------------|---------------------|------------------|-----------|
| N | 6 | 16 | 10 | 8 | 22 |
| 弹丸注射剂 量 | 1 mg | 0.84 mg | N/A | 2.4 mg | -- |
| [0018] 输注的持续 时间 | 17 小时 | 4 小时 | 1 小时 | -- | 10 分钟 |
| 输注剂量/hr | 0.3 mg/hr | 0.35 mg/hr | 2 mg/hr | -- | 6 mg/hr |
| 弹丸注射剂 量 | 1 mg | 0.84 mg | N/A | 2.4 mg | -- |
| 总剂量 | 6.1 mg | 2.1 mg | 2 mg | 2.4 mg | 1 mg |

[0019] 对一些研究,提供最大的格列苯脲血浆浓度,并且范围为200至436ng/mL (Rogers等1982;Groop等1987;Bank等2000; Jönsson等2000)。接受弹丸注射剂量随后持续静脉内输注的Groop等(1987)研究中的对象在施用弹丸注射之后达到240ng/mL的平均格列苯脲C_{max},并且在220分钟的持续输注的期间为88-93ng/mL的稳态浓度。

发明内容

[0020] 公开了施用格列苯脲或其他药物的方法。本文公开的新方法包括在大于1小时的时段内,并优选地在多个小时的时段(例如,约72小时或约96小时或约120小时)内施用格列苯脲或其他药物至对象的方法,并且尤其地包括施用格列苯脲或其他药物至对象的静脉内方法。本文公开的方法可用于治疗需要治疗的对象,例如,急性中风(缺血性和出血性)、外伤性脑损伤(TBI)、脊髓损伤(SCI)、心肌梗塞(MI)、休克(包括出血性休克)、器官缺血和室性心律失常。在这些和其他指示中,优选静脉内格列苯脲的使用,因为可更快速和稳定地达到并且保持目标格列苯脲血浆水平。本文公开的方法提供在药物施用开始之后快速达到格列苯脲或其他药物的治疗水平,并且也提供在延长的时间段(例如,约72小时或约96小时或约120小时)内,保持格列苯脲或其他药物的治疗水平。另外,本文公开的方法提供快速达到治疗药物水平,保持治疗药物水平持续延长的时间段,和进一步避免过度水平的药物并且所以避免可能的药物副作用。

[0021] 施用格列苯脲或其他药物至对象的方法的实施方式包括静脉内施用格列苯脲或其他药物的弹丸注射,随后(基本上立即,或在完成弹丸注射施用之后的延迟之后)持续输注格列苯脲或其他药物。施用格列苯脲或其他药物至对象的方法的进一步实施方式包括静脉内施用格列苯脲或其他药物的第一弹丸注射,随后(基本上立即,或在完成弹丸注射施用

之后的延迟之后)持续输注格列苯脲或其他药物,随后是格列苯脲或其他药物的第二弹丸注射。在进一步实施方式中,第二输注可接着第二弹丸注射。在又进一步实施方式中,多个弹丸注射和多个输注可施用至对象。

[0022] 在实施方式中,施用格列苯脲至对象延续大于1小时的时段至对象;在具体的实施方式中,施用格列苯脲至对象的方法是施用格列苯脲至对象的静脉内方法,其中施用延续大于1小时的时段。例如,在实施方式中,施用格列苯脲或其他药物延续大于约72小时的时段。在其他实施方式中,施用格列苯脲或其他药物延续大于约10小时,或大于约20小时,或大于约30小时,或大于约40小时,或大于约50小时,或大于约60小时,或大于约70小时的时段。

[0023] 施用方法包括以弹丸注射施用格列苯脲至对象,其中弹丸注射在约3分钟或更少的时间段内施用至患者;并且其中弹丸注射施用之后为持续输注格列苯脲。在实施方式中,弹丸注射之后,基本上立即开始持续输注(例如,在完成弹丸注射施用之后少于1小时,或少于30分钟,或少于10分钟,或少于5分钟,或少于3分钟,或少于2分钟,或少于1分钟开始持续输注)。

[0024] 在进一步实施方式中,施用方法包括以弹丸注射施用格列苯脲至对象,其中弹丸注射在约3分钟或更少的时间段内施用至患者;并且其中弹丸注射之后为格列苯脲或其他药物的持续输注,和格列苯脲或其他药物的一个或多个进一步弹丸注射。在实施方式中,在完成持续输注之后(例如,在完成持续输注之后少于1小时,或少于30分钟,或少于10分钟,或少于5分钟,或少于3分钟,或少于2分钟,或少于1分钟开始第二弹丸注射施用),基本上立即施用第二弹丸注射。可在完成第二弹丸注射之后,基本上立即开始第二持续输注,或可在完成第一持续输注之后的延长时间段之后,开始第二持续输注。在实施方式中,第三弹丸注射可在完成第二持续输注之后开始,并且可在完成第二持续输注之后基本上立即开始,或可在完成第二持续输注之后的延长时间段之后开始。类似地,可基本上立即,或在延长时间段之后,施用第四或第五或其他进一步弹丸注射,和/或进一步持续输注。

[0025] 在进一步实施方式中,格列苯脲或其他药物的多个弹丸注射可施用至对象,而不介入格列苯脲或其他药物的持续输注。另外,在又进一步实施方式中,格列苯脲或其他药物的多个持续输注可施用至对象,而不介入格列苯脲或其他药物的弹丸注射。这种多个弹丸注射,或持续输注,或其组合,可在之前的注射或输注之后基本上立即施用,或可在之前的注射或输注之后的延长时间段之后施用。

[0026] 持续输注在延长时间段内提供格列苯脲或其他药物的施用,其中延长时间段可以是以分钟度量的时间段(例如,几分钟或数分钟或许多分钟),或以小时度量的时间段(例如,几小时或数小时或许多小时),或以天度量的时间段(例如,几天或数天或许多天)。

[0027] 在本文公开的方法的实施方式中,在通过弹丸注射施用的制剂中格列苯脲或其他药物的浓度比在通过持续输注施用的制剂中格列苯脲或其他药物的浓度更高。

[0028] 申请人在本文公开了人对象中格列苯脲的血液水平典型地在开始格列苯脲施用之后(例如,在开始格列苯脲的弹丸注射,随后持续输注格列苯脲至对象之后)数小时达到峰值水平。

[0029] 在具体的实施方式中,申请人在本文公开了适合克服在开始格列苯脲施用之后数小时出现的格列苯脲血浆水平下降(dip)的3期给药方案。在实施方式中,这种3期给药方案

包括：

[0030] (a) 弹丸注射，随后第二弹丸注射，随后持续输注

[0031] (b) 弹丸注射，随后以速率1输注A小时，随后以速率2输注剩余的给药时段，其中速率1>速率2，并且A范围为1-20小时。（“速率1”指施用格列苯脲或其他药物的第一速率，并且“速率2”指施用格列苯脲或其他药物的第二速率，典型地度量为例如微克每小时（ $\mu\text{g/hr}$ ）。）

[0032] 在进一步实施方式中，格列苯脲或其他药物的施用通过给药方案中的4个或更多个阶段提供，其中可使用多个弹丸注射和/或多个输注速率。在这种实施方式中，也提供施用的多个速率和持续时间（例如速率1、速率2、速率3、速率4，等；和时段A、B、C等）。

[0033] 例如，速率1可在约 $15\mu\text{g/hr}$ 和约 $200\text{--}300\mu\text{g/hr}$ 之间（例如，约 $16.7\mu\text{g/hr}$ 和 $250\mu\text{g/hr}$ 之间）变化，并且速率2可在约 $15\mu\text{g/hr}$ 和约 $200\text{--}300\mu\text{g/hr}$ 之间（例如， 16.7 和 $250\mu\text{g/hr}$ 之间）变化。例如，时段A可在从约1至约10小时或从约1至约20小时变化。递送至对象的格列苯脲或其他药物的总量是通过弹丸注射（一次或多次）递送的量加上在持续输注期间递送的量的和。在持续输注期间递送至对象的格列苯脲或其他药物的量通过速率乘以时段计算（例如，速率1 \times 时段A）。在实施方式中，日剂量（24小时的时段内的剂量，例如，格列苯脲施用的第一个24小时的剂量）可如下确定：第一弹丸注射+速率1 \times A+速率2 \times (24-A)。在实施方式中，第一个24小时的剂量少于约6mg，或少于约5mg，或少于约4mg，和优选地可少于约3.5-4mg，或少于约3.13mg或少于约3mg。

[0034] 因此，在实施方式中，优选地每天施用至对象的格列苯脲的总量少于约10mg，或更优选地少于约8mg，或更优选地少于约6mg，并且仍更优选地少于约5mg，或又仍优选地少于约4mg，或甚至更优选地少于约3mg的格列苯脲每天。

[0035] 在进一步实施方式中，约 $125\text{--}150\mu\text{g}$ ，例如约 $130\mu\text{g}$ 格列苯脲的弹丸注射施用至对象，随后以约 $150\text{--}175\mu\text{g/hr}$ ，例如约 $163\mu\text{g/hr}$ 持续输注格列苯脲约6小时，并且接着以约 $100\text{--}125\mu\text{g/hr}$ ，例如约 $112\mu\text{g/hr}$ 施用格列苯脲进一步持续输注约50-75小时，例如约66小时，总的给药时段为约72小时。因此，在该实施方式中，在第1天、第2天和第3天格列苯脲的总的日剂量可分别为约3-4mg、2.5-3mg和2.5-3mg；例如，约3mg、2.5mg和2.5mg；或分别为约3.12mg、2.69mg和2.69mg。

[0036] 在仍进一步实施方式中，施用格列苯脲或其他药物的弹丸注射，并且弹丸注射之后为格列苯脲或其他药物的持续输注，并且接着施用进一步弹丸注射或进一步多个弹丸注射，有效地使格列苯脲或其他药物的早期血浆水平升高至期望的水平。例如，本文公开的方法的这种实施方式将包括施用 $125\text{--}150\mu\text{g}$ ，例如，约 $130\mu\text{g}$ 格列苯脲的弹丸注射，随后 $100\text{--}125\mu\text{g/hr}$ ，例如，约 $112\mu\text{g/hr}$ 持续输注格列苯脲，在第1、第2或第3小时施用 $125\text{--}150\mu\text{g}$ ，例如约 $130\mu\text{g}$ 的第二格列苯脲弹丸注射。在实施方式中，也可施用进一步弹丸注射。

[0037] 在进一步实施方式中，申请人在本文公开了施用格列苯脲或其他药物至对象的方法，包括：(a) 格列苯脲或其他药物的弹丸注射施用；(b) 在所述格列苯脲或其他药物的弹丸注射施用之后，格列苯脲或其他药物的第一持续输注施用，其中在所述第一持续输注中，格列苯脲或其他药物以第一施用速率施用第一时间段；和(c) 在所述格列苯脲或其他药物的第一持续输注之后，格列苯脲或其他药物的第二持续输注施用，其中在所述第二持续输注中，格列苯脲或其他药物以第二施用速率施用第二时段；借此格列苯脲或其他药物施用至对象，以有效地在所述对象的血液中、期望的时间段内提供基本上稳定水平的格列苯脲

或其他药物。在该进一步实施方式的具体实例中,弹丸注射是约125-150 μg ,例如约130 μg 格列苯脲的弹丸注射,并且弹丸注射之后为以约150-175 $\mu\text{g}/\text{hr}$,例如约163 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 持续输注格列苯脲约6小时;并且接着以约100-125 $\mu\text{g}/\text{hr}$,例如约112 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 的格列苯脲施用进一步持续输注至对象约66小时,格列苯脲施用的总的时间段为约72小时。在第1天、第2天和第3天格列苯脲的总的日剂量因此分别为约3mg、2.5mg和2.5mg;或分别为约3.12mg、2.69mg和2.69mg。

[0038] 格列苯脲或其他药物的给药可确定为对象的体重,或年龄,或性别,或身高,或身体表面积,或这些的一个或多个的组合的函数,并且速率和弹丸注射可表达为这些量度或给药方法的一个或多个的函数。

[0039] 本文公开的方法为治疗需要快速引入相对稳定量的格列苯脲并且保持延长的时间段(例如,多达约72小时)的对象提供优势。例如,当对象已经遭受中风或外伤性脑损伤或脊髓损伤,快速达到格列苯脲的治疗水平对于成功的治疗结果可能是重要的;另外,保持这种治疗水平对于成功的治疗结果同样可能同样是重要的;但是,避免持续的对于对象过高水平的格列苯脲可能也是重要的(例如,以避免低血糖症,格列苯脲对SUR2受体的过度作用,或其他并发症)。本文公开的实验结果和方法提供快速达到并且在延长的时间段内保持格列苯脲的治疗水平的方法,并且提供避免过度水平的格列苯脲的方法,并且所以为需要格列苯脲治疗的对象提供有用的和有利的治疗。需要这种治疗的对象可包括,例如遭受急性中风(缺血性和出血性)、外伤性脑损伤(TBI)、脊髓损伤(SCI)、心肌梗塞(MI)、休克(包括出血性休克)、器官缺血和室性心律失常的对象。

[0040] 将理解除了格列苯脲之外,其他药物也可根据本文公开的方法施用至对象。当其他药物具有与如本文公开的格列苯脲类似的药物代谢动力学曲线时,或具有格列苯脲的一些药物代谢动力学性质时,这种其他药物的施用可尤其有优势。

[0041] 申请人已经发现优选避免格列苯脲溶液与聚氯乙烯(PVC)接触,因为申请人已经发现在置于与PVC接触的格列苯脲溶液中,格列苯脲的浓度降低。申请人已经发明了将在置于与PVC接触的格列苯脲溶液中格列苯脲的浓度降低的这种降低最小化的方法,并且已经发明了避免格列苯脲溶液与PVC接触的格列苯脲施用方法。例如,申请人已经发现聚乙烯袋、管和滤器或涂布聚乙烯的袋和管的使用比含PVC的袋、管和滤器的使用更优选用于施用格列苯脲溶液。

[0042] 申请人在本文公开了制备用于施用格列苯脲,例如用于施用治疗性格列苯脲溶液至需要这种治疗性溶液的患者容器或设备的方法,如本文提供的。制备容器或设备,比如制备容器、管和/或滤器的这种方法包括将容器、管或滤器与格列苯脲冲洗液接触。这种方法可包括,例如,在施用格列苯脲中使用之前用所述格列苯脲冲洗液冲洗容器、管和/或滤器;冲洗可包括用至少约50mL,或至少约70mL,或更多的格列苯脲冲洗液冲洗。格列苯脲冲洗液的格列苯脲浓度可为至少约2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的格列苯脲,或约2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的格列苯脲,或约5至6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的格列苯脲,或更大浓度的格列苯脲。这种方法包括使用下述容器和设备,其包括可具有可接触所述格列苯脲治疗性溶液的聚氯乙烯(PVC)表面的袋、管和滤器。

[0043] 申请人在本文公开了施用格列苯脲治疗性溶液的方法,其中容器、管和/或滤器与格列苯脲冲洗液接触(例如,用格列苯脲冲洗液冲洗),然后在所述格列苯脲治疗性溶液的施用中使用该容器、管或滤器。冲洗可用至少50mL,或约70mL,或更多的格列苯脲冲洗液冲

洗。格列苯脲冲洗液的格列苯脲浓度可为至少约2 $\mu\text{g}/\text{mL}$,或约2至约8 $\mu\text{g}/\text{mL}$,或更多的格列苯脲。用于施用格列苯脲治疗性溶液的容器、管和/或滤器的表面优选地由一种或多种非聚氯乙烯(PVC)的材料,例如用聚乙烯制造,以便避免格列苯脲治疗性溶液与PVC的接触。

[0044] 申请人进一步提供施用格列苯脲治疗性溶液的方法,其中高浓度格列苯脲溶液(例如,至少约10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 格列苯脲)被过滤并且接着稀释,以提供格列苯脲治疗性溶液(典型地具有比高浓度格列苯脲溶液更低的格列苯脲浓度),并且使用由一种或多种非聚氯乙烯(PVC)的材料,比如例如聚乙烯制造的递送装置施用格列苯脲治疗性溶液。高浓度格列苯脲溶液的格列苯脲浓度可在约0.5 mg/mL 格列苯脲和约1 mg/mL 格列苯脲之间,并且格列苯脲浓度可至少为约1 mg/mL 格列苯脲。格列苯脲治疗性溶液可在过滤之后并且施用之前储存;在实施方式中,过滤的格列苯脲治疗性溶液储存在内表面与所述格列苯脲治疗性溶液接触的容器中,其中所述容器内表面由一种或多种非聚氯乙烯(PVC)的材料,比如例如聚乙烯制造。

[0045] 将理解本文讨论的溶液,比如格列苯脲溶液,并且包括但不限于格列苯脲治疗性溶液、格列苯脲冲洗液、高浓度格列苯脲溶液和其他溶液,可被过滤,并且这种过滤优选地为无菌过滤,以有效地提供适合施用至患者的无菌溶液。这种无菌过滤可包括,例如通过适合用于提供无菌过滤溶液的无菌0.2微米滤器或其他无菌滤器过滤。

[0046] 附图简述

[0047] 图1-0.4 $\text{mg}/\text{天}$ 格列苯脲的平均血浆格列苯脲浓度。

[0048] 图2-3 $\text{mg}/\text{天}$ 格列苯脲的平均血浆格列苯脲浓度。

[0049] 图3-6 $\text{mg}/\text{天}$ 格列苯脲的平均血浆格列苯脲浓度。

[0050] 图4-10 $\text{mg}/\text{天}$ 格列苯脲的平均血浆格列苯脲浓度。

[0051] 图5-安慰剂(0 $\text{mg}/\text{天}$ 格列苯脲)、0.4 $\text{mg}/\text{天}$ 格列苯脲和3 $\text{mg}/\text{天}$ 格列苯脲的中值血糖水平。

[0052] 发明详述

[0053] 定义

[0054] 本文使用的术语将被本领域技术人员所理解,并且以本领域技术人员接受的方式理解。本文提供进一步定义以进一步解释并且限定术语。

[0055] 如本文所使用的,无论单数或复数,“患者”、“志愿者”、“对象”指人类患者、志愿者、对象等。

[0056] 如本文所使用的,“ALT”是首字母缩写词并且意思是丙氨酸转氨酶。

[0057] 如本文所使用的,“AST”是首字母缩写词并且意思是天冬氨酸转氨酶。

[0058] 如本文所使用的,术语“剂量”和其语法等同物指施用至对象的格列苯脲的量。可以以施用至对象的格列苯脲的克数或稀释液的重量/体积(例如,毫克每毫升: mg/mL ;微克每毫升: $\mu\text{g}/\text{mL}$;纳克每毫升: ng/mL ;等)描述剂量。格列苯脲可在水,比如注射用无菌水或其他合适的水中;在盐水中;在糖溶液中;或在任何药学上可接受的溶液中,其可包括任何其他药学上可接受的药物、赋形剂、渗透剂(osmoticant)、稀释液、缓冲液、防腐剂或适合于注射用流体中的其他化合物或添加剂。

[0059] 如本文所使用的,术语“ C_{max} ”表示血液中格列苯脲的最大浓度。

[0060] 如本文所使用的,术语“AUC”表示曲线下面积(药物的血浆浓度对时间间隔的积

分),并且用作通过药物施用暴露于对象的格列苯脲或其他药物总量的量度。

[0061] 如本文所使用的,术语“清除率”指从患者血液中格列苯脲或其他药物的损失。清除率指每单位时间药物已经从中完全去除的血浆的(理论)体积分数。清除率可以以例如,升每小时(L/h)、毫升每分钟(mL/min)度量。

[0062] 如本文所使用的,术语“ V_d ”指本领域技术人员已知的术语分布体积,其指如果药物比如格列苯脲均匀分布(即,以相同的浓度遍及该体积),其将分布在对象身体中的体积(或潜在的体积)。分布体积典型地以升或升每千克(L或L/kg)度量。

[0063] 如本文所使用的,术语“Beta”提供药物比如格列苯脲进入或离开对象的血液和组织的运输速率的量度。

[0064] 如本文所使用的,术语“ t_0 ”或“ $t_{\text{零}}$ ”指起始时间,从其进行进一步时间测量。例如,当格列苯脲或其他药物施用至对象时,时间 t_0 是开始施用的时间。该起始时间,时间 t_0 是开始施用的时间,无论施用是弹丸注射施用、持续输注、弹丸注射施用随后持续输注、以其中不施用药物或施用不同量的药物的时间段施用,或这些的组合。

[0065] 如本文所使用的,术语“ $t_{1/2}$ ”指已经施用至对象的药物的半衰期,典型地以小时(h)、分钟(min)或秒(s)度量。例如,(在已经施用格列苯脲或其他药物的对象的血液中)格列苯脲或其他药物的水平(例如,浓度)下降至其之前值的一半的时间是该对象的 $t_{1/2}$ 。

[0066] 如本文所使用的,术语“ t_{max} ”指已经施用至对象的药物水平(典型地血液中浓度)达到其最大水平的的时间。例如,在最初施用之后(在已经施用格列苯脲或其他药物的对象的血液中)格列苯脲或其他药物的水平(例如,浓度)达到其最大值的时间是该对象的 t_{max} 。

[0067] 如本文所使用的,术语“弹丸注射(bolus)”指以持续相对短的时间段的单次注射施用格列苯脲或其他药物。如本文所使用的,弹丸注射持续的时间段为约3分钟或更少。弹丸注射可为相对高的药物剂量或浓度的注射。

[0068] 如本文所使用的,术语“持续”指在持续延长时间段的注射中施用格列苯脲或其他药物。持续注射可为中等剂量或浓度药物的注射,或相对低剂量或浓度药物的注射。术语“输注”通常与持续注射一起使用;如本文所使用的,“持续注射”和“持续输注”二者同样地指在延长时间段内静脉内施用药物比如格列苯脲至患者。

[0069] 如本文所使用的,“延长的时间段”指长于1或2或3分钟的时间段。例如,延长的时间段可为约10分钟,或约20分钟,或约30分钟,或约40分钟,或约50分钟,或更长的时段。在进一步实例中,延长时间段可为约1小时,或约2小时,或约3小时,或约4小时,或约5小时,或约6小时,或约7小时,或约8小时,或约9小时,或更长的时段。在进一步实例中,延长时间段可为约10小时,或约12小时,或约15小时,或约20小时,或约25小时,或约30小时,或约40小时,或约44小时,或约48小时,或更长的时段。将理解延长的时间段可也为约1天,或约2天,或约3天,或约4天,或约5天,或更多天的时段。

[0070] 如本文所使用的,“基本上立即”指在之前的事件或时间段之后少于约1小时,或少于30分钟,或少于10分钟,或少于5分钟,或少于3分钟,或少于2分钟,或少于1分钟的时间段。

[0071] 如本文所使用的,术语“安慰剂”指在具体的研究中缺少药物活性成分或缺少感兴趣的具体药物成分的伪装的药物制剂。在本文公开的实验中,“安慰剂”指与给予实验对象的制剂相同但是缺少格列苯脲的制剂(例如,包括甘露醇和NaOH,但不包括格列苯脲)。一般

而言,安慰剂可包括惰性化合物,和可在药品中出现的任何药学上可接受的化合物,只要其缺少药物活性组分(如相对于与其比较的药物成分所确定的)。

[0072] 如本文所使用的,术语“BG”指血糖。

[0073] 如本文所使用的,术语“PRN”意思是按需要开处方。

[0074] 在下面,时间段可表示为小时(例如,H10表示为在开始治疗之后的第10小时或10小时)或由天表示(例如,D2表示为在开始治疗之后的第2天或第二天)。

[0075] 如本文所使用的术语“D5W”表示每100毫升(mL)的水具有5克(g)右旋糖的水。

[0076] “RP-1127”指格列苯脲或指格列苯脲制剂。

[0077] 申请人已经进行了实验,包括施用格列苯脲和安慰剂至对象。这些实验的结果在下面的实施例中公开。

实施例

[0078] 格列苯脲储存和施用

[0079] 1期研究

[0080] 我们通过使用中的稳定性试验确定格列苯脲浓度由于与聚氯乙烯(PVC)接触而降低。例如,当含格列苯脲的溶液经过PVC管,或储存在PVC袋中时,格列苯脲浓度降低。例如,我们确定当含格列苯脲的溶液以小于10 μ g/mL的格列苯脲浓度储存在PVC袋中时格列苯脲浓度降低。一种可能的解释是格列苯脲吸附至PVC。在10 μ g/mL格列苯脲时,我们能够使用标准的PVC袋(但不是PVC管),其具有可接受量的格列苯脲损失(例如,假定由于吸附至PVC造成的损失)。

[0081] 我们进一步发现含格列苯脲的溶液中格列苯脲浓度由于经过滤器比如通过0.2微米在管线中的滤器而降低。

[0082] 因此在该应用例如用于持续输注的人类实验中,格列苯脲通过具有在管线中的滤器的低吸附聚乙烯(PE)-衬里管(lined tubing)施用,所述低吸附聚乙烯(PE)-衬里管已经根据设计为确保格列苯脲的浓度降低不超过约10%的预定冲洗方案(见下方)进行冲洗。对于较低的剂量,即0.4mg/天、3mg/天和6mg/天(其中格列苯脲浓度少于10 μ g/mL),我们使用不含PVC的袋。对于10mg/天剂量(其中格列苯脲浓度为10 μ g/mL),我们使用PVC袋。

[0083] 对于弹丸注射,在所有的浓度下,我们使用PALL Pharmassure 0.2微米滤器,HP 1002(Pall Life Sciences,600South Wagner Road,Ann Arbor,MI 48103),其已经用待施用的格列苯脲溶液冲洗(范围从约2-3 μ g/mL至约50-75 μ g/mL,例如,范围从约2.5 μ g/mL至约60 μ g/mL(例如,从2.48 μ g/mL至约62.00 μ g/mL)),然后用于注射。

[0084] 具体地:

[0085] • 使用的不含PVC的袋是B Braun EXCEL L8000(B.Braun Medical Inc., 824Twelfth Avenue,Bethlehem,PA 18018)。

[0086] • 使用的PVC袋是Viaflex 1,000mL 2B 1324X(Baxter,One Baxter Parkway, Deerfield,IL 60015-4625)。

[0087] • 连接至具有0.2微米低蛋白结合滤器的Carefusion 20350E(CareFusion Corporation,3750Torrey View Court,San Diego,CA 92130)低吸附延伸套件的Carefusion 2260-0500(CareFusion Corporation,3750Torrey View Court,San Diego,

CA 92130) 低吸附施用套件用于以10 μ g/mL浓度施用格列苯脲。

[0088] • 具有内置0.2微米滤器的Carefusion 10010454 (CareFusion Corporation, 3750Torrey View Court, San Diego, CA 92130) 低吸附施用套件用于施用低于约10 μ g/mL浓度的格列苯脲。

[0089] • 使用与上述产品兼容的Alaris Pump unit (CareFusion Corporation, 3750Torrey View Court, San Diego, CA 92130)。

[0090] 表1: 输注和弹丸注射施用的冲洗方案

[0091]

| 浓度(μ g/mL) | 使用的器材 | 用格列苯脲冲洗液冲洗 |
|-----------------|---|--|
| 少于 10 (输注) | 具有集成滤器的 B Braun EXCEL Bag L8000, Carefusion 10010454 施用套件 | 制备具有需要浓度的 B Braun EXCEL 袋。 冲洗以便 120 mL 从远端释放。 等待 15 分钟。 用 120 mL 的溶液冲洗管。 等待 15 分钟。 用 120 mL 的溶液冲洗管。 等待 15 分钟。 将新混合的相同浓度的 B Braun EXCEL 袋连接至施用套件, 就在施用之前(即床边 (bedside) 或就在给药之前)用 120 mL 的溶液冲洗。 每次 120 mL 冲洗应该花费至少大约 7-8 分钟。 |
| 10.0 (输注) | Viaflex PVC Bag, Carefusion 2260-0500 施用套件 + 具有滤器的 | 启动以便 10 mL 从远端释放。 等待至少 10 分钟, 然后使用。 就在施用之前用 30 mL 冲洗。 |

| | | |
|--------|---|--|
| | Cardinal 20350E 延伸套件 | |
| [0092] | 所有的弹丸注射 具有 PALL 0.2 微米滤器 HP1002 的标准 BD 注射器(BD 1 Becton Drive Franklin Lakes, NJ USA 07417) | 用 21 mL 冲洗(滤器)。排出又 7 mL。等待至少 15 分钟,然后使用。在施用之前,排出 2 mL。 |

[0093] 之前详尽测试所有的组件和冲洗方案,以确认通过全部系列组件的格列苯脲的降低少于约10%。格列苯脲冲洗液的格列苯脲浓度为至少约2 μ g/mL,或约2-8 μ g/mL,或约5-6 μ g/mL,或约10 μ g/mL,或更大。

[0094] 在所有情况下,使用的导管是BD Nexiva导管(BD, 1Becton Drive, Franklin Lakes, NJ USA 07417);不冲洗或测试导管。

[0095] 2期研究

[0096] 在急性病的治疗中,当患者等待治疗时,通常不希望在给药之前花费时间大量冲洗滤器和管。因此,因为在临床状况下,比如急性中风、脊髓损伤、脑外伤或其他脑或神经系统损伤或MI或室性心律失常中时间通常是极重要的,所以当配药者(pharmacy)冲洗管时延迟施用药物至患者是不期望的选择。而且,在紧急或急救情况下,优选地配药者具有制备药物的简单的一套说明书。

[0097] 因此,尽管可能进行大量冲洗,然后储存袋和管用于稍后的使用,但是这种策略不是优选的,因为在这种情况下格列苯脲的稳定性未被确定,并且出于消毒和其他目的,临床医生相对于在用格列苯脲冲洗之后储存长时段的袋和管可能更喜欢新鲜的袋和管,并且配药者可能更喜欢使其所有的管和袋可用于所有的药物,而不是用格列苯脲预处理。

[0098] 我们进行临床前实验以确定用0.2微米滤器(例如Millex 0.22 μ m Durapore PVDF 滤器SLGV033RS或SLGVM33RS (Millipore, 290Concord Road, Billerica, MA 01821),或PALL 0.2微米滤器,HP1002)过滤浓缩的重构格列苯脲材料(1mg/mL)而没有通过滤器过渡损失格列苯脲是否是可能的和实际的。在这些实验中,过滤的材料被稀释进入无PVC的袋(例如, B Braun EXCEL L8000)。在该方案中,无PVC袋中过滤的格列苯脲溶液准备通过未过滤的聚乙烯衬里管(例如Carefusion 2260-0500或Carefusion C20014)或通过基本上无PVC的——即仅仅具有小段PVC的——聚乙烯衬里管,例如Hospira 11993-78 (275North Field Drive, Lake Forest, Illinois 60045)施用至患者。注意,在格列苯脲施用之前,管可任选地用约50mL至约75mL(例如,约70mL)的格列苯脲冲洗液(格列苯脲浓度为至少约2 μ g/mL,或约2-8 μ g/mL,或约5-6 μ g/mL,或约10 μ g/mL,或更大)的一份洗液(flush)进行冲洗。

[0099] 用这种程序,格列苯脲已经施用至两个患者。在一个情况中,使用SLGVM33RS注射器滤器和连接6 \times C20014延伸套件的2260-0500施用套件。在另一个情况中,使用SLGV033RS注射器滤器和连接6 \times C20014延伸套件的Hospira 11993-78施用套件。

[0100] 临床前试验显示该程序有效降低格列苯脲从格列苯脲溶液的损失。

[0101] 我们发现下述方法有效提供用于施用至需要格列苯脲治疗的患者的临床有效浓度的格列苯脲,所述方法为过滤包括足够高(例如,至少约10 μ g/mL,优选地在约0.5和约1mg/mL之间和甚至更优选地约为1mg/mL或更高)格列苯脲浓度的格列苯脲溶液,以便过滤过程不明显降低格列苯脲浓度,并且接着将溶液稀释进入无PVC的袋,以提供足够体积的溶液,以允许通过标准的静脉内(IV)泵施用,接着通过无滤器(filter-less)的聚乙烯衬里施用套件(或具有短的PVC部分的大部分聚乙烯衬里的套件)施用溶液。需要格列苯脲治疗的患者包括遭受中风,比如急性中风(缺血性和出血性)、外伤性脑损伤(TBI)、脊髓损伤(SCI)、心肌梗塞(MI)、休克(包括出血性休克)、器官缺血、室性心律失常、缺血性损伤;低氧/局部缺血;和其他损伤、病症和不适的患者。

[0102] 包含BD Vialon™材料的BD导管用于两个患者(BD,1Becton Drive,Franklin Lakes,NJ USA 07417);导管未被冲洗或测试。

[0103] 药物代谢动力学数据

[0104] 健康的志愿者被招募至题目为“评估逐渐增加剂量的RP-1127(注射用格列苯脲)在正常男性和女性志愿者中的安全性、耐受性和药物代谢动力学的I期随机、双盲、安慰剂对照的研究(A Phase I Randomized,Double-blind,Placebo-controlled Study to Assess the Safety,Tolerability,and Pharmacokinetics of Escalating Doses of RP-1127(Glyburide for Injection)in Normal Male and Female Volunteers)”的RP-1127的I期研究(研究101)。该研究的主要目标是评估作为弹丸注射剂量施用,随后3-天持续输注保持剂量施用的不同剂量水平的RP-1127的安全性和耐受性。第二目标是评估RP-1127d的药物代谢动力学和对RP-1127d的药效学响应。测量格列苯脲和其两种主要活性代谢物M1和M2的血浆浓度。

[0105] 给药5组患者,总共26个患者为药物(8个为17.3 μ g弹丸注射加0.4mg/天,16个为130 μ g弹丸注射加3.0mg/天,1个为260 μ g弹丸注射加6.0mg/天和1个为433 μ g弹丸注射加10.0mg/天)和8个为安慰剂。贯穿该研究测量血糖,以获得药效学信息以及安全性原因。给药方案为2分钟内弹丸注射,随后持续输注72小时。

[0106] 表2

[0107] 1期的剂量水平

| | 弹丸注射 剂量(μg) | 每小时剂 量($\mu\text{g/hr}$) | 第 1 天剂 量(mg) | 第 2 天和 第 3 天剂 量(mg) | 患者的数量 | | |
|--------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|---------|-----|----|
| | | | | | RP-1127 | 安慰剂 | 总的 |
| | 17.3 | 16.7 | 0.417 | 0.4, 0.4 | 8 | 2 | 10 |
| [0108] | 130.0 | 125.0 | 3.130 | 3.0, 3.0 | 16 | 4 | 20 |
| | 260.0 | 250.0 | 6.260 | 6.0, 6.0 | 1 | 1 | 2 |
| | 433.0 | 416.6 | 10.433 | 10.0, 10.0 | 1 | 1 | 2 |
| | 总的 | | | | 26 | 8 | 34 |

[0109] 过非线性回归分析所有的血浆浓度数据,同时在输注期间和之后并入药物行为。结果提供在表3中。

[0110] RP-1127的药物代谢动力学参数独立于剂量、体重、身高、身体表面积、性别和年龄。

[0111] 表3

[0112] 来自研究101的RP-1127 (注射用格列苯脲) 的药物代谢动力学参数

| RP-1127 (注射用格列苯脲)的药物代谢动力学参数 | | 0.4 和 3.0 mg/天 (N=26) |
|------------------------------------|--|------------------------------|
| | | |
| $T_{1/2\alpha}$ (hr) | | 0.44 |
| $T_{1/2\beta}$ (hr) | | 3.31 |
| | | |
| V_1 | | |
| 升 | | 6.0 |
| 升/kg | | 0.088 |
| 升/m ² | | 3.36 |
| | | |
| V_d | | |
| 升 | | 25.3 |
| 升/kg | | 0.38 |
| 升/m ² | | 14.3 |
| | | |
| 清除率 | | |
| mL/min | | 95 |
| mL/min/kg | | 1.44 |
| mL/min/m ² | | 54 |

[0114] 在表2中可见,RP-1127的药物代谢动力学一般与表1中呈现的静脉内格列苯脲的其他制剂的药物代谢动力学一致。但是,在初始弹丸注射载荷剂量之后,血浆格列苯脲浓度下降,在给药开始之后的平均1.25-1.5小时达到最小值。其后血浆格列苯脲水平增加,并且在弹丸注射施用后约8-20小时达到稳态。剩下的输注保持稳态。

[0115] 图1显示在接受0.4mg/天的格列苯脲的患者中测量的平均血浆格列苯脲浓度。

[0116] 0.4mg/天的平均稳态格列苯脲浓度 (C_{ss}) 为3.8ng/mL,并且最大格列苯脲浓度 (C_{max}) 为7.2ng/mL,其出现在第72小时。在治疗停止的1小时内,平均格列苯脲血浆水平降低54% (从4.4ng/mL至2.0ng/mL)。在76小时对于50%的患者,并且在96小时对于100%的患者,格列苯脲血浆水平低于检测限 (0.5ng/mL)。

[0117] 图2显示在接受3mg/天的格列苯脲的患者中测量的平均血浆格列苯脲浓度。

[0118] 对于3mg/天剂量,平均 C_{ss} 为25.3ng/mL并且(所有单个对象的) C_{max} 为50.7ng/mL,其在一个患者中出现在第48小时。在停止给药的1小时内,平均格列苯脲血浆水平降低57% (从27.3ng/mL至11.9ng/mL)。在84小时50%的对象中和在96小时100%的患者中格列苯脲血浆水平低于检测限。

[0119] 图3显示在接受6mg/天的格列苯脲的患者中测量的平均血浆格列苯脲浓度。由于

药物的低血糖作用,在约32小时提前停止给药。

[0120] 图4显示在接受10mg/天的格列苯脲的患者中测量的平均血浆格列苯脲浓度。由于药物的低血糖作用,在约24小时提前停止给药。

[0121] 血糖/低血糖症数据

[0122] 图5显示接受安慰剂(没有格列苯脲)、0.4mg/天的格列苯脲和3mg/天的格列苯脲的患者中的中值血糖水平。可见,0.4mg/天的剂量对BG具有非常小但可见的作用,并且3.0mg/天剂量具有更显著的作用,但没有低血糖症(延长的BG<70mg/dL或低血糖症的症候/症状,例如颤抖、焦虑、神经质、心悸、心动过速、发汗、温暖的感觉、寒冷、冷湿皮肤(clamminess)、瞳孔散大、麻木的感觉“发麻”、饥饿、恶心、呕吐、腹部不适、头痛、减弱的判断力、疲劳、虚弱、冷漠、嗜眠、意识错乱、健忘症、头晕、精神错乱、视力模糊、复视、语言困难、言语不清和在更严重的情况下痉挛和昏迷)。

[0123] 从H0至H8接受250 μ g弹丸注射加6mg/天的静脉内格列苯脲的单个对象经历逐渐降低的血糖水平,但是这些仍高于70mg/dL。在约H8和H12之间,血糖水平下降更低,并且范围从59至72mg/dL。在约H13.3,对象间歇地以发汗(出汗)和饥饿的形式显示低血糖症的症候。这些症状持续15分钟。在H14和H15的血糖测量值在正常范围内,但是从约H16至H29血糖在49和134mg/dL之间波动。在该时段期间,对象用食物PRN处理,但是经历间歇性的低血糖症的症状并且不时地感觉摇晃,伴随视野收缩的头昏眼花和湿冷。对象感觉“摇晃”并且当进食午饭时发汗,并且所以在约H29,对象用速率为100cc/小时的IV右旋糖(10%)处理,其后血糖范围保持在64-123mg/dL。由于低血糖症的持续临床症候,研究药物的给药在H32停止。D10速率在HR34下降至50cc/hr并且在约HR 36用IV D5W代替。持续IV D5W直到H48,此时患者已经处于持续地血糖正常约7小时。

[0124] 对象402在第2天通过口和IV消耗的总卡路里为4309.Kcals的百分数:蛋白质=11%;碳水化合物=66%;脂肪=23%。

[0125] 在该阶段期间,对象具有典型的低血糖症症状,但是总是警觉的、正确判断的(oriented)和亲近的(conversant)。对象也能够消耗提供的所有食物和液体。

[0126] 由于药物的低血糖作用,在约32小时提前停止给药。

[0127] 在H12,BG<70mg/dL(68mg/dL)并且格列苯脲血浆水平为64ng/mL。

[0128] 接受433 μ g弹丸注射加10mg/天格列苯脲的对象从H1至H8经历的血糖水平范围为63mg/dL-81mg/dL,其在H12-H22期间降低至52-53mg/dL范围。在整个时间内,对象如下PRN治疗:葡萄糖凝胶、酸奶、苹果汁、圈饼和花生酱。在第22小时,早上血清葡萄糖小于50mg/dL,此时暂停给药。在该阶段期间,对象具有典型的低血糖症症状,但是总是警觉的、正确判断的和亲近的。对象也能够消耗提供的所有食物和液体。

[0129] 由于药物的低血糖作用,在约24小时提前停止给药。

[0130] 在第2小时,BG小于70mg/dL并且格列苯脲血浆水平为57.94ng/mL。

[0131] 讨论

[0132] 申请人认为本文公开的结果第一次提供下述实验结果:其中格列苯脲已经施用大于数小时,并且已经记录了格列苯脲的血浆水平。Garrel等(1987)静脉内施用1mg弹丸注射剂量,随后0.3mg/h持续17小时至6个I型糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病(IDDM))对象;总的剂量为6.1mg格列苯脲。但是,未进行PK分析。

[0133] 因此,认为没有人在之前已经观察或描述了本文所述的格列苯脲的作用。

[0134] 申请人注意到,在以6mg/天的格列苯脲和10mg/天的格列苯脲作为持续输注(250 μ g/hr和17 μ g/hr)递送时,出现严重的低血糖症。似乎高于约50ng/mL,并且可能范围为约58-64ng/mL或更高的格列苯脲水平足以造成低血糖症,其是临床上相关和/或难以治疗的。由于以高剂量(6和10mg/天)持续输注同时保持格列苯脲施用造成的低血糖症是令人吃惊地难以治疗的。

[0135] 优选避免低血糖症,例如,当治疗遭受急性中风(缺血性和出血性)、外伤性脑损伤(TBI)、脊髓损伤(SCI)、心肌梗塞(MI)、休克(包括出血性休克)、器官缺血和室性心律失常的对象时。所以,少于约50ng/mL的格列苯脲血浆水平是优选的血浆水平,其提供格列苯脲的治疗性益处同时避免更高浓度可能造成的大部分或所有的有害副作用(例如,低血糖症)。优选地,约10ng/mL至约20ng/mL,或约20ng/mL至约30ng/mL,或约25ng/mL的格列苯脲水平应当为目标,应理解通过这样做,可预期至少短时间段内血流中宽的格列苯脲浓度范围(在峰值上至约50ng/mL)。

[0136] 值得注意的重要点是,在可能施用静脉内格列苯脲的急性病症下,例如急性中风(缺血性和出血性)、外伤性脑损伤(TBI)、脊髓损伤(SCI)、心肌梗塞(MI)、休克、器官缺血和室性心律失常,损伤、细胞死亡或其他细胞、组织或器官损害期间最大的时间窗可能在约0至4,或约0至6,或约0-12,或约0-24小时内。因此,快速获得期望的格列苯脲血浆水平是至关重要的。而且在这些适应症中,低血糖症可具有副作用,因此优选地用不造成延长的或临床上显著的低血糖症的静脉内格列苯脲剂量治疗患者。

[0137] 而且,用口服和静脉内葡萄糖治疗低血糖症经历的困难指示增加格列苯脲剂量进入低血糖范围并且接着用葡萄糖辅助治疗的想法可能不起作用。一段时间来已经知道碳水化合物“加载”可造成血清ALT和AST的大幅升高,其通常在膳食改变的1周内变得明显(Irwi等1969, Porikos等1983, Purkins等2003, Kechagieas等2008)。碳水化合物诱导的转氨酶升高通常与可能由肝脏中甘油三酯合成增加引起的血清甘油三酯的大幅增加相关。肝细胞中糖原的沉积也与血清转氨酶的升高相关,并且这已经在不易控制的糖尿病中描述(Sayuk等2007, Chatila等1996)。肝脏中糖原的沉积可能相当快地出现,并且可能因此至少部分解释用碳水化合物加载观察到的转氨酶升高。也可能格列苯脲的胰岛素过多作用使碳水化合物摄取和通过肝脏转化成糖原恶化。

[0138] 有来自在上面原理中列出的我们研究的证据,即大量碳水化合物的持续施用与胰岛素释放显著增加的并行导致ALT和AST的瞬时升高,这由用4309卡路里处理——并且其2/3为碳水化合物形式——24小时内接受6mg/天格列苯脲的对象经历。这是非常大量的碳水化合物载荷,远超过在之前的健康志愿者研究中采用的已经表明转氨酶升高的日碳水化合物摄取。

[0139] 尽管由碳水化合物加载造成的这些类型的ALT和AST升高不认为对正常健康的患者是危险的,但是他们不是优选的——尤其是在易感患者比如遭受急性病症的患者中,并且应当被避免。

[0140] 参考文献

[0141] Bank, A. J., Sih, R., Mullen, K., Osayamwen, M., Lee, P. C. 2000. Vascular ATP-dependent potassium channels, nitric oxide, and human forearm reactive

hyperemia. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 14(1):23-29.

[0142] Chatila R, West. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)* 75:327-333, 1996.

[0143] Garrel, D.R., Picq, R., Bajard, L., Harfouche, M., Toumiaire, J. 1987. Acute effect of glyburide on insulin sensitivity in Type I diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65:896-900.

[0144] Groop, L., Luzi, L., Melander, A., Groop, P.-H., Ratheiser, K., Simonson, D.C., and DeFronzo, R.A. 1987. Different effects of glyburide and glipizide on insulin secretion and hepatic glucose production in normal and NIDDM subjects. *Diabet.* 36:1320-1328.

[0145] Groop LC, Barzilai N, Ratheiser K, Luzi L, Wahlin-Boll E, Melander A, DeFronzo RA. Dose-dependent effects of glyburide on insulin secretion and glucose uptake in humans. *Diabetes Care.* 1991 Aug; 14(8):724-7.

[0146] Irwin M, Staton A J, Dietary wheat starch and sucrose: Effects on levels of 5 enzymes in the blood serum of young adults. *Am J Clin Nutr* 22, 701-9, 1969.

[0147] **Jönsson**, A., Chan, J.C., Rydberg, T., Vaaler, S., Hallengren, B., Cockram, C.S., Critchley, J.A., and Melander, A. 2000. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravenous glibenclamide in Caucasian and Chinese patients with type-2 diabetes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55(10):721-727.

[0148] Kechagias S, Ernersson A, Dahlqvist O, et al. Fast food based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation in serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 57(5):649-54, 2008.

[0149] McEwen, J., Lawrence, J.R., Ings, R.M.J., Pidgen, A.W., Robinson, J.D., and Walker, S.E. 1982. Characterisation of glibenclamide half-life in man: acute concentration-effect relationships. *Clinical Science.* 63:28.

[0150] Morrison, P.J., Rogers, H.J., and Spector, R.G. 1982. Effect of pirprofen on glibenclamide kinetics and response. *Br. J. Clin. Pharmac.* 14:123-126.

[0151] Neugebauer, G., Betzien, G., Hrstka, V., Kaufmann, B., von Mollendorff, E., Abshagen, U. 1985. Absolute bioavailability and bioequivalence of glibenclamide (Semi-Euglucon N). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 23(9):453-60.

[0152] Purkins S, Love ER, Eve, MD, et al. The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase 1 unit. *British Journal of Clinical Pharmacology* 57:2, 199-208, 2003.

[0153] Porikos KP, Van Italie TB. Diet induced changes in serum transaminase and triglyceride levels in healthy adult men. *Am J Med* 75:624-30, 1983.

[0154] Rydberg, T., Jonsson, A., Roder, M., and Melander, A. 1994. Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabet. Care.* 17:1026-1030.

[0155] Rogers, H.J., Spector, R.G., Morrison, P.J., and Bradbrook,

I.D.1982.Pharmacokinetics of intravenous glibenclamide investigated by a high performance liquid chromatographic assay.Diabet.23:37-40.

[0156] Rydberg,T.,Jonsson,A.,and Melander,A.J.1995.Comparison of the kinetics of glyburide and its active metabolites in humans.J.Clin.Pharm.Ther.20(5):283-295.

[0157] Sayuk GS,Elwing JE,Lisker-Melman M..Hepatic glycogenesis:An under-recognized source for abnormal liver function tests?Dig Dis Sci.52:936-938, 2007.

[0158] Sorgel,F.,Fuhr,U.,Kinzig-Schippers,Rusing,G.,Zaigler,M.,and Staib,A.H.1997.New Investigation of glibenclamide's bioavailability.Pharm.Res.14:S251.

[0159] Spraul,M.,Streeck,A.,Nieradzki,M.,and Berger,M.1989.Uniform elimination pattern for glibenclamide in healthy Caucasian males.Arzneimittelforschung.39(11):1449-1450.

0.4 mg/天RP-1127剂量的平均血浆格列苯脲浓度

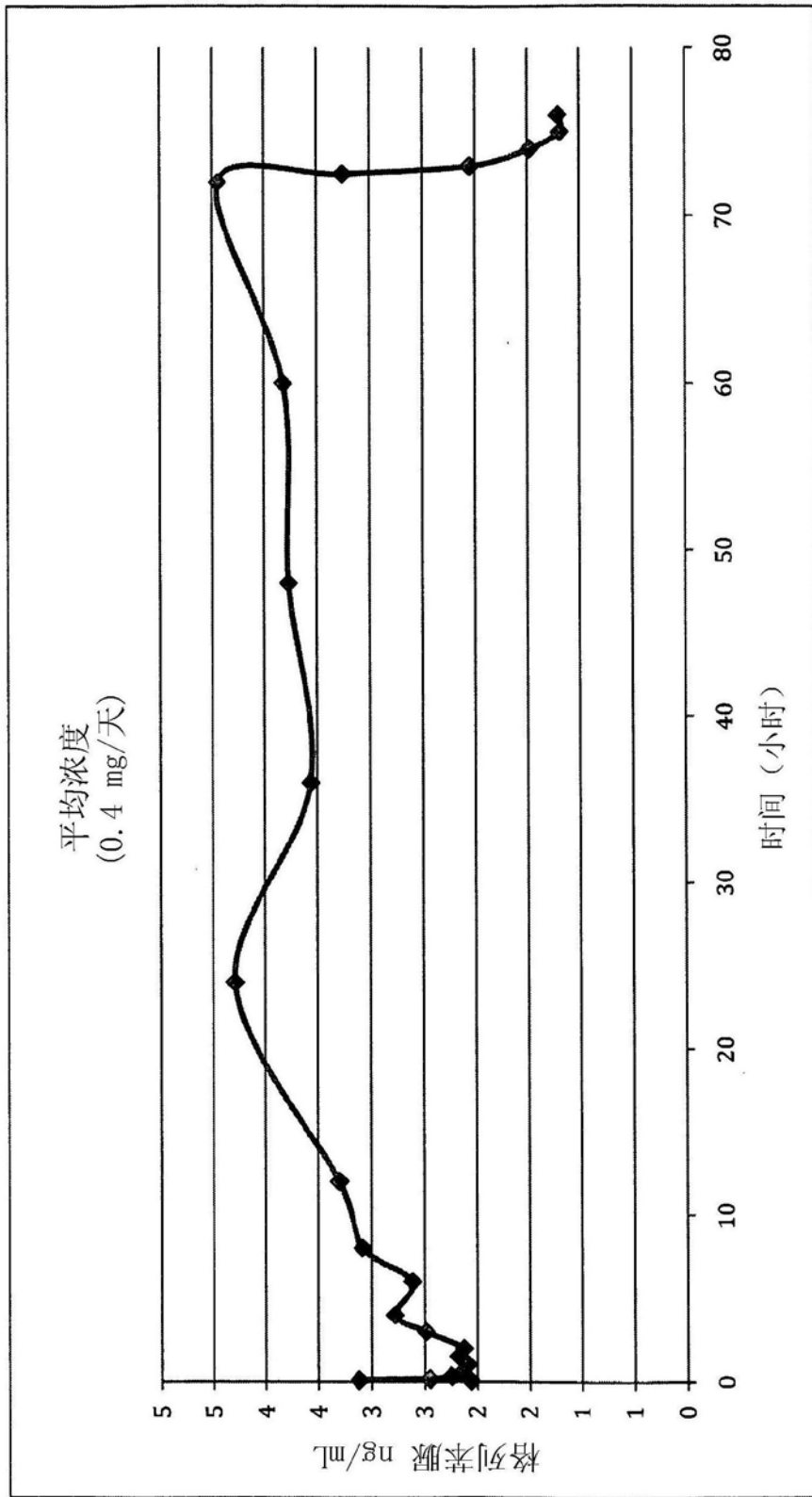


图1

3mg/天RP-1127剂量的平均血浆格列苯脲浓度

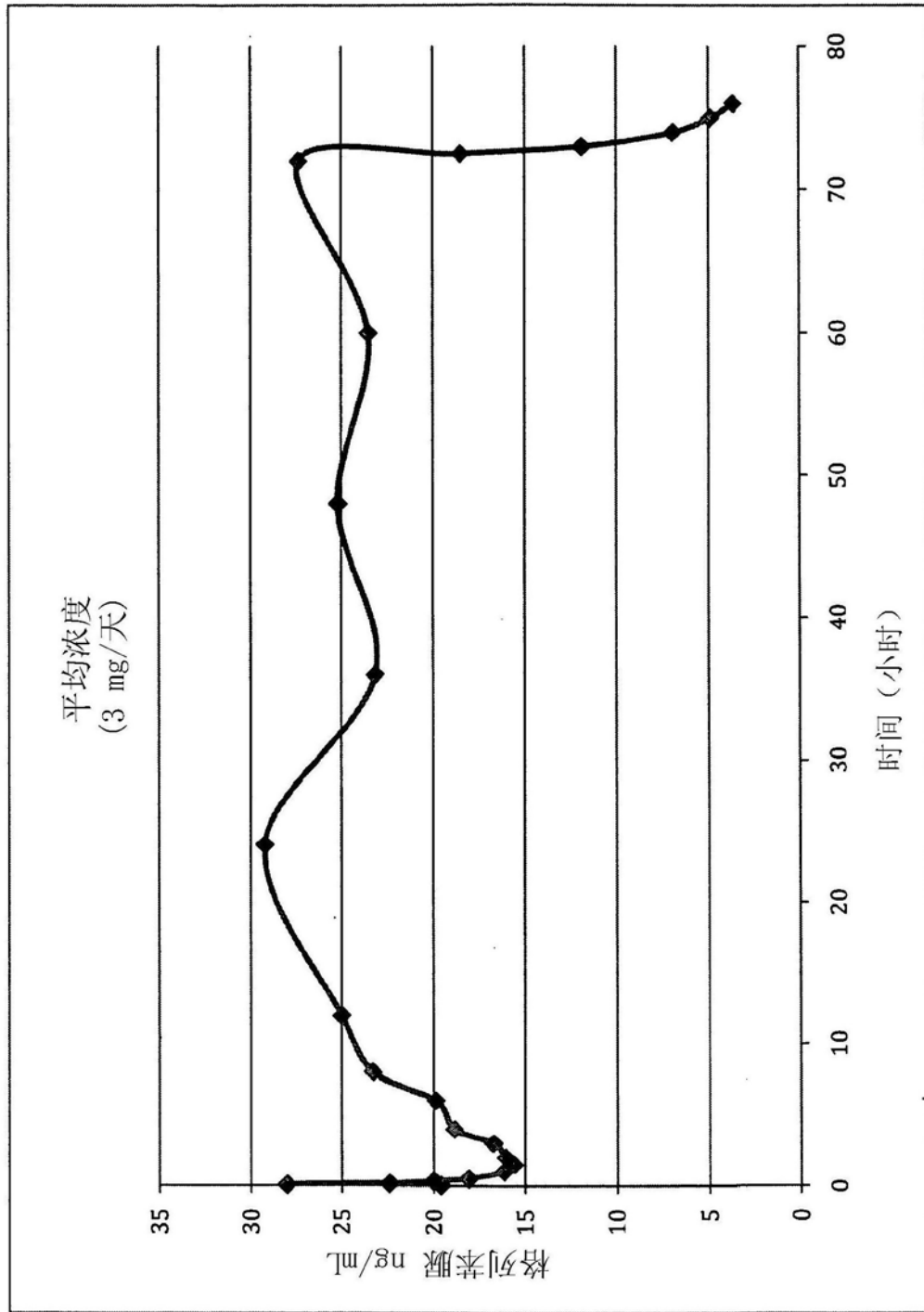


图2

6mg/天RP-1127剂量的平均血浆格列苯脲浓度

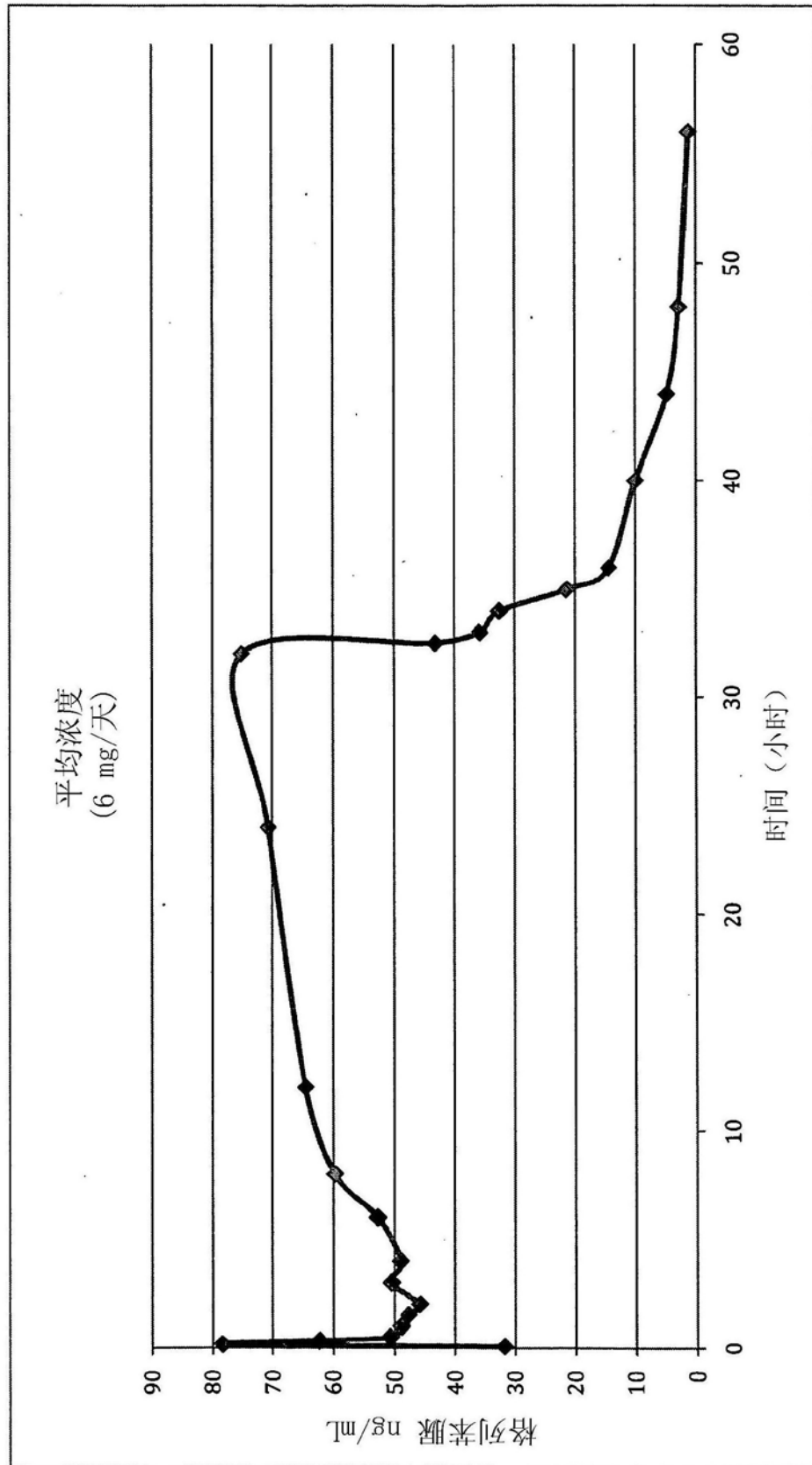


图3

10mg/天RP-1127剂量的平均血浆格列苯脲浓度

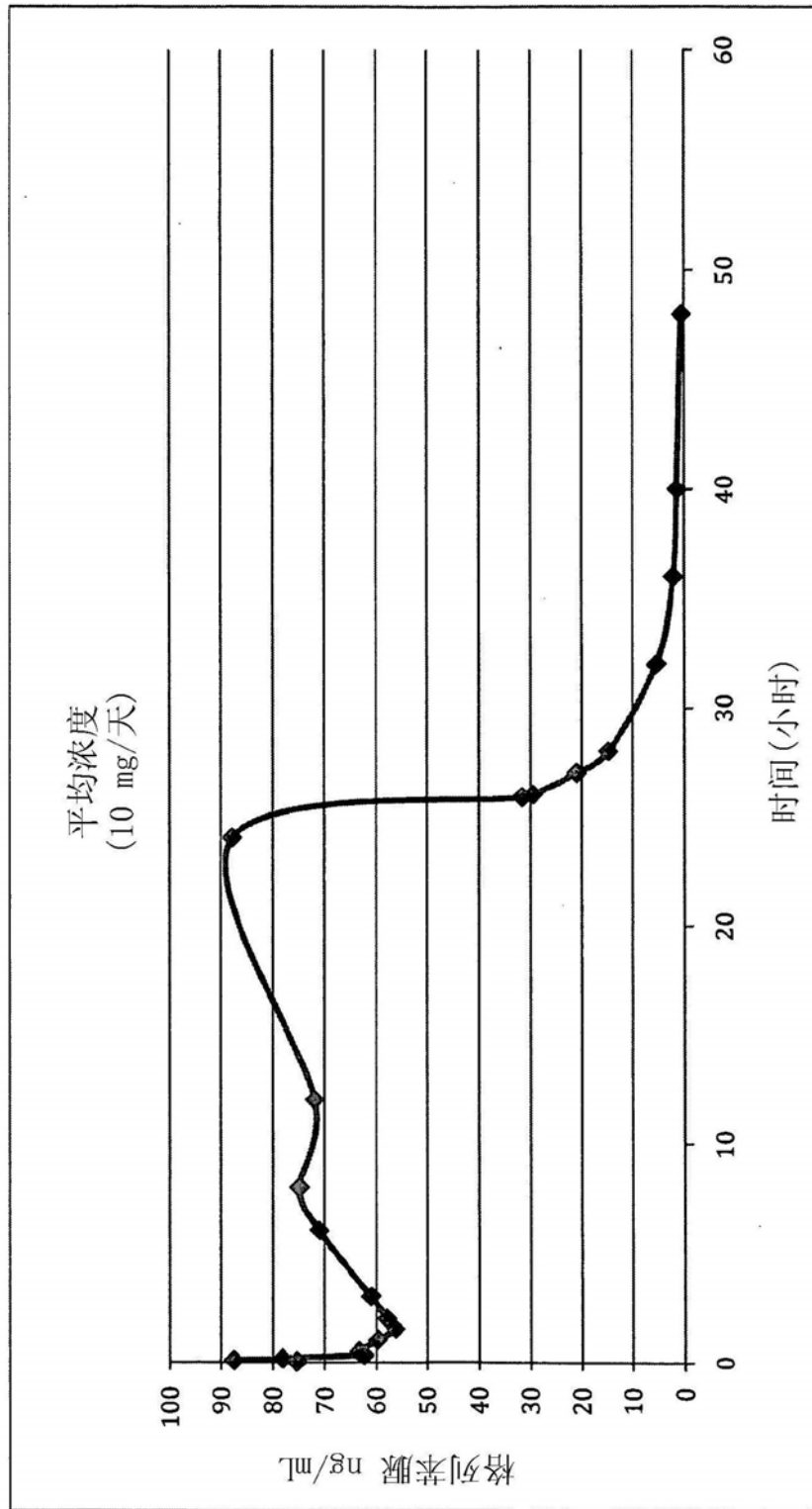


图4

安慰剂、0.4mg/天和3mg/天的中值血糖水平

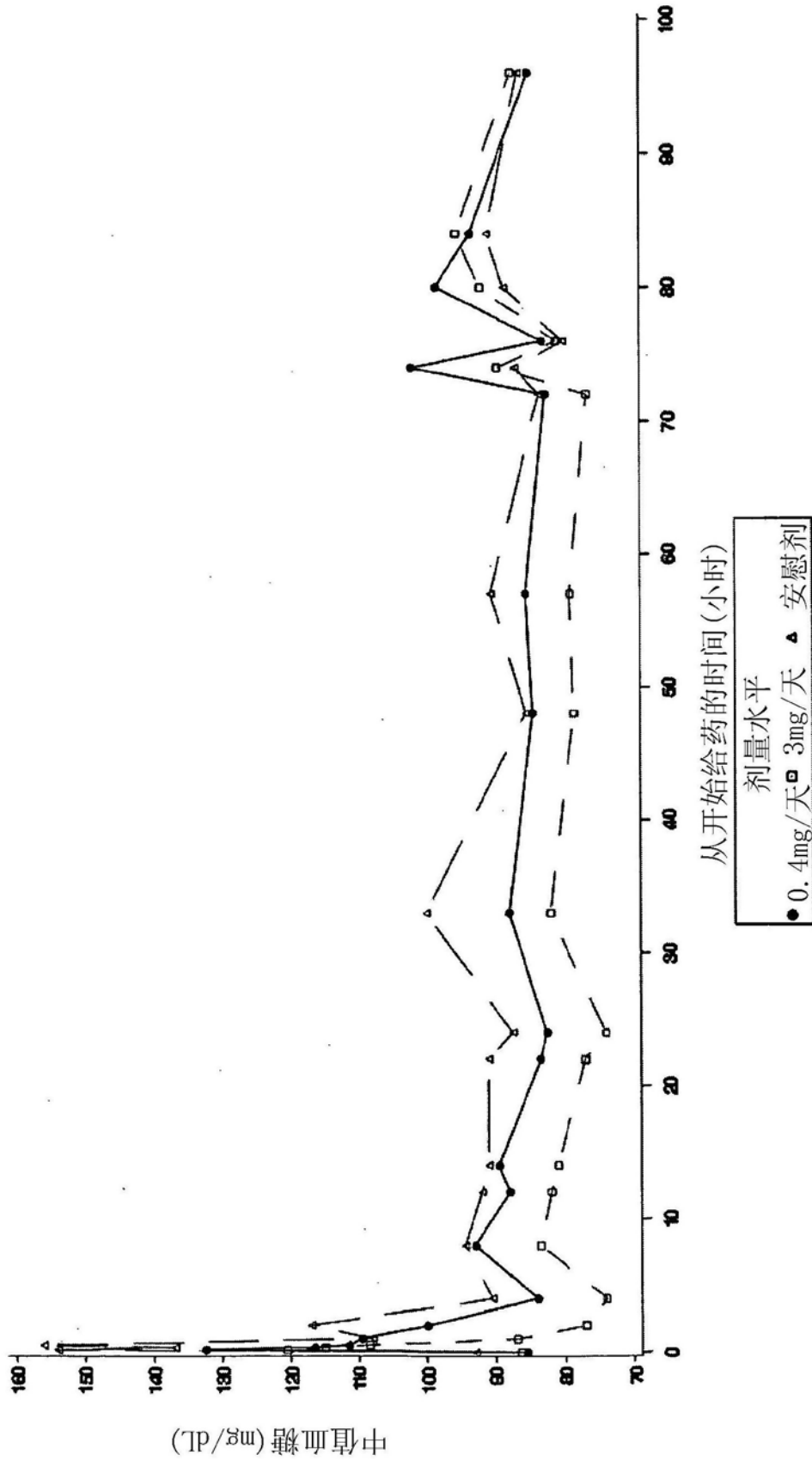


图5